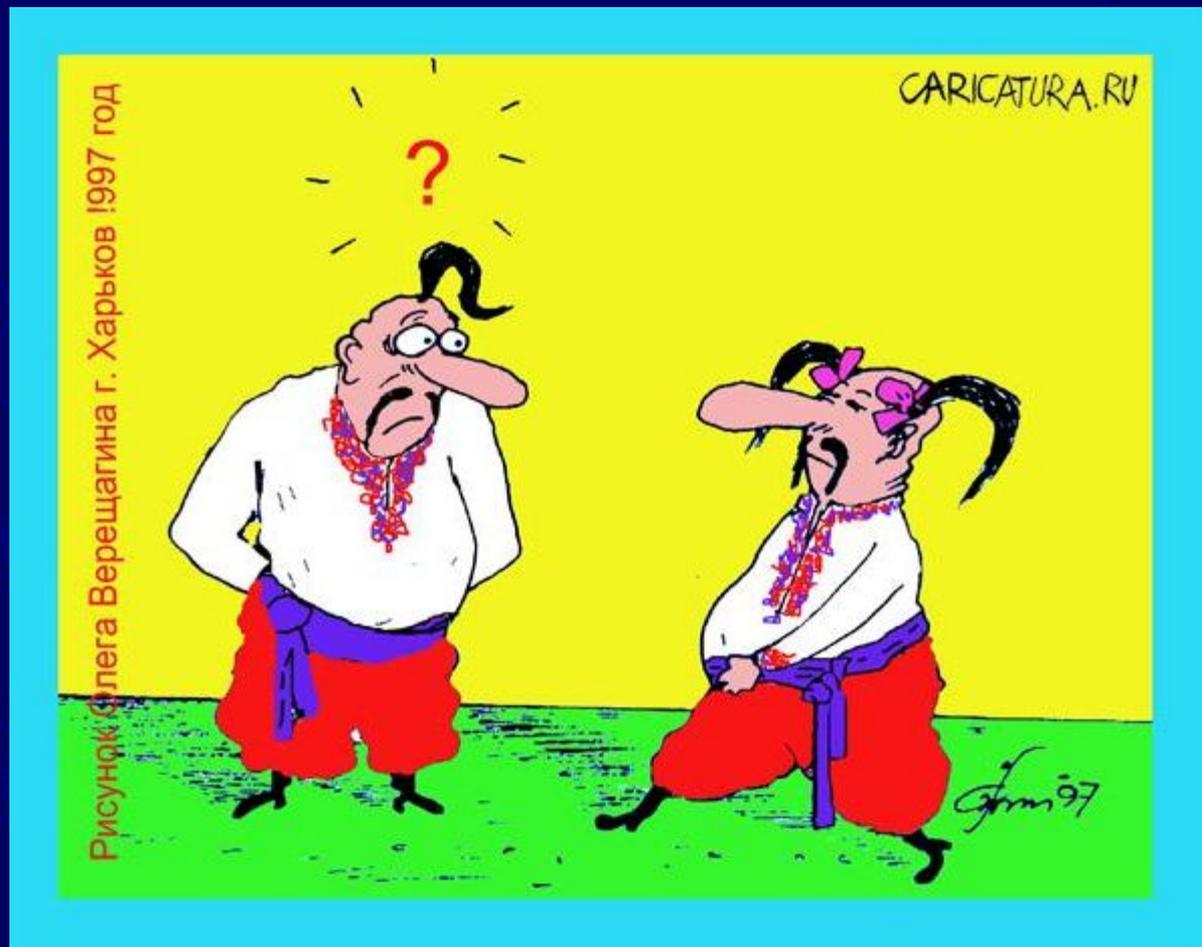


# Болезни с нетрадиционным наследованием



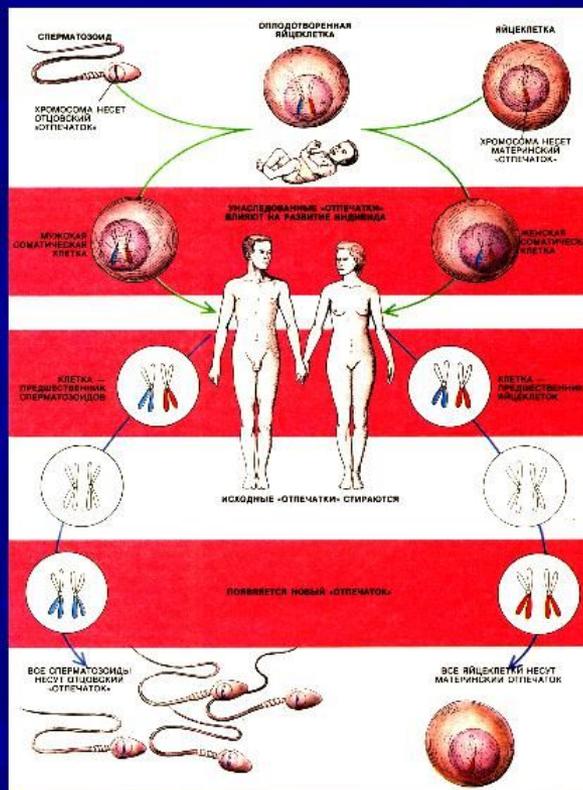
В последние годы стало очевидным, что далеко не все случаи наследственной патологии у человека можно рассматривать как результат менделирующих генных мутаций, хромосомных аномалий или как мультифакториальные заболевания (МФЗ).

Болезни с нетрадиционным типом наследования:

- ▶ 1. Болезни импринтинга,
- ▶ 2. Митохондриальные болезни,
- ▶ 3. Болезни экспансии тринуклеотидных повторов

# 1. Геномный импринтинг (ГИ)

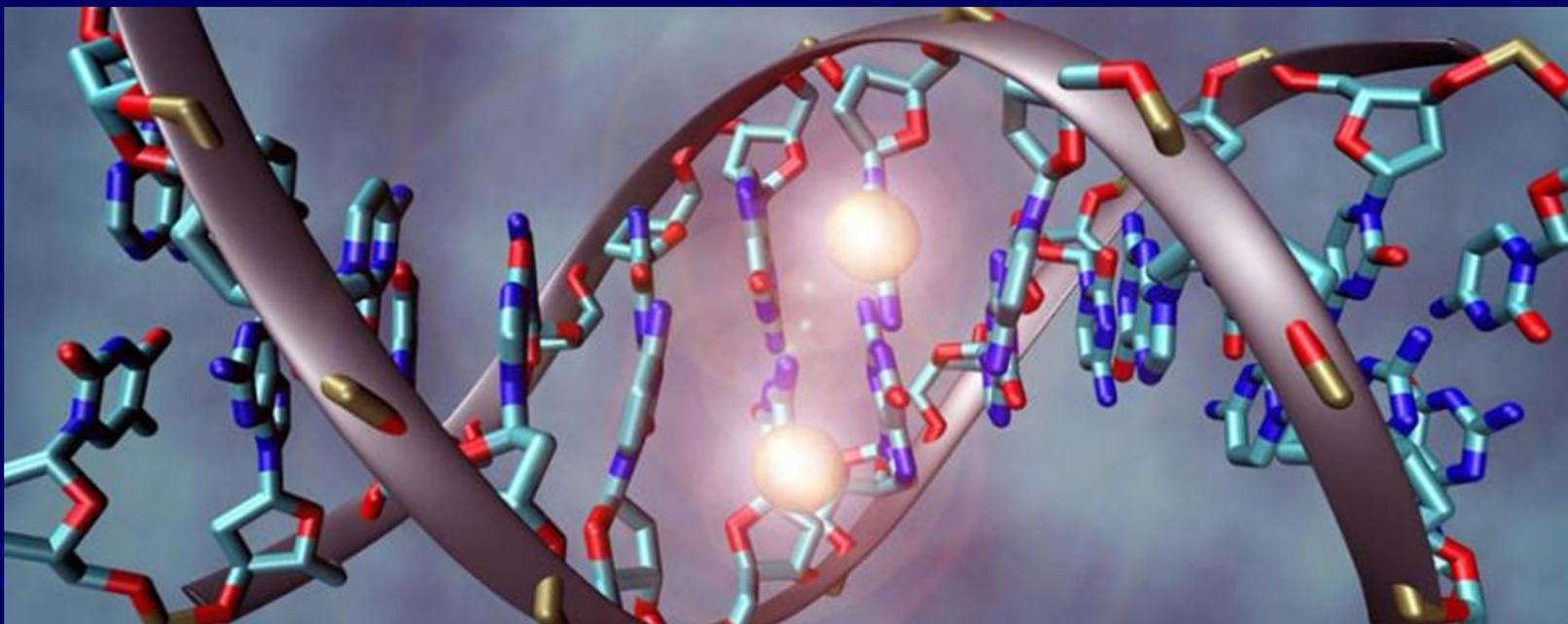
- ▶ (импринтинг от англ. imprinting — запечатление).
- ▶ ГИ- эпигенетический процесс, который приводит к разному фенотипическому проявлению мутаций, полученных от матери и от отца.



Даже если от обоих родителей потомки получают идентичные гены, действие этих генов может быть различным, т.к. гены несут родительский «отпечаток», различный у самцов и самок, который влияет на нормальное развитие организма, а также играет роль в возникновении заболеваний.

Явление, когда при образовании гамет у потомка прежний хромосомный «отпечаток», полученный от родителей стирается и его гены маркируются в соответствии с полом данной особи, называется **геномный импринтинг**

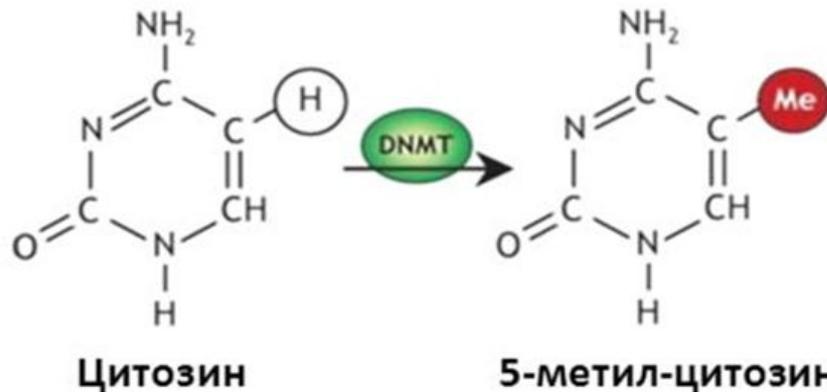
Явление геномного импринтинга связывают с метилированием цитозиновых оснований ДНК, (выключающим транскрипцию гена) во время образования мужских и женских гамет. Этим объясняется дифференциальная маркировка отцовских и материнских хромосом у потомков.



# Метилирование ДНК

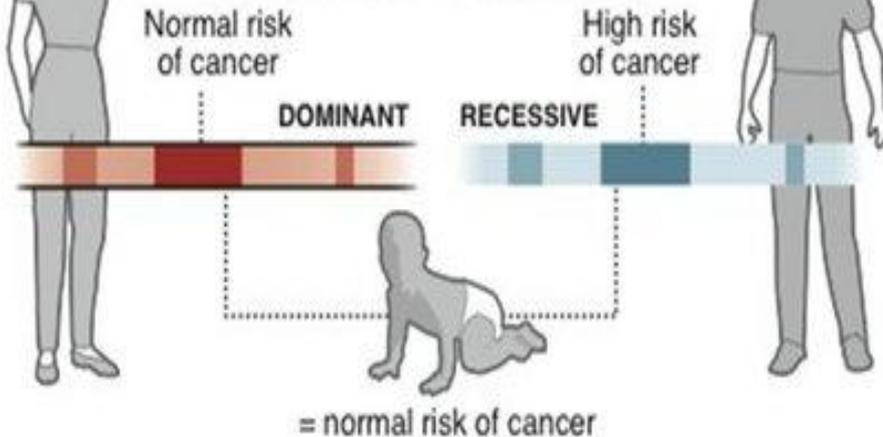
Метилирование ДНК – это модификация молекулы ДНК без изменения самой нуклеотидной последовательности ДНК, что можно рассматривать как часть эпигенетической составляющей генома.

Метилирование ДНК заключается в присоединении метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции С5 цитозинового кольца. Метилирование ДНК считается, в основном, присущим эукариотам. У человека метилированию подвергается около 1% геномной ДНК.

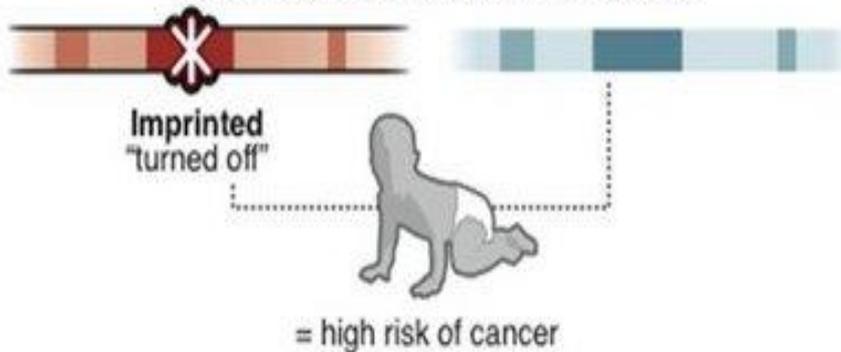


## Science of silenced genes

Normally children inherit one copy of a gene from mom and a second from dad.



But children sometimes inherit a "silenced" copy of a gene, one programmed to be switched off. If something harms the remaining good copy, there's no backup.



Импринтированные участки в хромосомах определенного родительского происхождения (отцовских или материнских) избирательно репрессируются у потомка. В связи с этим фенотипически проявляется только информация, полученная от другого родителя, т.е. имеет место моноаллельная экспрессия. Следовательно, фенотипическое проявление мутантного аллеля зависит от того с какой половой клеткой (яйцеклеткой или сперматозоидом) он был передан потомку.

## Болезни импринтинга

- ▶ 1. Болезни генного импринтинга
- ▶ 2. Болезни хромосомного импринтинга
- ▶ 3. Болезни геномного импринтинга
- ▶ 4. Болезни ошибок импринтинга

## ▶ 1. Болезни генного импринтинга

- ▶ При болезнях генного импринтинга наблюдается моноаллельная экспрессия в локусах хромосом одного из родителей. Причина - точковые мутации в генах, дифференцированно экспрессирующихся в зависимости от материнского и отцовского происхождения и приводящих к специфическому метилированию цитозиновых оснований в молекуле ДНК.
- ▶ Эти мутации обуславливают развитие заболеваний, для которых большое значение имеют характер наследования и происхождение хромосом. К таким заболеваниям относятся:

## Болезни генного импринтинга

К таким заболеваниям относятся:

- ▶• болезнь Гиршпрунга, обусловленная мутацией в гене RET (10q11.2); чаще всего наследуется по материнской линии;
- ▶• нейрофиброматоз Реклингаузена (тип 2) - мутация в гене SCH (22q12); наследуется по материнской линии;
- ▶• псориаз - проявляется тяжелее, если наследуется по отцовской линии;
- ▶• семейная гипертрофическая кардиомиопатия - наследуется по материнской линии;
- ▶• синдром Вильямса - проявляется более выраженной задержкой физического и умственного развития и микроцефалией, если делеция затрагивает материнскую хромосому 7 (7q11.23);
- ▶• тяжелая (злокачественная) шизофрения - проявляется более выражено, если наследуется по отцовской линии;
- ▶• spina bifida - наследуется по материнской линии (в 2 раза чаще, чем по отцовской линии);
- ▶• эпилепсия - проявляется тяжелее, если наследуется по материнской линии.

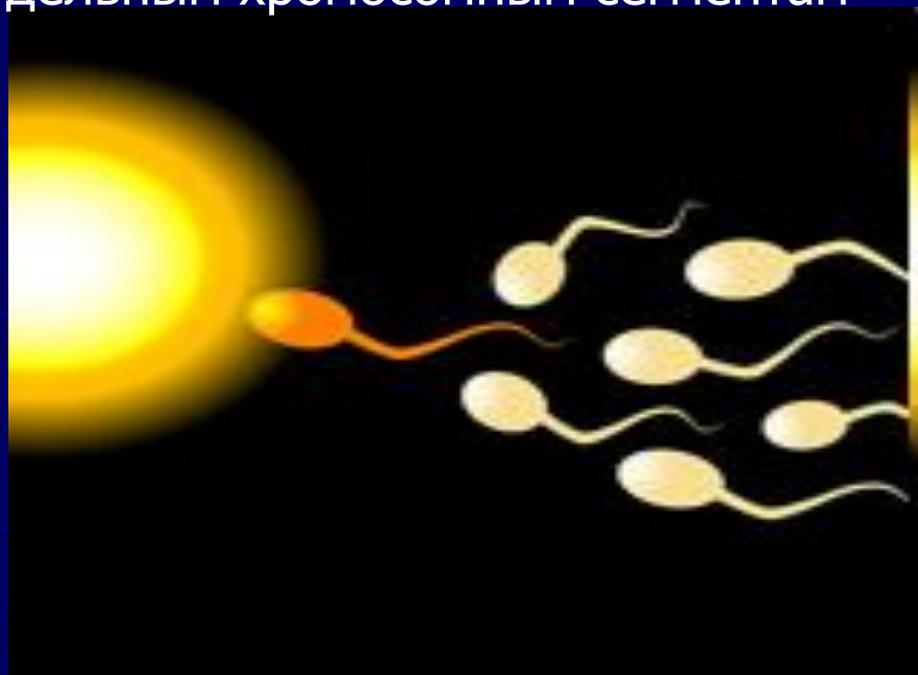
## ▶ 2. Болезни хромосомного импринтинга

- ▶ Для болезней хромосомного импринтинга характерна однородительская дисомия (ОРД) - наличие двух копий хромосомы либо отцовского, либо материнского происхождения.
- ▶ Термины: «однородительская дисомия» или «изодисомия» впервые предложены Э. Энжелом в 1980 г. для обозначения одного из типов анеуплоидии в гаметах млекопитающих. Эти термины указывают на наличие у диплоидного потомства двух локусов, полученных от одного и того же родителя, тогда как в норме наследуется только по одному локусу от каждого родителя.

Однородительская дисомия-  
uniparental disomy, UPD

## Источники появления однородительской дисомии:

1. **Комплиментация гамет** – дополнение нуллисомной по определенной хромосоме гаметы, дисомной по этой же хромосоме другой гаметой.
2. **Коррекция трисомии** – редукция трисомии до дисомии путем потери сверхчисленной хромосомы, происходящей от одного из родителей.
3. **Соматическая рекомбинация** – обмен между хроматидами гомологичных хромосом в соматических клетках. Этот механизм ведет к ОРД по отдельным хромосомным сегментам



Примерами таких заболеваний служат:

- ▶• материнская и отцовская ОРД по хромосоме 15 ведет к синдрому Прадера-Вилли (СПВ) и синдрому Энгельмана (СА) соответственно
- ▶ОРД по материнской хромосоме 2, сопровождающаяся дизэмбриогенезом и задержкой развития;
- ▶• ОРД по длинному плечу отцовской хромосомы 6 (6q23-q24), сопровождающаяся неонатальным сахарным диабетом;
- ▶• ОРД по длинному плечу материнской хромосомы 7 при муковисцидозе;
- ▶• ОРД по короткому плечу материнской хромосомы 7 в области гена GRB10 при синдроме Сильвера-Рассела;
- ▶• частичная трисомия отцовской хромосомы 11 (11p15.5) или сбалансированная транслокация с точками разрывов в материнской хромосоме 11 при синдроме Беквитта-Видемана.

# Сравнительная характеристика синдромов Прадера-Вилли и Энгельмана

Синдром Прадера-Вилли	Синдром Энгельмана
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Делеция сегмента 15q11-q13 отцовской хромосомы -70%</li><li>2. ОРД 15 мат - 28% случаев</li><li>3. Мутации центра импринтинга на отцовском гомологе (&lt;2% случаев)</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Делеция сегмента 15q11-q13 материнской хромосомы -70%</li><li>2. ОРД 15 отц-4 % случаев</li><li>3. Мутации центра импринтинга на материнском гомологе (~8% случаев)</li><li>4. Мутации в гене UBE3A на материнском гомологе (~8% случаев)</li></ol>
<p>Умственная отсталость, мышечная гипотония, сильное ожирение, гипогонадизм, низкий рост, Непропорционально маленький размер дистальных участков верхних и нижних конечностей</p>	<p>Синдром «счастливой куклы»- неадекватная счастливая улыбка, глубокая умственная отсталость, резкие кукольные судорожные движения.</p>

# Болезни геномного импринтинга



## Синдром Энгельмана

(синдром «счастливой куклы»)

(MIM 105830)

- Атаксия и стереотипные кукольные движения;
- Специфическое лицо с гримасой улыбки;
- Частые приступы смеха;
- Отсутствие речи;
- Умственная отсталость

*UBE3A (15q11-q13)*

Частота 1 : 15 000

# Болезни геномного импринтинга



## Синдром Прадера-Вилли

(MIM 176270)

- Мышечная гипотония;
- Умственная отсталость;
- Нанизм;
- Гиперфагия;
- Ожирение;
- Гипогонадотропный гипогонадизм;
- Акромикрия

Кандидатные гены в регионе  
15q11-q13

Смежный генный синдром:  
*SNRPN, NECDIN, ZNF127, IPW*

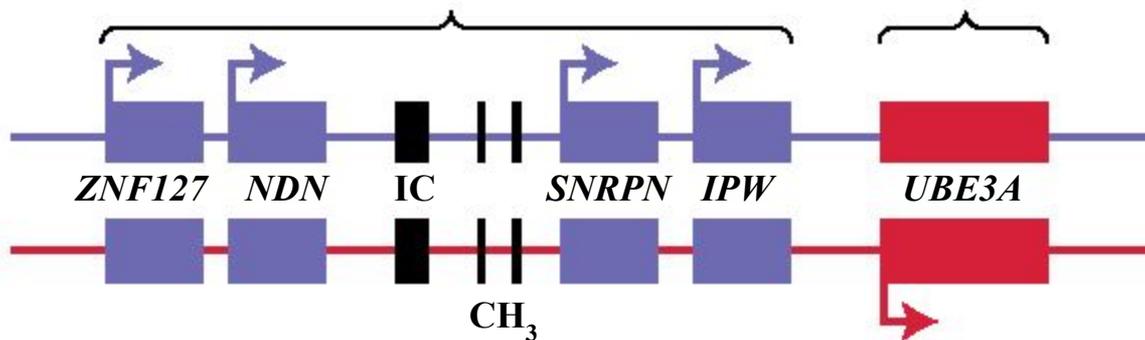
Частота 1 : 10 000 – 25 000

# Генетическая гетерогенность синдромов Прадера-Вилли и Энгельмана

## Гены *PWS*

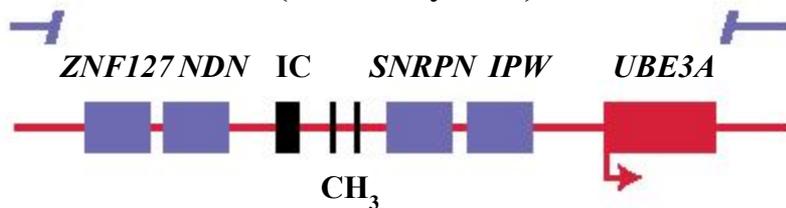
## Ген *AS*

Норма

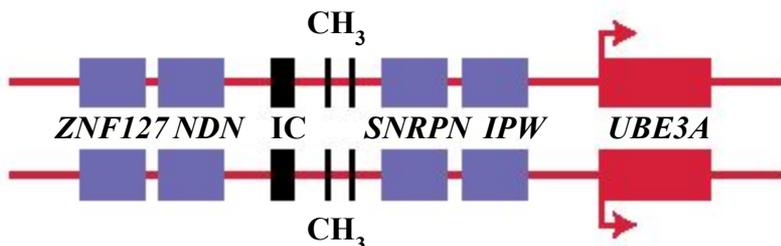


### Механизмы, ведущие к формированию *PWS*

1. Делеция 15q11-q13 на отцовском гомологе (~70% случаев)

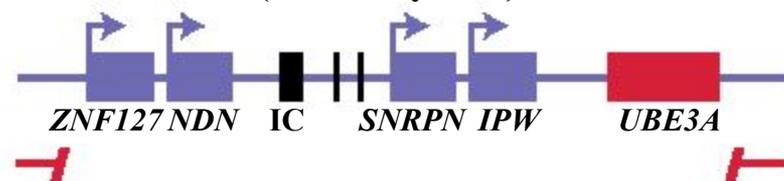


2. Материнская ОРД (~28% случаев)

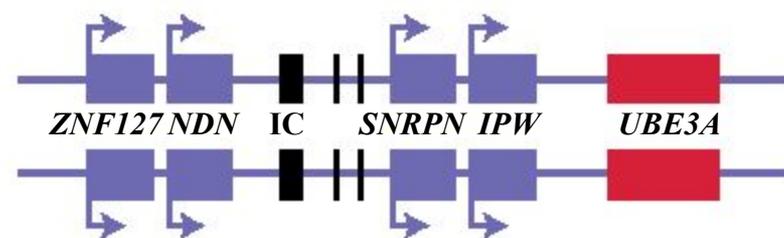


### Механизмы, ведущие к формированию *AS*

1. Делеция 15q11-q13 на материнском гомологе (~70% случаев)



2. Отцовская ОРД (~4% случаев)

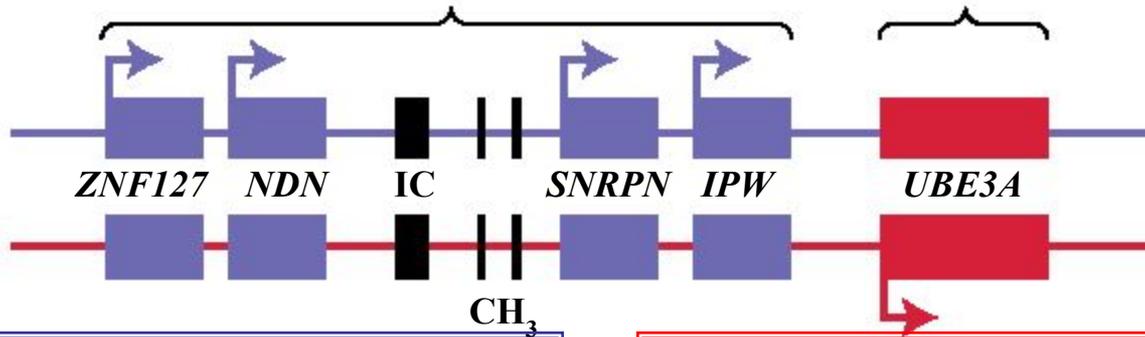


# Генетическая гетерогенность синдромов Прадера-Вилли и Энгельмана

## Гены *PWS*

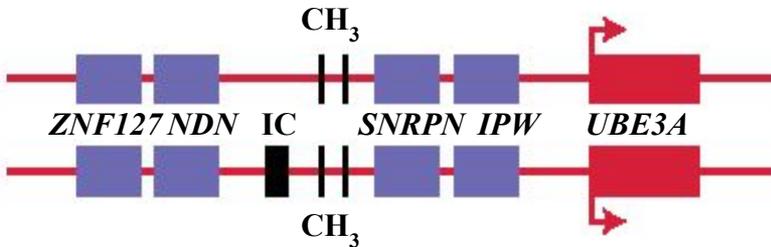
## Ген *AS*

Норма



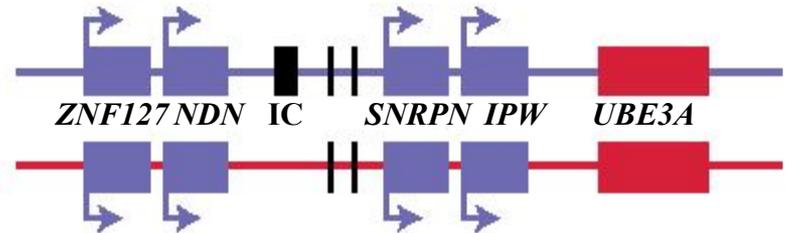
Механизмы, ведущие к формированию *PWS*

3. Мутации центра импринтинга на отцовском гомологе (<2% случаев)

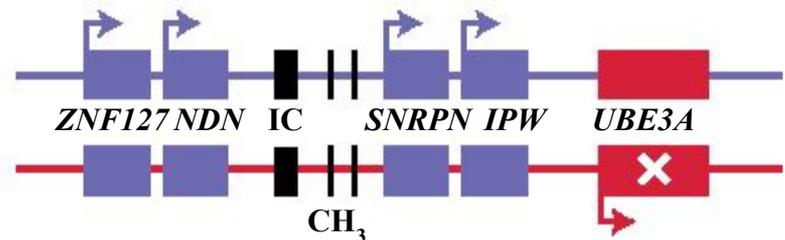


Механизмы, ведущие к формированию *AS*

3. Мутации центра импринтинга на материнском гомологе (~8% случаев)



4. Мутации в гене *UBE3A* на материнском гомологе (~8% случаев)

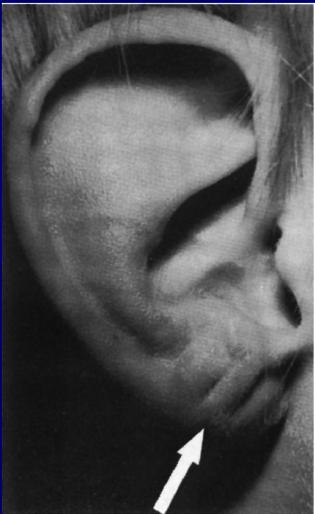


# Синдром Видемана-Беквитта



Синдром Беквитта-Видемана (СБВ) относится к распространенным наследственным заболеваниям с частотой в популяции 1:10- 12 тыс. Тип наследования болезни аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью.

- ▶ Примерно 15% всех случаев СБВ расцениваются как семейные формы.

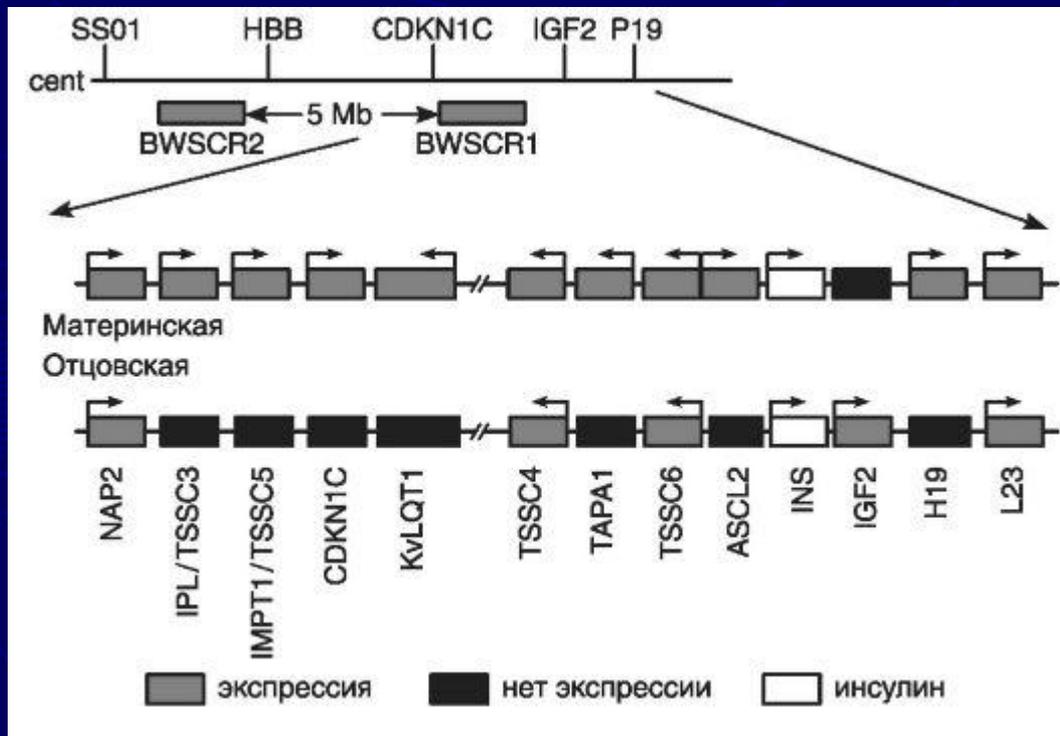


- ▶ Основные клинические признаки СВБ:
- ▶ гигантизм (масса тела при рождении свыше 3900 г), черепно-лицевой дисморфизм (долихоцефалия, гипоплазия верхней челюсти и средней трети лица, прогнатизм, макроглоссия, вертикальные насечки на мочках и небольшие полулунные ямочки на задней поверхности завитков ушных раковин), гемангиомы на лбу, пигментные пятна на коже затылка и лица, пупочная грыжа. У многих больных наблюдается повышенная предрасположенность к развитию онкогенных заболеваний, например частота нефробластомы достигает 59%.



# Генетика СВБ

Критической областью для СВБ является терминальная часть короткого плеча хромосомы 11 (11p15.5). В этой области расположен кластер импринтированных генов, перемешанных с неимпринтированными генами.



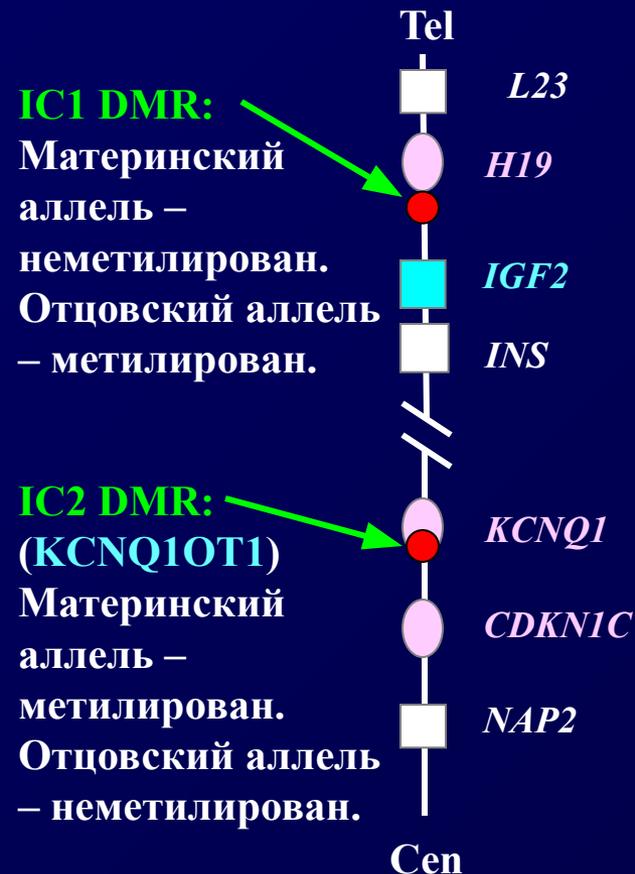
## Генетика СВБ-

Преимущественная потеря материнских аллелей в опухолях, связанных с СВБ или отцовская ОРД по [11p15.5](#).

Таким образом, непосредственными причинами болезней импринтинга являются не только генетические нарушения (точковые, структурные и хромосомные мутации), но и функциональные нарушения, связанные с взаимодействием между импринтированными и неимпринтированными генами в критических областях хромосом.

# Синдром Видеманна-Беквита

Основные события в патогенезе синдрома обусловлены сверхэкспрессией гена *IGF2*, а также потерей экспрессии опухолесупрессора *CDKN1C*.



## Причины нарушений:

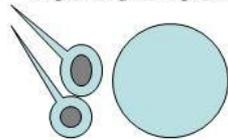
- ОРД 11 отцовского происхождения (20%).
- Дупликации 11p15.5 на отцовском гомологе, инверсии и транслокации 11p15.5 материнской хромосомы (2%)
- Точковые мутации *CDKN1C* (5% спорадических и 40% семейных случаев).
- Эпимутации (деметилирование) в IC2 на материнском гомологе хромосомы 11 (50%).
- Эпимутации (гиперметилирование) в IC1 на материнском гомологе хромосомы 11 (5%).
- Делеции в IC1 или IC2 (1%).

**Кластер импринтированных генов в 11p15.5**

# 3. Болезни геномного импринтинга

## Примеры геномного импринтинга

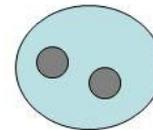
- У человека аналогично:



Если 2 сперматозоида оплодотворяют яйцеклетку без ядра



Истинный пузырный занос



Если же начнет развиваться диплоидная яйцеклетка



Эмбриональная тератома без плаценты

# Вклад родительских геномов в эмбриональное развитие млекопитающих

- Для нормального эмбрионального развития важно присутствие **обоих родительских геномов**.
- Вклад материнского и отцовского геномов в эмбриональное развитие **неэквивалентен**. Материнский геном в большей степени ответственен за формирование эмбриональных структур, а отцовский – за формирование плацентарных тканей (гипотеза «конфликта полов»).

## ▶ 4. Болезни ошибок импринтинга

Болезни ошибок импринтинга - результат микроделеций в регуляторных областях импринтированных генов, или центрах импринтинга (ЦИ).

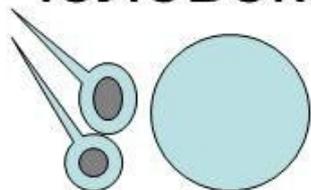
Первое сообщение о таких болезнях относится к 1993 г., когда у больных с СПВ и СА не было отмечено типичных делеций критического района хромосомы 15 (15q11.2-q13), но наблюдался одинаковый характер метилирования обеих родительских копий этого критического района.

Сами делеции в ЦИ не связаны с клиническими проявлениями, но могут выявляться у здоровых родителей и других родственников больных пробандов. Анализ родословных в таких семьях свидетельствует, что делеции ЦИ наследуются (без клинических проявлений) в ряду поколений у лиц одного и того же пола.

Таким образом, к заболеваниям этой группы относятся те же два синдрома (СПВ и СА), однако вызваны они другими генетическими причинами, т.е. это их генетические варианты.

# Примеры геномного импринтинга

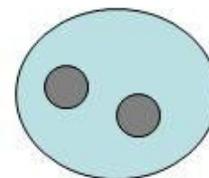
- У человека аналогично:



Если 2 сперматозоида оплодотворяют яйцеклетку без ядра



Истинный пузырный занос



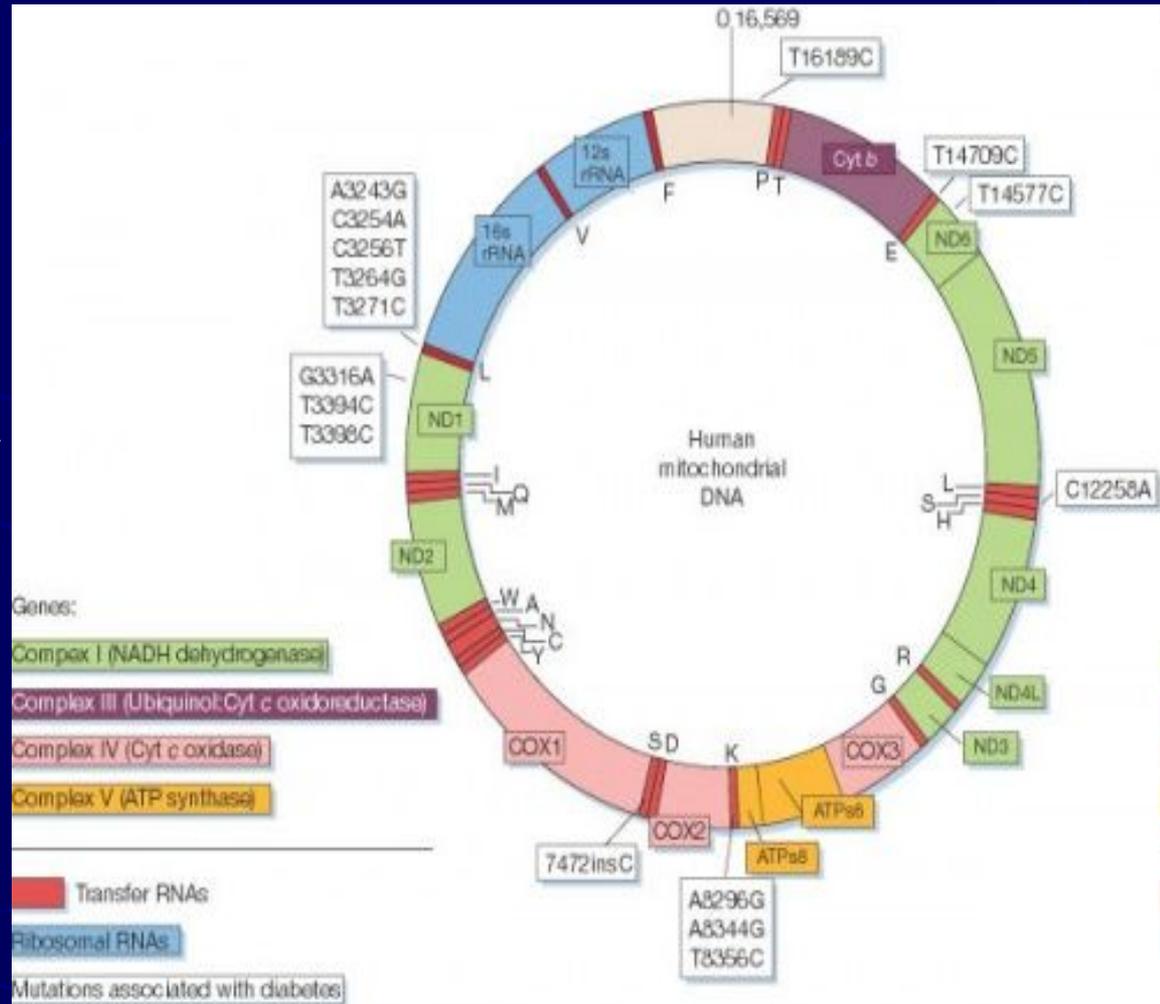
Если же начнет развиваться диплоидная яйцеклетка



Эмбриональная тератома без плаценты

# 2. Митохондриальные болезни

Митохондриальный геном человека (мтДНК) состоит из кольцевой ДНК размером 16600 нуклеотидов, которая кодирует рРНК и тРНК, участвующие в митохондриальной системе трансляции, и некоторые белки, необходимые для окислительного фосфорилирования.

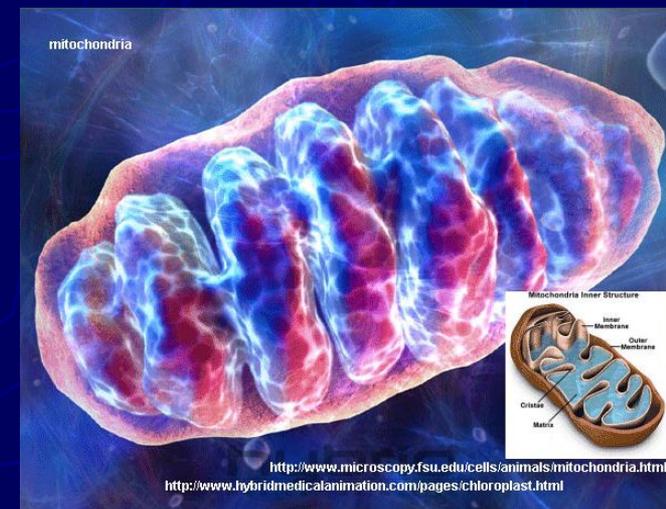


Митохондриальные заболевания

**передаются только по женской линии, к детям  
обоих полов,**

так как сперматозоиды переносят половину геномной информации, а яйцеклетка — предоставляет и вторую половину генома, и митохондрии.

Патологические нарушения клеточного энергетического обмена могут проявляться в виде дефектов различных звеньев в цикле Кребса, в дыхательной цепи, процессах бета-окисления и т. д.



Можно выделить 2 группы митохондриальных заболеваний:

- ▶ Ярко выраженные наследственные синдромы, обусловленные мутациями генов, ответственных за митохондриальные белки (синдром Барта, синдром Кернса-Сейра, синдром Пирсона, синдром MELAS, синдром MERRF и другие).
- ▶ «Вторичные митохондриальные заболевания», включающие нарушение клеточного энергообмена как важное звено формирования патогенеза (болезни соединительной ткани, синдром хронической усталости, гликогеноз, кардиомиопатия, мигрень, печеночная недостаточность, панцитопения, а также гипопаратиреоз, диабет, рахит и другие)

# Синдром MELAS

Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes  
МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ЭНЦЕФАЛОМИОПАТИЯ, ЛАКТАТАЦИДОЗ,  
ИНСУЛЬТОПОДОБНЫЕ ЭПИЗОДЫ

- ▶ (прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся проявлениями, перечисленными в названии, и сопровождается полиморфной симптоматикой — диабетом, судорогами, снижением слуха, сердечными заболеваниями, низким ростом, эндокринопатиями, непереносимостью физических нагрузок и нейропсихиатрическими отклонениями.

# MELAS Синдром



Проведенный полный сиквенс мтДНК. Найдены мутации  
14470T/C, 14766C/T, 15326A/G.  MyShared

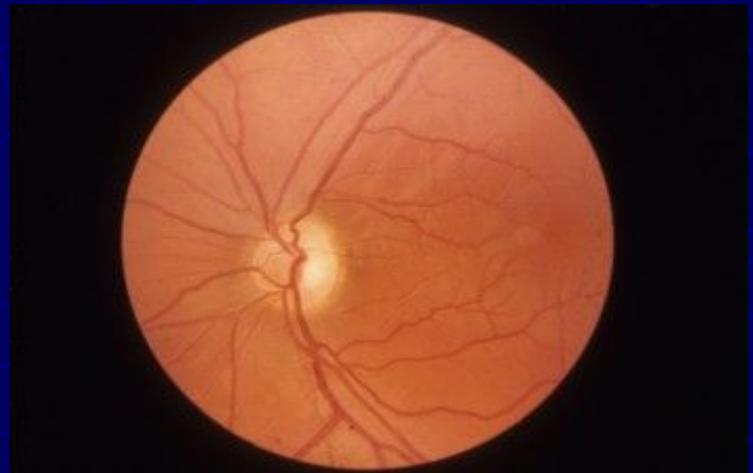
В каждом конкретном случае набор симптомов и их тяжесть может сильно отличаться, поскольку синдром связан с мутациями во многих генах: MTTL1, MTTQ, MTTN, MTTK, MTTS1, MTND1, MTND5, MTND6, MTTS2..

# НАСЛЕДСТВЕННАЯ ОПТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ ЛЕБЕРА

Проявляется быстрым развитием атрофии зрительных нервов

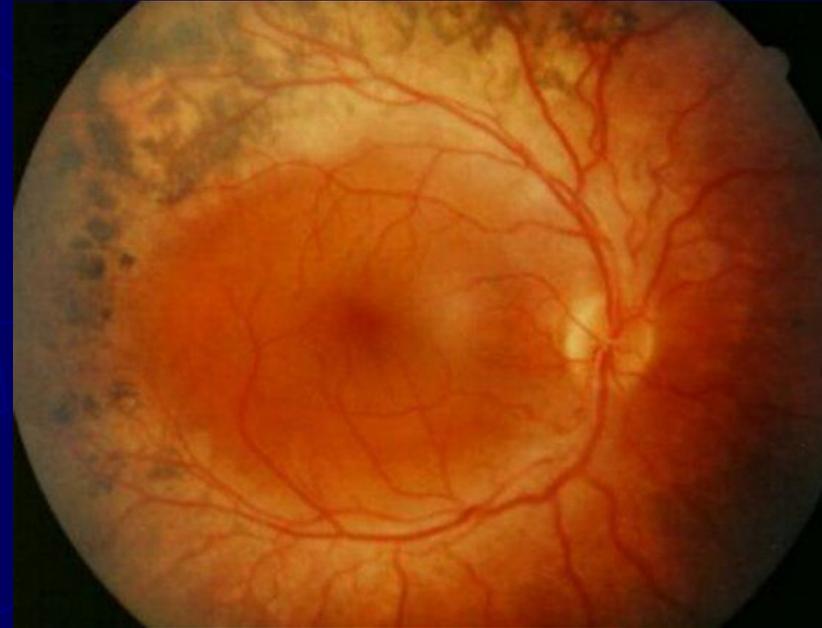


- ▶ Пока описано 19 точковых мутаций в мтДНК. Эти мутации затрагивают компоненты комплексов I и III дыхательной цепи, поэтому предполагают, что развитие болезни связано не с нарушением какого-то конкретного белка, а с общим изменением обмена энергии в митохондрии.



# Пигментный ретинит

▶ Задержка развития, умственная отсталость, сенсорная нейропатия, атаксия, нейрогенная мышечная слабость. Развивается в результате точковой мутации в положении 8993 в субъединице 6 АТФ-азы, что приводит к замене лейцина на аргинин и нарушению функций фермента.



# 3. Болезни экспансии тринуклеотидных повторов (ЭТП)

Открытие феномена ЭТП было сделано при изучении синдрома Мартина-Белла (синдром ломкой X-хромосомы)





Этот синдром характеризуется  $delXq27.3$ ,  
умственной отсталостью, аутизмом,  
оттопыренными ушами, удлинённым лицом,  
макроорхидизмом.

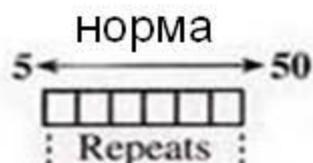
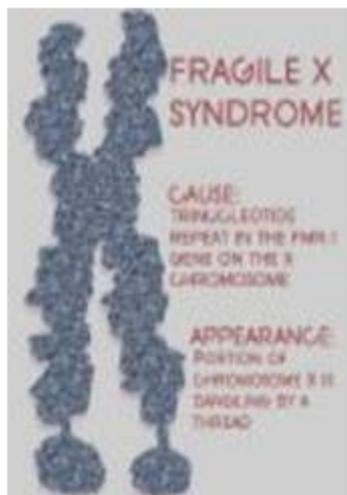
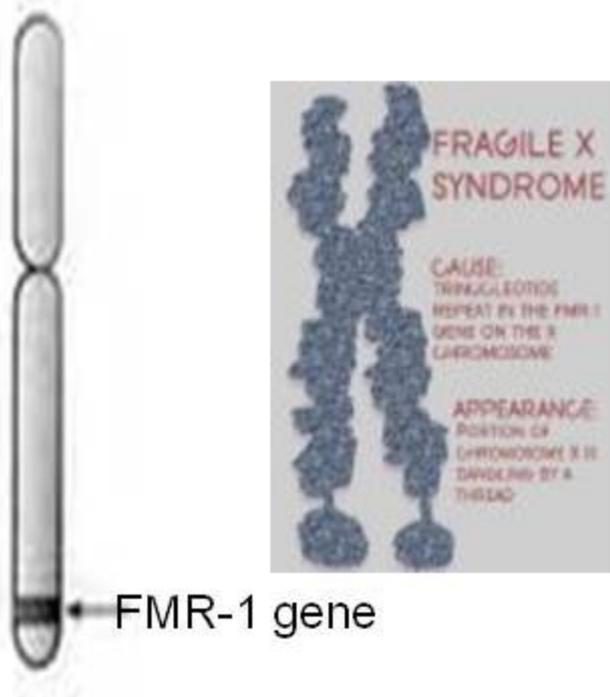
- ▶ Необычность наследования данного синдрома заключается в том, что не все, а только 80% мужчин-носителей данного заболевания имеют клинические и цитогенетические признаки заболевания. Остальные – здоровы, хотя после передачи мутации своим дочерям могут иметь пораженных внуков.
- ▶ Эти мужчины получили название – **трансммиттеры**.
- ▶ При анализе большого числа родословных прослеживался **феномен антиципации** – более тяжелое проявление болезни в последующих поколениях.

В основе клинических проявления синдрома Мартина-Белла лежит многократное увеличение в первом экзоне гена **FMR1 простого тринуклеотидного повтора CGG.**

- ▶ у нормальных индивидов число повторов 5-50,
- ▶ у трансмиттеров 50-200,
- ▶ у больных свыше 200.

В состоянии премутации область CGG является крайне нестабильной, с тенденцией возрастания числа повторов в ряду поколений. Эта прогрессия объясняет феномен антиципации.

Синдром ломкой X хромосомы (синдром Мартина-Белл). Степень снижения интеллекта тем выше, чем больше вставка ЦГГ повторов.



**CGG**

**CGG**

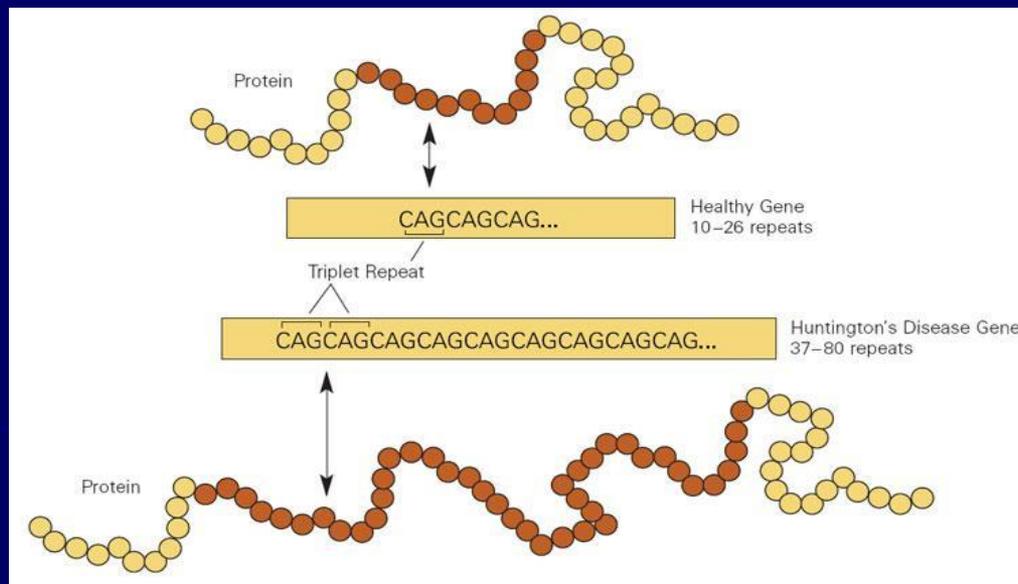
**CGG**

# Болезнь Гентингтона

- ▶ - генетическое заболевание нервной системы, характеризующееся постепенным началом обычно в возрасте 35-50 лет и сочетанием прогрессирующего хореического гиперкинеза и психических расстройств.
- ▶ **Хорея** (chorea; от греческого слова "choreia" - пляска) - форма гиперкинеза, характеризуется непроизвольными, быстрыми, нерегулируемыми движениями, возникающими в различных мышечных группах.

# Ген гентингтин (НТТ)

- ▶ кодирует белок гентингтин, расположен на коротком плече 4-й хромосомы (4p16.3).
- ▶ Этот ген состоит из последовательности трёх азотистых оснований — цитозин-аденин-гуанин, которые повторяются множество раз (т.е. ... CAGCAGCAGCAG...)  
Триплет CAG кодирует аминокислоту глутамин, поэтому синтезируемый белок гентингтин состоит из цепочки глутаминовых аминокислот, называемых полиглутаминовый тракт.



- ▶ У здоровых людей - от 8 до 25 повторов CAG.
- ▶ Если их становится больше 36, то синтезируется удлинённый полиглутаминовый тракт и происходит образование мутантного белка гентингина, который имеет расширенный участок за счет глутамина, он липкий и связывается сам с собой и подобными участками в других молекулах белка гентингина, создавая комки бесполезного протеина, которые могут значительно повреждать нервные клетки и приводят к болезни.

- ▶ **Болезнь Гентингтона** поражает специфические области мозга.
- ▶ Одними из первых бывают выразительные движения в виде гримас с нарушением артикуляции, которые сопровождаются неожиданными звуками (вздохами, мычанием и др.).
  
- ▶ Потом появляются бросковые, толчкообразные размашистые движения конечностей, иногда раскачивающиеся движения туловища.
  - Возникают нарушения координации движений ("танцующая« походка), при ходьбе больные гримасничают, жестикулируют, приседают, широко расставляют руки.
  - Речь становится невнятной, затрудненной, сопровождается излишними движениями.
  - Возникают проблемы с жеванием и глотанием.
  - Из-за быстрого движения глаз происходят нарушения сна.
  - Наконец – появляются психопатические отклонения- **истерические или апатические**

- ▶ С момента появления первых симптомов продолжительность жизни составляет около 15–20 лет.
- ▶ Смерть обычно происходит не из-за болезни Гентингтона, а из-за сопутствующих ей осложнений, включая пневмонию, заболевания сердца и травмы.
- ▶ Также частой причиной смерти является суицид.

# ИТАК

Нетрадиционным называют наследование, не подчиняющееся законам Менделя.

- ▶ болезни импринтинга
- ▶ митохондриальные болезни
- ▶ болезни экспансии тринуклеотидных повторов с явлением антиципации