

Болезни с нетрадиционным наследованием



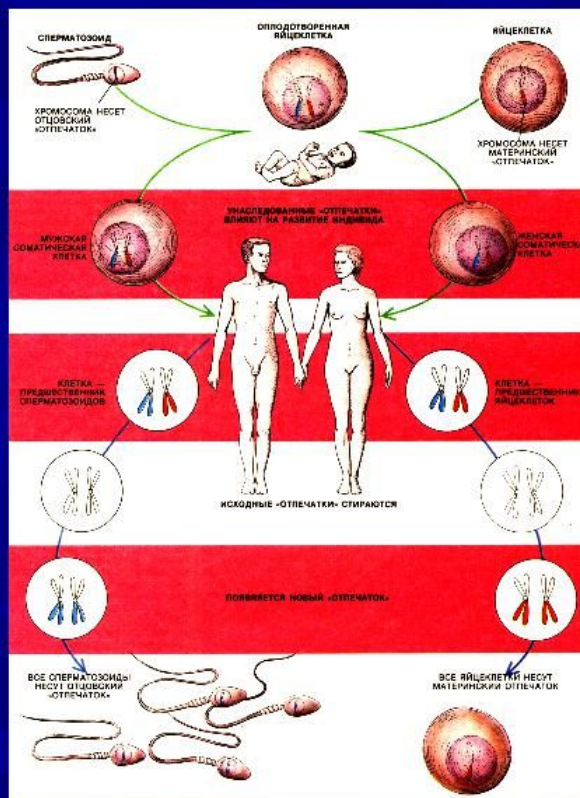
В последние годы стало очевидным, что далеко не все случаи наследственной патологии у человека можно рассматривать как результат менделирующих генных мутаций, хромосомных аномалий или как мультифакториальные заболевания (МФЗ).

Болезни с нетрадиционным типом наследования:

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

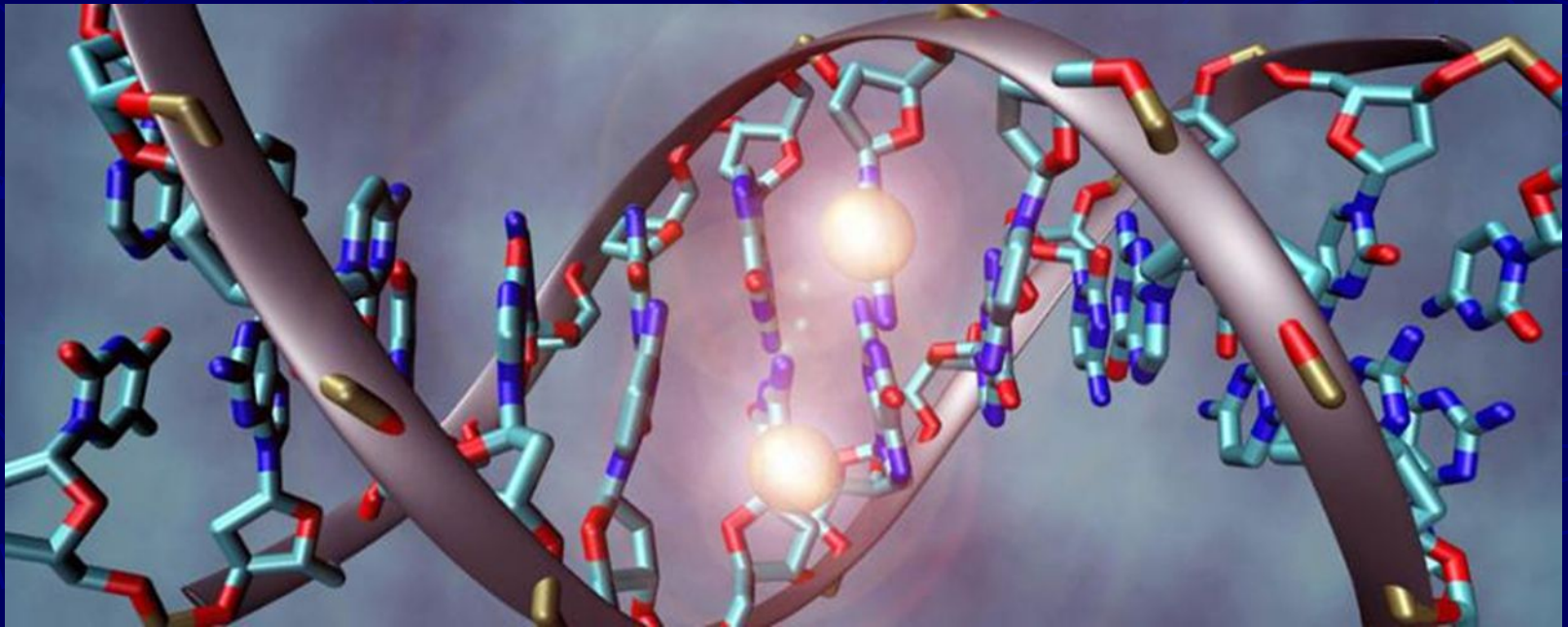
1. Геномный импринтинг (ГИ)

- ▶ (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**

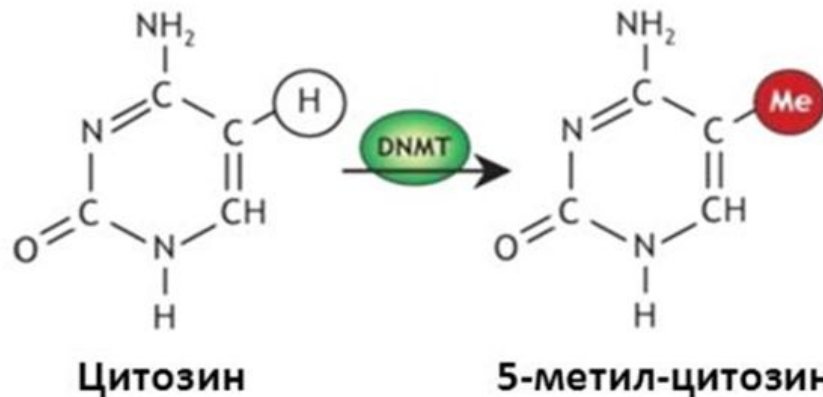
Явление геномного импринтинга связывают с метилированием цитозиновых оснований ДНК, (выключающим транскрипцию гена) во время образования мужских и женских гамет. Этим объясняется дифференциальная маркировка отцовских и материнских хромосом у потомков.



Метилирование ДНК

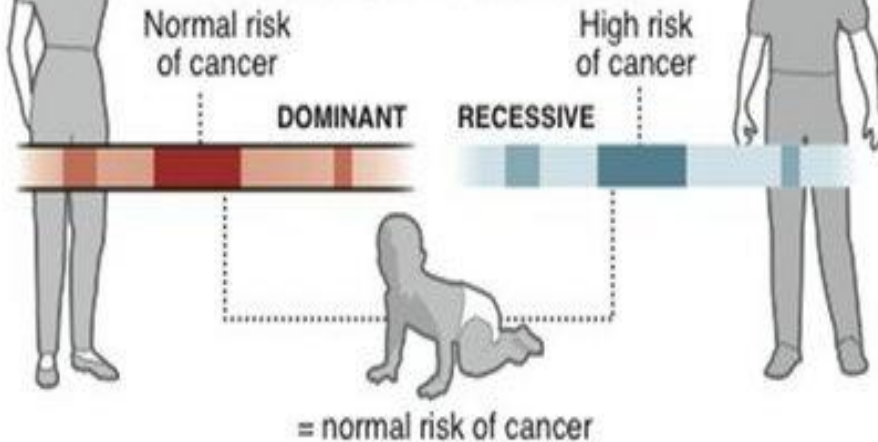
Метилирование ДНК – это модификация молекулы ДНК без изменения самой нуклеотидной последовательности ДНК, что можно рассматривать как часть эпигенетической составляющей генома.

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.

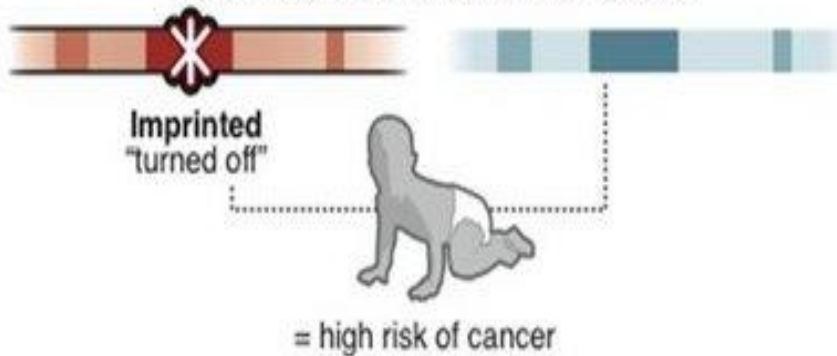


Science of silenced genes

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.

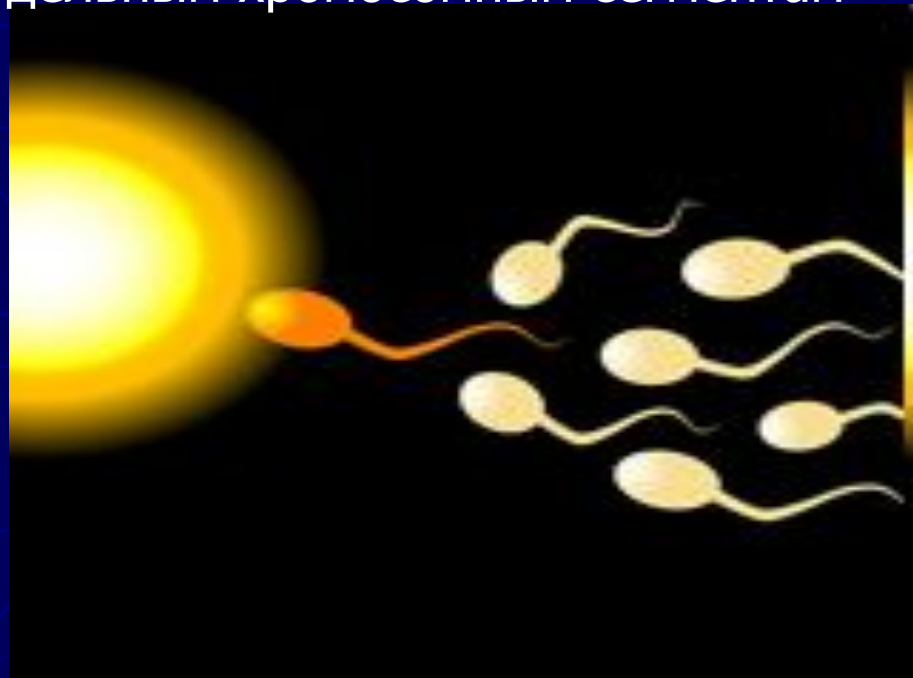
▶ 2. Болезни хромосомного импринтинга

- ▶ 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">1. Делеция сегмента 15q11-q13 отцовской хромосомы -70%2. ОРД 15 мат - 28% случаев3. Мутации центра импринтинга на отцовском гомологе (<2% случаев)	<ol style="list-style-type: none">1. Делеция сегмента 15q11-q13 материнской хромосомы -70%2. ОРД 15 отц-4 % случаев3. Мутации центра импринтинга на материнском гомологе (~8% случаев)4. Мутации в гене UBE3A на материнском гомологе (~8% случаев)
<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

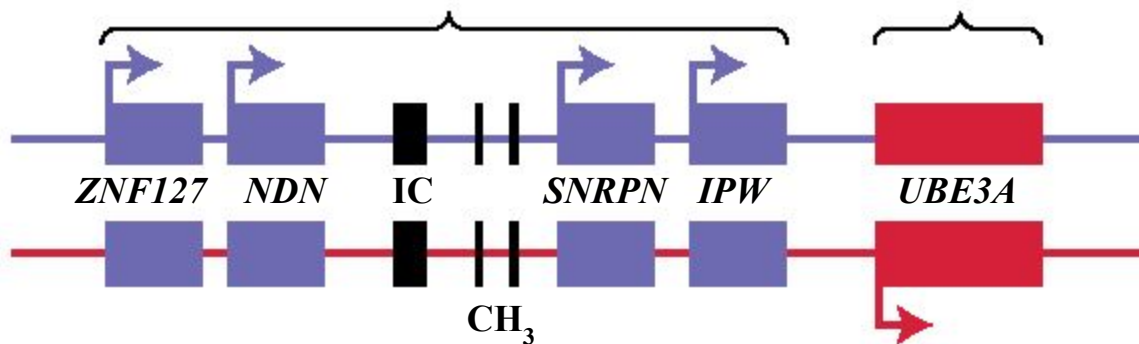
Частота 1 : 10 000 – 25 000

Генетическая гетерогенность синдромов Прадера-Вилли и Энгельмана

Гены *PWS*

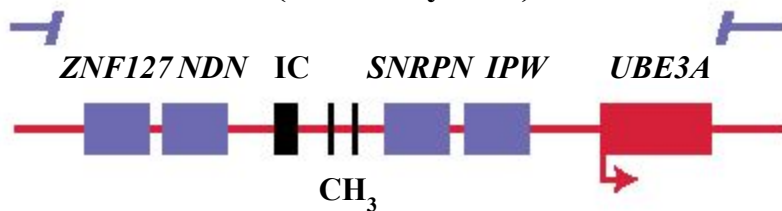
Ген *AS*

Норма

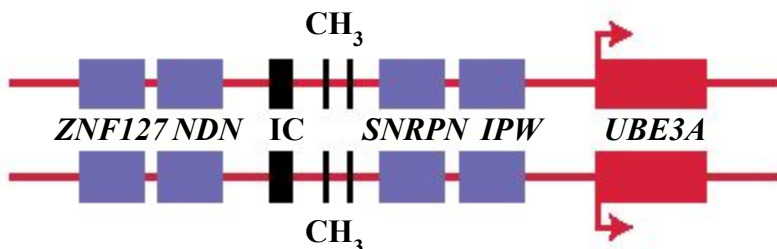


Механизмы, ведущие к формированию *PWS*

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

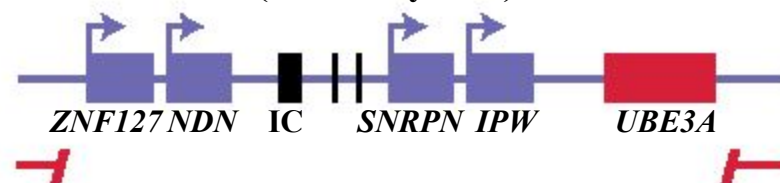


2. Материнская ОРД (~28% случаев)

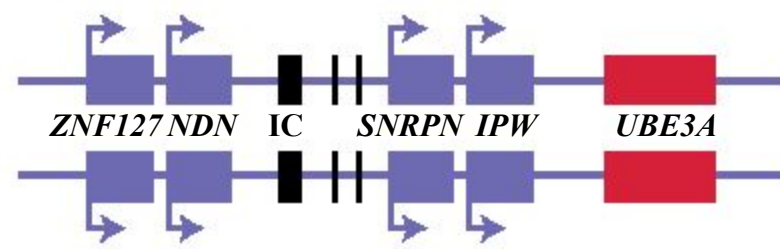


Механизмы, ведущие к формированию *AS*

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



2. Отцовская ОРД (~4% случаев)

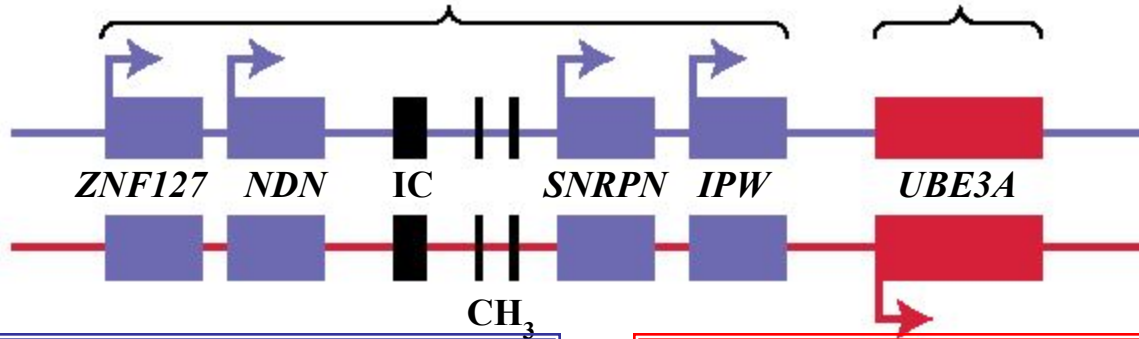


Генетическая гетерогенность синдромов Прадера-Вилли и Энгельмана

Гены *PWS*

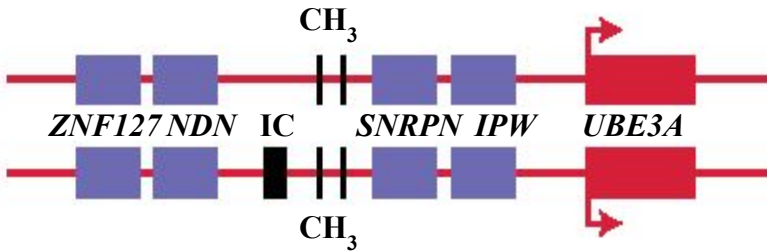
Ген *AS*

Норма



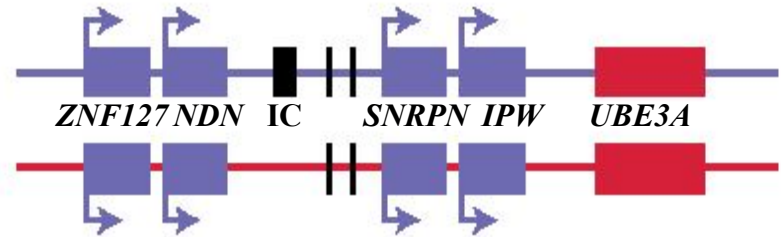
Механизмы, ведущие к формированию *PWS*

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

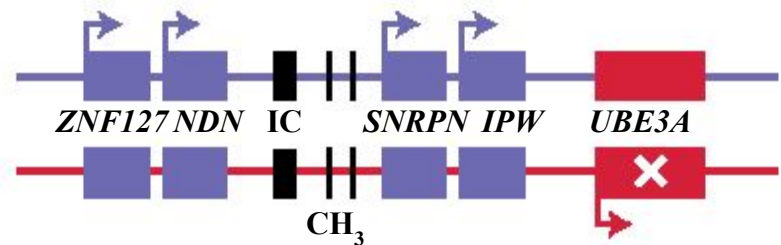


Механизмы, ведущие к формированию *AS*

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.

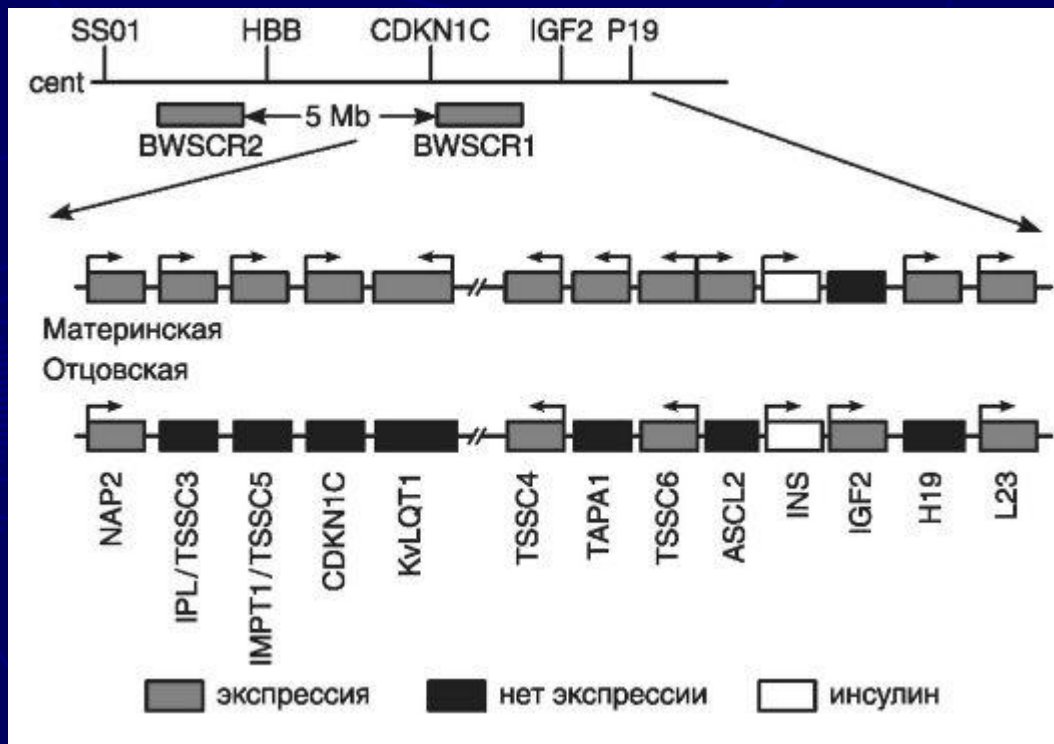


- ▶ Основные клинические признаки СВБ:
- ▶ гигантизм (масса тела при рождении свыше 3900 г), черепно-лицевой дисморфизм (долихоцефалия, гипоплазия верхней челюсти и средней трети лица, прогнатизм, макроглоссия, вертикальные насечки на мочках и небольшие полулунные ямочки на задней поверхности завитков 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.



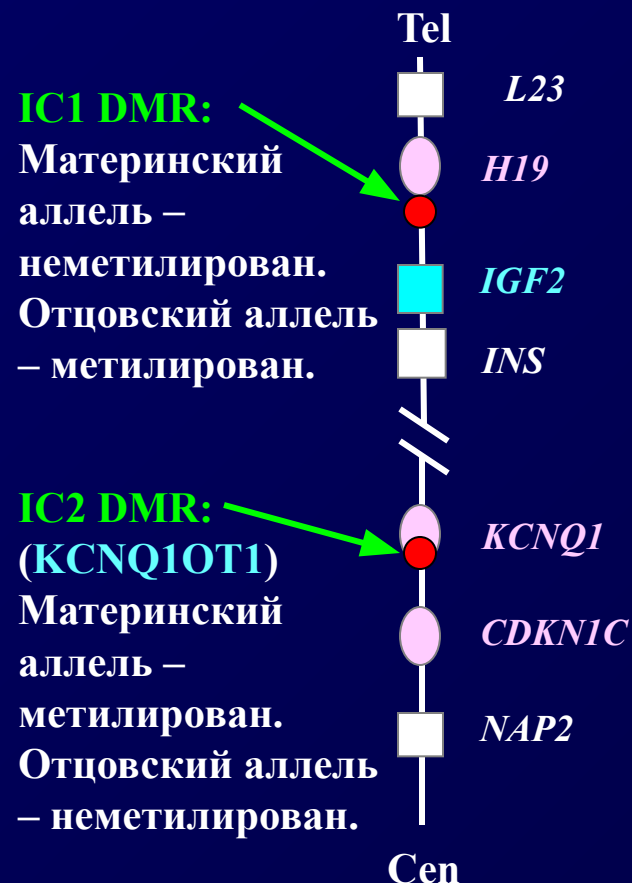
Генетика СВБ-

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:

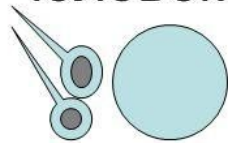
- ОРД 11 отцовского происхождения (20%).
- Дупликации 11p15.5 на отцовском гомологе, инверсии и транслокации 11p15.5 материнской хромосомы (2%)
- Точковые мутации *CDKN1C* (5% спорадических и 40% семейных случаев).
- Эпимутации (деметилирование) в IC2 на материнском гомологе хромосомы 11 (50%).
- Эпимутации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

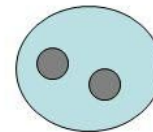
- У человека аналогично:



Если 2 сперматозоида оплодотворят 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).

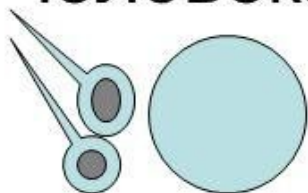
Первое сообщение о таких болезнях относится к 1993 г., когда у больных с СПВ и СА не было отмечено типичных делеций критического района хромосомы 15 (15q11.2-q13), но наблюдался одинаковый характер метилирования обеих родительских копий этого критического района.

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

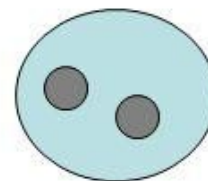
- У человека аналогично:



Если 2 сперматозоида оплодотворят яйцеклетку без ядра



Истинный пузырный занос



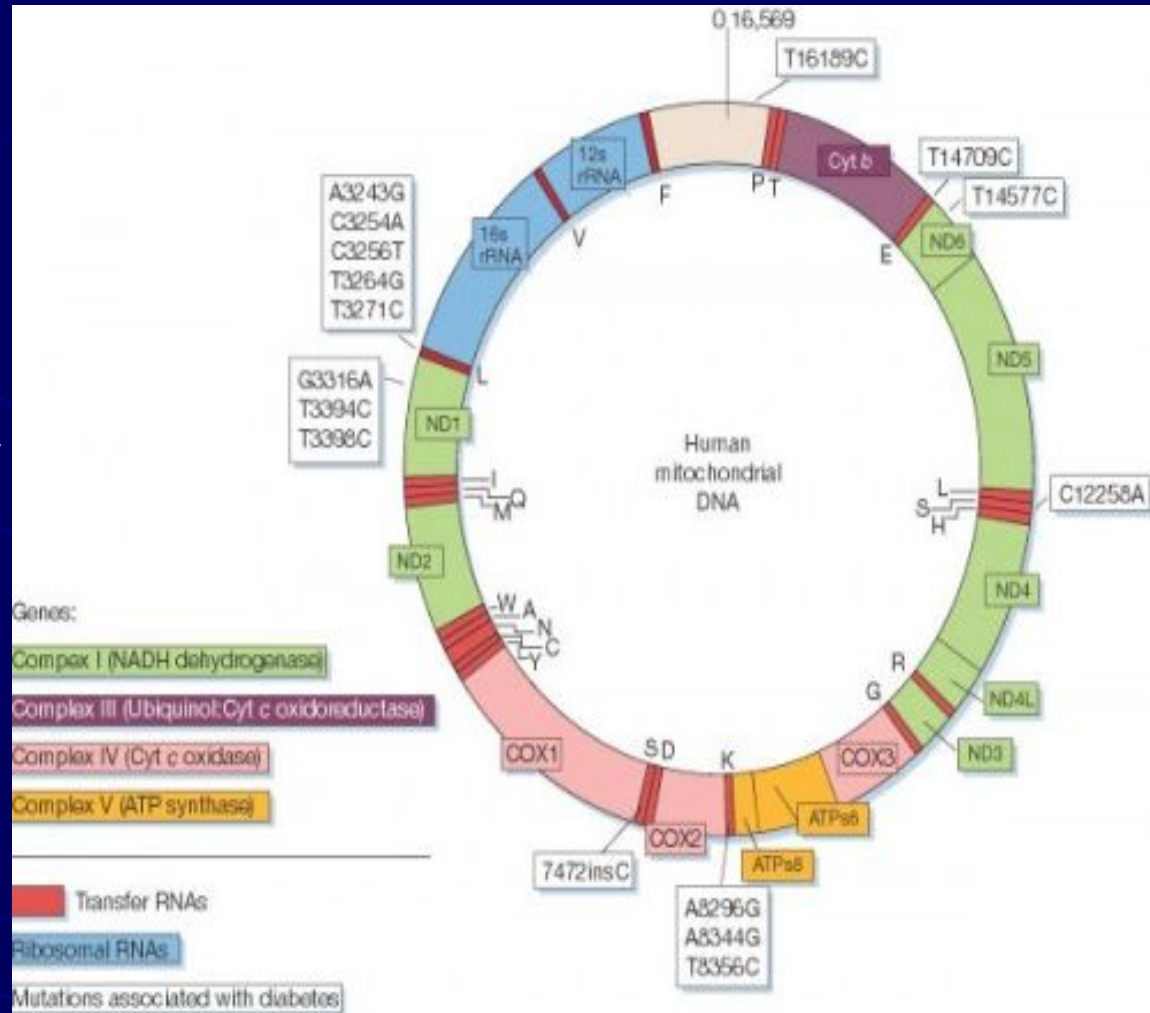
Если же начнет развиваться диплоидная яйцеклетка



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.

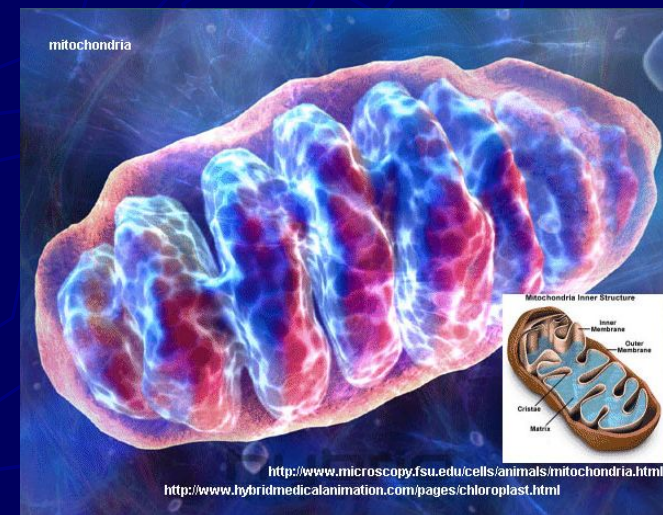


Митохондриальные заболевания

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

так как сперматозоиды переносят половину геномной информации, а яйцеклетка — поставляет 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

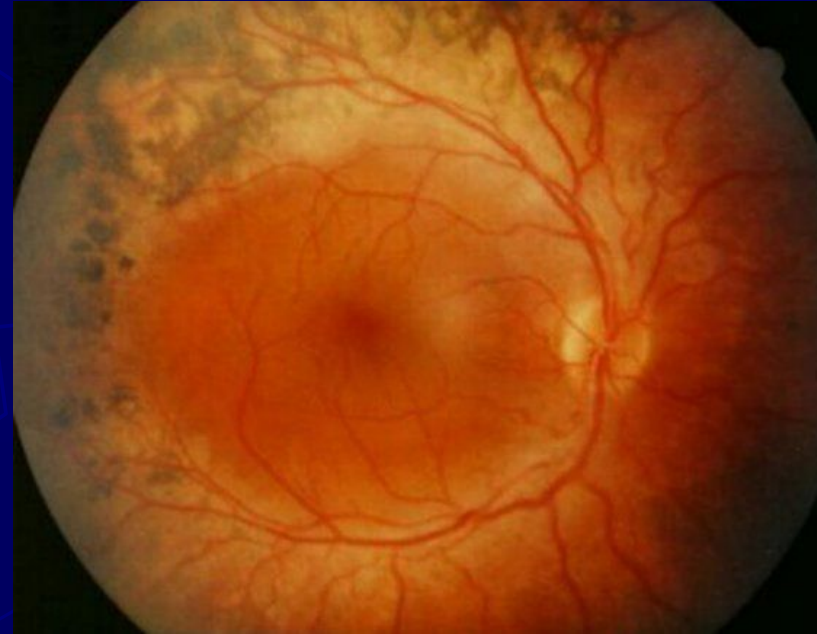


- ▶ Пока описано 19 точковых мутаций в мтДНК. Эти мутации затрагивают компоненты комплексов I и III дыхательной цепи, поэтому предполагают, что развитие болезни связано не с нарушением какого-то конкретного белка, а с общим изменением обмена энергии в митохондрии.



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.

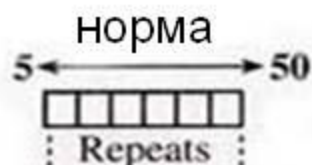
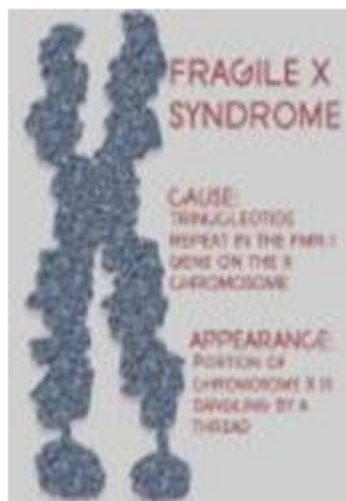
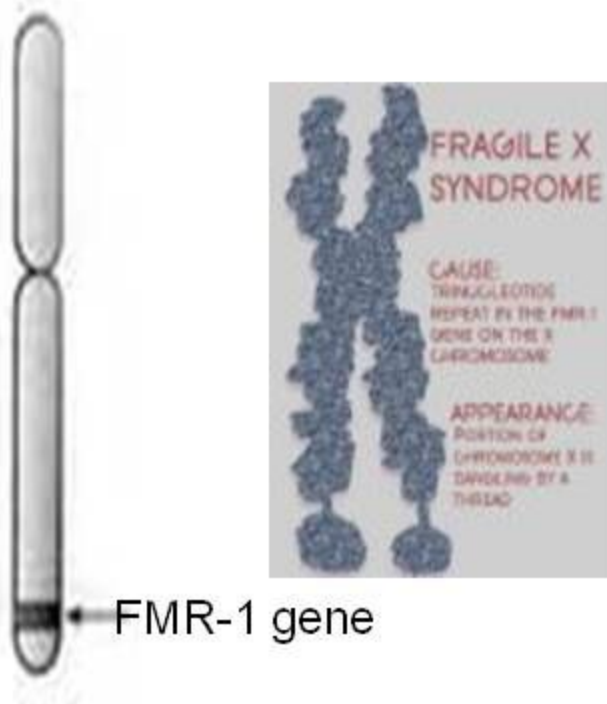
- ▶ Необычность наследования данного синдрома заключается в том, что не все, а только 80% мужчин-носителей данного заболевания имеют клинические и цитогенетические признаки заболевания. Остальные – здоровы, хотя после передачи мутации своим дочерям могут иметь пораженных внуков.
- ▶ Эти мужчины получили название – **трансмиттеры**.
- ▶ 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

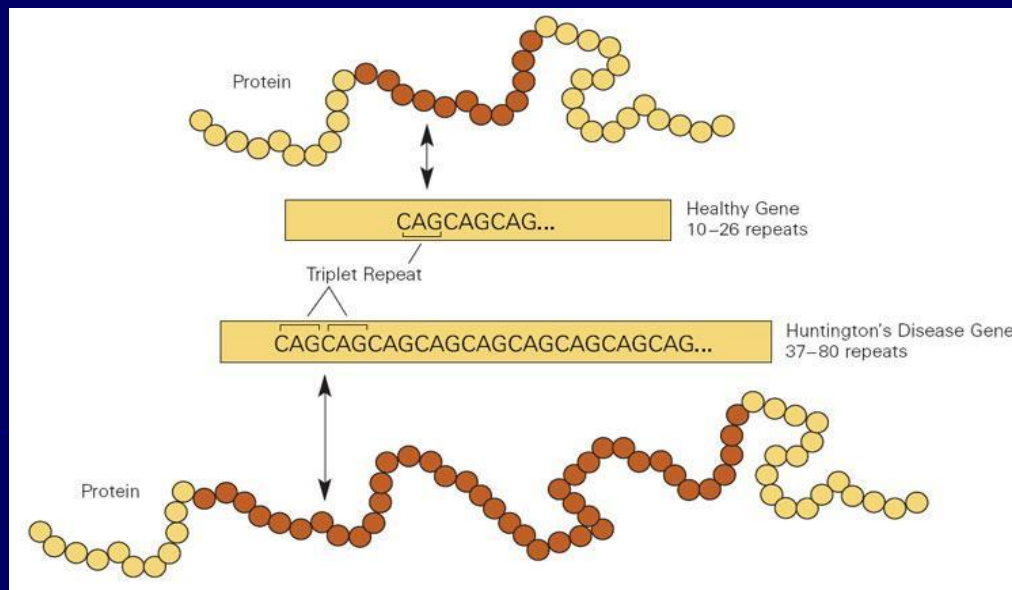
CGG

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