

Лекционный курс по дисциплине «Генетика человека» для студентов направления подготовки «Биология» (уровень бакалавриата) в 2019-2020 учебном году.

---

Лекция № 4  
Генные болезни

# Генные болезни

---



# Классификация

Генетический принцип классификации согласно типам наследования:

- аутосомно-доминантные,
- аутосомно-рецессивные,
- Х-сцепленные доминантные,
- Х-сцепленные рецессивные,
- У-сцепленные (голандрические)
- митохондриальные.

# Классификация

Клинический принцип классификации генных болезней учитывает систему или орган, наиболее вовлеченный в патологический процесс.

- наследственные болезни нервные,
- нервно-мышечные, кожные, глазные,
- опорно-двигательного аппарата,
- эндокринные,
- крови,
- сердечно-сосудистой системы,
- психические,
- мочеполовой системы,
- желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), легких.

Для некоторых групп болезней установились даже специальные термины: нейрогенетика, дерматогенетика, офтальмогенетика.

# Классификация

## Патогенетическая классификация наследственных болезней

- наследственные болезни обмена веществ (углеводный, аминокислотный, обмен витаминов, липидов, металлов и др.)
- врожденные пороки развития (моногенной природы)
- комбинированные состояния.

# Общие закономерности патогенеза

мутантный аллель



патологический первичный продукт  
(качественно или количественно)



цепь последующих биохимических процессов  
последующих биохимических процессов



клетки

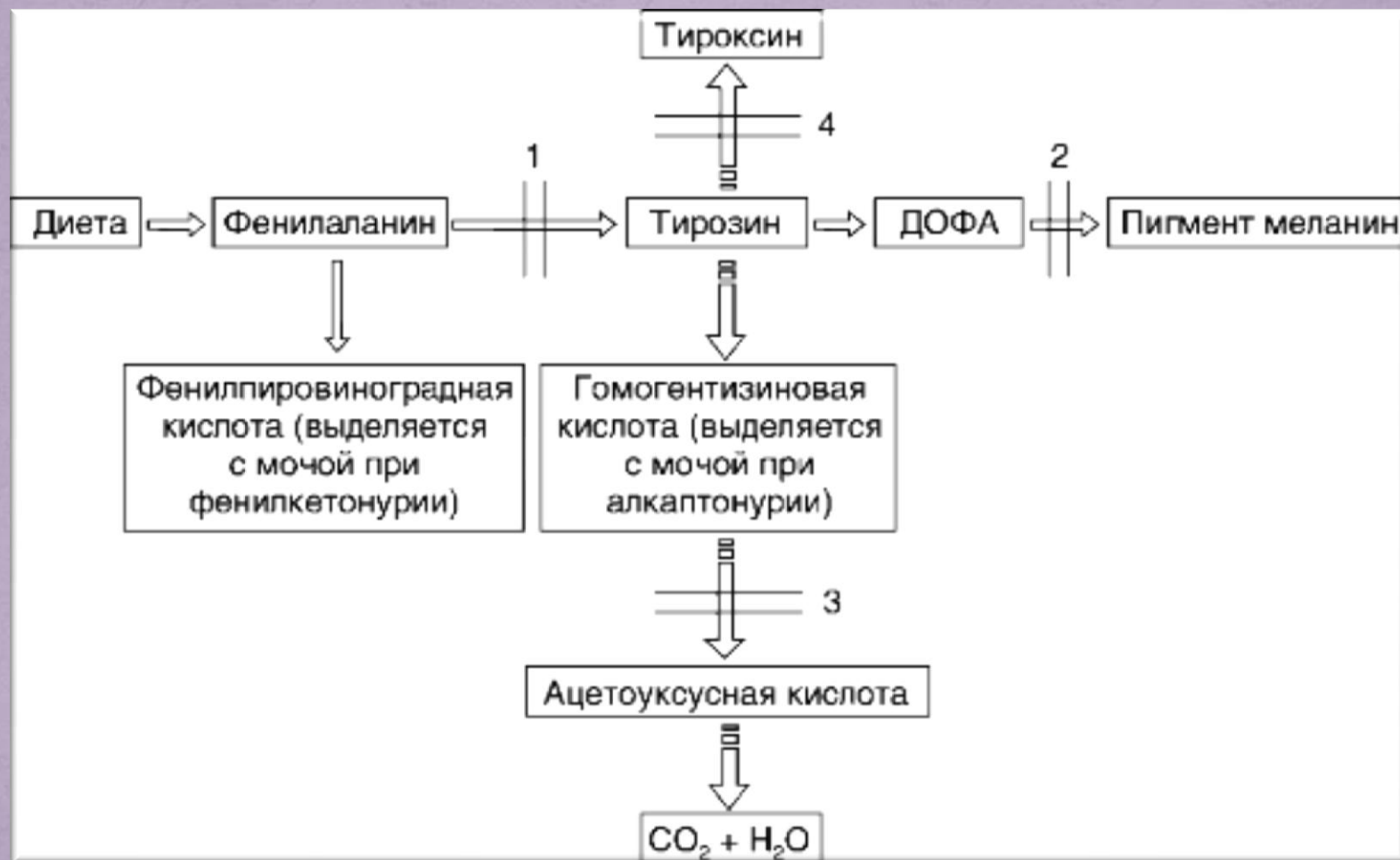


органы

# Патогенез болезни на молекулярном уровне

- Если в результате мутации будет вырабатываться избыточное количество продукта, то патогенез болезни в целом будет обусловлен усиленной генной активностью.
- Синтезируется аномальный белок. За этим следуют нарушения той системы (клетки, органа), функции которой обеспечиваются нормальным белком (серповидно-клеточная анемия).
- Отсутствие выработки первичного продукта. накопление токсичных продуктов предшественников(фенилкетонурия).
- Выработка уменьшенного количества нормального первичного продукта ( $\beta$ -талассемия, акаталазия).

# Биохимические «блоки» при наследственных нарушениях обмена аминокислот.



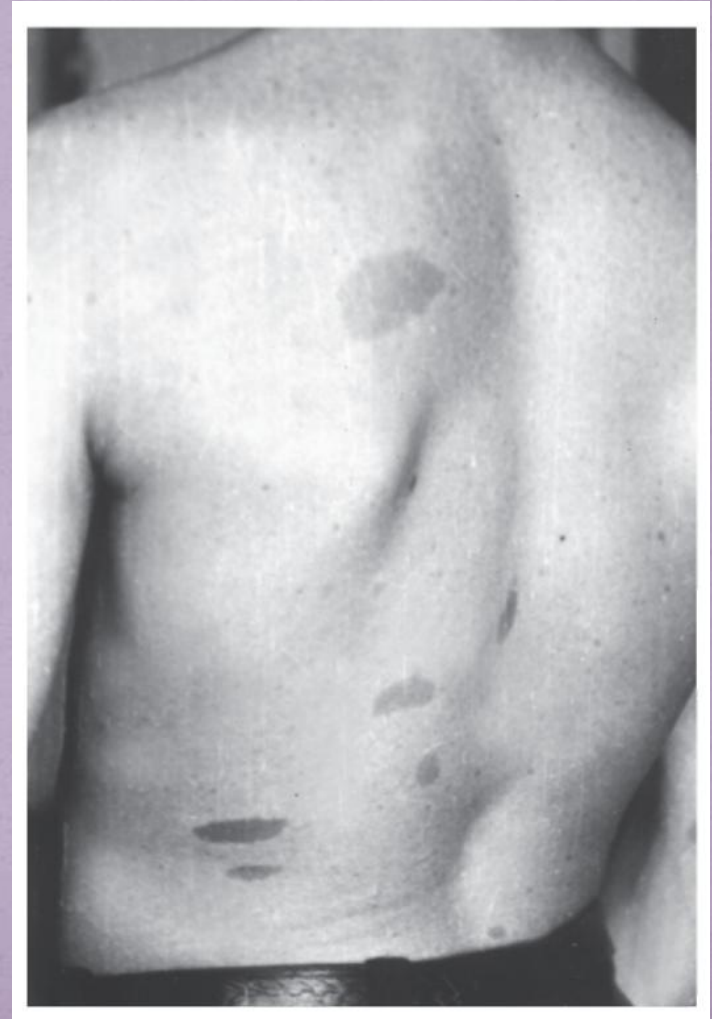


# Нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена)

- Это тяжелая полисистемная болезнь с аутосомно-доминантным типом наследования.
- нейрофиброматоз I типа
- нейрофиброматоз II типа (периферический нейрофиброматоз и центральный нейрофиброматоз).

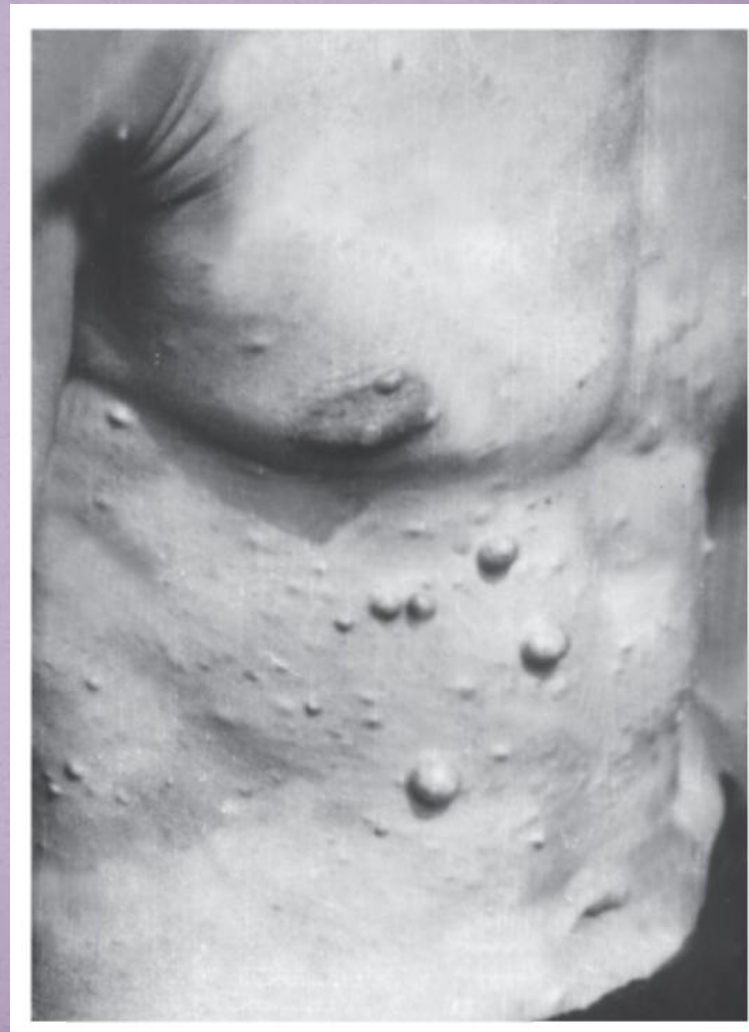
# Нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена)

- Симптоматика нейрофиброматоза I типа разнообразна (плейотропный эффект гена).
- Диагноз становится при наличии не менее двух из перечисленных ниже признаков, но при условии, что они не являются симптомами какой либо другой болезни.



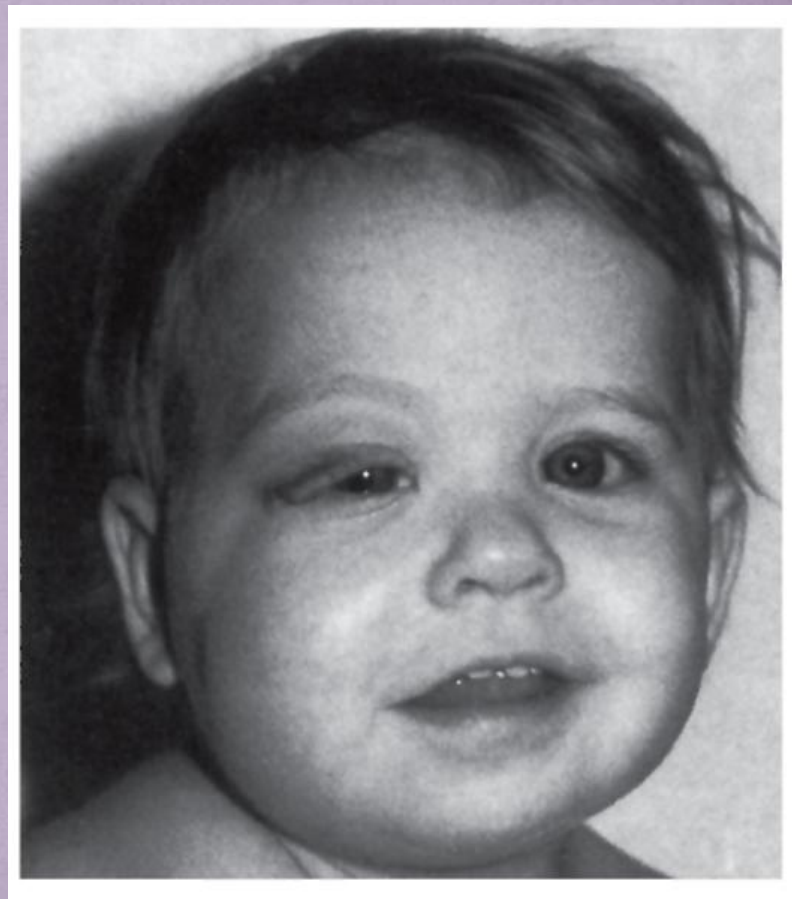
# Нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена)

- - Светло-коричневые пигментные пятна (у детей их должно быть не менее 5, а диаметр не менее 5 мм. У взрослых не менее 6, а диаметр не менее 15 мм).
- - Решающий признак - две нейрофибромы любого типа и более или одна плексиформная нейрофиброма (по данным анамнеза или клинического обследования).
- Нейрофибромы могут возникать в любом участке тела, захватывая кожные нервы, часто располагаются по ходу нервных стволов, иногда захватывают крупные нервы и нервные сплетения (плексиформные нейрофибромы). В месте локализации нейрофибром больные часто ощущают зуд, жжение и боль.



# Нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена)

- Костные изменения (дисплазия крыла клиновидной кости, врожденное искривление или утончение длинных трубчатых костей, ложный сустав).
- Дисплазия глазницы сочетается с плексиформной нейрофибромой глазницы
- - Глиома зрительного нерва (нейрофиброматоза I типа).
- - Узелки Лиша (два и более) на радужной оболочке. Узелки представляют собой гамартомные новообразования и не влияют на зрение.
- - Нейрофиброматоз I типа относится к полностью пенетрантным аутосомно-доминантным болезням, поэтому нейрофиброматоз I типа у родственника можно использовать как диагностический критерий.



# Нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена)

- Течение заболевания прогрессирующее, с очень большим размахом клинической картины.
- Наблюдаются когнитивные нарушения (трудности в обучении).
- Наиболее опасными проявлениями становятся опухоли - иногда из-за злокачественности, иногда из-за места расположения (черепные нервы, малый таз, ЖКТ). Неблагоприятное течение нейрофиброматоза I типа отмечается у 30% больных.

# Генетика нейрофиброматоза I типа

- Локус нейрофиброматоза I типа расположен в коротком плече хромосомы 17q11.2.
- Величина гена - 350 000 пар оснований, в нем 59 экзонов.
- Ген полностью секвенирован
- относится к группе генов-супрессоров опухолей.
- Обнаружено более 500 мутаций (транслокации, делеции, вставки, точковые замены).

# Лечение нейрофиброматоза I типа

- в основном хирургическое или симптоматическое.
- в настоящее время идет разработка патогенетической терапии (антифиброзные средства).

# Миотоническая дистрофия

- синонимы: болезнь Штайнерта, дистрофическая миотония.
- аутосомно-доминантное многосистемное заболевание
- с сильно вариабельной экспрессией гена
- клинический полиморфизм по началу заболевания и тяжести течения.



# Миотоническая дистрофия

## Клинические проявления:

- миотония
- мышечная слабость
- катаракты
- аритмии сердца
- облысение со лба
- нарушенная толерантность к глюкозе
- умственная отсталость
- мышечные судороги особенно выражены в руках, челюстях, языке (в виде фибрилляции).

# Миотоническая дистрофия

В настоящее время известно 2 типа миотонической дистрофии.

- Миотоническая дистрофия 1-го типа составляет около 98% миотонической дистрофии и характеризуется началом мышечной слабости от дистальных мышц к проксимальным.
- Миотоническая дистрофия 2-го типа мышечная слабость развивается от проксимальных к дистальным отделам.

Наряду с нервно-мышечными симптомами при миотонической дистрофии отмечаются

- катаракта (очень ранний симптом),
- гипогонадизм (атрофия семенников),
- аменорея, дисменорея, кисты яичника,
- абдоминальные симптомы (на почве холелитиаза),
- прогрессирующая умственная отсталость.

Начало миотонической дистрофии возможно от пренатального периода до возраста 50-60 лет.

Выделяют 4 формы заболевания (в зависимости от возраста манифестации):

- врожденную
- юношескую,
- классическую (20-30 лет)
- минимальную (50-60 лет).

Это объясняется различиями в числе тринуклеотидных повторов в локусе миотонической дистрофии.

# Миотоническая дистрофия

- Смерть при миотонической дистрофии наступает в возрасте 50-60 лет (при классической форме) вследствие пневмонии, сердечных осложнений или других интеркуррентных заболеваний.
- Частота болезни может различаться в этносах и популяциях.
- Обобщенно распространенность миотонической дистрофии можно оценить как 1 : 7500-10 000.

# Генетика миотонической дистрофии

- При миотонической дистрофии 1-го типа мутация в гене протеинкиназы мышечной дистрофии (символ гена *DMPK*), локализованном в хромосоме 19q13.2-19q13.3. Суть мутации - увеличение числа нестабильных СТG-повторов в 3'-нетранслируемой области гена.
- При миотонической дистрофии 2-го типа найдена другая мутация - в гене цинковых пальцев (*ZNF9*), локализованном в хромосоме 3q21.3. Мутация представляет собой нестабильную экспансию ССТG-тетраплета с повторами от 75 до 11 000.

# Семейная гиперхолестеринемия

- генетически гетерогенная аутосомно-доминантная болезнь клинически выражается в чрезвычайно высокой гиперхолестеринемии.
- заболевание связано с наследованием мутантных генов, кодирующих рецептор ЛПНП.
- ген локализован в хромосоме 19p13.2.
- идентифицировано 6 классов мутаций рецептора ЛПНП.

# Семейная гиперхолестеринемия

В результате этих мутаций происходит нарушение одной из следующих функций:

- синтез рецепторов
- транспорт рецепторов из эндоплазматического ретикулума в комплекс Гольджи
- связывание ЛПНП рецептором
- кластеризация рецепторов в окаймленных ямках
- неспособность освободить ЛПНП в эндосомах
- доставка рецептора в базолатеральную мембрану



# Семейная гиперхолестеринемия

Клиническая картина полной (гомозиготной) формы включает:

- высокую гиперхолестеринемию
- появление уже в детском возрасте ксантом на коже, на сухожилиях.
- в период полового созревания формируются атероматозное поражение устья аорты, а также стеноз венечных артерий сердца (клинически развивается типичная картина ишемической болезни сердца).



# Семейная гиперхолестеринемия

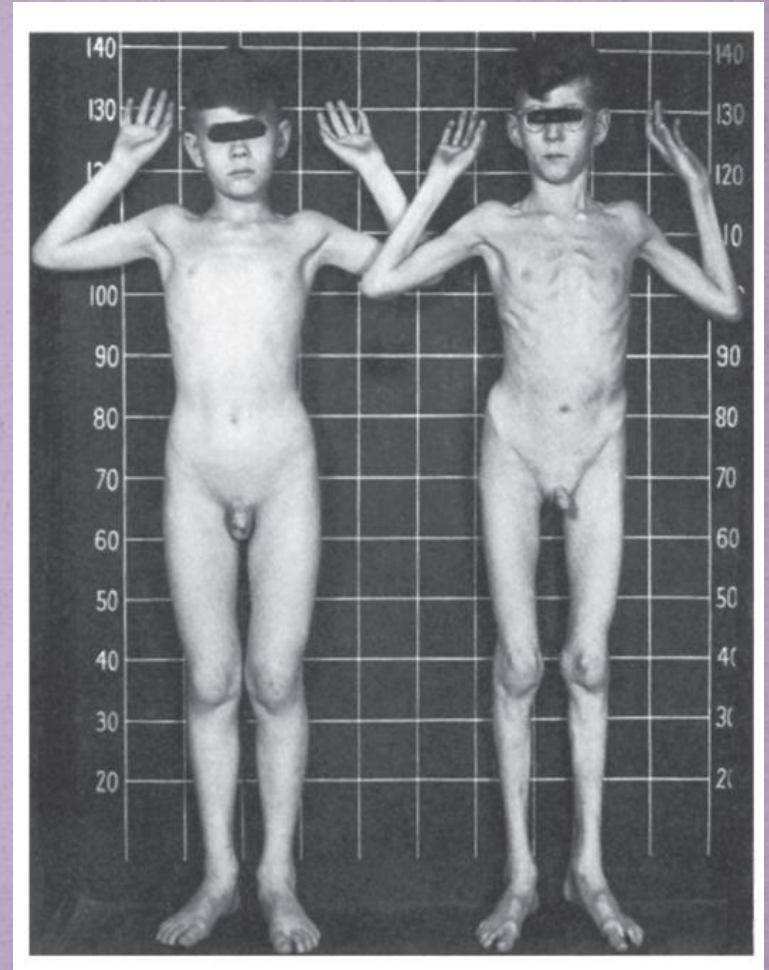
- Распространенность обеих форм семейной гиперхолестеринемии составляет в большинстве популяций 0,2%.
- В основном наблюдается гетерозиготная форма.
- Частота мутантных аллелей по всем 6 классам нарушения рецепторов ЛПНП равна 1 : 500, а гомозиготная форма встречается с частотой 1 : 250 000 или даже реже.

# Синдром Марфана

- Синдром Марфана - наследственная аутосомно-доминантная болезнь соединительной ткани.
- Причина - мутации в гене фибриллина (локализация в хромосоме 15q21) в основном миссенс мутации, ведущие к нарушению синтеза фибриллина.
- Связь гена фибриллина с синдромом дает возможность проводить молекулярно-генетическую диагностику, в том числе пренатальную.

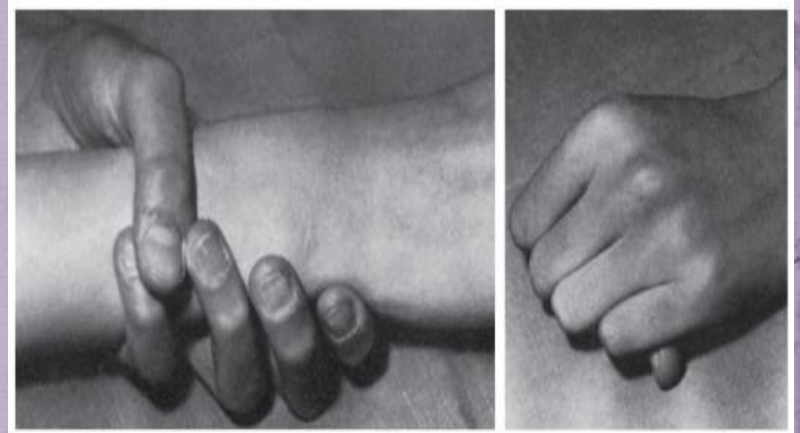
# Синдром Марфана

- Симптоматика многосистемная и разнообразная: от легких форм, трудноотличимых от нормы, до инвалидизирующего течения.
- Наиболее специфичны для синдрома:
  - нарушения скелета,
  - вывих хрусталика,
  - сердечно-сосудистые изменения,
  - эктазия твердой мозговой оболочки.



# Синдром Марфана

- Частота синдрома Марфана в популяции равна 1 : 10 000-15 000.
- Популяционных и этнических различий в частоте и клинической картине болезни не отмечено.
- С увеличением возраста отца (особенно после 35 лет) повышается вероятность рождения ребенка с синдромом Марфана.



# Фенилкетонурия

- Классическая фенилкетонурия - аутосомно-рецессивная болезнь аминокислотного обмена.
- Патологические проявления связаны с недостаточностью печеночного фермента фенилаланингидроксилазы.
- Мягкая форма фенилкетонурии и доброкачественная гиперфенилаланинемия обусловлены мутациями других генов, также затрагивающих обмен фенилаланина.

# Фенилкетонурия

- Недостаточность фермента ведет к нарушению процесса гидроксилирования фенилаланина в тирозин.
- происходят накопление фенилаланина в крови (фенилаланинемия)
- образование избыточного количества фенилпировиноградной кислоты, которая выделяется с мочой, нарушение формирования миелиновой оболочки вокруг аксонов в ЦНС.

# Фенилкетонурия

- Дети с фенилкетонурией рождаются здоровыми, но в первые месяцы в связи с поступлением фенилаланина с молоком матери развиваются клинические проявления:
- повышенная возбудимость
- гиперрефлексия
- повышенный тонус мышц
- тремор
- судорожные эпилептиформные припадки
- характерный «мышинный» запах.



# Фенилкетонурия

- Позже отмечают умственную отсталость, микроцефалию.
- Поскольку нарушение обмена фенилаланина ведет к снижению уровня тирозина  $\Rightarrow$  снижение уровня или прекращение образования меланина  $\Rightarrow$  уменьшение пигментации кожных покровов, волос, радужной оболочки глаз.
- Без лечения умственная отсталость может достигать тяжелой степени.
- Диагноз устанавливают на основании клинической картины и результатов биохимического исследования мочи (фенилпировиноградная кислота) или крови (фенилаланинемия).

# Фенилкетонурия

- Ранняя диагностика фенилкетонурии и профилактическое лечение (искусственное вскармливание) предупреждают развитие клинической картины болезни.
- Локус фенилкетонурии (фенилаланингидроксилазы) расположен в длинном плече хромосомы 12 (12q22-24).
- Ген секвенирован.
- Существует возможность выполнения молекулярно-генетической пренатальной диагностики и выявления гетерозигот.

# Муковисцидоз

- Синоним: кистозный фиброз.
- Аутосомно-рецессивная болезнь, в основе патогенеза которой лежит нарушение транспорта ионов хлора и натрия через клеточные мембраны.
- Ген муковисцидоза детерминирует синтез белка, называемого муковисцидозным трансмембранным регулятором проводимости.

# Муковисцидоз

- Патогенез болезни обусловлен тем, что при отсутствии синтеза первичного продукта гена (трансмембранного регулятора) нарушается транспорт хлоридов в эпителиальных клетках.
- Это приводит к избыточному выведению хлоридов.
- Следствием становится гиперсекреция густой слизи в клетках эндокринной части поджелудочной железы, эпителии бронхов, слизистой оболочке ЖКТ.
- Выводные протоки поджелудочной железы закупориваются, слизь не выводится, образуются кисты.

# Муковисцидоз

- Ферменты поджелудочной железы не поступают в просвет кишечника.
- Гиперпродукция слизи в бронхиальном дереве ведет к закупорке мелких бронхов и последующему присоединению инфекции.
- Подобные процессы развиваются в придаточных пазухах, в канальцах семенников.
- В потовой жидкости повышена концентрация ионов натрия и хлора, это основной диагностический лабораторный признак.

# Муковисцидоз

- Клинически болезнь проявляется в 4 формах
- - **Мекониевый илеус новорожденных** - врожденная форма болезни с избыточным заполнением кишечника густым меконием к моменту рождения.
- В первые дни внеутробной жизни проявляется признаками полной кишечной непроходимости.
- Врожденная форма встречается редко - не более 1% всех случаев.

# Муковисцидоз

- - **Кишечная форма** начинается в раннем детском возрасте, часто после перевода ребенка на искусственное вскармливание из-за недостаточности панкреатических ферментов.
- Нарушение пищеварения ведет к сниженному питанию, отставанию в развитии, обильному зловонному стулу, светлому, с большим количеством жира.
- В патологический процесс вовлекается печень (жировая инфильтрация, холестатический гепатит, цирроз).
- Частота кишечной формы составляет 5-10% всех больных муковисцидозом. -

# Муковисцидоз

- Бронхолегочная форма обусловлена гиперпродукцией вязкого секрета в бронхолегочной системе.
- Первые клинические признаки появляются на фоне острой респираторной инфекции.
- Вязкий секрет приводит к обструктивному синдрому, присоединению вторичной инфекции.
- Рецидивирующий хронический инфекционно-воспалительный процесс осложняется гнойнообструктивным бронхитом, тяжелыми пневмониями, возникающими несколько раз в год.
- К вторичным изменениям относятся бронхоэктазы, эмфизема, пневмосклероз, легочное сердце.
- Бронхолегочная форма встречается у 15-20% всех больных муковисцидозом. - Смешанная (легочно-кишечная) форма - наиболее распространенная (65-75% всех больных муковисцидозом).



# Муковисцидоз

- Тяжесть клинической картины зависит от типа мутаций.
- Одни и те же мутации могут приводить к разной клинической картине заболевания.
- Диагностика муковисцидоза основана на клинической картине, результатах биохимического определения ионов натрия и хлора в поте (натрий более 70 ммоль/л, хлор более 60 ммоль/л).

# Муковисцидоз

- Ген муковисцидоза локализован в хромосоме 7 (7q31-32), его размер составляет 250 000 пар оснований, ген включает 27 экзонов.
- В гене муковисцидоза обнаружено более 1500 мутаций, из них около 300 дают патологический эффект (миссенс, делеции, нонсенс, сдвиг рамки считывания, нарушения сплайсинга).
- Наиболее частая мутация (до 70% всех случаев) - делеция трех пар оснований, ведущая к отсутствию аминокислотного остатка в 508-м положении (отсюда название этой мутации: *F508del*) полипептидной цепи.