

Роль наследственности в патологии

Лекция для студентов 2-го курса
Специальность «стоматология»
Кафедра патофизиологии КрасГМА

Цель: изучить этиологию и патогенез наследственных заболеваний и ознакомиться с методами диагностики, профилактики и лечения наследственных заболеваний

Содержание лекции:

- Генотип и фенотип.
- Наследственные и врожденные болезни.
- Фенокопии.
- Методы определения наследственной природы болезней.
- Причины наследственных болезней.
- Патогенез наследственных болезней.
- Классификация наследственных форм патологии.

Общие положения

Свойство клеток и организмов передавать свои анатомо-физиологические признаки потомкам называется *наследственностью*.

Процесс передачи этих признаков называется *наследованием*.

Передача осуществляется с помощью *генов*, материальных единиц наследственности.

От родителей потомкам передаются не признаки в готовом виде, а *информация (код)* о синтезе белка (фермента), детерминирующего этот признак.

Классификация генов по активности и функции

Гены  это участки молекулы ДНК

- **Структурный ген (цистрон)** — ген, хранящий информацию о структуре белковой молекулы.
- **Ген-оператор** управляет активностью нескольких структурных генов и располагается непосредственно возле них. Комплекс из гена-оператора и группы структурных генов, им управляемых, образует **оперон**.
- **Ген-регулятор** регулирует активность оперона с помощью специального вещества, им продуцируемого **репрессора**. Репрессор, воздействуя на ген-оператор, ингибирует его и благодаря этому ↓ активность связанных с ним цистронов.
- По степени активности гены делятся на **доминантные** (проявляют себя в паре с любым геном) и **рецессивные**.

Генотип и фенотип

- Совокупность всех генов, следовательно, и генетических признаков, называют **генотипом**.
- Совокупность проявившихся признаков организма в результате взаимодействия генотипа с окружающей средой называют **фенотипом**.

Проявления генотипического патологического признака могут быть ингибированы средой.

Взаимодействие наследственности и среды

Все болезни можно разделить на четыре группы:

- Заболевания, которые возникают независимо от свойств генотипа, исключительно под влиянием неблагоприятных факторов среды (лучевая болезнь, травма, ожог).
- Болезни с наследственной предрасположенностью (до 90 %). Сами они по наследству не передаются, но при определенных условиях легче возникают (гипертоническая болезнь, сахарный диабет).
- Собственно наследственные болезни. Всецело зависят от генотипа, передаются по наследству. Этиология *патологический ген* (фенилкетонурия, болезнь Дауна.).
- Наследственные болезни, обусловленные патологической мутацией, однако для их проявления необходимо специфическое воздействие среды. Например, проявление недостаточности гемоглобина (HbS) при $\downarrow P_{aO_2}$.

Виды мутаций

Стойкое, скачкообразное изменение в наследственном аппарате клетки, не связанное с обычной рекомбинацией генетического материала, называется **мутацией**.

Выделяют мутации:

- **генные** — изменение структуры или последовательности расположения в ДНК отдельных генов;
- **хромосомные** — изменение структуры хромосом (утрата или удлинение их участков);
- **геномные** — изменение числа хромосом (недостаток или избыток) в наборе, не сопровождаемое изменениями их структуры.
- **По характеру изменения генетического материала** (гена или хромосомы) выделяют: **делеции** — выпадение какого-либо участка гена или хромосомы; **транслокации** — перемещение участка; **инверсии** — поворот участка на 180° (хромосома перекручивается, гены располагаются в обратном порядке; **дупликация** — вставляется лишний ген.
- По причинному характеру выделяют **спонтанные** (самопроизвольные) мутации и **индуцированные** (под влиянием мутагенов).

Мутагены

К экзогенным относятся:

- **Физические мутагены:** а) ионизирующее излучение (оказывает прямое воздействие на ДНК); б) ультрафиолетовые лучи (в большой дозе вызывают метилирование ДНК); в) температура (перегревание).
- **Химические мутагены:** а) высокоактивные вещества; б) свободные радикалы; в) цитостатики и др.
Все химические мутагены должны легко проникать в клетку и достигать ядра.
- **Биологические факторы.** Обычно это вирусы: а) вирус непосредственно проникает в ДНК; б) в результате жизнедеятельности вирусов образуются продукты распада, которые являются мутагенными.

Эндогенные химические мутагены образуются на путях обмена веществ в организме — перекись водорода и липидные перекиси, а также свободные кислородные радикалы.

Мутация не всегда влечет за собой изменения в организме, так как:

Не каждая замена азотистого основания в молекуле ДНК приводит к ошибке при ее редупликации;

Не всякое аминокислотное замещение в молекуле белков приводит к нарушению ее конформации;

! Только 5 % генов функционирует, а остальные находятся в репрессированном состоянии и не транскрибируются.

Патогенез наследственных болезней

В результате мутаций образуется аномальный ген с измененным кодом.

!! Реализация действия аномального гена — завершающее звено патогенеза наследственных болезней.

!  Различают три основных пути реализации действия аномального гена, образовавшегося вследствие мутаций.

Реализация действия аномального гена

Первый путь: аномальный ген,
утративший код синтеза структурного
или функционально важного белка
▶ прекращение синтеза
информационной РНК ▶ **прекращение
синтеза белка** ▶ нарушение
жизнедеятельности ▶ *наследственная
болезнь.*

Болезни, возникающие по первому патогенетическому варианту

- **гипоальбуминемия** — ↓ количества альбуминов в крови, что предрасполагает к пастозности, наследуется как аутосомно-рецессивный признак;
- **гипофибриногенемия** — ↓ количества фибриногена в крови, что ведет к несвертыванию крови и кровоточивости, наследуется по аутосомно-рецессивному типу;
- **гемофилия А** — дефицит прокоагулянтного фактора VIII, кровоточивость, наследование рецессивное, сцепленное с X-хромосомой;
- **В** — дефицит прокоагулянта IX;
- **С** — дефицит прокоагулянтного фактора XI;
- **а-, гипогаммаглобулинемия** — ↓ количества γ-глобулинов, снижение резистентности к бактериальным инфекциям, наследование рецессивное, сцепленное с X-хромосомой и др

Реализация действия аномального гена

Второй путь: аномальный ген,
утративший код нормальной программы
синтеза фермента ► прекращение
синтеза информационной
РНК ► **прекращение синтеза**
фермента ► нарушение
жизнедеятельности ► *наследственная*
болезнь.

Болезни, возникающие по второму патогенетическому пути

Фенилкетонурия — наиболее частая форма возникает в результате мутации структурного гена, кодирующего биосинтез *фенилаланингидроксилазы*. Фермент отсутствует в печени, что блокирует превращение фенилаланина в тирозин. Концентрация фенилаланина в крови после рождения резко повышается. *Высокая концентрация фенилаланина обуславливает токсическое поражение мозга, поскольку ингибируется транспорт аминокислот в нейроны* ► ► развивается идиотия.

Альбинизм. Причина → недостаток фермента тирозиназы в меланоцитах — клетках, синтезирующих пигмент меланин. При отсутствии меланина кожа приобретает молочно-белый цвет с белесым оволосением, наблюдается светобоязнь, снижение остроты зрения.

Реализация действия аномального гена

Третий путь - аномальный ген с патологическим кодом
▶ синтез патологической информационной РНК ▶ синтез
патологического белка ▶ нарушение жизнедеятельности ▶
наследственная болезнь.

Серповидно-клеточная анемия ☞ синтез
патологического S-гемоглобина, отличающегося от
нормального Hb тем, что в 6-м положении β-
полипептидной цепи Hb вместо глутаминовой кислоты
находится валин ☞ молекулы S-гемоглобина (в
восстановленной форме) становятся
электронейтральными и легко образуют комплексы,
особенно при нехватке кислорода; эти комплексы
(тактоиды) деформируют эритроциты, которые
вследствие этого приобретают серповидную форму и
легко подвергаются гемолизу.

Муковисцидоз

- Это множественное поражение экзокринных желез, сопровождающееся накоплением и выделением ими вязких секретов.
- Кистозный фиброз является одним из самых распространенных моногенных заболеваний в Европе (1 на 2500 новорожденных). Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.
- Наиболее часто *в основе лежит мутация гена (delF508), приводящая к отсутствию фенилаланина в 508-м положении трансмембранного регуляторного белка CFTR.* При мутации нарушается регуляция переноса хлора через мембраны эпителиальных клеток .

Патогенез муковисцидоза

Дефект CFTR ► Задержка выделения Cl^- из железистых клеток ► \uparrow Поступление Na^+ (H_2O) из протоков желез (кроме потовых) ► \uparrow Вязкость секрета.

Дефект CFTR ► Изменение эффектов цАМФ ► Синтез муцина повышенной вязкости ► Обтурация протоков вязким секретом ► \downarrow Отток секрета ► Кистозно-фиброзное перерождение

Симптомы муковисцидоза обусловлены:

- **Закупоркой бронхиол секретом;**
- **↓ экзокринной функции pancreas;**
- **Нарушением проходимости кишечника («мекониальный илеус» у новорожденных);**
- **Дегидратацией организма;**
- **Закупоркой желчевыводящих путей густой желчью.**

Хромосомные болезни

- Являются особым видом наследственной патологии, связанной с повреждением их структуры (хромосомными мутациями) или нарушением их количества (геномные мутации).
- *!! Структурные аномалии хромосом встречаются реже и обычно приводят к более тяжелым (большинство смертельны), по сравнению с количественными изменениями хромосом, последствиям.*
- Мутации в гамет приводят к развитию **ПОЛНЫХ форм** хромосомных болезней, когда изменения кариотипа выявляются во всех клетках организма.
- Мутации в соматических клетках на ранних этапах эмбриогенеза приводят к развитию **МОЗАИЦИЗМА**: часть клеток организма имеет нормальный кариотип, а другая часть — аномальный.

Особенности течения и проявления хромосомных болезней

Общим для всех форм хромосомных болезней является **множественность поражения**: черепно-лицевые дисморфии, врожденные пороки развития внутренних органов, замедление роста и развития, задержка психического развития. При хромосомных болезнях наблюдается от 30 до 80 различных отклонений от нормы, касающихся физического и психического развития.

Клиническое сопоставление полных и мозаичных форм показывает, что **мозаичные формы протекают легче**, что объясняется присутствием нормальных клеток, частично компенсирующих генный дисбаланс абберантных форм.

Аутосомные болезни протекают тяжелее, чем аномалии по половым хромосомам. Это связано с различной генотипической активностью хромосом: Y-хромосома несет мало генов, а одна из X-хромосом у женщин находится в неактивном состоянии.

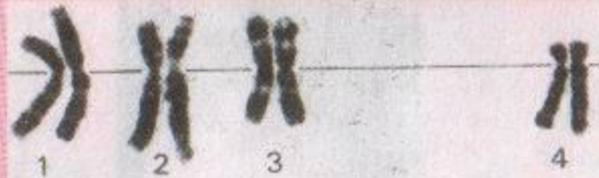
Проявления одних и тех же форм хромосомных болезней сильно варьируют: от летального эффекта до незначительных отклонений.

Болезнь Дауна

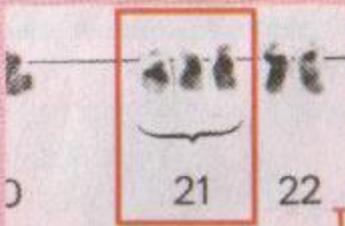
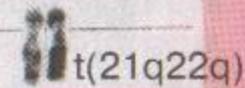
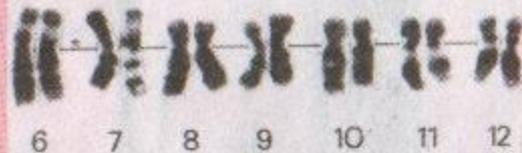


Больная 14 лет

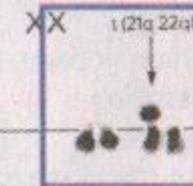
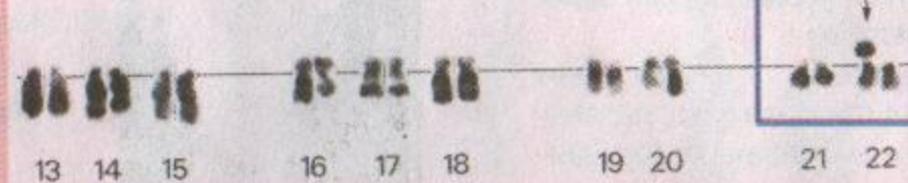
Болезнь Дауна — хромосомная форма патологии; встречается с частотой 1:700—1:800



Больной 9 лет



Трисомный вариант (~95% всех больных)



Транслокационный вариант (~4%)

Мозаичный вариант (~1%) = нормальное количество клеток/трисомные клетки (чем меньше это соотношение, тем более выражен синдром Дауна)

Основные проявления синдрома Дауна



Короткие пальцы, искривленный мизинец при болезни Дауна

Отставание в физическом развитии, низкий рост

Отставание в психическом развитии, слабоумие

«Диагноз на лице»:

- небольшая голова со скошенным затылком
- косые глазные щели
- эпикант
- маленькие деформированные уши
- полуоткрытый рот с выступающей нижней челюстью



Поперечная «обезьянья») складка

Склонность к инфекционным и опухолевым заболеваниям

Разнообразные пороки развития

- пороки сердца (часто!)
- дефекты желудочно-кишечного тракта
- пороки развития почек и мочевых путей

Возраст роженицы (лет):

до 20
25—29
35—39
40—44
45 и >



NB! Примерно 20% случаев синдрома Дауна связано со старением сперматозоидов отца больного

Риск синдрома Дауна у ребенка:

1/2325
1/1204
1/285
1/100
1/45



Эпикантус (от эпи- + греч. kanthos — угол глазной щели) — вертикальная кожная складка, прикрывающая медиальный угол глазной щели

(фото по R. Witkowski, O. Procop, E. Ulrich)

Аномалии соматических хромосом

Трисомия по 18-й паре — *синдром Эдвардса* (частота 1:7000). Дети рождаются слабыми, имеют скошенный подбородок, очень маленький рот, низко посаженные уши. Имеются диспропорции в строении скелета — длинные пальцы, указательный палец прикрывает 3-й и 4-й. Дети рано погибают, так как имеют различные пороки внутренних органов (2/3 детей с синдромом Эдвардса умирают в первые 6 месяцев жизни).

Аномалии соматических хромосом

Трисомии по 8,9,13-й паре  **синдром Патау (1:6000)**. Дети очень рано гибнут (96 % больных погибают до 1,5 лет). Характерна микроцефалия, дефекты мягкого и твердого неба, низкие уши, тяжелые изменения со стороны внутренних органов, увеличение количества пальцев (паучьи). Со стороны нервной системы — атрофия зрительных нервов и обонятельных долей.

Аномалии, связанные с половыми хромосомами:

Синдром Кляйнфельтера

- Встречается у мужчин. Частота 2 на 1000 новорожденных мальчиков. **Кариотип чаще: ХХУ**, общее количество хромосом — 47. У больных мужчин содержится тельце Бара (половой хроматин). Аутосомы с 1-й по 22-ю пару без отклонений от нормы. До полового созревания развитие мальчиков мало чем отличается.
- *Для больных характерен высокий рост, астеническое телосложение, длинные ноги, широкий таз, гинекомастия, слабое оволосение на теле, азооспермия (отсутствие сперматозоидов), умственная отсталость.*
Описаны и другие цитогенетические варианты: **ХХУУ** (клинически: глубокая дебилность и страшный садизм), **48 ХХХУ**, **49ХХХХУ** и др.

Синдром трисомии-X

Кариотип XXX встречается с частотой $\approx 1 - 1,4$ на 1000 ♀.



2 тельца Барра
в ядре эпителия
слизистой рта
(буккальная проба)

Основные проявления:

- недоразвитие яичников;
- гипоплазия матки;
- вторичная аменорея;
- бесплодие;
- преждевременный климакс;
- снижение интеллекта;
- склонность к шизофрении.



Больная 10 лет
с XXX-комплексом
половых хромосом

Синдром
Клайнфельтера
(больному 10 лет)

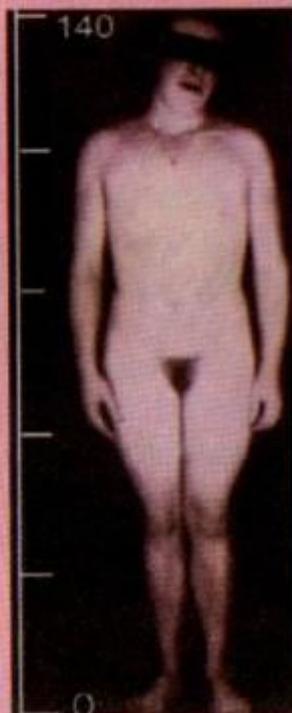


Синдром трисомии-X
(вверху — аномалии костного
скелета лица, вывих
хрусталика; внизу — низкий
рост, кифоз грудного отдела
позвоночника)

**Моносомия по хромосоме X
встречается ~ в 1% всех зачатий
(среди спонтанных аборт — в 18,5%).**

Основные проявления:

- Низкий рост (у детей — задержка окостенения скелета, нарушение слияния эпифизов с метафизами), возможно развитие кифоза, сколиоза, слияние или укорочение тел позвонков. Уровень гормона роста в крови нормален или даже увеличен.
- Половой инфантилизм (дисгенезия гонад; первичная аменорея; недоразвитие вторичных половых признаков из-за резкого снижения уровня эстрогенов в организме).
- Бесплодие.
- Умственная отсталость (не часто!).
- Больные выглядят старше своего возраста.
- Крыловидная кожная складка на шее (не всегда!).
- Деформированные ушные раковины.
- Множественные родимые пятна на коже.



Больная 23 лет.
Рост 140 см; преобладание нижней половины тела над верхней (евнухоидный признак), короткая шея («шея сфинкса»), грудные железы отсутствуют, расстояние между грудными сосками увеличено



Короткая шея; выраженная крыловидная шейная складка; деформированные, низко расположенные уши



Низкое расположение линии роста волос («волосатая шея»)





1



2



3



4



5



6



7



8



9



10



11



12



13



14



15



16



17



18



19



20



21



22



23

Наследственные и врожденные формы патологии. Фенокопии (общая характеристика)

Плод 22 недель: «Нарушен эмбриогенез!!! Кто виноват?»

Наследственные формы
патологии

Патогенетическая основа наследственных форм патологии — нарушения генетической программы, которые, как правило, передаются из поколения в поколение (от родителей потомкам).



Врожденные формы
патологии

Патогенетическая основа врожденных форм патологии — нарушения эмбриогенеза генетически нормального организма, вызываемые тератогенными факторами. Кроме того, к врожденной патологии относят болезни, передающиеся плоду от матери трансплацентарным путем, а также — возникающие во время родов.

Фенокопии — врожденные болезни, копирующие наследственные болезни.

Наследственные болезни впервые могут проявиться в любом периоде жизни (чаще всего, сразу после рождения). Летальные формы могут проявиться у эмбрионов: ~50% всех спонтанных абортс связаны с хромосомными аномалиями (известно более 150 таких нозологических форм). В перинатальном периоде примерно у каждого пятого умершего ребенка обнаруживается наследственная патология.



Плод 25 недель:
«Неужели мутация!?»

К феномену фенокопирования относят явления сходства конечного действия гена с действием какого-либо тератогенного фактора.

Диагностика и методы генетического обследования

- **Генеалогический метод** ☞ составление родословной записи с последующим анализом проявления признака, характерного для конкретной наследственной болезни на протяжении возможно большего числа поколений родственников пациента.
- **Близнецовый метод** ☞ сопоставление внутрипарной конкордантности (идентичности) одно- и двуйцовых близнецов, живущих в разных и одинаковых условиях, по анализируемому патологическому признаку.
- **Цитогенетический метод** состоит в микроскопическом исследовании структуры и числа хромосом клеток (лейкоцитов, эпителия и др.).
- **Демографический метод** ☞ составление родословных среди большой группы населения, в пределах области или целой страны, с последующим статистическим анализом проявления патологического признака и наличия менделевских соотношений, в исследовании генетических изолятов.
- **Биохимический метод** ☞ исследование биохимических признаков, заведомо специфичных для определенных наследственных болезней (серповидно-клеточная анемия и др.).

Подходы в борьбе с наследственными болезнями

1. Массовое «просеивание» новорожденных на наследственные дефекты обмена веществ (выявление фенилкетонурии, гипотиреоза, муковисцидоза, галактоземии и др.).

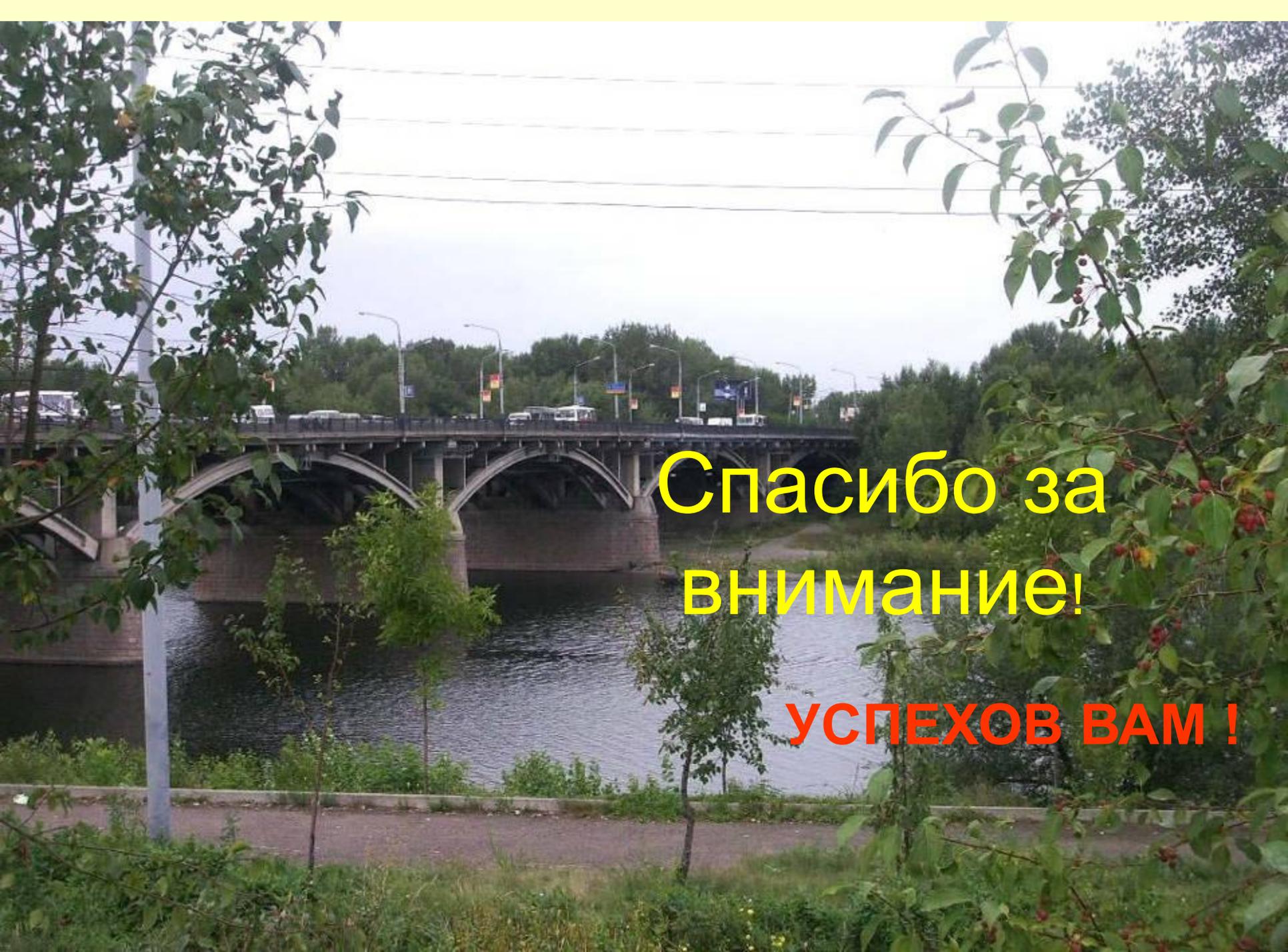
2. Пренатальная диагностика (с использованием разных методов: УЗИ, фетоскопия, амниоцентез и др.) в 1- и 2-м триместрах беременности.

3. Медико-генетическое консультирование.

4. Контроль за мутагенной опасностью факторов окружающей среды.

Принципы лечения

- **Симптоматическое:** лекарственные, хирургическое удаление пораженных органов, коррекция пороков сердца и др., с помощью физических методов (при наследственных заболеваниях нервной системы → электротерапия, климатотерапия).
- **Патогенетическое** → коррекция обмена (назначение диеты; возмещение недостающего продукта; освобождение от продуктов обмена, являющихся субстратами патологической реакции).
- **Этиологическое** — перспектива при реализации достижений генной инженерии.



**Спасибо за
внимание!**

УСПЕХОВ ВАМ !