

**ГОУ ВПО «БЕЛГОРОДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
кафедра медико-биологических дисциплин**

Генные и хромосомные болезни

д.м.н.Верзилина Ирина Николаевна

Вопросы

1. Общая характеристика моногенных болезней, классификация
2. Патогенез развития наследственных болезней обмена
3. Основные направления терапии наследственных болезней обмена
4. Хромосомные болезни, распространенность, клиническая характеристика
5. Генетический импринтинг, понятие, болезни импринтинга

Моногенные заболевания

Распространенность- 1-2% среди новорожденных детей

Описано более 4000 нозологических форм моногенных наследственных болезней, из них 500 с патологией нервной системы

Частота варьирует от 0,5 до 1,4%

В основе заболеваний лежат генные мутации

Моногенные заболевания

Моногенные болезни - это группа наследственных заболеваний, в основе которых лежат генные мутации, возникшие в единичных генах.

Мутировавший участок гена называется сайтом

Мутации

Мутация - любое изменение последовательности ДНК

Мутационная теория де Фриза (1901-1903):

1. Мутации возникают скачкообразно, без переходов. Альтернативны состояния
2. Образовавшиеся новые формы константны
3. Мутация является качественным изменением
4. Мутации разнонаправленны («полезные» и «вредные»)
5. Одни и те же мутации могут возникать повторно

Классификация мутаций (Инге-Вечтомов, 1989)

По характеру изменения генома

- Геномные - изменения числа наборов хромосом
- Хромосомные - изменения структуры хромосом (хромосомные перестройки)
- Генные - локальные изменения последовательности ДНК

По проявлению в гетерозиготе

- Доминантные
- Рецессивные

По условиям возникновения

- Спонтанные
- Индуцированные

По возможности наследования

- В генеративных тканях (в половых клетках)
- Соматические (в соматических клетках)

Моногенные заболевания

Виды генных мутаций

- 1. Со сдвигом рамки считывания
- 2. Мутации, обусловленные заменой азотистых оснований друг на друга.

Моногенные заболевания

Виды генных мутаций

По характеру изменений в молекуле ДНК:

- Со сдвигом рамки считывания —
вставки нуклеотида (**инсерция**)
выпадение (**делеция**) одного или нескольких
нуклеотидов

Мутация сдвига рамки считывания

Нормальная ДНК	ГГТ	ГЦЦ	АГЦ	ГТЦ	ТАТ
	ЦЦА	ЦГГ	ТЦГ	ЦАГ	АТА
Нормальная мРНК	ГГУ	ГЦЦ	АГЦ	ГУЦ	УАУ
Полипептид	Гли	Ала	Сер	Вал	Тир
Мутация сдвига			А	-	ИНСЕРЦИЯ
Рамки считывания			Т		
Мутантная ДНК	ГГТ	ГЦЦ	ААГЦ	ГТЦ	ТАТ
	ЦЦА	ЦГГ	ТТЦГ	ЦАГ	АТА
Мутантная мРНК	ГГУ	ГЦЦ	АА ГЦ	ГУЦ	УАУ
Полипептид	Гли	Ала	<i>Лиз</i>	<i>Арг</i>	<i>Лей</i>

Nonsense Mutations

ATG	GAA	GCA	CGT
Met	Glu	Ala	Gly



ATG	TAA	GCA	CGT
Met	STOP		

Нонсенс-мутация - замена аминокислотного кодона на стоп-кодон

Frameshift Mutation

ATG	GAA	GCA	CGT
Met	Glu	Ala	Gly



ATG	AAG	CAC	GT
Met	Lys	His	

Мутация сдвига рамки считывания (фреймшифт) - изменение последовательности а/к

Моногенные заболевания

Виды генных мутаций

- Мутации, обусловленные заменой азотистых оснований -

транзиции - замена одного пурина на другой ($A \rightleftharpoons G$) или пиримидина ($T \rightleftharpoons C$) - 4 типа

транверсия - замена пурина на пиримидин и наоборот: А на Т, А на Ц, Г на Т, Г на Ц

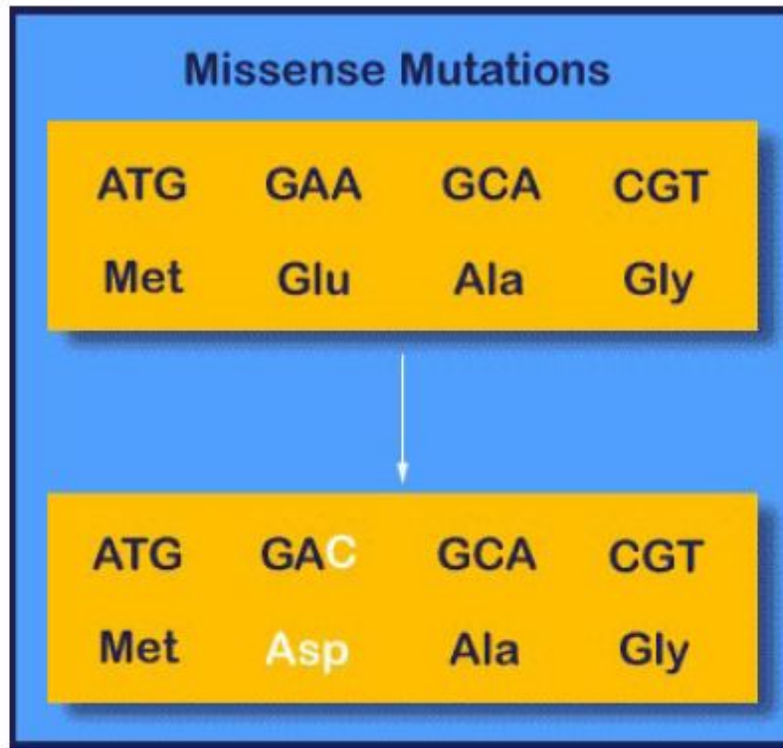
и т. д.

Миссенс- мутации

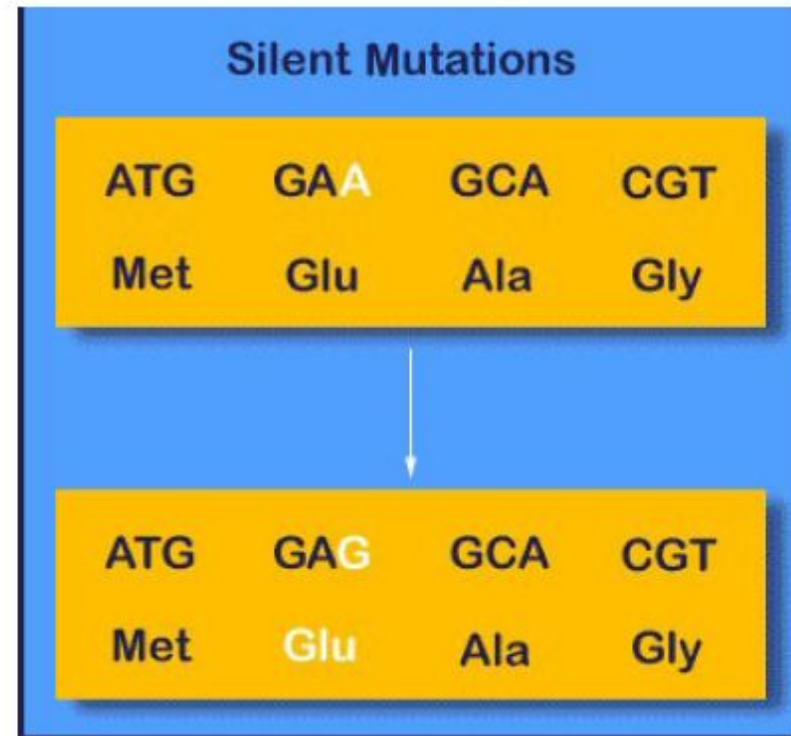
Нормальная ДНК	ГГТ	ГЦЦ	АГЦ	ГТЦ	ТАТ
	ЦЦА	ЦГГ	ТЦГ	ЦАГ	АТА
Нормальная мРНК	ГГУ	ГЦЦ	АГЦ	ГУЦ	УАУ
Полипептид	Гли	Ала	Сер	Вал	Тир
Миссенс-мутация			Г А	на	
			Ц Т		
Мутантная ДНК	ГГТ	ГЦЦ	ААЦ	ГТЦ	ТАТ
	ЦЦА	ЦГГ	ТТГ	ЦАГ	АТА
Мутантная мРНК	ГГУ	ГЦЦ	ААЦ	ГУЦ	УАУ
Полипептид	Гли	Ала	Аси	Вал	Тир

Точечные мутации - замены одного нуклеотида

Точечные мутации в кодирующей части гена



Миссенс-мутация - замена аминокислотного остатка в белке



Молчащая замена (сайлент-мутация) - не приводит к замене а/к

Моногенные заболевания

Если в результате мутаций этой группы образуется

терминирующий кодон (стоп кодон)—**УАГ, УГА,**

УАА (и-РНК), то это приводит к синтезу

укороченного полипептида. Данные мутации носят

название **нонсенс-мутации** ("стоп"-мутации).

Нонсенс-мутации

Нормальная ДНК	ГГТ	ГЦЦ	АГЦ	ГТЦ	ТАТ	
	ЦЦА	ЦГГ	ТЦГ	ЦАГ	АТА	↓
Нормальная мРНК	ГГУ	ГЦЦ	АГЦ	ГУЦ	УАУ	
Полипептид	Гли	Ала	Сер	Вал	Тир	
Нонсенс-мутация						Т Г на
						А Ц
Мутантная ДНК	ГГТ	ГЦЦ	АГЦ	ГТЦ	ТАГ	↙
	ЦЦА	ЦГГ	ТЦГ	ЦАГ	АТЦ	↓
Мутантная мРНК	ГГУ	ГЦЦ	АГЦ	ГУЦ	УАГ	
Полипептид	Гли	Ала	Сер	Вал	Стоп-кодон	

Nonsense Mutations

ATG	GAA	GCA	CGT
Met	Glu	Ala	Gly



ATG	TAA	GCA	CGT
Met	STOP		

Нонсенс-мутация - замена аминокислотного кодона на стоп-кодон

Frameshift Mutation

ATG	GAA	GCA	CGT
Met	Glu	Ala	Gly



ATG	AAG	CAC	GT
Met	Lys	His	

Мутация сдвига рамки считывания (фреймшифт) - изменение последовательности а/к

Моногенные заболевания

Генетическая гетерогенность - различия в генетической природе одного заболевания.

Клинический полиморфизм — различия в клинике, динамике течения заболевания

Миссенс-мутации лежат в основе генетического полиморфизма

Источники генетической гетерогенности :

1) полилокусность (локус — это место расположения гена на хромосоме)

A → B → C приводит к отсутствию или

уменьшению концентрации конечного продукта

По

этой цепочки.

Источники генетической гетерогенности

2) **полиаллелизм** – явление, когда различные мутации одного локуса (гена) затрагивают одну и ту же функцию (синтез белка), но в разной степени и с разными клиническими последствиями (миодистрофия Дюшена-Беккера).

Миодистрофия Дюшенна-Беккера / DMD

Наследственное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующими дегенеративными изменениями в поперечнополосатой мускулатуре.

Молекулярный механизм патогенеза. Нарушение синтеза дистрофина – белка, отвечающего за целостность мембраны в сарколемме. Структурные изменения сарколеммы. Дегенерация цитоплазматических компонентов. Гибель миофибрилл

Клиника. Миодистрофия Дюшенна (МД). Прогрессирующая атрофия мышечных волокон, в том числе кардиомиопатия. Первичные проявления до 2-х лет. Выраженная картина к 2-3 летнему возрасту. Летальный исход на 2-3 десятилетия жизни

Миодистрофия Беккера (МБ). Доброкачественная форма МД с более мягкими симптомами. Начало болезни в 10-15 лет. Работоспособность в возрасте 20-30 лет. Фертильность. Нет кардиомиопатий.

Наследование. Х-сцепленное рецессивное

Частота. МД ~ 1:3000 (новорожденные м.). МБ ~ 1:20000

Молекулярная генетика. Структурные нарушения гена дистрофина. (2 млн п.н., >60 экзонов).

Наиболее частые мутации – средние и крупные делеции, приводящие к полному прекращению синтеза белка (МД) или небольшие делеции и точечные мутации, снижающие уровень синтеза белка, либо синтез аномального дистрофина (МБ).

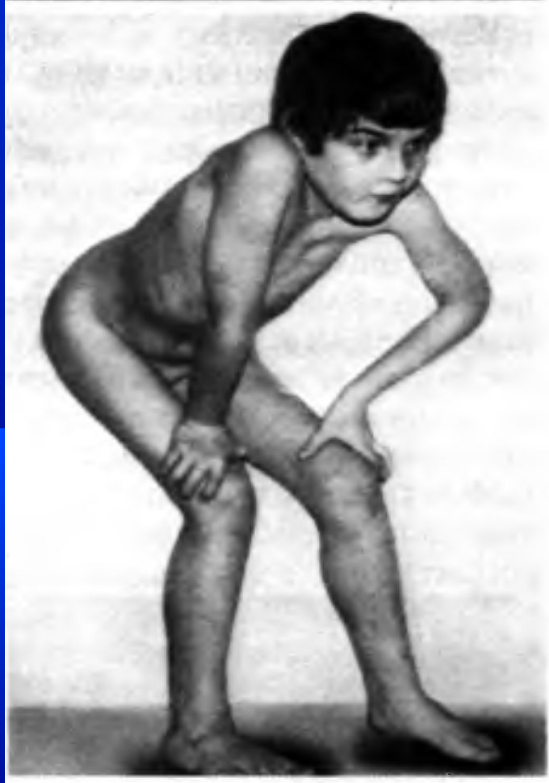
До 30% мутаций – de novo.

Клинически выделяют две формы миодистрофии:

Миодистрофию Дюшена - мутация в гене (локусе) приводит к полному прекращению синтеза белка дистрофина;

Миодистрофию Беккера (рецессивное наследование) - мутация в том же гене (локусе) обуславливает выработку сниженного количества дистрофина или синтез аномального дистрофина.

Миодистрофия Дюшенна-Беккера



Фенилкетонурия (ФКУ / РКУ)

Врожденное заболевание, вызванное нарушением перехода фенилаланина в тирозин, приводящее к задержке психического развития (врожденная ошибка аминокислотного обмена)

Молекулярный механизм патогенеза. Недостаточность фермента фенилаланингидроксилазы. Нарушение гидроксилирования фенилаланина в тирозин. Накопление фенилаланина в крови. Нарушение формирования миелиновой оболочки вокруг аксонов в ЦНС.

Клиника. Умственная отсталость, специфическая походка и осанка. Микроцефалия. Гипопигментация кожи и волос.

Наследование. Аутосомно-рецессивное

Частота. МД ~ 1:4000 – 1:16000

Молекулярная генетика. Ген фенилаланингидроксилазы (PAH) на хромосоме 12 (q22-q24). Более 200 мутаций.

Метаболические пути тирозина и фенилаланина в организме человека

Отсутствие ферментов на определенных этапах приводит к специфическим наследственным нарушениям метаболизма



Аллель-специфическая амплификация: выявлены мутации R408W в гене фенилаланингидроксилазы (ПАН) при фенилкетонурии (ФКУ)

Мутация: замена A->T в кодоне 408 (замена Arg (R) -> Trp (W))

Подход:

3 отдельные ПЦР с 2-я парами праймеров:

S - праймер, специфичный к нормальному аллелю (A)

M - праймер, специфичный к мутантному аллелю (C)

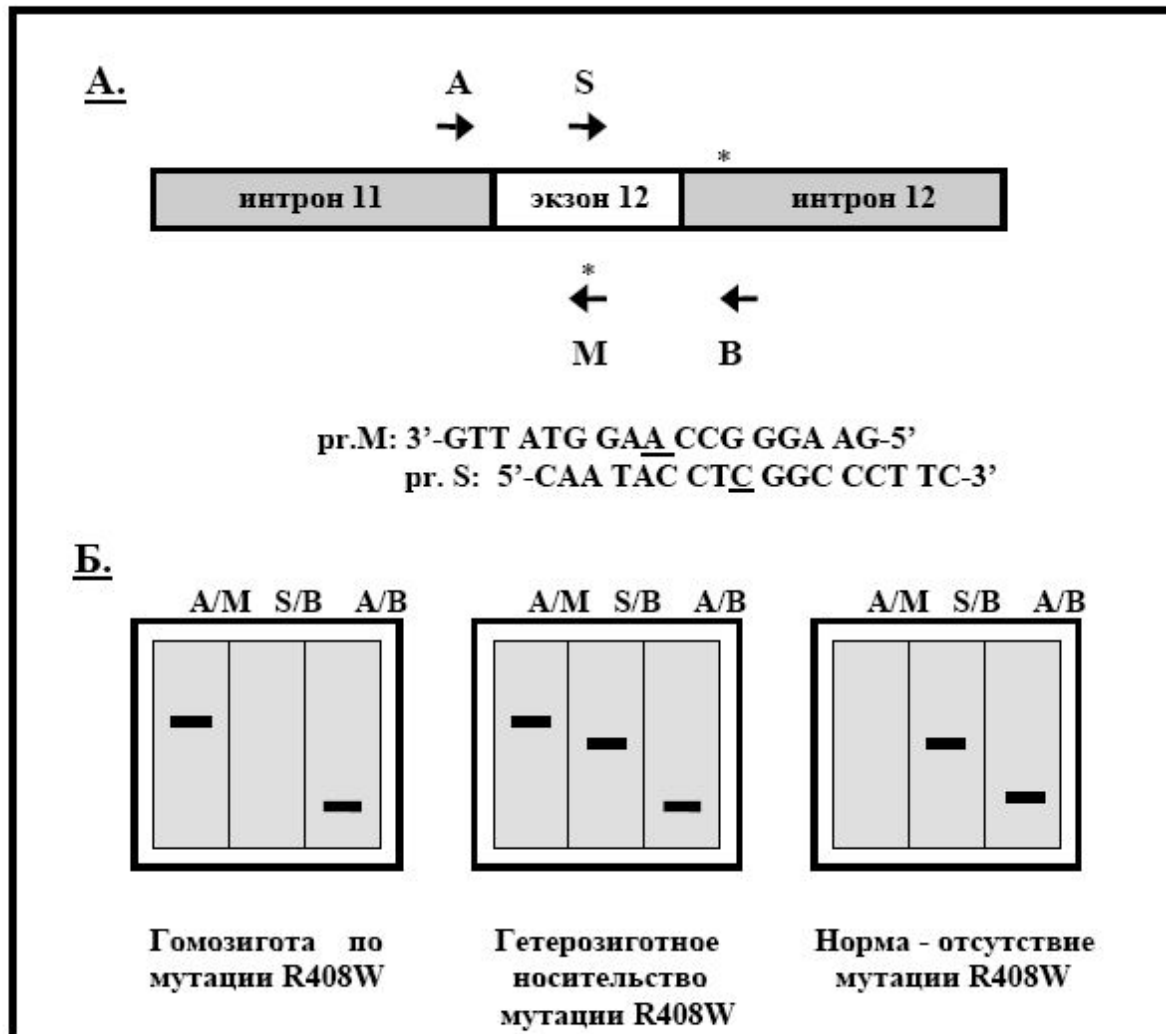
A/B - весь экзон (контроль)

S/B - норма

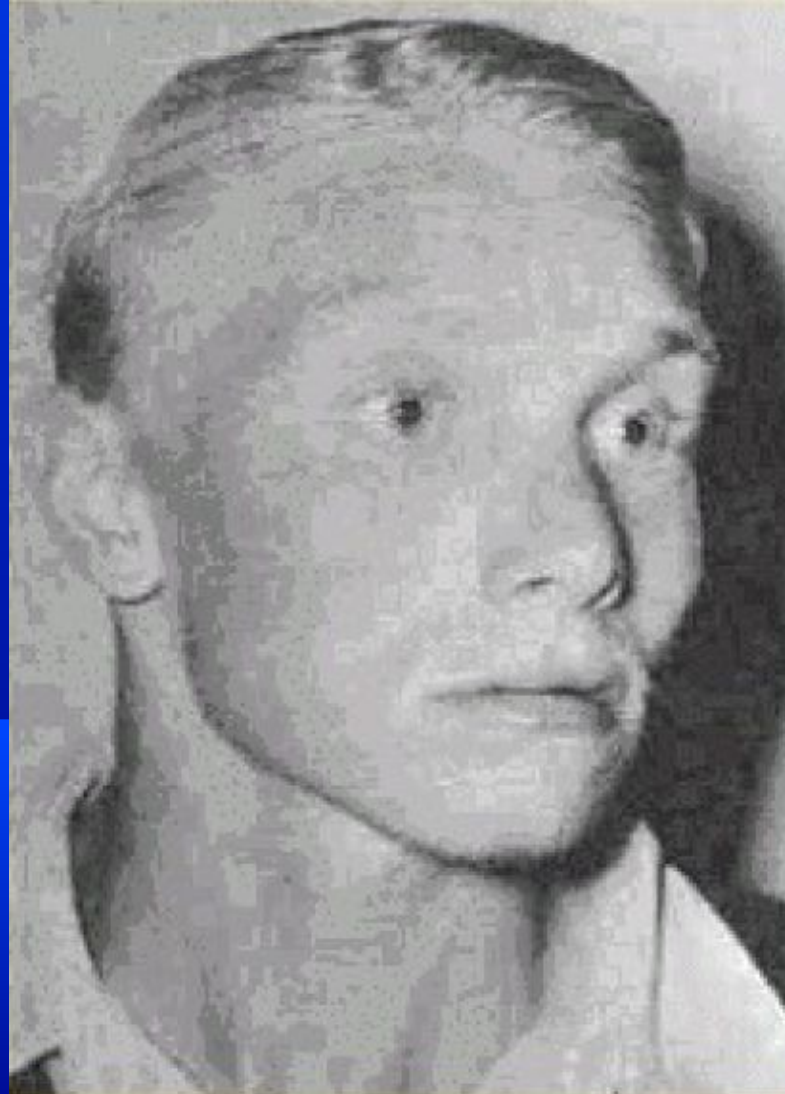
A/M - мутация

Стадии эксперимента:

- выделение ДНК у
- амплификация методом ПЦР в 3 вариантах
- гель-электрофорез в агарозном геле
- окраска ДНК бромистым этидием и выявление полос ДНК в УФ-свете



Больной с фенилкетонурией, слабая пигментация кожи, волос, радужной оболочки глаз, умеренная степень олигофрении (Ивар Фелинг, 1934г.)





Факторы, обуславливающие клинический полиморфизм :

генетическими факторами (полиаллелизм),
модифицирующим влиянием средовых факторов,
сочетанием этих двух групп факторов.

Моногенные заболевания

Функции белков

ферментативная,

структурная

транспортная.

Принципы классификации моногенных заболеваний

Генетический

Клинический

Патогенетический

Моногенные заболевания наследуются по законам Менделя

Болезни с аутосомно-доминантным типом наследования
Болезни с аутосомно-рецессивный типом наследования

болезни с X-сцепленным доминантным типом наследования

болезни с X-сцепленным рецессивным типом наследования

Болезни Y-сцепленные (голандрические)

Болезни митохондриальные

Классификация моногенных наследственных болезней:

наследственные болезни обмена веществ (нарушается работа белков-ферментов, а также могут быть нарушения со стороны транспортных белков) например, фенилкетонурия, галактоземия, глиногенозы и др.

врожденные пороки развития (моногенные формы) (имеются нарушения со стороны белков, выполняющих структурную функцию, болезни соединительной ткани). Например, синдром Марфана, синдром Элерса-Данло и др.

комбинированные состояния.

Клиническая классификация

Заболевания:

Нервные

Нервно-мышечные

Кожные

Глазные

Опорно-двигательного аппарата

Эндокринные

Крови

Сердечно-сосудистой системы

Мочеполовой системы

Желудочно-кишечного тракта

Легких

психические

Наследственные болезни обмена

наследственные дефекты обмена аминокислот
(фенилкетонурия, гомоцистинурия), гистидинемия, алкаптонурия,

наследственные дефекты обмена углеводов (галактоземия, гликогеновая болезнь, мукополисахаридозы, непереносимость фруктозы и др.).

наследственные дефекты обмена липидов (семейные гиперлипидемии, гиполипопротеинемии, муколипидозы).

наследственные дефекты обмена пуринов и пиримидинов: подагра, синдром Леша-Нихана и др.

Наследственные болезни обмена

наследственные дефекты биосинтеза кортикостероидов:
адреногенитальный синдром, гипoadостеронизм и др;

наследственные дефекты порфиринового и билирубинового обмена:
синдром Жильбера, Криглер-Найяра, порфирии;

болезни эритрона: анемия Фанкони, гемолитические анемии и др;

наследственные дефекты обмена металлов: болезнь Вильсона-Коновалова, семейный периодический паралич и др;

болезни транспорта системы почек: болезнь де Тони-Дебре - Фанкони, тубулопатии и др.

Ферментопатии — наследственные
заболевания, обусловленные
нарушением синтеза белков
ферментов

Патогенез развития наследственных болезней обмена



Варианты патологических эффектов мутантных генов

1. Мутантный ген приводит к синтезу избыточного количества продукта
2. Мутантный ген приводит к синтезу аномального белка
3. Отсутствие выработки первичного продукта
4. Выработка уменьшенного количества нормального первичного продукта.

Патогенез серповидно-клеточной анемии

Г У А У → А Г А А

Аминокислота **ВАЛИН**

ГЛУТАМИН

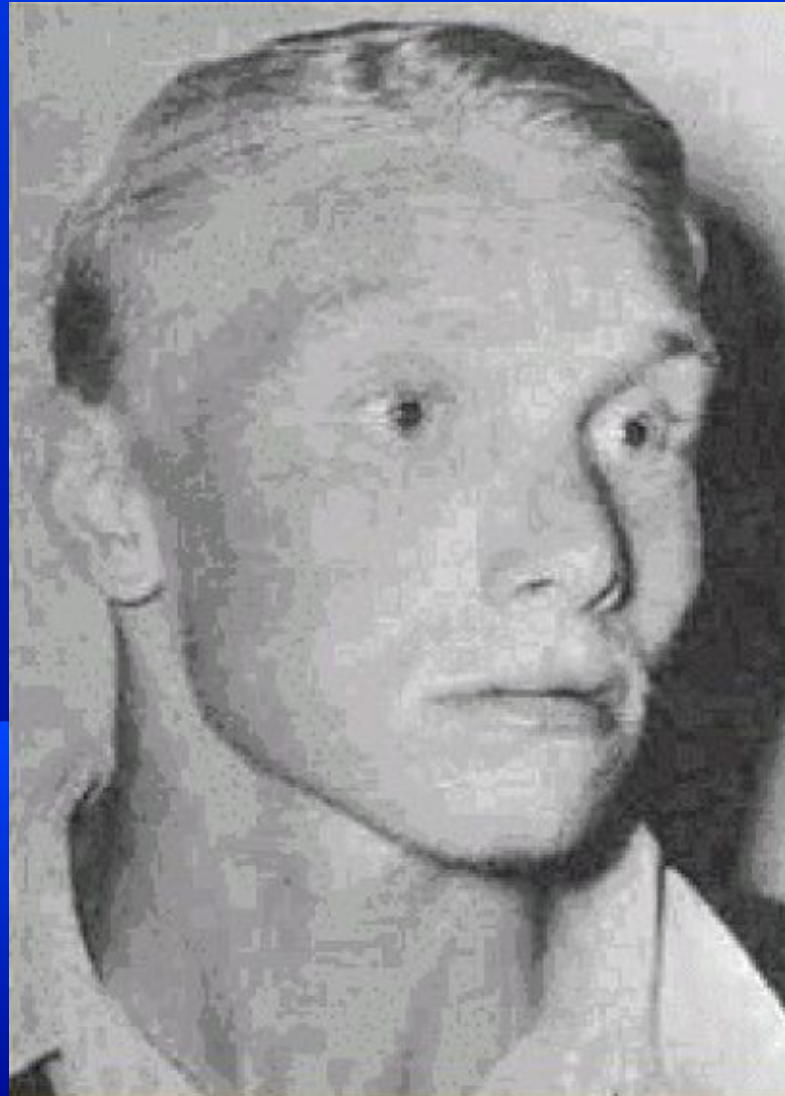
Патогенез развития наследственных болезней обмена

Отсутствие выработки первичного продукта.

Это наиболее частый вариант.

В данном случае нарушается процесс нормального биохимического гомеостаза, что выражается в накоплении токсичных продуктов-предшественников.

Больной с фенилкетонурией, слабая пигментация кожи, волос, радужной оболочки глаз, умеренная степень олигофрении (Ивар Фелинг, 1934г.)



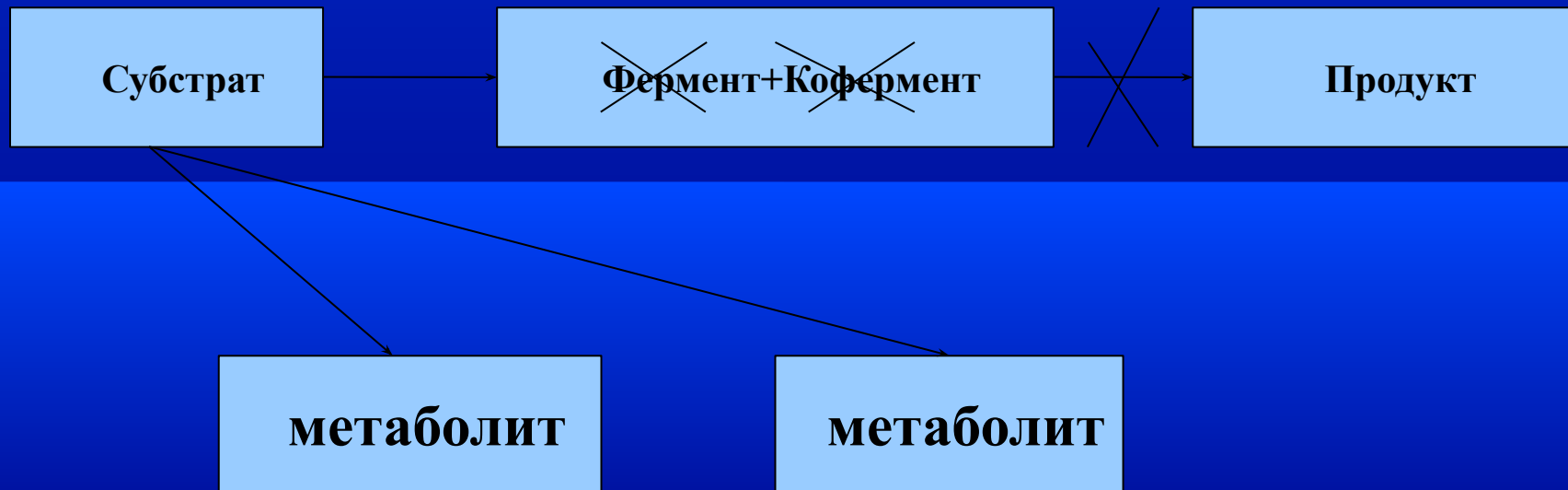
Возникновение наследственной болезни обмена веществ

НОРМАЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ

Субстрат → Фермент + Кофермент →
→ Продукт

Возникновение наследственной болезни обмена веществ

НАСЛЕДСТВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ



Основные направления терапии наследственных болезней обмена

Способы лечения НБО:

Ингибирование образования субстрата

Коррекция нарушенного баланса метаболитов

Стимуляция альтернативного пути обмена

Заместительная терапия

Детоксикация метаболитов

Блокада накопления субстрата

Муковисцидоз (кистозный фиброз / CF)

Наследственная болезнь с распространенным поражением эндокринных желез, характеризующаяся кистозным перерождением поджелудочной железы, желёз кишечника и дыхательных путей из-за закупорки их выводных протоков вязки секретом.

Молекулярный механизм патогенеза. Изменения белка (трансмембранного регулятора, CFTR), обеспечивающего функцию хлоридного канала. Нарушение транспорта хлоридов и воды в эпителиальных клетках. Избыточное выделение хлоридов. Дегидратация секрета. Закупорка вязким секретом выводных протоков желёз. Развитие воспалительного процесса с присоединением вторичной инфекции.

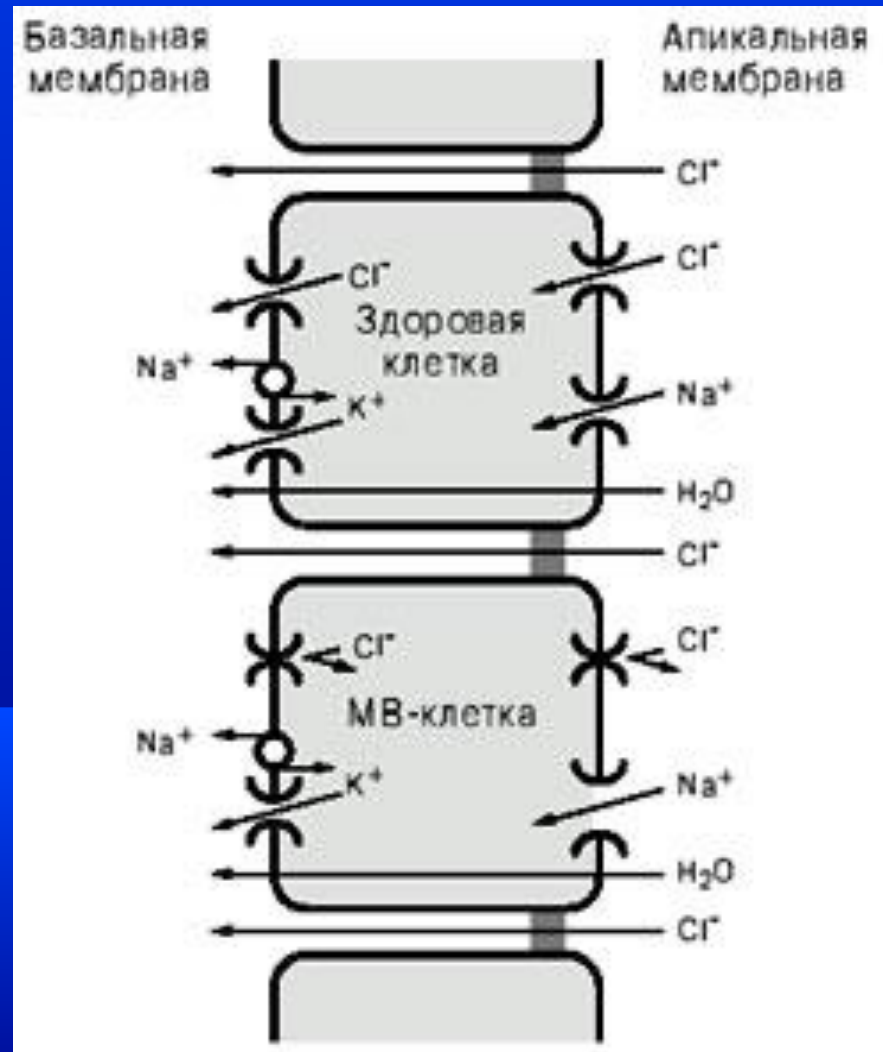
Клиника. Задержка умственного и физического развития. Респираторные и желудочно-кишечные нарушения. 4 формы – меконеальный илеус новорожденных (заполнение кишечника густым меконием к моменту рождения), кишечная форма, бронхо-легочная форма, смешанная (легочно-кишечная) форма. Средняя продолжительность жизни – 30 лет. Лечение - антибиотикотерапия, лаваж бронхолегочной системы, систематическое применение пищеварительных ферментов.

Наследование. Аутосомно-рецессивное

Частота. МД ~ 1:2000 – 1:4000 новорожденных

Молекулярная генетика. Ген трансмембранного регулятора хлоридного канала (CFTR) на хр. 7 q31-q32. 250 000 п.н. 27 экзонов 1480 ак. Более 300 мутаций, из них более 200 с патологическим эффектом (миссенс, делеции, нонсенс, сдвиг рамки, нарушения сплайсинга). До 70% всех случаев – делеция 3 п.н. в кодоне 508 - ΔF -508, приводящая к делеции фенилаланина в белке.

Муковисцидоз



Детекция делеции $\Delta F-508$ гена CFTR при муковисцидозе с помощью ПЦР

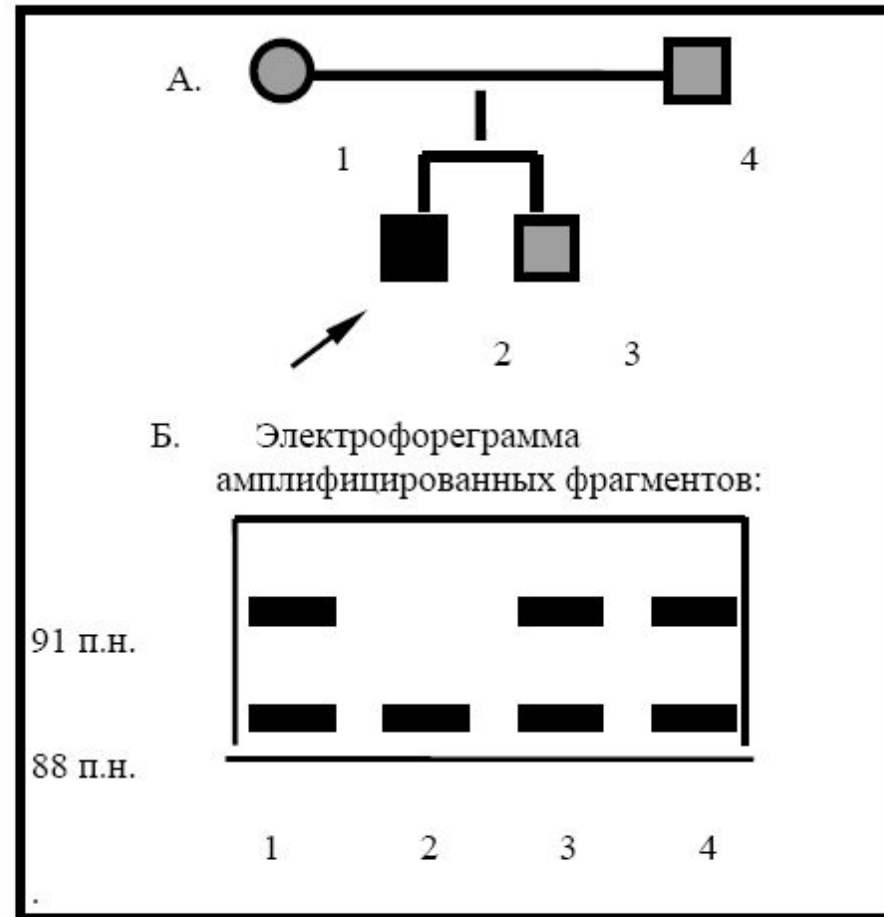
$\Delta F-508$ - наиболее частая (до 50% среди больных) мутация при муковисцидозе

Делеция 3 п.н. В кодоне 508 - делеция фенилаланина в белке

2 - больной ребенок (делеция в гомозиготе)

1, 3, 4 - гетерозиготные носители делеции

Частота гетерозиготного носительства в популяции - 4-5% (1 на 20-25)





Муковисцидоз

Барабанные палочки, часовые стекла



Хромосомные болезни

это клинические синдромы, обусловленные изменением числа или структуры хромосом.

Частота хромосомных болезней среди новорожденных детей составляет около 1%.

Хромосомные мутации могут возникать в соматических и половых (гаметах) клетках.

Хромосомных аномалий только гаметического происхождения насчитывается почти 1000.

Хромосомные болезни

Группы:

1) вызванные изменением числа хромосом (анеуплоидии— изменение количества хромосом какой-то одной пары: моносомия, трисомия и т.д.)

2) обусловленные изменением структуры хромосом (хромосомные мутации) -делеция, дупликация, инверсия, транслокация..

Хромосомные болезни, обусловленные изменением структуры хромосом:

делеция–потеря,

дупликация–удвоение,

инверсия–разворот на 180^0 (происходят внутри хромосомы),

транслокация–обмен участками (межхромосомный обмен).

Хромосомные болезни

Полные формы

Мозаичные формы

Хромосомные перестройки возникают:

В аутосомах (с-м Дауна, Патау и др.) и половых хромосомах - гоносомах (с-м Клайфельтера-трисомия XXУ, с-м Шерешевского-Тернера — моносомия по X-хромосоме и др.).

Хромосомные болезни

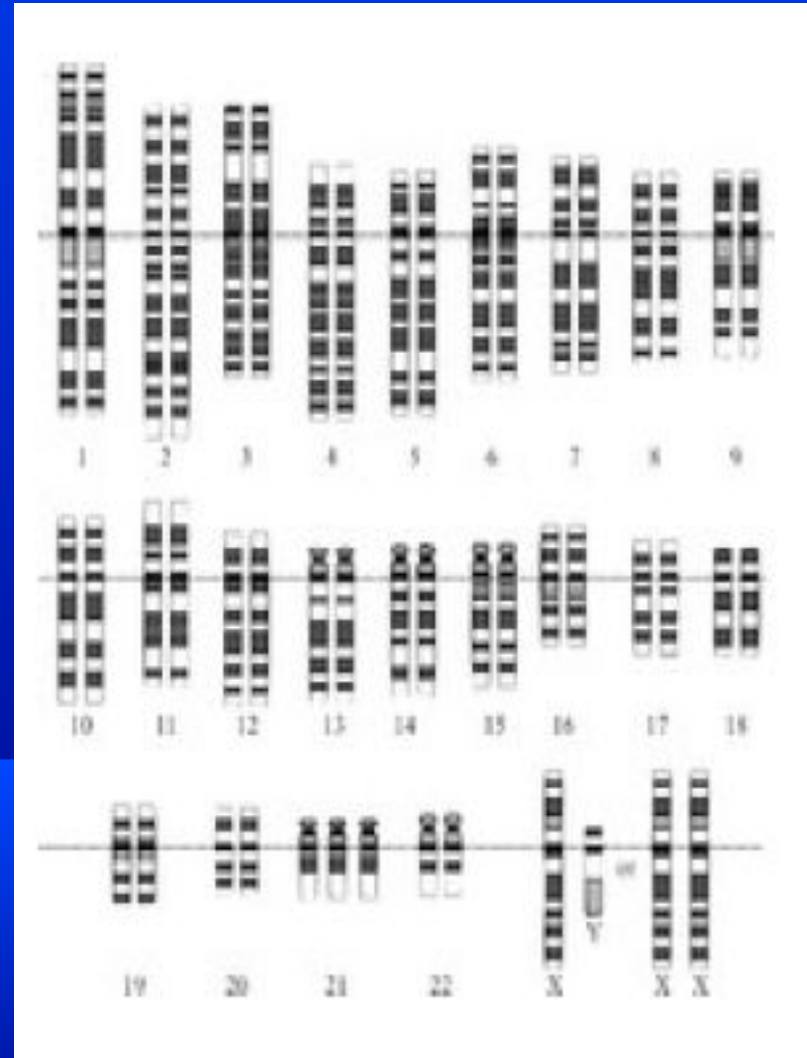
Особенности хромосомных болезней:

1) *множественность поражения* - черепно-лицевые дисморфии, врожденные пороки развития внутренних органов, замедленный рост и развитие, отставание психического развития.

Хромосомные болезни

- 2) Клинически мозаичные формы протекают легче
- 3) Аутосомные болезни протекают тяжелее, чем аномалии по половым хромосомам.

Синдром Дауна (John Down, 1866 г.)



Синдром Дауна

одна из форм геномной патологии
кариотип представлен 47 хромосомами
поскольку хромосомы 21-й пары, вместо
нормальных двух, представлены тремя копиями
(трисомия)

Формы синдрома Дауна

транслокация хромосомы 21 на другие хромосомы
(чаще на 15, реже на 14, ещё реже на 21, 22 и Y-
хромосому)— 4% случаев

мозаичный вариант синдрома— 1%

Внешние признаки:

«плоское лицо» — 90 %

кожная складка на шее у новорожденных — 81 %

монголоидный разрез глаз — 80 %

Мочки ушей плохо развиты и оказываются приросшими.

эпикант (вертикальная кожная складка, прикрывающая медиальный угол глазной щели) — 80 %

гиперподвижность суставов — 80 %

Внешние признаки:

мышечная гипотония — 80 %

плоский затылок — 78 %

короткие конечности — 70 %

открытый рот (в связи с низким тонусом мышц и особым строением нёба) — 65 %

зубные аномалии — 65 %

Внешние признаки

аркообразное («готическое») нёбо — 8 %

плоская переносица — 52 %

бороздчатый язык — 50 %

поперечная ладонная складка (называемая также «обезьяньей») — 45 %

короткая широкая шея — 45 %

ВПС (врожденный порок сердца) — 40 %

короткий нос — 40 %

Внешние признаки :

деформация грудной клетки, килевидная или воронкообразная — 27 %

пигментные пятна по краю радужки - пятна Брушфильда — 19 %

стеноз или атрезия 12-перстной кишки — 8 %

Синдром Дауна обезьянья складка



норма



Внешний вид больного с синдромом Дауна



Синдром Дауна (мозаичная форма)



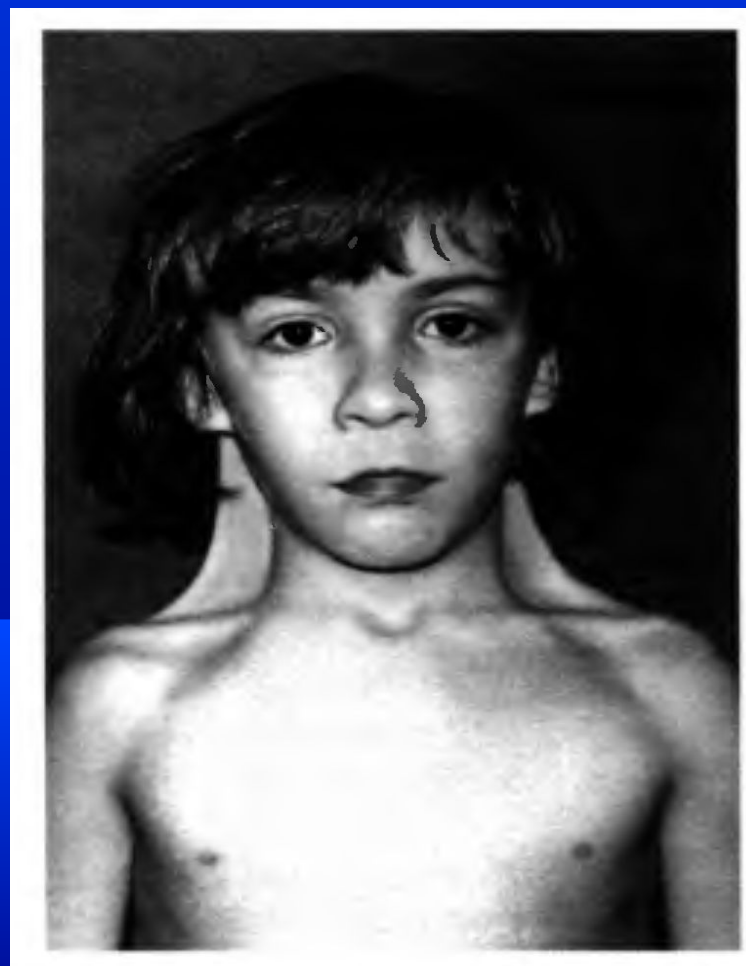
Синдром Дауна (мозаичная форма)



Синдром Дауна (мозаичная форма)

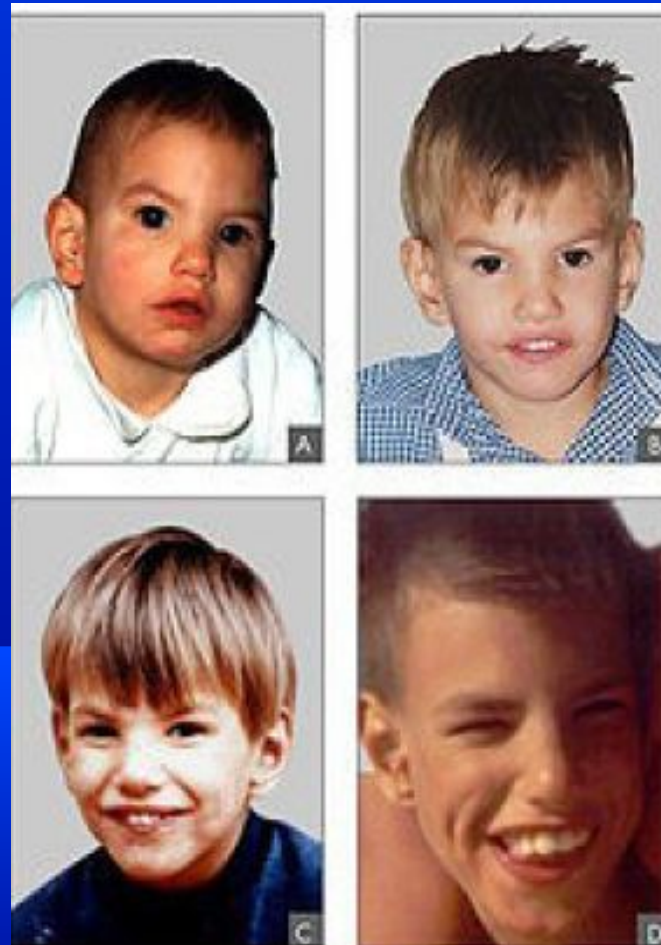


Синдром Шерешевского-Тернера





Синдром кошачьего крика (*Cri-Du-Chat Syndrome*)
(синонимы: болезнь кошачьего крика,
синдром Лежена по имени описавшего его в 1963 г.
французского ученого)



Синдром Лежена

Кариотип 46 XX или XY, 5p-.

Диагноз подтверждается кариологическим исследованием с применением одного из методов идентификации хромосом,

Частичная моносомия; он развивается при делеции (с утратой от трети до половины, реже полная утрата) короткого плеча пятой хромосомы.

Синдром Лежена

общее отставание в развитии,
низкая масса при рождении и мышечная гипотония,
лунообразное лицо с широко расставленными глазами
характерный плач ребёнка,
напоминающий кошачье мяуканье, причиной
которого является изменение гортани (сужение,
мягкость хрящей, уменьшение надгортанника,
необычная складчатость слизистой оболочки) или
недоразвитие гортани.

Синдром Лежена

врожденные пороки сердца, костно-мышечной системы и внутренних органов,

микроцефалия, птоз,

низкое расположение и деформация ушных раковин,

кожные складки впереди уха,

гипертелоризм (увеличенное расстояние между какими-либо парными органами или анатомическим образованиями (например, между внутренними краями глазниц, грудными сосками),

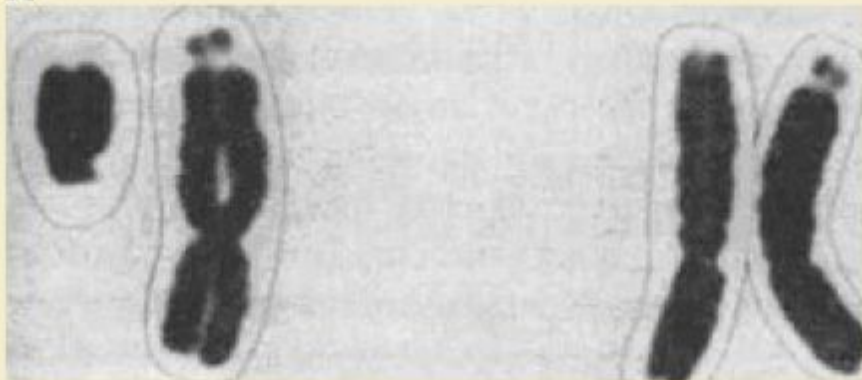
эпикантус (поперечная кожная складка около внутреннего угла глаза, обычно двусторонняя), антимонголоидный разрез глаз

Синдром Лежена

Частота синдрома примерно 1:45000.

Соотношение полов М1:Ж1,3

Клиническая картина синдрома и продолжительность жизни людей с этим синдромом довольно сильно варьируется

А**Б****Рис. 12.9**

Синдром ломкой (фрагильной) хромосомы X (синдром
Мартина-Белла)

А - Ломкая X-хромосома мужчины (слева) и женщины
(справа)

Б - Лицо подростка с синдромом Мартина-Белла.

Геномный импринтинг

Механизм, с помощью которого различается активность гомологичных генов (или участков хромосом) у индивида в зависимости от хромосомы, унаследованной от матери или отца.

1960 г., Х. Кроуз

**Синдром
Прадера-Вилли**



**Синдром
Энгельмана**



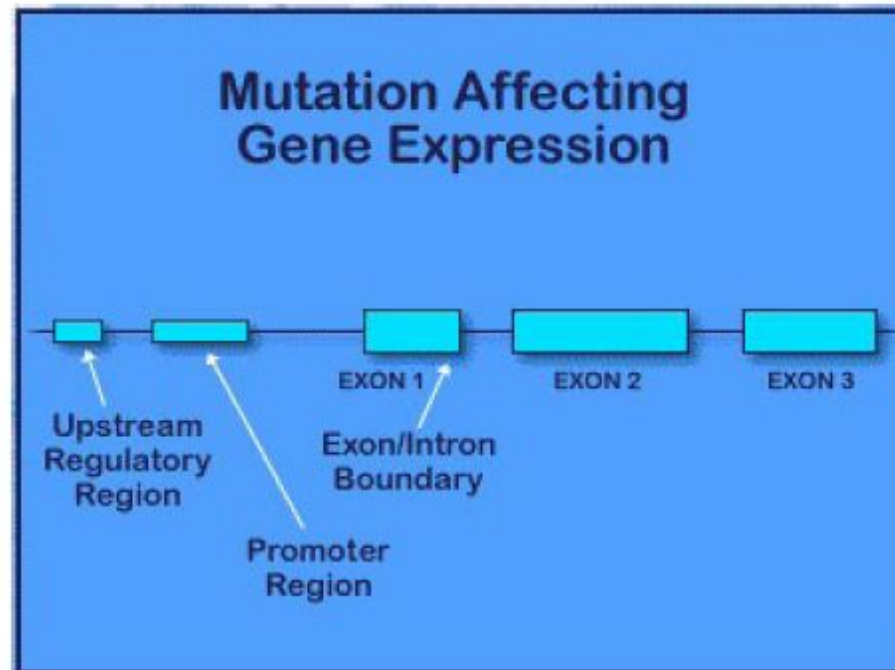
Предполагаемые «болезни импринтинга» у человека

	Происхождение
Синдром Адамса-Оливера	материнское
Болезнь Альцгеймера	отцовское
Синдром Энжельмена	материнское
Врожденный порок сердца	материнское
Идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз	отцовское
Миотоническая дистрофия	материнское
Нерофиброматоз 1	материнское
Нерофиброматоз 11	материнское

Предполагаемые «болезни импринтинга» у человека

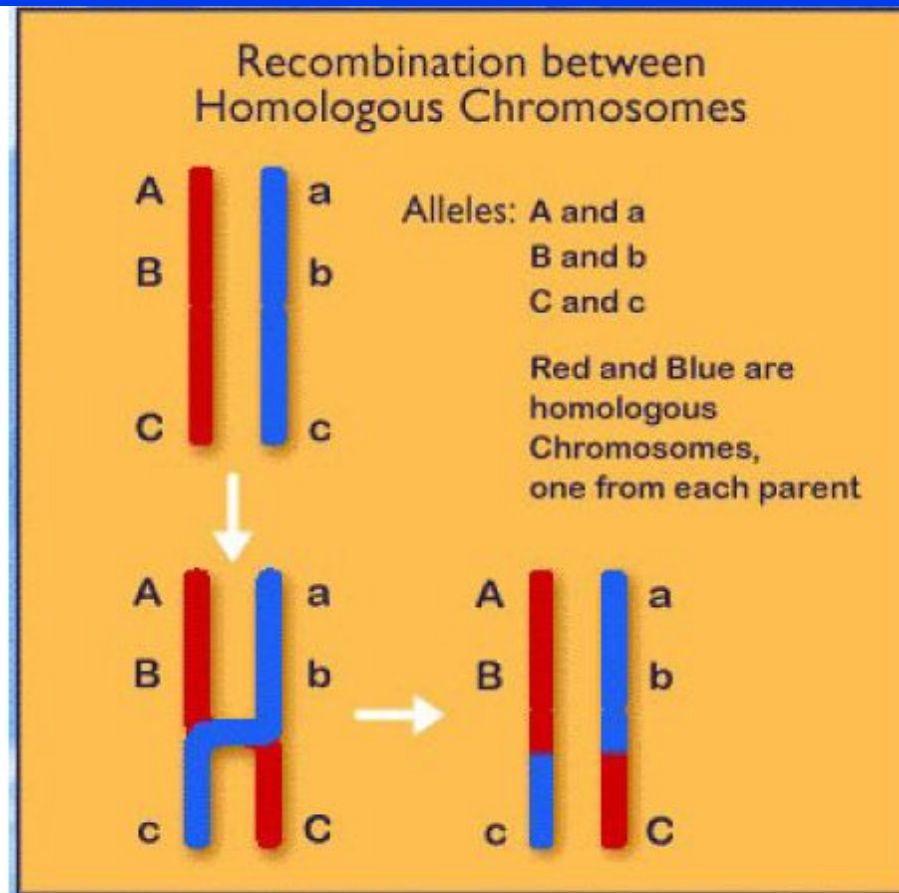
Поликистоз почек (два локуса)	материнское и отцовское
Поликистоз яичников	материнское
Синдром Прадера-Вилли	отцовское
Псориаз	отцовское
Туберозный склероз	материнское
Агенезия почек, аномалии лица	материнское

Мутации в регуляторных областях гена приводят к изменению уровня его экспрессии



Мутации в сайтах сплайсинга приводят к изменению структуры мРНК и белка

Рекомбинация



Рекомбинация - процесс обмена генетическим материалом между гомологичными хромосомами

Источник генетической изменчивости

