

ҚММУ

**Молекулярлық биология және
медициналық генетика
кафедрасы**

Дәріс

Тақырыбы: «Гендік аурулар».

**Мамандығы: 5В130100 «Жалпы
медицина»**

Курс: 1

Уақыты: 50 мин.

Дәріскер: б.ғ.к. Есілбаева Б.Т.

- **Тақырыбы:** “Гендік аурулар”.
- **Мақсаты:** Адамдағы көп кездесетін гендік аурулардың симптоматикасын және этиологиясын оқып білу.
- **Дәрістің жоспары:**
 - Гендік аурулардың негізгі сипаттамалары.
 - Көп кездесетін гендік аурулардың сипаттамасы.
 - Гендік аурулардың таралу себептері.

Генді аурулардың жіктелуінің 3 принципі белгілі:

- 1. Генетикалық** – барлық аурулар аутосомды-доминантты, аутосомды-рецессивті, Х-тіркес, У-тіркес және митохондрияльді болып бөлінеді.
- 2. Клиникалық** – тұқымқуалайтын жүйке аурулары, эндокринді, көз және т.б. Бұл гендік аурулар әртүрлі индивидтерде әртүрлі мүшелерді зақымдайды.
- 3. Патогенетикалық** – негізгі патогенетикалық звеноның зақымдалуына байланысты.

Алғашқы өнімдердің қызметінің маңыздылығына байланысты генді аурулар бөлінеді:

- 1. Энзимопатия - (ферментті жүйенің тұқымқуалауы ферментті жүйенің).**
- 2. Гемоглобинопатия - (қан дефектілері).**
- 3. Коллагеноздар – (құрылымды ақуыздардың дефектісі).**

- 4. Биохимиялық дефектісі анықталынбаған генді аурулар.**
- 5. Лизосомальді ферменттің жетіспеушілігіне байланысты аурулар (лизосомальді).**
- 6. Митохондрияльді аурулар**
- 7. Пероксисомды аурулар.**

Энзимопатиялар

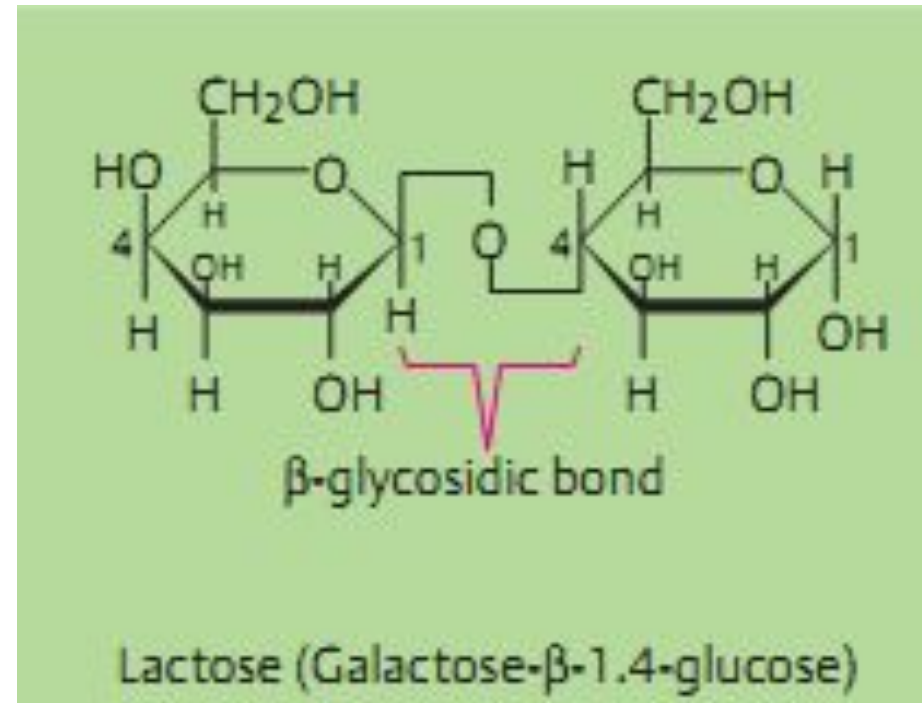
- Фенилкетонурия
- Галактоземия
- Гемолитикалық анемияға алып келетін дефекті эритроциттер.

Энзимопатия варианттары:

1. Көмірсулардың зат алмасуының дефектері.

Галактоземия – лактозаны қабылдамаушылық. Ауtosомды-рецессивті ауру. Сүтте лактозаның құрамы шамамен 7% құрайды.

Лактозаның зат алмасуына лактаза ферменті қатысады, ол дисахаридті ыдыратады. Кейбір адамдарда лактаза жеткілікті синтезделмейді, сондықтанда сүтті қабылдай алмайды. Жаңа туылған балаларда бұл ауру ауыр түрде іштің кебуіне, диареяға және спазмдарға алып келеді.



2. Аминқышқылдардың зат алмасуының дефектері

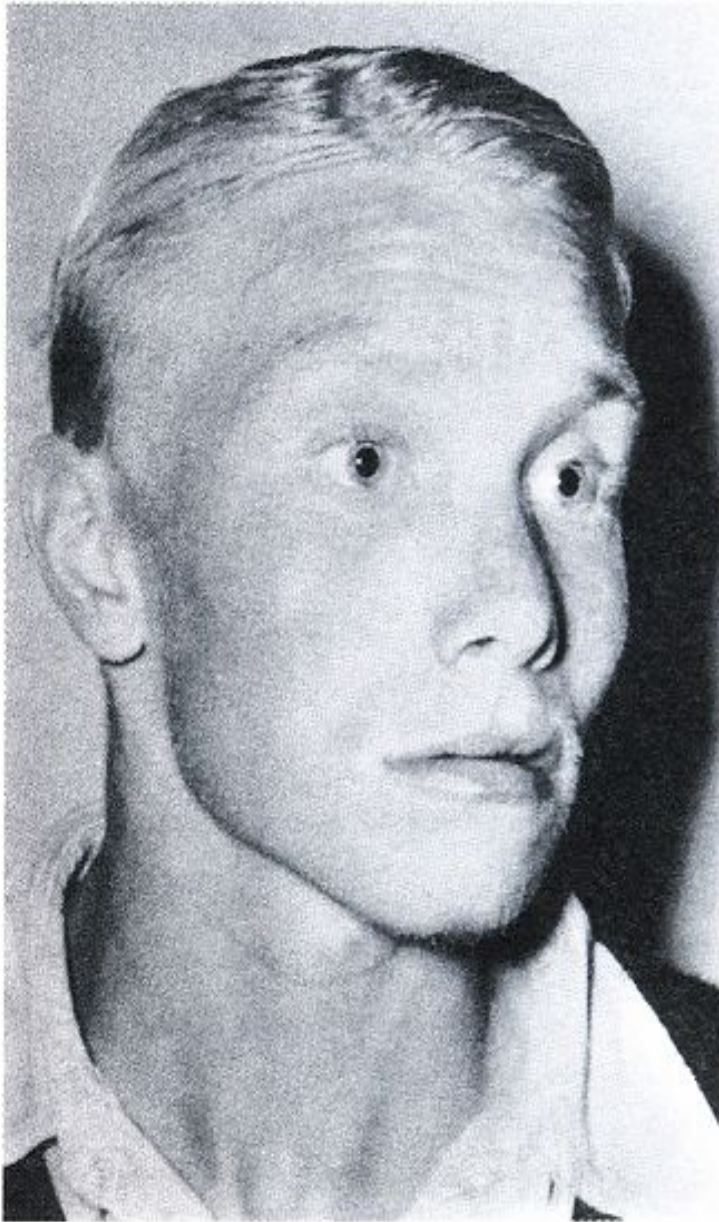
- **Фенилкетонурия-** аутосомды рецессивті

Клиникалық көрінісі:

тремор, ұстамалар, микроцефалия, ойлау қабілеті төмен, «тышқан иіс».

- **Себебі:**

Фенилаланингидроксилаза ферментінің жетіспеушілігінен, фенилаланиннің тирозинге өтуінің бұзылы-



Энзимопатиялардың басқа түрлері:

Липидтердің зат алмасуының дефектері
(сфинголипидоздар)

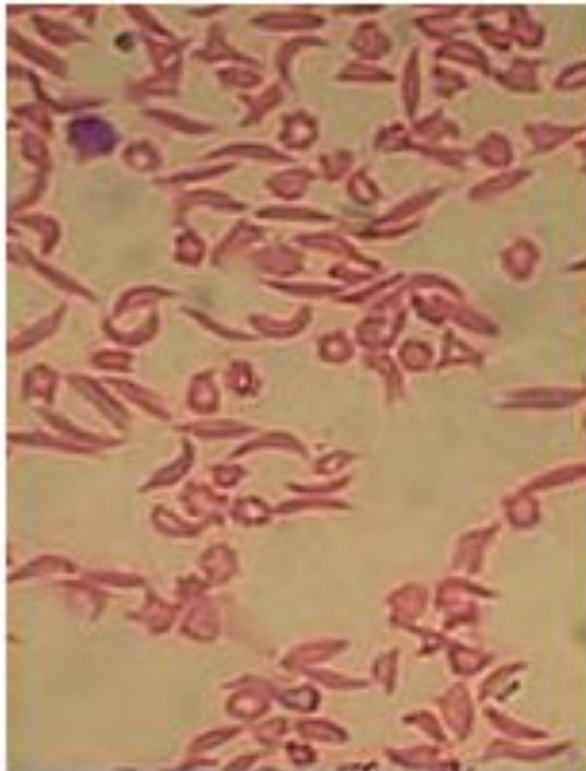
Витаминдердің зат алмасуының дефектері
(гомоцистинурия)

Азоттық негіздердің биосинтезінің дефектері
(синдром Леша-Найхан)

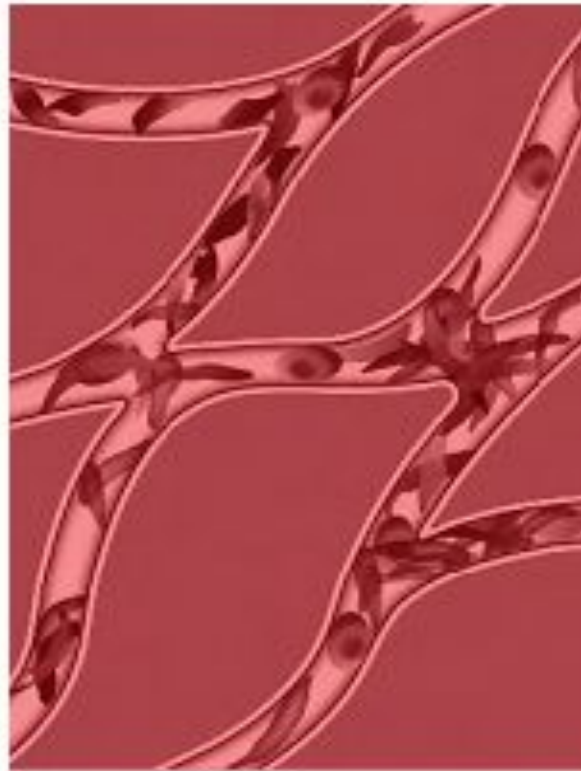
Гормондардың биосинтезінің дефектері
(тестикулярлы феминизация)

Гемоглобинопатиялар

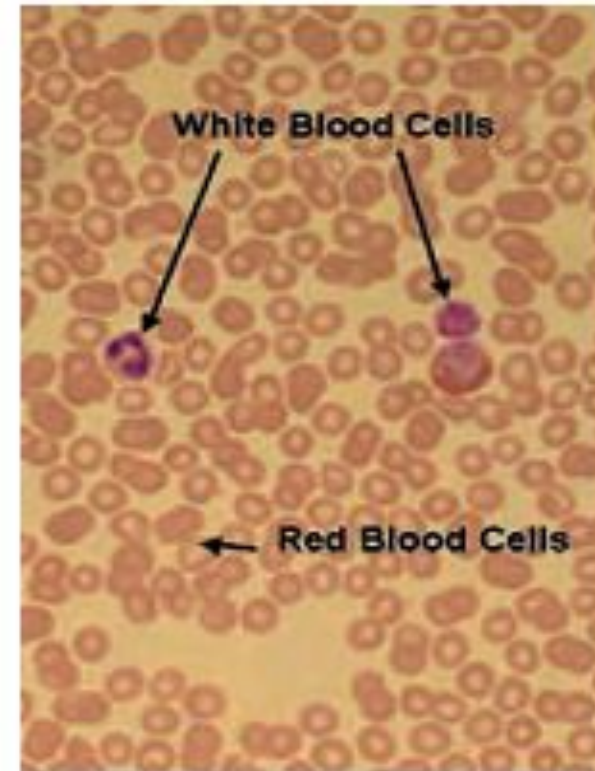
1. Орақ тәрізді жасушалық анемия, аутосомды-рецессивті ауру. Себебі - β глобиннің геніндегі нүктелік мутация. Тропикалық аймақта таралған. Созылмалы анемияда көптеген асқынулар болады, жүректің, бауырдың бұзылыстары бар және көптеген әртүрлі инфекциялар.



1. Sick cells in blood smear

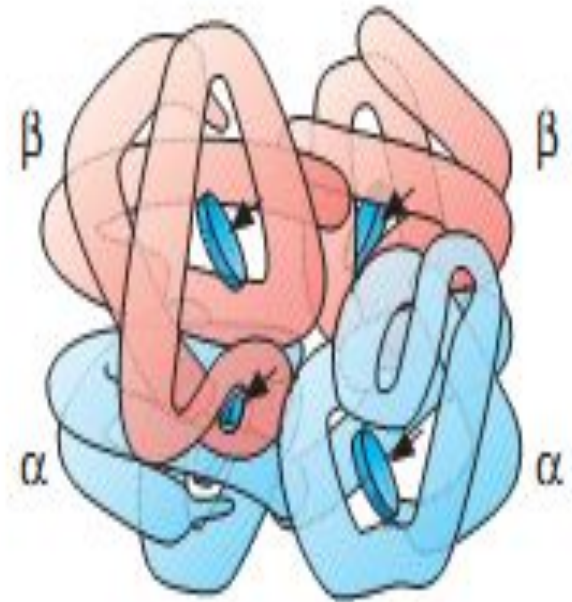


2. Sick cells in blood vessel



3. Normal blood smear

2. Талассемия – аутосомды-рецессивті ауру, ауырлығы әртүрлі дәрежедегі анемия. Себебі – α немесе β глобиндік гендердегі мутация. Жілік-мидан тыс бауырда және көкбауырдағы қан жасалумен сипатталады, нәтижесінде бұл мүшелердің өлшемі өте қатты ұлғайып кетеді. Сонымен бірге әртүрлі инфекциялар қосылады.



Hemoglobin A

Four O₂ binding sites

Коллагеноздар – негізінде коллагеннің синтезделуі мен ыдырау дефектілері, дәнекерлеуші ұлпалардың негізгі компоненті жатады (Марфан синдромы, Элерс ферментті жүйенің - Данло синдромы, толық емес остеогенез).

Коллаген – адамның дәнекерлеуші ұлпасының негізгі компоненті. Сүйектерде және шеміршектерде ақуыздың 60% -ын, терінің құрғақ массасының, тіс ұлпасының және байланыстарының 50-90%-ын құрайды.

Дәнекерлеуші ұлпаның келесі негізгі компоненті – **фибрилин**, көп қызметті атқаратын ақуыз, жасушадан тыс матрикстің микрофибрилдің құрылымдық компоненті болып табылады.

Марфан синдромы – аутосомды-доминантты ауру, дәнекерлеуші

ұлпа ауруы (фибриллин генінде мутация). Кездесу жиілігі: 1:10 000 – 20 000.

Клиникалық көріністер:

- 1. Арахнодактилия**, бойы ұзын, аяқтары ұзын, омыртқа деформациясы (сколиеоз), шығыңқы «тауық көкіректі», май табан және бұлшық ет гипотониясы.
- 2. Көз бұршағы өзгерген**, миопия (близорукость), көздің торлы қабығының бөлінуі.
- 3. Жүрек жұмысының бұзылысы**, шап жарығы (паховая грыжа).

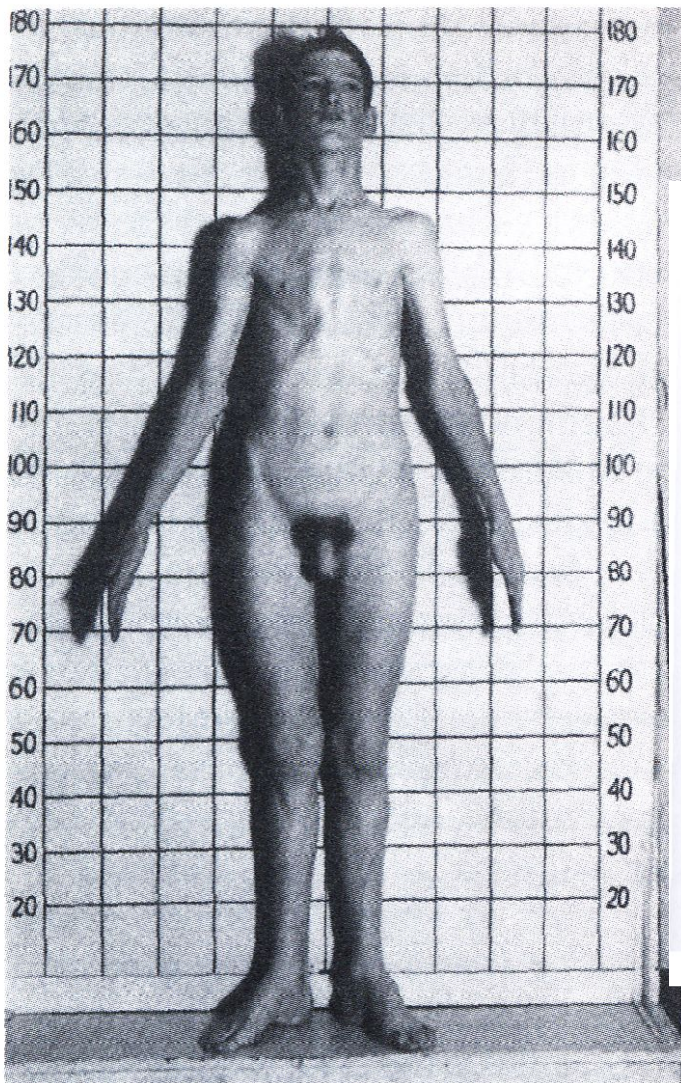


Рис. 3.2. Деформированная грудная клетка (килевидная или «куриная» грудь) при синдроме Марфана.

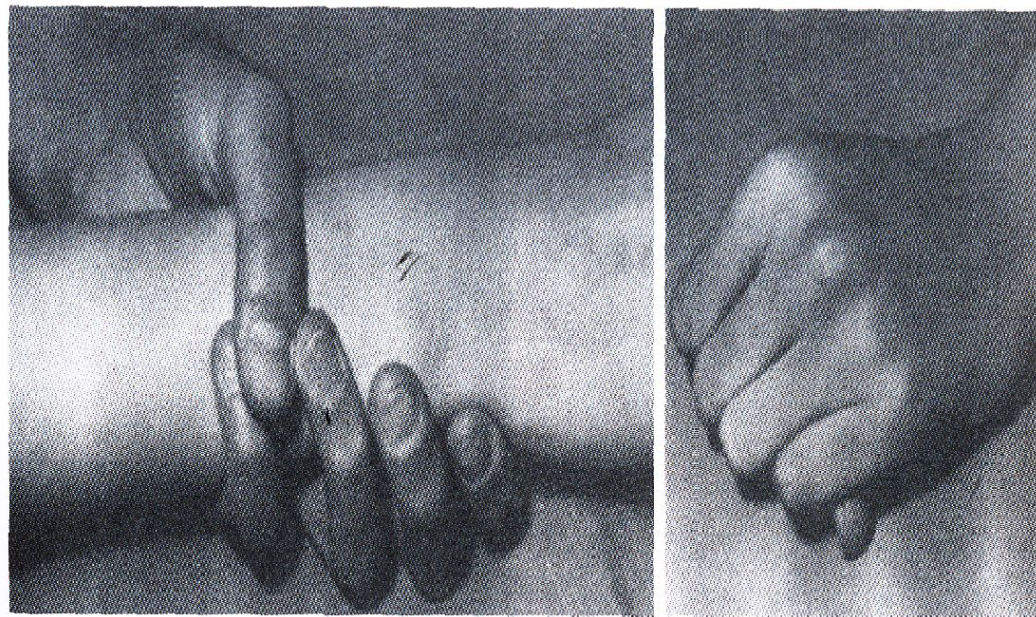


Рис. 4.16. Диагностические критерии арахнодактилии при синдроме Марфана.

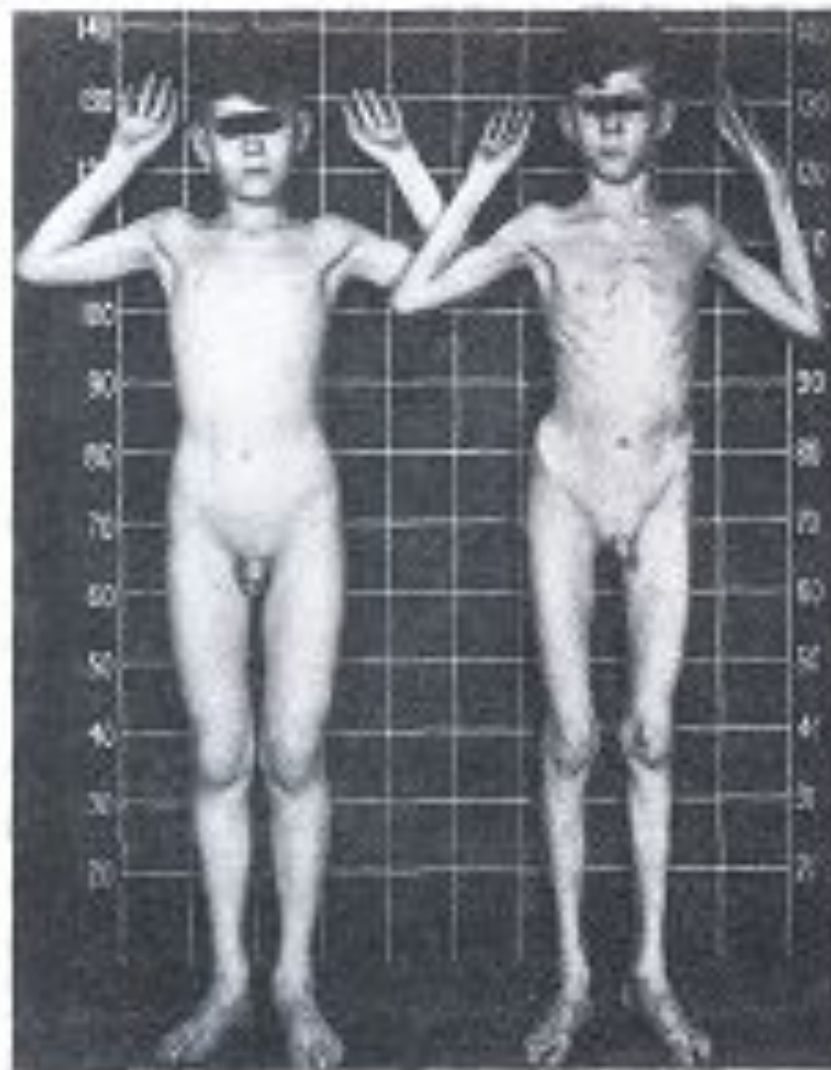


Рис. 4.14. Два брата. Слева нормальный мальчик 10 лет, справа — 8-летний мальчик с синдромом Марфана [симптомы: подвижных хрусталика (он в очках), высокий рост, отсутствие подкожной жировой клетчатки, сколиоз, деформация грудной клетки].



Рис. 4.15. Кисти и стопы в норме (слева) и при синдроме Марфана (справа).

Синдром Элерса-Данло – аутосомды-доминантты, бірақ кейбір түрлері аутосомды-рецессивті және Х-тіркес рецессивті, дәнекерлеуші ұлпа ауруы. Бұл генетикалы, биохимиялы және клиникалы әртүрлі дәнекерлеуші ұлпа ауруының топтары. 6-типі анықталған.

Клиникалық сипаттамасы:

- Коллаген синтезінің бұзылысынан

дәнекерлеуші ұлпаның өте қатты созылыңқылығы (бет терісі, шынтақ, тізе, бұғана аймағы), қанталау.

- Буындар – шынашақ саусақтың 90 градусқа және одан да жоғары градусқа майысуы, тізе буынының 10 градус және одан жоғары градусқа майысуы.



Рис. 4.17. Фотография больного с синдромом Элерса–Данло (тип 3) с выставки (1885).

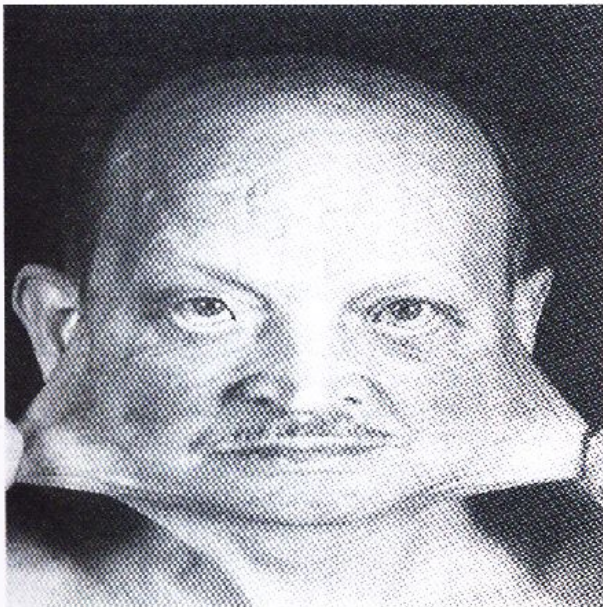


Рис. 4.18. Повышенная растяжимость кожи лица, рубцы на лбу.

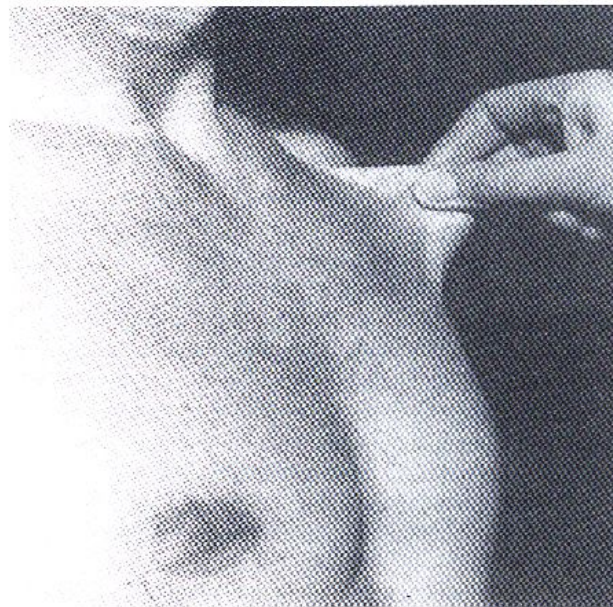


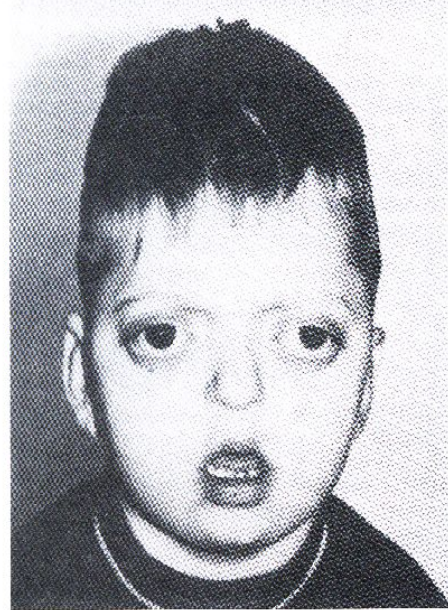
Рис. 4.19. Повышенная растяжимость кожи под ключицей.



Рис. 4.20. Переразгибание V пальца.



Рис. 4.21 Переразгибание коленного сустава. Рубцы в области коленных суставов.



- **Крузон синдромы –** каспаз генінің дефектісі.

Клиникасы:

шығыңқы көз,
қыли көз, үстіңгі еріні
қысқа, жоғарғы жақ
сүйегінің бұзылысы,
омыртқасы қисайған
(дизостоз).

Рис. 4.3. Синдром Крузона. Мать и сын.

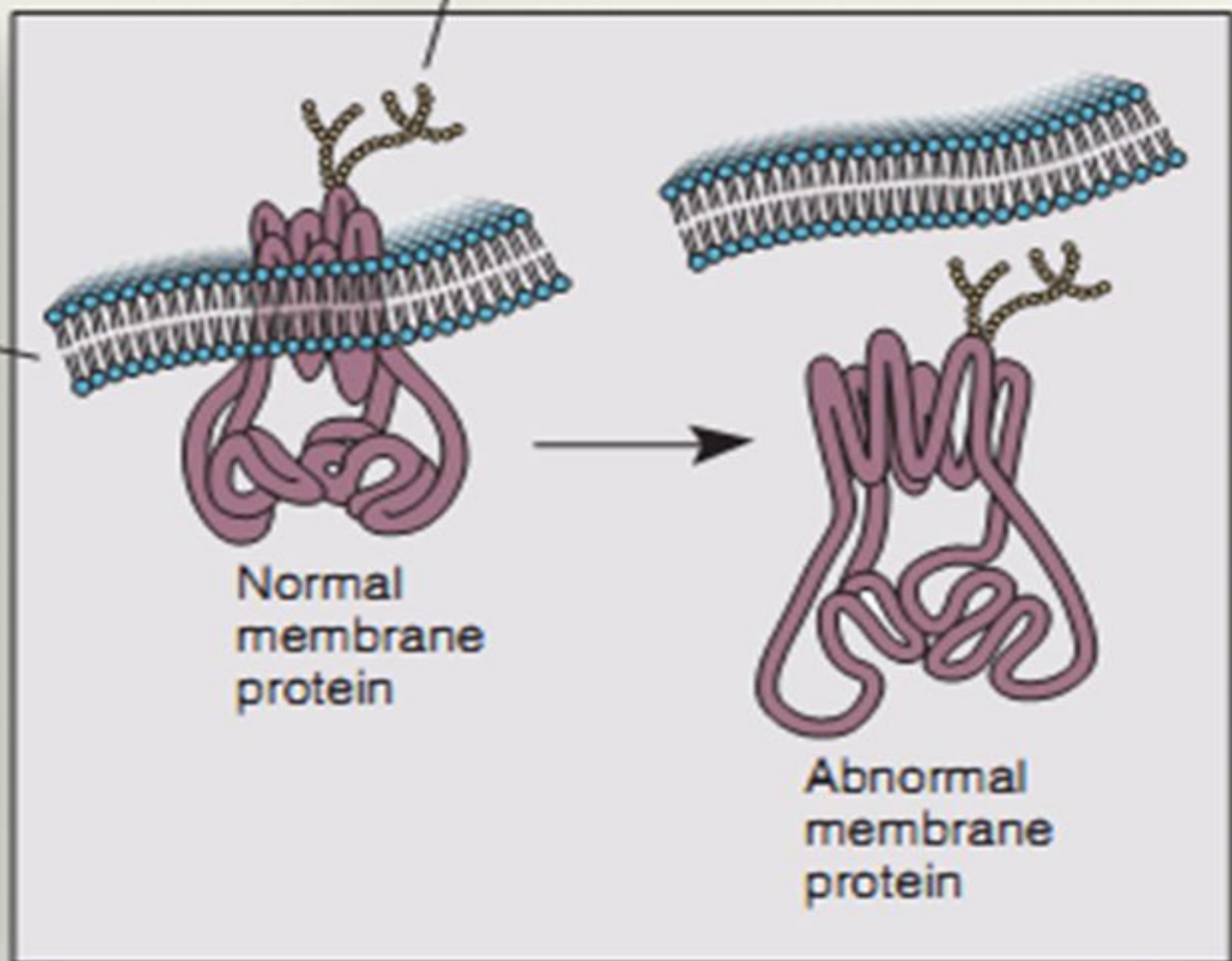
Иондық каналдардың, рецепторлардың және құрылымдық ақуыздардың дефектерімен байланысты, аурулар

1. Муковисцидоздың себебі (кистоздық фиброз) - тасымалдаушы қызмет атқаратын CFTR (cystic fibrosis transductance regulator) ақуызының дефектісі ауtosомды-рецессивті ауру, жаңа туылған нәрестелерде көріну жиілігі 1:2500. Ауtosомды-рецессивті.

Муковисцидоз кезінде бұл ақуыз жасушаның цитоплазмасында қалады, қалыпты жағдайда бұл ақуыз плазмалеммаға орналасуы керек. Негізгі симптомы: тыныс алуының қиындауы, жиі ауыр ұйқы безінің былшыраққа (слизь) толған респираторлық инфекциялары, (тамақтың қорытылуына кедергі болады). Барлық симптомдар ағзаның бездік жасушаларының және экзокриндік бездерінің бұзылысы, нәтижесінде құрамы өзгерген қою түзінділер (секрет) бөлінеді.

Carbohydrate molecule

Plasma membrane



Cystic fibrosis (mucoviscidosis)

Severe progressive disease of the bronchial system and gastrointestinal tract

Disturbed function of a chloride ion channel by mutations in the *CFTR* gene

Autosomal recessive

Gene locus 7q31.3

Disease incidence approx. 1:2500

Heterozygote frequency approx. 1:25

Mutation $\Delta F508$ in approx. 70%

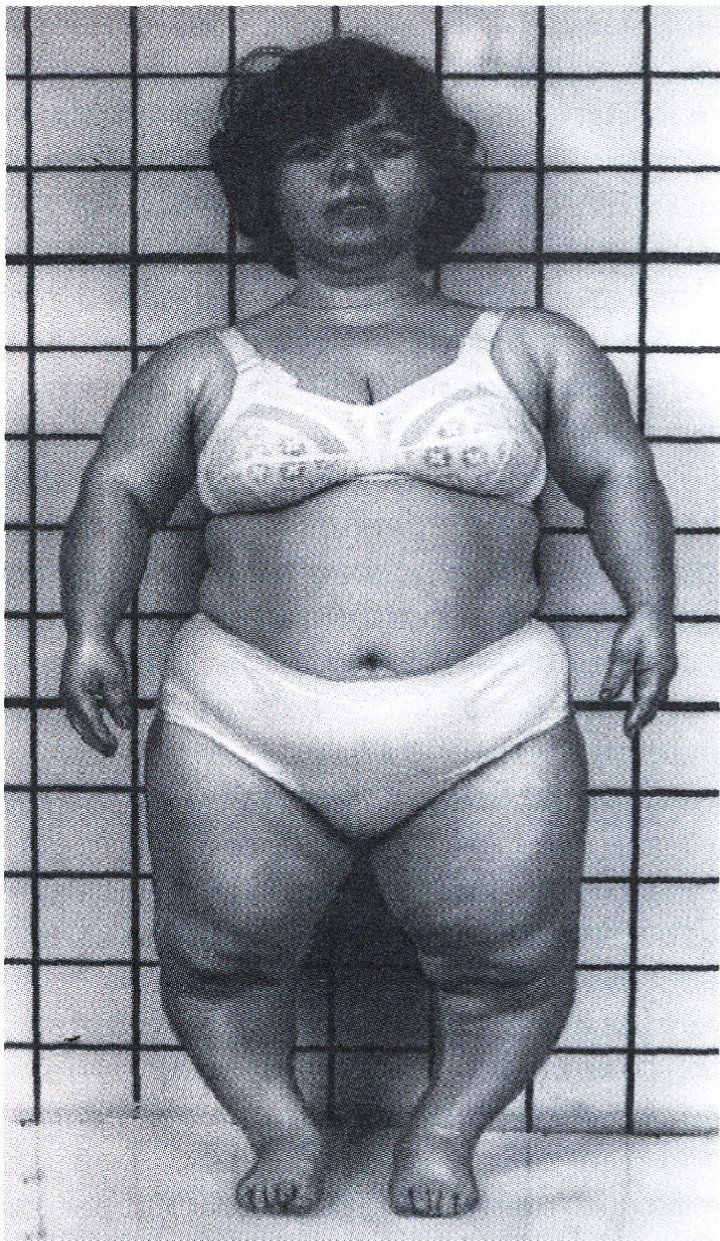


Европада 1:2500, ал Африкада – 1:100 000



2. Ахондроплазия.

Аутосомды-доминанты ауру, фибробластардың өсу факторына жауап беретін рецептордың дефектісі.



Ахондроплазия

Жиілігі 1:100000. Сүйек жүйесінің ауруы, шеміршек ұлпасы дамуының аномалиясы, әсіресе эпифизде (ішкі секрецияларда), аяқ қол және дененің пропорциональді емес қатынасы, бойы аласа, өзіндік бет әлпеті. Орташа әйелдердің бойының ұзындығы – 124см, ал еркектерде – 131 см

Рис. 3.3. Женщина с ахондроплазией.

Бұлшық ет дистрофиясы немесе миопатия Дюшенна

Х-тіркес рецессивті ауру, ұл балаларда кездеседі (1-5 жаста).

Клиникалық көріністері:

жиі құлау, «үйрек жүрісті», аяқтың балтыр ет гипертрофиясы, соңынан сан бұлшық етінің, қол иық және жамбас белдерінің атрофиясы, интеллектің төмендеуі.

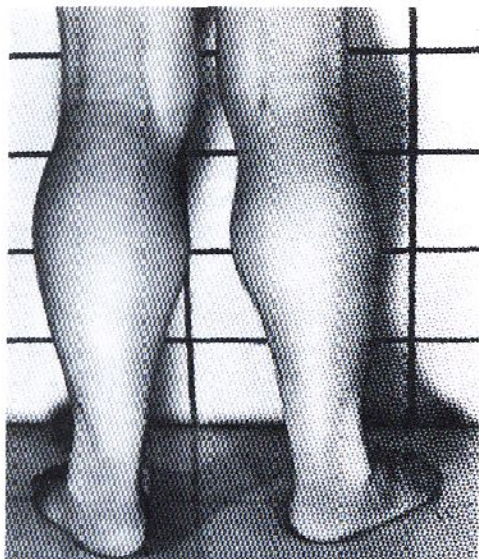


Рис. 4.29. Псевдогипертрофия икроножных мышц.

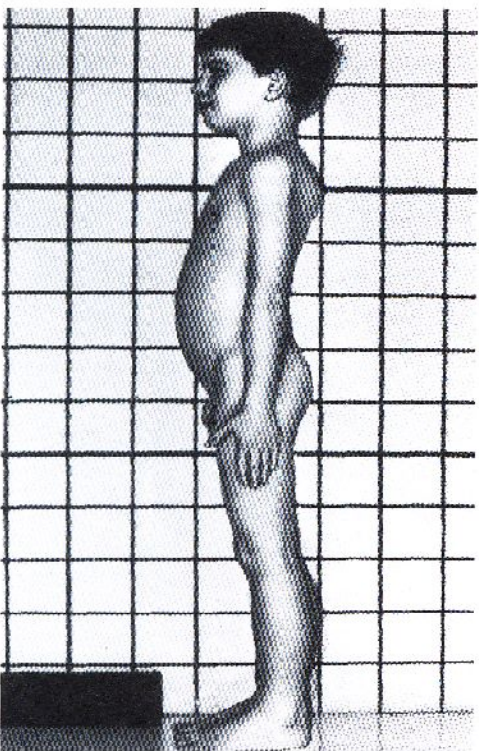


Рис. 4.30. Лордоз; псевдоножных мышц; атрофия

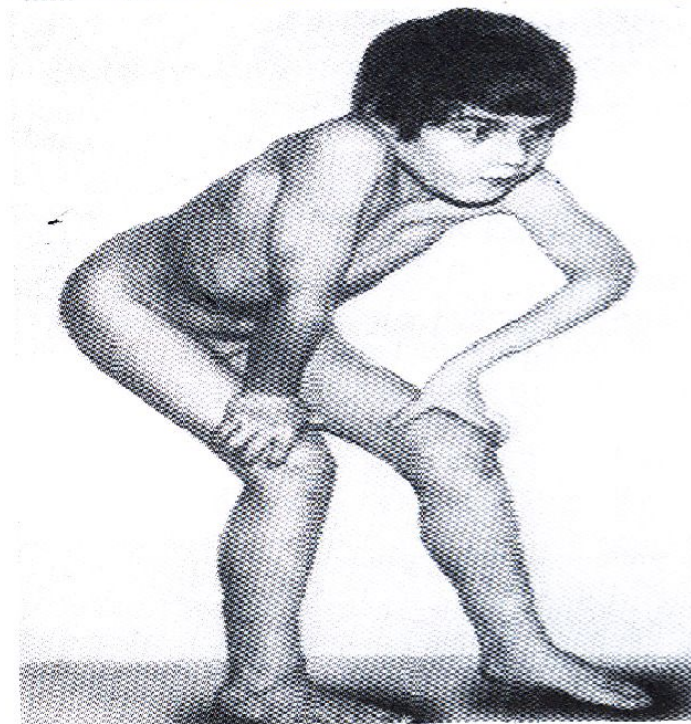
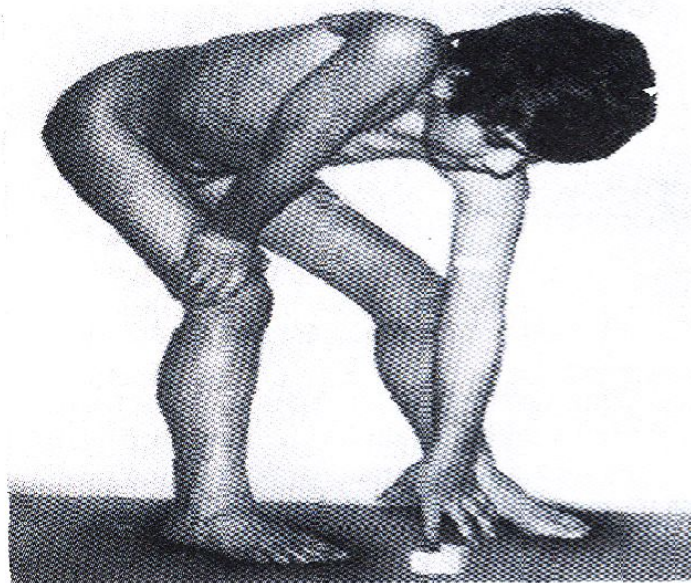


Рис. 4.31. Трудности при распрямлении после наклона.

Миотониялық дистрофия –

аутосомды-доминантты ауру.

Клиникалық көріністері:

әлсіз бұлшық-ет, катаракта, жүрек аритмиясы, қасқалық, ойлау қабілеті төмендейді, қолдарының бұлшық еттері, тілінің, жақтарының тырысулары, бұлшық ет жасушаларының ісінуі, сөйлеу және жұту бұзылыстары, 50-60 жаста өлімге әкеледі.

Көріну жиілігі 1:10000.



Рис. 4.9. Врождённая форма миотонической дистрофии (мышечная гипотония, амимичное лицо, рот треугольной формы — «миотоническое лицо»).



Рис. 4.10. Взрослая пациентка с миотонической дистрофией (птоз, слабость лицевых мышц, атрофия жевательных мышц).

Бұлшық ет дистрофиясы немесе миопатия Дюшенна

Х-тіркес рецессивті ауру, ұл балаларда кездеседі (1-5 жаста).

Клиникалық көріністері:

жиі құлау, «үйрек жүрісті», аяқтың Балтыр ет гипертрофиясы, соңынан сан бұлшық етінің, қол иық және жамбас белдерінің атрофиясы, интеллектің төмендеуі.

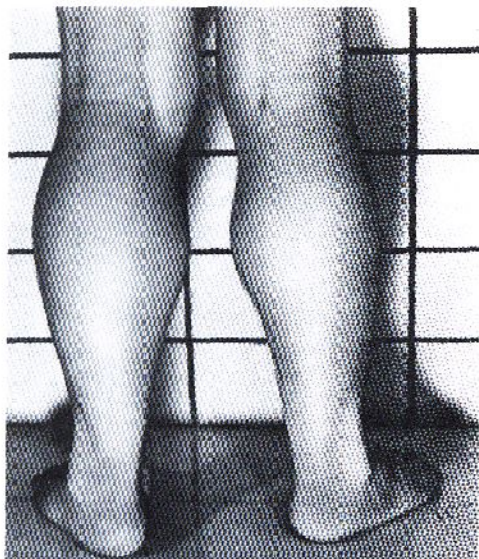


Рис. 4.29. Псевдогипертрофия икроножных мышц.

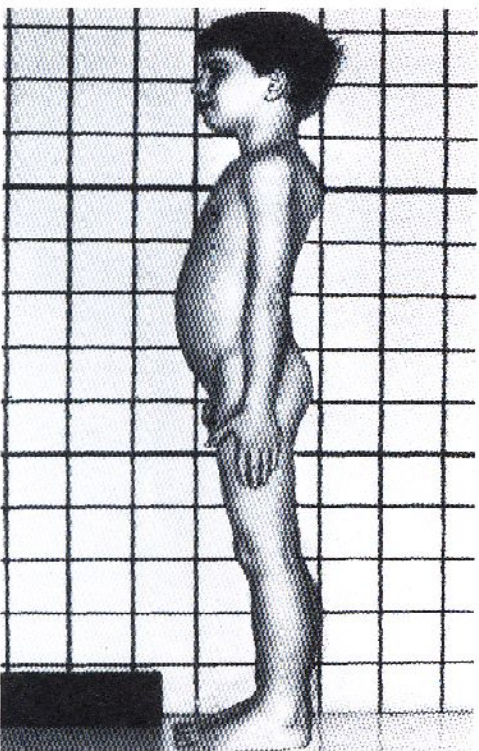


Рис. 4.30. Лордоз; псевдоножных мышц; атрофия

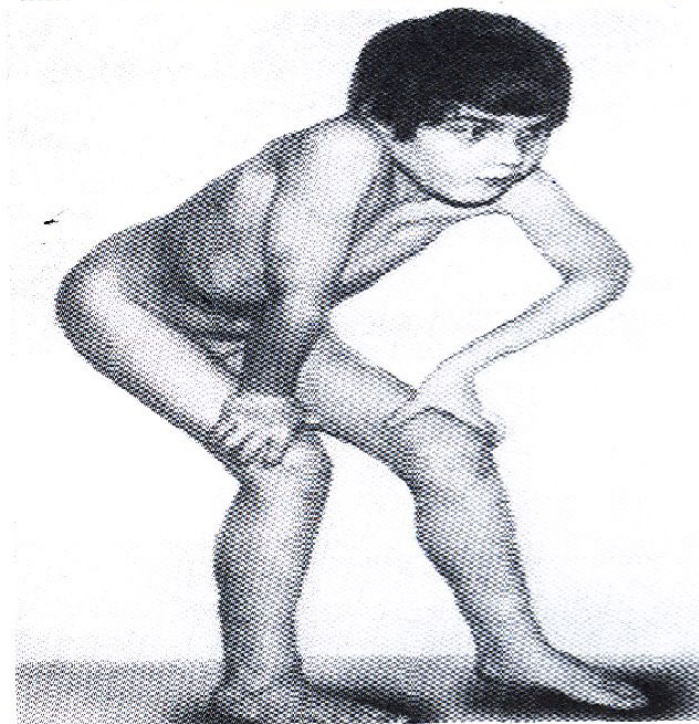
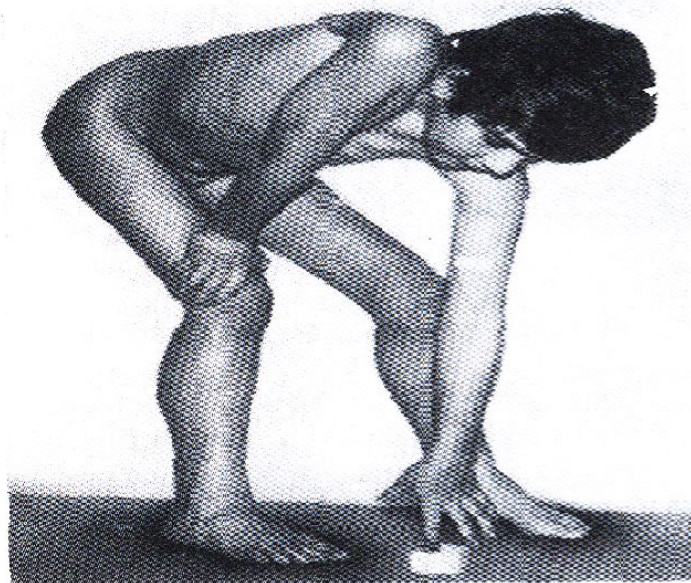


Рис. 4.31. Трудности при распрямлении после наклона.

Нейрофиброматоз-

нерв жүйесінің көпжүйелі ауруы.

Шеткері және орталық нерв жүйелерінің патологиялық процессі.

Диагностика қойылады, егер:

1. Ашық қоңыр түсті пигментті дақтар.
2. Нейрофибромалар дененің кез-келген жерінде пайда болады, және тері жүйелерін де қамтиды.
3. Нейрофибромның саны бірнеше мыңға дейін жетеді (салмағы 15 кг-ға дейін).
4. Жиілігі 1:3500-4000.



Рис. 4.5. Типичные светло-коричневые пятна у молодого мужчины с нейрофиброматозом 1-го типа.



Рис. 4.6. Многочисленные нейрофибромы разных размеров у мужчины с нейрофиброматозом 1-го типа.

Генді ауруларға тәуелді сипаттамалар:

1. Клиникалық көріністердің ерекшеліктері.
2. Генетикалық гетерогенділік.
3. Аурудың көріну жасы.
4. Өмір сүру ұзақтығының қысқаруы.

1. Клиникалық көрсеткіштердің ерекшеліктері -

- Генді аурулардың көп түрде көрінуі.
- Патологиялық процеске көптеген ұлпалар және мүшелер ұшырайды (коллагеноздар).

2. Генетикалық гетерогенділік – генді аурулардың көрінуі байланысты болады:

- Әртүрлі локустағы мутациямен;
- Бір локустағы әртүрлі мутациямен (туа біткен мылқаулық -35 варианты көрінеді)

3. Генді аурулардың жасына байланысты көрінуі:

- 25 % - эмбриогенездің ерте этаптарында дамиды.
- 45% - жынысты қабилеті біткенге дейін.
- 20% жас кезеңде.
- 10% егде кезеңде.

4. Өмір сүру ұзақтығының қысқаруы:

- Генді ауру пайда болғаннан кейін, ауру ағынының ауыр түрде өтуі және және көріну жиілігінің қарқындауы жүреді, ол өмір сүру ұзақтығының қысқаруына алып келеді.

- **Генді аурулардың таралу жиілігі:**

- жоғары, 1:10000 жаңа туған нәрестеге;
- орташа, 1:10000-40000 жаңа туған нәрестеге;
- төмен, 1:40000 және жоғары жаңа туған нәрестеге.

- **Генді аурулардың таралу себептері:**

1. Мутационды процесс;
2. Миграция;
3. Қандас туыстар арасындағы неке;
4. Сұрыптау;
5. Гендер дрейфі;
6. Негізгі эффект.

- **Миграция (эмиграция және иммиграция):**

Әлеуметтік және экономикалық себептерге байланысты болады. Миграция кезінде, популяциядағы әртүрлі некеге отыруда гендер ағыны пайда болады және генотипті жиынтық өзгереді.

- **Гендер дрейфі** – бұл популяциядағы аллельдер жиілігінің кездейсоқ өзгеруі (Райта эффектісі). Популяция санының жоғарылауына немесе төмендеуіне алып келеді.

- Негізгі эффект немесе Майру эффектi –

бір немесе бірнеше адам кейбір гендердің таралуына себепкер болады (Америкадағы Китайлық эмигранттар Америке, амиша сектасы).

Сұрыптау– әртүрлі генотиптердің жоғары дейгейде туылуы және өлімі популяциядағы аллелдердің әртүрлі концентрациясына алып келеді.

Сұрыптау қоршаған орта жағдайына, даралардың элиминациясы осы жағдайға бейімделуіне байланысты болады (Дюшенна миопатиялы балалар бейімсіз, гемофилия, ахондроплазия, нейрофиброматоз).

- **Изоляция** – популяция санының төмендеуіне алып келеді (географиялық, религиозды, әлеументті).

Инбридинг – яғни, қандас туыс арасындағы некелер дәрежесі жоғарылайды.

Қандас туыстар арасындағы неке

Бөлінеді:

1. Инцесті немесе тиым салынған некелер. Бұл туыстар арасындағы неке.

1-ші дәрежелі (әкесі-қызы, ағасы-қарындасы).

2. Қандары өте жақын туы арасындағы байланыс - (туыстас ағалар мен қарындастары, дяди-тети, племянниктер).

- **Инбридинг** – гомозигота санының жоғарылауына алып келеді және аутосомды-доминантты немесе аутосомды-рецессивті патологиялы балалардың туылу мүмкіндігі жоғарылайды.

Мысалдар:

Ихтиоз –неродственный брак -1:1000000,
родственный брак – 1:16000;

Микроцефалия – 1:77000, 1:4000;

Альбинизм -1:40000, 1: 3000.

- **Бақылау сұрақтары:**
- Алғашқы патологиялық эффектердің варианттарын сипаттаңыз.
- Миссенс-эффект дегеніміз не және оның салдары.
- Генді ауруларды сипаттау ерекшеліктерін атаңыз.