

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Лекція 10

Тема: Причини моногенних захворювань та спадкові захворювання крові

План:

1. Причини моногенних захворювань
2. Структура спадкових захворювань крові

1. ПРИЧИНИ МОНОГЕННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Нині існує три типи класифікації моногенних захворювань:

1. Генетична класифікація враховує типи успадкування: аутосомно-домінантні, аутосомно-рецесивні, Х-зчеплені домінантні, Х-зчеплені рецесивні, Y-зчеплені.

2. Клінічна класифікація враховує, який орган або система органів ушкоджені. Наприклад: спадкові захворювання опорно-рухової системи, захворювання крові тощо.

3. Патогенетична класифікація враховує головну патогенетичну ланку. Наприклад: вроджена вада розвитку, ферментопатія, комбінований стан.

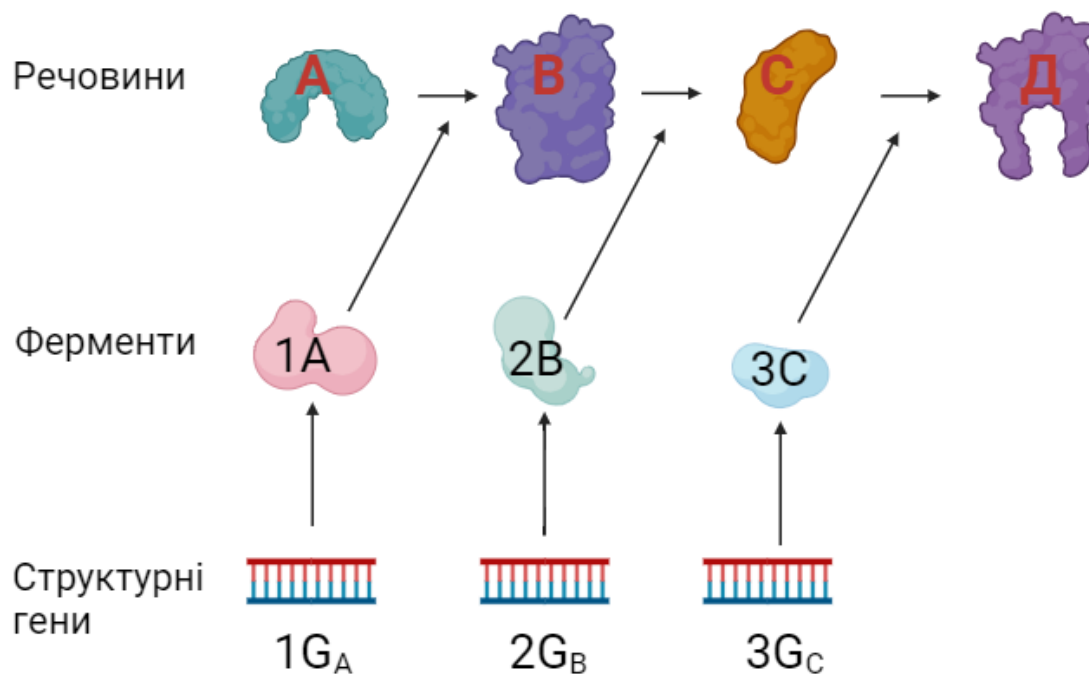
Причина генних захворювань – порушення (мутація) хімічної структури гена. Тому ці хвороби називають ще молекулярними.

Генні мутації можуть з'являтися в структурних (більшість захворювань) і регуляторних генах.

Більшість генних захворювань призводить до порушення обміну речовин (метаболізму). Послідовність патогенезу цих захворювань відбувається за схемою ген-фермент-біохімічна реакція-ознака захворювання. Мутація гена спричиняє такі наслідки: змінюється або зникає фермент, унаслідок цього не відбувається певна метаболічна реакція, що призводить до зміни або порушення розвитку окремих ознак організму. Загальна схема метаболічного процесу виглядає так:

Структурний ген А містить інформацію про білок-фермент 1А, який перетворюватиме речовину А на речовину В. Для того щоб речовина В перетворилась на речовину С необхідний фермент 2В, інформацію про який закладено в гені В. Відповідно, щоб субстрат С перетворився на кінцевий продукт метаболічного ланцюга Д, потрібен фермент С, інформація про який міститься в структурному гені 3С.

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Created in BioRender.com

Мутація будь-якого з генів спричинює інактивацию відповідного ферменту, перериває (блокує) хід метаболічних реакцій. Отже, в організмі відбувається накопичення проміжних (недоокиснених) продуктів метаболізму, які й спричинюють патологічний процес. Інший наслідок мутації гена полягає в тому, що в разі блокади метаболічного шляху в організмі не відбувається синтез речовини Д, і її дефіцит також спричиняє захворювання.

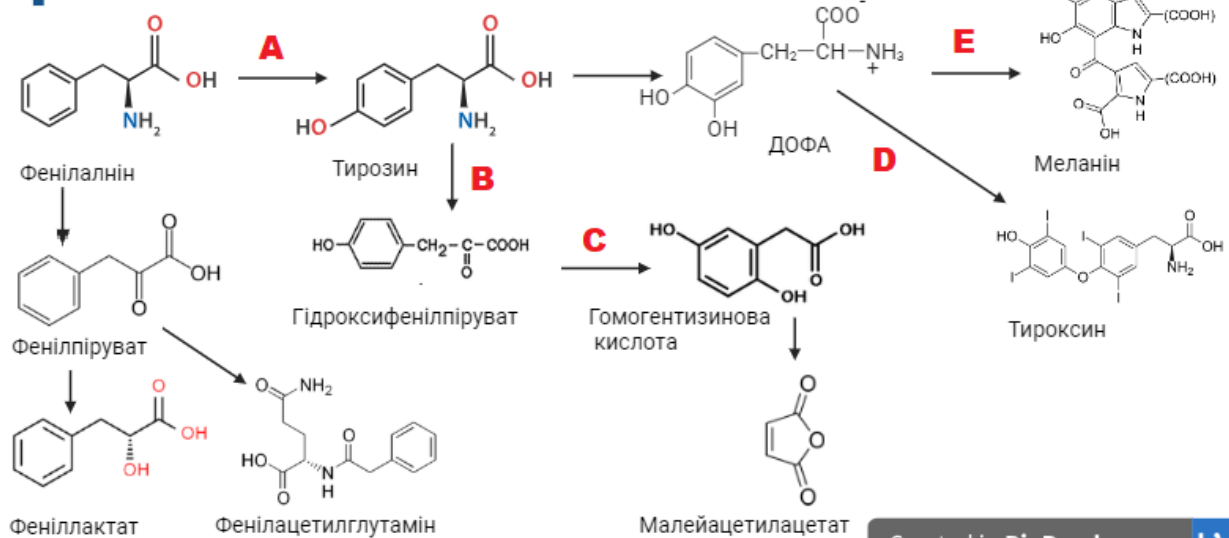
Розглянемо це на прикладі метаболічного ланцюга обміну амінокислоти фенілаланіну.

У нормі фенілаланін розщеплюється за схемою поданою нижче. У разі блокади на стадії А з'являється генне захворювання – фенілкетонурія, під час якої в крові буде накопичуватися фенілаланін. Його вміст може досягати 0,012108 і навіть 0,024216 при нормі 0,006054. У разі блокади на стадії В накопичується оксифенілпіруват (гідроксифенілпіруват), на стадії С – гомогентизинова кислота, що спричинює алкаптонурию. У разі блокади на стадії Д розвивається кретинізм, на стадії Е ДОФА не може перетворюватися на пігмент меланін – у цьому разі розвивається альбінізм.

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Схема метаболізму фенілаланіну



Created in BioRender.com

Кожна генна мутація зумовлює зміну активності або відсутність білка. Від первинного аномального продукту починається порушений ланцюг біохімічних реакцій, який і призводить до клінічних проявів хвороби. На тлі порушення обміну речовин розгортаються всі патологічні реакції, симптоми, синдроми. Окрім того, на відміну від набутих захворювань, під час спадкових захворювань етіологічний чинник (причина – функціонування мутантного гену) діє постійно. І через це спадкові захворювання переважно тривають безперервно і прогресують.

Спричинюють спадкові захворювання патологічна спадковість від батьків та поява нових мутацій.

Найчастіше хворі зі спадковими патологіями народжуються у фенотипово хдорових батьків, які є гетерозиготними носіями патологічного гену.

Імовірність прояву хвороби двох гетерозиготних носіїв патологічного гену зростає в разі близькосторіднених шлюбів. Саме тому такі шлюби небажані, а в деяких країнах навіть заборонені законом.

Спадкова патологія виявляється в різному віці. Багато захворювань та вад розвитку з'являються в ембріональний період, інші – в постнатальний, частіше у дитинстві, але нерідко в зрілому і навіть похилому віці.

Більшості спадкових захворювань притаманні множинні порушення скелета, психіки, нервової системи, надмірна клінічна

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



варіабельність від легких до тяжких ступенів, зниження генеративної функції, висока смертність.

Інтелект у разі аутосомних синдромів порушується частіше, ніж за умов синдромів, спричинених аномаліями статевих хромосом.

Захворювання не лікують антибактеріальною терапією.

Захворювання спричинені порушенням генетичного апарату – це головна причина викиднів, мертвонароджень, зниження життєздатності та дитячої смертності

2. СТРУКТУРА СПАДКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КРОВІ

За даними ВООЗ на земній кулі налічується понад 100 млн осіб з аномаліями будови гемоглобіну, близько 300 тисяч – із дефіцитом глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази еритроцитів. У структурі гематологічної патології серед дітей спадкові захворювання посідають перше місце. Прикладами спадкових захворювань крові є гіпоапластичні та гемолітичні анемії, спадкові порушення синтезу гемоглобіну, спадкові тромбоцитопенії тощо. Серед них:

- Гемолітична хвороба новонароджених, спричинена несумісністю крові матері й плода;
- Захворювання, зумовлені дефіцитом ферментних систем еритроцитів (спадкові еритропатії);
- Спадковий мікросфероцитоз (родинна гемолітична анемія Мінковського-Шоффара);
- Гемоглобінопатії (серпоподібно-клітинна анемія, таласемія, природжена гіпоапластична анемія Раймонда-Блекфена, анемія Фаншоні);
- Спадкова патологія лейкоцитів (нейтрофілопенії, лейкози тощо);
- Спадкові захворювання обміну булків крові (спадкові імунодефіцитні стани, анальбумінемія, коагулопатія);
- Спадковий дефіцит факторів згортання крові.

Прикладом спадкового захворювання крові, яке зчеплене зі статтю, є гемофілія. Клінічно гемофілія може виявлятися по-різному від незначних крововиливів до сильних кровотеч. Це можна пояснити різними мутаціями одного гена, які призводять до дефіциту різних факторів згортання крові.

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Розрізняють гемофілію А, В і С, які характеризуються відсутністю в плазмі крові хворих різних антигемофільних глобулінів.

Залежно від дефіциту факторів згортання виділяють гемофілію А, яка зумовлена дефіцитом VII фактору - антигемофільного глобуліну, гемофілію В, зумовлену дефіцитом фактору IX та гемофілію С – дефіцит XI фактору. Частота з якою трапляються захворювання в середньому 1 : 5000 новонароджених хлопчиків. Гемофілія А трапляється в 5 разів частіше.

Поранення навіть подряпини або удар можуть стати причиною сильних зовнішніх або внутрішніх кровотеч, які досить часто закінчуються смертю. Захворювання розпізнається, як правило, на 2-3 році життя, коли дитина починає ходити. Для захворювання характерний гематомний тип кровотеч. Переважають крововиливи у великі суглоби кінцівок (частіше кровотечі під час травм, видалення зубів, хірургічних втручань). За наявності гемофілії рецесивний ген лежить у негомологічній ділянці X хромосоми, тому на гемофілію частіше хворіють чоловіки, а передають її жінки. Захворювання передається від діда до онука через майже здорову дочку-носія.

Гемофілія є класичним прикладом X-зчепленого рецесивного аномального гену, що фенотипово проявляється переважно у чоловіків.

Якщо здорова жінка вийде заміж за хворого на гемофілію чоловіка, то всі діти такого шлюбу будуть здорові, проте всі дівчата будуть носіями мутантного гену. У шлюбі дочок-носіїв мутантного гена з здоровим чоловіком в другому поколінні 50% синів можуть бути хворими на гемофілію.

Хвора на гемофілію дівчинка може народитись в шлюбі хворого чоловіка та жінки-носія мутантного гена. Але такі шлюби майже не трапляються. Відомо лише кілька випадків гемофілії у жінок. Гемофілія в жінок буває порівняно рідко і тому, що переважно відбувається елімінація ембріонів жіночої статі з обома мутантними за цим геном X хромосомами.

Незважаючи на те, що в кожному поколінні відбувається відсіювання гену гемофілії, частота його в популяції не зменшується. Це пояснює поява нових мутацій.

Лікування хворих на гемофілію проводять шляхом замісної терапії – введенням суцільної донорської крові або її окремих компонентів. Профілактика гемофілії полягає у виявленні жінок-

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



носіїв та інформуванні їх про можливість виникнення захворювання у їхніх дітей.

Використані джерела:

1. Путинцева Г.Й. Медична генетика : підручник. 2-е вид., перероб. та доп. Київ : Медицина, 2008. 392 с.
2. Запорожан В. М. та ін. Медична генетика: Підручник для вузів. Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2005. 260 с.
3. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. Київ : Здоров'я, 2001. 136 с. ISBN 5-311-01204-8
4. Коджебаш В. Ф. Методичні рекомендації до практичних занять з дисципліни «Медична генетика» для здобувачів вищої освіти спеціальності 222 Медицина / укладач: В. Ф. Коджебаш. Одеса : Університет Ушинського, 2022. 63 с.