ГЕНОМ ЛЮДИНИ ТА МЕТОДИ ЙОГО ВИВЧЕННЯ
ЛЕКЦІЯ 6

Тема: Генетичні захворювання

План:
1. Спадкові захворювання
2. Особливості клініки спадкових захворювань
3. Генні патології
4. Хромосомні патології
5. Спадкові захворювання з некласичним типом успадкування

Генетика та проблема захворювань у людини тісно пов'язані між собою. Існує велика кількість вже визначених мутацій та аномалій які спричиняють виникнення та розвиток певних захворювань. Нажаль, більшість генетичних відхилень та аномалій у геномі людини викликають виникнення відхилень у розвитку людини в цілому та впливають на її розумові здібності та психологічні особливості.

1. Спадкові захворювання

Спадкові захворювання – це патологічні стани в основі яких лежать зміни у спадковому апараті людини (мутації та аномалії). Серед нервових захворювань виділяють приблизно 350 захворювань обумовлені генними мутаціями. Спадкові захворювання не завжди виявляються у дитини при народженні, чи, навіть у дитячому віці. Інколи вони виникають лише у зрілому, чи, навіть, похилому віці. І це становить небезпеку, бо до появи клінічних проявів захворювання людина може й гадки не мати про наявність у неї певних відхилень, така людина може одружитися, мати власних дітей яким також передала вже цю мутацію чи аномалію.

Моногенні захворювання викликані мутацією одного окремого гену. Патології можуть бути обумовлені не тільки-но змінами ядерних генів, але й мутаціями у генах мітохондрій.

Хромосомні синдроми обумовлені аномаліями кількості або структури хромосом.

Багатофакторні захворювання – це захворювання зі спадковою схильністю для появи яких потрібний на додаток до генетичної складової вплив умов навколишнього середовища. Генетична схильність до певних захворювань може бути викликана невдалим поєднанням нормальних генів у одному геномі. Якщо розглядати кожен ген окремо – вони нормальні, а ось їх сукупна дія в організмі визначає схильність до певних захворювань.

ГЕНОМ ЛЮДИНИ ТА МЕТОДИ ЙОГО ВИВЧЕННЯ

2. Особливості клініки спадкових захворювань

Для спадкової патології характерні такі особливості.

1. Сімейний характер захворювання. Водночас наявність захворювання тільки в одного члена сім'ї не виключає спадкового характеру захворювання, оскільки батьки хворого могли бути здоровими гетерозиготними носіями рецесивного патологічного гена. Домінантні моногенні захворювання і хромосомні захворювання часто виникають як нові мутації у дітей здорових батьків.

2. Хронічний, прогредієнтний, рецидивуючий перебіг. Патологічний генотип діє постійно, цим пояснюється хронічний рецидивуючий перебіг спадкових захворювань. Прогредієнтний перебіг (з віком стан хворого обтяжується) характерний для спадкових порушень обміну речовин, особливо хвороб накопичення, при яких у клітинах накопичуються великі молекули.

3. Вроджений характер захворювання характерний для багатьох, але не для всіх спадкових захворювань. Більшість хромосомних захворювань і близько 25 % моногенних виявляються з моменту народження. Решта – в різному віці (від кількох днів до старечого віку). З іншого боку, не всі вроджені захворювання і вади розвитку належать до спадкових (алкогольний синдром плода, діабетична ембріофетопатія та інші, спричинені дією тератогенних факторів).

4. Залучення в патологічний процес багатьох органів або навіть систем органів дозволяє припускати спадкову патологію. Це пояснюється плейотропною дією генів (плейотропія – вплив одного гена на формування багатьох ознак).

5. Наявність специфічних симптомів спадкових захворювань характерна не для всіх захворювань, але вони важливі, оскільки дозволяють своєчасно діагностувати спадкову патологію. Приклади: мишачий запах сечі та поту при фенілкетонурії; плач, що нагадує нявкання кошеняти, при хромосомній патології «синдромі котячого крику» та ін.

6. Резистентність до найпоширеніших методів терапії. Сьогодні розроблено методи лікування деяких спадкових захворювань, але вони дуже відрізняються від методів лікування поширених неспадкових захворювань.

3. Генні патології

Мутаційна зміна нуклеотидної послідовності у молекулі ДНК є причиною таких спадкових захворювань. Специфіка патогенезу моногенних захворювань зумовлена особливостями хімічної природи первинного продукту гена, обумовленими конкретною мутацією, і роллю, яку продукт відіграє в життєдіяльності організму. У разі мутацій, що зумовлюють повну відсутність необхідної організму речовини (наприклад, соматотропного гормону або цитохрому-450), нормальний розвиток утруднений або неможливий. За інших мутацій, що призводять до дефіциту біологічно активної речовини або

структурного білка, виникають захворювання, які спричиняють розлад структури та функцій певних тканин, органів або фізіологічних систем.

Варіанти патогенезу моногенних (менделюючих) захворювань різноманітні, що зумовлено значною кількістю порушень біохімічних реакцій, які відбуваються в організмі. Незважаючи на це, виокремлено деякі загальні закономірності розвитку моногенних форм патології. Наприклад, щодо багатьох спадкових захворювань обміну речовин з'ясовано наявність прямого зв'язку між мутантним геном і порушеною біохімічною реакцією.

На тепер відкрито і детально описано сотні видів спадкових аномалій метаболізму, спричинених мутацією одного гена. Зумовлена мутацією гена аномалія амінокислотної послідовності поліпептидного ланцюга істотно порушає активність ферментів. Більшість випадків спадкових патологій обміну речовин пов'язані саме зі зміно активності ферментів, що призводить до розладу або зупинки реакцій у ланцюзі метаболізму, наслідком чого стане розвиток певної захворювання. При цьому захворювання може виникати з таких причин:

1. накопичення субстрату (надлишку) речовини (наприклад, цереброзиду при хворобі Гоше), яка підлягає дії ферменту;
2. збільшення вмісту речовини попередника (наприклад, метіоніну при цистатионінурії);
3. недостотне утворення речовини (насамперед дефіцит цитидін-трифосфату при оротовій ацидурії);
4. збільшення концентрації токсичних продуктів метаболізму (наприклад, фенілацетилглютаміну, фенілоцтової, фенілпіровиноградної кислоти та інших фенілкетонових похідних при фенілкетонурії).

Проте навіть у разі схожості виду порушень, наприклад, при накопиченні субстрату, механізми розвитку різних захворювань будуть неоднаковими. В одному випадку субстрат (приміром, високомолекулярна речовина у разі амовротичної ідіотії Тея-Сакса), що нагромаджується, може відкладатися в клітинах, поступово призводячи до їх загибелі. За інших умов надлишок низькомолекулярної розчинної речовини зумовлює її високу концентрацію в біологічних рідинах організму. Наприклад, при галактоземії (внаслідок недостатності галактозо-1-фосфат-уридилтрансферази) відбувається накопичення глюкозо-1-фосфату, токсичні концентрації якого вражають різні тканини, спричинюючи цироз печінки, катаракту, ушкодження нирок, нейронів головного мозку.

Відомо приблизно 4000 генних захворювань, характер успадкування яких визначається законами Менделя. Вони становлять численну та різноманітну за клінічною картиною групу патологій, основою яких є мутація одного гена. Середня загальна частота новонароджених із такими хворобами становить 1%. Із них приблизно 50% уражені аутосомно-домінантними патологіями, 25% – аутосомно-рецисивними та 25% – зчепленими з Х-хромосомою. Захворювання, детерміновані генами, які містяться в Y-хромосомі чи мітохондріях, трапляються дуже рідко. Захворювання вважають

досить поширеним, якщо його частота сягає 1:10000 новонароджених. За частоти 1: 11000-40000 новонароджених патологія має середню поширеність.

Найвідомішими аутосомно-домінантними захворюваннями є хвороба Гентингтона, синдром Марфана, синдром Холта-Орама, нейрофіброматоз, серпоподібноклітинно анемія, періодичний параліч. Характерна ознака цих захворювань – порушення синтезу структурних або специфічних білків. Дія мутантного гена виявляється практично завжди. Хворі хлопчики та дівчатка народжуються з однаковою частотою.

Відомо понад 150 аутосомно-рецесивних патологій, характерною ознакою яких є порушення функції одного чи кількох ферментів. Такі захворювання називають ферментопатіями, або ензимопатіями. Найпоширеніші з них – муковісцидоз, фенілкетонурія, галактоземія, хвороба Гоше, адреногенітальний синдром та ін. Дія мутантного гена виявляється лише у гомозиготному стані. Хворі хлопчики та дівчатка народжуються з однаковою частотою.

Відомо понад 370 захворювань, зчеплених (або ймовірно зчеплених) із Х-хромосомою. Тяжкість захворювання залежить від статі. Повний прояв захворювання спостерігають переважно у чоловіків, оскільки вони гемізиготні за генами локалізованими у Х-хромосомі. Якщо патологічний ген є рецесивним то гетерозиготні жінки здорові, але є носіями цього гена, а гомологічні жіночі ембріони переважно летальні. У разі домінантності аномального гена гетерозиготні жінки вражені легкою формою захворювання, а гомозиготні летальні. У чоловіків тільки одна Х-хромосома, тому у них Х-зчеплене захворювання частіше виявляється повністю незалежно від того, домінантний чи рецесивний патогенний алель.

Важливою особливістю Х-зчепленого успадкування є те, що ознака не передається по чоловічій лінії, оскільки син отримує від батька Y-хромосому. Проте всі дочки батька, ураженого Х-зчепленою хворобою, успадковують аномальний алель гена.

Х-зчеплені домінантні захворювання трапляються рідше, ніж рецесивні. Найвідомішими є гіпофосфатемічний рахіт, синдром Блоха-Сульцбергера, осередкова мезоектодермальна дисплазія, деякі форми нефрогенного нецукрового діабету, темна емаль зубів. Хворіють як чоловіки, так і жінки.

Х-зчеплені рецисивні захворювання. На ці захворювання нездужують переважно чоловіки. Тяжкість таких патологій варіює в широких межах: у чоловіків – від безпліддя за синдрому Леша_Найхана до порівняно легких порушень у вигляді деяких форм облисіння. До Х-зчеплених рецесивних захворювань належать міодистрофія Дюшена, гемофілія, ангідротична ектодермальна дисплазія, вроджена гіпоплазія надниркових залоз, адренолейкодистрофія, дальтонізм та ін.

Y-зчеплені захворювання. Цих патологій відомо небагато, оскільки чоловіча статева хромосома має незначну кількість генів (до 100), з яких ідентифіковано приблизно 20. Гени, які визначають такі патології, не мають аналогів у Х-хромосомі. Отже, Y-зчеплені захворювання зумовлені лише одним алелем, виявляються тільки у чоловіків і передаються від батька усім

синам. До цих захворювань належать азооспермія, гіпертрихоз, перетинки між пальцями ніг та іхтіоз.

Статеві хромосоми людини Х та Y мають також гомологічні ділянки з алельними генами, які з однаковою вірогідністю наявні в обох статей. Ознаки, детерміновані цими генами, успадковуються за законами Менделя як звичайні аутосомні ознаки. До рецесивних патологій, зумовлених алельними генами Х та Y-хромосом, належать одна із форм пігментної ксеродерми, гонадний дисгенез та загальна кольорова сліпота.

Мітохондріальні захворювання. Дефект будь-якого з ферментів мітохондрій порушує їх функцію. Сучасній медицині відомо майже 200 таких захворювань. В їх клініці трапляються різні патології, але домінують ураження ЦНС та м'язової тканини. До спадкових мітохондріальних патологій належать спадкова атрофія зорових нервів Лебера (інші назви захворювання – пігментний ретиніт, нейропатія, атаксія), міоклональна епілепсія з надзвичайно червоними м'язовими волокнами, нейросенсорна глухота тощо.

4. Хромосомні патології

Особливістю патогенезу хромосомних захворювань є раннє порушення морфогенезу. Воно проявляється розладом поділу та дозрівання клітин, їх міграції та диференціації, що зумовлює виникнення множинних аномалій формування різних органів і тканин. Основою цих явищ є незбалансованість геному.

Розрізняють такі типи ефектів у процесі розвитку хромосомних захворювань:

- Специфічні ефекти, що залежать від зміни кількості структурних генів (унікальних для будь-якої хромосоми), які кодують синтез певного білка. При трисоміях кількість їх збільшується, а при моносоміях – зменшується;
- Напівспецифічні ефекти, обумовлені зміною кількості генів, представлених у геномі численними копіями (наприклад, гени рибосомних, гістонових, скоротливих білків тощо);
- Неспецифічні прояви при хромосомних аберраціях, які може зумовлювати зміни структури гетерохроматину (генетично інертних ділянок хромосом), що відіграє важливу роль у процесах клітинного поділу, росту тощо.

У разі хромосомних аберацій прояв відхилення від нормального розвитку, як правило, корелює із ступенем хромосомного дисбалансу. Чим більше хромосомного матеріалу залучено до аберації, тим раніше захворювання проявляється в онтогенезі і значнішим буде порушення фізичного та психічного розвитку людини. При цьому надлишок хромосомного матеріалу менше впливає на клінічну картину захворювання, ніж його втрата. Наприклад, утрата однієї з аутосом перешкоджає імплантації яйцеклітини у стінку матки. Однак відомі хромосомні синдроми, зумовлені трисоміями різних хромосом.

Надлишок або нестача гетерохроматинових ділянок хромосом може і не мати клінічних наслідків, але втрата еухроматинових (генетично активних) ділянок хромосом завжди призводить до втрати унікальних генів та розвитку важких патологій.

Унаслідок порушень процесу утворення гамет в одного із батьків (нерозходження пари гомологічних хромосом у процесі мейозу) виникають хромосомні захворювання. Такі аномалії майже не успадковуються (всього 3-5%), а виникають щоразу заново. Хромосомні порушення зумовлюють приблизно половину всіх викидів та 7% мертвонароджених.

Загальною особливістю всіх хромосомних захворювань є множинні ураження. Це черепно-лицьові дефекти, вроджені вади розвитку внутрішніх органів і частин тіла, уповільнений внутрішньоутробний та постнатальний ріст і розвиток, відставання психічного розвитку, відставання психічного розвитку, порушення функцій нервової, ендокринної та імунної систем. У разі кожної форми захворювання спостерігається 30-80 різних відхилень від норми, які можуть бути наявні в інших формах. Деякі хромосомні захворювання характеризуються лише певним поєднанням відхилень у розвитку, а не специфічними вадами, що використовується в клінічній і патологоанатомічній діагностиці.

2/3 хромосомних аномалій становлять аномалії статевих хромосом. Частота синдромів, пов'язаних із порушеннями будови чи кількості х та Y – 5: 10000. У випадку аномалій статевих хромосом відсутні численні вади розвитку та розумової відсталості, типові для аномалій аутосом. За патології хромосом Х та Y лише 1% хворих мають затримку розумового розвитку, виражену менше, ніж за аномалій аутосом.

Патологій, спричинених порушеннями структури хромосом (переважно делеціями та дуплікаціями), клінічно і цитогенетично ідентифіковано понад 100, найвідоміші з них: синдром Вільямса-Бейрена, синдром Лежена, синдром Вольфа-Хіршхорна, міопатія Шарко-Марі-Тус та ін.

Серед патологій, спричинених порушенням кількості аутосом, найвідомішими є синдром Дауна, синдром Патау, синдром Едвардса, трисомія по 8-ій хромосомі.

Серед захворювань, зумовлених порушенням кількості статевих хромосом, найвідоміші синдром Клайнфельтера, синдром дисомії Y-хромосоми, синдром Шершевського-Тернера, синдром трисомії Х-хромосоми.

5. Спадкові захворювання з некласичним типом успадкування

Розвиток молекулярної генетики останнім часом дав змогу відкрити нові групи спадкових захворювань. Серед них виокремлюють захворювання, пов'язані з особливостями батьківського походження мутацій: геномний імпринтинг, однобатьківську дисомію, захворювання експансії, соматичні рекомбінації тощо.

Захворювання імпринтингу. Деякі гени, передані потомству, несуть специфічний «відбиток» статі одного з батьків, тобто певні гени батька та

матері виявляються у нащадків по-різному. Це явище називають геномним імпринтінгом (залишання сліду).

Дитина отримує один набір хромосом із батьківським «позначенням» деяких генів, інший набір – із материнським «позначенням». Під час утворення у нащадка статевих клітин попереднє «позначення» стирається, а гени визначаються заново відповідно до статі нового організму. Унаслідок цього деякі гени, отримані від одного з батьків, перебувають у неактивному (імпринтинговому) стані.

У людини вже знайдено до 30 генів, які по-різному виявляються у чоловічому та жіночому організмах. Очікують, що геном людини може містити до 200 подібних генів.

Класичним прикладом захворювань імпринтингу є спадкові синдроми Прадера-Віллі та Ангельманні, основними клінічними проявами яких є розумова відсталість різного ступеня тяжкості у поєднанні з глибокими неврологічними розладами.

Найчастішою причиною виникнення цих захворювань є мікроделеція критичного регіону хромосоми 15, що виявляються у 2/3 хворих. Синдром Прадера-Віллі розвивається коли дитина успадковує делецію від батька, а причиною синдрому Ангельмана стає така сама делеція, але одержана від матері. Отже, виникнення цих двох спадкових синдромів, що клінічно розрізняються, визначається тим, від кого з батьків було отримано хромосомне ушкодження.

Захворювання експансії. Різке збільшення кількості копій певних ділянок молекули ДНК (повтори) в наступних поколіннях родоводу в генетиці називають експансією. До захворювань експансії належать синдром Мартіна-Белла, хорея Гентингтона, міотонічна дистрофія та ін.