

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ

Практичне заняття № 2



Тема: Генні хвороби

Мета: обговорити питання успадкування генних захворювань та схильності до них у людини, вивчити основні генні захворювання людини

Питання для обговорення:

1. Генні захворювання
2. Особливості успадкування та прояву генних захворювань
3. Аутосомно-домінантні патології
4. Аутосомно-рецесивні патології
5. Патології зчеплені зі статтю
6. Мітохондріальні захворювання

Завдання 1. Моногенні захворювання

Моногенні хвороби – це хвороби, зумовлені мутацією одного гена. Загальним для них є успадкування згідно із законами Менделя. У людини ~ 30 тис. генів, але моногенних спадкових захворювань значно менше (~ 4000). Це зумовлено тим, що зміна первинної структури більше 50 % білків призводить до загибелі клітин або ранніх ембріонів. Такі білки називаються мономорфними, вони забезпечують основні функції клітини. Якщо розвиток ембріона з патологічною генною мутацією не зупинився на ранніх стадіях, то патологічний ген може проявитися таким чином:

- вродженими вадами;
- порушенням обміну речовин (гени, що кодують ферменти, рецептори, транспортні білки тощо);
- змішаними ефектами.

Домінантними частіше є мутації структурних генів, які кодують поліпептиди з четвертинною структурою. Нормальний ген забезпечує 50 % продукування нормального поліпептиду. Але коли утворюється четвертинна структура, то в білок включаються нормальні та мутантні поліпептиди. В цілому функція білка порушується. Таким чином, нормальний алель не може забезпечити нормальний фенотип.

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Рецесивними, як правило, є захворювання, пов'язані з мутаціями генів, які кодують ферменти. У гетерозигот нормальний алель забезпечує 50 % ферментативної активності. Цього достатньо для нормальної функції організму. Тому особи, які мають один мутантний алель гена, залишаються здоровими, хоча і мають знижену активність ферменту, що визначається біохімічно. Але рецесивними можуть бути також захворювання, зумовлені порушенням функції неферментативних білків.

Наприклад, муковісцидоз або β -таласемія.

Генетична класифікація моногенних захворювань з урахуванням типу успадкування



Генетична гетерогенність моногенних захворювань:

1. **Локусна гетерогенність** – коли одне і те ж захворювання обумовлене мутаціями різних генів (фенілкетонурія, нейросенсорна глухота, альбінізм). Описано 8 форм мукополісахаридозу, зумовлених мутаціями різних генів.

2. **Алельна гетерогенність** – коли спадкове захворювання може бути спричинене різними мутаціями одного гена. У гені муковісцидозу описано більше 1000 мутацій, з яких близько 300 дають патологічний ефект. У гені рецептора до ліпопротеїнів низької густини описано більше 700 мутацій. Різні мутації по-своєму змінюють будову білка. В результаті *тяжкість захворювання, час маніфестації, характер симптоматики* у різних хворих можуть варіювати в широких межах. Одна і та ж

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



людина може бути носієм двох різних мутацій одного і того ж гена (в одній хромосомі одна мутація, в іншій – інша). Такі люди називаються **компаундами**. Клініка захворювання у компаундів може відрізнятися від «справжніх» гомозигот.

3. **Алельні серії** – коли різні мутації в одному і тому ж гені призводять до розвитку абсолютно різних з клінічної точки зору захворювань. Наприклад, дві форми м'язової дистрофії – тяжка форма Дюшенна і легка Беккера – спричинені мутацією одного і того ж гена, який кодує білок дистрофін скелетних м'язів. М'язова дистрофія Дюшенна розвивається при повній блокаді синтезу дистрофіну, а Беккера – при частковій блокаді. Інший приклад – різні мутації гена рецептора фактора росту фібробластів призводять до розвитку трьох різних захворювань – ахондроплазії, гіпохондроплазії і танатофорної карликовості. Більше 10 мутацій у гені муковісцидозу не призводять до розвитку клінічної картини муковісцидозу, але сприяють розвитку дисемінованих бронхоектазів, цирозу печінки.

Клінічна картина моногенних хвороб характеризується:

1. *Різноманіттям проявів.*
2. *Варіюванням віку початку хвороби.*
3. *Прогредієнтністю клінічної картини* (характерне саме для моногенних хвороб), а також *хронічним характером з рецидивами.*
4. *Тяжким перебігом* (для багатьох генних хвороб), що призводить до інвалідизації та скорочення тривалості життя.
5. *Клінічним поліморфізмом*, який обумовлений наступними причинами:

- ✓ Генетична гетерогенність моногенних захворювань.
- ✓ Соматичний мозаїцизм.
- ✓ Доза генів.
- ✓ Вплив генотипу в цілому.
- ✓ Вплив зовнішнього середовища (характер харчування може впливати на перебіг ферментопатій).

Загальна частота моногенних захворювань у новонароджених у популяції в цілому становить 1 %. Із них хвороби з автосомно-домінантним типом успадкування становлять 0,5 %, з автосомно-рецесивним – 0,25 %, зчеплені з X-хромосою – 0,25 %, Y-зчеплені та мітохондріальні хвороби зустрічаються вкрай рідко.

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



У **діагностиці моногенних хвороб** використовують такі методи:

- синдромологічний аналіз;
- молекулярно-генетичні методи (ДНК-діагностика) – група методів, направлених на виявлення первинного генетичного дефекту
- цитогенетичний метод використовується для діагностики синдрому фрагільної Х-хромосоми.

Нині завдяки успіхам всіх розділів генетики і прогресу теоретичної й клінічної медицини можна впевнено стверджувати, що багато моногенних захворювань вже успішно лікуються.

Завдання 2. Вивчити генні захворювання з аутосомно-домінантним успадкуванням

Для **аутосомно-домінантних** захворювань характерно:

1. У родоводі хворої дитини, як *правило*, хворий один із батьків; особи обох статей хворіють із однаковим ступенем вірогідності.

2. Народження хворої дитини у здорових батьків пов'язане із *щойно виниклою мутацією*. Вірогідність виникнення такої ж мутації вкрай низька.

3. Летальна дія гена в гомозиготному стані. Наприклад, у гомозигот (AA) за геном ахондроплазії тяжкі деформації скелета призводять до загибелі плода, і всі хворі з ахондроплазією тільки гетерозиготні (Aa). Летальність гомозигот описана при брахідактилії, синдромі Марфана тощо.

4. Неповна пенетрантність гена.

5. Варіювальна експресивність захворювання. Так, клінічними ознаками синдрому Марфана можуть бути астенична статура, сколіоз, міопія, а єдиним мінімальним клінічним проявом міотонічної дистрофії може бути катаракта або порушення серцевої провідності. Клінічні прояви аутосомно-домінантних синдромів у разі варіювальної експресивності у нащадків, як правило, не залежать від тяжкості захворювання у батьків і можуть мати вираженість різного ступеня.

6. Плейотропність – вплив одного гена на розвиток кількох ознак, що клінічно виявляється ураженням багатьох органів.

Ризик народження хворої дитини в сім'ї визначається генотипом батьків. При повній пенетрантності гена вірогідність успадкувати захворювання, якщо хворий один із батьків (Aa), дорівнює 50 %, якщо хворі батько і мати – 75 %. Якщо батьки

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



хворої дитини здорові (генотип aa), а народження хворої дитини пов'язане із щойно виниклою мутацією, повторний ризик народження хворої дитини низький і відповідає популяційній частоті даного захворювання

Таблиця 1 – Генні захворювання з аутосомно-домінантним успадкуванням

№	Назва захворювання	Частота в популяції	Локалізація гена	Мінімальні діагностичні ознаки
1	Апера синдром			
2	Ахондроплазія			
3	Марфана синдром			
4	Полідактілія			

Завдання 3. Вивчити генні захворювання з аутосомно-рецесивним успадкуванням

Ознаки аутосомно-рецесивних захворювань виявляються фенотипічно тільки в гомозиготному стані. Хворі мають генотип aa , здорові – AA або Aa .

Для аутосомно-рецесивних захворювань характерне таке:

1. Звичайно батьки хворої дитини здорові і прослідкувати передачу захворювання з покоління в покоління неможливо.

2. З рівним ступенем вірогідності хворіють чоловіки і жінки.

3. Діти з рідкісними захворюваннями народжуються частіше в споріднених браках або у відносно невеликих ізольованих популяціях.

3. Як правило, спостерігається повна пенетрантність гена і варіююча експресивність.

4. Ризик народження хворої дитини в сім'ї залежить від генотипу батьків. Здорові батьки хворої дитини є гетерозиготними носіями патологічного гена (Aa). Ризик народження хворої дитини в такій сім'ї становить 25 % при кожній вагітності. Якщо один із батьків страждає на аутосомно-рецесивне захворювання (aa), а другий здоровий (AA), то всі діти здорові, але є гетерозиготними носіями рецесивного

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



патологічного гена.

Серед захворювань з таким типом успадкування є природжені вади розвитку, спадкові хвороби обміну, різні спадкові форми глухонімоти, сліпоти, нервово-м'язові захворювання та ін.

Приклади **аутосомно-рецесивних вад розвитку** – анофтальмія, мікроцефалія, голопрозенцефалія.

Таблиця 2 – Генні захворювання з аутосомно-рецесивним успадкуванням

№	Назва захворювання	Частота в популяції	Локалізація гена	Мінімальні діагностичні ознаки
1	Фенілкетонурія			
2	Галактоземія			
3	Муковісцедоз			
4	Гіпотиреоз			

Завдання 4. Вивчити генні захворювання зчеплені з Х-хромосомою.

Зчеплені з Х-хромосомою захворювання можуть бути домінантними і рецесивними. Розташовані в Х-хромосомі рецесивні гени позначають X^a . Захворювання, зумовлені цими генами, **частіше зустрічаються у чоловіків** (X^aY), оскільки вони мають тільки одну Х-хромосому. Народження хворого сина, як правило, пов'язане з гетерозиготним носійством патологічного гена у матері. Жінки найчастіше є здоровими гетерозиготними носійками (X^AX^a). Клінічні прояви Х-зчепленого захворювання у жінок можна пояснити кількома причинами:

1. Якщо батько хворий (X^aY), а мати носій гена (X^AX^a), їхня дочка може бути хворою гомозиготою (X^aX^a). Така ситуація може зустрічатися при споріднених шлюбах.

2. Жінки можуть мати легку форму захворювання через випадкову переважну інактивацію Х-хромосоми з нормальним домінантним геном (утворення тілець Барра). У цьому випадку в більшій частині клітин функціонує мутантний ген, що і пояснює клінічні прояви хвороби.

3. Наявність тільки однієї Х-хромосоми, наприклад, при синдромі Шерешевського-Тернера ($45,X$) і синдромі тестикулярної фемінізації ($46,XY$). У цьому випадку розвиток

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



хвороби, як і у чоловіків, пов'язаний з наявністю тільки одного алеля патологічного гена

Домінантні зчеплені з Х-хромосомою ознаки зустрічаються у чоловіків і жінок. Від хворої матері-гетерозиготи захворювання успадковують і сини, і дочки з вірогідністю 50 %. Від хворого батька ознаку успадковують 100 % дочок і ніколи – сини. При багатьох доміантних Х-зчеплених захворюваннях патологічний ген дає летальний ефект у ембріонів чоловічої статі (наприклад, загибель плодів чоловічої статі з доміантним геном хвороби спостерігається при синдромі нетримання шкірного пігменту Блоха- Сульцбергера).

Таблиця 3 – Генні захворювання зчеплені з Х-хромосомою

№	Назва захворювання	Частота в популяції	Локалізація гена	Мінімальні діагностичні ознаки
1	Гемофілія А – порушення синтезу VIII фактору згортання крові			
2	Дальтонізм			
3	М'язова дистрофія Дюшенна-Беккера			
4	Фосфат-діабет (вітамін D резистентний рахіт)			

Зробити висновки та записати їх до зошиту.

Питання для самоперевірки:

1. Які особливості успадкування генних захворювань?
2. Як діагностують генні захворювання?
3. Як визначити вірогідність прояву генних захворювань?
4. Чи можна зупинити, послабити чи взагалі відмінити прояв генного захворювання?

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Використані джерела:

1. 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.
2. Помогайбо В.М. Генетика людини : навч. посіб. Київ : ВЦ «Академія», 2014. 280 с.