

Генетика человека

Лекция 5.

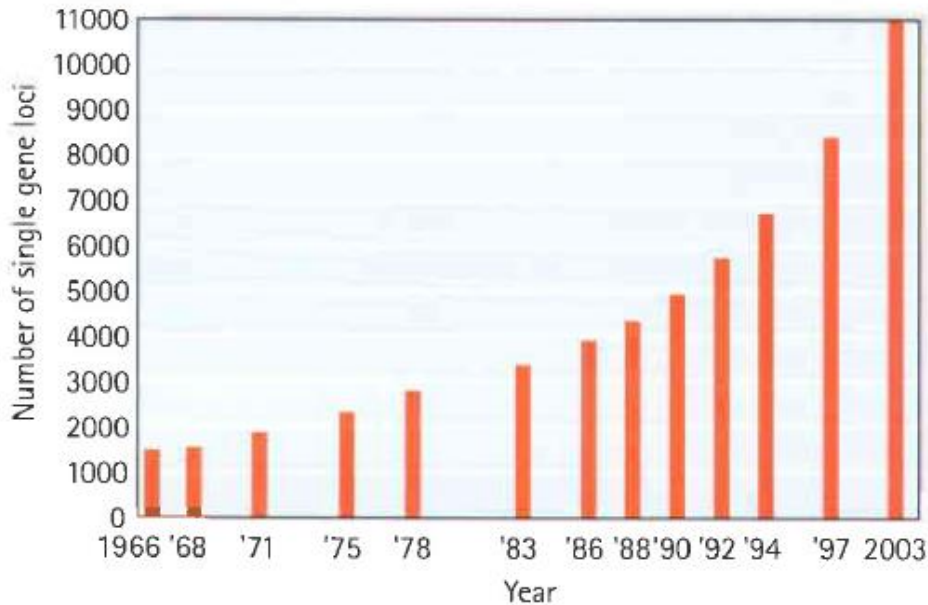
Генные болезни. Типы наследования генных болезней

Ловинская Анна Владимировна,

PhD, кафедра молекулярной
биологии и генетики

Известно более 26 тыс. моногенных заболеваний человека.

Большинство из них индивидуально редки, но вместе они затрагивают от 1% до 2% населения в целом. Диагностика, расследование и семейное ведение этих расстройств представляют собой основную проблему рабочей нагрузки в клинической генетике.



Тип наследования	Количество
Аутосомный	24636
X-сцепленный	1317
Y-сцепленный	62
Митохондриальный	71

Генетическая классификация

Генные

моногенные

аутосомно-доминантный тип

аутосомно-рецессивный тип

X-сцепленный доминантный тип

X-сцепленный рецессивный тип

Y-сцепленный тип

митохондриальный тип

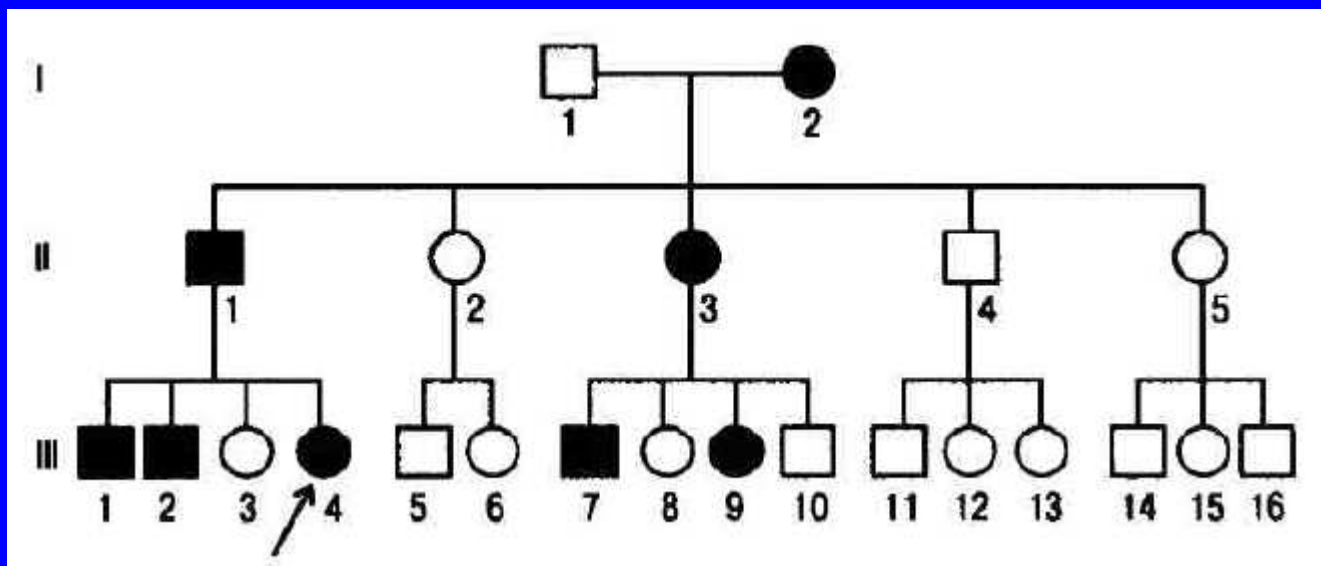
полигенные
(мультифакториальные)

моногенная форма
(1 ген+несколько специфических
внешнесредовых факторов)

полигенная форма
(несколько генов+комплекс
внешнесредовых факторов)

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

- Для большинства болезней с аутосомно-доминантным типом наследования характерны патологические состояния, не наносящие серьезного ущерба для здоровья и в большинстве случаев не влияющие на репродукцию.
- Патологический признак проявляется в гомозиготном и гетерозиготном состоянии.
- Патологический признак встречается в каждом поколении родословной - вертикальный тип наследования.



Аутосомно-доминантный тип наследования

- Соотношение больных и здоровых приближается к 1:1.
- Соотношение пораженных мужчин и женщин одинаковое (мутантный ген находится в аутосоме).
- Пораженные мужчины и женщины одинаково передают патологический признак своим детям - мальчикам и девочкам.
- В браке двух больных родителей рождаются дети, у которых мутантный ген находится в гомозиготном состоянии, в таком случае болезнь протекает тяжелее и возможна пренатальная смерть.
- В браке здорового и носителя патологического признака 50% потомства наследуют патологический признак, 50% - потомство здоровое.

Родители	Потомство	Риск для потомства
Больной и здоровый D/d x d/d	1/2 D/d 1/2 d/d	1/2 больные, 1/2 здоровые
Больной и больной D/d x D/d	1/4 D/D 1/2 D/d 1/4 d/d	Если полное доминирование: 3/4 больных, 1/4 здоровых Если неполное доминирование: 1/2 больны аналогично родителям; 1/4 больны более сильно, чем родители, 1/4 здоровые

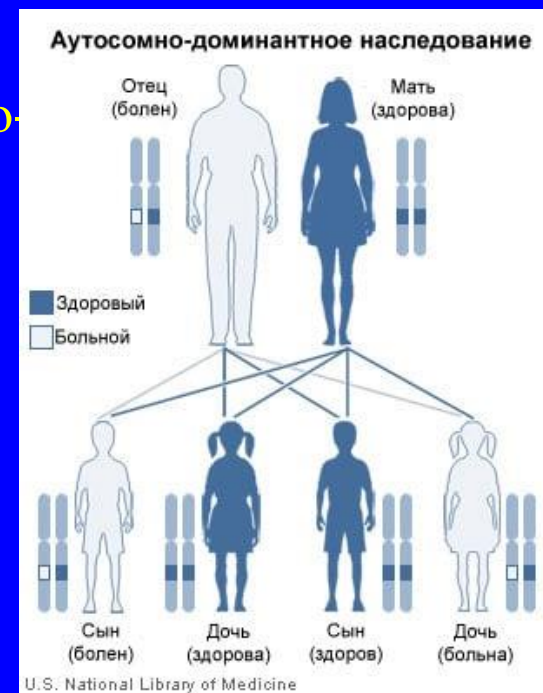
Аутосомно-доминантный тип наследования

- У здоровых детей больных родителей все потомство здоровое.
- Полиморфизм клинической картины в семье (экспрессия генов).
- Высокая вариабельность сроков начала болезни в одной семье.
- Значимая часть изолированных случаев – следствие новой мутации. Чем меньше приспособленность, тем больше доля новой мутации.
- Чем тяжелее болезнь отражается на репродукции, тем больше пропорция спорадических случаев (новые мутации).
- При доминантном типе наследования может быть пропуск в поколениях за счет слабо выраженных, “стертых” форм заболевания (малая экспрессивность) или за счет его низкой пенетрантности (когда у носителя данного гена признак отсутствует).

На сегодняшний день описано около 3000 аутосомно-доминантных признаков человека.

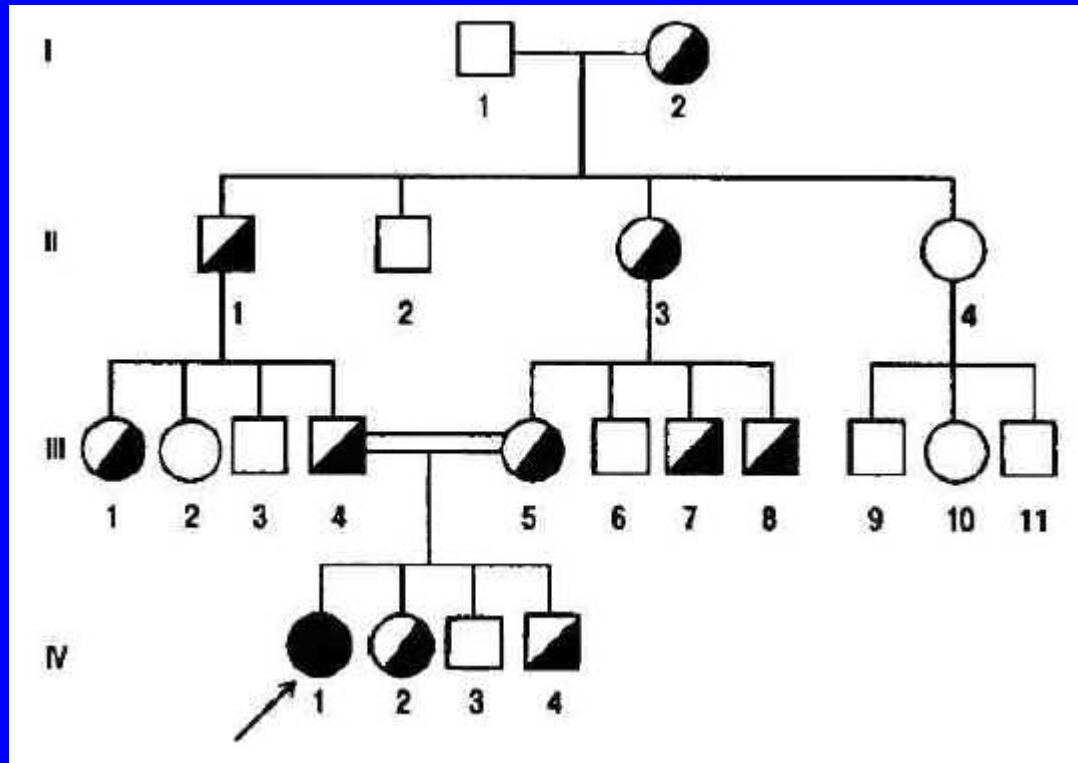
Наиболее часто в клинической практике встречаются:

- ✓ семейная гиперхолестеринемия,
- ✓ синдром Марфана,
- ✓ нейрофиброматоз 1 типа (болезнь Реклингхаузена),
- ✓ синдром Элерса-Данло,
- ✓ миотоническая дистрофия,
- ✓ ахондроплазия,
- ✓ несовершенный остеогенез



Аутосомно-рецессивный тип наследования

- Большинство болезней с аутосомно-рецессивным типом наследования отличаются тяжелой патологией, под контролем естественного отбора.
- Патологический признак проявляется только в гомозиготном состоянии. Гетерозиготоносители фенотипически не отличаются от здоровых лиц.
- Патологический признак чаще проявляется через поколение, с большой частотой у sibсов пробанда - горизонтальный тип наследования.



Аутосомно-рецессивный тип наследования

- Родители больного ребенка фенотипически здоровы, но являются гетерозиготными носителями мутантного гена.
- С ростом числа sibсов растет частота патологического признака.
- С ростом числа кровнородственных браков растет частота признака.
- В браке 2-х гетерозиготных носителей мутантного гена риск появления больного - 25%, здорового - 25%, носителей мутантного гена - 50%.
- В браке 2-х больных (гомозиготных) супругов все дети больные.
- В браке больного со здоровым (здоровый не гетерозиготен) фенотипически здоровые дети (гетерозиготные носители мутантного гена).
- В браке больного с носителем мутантного гена - 50% больных детей, что имитирует доминантный тип наследования (псевдоминирование), 50% - фенотипически здоровых детей (гетерозиготные носители мутантного гена).
- Оба пола поражаются одинаково.

Родители	Потомство	Риск для потомства
Носитель-носитель R/r x R/r	$\frac{1}{4}$ R/R, $\frac{1}{2}$ R/r, $\frac{1}{4}$ r/r	$\frac{3}{4}$ здоровых, $\frac{1}{4}$ больных
Носитель-больной R/r x r/r	$\frac{1}{2}$ R/r, $\frac{1}{2}$ r/r	$\frac{1}{2}$ больные, $\frac{1}{2}$ здоровые
Больной и больной r/r x r/r	r/r	Все больны

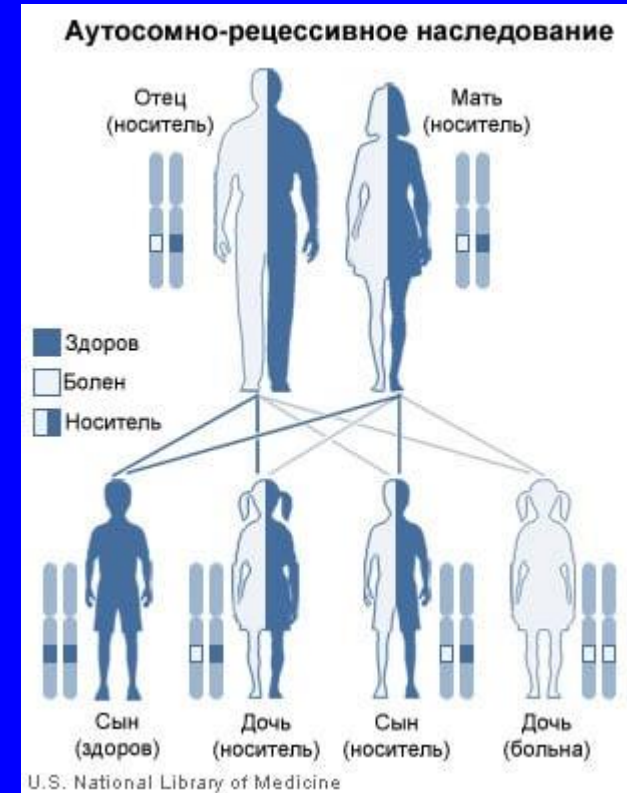
Аутосомно-рецессивный тип наследования

На сегодняшний день известно более 1600 аутосомно-рецессивных заболеваний.

По аутосомно-рецессивному типу наследуется абсолютное большинство наследственных заболеваний обмена веществ (ферментопатий).

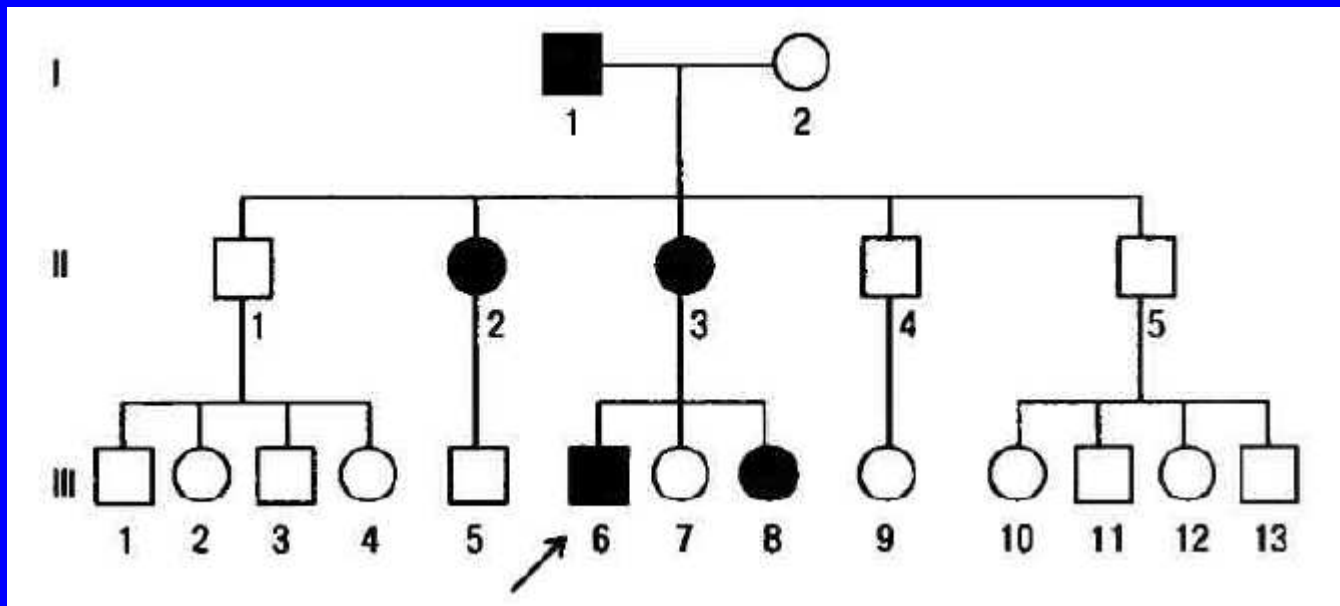
Наиболее частые и значимые в клиническом отношении:

- ✓ муковисцидоз (кистофиброз поджелудочной железы),
- ✓ фенилкетонурия,
- ✓ адрено-генитальный синдром,
- ✓ многие формы нарушения слуха или зрения,
- ✓ мукополисахаридозы,
- ✓ гликогенозы.



X-сцепленный доминантный тип наследования

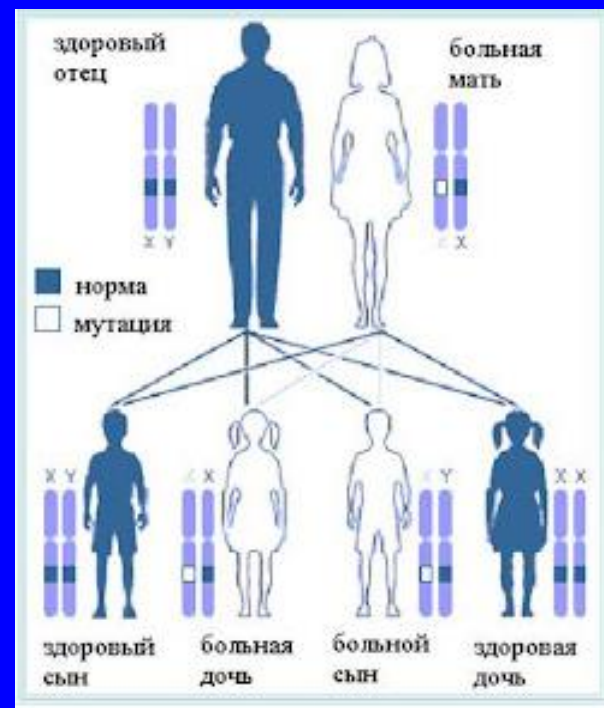
- Женщина, унаследовав от одного из родителей патологический ген, является гетерозиготным носителем (у нее 2 X-хромосомы), а мужчина - гомозиготным носителем (у него 1 X-хромосома).
- Поражаются и мужчины и женщины, больных женщин в 2 раза больше, чем мужчин.
- Больные женщины передают мутантный ген 50% сыновей и 50% дочерей.
- Больной мужчина передает мутантный ген всем дочерям и не передает сыновьям, т.к. последние получают от отца Y-хромосому.
- Женщины (гетерозиготные носители) болеют менее тяжело, чем мужчины (гомозиготные носители).
- У женщин высокий полиморфизм клинической картины.



X-сцепленный доминантный тип наследования

Заболевания, характеризующие X-сцепленным доминантным наследованием:

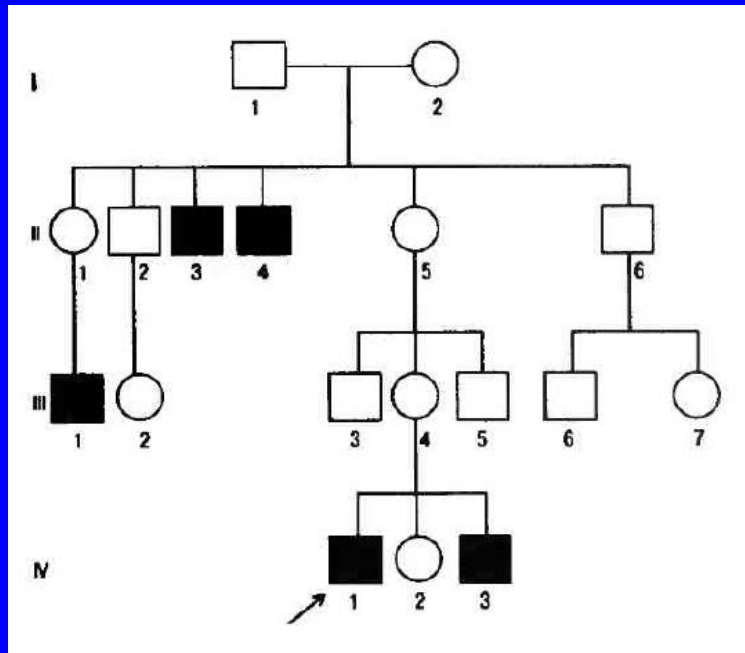
- ✓ витамин Д-резистентный рахит,
- ✓ рото-лице-пальцевый синдром,
- ✓ синдром Блоха-Сульцбергера,
- ✓ фолликулярный и пигментный кератоз,
- ✓ синдром Конради-Хюнермана



Родители	Фенотип у детей
Больной мужчина и здоровая женщина $X_H/Y \times X_h/X_h$	Дочери: все носители, Сыновья: все здоровы
Здоровый мужчина и больная женщина $X_h/Y \times X_H/X_H$	Дочери: $\frac{1}{2}$ здоровы, $\frac{1}{2}$ больны, Сыновья: $\frac{1}{2}$ здоровы, $\frac{1}{2}$ больны

X-сцепленный рецессивный тип наследования

- Женщина является гетерозиготным носителем, т.е. фенотипически здорова. Болеют только мужчины.
- Доля унаследованных случаев более $2/3$.
- Больные мужчины передают патологический ген всем своим дочерям и не передают сыновьям.
- Все фенотипически здоровые дочери больных мужчин являются носительницами мутантного гена.
- Здоровые мужчины не передают патологический признак потомству.
- Болезни с нарушенной репродукцией (миодистрофия Дюшенна-Беккера) в $2/3$ случаях наследуются от матерей-носительниц и в $1/3$ - это новые спорадические мутации. Болеют только мальчики.



X-сцепленный рецессивный тип наследования

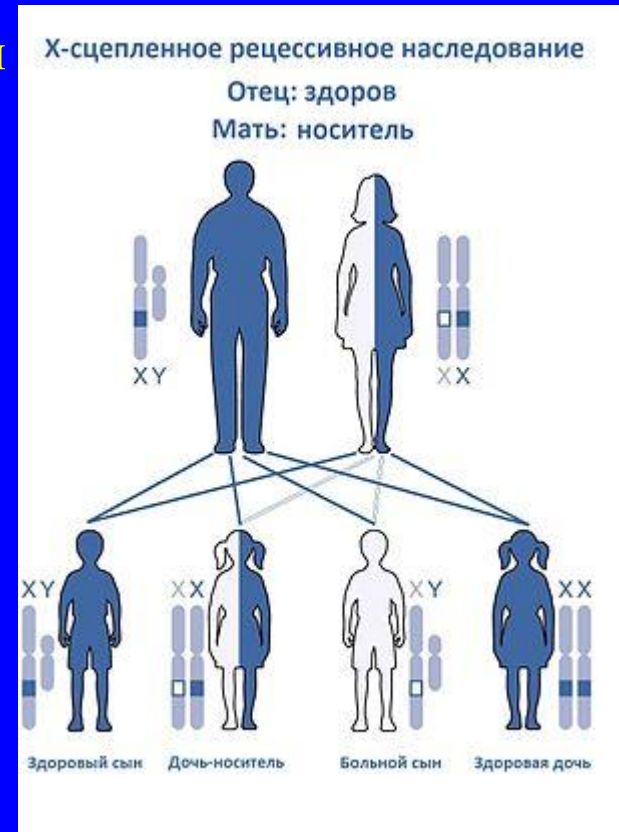
- В браке женщины-носительницы мутантного гена со здоровым мужчиной 50% мальчиков - больные, 50% мальчиков - здоровые, 50% девочек - носительницы мутантного гена, 50% девочек - здоровые.
- В браке женщины-носительницы мутантного гена с больным мужчиной 50% мальчиков - больные, 50% мальчиков - здоровые, 50% девочек - носительницы мутантного гена, 50% девочек - больные.
- В браке здоровой женщины (не носительницы мутантного гена) с больным мужчиной 100% мальчиков - здоровы, 100% девочек - носительницы.

Родители	Фенотип у детей
Больной мужчина и здоровая женщина $X_h/Y \times X_H/X_H$	Дочери: все носители, Сыновья: все здоровы
Здоровый мужчина и женщина-носитель $X_H/Y \times X_H/X_h$	Дочери: $\frac{1}{2}$ здоровы, $\frac{1}{2}$ носители, Сыновья: $\frac{1}{2}$ здоровы, $\frac{1}{2}$ больны
Больной мужчина и женщина-носитель $X_h/Y \times X_H/X_h$	Дочери: $\frac{1}{2}$ больны, $\frac{1}{2}$ носители, Сыновья: $\frac{1}{2}$ здоровы, $\frac{1}{2}$ больны

X-сцепленный рецессивный тип наследования

Заболевания, характеризующие X-сцепленным рецессивным наследованием:

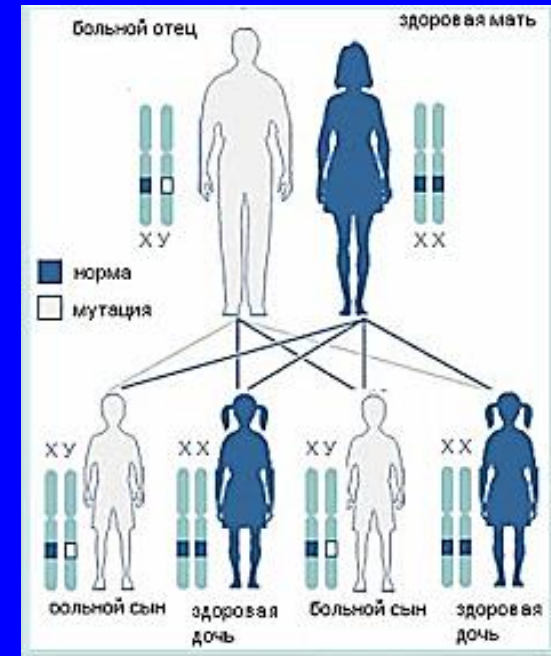
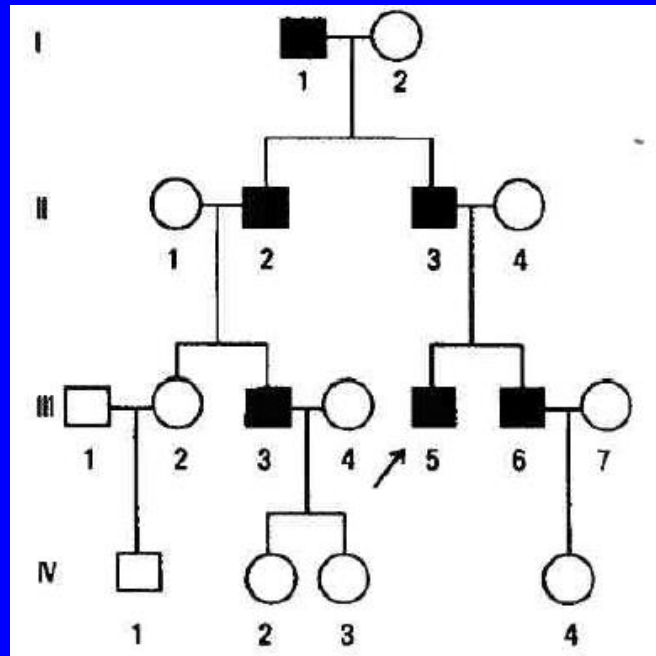
- ✓ гемофилия А и В,
- ✓ болезнь Леша-Нихана,
- ✓ дальтонизм,
- ✓ олигодантия, гиподантия,
- ✓ подагра,
- ✓ синдром тестикулярной феминизации,
- ✓ болезнь Фабри



Y-сцепленный (голандрический)

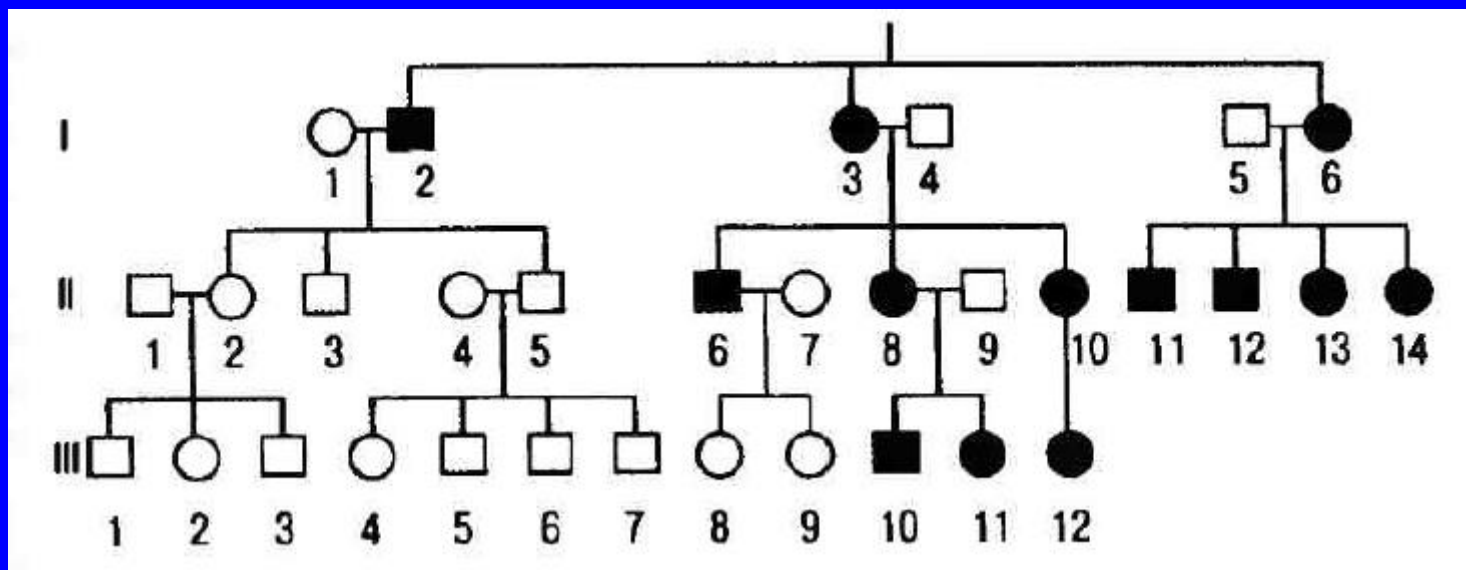
ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

- В Y-хромосоме находятся гены - отвечающие за сперматогенез (фактор азооспермии), контролирующие интенсивность роста тела, конечностей и зубов, определяющий оволосение ушной раковины.
- Признак передается **всем** мальчикам.
- Признак проявляется только у лиц мужского пола.
- Патологические мутации, затрагивающие формирование семенников или сперматогенез, наследоваться не могут, такие индивиды стерильны;
- Если в браке здоровой женщины и больного мужчины рождаются только девочки, то передача патологического признака следующим поколениям прерывается.



Митохондриальный тип наследования

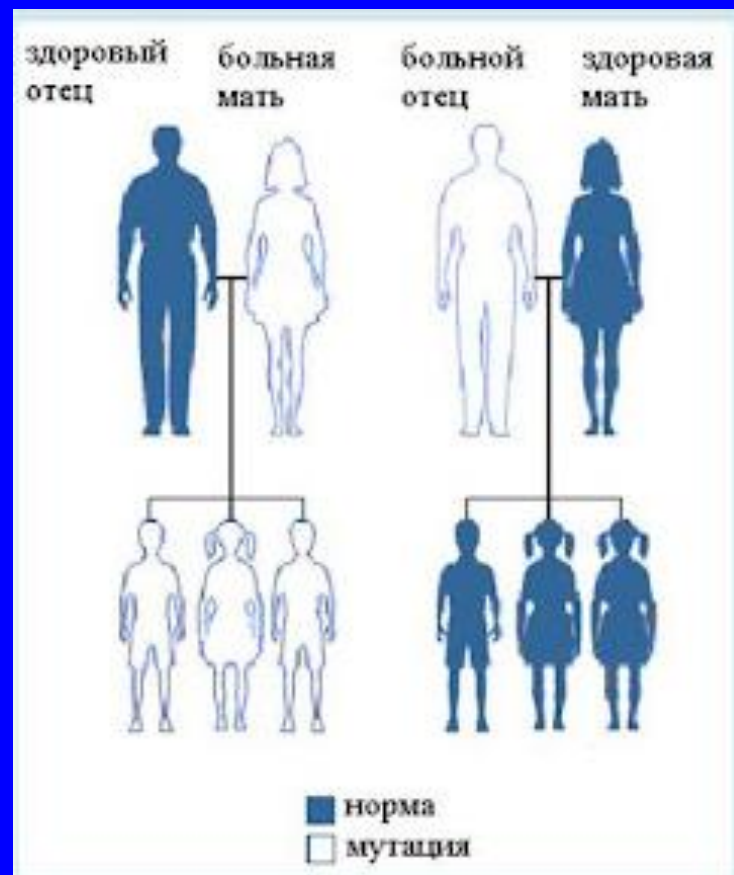
- Митохондрии передаются с цитоплазмой яйцеклеток (в каждой яйцеклетке - 25 000 митохондрий, содержащей кольцевую хромосому).
- Болезнь передается только от матери.
- Болеют и девочки, и мальчики.
- Больные отцы не передают болезни ни дочерям, ни сыновьям.



Митохондриальный тип наследования

В настоящее время описано около 70 различных заболеваний, при которых обнаружены мутации митохондриальной ДНК:

- ✓ атрофия зрительного нерва Лебера,
- ✓ митохондриальные миопатии,
- ✓ синдром MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактат ацидоз, судороги),
- ✓ наружная офтальмоплегия Кернса-Сейра,
- ✓ дилатационная кардиопатия и др.



Алгоритм определения типов наследования генных болезней

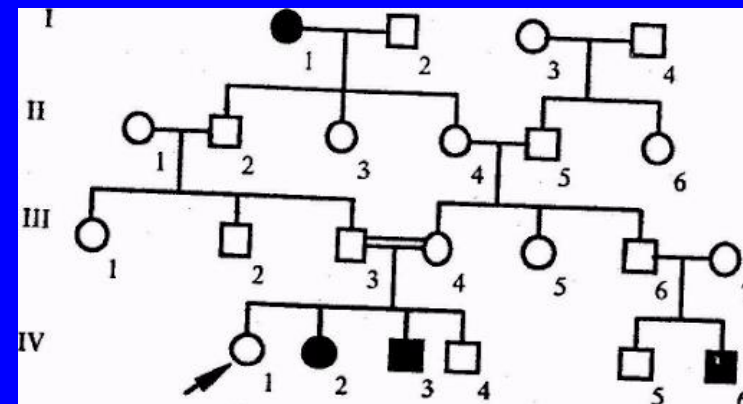
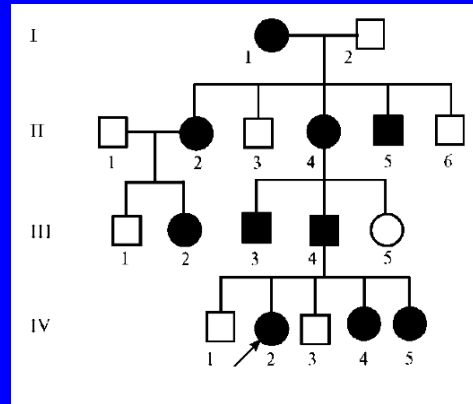
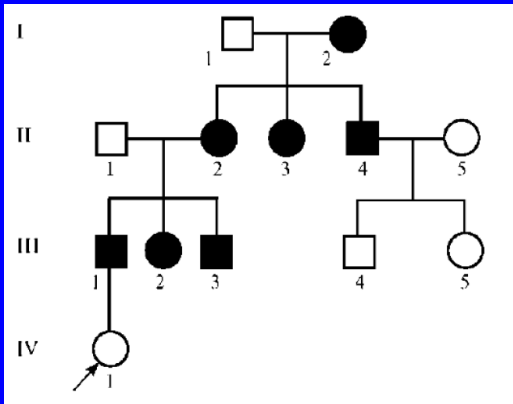
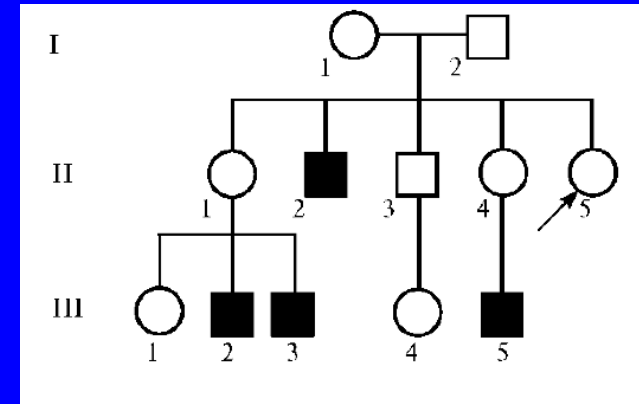
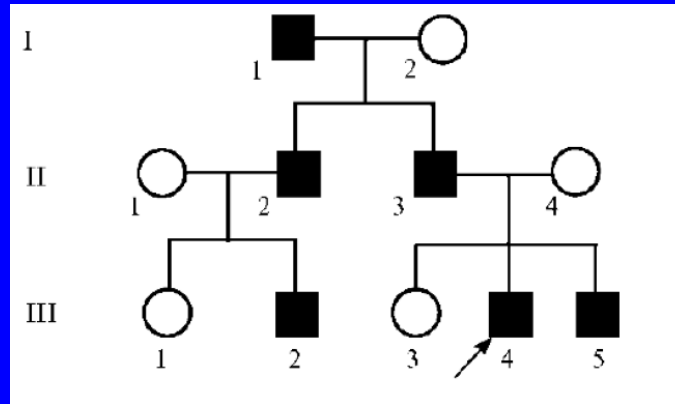
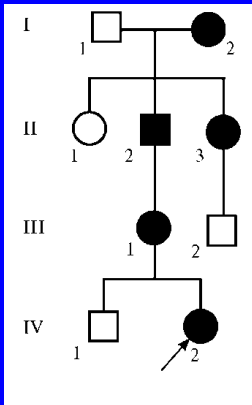


Алгоритм определения типов наследования генных болезней



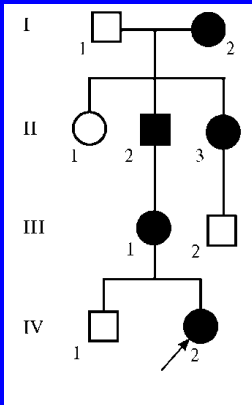
Задания для закрепления:

определите тип наследования

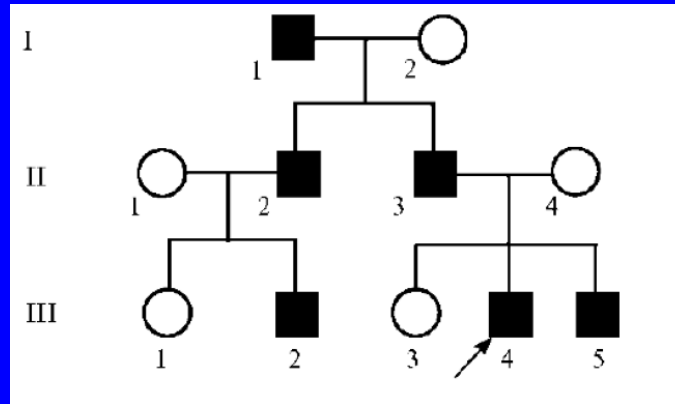


Задания для закрепления:

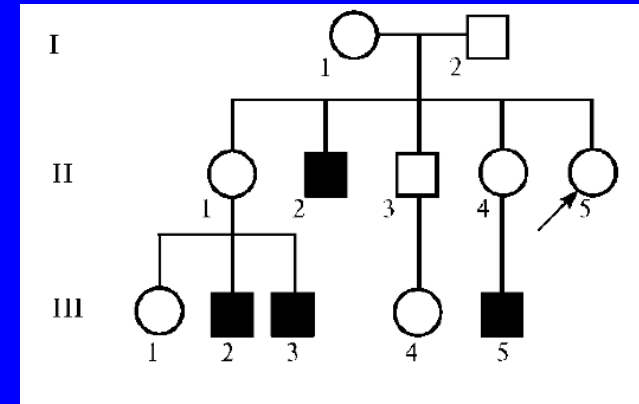
определите тип наследования



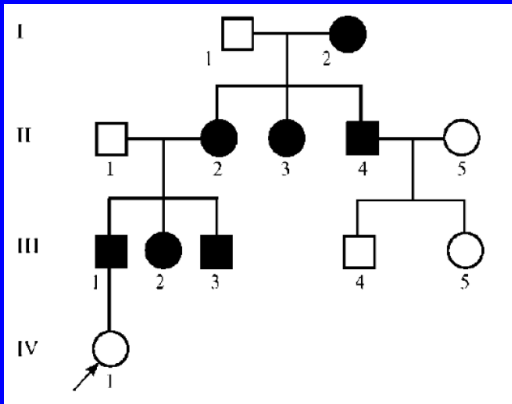
Аутосомно-доминантный



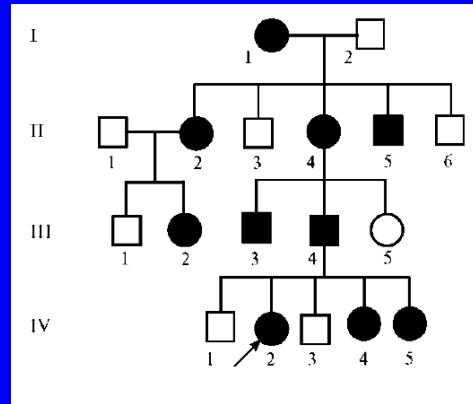
У-сцепленный



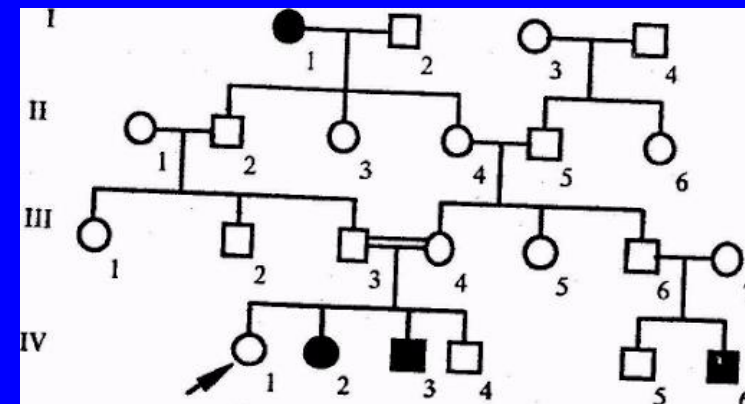
X-сцепленный рецессивный



митохондриальный



X-сцепленный доминантный



Аутосомно-рецессивный

Спасибо за внимание!