

Генетика человека

Лекция 6.

Наследственные энзимопатии

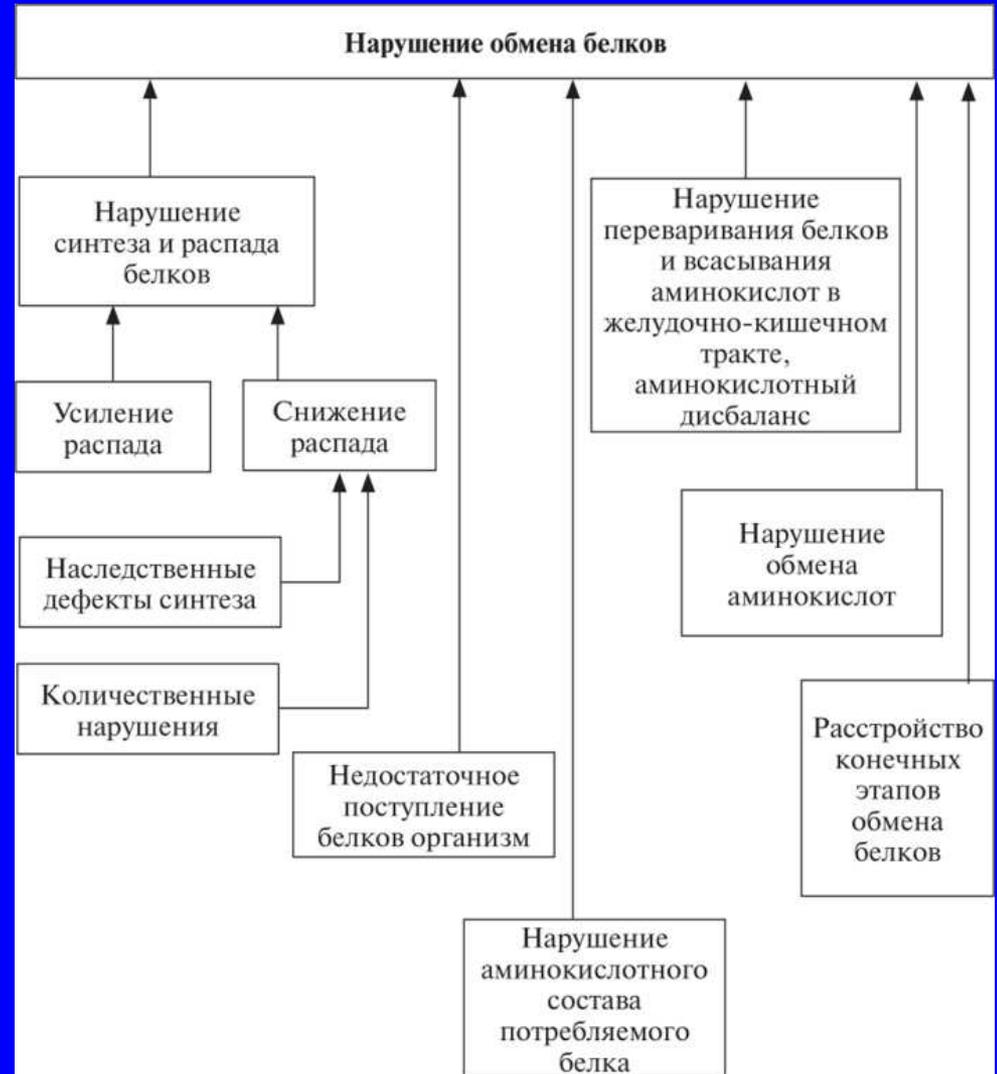
Ловинская Анна Владимировна,

PhD, кафедра молекулярной
биологии и генетики

Наследственные энзимопатии - болезни обмена веществ, связанные с нарушением обмена углеводов, белков, жиров и др., в результате нарушения функции белков-ферментов (энзимов).

Известно около 700 болезней обмена веществ, для 200 из них установлен биохимический дефект.

Тип наследования чаще аутосомно-рецессивный, реже - аутосомно-доминантный или X-сцепленный.



Лизосомные болезни

Наследственные нарушения обмена липидов - это большая гетерогенная группа заболеваний с нарушениями обмена липидов на уровне расщепления, всасывания, транспорта, а также промежуточного обмена.

Лизосомальные болезни

внутриклеточные липидозы
(накопление липидов в клетках
тканей)

- ганглиозидозы - поражаются клетки головного мозга (болезнь Тея-Сакса)
- сфингомиелолипидозы – поражаются клетки паренхиматозных органов (болезни Ниманна-Пика, Гоше).

Общие клинические симптомы:

- прогрессирующие слабоумие,
- двигательные расстройства,
- поражение опорно-двигательного аппарата, кожи, глаз и внутренних органов (почки, печень, селезенка).

гиперлипидемии
(болезни с нарушением обмена
липопротеидов, содержащихся в крови)

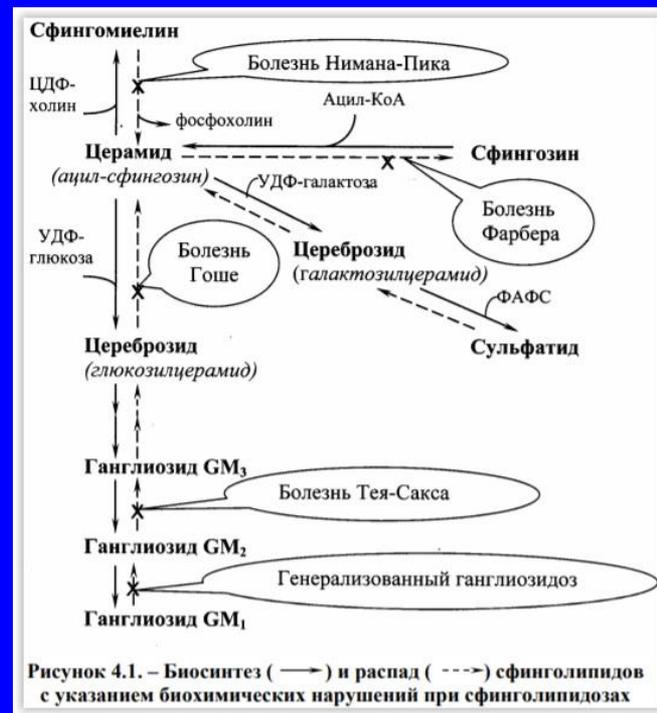
Липопротеиды обеспечивают транспортировку холестерина и триглицеридов к органам. Избыток липидов в крови приводит к поражению органов сердечно-сосудистой системы (семейная гиперхолестеринемия).

Лизосомные болезни

➤ **Болезнь Тея-Сакса** (GM₂-ганглиолипидоз, дефицит гексозаминидазы, ранняя детская амавротическая идиотия) вызывает прогрессирующее ухудшение умственных и физических способностей ребенка. Болезнь Тея-Сакса обусловлена мутациями гена HEXA, который находится на 15 хромосоме. Заболевание проявляется тогда, когда в нервных клетках мозга накапливается опасное количество ганглиозидов, что в результате приводит к преждевременной смерти этих клеток.

➤ При заболевании **Ниманна-Пика** типа А, В и С происходит накопление липидов в селезенке, печени, легких, костном и головном мозге. При (классическом, инфантильном) типе А заболевания, вызываемого миссенс мутацией, возникает дефицит сфингомиелиназы.

➤ **Семейная гиперхолестеринемия** характеризуется высоким уровнем холестерина в крови, в частности, очень высоким уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП, т.н. "плохой холестерин"), а также ранним (в молодом возрасте) возникновением сердечно-сосудистых заболеваний.



Аминоацидопатии и органические ацидурии

Аминоацидопатия - нарушение расщепления аминокислот в цитозоле. Органические ацидурии - группа заболеваний характеризующиеся экскрецией неаминных органических кислот с мочой. Большинство органических ацидемий результат нарушения специфической трансформации в катаболизме аминокислот, обычно причиной является дефект активности фермента.

➤ **Фенилкетонурия** - недостаточность фенилаланин-4-гидроксилазы, в результате чего блокируется процесс превращения фенилаланина в тирозин. В организме накапливаются токсичные фенилкетопроизводные соединения;



➤ **Альбинизм** (глазно-кожный) - дефект синтеза фермента тирозиназы, необходимого для нормального меланинообразования;

➤ **Тирозинемия** - болезнь, связанная с мутацией структурного гена для цитозольной фумарилацетоацетатгидролазы, приводящая к ее недостаточности в печени, почках, лимфоцитах;

Болезни углеводного обмена

- **Галактоземия** - энзимопатия, связанная с нарушением обмена пищевой галактозы, развитием катаракты, поражением печени, мозга, почек;
- **Фруктоземия** - врожденный дефицит фруктозо-1-монофосфатальдозы, ответственной за метаболизм пищевой фруктозы. Аутосомно-рецессивный тип наследования. Проявляется заболевание преимущественно диареей при употреблении продуктов, содержащих фруктозу
- **Гликогенозы** (болезнь Гирке, Помпе, Андерсена и др.) - энзимные нарушения обмена гликогена, приводят к накоплению в печени и других органах гликогена.



Наследственные болезни транспорта метаболитов

Муковисцидоз (кистозный фиброз) - нарушение транспорта ионов хлора и натрия через клеточные мембраны.

Ген муковисцидоза локализован на длинном плече в хромосоме 7 (7q31-32). Ген детерминирует синтез белка, называемого муковисцидозным трансмембранным регулятором проводимости. Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Частота от 1:1700 до 1:6500.

При этом заболевании мукосекреторные железы выделяют вязкую слизь, которая является основной причиной патологии: изменение желез слизистой рта, пищевода, кишечника, поджелудочной железы, носа, трахеи, бронхов и др. Этот секрет закупоривает все выходные отверстия и предопределяет патологические изменения в определенных органах.



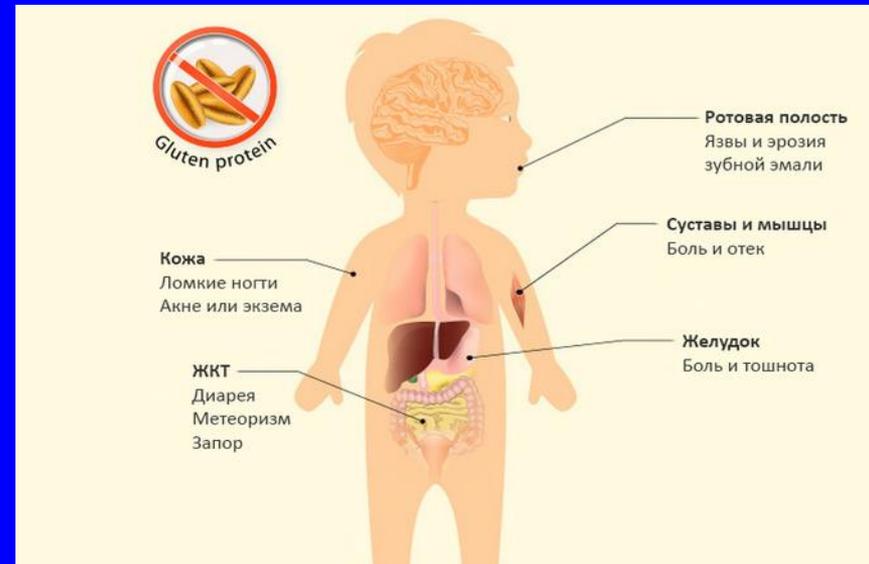
Наследственные болезни желудочно-кишечного тракта

Целиакия (болезнь Ги-Гертера-Гейбнера, глютеная энтеропатия) - непереносимость компонентов белка злаковых - проламина и глютенина (глютен). В разных злаках проламины имеют различное название: в пшенице - глиадин, во ржи - секалинин, в ячмене - гордеин, в овсе - авенин и др.

Частота в России - 1:5000 - 1:10000 детей, в странах Европы 1:300.

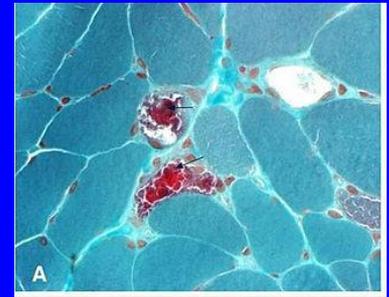
Тип наследования - аутосомно-доминантный.

Выявлена основная ассоциация целиакии с локусами гена главного комплекса гистосовместимости, расположенного на хромосомах 14 и 6.



Болезни дыхательной цепи митохондрий

➤ **Синдром MELAS** (*Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes* или митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды) - прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, сопровождается полиморфной симптоматикой — диабетом, судорогами, снижением слуха, сердечными заболеваниями, низким ростом, эндокринопатиями, непереносимостью физических нагрузок и нейропсихиатрическими отклонениями.



«Рваные (шероховатые) красные мышечные волокна» при синдроме MELAS — аномальное скопление митохондрий.

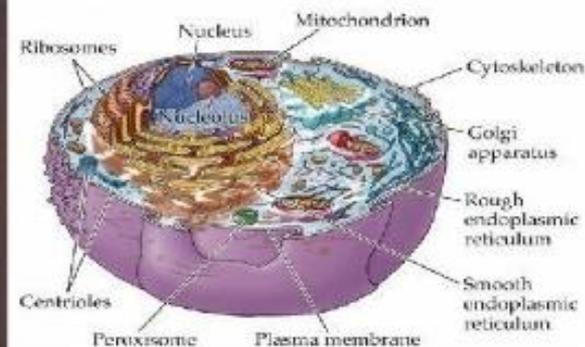
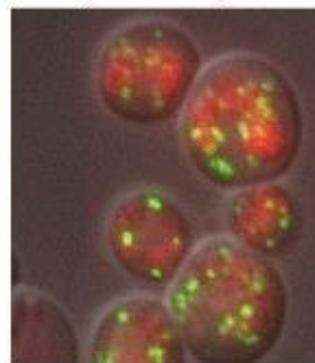
➤ **NARP-синдром** (*neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa*, или синдром neuropatii, атаксии, пигментного ретинита) нейродегенеративное заболевание, сопровождается парестезией или гиперестезией верхних/нижних конечностей (сенсорная neuropатия); снижением мышечной силы, нарушением координации и равновесия (атаксия). NARP-синдром часто сочетается с нарушением цветоощущения сетчатки, деменцией, эпилептическими приступами, дефектами слуха и нарушениями ритма сердца

Пероксисомные болезни

➤ **Синдром Цельвегера** является наиболее тяжелым вариантом нарушения биогенеза пероксисом, который характеризуется дефектами миграции нейронов в головном мозге, челюстно-лицевым дизморфизмом, сильной гипотонией, неонатальными судорогами и нарушением функции печени. **Аутосомно-рецессивный** тип наследования.

➤ **Адренолейкодистрофия** **ново-рожденных** является одним из вариантов нарушения биогенеза пероксисом средней степени тяжести и характеризуется гипотонией, лейкодистрофией, нарушениями зрения и нейросенсорными нарушениями слуха. **Аутосомно-рецессивный** тип наследования.

- Пероксисома (лат. *peroxysoma*) — обязательная органелла эукариотической клетки, ограниченная мембраной, содержащая большое количество ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции (оксидазы D-аминокислот, уратоксидазы и каталазы). Имеет размер от 0,2 до 1,5 мкм, отделена от цитоплазмы одной мембраной



Болезни обмена гема и порфиринов

➤ **Синдром Жильбера** (простая семейная холемия, конституциональная гипербилирубинемия, идиопатическая неконъюгированная гипербилирубинемия, негемолитическая семейная желтуха) характеризуется умеренным повышением содержания свободного (непрямого) билирубина в крови вследствие нарушения внутриклеточного транспорта билирубина в гепатоцитах к месту его соединения с глюкуроновой кислотой, уменьшением степени гипербилирубинемии под действием фенобарбитала. Нарушаются синтез белков: лигандин и протеин z.

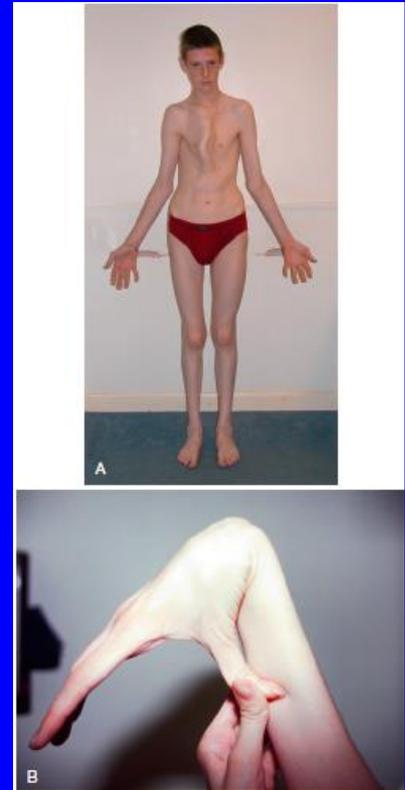
➤ **Синдром Криглера-Найара** характеризуется врожденной, злокачественной гипербилирубинемией, которая в свою очередь возникает вследствие нарушения процесса конъюгации в печени билирубина с глюкуроновой кислотой. Это нарушение обусловлено отсутствием или недостаточностью фермента глюкоронилтрансферазы.



➤ **Порфирии** - гетерогенная группа нарушений биосинтеза гема, связанных с подавлением активности участвующих в этом процессе различных ферментов и накоплением в организме токсичных веществ - порфиринов и/или их предшественников (врожденная копропорфирия)

Наследственные болезни соединительной ткани

➤ **Синдром Марфана** наследуется по аутосомно-доминантному признаку. Основной молекулярный дефект – результат мутаций в гене, кодирующем гликопротеин фибриллин-1 (*FBN1*), который является основным компонентом микрофибрилл и помогает клеткам прикрепляться к внеклеточному матриксу. Основной структурный дефект связан с сердечно-сосудистой системой, опорно-двигательным аппаратом и зрительной системой. Основные клинические проявления: сочетание длинных конечностей, аневризмы корня аорты и дислоцированных хрусталиков.



➤ **Ахондрогенез 1-го типа** характеризуется нарушением эмбрионального развития и, как следствие, тяжелыми изменениями костно-хрящевой системы. У пациентов с ахондрогенезом 1-го типа наблюдается отставание в росте, резко укороченные конечности, крупная голова с запавшей переносицей и недоразвитая нижняя челюсть. Ахондрогенез 1-го типа приводит к внутриутробной гибели плода или к летальному исходу в первый месяц жизни ребенка.

Наследственные болезни крови и кроветворных тканей

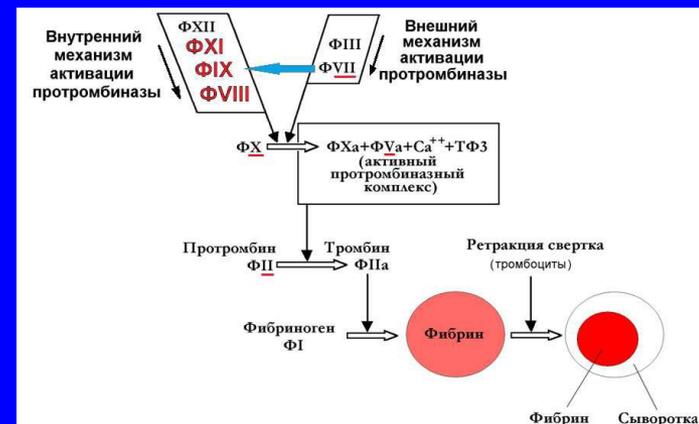
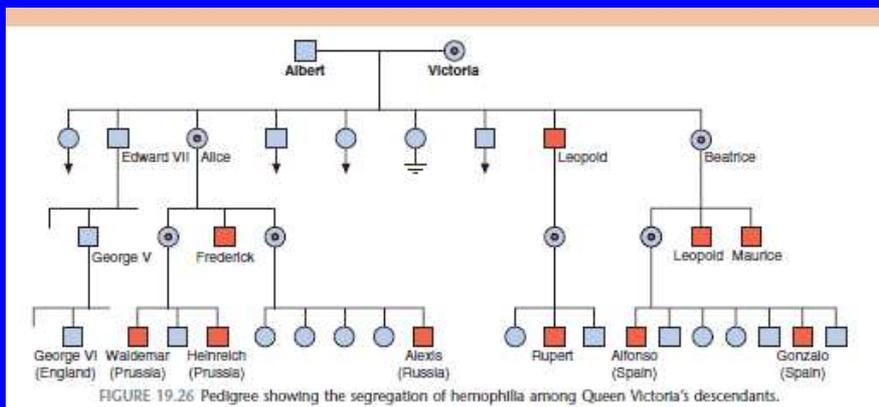
➤ **Гемофилия А** является наиболее распространенным тяжелым наследственным нарушением свертывания крови с частотой 1:5000 у мужчин, вызванным дефицитом фактора VIII.

➤ **Гемофилия В** поражает примерно 1:40000 мужчин и вызывается дефицитом фактора IX.

Характеристики схожи для обеих форм гемофилии и варьируются от легкого кровотечения после серьезной травмы или операции до спонтанного кровоизлияния в мышцы и суставы. Клиническая тяжесть тесно коррелирует со снижением активности фактора VIII или IX.

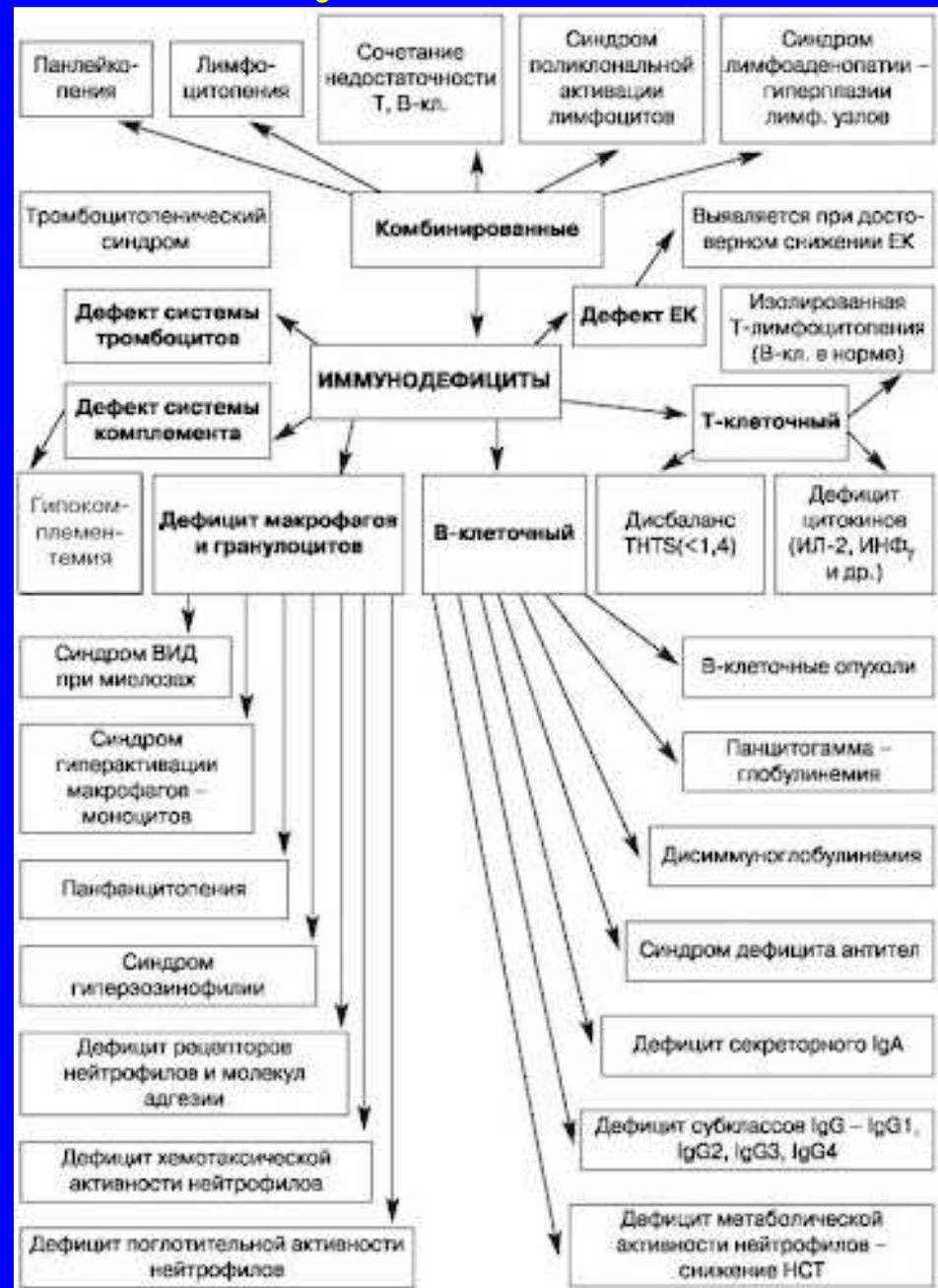
Обе формы гемофилии демонстрируют X-сцепленное рецессивное наследование, и локусы близки - фактор VIII в Xq28 и фактор IX в Xq27.1.

Всемирная федерация гемофилии - <https://www.wfh.org/en/home>



Наследственные болезни иммунной системы

Первое заболевание, связанное с наследственным иммунодефицитом было описано в 1952 году. Были описаны иммунодефицитные заболевания, которые влияют на различные стадии развития В- и Т-лимфоцитов, а также имеют дефекты в поверхностных молекулах, которые важны для функции Т- или В-клеток. Также встречаются дефекты фагоцитарных клеток, комплемента, цитокинов, рецепторов цитокинов и молекул, которые опосредуют эффекторные ответы.



Спасибо за внимание!