



* Роль спадковості у патологічному процесі

Лекція 5

- * Гомеостаз включає в себе не тільки сталість його фізіологічних констант, але й процеси адаптації та координації фізіологічних процесів, що забезпечують єдність організму як у нормі, так і при патології.
- * Здатність зберігати сталість внутрішнього середовища при коливанні зовнішніх умов закладена в генетичній конституції людини.
- * Хвороба за своєю біологічною сутністю також є проблемою порушення механізмів гомеостазу і шляхів його відновлення.



* Матеріальні основи спадковості

- * Генетична конституція – це сукупність спадкових факторів (генів) організму, або генотип.
- * Основу надійності генотипу складає, насамперед, дублювання його структурних елементів. Існування всіх генетичних локусів у подвійній кількості також підвищує надійність генотипу.
- * Рекомбінація між сестринськими молекулами ДНК як механізм виправлення пошкоджень генетичного матеріалу.
- * **Стабільність генетичного апарату** досягається з одного боку консерватизмом спадковості, з іншого - спадковою мінливістю.



* Генетична конституція

- * Спадкова мінливість організму забезпечує необхідну йому пристосовність до умов існування як у межах одного індивіда, так і в межах існування біологічного виду.
- * У індивіда через збалансованість внутрішнього середовища організму і факторів зовнішнього середовища підтримується здоров'я як стан рівноваги.
- * У спадково обтяженого індивіда внаслідок зміни генного контролю внутрішнього середовища при дії тих самих факторів зовнішнього середовища може мати місце порушення гомеостазу, що в результаті призводить до розвитку хвороби.



* **Спадкова
мінливість
організму**

Основу спадкової патології складає мінливість. Причиною неспадкової модифікаційної мінливості є дія факторів зовнішнього середовища. Всі фактори, що викликають мутації, мають одну загальну назву – «мутагени».



Під *комбінативною* мінливістю розуміють виникнення нових поєднань незмінних генів (ані якісно, ані кількісно) внаслідок перегрупування в мейозі та випадкової зустрічі гамет при заплідненні.

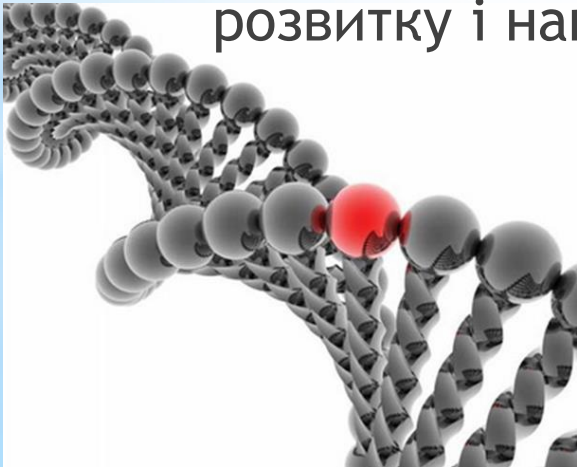
Рецесивно-спадкові хвороби

Мутаційна мінливість зумовлює виникнення мутацій, тобто кількісних або якісних змін організму, що передаються в процесі реплікації геному від клітини до клітини, від покоління до покоління.

Мутації: генні, хромосомні та геномні

* Спадкова мінливість організму

- * *Генні мутації* зумовлені змінами хімічної будови гена і конкретно змінами специфічної послідовності пуринових та піримідинових основ ділянки ДНК.
- * Це можуть бути заміни окремих нуклеотидів у ланцюгу ДНК на інші, випадання або вставка окремих нуклеотидів або їх груп.
- * **Летальні мутації** змінюють структуру принципово важливих ділянок поліпептидів і можуть викликати серйозні розлади функцій, порушення розвитку і навіть призводять до смерті.



* Генні мутації

* **Хромосомні мутації** – зміни загальної кількості хромосом або їх структурна перебудова:

Делеція,
випадання
ділянки
хромосоми

Дуплікація,
подвійний
набір
хромосом

Інверсія,
обертання
на 180°

Транслокація,
обмін між
хромосомами
сегментами



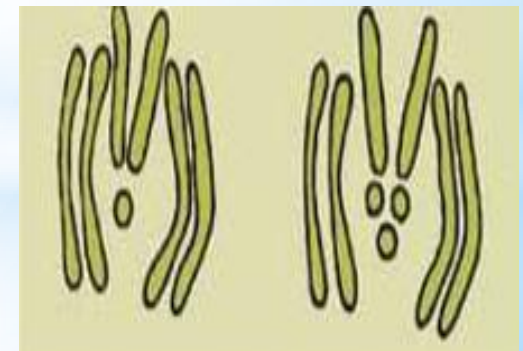
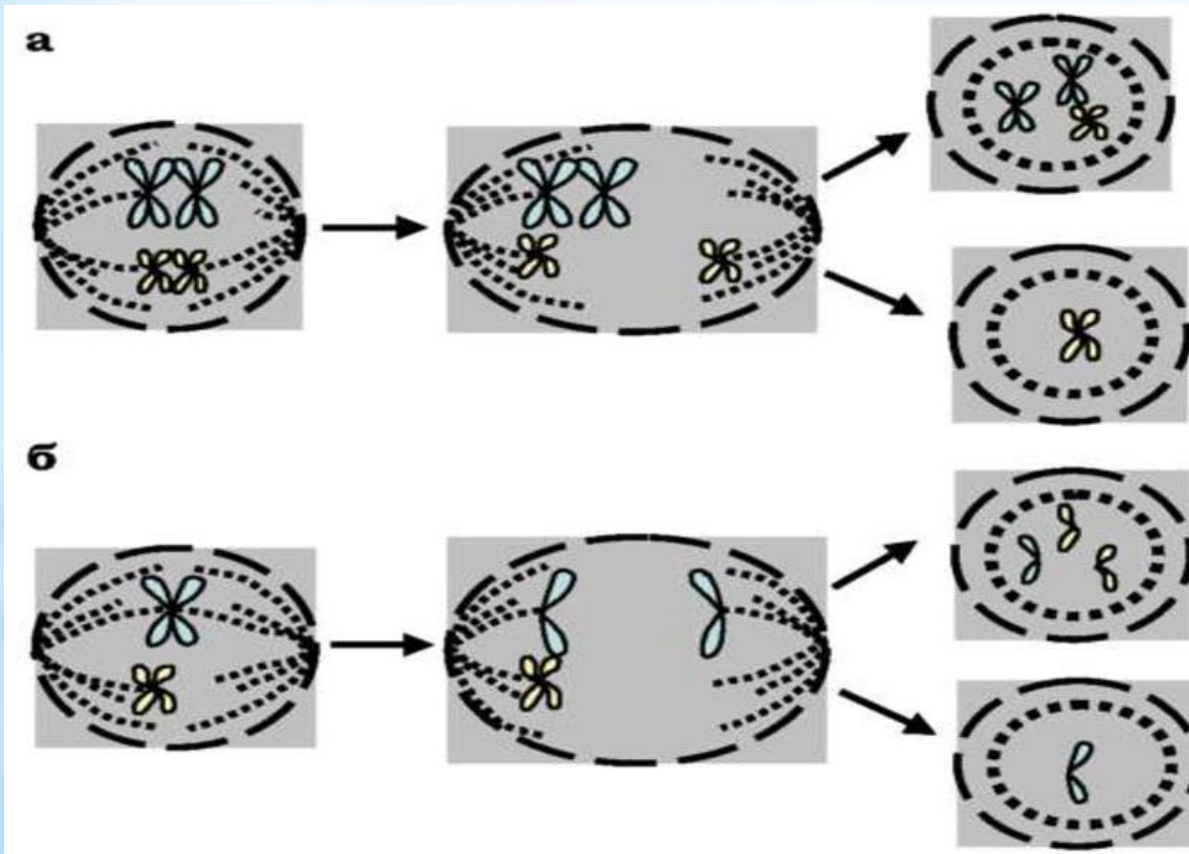
* **Хромосомні мутації**



* **Геномні мутації** (поліплодії, анеуплодії) – зміни кількості хромосом в наборі, що не супроводжуються змінами їх структури.

* Анеуплодії – найпоширеніший клас геномних мутацій, що зумовлюють основні форми хромосомних хвороб.

* **Геномні мутації**



Соматичні мутації

охоплюють окрему ділянку тіла, в якій виникли ці мутації. Соматичні мутації не передаються наступному поколінню через статеві клітини.

Гаметові мутації виникають у зародкових (статевих) клітинах, призводять до розвитку повністю мутантного організму і передаються від покоління до покоління.

Соматичні мутації

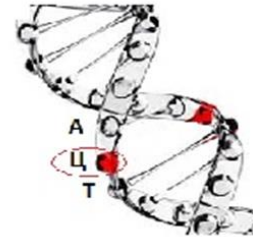


Зміна забарвлення шерсті у тварин



Плоди іншого кольору у рослин

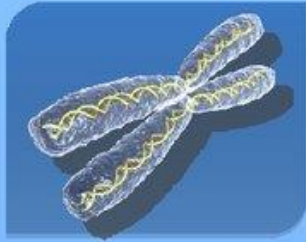
Ракові клітини у людини



Гаметові мутації

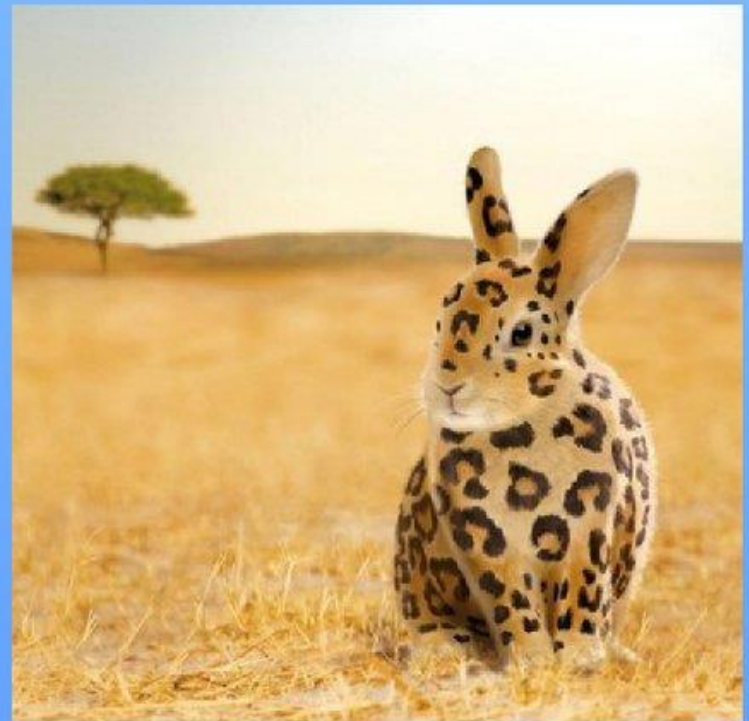


Серповидно-клітинна анемія



Види мутацій за причинами виникнення

- **Спонтанні** (виникають унаслідок помилки в процесі копіювання генетичного матеріалу)
- **Індуковані** (виникають унаслідок дії на генетичний матеріал зовнішніх факторів)



За впливом на життєдіяльність організмів

МУТАЦІЇ

Шкідливі

Летальні

Спричиняють загибель



Сублетальні

Знижують життєдіяльність особин



Корисні

Підвищують життєдіяльність



Нейтральні

За певних умов не впливають на організм



Першу групу складають власне спадкові хвороби, в яких етіологічну роль відіграє спадковість, роль середовища полягає в модифікації лише проявів захворювання. До цієї групи входять моногенно обумовлені хвороби (фенілкетонурія, гемофілія, ахондроплазія), а також хромосомні хвороби.

Друга група – це теж спадкові хвороби, які зумовлені патологічною мутацією, однак для їх виявлення вже необхідна специфічна дія середовища. Такими є недостатність гемоглобіну 8 (серповидно-клітинна анемія) у його гетерозиготних носіїв.

Третю групу складає більшість поширених хвороб, особливо хвороб людей зрілого та похилого віку (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки та ін.). Основним етіологічним фактором в їх виникненні є несприятлива дія середовища, однак реалізація дії фактора залежить від індивідуальної генетично детермінованої схильності організму.

*** Класифікації спадкових патологій за внеском причинного фактора**

Генний принцип класифікації спадкових хвороб

Генні хвороби

викликані генними
мутаціями

моногенні

полігенні

передаються від
покоління до покоління
без змін

Хромосомні
хвороби

викликані
відхиленнями у
хромосомах

Від покоління до
покоління можуть не
передаватися, а
структурні перебудови
(інверсії, транслокації)
передаються з
додатковими пере-
комбінаціями.

Генна хвороба



Арахнодактилія

«Павукові пальці» - патологічний стан, при якому пальці аномально подовжені і вузькі в порівнянні з долонею.

Хромосомна хвороба



Синдром
Шерешевського-
Тернера

Системно-органный принцип класифікації спадкових хвороб

За цим принципом спадкова патологія може бути класифікована в залежності від переважного пошкодження тієї чи іншої системи органів (спадкові хвороби в офтальмології, оториноларингології, неврології, психіатрії, дерматології, ортопедії, педіатрії, гастроентерології та ін.).

Хоча у більшості випадків спадкові хвороби є багатосистемними.



Спадкова спастична хвороба Штрюмпеля
(сімейна спастична параплегія)

Патогенетичний принцип класифікації спадкових хвороб

Принцип класифікації за первинним біохімічним дефектом, що виявляється при спадкових хворобах. Така класифікація поєднує обидва початки – генетичний та фізіологічний (клінічний).



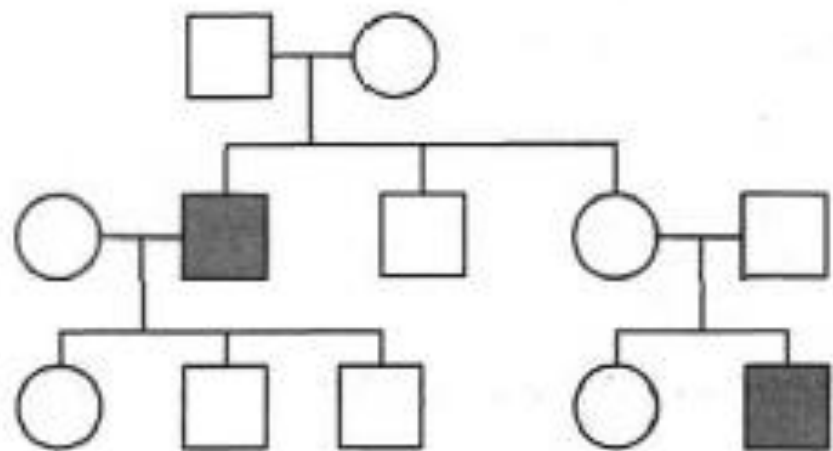
- * *Клініко-генеалогічний*
- * *Близнюковий*
- * *Популяційно-статистичний*
- * *Цитогенетичний*
- * *Біохімічний*
- * *Імунологічний*
- * *Метод вивчення рельєфних вузлів*
- * *Експериментальне моделювання спадкових хвороб*

* **Методи вивчення спадкової патології**



- * Сутність методу зводиться до виявлення родинних зв'язків та простежування хвороби або ознаки у сім'ї.
- * Технічно він складається з двох етапів: проведення родинного та генеалогічного аналізу. Складання родинних зв'язків починають від пробанда, яким називають особу, що першою потрапила у поле зору лікаря. Зазвичай родовід складають за однією або кількома ознаками.
- * В результаті аналізу можна з'ясувати, є ознака домінантною чи рецесивною; чи зчеплена вона зі статтю; чи є різниця успадкування ознаки жінками та чоловіками та ін.

* Клініко-генеалогічний метод

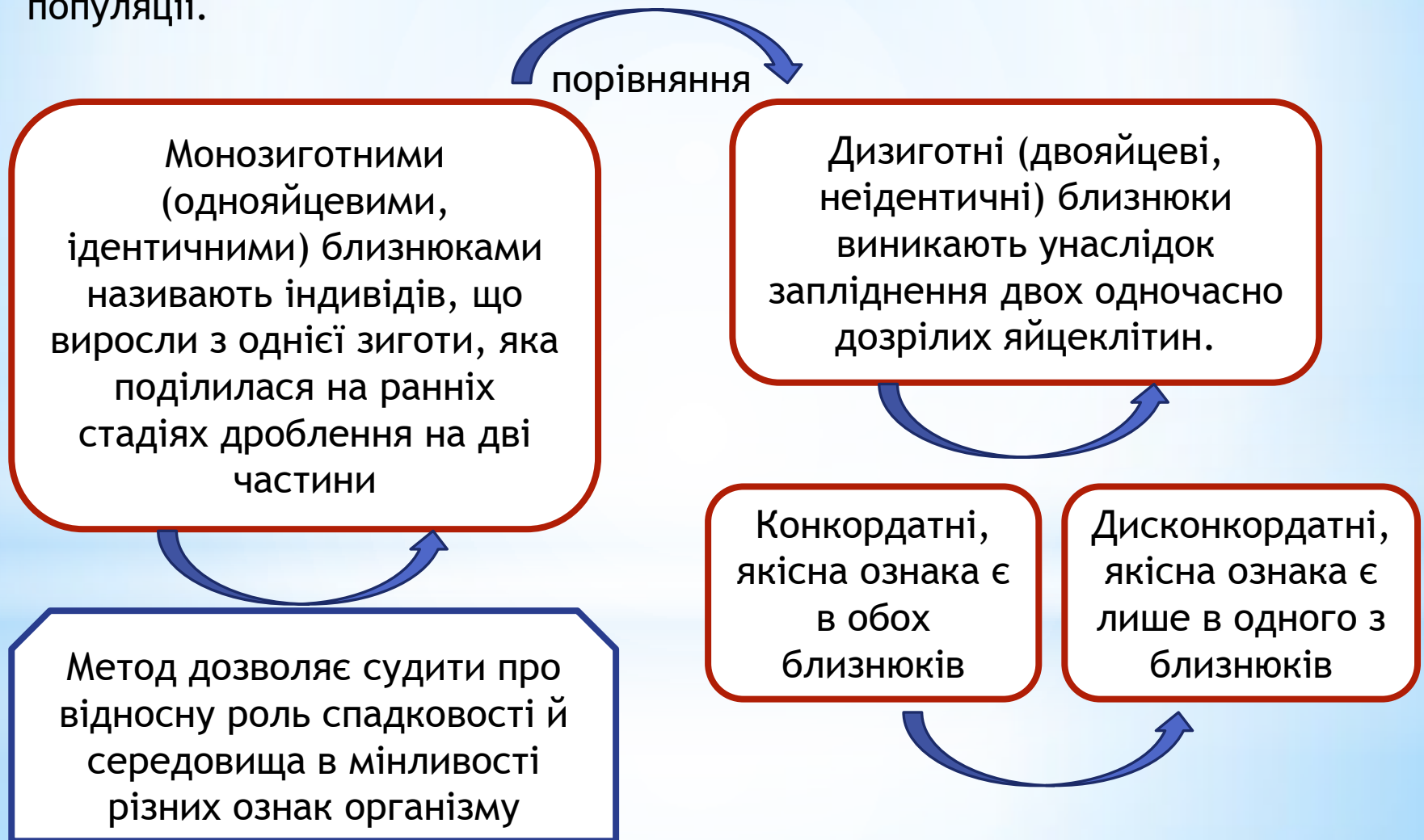


Условные обозначения:

- — Жінка
- — Чоловік
- — ○ — Брак
- — □ — Діти одного браку
- ● — Прояв ознаки, що успадковується

Генеалогічна схема успадкування ознаки

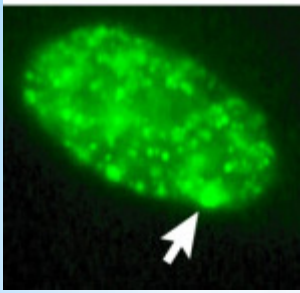
Близнюковий метод базується на порівнянні ознак, що зустрічаються у різних груп близнюків. При цьому проводять порівняння монозиготних близнюків із дизиготними, партнерів монозиготних пар між собою, беруть результати аналізу близнюкової виборки і загальної популяції.



- * Метод полягає в дослідженні ознак у великих групах, що розрізняються за спадковими характеристиками (раси, національності, етнічні групи та ін.) або за умовами життя.
- * Метод дозволяє вивчити значення спадкових хвороб, роль спадкового середовища у розвитку хвороб зі спадковими схильностями, причини різної частоти спадкових хвороб у географічних зонах та різних популяціях.



* **Популяційно-статистичний метод**



* Цитогенетичні методи

Ядро фібробласта

Аналіз статевого
хроматину тільця
Барра

при знаходженні у пробанда в ході клінічного
обстеження ознак будь-яких хромосомних
хвороб

Аналіз каріотипу

Біохімічні,
імунологічні,
цитологічні методи

при підозрі на спадкові
хвороби обміну речовин
(глікоgenoзи, іхтіоз, ін.)

Метод вивчення
рельєфних вузлів
на шкірі

базується на індивідуальному
характері капілярного рисунка,
який знаходиться під генетичним
контролем

Експериментальне
моделювання
спадкових хвороб

базується на штучному
розмноженні мутаційних ліній
тварин

* За домінантним типом успадковуються різні скелетні та інші аномалії, що не перешкоджають розмноженню, не скорочують тривалості життя і тому мало піддаються відбору.

* Успадкована за рецесивним типом хвороба проявляється тоді, коли діти одержують патологічний ген обох батьків. Самі ж батьки, що є гетерозиготними носіями ознаки, залишаються фенотипово здоровими. Такі батьки часто знаходяться у близькородинних шлюбах.

*** Генні хвороби за типом успадкування**

Генні хвороби за домінантною ознакою

Багатопапість



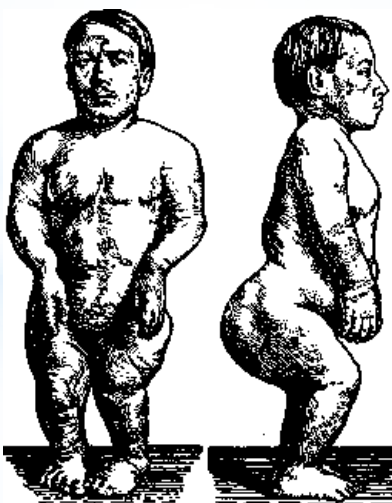
Вроджена катаракта



Отосклероз



Прогресуюча хорея Гетінгтона



Ахондроплазія



Хвороба Реклінгаузена

* Генні хвороби за рецесивною ознакою

До таких хвороб належать дефекти амінокислотного обміну (фенілкетонурія, альбінізм, алкаптонурія), вроджена глухонімота, мікроцефалія, пігментопатія.



Фенілкетонурія



Альбінізм



- * Аутосомно-домінантний – фенотипічно патологічний стан – виявляється у гетерозигот;
- * Аутосомно-рецесивний – фенотипічно патологічний стан – виявляється у гомозиготному стані;
- * Х-зчеплене спадкування – гени локалізовані в Х-хромосомі (Х-зчеплений тип спадкування, Х-зчеплений домінантний тип спадкування).

* Типи спадковості

Генні хвороби класифікуються за біохімічним потенціалом, у залежності від того, які білки уражені – структурні, транспортні чи ферментні.

Синдром Елерса–Данлоса, при якому порушена структура колагену (мутація структурних білків). Синдром характеризується підвищеною еластичністю шкіри, збільшенням рухомості суглобів, відшаруванням сітківки, підвивихом кришталика.

Ураження транспортних білків відзначається при **лізинуричній непереносимості білка**, при якій порушується транспорт амінокислот в ниркових каналцях.

Ензимопатія - це вроджений дефект ензима, що призводить до уповільнення або до неможливості проведення реакцій, що каталізує ензим (мутація ферментного білка).

Ензимопатії поділені на хвороби накопичення ліпідів, глікогену, глікопротеїнів, порушення амінокислотного, вуглеводного, пуринового та піримідинового обмінів, порушення гормоногенезу та ін.





Галактоземії різко знижена активність ферменту галактозо- 1-фосфат-уридилтрансферази, внаслідок чого порушується перетворення галактози у фруктозу.

Як кінцевий результат пригнічується ферментативні реакції вуглеводного обміну, відбувається ураження печінки, мозку, загальне порушення розвитку.

Групи хромосомних хвороб

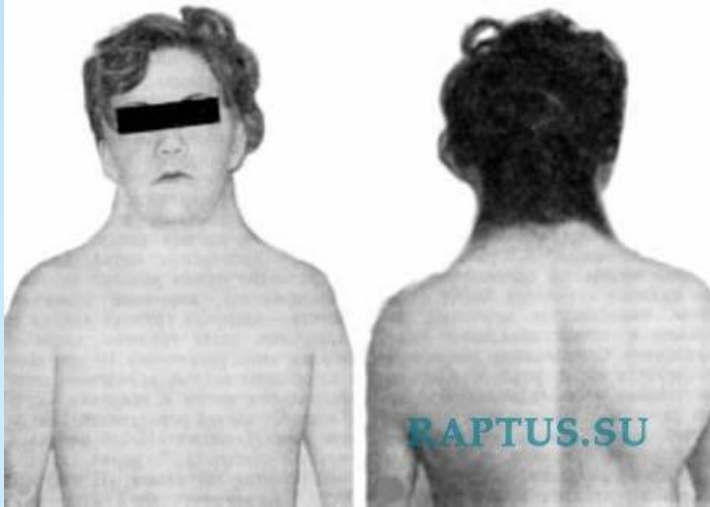
Викликані **геномними мутаціями**, тобто змінами кількості хромосом (поліплодії, анеуплодії) при збереженні структури останніх, та хвороби

Зумовлені **хромосомними мутаціями**, тобто змінами структури хромосоми (транслокації, інверсії, делеції)

Хромосомна хвороба може виникнути внаслідок мутацій у клітинах ембріона на ранніх стадіях його розвитку (особливо на стадіях дроблення зиготи)

Багатогранність уражень: черепно-мозкові дисгармонії, вроджені вади розвитку внутрішніх та зовнішніх органів, уповільнений ріст та розвиток, відставання у психічному розвитку

* Хромосомні хвороби



синдром Шерешевського-Тернера



синдром Едвардса



синдром Клайнфельтера



синдром Дауна

Приплюснутый нос и лицо,
приподнятые вверх
скошенные глаза.

Одиночная складка на ладони ("обезьянья")
укороченный пятый палец,
повернутый внутрь.



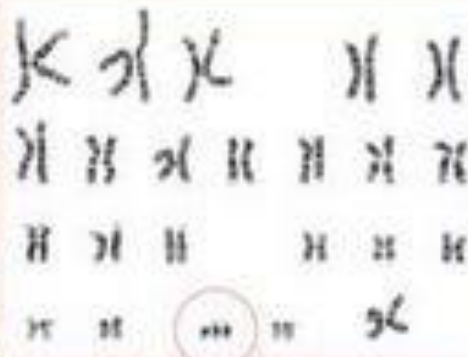
Далеко отставленный большой палец
и развитые кожные складки на ступне.



*Хвороба Дауна



А



Б

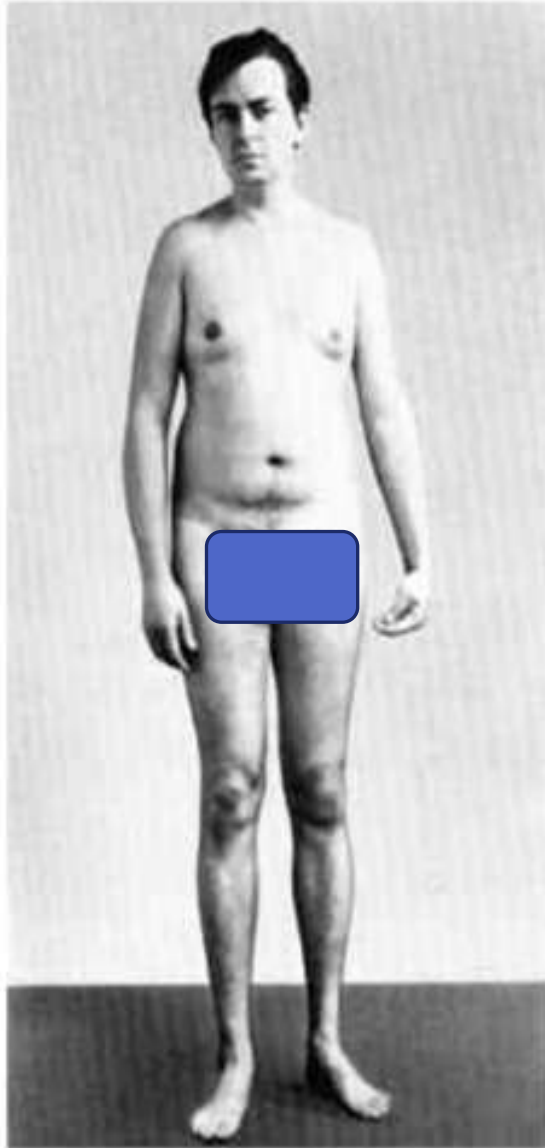


Рис. 37.6. Синдром Дауна

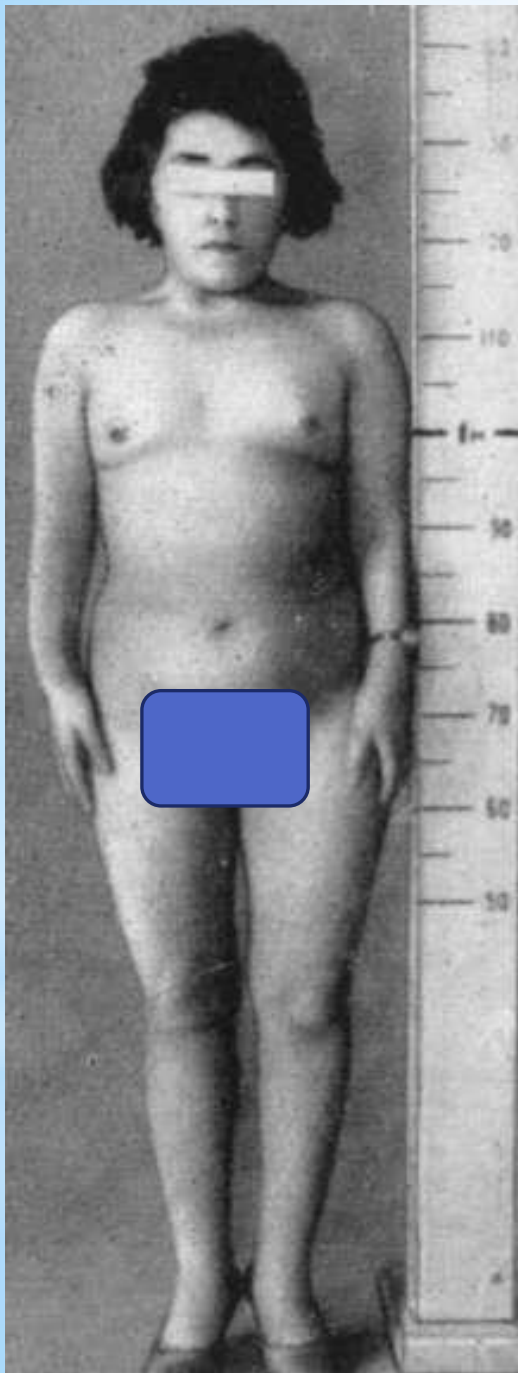
- А. Обличчя дитини із синдромом Дауна.
Б. Хромосомний набір при синдромі Дауна.
В. Залежність імовірності народження дитини із синдромом Дауна від віку матері.

- * Наявність трисомії за 21-ою парою хромосом. Загальна кількість хромосом — 47, хоч може бути й 46 (це означає, що зайва 21-ша хромосома злилася з однією з великих, наприклад, із 15-ою).
- * Спостерігається розумова відсталість;
- * Один випадок на 500—600 родів. Жінки з хворобою Дауна інколи мають дітей.

Синдром Клайнфельтера



- 1) каріотип: **47, ХХУ**
- 2) частота: 1/2000 новонароджених;
- 3) високого зросту;
- 4) довгі кінцівки, великі кисті та стопи;
- 5) гінекомастія (можуть бути розвинені молочні залози);
- 6) малі яєчка, азоспермія (відсутність сперматозоїдів у сім'яній рідині);
- 7) безпліддя

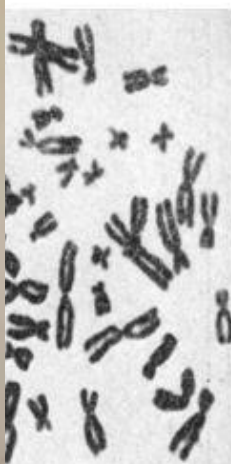


Синдром Шерешевського-Тернера

- 1) каріотип: **45, X0**
- 2) частота: 1/2000 новонароджених;
- 3) низький зріст;
- 4) крилоподібні складки на шиї;
- 5) низький ріст волосся на потилиці;
- 6) недорозвинені молочні залози;
- 7) недорозвинені яєчники;
- 8) як правило, нормальний розумовий розвиток;
- 9) безпліддя

Синдром трисомії-Х

- 1) каріотип: $47, XXX$
- 2) частота: $1/1000$
новонароджених;
- 3) високий зріст,
худорлявість;
- 4) порушення статевого
розвитку
(менструального циклу,
ранній клімакс);
- 5) понижений інтелект;
- 6) репродуктивна здатність
обмежена



- * **Моногенні хвороби зі спадковими схильностями** — це схильності, пов'язані зі спадковою мутацією одного гена. Потребує обов'язкової дії специфічного фактора зовнішнього середовища (забруднення повітря, харчових продуктів, ліків).
- * **Полігенні хвороби зі спадковими схильностями** визначаються багатьма генами, кожний з яких є скоріше нормальним, ніж патологічним (гіпертонічна хвороба, атеросклероз, виразка шлунка, шизофренія, бронхіальна астма, псоріаз, цукровий діабет, шизофренія та ін.). Виявляються у взаємодії з комплексом факторів зовнішнього середовища.

* **Хвороби зі спадковою схильністю**

- * *Симптоматичне лікування* – лікарське, хірургічне (видалення або заміна уражених ділянок, наприклад, поліпозу прямої кишки, корекція при незростанні верхньої губи, при вроджених пороках серця).
- * *Патогенетичне лікування* – корекція обміну речовин (призначення дієти з низьким вмістом фенілаланіну при фенілкетонурії запобігає розвитку розумової відсталості і ін.).
- * *Етіологічне лікування.* Завдяки успіхам молекулярної біології та генної інженерії, про нього можна говорити як про перспективу: можливим буде включення штучно отриманих генів до геному людини; використання спрямованого хімічного мутагенезу; виправлення генетичного дефекту трансформацій у еукаріотів.

* **Принципи лікування і профілактики спадкових хвороб та хвороб зі спадковими схильностями**

Профілактика спадкової патології

- * Серйозна проблема профілактики – індукований мутагенез через дію хімічних, фізичних та біологічних факторів середовища, кількість яких постійно збільшується у зв'язку з науково-технічним прогресом.
- * Найбільш поширеним та ефективним підходом до профілактики спадкових хвороб є медико-генетичне консультування. Сутність його полягає у визначенні прогнозу народження дитини зі спадковою хворобою, у поясненні ймовірності такої патології та консультації родині щодо прийняття рішення про народження дитини.



- * Генетика—наука про спадковість і мінливість організму.
- * Генотип—спадкоємна основа, сукупність усіх спадкових факторів певного організму, закладена в генах.
- * Домінантний (мутантний) — переважний, пануючий, що виявляється в потомстві у будь-якому випадку.
- * Каріотип — відмінна ознака ядра.
- * Мутація—кількісні чи якісні зміни організму, передані в процесі реплікації генотипу від клітини до клітини і від покоління до покоління.
- * Рецесивний— прихований (латентний), що виявляється тільки в гомозиготному стані.

* **Базисні поняття
(визначення)**



* Дякую за увагу