

LOGO

**ПРИЗНАКИ С
НЕТРАДИЦИОННЫМИ
ТИПАМИ
НАСЛЕДОВАНИЯ**

**Профессор
Колесников О.Л.**



- ❖ В настоящее время показано, что геном человека содержит информацию двух видов – генетическую и эпигенетическую.
- ❖ Генетическая информация – "Руководство по созданию живого организма", или инструкции по синтезу белков.
- ❖ Эпигенетическая информация – это инструкции о том, где, как, когда реализовать генетическую информацию или где, как, когда и в каком количестве синтезировать те или иные белки.
- ❖ Эпигенетическая регуляция – изменения экспрессии того или иного гена без структурных изменений в его строении (как наследственные так и ненаследственные)



❖ **Геномный импринтинг** – эпигенетический механизм регуляции экспрессии гомологичных генов в процессе развития организма в зависимости от родительского происхождения гена, хромосомы или генома. Другими словами - это феномен, когда гомологичные гены, которые лежат в материнской или в отцовской хромосоме, обеспечивают развитие различных признаков.



- ❖ В генетическом смысле термин «импринтинг» впервые был применен в 1960 году Х. Кроуз из Колумбийского университета в США для описания селективной элиминации отцовских хромосом у насекомых.
- ❖ Этот эффект был исследован при изучении внутриутробного развития зародышей млекопитающих. Используются чистые линии животных.
- ❖ Были сконструированы гиногенетические зиготы (т.е. оба пронуклеуса –из яйцеклеток). Зародыши развивались очень плохо, погибали. Однако в теле аномалий было мало, практически не развиты внезародышевые органы - плацента, желточный мешок.



- ❖ При конструировании андрогенетических зигот (т.е. оба пронуклеуса – из сперматозоидов) оказалось, что желточные мешки и плаценты практически нормальны, а тела эмбрионов были очень маленькими и слаборазвитыми.
- ❖ Таким образом, для нормального развития зародыша необходимы хромосомы и отца и матери.



- ❖ Была обнаружена селективная инактивация отцовской X-хромосомы у млекопитающих, а именно: в клетках производных трофобласта и внезародышевой энтодермы начиная со стадии бластоцисты обнаруживается избирательное выключение X-хромосомы отцовского происхождения, причем этот эффект является тканеспецифичным, т.е. он ограничен только провизорными органами, а непосредственно в тканях зародыша имеет место равновероятная инактивация отцовской или материнской X-хромосомы.



❖ **Считают, что при развитии гамет хромосомы отца или матери получают какие-то метки и при дальнейшем развитии организм опознает их происхождение и способен при необходимости избирательно активировать или отцовские или материнские гены.**



- ❖ Подобная ситуация описана для синдромов Прадера-Вилли (СПВ) и Ангельмана (СА).
- ❖ СПВ – (описан в 1956 году) – характерны ожирение, низкий рост, мышечная гипотония, умственная отсталость, признаки дизэмбриогенеза (эпикант, высокое небо, миндалевидный разрез глаз и т.д.). Масса при рождении не более 2.8 кг. К году формируется гиперфагия. Продолжительность жизни 25 – 30 лет. Частота 1 на 10-10 тыс. новорожденных.



❖ **Синдром Ангельмана (описан в 1965 году) – ранее синдром "счастливой куклы". Признаки: микроцефалия, уплощенный затылок, большая нижняя челюсть, приоткрытый рот, большой выступающий язык, редко растущие зубы, задержка развития, гипотония, судорожная готовность. Приступы неконтролируемого смеха, хлопанье в ладоши, специфическое выражение лица. Частота встречаемости 1/20 тыс. новорожденных.**



❖ У подавляющего числа больных – обнаружена делеция в длинном плече 15 хромосомы (регион 15 q11-q13) протяженностью примерно 4 млн. пар нуклеотидов. В этом регионе находятся 4 гена, которые экспрессируются моноаллельно на отцовской хромосоме и 2 гена, которые моноаллельно экспрессируются на материнской хромосоме.



❖ Импринтинг есть



отцов-
ская



мате-
ринская

ген работает

ген не работает



❖ Импринтинга нет

A
B
C
D
E
F

отцов-
ская

A
B
C
D
E
F

мате-
ринская

ген работает

ген не работает

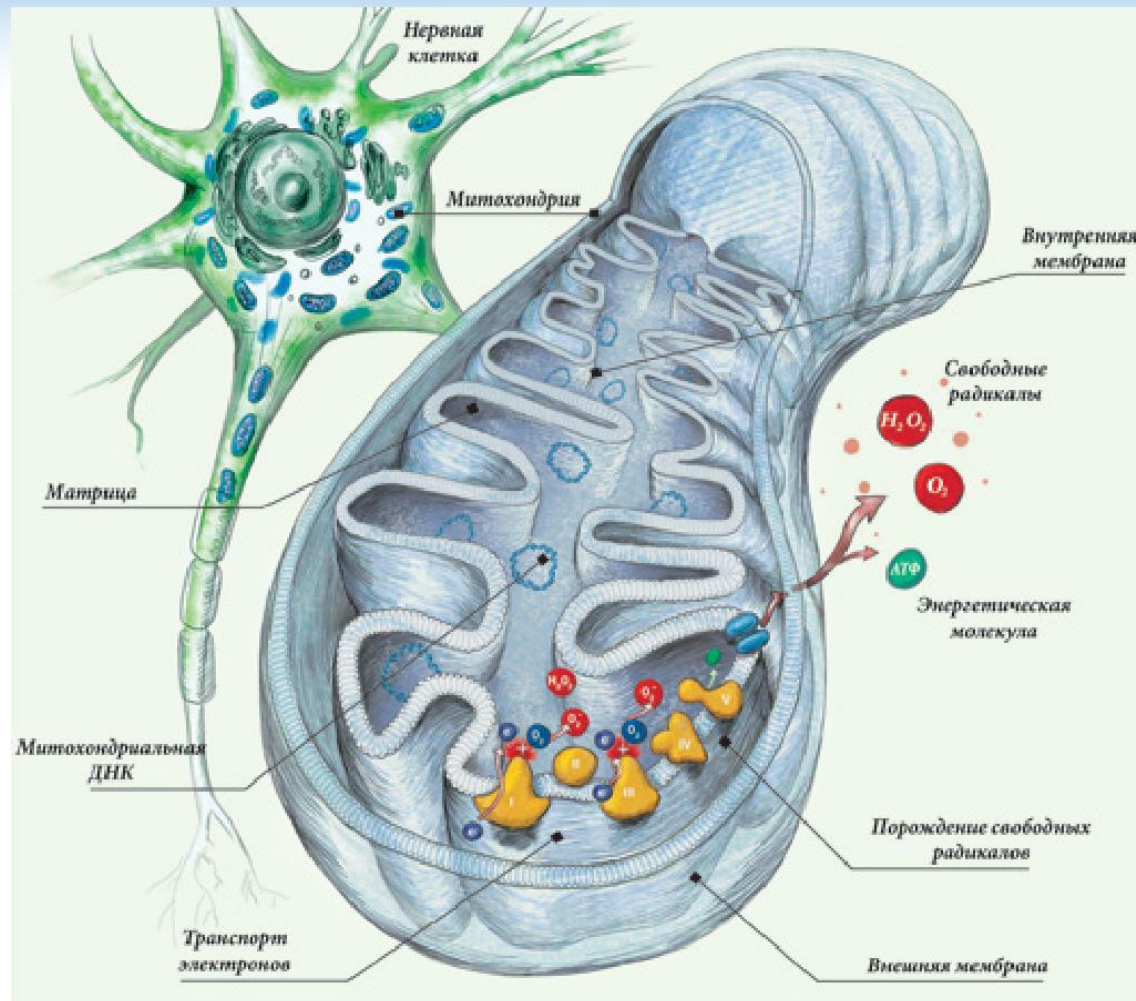


❖ Если делеция происходит в отцовской хромосоме – возникает синдром Прадера-Вилли, если делеция в материнской хромосоме – возникает синдром Ангельмана.



- ❖ При хорее Гентингтона и спинно-мозжечковой атаксии I заболевание возникает раньше и протекает тяжелее, если унаследованные гены имеют отцовское происхождение.
- ❖ При нейрофиброматозе 1 и 2, миотонической дистрофии, наоборот, заболевание имеет более раннее начало и тяжелое течение при унаследовании мутантных генов от матери.





❖ МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (цитоплазматическая наследственность)

- ❖ Митохондрии являются уникальными органоидами, которые содержат все компоненты, необходимые для синтеза белка.
- ❖ Геном митохондрий (мтДНК) – это кольцевая хромосома длиной в 16569 пар нуклеотидов. У человека он содержит 37 генов, которые участвуют в выработке энергии.



- ❖ мтДНК содержит гены, которые кодируют **13 полипептидов**, входящих в пять комплексов дыхательных цепей митохондрий, **22 гена тРНК** и **2 гена рибосомной РНК**.
- ❖ Все митохондрии организм получает только от матери через цитоплазму яйцеклетки. Отклонения от менделевских законов типичны для заболеваний, обусловленных мутациями в митохондриальном геноме. К настоящему времени описано три типа мутаций в митохондриальной ДНК — крупные делеции и точковые мутации структурных и синтетических генов.



- ❖ Для митохондриальных болезней, связанных с мутациями мтДНК характерно:
- ❖ *Материнский тип передачи.* В настоящее время показано, что все митохондрии человека имеют материнское происхождение и получены человеком с материнской яйцеклеткой. Митохондрии, находящиеся в сперматозоиде, используются им для энергетического обеспечения его проникновения в яйцеклетку. Таким образом, при наличии мутации в том или ином количестве митохондрий яйцеклетки мать может передать мутантные митохондрии своим детям обоего пола.



- ❖ *Феномен гетероплазмии.* Клетки больного с митохондриальной патологией содержат мутантные и нормальные митохондрии, распределение которых происходит случайно при клеточном делении.
- ❖ *Зависимость тяжести клинических проявлений от характера мутационного повреждения митохондриального генома, содержания мутантной мтДНК в клетке, а также от энергетической потребности различных органов и тканей.* По чувствительности к недостатку энергетического субстрата органы можно расположить (в порядке убывания) следующим образом: центральная нервная система, скелетные мыш-цы, сердечная мышца, почки, печень, эндокринная система.



❖ *Высокая частота спорадических случаев.* Скорость мутирования митохондриальной ДНК в 6— 17 раз выше, чем ядерной ДНК, что обуславливает высокую частоту спорадических случаев митохондриальных заболеваний и определяет значительную роль мутаций митохондриального генома в возникновении хронических прогрессирующих и дегенеративных заболеваниях человека.



- ❖ Митохондриальные заболевания характеризуются значительным разнообразием клинических проявлений. Основные клинические признаки:
- ❖ повторные коматозные состояния, сопровождающиеся ацидозом крови и увеличением концентрации кетоновых тел;
- ❖ задержка физического развития, нанизм;
- ❖ дисфункция щитовидной железы;
- ❖ симптомы поражения различных отделов нервной системы (судороги, атаксия, полинейропатия, атетоз, изменение мышечного тонуса и др.);
- ❖ миопатии и кардиомиопатии;
- ❖ тубулопатии, витамин-В-резистентный рахит;
- ❖ диарея, целиакие-подобный синдром;
- ❖ печеночная недостаточность;



- ❖ В качестве примера можно рассмотреть СИНДРОМ КЕРНС-СЕЙРА (СКС) (OM1M: 530000)
- ❖ Заболевание было впервые описано в 1958 г. Большинство случаев обусловлено крупными делециями в мтДНК протяженностью от 2 до 10 т.п.н. Большинство описанных случаев — спорадические. Предполагается, что наиболее часто делеций возникают в митохондриях соматических клеток в период раннего эмбрионального развития.



❖ Первые симптомы заболевания появляются в возрасте от 4 до 20 лет и включают триаду симптомов: 1) офтальмоплегия, характеризующуюся опущением верхнего века (птозом) и ограничением движений глазных яблок; 2) прогрессирующую слабость мышц проксимальных отделов конечностей; 3) пигментную дегенерацию сетчатки.



❖ По мере прогрессирования болезни к описанным симптомам присоединяются признаки поражения сердца, в виде нарушения ритма, атриовентрикулярной блокады, расширения желудочков, а также нейросенсорная глухота, атрофия зрительных нервов, эндокринные нарушения. Характерно возникновение симптомов поражения мозжечка в виде атаксии и дизартрии. У некоторых больных постепенно снижается интеллект.



❖ Литература: Иванов В.И. и др.
Генетика. – М.: ИКЦ «Академкнига»,
2006.

