**Содержание**

Введение

1.Определение генной болезни, причины их возникновения

2.Классификация генных болезней

3.Закономерности патогенеза

Заключение

Список литературы

**Введение**

Середина и вторая половина XX столетия ознаменовались значительным уменьшением частоты и даже полной ликвидацией ряда инфекционных заболеваний, снижением младенческой смертности, увеличением средней продолжительности жизни. В развитых странах мира центр внимания служб здравоохранения был перемещен на борьбу с хронической патологией человека, болезнями сердечно-сосудистой системы, онкологическими заболеваниями.

Стало очевидным, что прогресс в области медицинской науки и практики тесно связан с развитием общей и медицинской генетики, биотехнологии. Потрясающие достижения генетики позволили выйти на молекулярный уровень познания генетических структур организма, и наследования, вскрыть сущность многих серьезных болезней человека, вплотную подойти к генной терапии.

Получила развитие клиническая генетика – одно из важнейших направлений современной медицины, приобретающих реальное профилактическое значение. Выяснилось, что множество хронических болезней человека есть проявление генетического груза, риск их развития может быть предсказан задолго до рождения ребенка на свет, и уже появились практические возможности снизить давление этого груза. Генетический груз включает, с одной стороны, патологические генные мутации, наследуемые от родителей и прародителей. С другой стороны, определенную часть этого груза составляют новые, вновь возникшие генные мутации (в результате мутагенных влияний внешней среды). Они не прослеживаются в восходящих поколениях и составляют так называемый мутационный генетический груз.

Многие ученые посвятили свои труды исследованию причин и лечению генных болезней.

**1. Определение генной болезни, причины их возникновения**

Геномом называется совокупность всей наследственной информации организма (всех генов и меженных последовательностей нуклеотидов). Размер генома человека составляет 3 миллиарда пар оснований.

Ген – участок ДНК, кодирующий синтез одной полипептидной цепи аминокислот (одной молекулы белка) размеры гена определяются числом пар нуклеотидов. В каждой клетке человека около 30-40 тысяч пар генов, но точное их число пока не известно. В генах записана информация о структуре молекул РНК.

Генные болезни – это разнообразная по клиническим проявлениям группа заболеваний, возникающих в результате повреждения ДНК или мутаций на генном уровне. Основой для объединения их в одну групп служат этиологическая генетическая характеристика и закономерности наследования в семьях и популяциях.

Клинические проявления генных болезней, тяжесть и скорость их развития зависят от особенностей генотипа организма, возраста больного, условий внешней среды (питание, охлаждение, стрессы, переутомление) и других факторов.

Поскольку мутации в индивидуальных генах являются этиологическим фактором генных болезней, то закономерности их наследования соответствуют правилам расщепления в потомстве. Согласно многочисленным исследованиям разных наследственных болезней и генома человека в целом, можно говорить о многообразии видов мутаций в одном и том же гене.

Любой из этих видов мутаций может вести к наследственным болезням. Даже одна и та же генная болезнь может быть обусловлена разными мутациями. Мутации, вызывающие наследственные болезни, могут затрагивать структурные, транспортные, эмбриональные белки, ферменты.

Большинство генных патологий обусловлено мутациями в структурных генах, осуществляющих свою функцию через синтез полипептидов — белков.

Генные (точковые) мутации затрагивают, как правило, один или несколько нуклеотидов, при этом один нуклеотид может превратиться в другой, может выпасть, продублироваться, а группа нуклеотидов может развернуться на 180 градусов. Генные мутации приводят к изменению аминокислотной последовательности белка. Наиболее вероятная мутация генов происходит при спаривании тесно связанных организмов, которые унаследовали мутантный ген у общего предка. Генные мутации приводят к таким заболеваниям, как амавротическая идиотия, альбинизм, дальтонизм и др.

Хромосомные мутации приводят к изменению числа, размеров и организации хромосом, поэтому их иногда называют хромосомными перестройками. Они часто приводят к патологическим нарушениям в организме, но в то же время хромосомные перестройки сыграли одну из ведущих ролей в эволюции.

Геномные мутации – отличительная черта которых связана с нарушением числа хромосом в кариотипе. Механизм возникновения геномных мутаций связан с присутствием генетически разнородных клеток. Такой процесс называется мозаицизм. Геномные мутации одни из самых страшных. Они ведут к таким заболеваниям, как синдром Дауна, синдром Клайнфельтера и др.

## 2. Классификация генных болезней

Пока не существует общепринятой классификации наследственных болезней. Новые открытия свидетельствуют о том, что наряду с классическими законами менделеевского наследования действуют иные, нераскрытые до конца правила и исключения. Стало известно о так называемом девиантном наследование (дисомии одного родителя), когда мутации генов соматических клеток, служащих причиной хронических заболеваний, не передающихся потомству. Выяснилось существование внеядерного наследования болезней – митохондриальная патология.

**Классификация генных болезней условна и многокомпонентна.** Выделяют три принципа классификации:

1. Генетический;
2. Клинический;
3. Патогенетический.
4. В соответствии с генетическим принципом генные болезни делят на группы по типам наследования:
* аутосомно-доминантные,
* аутосомно-рецессивные,
* Х-сцепленные доминантные,
* Х-сцепленные рецессивные,
* Y-сцепленные и
* митохондриальные.

Отнесение болезни к той или иной группе позволяет врачу сориентироваться относительно ситуации в семье и определить вид медико-генетической помощи.

1. Клинический принцип классификации основывается на отнесении болезни к той или иной группе в зависимости от системы или органа наиболее вовлеченных в патологический процесс. Различают наследственные болезни:
* нервные,
* нервно-мышечные,
* кожные,
* глазные,
* опорно-двигательного аппарата,
* эндокринные,
* крови,
* легких,
* сердечно-сосудистой системы,
* мочеполовой системы,
* желудочно-кишечного тракта.

Несмотря на очевидную условность (некоторые болезни у одних больных больше проявляются в одной системе, у других - в другой), клиническая классификация помогает врачу соответствующего профиля концентрировать внимание на наследственных болезнях, встречающихся в практике данной специальности.

1. Патогенетическая классификация основана на выделении основного патогенетического звена. Патогенез болезни может привести к нарушению обмена веществ, аномалиям морфогенеза, комбинации того и другого. В основе первых лежат либо изменения активности фермента, либо снижение интенсивности его синтеза.

**В зависимости от характера нарушения обмена веществ различают:**

* наследственные дефекты обмена углеводов (галактоземия - нарушение метаболизм лактозы, мукополисахаридозы - нарушение расщепления полисахаридов);
* дефекты обмена липидов и липопротеидов (сфинголипидозы - нарушения расщепления структурных липидов и другие формы нарушения обмена липидов);
* дефекты обмена аминокислот (фенилкетонурия, альбинизм - нарушение синтеза пигмента меланина из тирозина и другие);
* дефекты обмена витаминов (гомоцистинурия - развивается как результат генетического дефекта кофермента витаминов группы В);
* дефекты обмена пуриновых и пиримидиновых оснований;
* дефекты биосинтеза гормонов (адреногенитальный синдром, тестикулярная феминизация)
* наследственные дефекты ферментов эритроцитов.

Сюда же относятся коллагеновые болезни, в основе которых лежат дефекты биосинтеза и распада коллагена - структурного компонента соединительной ткани (болезнь Эллерса-Данло, болезнь Марфана и ряд других заболеваний). В основе вторых лежит нарушение дифференцировки клеток, приводящее к врожденным порокам развития (полидактилия, синдромы Хол-Орама, Крузона и другие). Однако подавляющее большинство моногенных наследственных болезней относится к третьей группе - это муковисцидозы, ахондроплазии, мышечные дистрофии и другие болезни.

## 3. Закономерности патогенеза

**В клинической диагностике генных болезней принимают во внимание их общие характерные особенности:**

* наличие сходных случаев заболевания в семье и среди отдаленных кровных родственников;
* рецидивирующее, хроническое, длительно неподдающееся лечению течение заболевания;
* наличие редко встречающихся специфических симптомов или их сочетание;
* поражение многих систем и органов;
* наличие более 5 врожденных морфогенетических вариантов, называемых также микроаномалиями развития, признаками дисэмбриогенеза, признаками дисплазии развития, стигмами, которые выходят за нормальные вариации строения органа, но в отличие от пороков развития не нарушают функцию органа;
* врожденный характер заболевания.

Если при таком обследовании точный диагноз не поставлен и остается подозрение на наследственное заболевание, то для диагностики используют специальные генетические методы.

При всем многообразии генных болезней в их патогенезе есть общая закономерность. Начало патогенеза любой генной болезни связано с первичным эффектом мутантного аллеля - патологическим первичным продуктом (качественно или количественно), который включается в цепь биохимических процессов и приводит к формированию дефектов на клеточном, органном и организменном уровнях.

**Патогенез болезни на молекулярном уровне развертывается в зависимости от характера продукта мутантного гена в виде следующих нарушений:**

1. синтез аномального белка;
2. отсутствие выработки первичного продукта (встречается наиболее часто);
3. выработка уменьшенного количества нормального первичного продукта (в данном случае патогенез отличается большой вариабельностью);
4. выработка избыточного количества продукта (такой вариант можно предполагать, но в конкретных формах наследственных болезней он еще не обнаружен).

Не заканчиваясь на молекулярном уровне в первичных звеньях, патогенез генных болезней продолжается на клеточном уровне. При различных болезнях точкой приложения действия мутантного гена могут быть как отдельные структуры клетки — лизосомы, мембраны, митохондрии, пероксисомы, так и органы человека.

Особенностью генных (как и вообще всех наследственных) болезней является их гетерогенность. Это означает, что одно и то же фенотипическое проявление болезни может быть обусловлено мутациями в разных генах или разными мутациями внутри одного гена. Впервые гетерогенность наследственных болезней была выявлена С. Н. Давиденковым в 1934 г.

В случае генных болезней фенотипическое проявление болезни может быть обусловлено несколькими различными мутациями. Следовательно, в одну группу попадут разные с генетической точки зрения заболевания (мутации в разных локусах или разные мутации в одном локусе). Такие случаи называются генокопиями. Этот термин в 1957г. предложилнемецкий генетик Нахтсхейм. Биологическая природа генокопий заключается в том, что синтез одинаковых веществ в клетке в ряде случаев достигается различными путями.

Вместе с этим, хотя и редко, могут встречаться фенокопии генных болезней. Это те случаи, при которых повреждающие внешние факторы, действующие, как правило, внутриутробно, вызывают болезнь, по клинической картине в общих чертах сходную с наследственной. В развитии фенокопий могут играть роль разнообразные факторы среды - климатические, физические, химические, биологические и социальные. Врожденные инфекции (краснуха, токсоплазмоз, сифилис) также могут стать причиной фенокопий ряда наследственных болезней и пороков развития.

Противоположное состояние, когда при мутантном генотипе в результате средовых воздействий (лекарства, диета и так далее) болезнь не развивается, называют нормокопированием.

Понятия о гено - и фенокопиях помогают врачу поставить правильный диагноз, а также более точно определить прогноз состояния здоровья больного или вероятность рождения больного ребенка. Понимание принципов нормирования дает врачу возможность в конкретном случае предупредить развитие болезни у ребенка, унаследовавшего патологический ген. С учетом разнообразия типов мутаций, звеньев нарушенного обмена, вовлеченности органов и систем не может быть одинаковых методов лечения для разных форм наследственных болезней. В основе их лечения лежат применяемые и при других болезнях направления – симптоматическое, патогенетическое, этиологическое. Полное выздоровление при наследственных болезнях пока невозможно, но лечение их – не такая безнадежная программа с терапевтической точки зрения, как это казалось раньше.

**Заключение**

В последнее время значительные успехи достигнуты в изучении молекулярных причин генных заболеваний. Большинство таких болезней на протяжении десятков тысяч лет передаются из поколения в поколение, сохраняясь в популяции.

Для выявления болезнетворных мутаций исследуют семьи, в которых то или иное заболевание встречается в нескольких поколениях. Для почти 500 заболеваний найдены связанные с ними генами и выявлены мутации, приводящие к болезни. Но иногда болезнетворные мутации возникают заново в клетках зародышевого пути. При этом ни у кого из родственников больного нет этого заболевания. Эмбрионы, гомозиготные по данной мутации, погибают.

Первичная профилактика наследственной патологии сводится к тому, чтобы не допустить зачатия или рождения больного ребенка. Вторичная профилактика предусматривает коррекцию проявления болезни после рождения (нормокопирование). Степень экспрессии патологического гена можно уменьшить путем изменения среды (диета, лекарства). Особенно эффективен такой подход при болезнях с наследственным предрасположением.

Существуют следующие направления профилактики наследственной патологии:

* 1. планирование семьи;
	2. элиминация патологических эмбрионов и плодов;
	3. управление пенетрантностью и экспрессивностью;
	4. охрана окружающей среды.

**Список литературы**

1.Большая советская энциклопедия. Т. 7.- М., 1972.

2.Бочков Н.П. Генетика человека (Наследственность и патология). – М., 1978

3.Дубинин Н.П. Генетика и человек. – М., 1978.

4.Карузина И.П. Учебное пособие по основам генетики. – М.,1980.

5.Киселёва З.С. Генетика. – М., 1983.

6.Козлова С.И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – М., 1996.

7.Общая генетика. Алихонян С. И. И др. – М.: "Высшая школа", 2005.

8.Приходченко Н.Н., Шкурат Т.П. Основы генетики человека. – М.: "Феникс" 1997.

9.Шевцов И.А. Популярно о генетике. – Киев, 1989.