Реферат по биологии

ученика группы экстернат

Корсакова Алексея

Тема:

Наследственные заболевания и методы их исследования.

План:

## Общая информация

## Виды наследственных заболеваний

Спонтанные генетические заболевания

Хромосомные нарушения

**Соматические (неполовые) хромосомные нарушения**

Синдром кошачьего крика

Синдром Дауна

Синдром Патау

Синдром Эдвардса

**Нарушения в половых хромосомах.**

Синдром хрупкой Х-хромосомы

Синдром Клайнфелтера

Синдром Турнера

## Исследование и диагностика наследственных заболеваний

**Спонтанные генетические заболевания.**

Генетические заболевания наследуются путем передачи мутантных генов по одной из основных форм наследования. Но иногда у человека наблюдаются генетические заболевания, которые не проявлялись в предшествующей истории семьи. Это может происходить по различным причинам. Во-первых, какой-либо мутантный рецессивный ген может, не проявляясь, передаваться в течение многих поколений до того момента, как он, наконец, соединится с другим мутантным рецессивным геном в гомологичной хромосоме, что и вызовет возникновение заболевания. Дети, зачатые двумя кровными родственниками (внутрисемейный, или кровосмесительный брак), имеют большую вероятность унаследовать рецессивное генетическое заболевание, чем дети родителей неродственников, потому что у них высока вероятность наличия общих генов. Чем ближе кровное родство, тем больше генов являются общими. Многие рецессив ные генетические нарушения также заметны в рамках определенных этнических или расовых групп, особенно тех. которые имеют общее географическое происхождение.

Спонтанные генетические заболевания могут также возникать вследствие новых генных мутаций и однажды возникший мутантный ген может передаваться следующим поколениям по одной из основных форм наследования.

Третьей причиной, по которой генетическое заболевание, на первый взгляд, возникает спонтанно, является то, что в прошлом генетические заболевания не диагностировались. Во многих свидетельствах о смерти прошлых лет встречается формулировка “естественные причины смерти”. Таким образом, семья может иметь генетическое заболевание в своей истории, но не знать об этом.

### **Хромосомные нарушения.**

Хромосомные нарушения, или синдромы, наблюдаются в случае ненормального числа хромосом или при каких-либо изменениях в структуре одной или нескольких хромосом.

Во многих случаях причина хромосомных нарушений неясна. Вероятность изменения общего числа хромосом увеличивается с увеличением возраста беременной женщины (особенно начиная с 35 лет). Иногда избыточная хромосома наблюдается в одной из репродуктивных клеток (яйцеклетке или сперматозоиде). Полагают, что это происходит из-за нарушения деления клеток при мейозе, приводящего к тому, что одни половые клетки получают дубликат хромосомы, а у других этой хромосомы недостает. При некоторых хромосомных дефектах только часть одной хромосомы избыточна или отсутствует. При других — части двух хромосом обламываются и меняются местами, это называется транслокацией. Некоторые люди имеют мозаичный набор хромосом: часть их клеток содержит нормальное число хромосом, а другие — меньше или больше нормы.

Проводятся тщательные исследования хромосомных отклонений. Многие хромосомные нарушения не наследуются и встречаются очень редко. Однако для некоторых нарушений обнаружен специфический тип наследования. Хромосомные нарушения могут происходить в одной из хромосом. Большинство из них вызывают смерть. Хромосомные нарушения встречаются у 0,7% всех новорожденных, в 2% беременностей женщин в возрасте старше 35 лет и в 50% выкидышей первого триместра.

### **Соматические (неполовые) хромосомные нарушения.**

### **Синдром кошачьего крика.**

Болезнь Лежена, или синдром 5-й хромосомы встречается в одном случае на 50 тыс. живорожденных детей, причем у девочек он бывает вдвое чаще, чем у мальчиков. Вероятность его повторения в следующих беременностях весьма

велика (15% случаев). Часть одной хромосомы из 5-й пары утрачена. Как правило, чем большей части генетического материала недостает, тем

серьезнее синдром.

### **Синдром Дауна**

Синдром 21-й хромосомы, трисомия-21, или генерализованная фетальная эмбриодия встречается в одном случае на 7—10 тыс. живорожденных детей обоих полов во всем мире. Вероятность его появления увеличивается в зависимости от возраста беременной/женщины, а иногда и отца. Синдром Дауна — наиболее распространенное генетическое заболевание, вызывающее умственную отсталость.

При синдроме Дауна плод наследует три 21-е хромосомы вместо двух. Это называется трисомией. Примерно 4% всех людей с синдромом Дауна имеют транслокации. Это означает, что избыточная 21-я хромосома присоединена к какой-либо другой хромосоме. Некоторые люди с синдромом Дауна имеют мозаичный набор хромосом, т. е. часть клеток содержат нормальное число хромосом — 46, а другие — 47. Если транслоцированная хромосома или комбинация хромосом унаследована от одного из родителей, вероятность повторного появления транслокации в следующем поколении колеблется от 3 до 15%.

Для определения унаследованной транслокации необходимо исследовать хромосомы обоих родителей. Вероятность повторения классической трисомии составляет 1—2%.

### **Синдром Патау**

Синдром 13-й трисомии встречается примерно в одном случае на 25 тыс. живорожденных детей. Риск увеличивается пропорционально возрасту беременной женщины. В 75% случаев синдром Патау возникает, когда плод получает три 13-е хромосомы вместо двух. Около 20% случаев связаны с транслокацией избыточной хромосомы. Унаследованная транслокация увеличивает вероятность повторения синдрома в следующем поколении. Хромосомы обоих родителей необходимо исследовать чтобы установить, является ли транслокация унаследованной.

### **Синдром Эдвардса**

Синдром трисомии-18 встречается в одном случае на 6600 живорожденных. почти 80% пораженных — девочки. Риск его появления увеличивается пропорционально возрасту беременной женщины. В 95% случаев синдром Эдвардса появляется, если вместо двух 18-х хромосом ребенком унаследовано три. В остальных 5% случаев синдром Эдвардса вызван транслокацией, в которой избыточная 18-я хромосома присоединяется к другой хромосоме.

В случае унаследованной транслокации риск повторения синдрома Эдвардса в следующем поколении достаточно велик. Для того чтобы определить, является ли транслокация унаследованной необходимо исследовать хромосомы обоих родителей.

### **Нарушения в половых хромосомах.**

### **Синдром хрупкой Х-хромосомы (СХХ)**

СХХ — наиболее частая причина наследственной умственной отсталости, так как он с высокой вероятностью проявляется в следующих поколениях. Частота синдрома у лицмужского пола — примерно 1 случай на 1000—1250 рождений, а у лиц женского пола — 1 случай на 2000 рождений. СХХ возникает, когда в X-хромосоме наследуется мутантный ген, который вызывает появление на ней перетяжки. Это выглядит так, словно нижний конец хромосомы вот-вот обломится. Отсюда термин — синдром хрупкой Х-хромосомы.

### **Синдром Клайнфелтера**

Синдром XXV, или 47-ми хромосом встречается в одном случае на 1000 живорожденных мальчиков. Синдром развивается, если ребенок унаследовал одну дополнительную X-хромосому, получив при этом 47 хромосом вместо 46.

Нормальная ХУ-комбинация половых хромосом делает его человеком мужского пола, но при этом имеет две Х- и одну У-хромосому (ХХУ). Некоторые имеют мозаичное хромосомное распределение.

### **Синдром Турнера**

Синдром 45-ти хромосом, Х- или ХО-синдром, моносомия встречается примерно в одном случае на 5000 живорожденных девочек. Причиной синдрома Турнера является наследование одной Х-хромосомы вместо двух. В этом случае в каждой клетке содержится 45 хромосом вместо 46.

### **Исследование и диагностика наследственных болезней**

Два принципиально новых положения в диагностике наследственных болезней обеспечены прогрессом молекулярной медицины и генетики человека: точность диагностики (до уровня мутаций) и ранние сроки (до клинического проявления, в том числе на пренатальной стадии развития).

Хотя история применения лабораторных методов диагностики наследственных болезней насчитывает почти 100 лет, первая половина этого пути характеризуется лишь единичными примерами.

Широкое применение лабораторных методов диагностики наследственных болезней началось в 50-х годах, когда стал повышаться интерес к наследственной патологии и расширились возможности клинических лабораторий. Медицинская генетика взяла на вооружение многочисленные методы биохимических, иммунологических, гематологических, цитогенетических исследований в конце 50х - начале 60-х годов, а в 70-х - и молекулярно- биологических. Это обусловило формирование клинической генетики как медицинской дисциплины и ее интенсивное развитие.

Лабораторная диагностика наследственных болезней в основе своей может быть направлена на идентификацию одной из трех "ступеней" болезни: 1) выявление этиологического звена; 2) идентификация первичного продукта гена; 3) регистрация специфических метаболитов измененного обмена.

Выявление этиологического звена болезни - это с генетической точки зрения характеристика генотипа или определение конкретной мутации у конкретного больного. Современные методы позволяют идентифицировать все три типа мутаций: геномные, хромосомные и генные. Эти цели достигаются с помощью цитогенетических или молекулярно- генетических методов.

В соответствии с темой лекции разберем только молекулярные подходы в диагностике болезней, а именно их принципы, возможности и ограничения.

В основе всех методов молекулярно-генетической диагностики наследственных болезней лежит технология рекомбинантных ДНК или генная инженерия. Методики получения рекомбинантных ДНК революционизировали разработку многих разделов общей и прикладной генетики, в том числе медицинской. Предпосылками для создания стройной системы генной инженерии были ранее изученные свойства нуклеиновых кислот и ферменты, осуществляющие их синтез.

1. Редупликация ДНК осуществляется конвариантно. Вновь синтезируемая цепь нуклеиновой кислоты является комплементарной "старой" цепи.
2. При нагревании до 60-95 С или при воздействии основаниями (щелочами) двухцепочечная молекула ДНК превращается в одноцепочечную форму. Этот процесс называется денатурацией ДНК. При понижении температуры или восстановлении рН среды до физиологического уровня происходит воссоединение нитей (обязательно комплементарных!) в двухцепочечную молекулу. Этот процесс называется ренатурацией или отжигом ДНК.
3. Молекула ДНК может быть "разрезана" в строго определенных местах (специфических сочетаниях 4-6 нуклеотидов) соответствующими ферментами-рестриктазами (эндонуклеазами), которые получают из разных видов микроорганизмов.
4. С помощью ферментов ДНК- и РНК-полимераз осуществляется синтез комплементарных цепей на матричной цепи при наличии в растворе нуклеотидов. В случае синтеза одноцепочечной ДНК на основе РНК молекулы необходим фермент, называемый обратной транскриптазой или ревертазой.
5. Концы молекулы ДНК могут быть соединены друг с другом с помощью фермента ДНК-лигазы. Это позволяет создавать рекомбинантные молекулы ДНК, т.е. происходящие из двух организмов.

Применительно к задачам медицинской генетики в генно-инженерной технологии можно вычислить следующие разделы: 1) клонирование ДНК; 2) создание ДНК библиотек; 3) создание ДНК зондов; 4) использование полимеразной цепной реакции (ПЦР). Суть их сводится к тому, что исследователь может создать нужную ему конструкцию ДНК, размножить ее в необходимом количестве, пометить ее радиоактивно меченым нуклеотидом.

Генно-инженерные технологии широко используются в диагностике наследственных болезней, главным элементом является анализ ДНК.

Для медико-генетических целей применяются следующие молекулярные методы: 1. блоттинг по Саузерну; 2. рестрикционное картирование; 3. секвенирование ДНК; 4. выявление мутаций путем просеивающих подходов; 5. Нозерн блоттинг (регистрация мРНК); 6. направленный мутагенез.

Многочисленные диагностические приемы выявления мутаций можно разделить на две группы: прямые и косвенные.

Прямая диагностика мутаций возможна с использованием нескольких методов: определение нуклеотидной последовательности (секвенирование); аллельспецифическая гибридизация с синтетическими олигонуклеотидными зондами; химическое и ферментативное расщепление ДНК в местах неправильных сшивок оснований; регистрация изменения электрофоретической подвижности мутантных молекул ДНК; трансляция белкового продукта in vitro.

Косвенное выявление мутаций применяется в тех случаях когда нуклеотидная последовательность еще неизвестна и вместе с тем имеется информация об относительном положении гена на генетической карте, т.е. речь идет о диагностике с помощью метода сцепления генов. Технологические приемы в косвенной диагностике те же самые, что и в прямой диагностике (получение ДНК, рестрикция, электрофорез и т.д.), но к этому добавляется математический анализ сцепления признаков. Возможности косвенных подходов достаточно большие благодаря обнаружению в геноме человека широкого полиморфизма в некодирующих участках ДНК. Расположенный вблизи изучаемого гена или внутри его полиморфный участок может служить маркером патологических мутаций, наследуемых от родителей.

Таким образом, уже разработано много молекулярно-генетических методов диагностики наследственных болезней, нашедших широкое применение для их диагностики. Для распознования каждой болезни можно использовать несколько методов диагностики. Автоматизация существующих и разработка принципиально новых подходов к изучению структуры нуклеиновых кислот наряду с ускоренными темпами изучения генома человека и клонирования генов, ответственных за развитие наследственных болезней, позволяет прогнозировать появление в недалеком будущем средств диагностики подавляющего большинства наследственных болезней человека.

Молекулярно-генетические методы применяются уже и в цитогенетике для диагностики незначительных аномалий в хромосомах или для выявления числа определенных хромосом в интерфазных клетках. Для этого применяется флюоресцентная гибридизация ДНК in situ с соответствующими зондами, выявляющими заданный участок хромосомы.

Молекулярная диагностика наследственных болезней может осуществляться не только на уровне ДНК, но и на уровне биохимического фенотипа организма. Уровни, на которых оценивается фенотип, могут быть разными: первичный продукт гена (полипептидная цепь), клетка, сыворотка крови, конечный метаболит в моче или поте. Биохимические показатели отражают сущность болезни более адекватно, чем клинические симптомы, не только в диагностическом, но и генетическом аспекте. Поэтому значение биохимических методов в диагностике наследственных болезней постоянно возрастает. Разработка молекулярно- генетических методов диагностики наследственных болезней частично "отодвинула" интерес к биохимическим методам, но вскоре стало ясно, что в большинстве случаев они дополняют друг друга, поскольку молекулярно-генетически описывается генотип, а биохимически - фенотип. А болезнь - это в конечном счете фенотип. Именно поэтому, несмотря на сложность, а иногда и дороговизну биохимических методов, они будут играть ведущую роль в диагностике моногенных наследственных болезней. Современные высокачественные технологиии (жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, магнитная резонансная спектроскопия, бомбардировка быстрыми нейтронами) позволяет идентифицировать любые метаболиты, специфические для конкретной наследственной болезни.

Не только методы, но даже и принципиальные подходы биохимической диагностики наследственных болезней менялись в ходе развития генетики человека, биохимии и лабораторной медицины. Так до 50-х годов диагностика была направлена на поиски специфических для каждой болезни метаболитов в моче. Речь тогда шла о небольшом числе наследственных болезней обмена, таких как алкаптонурия, фенилкетонурия. В 50-х - 70-х годах по мере расшифровки механизмов генетического контроля синтеза ферментов и белков и обнаружения "блока" ферментов в патогенезе наследственных болезней определяющее внимание в диагностике уделялось выявлению энзимопатий. В то же время поиски метаболитов в конечных реакциях при этом продолжались особенно в плане разработки методов просеивающей диагностики. Наконец, с 70-х годов главным субстратом при диагностике наследственных болезней стали белки различных групп, поскольку в генетике человека был сделан прорыв в описании (инвентаризации) генов и их первичных продуктов. В настоящее время и первичные продукты, и белки следующего звена патогенеза, и энзимы, и конечные метаболиты являются объектами диагностики наследственных болезней.

В связи с многообразием биохимических проявлений каждой наследственной болезни обмена веществ и "перекрыванием" биохимических фенотипов разных болезней приходится применять разные методы диагностики. В то же время нереально при обследовании исключить все наследственные болезни обмена (их известно уже к настоящему времени около 1000). Если применять максимально возможное число методов диагностики, то тогда обследование каждого больного станет очень трудоемким и продолжительным. Вот почему на протяжении последних 25 лет постоянно совершенствуется стратегия биохимической диагностики. В ее основу положен принцип поэтапного исключения определенных классов болезней при постановке в начале несложных биохимических реакций. Подход такой называется просеивающим (скринирующим). За каждым первичным уровнем обследования (или несколькими) следует уточняющий, который направлен на диагностику уже определенной наследственной болезни обмена. Фактически сейчас можно диагностировать любую наследственную болезнь биохимическими методами. В то же время биохимическую диагностику всегда следует сопоставлять с возможностями молекулярно-генетической диагностики, которая может быть выполнена экономично и быстро.

**Литература:**

1. “Генетические связи. Наследственность и здоровье. Домашний медецинский справочник”, Данетт Л. Нельсон-Андерсон. Синтия В. Уотерс
2. “Знание. Что может биотехнология?”, Д.А. Складнев
3. “Популярная медицинская энциклопедия”
4. “Молекулярная диагностика и генотерапия наследственных болезней”, Лекция в печатном виде. Профессор Н.П. Бочков.