



Understanding Chromosome & Gene Disorders

# **Моногенные заболевания с аутосомно-рецессивным ТИПОМ НАСЛЕДОВАНИЯ**

[rarechromo.org](http://rarechromo.org)

Цель этой брошюры — предоставить подробную информацию об аутосомно-рецессивных (АР) генетических заболеваниях, связанных с задержкой в развитии и трудностями в обучении. На сайте *Unique* в том числе есть краткое руководство об аутосомно-рецессивном типе наследования.

Чтобы лучше понимать характер аутосомно-рецессивных заболеваний, важно иметь базовое представление о хромосомах, ДНК, генах и белках.

## Что такое гены и ДНК?

**Гены** представляют собой инструкции, которые необходимы организму для выполнения разных функций, например для контроля роста, развития и жизнедеятельности организма. Всего у человека насчитывается около 23 000 генов. При этом каждый из них играет конкретную роль в разных частях тела и на разных этапах развития.

Гены представляют собой небольшие участки молекулы

**ДНК**. ДНК и, следовательно, гены можно описать как последовательность «букв» но, в отличие от алфавита, эта последовательность (или код) состоит только из четырех букв (**Г, А, Т и Ц**).

Строго говоря, последовательность (или «цепь») ДНК строится из структурных элементов (нуклеотидов), каждый из которых включает в себя одно из четырех оснований: А (аденин), Т (тимин), Г (гуанин) или Ц (цитозин). ДНК представляет собой две скрученные цепи (двойную спираль) как видно на изображении выше.

Две цепи ДНК закручиваются друг вокруг друга и соединяются с помощью химических связей между парами оснований: аденин соединяется только с тиминном, гуанин — только с цитозином

Последовательности ДНК невероятно длинные, в них хранится вся информация о тысячах генов, составляющих человеческий **геном** (совокупность всех генов организма). Тем не менее такие цепи должны уместиться в микроскопических клетках, из которых состоит организм человека. Поэтому цепи ДНК плотно «упакованы» в специальные структуры — **хромосомы**.

## Хромосомы

В большинстве клеток организма содержится 46 хромосом (то есть 23 пары). Однако, сперматозоиды и яйцеклетки несут только по одной копии каждой пары хромосом. Во время оплодотворения происходит слияние пар хромосом и образуется полный хромосомный набор из 46 хромосом.

Существует 22 хромосомы, которые называются **аутосомами**, они нумеруются от 1 до 22 согласно их длине (хромосома 1 — самая длинная). Хромосомы 23-й пары (X и Y) называются **половыми** — они определяют биологический пол ребенка. У мужчин 23-я пара состоит из X-хромосомы и Y-хромосомы (XY), а у женщин — из двух X-хромосом (XX).



Если подготовить клетки особым образом, то хромосомы можно окрасить и рассмотреть под микроскопом (см. изображение ниже).



Хромосомные пары 1—22,  
половые хромосомы X и Y  
(у мужчин)

Размер хромосом и количество генов в каждой из них варьируются. Их может быть, как меньше сотни, так и несколько тысяч.

### Что такое моногенные заболевания?

Моногенное заболевание возникает при изменении последовательности ДНК одного гена (то есть происходит замена одного или нескольких оснований — гуанина, аденина, тимина или цитозина), что приводит к нарушению функционирования гена. Такое изменение в последовательности генов называется **вариантом**. Если у человека в результате изменения последовательности ДНК разовьется болезнь, такой вариант обозначают **патогенным**, что значит «вызывающий заболевание». В отдельных случаях бывает трудно установить, вызывает ли изучаемый вариант симптомы заболевания. В таких случаях до тех пор, пока не будут собраны дополнительные данные о возможных проявлениях варианта, он именуется «**вариантом неизвестного значения**» (иногда обозначается как **VUS**).

### Что такое аутосомно-рецессивные заболевания?

Хромосомы 1–22 известны как **аутосомы**. Если моногенное заболевание называется **аутосомным**, это означает, что ген, вызвавший заболевание, находится на одной из этих хромосом. Если же заболевание классифицируется как **аутосомно-рецессивное**, это означает, что для появления симптомов и признаков болезни должны быть изменены **обе** копии гена. Если изменена только одна копия гена, человек с таким вариантом называется **носителем варианта**, он не имеет симптомов заболевания.

Хромосомы X и Y не являются аутосомами и поэтому с аутосомно-рецессивными заболеваниями не связаны.

## Как возникают моногенные варианты?

Варианты в ДНК имеются у каждого человека. Они появляются на самых ранних стадиях при формировании новых клеток в результате случайных ошибок при копировании хромосом. Подсчитано, что у каждого человека есть около 3–4 миллионов вариантов ДНК, накопленных в процессе эволюции. Большинство из них не влияют или почти не влияют на организм (такие варианты называют **доброкачественными**). Варианты, которые передаются от родителей, называются **унаследованными**. Было также подсчитано, что у каждого ребенка возникает примерно 75 новых вариантов, не унаследованных от родителей, — эти варианты называются *de novo*.

### ■ Унаследованные варианты

Генетические варианты могут быть унаследованы от родителей, как имеющих генетическое заболевание, так и без него. При аутосомно-рецессивных заболеваниях по одной измененной копии гена передается ребенку от каждого из родителей. Такая ситуация чаще встречается в тех семьях, в которых родители биологически родственны, или в изолированных популяциях, где существует «эффект основателя» и патогенный вариант имеется у многих людей этой популяции. Родители, которые имеют аутосомно-рецессивный патогенный вариант в одной копии гена, называются носителями варианта. У носителей обычно нет никаких симптомов или признаков болезни, и, как правило, они не знают о наличии у них патогенных вариантов. В крайне редких случаях у одного из родителей может быть выявлен мозаицизм (см. стр. 6) или второй вариант может случайно появиться у ребенка (*de novo*).

### ■ Варианты *de novo*

Варианты *de novo* возникают у ребенка случайным образом впервые, ни у одного из родителей соответствующих вариантов нет. Это подтверждается с помощью анализа ДНК по образцам крови родителей. Варианты *de novo* возникают как в сперматозоидах, так и в яйцеклетках, у каждого ребенка их достаточно много, но большинство из них доброкачественные (не оказывают никакого влияния на здоровье), поскольку они не изменяют функцию гена.

### ■ Компаунд гетерозиготность

Наличие патогенных вариантов в компаунд гетерозиготном состоянии означает, что у человека поражены обе копии определенного гена, но исследуемые генетические варианты представлены разными поломками. Копии одного гена могут быть повреждены по-разному, например, разные замены букв в последовательности кода ДНК исследуемого гена, либо полная или частичная потеря второй копии гена из-за делеции, дупликации или структурной хромосомной перестройки.

Случается, что дети наследуют обе копии одного и того же гена от одного родителя. Тогда ребенок получает обе копии целой хромосомы или части хромосомы от одного родителя и ни одной копии от другого. Это явление известно как **однородительская дисомия (UPD)**. *Unique* предоставляет краткие справочники по UPD, делециям и микроделециям, дупликациям и микродупликациям.

## Существует много различных видов мутаций

### Гены, кодирующие белки

На сегодняшний день (2022 год) большинство генов, которые вызывают моногенные болезни и связаны с задержкой развития и трудностями в обучении, кодируют белки. Гены состоят из длинной последовательности букв А, Г, Т и Ц. Инструкция с этой последовательности считывается, что приводит к формированию другой последовательности букв – аминокислотной последовательности. Из аминокислотной последовательности, в свою очередь, сформируется белок. Аминокислоты изгибаются и сворачиваются в функциональные трехмерные белки, которые выполняют в нашем организме множество сложных задач.

Информация в генах зашифрована с помощью триплетной системы, которая определяет, какие три буквы необходимы для создания аминокислоты. Например, последовательность букв ЦТА кодирует аминокислоту под названием лейцин, в то время как последовательность ЦЦА кодирует аминокислоту пролин. Легко заметить, как одно незначительное изменение в последовательности оснований ДНК может поменять аминокислоту в белке. Поскольку белки являются очень сложными структурами, даже малейшие изменения могут серьезно повлиять на их форму и функцию.

Патогенный вариант в гене, кодирующий белок, может привести к **остановке синтеза белка**, к образованию **усеченной структуры белка** или **изменению его структуры** в процессе синтеза. При аутосомно-рецессивных заболеваниях не существует полностью рабочей копии гена или белка, который мог бы компенсировать утерянную или измененную функцию, поскольку поражены обе копии гена.

#### ■ **Варианты с потерей функции (loss of function, LOF)**

Патогенные варианты, которые препятствуют образованию функционального белка, называются **вариантами с потерей функции (LOF)**.

#### ■ **Варианты, приводящие к изменению функции белка**

Патогенные варианты, которые приводят к изменению функции белка заставляют ген производить белок, который функционирует, но не так, как ожидалось. Такие белки могут вести себя по-разному и вызывать различные симптомы в зависимости от того, как изменилась их функция.

Патогенные варианты в генах могут по-разному влиять на белок.

**Миссенс-вариант** вызывает изменение одной из букв генетического кода, что приводит к включению другой аминокислоты в структуру белка. Добавление неправильной аминокислоты может повлиять на функцию полученного белка. Если сравнить гены с письменными инструкциями, то разница будет примерно такая же, как между фразами «оставь свой след» и «оставь свой след».

**Нонсенс-вариант** приводит к появлению «точки» в генетическом коде, после которой аминокислоты больше не добавляются в аминокислотную последовательность. Это означает, что произведенный белок будет короче, чем должен быть, и его функция изменится или будет утрачена. Этот процесс можно сравнить с инструкцией, прерванной на середине, как если бы вместо «оставь свой след» мы написали «оставь свой».

**Вариант со сдвигом рамки считывания** вызывает «сдвиг» в генетическом коде, что приводит к неправильному считыванию информации, и белок синтезируется не так, как должен. Это происходит, когда в последовательности ДНК теряется или добавляется одно и более оснований. Код утрачивает синхронизацию, и для формирования белка отбираются неподходящие аминокислоты. В результате полученный белок может функционировать иначе или не функционировать вовсе. По аналогии, убрав из фразы «оставь свой след» букву «с», мы получим «оставь войс лед»...

## **Одинаковое генетическое заболевание у разных людей может проявляться по-разному**

Врачи и ученые называют это вариативностью экспрессивности и неполной пенетрантностью. У людей с одинаковым патогенным генетическим вариантом симптомы могут быть разные. Этому есть много объяснений. Свою роль здесь играет сложный и разнообразный генетический фон человека. Некоторые варианты могут обладать **вариативностью экспрессивности**, то есть выраженность симптомов у людей с одинаковым патогенным вариантом может различаться. В том числе возможна **сниженная** или **неполная пенетрантность**, это означает, что не у всех людей с одинаковым патогенным вариантом будет весь спектр симптомов заболевания. У *Unique* опубликовано отдельное пособие по вариативности экспрессивности и неполной пенетрантности.

## **Мозаицизм**

Слово «мозаицизм» используется в генетике для описания случаев, когда не все клетки в организме человека несут в себе патогенные генетические варианты. Существует два основных типа мозаицизма — они описаны ниже.

### **■ Зародышевый (гонадный) мозаицизм**

Гоноциты — эмбриональные клетки, из которых образуются сперматозоиды или яйцеклетки. Крайне редко можно столкнуться с ситуацией, когда при анализе ДНК крови у родителей не выявляется генетический вариант, обнаруженный у их ребенка, но на самом деле у них есть несколько яйцеклеток или сперматозоидов, которые несут данный генетический вариант. Такое явление называется мозаицизмом клеток зародышевой линии, или гонадным мозаицизмом. Это значит, что у родителей может родиться больше одного ребенка с тем же генетическим вариантом, даже если их анализ крови не выявил, что они являются носителями этого генетического варианта. Чрезвычайно редко бывает так, что у детей обнаруживаются изменения в одной копии гена (либо унаследованные, либо *de novo*), а в другой копии есть вариант, который наследуется из-за мозаицизма клеток зародышевой линии. Проверить все клетки, формирующие яйцеклетки и сперматозоиды у родителей, нельзя, поскольку это привело бы к их бесплодию, поэтому вероятность наличия мозаицизма клеток зародышевой линии оценивается в тех случаях, когда генетический вариант, предположительно, возникает *de novo*.

### **■ Соматический мозаицизм**

Соматические клетки — это клетки, из которых состоит человеческий организм. Соматический мозаицизм для определенного варианта гена означает, что в каких-

то клетках организма этот вариант присутствует, а в каких-то — нет, поскольку он появился во время внутриутробного развития плода, а не внутри яйцеклетки или сперматозоида. Соматический мозаицизм при аутосомно-рецессивных заболеваниях возможен, но он диагностируется редко. Это осложняется тем, что выявить все пораженные клетки в организме человека довольно трудно. Если в семье есть подозрение на такое заболевание, то врач-генетик или консультант по генетическим вопросам может рассказать про него более подробно.

### Может ли мутация повториться при следующей беременности?

Вероятность рождения еще одного ребенка с редким аутосомно-рецессивным заболеванием зависит от генетического кода родителей. Если оба родителя являются носителями патогенного варианта в одном гене, то риск рождения ребенка с заболеванием составит 25% (один из четырех), двое детей окажутся здоровыми носителями, как и их родители, один ребенок не унаследует патогенные варианты. Во время каждой беременности вероятность рождения ребенка с заболеванием одинаковая и составляет 25%. Врач-генетик или консультант по генетическим вопросам может дать более конкретные рекомендации для каждой семьи.



### Можно ли это вылечить?

Последствия аутосомно-рецессивных заболеваний различаются у разных людей и зависят от того, какой ген был изменен, а также от того, как именно он был изменен и когда произошло изменение. Прогресс в области генетики позволяет выявлять новые гены, патогенные варианты в которых вызывают те или иные симптомы заболевания, но найти лекарство от заболевания является более трудной задачей. Хотя на данный момент мы не можем переписать наш генетический код, лечение конкретных симптомов, изменение диеты и образа жизни могут помочь каждому ребенку максимально реализовать свой потенциал.

## Информация и поддержка



Understanding Chromosome & Gene Disorders

**Группа поддержки для родителей детей с редкими хромосомными отклонениями**

The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE, UK

Тел.: +44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

**Присоединяйтесь к сообществу *UniqUe*, чтобы получить дополнительную информацию, поддержку и контактные данные семей с аналогичной проблемой**

*UniqUe* — это благотворительная негосударственная организация, существующая исключительно за счет пожертвований и грантов. Если у вас есть такая возможность, пожалуйста, сделайте пожертвование на нашем официальном сайте:

<http://www.rarechromo.org/donate> Ваша помощь дает нам возможность помочь вам!

В брошюре *UniqUe* приводится список форумов и сайтов с полезной информацией для семей. Это не означает, что мы гарантируем достоверность этих источников или несем ответственность за их содержание.

Представленная в брошюре информация не заменяет профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающимся генетических отклонений, терапии и здоровья, семьям необходимо обращаться к специалистам. Сведения о генетических изменениях быстро обновляются, и несмотря на то, что информация в настоящей брошюре считается наиболее актуальной на момент публикации, и некоторые данные со временем могут измениться. Фонд *UniqUe* делает всё возможное, чтобы быть в курсе последних изменений, и при необходимости пересматривает опубликованные брошюры. Эта брошюра была составлена *UniqUe* (AP), Макаэлой Джейкобс-Пирсон, консультантом по генетическим вопросам, и доктором Эммой Бейпл, консультантом по клинической генетике из Королевского фонда здравоохранения Девона и Эксетера.

Перевод выполнен в рамках Международного студенческого волонтерского проекта *UniqUe*. Куратор переводческого проекта – Наталья Викторовна Нечаева, доцент кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Президент Ассоциации преподавателей перевода, Санкт-Петербург, Россия. Медицинскую редакцию осуществила Заяева Елизавета Евгеньевна, к.м.н., врач-генетик, ФГБУ НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова Минздрава России, Москва, Россия. Russian translation 2025 (EV/AP)

Версия 1 (AP) 2022

Copyright © UniqUe 2022

Группа поддержки для родителей детей с редкими хромосомными отклонениями

Зарегистрировано в реестре компаний Англии и Уэльса

Номер в реестре благотворительных организаций 1110661

Номер в реестре компаний 5460413