

Наследственные болезни как результат изменчивости



Изменчивость — свойство живых организмов приобретать в ходе онтогенеза новые признаки и свойства

Фенотип = Генотип + среда

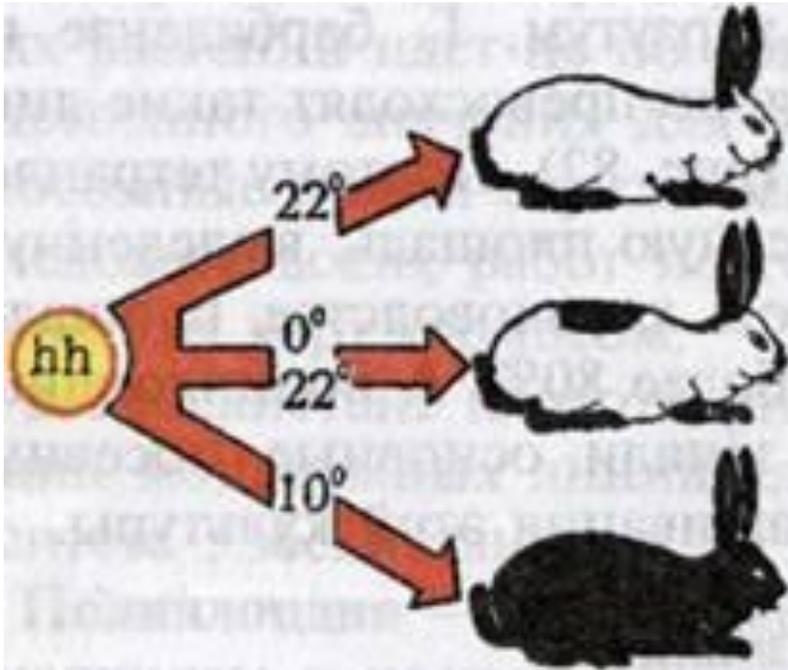


Наследственная
изменчивость



Ненаследственная
изменчивость

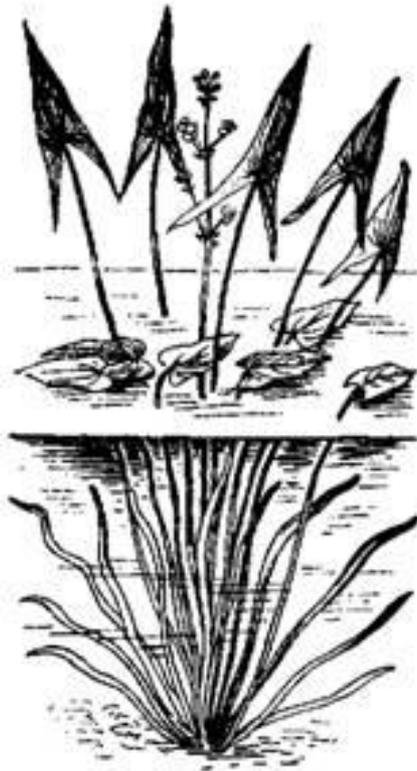
Ненаследственная изменчивость (модификационная)



- Ген реализуется в виде признака только в определенных условиях среды. **Например, хлорофилл у растений образуется только на свету**
- Один и тот же генотип в разных условиях дает разные фенотипы. **Например:**
- **окраска шерсти у кроликов зависит от температуры**
- **Окраска цветков у примулы зависит от температуры: при комнатной – красная, при $t > 30$ - белая**

Модификационная изменчивость

У стрелолиста подводные листья линейные, а надводные - стреловидные



105.

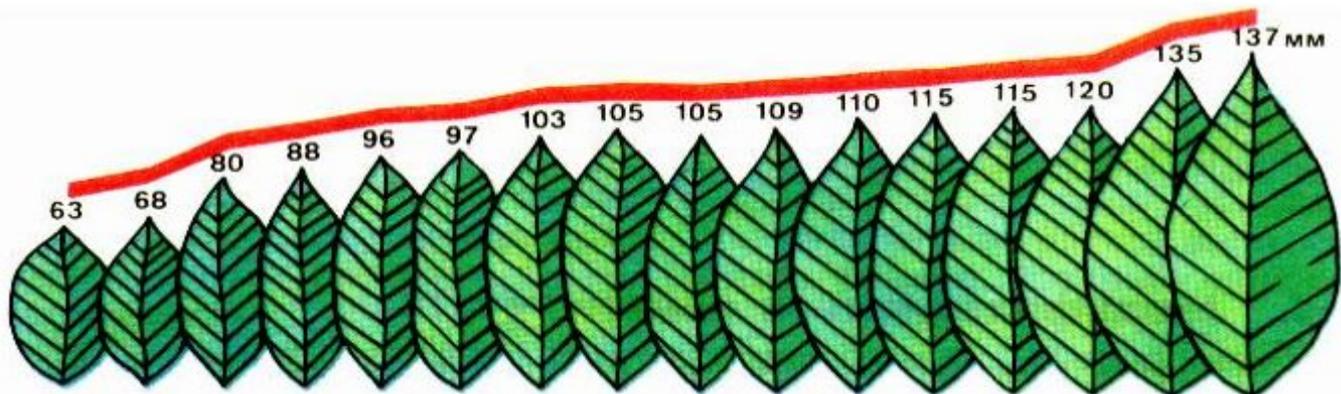
Изменчивость формы листа у стрелолиста в зависимости от среды.

- *Опыт по разделению корня у одуванчика*



Норма реакции

- разнообразие фенотипов небеспредельно
- Диапазон изменения признака в пределах одного генотипа называют **нормой реакции**.
- **Экспрессивность** - степень выраженности признака
- Если признак представлен большим числом вариантов, то норма реакции **широкая** (размеры листьев, состав крови, рост, масса тела, количество молока)
- Если число вариантов невелико, норма реакции **узкая** (группа крови, размеры сердца, цвет глаз, строение цветка)



Норма реакции

- Широта нормы реакции определяется генотипом и складывается исторически под влиянием естественного отбора
- Узкую норму реакции имеют признаки, контролируемые одной, реже двумя парами генов.
- Полигенные признаки имеют широкую норму реакции

Закономерности модификационной изменчивости

- **Групповой характер** - проявляется в данных условиях у всех особей вида. Дарвин называл модификационную изменчивость определенной.
- **Адаптивный характер**- служит для приспособления к изменению условий среды (загар защищает от солнечных лучей)
- **Обратимый характер**
- **Статистический характер** – преобладает среднее значение признака

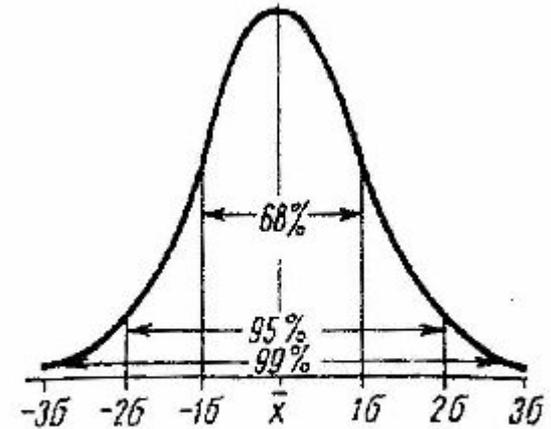


Рисунок 26 – Нормальная вариационная кривая

Типы модификаций



- **Адаптивные** — являются приспособлениями к окружающей среде.

- **Например:** физические нагрузки усиливают кровоснабжение функционирующих мышц, стимулируют их рост и адаптируют организм; Пигментация кожи защищает ее от ультрафиолетовых лучей.

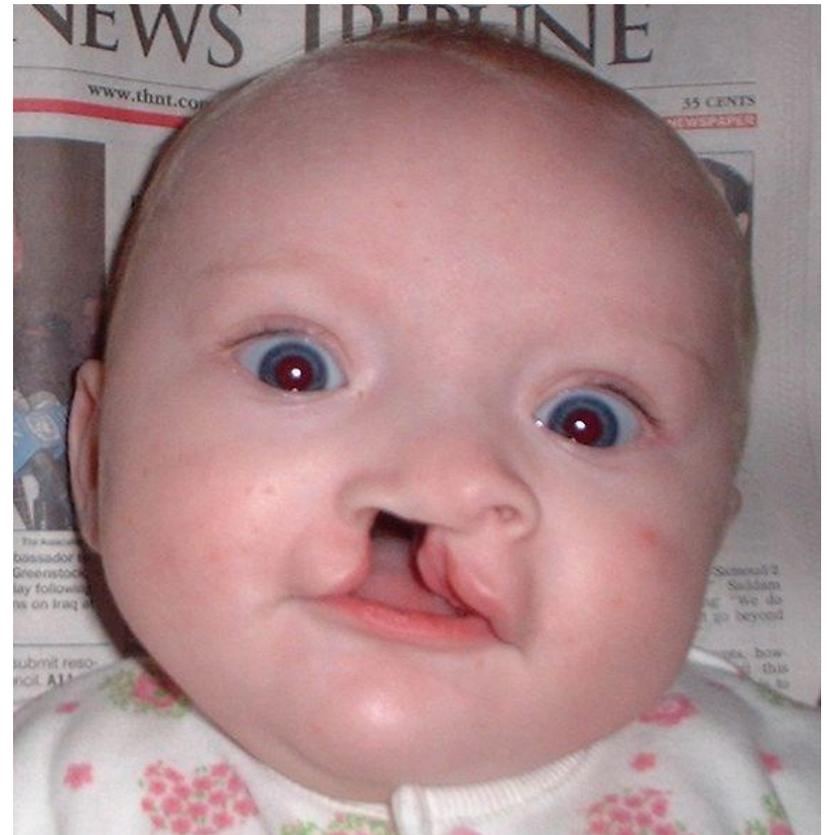
- **Неадаптивные** — возникают если организм оказался в необычных для него условиях.

- 1) **Морфозы** (у растения водной гречихи развитие во влажном воздухе приводит к появлению листьев, плавающих на воде).

- 2) **Фенокопии** - явление, когда признак под действием факторов внешней среды копирует признаки наследственного заболевания (воздействие на мух соединениями бора приводит к отсутствию глаз).

Фенокопии

- Заячья губа и волчья пасть у человека может сформироваться:
 1. В результате мутации
 2. По заболеванию матери токсоплазмозом



Наследственная изменчивость



Комбинативная –
Получение нового
сочетания генов,
качество и
количество генов
не меняется

Мутационная -
изменение
структуры или
количества ДНК

Комбинативная изменчивость



Механизмы:

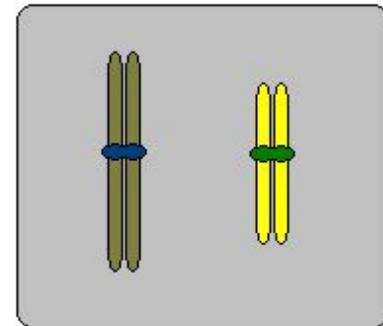
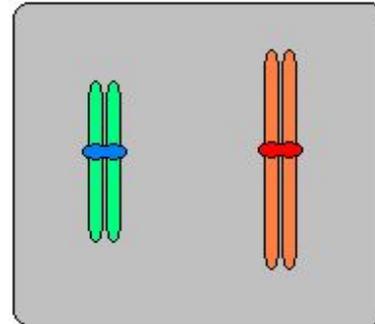
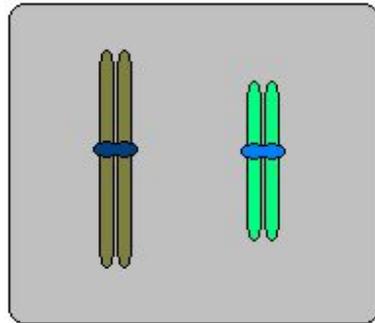
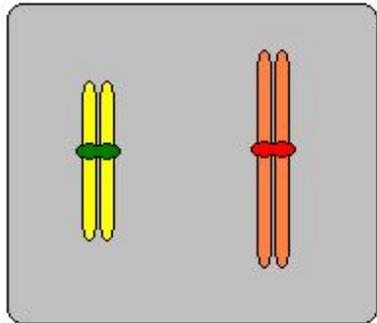
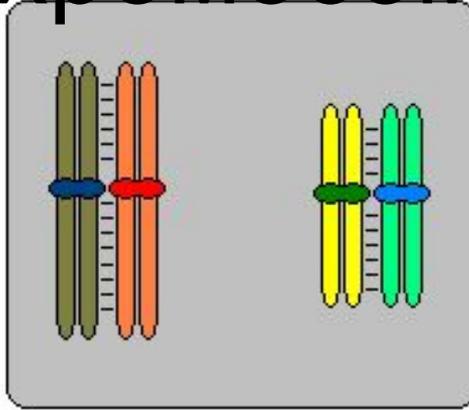
1. Кроссинговер
2. Независимое расхождение отцовских и материнских хромосом при мейозе
3. Случайное сочетание гамет при оплодотворении

Значение:

- Генотипическое и фенотипическое разнообразие особей вида
- Повышает выживаемость вида при изменении условий
- Дает материал для эволюции

Независимое расхождение

хромосом



Гетерозис



Mo17

F₁

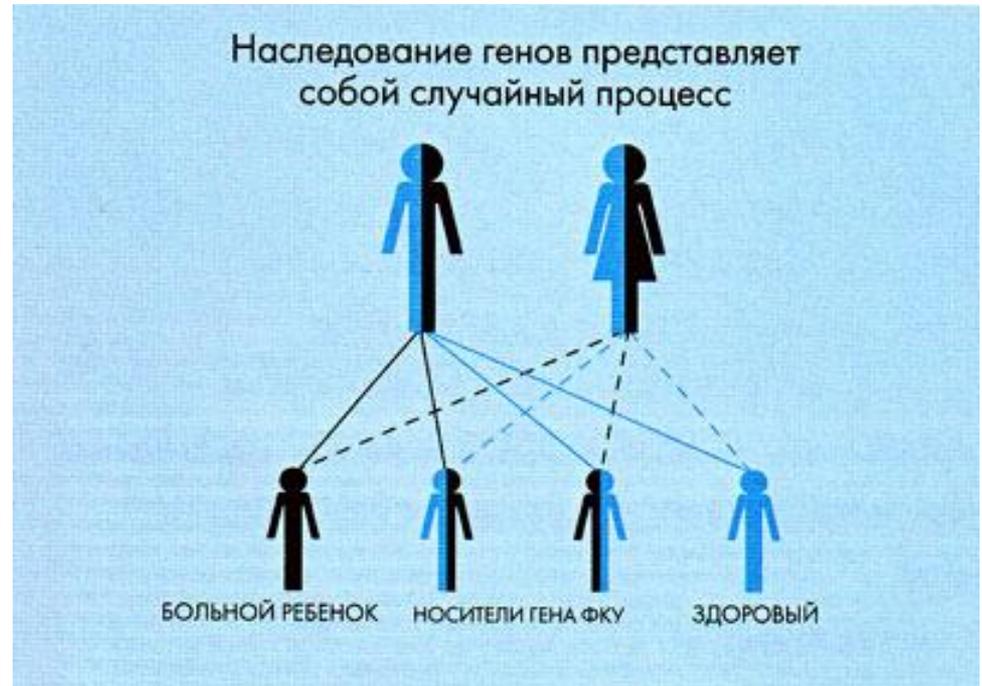
B73



- Гибридная сила – явление увеличение жизнеспособности (устойчивости к болезням, плодовитости) у гибридов F₁, полученных от скрещивания чистых линий.
- Объясняется переходом большинства генов в гетерозиготное состояние

Родственные браки

- Наследование аутосомно-рецессивное. Вероятность рождения больного ребенка в семье гетерозиготных родителей 25%



Мутации –

изменение качества или количества ДНК



- Термин введен Де Фризом в 1901г
- «мутации – это внезапные, скачкообразные, наследуемые изменения признака»

Мутагенные факторы

- Физические (температура, излучения)
- Химические (хлороформ, формалин, иприт, лекарственные препараты)
- Биологические (вирусы)

Все мутагены обладают высокой проникающей способностью, изменяют коллоидное состояние хромосом, взаимодействуют с ДНК!

Классификация мутаций по влиянию на жизнеспособность

1. Полезные

2. Нейтральные

3. Вредные

- Полублетальные (снижают жизнеспособность)
- Летальные (не совместимы с жизнью)

Классификация мутаций по причине возникновения

Спонтанные –
возникают под
влиянием
природных
факторов

Индукцированные –
вызываются
искусственно

- используются в
селекции

Классификация мутаций по месту возникновения

Соматические –

- возникают в любых клетках тела, кроме половых
- Проявляются у той особи, у которой возникли
- Приводят к **мозаицизму** (клетки организма имеют различный генотип)
- Степень поражения зависит от стадии онтогенеза
- Не наследуются
- Передаются потомству только при бесполом размножении

Генеративные –

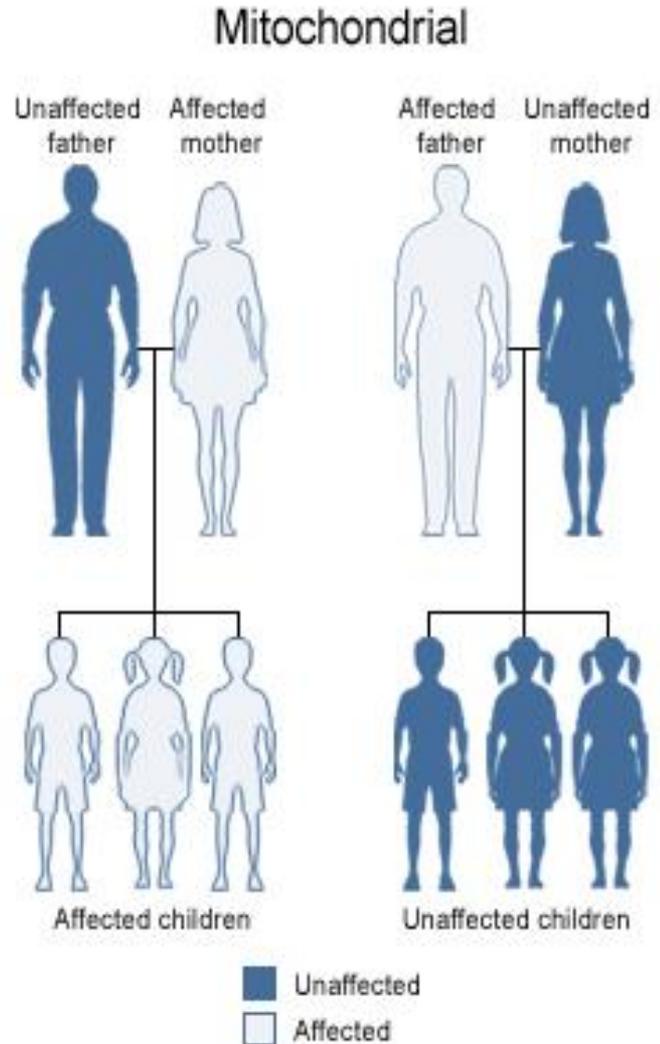
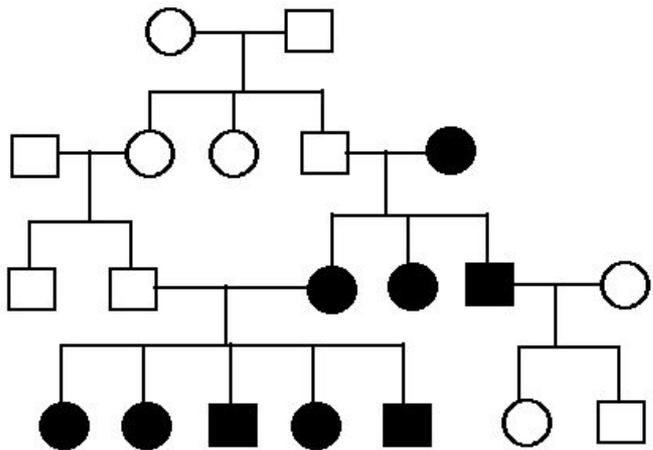
- Возникают в половых клетках
- У самой особи не проявляются
- Передаются потомству

Мозаичная форма Синдрома Дауна



Классификация мутаций по месту возникновения в клетке

- Ядерные
- Цитоплазматические



Классификация мутаций по уровню повреждения наследственного аппарата клетки

Генные –
изменение
структуры гена
(последовательности
Нуклеотидов), →
Нарушение синтеза
белка

**Хромосомны
е**
перестройки
(абerrации) –
изменение
структуры
хромосом

Геномные –
изменение
числа хромосом

Генные мутации

```
graph TD; A[Генные мутации] --> B[Без сдвига рамки считывания  
(замена нуклеотида)]; A --> C[Со сдвигом рамки считывания  
(потеря или вставка нуклеотида)]; B --- D[Миссенс]; B --- E[Нонсенс]; B --- F[молчащие];
```

**Без сдвига рамки
считывания**

(замена нуклеотида)

Миссенс

Нонсенс

молчащие

**Со сдвигом
рамки**

считывания

**(потеря или вставка
нуклеотида)**

Мутации без сдвига рамки считывания

Точковые мутации

...CGTAATCCTCGA...

...CGTAGTCCTCGA...

- Замена одного нуклеотида в ДНК (ошибки при репликации):
 - **Молчащие**
 - **Миссенс**
 - **нонсенс.**

Молчащие

...TTC TGT AGT GGT...

...Phe Cys Ser Gly...

...TTC TGC AGT GGT...

...Phe Cys Ser Gly...

- Изменения нуклеотидной последовательности без изменения аминокислотной последовательности белка (Избыточность генетического кода)

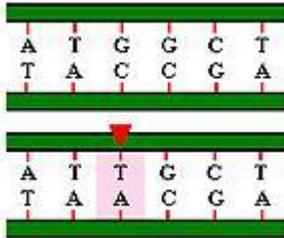
Миссенс мутации

...ACT CAG AAC...
...Thr Gln Asn...

...ACT CGG AAC...
...Thr Arg Asn...

- Замена одного нуклеотида, приводящие к замене одной аминокислоты
- Могут отражаться на структуре с свойствах белка (серповидно-клеточная анемия), могут существенно не влиять

Серповидно-клеточная анемия

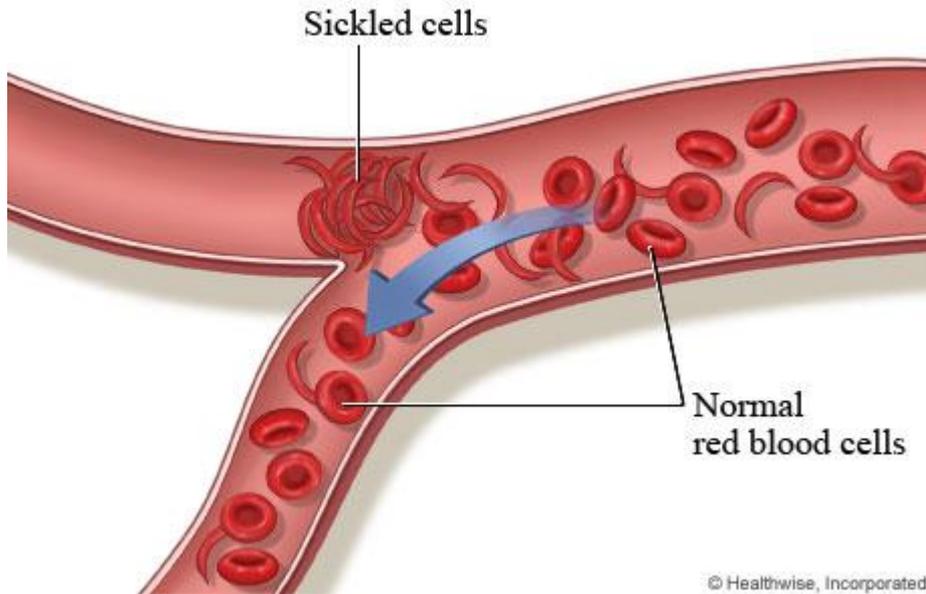


1	2	3	4	5	6	7	8	
НбА :	Вал	Гис	Лей	Тре	Про	Глу	Лиз.	
НбS :	Вал	Гис	Лей	Тре	Про	Вал	Глу	Лиз.



- Замена одного нуклеотида в гене, кодирующем синтез β -цепи гемоглобина
- В молекуле Нб заменяется одна АМК (глутаминовая на валин) - **HbS**
- Нб становится более гидрофобным и выпадает в осадок
- Эритроциты приобретают серповидную форму

Серповидно-клеточная анемия



- HbS хуже связывается с кислородом
- Деформированные эритроциты застревают в капиллярах (тромбозы) и быстро разрушаются
- Больные страдают от анемии и нарушения кровоснабжения органов
- Гомозиготы погибают в детском возрасте
- Гетерозиготы жизнеспособны, у них 60% нормальных эритроцитов и 40% серповидных

Нонсенс мутации

...ATA CGA GCT...

...Ile Arg Ala...

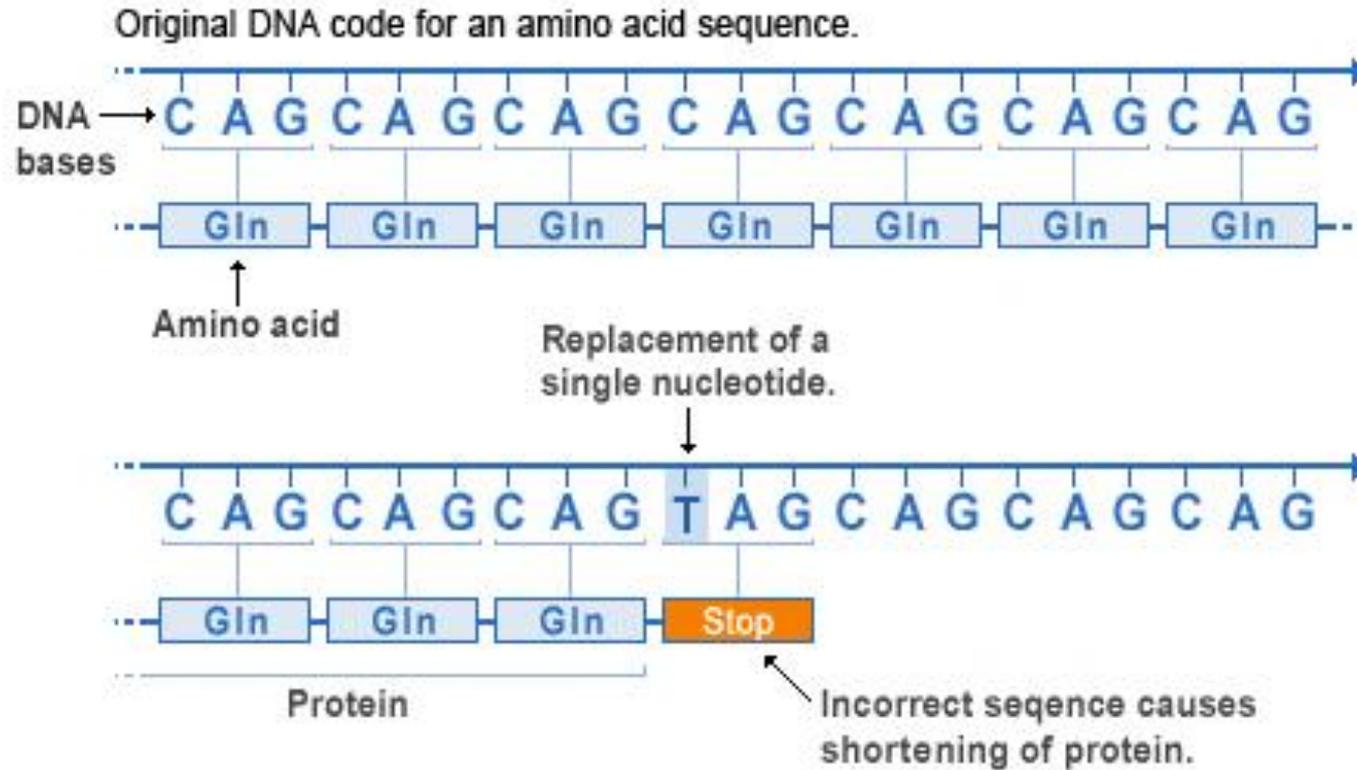
...ATA TGA GCT...

...Ile Stop

- Изменение одного нуклеотида, приводящее к образованию стоп кодона
- Синтез белка обрывается

Нонсенс мутации

Nonsense mutation

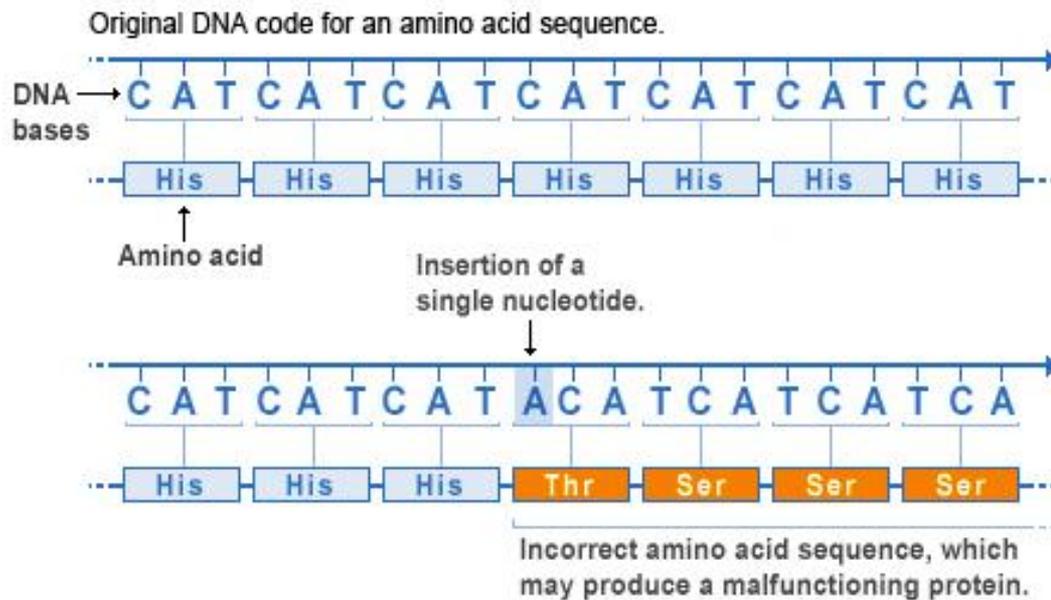


U.S. National Library of Medicine

Образуется более короткий нефункциональный пептид

Мутации со сдвигом рамки считывания Frameshift mutation

Insertion mutation



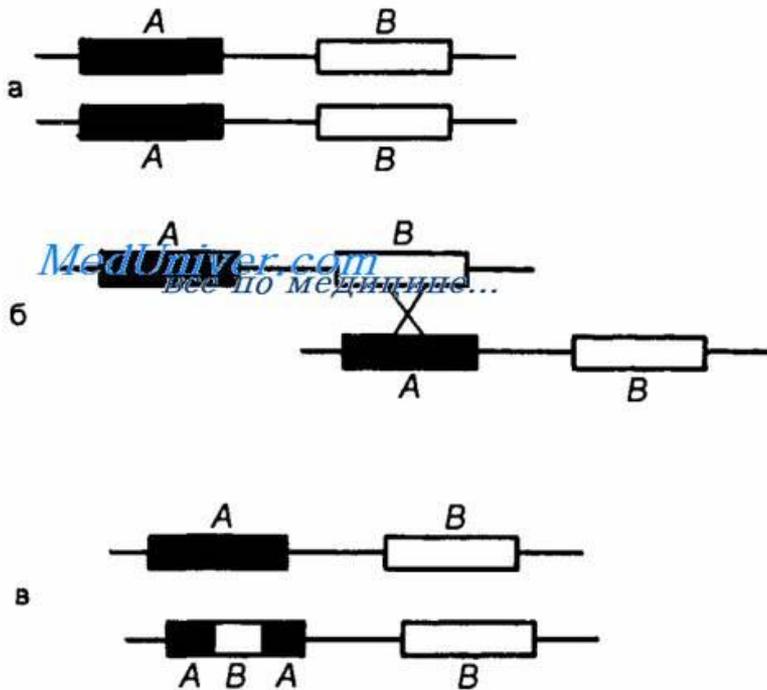
Добавление или потеря нуклеотидов:

- **Инсерции (вставка)**
- **Делеции (потеря)**
- **Дупликации (удвоение)**

Изменяется вся аминокислотная последовательность после сайта мутации

Генная конверсия -

- это прямой перенос фрагмента одного аллеля в другой аллель или фрагмента псевдогена в ген.
- В результате неправильного спаривания гомологичных хромосом и **неравного кроссинговера** происходит либо удвоение, либо исчезновение участка хромосомы,
- Большинство мутаций при **адреногенитальном синдроме** (врожденной гиперплазии коры надпочечников) — это последовательности псевдогена в гене 21-гидроксилазы **болезнь Шарко—Мари—Туса**



Ген *A* и псевдоген *B* обладают высокой гомологией, однако в псевдогене *B* накоплено значительное количество мутаций, а — спаривание гомологичных хромосом в мейозе; б — нарушение спаривания гомологичных хромосом: из-за высокой гомологии ген *A* «незаконно» выстраивается против псевдогена *B*; в — в результате генной конверсии происходит внедрение части псевдогена *B* в ген *A*.

Мутации сайтов сплайсинга

Unspliced mRNA



Correctly Spliced mRNA



Splice mutation at exon 2/intron 2 boundary



- Мутации сайта сплайсинга возникают либо в ГТ-последовательности, характерной для донорского 5'-сайта, либо в АГ-последовательности, характерной для акцепторного 3'-сайта сплайсинга, либо в консенсусных последовательностях, которые прилежат к донорскому или акцепторному сайтам.
- **Мутации сайта сплайсинга нарушают вырезание интронов из первичного транскрипта мРНК**, так что вырезается либо часть следующего экзона вплоть до той последовательности в экзоне, которая похожа на обычный сайт сплайсинга (криптический сайт сплайсинга), либо весь следующий экзон. В то же время в зрелую мРНК может включаться часть или даже весь интрон.
- Пример: муковисцидоз

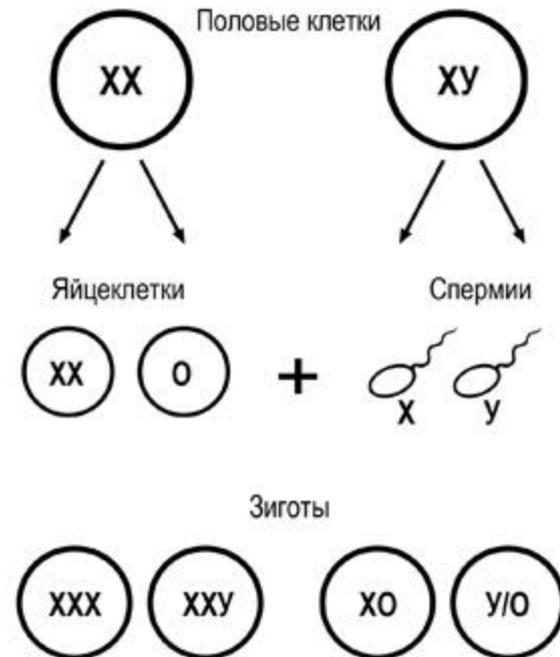
Геномные мутации – изменение числа хромосом

- Причина – нерасхождение хромосом при делении клетки

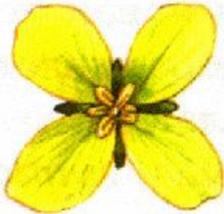
Виды:

- **Полиплоидия** – кратное увеличение числа хромосом ($2n$, $3n$, $4n$ и т.д.)
- **Гетероплоидия (анеуплоидия)** – изменение числа хромосом некратно гаплоидному набору ($2n+1$, $2n-1$, $2n+2$)

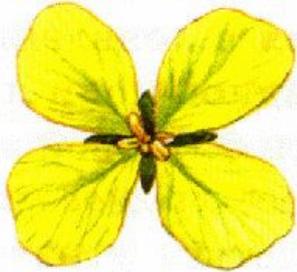
Нерасхождение X-хромосом в оогенезе



Цветки капусты



Диплоиды, $2n$



Тетраплоиды, $4n$

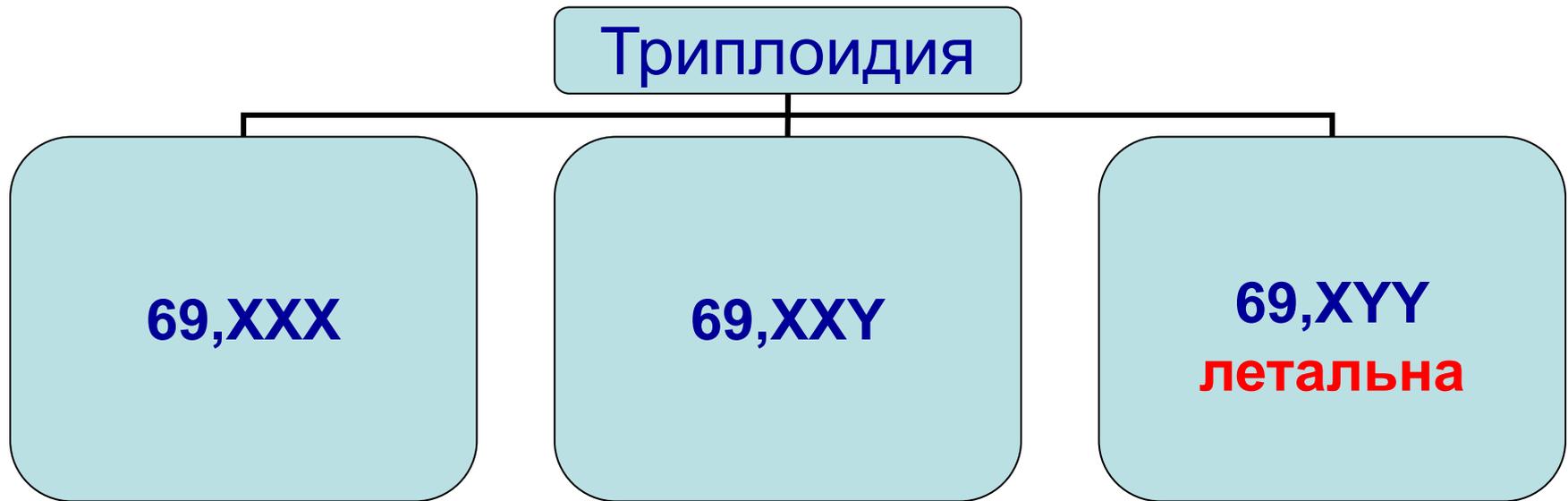


Октоплоиды, $8n$

Полиплоидия

- У растений приводит к увеличению размеров органов
- Используется в селекции
- Для животных летальна (затрудняет мейоз)

Структура количественных хромосомных аномалий



Механизмы формирования триплоидии:

1. диспермное оплодотворение 50-65%
2. слияние диплоидной и гаплоидной гамет 20-35%
3. эндорепликация одного из родительских геномов в диплоидной зиготе

Основные клинические проявления триплоидии



- небольшой вес
- широкий задний родничок с недоразвитыми затылочными и теменными костями черепа
- расщелина неба
- синдактилия 3 и 4 пальцев рук
- пороки сердца



Новорожденные с кариотипами 69,XXX (верхний ряд) и 69,XXY (нижний ряд)

Источник: Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man: Second revised and expanded edition. – Walter de Gruyter: Berlin – New York. 2001. – 966 p.

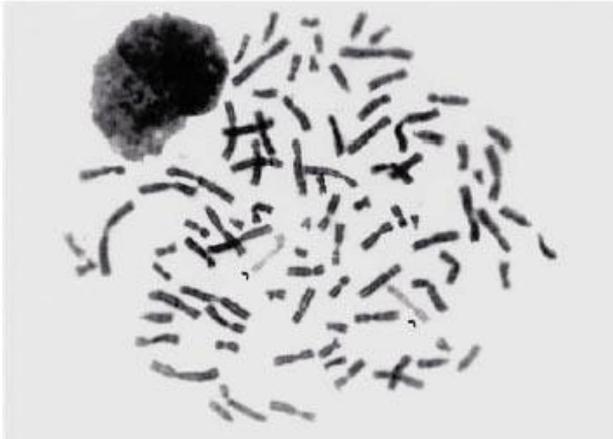
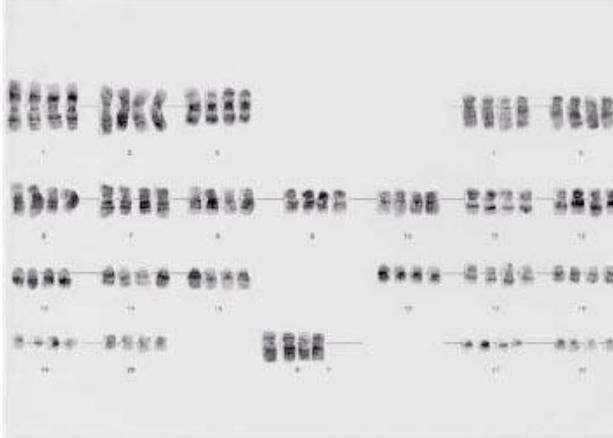
Структура количественных хромосомных аномалий



Механизмы формирования тетраплоидии:

1. нарушение цитокинеза при дроблении бластомеров
2. слияние двух диплоидных гамет
3. оплодотворения яйцеклетки тремя гаплоидными сперматозоидами

Основные клинические проявления тетраплоидии

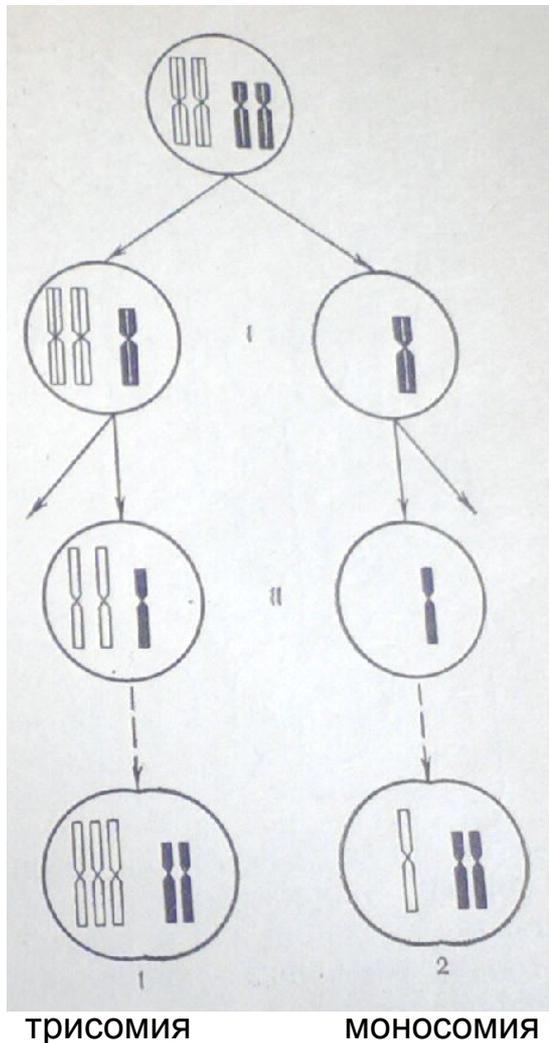


- внутриутробная задержка развития
- гипотония
- лицевые аномалии (выступающий лоб, микрофтальмия, низко посаженные уши, расщелина неба)
- пороки сердца
- нарушения психомоторного развития

Чистый вариант тетраплоидии у пациента в возрасте 26 месяцев

Источник: Guc-Scekic M., Milasin J., Stevanovic M., et al. Tetraploidy in a 26-month-old girl (cytogenetic and molecular studies) // Clin. Genet. 2002. V. 61. P. 62-65.

Анеуплоидия



Цитологический механизм анеуплоидий — *нерасхождение одной или нескольких пар хромосом при делении клетки*

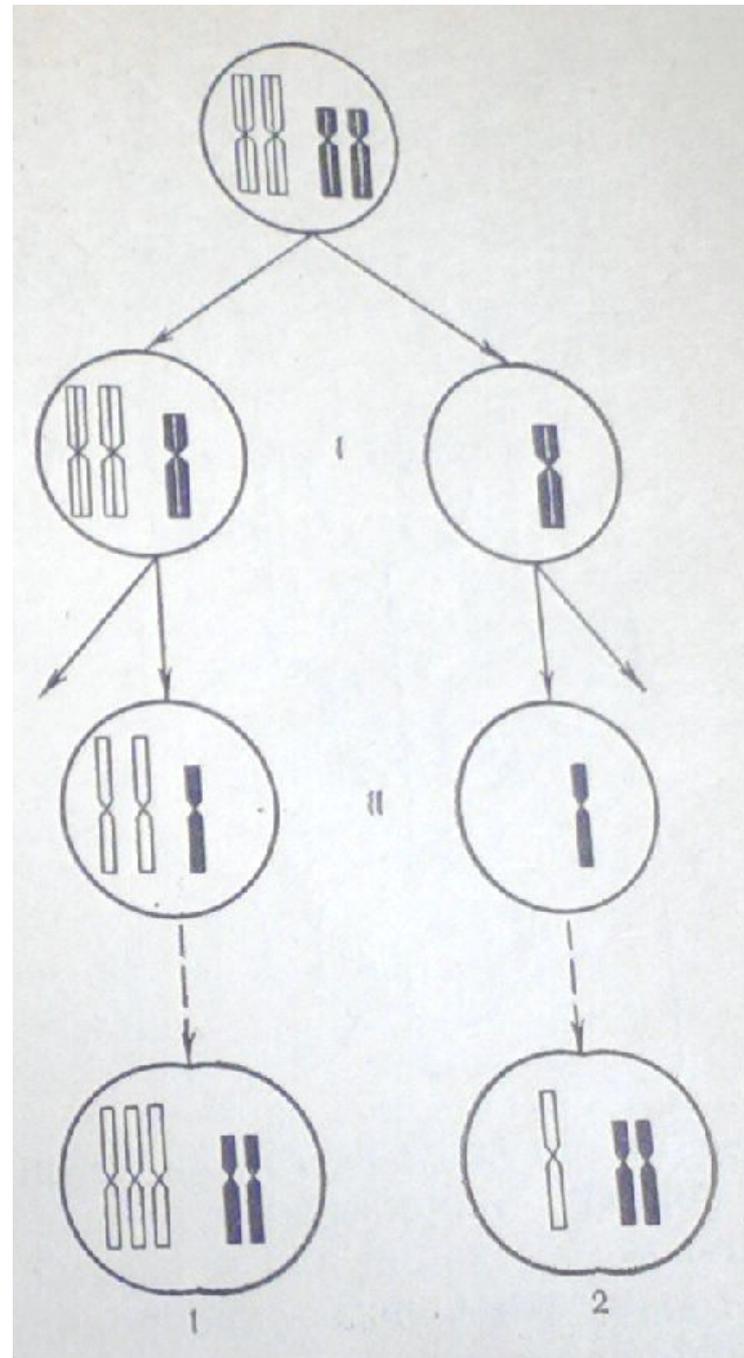
Различают :

- ✓ **трисомии ($2n+1$)** — при наличии трех гомологичные хромосомы в кариотипе (например, синдром Дауна – 47, 21+);
- ✓ **моносомии ($2n-1$)** — в кариотипе отсутствует одна из пары гомологичных хромосом (например, при синдроме Шерешевского-Тернера – 45, XO);
- ✓ **нулисомии ($2n-2$)** — в кариотипе отсутствует пара гомологичных хромосом - летальны
- ✓ Приводят к резким отклонениям в фенотипе, возникновению хромосомных болезней

Схематическое изображение нерасхождения одной пары хромосом в 1-м мейотическом делении. В результате слияния аномальной гаметы с нормальной гаметой образуются зиготы с трисомией (1) или моносомией (2) по данной хромосоме. А – мейотические деления I и II; Б – зиготы 1 и 2.

А

Б



Синдром Дауна –трисомия 21



- Частота 1:700- 1:800 простая трисомия 95% мозаичная форма 2% транслокационная -3-4%
- *Гипотрофия при рождении*
- *Круглое плоское лицо*
- *Плоская спинка носа*
- *Монголоидный разрез глаз*
- *Крупный высунутый язык*
- *Разболтанность суставов*
- *Порок сердца*
- *Сниженный иммунитет*
- *Умственная отсталость*



Нераспознанные

Объект исследования: пуповинная кровь плода
Кариотип плода: 47,XX,+21(синдром Дауна)
Рекомендовано медико-генетическое консультирование.

Синдром Дауна

- 47(21+)



Синдром Дауна

- Синдром Дауна не помешал испанцу Пабло Пинеда получить высшее образование, а также стать киноактером: он сыграл главную роль в художественном фильме «Я тоже» (2009).



Синдром Патау – трисомия 13



- 47 (13+)
 - Частота 1:6000
 - Выделяют три формы:
простая трисомия -75%
Мозаичная форма -5%
Транслокационная -20%
 - Недоразвитие или отсутствие глаз
 - Расщелина губы и неба
 - Полидактилия, синдактилия
 - Пороки внутренних органов
- Дети погибают на первом году жизни



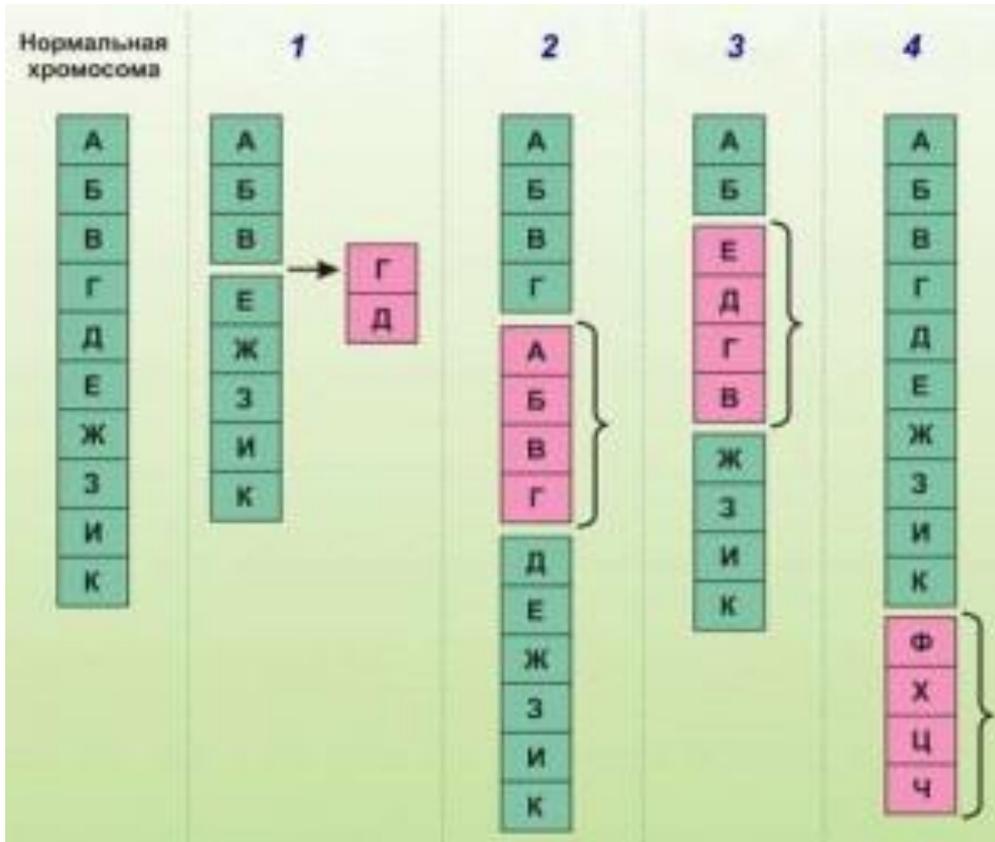
Синдром Эдвардса трисомия 18



Характерны множественные пороки развития:

- задержка внутриутробного развития
- Выступающий затылок
- низко посаженные аномальной формы ушные раковины
- микрогнатия
- сосковый гипертелоризм
- короткая шея,
- перекрывание V пальцем кисти IV и II пальцем III
- Синдром имеет неблагоприятный прогноз, до трех лет большинство детей погибает

Хромосомные aberrации



1. **Делеция** – отрыв участка хромосомы
2. **Дупликация** – удвоение участка хромосомы
3. **Инверсия** – поворот участка хромосомы на 180 градусов
4. **Транслокация** – перемещение участка хромосомы на другую негомологичную

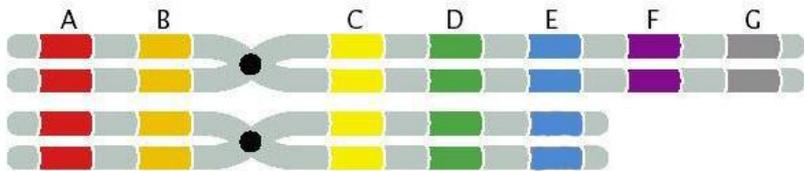
Хромосомные aberrации приводят к потере гомологичности хромосом, что затрудняет процесс конъюгации и последующее расхождение хромосом при мейозе. В результате образуются гаметы с измененным числом хромосом.

СТРУКТУРНЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ

ДЕЛЕЦИЯ (*del*) - УТРАТА ЧАСТИ ХРОМОСОМНОГО МАТЕРИАЛА

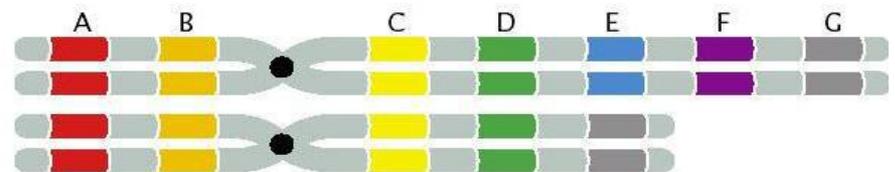
ТЕРМИНАЛЬНАЯ –

ЗАТРАГИВАЕТ КОНЦЕВЫЕ
УЧАСТКИ ХРОМОСОМ



ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ –

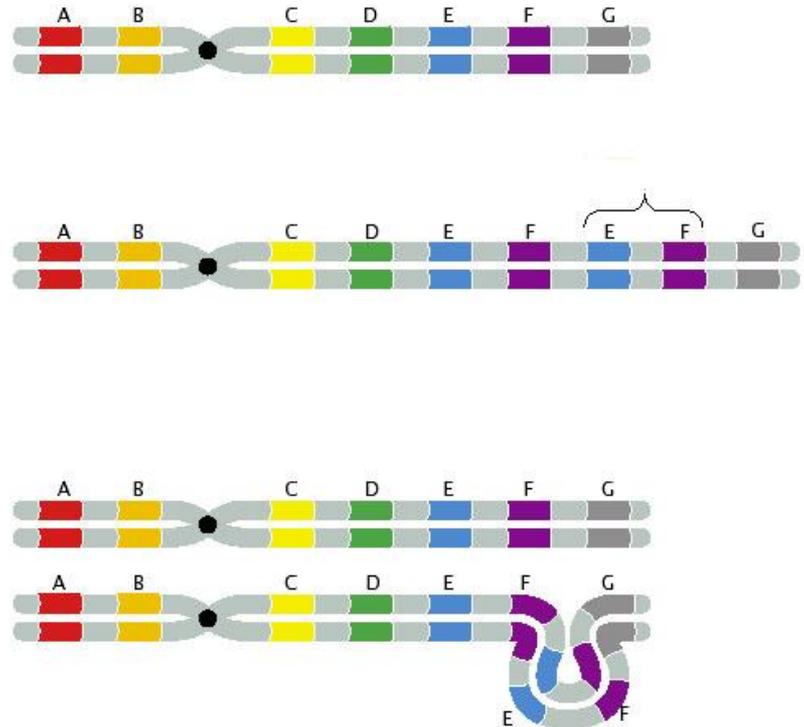
ЗАТРАГИВАЕТ
ВНУТРИХРОМОСОМНЫЕ
РАЙОНЫ



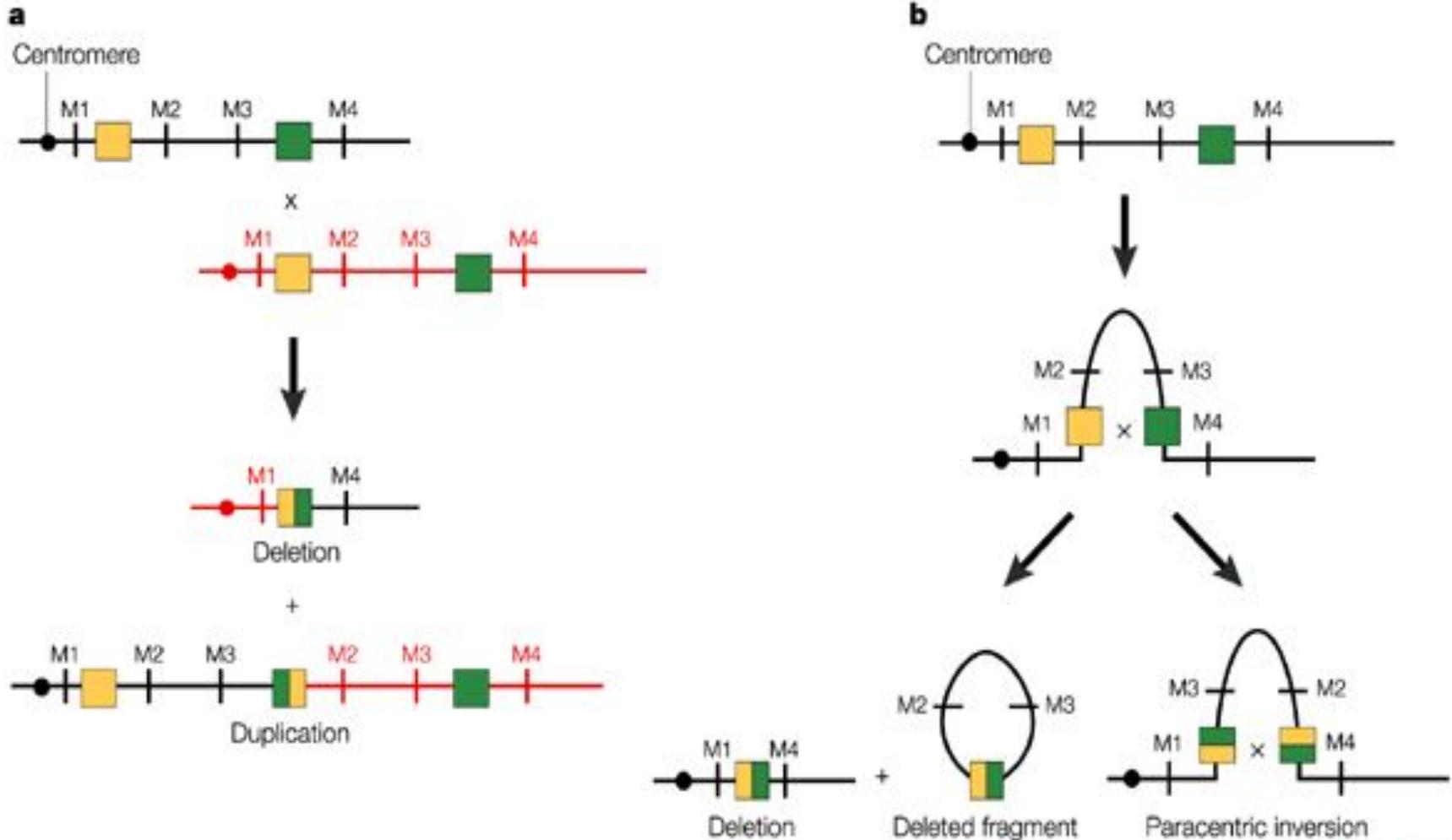
СТРУКТУРНЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ

ДУПЛИКАЦИЯ (*dup*) - УДВОЕНИЕ УЧАСТКА ХРОМОСОМЫ

ТАНДЕМНАЯ -
УДВОЕННЫЙ УЧАСТОК
РАСПОЛАГАЕТСЯ ВСЛЕД
ЗА ИСХОДНЫМ



Механизм образования интерстициальных делеций и дупликаций- *неравный кроссинговер*

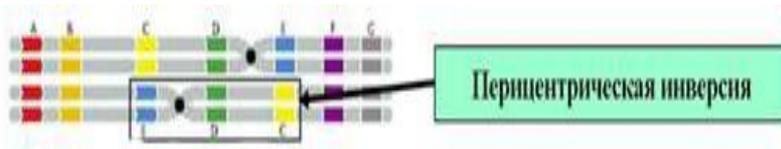


СТРУКТУРНЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ

**ИНВЕРСИЯ (*inv*) - ПОВОРОТ УЧАСТКА
ХРОМОСОМЫ НА 180°**

ПЕРИЦЕНТРИЧЕСКАЯ –

**ЗАТРАГИВАЕТ ОБА ПЛЕЧА
(*p*- и *q*-) ОДНОЙ
ХРОМОСОМЫ (изменяет
положение цннтромеры)**

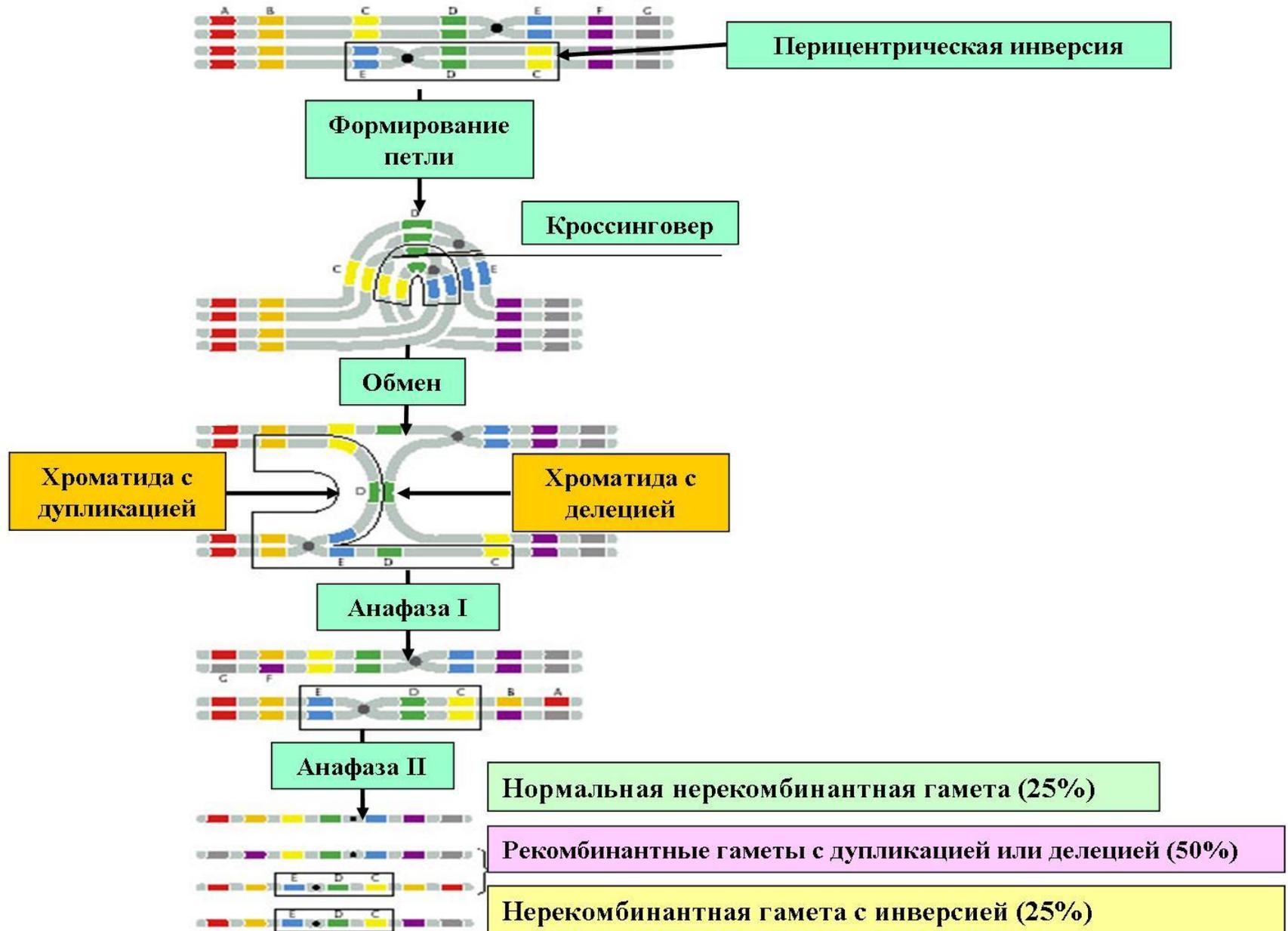


ПАРАЦЕНТРИЧЕСКАЯ –

**ЗАТРАГИВАЕТ ТОЛЬКО ОДНО
ПЛЕЧО ХРОМОСОМЫ
(ЛИБО *p*-, ЛИБО *q*-)**



ХРОМОСОМА С ПЕРИЦЕНТРИЧЕСКОЙ ИНВЕРСИЕЙ В МЕЙОЗЕ



СТРУКТУРНЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ

ИНСЕРЦИЯ (*ins*)- ВСТАВКА ФРАГМЕНТА ХРОМОСОМЫ

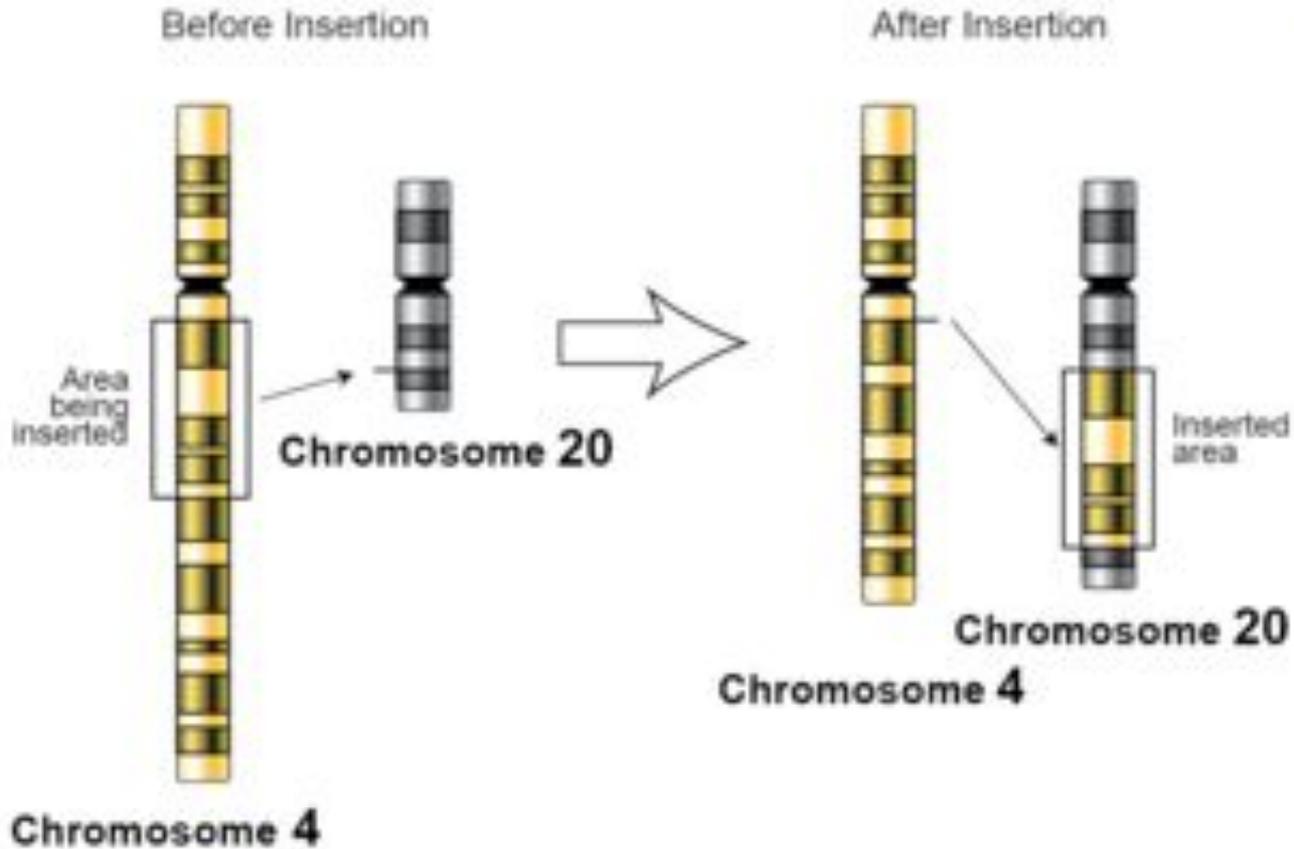
ИНТРАХРОМОСОМНАЯ
(внутрихромосомная) –

вставка фрагмента одной
хромосомы в другой район
той же самой хромосомы

ИНТЕРХРОМОСОМНАЯ
(межхромосомная) –

вставка фрагмента
одной хромосомы в другой
район другой
негомологичной хромосомы

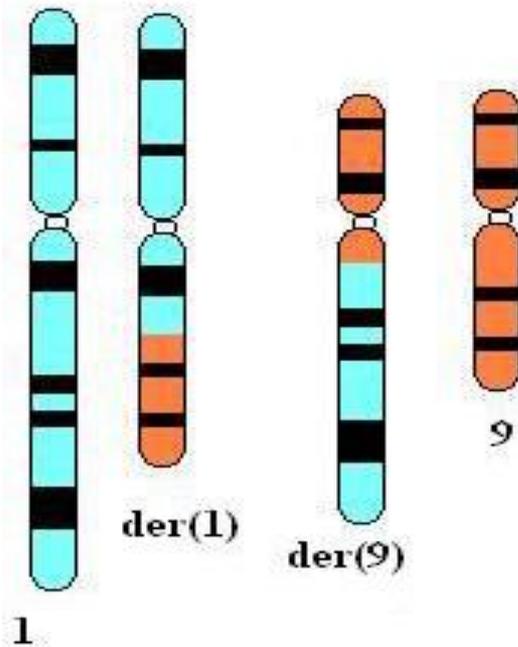
ИНТЕРХРОМОСОМНАЯ ИНСЕРЦИЯ



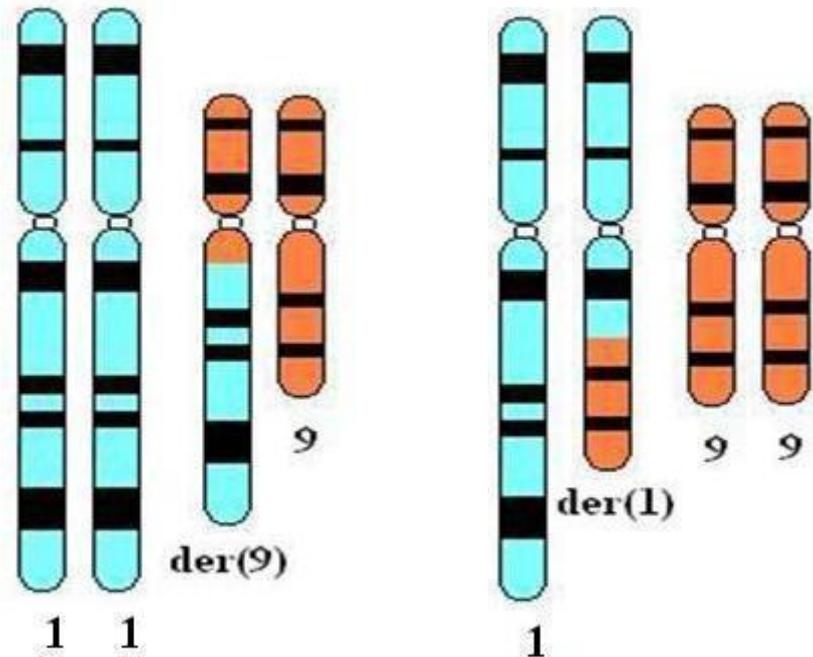
СТРУКТУРНЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ

ТРАНСЛОКАЦИЯ (*t*) - ПЕРЕНОС УЧАСТКА ОДНОЙ
ХРОМОСОМЫ НА ДРУГУЮ ХРОМОСОМУ

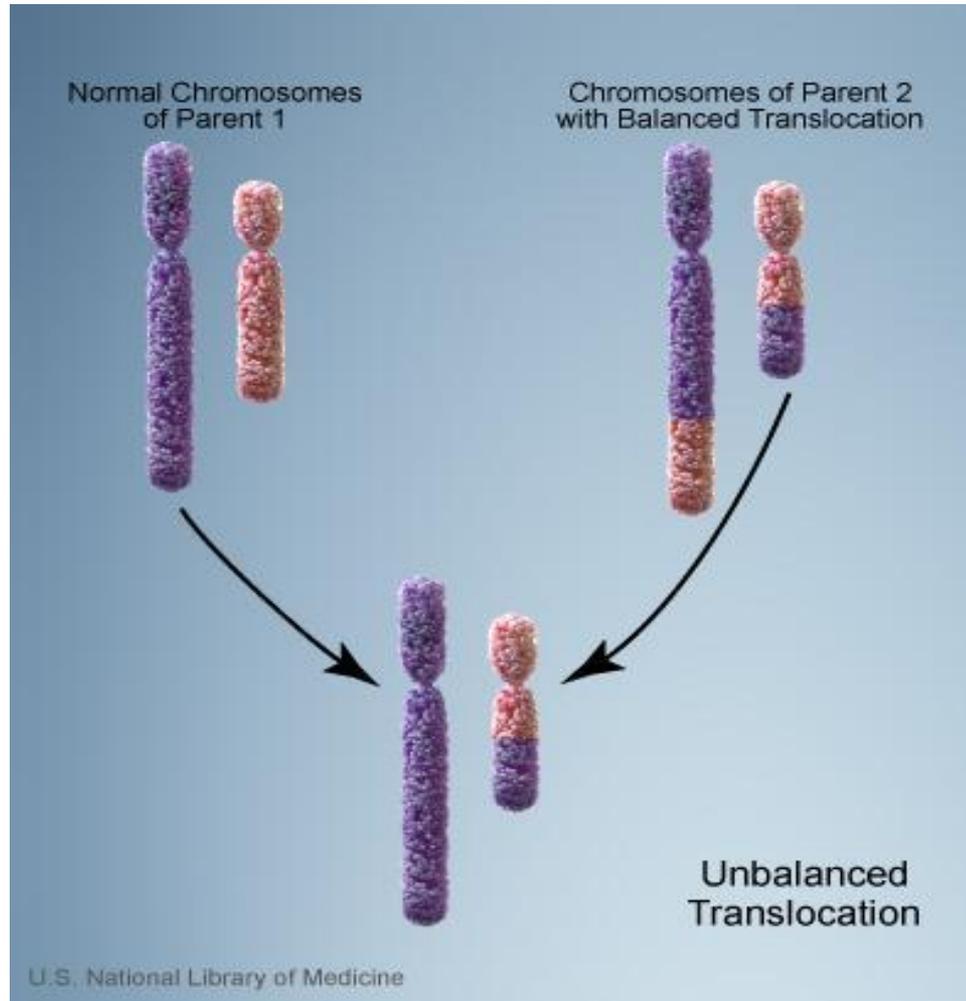
РЕЦИПРОКНАЯ
ТРАНСЛОКАЦИЯ
Сбалансированная -



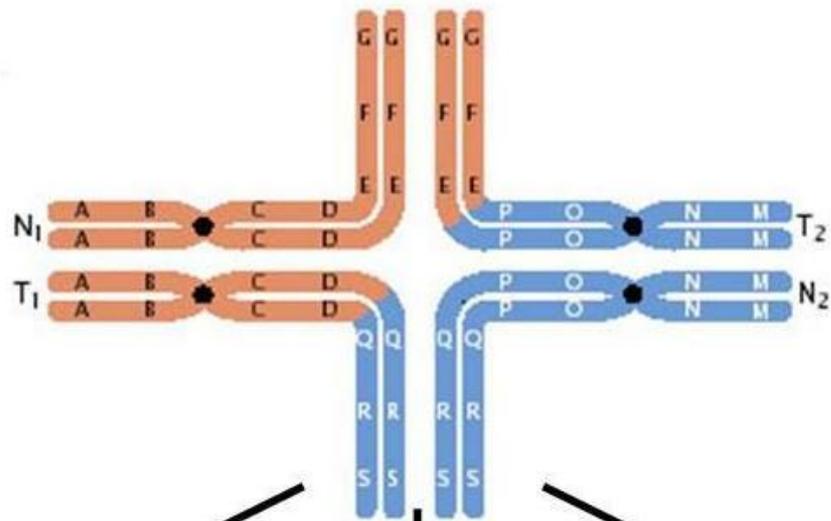
РЕЦИПРОКНАЯ
ТРАНСЛОКАЦИЯ
несбалансированная



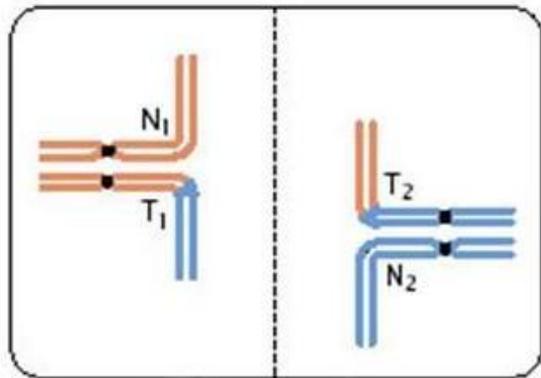
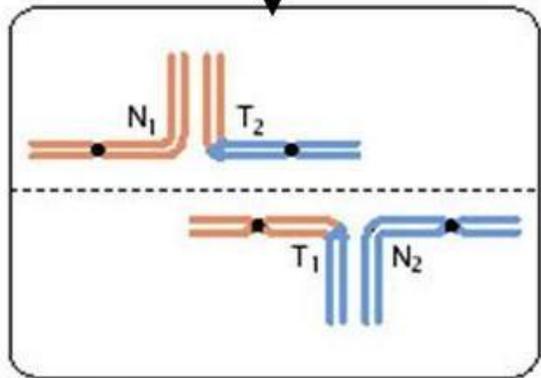
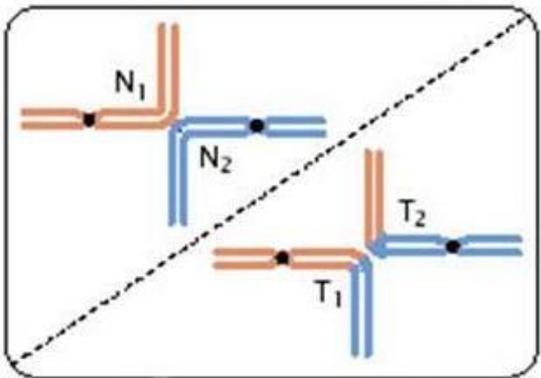
Возникновение несбалансированной транслокации



Хромосомы с транслокацией в мейозе

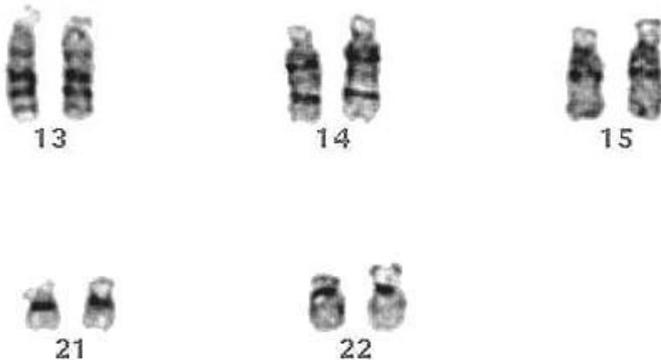


Анафаза I

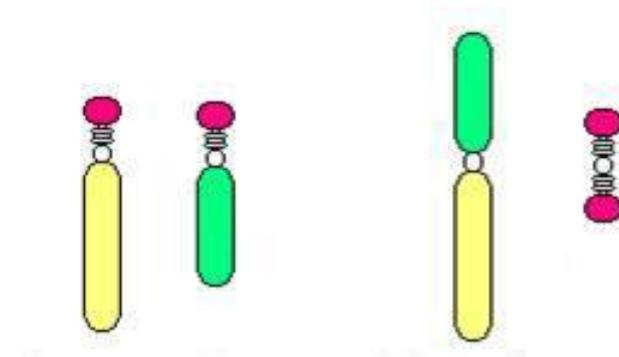


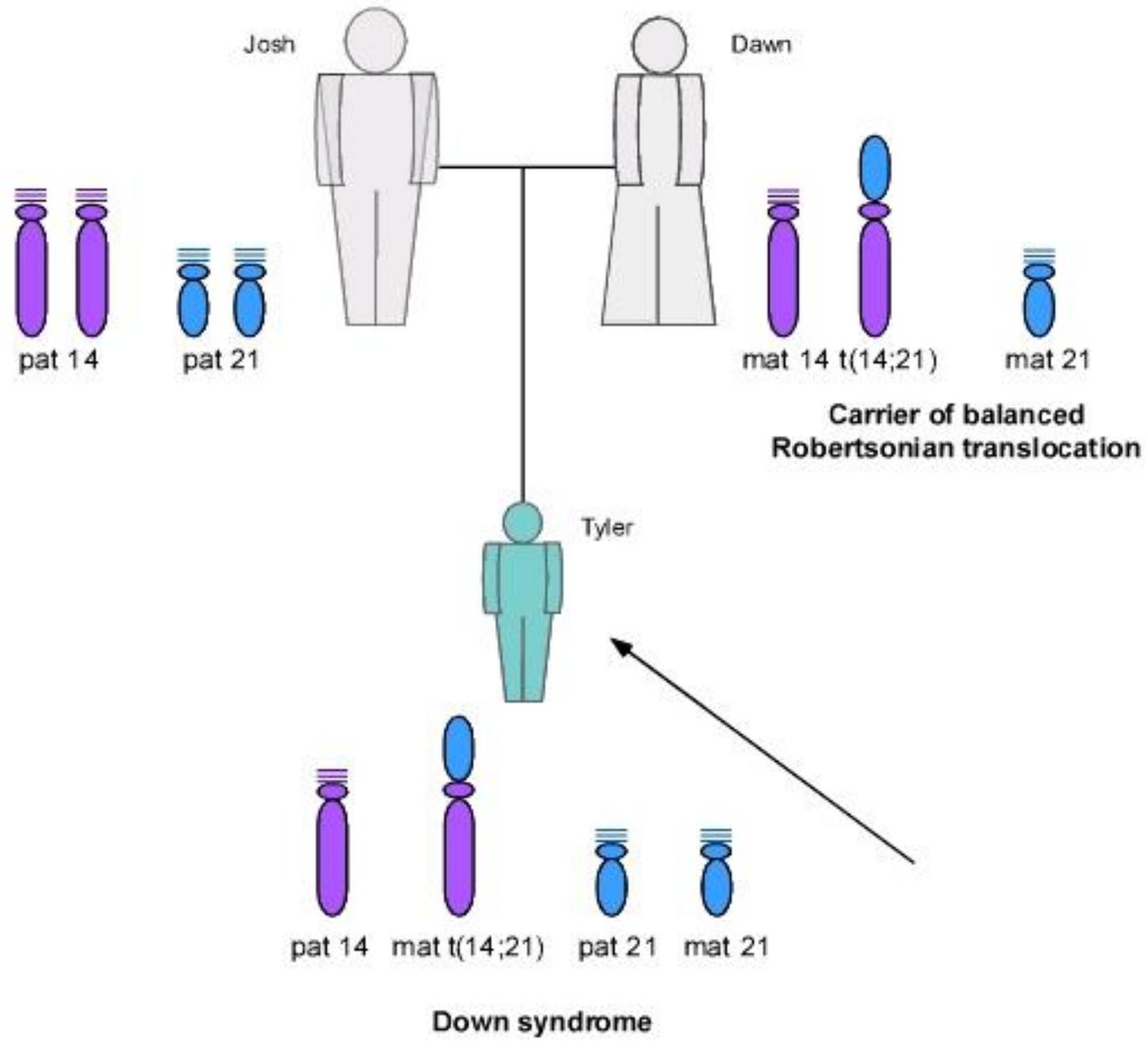
РОБЕРТСОНОВСКАЯ ТРАНСЛОКАЦИЯ

- Вовлекаются акроцентрические хромосомы



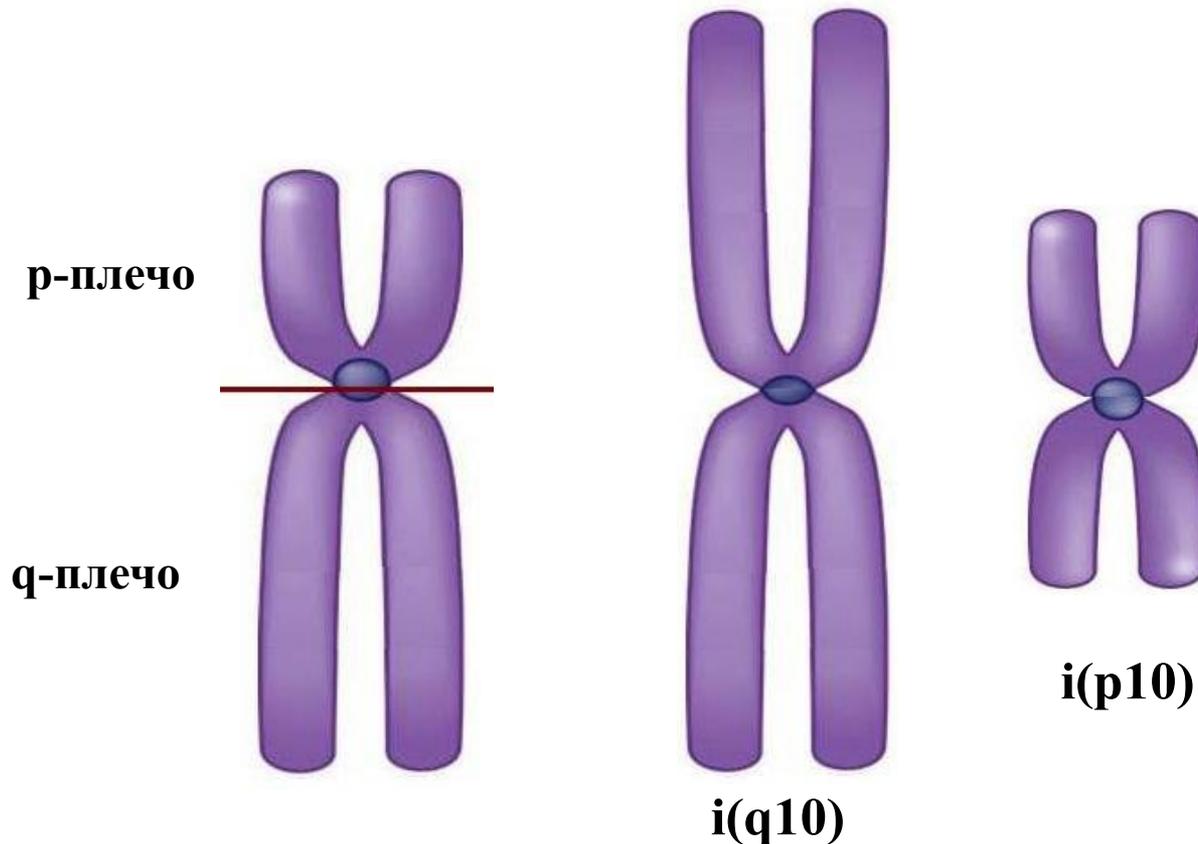
- Центрическое слияние двух акроцентрических хромосом с потерей коротких плеч



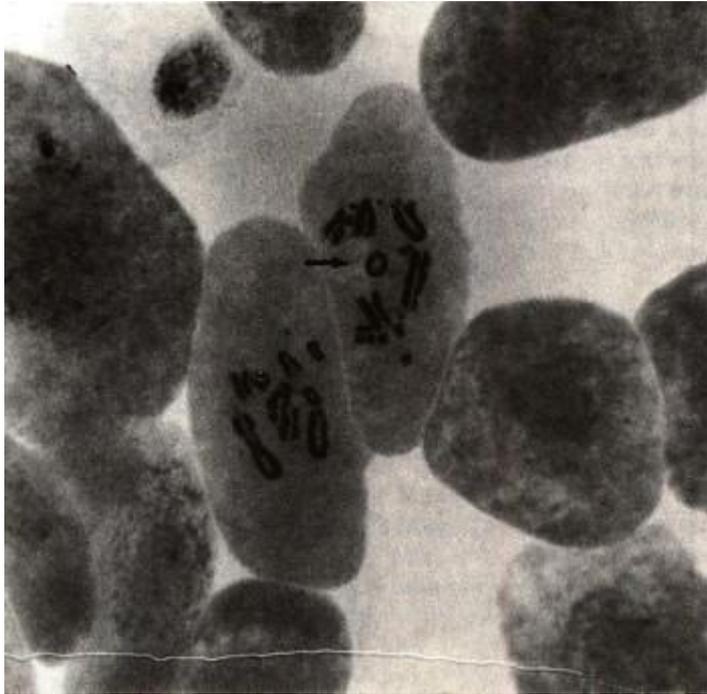


СТРУКТУРНЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ

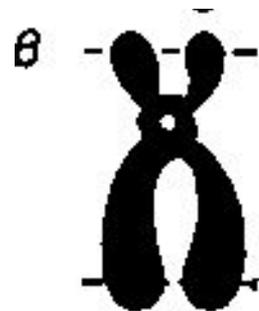
ИЗОХРОМОСОМА (*i*) - ХРОМОСОМА, ФОРМИРУЮЩАЯСЯ
ВСЛЕДСТВИЕ АНОМАЛЬНОГО ПОПЕРЕЧНОГО ДЕЛЕНИЯ
ЦЕНТРОМЕРЫ, ЧТО ВЕДЕТ К РАЗДЕЛЕНИЮ
КОРОТКОГО (p-) И ДЛИННОГО (q-) ПЛЕЧ



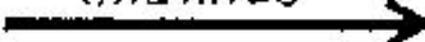
СТРУКТУРНЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ



КОЛЬЦЕВАЯ ХРОМОСОМА (r) -
Хромосома, формирующаяся при
утрате обоих теломерных
участков одной хромосомы с
воссоединением ее концов



Разрывы и
слияние



Кольцевая хромосома

Синдром Кошачьего крика

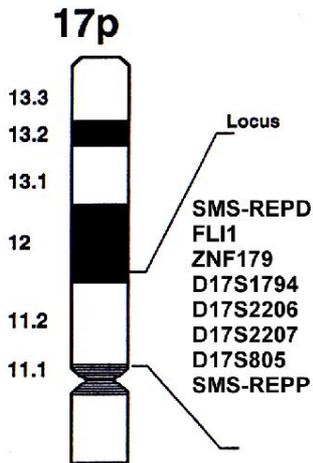


- 46 (5p-) – делеция короткого плеча пятой хромосомы

Характерны:

- Плач напоминает мяуканье кошки
- Умственная отсталость

Синдром Смита-Магениса (del 17p11.2)



- задержка психомоторного развития и умственная отсталость,
- некоторые аномалии поведения, к которым относится нарушение сна, склонность к самоповреждению,
- черепно-лицевой дисморфизм, брахицефалия, брахидактилия, потеря слуха.

Частота в популяции 1 на 25000

Синдром Прадера-Вилли (15q11-q13)



Ожирение, мышечная гипотония, низкий рост, гипогонадизм
умственная отсталость различной степени выраженности

признаки дизэмбриогенеза: долихоцефалия, гипертелоризм, эпикант,
микрогнатия, высокое небо, миндалевидный разрез глазных щелей,
диспластичные ушные раковины, аномалии дерматоглифики

Частота синдрома в популяции 1:10-20 тыс.

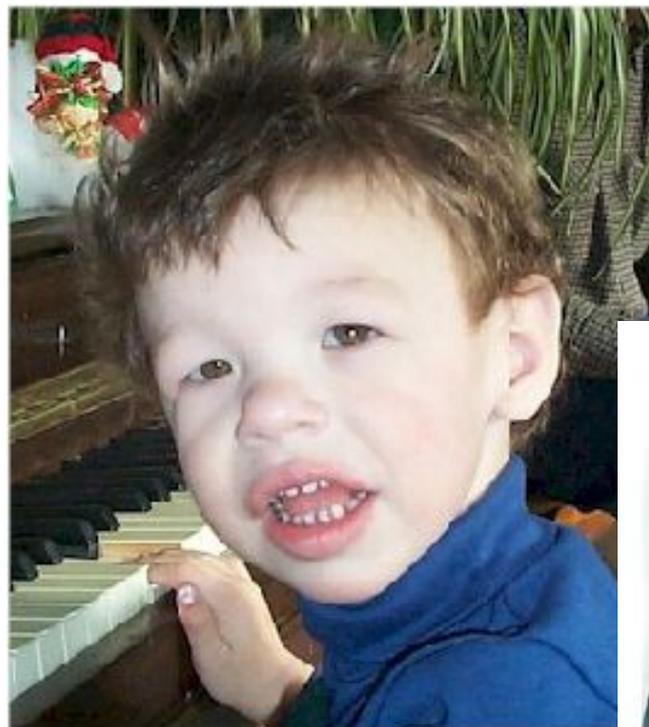
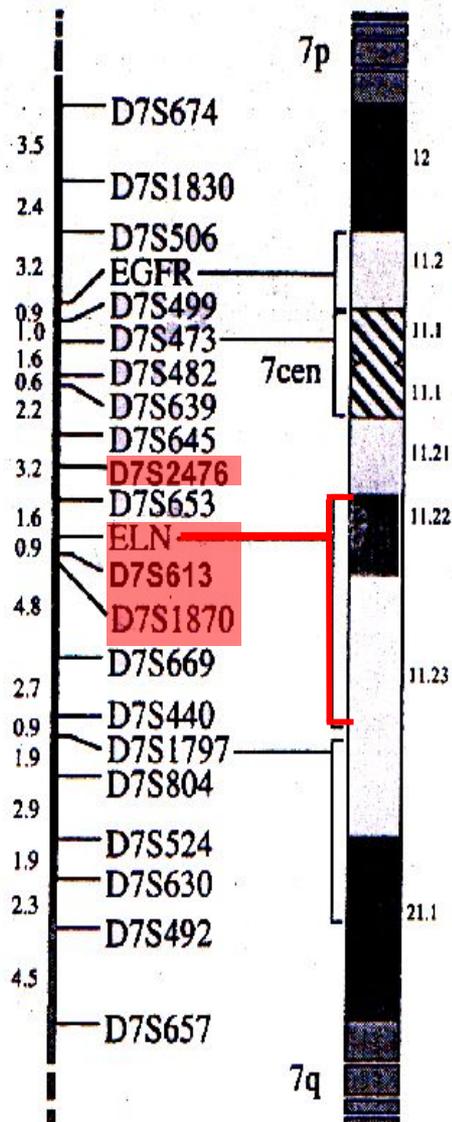
Синдром Ангельмана (15q11-q13)



- гипотония, неврологические проявления: **тяжелая задержка умственного и моторного развития**, атаксия, судорожная готовность, гиперрефлексия и гиперкинезия, приступы неконтролируемого смеха, хлопанье в ладоши.
- микробрахицефалия с уплощенным затылком, большая нижняя челюсть, приоткрытый рот с выступающим языком, макростомия, редко растущие зубы,
- гипопигментация

Частота синдрома в популяции составляет 1:20000

Синдром Вильямса (del 7q11.23)



- лицевой дисморфизм, который получил название «лицо эльфа»,
 - умственная отсталость различной степени выраженности,
 - кардиальная патология - надклапанный стеноз аорты или легочной артерии,
 - гиперкальциемия
- Частота синдрома в популяции 1 на 7,5 000 - 10 000

Наследственные болезни

Генотип + среда = фенотип

- **Наследственные болезни** - вызваны мутациями. Проявление не зависит от окружающей среды. Среда меняет степень выраженности и тяжесть течения
- **Болезни с наследственной предрасположенностью** (МФБ-мультифакториальные болезни) - у лиц с определенным генотипом при определенных условиях среды. Наследование полигенное (атеросклероз, гипертония, язвенная болезнь, сахарный диабет, бронхиальная астма, шизофрения, ревматизм и др.)
- **Ненаследственные болезни** – главную роль играет внешняя среда (травмы, инфекционные болезни). Генетические факторы влияют на течение патологического процесса (скорость выздоровления, исход)

ВПР –врожденный порок развития

- Стойкое морфологическое изменение органа или всего организма, выходящее за пределы нормы реакции, сопровождающееся нарушением функции (врожденное отсутствие органа, его неправильное положение, нарушение размеров, строения).
- **БАР** –большие аномалии развития.
- Возникают в результате нарушения эмбриогенеза
- Причины: наследственные (мутации) или ненаследственные (инфекции: краснуха, сифилис, химические вещества).
- Факторы, вызывающие ВПР называют **тератогенными**



Малые аномалии развития



Оттопыренные уши



микрогнатия



телекант

- **МАР** – малые аномалии развития (стигмы) – морфологические изменения органа без изменения функции

Наследственные болезни –

это болезни вызванные нарушением наследственного аппарата

Генные – вызваны генными мутациями

Хромосомные – изменение структуры и числа хромосом

Сравнительная характеристика наследственной патологии.

	генные	хромосомные	МФБ
Тип наследования	<i>моногенный</i>	<i>Не наследуются</i>	<i>Полигенное, реже моногенное</i>
Время манифестации	<i>В детском возрасте</i>	<i>С момента рождения, ВПР (кроме половых хромосом)</i>	<i>Во взрослой жизни</i>
Степень поражения	<i>Несколько систем</i>	<i>Несколько систем</i>	<i>Чаще одна система</i>
Характер течения	<i>Прогредиагентный (прогрессирующий)</i>	<i>Конститутивный (не изменяется)</i>	<i>Прогредиагентный (прогрессирующий)</i>

	Генные	хромосомные
Характер течения	Характерно: задержка физического и психического развития, неврологические симптомы (судороги, рвота, изменение тонуса мышц), необычный запах	Характерно: Множественные пороки развития, умственная отсталость
Основной метод диагностики	Биохимический, ДНК-диагностика	Цитогенетический (кариотипирование)
Лечение	Диетотерапия Заместительная терапия Индукция или подавление синтеза ферментов Клеточная или органная трансплантация Устранение отрицательного воздействия факторов среды	Специфическое лечение отсутствует Хирургическая коррекция ВПР, лекарственная терапия умственной отсталости и функции систем органов

Генные болезни

- Причина: **генные мутации** -изменение последовательности нуклеотидов ДНК, следствие - нарушение синтеза белка
- 50-60% - мутации структурных генов
- 40-50% мутации регуляторных генов
- Описано около 4500 генных болезней
- молекулярный дефект установлен для 500 (10%)
- Частота рождения 3-6,5%
- В структуре детской смертности до 5 лет составляют 10-14 %

Классификация по типу наследования

- **Аутосомно-доминантные:** ахондроплазия (карликовость), нейрофиброматоз, синдром Марфана, гиперхолестеринемия, ретинобластома.
- **Аутосомно-рецессивные:** фенилкетонурия, галактоземия, альбинизм, муковисцидоз, идиотия Тея-Сакса
- **X-сцепленные доминантные:** Витамин Д-устойчивый рахит, синдром недержания пигмента
- **X-сцепленные рецессивные:** гемофилия, дальтонизм, мышечная дистрофия Дюшена, синдром Леша-Нихана, синдром Мартина-Белла

Классификация по пораженным системам (клиническая)

- **Болезни нервной системы** (350 форм): мышечные дистрофии, митонии, нейрофиброматоз
- **Болезни сердечно-сосудистой системы:** семейная гиперхолестеринемия
- **Болезни ЖКТ:** непереносимость лактозы, хлоридная диарея
- **Болезни соединительной ткани и скелета:** синдром Марфана
- **Болезни кожи:** ихтиоз, пигментная ксеродерма, синдром недержания пигмента
- **Болезни эндокринной системы:** адреногенитальный синдром, врожденный гипотериоз, гипофизарный нанизм

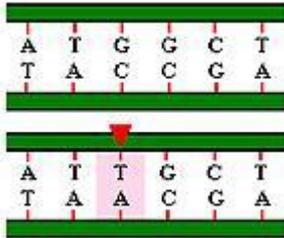
Классификация по нарушению обмена (биохимическая)

- **Болезни аминокислот:** фенилкетонурия, альбинизм, алкаптонурия, лейциноз
- **Болезни углеводов:** галактоземия, гликогенозы, мукополисахаридозы, непереносимость фруктозы
- **Болезни липидов:** гиперхолестеринемия, сфинголипидозы
- **Болезни нуклеотидов:** подагра, синдром Леша-Нихана
- **Болезни кортикостероидов:** адреногенитальный синдром
- **Болезни металлов:** болезнь Коновалова- Вильсона (нарушение обмена меди)

Болезни накопления

- Причина: недостаток ферментов лизосом
- Проявляются прогрессирующим отложением в клетках определенных веществ
- Например: ***гликогенозы,***
сфинголипидозы

Серповидно-клеточная анемия

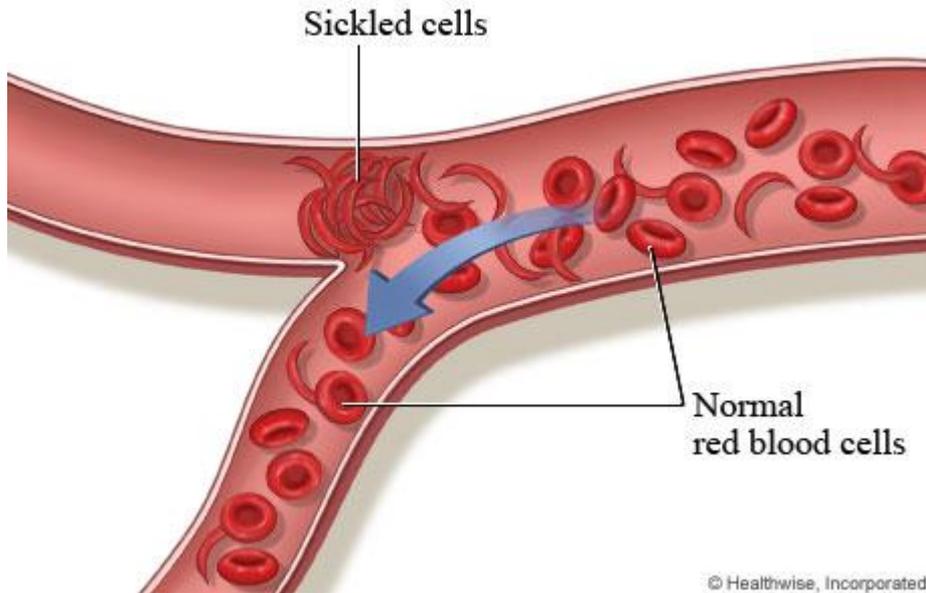


	1	2	3	4	5	6	7	8
HbA :	Вал	Гис	Лей	Тре	Про	Глу	Глу	Лиз.
HbS :	Вал	Гис	Лей	Тре	Про	Вал	Глу	Лиз.



- Замена одного нуклеотида в гене, кодирующем синтез β -цепи гемоглобина
- В молекуле Hb заменяется одна АМК (глутаминовая на валин) - **HbS**
- Hb становится более гидрофобным и выпадает в осадок
- Эритроциты приобретают серповидную форму

Серповидно-клеточная анемия



- HbS хуже связывается с кислородом
- Деформированные эритроциты застревают в капиллярах (тромбозы) и быстро разрушаются
- Больные страдают от анемии и нарушения кровоснабжения органов
- Гомозиготы погибают в детском возрасте
- Гетерозиготы жизнеспособны, у них 60% нормальных эритроцитов и 40% серповидных

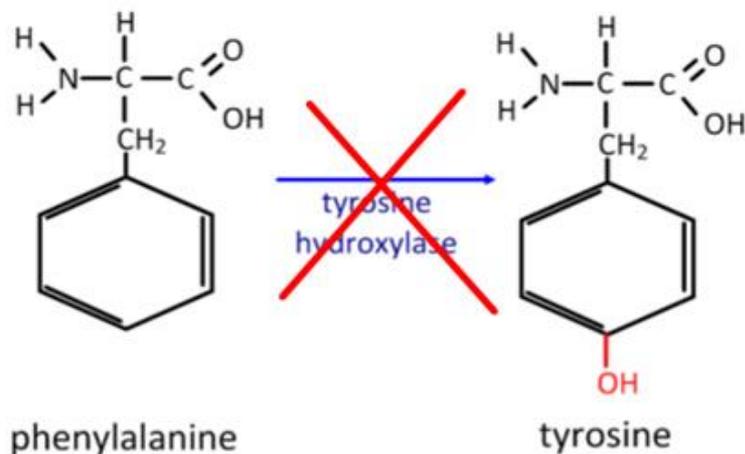
Фенилкетонурия(ФКУ)



Рис. 12.8
Больной с фенилкетонурией.
Слабая пигментация кожи, волос,
радужной оболочки глаз,
умеренная степень олигофрении

- Аутосомно-рецессивное заболевание аминокислотного обмена. Описана Фелингом в 1934г.
- Частота встречаемости 1:4 000 - 1:10 000.
- Вызвана мутацией гена 12-хромосомы

Фенилкетонурия



- нарушен синтез фермента **фенилаланин-гидроксилазы**, который осуществляет превращение **фенилаланина** в **тирозин**.
- В крови повышенное содержание **фенилаланина**
- В моче **фенилПВК**

ФКУ

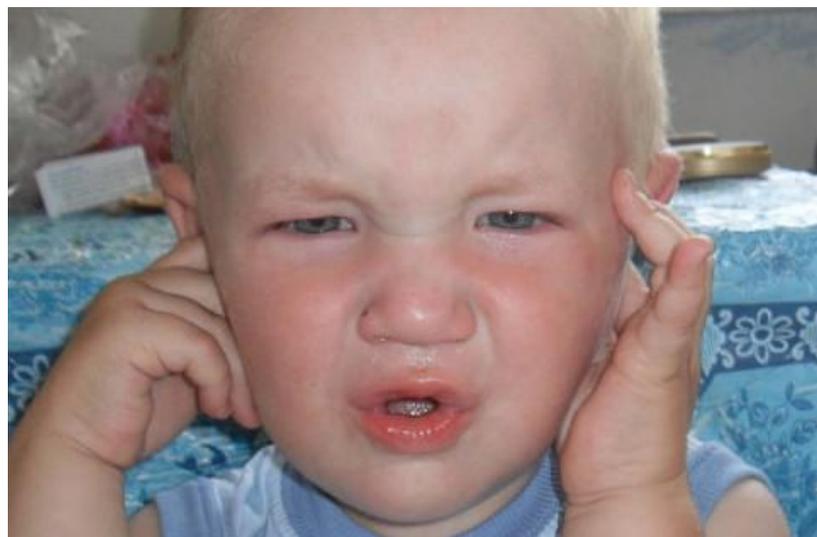


Boy with untreated PKU

Клиника фенилкетонурии

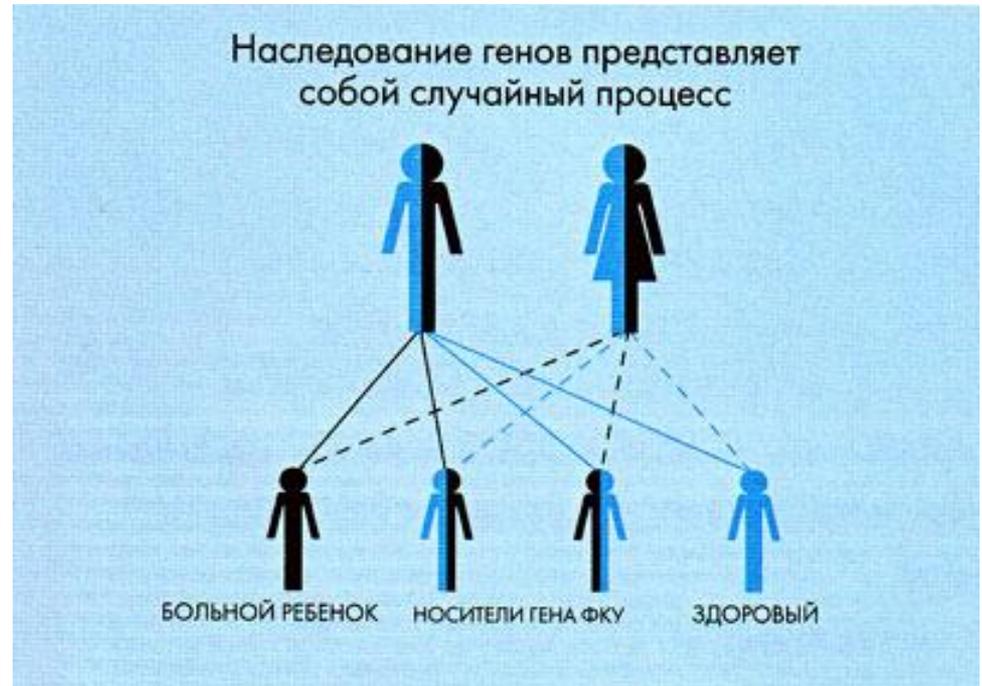


- Повышенная возбудимость, повышенный тонус мышц, тремор, судороги
- «мышинный» запах
- Пониженный синтез меланина (светлая кожа, волосы, глаза)
- Нарушение функции печени
- Умственная отсталость
- Без лечения не доживают до 30 лет



Наследование

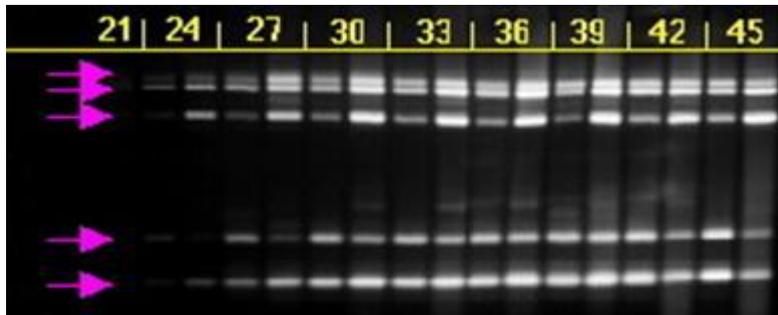
- Наследование аутосомно-рецессивное. Вероятность рождения больного ребенка в семье гетерозиготных родителей 25%



Диагностика



- Биохимический анализ крови и мочи на содержание фенилаланина и фенилПВК
- Экспресс диагностика **FeCl₃, биофан** – зеленое окрашивание
- Пренатальная ДНК-диагностика



Лечение



- **Диетотерапия** –
исключение
фенилаланина из пищи.
Специальные
питательные смеси.

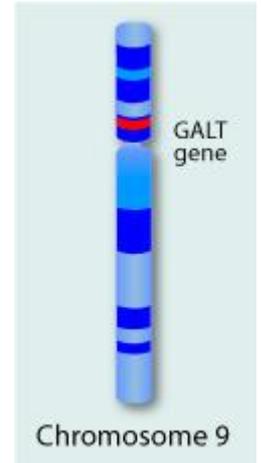


Альбинизм



- Отсутствует фермент ***тирозилаза***, превращающий тирозин в меланин
- Полное отсутствие меланина: белые волосы, белая кожа, красные глаза
- Не выносят прямых солнечных лучей

Галактоземия



- Аутосомно-рецессивное заболевание углеводного обмена
- Причина: мутация гена , отвечающего за превращение галактозы в глюкозу. Ген локализован в 9 хромосоме

Лактоза $\xrightarrow{\text{лактаза}}$ **глюкоза+галактоза** $\xrightarrow{\text{галактокиназа}}$

галактозо-1фосфат $\xrightarrow{\text{Галактозо-1фосфат уридилтрансфераза}}$ **глюкозо-1фосфат**

Патогенез



Галактоза

1 ↓

Галактозо-1-фосфат

2 ↓

УДФ-глюкоза

УДФ-галактоза

Глюкозо-1-фосфат

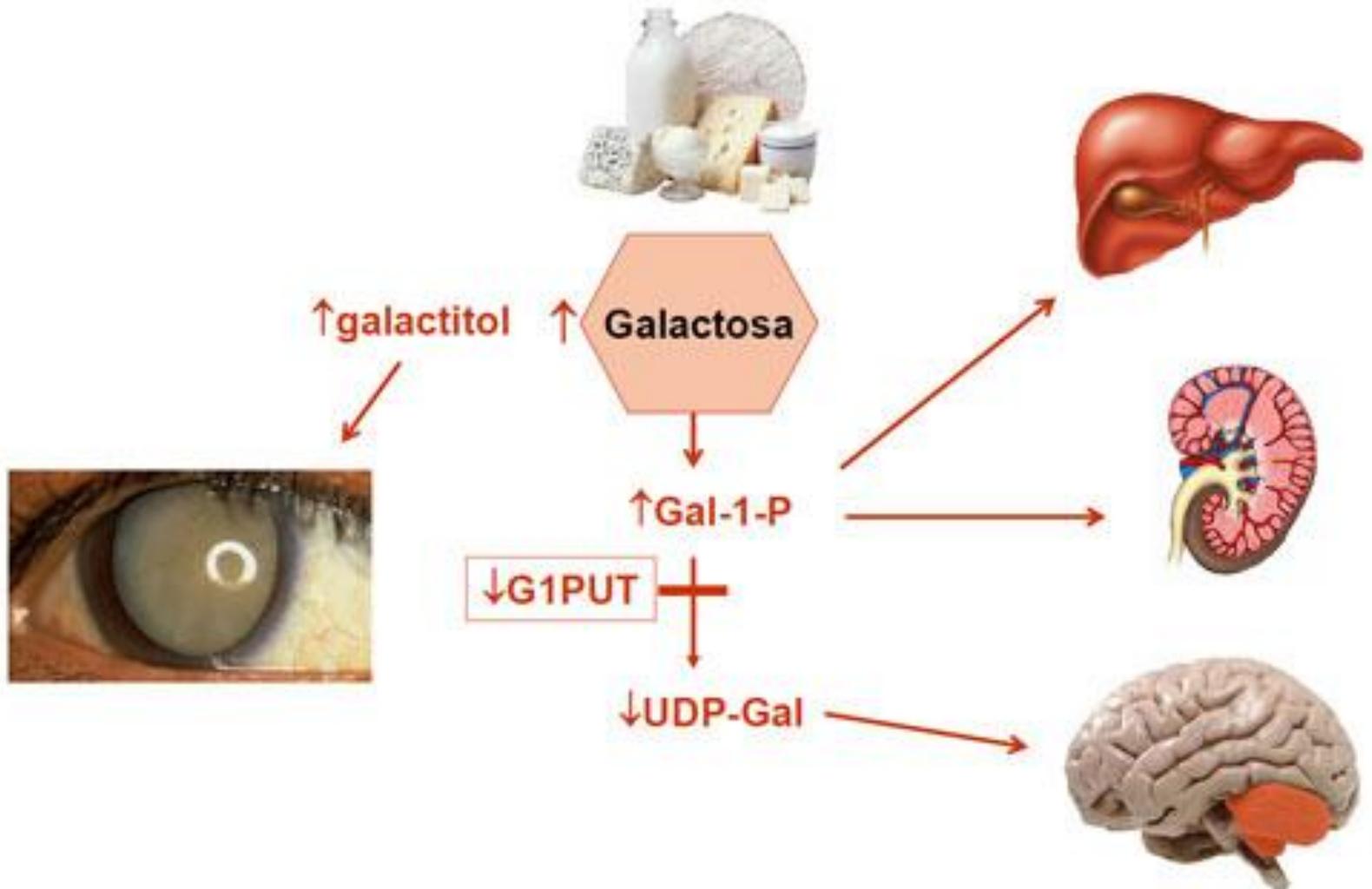
- Развивается после рождения, при вскармливании молоком
- В крови накапливается **галактозо-1-фосфат**. Он ингибирует ферменты, участвующие в превращении гликогена в глюкозу
- В крови **гипогликемия** (пониженное содержание глюкозы).
- Накопление галактозо-1-фосфата в печени приводит к нарушению ее функции (желтуха, понос, рвота, увеличение печени).

Галактоземия

- В хрусталике глаза накапливается **галактитол**, развивается катаракта
- Галактоза и галактитол тормозят тканевое дыхание, →снижается синтез АТФ. Развивается гипотрофия
- Снижается синтез галактолипидов мозга, → умственная отсталость



Galactosemia



Диагностика

- Биохимический анализ крови и мочи: повышенное содержание галактозы

Лечение:

Диетотерапия: исключение галактозы из пищи, искусственное вскармливание.

С возрастом появляется другой путь превращения галактозы в глюкозу

Хромосомные болезни

- Вызваны изменением числа и структуры хромосом
- Известно около 100 синдромов
- Частота около 1%, 7-8 детей на 1000
- 25% -аутосомные трисомии
- 35% нарушения половых хромосом
- 40% хромосомные aberrации
- В структуре детской смертности до 5 лет составляют 3-4%

Синдром Дауна –трисомия 21



- Частота 1:700- 1:800 простая трисомия 95% мозаичная форма 2% транслокационная -3-4%
- *Гипотрофия при рождении*
- *Круглое плоское лицо*
- *Плоская спинка носа*
- *Монголоидный разрез глаз*
- *Крупный высунутый язык*
- *Разболтанность суставов*
- *Порок сердца*
- *Сниженный иммунитет*
- *Умственная отсталость*



Нераспознанные

Объект исследования: пуповинная кровь плода
Кариотип плода: 47,XX,+21(синдром Дауна)
Рекомендовано медико-генетическое консультирование.

Синдром Дауна

- 47(21+)



Синдром Дауна

- Синдром Дауна не помешал испанцу Пабло Пинеда получить высшее образование, а также стать киноактером: он сыграл главную роль в художественном фильме «Я тоже» (2009).



Синдром Патау – трисомия 13



- 47 (13+)
- Частота 1:6000
- Выделяют три формы:
простая трисомия -75%
Мозаичная форма -5%
Транслокационная -20%



Синдром Патау



Фенотипические признаки:

- Недоразвитие или отсутствие глаз
- Расщелина губы и неба
- Полидактилия, синдактилия
- Пороки внутренних органов

Дети погибают на первом году жизни



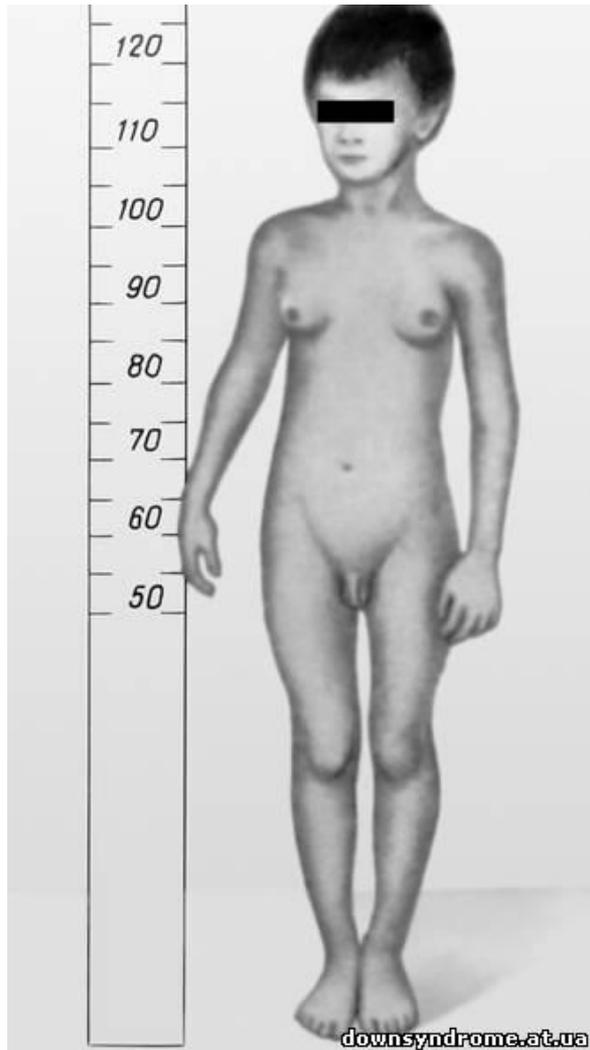
Синдром Эдвардса трисомия 18



Характерны множественные пороки развития:

- задержка внутриутробного развития
- Выступающий затылок
- низко посаженные аномальной формы ушные раковины
- микрогнатия
- сосковый гипертелоризм
- короткая шея,
- перекрывание V пальцем кисти IV и II пальцем III
- Синдром имеет неблагоприятный прогноз, до трех лет большинство детей погибает

Синдром Клайнфельтера



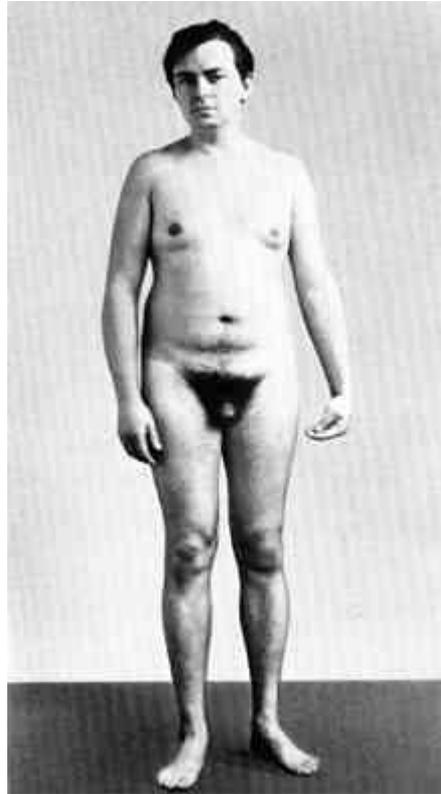
- полисомии по половым хромосомам, при которых имеется не менее двух X-хромосом и не менее одной Y-хромосомы. Наиболее часто встречающийся кариотип при синдроме Клайнфельтера — 47,XXY.
- Частота рождения составляет 1 на 500 новорожденных мальчиков) — около 0,2%

Относится к самым частым заболеваниям, остающимся без диагностики и лечения.

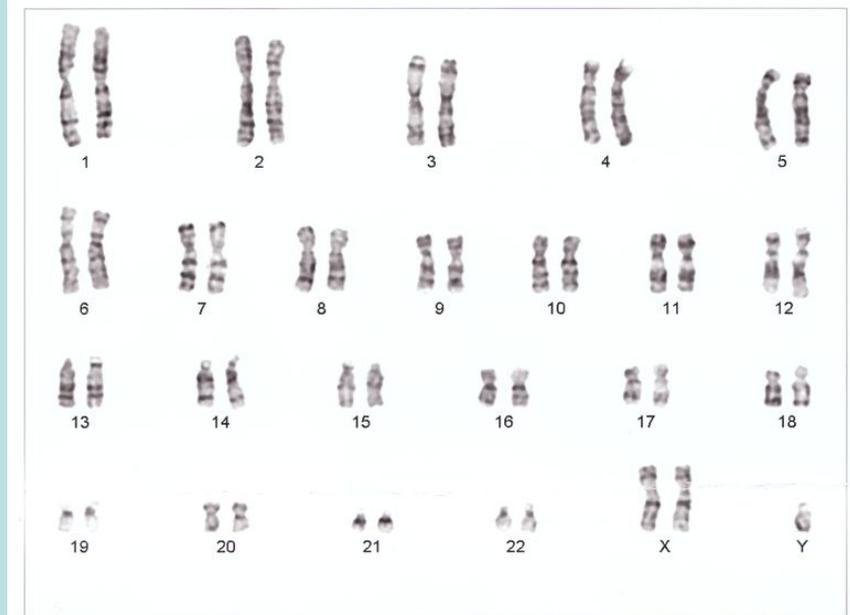


- Так, число таких пациентов в одной только Москве должно составлять 12 000 человек. Несмотря на высокую частоту встречаемости, примерно у половины больных на протяжении всей жизни этот синдром остается нераспознанным
- **Симптомы: высокий рост, гинекомастия, ожирение, бесплодие, снижение работоспособности, нарушения психики**
- Клинические симптомы заболевания проявляются после полового созревания
- Лечение: гормональная заместительная терапия препаратами тестостерона.

Синдром Клайнфельтера



- Диагностика :
кариотипирование



核型 : 47, XXY

Cell No. : 003

Синдром Шерешевского-Тернера 45 (XO)



downsyndrome.at.ua

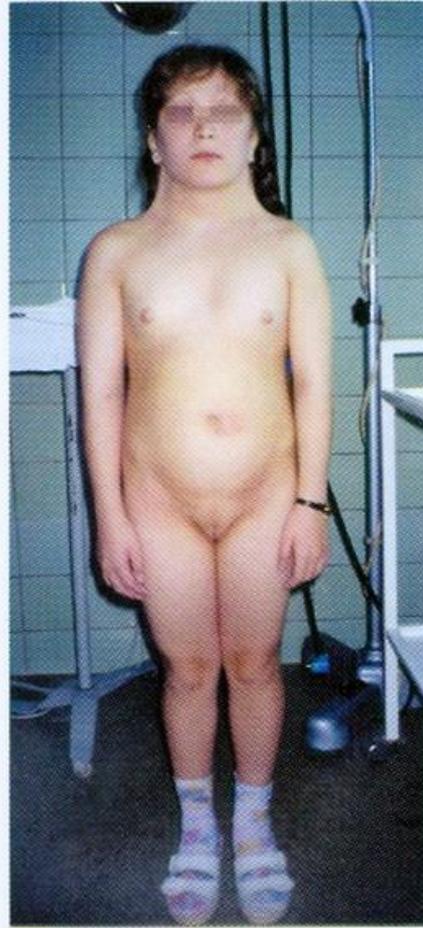


Рисунок 13. Больная 14 лет. Синдром Шерешевского-Тернера. Крыловидные складки на шее "голова сфинкса"

Характерны:

- Низкий рост
- Крыловидная складка на шее
- Лимфатический отек конечностей
- Широкая грудная клетка
- Недоразвитие матки и яичников, бесплодие
- Умственная отсталость

Синдром Шерешевского-Тернера 45 (XO)

Диагностика:

кариотипирование

Лечение:

гормонотерапия



downsyndrome.at.ua

