

# Наследственные болезни как результат изменчивости



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

**Фенотип = Генотип + среда**

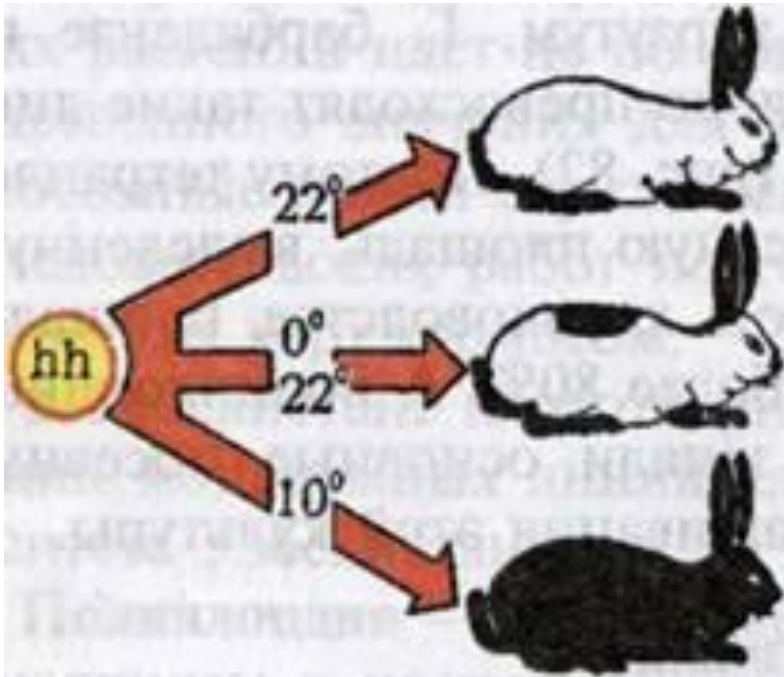


Наследственная  
изменчивость



Ненаследственная  
изменчивость

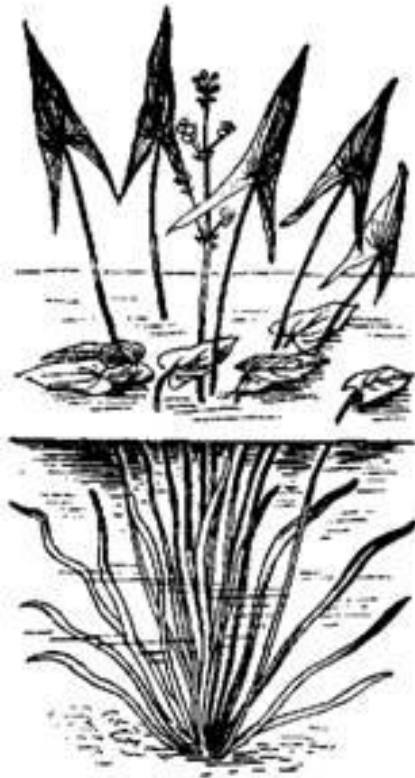
# Ненаследственная изменчивость (модификационная)



- 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.

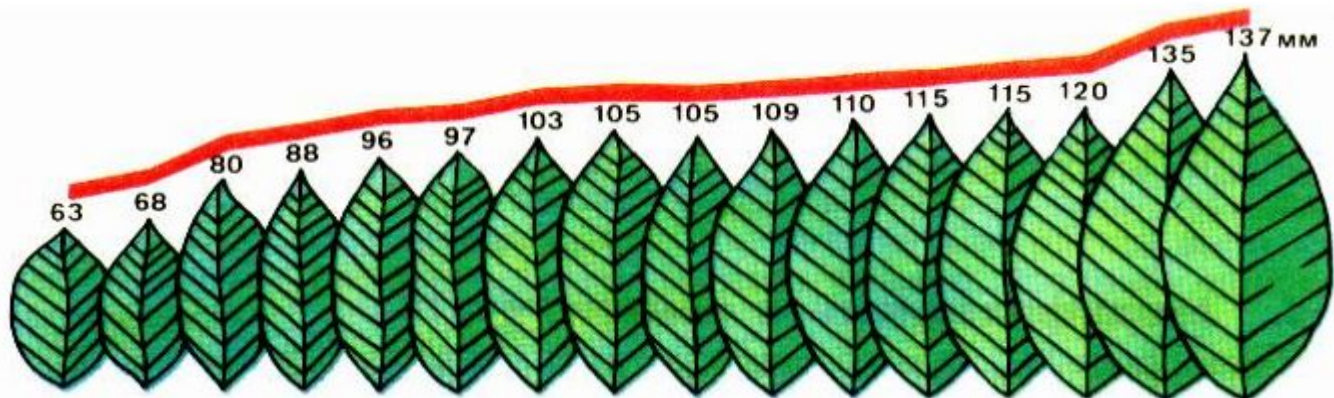
Изменчивость формы листа у стрелолиста в зависимости от среды.

- *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

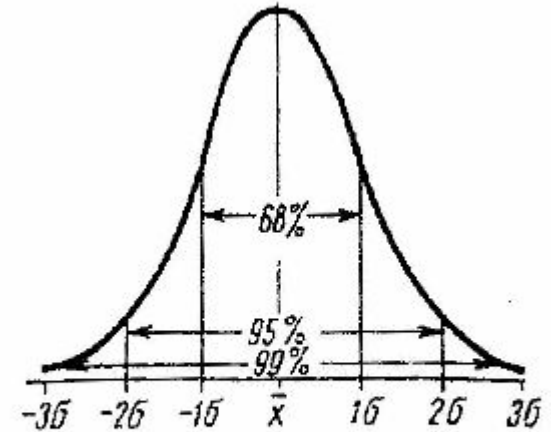


Рисунок 26 – Нормальная вариационная кривая

# Типы модификаций

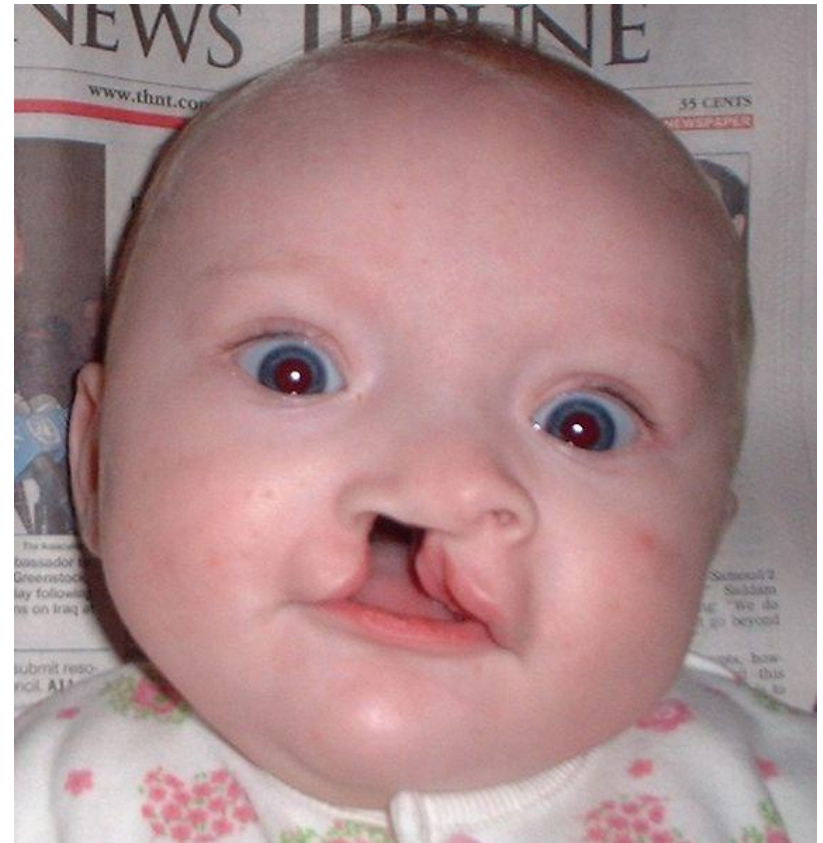


- **Адаптивные** — являются приспособлениями к окружающей среде.
- **Например:** физические нагрузки усиливают кровоснабжение функционирующих мышц, стимулируют их рост и адаптируют организм; Пигментация кожи защищает ее от ультрафиолетовых лучей.
- **Неадаптивные** — возникают если организм оказался 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:

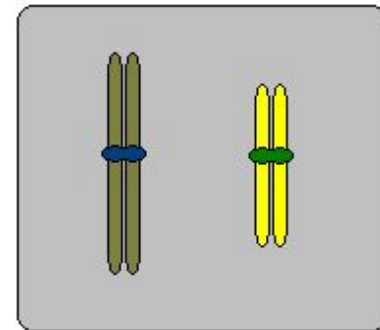
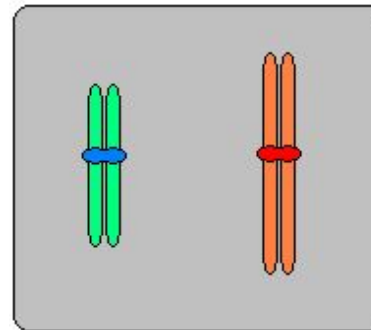
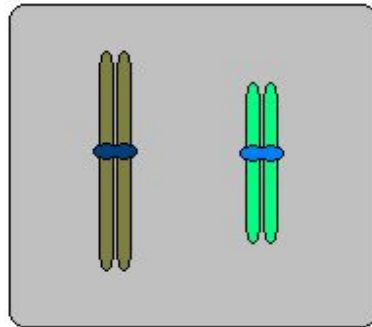
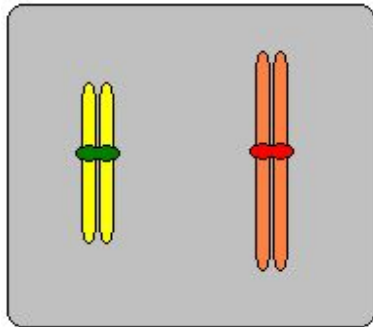
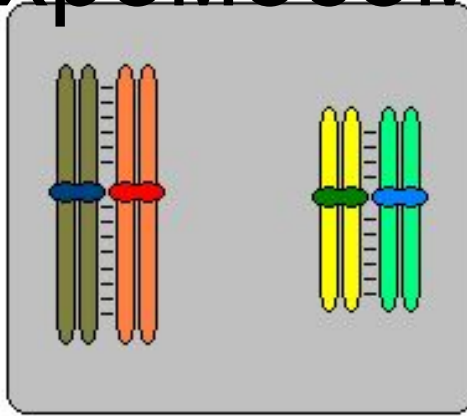
1. Кроссинговер
2. Независимое расхождение отцовских и материнских хромосом при мейозе
3. Случайное сочетание гамет при оплодотворении

## Значение:

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

# Независимое расхождение

## хромосом



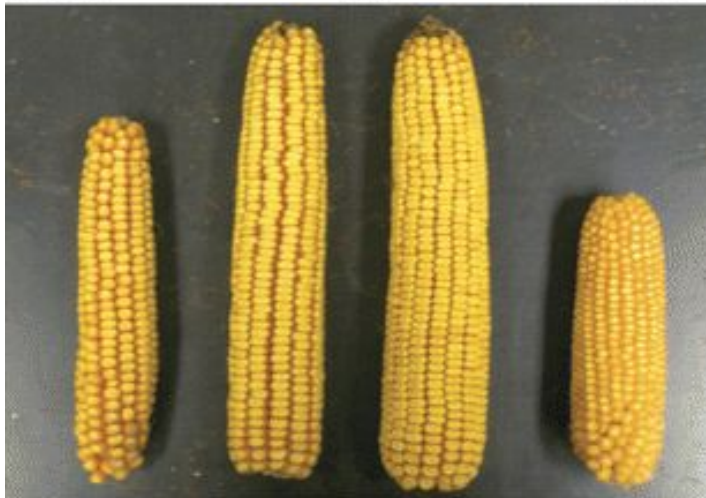
# Гетерозис



Mo17

F<sub>1</sub>

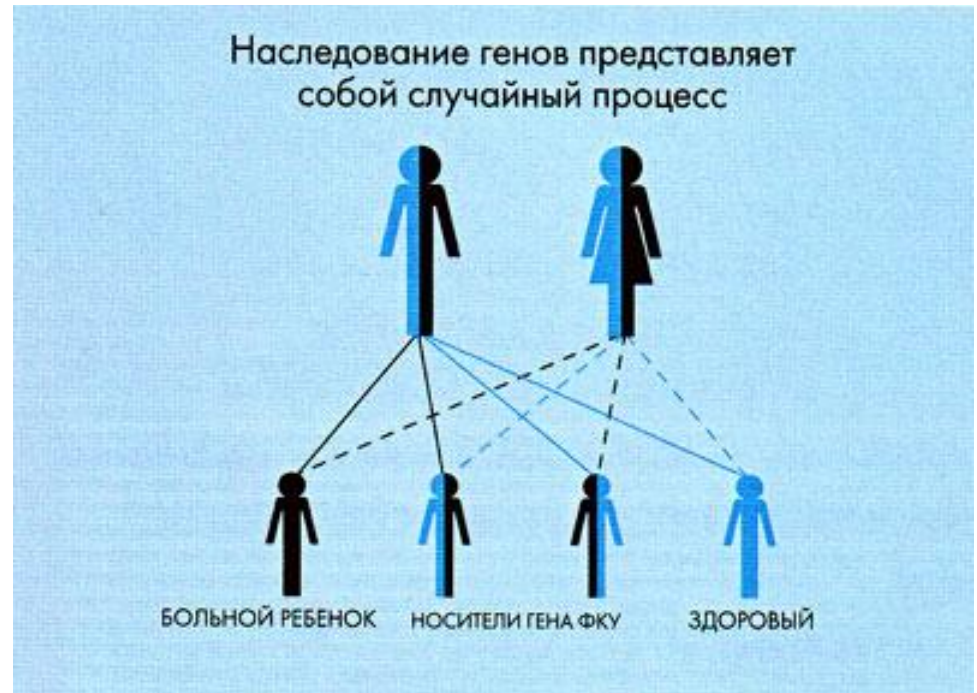
B73



- Гибридная сила – явление увеличение жизнеспособности (устойчивости к болезням, плодовитости) у гибридов F<sub>1</sub>, полученных от скрещивания чистых линий.
- Объясняется переходом большинства генов в гетерозиготное состояние

# Родственные браки

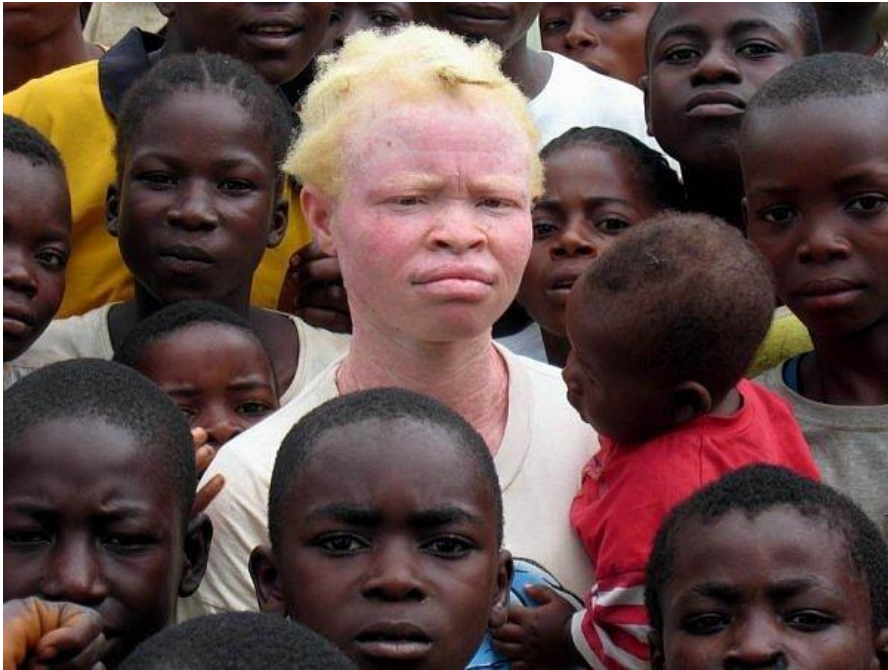
- Наследование аутосомно-рецессивное. Вероятность рождения больного ребенка в семье гетерозиготных родителей 25%





# 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**

- Полулетальные (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 –**

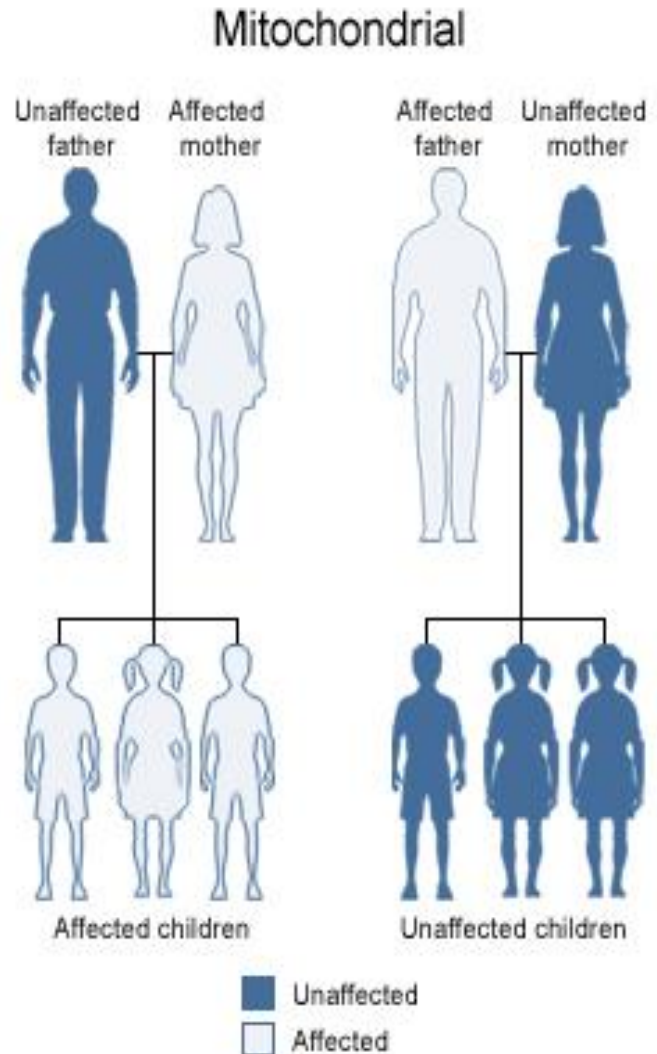
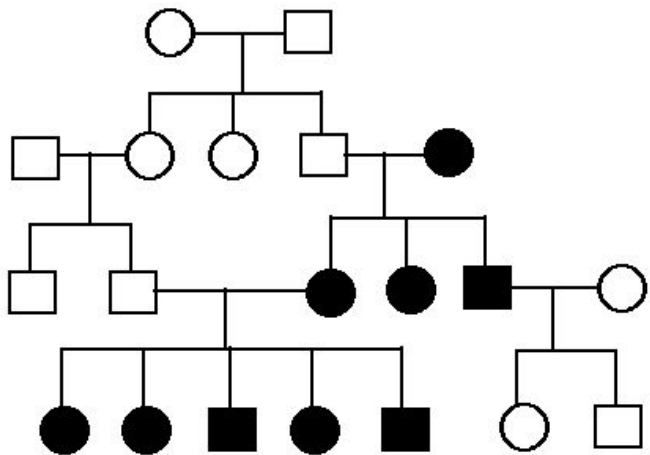
- Возникают в половых клетках
- У самой особи не проявляются
- Передаются потомству

# 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)  
Миссенс  
Нонсенс  
молчащие]; A --> C[Со сдвигом рамки считывания  
(потеря или вставка нуклеотида)];
```

**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)

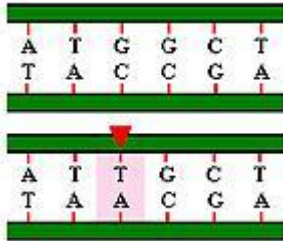
# Миссенс мутации

...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

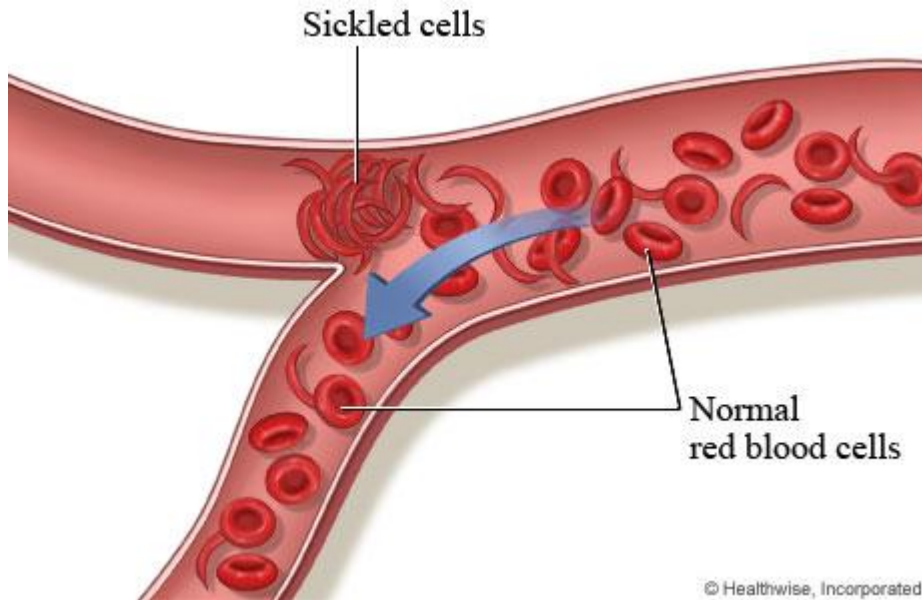


1 2 3 4 5 6 7 8  
HbA : Вал–Гис–Лей–Тре–Про–Глу–Глу–Лиз.  
HbS : Вал–Гис–Лей–Тре–Про–Вал–Глу–Лиз.



- Замена одного нуклеотида в гене, кодирующем синтез  $\beta$ -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

# Нонсенс мутации

...ATA CGA GCT...

...Ile Arg Ala...

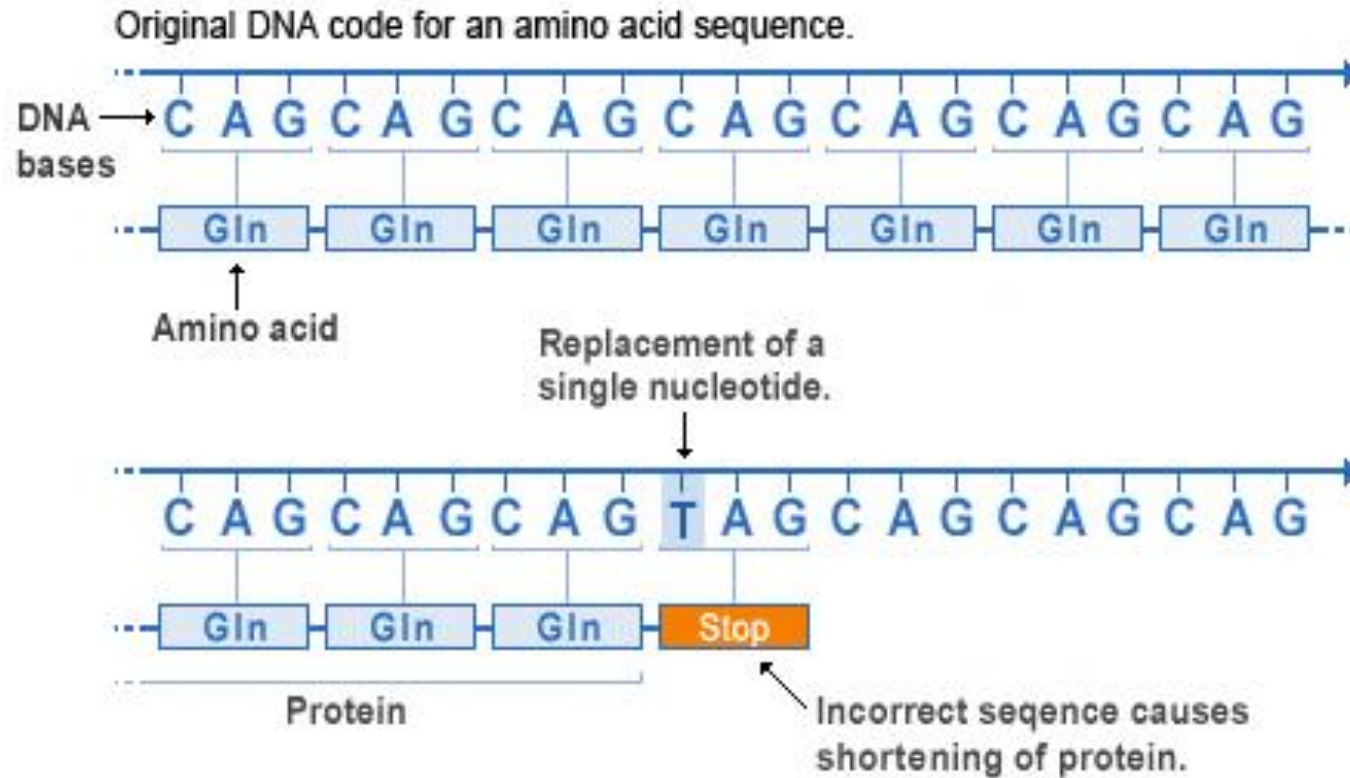
...ATA TGA GCT...

...Ile Stop

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

# Нонсенс мутации

Nonsense mutation



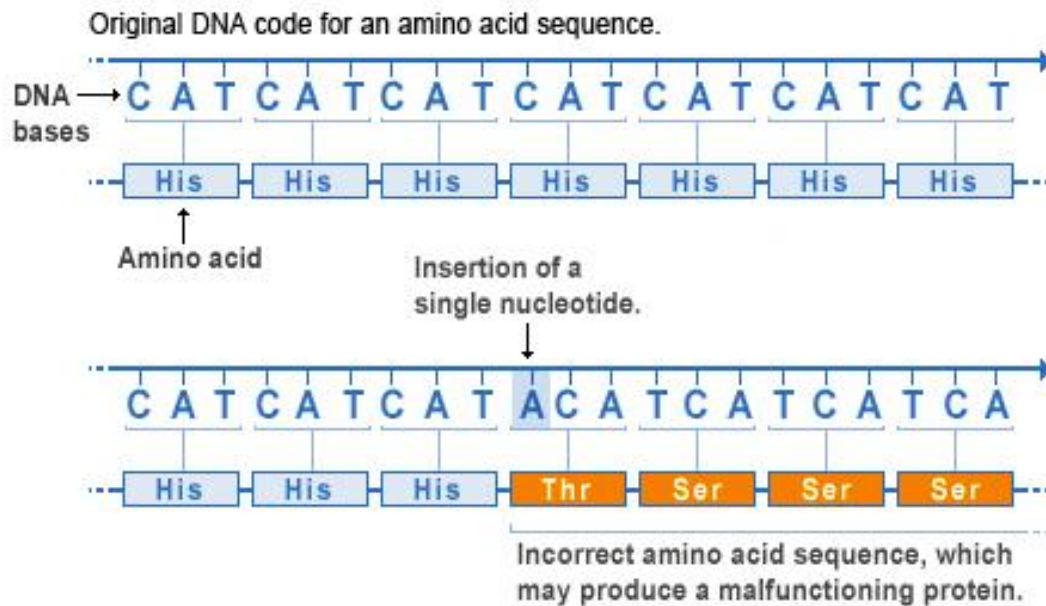
U.S. National Library of Medicine

Образуется более короткий нефункциональный пептид

# Мутации со сдвигом рамки считывания

## Frameshift mutation

### Insertion mutation



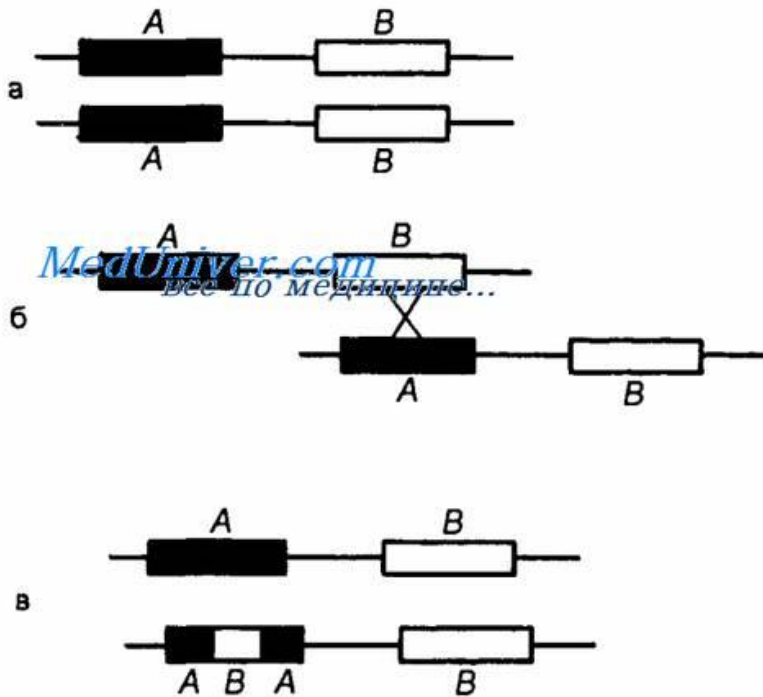
Добавление или потеря нуклеотидов:

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

Изменяется вся аминокислотная последовательность после сайта мутации



# Генная конверсия -



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*.

- 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**

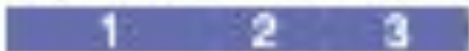


# Мутации сайтов сплайсинга

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

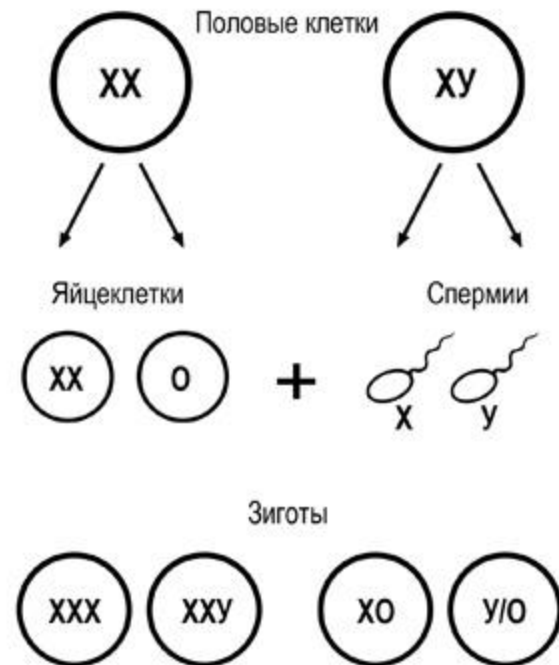
# Геномные мутации – изменение числа хромосом

- 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 ( $2n+1$ ,  $2n-1$ ,  $2n+2$ )

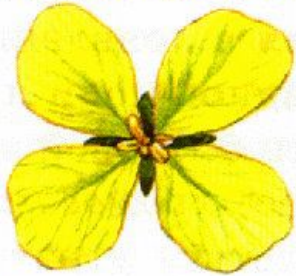
Нерасхождение X-хромосом в оогенезе



## Цветки капусты



Диплоиды,  $2n$



Тетраплоиды,  $4n$

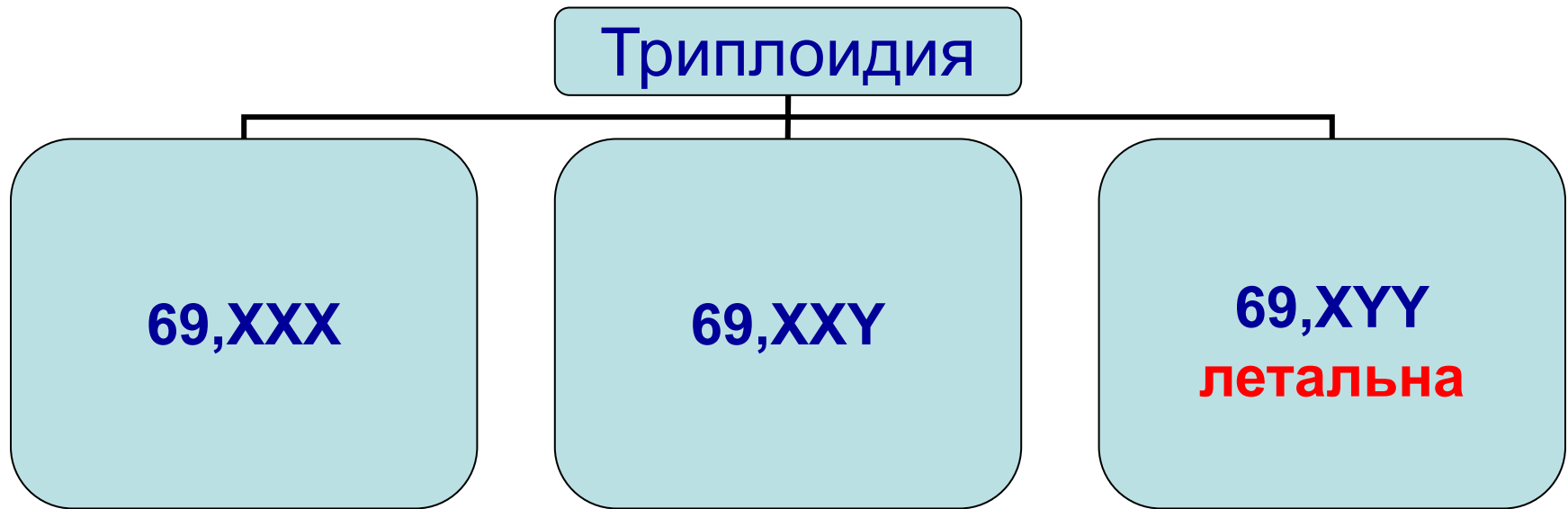


Октоплоиды,  $8n$

# 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

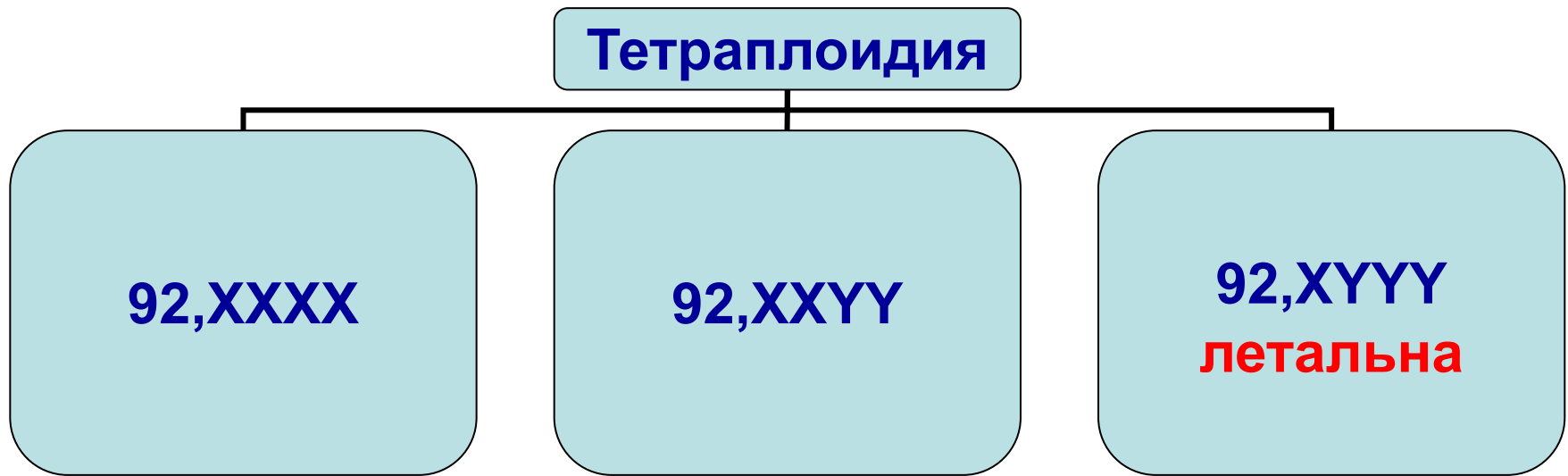


- расщелина неба
- синдактилия 3 и 4 пальцев рук
- пороки сердца

**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.

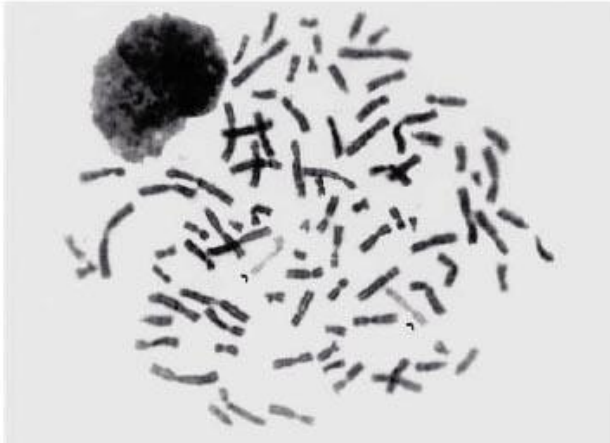
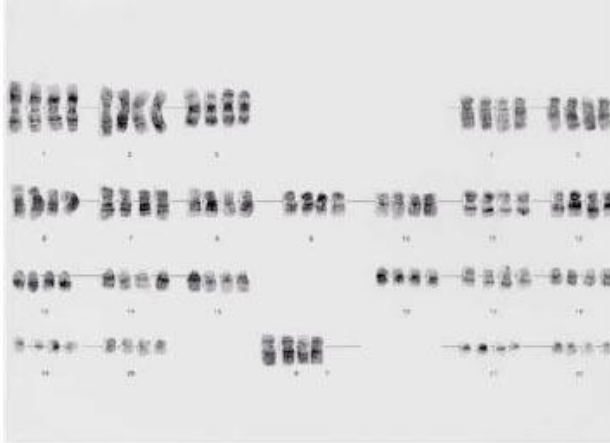
# Структура количественных хромосомных аномалий



## Механизмы формирования тетраплоидии:

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

# Основные клинические проявления тетраплоидии



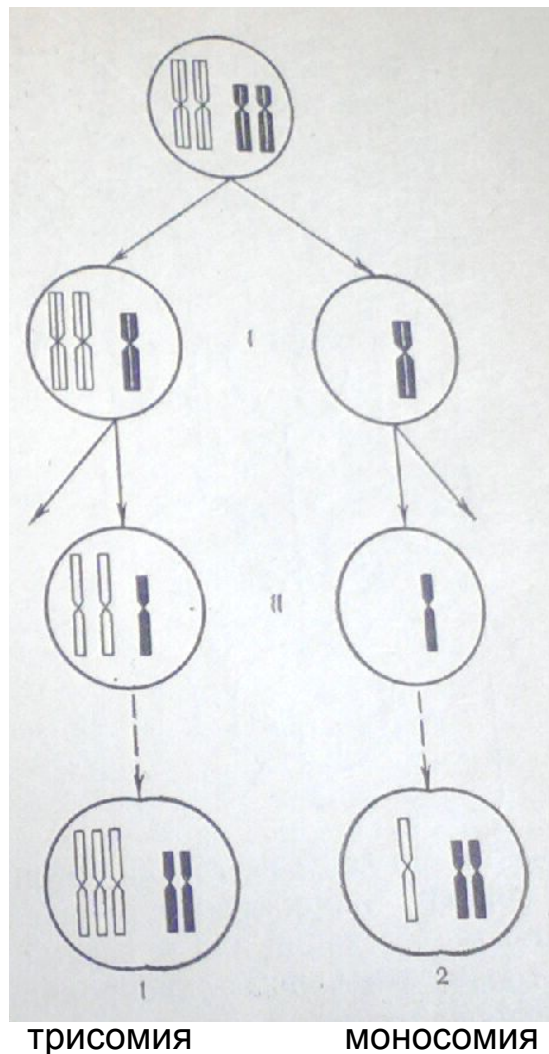
- внутриутробная задержка развития
- гипотония
- лицевые аномалии (выступающий лоб, микрофтальмия, низко посаженные уши, расщелина неба)
- пороки сердца
- нарушения психомоторного развития

**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 :**

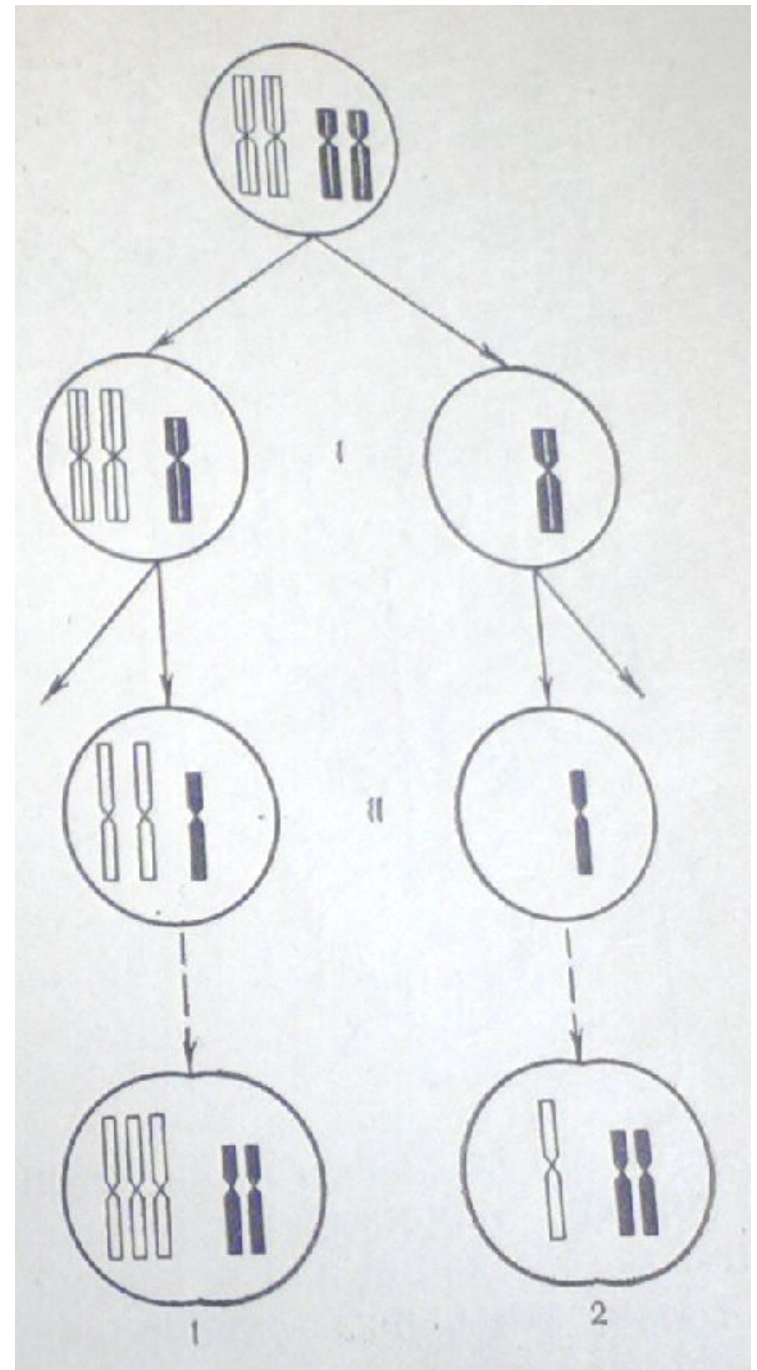
- ✓ **трисомии ( $2n+1$ )** — при наличии трех гомологичные хромосомы в кариотипе (например, синдром Дауна – 47, 21+);
- ✓ **моносомии ( $2n-1$ )** — в кариотипе отсутствует одна из пары гомологичных хромосом (например, при синдроме Шерешевского-Тернера – 45, XO);
- ✓ **нулисомии ( $2n-2$ )** — в кариотипе 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 нехомологичную

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.

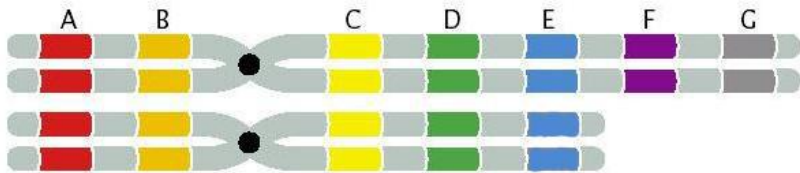


# СТРУКТУРНЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ

## ДЕЛЕЦИЯ (*del*) - УТРАТА ЧАСТИ ХРОМОСОМНОГО МАТЕРИАЛА

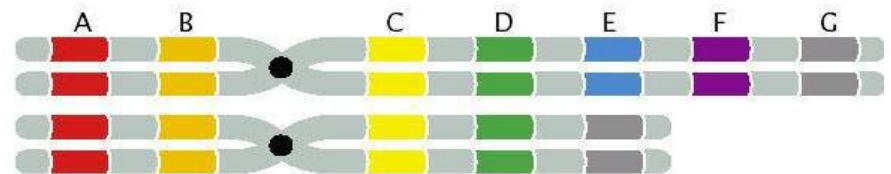
ТЕРМИНАЛЬНАЯ –

ЗАТРАГИВАЕТ КОНЦЕВЫЕ  
УЧАСТКИ ХРОМОСОМ



ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ –

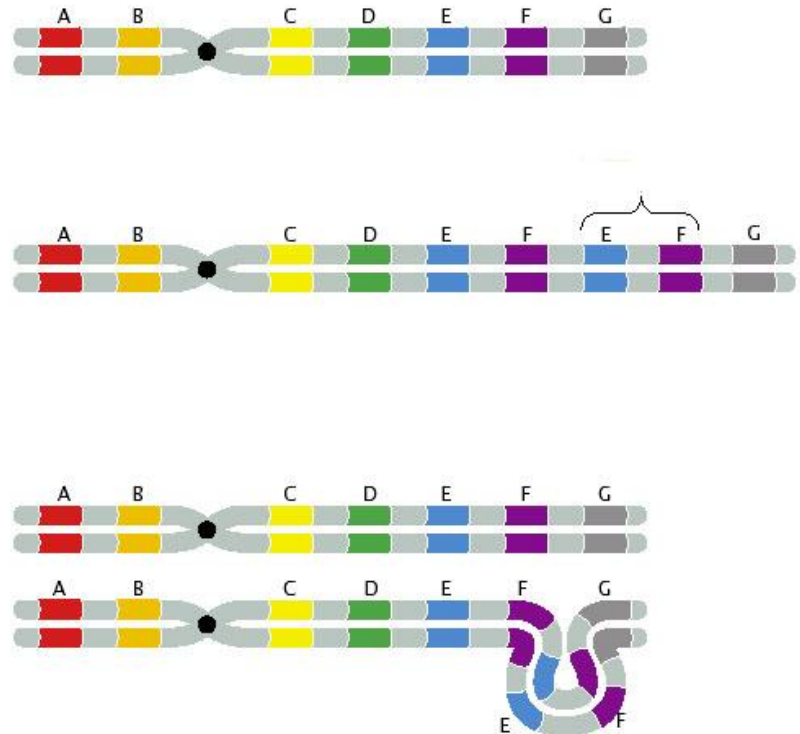
ЗАТРАГИВАЕТ  
ВНУТРИХРОМОСОМНЫЕ  
РАЙОНЫ



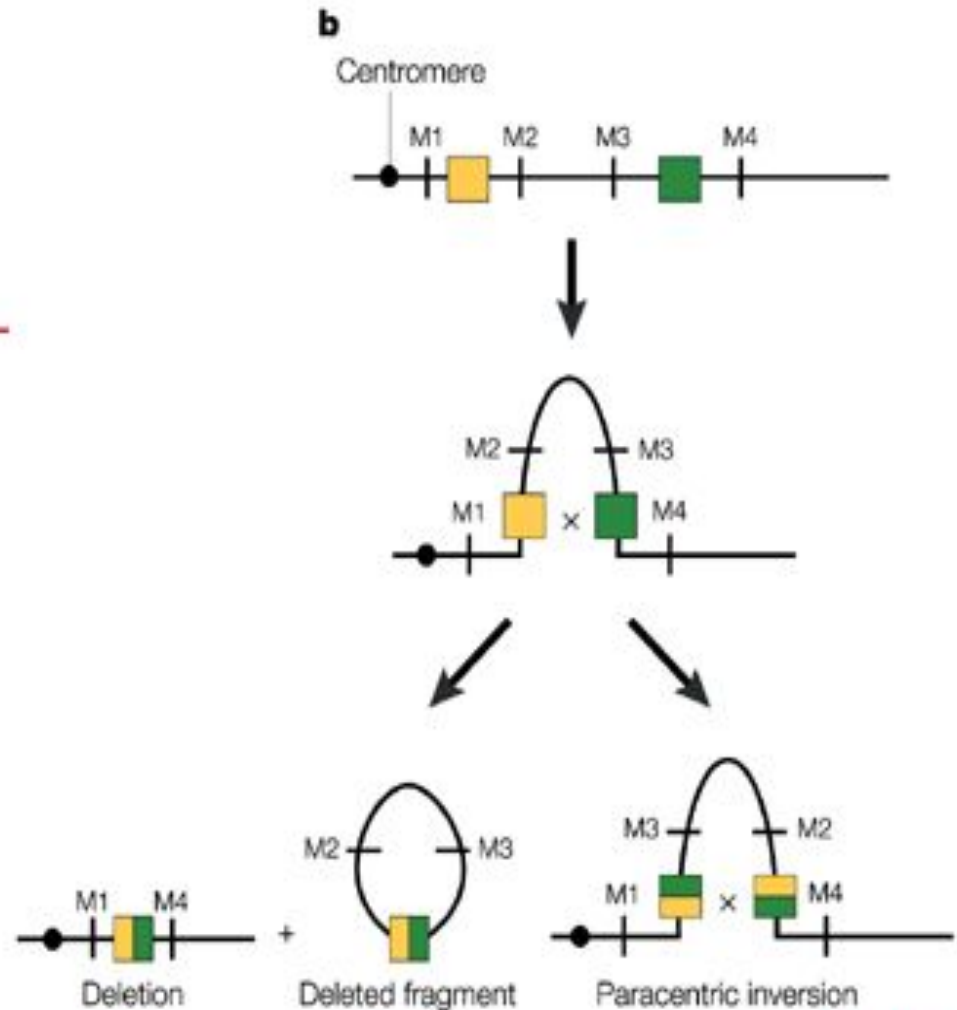
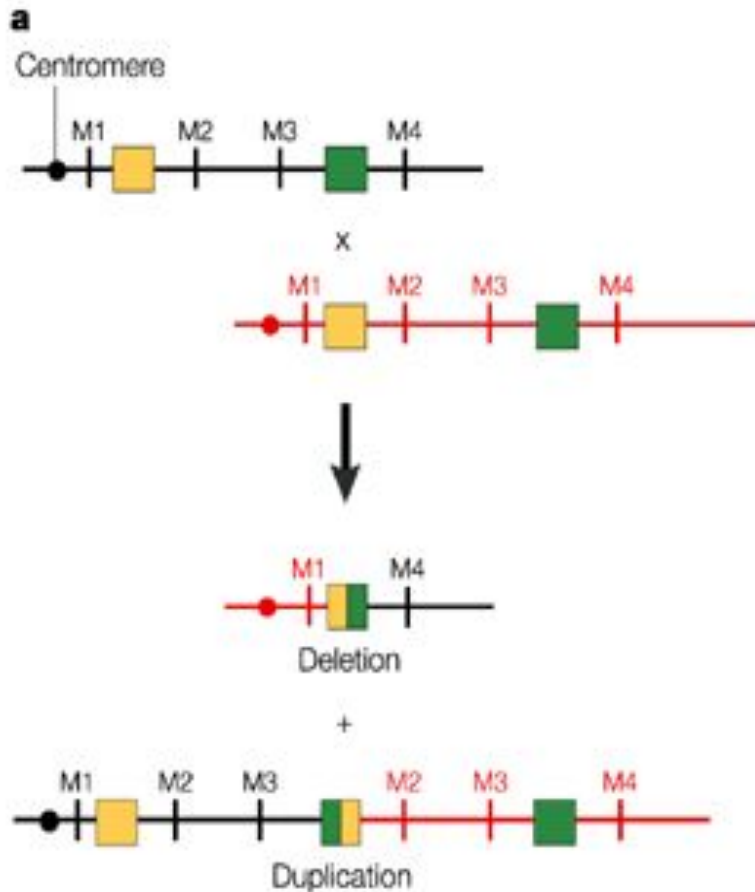
# СТРУКТУРНЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ

## ДУПЛИКАЦИЯ (*dup*) - УДВОЕНИЕ УЧАСТКА ХРОМОСОМЫ

ТАНДЕМНАЯ -  
УДВОЕННЫЙ УЧАСТОК  
РАСПОЛАГАЕТСЯ ВСЛЕД  
ЗА ИСХОДНЫМ



# Механизм образования интерстициальных делеций и дупликаций- *неравный кроссинговер*

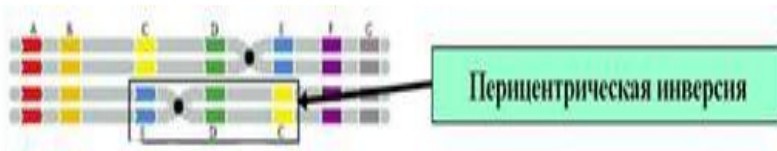


# СТРУКТУРНЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ

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

**ПЕРИЦЕНТРИЧЕСКАЯ –**

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

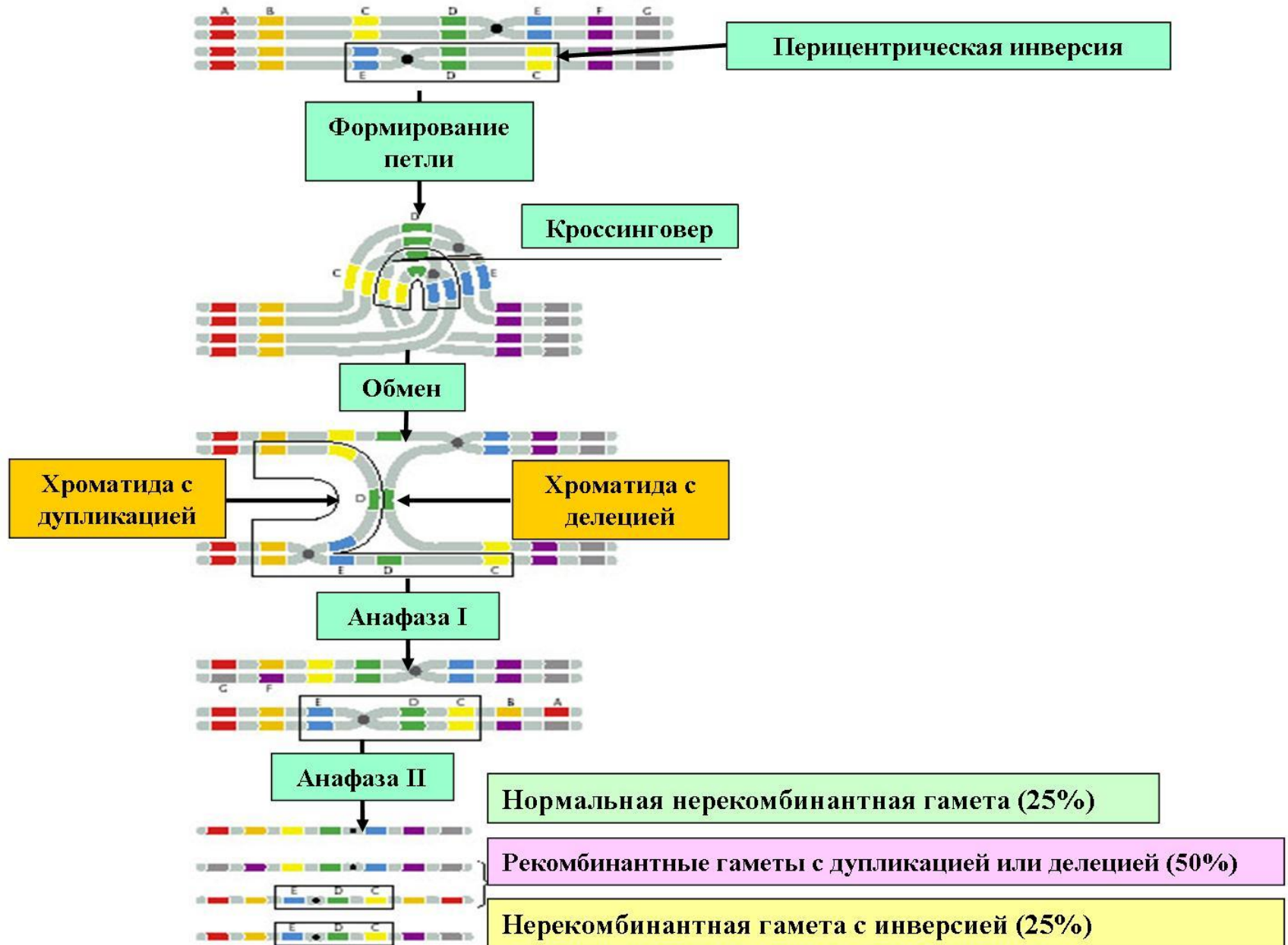


**ПАРАЦЕНТРИЧЕСКАЯ –**

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



# ХРОМОСОМА С ПЕРИЦЕНТРИЧЕСКОЙ ИНВЕРСИЕЙ В МЕЙОЗЕ



# СТРУКТУРНЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ

## ИНСЕРЦИЯ (*ins*)- ВСТАВКА ФРАГМЕНТА ХРОМОСОМЫ

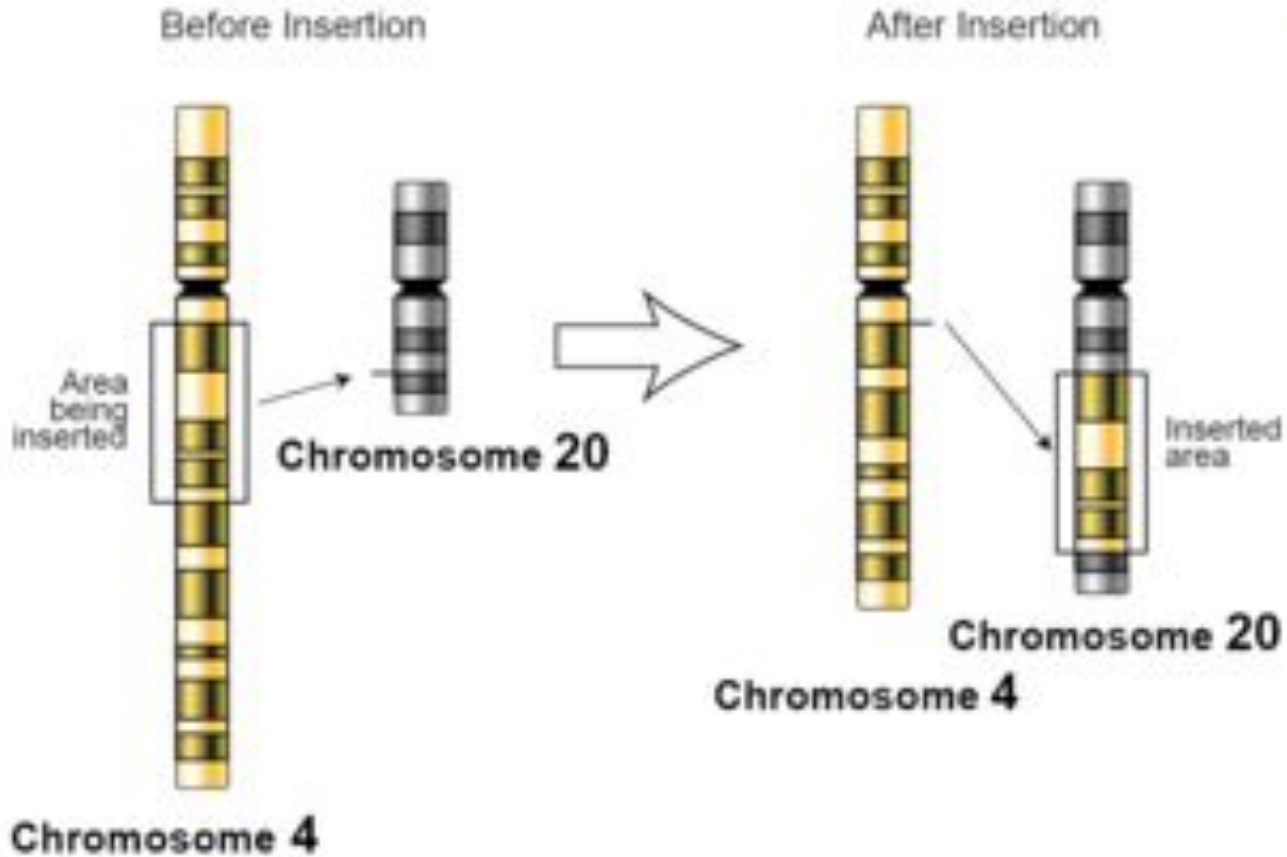
ИНТРАХРОМОСОМНАЯ  
(внутрихромосомная) –

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

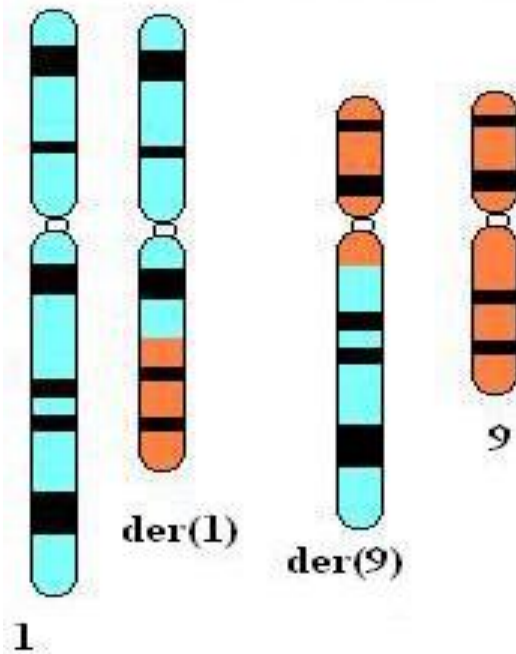




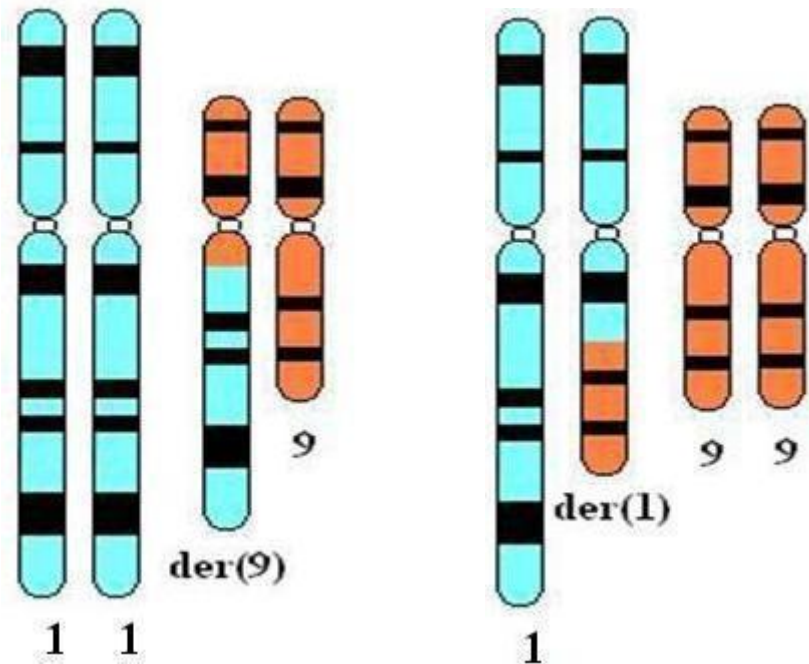
# СТРУКТУРНЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ

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

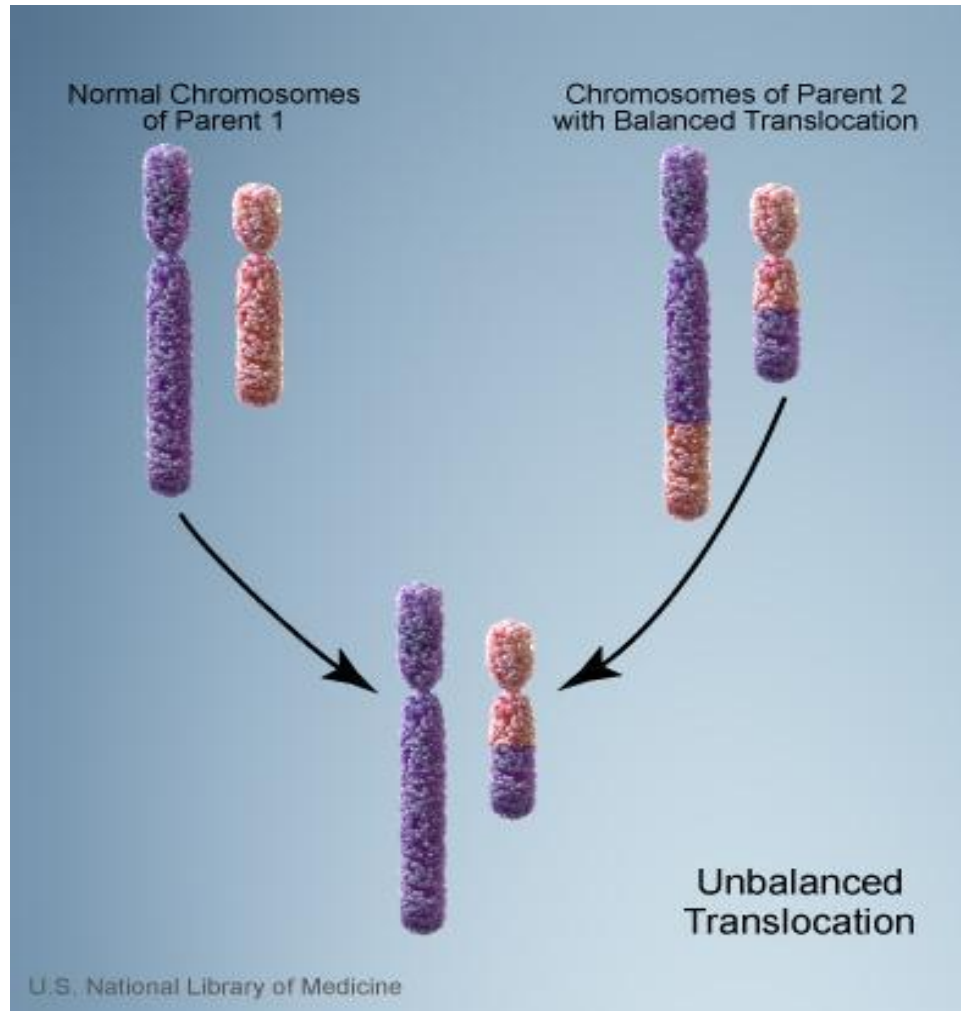
РЕЦИПРОКНАЯ  
ТРАНСЛОКАЦИЯ  
Сбалансированная -



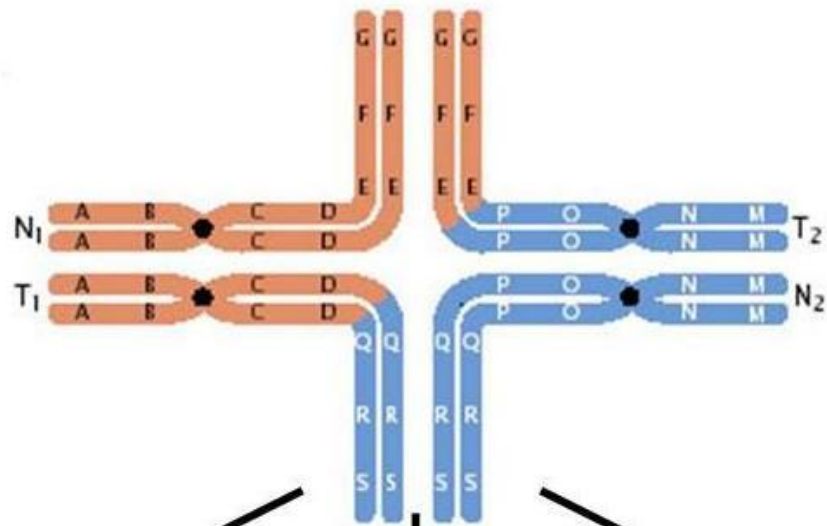
РЕЦИПРОКНАЯ  
ТРАНСЛОКАЦИЯ  
несбалансированная



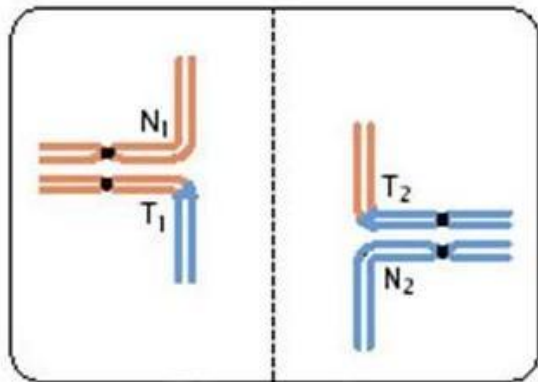
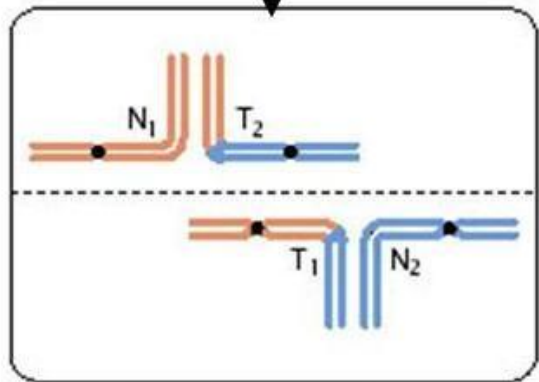
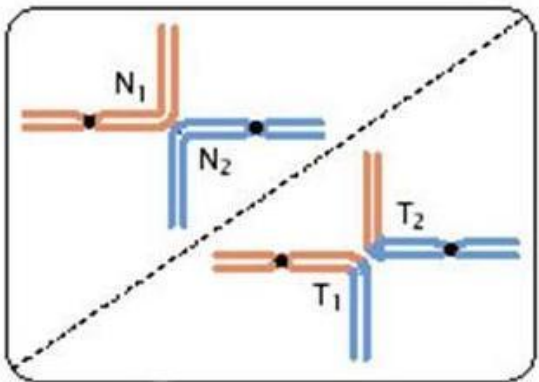
# Возникновение несбалансированной транслокации



# Хромосомы с транслокацией в мейозе

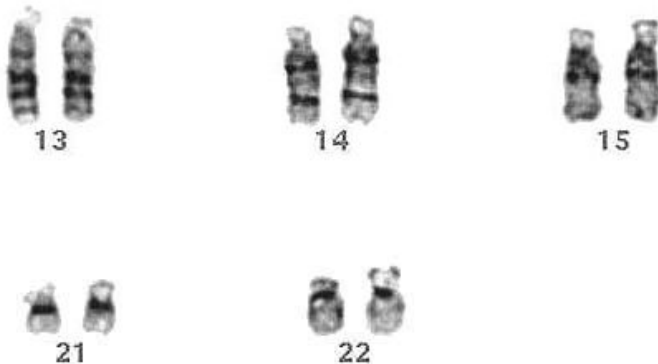


**Анафаза I**

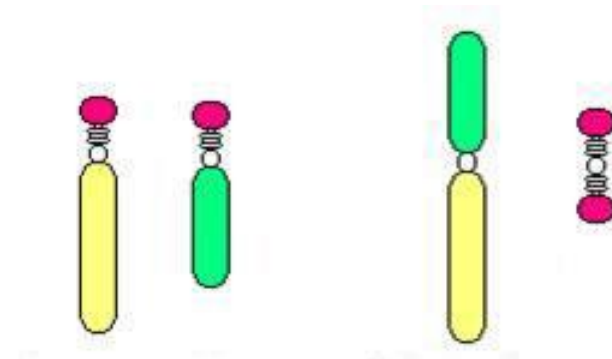


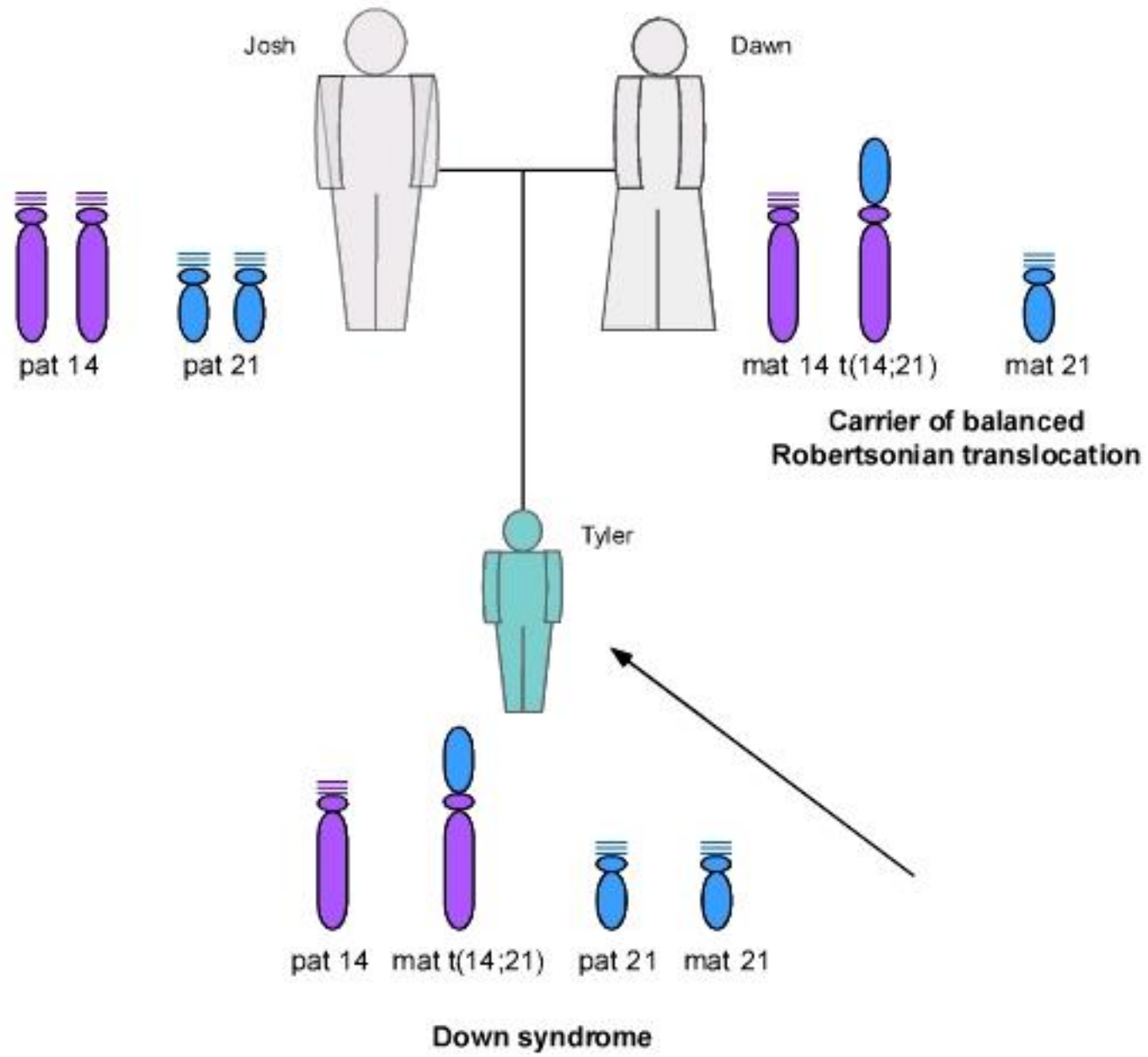
# РОБЕРТСОНОВСКАЯ ТРАНСЛОКАЦИЯ

- Вовлекаются акроцентрические хромосомы



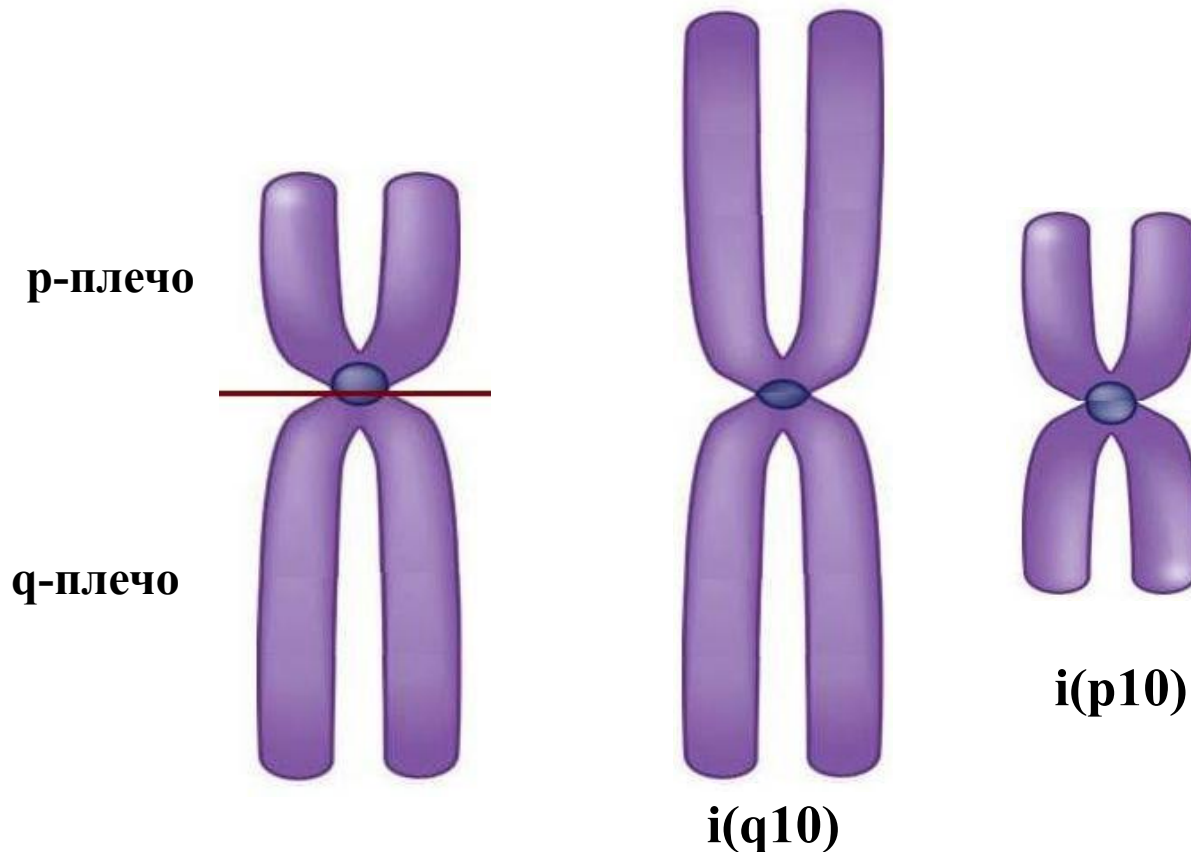
- Центрическое слияние двух акроцентрических хромосом с потерей коротких плеч



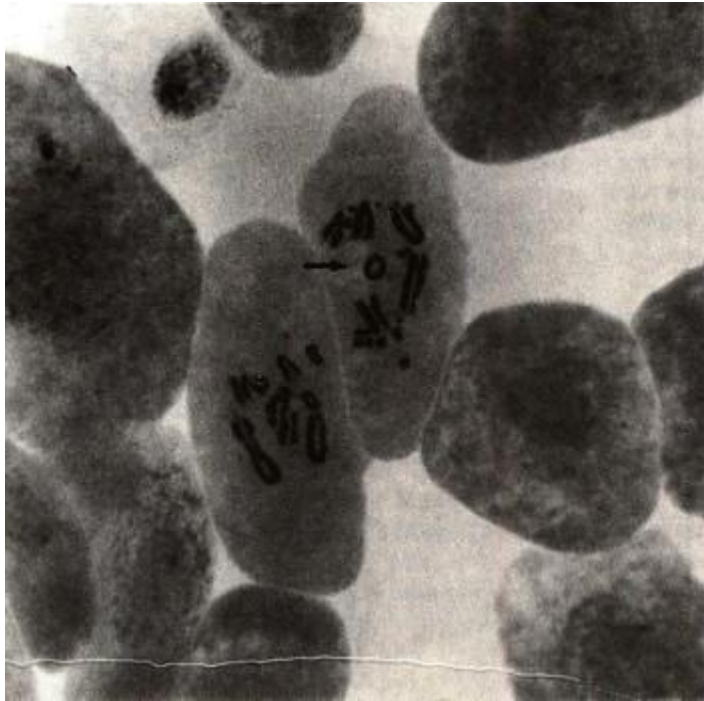


# СТРУКТУРНЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ

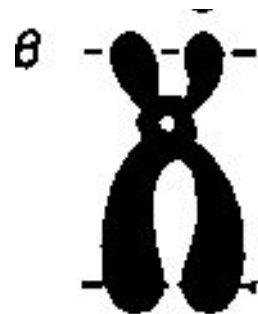
**ИЗОХРОМОСОМА (*i*)** - ХРОМОСОМА, ФОРМИРУЮЩАЯСЯ  
ВСЛЕДСТВИЕ АНОМАЛЬНОГО ПОПЕРЕЧНОГО ДЕЛЕНИЯ  
ЦЕНТРОМЕРЫ, ЧТО ВЕДЕТ К РАЗДЕЛЕНИЮ  
КОРОТКОГО (p-) И ДЛИННОГО (q-) ПЛЕЧ



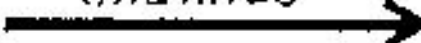
# СТРУКТУРНЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ



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



Разрывы и  
слияние



*Кольцевая хромосома*



# Синдром Кошачьего крика

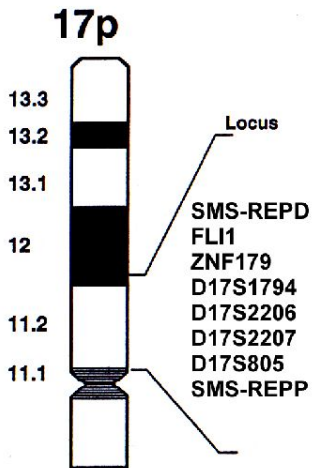
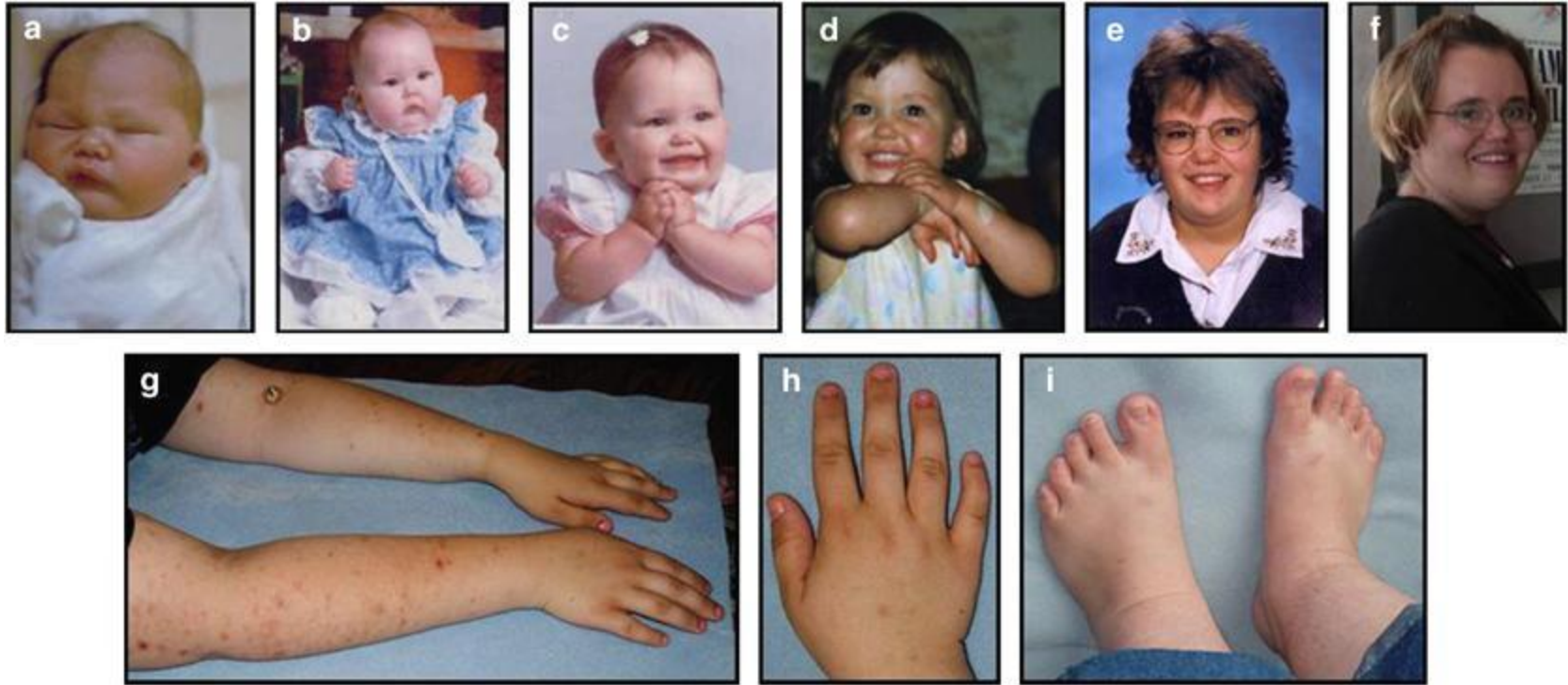


- 46 (5p-) – делеция короткого плеча пятой хромосомы

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)



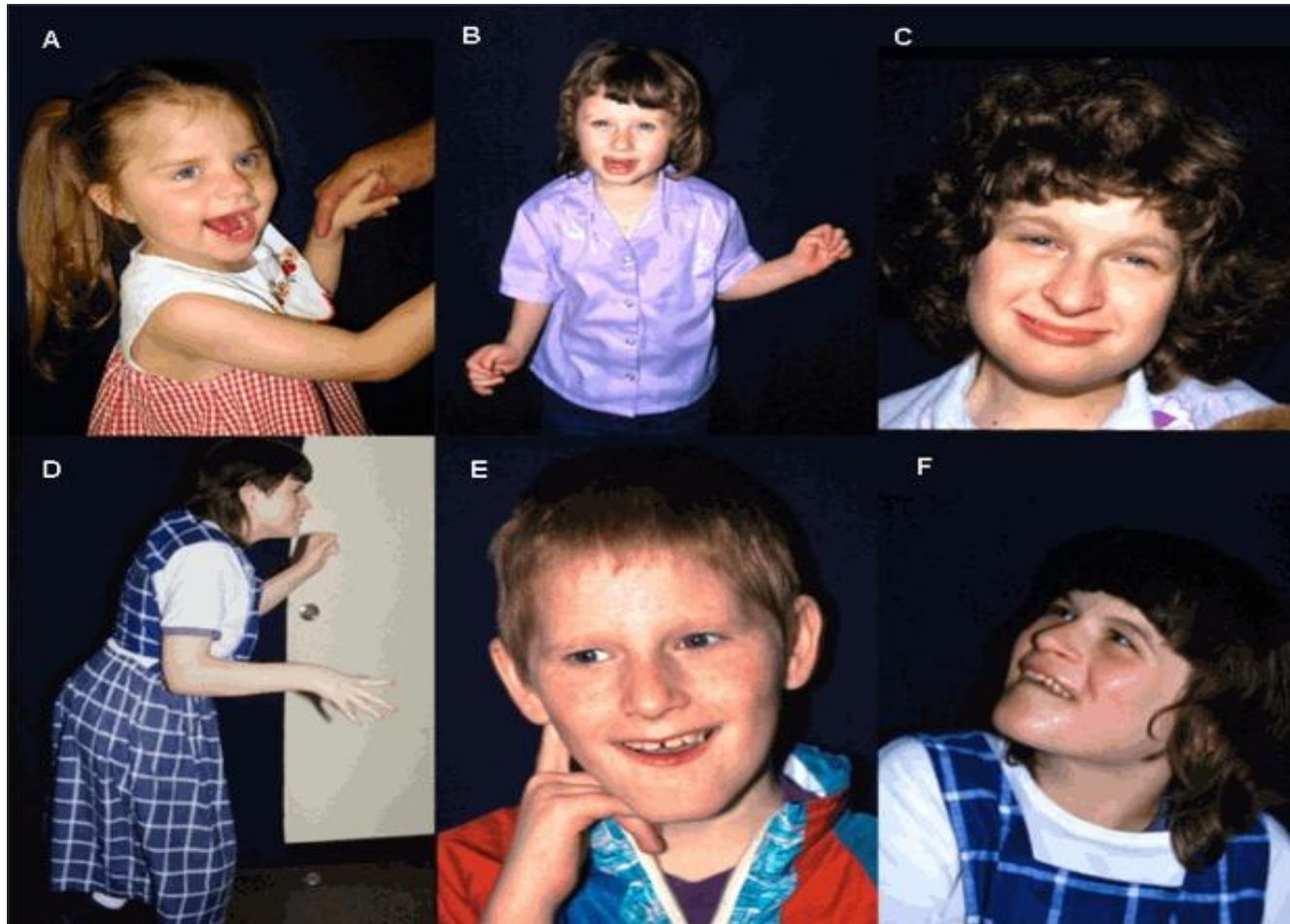
Ожирение, мышечная гипотония, низкий рост, гипогонадизм  
**умственная отсталость** различной степени выраженности

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.



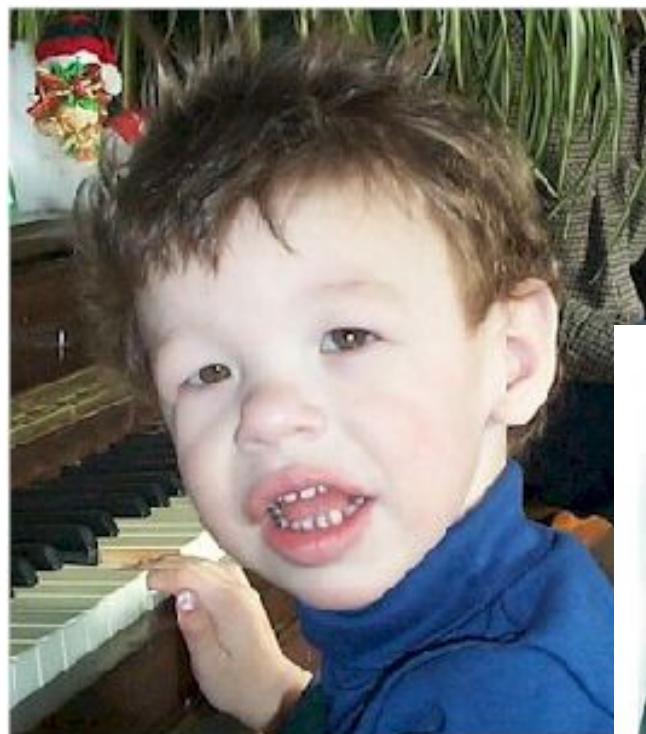
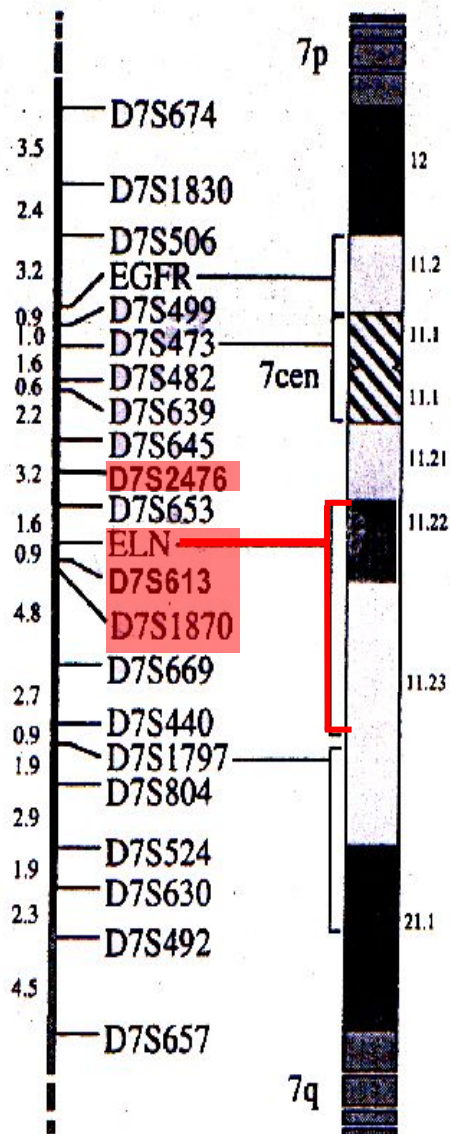
# Синдром Ангельмана (15q11-q13)



- 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

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



микрoгнатия



телекант

# Наследственные болезни –

это болезни вызванные нарушением наследственного аппарата

**Генные** – вызваны генными мутациями

**Хромосомные** – изменение структуры и числа хромосом

# Сравнительная характеристика наследственной патологии.

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

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

# 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



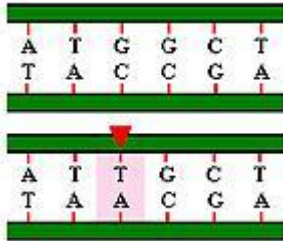
# Классификация по нарушению обмена (биохимическая)

- **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

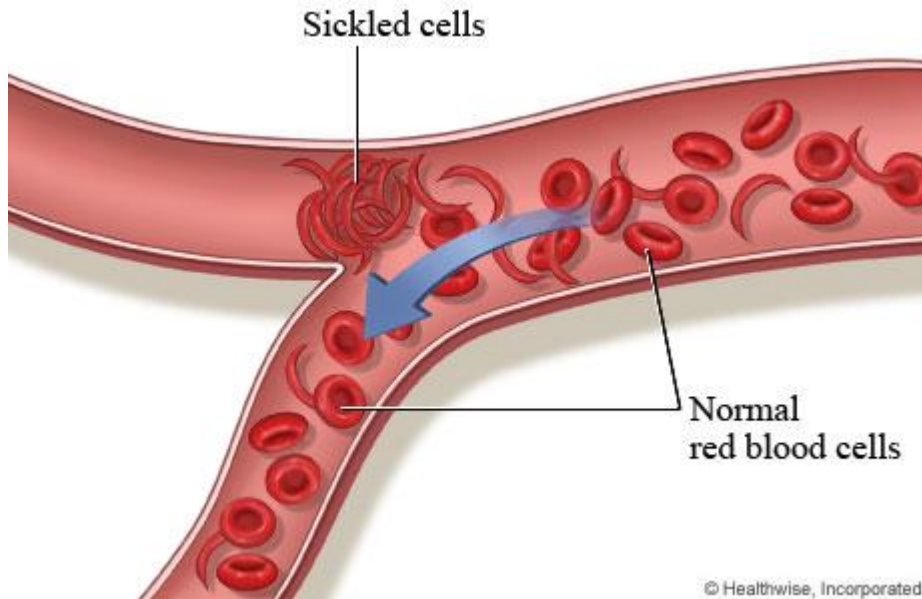


1 2 3 4 5 6 7 8  
HbA : Вал–Гис–Лей–Тре–Про–Глу–Глу–Лиз.  
HbS : Вал–Гис–Лей–Тре–Про–Вал–Глу–Лиз.



- Замена одного нуклеотида в гене, кодирующем синтез  $\beta$ -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

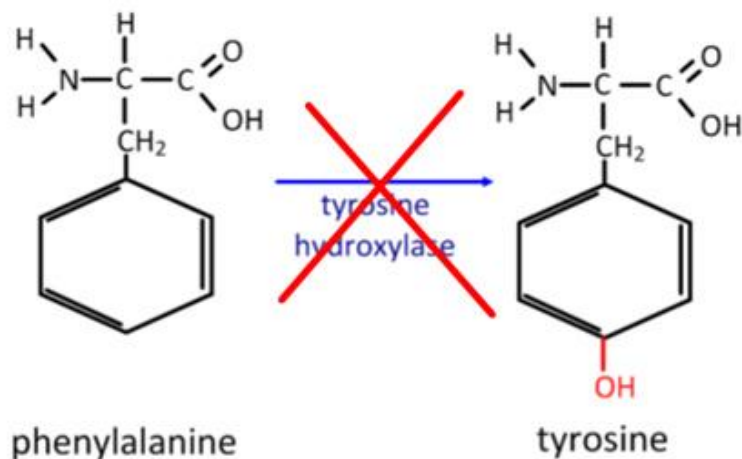
# Фенилкетонурия(ФКУ)



**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



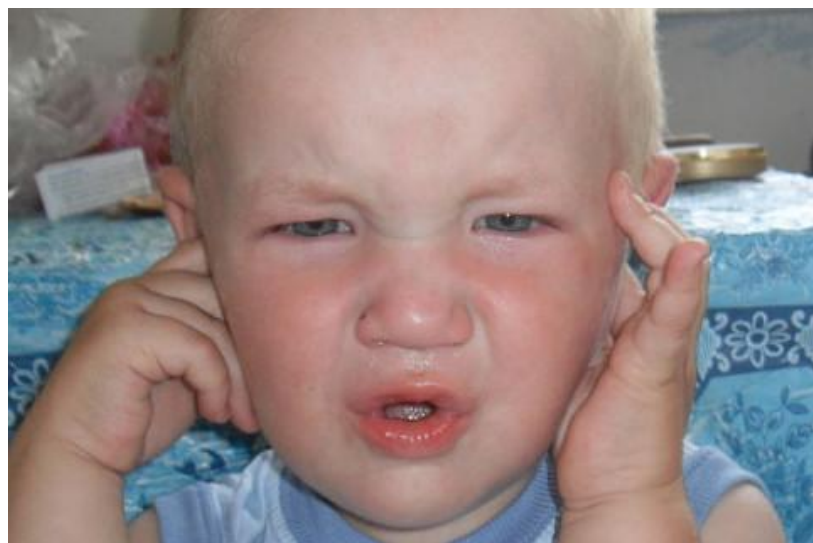
Boy with untreated PKU



# Клиника фенилкетонурии

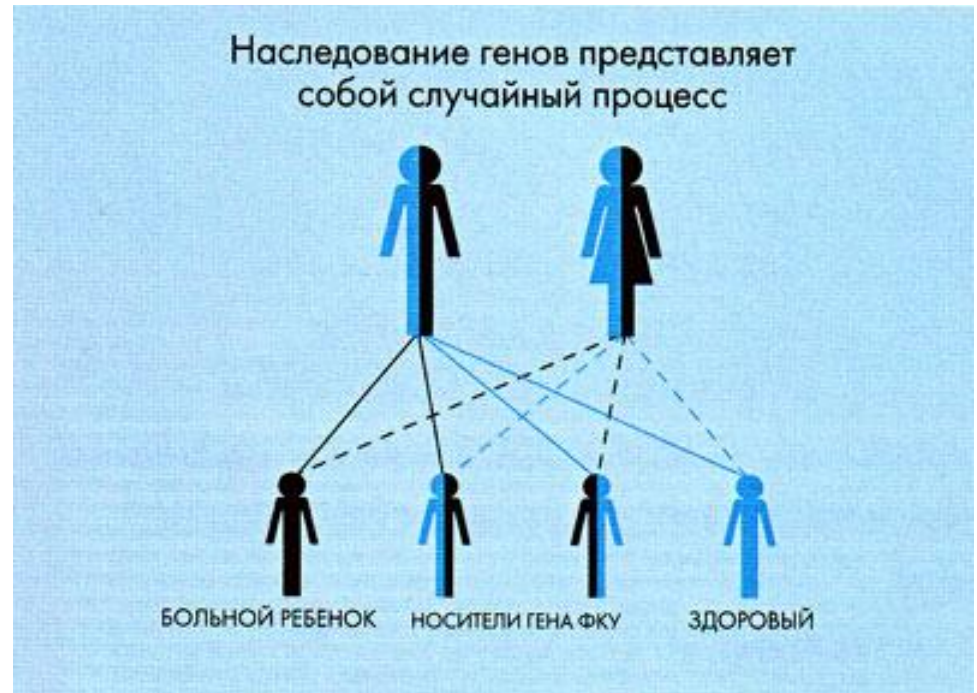


- Повышенная возбудимость, повышенный тонус мышц, тремор, судороги
- «мышинный» запах
- Пониженный синтез меланина (светлая кожа, волосы, глаза)
- Нарушение функции печени
- Умственная отсталость
- Без лечения не доживают до 30 лет



# Наследование

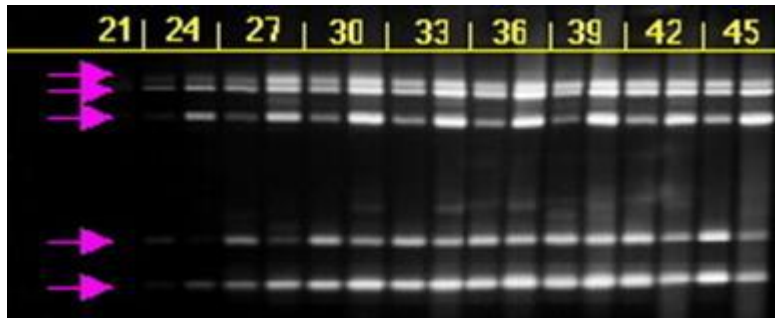
- Наследование аутосомно-рецессивное. Вероятность рождения больного ребенка в семье гетерозиготных родителей 25%



# Диагностика



- Биохимический анализ крови и мочи на содержание фенилаланина и фенилПВК
- Экспресс диагностика **FeCl<sub>3</sub>, биофан** – зеленое окрашивание
- Пренатальная ДНК-диагностика



# Лечение



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



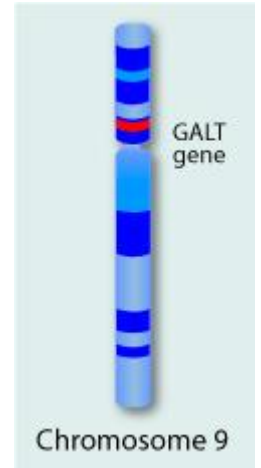


# Альбинизм



- 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).

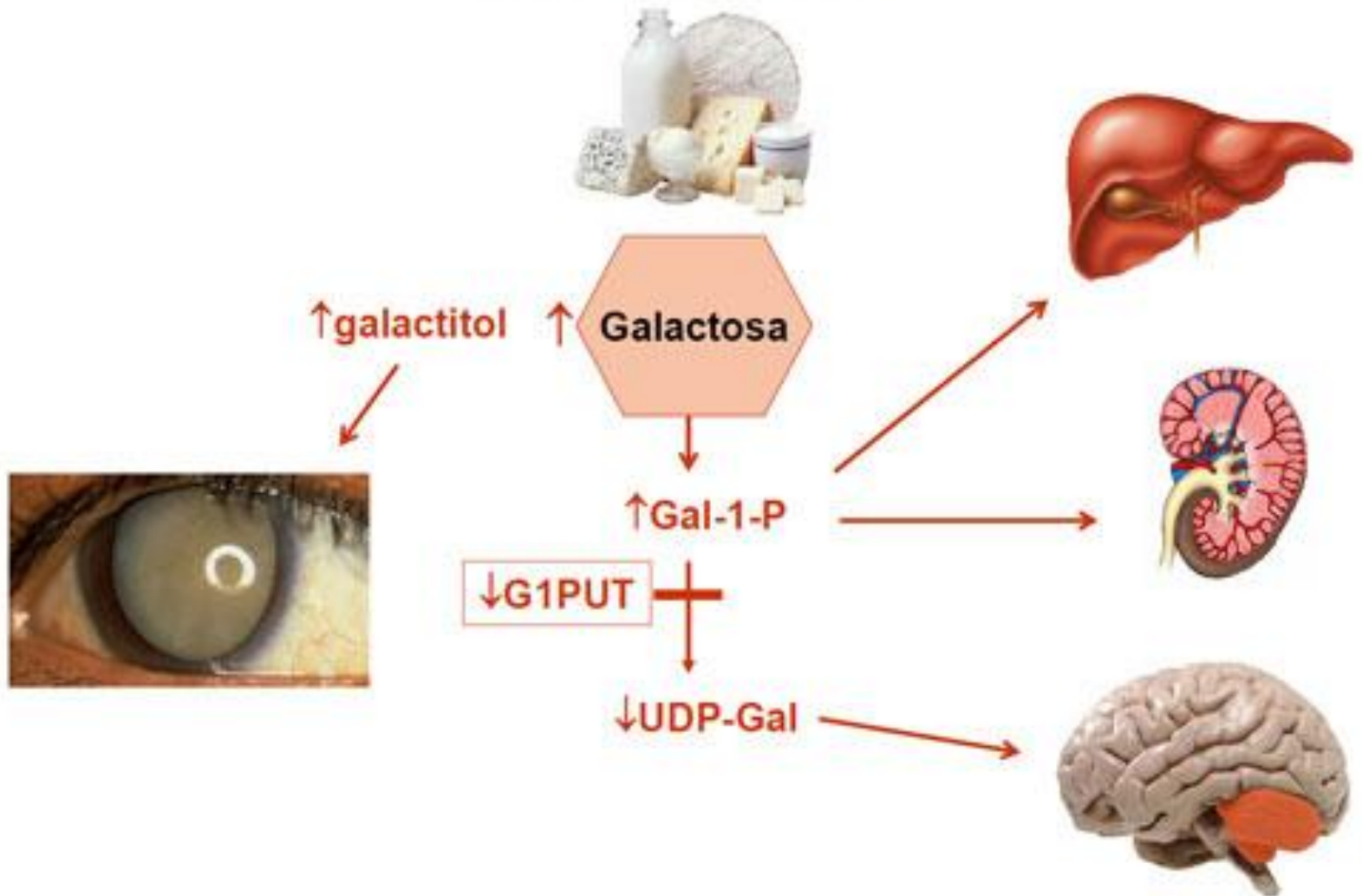


# Галактоземия

- 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%



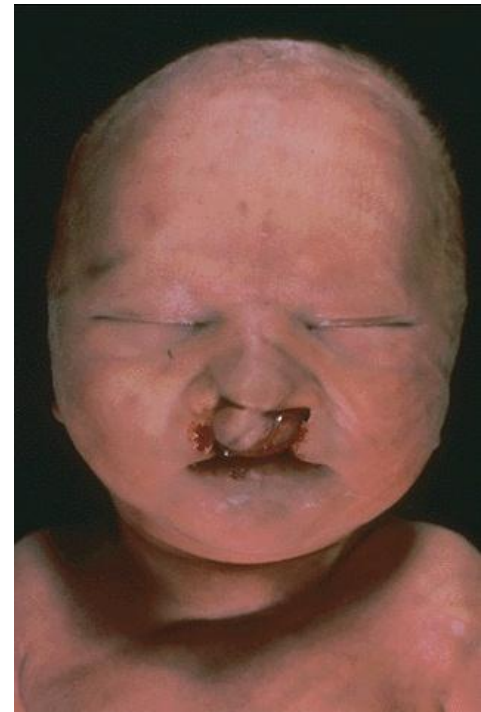
# Синдром Патау



## Фенотипические признаки:

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

Дети погибают на первом году жизни



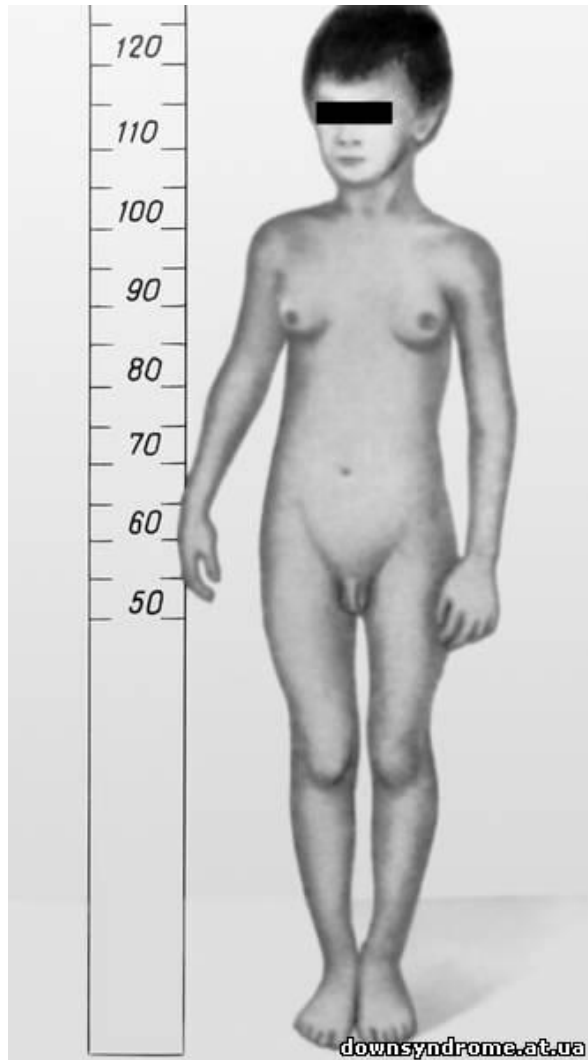
# Синдром Эдвардса трисомия 18



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%

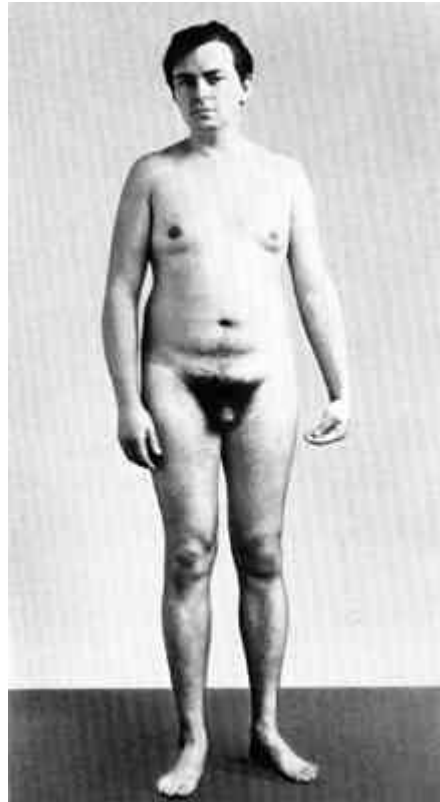
# Относится к самым частым заболеваниям, остающимся без диагностики и лечения.



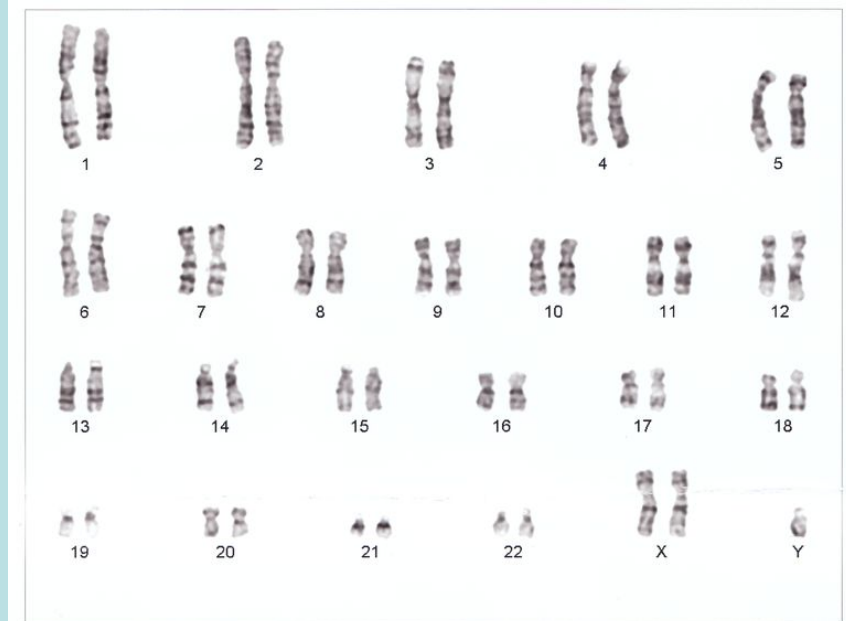
- Так, число таких пациентов в одной только Москве должно составлять 12 000 человек. Несмотря на высокую частоту встречаемости, примерно у половины больных на протяжении всей жизни этот синдром остается нераспознанным
- **Симптомы: высокий рост, гинекомастия, ожирение, бесплодие, снижение работоспособности, 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](http://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



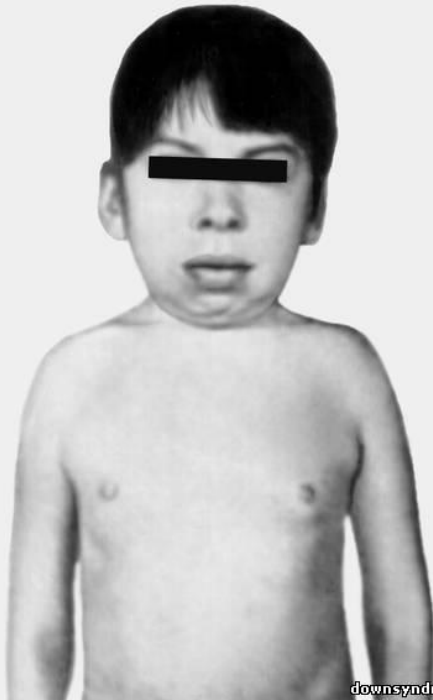
# Синдром Шерешевского-Тернера 45 (XO)

Диагностика:

**кариотипирование**

Лечение:

**гормонотерапия**



[downsyndrome.at.ua](http://downsyndrome.at.ua)

