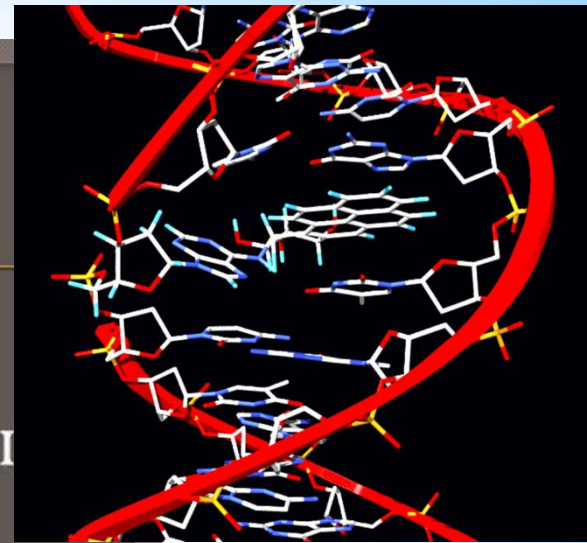
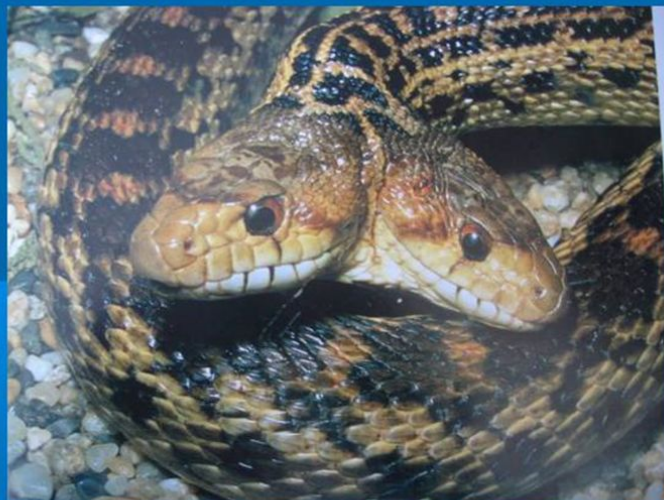


Факторы мутагенеза

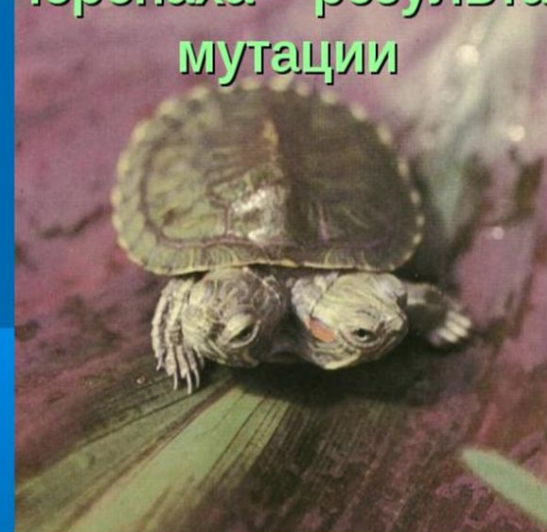
- Процесс возникновения мутаций называют **мутагенезом**, а факторы среды, вызывающие появление мутаций, — **мутагенами**.



**Результат мутации –
двухголовая роющая змея**



**Двухголовая красноухая
черепаха – результат
мутации**



Продолжительность жизни – 2,5 мес

Мутационный процесс (мутагенез)

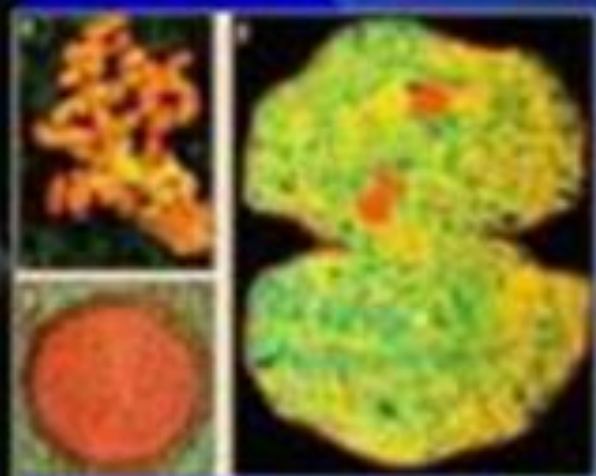
- Спонтанный - возникает при обычных физиологических состояниях организма
- Индуцированный – воздействие внешней среды на геном в генеративных и соматических клетках

Последствия мутагенеза



Классификация мутагенов:

- 1) **физические:** ионизирующее облучение, УФ- облучение, высокая температура;
- 2) **химические:** колхицин, формалин, алкоголь, некоторые лекарства;
- 3) **биологические:** вирусы, бактерии, **гельминты.**



РАДИАЦИОННЫЙ МУТАГЕНЕЗ

- Все структурные изменения связаны с разрывом хромосом. Причиной этого являются некоторые особенности процессов, происходящих в тканях при действии излучения.

ДЕЛЕЦИЯ (от лат. *deletio* – уничтожение) – тип хромосомной перестройки, при которой из ДНК выпадает участок генетического материала.



Факторы



климатические



производственные



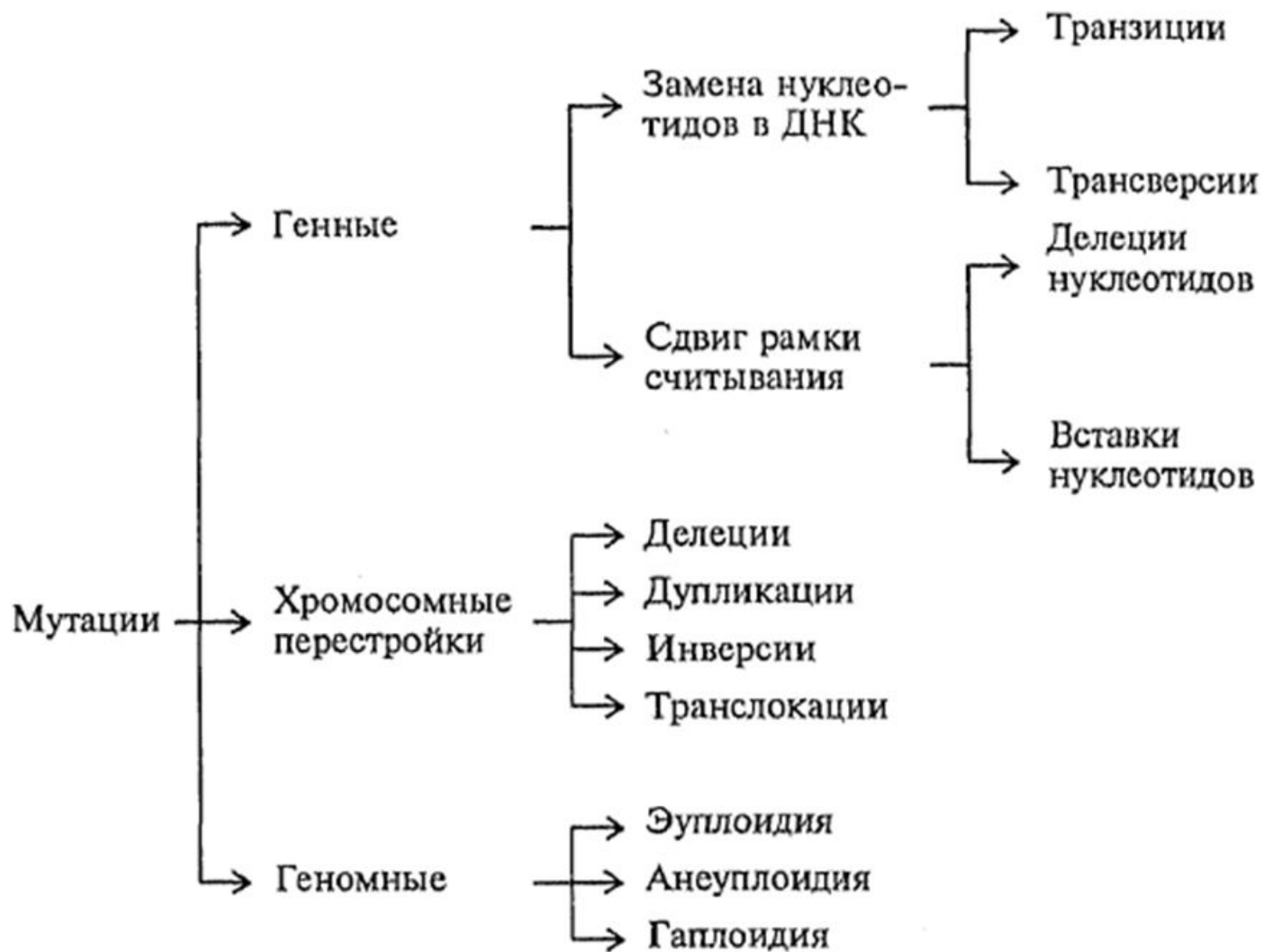
пищевые



бытовые



лекарственные



Нарушения структуры хромосом

Транслокации – обменные перестройки между негомологичными хромосомами.

Делеции – потери участка хромосомы.

Инверсии – повороты участка хромосомы на 180 градусов.

Дупликации – удвоения участка хромосомы.

Изохромосомия – хромосомы с повторяющимся генетическим материалом в обоих плечах.

Возникновение кольцевых хромосом – соединение двух концевых делеций в обоих плечах хромосомы.

У человека известно более 700 заболеваний, вызванных изменением числа или структуры хромосом.

Около 25% приходится на аутосомные трисомии, 46% – на патологию половых хромосом.

Структурные перестройки составляют 10,4%.

Среди хромосомных перестроек наиболее часто встречаются транслокации и делеции.

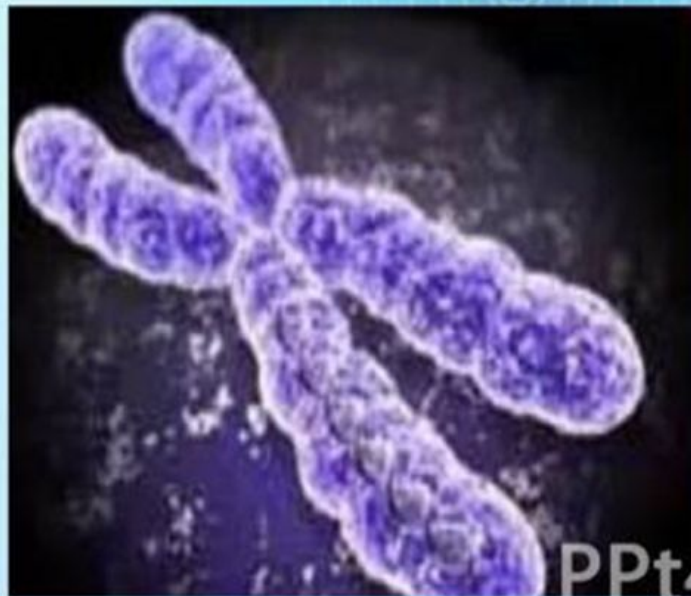
**Наследственные болезни —
заболевания человека,
обусловленные хромосомными и
генными мутациями.**



Хромосомные болезни

Группа болезней, в основе развития которых лежат нарушения числа или структуры хромосом, возникающие в гаметах родителей или на ранних стадиях дробления зиготы

- К хромосомным относят болезни, обусловленные геномными мутациями или структурными изменениями отдельных хромосом. В настоящее время у человека известно более 700 подобных заболеваний.



Хромосомные болезни

- ❖ Болезни, обусловленные геномными мутациями или структурными изменениями отдельных хромосом.
- ❖ Хромосомные болезни возникают в результате мутаций в половых клетках одного из родителей. Из поколения в поколение передаются не более 3—5 % из них.
- ❖ Хромосомными нарушениями обусловлены примерно 50 % спонтанных абортов и 7 % всех мертворождений.
- ❖ В настоящее время у человека известно более 700 заболеваний, вызванных изменением числа или структуры хромосом.
- ❖ Частота заболеваний 6-10 из 1000 новорожденных.

Хромосомные болезни (более 700)

Изменение числа хромосом
(геномные мутации)

Причина: нерасхождение хромосом в ходе мейоза.

Синдром Дауна (трисомия по 21 хр.)

Синдром Патау (лишняя 13 хр.)

Синдром Шерешевского-Тернера (♀ XO или ♀ XXX)

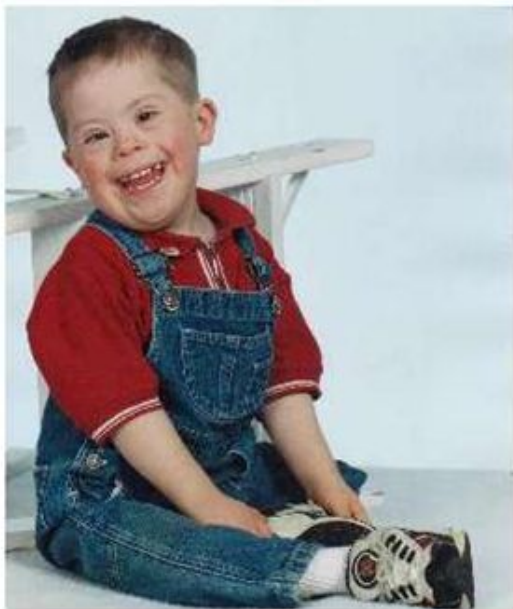
Синдром Клайнфельтера (♂ XXU)

Изменение структуры хромосом
(хромосомные мутации)

Синдром «кошачьего крика» (утрата фрагмента 5-й хр.)

Хромосомные болезни

(аномалии аутосом)



Синдром Дауна
(трисомия по 21 паре)



Синдром Патау
(трисомия по 13 паре)



Синдром Эдвардса
(трисомия по 18 паре)



Синдром Дауна
- в среднем
наблюдается
один случай на
700 родов



Дети с характерными чертами, присущими синдрому Дауна (эпикантус, плоское лицо, открытый рот, увеличенный язык, маленький нос и т. д.)

Синдром Патау



- ❖ Нелечимое хромосомное заболевание
- ❖ Частота встречаемости среди новорожденных – 1 : 5000-7000 (соотношение полов 50 : 50%).
- ❖ Неадекватное развитие костей черепа, Патология пищеварительной системы, опорно – двигательного аппарата, сердечно – сосудистой системы, мочеполовой системы, удвоение матки и влагалища.
- ❖ Во всех случаях присутствуют стойкие нарушения интеллекта.
- ❖ Со стороны центральной нервной системы наблюдается недоразвитие основных мозговых структур.

СИНДРОМ ПАТАУ

Трисомия 13 хромосомы впервые была описана Томасом Бартолини в 1657 г., но хромосомный характер заболевания был установлен доктором Клаусом Патау в 1960 г. Болезнь названа в его честь. Синдром Патау был также описан у племен одного тихоокеанского острова. Считалось, что эти случаи были вызваны радиацией от испытаний атомных бомб.



Синдром Эдвардса



Трисомия по 18 хромосоме. Нижняя челюсть и ротовое отверстие маленькие, глазные щели узкие и короткие, ушные раковины деформированы, 60% детей умирают в возрасте до 3-х месяцев, до года доживают лишь 10%, основной причиной служит остановка дыхания и нарушение работы сердца.



Аномалии сочетания половых хромосом

- Пол будущего ребенка определяется в момент оплодотворения в зависимости от сочетания половых хромосом (XX - женский организм, XY - мужской).
- При нарушении течения митоза могут образовываться необычные особи - гинандроморфы.
- Содержание половых хромосом в разных клетках таких особей может быть разным (мозаицизм). У человека могут быть разные случаи мозаицизма: XX/XXX, XY/XXY, XO/XXX, XO/XXY и др.

♀ гаметы \ ♂ гаметы	X	Y
	X	XX (женщина)
X	XX (женщина)	XY (мужчина)

Синдром ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА



**Крыловидная
складка на шее**

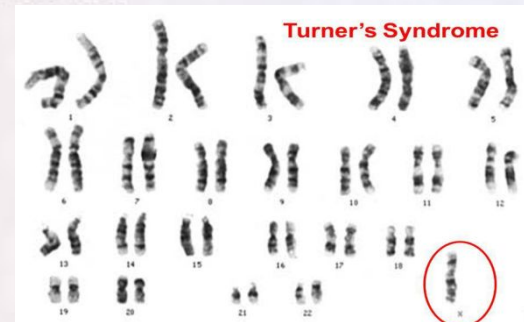
**Лимфатический отёк
стопы**

Синдром Шерешевского-Тернера

- Обусловлен отсутствием или дефектом половой X-хромосомы, всего в наборе 45 хромосом.
- (синдром женского гипогонадизма)
- Описали Н.А.Шерешевский в 1925г., Turner в 1938г.
- Частота - 1:3000 живорожденных девочек.
- Моносомия по X-хромосоме возникает чаще всего в результате оплодотворения аберрантной яйцеклетки, лишенной X-хромосомы, спермием с X-хромосомой.
- Четкой связи возникновения синдрома Тернера с возрастом и какими-либо заболеваниями родителей не выявлено



отек кистей и стоп,
крыловидные кожные
складки на шее
низкий рост,
врожденные пороки
сердца,
первичная аменорея,
полная или частичная
моносомия по X-
хромосоме.



Синдром Клайнфельтера.



- 47 хромосом – лишняя X-хромосома – XXУ
- Наблюдается у юношей
- Высокий рост
- Нарушение пропорций тела (длинные конечности, узкая грудная клетка)
- Отсталость в развитии
- Бесплодие

Синдром Клайнфельтера

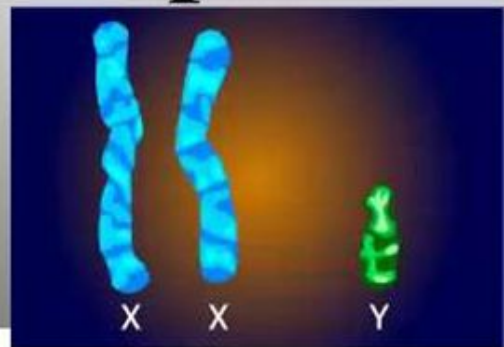
Встречается 2 на 1000 мальчиков.

Причины: лишняя X-хромосома у мужчин,

Родственные браки, пожилые родители,

действие тяжёлыми металлами, высокотоксичных веществ (диоксины, бензопирен), некоторые лекарства, наркотики, алкоголизм, вирусные заболевания во время беременности.

Симптомы: признаки проявляются только в период полового созревания – высокий рост, ожирение, женский тип телосложения, скудное оволосение, антисоциальное поведение, дебилность.



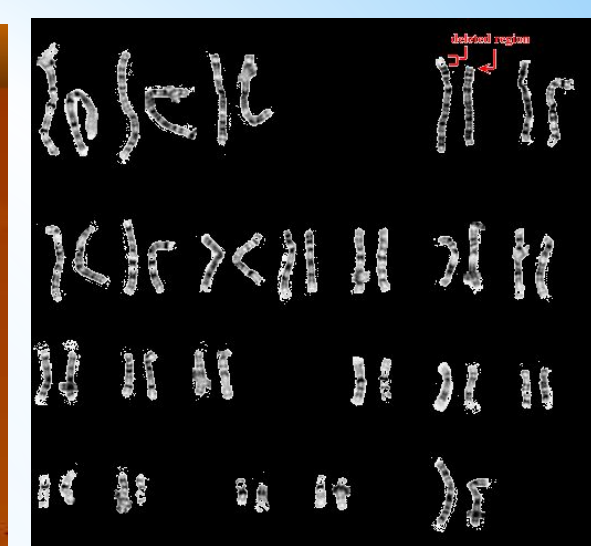
Синдром Вольфа - Хиршхорна

Он встречается с одинаковой частотой у мальчиков и девочек

Причина: результат терминальной деления короткого плеча 4-й хромосомы.

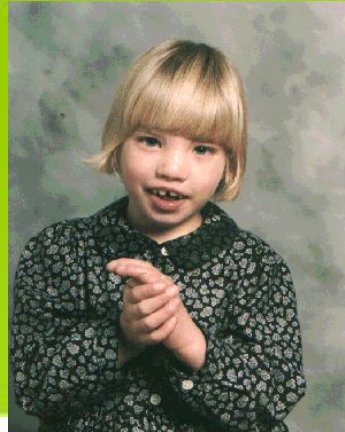
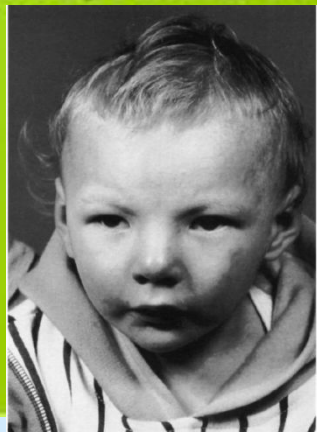
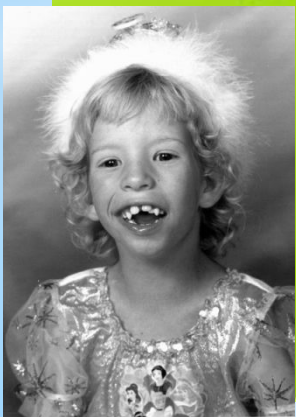
Симптомы: задержка роста, расщелина губы и неба, широкий или клювовидный нос; асимметрия костей черепа, низко расположенные деформированные ушные раковины; гематомы кожи небольших размеров в области лица.

Последствия: Могут быть поражены внутренние органы.

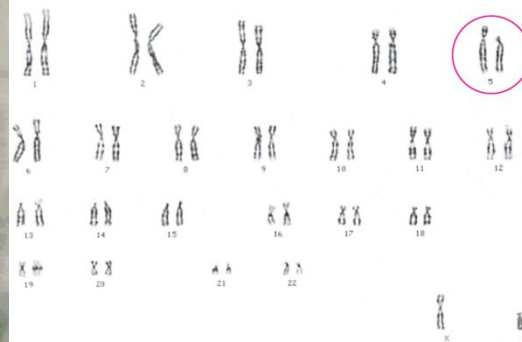


Синдром «кошачьего крика»

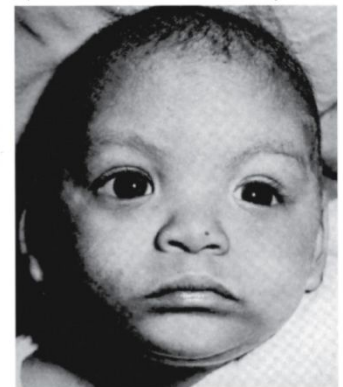
- Синдром кошачьего крика (5p-) обусловлен делецией короткого плеча 5-й хромосомы. Популяционная частота синдрома - примерно 1:45 000.
- Для данного синдрома наиболее характерны специфический плач, напоминающий кошачье мяуканье, лунообразное лицо, мышечная гипотония, умственное и физическое недоразвитие, микроцефалия, низко расположенные, иногда деформированные ушные раковины, эпикант, антимонолоидный разрез глазных щелей, косоглазие. Иногда наблюдаются атрофия зрительного нерва и очаги депигментации сетчатки. Как правило, выявляются пороки сердца. Наиболее постоянный признак синдрома - "кошачий крик" - обусловлен изменениями гортани: сужением, мягкостью хрящей, отечностью или необычной складчатостью слизистой оболочки, уменьшением надгортанника. Изменения других органов и систем неспецифичны.
- Продолжительность жизни у больных с этим синдромом значительно снижена, только около 14% из них переживают возраст 10 лет.



a) Karyotype (G banding)



b) Individual with Cri-du-chat syndrome



Синдром кошачьего крика - (cri-du-chat syndrome) - врожденная задержка умственного развития, сопровождающаяся множественными физическими аномалиями. Заболевание развивается в результате хромосомного нарушения, когда в наборе хромосом отсутствует одно плечо хромосомы № 5.



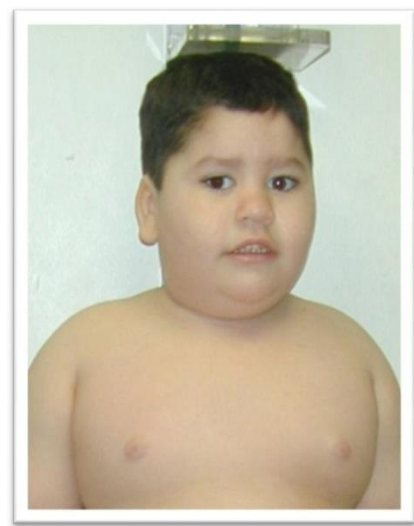
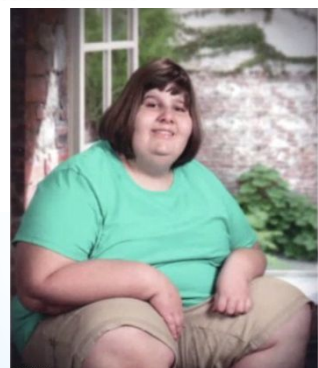
Синдром Орбели (13q-)

- обусловлен делецией длинного плеча 13-й хромосомы. Популяционная частота не установлена.
- Характерны микроцефалия, отсутствие носовой вырезки (лоб непосредственно переходит в нос), эпикант, антимонголоидный разрез глаз, высокое нёбо, низко расположенные деформированные ушные раковины. Отмечаются поражения глаз (микрофтальмия, косоглазие, катаракта, ретинобластома), опорно-двигательного аппарата (короткая шея, синдактилии кистей и стоп), атрезии прямой кишки. Часты пороки развития сердца, почек, головного мозга. Для всех детей с синдромом Орбели характерна глубокая олигофрения.
- Большинство больных с синдромом 13q- погибают на 1-м году жизни.



Синдром Прадера-Вилли_

- у 70% больных наблюдается частичная делеция длинного плеча 15-й хромосомы (отцовская аллель), у 5% заболевание связано с другими перестройками хромосомы 15.
- Характерные внешние признаки: череп со сдавленной с боков лобной частью, миндалевидный разрез глаз, опущенные углы рта, маленькие стопы и кисти)
- Наблюдается отставание умственного развития, поведенческие нарушения, задержка физического развития, низкорослость, гипотония, гипогонадизм.



Синдром Прадера — Вилли

Причина:

- При синдроме Прадера — Вилли отсутствуют или не экспрессируются примерно 7 генов из 15 хромосомы унаследованной от отца.

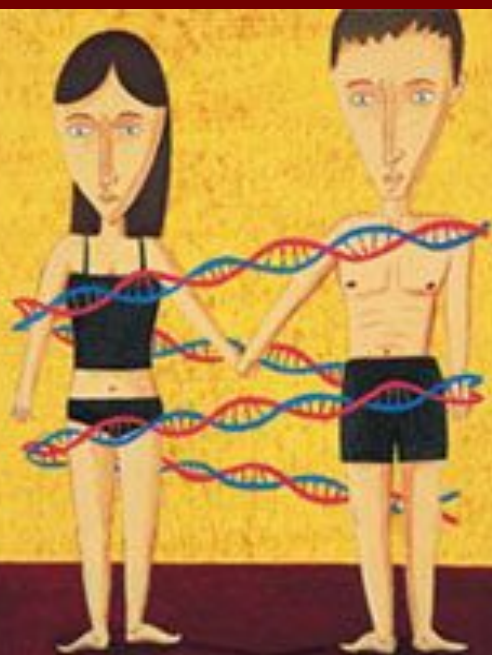


Медико генетическое консультирование – особый вид медицинской помощи, направленный на предупреждение наследственных болезней в отдельных конкретных семьях

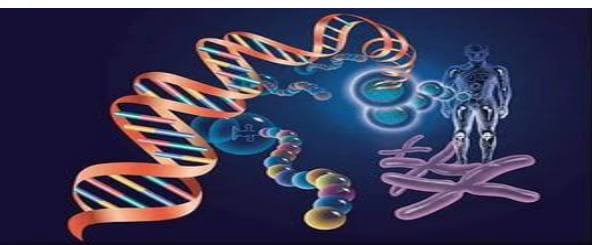


МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

1. Диагноз (клинический, биохимический, кариологический, ДНК)
2. Обследование семьи
3. Составление родословной
4. Анализ родословной
5. Планирование профилактических и лечебных мероприятий



Моногенные	Полигенные	Хромосомные заболевания
<p>Наследуются в соответствии с законами Менделя. Типы наследования:</p> <ul style="list-style-type: none"> а) аутосомно-доминантный б) аутосомно-рецессивный в) сцепленное с полом наследование 	<p>Наследуются сложно, не на основании законов Менделя</p>	<p>Хромосомные болезни определяются нарушением наследственного аппарата, изменением числа и структуры хромосом</p> <p>Типичная причина: алкогольная интоксикация при зачатии</p>
<p>Нарушение обмена веществ, мутация генов, нарушается синтез ферментов</p>	<p>Приводит к сахарному диабету, раку, шизофрении, ишемической болезни сердца, эпилепсии и др.</p>	<p>Приводит к синдрому дауна, «кошачьего крика», Эдвардса, Клайнфельтера</p>
<p>Вызывается свободными радикалами</p>	<p>Промежуточными продуктами метаболизма</p>	<p>Промежуточными продуктами метаболизма</p>



Полигенные наследственные болезни

- Полигенные болезни характеризовались как *болезни с наследственной предрасположенностью*. Однако сейчас о них идёт речь как о *мультифакториальных заболеваниях с аддитивно-полигенным наследованием с пороговым эффектом*.
- К этим заболеваниям относятся такие болезни как *рак, сахарный диабет, шизофрения, эпилепсия, ишемическая болезнь сердца, гипертензия* и многие другие.



ГИПЕРТРИХОЗ («ЛЮДИ – ВОЛКИ»)

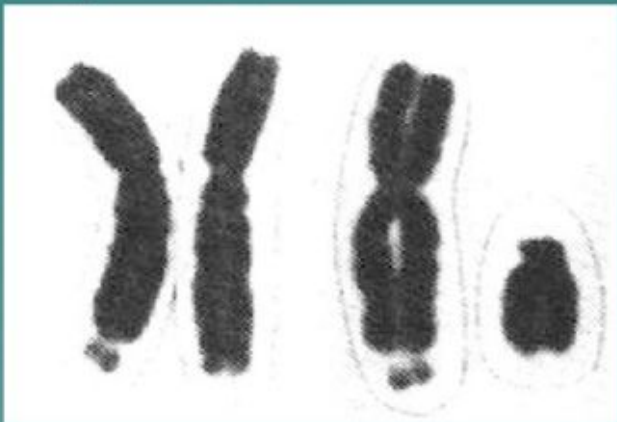
- **Клинические признаки:** чрезмерный рост волос на всех частях тела, кроме ладоней и подошв. Со средних веков зарегистрировано только 50 случаев конгенитального гипертрихоза. Других отклонений в развитии нет. Локальный гипертрихоз может отмечаться при нарушении обмена веществ.
- **Тип наследования: Ад. Популяционная частота** неизвестна.



СИНДРОМ МАРТИНА-БЕЛЛА



Лицо больного с синдромом
Мартина-Белла



- ◆ Синдром Мартина-Белла – самая распространенная (после болезни Дауна) форма умственной отсталости. Мальчики болеют в 2-3 раза чаще девочек.
- ◆ **Клинические признаки:** удлиненное лицо, высокий выступающий лоб, выступающий подбородок, оттопыренные крупные уши, крупные кисти и стопы, **макроорхидизм**, пролапс митрального клапана, плоскостопие, **глубокая или умеренная олигофрения**.
- ◆ **Цитогенетическая картина:** ломкость дистального конца длинного плечика X-хромосомы (Xq – напоминает спутник).
- ◆ **Тип наследования: X-сцепленный**
- ◆ **Популяционная частота** – 1 : 1250 (мальчики); 1 : 2500-3000 (девочки)

Ломкая X-хромосома (слева – женская, справа – мужская) при синдроме Мартина-Белла

прогерия

