

**Тема : Организация наследственного аппарата в клетках человека в норме и при патологии. Мутации (геномные, хромосомные, генные). Факторы мутагенеза.**

Свойства живого наследственность и изменчивость изучает наука **ГЕНЕТИКА**.

Закономерности наследования признаков у растений впервые были установлены в 1865 г. Г.Менделем.

В 1900 г. Г. де Фриз, К.Корренс и Э.Чермак перепроверили законы Г.Менделя и этот год считается официальным годом рождения науки – генетика.

## **Исторические этапы изучения организации и функционирования наследственного аппарата**

1865 г. Ф.Гальтон - «Наследование таланта и характера».

1887 г. А.Вейсман - «гипотеза зородышевой плазмы».

1888 г. В.Вальдейер – термин «хромосома».

1901 г. Г. де Фриз – сформулировал положения мутационной теории, предложил термин «мутация».

1902-1907 гг. Т.Бовери и У.Сеттон – доказали, что хромосомы – носители генетической программы.

1902 г. У.Бэтсон – ввел термины «генотип» и «фенотип».

1909 г. В.Иогансен - единица наследственности – ген, а их совокупность – генотип.

1910-1925 гг. Т.Морган – положения хромосомной теории наследственности.

1926 г. Х.Дж.Мёллер – мутагенное действие рентгеновских лучей.

1926 г. С.С.Четвериков – генетические процессы в популяциях

1944 г. О.Т.Эйвери – ДНК- химическое в-во наследственности.

1953 г. Дж.Уотсон, Ф.Крик, М.Уилкинс – двуспиральность ДНК

1956 г. Дж.Тийо и А.Леван – число хромосом у человека - 46.

1961 г. Ф.Жакоб и Ж.Л.Моно - гипотеза о переносе генетической информации с ДНК на белок при участии иРНК.

1989-2001 гг. Дж.Уотсон, Ф.Коллинз, К.Вентер и др. – завершение работ по проекту «Геном человека».

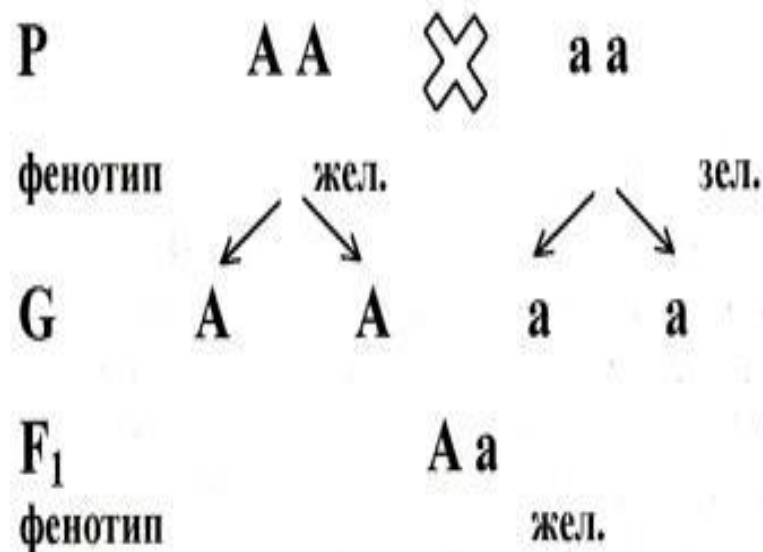
2009 г. Э.Блэкберн, К.Грейдер, Д.Шостак – открытие механизма защиты хромосом теломерами и теломеразами.

- **Наследование** – это процесс передачи генетической информации в ряду поколений.
- Наследуемые признаки могут быть качественными (моногенными) и количественными (полигенными). Качественные признаки представлены в популяции, небольшим числом взаимоисключающих вариантов. Качественные признаки наследуются по законам Менделя (менделирующие признаки).
- Количественные признаки представлены в популяции множеством альтернативных вариантов.
- В зависимости от локализации гена в хромосоме и взаимодействия аллельных генов различают:
  - 1. Аутомсомный тип наследования. Различают доминантный, рецессивный и кодоминантный аутомсомный тип наследования.
  - 2. Сцепленный с половыми хромосомами (с полом) тип наследования. Различают X-сцепленное (доминантное либо рецессивное) наследование и Y-сцепленное наследование.

# Грегор Мендель – основатель генетики

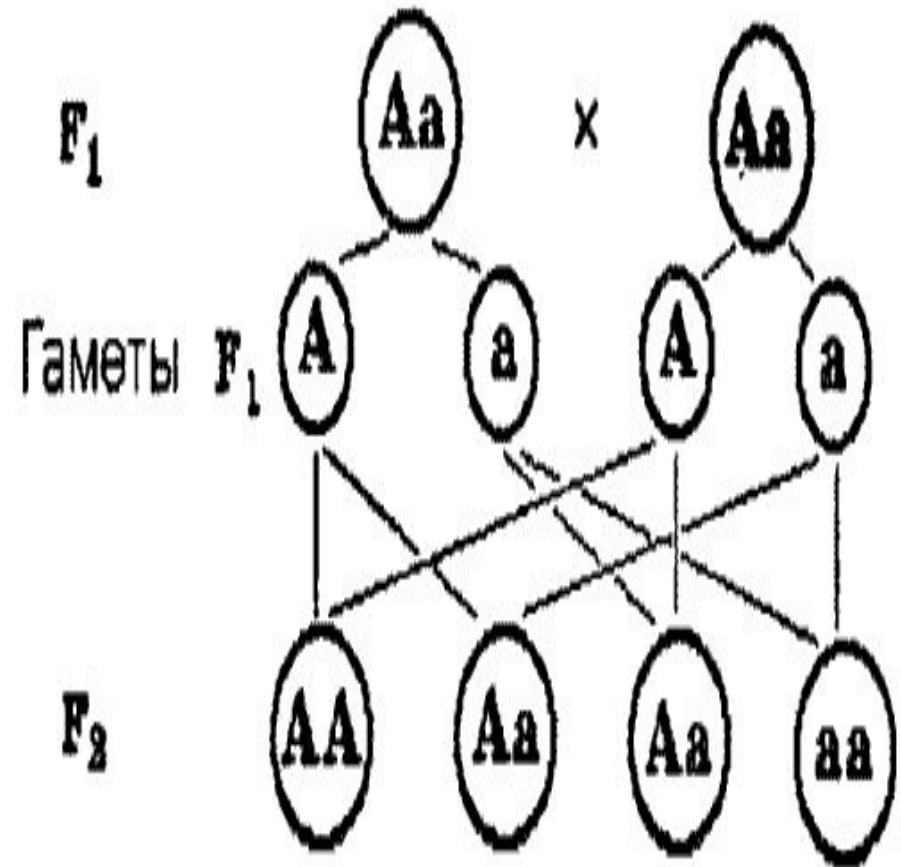
- Первый закон Менделя
- Закон единообразия гибридов первого поколения, или закон доминирования. При моногибридном скрещивании гомозиготных по альтернативным признакам особей потомство первого гибридного поколения единообразно по генотипу и фенотипу.

- Закон единообразия первого поколения



## Второй закон Г.Менделя – закон расщепления

При скрещивании потомков F1 двух гомозиготных родителей в поколении F2 наблюдается расщепление потомства по фенотипу в отношении 3: 1 в случае полного доминирования и 1: 2: 1 при неполном доминировании.

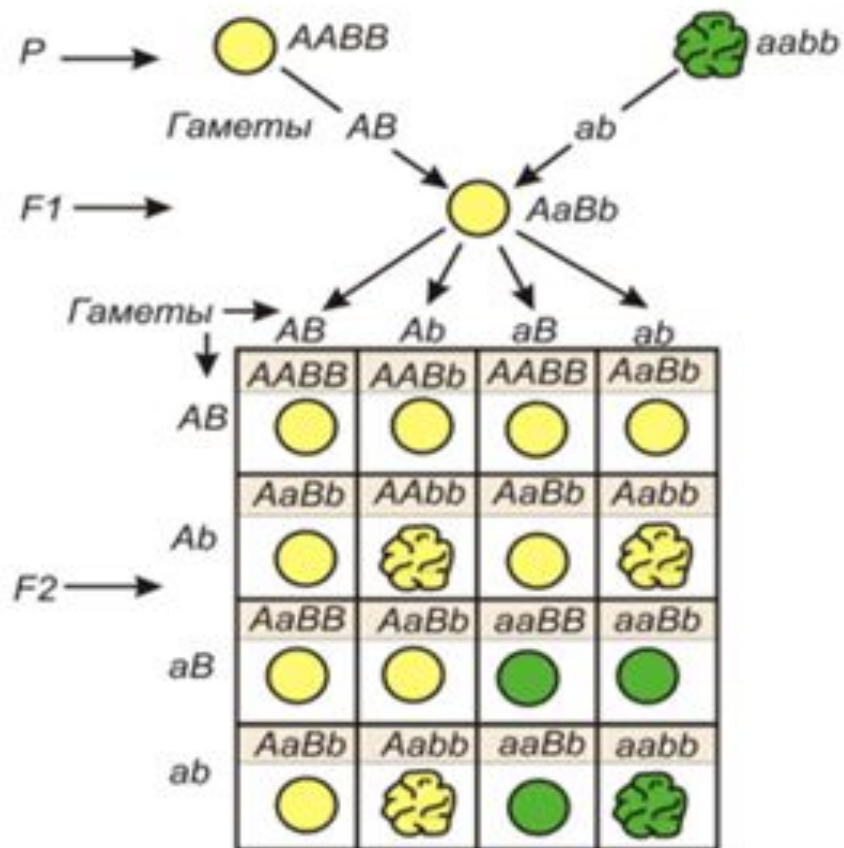


# Третий закон Г. Менделя –

## закон независимого наследования

Расщепление по каждой паре признаков идет независимо от других пар признаков.

### Дигибридное скрещивание гороха



Исходные родительские формы отличаются по двум парам аллелей: желтая - зеленая окраска семян (A-a); гладкая - морщинистая форма семян (B-b).

# Анализирующее скрещивание

- Чтобы выяснить генотип гибрида второго поколения за одно скрещивание, необходимо произвести **возвратное (анализирующее)** скрещивание с особью, гомозиготной по рецессивному аллелю изучаемого гена. Если у всех потомков от этого скрещивания проявится доминантный фенотип, то особь с определяемым генотипом была гомозиготна по доминантному признаку. Если же появятся особи как с доминантными, так и рецессивными признаками (в примерном соотношении 1:1), то изучаемая особь была гетерозиготна.



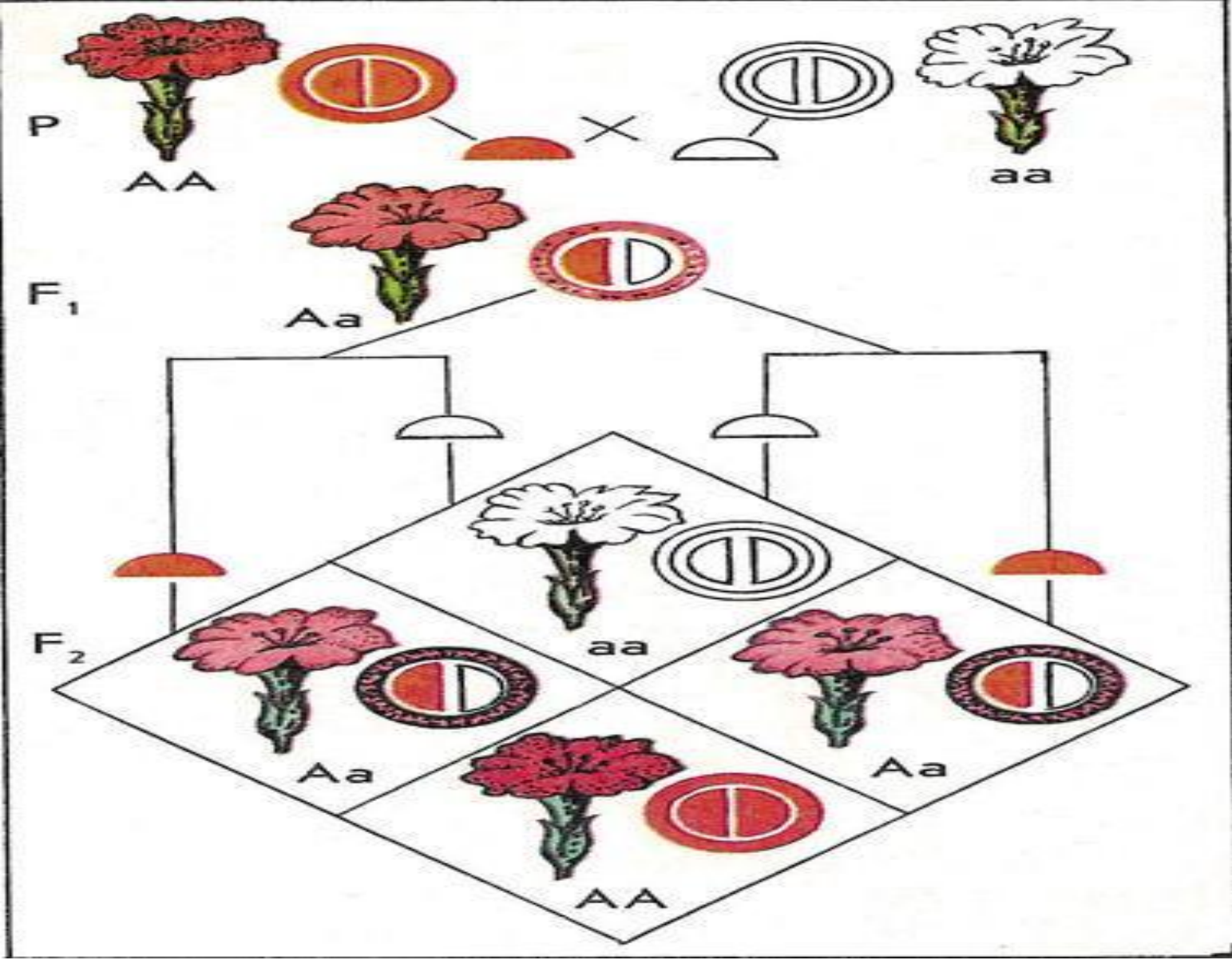
- В кариотипе человека содержится 44 аутосомы и 2 половых хромосомы – X и Y. Женский пол гомогаметен. Развитие мужского пола определяется наличием X– и Y-хромосом, т. е. мужской пол гетерогаметен.
- Признаки, сцепленные с полом – это признаки, которые кодируются генами, находящимися на половых хромосомах.
- Так как X-хромосома присутствует в кариотипе каждого человека, то и признаки, наследуемые сцеплено с X-хромосомой, проявляются у представителей обоих полов.
- Y-сцепленные гены присутствуют в генотипе только мужчин и передаются из поколения в поколение от отца к сыну.

- **Анализируя механизмы сцепленного наследования Т. Морган и его сотрудники сформулировали положения хромосомной теории.**
- **Основные положения хромосомной теории:**
  - • **гены находятся в хромосомах;**
  - • **каждый ген занимает определенное место в хромосоме;**
  - • **гены в хромосомах расположены в линейном порядке;**
  - • **каждая хромосома представляет собой группу сцепления;**
  - • **число групп сцепления равно гаплоидному числу хромосом;**
  - • **между гомологичными хромосомами происходит обмен аллельными генами;**
  - • **расстояние между генами пропорционально % кроссинговера между ними.**
- **Таким образом Т.Морган и его сотрудники показали, что, установив группу сцепления, можно построить генетические карты и указать порядок расположения генов.**
- **Генетической картой хромосом называют схему взаимного расположения генов, находящихся в одной группе сцепления. Определение группы сцепления осуществляется гибридологическим методом, т.е. при изучении результатов скрещивания.**

# Взаимодействия аллельных генов

## Типы доминирования:

1. Полное доминирование.
2. Неполное доминирование. Отмечается в случаях, когда фенотип гетерозигот  $Aa$  отличается от фенотипа гомозигот  $AA$ , т.к. гетерозиготы  $Aa$  характеризуются **промежуточной степенью проявления признака**, т. е. аллель, отвечающий за формирование нормального признака, находясь в двойной дозе у гомозиготы  $AA$ , проявляется сильнее, чем в одинарной дозе у гетерозиготы  $Aa$ . Возможные при этом генотипы различаются **экспрессивностью**, т. е. степенью выраженности признака.  
При скрещивании таких гибридов между собой во втором поколении наблюдается расщепление по фенотипу в соотношении 1:2:1.



- **Кодоминирование.** Это такой тип взаимодействия аллельных генов, при котором каждый из аллелей проявляет свое действие. В результате формируется промежуточный вариант признака, новый по сравнению с вариантами, формируемыми каждым аллелем по отдельности. Например: IV (AB) группа крови.
- **Сверхдоминирование.** Заключается в том, что у доминантного аллеля в гетерозиготном состоянии, иногда отмечается более сильное проявление, чем в гомозиготном состоянии.
- Каждый признак может контролироваться не двумя, а тремя и более аллелями. Примером подобных **множественных аллелей** является наследование **групп крови** у человека. Три аллеля гена группы крови обозначаются буквами А, В и О. Аллели А и В являются доминантными, а аллель О рецессивен. В результате у человека могут наблюдаться четыре различные группы крови.

- **Группы крови** - это генетически наследуемые признаки, не изменяющиеся в течение жизни при естественных условиях. Группа крови представляет собой определенное сочетание поверхностных антигенов эритроцитов (агглютиногенов) системы АВО.
- Различные сочетания антигенов и антител образуют **4 группы крови:**
- **Группа 0 (I)** - на эритроцитах отсутствуют групповые агглютиногены, в плазме присутствуют агглютинины альфа и бета;
- **Группа А (II)** - эритроциты содержат только агглютиноген А, в плазме присутствует агглютинин бета;
- **Группа В (III)** - эритроциты содержат только агглютиноген В, в плазме содержится агглютинин альфа;
- **Группа АВ (IV)** - на эритроцитах присутствуют антигены А и В, плазма агглютининов не содержит.

<b>Группа крови</b>	<b>Агглютиногены (в мембранах эритроцитов)</b>	<b>Агглютинины (в плазме крови)</b>
<b>I ( 0 )</b>	-	$\alpha$ , $\beta$
<b>II (A)</b>	A	$\beta$
<b>III (B)</b>	B	$\alpha$
<b>IV (AB)</b>	A,B	-

# Наследование групп крови человека системы АВО

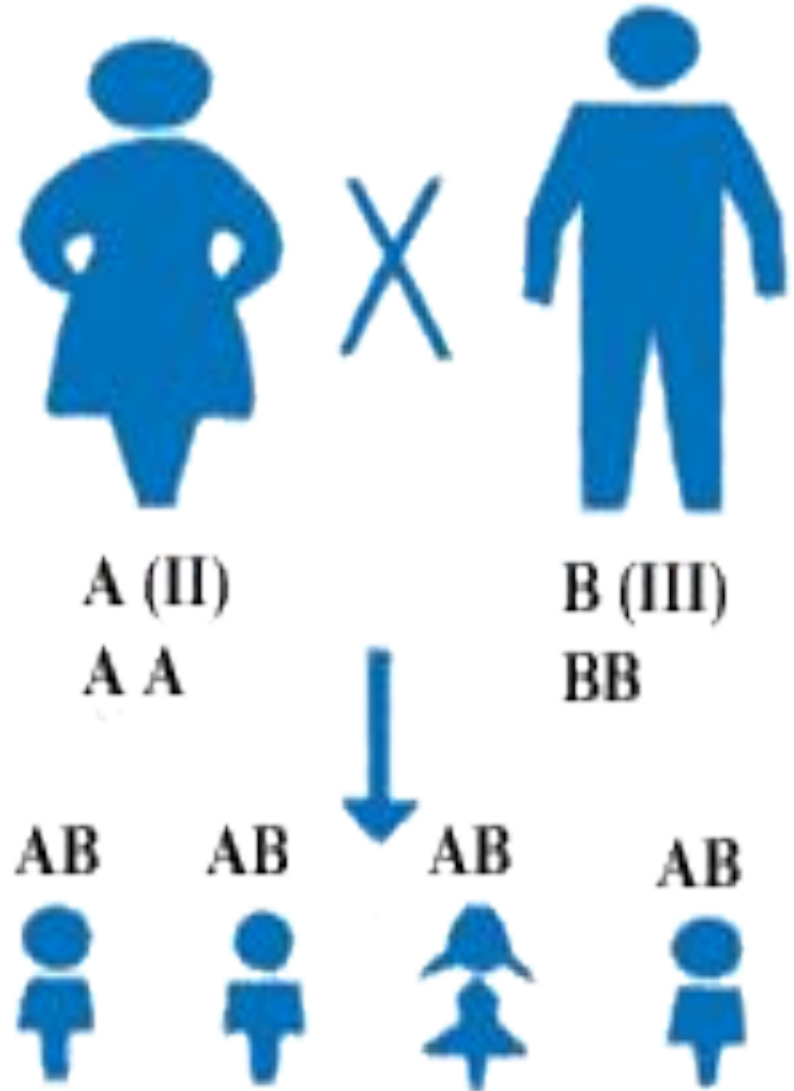
Возможные аллели женщины

	$I^A$	$I^B$	$i$
$I^A$	$I^A I^A$	$I^A I^B$	$I^A i$
$I^B$	$I^A I^B$	$I^B I^B$	$I^B i$
$i$	$I^A i$	$I^B i$	$ii$

Возможные аллели мужчины

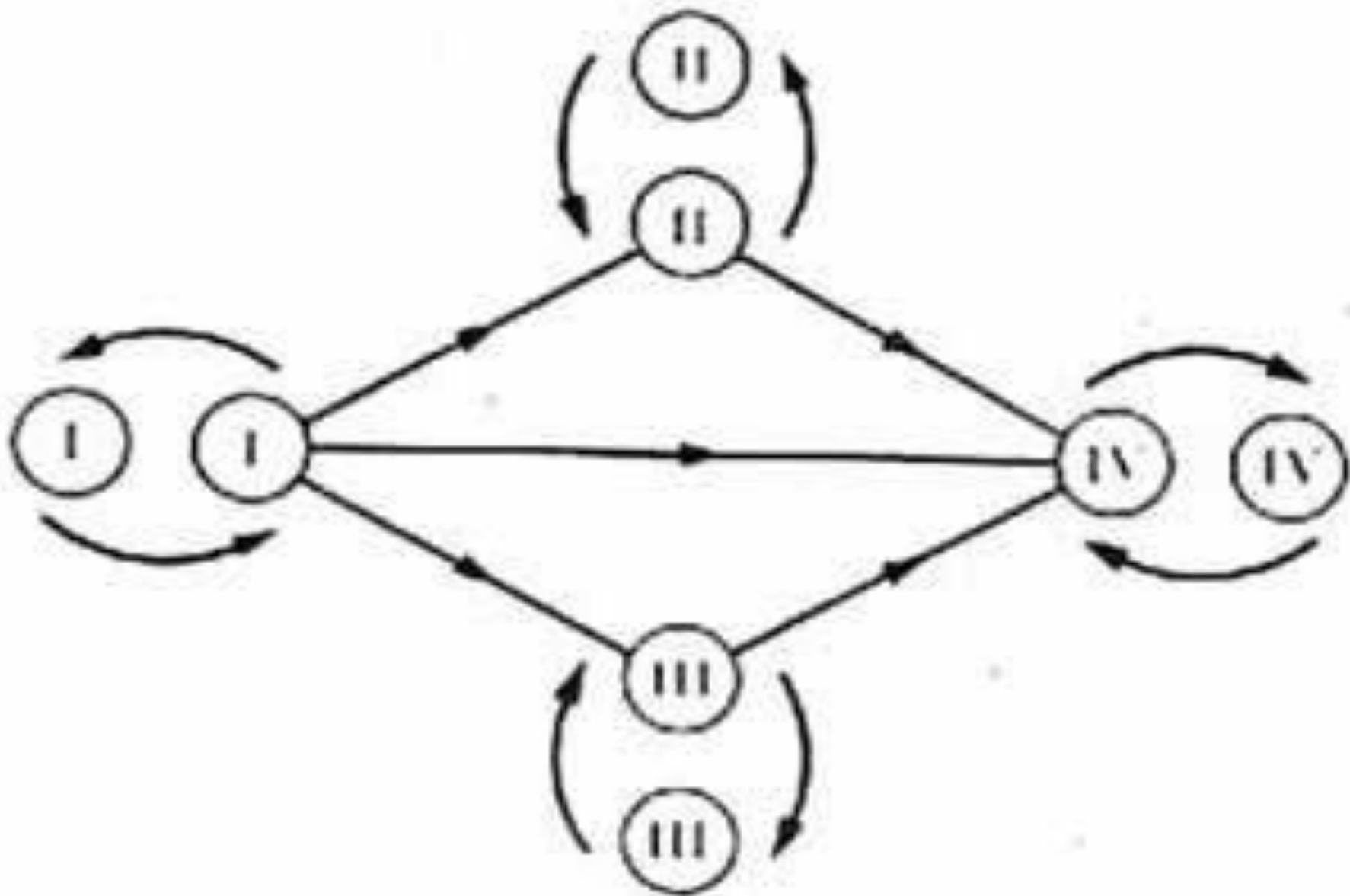
Группы крови

$A$	$B$	$AB$	$O$
-----	-----	------	-----





- **Переливание крови** - это введение определенного количества донорской крови в кровь реципиента. Человек, дающий кровь для переливания, называется **донором**, человек, принимающий донорскую кровь, называется **реципиентом**.
- Механизм реакции агглютинации лежит в основе совместимости групп крови: **люди с I группой являются универсальными донорами, а люди с IV группой являются универсальными реципиентами**. Однако в клинической практике переливание крови осуществляется только группа в группу.



- **Несовместимость крови** наблюдается, если эритроциты одной крови несут агглютиногены (А или В), а в плазме другой крови содержатся соответствующие агглютинины (альфа- или бета), при этом происходит реакция агглютинации.
- Подобным способом определяют **резус – фактор**, используя при этом стандартную сыворотку, содержащую антитела (агглютинины) к резус – агглютиногенам донорских эритроцитов. Если в капле стандартной сыворотки, в которую добавлена капля исследуемой крови произошла агглютинация, следовательно, донорская кровь **Rh** –положительна, если агглютинация не произошла, то исследуемая кровь **Rh** – отрицательна.

- **Резус-фактор** белок на мембране эритроцитов. Присутствует у 85% людей - резус-положительных. Остальные 15% - резус-отрицательны.
- Наследование: R- ген резус-фактора. r - отсутствие резус фактора.
- Родители **резус-положительны (RR, Rr)** - ребенок может быть резус-положительным (RR, Rr) или **резус-отрицательным (rr)**.
- **Резус-конфликт** может возникнуть при беременности **резус-отрицательной женщины резус-положительным плодом** (резус-фактор от отца). В крови матери в течение беременности накапливаются антитела против белка резус, которые через плаценту проникают в кровь плода и вызывают склеивание и разрушение его эритроцитов. Это может привести к развитию **гемолитической желтухи** у плода, **нарушению развития нервной системы и даже гибели плода.**

## ■ Взаимодействие неаллельных генов:

- Комплементарным называется взаимодействие, при котором действие генов из одной пары дополняется действием генов из другой пары таким образом, что в результате появляется новый признак.
- **Пример** — развитие слуха у человека. Для нормального слуха в генотипе человека должны присутствовать доминантные гены из разных аллельных пар - D и E. Ген D отвечает за нормальное развитие улитки, а ген E — за нормальное развитие слухового нерва. У рецессивных гомозигот (**dd**) будет недоразвита улитка, а при генотипе **ee** - слуховой нерв. Люди с генотипом DD $ee$ , Dd $ee$ , ddEE, ddE $e$  - и dd $ee$  будут глухими.

■ Полимерия – взаимодействие неаллельных множественных генов, однозначно влияющих на развитие одного и того же признака; степень проявления признака зависит от количества генов. Таким образом наследуются многие количественные и некоторые качественные признаки у животных и человека: рост, масса тела, величина артериального давления, цвет кожи и др.

■ Степень проявления этих признаков зависит от количества доминантных генов в генотипе (чем их больше, тем сильнее выражен признак) и в значительной мере от влияния условий среды. Полимерные гены обозначаются одинаковыми буквами, а аллели одного локуса имеют одинаковый нижний индекс.

- У человека может наблюдаться предрасположенность к различным заболеваниям: гипертонической болезни, ожирению, сахарному диабету, шизофрении и др. Данные признаки при благоприятных условиях среды могут и не проявиться или быть слабо выраженными. Это отличает полигенно наследуемые признаки от моногенных.
- Изменяя условия среды и проводя профилактические мероприятия, можно значительно снизить частоту и степень выраженности некоторых мультифакториальных заболеваний. Суммирование «доз» полимерных генов (*аддитивное действие*) и влияние среды обеспечивают существование непрерывных рядов количественных изменений. Пигментация кожи у человека определяется пятью или шестью парами полимерных генов. У коренных жителей Африки преобладают, доминантные аллели, у представителей европеоидной расы - рецессивные. Мулаты имеют промежуточную пигментацию и являются гетерозиготами.

- Эпистаз – взаимодействие неаллельных генов, при котором один из них подавляется другим. Подавляющий ген называется эпистатическим, подавляемый – гипостатическим.
- Если эпистатический ген не имеет собственного фенотипического проявления, то он называется ингибитором и обозначается буквой I.
- Эпистатическое взаимодействие неаллельных генов может быть доминантным и рецессивным.



- **Доминантный эпистаз.** При доминантном эпистазе действие доминантных генов из одной пары подавляет работу также доминантных генов из другой пары.
- **Пример:** У кур доминантный ген С детерминирует синтез пигмента, а доминантная аллель другого гена I является его супрессором, и куры с генотипом **C-I-** имеют белое оперение.
- **Рецессивный эпистаз.** При рецессивном эпистазе действие доминантных генов из одной пары подавляется действием рецессивных генов из другой пары.
- **Пример:** у человека описан «бомбейский феномен» в наследовании групп крови по АВО-системе. У женщины, получившей от матери аллель  $J^B$ , фенотипически определялась **I(O)** группа крови. При детальном исследовании было установлено, что действие гена  $J^B$  (синтез в эритроцитах антигена В) было подавлено редким рецессивным геном, который в гомозиготном состоянии оказал эпистатическое действие.

- Под «**эффектом положения**» понимают взаимное влияние генов разных аллелей, занимающих близлежащие локусы в одной хромосоме. Оно проявляется в изменении их функциональной активности.
- Резус-принадлежность человека определяется тремя генами, расположенных в одной хромосоме на близком расстоянии (тесно сцепленными). Каждый из них имеет доминантную и рецессивную аллели (C,D,E и c,d,e). Организмы с набором CDE/cDe и CDe/cDE генетически идентичны (общий баланс генов одинаковый). Однако у лиц с первой комбинацией генов образуется **много антигена E** и **мало антигена C**, а у лиц со второй комбинацией аллелей — наоборот **мало антигена E** и **много- C**. Вероятно, близкое соседство аллели E с аллелью C снижает функциональную активность последней.

- Виды изменчивости:
- 1. **Наследственная** (генотипическая) изменчивость связана с изменением самого генетического материала.
- 2. **Ненаследственная** (фенотипическая, модификационная) изменчивость – это способность организмов изменять свой фенотип под влиянием различных факторов.
- **Норма реакции** - это границы фенотипической изменчивости признака, возникающей под действием факторов внешней среды. Норма реакции по одному и тому же признаку у разных индивидов различна.

# Комбинативная изменчивость

- Связана с новым сочетанием неизменных генов родителей в генотипах потомства. Факторы комбинативной изменчивости.
- 1. Независимое и случайное расхождение гомологичных хромосом в анафазе I мейоза.
- 2. Кроссинговер.
- 3. Случайное сочетание гамет при оплодотворении.
- 4. Случайный подбор родительских организмов.

# Генетика пола

- Ни один природный феномен не привлекает к себе такого внимания и не содержит столько загадок, как генетика пола. **Пол** – это важная фенотипическая характеристика особи, включающая совокупность морфологических, физиологических, биохимических, поведенческих признаков организма, обеспечивающих воспроизведение потомства и передачу ему наследственной информации. Признаки пола присущи всем живым организмам, даже самым простейшим (бактерии имеют признаки пола).
- Признаки пола подразделяются на две группы: **первичные** (наружные и внутренние органы размножения) и **вторичные** (особенности телосложения, тембр голоса, развитие волосяного покрова и т.д.).
- Важным доказательством того, что пол определяется наследственными факторами, является наблюдаемое у большинства видов соотношение 1:1, что может быть обусловлено образованием двух видов гамет у представителей гетерогаметного пола и одного вида гамет – у другого пола (как при анализирующем скрещивании). У человека гетерогаметным является мужской пол – XY, гомогаметным – женский – XX. У разных видов организмов механизм определения пола реализуется по-разному: клопы, бабочки – XO, птицы – женский – XY, мужской – XX

# Основные механизмы определения пола

- **Прогамное** – пол определяется до оплодотворения. Характерно для особей, размножающихся партеногенетически. Так, у пчел особи женского пола развиваются из оплодотворенных диплоидных яиц, мужского – из неоплодотворенных, гаплоидных.
- **Сингамное** – пол определяется в момент оплодотворения. Данный тип характерен для большинства млекопитающих и человека. Пол наследуется как обычный менделирующий признак (т.е. в соответствии с законами Менделя) с вероятностью 50% для обоих полов.
- **Эпигамное** – пол определяется после оплодотворения и зависит от факторов внешней среды. Классическим примером эпигамного определения пола является морская червь *Bonnellia viridis*. Самка крупная – диаметром 10-15 см, имеет хоботок длиной до 1 м. Самец микроскопических размеров, ведет паразитический образ жизни на хоботке самки. В том случае, если личинка окажется на хоботке самки, под влиянием гормонов из зиготы могут развиваться самцы. Но если личинка будет развиваться вдали от самки, то из нее сформируется самка.

- У некоторых видов в ходе обычного онтогенеза при определенных условиях происходит естественное переопределение пола. В Тихом океане обитают рыбы вида *Labroides dimidiatus* (сельдевые), живущие стайками из множества самок и одного самца. Все самки постоянно пребывают в состоянии стресса, источником которого является самец. При этом уровень напряженности между самками различается, так, что можно выделить альфа, бета, гамма-самок и т.д. В случае гибели самца альфа-самка (главная самка) сбрасывает напряжение и превращается в полноценного самца. Такое переопределение пола зависит от уровня в организме гормонов, выделяемых клетками надпочечников.
- у человека описаны случаи проявления женского фенотипа при мужском генотипе 46, XY. Это, т.н. *синдром Морриса или синдром тестикулярной феминизации* (

## Дифференцировка пола в процессе развития

- Процесс первичной дифференцировки пола связан с периодом эмбрионального развития. Формирование закладок половых желез происходит **до 4-й недели** эмбрионального развития и обеспечивается только X-хромосомой. Поэтому первичные гонады – половые железы – бисексуальны, т.е. состоят из одинаковых зачатков независимо от пола будущего организма.
- Основная дифференцировка закладок в половые железы и половые органы у эмбриона человека происходит на **4-12 неделе** эмбрионального развития. На этом этапе она полностью зависит от второй половой хромосомы: если это X-хромосома, то развиваются яичники, если Y-хромосома, то развиваются семенники. Соответственно формируются наружные половые органы. При наличии у человека только одной X-половой хромосомы (синдром Шерешевского-Тернера, 45, X0), гонады не дифференцируются, вместо них образуется соединительная ткань, половые железы не функционируют. Эмбрионы только с Y-половой хромосомой нежизнеспособны.



# Соотношение полов у человека

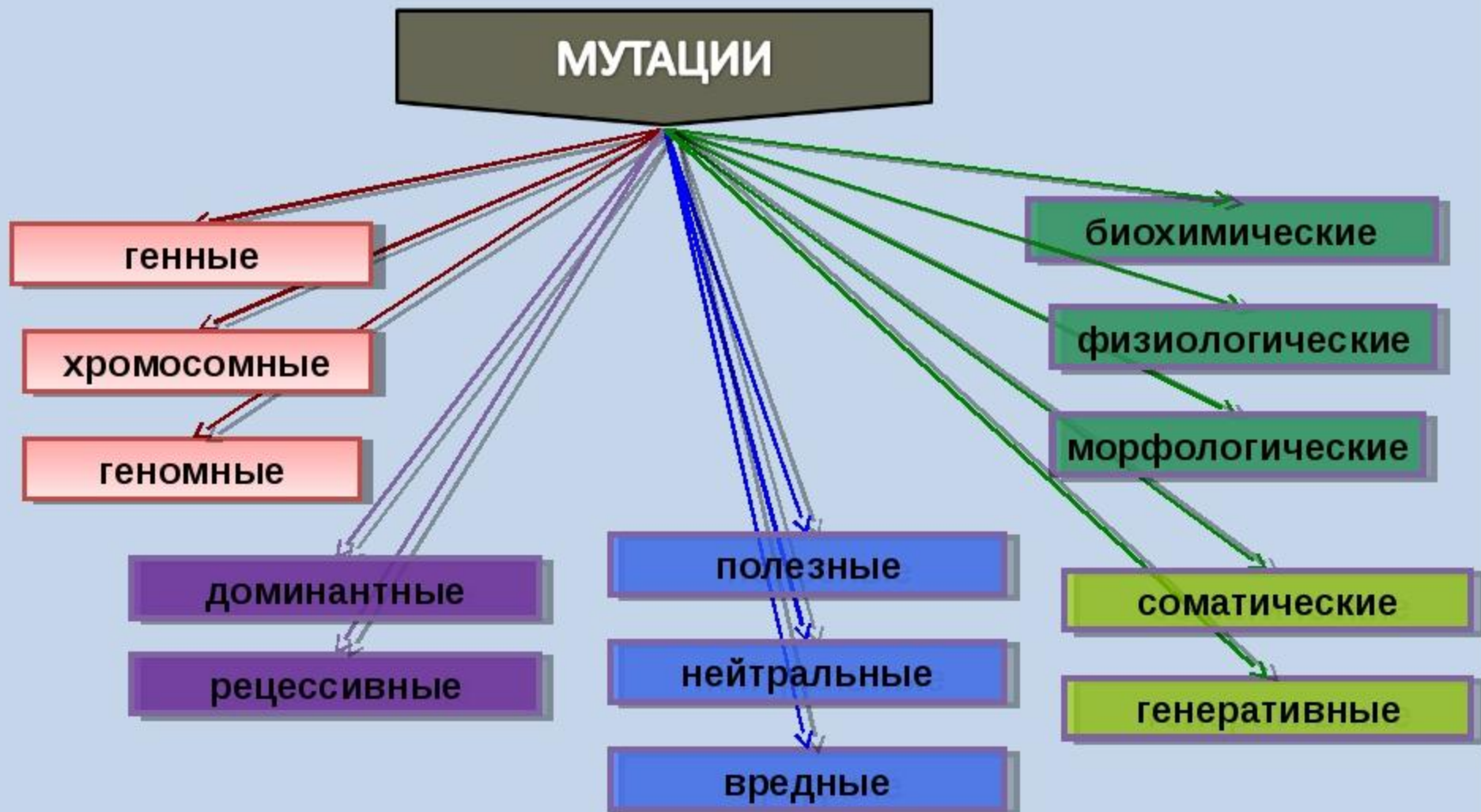
Теоретически соотношение полов у человека должно быть 1:1 (50%:50%), т.к. встреча яйцеклетки со сперматозоидом, содержащим X или Y хромосому равновероятна. Однако при обследовании у человека установлено, что на 100 женских гамет образуется 140-160 мужских. Т.о. в действительности I соотношение полов = 100 жен. : 140-160 муж.

- К моменту рождения на 100 девочек приходится 103-105 мальчиков, т.е.
- II соотношение полов = 100 дев. : 103-105 мал.
- К 20-ти годам на 100 девушек приходится 100 юношей.
- III соотношение полов = 100 дев. : 100 юн.
- К 50-ти годам = 100 жен. : 85 муж.
- К 85 годам = 100 жен. : 50 муж.
- Долгожители = 100 жен. : 21 муж.
- Отсюда следует вывод о большей жизнеспособности женского организма. Причина этого феномена до сих пор не ясна. Существует множество гипотез и предположений. Одной из причин наблюдаемой диспропорции может быть то, что у женских организмов, в отличие от мужчин, гены X-хромосомы присутствуют в двойной дозе, поэтому гетерозиготы по мутациям не проявляются.



Термин «мутация»  
впервые предложил  
голландский ботаник Гуго  
де Фриз в 1901 году.

# Классификация мутаций



# Мутационная изменчивость

- **Мутации** - это скачкообразные изменения генетического материала под влиянием факторов внешней или внутренней среды.
- Процесс образования мутаций называется **мутагенезом**, а факторы, вызывающие мутации, — **мутагенами**. Мутагены первоначально действуют на генетического материал особи, вследствие чего может изменяться фенотип.
- Это могут быть **экзомутагены** (факторы внешней среды) и **эндомутагены** (продукты метаболизма самого организма).

- **Мутагенные факторы:**

- **К физическим мутагенам** относятся различные виды излучений (преимущественно ионизирующих), высокая температура, УФ-лучи, СВЧ токи и др.

- **К химическим мутагенам относятся:**

- а) природные органические и неорганические вещества (нитриты, нитраты, алкалоиды, гормоны, ферменты и др.)
  - б) продукты промышленной переработки природных соединений — угля, нефти.
  - в) лекарственные препараты, которые могут вызвать у человека врожденные пороки развития (иммуносупрессанты, некоторые антибиотики, наркотические вещества и др.).
  - Химические мутагены обладают большой проникающей способностью, вызывают преимущественно генные мутации и действуют в период репликации ДНК.
- **К биологическим мутагенам** относятся вирусы, токсины, гельминты, простейшие и продукты их жизнедеятельности



# Причины изменений в наследственном аппарате человека

---

спонтанные ошибки  
при мейозе и  
репликации ДНК

близкородственные

браки

образ жизни  
будущих родителей

мутагенные факторы  
окружающей среды

**МУТАЦИИ**



**БОЛЕЗНИ**

## Классификация мутаций наследственного аппарата

- **Спонтанные**- возникают под влиянием неизвестного природного фактора, чаще всего как результат ошибок при репликации ДНК.
- **Индукцированные**- происходят под влиянием специфических, мутагенных, факторов (мутагенов).
- 1) По исходу:
- **Положительные** - *повышающие жизнеспособность (например, появление 4-х камерного сердца у животных в процессе эволюции; возникают крайне редко).*
- **Отрицательные, или летальные,- несовместимые с жизнью (например, отсутствие головного мозга).**
- **Полулетальные** - *снижающие жизнеспособность организма (например, болезнь Дауна).*
- **Нейтральные** - *существенно не влияющие на процессы жизнедеятельности (например, веснушки).*

## ■ 2) По локализации:

- **Генеративные или гаметические** происходят в процессе образования половых клеток (нарушения мейоза) или в клетках, из которых образуются гаметы, они могут передаваться по наследству при половом размножении.
- **Соматические** происходят в соматических клетках организма, они могут передаваться только самой особи и при вегетативном размножении (белая прядь волос, опухоли, разный цвет глаз у одного человека).

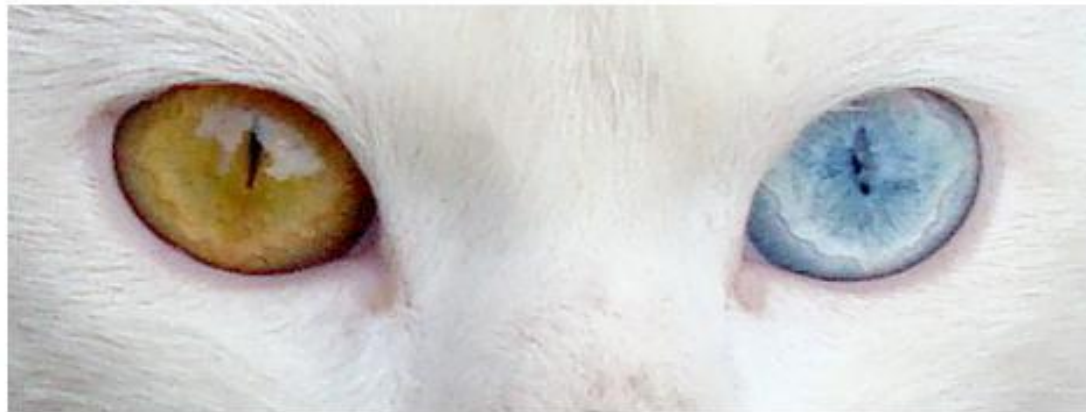
## ■ 3) По направлению:

- **Прямые** – без репарации передаются по наследству.
- **Обратные**- приводят к полному восстановлению исходной последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК.



# Соматические мутации

- **Соматические мутации**, мутации, возникающие в клетках тела и обуславливающие мозаичность организма, т. е. образование в нём отдельных участков тела, тканей или клеток с отличным от остальных набором хромосом или генов.



Соматические мутации могут передаваться потомству при вегетативном размножении.



# МУТАЦИИ

```
graph TD; A[МУТАЦИИ] --> B[* ГЕННЫЕ]; A --> C[* ХРОМОСОМНЫЕ (ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ)]; A --> D[* ГЕНОМНЫЕ]; B --> B1[изменение ДНК]; C --> C1[изменение структуры хромосом]; D --> D1[изменение числа хромосом];
```

The diagram is a flowchart starting with a central box labeled 'МУТАЦИИ'. Three arrows point downwards from this box to three separate boxes: '\* ГЕННЫЕ' on the left, '\* ХРОМОСОМНЫЕ (ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ)' in the center, and '\* ГЕНОМНЫЕ' on the right. Below each of these three boxes is a large downward-pointing arrow, and under each of these arrows is a text label: 'изменение ДНК' under the first, 'изменение структуры хромосом' under the second, and 'изменение числа хромосом' under the third.

\* ГЕННЫЕ

изменение  
ДНК

\* ХРОМОСОМНЫЕ  
(ХРОМОСОМНЫЕ  
АБЕРРАЦИИ)

изменение  
структуры  
хромосом

\* ГЕНОМНЫЕ

изменение  
числа  
хромосом

# Мутации

Геномные

Генные

Хромосомные

Изменение числа геномов

Изменение числа отдельных хромосом

Внутрихромосомные

Межхромосомные перестройки

Триплоидии

Нулисомии

Делеции

Транслокации

Другие полиплоидии

Моносомии

Инсерции

"Центрическое" слияние

Трисомии

Дупликации

Полисомии

Инверсии

# Все хромосомные болезни можно разделить на 2 группы:

- Геномные, связанные с аномалиями числа хромосом;
- Хромосомные, связанные со структурными нарушениями хромосом.

В первую группу входят формы патологий, связанные с излишком (полиплоидии, трисомии) или утратой (моносомии) числа хромосом.

# Геномные болезни человека



Рис. 8.4. Классификация геномных болезней человека.

#### ■ 4) По уровню организации наследственного аппарата:

- Геномные мутации обусловлены изменением числа хромосом.
- **Причины:**
  - а) нерасхождения хромосом, когда две или несколько гомологичных хромосом остаются соединенными вместе и в анафазу отходят к одному полюсу.
  - б) анафазного отставания, когда одна или несколько хромосом в процессе анафазного движения отстают от других, реже причиной является полиплоидизация.
- **Полиплоидия**- это кратное гаплоидному увеличение числа хромосом ( $3n, 4n, 5n..$ ). используется в селекции растений. У млекопитающих и человека это летальные мутации.
- **Гаплоидия**- уменьшение числа хромосом на полный набор. У млекопитающих и человека это летальные мутации.



# Мутационная изменчивость

## Геномные мутации. Полиплоидия.

### Цветки капусты



Диплоиды,  $2n$



Тетраплоиды,  $4n$



Октоплоиды,  $8n$

Частным случаем геномных мутаций является *полиплоидия*, т. е. кратное увеличение числа хромосом в клетках в результате нарушения их расхождения в митозе или мейозе. Соматические клетки таких организмов содержат  $3n$ ,  $4n$ ,  $8n$  и т. п. хромосом в зависимости от того, сколько хромосом было в гаметам, образовавшим этот организм. Полиплоидия часто встречается у бактерий и растений, но очень редко — у животных.

Полиплоидны три четверти всех культивируемых человеком злаков. Если гаплоидный набор хромосом ( $n$ ) для пшеницы равен 7, то основной сорт, разводимый в наших условиях, — мягкая пшеница — имеет по 42 хромосомы, т. е.  $6n$ .



### 3. **Геномные мутации** – это мутации, обусловленные изменением числа хромосом

**а) Полиплоидия** - это кратное гаплоидному увеличению числа хромосом:  $n$  – гаплоидное число,  $2n$  – диплоид (норма),  $3n$  – триплоид,  $4n$  – тетраплоид,  $5n$  – пентаплоид и т.д.

Полиплоидия у **человека** представляет собой **летальную мутацию**. У **растений** полиплоиды **жизнеспособны** и обладают **повышенной урожайностью** (более крупные листья, стебли, корнеплоды, плоды, цветки)

Цветки капусты



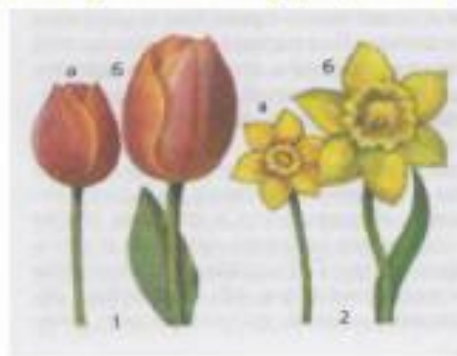
Диплоиды,  $2n$



Тетраплоиды,  $4n$



Октаплоиды,  $8n$



Диплоиды (а) и тетраплоиды (б)  
1. Тюльпан 2. Нарцисс 3. Кукуруза

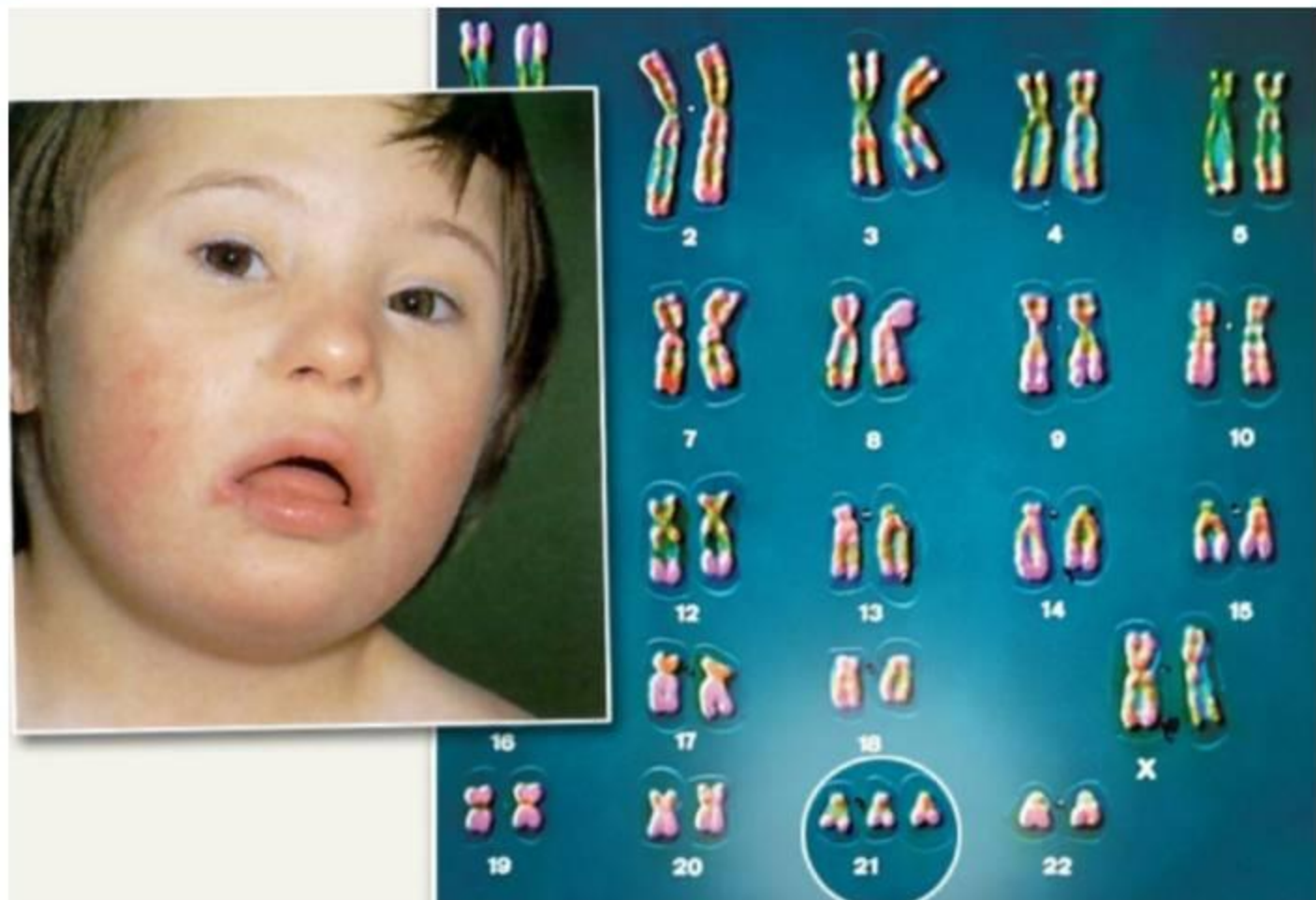




- **Гетероплоидия, или анеуплоидия** - не кратное запллоидному уменьшение или увеличение числа хромосом ( $2n+1$ ,  $2n+2$ ,  $2n-1$  и т.д.).
- **Разновидности анеуплоидии:**
- **а) трисомия** - три гомологичные хромосомы в кариотипе, например при синдроме Дауна (трисомия по 21-й хромосоме);
- **б) моносомия** - в наборе одна из пары гомологичных хромосом, например при синдроме Шерешевского-Тернера (моносомия X).
- **в) нулисомия** - отсутствие пары хромосом (летальная мутация), у человека неизвестна.
- **Геномные мутации** всегда проявляются фенотипически и легко обнаруживаются цитогенетическими методами.

- **Гетероплоидия** — изменение числа хромосом, не кратное гаплоидному набору. При этом набор хромосом в клетке может быть увеличен на одну, две, три хромосомы ( $2n + 1$ ;  $2n + 2$ ;  $2n + 3$ ) или уменьшен на одну хромосому ( $2n-1$ ).
- **Трисомия** – увеличение числа отдельных хромосом. Для человека описаны трисомии по 8, 9, 13, 14, 18, 21, 22, X и Y хромосомам.
- **Трисомия 13** – синдром Патау
- **Трисомия 18** – синдром Эдвардса.
- **Трисомия 21** – болезнь Дауна.
- **Трисомия X** – синдром Клайнфельтера, трисомии X.
- **Моносомия** – уменьшение числа отдельных хромосом. Наблюдается только по половой X-хромосоме.

# Геномная мутация



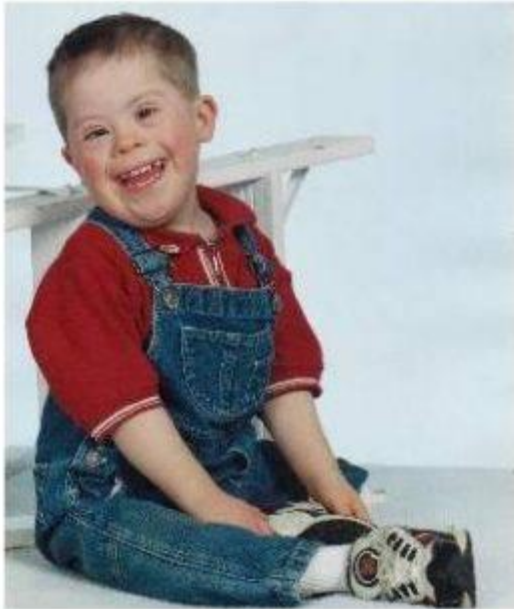
**Анэуплодия**- некратное изменение числа хромосом. Болезнь Дауна -47 хромосом

■ Новорожденный с **синдромом Дауна** отличается характерным внешним видом: округлый череп со скошенным затылком, косой разрез глаз, широкий плоский нос, добавочное веко, светло-серые пятна на радужной оболочке, “готическое” небо, маленькие уши, полуоткрытый рот с высунутым толстым языком. Имеют широкие короткие кости, иногда искривленные; может наблюдаться синдактилия. С возрастом выявляются отклонения в зрении, эндокринные нарушения, патологии кожных покровов, ногтей, волос, сниженный мышечный тонус. Продолжительность жизни ограничена 30-40 годами: умирают вследствие пороков развития внутренних органов и декомпенсации их функций. Обладают ранимой психикой. Ведут малоподвижный образ жизни. Эмоции относительно сохранены. Степень недоразвития интеллекта варьирует от дебильности до глубокой идиотии.

- **синдром Патау** (трисомия по 13 паре аутосом), характеризующийся отсутствием шеи, различными уродствами на лице, неспособностью к выработке условных рефлексов и **синдром Эдвардса** (трисомия по 18 паре аутосом), для которого типичными признаками являются крупные размеры черепа и вспученный живот. Такие больные умирают в раннем детстве.

# Хромосомные болезни

(аномалии аутосом)



**Синдром Дауна**  
(трисомия по 21 паре)



**Синдром Патау**  
(трисомия по 13 паре)



**Синдром Эдвардса**  
(трисомия по 18 паре)



# Трисомия – 13 (синдром Патау)

-Аномалия была описана К.Патау в 1960 г.

-Кариотип 47 (13+)

-Частота рождения 1:1450

-Характерные признаки:

- Расщепление мягкого и твердого нёба;

- Незаращение губы;

- Недоразвитие или отсутствие глаз;

- Неправильно сформированные уши;

- Деформация кистей и стоп;

- Встречаются полидактилия и синдактилия;

- Многочисленные нарушения со стороны внутренних органов – сердца, почек, пищеварительной системы;

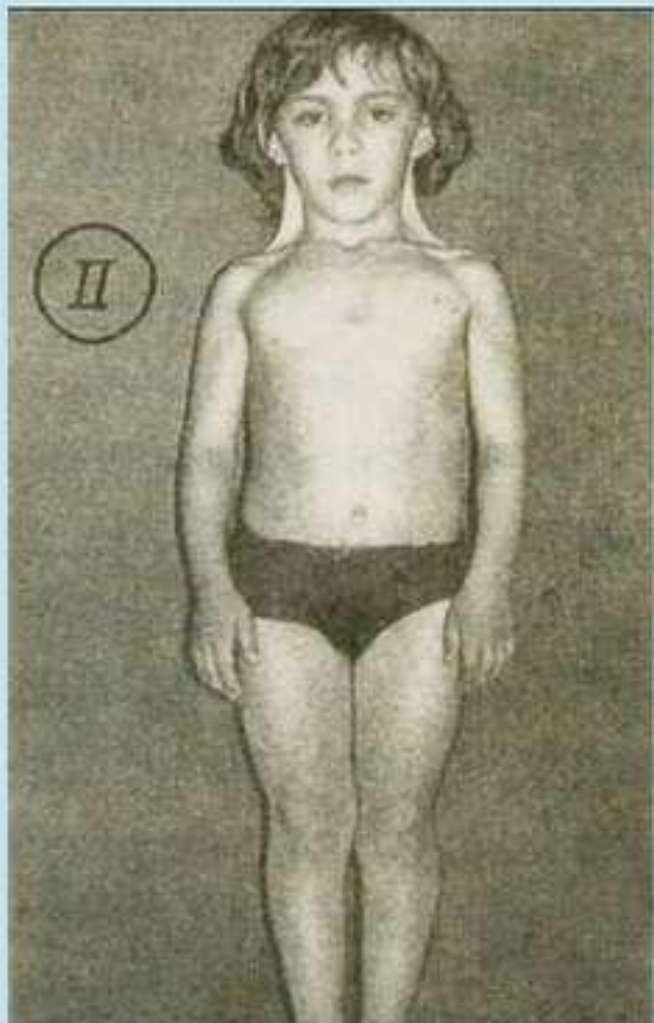
- Продолжительность жизни меньше года







# Геномные мутации



Синдром Шерешевского-Тёрнера



Синдром Эдвардса

## Аномалии половых хромосом

- **47, XXX – трисомия X** Частота 1:800, 1:1000. Фенотип женский. Недоразвитие яичников в отдельных случаях может приводить к бесплодию, недоразвитию I и II половых признаков. Интеллект страдает редко. Диагностический признак – два тельца Барра в клетках эпителия слизистой щеки.
- **Синдромы тетра-X, пента-X** встречаются гораздо реже. Больные имеют низкий рост и множество дизэмбриогенетических стигм: аномалии ушей, прикуса, “готическое” нёбо, короткие искривленные пальцы, неполная синдактилия... Могут наблюдаться пороки внутренних органов. Половое развитие при синдроме XXX может быть в пределах нормы, при синдроме XXXX и XXXXX имеют место ярко выраженные отклонения. Частота нарушений интеллекта среди женщин с трисомией-X выше, чем в общей популяции; тетра-X и пента-X синдромы отягощены умственной отсталостью глубокой и средней степени.

## Трисомия X

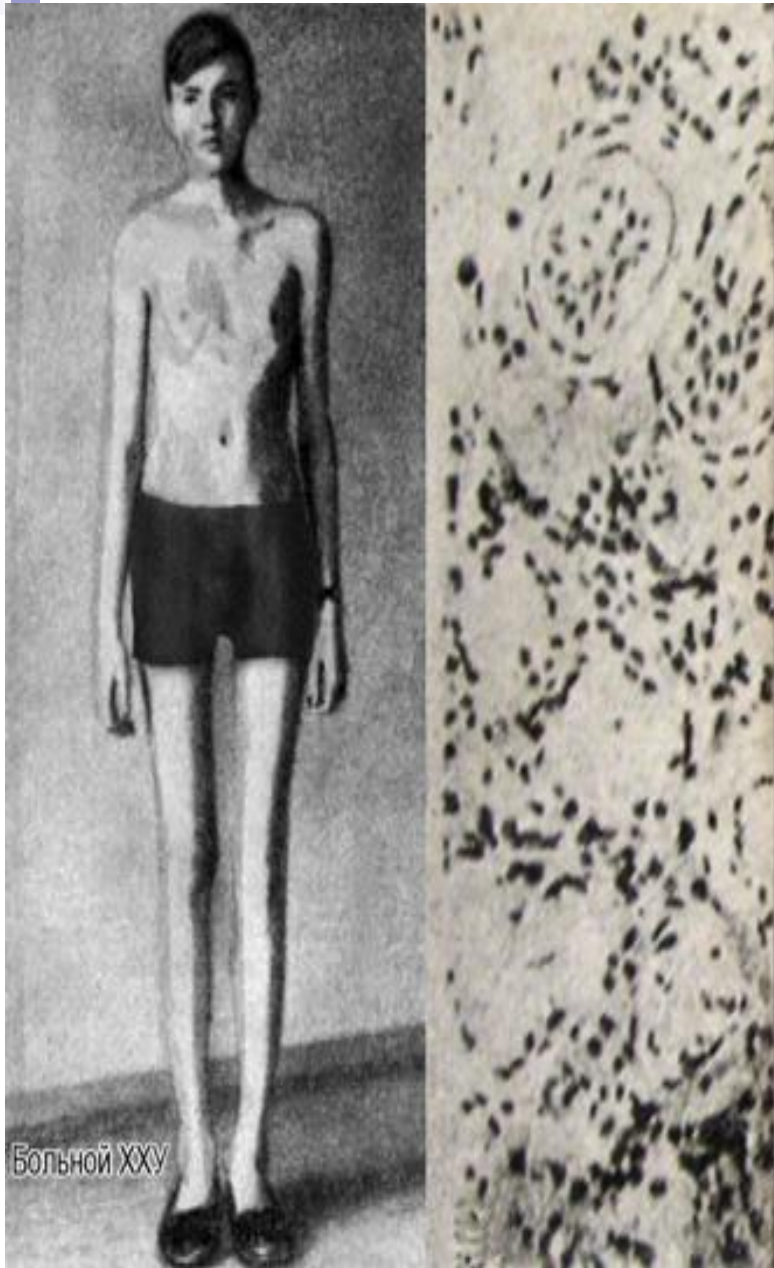
- Кариотип 47 (XXX)
- Частота рождения 1:1000
- Характерные признаки:
  - Рождается девочка;
  - Большинство женщин имеют ряд нерезких отклонений в физическом развитии;
  - Нарушена функция яичников;
  - Преждевременный климакс



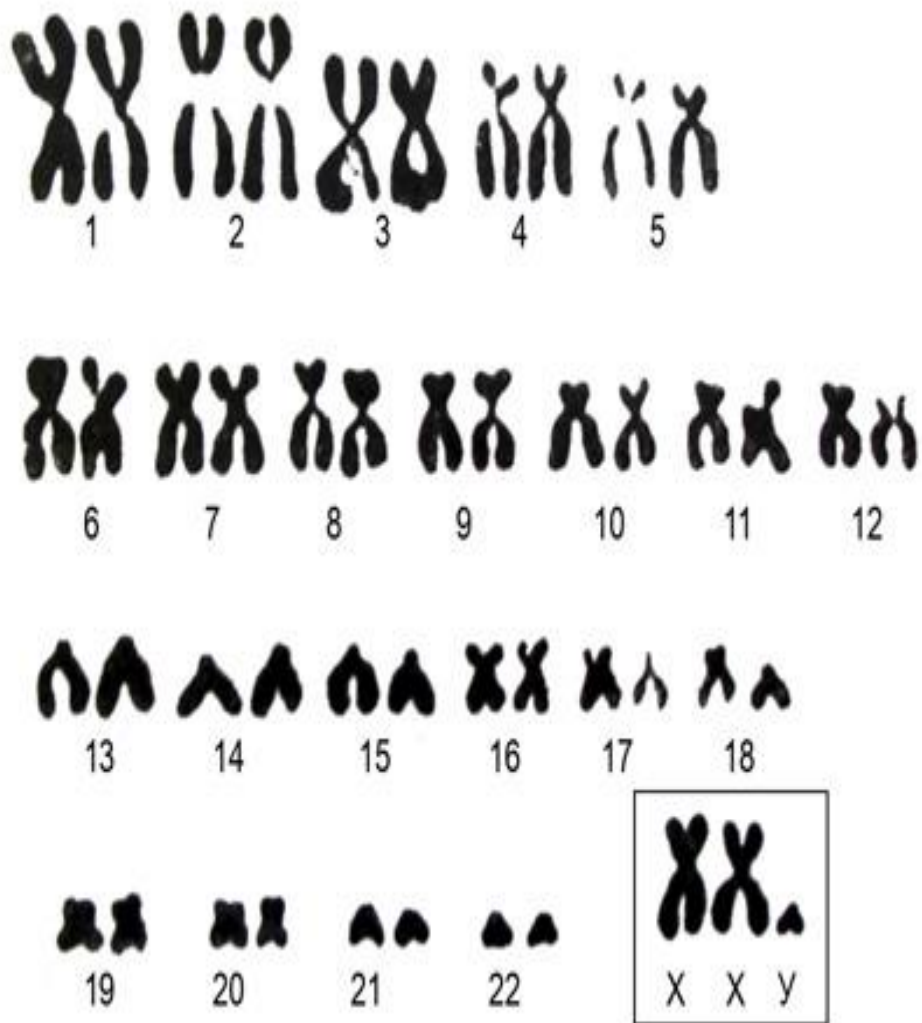


- **47, ХХУ; 48, ХХХУ и др. – синдром Клайнфельтера.** Частота – 1:400, 1:500. Фенотип мужской. Телосложение по женскому типу: узкие плечи, широкие бедра, преимущественное отложение жира на бедрах и ягодицах. Характерен высокий рост. Интеллект снижен. I и II половые признаки недоразвиты.
- **47, ХУУ – разновидность синдрома Клайнфельтера, синдром Джекобса.** 1:1000 новорожденных мальчиков. Характерен высокий рост. Типичны психологические свойства: агрессивность, жестокость, неадаптивность, склонность к асоциальным действиям. Среди осужденных каждый двадцатый имеет кариотип ХУУ. Распределение IQ сдвинуто к более низким значениям, примерно половина носителей страдает олигофренией.
- **45, Х0 – синдром Шерешевского-Тернера** Одна из частых причин (95%) спонтанных аборт и выкидышей. Частота синдрома 1:2000, 1:3000). Фенотип женский. Недоразвитие яичников приводит к бесплодию, недоразвитию I и II половых признаков. Интеллект страдает редко. Больные низкого роста. Характерная особенность – крыловидная кожная складка от затылка к плечу. Диагностический признак – отсутствие телец Барра в клетках эпителия слизистой щеки. Эффективно раннее гормональное лечение (гормональная коррекция).
- Чаще всего встречаются мозаичные формы





# Синдром Клайнфельтера, 47 / XXУ



## X0 – синдром Шерешевского-Тернера.



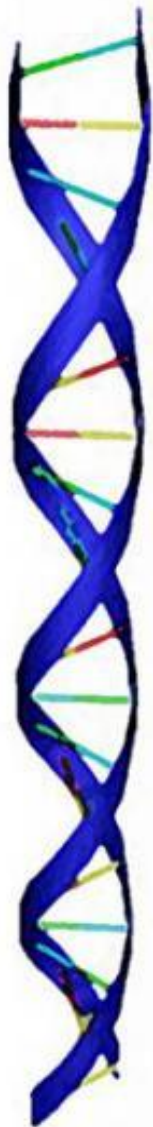
- Кариотип – 45,X0. Фенотип женский.
- Частота встречаемости 1:2000 – 1:3000.
- Ядра соматических клеток не имеют тельца Барра.
- Младенцы при рождении имеют малый вес и рост. Рост взрослых 135-145 см. Тип телосложения мужской.
- Рано стареют.
- Резко выражен половой инфантилизм, недоразвиты яичники, отсутствуют вторичные половые признаки. Такие больные бесплодны.
- При данном синдроме интеллект страдает редко.
- Лечение: гормонотерапия, стимуляция роста тела.







■ Помимо изменений в числе хромосом, известны и случаи изменений в структуре хромосом, приводящие к умственной неполноценности. Одним из наиболее ярких примеров является **синдром “кошачьего крика”**, возникающий вследствие делеции короткого плеча хромосомы 5. Типичные случаи характеризуются микроцефалией и своеобразным лицом круглой формы. Глаза у этих больных широко расставленные с эпикантом, антимонолоидным разрезом, уменьшенным подбородком. Эти признаки отмечаются в детском возрасте. Часто встречаются косоглазие, аномалии радужки, атрофия зрительного нерва. Характерны деформированные, низко расположенные уши, короткая шея, деформация кистей. Имеют место пороки сердца, почек и других внутренних органов, низкие показатели роста и веса. Характерный “кошачий крик” наблюдается в течение первых недель жизни, обусловлен сужением гортани и постепенно исчезает. Продолжительность жизни резко не снижена. Умственная отсталость при этом поражении всегда глубокая. Диагноз может быть установлен клинически, но требуется подтверждение исследованием кариотипа.



# Синдром кошачьего крика

- Для больных характерен ряд отклонений от нормы: нарушение функций сердечно-сосудистой, пищеварительной систем, недоразвитие гортани (с характерным криком, напоминающим кошачье мяуканье), общее отставание развития, умственная отсталость, лунообразное лицо с широко расставленными глазами. Синдром встречается у 1 новорожденного из 50000.

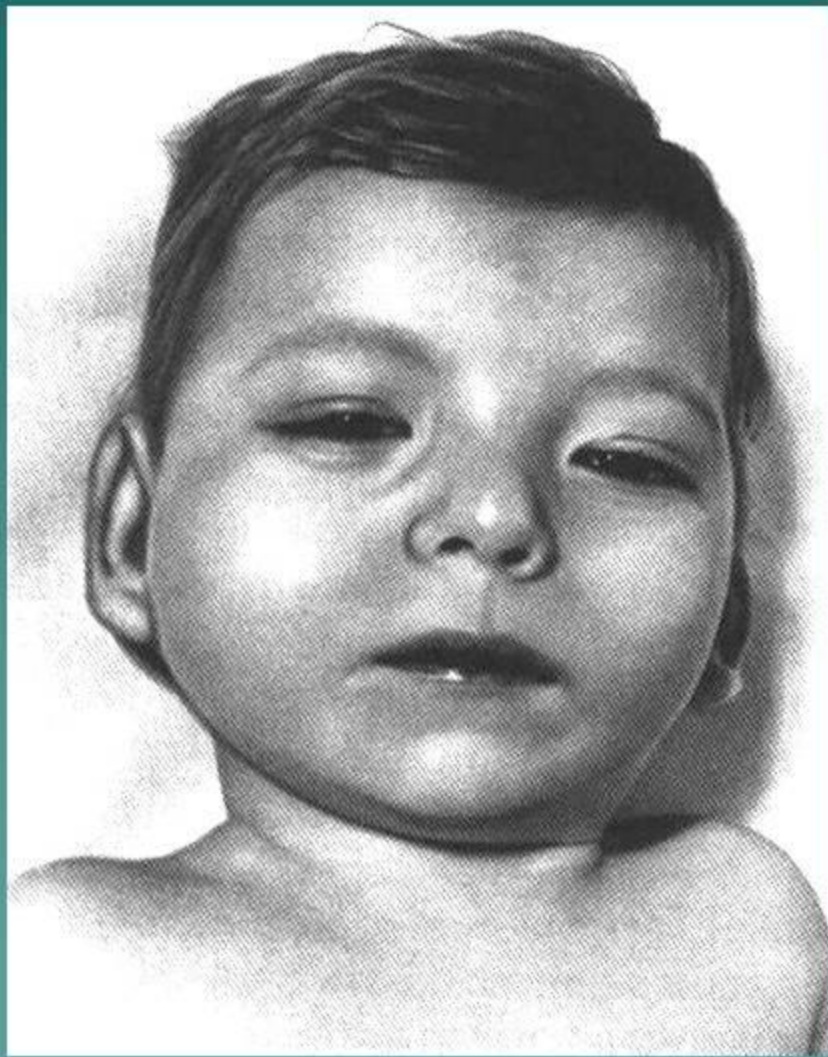




**Рис. 5.18.** Ребёнок с выраженными признаками синдрома кошачьего крика. Мик-



# СИНДРОМ КОШАЧЬЕГО КРИКА (МОНОСОМИЯ 5p)



- ◆ Описан в 1963 г.
- ◆ **Клинические признаки:** необычный плач, напоминающий кошачье мяуканье, микроцефалия, антимонголоидный разрез глаз, умственная отсталость, лунопообразное лицо, эпикант, гипертелоризм, аномалии внутренних органов. Умирают чаще до 10 летнего возраста.
- ◆ **Тип наследования:** моносомия 5 p
- ◆ **Популяционная частота** – 1 : 45 000

## **Синдром «кошачьего крика»**

*Это заболевание было открыто в 1963 году. Возникает оно из-за частичной моносомии по короткому плечу хромосомы 5, обусловленной делецией. Один из 45 000 детей рождается с этим синдромом.*



- Хромосомная патология является одним из основных факторов формирования множественных пороков развития и составляют 30% от общего числа всех пороков у новорожденных. Хромосомными нарушениями обусловлены около 50% спонтанных абортов, 7% всех мертворождений, 10% бесплодия. Среди недоношенных детей хромосомная патология выявляется с частотой около 3%. У детей с умственной отсталостью и пороками развития аномалии хромосом встречаются в среднем в 15% случаев. Аномалии половых хромосом встречаются наиболее часто и составляют около 2/3 всех хромосомных нарушений.



- **Хромосомные мутации (абберации)** обусловлены изменением структуры хромосом.
- К **внутрихромосомным** мутациям относятся перестройки внутри одной хромосомы.
- **а) Делеция** (нехватка)- отсутствие части хромосомы. Например, делеция участка короткого плеча 5-й (5p-) хромосомы приводит к развитию синдрома «кошачьего крика»
- **б) Дупликация**- удвоение участка хромосомы.
- **в) Инверсия**- отрыв участка хромосомы, поворот его на 180° и прикрепление к месту отрыва, при этом наблюдается нарушение порядка расположения генов.
- **Межхромосомные перестройки** происходят между негомологичными хромосомами.
- **а) транслокация**- это обмен сегментами между негомологичными хромосомами.
- Различают **реципрокные транслокации**, когда две хромосомы обмениваются сегментами; **нереципрокные**, когда сегменты одной хромосомы переносятся на другую, **робертсоновские**, когда две акроцентрические хромосомы соединяются своими центромерными районами.

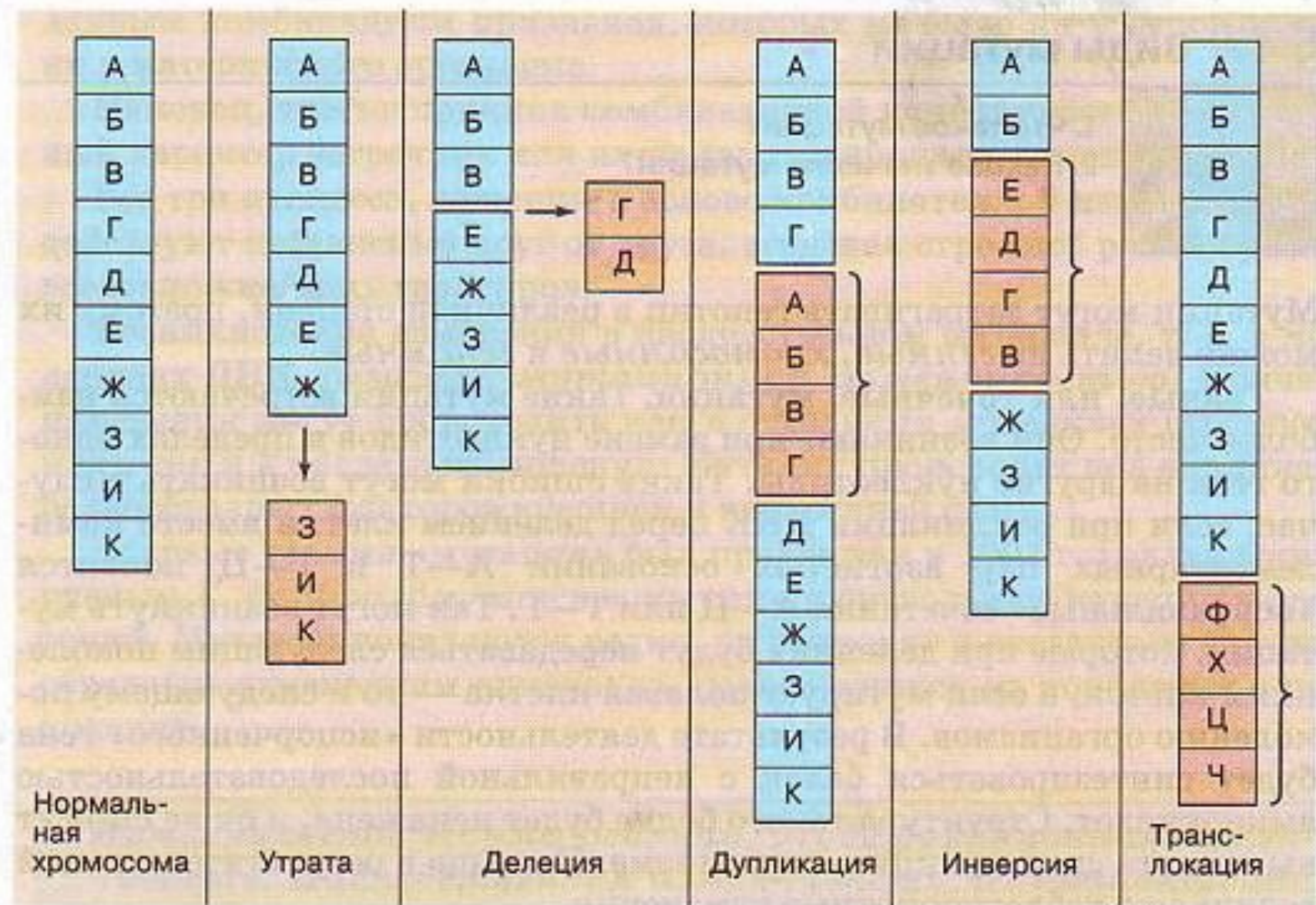
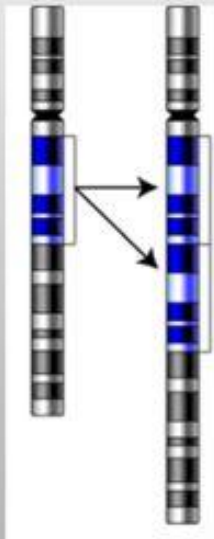


Рис. 66. Виды хромосомных мутаций

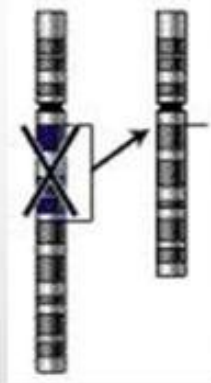


# Хромосомные перестройки

**Дупликация** - мутация, нарушающая структуру хромосом, представляет собой удвоение участка хромосомы, содержащего гены.



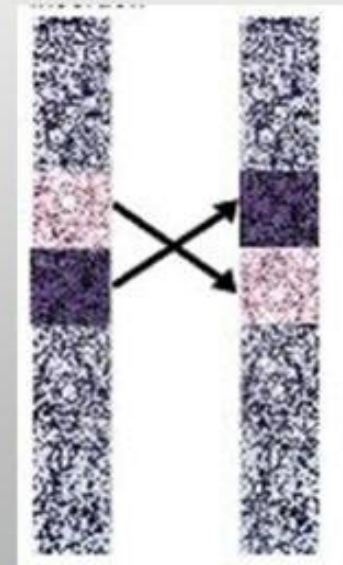
Дупликация



Делеция

**Делеция** - хромосомная перестройка, при которой происходит потеря участка хромосомы

**Инверсия** — хромосомная перестройка, связанная с поворотом отдельных участков хромосомы на  $180^\circ$



Инверсия

# *ХРОМОСОМНАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ*

- 1. В самом начале указывается общее число хромосом: 46, 45, 47.
- 2. Состав половых хромосом: 46, XX - нормальный женский кариотип, 47, XXY - синдром Клайнфельтера.
- 3. Добавочная аутосома обозначается соответствующим номером и знаком "плюс" - 47, XY, 21+ (мальчик с трисомией), утрата целой хромосомы - "минус".
- 4. Короткое плечо обозначается "p", длинное "q" - 46, XY, 5p - делеция короткого плеча 5-й хромосомы (синдром "кошачьего крика").
- 5. Транслокация обозначается "t" с расшифровкой в скобках 45, XXt(14q+21-) - женщина носительница сбалансированных транслокаций 14/21.
- 6. Присутствие более чем одной клеточной линии (мозаицизм) обозначается знаком дроби 45X/46XX - мозаик по синдрому Шерешевского - Тернера.

- **Генные (точковые) мутации** связаны с изменением структуры гена (молекулы ДНК), могут затрагивать как структурные гены, так и функциональные гены.
- **Изменения структуры генов:**
- **«Сдвиг рамки считывания»**- вставка или выпадение пары или нескольких пар нуклеотидов. Например, исходный порядок нуклеотидов-АГГАЦТЦГА.., а после вставки нуклеотида-ААГГАЦТЦГА.
- **Транзиция**- замена оснований: пуринового на пуриновое или пиримидинового на пиримидиновое, например А—Г, Ц—Т; при этом изменяется тот кодон ,в котором произошла транзиция.
- **Трансверсия**- замена пуринового основания на пиримидиновое или пиримидинового на пуриновое, например: А—Ц, Г—Т; при этом изменяется тот кодон ,в котором произошла трансверсия.
- **Миссенс мутации**- изменение смысла кодонов и образованию других белков и к нонсенс-мутациям - образованию «бессмысленных» кодонов (УАА, УАГ, УГА), не кодирующих аминокислоты.
- **Генные мутации** всегда проявляются фенотипически и являются причиной нарушения обмена веществ ( генных болезней) , они обнаруживаются биохимическими методами.

■ **Генные мутации** у человека являются причинами многих наследственных моногенных заболеваний. При изучении белковых продуктов мутантных генов выделяют две группы мутаций.

**Первая группа** связана с качественными изменениями белковых молекул, т.е. наличием у больных аномальных белков (например, аномальные гемоглобины), что обусловлено мутациями **структурных генов**.

**Вторая группа** заболеваний характеризуется количественными изменениями содержания нормального белка в клетке (повышение или снижение), что обусловлено, чаще всего, мутациями **функциональных генов**, т.е. связано с нарушениями регуляции работы генов.

Эти нарушения могут осуществляться на различных уровнях:

- **претранскрипционном** (осуществляется путем увеличения или уменьшения числа копий гена),
- **транскрипционном** (генетические дефекты в спейсерах, интронах, транспозонах, регуляторных белках могут приводить к нарушению транскрипции всего гена, обуславливающие изменение объема синтеза соответствующего белка),
- **процессинга и сплайсинга** про-и-РНК (нарушения на уровне разрушения неинформативных участков про-и-РНК и сплавления информативных участков),
- **трансляционном** (нарушения на уровне непосредственной сборки белковой молекулы в рибосоме) и
- **посттрансляционном** (нарушения на уровне образования вторичной, третичной и четвертичной структуры белковой молекулы).

- Фенотипически генные мутации проявляются как наследственные болезни обмена веществ - **ферментопатии**. Вещества, накапливающиеся в результате отсутствия или снижения активности ферментов, либо сами оказывают токсическое действие, либо включаются в цепи вторичных обменных процессов, в результате которых образуются токсические продукты. В настоящее время описано около 3 тыс. наследственных болезней обмена веществ. Общая частота генных болезней в популяциях людей составляет 2-4%.
- Генные болезни классифицируют по их фенотипическому проявлению: болезни связанные с нарушением
  - аминокислотного,
  - углеводного,
  - липидного,
  - минерального обменов
  - обмена нуклеиновых кислот,
  - нарушения свертывания крови,
  - гемоглобинопатии и др.

■ Наиболее часто встречающимися болезнями, связанными с нарушением аминокислотного обмена являются: **фенилкетонурия и альбинизм**. В норме аминокислота фенилаланин (**ФА**) с помощью фермента **фенилаланингидроксилазы** превращается в аминокислоту - тирозин, который в свою очередь под действием фермента **тирозины** может превращаться в меланин (пигмент). При нарушении активности этих ферментов развиваются два наследственных заболевания человека: **фенилкетонурия и альбинизм**.

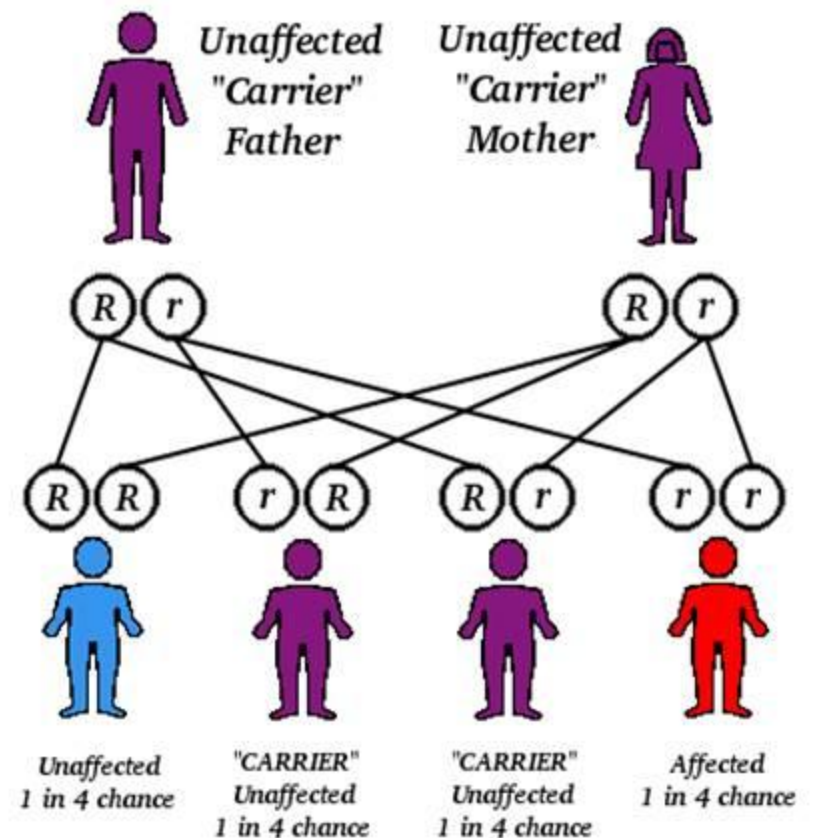
■ **Фенилкетонурия (ФКУ)** Диагностика заболевания осуществляется биохимическими методами: еще до развития клинической картины наблюдается выделение ФПК с мочой, а в крови определяется высокое содержание фенилаланина. Довольно эффективным методом лечения ФКУ является диетотерапия - снижение содержания в пище ребенка аминокислоты фенилаланина. Для предотвращения необратимых поражений мозга лечение необходимо начинать с первых недель жизни, проводить до 7-10 лет и постоянно следить за содержанием фенилаланина в крови. Мозг взрослого человека устойчив к высоким концентрациям ФПК.



Дети с ФКУ рождаются без каких-либо признаков болезни. Однако уже на втором месяце можно заметить некоторые физические признаки: посветление волос, радужек глаз.

Диетотерапия, как единственный эффективный метод лечения ФКУ должна применяться с первых месяцев жизни ребенка, тогда поражение мозга не разовьется. Необходим постоянный медицинский контроль за умственным и физическим развитием ребенка.

- Ген ФКУ встречается в среднем 1-2 на 100 человек, но болезнь может возникнуть лишь в том случае, если мать и отец являются носителями этого гена, и ребенок унаследует его в двойном наборе.
- Меню для детей с ФКУ составляется из фруктов, крахмальных изделий, жиров, со строгим учетом содержания в них фенилаланина.





- **Альбинизм** встречается в разных популяциях с разной частотой - от 1:5000 до 1:25000. Он наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В основе этого заболевания лежит мутация гена, при которой нарушается активность фермента тирозиназы, превращающего аминокислоту тирозин в пигмент меланин.
- Основными клиническими проявлениями альбинизма являются отсутствие меланина в клетках кожи (молочно-белый ее цвет), волосах (очень светлые волосы), радужной оболочке глаза и повышенная чувствительность к УФ-облучению, которое вызывает воспалительные заболевания кожи. У больных на коже отсутствуют какие-либо пигментные пятна, снижена острота зрения. Фенотипические признаки выражены уже у новорожденного. Диагностика заболевания не представляет затруднений. Лечение не разработано.

Мутации – внезапно возникающие стойкие изменения генов и хромосом, передающиеся по наследству.



Альбинизм у человека и животных.

□ **Алкаптонурия** встречается довольно редко (3-5:1000000). Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Алкаптонурия является следствием генетического дефекта оксидазы, катализирующей превращение гомогентизиновой кислоты в малеилацетоуксусную. Ген картирован - 3q2.

- В основе этой патологии лежат отложения гомогентизиновой кислоты в соединительной ткани, создающие пигментацию цвета охры. Большое количество кислоты выводится с мочой, что приводит к ее потемнению при стоянии на воздухе. Клинические проявления заболевания начинаются в возрасте 40 лет и старше и характеризуются поражением суставов конечностей и позвоночника. Диагностика заболевания не представляет затруднений (клиника и биохимические методы).





31-40 Yr

41-50 Yr

51-60 Yr

61-80 Yr



A

B



**Наиболее частыми наследственными дефектами нарушения обмена углеводов являются галактоземия и мукополисахаридозы.**

**Галактоземия** встречается с частотой примерно 1:100000 новорожденных. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В основе этого заболевания лежит недостаточность фермента галактозо-1- фосфатуридилтрансферазы. Галактоза поступает в организм с пищей (лактозой).

- Патогенез болезни включает накопление галактозы и галактозо-1- фосфата в крови и разных тканях, выделение его с мочой, накопление в хрусталике производного галактозы галактитола. Затем происходит нарушение использования глюкозы в печени, почках, головном мозге вследствие угнетения активности фермента фосфоглюкомутазы. В крови обнаруживается снижение содержания глюкозы, а в моче - определенные аминокислоты (метионин, цистин и др.).
- Заболевание развивается после рождения при вскармливании младенца молоком, с которым поступает лактоза - источник неметаболируемой галактозы. Основными симптомами заболевания являются: желтуха новорожденных, рвота и понос, приводящие к обезвоживанию организма, постепенное развитие умственной отсталости, увеличение печени и селезенки, общая дистрофия, катаракта. При лабораторном обследовании обнаруживают галактозу и белок в моче, снижение активности галактозо-1- фосфатуридилтранс- феразы в эритроцитах.
- Без лечения больные погибают в первые месяцы жизни от сопутствующих инфекций или печеночной недостаточности, у выживших развиваются катаракта и умственная отсталость. Раннее лечение диетой (исключение из пищи лактозы) приводит к нормальному развитию детей.



# Galactosemia



The treatment for galactosemia is restriction of galactose and lactose for life.



**Наследственные дефекты обмена липидов** : Эти болезни встречаются редко (1:300000). Высокая частота болезни **Тей-Сакса** наблюдается только среди евреев ашкенази (1:3600 новорожденных). Имеют рецессивный тип наследования, аутосомный или сцепленный с X хромосомой.

Наблюдаются поражение костей, паренхиматозных органов (печень, селезенка, почки), кожи и сетчатой оболочки глаза. Нарушения начинают развиваться у детей с 4-6 месяцев. Они становятся апатичными, перестают интересоваться окружающим, наблюдается мышечная гипотония. К концу первого года развивается слепота, обусловленная атрофией зрительных нервов; интеллект снижается до уровня идиотии. Постепенно развиваются полная обездвиженность, судороги, не поддающиеся терапии. Смерть обычно наступает в 3-4 года. Для диагностики применяют биохимические методы исследования гликолипидов.



# Дети с болезнью Тей-Сакса



Синдромом Тей-Сакса – сетчатка глаза



**Гиперлипопротеинемии** обусловлены нарушением обмена липидов плазмы крови вследствие дефектов ферментов или клеточных рецепторов. Липиды плазмы крови представляют собой большую группу соединений, в основном, жирных кислот, триглицеридов и холестерина. Повышенное содержание липидов в плазме крови может быть мультифакториальной природы или моногенно обусловленным дефектом с аутосомно-доминантным типом наследования. Частота гетерозигот моногенно обусловленных гиперлипопротеинемий в популяции составляет 1:500. Ген картирован - 19p13.

Значение гиперлипопротеинемий и их моногенных форм определяется тем, что с метаболизмом этих соединений тесно связан патогенез атеросклероза и ишемической болезни сердца. Генетической особенностью гиперхолестеринемии с дефектом рецепторов является то, что повышенный уровень холестерина имеется и у гетерозигот (в 2-3 раза выше нормы) и гетерозиготы подвержены раннему (в 35-45 лет) развитию инфарктов миокарда. Моногенные гиперлипопротеинемии встречаются у небольшой части больных атеросклерозом. Диагностика основана на определении липопротеинов сыворотки крови.

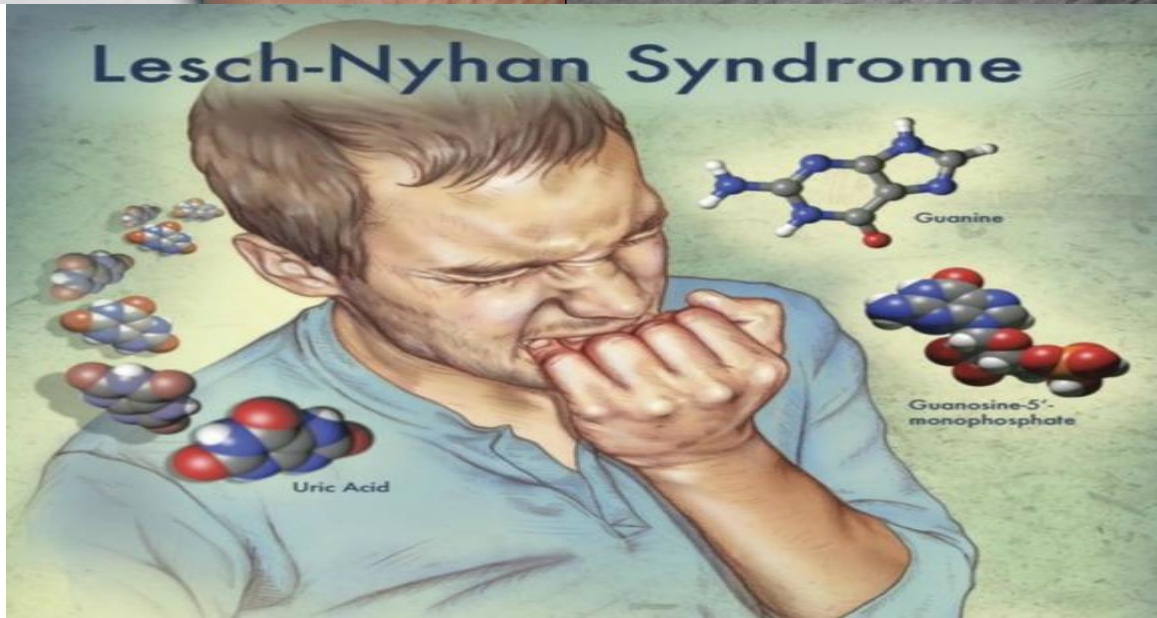


## ■ **Наследственные дефекты обмена пуринов и пиримидинов**

**Синдром Леша-Нихана** обусловлен недостаточностью фермента гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы (ГФРТ), который катализирует присоединение свободных пуриновых оснований (гуанина и гипоксантина) к нуклеотидам. Синдром встречается редко (1:300000 новорожденных), наследование идет по X-сцепленному рецессивному типу.

- При недостаточности фермента ГФРТ конечным продуктом превращения пуриновых оснований является мочевая кислота. Болезнь начинает развиваться в грудном возрасте, проявляясь мышечным гипертонусом, повышенной рефлексорной возбудимостью, олигофренией, склонностью ребенка к самоповреждениям. Высокое содержание мочевой кислоты и ее солей (диагностический признак), несмотря на усиленное выделение их с мочой, приводит к формированию камней в мочевыводящих путях, отложению солей мочевой кислоты в суставах.





- **Примером нарушения минерального обмена** может служить расстройство обмена меди.

**Болезнь Вильсона-Коновалова** (гепатоцеребральная дистрофия) обусловлена генной мутацией, тормозящей синтез белка церуллоплазмина, обеспечивающего транспорт меди в организме. Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Популяционная частота не установлена.

Соединения меди играют большую роль в обменных процессах. Ионы меди входят в состав многих ферментов митохондрий, участвующих в реакциях окисления. При недостатке церуллоплазмина повышается концентрация меди в крови и происходит отложение ее в тканях печени и мозга, вызывающие их дегенерацию. Заболевание чаще проявляется в школьном возрасте. Первыми симптомами могут быть увеличение печени и селезенки, нарушение функции печени, ЦНС, иногда почек, снижение количества эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов в крови. Поражение печени сопровождается желтухой, рвотой, диспепсией, постепенно развивается цирроз. Поражения ЦНС сопровождаются снижением интеллекта, изменением поведения, дрожанием рук, нарушением глотания, повышением тонуса мышц. Диагностика основана на определении количества церуллоплазмина в сыворотке крови.







- **Наследственные заболевания , вызванные нарушением развития органов и тканей.**
- **Муковисцидоз** (кистофиброз поджелудочной железы) обусловлен генной мутацией в 7-ой хромосоме (7q21-q31). Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Популяционная частота заболевания 1:2500 новорожденных. Это одно из самых распространенных наследственных заболеваний. Муковисцидоз представляет собой множественные поражения желез внешней секреции, проявляющиеся выделением секретов повышенной вязкости, что ведет к застойно-обтурационным изменениям в соответствующих органах (легких, поджелудочной железе и кишечнике) с последующими воспалительными и склеротическими процессами. Легочные проявления болезни возникают на 1-2 году жизни и характеризуются рецидивирующими пневмониями и бронхитами с последующим развитием эмфиземы легких. Кишечные проявления муковисцидоза связаны с нарушением активности ферментов поджелудочной железы. Гнилостные процессы в кишечнике приводят к вздутию живота, появлению обильного жирного стула с резким гнилостным запахом. Иногда наблюдается картина кишечной непроходимости. В некоторых случаях развивается цирроз печени. Диагностика основана на клинической картине и изучении активности ферментов поджелудочной железы.





**Здоровые легкие**



**Муковисцидоз**

СОЛЯНЫЕ  
ПЕЩЕРЫ РОССИИ  
GALOPORTAL.RU

# Муковисцидоз

густая мокрота  
препятствует дыханию



CFTR-ген

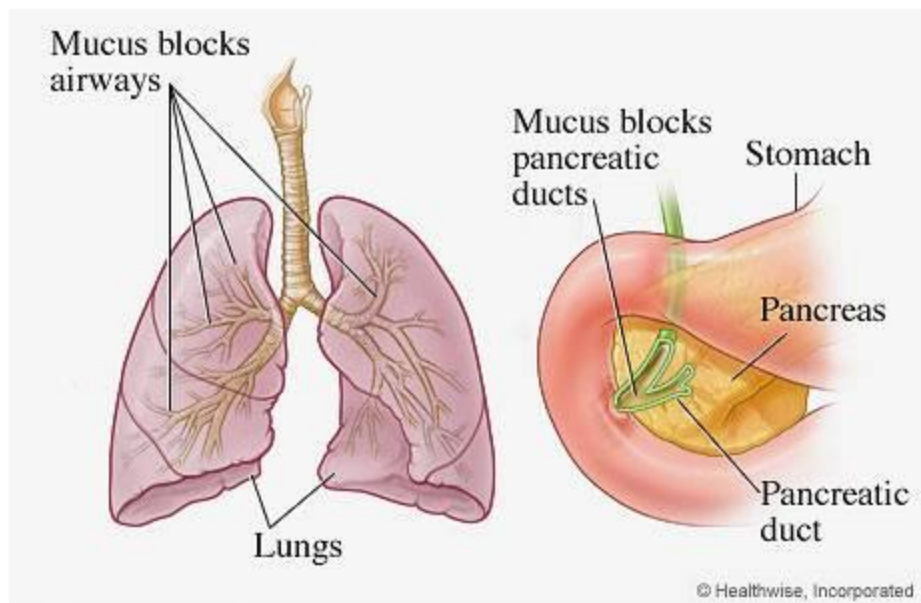


хромосома 7



густая слизь закупоривает  
протоки поджелудочной железы  
и желчного пузыря

# Органы, страдающие при муковисцидозе (CF)



«Барабанные палочки» и «часовые стекла» – проявления хронической легочной инфекции



Мекониальный илеус – проявление CF



■ **Ахондроплазия** (хондродистрофия) обусловлена генной мутацией, вызывающей отклонения в активности некоторых ферментов (5- нуклеотидазы, глюкозо-6-фосфатазы). Тип наследования аутосомно-доминантный. Популяционная частота 1:100000. 80% случаев болезни обусловлены новыми мутациями. Ген картирован - 4p14-p16.

■ Ахондроплазия - одна из наследственных болезней костной системы. Она обусловлена аномальным ростом и развитием хрящевой ткани чаще всего в эпифизах трубчатых костей и основании черепа, результатом чего является резкое недоразвитие костей в длину.

Характерными признаками заболевания являются низкий рост (120-130 см у взрослых) при сохранении нормальной длины туловища, большой череп с выступающим затылком, запавшая переносица.

Конечности укорочены в основном за счет проксимальных отделов бедренной и плечевой костей, кисти широкие и короткие. Дети отстают в моторном развитии, интеллект, как правило, нормальный.

Диагностика заболевания не представляет затруднений.



■ **Миодистрофия Дюшенна (МД)** - тяжелое наследственное заболевание обусловленное мутацией гена дистрофина, что приводит к дегенерации мышечных волокон и повышению активности в плазме крови мышечных ферментов, особенно креатинкиназы. Встречается с частотой 1:3500 новорожденных мальчиков. Наследование X-сцепленное, рецессивное. Ген МД картирован в области Хр21 и детально изучен.

■ Для МД характерно раннее, в возрасте 3-5 лет, начало заболевания: нарастающая слабость в мышцах бедер и таза с постепенным переходом процесса на икроножные мышцы, мышцы верхнего плечевого пояса, спины, живота и др. Появляется утиная походка. Заболевание неуклонно прогрессирует, дети оказываются прикованными к постели с 10-11-летнего возраста. Наблюдается псевдогипертрофия икроножных и ягодичных мышц за счет замещения мышечной ткани соединительной и жировой. Часто развивается сгибательная мышечная контрактура бедренных и коленных суставов и суставов верхних конечностей вследствие атрофии мышц. Рано снижаются глубокие сухожильные рефлексy. Имеется тенденция к некоторому снижению умственных способностей. Продолжительность жизни больных 20-35 лет. Смерть обычно наступает от легочной инфекции или сердечной недостаточности из-за миокардиодистрофии. Диагностика основана на клинической картине и повышении активности креатинкиназы в сыворотке крови.

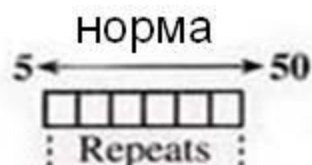
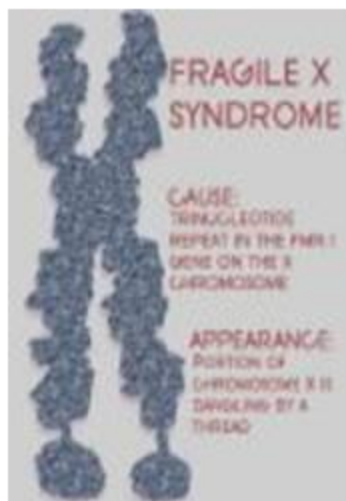
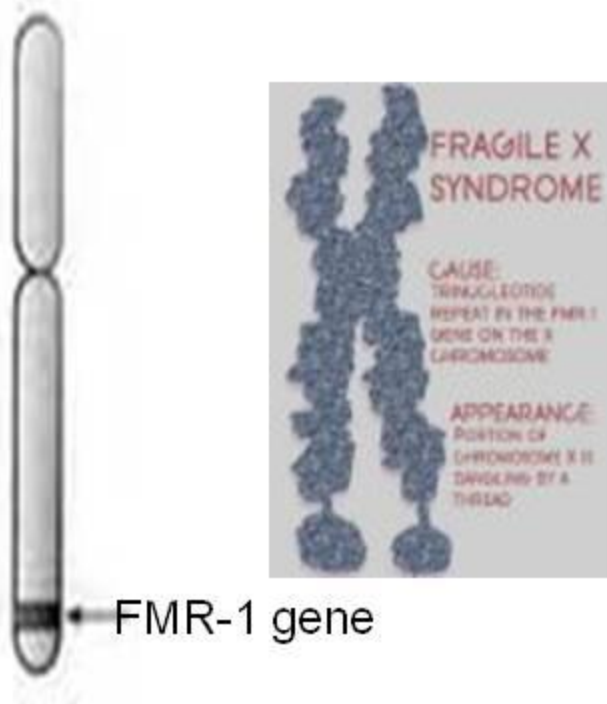


■ **Синдром хрупкой (ломкой) X-хромосомы** - тяжелое наследственное заболевание. Тип наследования – X-сцепленный доминантный с неполной пенетрантностью (80%). Частота встречаемости 1:1500 новорожденных мальчиков. Мутантный ген картирован: он расположен в Xq27.

■ Заболевание характеризуется определенным типом умственной отсталости. Больные мужчины обладают характерными физическими признаками: большие яички, большие уши, выпуклый лоб и выступающие челюсти. При рождении некоторые имеют большую голову и повышенный вес. Речь характеризуется постоянными повторами, широко распространено заикание. Среди гетерозиготных женщин "нарушения психики" наблюдаются примерно в 30% случаев. В настоящее время этим синдромом объясняют до 20% всех случаев сильной или умеренной умственной отсталости. Для диагностики используют цитогенетический метод - в X-хромосоме обнаруживают вторичное сужение. Описан терапевтический эффект фолиевой кислоты у таких больных.



Синдром ломкой X хромосомы (синдром Мартина-Белл). Степень снижения интеллекта тем выше, чем больше вставка ЦГГ повторов.



**CGG**

**CGG**

**CGG**



## ■ **Наследственные заболевания нарушения свертывающей системы крови.**

**Гемофилия А** - тяжелое наследственное заболевание, обусловленное дефектом VIII фактором свертывания крови. Встречается с частотой 1:6500 мальчиков. Тип наследования – X-сцепленный, рецессивный. Ген расположен в длинном плече X-хромосомы (Xq28), порядок его нуклеотидов установлен.

- Заболевание распознается обычно на 2-3-м году жизни, а в тяжелых случаях - при рождении (кровотечения из пупочного канатика, под- и внутрикожные кровоизлияния). Для заболевания характерен гематомный тип кровоточивости. Преобладают кровоизлияния в крупные суставы конечностей (коленные, локтевые, голеностопные), подкожные, внутри- и межмышечные гематомы, кровотечения при травмах и хирургических вмешательствах, наличие крови в моче. Поступление крови в полость суставов приводит к развитию стойкой тугоподвижности из-за остеоартрозов (развитие соединительной ткани в суставах).

**Гемофилия В** - тяжелое наследственное заболевание, обусловленное снижением активности IX фактора свертывания крови. Популяционная частота не установлена. Тип наследования – X-сцепленный, рецессивный. Ген картирован Xq27. Клинические проявления заболевания сходны с таковыми при гемофилии А. Диагностика основывается на исследовании соответствующих факторов свертывания крови. Для лечения применяют введение недостающих факторов свертывания крови.

- **Гемоглобинопатии** - заболевания, связанные с нарушением структуры молекулы гемоглобина. Нормальный гемоглобин человека (HbA) состоит из двух  $\alpha$ -цепей и двух  $\beta$ -цепей. Большую часть структурных вариантов Hb составляют одиночные замены аминокислот, в основе которых лежит замена одного азотистого основания другим с изменением кода триплета.
- Наиболее известной формой аномальных гемоглобинов является **серповидно-клеточная анемия**, при которой в 6-м положении  $\beta$ -цепи глутаминовая кислота замещена валином (HbS). Эта замена обуславливает пониженную растворимость гемоглобина, и у гомозигот эритроциты приобретают серповидную форму. Гетерозиготные носители HbS в обычных условиях клинически здоровы. У гомозигот с раннего возраста развивается характерная картина хронической гипоксии и анемии, обусловленная слабой способностью HbS переносить кислород и преждевременным гемолизом и распадом эритроцитов. HbS часто обнаруживается у населения регионов с широким распространением тропической малярии, так как даже гетерозиготы по HbS невосприимчивы к малярии.



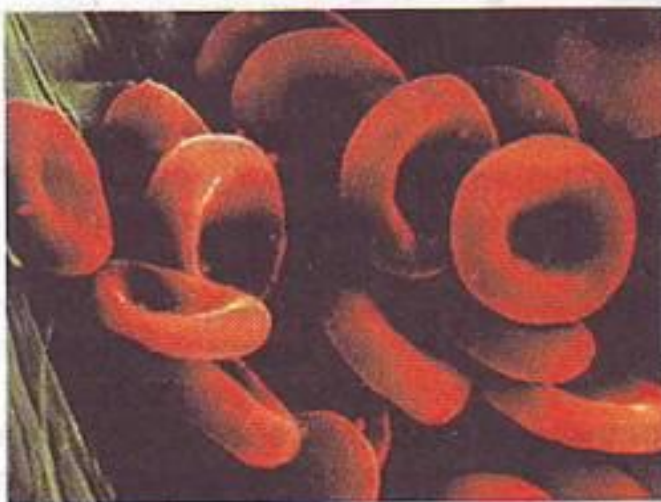
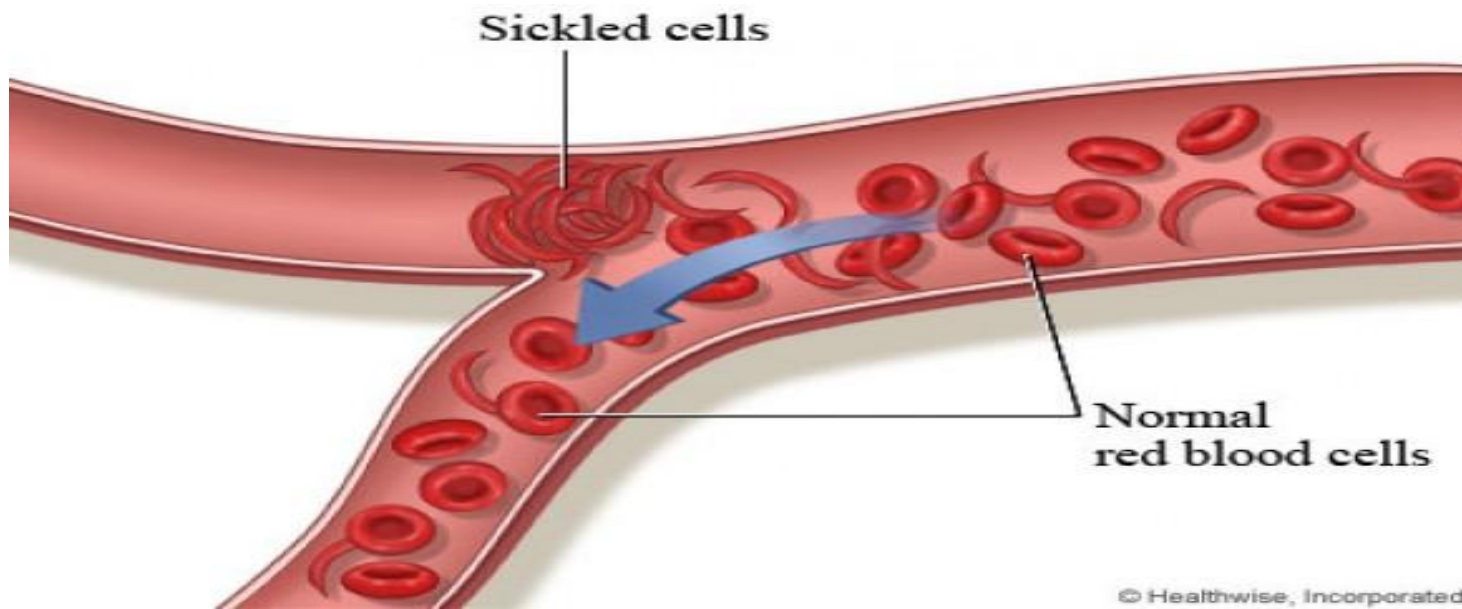
**Нормальные  
эритроциты**



**Формирование серповидных  
эритроцитов**



**Серповидные  
эритроциты**



A

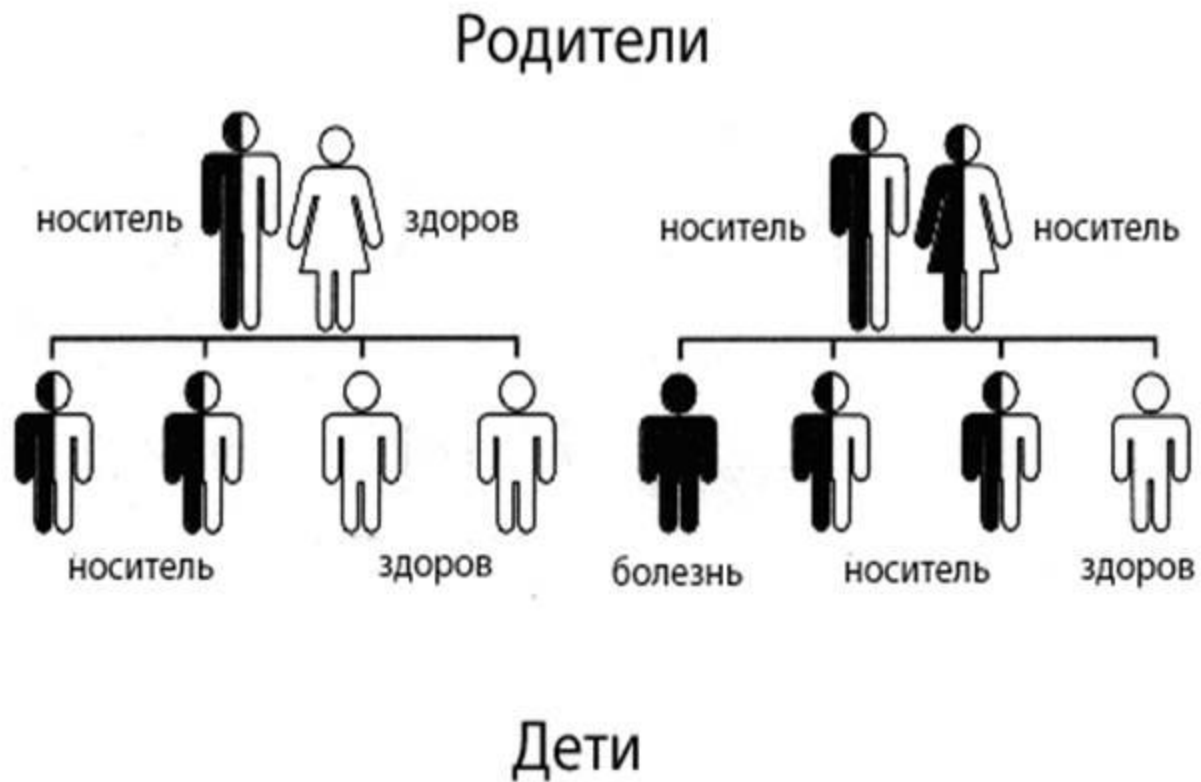


Б

Рис. 68. Поражение эритроцитов при серповидной анемии: А — здоровые эритроциты; Б — эритроциты при заболевании



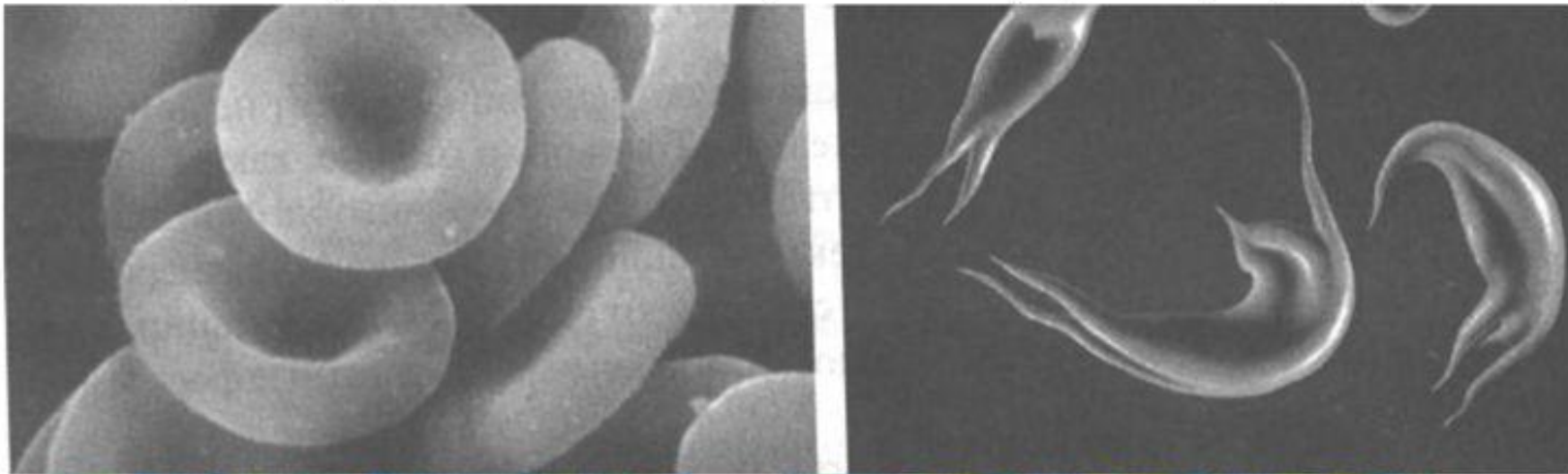
# Наследование серповидноклеточной анемии





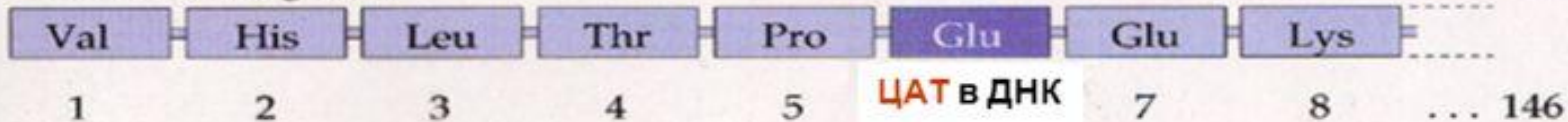
## • Миссенс мутация. Пример – серповидно-клеточная анемия.

- Замена пары нуклеотидов привела к замене аминокислоты в белке, т.е. изменилась первичная структура, что повлекло изменение вторичной, третичной и четвертичной и формы эритроцитов.



(a)

Normal hemoglobin



(b)

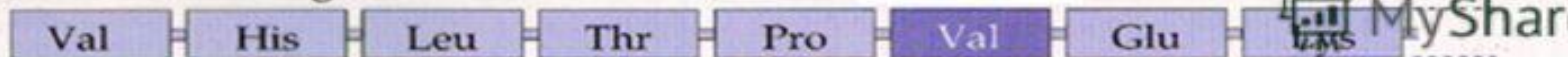
ЦТТ в ДНК

ГАА в РНК

ЦАТ в ДНК

ГУА в РНК

Sickle-cell hemoglobin



(c)

# Геномные мутации

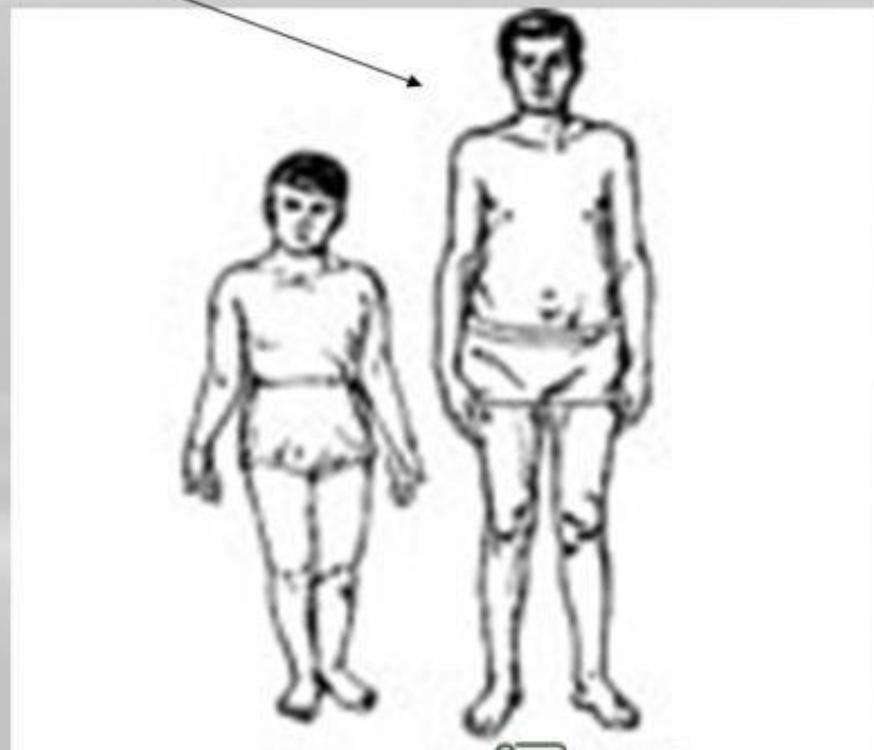
Геномные мутации характеризуются изменением числа хромосом, которые могут быть некратными и кратными.



## Примеры геномных мутаций

Больные с **синдромом Клайнфельтера (47,XXY)** всегда мужчины.

Они характеризуются недоразвитием половых желез, дегенерацией семенных канальцев, часто умственной отсталостью, высоким ростом (за счет непропорционально длинных ног).







10/10/2010

# Геномные мутации



- Полиплоидия  $k \cdot n$  – кратное  $n$  увеличение или уменьшение числа хромосом

- $k = 1$  - гаплоидия
- $k = 2$  – норма
- $k = 3$  - триплоидия
- $k = 4$  - тетраплоидия
- и так далее

- Анеуплоидия (гетероплоидии)

$2n \pm k$ , где  $k \neq n$  – не кратное  $n$  изменение числа хромосом

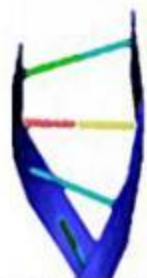
$2n + 1$  - трисомия

$2n + 2$  - тетрасомия

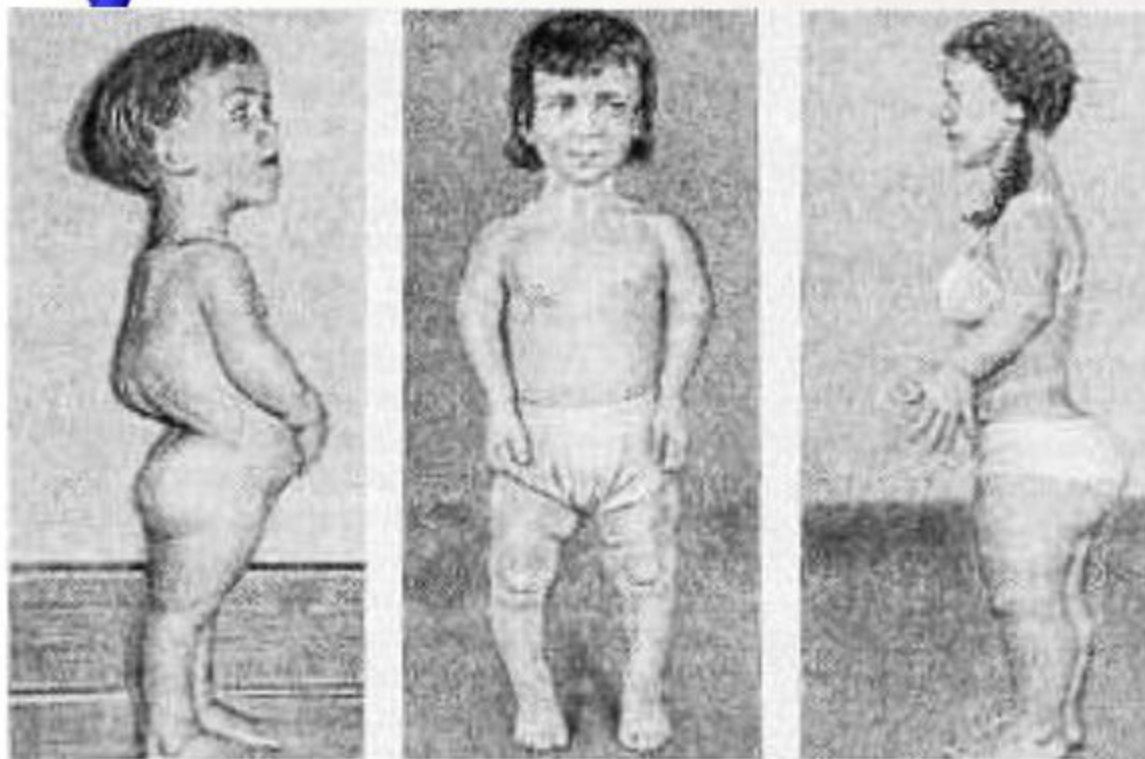
$2n - 1$  - моносомия

$2n - 2$  - нулисомия





- Генные болезни



*Больные с ахондроплазией*



# Наследственные заболевания

## генные

**Аутосомно-доминантное наследование:**

1. Синдром Марфана;
2. Полидактилия.

**Аутосомно-рецессивное наследование:** Альбинизм; Фенилкетонурия. Прогерия

**Наследование, сцепленное с полом:**

1. Гемофилия;
2. Дальтонизм;
3. Рахит.



Синдром Дауна



альбинос

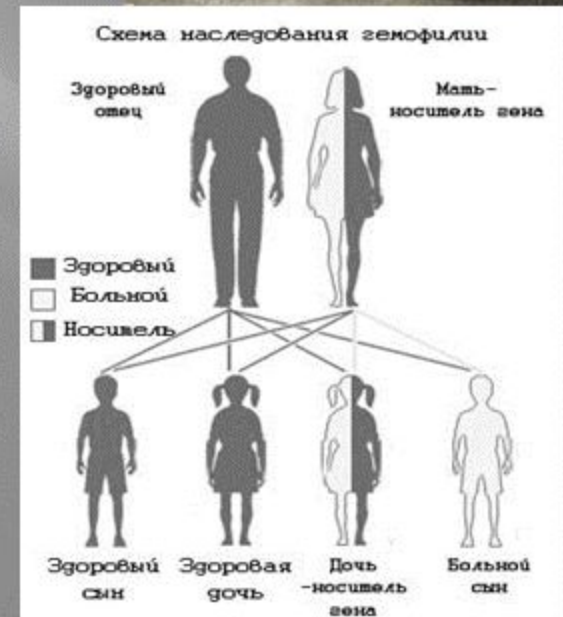
## хромосомные

1. Синдром Дауна;
2. Синдром Шершевского-Тернера;
3. Синдром Клайнфельтера;
4. Синдром «мяукания»;
5. Белокровие.



# Гемофилия

- Несвертываемость крови
- Чаще страдают мужчины



# Частота генных мутаций

- Спонтанные мутации возникают самопроизвольно на протяжении всей жизни организма в нормальных для него условиях окружающей среды.
- Метод определения частоты спонтанных мутаций у человека основан на появлении у детей доминантного признака, если у родителей он отсутствует.
- Ученый Холдейн рассчитал среднюю вероятность появления спонтанных мутаций, которая оказалась равна  **$5 \times 10^5$  на ген (локус) на поколение.**

# Анеуплоидии – изменение количества отдельных хромосом

- Абсолютное большинство эмбрионов с анеуплоидией погибает на ранних сроках беременности.
- Чем меньше генов в хромосоме, тем вероятнее, что плод с анеуплоидией доживет до рождения.
- Нарушения развития всегда затрагивают многие органы и ткани

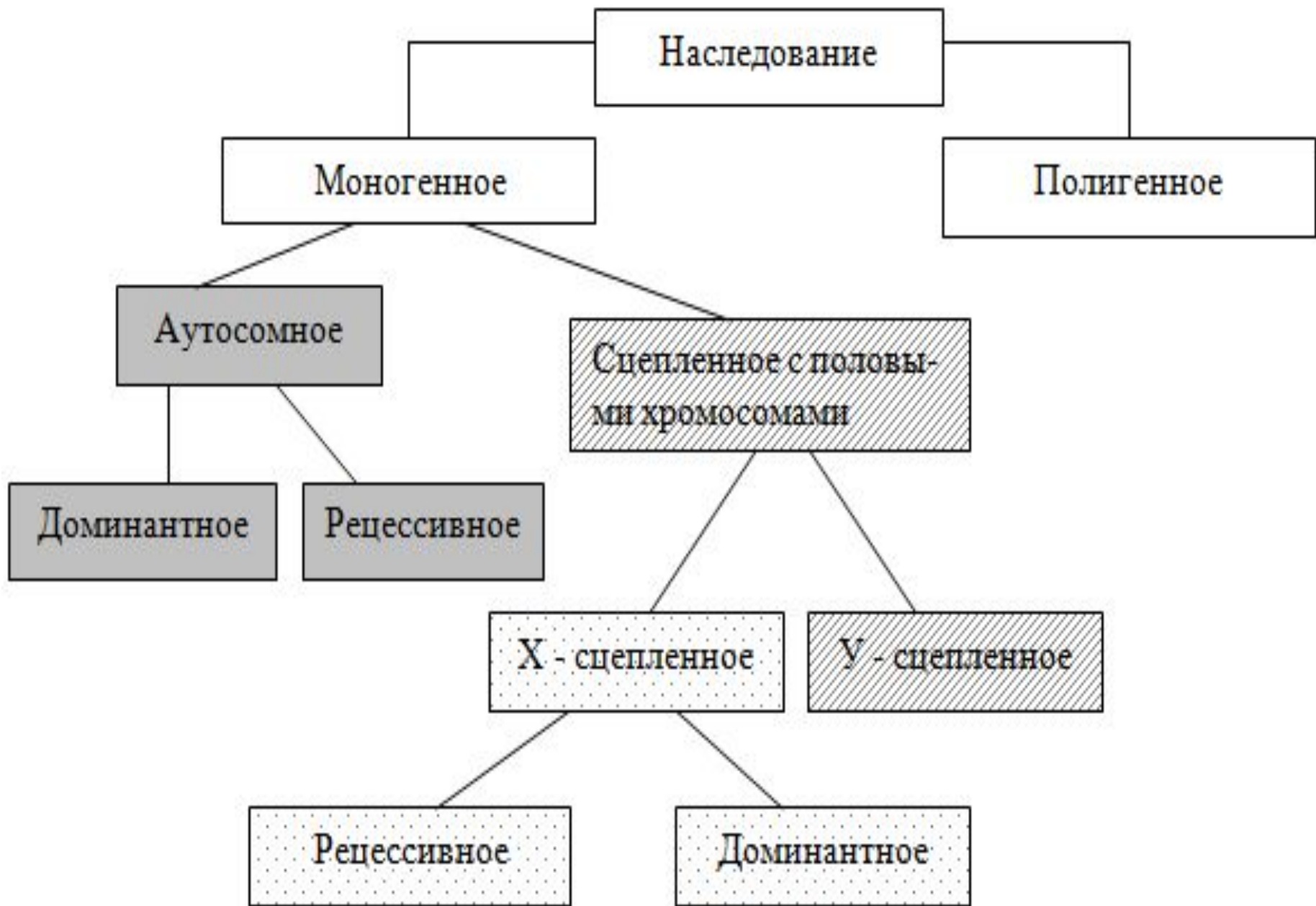




- 
- Повторим лекцию

# Виды наследования

- **Моногенное** - тип наследования, при котором признак определяется **ОДНИМ** геном.
- **Полигенное** - тип наследования, при котором признак определяется действием **НЕСКОЛЬКИХ** генов.



# Моногенное наследование — наследование одного признака.

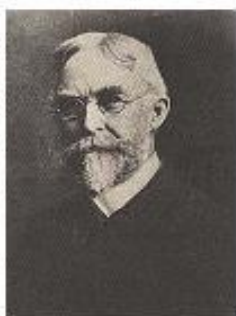
- • аутосомный доминантный;
- • аутосомный рецессивный;
- • X-сцепленный доминантный;
- • X-сцепленный рецессивный;
- • Y-сцепленный;
- • митохондриальный



# Доминантное наследование

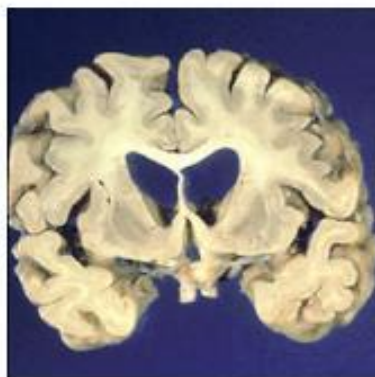
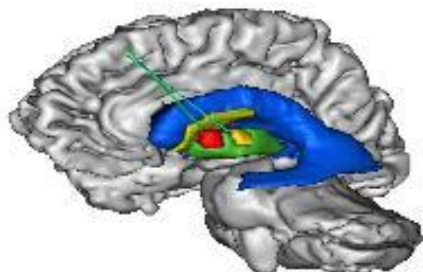
- **Доминантное наследование** — когда признак кодируется доминантным геном. Ген считается доминантным, если кодируемый им признак проявляется фенотипически в присутствии противоположного гена. Доминантные гены обычно обозначаются заглавными буквами алфавита. **Генетически возможно два варианта доминирования** — гомозиготное и гетерозиготное.
- **Гомозиготное доминирование (AA)** — когда на обеих хромосомах в паре находится доминантный ген А. Особь, имеющая такой генотип, передаст данный признак всем своим потомкам (независимо от генотипа второго родителя).
- **Гетерозиготное доминирование (Aa)**, когда на одной хромосоме находится доминантный ген А, а на другой — рецессивный ген а. Особь, имеющая такой кариотип, половине своих потомков передаст доминантный ген А, а другой половине — рецессивный ген а. Фенотип потомков в значительной степени будет определяться генами второго родителя.

- Примером доминантного наследования является наследование заболевания Хорея Гентингтона. Хорея Гентингтона — дегенеративное заболевание нервных клеток в базальных структурах переднего мозга. Оно проявляется прогрессирующей забывчивостью, слабоумием и появлением непроизвольных движений. Заболевание проявляется в зрелом возрасте (45-60 лет), когда больной уже успел оставить потомство. Если бы заболевание начиналось раньше, шансы оставить потомство были бы невелики и болезнь постепенно бы исчезла вследствие естественного отбора. Способ лечения неизвестен. Частота встречаемости 1 на 10000.
- При изучении родственников больных выяснилось, что заболевание может быть прослежено в семьях пациентов на много поколений назад и что у каждого заболевшего хотя бы один из родителей также страдал этим заболеванием. Чаще всего больной является гетерозиготным (Aa), поэтому он передаст ген болезни только половине своих детей, чтобы они передали их половине своих и т.д.



George  
Huntington

# Хорея Гентингтона



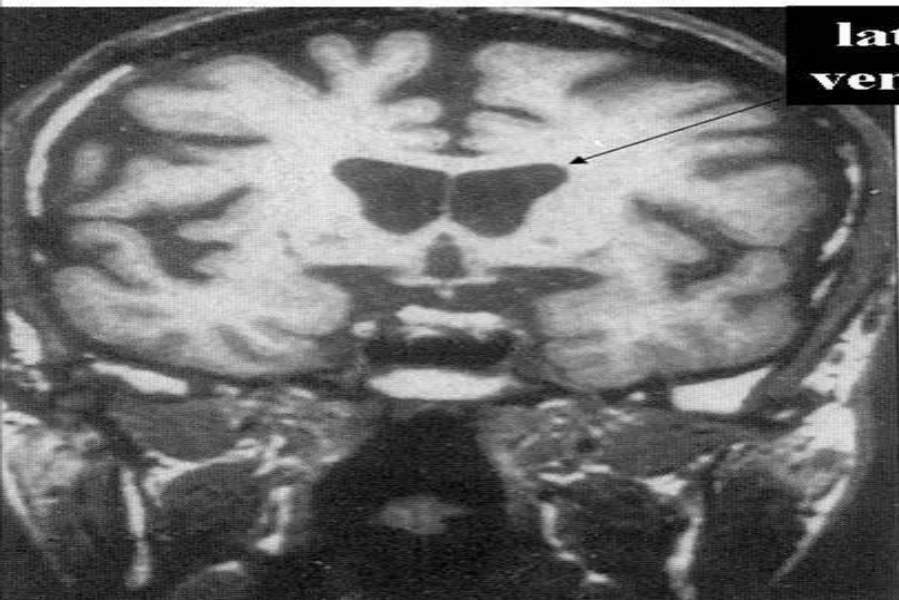
Хорея Гентингтона ( MIM 143100 ), АД - одно из самых тяжелых прогрессирующих наследственных заболеваний головного мозга. Хорея (chorea; от греческого слова "choreia" - пляска) - форма гиперкинеза, характеризуется произвольными, быстрыми, нерегулируемыми движениями, возникающими в различных мышечных группах.

Его распространенность составляет около 1:10000. Отличительные признаки - хорея и расстройства поведения. Заболевание начинается в районе 40 лет.



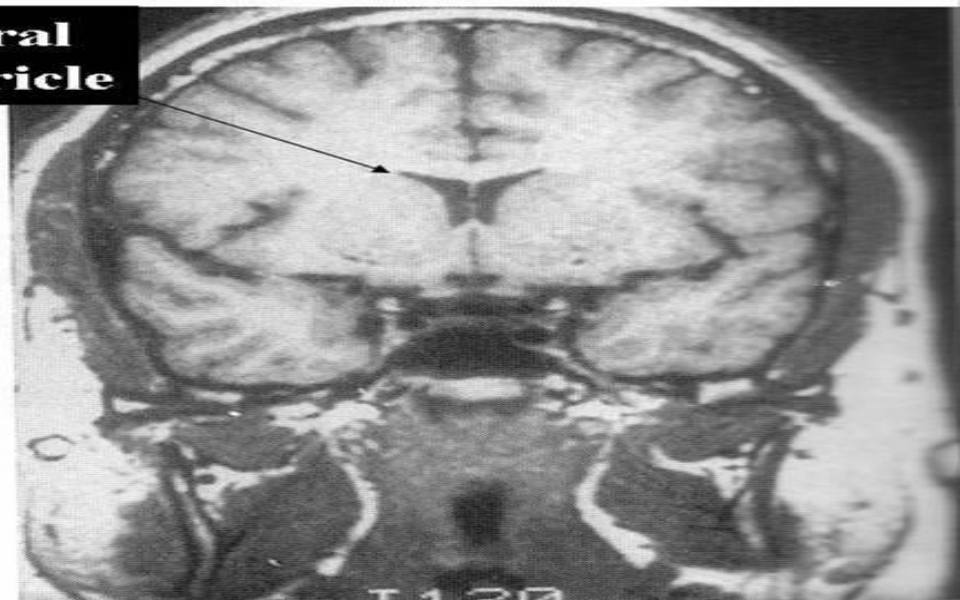



**Huntington's disease**



**lateral ventricle**

**normal**



- 
- Ещё одним примером доминантного моногенного наследования может служить брахидактилия (короткопалость). Анализ семейных форм проявления данного признака свидетельствуют именно о доминантной форме наследования



Руки больного брахидактилией



# Рецессивное наследование.

Рецессивным ген считается, если признак, который он кодирует, не проявляется в присутствии противоположного гена.

Рецессивные признаки обозначаются маленькими буквами. Возможны два варианта существования данного гена в геноме. **Гетерозиготный (Aa)** — в этом случае ген находится на одной из хромосом, а на второй — доминантный ген, в данном случае возникает явление носительства, когда ген в клетке есть, а признак фенотипически не проявляется.

**Гомозиготный (aa)** — в этом случае на обеих хромосомах находятся рецессивные гены. Только в данном случае признак будет проявляться фенотипически.

## Особенности рецессивного наследования:

1. Признак проявляется только у рецессивных гомозиготных особей, при генотипе (aa).
2. Возможно явление носительства, когда ген (a) в геноме есть, а признак фенотипически никак не проявляется. Это возможно у гетерозиготных форм, имеющих, наряду с рецессивным геном, на второй хромосоме ген доминантный (Aa).
3. Ген может передаваться через поколения, "от дедов к внукам". Ген может передаваться через много поколений в виде носительства, а потом проявится неожиданно у очередного потомка





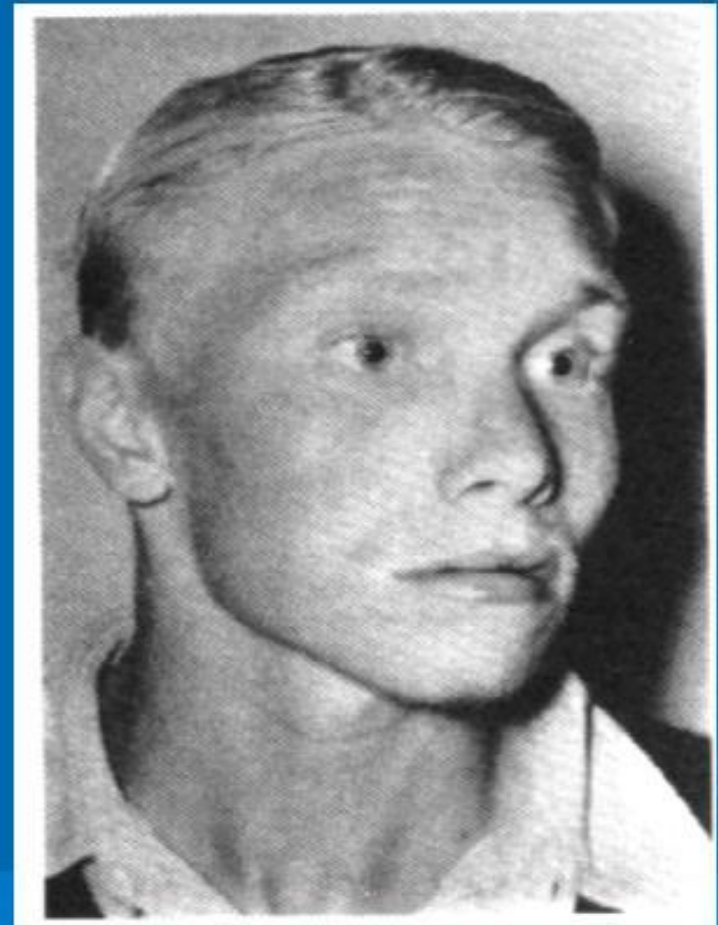
## • ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ

Фенилкетонурия – болезнь аминокислотного обмена. Описана в 1934 г. А. Фелингом. Патология связана с недостаточностью печеночного фермента **фенилаланингидроксилазы**, что нарушает превращение фенилаланина в тирозин (нарушается формирование миелиновых оболочек вокруг аксонов ЦНС).

**Клинические признаки:** повышенная возбудимость и тонус мышц, тремор, эпилептиформные припадки, «мышиный» запах, умственная отсталость, снижение образования меланина. **Ранняя профилактика и лечение – искусственная диета.**

**Тип наследования: АР**

**Популяционная частота - 1 : 10000**

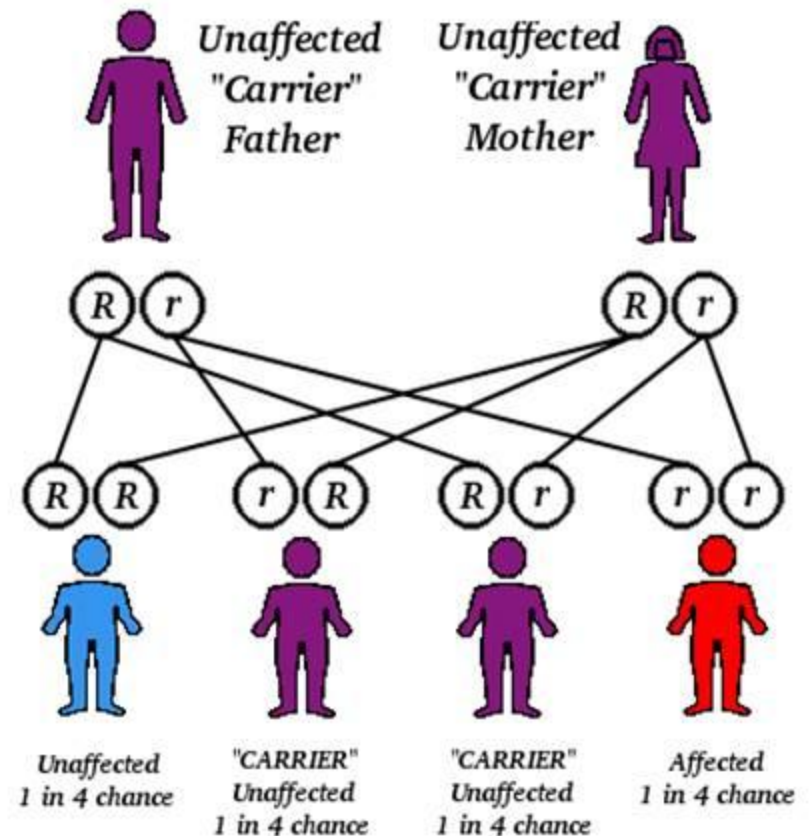


- Слабая пигментация кожи и радужки глаза, умеренная степень олигофрении

Дети с ФКУ рождаются без каких-либо признаков болезни. Однако уже на втором месяце можно заметить некоторые физические признаки: посветление волос, радужек глаз.

Диетотерапия, как единственный эффективный метод лечения ФКУ должна применяться с первых месяцев жизни ребенка, тогда поражение мозга не разовьется. Необходим постоянный медицинский контроль за умственным и физическим развитием ребенка.

- Ген ФКУ встречается в среднем 1-2 на 100 человек, но болезнь может возникнуть лишь в том случае, если мать и отец являются носителями этого гена, и ребенок унаследует его в двойном наборе.
- Меню для детей с ФКУ составляется из фруктов, крахмальных изделий, жиров, со строгим учетом содержания в них фенилаланина.





# ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ

Тяжелые поражения ВЧД

слабоумие

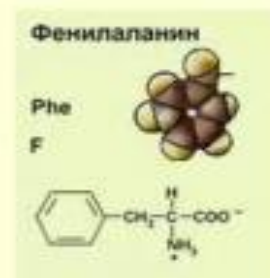


Расстройство регуляции двигательных функций

## Причина

1. Нарушение синтеза фермента, нужного для нормального обмена веществ

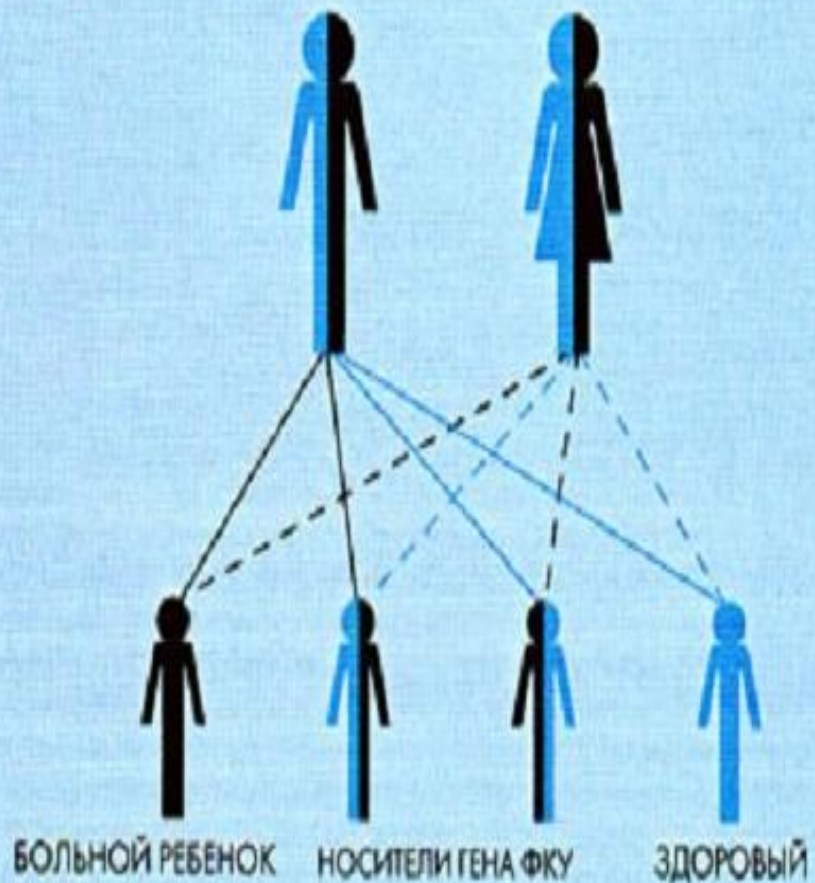
аминокислота



Нарушается образование гормонов: адреналин, норадреналин, тирозин

не усваивается

Наследование генов представляет собой случайный процесс



## Физические признаки:

- дети белокурые со светлой кожей и голубыми глазами
- часто отмечаются экзема, дерматиты
- моча и пот имеют «заплесневелый», «мышинный», «волчий» запах
- быстрое и чрезмерное прибавление в весе, однако остаются рыхлыми, вялыми.
- у большинства рано зарастает большой родничок





# Лечение фенилкетонурии



- Диета с резким ограничением содержания фенилаланина вводится с момента подтверждения диагноза . Учитывая высокое содержание фенилаланина в белке, полностью исключают продукты животного происхождения (мясо, птица, рыба, грибы, молоко и продукты из них). Своевременно начатое диетическое лечение позволяет избежать развития клинических проявлений классической фенилкетонурии

К менделеевскому наследованию по доминантному-рецессивному типу относится и наследование резус-фактора крови. Ген, кодирующий резус-фактор Б, является доминантным, аллельный ему ген с — рецессивным (резус-положительные люди могут иметь генотип ББ или БсС, резус-отрицательные — только генотип СС). Человек получает от каждого из родителей по 1 гену — Б или С, и у него возможны, таким образом, 3 варианта генотипа — ББ, БсС или СС. В первых двух случаях (ББ и БсС) анализ крови на резус-фактор даст положительный результат. Только при генотипе СС человек будет иметь резус-отрицательную кровь.

**Рассмотрим некоторые варианты сочетания генов, определяющих наличие резус-фактора, у родителей и ребёнка:**

1) отец резус-позитивный (гомозигота, генотип ББ), у матери резус-отрицательный (генотип СС). В этом случае все дети будут резус-положительными (вероятность 100%);

2) отец резус-позитивный (гетерозигота, генотип БсС), мать резус-отрицательная (генотип СС). В этом случае вероятность рождения ребёнка с отрицательным или положительным резусом одинакова и равна 50%;

3) отец и мать гетерозиготы по данному гену (БсС), оба резус-позитивны. В этом случае возможно (с вероятностью около 25%) рождение ребёнка с отрицательным резусом.



- **Резус-конфликт** — это гуморальный иммунный ответ резус-отрицательной матери на эритроцитарные антигены резус-положительного плода, при котором образуются антирезусные антитела. Эти антитела вызывают распад красных кровяных телец (эритроцитов), что приводит к гемолитической желтухе новорождённых.
- У плода могут быть выявлены увеличение печени, селезёнки и сердца, наблюдается анемия, в более тяжёлых случаях — эритробластоз, желтуха. В наиболее тяжёлых случаях развиваются водянка плода и отёчный синдром новорождённых, что может привести к мертворождению или смерти новорождённого.
- Как правило, во время беременности кровь плода не попадает в кровотоки матери. Поэтому во время первой беременности у матери не вырабатываются антитела к антигену Б, и ребёнок остаётся здоровым. Однако при родах чаще всего происходит смешение крови матери и ребёнка, отчего мать становится восприимчивой к резус-антигену и образует против него антитела. Выработанная иммунная память приводит при следующей беременности к новому и усиленному образованию антител к антигену Б. Последние способны проникать в кровоток ребёнка и связываются с резус-положительными эритроцитами ребёнка. Отягощённые антителами эритроциты разрушаются в селезёнке плода преждевременно. Наступает гемолитическая анемия.

- Варианты возникновения резус-конфликта:
  - • Если мать является резус-отрицательной, а отец — гомозиготным резус-положительным, то любой плод будет гетерозиготным резус-положительным .
  - • Если мать является резус-отрицательной, а отец — гетерозиготным резус-положительным, то плод будет с 50%-ной вероятностью гетерозиготным резус-положительным и с 50%-ной вероятностью — резус-отрицательным.
- Около 15% процентов населения Европы имеют отрицательный резус-фактор (сN<sub>0</sub>, всегда гомозиготны), 50% — гетерозиготный (Be<sub>1</sub>) и 35% — гомозиготный (BB) положительный. Из этого следует, что примерно при каждой десятой беременности мать является резус-отрицательной, а плод — резус-положительным.
- В африканских и азиатских популяциях, а также среди индейцев Северной Америки отрицательный резус-фактор встречается с частотой около 1% и менее, поэтому резус-конфликт встречается с крайне небольшой частотой.

- В подавляющем большинстве случаев резус-конфликт может быть предупреждён путём внутримышечного введения резус-отрицательной матери специальных анти-Б антител) в период беременности или в течение 72 часов после родов или любого другого события, которое может привести к сенситизации матери. При введении антител эритроциты резус-положительного плода, попавшие в организм матери, разрушаются до того, как на них успевают отреагировать её иммунная система. Сами же антитела, введённые при пассивной иммунизации, разрушаются обычно в течение 46 недель.
- До внедрения в практику профилактики резус-конфликта введением антирезусных антител женщинам в определённых случаях, 1% всех беременностей протекал с проявлениями антирезусной сенсibilизации, то есть появлением антирезусных антител в крови матери. Сейчас, благодаря своевременной профилактике, резусная сенсibilизация встречается в 10 случаях на 10 000 родов.

- **Неполное доминирование** — в этом случае гетерозигота занимает промежуточное положение между доминантной и рецессивной гомозиготой. Например, гиперхолестеринемия. Гомозигота имеет нормальное число рецепторов в клетках печени для усвоения холестерина, гетерозигота — уменьшенное (индивиды умирают в юношеском возрасте), а гомозигота рецессивная — не имеет вообще (умирают при рождении). Ещё пример — прямые (рецессивный), курчавые (доминантный), волнистые волосы.

■ **Кодоминирование** — в фенотипе гетерозиготы проявляются два признака. Примером может являться наследование четвёртой группы крови по системе АВО.

■ В начале прошлого века учёные доказали существование 4 групп крови. Австрийский учёный Карл Ландштайнер, смешивая сыворотку крови одних людей с эритроцитами, взятыми из крови других, обнаружил, что при некоторых сочетаниях эритроцитов и сывороток происходит "склеивание" — слипание эритроцитов и образование сгустков, а при других — нет. Изучая строение красных клеток крови, Ландштайнер обнаружил особые вещества. Он поделил их на две категории — А и В, выделив третью, куда отнес клетки, в которых их не было. Позже его ученики — А. фон Декастелло и А. Штурли — обнаружили эритроциты, содержащие маркеры А- и В-типа одновременно.

■ В результате исследований возникла система деления по группам крови, которая получила название АВО. Этой системой мы пользуемся до сих пор.

- • I ( 0 ) — группа крови характеризуется отсутствием антигенов А и В;
- • II ( А ) — устанавливается при наличии антигена А;
- • III ( В ) — антигена В;
- • IV( АВ ) — антигенов А и В.



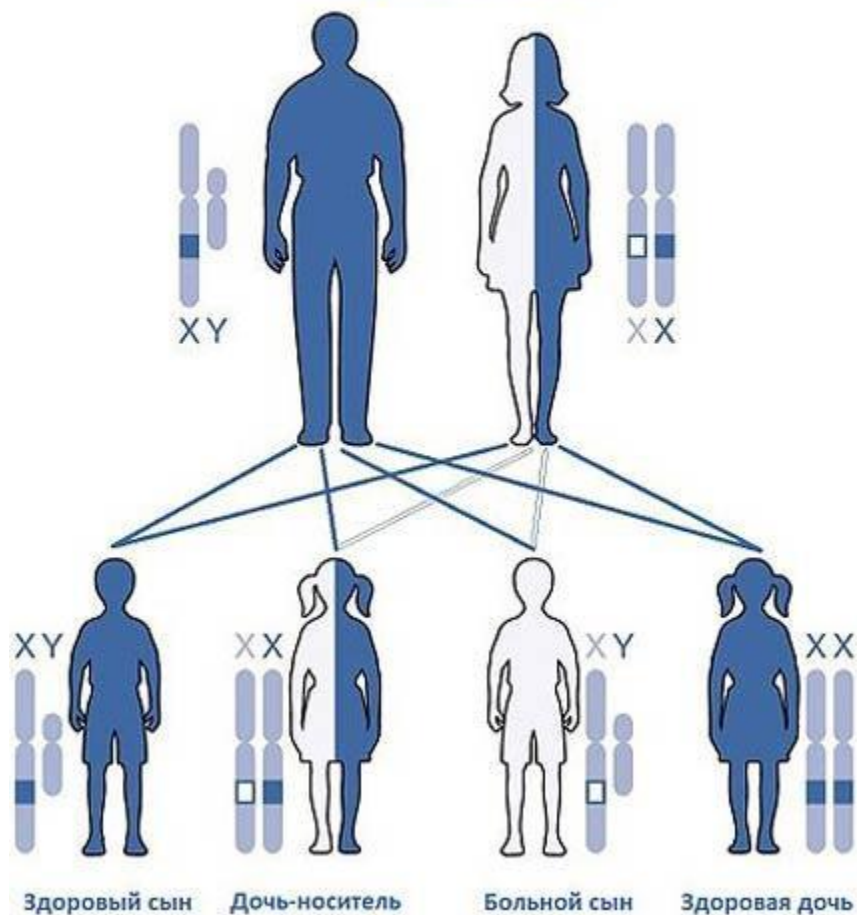
- **Наследование, сцепленное с полом.** Гены могут находиться на половых хромосомах, в этом случае говорят, что они сцеплены с полом. Наследование, сцепленное с полом, имеет некоторые важные особенности. Дело в том, что Y-хромосома несет гораздо меньше генов, чем X-хромосома. Это обстоятельство приводит к тому, что для многих генов X-хромосомы нет соответствующих аллелей на Y-хромосоме. В результате если у мужчины на X-хромосоме оказывается рецессивный аллель, то он проявится в фенотипе.

- Например, гемофилии — болезни, связанной с нарушением нормальной свёртываемости крови. При этих нарушениях у больного возникают длительные кровотечения даже при незначительном повреждении кровеносных сосудов.
- Существуют две формы гемофилии — А и В, и обе определяются рецессивными генами, локализованными в X-хромосоме. Теоретически возможна гемофилия и у женщины, но такая вероятность очень невысока, так как для этого необходимо вступление в брак больного-гемофилика с женщиной-носителем гена гемофилии (и даже в этом случае вероятность рождения больной девочки будет только 0,25). Из-за низкой частоты встречаемости гена гемофилии и того, что больные гемофилией часто умирают до брачного возраста, такие случаи практически не отмечаются. Итак, если рецессивный ген сцеплен с X-хромосомой, то он гораздо чаще проявляется в фенотипе у мужчин, чем у женщин.

- Самой известной носительницей гемофилии в истории была королева Виктория; по-видимому, эта мутация произошла в её генотипе *de novo*, поскольку в семьях её родителей страдающие гемофилией не зарегистрированы. Гемофилией страдал один из сыновей Виктории (Леопольд, герцог Олбани), а также ряд внуков и правнуков (родившихся от дочерей или внучек), включая русского царевича Алексея Николаевича. По этой причине данное заболевание получило такие названия: "викторианская болезнь" и "царская болезнь". Также иногда в царских фамилиях для сохранения титула допускались браки между близкими родственниками, отчего частота встречаемости гемофилии была выше.
- Среди других генов, сцепленных с полом, стоит упомянуть гены, связанные с цветовой слепотой и ихтиозом.
- Встречаются и доминантные гены, сцепленные с X-хромосомой. Так, существует наследственная форма рахита, которая не поддаётся лечению витамином D. Многообразие заболеваний, передающихся по данному варианту наследования, приведены в приложении В.
- Если гены локализованы в Y-хромосоме, то они должны передаваться только от отцов к сыновьям. В качестве примера такого гена обычно упоминают ген, вызывающий появление пучка волос на внешнем крае уха. Гипертрихоз ушных раковин часто встречается у жителей

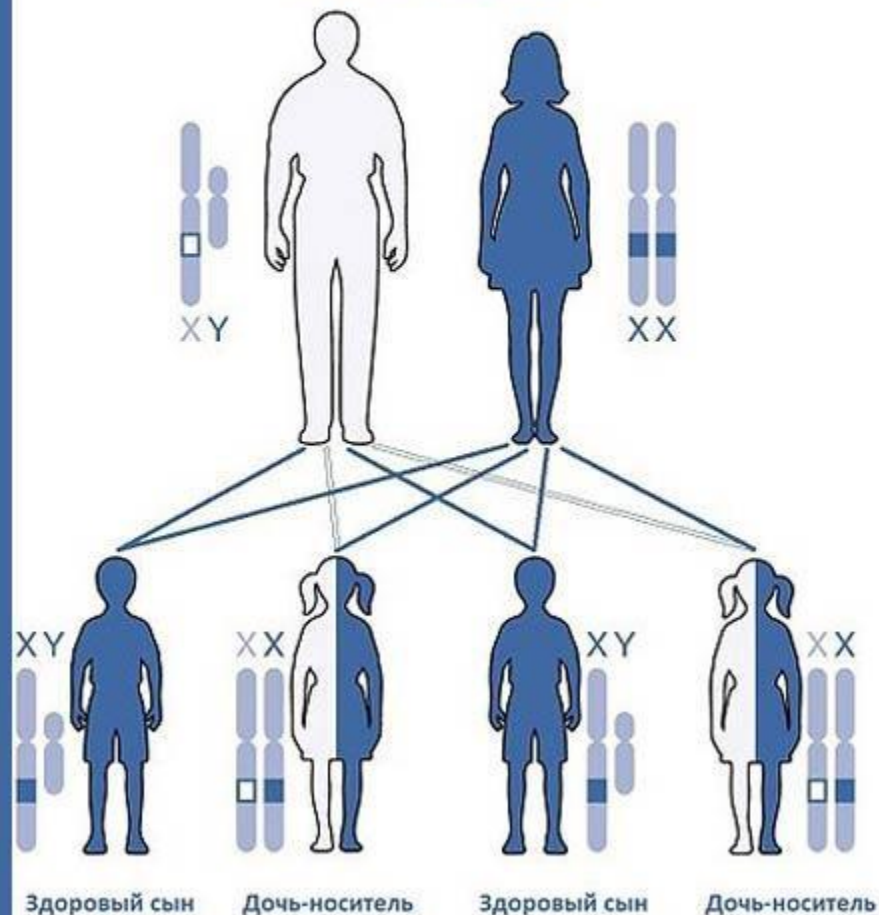
## Х-сцепленное рецессивное наследование

Отец: здоров  
Мать: носитель

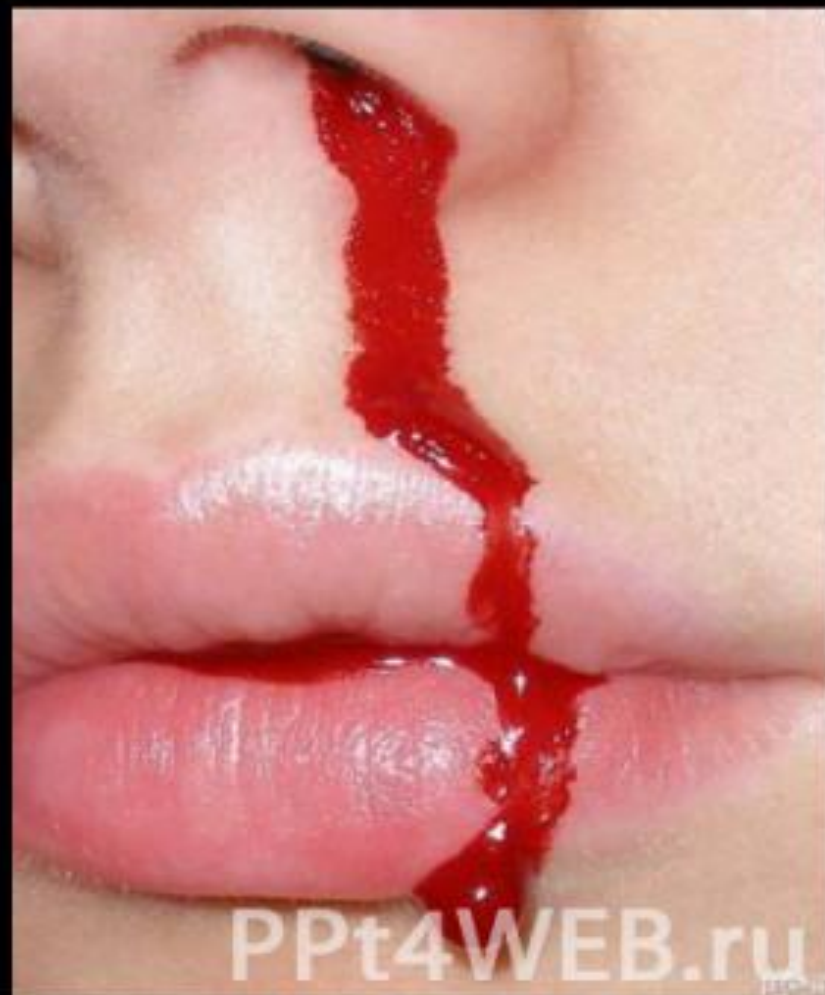


## Х-сцепленное рецессивное наследование

Отец: болен  
Мать: здоровая



В 80% случаев гемофилия обусловлена отсутствием или недостаточностью биологически активного фактора VIII, антигемофилического глобулина, в плазме крови. В результате время свертывания крови удлиняется и больные страдают от сильных кровотечений даже после минимальных травм.









Императрица Александра Федоровна и цесаревич Алексей. У Алексея была наследственная гемофилия, которой страдали мужчины в роду его матери. 1913 г.



Потомки королевы Виктории страдали гемофилией. Считается, что болезнь была передана династии Викторией (1819-1901), которая произвела на свет девятерых детей.

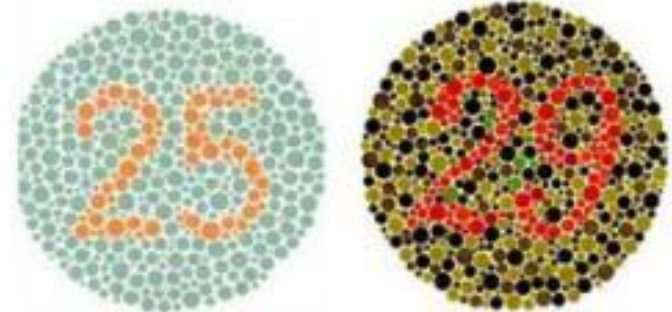
- 
- 
- Среди других генов, сцепленных с полом, стоит упомянуть гены, связанные с цветовой слепотой и ИХТИОЗОМ.



## Признаки, сцепленные с X-хромосомой



Дальтонизм (рецессивный)



Тест на дальтонизм



Гипоплазия эмали зубов  
(Доминантный)



Гемофилиям (рецессивный)

- Встречаются и доминантные гены, сцепленные с X-хромосомой. Так, существует наследственная форма рахита, которая не поддается лечению витамином D. Многообразие заболеваний, передающихся по данному варианту наследования, приведены в приложении В.
- Если гены локализованы в Y-хромосоме, то они должны передаваться только от отцов к сыновьям. В качестве примера такого гена обычно упоминают ген, вызывающий появление пучка волос на внешнем крае уха. Гипертрихоз ушных раковин часто встречается у жителей Индии, Шри-Ланки, Израиля. Недавно сообщалось об обнаружении гена-маркера на Y-хромосоме, который сцеплен с геном, ответственным за мужскую гипертонию. Если на хромосоме обнаруживается ген-маркер, то у мужчин систолическое давление выше в среднем на 10 мм ртутного столба.

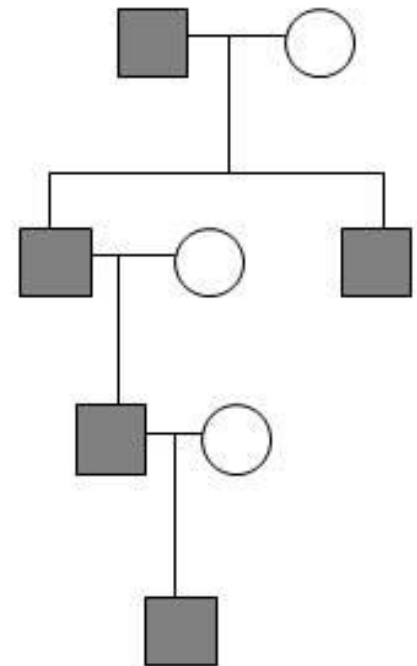
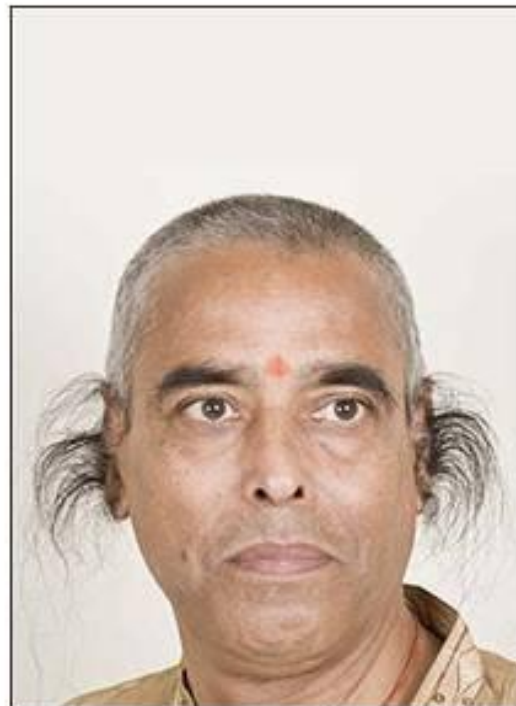


# Голандрический тип (Y) наследования

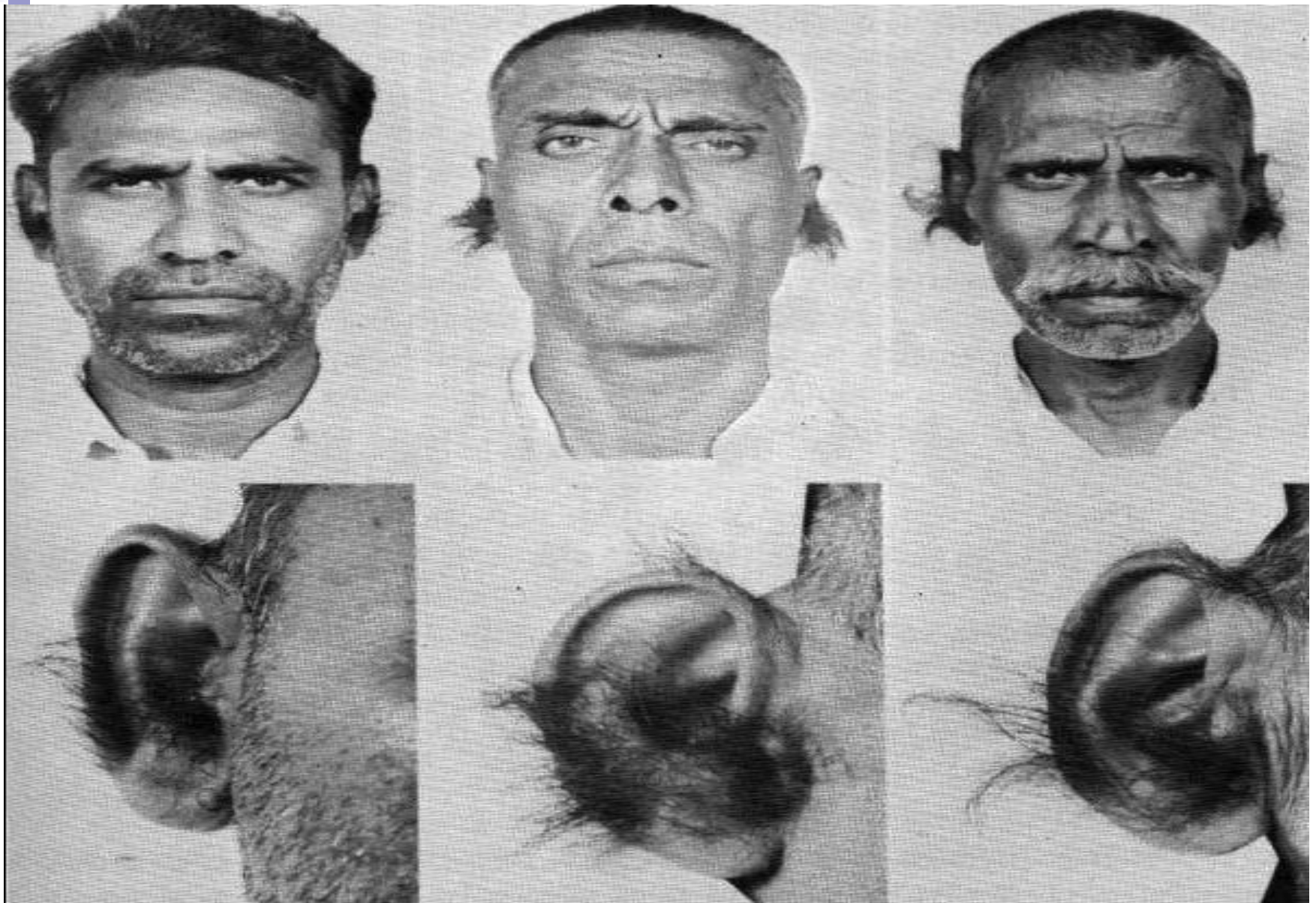
Передается по  
мужской линии  
без пропуска  
поколений

Пример у  
человека:

**Гипертрихоз  
ушной  
раковины**







# Признаки, сцепленные с Y-хромосомой

## Голандрические признаки



Перепонки между  
пальцами ног



Раннее облысение



Гипертрихоз мочки  
ушной раковины



Ихтиоз

- От наследования, сцепленного с полом, надо отличать наследование, ограниченное полом. В случае наследования, ограниченного полом, гены, определяющие развитие признака, находятся в аутосомах, но на их проявление в фенотипе сильно влияет пол. Например, наследственная предрасположенность к раннему облысению связана с геном, локализованным в аутосоме. Однако его активность сильно зависит от уровня тестостерона (мужской половой гормон). В связи с этим у мужчин этот ген ведёт себя как доминантный, а у женщин — как рецессивный





# Митохондриальное наследование.

Митохондриальная ДНК представляет из себя одну кольцевидно-замкнутую хромосому. Закономерности митохондриального наследования:

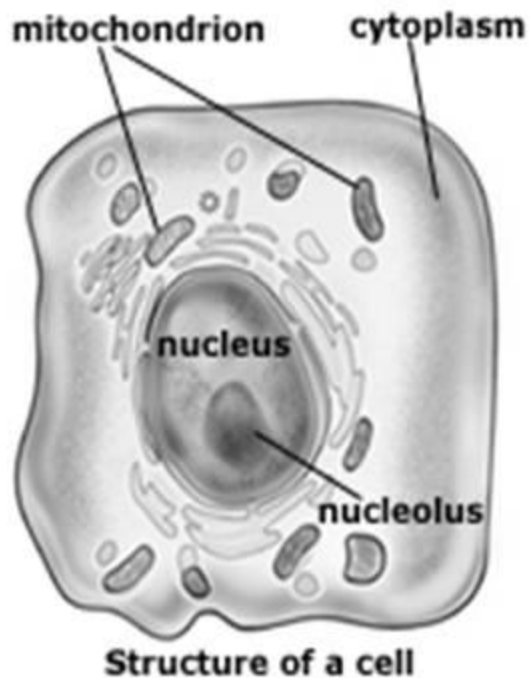
- • Болеют и мужчины, и женщины.
- • Больная женщина передаёт признак всем детям независимо от пола.
- • Больной мужчина не передаёт признак потомству.
- • Скрытого носительства не существует.



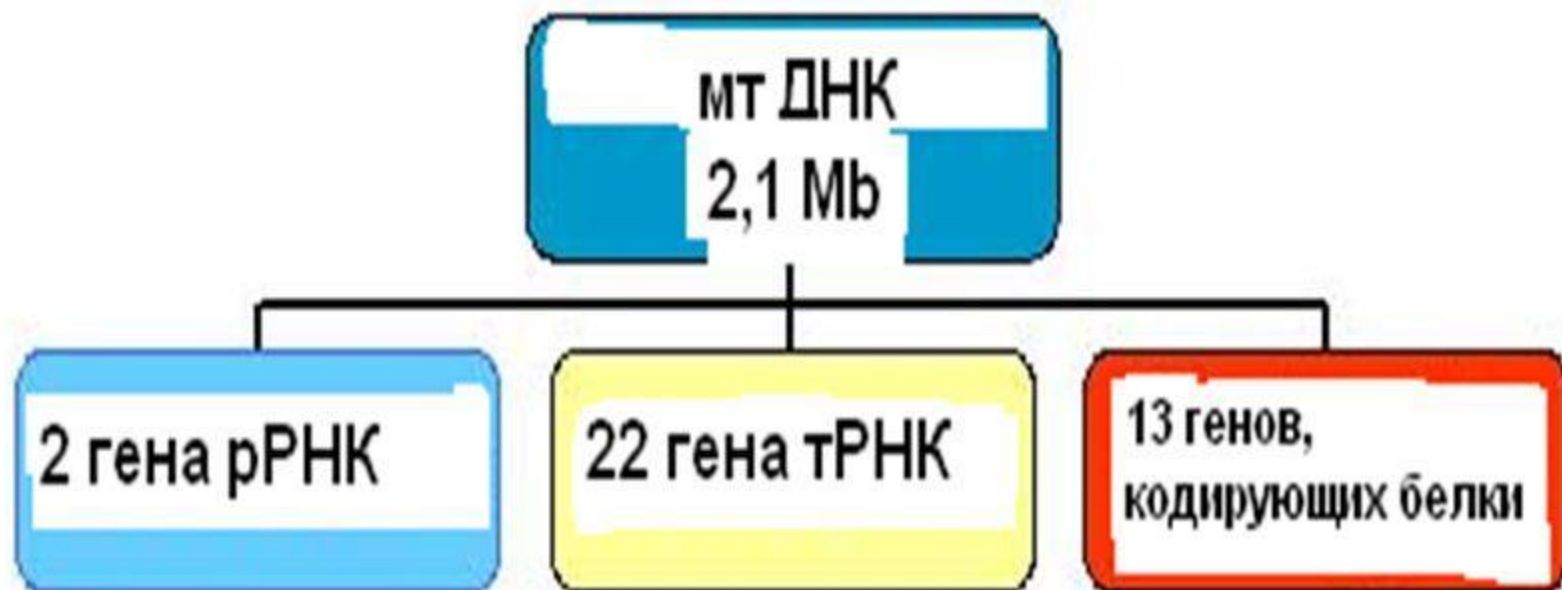
# По локализации в клетке

- **Ядерные**
- **Цитоплазматические** (немногочисленные, но тяжелые **митохондриальные болезни**)

Митохондрии имеют свою кольцевую ДНК



# Митохондриальная ДНК человека содержит 37 структурных генов



# Полигенное наследование

- **Полигенное наследование** — наследование признаков, зависящих от нескольких генов.

# Комплементарность

- такое взаимодействие генов, при котором 2 или более генов вызывают развитие признака. Например, у человека гены, ответственные за синтез интерферона, располагаются на 2 и 5 хромосомах. Для того чтобы организм человека мог продуцировать интерферон, необходимо, чтобы хотя бы по одному доминантному аллелю присутствовало одновременно и на 2, и на 5 хромосоме. Обозначим гены, связанные с синтезом интерферона и располагающиеся на 2 хромосоме — А (а), а на 5 хромосоме — В (в). Варианты ААВВ, АаВВ, ААВв, АаВв будут соответствовать возможности выработки организмом интерферона, а варианты аавв, ААавв, ааВВ, Ааавв — неспособностью.

# Полимерия

- — несколько генов действуют на один признак одинаково. При этом при формировании признака не важно, какой паре принадлежат доминантные аллели, важно их количество.
- Например, на цвет кожи у человека влияет особое вещество — меланин, содержание которого обеспечивает палитру цвета от белого до чёрного (кроме рыжего). Наличие меланина зависит от 4-5 пар генов. Для упрощения задачи будем условно считать, что таких генов два. Тогда генотип негра можно записать — АААА, генотип белого — аааа. Светлокожие негры будут иметь генотип АААа, мулаты — ААаа, светлые мулаты — Аааа.



# Плейотропия

- **Плейотропия** — влияние одного гена на появление нескольких признаков. Примером может служить аутосомно-доминантное заболевание из группы наследственных патологий соединительной ткани. В классических случаях лица с синдромом Марфана высоки (долихостеномелия), имеют удлинённые конечности, вытянутые пальцы (арахнодактилия) и недоразвитие жировой клетчатки. Помимо характерных изменений в органах опорно-двигательного аппарата (удлинённые трубчатые кости скелета, гипермобильность суставов), наблюдается патология в органах зрения и сердечнососудистой системы, что в классических вариантах составляет триаду Марфана.

# Синдром Марфана



↓  
**Мутантный ген**

↓  
**Нарушения развития  
(обмена)  
соединительной ткани**

↙  
**ВЫВИХ  
хрусталика  
глаза**

↘  
**ВЫВИХИ  
и ПОДВЫВИХИ  
в суставах**

↙  
**длинные  
и тонкие  
пальцы**

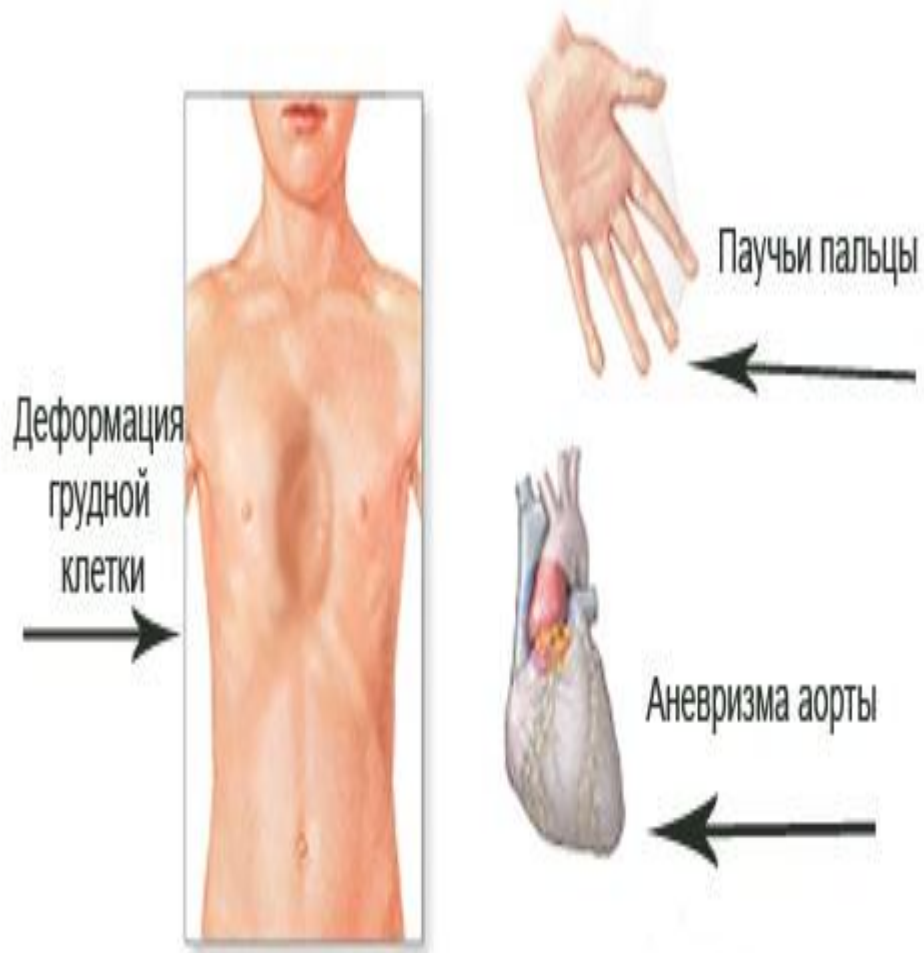
↓  
**пороки  
клапанов  
сердца**

↘  
**страдания  
сосуды**



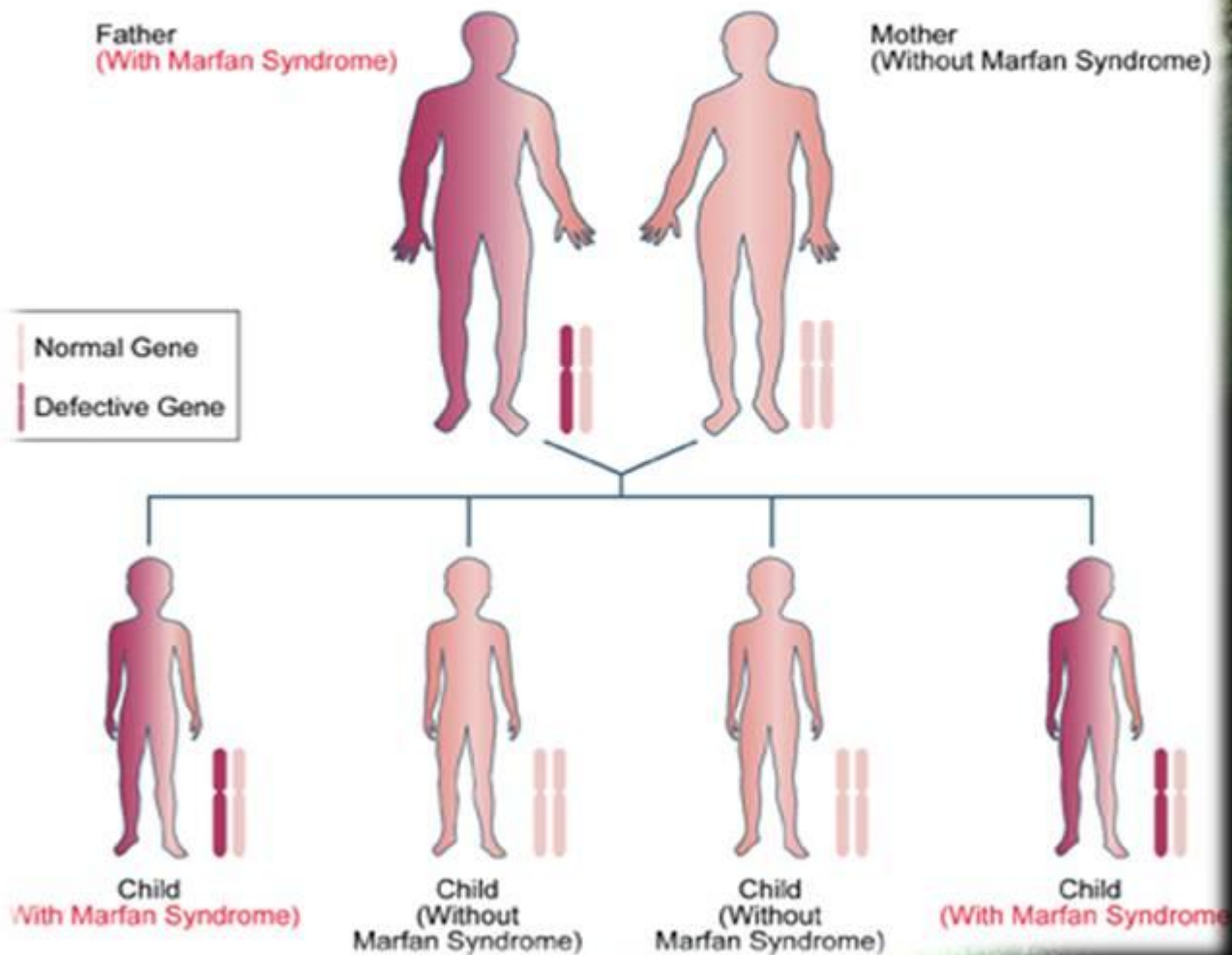
Арахнодактилия (греч. ἀράχνη - паук + δάκτυλος палец)  
Патологическое состояние, при котором пальцы аномально удлинённые и узкие

## Симптомы синдрома Марфана

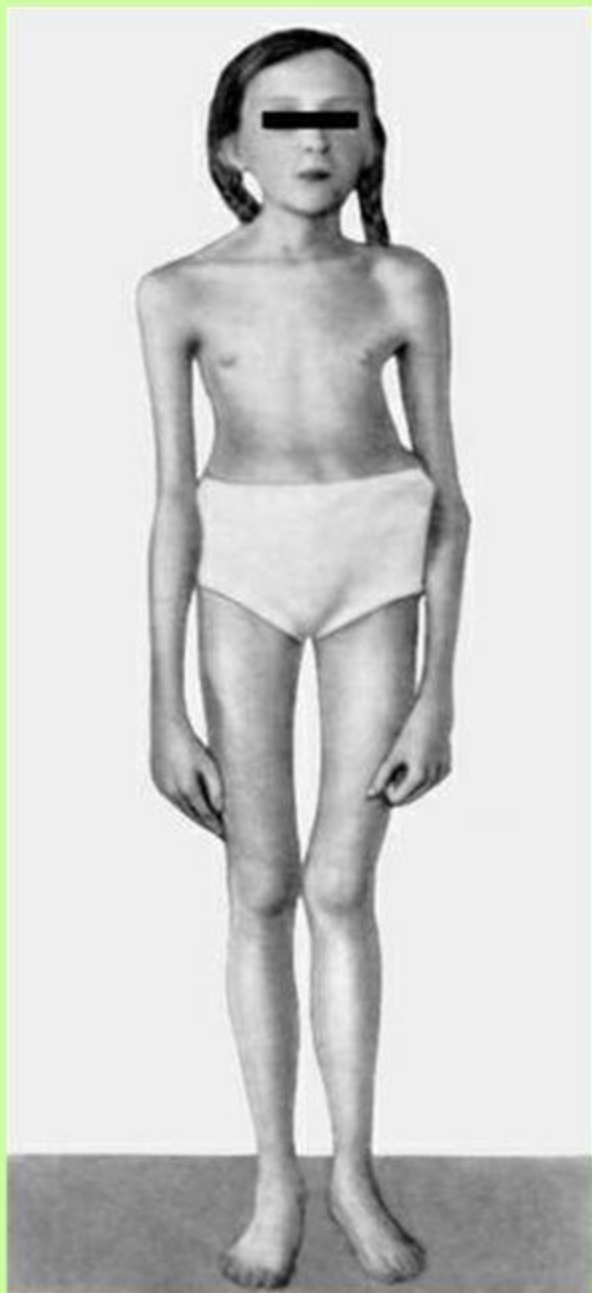


При вступлении в брак 1 больного и 1  
здорового родителя вероятность рождения  
больных детей – 50%.

### Inheritance of Marfan Syndrome







**Синдром Марфана:** длительный рост конечностей, «Паучьи пальцы», деформация лица, дефект хрусталика глаза, порок сердца, прогрессирующая глухота и т.п.



- Синдром Марфана получил своё название от фамилии французского педиатра А. Марфана, который впервые представил описание 5-летней девочки Габриель с необычными, непрерывно прогрессирующими аномалиями скелета, и дал патологии своё имя.

Распространенность синдрома — 1 случай на 10000 человек. Риск рождения ребенка с синдромом Марфана повышается после достижения отцом возраста 35 лет и достигает 50% при наличии патологии у одного из родителей. В ее основе лежит дефект важнейшего гена, отвечающего за синтез коллагена.

- Без лечения продолжительность жизни лиц с синдромом Марфана часто ограничивается 30-40 годами и смерть наступает вследствие расслаивающейся аневризмы аорты или застойной сердечной недостаточности. В странах с развитым здравоохранением больные успешно лечатся и доживают до преклонного возраста. Среди известных исторических личностей данный синдром проявлялся у А. Линкольна, Н. Паганини, К.И. Чуковского

## *Известные люди с синдромом Марфана*



*Никколо Паганини*



*Ганс Кристиан Андерсен*



*Авраам Линкольн*



*Корней Чуковский*



*Осама Бен Ладен*

# Эпистаз

- подавление одним геном другого, неаллельного. Примером эпистаза может служить "бомбейский феномен". В Индии описаны семьи, в которой родители имели вторую (АО) и первую (ОО) группу крови, а их дети — четвертую (АВ) и первую (ОО). Чтобы ребенок в такой семье имел группу крови АВ, мать должна иметь группу крови В, но никак не О. Было выяснено, что в системе групп крови АВО имеются рецессивные гены-модификаторы, которые подавляют экспрессию антигенов на поверхность эритроцитов, и фенотипически у человека проявляется группа крови О.


- Ещё одним примером эпистаза может служить появление белых альбиносов в семье темнокожих. В данном случае рецессивный ген подавляет выработку меланина, и если человек гомозиготен по этому гену, то независимо от того, какое количество доминантных генов, ответственных за синтез меланина, он имеет, окрас кожи у него будет альбиотический





# Синдром Морриса

- — синдром нечувствительности к андрогенам (синдром тестикулярной феминизации) проявляется нарушениями полового развития, которые развиваются в результате слабого реагирования на мужские половые гормоны у лиц с мужским набором хромосом (XY).



- Синдром тестикулярной феминизации (СТФ) впервые описан в 1817 году баварским врачом, он описывал, как при вскрытии трупа 23-летней женщины случайно обнаружил яички, а матку и придатки найти не смог. Много позже, в 1893 году, профессор Московского университета доктор медицины Сергей Иванович Благоволин (1865–1947) впервые в русской медицинской литературе описал данный синдром.

- СТФ наиболее полно описан в 1953 году американским гинекологом Джоном Моррисом (1911–1993 г.), имя которого и получил этот синдром. Он свел воедино описание 80 клинических случаев, которые были на тот момент в медицинской литературе, и два клинических случая из собственной практики.

- СТФ очень редок — по данным разных авторов, частота его составляет от 1:65 000 до 1:10 000 мужчин (используются в основном данные по частоте обнаружения мужских гонад в грыжевом мешке при оперативном лечении паховой грыжи у «женщин»). Такой разброс в данных о распространенности синдрома тестикулярной феминизации связан с тем, что довольно часто заболевание остается нераспознанным.



■ большинстве исследований пациентов с синдромом Морриса описана не только их физическая привлекательность, но и исключительная деловитость, физическая и умственная активность. Превосходство в физической силе, быстроте и ловкости даже послужило поводом для исключения женщин и девушек с синдромом Морриса из женских спортивных состязаний. Несмотря на то что в популяции синдром крайне редок, он обнаруживается почти у 1% выдающихся спортсменок — это в 600 раз чаще, чем можно было бы ожидать.





## ■ Великая «неженщины»:

7 особенностей, которые позволили утверждать, что у Жанны д'Арк был синдром Морриса.

Жанна д'Арк очень быстро и хорошо научилась владеть оружием, прекрасно держалась в седле, обладала большой физической силой.

- Она была высокой, стройной, статной девушкой, длиннорукой и длинноногой, с очень привлекательным лицом (частое описание больных с синдромом Морриса).
- Девушка проявляла последовательный и стойкий героизм (тонизирующее действие андрогенов при синдроме Морриса).
- Жанна носила мужское платье и отказывалась от него очень неохотно (особенность синдрома Морриса — склонность к трансвестизму).
- Жанна д'Арк проявляла в военных, организационных и политических делах удивительно здравый смысл, сообразительность, практицизм (людям с синдромом Морриса присущи энергичность и деловитость).
- Жанна д'Арк проявила исключительный интеллект, заставив англичан снять осаду с Орлеана; задачу, которую прочие французские военачальники посчитали невыполнимой, она решила за четыре дня (обладателей синдрома Морриса отличает сильная воля и высокий интеллект).
- Аменорея (у пациентов никогда не бывает менструаций).

- 
- 
- королева Англии Елизавете Тюдор  
(1533–1603)