



КАФЕДРА БИОЛОГИИ
имени академика Е.Н.Павловского
ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

В лекции рассматриваются следующие вопросы:

- 1. Характеристика наследственных болезней человека**
- 2. Хромосомные болезни: генетические основы их диагностики**
- 3. Генные, "молекулярные" болезни, классификация**
- 4. Понятие о заболеваниях с наследственной предрасположенностью**

КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА

1. Хромосомные болезни

Причина – изменение количества или структуры хромосом

2. Генные , « молекулярные болезни »

а) моногенные

б) полигенные

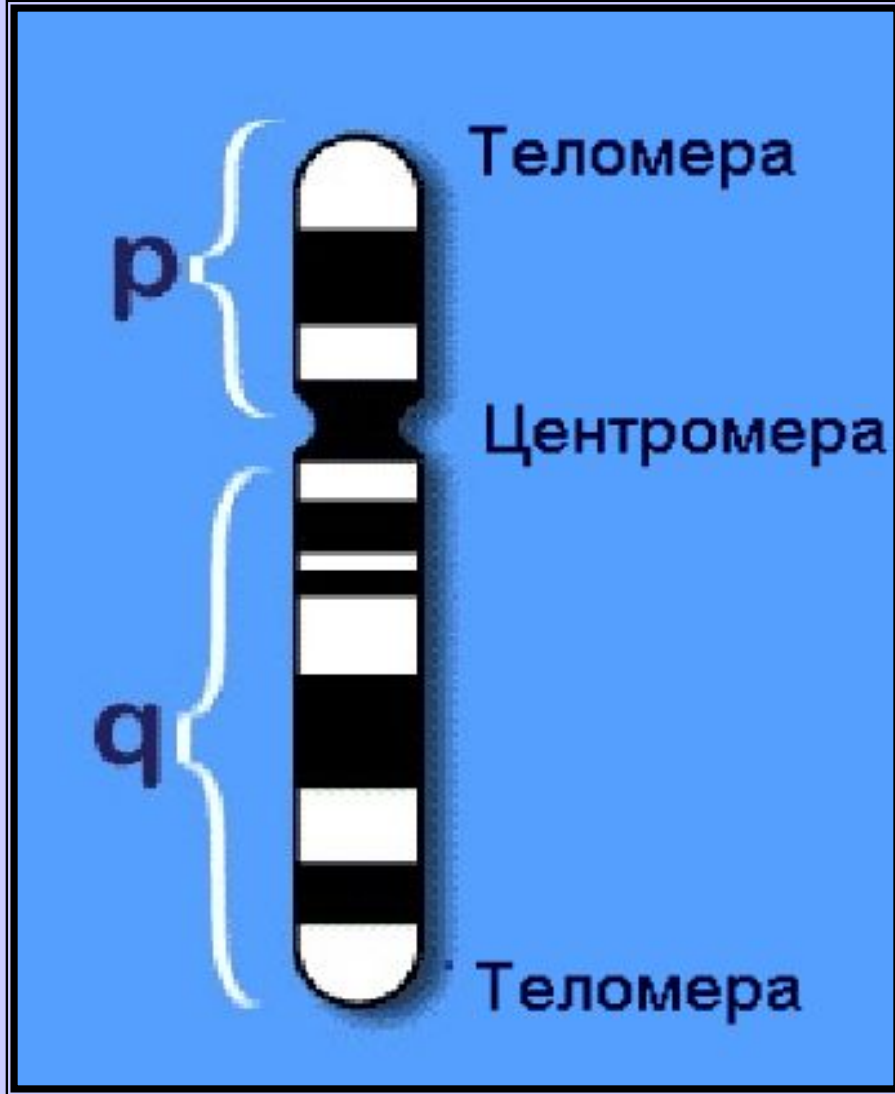
Причина- изменения структуры молекулы ДНК «генные мутации»

3. Болезни с наследственной предрасположенностью

а) моногенные патологические реакции на действие факторов окружающей среды

б) полигенные или мультифакториальные ,болезни

Мультифакториальные болезни определяются полигенами , патологические проявления которых осуществляются во взаимодействии с факторами окружающей среды. При этом, основная роль в их возникновении принадлежит неблагоприятному воздействию факторов внешней среды



Центромера - компактный участок хромосомы, к которому при делении клетки прикрепляются волокна веретена деления.

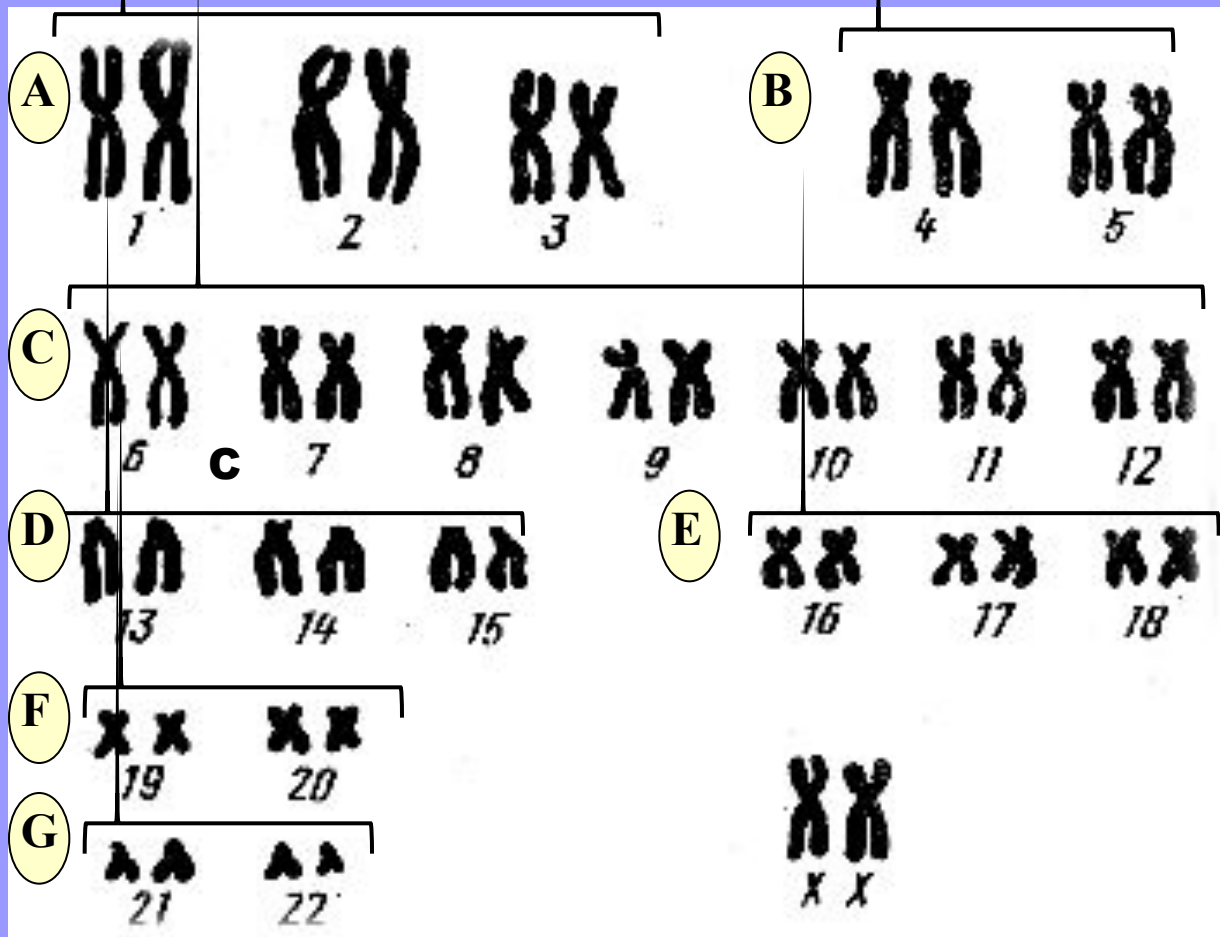
Теломера - концевой участок линейной хромосомы, необходимый для ее репликации и стабильности.

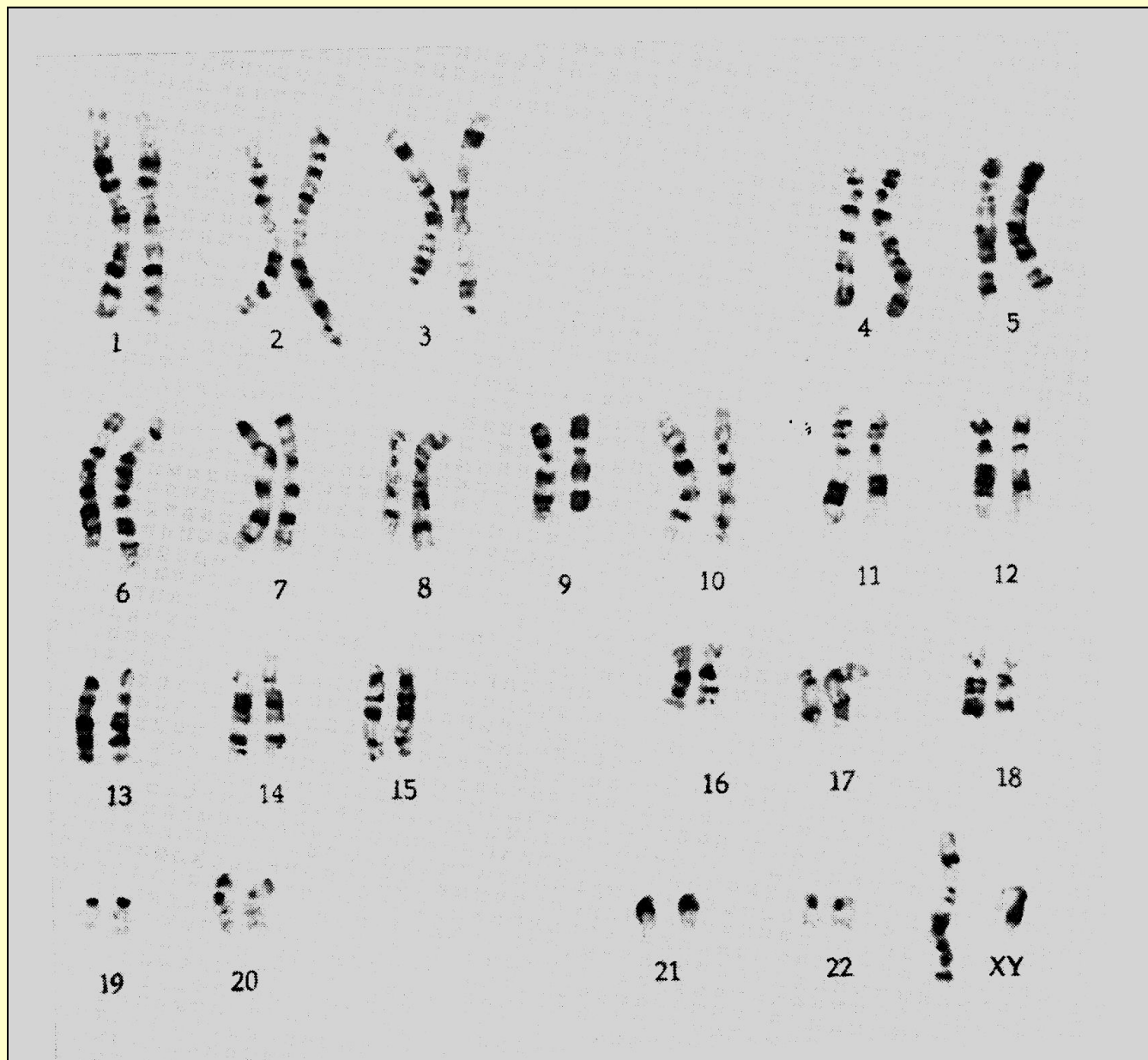
Короткое плечо (p) - меньший по размеру участок хромосомы от центромеры до теломеры.

Длинное плечо - более длинный участок хромосомы от центромеры до теломеры.

КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОМОСОМ ПО РАЗМЕРУ И ПОЛОЖЕНИЮ ЦЕНТРОМЕРЫ

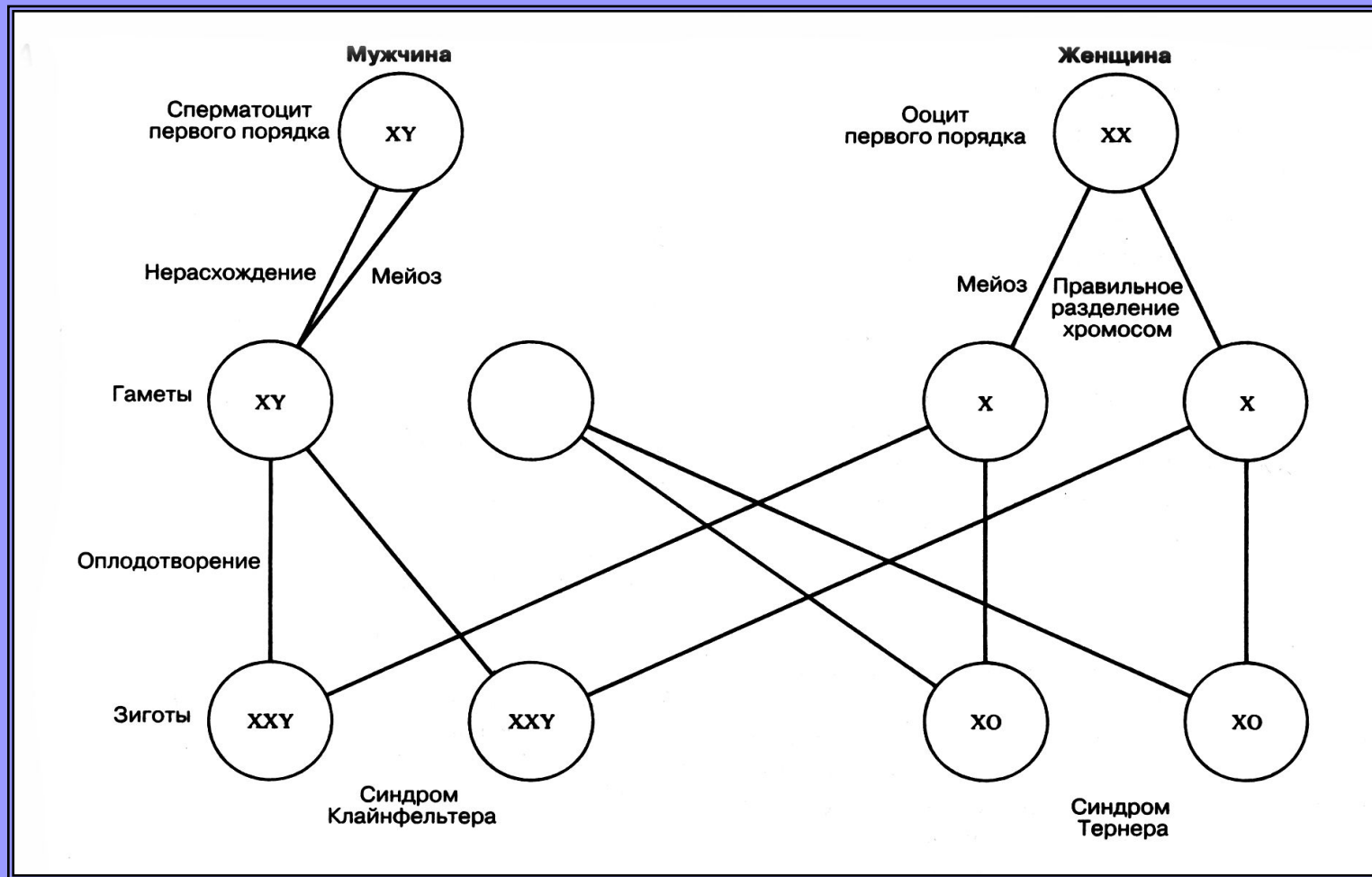
Группа	№№ хромосом	Характеристика
A	1–3	большие, метацентрические
B	4, 5	большие, субметацентрические
C	6–12, X	средние, мета- и субметацентрические
D	13–15	средние, акроцентрические с сателлитами
E	16–18	малые метацентрические (16) и субметацентрические (17 и 18)
F	19, 20	малые, субметацентрические
G	21, 22, Y	малые, акроцентрические, 21 и 22 имеют сателлиты



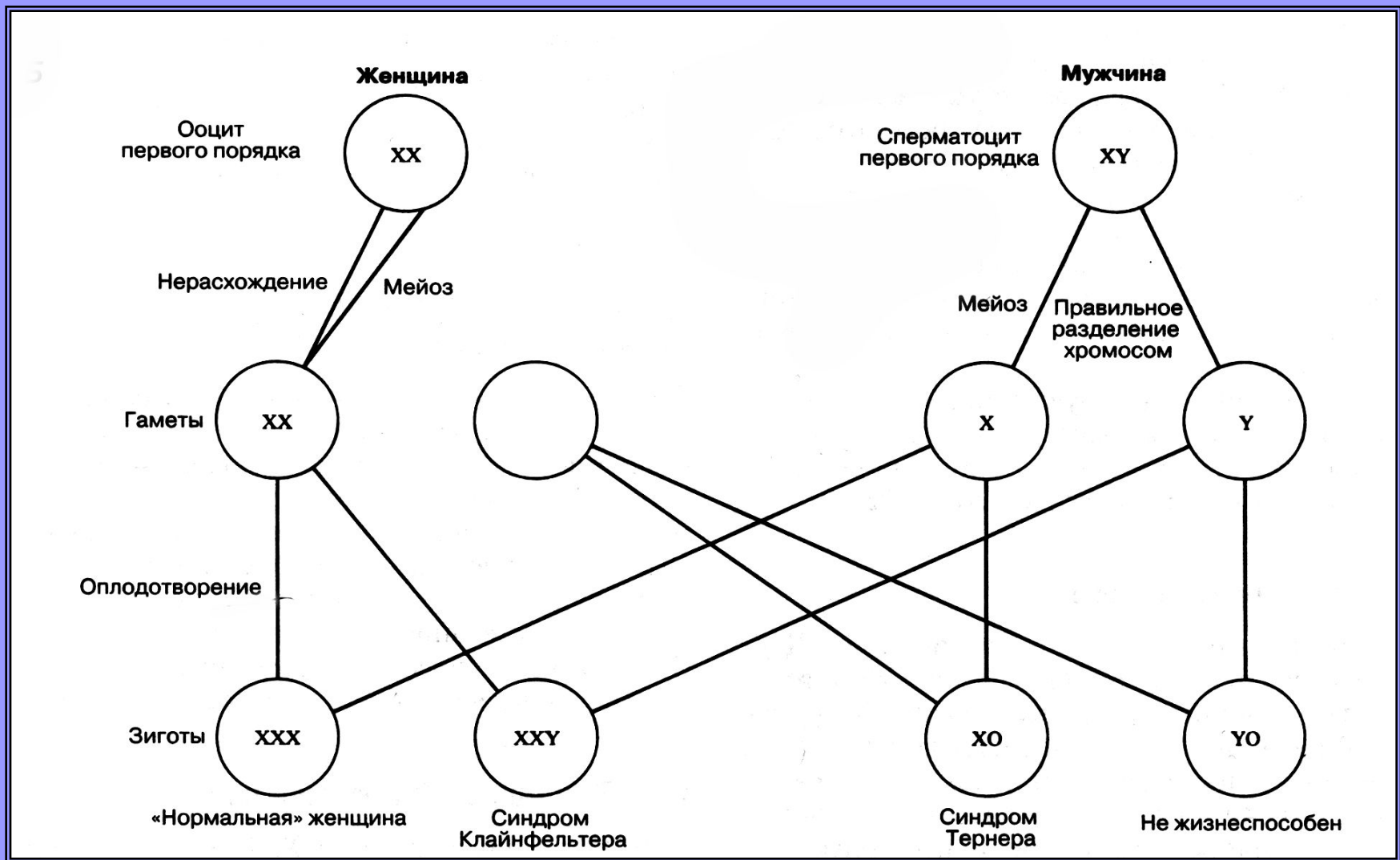


Хромосомный набор мужчины

Анеуплоидии возникают вследствие нарушения распределения хромосом по дочерним клеткам в мейозе или в первых дроблениях зиготы. В последнем случае развивается мозаичный организм. Тетрасомии и другие полисомии могут возникать, если нерасхождение хромосом происходит в двух или более последовательных делениях.



Синдром Клайнфельтера и синдром Шерешевского-Тернера как результат нарушения сперматогенеза



Синдром Клайнфельтера и синдром Шерешевского-Тернера как результат нарушения оогенеза

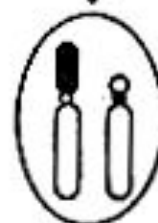


Фенотипически нормальный носитель
транслокации (N=45)



Мейоз

Гаметы



Нормальные
гаметы

Фенотипически
и генотипически нормаль-
ный
N=46

Фенотипически
нормальный
носитель
транслокации,
N=45

Синдром
Дауна
N=46

Трисомия по
хромосоме 14
N=46
(не выявлены)

Моносомия по
хромосоме 14,
N=45
(не выявлены)

Моносомия по
хромосоме 21,
N=45
(не выявлены)

Геномным мутациям свойственны следующие особенности: недостаток генетического материала сопровождается более серьезными нарушениями, чем его избыток. Поэтому моносомии переносятся тяжелее, чем трисомии, а дисбаланс по крупным хромосомам среди новорожденных встречается реже, чем по мелким.

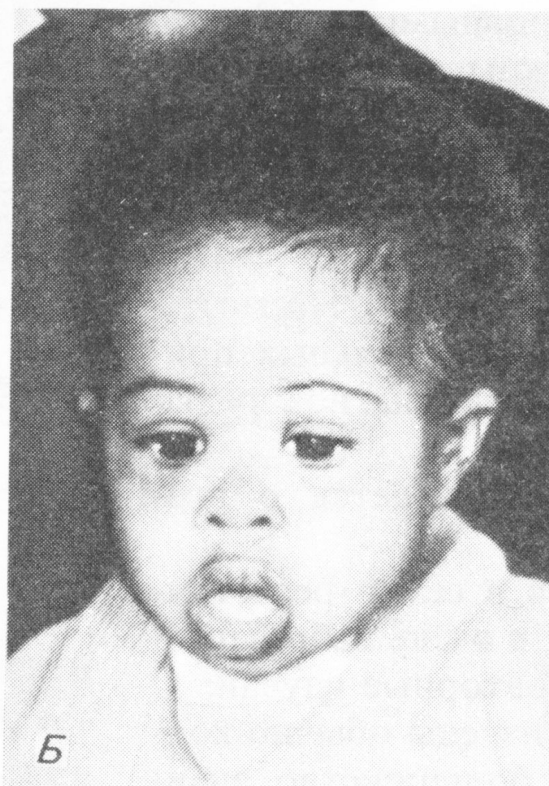
Из моносомий у человека наиболее распространена нехватка X хромосомы. Аутомсомные моносомии у живорожденных очень редки. Они затрагивают исключительно малые хромосомы 21 и 22 и встречаются лишь в части клеток организма (мозаицизм).

Полные трисомии описаны по значительно большему числу хромосом: 8,9,13,14,18,21,22 и X.

Хромосомные мутации связанные со структурными перестройками хромосом подразделяют на две группы:

а) мутации, которые приводят к недостатку части материала по данной хромосоме (частичная моносомия). Например, к частичной моносомии приводят делеции, дефишенсы, а также транслокации.

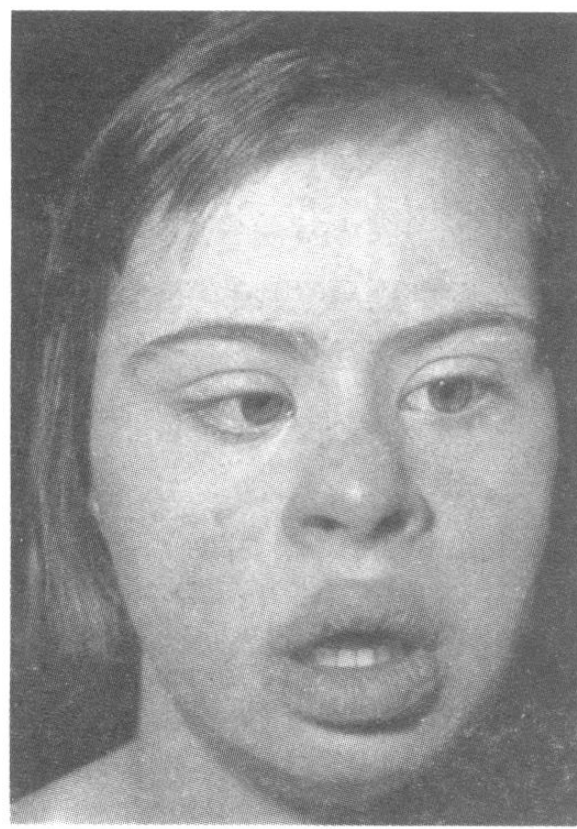
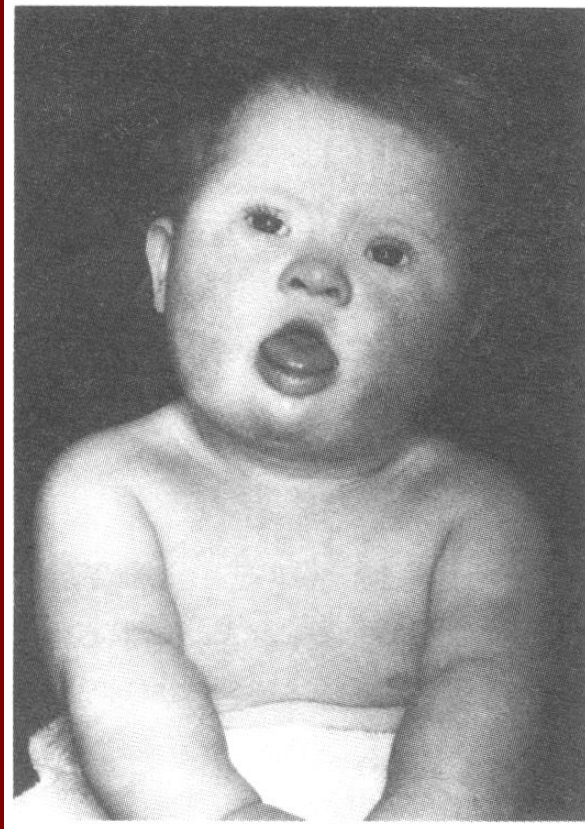
б) мутации, которые приводят к избытку части материала по данной хромосоме (частичная трисомия). Частичная трисомия возникает в результате дупликации, либо несбалансированной транслокации.



Дети с синдромом Дауна.

А. Европеоид. Б. Негр. В. Представитель азиатской расы.

Признаки синдрома Дауна более заметны , чем расовые различия.



Дети разного возраста с характерными чертами синдрома Дауна:
Круглое, лунообразное лицо , макроглоссия и открытый рот, эпикант, широкая переносица, косоглазие и др.



Девочка с синдромом Дауна в возрасте
1 года и **7** лет

Задержка роста

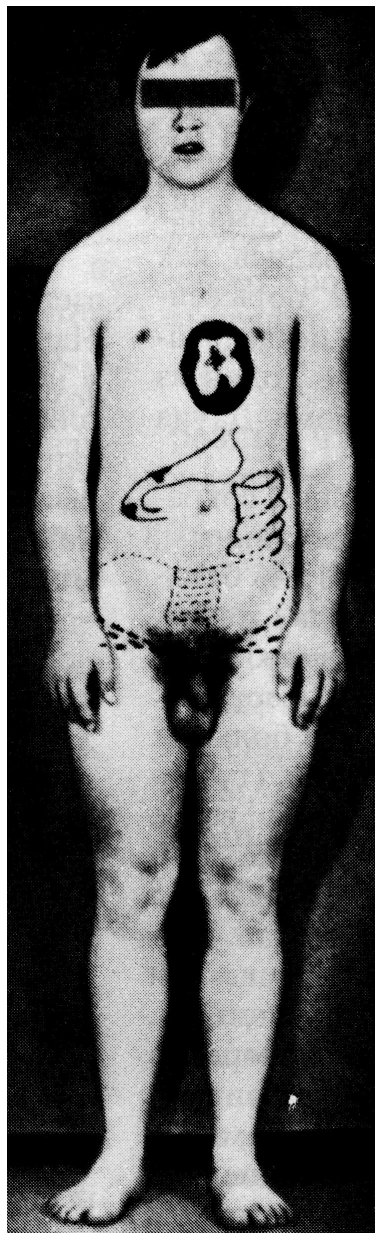
**Умственная
отсталость**

Плоский затылок

**Много петель на
кончиках пальцев**

**Одностороннее или
двустороннее
отсутствие ребра**

**Стеноз кишечника
Широко
отставленные
большие пальцы**



Широкое плоское лицо

Раскосые глаза

Эпикант

Короткий нос

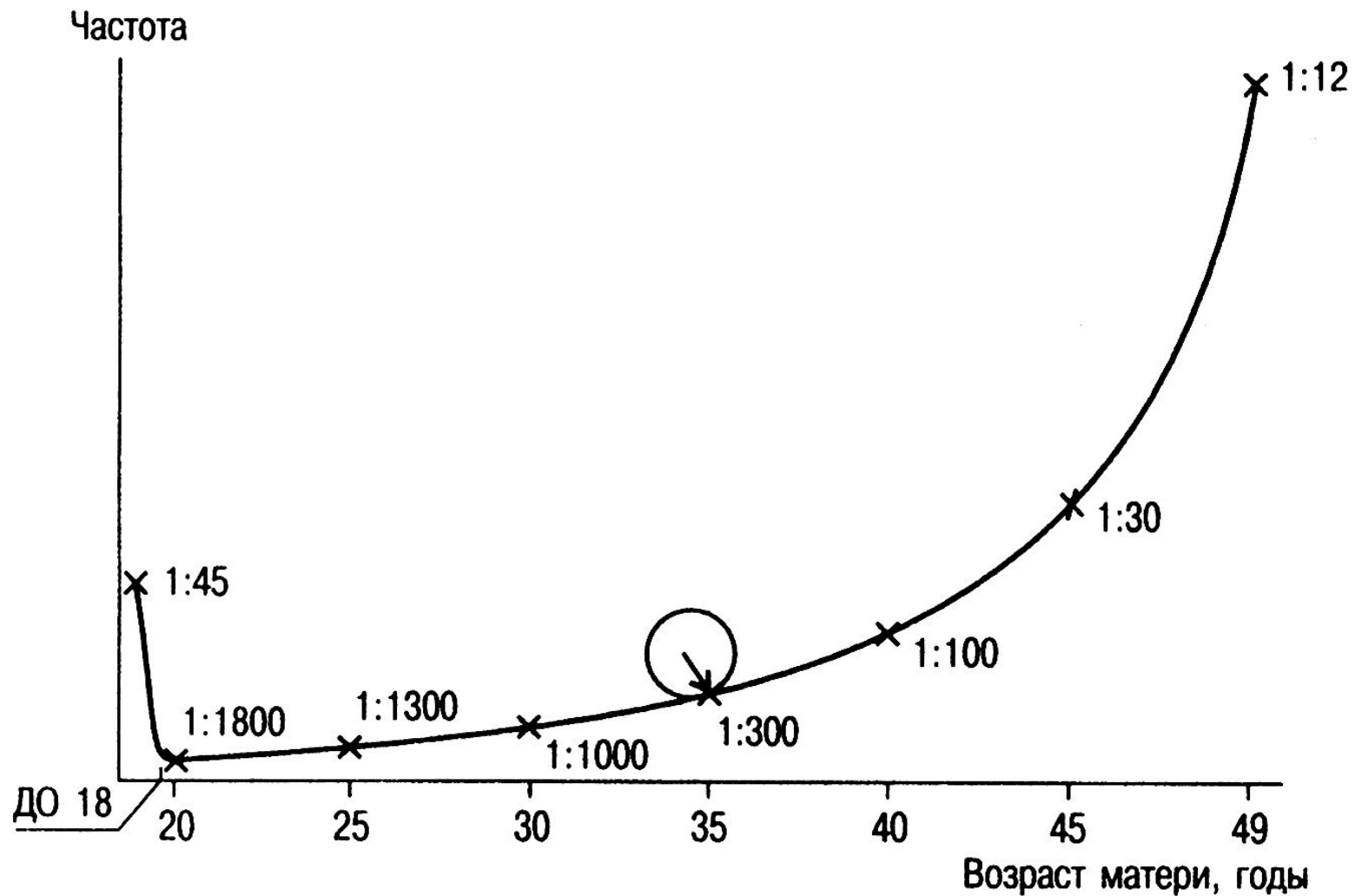
Большой складчатый язык

Короткие широкие кисти

Врожденный порок сердца

Мегаколон

Основные клинические симптомы болезни Дауна (47,XY +21)



**Зависимость частоты рождения детей с синдромом Дауна
от возраста матери**

Зависимость частоты рождения детей с хромосомными болезнями от возраста матери

Возраст матери, годы	Частота рождения детей	
	с болезнью Дауна	с любой хромосомной болезнью
20	1:1800	1:500
25	1:1300	1:500
30	1:1000	1:400
35	1:300	1:200
40	1:100	1:70
45	1:30	1:20
49	1:12	1:8



Основные клинические симптомы трисомии по **18 паре хромосом.**

Синдром Эдвардса (47, XY +18**)**

**Открытые швы черепа, мышечный гипертонус, пороки сердца,
высокие надбровные дуги**

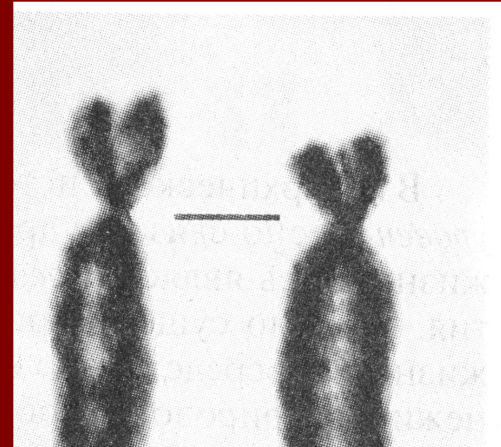
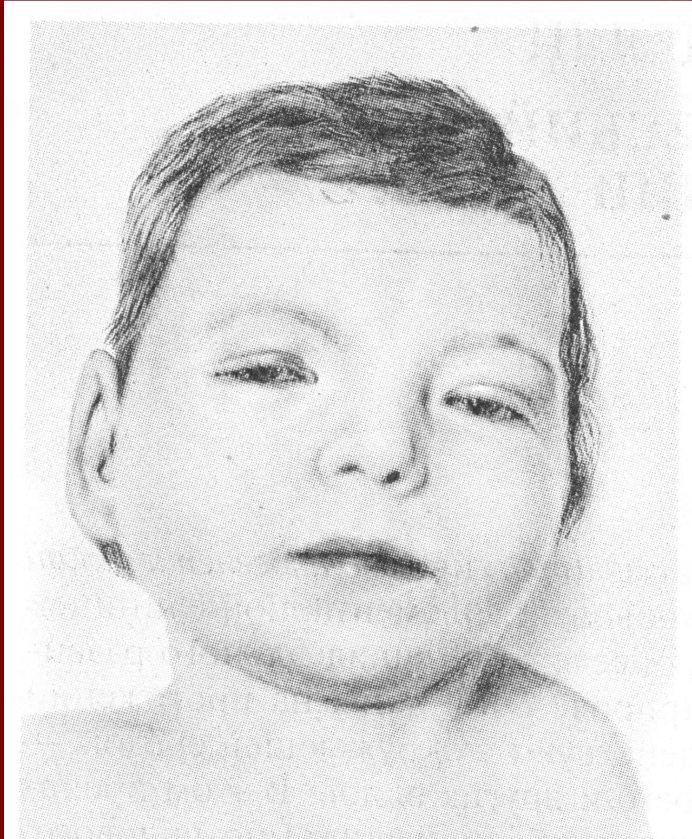


Основные клинические симптомы трисомии по **13** паре хромосом. Синдром Патау (**47, XY +13**)

Микрофтальм, узкие глазные щели, низко расположенные и деформированные ушные раковины, флексорное положение кистей

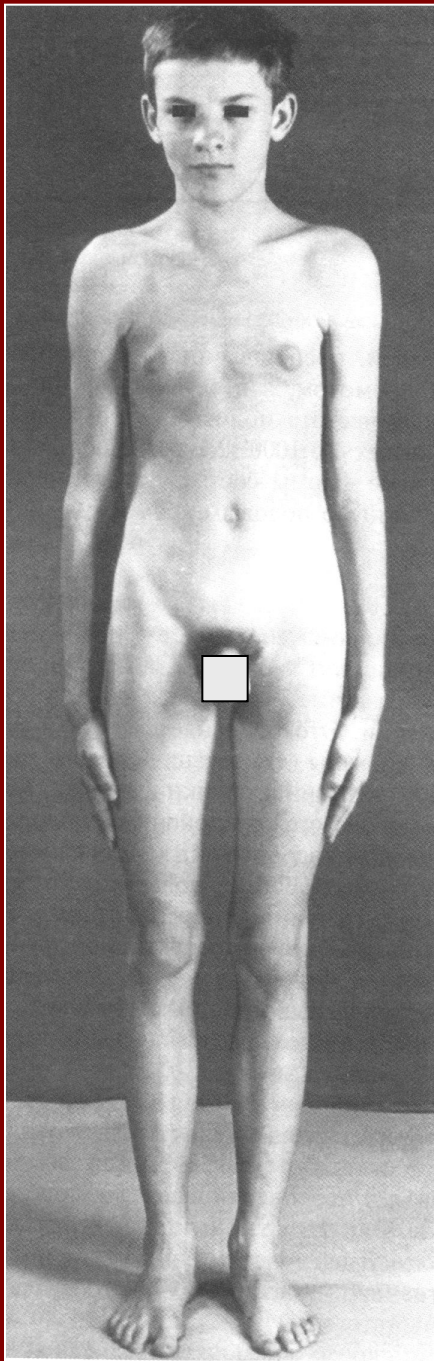


Синдром Патау (**47, XY +13**)



Синдром кошачьего крика. Делеция короткого плеча **5-й** хромосомы **(Del (5)(P)**

**Характерен плач ребенка , напоминающий кошачье мяуканье ,
причиной которого служит недоразвитие гортани**



**Основные клинические симптомы
синдрома Кляйнфельтера:**

высокий рост

отсутствие залысин на лбу

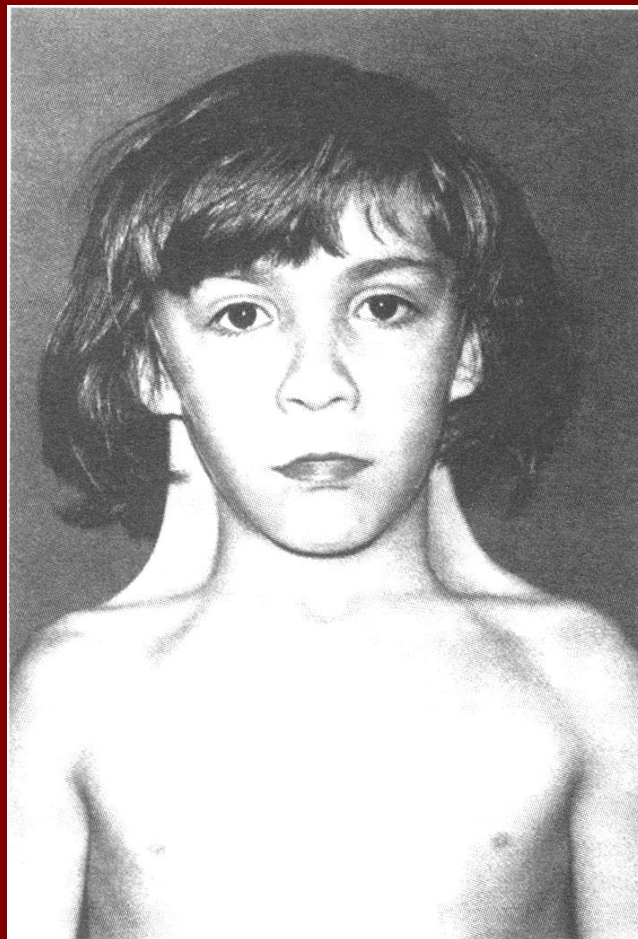
плохой рост бороды

женский тип оволосения лобка

гинекомастия

остеопороз

атрофия тестикул



Синдром Шерешевского-Тернера (45, XO)

Шейные крыловидные складки, широко расположенные и недоразвитые соски молочных желез , отсутствие гонад

Нарушения, связанные с различными типами анеуплоидии у человека

Хромосомы	Синдром	Частота
Аутосомы: Трисомия 21 Трисомия 13 Трисомия 18	Дауна Патау Эдвардса	1/700 1/5000 1/10000
Половые хромосомы (женщины) Моносомия XO Трисомия XXX Тетрасомия XXXX Пеитасомия XXXXX	Шерешевского - Тернера Пониженная плодовитость Пониженная плодовитость Пониженная плодовитость	1/5000 1/700
Половые хромосомы (мужчины) XXY XYY	Синдром Клайнфельтера Дисомия по Y-хромосоме	1/500 1/1000

Структура хромосомных аномалий

(все аномалии приняты за **100 %**)

Аномалии половых хромосом	Трисомии по аутосомам	Несбалансированные хромосомные структурные перестройки	Сбалансированные хромосомные структурные перестройки
35,7	24,5	4,9	34,9

Распределение генов участвующих в основных процессах жизнедеятельности клетки (в %):

- синтез белков и РНК- 22;**
- деление клетки -12;**
- клеточная сигнализация -12;**
- метаболизм -17;**
- защита клетки-12**
- прочие -25**

35% генов от общего их числа кодируют ферменты.

Время проявления болезни в онтогенезе

Возраст больных	Доля больных с клинической манифестацией
Новорождённые	25
3 года	70
Конец пубертатного периода	90



Болезнь Альцгеймера

Аллель гена аполипопротеина E

Гены пресинилина

Гены бета – амилоида **21** хромосоме.

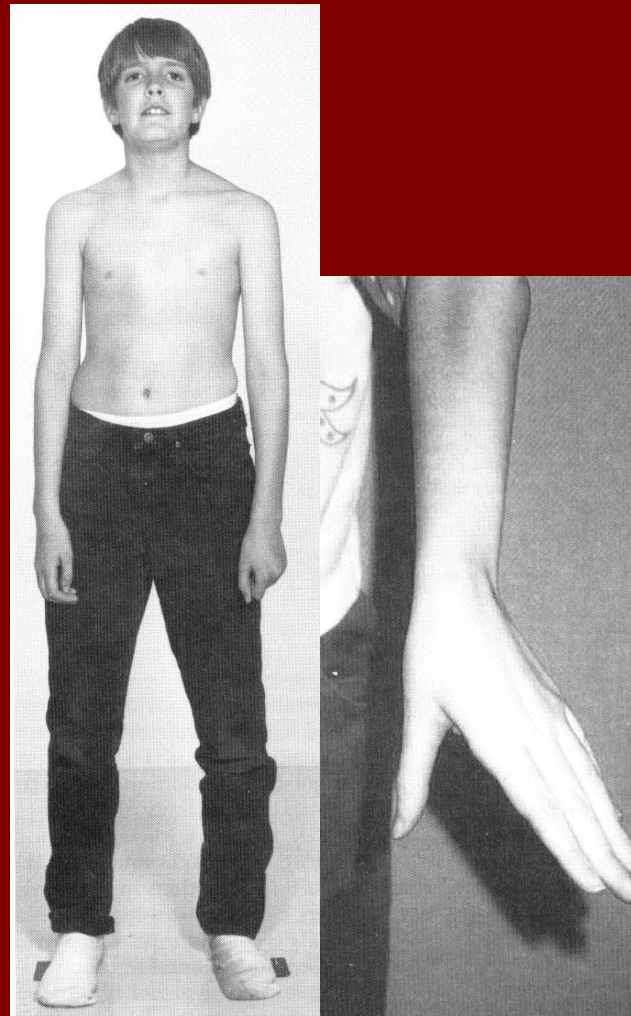
Частота новорожденных с генными болезнями (в %)

Аутосомно-доминантные	Аутосомно-рецессивные	Х-цепленные	Y- сцепленные	Митохондриальные
0,5	0,25	0,25	Редко	Редко

В зависимости от характера мутации и подверженности ее популяционным сдвигам моногенные болезни подразделяют на две группы:

а) заболевания с аутосомно-доминантным и Х-сцепленным рецессивным типами наследования, при которых во многих случаях резко понижается или вообще отсутствует способность оставлять потомство. Для таких спорадических форм частота болезни совпадает с интенсивностью мутаций и составляет 10^{-6}

б) заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования, при которых часть мутаций в гетерозиготном состоянии себя не проявляет и не подпадает под действие отбора



Синдром Марфана

15q21 (ген фибриллина)

Высокий рост, длинные тонкие « паучьи пальцы », вывих хрусталика, близорукость, нарушения сердечно-сосудистой системы

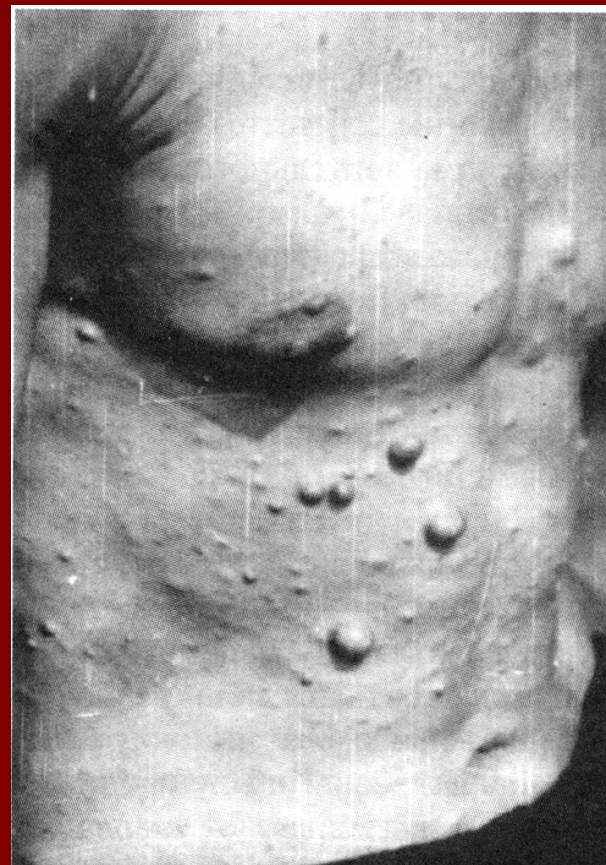


Н. Паганини

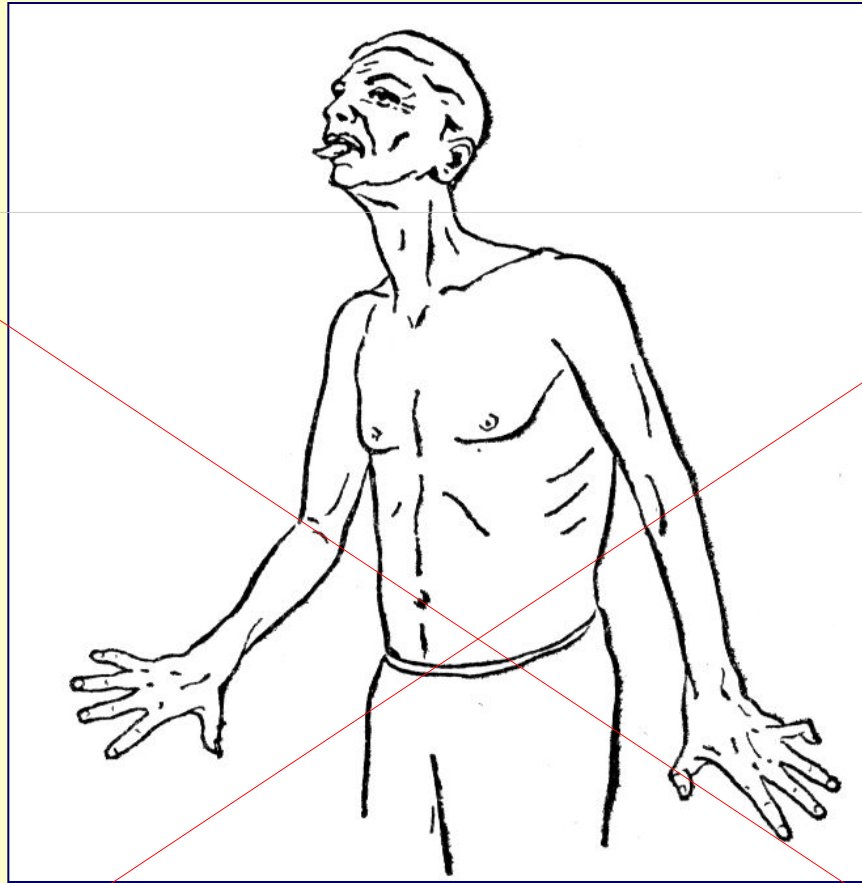
«мертвенно-бледное, как будто вылепленное из воска лицо, глубоко запавшие глаза, худоба, угловатые движения и, самое главное, тонкие сверхгибкие пальцы, какой-то невероятной длины, как будто вдвое длиннее, чем у обычных людей. Эта чисто морфологическая особенность позволяла ему творить со скрипкой настоящие чудеса.»



Ахондроплазия



**Нейрофиброматоз 1-го типа,
17 а, ген- 350000 п.о.**



Хорея Хантингтона

Ген расположен в 4 хромосоме (IT-15 4p16.3) . Болезнь связана с нарастанием числа повторов (CAG)_n (в норме 9-34, при болезни 36-100) Передача гена по отцовской линии приводит к более тяжёлой форме заболевания, раннему началу и быстрому прогрессированию

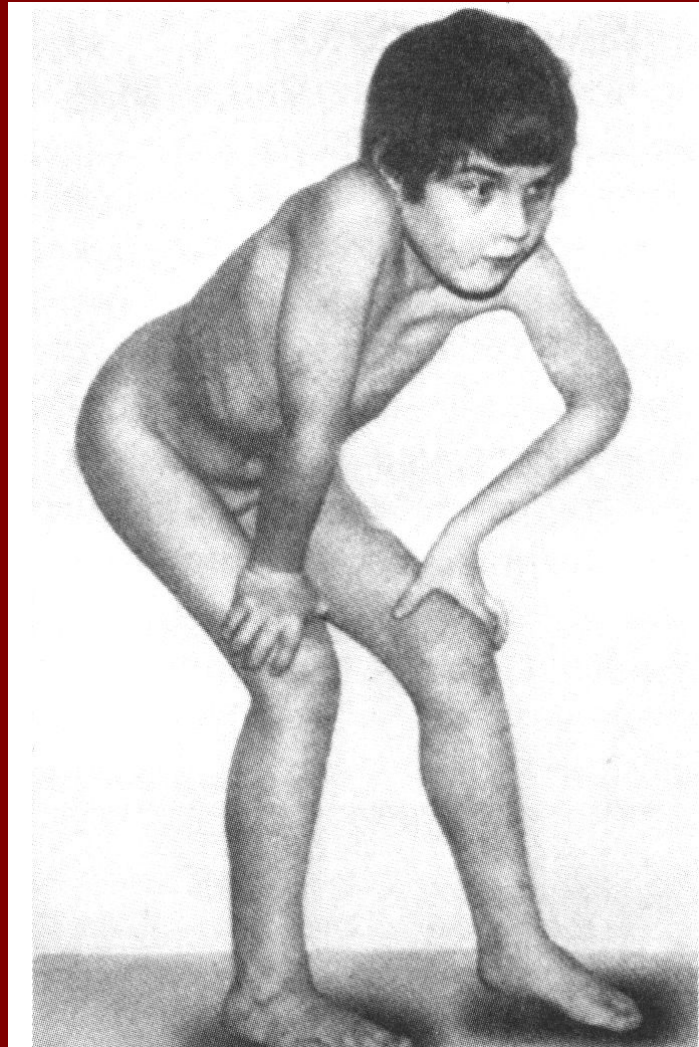
Синдром фрагильной (ломкой) X-хромосомы характеризуется умственной отсталостью и рядом физических пороков развития (большие яички, большие оттопыренные ушные раковины, выпуклый лоб и выступающие челюсти). С ним связано от 20% до 40% всех случаев умственной отсталости мальчиков, которым она передавалась от матери - носителя поврежденной X-хромосомы. Мутантный ген содержит значительное число (до 1000 и более) нестабильных тринуклеотидных повторов (CGG).



Гемофилия А

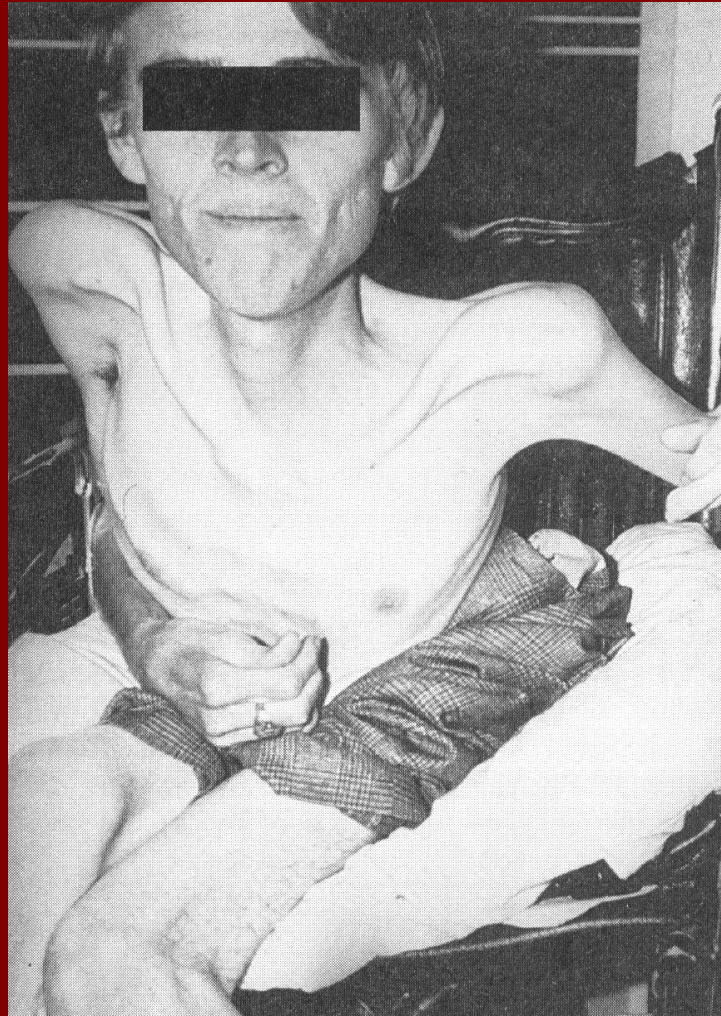
10 q 186000 п.о. **26** экзонов, ген кодирует **VIII** фактор свертывания крови,„

Кровотечения , гемартрозы



Миодистрофия Дюшенна

Х-сцепленный, Хр **2000000** п.о. ген кодирует белок дистрофин.
Длина матричной днк **16000** по



Миодистрофия Дюшенна
Х-сцепленный, рХ **2000000** п.о.

Синдром Леша —Найхана —заболевание, сцепленное с X-хромосомой.

Недостаточность гипоксантингуанинфосфорибозил-трансферазы и накопление мочевой кислоты.

У больных развиваются неврологические нарушения, характеризующиеся самоувечьями, спастическим состоянием мышц, а также задержкой роста и психического развития.

Частота аутосомно-рецессивных заболеваний (на 10 тыс.)

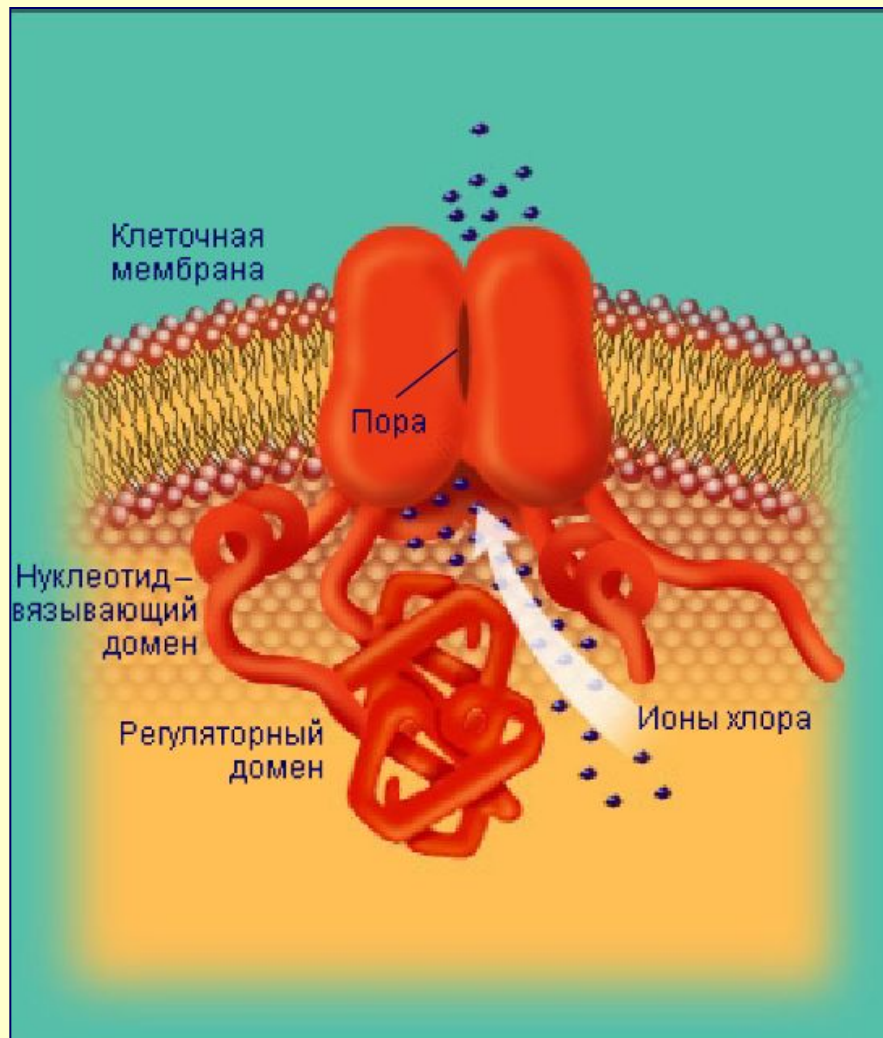
Название болезни	Частота
Муковисцидоз	0,5
Фенилкетонурия	0,1
Нейрогенные мышечные атрофии	0,1
Мукополисахаридозы	0,02
Серповидноклеточная анемия	0,03
Суммарная частота	1



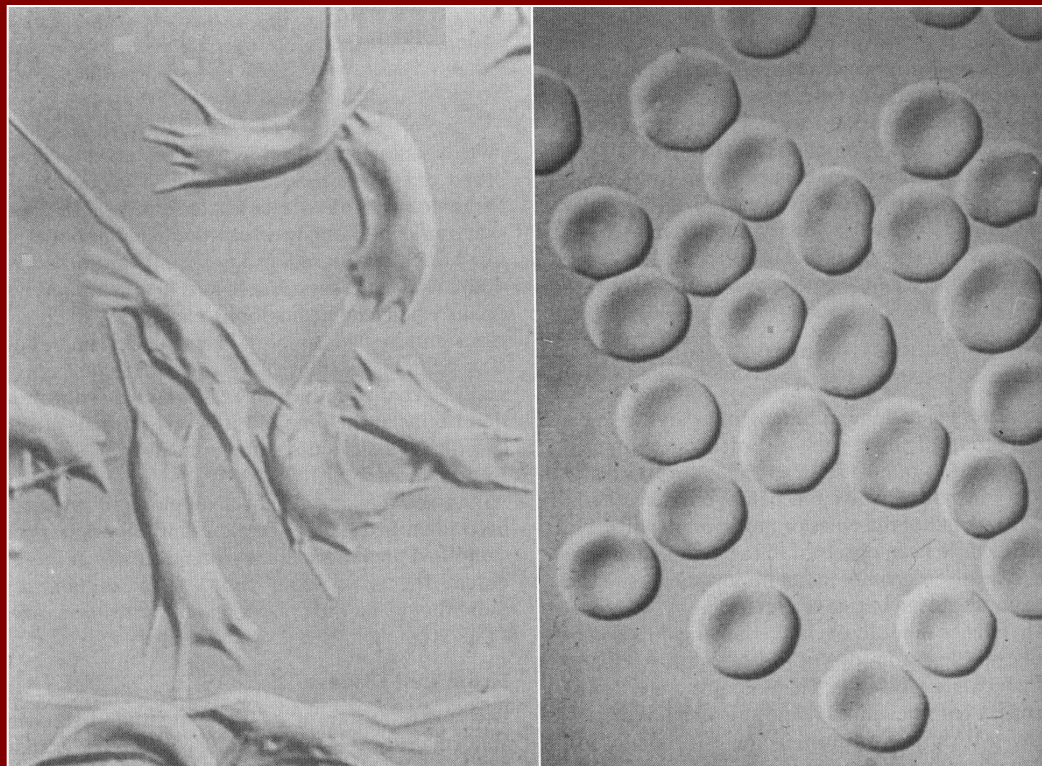
Поражение легких при муковисцидозе

Ген расположен в 7 хромосоме (7q31-32) , размер составляет 250000 п.о
Зрелая мРНК состоит из 6500 оснований , кодирует муковисцидозный трансмембранный белок, состоящий из 1480 аминокислотных остатков

Наиболее частая мутация – делеция 3 пар нуклеотидов, кодирующих аминокислоту фенилаланин в 508 положении белка $\Delta F508$



Трансмембранный белок – переносчик ионов хлора



Серповидно-клеточная анемия

**Ген расположен в 11 хромосоме, «миссенс – мутация»
замена в 6 положении бетта – цепи гемоглобина
глутаминовой аминокислоты на валин.**

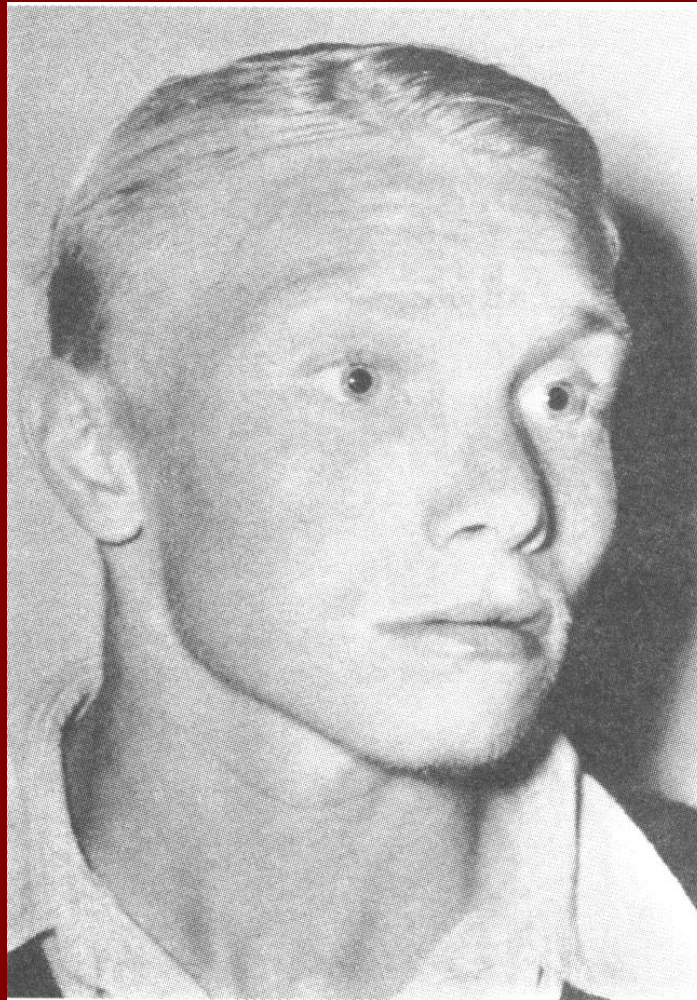
Анемия, увеличение печени и селезенки

Для наследственных энзимопатий характерны следующие общие признаки:

а) болезнь проявляется только у гомозигот, у гетерозигот присутствие нормального аллеля обеспечивает сохранение 50 % исходной активности фермента.

в) болезнь проявляется накоплением субстрата, расщепляющегося мутантным ферментом, и недостатком содержания продуктов обмена данного субстрата, а также вторичными сдвигами в содержании других метаболитов.

Накапливающиеся при этом вещества оказывают либо сами токсическое действие, либо такое действие производится образующимися побочными продуктами. Поэтому болезни обмена веществ нередко называют также "болезнями накопления".



Больной с фенилкетонурией

**Слабая пигментация кожи, радужной оболочки глаз
умеренная степень олигофрении (12q22-24)**

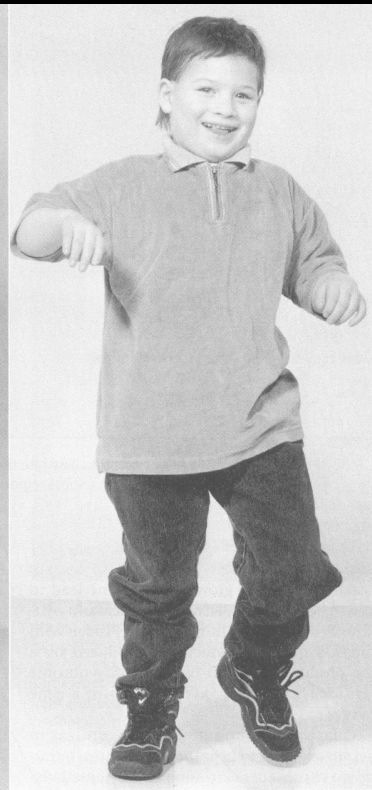
ГАЛАКТОЗЕМИЯ - наследственное заболевание, в основе которого лежит метаболический блок на пути преобразования галактозы в глюкозу.

■ Галактоза, поступающая с пищей в составе молочного сахара - лактозы, преобразуется в галактозо-**1**-фосфат; В результате дефекта фермента -галактозо-**1**-фосфат-уридилтрансферазы галактозо-**1** -фосфат накапливаются в крови и тканях, оказывая токсическое действие на ЦНС, печень, хрусталики глаз , что определяет клинические проявления болезни.

А



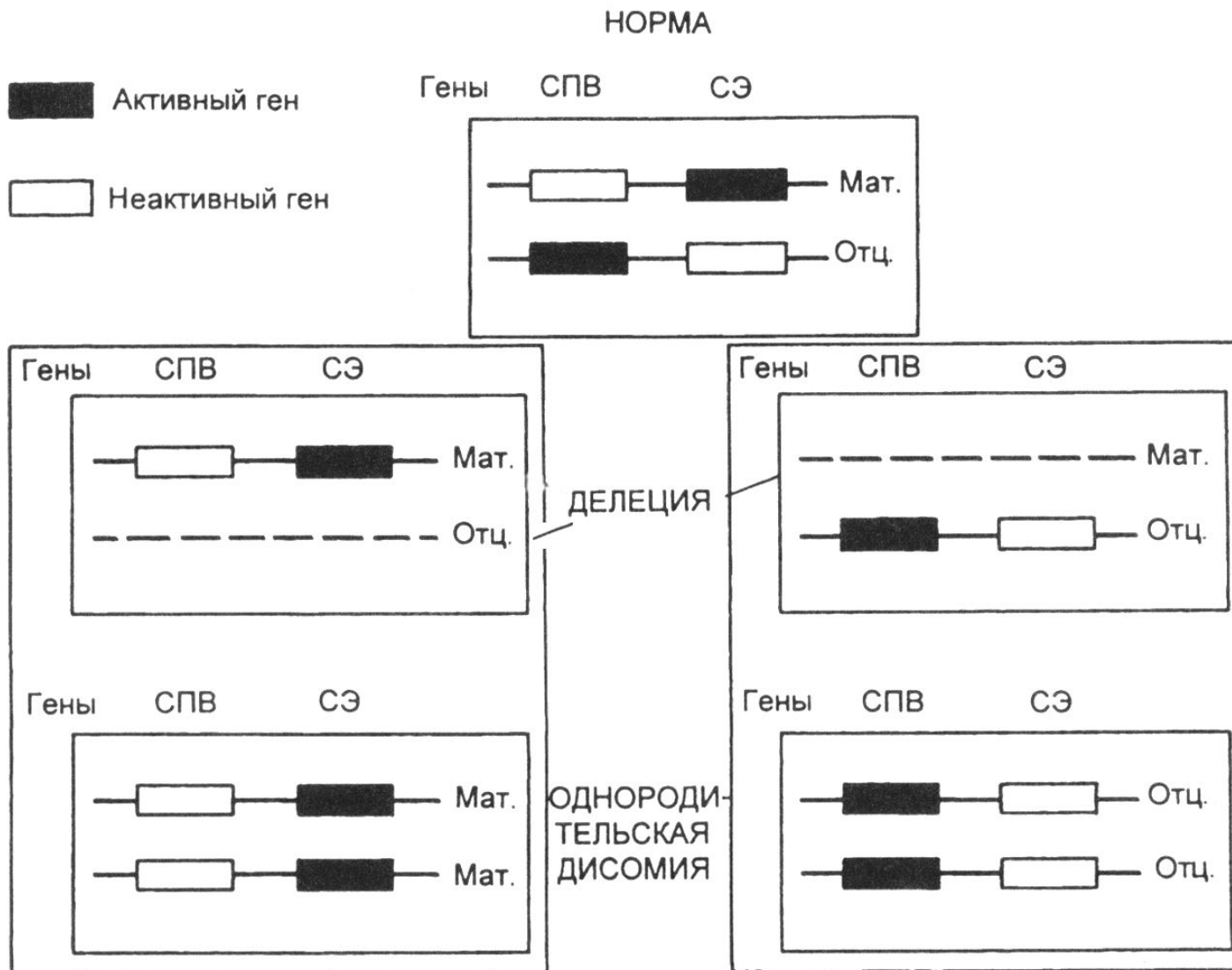
Б



Синдромы Прадера –Вилли (А) и Ангельмана (Б)

Для синдрома Прадера-Вилли характерны задержка умственного развития, ожирение, низкий рост, необычно маленькие кисти рук и стопы ног.

У индивидуумов с синдромом Ангельмана наблюдается спонтанный неконтролируемый смех, судорожные движения, и другие двигательные и психические нарушения « смеющаяся кукла»



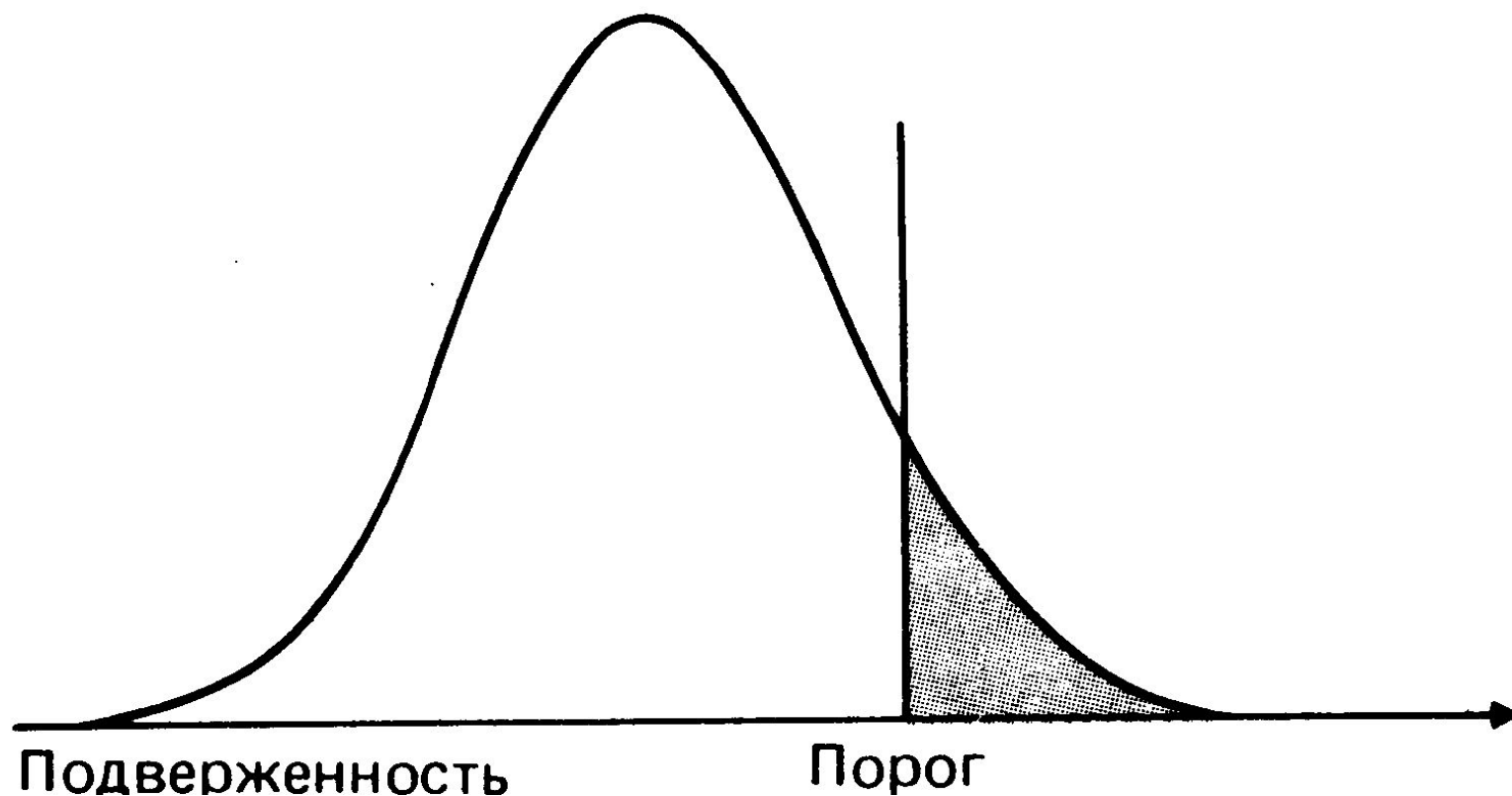
Синдром Прадера-Вилли

Синдром Энгельмана

Механизм возникновения синдромов Прадера Вилли и Энгельмана.

При обоих нарушениях генетическая причина одна и та же: делеция особого участка хромосомы 15 (15q11 –q13), однородительская дисомия или импринтинг- мутация.

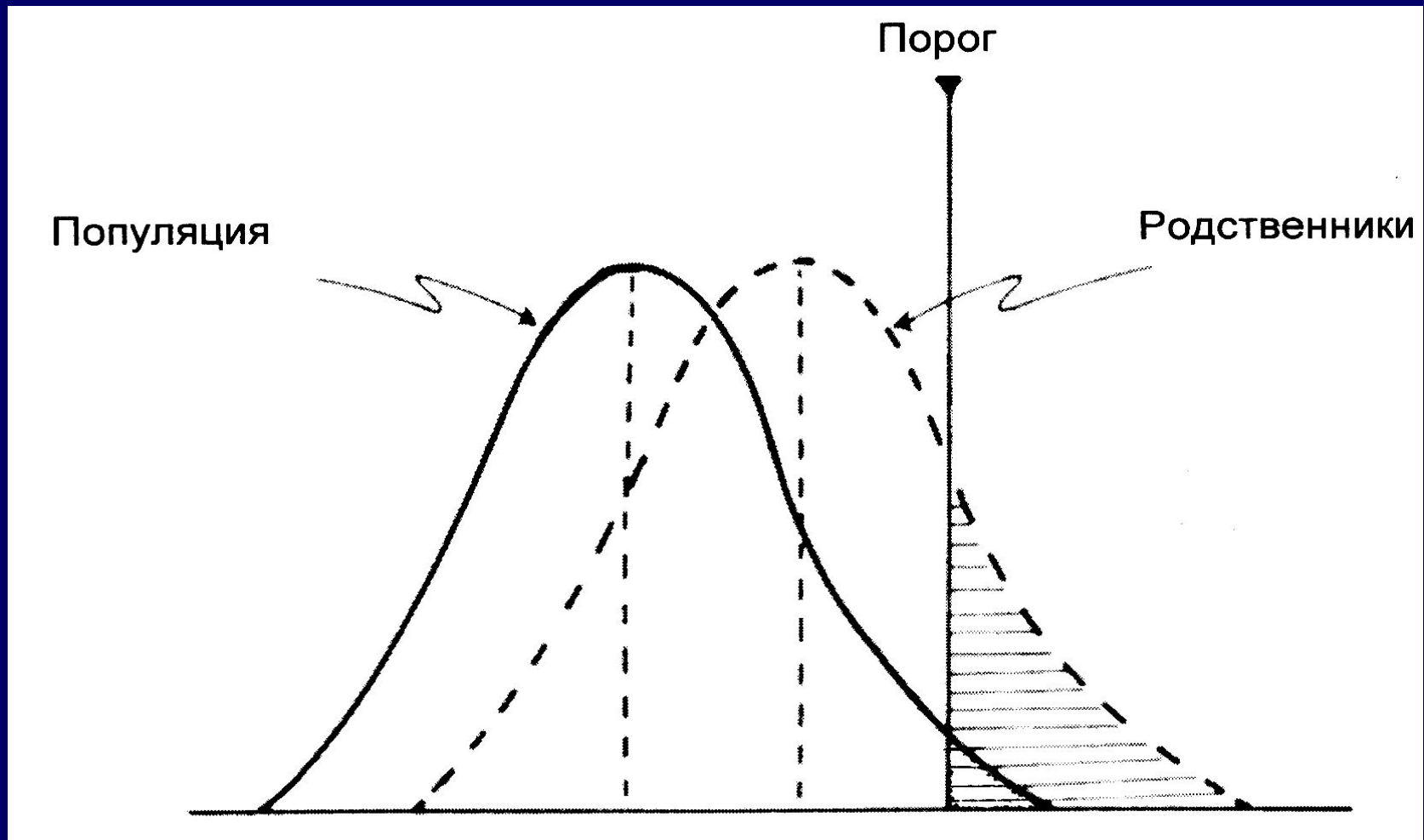
Если ребенок наследует хромосому от отца, то развивается синдром Прадера- Вилли (отцовские гены не экспрессируются), если от матери- синдром Энгельмана (материнские гены не экспрессируются).



Мультифакториальное наследование в сочетании с пороговым эффектом

Подверженность заболеванию в общей популяции имеет нормальное распределение ; индивиды справа от порога поражены болезнью

**По оси абсцисс –степень предрасположенности , по оси ординат- число лиц.
Заштрихованная часть - больные**



Гипотетические кривые распределения лиц с мультифакториальной предрасположенностью (популяция и родственники больных I степени родства)

По оси абсцисс – степень предрасположенности, по оси ординат – число лиц. Заштрихованная часть – больные

Результаты генетического анализа наследственной предрасположенности к некоторым мультифакториальным болезням

Показатель	ИБС	Р	СД	ЯБ	Ш
Частота в общей популяции, %	19	2	0,6	0,6	1
Частота повторных случаев среди родственников I степени родства	30-60	10	10	8	14
Конкордантность близнецов:					
МОНОЗИГОТНЫХ	67	37	42	50	67
ДИЗИГОТНЫХ	43	7	12	14	18

Примечание: ИБС— ишемическая болезнь сердца; Р — ревматизм; СД — сахарный диабет; ЯБ — язвенная болезнь; Ш — шизофрения.

Показатели наследуемости на основании данных близнецовых исследований

	Уровень конкордантности МЗ	Уровень конкордантности ДЗ	Наследуемость
Гипертония	0,6-0,8	0,3-0,5	0,6
Астма	0,1-0,8	0,0-0,5	0,2-0,6
Диабет типа 1	0,25-0,35	0,03-0,05	0,4-0,6
Диабет типа 2	0,5	0,3-0,5	0,3
Ревматоидный артрит	0,2	0,05	0,3



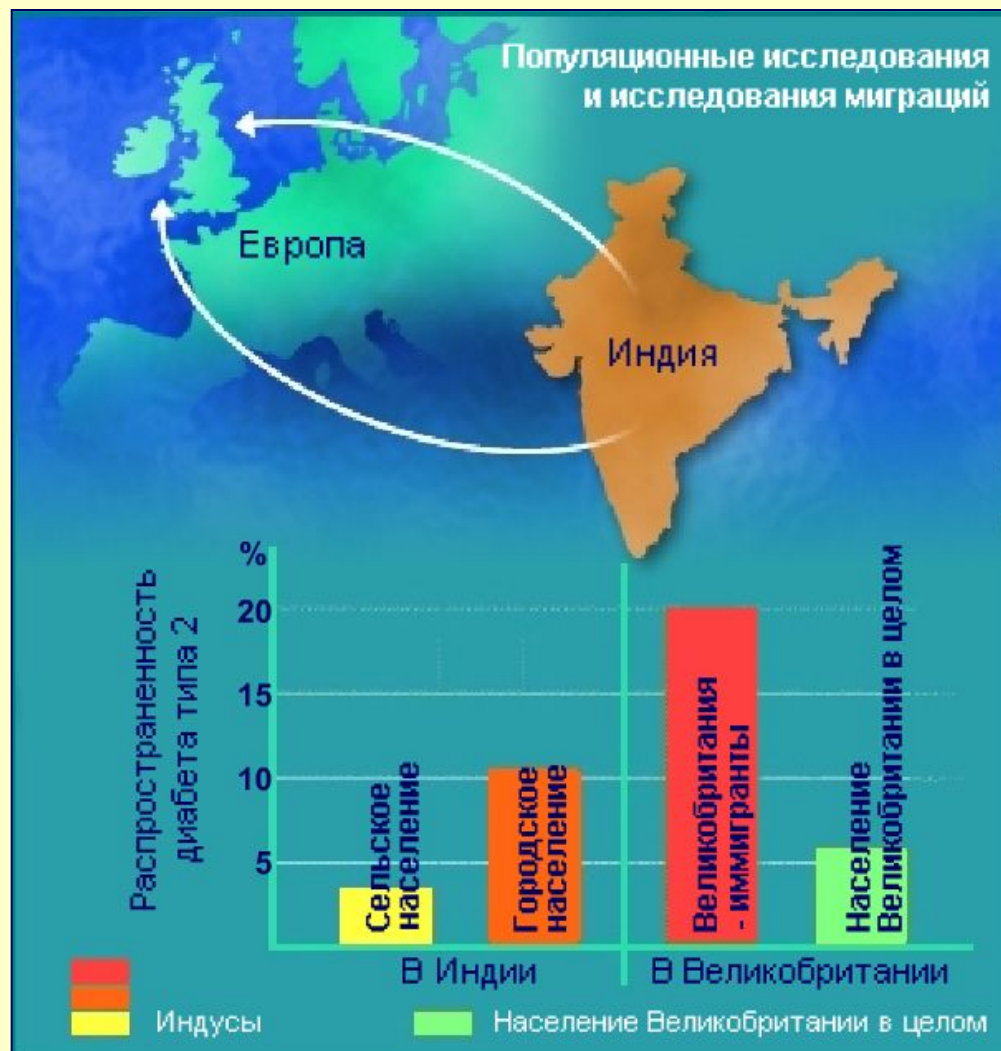
Аборигены Австралии



Эскимосы Гренландии

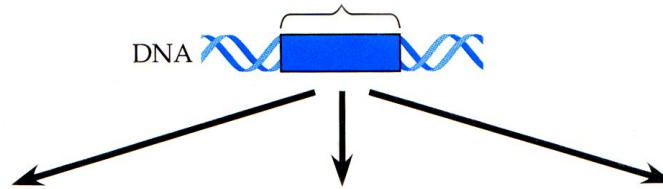
Не зарегистрировано
ни одного случая
диабета типа 1 или
рассеянного склероза

Влияние генетических факторов на заболеваемость
диабетом аборигенов Австралии и эскимосов Гренландии

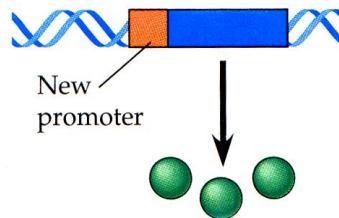


Влияние генетических и средовых факторов на
заболеваемость диабетом индусов.

Прото-онкоген

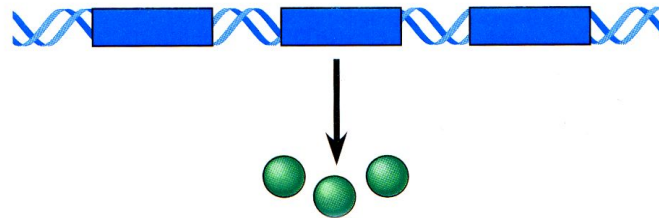


Транспозиция



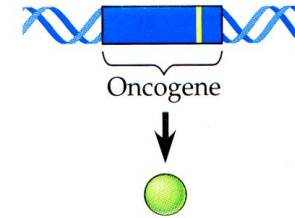
**Нормальные белки,
стимулирующие рост и
деление клетки в
избытке**

Амплификация



**Нормальные белки,
стимулирующие рост и
деление клетки в
избытке**

Мутация



**Измененные
гиперактивные белки,
или белки,
резистентные к
разрушению**

**Генетические изменения, которые трансформируют протоонкогены в
онкогены.**

Ras –прото-онкоген и p **53** тумор- супрессирующий ген.

Мутации этих генов часто встречаются при раке :

Ras – в **30 %** случаев,

p **53** тумор- супрессирующий ген - в **50 %** случаев .