

# **ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ**

**Генетика становится центральной наукой в медицине. Генетика изучает здоровье и болезнь на самом тонком уровне – уровне носителя генетической информации – молекуле ДНК.**

**Проблема наследственных заболеваний является одной из актуальных. Наследственность определяет уровень здоровья, заболеваемости и смертности в человеческой популяции, приспособляемость и трудоспособность человека.**



**Наследственность** — это способность организма передавать морфологические, биохимические и функциональные признаки своим потомкам.

Наследственность обладает 2 свойствами:

1. **консерватизм или стабильность**  
генетического аппарата.

Основа стабильности генома:

a) Дублированность его структурных элементов

b) Матричный принцип биосинтеза

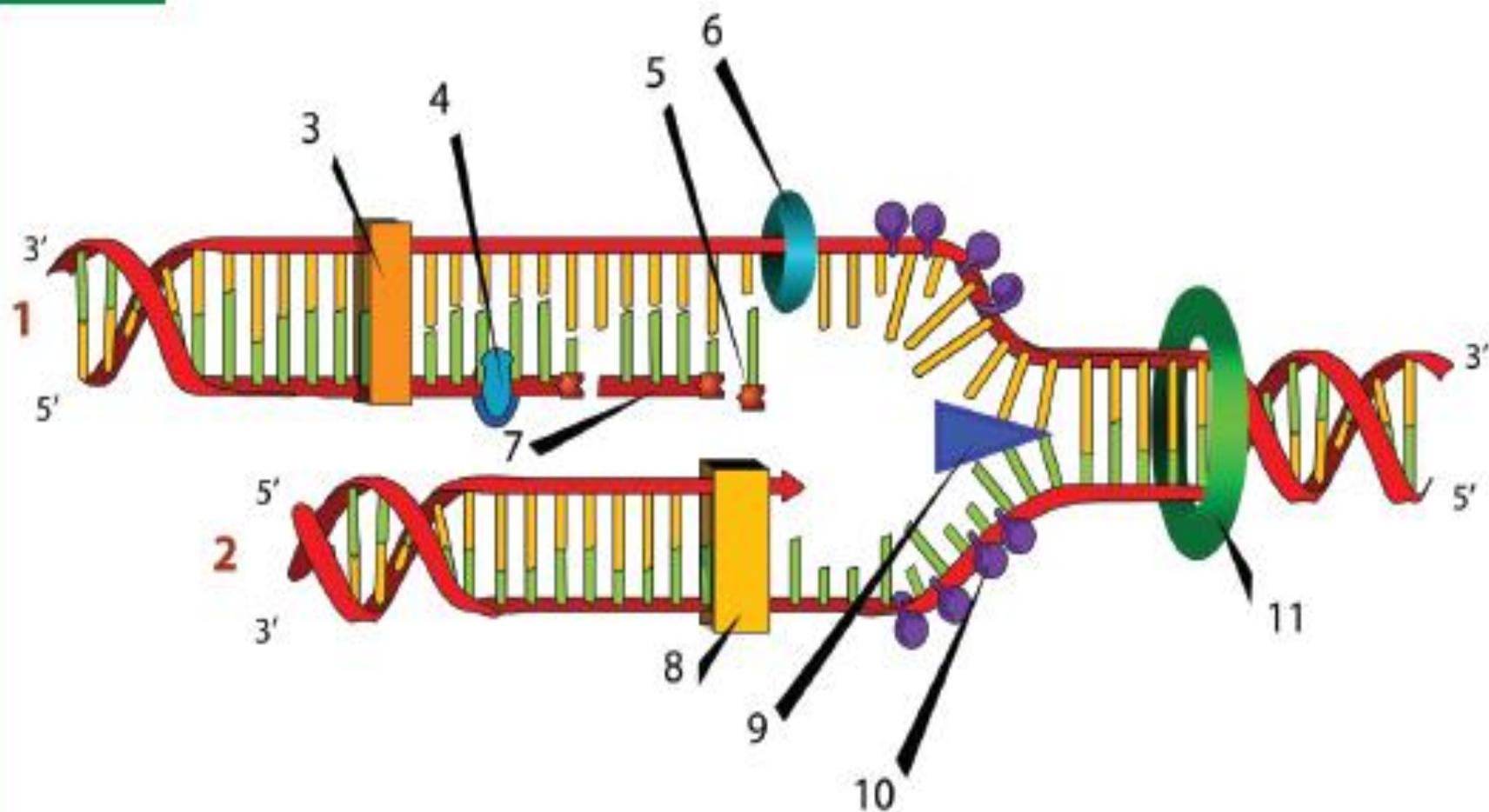
c) Способность к репарации

d) Регуляция генной активности

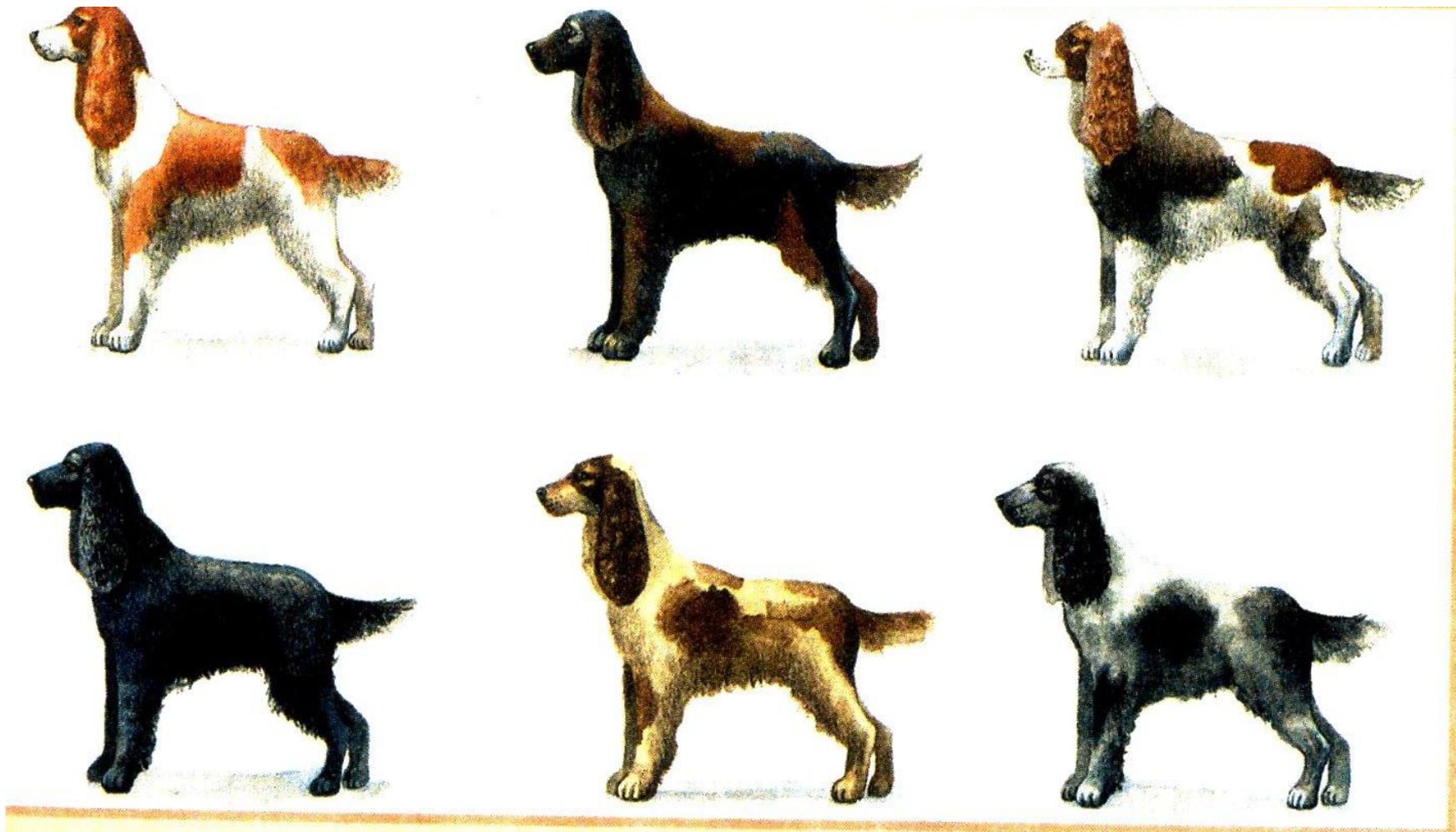
2. **изменчивость** — гарантирует  
организму необходимую  
приспособляемость к условиям  
существования.



РИС. 1



1. Отстающая цепь, 2. Лидирующая цепь, 3. и 8. ДНК-полимераза, 4. ДНК-лигаза, 5. РНК-праймер, 6. ДНК-праймаза, 7. Фрагмент Оказакки, 9. Хеликаза, 10. Однонитевые ДНК-связывающие домены, 11. Топоизомераза.



**ИЗМЕНЧИВОСТЬ**

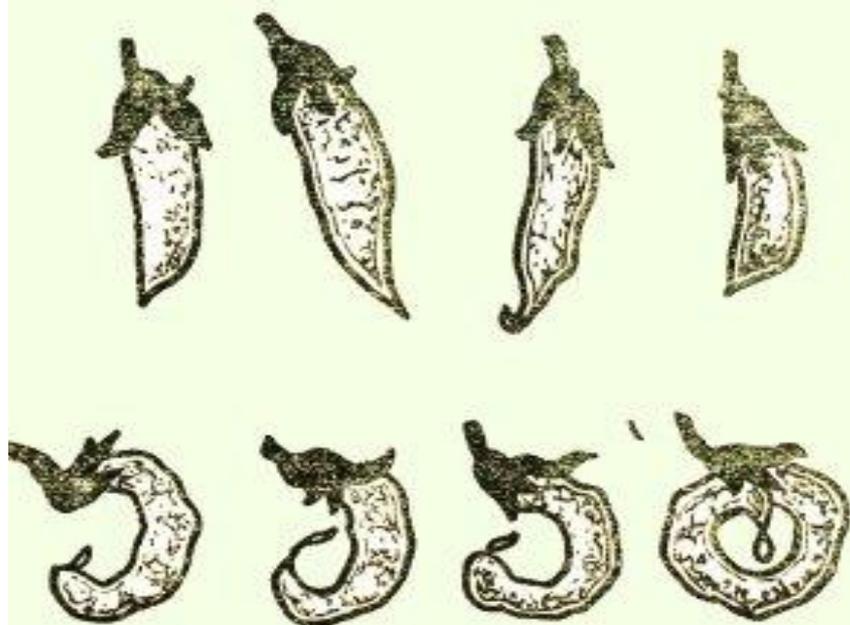
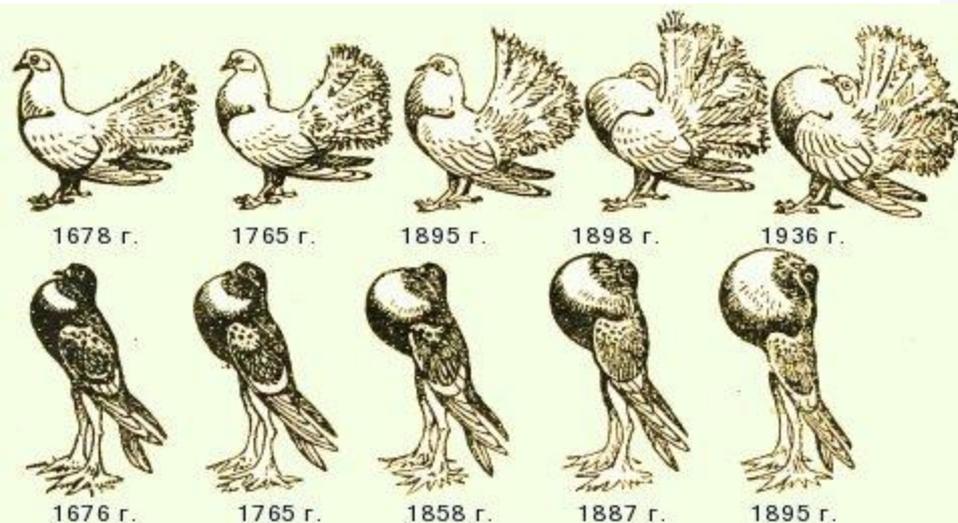
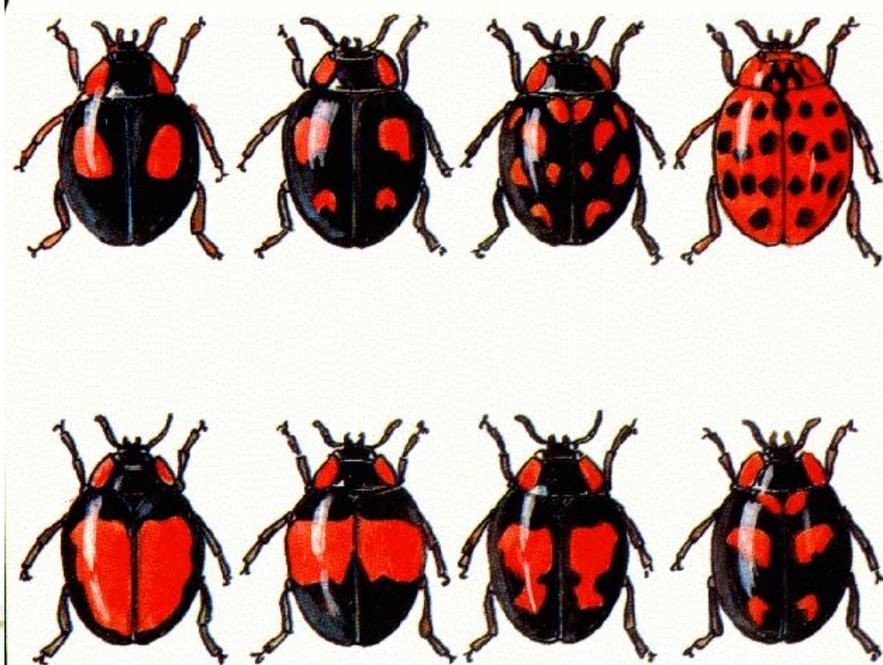


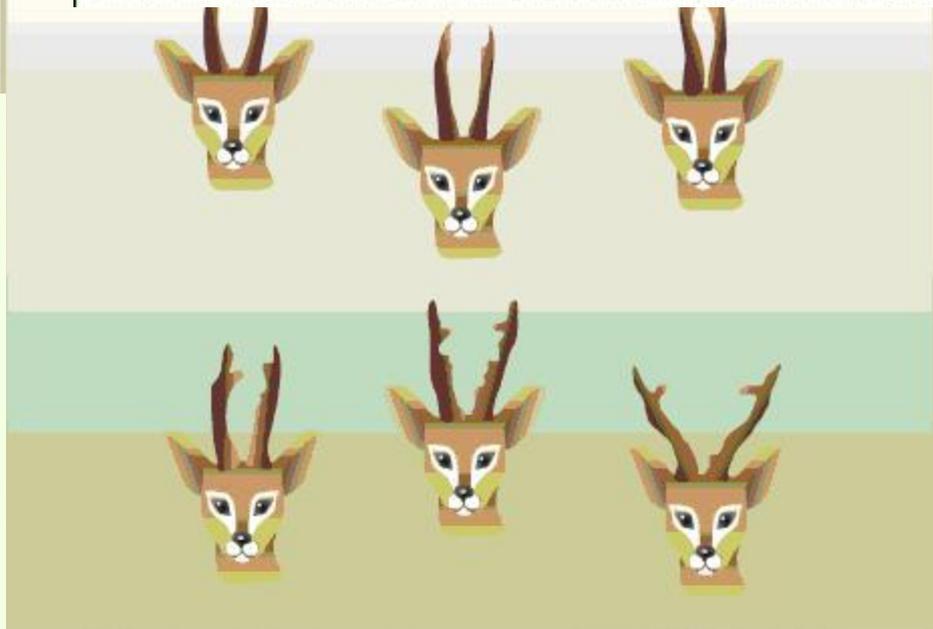
Рис. 2. Неопределенная изменчивость бобовых растений



1678 г.      1765 г.      1895 г.      1898 г.      1936 г.

1676 г.      1765 г.      1858 г.      1887 г.      1895 г.

Рис. 1. Постепенное нарастание признаков породы:  
 верхний ряд - трубчатый (павлиний) голубь  
 нижний ряд - дутыш



Комбинативная изменчивость рогов у косули. ☒



**Наследственные патологии**



**Мутации** – это изменения генома, которые приводят к увеличению или уменьшению количества генетического материала, к изменению нуклеотидов и их последовательности. Организмы с такими изменениями называют мутантами. Факторы, вызывающие мутации, называют мутагенами.

**Виды мутаций:**

**1. По этиологии различают мутации:**

**Спонтанные,  
Индукцированные.**



Спонтанными (или естественными) называют мутации, возникшие самопроизвольно под влиянием естественных условий внешней и внутренней среды.

Причины:

1. **Естественный фон радиации** — космическое излучение, -излучение земного шара, зданий, радиоактивных изотопов (К-40, который поступает с растительными продуктами питания; углерод-14, радон и продукты его распада).

2. **Эндогенные химические мутагены** (образуются в организме в процессе обмена веществ) — это перекиси и свободные радикалы (аутомутагены).

3. **Возраст.** Особенно у мужчин — у них с возрастом накапливаются генные мутации в половых клетках. У женщин зависимость частоты генных мутаций от возраста не отмечена, но выявлена четкая связь возраста матери с частотой хромосомных

Индукцированные мутации — это мутации, вызванные специальными направленными воздействиями — физическими, химическими и биологическими мутагенами.

**Физические мутагены.** На 1-ом месте — ионизирующая радиация и УФ-ое излучение. Особенность ионизирующего излучения — может индуцировать мутации в низких дозах, не вызывающих лучевого поражения. Если доза облучения возрастает до 1 Гр, то частота мутаций удваивается. Например, человек при рентгеноскопии в зависимости от длительности исследования может получить дозу облучения до 10 рентген).

**Химические мутагены.** Это могут быть кислоты, спирты, соли, тяжелые металлы и др. Химические мутагены содержатся в воздухе (сероводород, мышьяк, меркаптан, хром, фтор, свинец и др.), почве (пестициды и др. химикаты), воде и пищевых продуктах, в лекарствах. Сильнейшим мутагеном является конденсат сигаретного дыма (содержит бензпирен), конденсат дыма и поверхностная «корочка», образующиеся при обжаривании рыбы и говядины (содержат пиролизаты триптофана).

Особенность действия химических мутагенов:

1. Зависимость эффекта от дозы (чем выше доза мутагена, тем сильнее мутагенный эффект).
2. Зависимость эффекта от стадии клеточного цикла (наиболее чувствительна стадия синтеза ДНК).

**Биологические мутагены.** Бактериальные токсины, вирусы (вирусы герпеса, гепатита, эпидемического паротита и др.). У женщин вирусные инфекции могут провоцировать спонтанные аборты, при этом в клетках

По типу клеток, в которых возникла мутация:

**Соматические** - мутации в соматической клетке.

Соматические мутации носят случайный характер, могут возникать на любой стадии развития, начиная с зиготы. По наследству не передаются. Мутантными будет часть клеток. Возникает мозаицизм (неполная форма болезни)

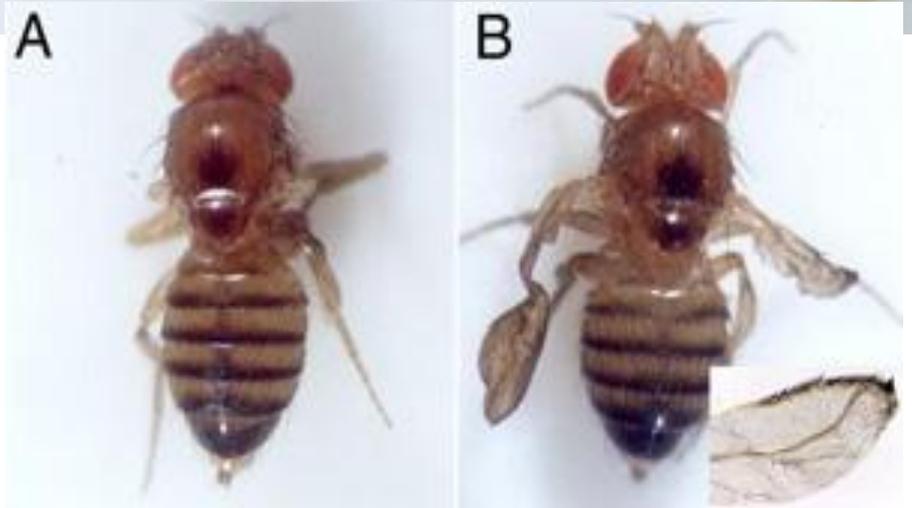
**Половые** — если мутация происходит в половой клетке (генеративная мутация), то ее последствия сказываются на судьбе потомства и служат причиной наследственных заболеваний. Мутантными будут все клетки потомства. Возникает полная форма болезни.

В зависимости от размеров повреждения мутации  
делятся на:

**Геномные** – численные хромосомные aberrации

**Хромосомные** – структурные хромосомные aberrации

**Генные** – изменения в отдельных генах.



# Геномные мутации

## С изменением числа геномов

- 1) Гаплоидия
- 2) Полиплоидия\*

Сбалансированная  
 $2n + 2n$

Несбалансированная  
 $2n + n$

## С изменением числа отдельных хромосом – анэуплоидия

- 1) Моносомии  $2n - 1$
- 2) Трисомии  $2n + 1$
- 3) Полисомии  $2n + 3$  и др.

По  
аутосомам

По половым  
хромосомам

## **Хромосомные болезни**

**Среди новорожденных частота хромосомной патологии составляет 0,6 – 1,0%, а среди абортусов – 70%. Это говорит о высокой летальности плодов с хромосомной патологией.**

**Классификация хромосомных болезней:**

### **А. По типу клеток, в которых произошла мутация.**

- **Полная форма хромосомной болезни возникают в результате геномных или хромосомных мутаций в половых клетках родителей. Возникшая хромосомная аномалия будет выявляться во всех клетках потомства. Это возникает при нарушении созревания гамет и при нарушении оплодотворения.**
- **Неполная форма хромосомной болезни (мозаицизм) возникают, если мутация происходит во время первых делений зиготы и т.д. на любой стадии развития. Формируется организм, часть клеток которого имеет нормальный хромосомный набор, другая – измененный. Эти мутации соматического происхождения.**

### **Б. По поколению, где есть мутация.**

- **спорадические – в 95%**
- **наследуемые.- очень редко, в 5% случаев, при наличии у родителей сбалансированной транслокации.**

### **В. По типу мутаций.**

**К возникновению хромосомных болезней могут приводить следующие мутации:**

**Полиплоидия** — встречается у абортусов, плод нежизнеспособен. Формируются при нарушении созревания гамет и нарушении оплодотворения.

При нарушении оплодотворения может возникнуть:

- дигения – оплодотворение диплоидной яйцеклетки гаплоидным сперматозоидом
- диандрия – обратный вариант
- диспермия – оплодотворение гаплоидной яйцеклетки двумя сперматозоидами.

Дигения, диандрия, диспермия ведет к образованию триплоида.

**Анеуплоидия** – развиваются синдромы, связанные с изменениями числа аутосом или половых хромосом

# Полиплоидия



Диплоидная рожь



Тетраплоидная рожь



**Полиплоидия** — кратное гаплоидному набору ( $n=23$ ) увеличение общего числа хромосом. В норме соматические клетки организма являются диплоидными, т.е. содержат  $2n$  (46) хромосом (половые клетки — гаплоидные). Полиплоидные клетки могут иметь количество хромосом  $3n$  -триплоид,  $4n$  -тетраплоид, и т.д. У человека полиплоидия диагностируется только у абортусов, плод с такой патологией нежизнеспособен.

## 7. Полиплоидия



**Полиплоидия.** Полиплоиды — растения, у которых произошло увеличение хромосомного набора, кратное гаплоидному. У растений полиплоиды обладают большей массой вегетативных органов, имеют более крупные плоды и семена.

Естественные полиплоиды — пшеница, картофель и др., выведены сорта полиплоидной гречихи, сахарной свеклы.

Классическим способом получения полиплоидов является обработка проростков колхицином. Колхицин разрушает веретено деления и количество хромосом в клетке удваивается.

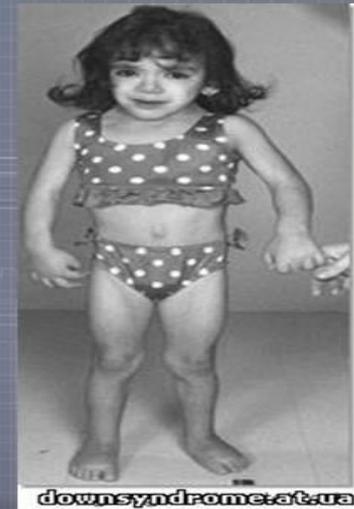
## Формы анеуплоидий

**Моносомия** — наличие в генотипе всего одной из пары гомологичных хромосом.

Моносомия по половой хромосоме - синдром Шерешевского –Тернера (генотип  $X0$ , пол — женский).

Популяционная частота 1:3000 новорожденных.

Ребенок с синдромом Шерешевского-Тернера



**Анеуплоидия** - изменение (уменьшение или увеличение) числа отдельных хромосом (это моносомия -1 хромосома, трисомия +1 хромосома, тетрасомия, пентасомия и т.д.). Это наиболее распространенная патология среди хромосомных болезней.

## **Изменения структуры хромосом.**

**Основным звеном патогенеза хромосомных заболеваний является несбалансированность генотипа в результате геномных и хромосомных мутаций, что проявляется:**

**q внутриутробной гибелью эмбрионов и плодов,  
q развитием специфических синдромов,  
проявляющихся нарушениями физического и  
психического здоровья.**

**Для хромосомных болезней характерна  
множественность поражения –**МВПР**:  
черепно-лицевые дисморфии,  
врожденные пороки развития внутренних и наружных  
органов,  
умственная и физическая отсталость.  
нарушение полового развития, бесплодие.  
нарушение функций нервной и эндокринной систем.**

Хромосомы

ные

Изохромосомы

Межхромосомные  
перестройки

Делеции

Инверсии

Реципрокные

Нереципрокные

Дупликация

Инверсии

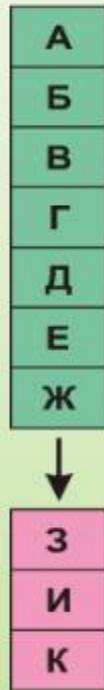
Центрические

# Виды хромосомных мутаций

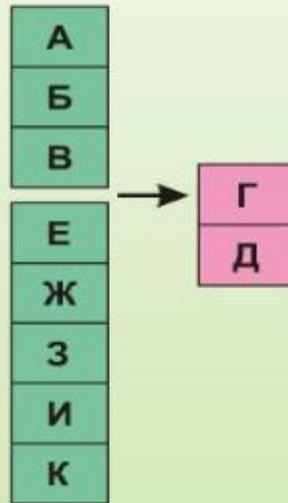
Нормальная хромосома



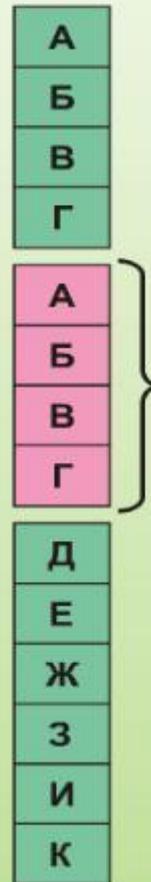
Утрата



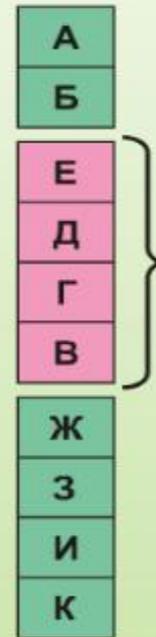
Делеция



Дупликация



Инверсия



Транслокация



Хромосомные мутации — проявляются изменениями структуры хромосом (число хромосом нормальное). За счет чего? — За счет разрыва хромосомной нити в одном или нескольких местах. Виды структурных хромосомных перестроек:

- **Делеция** — выпадение участка хромосомы,
  - **Транслокация** - обмен сегментами между негомологичными хромосомами,
  - **Инверсия** — поворот участка хромосомы на 180 градусов,
  - **Дупликация** — удвоение отдельных участков хромосом.
- и т.д. (инсерция, изохромосома, дицентрическая хромосома, кольцевая хромосома, изодицентрическая хромосома). Эти мутации не наследуются, передача возможна только в случае сбалансированной транслокации.

Хромосомные мутации приводят к возникновению различных аномалий развития и хромосомных болезней.

Генные (или точечные) мутации определяются изменениями в структуре гена.

Мутации транскрибируемых участков приводят к синтезу аномального белка, мутации нетранскрибируемых областей приводят к снижению скорости синтеза белка.

Возникновение генных мутаций возможно в результате ошибок репликации (удвоения) и репарации (восстановления

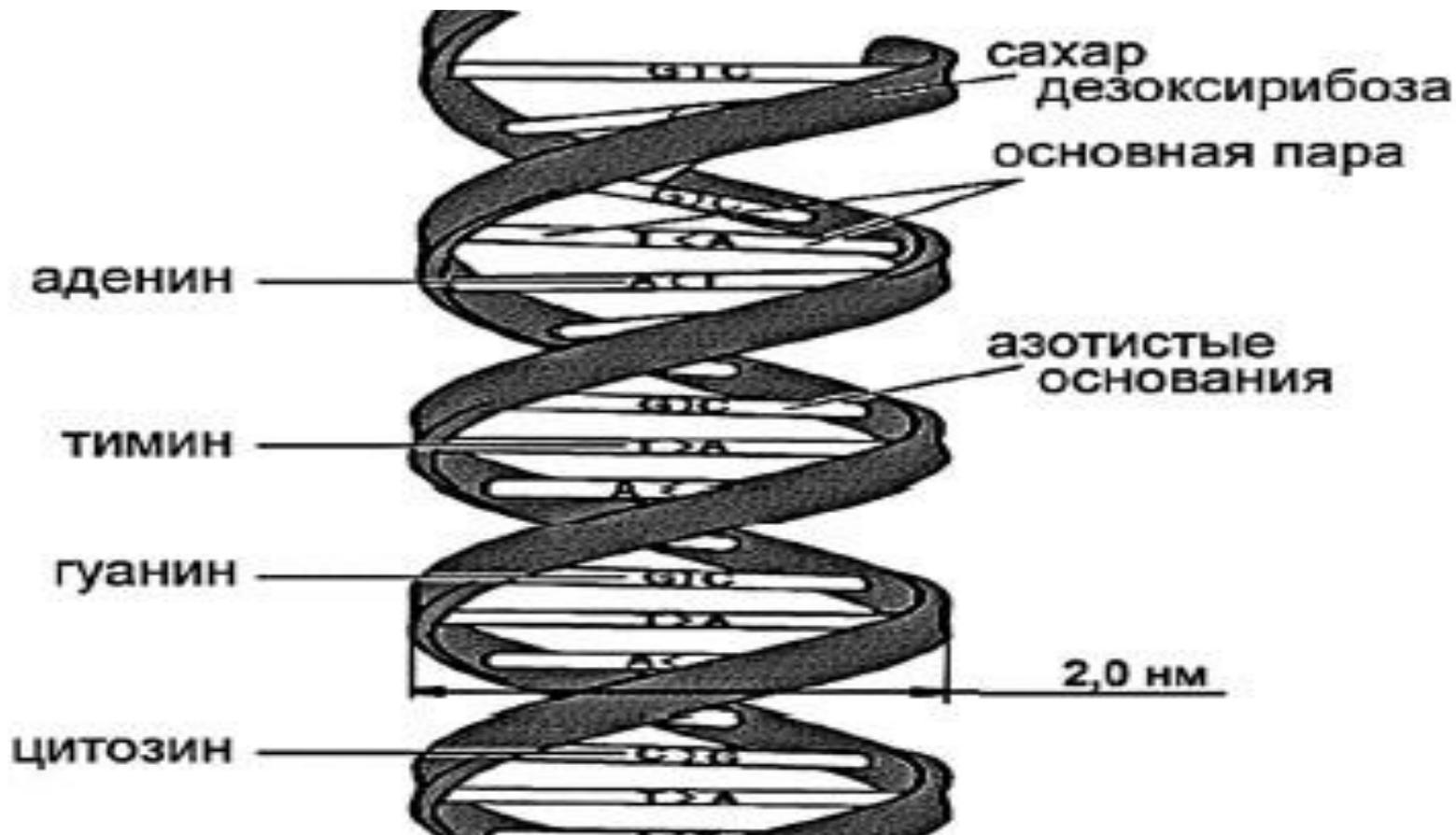
По характеру влияния мутантного гена на формирование признака:

- **Доминантные** — если мутантный ген проявляет себя и в гетерозиготном состоянии.
- **Рецессивные** — если мутантный ген проявляет себя только в гомозиготном состоянии.

По исходу различают мутации:

- **Летальные,**
- **Нелетальные.**

Летальность может проявляться на уровне гамет, зигот, эмбрионов, плодов, после рождения. Наиболее выраженной у человека является летальность на уровне зигот. 60% зигот погибает до имплантации, т.е. до клинически регистрируемой беременности.



**Динамические мутации (или мутации экспансии)** – в начале 90-х гг. у человека был зарегистрирован этот тип мутаций, который не встречается у животных. Суть мутаций этого типа заключается в нарастании (экспансии) числа триплетных повторов, расположенных в регуляторной или кодирующей части гена. Наиболее известными повторами, приводящими к развитию наследственной патологии, являются повторы: Цитозин-гуанин-гуанин и Цитозин-аденин-гуанин. Увеличение числа данных повторов (от 5-40 в норме до 90-200) приводит к развитию тяжелых неврологических болезней (это миотонические дистрофии, синдром ломкой X-хромосомы и др.).

# «Царская болезнь»

- Болезнь крови, ставшая причиной ранней смерти многих наследников правящих династий Великобритании, Германии, Испании и России, распространялась среди потомков британской Королевы Виктории, у которой, видимо, и произошла мутация гена. Болезнь европейских монархов – гемофилия.



**Классификация наследственных  
болезней**

Прежде чем говорить о классификации наследственных заболеваний нужно подчеркнуть, что, наряду с наследственными болезнями, **существуют еще и врожденные заболевания, семейные и спорадические заболевания.**

**Врожденными** являются болезни, с которыми ребенок появляется на свет, они могут быть наследственными и ненаследственными. Часть из них возникает сугубо под действием факторов внешней среды на организм беременной женщины и плода – тератогенное действие (это лекарственные препараты и вредные химические вещества, ионизирующее излучение, инфекция и др.).

**Семейные болезни** - могут возникать у всех или нескольких членов семьи, но это может быть обусловлено не генетическим фактором, а общей средой жизни, условиями быта, питания и т.д. (например, семья шахтеров, семья голубеводов и т.д.)

# Классификация наследственных болезней

**Генные болезни**

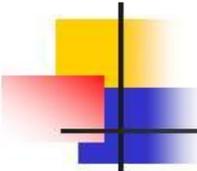
**Мультифакториальные заболевания**

**(болезни с наследственным  
предрасположением)**

**Хромосомные болезни**

**Генетические болезни соматических клеток**

**Болезни с нетрадиционным типом  
наследования (митохондриальные болезни,  
болезни экспансии тринуклеотидных  
повторов, болезни геномного импринтинга,  
однородительские дисомии).**



# Наследственные болезни человека

---

## Аутосомные нарушения

Болезнь Дауна, Синдром Патау, Синдром Эдвардса

## Нарушения расхождения X- хромосом

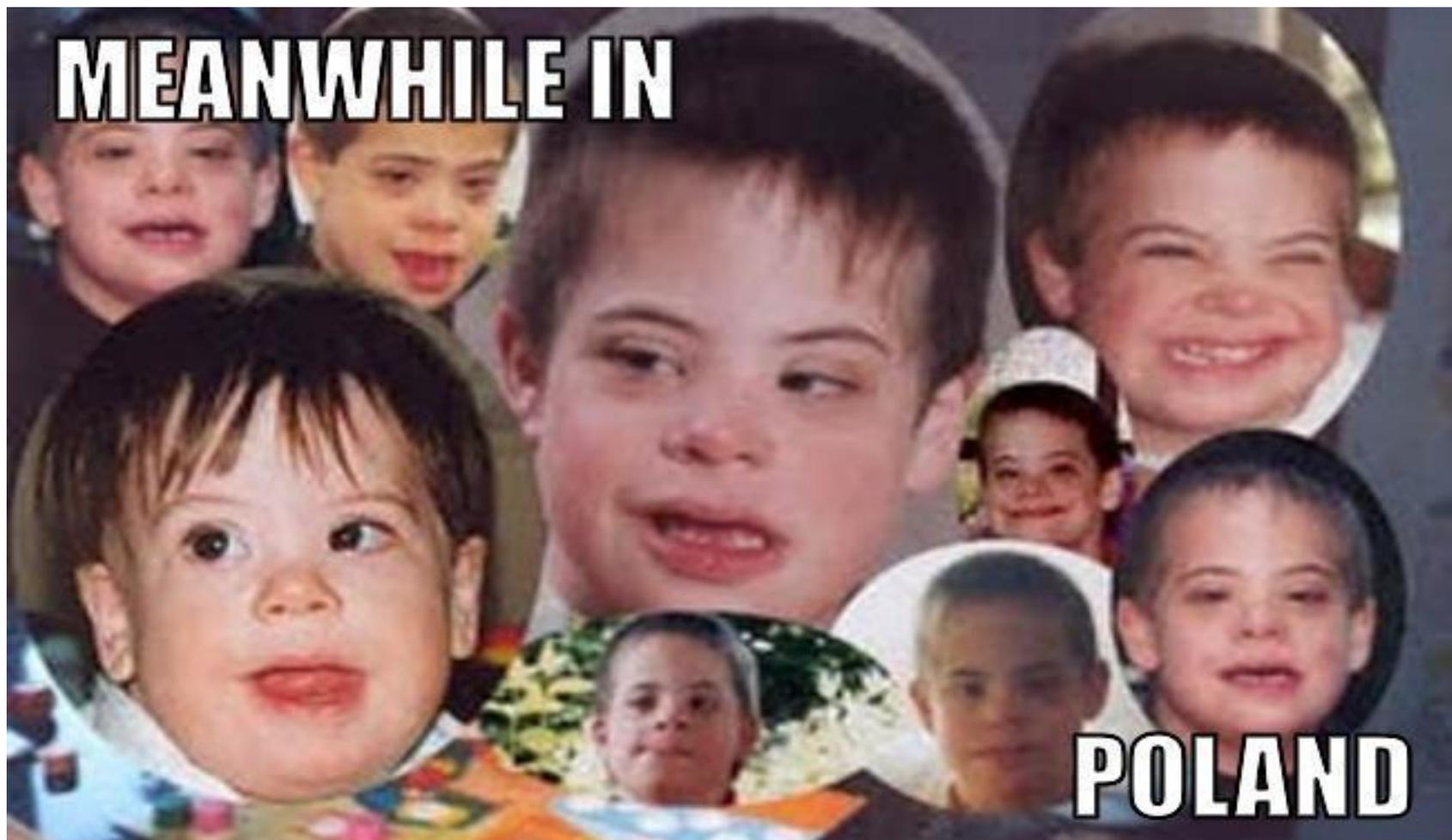
Синдром Шершевского –Тернера

## Нарушения расхождения Y –хромосом

Синдром Клайнфельтера

## Наследственные заболевания

Гемофилия А, Гемофилия Б, Болезнь Альцгеймера,  
Фенилкетонурия



**БОЛЕЗНЬ ДАУНА**

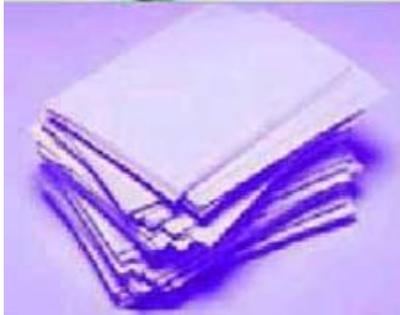
# Синдром Дауна

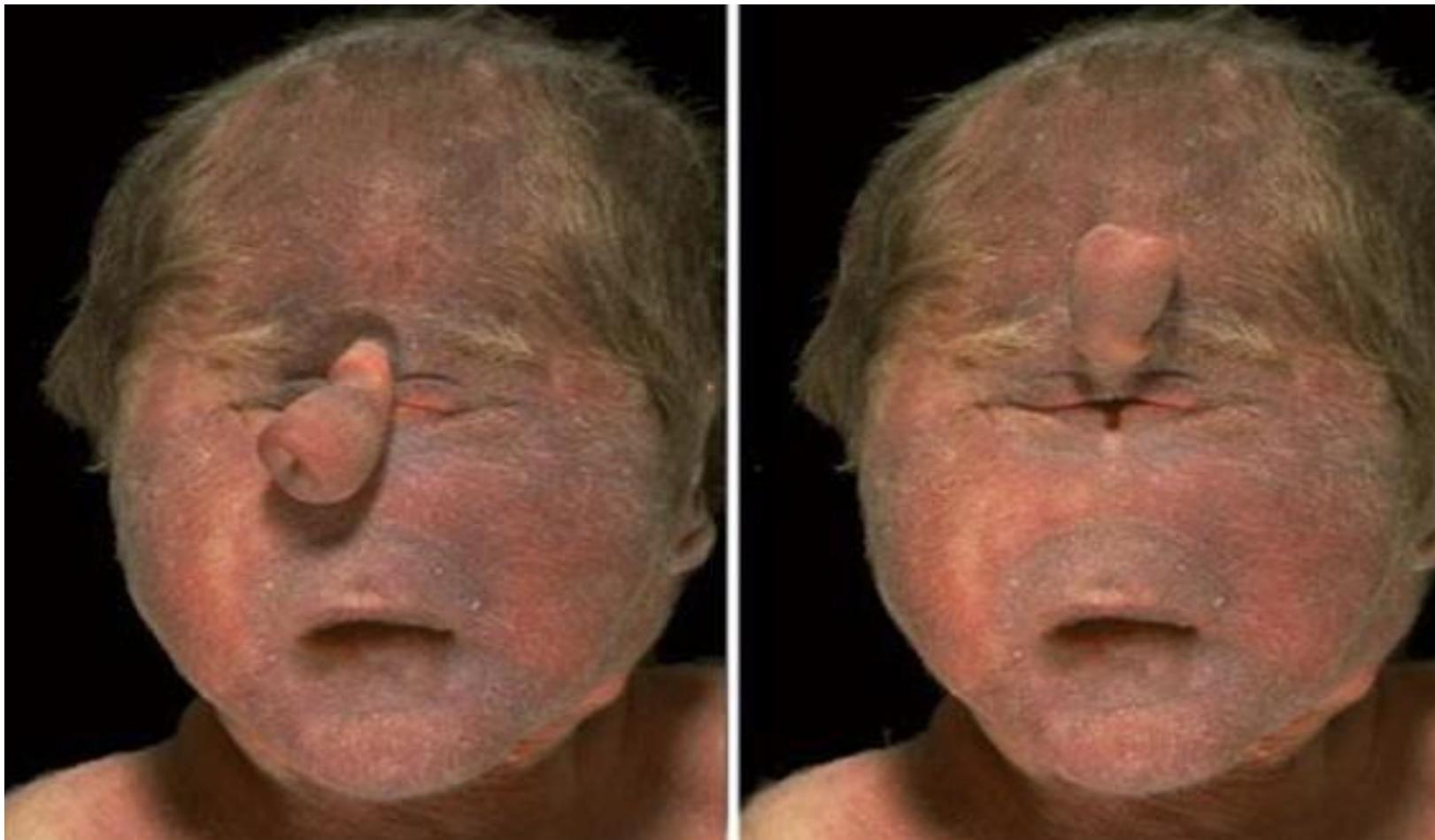


Частота встречаемости 1: 500-800.  
Трисомия по этой 21 хромосоме.  
Проявление: плоское лицо,  
монголоидный разрез глаз,  
эпикант, открытый рот, короткий  
нос, плоская переносица,  
косоглазие, пигментные пятна по  
краю радужки, плоский затылок,  
мышечная гипотония, врожденные  
пороки сердца, умственная  
отсталость, эпилепсия, лейкоз.

# Трисомия

- **Трисомия** — это наличие трёх гомологичных хромосом вместо пары в норме.
- Синдром Дауна и сходные хромосомные аномалии чаще встречаются у детей, рождённых немолодыми женщинами. Точная причина этого неизвестна, но, по-видимому, она как-то связана с возрастом яйцеклеток матери.
- Трисомия происходит из-за того, что во время мейоза гаметы не расходятся. При слиянии с гаметой противоположного пола у эмбриона образуется 47 хромосом, а не 46, как без трисомии.
- Трисомия 21-й хромосомы **в 95%** случаев является причиной возникновения синдрома Дауна, и **в 88%** случаев из-за нерасхождения материнских гамет и **в 8%** — мужских.





**СИНДРОМ ПАТАУ**



## СИНДРОМ ЭДВАРДСА

Синдром Эдвардса (XX+18,  
XУ+18)



Образец текста

Второй уровень

Третий уровень

Четвертый уровень

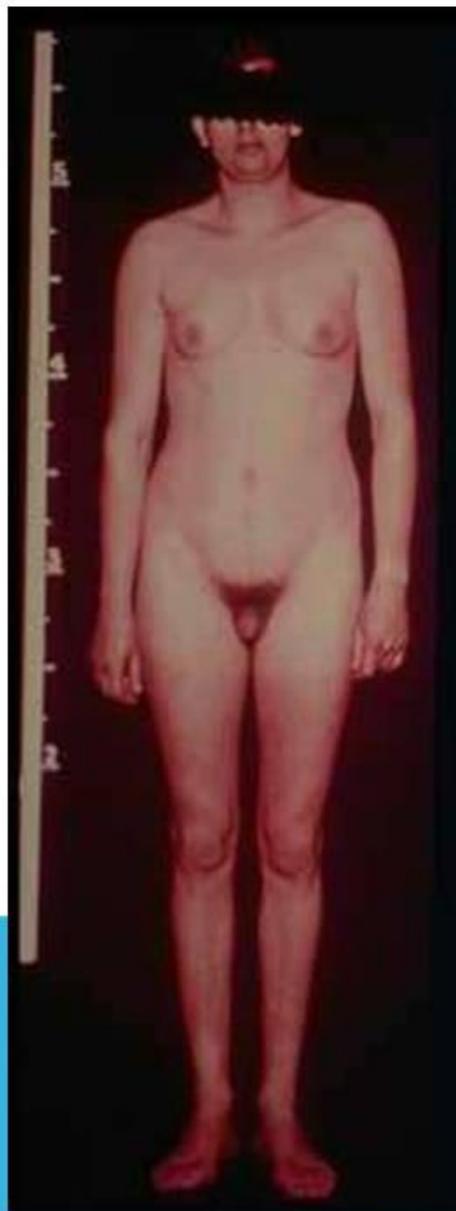
Пятый уровень

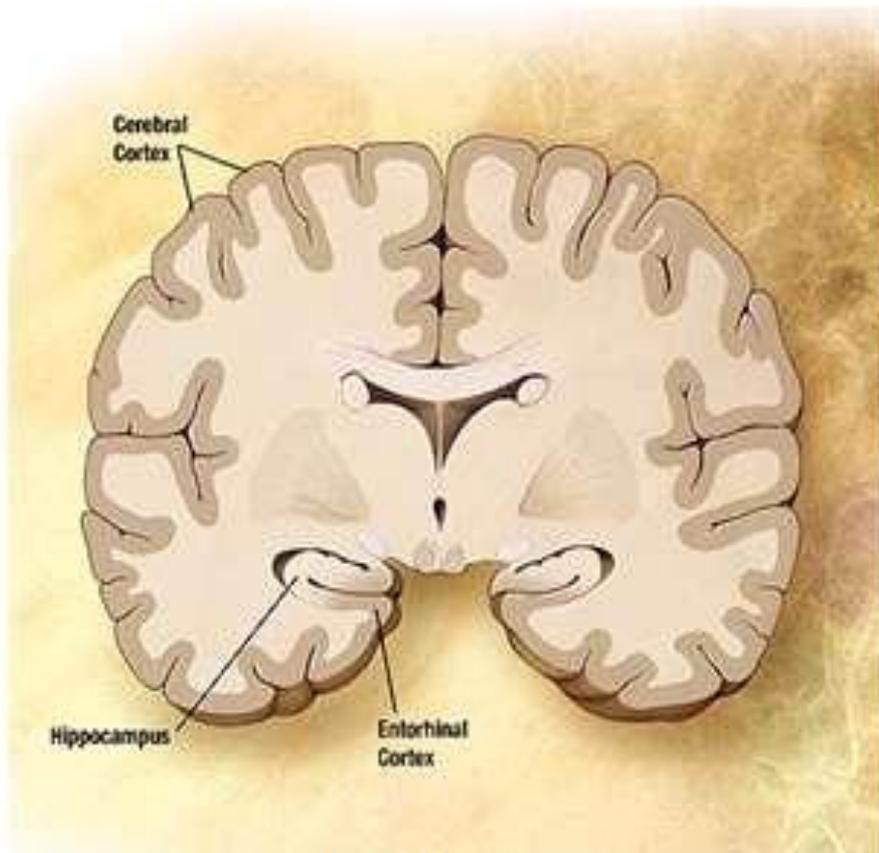
turnersyndromepictures.com



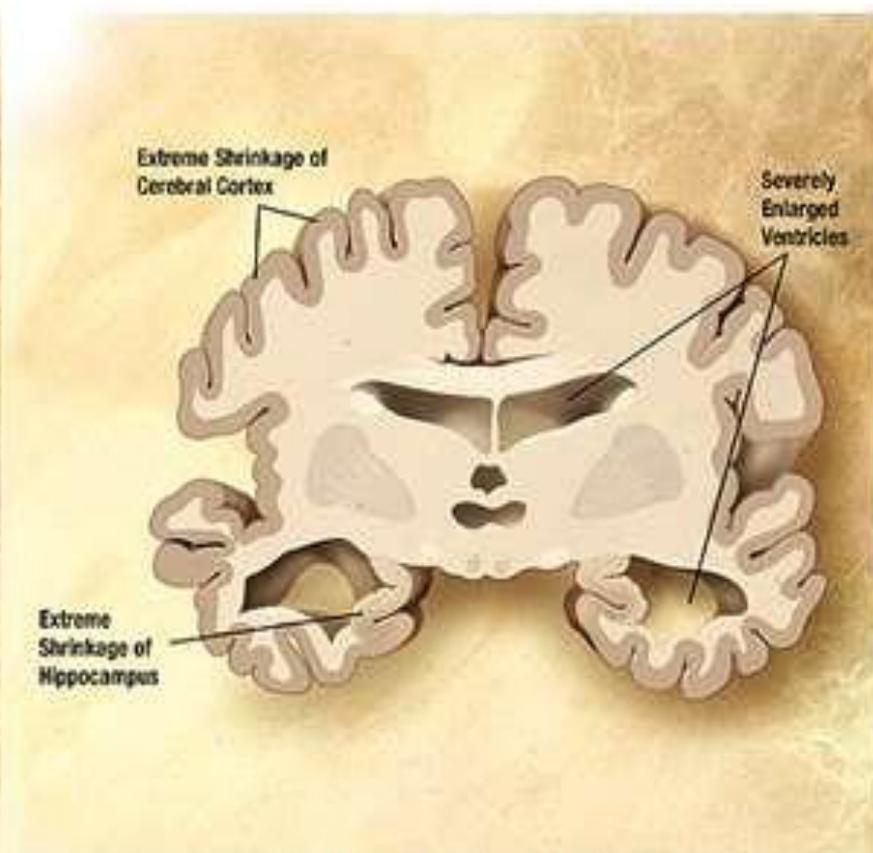
## СИНДРОМ ШЕРШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА

# Синдром Клайнфельтера





Normal brain



Alzheimer's brain

Public Domain Image

## БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА



**ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ**

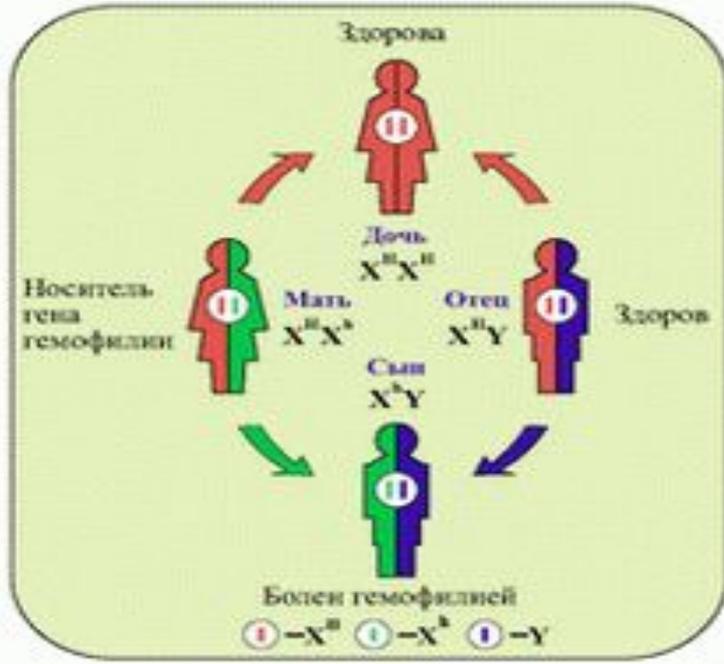
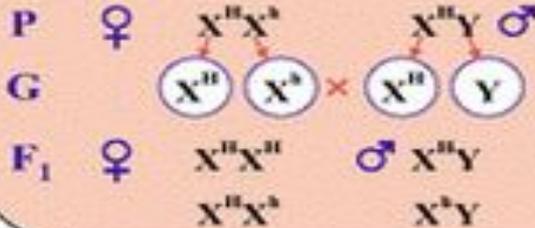


СЦЕПЛЕННОЕ С ПОЛОМ НАСЛЕДОВАНИЕ  
(наследование гемофилии)

**H** - доминантный ген (нормальная свертываемость крови)  
**h** - рецессивный ген (гемофилия)

Возможные варианты генотипов родителей

♀  $X^H X^H$  - норма      ♂  $X^H Y$  - норма  
     $X^H X^h$  - скрытый носитель гена гемофилии  
     $X^h X^h$  - гемофилия



Х-сцепленные признаки

## **X-сцепленные рецессивные болезни.**

### Особенности передачи:

1. Передача патологического гена происходит от отца дочери, все дочери больного отца — фенотипически здоровые носители.
2. Женщина-носитель передаст патологический ген 50% своих детей.
3. Больной мужчина может получить патологический ген только от матери.
4. Женщина-носитель может получить патологический ген как от матери, так и от отца.
5. Женщины болеют редко. Почему? Рождение больной дочери возможно только в случае брака гемизиготного отца и гетерозиготной матери, происходит гомозиготирование — заболевание протекает тяжело, часть плодов abortируется, часть новорожденных погибает на 1-ом году жизни.
6. У гомозиготной же больной матери будут больными только сыновья, дочери будут носителями.

Примеры: гемофилия А,В; дальтонизм, сцепленный с полом **ИХТИОЗ**  
агаммаглобулинемия –болезнь Брутона, недостаток Г-6-ФДГ, синдром  
Леша-Нихана — редкая аномалия метаболизма пуринов, связанная с  
недостаточностью фермента гипоксантин-гуанин-  
фосфорибозилтрансферазы (тяжелая гиперурикемия,  
неврологические расстройства, подагрические узлы, идиотия,  
неукротимое стремление к самоповреждениям — откусыванию



**ИХТНОЗ**

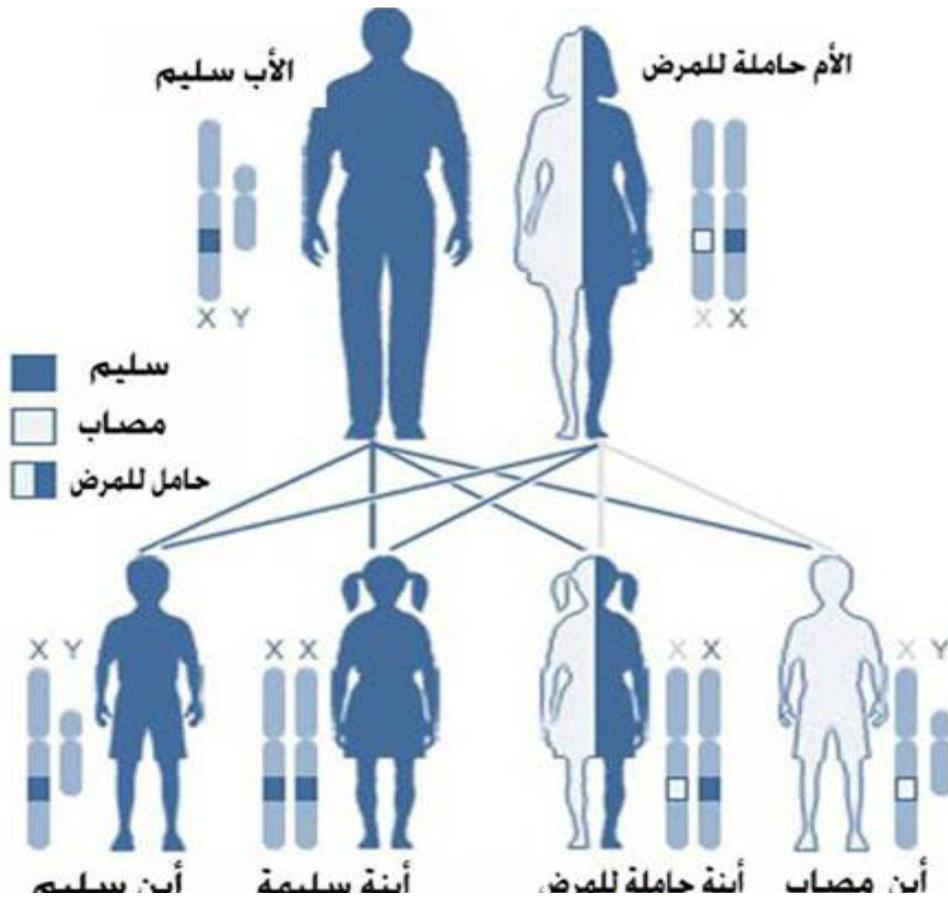
## **X-сцепленные доминантные болезни.**

Особенности передачи доминантных болезней, сцепленных с полом:

1. Поражаются и мужчины и женщины. Но больных женщин в 2 раза больше, чем больных мужчин.
2. Все дочери больного отца будут больными, сыновья здоровы.
3. Если мать гомозиготна по данному признаку, то все потомство будет больным, если гетерозиготна — больными будут 50% сыновей и дочерей, т.е. 50% детей.
4. В среднем гетерозиготные женщины болеют менее тяжело, чем гемизиготные мужчины.

Примеры: дефект зубной эмали, аномалия волосяных фолликулов (**фолликулярный гиперкератоз**, он приводит к полной или частичной утрате ресниц, бровей, волос головы — тяжелые формы только у мужчин) и др.





гемофилия



## **У-сцепленные признаки**

Признак передается всем мальчикам. (Пример – оволосение ушной раковины).

На У-хромосоме локализован ряд генов, детерминирующий развитие семенников, отвечающий за сперматогенез, контролирующий интенсивность роста тела, конечностей и зубов, определяющий оволосение ушной раковины. Естественно, патологические мутации, затрагивающие формирование семенников и сперматогенез наследоваться не могут, потому что такие индивиды стерильны.

В последнее время установлено, что на У-хромосоме расположен ген SRY, ответственный за дифференцировку пола. Если ген работает, то фенотип развивается мужской, если не работает – при генотипе XY фенотип женский.



**У-сцепленные признаки**

## Классификация генных болезней:

**аутосомные** – доминантные и рецессивные.

**сцепленные с полом** – доминантные и рецессивные.

Аутосомные доминантные генные болезни. При доминантных аутосомных заболеваниях патологический ген находится в аутосоме и проявляет себя даже в гетерозиготном состоянии.

**Особенности передачи доминантных аутосомных заболеваний:**

1. Лица мужского и женского пола поражаются в равной степени.
2. Передача патологического признака возможна от любого из родителей.
3. Частота индивидуального поражения среди потомков больного — 50%.
4. Встречаются в каждом поколении (при условии 100% пенетрантности).

**Пенетрантность** - это вероятность фенотипических проявлений патологического гена, способность гена пробиться в признак. Она показывает, какой % носителей патологического гена обнаруживает соответствующий фенотип.

При высокой пенетрантности у всех людей, получивших патологический ген, разовьется заболевание, т.е. число носителей этого гена будет равным количеству больных. При слабой пенетрантности число носителей патологического гена

**Неполная пенетрантность** определяется генотипическим окружением гена, т.е. человек может быть носителем патологического гена, но ген может не проявляться за счет модифицирующего влияния на него других генов генотипа. В этом случае говорят о неполной пенетрантности и о варьирующей экспрессивности.

**Экспрессивность** — это степень выраженности патологического гена. Пример: шестипалость, но шестой палец – короткий, слабое проявление унаследованного признака.

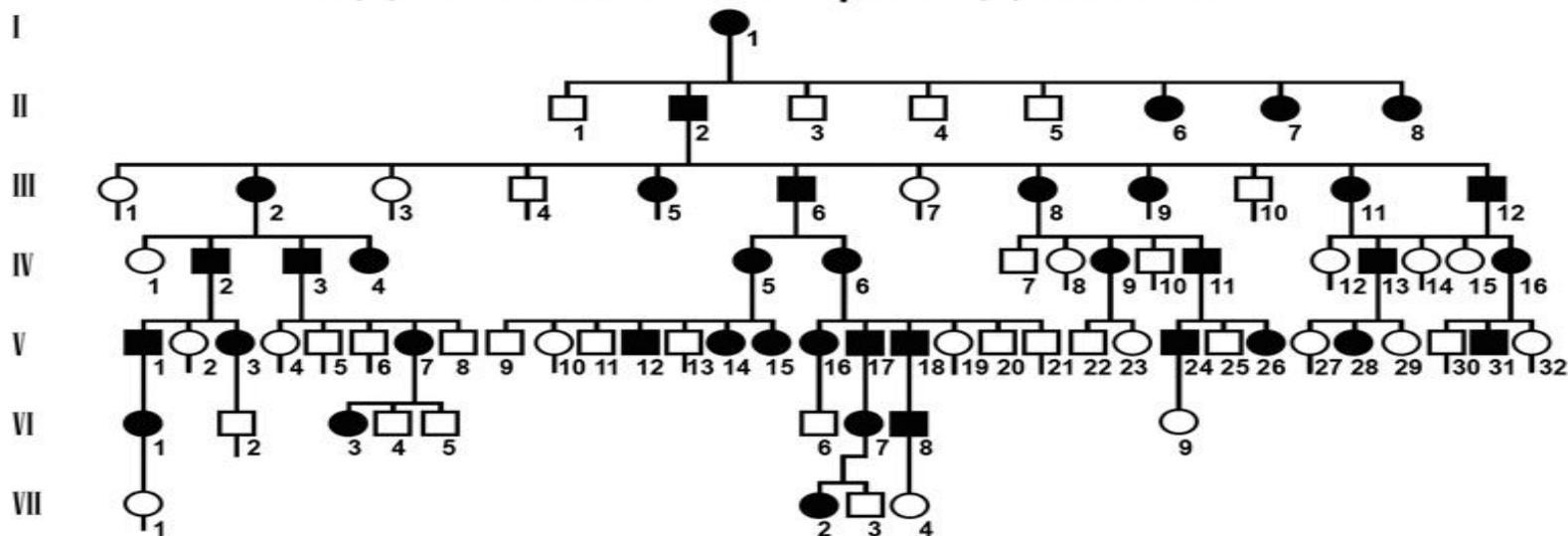
**Примеры аутосомных доминантных заболеваний:** короткопалость, многопалость, множественный полипоз кишечника, врожденный птоз век, ахондроплазия, врожденная куриная слепота (не поддающаяся лечению витамином А, т.к. есть куриная слепота, которая лечится витА), болезнь Марфана (портрет Линкольна, арахнодактилия — паучьи пальцы, подвывих хрусталика), хорея Гентингтона (проявляется в 35-40 лет, имеет 2 основных синдрома: хорея — гиперкинетические подергивания туловища, лица, шаркающая походка, симптом нарушения речи из-за подергивания языка и неба; деменция — слабоумие) и др. Экспрессивность при хорее Гентингтона может варьировать от нистагма до полной деменции — это

# Аутосомно-доминантное наследование

- Первое описание **аутосомно-доминантного наследования** аномалий у человека дано в **1905 г. Фараби**. Родословная была составлена для семьи с **короткопалостью (брахидактилией)**. У больных укорочены и частично редуцированы фаланги пальцев рук и ног, кроме того, в результате укорочения конечностей, для них характерен низкий рост.



Родословная по брахидактилии







**АРАХНОДАКТИЛИЯ**



A



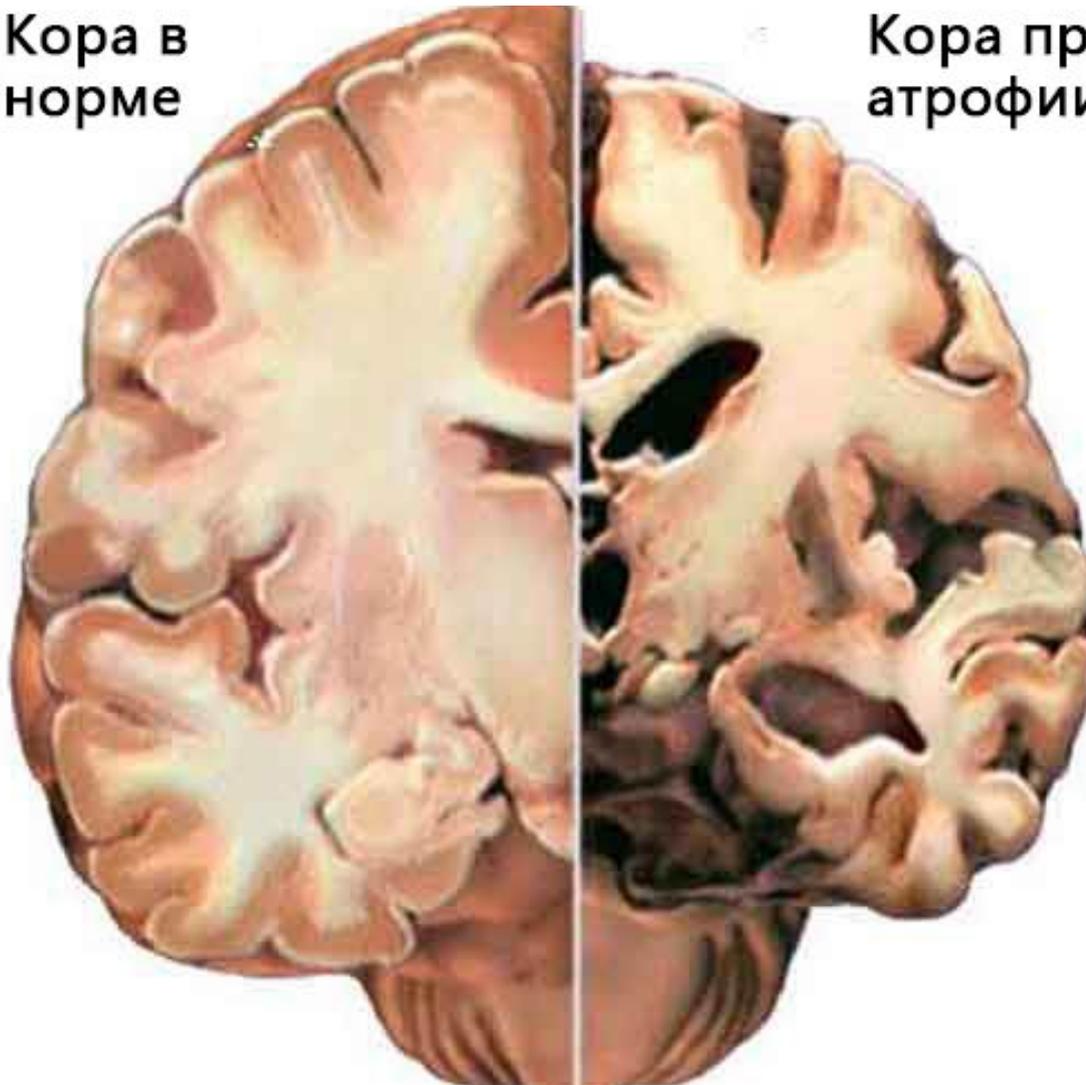
B



## СИНДРОМ МАРФАНА

Кора в  
норме

Кора при  
атрофии



**ДЕМЕНЦИЯ**

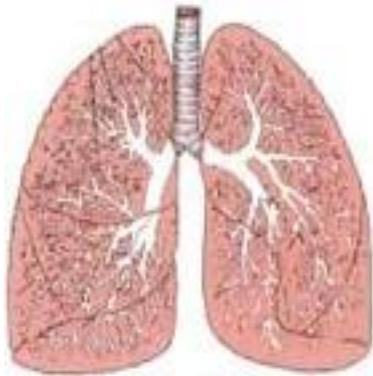
**Аутосомные рецессивные генные болезни.** Проявляются только в гомозиготном состоянии.

**Особенности передачи рецессивных аутосомных заболеваний:**

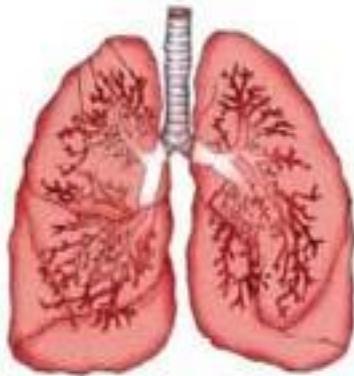
1. Лица мужского и женского пола поражаются в равной степени.
2. Родители больного фенотипически здоровы, являются гетерозиготами, носителями патологического гена, что обнаруживается только в случае рождения больного ребенка.
3. При этом риск рождения больного ребенка 25%.
4. Если болен один из родителей дети обычно здоровы.
5. Нередко родители больного ребенка являются родственниками (выше вероятность быть носителями одного и того же рецессивного гена). По данным ВОЗ, сегодня миллионы жителей планеты заключают кровно-родственные браки. В нашей стране это явление широко распространено в Азии, где 20% всех браков — родственные. В каждой 60-ой такой семье рождается ребенок с наследственной патологией. На Западе тоже распространены внутрисемейные браки и высока частота наследственных заболеваний, например, в фермерских регионах Финляндии.

**Примеры:** энзимопатии — наследственные дефекты обмена углеводов (пример, галактоземия), липидов (пример - сфинголипидозы), аминокислот (пример – фенилкетонурия, альбинизм); витаминов, эритроцитарных ферментов, дефекты биосинтеза гормонов, коллагеновые болезни.

**Другой пример:** каналопатии — муковисцидоз — легочная и кишечная форма. (характеризуется образованием в железах густого секрета, который закупоривает железистые протоки, в результате формируются кисты).

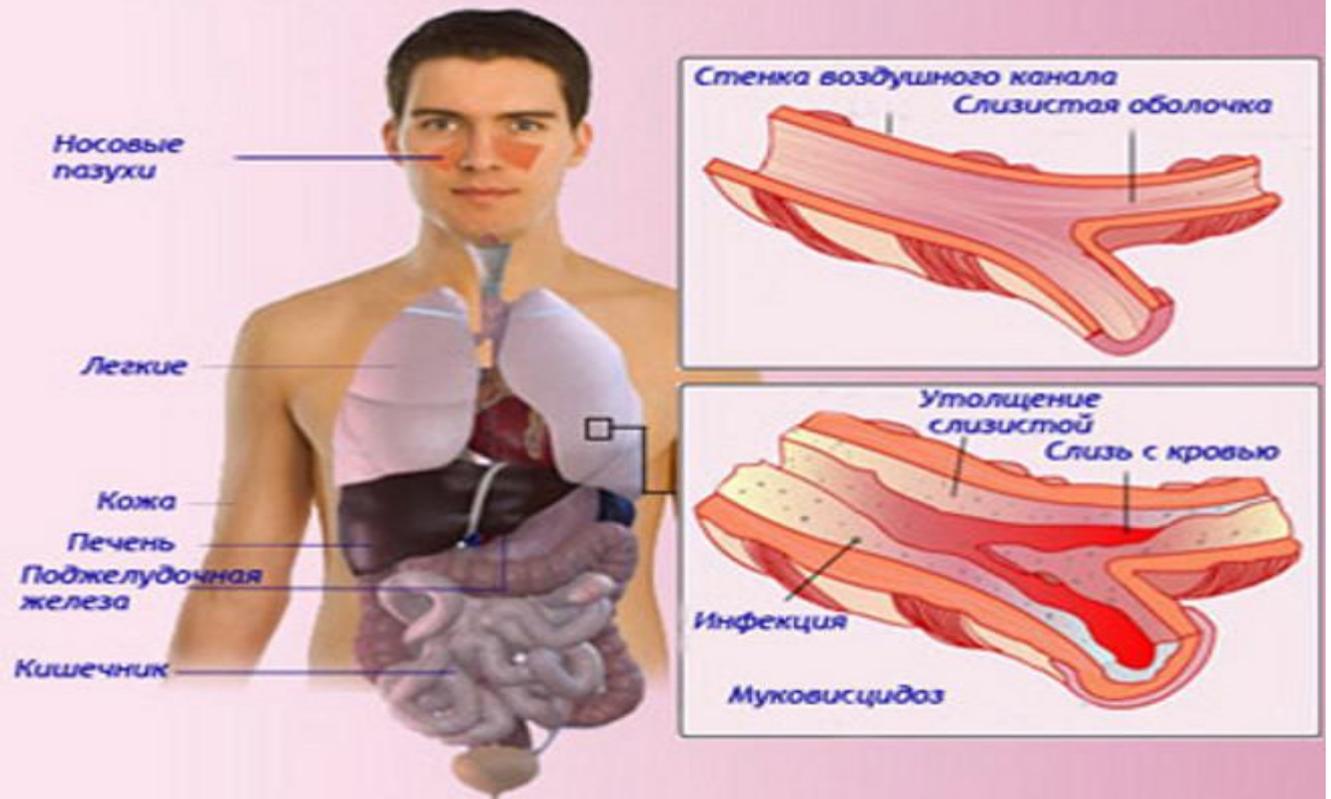


Здоровые легкие



Муковисцидоз

## Муковисцидоз



# МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Совокупность факторов  
окружающей среды

- астма,
- диабет 2 типа,
- язва,
- ишемическая болезнь,

в развитии практически всех заболеваний человека



Вероятность  
заболевания

- атеросклероз,
- артериальная гипертензия,
- метаболический синдром,
- ...

Совокупность генов

Мультифакториальные болезни

**Мультифакториальные заболевания** — группа болезней, в развитии которых играют роль не только генетические, но и средовые факторы.

Роль тех и других факторов можно проследить по схеме Харриса:

Болезни с наследственным предрасположением делят на:

- **Моногенные,**
- **Полигенные.**

**Моногенные болезни** с наследственным предрасположением обуславливаются мутацией одного гена, для проявления которого требуется действие одного специфического фактора среды. В этом случае говорят о «молчащем гене» и «проявляющем факторе», конкретном для данного гена. Примеры:

1.солнечная радиация + дефект ферментов репарации ДНК – изъязвления кожи.

2.Лактоза молока + дефект лактазы – непереносимость

**Полигенные болезни** с наследственным предрасположением обуславливаются комплексом патологических генов, проявление которых определяется многими внешними факторами (это эпилепсия, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка, аллергия и др.).

Выделяют «главные гены предрасположенности» к МФЗ и «генетический фон», который может менять экспрессию главных генов.

Результаты геномных исследований позволили обнаружить конкретные гены предрасположенности для многих МФЗ и появились возможности разработки профилактических мероприятий, включая своевременную диспансеризацию предрасположенных лиц.

**Таблица 1. Моногенные формы некоторых широко распространенных мультифакториальных заболеваний**

| Заболевания                                | Редкая форма  | Гены   | OMIM*  |
|--|---|--|--------|
| Эссенциальная артериальная гипертензия     | Гипертензия, купируемая глюкокортикоидами   | Неравный кроссинговер между генами альдостерон-синтазы и 11-β-гидроксилазы | 103900 |
|  | Синдром Лидлла (псевдоальдостеронизм)   | Гены эпителиального Na <sup>+</sup> -канала (SCNN2, SCNN3)                 | 177200 |
|  | Псевдоальдостеронизм, тип 2 (синдром Гордона)<br>Синдром избытка минералкортикоидов | Ген почечной 11-β-гидроксистероид-дегидрогеназы                            | 218030 |
| Гиперлипидемия                             | Семейная гиперхолестеринемия  | LDLR, 19p13.2-p13.1  | 143890 |
|  | Семейный дефект Apo-B-100   | Apo-B. 2p23-p24  | 107730 |
| Инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНЗСД) | MODY 1  | HNF4A (хромосома 20)   | 125850 |
|  | MODY2   | Ген глюкокиназы (GCK)(хромосома 7)   | 125851 |
|  | MODY3   | Ген ядерного фактора гепатоцитов (HNF1a) (хромосома 7)                     | 600496 |
|  | MODY4   | Ген фактора-1 промотора инсулина (IPF1) (хромосома 13)                     | 606392 |
|  | MODY5   | Ген печеночного фактора транскрипции 2                                     | 605284 |
|  | MODY6   | Ген NEURODY  | 606394 |

\* OMIM (MIM) – менделеевское наследование (Mendelian Inheritance in Man и Mendelian Inheritance in Man Online) и номер заболевания в каталоге V. McKusick

# Гемолитические анемии

## наследственные (врожденные)

эритроцитопатии  
(мембранопатии)

ферментопатии  
(энзимопатии)

гемоглобинопатии  
(гемоглобинозы)

## приобретенные

гемолитическая болезнь  
новорожденных

при переливании  
несовместимой крови

при действии лекарств  
(сульфаниламиды и др.)

при вирусных инфекциях, действии  
химических и физических веществ,  
гемолитических ядов

при действии механических  
факторов, физической нагрузки

# Серповидноклеточная анемия

- **Серповидноклеточная анемия (HbS)** связана с наличием в эритроцитах патологического гемоглобина S. При этой форме гемоглобинопатии эритроциты в условиях снижения парциального давления кислорода в окружающей среде приобретают форму серпа. При увеличении в крови количества серповидных эритроцитов нарастает вязкость крови, замедляется кровоток, происходит разрушение серповидных эритроцитов, развиваются тромбозы в различных органах. У практически здоровых носителей HbS серповидность эритроцитов и появление признаков заболевания могут наступить лишь в условиях гипоксии. Поэтому всем носителям HbS противопоказаны служба в авиации, а также полёты на самолётах без достаточного кислородного обеспечения.

## Генные болезни (около 4,5 тыс.)

Причина — **генные мутации**. Закономерности их наследования соответствуют менделеевским правилам расщепления в потомстве. При этом принимается, что речь идет о полной форме наследственной патологии, т.е. патологические гены присутствуют во всех клетках организма.

Схематично общий патогенез генных мутаций можно представить следующим образом:

Мутация - мутантный ген - патологический первичный продукт (качественный или количественный) - цепь последующих биохимических процессов изменения на уровне клетки органа организма.

Первичные эффекты генных мутаций на молекулярном уровне могут проявляться в 4-х вариантах (на примере обмена веществ)

**Отсутствием синтеза белка.** Пример: фенилкетонурия (отсутствие фермента фенилаланингидроксилазы — накапливается фенилаланин)

**Синтезом аномального белка.** Пример: серповидно-клеточная анемия (гидрофильный глутамин на гидрофобный валин, он не выполняет кислород-акцепторную функцию, при недостатке кислорода кристаллизуется - эритроциты имеют серповидную форму)

**Недостаточным синтезом белка.** Пример: -талассемия (гемоглобинопатия) — торможение синтеза -цепи H<sub>β</sub>, цепь синтезируется нормально, при этом синтез нормального H<sub>β</sub> A снижается, но увеличивается синтез H<sub>β</sub>A<sub>2</sub> и H<sub>β</sub>F.

**Избыточным синтезом белка.** Пример: первичный гемохроматоз (избыточный синтез глобина, перенагруженность эритроцитов гемоглобином и соответствующе железом, гемохроматоз, гемохроматоз)

Таков же принцип патогенеза (т.е. мутантный ген патологический первичный продукт) и для генов морфогенетического контроля, мутации в которых приводят к возникновению врожденных пороков развития (полидактилии (добавочные пальцы на руках или ногах) и др.).

**Молекулярные изменения проявляются на клеточном уровне.** Клетка как бы берет на себя удар от первичного патологического эффекта гена. **Мишенью в данном случае служат клеточные структуры (мембраны клеток, лизосомы и т.д.).**

Пример: гликогенозы (болезни накопления). Характеризуются накоплением в клетках печени и мышц полимеров гликогена. Механизм связан с нарушением процессов гликогенолиза из-за отсутствия ферментов расщепления гликогена.

Другой пример, где мишенью является мембрана клеток: нарушение синтеза рецепторов андрогенов приводит при наличии мужского (XY) генотипа к развитию женского фенотипа (это синдром тестикулярной феминизации).

**Следующим уровнем патогенеза генных болезней является органический уровень.** Он является производным от молекулярного и клеточного уровней патологических изменений.

Пример: алкаптонурия. Механизм развития обуславливается

# **СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ**

## Задача 1

Какова вероятность рождения ребенка с гемофилией (в %), если отец страдает этим заболеванием, а мать здорова и не является кондуктором (носителем) гена гемофилии?

1. а) 100% б) 50% в) 25% г) 0% (все дети будут здоровы)

По какому типу наследуется это заболевание?

Почему у женщины с геном «гемофилии» это заболевание не развивается?

Что является основой патогенеза гемофилии?

## Задача 2

Если наследственное заболевание обусловлено аутосомно-рецессивным геном, а оба родителя фенотипически здоровы и гетерозиготны по этому гену то какова вероятность ( в % ) того, что первый ребенок будет болен?

а) 0%   б) 25%   в) 50%   г) 75%   д) 100%

Приведите примеры заболеваний с таким типом наследования.

### Задача 3

Если наследственное заболевание обусловлено аутосомно-рецессивным геном "в", а оба родителя фенотипически здоровы и гетерозиготны по этому гену, то какова вероятность (в %) того, что их первый ребенок будет здоров ?

1. а) 25% б) 50% в) 75% г) 100%.

Чему равна пенетрантность гена у носителя данного доминантного гена (А), у гомозиготного носителя рецессивного гена (Б), у гетерозиготного носителя рецессивного гена (В)?

### **Задача 4**

Какова вероятность (в %) рождения детей с ахондроплазией, если мать здорова, а отец страдает этим заболеванием?

1. а) 25%   б) 50%   в) 75%   г) 100%

По какому типу передается данное заболевание?

Назовите его основные проявления.