

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.

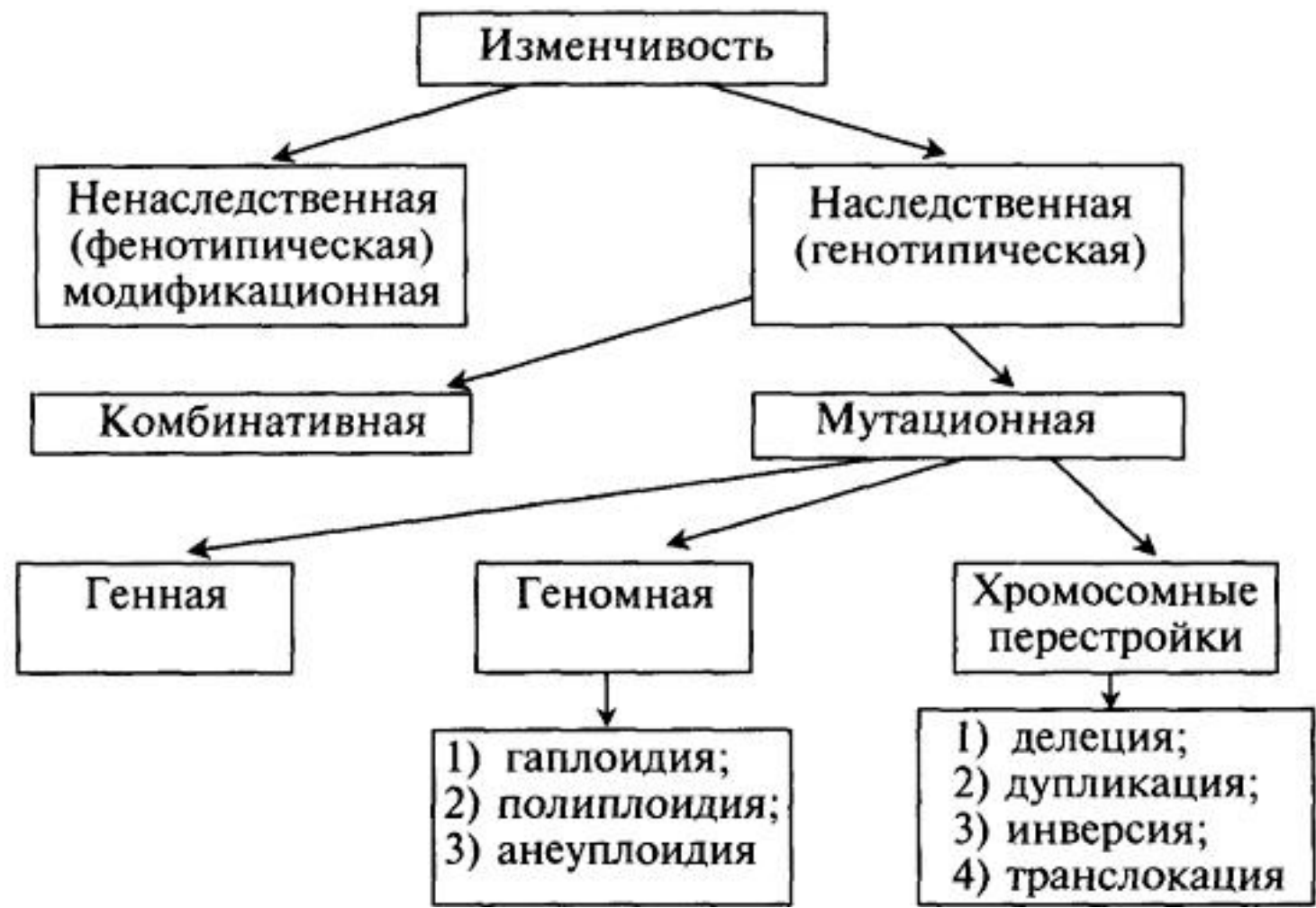
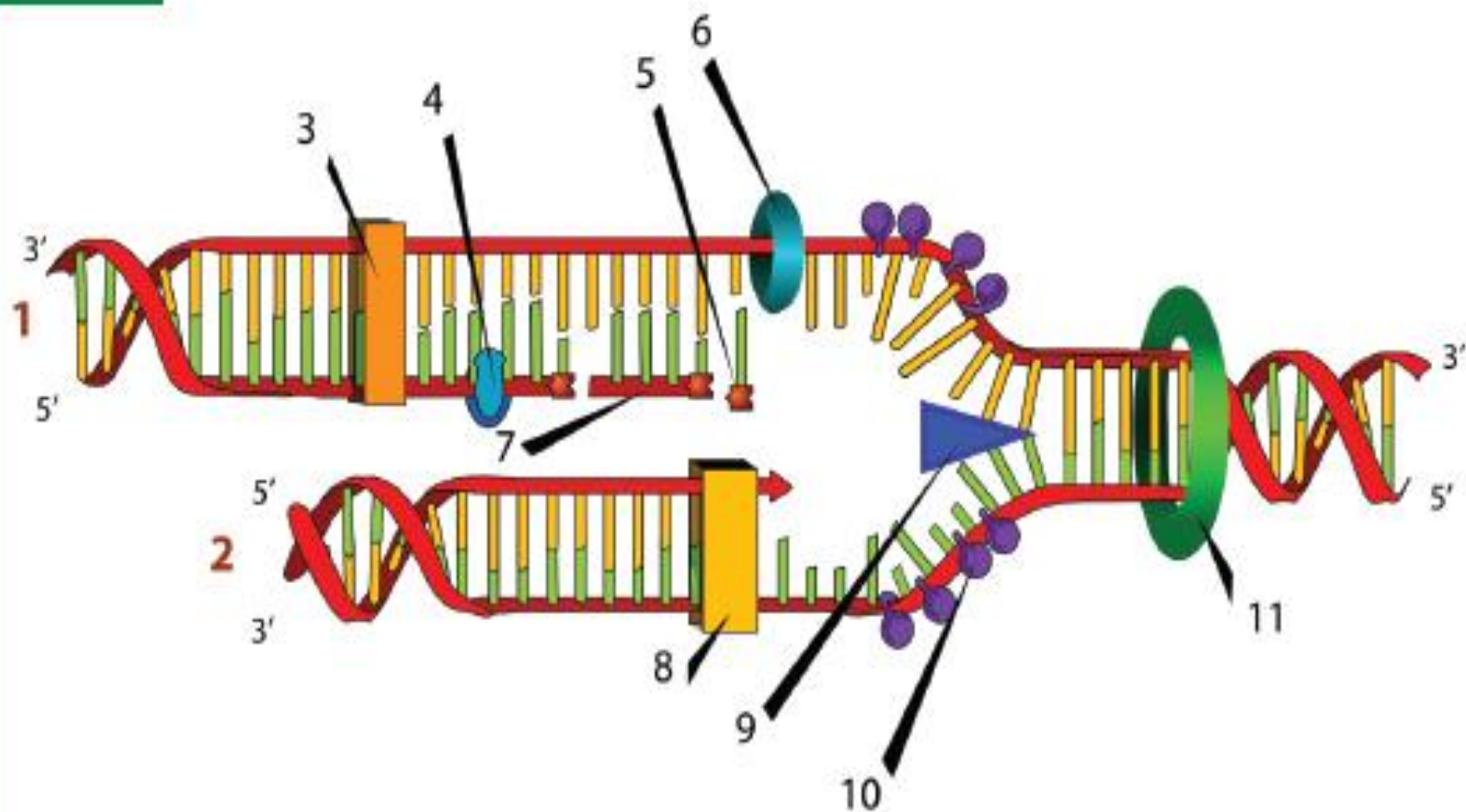
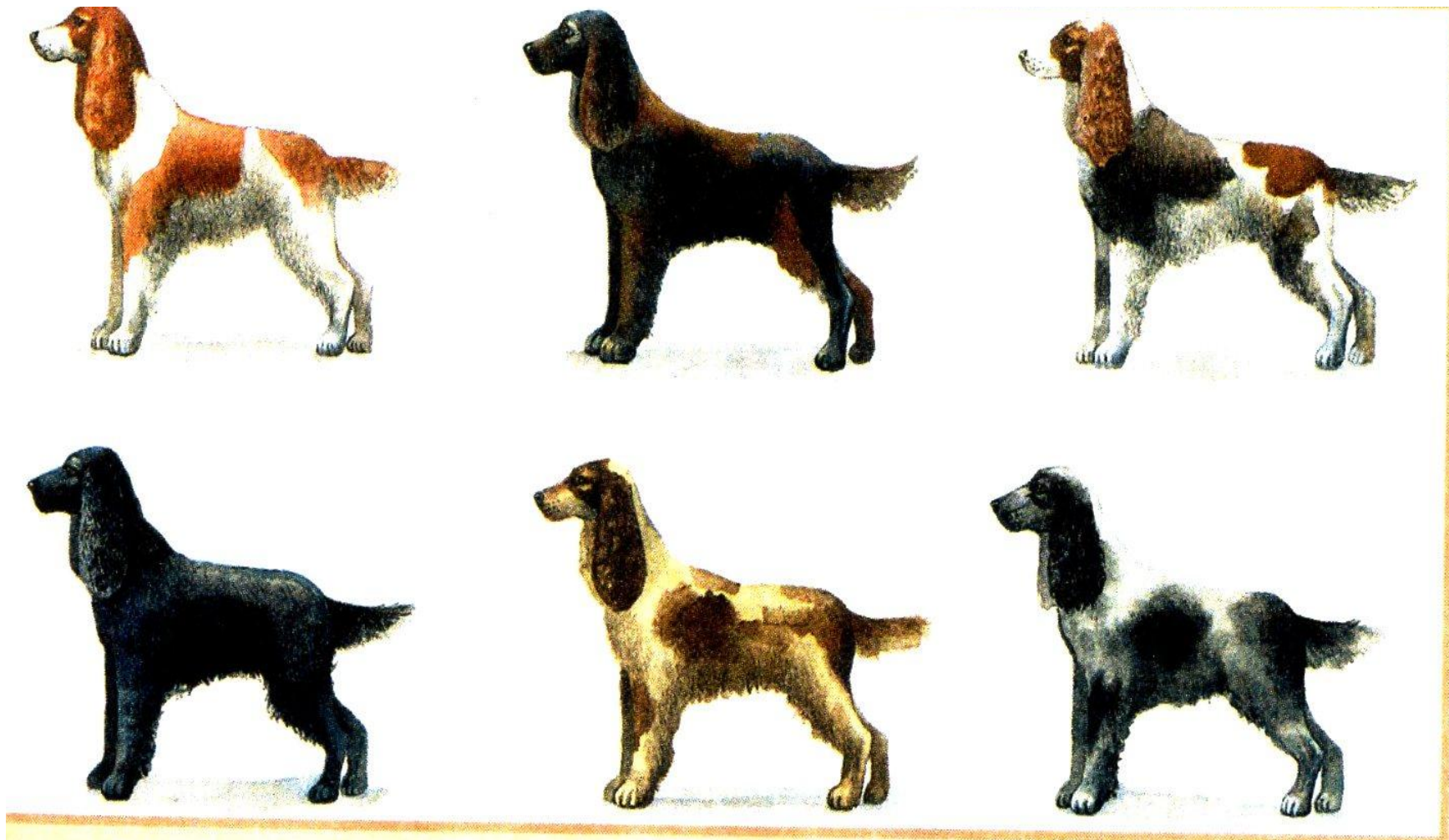


РИС. 1



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

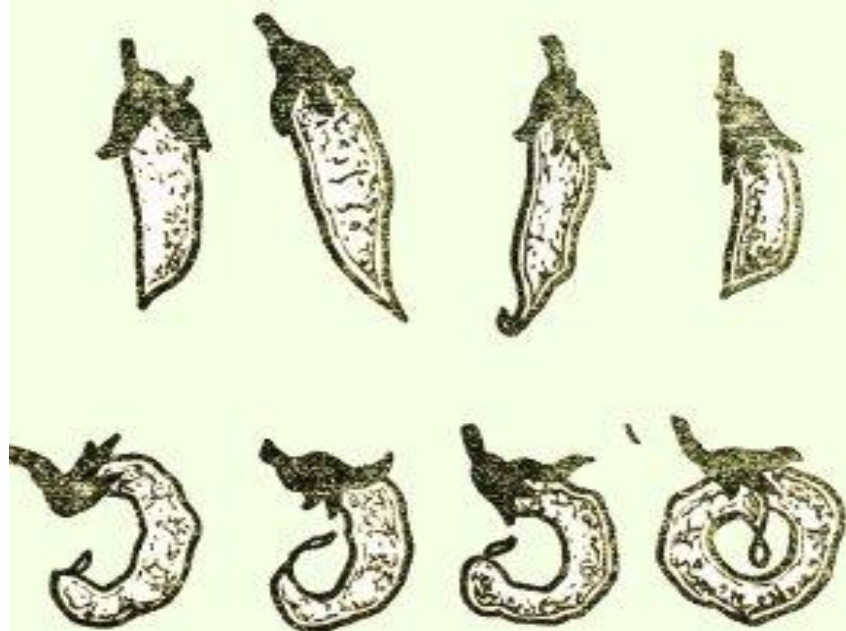
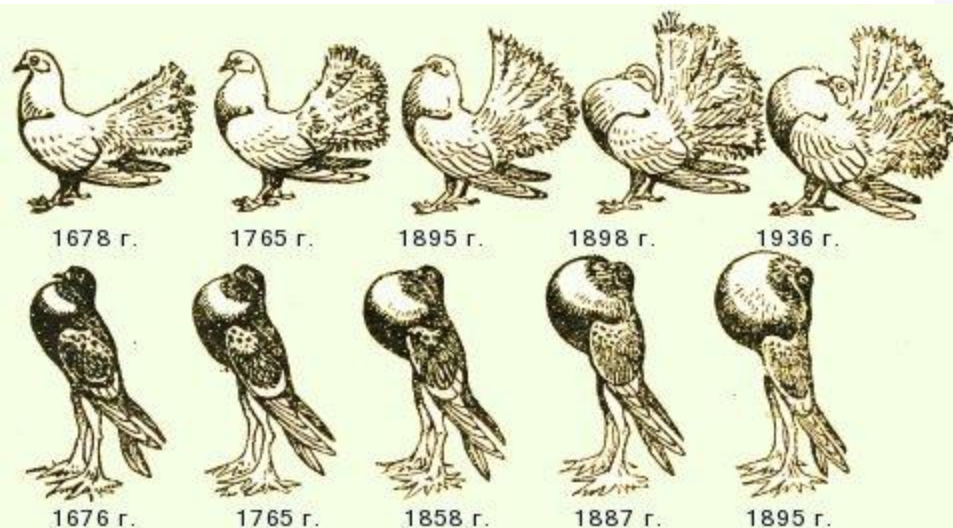
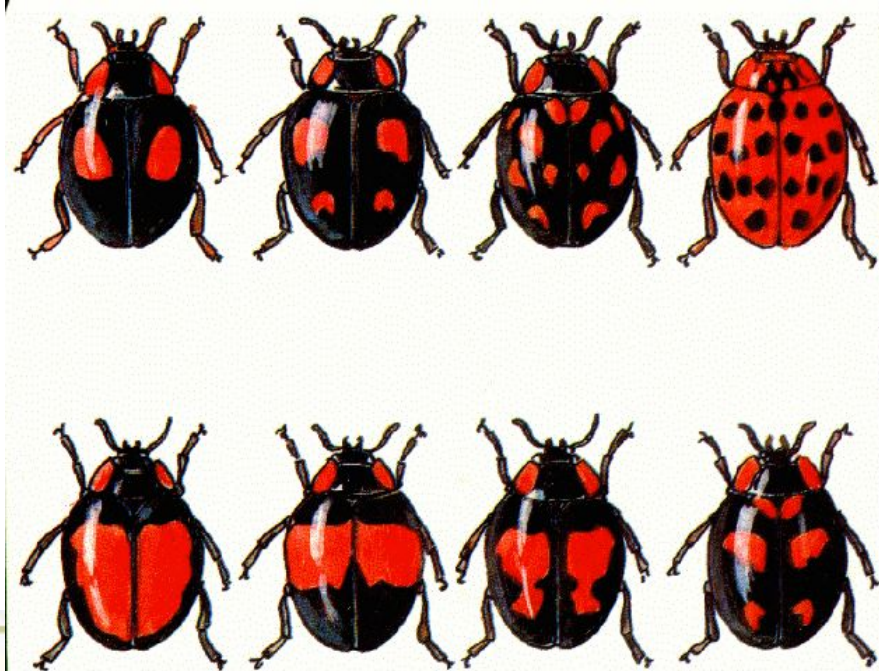


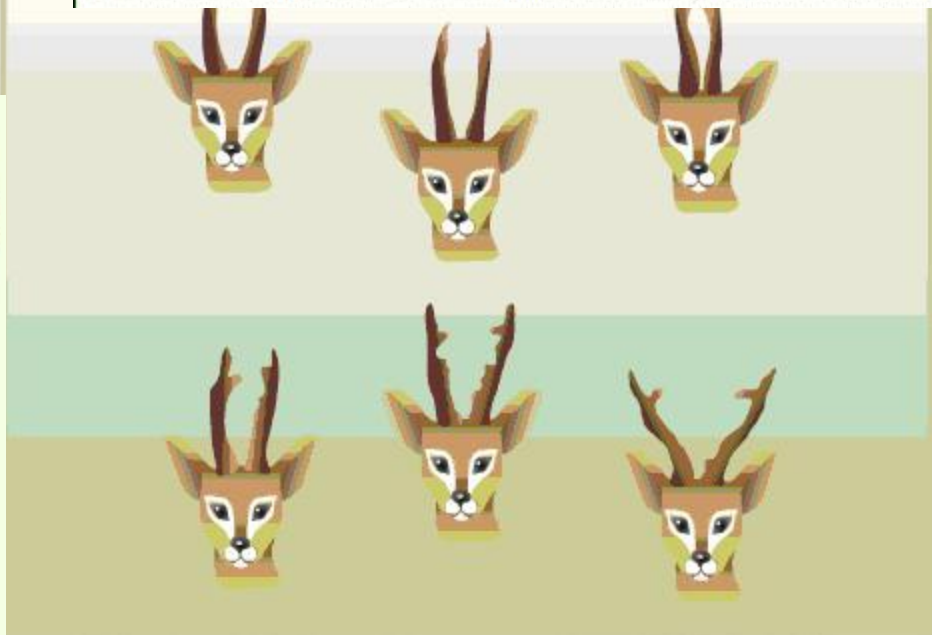
Рис. 2. Неопределенная изменчивость бобовых растений



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)

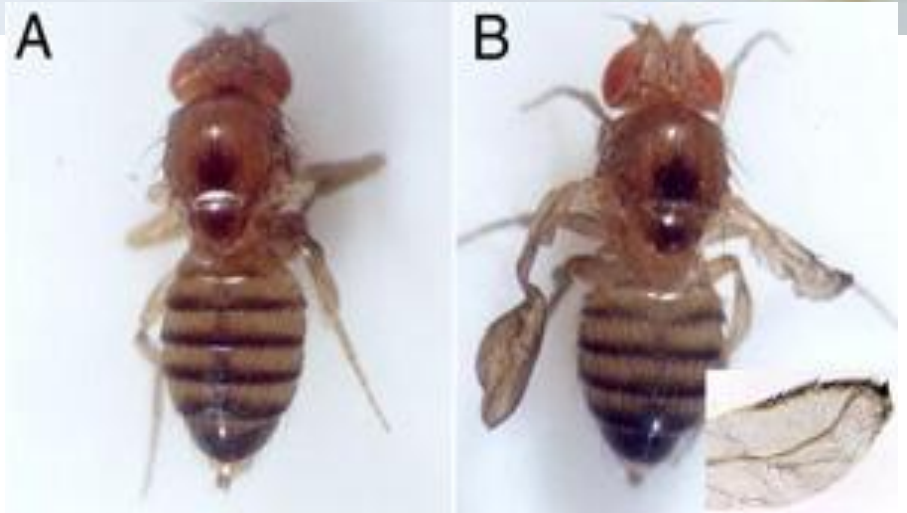
Половые — если мутация происходит в половой клетке (генеративная мутация), то ее последствия сказываются на судьбе потомства и служат причиной наследственных заболеваний. Мутантными будут все клетки потомства. Возникает полная форма болезни.

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.**

Хромосома

ные

Изохромосомы

Межхромосомные
перестройки

Делеции

Инверсии

Реципрокные

Нереципрокные

Дупликация

Инверсии

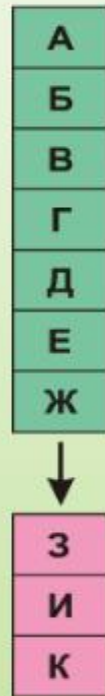
Центрические

Виды хромосомных мутаций

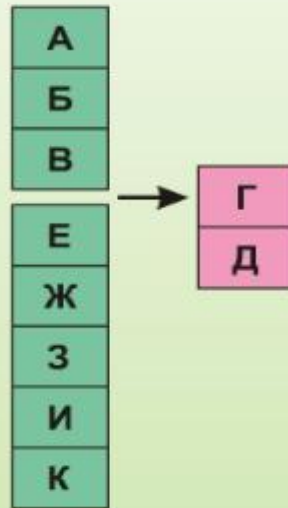
Нормальная хромосома



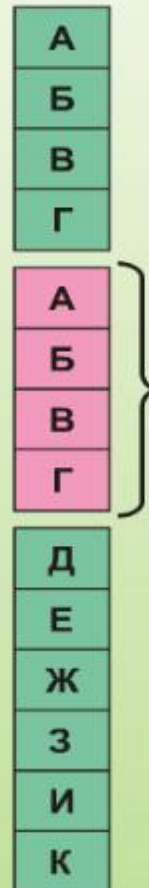
Утрата



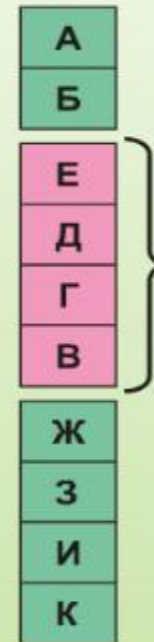
Делеция



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

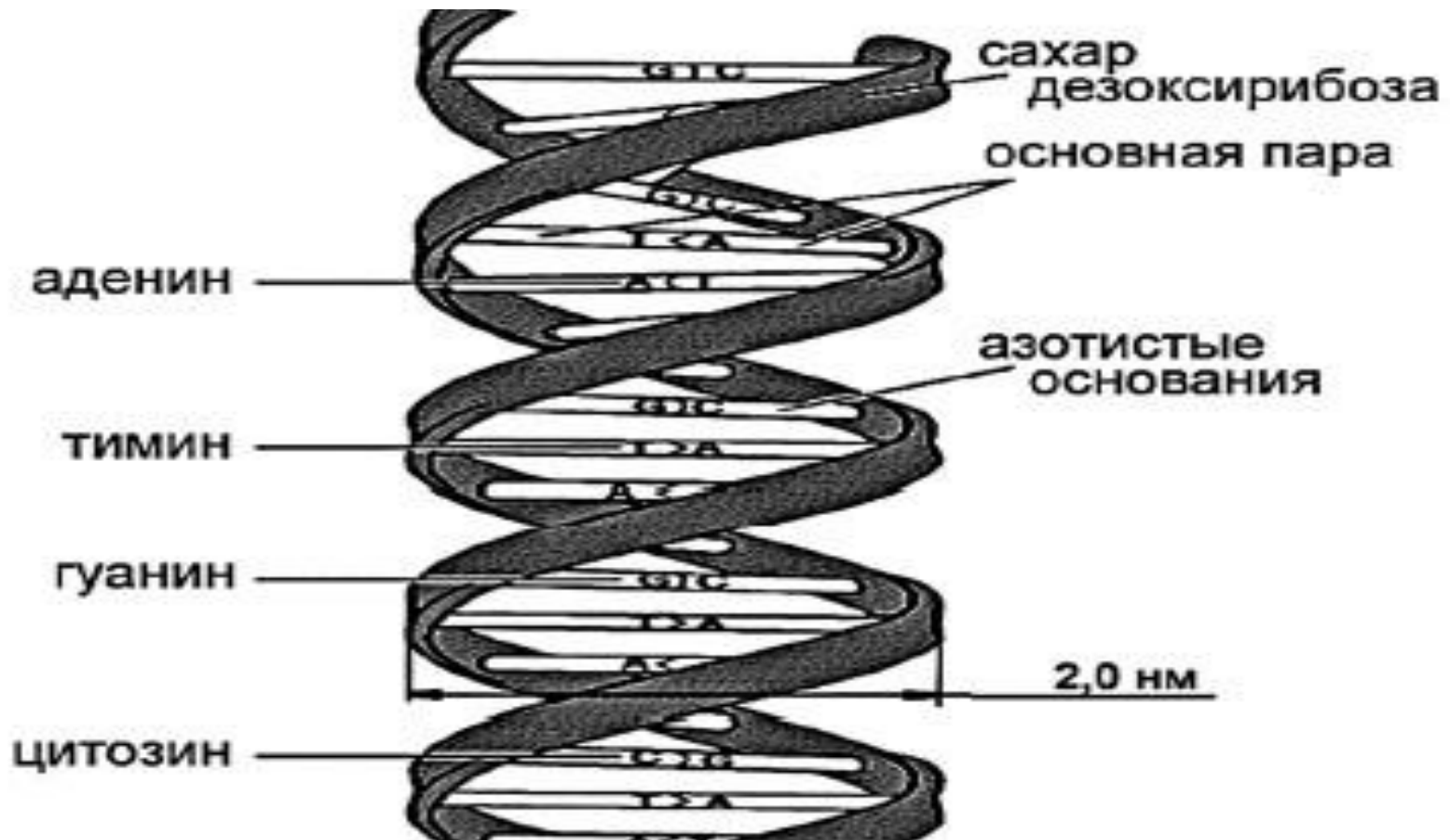
По характеру влияния мутантного гена на формирование признака:

- **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

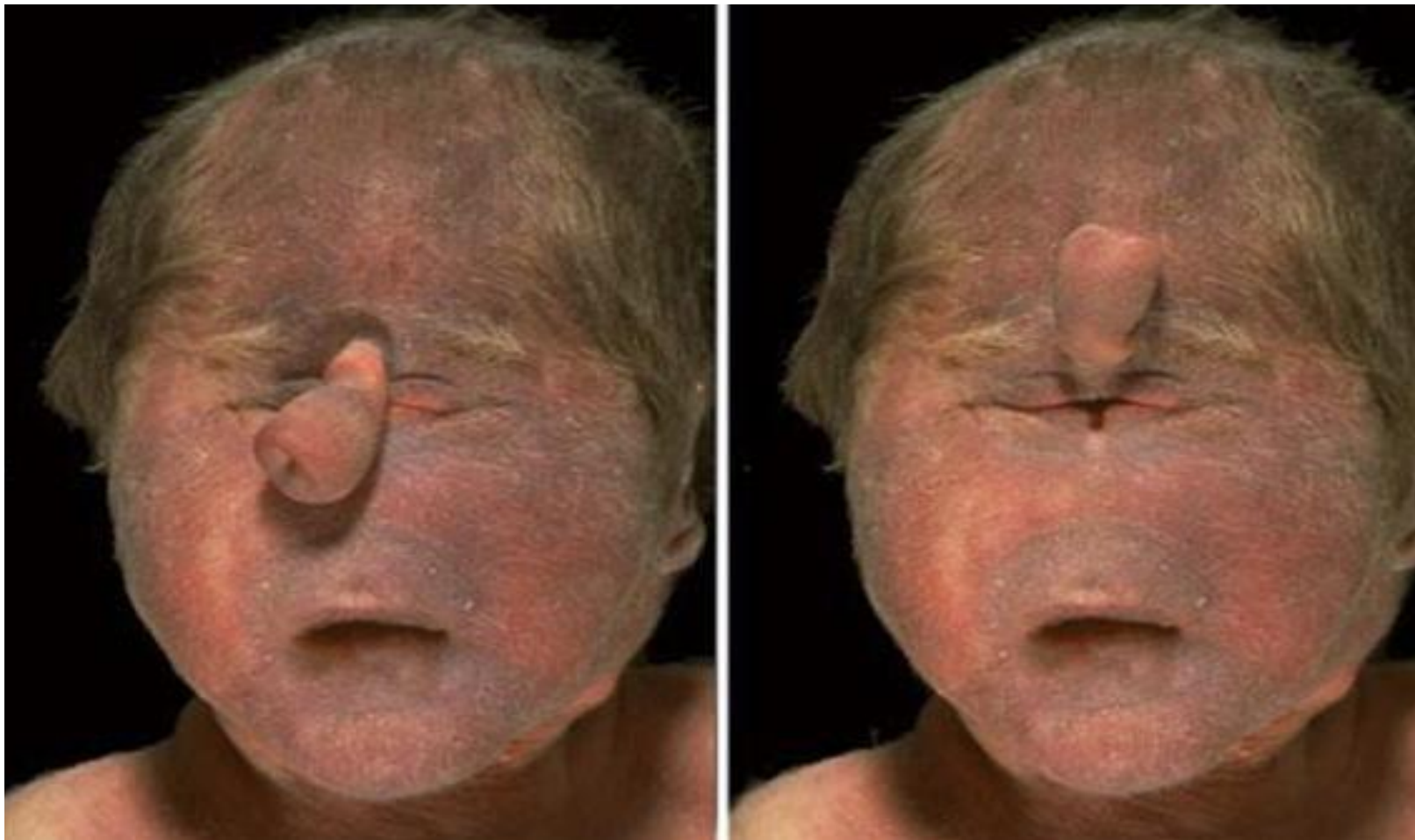


Частота встречаемости 1: 500-800.
Трисомия по этой 21 хромосоме.
Проявление: плоское лицо,
монголоидный разрез глаз,
эпикант, открытый рот, короткий
нос, плоская переносица,
косоглазие, пигментные пятна по
краю радужки, плоский затылок,
мышечная гипотония, врожденные
пороки сердца, умственная
отсталость, 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,
XU+18)



Образец текста

Второй уровень

Третий уровень

Четвертый уровень

Пятый уровень

turnersyndromepictures.com



[View](#)



[View](#)



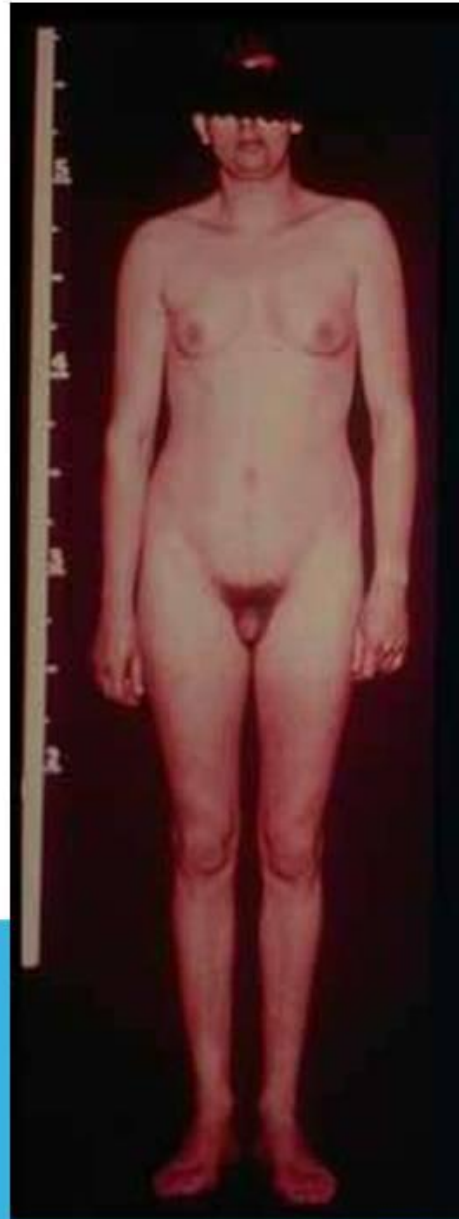
[View](#)

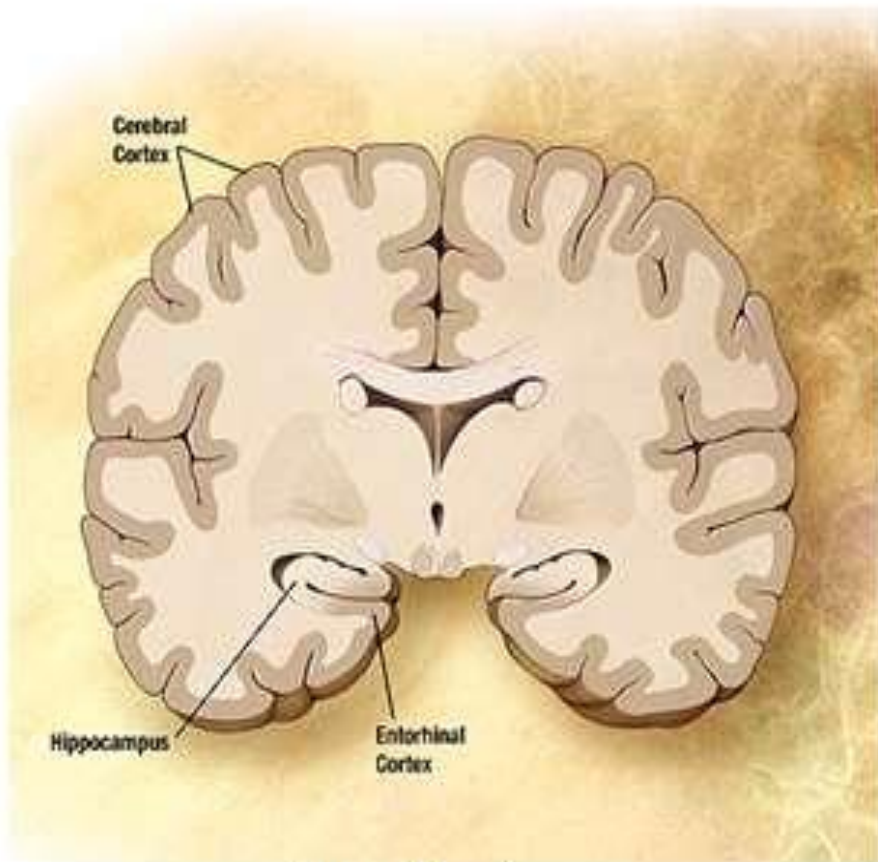


[View](#)

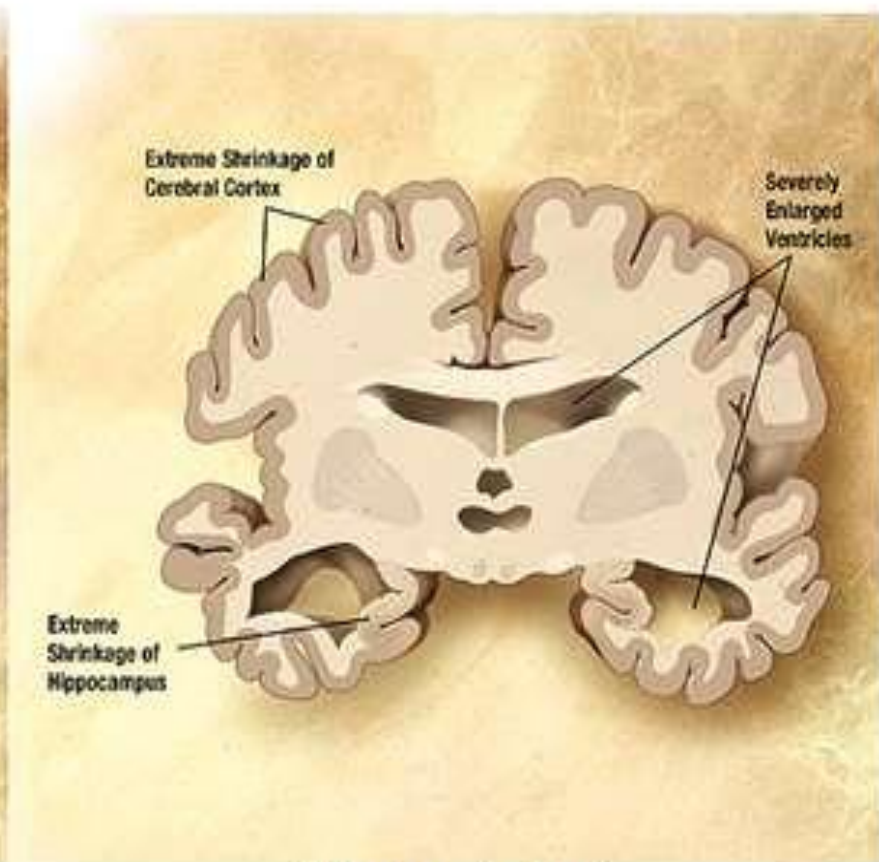
СИНДРОМ ШЕРШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА

Синдром Клайнфельтера





Normal brain



Alzheimer's brain

Public Domain Image

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА



ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ

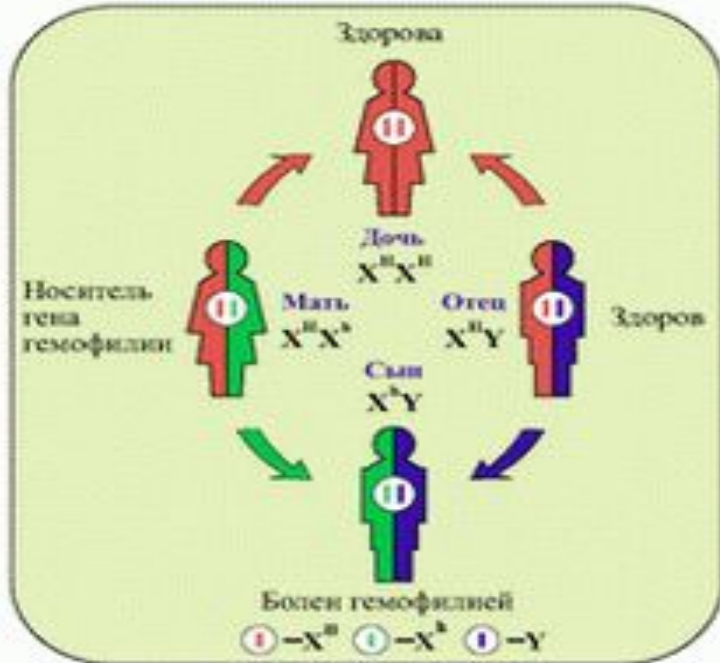
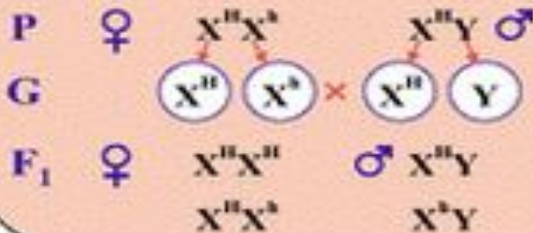


СЦЕПЛЕННОЕ С ПОЛОМ НАСЛЕДОВАНИЕ (наследование гемофилии)

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		$X^h Y$ - гемофилия
	$X^h X^h$ - гемофилия		



X-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

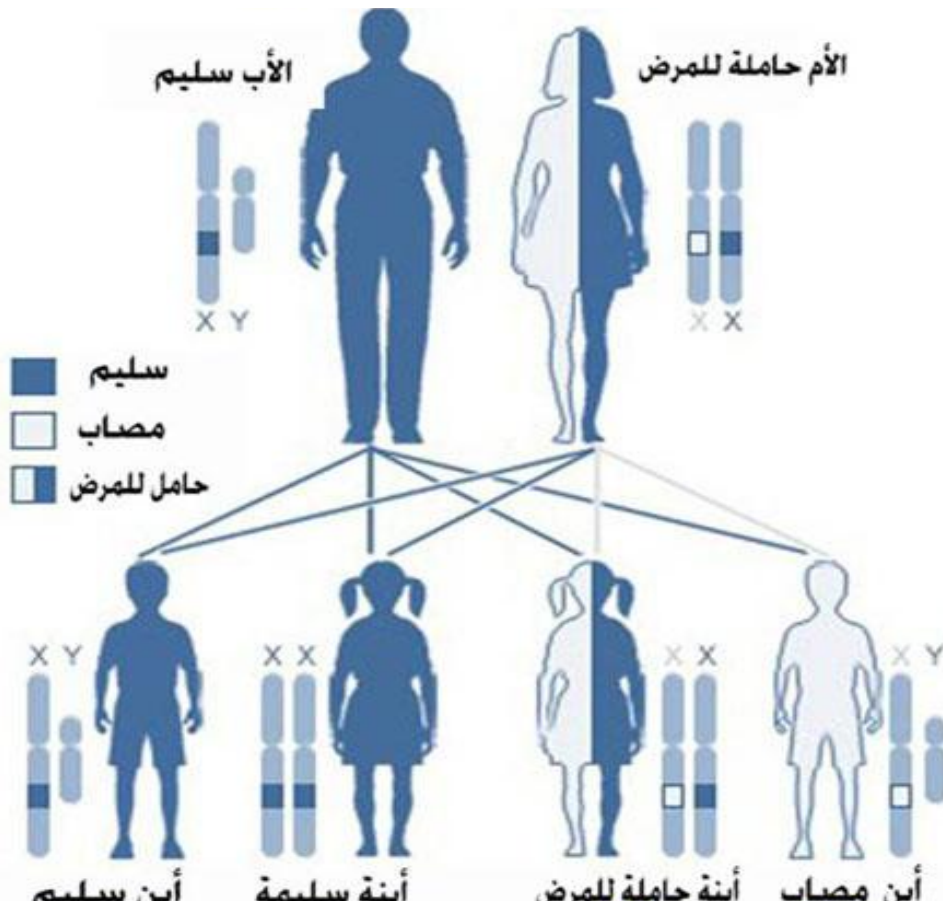
X-сцепленные доминантные болезни.

Особенности передачи доминантных болезней, сцепленных с полом:

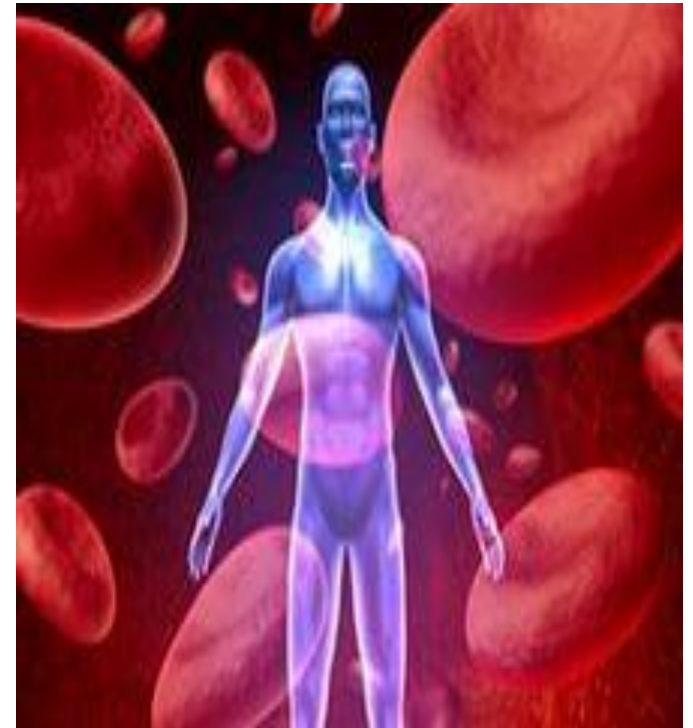
1. Поражаются и мужчины и женщины. Но больных женщин в 2 раза больше, чем больных мужчин.
2. Все дочери больного отца будут больными, сыновья здоровы.
3. Если мать гомозиготна по данному признаку, то все потомство будет больным, если гетерозиготна — больными будут 50% сыновей и дочерей, т.е. 50% детей.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

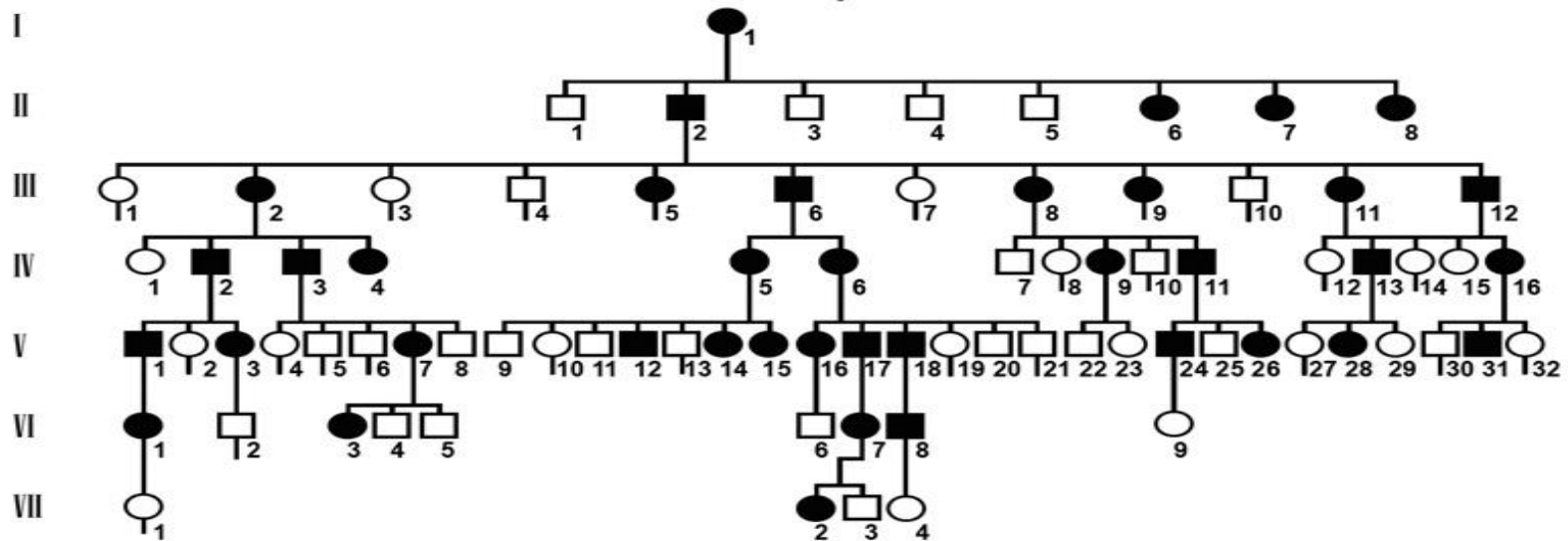
Примеры аутосомных доминантных заболеваний: короткопалость, многопалость, множественный полипоз кишечника, врожденный птоз век, ахондроплазия, врожденная куриная слепота (не поддающаяся лечению витамином А, т.к. есть куриная слепота, которая лечится витА), болезнь Марфана (портрет Линкольна, арахнодактилия — 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



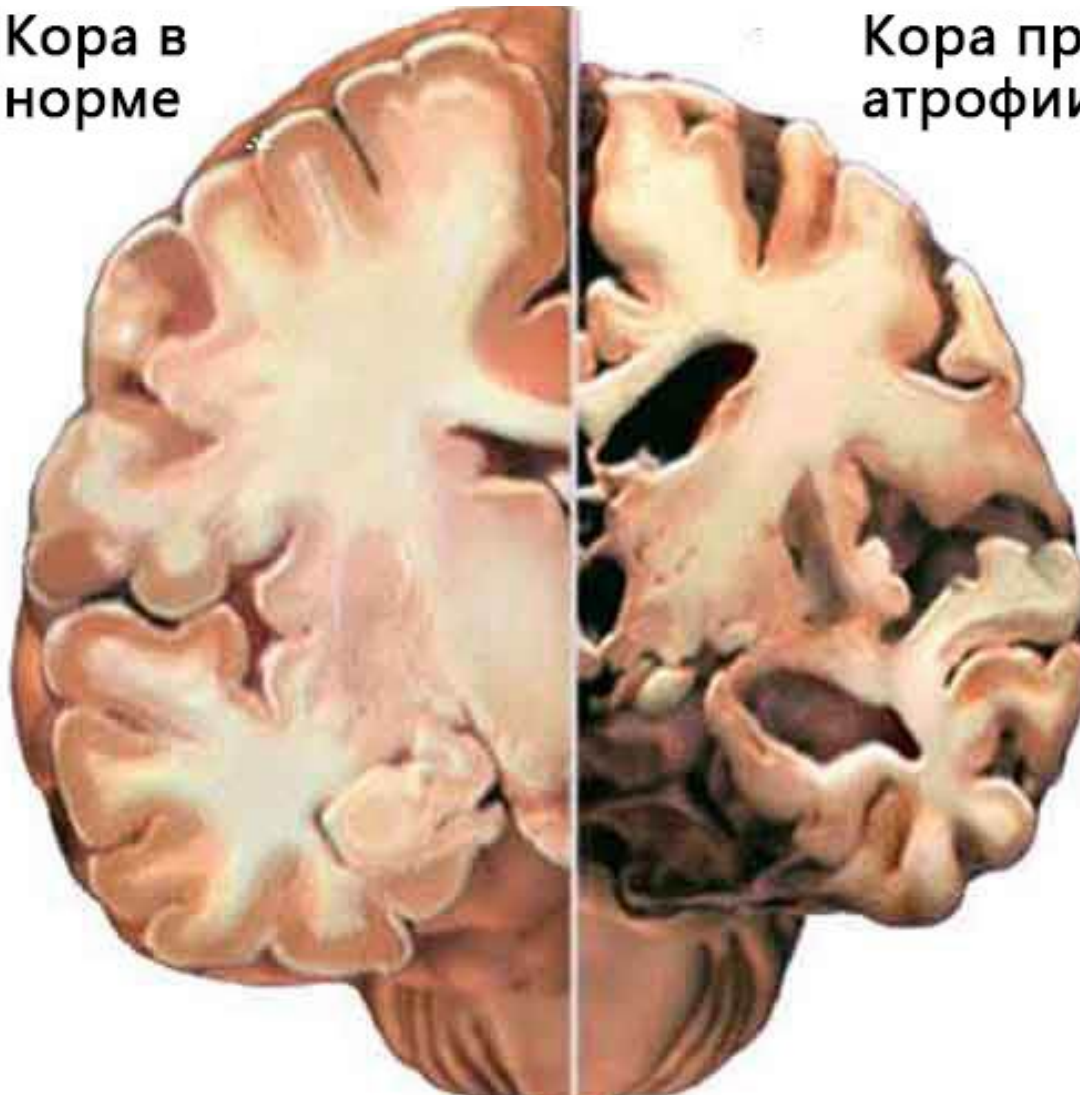
B



СИНДРОМ МАРФАНА

Кора в
норме

Кора при
атрофии



ДЕМЕНЦИЯ

Аутосомные рецессивные генные болезни. Проявляются только в гомозиготном состоянии.

Особенности передачи рецессивных аутосомных заболеваний:

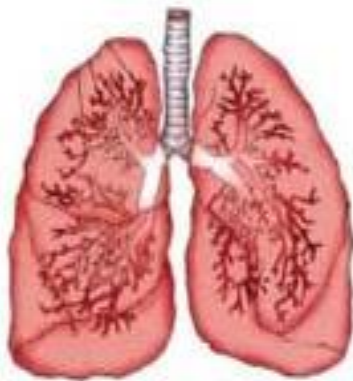
1. Лица мужского и женского пола поражаются в равной степени.
2. Родители больного фенотипически здоровы, являются гетерозиготами, носителями патологического гена, что обнаруживается только в случае рождения больного ребенка.
3. При этом риск рождения больного ребенка 25%.
4. Если болен один из родителей 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).

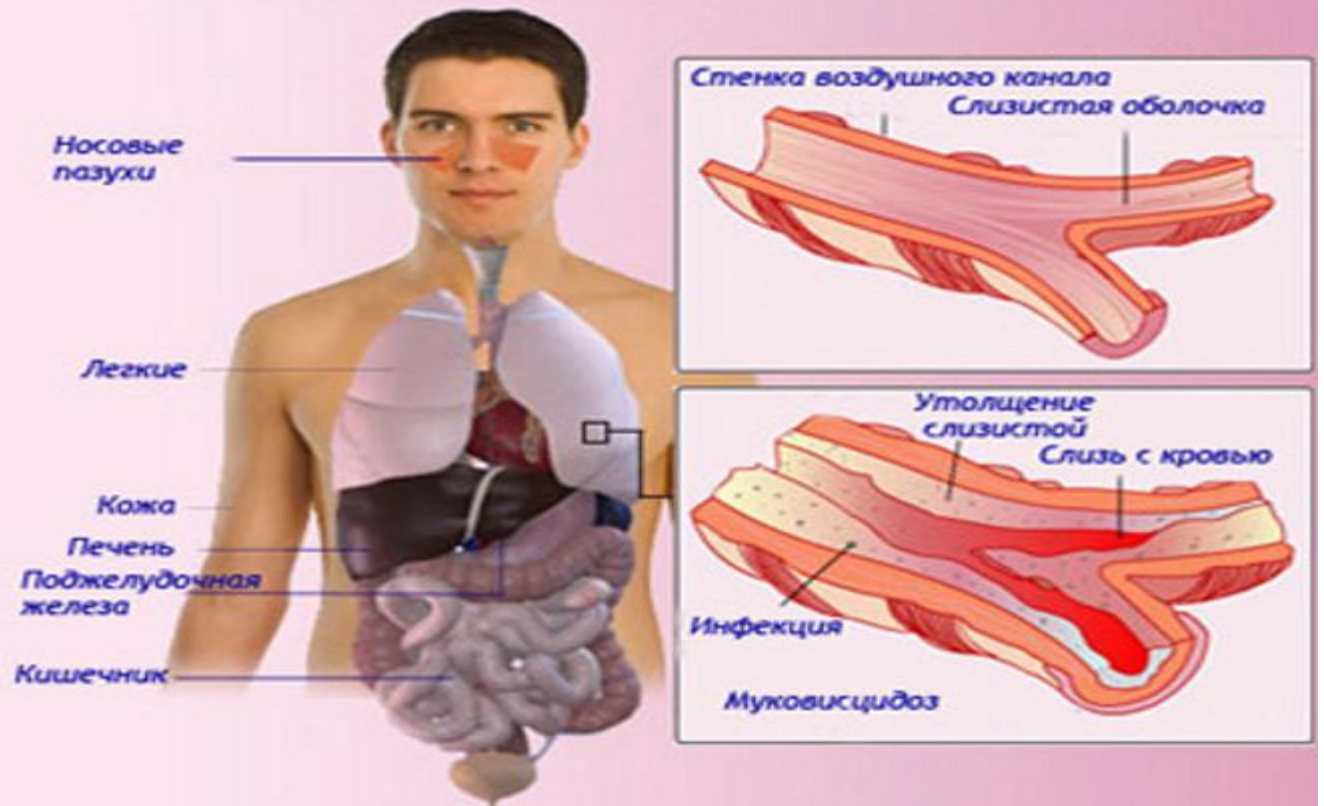


Здоровые легкие



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 Лиддла (псевдоальдостеронизм)	Гены эпителиального Na ⁺ -канала (SCNN2, SCNN3)	177200
	Псевдоальдостеронизм, тип 2 (синдром Гордона) 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_β, цепь синтезируется нормально, при этом синтез нормального H_β A снижается, но увеличивается синтез H_βA₂ и H_βF.

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 органичный 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.