

**ГЕННЫЕ
И
ХРОМОСОМНЫЕ
БОЛЕЗНИ**



ПЛАН ЛЕКЦИИ

- 1. ВРОЖДЕННЫЕ И НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ**
- 2. ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ**
- 3. ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ**
- 4. МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ**

Врожденные болезни – это группа заболеваний, с которыми новорожденный появляется на свет.

Врожденные болезни могут быть обусловлены не только наследственными патологиями, но и факторами среды.

С другой стороны, не все наследственные болезни являются врожденными, т.к. могут проявиться уже в зрелом возрасте.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ - ЭТО БОЛЬШАЯ
ГРУППА РАЗНООБРАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ,
ПРИЧИНОЙ КОТОРЫХ ЯВЛЯЮТСЯ МУТАЦИИ –
РАЗЛИЧНЫЕ *НАРУШЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО*
АППАРАТА КЛЕТОК.

КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

**Классифицируются на основе
генетических причин
возникновения:**

- а) генные болезни;**
- б) хромосомные болезни;**
- в) болезни с наследственной
предрасположенностью;**
- г) генетические болезни
соматических клеток;**
- д) болезни генетической
несовместимости матери и плода;**
- е) митохондриальные болезни.**

НАСЛЕДУЕМОСТЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

- Генные болезни передаются из поколения в поколение по законам Менделя.
- Большинство хромосомных болезней вообще не наследуется.
- Структурные перестройки хромосом, возникают в результате мутаций и комбинативной изменчивости.
- Нарушения количества хромосом возникают в результате нарушения мейоза. Редко при первом делении зиготы.

Летальность

Много патологических аллелей приводят к **летальности**. Больше всего **смертность** проявляется на уровне зигот. Считается, что до **60%** зигот прекращает деление и погибают еще до имплантации в слизистую оболочку матки. Среди оставшихся до **15%** заканчивается спонтанными абортами, а **1%** детей рождается



ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ГРУЗ

Среди 1000 рожденных до 5 детей умирают в возрасте до 1 года.

Все перечисленные летальные исходы связаны с наследственной патологией. Совокупность патологических аллелей в популяциях человека называется генетическим грузом. Генетический груз может обуславливать полиморфизм признаков, сниженную способность к размножению или повышенную смертность.

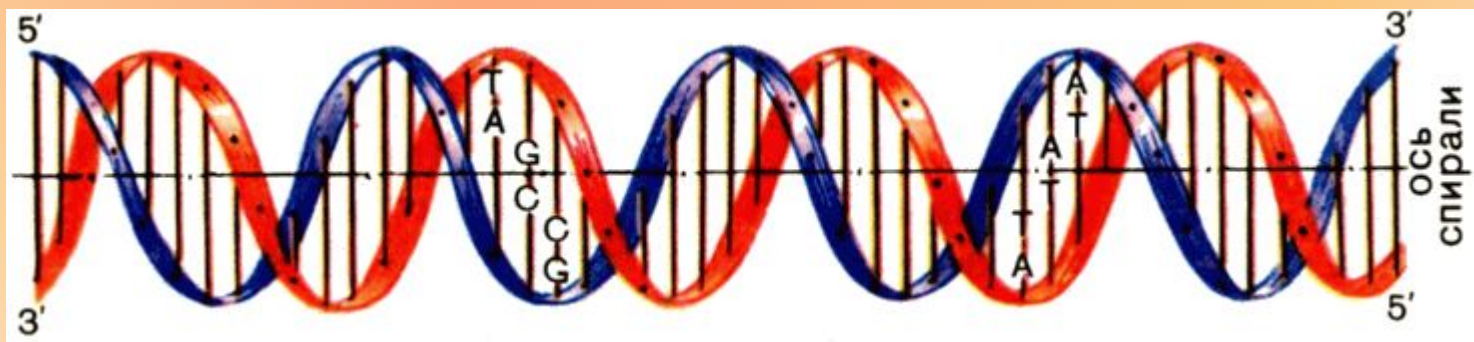
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Тип патологии	Распространенность, %
Генные болезни	1 (среди новорожденных)
Хромосомные болезни	0,5 (среди новорожденных)
Болезни с наследственной предрасположенностью	3-3,5 (среди детей до 5 лет)
Несовместимость матери и плода	до 1% (среди новорожденных)

- Наследование
 - Аутосомно-доминантное
 - Аутосомно-рецессивное
 - Х-сцепленное доминантное
 - Х-сцепленное рецессивное
 - У-сцепленное



ЕННЫЕ БОЛЕЗНИ



Полидактилия



- ▶ **Клинические признаки:** существует два варианта:
- ▶ **тип А**, при котором дополнительный палец функционален, и **тип В**, когда дополнительный палец недоразвит и представляет собой кожный вырост.
- ◆ **Тип наследования: АД**
- ◆ **Популяционная частота** – от 1:3000 до 1:650





POLYDACTYLY AND SINDACTYLY



ABNORMALITY OF STRUCTURES OF HUMAN ORGANISM: BRACHYDACTYLY





Больной с
хондродистр
о-фией,
живший 4500
лет назад, в
скульптурном
изображении

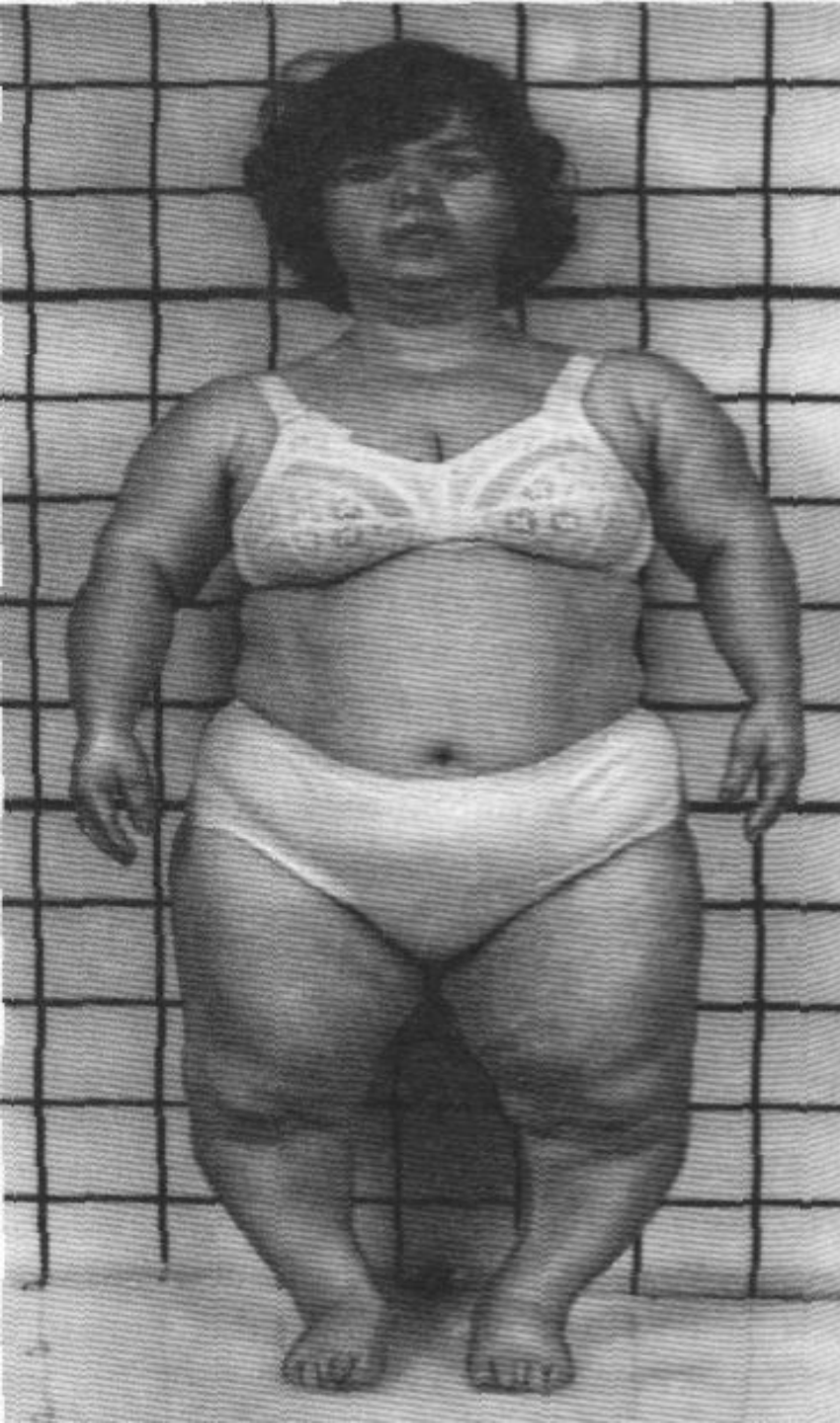
Ахондроплазия - (хондродистрофия)

обусловлена мутацией гена рецептора фактора роста фибробластов, вызывающей отклонения в активности некоторых ферментов (5-нуклеотидазы, глюкозо-6-фосфатазы), в результате чего нарушаются рост и развитие хрящевой ткани в эпифизах трубчатых костей и в основании черепа.

Тип наследования - аутосомно-доминантный. Популяционная частота

1:100 000

ЖЕНЩИНА С АХОНДРОПЛАЗИЕЙ



ABNORMALITY OF STRUCTURES OF HUMAN ORGANISM: ACHONDROPLASIA



Синдром Марфана (СМ) - аутосомно-доминантная болезнь, причиной которой является *мутация гена белка фибриллина (15q21)*.

Описано более 10 вариантов мутаций в одном гене, что обуславливает крайнюю вариабельность синдрома. Семейные случаи составляют 75% всех наблюдений.

Популяционная частота-
1:10 000



СИНДРОМ МАРФАНА

Pectus excavatum



arachnodactyly



Normal hands



Marfan Syndrome



Elongated finger and arm bones

Dilation of aorta

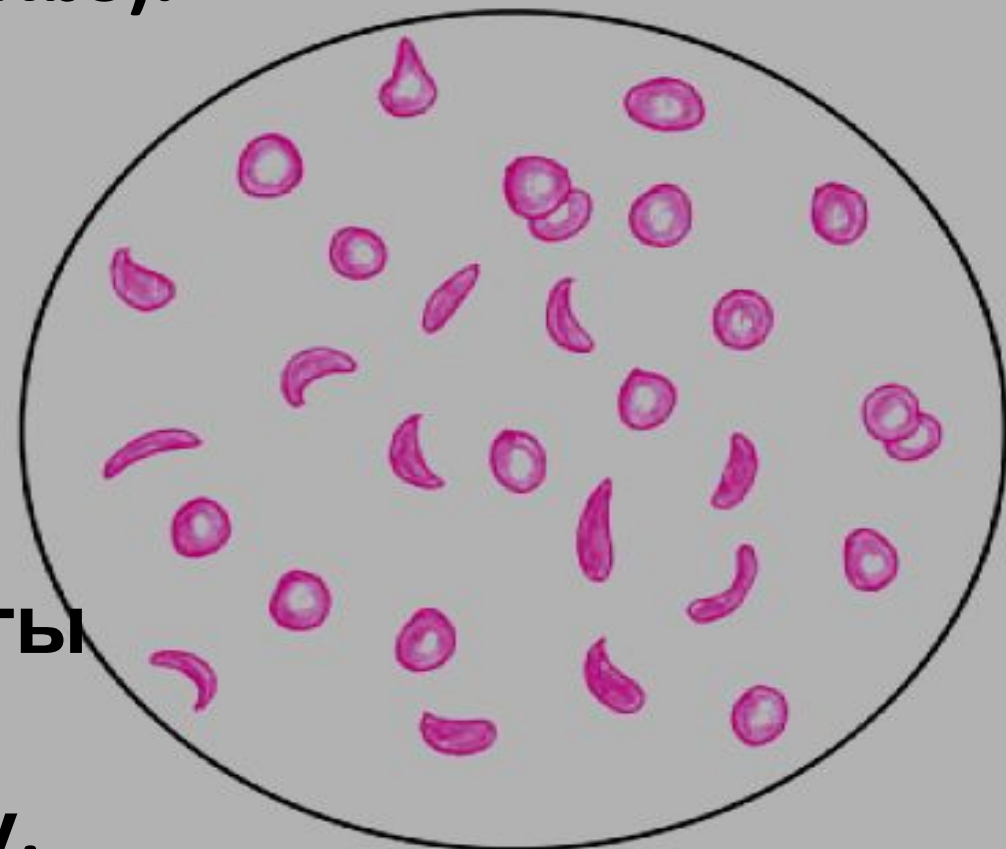


СЕРПОВИДНО-КЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ:

AA - (HVA HVA); Aa - (HVA HbS); aa - (HbS HbS).

При этом заболевании в 6-м положении (3-цепи гемоглобина **глутаминовая кислота** замещена **валином** (HbS).

Эта замена обуславливает **пониженную растворимость гемоглобина**, и у гомозигот эритроциты приобретают **серповидную форму**.





Normal Erythrocyte



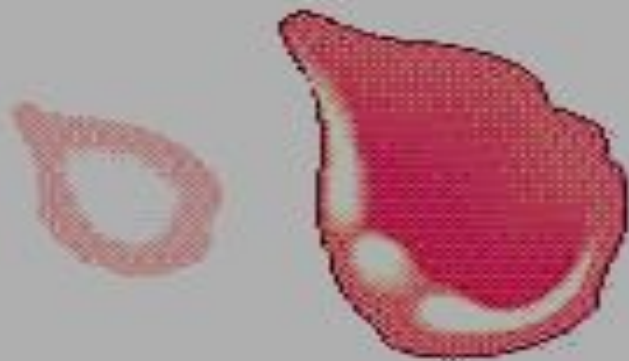
Keratocytes



Sickle Cell



Knizocyte



Dacrocyte

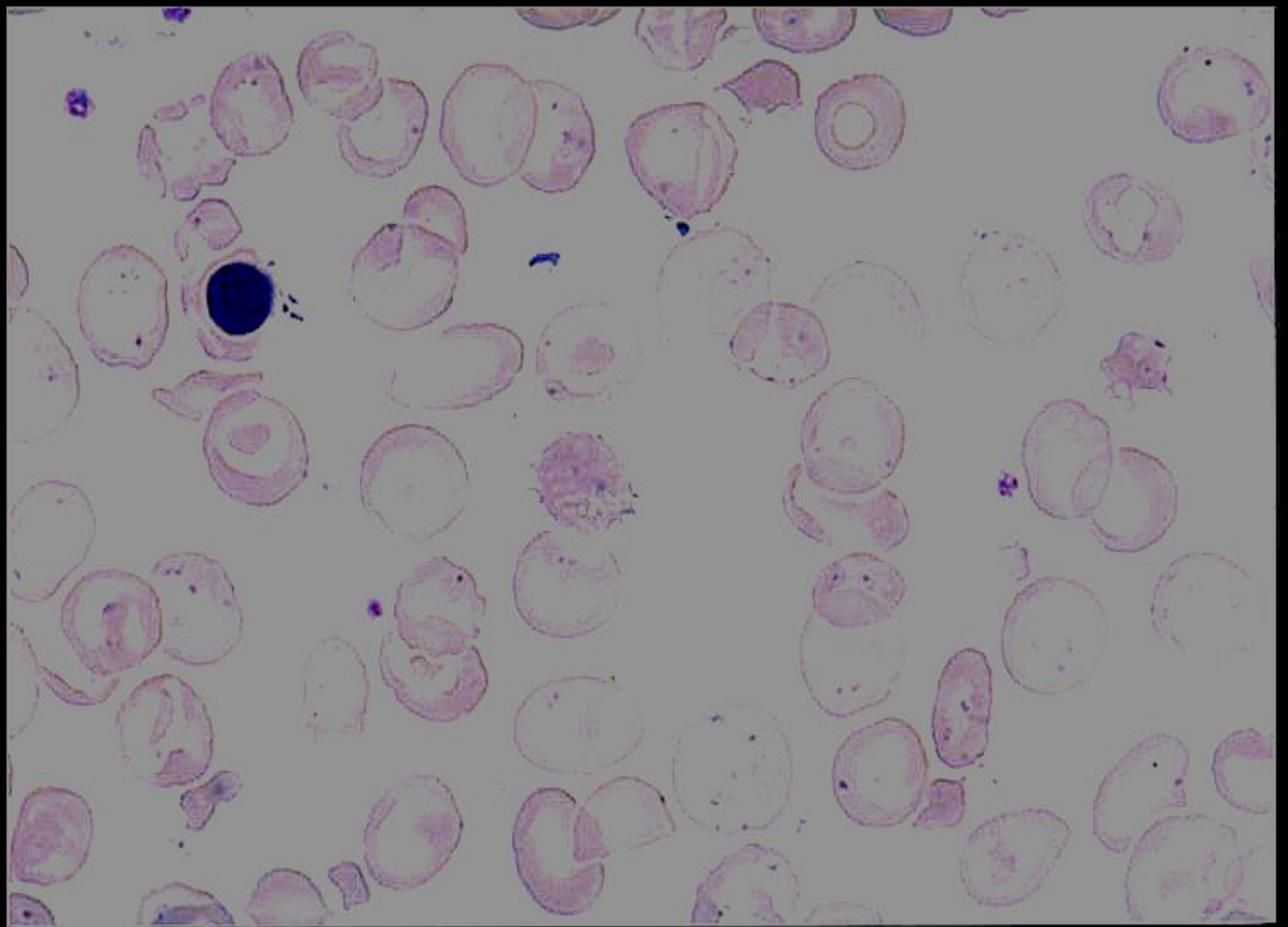


Stomatocyte

Талассемия обусловлена мутациями глобиновых генов, приводящими к уменьшенному содержанию глобинов или полному их отсутствию.

Причина α -талассемии - полная делеция гемоглобиновых α -генов. Таких генов четыре, и от количества отсутствующих генов зависит тяжесть заболевания. Они расположены в 16-й хромосоме-16p13.

При выраженных талассемиях наблюдается гемолитическая анемия.

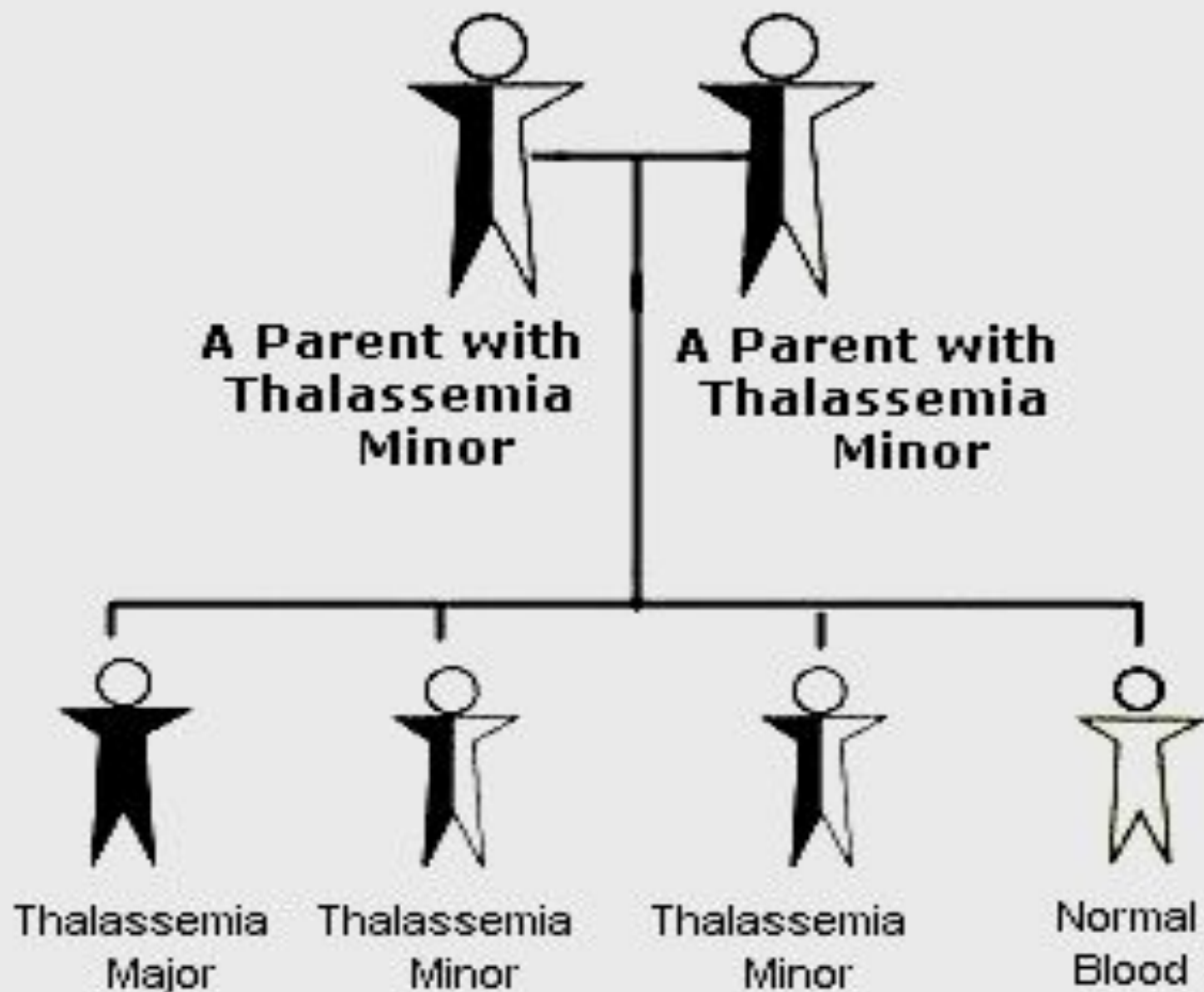




ЛЕТАЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ



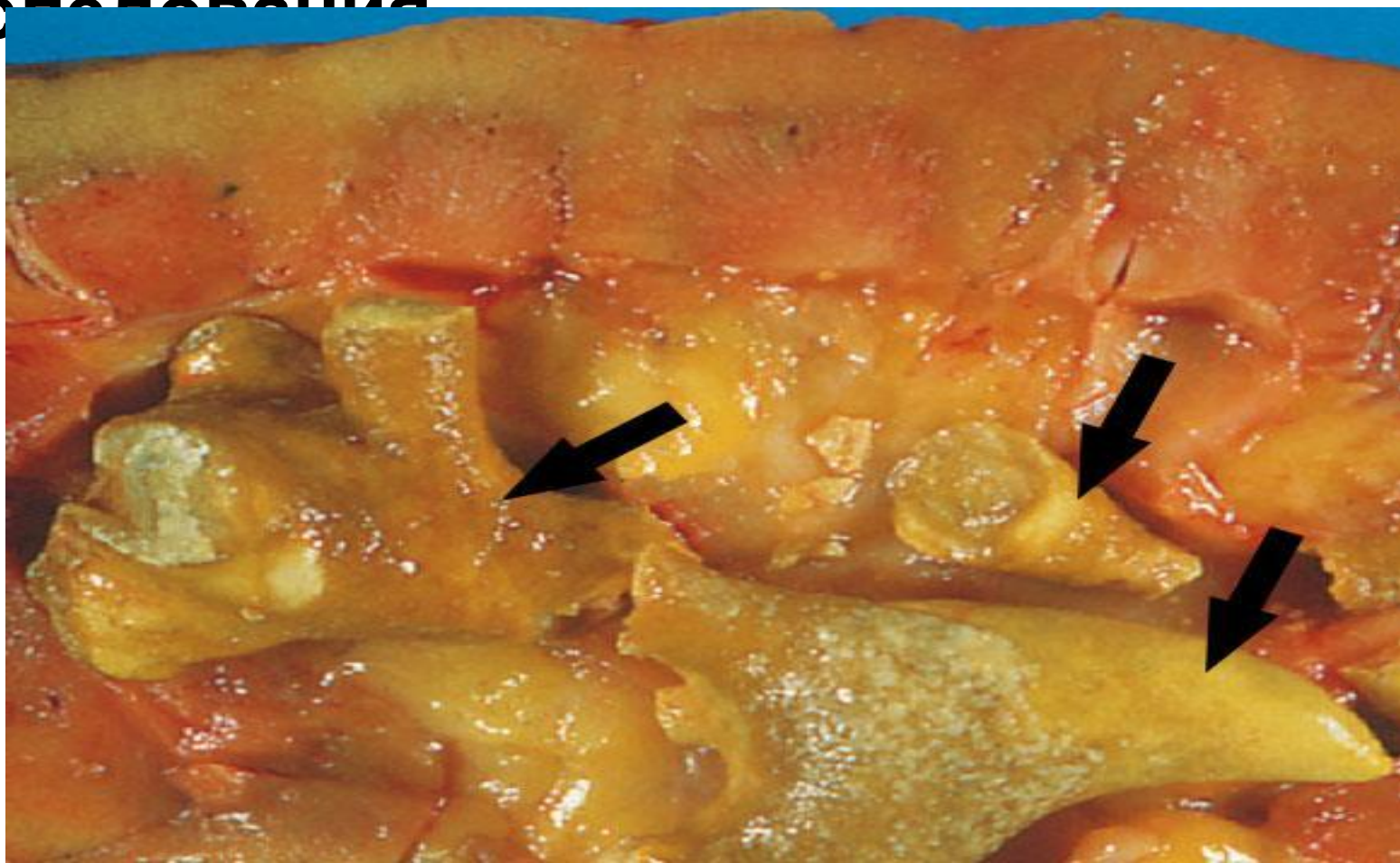
ЛЕГКАЯ ФОРМА



Болезнь Вильсона-Коновалова

(гепатолентикулярная дегенерация)

- Аутосомно-доминантный тип наследования





Болезнь липидного обмена

Болезнь Тея-Сакса. Ганглиозидоз.

Наследуются по **аутосомно-**

рецессивному типу. Ганглиозиды —

это сложные **гликолипиды**, которые

содержатся в ганглиозных клетках

серого вещества головного мозга.

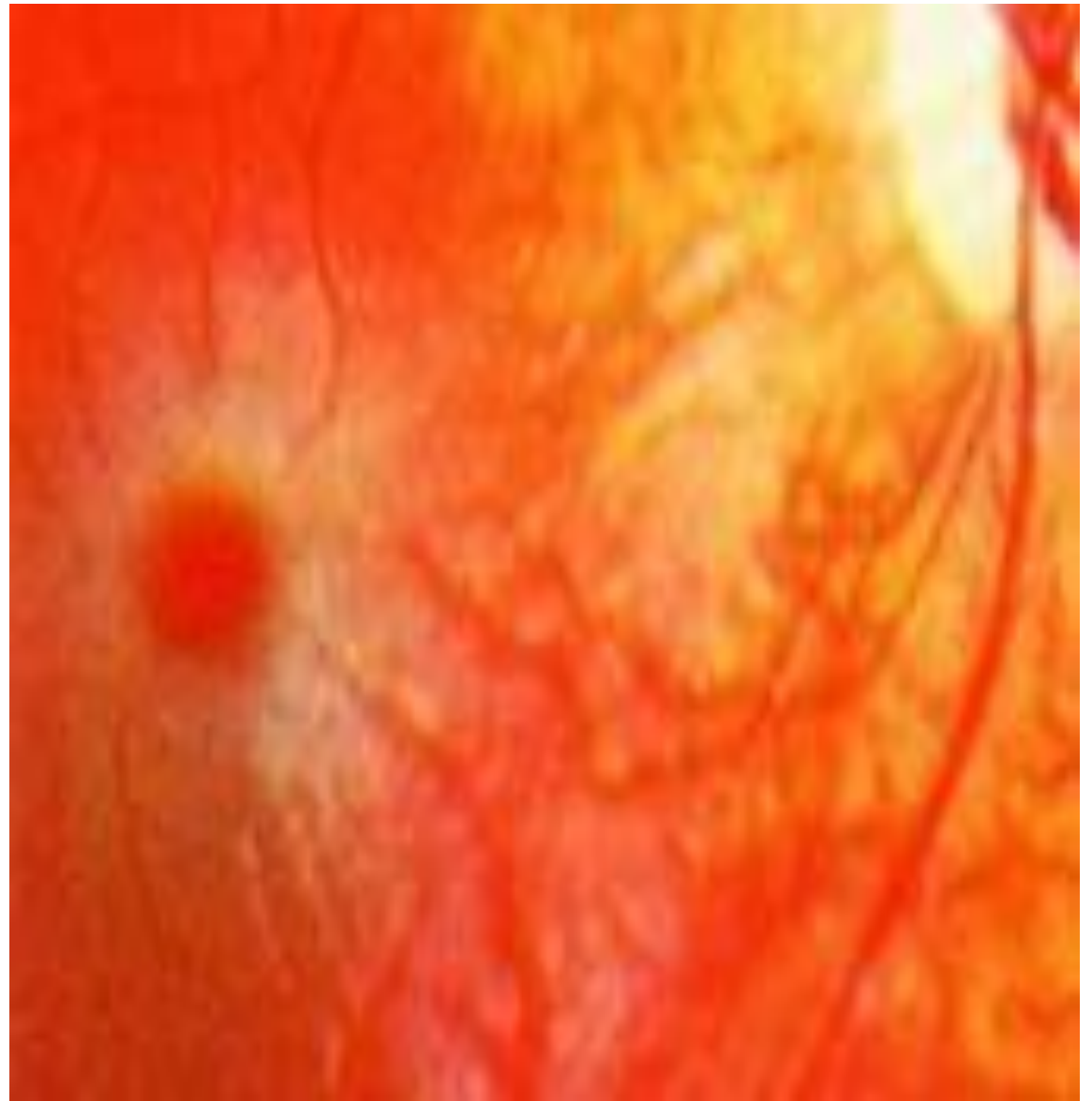
При болезни Тея-Сакса происходит

накопление ганглиозидов в головном

мозге, печени, селезенке,

эритроцитах, которые превышают

нормальную концентрацию в 100-300



Болезнь углеводного обмена

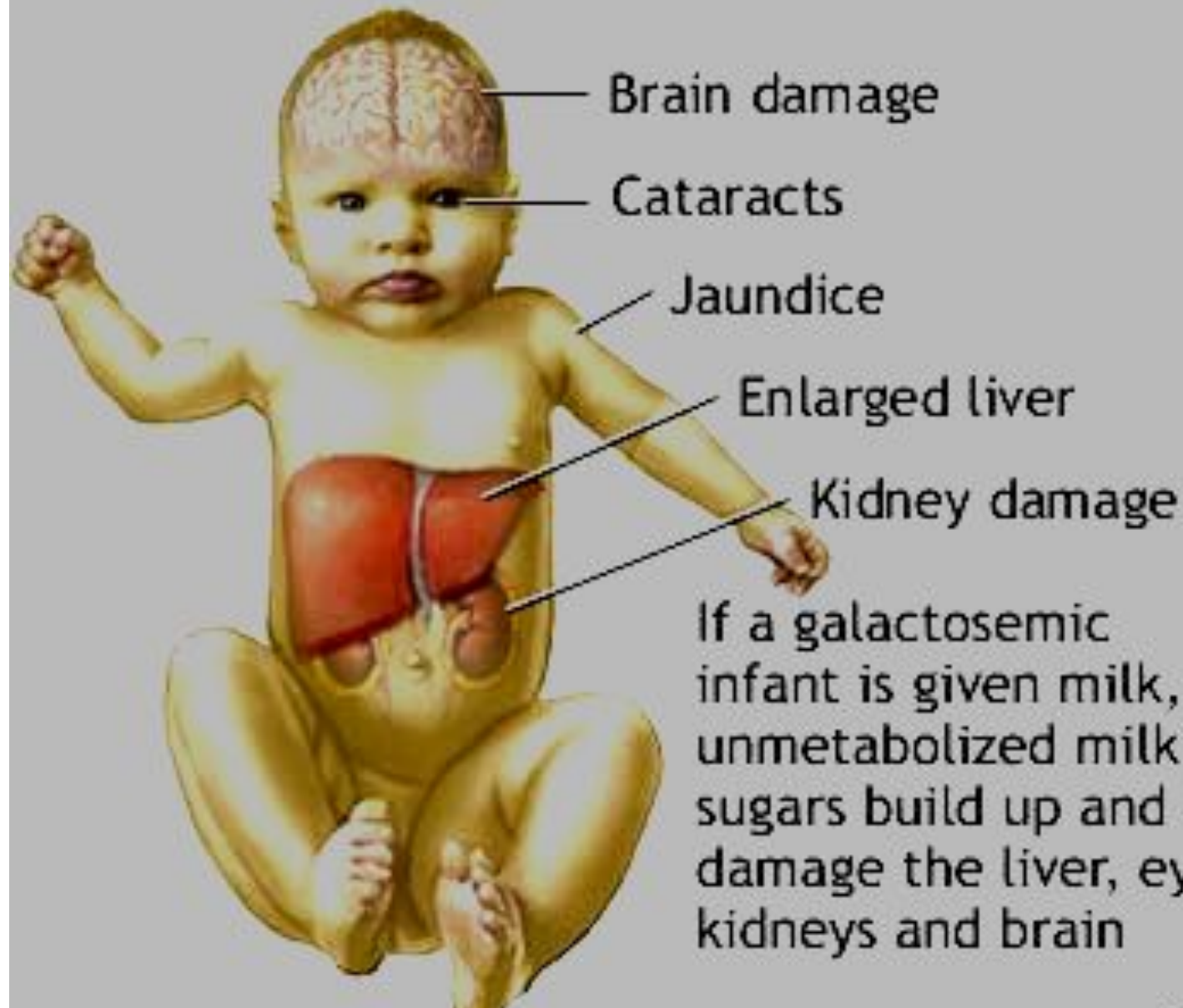
Галактоземия.

Заболевание

наследуется по **аутосомно-рецессивному** типу.

Галактоза входит в состав лактозы (молочного сахара), составной части грудного молока. При галактоземии в тканях организма накапливается избыточное количество галактозо-1-фосфата и других продуктов неполноценного распада лактозы.

У новорожденных детей симптомы болезни проявляются после приема молока: рвота, судороги, развивается желтуха, гепатомегалия. В дальнейшем признаки цирроза печени, поражения ЦНС, мышечной системы, умственная



Brain damage

Cataracts

Jaundice

Enlarged liver

Kidney damage

If a galactosemic infant is given milk, unmetabolized milk sugars build up and damage the liver, eyes, kidneys and brain

БОЛЕЗНИ АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА

ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ

(фенилпировиноградная олигофрения). Заболевание, обусловлено дефектом фермента фенилаланингидроксилазы. Нарушается превращение фенилаланина в тирозин (нарушается формирование миелиновых оболочек вокруг аксонов ЦНС).

ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ

Клинические признаки:

повышенная возбудимость и тонус мышц, тремор, «мышинный» запах, умственная отсталость, снижение образования меланина.

Ранняя профилактика и лечение – искусственная диета.

Тип наследования: АР

Популяционная частота - 1 : 10000

Фенилаланин

Синтез белка

Фенилаланиноксидаза

Фенилпировиноградная

Фенилуксусная

Фенилмолочная

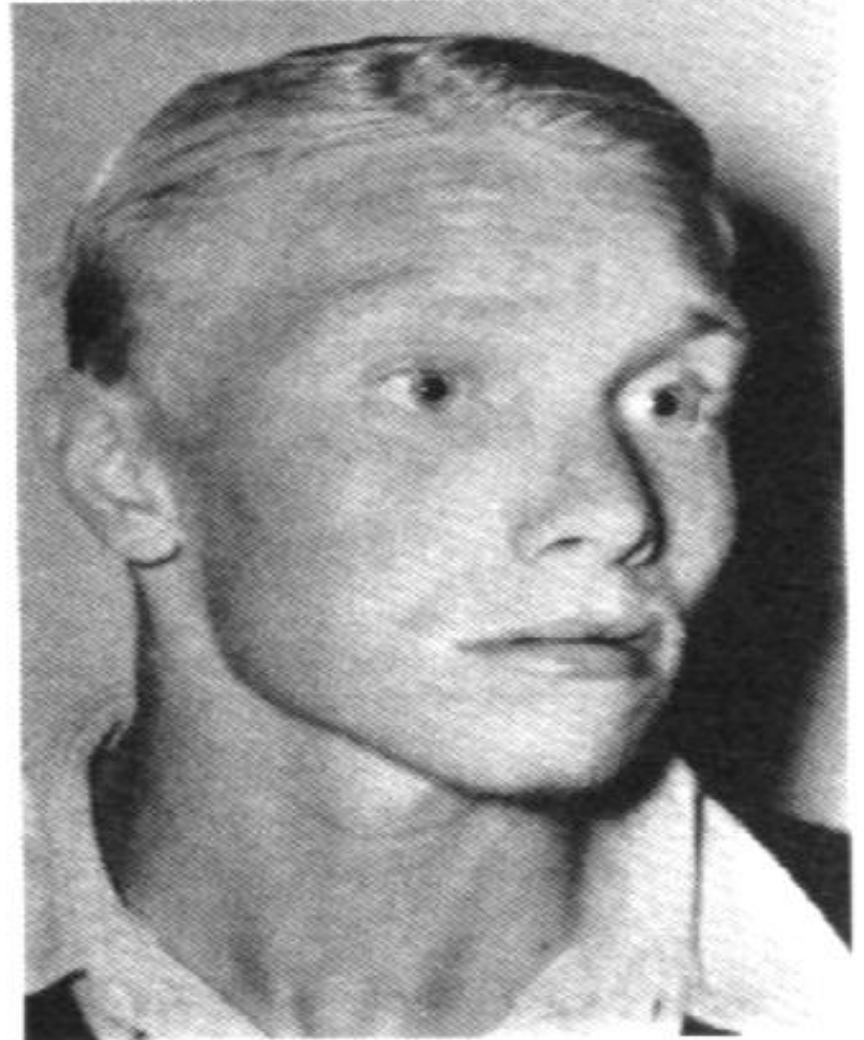
Мозг
(накопление)

Печень
(накопление)

Почки
(выделение)

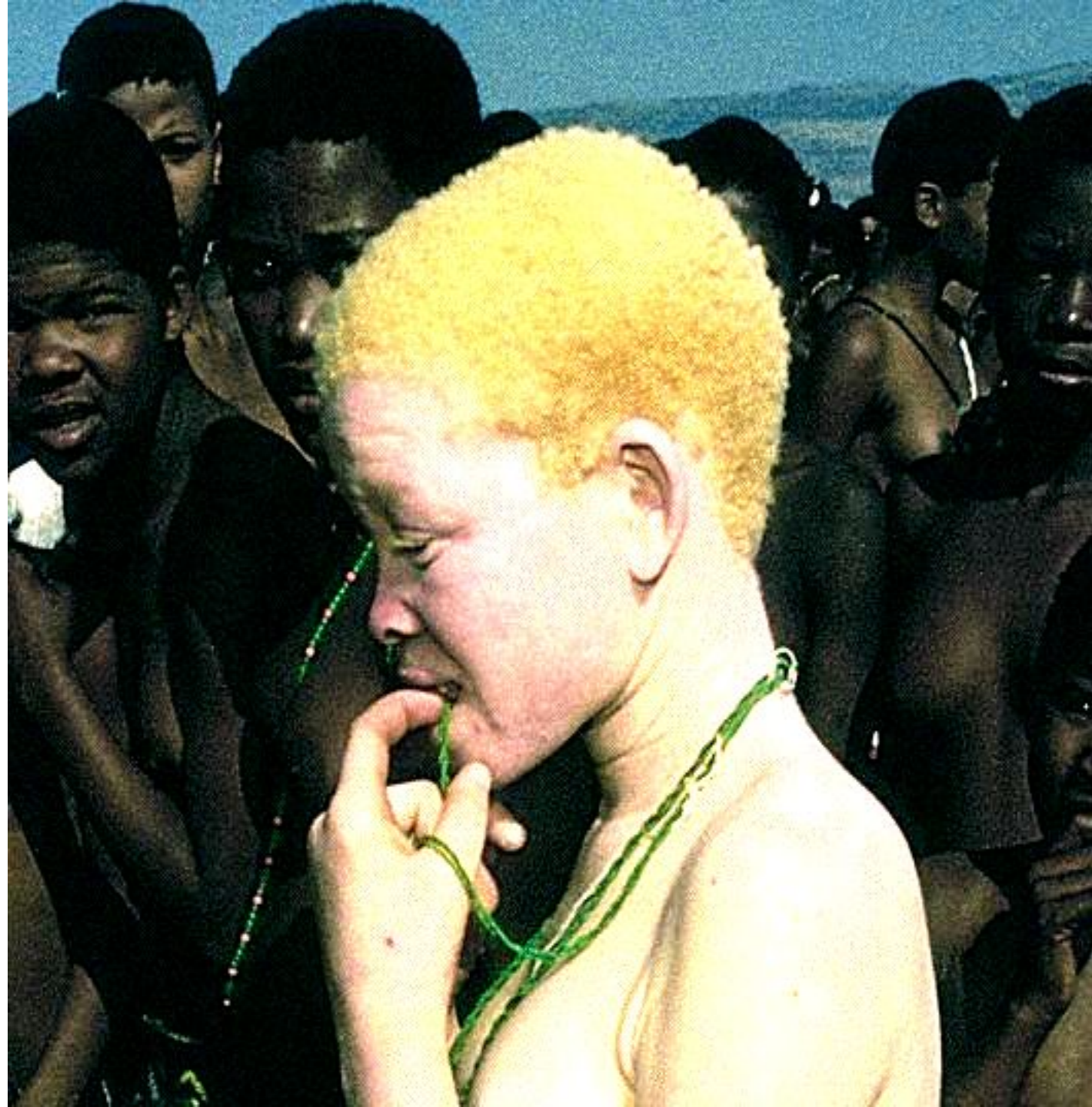


Фенилгеконовые тела



• **АЛЬБИНИЗМ**

- При этом заболевании в коже не образуется меланин. Первичным биохимическим дефектом является недостаточность фермента тирозиназы, в результате чего блокируется превращение тирозина в меланин.
- Альбинизм встречается в разных популяциях с частотой – от 1:5000 до 1:25000. Наиболее распространенная его форма – глазокожный тирозиназонегативный альбинизм – наследуется по аутосомно-рецессивному типу.
- Ген альбинизма картирован в 6q13-q15.

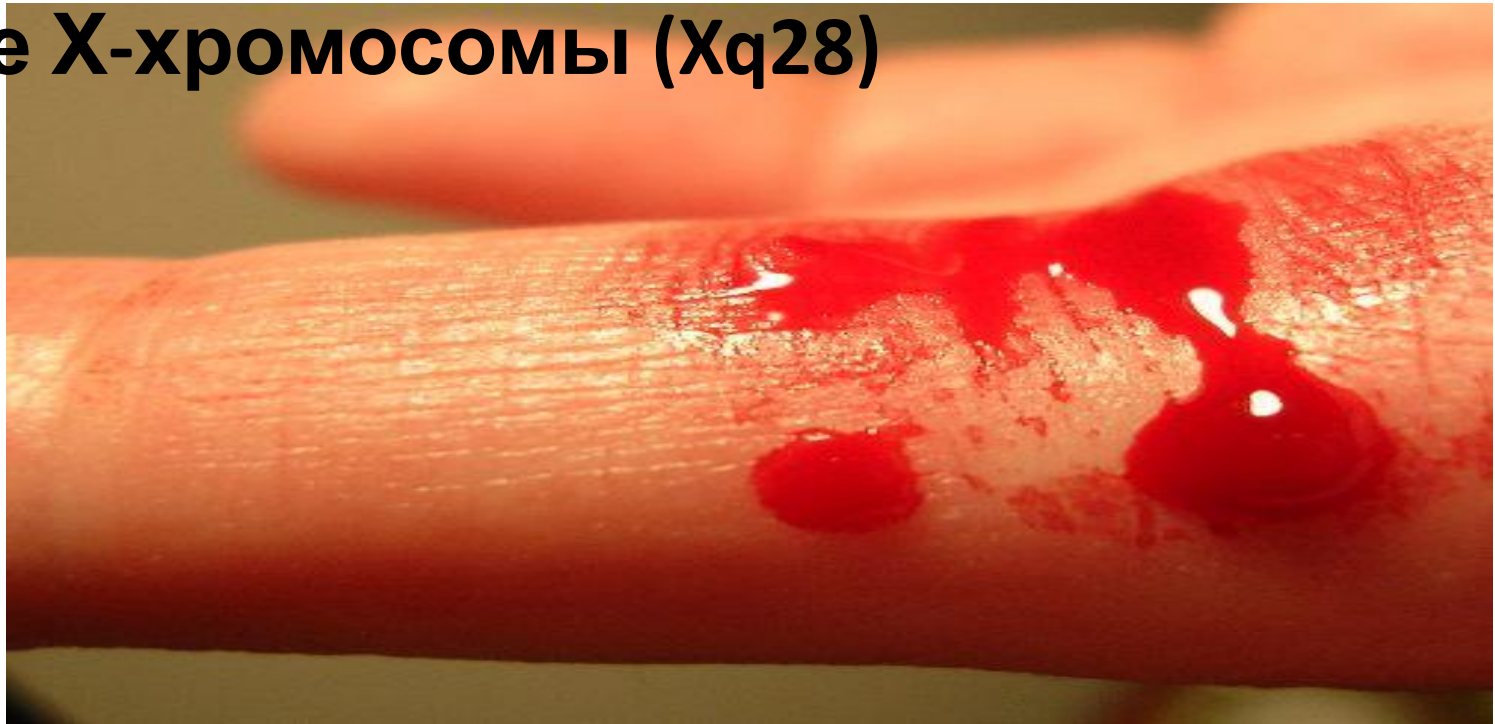




- Самая большая в мире семья альбиносов насчитывает 10 человек.
- В довольно необычной индийской семье Пуллан насчитывается 10 человек, каждый из которых является на 100% альбиносом.
- Несмотря на то, что альбиносом по статистике является каждый 17 000-й житель Земли, семье Пуллан удалось сохранить свою «традицию» — в ней рождаются исключительно альбиносы. Представители Книги рекордов Гиннеса зарегистрировали этот рекорд и узнали от главы семьи альбиносов, 50-летнего Розетури, и его 45-летней супруги Мани, что они, как и все их дети и даже внуки, очень гордятся своим цветом кожи, хотя бледная кожа и почти белые волосы приносят им немало проблем из-за солнца.

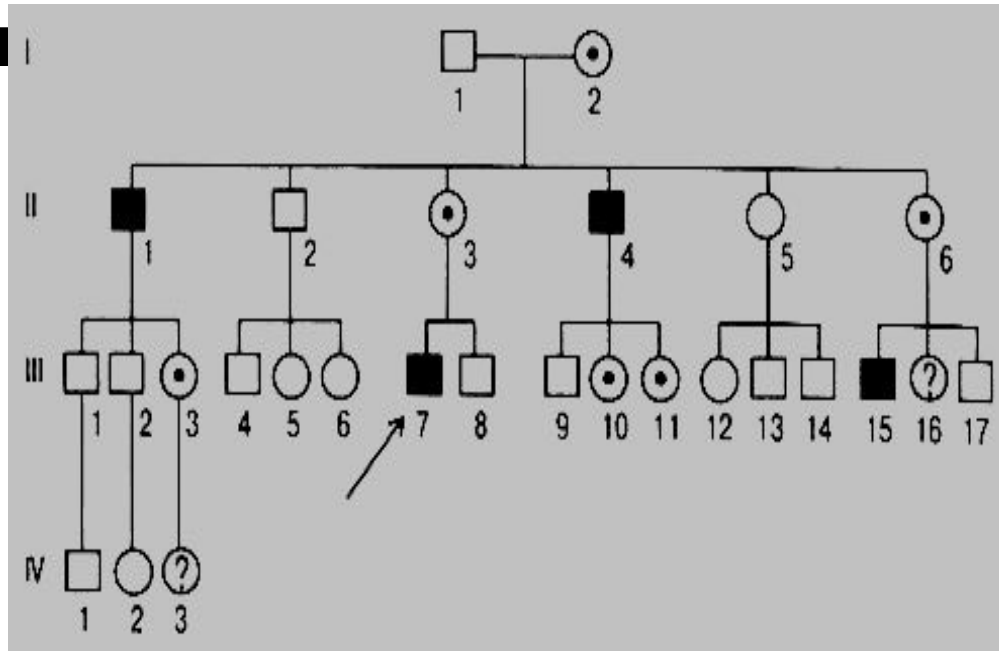


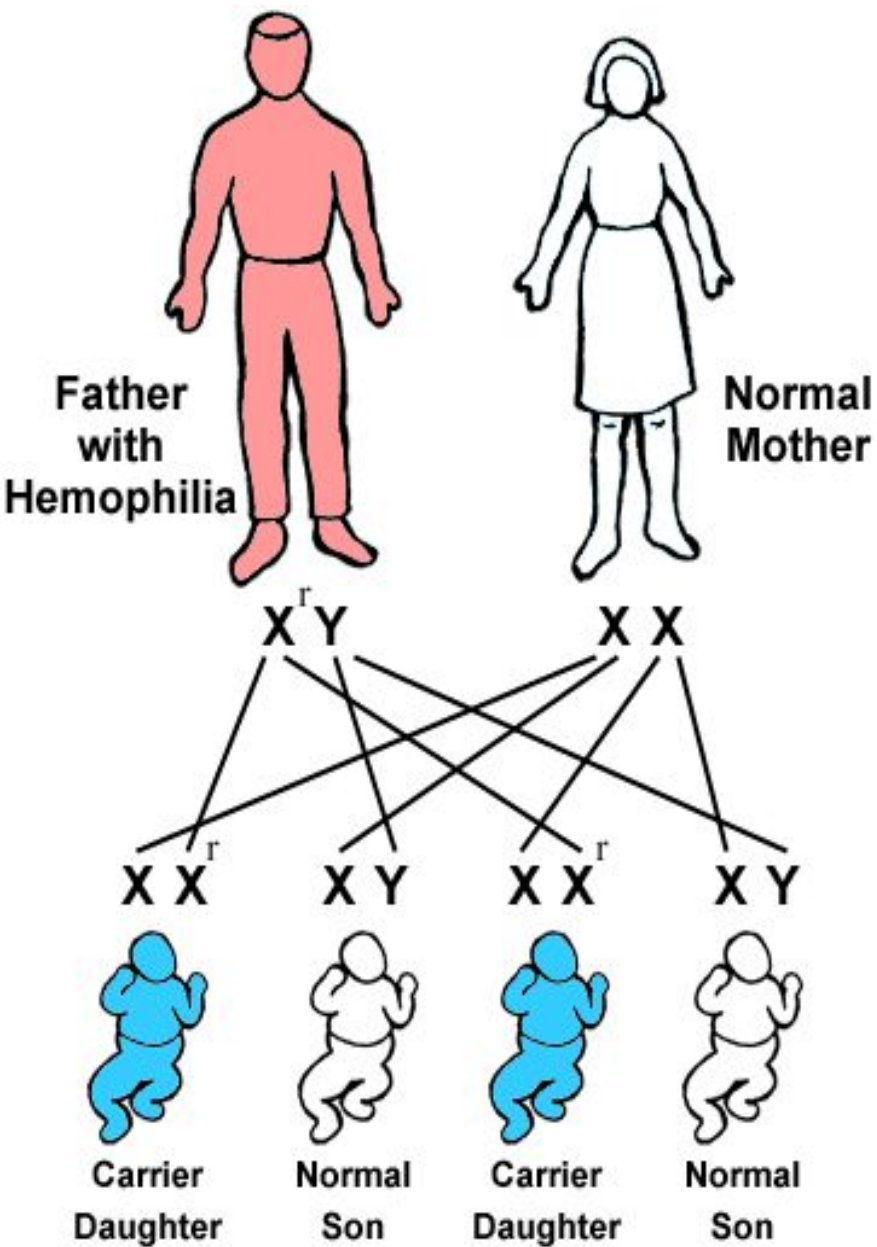
ГЕМОФИЛИЯ А - тяжелое заболевание, обусловленное дефектом фактора VIII свертывания крови. Встречается с частотой 1:2500 новорожденных мальчиков. Тип наследования - X-сцепленный рецессивный. Ген расположен в длинном плече X-хромосомы (Xq28)



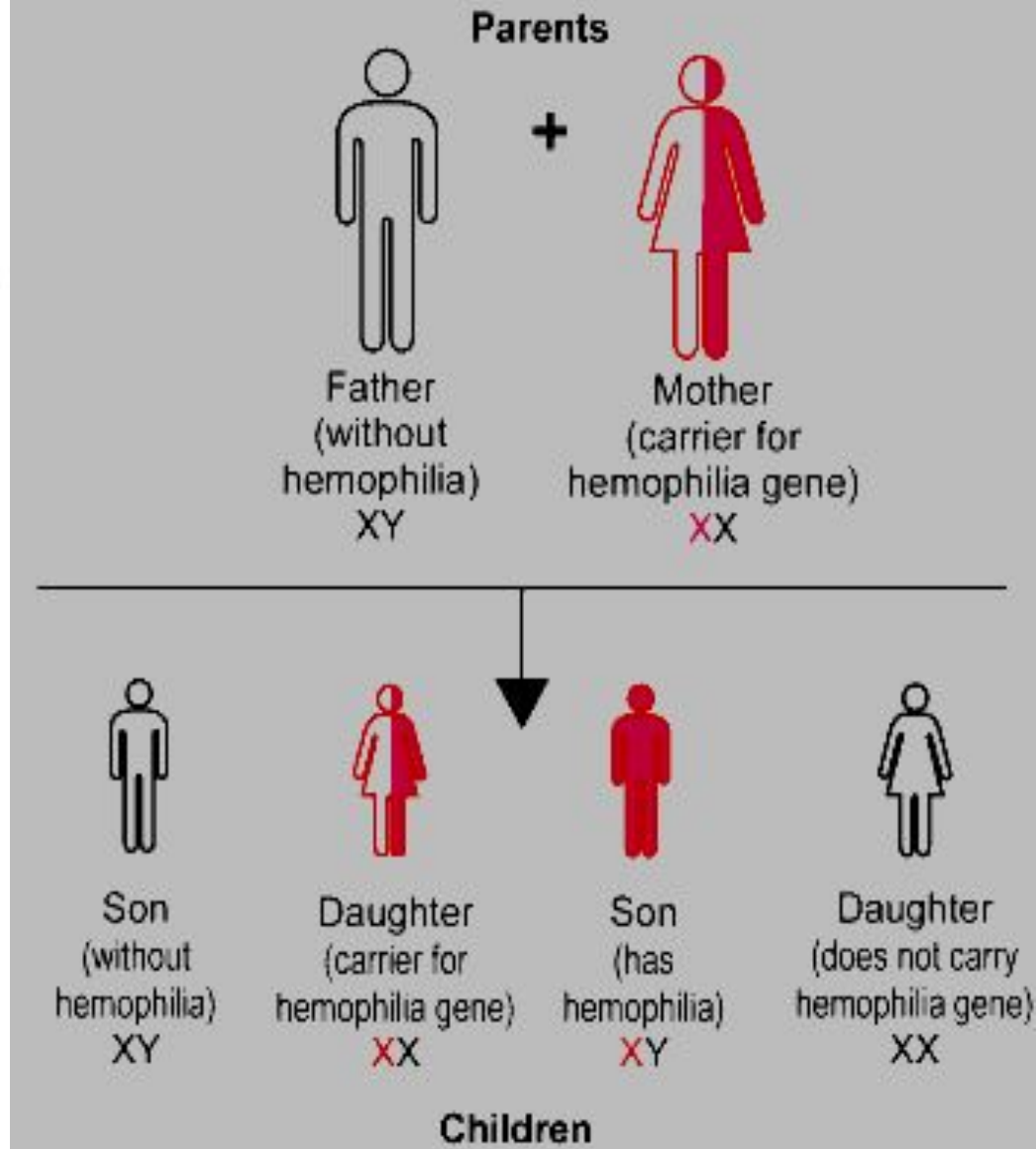
Х – сцепленный рецессивный тип наследования (X-P)

- Гемизиготность у мужчин
- Заболевают преимущественно мужчины
- Сын никогда не наследует заболевание отца
- Если пробанд женщина, то ее отец обязательно болен.
- Гетерозиготная носительница – мать передает мутантный аллель сыновей.



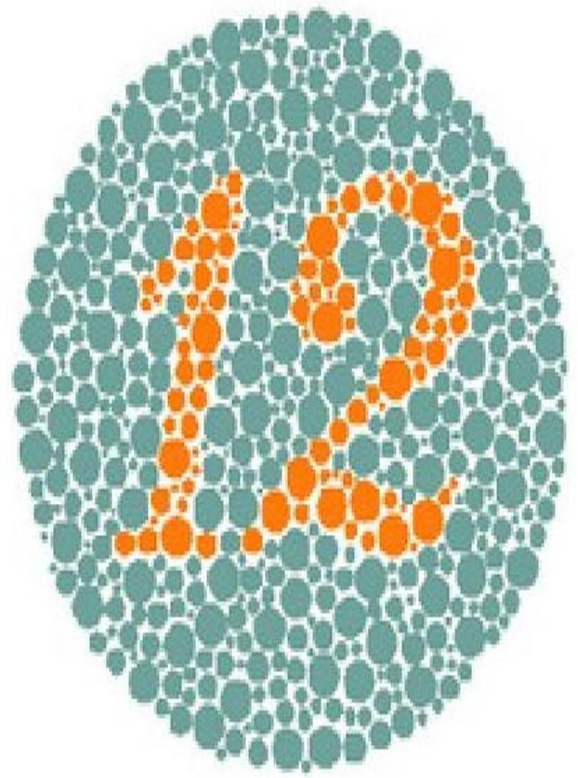
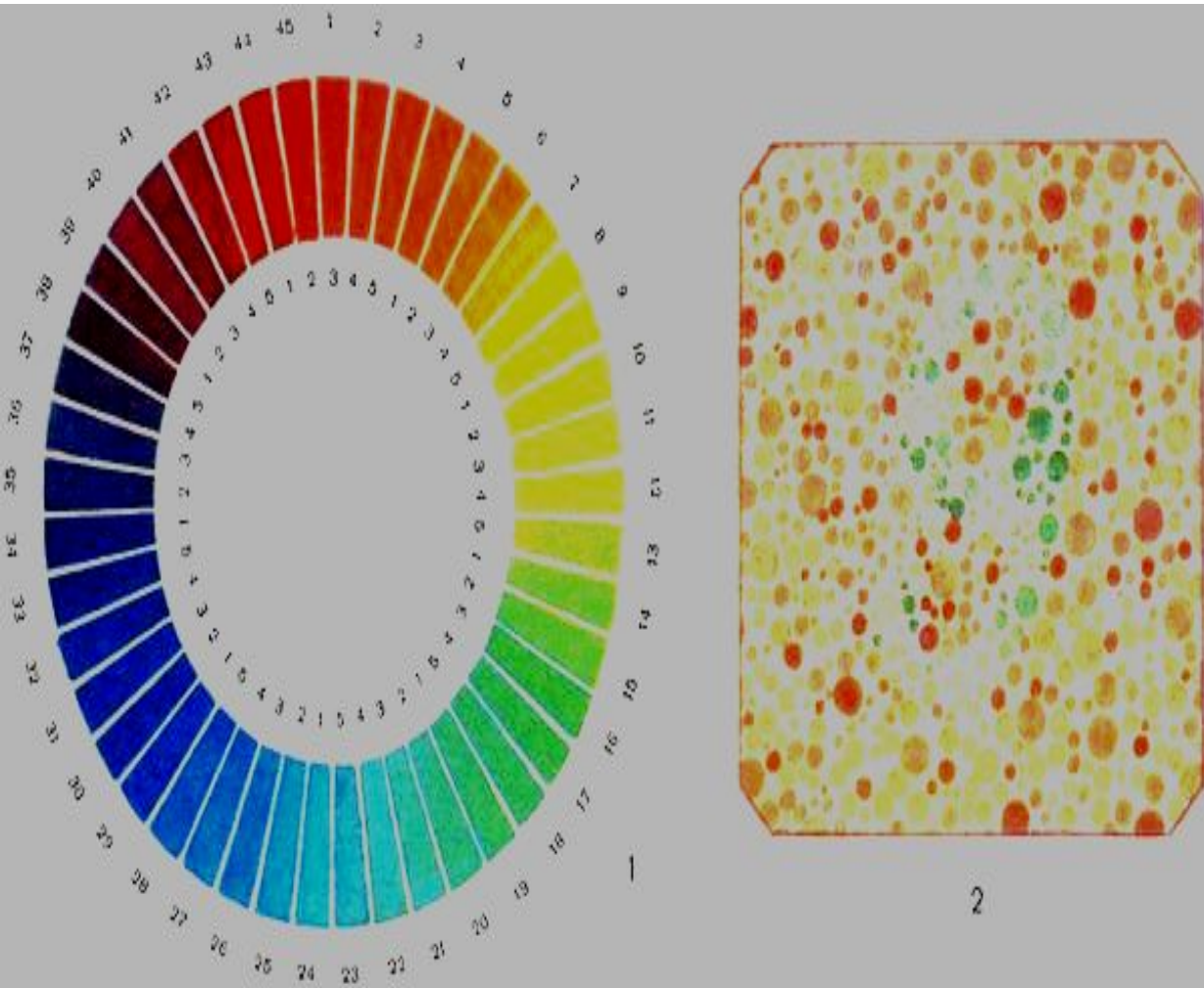


Inheritance of Hemophilia "Carrier" Mother and Father Without Hemophilia



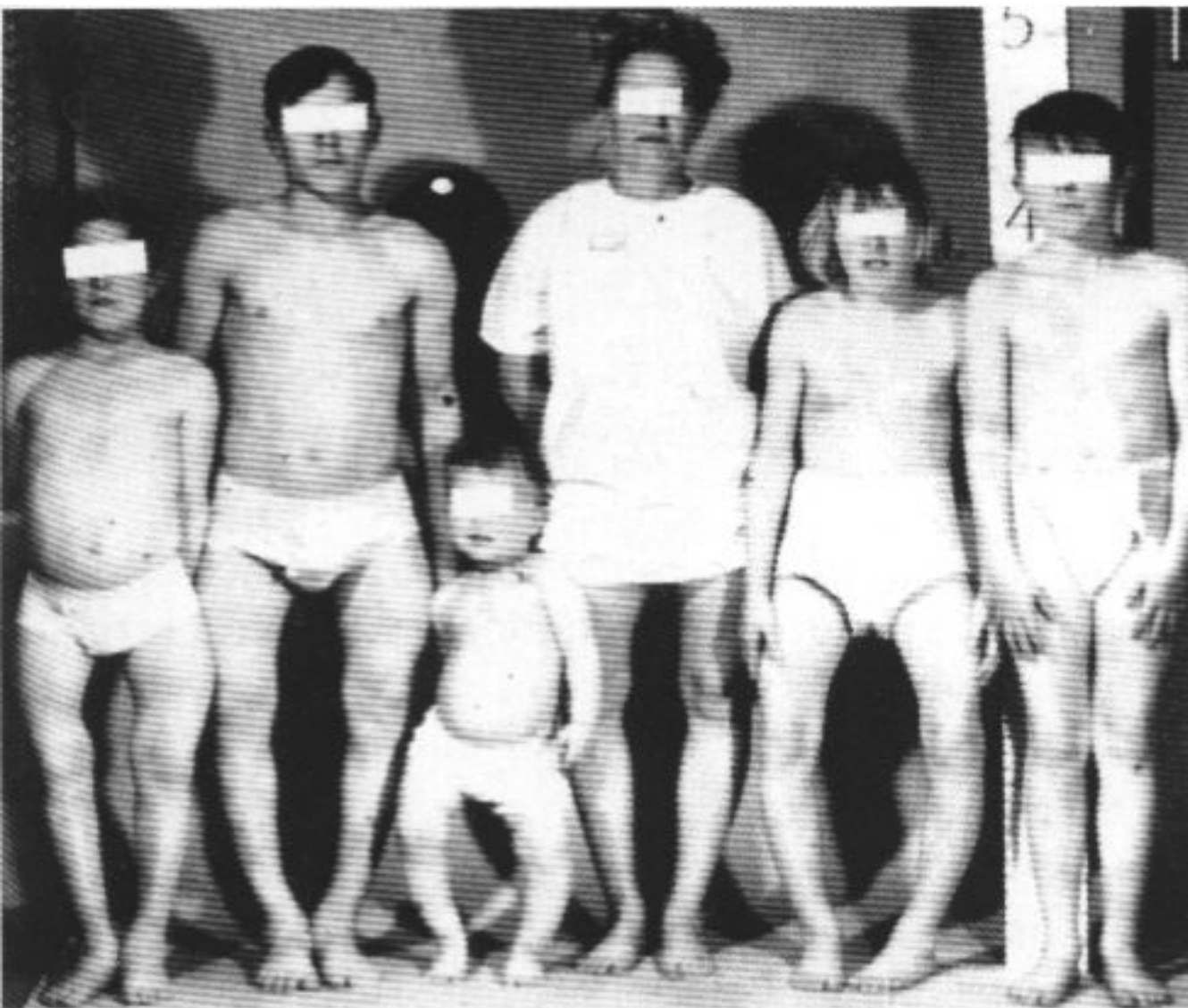
Дальтонизм





2

Гипофосфатемия (витамин D-резистентная форма рахита)

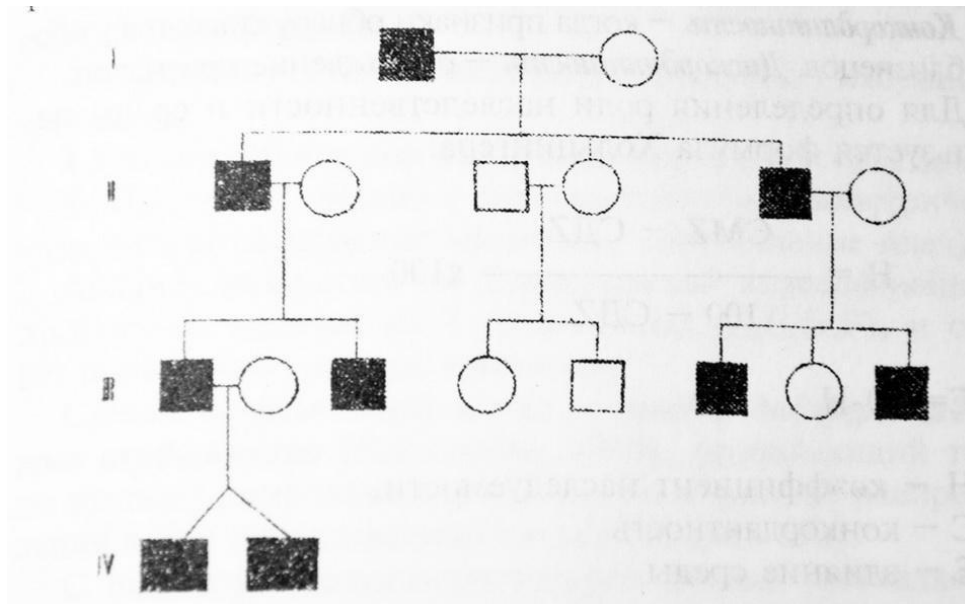


X – сцепленный доминантный тип наследования (X-Д)

- **У здоровых родителей все дети здоровые**
- **Если отец болен – болеют все дочери, все сыновья здоровы.**
- **Мать больна – вероятность болезни у детей независимо от пола – 50%**
- **Больных женщин в 2 раза больше, чем больных мужчин**

Y – сцепленный тип наследования

- Голандрический тип наследования
- Передача только по мужской линии





- **Гипертрихо
з**



- **Ихтиоз-
заболевани
е кожи.
Рыбья чешуя**







МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

С наследственной предрасположенностью развиваются у людей с определенным генотипом под действием факторов окружающей среды.

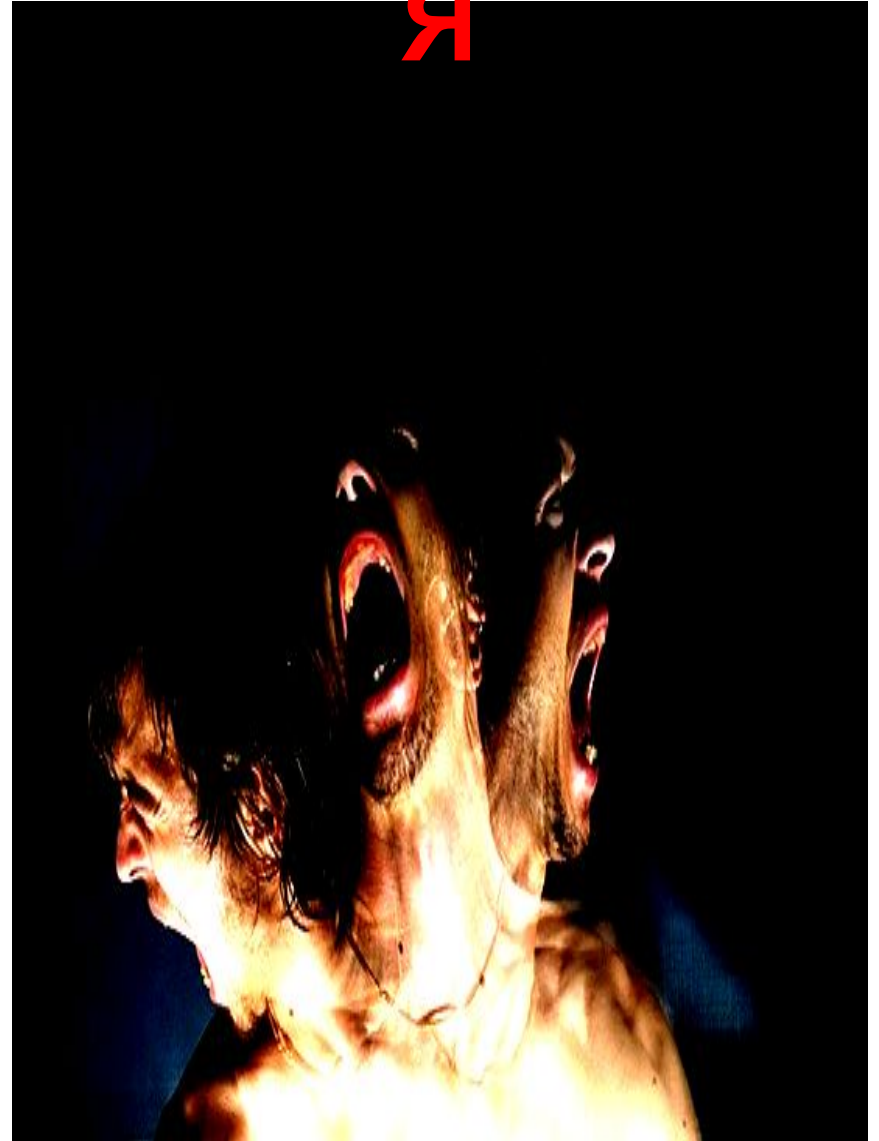
В этих случаях необходимо действие на мутантный ген факторов среды.

Например, атеросклероз,

ПРИМЕРЫ БОЛЕЗНЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ

Группы и разновидности заболеваний	Распространенность на 1000 человек
<i>Врожденные пороки развития:</i>	
Расщелина губы и неба	1-2
Анэнцефалия и черепно-мозговая грыжа	1
Вывихи бедра	2-5
Гидроцефалия	0,5
Косолапость	5
<i>Психические и нервные болезни:</i>	
Шизофрения	10-20
Эпилепсия	8-10
Рассеянный склероз	0,02-0,7
<i>Соматические болезни среднего возраста</i>	
Псориаз	10-20
Бронхиальная астма	2-5
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	20-50
Ишемическая болезнь сердца	50-100
Гипертоническая болезнь	100-200
Диабет	10-20

ШИЗОФРЕНИ Я

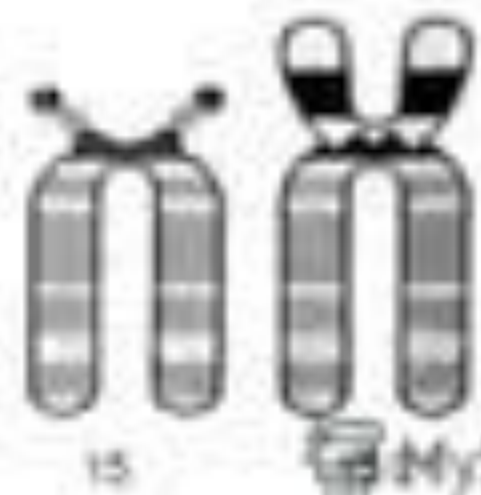
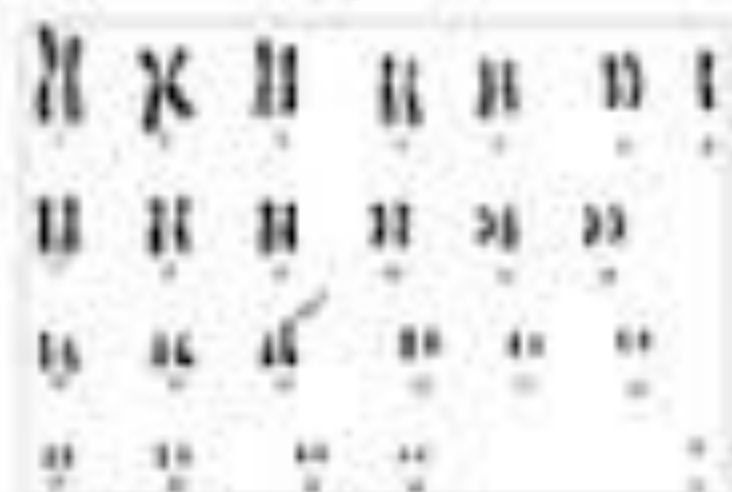


ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ



Проявление синдромов может быть связано с:

- **полной трисомией/моносомией** во всех клетках. Пример записи кариотипа: 47,XY,+13 (синдром Патау);
- **моздичной формой**. Например, 50% 46,XX: 25%47,XXX 25%:25%45,X0
- **транслокационной формой**. Например, 46,XX,rob(14/21) (транслокационная форма синдрома Дауна)



СИНДРОМ КОША ТЫЛ

КРИКА

КАРИОТИП:

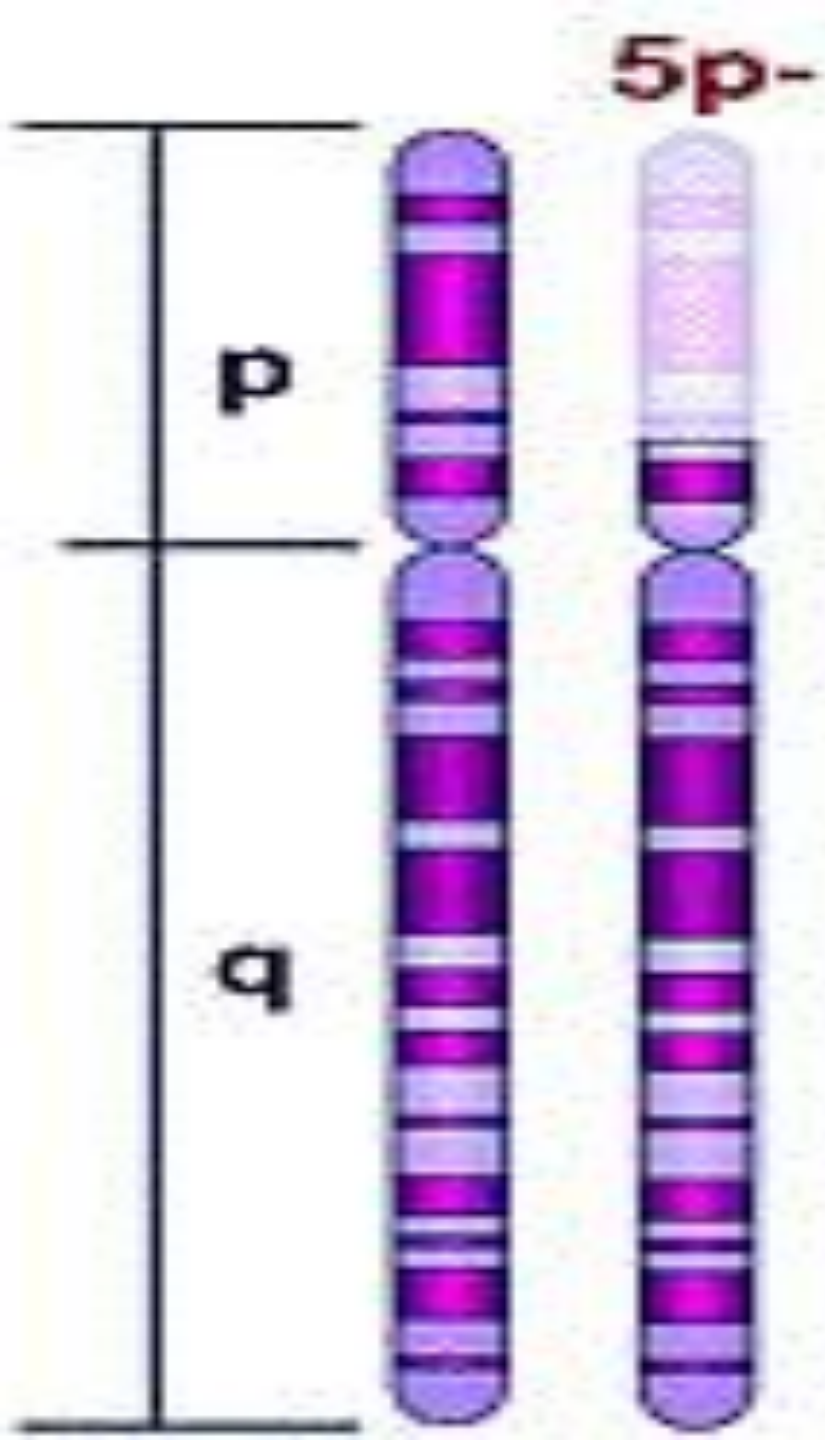
46, XX, (5p-)

ИЛИ 46, XY, (5p-).

**ЭТИОЛОГИЯ
СИНДРОМА:**

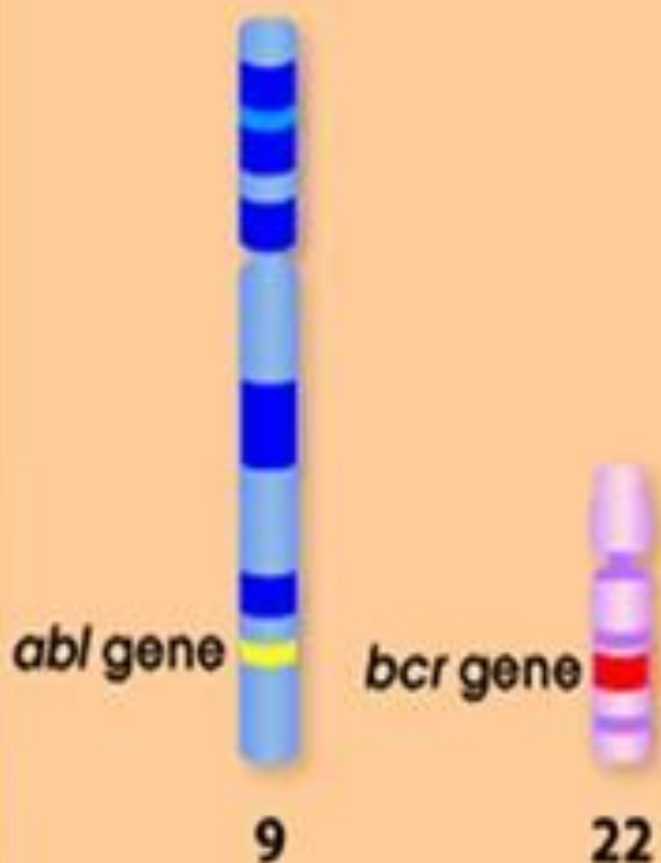
**ДЕЛЕЦИЯ
КОРОТКОГО
ПЛЕЧА 5-Й
ХРОМОСОМЫ.**





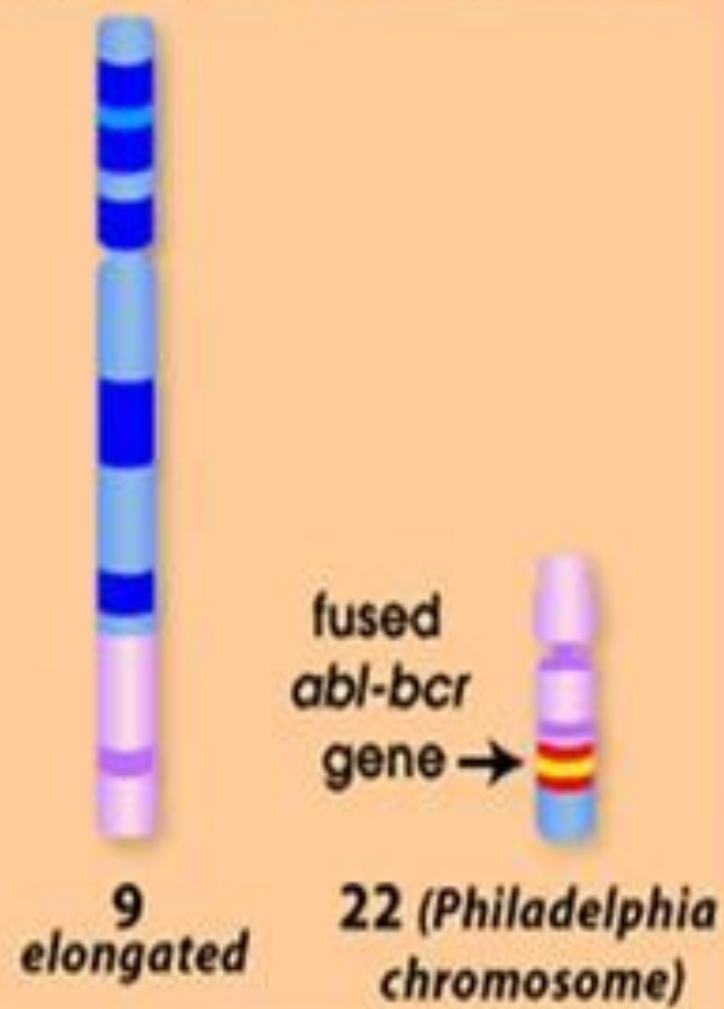
The Philadelphia Chromosome and Chronic Myelogenous Leukemia (CML)

Normal Chromosomes

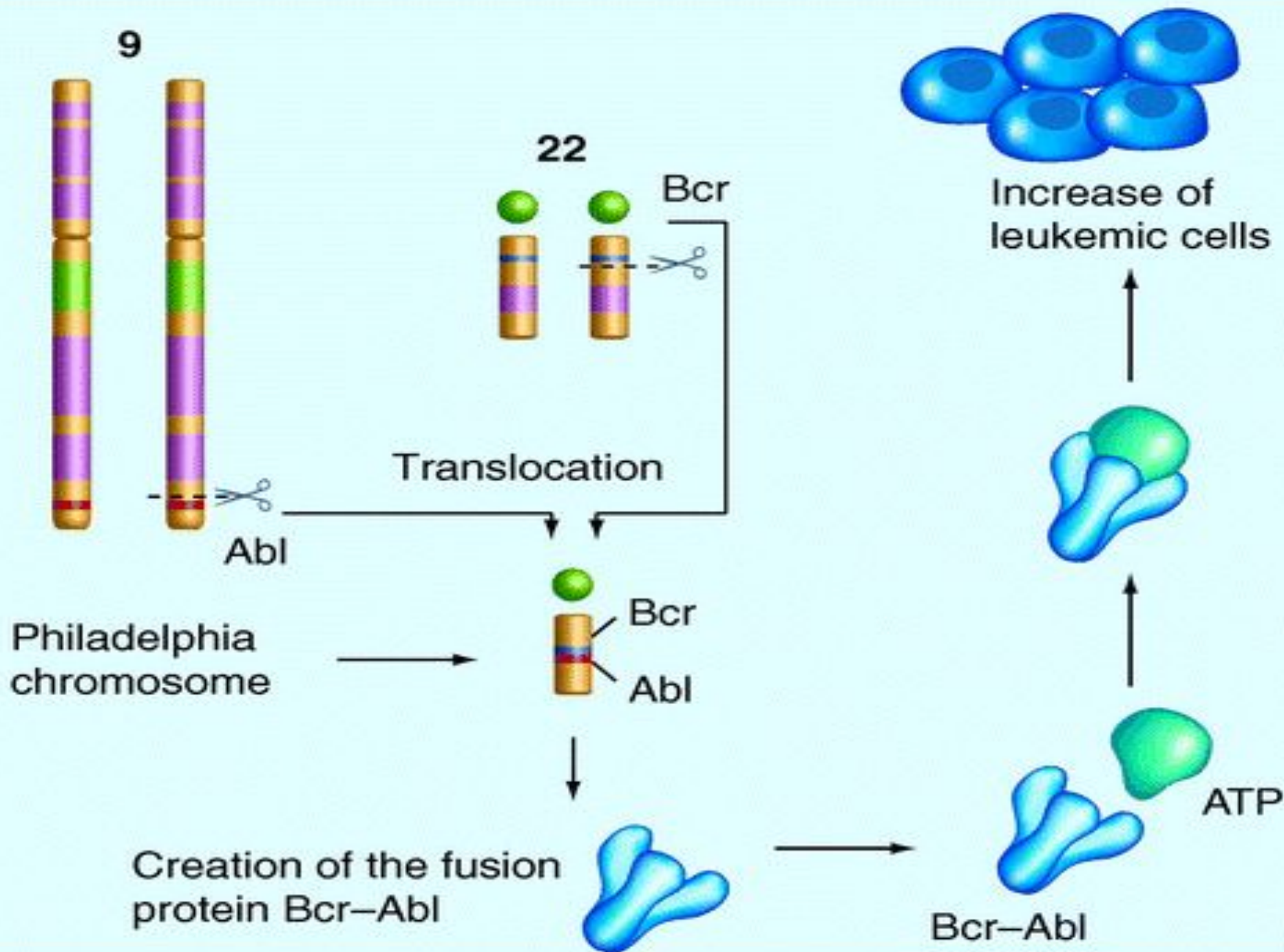


Trans...
←
→
...location

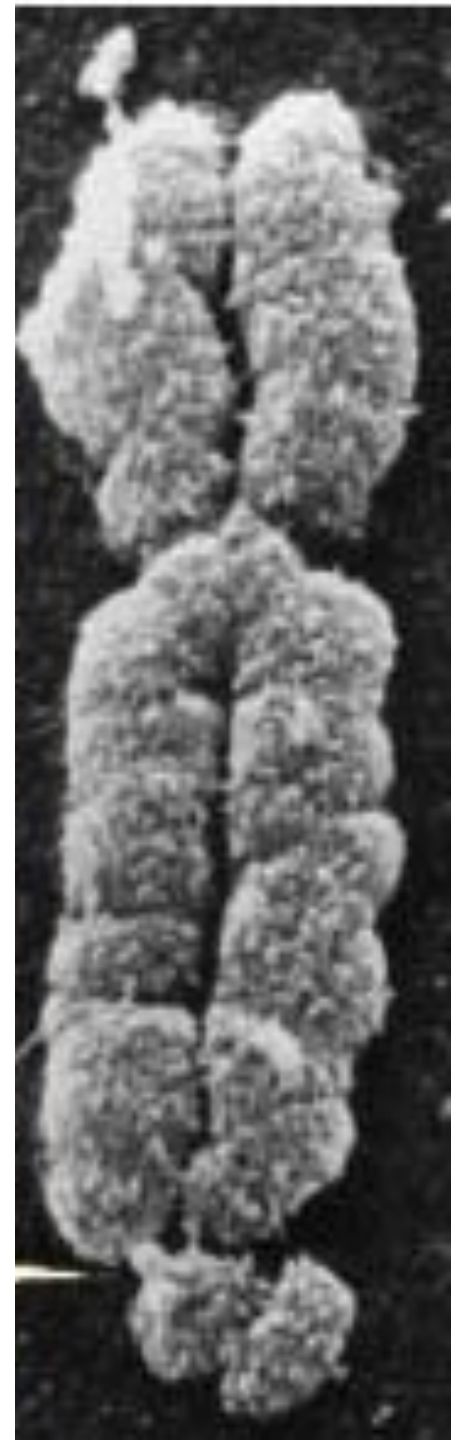
Translocated Chromosomes



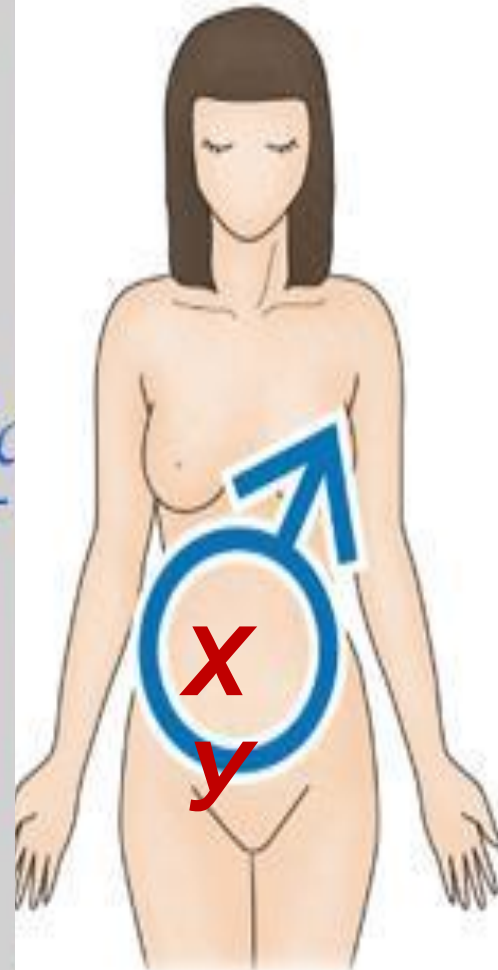
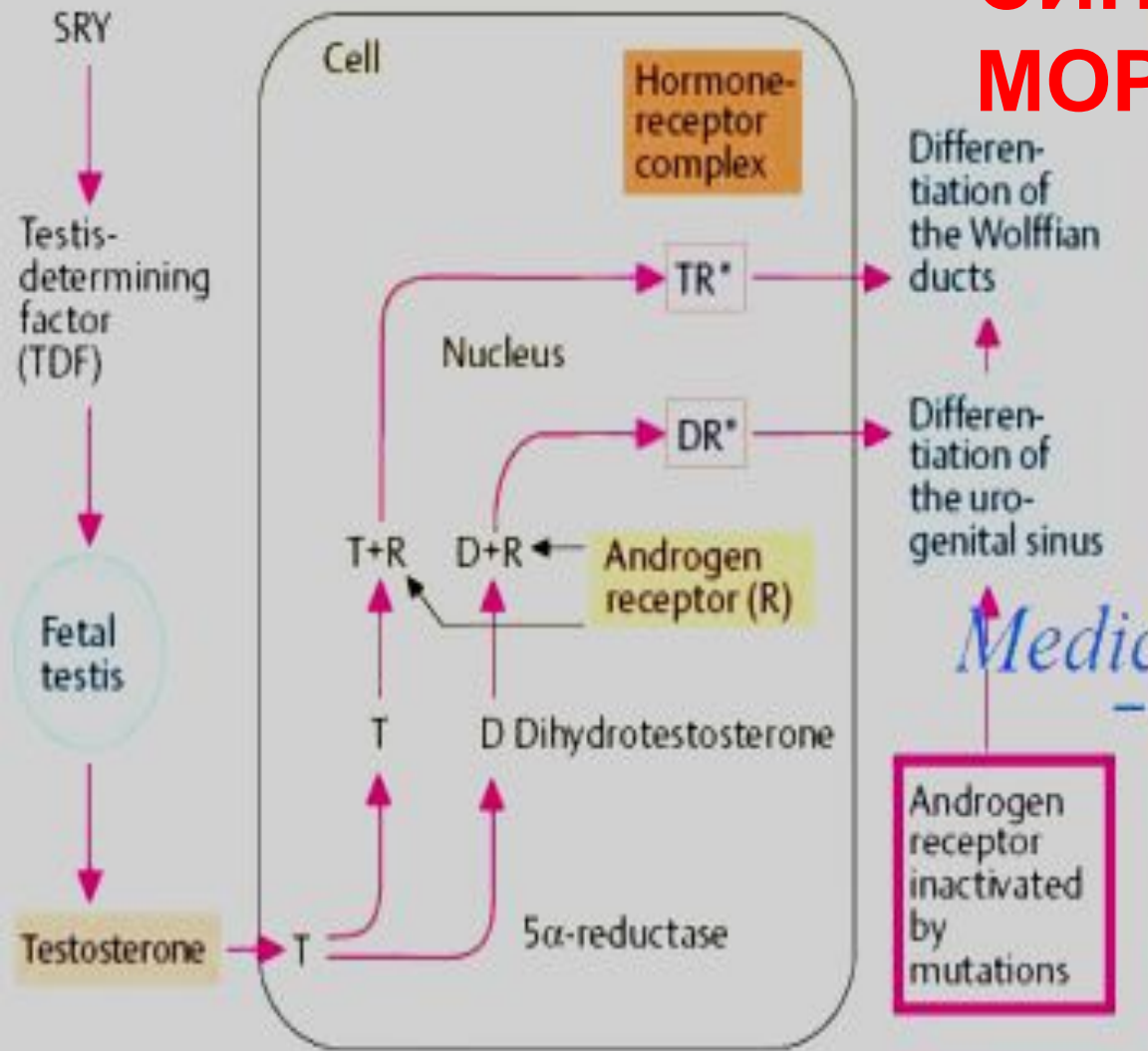
The translocated *abl* gene inserts into the *bcr* gene. The two genes fuse. The altered *abl* gene functions improperly, resulting in CML.



ФРАГИЛЬНАЯ Х-ХРОМОСОМА



СИНДРОМ МОРРИСА



1. Scheme of functional events
C. Androgen receptor and TFM

СИНДРОМ ДАУНА

karyotype :

47, XX, (21+)

47, XY, (21+).

**The frequency
of births is
1/700.**



flattened
nose and face,
upward slanting
eyes,

single palmer
crease, short
fifth finger that
curves inward



widely separated
first and second
toes and increased
skin creases

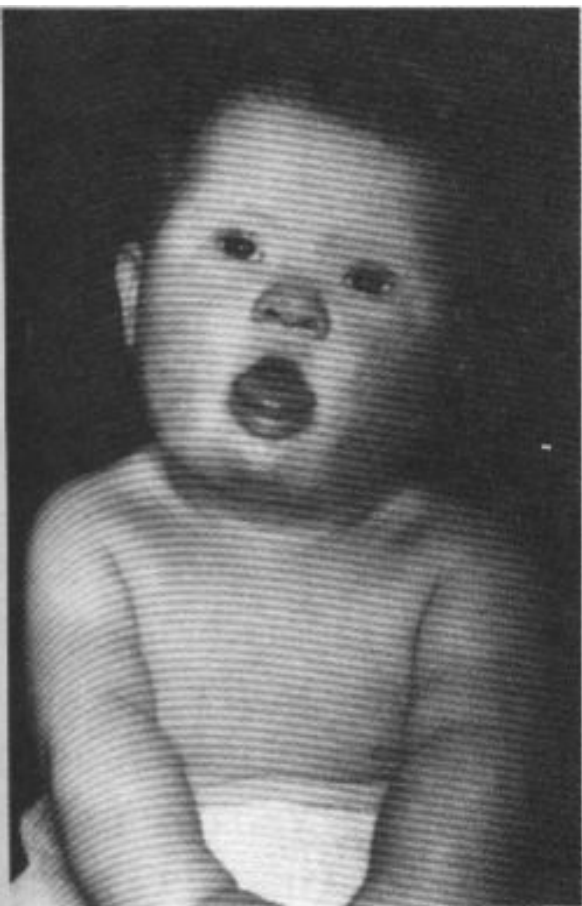


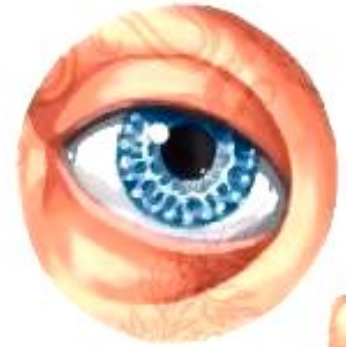
Синдром Дауна

Синдром - это комплекс симптомов, характерных для определенного заболевания. Синдром Дауна описан в 1866 г. английским врачом Л.Дауном. Это наиболее изученное наследственное заболевание. Частота встречаемости - 1:700 - 1:800. 20-30% больных погибают до года, 50% погибают в первые 5 лет, 3% доживают до 50 лет. *Причиной болезни* является трисомия по 21 хромосоме (лишняя 21 хромосома). В основе болезни Дауна лежит нерасхождение 21 пары хромосом, которое возникает либо при гаметогенезе во время мейоза, либо на ранних стадиях дробления зиготы. Кариотип больного при трисомном варианте: 47, +21. При транслокационном варианте возникновения заболевания в кариотипе содержится 46 хромосом, т.к. только часть 21-ой хромосомы присоединяется к гомологичной 21²¹ или к негомологичной, например: 15²¹.

Дети разного возраста с характерными чертами синдрома Дауна

(брахицефалия, круглое лицо, макроглоссия и открытый рот, эпикант, гипертелоризм, широкая переносица, «карпий рот», косоглазие)





JOHN A CRAIG 2010

ТРИСОМИЯ 13 (СИНДРОМ ПАТАУ)



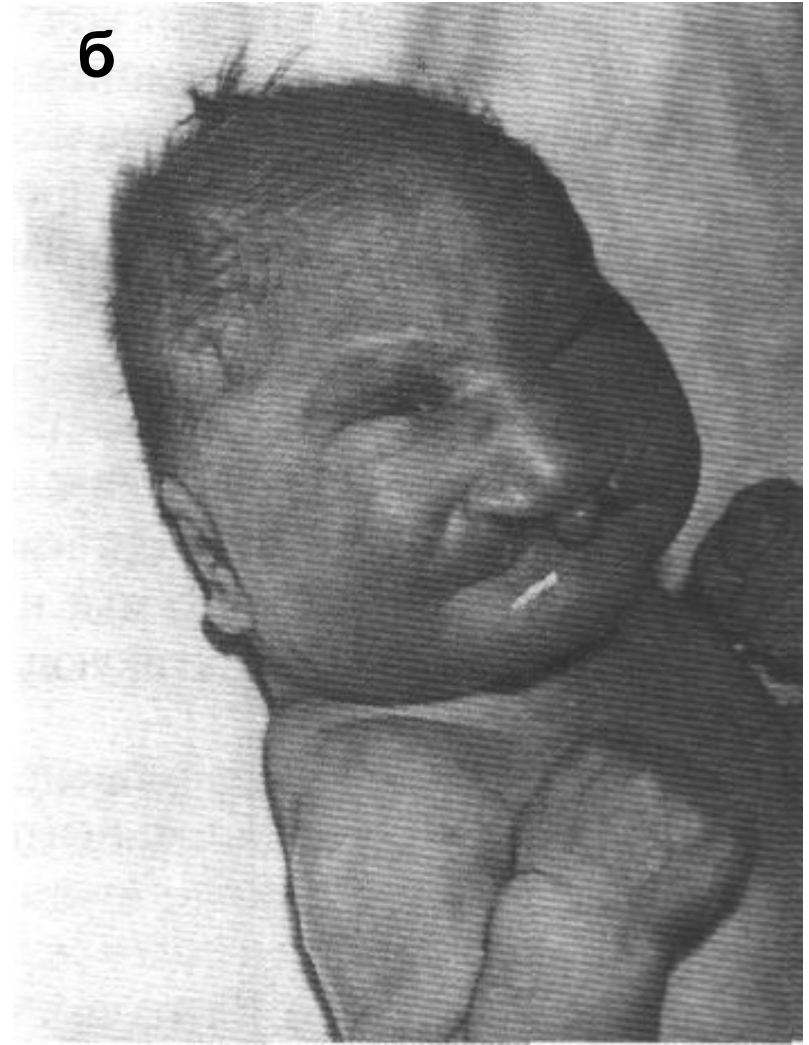
KARYOTYPE :

47, XX, (13+)

47, XY, (13+).

The frequency of births is 1/15.000.

**Новорожденные с синдромом Патау.
Двусторонняя расщелина верхней губы и нёба; узкие
глазные щели; низко расположенные и
деформированные ушные раковины; флексорное
положение кистей.**



TRISOMY 18 (EDWARDS SYNDROME)

occiput, or back part of the skull, is prominent

small mouth, small jaw, short neck

dysplastic, or malformed ears

shield chest, or short and prominent sternum; and wide-set nipples



clenched hands with overlapping fingers

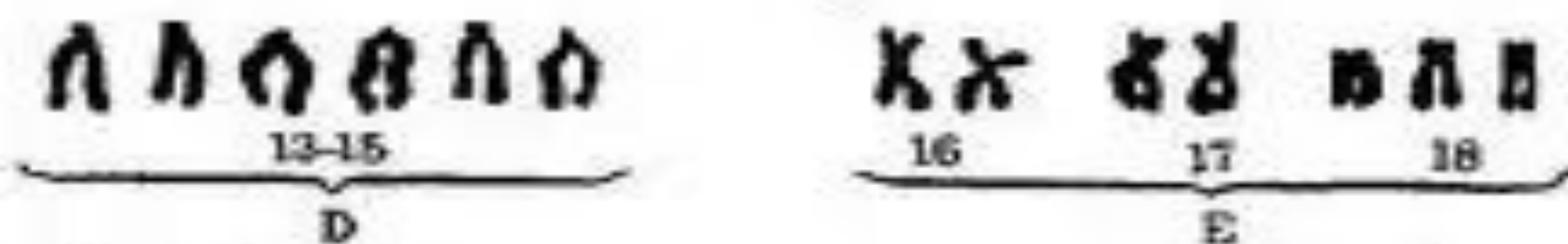
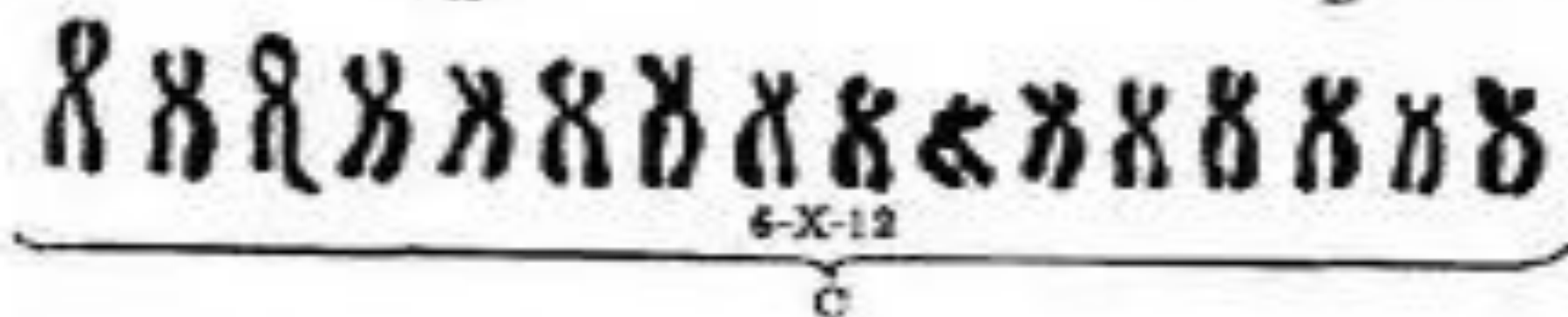
flexed big toe; prominent heels

Karyotype:

47, XX, 18+

47, XY, 18+.

**ЧАСТОТА СРЕДИ
НОВОРОЖДЕННЫХ
1/5000.**

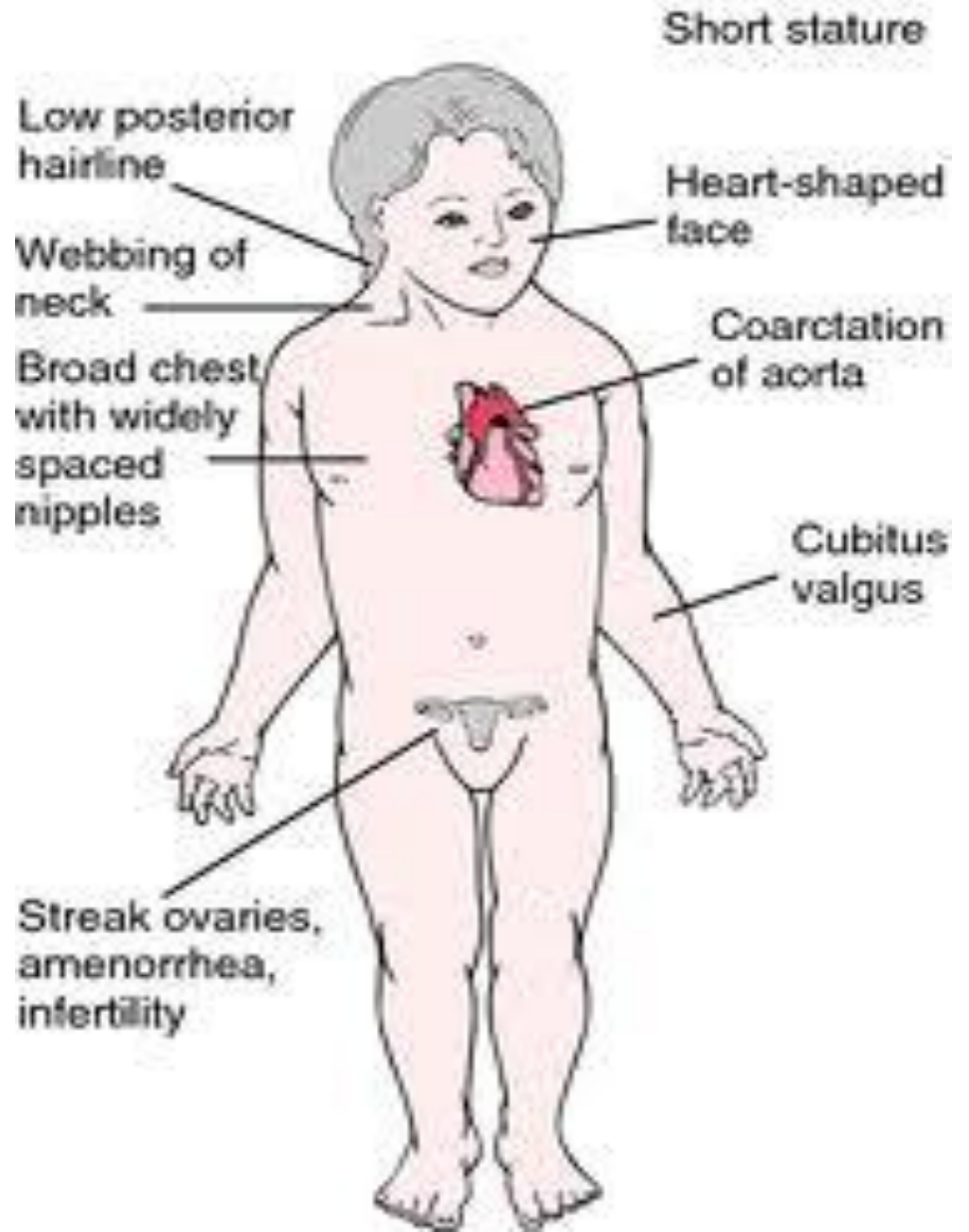


Синдром Эдвардса (трисомия 18).

Смерть до 2-3 месяцев.

Фенотип: узкий лоб, широкий затылок, низко расположены уши, недоразвитая челюсть, одна поперечная ладонная складка, одна – на 5^М пальце, мышечный гипертонус, гипертелоризм, пороки сердца и др.

СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА



1111111111
1111111111

1

1111111111
1111111111

6

1111111111
1111111111

13

1111111111
1111111111

19

1111111111
1111111111

2

1111111111
1111111111

7

1111111111
1111111111

14

1111111111
1111111111

20

1111111111
1111111111

3

1111111111
1111111111

8

1111111111
1111111111

15

1111111111
1111111111

9

1111111111
1111111111

21

1111111111
1111111111

10

1111111111
1111111111

16

1111111111
1111111111

22

1111111111
1111111111

4

1111111111
1111111111

11

1111111111
1111111111

17

1111111111
1111111111

5

1111111111
1111111111

12

1111111111
1111111111

18

1111111111
1111111111

X



V



Девочка с синдромом Шерешевского-Тёрнера

Шейные
крыловидные
складки;
широко
расположенные и
недоразвитые соски
молочных желёз.

Синдром Шерешевского-Тернера

Причиной синдрома является отсутствие одной из X-хромосом в женском организме. Кариотип - 45, XO. Частота встречаемости: 1:5000.

Фенотипические проявления. У больных женщин отмечается низкий рост, короткая шея с крыловидными кожными складками, широкая грудная клетка, деформированные ушные раковины, эпикант, аномалии зрения, снижен слух, аномалии сердца, сосудов, почек, недоразвитие половых желез, слабо развиты молочные железы. Прогноз благоприятный. Больные могут жить и быть полезными для общества.

ТРИПЛО-Х СИНДРОМ

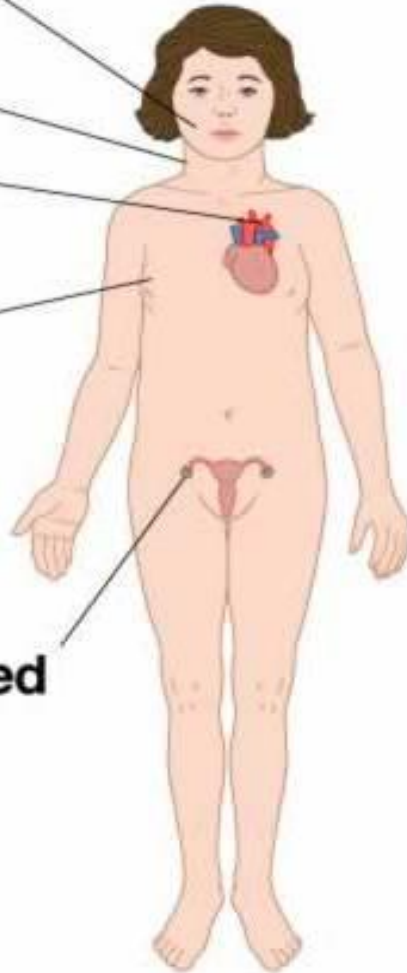
Characteristic facial features

Web of skin

Constriction of aorta

Poor breast development

Under-developed ovaries

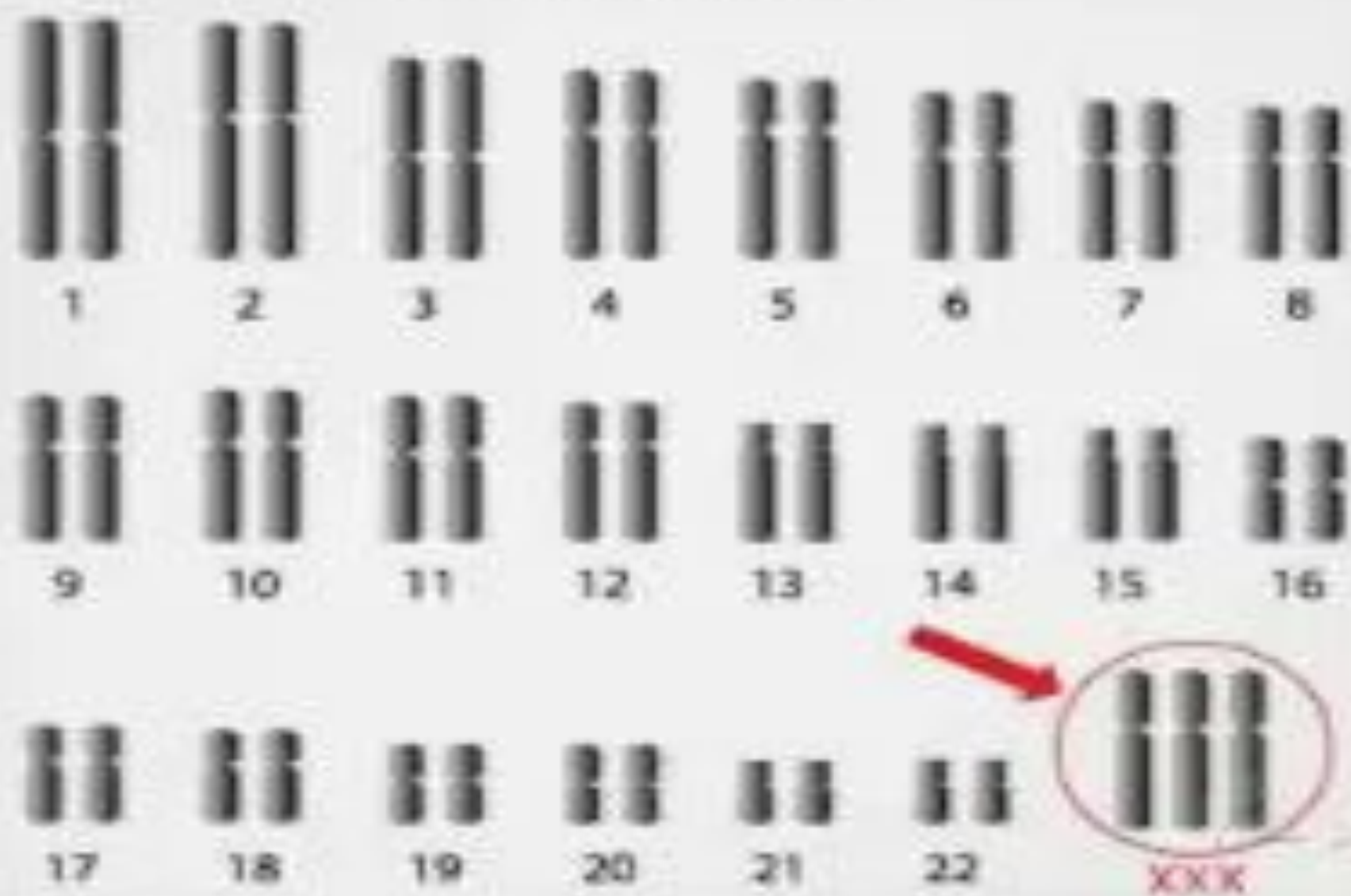


KARYOTYPE:

47, XXX.

**ЧАСТОТА СРЕДИ
НОВОРОЖДЕННЫХ
1/700.**

Triple X Syndrome





СИНДРОМ ВПЛИВНФЕЛЬТЕРА

Frontal
baldness
absent

Tendency to
grow fewer
chest hairs

Breast
development

Female-type
pubic hair
pattern

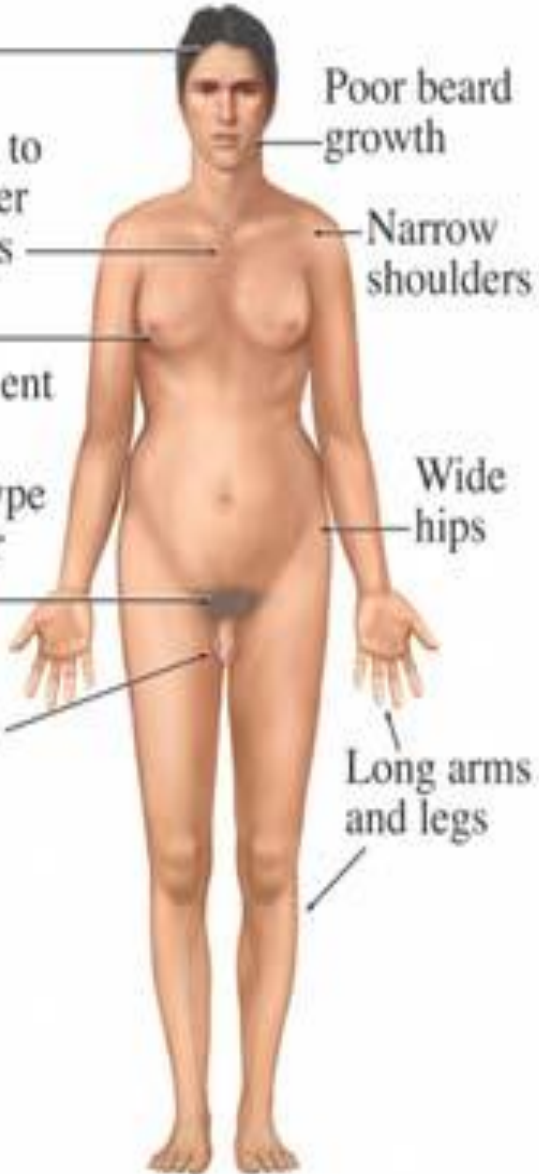
Small
testicular
size

Poor beard
growth

Narrow
shoulders

Wide
hips

Long arms
and legs



KARYOTYPE:

47, XXY.

**ЧАСТОТА СРЕДИ
НОВОРОЖДЕННЫХ
1/2000
(1/500-1/700)**

Синдром Клайнфельтера

Синдром Клайнфельтера был описан в 1942 г. Причиной синдрома является наличие лишней X-хромосомы в кариотипе мужчин (47, XXУ). Частота встречаемости: 1:500-1:1000

Фенотипические признаки. Больные мужчины имеют высокий рост, непропорционально длинные конечности, тело имеет женские черты строения: узкие плечи, широкий таз, слабо развитая мускулатура, гинекомастия, скудное оволосение, недоразвитие семенников, нарушение сперматогенеза. Вторичные половые признаки развиты плохо. У таких мужчин снижено половое влечение, наблюдается импотенция и бесплодие. Могут наблюдаться неврологические изменения: судороги, тремор. Симптомы обычно начинают

Синдром Клайнфельтера

Высокий рост,
гинекомастия,
женский тип
оволосения на
лобке.



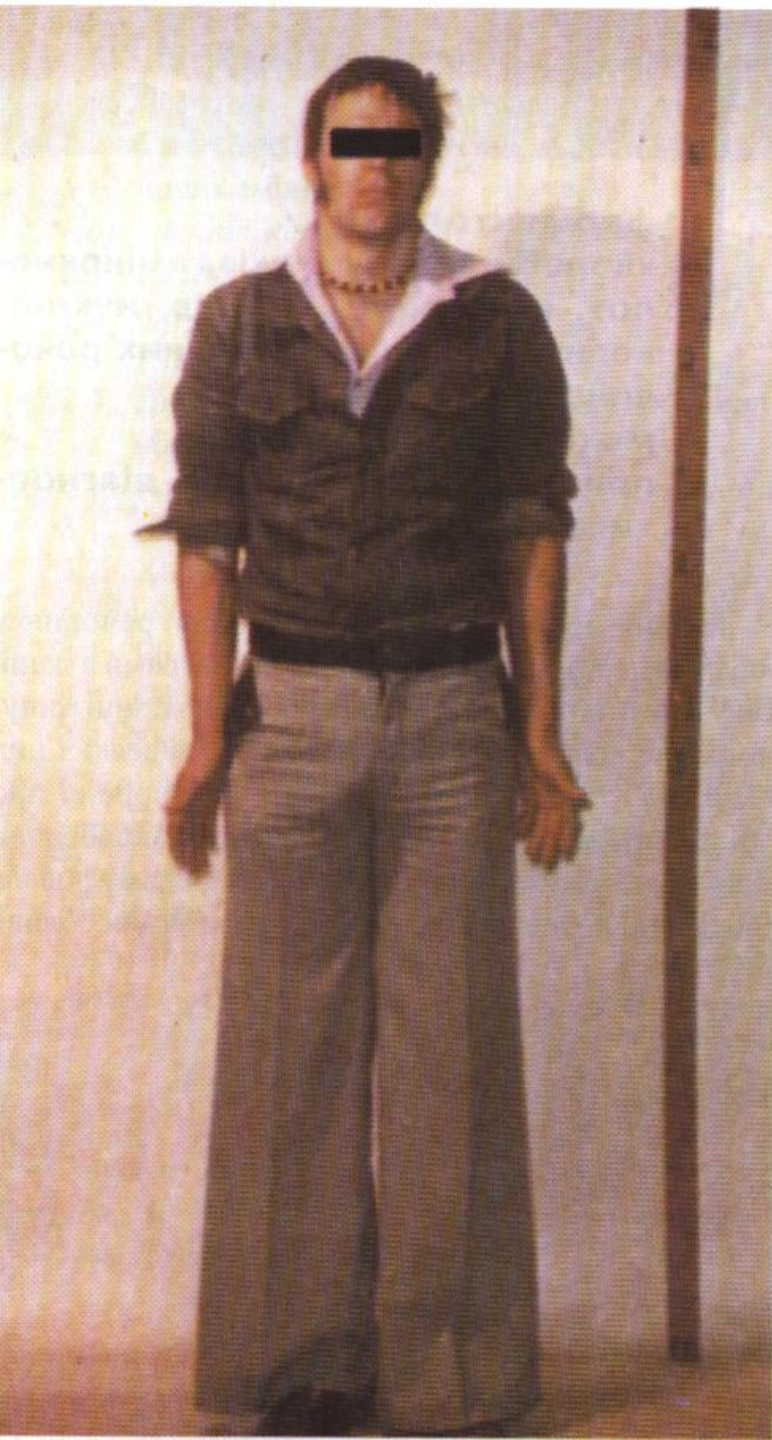
СИНДРОМ ХУУ (полисомияУ)



KARYOTYPE :

47, XYY.

**ЧАСТОТА СРЕДИ
НОВОРОЖДЕННЫХ 1/2.000.**



Полисомия Y
у мужчин
(синдром
«супермужчины»)

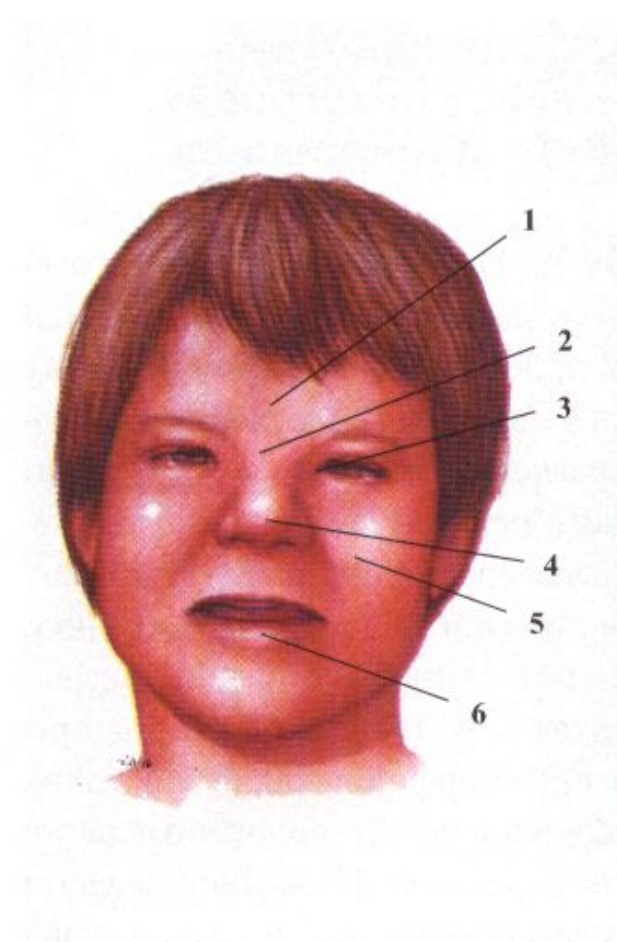


Механизмы появления измененных хромосомных наборов

Содержание половых хромосом			Фенотип
Яйцеклетки	Спермии	Зиготы	
В норме			
X	X	XX	Нормальная женщина
X	Y	XY	Нормальный мужчина
При не расхождении			
XX	X	XXX	Трисомия-X
O	X	XO	Синдром Шерешевского-Тернера
XX	Y	XXY	Синдром Клайнфельтера
O	Y	YO	Нежизнеспособен

Алкогольный синдром плода. Дети с алкогольным синдромом плода рождаются 30-45% случаев употребления алкоголя матерями. Характерные черты лица:

1 – малая окружность головы, 2 – низкая носовая перегородка, 3 – складки глаз, 4 – короткий нос, 5 – уменьшенная средняя часть лица, 6 – тонкая нижняя губа.



ГЕНЕТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

Генетические болезни соматических клеток выделены в отдельную группу в связи с обнаружением в организмах злокачественных опухолей специфических хромосомных перестроек, вызывающих активацию онкогенов.

Установлено, что в некоторых случаях врожденной патологии причиной являются мутации в соматических клетках эмбриона. Предполагают, что аутоиммунные патологические процессы и старение организмов может иметь генную основу.

РАК - КАК НАСЛЕДСТВЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Среди многочисленных *мульти-факториальных* болезней большую группу по числу форм и частоте возникновения занимают злокачественные новообразования.

Генеалогическим и близнецовым методами была показана значительная роль наследственных факторов в возникновении рака.

Однако роль факторов окружающей среды также

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

Митохондриальные болезни —

разнообразная группа заболеваний, обусловленных дефектами митохондриального генома. Выявление самостоятельных синдромов митохондриальных болезней, создание генетической карты митохондриальных болезней, разработка дифференцированных подходов к терапии стали возможными в связи со значительными достижениями в исследованиях структуры и функций

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА

Экологическая генетика человека изучает влияние факторов среды обитания на наследственность и изменчивость. Факторы окружающей среды оказывают два типа эффектов: а) изменение проявления определенных аллелей; б) изменение генетического материала у индивидуума в популяциях.

Эффекты первого типа у человека проявляются на индивидуальном уровне в виде патологий, а на популяционном уровне - в виде худшей приспособляемости. Патологические проявления аллелей при действии факторов среды называются *экогенетическими болезнями*.

Эффекты второго типа индуцированы мутациями и отбором. Оба эти процесса ведут к повышению темпов наследственной изменчивости человека на индивидуальном и популяционном уровнях.

- Для современного этапа развития медицинской генетики характерно выявление большого числа новых наследственных болезней и синдромов.
- Эти наблюдения свидетельствуют о полиморфизме и наследственной гетерогенности, свойственных наследственной патологии человека