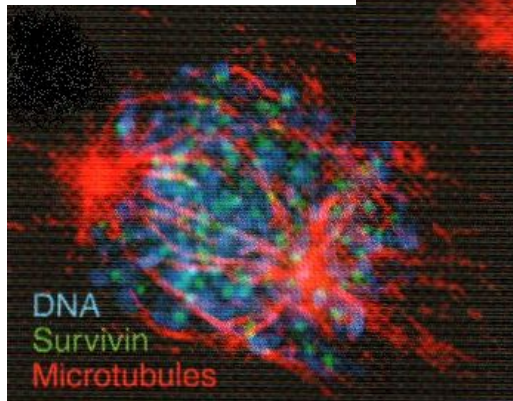
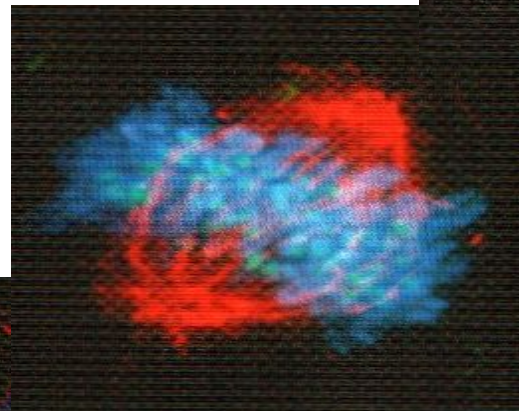
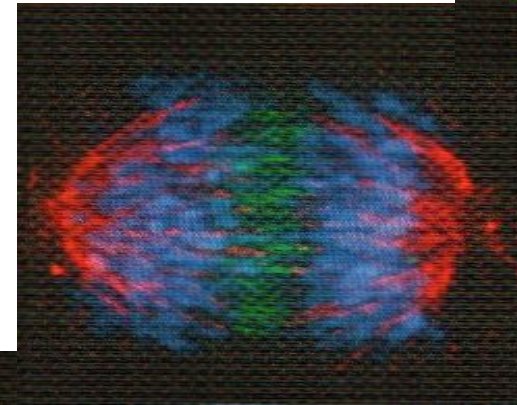
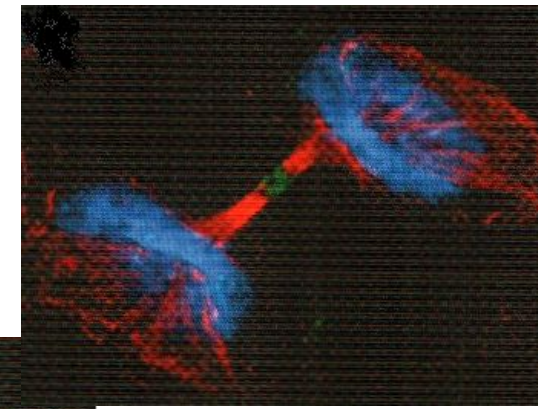


Основы генетики



Кафедра специальной
психологии КГПУ

к.м.н., доц. Бардецкая Я.В.

- **Совокупность всех генов, следовательно, и генетических признаков, называют **ГЕНОТИПОМ**.**
- **Возможность и форма проявления гена зависят от условий среды. Среда здесь – это: условия, окружающие клетку, и присутствие других генов. Гены взаимодействуют друг с другом и, оказавшись в одном генотипе, могут сильно влиять на проявление действия соседних генов.**
- **Совокупность проявившихся признаков организма в результате взаимодействия генотипа с окружающей средой называют **ФЕНОТИПОМ**.**

Признаки:

- **внешние** (цвет кожи, волос, форма уха или носа, окраска цветков);
- **внутренние:**
- **анатомические** (строение тела и взаимное расположение органов),
физиологические (форма и размеры клеток, строение тканей и органов),
биохимические (структура белка, активность фермента, концентрация гормонов в крови).
- Каждая особь имеет свои особенности внешнего вида, внутреннего строения, характера обмена веществ, функционирования органов, т.е. свой фенотип, который сформировался в определенных условиях среды.

Фенотип формируется под влиянием генотипа и условий внешней среды.

- *Генотип отражается в фенотипе, а фенотип наиболее полно проявляется в определенных условиях среды.*

Хромосомы

- Генетическая информация каждого человека сохраняется в 23 парах хромосом, которые очень отличаются размерами и формой. **Хромосома 1** - самая большая, ее размер более чем в три раза больше, чем размер **22 хромосомы**. Двадцать третья пара хромосом - это две специальные хромосомы, X и Y, которые определяют наш пол. Женщины имеют пару **X хромосом** (46, XX), в то время как у мужчин эта пара состоит из **одной X и одной Y хромосомы** (46, XY).
- Основной составляющей каждой хромосомы является **ДНК**, а **гены** - это основные составляющие хромосомной ДНК.
- Молекула каждой хромосомы очень длинная, поэтому для компактности она плотно намотанная на специфические белки-гистоны. **Это явление называется суперскручивание или суперкомпактизация. Длина ДНК одной хромосомы составляет в среднем 5 см.** Для сравнения можно себе представить, что вся ДНК, которая содержится в ядре каждой клетки, в развернутом виде должна иметь длину **около трех метров**. Если вымерять длину всей ДНК организма человека, то, стоит отметить, что если нити ДНК сложить по длине, то этой двойной нитью можно было бы соединить Землю и Солнце около 70 раз.

- ДНК имеет молекулярное строение, обеспечивающее способность к удвоению и к образованию множества разнообразных форм.
- Молекула нуклеиновой кислоты имеет форму нити, представляющей собой цепь нуклеотидов (рис. 3.13).
- Каждый нуклеотид состоит из трех частей: азотистого основания, углеводного компонента и фосфорной кислоты.
- Отдельные нуклеотиды в нуклеиновых кислотах соединены друг с другом через фосфорную кислоту прочной химической связью.
- Углеводный компонент в ДНК представлен сахаром - дезоксирибозой. Сахарный и фосфорный компоненты у всех нуклеотидов одинаковы, что же касается оснований, то существует четыре типа оснований: *аденин, цитозин, гуанин и тимин*. Для простоты их часто обозначают буквами А, Ц, Г и Т.
- Очень важно, что молекула ДНК образована не одной, а двумя нитями, каждая из которых имеет такое строение. Нити соединяются между собой слабыми водородными связями через основания.
- Пары оснований подходят друг к другу, как ключ к замку. При этом аденин всегда стоит в паре с тимином, а гуанин с цитозином (А-Т, Г-Ц, см. рис. 3.14). *Благодаря такому комплементарному строению, эта двойная нить способна точно воспроизводить себя, образуя идентичные двойные нити.*



Рис. 3.13
Строение цепи нуклеидов ДНК



Рис. 3.14
Комплементарное строение ДНК

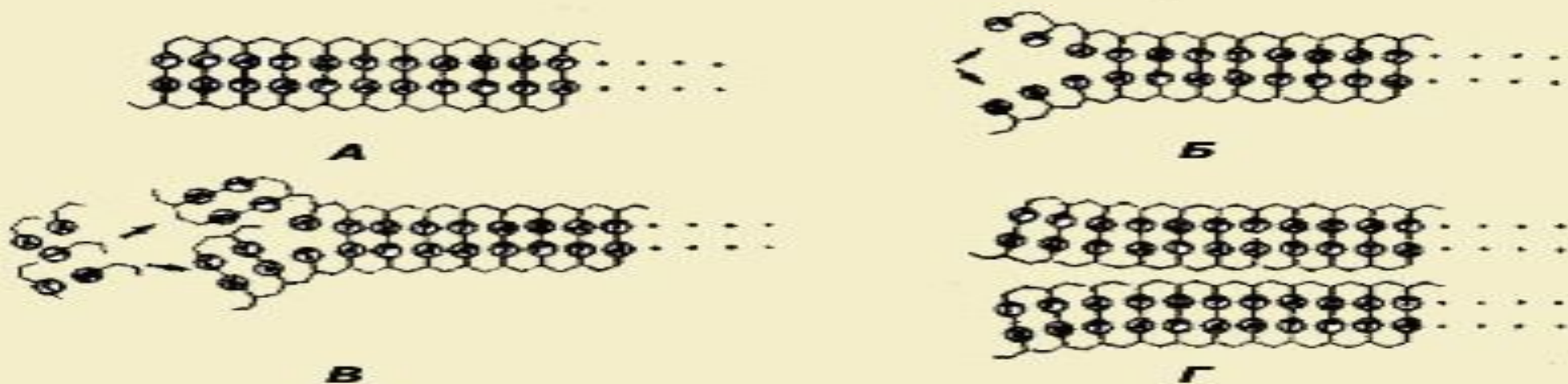
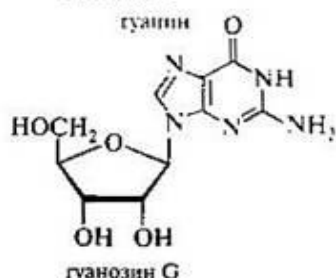
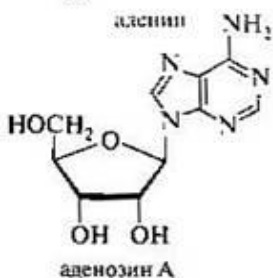
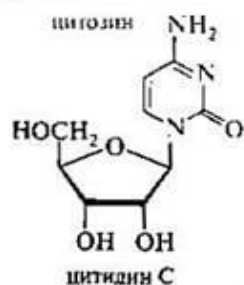
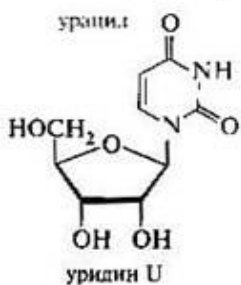
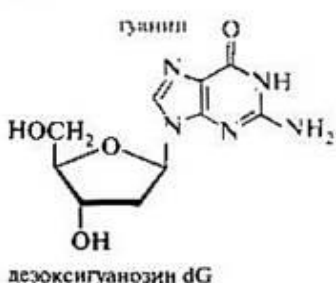
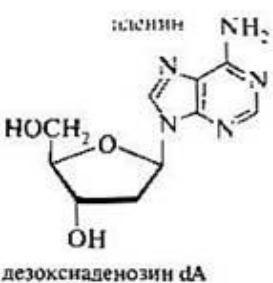
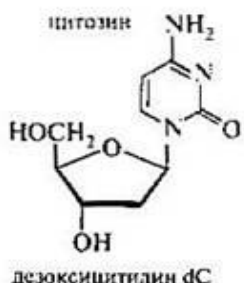
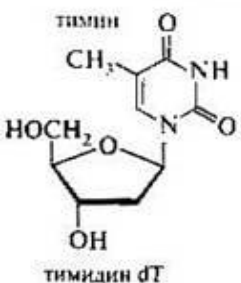


Рис. 3.16
Репликация ДНК по модели Уотсона-Крика

Рибонуклеозиды



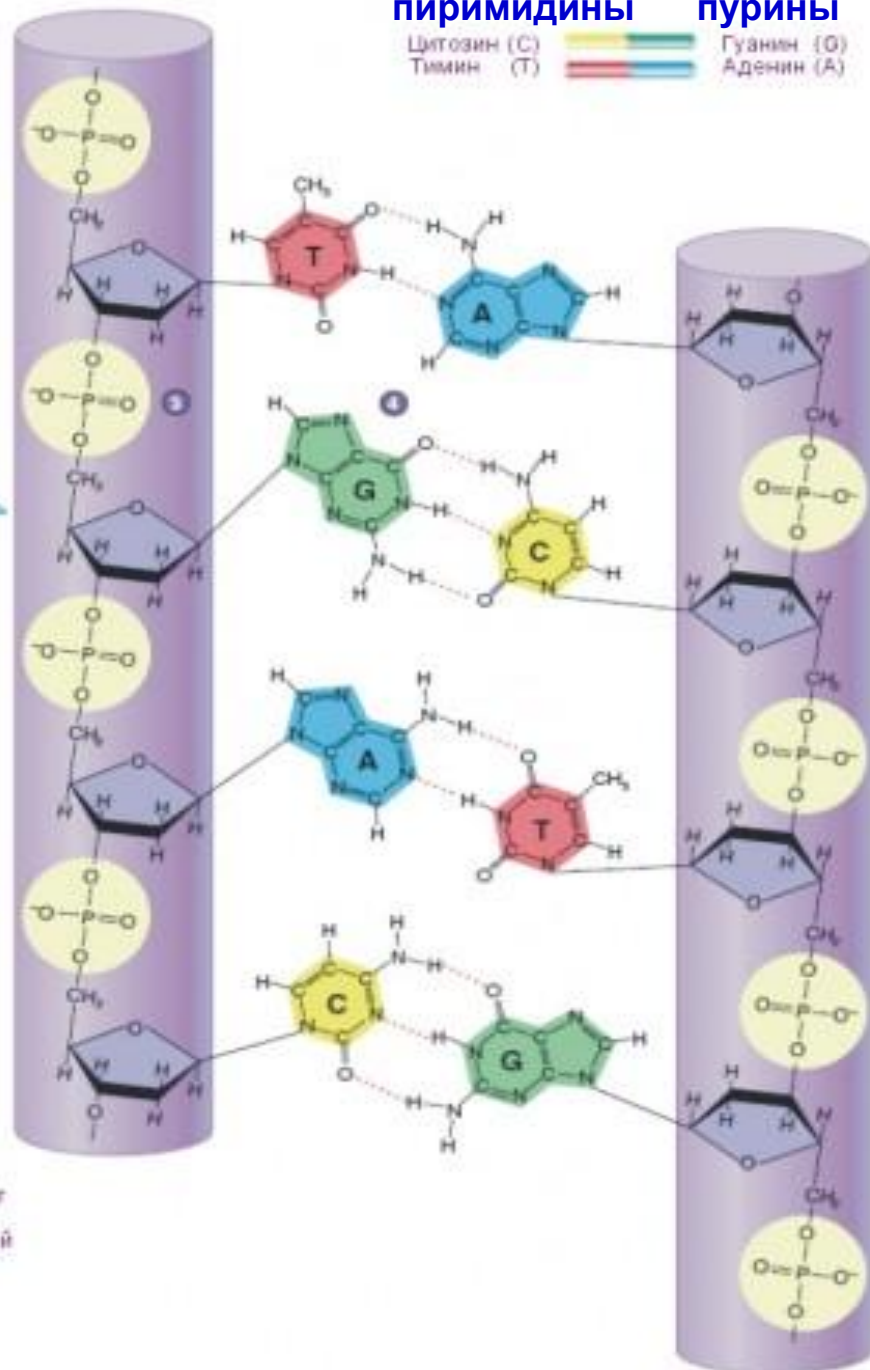
Дезоксирибонуклеозиды



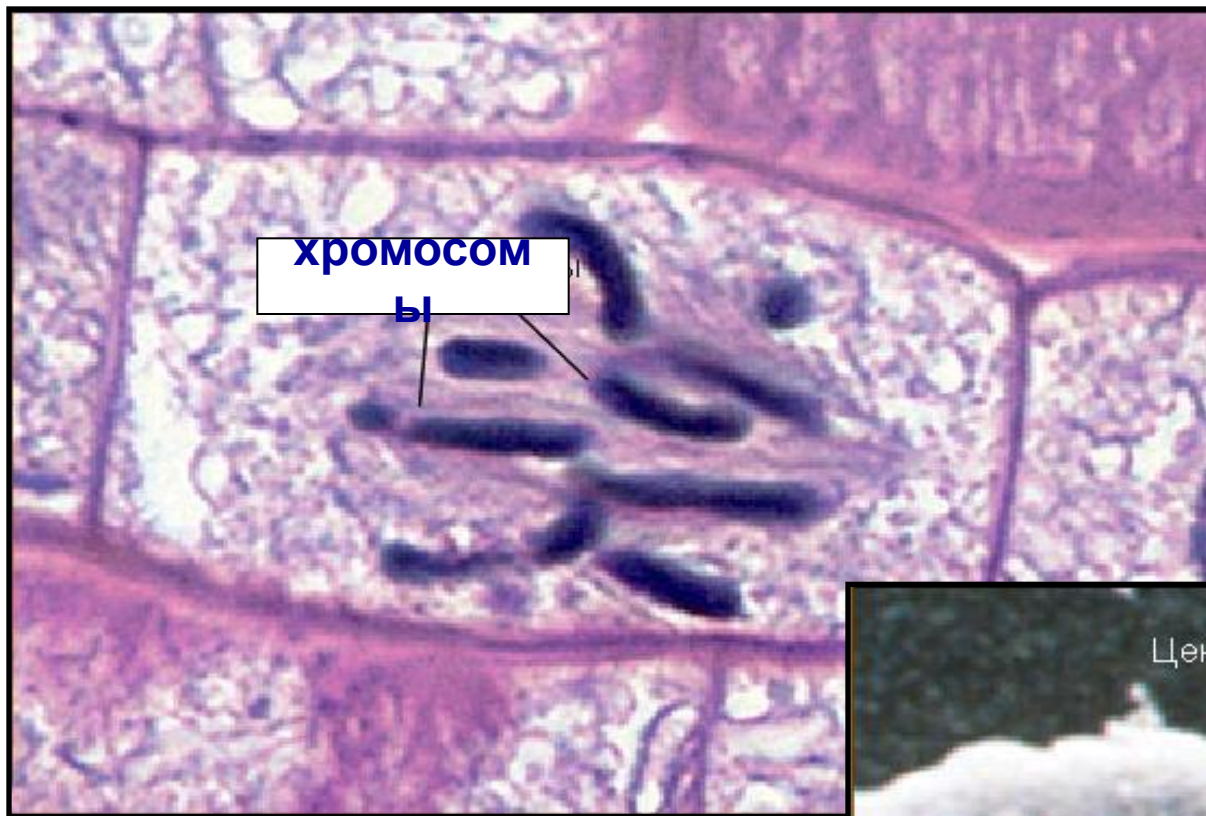
1. Молекула ДНК (DNA) состоит из нуклеотидов, соединенных последовательно в две цепи. Каждая из этих цепей имеет форму спирали. Спираль антипараллельна, то есть направлены в противоположные стороны (красные стрелки).
2. Цепи выпрямлены и увеличены.
3. Между молекулами дезоксирибозы каждой цепи расположены фосфатные группы. Они взаимодействуют с молекулами дезоксирибозы посредством ковалентных связей.
4. Перпендикулярно длинным осям сахарофосфатных оснований каждой спирали расположены основания, пурины и пиримидины. Это цитозин (C), и гуанин (G), тимин (T) и аденин (A). Пурины одной спирали взаимодействуют с пиримидинами противоположной спирали посредством водородных связей (красные точки). Таким образом по последовательности нуклеотидов цепи комплементарны друг другу.

пиримидины пурины

Цитозин (C) Гуанин (G)
Тимин (T) Аденин (A)



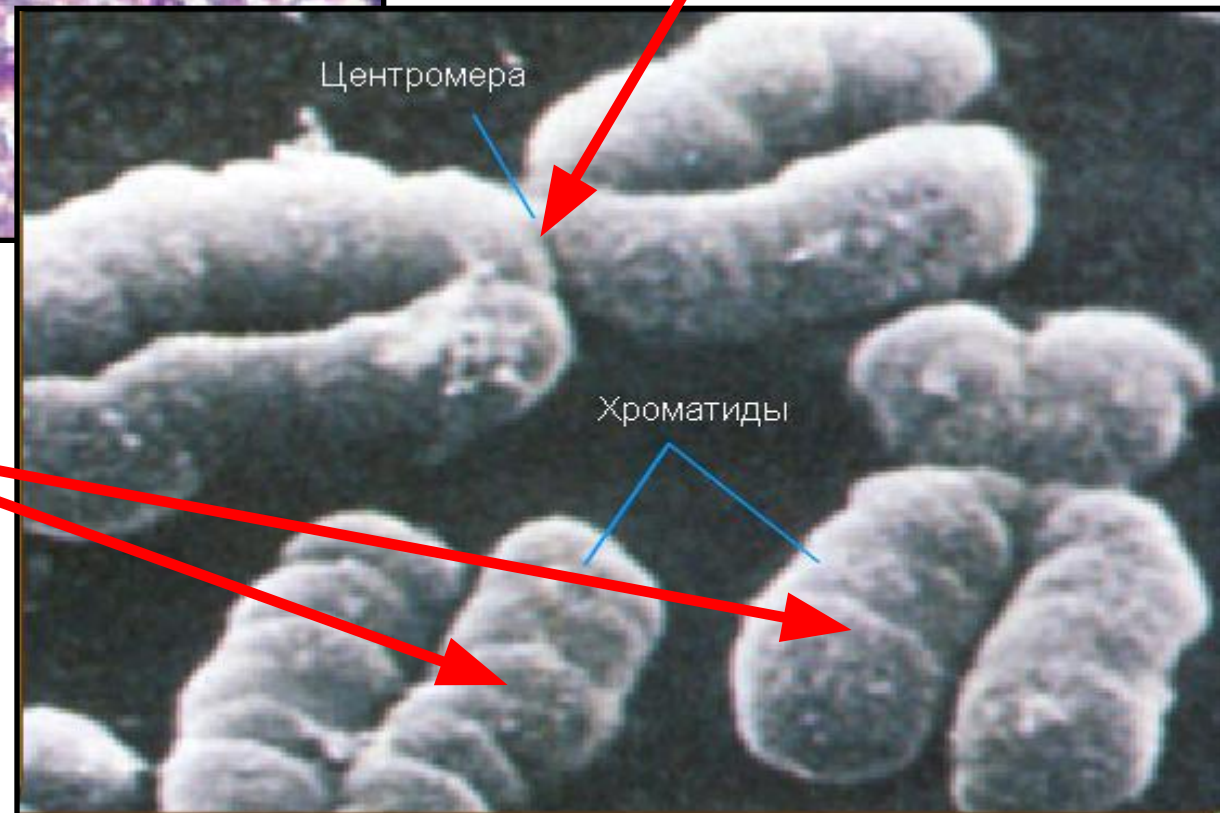
- Почти в центре каждой хромосомы содержится ее центромера, небольшой участок, которая делит **хромосому** на две части, образуя при этом длинное плечо (q) и короткое плечо (p).
- Кроме того, для более детального и точного исследования хромосом используется метод окраски хромосом специальными красителями. Каждая хромосома имеет уникальную четкую полосатую структуру, а каждая полоска имеет номер, который помогает определить (локализовать) конкретную часть хромосомы (локус).
- Этот метод, при котором положение данного гена определяется размещением его на конкретной полосе хромосомы называется цитогенетическим картированием. Например, ген бета-гемоглобина (HBB) размещен на хромосоме 11p15.4. Это означает, что ген HBB расположен на коротком плече (p) хромосомы 11 и находится на 4 полосе 15 участка этой хромосомы.



хромосом

ы

центромера



Центромера

Хроматиды

Хроматиды

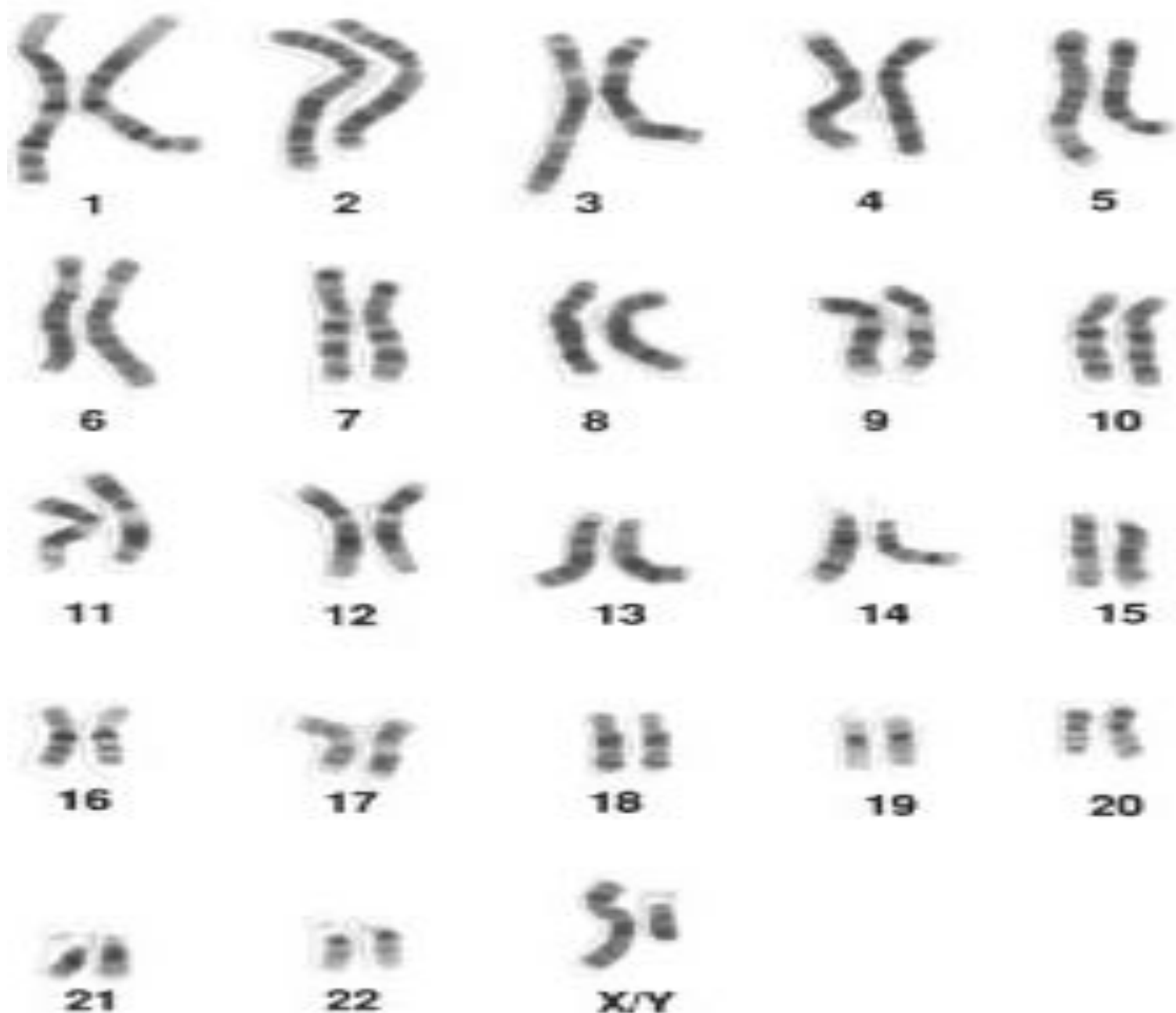
ХРОМАТИДА (от греч. chroma - цвет, краска + eidos - вид) — часть хромосомы от момента ее удвоения до разделения на две дочерние в анафазе. Хроматиды образуются в результате удвоения хромосом в процессе деления клетки.

Центромера

Молекула ДНК

Две хроматиды





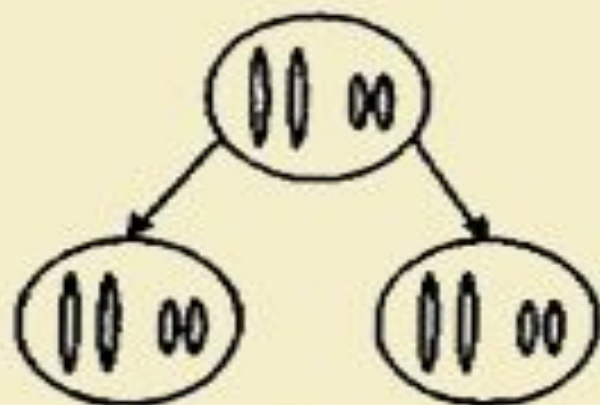
Кариограмма мужчины

Это изображение 23 пар человеческих хромосом. Они окрашены и размещены по мере уменьшения размера. Наличие в последней паре Y хромосомы, свидетельствует о том, что этот набор хромосом - мужской.

Два типа клеточного деления

- **В 1879 г.** были описаны процессы, происходящие в ядре при образовании двух идентичных клеток. Подобные деления клеток происходят во время процессов роста и регенерации тканей.
- **В 1887 г.** было высказано предположение, что в процессе образования гамет осуществляется другой тип клеточного деления.
- **Деление первого типа, характерное для процессов размножения соматических клеток, т.е. клеток тела, было названо митозом, а деление второго типа, приводящее к образованию половых клеток (гамет), получило название мейоза.**
- Процессы, происходящие в клетках во время митоза и мейоза, во многом похожи, но результаты получаются совершенно различными.

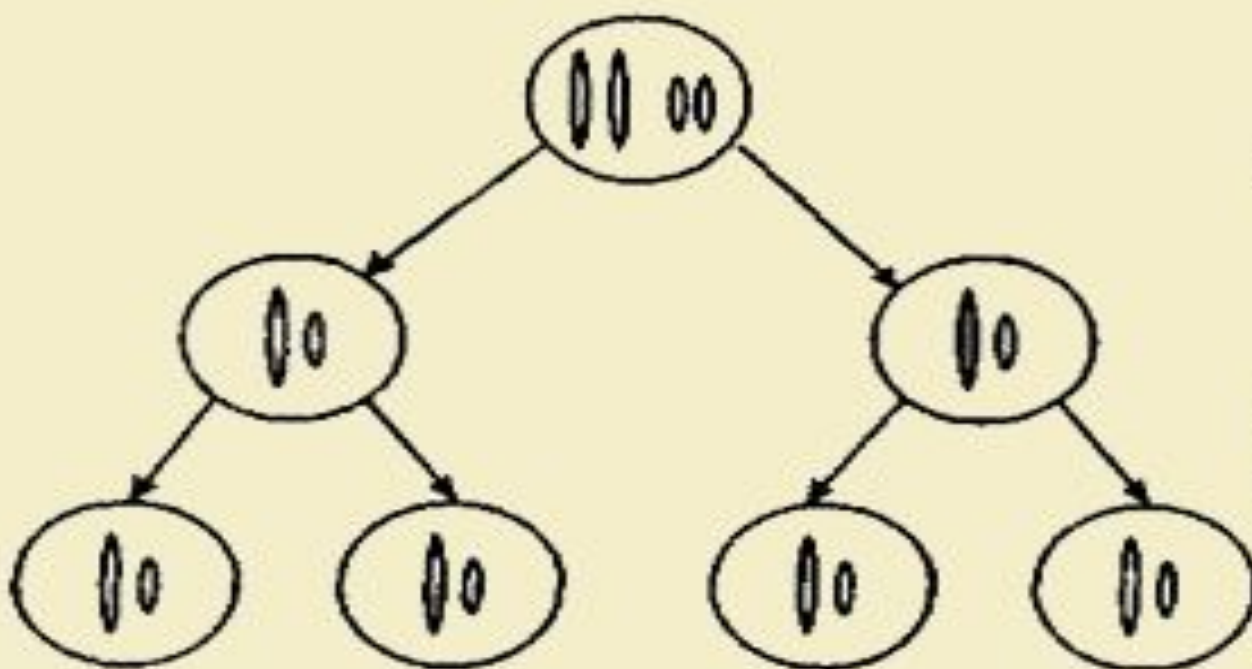
- **Митоз - это такое деление клеточного ядра, при котором образуются два дочерних ядра с наборами хромосом, идентичными наборам родительской клетки.**
- Вместе с делением ядра происходит и деление цитоплазмы на две равные части, и восстановление клеточной мембраны. **Митотическое деление приводит к увеличению числа клеток, обеспечивая процессы роста, регенерации и замещения клеток у всех высших животных и растений.**
- **Мейоз - это процесс деления клеточного ядра с образованием четырех дочерних ядер, каждое из которых содержит вдвое меньше хромосом, чем исходное ядро, поэтому его еще называют редукционным (от лат. reductio - уменьшение).**
- При мейозе в родительской клетке сначала происходит однократное удвоение хромосом (как в митозе), но вслед за этим следуют два цикла ядерных (и клеточных) делений - **первое деление мейоза и второе деление мейоза**. Таким образом, **при мейозе ядро делится дважды, а хромосомы удваиваются только один раз**. В результате образуются четыре клетки, в которых число хромосом в два раза меньше, чем в родительской. **Мейоз обеспечивает сохранение в ряду поколений постоянного числа хромосом у видов с половым размножением. В связи с тем, что при оплодотворении происходит слияние материнского и отцовского ядер, их хромосомы объединяются.**



а. Митоз

Родительская клетка с двумя парами хромосом

Дочерние клетки



б. Мейоз

I деление мейоза (редукционное)

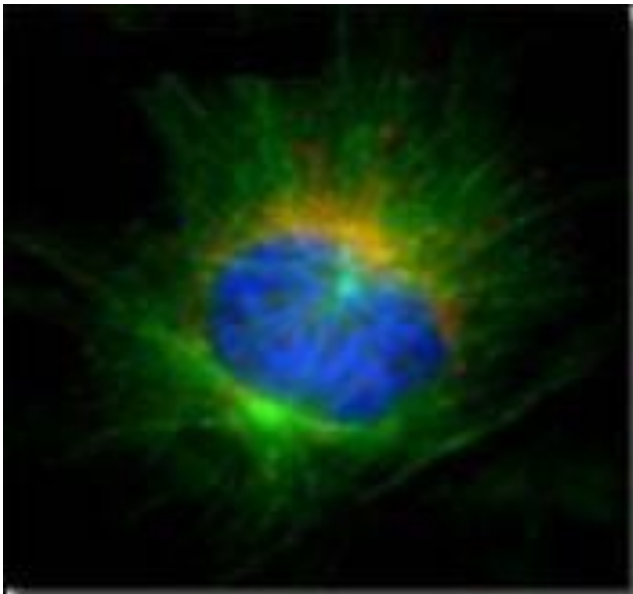
II деление мейоза (идет по типу митоза без редукции числа хромосом)

Дочерние клетки (гаметы), в которых в два раза меньше хромосом; в гаметах хромосомы непарны

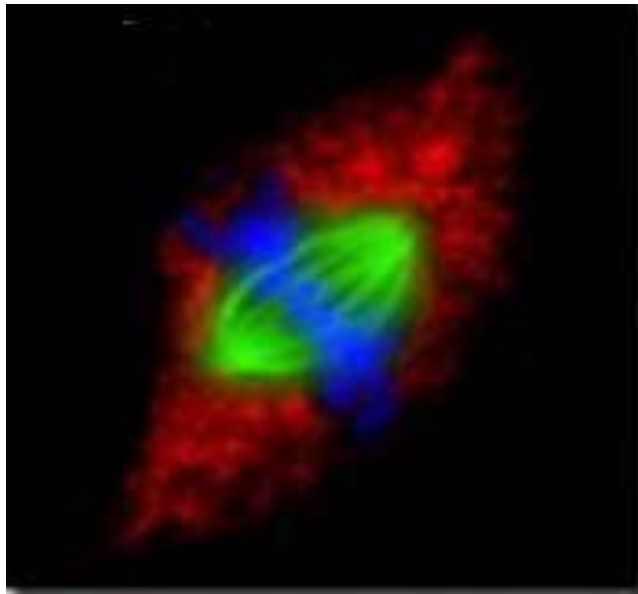
Рис. 3.3

Схема митоза и мейоза

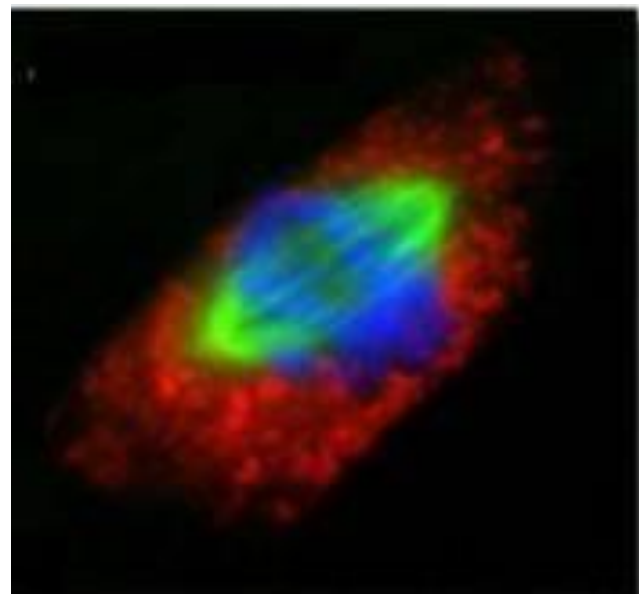
Фазы митоза



Профаза

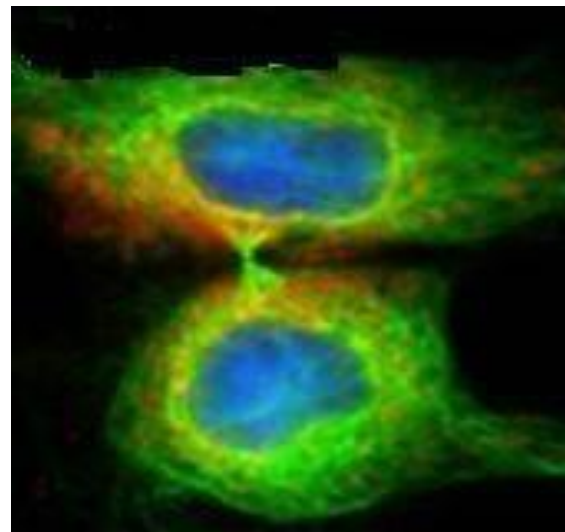
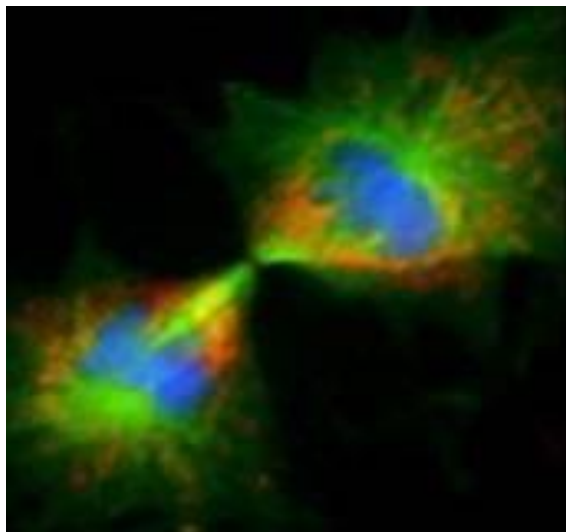


Метафаза



Анафаза

Телофаза
1



Телофаза 2
ЦИТОКИНЕЗ

Первое деление мейоза (редукционное)



- Поздняя
профаза I

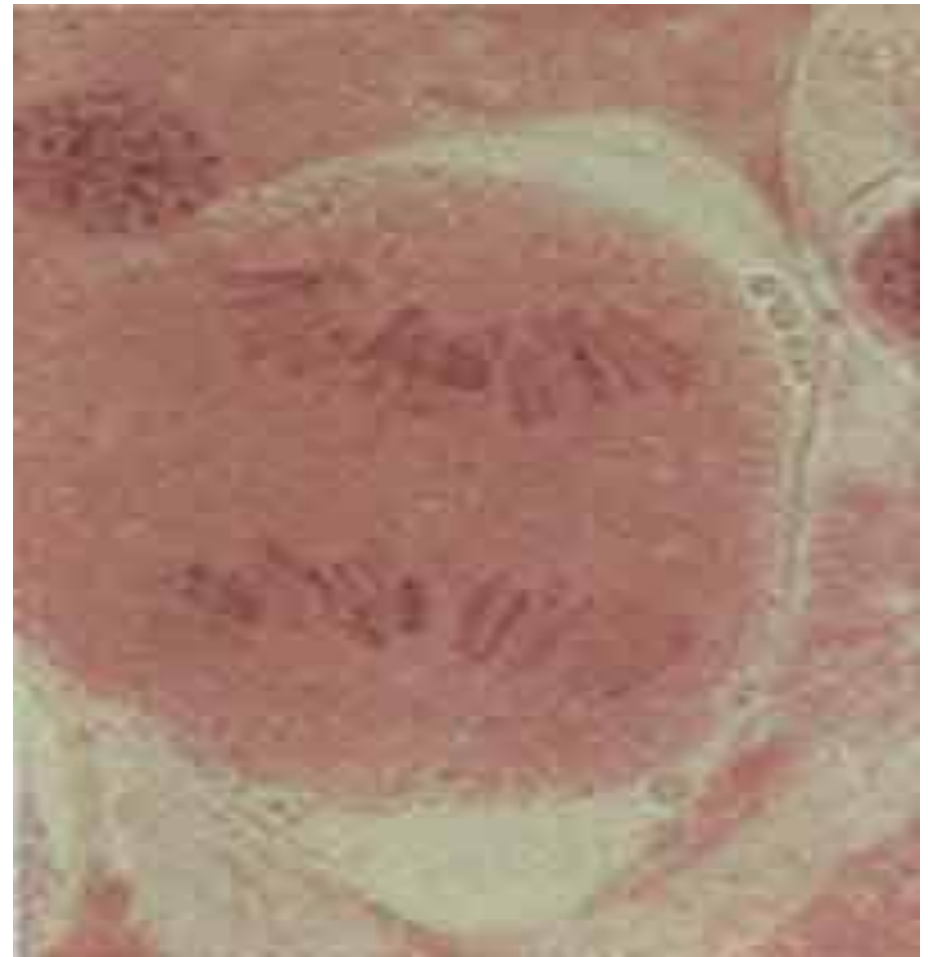


Метафаза I

Первое деление мейоза (редукционное)

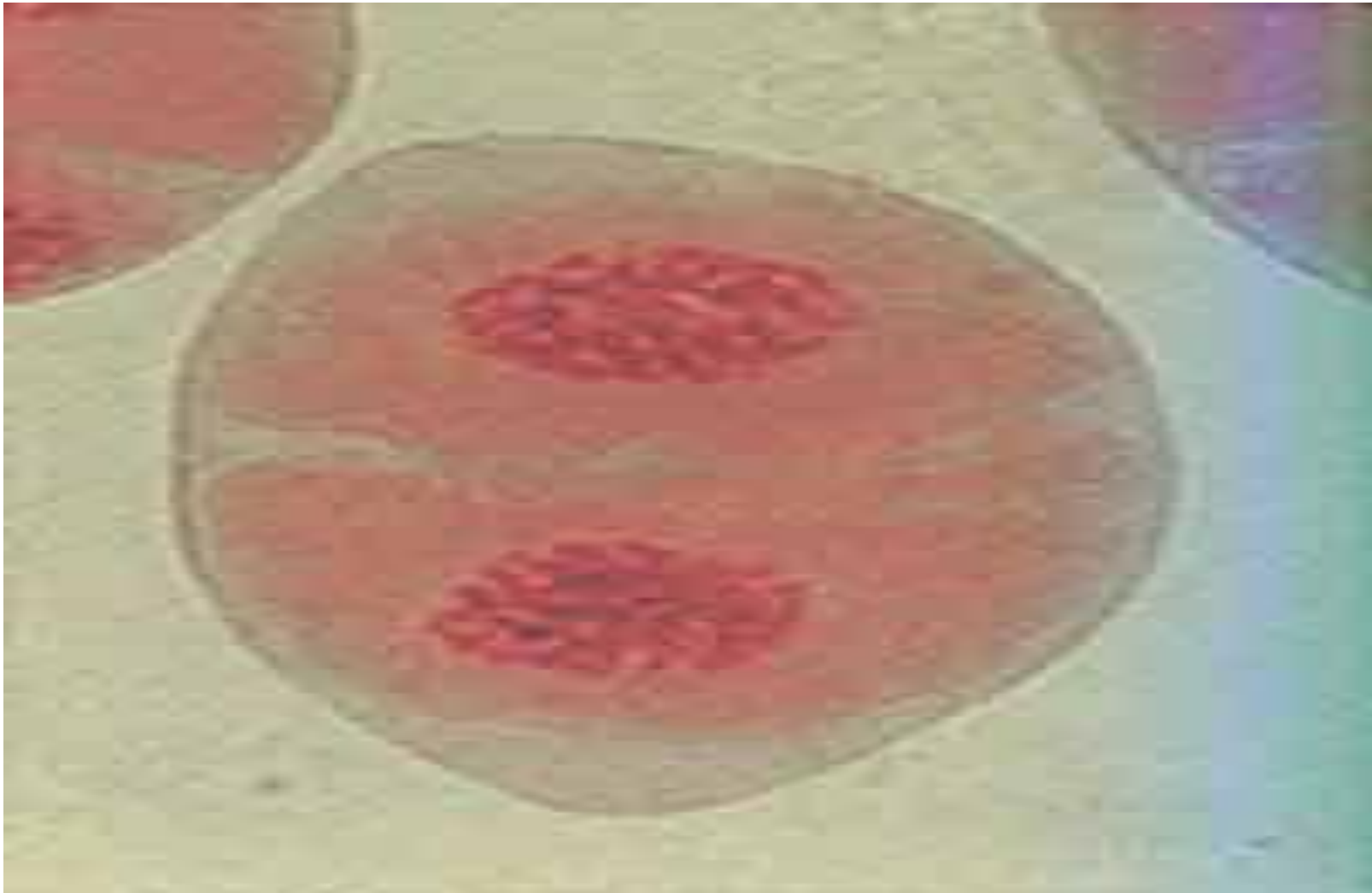


Анафаза I

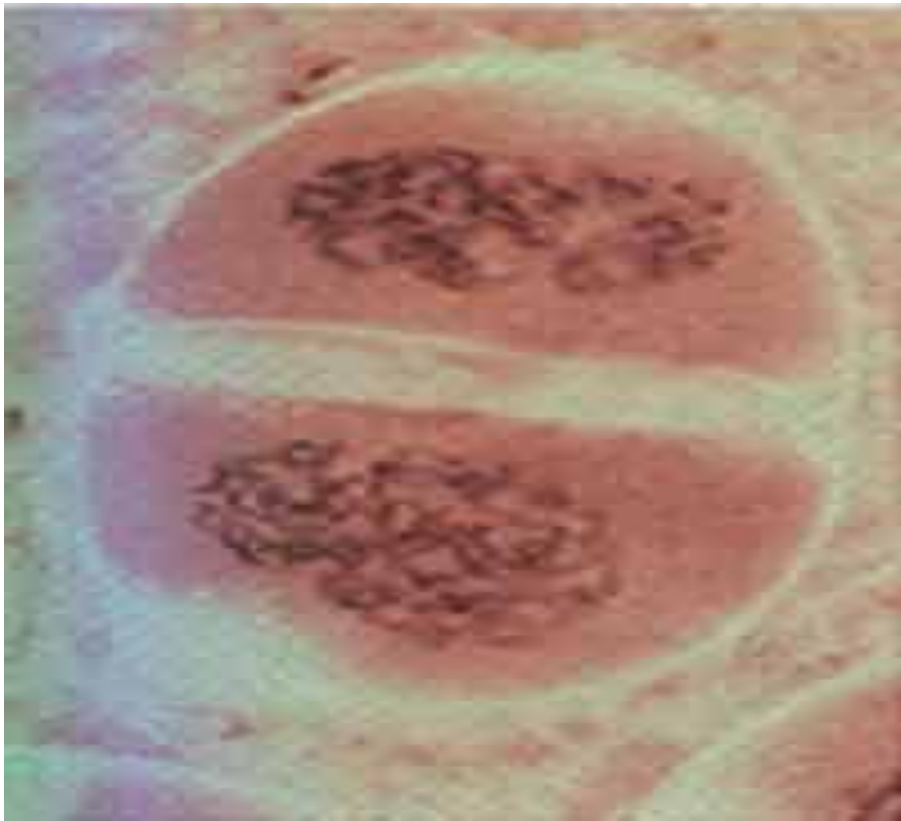


Телофаза I

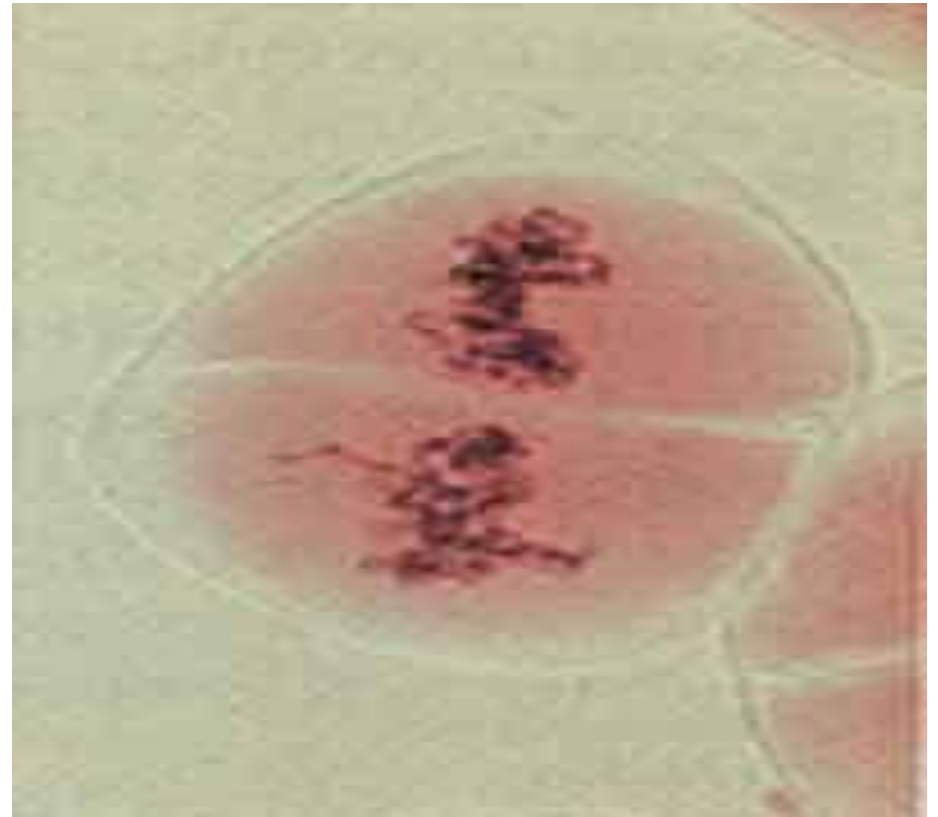
Интеркинез (интерфаза) между I и II делениями мейоза



Второе деление мейоза (эквационное)

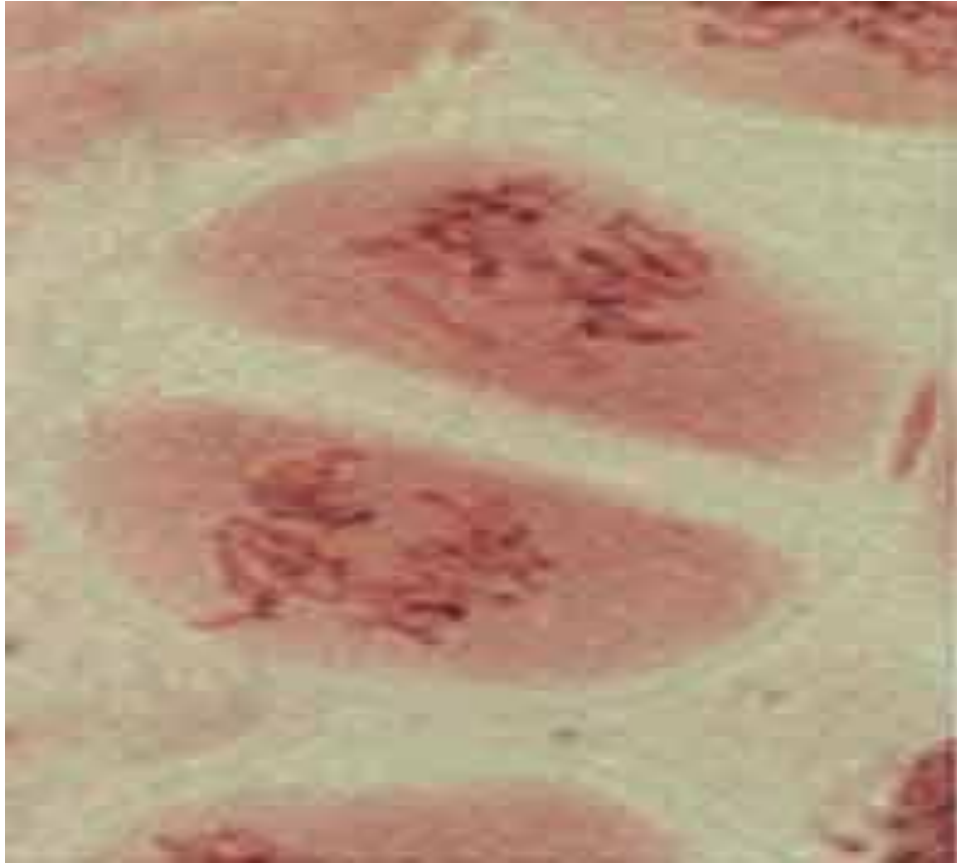


• Профаза II

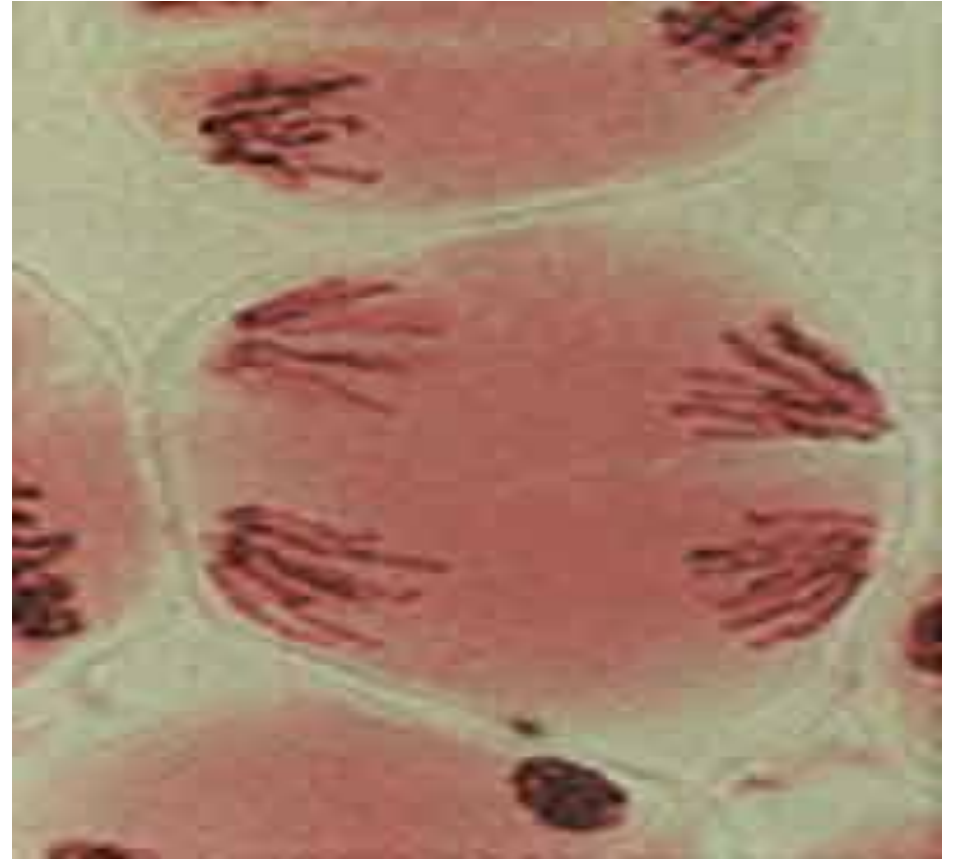


Метафаза II

Второе деление мейоза (эквационное)



• Анафаза II



Телофаза II

Цитокинез II-го деления мейоза



Хромосомная теория наследственности

Основные положения хромосомной теории наследственности

- Хромосомная теория наследственности - это учение о локализации наследственных факторов в хромосомах клеток.
- Она утверждает, что преемственность в ряду поколений определяется преемственностью хромосом.
- Первые положения хромосомной теории наследственности были сформулированы Т. Бовери (1902-1907) и У. Сеттоном (1902-1903), а затем детально разработаны в начале XX века школой Т.Г. Моргана.
- Впоследствии эти положения получили подтверждение при изучении генетического механизма определения пола у животных, в основе которого лежит распределение половых хромосом среди потомков.

Основные положения хромосомной теории наследственности:

1. Материальные носители наследственности – гены находятся в хромосомах, располагаются в них линейно на определенном расстоянии друг от друга.
2. Гены, расположенные в одной хромосоме, относятся к одной группе сцепления. Число групп сцепления соответствует гаплоидному числу хромосом.
3. Признаки, гены которых находятся в одной хромосоме, наследуются сцеплено.
4. В потомстве гетерозиготных родителей новые сочетания генов, расположенных в одной паре хромосом, могут возникать в результате кроссинговера в процессе мейоза.
5. Частота кроссинговера, определяемая по проценту кроссоверных особей, зависит от расстояния между генами.
6. На основании линейного расположения генов в хромосоме и частоты кроссинговера как показателя расстояния между генами можно построить карты хромосом.
 - Т. Морган и его коллеги ошибочно считали, что ген является единицей мутации, рекомбинации и функции, т.е. гены мутируют и рекомбинируют как единое целое.
 - В 20-30-х гг. XX века А.С. Серебровским и Н.П. Дубининым на примере генов дрозофилы было показано, что гены имеют сложную природу. Это открытие подтвердилось последующими работами зарубежных учёных.

Генетика пола

- При сравнении хромосомных наборов неполовых клеток женского и мужского пола в одной паре хромосом выявлены различия, хотя в одном из полов и эти хромосомы одинаковые. Их называют X (икс) хромосомами. У второй пола одна такая же X-хромосома, а вторая отличается по своему строению. Она названа Y-хромосомой.
- Эту пару принято называть половым хромосомам, а все пары хромосом идентичны у мужской и женской особей - аутосомами. Половые (X и Y) хромосомы отличаются не только по морфологии, а также по информации, что содержится в них.
- Сочетание половых хромосом между собой определяет пол организма. Клетки женского организма содержат две X-хромосомы (XX). Мужские клетки содержат одну X и одну Y-хромосомы (XY).

- Гаметой женского организма является яйцеклетка. В процессе овогенеза (образования яйцеклетки) яйцеклетка всегда содержит **X-хромосому**.
- Гаметой мужского организма является сперматозоид, который образуется в процессе сперматогенеза и может содержать **X или Y-хромосому**.
- Во время оплодотворения происходит слияние женской яйцеклетки и мужского сперматозоида. Соответственно X-хромосома во время слияния объединяется с другой половой хромосомой от сперматозоида - X или Y.
- При слиянии гамет (яйцеклетка у женщин и сперматозоид у мужчин) **X-хромосомы матери с гаметой с X-хромосомой отца образуется зигота** (структура образующаяся при слиянии гамет и дает начало новому организму) **с двумя X-хромосомами (XX), которая дает начало женскому организму**.
- Если же сливается гамета матери с X-хромосомой с гаметой отца с Y-хромосомой, то образуется зигота, которая содержит одну X и одну Y-хромосому (XY) соответственно давая начало мужском организму.

Сцепление и кроссинговер

- В том случае, когда гены разных признаков располагаются в одной хромосоме, их называют **сцепленными**.
- Однако не следует думать, что сцепленные гены навеки связаны друг с другом.
- На самом деле природа предусмотрела механизм, позволяющий этим генам иногда рекомбинировать, правда, если они не слишком близко расположены в хромосоме.
- Гены располагаются в хромосомах линейно по всей их длине. В процессе мейоза при конъюгации (**сближении**) гомологичных хромосом создаются условия для возникновения процесса, который носит название **кроссинговер, или перекрест**.

- **Этот механизм позволяет гомологичным хромосомам обмениваться участками.**
- **Пары генов, далеко расположенные друг от друга, должны рекомбинировать с большей вероятностью, чем близко расположенные гены.**

Центромера



А

Рис. 3.12

Кроссинговер хромосом, происходящий при мейозе. **А.** Схематическое представление процесса. А и а, В и в пары аллелей. **Б.** Фотография хромосом кобылки (*Chorthippus parallelus*) в диплотенной стадии мейоза (профаза I). Видны гомологичные пары уже дуплицированных хромосом (см. схему). На некоторых парах видно несколько точек перекреста (хиазмы). Отдельные пары уже уплотнились в преддверии метафазы I. (С любезного разрешения В. John.)



Б

Процесс образования гамет в двух поколениях (родители и потомок).

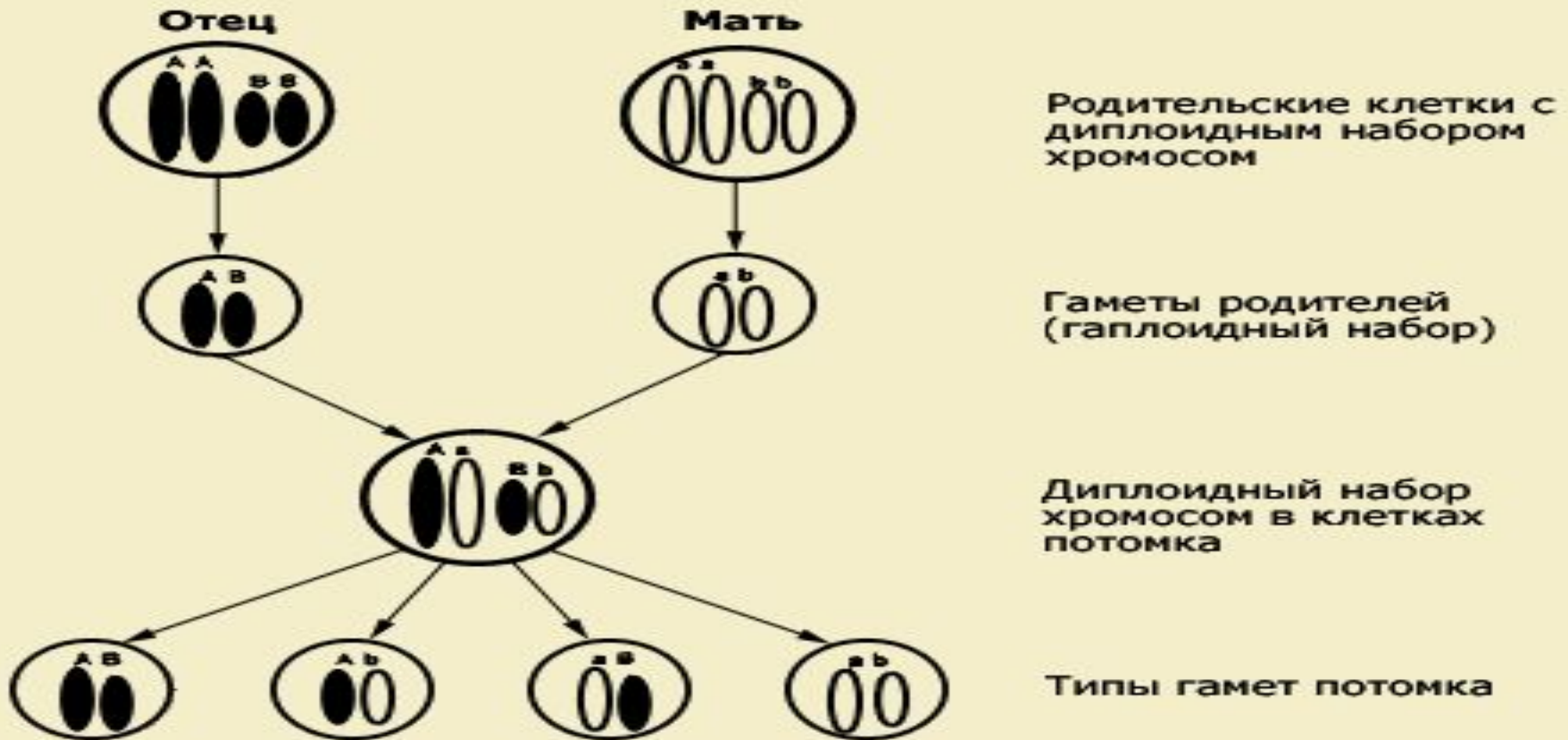


Рис. 3.10

Рекомбинация хромосом в процессе образования гамет в двух поколениях

Гены

- **Ген** — это небольшой участок хромосомы (участок молекулы ДНК), обладающий определенной биохимической функцией и оказывающий специфическое влияние на свойства особи.
- Гены собираются в блоки, а последние — в ДНК-нить (хромонему). ДНК-нить соединяется в хроматиды. Две хроматиды образуют хромосому.
- Гены подразделяются по виду их функции и по активности.
- По виду их функции гены делятся на структурные, операторы и регуляторы.
- **Структурный ген (цистрон)** — это ген, хранящий информацию о структуре белковой молекулы.
- **Ген-оператор** управляет активностью нескольких генов-цистронов и располагается непосредственно возле них. **Комплекс из гена-оператора и группы структурных генов, им управляемых, образует оперон.**
- **Ген-регулятор** регулирует активность оперона с помощью специального вещества, им продуцируемого **репрессора**. Репрессор, воздействуя на ген-оператор, ингибирует его и благодаря этому снижает активность связанных с ним цистронов.

Генетический код

- Каким же образом информация о последовательности оснований ДНК преобразуется в последовательность аминокислот в белках?
- Есть всего четыре различных основания - **А,Т,Г,Ц**, а в состав белков входят **20 различных аминокислот**.
- Только код, состоящий из трех оснований, мог бы обеспечить включение всех 20 аминокислот в состав белка, поскольку число возможных триплетов здесь $4^3 = 64$. Таким образом, каждой аминокислоте должно соответствовать три последовательных основания ДНК.
- **Эта зависимость между основаниями и аминокислотами известна под названием генетического кода.**
- Доказательства триплетности кода были получены в 1961 г. Фрэнсисом Криком.

Основные особенности генетического кода могут быть сформулированы следующим образом:

1. Аминокислота кодируется **триплетом** оснований в полинуклеотидной цепи ДНК.
2. Код является универсальным. У всех живых организмов одни и те же триплеты кодируют одни и те же **аминокислоты**.
3. Аминокислота может кодироваться более чем одним триплетом (напомним, что число возможных триплетов 64, а число аминокислот 20).
4. Триплеты **УАА, УАГ и УГА** не кодируют аминокислот, а являются стоп-сигналами при считывании (РНК), ДНК: **АТТ, АТЦ, АЦТ**.

Код неперекрывающийся, то есть каждое основание может принадлежать только одному триплету

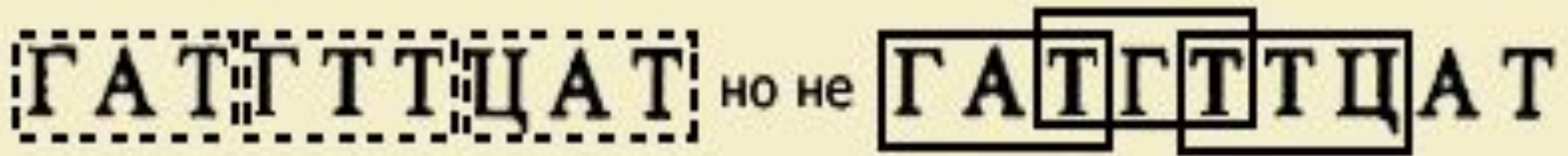
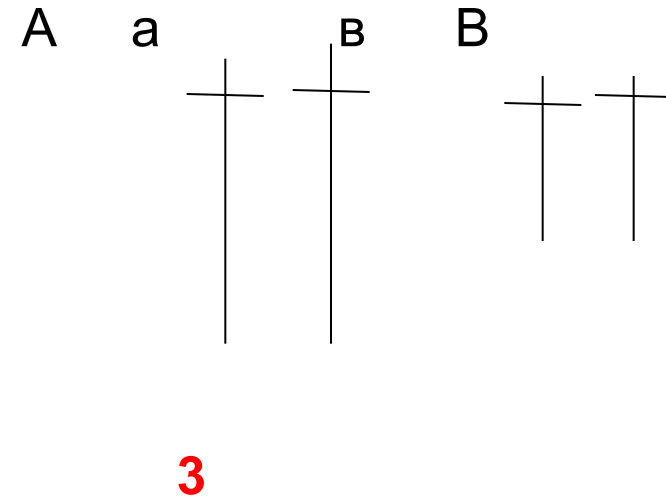
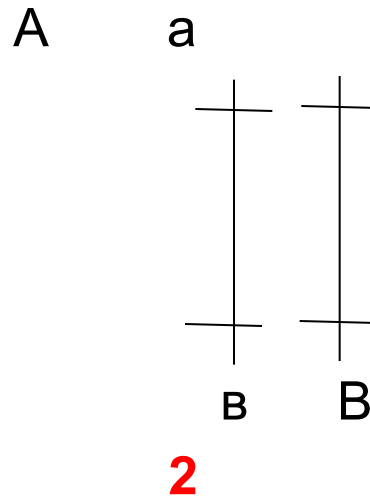
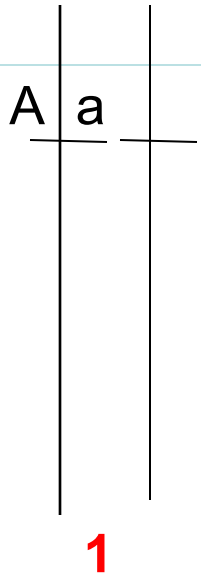


Рис. 3.18

Триплетный неперекрывающийся генетический код

Взаимодействие аллельных генов

- **Аллели** (греч. *allogen* — различные формы) — это альтернативные формы гена, определяющие альтернативные формы одного и того же признака.
- Гены, которые занимают идентичные (гомологические) локусы в гомологичных хромосомах, называются аллельными. У каждого организма есть по два аллельных гена.



Расположение аллельных генов и неаллельных генов

1- аллельные гены **A** и **a** расположены в одинаковых участках гомологичных хромосом;

2 – неаллельные гены «**A**» и «**B**» расположены в разных участках гомологичных хромосом;

3 - неаллельные гены «**A**» и «**B**» расположены в нехомологичных хромосомах.

Формы взаимодействия между аллельными генами: полное доминирование, неполное доминирование, кодоминирование и сверхдоминирование.

- **Основная форма взаимодействия - полное доминирование**, которое впервые описано Г. Менделем. Суть его заключается в том, что в гетерозиготном организме проявление одной из аллелей доминирует над проявлением другой.
- **Неполное доминирование** - форма взаимодействия, при которой у гетерозиготного организма (Aa) доминантный ген (A) не полностью подавляет рецессивный ген (a), вследствие чего проявляется промежуточный между родительскими признак.

- **При кодоминировании** в гетерозиготных организмах каждый из аллельных генов вызывает формирование зависимого от него продукта, то есть оказываются продукты обеих аллелей. Классическим примером такого проявления является система групп крови, в частности система АВО, когда эритроциты человека несут на поверхности антигены, контролируемые обеими аллелями (**IV группа**).
- **Сверхдоминирование** - когда доминантный ген в гетерозиготном состоянии проявляется сильнее, чем в гомозиготном. **Так, у дрозофилы при генотипе АА-нормальная продолжительность жизни; Аа - удлиненная жизнь; аа - летальный исход.**

Взаимодействие неаллельных генов

- Известно много случаев, когда признак или свойства детерминируются двумя или более неаллельными генами, которые взаимодействуют между собой. Хотя взаимодействие условно, потому что взаимодействуют не гены, а контролируемые ими продукты. При этом имеет место отклонение от менделевских закономерностей расщепления.

Различают четыре основных типа взаимодействия генов:
комплементарность, эпистаз, полимерию и модифицирующее действие (плейотропия).

- **Комплементарность** это такой тип взаимодействия неаллельных генов, когда один ген дополняет действие другого неаллельного гена, и они вместе определяют новое проявление признака. Причем соответственный признак развивается только в присутствии обоих неаллельных генов.
- **Комплементарность бывает доминантной** (когда комплементирующие гены доминантны) **и рецессивной** (когда формирование нового признака связано с взаимодействием рецессивных аллелей). Но во всех случаях, когда гены расположены в разных парах хромосом, в основе расщеплений лежат цифровые законы, установленные Менделем.

- 1. Примером** комплементарного взаимодействия генов у человека может быть синтез защитного белка - интерферона. Его образование в организме связано с комплементарным взаимодействием двух неаллельных генов, расположенных в разных хромосомах.
- 1. Чтобы человек имел нормальный слух,** необходима согласованная деятельность нескольких пар генов, каждый из которых может быть представлен доминантным и рецессивным аллелями. У человека слух нормален, если каждый из них имеет хотя бы по одному доминантному аллелю в диплоидном наборе хромосом. В случае, если хотя бы один из них представлен гомозиготой рецессивной, человек будет глухим.
- Разберем это на простом примере,** предположив, что нормальный слух формирует пара генов, и рассмотрим явление комплементарности.

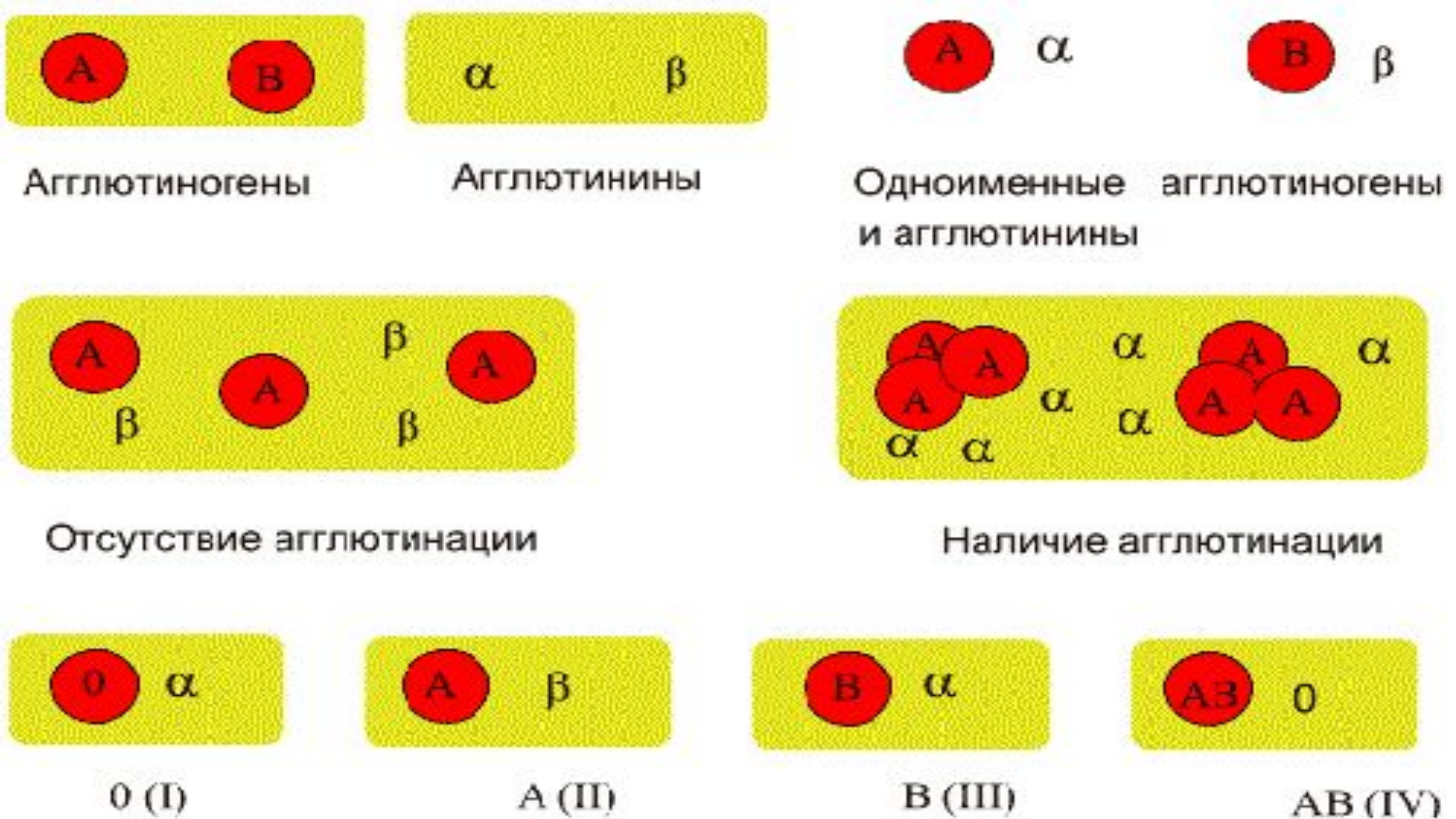
- **Пример:** в брак вступает пара глухих, у них рождаются дети, которые все слышат. Это может быть только в случае, если один родитель страдает глухотой по гену «в» (ААВв), а другой — по гену «а» (ааВВ).
- **Все дети получают с гаметой Ав и аВ доминантные аллели, их генотипы будут одинаковы — АаВв**, то есть каждая гамета будет иметь доминантный аллель по каждому гену, которые будут взаимодействовать, дополняя друг друга и формировать новый, по отношению к родителям, признак — нормальный слух. Это и есть комплементарное взаимодействие генов.
- Допустим, что дети вступят в брак с себе подобными, и оценим вероятность рождения слышащих и глухих детей в этом случае.
- **Таким образом, мы получили соотношение: 9 слышащих : 7 глухих**
Соотношение фенотипических классов при комплементарном взаимодействии может быть разным, в зависимости от вида комплементарности и проявляемости отдельных генов: 9:3:3:1; 9:6:1; 9:7.

Пример: $AaBb$

ж м	AB	Ab	aB	ab
AB	$AABB$	$AABb$	$AaBB$	$AaBb$
Ab	$AABb$	$AAbb$	$AaBb$	$Aabb$
aB	$AaBB$	$AaBb$	$aaBB$	$aaBb$
ab	$AaBb$	$Aabb$	$aaBb$	$aabb$
9 слышащих : 7 глухих				

- **Эпистаз** - это такое взаимодействие неаллельных генов, при котором один ген подавляет действие другого неаллельного гена. Угнетение могут вызывать как доминантные, так и рецессивные гены ($A > B$, $a > B$, $B > A$, $b > A$), и в зависимости от этого различают **эпистаз доминантный и рецессивный**.
- Подавляющий ген получил название ингибитора или супрессора. **Гены-ингибиторы в основном не детерминируют развитие определенного признака, а лишь подавляют действие другого гена.**
- Если ген-супрессор рецессивный, то возникает криптомерия (греч. хриштад - тайный, скрытый).
- У человека таким примером может быть **"Бомбейский феномен"**. В этом случае редкий рецессивный аллель "х" в гомозиготном состоянии (мм) подавляет активность гена J^B (определяющий В (III) группу крови системы АВО). Поэтому женщина с генотипом j^B_xx , фенотипно имеет I группу крови - 0 (I).

Представление об агглютинации и группах крови человека



- Большинство количественных признаков организмов определяется несколькими неаллельными генами (полигенами).
Взаимодействие таких генов в процессе формирования признака называется полимерным.
- В этом случае две или более доминантных аллели в равной степени влияют на развитие одного и того же признака. Поэтому полимерные гены принято обозначать одной буквой латинского алфавита с цифровым индексом, например: **A1A1** и **a1a1**.
- Биологическое значение полимерии заключается в том, что признаки, кодируемые этими генами, более стабильны, чем те, которые кодируются одним геном.
- **Организм без полимерных генов был бы очень неустойчивым: любая мутация или рекомбинация приводила бы к резкой изменчивости, а это в большинстве случаев имеет неблагоприятный характер.**

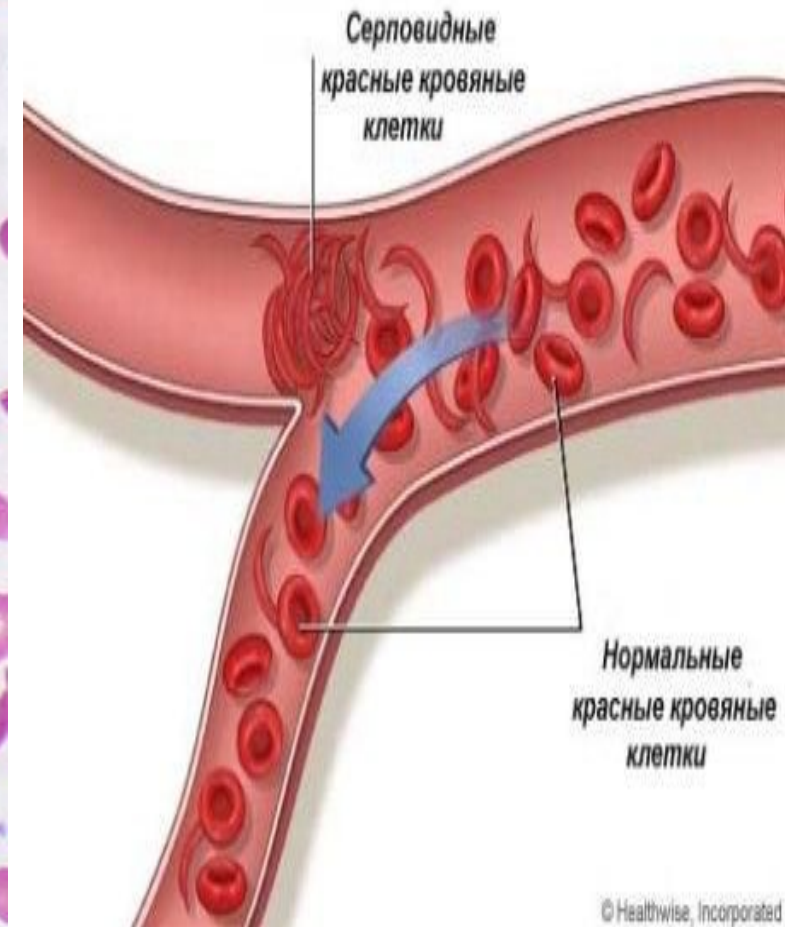
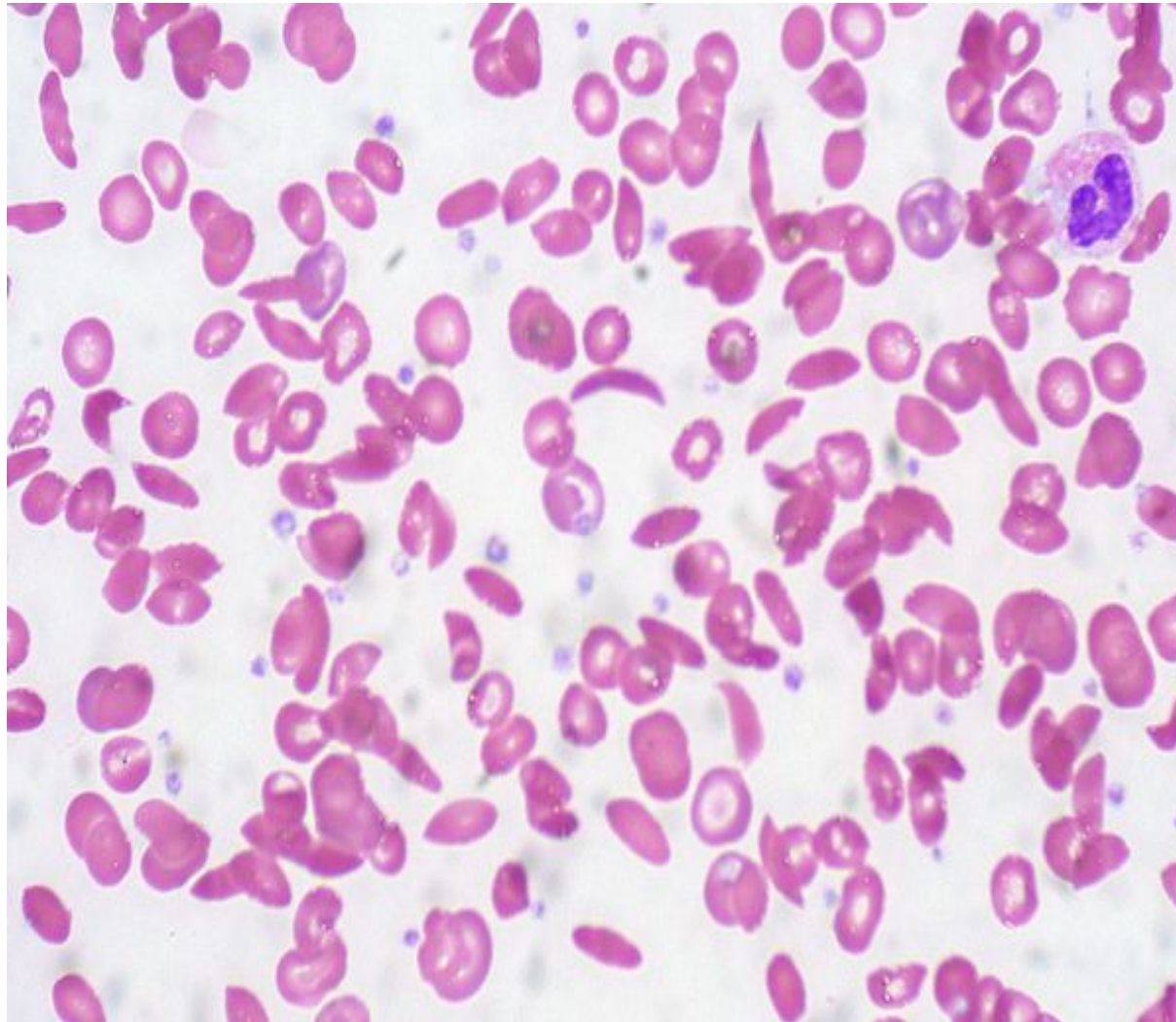
- **Пигментация кожи у человека определяется пятью или шестью полимерными генами. У коренных жителей Африки (негроидной расы) преобладают доминантные аллели, у представителей европеоидной расы - рецессивные. Поэтому мулаты имеют промежуточную пигментацию, но при браках мулатов у них возможно появление как более, так и менее интенсивно пигментированных детей.**
- **Многие морфологические, физиологические и патологические особенности человека определяются полимерными генами: рост, масса тела, величина артериального давления и др.** Развитие таких признаков у человека подчиняется общим законам полигенного наследования и зависит от условий среды.
- В этих случаях наблюдается, например, склонность к гипертонической болезни, ожирению и др. Данные признаки при благоприятных условиях среды могут не проявиться или проявиться незначительно. Эти полигенные признаки отличаются от моногенных.
- **Изменяя условия среды можно обеспечить профилактику ряда полигенных заболеваний.**

- **Плейотропное действие генов - это зависимость нескольких признаков от одного гена, то есть множественное действие одного гена.**
- **У человека известна наследственная болезнь - арахнодактилия ("паучьи пальцы") - очень тонкие и длинные пальцы), или болезнь Марфана. Ген, отвечающий за эту болезнь, вызывает нарушение развития соединительной ткани и одновременно влияет на развитие нескольких признаков: нарушение строения хрусталика глаза, аномалии в сердечно-сосудистой системе.**
- **Плейотропное действие гена может быть первичным и вторичным.**

- При первичной плеiotропии ген проявляет свой множественный эффект. Например, при болезни Хартнупа (по фамилии первого больного — E. Hartnup) мутация гена приводит к нарушению всасывания аминокислоты триптофана в кишечнике и его реабсорбции в почечных канальцах. При этом поражаются одновременно мембраны эпителиальных клеток кишечника и почечных канальцев с расстройствами пищеварительной и выделительной систем.
- При вторичной плеiotропии есть одно первичное фенотипное проявление гена, вслед за которым развивается ступенчатый процесс вторичных изменений, приводящих к множественным эффектам.

- При серповидно клеточной анемии(структурные нарушения глобина, в каждой бета-цепи в ее 6-ом положении глутаминовая аминокислота замещена на валин) у гомозигот наблюдается несколько патологических признаков: *анемия, увеличенная селезенка, поражение кожи, сердца, почек и мозга.*
- *Поэтому гомозиготы с геном серповидно клеточной анемии гибнут, как правило, в детском возрасте!*
- Все эти фенотипные проявления гена составляют иерархию вторичных проявлений. Первопричиной, непосредственным фенотипным проявлением дефектного гена является аномальный гемоглобин S и эритроциты серповидной формы.
- **Вследствие этого происходят последовательно другие патологические процессы:** слипание и разрушение эритроцитов, **анемия, дефекты в почках, сердце, мозге - эти патологические признаки вторичны.**

Нормальные и деформированные эритроциты в крови человека



© Healthwise, Incorporated

- При **плейотропии**, ген, воздействуя на какой то один основной признак, может также **менять, модифицировать** проявление других генов, в связи с чем **введено понятие о генах-модификаторах.**
- **Последние усиливают или ослабляют развитие признаков, кодируемых "основным" геном.**

- Показателями зависимости функционирования наследственных задатков от характеристик генотипа является **пенетрантность и экспрессивность.**
- **Пенетрантность** - это частота проявления гена, появления или отсутствия признака у организмов, **одинаковых по генотипу.**
Пенетрантностью измеряется процентом организмов с фенотипным признаком от общего количества обследованных носителей соответствующих аллелей.
Если ген полностью, независимо от окружающей среды, определяет фенотипное проявление, то он имеет пенетрантность 100 процентов. Однако некоторые доминантные гены проявляются менее регулярно. *Так, полидактилия имеет четкое вертикальное наследования, но бывают пропуски поколений.*



- Доминантная аномалия - преждевременное половое созревание
- пенетрантность зависит от генов, от среды, от того и другого.
- Таким образом, это не константное свойство гена, а функция генов в конкретных условиях среды.



- **Экспрессивность** (лат. *expressio* - выражение) - это изменение количественного проявления признака в разных особях-носителях соответствующего аллеля.
- При доминантных наследственных заболеваниях экспрессивность может колебаться. В одной и той же семье могут проявляться наследственные болезни от легких, едва заметных до тяжелых: различные формы гипертонии, шизофрении, сахарного диабета и т.д.
- Рецессивные наследственные заболевания в пределах семьи проявляются однотипно и имеют незначительные колебания экспрессивности.

Наследственность

Изменчивость

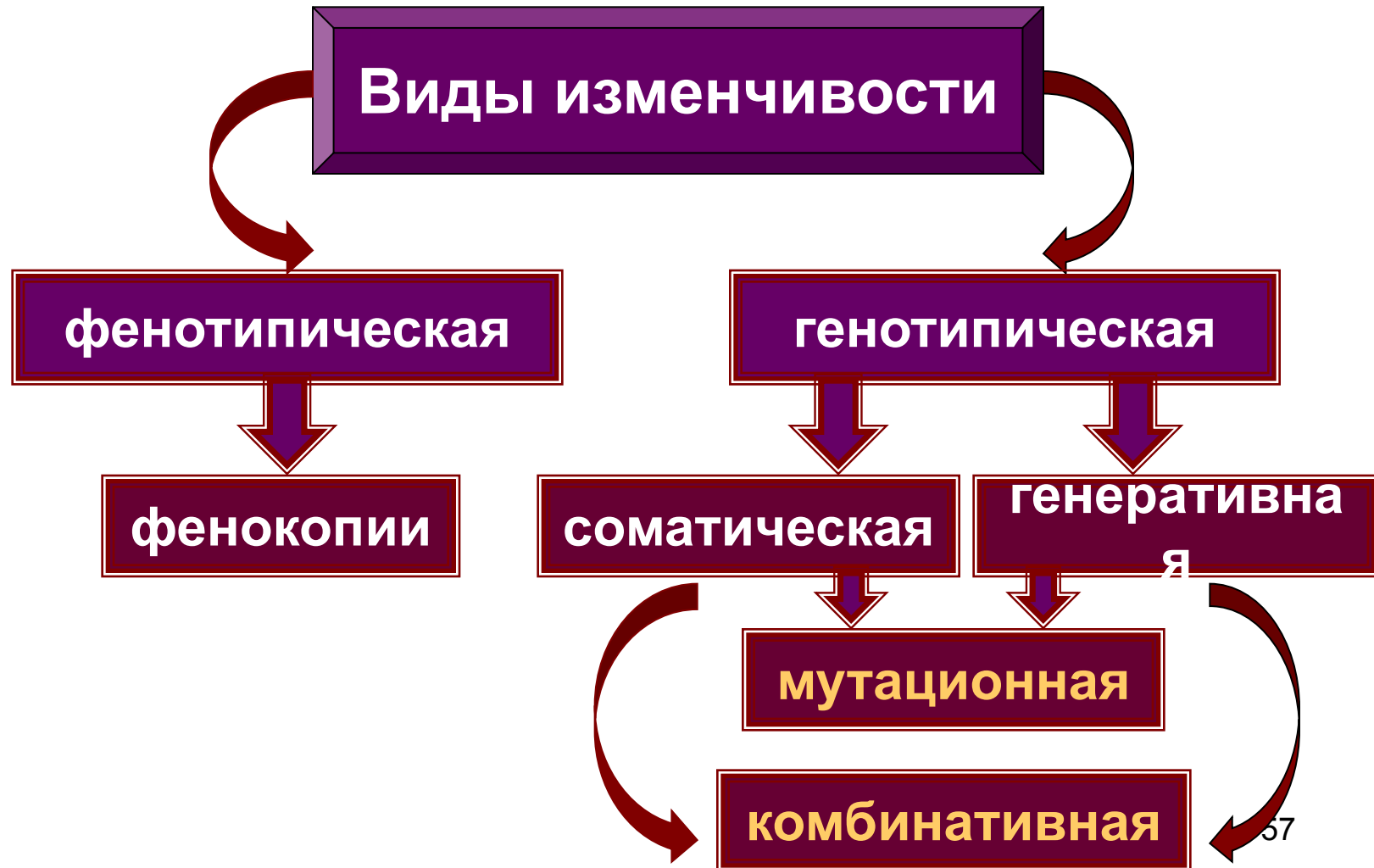
Мутации

Наследственность

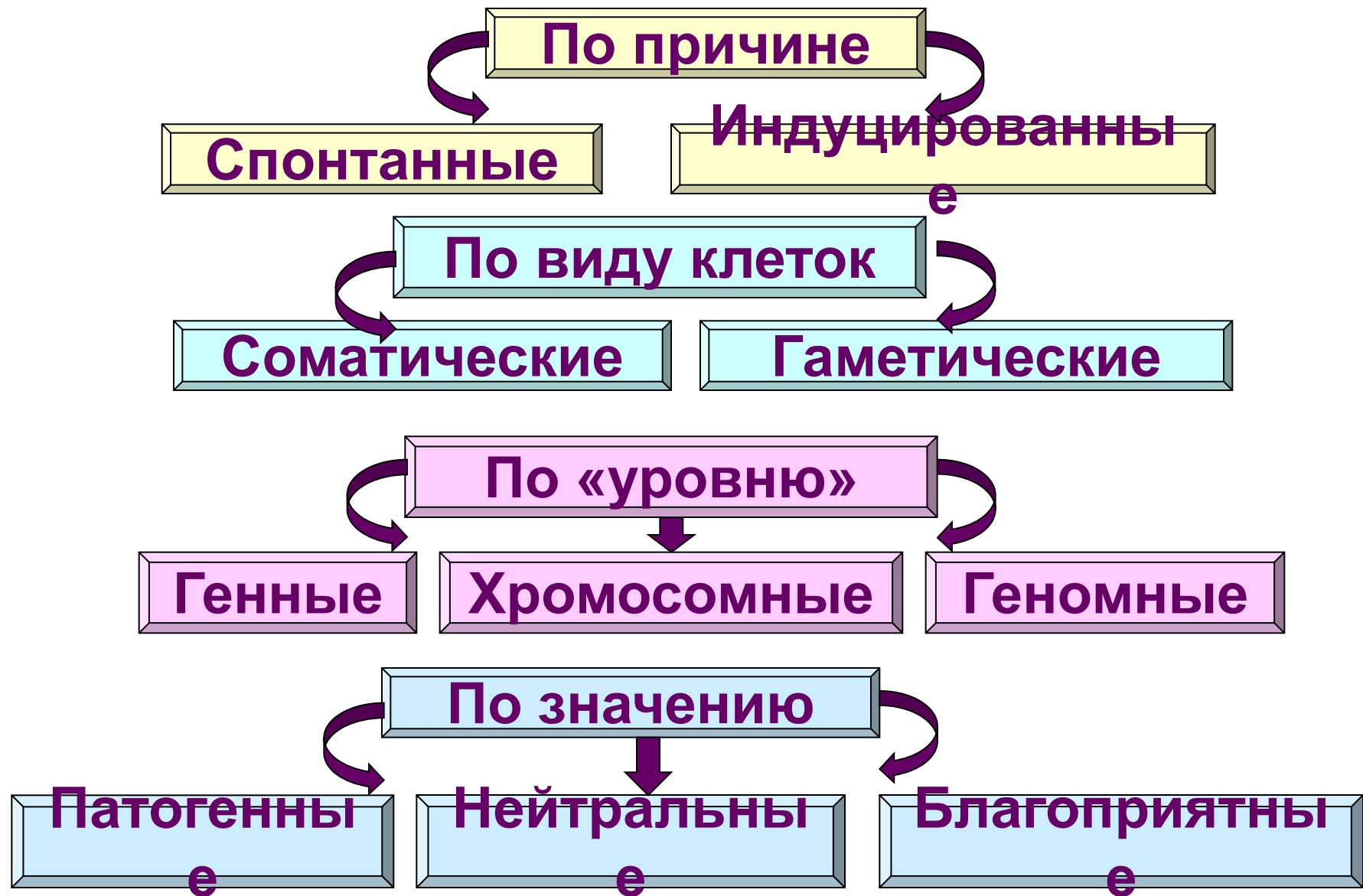
- ◆ **Наследственность** – свойство организмов сохранять и обеспечивать передачу признаков потомкам, а также программировать особенности их индивидуального развития в конкретных условиях среды.
- ◆ **Наследование** – процесс передачи генетической информации о признаках.
- ◆ **Наследуемость** – доля фенотипической изменчивости, обусловленная генотипическими различиями между особями;
- ◆ **показатель наследуемости (h^2)** – доля участия генетических факторов в общей (фенотипической) изменчивости признака.

Изменчивость

свойство организма приобретать новые признаки и особенности индивидуального развития, отличающиеся от родительских



Виды мутаций



- Термин "**мутация**" ввел Г. де Фриз (1901) для характеристики случайных генетических изменений. Различают **спонтанные и индуцированные мутационные процессы.**
- **Индуцированный мутационный процесс** - это возникновение наследственных изменений под влиянием направленного действия факторов внешней и внутренней среды.
- Возникновения мутаций без установленных причин принято называть **спонтанным мутационным процессом.**
- **Мутационная изменчивость** обусловлена как влиянием на организм факторов внешней среды, так и его физиологическим состоянием.

Частота возникновения мутаций зависит от:

- **генотипа организма;**
- **фазы онтогенеза;**
- **стадии онтогенеза;**
- **стадии гаметогенеза;**
- **митотического и мейотического циклов хромосом;**
- **химического строения отдельных участков хромосом**

Свойства мутаций:

- мутации возникают внезапно, скачкообразно;**
- мутации могут наследоваться, т.е. передаваться от поколения к поколению;**
- мутации не направленные – подвергаться мутациям может любой локус (участок хромосомы), вызывая изменения как незначительных, так и жизненно важных признаков;**
- одни и те же мутации могут возникать повторно;**
- мутации могут быть полезными и вредными, доминантными и рецессивными.**

Мутагены

К экзогенным относятся:

- **Физические мутагены:** а) ионизирующее излучение (оказывает прямое воздействие на ДНК); б) ультрафиолетовые лучи (в большой дозе вызывают метилирование ДНК); в) температура (перегревание).
- **Химические мутагены:** а) высокоактивные вещества; б) свободные радикалы; в) цитостатики и др.
Все химические мутагены должны легко проникать в клетку и достигать ядра.
- **Биологические факторы.** Обычно это вирусы: а) вирус непосредственно проникает в ДНК; б) в результате жизнедеятельности вирусов образуются продукты распада, которые являются мутагенными.

К эндогенным относятся:

- **Эндогенные химические мутагены** образуются на путях обмена веществ в организме — перекись водорода и липидные перекиси, а также свободные кислородные радикалы.

Классификация мутаций:

- Мутации по характеру проявления - бывают **доминантными и рецессивными**. Большинство из них рецессивные и не проявляются в гетерозиготных организмах. Как правило, мутации вредны, ибо нарушают четко сбалансированную систему биохимических превращений.
- **Доминантные** мутации проявляются сразу в гомо- и гетерозиготных организмах. Мутации часто снижают жизнестойкость или плодовитость.
- Мутации, которые резко влияют на жизнеспособность и частично или полностью останавливают развитие, называются полуметальными, а несовместимые с жизнью - летальными.

Мутации по месту возникновения.

- Мутации, возникающие в соматических тканях, получили название **соматических мутаций**. Соматические клетки составляют популяцию, образованную при бесполом размножении (делении) клеток.
- **Соматические мутации** обуславливают генотипическое разнообразие тканей, часто не передаются по наследству и ограниченные тем индивидуумом, в которого они возникли.
- **Соматические мутации** возникают в диплоидных клетках, поэтому проявляются только при доминантных генах или при рецессивных, но в гомозиготном состоянии.
- Чем раньше в эмбриогенезе человека возникла мутация, тем больший участок соматических клеток отклоняется от нормы.
- И наоборот, чем позже в процессе развития организм испытывает мутационное воздействие, тем меньший участок ткани, которая образуется из мутационной клетки.
- Например, окраска радужной оболочки глаза - белый или карий сегменты на голубой радужке - обусловлены соматической мутацией. **Считают, что следствием соматических мутаций является раковое перерождение.**

- Мутации, возникающие в гаметах или в клетках, с которых они образуются, получили название **генеративных или терминальных мутаций**.
- Чем раньше в половых клетках возникает мутация, тем больше будет доля половых клеток, которые будут нести новую мутацию. Верхний предел доли клеток, которые будут содержать индуцированную или спонтанную мутацию, составляет 50 процентов.
- Существует мнение, что наибольшее количество мутаций в половых клетках возникает **в овоцитах**. Поскольку сперматогонии подвергаются постоянному делению, то среди них может происходить отбор против мутаций, обуславливающих вредный эффект, и частота мутаций снижается до периода половой зрелости.
- **Генеративные мутации** при половом размножении передаются следующим поколениям. **Доминантные мутации** появляются уже в первом поколении, а **рецессивные** - только во втором и последующих поколениях, с переходом в **гомозиготное состояние**.

Мутации по характеру изменения наследственного материала:

- 1. Изменения, обусловленные заменой одного или нескольких нуклеотидов в пределах одного гена, называют генными или точечными мутациями. Они обуславливают изменения как в строении белков, так и функциональной активности молекулы.**
- 2. Изменения структуры хромосом называют хромосомными мутациями или аберрациями. Такие мутации могут возникнуть в результате потери части хромосомы (делеция), удвоение части хромосомы (дупликация), отрыва и поворота части хромосомы на 180° (инверсия).**
 - Если изменение затрагивает жизненно важные участки гена, то такая мутация приведет к смерти. Так, потеря небольшого участка 21-й хромосомы у человека вызывает тяжелое заболевание крови - **острый лейкоз**.**
 - В отдельных случаях оторванный участок хромосомы может присоединиться к негомологичной хромосоме (транслокация), что приведет к новой комбинации генов и изменения их взаимодействия.**

Генные мутации

- **Делеции** – утрата сегмента ДНК размером от одного нуклеотида до гена.
- **Дупликации** – удвоение или повторное дублирование сегмента ДНК.
- **Инверсии** – поворот на 180° сегмента ДНК.
- **Инсерции** – вставка фрагментов ДНК.
- **Трансверсии** – замена пуринового основания (аденин, гуанин) на пиримидиновое (урацил, цитозин, тимин) или наоборот в одном из кодонов.
- **Транзиции** – замена одного пуринового основания на другое пуриновое или одного пиримидинового на другое пиримидиновое.



3. Изменения кариотипа, кратные или некратные гаплоидному числу хромосом называют геномными мутациями.

- Вследствие нарушения расхождения пары гомологичных хромосом во время мейоза в одной из образованных гамет содержится на одну хромосому меньше, а в другой на одну хромосому больше, чем при нормальном гаплоидном наборе.**
- *Слияние такой аномальной гаметы с нормальной гаплоидной гаметой при оплодотворении приводит к образованию зиготы с меньшим или большим количеством хромосом по сравнению с диплоидным набором, характерным для этого вида.***

- **Изменение числа хромосом определяется удвоением или уменьшением всего набора хромосом. Это приводит к полиплоидии или гаплоидии (соответственно).**
- **Наличие лишних хромосом или удаление одной или нескольких хромосом приводит к гетероплоидии или анеуплоидии.**
- **При этом нарушается сбалансированность набора генов и нормальное развитие организма. Как следствие хромосомного дисбаланса происходит внутриутробная гибель эмбриона или плода, возникают врожденные пороки развития.**

- Чем большее количество хромосомного материала подверглось мутационному эффекту, тем раньше заболевания появятся в онтогенезе и тем весомее будут нарушения физического и психического развития особи.
- Характерная черта хромосомного дисбаланса - множественность пороков развития различных органов и систем.
- Хромосомные болезни составляют около **0,5-1%** всех наследственных болезней человека.

- Генные или точечные мутации у человека вызывают генные болезни.
- Мутации участков, что транскрибируются (которые определяют аминокислотную последовательность в молекуле белка, что синтезируется), приводят к синтезу аномального продукта и могут привести к уменьшению скорости синтеза белка.
- Фенотипно генные мутации проявляются на молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровнях. Число генных болезней составляет около 3500-4500.
- Большинство генов устойчивы к мутациям, но отдельные гены подвергаются мутациям довольно часто.

Генные мутации

- **Нейтральная мутация** не имеет фенотипического выражения.
- **Миссенс-мутация** – замена нуклеотида в кодирующей части гена, приводящая к замене аминокислоты в полипептиде.
- **Нонсенс-мутация** – замена нуклеотида в кодирующей части гена, приводящая к образованию кодона-терминатора и прекращению трансляции.
- **Регуляторная мутация** – мутация в 5' или 3'-нетранслируемых областях гена, нарушающая его экспрессию.
- **Экспансия тринуклеотидных повторов.**



Наследственные и врождённые формы патологии

Наследственные формы патологии

Патогенетическая
основа – нарушения
генетической
программы, которые,
как правило,
передаются из
поколения в поколение
❖ **могут проявиться в
любом периоде жизни**



Фенокопии –
врождённые формы
патологии, копирующие
наследственные
болезни

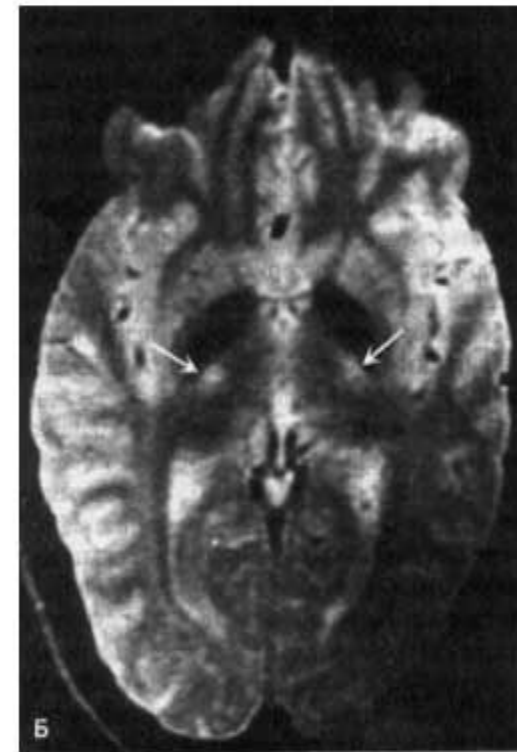
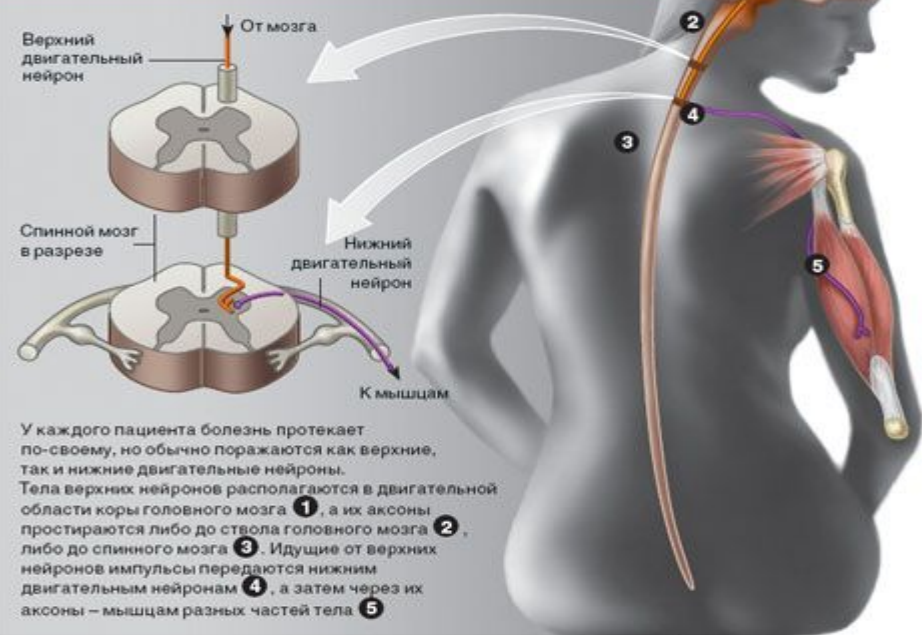
**Феномен
фенокопирования** –
сходство конечного
действия гена с
действием какого-либо
тератогенного фактора

Врождённые формы патологии

Патогенетическая
основа – нарушения
эмбриогенеза
генетически
нормального организма,
вызываемые
тератогенными
факторами, а также
заболевания,
передающиеся
трансплацентарным
путём

Формы патологии (примеры)	Причины развития фенокопии	Тип наследования
Катаракта	Грипп, краснуха, эндокринопатии	Аутосомно-доминантный
Боковой амиотрофический склероз (болезнь Шарко)	Сифилис, полиомиелит, авитаминозы B ₁ , E	Аутосомно-доминантный
Гаргоилизм (хондроостеодистрофия)	Алкоголизм	Рецессивный, сцепленный с X- хромосомой
Мукополисахаридозы		

МИШЕНИ, КОТОРЫЕ ПОРАЖАЮТСЯ ПРИ БАС



MPT, T2-взвешенное изображение в горизонтальной плоскости.

А. Срез на уровне боковых желудочков мозга. Повышенная интенсивность сигнала от кортикоспинальных путей (отмечено стрелками).

Б. Срез на уровне внутренних капсул. Очаги повышенной интенсивности сигнала в задних ножках внутренних капсул (отмечены стрелками).

Эти особенности обусловлены набуханием миелиновых волокон, подвергшихся валлеровскому перерождению в результате гибели нейронов коры.

Такая картина характерна для бокового амиотрофического склероза, но встречается также при ВИЧ-энцефалопатии, ишемическом инсульте и других болезнях, вызывающих симметричную утрату нейронов.

Типы наследования

◆ Аутосомно-доминантный тип наследования

Особенности наследования:

- один из родителей пациента, как правило, болен;
- выраженность и количество проявлений зависят от действия факторов среды;
- частота патологии у лиц мужского и женского пола одинакова;
- в каждом поколении имеются больные (*вертикальный* характер наследования);
- вероятность рождения больного ребёнка **50%** вне зависимости от пола и количества родов;
- непоражённые члены семьи, как правило, имеют здоровых потомков.

Типы наследования

◆ Аутосомно-доминантный тип наследования

Примеры:

Родословная семьи с синдактилией

□ синдактилия;



□ полидактилия;



□ гемоглобиноз М;

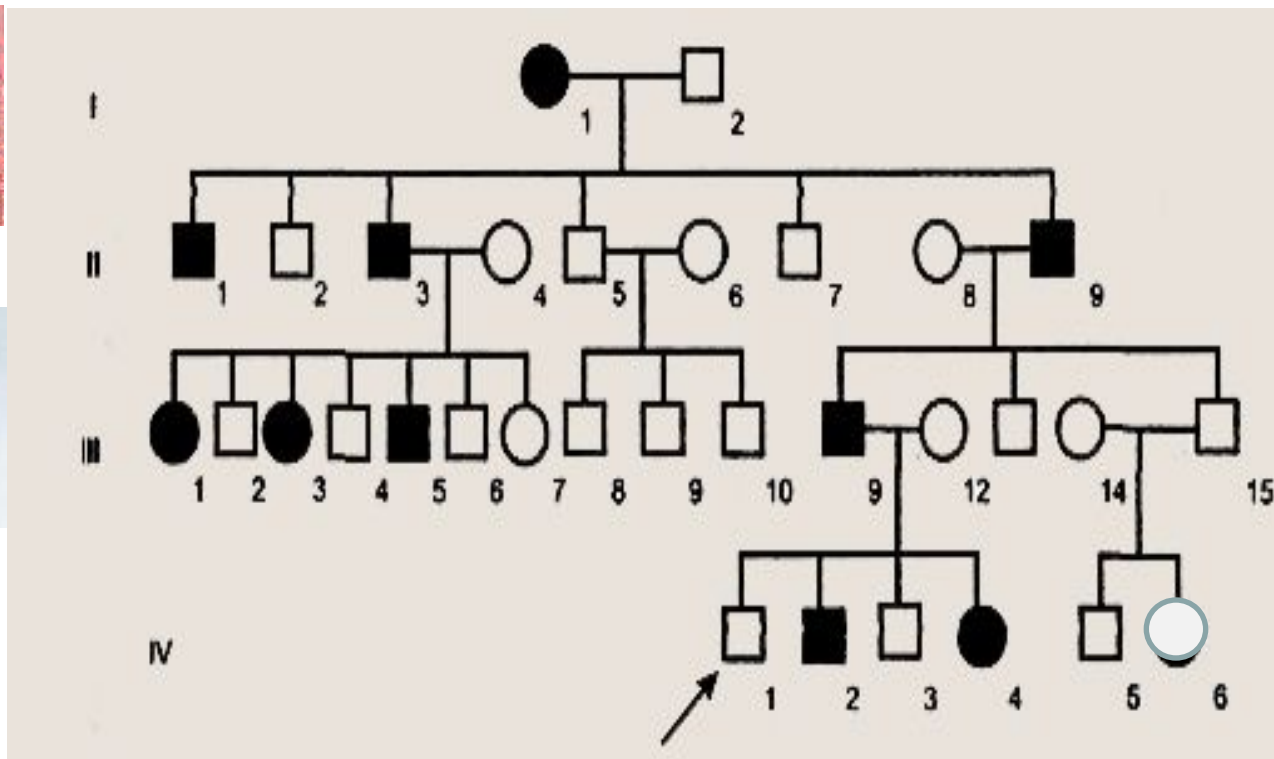
□ хорея Хантингтона;

□ полипоз толстой кишки;

□ семейная гиперхолестеринемия;

□ нейрофиброматоз;

□ синдром Марфана (Marfan-syndrom)



Типы наследования

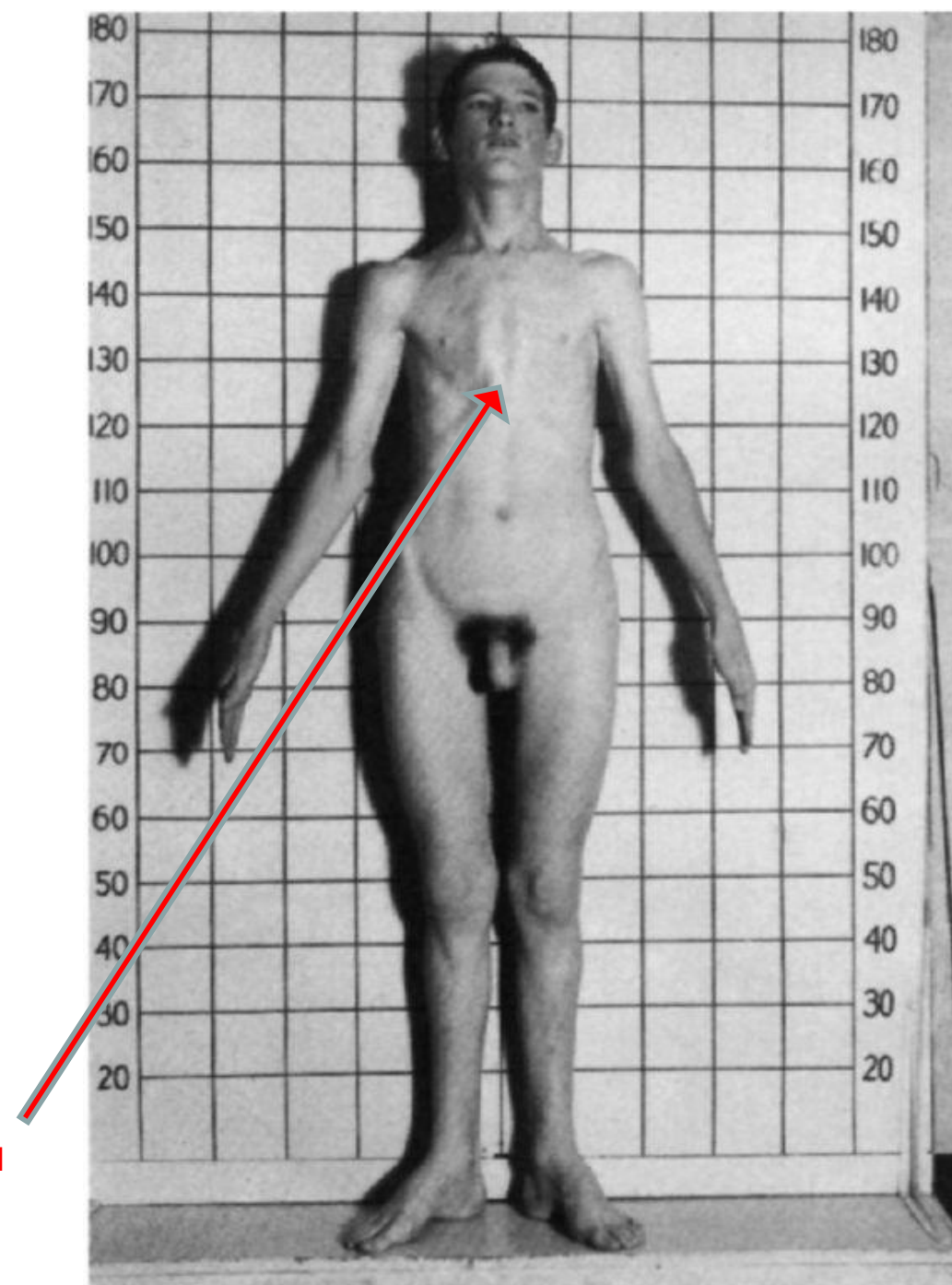
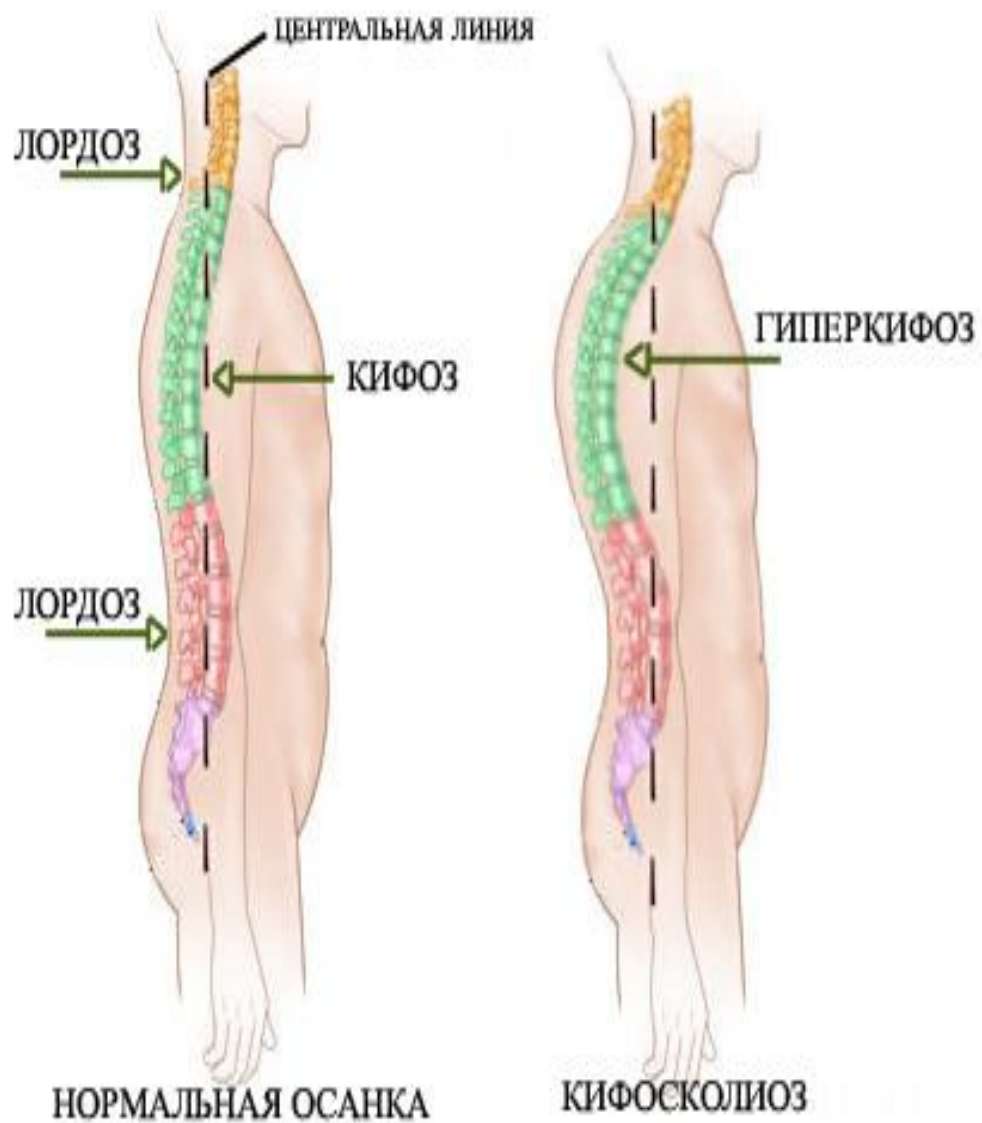
❖ Аутосомно-доминантный тип наследования

□ Синдром Марфана – один из наиболее частых (1:25000) синдромов дизгистогенеза соединительной ткани, обусловленный мутацией гена фибриллина (один из важнейших структурных протеинов внеклеточного матрикса) в локусе 15q21.3, что приводит к замене в белке фибриллина пролина на аргинин.

□ Результат – повышение синтеза коллагена 3 типа и уменьшение содержания коллагена 1 типа.

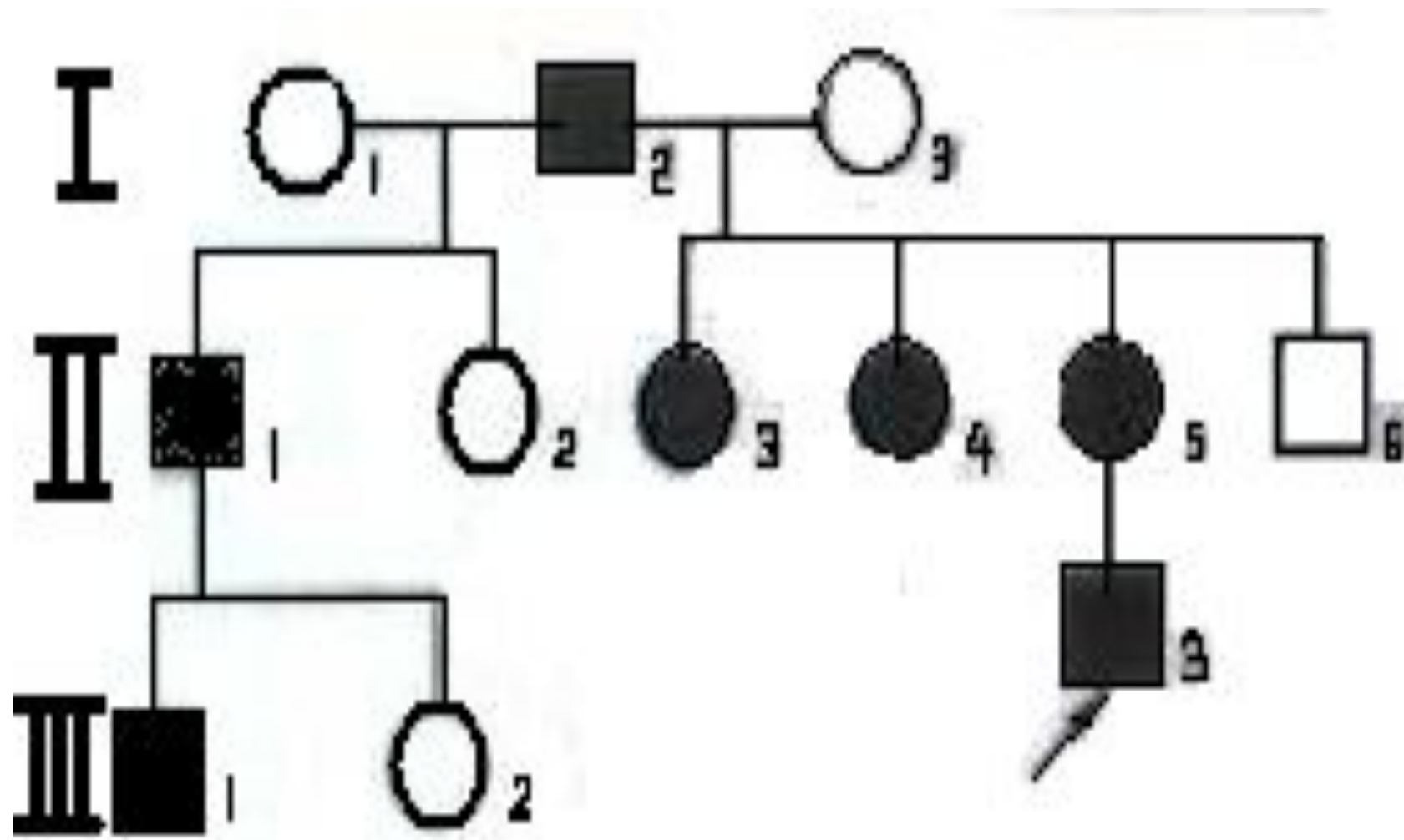
□ Клиника: высокий рост, астеническое телосложение арахнодактилия, кифосколиоз, дилатация корня аорты, расслаивающаяся аневризма аорты, иридоденез (дрожание хрусталика вследствие слабости цинновой связки), подвывих хрусталика, отслойка сетчатки.





**Деформированная грудная клетка
(килевидная или «куриная» грудь) при
синдроме Марфана**

Родословная семьи с синдромом Марфана



❖ Аутосомно-доминантный тип наследования

- Синдром Элерса-Данло – гетерогенная группа наследственных коллагенопатий (1:5000) с гипермобильностью суставов, гиперрастяжимостью кожи, хрупкостью тканей.



❖ Аутосомно-доминантный тип наследования

- Остеопсатироз (несовершенный остеогенез) - наследственное системное заболевание скелета, обусловленное нарушением образованием коллагена 1-го типа; характеризуется патологической ломкостью костей.
- Сопровождается искривлением конечностей и позвоночника вследствие множественных переломов костей; часто – голубой окраской склер, аномалиями развития зубов ("янтарные" крошащиеся зубы), тугоухостью вследствие отосклероза.





Девочка в возрасте 22 дней. Внутриутробное врожденное несовершенное костеобразование. Типичная рентгенологическая картина нижних конечностей при множественных переломах.

Несовершенный остеогенез V типа у взрослого (Синдром Вролика)

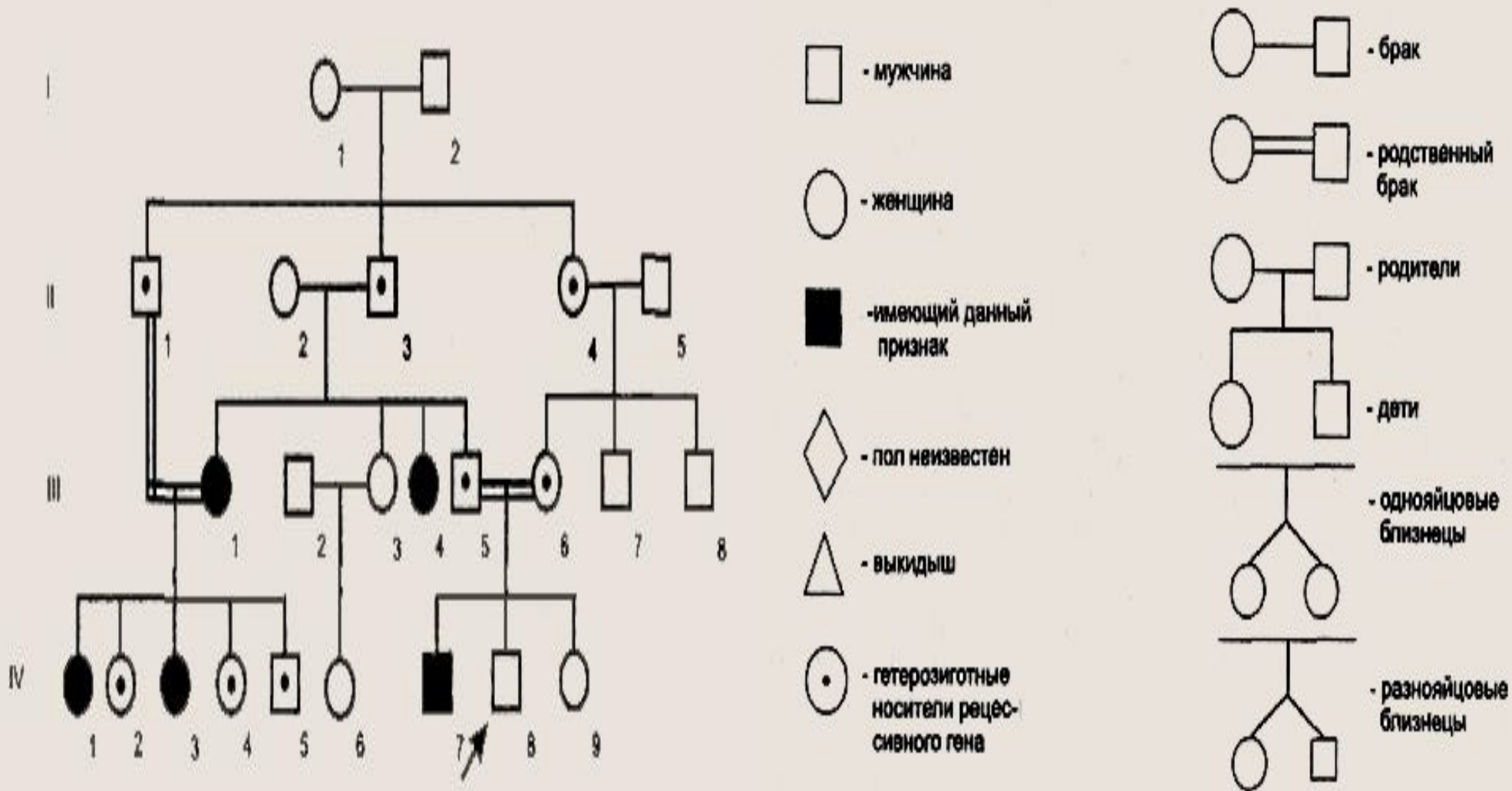


Типы наследования

❖ Аутосомно-рецессивный тип наследования

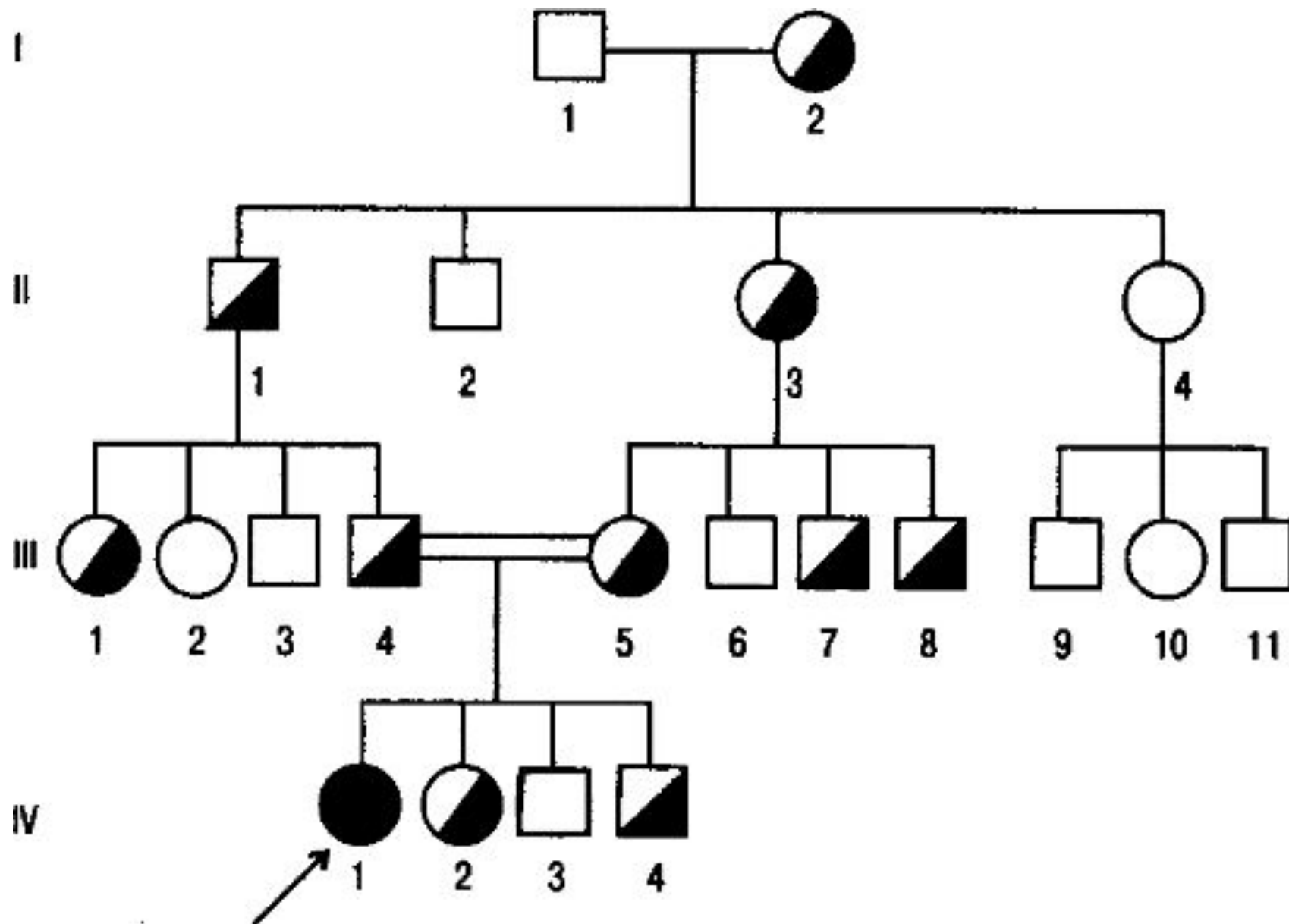
Особенности наследования:

- родители больного, как правило, здоровы;
- заболевание может обнаруживаться у других родственников (у двоюродных или троюродных братьев/сестёр);
- однообразные проявления болезни в связи с высокой пенетрантностью;
- симптомы болезни обычно выявляются уже в детском возрасте;
- частота патологии у лиц мужского и женского пола равная;
- в родословной патология выявляется **по горизонтали**, часто у сибсов;
- заболевание отсутствует у единокровных (дети одного отца от разных матерей) и единоутробных (дети одной матери от разных отцов) братьев и сестёр;
 - появление патологии более вероятно при близкородственных браках



Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования

Условные обозначения для построения родословных



Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования болезни (синдром Тея-Сакса - GM2-ганглиозидоз)

Типы наследования

❖ Аутосомно-рецессивный тип наследования

Примеры:

- фенилкетонурия;
- галактоземия;
- муковисцидоз;
- кожно-глазной альбинизм;
- адреногенитальный синдром;
- гликогенозы;
- гиперлиппротеинемии.

Типы наследования

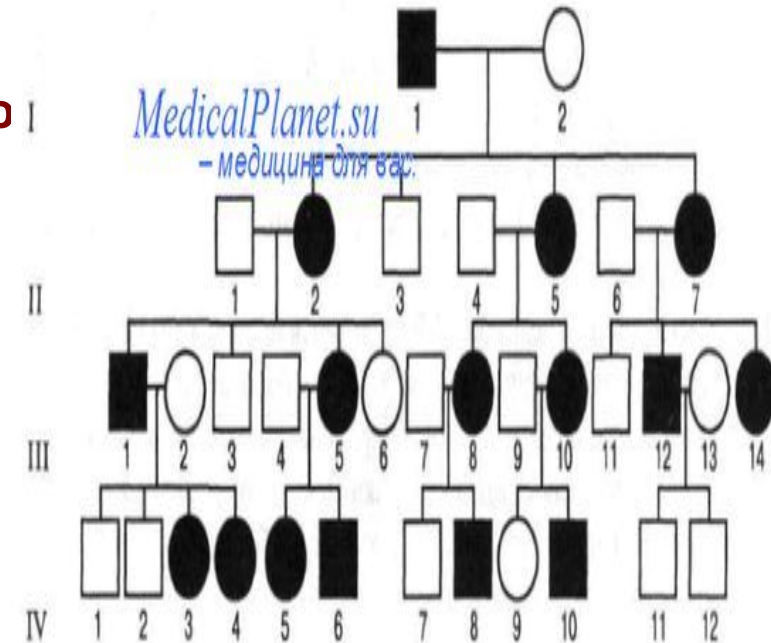
❖ Сцепленное с хромосомой X доминантное наследование

Особенности наследования:

- поражение лиц мужского и женского пола;
- у мужчин более тяжёлое течение заболевания;
- передача больным мужчиной патологического аллеля только дочерям, но не сыновьям;
- симптомы болезни обычно выявляются уже в детском возрасте;
- передача больной женщиной заболевания и сыновьям, и дочерям с равной вероятностью

Примеры:

- витамин D-резистентный рахит;
- **болезнь Шарко-Мари-Тута** (сенсомоторные невропатии типов I и II. Заболевание характеризуется слабостью и атрофией дистальной группы мышц нижних конечностей; часто сочетается с другими нейродегенеративными заболеваниями)



Типы наследования

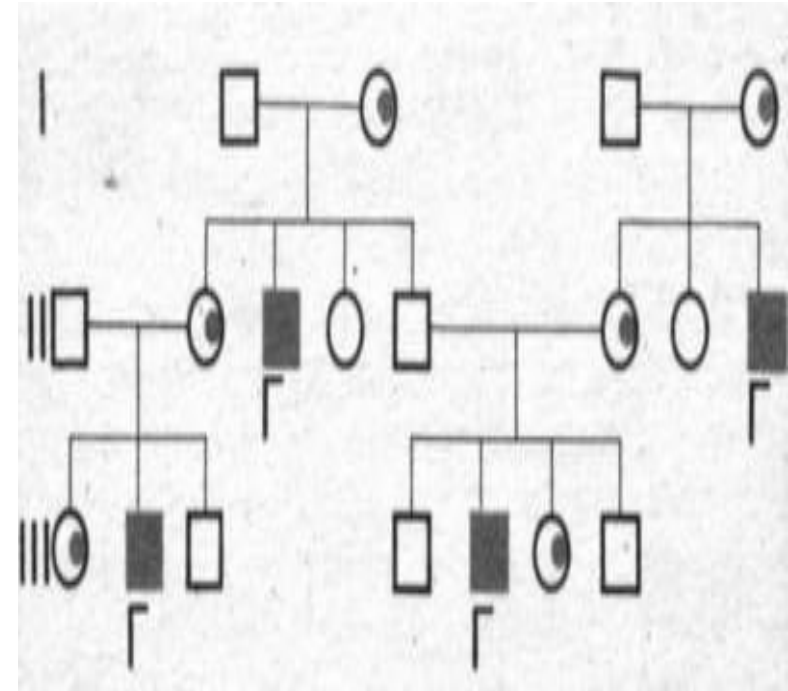
◆ Сцепленное с хромосомой X рецессивное наследование

Особенности наследования:

- больные рождаются в браке фенотипически здоровых родителей;
- заболевание наблюдается исключительно у лиц мужского пола;
- матери больных – облигатные носительницы патологического гена;
- сын никогда не наследует заболевание от отца;
- у носительницы мутантного гена вероятность рождения больного ребёнка 25% (50% родившихся мальчиков - больные).

Примеры:

- гемофилия А;
- дальтонизм;
- мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера.



Мышечная дистрофия Дюшена



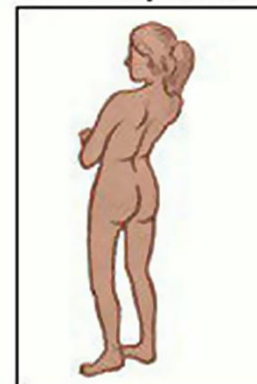
**При поднятии рук вверх лопатки «отходят»
от туловища («крыловидные лопатки»)**

Источник: <http://vlanamed.com/myshechnaya-distrofiya/> Эн
циклопедия Заболеваний ©

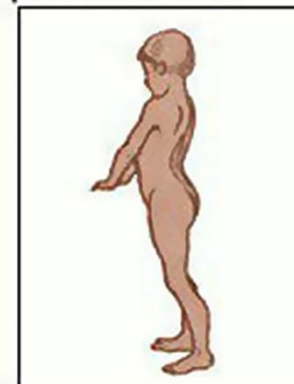


Рисунок 5.
Ребенок Г., 15 лет.
Д-з: ПМД,
форма Эрба — Рота

Форма Эрба-Рота



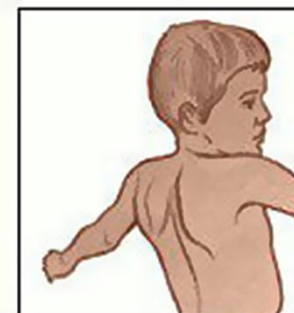
Утиная походка



Гиперлордоз



Лицо "миопата"



Симптом "крыловидные лопатки"

Лицо миопата («лицо сфинкса»)

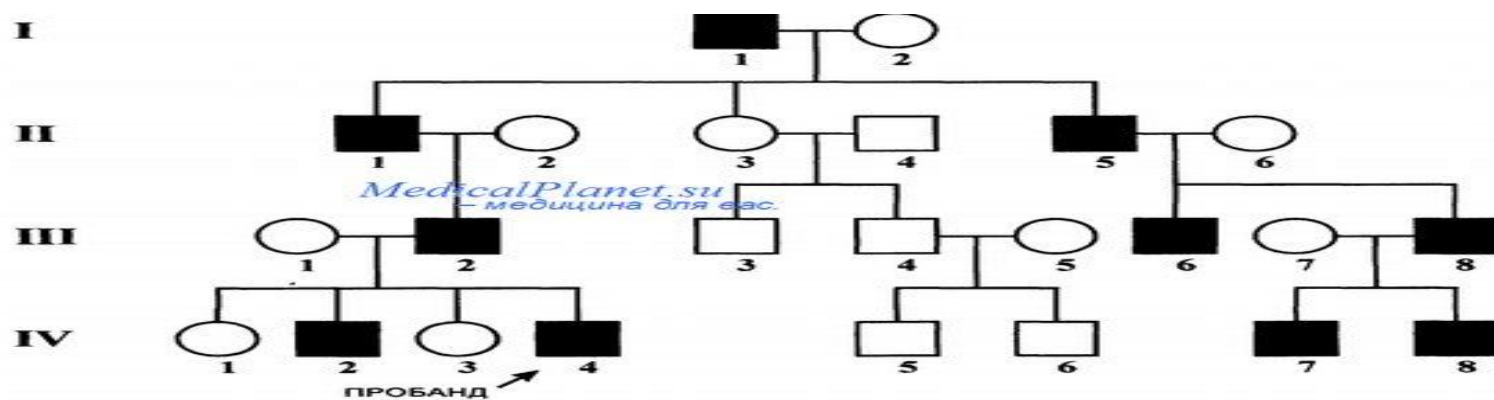
Атрофия и парез мышц лица при миопатии обуславливают своеобразное выражение лица: оно маскообразное, малоподвижное, мимика вялая, отсутствуют складки на лбу «полированный лоб» и т.д.

Типы наследования

◆ Голандрический, или сцепленный с хромосомой Y, тип наследования

Особенности наследования:

- передача признака от отца всем сыновьям;
- **вертикальный** характер наследования признака;
- вероятность наследования для лиц мужского пола 100%.



Примеры:

- гипертрихоз ушных раковин;
- избыточный рост волос на средних фалангах пальцев кистей.

Болезни накопления

- Эти заболевания связаны с генетически обусловленными дефектами лизосом, снижением или потерей активности того или иного лизосомного фермента и, как следствие, с накоплением сначала в лизосомах, а затем и в клетке в целом балластных, не утилизируемых веществ.
- Заболевания поражают в основном нервную и мышечную ткани, приводя к развитию тяжелых дефектов этих двух систем.

В настоящее время различают три группы болезней накопления:

- **1. Мукополисахаридоз**, при котором сначала в лизосомах, а затем и в клетках происходит накопление мукополисахаридов;
- **2. Сфинголипидоз**, когда в нервной ткани накапливаются сфинголипиды;
- **3. Муколипидоз**, связанный с отложением кислых липидов. При этих заболеваниях в клетках откладываются не только указанные в названии болезней субстраты, но и вещества других химических классов.

Клинически болезни накопления можно подразделить на два типа:

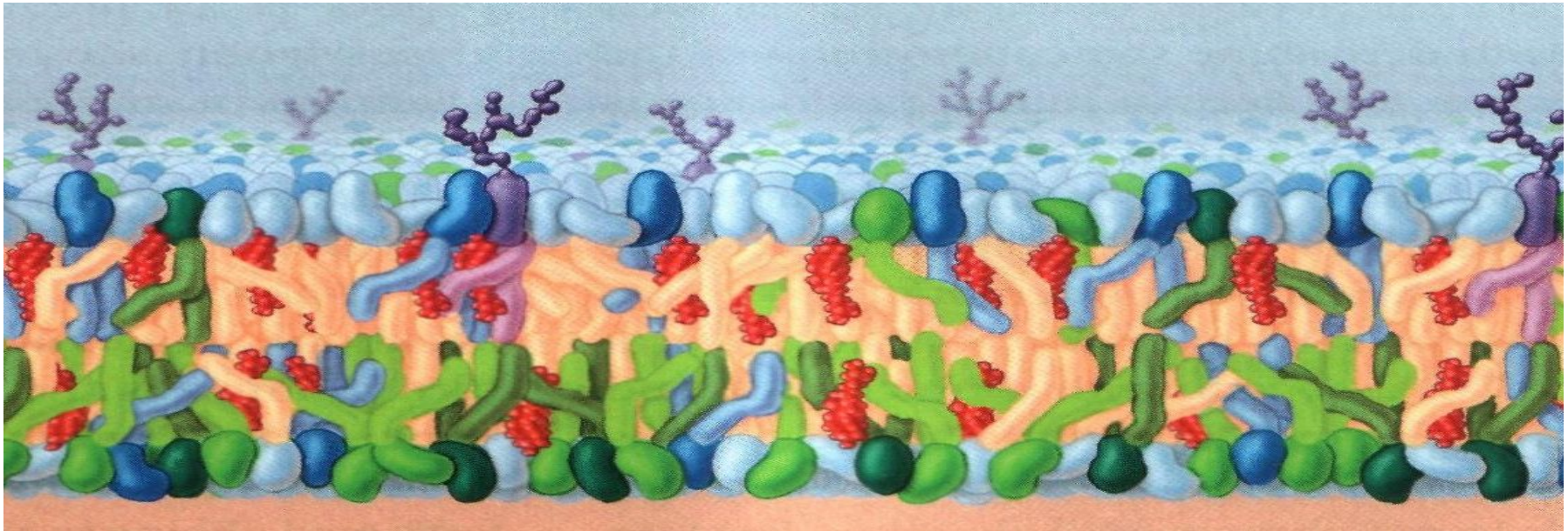
- с преимущественным поражением нервной системы;
- с преимущественным поражением мышечной системы.
- Нервная, и мышечная системы поражаются при обоих типах болезни практически в равной степени, но клинически на первый план в одном случае выступают неврологические симптомы, а в другом — патология мышечного аппарата.

- Болезни накопления с преимущественно неврологическими проявлениями объединены в группу, получившую общее название **лейкодистрофии** (дегенеративно-диффузный мозговой склероз).
- Это генерализованная демиелинизация нервной системы, т. е. потеря нервными волокнами их миелиновых оболочек.
- При сфинголипидозе в нервной ткани (как в центральной нервной системе, так и в периферических нервах) накапливаются сфинголипиды, поскольку вследствие отсутствия ряда ферментов организм не может расщеплять данные субстраты. При этом другие липиды из нервной ткани исчезают.
- В результате резко нарушается и строение, и биохимизм нервной ткани, а это ведет к возникновению тяжелых неврологических и психических расстройств: **такие дети рождаются с тяжелейшими пороками развития: параличами, идиотией или быстро прогрессирующей умственной отсталостью, с нарушением функции тазовых органов и т.д.**
- Эта патология является чрезвычайно тяжелой и приводит к гибели ребенка, как правило, в течение первых двух лет внеутробной жизни.

- Вторая группа болезней накопления, в основе которых лежит главным образом **нарушение расщепления мукополисахаридов**, приводит к генерализованному **гликогенозу**, т.е. к нарушению утилизации гликогена, в результате чего он накапливается в клетках.
- **Вследствие этого глубоко нарушаются процессы выработки энергии, причем наиболее существенно страдает мышечная система.**
- У части больных явления дегенерации мышечного аппарата весьма выражены уже в момент рождения, они быстро прогрессируют, и такой ребенок погибает при явлениях нарастающей мышечной слабости, атрофии мышц и идиотии.
- У другой части пациентов болезнь протекает гораздо медленнее. **Сразу после рождения единственный симптом заболевания — это некоторая мышечная слабость, проявляющаяся в течение 3–5 недель постнатального развития.** Затем эти симптомы исчезают, и ребенок растет и развивается внешне нормально. Но в возрасте 9–10 лет, а у некоторых детей в возрасте полового созревания, вновь начинает проявляться нарастающая мышечная слабость и атрофия мышц.

- Болезни накопления, связанные с дефектами лизосомного аппарата, неизлечимы, а возможность их медленного развития на протяжении многих лет делает эту форму патологии особенно тяжелой не только для самого больного, но и для его родителей и родственников.
- В связи с этим исключительно важное значение приобретает своевременная пренатальная (дородовая) диагностика лизосомных болезней.
- Проводят также биопсию печени и под электронным микроскопом ищут в гепатоцитах лизосомы, «перегруженные» различными субстратами. Если такие лизосомы находят, то прибегают к немедленному исследованию околоплодных вод путем пункции плодного пузыря.
- Если в клетках, которые находятся в околоплодных водах, устанавливают наличие «перегруженных» соответствующими субстратами лизосом, то немедленно прерывают беременность.

Заболевания, связанные с нарушением метаболизма сфинголипидов



Болезнь Тея-Сакса

□ Обусловлена дефицитом фермента

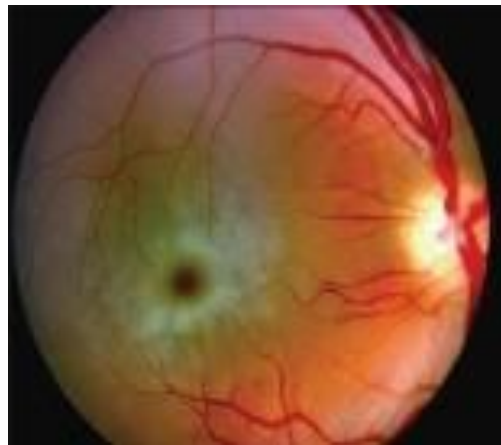
β-гексозаминидазы А; аутосомно-рецессивное заболевание

□ накапливающееся вещество – G_{M2} -ганглиозид;

□ **СИМПТОМЫ:** Новорожденные с данным заболеванием развиваются нормально в первые месяцы жизни. В возрасте около полугода возникает регресс в психическом и физическом развитии. **Ребенок теряет зрение, слух, способность глотать. Появляются судороги. Мышцы атрофируются и наступает паралич. Заканчивается летальным исходом в возрасте до 4 лет.**

□ Существует редкая форма позднего проявления болезни, когда симптомы появляются в возрасте 20-30 лет.

□ Для Болезни Тея—Сакса характерно наличие красного пятна, расположенного на сетчатке напротив зрачка. Это пятно можно увидеть с помощью офтальмоскопа.



Болезнь Гоше

Болезнь Гоше подразделяется на три основных типа

- Обусловлена дефицитом фермента глюкоцереброзидазы;
- накапливающееся вещество – глюкоцереброзид;
- симптомы: гепатоспленомегалия, умственная отсталость в форме инфантилизма, дегенерация длинных трубчатых костей.



- **Тип I**

- **Болезнь Гоше I (ненейропатического) типа встречается с частотой 1/50000. Наиболее часто встречается среди ашкеназских евреев. Проявление симптомов начинается в детстве или во взрослом возрасте и включают увеличенную печень и сильно увеличенную селезёнку (что может приводить к её разрыву и дополнительным повреждениям). Возможны слабость костей и выраженные костные заболевания. Изменённые селезёнка и костный мозг вызывают анемию, тромбоцитопению и лейкопению. Хотя мозг при этом типе не повреждается, могут быть нарушения в лёгких и почках. Больные страдают от частых гематом, вызванных тромбоцитопенией, и от постоянной усталости (из-за пониженного числа эритроцитов). Больные могут доживать до взрослого возраста и при умеренной форме симптомы могут отсутствовать.**

- **Тип II (нейропатическая инфантильная форма)**

- **Средний возраст заболевания 3-5 мес. Неврологические осложнения (тяжелые судорожные приступы, гипертонус, апноэ, выраженная задержка умственного развития) проявляются к 6 мес. Симптомы включают гепатоспленомегалию, широкое прогрессирующее повреждение мозга, нарушенную моторику глаз, спастичность, судороги, ригидность конечностей. Больные дети плохо сосут и глотают; обычно умирают в возрасте от одного до двух лет. Частота встречаемости 1/100000, этнической предрасположенности не имеет.**

- **Тип III (подострая нейронопатическая (ювенильная) форма)**
- **Тип 3 может начинаться как в детстве, так и у взрослых с частотой встречаемости 1/100000.**
- У большинства характеризуется медленным прогрессированием и умеренностью неврологических симптомов. Первым неврологическим признаком является, как правило, окуломоторная апраксия, расстройство глазодвигательных функций. По мере прогрессирования заболевания, присоединяется атаксия, мышечная спастичность и слабоумие. Наряду с гепатоспленомегалией в патологический процесс вовлекаются и другие органы и системы. Спленомегалия безболезненная и обычно выявляется случайно. Больные доживают до подросткового и взрослого возраста.
- **Одна из главных причин инвалидизации при 1 и 3 типе болезни Гоше — поражение костной ткани.**
- Нарушение нормальных физиологических процессов происходит из-за накопления липидов в остеокластах и замещении инфильтратами клеток Гоше нормальных элементов костного мозга. Несмотря на увеличение печени и её дисфункцию, случаи тяжелой печеночной недостаточности встречаются редко. Чаще встречается относительная портальная гипертензия как следствие фиброза.

Болезнь Фабри

- Тип наследования – рецессивный, сцепленный с X-хромосомой;
- обусловлена дефицитом фермента **α -галактозидаза А;**
- накапливающееся вещество (в нервной ткани, стенках кровеносных сосудов, роговице и почках) – **глоботриаозилцерамид или церамидтригексозид;**
- **СИМПТОМЫ:** генерализованная вегетативная нейропатия, проявляющаяся болями и парестезией в конечностях, грудной клетке, животе, обусловленными поражением спинномозговых узлов и периферических нервов; ангиоэктазии в виде красно-фиолетовых узелков в нижней части туловища с гиперкератозом; кардиопатия и нефропатия, деменция, нарушения мозгового кровообращения по ишемическому или геморрагическому типу.



- В 2001 году начали применяться три направления **ферментозаместительной терапии (ФЗТ)**: альфа галактозидазы (Реплагал (Replagal), производство Shire) и бета галактозидазы (Фабразим (Fabrazyme), производство Genzyme).

Лечение путем замены дефицитного фермента осуществляется инъекциями каждые две недели и является наиболее применяющимся методом

- **Стоимость этих препаратов - высокая (примерно \$ 250,000 США в год / пациента) и остается непреодолимым барьером для многих пациентов в некоторых странах!**
- Инфузия может осуществляться самим пациентом, медсестрой дома у больного или в медицинском учреждении. Ферментозаместительная терапия не является панацеей, но может помочь нормализовать обмен веществ и предотвратить прогрессирование заболевания, а также избежать повторения симптомов.
- **Боль при болезни Фабри тоже утоляется благодаря ФЗТ, однако схемы лечения болевого синдрома могут также включать применение анальгетиков, противосудорожных и нестероидных противовоспалительных препаратов.**

Болезнь Ниманна-Пика

- Обусловлена дефицитом фермента сфингомиелиназа; аутосомно-рецессивное наследование.
- Различают три типа заболевания: типы А, В и С; накапливающееся вещество – **сфингомиелин**; накопление липидов в первую очередь в печени, селезёнке, лёгких, костном мозге и головном мозге.
- симптомы: умственная отсталость (не всегда),
- гепатоспленомегалия.

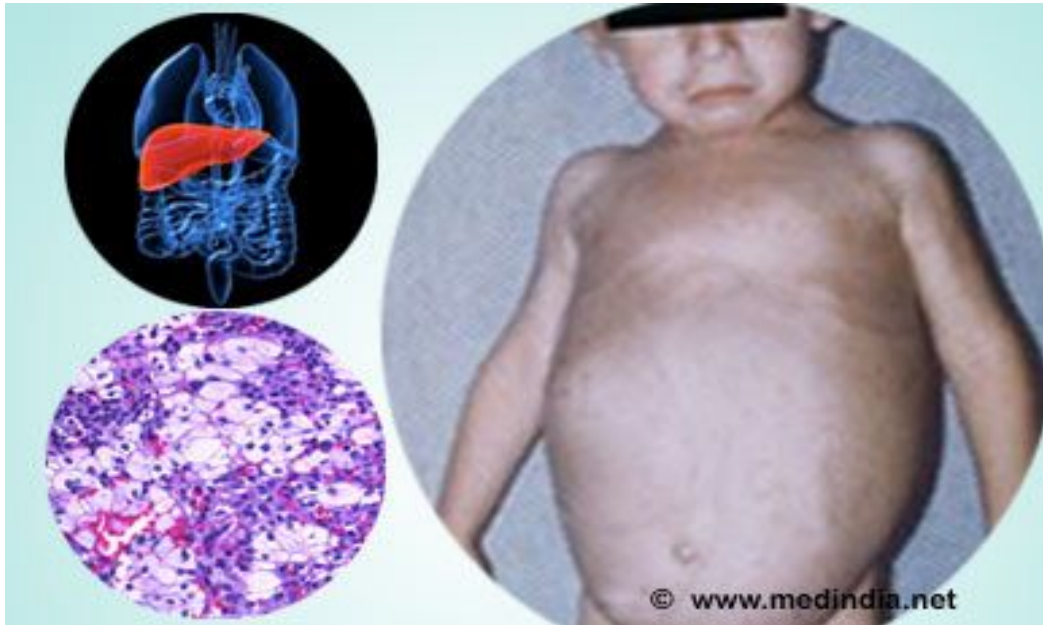


Рис. 8.4. Болезнь Ниманна-Пика

- Клиническая картина проявляется в грудном возрасте, преимущественно в первом полугодии жизни. Начальными симптомами является отказ ребенка от еды и периодическая рвота. Затем наступает резкое снижение массы с развитием гипотрофии, отмечается задержка психофизического развития. Постепенно увеличиваются размеры печени и селезенки, при пальпации они плотные, с гладкой поверхностью, безболезненные, позже развивается асцит.

Кожные покровы имеют восковой оттенок с участками усиленной пигментации. Отмечается поражение нервной системы. В дальнейшем развивается гипотония мышц, выраженное резкое отставание ребенка в психическом развитии, идиотия, глухота, у многих больных наступает атрофия зрительного нерва. Заболевание может протекать с преимущественным поражением нервной системы, печени, селезенки.

Специфическое лечение не разработано!

Прогноз неблагоприятный. Заболевание быстро приводит к истощению и летальному исходу. Выживание позднее пятилетнего возраста крайне редкое.

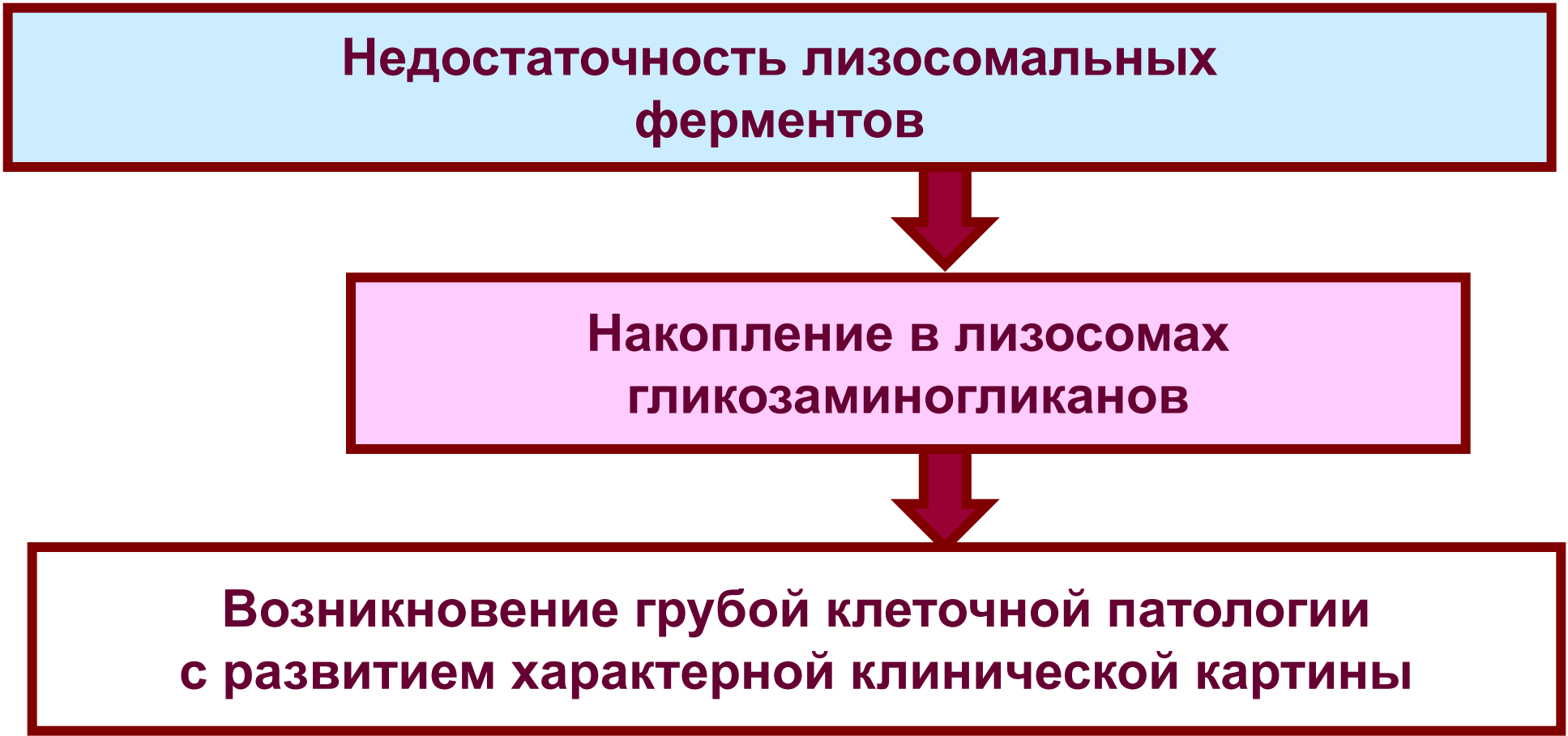
Липогранулематоз Фарбера

- Обусловлена дефицитом фермента
кислая церамидаза;
- накапливающееся вещество – церамид;
- симптомы: гепатоспленомегалия, артралгия.

- **Генодерматоз. Тип наследования аутосомно-рецессивный.**
- Заболевание проявляется в период новорожденности в виде узловатых эритематозных очагов уплотнения кожи тестоватой консистенции, локализующихся в области суставов (вначале лучезапястных), а также на местах травмирования кожи.
- Гистологически уплотнения кожи представляют собой липогранулемы. Отмечаются судорожный синдром, пирамидные и экстрапирамидные расстройства, задержка психического и моторного развития.
- В нервной системе как нейроны, так и глиальные клетки заполнены несulfированными гликозаминогликанами.
- **Больные умирают в возрасте 2-4 лет от легочных осложнений.**
- **Лечение симптоматическое: витамины, липотропные средства.**

Мукополисахаридозы

Недостаточность лизосомальных ферментов



```
graph TD; A[Недостаточность лизосомальных ферментов] --> B[Накопление в лизосомах гликозаминогликанов]; B --> C[Возникновение грубой клеточной патологии с развитием характерной клинической картины];
```

**Накопление в лизосомах
гликозаминогликанов**

**Возникновение грубой клеточной патологии
с развитием характерной клинической картины**

Мукополисахаридоз I Гурлера



- Частота встречаемости от 1:20 000 до 1:100 000
- Тип наследования – аутосомно-рецессивный;
- локализация гена – 22q11;
- ферментативный дефект – α -L-идуронидаза;
- продукты накопления – дерматансульфат, гепарансульфат;
- симптомы: гепатоспленомегалия, раннее помутнение роговицы, короткая шея, воронкообразная или килевидная грудная клетка, гипертрихоз, ограничение подвижности в суставах, изменения клапанов сердца, миокарда, эндокарда, крупных артерий, краниофациальные дисморфии (выпуклый и нависающий лоб, плоский нос с широким основанием, грубые и утолщенные губы, гипертелоризм), на поздних стадиях глухота, слепота, глубокая деменция;
- больные погибают в возрасте до 10 лет;
- клиническая проба – лейкоциты, пренатальная диагностика – определение активности фермента в культуре клеток амниотической жидкости;
- лечение – заместительная терапия (Aldurazyme®); трансплантация стволовых клеток, хирургическая коррекция глаукомы, скелетных аномалий, коррекция сердечной недостаточности.

Мукополисахаридоз II Гунтера

- Тип наследования – рецессивный, сцепленный с X-хромосомой;
- локализация гена – Xq26-q28;
- ферментативный дефект – сульфоидауронатсульфотаза;
- продукт накопления – дерматансульфат, гепарансульфат;
- симптомы: умственная отсталость, дизостоз с карликовостью, гепатоспленомегалия, кардиопатия;
- клиническая проба – сыворотка крови.



Мукополисахаридоз III Санфилиппо

- Тип наследования – аутосомно-рецессивный;
- ферментативный дефект –
 - А – гепарансульфатсульфомидаза
 - В – N-ацетил-L-D-глюкозаминидаза
 - С – ацетилтрансфераза;
- продукт накопления – гепарансульфат;
- симптомы: умственная отсталость, средней тяжести поражения скелета, висцеромегалия, помутнение роговицы;
- клиническая проба – А, С – лейкоциты, В – сыворотка крови.



Диагностика мукополисахаридозов

□ Исследование метаболитов:

- ✓ количественная оценка экскретируемых гликозаминогликанов по содержанию уроновых кислот и гексоз;
- ✓ электрофоретическое фракционирование гликозаминогликанов с денситометрией;
- ✓ кинетика внутриклеточного накопления ^{35}S -гликозаминогликанов.

□ Локусная дифференциация:

- ✓ определение активности 6 ферментов, участвующих в деградации гликозаминогликанов;
- ✓ метаболическое кооперирование.

Пренатальная диагностика наследственной патологии

Пrenатальная диагностика наследственной патологии

- Пренатальная диагностика врожденных и наследственных болезней - это комплексная отрасль медицины, которая быстро развивается. Она использует и ультразвуковую диагностику (УЗИ), и оперативную технику (хорионбиопсию, амнио-и кордоцентез, биопсию мышц и кожи плода), и лабораторные методы (цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические).
- В настоящее время пренатальная диагностика осуществляется в I и II триместрах беременности, то есть в периоды, когда в случае выявления патологии еще можно прервать беременность.
- На сегодня возможна диагностика практически всех хромосомных синдромов и около 100 наследственных болезней, биохимический дефект при которых установлен достоверно.

Вопрос о проведении пренатального прерывания беременности должна ставиться только после оценки следующих критериев:

- 1. Болезнь должна быть достаточно тяжелой, чтобы было оправдано прерывание беременности;
- 2. Лечение болезни плода невозможно и неудовлетворительно;
- 3. Семья, которая консультируется, должна быть согласна на прерывание беременности;
- 4. Существует точный тест для постановки пренатального диагноза;
- 5. Достаточно высокий генетический риск неблагоприятного исхода беременности.

При организации и развитии системы пренатальной диагностики должны выполняться следующие условия:

- 1. Диагностические процедуры должны быть безопасными для здоровья матери и плода;
- 2. Частота осложнений беременности после пренатальной диагностики не должна заметно повышаться со спонтанным уровнем, то есть процедура не должна повышать вероятность потери плода сразу или после ее проведения в отдаленный период;
- 3. Врачи, владеющие техникой пренатальной диагностики, должны знать вероятность постановки псевдо-положительных или ложноотрицательных диагнозов, иными словами, должны хорошо знать ограничения метода;

- 4. Пrenатальная диагностика должна включать два этапа:
первый этап - выявление женщин (точнее, семей) с повышенным риском неблагоприятного, в генетическом плане, результата беременности при медикогенетическом консультировании или первичном обследовании всех беременных, в том числе с использованием скрининг методов;
второй этап - собственно пренатальная диагностика. Анализы проводятся только женщинам, имеющим факторы риска;
- 5. Группа специалистов с пренатальной диагностики (**акушер-гинеколог, врач-генетик, врач-лаборант-генетик**) должны знать диагностические ограничения метода не вообще, а в их собственной лаборатории;
- 6. Группа специалистов должна строго придерживаться стандартов проведения процедур и лабораторных анализов, осуществлять текущий контроль качества работы, а также иметь статистику завершения беременностей и разногласий диагнозов (**контроль после абортов или после рождения**).

Показания к проведению пренатальной диагностики:

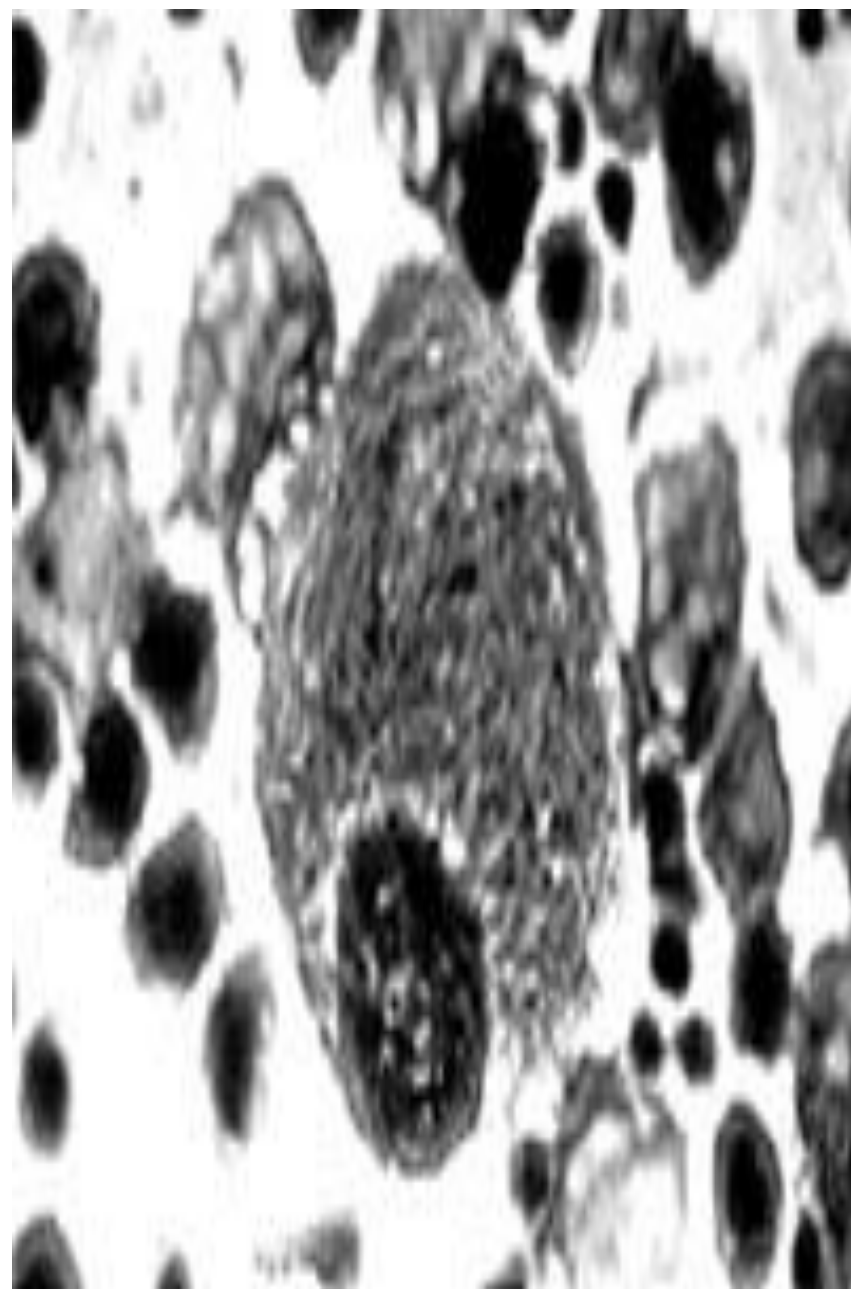
- 1. Возраст матери 35 лет;**
- 2. Наличие в семье предыдущего ребенка с хромосомной патологией, в том числе с синдромом Дауна (предшествующий анеусомик);**
- 3. Перестройки родительских хромосом;**
- 4. Наличие у семьи заболеваний, которые наследуются, сцеплено с полом;**
- 5. Синдром fragile X-хромосомы.**
- 6. Гемоглобинопатии;**
- 7. Врожденные ошибки метаболизма.**
- 8. Различные наследственные заболевания, диагностируемые методом сцепления с ДНК-маркерами;**
- 9. Дефекты нервной трубки.**
- 10. Другие показания для цитогенетической пренатальной диагностики.**

Инвазивные методы исследования в пренатальной диагностике.

- **Амниоцентез - прокол плодного пузыря с целью получения околоплодной жидкости и слущенных клеток амнионе плода.**
- **Диагностическое значение метода не вызывает сомнений. Эта процедура выполняется на 15-18 неделях беременности. Риск возникновения осложнений беременности при амниоцентезе составляет 0,2%.**
- **Амниоцентез делают через брюшину под контролем УЗИ, чтобы не повредить плаценту. Также возможен влагалищный амниоцентез, но такой подход применяется редко.**
- **С амниотической полости забирают 8-10 мл жидкости. С биохимических показателей жидкости только концентрация альфа-фетопротеина (АФП) является диагностически значимой. Уровень АФП существенно повышается при аномалиях нервной трубки и дефектах передней брюшной стенки.**
- **Основным источником диагностического материала при амниоцентезе являются клетки. Их обязательно культивируют (это длится 2-4 недели) и для цитогенетических, и для биохимических исследований.**



Рис. 9.3. Амниоцентез

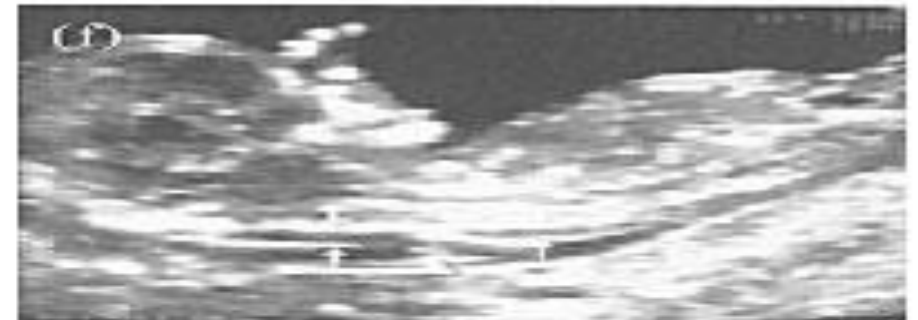
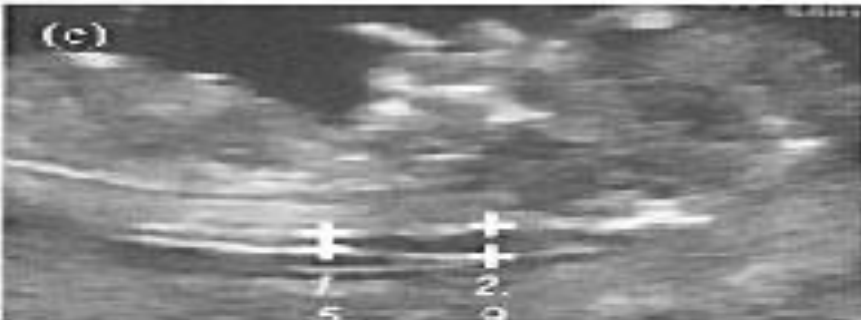
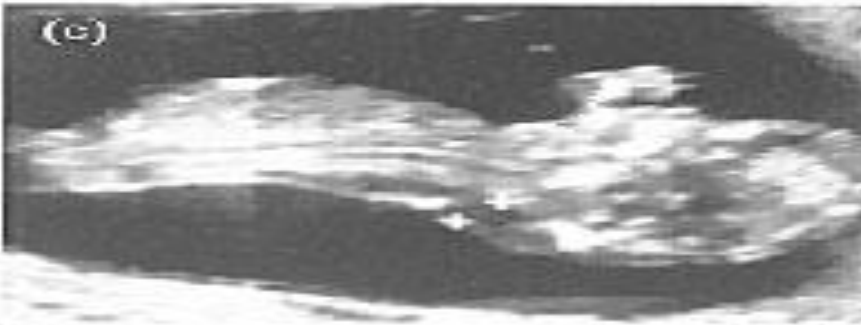
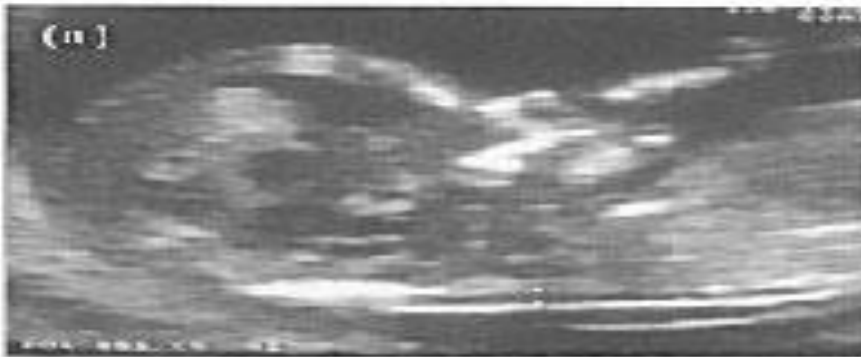


- **Кордоцентез, т.е. взятия крови из пуповины**, стали использовать шире после того, как эту процедуру начали проводить под контролем УЗИ, т.е. без фетоскопии. Процедуру проводят в период с 18 по 22 недели беременности. Образцы крови являются объектом для цитогенетических (культивируются лимфоциты), молекулярно-генетических и биохимических методов диагностики наследственных болезней.
- **Фетоскопия (введение зонда и осмотр плода)** при современной гибко-оптической технике не составляет большого труда. Однако метод визуального обследования плода для выявления врожденных пороков развития используется редко - только при особых показаниях.
- Процедуру проводят на 18-23-ей неделе беременности.
- Дело в том, что почти все врожденные пороки развития, которые можно увидеть с помощью оптического зонда, диагностируются с помощью УЗИ. Понятно, что процедура УЗИ проще и безопаснее. Для фетоскопии требуется введение зонда в амниотическую полость, что может вызвать осложнения беременности. **Выкидыши отмечаются в 7- 8% случаев фетоскопии.**

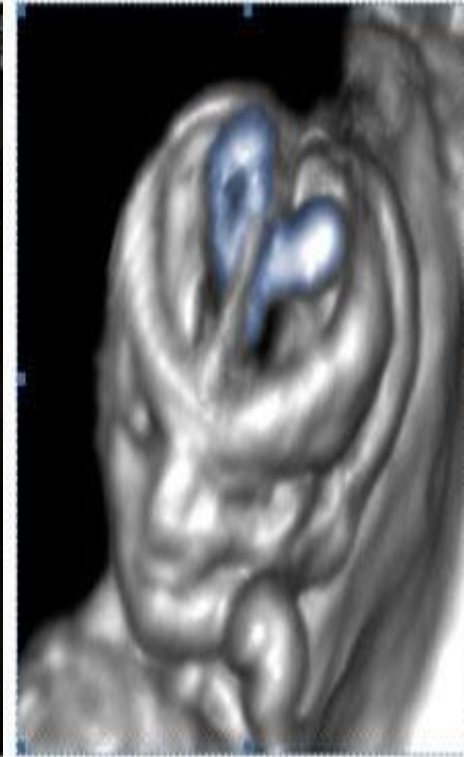
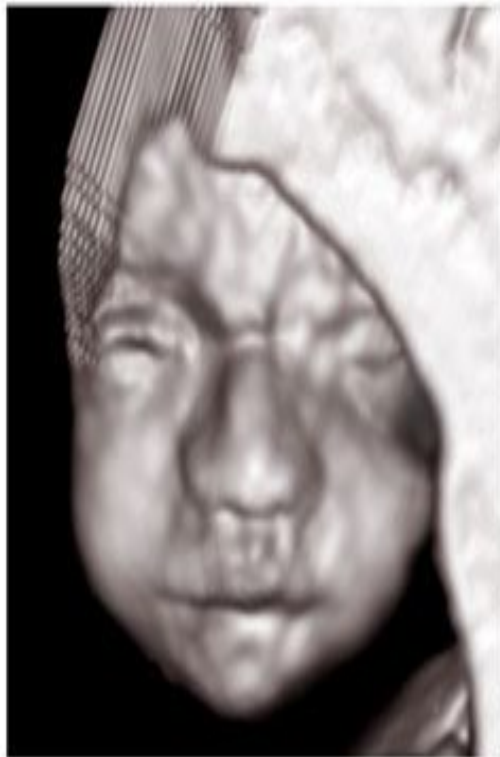
Неинвазивные методы исследования в пренатальной диагностике.

- Основным неинвазивным методом пренатальной диагностики является ультразвуковое исследование (УЗИ), которое необходимо проводить всем беременным.
- Ультразвуковое сканирование плода проводят не менее двух раз во время беременности каждой женщине.
- **Первый обзор на 9-11 недели, второй - на 16-21 недели.**
- УЗИ используется для выявления задержки роста эмбриона или плода, начиная с 6-8-ой недели беременности. Можно применять как просевной и как уточняющий метод.
- Это позволяет предупредить рождение 1-3 детей (с 1000 новорожденных) с серьезными врожденными пороками развития, что составляет примерно 30% всех детей с такой патологией.

- **I триместр беременности** – определение носовой кости (при синдроме Дауна отмечается нарушение оссификации костей носа в 60-75% случаев), расширение воротникового пространства более 3 мм (при синдроме Дауна в 85% случаев)



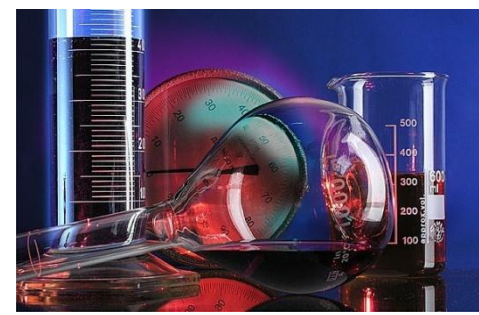
- **II триместр беременности** – кисты сосудистого сплетения головного мозга плода, толщина шейной складки более 6 мм, изменение длины бедренной кости (особенно при трисомии по 18,13 парам хромосом и синдроме Тернера укорочение бедренной кости составляет 60% случаев), гиперэхогенный кишечник и др.



18-трисомия (синдром Эдвардса)

13-трисомия (синдром Патау)

Методы диагностики и анализа наследственных форм патологии



- **Клинико-синдромологический метод** позволяет выявлять морфологические, биохимические и функциональные признаки наследственных форм патологии.
- **Клинико-генеалогический метод** выявляет патологические признаки и прослеживает особенности их передачи в поколениях при составлении родословной.
Составление родословной включает сбор сведений о семье консультирующегося или пробанда.
Близнецовый метод базируется на сравнительном анализе частоты определённого признака в разных группах близнецов.
- **Цитогенетическая диагностика** основана на микроскопическом изучении хромосом с целью выявления структурных нарушений в хромосомном наборе (**кариотипирование**).

Принципы лечения

- **1. Симптоматические:** лекарственные, хирургическое удаление пораженных органов, коррекция пороков сердца и др., с помощью физических методов (при наследственных заболеваниях нервной системы — электротерапия, климатотерапия).
- **2. Патогенетические** — коррекция обмена (назначение диеты; возмещение недостающего продукта; освобождение от продуктов обмена, являющихся субстратами патологической реакции).
- **3. Этиологические** — это как перспектива при реализации достижений генной инженерии.

Молекулярная диагностика

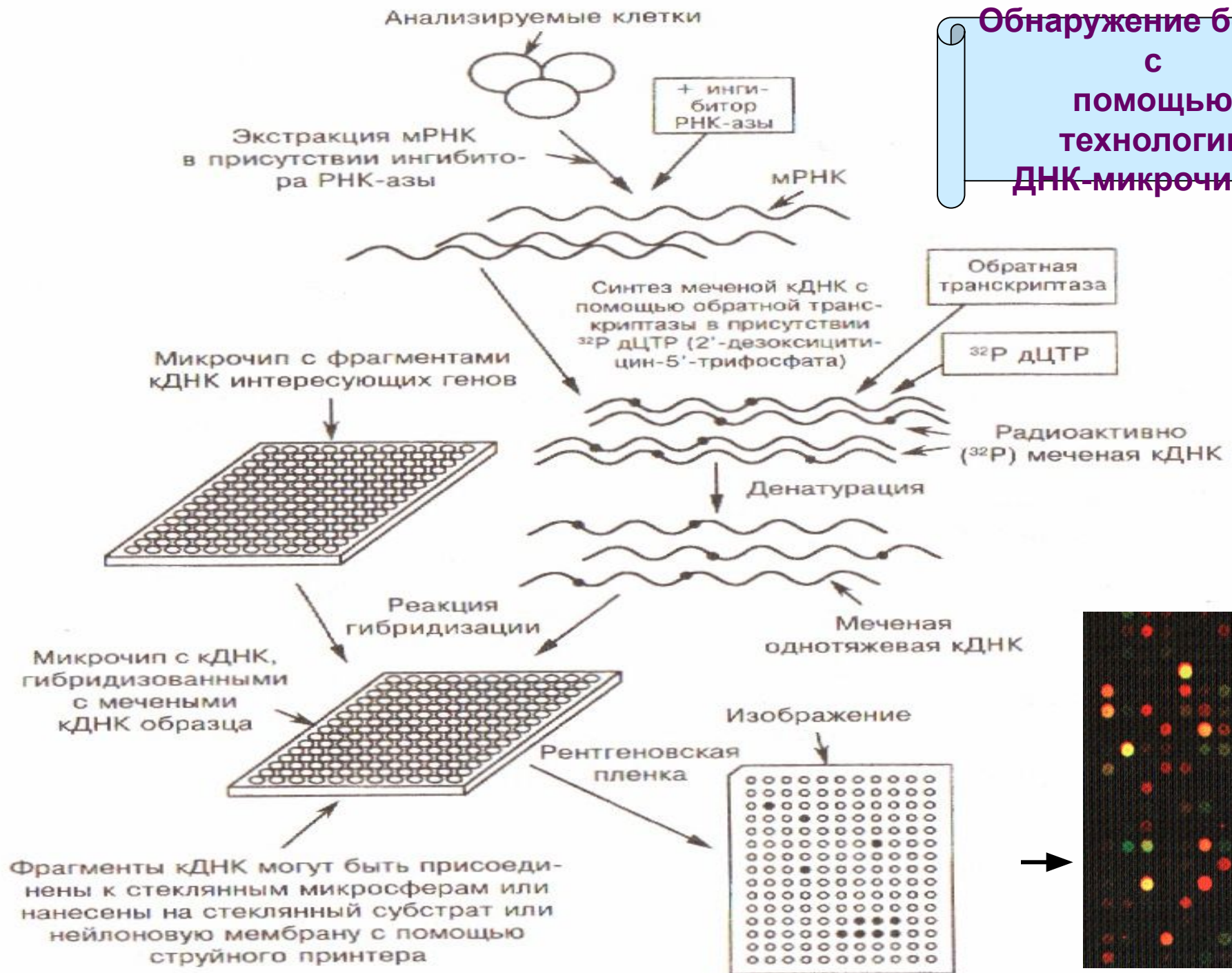
- **Гибридизация ДНК:** для определения порядка расположения нуклеотидов в исследуемом генетическом материале изучаемую ДНК инкубируют с ДНК-зондом – меченной радиоактивным изотопом однонитевой ДНК с известной последовательностью нуклеотидов. В случае комплементарности происходит сшивка.
- **Блот-гибридизация:** для определения положения аномального фрагмента ДНК исследуемую ДНК после рестрикции разделяют по молекулярной массе, денатурируют, фиксируют на мембране и гибридизируют с меченым радиоактивным изотопом ДНК- или РНК-зондом.
- **Клонирование ДНК:** с помощью рестриктаз нить выделяют отдельные группы генов или единичные гены, затем создают необходимое количество копий данного гена.

Технология ДНК-микрочипов



- Выявляются различия в населённости мРНК, определяемых как кДНК (комплементарная ДНК).
- Чипы с кДНК на стеклянных или нейлоновых субстратах изготавливаются с помощью высокоскоростных роботов или струйных принтеров.
- Каждое пятно содержит иммобилизованные зонды – фрагменты кДНК различной длины, комплементарные кДНК-мишеням.
- Радиоактивно меченные кДНК-мишени синтезируются с помощью обратной транскриптазы на основе мРНК из анализируемых клеток.
- Однонитевые кДНК-мишени гибридизируются с комплементарными кДНК на матрице, не связавшиеся вымываются буфером.
- Анализ радиоактивных пятен на фотоплёнке демонстрирует наличие мРНК в анализируемых клетках, что свидетельствует об экспрессии соответствующего белка.

Обнаружение белков с помощью технологии ДНК-микрочипов



FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)



Полимеразная цепная реакция

ПЦР - это метод, который позволяет проверить генетический материал, экстрагированный из исследуемого клинического образца, на наличие в его составе участка чужеродной или измененной генетической информации.

ПЦР используется

- **для получения копий** непротяженных участков ДНК, специфичных для каждого конкретного наследственного или инфекционного заболевания, а также исследуемого генетически обусловленного признака;
- **для визуализации** (в случае присутствия) таких специфических участков, что и является целью генодиагностики.

Полимеразная цепная реакц

Принципы метода были впервые предложены профессором Корана в 1971 году.

В основе метода ПЦР лежит способность ДНК-полимераз осуществлять направленный синтез комплементарной цепи ДНК по имеющейся матрице одноцепочечной ДНК, наращивая небольшую олигонуклеотидную затравку (**праймер**), комплементарную участку этой матрицы, до размеров в несколько тысяч или даже десятков тысяч звеньев. Повышая температуру, можно добиться остановки реакции и последующей денатурации полученной ДНК, т.е. разделения цепей полученной в ходе реакции двухцепочечной ДНК.

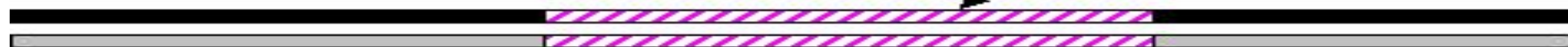
Полимеразная цепная реакц

Каждый цикл ПЦР состоит из трех этапов:

- 1. Денатурация ДНК.** Реакционную смесь нагревают до 92-95°C, в результате чего двухцепочечные молекулы ДНК расплетаются с образованием двух одноцепочечных молекул.
- 2. Отжиг** (присоединение праймеров к ДНК-мишени с образованием коротких двухцепочечных участков ДНК, необходимых для инициации синтеза ДНК). С образовавшимися комплексами праймер-матрица связывается ДНК-полимераза.
- 3. Одновременное копирование ДНК** с двух праймеров, комплементарных участкам ДНК на противоположных цепях и расположенных таким образом, что полимеризация ДНК с одного праймера приводила к синтезу цепи ДНК, в которой на определенном удалении содержался участок ДНК, комплементарный другому праймеру.

Двухцепочечная ДНК

Фрагмент, выбранный
для амплификации



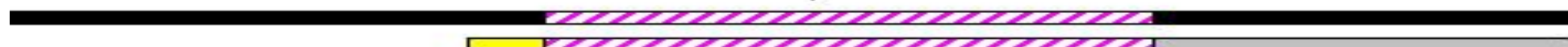
Нагрев для разделения цепей (для простоты приведена только одна цепь)



Праймирование



Копирование



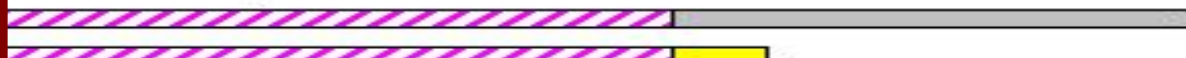
Нагрев для разделения цепей
(для простоты приведена только одна цепь)



Праймирование



Копирование



Нагрев для разделения цепей
(для простоты приведена только одна цепь)



Схема
основны
х
этапов
ПЦР



Ситуационные задачи

Задача № 1.



У новорожденного ребенка отмечаются микроцефалия, узкие глазные щели, запавшее переносье, широкое основание носа, низко посаженные, деформированные ушные раковины, расщелина губы и носа, короткая шея, полидактилия, крипторхизм, гипоплазия наружных половых органов. Выявлены пороки внутренних органов: дефект межжелудочковой перегородки, аномалии почек. При цитогенетическом исследовании обнаружена трисомия по 13-й паре аутосом.

Вопросы:

1. Поставьте предположительный диагноз
2. Объясните возможное происхождение хромосомной аномалии.



Ситуационные задачи

Задача № 2.



Подросток М., 13 лет, с признаками умственной отсталости. Лицо плоское, косой разрез глаз, открытый рот, короткий нос, плоская переносица, дисплазия ушных раковин. Отмечается деформация грудной клетки (килевидная) и мышечная гипотония. Поставлен диагноз: **болезнь Дауна**.

Вопросы:

1. Укажите генотип и тип наследования.
2. Назовите методы выявления данной наследственной патологии, которые могут быть использованы для постановки диагноза.



Ситуационные задачи



Задача № 3.

При изучении кариотипа больного обнаружено 47 хромосом, в том числе три половых (XXY).

Вопросы:

- 1. Назовите данный синдром.**
- 2. Охарактеризуйте физическое и умственное развитие лиц с таким кариотипом.**



Ситуационные задачи

Задача № 4.



Ребенок А., 8 лет, поступил в детскую больницу на обследование по поводу умственной отсталости, судорожных припадков, снижения слуха. При внешнем осмотре обращает на себя внимание саблевидная форма голеней, наличие полулунных выемок у передних зубов (резцов). Реакция Вассермана резко положительная (++++), у матери также положительная реакция Вассермана.

Вопросы:

1. Укажите, является ли выявленный случай заболевания наследственным.
2. Обоснуйте свое заключение.



Ситуационные задачи

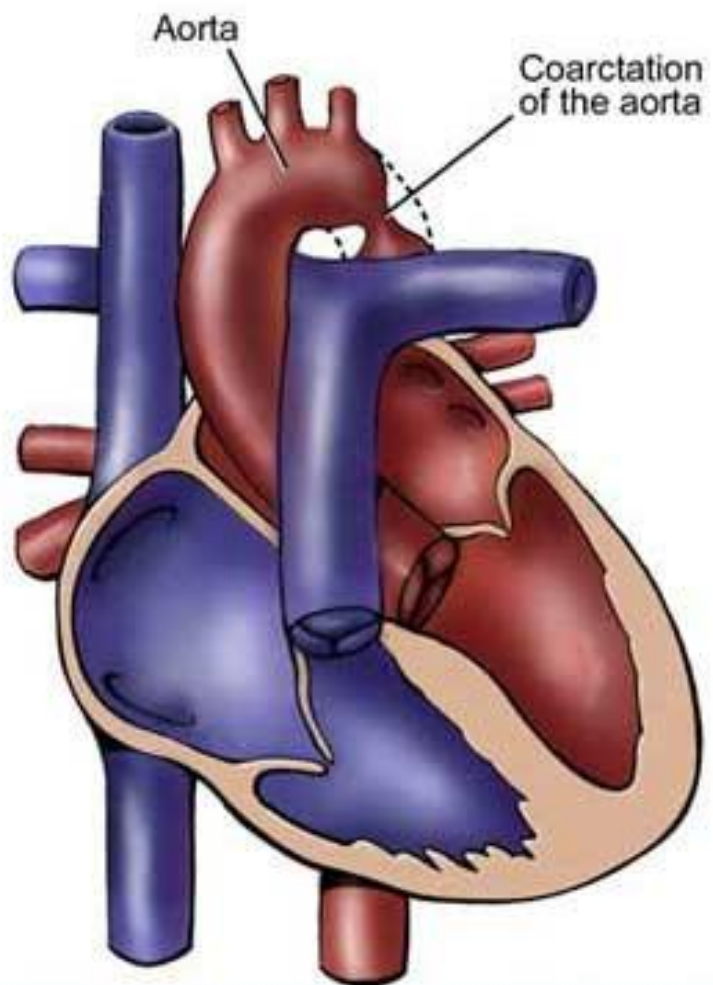
Задача № 5.



Масса новорожденного ребенка (девочка) составляла 2150 г. Отмечалось наличие широкой щитообразной грудной клетки, сросшихся бровей, птоз век, лагофthalm. При исследовании внутренних органов была диагностирована коарктация аорты, дефект межжелудочковой перегородки. При исследовании буккального эпителия половой хроматин в виде **телец Барра** не определялся.

Вопросы:

1. О каком хромосомном заболевании это может свидетельствовать?
2. Каков кариотип у этого ребенка?



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.



лагофталм



Ситуационные задачи

Задача № 6.



Ребенок 2 месяцев. Родители молодые, ребенок от четвертой беременности, четвертых родов. Первые 3 ребенка умерли в периоде новорожденности от диспепсии, причина которой не установлена. Настоящая беременность протекала с выраженным токсикозом и угрозой прерывания в первой половине, повышением АД во второй половине беременности. Роды срочные, масса тела при рождении 3100 г, длина 51 см. С рождения на грудном вскармливании. В возрасте 4 суток появилась желтуха, с 20-дневного возраста диспепсические расстройства в виде частого жидкого стула зеленоватого цвета, рвоты. Вскармливание грудное.



Ситуационные задачи



Задача № 6 (продолжение).

Ребенок начал терять в массе. Желтушное окрашивание кожи сохраняется до настоящего времени. Поступил в отделение в **тяжелом состоянии** с массой тела 3000 г, длиной 52 см. Подкожно-жировой слой отсутствует на животе, груди, резко истончен на конечностях, сохраняется на лице. Кожа бледная, с желтовато-сероватым оттенком, сухая, легко собирается в складки. Тургор тканей и мышечный тонус снижены. Аппетит отсутствует. Ребенок раздражителен, сон беспокойный. Живот вздут, **печень +4 см** из-под реберного края, плотной консистенции. Селезенка не пальпируется. Стул со скудными каловыми массами, зеленого цвета.



Ситуационные задачи



Задача № 6 (продолжение).

Общий анализ крови: НЬ - 100 г/л (100-140). Эр - $5,1 \times 10^{12}$ /л (2,7-4,9), Ц.п. - 0,58 (0,75-0,8), Ретик. - 0,2% (0,4-0,2), Лейк. - $8,8 \times 10^9$ /л (8,2-13,6), п/я - 1% (1,5-3), с - 32% (30-32), э - 1% (2,5-2,8), л - 60% (58-59), м - 6% (4,5-5), СОЭ - 2 мм/час.

Биохимический анализ крови: общий билирубин - 18,5 мкмоль/л (9,7-10,3), прямой - 12,0 мкмоль/л (2,56-3), общий белок - 57,0 г/л (60-80), альбумины - 36 г/л (33-55), мочевины - 3,5 ммоль/л (3,5-9), холестерин - 2,2 ммоль/л (3,9-7,2), калий - 4 ммоль/л (3,5-5), натрий - 140 ммоль/л (130-156), щелочная фосфатаза - 250 ед/л (норма - до 600), АЛТ - 21 Ед (5-15), АСТ - 30 Ед (12-16), глюкоза - 3,5 ммоль/л (4-4,29).



Ситуационные задачи



Задача № 6 (окончание).

Общий анализ мочи: количество - 40,0 мл, относительная плотность - 1,012 (1,012-1,020), лейкоциты - 1 -2 в п/з, эритроциты - нет.

Посев кала на патогенную флору: отрицательный.

Анализ мочи на галактозу: в моче обнаружено большое количество галактозы.

Вопросы:

1. Какая форма патологии развилась у ребенка?
2. Укажите возможную причину данной патологии.
3. Основные патогенетические механизмы развития данного заболевания.
4. Какие варианты заболевания Вам известны?
5. Оцените результаты общего анализа крови.
6. Укажите принципы патогенетической терапии, особенности диетотерапии при этом заболевании?



Ситуационные задачи

Задача № 7.



У ребенка К., 6 месяцев, отмечалась задержка физического и психического развития, неврологические нарушения - судорожный синдром, нарушения зрительно-моторной координации, косоглазие, нистагм. Обращал на себя внимание исходящий от больного специфический «мышинный» запах. Содержание **фенилпировиноградной кислоты** в плазме крови равнялось **0,6 г/л** (N до 0,016 г/л).

Вопросы:

1. Какое заболевание можно предполагать у данного ребенка и каков ее патогенез?
2. Молекулярные болезни, связанные с мутациями структурных генов?
3. Доминантный и рецессивный типы наследования болезней.

Ситуационная задача №8

В детскую ККБ №1 поступил ребенок К., 8 мес. Со слов матери ребёнок отказывается от еды, часто появляется рвота, срыгивания. Ребенок отстает в психическом развитии. При осмотре выявлены гепатоспленомегалия, коричневый оттенок кожи, умеренное генерализованное увеличение лимфоузлов. На деснах и языке определяются чернильно-синие пятна. Осмотр невропатолога показал наличие у ребенка спастического тетрапареза, снижение слуха и зрения. При исследовании пунктата костного мозга были обнаружены клетки Ниманна-Пика. В результате полного клинико-лабораторного обследования ребенку был поставлен диагноз «Сфинголипидоз (болезнь Ниманна-Пика)».

Вопросы:

1. Что является причиной данного заболевания?
2. К какой группе заболеваний относится сфинголипидоз?
3. Дайте патогенетическое обоснование клинических проявлений данного заболевания.
4. Укажите тип наследования данного заболевания.
5. Охарактеризуйте значение клеточной патологии в развитии болезней человека на примере какого-либо заболевания.