

Оренбургский государственный медицинский университет

Кафедра Биологии

Дисциплина Биология

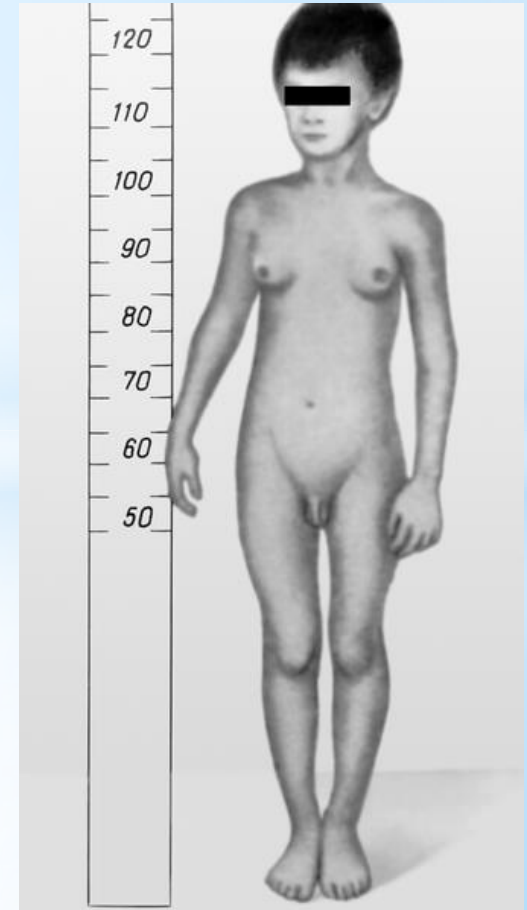
Лекция № 14.

**Изменчивость как основа наследственных
болезней человека. Генные и
хромосомные заболевания**

Доцент кафедры биологии, к.б.н.
Тихомирова Галина Михайловна

Изменчивость

Изменчивость - свойство организмов приобретать новые признаки, свойства и особенности в процессе индивидуального развития под влиянием внешних и внутренних факторов.



Изменчивость

```
graph TD; A[Изменчивость] --> B[Наследственная. Генотипическая, т.е. связанная с изменением генотипа, по Дарвину - неопределенная или индивидуальная]; A --> C[Ненаследственная. Фенотипическая, т.е. связанная с изменением фенотипа, по Дарвину – определенная или групповая.]; B --> D[Мутационная]; B --> E[Комбинативная]; C --> F[Модификационная];
```

Наследственная.
Генотипическая, т.е. связанная с изменением генотипа, по Дарвину - неопределенная или индивидуальная

Ненаследственная.
Фенотипическая, т.е. связанная с изменением фенотипа, по Дарвину – определенная или групповая.

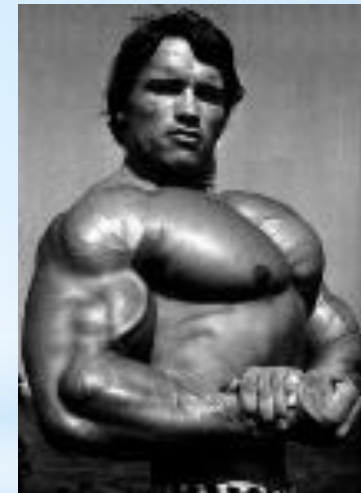
Мутационная

Комбинативная

Модификационная

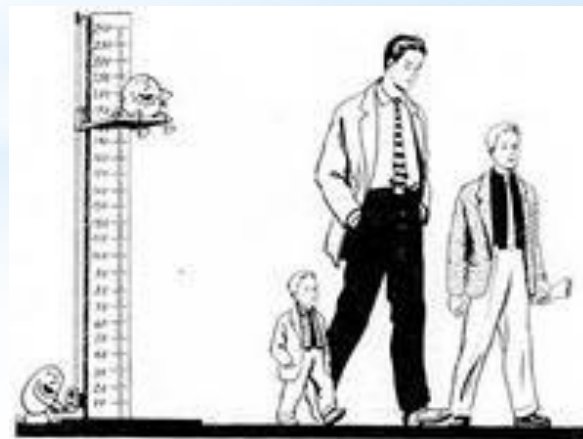
Модификационная изменчивость

- * Не передается по наследству
- * Изменения затрагивают только фенотип
- * Носит групповой характер
- * Главный фактор, определяющий проявление признака - условиями существования;
- * Модификационная изменчивость носит направленный, часто приспособительный характер;
- * Данный вид изменчивости обратим
- * Пределы проявления признака определяются нормой реакции - варьирование признака в пределах генотипа: узкая и широкая.



Норма реакции

- * Она может быть узкой, когда признак изменяется незначительно. Чаще это качественные или непластичные признаки (признаки, устанавливаемые описательным путем (группы крови, форма носа и т.д.))
- * И широкой когда признак изменяется в широких пределах. Это пластичные признаки или количественные (признаки, определяющиеся путем измерения: пигментация кожи у человека, рост, масса тела). Такие признаки можно выстроить в модификационный ряд.
- * **МОДИФИКАЦИИ** - ненаследственные изменения признаков организма, возникающие под влиянием изменившихся условий внешней среды.

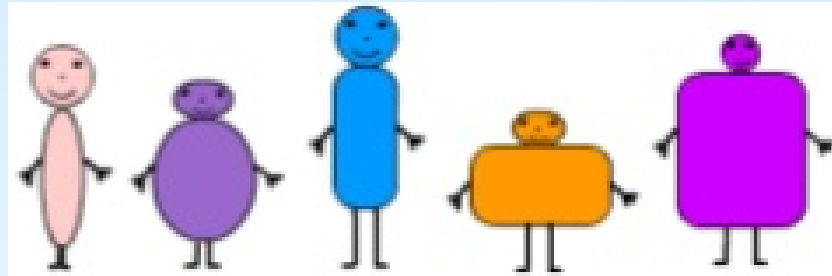


ФЕНОКОПИИ

- * **Фенокопии** – изменения фенотипа под влиянием неблагоприятных факторов среды, по проявлению похожие на наследственные заболевания.
- * Фенокопии – ненаследственные болезни, сходные с наследственными.
- * Причина фенокопий у млекопитающих (в том числе и у человека) – действие на беременных тератогенов различной природы, нарушающих эмбриональное развитие плода (генотип при этом не затрагивается).
- * При фенокопиях изменённый под действием внешних факторов признак копирует признаки другого генотипа (например, у человека приём алкоголя во время беременности приводит к комплексу нарушений, которые до некоторой степени могут копировать симптомы болезни Дауна).

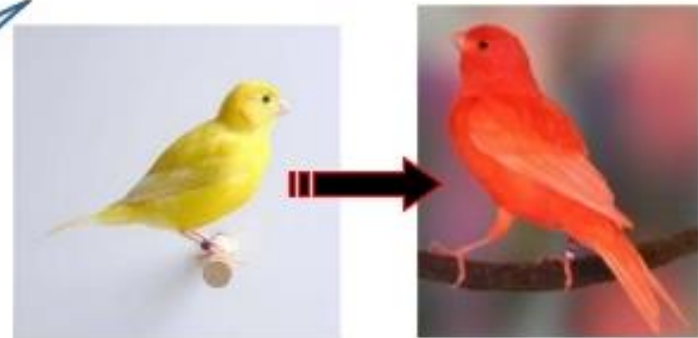
примеры

- ВЕС
- РОСТ
- ЦВЕТ КОЖИ



Sun bathing causes tanning of skin.

Eating carrots makes human skin and feathers in birds turn orange.



Действие температуры на экспрессию гена

Влияние холода на окраску шерсти у кролика

Фермент тирозиназа

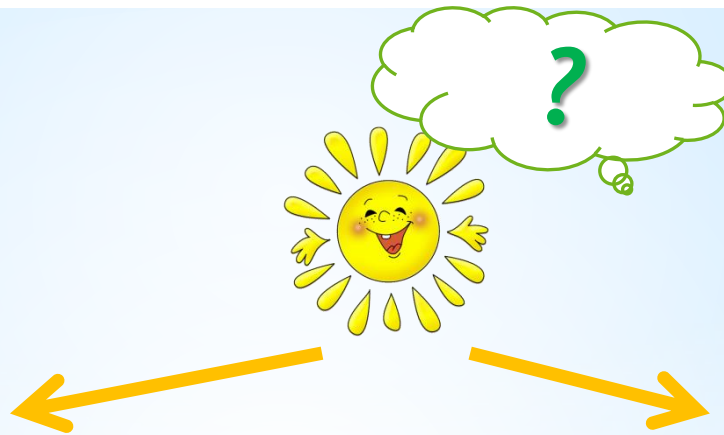


Применение пакета со льдом к области, где сбритые волосы приводит к тому, что черные волосы отрастают вместо оригинальных белых.

Относительная важность "генов" и "окружающей среды"

Гены не абсолютно влияют на признак. Их влияние в большей или меньшей степени зависит от окружающей среды.

Например, загар у людей разных рас проявляется по-разному.



Наследственная изменчивость

- * передается по наследству;
- * генотип особи изменяется;
- * носит случайный характер.



**Наследственная (генотипическая) изменчивость
– изменения, произошедшие в структуре
генотипа и передаваемые по наследству.**



**Комбинативная
изменчивость**



**Мутационная
изменчивость**

Комбинативная изменчивость - возникает в следствии комбинации новых генов.

В основе комбинативной изменчивости лежат:

- Кроссинговер
- Независимое расхождение хромосом в мейозе
- Независимое сочетание гамет при оплодотворении

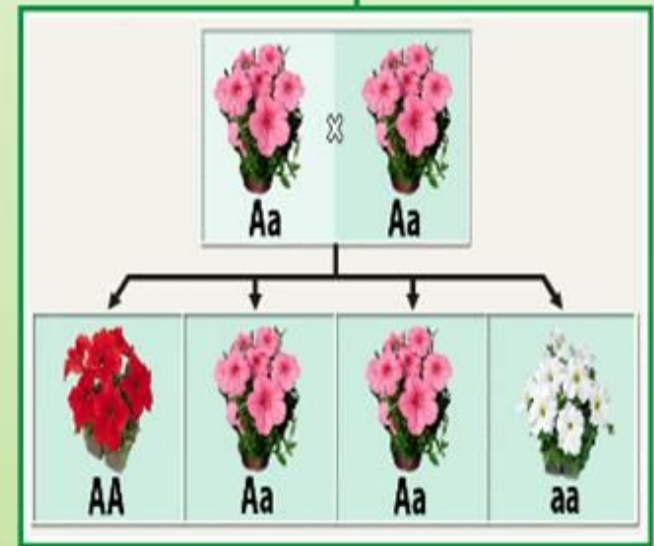
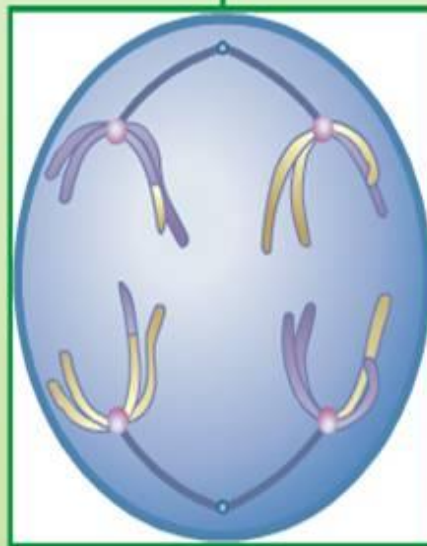
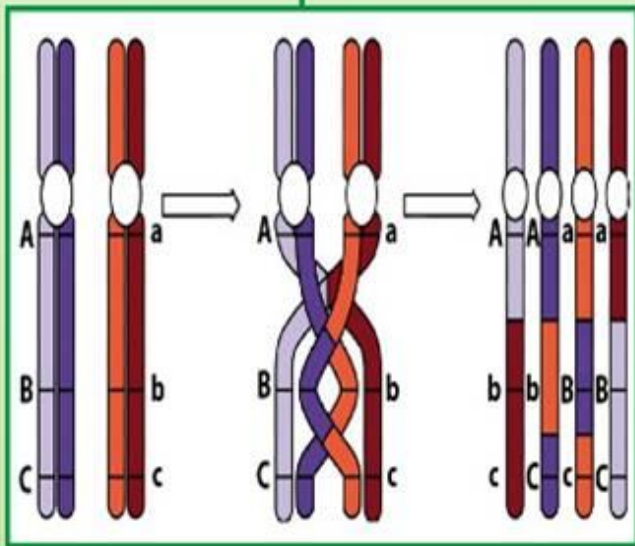
Значение комбинативной изменчивости: создает бесчисленное множество уникальных генотипов, обуславливая формирование новых фенотипов.

Источники комбинативной изменчивости

Конъюгация и
кроссинговер

Случайное распределение
хромосом при мейозе

Случайное сочетание
гамет при оплодотворении



Взаимное влияние генов расположенных рядом – эффект положения генов.

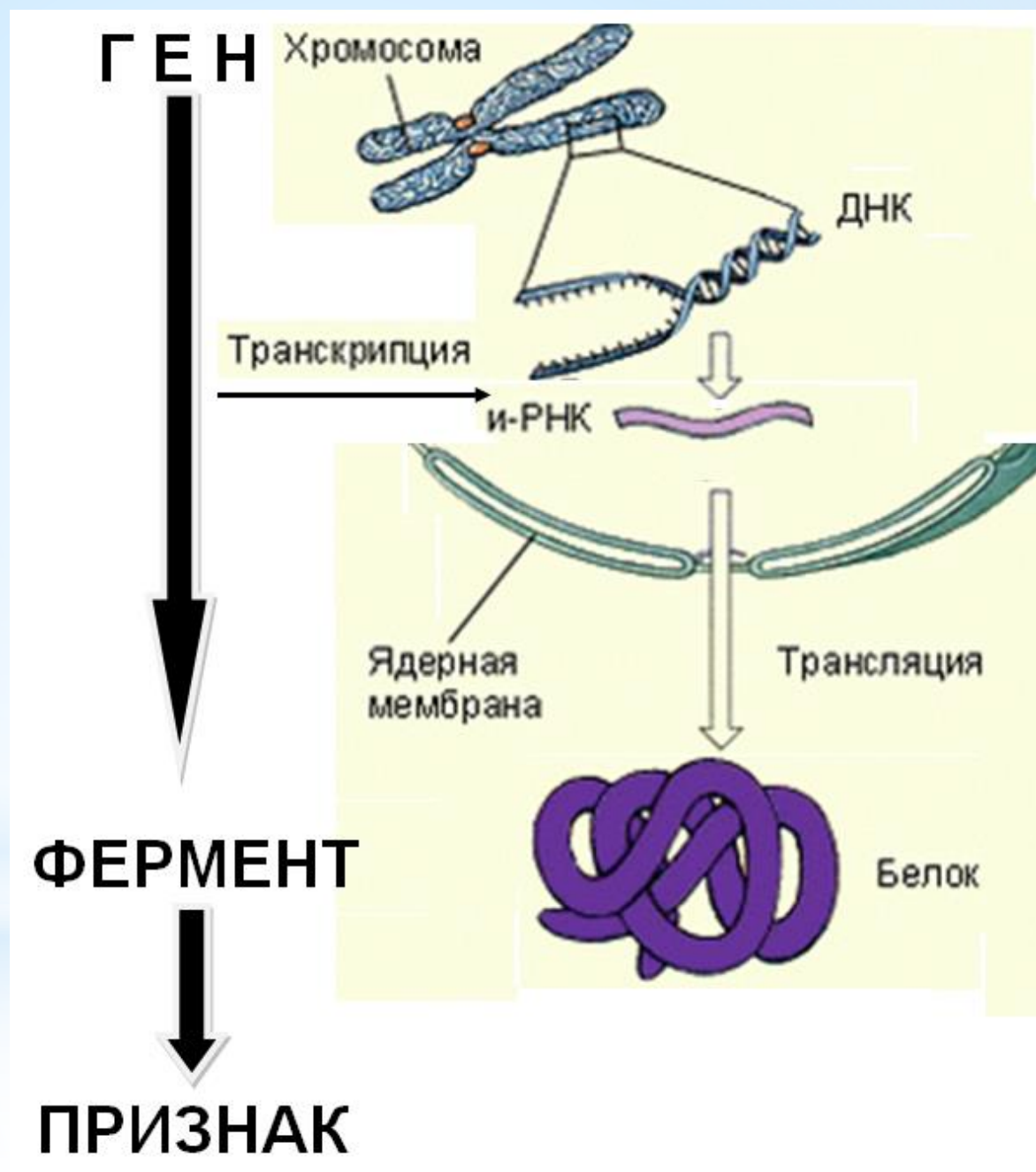
Мутационная теория (Гюго де Фриз, 1901-1903 г.г.)

Мутации - это внезапные скачкообразные стойкие изменения в структуре генотипа

Свойства мутаций:

- Возникают внезапно, скачкообразно.
- Наследственны, стойко передаются из поколения в поколение.
- Ненаправлены - мутировать может любой локус хромосомы.
- Одни и те же мутации могут возникать повторно.

Правило
Бидла-Татума



Факторы, вызывающие мутации - мутагены

<i>Виды мутагенов</i>	<i>Примеры</i>
Химические	Формалин, цитостатики, спирты, фенолы, циклические ароматические соединения, иприт.
Физические	Радиация, температура, излучение
Биологические	Вируса, токсины, мобильные элементы генома.

Классификации мутаций

* По поведению мутаций в гетерозиготном состоянии:

- доминантные
- рецессивные

* По причине, которая вызвала мутацию или по способу индукции:

- спонтанные - без видимых причин.
- индуцированные - возникающие в результате какого-то воздействия.

* По тому когда они возникают:

- спорадические
- унаследованные

* По исходу для организма:

- летальные (отрицательные)
- полуметальные
- нейтральные
- положительные

* По возможности наследования:

- генеративные, т.е. индуцированные в половых клетках.
- соматические, т.е. индуцированные в соматических клетках.

* По фенотипическому проявлению:

- морфологические
- биохимические
- физиологические

* По уровню возникновения (уровень изменения генетического материала):

- генные (точковые)
- хромосомные абберации
- геномные

* По уровню локализации в клетке, что зависит от расположения наследственного материала:

- ядерные
- цитоплазматические (внеядерные)

* По Меллеру - по степени отклонения от нормального фенотипа:

- гипоморфные - действуют в том же направлении, что и ген дикого типа, но дают ослабленный эффект.
- аморфные - не влияют на изменение мутантного фенотипа в зависимости от дозы. Такие мутации выглядят как потеря гена.
- антиморфные - оказывают действие противоположное дикому типу.
- неоморфные - действие которых совершенно отличается от дикого.
- гиперморфные - количество биохимического продукта под влиянием мутации резко увеличивается

* По характеру изменения фенотипа:

- летальные
- морфологические
- физиологические
- биохимические
- поведенческие
- мутации, выявляемые только в электрофорезе.

По уровню поражения генетического аппарата:

Хромосомные нарушения

Генные мутации

Геномные мутации

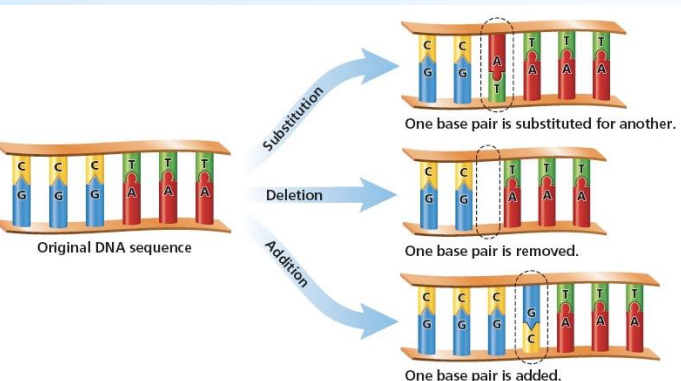
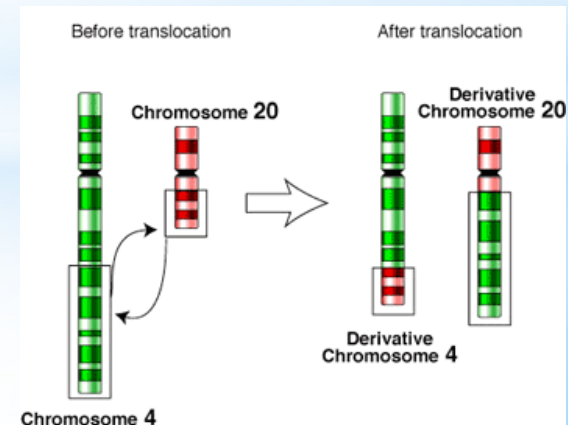
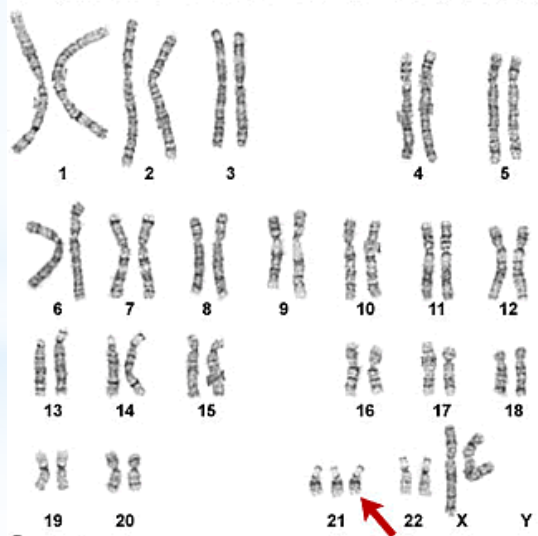
Хромосомные абберации

Изменение нуклеотидной последовательности и молекулы ДНК.

Численные нарушения

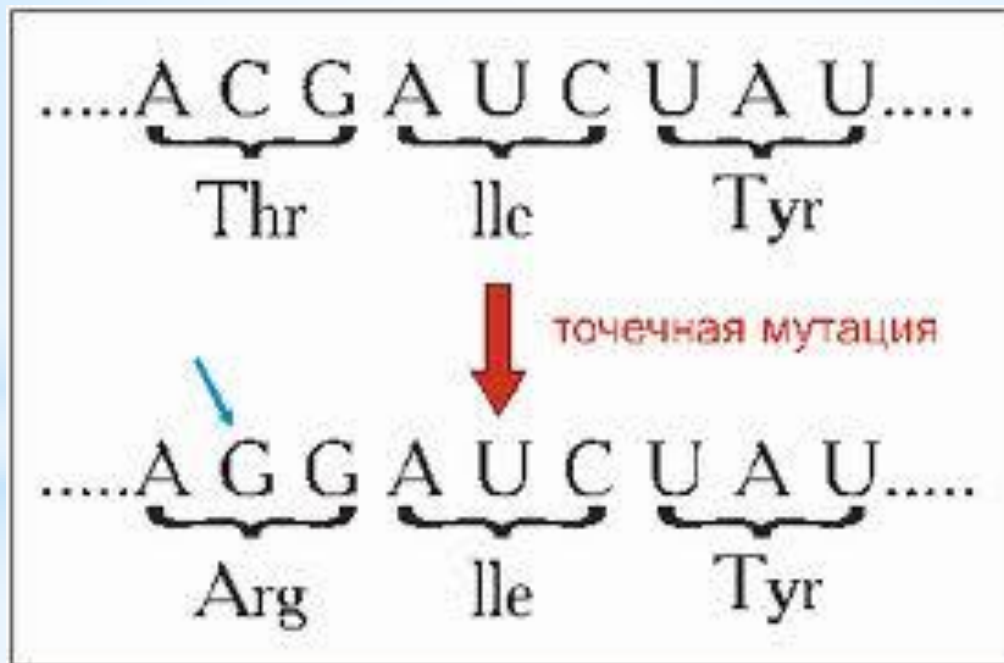
Структурные нарушения

Karyotype from a female with Down syndrome (47,XX,+21)



Классификация мутаций по уровню изменения генетического материала

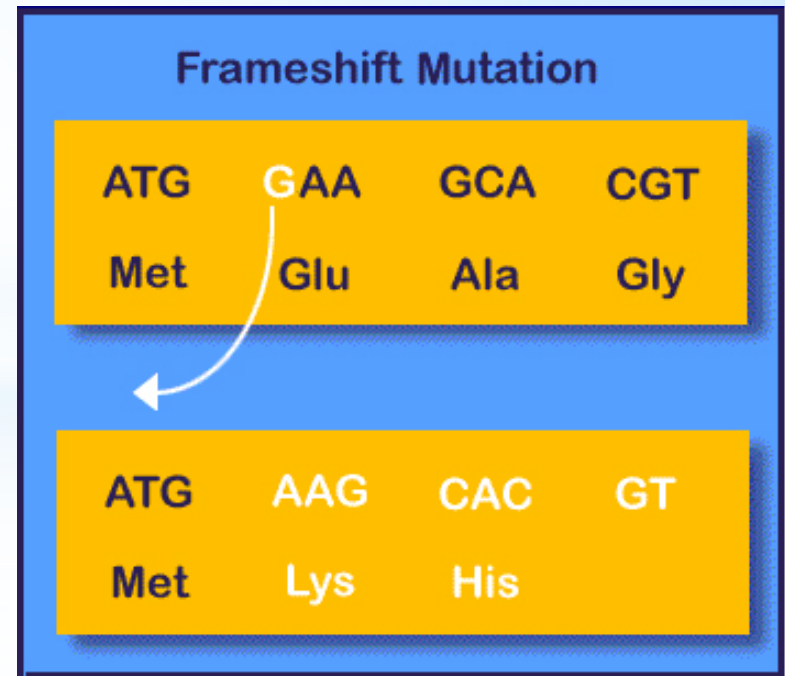
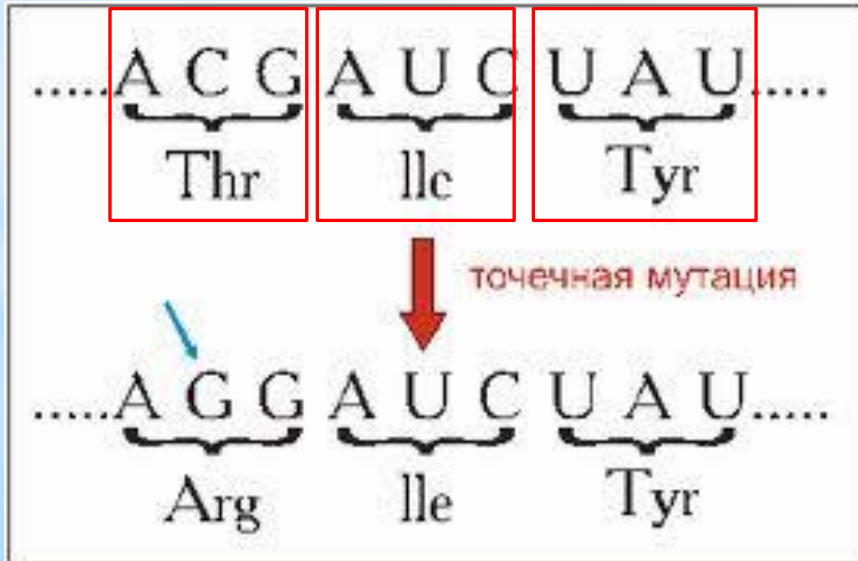
1. Генные мутации - точковые, изменение нуклеотидной последовательности гена (ДНК)



Генные мутации (точковые):

без сдвига
рамки считывания

Со сдвигом
рамки считывания
(Frameshift Mutation)



Генные мутации (точковые):

без сдвига рамки считывания

Миисенс-мутации

- точечная мутация, в результате которой измененный кодон начинает кодировать другую аминокислоту (например, серповидно-клеточная анемия)

Сеймсенс-мутации

- мутации без замены аминокислотного остатка в составе полипептида.

со сдвига рамки считывания
(**Frameshift mutation**)

Инсерции

- вставки нуклеотида (ов)

Эксцизии

- потери нуклеотида (ов)

Нонсенс-мутации - особая группа точечных мутаций, которые приводят к замене смыслового кодона стоп-кодоном.

Точковые мутации без сдвига рамки считывания

сеймсен

Без замены аминокислоты в полипептиде.

Т.к. генетический код избыточен

```
...TTC TGT AGT
...Phe Cys Ser

...TTC TGC AGT
...Phe Cys Ser
```

миссенс

С заменой одной аминокислоты

```
...ACT CAG AAC...
...Thr Gln Asn...

...ACT CGG AAC...
...Thr Arg Asn...
```

нонсенс

Замена нуклеотида с формированием стоп-кодона

```
...ATA CGA GCT...
...Ile Arg Ala...

...ATA TGA GCT...
...Ile Stop
```


Первичные эффекты мутантных генов могут проявляться в 4 вариантах:

- 1) отсутствие синтеза полипептида,
- 2) синтез аномального полипептида,
- 3) количественно недостаточный синтез полипептида,
- 4) количественно избыточный синтез полипептида. На основе первичного эффекта развертывается весь сложный патогенез генной болезни, проявляющийся определенной клинической картиной.

Генные мутации лежат в основе развития генных болезней, связанных чаще всего с нарушением обмена веществ.

К таким болезням относятся:

- * Серповидно-клеточная анемия;
- * Фенилкетонурия;
- * Галактоземия;
- * Альбинизм
- * Оксалурия
- * Уратурия
- * Генерализованная аминокацидурия
- * Цистинурия
- * Фруктоземия
- * Синдром де Тони-Дебре-Фалкони и др.



Диагностика:

Биохимический анализ

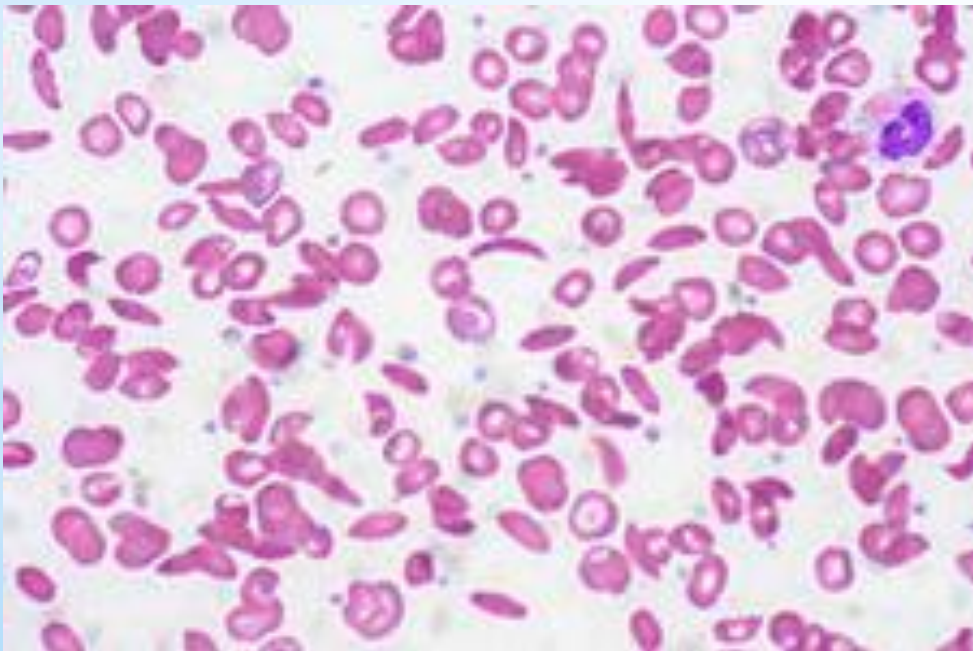
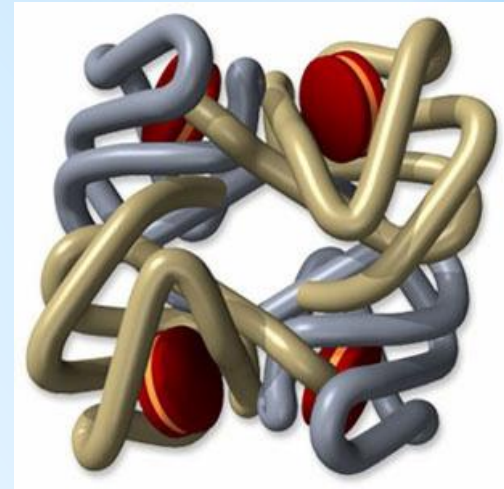
Методы молекулярной диагностики



Серповидно-клеточная анемия.

В структуре гемоглобина есть 2 цепи α и β . Если в β цепи в 6 кодоне (т.е. 6 рамка считывания) произойдет замена аденина на тимин, то вместо АК глутамина в молекулу гемоглобина шестой АК будет валин.

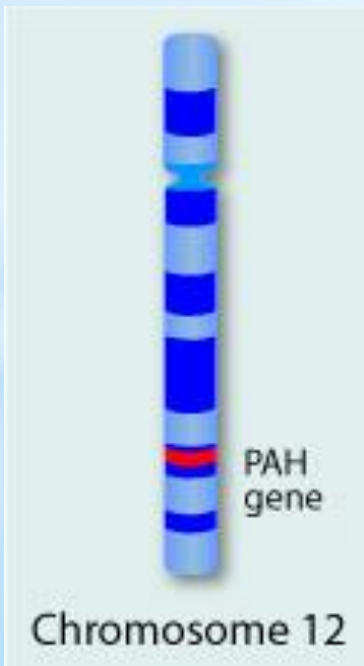
Белок с такой последовательностью АК будет другой S белок (генная рецессивная мутация без сдвига рамки считывания).



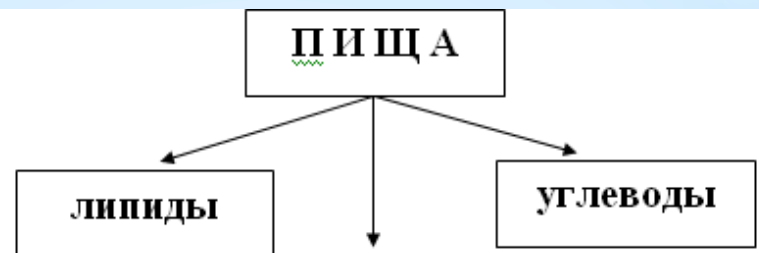


Фенилкетонурия (ФКУ)

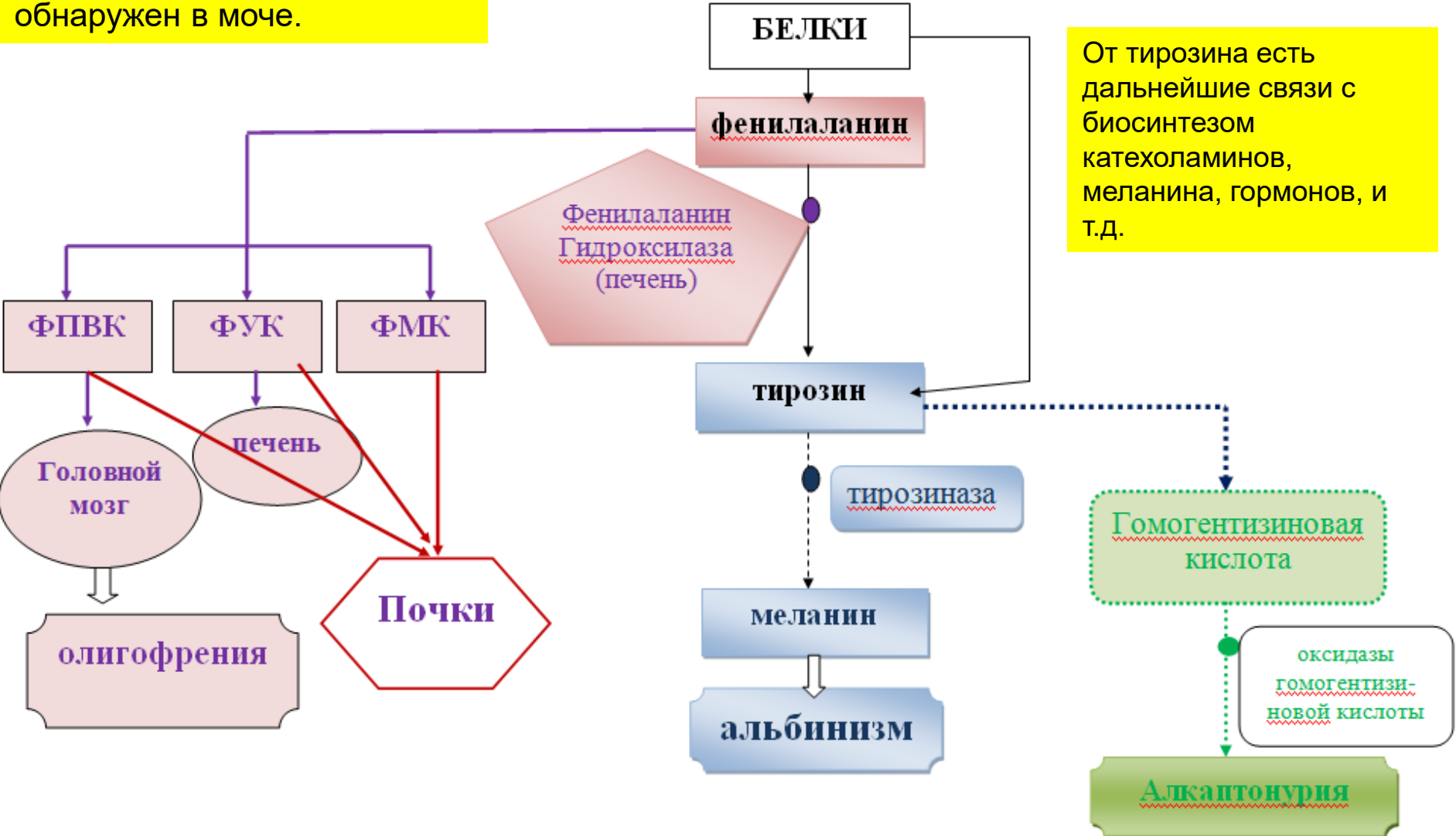
- * Аутосомно-рецессивное
- * Мутация гена кодирующего синтез белка-фермента - фенилаланингидроксилаза
- * Локализация гена 12q22-q24.1.
- * Частота 1 : 10.000 новорожденных



фенилаланин преобразован в phenylpyruvate (также известный как phenylketone), который может быть обнаружен в моче.



От тирозина есть дальнейшие связи с биосинтезом катехоламинов, меланина, гормонов, и т.д.



Диагностика - биохимический метод



Неонатальный скрининг














Лечение ФКУ: диета с низким содержанием белка.

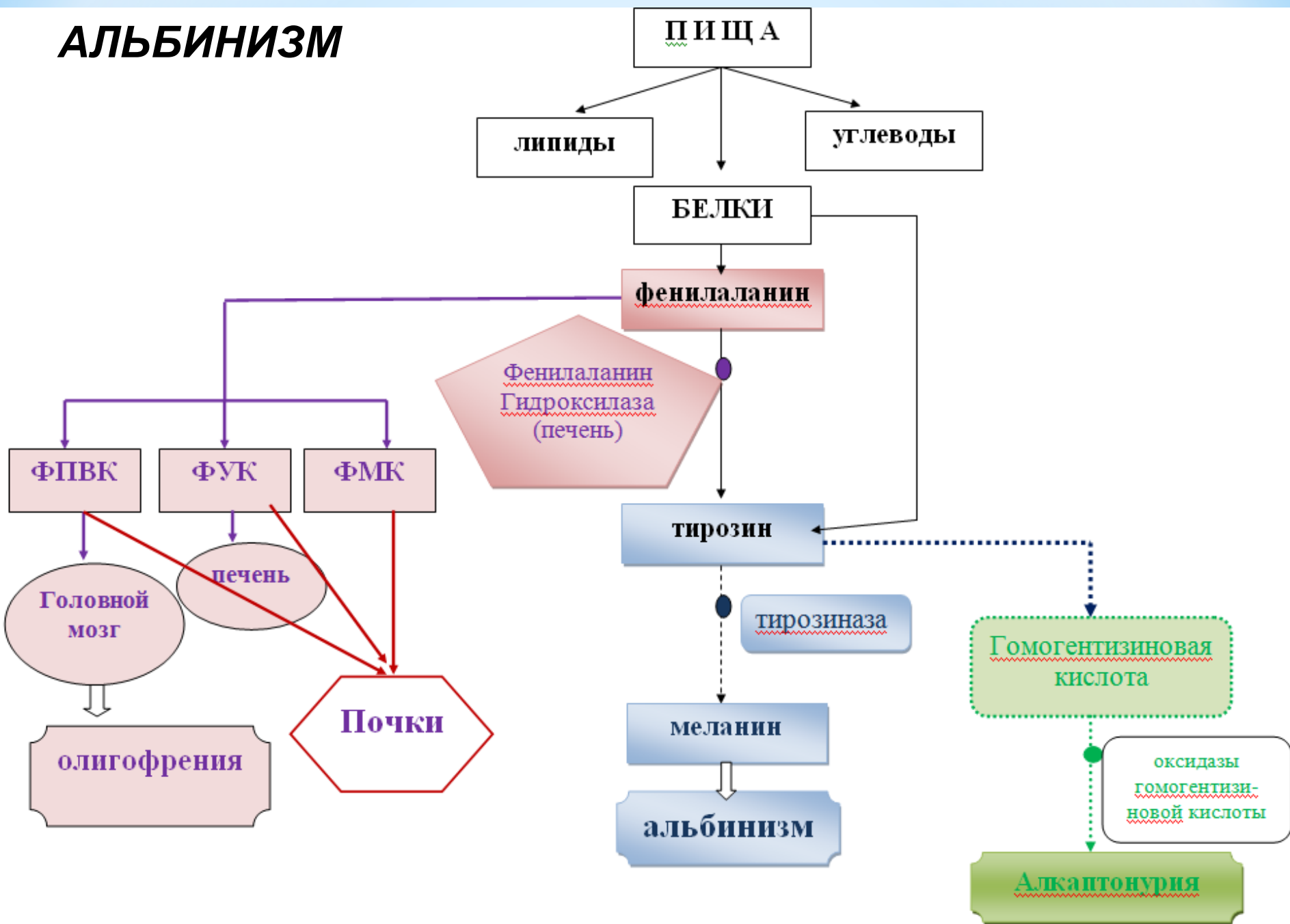
Уменьшение продуктов, таких как мясо, цыпленок, рыба, яйца, сыр, бобы и молочные продукты и др.

Перевод грудных детей на искусственные смеси

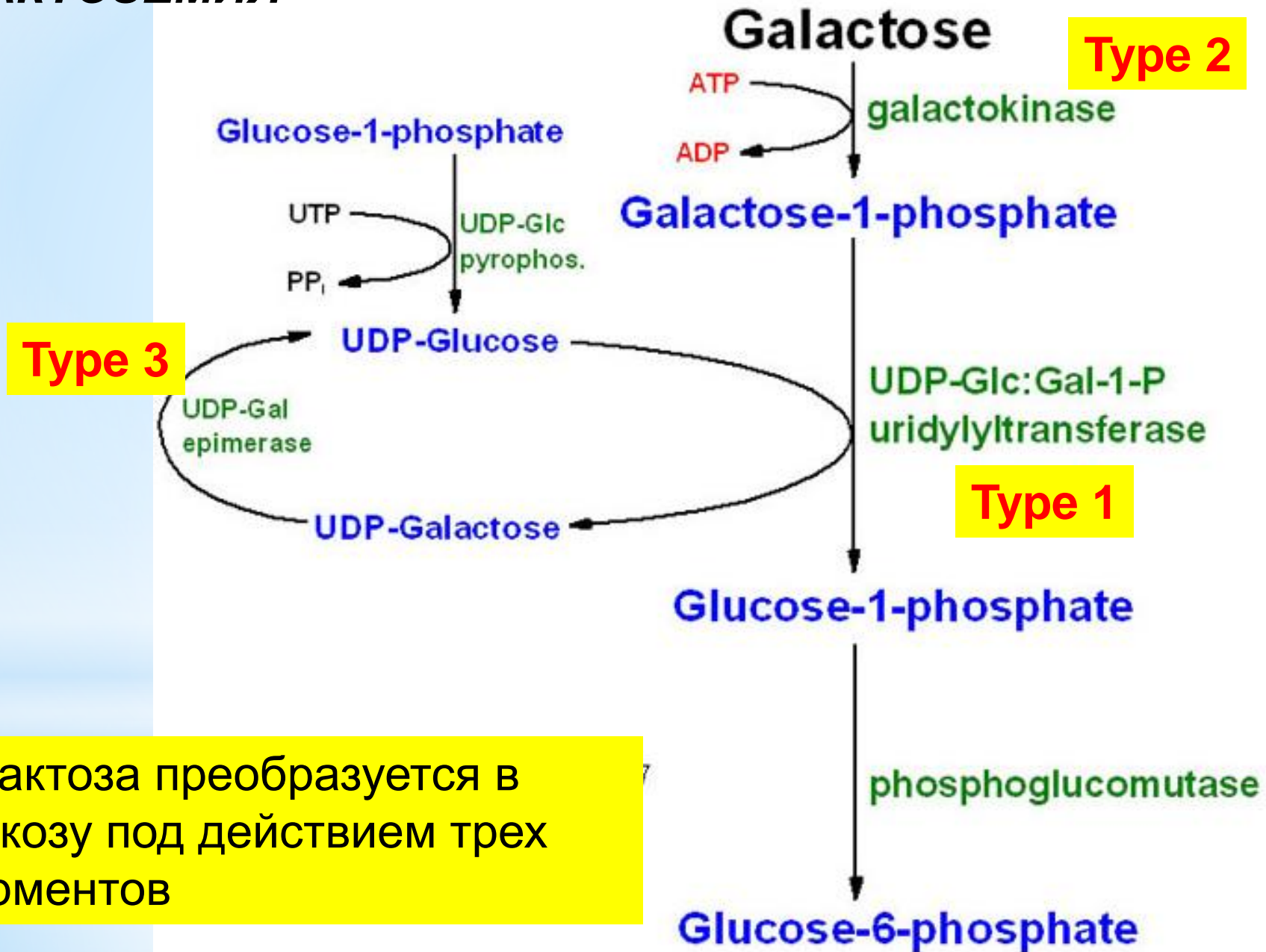


High Phenylalanine Foods:	Low Phenylalanine Foods:
<p>Fish</p>  <p>Meat</p>  <p>Beans</p>  <p>Dairy</p>  <p>High-Protein Foods</p>  <p>Wheat</p>  <p>Eggs</p>  <p>Nuts & Legumes</p>  <p>Diet Soda</p>	<p>Most Vegetables</p>  <p>Most Fruit</p>  <p>Low-Protein Foods</p>  <p>Sugars</p> <p>Special Breads Cookies Crackers</p>

АЛЬБИНИЗМ



ГАЛАКТОЗЕМИЯ



Галактоза преобразуется в глюкозу под действием трех ферментов

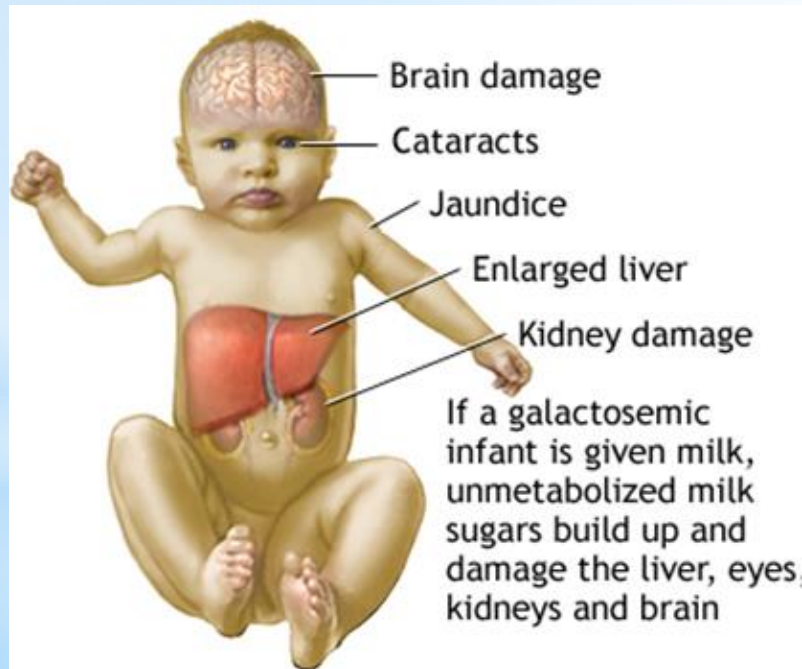
Есть три типа галактоземии, связанные с тремя разными мутациями

	locus	Enzyme	name
Type 1	9p13	<u>galactose-1-phosphate uridyl transferase</u>	<u>classic galactosemia</u>
Type 2	17q24	<u>galactokinase</u>	<u>galactokinase deficiency</u>
Type 3	1p36-p35	<u>UDP galactose epimerase</u>	<u>galactose epimerase deficiency, UDP-Galactose-4-epimerase deficiency</u>

Симптомы галактоземии

У младенцев симптомы могут появиться в первые несколько дней жизни, если они едят грудное молоко или смеси, которое содержит лактозу.

Симптомы связаны с невозможностью использовать глюкозу как источник энергии:



1. Затрудненное кормление
2. Рвота
3. Слабость и сонливость
4. Замедленное увеличение веса
5. Конвульсии
6. Раздражительность
7. Увеличенная печень (гепатомегалия)
8. пожелтение кожи и глаз (желтуха)
9. Жидкость в животе (асцит)
10. Кровотечение

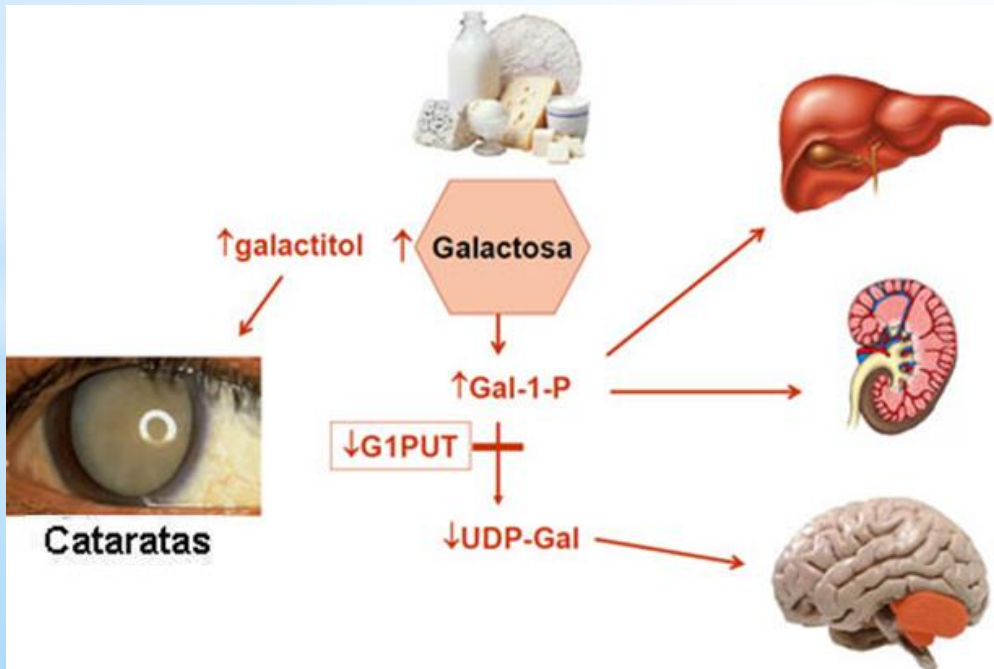
Осложнения

бактериальные инфекции (сепсис) и шок.

серьезные, необратимые эффекты или даже смерть в течение дней от рождения.

Без лечения младенческая смертность составляет приблизительно 75%.

Накопление галактозы и ее продуктов в различных тканях и органах



ЛЕЧЕНИЕ

диета

ГЕНОКОПИИ

- одинаковое фенотипическое проявление мутаций разных генов.

Три типа гемофилии (А, В, С).

- * Гемофилия А - рецессивная мутация в X-хромосоме. Вызывает недостаточность в крови антигемофильного фактора VIII. Такая гемофилия считается классической, она встречается наиболее часто, у 80–85 % больных гемофилией. Тяжёлые кровотечения при травмах и операциях наблюдаются при уровне VIII фактора – 5–20 %.
- * Гемофилия В - рецессивная мутация в X-хромосоме. Недостаточность IX фактора крови (Кристмаса). Нарушено образование вторичной коагуляционной пробки.
- * Гемофилия С - аутосомный рецессивный, либо доминантный (с неполной пенетрантностью) тип наследования (встречается как у мужчин так и у женщин) недостаточность XI фактора крови.

2. Геномные мутации

А) *полиплоидии* - изменение числа хромосом кратное гаплоидному набору.

Б) *гетероплоидии (анеуплоидии)*

- по аутосомам

- по половым хромосомам

- * трисомии

- * моносомии

- * нулисомии



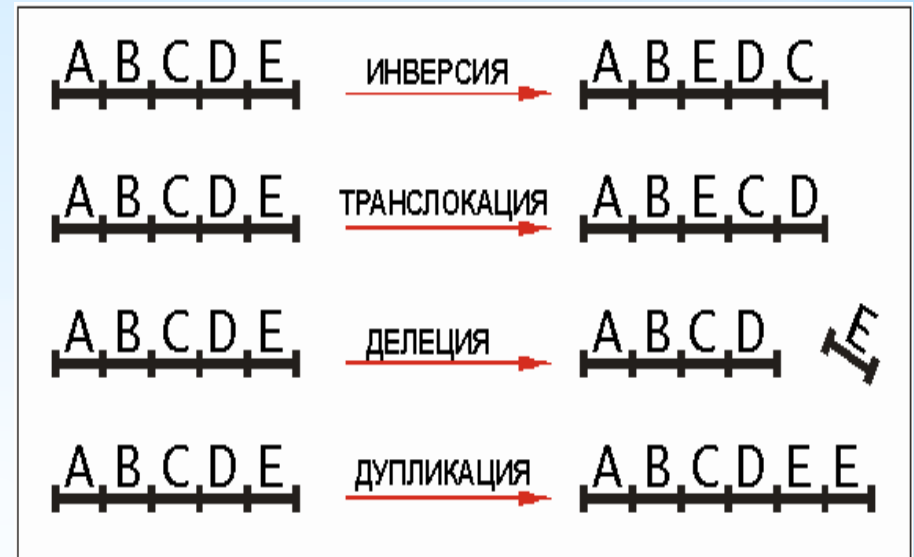
Примеры:

Болезнь Дауна, Синдром Эдвардса и Патау;
Синдром Клайнфельтера и Шерешевского-Тернера

3. Хромосомные абберации

А) Внутрихромосомные :

- * делеции
- * дупликации
- * инверсии



Б) Межхромосомные (транслокации):

- * Реципрокные
- * Нереципрокные

Пример: Синдром кошачьего крика (46, 5p⁻)

Диагностика: цитогенетические методы



Хромосомные болезни

- * Вызваны изменением числа и структуры хромосом
- * Известно около 100 синдромов
- * Частота около 1%, 7-8 детей на 1000
- * 25% -аутосомные трисомии
- * 35% нарушения половых хромосом
- * 40% хромосомные aberrации
- * В структуре детской смертности до 5 лет составляют 3-4%

полиплоидии



Новорожденные с кариотипами
69,XXX (верхний ряд) и 69,XXY (нижний ряд)

Источник: Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man: Second revised and expanded edition. - Walter de Gruyter: Berlin - New York. 2001. - 966 p.



47,21+

Синдром Дауна - трисомия 21

- * Частота 1:700- 1:800 простая трисомия 95% мозаичная форма 2% транслокационная -3-4%
- * Гипотрофия при рождении
- * Круглое плоское лицо
- * Плоская спинка носа
- * Монголоидный разрез глаз
- * Крупный высунутый язык
- * Разболтанность суставов
- * Порок сердца
- * Сниженный иммунитет
- * Умственная отсталость





downsyndrome.at.ua

Синдром Дауна



Успешные люди с синдромом Дауна

1. Карен Гаффни

(1977г.р.)

- *руководит некоммерческой организацией*, помогающей адаптации в обществе детям с ограниченными возможностями, в частности, с синдромом Дауна.
- Несмотря на парализованную левую ногу, она стала первым человеком с синдромом Дауна, сумевшим *переплыть Ламанш*.
- После этого Гаффни установила еще несколько рекордов, стала *золотой медалисткой Паралимпийских игр*.
- Недавно она получила *диплом почетного доктора Университета Портленда*, штат Орегон.



2. Пабло Пинеда (1974г.р.)

Испания

- испанский **актер**, получивший в 2009 году «Серебряную раковину» кинофестиваля в Сан-Себастьяне за лучшую мужскую роль в фильме «Я тоже».
- Он живет в Малаге и работает в муниципалитете, а также преподает.
- У Пабло есть несколько дипломов: преподавателя, бакалавра искусств и диплом в области педагогической психологии.
- Когда он вернулся в Малагу из Сан-Себастьяна, где получал приз, мэр города Франсиско де ла Торре вручил ему награду «Щит города».



США

3. Тим Харрис (1986 г.р.)

- В школе он был удостоен звания «Студент года».
- закончил колледж,
- участвовал в специальной Олимпиаде как великолепный **яхтсмен** и опытный рыбак.
- успешный ресторатор.
- Ему принадлежит Tim's Place, **«самый дружелюбный ресторан в мире»**, который предлагает посетителям, помимо традиционных блюд, бесплатные объятия Тима.
- С момента открытия ресторана в 2010 году Тим обнял более 22 тысяч человек.



4. Мигель Томасин (1972г.р.)

Родился в Аргентине, с 15 лет в Англии

- Мигеля Томасина называют гуру экспериментальной музыки.
- Он барабанщик и у него есть своя группа — Reynolds.
- У него также вышли две сольных пластинки — первая была упакована в носки, вторая носила название «Интервью с самим собой».
- Мигель регулярно выступает в школах и центрах для больных детей, исполняя как свои песни, так и кавер-версии песен известных рок-музыкантов.



5. Паула Саж (1980 г.р.)

- **Актриса**
- снялась в нескольких фильмах
- за роль в британском фильме «После жизни» она получила премию BAFTA в категории «Лучший дебют в кино»,
- профессионально играет в нетбол
- стала успешным адвокатом.
- оказывает юридическую поддержку двум международным фондам — Ann Craft и Mancap.



6. Рональд Дженкинс

(1988 г.р.)

США

- успешный **музыкант и композитор**. Имеет 4 альбома
- Рональд начал заниматься игрой на пианино в четыре года.
- записывает музыку в стиле от техно до хип-хопа и рок-н-ролла.
- Звезда YouTube
- Автор темы для подкаста
- Участник телепередач
- Автор публикаций в журналах



7. Стефани Гинз

(1984 г.р.)

- первая **актриса** с синдромом Дауна в истории кинематографа.
- Вышедший в 1996 году фильм «Дуо» стал сенсацией и был удостоен множества наград: премия Американской киноакадемии, премия Чикагского международного кинофестиваля, награда Wasserman за лучшую кинематографию, награды компании Warner Brothers и Мартина Скорсезе.
- Спустя годы после выхода фильма Стефани стала *доктором медицинских наук*, получив степень в Университете Уолтера Джонсона в Бетесде, штата Мэриленд.
- Во время учебы в вузе Стефани снималась в рекламе и играла в нескольких театральных постановках.



8. Мария Нефедова

- до недавнего времени была единственным официально трудоустроенным человеком с синдромом Дауна в России.
- Она работает в центре «Даунсайд Ап» логопедом и помощником педагога, помогает специалистам проводить групповые занятия для детей с синдромом Дауна.
- **Актриса.**
- играет на флейте.



9. Раймонд Ху, художник.

В Калифорнии живет двадцатипятилетний художник Раймонд Ху. Он рисует, используя китайскую методику, тушью и акварелью на рисовой бумаге. Рисует Раймонд портреты животных — львов, тигров, ящериц, слонов, рыб, черепах, собак.



10. Мария Ланговая

вошла в основной состав специальной олимпийской сборной на Играх-2011 в Афинах и взяла «золото» в плавании на дистанции вольным стилем. И это не первая победа Марии. Ранее она уже выигрывала на Специальной Олимпиаде серебро.



11. Паскаль Дюкенн – первый актер, болен синдромом Дауна. За роль в драме Жако ван Дормеля "День восьмой", актер награжден Серебряной премией каннского кинофестиваля вместе со своим партнером по фильму Даниэлем Отоем.



12. Карьера Макса Льюиса, лондонского мальчишки с синдромом Дауна, началась в 12 лет с участия в маленькой постановке в местном театре. В фильме, номинированном на Золотой Глобус, Макс Льюис сыграл с такими звездами как Кэйт Бланшет, Джуди Денч и Биллом



13. Актер театра Простодушных **Сергей**

Макаров за главную роль в фильме «Старухи» получил главный приз фестиваля «Кинотавр». Также на его счету: Золотая медаль кинофестиваля Дома Ханжонкова за роль Миколки в х/ф "Старухи"; 2004г.



14. **Андрей Востриков – чемпион России и мира.**

25-летний молодой человек с синдромом Дауна из Воронежа стал абсолютным чемпионом России и мира по спортивной гимнастике среди детей с ограниченными возможностями. Золотым призером Специальных Олимпиад в Шанхае и Афинах.



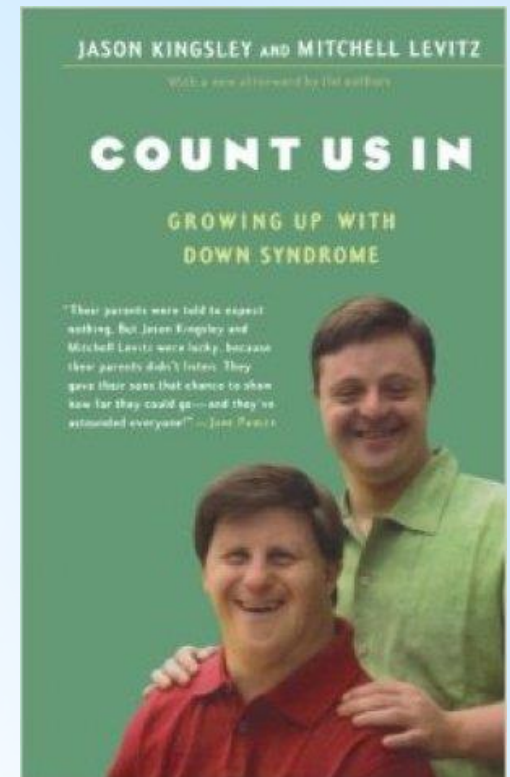
15. Саша Урванцева

Саше Урванцевой 15 лет. Она **МОДЕЛЬ**. Лихо позирует перед фотокамерами, дефилирует в вечерних нарядах и мечтает работать в Париже. Глядя на снимки Саши, вы никогда не подумаете, что у нее синдром Дауна. - В апреле буду выступать на «Неделе моды» в Уфе, - с гордостью делится планами Александра. – Мама уже шьет мне платье в японском стиле. Еще два года назад о мире гламура ей приходилось только мечтать. Саша лежала в постели после операции на ногах (у девочки еще страшная болезнь суставов - ревматоидный артрит и сложный порок сердца, довольно частое осложнение у «солнечных» детей). - Увидела передачу «Топ-модель по-американски с Тайрой Бэнкс». И сразу загорелась - хочу, говорит, быть моделью и все тут, - рассказывает мама Саши Наталья Урванцева. И оказалось, что у Саши природный талант! - Она очень старательная, - говорит администратор филиала модельного агентства «Премьера» Фарид Шучалина. – Не пропускает ни одного занятия. Кстати, никаких поблажек мы ей не делаем, выкладывается по полной. Каждый шаг по подиуму дается Саше с большим трудом, и мало кто знает, что после каждого занятия она падает без сил. - Когда я узнала о диагнозе Саши, не могла понять – за что мне это? – признается Наталья. – Ведь я всегда ходила в церковь, молилась, а Бог дал мне такое наказание. А сейчас я понимаю, что она дана мне не «за что», а «для чего»: когда Саша выступает на сцене, поет и танцует, она помогает другим людям поверить в собственные силы.



16. Джейсон Кингсли и 17. Митчелл Левитц

Книга писалась три года с помощью их родителей. Молодые люди добились значительных успехов. К моменту окончания книги Джейсон учился в старших классах школы, Митчелл успешно окончил школу, оба мальчика работают. Они от первого лица рассказывают о своей жизни. Вот небольшой фрагмент.



Эту книгу написали Джейсон Кингсли и Митчелл Левитц, молодые американцы с синдромом Дауна.

Эвелина Бледанс (1969 г.р.):



2012 г.р.

Он снялся в особенном клипе
"Непосед"

**"Сема осветил меня особым светом, которого
я раньше не знала"**

Синдром Патау - трисомия 13



Кариотип 47,13+

- * 47 (13+)
- * Частота 1:6000
- * Выделяют три формы:
простая трисомия -75%
Мозаичная форма -5%
Транслокационная -20%

Синдром Патау

Фенотипические признаки:

- * Недоразвитие или отсутствие глаз
- * Расщелина губы и неба
- * Полидактилия, синдактилия
- * Пороки внутренних органов

Дети погибают на первом году жизни



3Y1088 [RM] © www.visualphotos.com



Синдром Эдвардса трисомия 18



Кариотип 47, 18+

Характерны множественные пороки развития:

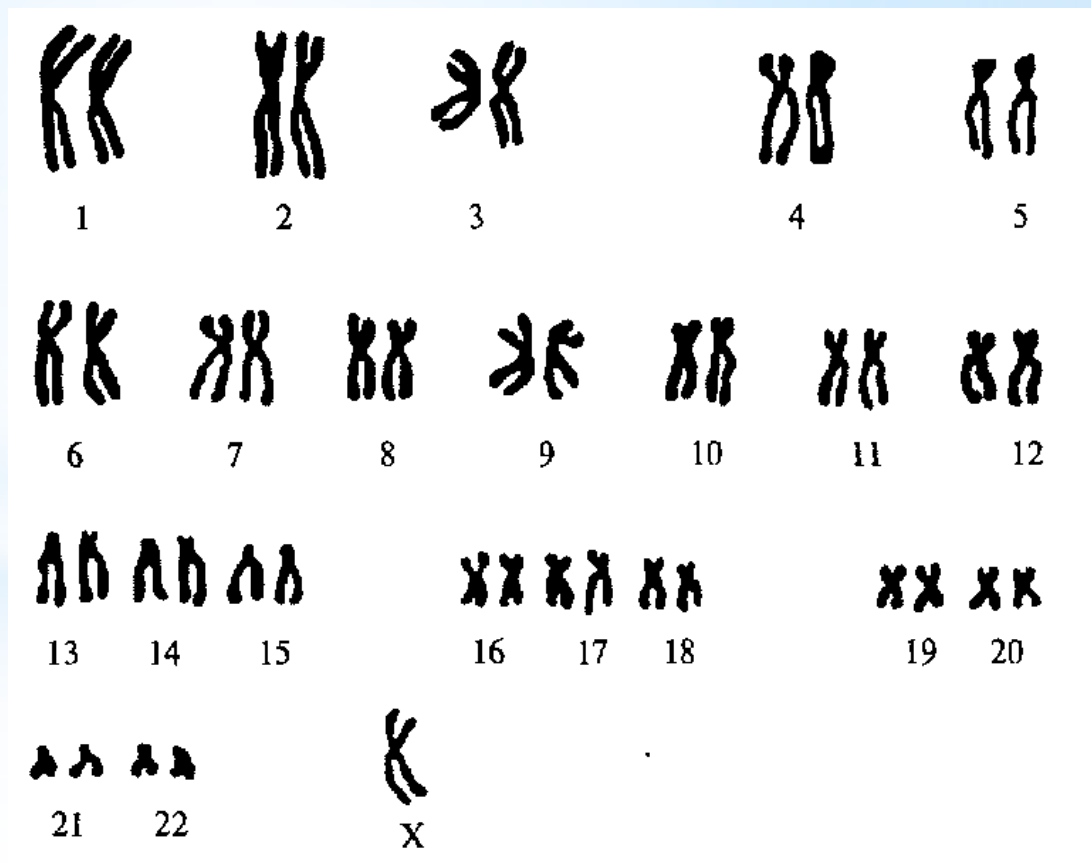
- * задержка внутриутробного развития
- * Выступающий затылок
- * низко посаженные аномальной формы ушные раковины
- * микрогнатия
- * сосковый гипертелоризм
- * короткая шея,
- * перекрывание V пальцем кисти IV и II пальцем III
- * Синдром имеет неблагоприятный прогноз, до трех лет большинство детей погибает

Синдром Шерешевского-Тернера

Тип мутации - геномная гетероплоидия по типу моносомии X-хромосомы.

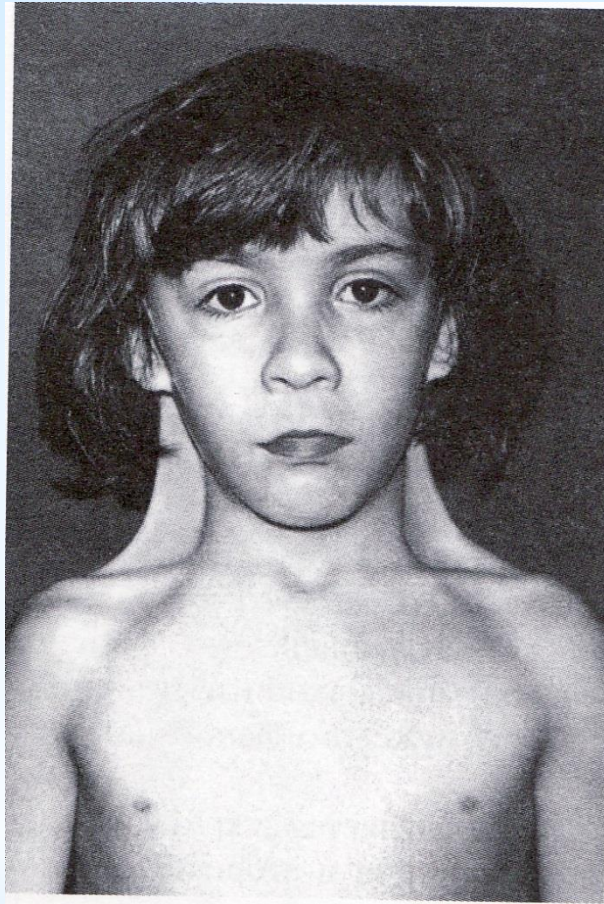
Причина - не расхождение хромосом

Кариотип - 45, X0





Девочка 14
лет



Лимфедема стоп.



Синдром Шерешевского-Тернера

- * встречаемость 1:2000 - 1:3000
- * фенотип женский
- * рост 135-145см
- * крыловидная складка на шее (от затылка к плечу)
- * низкое расположение ушей
- * недоразвитие первичных и вторичных половых признаков
- * в 25% пороки сердца и почек
- * интеллект чаще сохранен
- * бесплодие
- * эффективно раннее гормональное лечение

Синдром Клайнфельтера

Тип мутации - геномная гетероплоидия по половым хромосомам по типу трисомии.

Причина - не расхождение хромосом

Кариотип -

47, XXУ;

47, ХУУ;

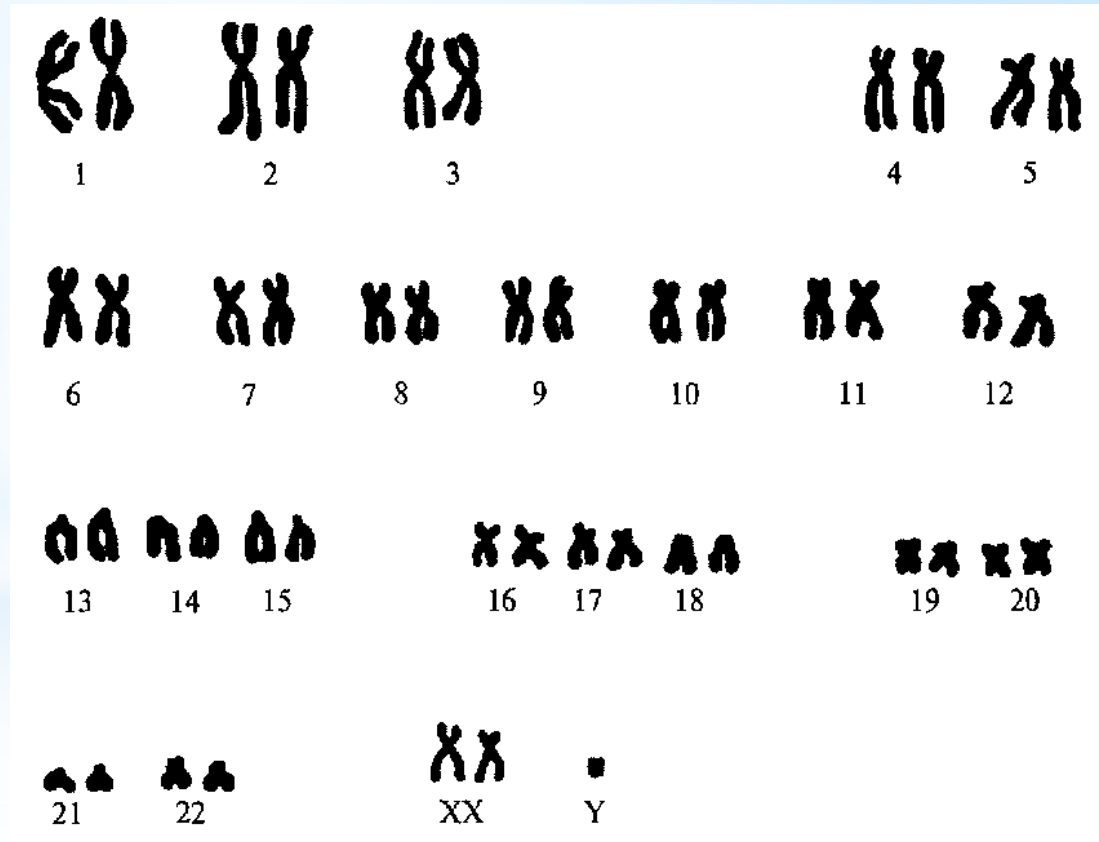
48, ХХХУ

48, ХУУУ;

48 ХХУУ;

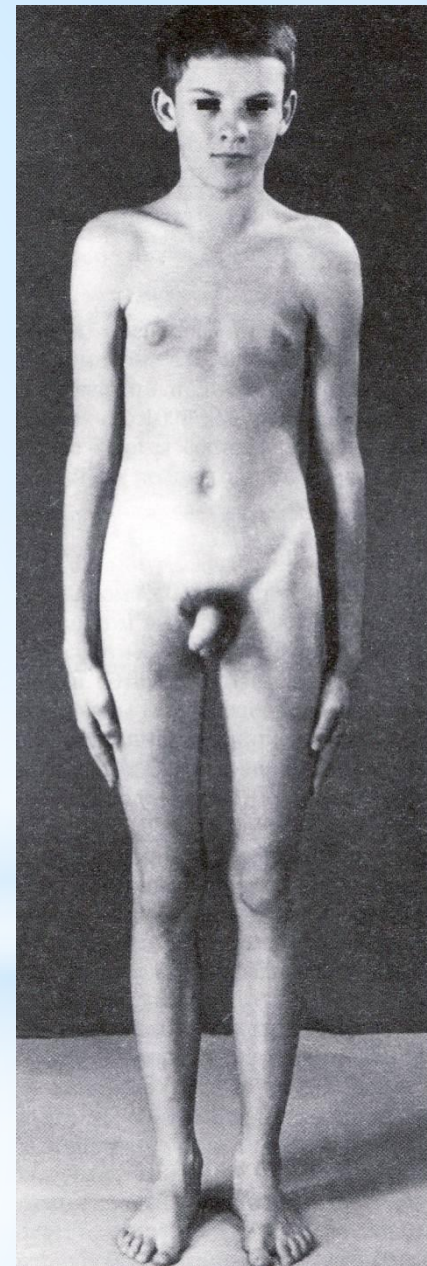
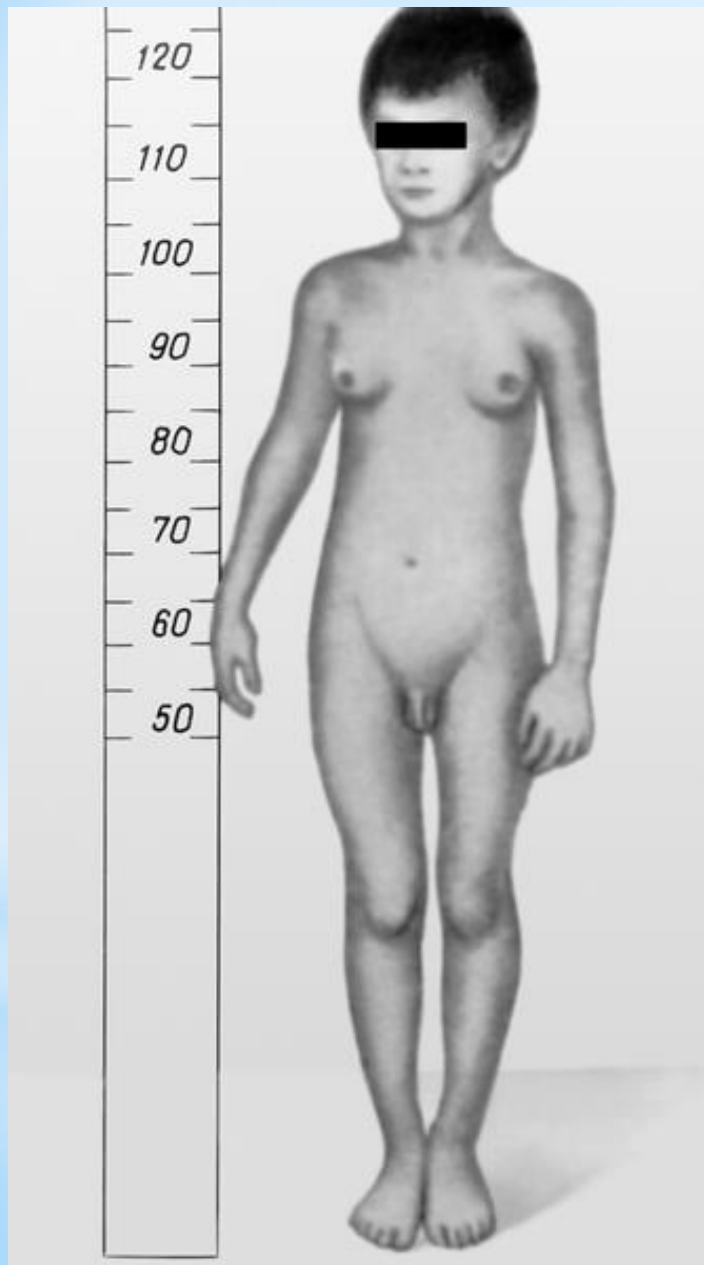
49 ХХХХУ;

49 ХХХУУ.



Синдром Кляйнфельтера

- * встречаемость 1:400 - 1:500
- * Фенотип мужской
- * Женский тип телосложения
- * Гинекомастия
- * Высокий рост
- * Длинные руки и ноги
- * Слабо развит волосяной покров
- * Снижение интеллекта
- * Иногда несколько импульсивна и агрессивны
- * Недоразвитие семенников
- * Слабое развитие первичных и вторичных половых признаков
- * Нарушение сперматогенеза - бесплодие
- * Иногда эффективно раннее гормональное лечение.

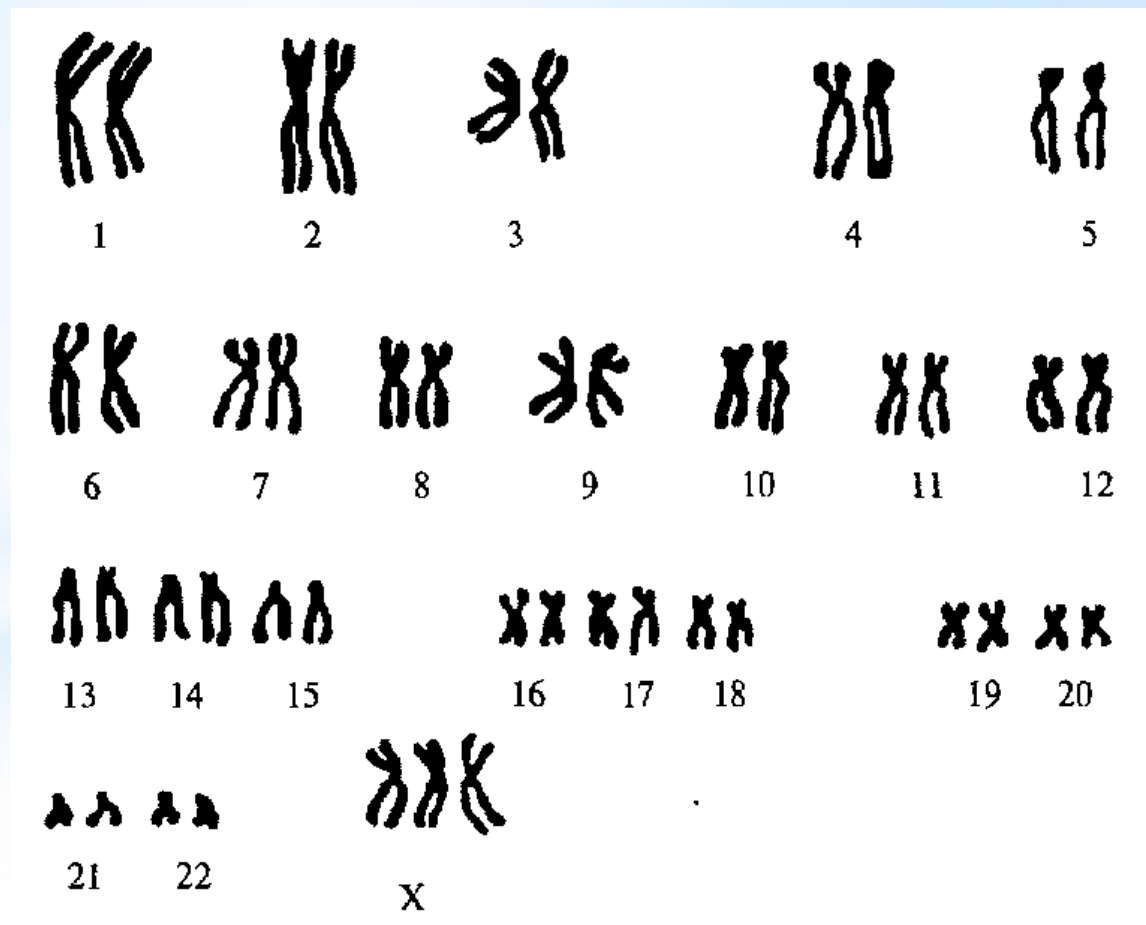


Синдром трисомии X

Тип мутации - геномная гетероплоидия по половым хромосомам по типу трисомии.

Причина - не расхождение хромосом

Кариотип - 47, XXX



Синдром трисомии X

- * встречаемость 1:800 - 1:1000
- * Клиника нередко бедна симптомами женский организм с мужеподобным телосложением
- * недоразвитие первичных и вторичных половых признаков
- * в 75% умственная отсталость
- * нарушение функции яичников
- * могут иметь детей
- * повышен риск шизофрении

Хромосомные aberrации Синдром Кошачьего крика



* 46,5p-

* Характерны:

* Плач напоминает мяуканье кошки

* Умственная отсталость



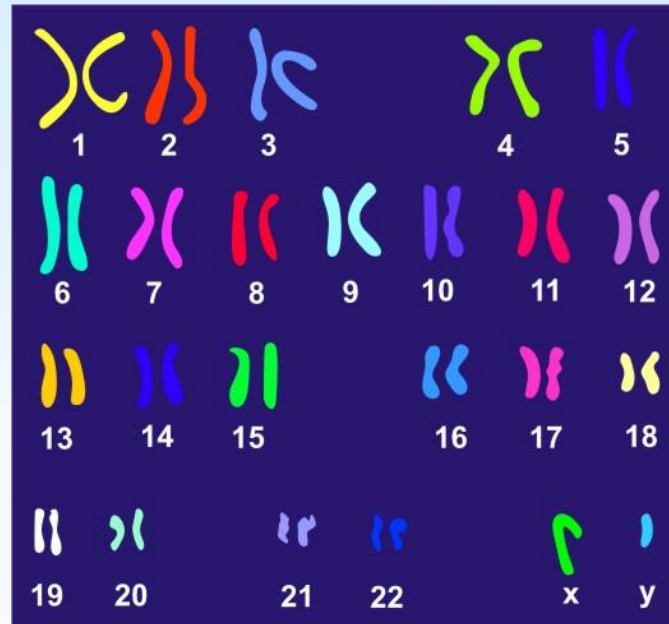
Механизмы защищающие от мутаций

«АНТИМУТАГЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ»

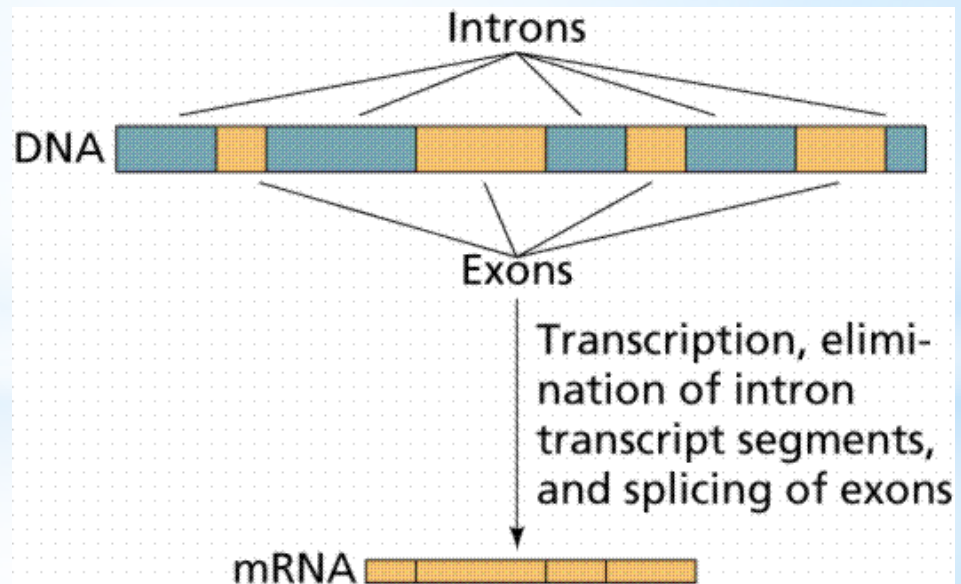
* *Выраженность генетического кода*

		Вторая буква				
		U	C	A	G	
Первая буква	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA } Терми- нирующие кодоны UAG }	UGU } Cys UGC } UGA } Терм. кодон UGG } Trp	U C A G
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U C A G
	A	AUU } AUC } Ile AUA } AUG } Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G
	G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	U C A G

* Диплоидность



* Интроны



*Тандемы



Инсуляторные участки

Петли - домены

*Репарация

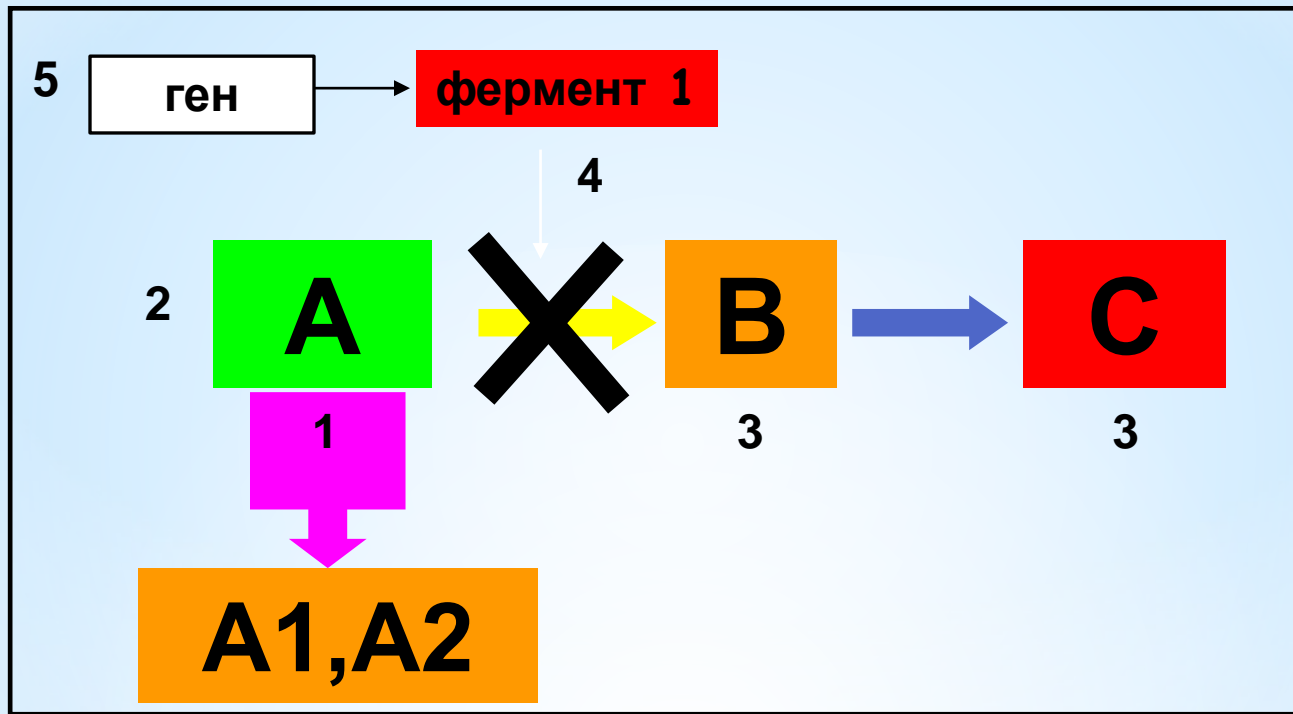


*Метилирование ДНК



Общие принципы лечения наследственных заболеваний

- * Симптоматическое
- * Патогенетическое



1. Выведение токсичных метаболитов
2. Ограничение поступления или образования субстрата
3. Восполнение недостающего продукта
4. Фермент-заместительная и фермент-индуцирующая терапия
5. Генотерапия

Основные подходы к патогенетическому лечению

Снижение нагрузки на пораженный метаболический путь

- * а) Диетотерапия
- * б) Ингибирование ферментов, находящихся выше метаболического блока

Коррекция недостатка продукта блокированной реакции

- * а) Восполнение недостающего продукта
- * б) Увеличение поступления субстрата
- * с) Введение альтернативных субстратов

Снижение метаболической токсичности накапливаемых продуктов

Основные подходы к патогенетическому лечению

Стимуляция работы дефектного фермента

- * а) Применение коферментов
- * б) Фармакологические шапероны

Восстановление недостающего фермента

- * а) Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- * б) Трансплантация органов
- * с) Ферментная заместительная терапия

Генотерапия





Спасибо за внимание!

