

***Изменчивость как причина
наследственных
заболеваний у человека***

ПЛАН ЛЕКЦИИ

I. Хромосомные болезни. Синдромальные формы хромосомных болезней.

ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Изменчивость — способность живых организмов приобретать новые признаки и свойства. Благодаря изменчивости, организмы могут приспосабливаться к изменяющимся условиям среды обитания. Различают две **основные формы изменчивости**: ***наследственная и ненаследственная.***

*Ненаследственная, или фенотипическая
или модификационная, изменчивость —
изменения признаков организма, не
обусловленные изменением генотипа.*

- *Наследственная, или генотипическая изменчивость*, — изменения признаков организма, обусловленные изменением генотипа. Она, в свою очередь, подразделяется на *комбинативную и мутационную*.
- *Комбинативная* изменчивость возникает вследствие рекомбинации наследственного материала (генов и хромосом) во время гаметогенеза и полового размножения.
- *Мутационная* изменчивость возникает в результате изменения структуры наследственного материала.

МУТАЦИОННАЯ ГЕНОТИПИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ: **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА –**

ОСНОВУ МУТАЦИОННОЙ ГЕНОТИПИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ СОСТАВЛЯЮТ **МУТАЦИИ**, ПРОИСХОДЯЩИЕ на **ГЕННОМ, ХРОМОСОМНОМ и ГЕНОМНОМ УРОВНЯХ;**

1. **МУТАЦИЯ** – это ИЗМЕНЕНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ (ХИМИЧЕСКОЙ, МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ), КОЛИЧЕСТВА и/или ИНТЕНСИВНОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ СТРУКТУР;

2. **ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА МУТАЦИЙ** (Гуго де Фриз, 1901-1903 г.г.):

- *ОНИ ВОЗНИКАЮТ ВНЕЗАПНО;

- *ОНИ ПЕРЕДАЮТСЯ ИЗ ПОКОЛЕНИЯ В ПОКОЛЕНИЕ (ОСОБЕЙ или КЛЕТОК),

- * ОНИ (ГЕННЫЕ МУТАЦИИ) НАСЛЕДУЮТСЯ по ДОМИНАНТНОМУ или РЕЦЕССИВНОМУ ТИПУ;

- * ОНИ не ИМЕЮТ НАПРАВЛЕННОСТИ;

- * МУТИРУЕТ ЛЮБОЙ ЛОКУС, не ВЫЗЫВАЯ ВИДИМЫХ, ВЫЗЫВАЯ НЕЗНАЧИТЕЛЬНЫЕ или СУЩЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИЗНАКОВ (от ПРОСТЫХ – ПОЛИПЕПТИДЫ до СЛОЖНЫХ);

3. **ОДНА и та же МУТАЦИЯ** ВОЗНИКАЕТ МНОГОКРАТНО, то есть может ПОВТОРЯТЬСЯ;

Мутации — это стойкие внезапно возникшие изменения структуры наследственного материала на различных уровнях его организации, приводящие к изменению тех или иных признаков организма.

Термин «мутация» введен в науку Де Фризом. Им же создана **мутационная теория**, основные положения которой не утратили своего значения по сей день.

Мутации возникают внезапно, скачкообразно, без всяких переходов.

Мутации наследственны, т.е. стойко передаются из поколения в поколение.

Мутации не образуют непрерывных рядов, не группируются вокруг среднего типа (как при модификационной изменчивости), они являются качественными изменениями.

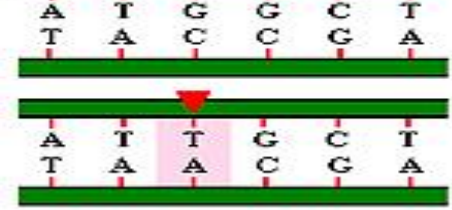
Мутации ненаправленны — мутировать может любой локус, вызывая изменения как незначительных, так и жизненно важных признаков в любом направлении.

Одни и те же мутации могут возникать повторно.

Мутации индивидуальны, то есть возникают у отдельных особей.

Процесс возникновения мутаций называют **мутагенезом**, а факторы среды, вызывающие появление мутаций, — **мутагенами**.

Мутации - стойкие наследуемые изменения генетического материала.



- В зависимости от уровня изменения генома выделяют:

* Генные мутации - различные виды изменений внутренней структуры отдельных генов, включающие:

* Точковые мутации - замена одного нуклеотида в цепи ДНК на другой. Точковые мутации, происходящие в пределах одного кодона, делятся на три типа:

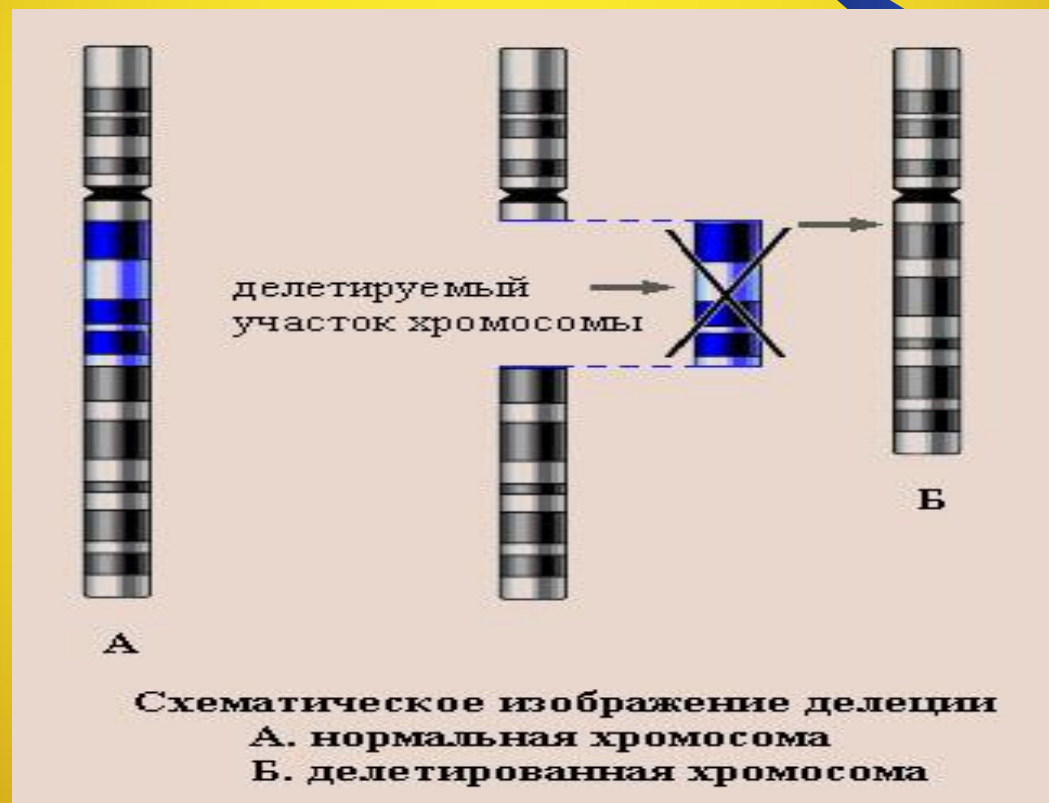
- молчащие мутации, которые кодируют ту же аминокислоту;
- миссенс-мутации, которые кодируют другую аминокислоту;

- **Инсерции** - вставка одного или более дополнительных нуклеотидов в молекулу ДНК. Инсерции в кодирующих регионах гена могут вызывать нарушение сплайсинга РНК или смещение рамки считывания, что в любом случае приводит к значительным повреждениям продукта гена.

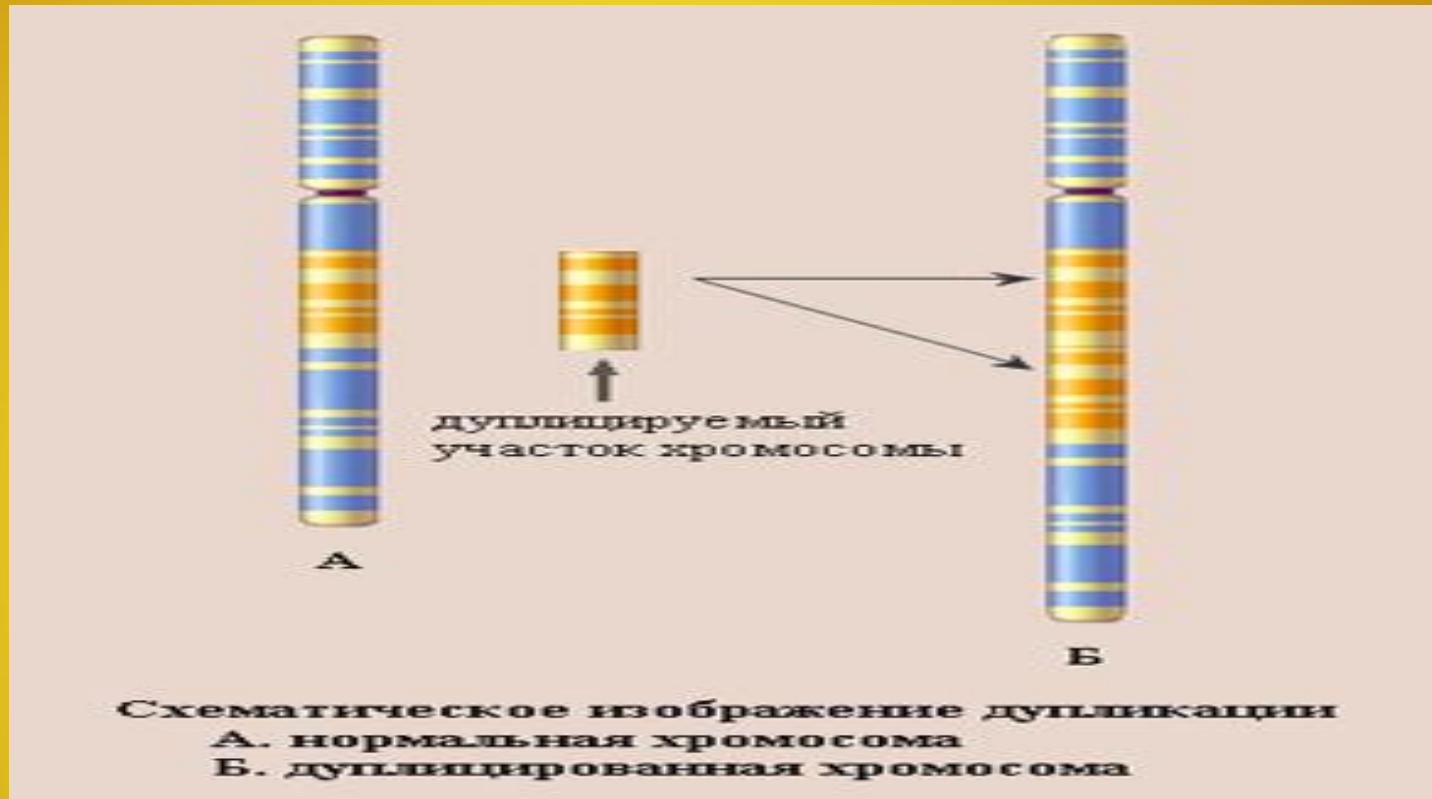
Делеции - утрата одного или нескольких нуклеотидов из молекулы ДНК. Подобно инсерциям, они приводят к сдвигу рамки считывания.

Хромосомные мутации - различные виды изменений структуры хромосом :

делеция - утрата части хромосомного материала



дупликация - удвоение участка хромосомы



инверсия - изменения чередования генов в

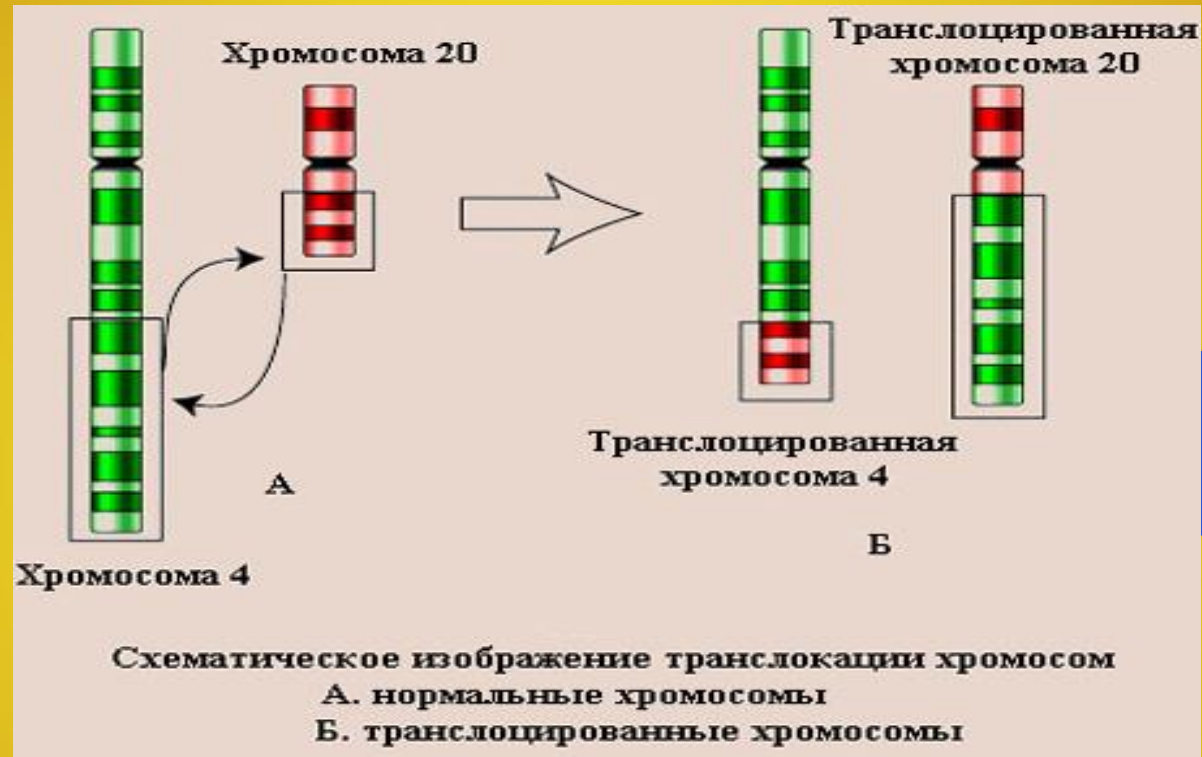


Схематическое изображение инверсии

А. нормальная хромосома

Б. инвертированная хромосома

транслокация - обмен участками
негомологичных хромосом



Геномные мутации

- Геномные мутации - изменения числа хромосом, включающие:

* полиплоидии - изменение числа хромосом, равное гаплоидному,

* анеуплоидии - изменение числа хромосом, не равное гаплоидному.

Чаще всего у человека наблюдаются трисомии (увеличение количества хромосом на одну) и моносомии (отсутствие одной хромосомы).

Генные мутации

- * Генные мутации – (не видимые в световом микроскопе изменения структуры ДНК). Это любые изменения молекулярной структуры ДНК.
- * Некоторые мутации не оказывают никакого влияния на структуру и функцию соответствующего белка.
- * Другая (большая) часть генных мутаций приводит к синтезу дефектного белка, не способного выполнять свойственную ему функцию.
- * Генные мутации обуславливают развитие большинства наследственных форм патологии.
- * Наиболее частыми моногенными заболеваниями являются: муковисцидоз, гемохроматоз, адрено-генитальный синдром, фенилкетонурия, нейрофиброматоз, миопатии Дюшенна-Беккера и ряд других заболеваний.

Клинически они проявляются признаками нарушений обмена веществ (метаболизма) в организме.

Молекулярная природа мутаций может заключаться:

- 1) в замене основания в кодоне, это так называемая миссенс-мутация (от англ, mis - ложный, неправильный + лат. sensus - смысл) - замена нуклеотида в кодирующей части гена, приводящая к замене аминокислоты в полипептиде;

- 2) в изменении кодонов, которое приведет к остановке считывания информации, это так называемая нонсенс мутация (от лат. non - нет + sensus - смысл) — замена нуклеотида в кодирующей части гена, приводит к образованию кодона-терминатора (стоп-кодона) и прекращению трансляции;

3) в нарушении процесса считывания информации, **сдвиге рамки считывания**, называемом фреймшифтом (от англ. frame - рамка + shift: - сдвиг, перемещение), когда молекулярные изменения ДНК приводят к изменению триплетов в процессе трансляции полипептидной цепи.

Известны и другие типы генных мутаций,

По типу молекулярных изменений выделяют:

*делеции (от лат. *deletio* - уничтожение), когда происходит утрата сегмента ДНК размером от одного нуклеотида до целого гена;

*дупликации (от лат. *duplicatio* - удвоение), т.е. удвоение или повторное дублирование сегмента ДНК от одного нуклеотида до целых генов;

*инверсии (от лат. *inversio* - перевертывание), т.е. поворот на 180° сегмента ДНК размерами от двух нуклеотидов до фрагмента, включающего несколько генов;

*инсерции (от лат. *insertio* - прикрепление), т.е. вставка фрагментов ДНК размером от одного нуклеотида до целого гена.

Молекулярные изменения, затрагивающие от одного до нескольких нуклеотидов, рассматривают как точечную мутацию.

Отличительным для генной мутации является то, что она:

- 1) приводит к изменению генетической информации,
- 2) может передаваться от поколения к поколению.

Некоторая часть генных мутаций может быть отнесена к нейтральным мутациям, т.к. они не приводят к каким-либо изменениям фенотипа. (Например, за счет вырожденности генетического кода одну и ту же аминокислоту могут кодировать два триплета, различающихся только по одному основанию).

С другой стороны, один и тот же ген может изменяться (мутировать) в несколько различающихся состояний.

Болезни – следствие генных мутаций

A decorative blue curved shape, resembling a stylized arrow or a corner element, pointing from the text area towards the bottom right corner of the slide.

Серповидно-клеточная анемия

Одним из примеров точковых мутаций служит серповидноклеточная анемия - заболевание, вызываемое у человека заменой нуклеотида в одном из генов, ответственных за синтез гемоглобина. Молекула дыхательного пигмента гемоглобина у взрослого человека кодируют гены, под контролем которых синтезируются четыре полипептидные цепи из 146 аминокислот (двух + двух цепей), к которым присоединены четыре группы гема. От структуры этих полипептидных цепей зависит способность молекулы гемоглобина переносить кислород. В результате мутации этих генов происходит изменение состава аминокислот, а это приводит к синтезу аномального гемоглобина (HbS) вместо нормального HbA и HbV. В аномальном S гемоглобине **в одной точке глутаминовая кислота замещена валином**. В результате такого незначительного изменения нормальный гемоглобин превращается в гемоглобин S, который кристаллизуется при низких концентрациях кислорода, а это приводит к тому, что в венозной крови эритроциты с таким гемоглобином деформируются, быстро разрушаются и из округлых становятся серповидными. Развивается острая анемия, снижается количество кислорода, переносимого кровью, может нарушаться деятельность сердца и почек и ранняя смертность людей, гомозиготных по мутантному аллелю.

Серповидноклеточная анемия



В гетерозиготном состоянии этот аллель вызывает значительно меньший эффект: эритроциты выглядят нормальными, а аномальный гемоглобин составляет только около 40%. У гетерозигот развивается анемия лишь в слабой форме, но в тех областях, где широко распространена малярия, особенно в Африке и Азии, носители аллеля серповидноклеточности невосприимчивы к этой болезни. Это объясняется тем, что ее возбудитель - малярийный плазмодий - не может жить в эритроцитах, содержащих аномальный гемоглобин.

Фенилкетонурия и альбинизм

Фенилкетонурия и альбинизм -болезни, связанные с нарушением аминокислотного обмена.

В норме аминокислота фенилаланин (ФА) с помощью фермента **фенилаланингидроксилазы** превращается в аминокислоту **тирозин**, которая в свою очередь под действием фермента тирозиназы может превращаться в пигмент **меланин**.

При нарушении активности этих ферментов развиваются наследственные заболевания человека фенилкетонурия и альбинизм.

Фенилкетонурия (ФКУ) встречается в различных популяциях людей с частотой 1:6000-1:10 000, в Беларуси - 1:6000. Она наследуется по аутосомно-рецессивному типу; **больные - рецессивные гомозиготы (aa)**. Мутантный ген, который отвечает за синтез фермента фенилаланингидроксилазы, картирован (12q22-q24), идентифицирован и секвенирован (определена последовательность нуклеотидов).

Причины альбинизма

- В настоящее время считается, что причиной альбинизма является отсутствие (или блокада) фермента тирозиназы, необходимой для нормального синтеза меланина — особого вещества, от которого зависит окраска тканей







Аминокислота фенилаланин принадлежит к числу незаменимых аминокислот. Только часть ФА используется для синтеза белков; основное количество этой аминокислоты окисляется до тирозина. Если фермент фенилаланингидроксилаза не активен, то ФА не превращается в тирозин, а накапливается в сыворотке крови в больших количествах в виде фенилпировиноградной кислоты (ФПВК), которая выделяется с мочой, вследствие чего от больных исходит "мышинный" запах. Высокая концентрация ФПВК приводит к нарушению формирования миелиновой оболочки вокруг аксонов в ЦНС. Дети с фенилкетонурией рождаются здоровыми, но в первые же недели жизни у них развиваются клинические проявления заболевания. **ФПВК является нейро-тропным ядом**, в результате чего повышаются возбудимость, тонус мышц, развиваются гиперрефлексия, тремор, судорожные эпилептиформные припадки. Позже присоединяются нарушения высшей нервной деятельности, умственная отсталость, микроцефалия. У больных наблюдается слабая пигментация из-за нарушения синтеза меланина и отмечается альбинизм.

Геномные и хромосомные мутации

Геномные и хромосомные мутации являются причинами возникновения хромосомных болезней.

К геномным мутациям относятся анеуплоидии и изменение ploидности структурно неизмененных хромосом.

Выявляются цитогенетическими методами: кариотипирования, полового хроматина.

Анеуплоидия — изменение (уменьшение — моносомия, увеличение — трисомия) числа хромосом в диплоидном наборе, не кратное гаплоидному ($2n + 1$, $2n - 1$ и т.д.).

Полиплоидия — увеличение числа наборов хромосом, кратное гаплоидному ($3n$, $4n$, $5n$ и т.д.).

У человека полиплоидия, а также большинство анеуплоидии являются летальными мутациями.

К наиболее частым геномным мутациям относятся:

трисомия — наличие трех гомологичных хромосом в кариотипе (например, по **21-й паре**, при синдроме **Дауна**, по 18-й паре при синдроме **Эдвардса**, по 13-й паре при синдроме **Патау**; по половым хромосомам: XXX, XXY, XYY);

моносомия - наличие только одной из двух гомологичных хромосом. При моносомии по любой из аутосом нормальное развитие эмбриона невозможно. Единственная моносомия у человека, совместимая с жизнью, - моносомия по X-хромосоме - приводит (к синдрому **Шерешевского-Тернера (45, X0)**).

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ.

-

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

ГРУППЫ	ЧАСТОТА ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ
Ранние доимплантационные потери	около 50%
Спонтанные выкидыши	В среднем около 30%
Младенческая и детская смертность	5-7%
Врожденные пороки развития	4-8%
Врожденные пороки сердца	13%
Умственная отсталость средней и тяжелой степени	15-20%
Мужское бесплодие	2% (до 15% в группе с азооспермией)
Привычное невынашивание беременности	2-5%

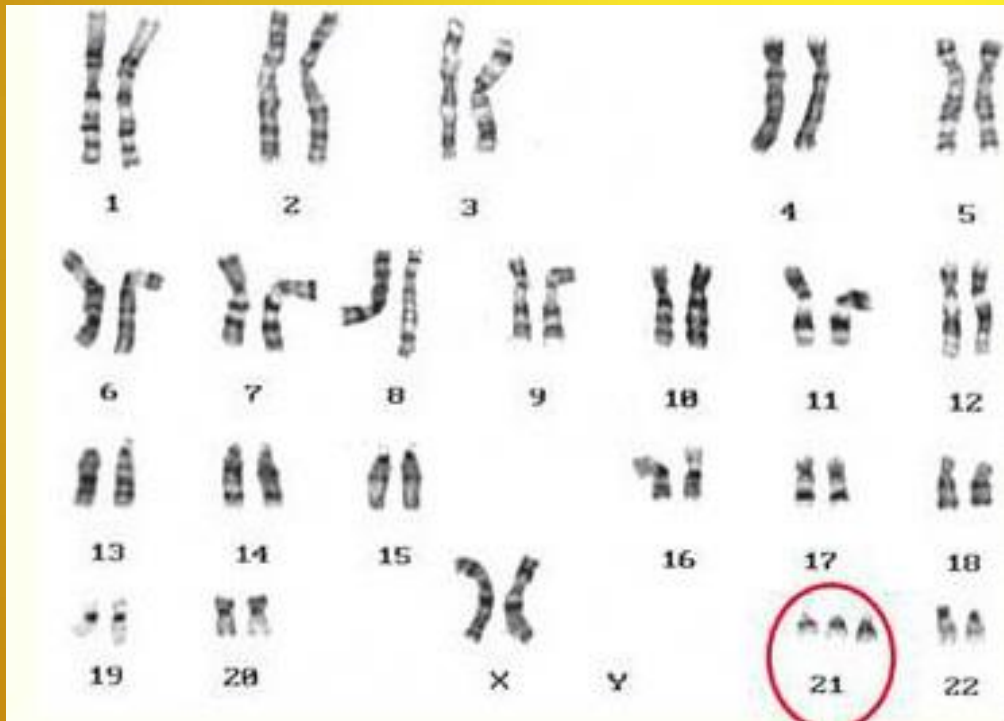
КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

- **Этиология –**
характеристика типа мутации
- **Тип клеток, в которых возникла мутация –**
 - ✓ *гаметические*
 - ✓ *соматические*
- **Поколение, в котором возникла мутация –**
 - ✓ *унаследованные*
 - ✓ *спорадические случаи (de novo)*

СИНДРОМ ДАУНА (ТРИСОМИЯ 21)

популяционная частота - 1:600-700 новорожденных

Регулярная трисомия



47,XX,+21

Транслокационная форма трисомии 21

46,der (D;21)(q10;q10),+21

46,der (G;21)(q10;q10),+21

Критический район – 21q22



ОСНОВНЫЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Типичное плоское лицо, брахицефалия, аномалии глаз (монголоидный разрез глаз), эпикант, ранняя катаракта, миопия), открытый рот, аномалии зубов, короткий нос и плоская переносица, избыток кожи на шее, короткие конечности, поперечная четырех-пальцевая ладонная складка, широкий промежуток между первым и вторым пальцами стоп.

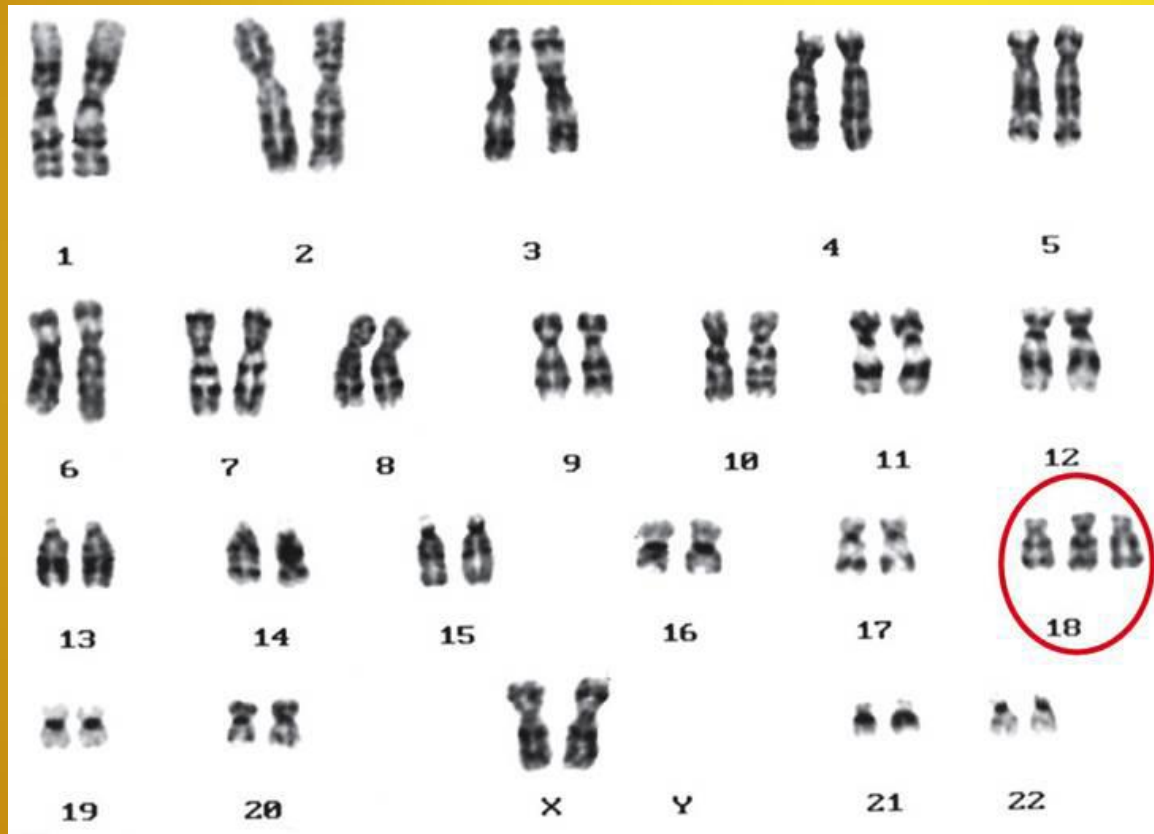
Пороки внутренних органов: часто отмечаются ВПС (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, открытый артериальный проток) и желудочно-кишечного тракта. Большинство больных имеет умеренную или тяжелую степень умственной отсталости.



СИНДРОМ ЭДВАРДСА (ТРИСОМИЯ 18)

Популяционная частота - 1:6000-8000

Критический район
18q11



47,XX,+18

ОСНОВНЫЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Низкая масса тела у новорожденных. Долихоцефалия, гипертелоризм, низко посаженные уши аномальной формы, микрогнатия, микростомия, скошенный подбородок. Имеются аномалии развития конечностей, отсутствие дистальной складки на мизинце, гипоплазия ногтей.

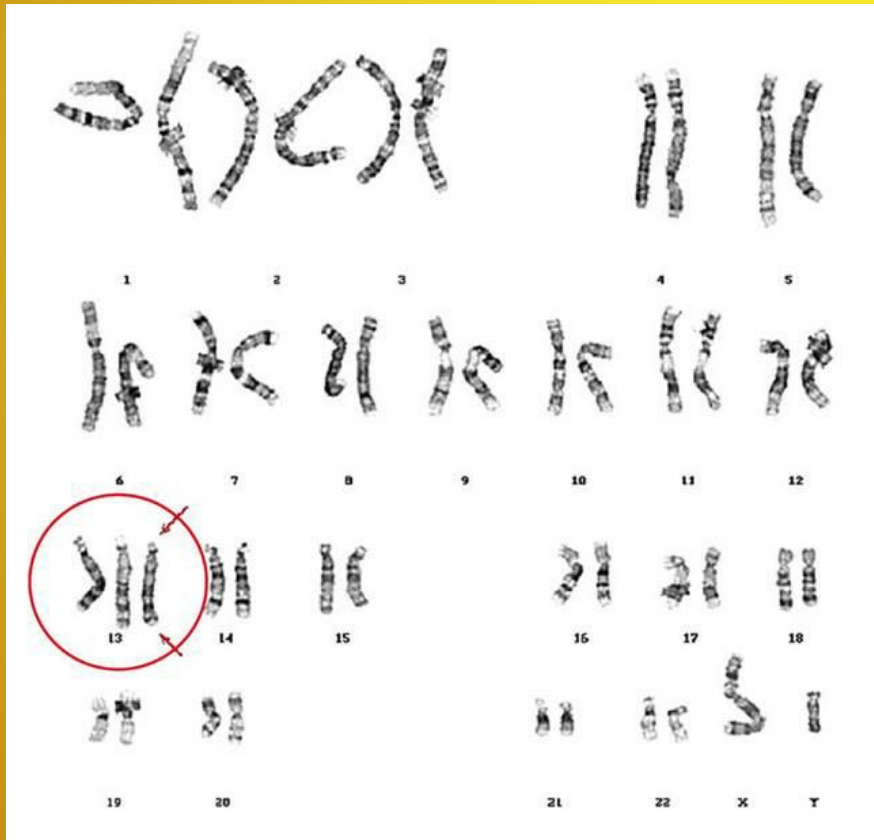
Пороки внутренних органов: комбинированные пороки сердечно-сосудистой системы, незавершенный поворот кишечника, пороки развития почек, крипторхизм. Отмечаются задержки психомоторного развития, идиотия, имбецильность.



СИНДРОМ ПАТАУ (ТРИСОМИЯ 13)

популяционная частота - 1:7800 – 14000

Регулярная трисомия



47,XY,+13

Транслокационная форма трисомии 13

46,der (13;D)(q10;q10),+13

46,der (13;G)(q10;q10),+13

ОСНОВНЫЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

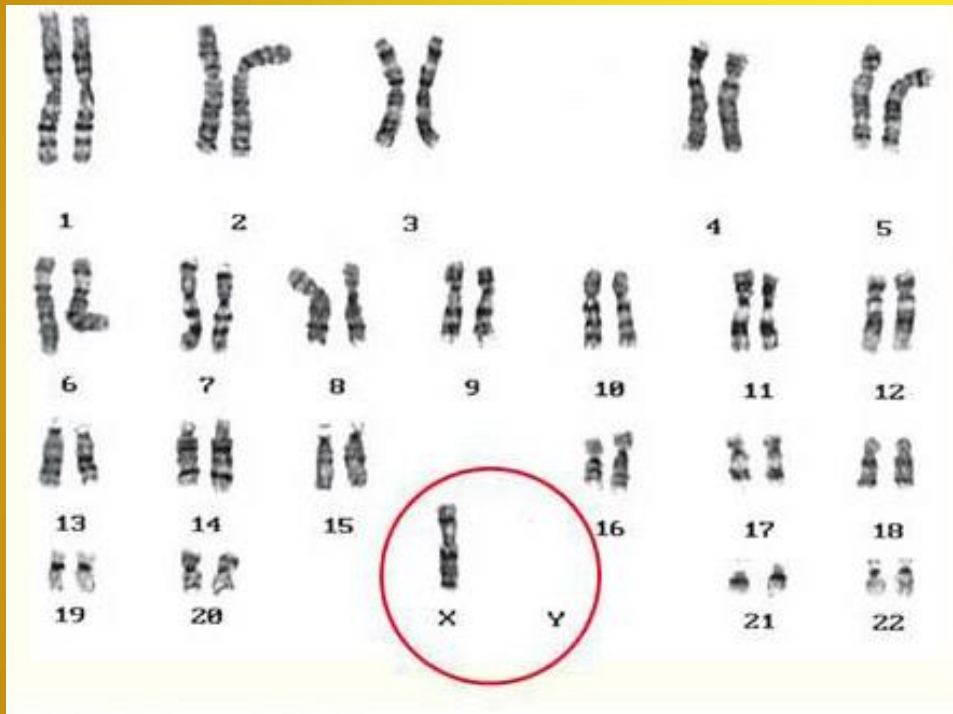
**Микроцефалия, расщелины
верхней губы и неба, низко
посаженные деформированные
ушные раковины, микрогения,
гипотелоризм, дисплазия
сетчатки, полидактилия,
поперечная ладонная складка.**



**Множественные пороки внутренних органов
(ВПС – дефекты перегородок и крупных сосудов,
незавершенный поворот кишечника,
поликистоз почек, удвоение мочеточника).
Глубокая идиотия. Продолжительность жизни
составляет, как правило, 2-3 месяца и редко достигает до
одного года.**

СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА (МОНОСОМИЯ X)

популяционная частота - 1:3000-5000 новорожденных



45,X0

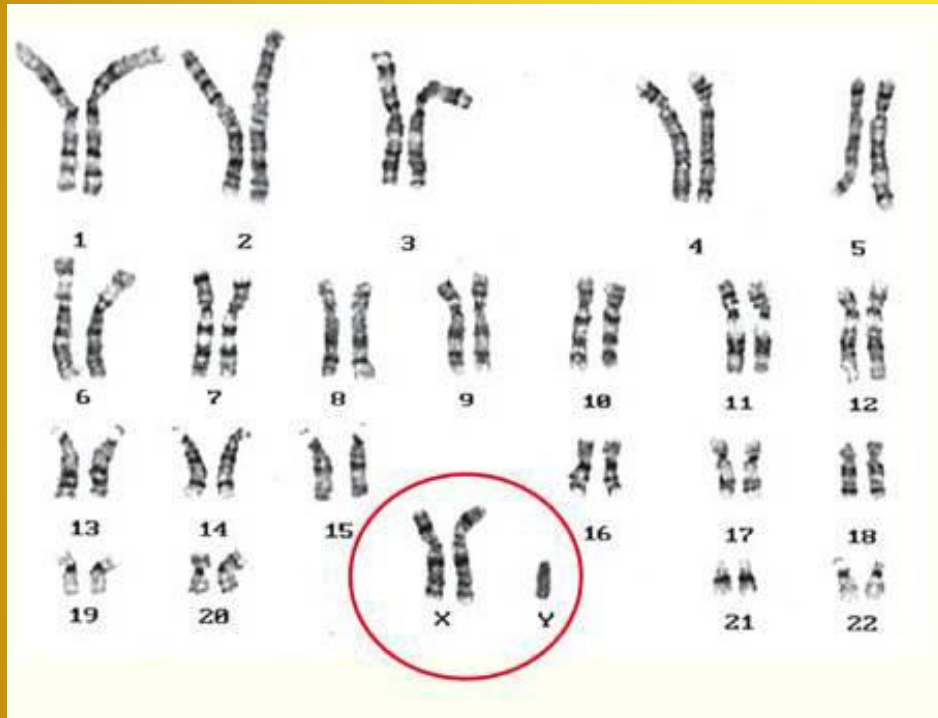
Клинические признаки:
нанизм, крыловидные складки на шее, короткая шея, бочкообразная грудная клетка, снижение зрения и слуха, отсутствие вторичных половых признаков. Первичная аменорея, бесплодие. Часто - пороки сердца и почек. Интеллектуальное развитие обычно находится в пределах нормы.

Синдором Шерешевского- Тернера



СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА (ПОЛИСОМИЯ X У МУЖЧИН)

популяционная частота - 1:1000 новорожденных
мальчиков



47,XXY

48,XXYY, 48,XXX, 49,XXXXY

Клинические признаки:

**Высокий рост,
телосложение по женскому
типу, гинекомастия.**

**Гипогонадизм,
гипогинетализм,
отсутствие вторичных
половых признаков,
бесплодие.**

**Интеллектуальное
развитие обычно находится
в пределах нормы.**

**48,XXYY,
47,XXY**

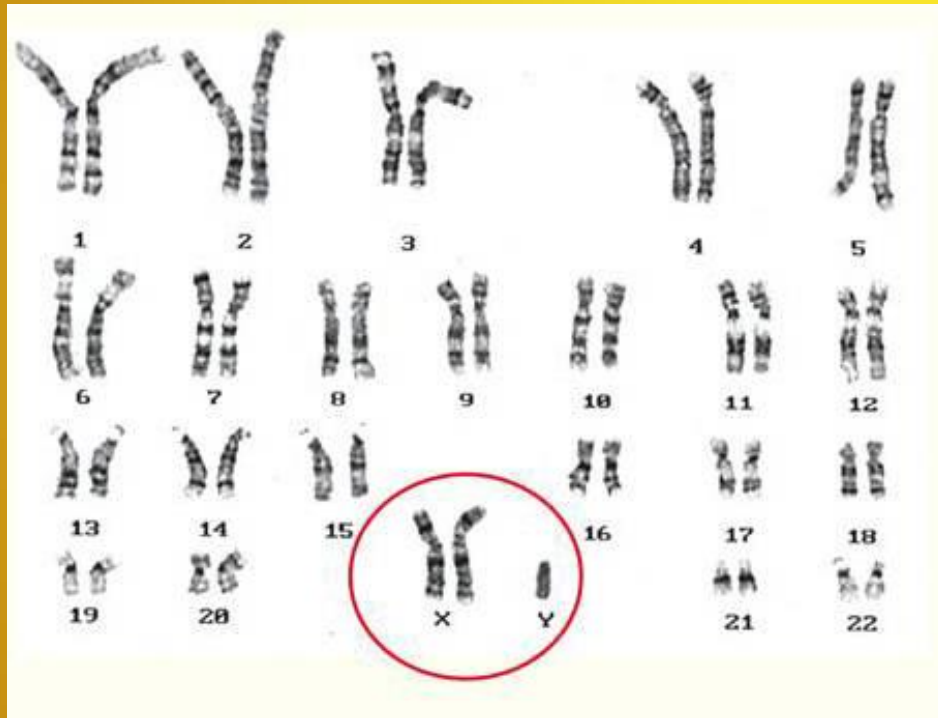
**48,XXXU,
49,XXXXU**

СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА



СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА (ПОЛИСОМИЯ X У МУЖЧИН)

популяционная частота - 1:1000 новорожденных
мальчиков



47,XXY

48,XXYY, 48,XXX, 49,XXXXY

Клинические признаки:

**Высокий рост,
телосложение по женскому
типу, гинекомастия.**

**Гипогонадизм,
гипогинетализм,
отсутствие вторичных
половых признаков,
бесплодие.**

**Интеллектуальное
развитие обычно находится
в пределах нормы.**

Синдром дисомии по Y-хромосоме (47,XYY)

**популяционная частота - 1:1000 новорожденных
мальчиков**

Синдром трисомии по X- хромосоме (47,XXX)

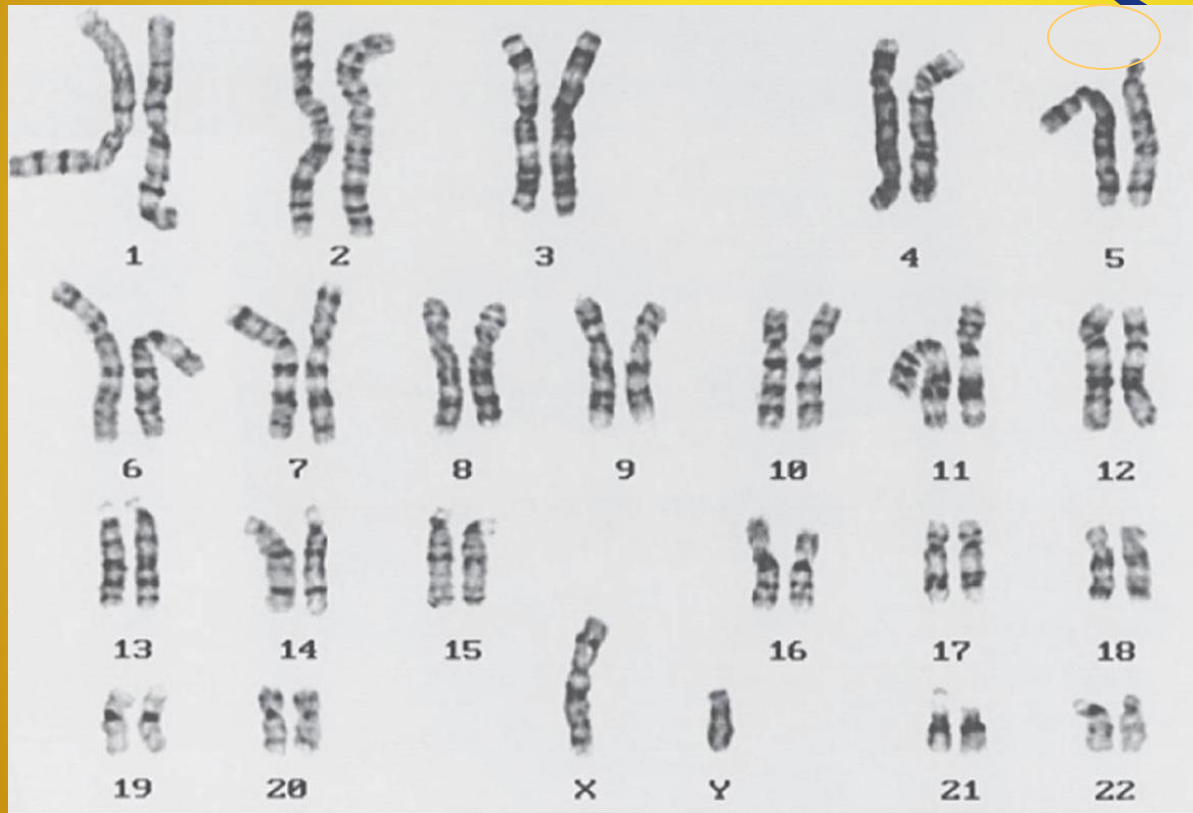
**популяционная частота - 1:1000 новорожденных
девочек**

**дисомии по
Y-
хромосоме
(47,XYY**



СИНДРОМ «КОШАЧЬЕГО КРИКА» – делеция короткого плеча хромосомы 5 (5p-)

Популяционная частота - 1:20000 – 1:50000 новорожденных



Критический район - 5p15.2

Хромосомные перестройки-аберрации

A decorative blue curved shape, resembling a stylized arrow or a corner element, pointing from the right side of the title towards the bottom right corner of the slide.

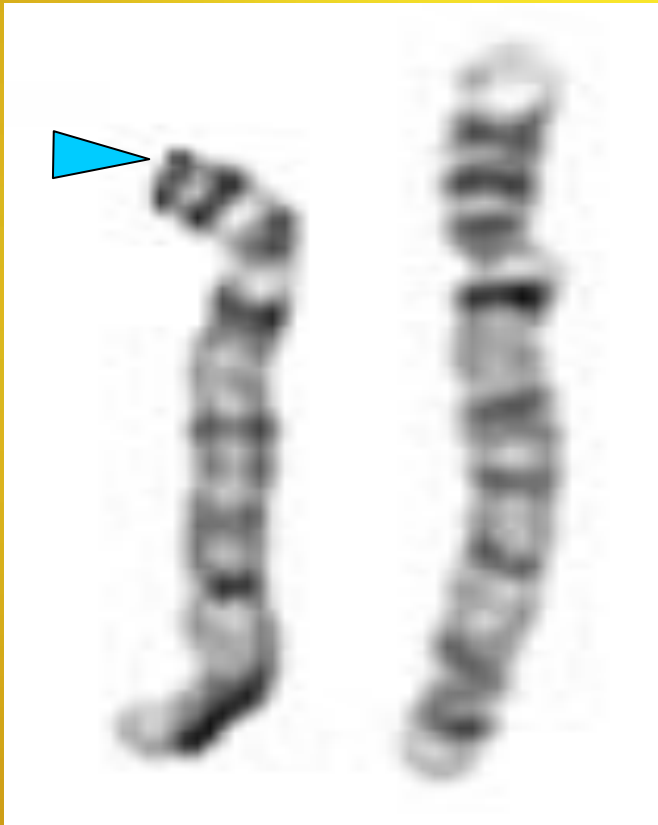
ОСНОВНЫЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Необычный крик или плач, напоминающий мяуканье кошки, микроцефалия, антимонголоидный разрез глаз, лунообразное лицо, гипертелоризм, широкая переносица, низко посаженные деформированные ушные раковины. На ладонях имеется поперечная складка, также характерны клинодактилия или синдактилия. Умственная отсталость сильной степени.



СИНДРОМ ВОЛЬФА-ХИРШХОРНА – делеция короткого плеча хромосомы 4 (4p-)

Популяционная частота - 1:20000 – 1:50000 новорожденных



Критический район - 4p16.3

ОСНОВНЫЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

**Задержка пре- и постнатального роста,
низкая масса тела при рождении.**

**Характерные
черты лица и черепа: высокий лоб
микроцефалия, высокое надпереносье,
клювовидный нос, гипертелоризм,
выступающие глаза, короткий фильтр,
микрогнатия, маленький рот с
опущенными уголками рта, крупные
оттопыренные уши. Расщелины губы и
неба. Пороки сердечно-сосудистой
системы. Задержка психомоторного
развития.**



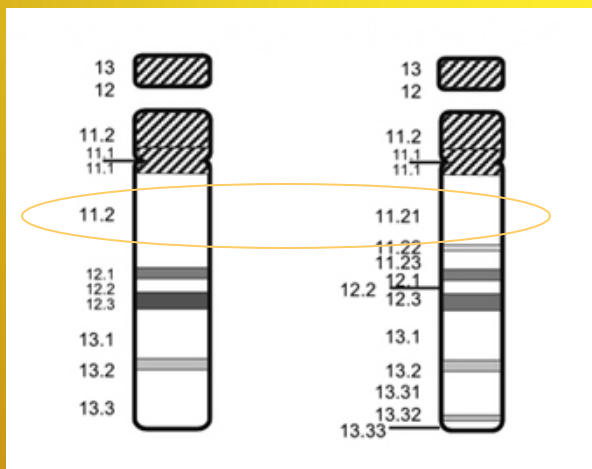
СИНДРОМЫ del 22q11.2

частота 1:4000

**Синдром Ди Джорджи
Вело-кардио-
фасциальный синдром
Синдром
конотрункальных
и лицевых аномалий**

CATCH 22

**(Cardiac defects, Abnormal facies,
Thymic hypoplasia,
Cleft palate, Hypocalcemia, del 22)**



ОСНОВНЫЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- **Отставание в физическом развитии, снижение показателей массы и роста**
- **частые поперхивания (вело-фарингеальная недостаточность), носовой голос и накопление отделяемого в носовых ходах ввиду их узости**
- **Наличие ВПС (конотрункального): транспозиция магистральных артерий, общий артериальный ствол, атрезия легочной артерии, тетрада Фалло, двойное отхождение сосудов от правого желудочка**
- **Часто болеющий ребенок, наличие хронической инфекции**
- **Судороги в анамнезе**
- **Задержка ПМР, дефицит внимания**
- **Нарушения слуха, асимметрия лица**

Микроделеционные синдромы



■ Вольфа-Хиршхорна	4p16.3
■ «кошачьего крика»	5p15.1-p15.3
■ Вильямса	7q11.23
■ Прадера-Вилли	15q11-q13
■ Энжельмена	15q11-q13
■ Смит-Магенис	17p11.2
■ Миллера-Дикера	17p13.3
■ Каллманна	Xp22.3
■ del 1p36	1p36