**Тема.Основы медицинской генетики. Наследственные болезни**

План

1. Классификация наследственных болезней.

2. Характеристика генных болезней.

3. Хромосомные болезни, обусловленные аномалиями аутосом.

4. Хромосомные болезни, обусловленные аномалиями половых хромосом.

Классификация наследственных болезней

Следует различать врожденные и наследственные заболевания. Наследственные болезни называются так потому, что они вызываются повреждением наследственного аппарата, а не потому что они наследуются из поколения в поколение. Врожденные болезни – это все болезни, которые имеются у ребенка в момент рождения. Причиной их могут быть вирусные и бактериальные инфекции, отравление плода алкоголем, курением и др. Под действием этих факторов могут развиваться точно такие же пороки, как и при действии мутантных генов. Такие копии наследственных заболеваний называют фенокопиями. Мутации, происходящие в разных генах, могут привести к образованию одинаковых фенотипических признаков, называемых генокопиями.

По уровню вовлечения наследственного материала наследственные болезни делят на генные и хромосомные.

1. Генные или молекулярные болезни в свою очередь подразделяют на:

1)моногенные болезни, возникающие при мутациях, затронувших один ген, хотя мутация может захватывать более обширные участки ДНК. Моногенные болезни классифицируют по типу передачи потомкам признака, и они наследуются по законам Менделя:

а) аутосомно-доминантные;

б) аутосомно-рецессивные;

в) доминантные, сцепленные с Х-хромосомой;

г) рецессивные, сцепленные с Х-хромосомой;

д) сцепленные с У-хромосомой.

2).полигенные или мульфакториальные, возникающие при взаимодействии нескольких генов и неблагоприятных условий среды. Эти болезни еще называют болезнями с наследственной предрасположенностью (атеросклероз, аллергические заболевания, псориаз, сахарный диабет, шизофрения и др.)

2. Хромосомные болезни могут быть обусловлены изменением числа хромосом (анэуплоидией) и структуры хромосом (хромосомными аберрациями).

Генные болезни

1) При аутосомно-доминантном типе наследования характерно нарушение синтеза структурных белков или белков, выполняющих специфические функции (например, гемоглобина). Фенотипически при этом типе наследования патологическое состояние обнаруживается практически всегда. В родословной аномальный признак встречается в каждом поколении и одинаково часто болеют как лица мужского, так и женского пола. Примерами являются следующие заболевания: нейрофибрилломатозы – опухоли нервных стволов, талассемия – нарушение синтеза гемоглобина, эллиптоцитоз – гемолитическая анемия, ахондропластическая карликовость – нарушение роста, короткие конечности при нормальных размерах туловища и головы. Синдром Марфана характеризуется накоплением в организме больного свободных или связанных с белком кислых мукоплисахаридов и повышенном их содержанием в моче. При этом заболевании нарушается обмен аминокислоты гидроксипролина, являющейся существенным компонентом коллагена. Клинически наблюдается триада признаков: изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, подвывих хрусталика, нарушение со стороны опорно-двигательного аппарата. Брахидактилия – укорочение пальцев. Серповидно-клеточная анемия - в эритроцитах содержится аномальный гемоглобин, эритроциты имеют другую форму.

2) Аутосомно-рецессивный тип наследования.

Мутантный ген при этом типе наследования проявляется только в гомозиготном состоянии, гетерозиготы по этому гену фенотипически не отличаются от здоровых людей. Наблюдается возникновение заболеваний, связанных с нарушением действия ферментов и называются такие заболевания энзимопатии. Примеры заболеваний: алькаптонурия – темная моча из-за наличия продуктов метаболизма фенилаланина и тирозинагомогентизиновой кислоты, развиваются артриты. Фенилкетонурия – резкое повышение в крови и выведение с мочой аминокислоты фенилаланина и продуктов ее обмена – фенилпировиноградной и фенилмолочной кислот. Они оказывают токсическое влияние на клетки головного мозга и развивается умственная отсталость. У гетерозигот вдвое больше в крови фенилаланина.

Галактозэмия – нарушение углеводного обмена из-за дисфункции печени. Не активен фермент, превращающий галактозу в глюкозу. В тканях и крови накапливается галактоза. Без лечения развивается цирроз печени, слабоумие, ранняя смерть. Лечение – исключение продуктов, содержащих лактозу (молочный сахар), галактоза образуется в кишечнике при расщеплении лактозы.

Альбинизм – блокируется фермент тирозиназа, который катализирует превращение тирозина в меланин. Наблюдается отсутствие меланина в клетках кожи, волос, радужной оболочки глаз, повышенная чувствительность к УФ-облучению.

3)Доминантное наследование, сцепленное с Х-хромосомой. Данный тип наследования присущ немногим формам патологий. Проявление заболевания не зависит от пола, однако более тяжело протекает у мальчиков. Отец передает измененный ген только дочерям. Примеры заболеваний: рахит, неподдающийся лечению витамином Д, гипоплазия эмали (коричневая эмаль зубов). Синдром Альпорта – гломерулонефрит с глухотой и понижением остроты зрения.

4)Х-сцепленный рецессивный тип наследования.

Для этого типа наследования характерным условием является то, что действие мутантного гена проявляется у мальчиков всегда, а у девочек только в гомозиготном состоянии. Вероятность рождения больного мальчика у матери носительницы мутантного гена, составляет 50%. Больной отец передает свой ген только дочерям. Примеры заболеваний: гемофилия – нарушение свёртываемости крови, миопатия – прогрессирующая мышечная дистрофия (атрофия скелетных мышц, часто – отставание в умственном развитии), ихтиоз – верхние пласты эпидермиса имеют вид роговых чешуй с кровоточащими трещинами, дальтонизм – цветовая слепота.

Хромосомные болезни, обусловленные аномалиями аутосом

Хромосомные болезни – это группа наследственных патологических состояний, причиной которых является изменение количества хромосом или нарушение их структуры. Наиболее часто отмечаются трисомии, реже моносомии.

Хромосомные болезни клинически выражаются множественными врожденными пороками развития. Большинство хромосомных мутаций являются возникающими заново вследствие мутации в гамете здорового родителя, а не наследуемыми в поколениях, что связано с высокой смертностью больных в дорепродуктивном периоде.

Аномалии аутосом.

Трисомия 8. У больных отмечается неглубокая умственная отсталость и физическое недоразвитие. Типичным проявлением служат удлиненность туловища, преобладание скелетных аномалий, нарушение речи, вывернутая нижняя губа – в 20% случаев. Такие больные относительно жизнеспособны и в половом возрасте могут иметь потомство.

Трисомия 13 - синдром Патау – впервые был описан этим ученым в 1960 году. Наблюдается высокая ранняя смертность (в течение первого года жизни умирает 90% детей). Характерны тяжелые аномалии строения: расщепление твердого и мягкого неба, незаращение губы, недоразвитие или отсутствие глаз (микрофтальмия или анофтальмия), деформированы и низко расположены ушные раковины, деформация кистей и стоп – полидактилия и синдактилия (сращение пальцев), отсутствие переднего мозга, дефекты внутренних органов.

Трисомия 18. Впервые этот синдром был описан Дж. Эдвардсом в 1960 году. Чаще синдром встречается у девочек. Череп необычной формы: узкий лоб и широкий выступающий затылок, очень низко расположенные деформированные уши, недоразвитие нижней челюсти, деформация кистей, пальцев. Дефекты сердца, почек, легких, головного мозга. Могут дожить до года.

Трисомия по 21, синдром Дауна. Наиболее распространенная из всех аномалий. Характерные признаки: монголоидный разрез глаз, косоглазие, нависающая складка над верхним веком, короткий широкий нос, плоское лицо, большой, часто не умещающийся во рту язык, полуоткрытый рот. Больные маленького роста, коже шелушиться, на щеках румянец. Нередко имеются нарушения строения внутренних органов (сердца, крупных сосудов). Психически – это дибилы и идиоты. Но в отличие от других видов олигофрении у больных болезнью Дауна сохраняется эмоциональная сфера при глубоком интеллектуальном дефекте. Они иногда могут научиться читать и писать, но считать не могут. У них недоразвит головной мозг, половые железы и вторичные половые признаки. Потомства обычно не оставляют, но описано несколько случаев рождения детей у таких лиц.

После 35-39 лет матери вероятность рождения больного ребенка возрастает в 10 и более раз. За последние годы частота родов с болезнью Дауна увеличилась.

Хромосомные болезни, обусловленные аномалиями половых хромосом

Половые хромосомы являются главными носителями генов, контролирующих развитие пола, поэтому их численные или структурные нарушения определяют разнообразные отклонения в половом развитии.

Полисомии по половым хромосомам разнообразны: они различаются числом дополнительных хромосом, их типом и комбинацией разных хромосом в случае мозаицизма. Подавляющая часть их приходится на трисомии ХХХ, ХХУ и ХУУ. Причина – нерасхождение половых хромосом в мейозе.

ХХХ (47) – трисомия Х. Рождаются девочки, часто по внешнему виду они не отличаются от здоровых. Большинство больных нормальны в физическом и умственном отношении, не отмечаются отклонения в половом развитии, способны к деторождению. Однако у части женщин с Х-трисомией может наблюдаться нарушение менструального цикла, ранняя менпауза, иногда – отсутствие менструального цикла, нерезкие отклонения в физическом развитии, интеллектуальное развитие несколько снижается. Эти женщины чаще страдают шизофренией. В соматических клетках – 2 тельца полового хроматина. Может быть и полисомия по Х-хромосоме - ХХХХ (в этом случае патология более выражена).

Синдром Клайнфельтера – ХХУ (47). Сюда же относятся варианты с большим числом хромосом (ХХХУ, ХХХХУ).

Присутствие У-хромосомы определяет мужской пол больных. До периода полового созревания мальчики с аномальным набором хромосом мало отличаются от лиц с нормальным кариотипом. Клинические проявления появляются в период полового созревания. Наблюдается недоразвитие половых признаков: а именно, семенников, отсутствие или нарушение сперматогенеза. Отмечается развитие телосложения и оволосенения по женскому типу, умственная отсталость может быть, а может и не быть. При ХХУ – в соматических клетках одно тельце Бара.

Могут быть и другие варианты полисомии у мужчин: ХУУ (47); ХХУУ (48); ХХУУУ (49). Мужчины высокого роста, нормального физического и умственного развития. У таких индивидуумов наблюдаются психопатические черты: неустойчивость эмоций, неадекватное поведение, агрессивность.

Моносомия ХО – синдром Шерешевского-Тернера. Кариотип 45. Рождаются девочки. Это единственная совместимая с жизнью моносомия. Наблюдается недоразвитие яичников, наружных половых органов, месячные редкие и скудные, бесплодны. Рост 135-145 см, шея короткая с широкой кожной складкой. Могут наблюдаться различные пороки внутренних органов (сердца, почек и др.). Интеллект не страдает. Половой хроматин в клетках отсутствует.

Данный синдром может быть вызван не только моносомией по Х-хромосоме, но и морфологическими ее изменениями (делеция плеча, кольцевые хромосомы), а также может наблюдаться мозаицизм ХХ/ХО. Одна половина клеток содержит - ХХ, другая - ХО.

Теория эволюции

План

1. Теория эволюции Ж.Б Ламарка.

2. Теория эволюции Ч.Дарвина.

3.. Микроэволюция. Критерии и структура вида. Популяция.

4. Факторы эволюции: мутационный процесс, популяционные волны, дрейф генов, изоляция, естественный отбор.

5. Образование новых видов.

6. Механизм микроэволюционного процесса.

Теория эволюции Ж.Б.Ламарка

Ж.Б.Ламарк в «Философии зоологии» (1809), в которой впервые были изложены основы целостной эволюционной концепции, сформулировал два закона: 1) о влиянии употребления и неупотребления органа на его развитие и 2) о наследовании приобретаемых свойств.

Первый закон гласит: «У всякого животного, не достигшего предела своего развития, более частое и более длительное употребление какого-нибудь органа укрепляет мало-помалу этот орган, развивает и увеличивает его и придаёт ему силу, соразмерную длительности употребления. Между тем как настоящее неупотребление того или иного органа постепенно ослабляет его, приводит к упадку, непрерывно уменьшает его способности и, наконец, вызывает его исчезновение».

Второй закон гласит: «Все, что природа заставила особей приобрести или утратить под влиянием условий, в которых с давних пор пребывает их порода и, следовательно, под влиянием преобразования употребления или неупотребления той или иной части (тела), - все это природа сохраняет путем размножения у новых особей, которые происходят от первых, при условии, если приобретенные изменения общи обоим полам или тем особям, от которых новые особи произошли».

Всякий непредубежденный человек должен согласиться, что по своему содержанию интересующий нас второй закон Ламарка является весьма емким. Во-первых, речь идет об изменениях организмов под влиянием природных условий, во-вторых, имеются в виду длительные воздействия условий на организм, в-третьих, в понятие наследования приобретаемых свойств входят как усилившиеся качества, так и исчезнувшие, в-четвертых, наследование трактуется как сохранение в ряду поколений приобретаемых под влиянием среды результатов употребления и неупотребления частей тела, по-видимому, как при половом, так и бесполом размножении, а в-пятых, условием наследования признается наличие приобретенных свойств у особей обоих полов.

В литературе второй закон Ламарка нередко излагается весьма примитивно как прямое наследование результатов упражнения и не упражнения органов или механических повреждений. В результате проблема наследования приобретаемых свойств была с самого начала скомпрометирована идеалистически (выступающими «против) и метафизически (выступающими «за») биологами, как противниками, так и некоторыми сторонниками Ламарка.

Ламарк считал, что классификация должна отображать прогрессивное развитие природы. По его мнению, эволюция идет на основании внутреннего стремления организмов к прогрессу. Причиной многообразия живого Ламарк считал воздействие различных факторов среды, причем реакции организма на воздействия среды носят целесообразный характер (адекватны изменениям среды) и передаются по наследству. Например, при скудном растительном покрове почвы жираф вынужден ощипывать листья с деревьев, постоянно вытягивая шею, чтобы достать их. Действие из поколения в поколение подобной привычки привело к тому, что передние ноги жирафа оказались длиннее задних, а шея значительно вытянулась. У животных, ведущих подземный образ жизни, орган зрения не использовался и в связи с этим неупражнением атрофировался (крот).

Таким образом, Ж.Б.Ламарк считал, что новые признаки всегда полезны и наследуются. Это представление об изначальной целесообразности любой реакции на изменение условия, так же как и мнение о прямом воздействии окружающей среды на эволюционные процессы и внутреннем стремлении организмов к прогрессу, оказались ошибочными.

Теория эволюции Ч.Дарвина

В 1858 году Ч.Дарвин и независимо от него А.Р.Уоллес обосновали принцип естественного отбора и представление о борьбе за существование как механизме этого отбора.

Теория эволюции путем естественного отбора основана на следующих положениях. Во-первых, для живого характерно наличие изменчивости, причем для эволюции громадное значение имеет наследственная изменчивость. Вследствие изменчивости признаков и свойств даже в потомстве одной пары родителей почти не встречается одинаковых особей. При благоприятных условиях эти различия могут не играть существенной роли, при неблагоприятных – каждое мельчайшее различие может стать решающим в том, останется ли этот организм в живых и даст потомство или же он будет уничтожен.

Во-вторых, для организмов характерно размножение в геометрической прогрессии. Потенциально вид в каждом поколении производит гораздо больше особей, чем их может выжить до взрослого состояния на занимаемой территории. Следовательно, значительная часть родившихся гибнет в борьбе за существование. В процессе жизнедеятельности каждый организм вступает в многообразные отношения с особями внутри вида, других видов и факторами неживой природы. Разнообразные взаимодействия данного организма с объектами живой и неживой природы Дарвин и называл борьбой за существование. Он имел в виду не только жизнь одной особи, но и успех ее в обеспечении себя потомством.

Дарвин выделил три формы борьбы за существовании: внутривидовая (взаимоотношения между особями разного пола, между разными поколениями, отношения в стае и др.) возрастает с увеличением численности и степени специализации вида; межвидовая борьба (взаимоотношения могут быть безразличными, вредными или полезными) формируются на базе пищевых отношений между видами, а также в конкуренции за места обитания, размножения и т.д. Крайним выражением межвидовых отношений является межвидовая борьба, когда одна форма вытесняет другую или ограничивает ее численность на определенной территории; борьба с неблагоприятными условиями возникает в зависимости от климатических (температура, влажность, освещенность и т.д.) или почвенных условий, влияющих на жизнедеятельность организма.

В результате борьбы за существование происходит элиминация (физическая гибель или устранение при размножении) особей, которые по признакам наименее соответствуют условиям среды обитания. Таким образом, следствием борьбы за существование является естественный отбор.

Естественный отбор, по Дарвину, - это совокупность происходящих в природе событий, обеспечивающих выживание наиболее приспособленных, и преимущественное оставление ими потомства. Следует отметить, что естественный отбор не отбирает самых приспособленных, они просто сохраняются в результате элиминации менее приспособленных. В результате этого процесса любая сохранившаяся организация, структура или функция соответствует состоянию приспособленности друг к другу и к окружающей среде, т.е. оказывается биологически целесообразной.

Дарвин впервые на основе теории естественного отбора дал материалистическое толкование органической целесообразности, показал ее относительный характер и раскрыл пути выработки адаптаций. Он показал, что приспособленность видов на основе отбора не может быть абсолютной, она всегда относительна и адекватна лишь тем условиям среды, в которых виды длительное время существуют. Приспособления рыб целесообразны лишь в водной среде обитания и непригодны к наземной жизни; зеленая окраска саранчи является покровительственной на зеленой растительности и т.д.

Дарвин считал, что возникновение новых видов происходит постепенно путем накопления полезных индивидуальных изменений, увеличивающихся из поколения в поколение. Чем значительнее живые существа отличаются по строению и физиологическим свойствам, тем большее число их групп может существовать на данной территории за счет ослабления борьбы за существование. С каждым поколением различия становятся все более выраженными, а промежуточные формы, сходные между собой, вымирают. Процесс видообразования, по Дарвину, происходит по принципу дивергенции, т.е. за счет расхождения признаков.

Таким образом, результатом отбора будет являться возникновение приспособлений и на этой основе – видового разнообразия. Разнообразные, меняющиеся условия среды способствуют эволюции видов в направлении усложнения организации (млекопитающие, насекомые). Если виды обитают долгое время в однородной среде вне жесткой конкуренции, то уровень их организации может оставаться на относительно низком уровне (ланцетники). В постоянно меняющихся условиях среды одни виды, уменьшаясь численно, неизбежно должны погибать и уступать место другим, лучше приспособленным к новым условиям, о чем убедительно свидетельствуют данные палеонтологии.

В заключение следует подчеркнуть, что Дарвин впервые предложил естественно-научное объяснение эволюционного процесса. Он указал на движущие силы эволюции: наследственная изменчивость, борьба за существование, естественный отбор; дал объяснение механизма видообразования и причин многообразия видов, а также объяснил причины возникновения целесообразности.

Признание того, что ход эволюции обусловлен естественными причинами, открыло путь к их дальнейшему научному анализу. С начала ХХ века благодаря данным науки, в первую очередь генетики, открылись новые возможности для анализа эволюционных преобразований. Дальнейшее развитие идей Дарвина в работах зарубежных и отечественных исследователей: Дж. Хаксли, Дж. Симпсона, Д. Харди, Э. Майэра, Ф.Г. Добжанского, Н.В. Тимофеева-Ресовского, А.Н Северцова, С.С. Четверикова и ряда других – сформировало современный синтетический (основанный на данных многих отраслей естествознания) этап развития теории эволюции. Эволюционный процесс чаще всего разделяют на микро и макроэволюцию.