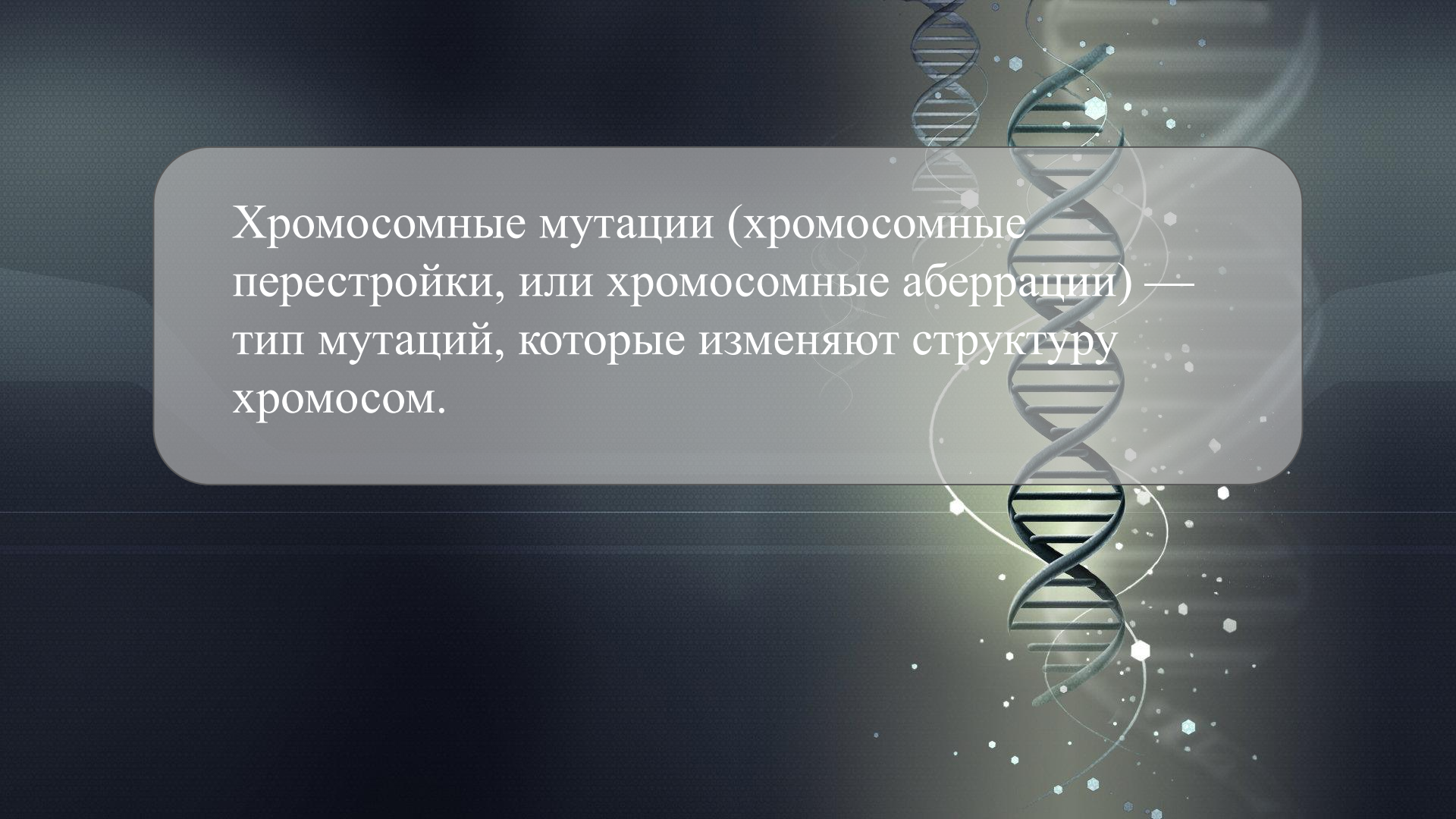


Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования  
«СЕВЕРНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации



**Хромосомные мутации, определение и классификация.  
Фенотипические эффекты внутри и межхромосомных аномалий.  
Сбалансированные и несбалансированные мутации.  
Цитологические основы хромосомных мутаций.  
Принципы классификации хромосомной патологии.  
Наследуемость хромосомных патологий, эффекты хромосомных  
аномалий в онтогенезе.**

Выполнила студентка 3 курса стом.  
фак-та 2 группы Наумова К.И.

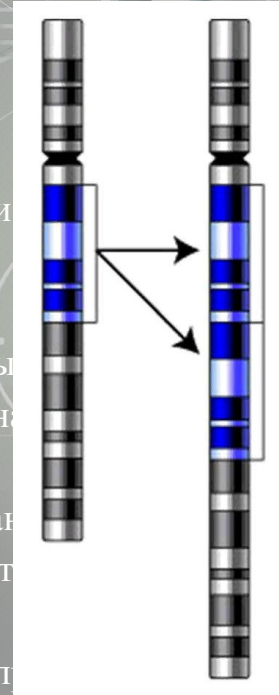
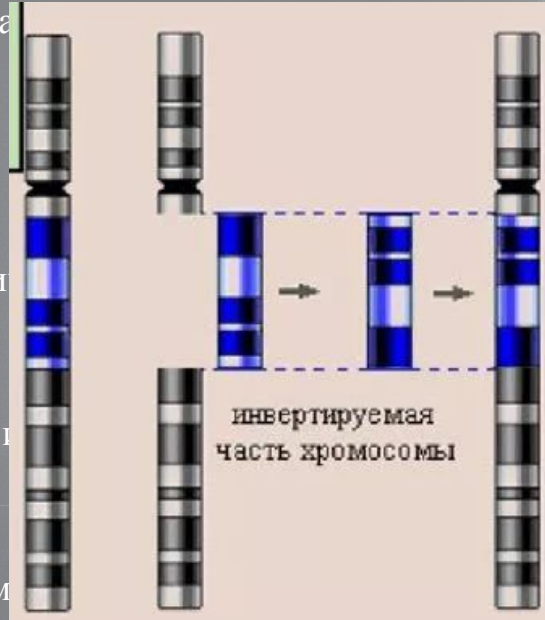
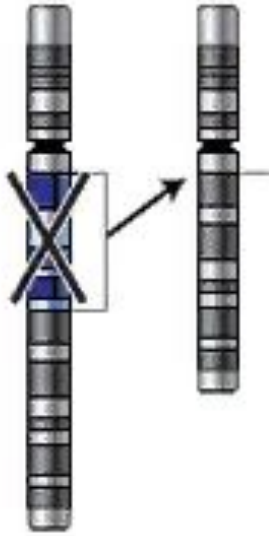


Хромосомные мутации (хромосомные перестройки, или хромосомные aberrации) — тип мутаций, которые изменяют структуру хромосом.

## Классификация хромосомных мутаций

Разл

Внут  
хром



- сердца).
- Инверсия* - это поворот фрагмента хромосомы на 180 градусов. Порядок расположения генов нарушается, но без дополнительных изменений. Это не влияет на фенотип.
- Дупликация* — умножение участка хромосомы. Такая аберрация приводит к появлению врожденных пороков развития.

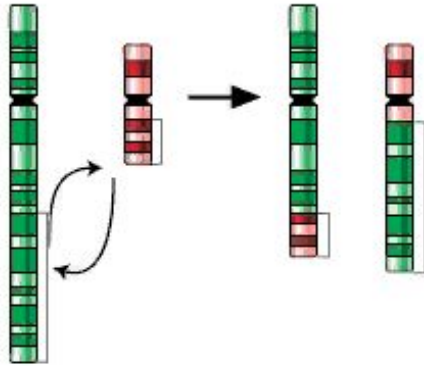
## Классификация хромосомных мутаций

*Межхромосомные*  
(негомологи)

- реци
  - нере
  - робе
- «Цел

*Изохромосома*  
содержащих  
факта попер

### Реципрокная транслокация

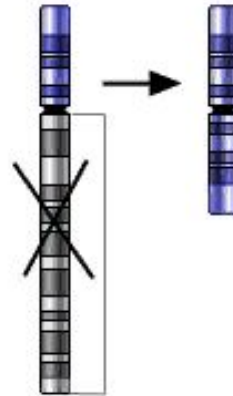


обмен фрагментами между хромосомами, имеющими несходные гены

двумя х  
хромосом  
ацентри

те обр  
рация  
щего ч

### Изохромосома



то двух акроцентрических, т.е

, зеркальных фрагментов двух других,  
«рическое соединение» в результате

рные. Численные в свою очередь  
тельных хромосом) и полиплоидии

Также хромосомные мутации подразделяют на типы  
делятся на анеуплоидии (утрата (моносомия) или появл  
(кратное увеличение количества хромосом).

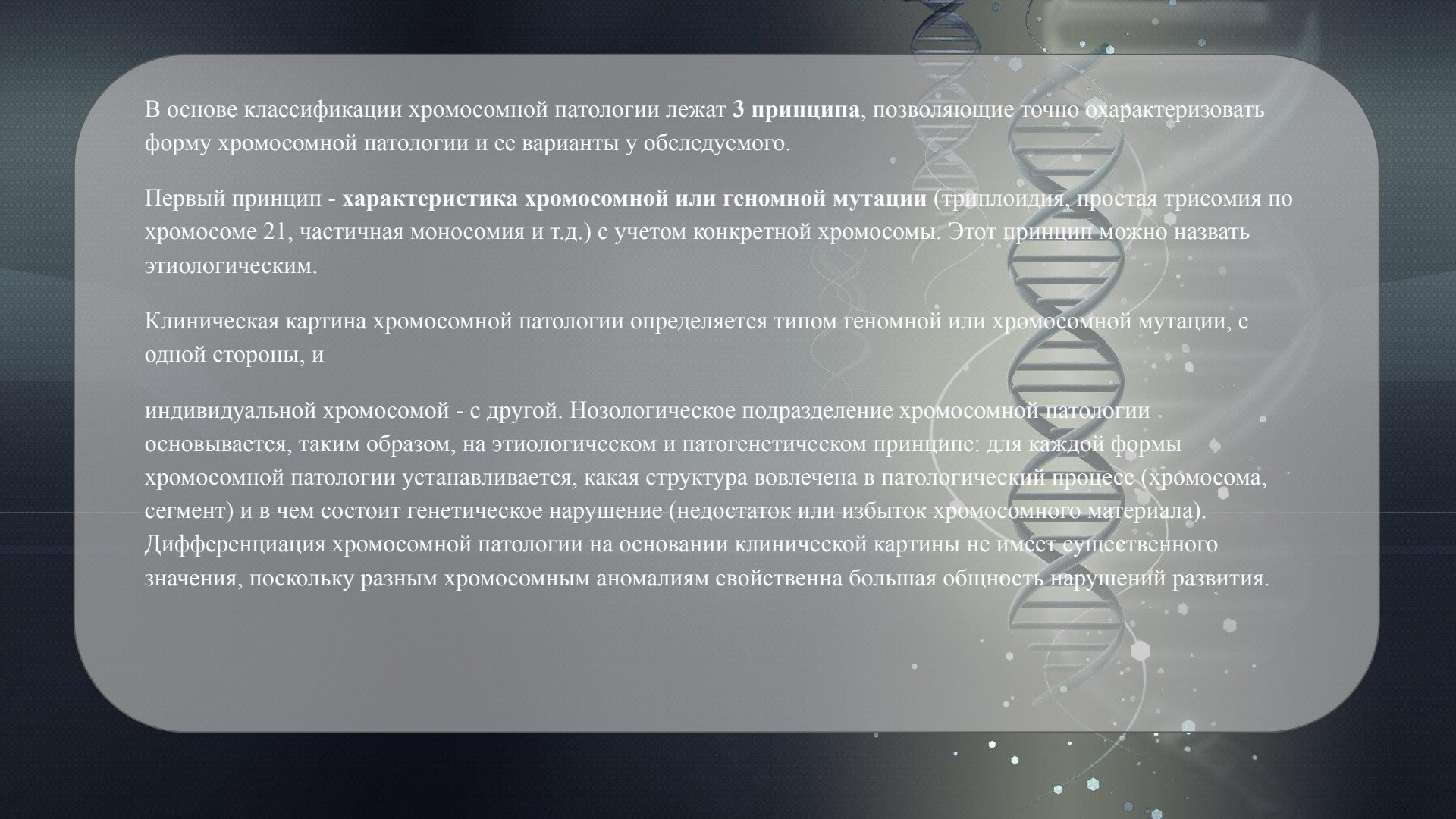
Структурные представлены транслокациями, делециями, инверсиями, инсерциями (когда сегмент одной хромосомы переносится в другую), изохромосомами и центрическими кольцами (когда фрагмент хромосомы замкнут в кольцо).

## Сбалансированные и несбалансированные мутации:

При сбалансированных перестройках нет избытка или недостатка хромосомного материала, они не приводят к развитию заболевания у носителя.

Несбалансированные мутации характеризуются потерей или добавлением генетической информации, и являются причиной заболевания.





В основе классификации хромосомной патологии лежат **3 принципа**, позволяющие точно охарактеризовать форму хромосомной патологии и ее варианты у обследуемого.

Первый принцип - **характеристика хромосомной или геномной мутации** (триплоидия, простая трисомия по хромосоме 21, частичная моносомия и т.д.) с учетом конкретной хромосомы. Этот принцип можно назвать этиологическим.

Клиническая картина хромосомной патологии определяется типом геномной или хромосомной мутации, с одной стороны, и

индивидуальной хромосомой - с другой. Нозологическое подразделение хромосомной патологии основывается, таким образом, на этиологическом и патогенетическом принципе: для каждой формы хромосомной патологии устанавливается, какая структура вовлечена в патологический процесс (хромосома, сегмент) и в чем состоит генетическое нарушение (недостаток или избыток хромосомного материала). Дифференциация хромосомной патологии на основании клинической картины не имеет существенного значения, поскольку разным хромосомным аномалиям свойственна большая общность нарушений развития.



Второй принцип - **определение типа клеток, в которых возникла мутация** (в гаметах или зиготе).

Гаметические мутации ведут к полным формам хромосомных болезней. У таких индивидов все клетки несут унаследованную с гаметой хромосомную аномалию.

Если хромосомная аномалия возникает в зиготе или на ранних стадиях дробления (такие мутации называют соматическими, в отличие от гаметических), то развивается организм с клетками разной хромосомной конституции (два типа и более). Такие формы хромосомных болезней называют **мозаичными**.

Для возникновения мозаичных форм, по клинической картине совпадающих с полными формами, нужно не менее 10% клеток с аномальным набором.

Третий принцип - **выявление поколения, в котором возникла мутация**: возникла она заново в гаметах здоровых родителей (спорадические случаи) или родители уже имели такую аномалию (наследуемые, или семейные, формы).

## Цитологические основы хромосомных мутаций ( нарушение мейоза митоза):

### Делеция

Различают терминальные (утрата концевой участка хромосомы) и интеркалярные (утрата участка на внутреннем участке хромосомы) делеции. Если после образования делеции хромосома сохранила центромеру, она аналогично другим хромосомам передается при митозе, участки же без центромеры, как правило, утрачиваются. При конъюгации гомологичных хромосом во время мейоза у нормальной хромосомы на месте, соответствующем интеркалярной делеции у дефектной хромосомы, образуется делеционная петля, которая компенсирует отсутствие делетированного участка.

Врожденные делеции у человека редко захватывают протяженные участки хромосом, обычно такие абберации приводят к гибели эмбриона на ранних этапах развития. Самым хорошо изученным заболеванием, обусловленным достаточно крупной делецией, является синдром кошачьего крика, описанный в 1963 году Жеромом Леженом. В его основе лежит делеция участка короткого плеча 5 хромосомы. Для больных характерен ряд отклонений от нормы: нарушение функций сердечно-сосудистой, **пищеварительной** систем, недоразвитие гортани (с характерным криком, напоминающим кошачье мяуканье), общее отставание развития, умственная отсталость, лунообразное лицо с широко расставленными глазами. Синдром встречается у 1 новорожденного из 50000.



## Дупликация

Дупликации представляют собой класс перестроек, который объединяет как внутри-, так и межхромосомные перестройки. Вообще, любая дупликация — это появление дополнительной копии участка хромосомы, которая может располагаться сразу за тем районом, который дублирован, тогда это тандемная дупликация, либо в новом месте или в другой хромосоме. Новая копия может образовать отдельную маленькую хромосому со своими собственными теломерами и центромерой, тогда это свободная дупликация. Тандемные дупликации появляются в половых клетках при мейозе в результате неравного кроссинговера (в этом случае второй гомолог несет делецию) или в соматических клетках в результате неаллельной гомологичной рекомбинации при репарации двунитевого разрыва ДНК. В процессе кроссинговера у гетерозиготы при конъюгации хромосомы с тандемной дупликацией и нормальной хромосомы, как и при делеции, формируется компенсационная петля.

## Инверсия

Инверсией называют поворот участка хромосомы на  $180^\circ$ . Различают парацентрические (инвертированный фрагмент лежит по одну сторону от центромеры) и перичентрические (инвертированный фрагмент лежит по разные стороны от центромеры) инверсии. При инверсиях не происходит потери генетического материала, поэтому инверсии, как правило, не влияют на фенотип носителя. Однако, если у гетерозигот по инверсиям (то есть у организма, несущего как нормальную хромосому, так и хромосому с инверсией) в процессе гаметогенеза при мейозе происходит кроссинговер в пределах инвертированного участка, то существует вероятность формирования аномальных хромосом, что в свою очередь может привести к частичной элиминации половых клеток, а также формированию гамет с несбалансированным генетическим материалом.

Более 1 % человеческой популяции являются носителями перичентрической инверсии в 9 хромосоме, которую считают вариантом нормы

## Транслокации

Транслокации являются сбалансированной хромосомной перестройкой, при их формировании не происходит потери генетического материала. Они являются одной из самых распространенных хромосомных аномалий в человеческой популяции, частота носительства варьирует от 1/1300 до 1/700. Носители реципрокных транслокаций, как правило, фенотипически нормальны, при этом имеют повышенную вероятность бесплодия, сниженной фертильности, спонтанных выкидышей и рождения детей с врождёнными наследственными заболеваниями, так как половина гамет у них генетически несбалансирована из-за неравновесного расхождения перестроенных хромосом в мейозе.

Примерно пять процентов носителей сбалансированных транслокаций имеют врождённые аномалии развития и/или задержку развития, причём в половине таких случаев наблюдается умственная отсталость. Чаще всего патология связана с тем, что точка разрыва находится внутри гена или внутри его регуляторных последовательностей. Аномальный фенотип может формироваться также за счёт изменения экспрессии гена за счёт так называемого эффекта положения.

## Изохромосомы

Изохромосомы состоят из двух копий одного плеча хромосомы, соединённых центромерой таким образом, что плечи образовавшейся хромосомы представляют собой зеркальные «отражения» друг друга. В определенном смысле изохромосома представляет собой гигантскую инвертированную дупликацию размером с целое плечо и делецию другого плеча. Пациенты с 46 хромосомами, из которых одна представляет собой изохромосому, являются моносомиками по генам утраченного хромосомного плеча и трисомиками по генам, присутствующим в изохромосоме. Если изохромосома является добавочной, то данный пациент является тетрасомиком по генам, представленным в изохромосоме. В целом, чем меньше изохромосома, тем меньше генетический дисбаланс, и тем более вероятно выживание плода или ребенка с такой перестройкой. Следовательно, не удивительно, что наиболее частые из описанных случаев аутосомных изохромосом вовлекают хромосомы с маленькими плечами. Некоторые из наиболее частых участников формирования изохромосом — это короткие плечи хромосом 5, 8, 12, 18.

Для объяснения возникновения изохромосом можно предположить два механизма: (1) вследствие аномального поперечного деления центромеры при делении клетки или (2) в результате неправильного слияния концов изохроматидного разрыва, образовавшегося в прицентромерной области.

## Наследуемость хромосомных патологий, эффекты хромосомных аномалий в онтогенезе.

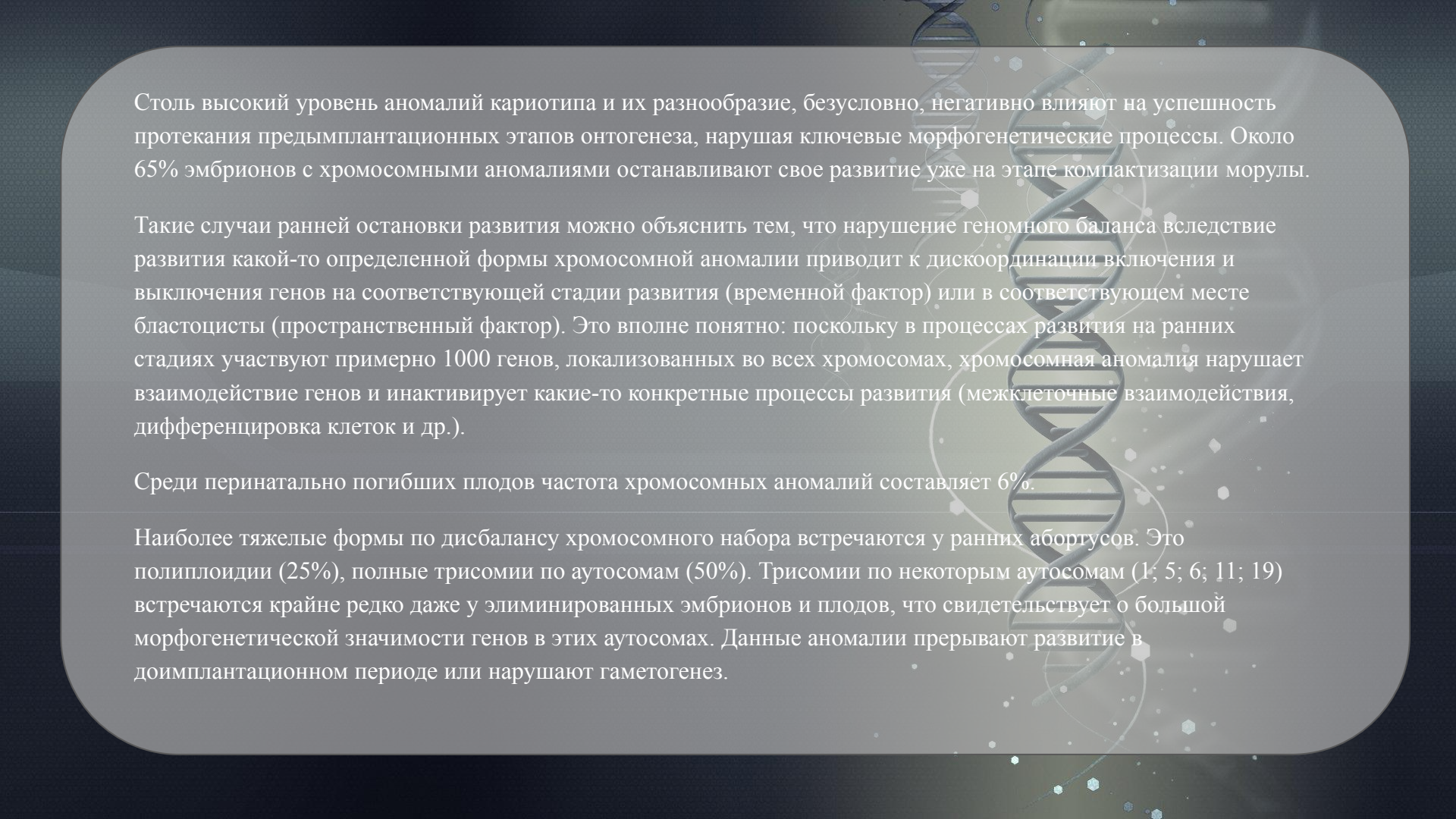
О наследуемых хромосомных болезнях говорят тогда, когда мутация имеется в клетках родителя, в том числе и в гонадах. Это могут быть и случаи трисомии. Например, у индивидов с синдромами Дауна и трипло-Х образуются нормальные и дисомные гаметы. Такое происхождение дисомных гамет - следствие вторичного нерасхождения, т.е. нерасхождения хромосом у индивида с трисомией. Большая часть наследуемых случаев хромосомных болезней связана с Робертсоновскими транслокациями, сбалансированными реципрокными транслокациями между двумя (реже более) хромосомами и инверсиями у здоровых родителей. Клинически значимые хромосомные аномалии в этих случаях возникли в связи со сложными перестройками хромосом в процессе мейоза (конъюгация, кроссинговер).

## Летальность

Имеются убедительные свидетельства того, что патологические эффекты хромосомных аномалий начинают проявляться уже со стадии зиготы, будучи одним из главных факторов внутриутробной гибели, достаточно высокой у человека.

Выявить количественный вклад хромосомных аномалий в гибель зигот и бластоцист (первые 2 нед после оплодотворения) в полной мере трудно, поскольку в этот период беременность ни клинически, ни лабораторно еще не диагностируется.

С использованием молекулярно-цитогенетических методов анализа показано, что частота числовых нарушений хромосом у предимплантационных зародышей варьирует в пределах 60-85% в зависимости от обследуемых групп пациентов, их возраста, показаний для проведения диагностики, а также числа анализируемых хромосом при проведении флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) на интерфазных ядрах отдельных бластомеров. До 60% зародышей на стадии 8-клеточной морулы имеют мозаичную хромосомную конституцию, а от 8 до 17% эмбрионов, по данным сравнительной геномной гибридизации (CGH), обладают хаотичным кариотипом: разные бластомеры в составе таких зародышей несут различные варианты числовых хромосомных нарушений. Среди хромосомных аномалий у предимплантационных эмбрионов выявлены трисомии, моносомии и даже нуллисомии аутосом, все возможные варианты нарушений числа половых хромосом, а также случаи три- и тетраплоидии.



Столь высокий уровень аномалий кариотипа и их разнообразие, безусловно, негативно влияют на успешность протекания предимплантационных этапов онтогенеза, нарушая ключевые морфогенетические процессы. Около 65% эмбрионов с хромосомными аномалиями останавливают свое развитие уже на этапе компактизации морулы.

Такие случаи ранней остановки развития можно объяснить тем, что нарушение геномного баланса вследствие развития какой-то определенной формы хромосомной аномалии приводит к дискоординации включения и выключения генов на соответствующей стадии развития (временной фактор) или в соответствующем месте бластоцисты (пространственный фактор). Это вполне понятно: поскольку в процессах развития на ранних стадиях участвуют примерно 1000 генов, локализованных во всех хромосомах, хромосомная аномалия нарушает взаимодействие генов и инактивирует какие-то конкретные процессы развития (межклеточные взаимодействия, дифференцировка клеток и др.).

Среди перинатально погибших плодов частота хромосомных аномалий составляет 6%.

Наиболее тяжелые формы по дисбалансу хромосомного набора встречаются у ранних абортусов. Это полиплоидии (25%), полные трисомии по аутосомам (50%). Трисомии по некоторым аутосомам (1; 5; 6; 11; 19) встречаются крайне редко даже у элиминированных эмбрионов и плодов, что свидетельствует о большой морфогенетической значимости генов в этих аутосомах. Данные аномалии прерывают развитие в доимплантационном периоде или нарушают гаметогенез.

## Врожденные пороки развития

Если хромосомная аномалия не дает летального эффекта на ранних стадиях развития, то ее последствия проявляются в виде врожденных пороков развития. Практически все хромосомные аномалии (кроме сбалансированных) приводят к врожденным порокам

развития, сочетания которых известны как нозологические формы хромосомных болезней и синдромов (синдромы Дауна, Вольфа-Хиршхорна, кошачьего крика и т.д.).

### Эффекты хромосомных аномалий в соматических клетках

Хромосомные аномалии, возникающие в соматических клетках в постнатальном периоде, могут вызывать различные последствия: остаться нейтральными для клетки, обусловить гибель клетки, активировать деление клетки, изменить функцию. Хромосомные аномалии возникают в соматических клетках постоянно с невысокой частотой (около 2%). В норме такие клетки элиминируются иммунной системой, если они проявляют себя чужеродно. Однако в некоторых случаях (активация онкогенов при транслокациях, делециях) хромосомные аномалии становятся причиной злокачественного роста. Например, транслокация между хромосомами 9 и 22 вызывает миелолейкоз. Облучение и химические мутагены индуцируют хромосомные аберрации. Такие клетки гибнут, что наряду с действием других факторов способствует развитию лучевой болезни, аплазии костного мозга. Имеются экспериментальные доказательства накопления клеток с хромосомными аберрациями в процессе старения.



*Спасибо за  
внимание!*

