

Генетика

Хромосомные болезни



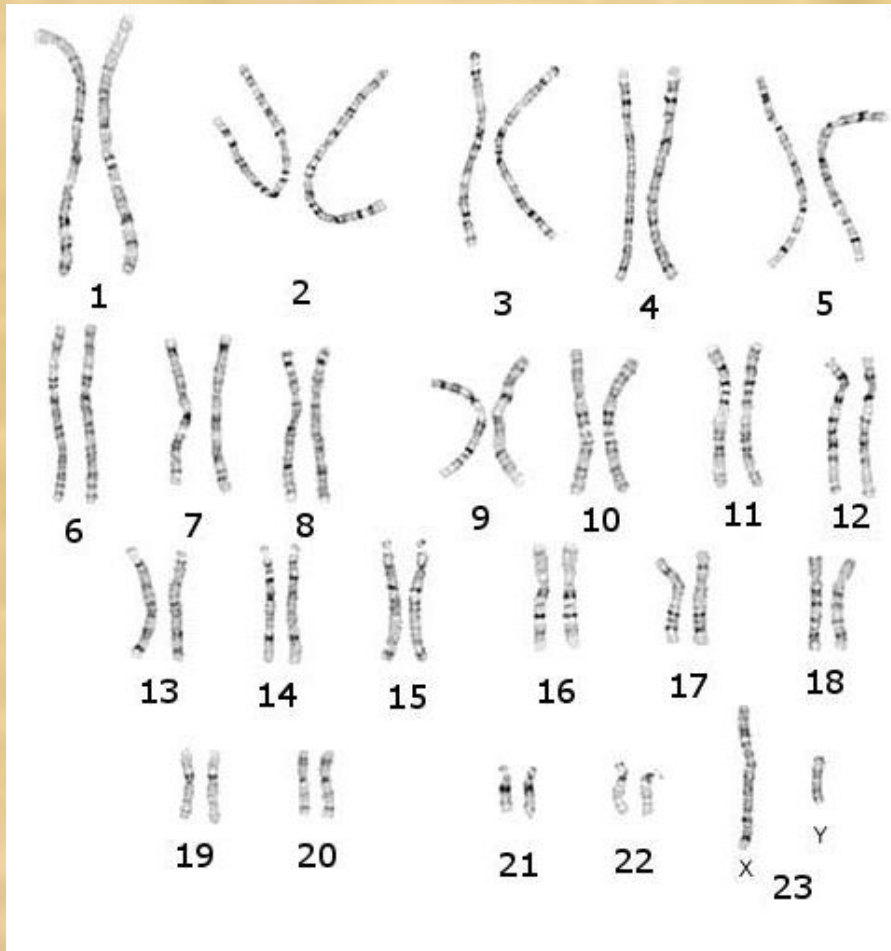
ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ – болезни, развитие которых обусловлено изменением числа или структуры хромосом, то есть нарушением кариотипа

КАРИОТИП - совокупность хромосом в соматической клетке, характеризующаяся числом и строением

В норме любая соматическая клетка содержит **ДИПЛОИДНЫЙ** набор хромосом ($2n=46$): 46, XX и 46, XY

Фрагмент метафазной пластинки





Диплоидный набор
включает:

23 пары хромосом,

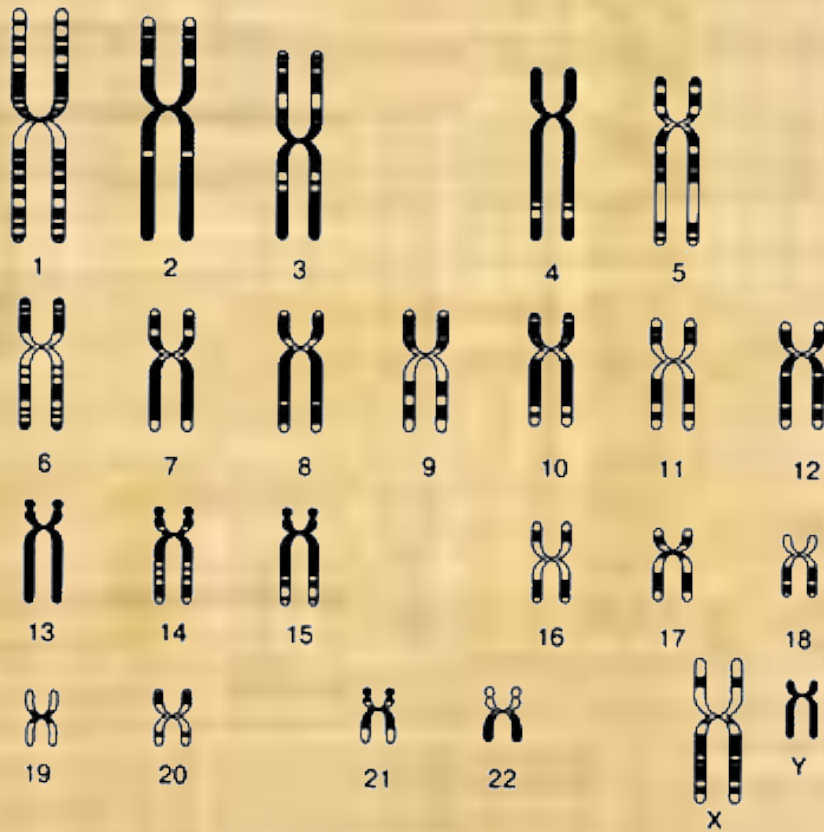
из которых

22 пары – **аутосомы**

1 пара – **половые
хромосомы**

На фотографии – **идиограмма**

(раскладка пар гомологов по
порядковым номерам)



Гаметы содержат
гаплоидный набор хромосом ($n=23$):
22 аутосомы + 1 половую хромосому

1888 год

**Генрих Вильгельм
Вальдейер**

(1836—1921)

ввел термин
«хромосома» для
обозначения
окрашенных
нитевидных структур,
видимых в ходе
митотического деления
клетки.

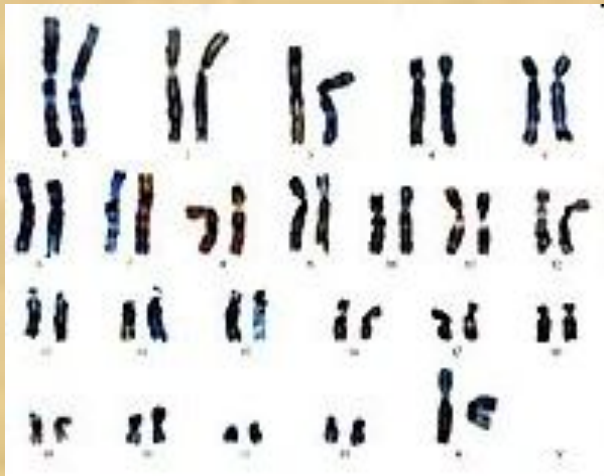


1903 год

У. Сэттон и **Т. Бовери** приходят к выводу, что хромосомы являются носителями наследственной информации – генов.

Это открытие легло в основу научного направления, изучающего хромосомы человека в норме и при патологии –

ЦИТОГЕНЕТИКИ



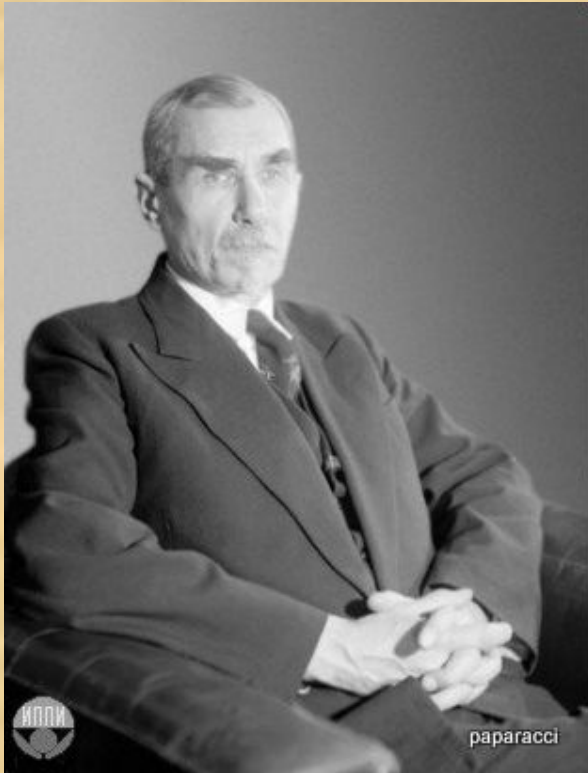
Бовери Теодор

(1862 - 1915)

немецкий

цитолог и эмбриолог.

1924 год

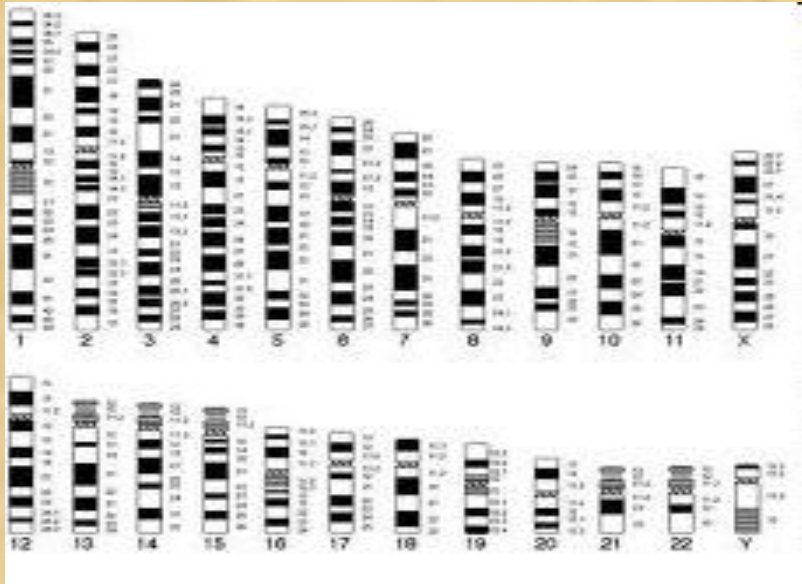


Левитский Григорий Андреевич
(1878 – 1942)

создал первое руководство по материальным основам наследственности. Трудami этого ученого по исследованию морфологии хромосом были заложены основы мировой и отечественной цитогенетических школ.

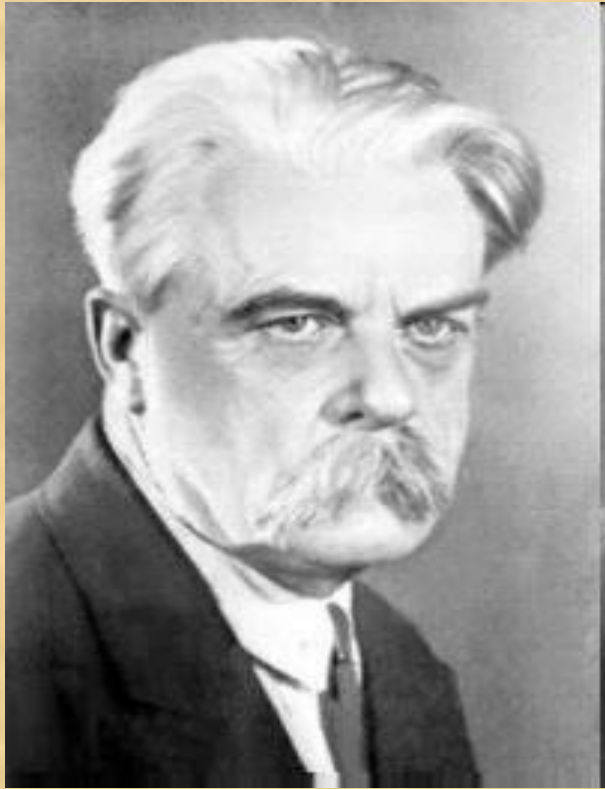
Позже в дискуссиях с С.Г. Навашиным и Л.Н. Делоне были впервые введены термины «кариотип» и «идиограмма» (1931).

- **ИДИОГРАММА** - схематич. изображение гаплоидного набора хромосом организма, к-рые располагают в ряд в соответствии с их размерам, графическое изображение отдельных хромосом со всеми их структурными характеристиками.



Схематическое изображение хромосом человека





**Кольцов
Николай
Константинович**
(1872 — 1940)

1928 год

Один из основателей генетики в России, создатель Института экспериментальной биологии в Москве, организатор и глава Русского евгенического общества, автор идеи матричного синтеза.

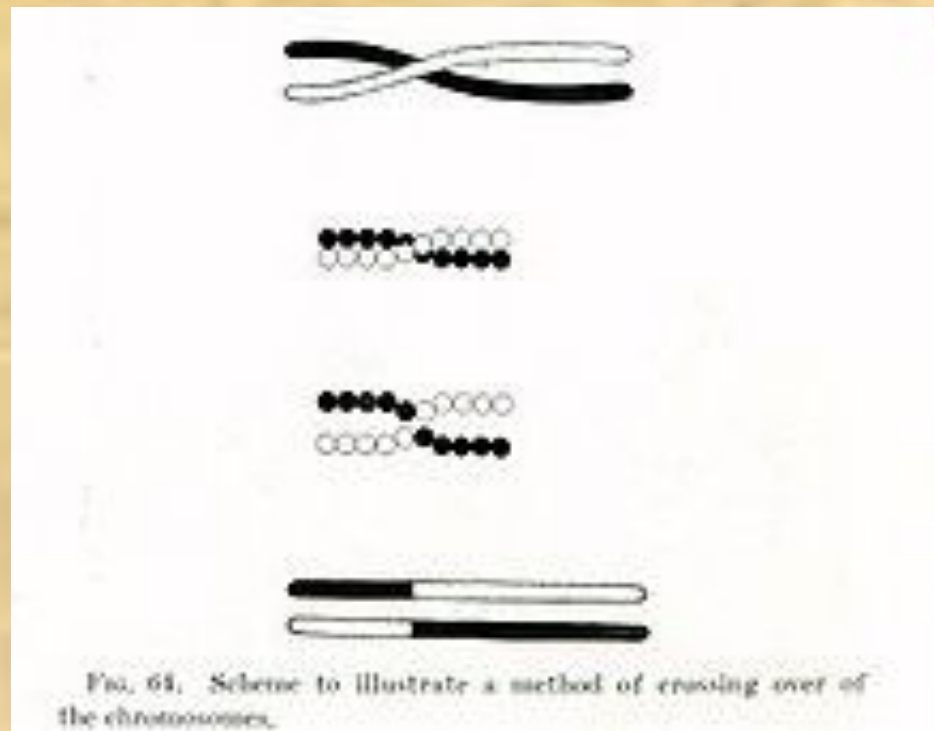
Первым сформулировал гипотезу о молекулярном строении и матричной репродукции (самоудвоении) хромосом

1931 год



Барбара Мак-Клинток — американский учёный-цитогенетик, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине (1983), автор множества фундаментальных открытий в цитогенетике, в их числе рекомбинация наследственной информации в результате **кроссинговера**, описала физические свойства участков хромосом, показала роль **теломер** и **центромер**.

Кроссинговер — обмен гомологичными локусами между гомологичными хромосомами во время конъюгации в профазе I мейоза.





Прокофьева-Бельговская
Александра Алексеевна
(1903 – 1984)

Стояла у истоков цитогенетики человека в СССР, член-корреспондент АМН СССР.

Заведовала лабораторией цитогенетики человека в Институте морфологии человека АМН СССР.

Автор концепции асинхронного функционирования хромосом в клеточном ядре.

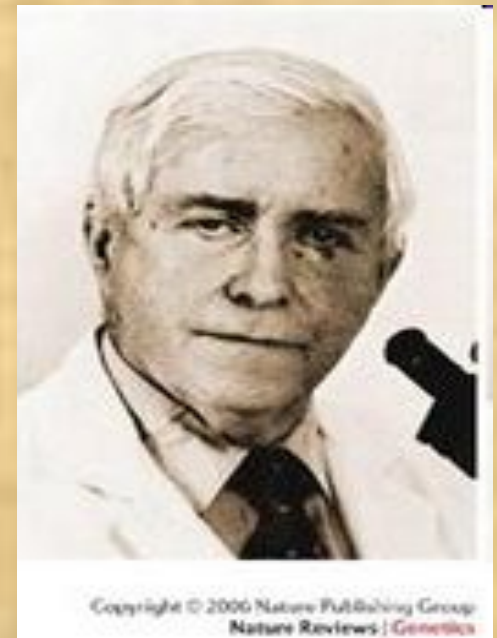
Автор монографии «Гетерохроматические районы хромосом».

1956 год

Тийо и Леван впервые устанавливают число хромосом у человека в норме - 46

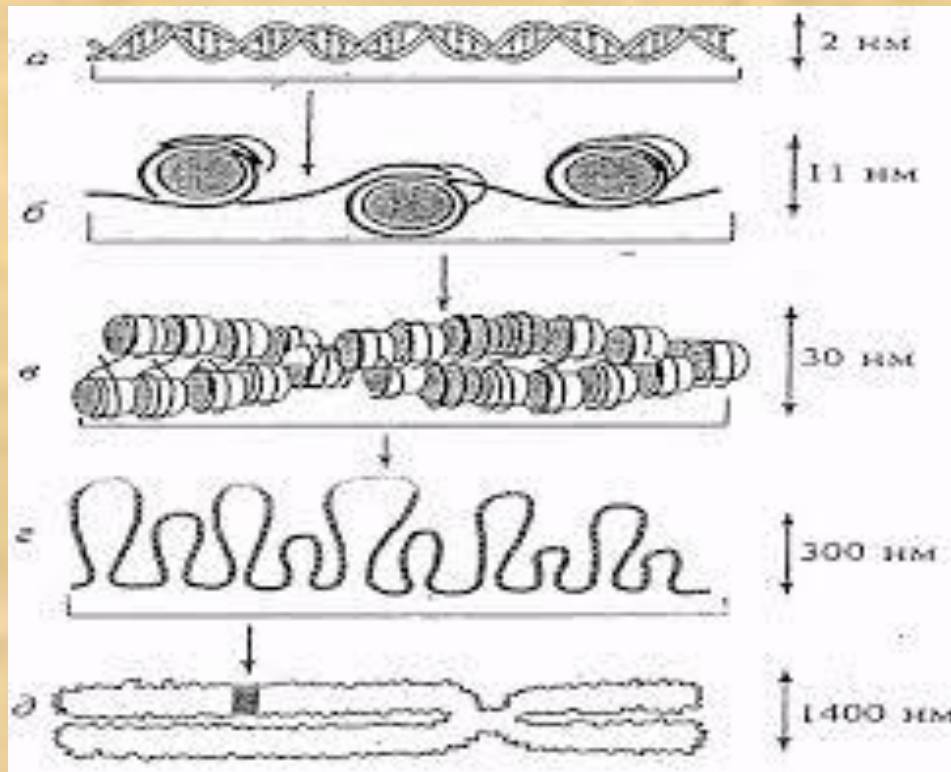


С 1961 по 1973 Альберт Леван был профессором клеточной биологии университета в Лунде, где руководил лабораторией раковых хромосом Института генетики. Известен как соавтор доклада от 1956 года, в котором говорится что у людей 46 хромосом (ранее считалось что их 48), который сделан Джо Нин Тийо.



Альберт Леван
(1905 — 1998)

Строение интерфазной хромосомы



А – молекула ДНК

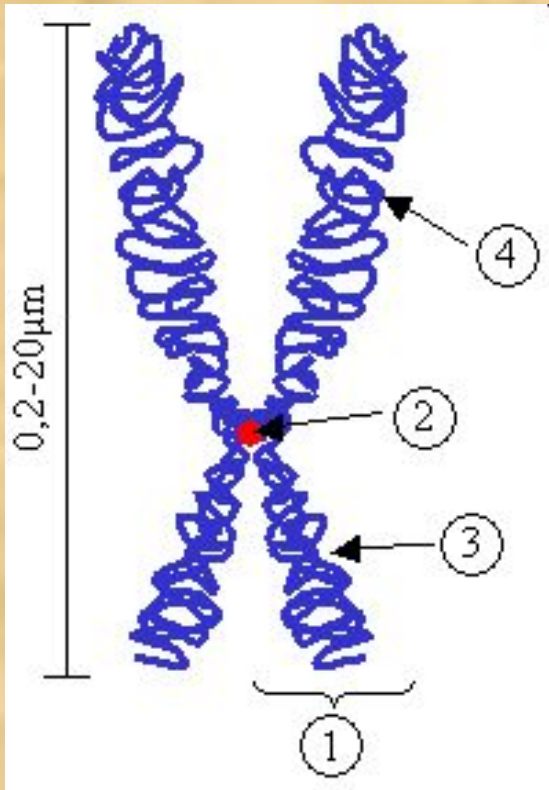
Б – нуклеосомная нить
(ДНК + гистоновые коры)

В – нуклеосомная
фибрилла

Г – петли фибриллы

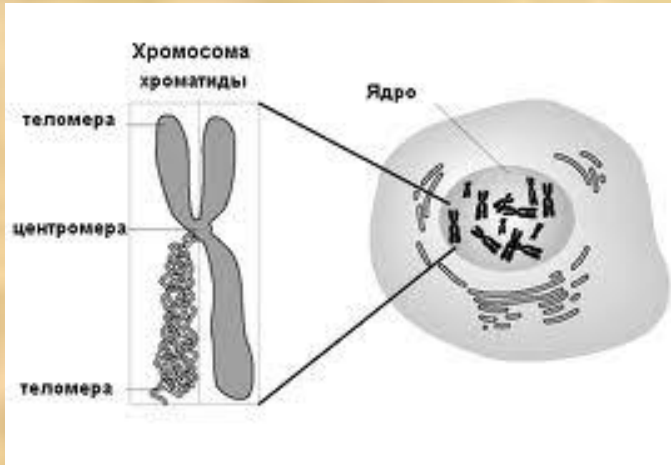
Д – хромосома из 2-х
хроматид

Строение метафазной хромосомы



- 1 — хроматида
- 2 — центромера
- 3 — короткое плечо
- 4 — длинное плечо

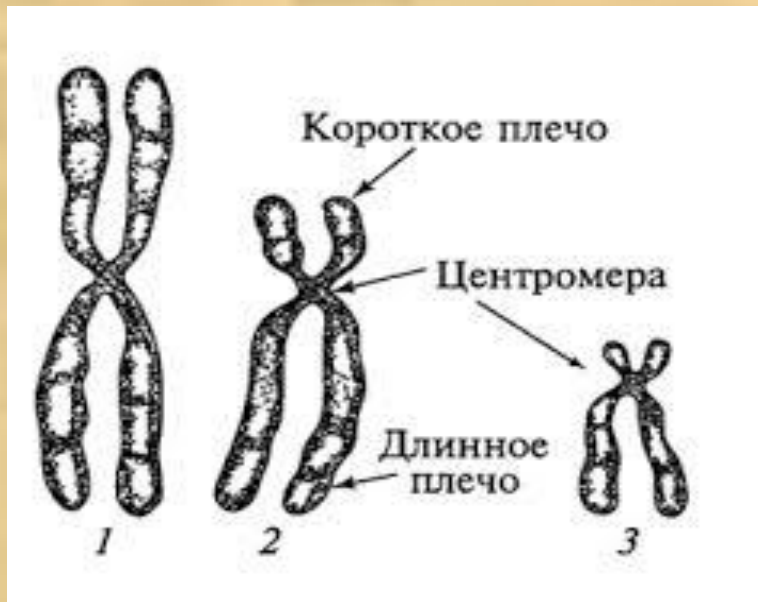
Строение метафазной хромосомы



1 – метацентрическая хромосома

2 – субметацентрическая хромосома

3 – аacroцентрическая хромосома

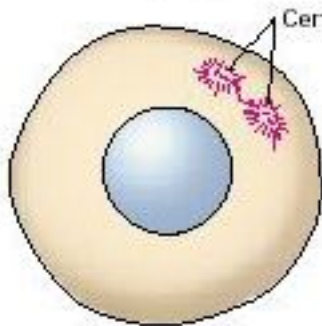


Классификация хромосом человека (Денверская, 1960)

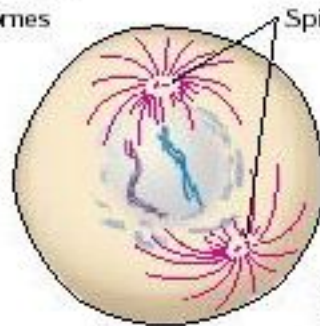
Группа хромосом	Номер по кариотипу	Характеристика хромосом
A(I)	1-3	1 и 3 – крупные метацентрические 2-Крупная субметацентрическая
B(II)	4-5	Крупные субметацентрические
C(III)	6-12	Средние субметацентрические
D(IV)	13-15	Средние акроцентрические
E(V)	16-18	Мелкие субметацентрические
F(VI)	19-20	Самые мелкие метацентрические
G(VII)	21-22	Самые мелкие акроцентрические
X(VIII)	23	Средняя субметацентрическая
Y	23	Мелкая акроцентрическая

Митотический цикл

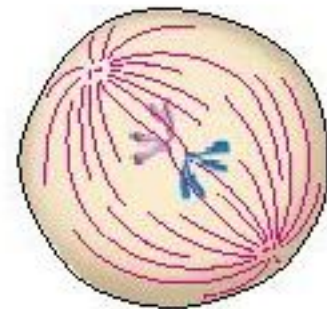
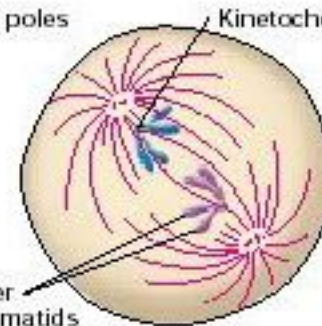
Интерфаза (G_2)



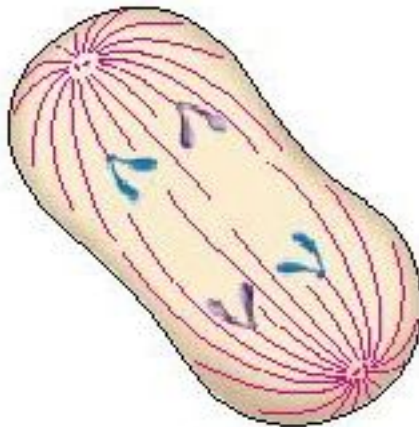
Профаза



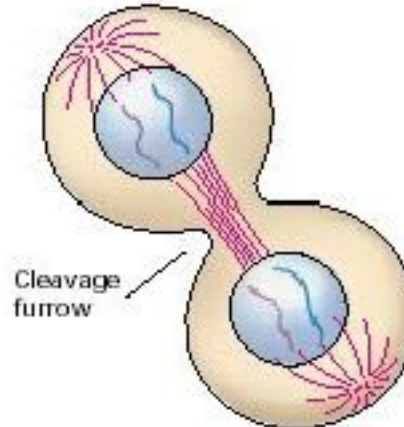
Метафаза



Анафаза



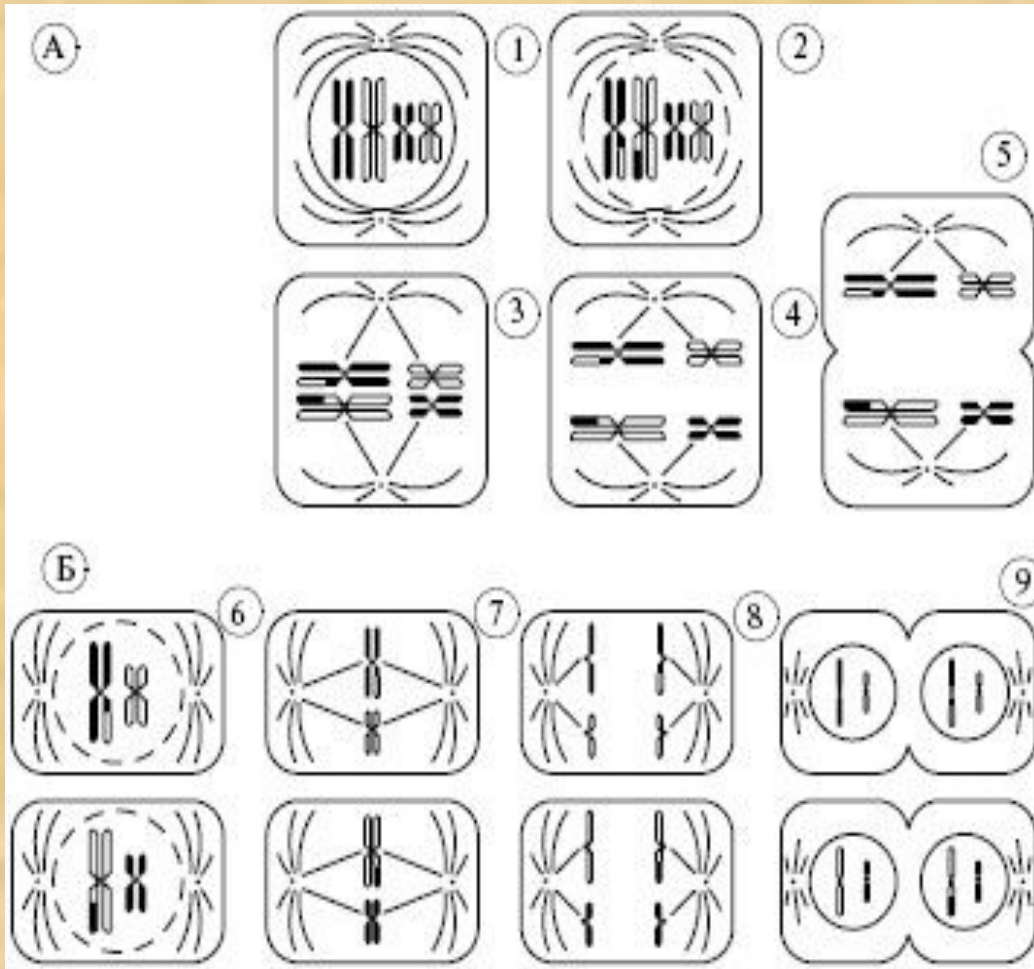
Телофаза



Интерфаза (G_2)



Мейоз



I мейотическое деление — к полюсам от каждой пары гомологичных хромосом расходятся **хромосомы**

II мейотическое деление — к полюсам расходятся **хроматиды** (по типу митоза)

Частота хромосомных аномалий человека

- Ранние доимплантационные потери – около 50%
- Спонтанные выкидыши – до 70 %
- Мертворожденные – 5 %
- Врожденные пороки развития – 4 – 8 %
- Множественные ВП и умственная отсталость – 5,5%
- Младенческая и детская смертность – 5 - 7%
- Умственная отсталость
 - IQ <20 – 3-10%
 - IQ 20-49 – 12-35%
 - IQ 50-69 – 3%
- Мужское бесплодие - 2% (до 15% в группе с азооспермией)
- Нарушения половой дифференцировки – 25 %
- Нарушения пубертатного развития у девочек – 27 %
- Привычное невынашивание беременности – 5 - 8 %

Классификация хромосомных аномалий у человека

I геномные мутации - изменение числа хромосом

- полиплоидия - $2n \pm n$
- анеуплоидия - $2n \pm 1$

II хромосомные мутации (абerrации) – изменение структуры хромосом.

- Делеция (del) – потеря участка хромосомы
- Дупликация (dup) – удвоение участка хромосомы
- Инверсия (inv) – поворот участка хромосомы на 180°
- Транслокация (t) – присоединение участка или целой хромосомы к другой хромосоме.

Полиплоидия – увеличение числа хромосом на величину, кратную гаплоидному набору хромосом ($2n+n$)

- У человека описано два вида полиплоидии:
триплоидия ($3n=69$ хромосом)
тетраплоидия ($4n=92$ хромосомы)
- **Причины:**
 - тотальное **нерасхождение хромосом** в гаметогенезе у родителей, в результате чего формируется аномальная гамета, содержащая 46 или 69 хромосом
 - оплодотворение яйцеклетки двумя или тремя сперматозоидами

Анеуплоидия — изменение числа хромосом на величину не кратную гаплоидному числу хромосом

□ **Моносомия** $2n - 1$

□ **Трисомия** $2n + 1$

□ **Полисомия** - наличие двух или трех

добавочных половых хромосом (47,XXY, 48,XXYY)

АУТОСОМНЫЕ ТРИСОМИИ

□ **Сублетальные** 8, 9, **13, 18, 21**, 22
(доходят до рождения)

□ **Летальные** 2 – 7, 10, 14, 15
(остановка на 2 – 3 неделе
внутриутробного развития, анэмбриония)

□ **Особо летальные** 1, 11 – 12, 17, 19 – 20

(гибель на первой неделе развития до имплантации,
никогда не были диагностированы даже у абортусов)



Общие закономерности клинического проявления аутосомных синдромов

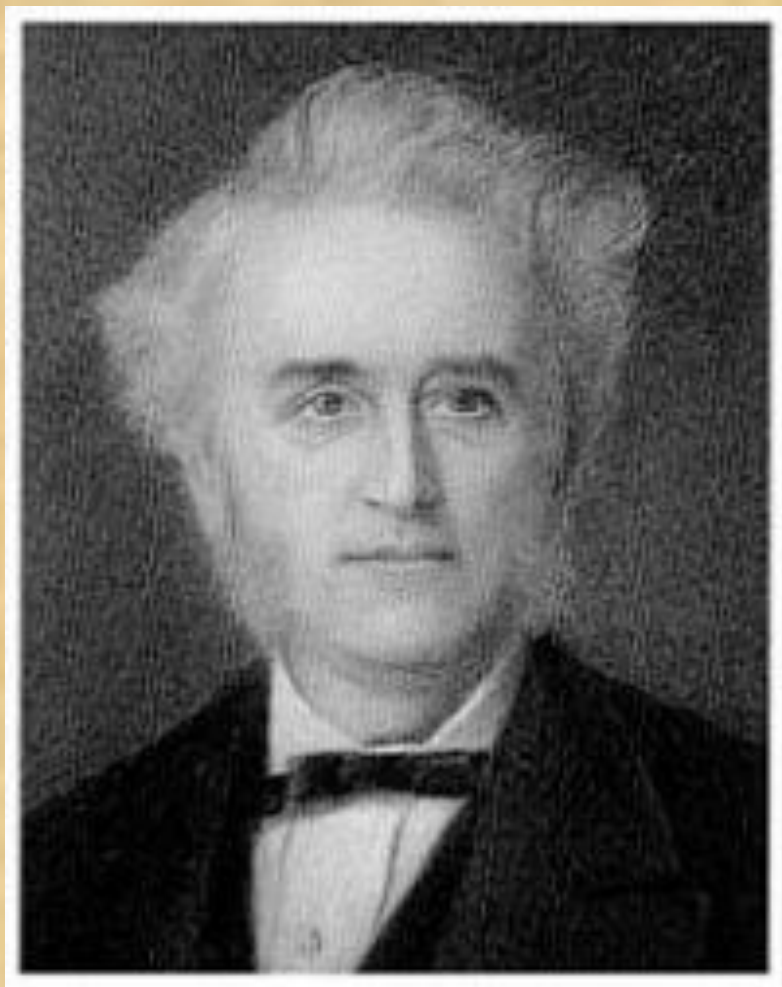
- пренатальная гипотрофия,
- пороки развития двух и более систем,
- выраженная задержка психомоторного развития,
- многочисленные микроаномалии (дизморфии)
- ограниченная продолжительность жизни больных.

Синдром Дауна – трисомия по 21-й хромосоме



Популяционная частота
1 : 700 новорожденных

М1 : Ж1



**Джон Даун
(1828 – 1896)**

Впервые описал синдром Дауна под названием «МОНГОЛОИДИЗМ».

Верно установил, что данный синдром является врожденным, но ошибочно связывал его с туберкулезом родителей.

В 1887 году Даун издал монографию «Психические заболевания детей и подростков».



**Лежен Жером
(1926 – 1994)**

Первый заведующий
кафедрой фундаментальной
генетики
во Франции, член многих
академий, обладатель большого
количества научных наград.

В конце 50-х годов открыл, что
причиной болезни Дауна
является **трисомия 21**,
за что был награжден премией
Кеннеди в 1962 г.

Цитогенетические варианты синдрома

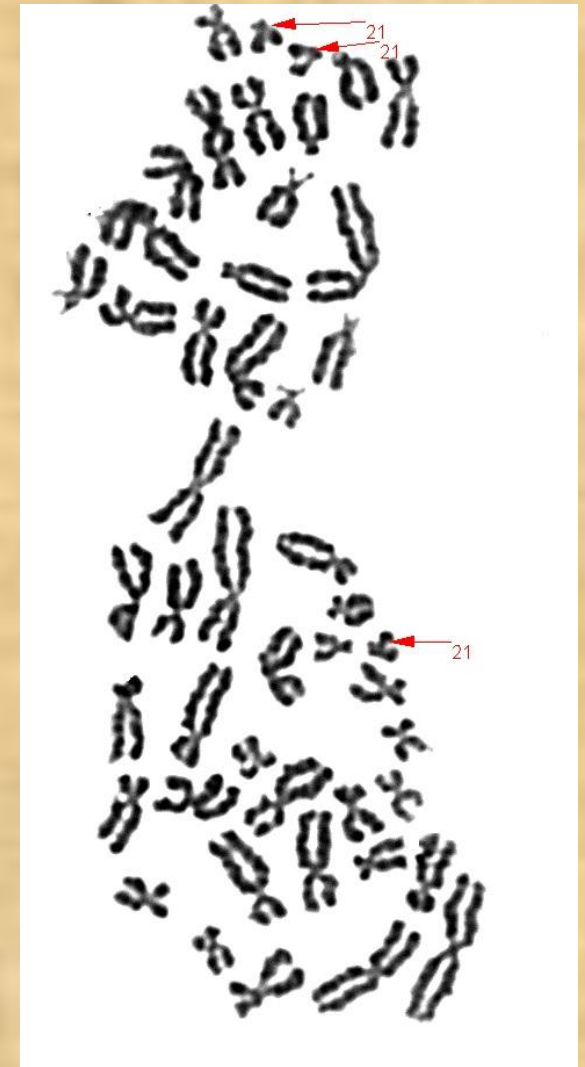
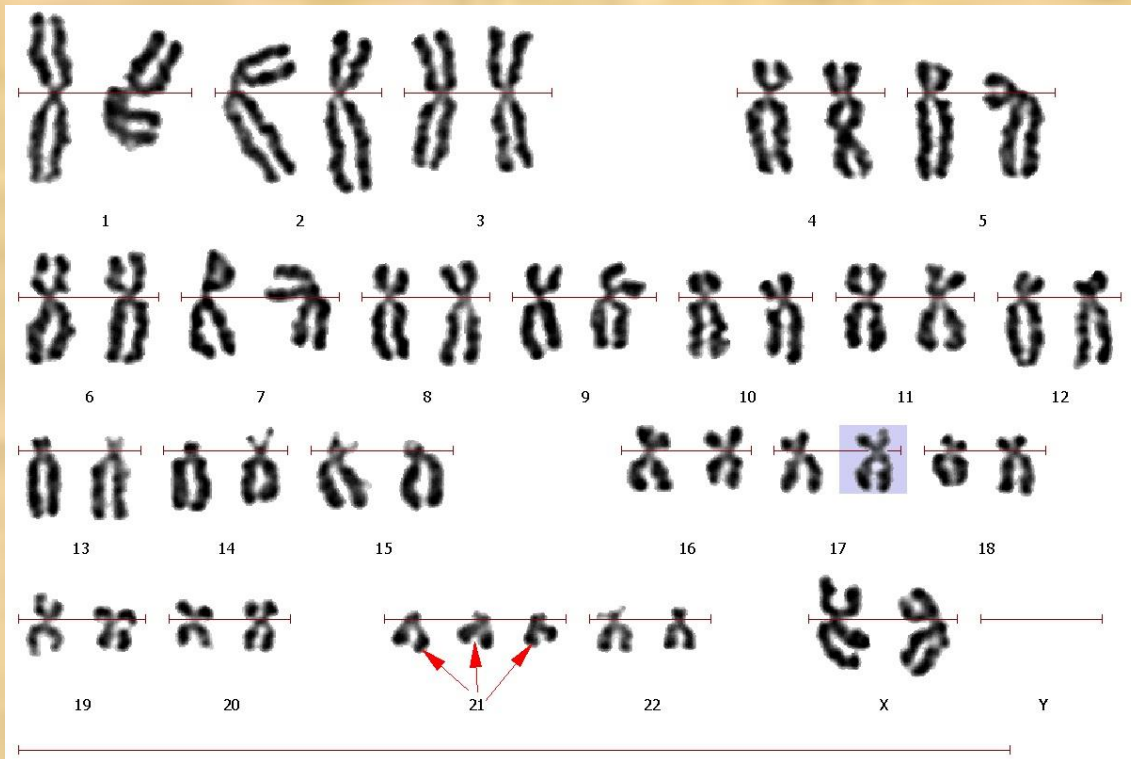
- Простая трисомия – 95%
- Транслокационный вариант – 3%
- Мозаичный вариант – 2%

Простая трисомия - в метафазной пластинке 47 отдельно лежащих хромосом,

из которых три 21-ых

47,XY(+21)

47,XX(+21)



Причина рождения ребенка с регулярной трисомией 21 – **случайное нерасхождение хромосом** по 21 паре в **гаметогенезе** у одного из родителей, чаще у матери.

Фактор риска – возраст матери
(критичный возраст – 35 лет)

Повторный риск - минимальный

Транслокационный вариант

Наличие в метафазе **47 хромосом**, из которых **три 21 хромосомы** + **транслокация**, то есть сцепление двух хромосом

47,XX(XY),t(14/21) + 21

Один из родителей – носитель сбалансированной транслокации

Прогноз неблагоприятный

Мозаичный вариант

Мозаицизм – состояние, при котором в разных клетках одного организма содержится **разный набор хромосом**

46,XY/47,XY(+21)

46,XX/47,XX(+21)



КЛИНИКА

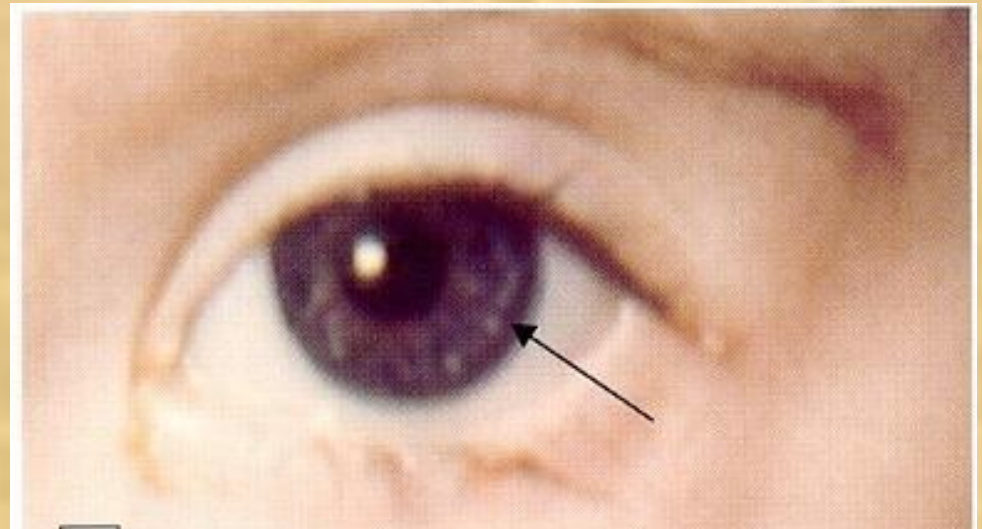
- пренатальная гипотрофия
- мышечная гипотония
- брахицефалия
- уплощение затылка
- плоское лицо
- плоская переносица
- монголоидный разрез
глазных щелей





ЭПИКАНТ

**пятна Брушвильда
на радужной
оболочке**



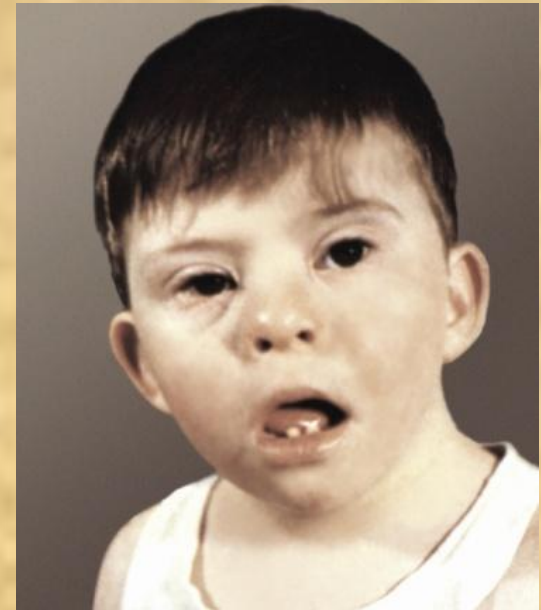
КЛИНОДАКТИЛИЯ



Четырехпальцевая
борозда



деформация ушных
раковин
макроглоссия



**САНДАЛЕВИДНЫЙ
ПРОМЕЖУТОК**

**ГЛУБОКАЯ
ПОДОШВЕННАЯ БОРОЗДА
МЕЖДУ 1 И 2 ПАЛЬЦАМИ
СТОПЫ**



САНДАЛЕВИДНАЯ ЩЕЛЬ



**«Портретная»
диагностика**



Пороки внутренних органов

- врожденные пороки сердца (ВПС),
- ЖКТ (атрезия двенадцатиперстной кишки, ануса, слепой кишки),
- нарушения функции зрительного и слухового анализаторов,
- эндокринные расстройства,
- Иммунодефицит

Олигофрения разной степени выраженности

Коэффициент интеллекта (IQ) 25 – 75

- **Дебильность**
- **Имбецильность**
- **Идиотия**

Средняя продолжительность жизни – 35 лет

Синдром Эдвардса – трисомия по 18-й хромосоме

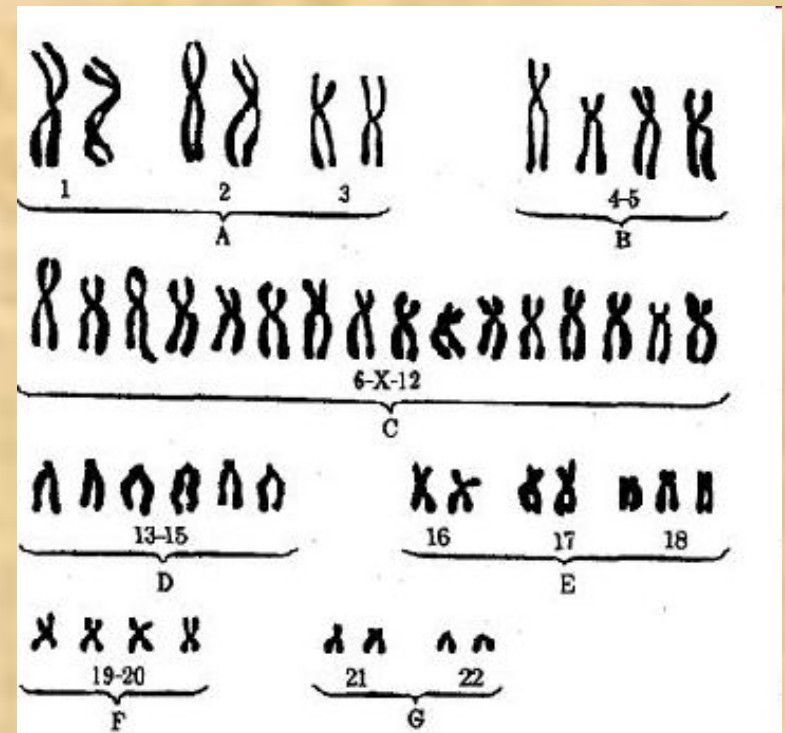
Описан в 1960 году Дж. Эдвардсом

Популяционная частота 1:7000

М 1 : Ж 3

Цитогенетические варианты:

- простая трисомия
- мозаицизм



Клиника синдрома Эдвардса:

- выраженная пренатальная гипотрофия
- долихоцефалия
- микрофтальмия
- низкое расположение ушных раковин
- блефарофимоз
- лицевые расщелины
- сужение или отсутствие наружного слухового прохода
- короткая шея
- перекрывание пальцев
- деформация стоп («стопа-качалка»).



б

д

Синдром Эдвардса:



Синдром Эдвардса :

- В 90 % случаев — врожденные пороки сердца и крупных сосудов
- Пороки головного мозга — гипоплазия мозжечка и мозолистого тела
- В 50% случаев пороки ЖКТ — атрезия пищевода, незавершенный поворот кишечника, эктопия поджелудочной железы;
- Мочевыделительной системы — удвоение почек и мочеточников, подковообразная почка, облитерация мочеточников; у мальчиков — крипторхизм.
- Большинство больных погибают до 1 года вследствие тяжелых пороков развития или интеркуррентных инфекций.

Синдром Патау – трисомия по 13-й хромосоме

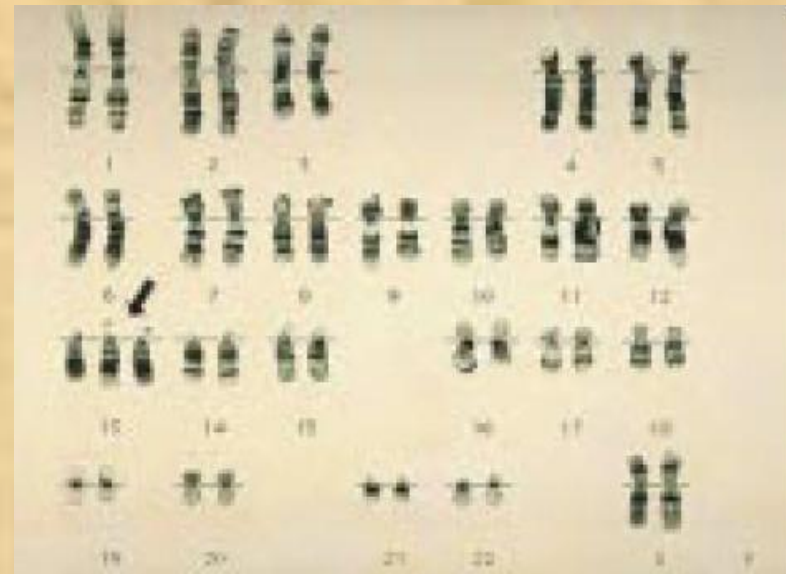
Впервые описан К. Патау в 1960 году.

Популяционная частота **1:7000**

M1:Ж1

Цитогенетические варианты:

- **простая трисомия**
- **транслокационный в-т**



- пренатальная
гипотрофия

- микроцефалия,

- тригоноцефалия,

- скошенный лоб,

- узкие глазные щели

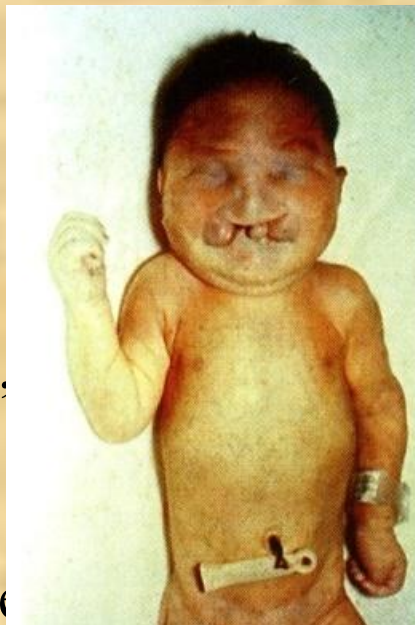
- микрофтальмия,

- широкое основание носа

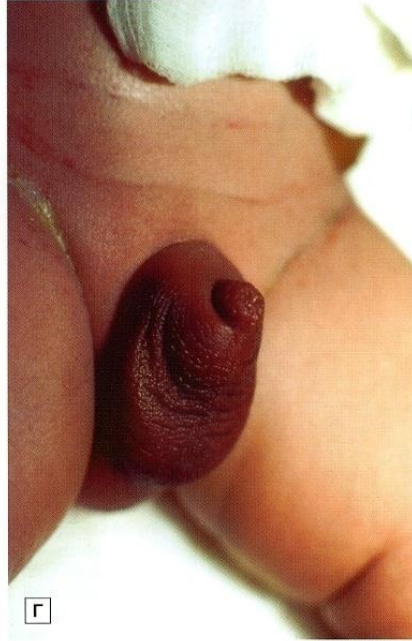
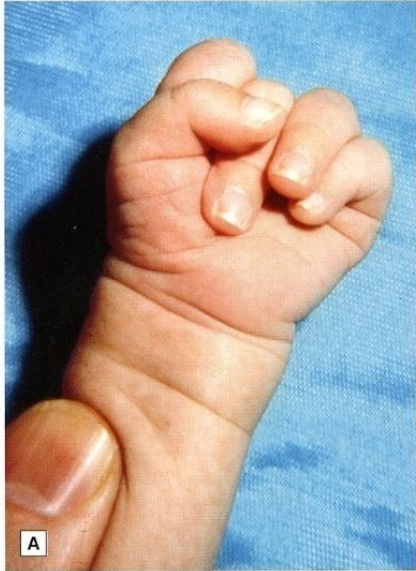
- запавшая переносица,

- деформированные ушные раковины,

- расщелина верхней губы и неба;



Синдром Патау



- Постаксиальная полидактилия
- Синдактилия кистей и стоп
- Сжатые кулаки с перекрыванием пальцев
- Длинные выпуклые ногти
- Очаговая аплазия кожи на затылке
- Шалевидная мошонка

Синдром Патау

- Пороки развития **мозга**: голопрозэнцефалия, аринэнцефалия, прозэнцефалия, агенезия мозолистого тела и другие;
- Пороки **сердца** в виде дефектов перегородок;
- Дефекты **ЖКТ**: гетеротопия в поджелудочную железу ткани селезенки, незавершенный поворот кишечника, дивертикул Меккеля, нарушение лобуляции печени, фиброкистоз поджелудочной железы.
- Пороки развития **мочевыделительной системы** характеризуются увеличенными в размере с повышенной дольчатостью почками в сочетании с пороками развития мочеточников. У мальчиков - крипторхизм и гипоплазия полового члена, у девочек — удвоение матки и влагалища.
- **Витальный прогноз неблагоприятный**, продолжительность жизни большинства больных редко превышает 1 год.

Хромосомные перестройки, затрагивающие половые хромосомы

- Частота **1,5:1000** новорожденных
- Отсутствие грубых пороков развития внутренних органов,
- Диагностика в ряде случаев осуществляется в пубертатном периоде
- В ряде случаев пациент обращается за медицинской помощью во взрослой жизни в связи с нарушением репродуктивной функции.
- Незначительное снижение интеллекта имеет место лишь у части пациентов
- Часть пациентов имеет очень скудную симптоматику, существующая у них аномалия половых хромосом может быть не диагностирована в течение всей жизни или может быть выявлена случайно.

Ведущим в клинической картине данных синдромов являются отклонения в половой сфере человека: аномальное развитие гонад, внутренних и наружных половых органов, нарушение развития вторичных половых признаков и фертильности (способности к деторождению).

Моносомия по X-хромосоме, или синдром Шерешевского — Тернера

45,X

Впервые описал
Н.А. Шерешевский в 1925 году,
В 1938 году Г. Тернер выделил
основные признаки этой
болезни.

Популяционная частота
1:2000 — 1:5000



Николай Арнольдович
Шерешевский

Цитогенетические варианты синдрома Шерешевского-Тернера:

Полная моносомия – 45,ХО

Делеционный вариант –

46,XX, del (Xq) делеция длинного плеча X-хромосомы.

46,XX, del (Xp) делеция короткого плеча X-хромосомы;

Мозаичный вариант –

45, ХО/46,XX

45,ХО/46,XX/47/XXX.

У новорожденных девочек :

- избыточная кожная складка на задней поверхности шеи (**птериgium**)
- лимфатический отек на тыльной поверхности стоп

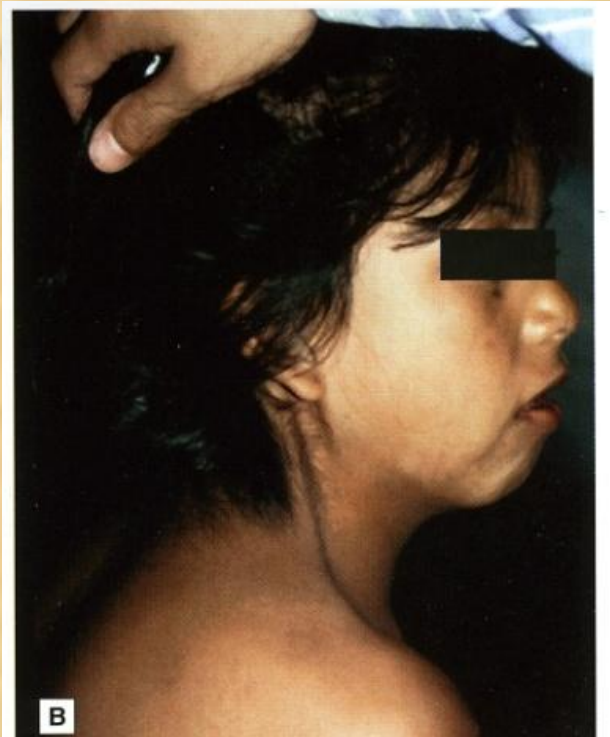


С-м Шерешевского-Тернера



- Задержка роста
- Телосложение брахиморфное (коренастое)
- Увеличение ширины плеч и грудной клетки
- Гипертелоризм сосков молочных желез
- Гипертелоризм глаз
- Шейный птериgium
- Антимонголоидный разрез глаз

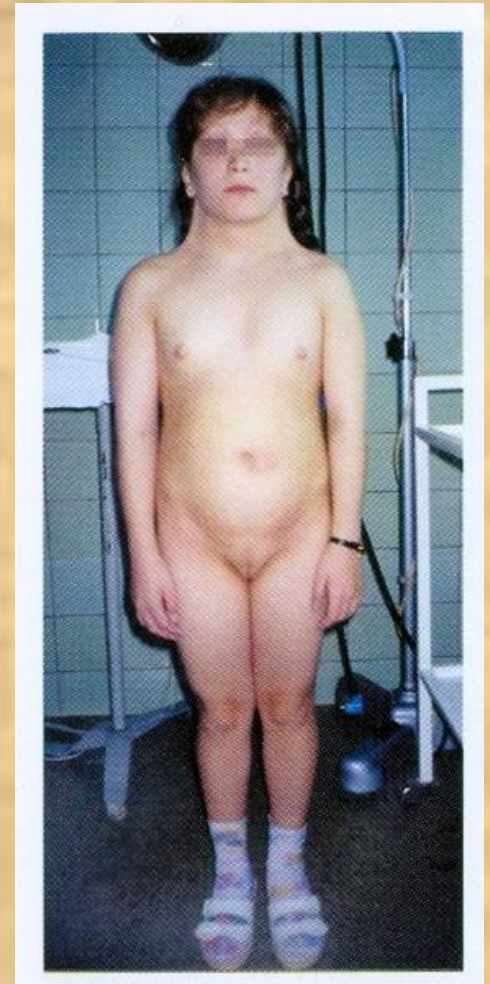




- Шейный птериgium
- Антимонголоидный разрез глаз

Ведущий симптом
агенезия гонад – отсутствие
яичников

- **Первичная аменорея** –
отсутствие менструального
цикла
- Необратимое **бесплодие**
- Отсутствие вторичных
половых признаков



Больная 13 лет.

Лечение

- До пубертата – симптоматическое лечение, направленное на стимуляцию роста (анаболические стероиды), СТГ не показан, т.к. недостатка его в организме нет.
- После пубертата – заместительная гормонотерапия (ЗГТ)

Полисомии по X-хромосоме у мужчин или синдром Клайнфельтера.

Впервые описал Г. Клайнфельтер в 1942 году.

Популяционная частота **1:500 – 700**

новорожденных мальчиков.



Цитогенетические варианты

47,XXY

48,XXXU

49,XXXXU

У 5-10 % -

МОЗАИЦИЗМ



Синдром Клайнфельтера

- Высокий рост в сочетании с евнухоидным строением
- Отложение жира по женскому типу
- оволосение скудное или отсутствует
- Гинекомастия у 25 % больных
- Гипогонадизм
- **АЗООСПЕРМИЯ**



Структурные нарушения хромосом

Делеция - del

Дупликация - dup

Инверсия - inv

Транслокация - t

Синдром «кошачьего крика» (синдром 5p-)

Дж. Лежен в 1963 году
описал синдром

Частота
1:45000

М 1: Ж 1,3



Синдром «кошачьего крика» (синдром 5p-)



- Изменением гортани
- микроцефалия
- лунообразное лицо
- гипертелоризм
- микрогения
- эпикант
- антимонголоидный разрез глаз
- высокое небо
- плоская спинка носа

Синдром «кошачьего крика» (синдром 5p-)



- ✓ врожденные пороки сердца
- ✓ изменения костно-мышечной системы (синдактилия стоп, косолапость)
- ✓ тяжелая степень умственной отсталости

Транслокации и инверсии

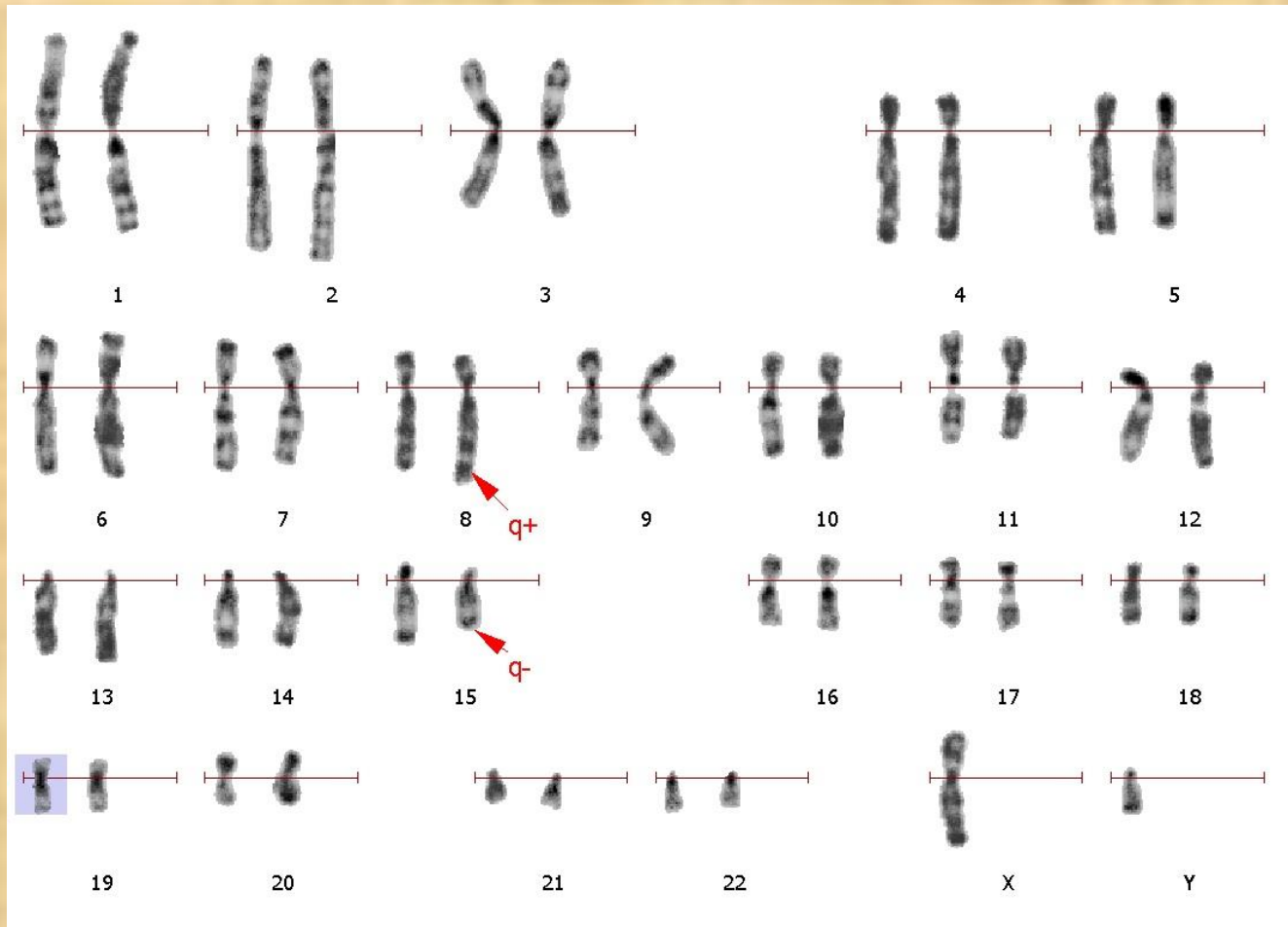
Обуславливают нарушение гаметогенеза у носителя этой ХА и являются причиной нарушения репродуктивной функции:

- Бесплодия
- Привычного невынашивания беременности
- ВПР плода

Транслокация t 15/8



Транслокация 15/8



Диагноз хромосомного заболевания может быть поставлен на основании данных цитогенетического исследования — анализа кариотипа пациента.

Показания к цитогенетическому обследованию:

- - пренатальная гипотрофия;
- - множественные врожденные пороки развития;
- - недифференцированная олигофрения;
- - нарушение половой дифференцировки;
- - нарушение репродуктивной функции;
- - наличие сбалансированной хромосомной aberrации у родителей или sibсов пробанда.

Задание на 1-ое занятие:

- Повторить митоз, мейоз, строение хромосомы;
- Типы геномных и хромосомных мутаций;
- С-мы Дауна, Патау, Эдвардса, Клайнфельтера, Шерешевского-Тернера, поли-Х, поли-У, «кошачьего крика»;
- Цитогенетический метод диагностики

