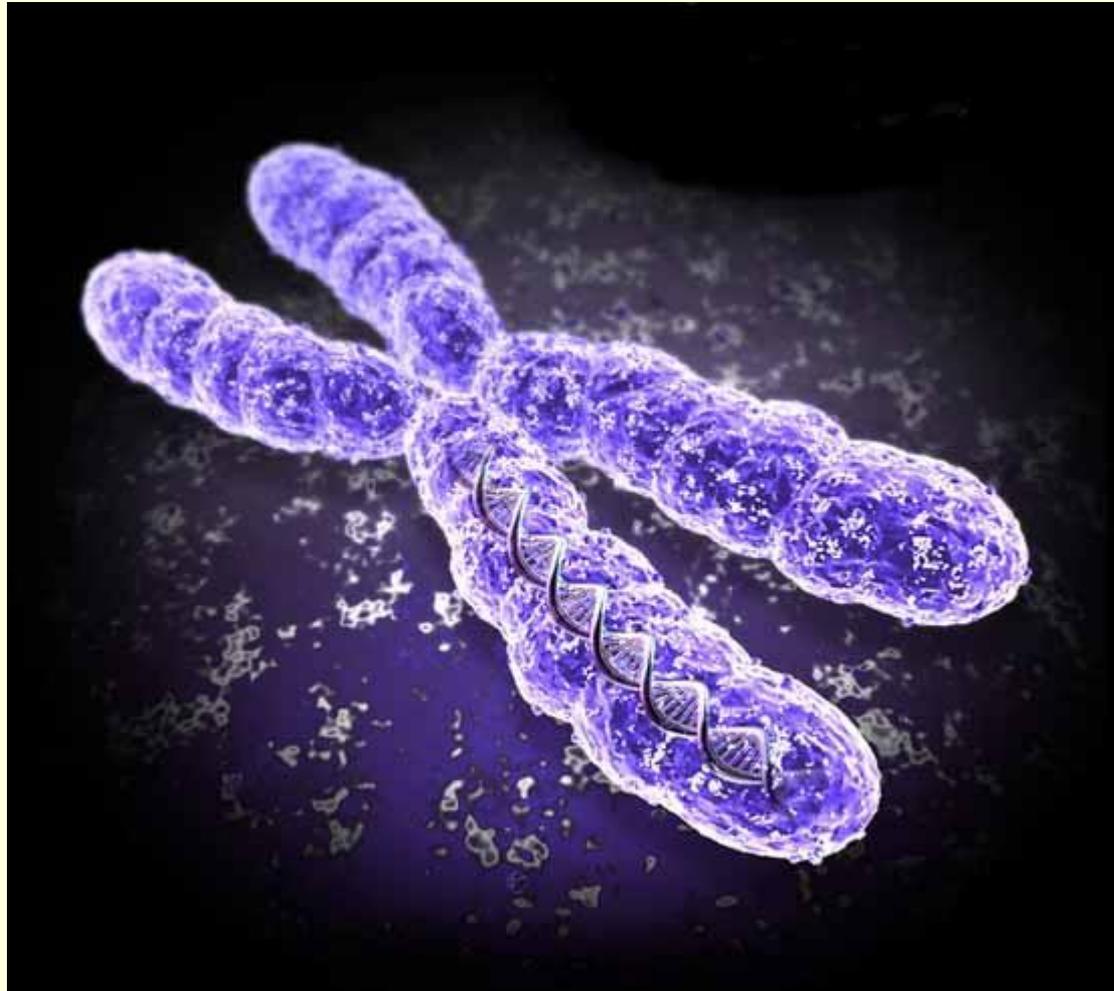


Цитогенетика –

**раздел клинической генетики,
изучающий клеточные основы
наследственности и
изменчивости.**

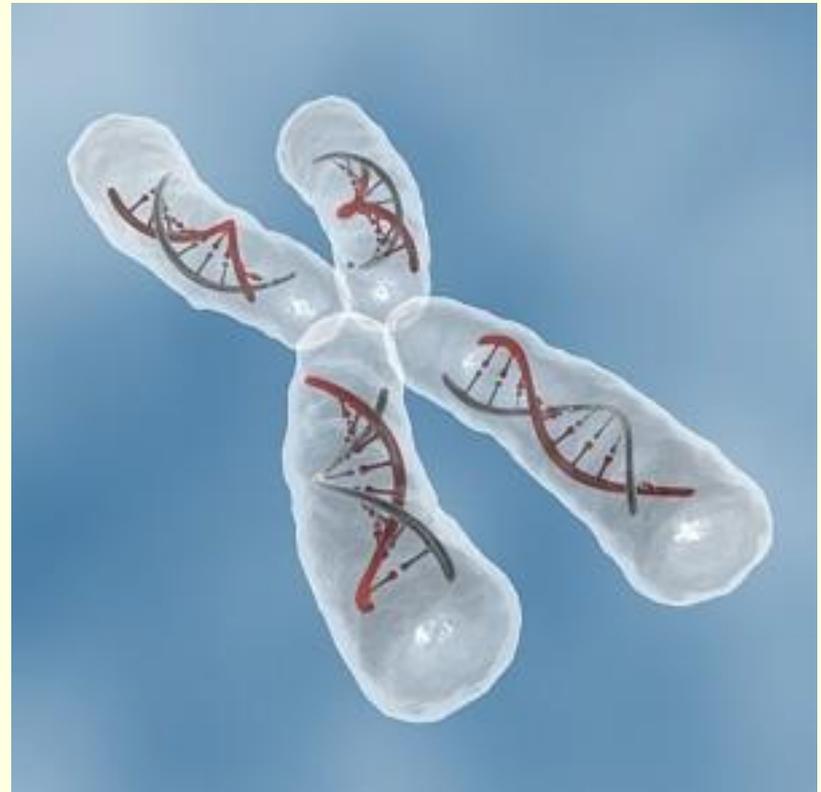
Строение хромосом человека. Классификация.



-
- **Хромосо́мы** — нуклеопротеидные структуры в ядре эукариотической клетки, в которых сосредоточена бо́льшая часть наследственной информации и которые предназначены для её хранения, реализации и передачи.
 - Хромосома – это уровень организации наследственного материала, представленного в виде хроматина или хроматинового комплекса.

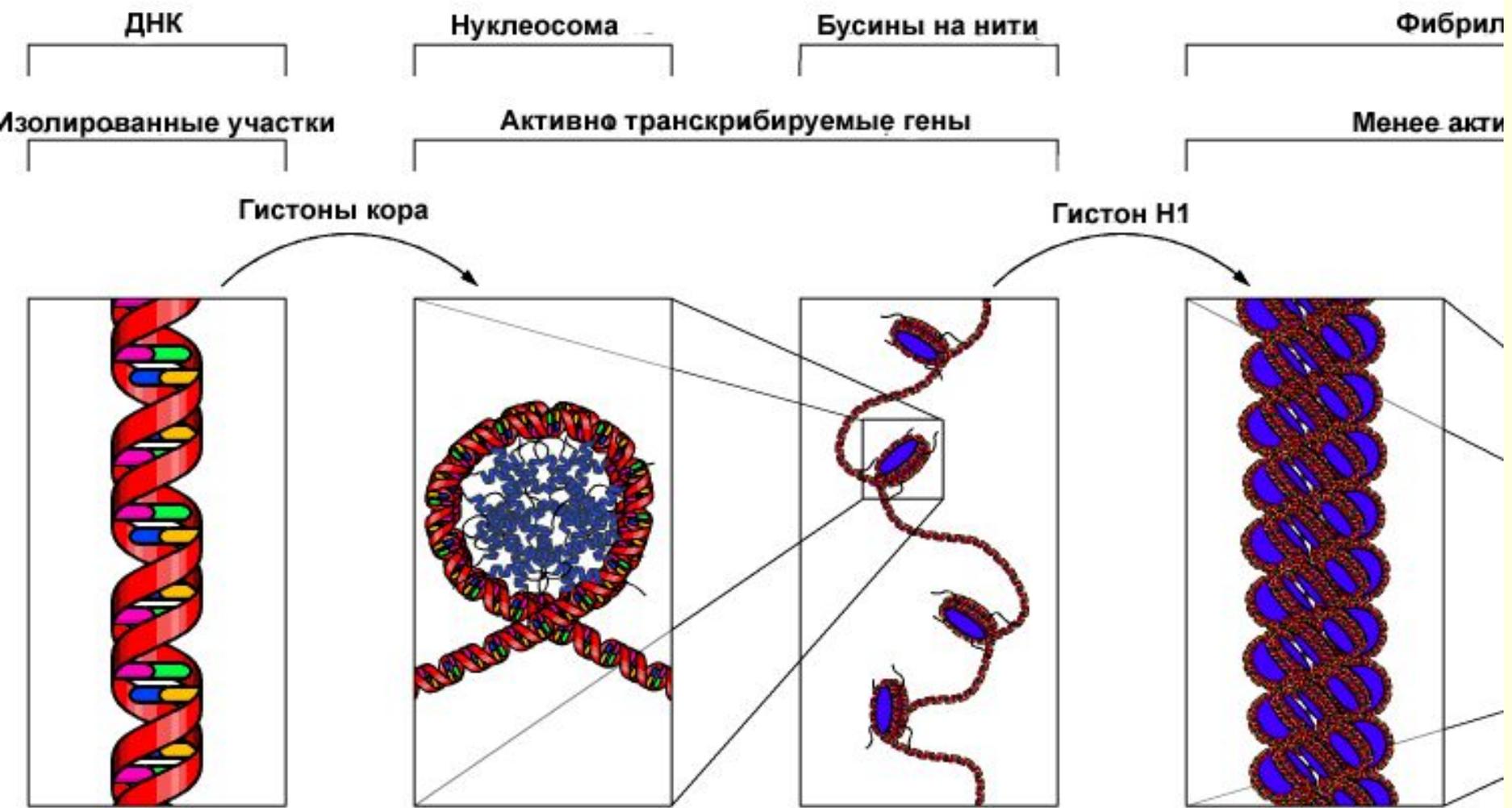
- гены расположены в хромосомах, каждая хромосома представляет собой группу сцепления генов.
- **Число групп сцепления у каждого вида равно гаплоидному набору хромосом.**
- между гомологичными хромосомами может происходить обмен аллельными генами.
- **расстояние между генами в хромосоме пропорционально проценту кроссинговера между ними.**
- **Кроссинговер** – процесс гомологичной рекомбинации, протекающий в первом мейотическом делении в ходе оогенеза и сперматогенеза.

- **Хроматин** – нить ДНК связанную с белками.
 - Белки: гистоны и негистоновые белки.
-
- *Гистоны* характерны только для эукариотических клеток, они осуществляют первые этапы упаковки ДНК путем ионных связей.



- **Первый этап упаковки ДНК** в хроматине осуществляется с помощью *нуклеосом*

- ДНК наматывается на поверхность белковых частиц, каждый раз делая 1,75 оборота вокруг сердцевины. Сердцевина нуклеосомы всегда консервативна и содержит 8 молекул – по 2 молекулы гистонов H4, H3, H2A, H2B.
- Первый нуклеосомный уровень компактизации укорачивает молекулу ДНК в 6-7 раз. В



- Второй этап упаковки нуклеосомная структура с помощью гистона H1, который связывается с линкерной частью ДНК
-

- Возникает **соленоид** (фибрилл хроматина)
- Фибриллы ДНК попарно скручиваясь, образуют **хромонемы**
- **Хромомёры** — утолщённые, плотно спирализованные хромонемы
- комплекс **полухроматиды**

- Перед началом деления хромосома спирализуется, образуя **хроматиду**
- Дальнейшая суперспирализация приводит к образованию пары хроматид.
- **Пара хроматид образует хромосому.**

Диаметр 30 нм

Активные гены

Активная хромосома

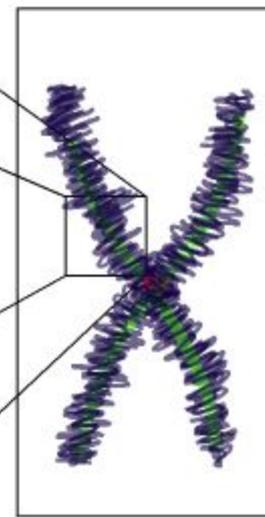
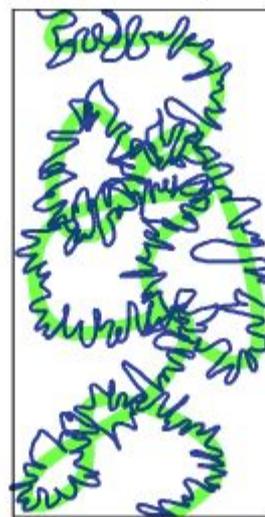
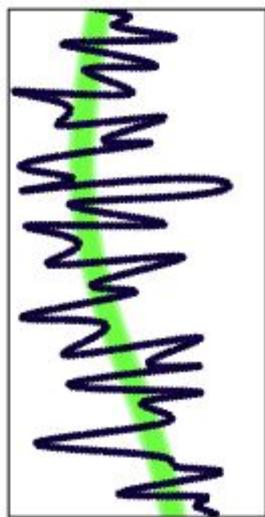
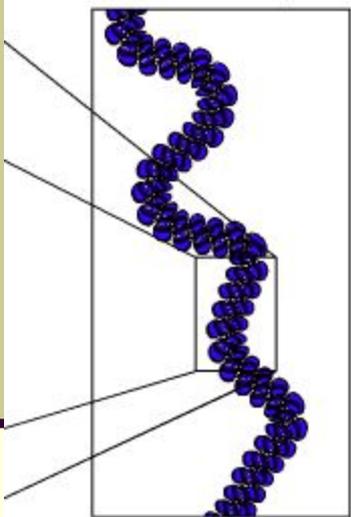
В период интерфазы

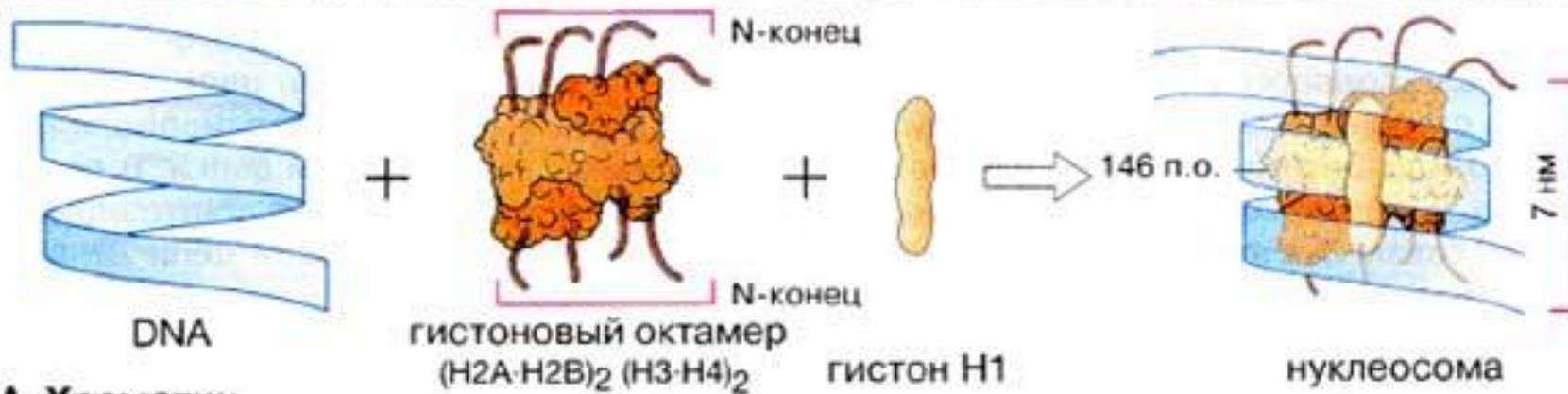
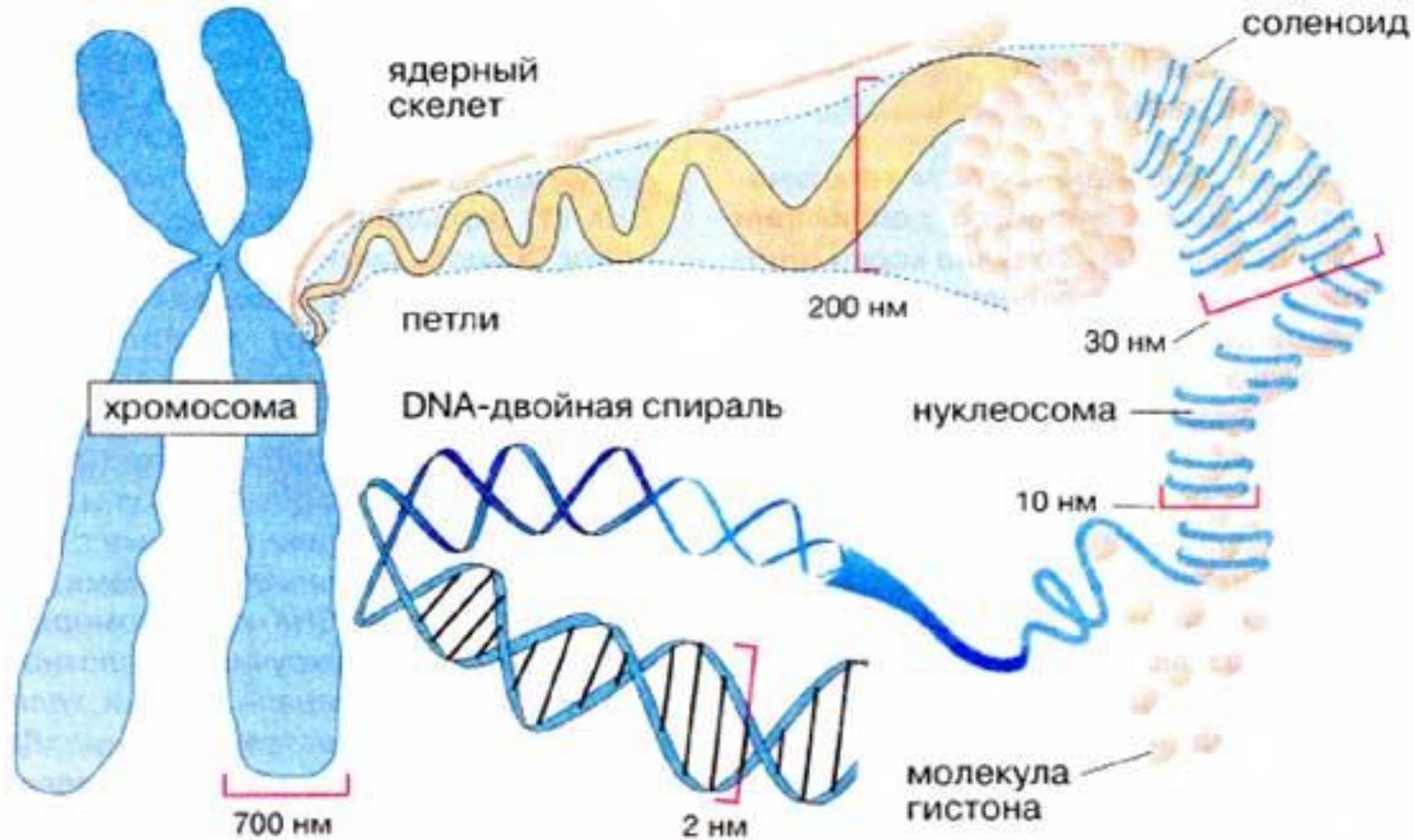
Метафазная хромосома

В ходе деления клетки

Белки скэффолда

Другие белки скэффолда

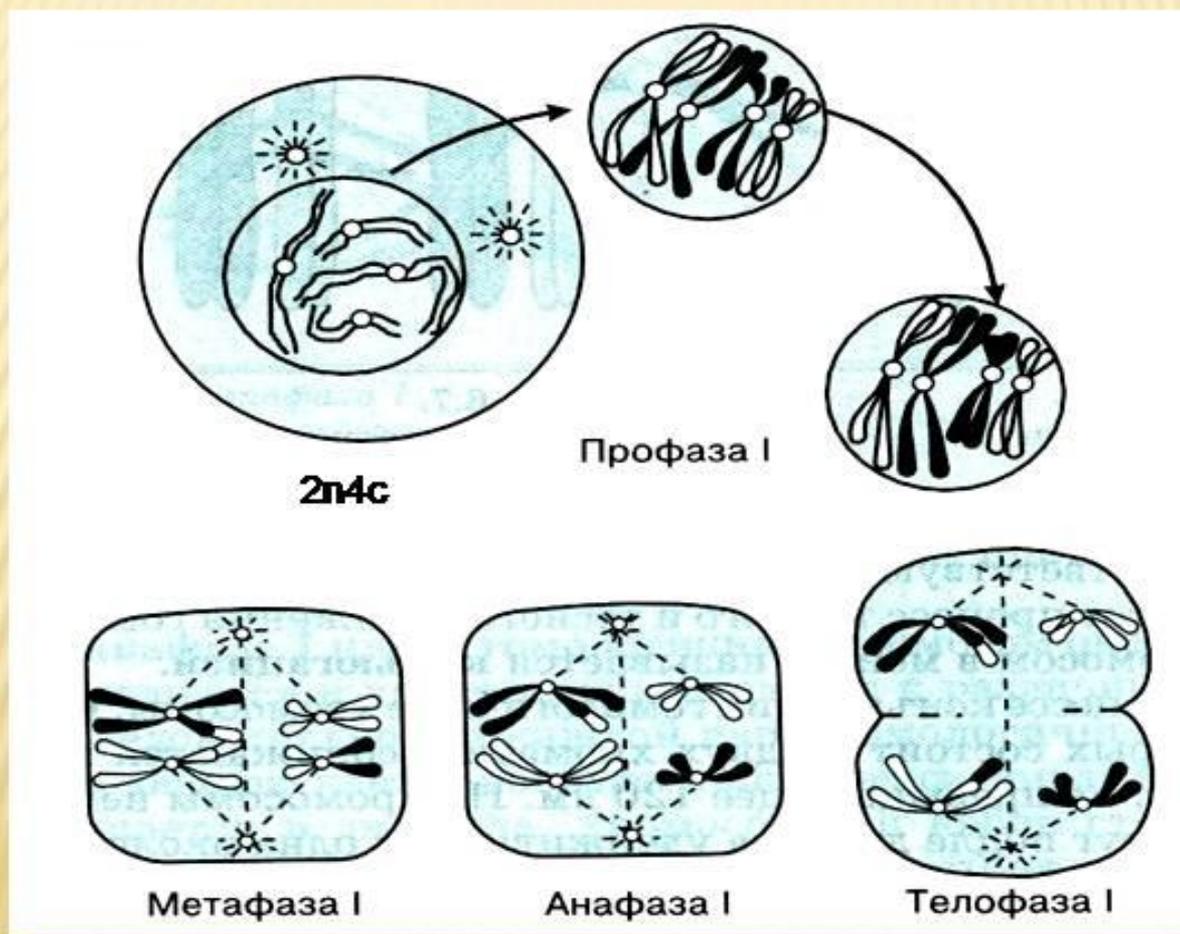




А. Хроматин

- Хроматиды соединяются между собой в районе первичной перетяжки или **центромеры**.
- важная роль в организации веретена деления

Схема основных этапов мейоза



- Благодаря первичной перетяжке хромосома делится на плечи, *короткое (p)* и *длинное (q)*.
- **Вторичные перетяжки** у человека локализируются в разных точках по длине хромосом - 13, 14, 15, 21 и 22.

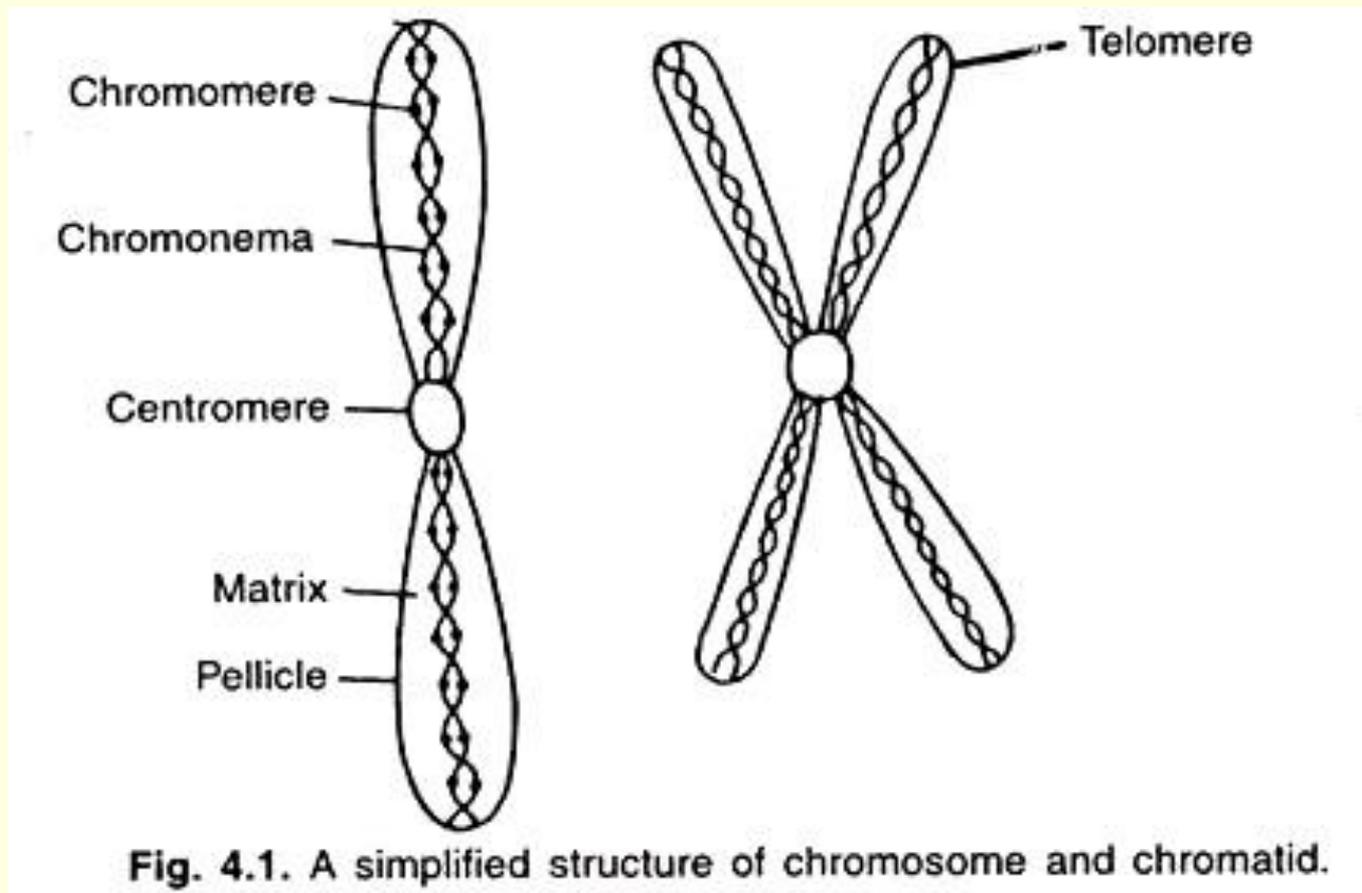
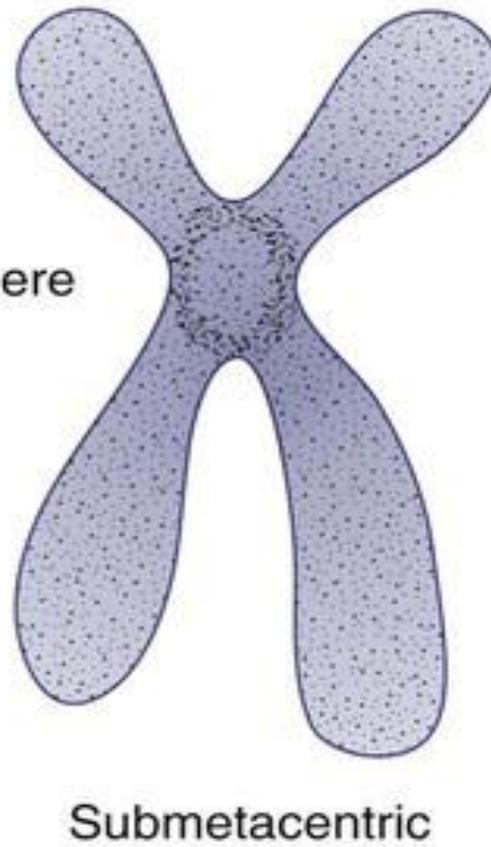
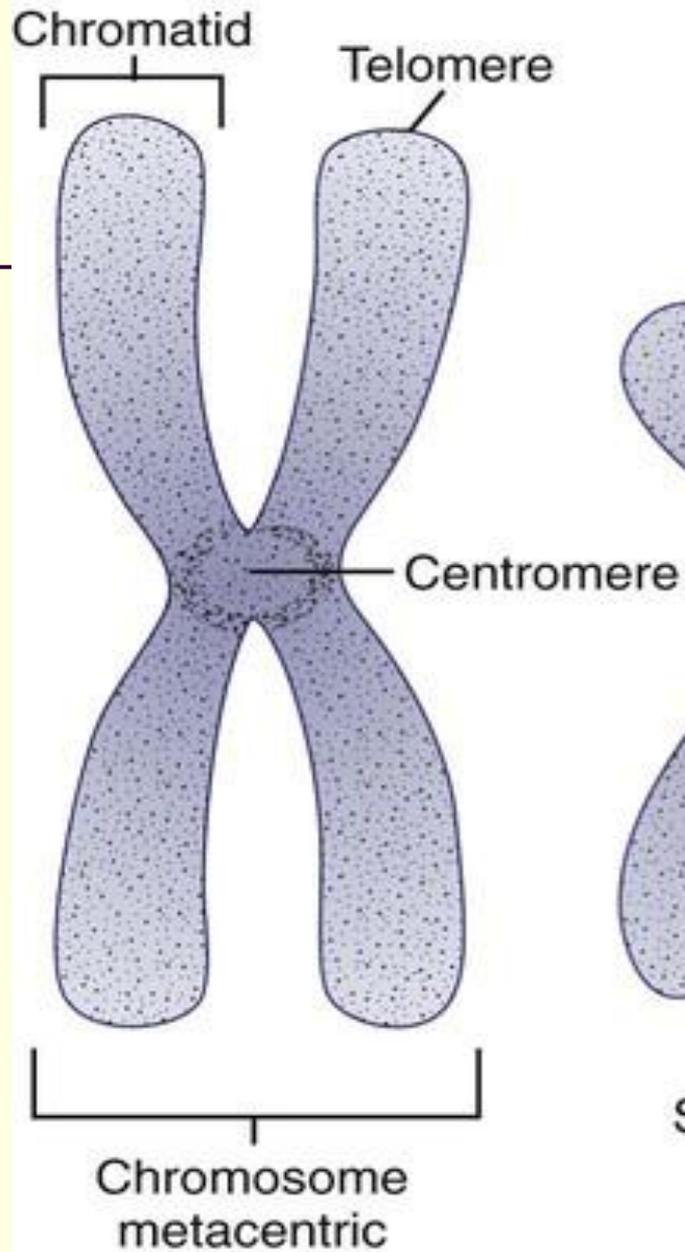


Fig. 4.1. A simplified structure of chromosome and chromatid.

В зависимости от положения центромеры

- *медианный* (**метацентрический**) – центромера расположена в середине хромосомы и оба плеча равны.
- *субмедианный* (**субметацентрический**) – центромера расположена ближе к одному из концов, плечи хромосомы не равны:
- *субтерминальный* (**acroцентрический**) – центромера расположена на конце хромосомы.

- Для измерения длины хромосомы был предложен **центромерный индекс** – доля длины короткого плеча длине всей хромосомы, принятой за 100%.
- Если центромерный индекс равен 50%, то это метацентрическая хромосома,
- если меньше 50% - субметацентрическая хромосома,
- если центромера расположена близко к концу хромосомы – то акроцентрическая.

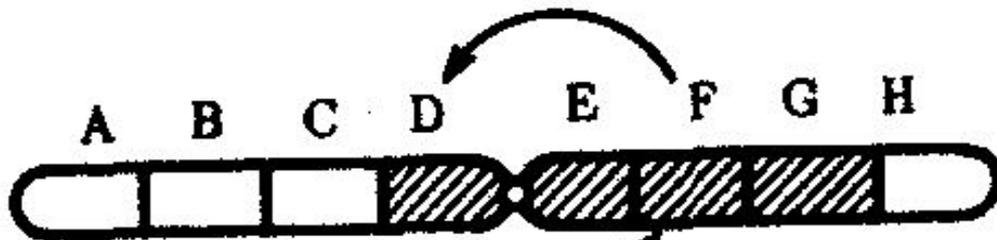




Метацентрическая



Субметацентрическая



Метацентрическая



Акроцентрическая

- Концевая часть хромосомы называется **теломерой**

- защитную функцию, от нуклеаз
 - предотвращает слипание хромосом ,
 - препятствует образованию дицентриков
 - редупликации хромосом при подготовке клетки к делению
-
- *теломераза* удлиняет теломеры в стволовых и половых клетках.

На различных участках одной и той же хромосомы спирализация, компактность ее основных элементов неодинакова.

- активные районы, содержат гены, контролирующие развитие признаков;
- в интерфазных ядрах это деконденсирующиеся, слабоокрашивающиеся структуры.
- Хроматин в активной форме, в нем происходит транскрипция – синтез РНК.
- **Эти районы эухроматические.**
- *эухроматинизация* – деспирализация хромосом в интерфазном ядре, с их генетической активацией.

-
- неактивные участки, с высокой степенью спирализации, на протяжении всего митотического цикла, интенсивно окрашиваются,
гетерохроматические.
 - Пример факультативного гетерохроматина (содержит неактивные гены) - неактивная половая хромосома, в интерфазе как тельце Барра.

-
- ***Структурный гетерохроматин*** в центромере, теломерах, в нем нет уникальных генов.
 - Его ДНК не кодирует белки, состоит из тандемных повторов.
 - Он выполняет структурную и регуляторную функцию, служит защитным экраном для эухроматина.

-
- Хромосомы клетки можно увидеть только во время ее деления –
 - при митозе
 - и мейозе,
 - их называют **метафазные пластинки**.

Денверская классификация

- **Номенклатура хромосом**
- в зависимости от их морфологической характеристики
- 1 группа А (1-3) - большие метацентрические,
- 2 группа В (4,5) - крупные субметацентрические,
- 3 группа С (6-12) - средние субметацентрические,
- 4 группа D(13-15) - большие акроцентрические,
- 5 группа Е (16-18) – короткие субметацентрические,
- 6 группа F (19,20) - малые метацентрические,
- 7 группа G (21,22) – малые акроцентрические,
- X-хромосома - ближе по своей морфологии к группе С, Y-хромосома - ближе к группе G.

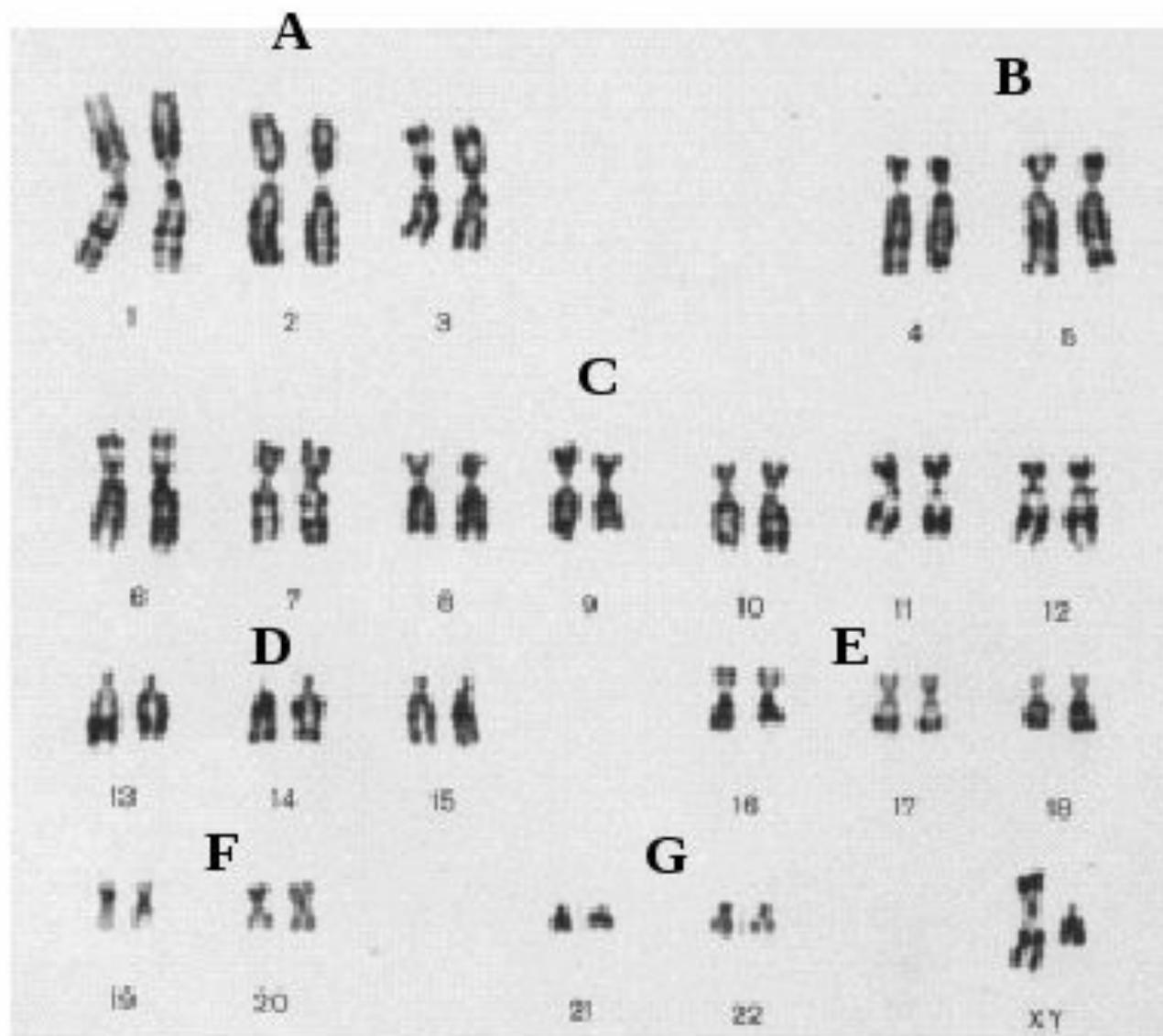


Рис. 12.9. Денверская классификация хромосом человека (1960).

Группа А (1-3) – три пары самых крупных хромосом: две метацентрические и 1 субметацентрическая.

Группа В – (4-5) – две пары длинных субметацентрических хромосом.

Группа С (6-12) – 7 пар субметацентрических аутосом среднего размера и X-хромосома.

Группа D (13-15) – три пары средних акроцентрических хромосом.

Группа Е (16-18) – три пары метацентрическая и субметацентрические хромосомы.

Группа F (19-20) – две пары маленьких метацентрических хромосом.

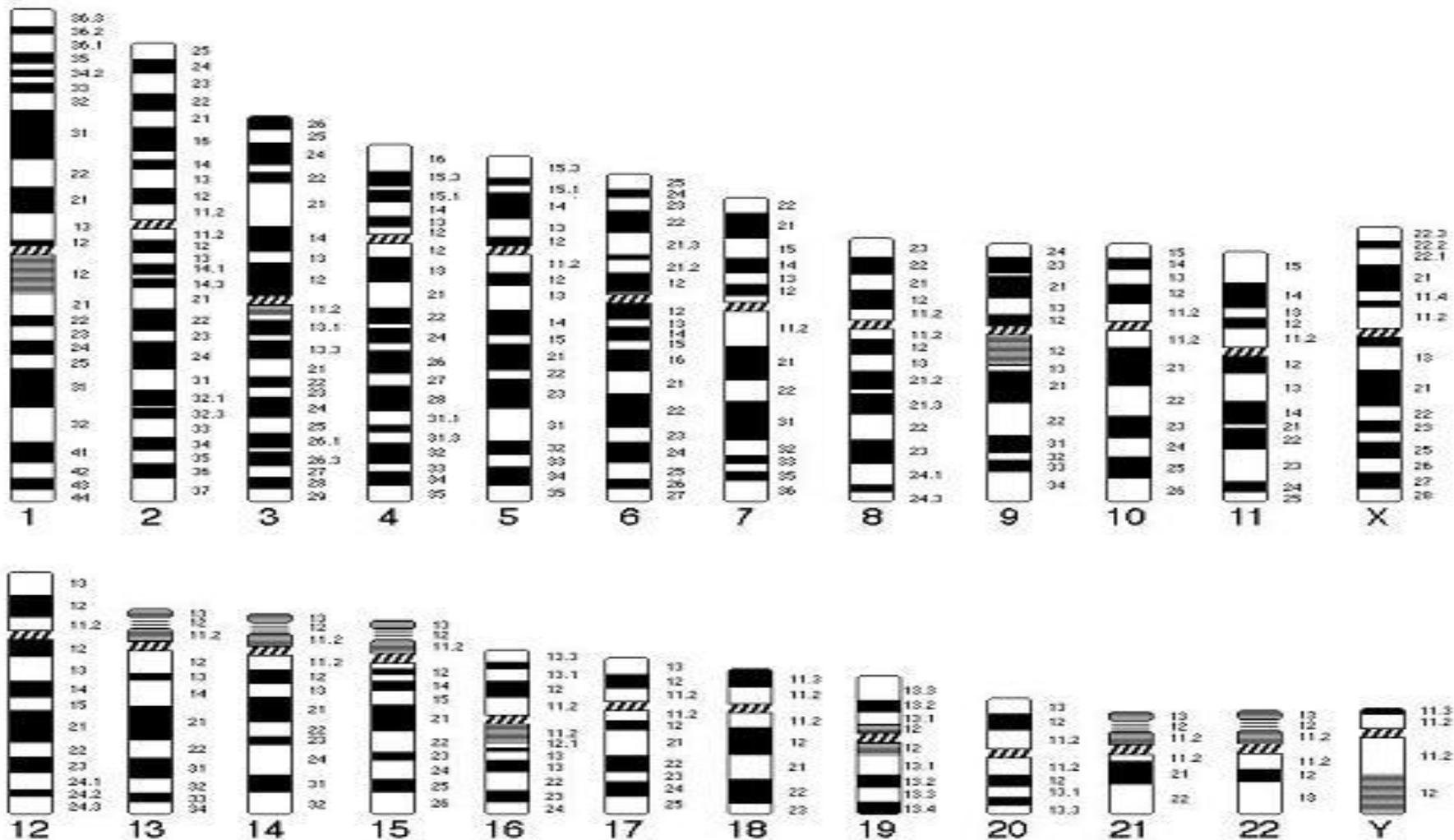
Группа G (21-22 и Y) – две пары мелких акроцентрических хромосом и Y-хромосома.

При рутинной окраске достоверно можно идентифицировать только 5 хромосом: 1, 2, 3, 16 и Y-хромосому, при дифференциальной – все хромосомы.

Международная классификация

- В 1971 г. была согласована единая система идентификации хромосом человека, учитывавшая дифференцировку окрашенных хромосом по длине.
- **Каждая хромосома набора человека при дифференциальной окраске характеризуется уникальным для нее сочетанием темно окрашенных сегментов или полос, «бэндов», чередующихся с неокрашенными участками или светлыми сегментами.**

Схематическое изображение хромосом при G-окрашивании в соответствии с международной классификацией



- Такое специфическое для данной хромосомы сочетание сегментов позволяет четко ее идентифицировать и отличить от других хромосом набора.
- В пределах **короткого (p)** и **длинного (q)** плеча каждой хромосомы выделяют ряд четко идентифицируемых **областей**, которые нумеруются арабскими цифрами от центромеры (cen) к теломерному участку (tel) или терминальному (ter) концу хромосомы

-
- Каждая область включает определенное число сегментов, **обозначение хромосомного сегмента 2q34** означает следующее:
 - 2 – хромосома 2,
 - q – длинное плечо,
 - 3 – регион,
 - 4 – сегмент.

«Международная система номенклатуры цитогенетики человека – исчерченность высокого разрешения» или «ISCN 1981».

- *субсегменты.*
- если сегмент 1p31 подразделяется на
- 3 разных субсегмента, то они обозначаются как 1p31.1, 1p31.2, 1p31.3

Основные блоки информации в записи хромосом

- 1. общее число
- 2. перечень половых хс
- 3. Блок числовых аномалий
- **47,XX+21**

- 4. Структурные нарушения
- **46,XY,del(5p)(15)** кошачьего крика

- 5p-короткое плечо 5й хромосомы
- (15): 1-регион 5-сегмент внутри региона

Блоки информации в формуле кариотипа

Общее число хромосом

Перечисление половых хромосом

Блоки числовых аномалий

(каждая аномалия - свой блок)

Блоки структурных аномалий (каждая аномалия - свой блок)

[,] - разделяет только блоки информации

[;] - отделяет информацию о различных хромосомах в пределах одного блока

[.] - отделяет обозначение субсегмента

[:] - обозначает точки разрывов и соединений в развёрнутой формуле

46,XX, del(8)(q24.11-q24.13)

-
- **Структурные перестройки хромосом. Виды aberrаций. Механизмы возникновения. Примеры записи кариотипа.**

-
- *Хромосомные мутации (перестройки, аберрации)* – это мутации, связанные с изменением структуры хромосом.
 - разрывы в одной хромосоме
(*внутрихромосомные перестройки*)
 - разрывы в разных хромосомах
(*межхромосомные перестройки*).

сбалансированные и несбалансированные

- **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.

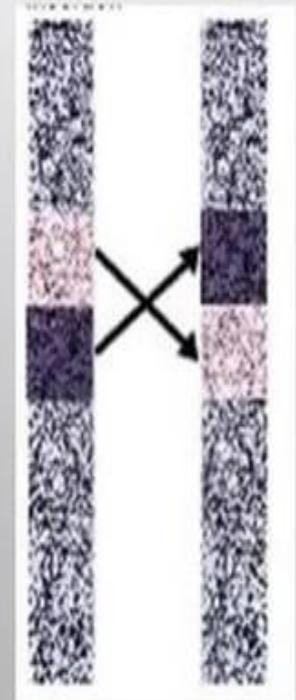
- ***Сбалансированные структурные перестройки:***

- *Инверсии*

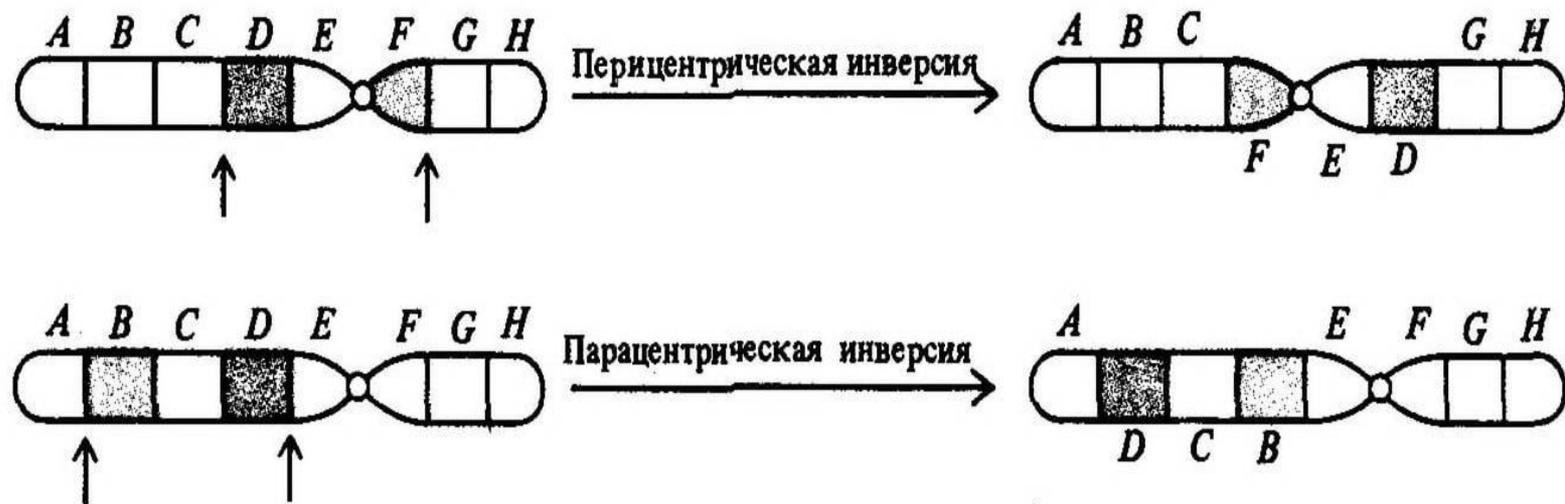
- *Реципрокные Транслокации*

- *Инсерции*

- ● **инверсии (inv)** – поворот участка хромосомы в ее же пределах на 180 градусов,
- парацентрические (внутриплечевые, при этом меняется рисунок сегментизации)
- перицентрические (межплечевые, с участием центромеры)



Инверсия
MyShared

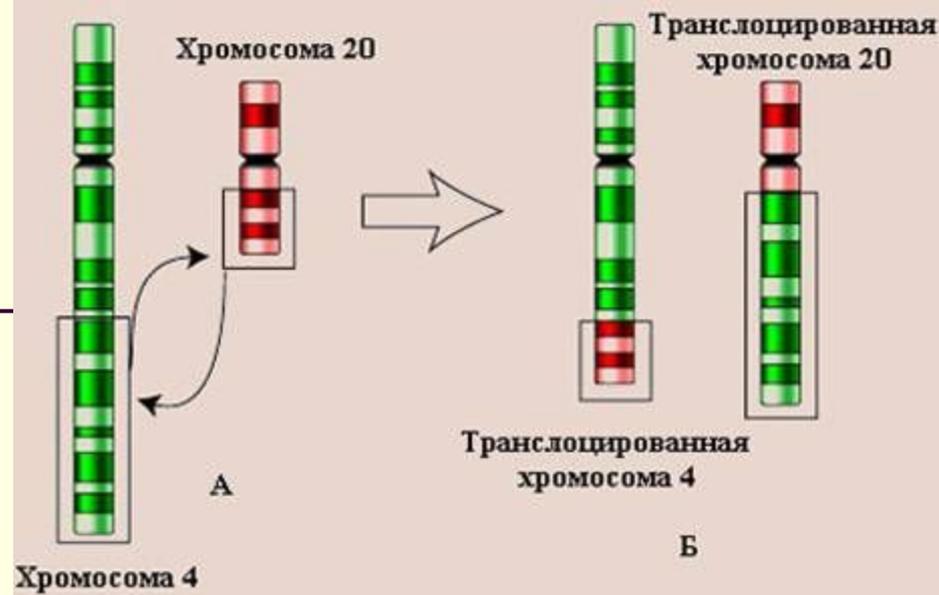


- Перицентрические создают затруднения процесса конъюгации гомологичных хромосом в мейозе
- у носителей инверсий происходят частые нарушения образования половых клеток;

46, XX, inv(8)(p21 q 11.2).



46,XY,t(13;14)

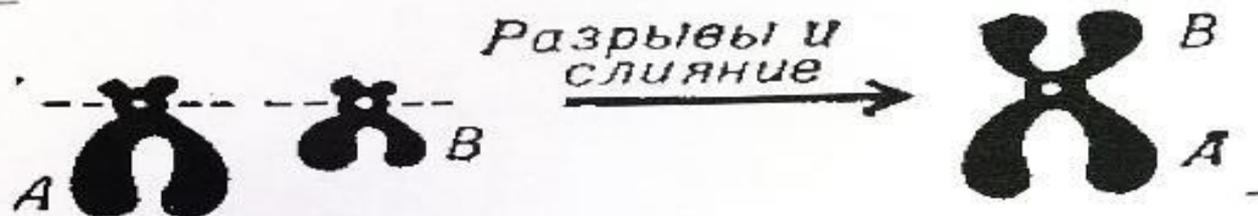


- ● **транслокации** – перестройка двух хромосом с переносом участка одной хромосомы на другую.
- *простые*, в результате двух разрывов на двух разных хромосомах,
- *комплексные*, с участием 3ех и более хромосом с числом разрывов 4 и более.
- **реципрокные транслокации (t)** – происходит взаимный обмен двух негомолгичных хромосом;

робертсоновские транслокации

- Особый вид реципрокных транслокаций
- Слияние двух акроцентрических хромосом
- Разрывы локализуются в области центромер
- Длинные плечи хромосом сливаются, а короткие теряются.

Робертсоновская транслокация



two acrocentric
chromosomes



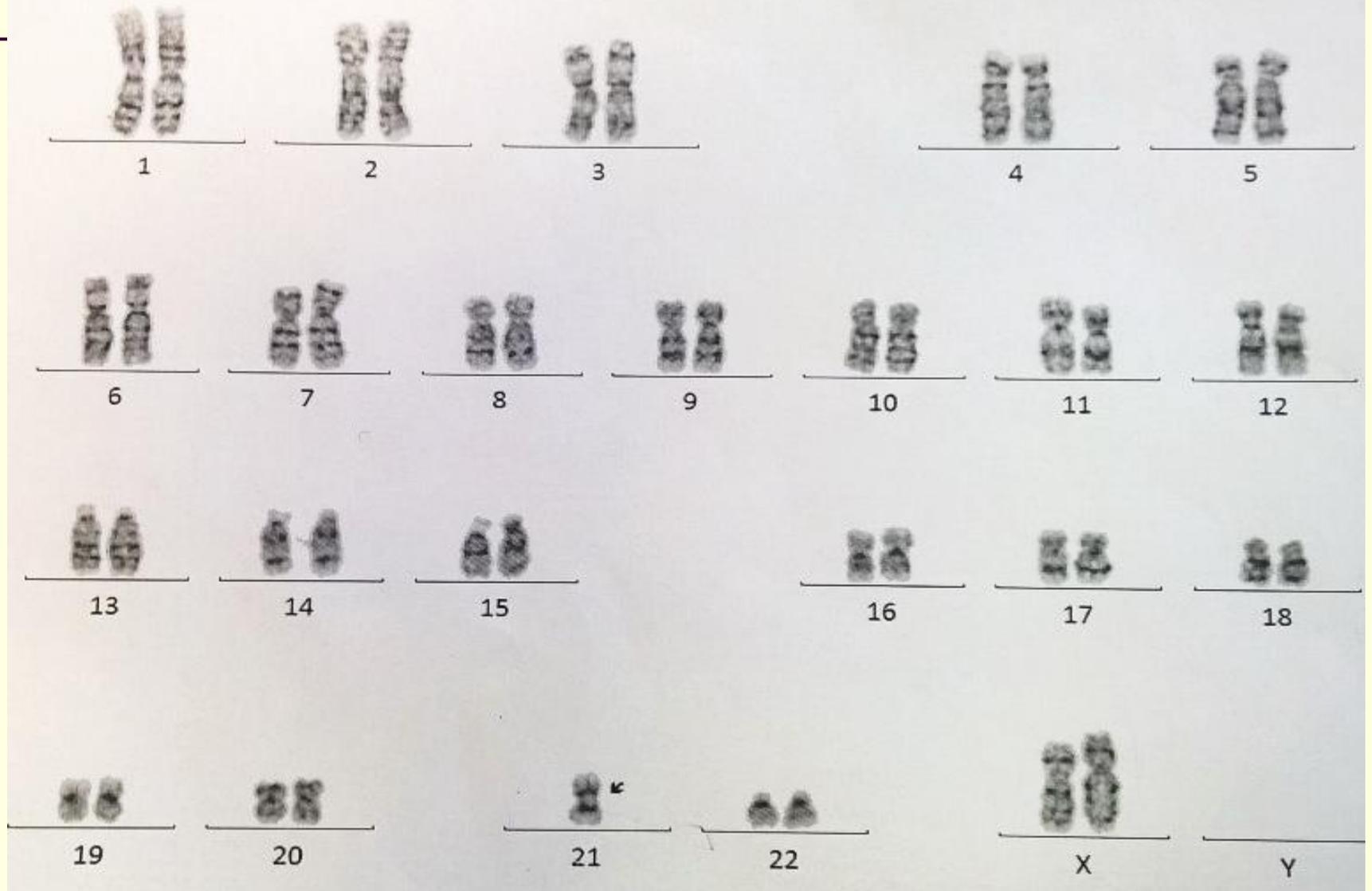
a Robertsonian
translocation



the short arms
(lost)

- короткие плечи акроцентрических хромосом содержат гены rРНК, их потеря никак не проявляется
- Поэтому Робертсоновская транслокация функционально является сбалансированной у носителя (до мейоза)
- **В кариотипе число хромосом уменьшается до 45.**

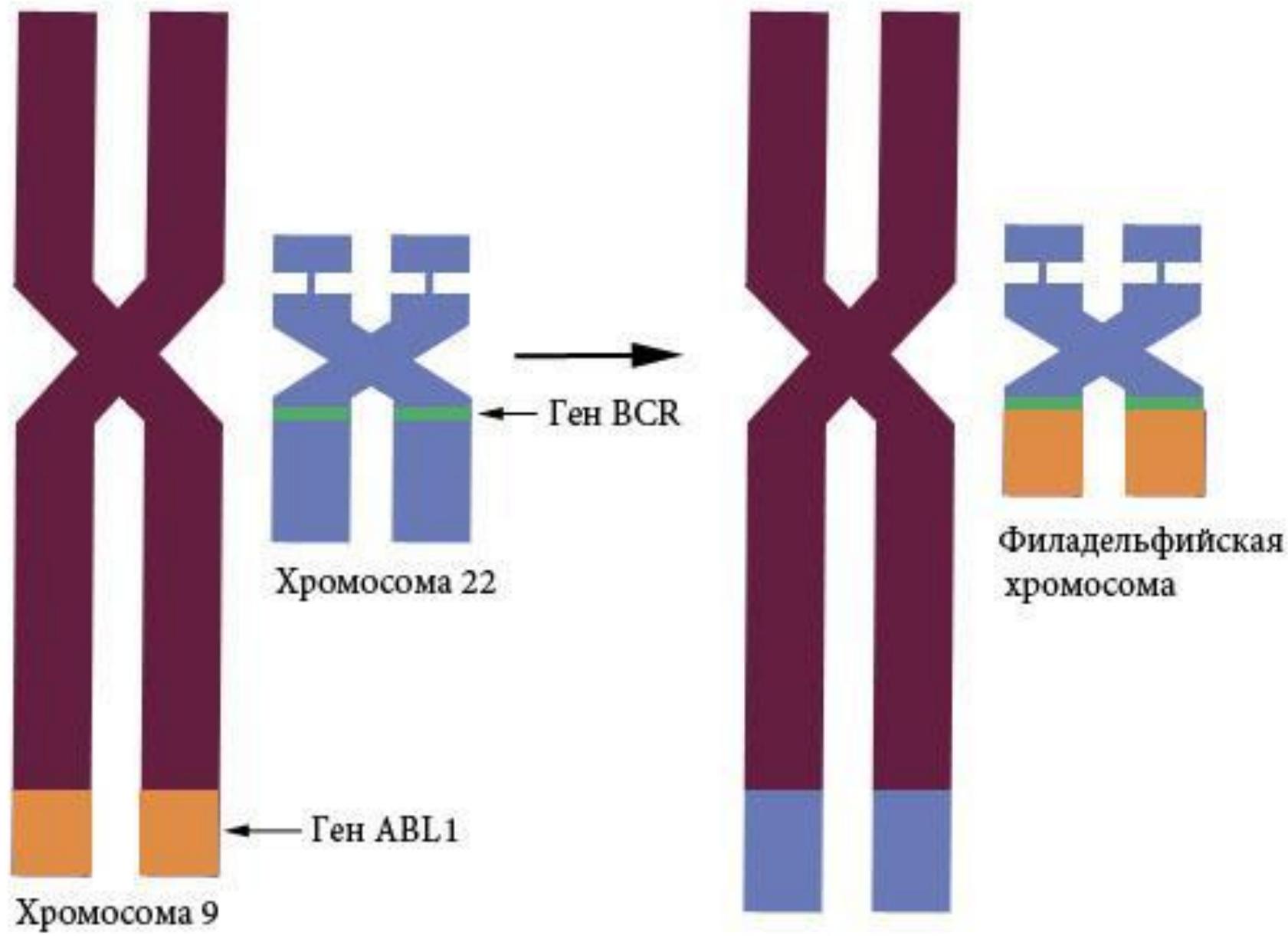
45, xx, der(21;21)



реципрокная транслокация t(9;22)(q34;q11)

- Первой хромосомной аберрацией, обнаруженной в опухолевых клетках человека, была **филадельфийская хромосома**, характерная для хронического миелолейкоза
- Появление филадельфийской хромосомы - результат реципрокной транслокации между длин плечами 9-й и 22-й хромосом





Инсерция

- Вставка интерстициального фрагмента одной хромосомы в точку разрыва, расположенную в другой хромосоме



Несбалансированные структурные перестройки

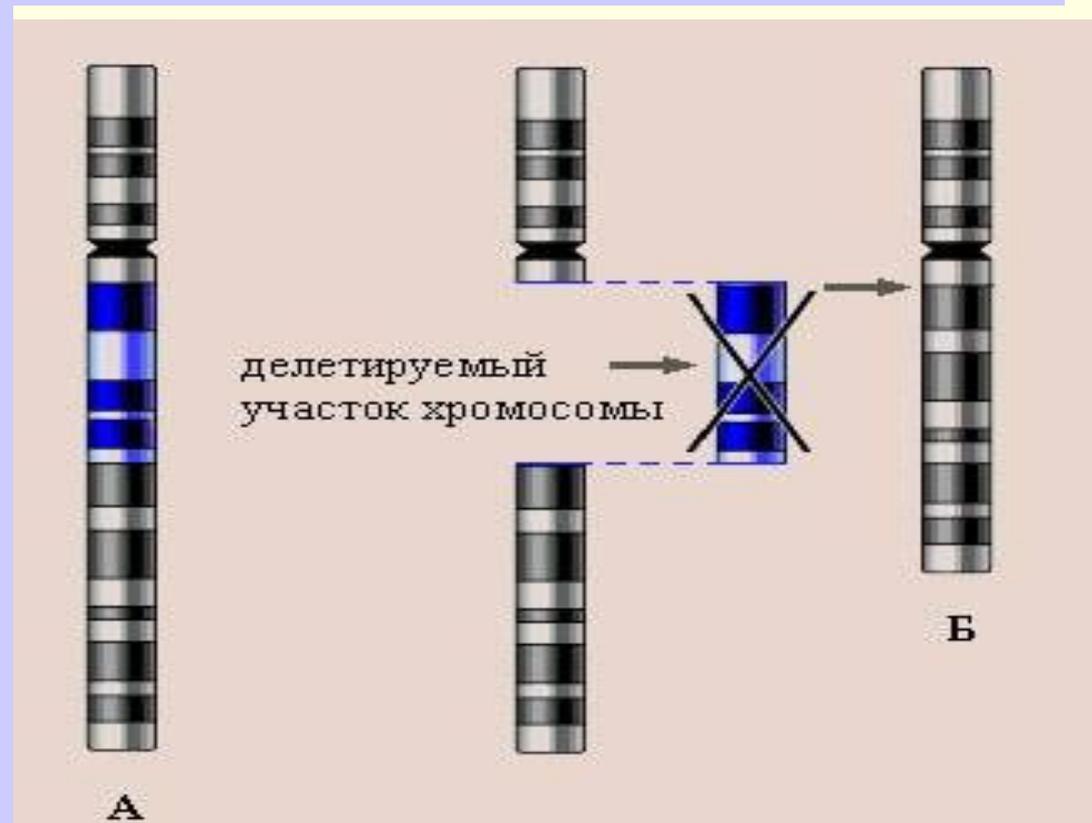
- делеция (интерстициальная, концевая) - del
- дупликация - dup
- изохромосома - i
- кольцевая хромосома - r
- дицентрическая хромосома - dic
- изодицентрическая хромосома - idic
- нерцепрокные транслокации
- дериватная хромосома - der

- **делеции (del)** – утрата части хромосомного материала

- 46,XY,del(5p)(15)

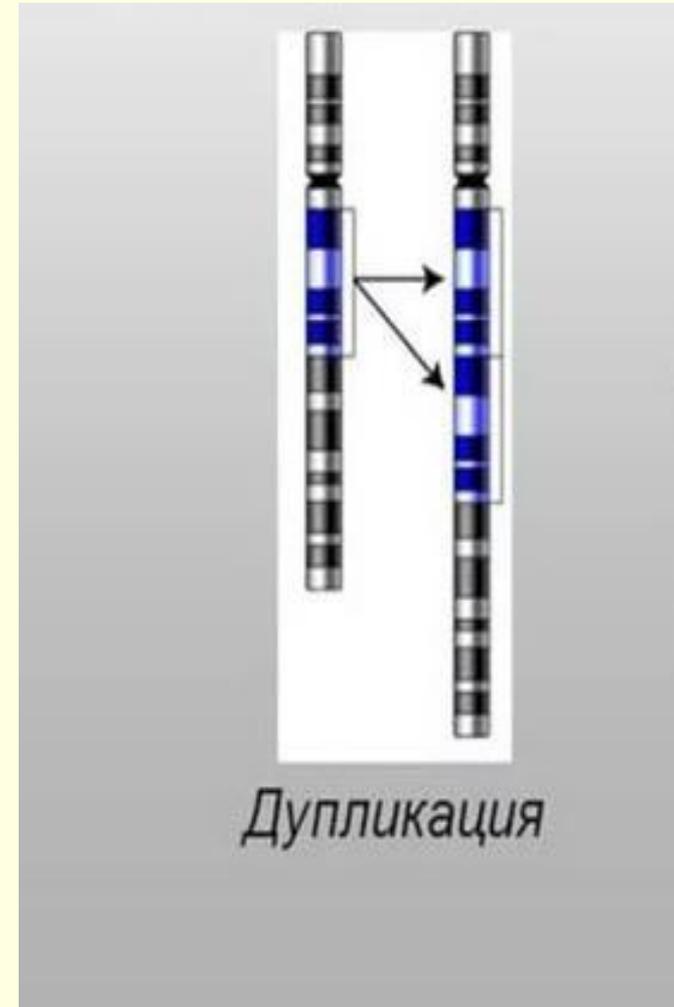
- терминальная делеция – потеря дистального участка

- интерстициальная делеция – утрата внутреннего сегмента хромосомы

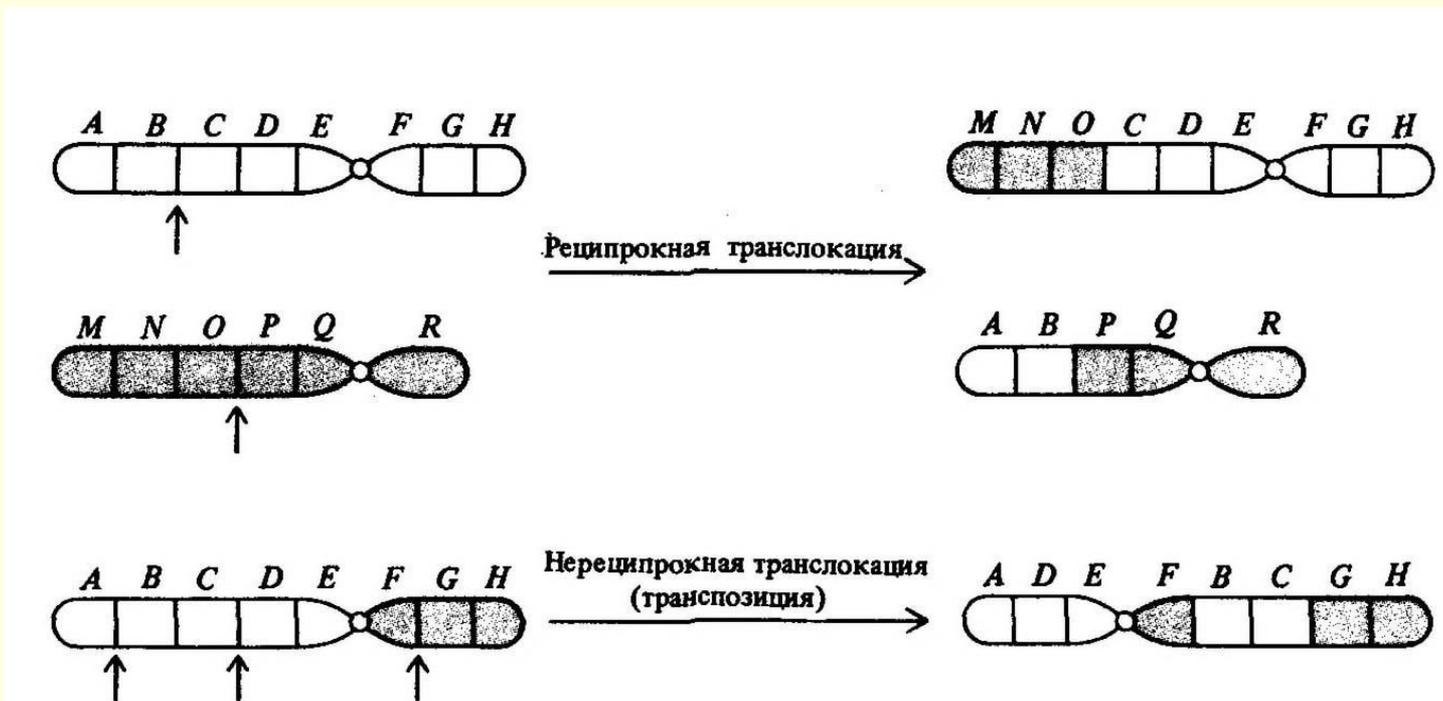


46,XX,dup(5)(p15)

- ● **дупликации (dup)** – удвоение участка хромосомы,
- если удваиваемый участок располагается последовательно, то такая дупликация называется **тандемной**;

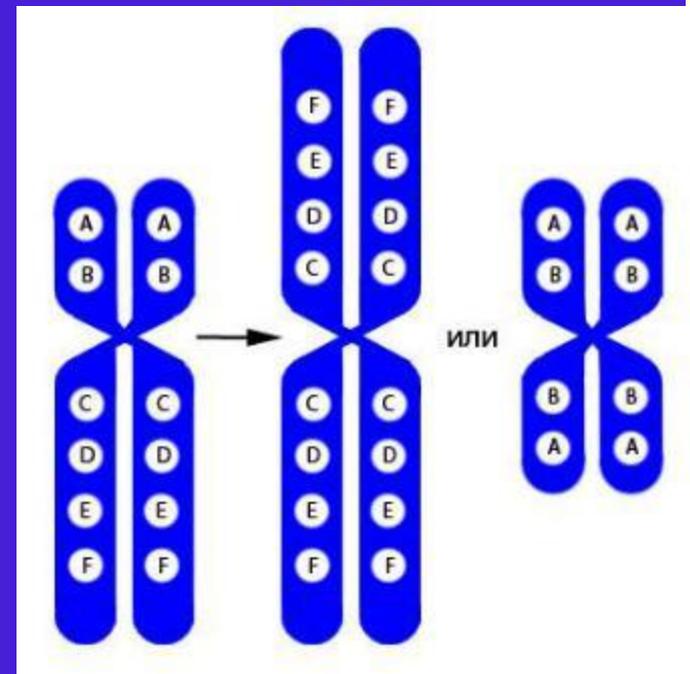


- **нереципрокные (несбалансированные) транслокации** – участок хромосомы изменяет свое положение или включается в другую хромосому без взаимного обмена;

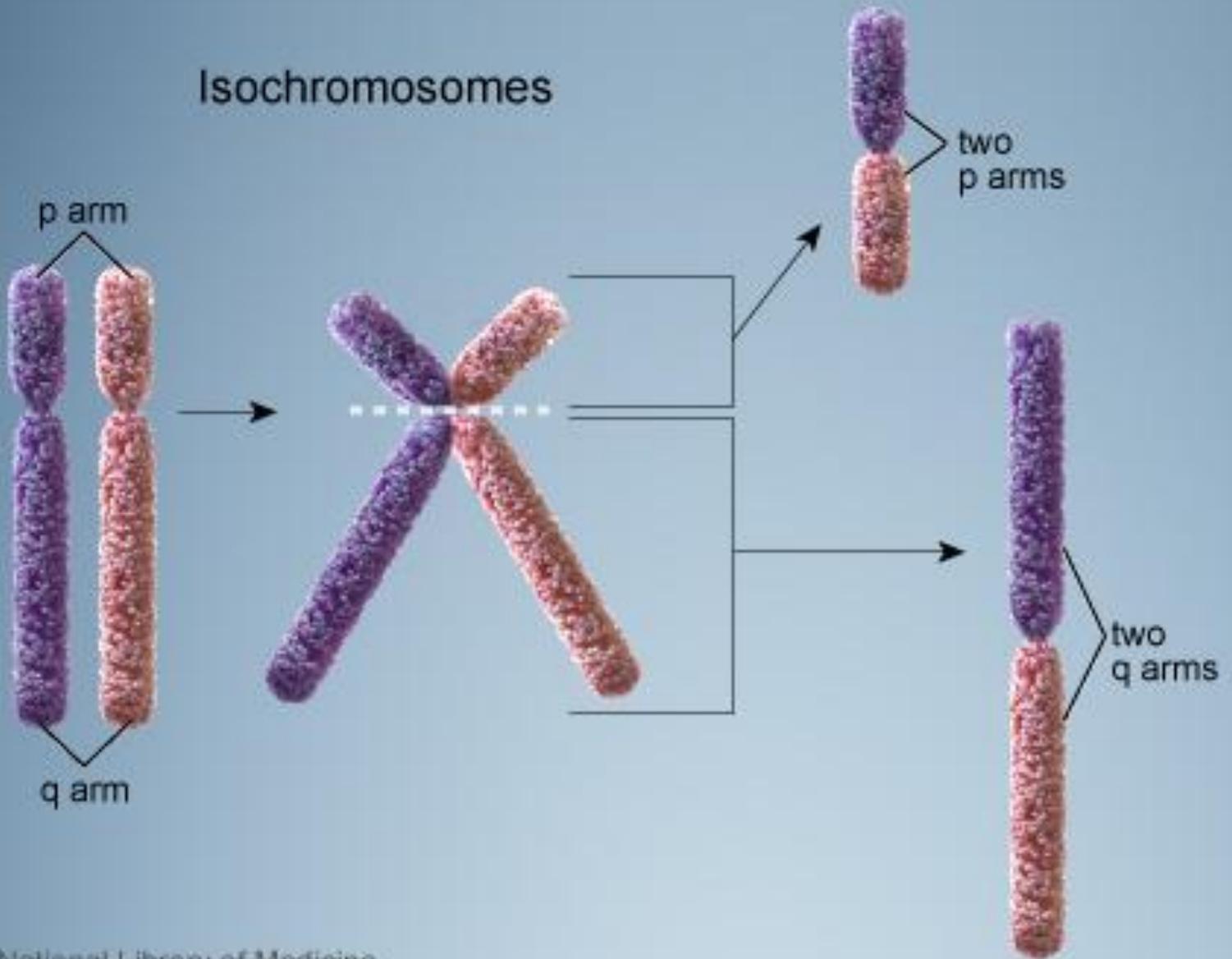


- ● **изохромосома (i)** –
- хромосома с двумя идентичными плечами,
- возникает вследствие аномального деления хромосомы в области центromеры с последующей дубликацией материала короткого или длинного плеча,

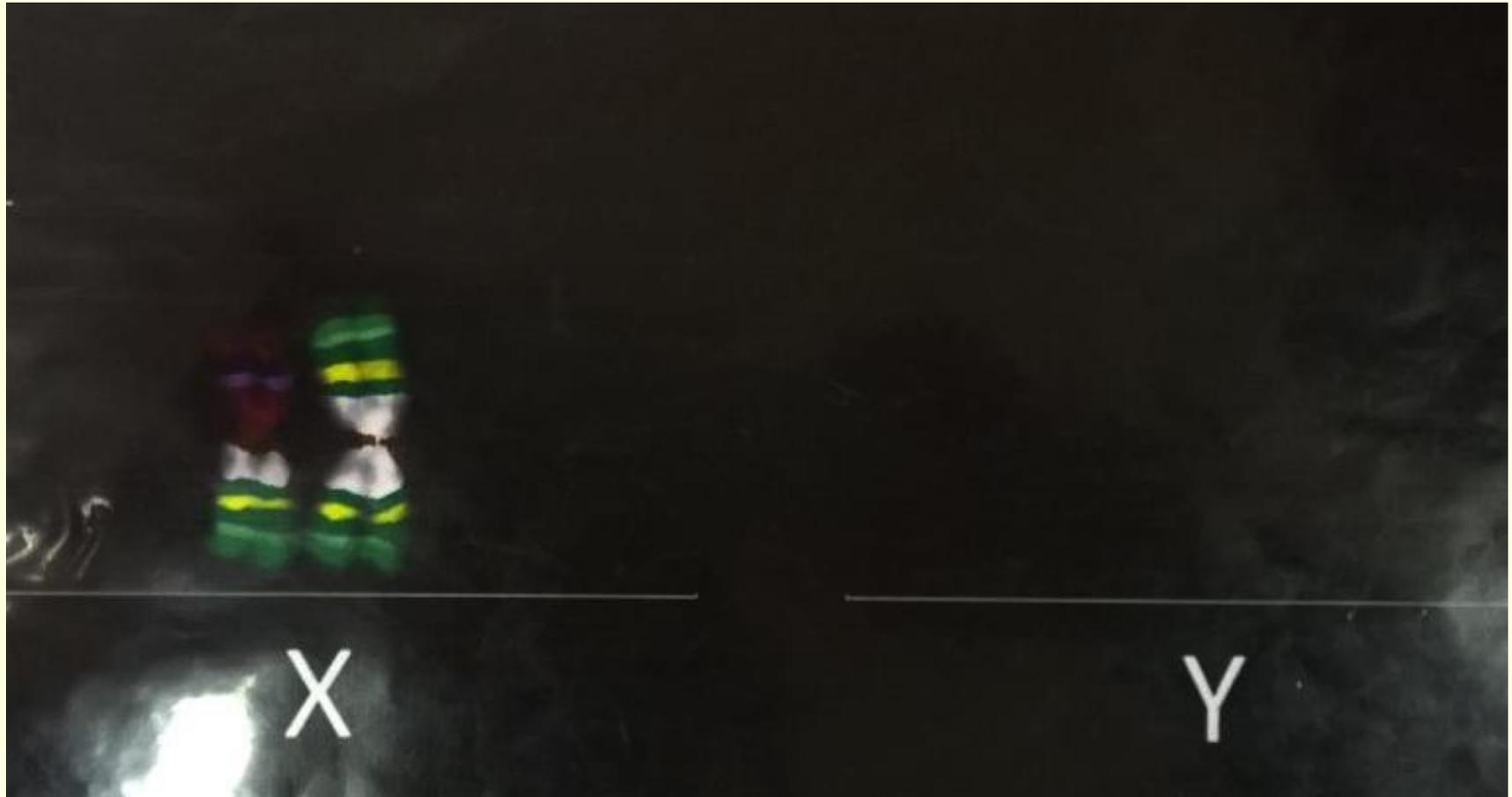
- возникает изохромосома по короткому или длинному плечу.



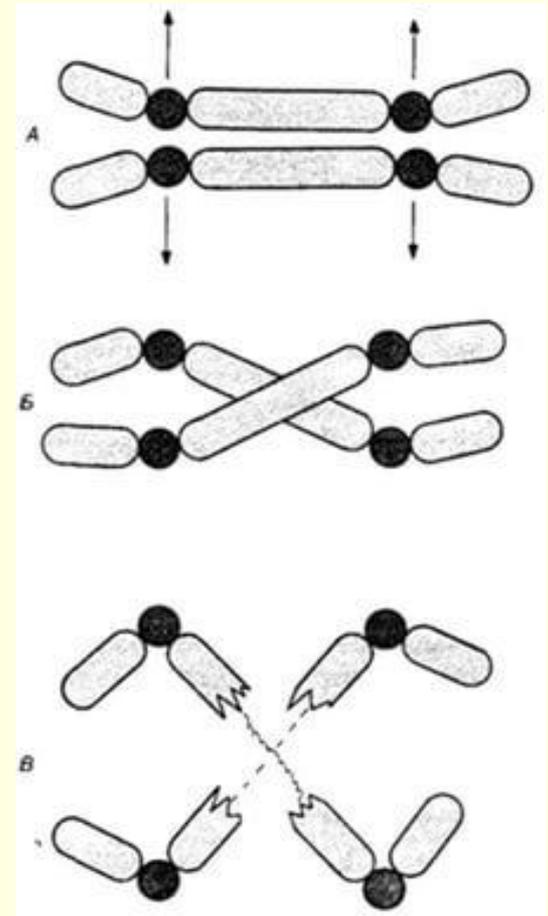
Isochromosomes



- 46,X,i(Xq)
- 46,X,i(Xp) – с двумя короткими плечами



- **дицентрическая хромосома (dic)** – возникает путем воссоединения двух поврежденных хромосом, несущих центромерные районы, с образованием одной хромосомы с двумя центромерами;

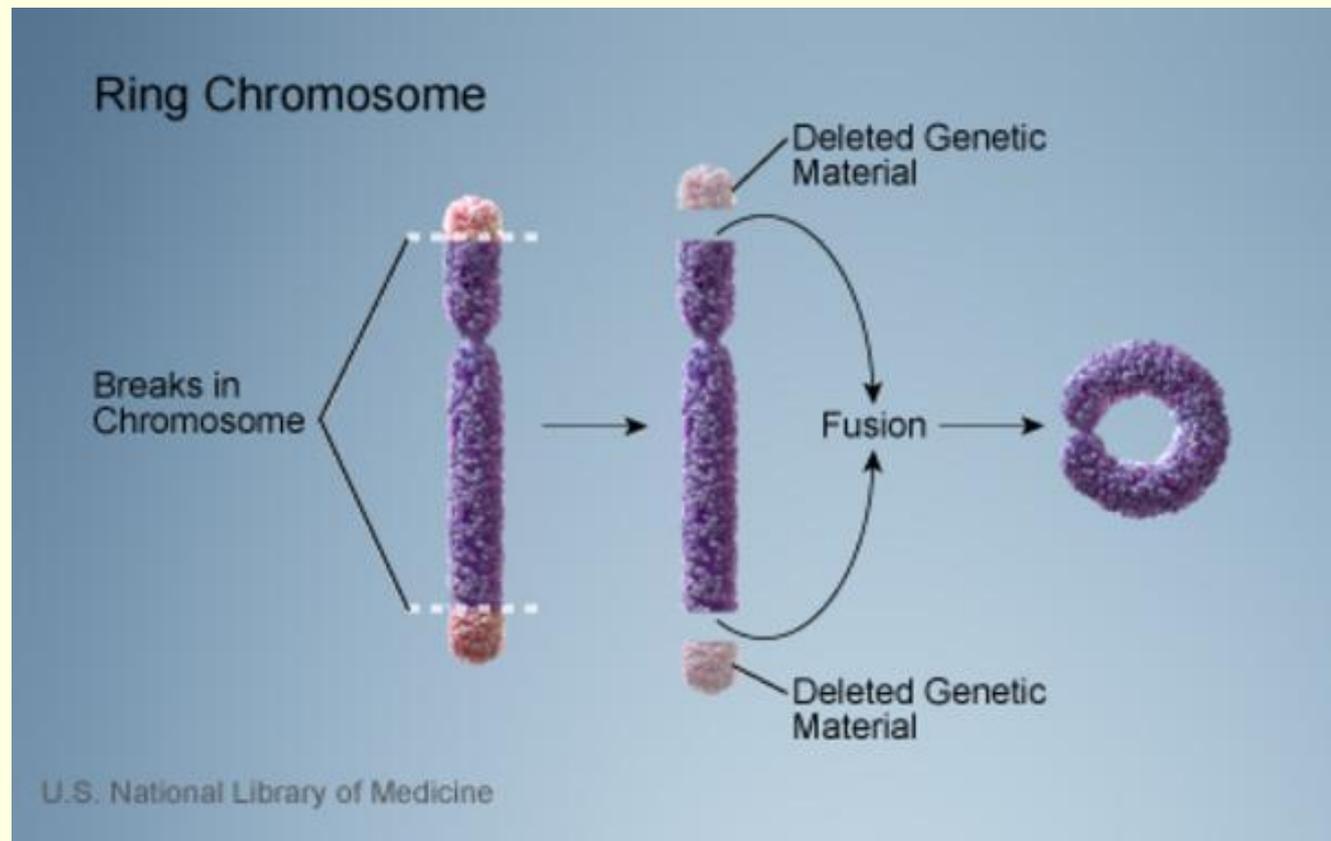


-
- **изодицентрическая хромосома (idic)** –
изохромосома с двумя близко
расположенными центромерными
районами;

Дицентрическая X



- ● кольцевая хромосома (r) –
- возникает при утрате обоих теломерных участков одной хромосомы с последующим воссоединением открытых концов;



Номер : 919к.

Ф.И.О. : Северюгина Светлана Владимировна

Пол : жен.

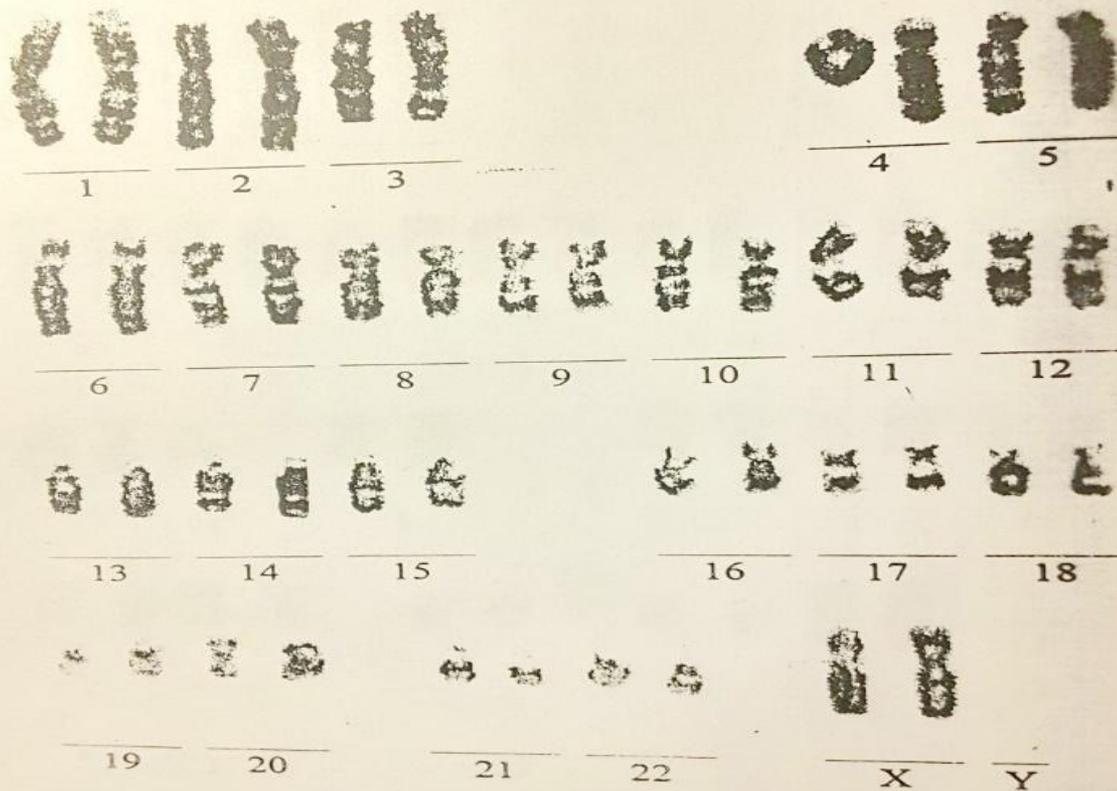
Материал : кордоцент

Кариотип : плода 46, XX, r (4)

Номер ген. карты :

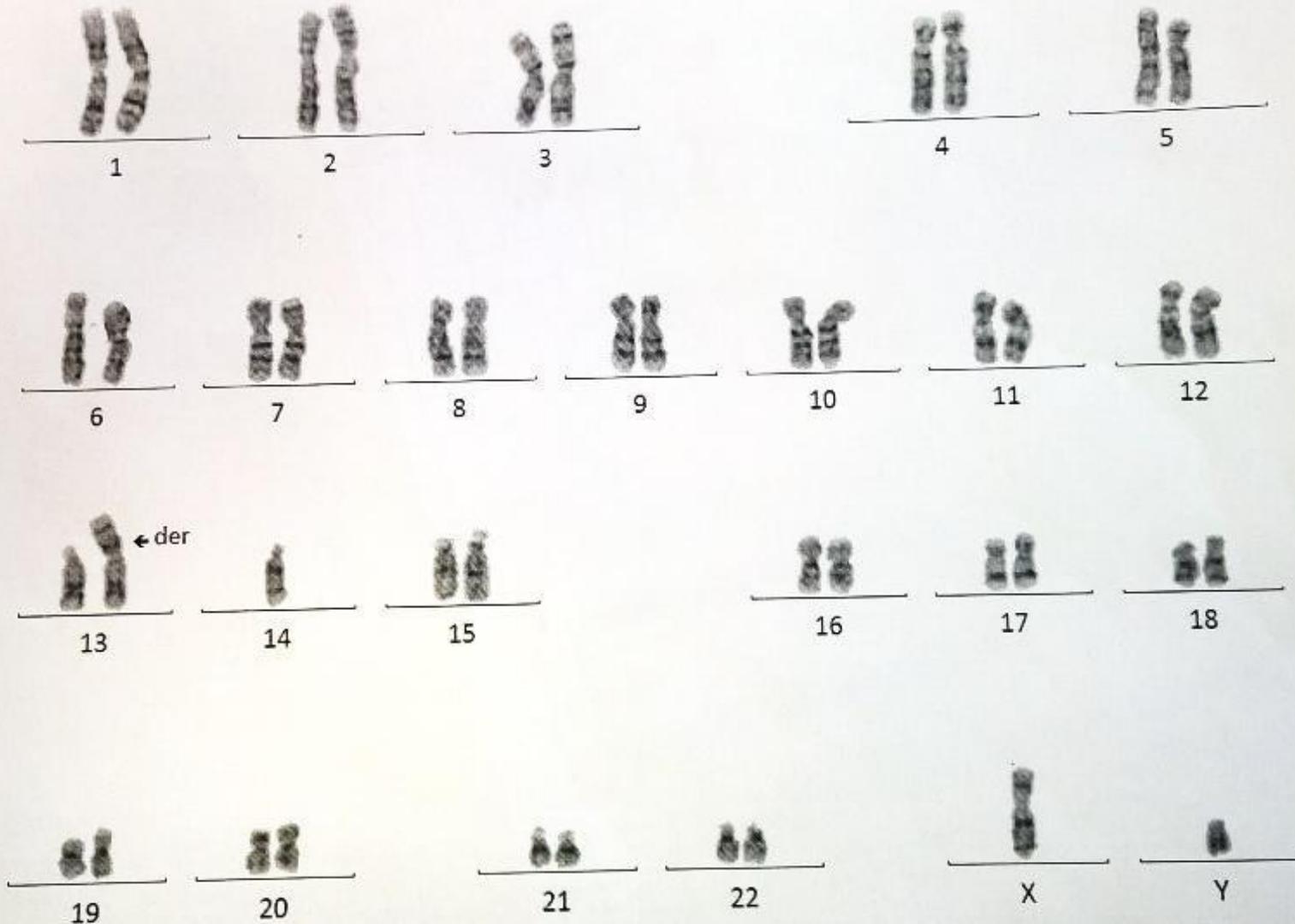
Дата рождения : 20.12.74

Дата забора : 9.11.04

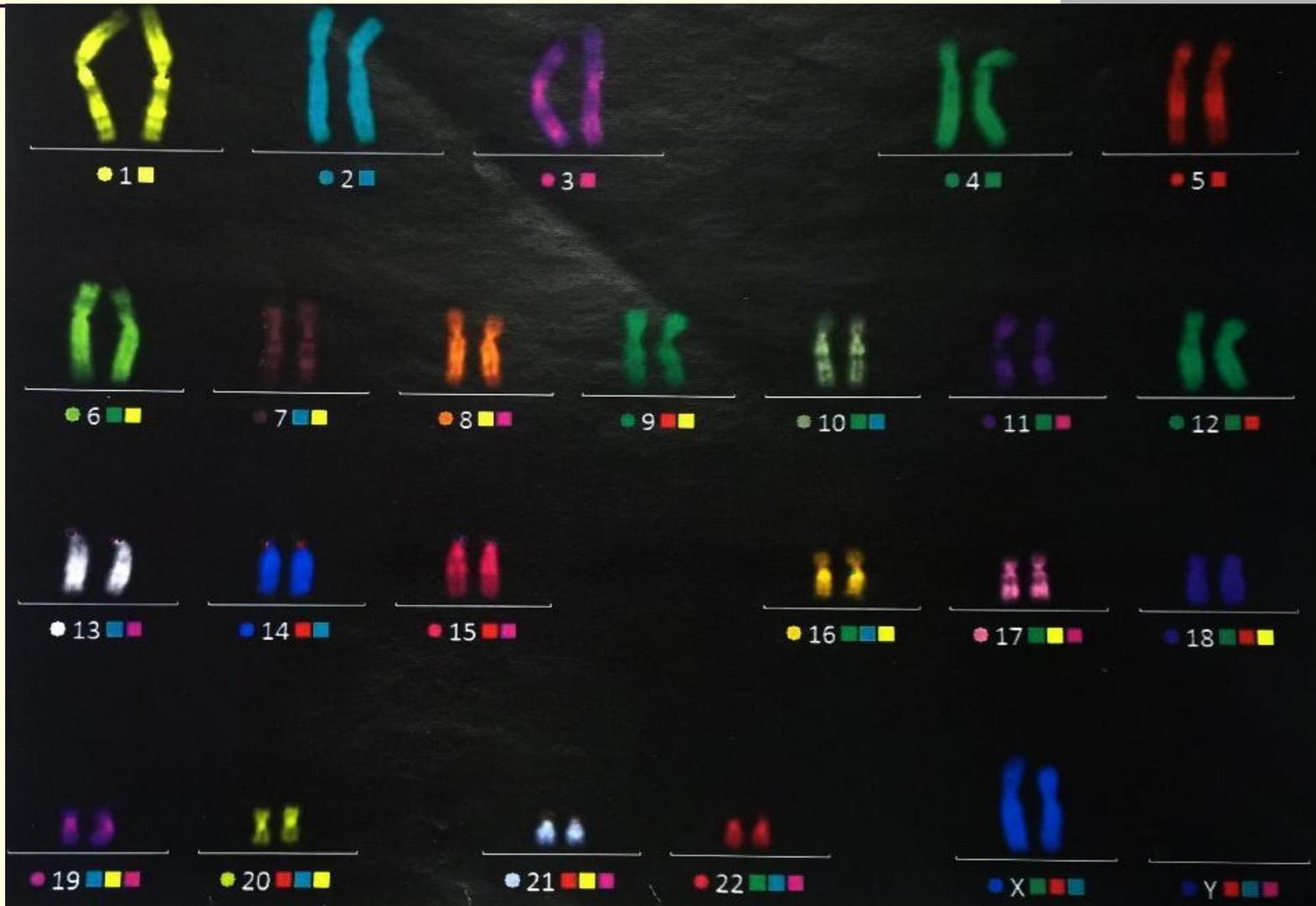


- ● **дериватные или производные хромосомы (der)** – хромосомы, возникшие в результате перестроек, затрагивающих две и более хромосомы или в результате множественных перестроек внутри одной хромосомы.
- 46,XY,der(14;21)(q10;q10) Дауна
- 45,XY,der(13;14) Патау

45,XX,der(13;14)(q10;q10)



Нормальный кариотип



Снд Дауна

- 47,XX+21
- 47,XX+21 / 46,XX мозаицизм

Номер : 931

Ф.И.О. :

Пол : жен

Материал : кровь

Кариотип : 46,XX

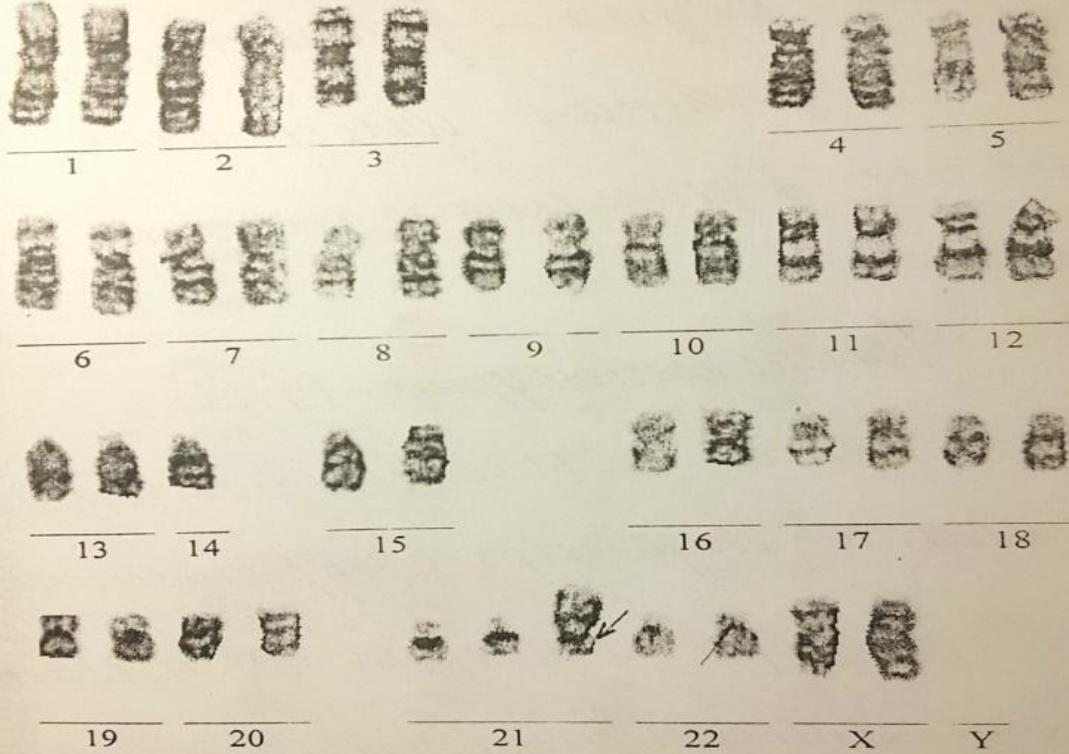
Номер ген. карты :

Дата рождения :

Дата забора : 10,11,03

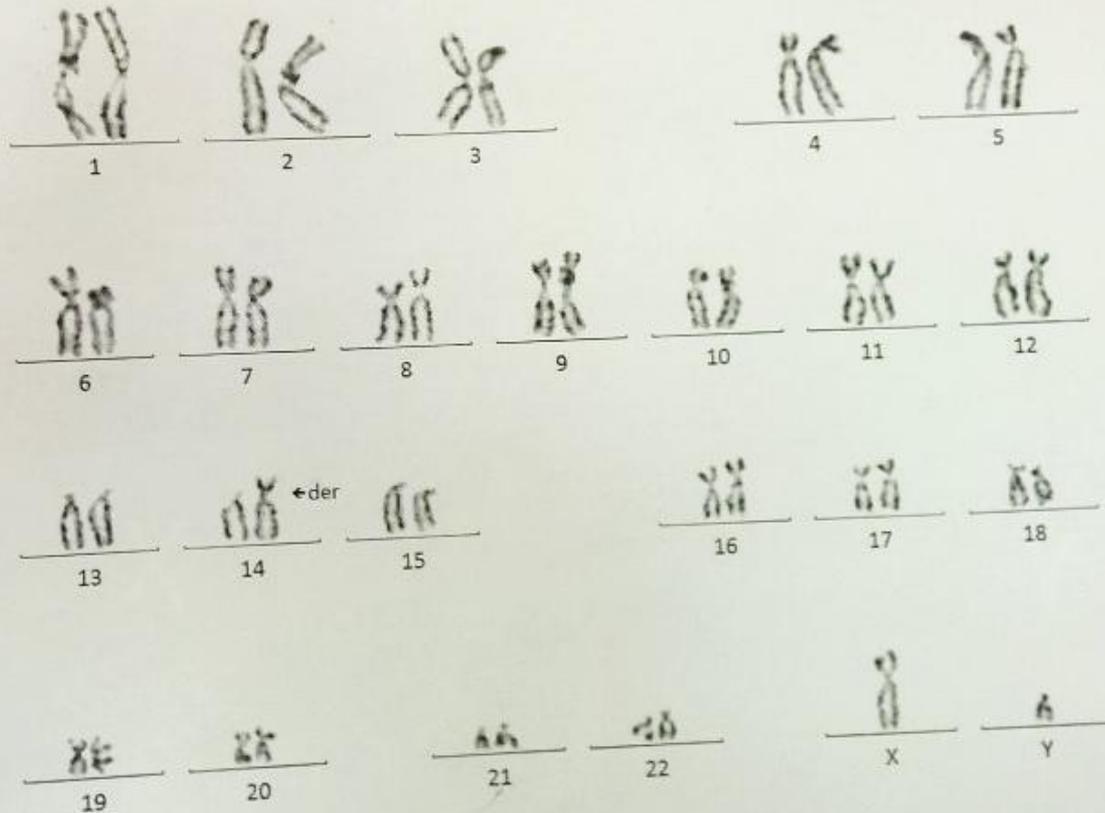
der(14.21)(g10.g10)+21

от 14 к 21



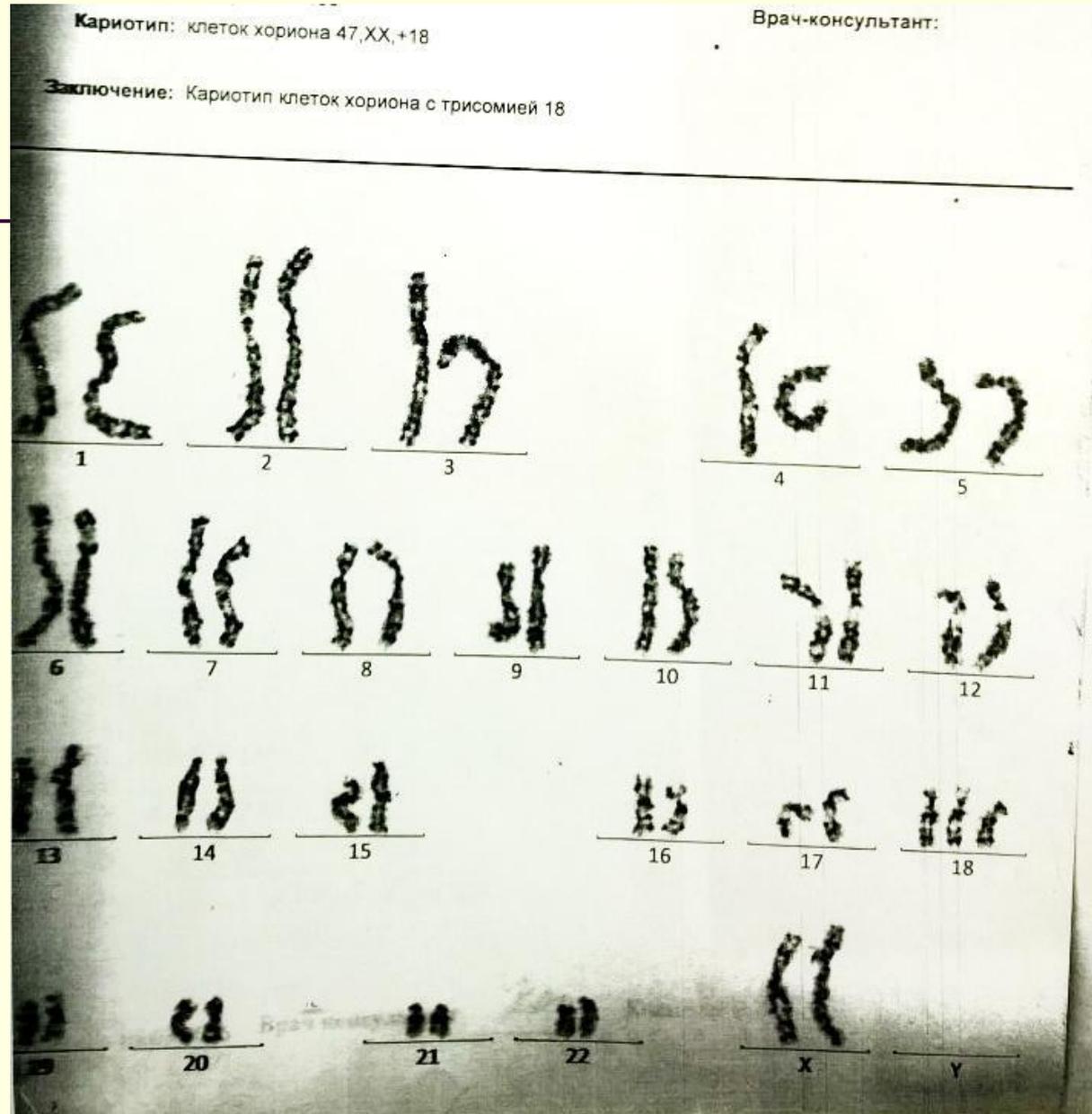
Нереципрокная транслокация

46,XY, der(14;21)(q10;q10),+21



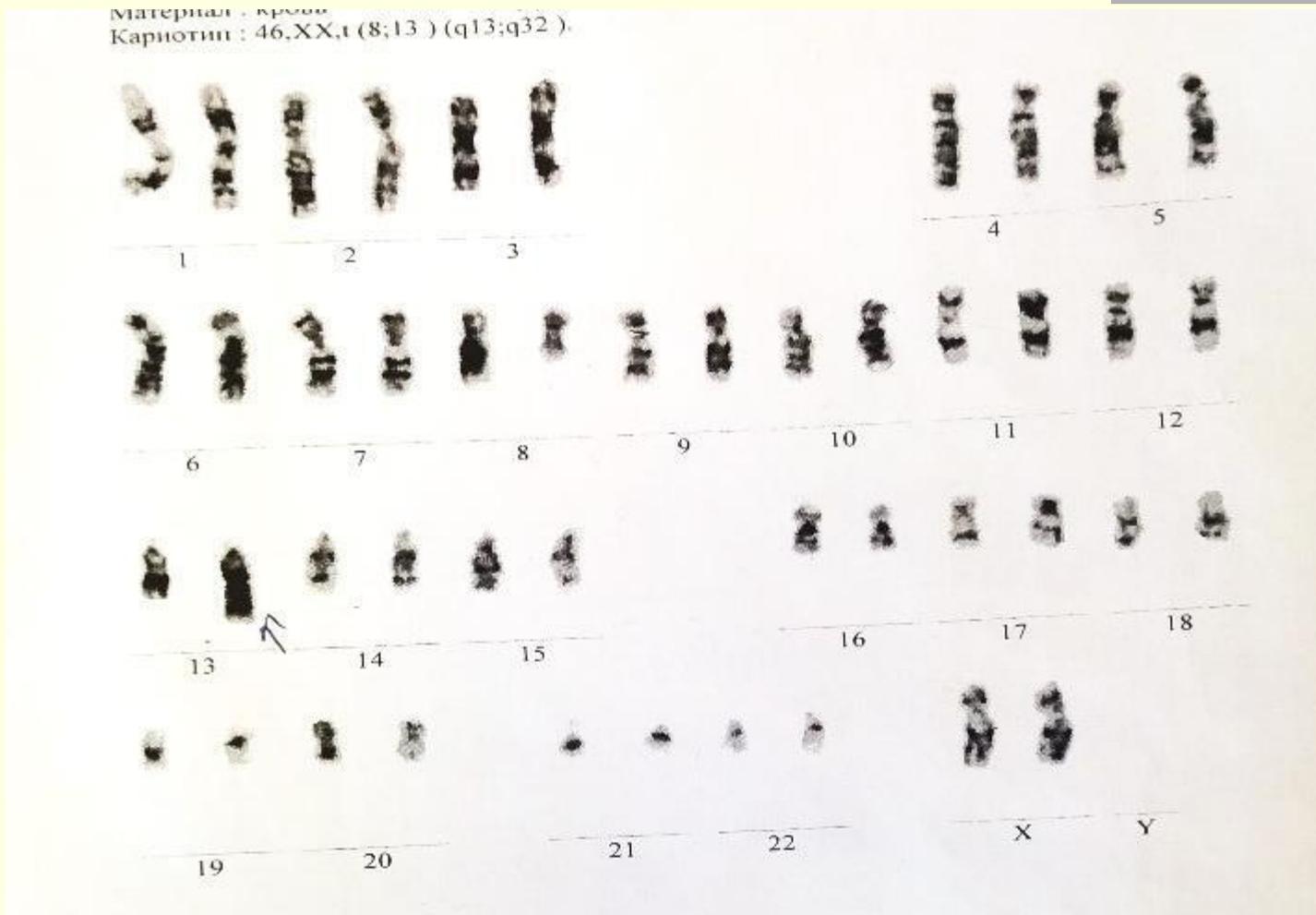
Эдвардса

- 47,XX+18

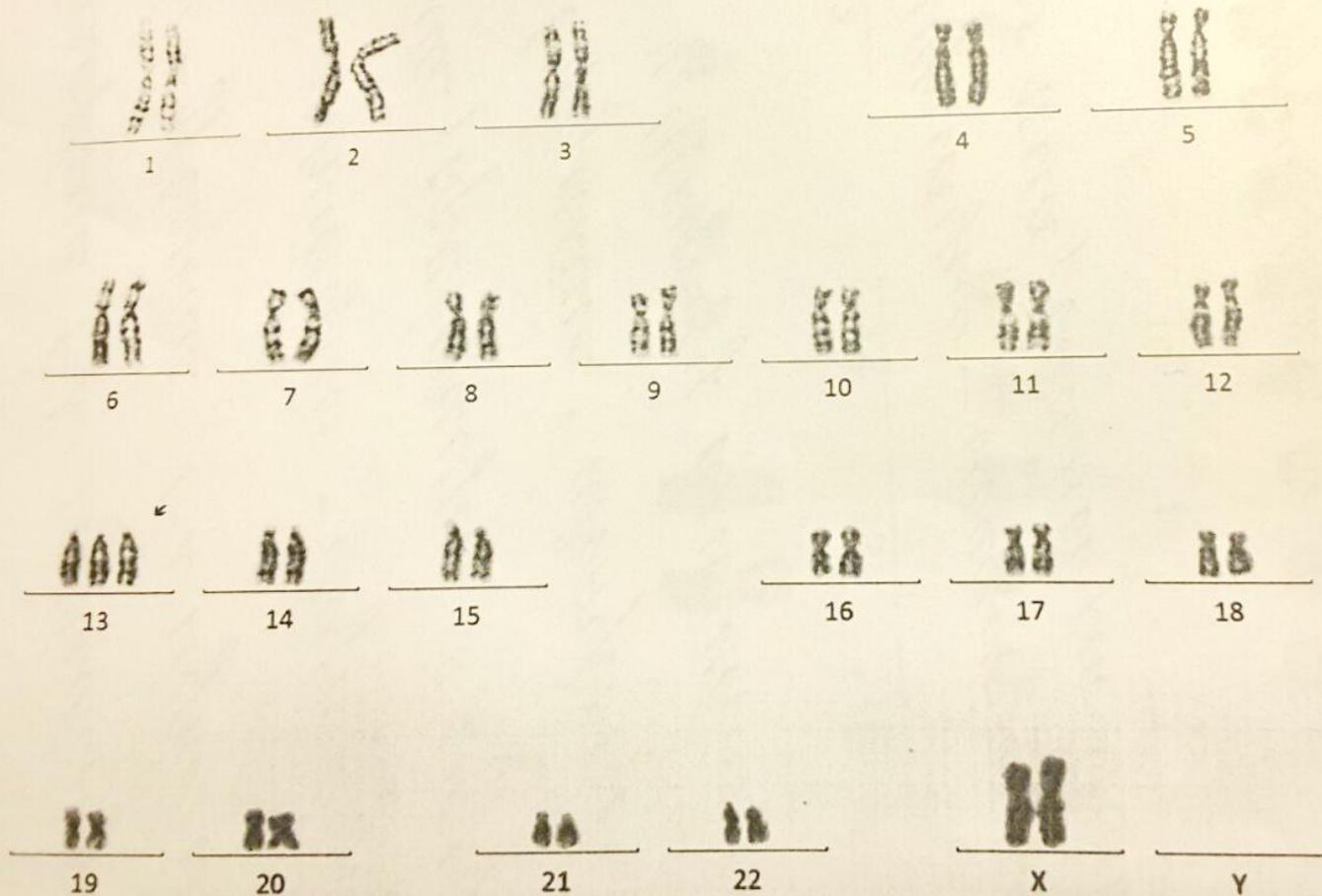


Патау

- 47,XX+13
- 46,XX,der(13;13)(q10;q10)

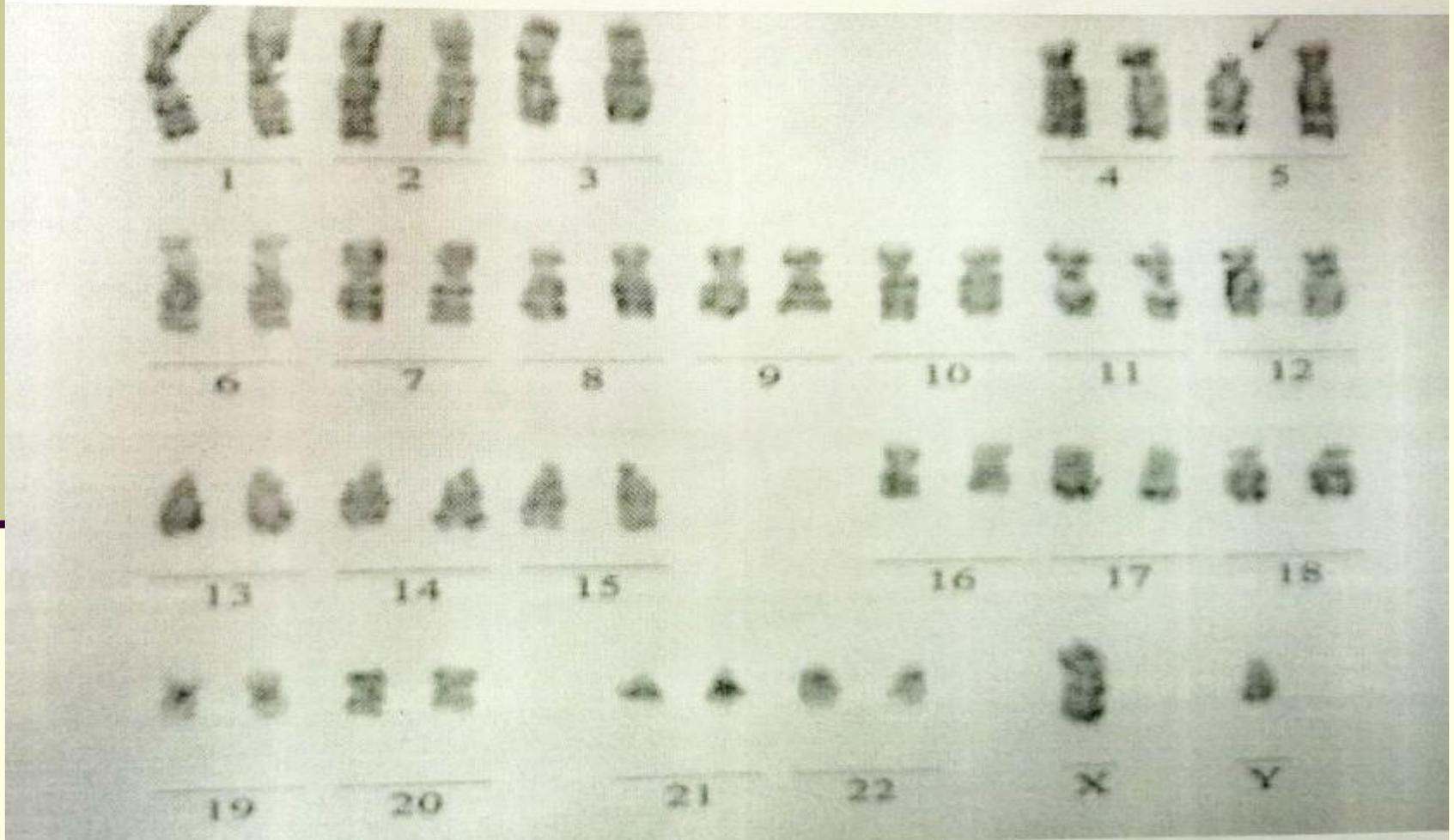


47, XX, +13 (c. Платер)



46,XY,del(5p)(15)

Кариотип при с. «крика кошки»



-
- Снд Хиршхорна –Вольфа
 - 46,XX,del(4p)

 - Делеция короткого плеча 4 хромосомы

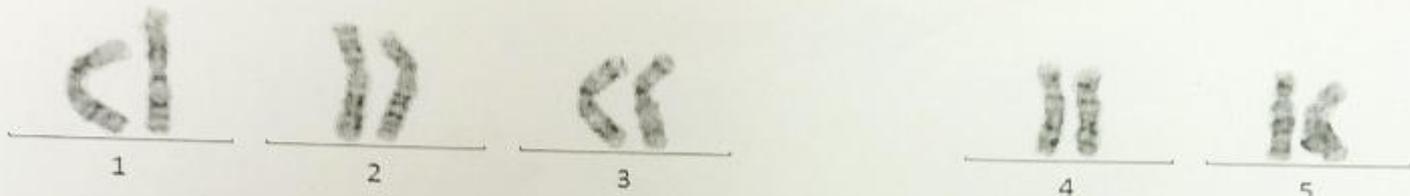
Снд Шерешевского-Тернера

45,X0

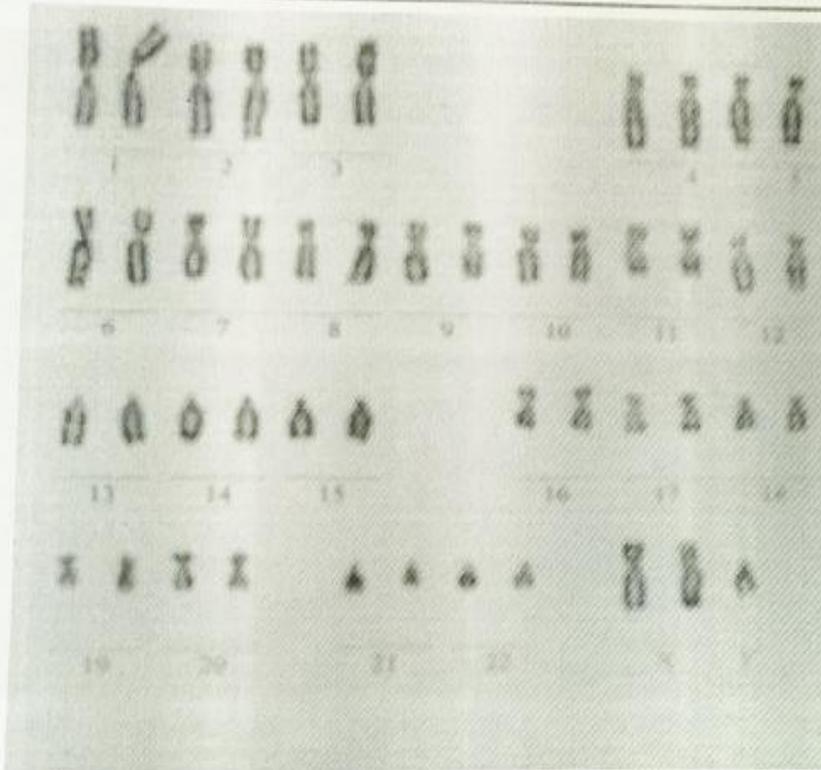
46,X,i(Xq)

46,X,del(Xq)

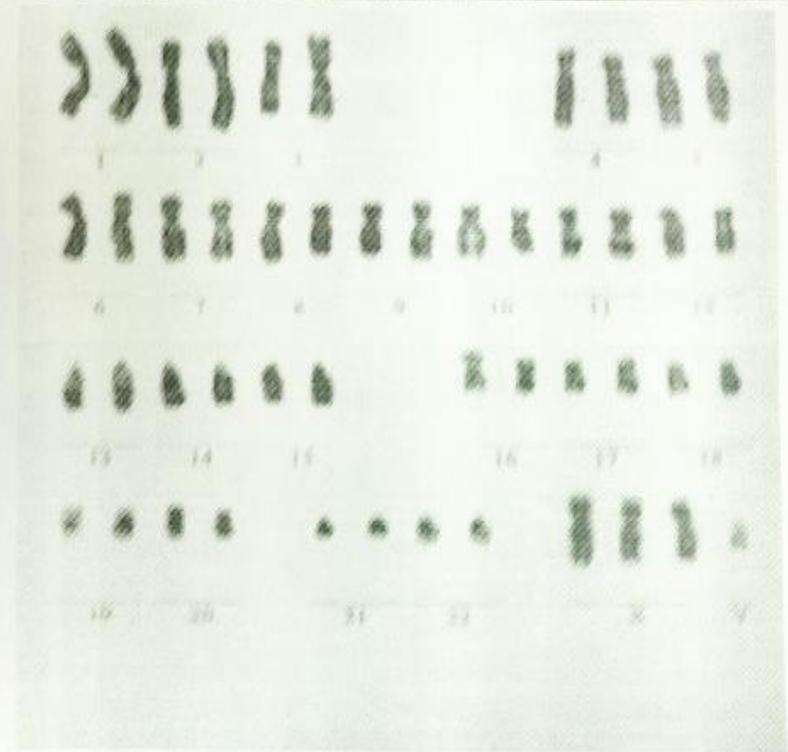
мозаики 45X/46,XX



Кариотипы при с.Клайнфельтера

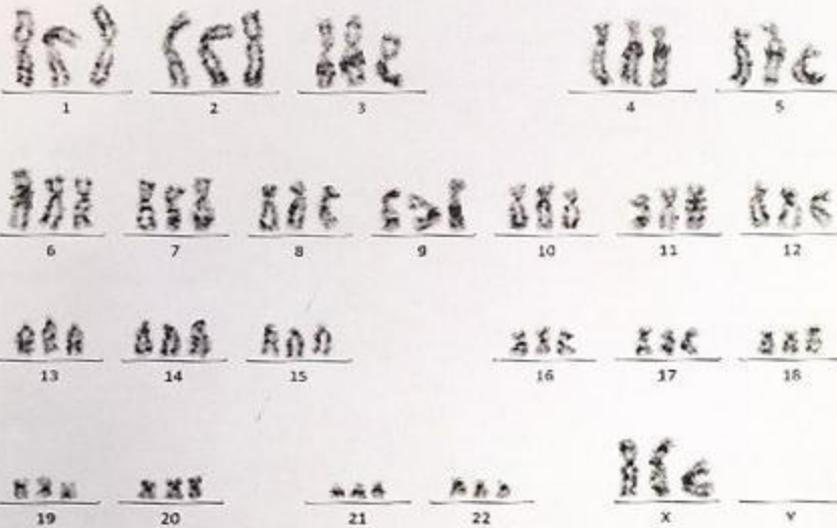


47, XXY



48, XXXY

Полиплоидии



69, XXX



92, XXYY

92, XXXY (heterozygous)

5777 6677 8888

1

2

3

9999 1111

4

5

2222 3333 4444 5555 6666 7777 8888

6

7

8

9

10

11

12

9999 8888 7777

13

14

15

6666 5555 4444

16

17

18

3333 2222

19

20

1111 0000

21

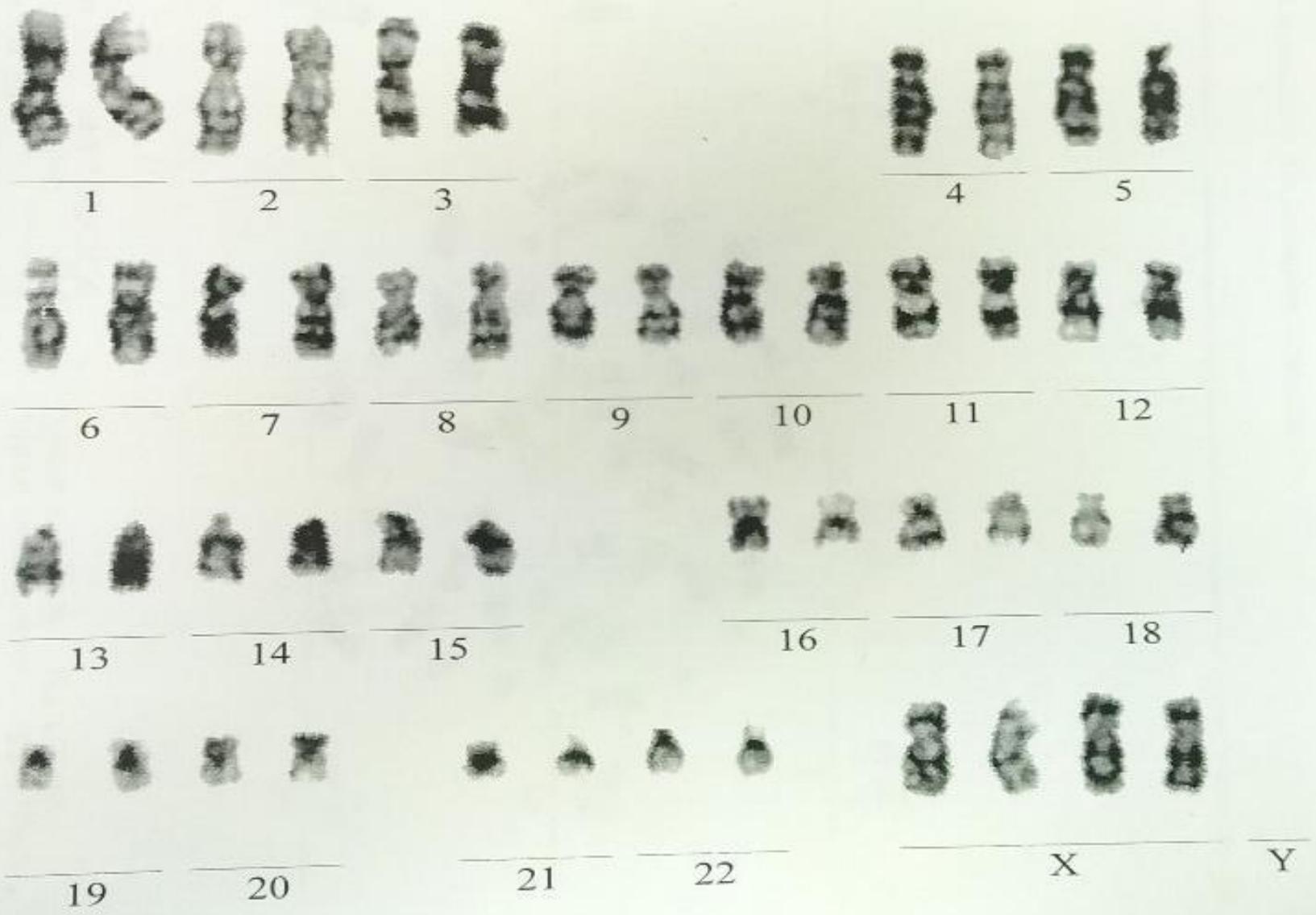
22

9999 _____

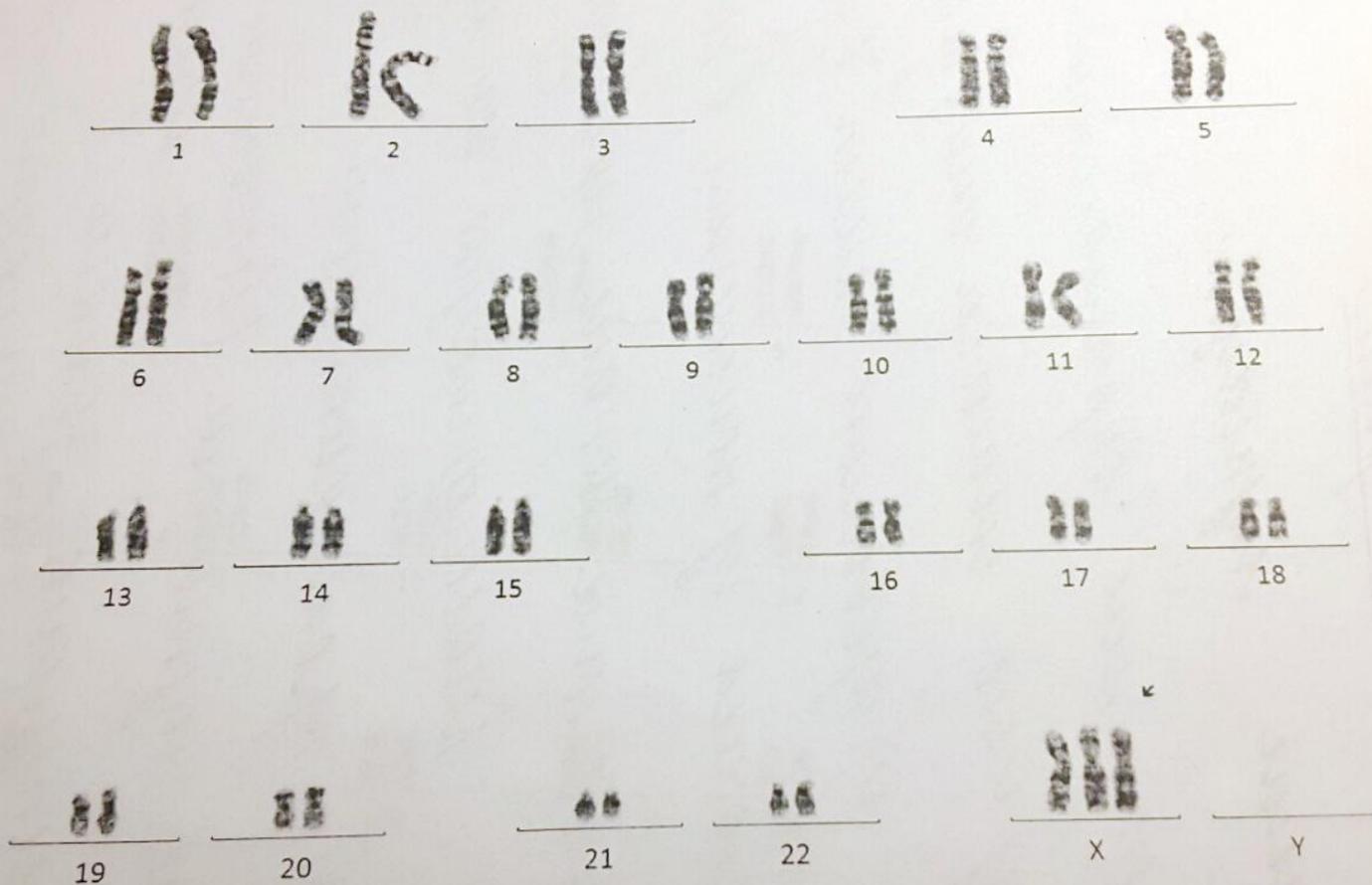
X

Y-

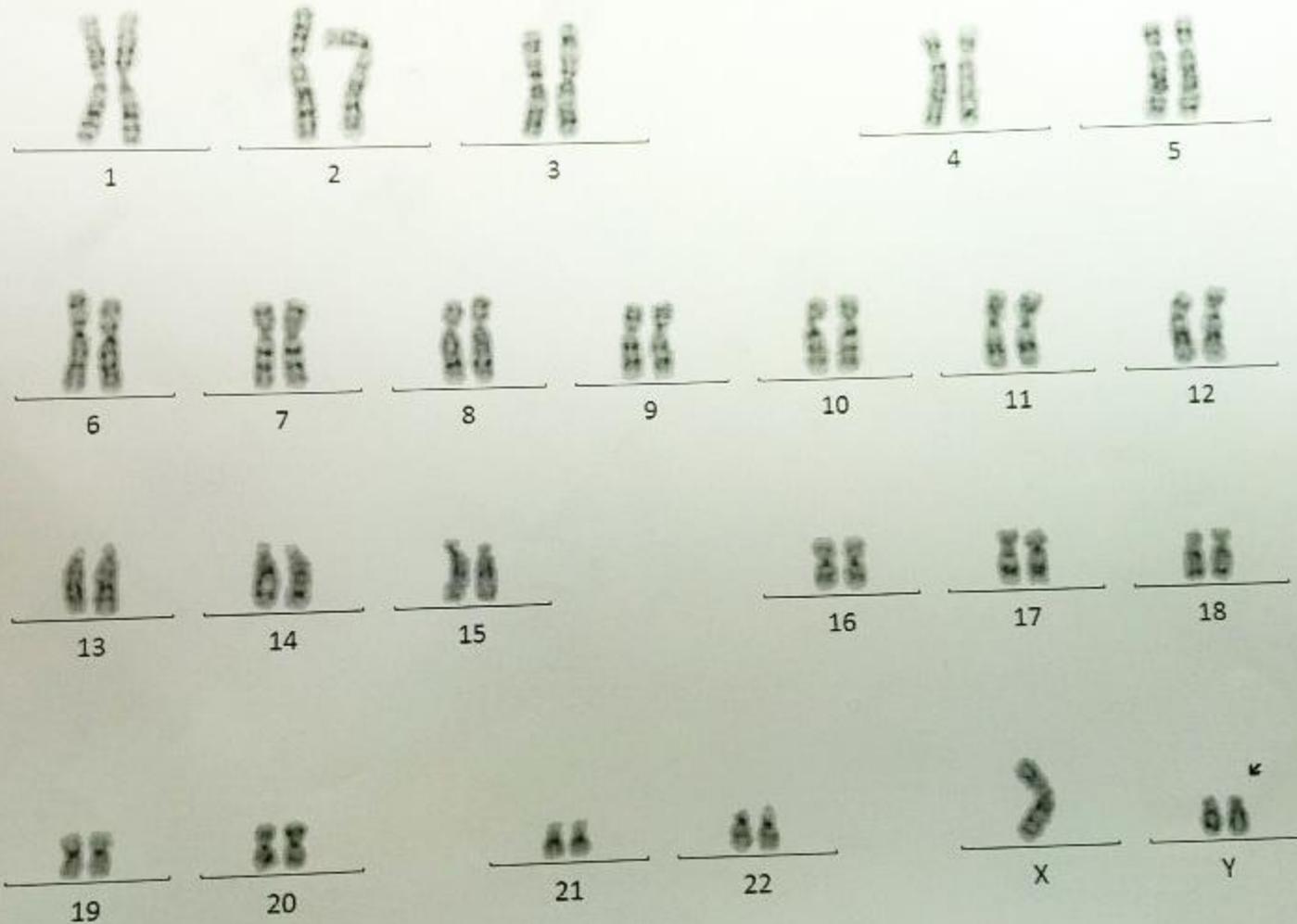
Кариотип : 48, XXXX



47,XXX (triploomy X)



47, Xyy (с. гисомии Y)



Снд Ангельмана

- 46, XX (15)(q11.2-q13)
- Делеция участка 15й хромосомы от матери
- Геномный импринтинг – избирательная экспрессия генов либо материнской либо отцовской хромосомы.
- Ген, вызывающий Ангельмана, экспрессируется с материнской

Снд Прадера-Вилли

- 46,XX,(15)(q11-q13)
- Делеция участка 15ой хромосомы от отца
- Или при унипарентальной дисомии материнского типа (15ая хромосома отца отсутствует)

-
- **Снд Беквита –Видемана**
 - Дисомия части короткого плеча 11ой хромосомы
 - микродупликация

 - **46,XX,(11)(p15.5)**

-
- **Лангера –Гидиона**
 - Микроделеция длинного плеча 8ой хромосомы
 - **46,XX, del(8)(q24.11-q24.13)**



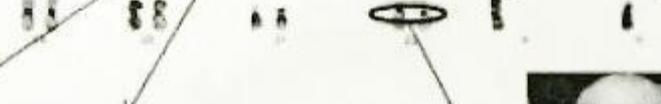
Langer-Gidion



Wolf Hirschhorn



Cri-du-Chat



Williams-Beuren



Miller-Dieker



Prader-Willi



Angelman



DiGeorge



Smith-Magenis