

ЛЕКЦИЯ №4

Мутации как основа наследственной патологии человека

Лектор

Зав.курсом мед.генетики ГОУ ВПО СОГМА Росздрава

Гетоева Залина Казбековна

ПЛАН ЛЕКЦИИ

- 1. Мутации:**
определение и классификация.
- 2. Геномные и хромосомные мутации:**
виды, механизмы, биологические эффекты, номенклатура.
- 3. Генные мутации:**
виды, механизмы, биологические эффекты, номенклатура.
- 4. Частота мутаций.**
- 5. Социальные и биологические последствия мутаций.**
- 6. Врожденные, семейные и наследственные болезни:**
определение, классификация, характерные и отличительные особенности.

Вопрос 1

**Мутации:
определение и классификация.**



Мутации (от лат. *mutatio* - перемена) —

это изменения в молекулах или структурах, являющихся носителями генетической информации.

Мутации —

это изменения генетической информации, происходящие на разных уровнях ее организации (генном, хромосомном, геномном) и приводящие к появлению новых вариантов отдельных фенотипических признаков и фенотипов в целом.

Классификация мутаций



I. По наличию вызывающих факторов:

Спонтанные

Индукцированные

II. По месту возникновения:

Гаметические

Зиготические

Соматические

**III. По степени повреждения и изменения объема
генетической информации:**

Сбалансированные

Несбалансированные

IV. По характеру последствий:

Полезные

Нейтральные

Вредные

V. По степени тяжести вредных последствий:

Летальные

Полулетальные

Условно летальные

VI. По уровню повреждения генетического аппарата:

Геномные

Хромосомные

Генные

Вопрос №2

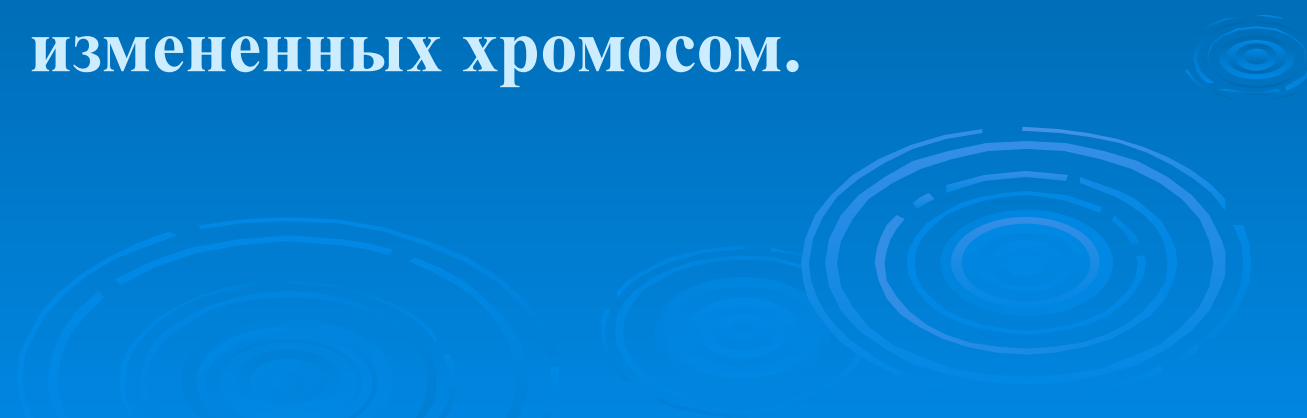
Геномные и хромосомные мутации:

виды, механизмы, биологические эффекты, номенклатура.



Геномные мутации —
это изменения числа хромосом,
затрагивающие весь геном
(хромосомный набор) или отдельные хромосомы.

Геномные мутации приводят
к дисбалансу генетического материала (дозы генов),
измененных хромосом.

The background of the slide features several sets of concentric circles in a lighter blue shade, resembling ripples on water. These circles are positioned in the lower half of the slide, with one set on the left, one in the center, and a larger, more prominent set on the right.

Классификация геномных (численных) мутаций

	Вид плоидности			
	Нормоплоидия		Гетероплоидия	
	Гаплоидия	Эуплоидия	Полиплоидия	Анеуплоидия
Формула клетки	n	$2n$	Kn $K > 2$	$2n \pm K$ $K \neq n$
Число хромосом и тип мутации	23	46	$n=3 - 69$ триплоидия	$2n - 2$ нуллисомия
			$n=4 - 92$ тетраплоидия	$2n - 1$ моносомия
			$n=5 - 115$ пентаплоидия	$2n + 1$ трисомия
				$2n + 2$ тетрасомия
				$2n + 3$ пентасомия

**Полиплоидия —
кратное увеличение числа хромосомных наборов**

3n=69 — Триплоидия — наличие лишних 23 хромосом отцовского или материнского происхождения.

Кариотип типа **69,XYY** - летален,
Кариотипы типа **69,XXX** и **69,XXY** -
совместимы с внутриутробным развитием и живорождением.

4n=92 - Тетраплоидия - наличие лишних 46 хромосом,
характерна для клеток
бластоцисты, трофобласта, печени и мегакариоцитов.

Анеуплоидия -
изменения числа отдельных хромосом,
некратные гаплоидному хромосомному набору

+ (плюс) мутации

$2n + 1 = 47$ - Трисомия

наличие дополнительной гомологичной хромосомы.

Характерна для мелких аутосом и половых хромосом:

+13, +18, +21, +22, XXX, XXU

$2n + 1 + 1 = 48$

$2n + 1 + 1 + 1 = 49$

Множественные или Сочетанные трисомии -

наличие дополнительных хромосом в 2 и более парах хромосом.

Полисомия —
увеличение числа хромосом
в пределах одной пары гомологичных хромосом

$2n + 2 = 48$ — **тетрасомия**

$2n + 3 = 49$ — **пентасомия**

Характерна для половых хромосом:

тетрасомия X — **48, XXXX**; пентасомия X — **49, XXXXX** ;

дисомия Y-хромосомы — **47, XYY**;

сочетанная дисомия X и Y-хромосом — **49, XXYY**

- (минус) мутации

$2n - 1 = 45$ - Моносомия -

отсутствие одной из пары гомологичных хромосом

$2n - 2 = 44$ - Нуллисомия -

отсутствие обеих гомологичных хромосом.

Моносомии по аутосомам и нуллисомия типа 45,Y – летальны.

В клинической цитогенетике описаны сочетания **моносомии X-хромосомы** с **трисомией** по одной из **аутосом**, без изменения общего числа хромосом в кариотипе:

$$2n - 1 + 1 = 46.$$

Геномные мутации,
присутствующие **во всех клетках** исследуемого организма,
называют **истинными**, или **полными** формами.

Геномные мутации,
присутствующие только **в части клеток** организма,
возникшего из одной зиготы, называют
мозаичными формами (**mos**).

Присутствие на хромосомных препаратах
клеточных клонов от разных зародышей
(например, с наборами гоносом XX и XY)
указывает на наличие **химеризма** (**chi**).

Однородительская дисомия
(**uniparental disomy**, или **upd**) —

явление, при котором в кариотипе с нормальным набором хромосом хромосомы одной пары происходят от одного родителя, т.е. имеют одинаковое происхождение (материнское — **updm** или отцовское — **updp**).

Варианты однородительской дисомии

- **Гетеродисомия** - вследствие нерасхождения хромосом в 1-ом делении мейоза оба гомолога в кариотипе происходят от одного родителя.
- **Изодисомия** - вследствие нерасхождения хроматид во 2-м делении мейоза или вследствие дупликации хромосомы одного из родителей при дроблении моносомной зиготы гомологичные хромосомы – результат удвоения хромосомы одного родителя.

Механизмы возникновения геномных мутаций



Триплоидия —
результат нарушения оплодотворения в виде
диандрии - наличия 2-х отцовских геномов или
дигении - наличия 2-х материнских геномов.

Диандрия —
следствие оплодотворения одной яйцеклетки
2 сперматозоидами с n -числом хромосом
(при неэффективном блоке полиспермии), либо
1 сперматозоидом с нередуцированным - $2n$ числом хромосом
(при созревании тетраплоидных сперматоцитов или нарушении их цитотомии).

Дигения —
следствие нерасхождения
гомологичных **хромосом** в анафазе I деления мейоза или
чаще — **хроматид** в анафазе II деления мейоза при овогенезе.

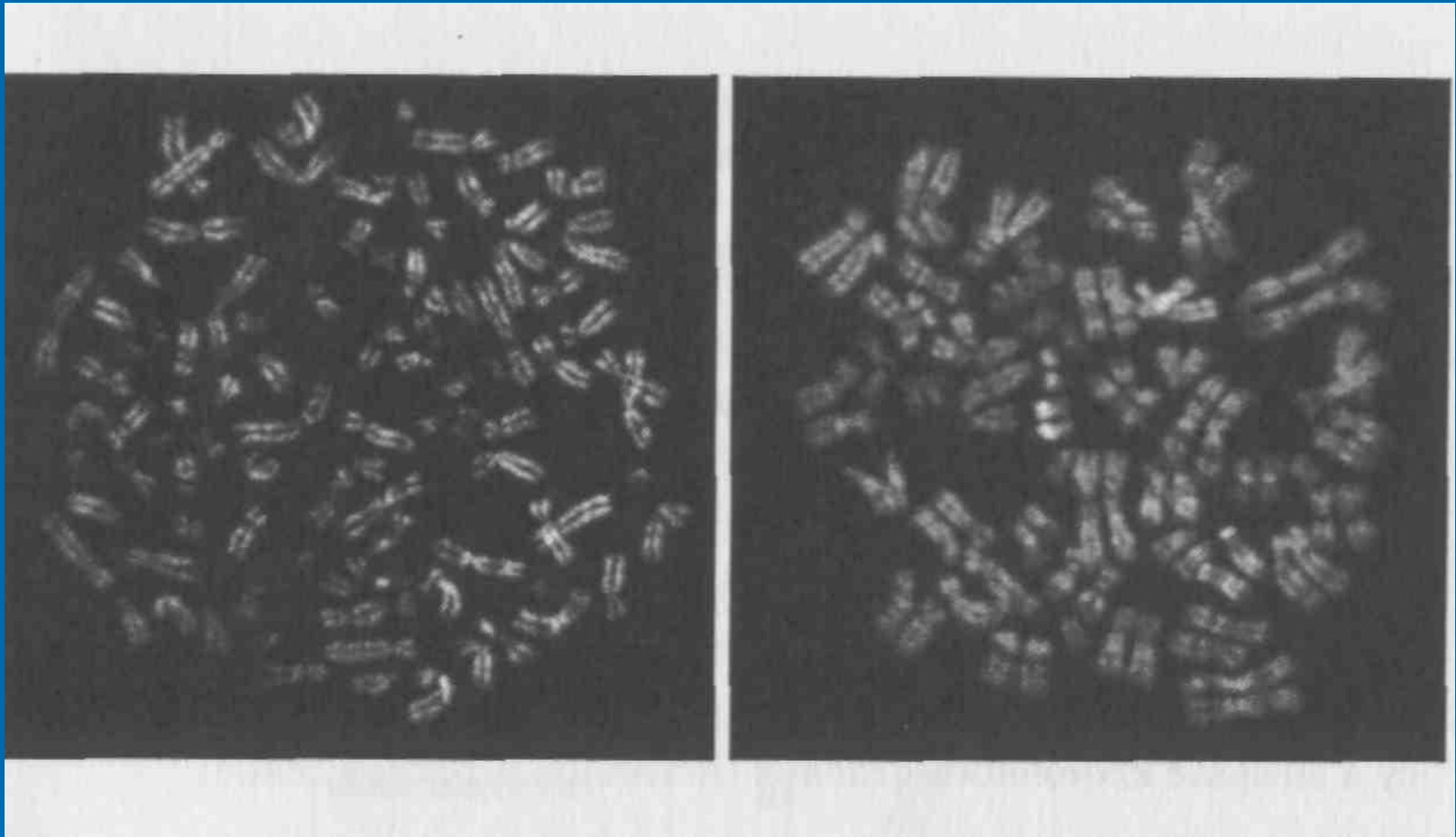
Тетраплоидия —

исключительно результат нарушенного митоза вследствие блокирования веретена деления или эндомиоза.

Блок веретена деления при митозе приводит к нерасхождению хроматид на стадии анафазы (образуются клетки с **$4n$** числом хромосом).

При **эндомиозе** клетки, фактически завершившие основные фазы митоза, не осуществляют кариотомию или цитотомию, после чего снова вступают в интерфазу и участвуют в репликации хромосом (эндорепликация).

В результате при очередном митозе образуются клетки с **$4n$** числом хромосом.



а

б

Тетраплоидные метафазные пластинки на прямых препаратах из хориона
(окраска QFH/АсD):

а — блокирование веретена деления (92.XXXX); б — эндомитоз (92.XXYY)

Анеуплоидия —

результат нарушения сегрегации или расхождения хромосом во время анафазы митоза или мейоза

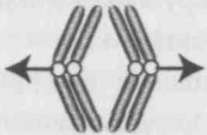
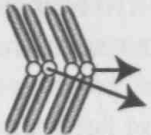
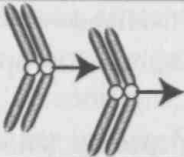
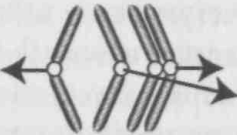
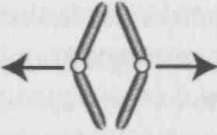
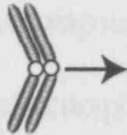
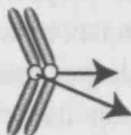
Собственно нерасхождение или **истинное нерасхождение** - сегрегация (совместное отхождение) обеих гомологичных хромосом или хроматид в анафазе I мейоза или II мейоза и митоза (соответственно).

Предделение или **преждевременное разделение центромер** происходит вследствие разрыхления центромерных районов хромосом и повышает риск их аномальной сегрегации как в ходе мейоза, так и при митозе.

В последнем случае образуется большое число анеуплоидных соматических клеток и микроядер (при синдроме Робертса — по аутосомам, у женщин с мозаицизмом 47, XXX в лимфоцитах при невынашивании беременности).

Запаздывание, или **отставание хромосом** (anaphase lagging) — это полное отсутствие или замедленное относительно остальных хромосом движение хромосомы (или хроматиды) в анафазе, обусловленное, как правило, нарушением ее ориентации вследствие нарушения формирования и функционирования **кинетохора** — области центромеры, ответственной за прикрепление микротрубочек веретена деления.

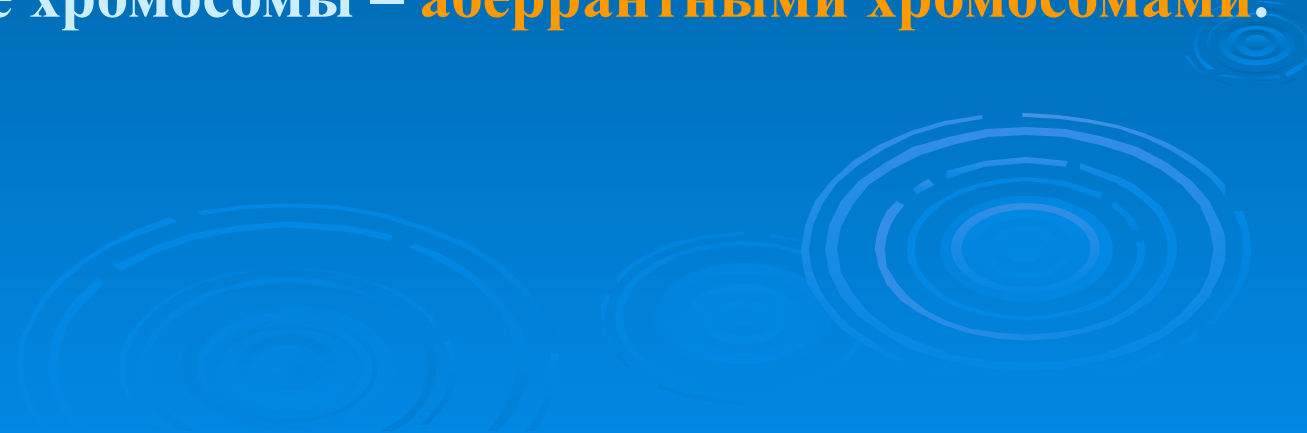
Запаздывающие хромосомы элиминируются или образуют микроядра, что приводит к моносомии при митозе или гипогамплоидии при мейозе.

I деление мейоза	
Нормальная сегрегация	
Истинное нерасхождение MI	
Случайная сегрегация унивалентов (ахизматическое нерасхождение)	
Преждевременное расхождение сестринских хроматид	
II деление мейоза	
Нормальная сегрегация	
Истинное нерасхождение M II	
Случайная сегрегация сестринских хроматид	

Механизмы анеуплоидии при мейозе

Хромосомные мутации —
это изменения структуры и формы
одной или нескольких хромосом ,
сопровождающиеся или не сопровождающиеся
дисбалансом заключенного в них
генетического материала.

Структурные хромосомные мутации называют
перестройками, или **абберациями**,
а измененные хромосомы — **абберантными хромосомами**.

A decorative graphic consisting of several sets of concentric circles in a lighter blue shade, located in the bottom right corner of the slide.

Основу хромосомных aberrаций составляют **разрывы** хромосом, которые могут возникать:

- в ходе репликации ДНК и редупликации хромосом;
- при неравном кроссинговере;
- в момент расхождения хромосом в анафазе клеточных делений;
- под действием грубых факторов внешней среды;
- спонтанно.

Хромосомные aberrации сопровождаются :

- изменением **генного состава** (состава групп сцепления) аномальной хромосомы;
- изменением **места положения гена** в хромосоме (эффект положения гена);
- **частичным генным дисбалансом** (изменением дозы генов аномального участка хромосомы);
- изменением **структуры гена** (при внутригенных разрывах или внутригенном кроссинговере).

Классификация хромосомных aberrаций



Структурные хромосомные перестройки - абберрации

Внутрихромосомные

Пробелы - g

Изохромосомы - i

Делеции - del

Кольцевые
хромосомы - ring

Дупликации -
dup

Хромосомные
фрагменты -fr

Инверсии - inv

Маркерные
хромосомы - mar

Межхромосомные

Транслокации – t , trans

Реципрокные
транслокации – rcr

Нереципрокные
транслокации

Робертсоновыские
транслокации – rov

Инсерции - ins

Номенклатура хромосомных мутаций

