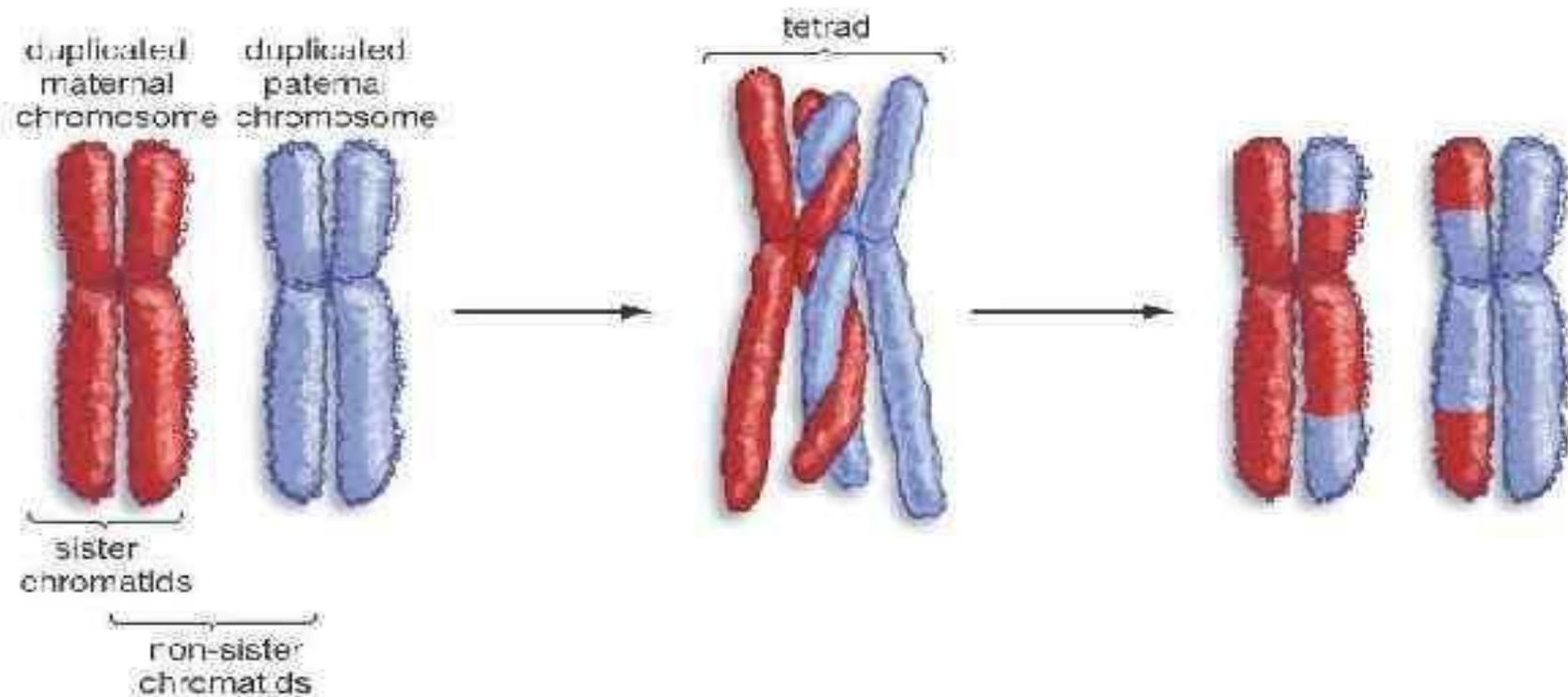


Цитогенетический метод
изучения наследственности
человека.

Хромосомные болезни.

Конъюгация и кроссинговер

Exchange of parts of non-sister chromatids.



Кроссинговер - Crossing-over – обмен гомологичными участками хромосом. Результат - *рекомбинация* – появление новых сочетаний наследственных задатков в хромосомах

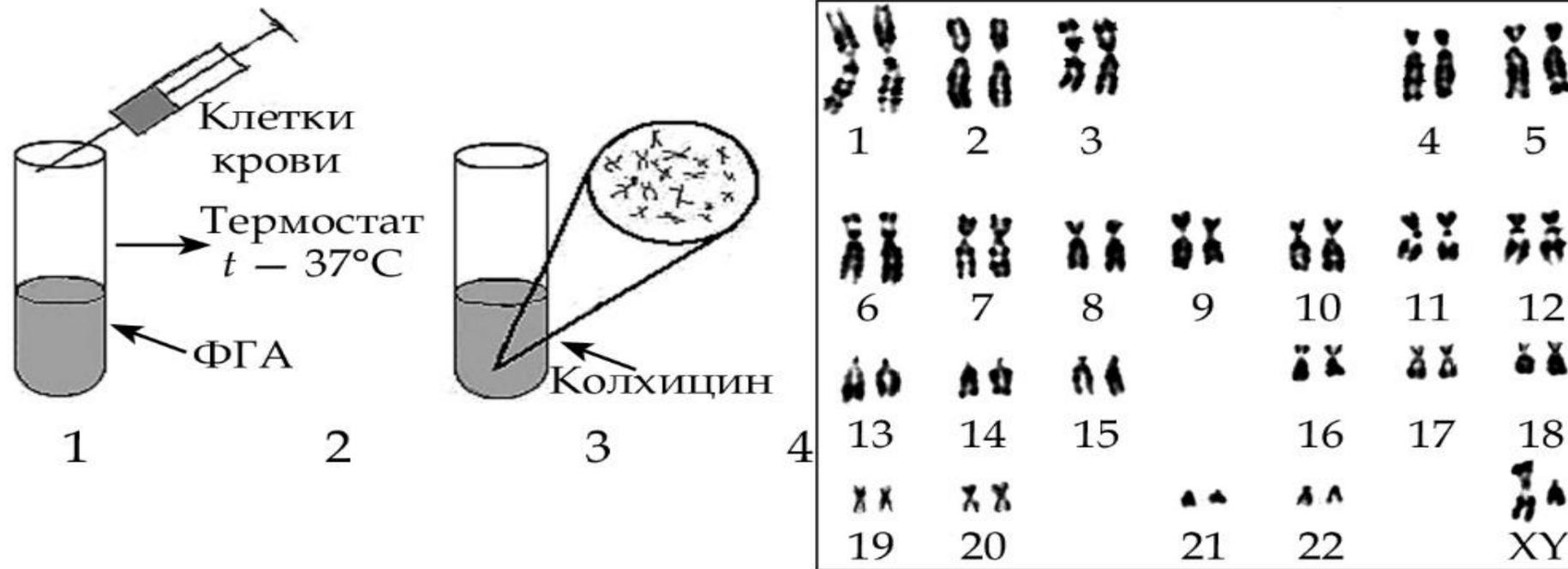
Цитогенетический метод

С помощью данного метода можно изучать наследственный материал клетки:

- совокупность хромосом в целом (**кариотипирование**)
- наличие и количество X-хромосом (**определение полового хроматина — число глыбок полового хроматина или телец Барра**).

Исследование проводится с помощью светового микроскопа (изготовление и изучение микропрепаратов).

Кариотипирование



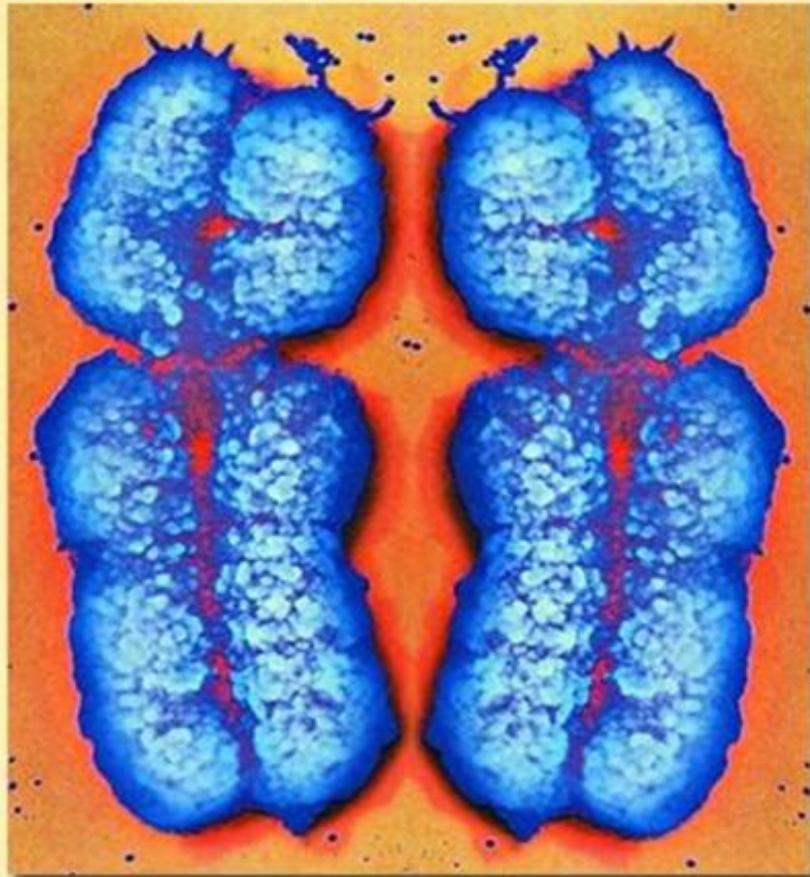
- Рис. 56.** Последовательность действий для получения кариотипа человека:
1. Помещение лимфоцитов (лейкоцитов) в среду с фитогемагглютинином (ФГА).
 2. Культивирование клеток (митотические деления клеток).
 3. Остановка митоза на стадии метафазы путем введения в среду колхицина.
 4. Обработка гипотоническим раствором, изготовление микропрепаратов, получение микрофотографий метафазных пластинок (кариотипов).
 5. Составление индивидуального хромосомного комплекса (кариограммы)

Половой хроматин

В клетках мужчин (кариотип 46, XY) X-хромосома **всегда выполняет активную** функцию, а у женщин (46, XX) одна X-хромосома является активной, а другая X-хромосома **находится в неактивном**, спирализованном состоянии. Она выявляется в виде компактной темной глыбки в интерфазном ядре соматических клеток нормальных женщин и называется тельцем Барра или половым X-хроматином.

Инактивация одной из двух X-хромосом происходит в эмбриогенезе, причем закономерности в инактивации отцовской или материнской хромосомы нет (**гипотеза Лайон**). При любом числе X-хромосом в активном состоянии будет только одна, следовательно, **половой X-**

ПОЛОВЫЕ ХРОМОСОМЫ



ПОЛОВЫЕ ХРОМОСОМЫ ЖЕНЩИНЫ

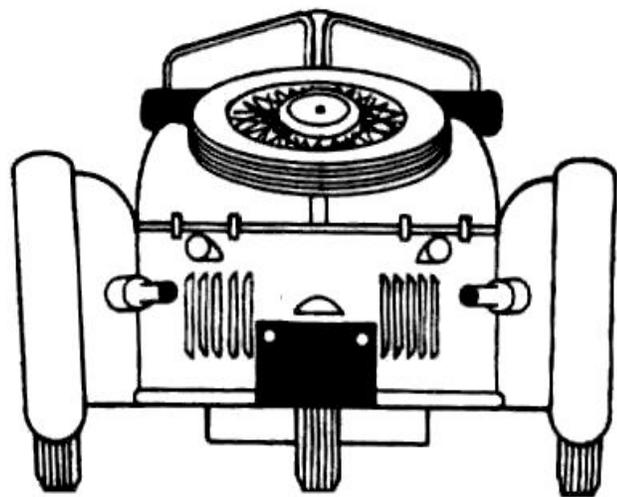
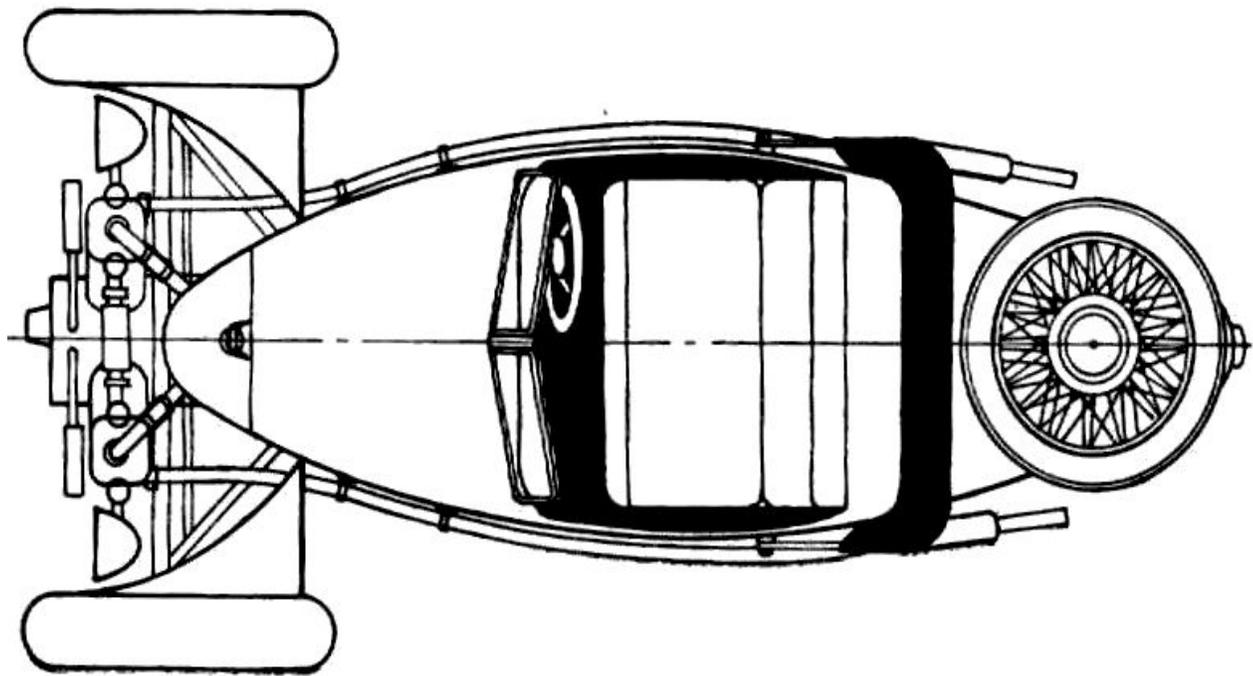
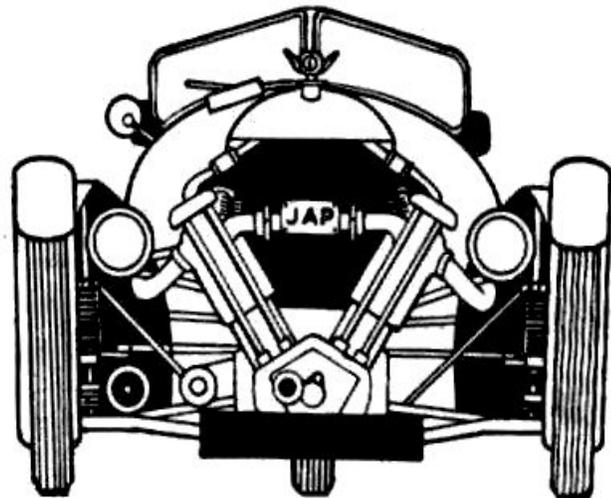
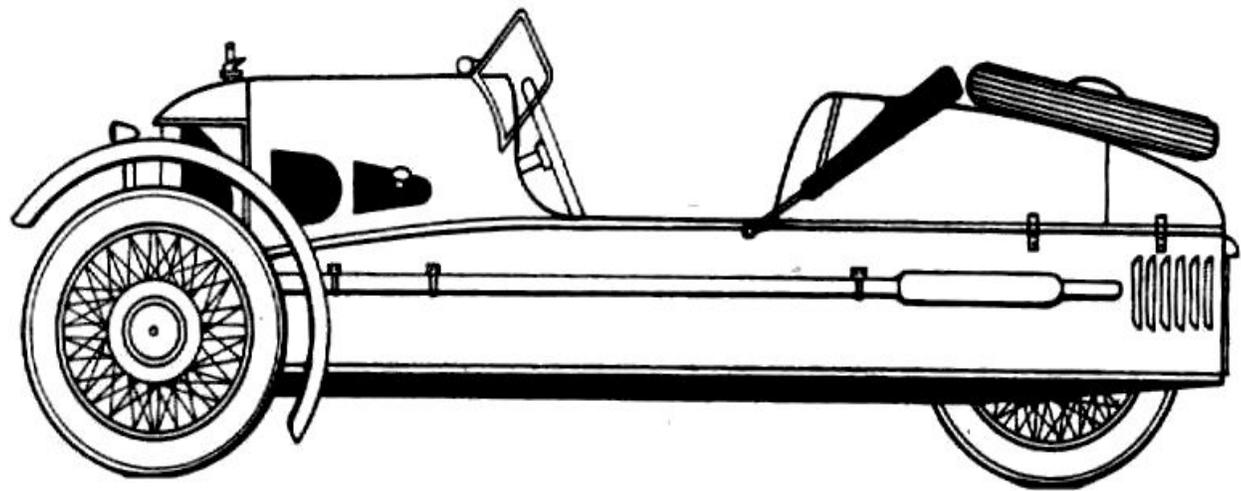


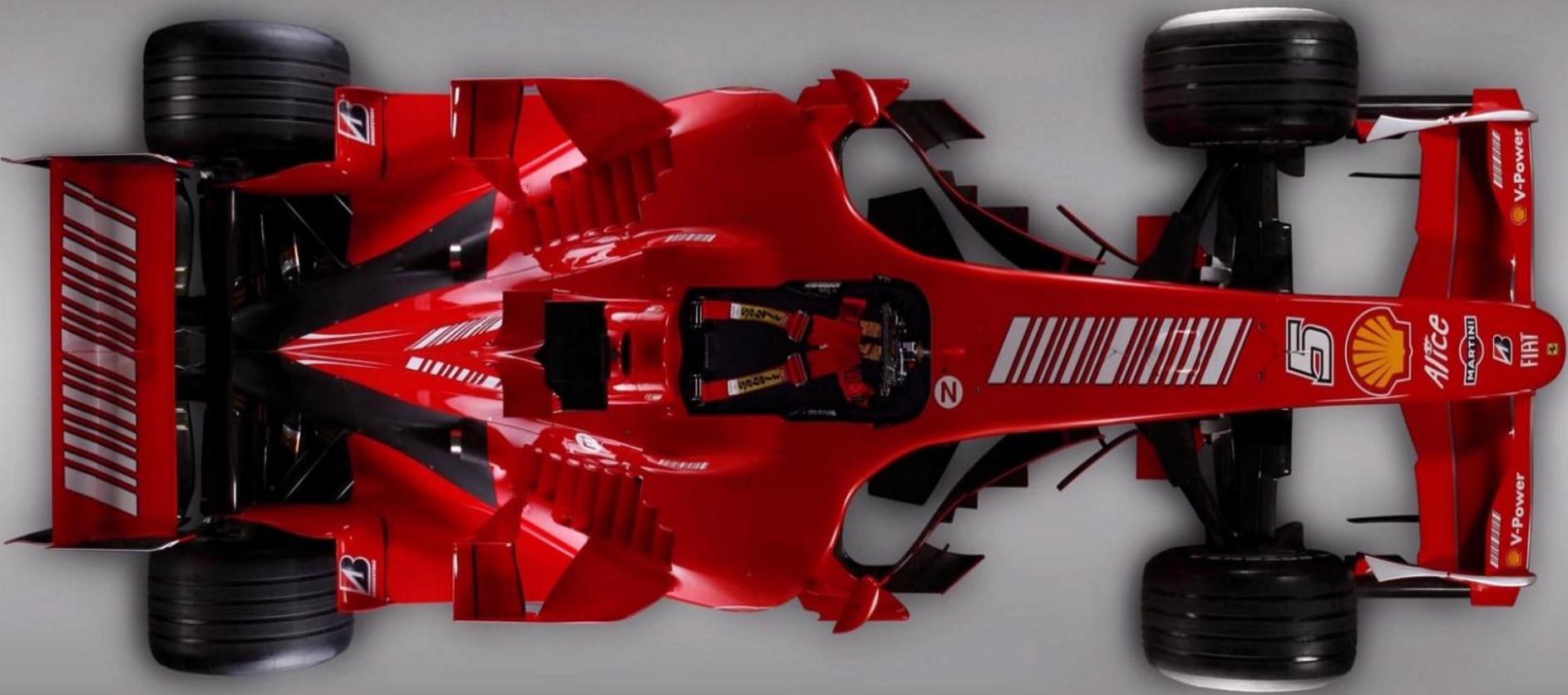
ПОЛОВЫЕ ХРОМОСОМЫ МУЖЧИНЫ

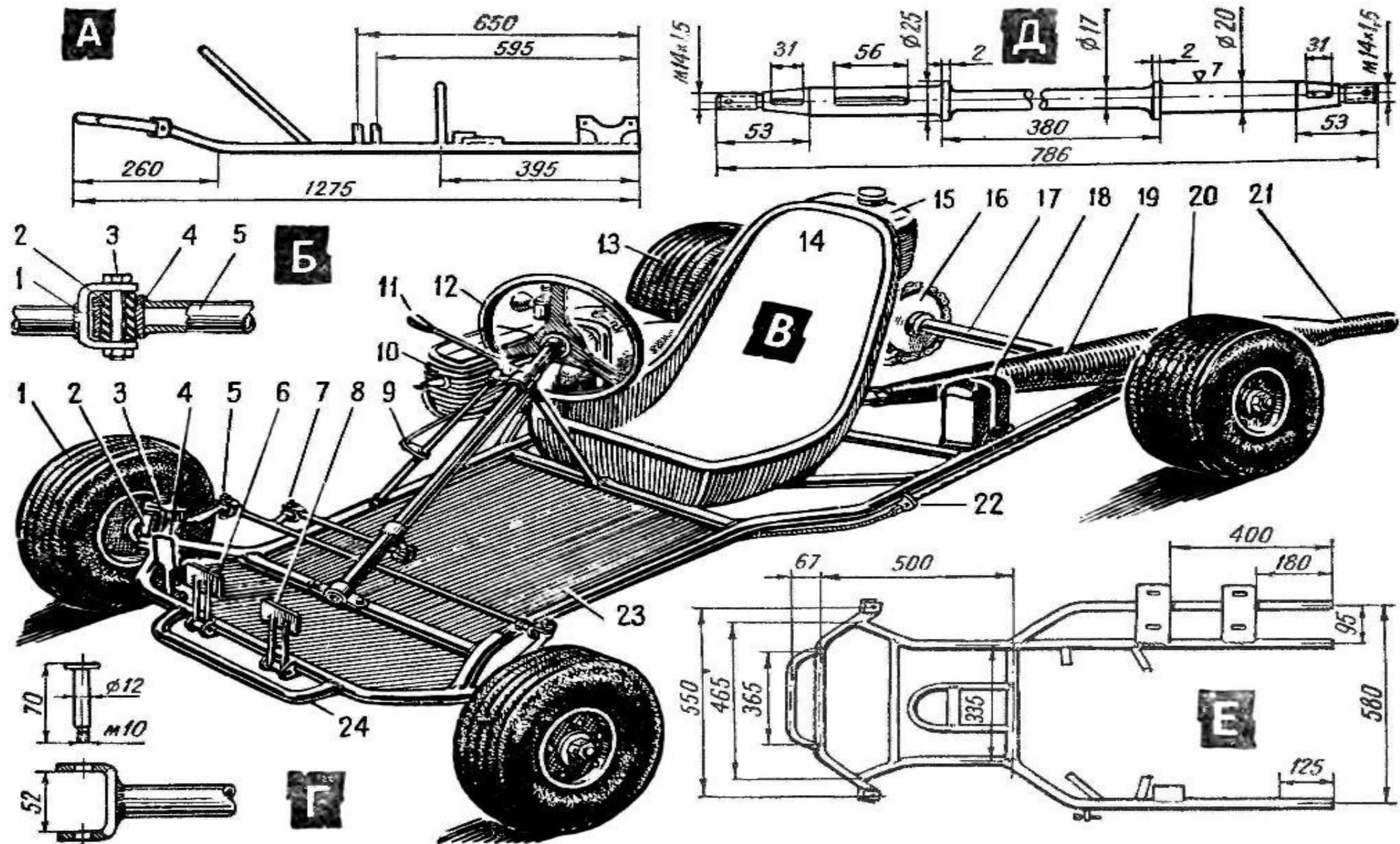
Пару хромосом, которой женский пол отличается от мужского, называют половыми хромосомами. У женщин половые хромосомы одинаковые — их обозначают XX, а в клетках у мужчин они разные — X и Y.

Половой хроматин

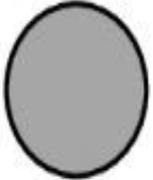
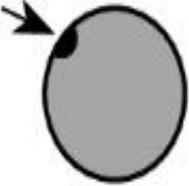
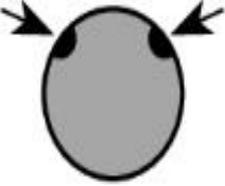
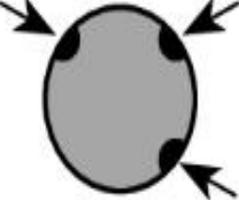








**Глыбки полового X-хроматина (тельца Барра)
в ядрах соматических клеток человека**

	<p>Нормальный мужчина (XY) или женщина с синдромом Шерешевского-Тернера (XO)</p>
	<p>Нормальная женщина (XX) или мужчина с синдромом Клайнфельтера (XXY)</p>
	<p>Женщина с трисомией X (XXX) или мужчина с синдромом Клайнфельтера (XXXY)</p>
	<p>Женщина с полисомией X (XXXX) или мужчина с синдромом Клайнфельтера (XXXXY)</p>

Пренатальная диагностика

Пренатальная диагностика проводится до 22 недели беременности и является одним из методов первичной профилактики наследственных болезней.

Методы делятся на три группы:

просеивающие,

неинвазивные,

инвазивные (с последующей лабораторной диагностикой).

Для каждого метода есть свои показания и противопоказания, разрешающие возможности, осложнения после проведения процедур. Выбор метода строго индивидуализирован в соответствии с конкретной ситуацией в семье и состоянием здоровья беременной

Пренатальная диагностика

- **Просеивающие методы** позволяют выявить женщин, имеющих повышенный риск рождения ребенка с наследственной патологией (возраст матери — 35 лет и старше, повторные спонтанные прерывания беременности и др.). К этим методам относятся: определение концентрации альфа-фетопротеина (АФП) в сыворотке крови беременной (выявляют врожденные дефекты нервной трубки); уровня хорионического гонадотропина (повышен при синдроме Дауна) и несвязанного эстриола (уменьшен при синдроме Дауна); ультразвуковое обследование (УЗИ).
- **Неинвазивные методы:** обследование плода без оперативного вмешательства с помощью ультразвукового обследования (УЗИ). Проводится с 6 до 23 недели с целью выявления врожденных пороков развития (редукция конечностей, отставание в росте, анэнцефалия и др.).
- **Инвазивные методы:** хорион- и плацентобиопсия (получение небольших кусочков ворсин хориона и кусочков плаценты с 7 по 16 неделю беременности трансабдоминально или трансцервикально под контролем УЗИ), получение амниотической жидкости и клеток плода на 15-18 неделе беременности (рис. 57), биопсия кожи плода, кордоцентез (взятие крови из пуповины под контролем УЗИ с 18-22 недели беременности).

Полученный материал подвергается цитогенетическому, биохимическому, молекулярно-генетическому исследованию. Результаты используются в пренатальной диагностике хромосомных и генных болезней, определении пола, выявлении пороков развития.

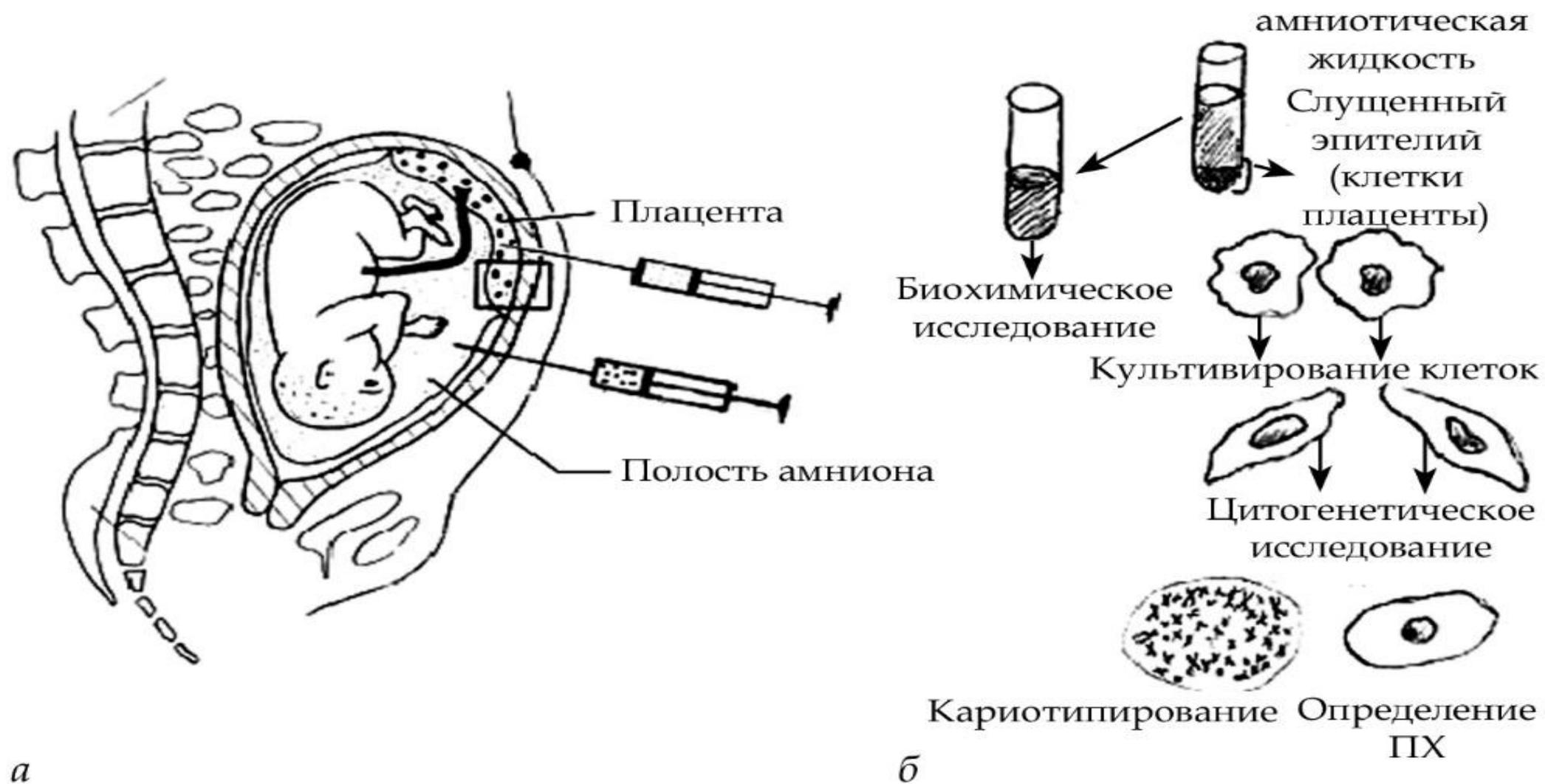


Рис. 57. Амниоцентез и биопсия плаценты: *а* — получение амниотической жидкости с клетками эмбриона (плода) или клеток плаценты; *б* — исследование материала биохимическими и цитогенетическими методами

Классификация хромосом человека

Хромосомный набор (**кариотип**) соматической клетки характеризуется формой хромосом, их количеством, размерами, характерными для каждого вида.

Препараты хромосом можно приготовить из всех тканей и клеточных суспензий, содержащих делящиеся клетки.

Наиболее часто препараты метафазных хромосом готовят из **лимфоцитов** периферической крови, которые предварительно культивируют в присутствии стимулятора митозов — митогена **фитогемагглютинаина (ФГА)**, так как клетки периферической крови не делятся

Денверская классификация

Классификация и номенклатура **равномерно окрашенных хромосом** (стандартное окрашивание) была разработана на международных совещаниях в Денвере (1960), Лондоне (1963) и Чикаго (1966). Согласно рекомендациям этих конференций, хромосомы располагаются в порядке уменьшения их длины от 1 до 23 хромосомы.

Они разделены на 7 групп, которые обозначены буквами английского алфавита от А до G.

Все пары хромосом предложено нумеровать арабскими цифрами: группа А 1-3, В 4-5, С 6-12 и X-хромосома, D 13-15, E 16-18, F 19- 20, G 21-22, Y-хромосома (табл. 13).

При этом хромосомы различных групп хорошо отличаются друг от друга (критерии: размер и форма — метацентрические, субметацентрические, акроцентрические), в то время как внутри группы их сложно различить, за исключением хромосом группы А

Денверская классификация хромосом

Группа хромосом	№ хромосом	Характеристика хромосом
A	1-3	Самые крупные хромосомы, хромосомы 1 и 3 – метацентрические, 2 – субметацентрическая
B	4-5	Крупные субметацентрические хромосомы
C	6-12, X	Хромосомы 6, 7, 8, 11, 12 – средние субметацентрики, X-хромосома по размерам и морфологии сходна с хромосомами 6 и 7
D	13-15	Акроцентрические хромосомы средних размеров
E	16-18	Довольно короткие хромосомы. Хромосома 16 – метацентрик, 17 и 18 – субметацентрики
F	19-20	Самые маленькие метацентрики, между собой не различимы
G	21-22, Y	21 и 22 – самые мелкие акроцентрические хромосомы. Y-хромосома выделяется как самостоятельная, она больше чем хромосомы группы

Парижская классификация хромосом

В начале 70-х годов XX века был разработан метод **дифференциальной окраски хромосом**, выявляющий характерную **сегментацию**, который позволил индивидуализировать каждую хромосому.

Различные типы сегментов обозначают по методам, с помощью которых они выявляются наиболее отчетливо (Q-сегменты, G-сегменты, T-сегменты, S-сегменты). Каждая хромосома человека содержит **свойственную только ей последовательность полос**, что позволяет идентифицировать каждую хромосому.

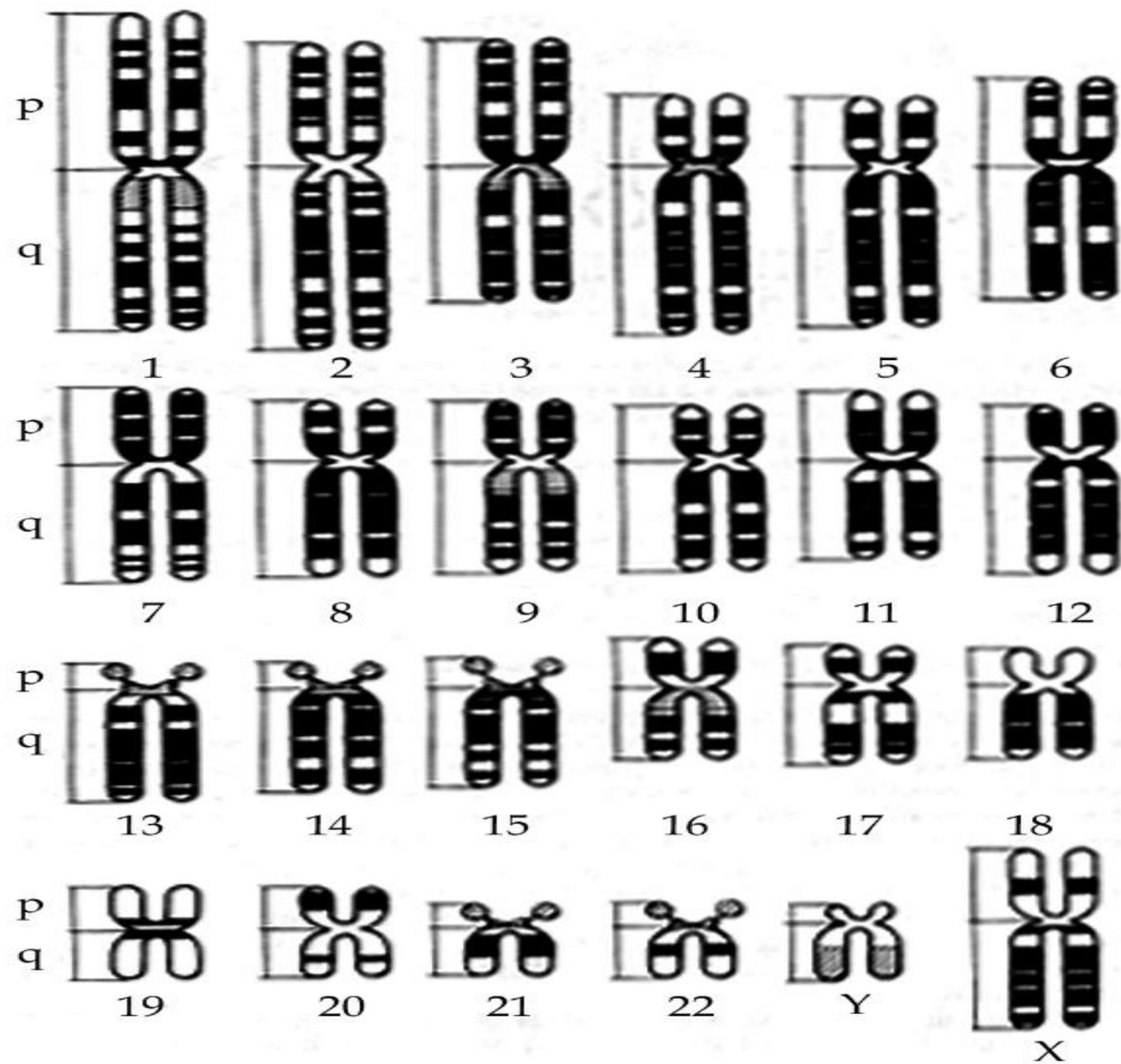


Рис. 58. Хромосомы человека при дифференциальной окраске: 1-22 — порядковый номер аутосомы; X, Y — половые хромосомы;

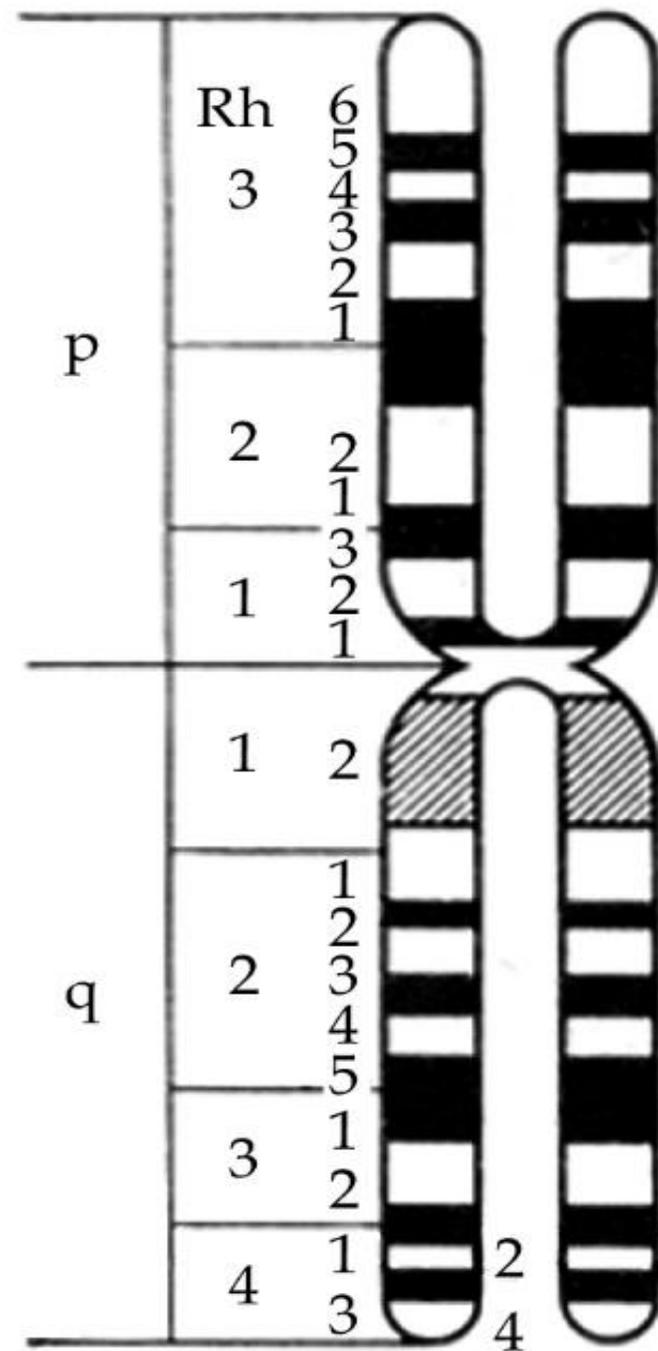
При описании кариотипа:

- указывается общее число хромосом и набор половых хромосом, между ними ставится запятая (**46, XX; 46, XY**)
- отмечается какая хромосома **лишняя** или какой не хватает (это указывается ее номером 5, 6 и др., или буквами данной группы А, В и др.); знаком «+» указывают на увеличение количества хромосом, знаком «-» указывают на отсутствие данной хромосомы - **47, XY,+ 21**
- **плечо** хромосомы, в котором произошло изменение (удлинение короткого плеча указывается символом (**p+**); укорочение (**p-**); удлинение длинного плеча указывается символом (**q+**); укорочение (**q-**);
- символы перестроек (транслокация обозначается **t**, а делеция — **del**) помещают перед номерами вовлеченных хромосом, а перестроечные хромосомы заключают в скобки. Наличие двух структурно-аномальных хромосом обозначается точкой с запятой (;) или нормальной дробью (**15/21**).

Система записи кариотипов

- 46, XX — нормальный кариотип (женщина)
- 46, XY — нормальный кариотип (мужчина)
- 45, X — синдром Шерешевского-Тернера (только женщина)
- 47, XXУ — синдром Клайнфельтера (только мужчина)
- 47, XXX — синдром «трисомии по X-хромосоме» (только женщина)
- 47, XYУ — синдром Вай-Вай
- 47, XX, + 21 — синдром Дауна (женщина)
- 47, XY, + 21 — синдром Дауна (мужчина)
- 47, XX, + 18 — синдром Эдвардса (женщина)
- 47, XY, + 18 — синдром Эдвардса (мужчина)
- 47, XX, + 13 — синдром Патау (женщина)
- 47, XY, + 13 — синдром Патау (мужчина)
- 46, XX, t (9/22) — хронический миелолейкоз (женщина)
- 46, XY, t (9/22) — хронический миелолейкоз (мужчина)
- 46, XX, t (15/21) — транслокационный Даун (женщина)
- 46, XY, t (15/21) — транслокационный Даун (мужчина)
- 46, XX, del (5p-) — синдром кошачьего крика (женщина)
- 46, XY, del (5p-) — синдром кошачьего крика (мужчина)
- 46, XX, del (13q-) — синдром Орбели (женщина)
- 46, XY, del (13q-) — синдром Орбели (мужчина)

Рис. 59. Рисунок сегментации в первой хромосоме в соответствии с Парижской классификацией: 1 — порядковый номер аутосомы; p — короткое плечо; q — длинное плечо; в p и q плечах выделяются и нумеруются районы (от центромеры к теломерам), которые состоят из сегментов — светлых и темных полос (нумерация сегментов также идет от центромеры). Сегмент можно условно принять за ген



Хромосомная теория наследственности

Сформулирована **Т. Морганом**, основные положения которой сводятся к следующему:

- гены находятся в хромосомах, каждый ген занимает в хромосоме определенное место (**локус**);
- гены в хромосомах располагаются **линейно**;
- каждая хромосома представляет собой группу **сцепления генов**;
- число групп сцепления у каждого вида **равно гаплоидному набору хромосом**;
- между гомологичными хромосомами в процессе **кроссинговера** происходит обмен аллельными генами, что приводит к формированию **новых** сочетаний аллелей в группах сцепления;
- расстояние между генами в хромосоме пропорционально **проценту** кроссинговера между ними.

Генетические карты

Генетическая карта — это система элементов генома, упорядоченная на основе хромосомной принадлежности и взаимного расположения генов в пределах отдельных хромосом, т. е. она определяет принадлежность генов к хромосоме и их расположение относительно друг друга. Возможность ее построения обусловлена линейным характером локализации генов в хромосомах и относительной стабильностью их расположения.

Выделяют следующие генетические карты:

- карты сцепления,
- цитологические карты,
- цитогенетические карты индивидуальных хромосом,
- рестрикционные
- секвенсовые карты.

Они различаются единицами измерения (морганида, пара нуклеотидов — п. н., мегабаза — 1 млн оснований) и набором элементов генома.

Хромосомные болезни (синдромы)

Возникновение хромосомных болезней связано с хромосомными aberrациями и геномными мутациями. Для них характерен определенный комплекс симптомов, что входит в понятие «синдром». Они не имеют типичного начала, развития и окончания, поэтому термин «синдром» носит условный характер. Синдромы характеризуются определенной частотой проявления, сокращением продолжительности жизни больных, тяжестью течения болезни.

В основном синдромы возникают спонтанно, а не наследуются

Хромосомные болезни

Синдром	Карио-тип	Пол. Х-хроматин	Причина	Механизм	Пол	Фенотип	Диагностика	
							прена-тальная	постна-тальная
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Клайн-фельтера	47, XXУ 48, XXXУ	1(2)	Геномная мутация	Нерасхождение половых хромосом в анафа-зе I и II мейоза у женщин и мужчин	Муж.	Нарушение раз-вития первичных и вторичных половых признаков (пони-женный спермато-генез), евнухоидизм, бесплодие, высокий рост, непропорци-онально длинные конечности		
Шере-шевско-го-Тер-нера	45, X	0	Геномная мутация	Нерас-хождение половых хромосом в анафаза I мейоза у женщин и мужчин	Жен.	Недоразвитие первичных и вто-ричных половых признаков. Низкий рост (до 150), бес-плодие, крыловид-ная складка на шее, лимфатические отеки на ногах, на-рушение ориента-ции в пространстве,	Кариотипирование, определение полово-го хроматина.	

Синдромы Клайнфельтера, Трисомией

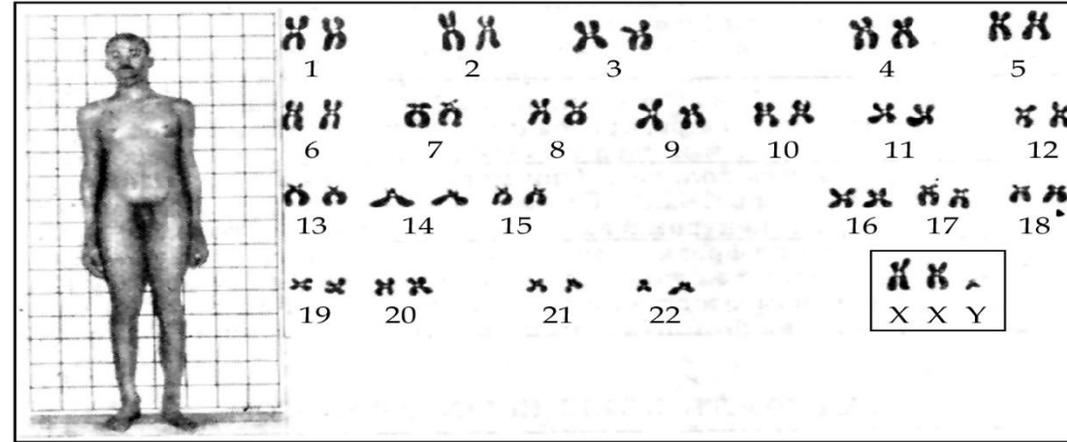


Рис. 71. Фенотип и кариограмма больного с синдромом Клайнфельтера 47, XXY

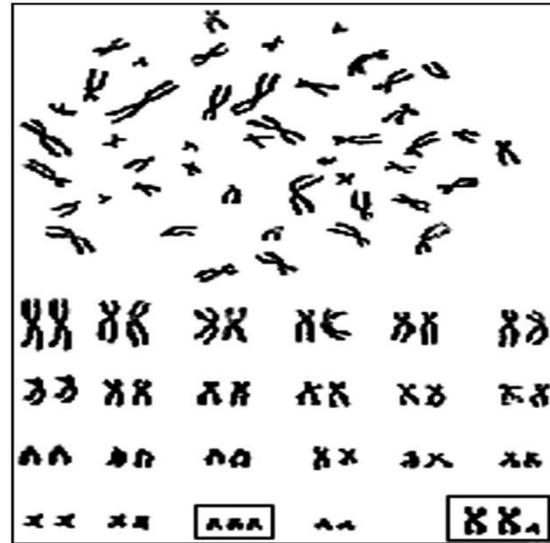


Рис. 72. Кариотип и кариограмма больного с двойной аномалией (синдром Клайнфельтера и синдром

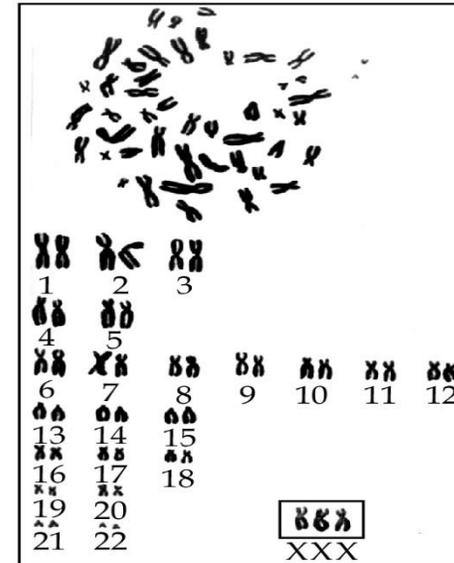


Рис. 73. Кариотип и кариограмма больной с синдромом

Синдромы Шерешевского-Тернера, транслокационного Дауна

Рис. 69. Кариограмма больного с транслокационным синдромом Дауна (транслокация 21 хр. на 15 хр.) 46, XY, t(15/21)

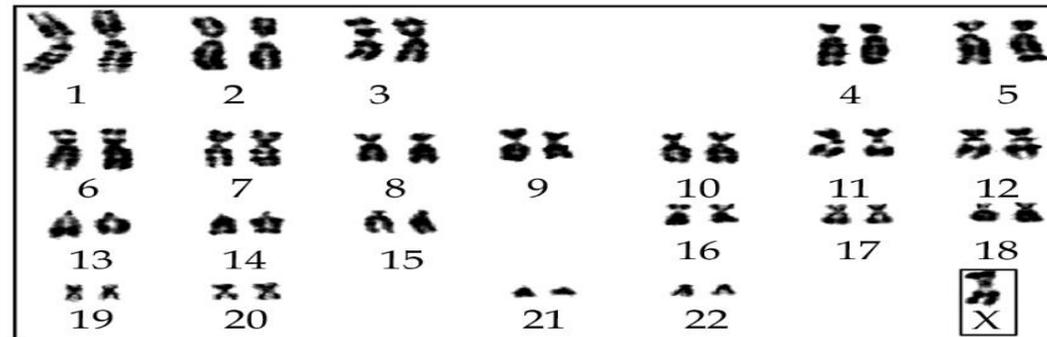
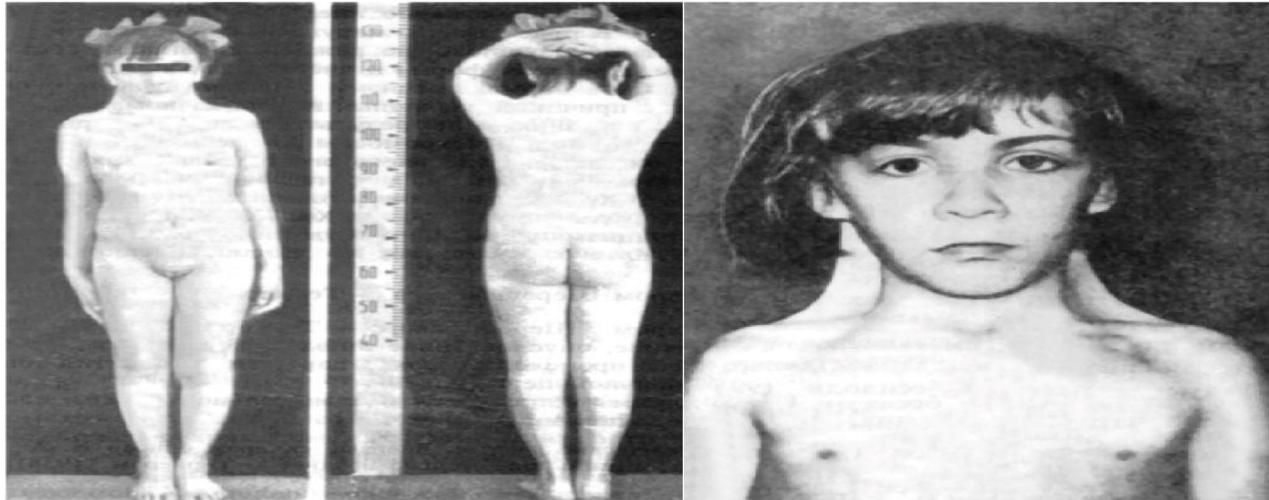
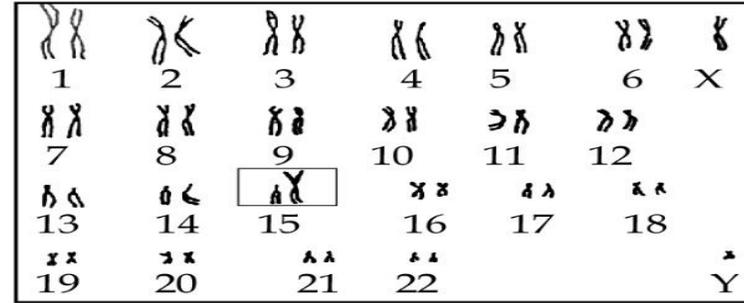


Рис. 70. Фенотип и кариограмма больной с синдромом Шерешевского-

1	2	3	4	5	6	7	8	9
						неустойчивость настроения, изменение дерматоглифического рисунка		
Трисомия по X-хромосоме	47, XXX	2	Геномная мутация	Нерасхождение половых хромосом в анафазе I мейоза у женщин	Жен.	Нарушение функции гонад. Иногда легкая олигофрения, внешне без изменений		
Вай-Вай	47, XYU	0	Геномная мутация	Нерасхождение Y-хроматид в анафазе II мейоза у мужчин	Муж.	Высокий рост, иногда агрессивное поведение	Кариотипирование, определение Y-хромосом	
Патау (трисомия по 13 хр.)	47, XX, + 13 47, XY, + 13	1 0	Геномная мутация	Нерасхождение аутосом (13 пары) в анафазе I мейоза	Жен. муж.	При рождении множественные уродства, нежизнеспособен (продолжительность жизни до нескольких месяцев)		

Синдромы Патау, Эдвардса, Дауна

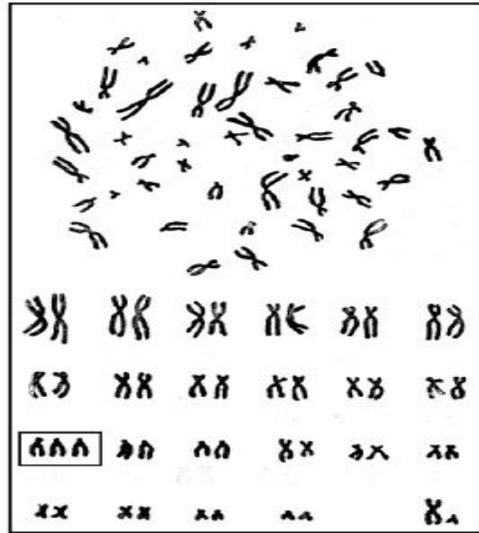


Рис. 66. Кариотип и кариограмма больного с синдромом Патау (трисомия по 13 хр.) 47, XY + 13



Рис. 67. Кариотип и кариограмма больного с синдромом Эдвардса (трисомия по 18 хр.) 47, XY + 18

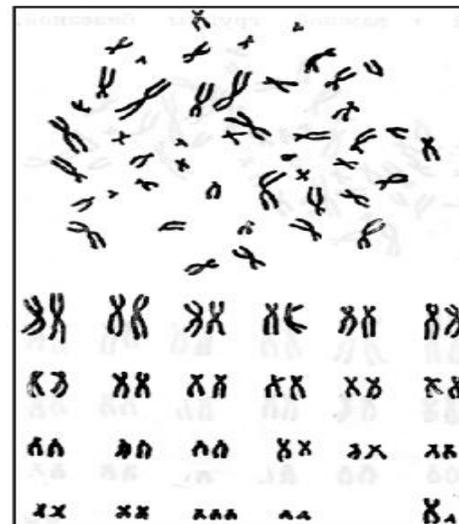


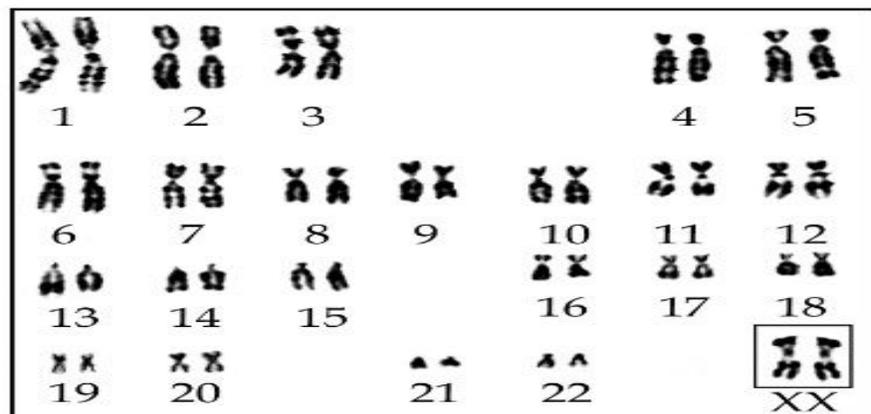
Рис. 68. Фенотип, кариотип и кариограмма больного с синдромом

Эдвардса (трисомия по 18 хр.)	47, XX, + 18 47, XY, + 18	1 0	Геном- ная мутация	Нерас- хождение аутосом (18 пары) в анафазе I мейоза	Жен. муж.	При рождении множественные уродства, нежизне- способен (продол- жительность жизни до нескольких месяцев)	Кари- отипи- рова- ние.	Кариоти- пирова- ние.
Дауна (трисомия по 21 хр.)	47, XX, + 21 47, XY, + 21	1 0	Геном- ная мутация	Нерас- хождение аутосом (21 пары) в анафазе I мейоза	Жен. муж.	Плоское лицо, мон- голоидный разрез глаз, поперечная складка на ладони, умственная отста- лость		
Дауна (трансло- кацион- ный)	46, XX, t (15/21) 46, XY, t (15/21)	1 0	Межхро- мосом- ная абер- рация (трансло- кация)	Пере- мещение участка 21 хромосо- мы на 15	Жен. муж.	Типичные симпто- мы синдрома Дауна, возможны повтор- ные случаи в семье		
Синдром «коша- чьего крика»	46, XX, del. (5p-) 46, XY, del. (5p-)	1 0	Хромо- сомная абerra- ция (де- леция)	Потеря концевого фрагмен- та корот- кого плеча 5 хромосо- мы	Жен. муж.	Плач напоминает мяуканье кошки, лицо с широко расставленными глазами, отставание в развитии, низкий вес при рождении, нежизнеспособен		

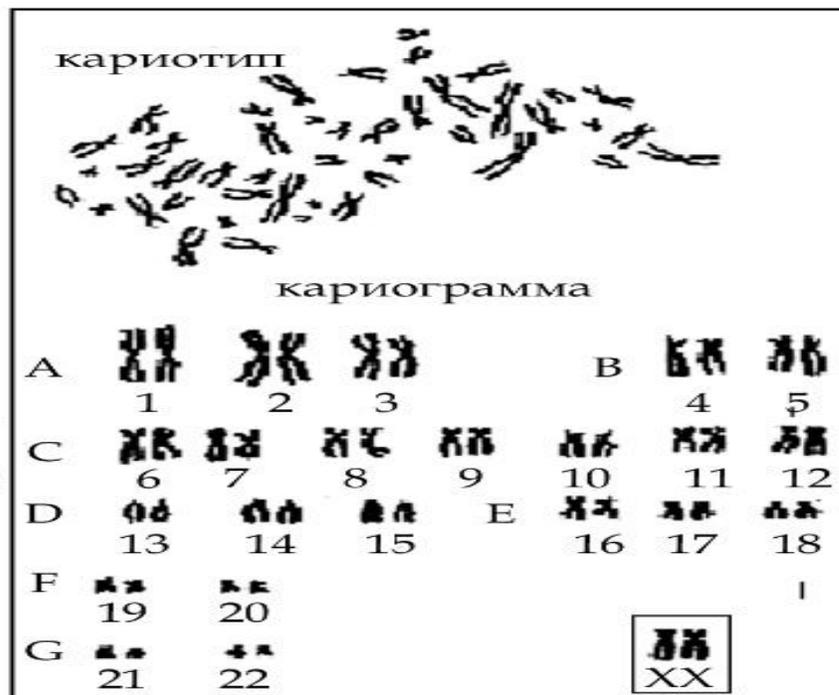
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Орбели	46, XX, del. (13q-) 46, XY, del. (13q-)	1 0	Хромосомная абберрация (делеция)	Потеря концевой фрагмента длинного плеча 13 хромосомы	Жен. муж.	Врожденные пороки многих органов, особенно страдают органы зрения – ретинобластома (злокачественная опухоль глаза)		
Хронический миелолейкоз	46, XX, t. (9/22) 46, XY, t. (9/22)	1 0	Межхромосомная абберрация (транслокация)	Перемещение участка 22 хромосомы на 9	Жен. муж.	Резкое увеличение количества лейкоцитов на фоне измененной формулы крови		

Примечание. При резко выраженном изменении дерматоглифического рисунка (синдром Дауна, Шерешевского–Тернера) для диагностики в постнатальном периоде применяется метод дерматоглифики.

Кариотипы, кариограммы

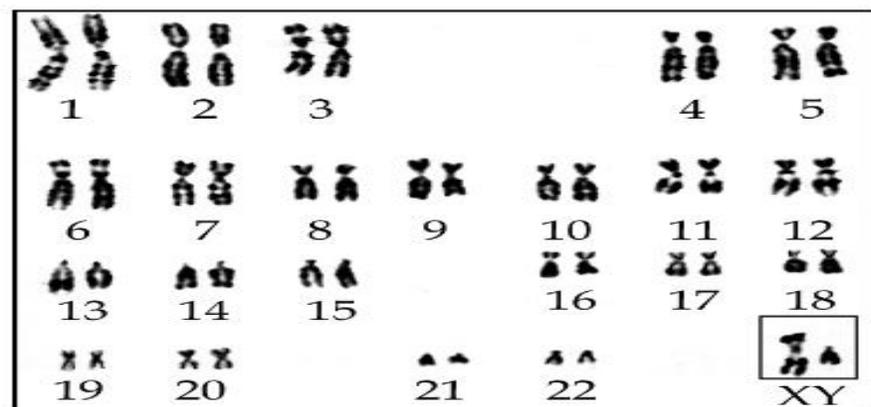


a



b

Рис. 64. Кариотип и кариограмма женщины 46, XX: *a* — Парижская классификация; *б* — Денверская классификация



a



b

Рис. 65. Кариотип и кариограмма мужчины 46, XY: *a* — Парижская классификация; *б* — Денверская классификация

Дополните

26. Кариотип Клайнфельтера может быть как 47 XXУ, так и
27. Цитологические карты составляются на основании изучения..... хромосом.
28. Секвенсовые карты содержат данные о последовательности.....
29. Первые карты сцепления составлены
30. Хромосомное определение пола происходит в момент
31. Дифференцировка пола идет последовательно: гонадная, и фенотипическая.
32. Y-половой хроматин является Y-хромосомой, а тельце Барра — хромосомой.
33. Число X-хромосом при трех глыбках полового хроматина равно
34. Кариотип у больных с синдромом Морриса
35. Колхицин добавляют для остановки митотического деления
36. Кариотип — это систематизированный набор в клетке.

Проведите анализ кариотипов и решите задачи

37. Проанализируйте представленную кариограмму (см. рис. 15–24), ответив на вопросы:
 - 1) По какой классификации составлена кариограмма?
 - 2) Общее число хромосом?
 - 3) Число аутосом?
 - 4) Количество половых хромосом и какие именно?
 - 5) Пол?
 - 6) Число глыбок полового хроматина?
 - 7) Болезнь или норма? Если болезнь, то дайте название.

38. Решите задачи:

- 1) Гипертрихоз края ушной раковины передается по наследству как признак (G), сцепленный с Y-хромосомой. Мужчина с гипертрихозом края ушной раковины женился на девушке, все члены семьи которой не имели данного признака. Какого потомства следует ожидать от этого брака? Составьте родословную, каков генотип и фенотип всех членов семьи? Какова вероятность рождения мальчика без данной аномалии.

2) Витаминоустойчивый рахит определяется доминантным геном (D), сцепленным с X-хромосомой. Дочь здорового мужчины, болевшая витаминоустойчивым рахитом в детстве, вышла замуж за здорового юношу и от этого брака родилась больная девочка. Составьте родословную. Каковы генотипы и фенотипы всех членов семьи, будущих детей и какова вероятность рождения следующего ребенка здоровым?

3) Отсутствие потовых желез у человека определяется рецессивным геном (a), сцепленным с X-хромосомой. Здоровый юноша женился на здоровой девушке, отец которой был лишен потовых желез. Составьте родословную. Каковы генотипы и фенотипы всех членов семьи, будущих детей и какова вероятность рождения больного мальчика?

4) Нормальные в отношении зрения мужчина и женщина имеют сына-дальтоника и нормальную дочь, которая имеет от брака с нормальным мужчиной сына-дальтоника. Составьте родословную. Каковы генотипы и фенотипы всех членов семьи?

5) Дочь дальтоника выходит замуж за сына дальтоника, причем жених и невеста различают цвета нормально. Каким будет зрение у их детей? Составьте родословную. Каковы генотипы и фенотипы всех членов семьи, какова вероятность рождения здоровых детей?

6) Отец и сын страдают гемофилией, мать здорова. Составьте родословную. Каковы генотипы и фенотипы всех членов семьи, будущих детей и какова вероятность рождения здоровой девочки?

39. Напишите цитогенетические формулы локализации гена:

1) Ген расположен в седьмой хромосоме, в первом сегменте, втором районе длинного плеча.

2) Ген расположен в двенадцатой хромосоме, коротком плече, третьем сегменте первого района.

3) Ген расположен во втором сегменте третьего района, длинного плеча второй хромосомы.

40. Расшифруйте цитогенетические формулы локализации генов: 4p12; 2q21; 3p23.