

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Кафедра молекулярной биологии и генетики

РЕФЕРАТ

По теме: Количественные и структурные аномалии хромосом.

Подготовил:

Студент 3 курса 301 группы

По направлению «Биология»

Соколова Анастасия Витальевна

Волгоград

2021

Оглавление

Общая информация:.....	3
Классификация хромосомных болезней:.....	4
Механизмы возникновения хромосомных aberrаций:.....	6
Причины хромосомных aberrаций и механизмы их возникновения	7
Аномалии аутосом	7
1. Синдром Дауна	7
2. Синдром Эдвардса	8
3. Синдром Патау.....	9
4. Синдром Вольфа – Хиршхорна	9
Аномалии половых хромосом	9
1. Синдром Шерешевского – Тернера	9
2. Трисомия по X-хромосоме	10
3. Синдром Клайнфельтера	11
4. Карิโอтип 47, XYY.	12
Список литературы:	13

Общая информация:

К хромосомным относятся болезни, обусловленные геномными мутациями или структурными изменениями отдельных хромосом. Хромосомные болезни возникают в результате мутаций в половых клетках одного из родителей. Из поколения в поколение передаются не более 3–5 % из них. Хромосомными нарушениями обусловлено примерно 50 % спонтанных абортов и 7 % всех мертворождений. Хромосомные aberrации и изменения количества хромосом, как и генные мутации, могут возникать на разных этапах развития организма. Если они возникают в гаметах родителей, то аномалия будет наблюдаться во всех клетках развивающегося организма (полный мутант). Если аномалия возникает в процессе эмбрионального развития при дроблении зиготы, кариотип плода будет мозаичным. Мозаичные организмы могут содержать несколько (2, 3, 4 и более) клеточных клонов с различными кариотипами. Это явление может сопровождаться мозаицизмом во всех либо в отдельных органах и системах. При незначительном количестве аномальных клеток фенотипические проявления могут не обнаруживаться. Этиологическими факторами хромосомной патологии являются все виды хромосомных мутаций (хромосомные aberrации) и некоторые геномные мутации (изменения числа хромосом). У человека встречаются только 3 типа геномных мутаций: тетраплоидия, триплоидия и анеуплоидия. Из всех вариантов анеуплоидий встречаются только трисомии по аутосомам, полисомии по половым хромосомам (три-, тетраи пентасомии), а из моносомий – только моносомия X. Хромосомные болезни у новорожденных детей встречаются с частотой примерно 2,4 случая на 1000 родившихся. Большинство хромосомных аномалий (полиплоидии, гаплоидии, трисомии по крупным хромосомам, моносомий) несовместимы с жизнью – эмбрионы и плоды элиминируются из организма матери в основном в ранние сроки беременности. Хромосомные аномалии возникают и в соматических клетках с частотой около 2 %. В норме такие клетки элиминируются иммунной системой, если они проявляют себя чужеродно.

Однако в некоторых случаях (активация онкогенов) хромосомные аномалии могут быть причиной злокачественного роста. Например, транслокация между 9-й и 22-й хромосомами вызывает миелолейкоз. Патогенез хромосомных болезней еще не ясен. Специфические эффекты связаны с изменением числа структурных генов, кодирующих синтез специфических белков (увеличение при трисомиях и уменьшение при моносомиях). Полуспецифические эффекты при хромосомных болезнях могут быть обусловлены изменением числа генов, представленных и в норме многочисленными копиями (гены тРНК, рРНК, гистоновых и рибосомных белков и т. п.). Неспецифические эффекты хромосомных аномалий связывают с содержанием гетерохроматина, играющего важную роль в делении клеток, их росте и других физиологических процессах. Общим для всех форм хромосомных болезней является множественность поражения. Это черепно-лицевые поражения, врожденные пороки развития систем органов, замедленные внутриутробные и постнатальные рост и развитие, отставание в психическом развитии, нарушения функций нервной, иммунной и эндокринной систем.

Классификация хромосомных болезней:

Все хромосомные болезни принято делить на две группы: аномалии числа хромосом и нарушения структуры хромосом.

Хромосомными перестройками, или хромосомными абберациями, называются видимые изменения структуры хромосом (иногда хромосомные перестройки называют хромосомными мутациями). Хромосомные абберации (в отличие от генных мутаций) всегда уникальны, неповторимы. Поэтому при отсутствии близкородственного скрещивания хромосомные абберации встречаются только в гетерозиготном состоянии: в сочетании с нормальными хромосомами или в компаунде с другими абберациями. При близкородственном скрещивании (инбридинге) возможно образование гомозигот.

Различают внутриврохромосомные аберрации (фрагментацию, нехватки, дубликации, инверсии, транспозиции) и межхромосомные (транслокации). Рассмотрим подробнее основные типы хромосомных аберраций.

Фрагментация – это дробление хромосом с образованием множества различных фрагментов. У некоторых организмов существуют полицентрические хромосомы, и при фрагментации каждый из фрагментов получает центромеру, тогда он может нормально реплицироваться и участвовать в делении клетки.

Концевые нехватки, или *дефишенсы*, – потери концевых, теломерных участков хромосом. В результате, образуются линейные фрагменты, лишённые центромеры (линейные ацентрики). Ацентрики не участвуют в делении клетки и утрачиваются.

Нехватки внутренних участков, или *делеции*, – потери участков хромосом, не затрагивающие теломеры. Утраченные участки, лишённые центромер, обычно образуют кольцевые ацентрики, которые также утрачиваются.

Дубликации – это удвоения участков хромосом. В результате, возникают *тандемные последовательности* генов, например: *abcabc*. Дубликации – один из путей возникновения новых генов.

Инверсии – повороты участков хромосом на 180° . Различают *перцентрические инверсии* (инвертированный участок включает центромеру) и *парацентрические* (инвертированный участок лежит в одном из плеч хромосомы вне центромеры). У гетерозигот при перекресте нормальных и инвертированных хромосом возникают ацентрики и дицентрики; в результате возникают неполноценные клетки, и продукты кроссинговера не переходят в последующие поколения (поэтому инверсии образно называют «запирателями кроссинговера»). Таким образом, инверсии способствуют сохранению целых блоков генов – *супергенов*. Если инверсии сочетаются с дубликациями, то могут возникать *палиндромы*, например: *abcсba*.

Транспозиции – это перемещения участков хромосомы в другие локусы (точки) этой же хромосомы. Существуют участки хромосом, склонные к транспозициям, их называют «прыгающими генами», мобильными генетическими элементами, или *транспозонами*. При транспозициях гены, изменившие свое положение, могут изменять свою активность – такое явление называется *эффектом положения*. В результате эффекта положения гены изменяют свои первоначальные функции, что приводит, в сущности, к появлению новых генов.

Транслокации – это перемещения участков хромосомы или всей хромосомы в другую хромосому. В некоторых случаях происходит полное слияние гомологичных хромосом с образованием двуцентромерных структур – дицентриков. В других случаях из двух акроцентрических хромосом образуется одноцентромерная двуплечая хромосома. Такое слияние хромосом называется *робертсоновской транслокацией*. Робертсоновские транслокации часто встречаются у грызунов.

Последствия хромосомных aberrаций у разных организмов различны. У относительно низкоорганизованных организмов (у растений, насекомых, грызунов) хромосомные перестройки могут приводить к появлению новых признаков, но могут и не проявляться фенотипически. У человека хромосомные перестройки в гетерозиготном состоянии снижают плодовитость, а в гомозиготном – летальны.

Механизмы возникновения хромосомных aberrаций:

- неравный кроссинговер между гомологичными хромосомами (возникают делеции и дупликации) и негомологичными хромосомами (возникают транслокации);
- внутрихромосомный кроссинговер (возникают делеции и инверсии);
- разрывы хромосом (возникают различные фрагменты);
- разрывы хромосом с последующим соединением фрагментов (возникают инверсии, транспозиции, транслокации);

– копирование гена и перенос копии в другой участок хромосомы (возникают транспозиции).

Причины хромосомных aberrаций и механизмы их возникновения.

Хромосомные aberrации могут возникать в длительно хранящихся семенах или в тканево-клеточных культурах спонтанно, без видимых причин. Появлению хромосомных aberrаций способствуют различные химические вещества, которые не являются мутагенами, но нарушают нормальную жизнедеятельность клеток (ионы тяжелых металлов, альдегиды, окислители и др.). Хромосомные aberrации часто возникают при облучении клеток. В этом случае возникают как одиночные разрывы хромосом, так и двойные (или множественные). Одиночные разрывы ведут к появлению концевых нехваток, двойные (множественные) разрывы – к появлению всех остальных типов aberrаций. При разрывах на пресинтетической стадии изменяется вся хромосома, и наблюдаются двойные aberrации; при разрывах на постсинтетической стадии изменяется только одна хроматида, и наблюдаются одиночные aberrации.

Аномалии аутосом

Моносомия по любой из аутосом обычно приводит к внутриутробной гибели плода. Моносомия – самый частый вариант хромосомной аномалии при самопроизвольных абортах. Трисомии по аутосомам характеризуются меньшей летальностью, но вызывают тяжелейшие пороки развития у детей, родившихся живыми. У больных с мозаицизмом клиническая картина менее выражена, а выживаемость выше, чем при полной форме трисомии. С помощью дифференциального окрашивания хромосом было установлено, что численные изменения в системе аутосом часто сопровождаются небольшими делециями и дупликациями. Если у пробанда обнаружены численные или структурные аномалии хромосом, исследуют кариотип родителей для исключения сбалансированных перестроек (это необходимо для определения повторного риска рождения больного ребенка).

1. Синдром Дауна

Генетические дефекты, лежащие в основе синдрома Дауна – самая частая причина врожденных пороков развития и умственной отсталости. Распространенность синдрома Дауна велика: он обнаруживается у 1 из 670 новорожденных. Примерно в 94 % случаев синдром обусловлен трисомией по 21-й хромосоме. Синдром вызван спорадической или наследуемой транслокацией 21-й хромосомы. Как правило, такие транслокации возникают в результате слияния центромеры 21-й хромосомы и другой акроцентрической хромосомы. Повторный риск рождения ребенка с синдромом Дауна у родителей с нормальным кариотипом составляет около 1 %. Повторный риск у лиц носителей сбалансированной транслокации существенно выше. Пожилой возраст матери – единственный фактор риска, для которого четко установлена связь с синдромом Дауна. Эндокринные нарушения: первичный гипогонадизм (у больных мужского пола – в 100 % случаев).

Зависимость частоты рождения детей с синдромом Дауна от возраста матери

Возраст матери, лет	Частота рождения, %
15–19	0,03–0,04
20–24	0,02–0,04
25–29	0,04–0,08
30–34	0,11–0,13
35–39	0,33–0,42
40 и более	0,29–0,81

2. Синдром Эдвардса (трисомия по 18-й хромосоме) встречается у новорожденных с частотой от 1:3300 до 1:10 000; у девочек бывает в 3 раза чаще, чем у мальчиков. Больные дети часто рождаются недоношенными или переносными. Нарушения при трисомии по 18-й хромосоме гораздо тяжелее, чем при синдроме Дауна; лишь 50 % пробандов доживают до 2-месячного возраста; 10 % живут 1 год. Средняя продолжительность жизни мальчиков – 60, девочек – 280 дней. Клиническая картина: череп необычной формы (узкий лоб и широкий выступающий затылок), низкое расположение ушей, дисплазия стоп, пороки сердца, сильная задержка психического развития. Главные нарушения обмена веществ и эндокринные расстройства: гипоплазия подкожной клетчатки, сильная задержка роста

3. Синдром Патау (трисомия по 13-й хромосоме) обнаруживается у новорожденных с частотой около 1:5000 и связана с широким спектром пороков развития. Наиболее распространенные дефекты: расщелины верхней губы и твердого неба, наличие непарной резцовой кости. Эндокринные нарушения: гипоплазия наружных половых органов.

4. Синдром Вольфа – Хиршхорна

Риск эндокринных заболеваний повышен и при других численных и структурных аномалиях аутосом, таких как триплоидия (число хромосом 69), синдром Вольфа – Хиршхорна (делеция 4p) и делеция 18p.

Аномалии половых хромосом

Численные нарушения в системе половых хромосом (моносомия и трисомия) не вызывают таких тяжелых последствий, как аутосомные аномалии. Ярко выраженные изменения фенотипа немногочисленны или вообще отсутствуют (например, у женщин с кариотипом 47, XXX). В предварительной диагностике болезней, обусловленных аномалиями половых хромосом, основное значение имеет анамнез: задержка полового развития, нарушение формирования вторичных половых признаков, бесплодие, самопроизвольные аборт. Экспресс-методы цитогенетического анализа (например, определение полового хроматина в соскобе со слизистой щек) не всегда дают надежные результаты. Поэтому при подозрении на аномалию половых хромосом требуется детальное цитогенетическое исследование большого числа клеток.

1. Синдром Шерешевского – Тернера – это клиническое проявление аномалии одной из X-хромосом у женщин. Синдром Тернера в 60 % случаев обусловлен моносомией X-хромосомы (кариотип 45, X), в 20 % случаев – мозаицизмом (например, 45, X / 46, XX) и в 20 % случаев – абберацией одной из X-хромосом (например, 46, X [delXp]). Распространенность синдрома Тернера, обусловленного полной моносомией X-хромосомы (45, X), среди детей, родившихся живыми, составляет 1 : 5000 (у девочек 1 : 2500). Плоды с кариотипом 45, X спонтанно abortируются в 98 % случаев. Синдром

характеризуется множественными пороками развития скелета и внутренних органов. Важнейшие фенотипические признаки: низкорослость и недоразвитие или полное отсутствие гонад (на месте яичников находят недифференцированные соединительнотканые тяжи, не содержащие половых клеток и фолликулов). Другие признаки: короткая шея с крыловидными кожными складками, низкая линия роста волос на затылке, бочкообразная грудная клетка, нарушение пропорций лица, О-образное искривление рук (деформация локтевых суставов), Х-образное искривление ног. У больных с кариотипом 45, Х обычно отсутствует отцовская Х-хромосома; возраст матери не является фактором риска. Кариотип 45, Х в большей части случаев обусловлен нерасхождением половых хромосом в 1-м делении мейоза (в результате в зиготу попадает только одна Х-хромосома), реже – нарушениями митоза на ранних стадиях дробления зиготы. Характерные признаки синдрома Тернера у новорожденных – лимфатический отек конечностей и пороки сердца (встречаются примерно у 20 % больных). Пороки в 75 % случаев представлены дефектами межжелудочковой перегородки или коарктацией аорты. Необходимо обследовать любую девочку или женщину с сильной задержкой роста, даже если другие признаки синдрома отсутствуют. Другие показания для обследования: задержка полового развития, бесплодие, повторные самопроизвольные аборты (3 и более). Важную информацию дает определение уровня гонадотропных гормонов (особенно у девочек младшего и препубертатного возраста). Окончательный диагноз синдрома Тернера должен быть основан на данных цитогенетического анализа. Следует просматривать не менее 50 клеток.

2. **Трисомия по Х-хромосоме (47, ХХХ)** встречается у новорожденных девочек с частотой 1:1000; редко диагностируется в раннем детстве; взрослые больные обычно имеют нормальный женский фенотип. Немногочисленные исследования показали, что у женщин с кариотипом 47, ХХХ наиболее часто отмечаются: высокий рост; умственная отсталость (как правило, легкой

степени); позднее развитие речи; эпилепсия; бесплодие. Риск рождения ребенка с трисомией по X-хромосоме повышен у пожилых матерей.

При полисомии X-хромосомы с числом X-хромосом более трех (например, 48, XXXX, 49, XXXXX) высока вероятность тяжелой умственной отсталости, нарушения пропорций лица, пороков развития скелета или внутренних органов. Синдромы такого рода встречаются редко и обычно имеют спорадический характер.

3. Синдром Клайнфельтера – это клиническое проявление полисомии по X-хромосоме у мужчин (распространенность около 1:500). Чаще всего наблюдается кариотип 47, XXY (классический вариант синдрома), но встречаются и более редкие кариотипы: 48, XXXY; 49, XXXXY; 48, XXY₂; 49, XXY₂. Наличие в кариотипе не менее двух X-хромосом и одной Y-хромосомы – самая распространенная причина первичного гипогонадизма у мужчин.

Примерно у 10 % больных с синдромом Клайнфельтера наблюдается мозаицизм 46, XY / 47, XXY. Добавочная X-хромосома в 60 % случаев наследуется от матери, особенно при поздней беременности. Риск наследования отцовской X-хромосомы не зависит от возраста отца. Наиболее частые признаки: высокорослость, непропорционально длинные ноги. В детском возрасте нарушения развития яичек незаметны и могут не выявляться даже при биопсии. Эти нарушения обнаруживают в пубертатном периоде и позднее, сперматогенез отсутствует. Больные, как правило, бесплодны (даже если есть признаки сперматогенеза). Формирование вторичных половых признаков обычно нарушено: оволосение лица и подмышечных впадин скудное или отсутствует; отложение жира и рост волос на лобке по женскому типу. Как правило, психическое развитие задерживается, но у взрослых нарушения интеллекта незначительны. Нередко встречаются нарушения поведения, эпилептическая активность на ЭЭГ, эпилептические припадки. Сопутствующие заболевания: рак молочной железы, сахарный диабет,

болезни щитовидной железы. Способы лечения бесплодия при синдроме Клайнфельтера пока не разработаны.

4. **Кариотип 47, ХУУ.** Этот вариант наименее изучен, привлекает внимание врачей и возбуждает интерес широкой публики. Эта хромосомная аномалия встречается у мужчин с частотой 1:800 и редко проявляется в детском возрасте. Взрослые носители кариотипа 47, ХУУ в большей части случаев имеют нормальный мужской фенотип. Добавочная (отцовская) Y-хромосома появляется чаще всего в результате нерасхождения хроматид во 2-м делении мейоза. Возраст отца не является фактором риска. Для носителей кариотипа 47, ХУУ характерен высокий рост; пубертатное ускорение роста наступает раньше и продолжается дольше, чем обычно. Часто встречаются мелкие пороки развития. Иногда наблюдаются изменения ЭКГ, шаровидные или абсцедирующие угри и варикозное расширение вен, однако повышенный риск возникновения этих расстройств у лиц с кариотипом 47, ХУУ не подтвержден. Умственное развитие в пределах нормы, но речевое развитие задерживается. Нередко подростки и мужчины с кариотипом 47, ХУУ очень агрессивны, склонны к преступным действиям и плохо адаптируются к жизни в обществе. Лечение не требуется. Если кариотип 47, ХУУ обнаружен в ходе пренатального исследования или у ребенка в препубертатном периоде, нужно правдиво и подробно проконсультировать родителей. Взрослый мужчина, у которого впервые выявлен кариотип 47,ХУУ, нуждается в психологической поддержке; могут потребоваться медико-генетические консультации.

Список литературы:

1. <https://vmc.clinic/news/74/62/klassifikatsiya-hromosomnyh-boleznej/d,article/>
2. Руководство к практическим занятиям по цитогенетике: Учебное пособие / Е. В. Молчанова, Я. А. Лопастейская. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2020.
3. <https://www.msmanuals.com/ru-ru/профессиональный/педиатрия/хромосомные-и-генетические-аномалии/обзор-хромосомных-аномалий-overview-of-chromosomal-anomalies>