

Лекционный курс по дисциплине «Генетика человека» для студентов направления подготовки «Биология» (уровень бакалавриата) в 2019-2020 учебном году.

Лекция № 4

**ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ
ОБУСЛОВЛЕННЫЕ
АНОМАЛИЯМИ ПОЛОВЫХ
ХРОМОСОМ**

**ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ
ОБУСЛОВЛЕННЫЕ
АНОМАЛИЯМИ ПОЛОВЫХ
ХРОМОСОМ**

Полисомии по половым хромосомам

Большая группа хромосомных
болезней, представленная :

- ⦿ комбинациями дополнительных X- или Y-хромосом
- ⦿ в случаях мозаицизма - комбинациями разных клонов.

Полисомии по половым хромосомам

- частота полисомии по X- или Y-хромосомам среди новорожденных 1,5:1000-2:1000. В основном XXX, XXY и XYY.
- Мозаичные формы примерно 25%.

Типы полисомий по половым хромосомам у человека

Типы полисомий	Хромосомные наборы
X-полисомии при отсутствии Y-хромосомы	47, XXX; 48, XXXX; 49, XXXXX
X-полисомии с одной Y-хромосомой	47, XXY; 48, XXXY; 49, XXXXY
Y-полисомии с одной X-хромосомой	47, XYY; 48, XYYY; 49, XYYYY
Полисомии по X- и Y-хромосомам	48, XXYY; 49, XXXYY

Типы полисомий по половым хромосомам у человека

- Варианты синдрома X-полисомии без Y-хромосомы с числом X-хромосом более 3 встречаются редко.
- С увеличением числа дополнительных X-хромосом нарастают отклонения от нормы.
- У женщин с тетра- и пентасомией описаны отклонения в умственном развитии, черепно-лицевые дизморфии, аномалии зубов, скелета и половых органов.
- Однако женщины даже с тетрасомией по X-хромосоме имеют потомство.

Синдром трипло-Х (47,ХХХ)

- Частота синдрома составляет 1:1000.
- Женщины с кариотипом ХХХ в полном или мозаичном варианте имеют в основном нормальное физическое и психическое развитие, обычно выявляются случайно при обследовании.
- Это объясняется тем, что в клетках две Х-хромосомы гетерохроматинизированы (два тельца полового хроматина), а функционирует лишь одна, как и у нормальной женщины.

Синдром трипло-Х (47,XXX)

- Как правило, нет отклонений в половом развитии, нормальная плодовитость
- Риск хромосомных нарушений у потомства и возникновения спонтанных абортов повышен.
- Интеллектуальное развитие нормальное или на нижней границе нормы.

Синдром трипло-Х (47,ХХХ)

- У некоторых женщин есть нарушения репродуктивной функции (вторичная аменорея, дисменорея, ранняя менопауза и др.).
- Аномалии развития наружных половых органов (признаки дизэмбриогенеза), выражены незначительно и не служат поводом для обращения к врачу.

Синдром дисомии по Y-хромосоме (47,XY₂)

- Влияние 47,XY₂ на сперматогенез варьирует от нормоспермии до азооспермии.
- Для индивидуумов с кариотипом 47,XY₂, как и с 47,XXY характерно увеличение частоты сперматозоидов, несущих одновременно X- и Y-хромосомы.
- Это повышает вероятность рождения детей с синдромом Клайнфельтера и дисомией Y.

Синдром Клайнфелтера

Результаты исследования позволили предположить:

- что анеуплоидные XX и XY сперматозоиды не являются продуктами мейотического деления XXУ клеток
- скорее возникают вследствие аномальной сегрегации половых хромосом при делениях клеток из нормальной 46,XY линии, представленной в тканях семенника у мозаиков XXУ/XY.

Синдром Клайнфелтера

- при гонадном мозаицизме у пациентов с полной формой синдрома Клайнфельтера, сперматоциты XY возникают при митотических делениях сперматогоний с кариотипом 47,XXY
- При сохранении репродуктивной функции частота сперматозоидов с дисомией половых хромосом (XX и XY) на порядок превышает долю анеуплоидных по половым хромосомам сперматозоидов в образцах эякулята у пациентов с нормальным кариотипом 46,XY.

Синдром Клайнфелтера

Полисомии по половым хромосомам, при которых имеется не менее двух X-хромосом и не менее одной Y-хромосомы.

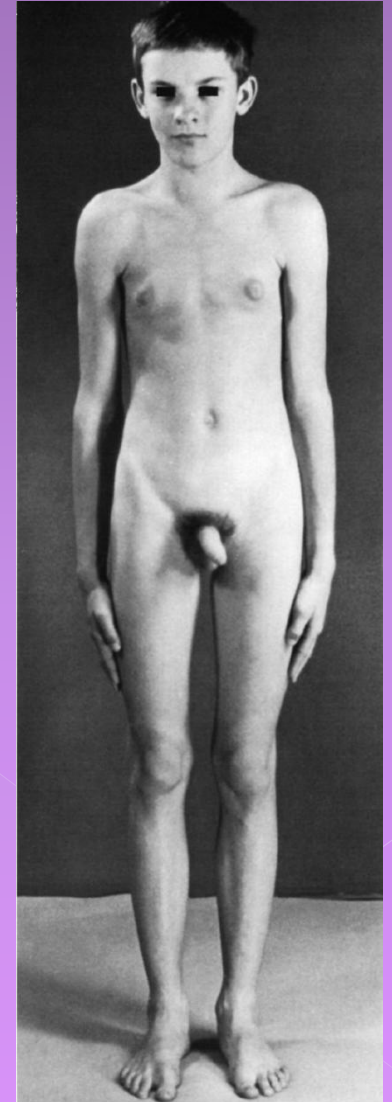
- Наиболее часто встречающийся синдром Клайнфелтера с набором 47,XXY
- В полном и мозаичном вариантах встречается с частотой 1:500-1:750 новорожденных мальчиков.
- Варианты полисомии с большим числом X- и Y-хромосом встречаются редко.

Синдром Клайнфелтера

- Присутствие Y-хромосомы определяет формирование мужского пола.
- До периода полового созревания мальчики развиваются нормально, лишь с небольшим отставанием в психическом развитии.
- Генетический дисбаланс в связи с добавочной X-хромосомой клинически проявляется в период полового созревания (недоразвития яичек и вторичных мужских половых признаков).

Синдром Клайнфелтера

- Больные имеют высокий рост
- женский тип телосложения, гинекомастию, слабое оволосение лица, подмышечных впадин и лобка
- Яички уменьшены, гистологически обнаруживаются дегенерация герминативного эпителия и гиалиноз семенных канатиков.
- Бесплодны (азооспермия, олигоспермия).



Синдром дисомии по Y-хромосоме (47,XYУ)

- Встречается с частотой 1:1000 новорожденных мальчиков
- Большинство мужчин с таким набором хромосом не отличаются от нормы по физическому и умственному развитию.
- Имеют рост немного выше среднего.
- Заметных отклонений ни в половом развитии, ни в гормональном статусе, ни в плодовитости у большинства XYУ-индивидов нет.
- Не исключены некоторые особенности поведения: склонность к агрессивным и даже криминальным поступкам.

Синдром Шерешевского-Тернера (45,X)

- Единственная форма моносомии у живорожденных.
- Не менее 90% зачатий с кариотипом 45,X абортируется спонтанно.
- Моносомия X составляет 15- 20% среди всех аномальных кариотипов абортусов.

Синдром Шерешевского-Тернера (45,X)

- Частота синдрома Шерешевского-Тернера равна 1:2000-1:5000 новорожденных девочек.
- Наряду с истинной моносомией во всех клетках (45,X) встречаются другие формы хромосомных аномалий по половым хромосомам.
 1. делеции короткого или длинного плеча X-хромосомы [46,X,Xp-; 46,X,Xq-]
 2. изохромосомы [46,X,i(Xq); 46,X,i(Xp)]
 3. кольцевые хромосомы [46,X,R(X)], а также различные варианты мозаицизма.

Синдром Шерешевского-Тернера (45,X)

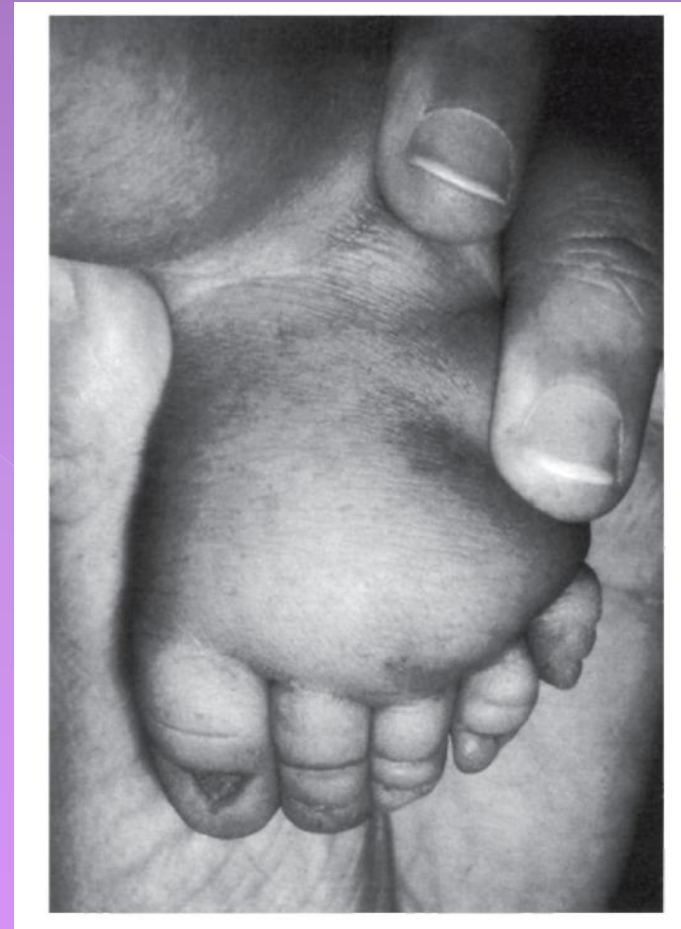
- Лишь 50-60% пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера имеют простую полную моносомию (45,X).
- Единственная X-хромосома в 80-85% случаев имеет материнское происхождение и лишь в 15-20% - отцовское.
- В остальных случаях синдром обусловлен разнообразным мозаицизмом (в целом 30-40%) и более редкими вариантами делеций, изохромосом, кольцевых хромосом.

Синдром Шерешевского-Тернера (45,X)

- Клинически синдром Шерешевского-Тернера проявляется в 3 направлениях:
 - 1) гипогонадизм, недоразвитие половых органов и вторичных половых признаков
 - 2) врожденные пороки развития
 - 3) низкий рост

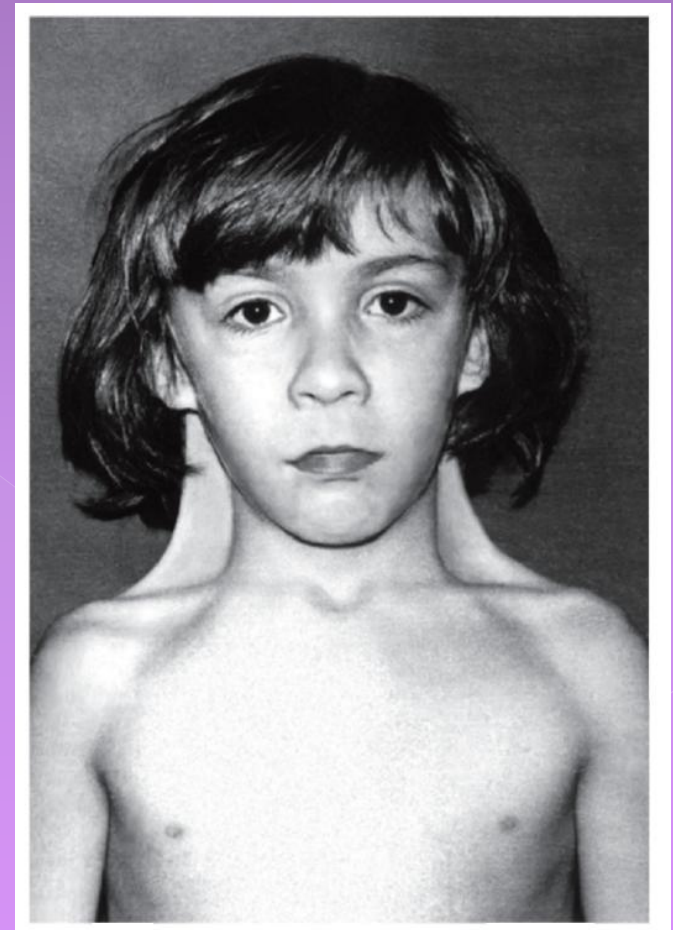
Синдром Шерешевского-Тернера (45,X)

- Внешний вид больных достаточно своеобразен (хотя и не всегда).
- У новорожденных и детей грудного возраста короткая шея с избытком кожи и крыловидными складками, лимфатический отек стоп, голеней, кистей рук и предплечий.



Синдром Шерешевского-Тернера (45,X)

- В школьном и особенно в подростковом возрасте выявляется отставание в росте, в развитии вторичных половых признаков
- У взрослых отмечают нарушения скелета:
 - вальгусную девиацию коленных и локтевых суставов,
 - остеопороз,
 - бочкообразную грудную клетку,
 - низкий рост волос на шее,
 - антимонголоидный разрез глазных щелей, птоз,
 - эпикант,
 - низкое расположение ушных раковин.



Синдром Шерешевского-Тернера (45,X)

- Рост взрослых больных на 20-30 см ниже среднего.
- Тяжесть клинических (фенотипических) проявлений зависит от многих факторов, в том числе от типа хромосомной патологии (моносомия, делеция, изохромосома).
- Мозаичные формы болезни, как правило, имеют более слабые проявления в зависимости от соотношения клонов 46XX:45X.

Синдром Шерешевского-Тернера (45,X)

- Лечение больных с синдромом Шерешевского-Тернера комплексное:
 - реконструктивная хирургия (врожденные пороки внутренних органов);
 - пластическая хирургия (удаление крыловидных складок и т.п.);
 - гормональное лечение (эстрогены, гормон роста);
 - психотерапия.

Синдром Шерешевского-Тернера (45,X)

- Своевременное применение всех методов лечения, включая применение генно-инженерного гормона роста, дает больным возможность достичь приемлемого роста и вести полноценную жизнь.

Геномные и хромосомные мутации в гаметах и развивающихся зародышах являются результатом повреждающего действия:

**эндогенных факторов
(возраст, наличие
хромосомных перестроек
в кариотипе родителей)**

экзогенных факторов

Наличие зависимой от возраста и пола анеуплоидии не вызывает сомнения, но механизмы этих феноменов остаются до конца невыясненными.

Соответственно, неясны и возможные пути предупреждения хромосомных аномалий у потомства.

Единственным реальным способом их профилактики остается пренатальная диагностика.

- Вероятность потомства с несбалансированным кариотипом у носителей Робертсоновских транслокаций определяется спецификой хромосом, вовлеченных в центрическое слияние.
- Наличие Робертсоновской транслокации в сочетании с ограниченным плацентой мозаицизмом хромосом указывает на возможность однородительской дисомии у плода, которая может явиться причиной серьезных нарушений в постнатальном периоде развития.

- Все случаи численных aberrаций кариотипа могут быть причиной нарушения репродуктивной функции
 - вследствие патологии формирования гонад
 - возникновения генетически несбалансированного набора хромосом в гаметах или в клетках зародыша.

Роль генетических факторов в нерасхождении хромосом и возникновении анеуплоидии в гаметах и в клетках ранних зародышей.

У человека известно свыше 20 генов, мутации которых предрасполагают к нерасхождению хромосом в мейозе и в митозе.

Продукты этих генов контролируют

- синтез нуклеиновых кислот
- входят в состав белков митотического веретена
- белков системы репарации ДНК
- рекомбинации мейотических хромосом
- системы детоксикации ксенобиотиков

- Основные усилия по профилактике хромосомных aberrаций, в том числе и индуцированных неблагоприятными факторами внешней среды, должны быть направлены, прежде всего, на женский организм.