

Кафедра факультетской Педиатрия и детских болезней.

Раздел: «Медицинская генетика».

Реферат

На тему: Заболевания хромосом у человека.

Выполнил: Акилов Умид.

Проверила: Маматкулова Д.Х.

Самарканд-2008 г.

Заболевания хромосом у человека

Синдромы, связанные с аномалиями числа хромосом

Числа аномалий хромосом могут быть вызваны разными причинами: 1. Наиболее важным механизмом является нерасхождение. Хромосомы, которые в норме должны разделиться во время клеточного деления, остаются соединенными вместе и в анафазе отходят к одному полюсу. Это может произойти в ходе митотического деления, но чаще наблюдается во время мейоза. У человека по неизвестным причинам именно акроцентрические хромосомы имеют тенденцию чаще вовлекаться в нерасхождение. Мейотическое нерасхождение было открыто Бриджесом (1916) у дрозофилы. На каждую гамету с одной добавочной хромосомой приходится другая, без одной хромосомы. После оплодотворения гаметой с нормальным набором хромосом зигота оказывается по одной из хромосом либо трисомной, либо моносомной. Соматическое нерасхождение в митотически делящихся клетках во время раннего развития может приводить к мозаицизму с наличием нормальных клеток, трисомиков и моносомиков.

2. Вторым механизмом, обуславливающим геномные мутации, является утрата отдельной хромосомы вследствие «анафазного отставания»: во время анафазного движения одна хромосома может отстать от всех других. Утрата хромосом ведет к мозаицизму, при котором имеются одна эуплоидная и одна моносомная клеточная популяция. У мыши стадия ронуклеусов (т. е. период между проникновением ядра спермия в ооцит и слиянием двух гаплоидных родительских ядер) особенно чувствительна к утрате отцовской X-хромосомы. Этот период, как и первые стадии дробления, вероятно, весьма чувствителен и у человека, поскольку многие мозаики формируются именно на этой стадии.

3. Третьим механизмом является полиплоидизация. При этом в каждой клетке геном целиком представлен более чем дважды. У человека обнаружена только триплоидия, при которой число хромосом равно $3n = 69$.

Аномальное число хромосом в клетке (анеуплоидия) увеличивает риск последующих нарушений, таких, как потеря хромосом вследствие анафазного отставания в последующих клеточных делениях. Для многих случаев мозаицизма с двумя клеточными популяциями, состоящими из равных пропорций трисомных и эуплоидных клеток, такое объяснение представляется наиболее удовлетворительным. Хромосома, лишенная партнера, в таких случаях, по-видимому, мешает нормальной конъюгации двух других гомологов.

Синдром Дауна. Это наиболее частое хромосомное заболевание человека. Его частота среди новорожденных $1-2/1000$, и именно этот синдром является наиболее распространенной причиной обращения в медико-генетические консультации. различия между тремя основными расовыми группами существенно перекрываются фенотипическим сходством больных. Наиболее важными характеристиками синдрома являются следующие:

а) это четко очерченное состояние. Несмотря на значительную изменчивость отдельных признаков, у опытного клинициста диагноз редко вызывает сомнения;

б) частота синдрома увеличивается с возрастом матери;

в) в большинстве случаев в семье регистрируется только один больной; в очень небольшом числе семей наблюдаются повторные случаи;

г) монозиготные (МЗ) близнецы обычно конкордантны, в то время как большинство дизиготных близнецов дискордантны. Из этого правила, однако, есть исключения - иногда встречаются дискордантные пары МЗ. Это связано, вероятно, с утерей лишней хромосомы той клеткой, из которой сформировался нормальный партнер;

д) мужчины с синдромом Дауна бесплодны, однако описано по крайней мере 17 женщин с этим синдромом которых были дети. Среди 19 таких детей (включая одну пару МЗ близнецов) у 7 имеется синдром Дауна, нормальные, 2 – умственно отсталые без синдрома Дауна и 2 мертворожденных МЗ близнеца – с нормальными кариотипами, которые учитывались как один индивид. Все матери и пораженные дети, у которых бы

проведено исследование хромосом, имели кариотип 47,G + . один из умственно отсталых детей без синдрома Дауна имел нормальный кариотип 46, XY;

е) продолжительность жизни больных сокращена. Согласно австралийским данным, опубликованным еще в 1963 г. 31,1% больных умирают в конце первого года жизни, 46% - в конце третьего года. Продолжительность жизни укорочена и в поздних периодах жизни. В другой выборке 37 из 73 больных умерли от респираторных заболеваний (туберкулез не учитывался), что в 123 раза выше частоты смертельных случаев по тем же причинам общей популяции того же возраста. 5 больных умерли от других инфекций. Эти данные дают основания предполагать наличие при болезни Дауна дефекта иммунной системы. Увеличена также частота врожденных пороков сердца. С появлением антибиотиков и развитием сердечной хирургии эти больные живут намного дольше. Однако вряд ли крайние значения продолжительности жизни будут слишком большими, поскольку предполагается, что больные с синдромом Дауна стареют быстрее, чем нормальные люди;

ж) степень выраженности отдельных фенотипических характеристик синдрома изменчива. Например, врожденный порок сердца отмечается у некоторых, но не у всех больных, и это верно для многих других клинических признаков, описанных выше и перечисленных на.. Такая высокая изменчивость фенотипических проявлений характерна для всех хромосомных синдромов человека;

з) в 20 раз повышен риск смерти от острого лейкоза. Причины этого неизвестны. Существует три гипотезы: высокий риск анеуплоидии, связанный с митотическими нарушениями в стволовых клетках крови, сниженная резистентность к инфекции лейкозогенными вирусами и, как показывают экспериментальные данные, низкая эффективность системы репарации.

Стандартный кариотип при синдроме Дауна. Хромосомы группы G больного с синдромом Дауна представлены на рис. 2.30 (окраска G- и Q-методом). По рисунку сегментации хромосомы 21 и 22 легко различимы, хромосома 21 имеет более сильно флуоресцирующий широкий сегмент и один или два темных G-сегмента. Хромосома 22 имеет темный G-сегмент в проксимальной части длинного плеча и слабоокрашенный – более дистально. В течение короткого периода после открытия трисомии 21 были описаны отдельные случаи болезни Дауна якобы без добавочной хромосомы 21. Однако теперь общепризнано, что каждый больной с этим синдромом имеет дополнительную хромосому либо в форме регулярной

трисомии 21, либо в форме транслокации, образованной хромосомой 21 и другой хромосомой (чаще всего 21, 22, 13, 14, 15). Наблюдения редких случаев реципрокной транслокации позволяют сделать вывод, что именно дистальный район длинного плеча хромосомы 21, в частности сегмент 21q22, ответствен в случае его трисомии за возникновение характерного фенотипа. Например, у девочки, кариотип которой помимо одной нормальной хромосомы 21-й пары содержит дублированный второй гомолог 21, но без сегмента 21q22 отмечалась умеренная умственная отсталость, но у нее отсутствовала большая часть признаков синдрома Дауна. В то же время трисомия только по одному сегменту 21q22 приводит к мягким проявлениям этого синдрома.

Синдром Дауна был известен как клинически самостоятельное заболевание задолго до трисомии 21. Другие синдромы, связанные с аномалиями аутосом, были скрыты среди огромного количества множественных пороков развития, и возможность их выделения как самостоятельных клинических единиц появилась только в результате развития методов хромосомной диагностики. Однако теперь, оценивая ситуацию ретроспективно, можно отметить, что некоторые синдромы настолько своеобразны, что их, вероятно, можно было бы выделить на чисто клинической основе.

Другие аутосомные трисомии. Патау и сотр. (1960) [472] впервые описали случай аутосомной трисомии, отличный от трисомии 21. Это открытие было результатом целенаправленного поиска на основе гипотезы, которая была сформулирована авторами следующим образом:

«С генетической точки зрения маловероятно, что добавление к нормальному набору какой-то аутосомы будет иметь такой же ограниченный эффект, как X-трисомии. В настоящее время известен только один тип аутосомной трисомии, и, хотя лишняя хромосома является одной из двух самых маленьких аутосом, ее наличие в триплицированном состоянии приводит к монголизму... Следует ожидать, что другие аутосомные трисомии, если они совместимы с жизнью, должны также приводить к множественным врожденным порокам». Благодаря систематическому обследованию новорожденных с множественными пороками развития Патау с сотр. удалось выявить три случая трисомии: двух больших с трисомией по 18-й хромосоме и одного – с трисомией по одной из D-хромосом. Одновременно Эдвардс и сотр также обнаружили новорожденного с трисомией 18 (первоначально ошибочно идентифицированную как трисомия 17). Трисомия D позже была идентифицирована как трисомия 13. Основные признаки и симптомы заболеваний, связанных с этими хромосомными аномалиями.

В последующие годы все попытки открыть новые синдромы аутосомных трисомий среди новорожденных оказались безуспешными, на основании чего был сделан вывод о том, что они летальны. Этот вывод был подтвержден исследованиями хромосом при спонтанных абортах: в клетках таких эмбрионов обнаруживались и другие варианты трисомии. Открытие трех новых синдромов – трисомии 8, 9 и 22 – последовало после разработки методов дифференциального окрашивания. Как и следовало ожидать, и эти, по-видимому, весьма редкие, хромосомные аномалии вызывают тяжелые и комплексные пороки развития. Триплоидия. Первые примеры триплоидии обнаружены у двух абортированных плодов.

Приблизительно в это же время описан сомнительный случай мозаицизма. Более поздние исследования показали, что триплоидия у спонтанных абортусов не так уже редка, а в очень небольшом числе случаев наблюдается даже у живорожденных детей. К 1974 г. на основании изучения 275 триплоидных абортусов, полученных при сроках беременности менее чем 20 недель, была накоплена более или менее детальная информация. Двадцать два из исследованных плодов достигли возраста 28 недель; пять других погибли *in utero*; остальные прожили несколько часов или дней после рождения. Все живорожденные дети, прожившие дольше нескольких дней (к 1974 г. их было 8), оказались триплоид-диплоидными мозаиками.

Наиболее характерным признаком триплоидии является пузырное перерождение плаценты (*mole hydatidiforme*). У некоторых эмбрионов обнаруживаются локальные пороки развития, но часть плодов имеет как будто бы нормальный фенотип. Триплоиды, родившиеся живыми, имеют небольшой вес, широкий задний родничок с недоразвитыми затылочными и теменными костями черепа и другие неспецифические аномалии, которые характерны для многих аутосомных aberrаций. Триплоиды мужского пола с кариотипом 69, XXУ характеризуются нарушением гениталий: у них маленький половой член в сочетании с гипоспазией, расщепленной мошонкой и неопустившимися яичками. Некоторые из мозаиков выживают. Клинические признаки не очень четкие, предварительный диагноз можно поставить на основании умственной отсталости в сочетании с аномалиями плаценты, синдактилией, аномалиями гениталий и асимметрией.

Триплоидия возникает вследствие ошибок при образовании половых клеток. Различия в причинах появления триплоидов определяют среди них соотношения индивидов с генотипами XXX, XXУ и XYУ. Существуют факты, свидетельствующие о том, что причиной триплоидии может быть двойное оплодотворение или отсутствие первого мейотического деления ооцита.

Мозаики. Мозаиками называют особей, в организме которых сосуществуют две или более генетически различных клеточных популяции. Мозаицизм обнаруживается довольно часто при численных аномалиях как половых хромосом, так и аутосом. Хромосомных мозаиков иногда называют миксоплоидами. Мозаик может возникнуть вследствие митотического нерасхождения или в результате утери хромосомы вследствие анафазного отставания. Оценки частоты таких нарушений митоза получены в случае синдрома Дауна. Риск анафазного отставания в 400 раз выше в трисомной зиготе, чем в эуплоидной, а митотического нерасхождения - в 70 раз. Эти оценки основаны на сопоставлении относительных частот различных типов мозаицизма и на анализе эффекта возраста матери.

Частота мозаиков, возникающих вследствие мейотического нерасхождения с последующей утратой дополнительной хромосомы в анафазе теоретически должна увеличиваться с возрастом матери, так же, как и при обычных гаметических трисомиях. В то же время частота мозаиков, возникших в результате нерасхождения хромосом в митозе, не должна зависеть от возраста матери. Следовательно, долю мозаиков, возникших вследствие анафазного отставания, можно

оценить при сравнении эффекта возраста матери на частоту мозаицизма и гаметических трисомий.

Однако точную оценку получить трудно, поскольку некоторые мозаики не диагностируются: при ограниченном числе клеток, используемых для кариотипирования, aberrантные можно пропустить, т. к. их очень мало. Кроме того, мозаики с небольшим количеством aberrантных клеток характеризуются соответственно и невыраженными фенотипическими отклонениями (если таковые вообще есть). Такие мозаики обнаруживаются случайно, главным образом когда трисомные клетки имеются в их герминативной ткани и в потомстве встречаются трисомии. К настоящему времени среди описанных в литературе случаев мозаицизма 17-30% приходится на митотическое нерасхождение. Как и ожидалось, возраст матери был особенно низким в тех случаях, где доля трисомных клеток (в расчете на все исследованные) составляла менее одной трети [483]. Суммарная частота мозаиков среди всех с клиническими симптомами болезни Дауна составляет приблизительно 2%. Статистические проблемы выявления мозаицизма. Насколько широко распространен хромосомный мозаицизм в популяции по сравнению с другими хромосомными aberrациями? Решение этого вопроса связано с анализом статистических проблем, суть которых состоит в оценке вероятности обнаружения мозаика в зависимости от доли aberrантных клеток в исследуемой ткани и от числа исследованных клеток в выборке. В большинстве опубликованных обзоров обычно приводятся данные по небольшому (от 3 до 5) числу клеток одного индивида, в связи с чем доля мозаиков систематически занижается. Важно учесть, что в процессе получения препаратов какие-то хромосомы могут быть утрачены, т. е. возможны артефакты. Отметим также и то обстоятельство, что за короткое время трудно исследовать несколько сотен клеток от одного индивида. В работе Бочкова и сотр. (1974) был предложен пригодный для практики компромисс. Вначале принимаем допустимый предел для доли aberrантных клеток. Затем общее число клеток, необходимых для обнаружения вероятностью 95% по крайней мере одной aberrантной клетки, определяется на основе биномиального закона. Так, вероятность того, что среди n проанализированных клеток не встретится ни одной n аномальной клетки, составляет $(1-p)^n$, где p — допустимый предел для доли аномальных клеток. Разумно выбрать 25% как нижний предел, пригодный для диагноза мозаицизма, поскольку индивиды, имеющие менее 25% аномальных клеток, обычно характеризуются слабовыраженными клиническими проявлениями. Теперь допустим, что $P_{1,n}$ — это вероятность обнаружения по крайней мере одной аномальной клетки в выборке из n клеток: $p = 0,25$, тогда 10^{11}

$P_{1, 10} = 1 - (1 - 0,25)^{10} = 0,944$, т.е. еще $< 0,95$, $P_{1, 11} = 1 - (1 - 0,25)^{11} = 0,958$, т.е. уже $> 0,95$.

Следовательно, число клеток, которое следует проанализировать, равно 11. Если анеуплоидная клетка не найдена, диагностируется отсутствие мозаицизма или, точнее, утверждается, что имеется не более чем 25% аномальных клеток. Если обнаружена более чем одна клетка с одной и той же аномалией, диагноз мозаицизма подтверждается. При наличии одной аномальной клетки это может быть проявлением мозаицизма или артефактом. Следовательно, размер выборки должен быть увеличен до таких размеров, чтобы обнаружить по крайней мере две

аномальные клетки с $P2, n = 0,95$, $P2, 17 = 0,951$. Соответственно на втором этапе необходимо проанализировать еще шесть клеток в дополнение к первоначальным 11. Если не найдено второй аномальной клетки с такой же аберрацией, первая должна рассматриваться как артефакт. Если найдена вторая клетка, третью следует искать в выборке объемом в 23 клетки и т. д. Усовершенствованный метод предложен Хуком (Amer.J. Hum. Genet. 29, 94-97, 1977).

В клинической практике часто исследуют значительно большее число клеток, так как мозаицизм должен быть исключен с большой достоверностью, а также потому, что в некоторых случаях желательнее обнаружить мозаицизм с очень малой пропорцией аномальных клеток.

Синдромы, связанные со структурными аномалиями аутосом

Кариотипы и клинические синдромы

Первые наблюдения синдрома Дауна. Как только трисомия 21 была идентифицирована как причина синдрома Дауна, естественно возник вопрос о том, у всех ли больных имеется эта трисомия. Если не у всех, то исключения могли бы представлять большой интерес.

Так как риск мейотического нерасхождения, как уже тогда было известно, увеличивается с возрастом матери и поскольку единичное нерасхождение должно вести к появлению только одного пораженного потомка, исключения следовало искать среди пораженных детей молодых матерей, а также в семьях с двумя или более больными. Полани и сотр. (1960) исследовали трех таких больных с синдромом Дауна. У одной девочки, первого ребенка 21-летней матери и 23-летнего отца, они обнаружили 46 хромосом. Было найдено четыре хромосомы группы G. Однако одна хромосома из группы D имела удлиненное короткое плечо. Авторы предположили, что дополнительная хромосома 21 была транслоцирована на короткое плечо D-хромосомы. Очень скоро это предположение подтвердилось при исследовании семейных случаев. Две здоровые матери трех больных с синдромом Дауна и их общая бабушка имели только 45 хромосом и только 3 стандартные хромосомы группы G. Однако одна из хромосом группы D (исследователи предположили, что это хромосома 15) имела удлиненное короткое плечо. Если это плечо содержит материал отсутствующей хромосомы 21, тогда кариотип этих женщин является сбалансированным, т.е. весь генетический материал диплоидного набора присутствует. С другой стороны, у некоторых из их потомков имеется хромосома с транслокацией, включающей большую часть материала хромосомы 21. Фактически у таких детей имеется трисомия 21 и возникает синдром Дауна, несмотря на то что формально число хромосом у них стандартное.

Такой кариотип является несбалансированным. Примерно в то же время была описана первая транслокация G/G. Вскоре после этого при исследовании первого мейотического деления у гетерозиготного носителя сбалансированной транслокации был обнаружен тривалент, т.е. фигура, состоящая из трех хромосом, и это послужило четким доказательством того, что нестандартная хромосома, обнаруженная в этих семьях, действительно несет транслокацию.

Частота транслокационного синдрома Дауна. Транслокация при синдроме Дауна объясняет много семейных случаев, но не все. Стандартная трисомия 21 может повторно возникать в одной и той же семье, указывая на наличие у родителей каких-то конституциональных факторов, предрасполагающих к нерасхождению, или мозаицизму. В

табл. 2.3 приведены данные о частоте транслокационных случаев (наследуемых и спорадических) среди больных с синдромом Дауна для двух групп матерей: молодых и пожилых. Большинство случаев характеризуется описанными выше транслокациями D/G и G/G. Существует, однако, небольшое число реципрокных транслокаций, в которые вовлекаются другие – неacroцентрические хромосомы. Детальное обсуждение различных структурных aberrаций целесообразно предварить замечаниями относительно механизмов их образования.

Пробелы и разрывы. Необходимым условием возникновения структурной хромосомной перестройки любого типа является наличие в хромосоме разрыва. Если исходить из того, что ДНК представляет собой единую длинную нить, проходящую через всю хромосому, хромосомный разрыв предполагает и разрыв сахаро-фосфатного остова ДНК. В световом микроскопе бывает трудно отличить хромосомный разрыв от ахроматической (неокрашенной) области, называемой пробелом.

Эти пробелы могут отражать как истинные разрывы, так и участки локальной деспирализации. Хромосомные разрывы часто учитывают при оценке мутационного процесса, поэтому необходимо прийти к соглашению относительно того, какие aberrации учитывать как разрывы, а какие – как пробелы. Схема, положенная в основу одного из таких соглашений. Указанные в ней отличительные признаки достаточно строгие и, вероятно, занижают количество разрывов.

Разрывы и пробелы могут возникать во время интерфазы как до, так и после репликации ДНК. Если разрыв происходит до репликации, повреждение будет видно в последующей метафазе в обеих хроматидах (изохроматидный разрыв). Если событие произойдет после фазы репликации, поврежденной окажется только одна хроматида (хроматидный разрыв)

Судьба поврежденных хромосом. Разрыв, происходящий в любом районе хромосомы и не затрагивающий центромеры, приводит к появлению укороченной хромосомы с центромерой и ацентрического фрагмента. Такой фрагмент иногда может формировать маленькое кольцо, но, будучи лишенным центромеры, чаще всего теряется в последующем митозе. Таким образом, разрыв хромосомы часто приводит к появлению клетки, лишенной хромосомного сегмента. В некоторых случаях, однако, целостность хромосомы, имеющей разрывы в двух точках, восстанавливается ферментами репарации. Механизмы такого воссоединения концов в настоящее время известны. Если концы хромосомных фрагментов воссоединятся друг с другом удачно, то и хромосома, и клетка будут снова интактными. Действительно, исследования при заболеваниях, связанных с недостаточностью репаративных ферментов, показывают, что подобные события могут происходить многократно во многих тканях. В других случаях концы хромосомных фрагментов могут воссоединиться в точках разрыва других хромосом как гомологичных, так и негомологичных (при условии, что два разрыва происходят в пределах относительно короткого отрезка времени и достаточно близко друг от друга.)

Это приводит к образованию хромосомных перестроек различного типа.

Внутрихромосомные перестройки (внутренние обмены). В пределах одной хромосомы могут произойти разрывы в двух разных участках, и фрагмент между точками разрыва, перевернувшись, может вновь соединиться с хромосомой. Такая перестройка (инверсия) не приводит к нарушениям в митозе, особенно если разрыв произошел в фазе G1. Она может быть обнаружена методами дифференциального окрашивания. В тех случаях, когда инверсия не затрагивает центромеру, она называется парацентрической, если же точки разрыва находятся по обе стороны от центромеры, такую инверсию называют перичцентрической. Гетерозиготы по инверсиям не очень редки в популяциях человека. Инверсии могут создавать затруднения в конъюгации гомологичных хромосом в мейозе и приводить к частичной элиминации некоторых типов половых клеток у гетерозигот по

инверсиям. У гомозигот таких затруднений нет. Инверсии (особенно перицентрические), несомненно, играли важную роль в филогении высших приматов. Другой тип внутренних обменов представляют кольцевые хромосомы. Перестройка этого типа возникает при утрате обоих теломерных участков хромосомы (как ацентрических фрагментов) и последующем воссоединении открытых концов. Судьба кольцевой хромосомы в митозе зависит от того, как завершилось воссоединение концов сестринских хроматид. Если во время репликации ДНК обмен между сестринскими нитями в точках разрыва не происходит, то кольцо, удваиваясь, образует два отдельных кольца, каждое со своей центромерой. Такие кольцевые хромосомы проходят через митоз без затруднений. Один обмен между сестринскими нитями ведет к образованию большого кольца с двумя центромерами. Дицентрическая структура обычно разрушается в наступающем митозе.

Два обмена могут привести к образованию двух колец, «сцепленных» друг с другом подобно звеньям цепи. Иногда хроматидные разрывы и образование колец происходят в фазе G₂. Межхромосомные перестройки (внешние обмены). Во многих случаях воссоединение открытых концов затрагивает разные хромосомы как гомологичные, так и негомологичные. Если разрыв происходит в фазе G₁, то воссоединение обычно завершается в той же фазе G₁ (или ранней S) перед репликацией ДНК.

Если каждая из перестроенных хромосом сохраняет центромеру, то такие транслокационные хромосомы могут пройти через наступающий митоз без всяких затруднений. Если одна из перестроенных хромосом приобретает две центромеры, формируется дицентрическая хромосома. В зависимости от деталей репликации она может пройти через наступающий митоз при следующих условиях:

- 1) если обе центромеры отойдут к одному и тому же полюсу и
- 2) если репликация и сестринский хроматидный обмен между двумя центромерами не приведут к переплетению хроматид. Если разрывы и воссоединения концов завершатся после репликации ДНК, то затронутой окажется только одна сестринская хроматида каждой хромосомы. Воссоединенные сестринские хроматиды еще остаются спаренными с их неповрежденными партнерами. Это ведет к межхромосомным обменам, которые обнаруживаются в первом митотическом делении после воссоединения. Различные типы этих обменов

Если каждая из перестроенных хромосом сохранит центромеру (класс I, III и V), то анафазное расхождение хроматид в обеих таких хромосомах будет протекать без всяких затруднений. Однако если обе центромеры окажутся в одном и том же сегменте, образующиеся дочерние клетки в любом случае будут анеуплоидными: либо центромеры отойдут к разным полюсам и возникнет «анафазный мост», который приведет в конце концов к разрыву, либо две центромеры отойдут к одному и тому же полюсу. В этом случае перестройка завершится только негомологичным воссоединением (классы VI, VII).

Дальнейшие события откладываются до следующего митоза, в котором появляется дицентрическая хромосома. Иногда она может пройти и этот митоз. В любом случае, однако, при указанных выше условиях межхромосомные обмены, как правило, приводят к гибели клеток вследствие анеуплоидии или нарушений в митозе. В соматических тканях человека многие из этих митотических нарушений можно видеть даже в рутинных клеточных препаратах, приготовленных без использования специальных хромосомных методик. Микроядра формируются теми хромосомами (или хромосомными фрагментами), которые не связаны с митотическим аппаратом и не принимают участия в митозе, как остальные хромосомы. Это сопровождается преждевременной конденсацией таких хромосом и их фрагментов. В метафазных хромосомах основного ядра хроматиды имеют обычно нормальную степень конденсации, в то время как хромосомы микроядра конденсированы по типу профазных. Эти цитологические феномены полезно использовать для экспресс-оценки мутагенных агентов.

Преждевременную конденсацию хромосом можно увидеть также *in vitro* при слиянии интерфазной клетки с другой, находящейся в предмитотической фазе. Этот метод пригоден для изучения строения хромосом в интерфазном ядре. Транслокации могут привести к нарушениям и в мейозе, так как на ранних стадиях этого деления гомологичные хромосомы конъюгируют. Если в перестройке участвуют три хромосомы, как, например, у носителей сбалансированных транслокаций D/G или G/G, в метафазе I они образуют так называемые трехзвенные цепочки.

Разрывы хромосом в половых клетках могут передаваться следующему поколению, что часто приводит к гибели зиготы на эмбриональной стадии. Однако в некоторых случаях хромосомная aberrация оказывается совместимой с постнатальной жизнью, и это приводит к рождению ребенка с хромосомным синдромом. Прежде чем перейти к анализу некоторых из этих синдромов, необходимо описать общепринятую номенклатуру кариотипа человека. Эта номенклатура была разработана группой цитогенетиков и согласована на Парижской конференции в 1971 г.

Описание кариотипа человека. При описании кариотипа человека прежде всего указываются общее число хромосом и набор половых хромосом. Затем отмечается, какая хромосома лишняя, какой не хватает, а также структурно измененные. Некоторые примеры представлены в табл. 2.4.

Таблица 2.4.

- 46, XX Нормальный женский кариотип
- 46, XY Нормальный мужской кариотип
- 47, XY, + G Мужской кариотип с 47 хромосомами; одна G-хромосома лишняя
- 47, XY, +21 То же; добавочная хромосома идентифицирована как 21
- 46, XY, 1q+ Мужской кариотип с 46 хромосомами; длинное плечо (q) одного из гомологов хромосомы 1 длиннее, чем в норме
- 47, XY, + 14p+ Мужской кариотип с 47 хромосомами, включая добавочную хромосому 14 с удлинненным коротким (p) плечом
- 45, XX, - D, -G, +t(DqGq) Женский кариотип, сбалансированная Робертсоновская транслокация, образованная соединением длинных плеч одной D- и одной G-хромосомы
- 46, XY, - 5, -12, t(5p12p), t(5q12q) Мужской кариотип с двумя отдельными Робертсоновскими транслокациями с вовлечением в обмены целиком обоих плеч хромосом 5 и 12. Разрывы произошли по центромере или очень близко от нее; отсутствует информация о том, какая центромера имеется в том или ином продукте перестройки.

Изменения длины вторичных перетяжек или неокрашивающихся районов следует отличать от увеличения или ружен Леженом и сотр. в 1963 г. Ими были выявлены трое детей с делецией короткого плеча хромосомы 5 (del 5p-). Кроме обычных признаков аутосомных аномалий (общее отставание в развитии и низкий вес при рождении) у этих детей отмечалось лунообразное лицо с гипертелоризмом (широко расставленные глаза). Во внешнем облике больных не было каких-то ярких однако их плач напоминал мяуканье кошки (cri du chat или cat cry).

Существует несколько разных механизмов возникновения делеций и соответственно разные типы самих делеций: 1) истинная концевая делеция, 2) интерстициальная делеция и 3) делеция в результате транслокации. Во многих сообщениях указывается на наличие при синдроме «кошачьего крика»

Транслокации Представлена часть кариотипа пробанда с хромосомой 5p-. Делетированный

участок включает 5p15 и часть 5p16 сегментов. У фенотипически нормальной матери обнаружена такая же хромосома 5, но одна из хромосом 17-й пары имела лишний сегмент на длинном плече между 17q12 и 17q21. Следовательно, концевой сегмент хромосомы 5 содержится в длинном плече хромосомы 17. Случай, выявленный при помощи G-метода (рис. 2.47), иллюстрирует пример истинной концевой делеции.

Внутренние обмены: парацентрические и перичентрические инверсии. Парацентрические инверсии (т.е. не вовлекающие центромеру) у человека обнаруживаются с большим трудом. Они будут обсуждаться в контексте хромосомной эволюции. Начиная с 60-х гг. было опубликовано много работ о предполагаемых перичентрических (т.е. захватывающих центромеру) инверсиях. У некоторых носителей таких инверсий выявлены различные аномалии типа умственной отсталости или пороков развития. Фенотип других не обнаруживал каких-либо заметных отклонений, но в браках с ними регистрировались повторные спонтанные аборт. У представителей третьей группы не обнаружено вообще никаких аномалий. Следует отметить, что при использовании обычных методов окрашивания хромосом перичентрические инверсии выявляются относительно редко. С внедрением в широкую практику методов дифференциального окрашивания появились сообщения о более высокой частоте инверсий в некоторых популяциях. Довольно часто в эти перестройки вовлекается хромосома 9. Именно такая ситуация обнаружена в Финляндии. При анализе кариотипов 631 жителя этой страны по различным диагностическим поводам у 9 была обнаружена перичентрическая инверсия и в 6 случаях – в хромосоме 9. Все эти 6 инверсий оказались идентичными. У трех пробандов инверсия была обнаружена в хромосоме 10: при этом у двух одинаковая, а у третьего отличная от них. Инверсию в хромосоме 9 может легко распознать и неспециалист, так как типичная вторичная перетяжка оказывается в этом случае не в длинном, а в коротком плече. Идентификация инверсии в хромосоме 10 требует особого опыта.

При исследовании мейоза у двух пробандов с инверсией хромосомы 9 идентифицированный бивалент 9 имел нормальную морфологию, но около вторичной перетяжки не было выявлено ни одной хиазмы. Весьма вероятно, что инверсии приводят к несовершенной конъюгации и к подавлению кроссинговера, как это хорошо известно на примере других организмов, в частности у дрозофилы. Подобные инверсии можно использовать для региональной локализации генов соответствующих районов хромосомы 9 (разд. 3.4). Эти инверсии не влияют на мейотическую сегрегацию хромосом и не приводят к пренатальной гибели гетерозигот, как это следует из специальных работ в браках между нормальной гомозиготой и гетерозиготой по *inv*(9) 25 потомков имели нормальный кариотип, 23 – были гетерозиготами. Аналогично для двух типов *inv*(10) суммарно это отношение оказалось равным 10:11. Еще в одном браке между двумя гетерозиготами по инверсии, оказавшимися дальними родственниками, среди детей обнаружена одна гомозигота. Такого рода наблюдения проливают свет на механизмы хромосомной эволюции. Как отмечалось выше, пробанды в этом исследовании направлялись на консультацию с диагностическими целями, поэтому вряд ли неожиданным является тот факт, что у них выявлены разнообразные аномалии. Однако эти аномалии трудно было охарактеризовать как единый синдром. Более того, среди родственников с инверсиями были и вполне нормальные в клиническом отношении. Следовательно, весьма вероятно, что инверсии в хромосомах 9 и 10 не влияют ни на фенотип носителей, ни на их плодовитость. Перичентрические инверсии обнаружены и в хромосоме 2. В этом сообщении речь идет о трех семьях. Две из них обследованы по поводу рождения детей с пороками развития, тогда как третья – по поводу привычных выкидышей, т.е. эта выборка является сильно смещенной и возможность того, что привычные выкидыши могут быть вызваны инверсиями, исключить нельзя. Исследуя

происхождение семей этих пробандов в разных странах, авторы указывают, что вряд ли данная инверсия имеет общее происхождение. Они ссылаются на случай, где та же инверсия описана как новая мутация. Более вероятным им представляется предположение о повышенной ломкости хромосомы в соответствующем сегменте.

Однако ссылка на новую мутацию была привлечена до того, как стали применяться методы дифференциального окрашивания.

Очень маленькие инверсии могут встречаться в отдельных популяциях довольно часто, так как скорее всего они совершенно не влияют на состояние здоровья или плодовитость. Если инверсия затрагивает протяженный участок хромосомы, то возможность нарушений в мейозе более вероятна. Однако сами носители инверсий эуплоидны, поэтому вряд ли следует ожидать у них какие-либо фенотипические аномалии.

Рекомбинационная анеусомия. Встречаются семьи, в которых один из родителей, по-видимому, имеет такую же аберрацию, что и ребенок, например перичентрическую инверсию или транслокацию. При этом родитель фенотипически нормален, в то время как у ребенка обнаруживается тяжелый синдром нарушения развития. Факты такого рода можно объяснить случайным сочетанием в одной семье наследуемого полиморфного хромосомного варианта и каких-то нарушений развития различной этиологии. Однако в других случаях кроссинговер в участке инверсии или транслокации между аномальной хромосомой и ее нормальным гомологом может вести к появлению несбалансированных наборов хромосом в половых клетках. Такое объяснение было выдвинуто Леженом и Берже еще в 1965 г. но его подтверждение получили только после появления методов дифференциального окрашивания.

Впервые указанный механизм удалось продемонстрировать реально в работе. Речь идет о мальчике с множественными пороками развития этого пробанда и его матери. Можно видеть, что у матери имеется большая перичентрическая инверсия. Кроссинговер в пределах этой инверсии привел к появлению аномальной хромосомы, в результате чего ребенок оказался трисомиком по сегменту q456. Без применения метода дифференциального окрашивания все С-хромосомы (группа 6 X 12) были бы классифицированы как нормальные и кариотипы матери и ребенка рассматривались бы как идентичные.

Высокоразрешающие методы позволяют выявлять такие случаи. Кольцевые хромосомы. Иная ситуация характерна для кольцевых хромосом.

Поскольку образование кольца, как полагают, связано с утратой теломерных сегментов хромосомы, носители кольцевых хромосом должны напоминать носителей соответствующих делеций. Например, если в кольцевую перестройку вовлечена хромосома 5p, у пробанда может наблюдаться синдром «кошачьего крика». В других случаях в зависимости от размеров делетированного участка симптомы могут быть менее выраженными. Так, например, кольцевая хромосома 13 была обнаружена у 14-месячного ребенка с умственной отсталостью и такими признаками, как микроцефалия, эникант, широкая спинка носа, выступающие ушные раковины, микрогнатия. В 85% лимфоцитов крови и в 82% фибробластов кожи выявлялось простое кольцо, идентифицированное как 13r (p11; q34). В 7% лимфоцитов и в 6% фибробластов можно было наблюдать двойное дицентрическое кольцо, которое состояло из двух хромосом 13. В 5% лимфоцитов и в 8% фибробластов кольцо отсутствовало, одна метафаза была с двумя сцепленными двойными кольцами, остальные клетки содержали другие аномалии, показана судьба кольцевой хромосомы в митозе. В большинстве случаев кольцо реплицируется и проходит через митоз нормально. Иногда происходит один сестринский обмен и формируется двойное кольцо с двумя центромерами. Двойной сестринский обмен может привести к образованию двух сцепленных колец. В следующем митозе двойное кольцо

Литература

Philadelphia. M acmillan, New York. 2001/

Levine L., 1971. Papers on Genetics, Mosby, St... Louis.

Levine L., 1971. Papers on Genetics, Mosby, St... Louis.

«Генетика человека» Фогель. Пер.санг. (1989,1990,1995.)

Современная генетика Айала Ф. Кайгер Дж. Пер санг.

Гены и геномы Берг. Н.

Бочков Н.П.- «ГЭОтар- Медиа». 2006,стр. 211-246.

Шабалов Н.П.- Питр, 2002, Том 2, стр. 454-466.