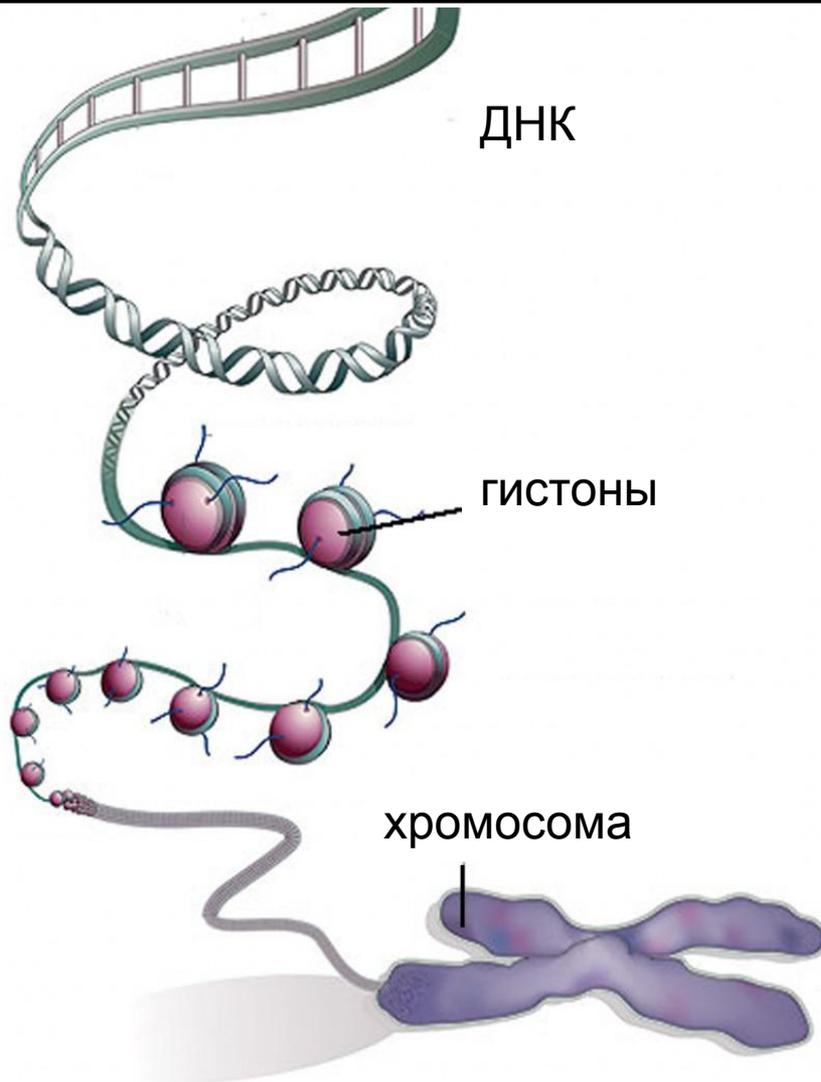


# Хромосомы

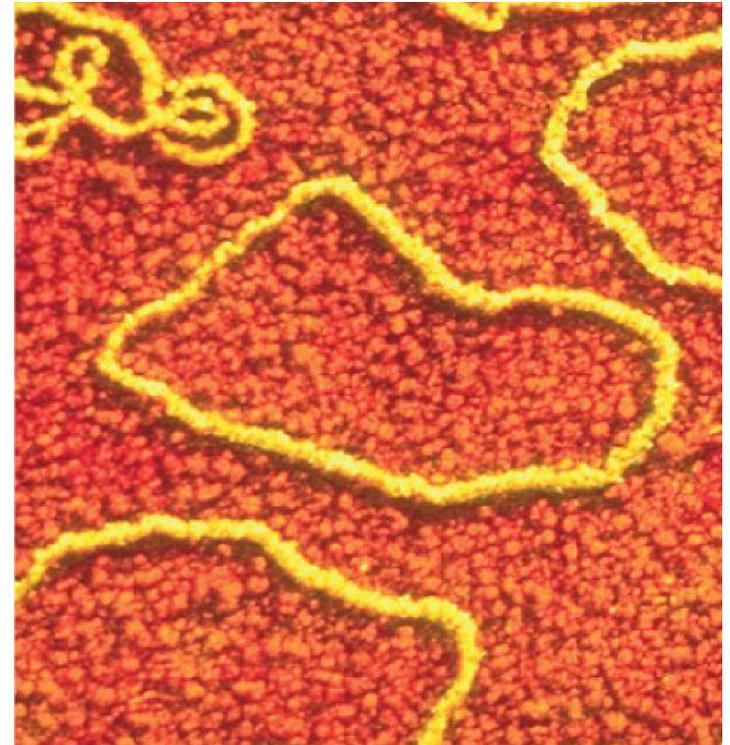
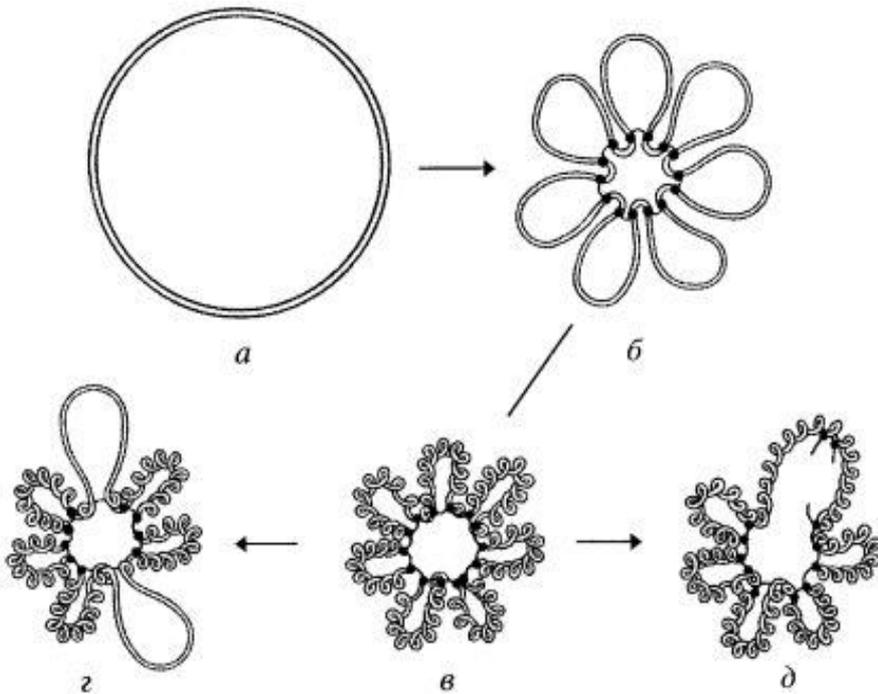
1. Хромосомы, хроматин
2. История и методы изучения кариотипа.
3. Хромосомные болезни.
4. Номенклатура хромосомных мутаций.
5. Карты хромосом

# Строение хромосом эукариот

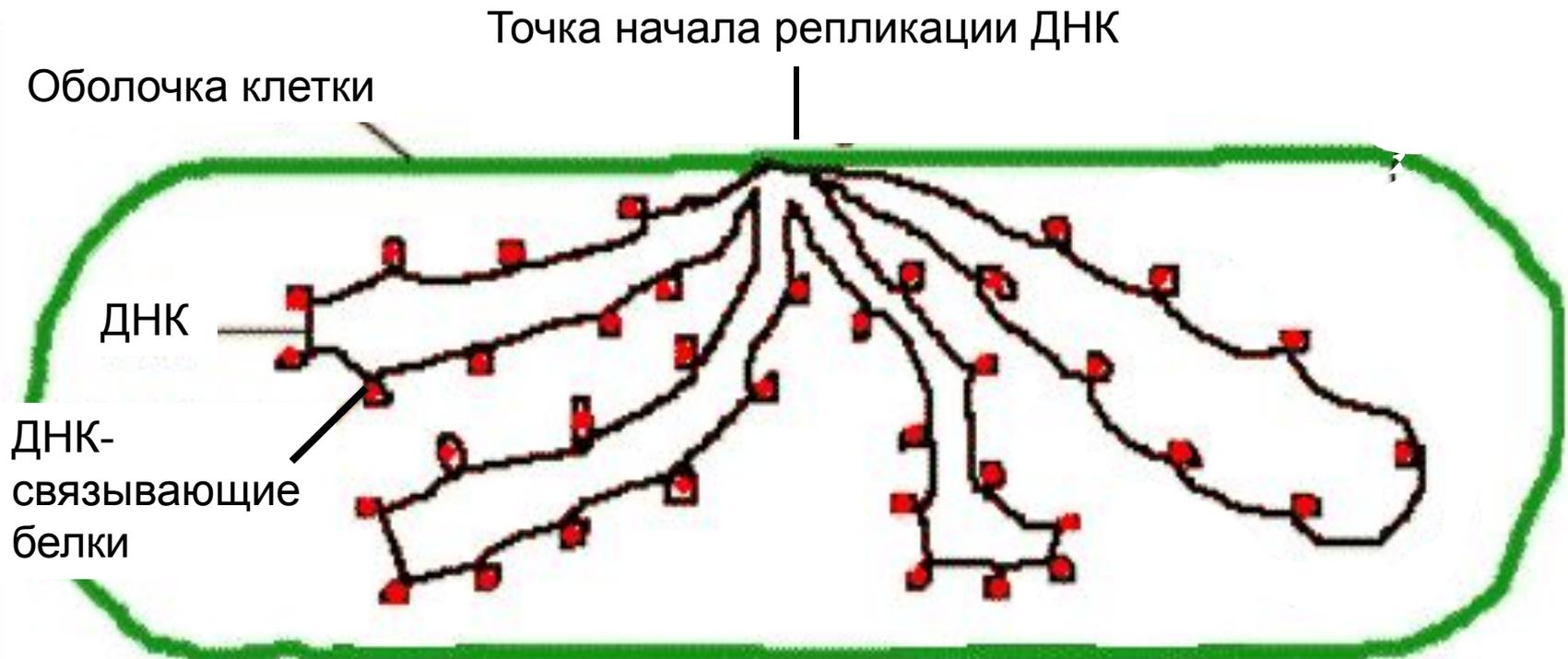


**Хромосома** (греч. – «окрашенное тело») – комплекс ДНК с белками (ГИСТОНОВЫМИ И НЕГИСТОНОВЫМИ)

ДНК бактерий тоже иногда называется бактериальной хромосомой. Она кольцевая и лишена гистонов.



# Хромосома бактерий имеет небольшое количество белков



# Хромосомная теория наследственности

- Гены лежат в хромосомах в линейном порядке
- Каждый ген занимает определенное место – локус
- Гены одной хромосомы образуют группу сцепления
- Сцепление нарушается при кроссинговере
- Частота кроссинговера зависит от расстояния между генами
- Набор хромосом (кариотип) каждого биологического вида уникален

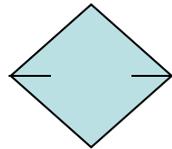
# Томас Морган



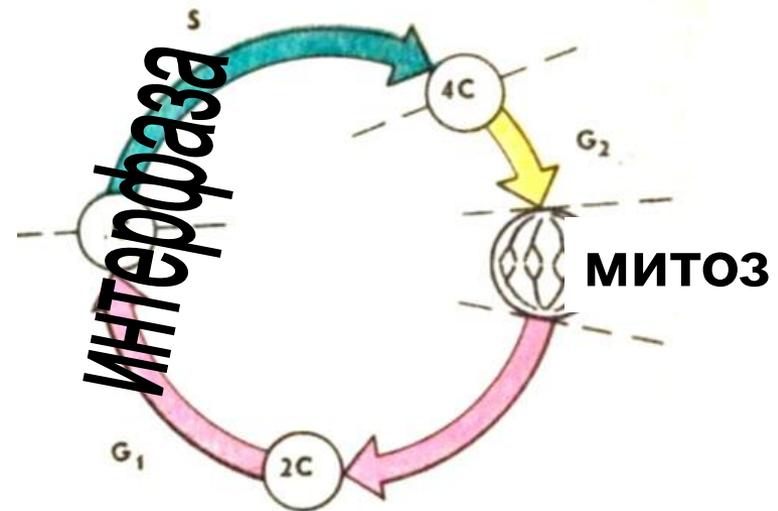
- **Томас Хант Морган** ([англ. Thomas Hunt Morgan](#), [25 сентября](#), 25 сентября [1866](#), 25 сентября 1866), [Лексингтон](#), 25 сентября 1866), Лексингтон — [4 декабря](#), 25 сентября 1866), Лексингтон — 4 декабря [1945](#), 25 сентября 1866), Лексингтон — 4 декабря 1945, [Пасадина](#), 25 сентября 1866), Лексингтон — 4 декабря 1945, Пасадина) — американский биолог, один из основоположников генетики, иностранный член-корреспондент [РАН](#), 25 сентября 1866).

# Хромосомы к клетке в зависимости от фазы клеточного цикла бывают:

Интерфазные, активные



Митотические, неактивные

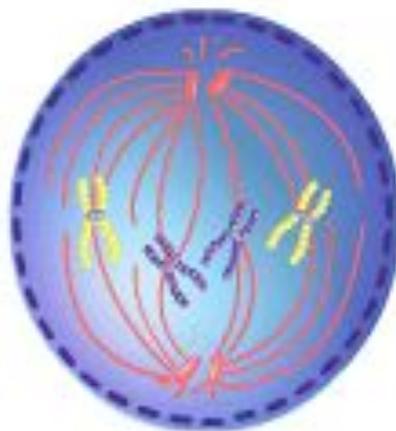


# Фазы митоза

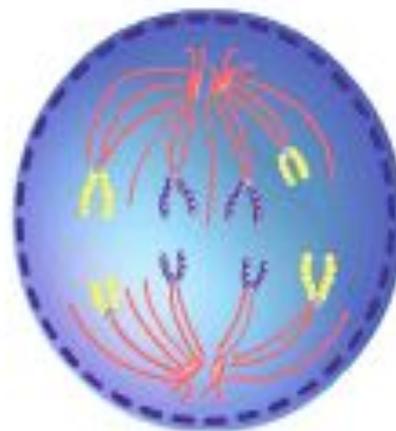
Профаза



Метафаза



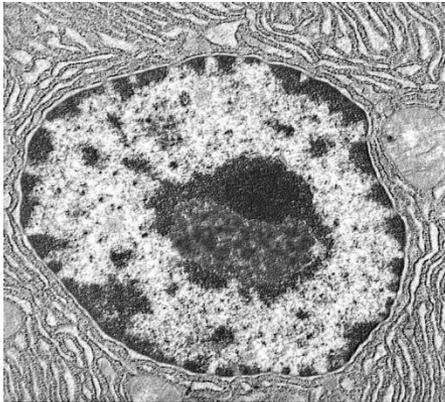
Анафаза



Телофаза



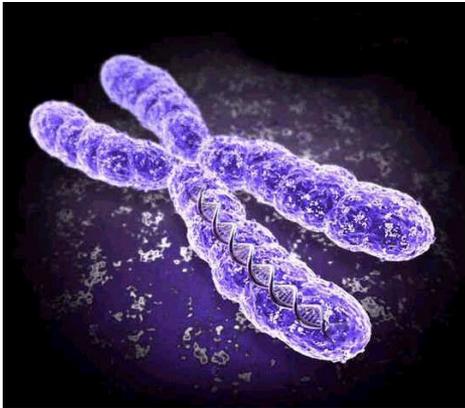
# Интерфазные хромосомы – слабо упакованы и готовы к использованию (репликации, транскрипции и др.)



Вид интерфазного ядра под микроскопом. Хромосомы активна



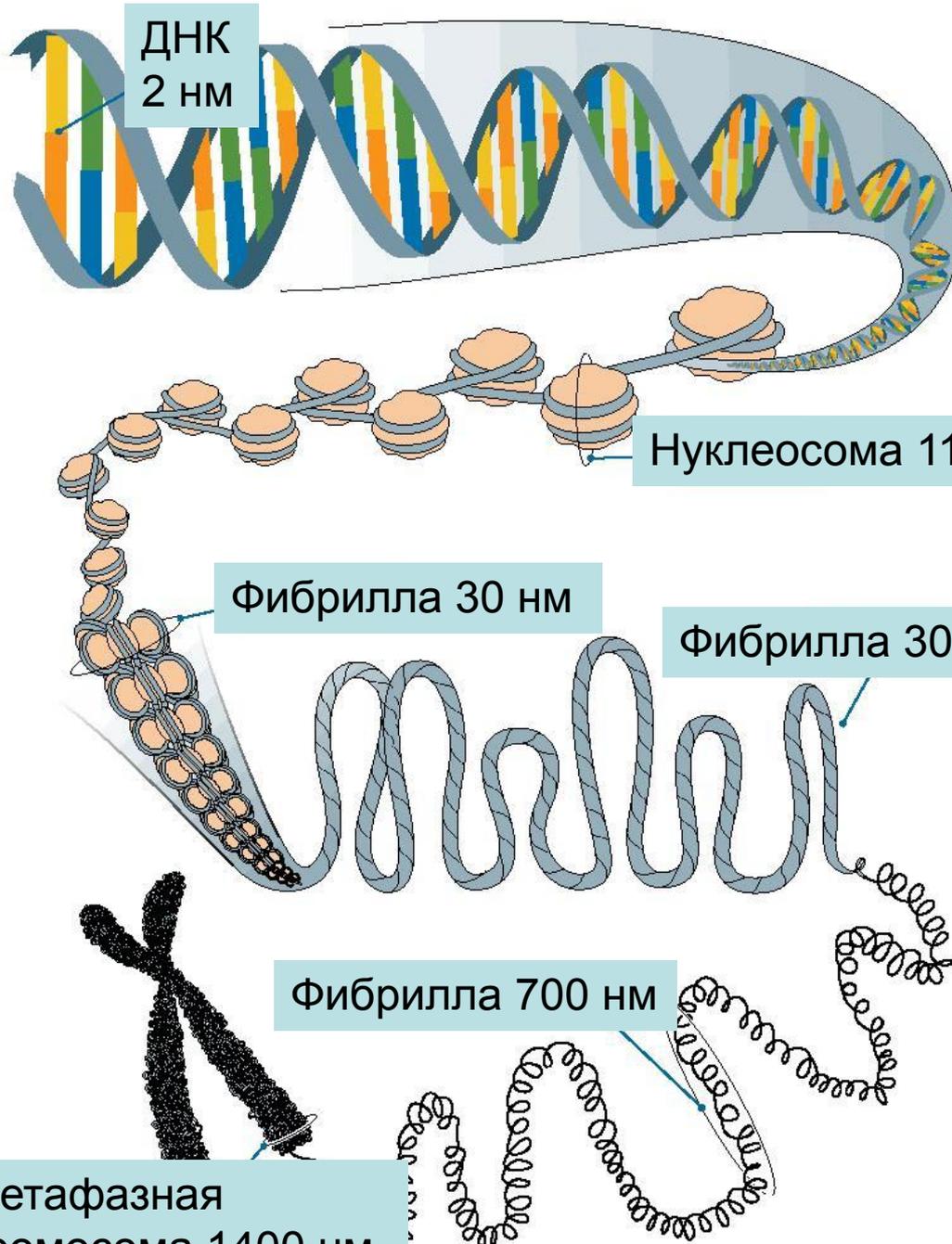
# Митотические хромосомы – подобны упакованным для переезда вещам



Метафазная  
хромосома видна  
в микроскоп и  
неактивна



# Уровни организации эукариотической хромосомы



а  
к  
т  
и  
в  
н  
а  
я

н  
е  
а  
к  
т  
и  
в  
н  
а  
я

ДНК – 2 нм

Нуклеосома – 11 нм

Фибрилла 30 нм

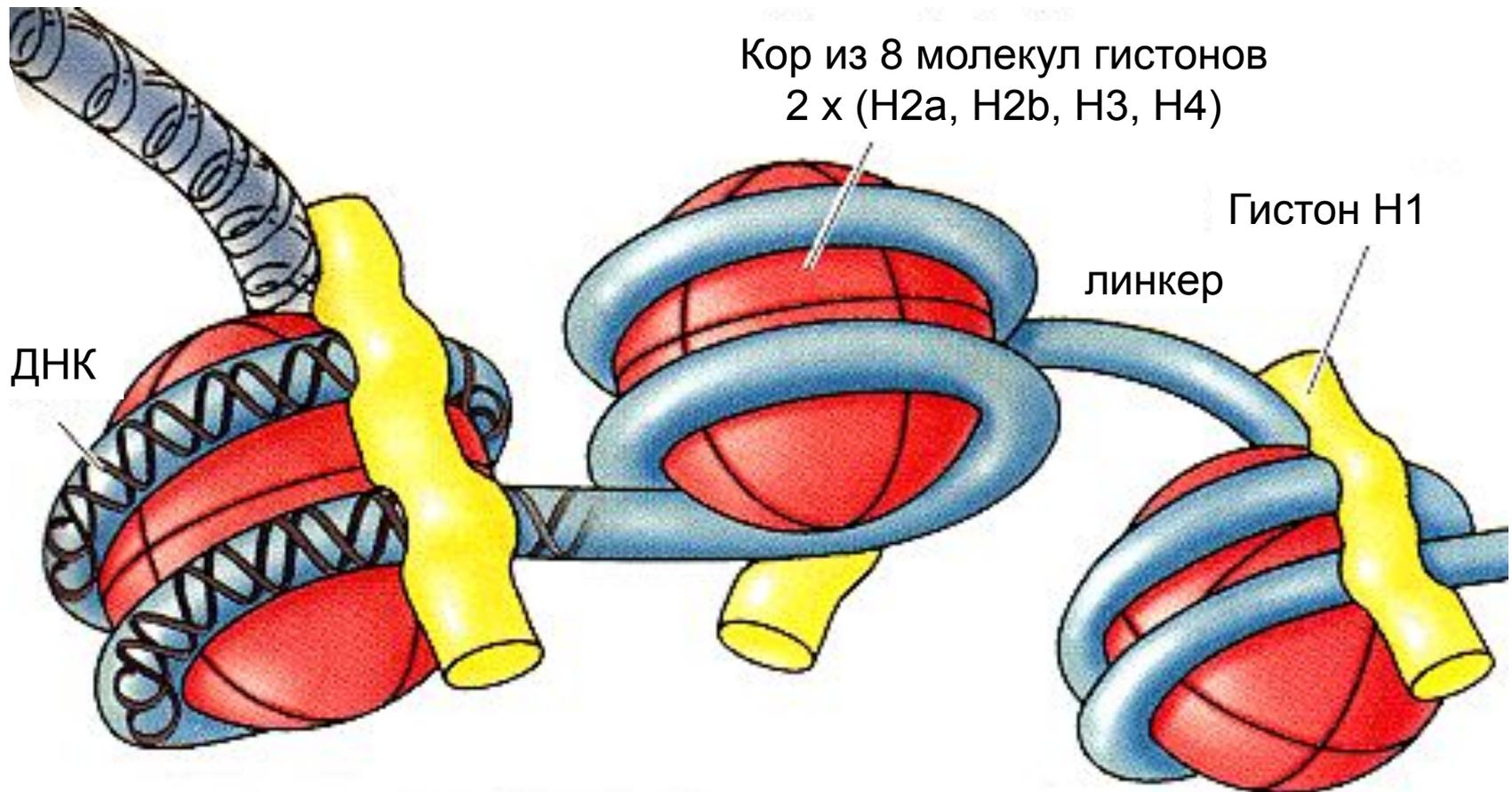
«соленоид» - 300 нм

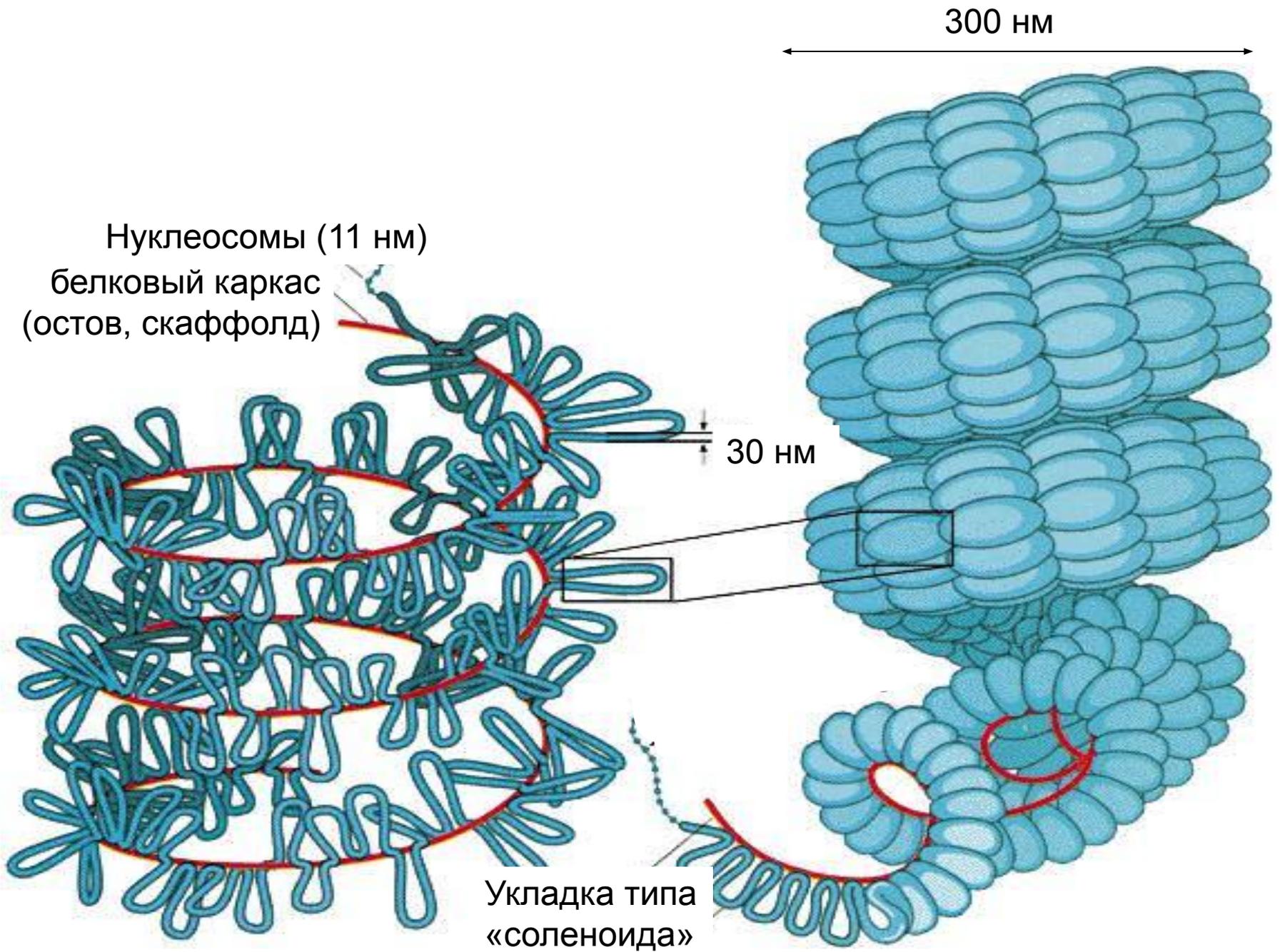
Нить – 700 нм

Метафазная хромосома – 1400 нм

Метафазная хромосома 1400 нм

# Строение нуклеосомы





# Строение хромосом

Двойная спираль

Нуклеосомы образуют «нить бус»

Фибриллы хроматина

Петли фибрилл хроматина

Уплотнённый гетерохроматин

Плотно упакованные хромосомы

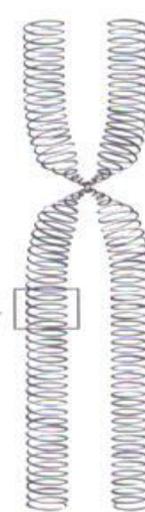
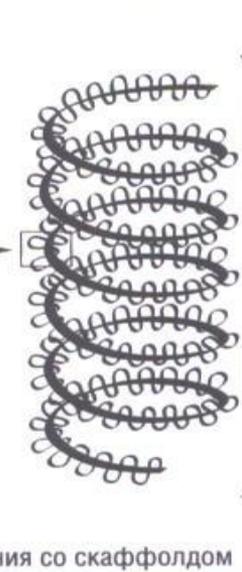
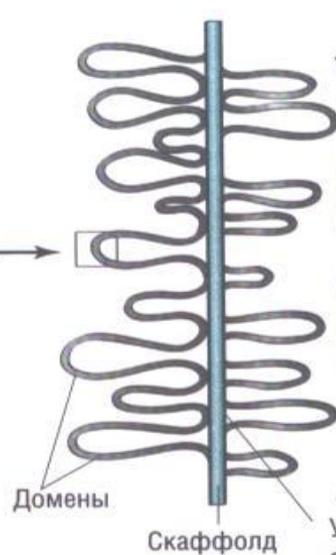
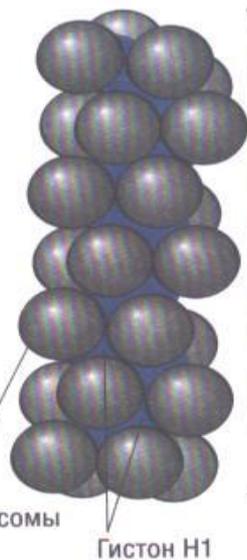
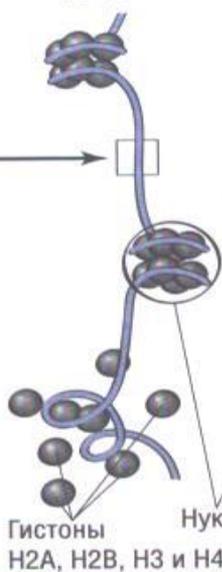
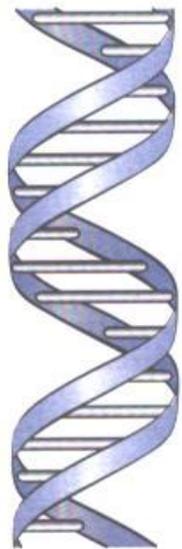
Степень сжатия

10 : 1

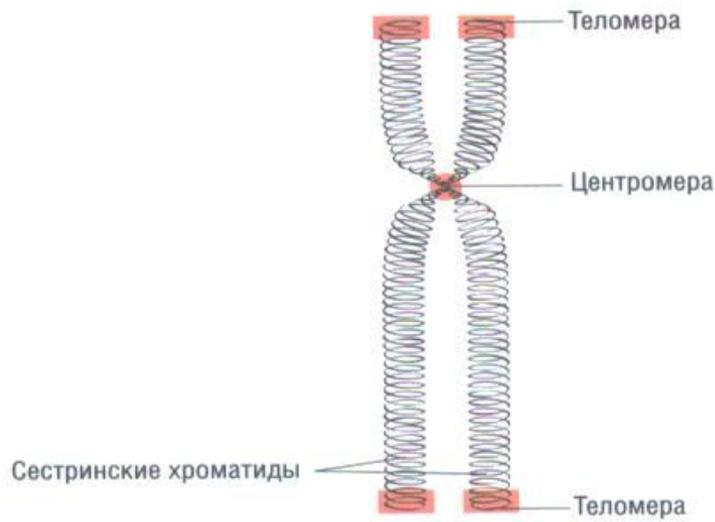
50 : 1

250 : 1

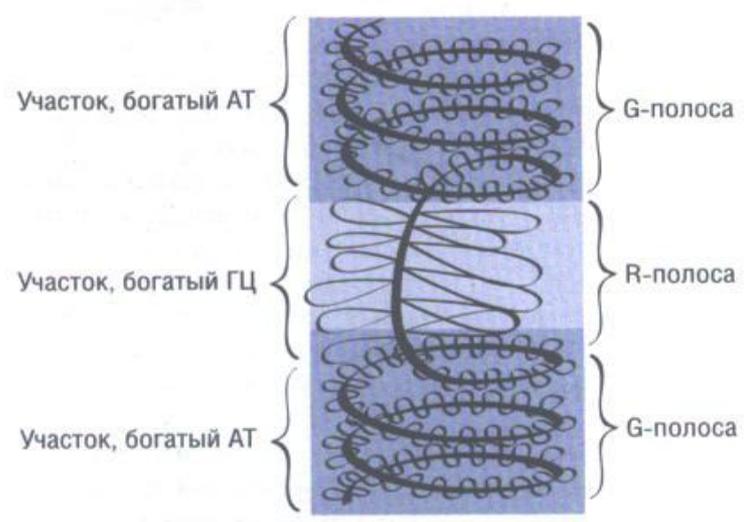
5000 : 1



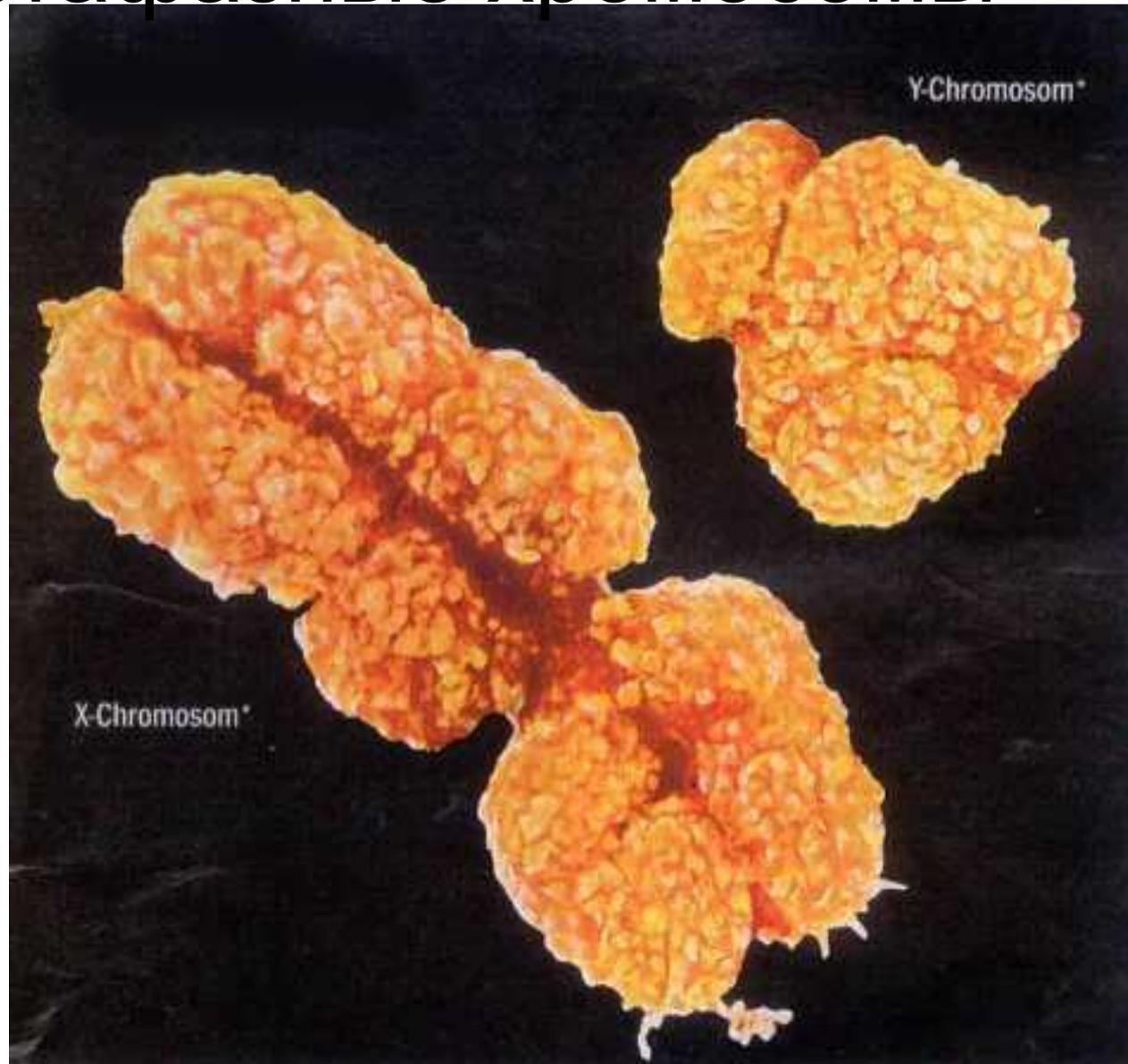
## Хромосома в период метафазы



## Дифференциальное окрашивание хромосом



# Метафазные хромосомы

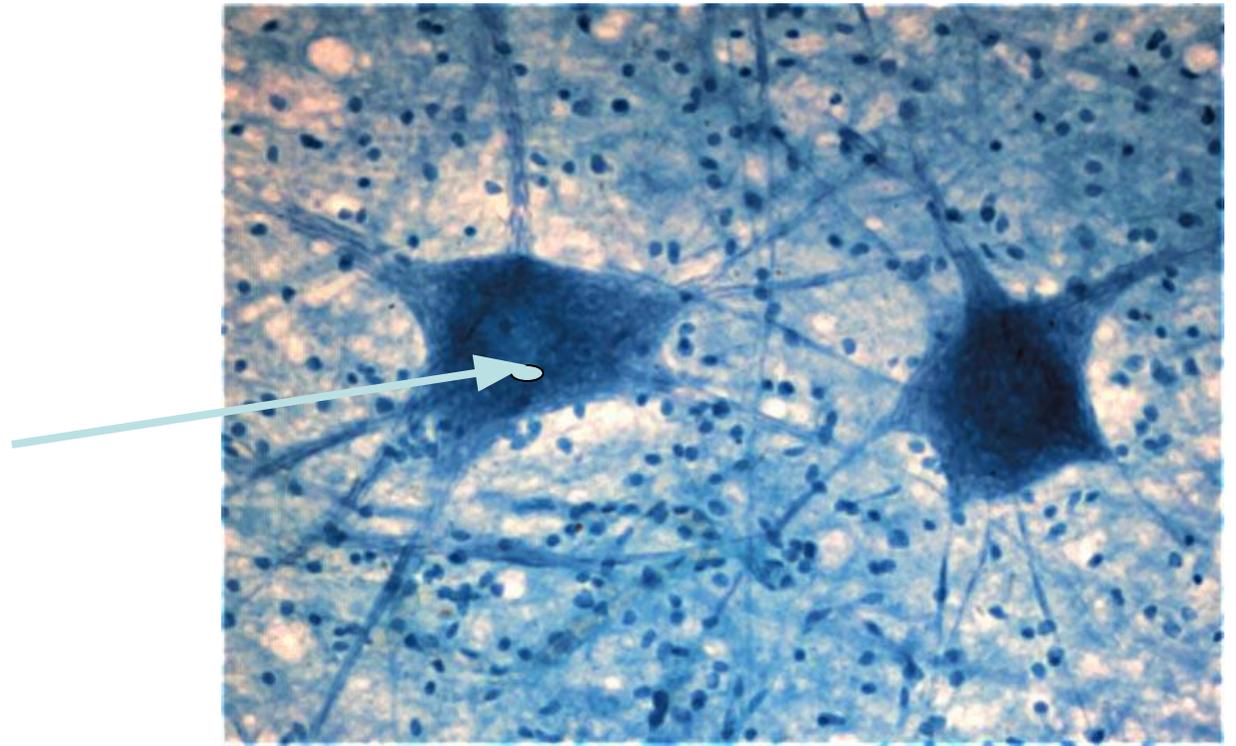


# Рассмотрим интерфазные хромосомы

# Хроматин – комплекс ДНК и белков (гистонов и негистонов)

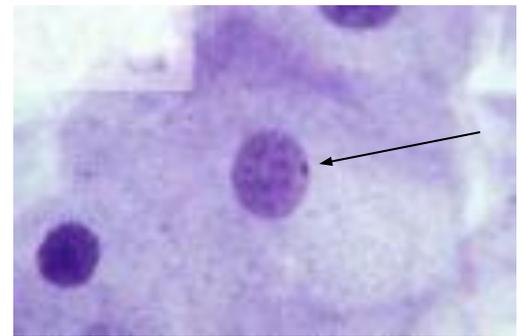
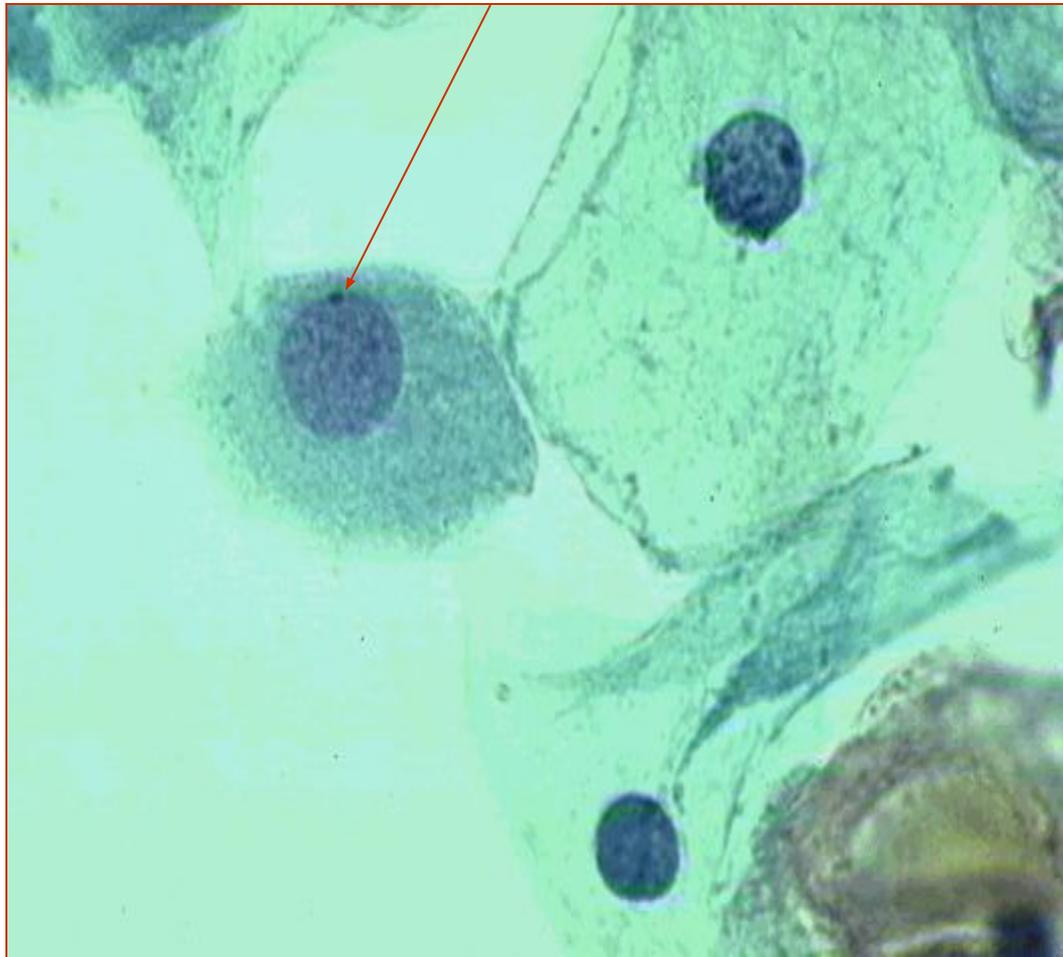
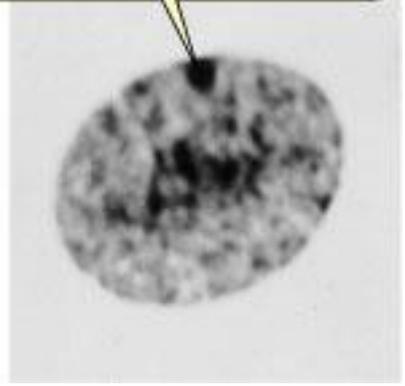


Канадский ученый Барр (1908 – 1995)  
и его студент Бертрам открыли в  
1948 году в ядрах нервных клеток  
кошек структуру, названную **тельце  
Барра**, или X-половой хроматин



**Тельце Барра** – пример факультативного гетерохроматина, можно видеть в соматических клетках женского организма млекопитающих

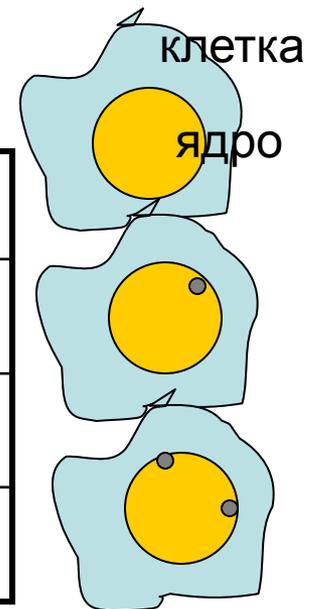
The Barr body is the condensed, inactive member of a pair of X chromosomes in the cell. The other X is not condensed and is active in transcription.



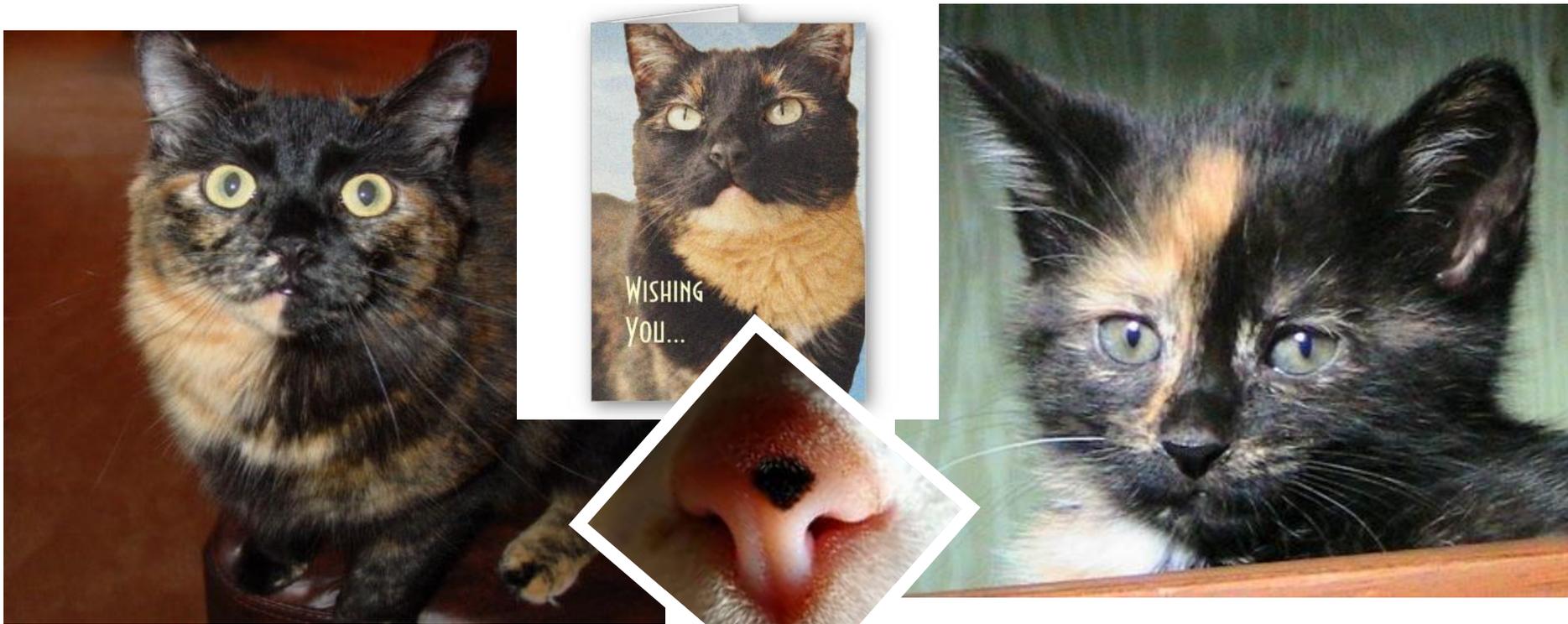
# Исследование полового хроматина – тельца Барра

- У пациента берется соскоб эпителия ротовой полости
- Помещается на предметное стекло
- Окрашивается
- Рассматривается
- Дешевый экспресс метод определения числа X хромосом:

ХО или ХУ	Нет тельца Барра
ХХ или ХХУ	1
ХХХ или ХХХУ	2
И так далее	



Ген, отвечающий за инактивацию X-хромосомы, на ней же и лежит. Которая из X-хромосом будет инактивирована, по-видимому, процесс случайный.



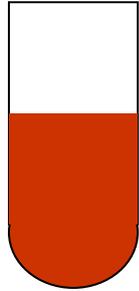
У черепаховых кошек ген черной и желтой окраски лежит в X-хромосоме. Распределение пятен абсолютно непредсказуемо.

Теперь поговорим о  
митотических хромосомах

# Изучение митотических хромосом – **ЦИТОГЕНЕТИКА.**



# Этапы цитогенетического исследования



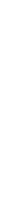
**Кровь** (или  
другой  
материал)

Отделение  
лейкоцитов



Добавление стимулятора  
митоза – **ФГА**  
(фитогемагглютинина)

72  
часа

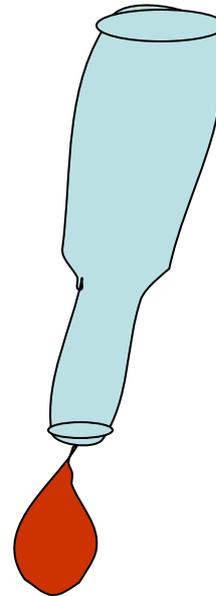


Добавление  
**колхицина** –  
блокатора  
микротрубочек

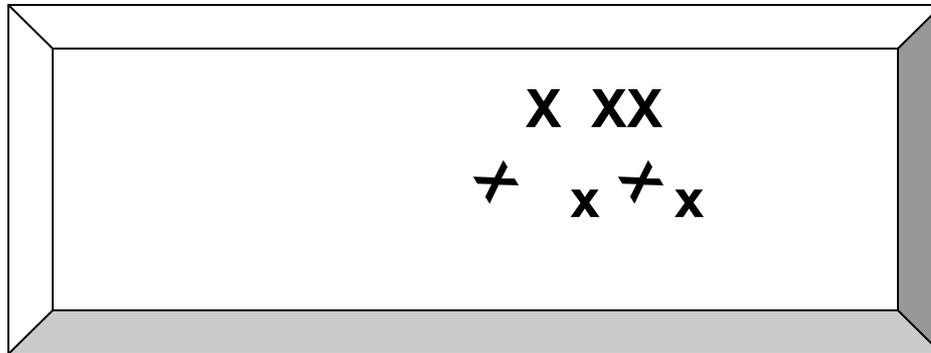


Деление лимфоцитов тормозится на стадии метафазы

Добавление **гипотонического раствора** – клетки разбухают



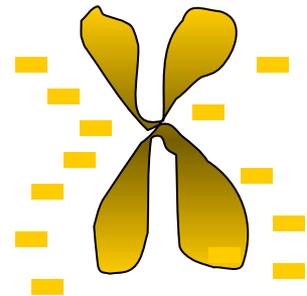
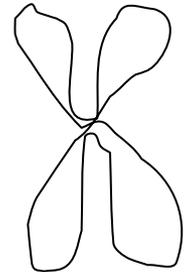
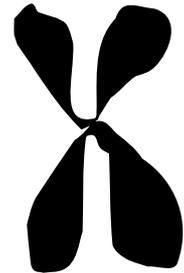
при раскапывании от удара о стекло хромосомы разлетаются в стороны – образуется метафазная пластинка



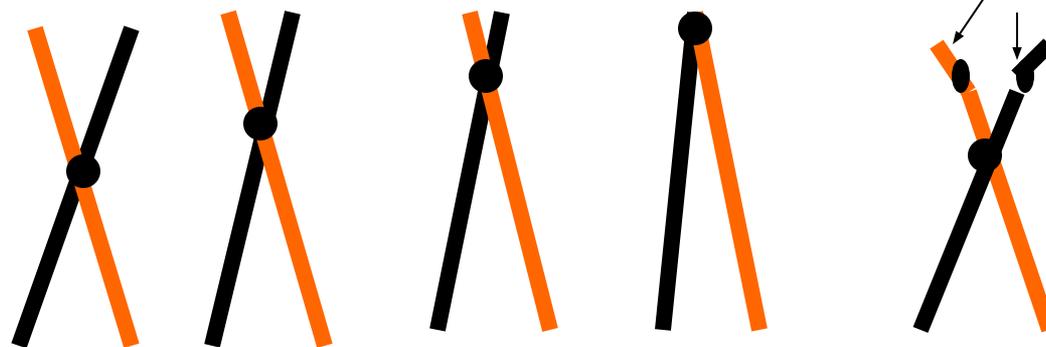
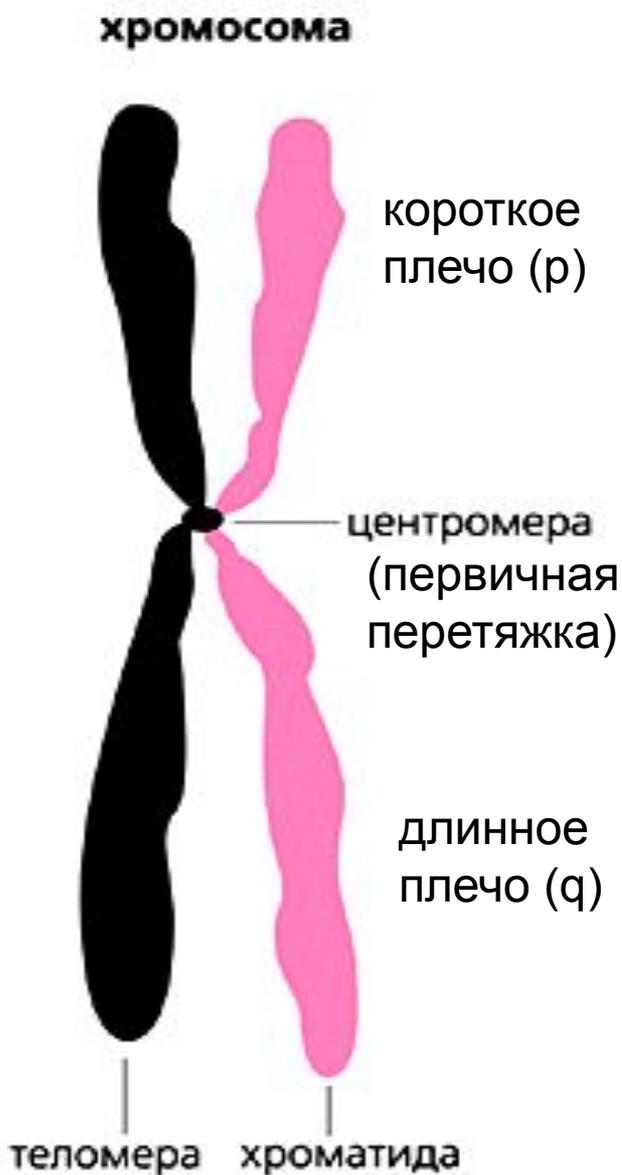
Затем препарат фиксируют и окрашивают

# Виды окраски хромосом

- **Рутинная**, появилась в 50-х годах XX века. (Денверская классификация поделила все хромосомы человека на 7 групп по размеру и форме)
- **Дифференциальная**, появилась в конце 60-х годов (G, R, Q и C методы). Парижская конференция закрепила за каждой хромосомой номер, ввела обозначения для мутаций.
- **FISH** - метод, был разработан в 90-х годах и дал еще больше возможностей для диагностики.

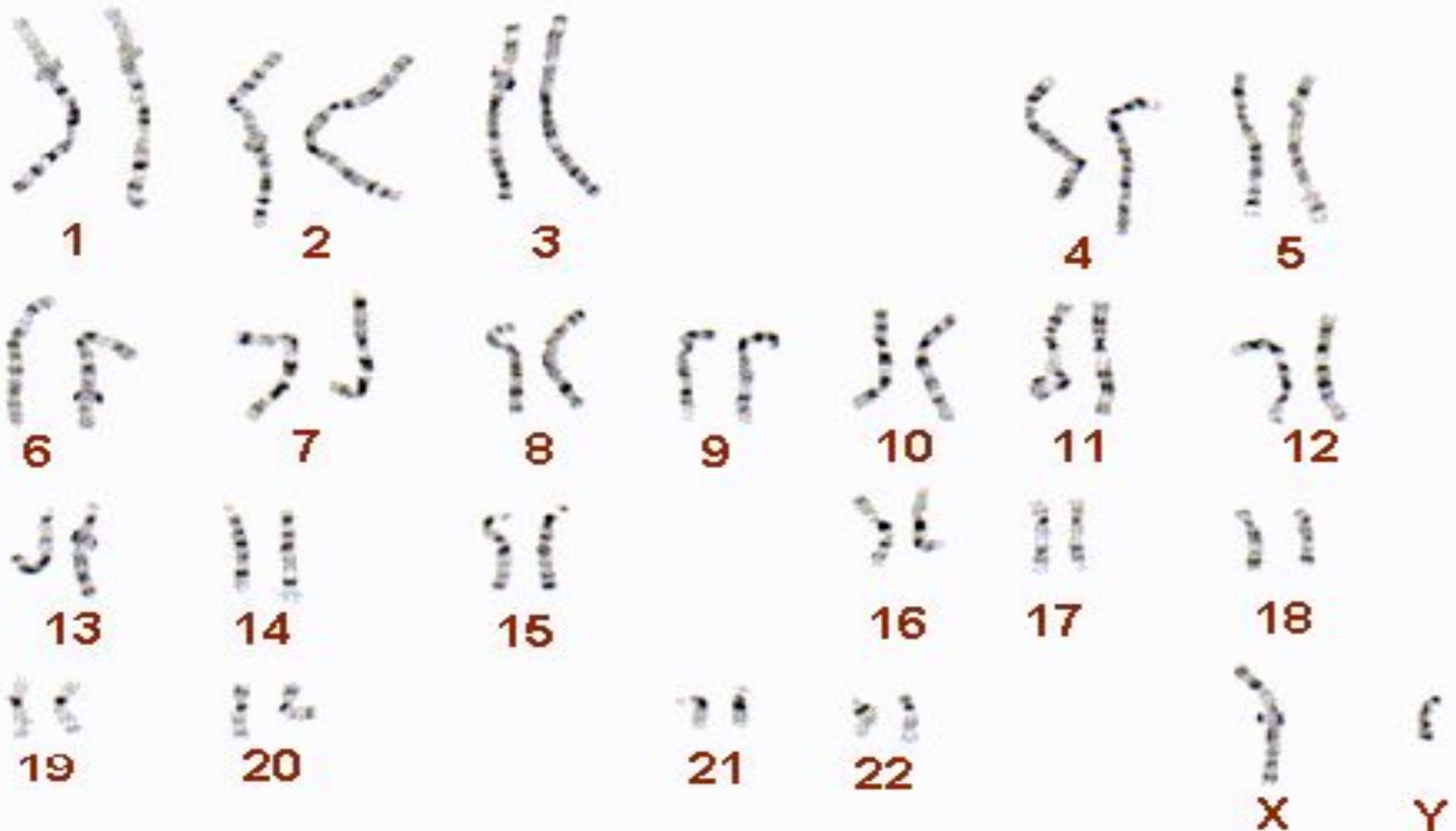


# Виды метафазных хромосом согласно Денверской классификации

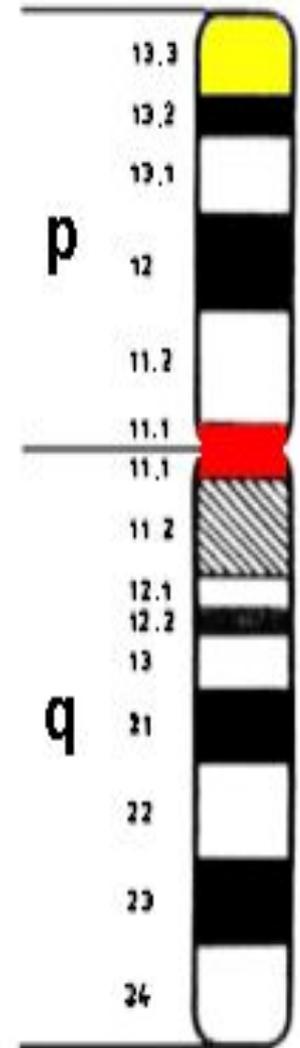
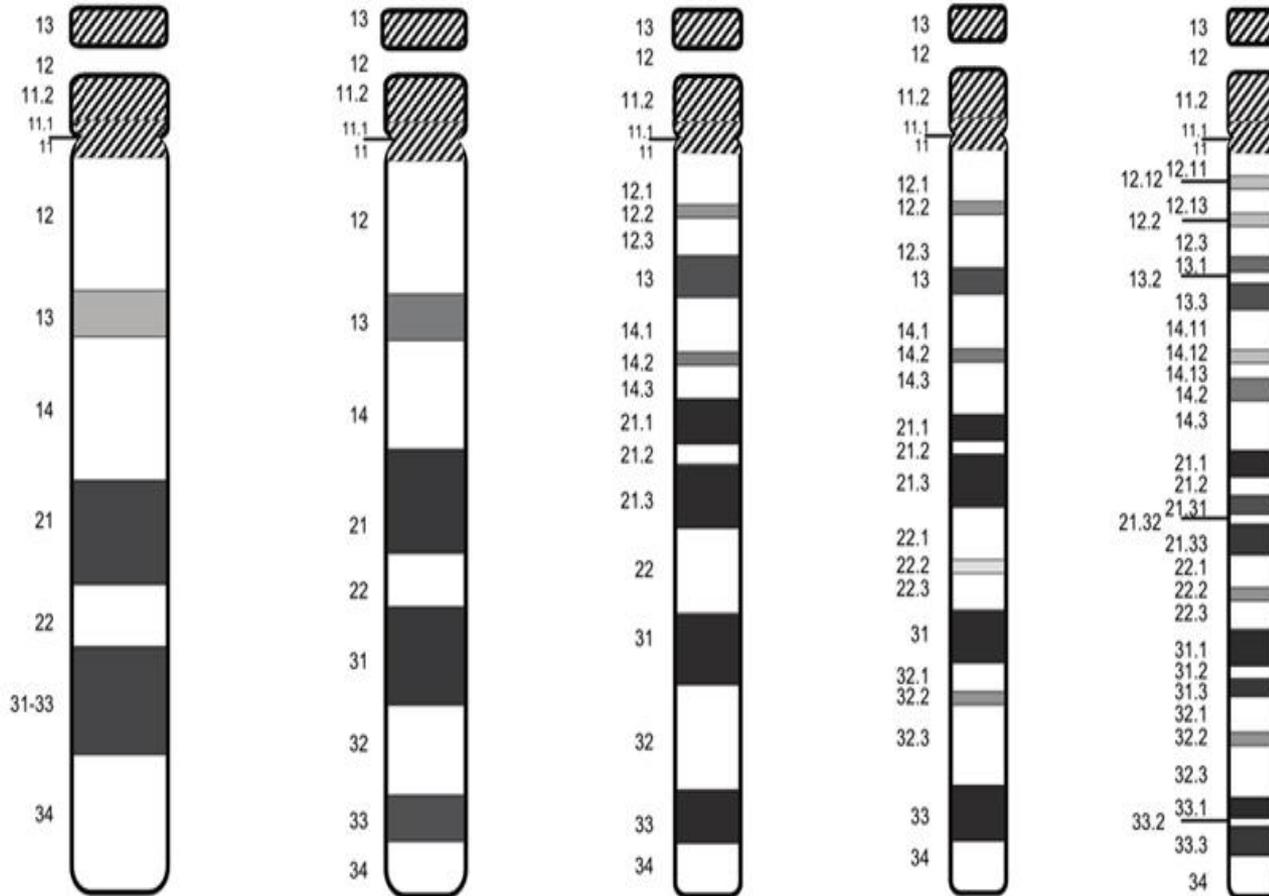


Метацентрическая, субметацентрическая, акроцентрическая, телоцентрическая, со спутником

Парижская классификация основана на дифференциальной окраске (чаще всего G-окраска)

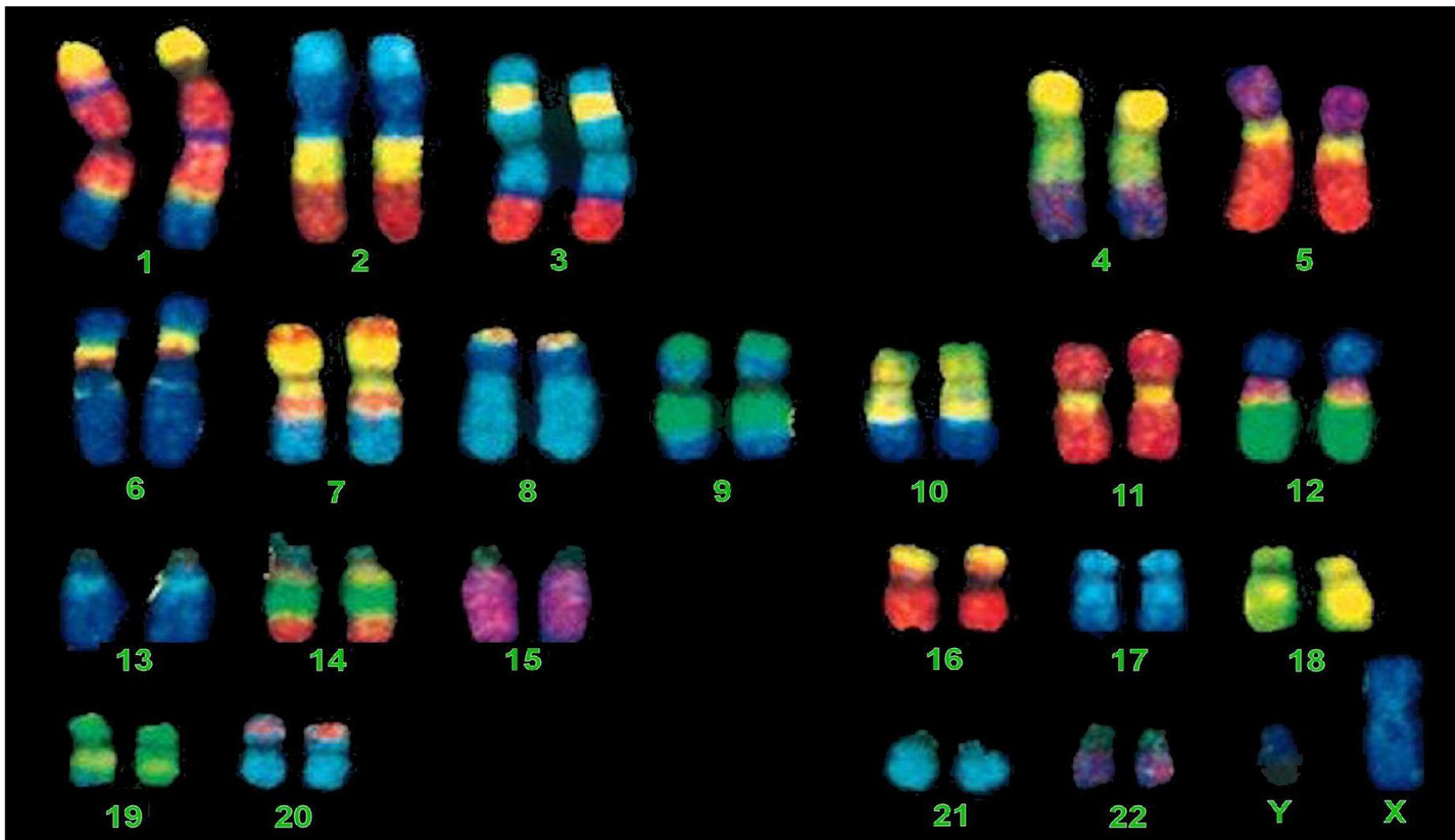


# Плечи делят на районы (бенды) и суббенды



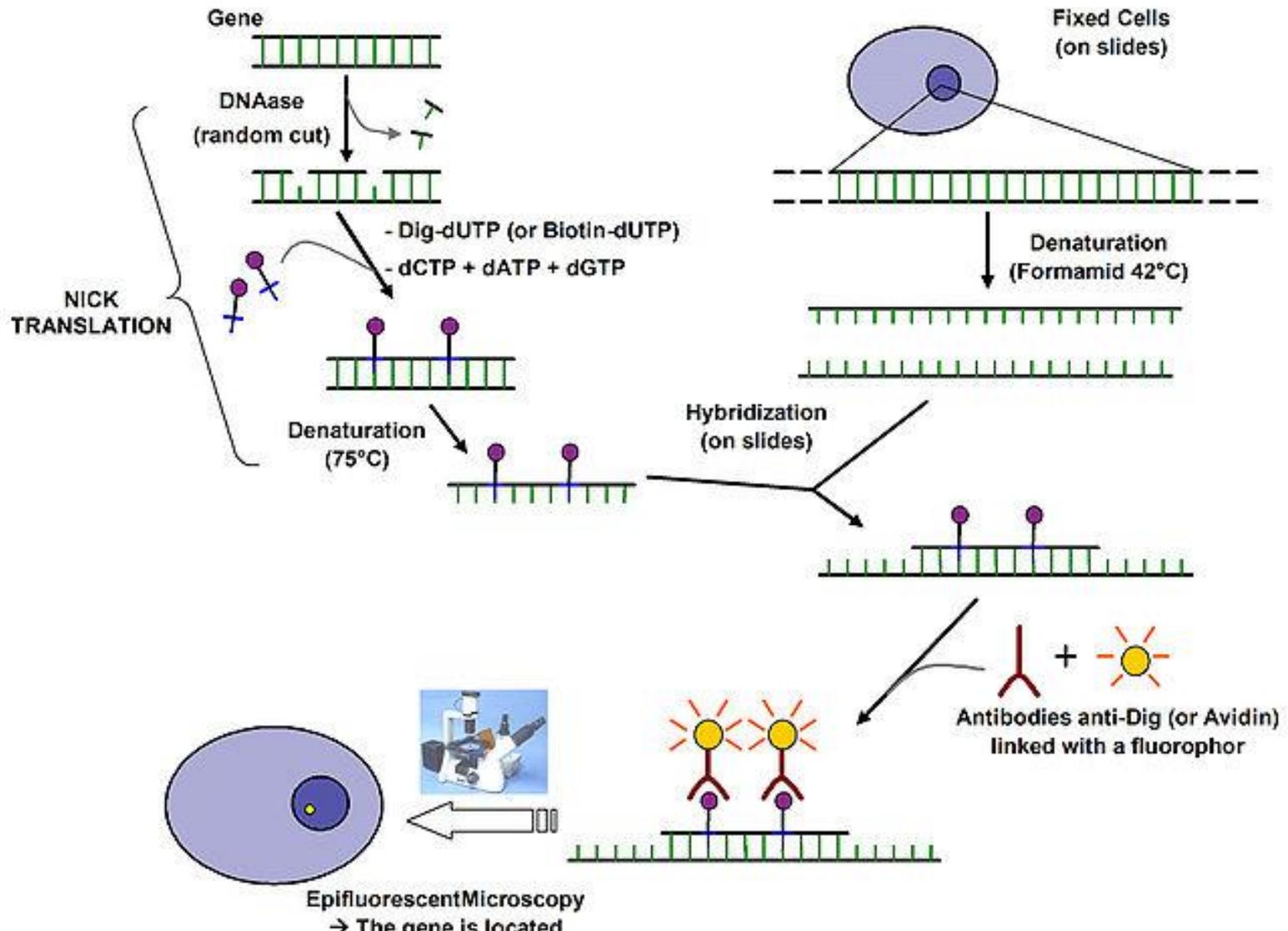
Chromosome 13 diagrams, ISCN 2009 - © Nicole Chia

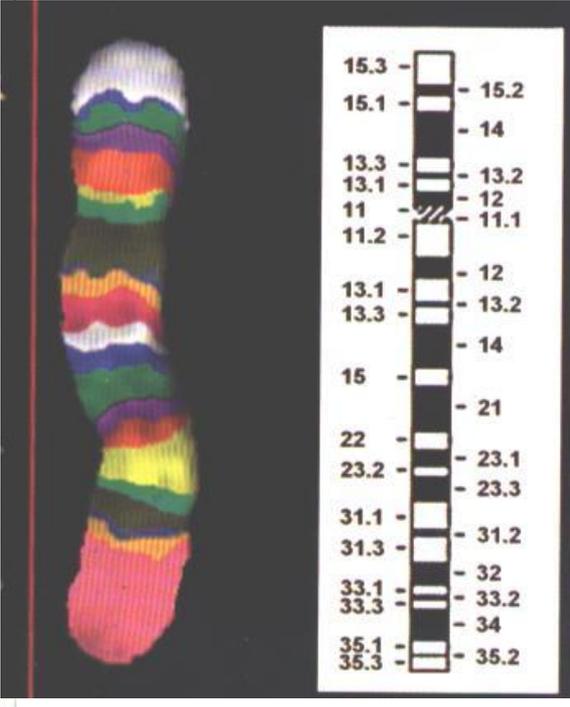
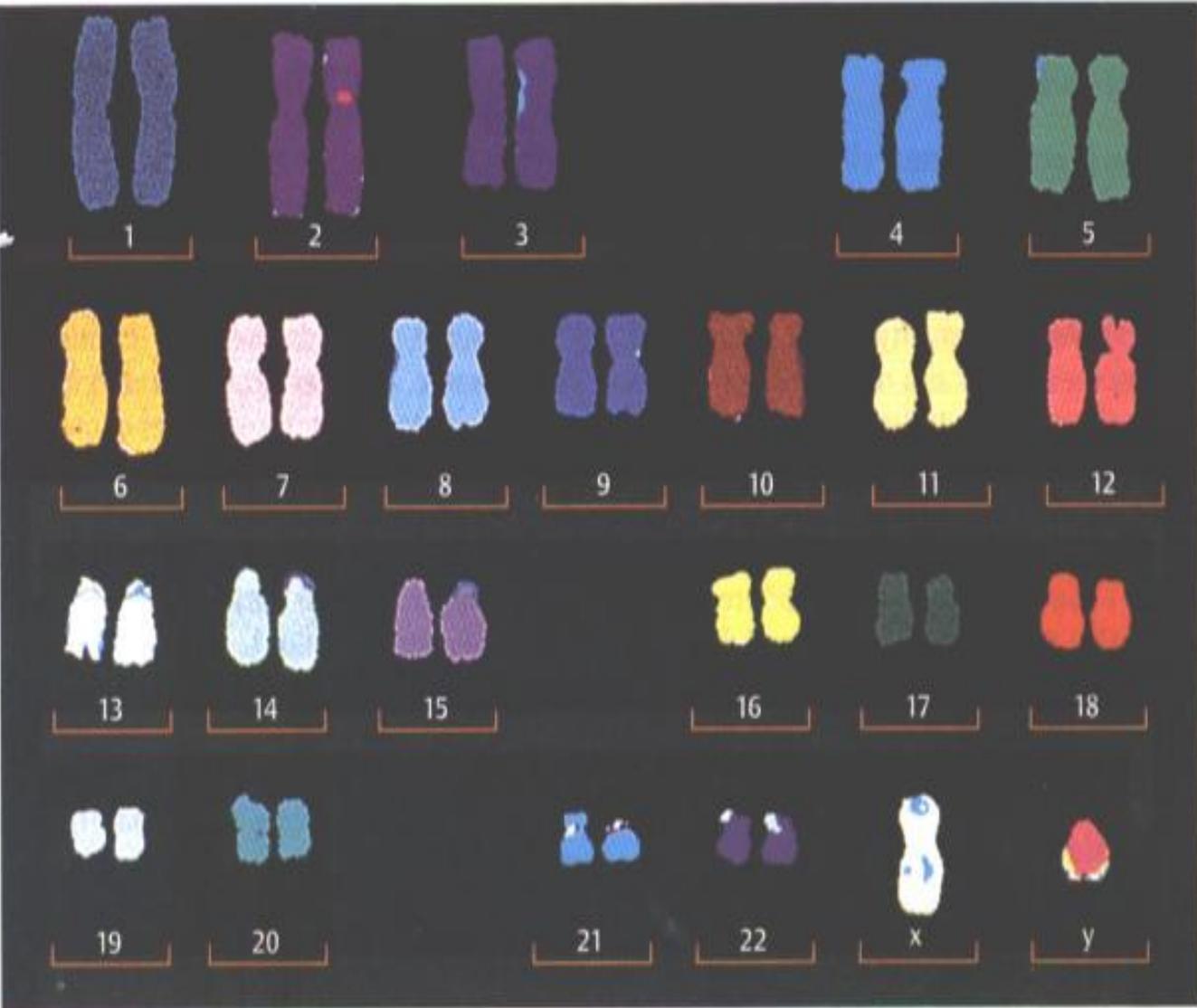
# FISH -метод – Fluorescent in situ hybridization дал еще больше ВОЗМОЖНОСТЕЙ

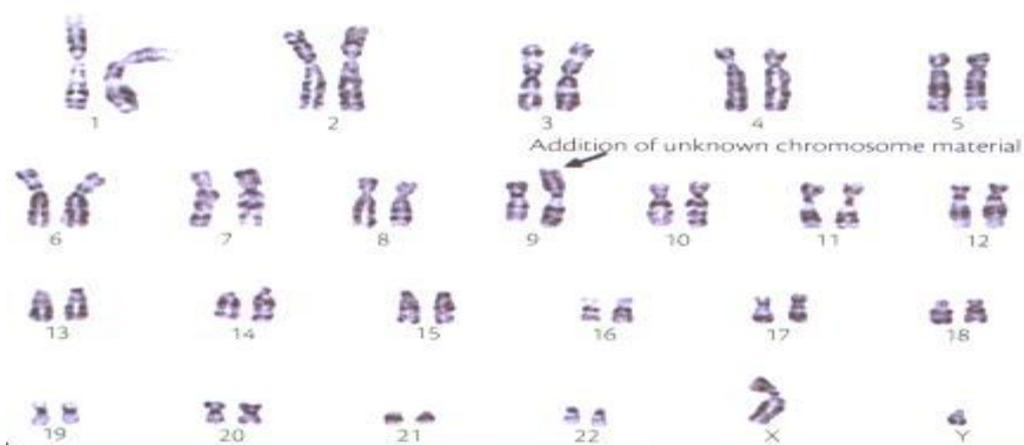


# FISH (Fluorescent In Situ Hybridization)

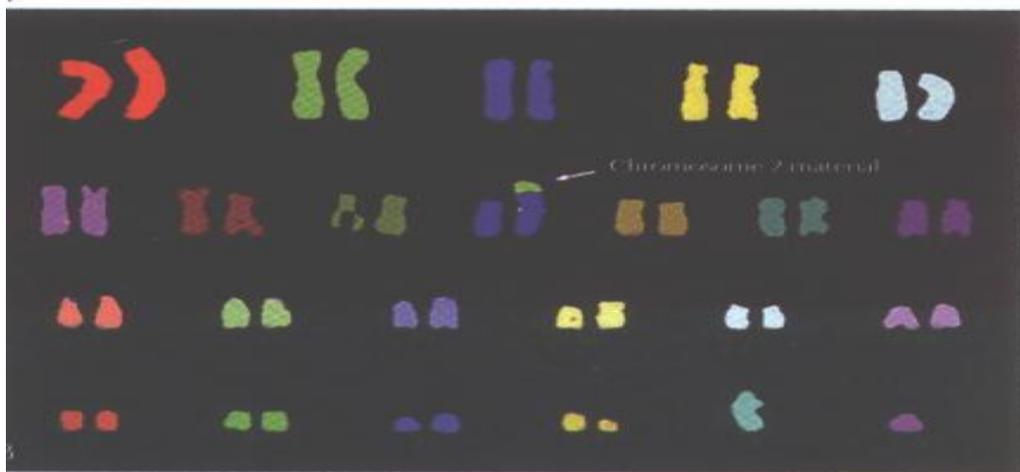
Не для зарисовки!







FISH-метод  
 позволяет  
 лучше  
 распознавать  
 хромосомные  
 перестройки,  
 чем  
 одноцветная  
 окраска



# Исследование кариотипа (кариотипирование = цитогенетическое исследование позволяет диагностировать хромосомные и геномные мутации

- Хромосомные мутации – изменение строения хромосом.
- Геномные мутации – изменение числа хромосом

# Хромосомные мутации



**внутрихромосомные**

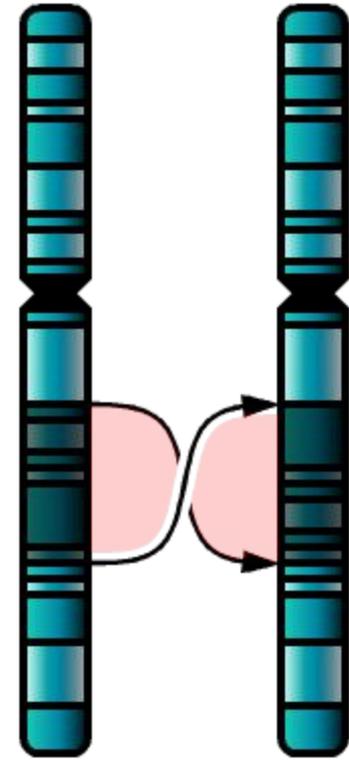
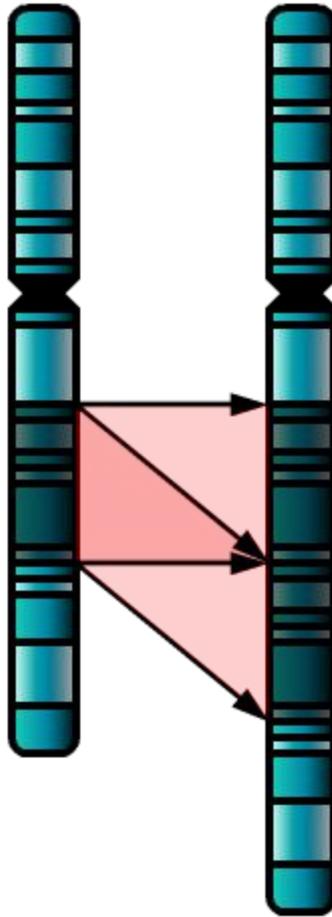
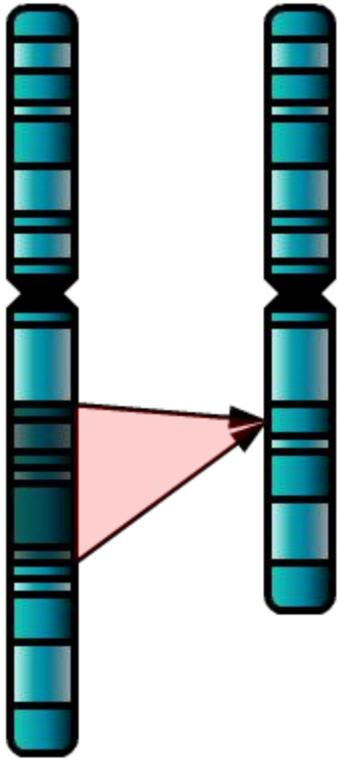


**межхромосомные**

**часто являются результатом нарушения кроссинговера – обмена участками между хромосомами, происходящего в профазе 1 мейоза**

# Внутрихромосомные перестройки

- Делеция
- Дупликация
- Инверсия
- Кольцевая хромосомам
- Изохромосома



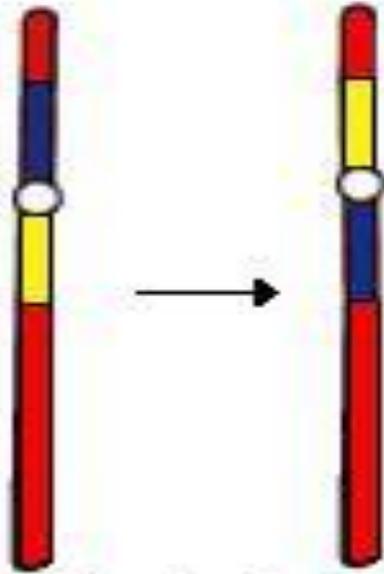
**Делеция(del)**

**Дупликация(dup)**

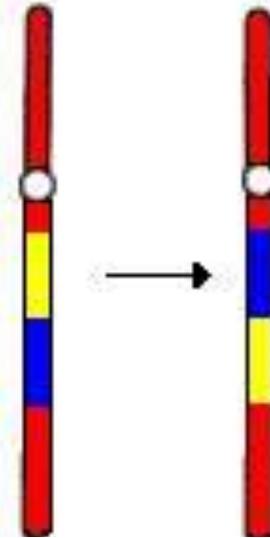
**Инверсия(inv)**



# Варианты инверсий

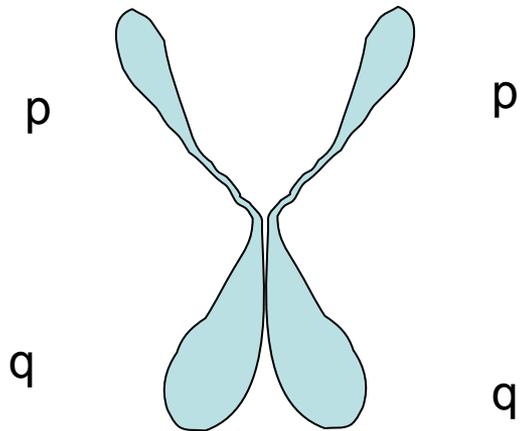


перичесентрическая

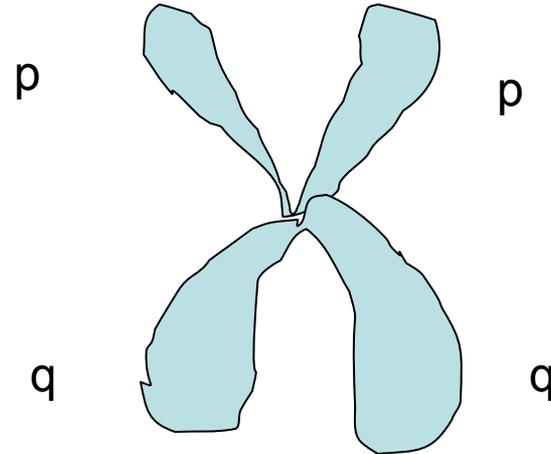


парацентрическая

# Возникновение **изохромосомы** (i) при неправильном разделении хроматид

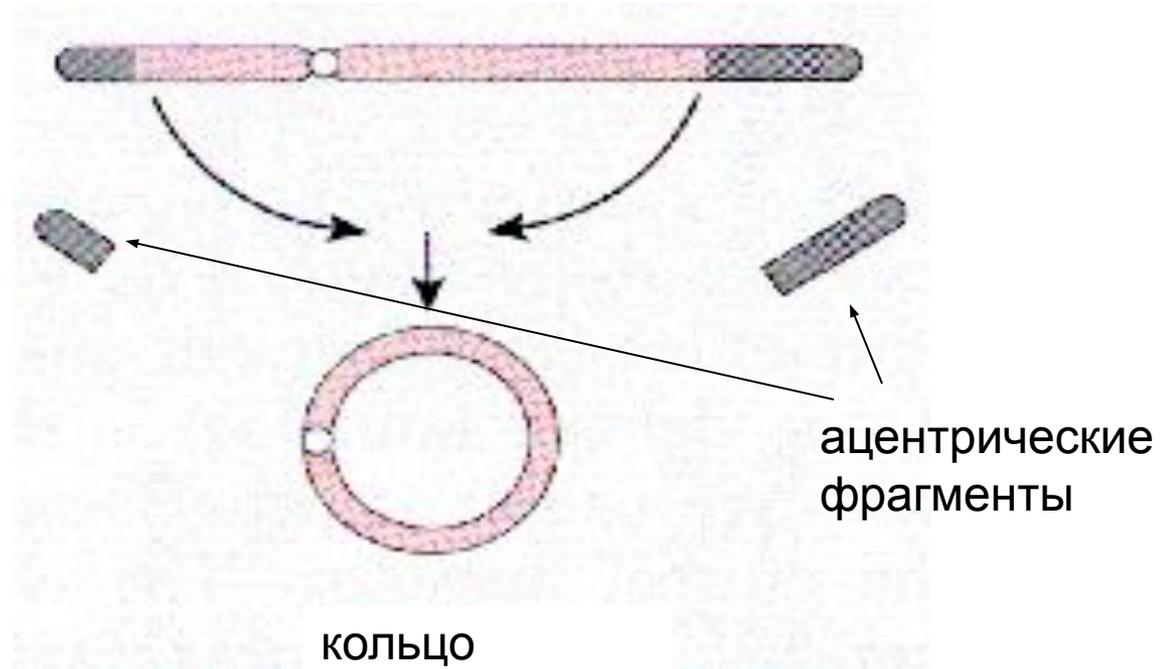


Нормальное расхождение в анафазе



Изохромосомы

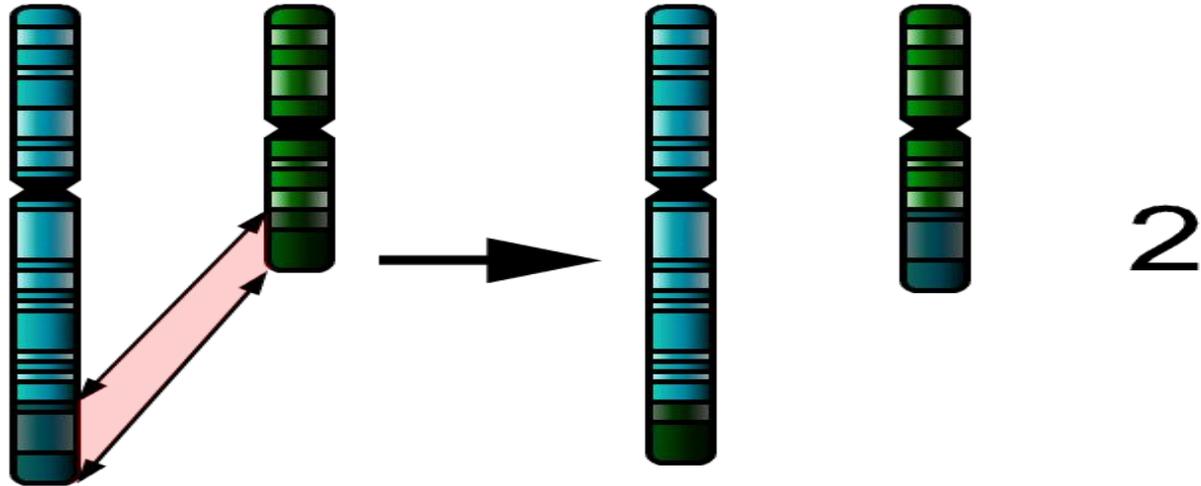
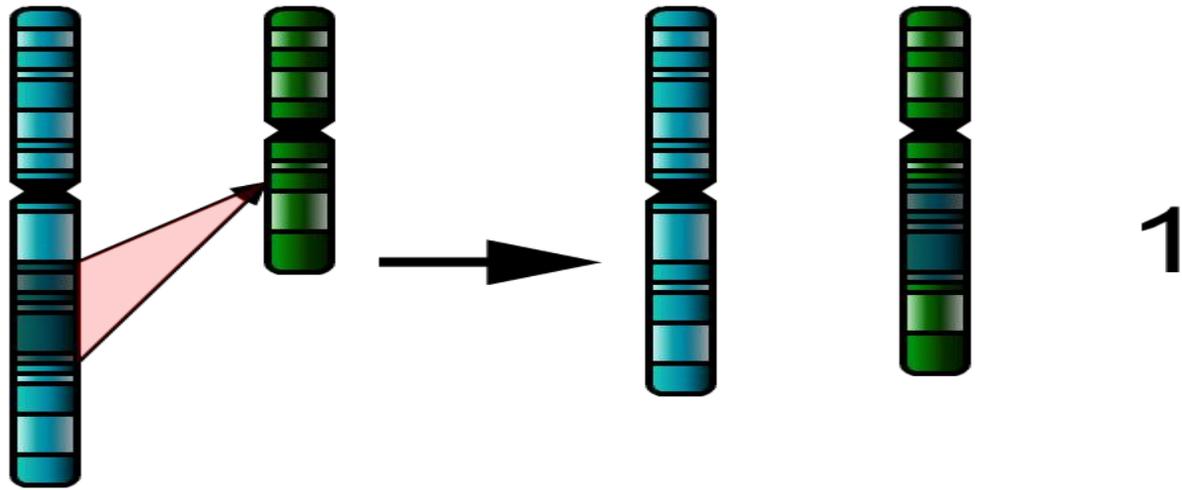
# Образование кольцевой хромосомы (r)



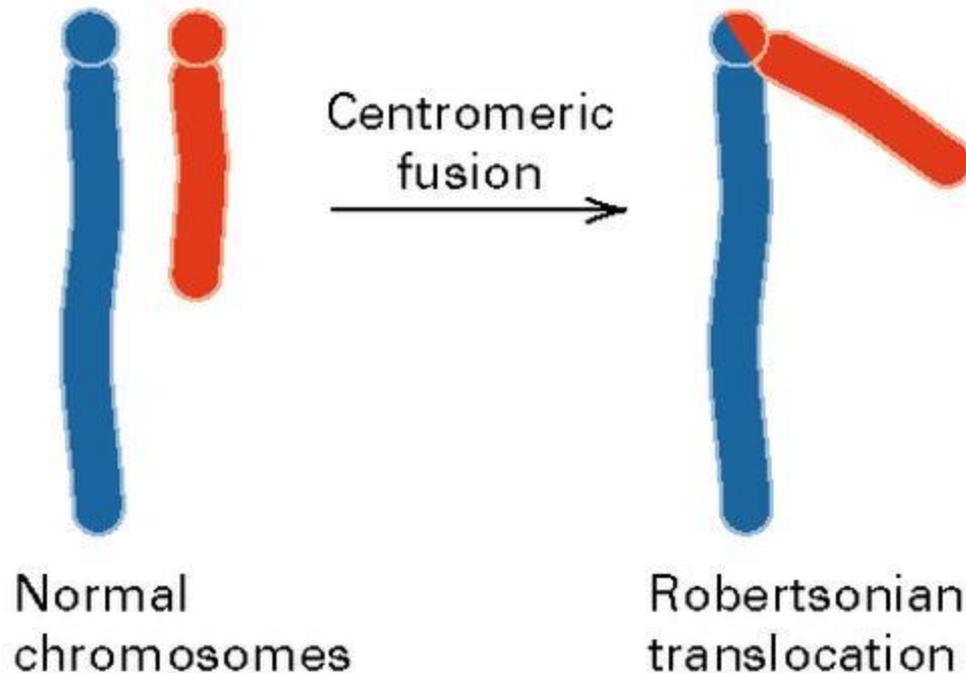
# Межхромосомные перестройки - транслокации

- Взаимные
- Невзаимные
- Робертсоновские

Транслокация (t): 1 – невзаимная  
(инсерция), 2 – взаимная (реципрокная)

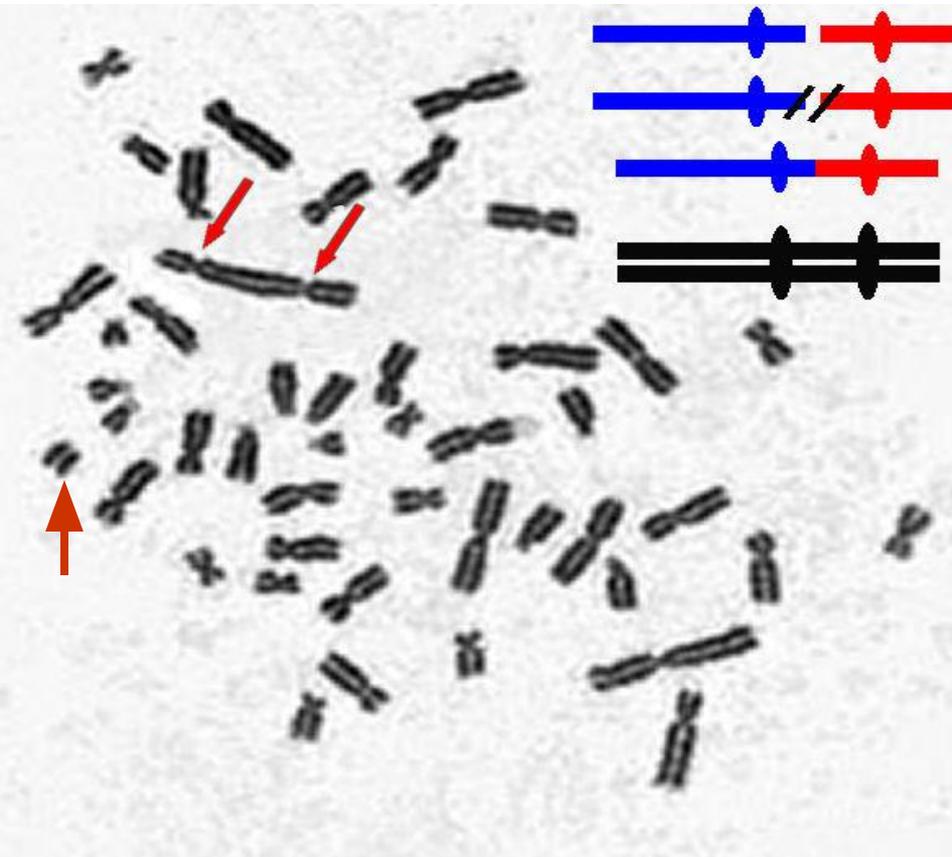
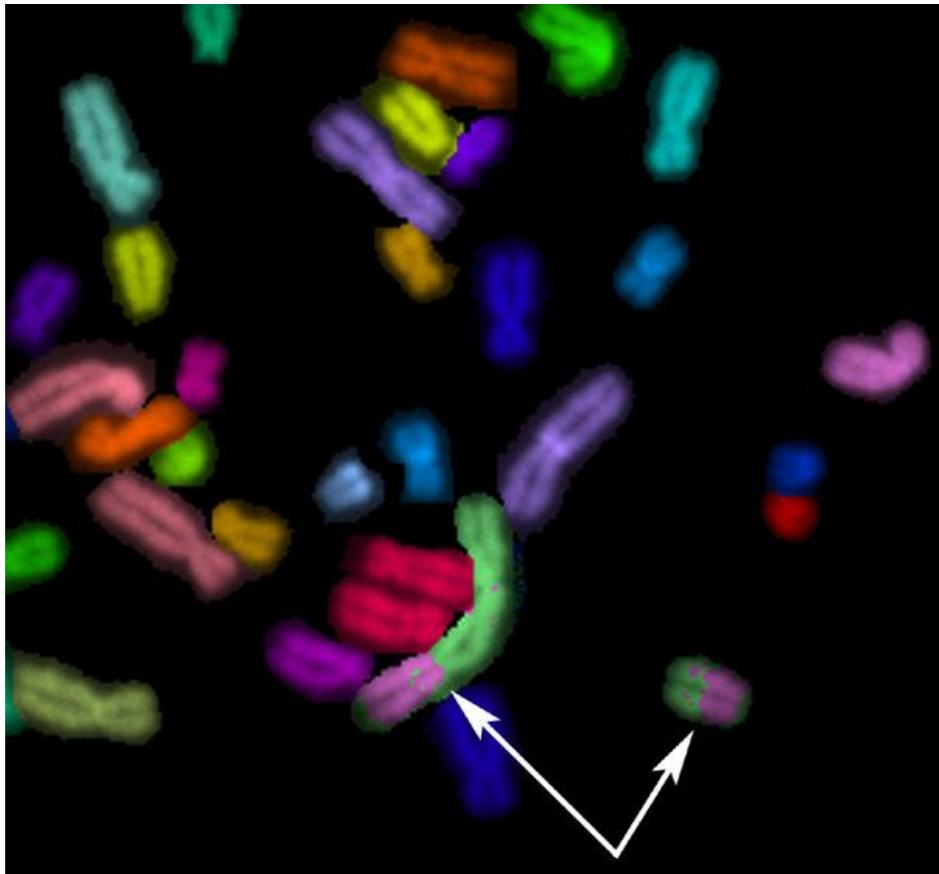


# Робертсоновская транслокация (rob) (центрическое слияние)



Между разными  
acrocentricами – у  
человека 13,14,15,21,22

В результате транслокаций могут возникать **дицентрические** (dic) хромосомы и парные **ацентрические** фрагменты



# Номенклатура хромосомных мутаций.

- **del** Делеция, например 46,XX,del(5p) — женщина с делецией короткого плеча хромосомы 5
- **dup** Дупликация, например 46,XY,dup(11)(q12) — мужской кариотип с дупликацией сегмента q12 хромосомы 11
- **fra** Ломкий сайт
- **i** Изохромосома, например 46,X,i(Xq) — женский кариотип, одна из хромосом X представлена изохромосомой по длинному плечу
- **inv** Инверсия, например 46,XY,inv(10)(p13q12) — мужской кариотип, перичентрическая инверсия с точками разрыва p13 и q12
- **rob** Робертсоновская транслокация, например, 45,XX,rob (14q21q) — женщина со сбалансированной робертсоновской транслокацией длинных плеч хромосом 14 и 21, или 46,XX,-14,
- **r** Кольцевая хромосома, например 46,XX, r(16) — женщина с кольцевой хромосомой 16
- **t** Транслокация, например 46,XX, t(2;4)(q21;q21) — женщина с реципрокной трансплантацией, включающей длинное плечо хромосомы 2, начиная с сегмента 2q21, и длинное плечо хромосомы 4, начиная с сегмента 4q21

# Кроме того, хромосомные мутации бывают:

- Спонтанные/индуцированные
- Соматические /генеративные
- Вредные/полезные/нейтральные

# С клинической точки зрения хромосомные мутации удобнее делить на

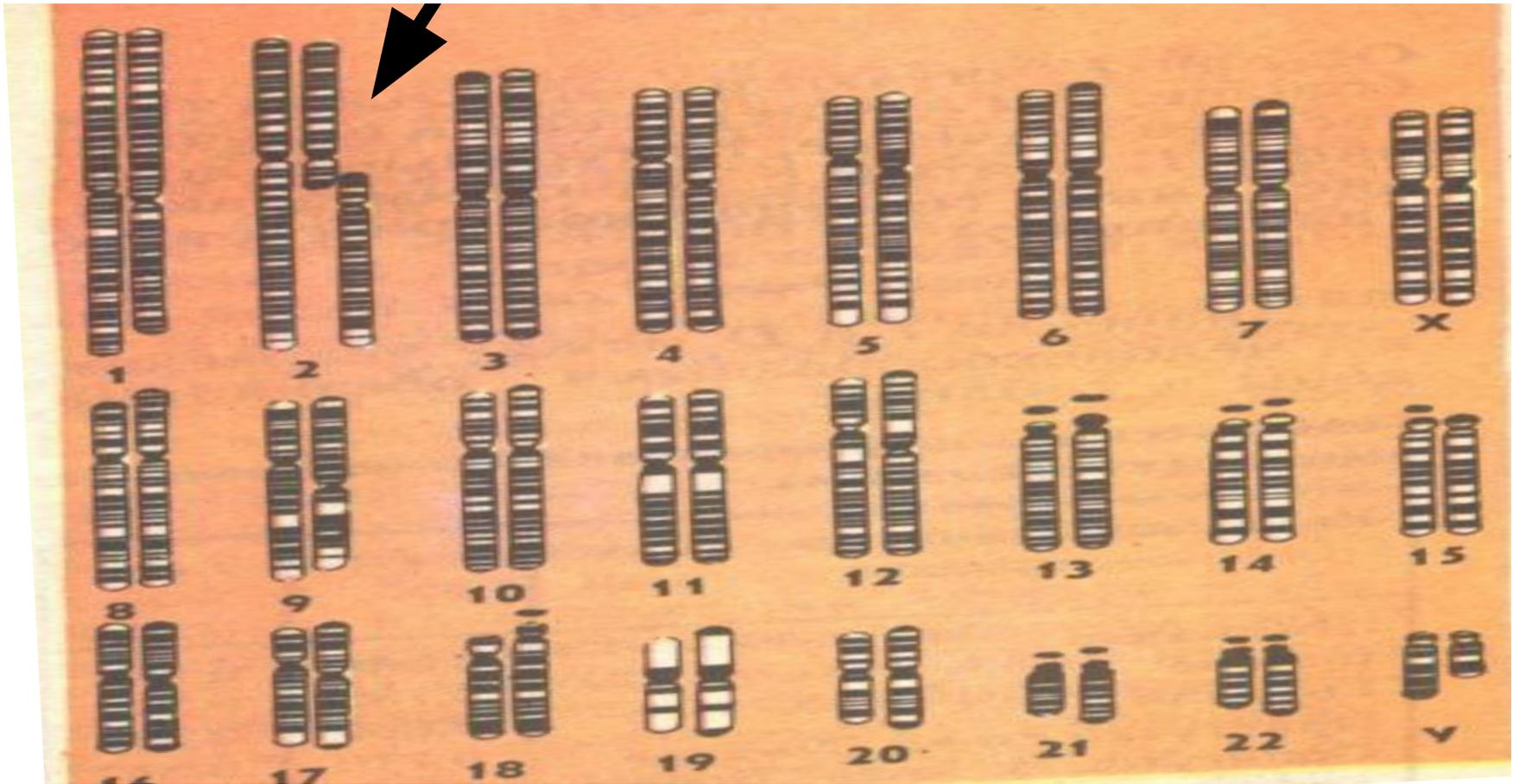


- Сбалансированные (нет потери или добавления генов)
- Например,
- инверсия,
- реципрокная транслокация

- Несбалансированные (гены теряются или добавляются)
- Например,
- делеция
- дупликация

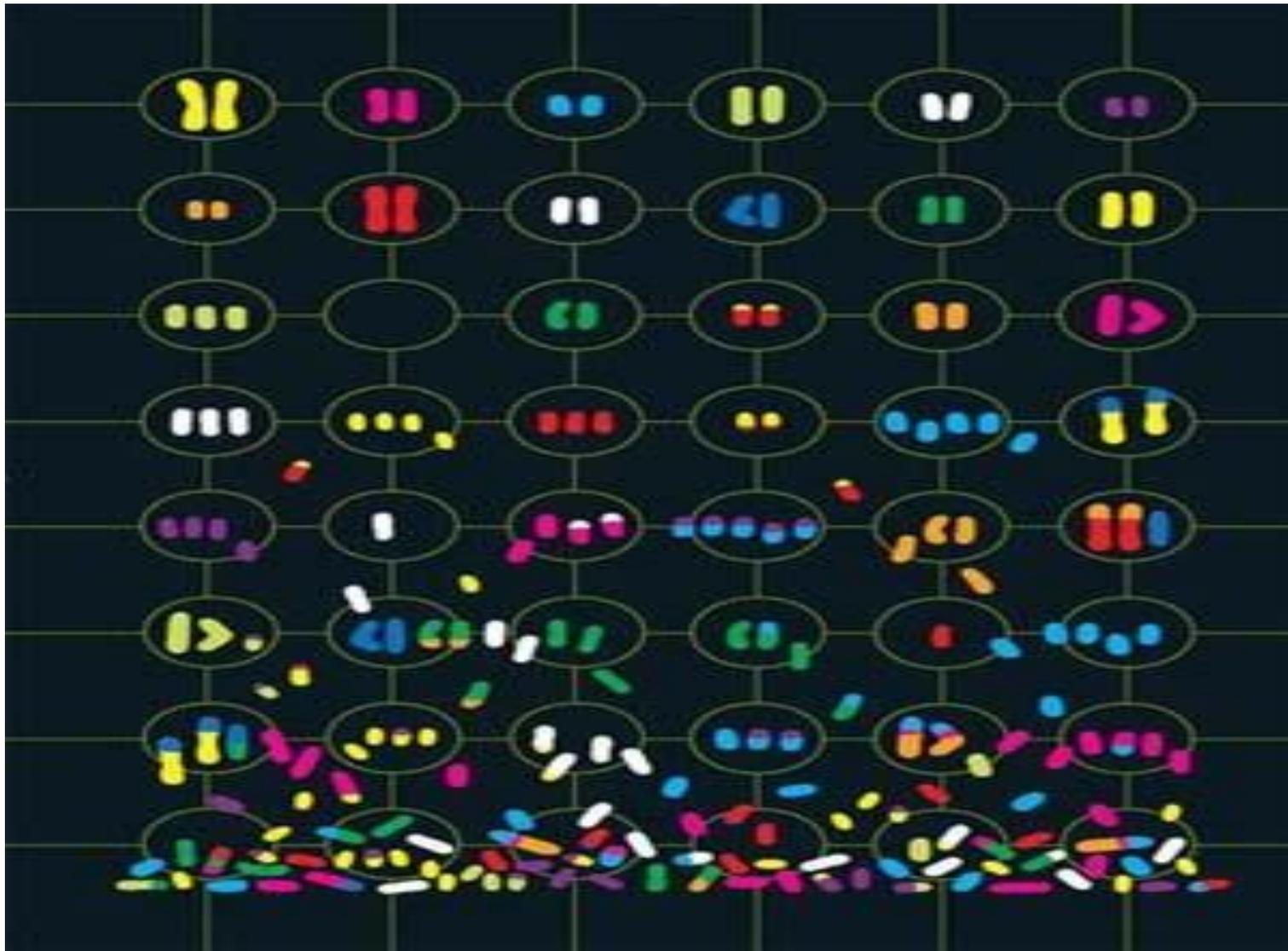
# Значение хромосомных мутаций

- Материал для эволюции, способствует появлению новых видов
- Патология у человека



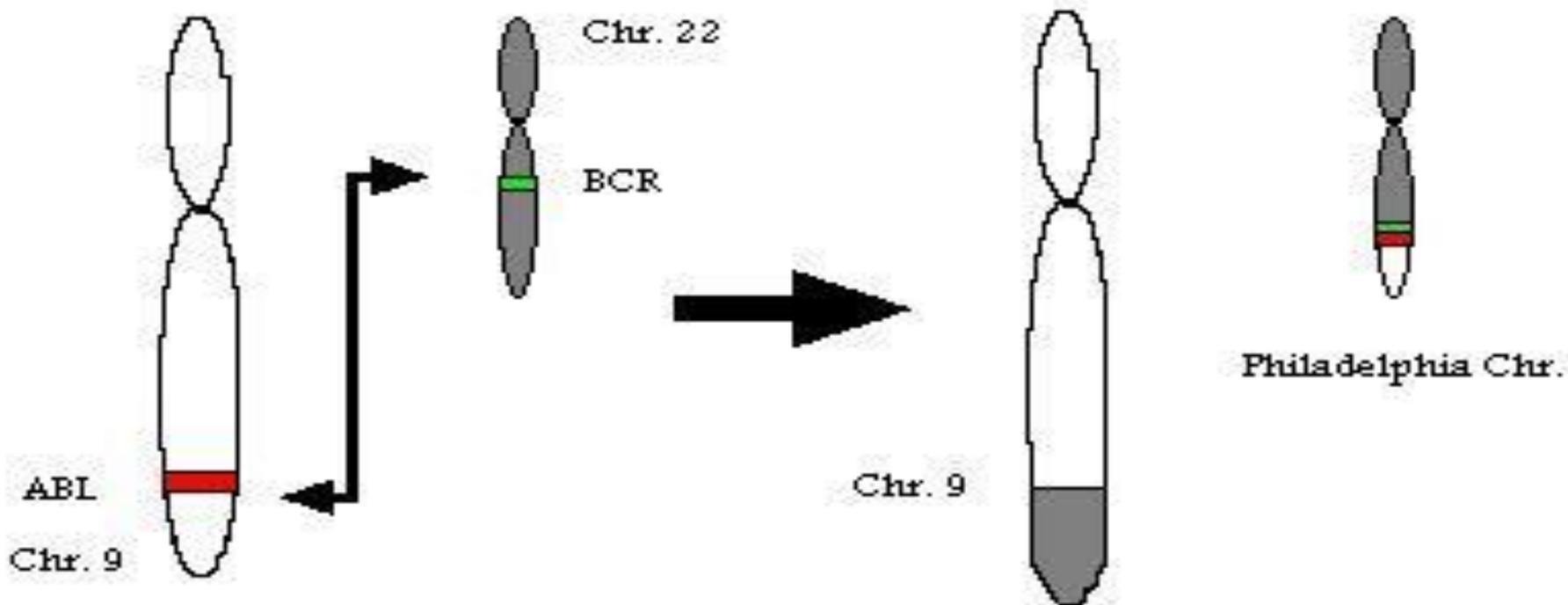
Сравнение хромосомных наборов человека (слева) и шимпанзе (справа). Видно, что наша хромосома 2 – результат Робертсоновской транслокации у нашего общего предка.

При лейкозах выявляются множественные  
хромосомные перестройки



Самый известный пример: **Филадельфийская хромосома** – транслокация между 22 и 9 хромосомами – пример соматической мутации ведущей к развитию **хронического миелобластного лейкоза**

**t(9;22)(q34.1;q11.2)**



# Различные случаи делеций



7 days  
A. Deletion 5p--: Cri-du-chat syndrome



9 months



3 years



6 years

-- Синдром кошачьего крика

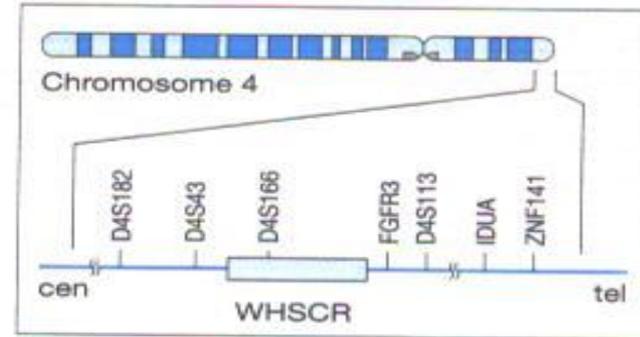


1. Age: 1 1/4 years



2. Age: 4 years

B. Deletion 4p--: Wolf-Hirschhorn syndrome



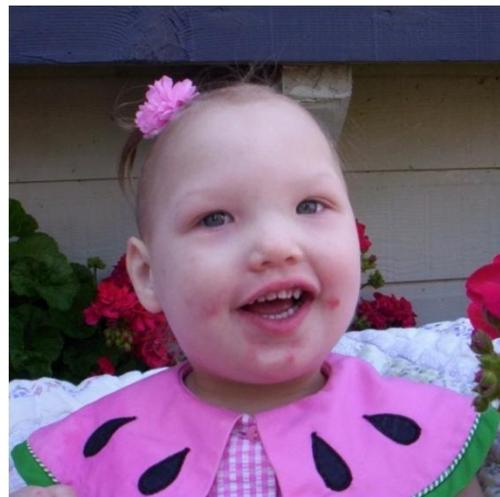
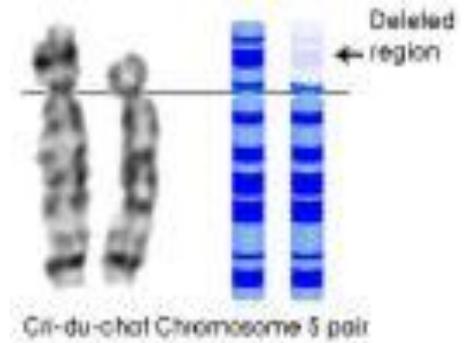
3. Scheme of physical map of 4p16

-- Синдром Вольфа-Хиршхорна





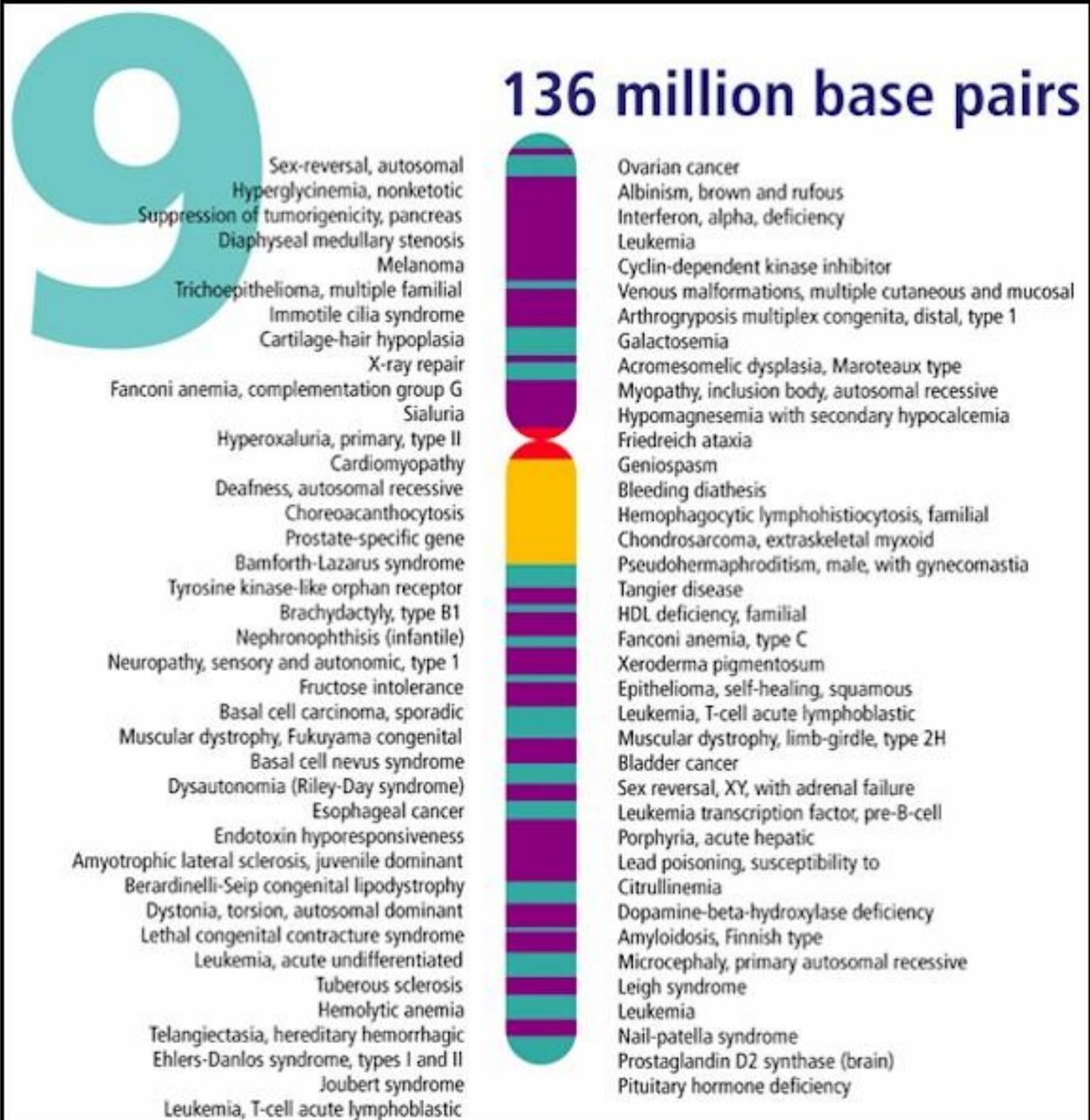
Делеция  
короткого  
плеча  
хромосомы 5  
– синдром  
кошачьего  
крика, cri du  
chat



# Хромосомные карты

- **Генетические** – где лежит какой ген
- **Цитологические** – по окраске
- **Физические** – основаны на точном расстоянии в базах, кило-, мега- и гига базах
- **Рестрикционные** – вид физической карты, на которой указаны расстояния между соседними сайтами расщепления ДНК определенной рестриктазой (разрезающим ферментом)
- Карты часто бывают комбинированные
- **1 сМ (сентиморган = морганида)** – единица расстояния между генами, при которой вероятность кроссинговера равна 1%, (соответствует примерно 1 мегабазе)
- Гаплоидный геном человека составляет примерно 3 300 000 000 баз, т.е. 3300 сМ

# Карта хромосомы 9



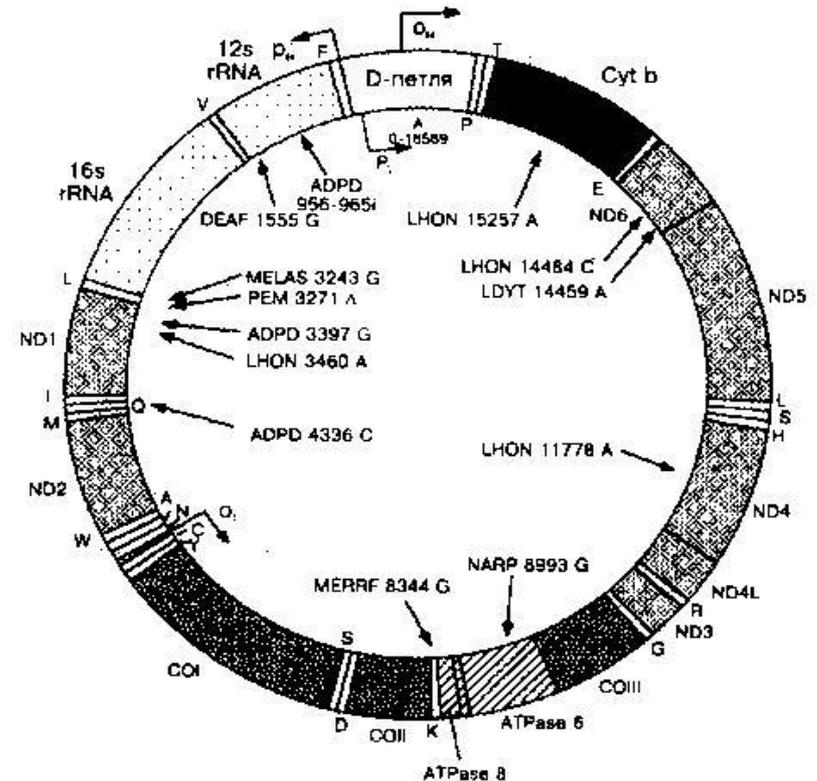
## Карта хромосомы 21 и митохондриального генома

### Хромосома 21



Эпилепсия, прогрессирующая миоклоническая

- 21q11.2 Миелопролиферативный синдром, транзиторный
- 21q22.3 Глухота, аутосомно-рецессивная 8
- 21q22.3 Синдром Дауна, критический регион



- ADPD - Болезнь Альцгеймера/болезнь Паркинсона
- DEAF - Нейросенсорная потеря слуха
- LHON - Наследственная нейроофтальмопатия Лебера
- LDYT - LHON и дистония
- MELAS - Митохондриальная миопатия, энцефалопатия, молочнокислый ацидоз и приступы судорог
- MERRF - Миоклональная эпилепсия в сочетании с необычно красными мышечными волокнами
- NARP - Нейропатия, атаксия и пигментный ретинит
- PEM - Летальная прогрессирующая энцефаломиопатия

# Последовательности, распознаваемые разными рестриктазами

- EcoRI

- Г|ААТТЦ

- ЦТТАА|Г

ДНК разрезают рестриктазами и подвергают электрофорезу.

Рестрикционная карта - вид физической карты, на которой указаны расстояния между соседними сайтами расщепления ДНК определенной рестриктазой.

- SmaI

- ЦЦЦ|ГГГ

- ГГГ|ЦЦЦ

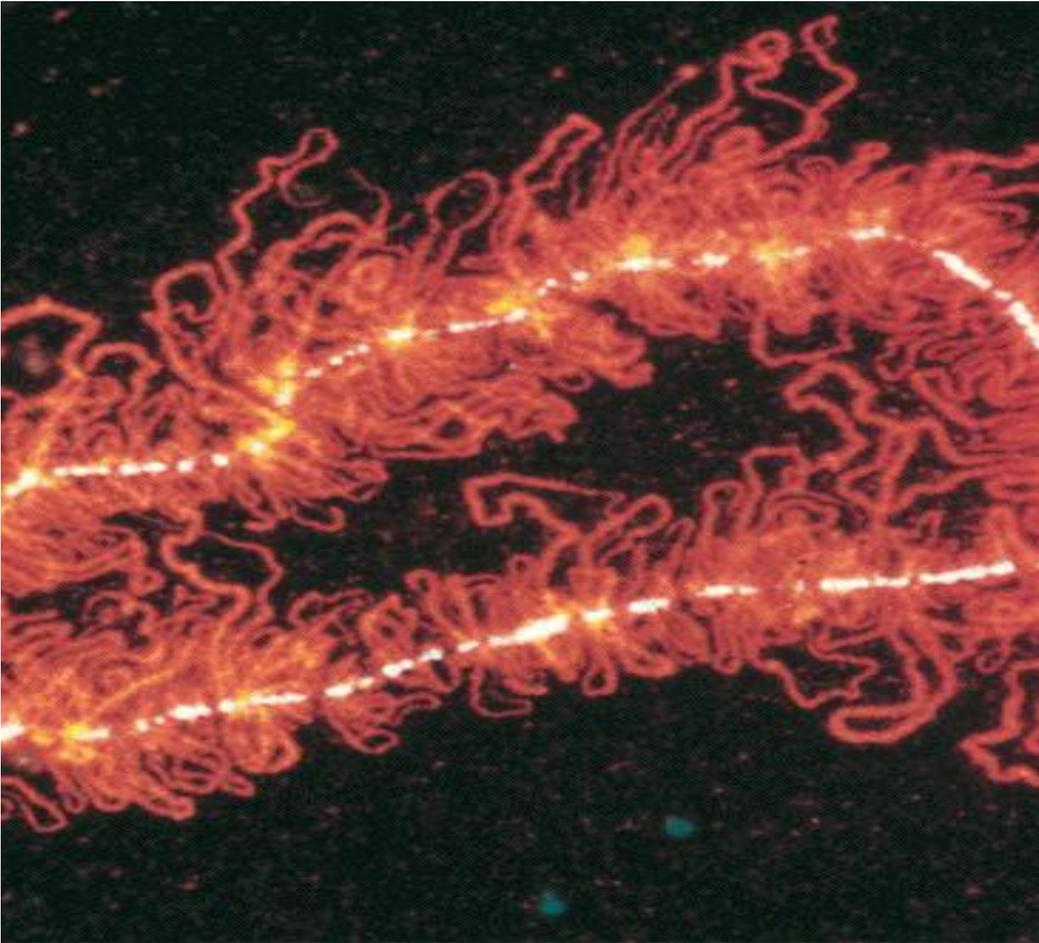
# Методы создания хромосомных карт

- Гибридологический (по результатам скрещиваний. Т.Морган)
- Анализ родословных (генеалогический)
- Генетики соматических клеток\*
- ДНК-зондов\*

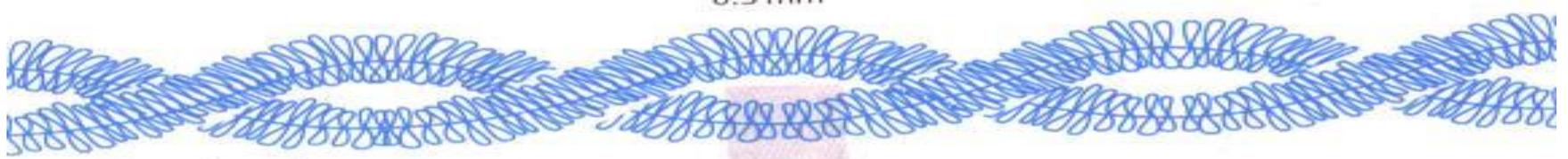
# Необычные виды хромосом

- «ламповые щетки» (найжены в овоцитах амфибий)
- политенные хромосомы (в слюннных железах личинок двукрылых)

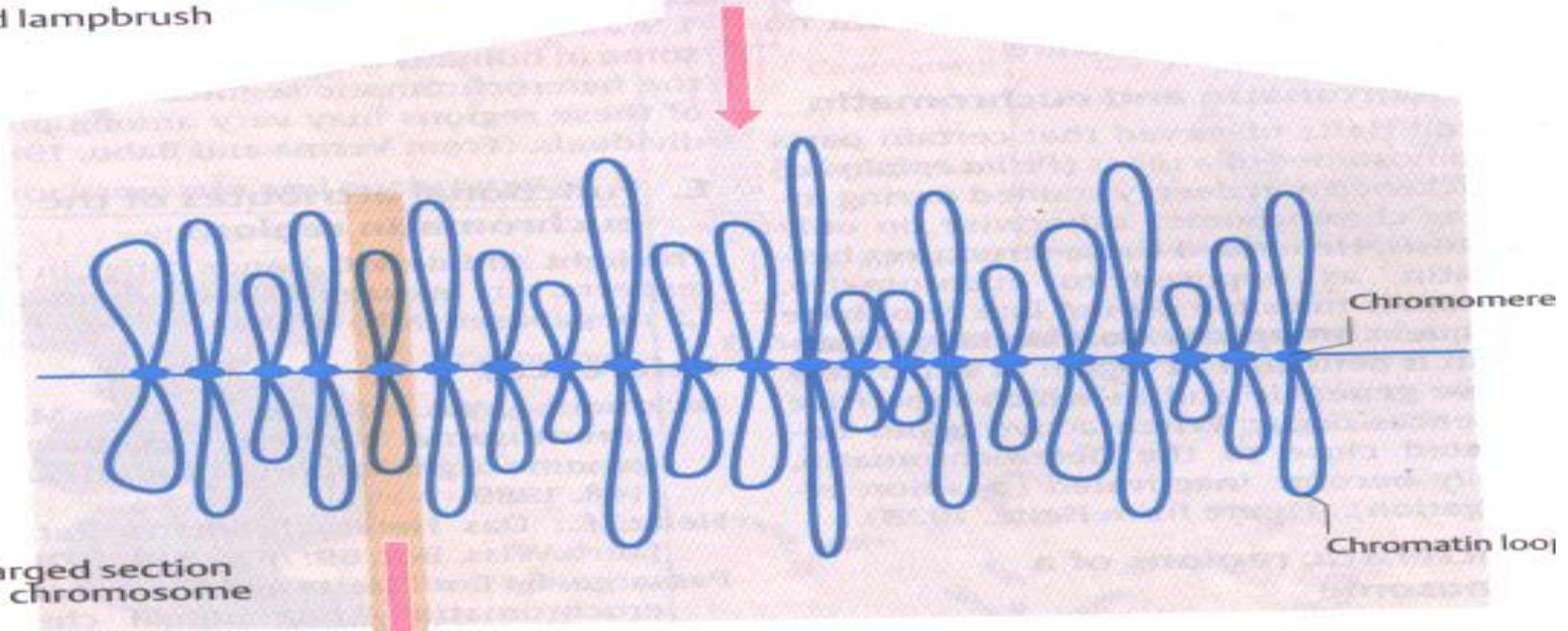
# Хромосомы типа ламповых щеток



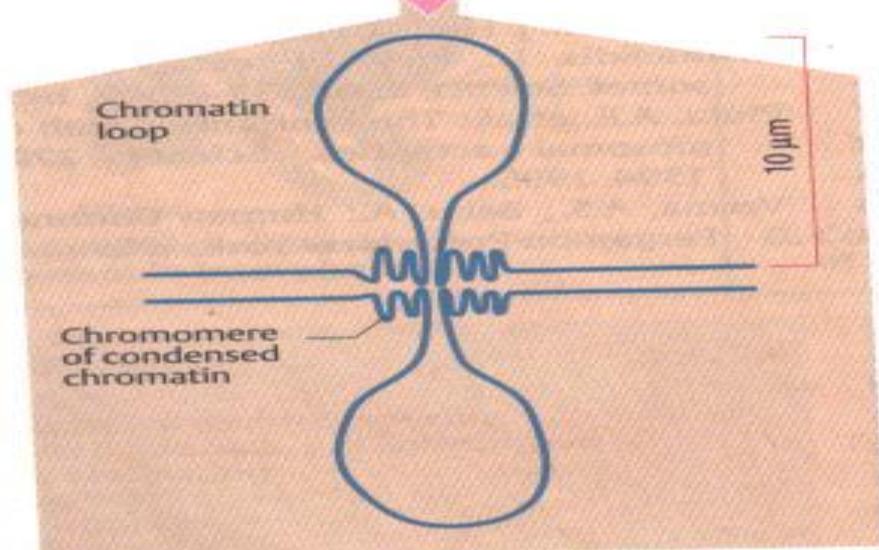
В них активны гены,  
обеспечивающие  
образование  
желтка для  
развития зародыша



Paired lampbrush



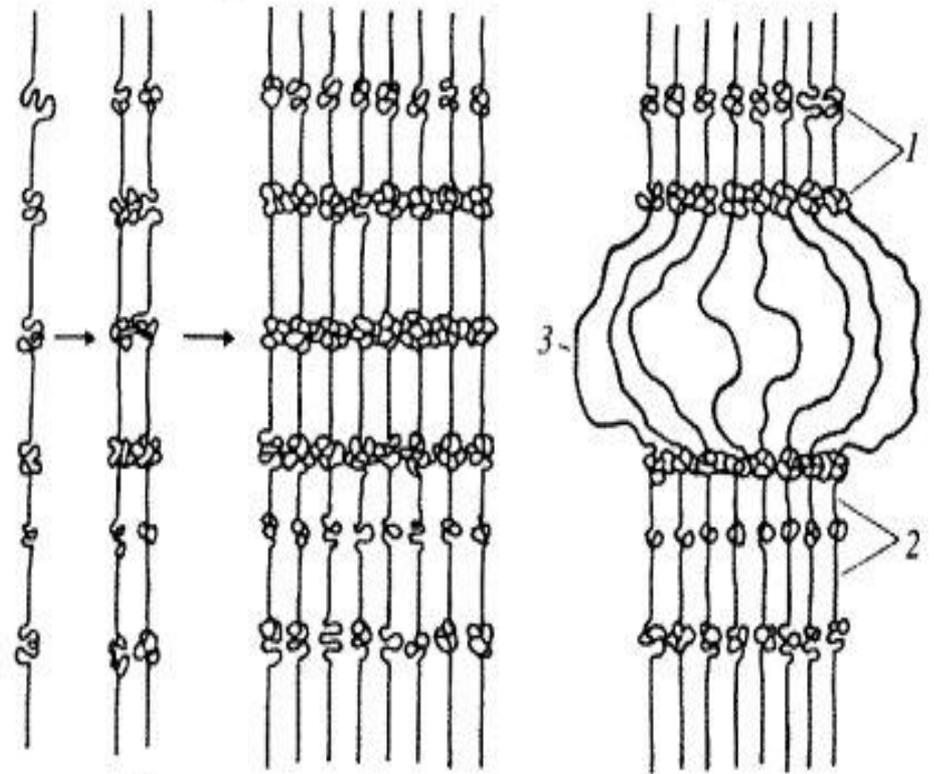
2. Enlarged section of a chromosome



4. Photograph of a

# Политенные (многонитчатые) хромосомы

- Репликация ДНК не сопровождается делением клетки, что приводит к накоплению вновь построенных нитей ДНК.
- Большое количество копий генов на политенных хромосомах позволяет синтезировать больше нужных личинке белков.



1 — диски; 2 — междисковые участки; 3 — пух, образовавшийся за счет деконденсации хроматина диска



Активные  
участки -  
пuffs

Неактивные  
- диски

Политенные хромосомы дрозофилы

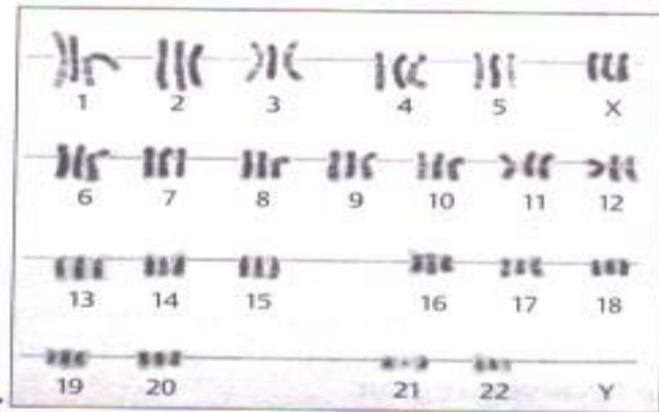
# Геномные мутации

- 
- Полиплоидии  $k_n$
  - $k = 1$  - гаплоидия
  - $k = 2$  – норма
  - $k = 3$  - триплоидия
  - $k = 4$  - тетраплоидия
  - и так далее

- 
- Анеуплоидии  
(гетероплоидии)
- $2n \pm k$ , где  $k$  не равно  $n$ .
- $2n + 1$  - трисомия
  - $2n + 2$  - тетрасомия
  - $2n - 1$  - моносомия
  - $2n - 2$  - нулисомия

## Triploidy

- Most frequent chromosomal aberration (15%) in fetuses following spontaneous abortion
- Severe growth retardation, early lethality
- Occasional liveborn infant with severe malformation
- Disperimia a frequent cause



1.

2.

3.

## A. Triploidy



1.



2.



3.

## B. Monosomy X (Turner syndrome; 45, XO)



1. XXY



2. XYY



3. XXX

## C. Additional X or Y chromosome

# Полиплоидия

- у растений приводит к увеличению размеров всех частей тела



# У животных и человека приводит к гибели плода



Handwritten text in a non-Latin script, possibly Cyrillic, arranged in four lines. The text is faint and difficult to read.



При триплоидии ( $3n$ ) характер нарушения зависит от того, чьих хромосомных набора 2, а чьих один

2 от матери +  
1 от отца –  
плод  
выглядит  
нормально,  
но плацента  
недоразвита

2 набора от  
отца + 1 от  
матери –  
маленький  
плод, но очень  
большая  
плацента



Пузырный занос

# Анеуплоидии – изменение количества отдельных хромосом

- Чем меньше генов в хромосоме, тем вероятнее, что плод с анеуплоидией доживет до рождения.
- Абсолютное большинство погибает на ранних сроках беременности.

# Примерное количество генов в хромосомах человека

Chromosome	Total number of gene loci
1	869
2	566
3	490
4	348
5	435
6	564
7	419
8	324
9	326
10	307
11	579
12	476
13	158
14	277
15	263
16	344
17	530
18	137
19	599
20	215
21	119
22	228
X	537
Y	46

Reproduced with permission from NCBI GenBank® OMIM Statistics.  
November 2004.

# Анеуплоидии возникают при нарушениях расхождения хромосом

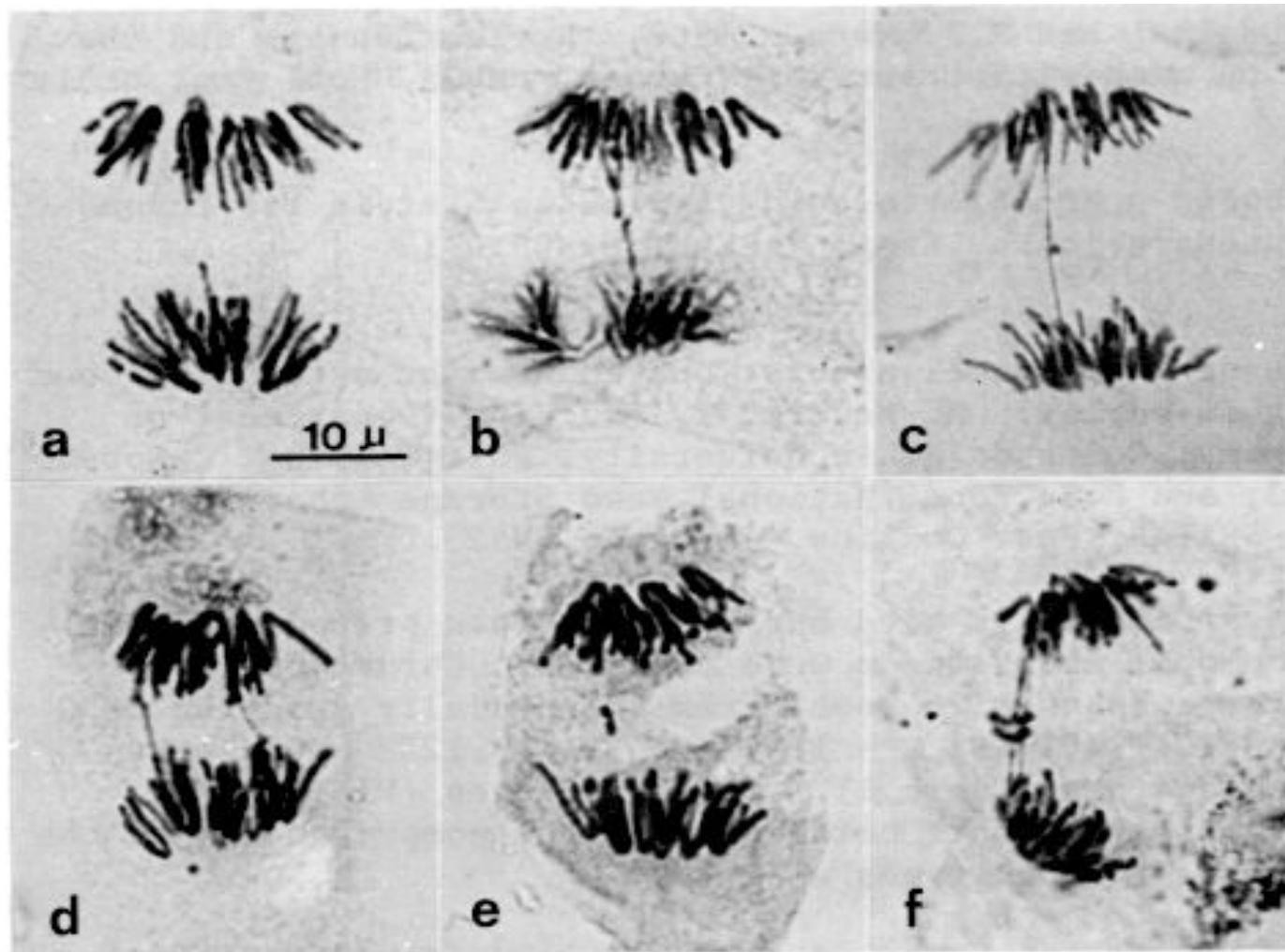
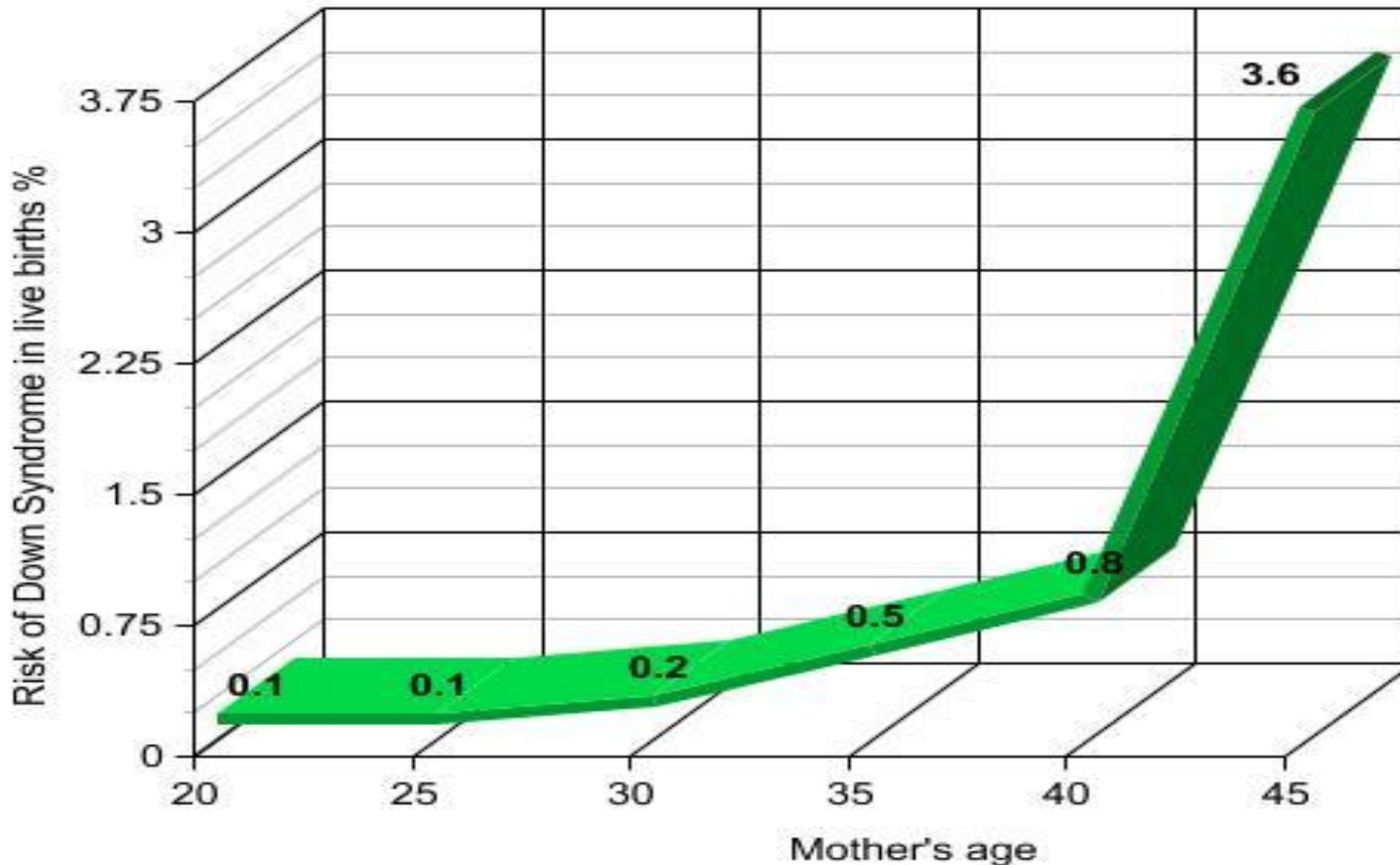


Figure 1. Chromosomal aberrations induced by artificial seed aging; a) normal; b, c) single bridge; d) double bridge; e) single fragment; f) double bridge and double fragment.

# Есть связь между частотой анеуплоидии и возрастом матери

Maternal age as effect on Trisomy 21



# Синдром Дауна-трисомия 21



Growth failure  
Mental retardation

Flat back of head

Abnormal ears

Many "loops" on finger tips  
Palm crease

Special skin ridge patterns

Unilateral or bilateral absence of one rib

Intestinal blockage

Umbilical hernia

Abnormal pelvis

Diminished muscle tone

Broad flat face  
Slanting eyes  
Epicanthic eyefold  
Short nose

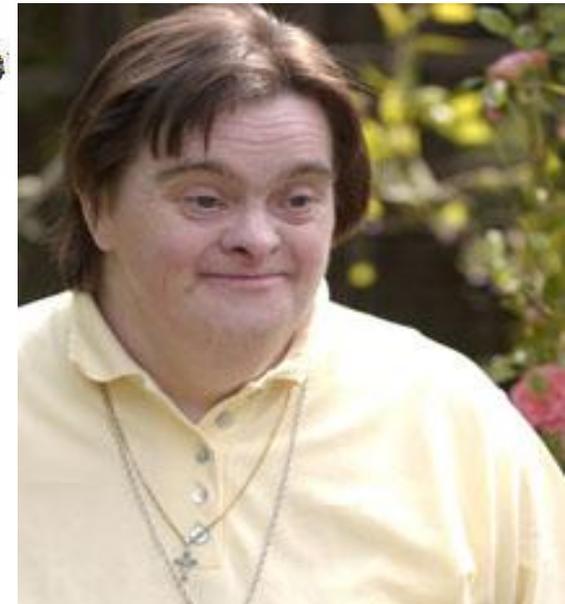
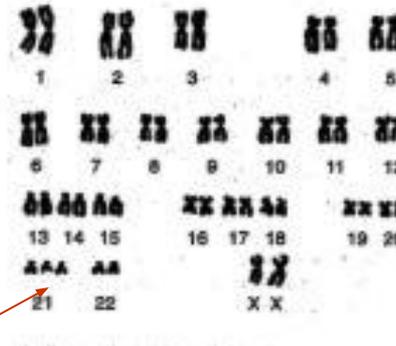
Short and broad hands

Small and arched palate  
Big, wrinkled tongue  
Dental anomalies

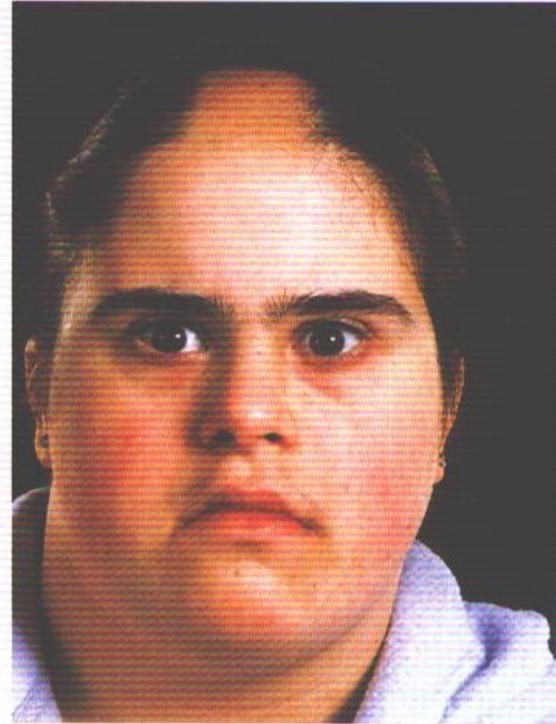
Congenital hear disease

Enlarged colon

Big toes widely spaced



(a)



**Fig. 3.1** Facial view of a young adult with Down syndrome.



**Fig. 3.2** View of the feet in an adult with Down syndrome showing characteristic features.

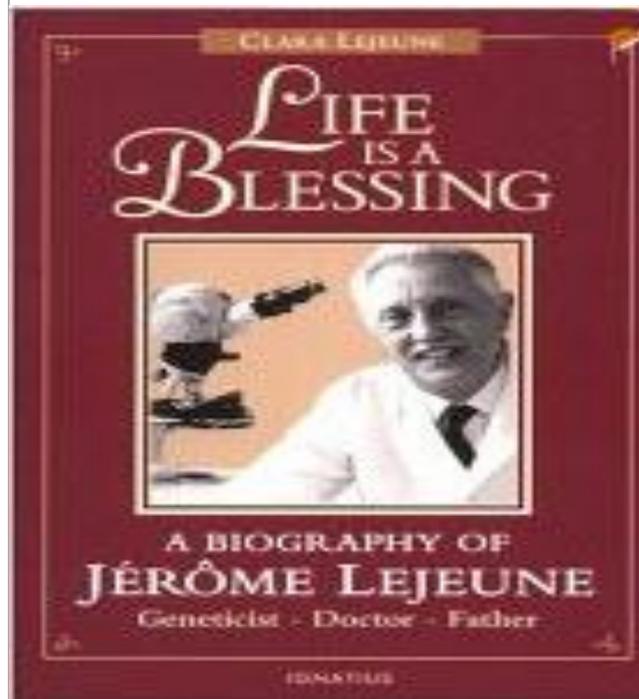
# Жером Лежен

Объяснил синдром Дауна как хромосомную аномалию.

Впервые описал синдром кошачьего крика — иногда его называют «синдромом Лежена».

Жером Лежен

[фр.](#) *Jérôme Jean Louis Marie Lejeune*



французский детский врач, генетик

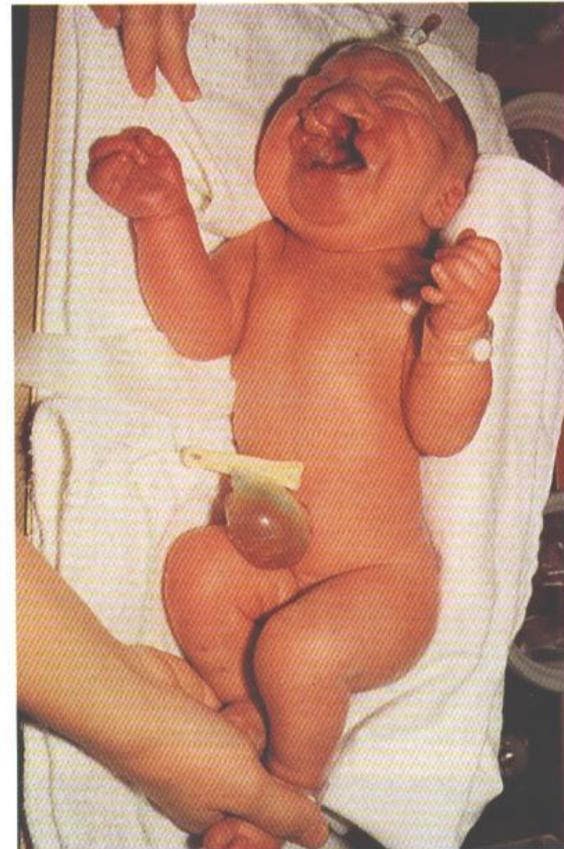
<b>Дата рождения:</b>	26 июня 1926
-----------------------	--------------

<b>Место рождения:</b>	пригород Парижа под названием Монтрюж
------------------------	---------------------------------------

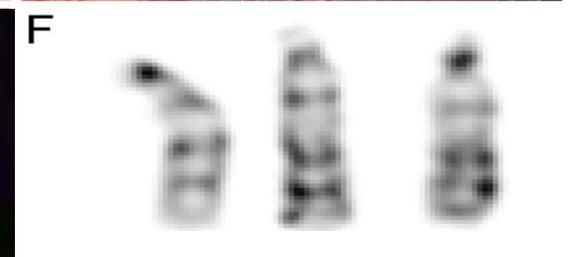
<b>Дата смерти:</b>	3 апреля 1994
---------------------	---------------

<b>Место смерти:</b>	Париж
----------------------	-------

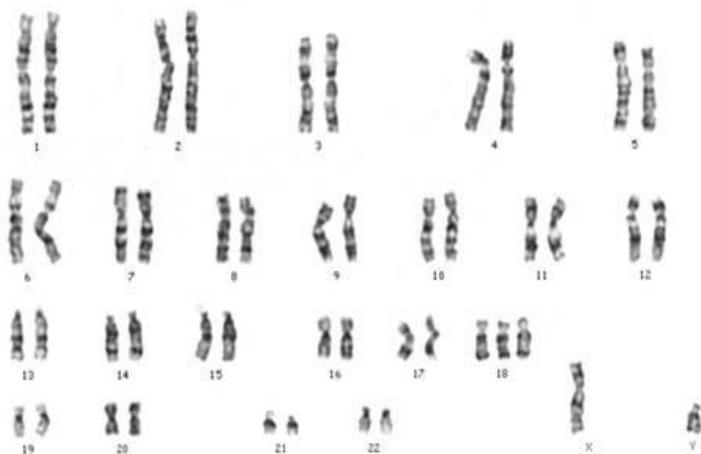
# Синдром Патау, трисомия 13



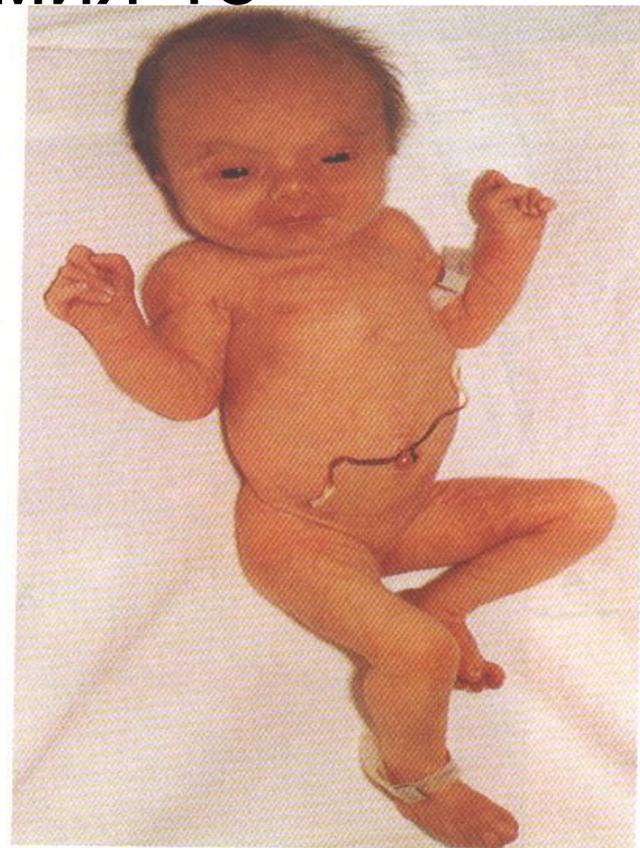
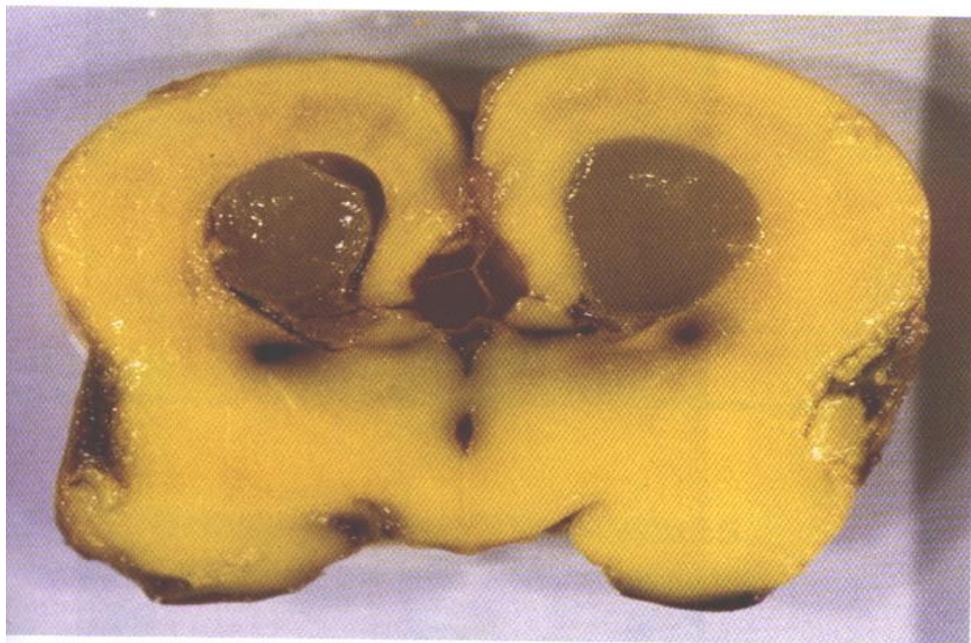
# Трисомия 13 – синдром Патау



# Трисомия 18 – синдром Эдвардса

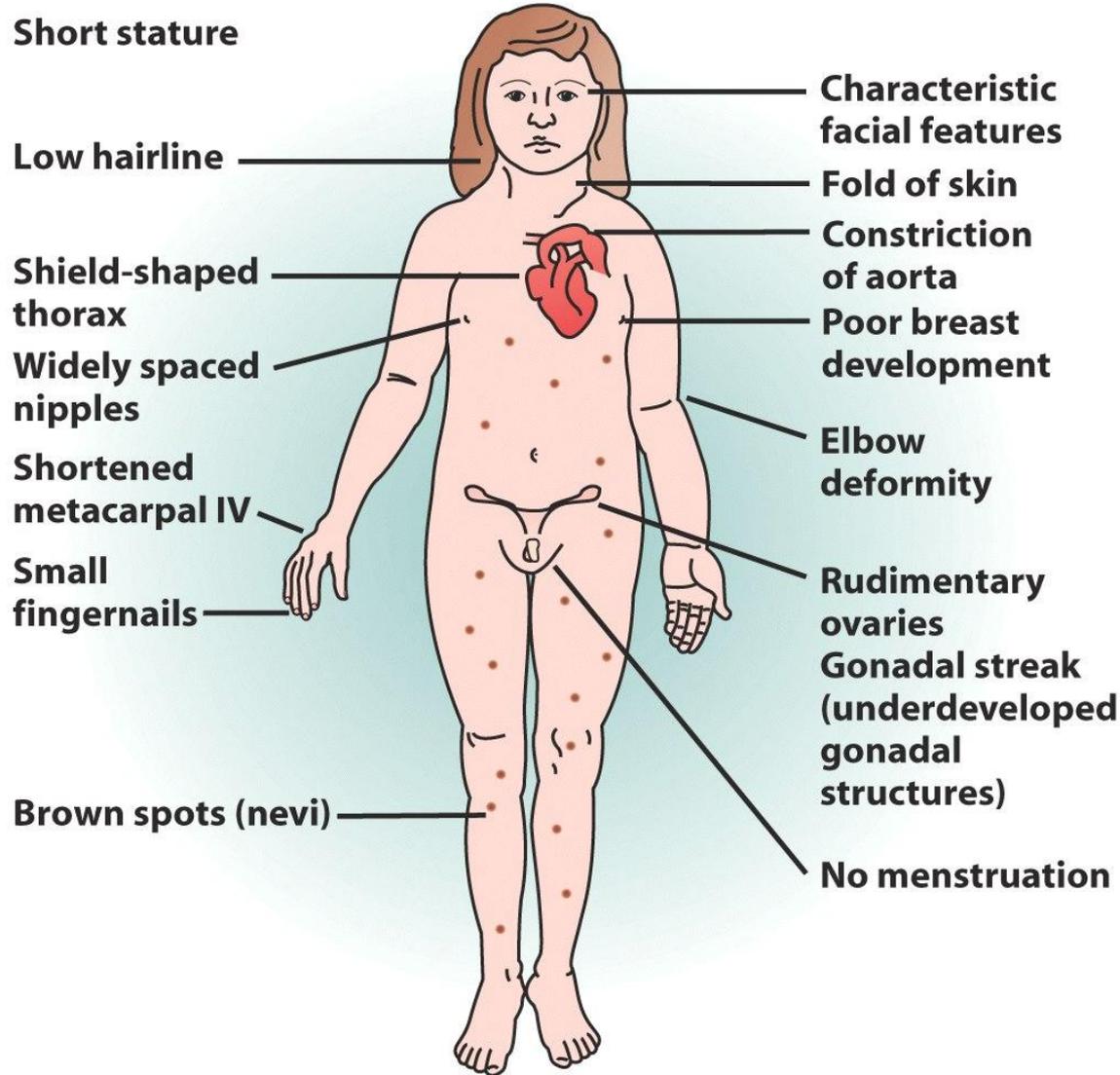


# Синдром Эдвардса. трисомия 18

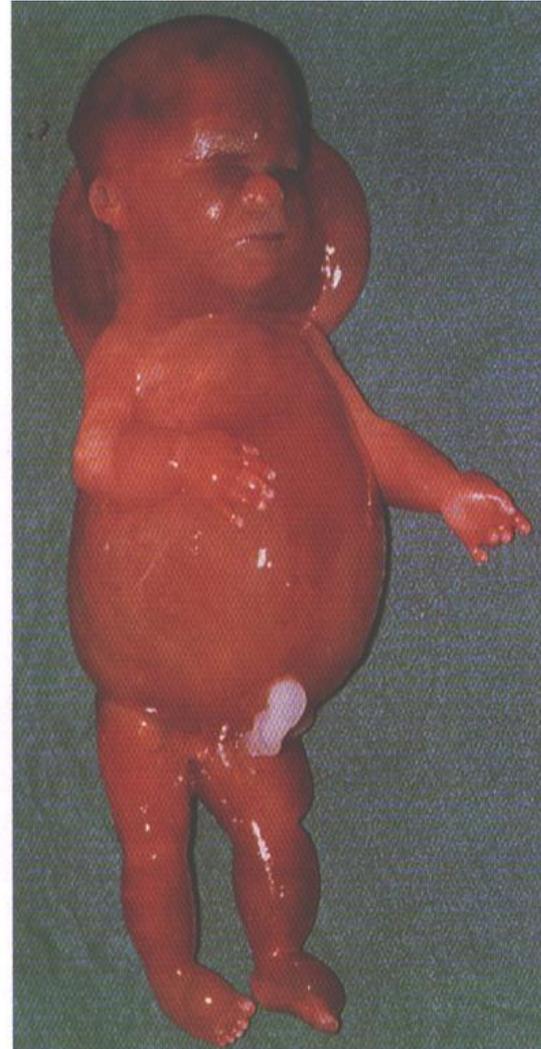
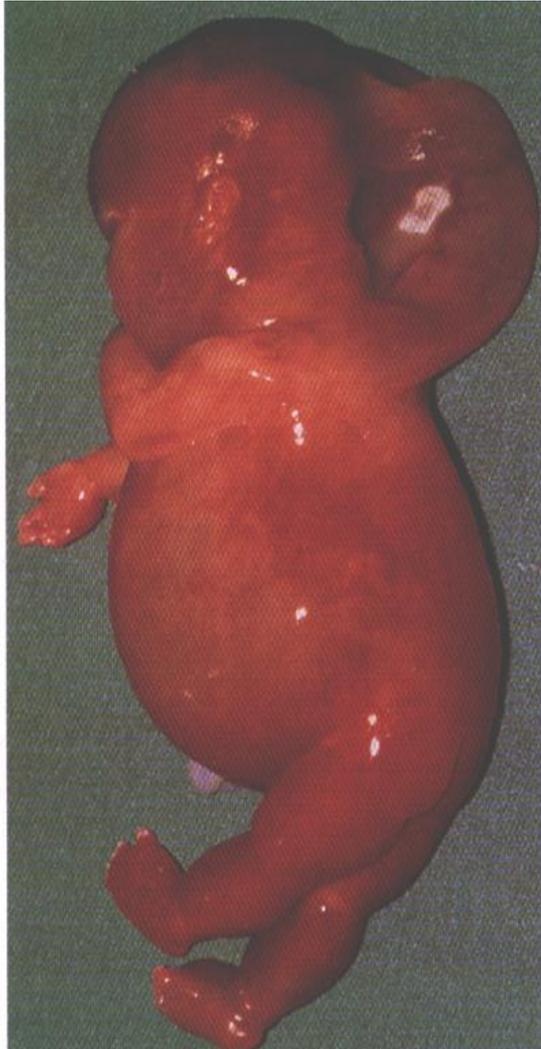


Стопа-качалка

# Синдром Шерешевского-Тернера, 45,ХО



# Плод с синдромом Шерешевского-Тёрнера



# Синдром Клайнфелтера (более одной X при наличии Y)



Женский тип оволосения и гинекомастия



Анеуплоидии по половым  
хромосомам не приводят к  
тяжелым нарушениям развития  
благодаря способности X  
хромосомы образовывать  
тельце Барра

# Как записывается хромосомный диагноз

# Примеры некоторых обозначения хромосомных перестроек

**add** = Addition material of unknown origin

**del** = Deletion

**der** = Derivative Chromosome

**dic** = Dicentric

**dup** = Duplication

**ins** = Insertion

**inv** = Inversion

**i** или **iso** = Isochromosome

**r** = Ring chromosome

**recp** = Reciprocal translocation

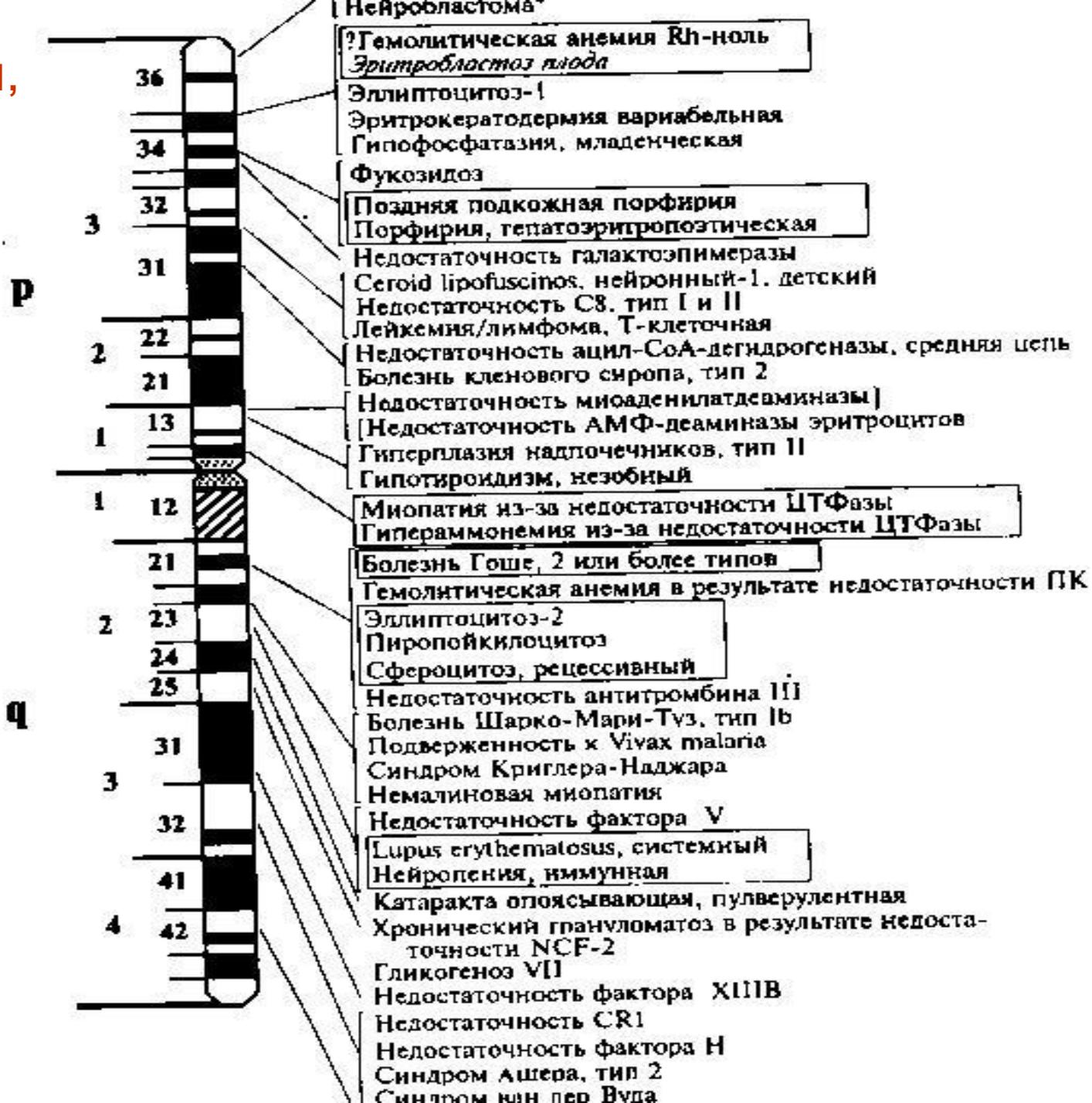
**rob** = Robertsonian translocation

**t** = translocation

# Примеры записи хромосомного диагноза

- **46,XX**  
**46,XY**
- **46,XX,del(14)(q23)**
  - Female with 46 chromosomes with a deletion of chromosome 14 on the long arm (q) at band 23.
- **46,XY,dup(14)(q22q25)**
  - Male with 46 chromosomes with a duplication of chromosome 14 on the long arm (q) involving bands 22 to 25.
- **46,XX,r(7)(p22q36)**
  - Female with 46 chromosomes with a 7 chromosome ring. The end of the short arm (p22) has fused to the end of the long arm (q36) forming a circle or 'ring'
- **47,XY,+21**
  - Male with 47 instead of 46 chromosomes and the extra chromosome is a 21. (Down Syndrome)

Карта хромосомы 1,  
самой большой



Конец.  
Спасибо за внимание!