

# Цитогенетический анализ



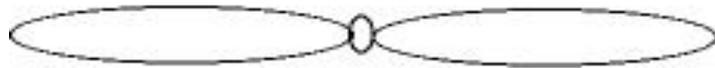
# ХРОМОСОМЫ ЧЕЛОВЕКА

д

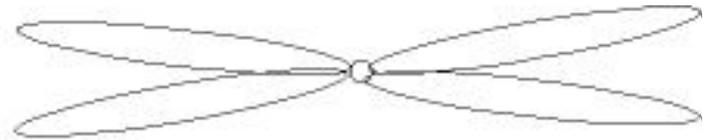


2 g

# Типы хромосом



Metacentric  
(monad form)



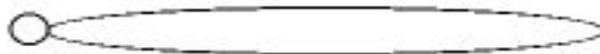
Metacentric  
(dyad form)



Acrocentric  
(monad form)



Acrocentric  
(dyad form)



Telocentric  
(monad form)



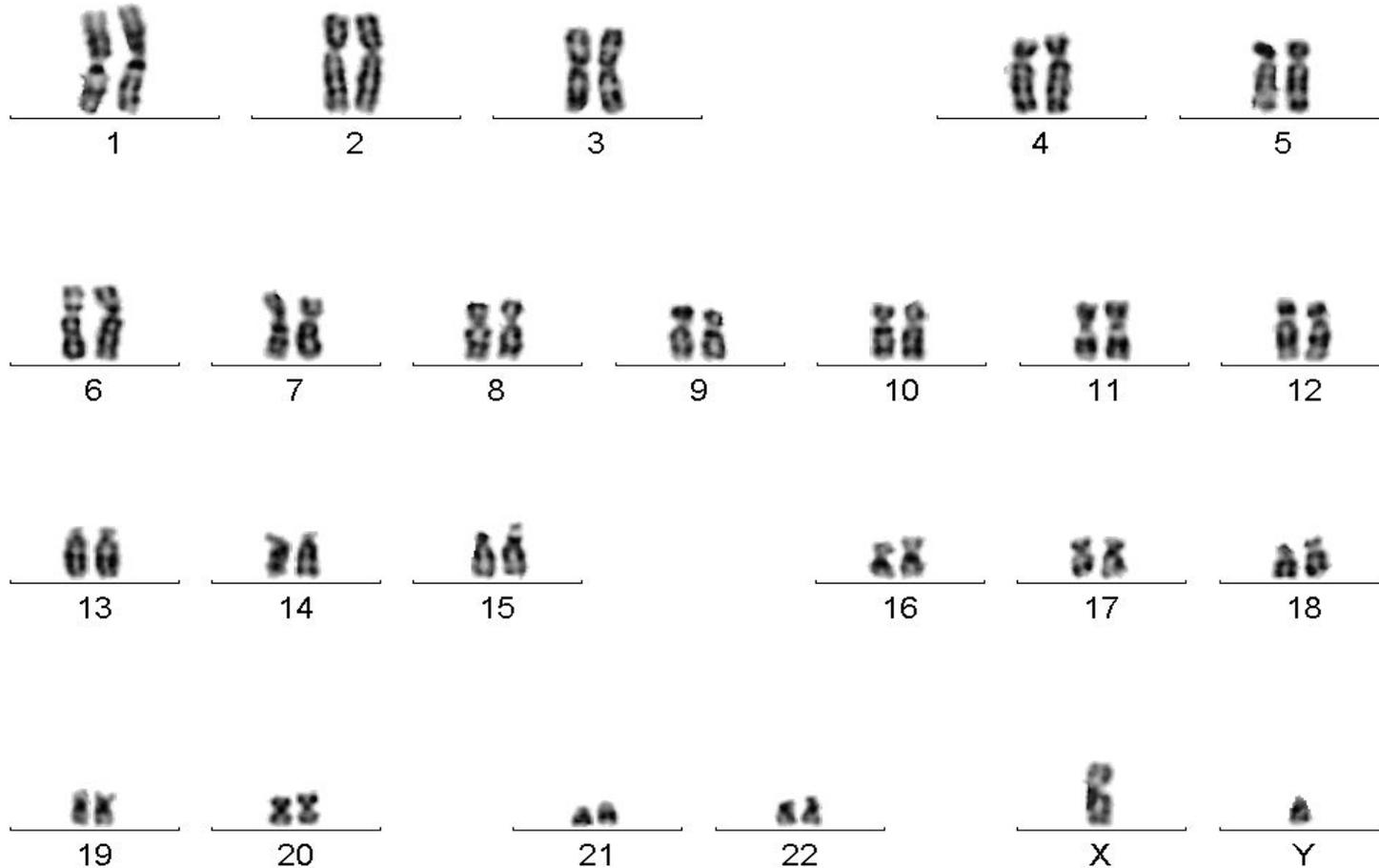
Telocentric  
(dyad form)

# Кариотип человека



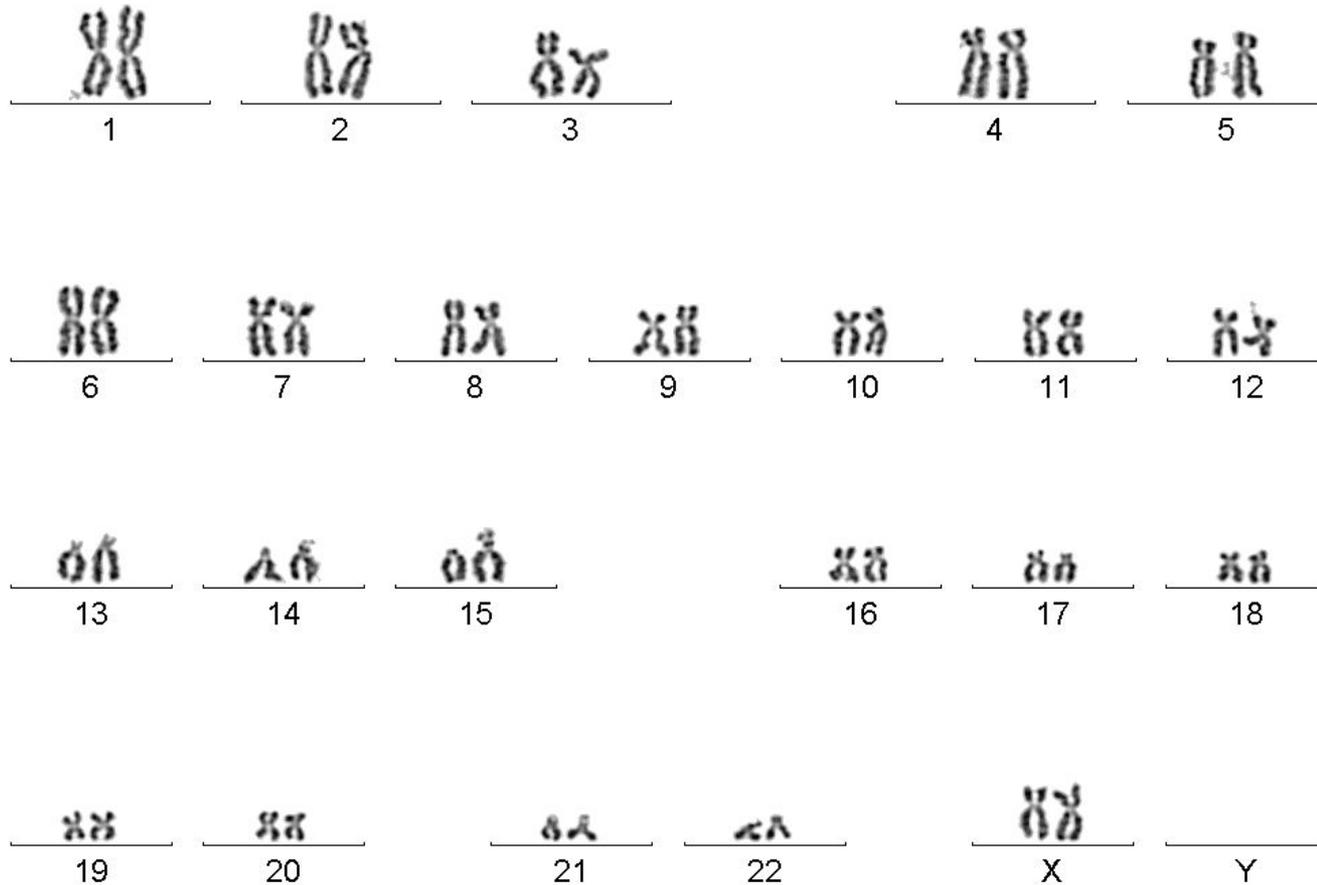
# Нормальный кариотип мужчины

46,XY,15ps+

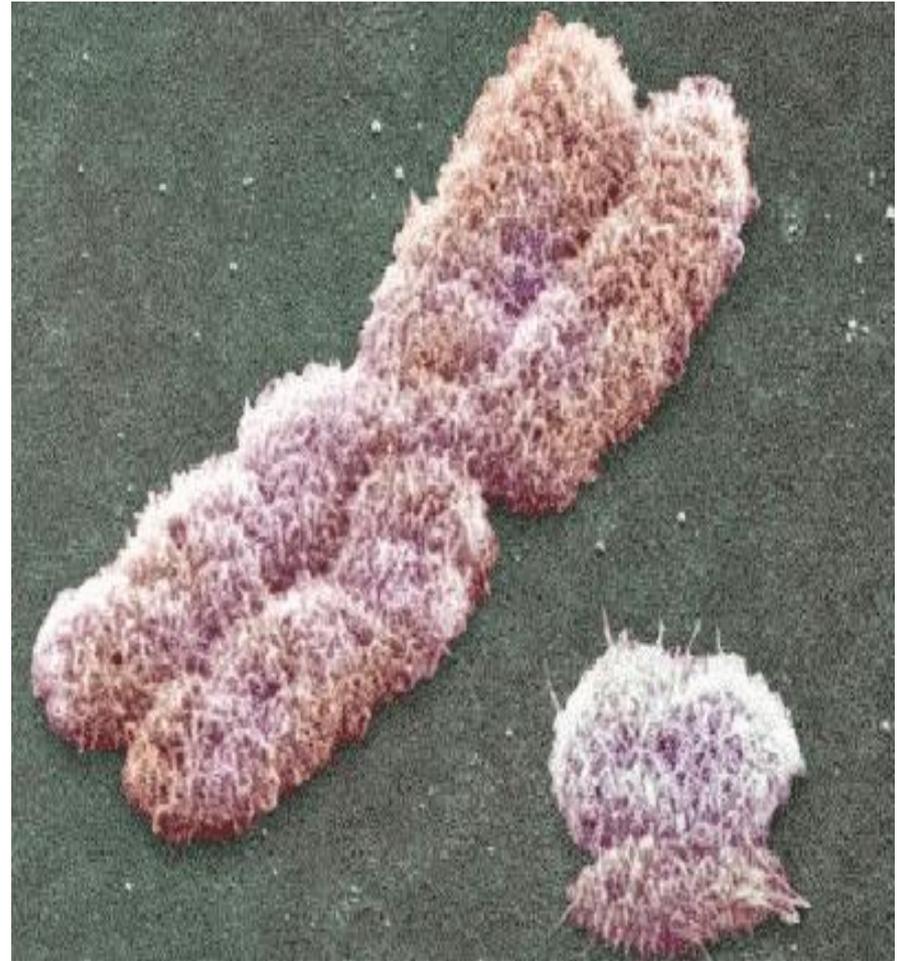
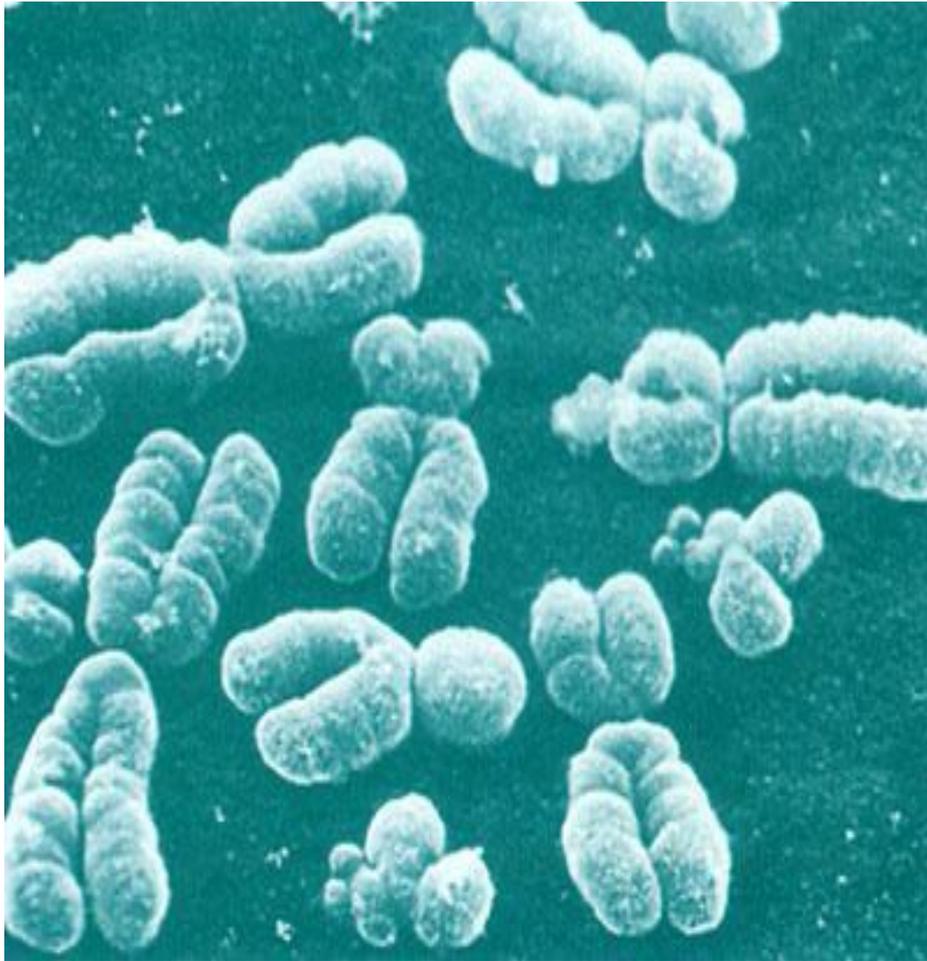


# Нормальный кариотип женщины

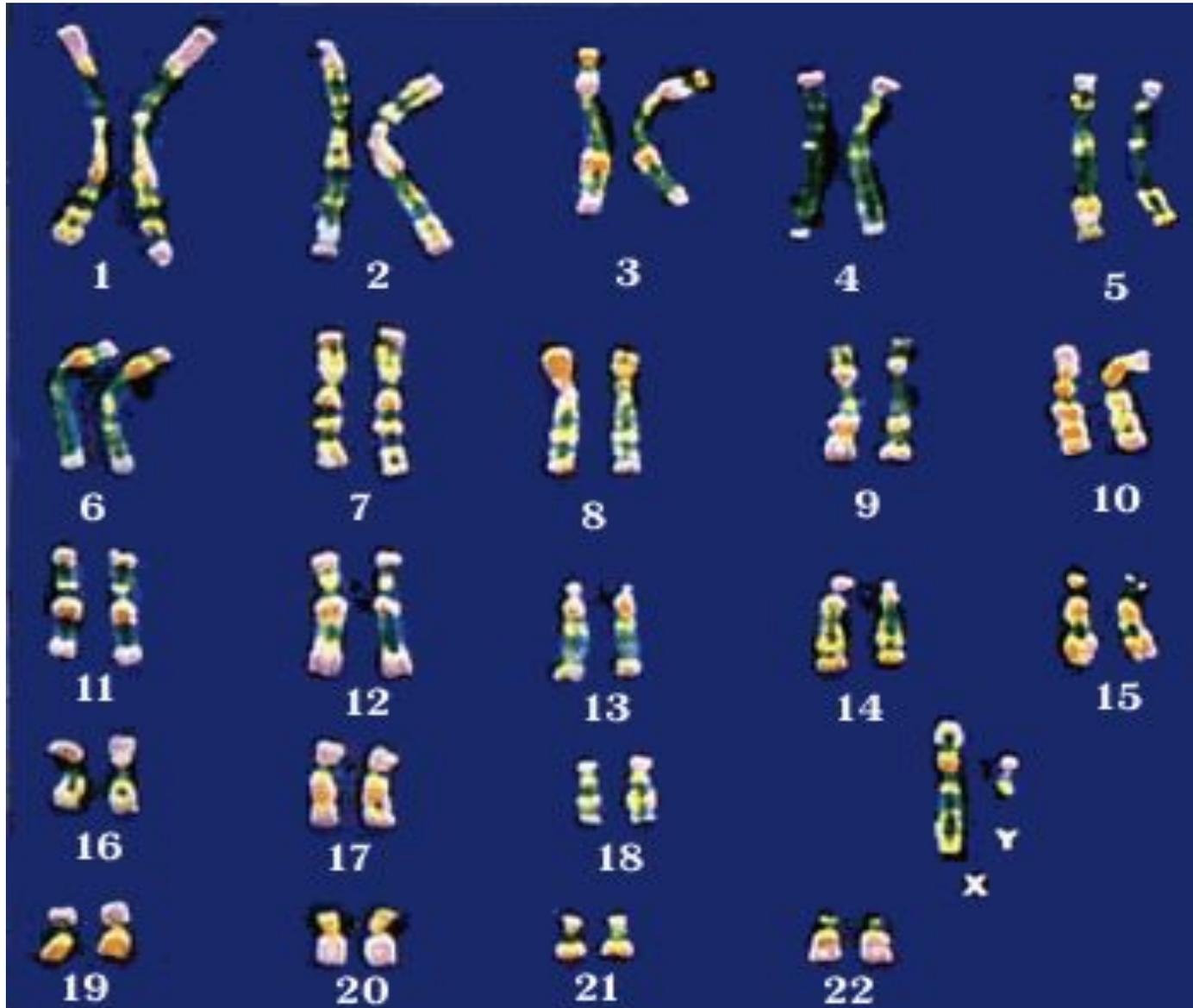
46,XX,15ps+



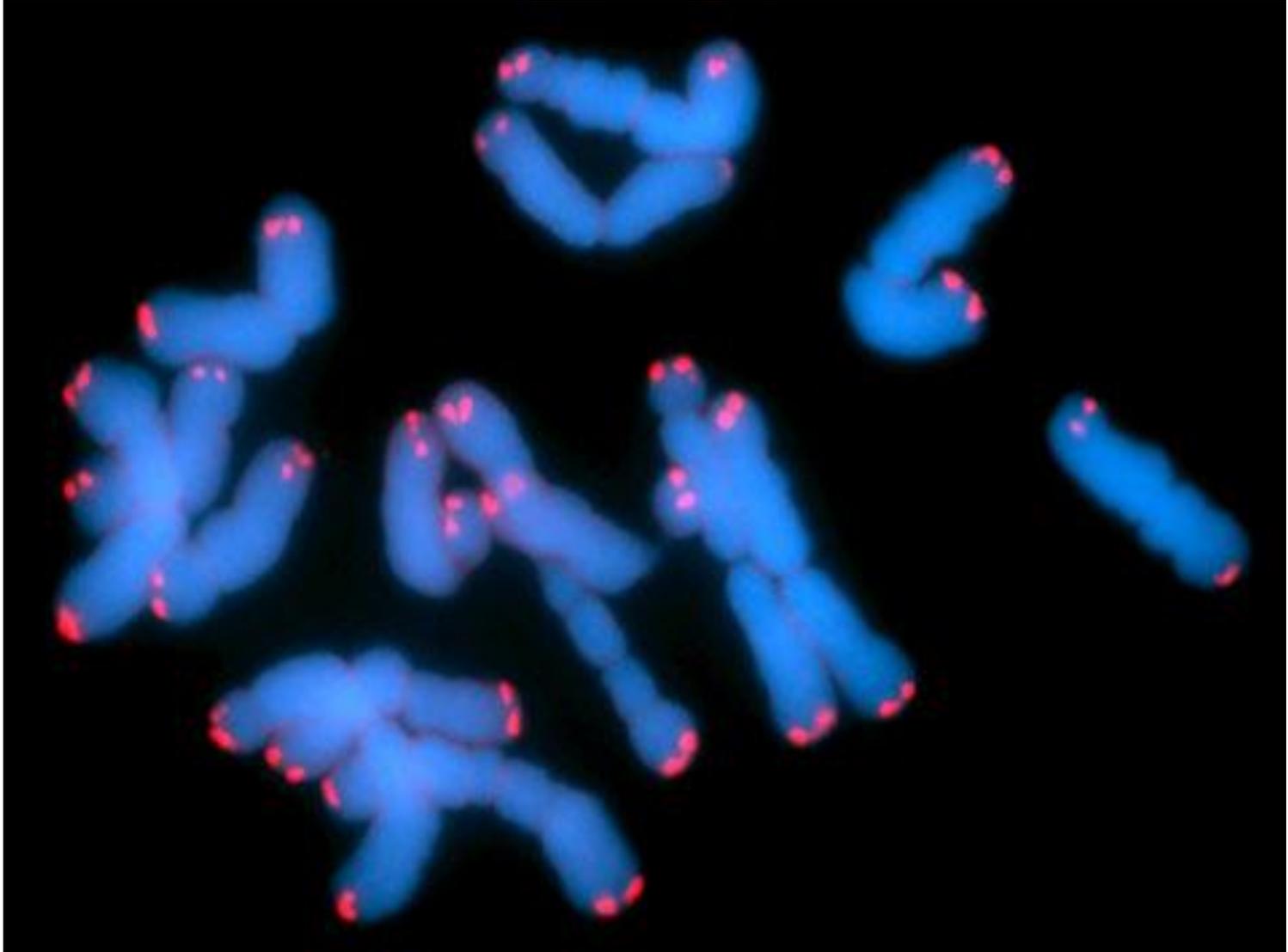
# Хромосомы



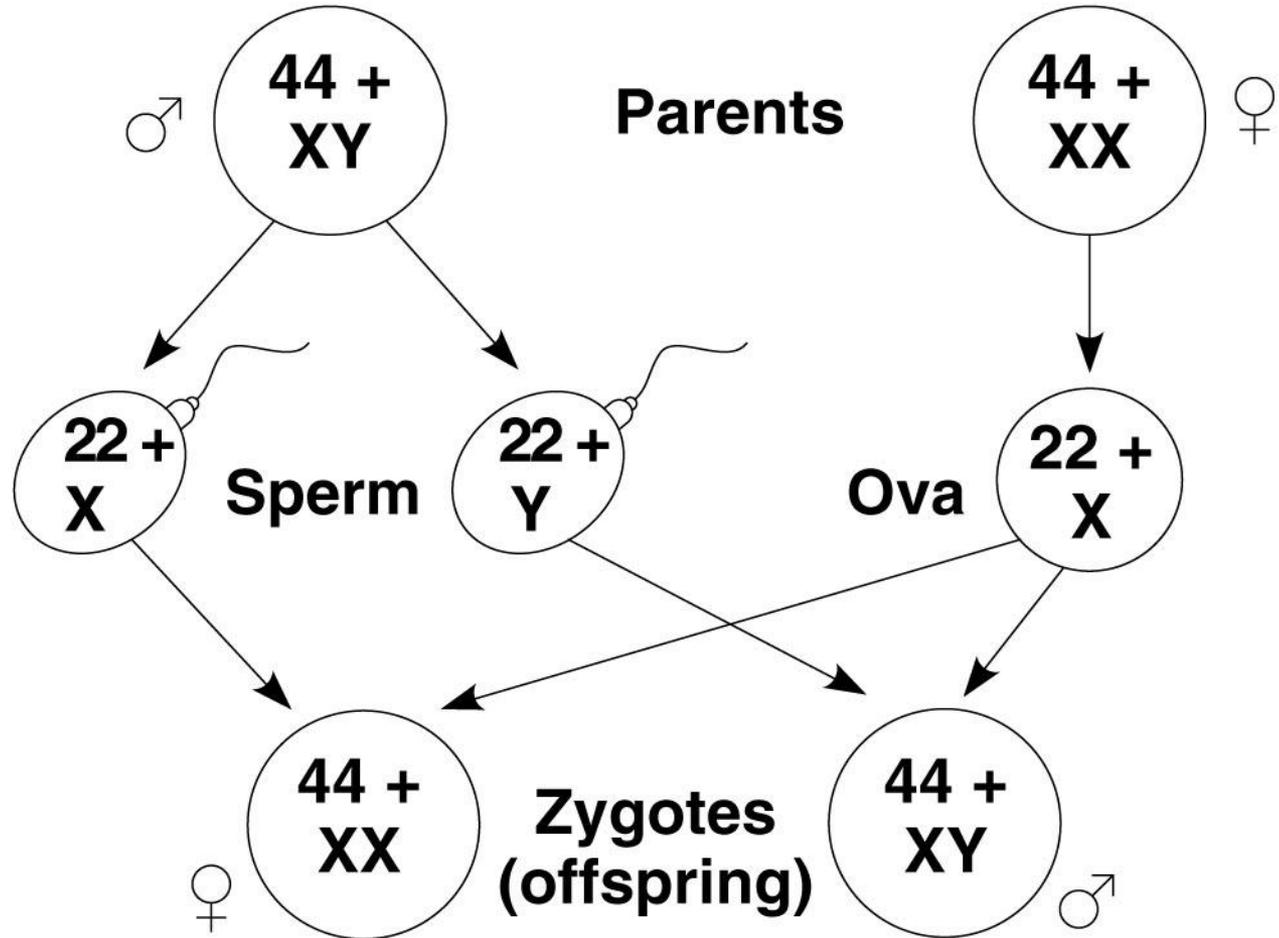
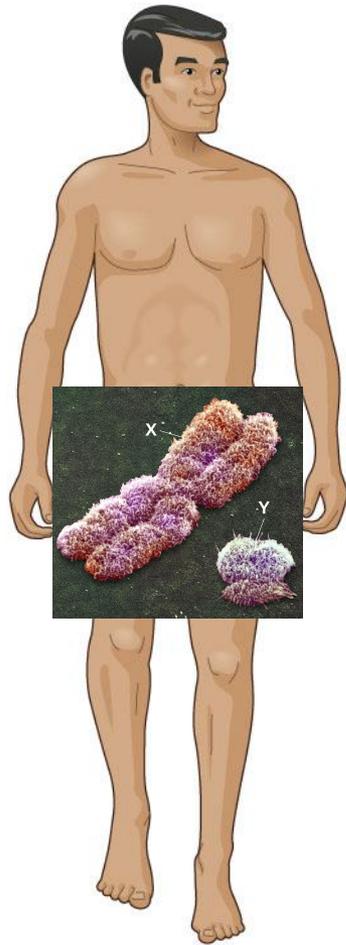
# Хромосомы



# Хромосомы



# Хромосомное определение пола



**(a) The X-Y system**

# Хромосомные болезни



**Хромосомные болезни (ХБ)** являются следствием нарушений, возникающих при созревании гамет, в процессе оплодотворения или на ранних стадиях дробления зиготы.

*Хромосомные болезни представлены группами:*

- 1) ХБ, связанные с нарушением ploидности  
(*полиплоидии: триплоидии, тетраплоидии*)

Триплоидия может возникать как вследствие дигении (оплодотворение диплоидной яйцеклетки гаплоидным сперматозоидом), так и вследствие диандрии (обратный вариант) и диспермии (оплодотворение гаплоидной яйцеклетки двумя сперматозоидами).

- 2) ХБ, обусловленные нарушением числа хромосом  
*анеуплоидии: нуллисомии, моносомии, трисомии*

- 3) ХБ, связанные с изменением структуры хромосом

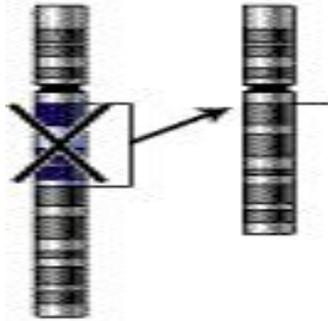
***Следует отметить также:***

- **Моногенные заболевания с хромосомной нестабильностью**  
*заболевания с нестабильностью числа хромосом*  
*заболевания с нестабильностью структуры хромосом*
- Болезни экспансии числа тринуклеотидных повторов
- Болезни геномного импринтинга

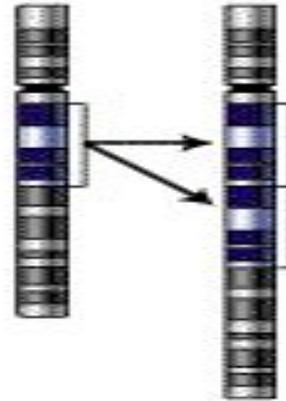
**Хромосомные болезни, связанные с нарушением структуры хромосом,** представляют большую группу синдромов частичных моно- или трисомии. Как правило, они возникают в результате структурных перестроек хромосом, имеющих в половых клетках родителей, которые вследствие нарушения процессов рекомбинации в мейозе приводят к утрате или избытку фрагментов хромосом, вовлеченных в перестройку. Частичные моно- или трисомии известны практически по всем хромосомам, но лишь некоторые из них формируют четко диагностируемые клинические синдромы. Фенотипические проявления этих синдромов более полиморфны, чем синдромов целых моно- и трисомии. Отчасти это связано с тем, что размеры фрагментов хромосом и, следовательно, их генный состав, могут варьировать в каждом отдельном случае, а также тем, что при наличии хромосомной транслокации у одного из родителей частичная трисомия по одной хромосоме у ребенка может сочетаться с частичной моносомией по другой.

# Types of mutation

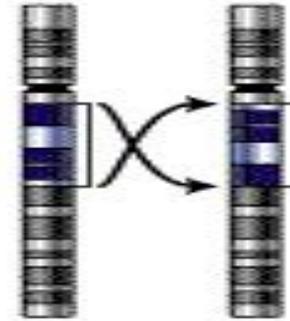
## Deletion



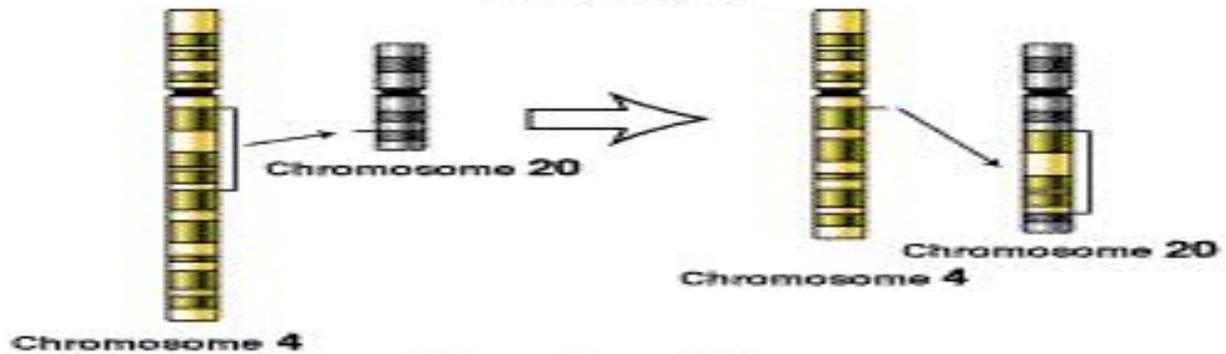
## Duplication



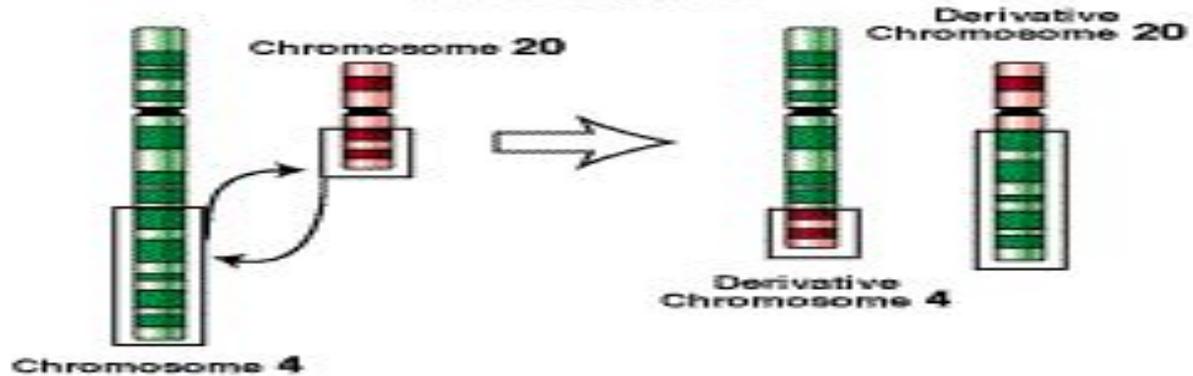
## Inversion



## Insertion

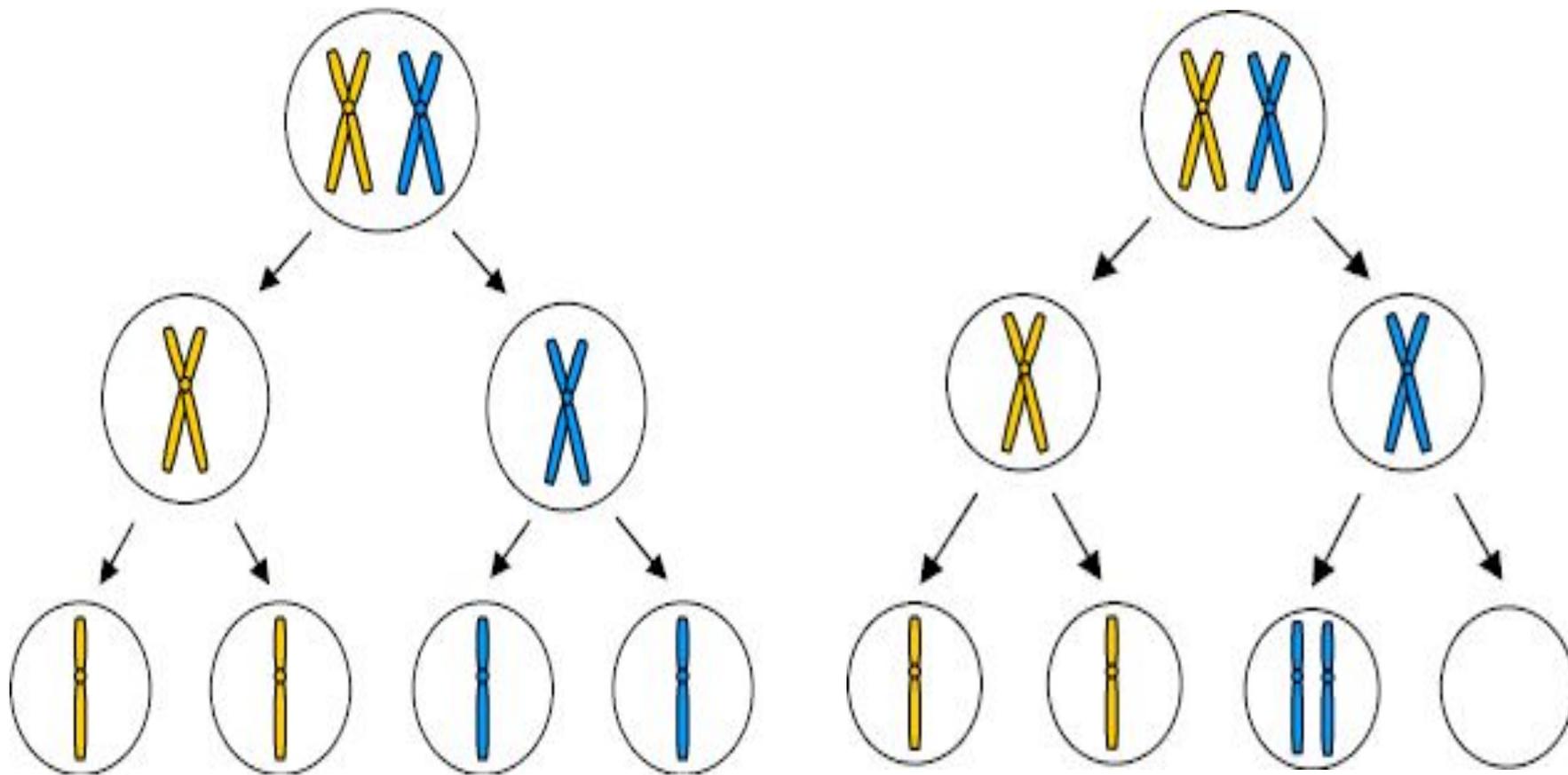


## Translocation

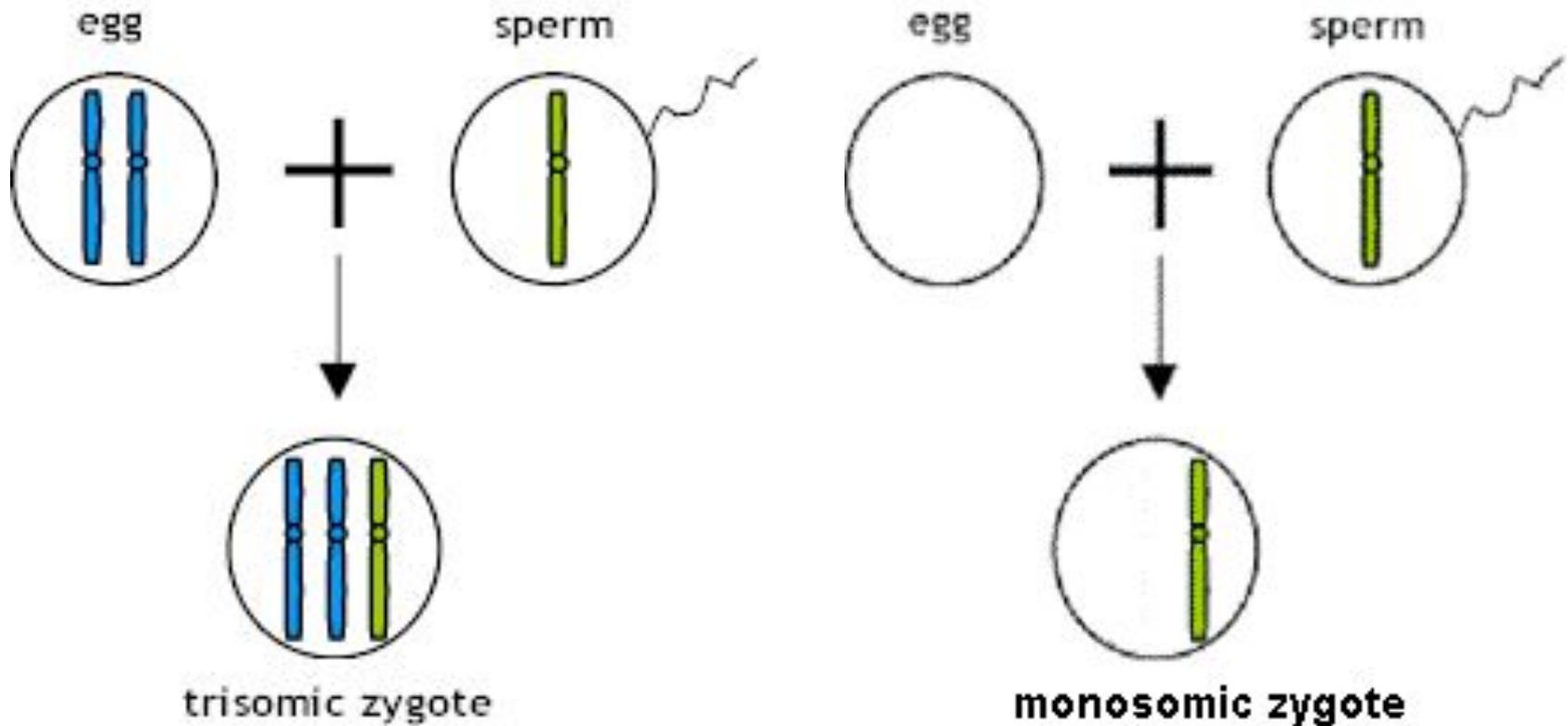


**Хромосомные болезни, связанные с нарушением числа отдельных хромосом в наборе**, представлены либо целой моносомией (одной из двух гомологичных хромосом в норме) либо целой трисомией (тремя гомологами). Целая моносомия у живорожденных встречается только по хромосоме X (синдром Шерешевского-Тернера), поскольку большинство моносомий по остальным хромосомам набора (Y хромосоме и аутосомам) погибают на ранних этапах внутриутробного развития и достаточно редко встречаются даже в материале спонтанно абортированных эмбрионов и плодов. Моносомия X с достаточно высокой частотой (около 20%) выявляется у спонтанных абортусов, что свидетельствует о ее высокой пренатальной летальности, составляющей свыше 99%. Существуют ряд гипотез, объясняющих этот факт, одна из которых связывает повышенную гибель X-моносомных зародышей с более высокой вероятностью проявления рецессивных летальных генов на единственной X-хромосоме. Целые трисомии у живорожденных встречаются по X, 8, 9, 13, 14, 18, 21 и 22 хромосомам. Наибольшая частота хромосомных нарушений - до 70% отмечается у ранних абортусов. Трисомии по 1, 5, 6, 11 и 19 хромосомам встречаются редко даже в абортивном материале, что свидетельствует о большой морфогенетической значимости этих хромосом. Более часто целые моно- и трисомии по ряду хромосом набора встречаются в мозаичном состоянии как у спонтанных абортусов, так и у детей с МВГР.

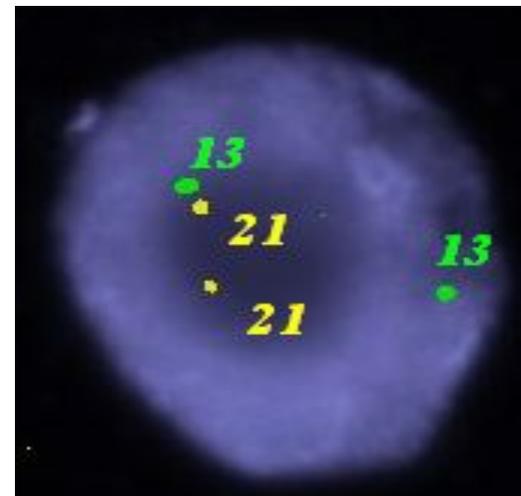
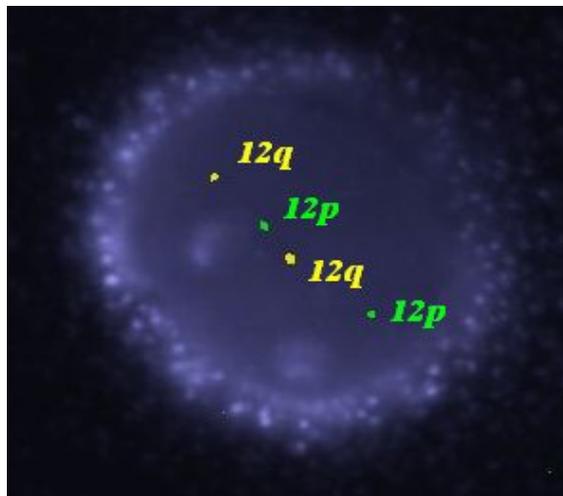
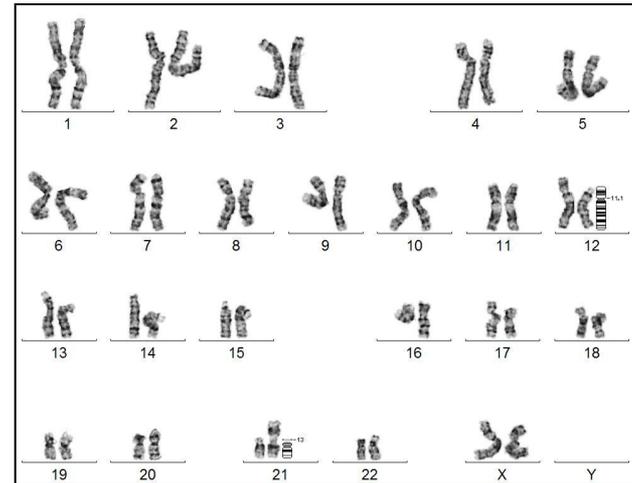
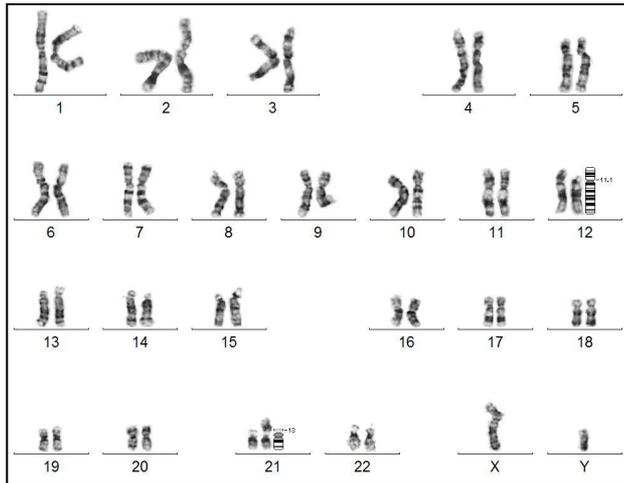
# Неправильное расхождение хромосом



# Результат неправильного расхождения хромосом



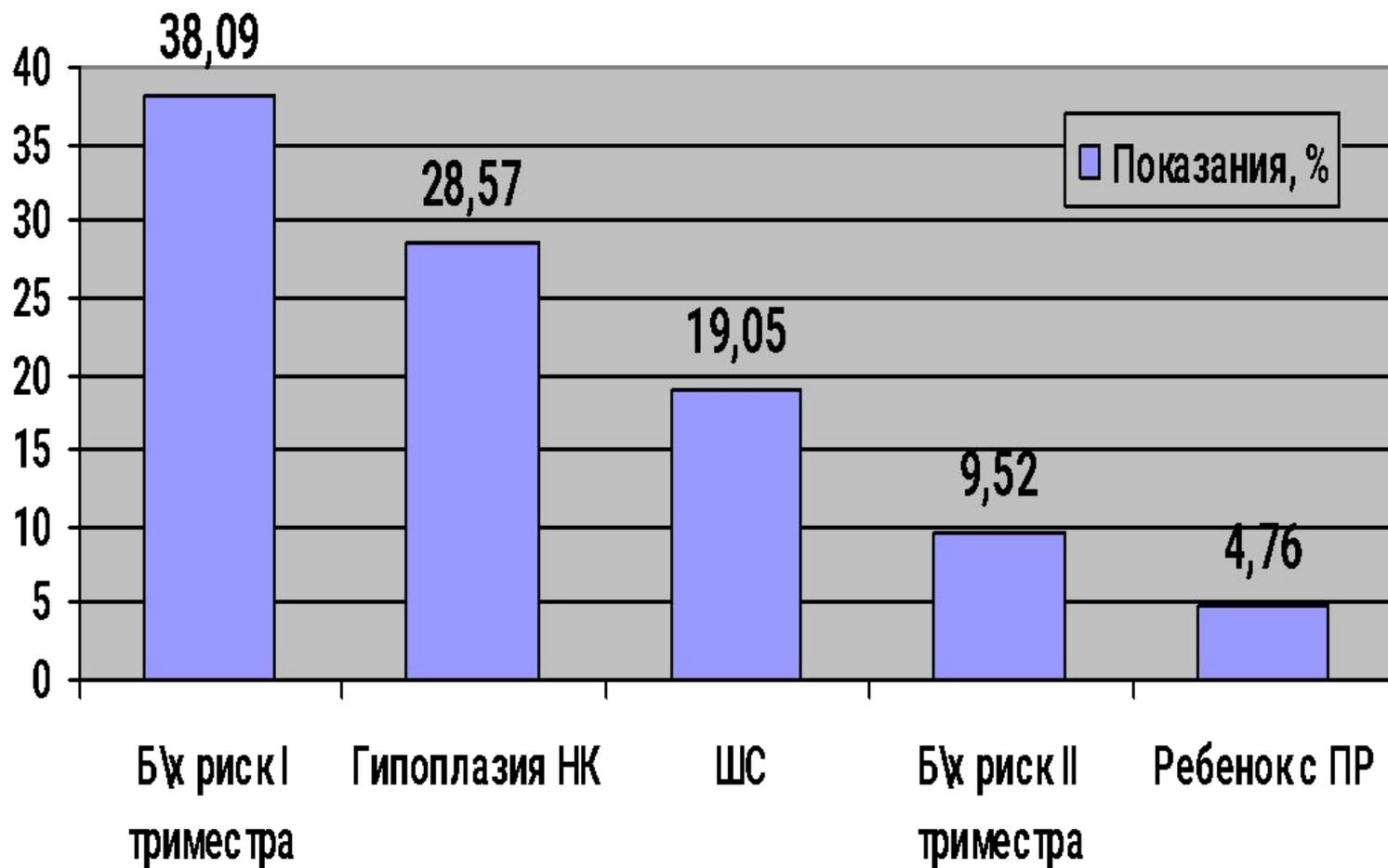
# Цитогенетический анализ в пренатальной диагностике



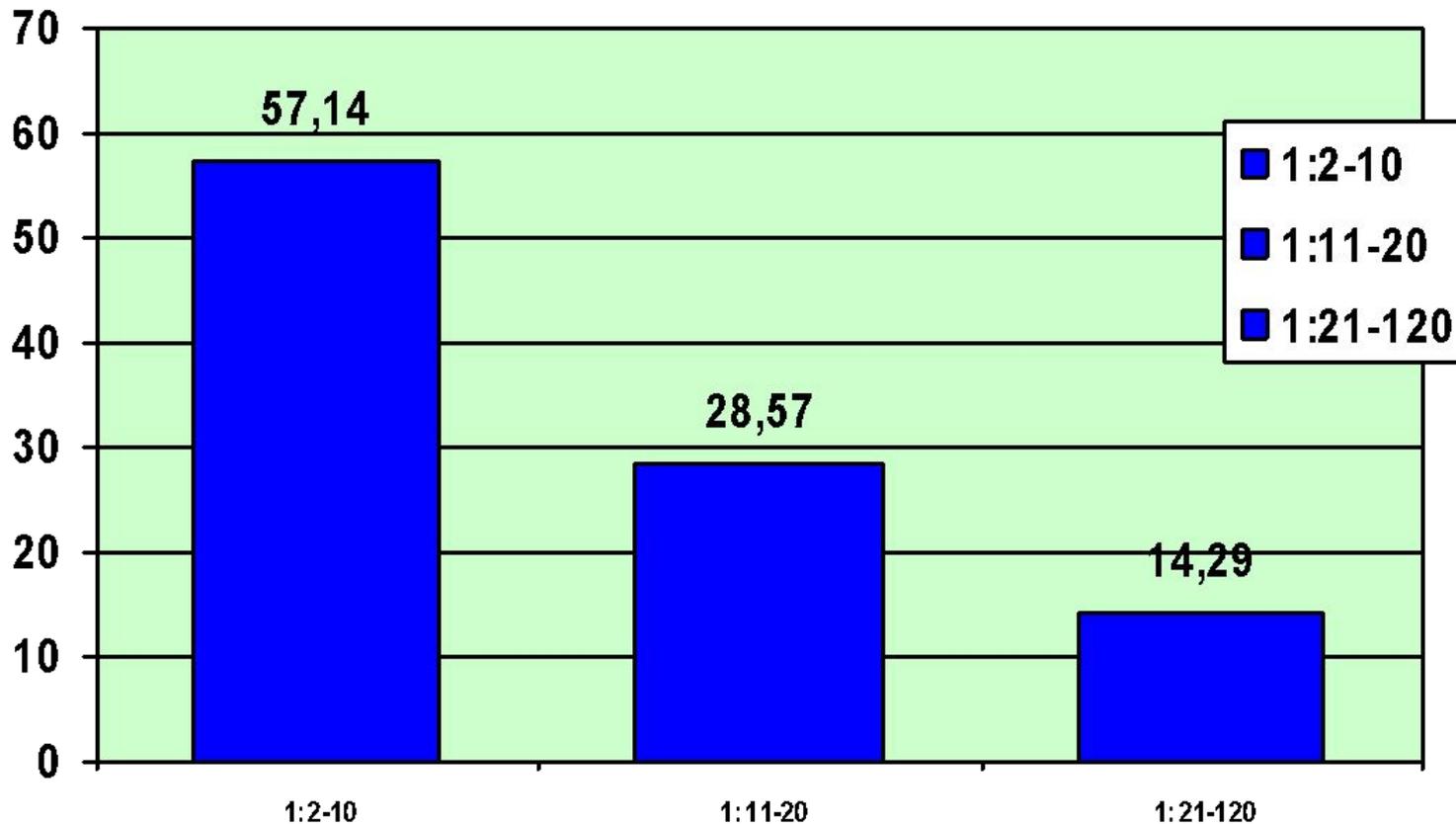
# Нарушение кариотипа в образцах амниотической жидкости

<b>Нарушение кариотипа</b>	<b>Частота, %</b>
• Варианты нормы	25,0
• Сбалансированные перестройки	12,0
• Дополнительные маркерные хромосомы	2,0
• Триплоидии	4,0
• Нарушение числа половых хромосом	6,0
• Трисомии:	
• <i>трисомия 21</i>	39,0
• <i>трисомия 18</i>	10,0
• <i>трисомия 13</i>	2,0

# Показания к пренатальной диагностике при кариотипе плода с трисомией 21



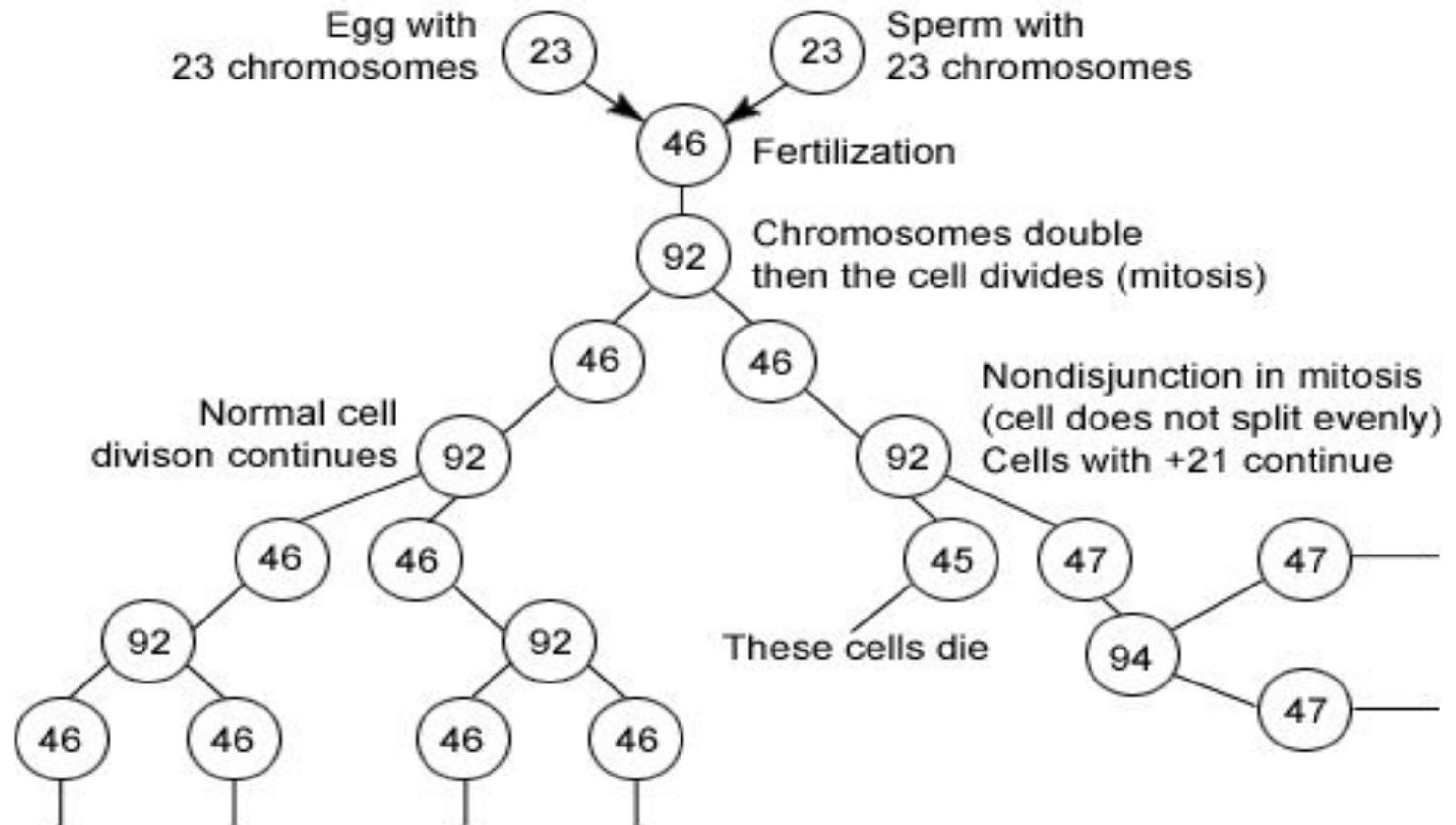
# Величины индивидуальных рисков наличия трисомии 21 у плода по данным биохимического скрининга беременных среди подтвержденных случаев трисомии 21



Пренатальная диагностика является важным этапом медико-генетического консультирования. Дополнение **стандартного цитогенетического анализа** проведением **FISH-исследования** имеет ряд преимуществ, так как с применением флуоресцентной *in situ* гибридизации результат может быть получен уже через 12 часов после инвазивной процедуры, имеется возможность исследовать большее количество клеток, что помогает выявить даже низкоуровневый мозаицизм, и данная методика не требует большого объема образца. Исследование хромосом 13, 18, 21, X, Y объясняет 95% случаев спонтанных аборт и рождения детей с хромосомными патологиями.

В связи с этим совместное применение цитогенетического и молекулярно-цитогенетического исследования позволит улучшить результативность в профилактике хромосомной патологии, а также повысит информативность мероприятий, проводимых при ведении и сохранении беременности.

# Пример нерасхождения хромосом, +21



# Trisomy 13,18,21



1. Trisomy 21



2. Trisomy 18

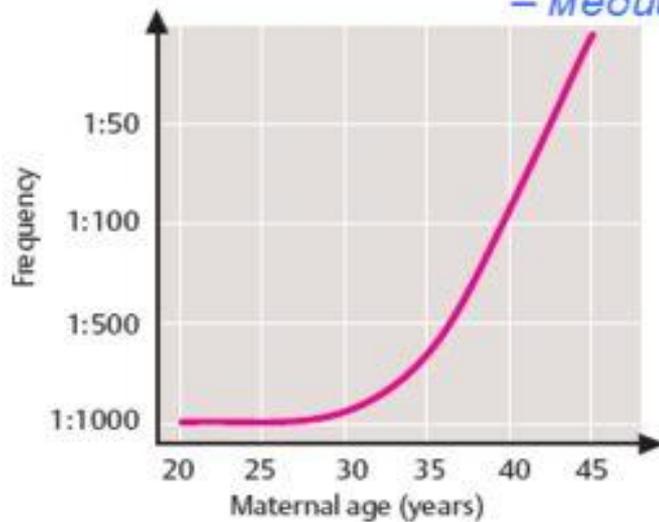


3. Trisomy 13

C. Trisomies in man

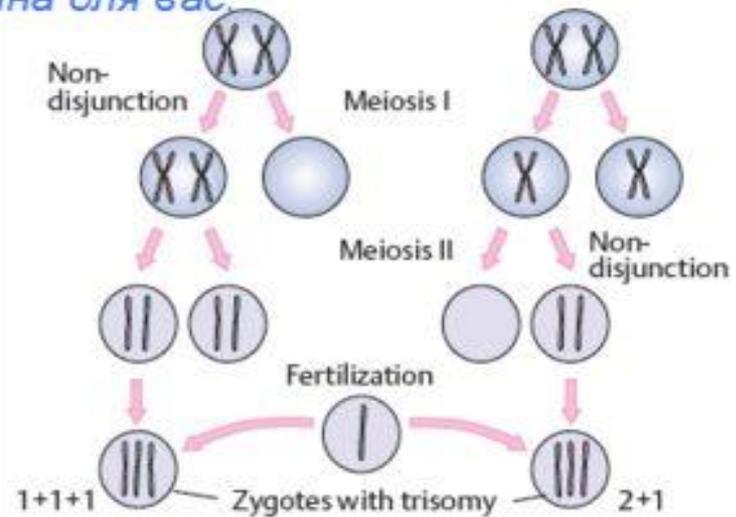
*MedicalPlanet.su*

— медицина для вас.



1. Trisomy 21 in liveborn infants

D. Nondisjunction as cause of trisomy



2. Faulty distribution of one chromosome

# Синдром Дауна

(трисомия по хромосоме 21)

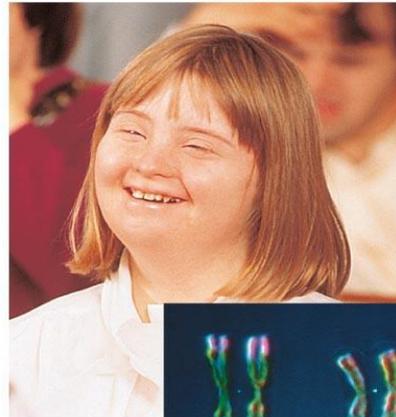
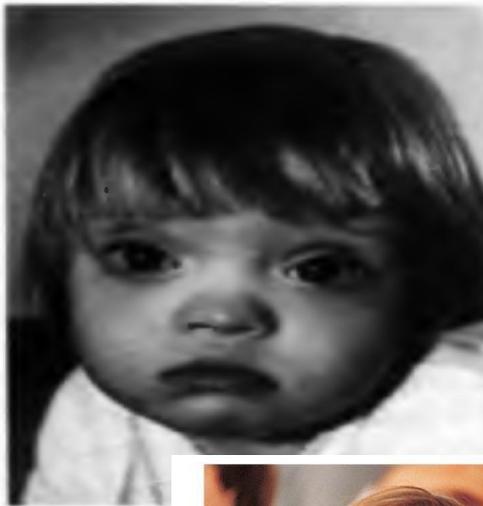
Впервые описан в 1866 году английским врачом Дауном. Наиболее часто встречающийся хромосомный синдром - популяционная частота составляет 1 случай на 600-700 новорожденных детей. Частота рождения детей с данным синдромом зависит от возраста матери и резко увеличивается после 35 лет.

**Цитогенетические варианты** очень разнообразны, но около 95% случаев представлены простой трисомией 21 хромосомы, в результате нерасхождения хромосом в мейозе у родителей. Наличие полиморфных молекулярно-генетических маркеров позволяет определить конкретного родителя и стадию мейоза в которой произошло нерасхождение (M1 - нерасхождение гомологичных хромосом 21 и M2 - нерасхождение хроматид). Несмотря на интенсивное изучение синдрома причины нерасхождения хромосом до настоящего времени не ясны. Этиологически важными факторами считаются внутри и внефолликулярное перезревание яйцеклетки, снижение числа или отсутствие хиазм в 1-м делении мейоза.

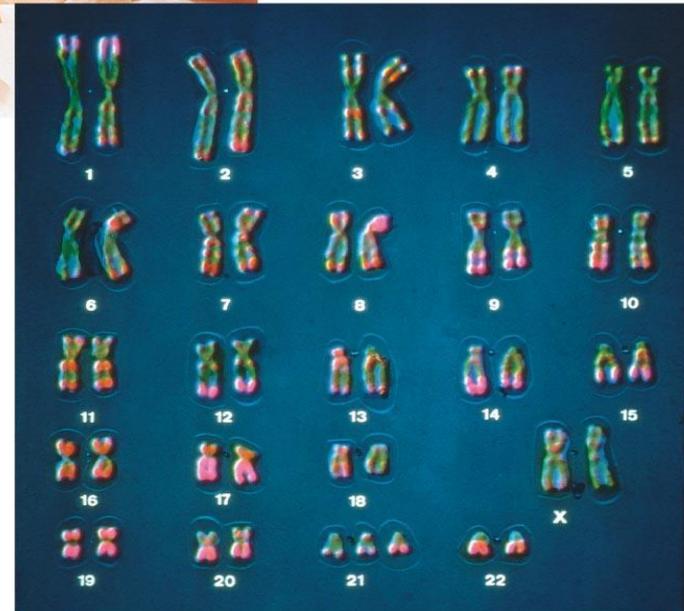
Отмечены мозаичные формы синдрома (2%), робертсоновские транслокационные варианты (4%). Около 50% транслокационных форм наследуются от родителей и 50% являются мутациями de novo. Критическим сегментом, ответственным за формирование основных признаков синдрома, является область 21 q22.

Основными **диагностическими признаками** синдрома являются: типичное плоское лицо, монголоидный разрез глаз, эпикант, открытый рот, аномалии зубов, короткий нос и плоская переносица, избыток кожи на шее, короткие конечности, поперечная четырехпальцевая ладонная складка (обезьянья борозда).

Из пороков внутренних органов часто отмечаются врожденные пороки сердца и желудочно-кишечного тракта, которые и определяют продолжительность жизни больных. Умственная отсталость обычно средней степени тяжести. Дети с синдромом Дауна часто ласковые и привязчивые, послушные и внимательные.



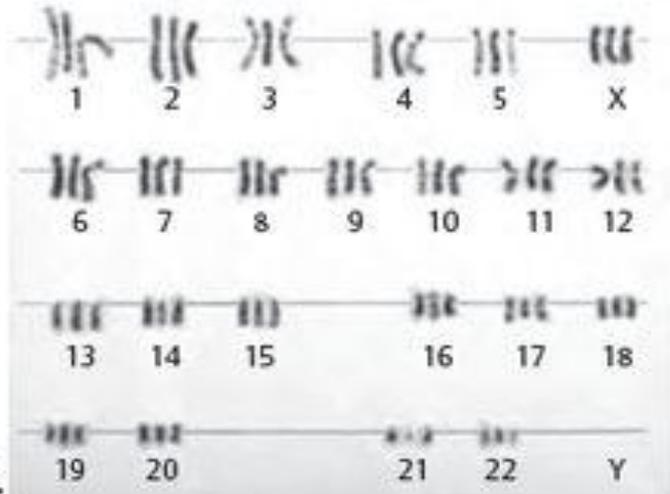
# Down Syndrome



# Triploidy. Monosomy X

## Triploidy

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



1.

2.

3.

A. Triploidy

*MedicalPlanet.su*

— медицина для вас.



1.



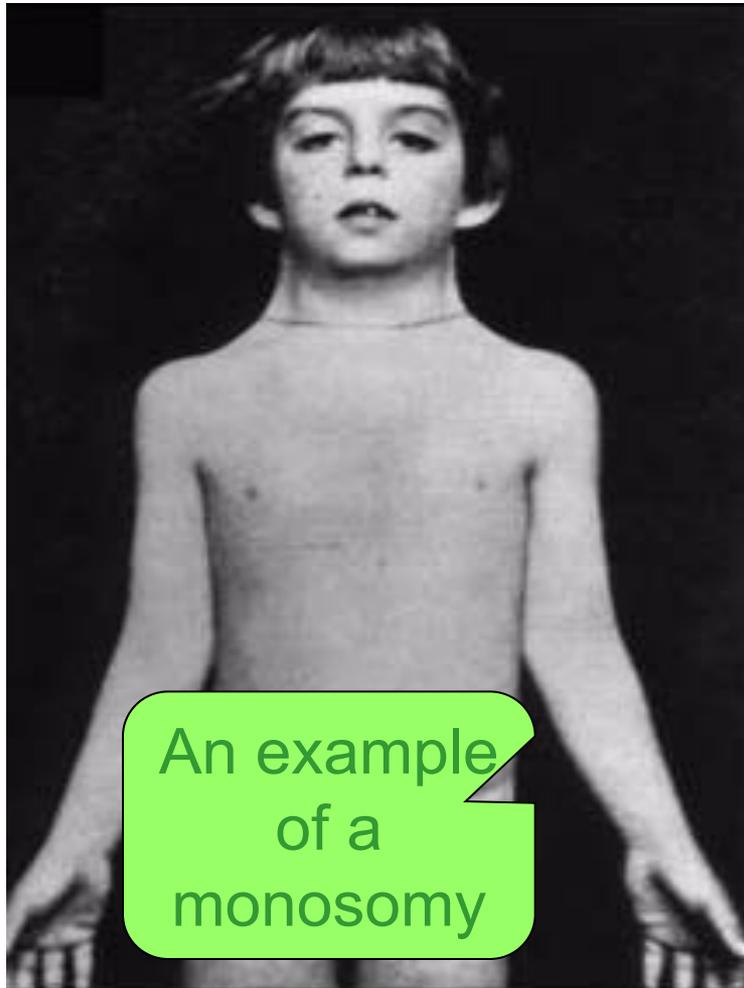
2.



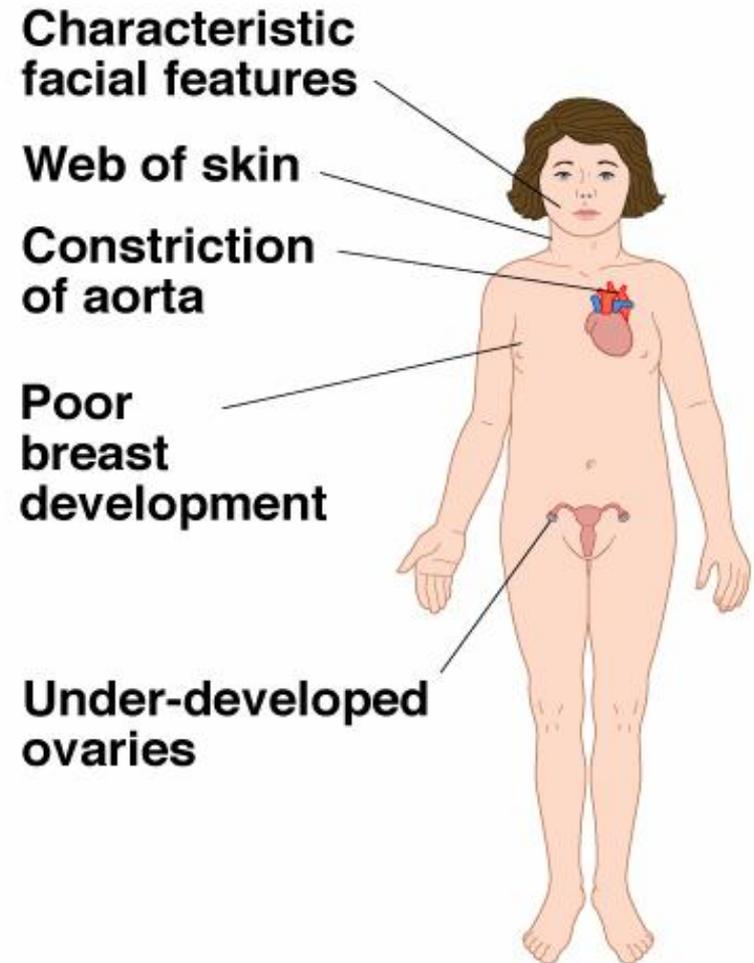
3.

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

# Синдром Шершевского-Тернера



©Addison Wesley Longman, Inc.



Turner Syndrome (XO), частота: 1 на 2500 новорожденных девочек

# Синдром Шерешевского-Тернера

(моносомия по X-хромосоме)

Это единственная форма моносомии у человека, которая может быть выявлена у живорожденных. Популяционная частота 1 на 3000 новорожденных. Кроме простой моносомии по X хромосоме, составляющей 50%, встречаются мозаичные формы, делеции длинного и короткого плеча X хромосомы, изо-X-хромосомы, а также кольцевые X хромосомы. Интересно отметить, что мозаицизм 45,X/46,XY составляет 2-5% от всех больных с этим синдромом и характеризуется широким диапазоном признаков: от типичного синдрома Шерешевского-Тернера до нормального мужского фенотипа.

Основными клиническими признаками заболевания являются: нанизм, крыловидные кожные складки на шее, короткая шея с низкой линией роста волос, отеки кистей и стоп новорожденных, бочкообразная грудная клетка, вальгусная девиация коленных и локтевых суставов. У больных выявляются первичная аменорея и половой инфантилизм, бесплодие, гиперпигментация кожи, снижение зрения и слуха. Часто встречаются врожденные пороки сердца и почек. Интеллектуальное развитие в пределах нормы.

# Синдром Клайнфельтера

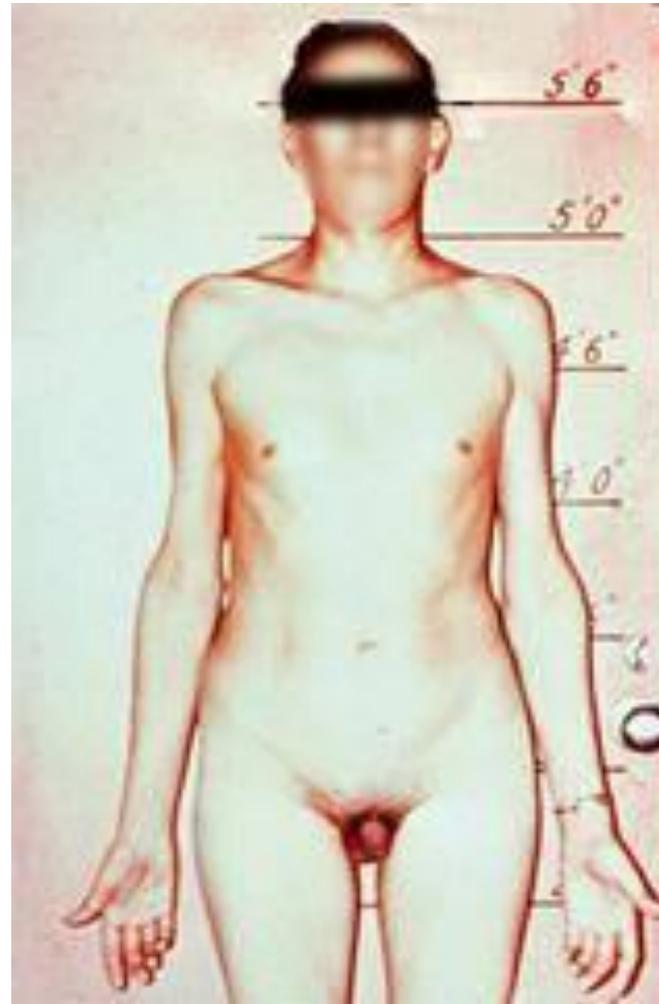
Poor beard growth

Breast development

Under-developed testes



©Addison Wesley Longman, Inc.



Klinefelter Syndrome (XXY), частота: 1:1000 новорожденных мальчиков

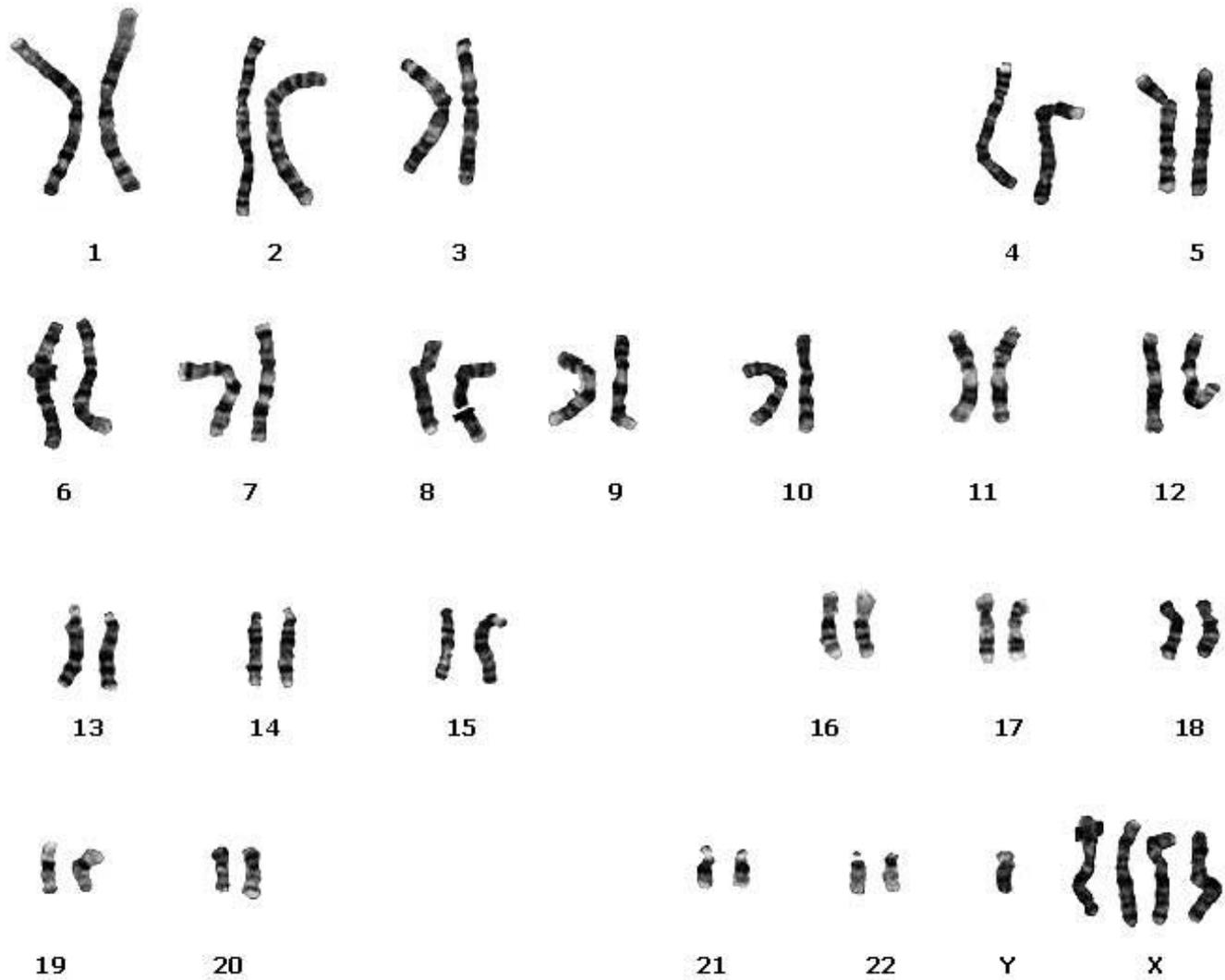
# Синдром Клайнфельтера

## (46, ХХУ)

Синдром Клайнфельтера. Описан в 1942 году. Популяционная частота 1 на 1000 мальчиков. Цитогенетические варианты синдрома могут быть различны: 47.ХХУ; 48.ХХУУ; 48.ХХХУ; 49.ХХХХУ. Отмечены как полные, так и мозаичные формы. Больные высокого роста с непропорционально длинными конечностями, выраженной гинекомастией и оволосением по женскому типу. В детстве отличаются хрупким телосложением, а после 40 лет страдают ожирением. Важными диагностическими признаками являются гипогонадизм и гипогенитализм. Характерно снижение полового влечения, импотенция и бесплодие. Коэффициент интеллекта ниже 80.

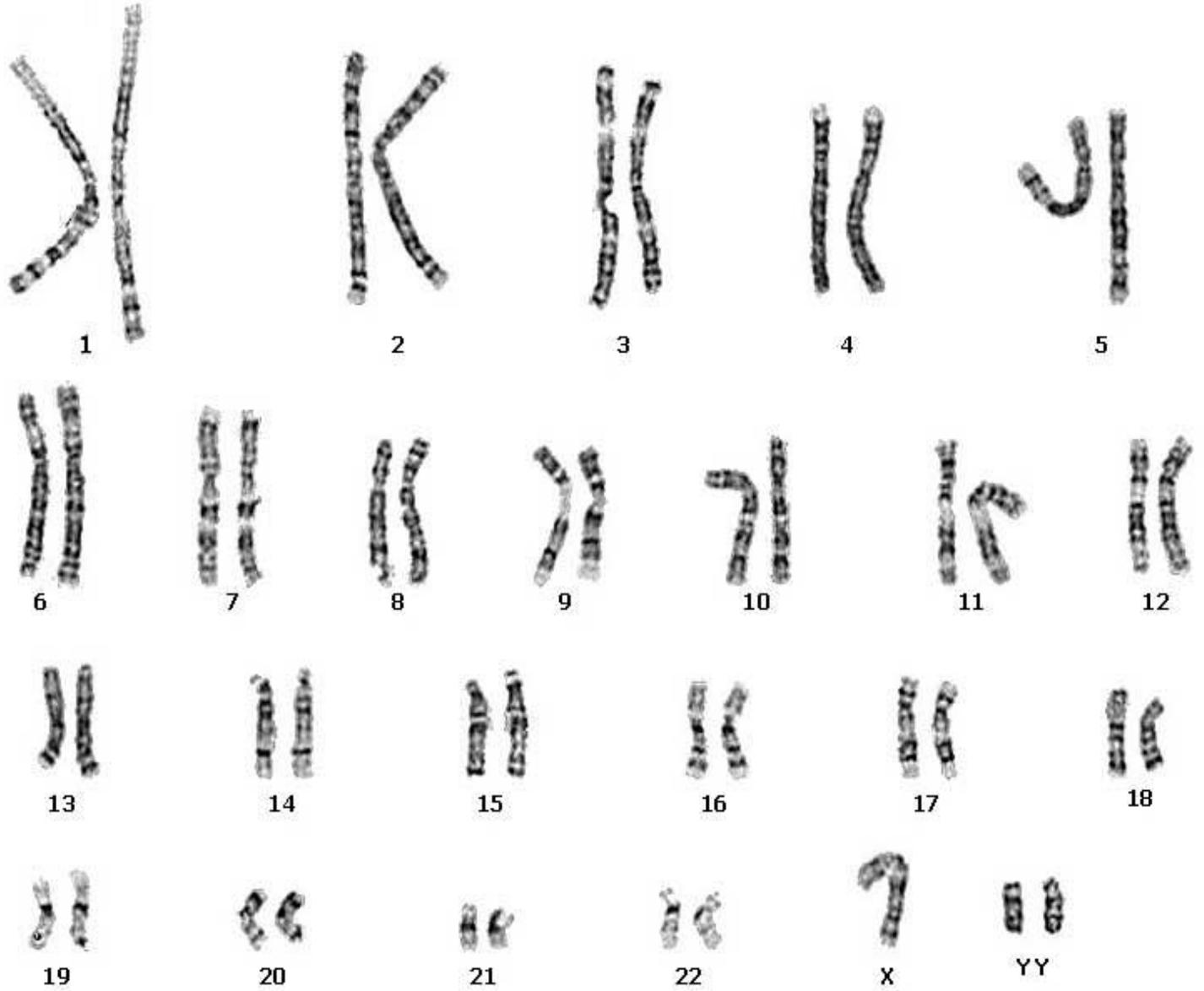
# XXXXY – Klinefelter Syndrome

XXXXY, Klinefelter's Syndrome



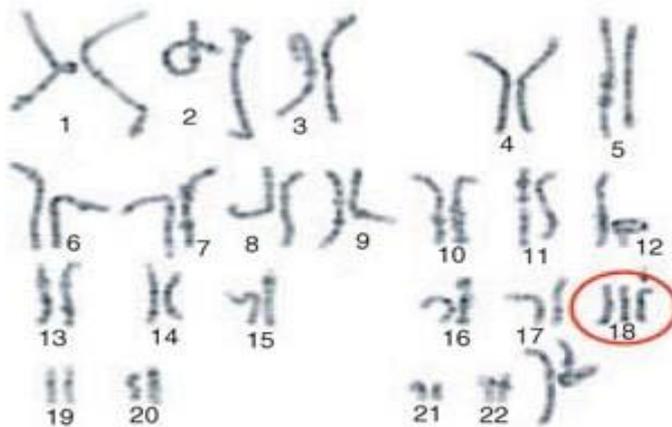
**XXYY+ – “Super” Male**

XXYY



# Аутосомные анеуплоидии: синдром Эдвардса

**Trisomy-18, Edwards syndrome.** Multiple defects in many organs, unusual clenched fist, average life 3 months.



# Синдром Эдвардса

(трисомия по хромосоме 18).

Описан в 1960 году. Популяционная частота - 1 на 6500. Цитогенетически в большинстве случаев представлен целой трисомией 18 (гаметическая мутация одного из родителей, чаще по материнской линии). Кроме того, встречаются и мозаичные формы, а транслокации наблюдаются очень редко. Критическим сегментом, является сегмент 18q11. Клинических различий между цитогенетическими формами не обнаружено.

Дети с синдромом Эдвардса имеют малую массу тела при рождении. Основными диагностическими признаками являются: долихоцефалия, гипертелоризм, низко посаженные аномальной формы уши, микрогнатия, микростомия, скошенный подбородок. Имеются аномалии развития конечностей: верхних - сгибательные деформации пальцев, перекрывание пальцев, сжатые пальцы рук, гипоплазия ногтей (особенно V пальца); нижних - короткий и широкий палец стопы, типичная форма стопы в виде качалки, кожная синдактилия стоп. Отмечаются комбинированные пороки сердечно-сосудистой системы, незавершенный поворот кишечника пороки развития почек (чаще гидронефроз и подковообразная почка), крипторхизм. Отмечается задержка психомоторного развития, идиотия и имбецильность. Дети погибают в возрасте до 1 года от осложнений.

# Аутосомные анеуплоидии: синдром Патау



- **Trisomy-13, Patau syndrome**, results in severe cleft palate: the facial bones fail to close during fetal life. Average life span: 6 months. Can result in a “cyclops”, a person with only 1 eye in the middle of the forehead.

# Синдром Патау

(трисомия по хромосоме 13)

Впервые описан в 1960 году. Популяционная частота 1 на 7800. Цитогенетические варианты могут быть различными: целая трисомия 13 (нерасхождение хромосом в мейозе, в 80% случаев у матери), транслокационный вариант (робертсоновские транслокации D/13 и G/13), мозаичные формы, дополнительная кольцевая хромосома 13, изохромосомы.

Для синдрома Патау характерны следующие диагностические признаки: микроцефалия, расщелина верхней губы и неба, низко посаженные деформированные ушные раковины, микрогения, полидактилия, флексорное положение пальцев рук, выпуклые ногти, поперечная ладонная складка, стопа-качалка. Из пороков внутренних органов отмечены врожденные пороки сердца (дефекты перегородок и крупных сосудов), незавершенный поворот кишечника, дивертикул Меккеля, поликистоз почек, удвоение мочеточника. Наблюдается крипторхизм, гипоплазия наружных половых органов, удвоениематки и влагалища. Глубокая идиотия. Дети, в основном, умирают в возрасте до 1 года, чаще в первые 2-3 месяца жизни.

# Болезни геномного импринтинга

Эпигенетический процесс, при котором экспрессия определённых генов осуществляется в зависимости от того, от какого родителя поступили аллели. Наследование признаков, определяемых импринтируемыми генами, происходит не по Менделю. Импринтинг осуществляется посредством метилирования ДНК в промоторах, в результате чего транскрипция гена блокируется. Обычно импринтируемые гены образуют кластеры в геноме. Импринтинг некоторых генов в составе генома показан для насекомых, млекопитающих и цветковых растений.

У диплоидных организмов соматические клетки несут две копии генома. Поэтому каждый аутосомный ген представлен двумя копиями, аллелями, полученными от материнского и отцовского организмов в результате оплодотворения. Для преобладающего числа генов экспрессия идёт с обеих аллелей одновременно. Однако у млекопитающих менее одного процента генов импринтированы, то есть экспрессируется только один аллель. Какой аллель будет экспрессироваться, зависит от пола родительского организма, предоставившего аллель. Например, для гена IGF2 (инсулиноподобного фактора роста) экспрессируется только аллель, наследуемая от отца.

# Синдром Пра́дера — Вилли (OMIM 176270)

редкое наследственное заболевание, причиной которого является отсутствие отцовской копии участка хромосомы 15q11-13. В этом участке хромосомы 15 находятся гены, в регуляции которых задействован геномный импринтинг. Большинство случаев является спорадическими, для редких описанных семейных случаев характерно неменделевское наследование. Частота — 1 : 12 000-15 000 живорождённых младенцев.

Наиболее частой причиной синдрома (70-75% случаев) является делеция участка 15q11-13 хромосомы 15, унаследованной от отца. Около четверти случаев обусловлено однородительской дисомией хромосомы 15 upd(15)mat, когда обе 15-е хромосомы у пациента являются копиями материнского происхождения. В незначительном числе случаев синдром связан с нарушением импринтинга или наличием сбалансированной транслокации с точкой разрыва внутри участка 15q11-13.



Фото 1. Пациент Д., 3,5 лет.  
Диагноз: синдром Прадера–Вилли

# Особенности синдрома Прадера — Вилли

- до рождения: низкая подвижность плода;
- часто — неправильное положение плода;
- дисплазия тазобедренных суставов
- ожирение; склонность к перееданию (чаще проявляется к 2-м годам);
- пониженный мышечный тонус (гипотонус); пониженная координация движений;
- маленькие кисти и стопы, низкий рост;
- повышенная сонливость;
- страбизм (косоглазие);
- сколиоз (искривление позвоночника);
- пониженная плотность костей;
- густая слюна; плохие зубы;
- сниженная функция половых желёз (гипогонадизм); в результате, как правило, бесплодие;
- речевая задержка, задержка психического развития; отставание в освоении навыков общей и мелкой моторики.
- более позднее половое созревание.
- Внешние признаки: у взрослых выражена переносица; лоб высокий и узкий; глаза, как правило, миндалевидные; губы узкие.
- Как правило, у больных встречается не более пяти вышеуказанных признаков.

- Синдром **диагностируется** путём генетического анализа, рекомендуемого для новорождённых с пониженным мышечным тонусом (гипотонусом). Иногда вместо диагноза «синдром Прадера — Вилли» врачи ошибочно ставят диагноз «синдром Дауна» (поскольку синдром Дауна встречается намного чаще). Ещё часто ставят диагноз миопатия. Дети с синдромом Прадера-Вилли очень похожи между собой, опытный генетик сможет установить диагноз, не дожидаясь исследования крови.
- Синдром Прадера — Вилли является врождённой генетической аномалией; в настоящее время специфические способы его **лечения** не разработаны. Однако некоторые лечебные мероприятия повышают качество жизни людей с синдромом. В частности, младенцы с гипотонусом должны получать массаж и другие виды специальной терапии. Рекомендуется использование специальных методик развития ребёнка, занятия с логопедом и дефектологом. Рекомендуется приём «гормонов роста», заместительная гормональная терапия (с применением гонадотропинов).
- Гипогонадизм обычно проявляется в микропении и неопущении яичек у мальчиков (крипторхизм); врачи могут порекомендовать подождать, пока яички опустятся сами, а также порекомендовать хирургическое вмешательство либо гормонотерапию.
- Для коррекции повышенного веса применяется диета с ограничением количества жиров и углеводов. Из-за ожирения нужно пристально следить за количеством и качеством пищи, поглощаемым человеком с синдромом Прадера-Вилли. Возможным осложнением может стать апноэ (задержка дыхания во сне).

# Генетический риск

Риск, что следующий ребёнок у тех же родителей родится также с синдромом Прадера — Вилли, зависит от механизма, вызвавшего нарушение.

## *Величина риска*

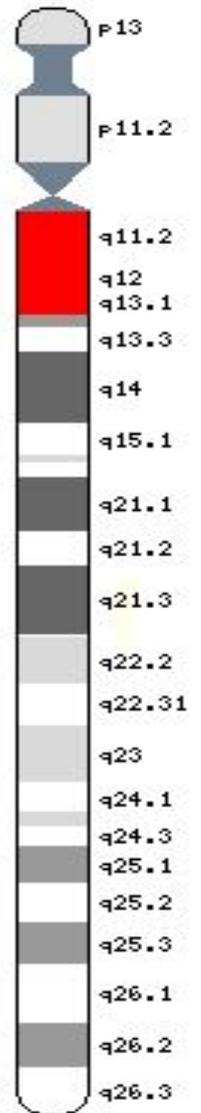
- меньше **1 %** в случае, если у первого ребёнка делеция гена или партеногенетическая (однородительская) дисомия;
- до **50 %** — если сбой вызван мутацией;
- до **25 %** — в случае транслокации родительских хромосом. Родителям рекомендуется пройти генетическое обследование.

# Синдром Ангельмана (OMIM 105830)

4 known genetic mechanisms can cause Angelman syndrome (AS).

- Approximately 70% of AS cases result from de novo maternal deletions involving chromosome 15q11.2-q13;
- approximately 2% result from paternal uniparental disomy of 15q11.2-q13;
- 2 to 3% result from imprinting defects.
- A subset of the remaining 25% are caused by mutations in the gene encoding the ubiquitin-protein ligase E3A gene (UBE3A; 601623)

Chromosome 15



# Синдром Ангельмана

- При синдроме Ангельмана отсутствуют некоторые гены из 15-й хромосомы (в большинстве случаев — частичная делеция либо другая мутация 15 хромосомы). При синдроме Ангельмана страдает материнская хромосома; в случае повреждения отцовской хромосомы возникает синдром Прадера-Вилли.
- Кариотип 46 XX или XY, 15p-. Обычно синдром вызывается спонтанным хромосомным дефектом, когда отсутствует большая смежная область из 3—4 миллионов пар оснований ДНК в области q11—q13 15-й хромосомы.



## Особенности синдрома Ангельмана

В 75 % проблемы с питанием, с грудным вскармливанием;  
задержка в развитии навыков общей моторики (умение сидеть, ходить);  
задержка речевого развития, неразвитая речь (у всех детей);  
дети больше понимают, чем могут сказать или выразить;  
дефицит внимания и гиперактивность;  
сложности с обучением;  
эпилепсия (80 % случаев), нарушения выявляются также при электроэнцефалографии; считается, что у детей с синдромом Ангельмана наблюдается вторичная (симптоматическая) эпилепсия;  
необычные движения (мелкий тремор, хаотические движения конечностей);  
частый смех без повода;  
ходьба на негнущихся ногах — из-за этой особенности детей с этим синдромом иногда сравнивали с марионетками;  
размер головы меньше среднего, нередко с уплощением затылка;  
иногда характерные черты лица — широкий рот, редко расположенные зубы, выдающийся вперед подбородок, высунутый наружу язык;  
страбизм (косоглазие) в 40 % случаев;  
сколиоз (искривление позвоночника) в 10 % случаев;  
повышенная чувствительность к высокой температуре;  
чувствуют себя комфортнее в воде.

Синдром **диагностируется** путем генетического анализа, рекомендуемого для новорожденных с пониженным мышечным тонусом (гипотонусом), отставанием в развитии общей моторики и в развитии речи. Родители и врачи должны обратить внимание на случаи мелкого тремора, хаотические, движения конечностей, походку с негнуцимися ногами; в ряде случаев специфическое выражение лица, слишком частый смех. Возможные методы анализа: процесс флуоресцентной гибридизации *in situ*, метилирование ДНК в области 15q11—q13, анализ мутации импринтингового центра, анализ прямой мутации гена UBE3A. Существует небольшая группа людей, у которых результаты всех вышеописанных анализов в норме, однако наблюдаются все внешние проявления синдрома Ангельмана. Так же эту болезнь называют «синдром Петрушки» или синдромом «смеющейся куклы».

Синдром Ангельмана является врожденной генетической аномалией; в настоящее время специфические способы его **лечения** не разработаны. Однако некоторые лечебные мероприятия повышают качество жизни людей с синдромом. В частности, младенцы с гипотонусом должны получать массаж и другие виды специальной терапии (физиотерапии). Рекомендуется использование специальных методик развития ребенка, занятия с логопедом и дефектологом. Нарушения сна корректируются назначением легких снотворных.

# Моногенные заболевания с хромосомной нестабильностью

- Одним из проявлений нестабильности генома на клеточном уровне является хромосомная нестабильность. Нестабильность хромосом оценивают по увеличению спонтанной и/или индуцированной частоте хромосомных aberrаций и сестринских хроматидных обменов (СХО). Впервые повышенная частота спонтанных хромосомных aberrаций была показана в 1964 году у больных с анемией Фанкони, а повышенная частота СХО была обнаружена при синдроме Блюма. В 1968 году было установлено, что пигментная ксеродерма - фотодерматоз, при котором повышена частота индуцированных УФ-облучением хромосомных aberrаций, связана с нарушением способности клеток репарировать (восстанавливать) свою ДНК от повреждений, вызванных УФ-облучением.
- В настоящее время известно около полутора десятков моногенных нозологических форм, связанных с повышенной ломкостью хромосом. При этих заболеваниях нет специфических участков хромосомных повреждений, однако повышается общая частота aberrаций хромосом. Молекулярный механизм данного явления чаще всего связан с дефектами отдельных генов, кодирующих ферменты репарации ДНК.
- Большинство болезней, сопровождающихся хромосомной нестабильностью, называют еще **болезнями репарации ДНК**. По своим клиническим проявлениям эти болезни различны, но для всех характерны: повышенная склонность к злокачественным новообразованиям, признаки преждевременного старения, неврологические расстройства, иммунодефицитные состояния, ВПР, кожные проявления, нередко - умственная отсталость.

Помимо заболеваний, проявляющихся нестабильностью структуры хромосом, имеются и моногенные дефекты, приводящие к болезням с нестабильностью числа хромосом. В качестве такой самостоятельной группы моногенных болезней можно выделить редкие патологии, указывающие на неслучайный, наследственно обусловленный характер нерасхождения хромосом в соматических клетках в ходе эмбриогенеза. При цитогенетическом исследовании у этих больных в небольшой части клеток (обычно в 5-20%) выявляется соматический мозаицизм сразу по нескольким хромосомам набора или у одной супружеской пары может быть несколько сибсов с хромосомным мозаицизмом. Предполагается, что такие больные являются "митотическими мутантами" по рецессивным генам, контролирующим отдельные этапы прохождения митоза.

Большинство подобного рода мутаций являются летальными, а выжившие индивиды имеют относительно легкие формы патологии клеточного деления. Несмотря на то, что указанные выше заболевания обусловлены дефектами отдельных генов, проведение цитогенетического исследования у больных с подозрением на данную патологию поможет врачу в дифференциальной диагностике этих состояний.

# **Заболевания с нестабильностью числа хромосом**

## ***Синдром Ротмунда-Томсона (OMIM 268400)***

Характеризуется врожденной пойкилодермией (телеангиэктазия и гиперпигментация кожи разных оттенков), ювенильной катарактой, врожденными дефектами костей, контрактурами мягких тканей, аномалиями роста волос гипогонадизмом, гиподонтией, анемией и остеогенными саркомами. У таких больных часто отмечается соматический мозаицизм по трисомии хромосомы 8 в небольшом проценте клеток.

***Мозаичная смешанная анеуплоидия с микроцефалией (MIM 257300).*** Характеризуется микроцефалией, умственной отсталостью и задержкой роста. При цитогенетическом анализе в лимфоцитах и фибробластах выявляется мозаицизм по разным хромосомам (чаще трисомии) вследствие нерасхождения или анафазного отставания хромосом. Описаны как семейные случаи, так и отдельные больные с мозаицизмом одновременно по нескольким хромосомам набора.

# **Заболевания с нестабильностью структуры хромосом**

## ***Синдром Блюма (OMIM 210900)***

Описан в 1954 году. Основными диагностическими признаками являются: низкий вес при рождении, задержка роста, узкое лицо с эритемой в виде бабочки, массивный нос, склонность к злокачественным новообразованиям. Умственная отсталость отмечается не во всех случаях. Цитогенетически характеризуется увеличением числа сестринских хроматидных обменов (СХО) на клетку до 120-150, хотя в норме их число не превышает 6-8 обменов на 1 клетку. Кроме того, с высокой частотой обнаруживаются хроматидные разрывы, а также дицентрики, кольца и хромосомные фрагменты. У больных обнаруживаются мутации в гене ДНК-лигазы 1, локализованном на 19 хромосоме - 19q 13.3, однако ген синдрома Блюма картирован в сегменте 15q26.1.

## ***Синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия)***

### ***Анемия Фанкони***

## ***Синдром Вернера (синдром преждевременного старения, OMIM 277700)***

## ***Синдром Робертса (OMIM 268300)***

## ***Синдром Ниймегена (Nijmegen Breakage Syndrome, OMIM 251260)***

# Болезни экспансии числа тринуклеотидных повторов

Синдром Мартина-Белл или синдром ломкой X-хромосомы характеризуется ломкой (фрагильной) X-хромосомой в сегменте Xq27.3, которая выявляется в специальных условиях культивирования клеток в среде с дефицитом фолиевой кислоты. Фрагильный сайт при этом синдроме получил обозначение FRA(X)A. Мутация гена FMR1 приводит к подавлению транскрипции белка FMR1. Основными **диагностическими признаками** заболевания являются: умственная отсталость, прогнатизм, широкое лицо с чертами акромегалии, большие оттопыренные уши, макроорхидизм в постпубертатном периоде, аутизм, гиперкинезы, плохая концентрация внимания, дефекты речи, более выраженные у детей. Отмечаются также аномалии соединительной ткани с гиперрастяжимостью суставов и пролапсом митрального клапана. Относительно полный спектр клинических признаков имеют только 60% мужчин с фрагильной X-хромосомой, 10% больных не имеют лицевых аномалий, 10% имеют только умственную отсталость без других признаков, а 30% больных не имеют макроорхидизма.

Синдром ломкой X хромосомы (синдром Мартина-Белл). Степень снижения интеллекта тем выше, чем больше вставка ЦГГ повторов.



# Синдром ломкой X-хромосомы

Молекулярный механизм мутации стал понятен в 1991 году, когда был охарактеризован ген, ответственный за развитиеданного заболевания. Ген получил название FMR1 (англ. - Fragile site Mental Retardation 1 - ломкий участок хромосомы, связанный с развитием умственной отсталости 1 типа). Было установлено, что в основе клинических проявлений и цитогенетической нестабильности в локусе Xq 27.3 лежит многократное увеличение в первом экзоне гена FMR-1 простого тринуклеотидного повтора CGG. У нормальных людей число этих повторов в X-хромосоме колеблется от 5 до 52, а у больных их число составляет 200 и более. Такое явление резкого, скачкообразного изменения числа CGG-повторов у больных получило название экспансии числа тринуклеотидных повторов.

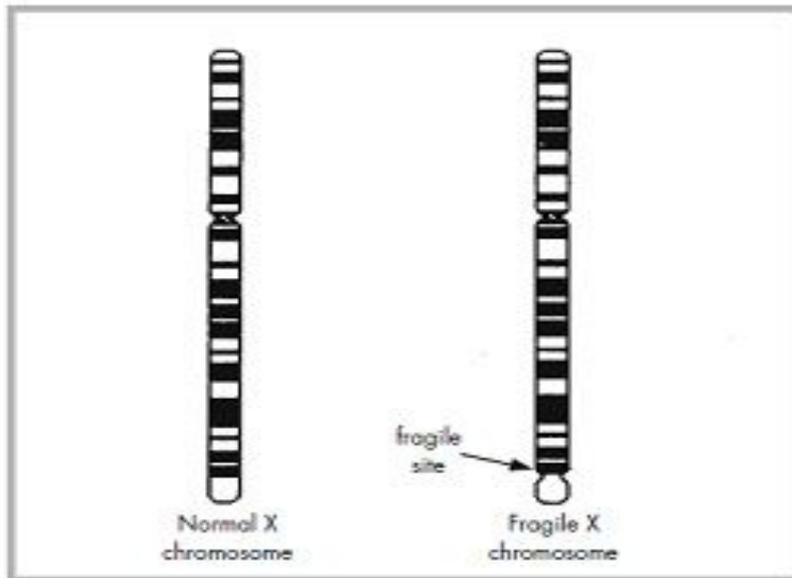


Figure 42.1: Diagram of an X chromosome with a fragile site

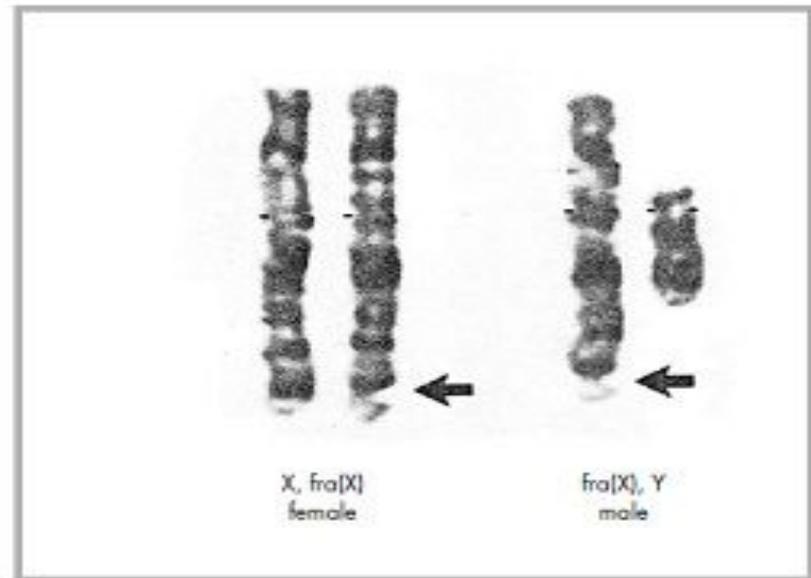


Figure 42.2: A photograph of X chromosomes showing a fragile site from both a male and a female. (source: Greenwood Genetic Centre (2002): *Counselling Aids for geneticists*. Greenwood Genetic Center, USA).

**Синдром фрагильной X-хромосомы** интересен своим необычным наследованием и высокой популяционной частотой (1 на 1500-3000). Необычность наследования состоит в том, что только 80% мужчин, носителей мутантного гена, имеют клинические и клинические признаки заболевания, а остальные 20% как клинически, так и цитогенетически нормальны, хотя после передачи мутации своим дочерям могут иметь пораженных внуков. Этим мужчин называют трансмиттерами, т.е. передатчиками неэкспрессированного мутантного гена, который становится экспрессируемым в последующих поколениях. Кроме того, имеется 2 типа женщин - гетерозиготных носителей мутантного гена: а) дочери мужчин-трансмиттеров, не имеющих симптомов заболевания, у которых не выявляется фрагильная X хромосома; б) внучки нормальных мужчин-трансмиттеров и сестры пораженных мужчин, которые обнаруживают клинические признаки заболевания в 35% случаев. Таким образом, мутация гена при синдроме Мартина-Белл существует в двух формах, отличающихся по своей пенетрантности: первая форма - фенотипически не проявляющаяся премутация, которая переходит в полную мутацию - вторая форма при прохождении через женский мейоз. Обнаружена четкая зависимость развития умственной отсталости от положения индивида в родословной. При этом хорошо прослеживается явление антиципации - более тяжелого проявления заболевания в последующих поколениях.