

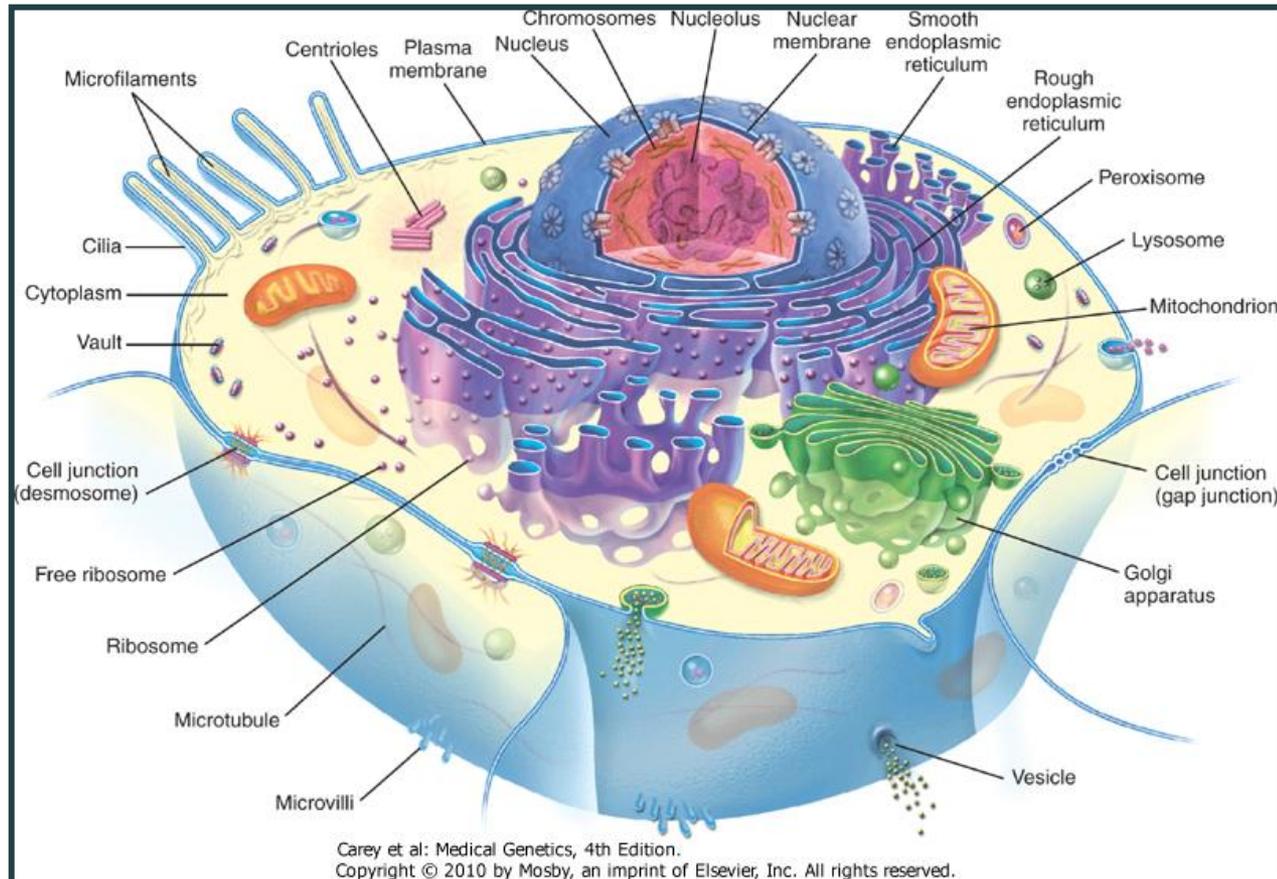
Медицинская генетика

Принципы клинической
цитогенетики

Кариотип человека в норме и
при патологии

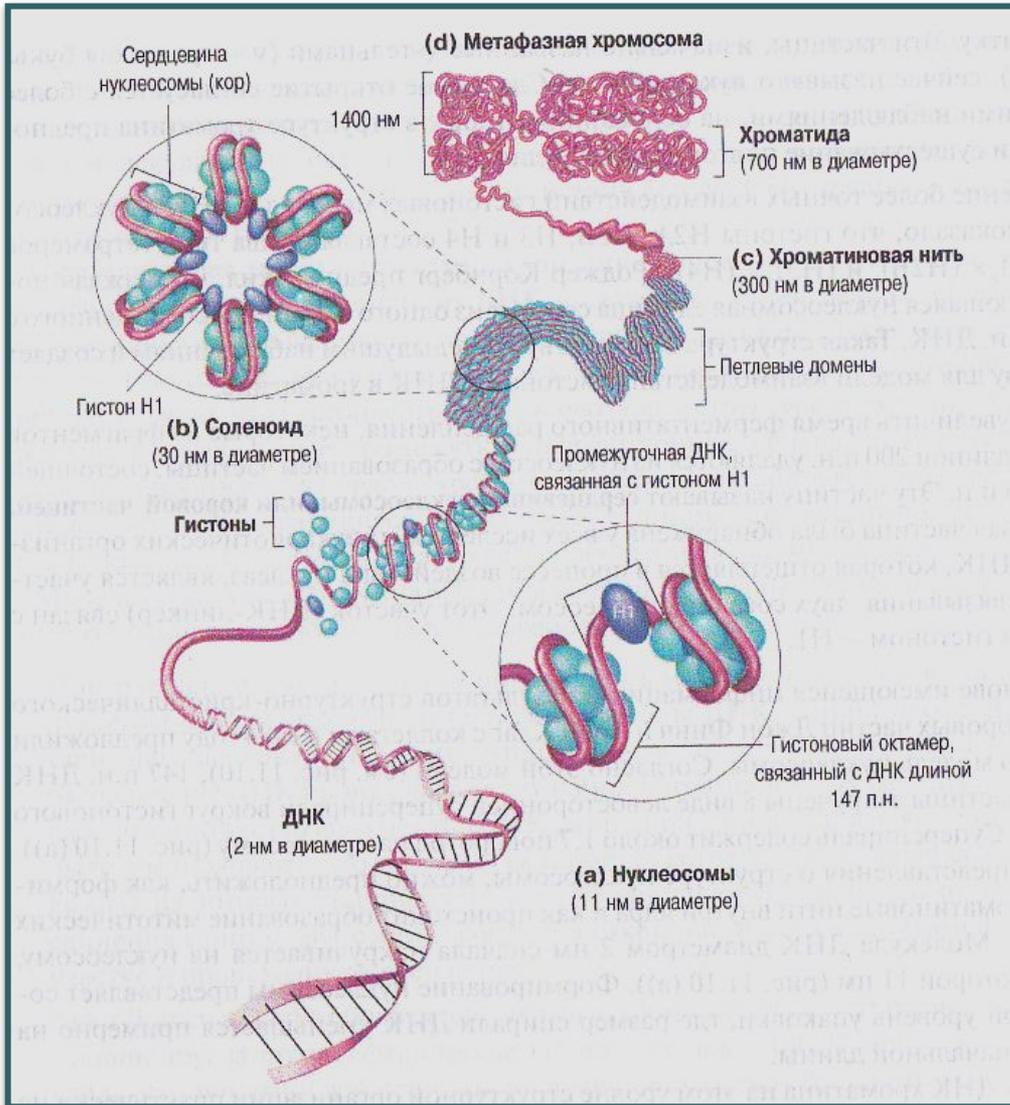
Международная номенклатура
хромосом

Организация генетического аппарата клетки



Генетический аппарат клетки человека представлен ядром, содержащим хромосомы, и митохондриями, содержащими кольцевые молекулы ДНК.

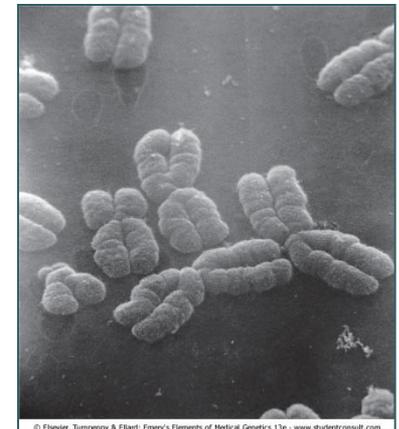
Организация генома человека



Хромосома – структурный элемент клеточного ядра, состоящий из ДНК и белков

Функции хромосомы:

- 1. Хранение генетической информации*
- 2. Реализация генетической информации*
- 3. Передача генетической информации в ряду клеточных поколений*

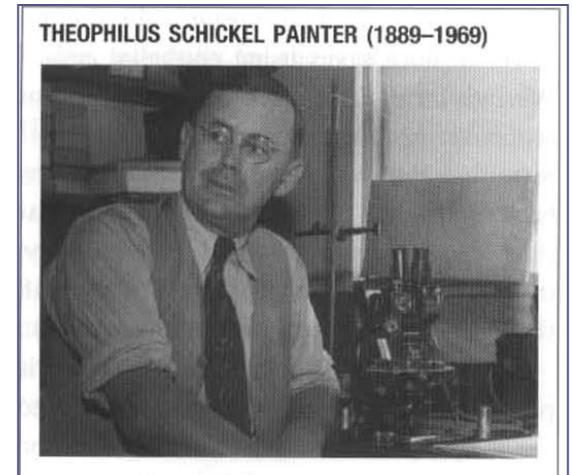


Краткая историческая справка

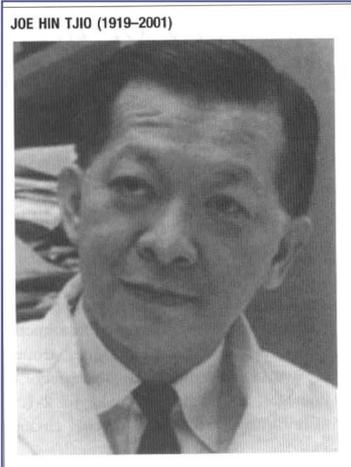


Hans Winiwarter 1912 г. – первые исследования хромосом половых клеток человека. Обнаружено 47 хромосом в диплоидных сперматогониях и 24 хромосомы в гаплоидных сперматоцитах. Предположил, что женский пол определяется набором половых хромосом XX, а мужской – XO.

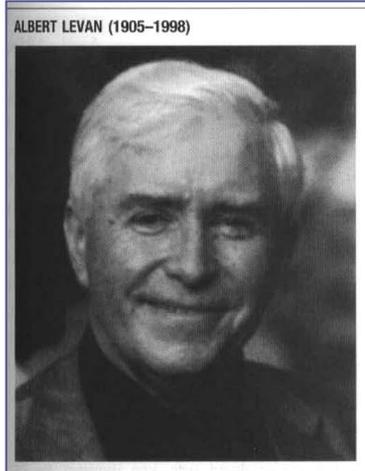
Theophilus Schickel Painter 1923 г. – описание Y хромосомы, таким образом мужской пол определяется как XY, но общее число хромосом также составляло 48.



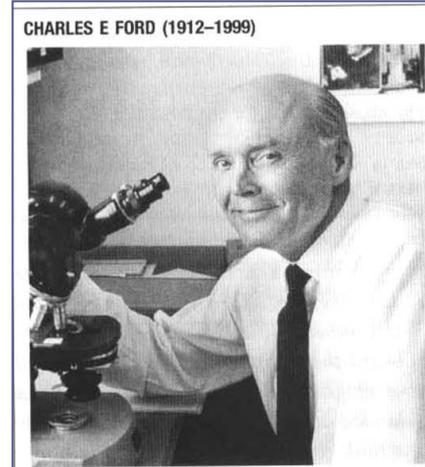
Краткая историческая справка



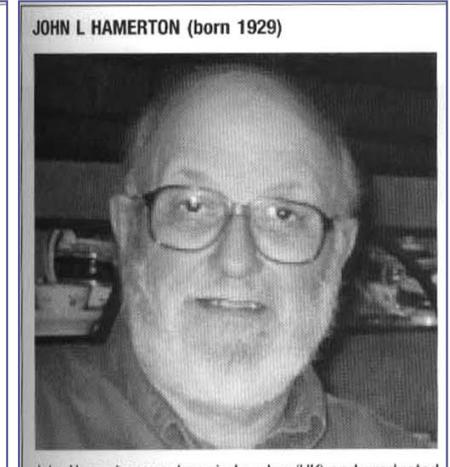
Joe Hin Tjio



Albert Levan



Charles E Ford



John L Hamerton

1956 г. – две независимые группы исследователей (в Швеции – при изучении культивированных фибробластов легкого эмбрионов человека, и в Англии – при изучении клеток тестикулярной ткани) установили, что диплоидное число хромосом у человека - 46.

Краткая историческая справка



Marthe Gautier



Jerome Lejeune



Raymond Turpin

Lejeune J, Gautier M and Turpine R (1959) Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. C. R. Acad. Sci. 248,1721-1722.



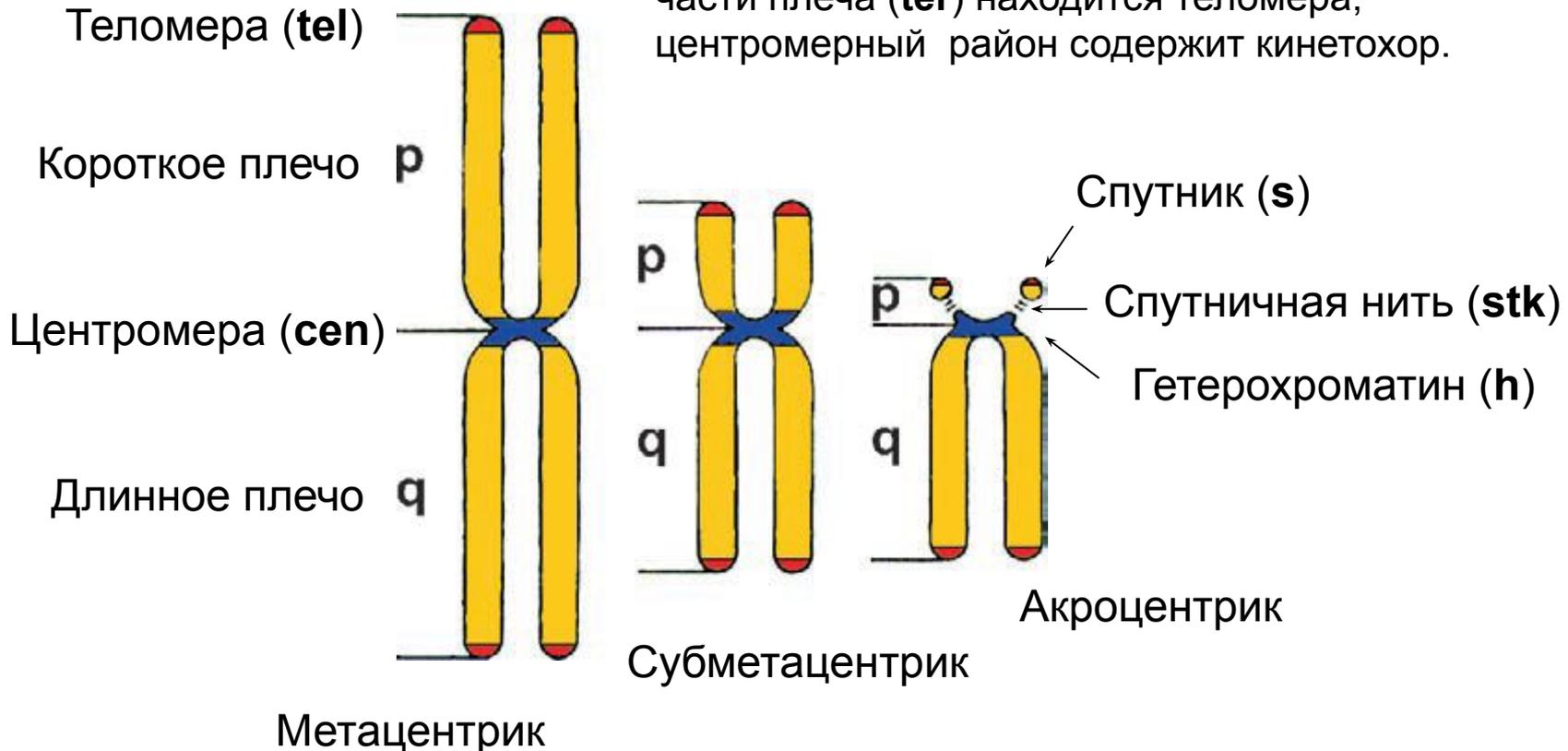
Проведено исследование метафазных хромосом из культивированных фибробластов девяти детей с монголоидной идиотией (пяти мальчиков и четырех девочек). Выявлено 47 хромосом, сверхчисленной оказалась маленькая телоцентрическая хромосома. Впервые показано, что причиной болезни является нарушение в кариотипе.

Основные определения и понятия

- *Цитогенетика* – наука о структурно-функциональной организации хромосомы
- *Кариотип* – совокупность морфологических особенностей полного хромосомного набора, свойственного клеткам данного биологического вида (видовой признак). Видовой кариотип человека состоит из 22 пар *аутосом* и одной пары *половых хромосом*. В клинической цитогенетике кариотип – набор хромосом исследованных клеток пациента.
- *Клиническая цитогенетика* – раздел медицинской генетики, изучающий связь изменений в кариотипе человека с патологией
- *Кариотипирование* – диагностическое исследование хромосом пациента, включающее анализ числа хромосом (геномных мутаций) и анализ структуры хромосом (хромосомных мутаций)

Морфология хромосом

Морфология хромосомы определяется положением центромерного района, который делит хромосому на два плеча. В терминальной части плеча (**ter**) находится теломера, центромерный район содержит кинетохор.



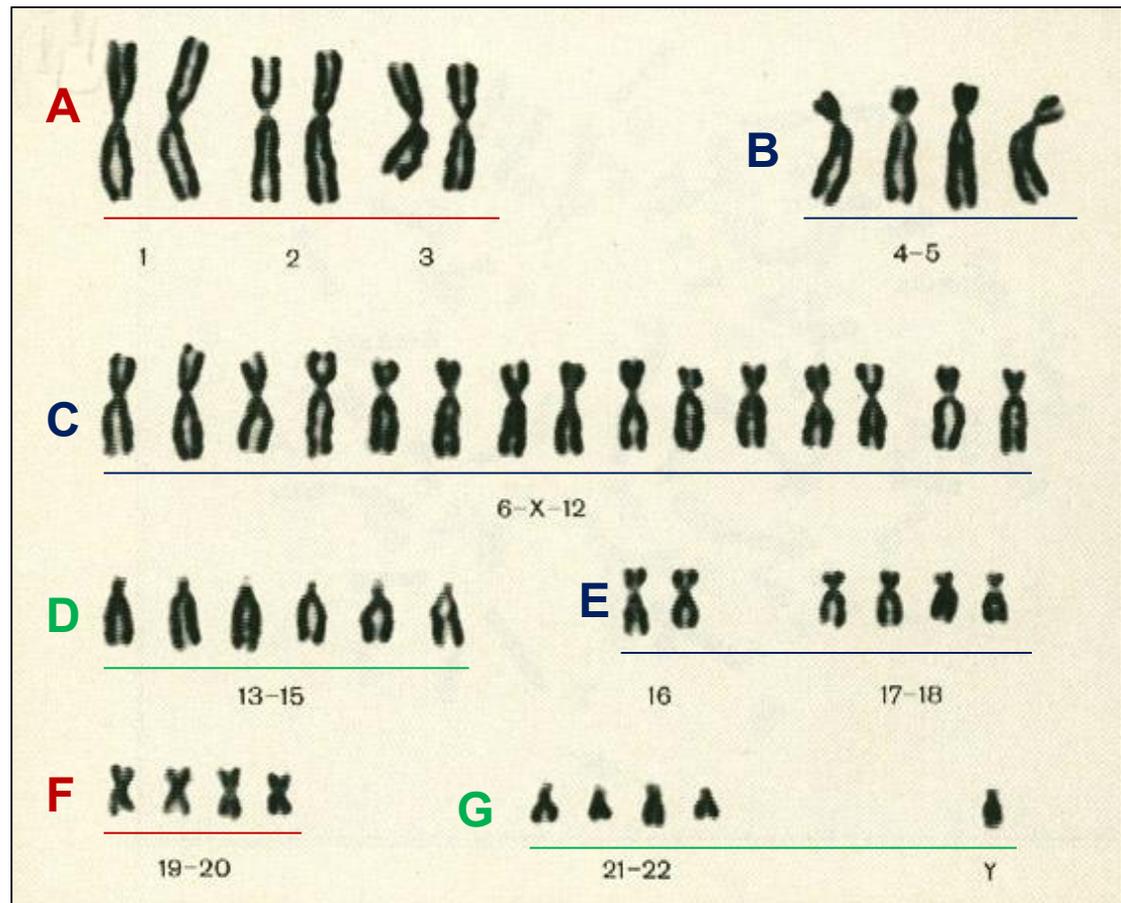
Полиморфные участки хромосом (**s**, **stk**, **h**) состоят из повторяющихся последовательностей ДНК, не содержат уникальные гены, их увеличение или потеря не приводят к генетическому дисбалансу и не проявляются фенотипически.

Нормальный кариотип человека

Денверская классификация хромосом (1960-1966гг)



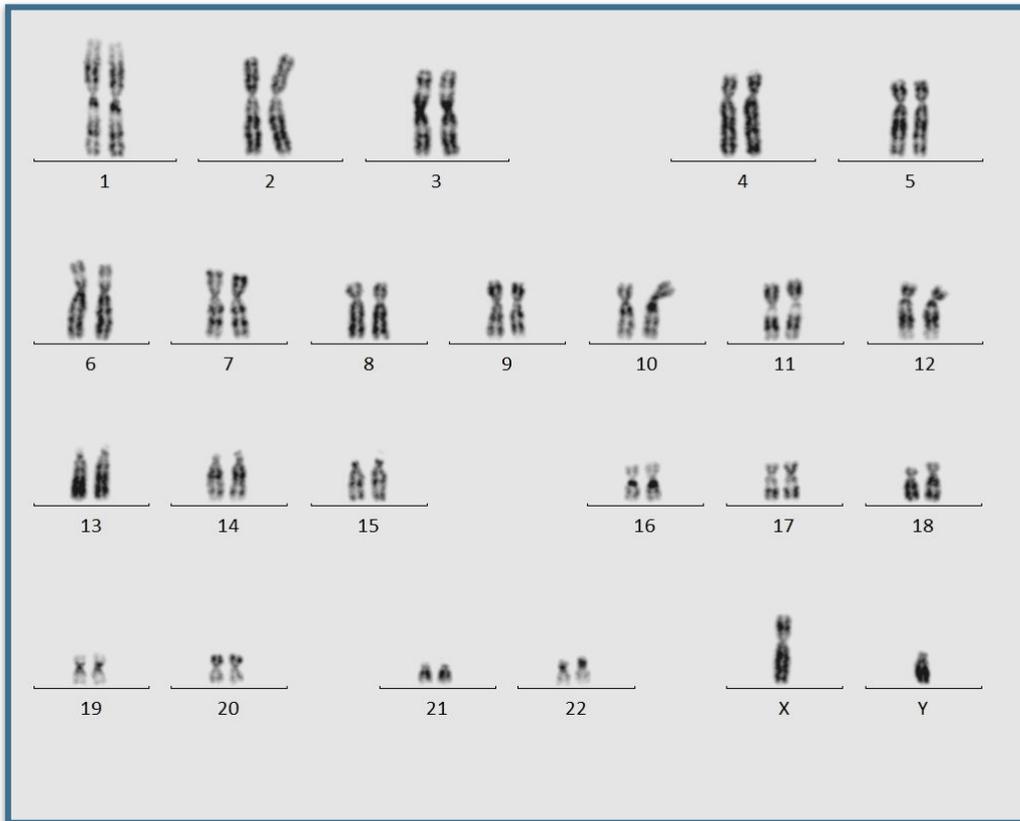
- Рутинное окрашивание хромосом
- Размер и морфология хромосом



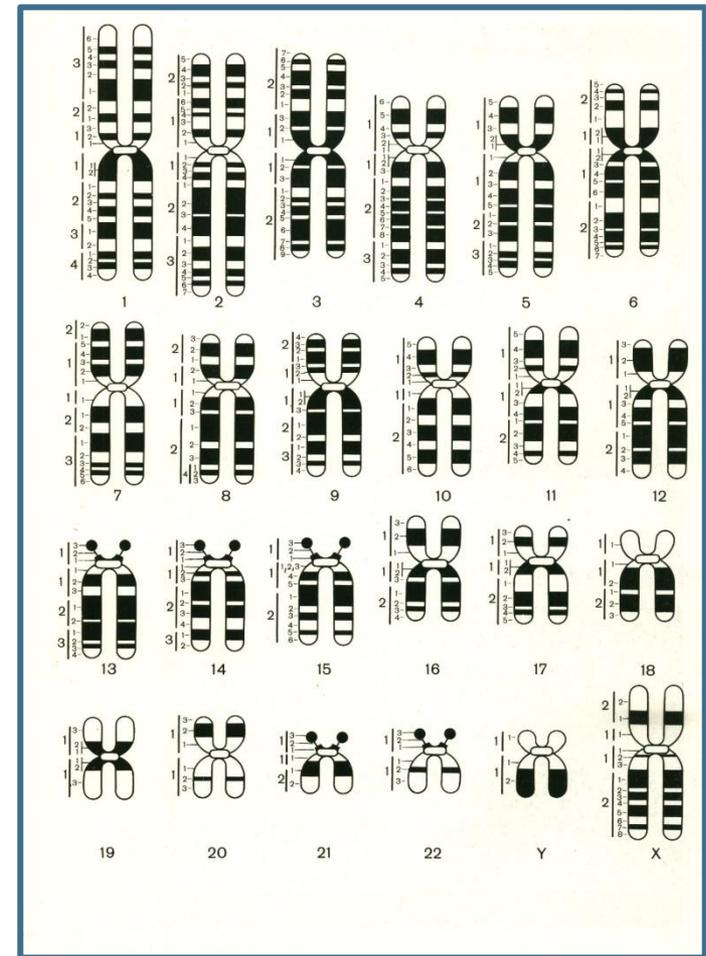
Нормальный кариотип человека

Парижская классификация хромосом (1971 г)

Дифференциальное окрашивание хромосом

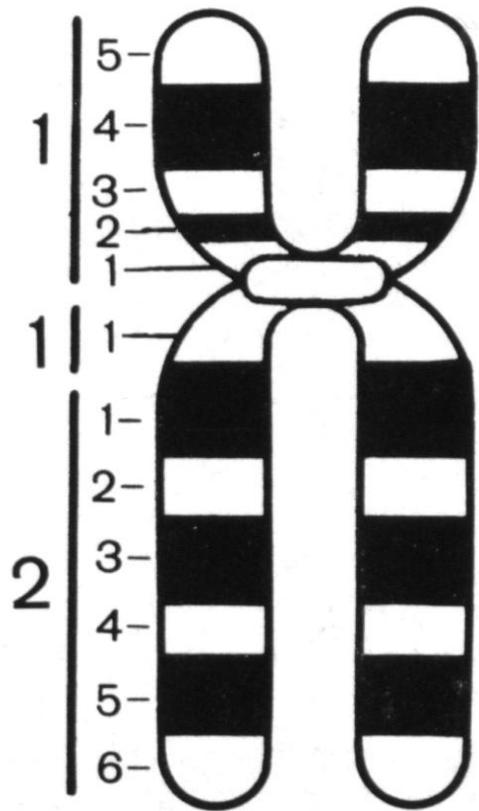


Кариограмма



Идиограмма

Алгоритм описания локуса генома

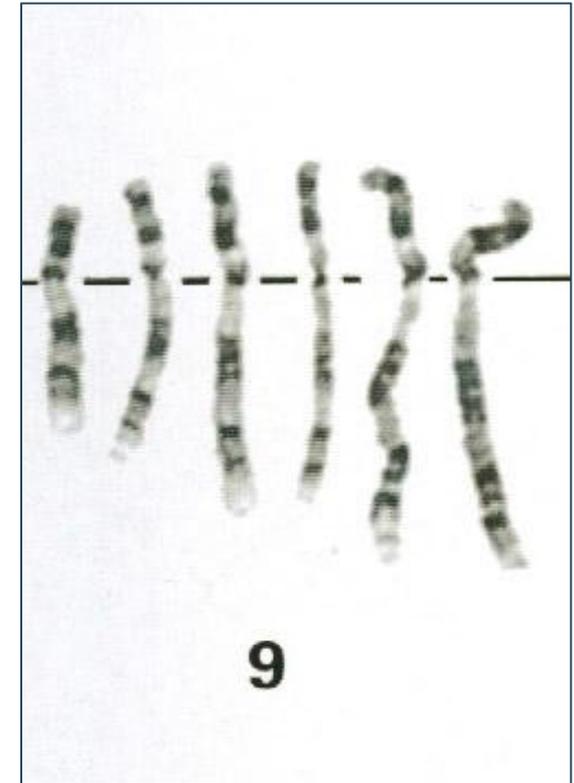
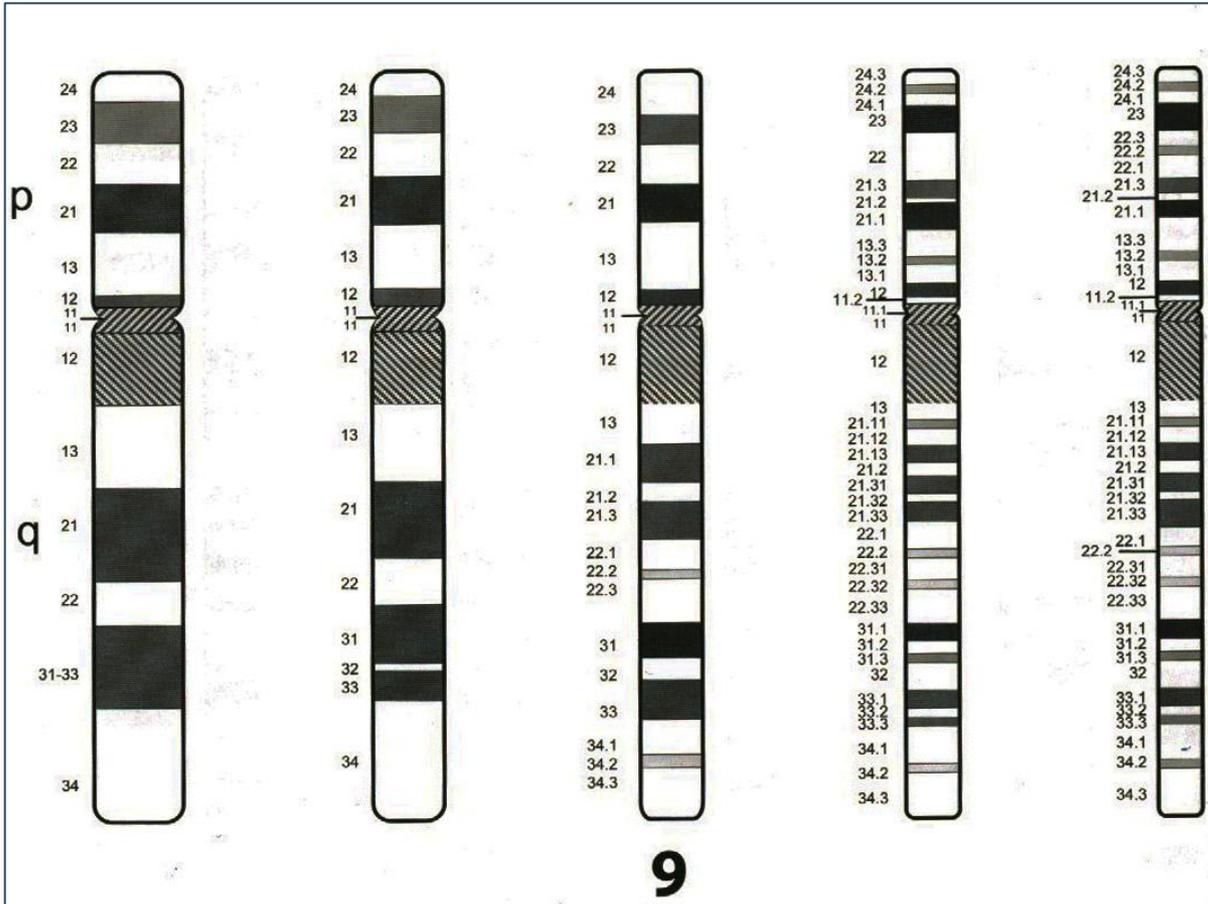


10q21

1. Хромосома (1-22, X,Y)
2. Плечо (p, q)
3. Район
4. Блок
5. Подблок
6. ...

10

Алгоритм описания локуса генома



9q21

9q21.1

9q21.11

Принципы записи формулы кариотипа

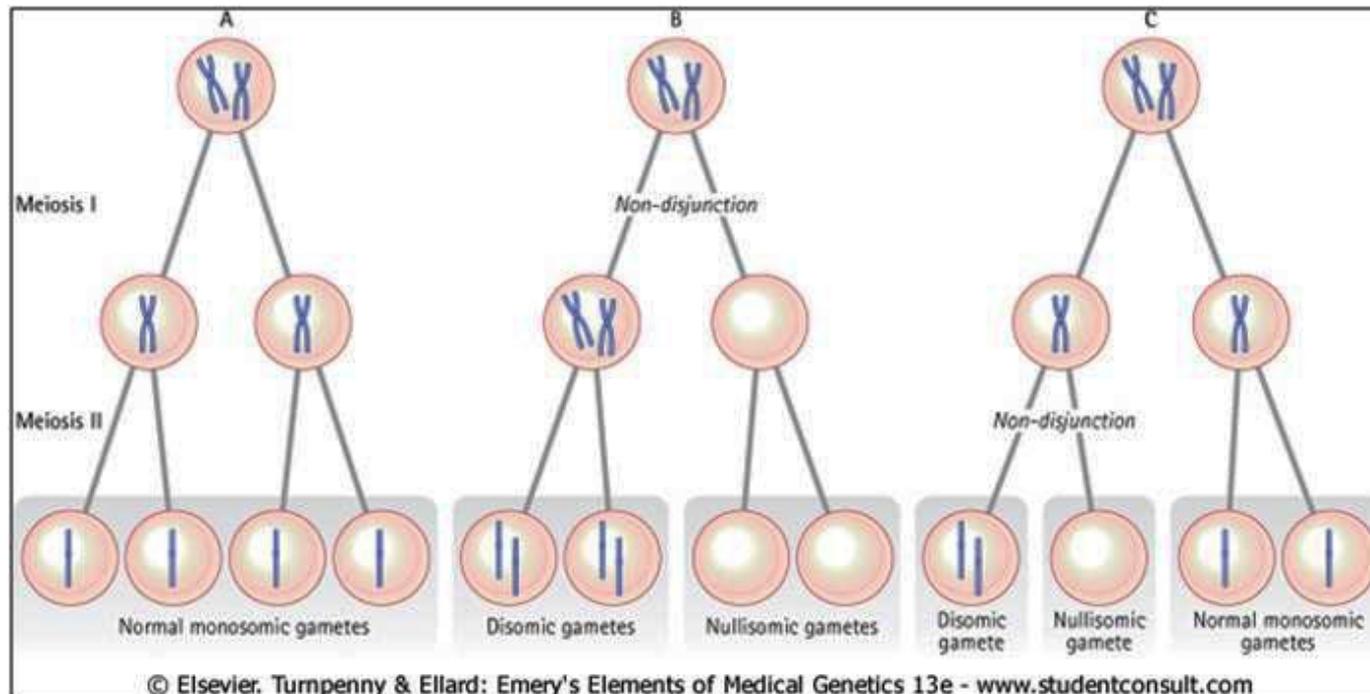
При описании кариотипа в первую очередь записывают общее количество хромосом, включая половые хромосомы, затем через запятую дается описание половых хромосом. Аутосомы описываются только в случае их изменений.

46,XX – нормальный женский кариотип

46,XY – нормальный мужской кариотип

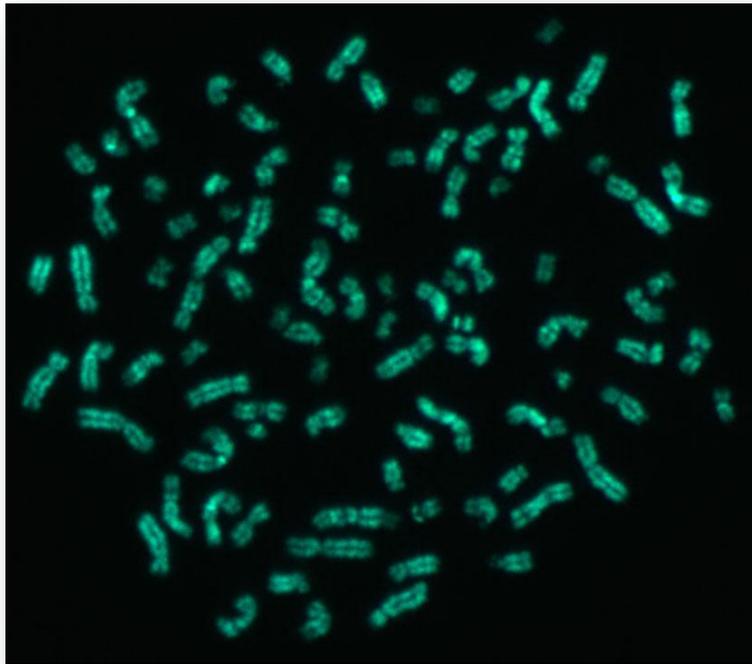
Аномалии кариотипа

- **Геномные мутации** (изменение числа хромосом) – результат нарушения расхождения хромосом в процессе клеточного деления
- Нарушение ploидности (кратно $n=23$) – триплоидия ($3n$), тетраплоидия ($4n$)
- Анеуплоидия (изменение числа хромосом не кратно 23) – моносомия ($2n-1$), трисомия ($2n+1$), полисомия ($2n+2, 2n+3$)



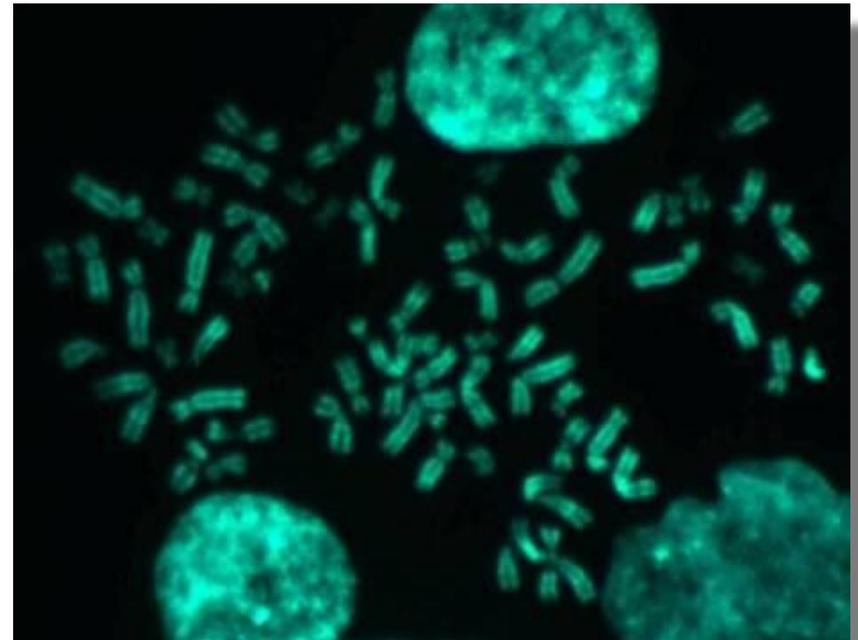
Гаметическая мутация

Аномалии кариотипа



Тетраплоидия

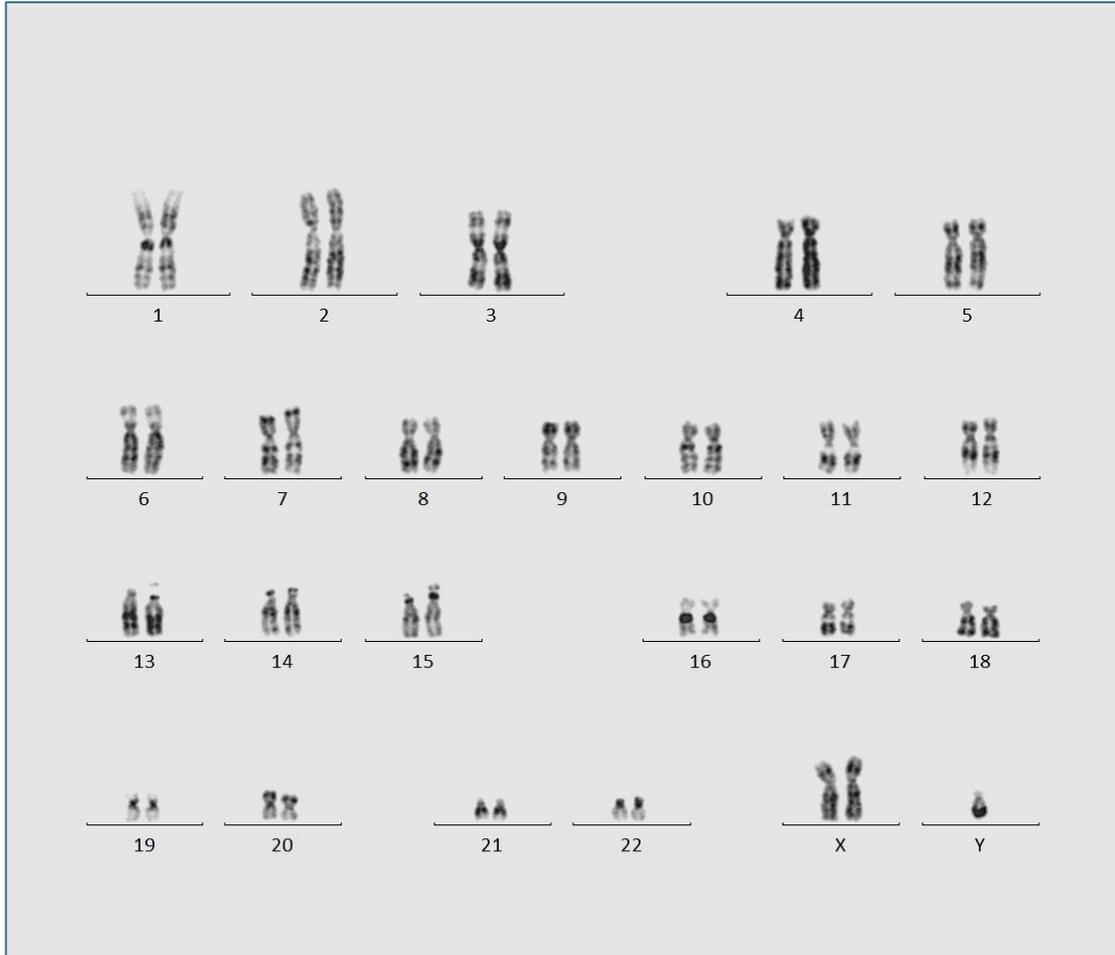
92,XXXX



Гипертриплоидия

70,XXY,+7

Аномалии кариотипа



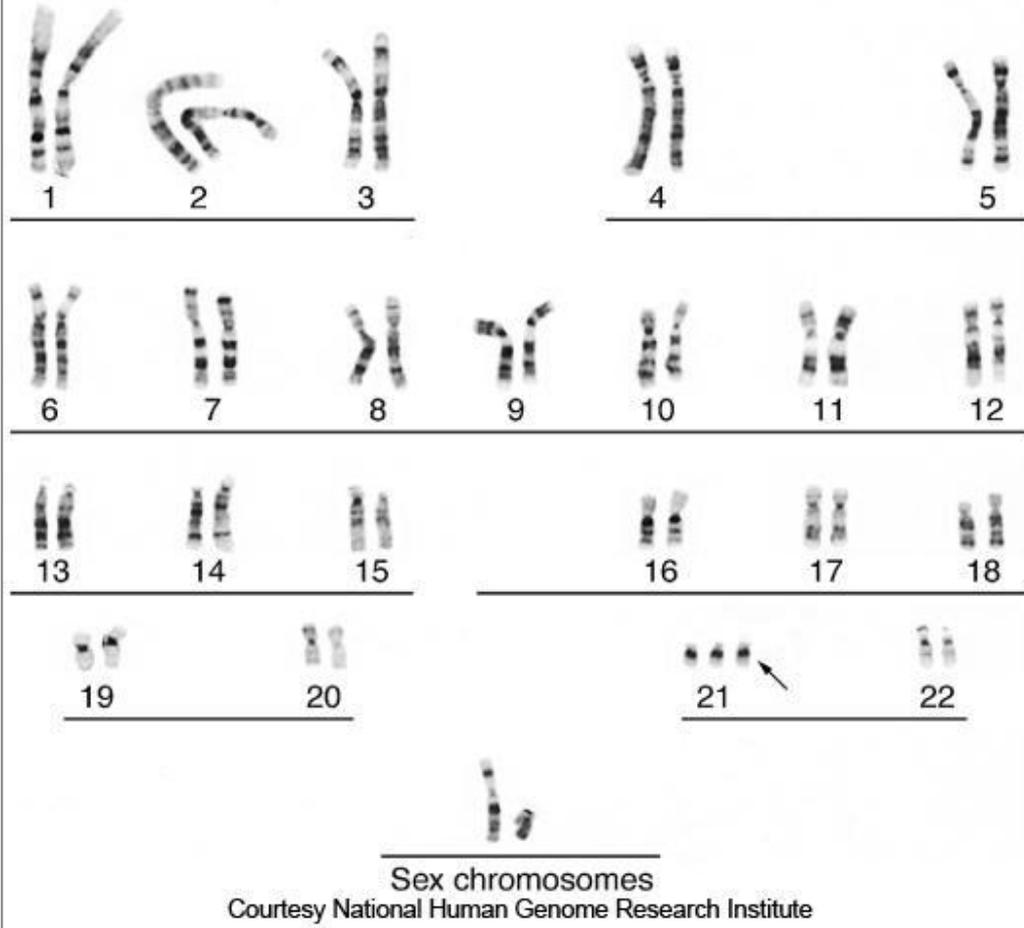
Трисомия по
половым
хромосомам

47,XXY

Синдром
Клайнфельтера

Аномалии кариотипа

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

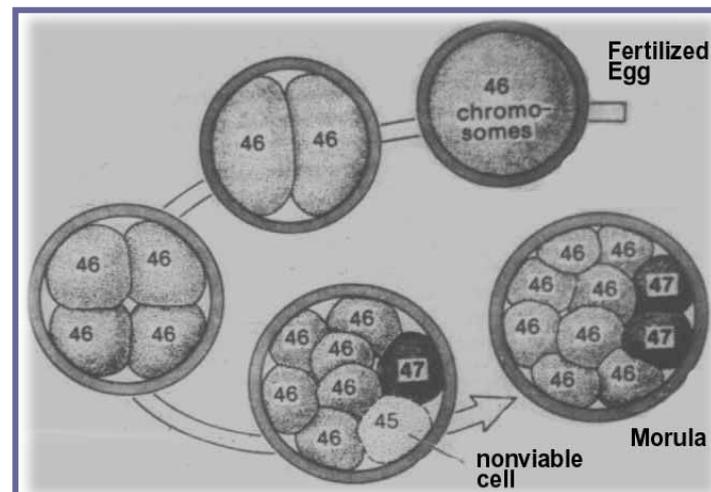
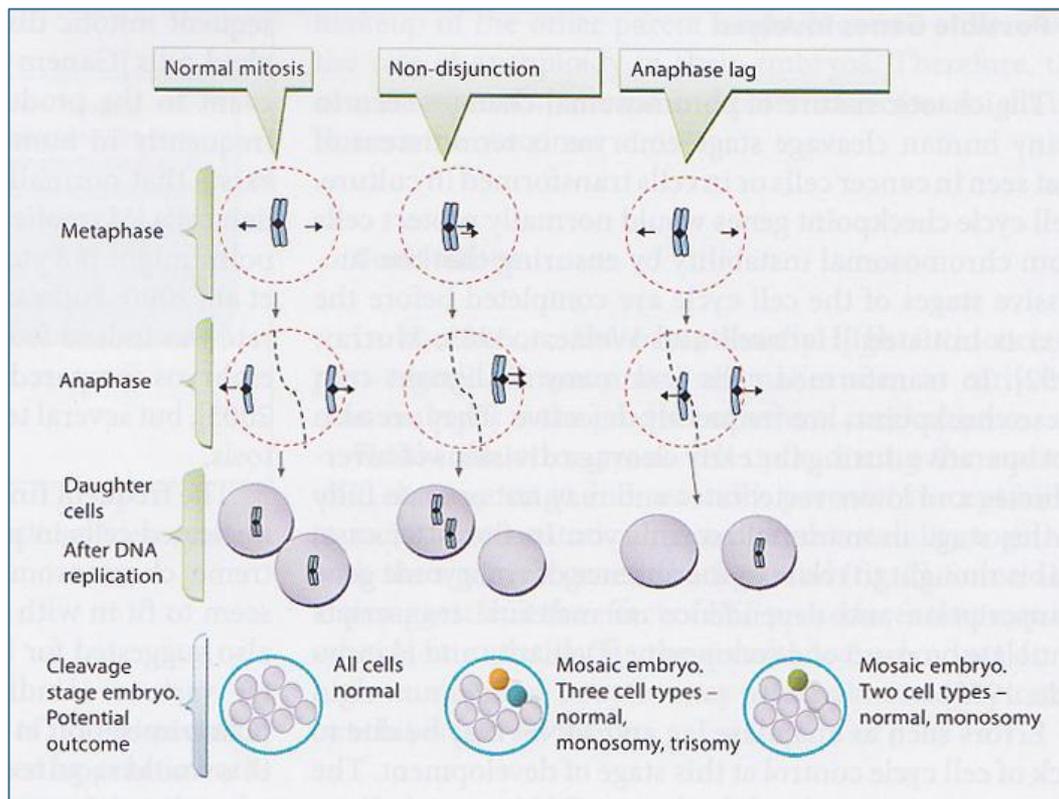


Трисомия по
аутосоме

47,XY,+21

Синдром Дауна

Аномалии кариотипа



Например,

47,XX,+21/46,XX

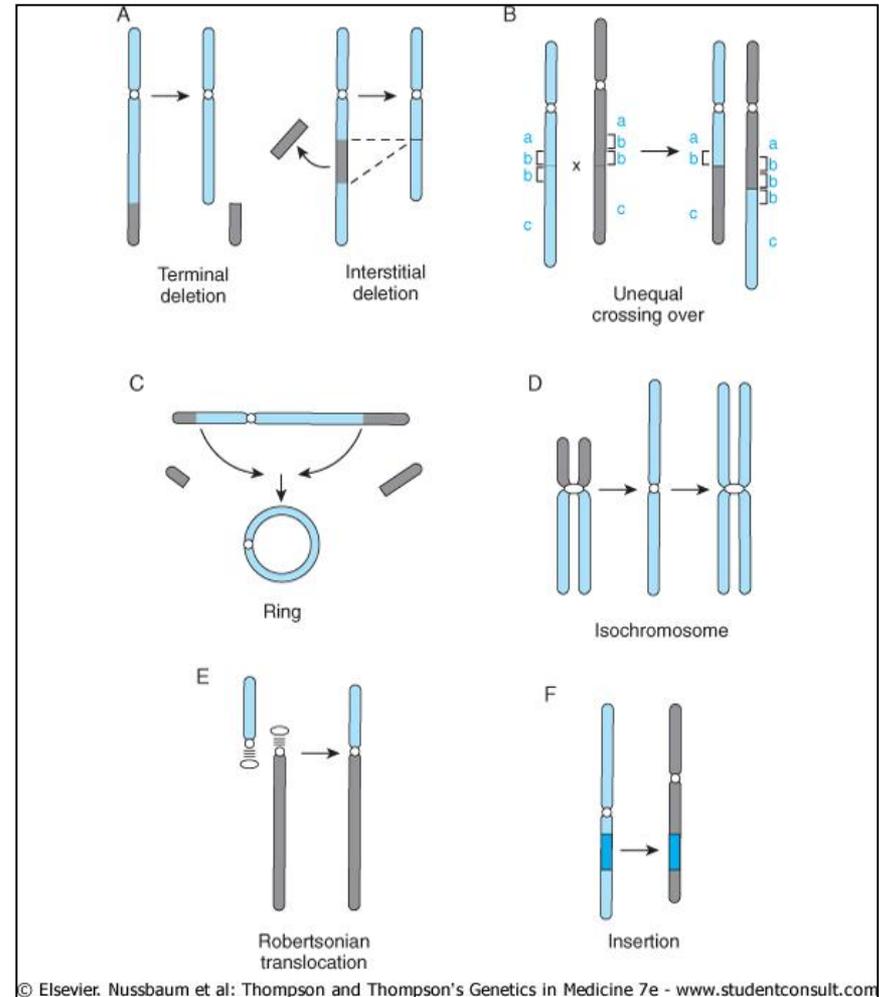
45,X/47,XXX/46,XX

Генетический мозаик – организм, развивающийся из одной зиготы, но имеющий клетки с разным кариотипом (геномом).

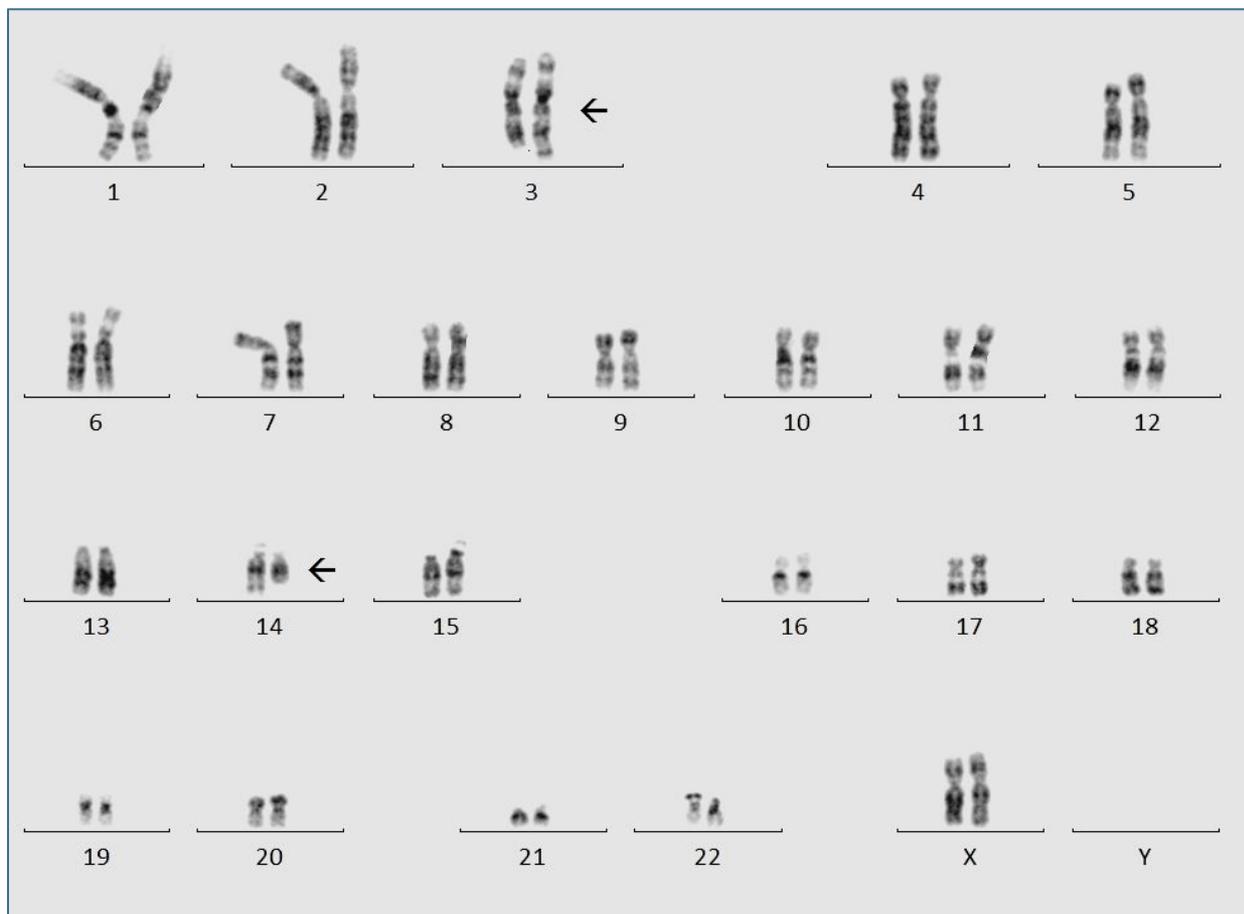
Мозаицизм (**mos**), проявляющийся фенотипически, всегда является результатом соматической мутации, возникшей в раннем эмбриогенезе.

Аномалии кариотипа

- **Хромосомные мутации** (изменение структуры хромосомы) – структурные перестройки хромосом, возникающие в результате нарушения процессов репликации, рекомбинации и репарации ДНК
- Сбалансированные – не изменяется количество генетической информации в клетке, не изменяется работа генов (нормальный фенотип)
- Транслокация (реципрокная **t**, инсерция **ins**, Робертсоновская **rob**, **der**), инверсия (**inv**)
- Несбалансированные – изменяется количество генетической информации в клетке (аномальный фенотип)
- Делеция (**del**), дупликация (**dup**), изохромосома (**i**), кольцевая хромосома (**r**)



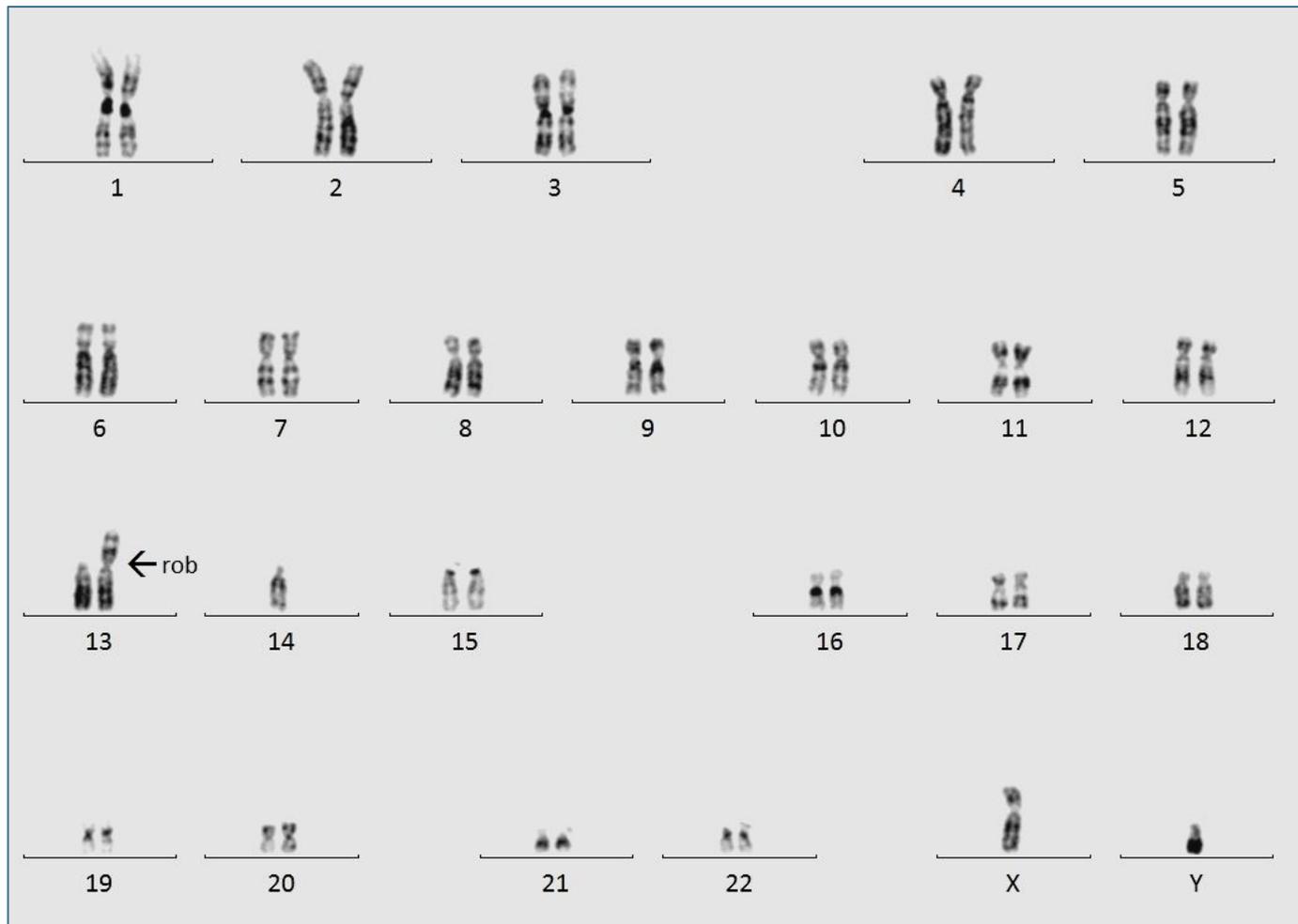
Аномалии кариотипа



Кариотип: 46,XX,t(3;14)(q25;q13)

Заключение: Кариотип женский сбалансированный, реципрокная транслокация между хромосомами 3 и 14

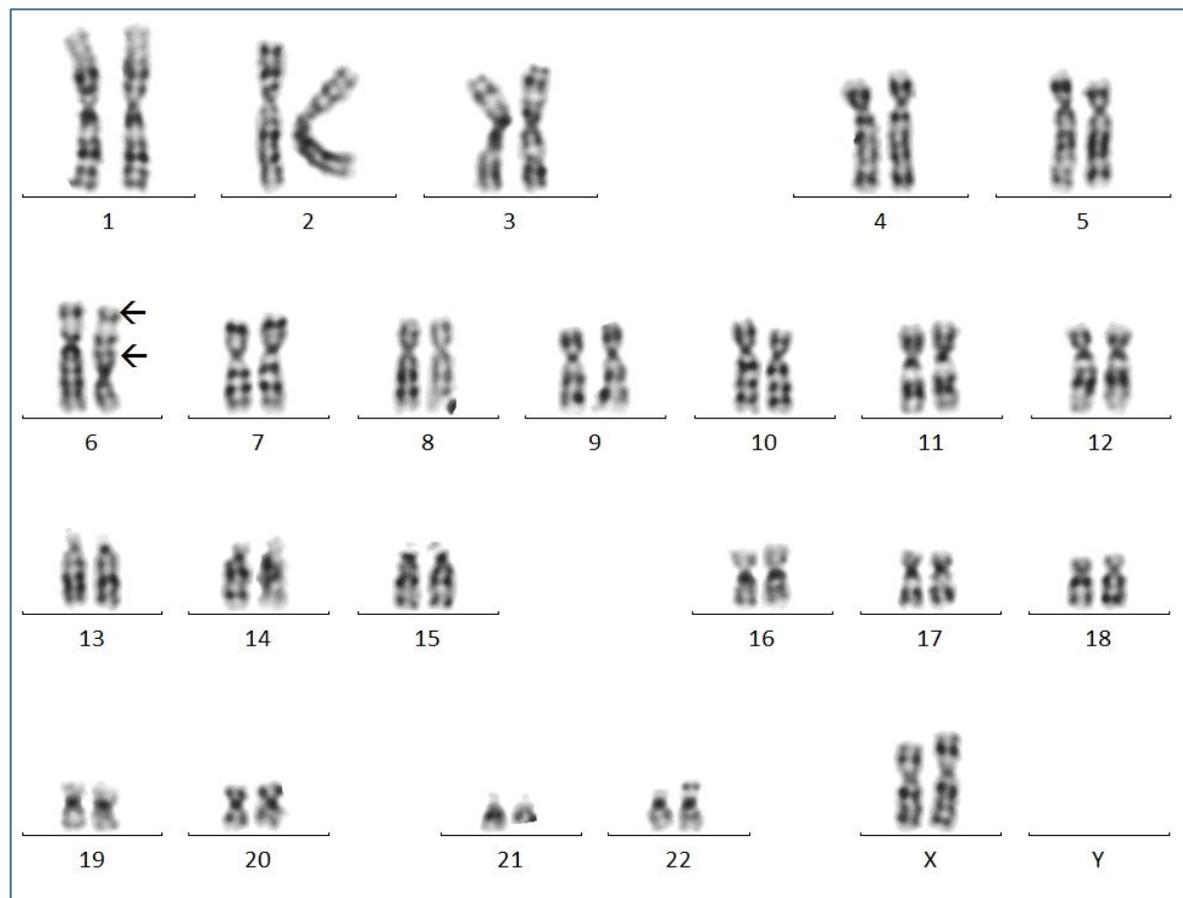
Аномалии кариотипа



Кариотип: 45,XY,der(13;14)(q10;q10)

Заключение: Кариотип мужской сбалансированный, робертсоновская транслокация между хромосомами 13 и 14

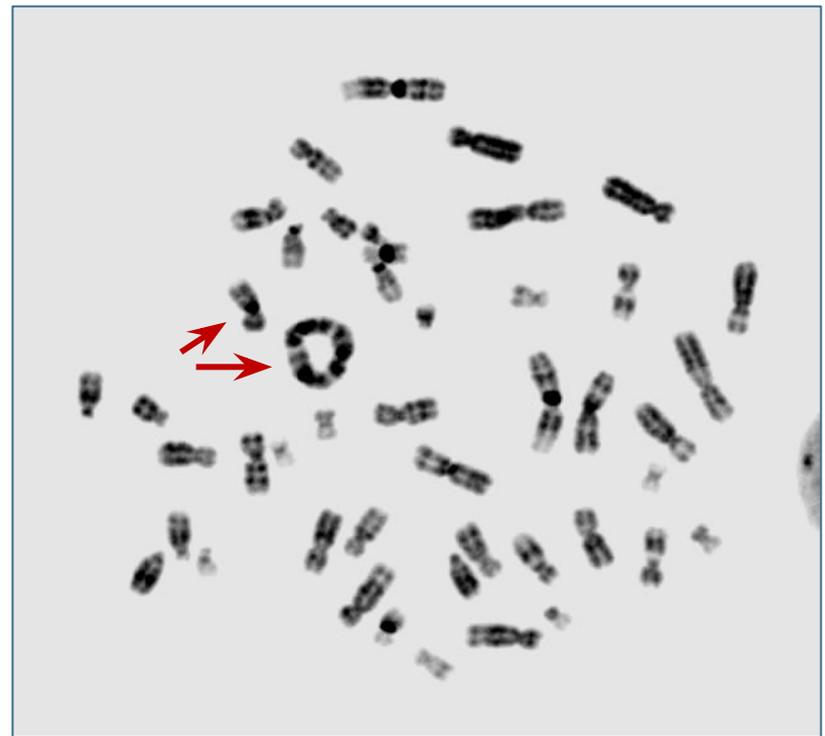
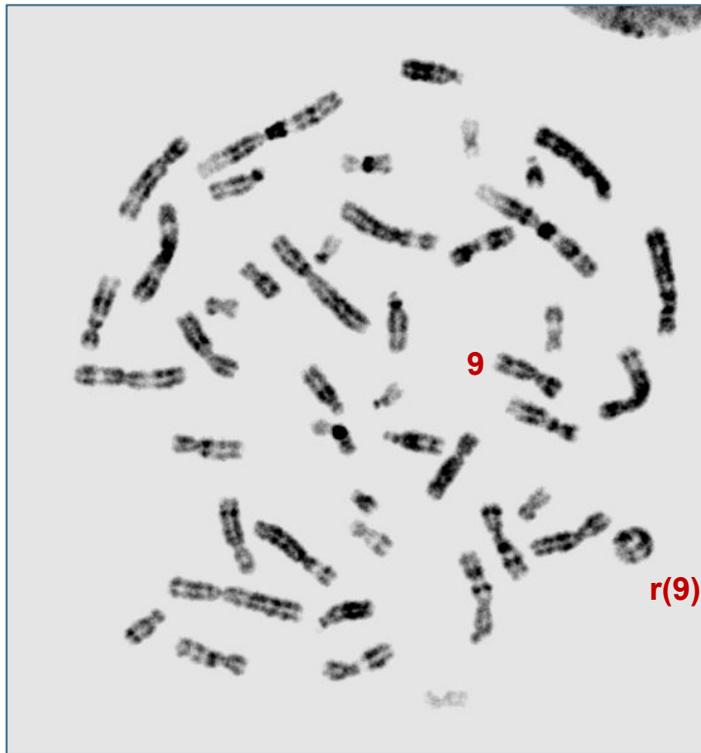
Аномалии кариотипа



Кариотип: 46,XX,inv(6)(p12q22)

Заключение: Кариотип женский сбалансированный, перичесентрическая инверсия в хромосоме 6

Аномалии кариотипа



Кариотип: 46,XX,r(9)(p24q34)

Заключение: Кариотип женский несбалансированный, кольцевая хромосома 9 (частичная моносомия по дистальным участкам короткого и длинного плеч хромосомы 9)

Клинические показания для исследования конститутивного кариотипа (периферическая кровь, костный мозг, фибробласты):

- Хромосомные перестройки в анамнезе;
- Репродуктивные потери, ВПР плода, мертворождения неясной этиологии;
- Наличие у пациента:
 - первичной или вторичной аменореи или ранней менопаузы;
 - аномальной спермограммы (азооспермии, олигоспермии);
 - клинически выраженных отклонений в росте (низкий, высокий) и размерах головы (микро- или макроцефалия);
 - аномальных гениталий;
 - аномального фенотипа или дисморфий
 - врожденных аномалий;
 - умственной отсталости или нарушения развития ;
 - клинических проявлений делеционного/ микроделеционного/ дупликационного синдрома;
 - X-сцепленного рецессивного заболевания (у женщин);
 - клинических проявлений синдромов хромосомной нестабильности;
 - при мониторинге после трансплантации костного мозга;

Клинические показания для исследования конститутивного кариотипа (периферическая кровь, костный мозг, фибробласты):

- Супружеские пары с:
 - хромосомными аномалиями или необычными вариантами у плода, обнаруженными при пренатальной диагностике;
 - повторными выкидышами (2 и более), мертворождениями, неонатальной смертью плода, при невозможности обследования пораженного плода;
 - наличием у ребенка хромосомной аномалии или необычного хромосомного варианта;
 - бесплодием неизвестной этиологии

Клинические показания для цитогенетической пренатальной диагностики (амниотическая жидкость, ворсины хориона или плаценты, кровь плода):

- Наличие хромосомной аномалии у предыдущего ребенка в семье;
- Мертворожденный ребенок с хромосомной аномалией, совместимой с жизнью;
- Хромосомные перестройки, хромосомный мозаицизм или анеуплоидия по половым хромосомам у родителей;
- Результаты исследования сыворотки крови у матери, указывающие на повышенный риск хромосомной аномалии у плода;
- Возраст матери;
- Выявленные при ультразвуковом исследовании аномалии плода;
- Подозрение на мозаицизм плода при предыдущем цитогенетическом исследовании;
- Подозрение на наличие синдрома с хромосомной нестабильностью