

# **Хромосомные мутации**

**(=хромосомные aberrации)**

**Заболевания, вызываемые  
хромосомными  
aberrациями**

# Изменчивость

**Ненаследственная**  
(фенотипическая,  
модификационная)

**Наследственная**  
(генотипическая)

**Мутационная**

**Комбинативная**

**Генные**

**Хромосомные**  
(хромосомные  
абerrации)

**Геномные**

**Внутрихромосомные**  
(интрахромосомные)

**Межхромосомные**  
(интерхромосомные)

**Полиплоидия**

**Гетероплоидия**

**Автополиплоидия**

**Аллополиплоидия**

# **Мутации**

**Генн  
ые**

**Хромосомн  
ые**

**Геномн  
ые**

**(хромосомн  
ые  
абerrации)**

**Генные  
(молекулярные)  
болезни**

**Хромосомные  
болезни**

**Мутации** – наследуемые изменения генетического материала, приводящие к изменению тех или иных признаков организма.

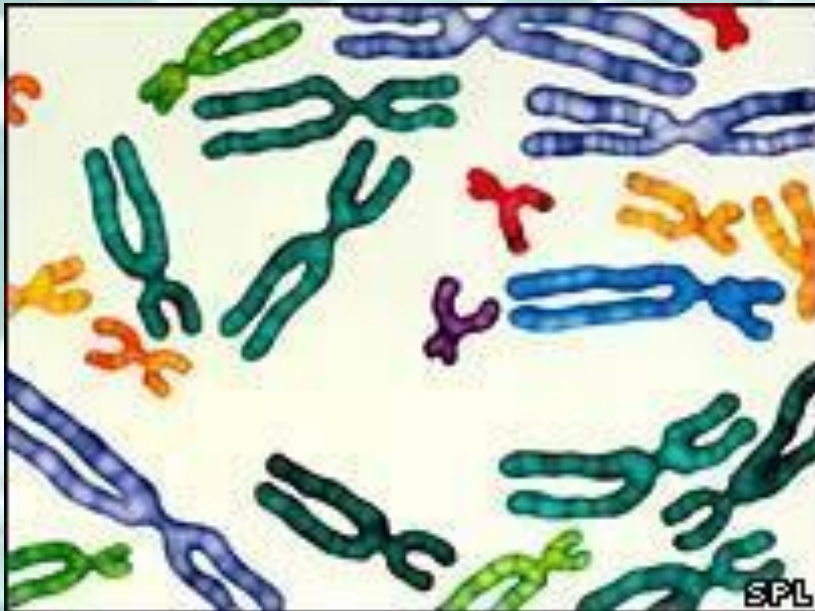
**Мутагенез** – процесс возникновения мутаций.

**Мутагены** – факторы, приводящие к возникновению мутаций.



Хромосомные болезни – большая группа врожденных наследственных болезней, клинически характеризующихся множественными врожденными пороками развития. В их основе лежат хромосомные или геномные мутации.

Эти два разных типа мутаций для краткости объединяют общим термином «хромосомные аномалии».



**Хромосомная мутация (= аберрация)**

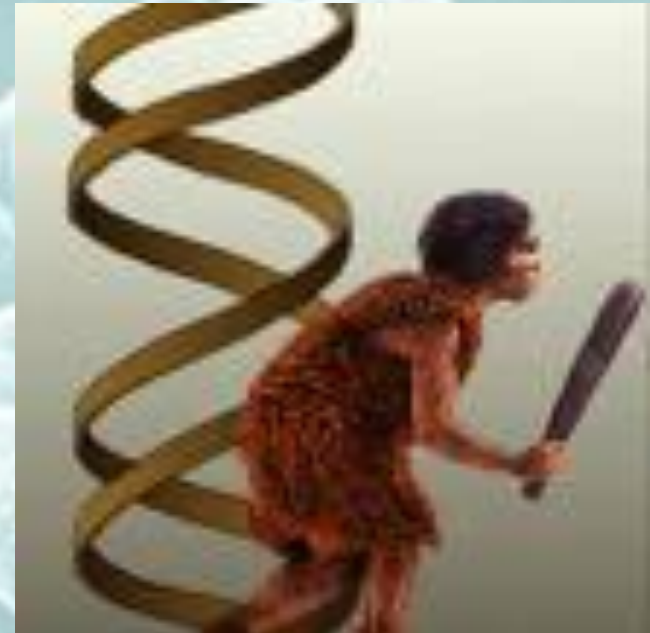
**– изменение в структуре хромосомы.**

**Хромосомная аномалия -**

**обобщенное название любого типа хромосомных мутаций.**

*Основная причина возникновения различных хромосомных мутаций – разрывы хромосом и хроматид и воссоединения в новых сочетаниях.*

*Хромосомные мутации приводят к изменению функционирования генов.*



# Хромосомные aberrации

**Внутрихромосомные  
(=интрахромосомные)**

**1. Делеция**

- Терминальная
- Срединная
- Потеря теломерных участков

**2. Дупликация**

**3. Инверсия**

**4. Транспозиция**

**Межхромосомные  
(=интерхромосомные)**

**Транслокации**

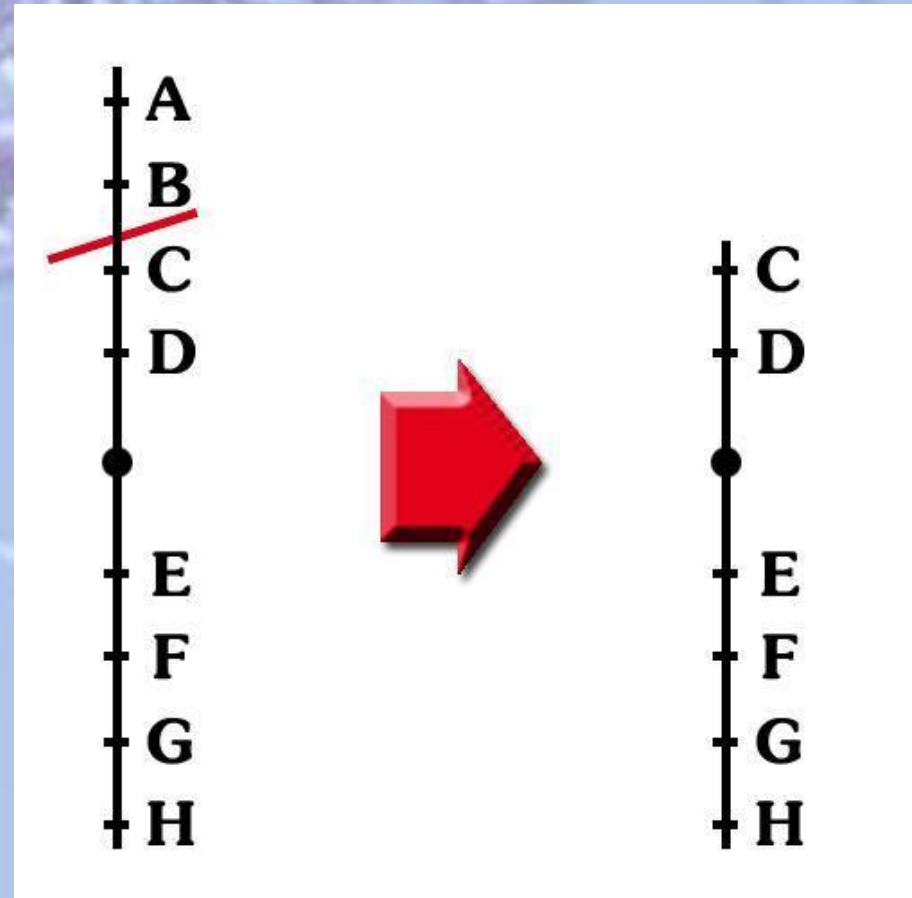
- Реципрокные (взаимные)
- Нереципрокные (невзаимные)
- Робертсоновские



# 1. Делеция

а) Терминальная **Deficiency** (=концевая)  
(потеря концевых участков)

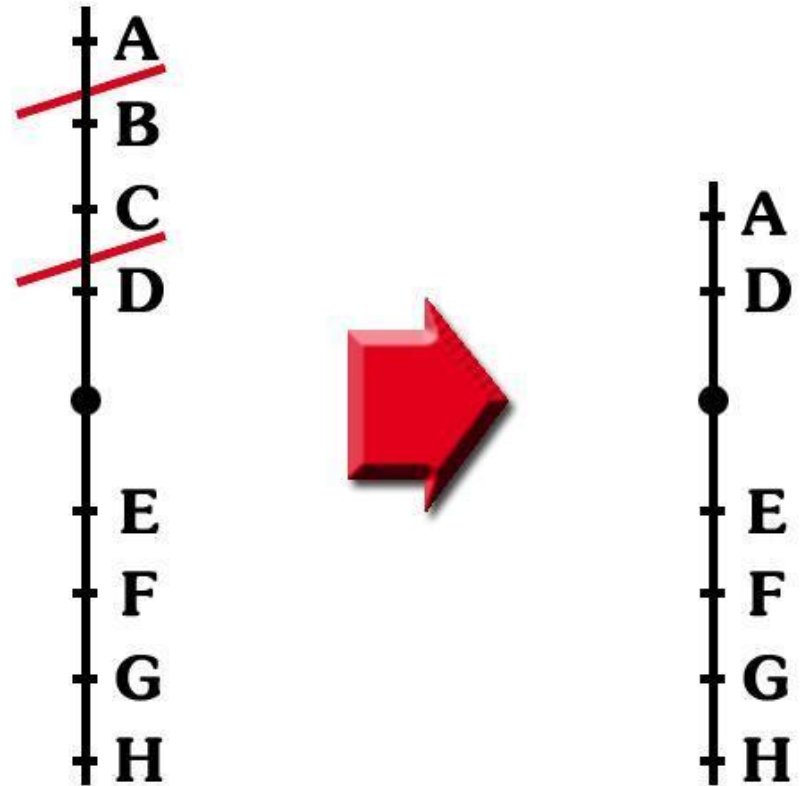
Возможна при одиночном разрыве.



# 1. Делеция

б) *Срединная ( = интерстициальная )*

*Возможна при двойном разрыве.*

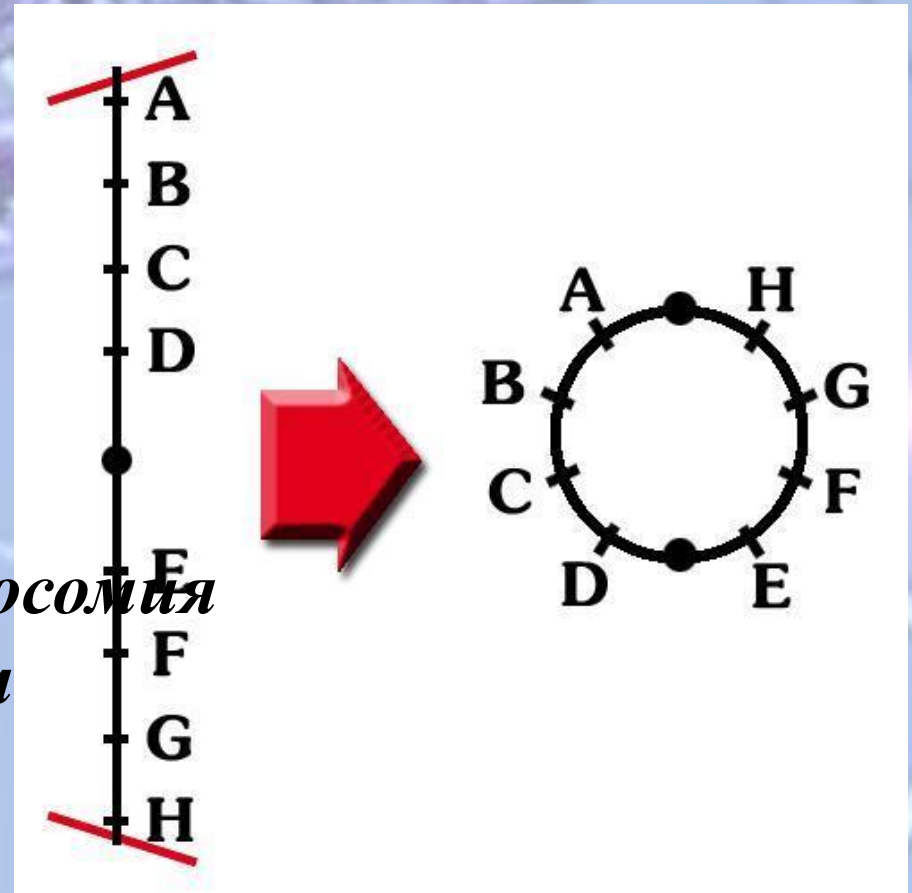


# 1. Делеция

## в) Образование кольцевой хромосомы

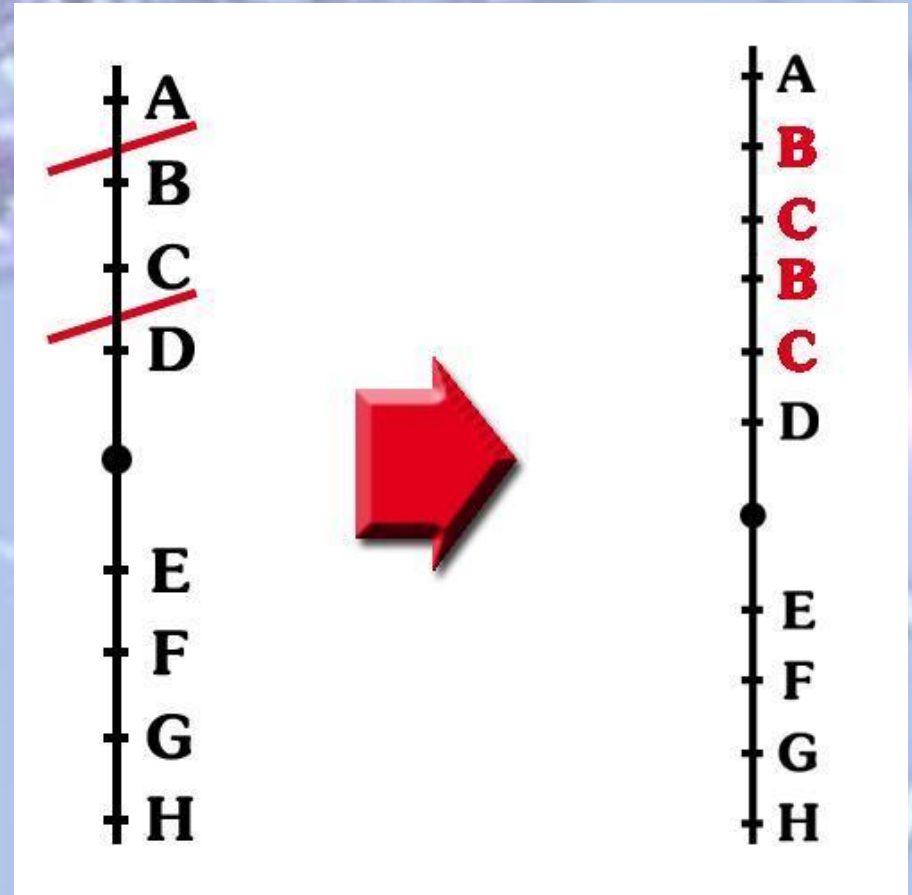
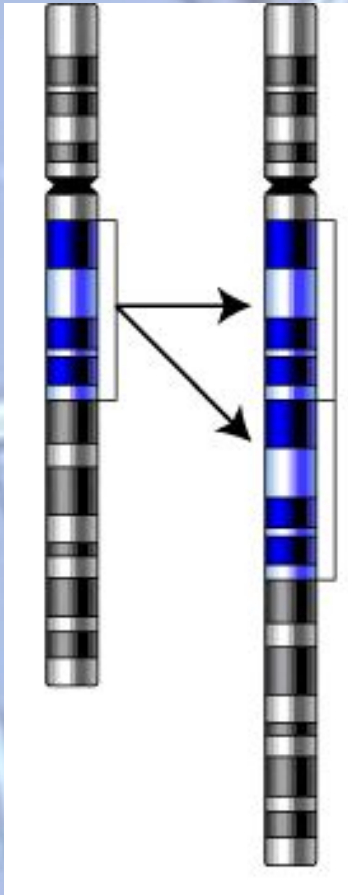
*Возможна при потере теломерных участков (в случае концевых делеций в обоих плечах хромосомы).*

*Следствие: частичная моносомия по двум концевым участкам хромосомы.*



# 2. Дупликация.

*Удвоение участка хромосомы.*

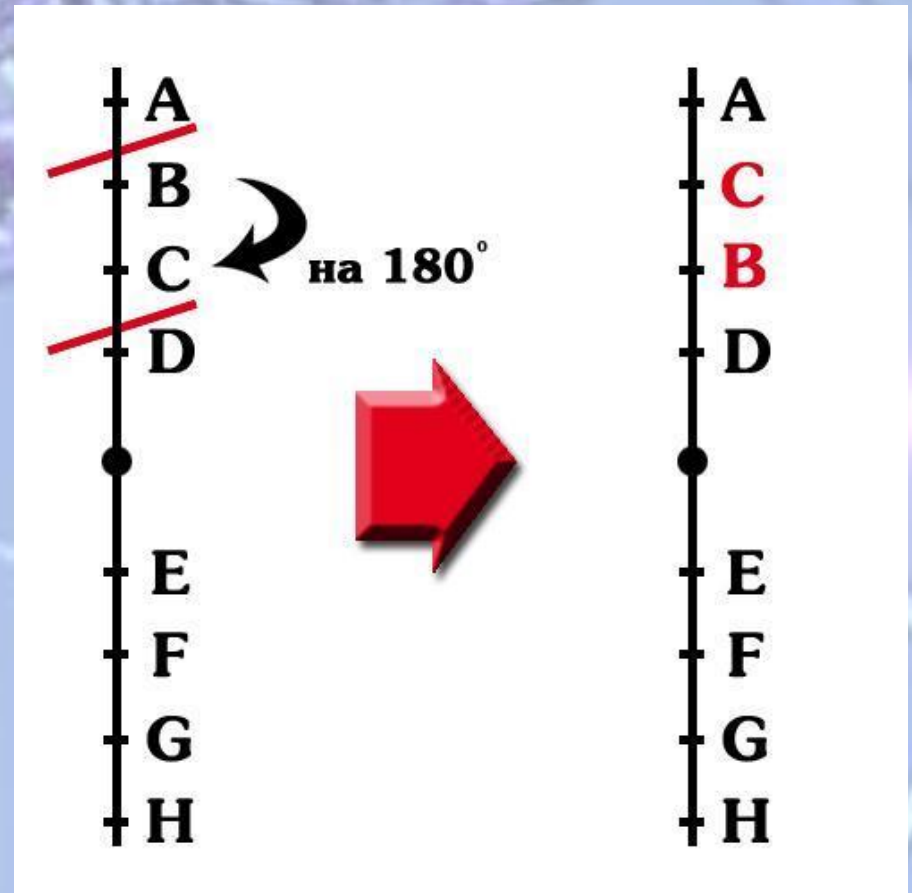


# 3. Инверсия

Возможна при двойном разрыве и последующем повороте образовавшегося участка на **180** градусов.

Инверсия - изменение порядка генов участка хромосомы на обратный.

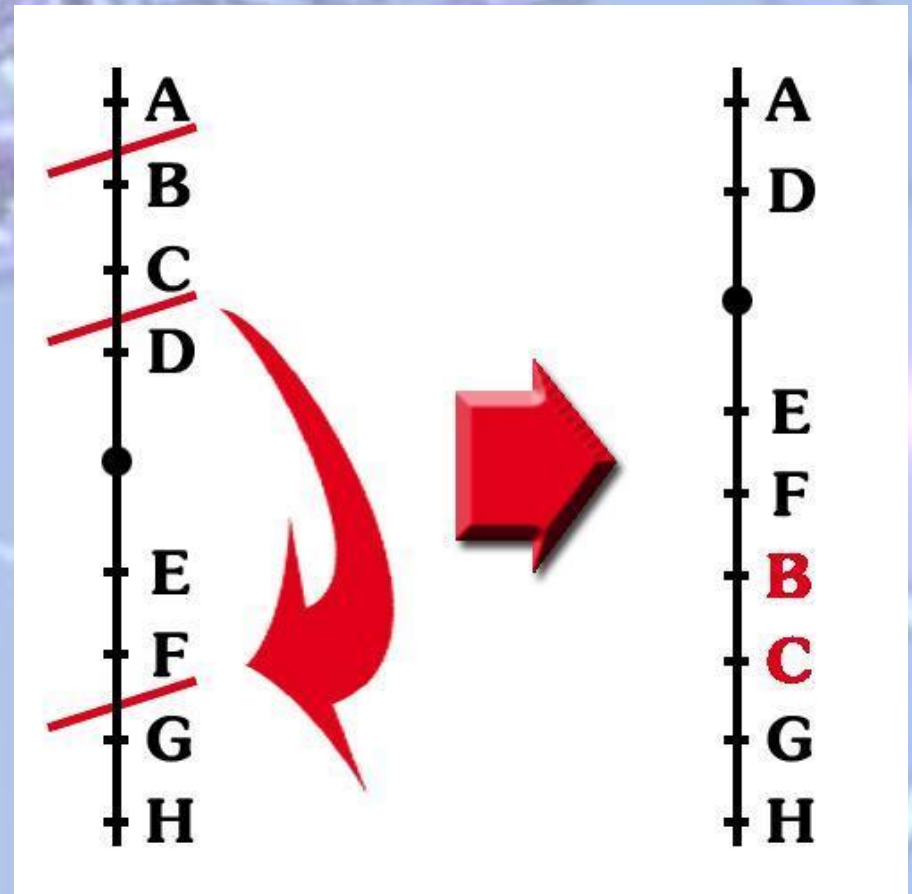
- а) Парацентрическая, если центромера не задействована
- б) Перичентрическая, если центромера задействована.



# 4. Транспозиция

*Возможна при тройных разрывах.*

*Представляет собой перенос участка хромосомы на другое место на той же хромосоме.*



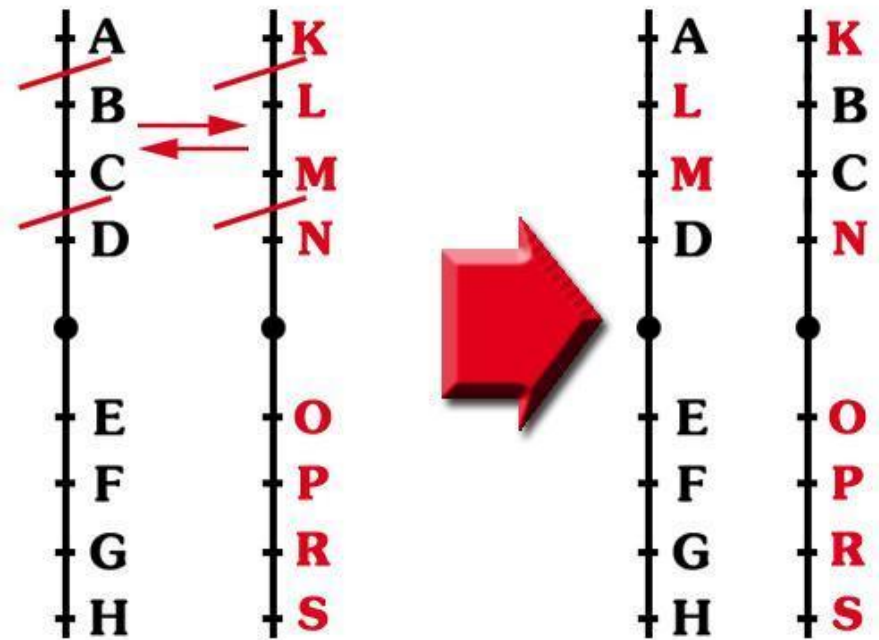
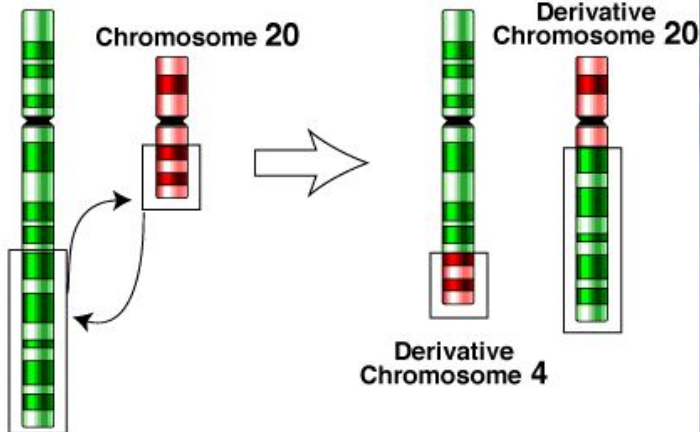
# Транслокации

**а) Реципрокные (= взаимные = сбалансированные).**

**Две негомологичные хромосомы обмениваются участками.**

Before translocation

After translocation

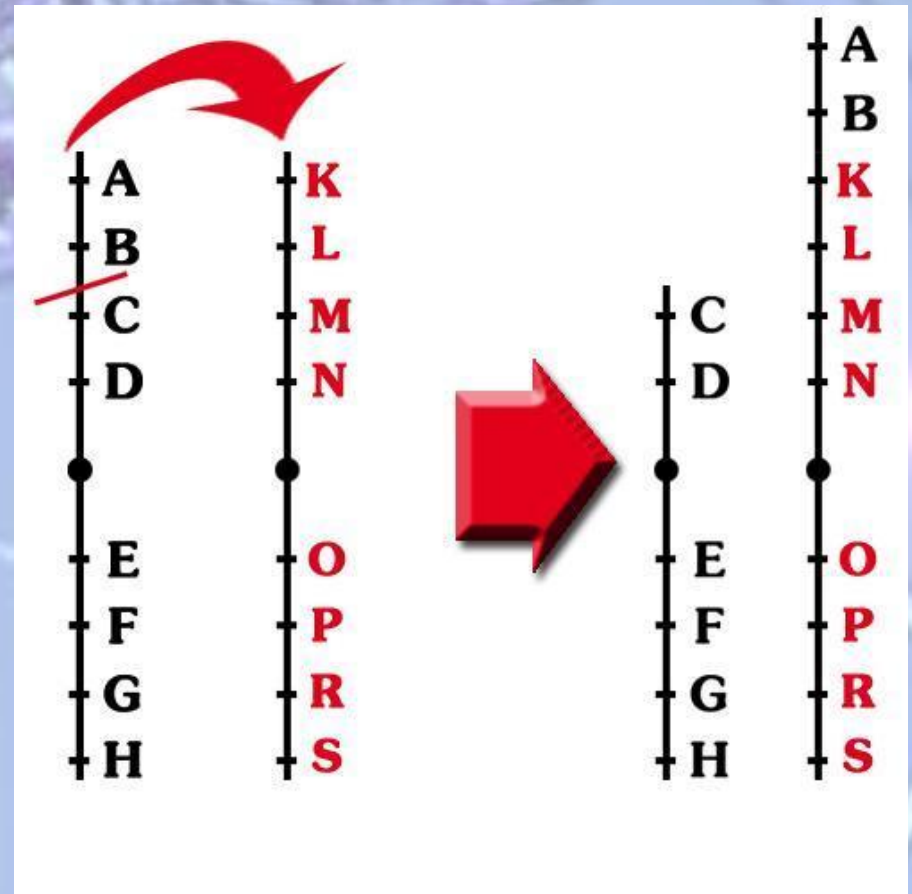


Chromosome 4

# Транслокации

б) *Нереципрокные (= не взаимные = собственно транслокации).*

*Перенос участка с одной негомологичной хромосомы (или целой хромосомы) на другую .*





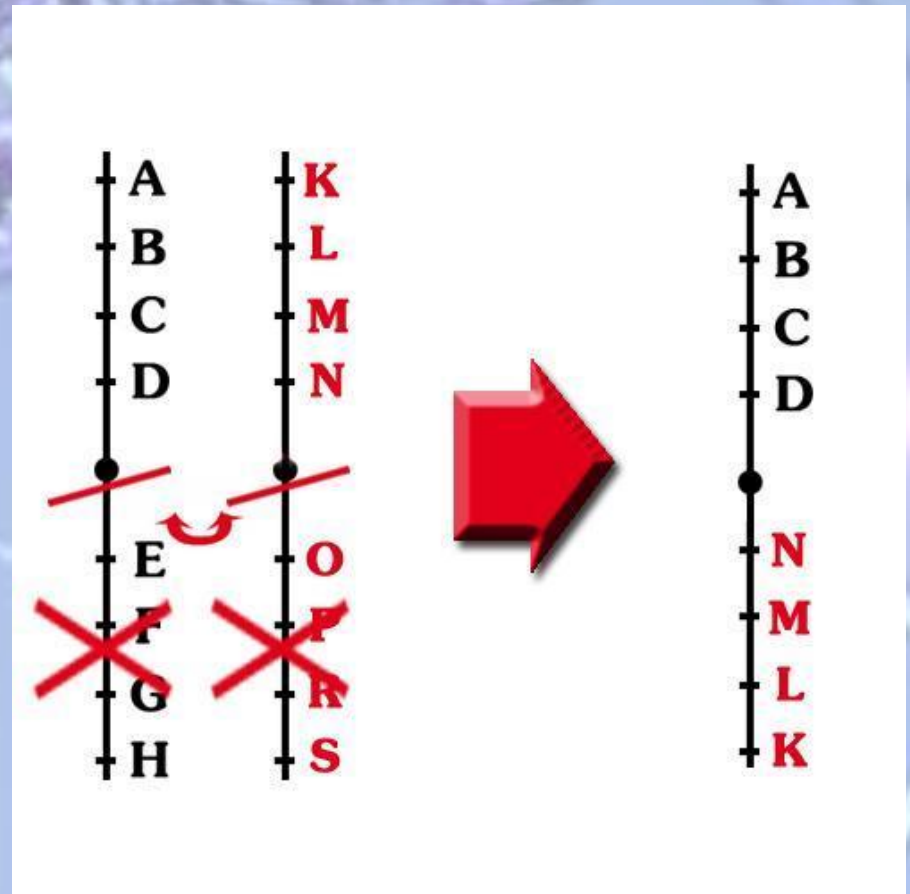
# Транслокации

## в) Робертсоновские

Две негомологичные хромосомы объединяются в одну .

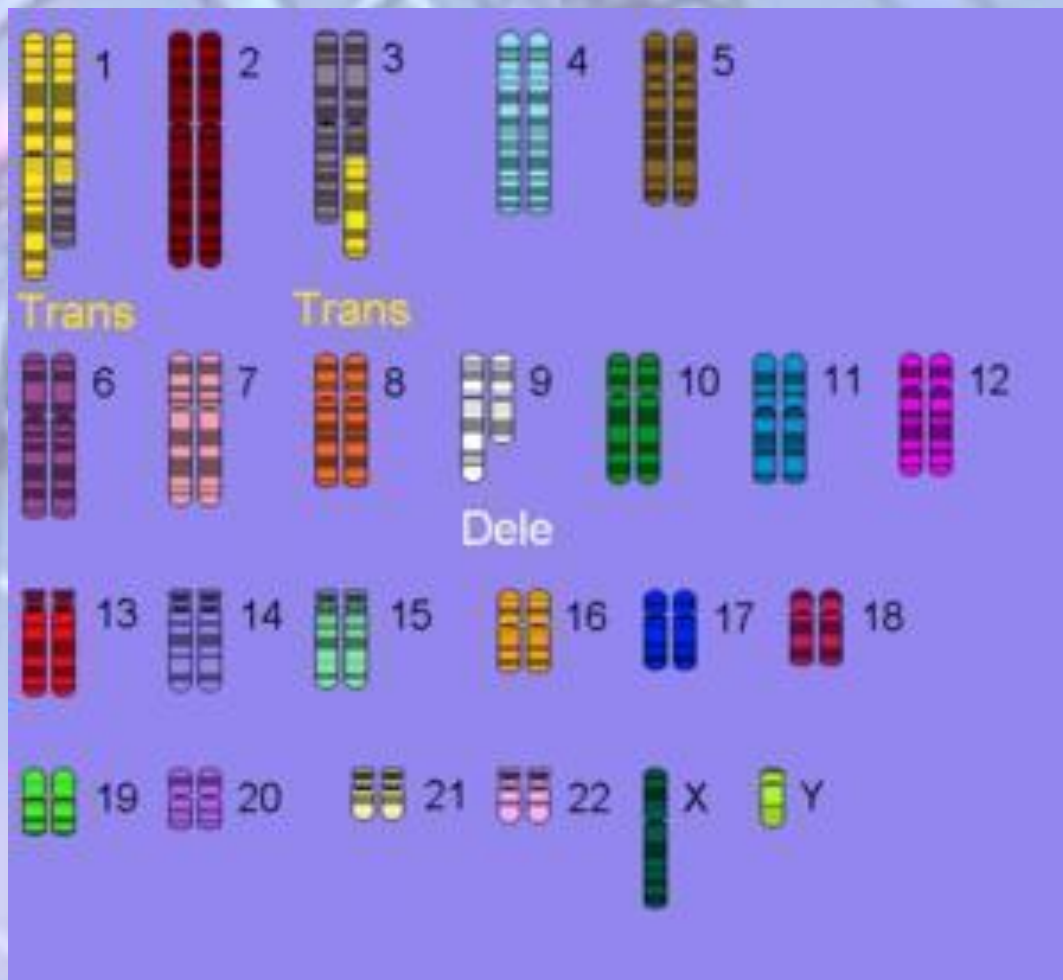
(Разрыв происходит в области центромер).

Чаще это **13-15** хромосомы.



# Кариотип.

*Реципрокная транслокация (1-3) +  
Терминальная делеция (9) :*



# Робертсоновская транслокация (13;14).

Диагноз: невынашивание беременности.

Кариотип: **45,XX, rob t (13;14)**



A microscopic image showing several chromosomes stained in shades of purple and pink, arranged in a somewhat circular pattern. The chromosomes are of varying sizes and shapes, some appearing as distinct X-shapes. The background is a light, grainy texture.

***Заболевания, вызываемые  
хромосомными  
абберациями***

# Синдром Лежьюна

( = Синдром «Кошачьего крика» ).

*Был первым описанным синдромом, обусловленным хромосомной мутацией (делецией).*

*Синдром описан Дж. Лежьюном в **1963** г.*

Кариотип: **46,XX(XY),B5p-**

*Частота (у новорожденных): **1:45000 – 1:50000***

*Среди детей с задержкой умственного развития – **1:350.***

*Обусловлен делецией с утратой от **1/3** до **1/2** длины короткого плеча хромосомы **5**. Потеря всего короткого плеча или, наоборот, незначительного участка встречается редко.*

# Синдром Лежьена

( = Синдром «Кошачьего крика» ).

*Возможны и другие цитогенетические варианты:*

- *Кольцевая хромосома **5** (с делецией соответствующего участка короткого плеча);*
- *Мозаицизм по делеции;*
- *Реципрокная транслокация короткого плеча хромосомы **5** (с потерей критического участка) с другой хромосомой.*

*Критический участок (ответственный за развитие полного синдрома):*

**[5p- (15.1 – 15.2)].**

# Синдром Лежьюна ( = Синдром «Кошачьего крика» ).

## Клиника:

- Монотонный или резкий, слабый или высокий крик, похожий на кошачье мяуканье (С возрастом крик исчезает);
- Дети плохо растут, отстают в психическом развитии;
- Микроцефалия;
- Лицо круглое (лунообразное) с гипертелоризмом;
- Микрогнатия;
- Антимонголоидный разрез глаз;
- Эпикант;
- Уши неправильной формы и низко посаженные;
- Короткая шея;
- Врожденные пороки внутренних органов встречаются сравнительно редко (чаще это пороки сердца и ЖКТ);
- 4-х палость.

# Синдром Лежьюна ( = Синдром «Кошачьего крика»).



*Выраженные признаки  
синдрома*



*Маловыраженные  
признаки*



*Синдром Лежъена*  
( = Синдром «Кошачьего крика» ).



**Синдром Лежъена**  
( = Синдром «Кошачьего крика»).



## Синдром

# Вольфа-Хиршхорна

Описан в **1965** году.

Кариотип: **46,XX(XY), B4p-**

Частота: **1:100 000**

Обусловлен делецией короткого плеча хромосомы **4**.  
За симптомокомплекс ответственен сегмент **4p16**  
(предположительно).

Может быть обусловлен транслокационными комбинациями или кольцевыми хромосомами, но всегда при этом отмечена потеря фрагмента **4p16**.

Жизнеспособность детей резко снижена. Большинство умирают в возрасте до **1** года. Описан лишь **1** больной в возрасте **25** лет.

# Синдром

## Вольфа-Хиршхорна

Клиника (по Н.П.Бочкову) :

- *Микроцефалия;*
- *Клювовидный нос;*
- *Гипертелоризм;*
- *Эпикант;*
- *Аномальные ушные раковины;*
- *Расщелины верхней губы и нёба;*
- *Аномалии глазных яблок;*
- *Антимонголоидный разрез глаз;*
- *Маленький рот;*
- *Деформация стоп;*
- *Более чем у **50%** детей имеются пороки сердца, почек, ЖКТ.*

*Синдром*  
*Вольфа-Хиршхорна*



# Синдром де Груши

(Синдром, обусловленный делецией короткого плеча **18** хромосомы)

**46,XX(XY), E18p-**

Описан в **1963** году.

Частота: **1:60 000**

Обусловлен делецией, происшедшей в гаметогенезе у одного из родителей.

Известны мозаичные формы.

Продолжительность жизни составляет **1,5** года. Но описаны отдельные больные и в **20**-летнем возрасте.

При отсутствии поражений ЦНС (нет мозговых патологий) продолжительность жизни обычная: описан больной **1** в возрасте **61** год.

# Синдром де Груши

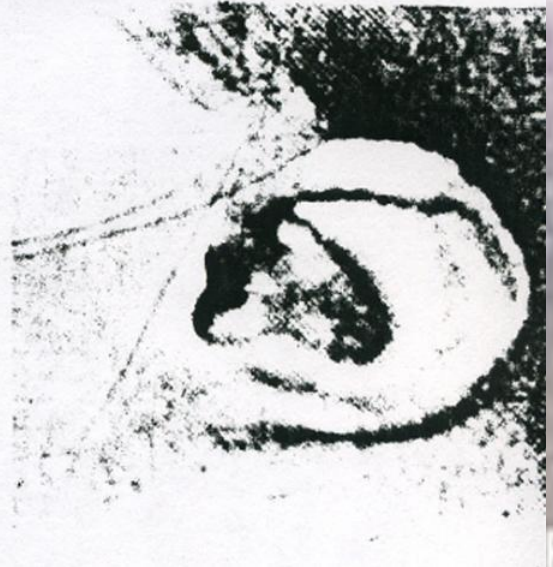
(Синдром, обусловленный делецией короткого плеча 18 хромосомы)

## Клиника:

- Низкорослость;
- Маленькая окружность черепа без истинной микроцефалии;
- Широкая и уплощенная переносица;
- Горизонтальные глазные щели;
- Микрофтальм, катаракта, колобома;
- Умственная отсталость (не во всех случаях);
- Плешивость;
- Задержка в физическом развитии;
- Деформированные, низко посаженные ушные раковины;
- Короткая шея, есть крыловидная складка. «Шея сфинкса»;
- Заячья губа, волчья пасть;
- «Стопа-качалка», плоскостопие, синдактилия;
- Поражения ССС.

# Синдром де Груши

(Синдром, обусловленный делецией короткого плеча **18** хромосомы)





# Синдром 18q-

**46,XX(XY), E18q-**

Описан в **1964** году **J. de Grouchy**

Частота: **1:60 000**

Обследовано **25** больных.

Продолжительность жизни составляет **2,5 – 5** лет. Но описаны отдельные больные и в **10**-летнем возрасте.

# Синдром 18q-

## Клиника:

- *Микроцефалия;*
- *Рот – маленький ( рот «карпа» );*
- *Косоглазие, глаукома, атрофия зрительного нерва;*
- *Нарушения в строении ушной раковины, узкие слуховые проходы (или они отсутствуют);*
- *Пороки сердца;*
- *Избыток завитков в узорах пальцев;*
- *Недоразвитие наружных половых органов у мальчиков.*

# Дисгенезия гонад

**46, XX p-**

**46, XX q-**

*Потеря плеча X-хромосомы вызывает признаки, сходные с теми, которые проявляются при полной потере X-хромосомы (у женщин).*

*Поэтому признаки сходны с признаками синдрома Шерешевского-Тернера.*

## Клиника:

- *Наружные половые органы сформированы по женскому типу;*
- *Половые органы имеют тяжевидную форму;*
- *Телосложение нормальное;*
- *Вторичные половые признаки недоразвиты;*
- *Бесплодие;*
- *Высокий уровень гонадотропинов.*

# Дисгенезия гонад



*Недоразвитие  
вторичных половых  
признаков.*

# Синдром «Кошачьего глаза»

## Синдром частичной трисомии хромосомы 22

*Относится к особой группе заболеваний – наследственным синдромам множественных врождённых пороков развития, характеризующимися микроструктурными и субмикроскопическими хромосомными нарушениями.*

# Синдром «Кошачьего глаза»

## Синдром частичной трисомии хромосомы **22**

Описан в **1978** году.

Встречается редко.

Частота его не установлена.

Обусловлен дупликацией сегмента **q11** хромосомы **22**.

# Синдром «Кошачьего глаза»

## Синдром частичной трисомии хромосомы 22

### Клиника:

- Вертикальная колобома радужки («Кошачий глаз»);
- Атрезия ануса;
- Низко расположенные и деформированные ушные раковины;
- Микрофтальм;
- Эпикант;
- Катаракта;
- Антимонголоидный разрез глаз;
- Пороки сердца, скелетные и почечные аномалии;
- Задержка умственного развития.

# Синдром «Кошачьего глаза»

Синдром частичной трисомии хромосомы **22**





# Синдром частичной трисомии по короткому плечу хромосомы 9

Описан в **1970** году.

Обследовано более **200** больных.

Является результатом несбалансированных транслокаций, но может быть вызван и простыми дупликациями.

# Синдром частичной трисомии по короткому плечу хромосомы 9

## Клиника:

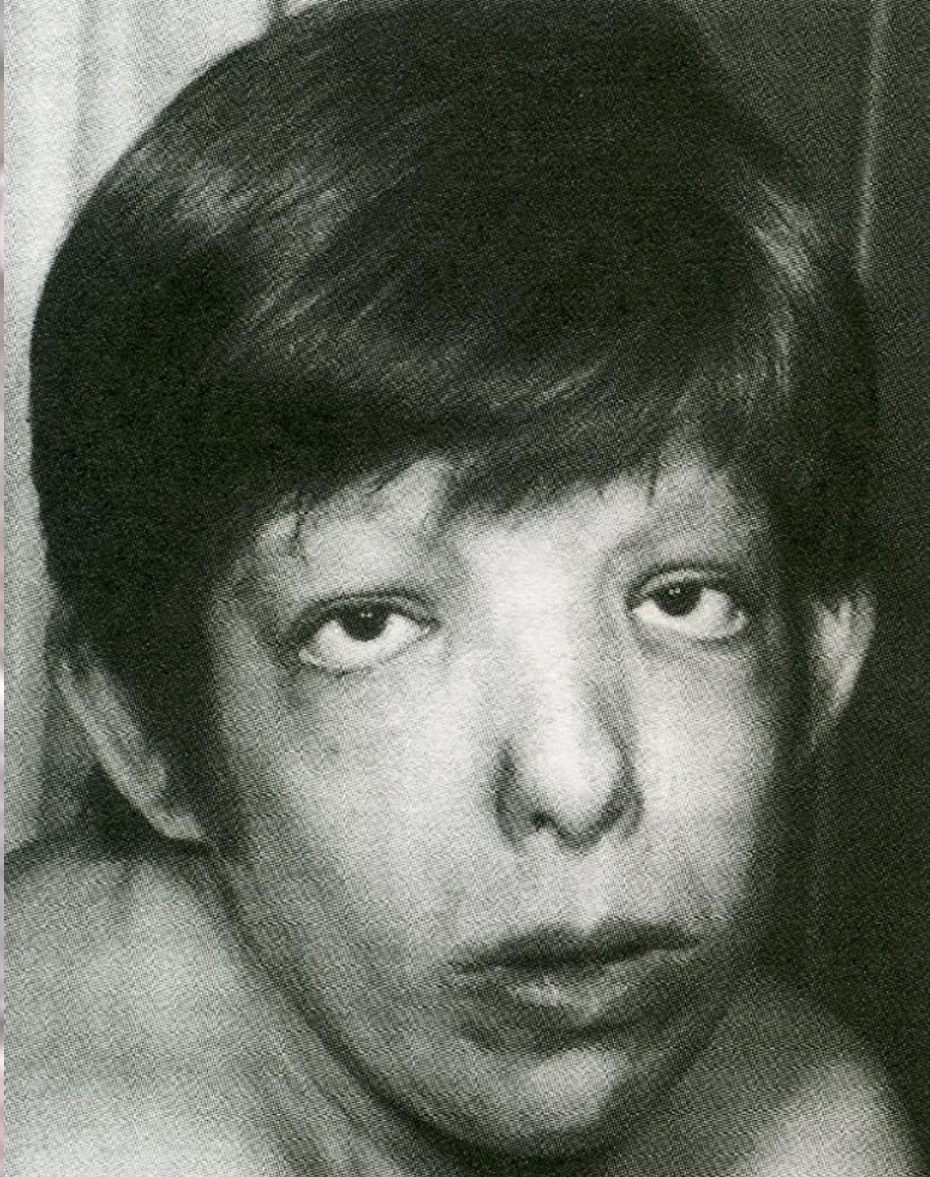
- *Задержка роста;*
- *Умственная отсталость;*
- *Антимонголоидный разрез глаз;*
- *Глубоко посаженные глаза;*
- *Округлый кончик носа;*
- *Опущенные углы рта;*
- *Низко расположенные оттопыренные ушные раковины;*
- *Пороки сердца (у **25%** больных).*

# Синдром частичной трисомии по короткому плечу хромосомы 9



*Жизненный прогноз сравнительно благоприятный. Больные доживают до пожилого и преклонного возраста.*

*Синдром частичной трисомии по короткому  
плечу хромосомы 9*



*Характерные  
признаки*

**Синдром Орбели**  
**(частичной моносомии 13q-)**

**46,XX(XY), D13q-**

Описан в **1962** году.

Частота **1:100 000**

Обусловлен образованием на длинном плече хромосомы **13** терминальной или интерстициальной делеции сегмента **q14**, либо утратой этого сегмента в результате образования кольцевой хромосомы **13**.

# Синдром Орбели

## (частичной моносомии 13q-)

### Клиника:

- Лицо асимметричное
- Широкая, выступающая спинка носа – «Греческий профиль»
- Эпикант
- Микрофтальмия
- Колобома радужки и сетчатки
- Катаракта
- «Зубы кролика»
- Нёбо высокое
- Аномалия ногтей
- Короткая шея
- Крипторхизм
- Резко задержано психомоторное и физическое развитие.

# Хронический миелолейкоз

**46, XX(XY), G22q- /2,9,13-15,21-22t**

У **95%** больных в опухолевых клетках обнаруживается укороченная **22-я** «Филадельфийская» хромосома, образующаяся в результате реципрокной транслокации **t(9;22)(q34;q11)**.

При этом происходит перенос протоонкогена **c-abl** из обычного положения на хромосоме **9** в расположение гена **bcr** на **22** хромосоме. В результате образуется химерный ген **bcr / abl**.

# Хронический миелолейкоз

## Отмечаются:

- Изменение лейкоцитарной формулы (сдвиг формулы влево)
- Выраженная эозинофилия и базофилия
- Анемия
- Наличие множества ядросодержащих клеточных элементов эритробластического ряда
- Резкое увеличение соотношения гранулоцитарного и эритробластического ряда (до **20:1** вместо **3:1**)
- Возникновение опухолей



# Транслокационный Синдром Дауна

**46,XX(XY),G21+/-2,9,13-15,21-22t**

Впервые был описан врачом Дауном в **1868** году.

Соотношение полов **1:1**

Примерно **3-4%** больных с синдромом Дауна имеют транслокационную форму трисомии по типу робертсоновских транслокаций между акроцентриками (**D/21** и **G/21**).

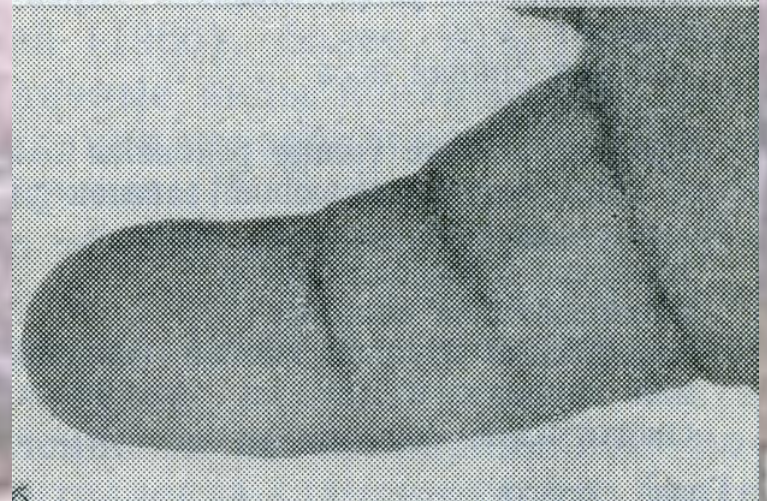
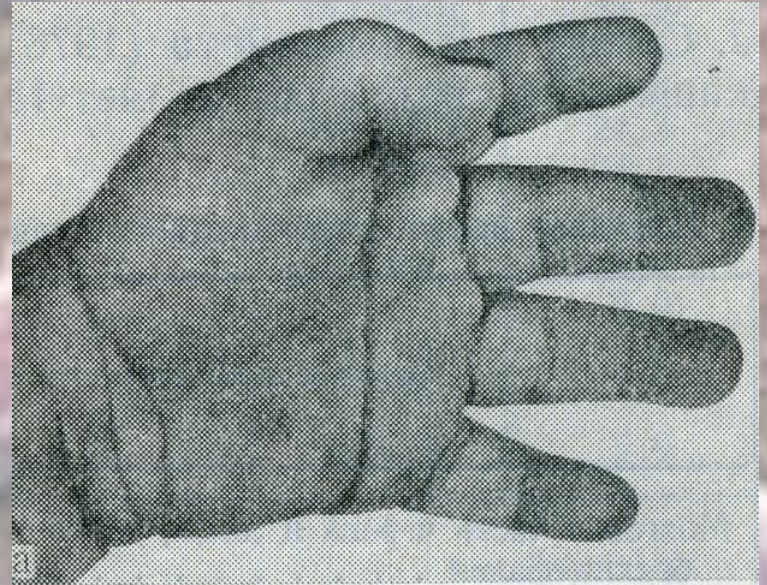
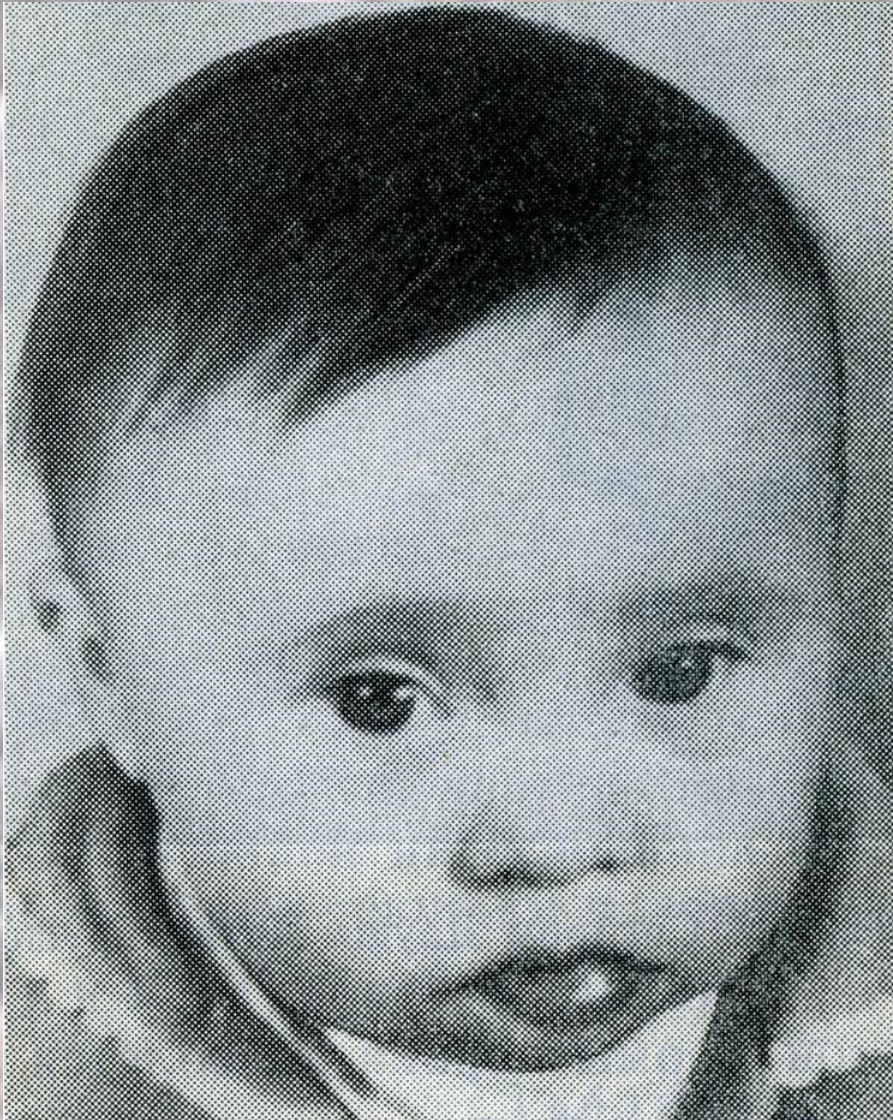
Почти **50%** транслокационных форм наследуется от родителей-носителей и **50%** - транслокации, возникшие **de novo**.

# Транслокационный Синдром Дауна

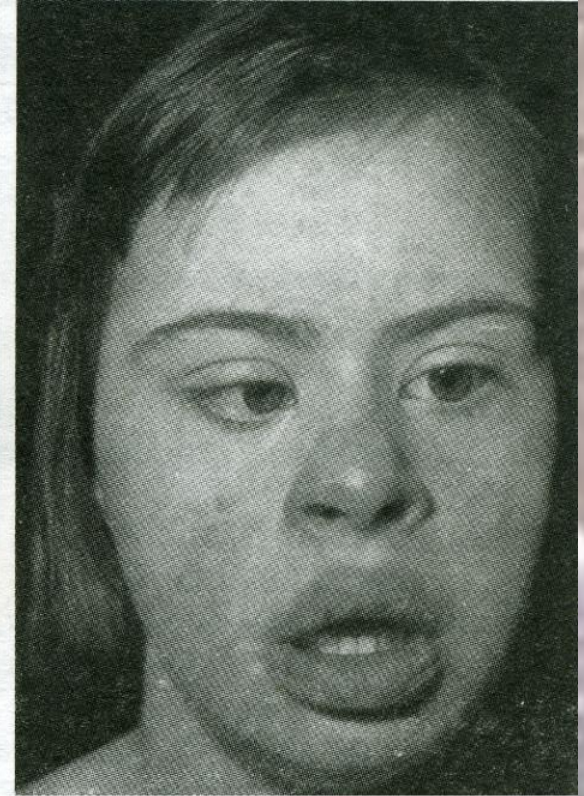
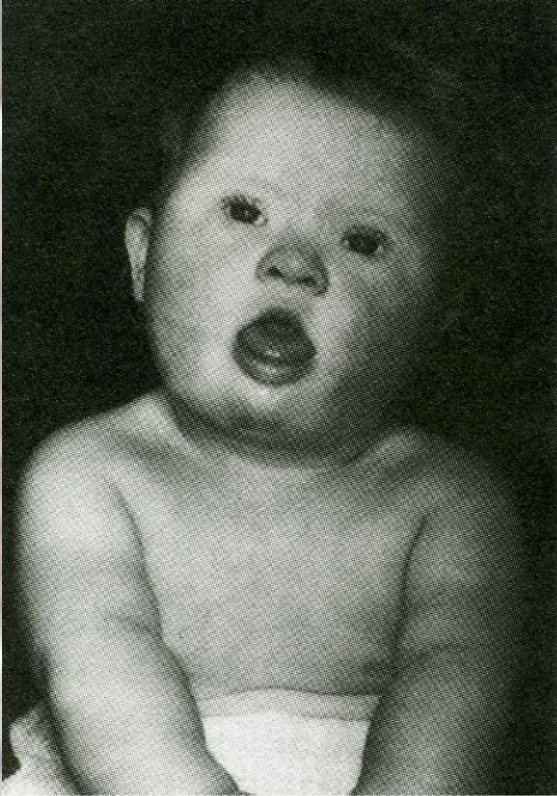
## Клиника:

- Микроцефалия
- Умственная отсталость
- Голова уменьшенных размеров, череп круглый, затылок плоский
- Лицо плоское, нос короткий с плоской или вдавленной переносицей
- Глазные щели узкие, косо расположенные
- Пятна «Брушфильда»
- Нижняя челюсть недоразвита, язык массивный, толстый, рот полуоткрыт. Губы толстые и часто в трещинах
- Искривленный мизинец (**1-а** сгибательная складка)

# Транслокационный Синдром Дауна



# Транслокационный Синдром Дауна



*Дети разного возраста с  
характерными чертами синдрома  
Дауна*

Транслокационный Синдром Патау  
( = Патау = Трисомия 13).

Описан в **1960** году (как самостоятельная форма).

Кариотип: **46,XX(XY),D 13+/2,9,13-15,21-22 t**

Соотношение полов близко к **1:1**

Обусловлен в основном передачей дополнительной хромосомы (точнее, её длинного плеча) в робертсоновских транслокациях.

Осложнение беременности при вынашивании плода с синдромом Патау – многоводие: оно встречается почти в **50%** случаев синдрома Патау.

*Транслокационный Синдром Патау*  
*( = Патау = Трисомия 13).*

*В связи с тяжелыми врожденными пороками развития большинство детей с синдромом Патау умирают в первые недели или месяцы (**95%** до **1 года**).*

*Транслокационный Синдром Патау*  
*(= Патау = Трисомия 13).*



Транслокационный Синдром Патау  
(= Патау = Трисомия 13).





# Транслокационный Синдром Эдвардса.

Кариотип: **46,XX(XY),E 18+/2,9,13-15,21-22 t**

*Соотношение мальчиков и девочек равно **1:3**. Причины преобладания больных девочек пока неясны.*

*Транслокационные формы этого синдрома крайне редки и, как правило, это частичные, а не полные трисомии.*

*При синдроме Эдвардса отмечается выраженная задержка пренатального развития при полной продолжительности беременности (роды в срок).*

# Транслокационный Синдром Эдвардса

Дети с синдромом Эдвардса умирают в раннем возрасте ( **90%** - до **1** года ) от осложнений, обусловленных врождёнными пороками развития ( асфиксия, пневмония, кишечная непроходимость, сердечно-сосудистая недостаточность ).

Клиническая и даже патологоанатомическая дифференциальная диагностика синдрома Эдвардса сложна. Во всех случаях показано цитогенетическое исследование.

# Транслокационный Синдром Эдвардса



**Выступающий затылок**

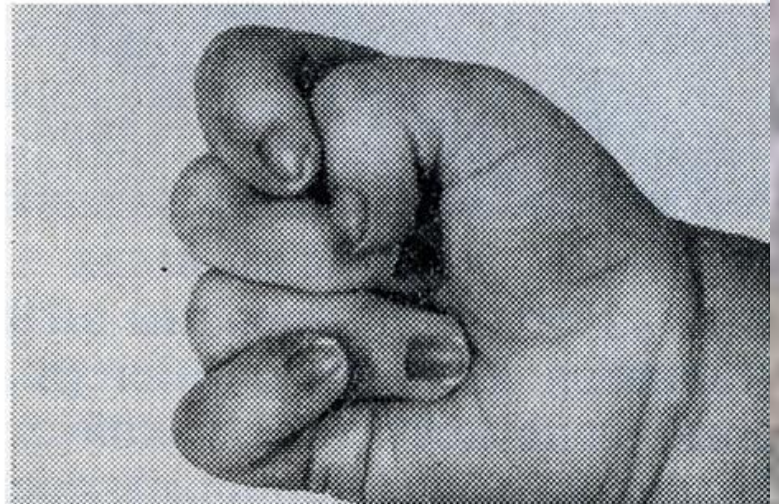
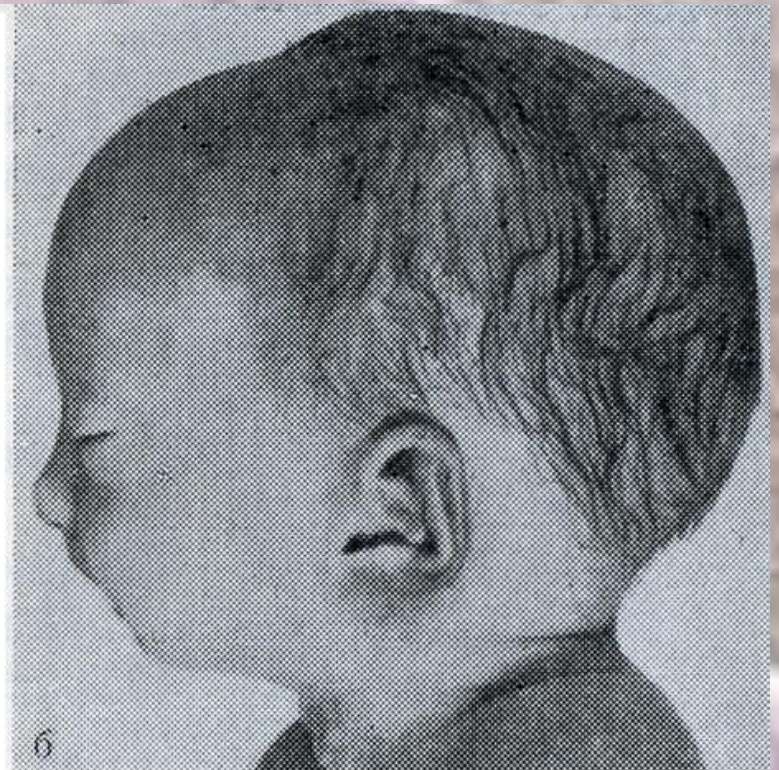
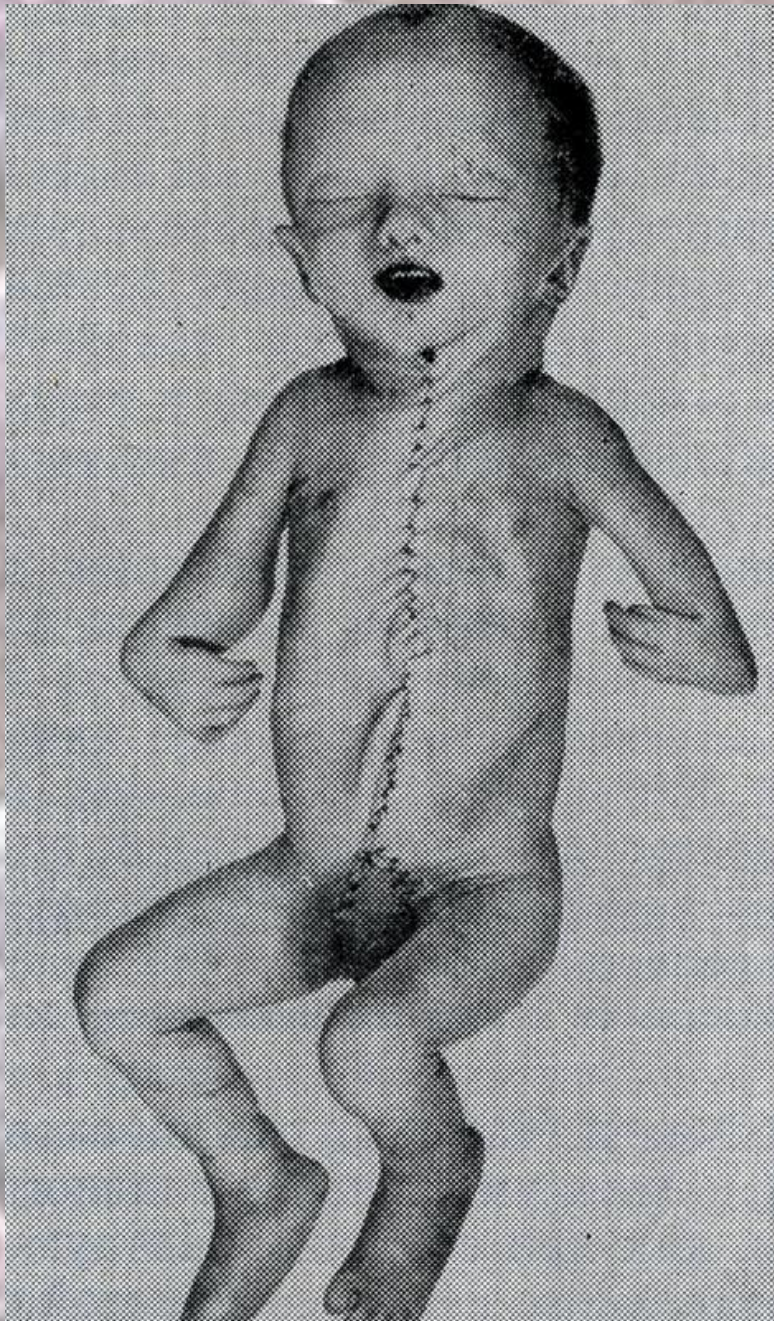


**Характерное  
положение  
пальцев**



**Стопа-качалка**

# Транслокационный Синдром Эдвардса



# Транслокационный Синдром Эдвардса





**Презентация была создана  
студентом 1 курса  
лечебно-профилактического  
факультета  
Ошурковым Павлом  
под руководством  
Кабониной Ольги Ивановны  
и Буханцева  
Виталия Александровича**

**2007 год**



**Благодарим  
за внимание!**