

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***

аберрации)

***Генные
(молекулярные)
болезни***

***Хромосомные
болезни***

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

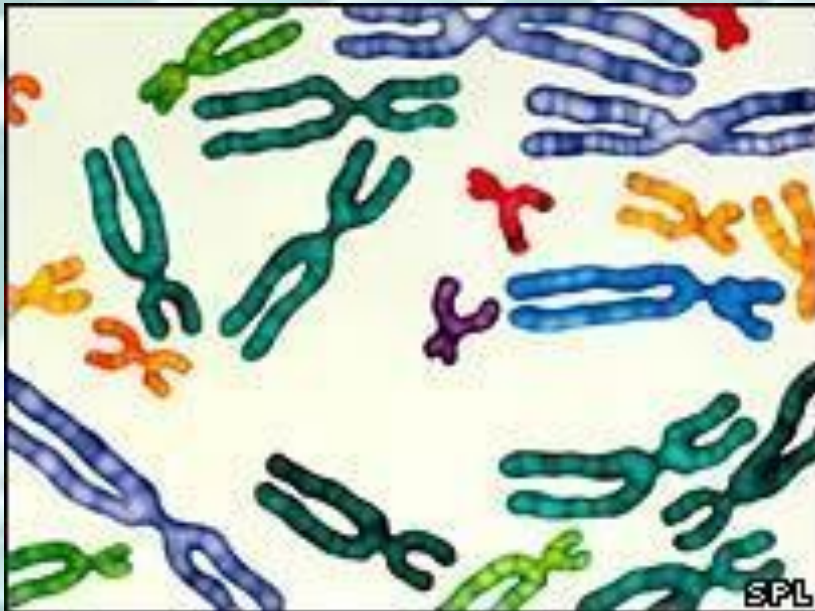
Мутагенез – процесс возникновения мутаций.

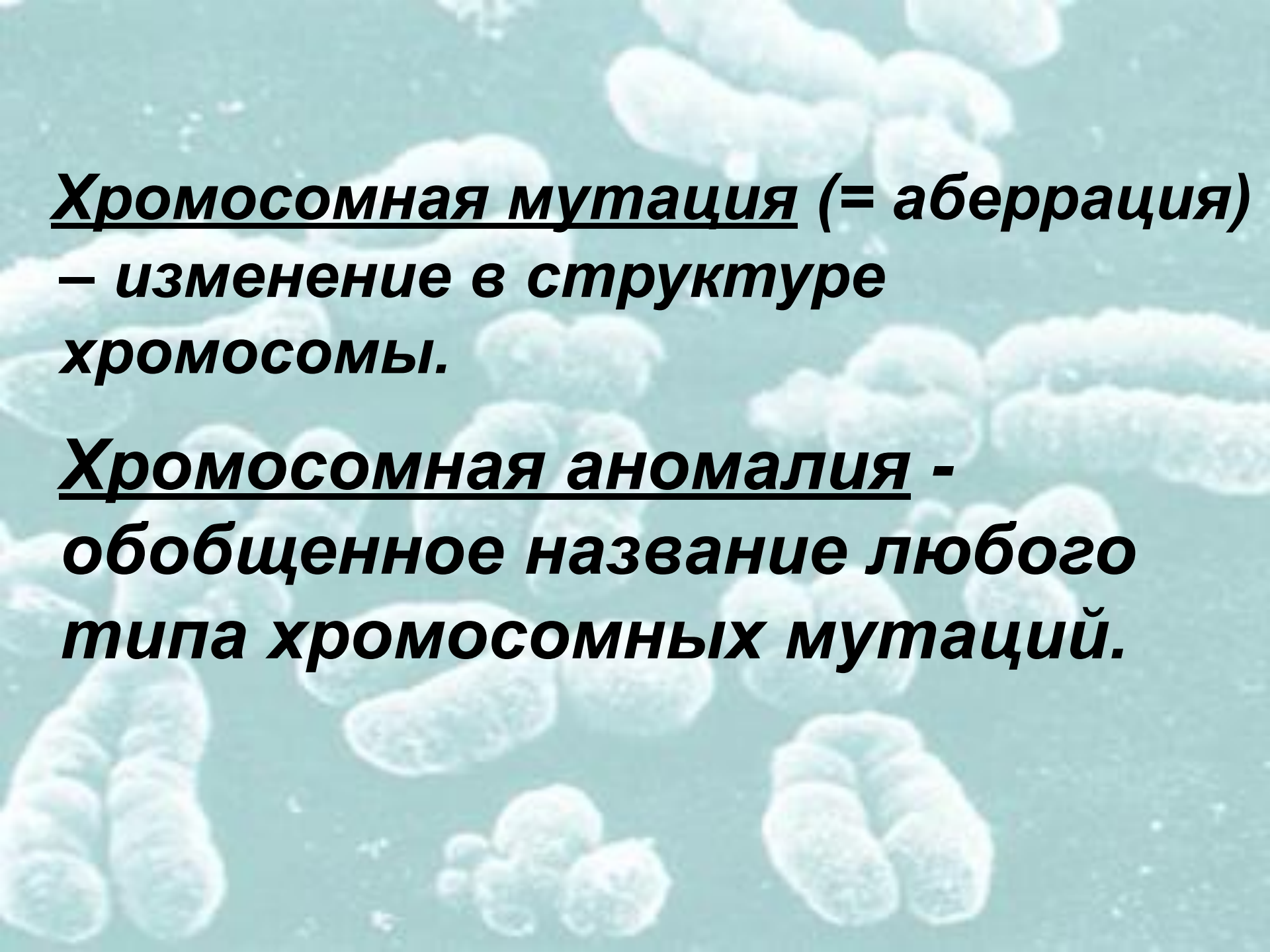
Мутагены – факторы, приводящие к возникновению мутаций.



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».



A microscopic image of chromosomes, showing various pairs of chromosomes with distinct banding patterns, set against a light blue background.

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)**

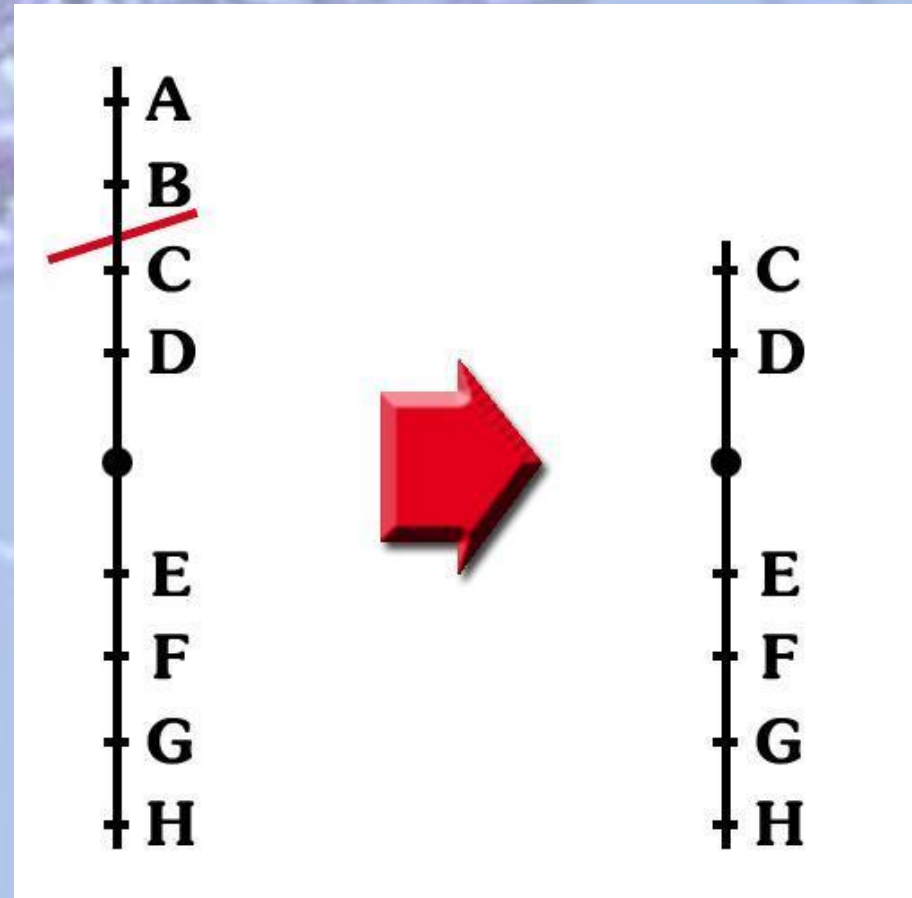
Транслокации

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

1. Делеция

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

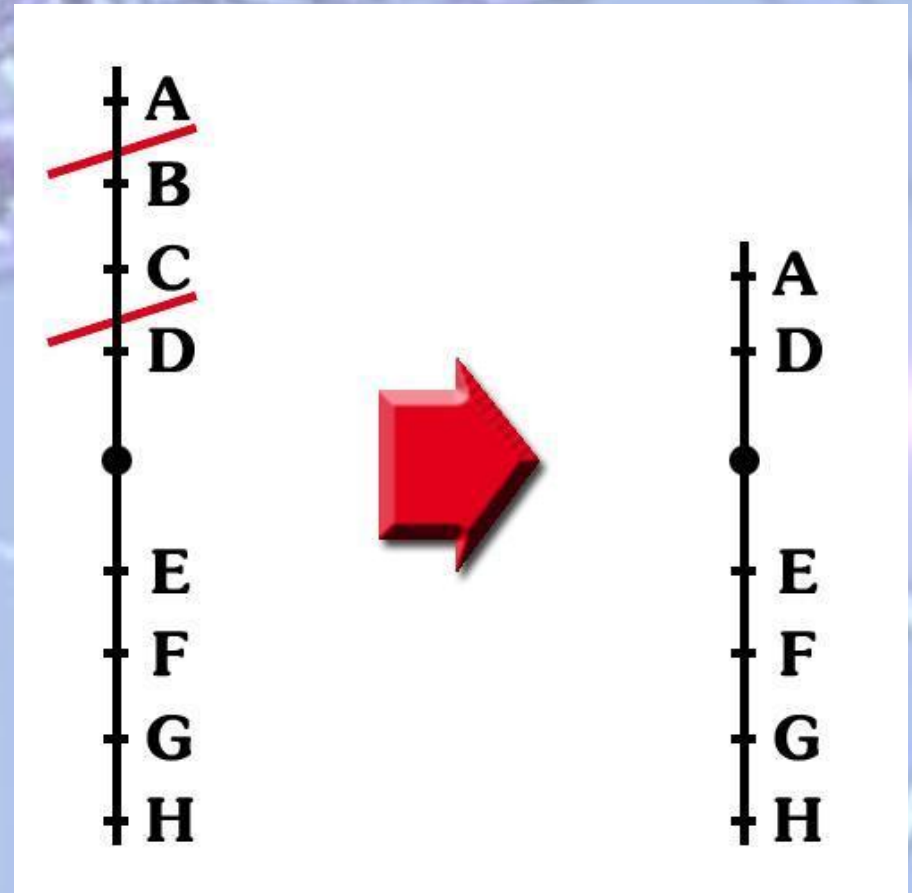
Возможна при одиночном разрыве.



1. Делеция

б) *Срединная (= интерстициальная)*

Возможна при двойном разрыве.

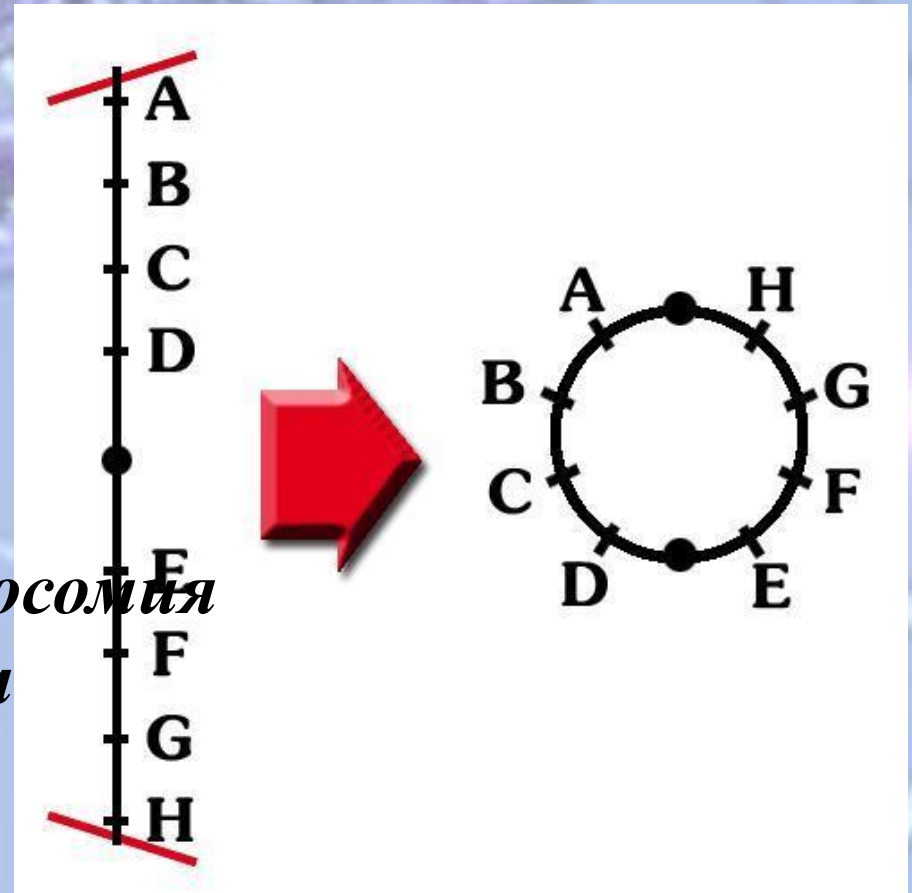


1. Делеция

в) Образование кольцевой хромосомы

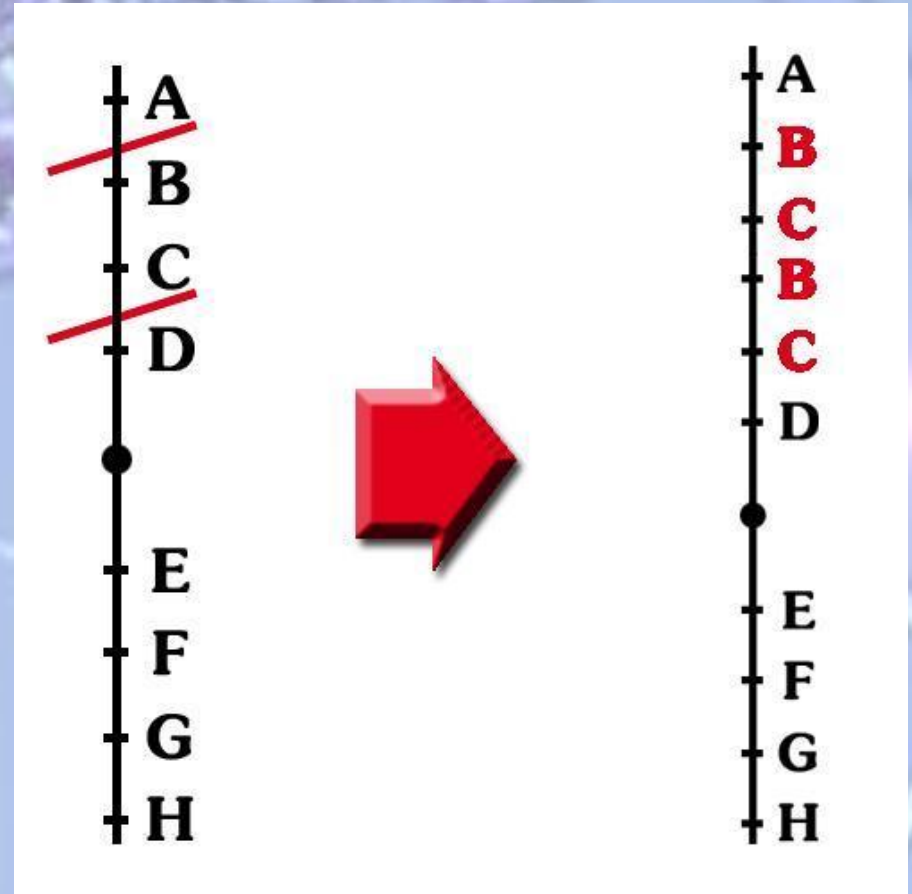
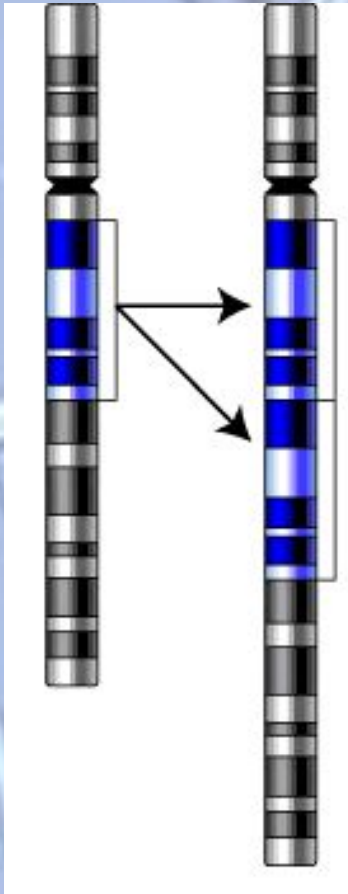
Возможна при потере теломерных участков (в случае концевых делеций в обоих плечах хромосомы).

Следствие: частичная моносомия по двум концевым участкам хромосомы.



2. Дупликация.

Удвоение участка хромосомы.

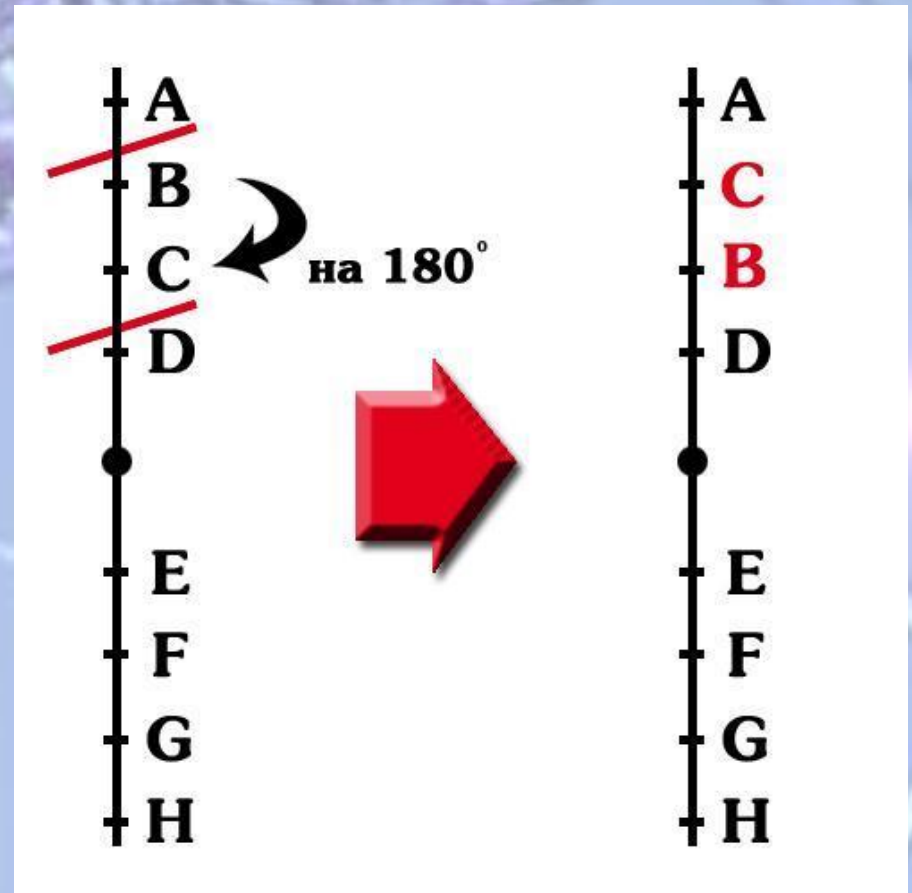


3. Инверсия

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

Инверсия - изменение порядка генов участка хромосомы на обратный.

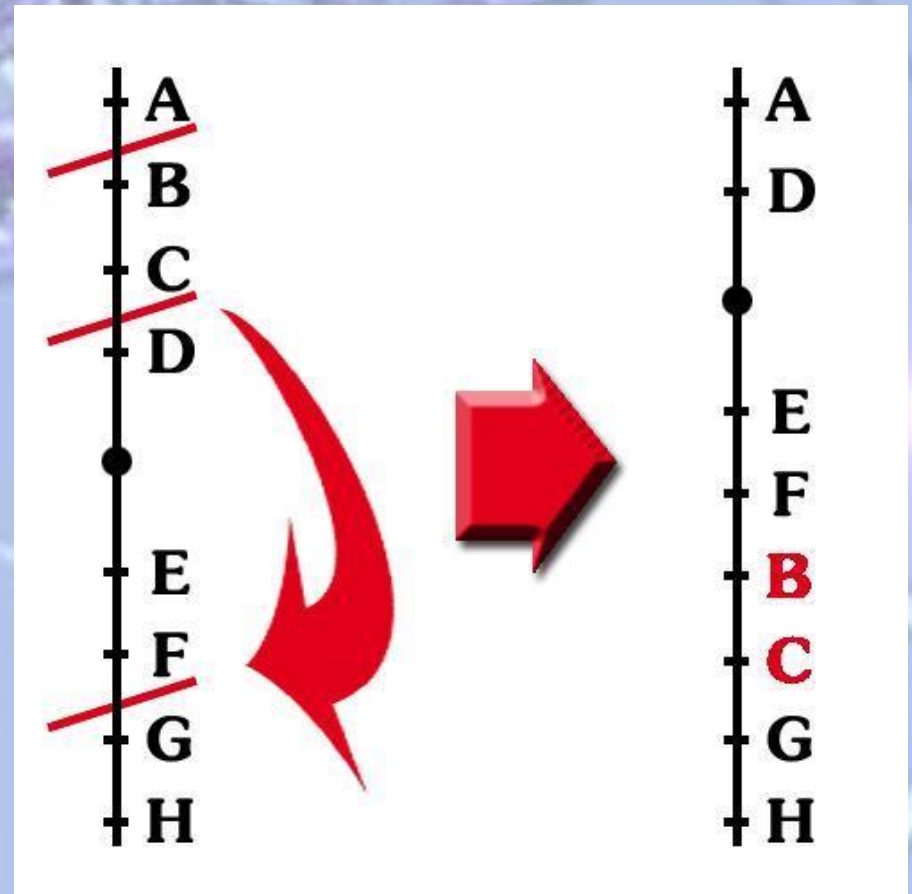
- а) Парацентрическая, если центромера не задействована
- б) Перичентрическая, если центромера задействована.



4. Транспозиция

Возможна при тройных разрывах.

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



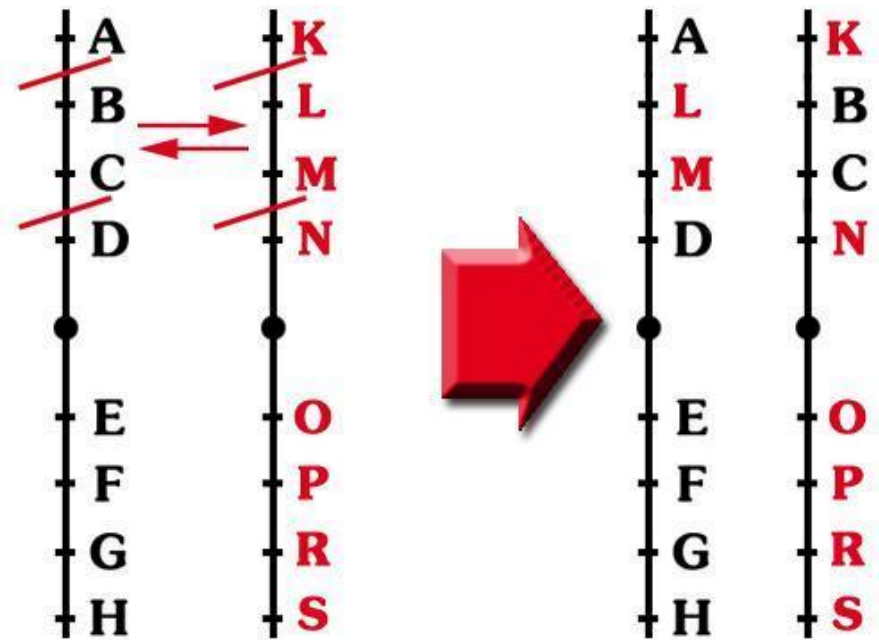
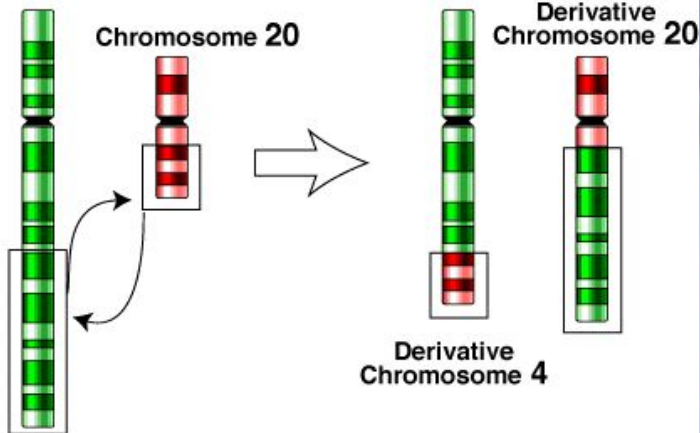
Транслокации

а) Реципрокные (= взаимные = сбалансированные).

Две негомологичные хромосомы обмениваются участками.

Before translocation

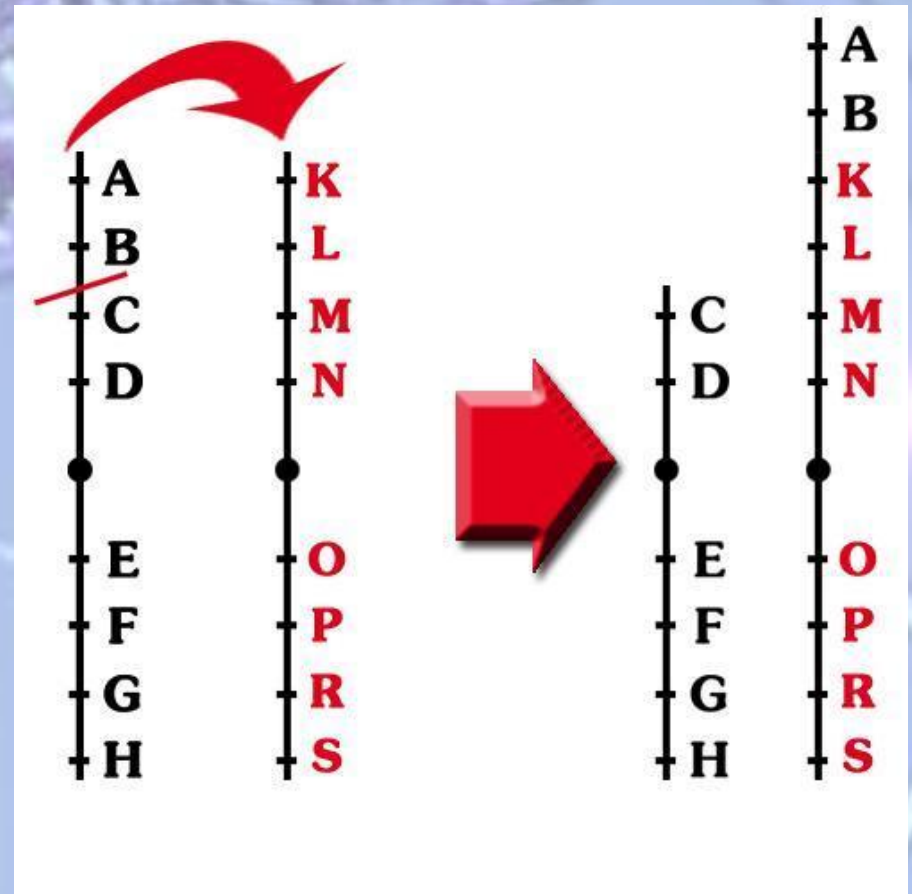
After translocation



Транслокации

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

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



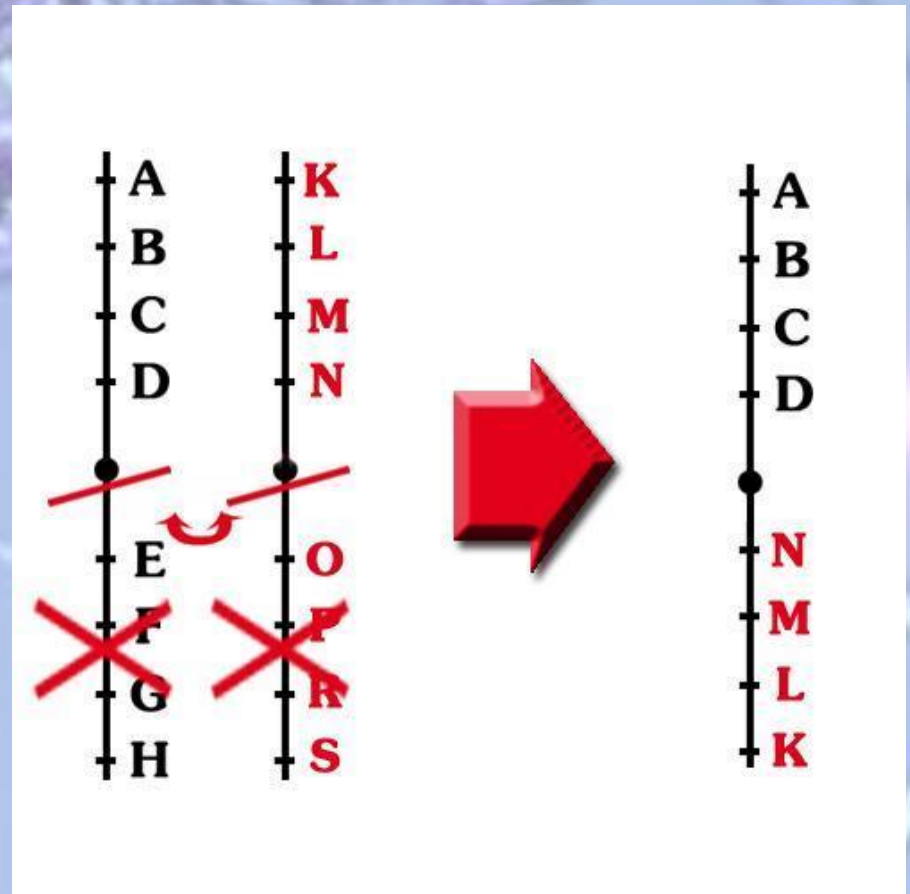
Транслокации

в) Робертсоновские

Две негомологичные хромосомы объединяются в одну .

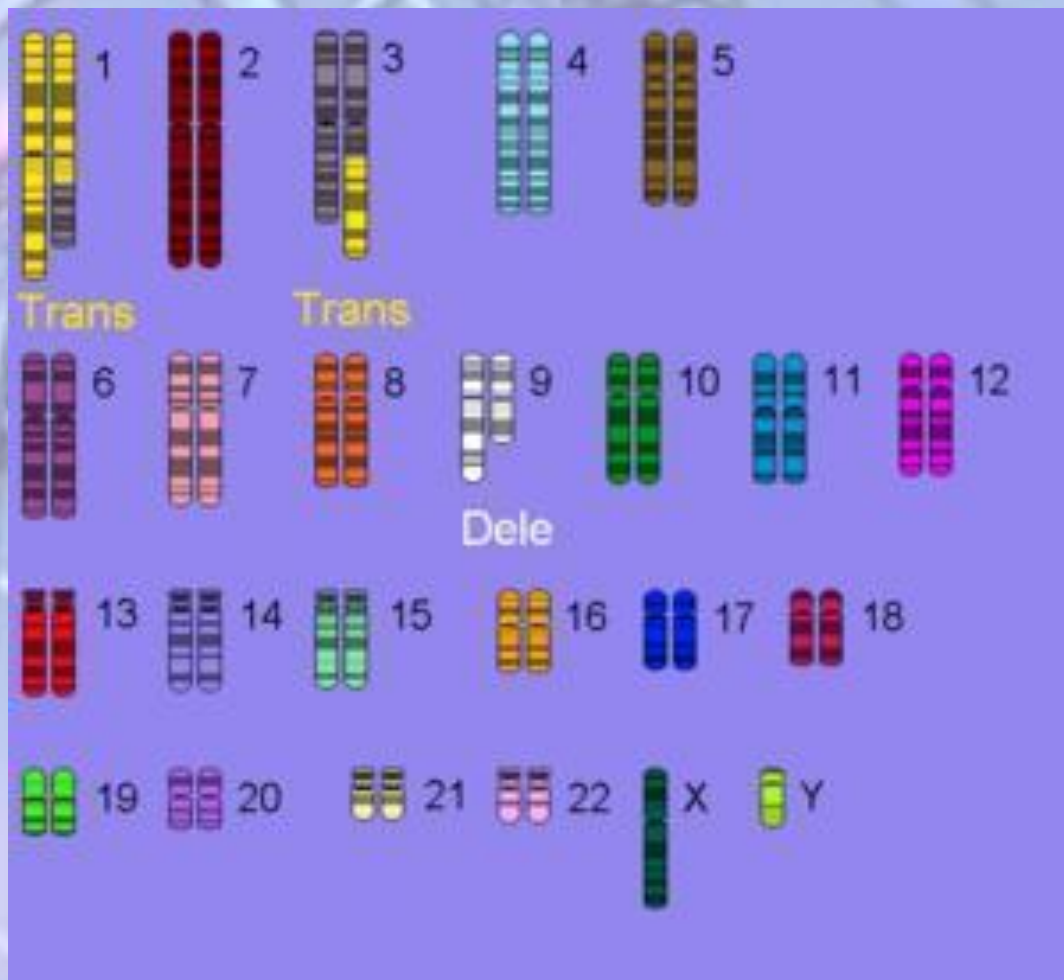
(Разрыв происходит в области центромер).

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. The chromosomes are arranged in a somewhat circular pattern. Overlaid on the image is the title text in a bold, italicized black font.

***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 Лежьюна

(= 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

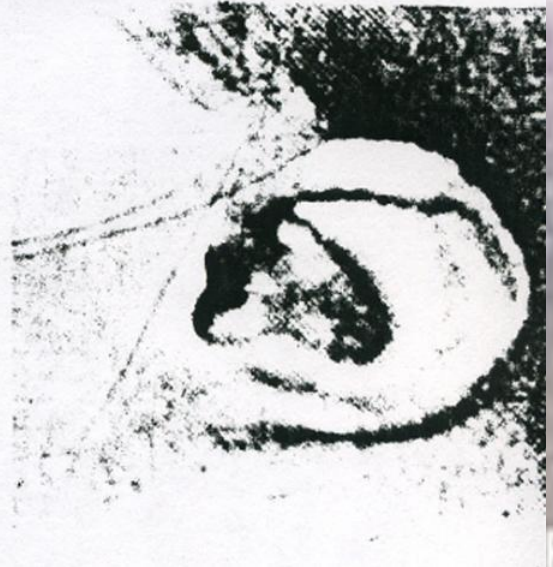
(Синдром, обусловленный делецией короткого плеча 18 хромосомы)

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:

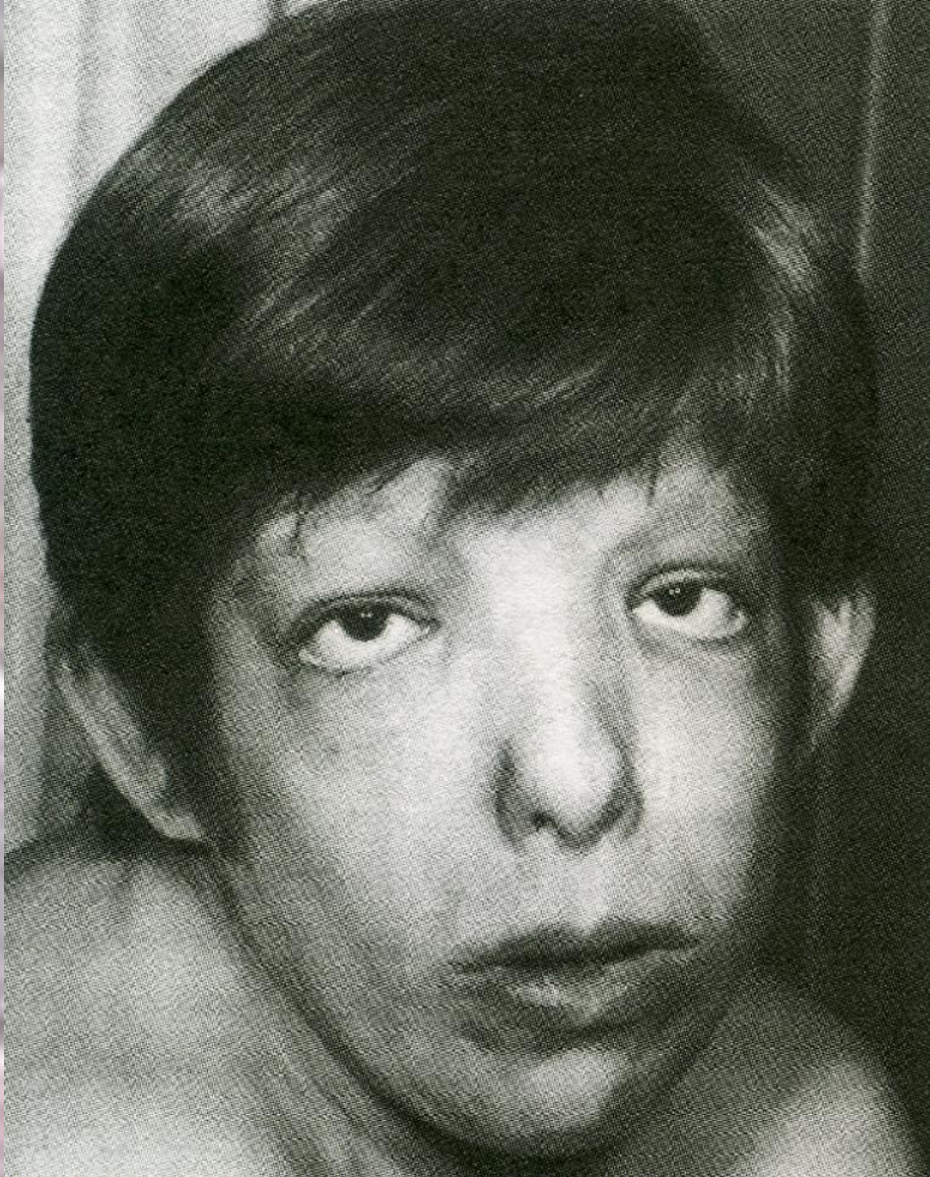
- *Задержка роста;*
- *Умственная отсталость;*
- *Антимонголоидный разрез глаз;*
- *Глубоко посаженные глаза;*
- *Округлый кончик носа;*
- *Опущенные углы рта;*
- *Низко расположенные оттопыренные ушные раковины;*
- *Пороки сердца (у **25%** больных).*

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**).

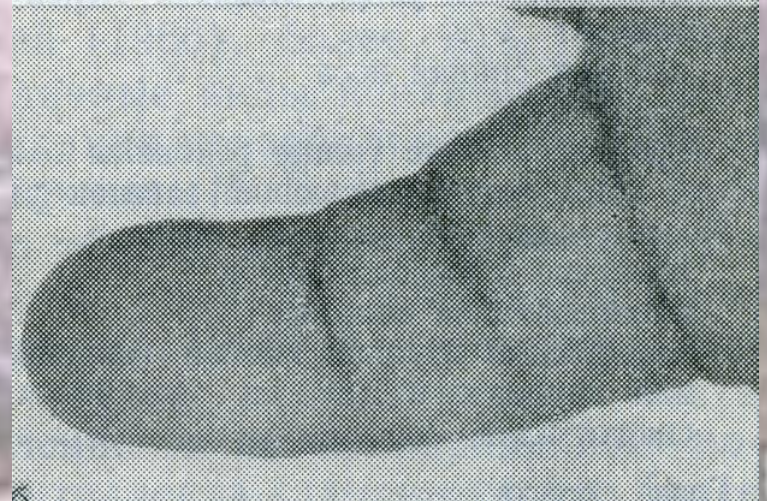
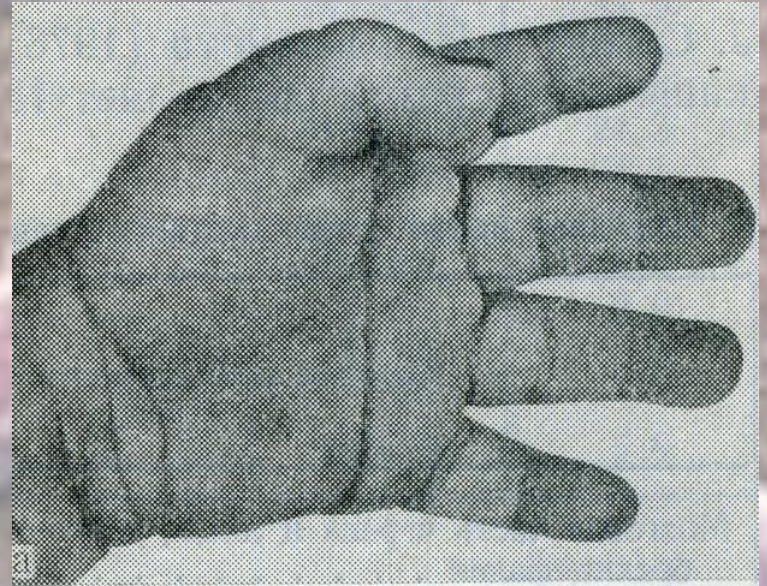
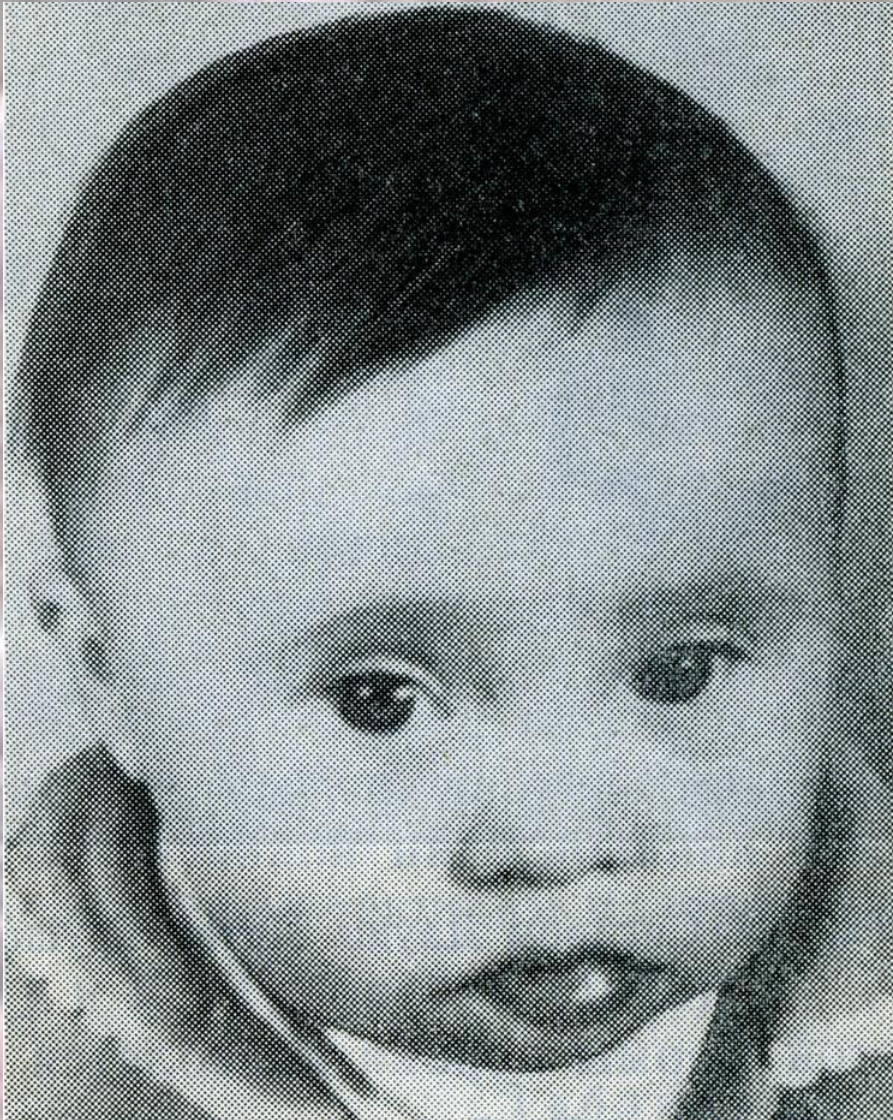
Почти **50%** транслокационных форм наследуется от родителей-носителей и **50%** - транслокации, возникшие **de novo**.

Транслокационный Синдром Дауна

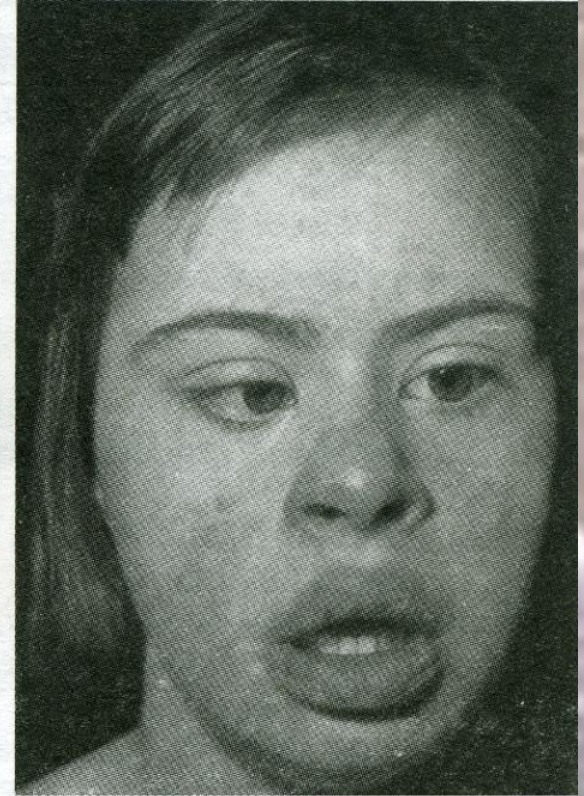
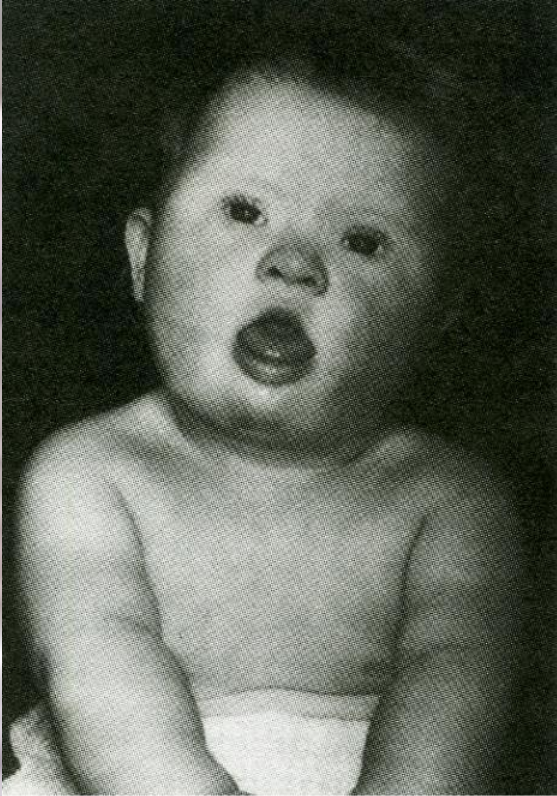
Клиника:

- 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.

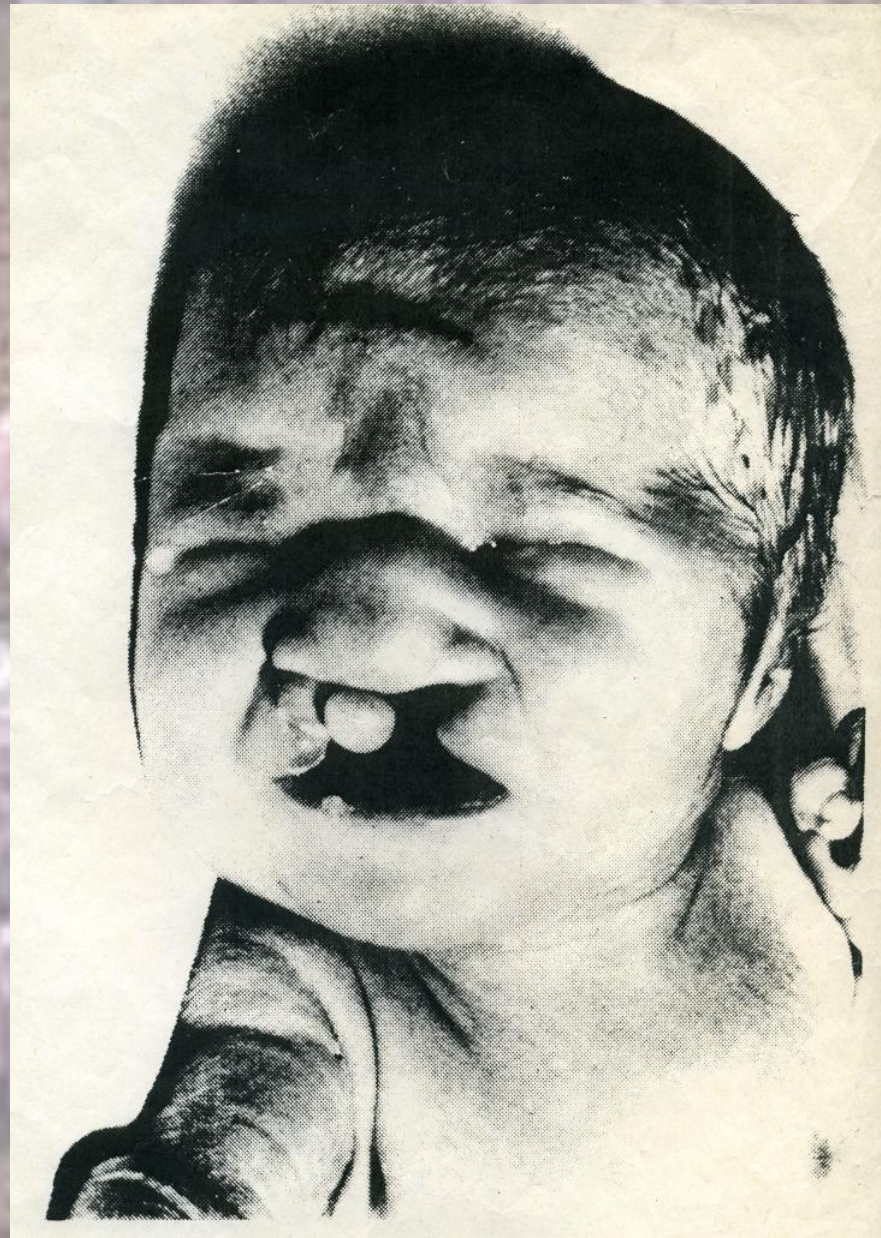
Транслокационный Синдром Патау
(= Патау = Трисомия 13).

*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

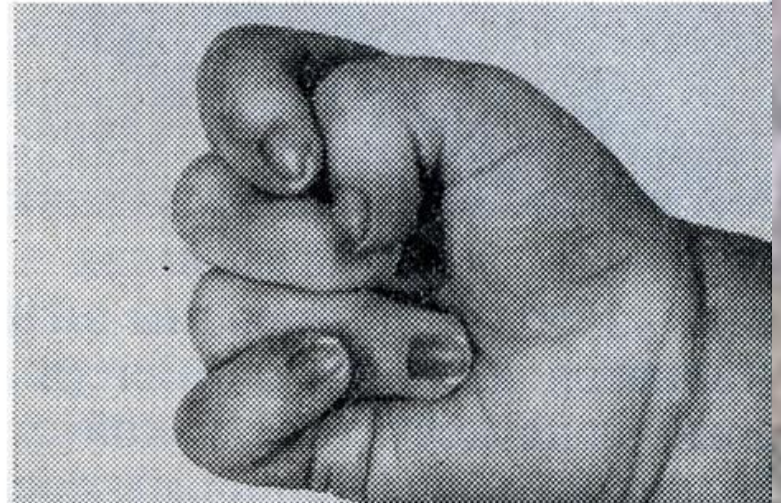
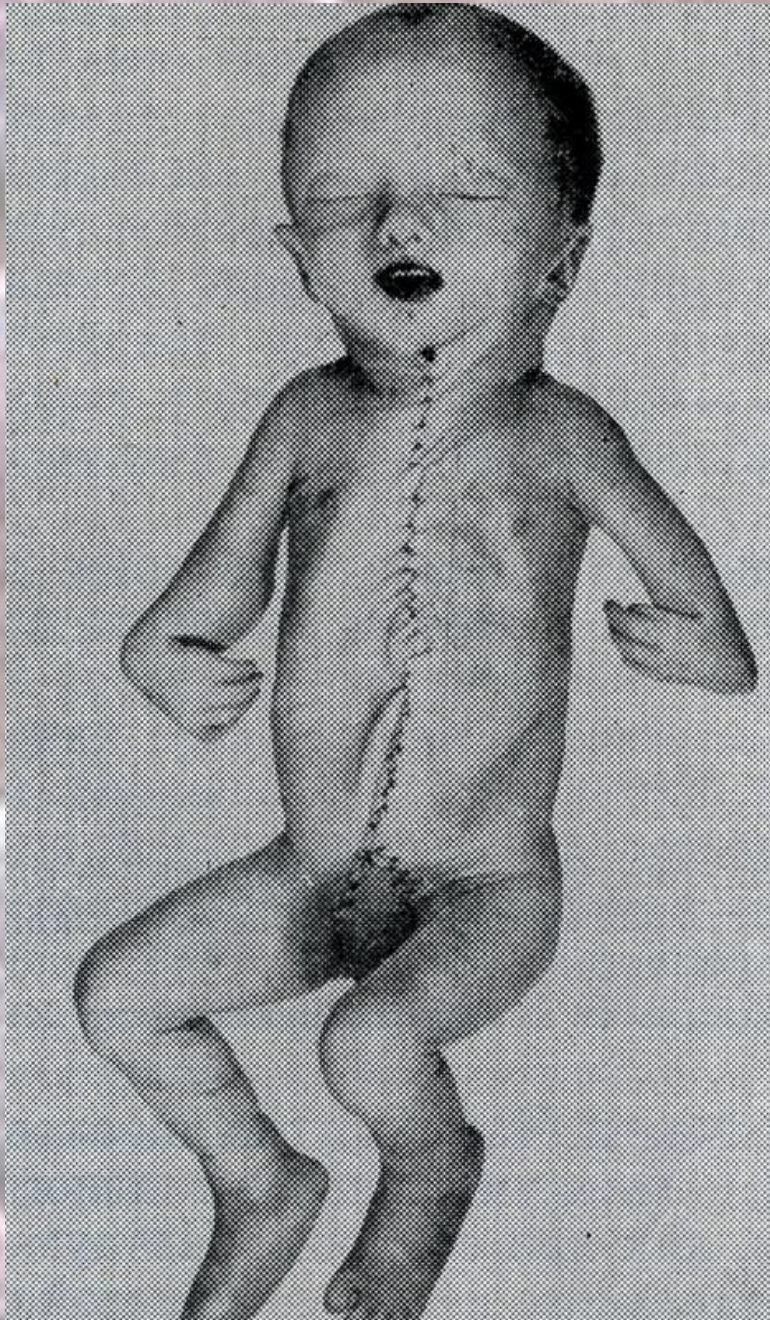


**Характерное
положение
пальцев**



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!**