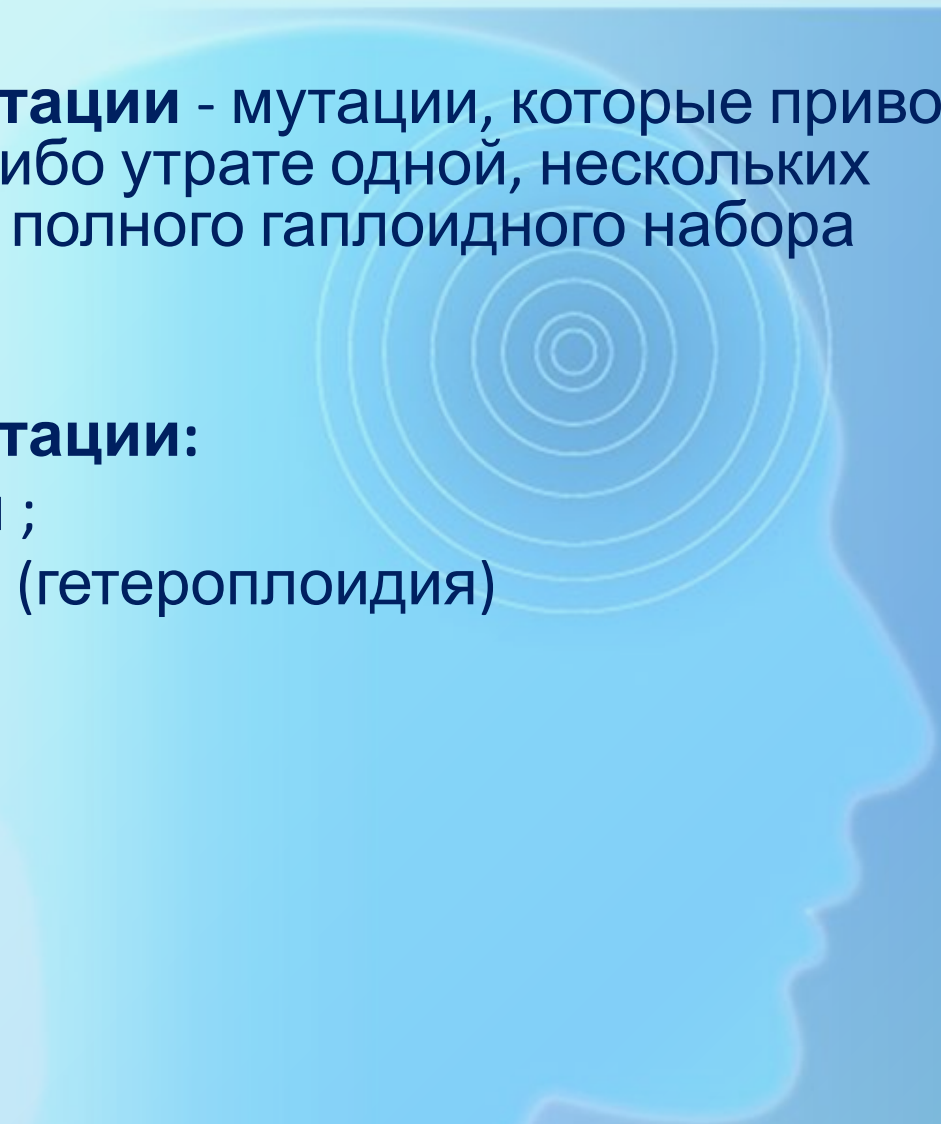


# Геномные мутации



- 
- **Геномные мутации** - мутации, которые приводят к добавлению либо утрате одной, нескольких хромосом или полного гаплоидного набора хромосом.
  - **Геномные мутации:**
    - полиплоидия ;
    - анеуплоидия (гетероплоидия)

## Геномные мутации

- **Полиплоидия** – кратное (*гаплоидному- n*) увеличение числа хромосом - образование организмов или клеток, геном которых представлен более чем двумя -3n, 4n, 6n и т. д. наборами хромосом).
- *Норма:*
  - 1n – гаплоидия (для половых клеток)
  - 2n – диплоидия (для соматических клеток)
- *Полиплоидия:*
  - 2n+ 1n - триплоидия
  - 2n+2n – тетраплоидия и т.д.

**Аллополиплоид** - имеются наборы хромосом, полученные при гибридизации от разных видов.

**Аутополиплоид** - увеличение числа наборов хромосом собственного генома, кратное n.

# Полиплоидии- у животных и человека приводит к гибели плода



Примеры полиплоидии редки, однако известны как абортивные триплоидные зародыши, так и триплоидные новорождённые (срок их жизни при этом не превышает нескольких дней) и диплоидно-триплоидные мозаики.

## Основные клинические проявления триплоидии

- небольшой вес
- широкий задний родничок с недоразвитыми затылочными и теменными костями черепа
- расщелина неба
- синдактилия 3 и 4 пальцев рук
- пороки сердца



Новорожденные с кариотипами  
69,XXX (верхний ряд) и 69,XXY (нижний ряд)

Источник: Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man: Second revised and expanded edition. - Walter de Gruyter: Berlin - New York. 2001. - 966 p.





### Механизмы формирования триплоидии

- диспермное оплодотворение 50-65%
- слияние диплоидной и гаплоидной гамет 20-35%
- эндорепликация одного из родительских геномов в диплоидной зиготе



### Механизмы формирования тетраплоидии

- нарушение цитокинеза при дроблении бластомеров
- слияние двух диплоидных гамет
- оплодотворения яйцеклетки тремя гаплоидными сперматозоидами



### Чистый вариант тетраплоидии у пациента в возрасте 26 месяцев

Источник: Guo-Soekio M, Milasik J, Stevanovic M, et al. Tetraploidy in a 26-month-old girl (cytogenetic and molecular studies) // Clin. Genet. 2002. V. 61. P. 62-65.



## Геномные мутации

- **Анеуплоидия** (гетероплоидия) — изменение числа хромосом, не кратное гаплоидному набору.

$2n \pm k$ , где  $k$  не равно  $n$ .

$2n + 1$  - трисомия

$2n + 2$  - тетрасомия

$2n - 1$  - моносомия

$2n - 2$  - нулисомия

Анеуплоидии возникают при нарушениях расхождения хромосом

## Типы прикрепления хромосом

### ПРАВИЛЬНОЕ ПРИКРЕПЛЕНИЕ

#### Биориентированное



Каждый кинетохор  
прикреплен к разному полюсу

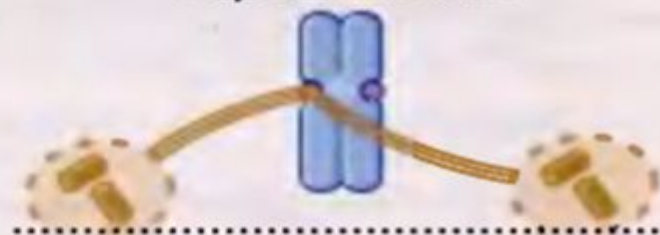
### НЕПРАВИЛЬНОЕ ПРИКРЕПЛЕНИЕ

#### Синтелическое



Оба кинетохора  
прикреплены к одному полюсу

#### Меротелическое



Один кинетохор  
прикреплен к двум полюсам

# Анеуплоидии

- Из всех вариантов анеуплоидий встречаются только:
  - трисомии по аутосомам,
  - полисомии по половым хромосомам (три-, тетра- и пентасомии),
  - из моносомий - только моносомия X.

## Примеры анеуплоидии у человека. Трисомии.

- **Синдром Дауна** — трисомия по 21-й хромосоме (21-я хромосома представлена тремя копиями).
- Кариотип: **47,XX,+21**



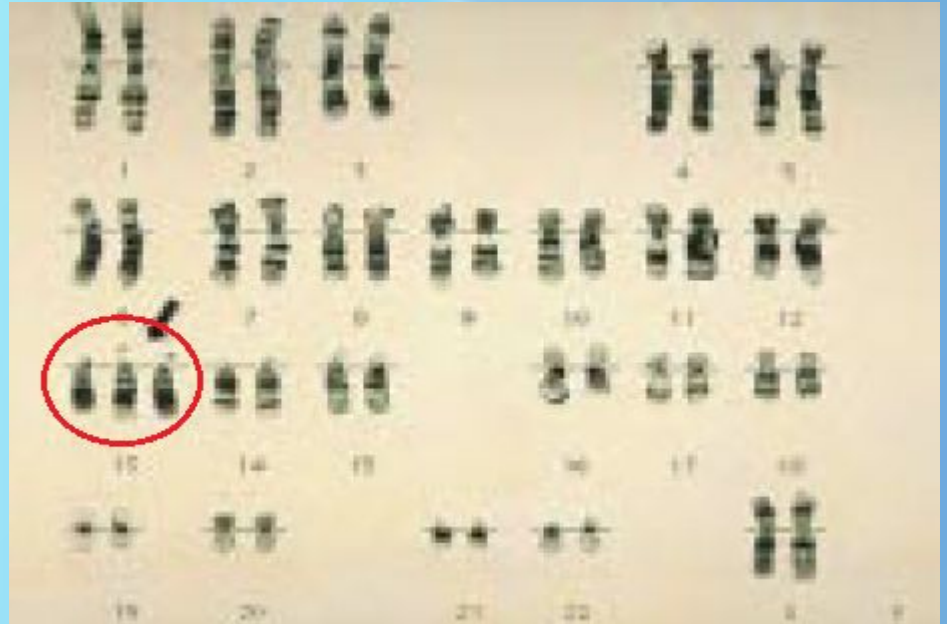
## Примерное количество генов в хромосомах человека

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

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



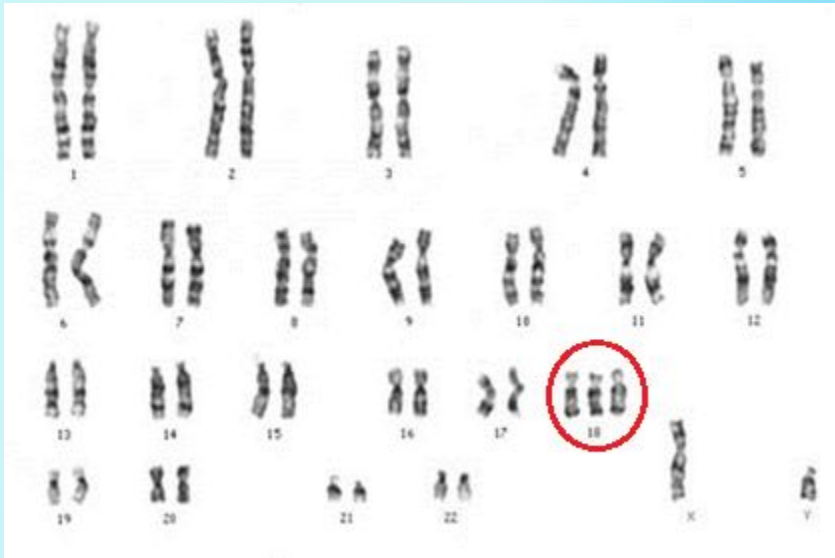
## Примеры анеуплоидии у человека. Трисомии.



- Синдром Патау - трисомия 13 (47, XX, +13)

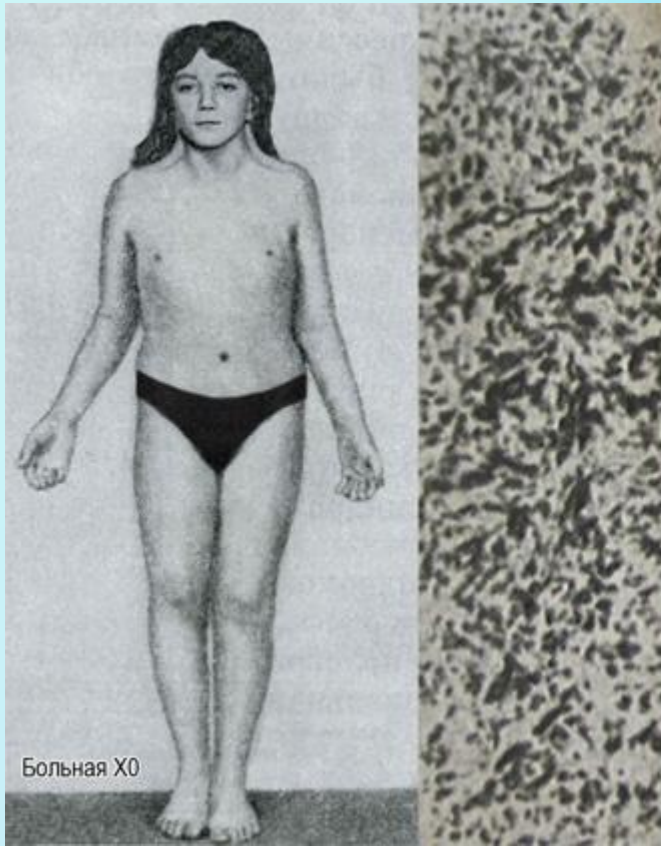


## Примеры анеуплоидии у человека. Трисомии.

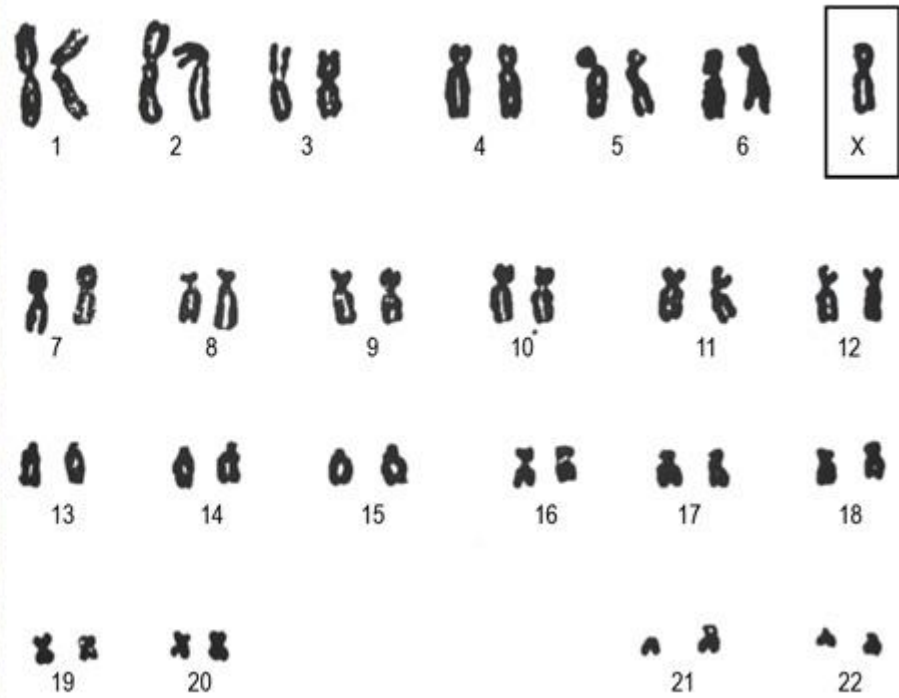


- Синдром Эдвардса - трисомия 18 (47,XY, +18)

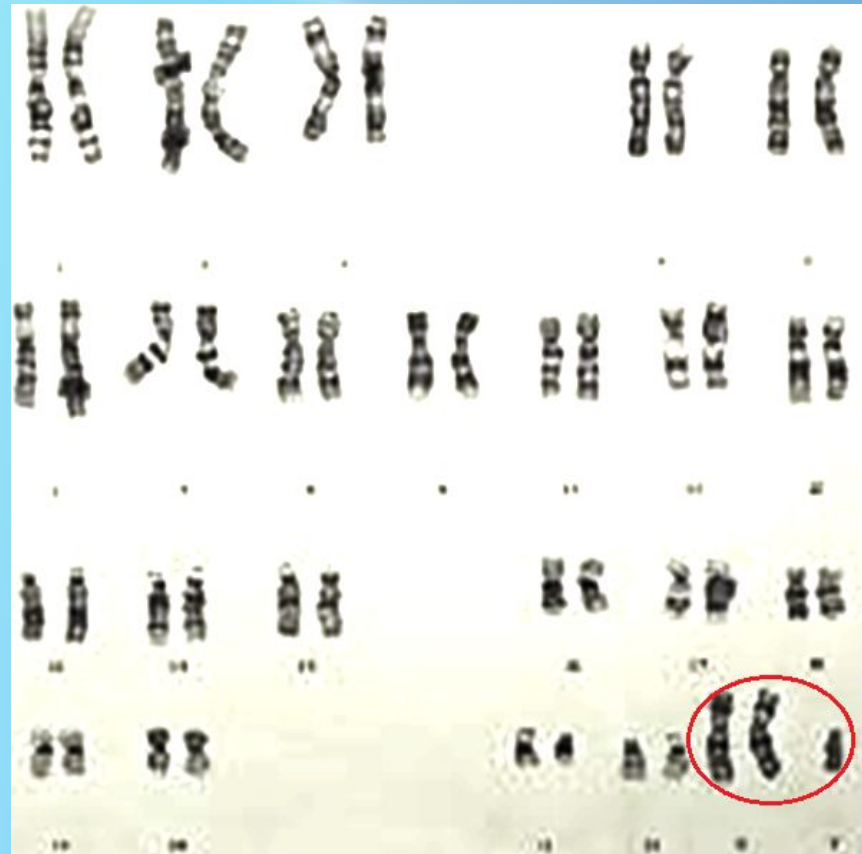
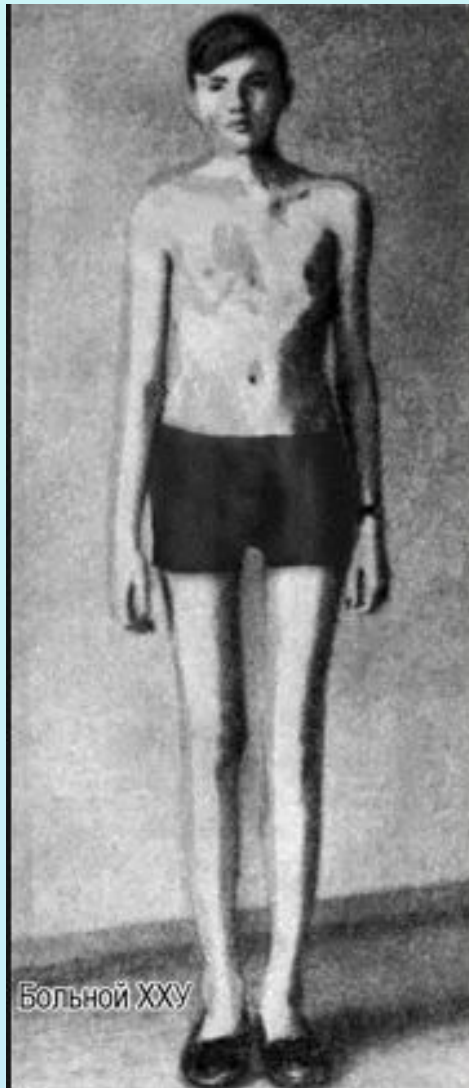
# Примеры анеуплоидии у человека. Моносомии.



Синдром Шерешевского-Тернера, 45 / X0



## Синдром Клайнфелтера - более одной X при наличии Y.



### Цитогенетические варианты:

- дисомия – 47, XXУ
- трисомия – 48, XXXУ
- тетрасомия – 49, XXXXУ

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

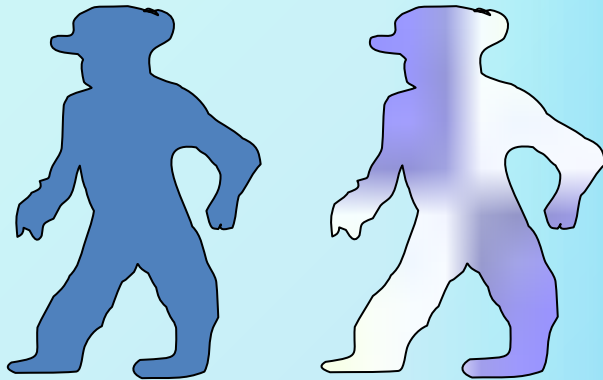


**Мозаицизм**



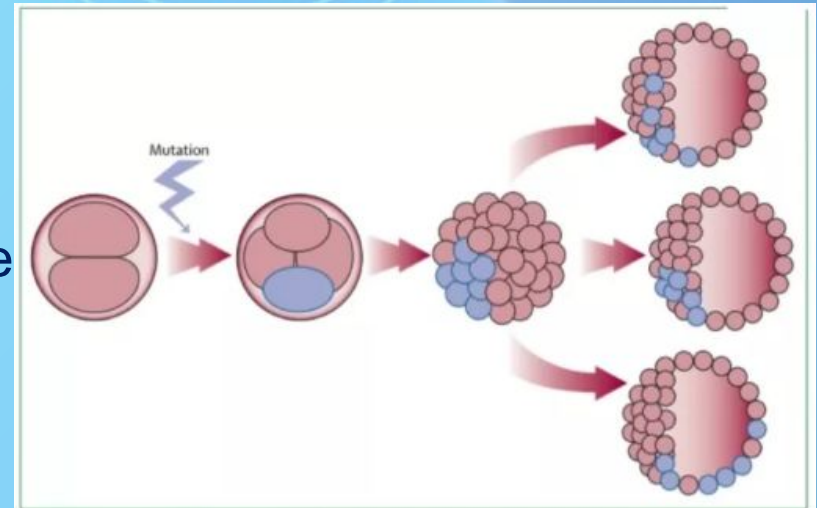
# Мозаицизм

- **Мутация в мейозе** дает нарушение во всех клетках потомка (генеративная мутация).



- **Мутация в митозе** дает нарушение только в потомстве данной клетки (соматическая мутация).

*Многоклеточный организм, в структуре которого присутствуют генетически разнородные популяции клеток, произошедшие из общей зиготы, называется **мозаик**.*



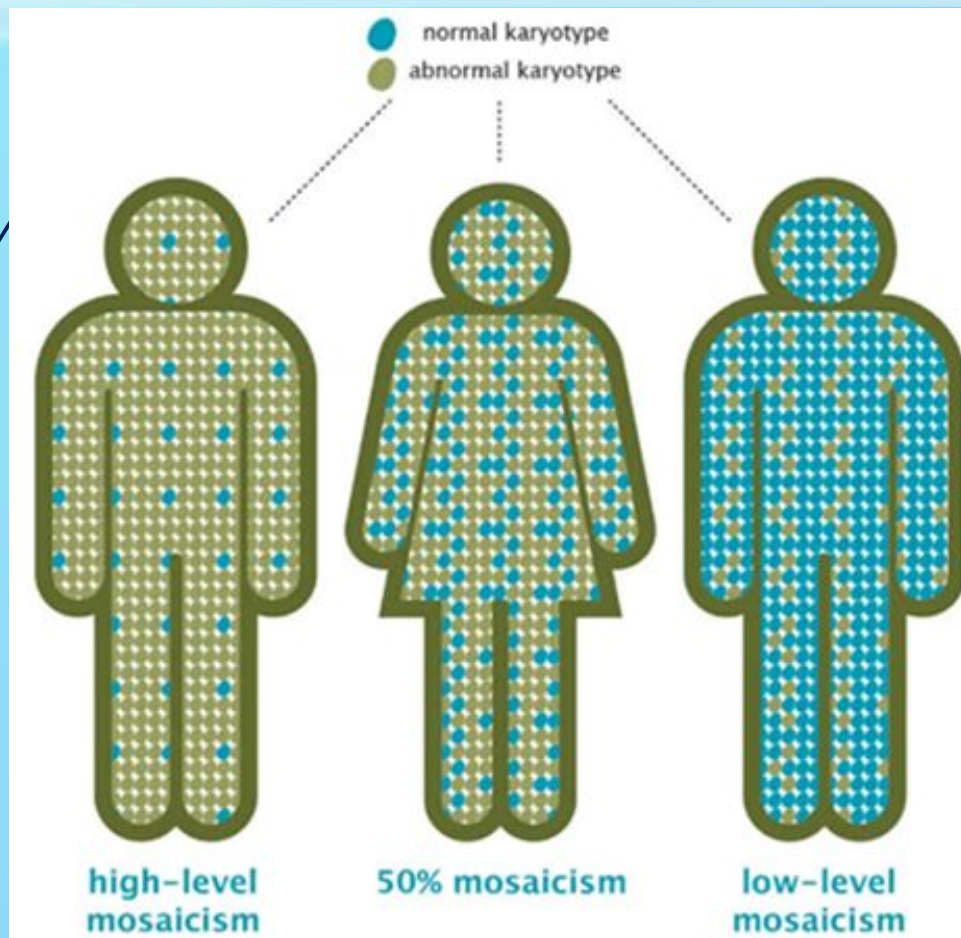


# Мозаицизм

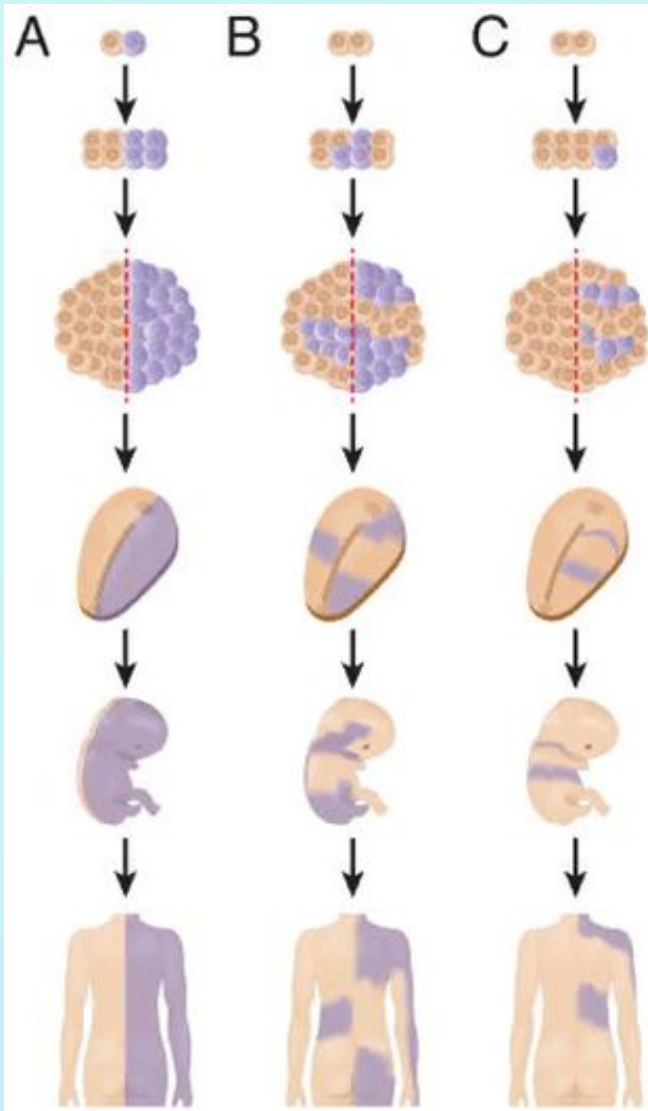
Большая часть мутаций - 3-4 сутки эмбрионального развития.

Примеры записи мозаичных кариотипов:

- $47,XY,+21(90\%) / 46,XY (10\%)$
- $47,XY,+21(50\%) / 46,XY (50\%)$
- $47,XY,+21(10\%) / 46,XY (90\%)$



## Период возникновения постзиготической мутации влияет на распределение мутантных клеток в организме.



**A.**

Мутации, возникающие во время первого митоза, приводят к поражению примерно половины клеток.

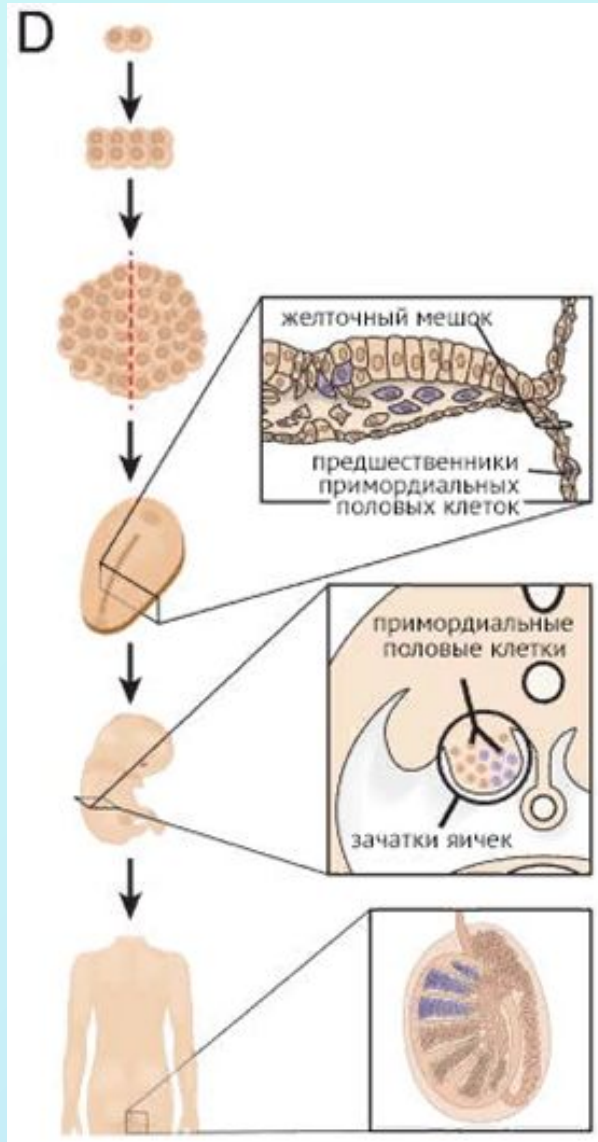
**B.**

Мутации, возникающие до определения лево-право висцеральной асимметрии, могут затрагивать обе стороны индивидуума.

**C.**

Мутации, возникающие после дифференциации правой и левой половин организма, могут быть ограничены только одной стороной индивидуума.

**Период возникновения постзиготической мутации влияет на распределение мутантных клеток в организме.**



**D.**

**Мутации, возникающие после дифференцировки первичных половых клеток, будут отсутствовать в соматических тканях.**

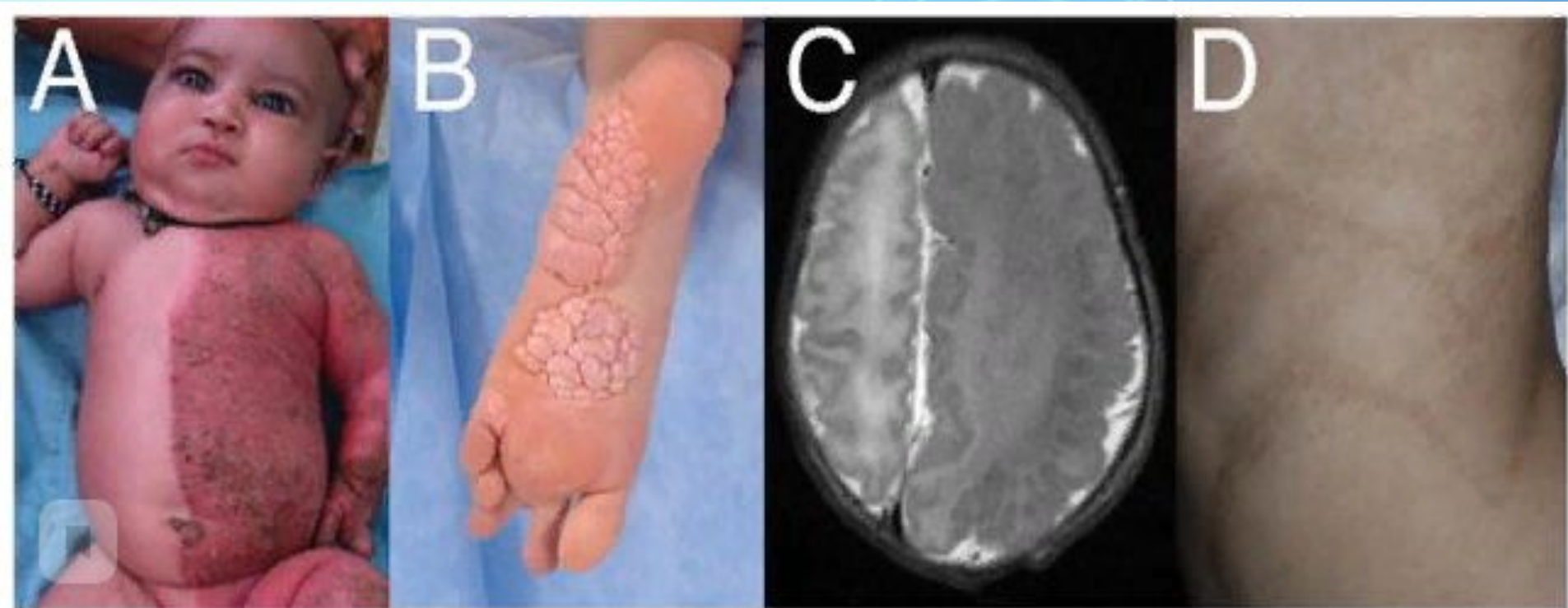
**Молекулярные исследования для выявления такого гонадного мозаицизма должны включать непосредственное изучение зародышевых клеток**

Период возникновения постзиготической мутации влияет на распределение мутантных клеток в организме.

- Если мозаицизм встречается **только в популяции клеток зародышевой линии**, индивидум **не будет иметь фенотипических проявлений**, но его **потомки унаследуют** данный признак.
- Если мозаицизм встречается **только в популяции соматических клеток**, фенотипический эффект будет зависеть от размера популяции мозаичных клеток и сроков возникновения мутаций. Такой **признак не будет передан потомству**.



# Фенотипические проявления мозаичных мутаций.



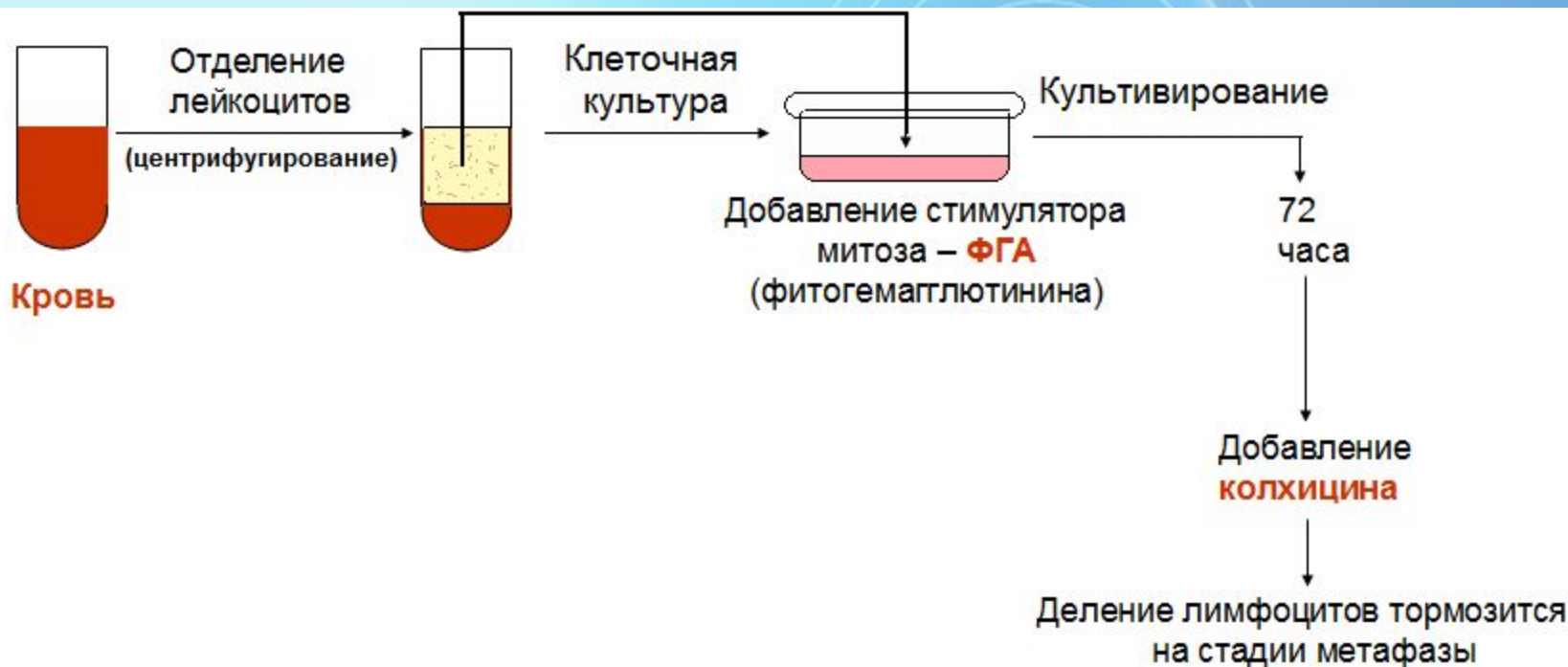
# Фенотипические различия.

Фенотип при полной и мозаичной форме синдрома Дауна.





# Метафазный анализ

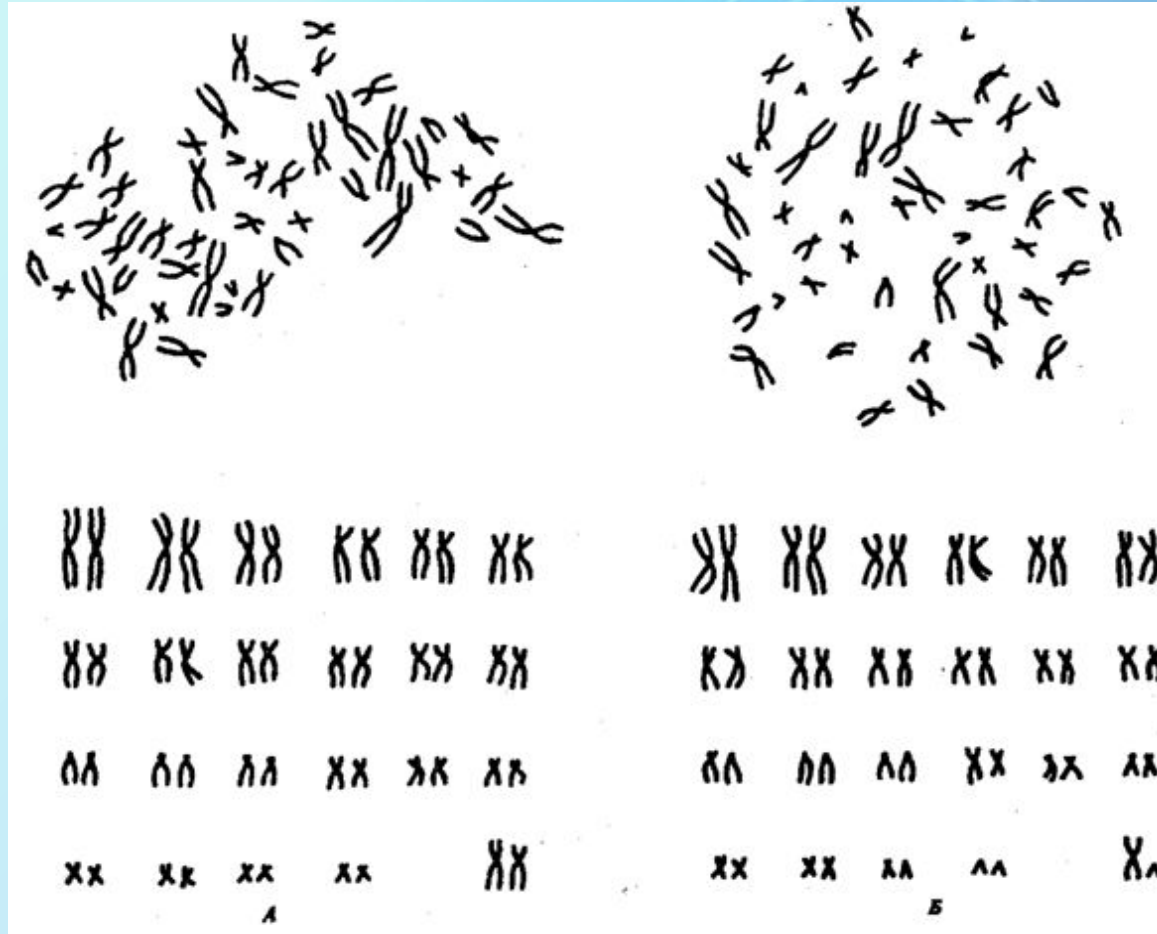


# Метафазный анализ



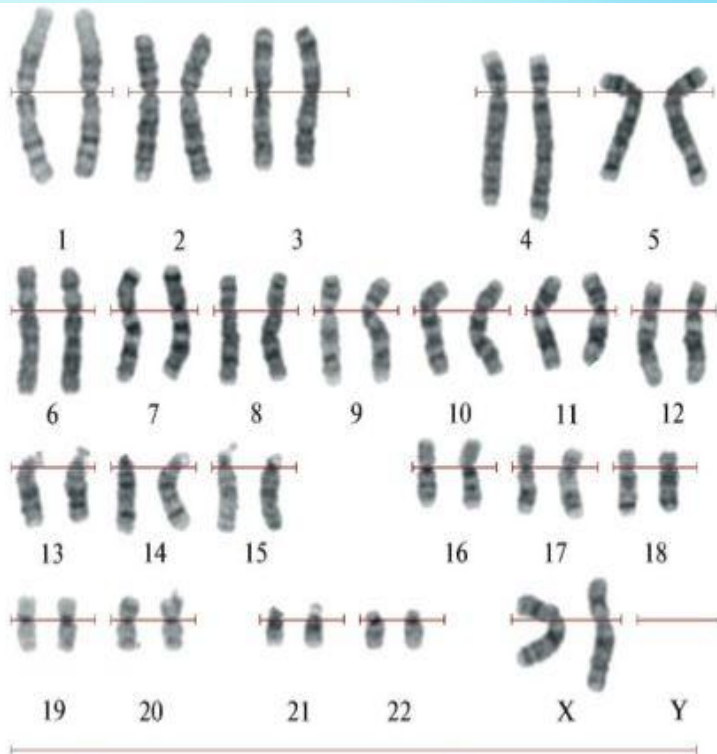
# Окраска хромосом. Рутинная окраска.

- Рутинная окраска, появилась в 50-х годах XX века.



# Окраска хромосом. Дифференциальное окрашивание.

- **Дифференциальная**, появилась в конце 60-х годов (G, R, Q и C методы). Парижская конференция закрепила за каждой хромосомой номер, ввела обозначения для мутаций.



# Классификация хромосом основанная на дифференциальной окраске (G-окраска).

Группа	Число пар	Номер	Размер	Форма
A	3	1, 2, 3	Крупные	1, 3 — метацентрические, 2 — субметацентрические
B	2	4, 5	Крупные	Субметацентрические
C	7	6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	Средние	Субметацентрические
D	3	13, 14, 15	Средние	Акроцентрические, спутничные (вторичная перетяжка в коротком плече)
E	3	16, 17, 18	Мелкие	Субметацентрические
F	2	19, 20	Мелкие	Метацентрические
G	2	21, 22	Мелкие	Акроцентрические, спутничные (вторичная перетяжка в коротком плече)

Практическое задание N 1.  
**Заполнить рабочую тетрадь.**





## Рабочая тетрадь к лабораторной работе N 5.

### Тема. Анализ кариотипа.

Цель: Изучить типы хромосомных мутаций.

Задания для самостоятельной внеаудиторной работы студентов по теме.

1. Ознакомиться с теоретическим материалом по теме занятия с использованием конспектов лекций или учебной литературы.
2. Заполнить терминологический словарь:

Хромосома	
Кариотип	
Центромера	
Теломера	
Хромосомные мутации	
Геномные мутации	
Кариотипирование	
Мозаицизм	
Лайонизация X-хромосомы	
Маркерная хромосома	
FISH	

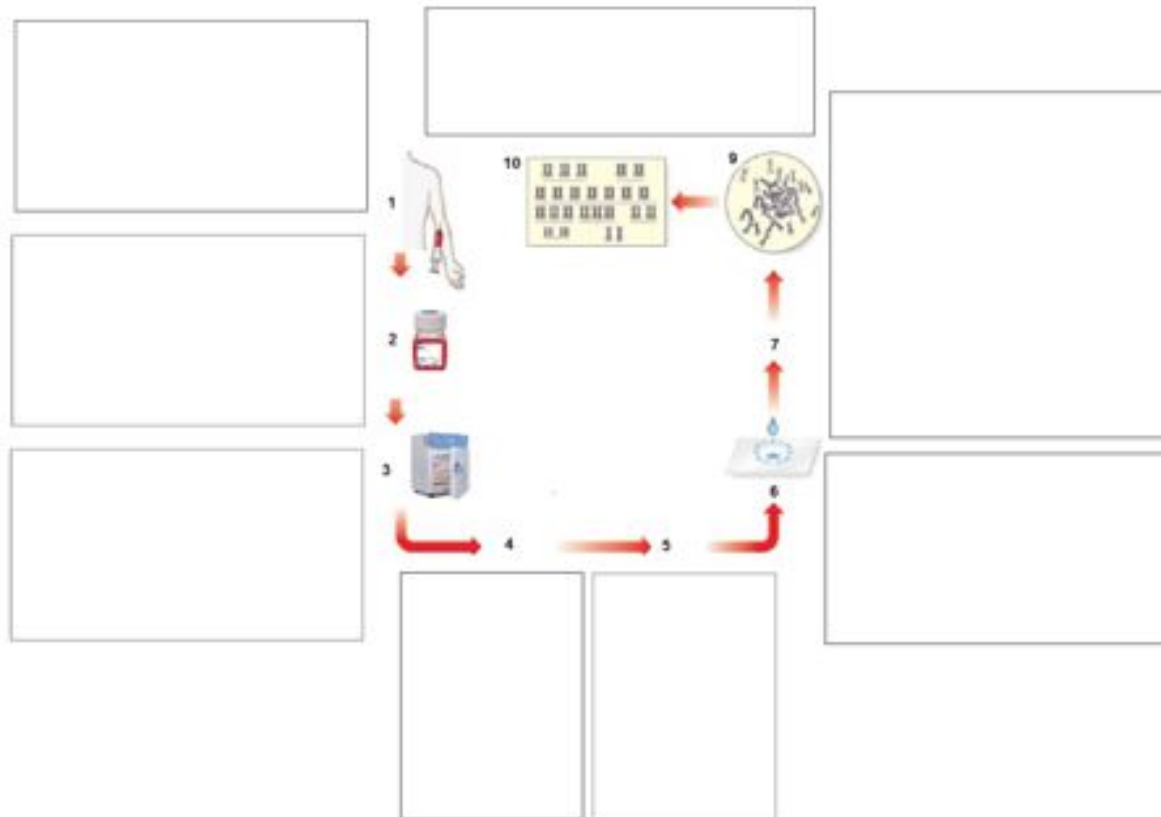
3. Распределение хромосом кариотипа человека по группам в соответствии с Денверской классификацией.

Заполнить таблицу.

Группа	Число пар	Номер	Морфологический тип хромосом
А			
В			
С			
Д			
Е			
F			
G			

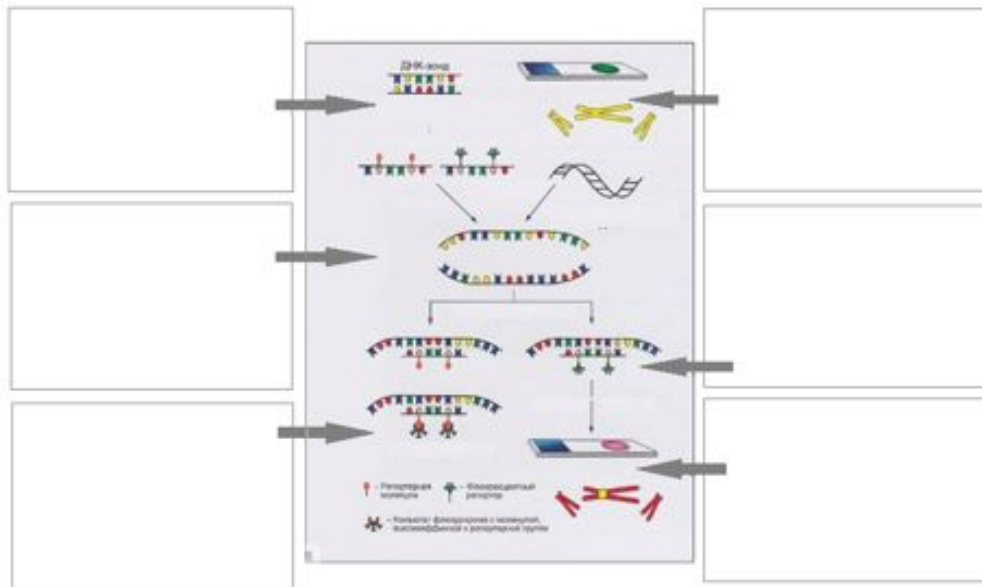
#### 4. Стандартное цитогенетическое исследование (метафазный анализ).

На схеме указать основные этапы культивирования лимфоцитов периферической крови при стандартном кариотипировании.



### 5. Молекулярно-цитогенетическое исследование. FISH-метод.

На схеме указать основные этапы реакции флюоресцентной in situ гибридизации (FISH).



### 6. Определить тип геномных мутаций.

	3n	
	4n	
	(2n-2)	
	(2n-1)	
	(2n+1)	
	(2N+2)	

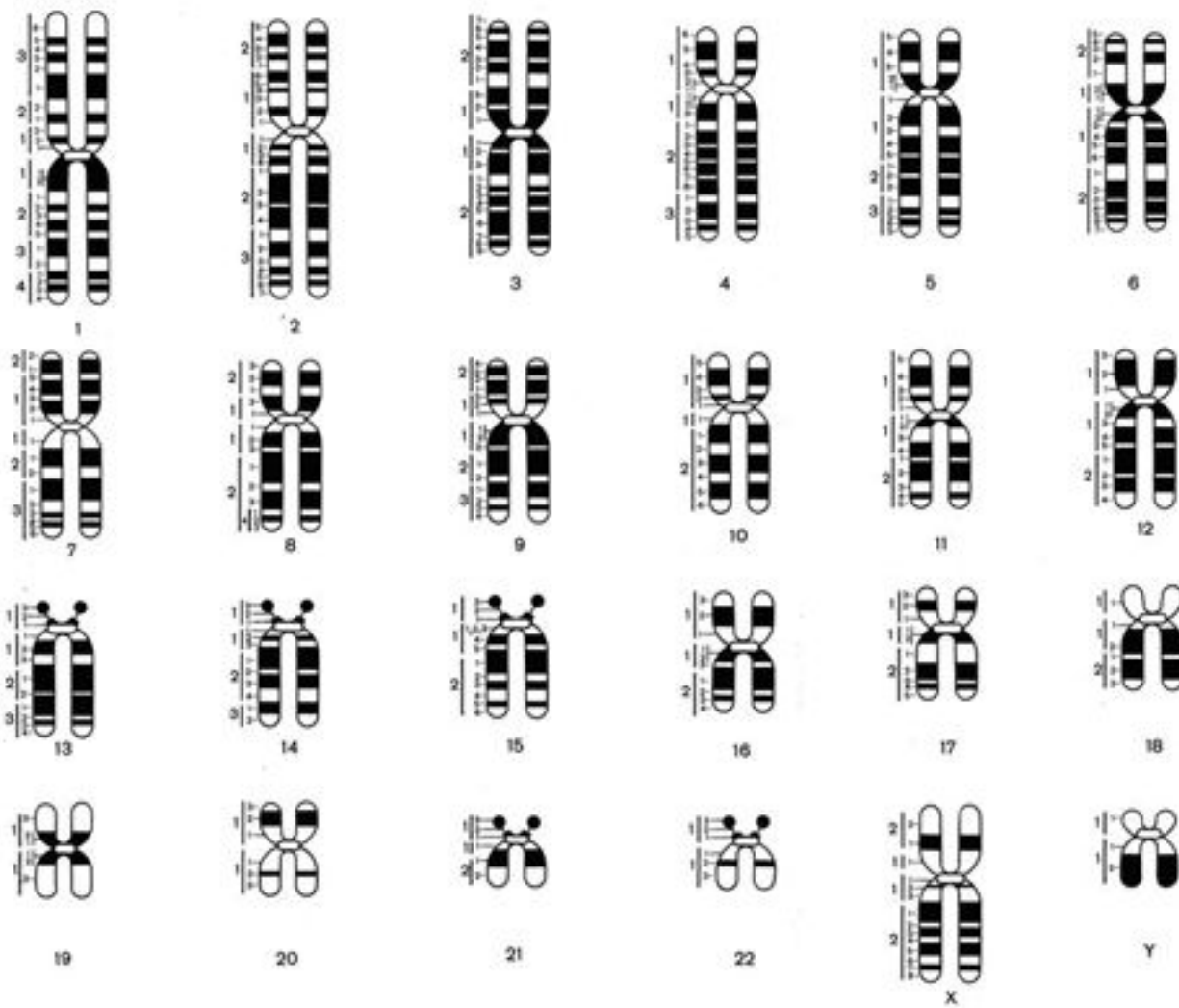
# Практическое задание № 2

## Метафазный анализ

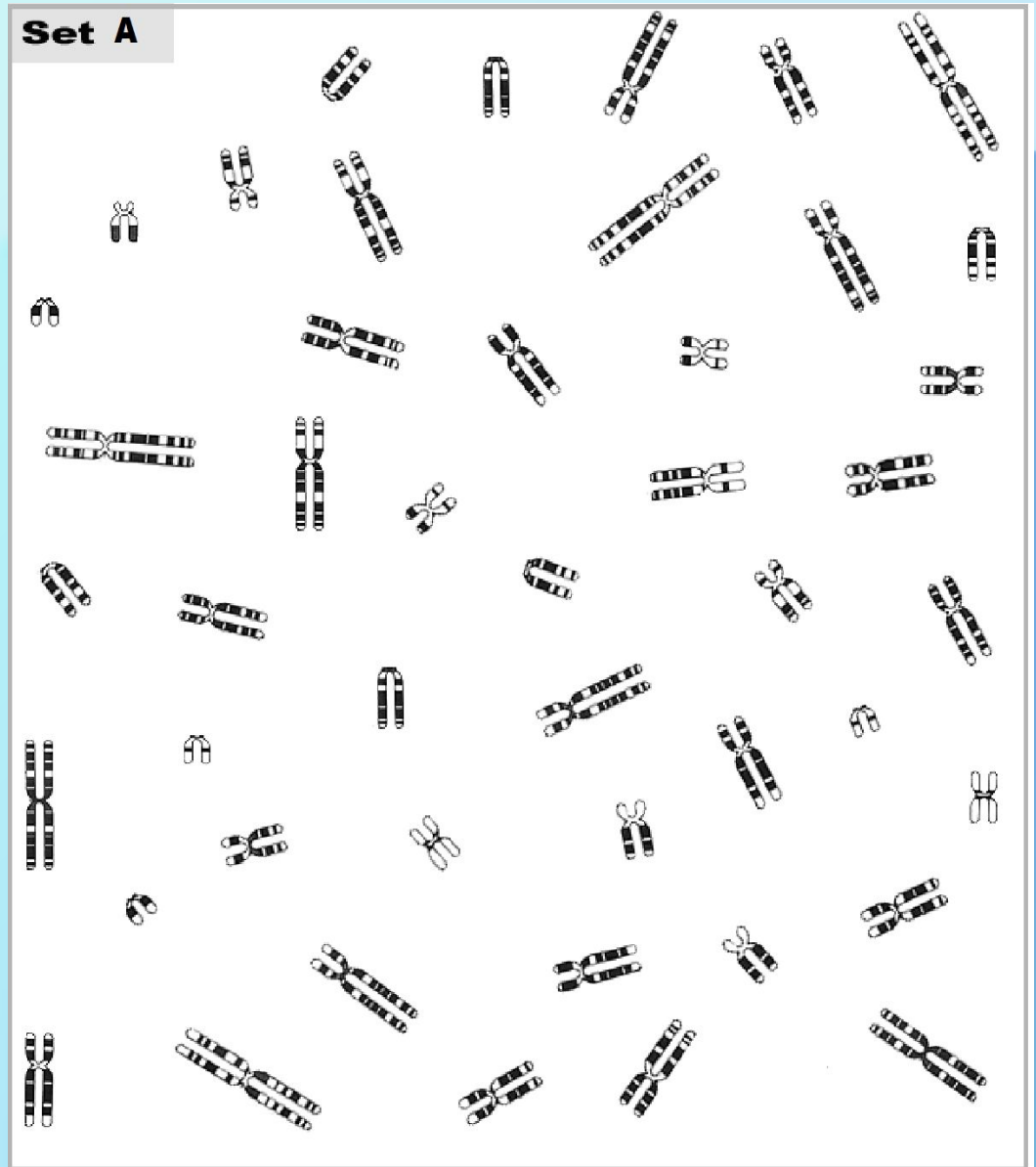




Бланк 1.  
Нормальный кариотип человека



# Бланк «Метафазы»



# Set A

## Результат цитогенетического исследования

1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	

Результат

Кариотип: \_\_\_\_\_

Выявленные нарушения: \_\_\_\_\_

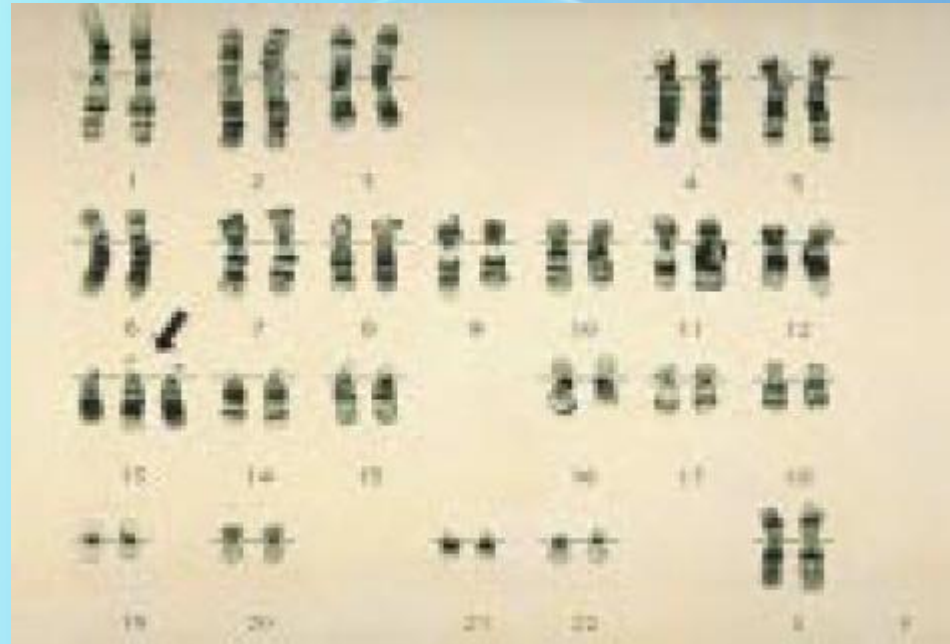
Заключение: \_\_\_\_\_

# Трисомии. Синдром Дауна. Трисомия 21



- 47, XX, +21

# Трисомии. Синдром Патау. Трисомия 13

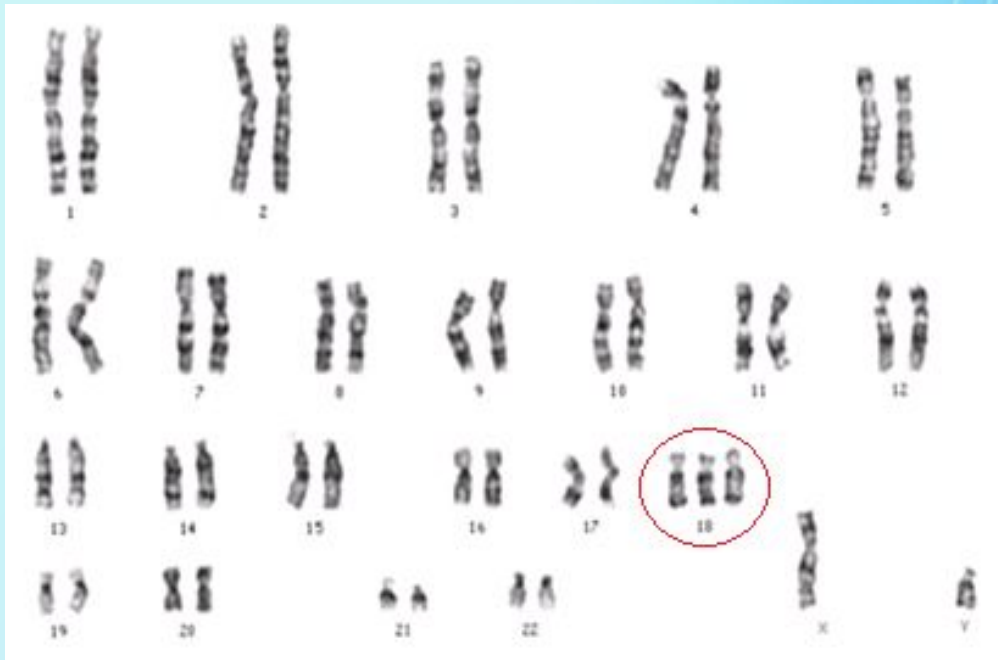


- 47, XX, +13

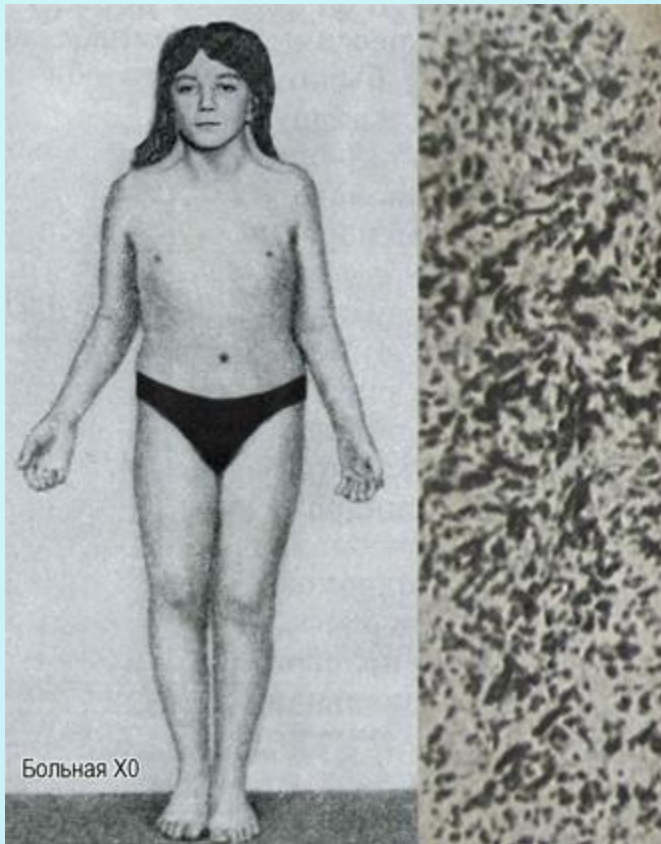


# Трисомии. Синдром Эдвардса. Трисомия 18

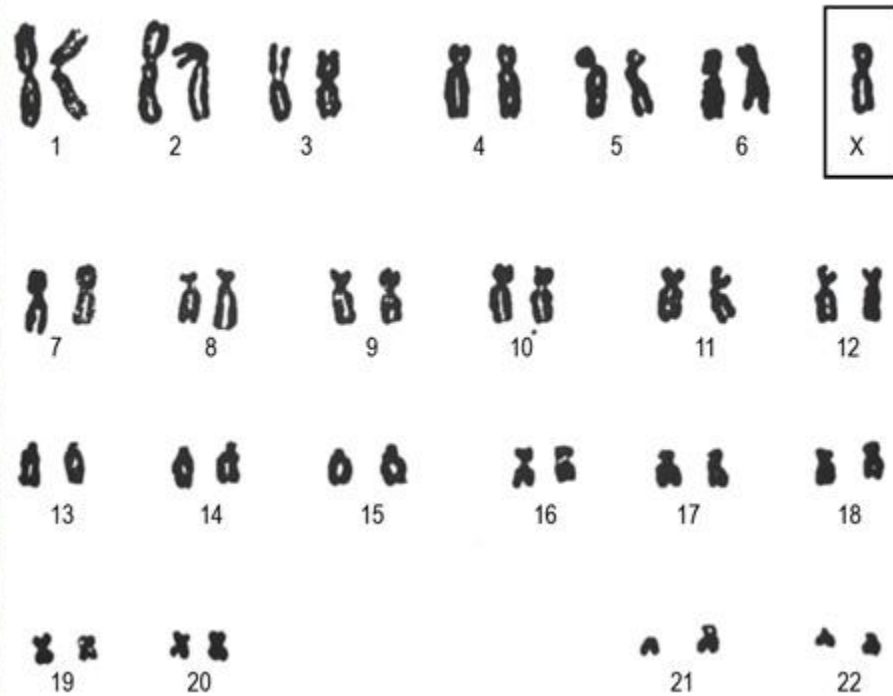
- 47,Ху, +18



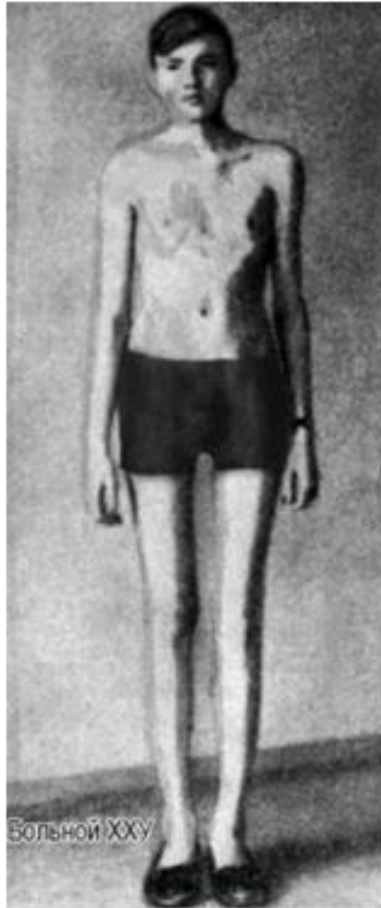
# Моносомии. Синдром Шерешевского-Тернера



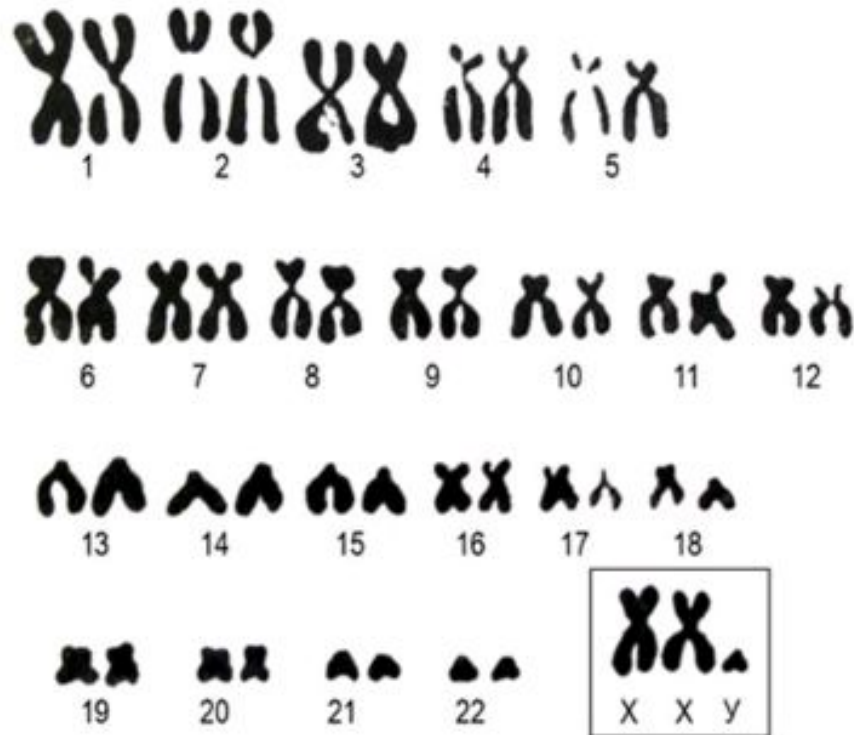
Синдром Шерешевского-Тернера, 45 / XO



# Синдром Клайнфельтера (более одной X при наличии Y)

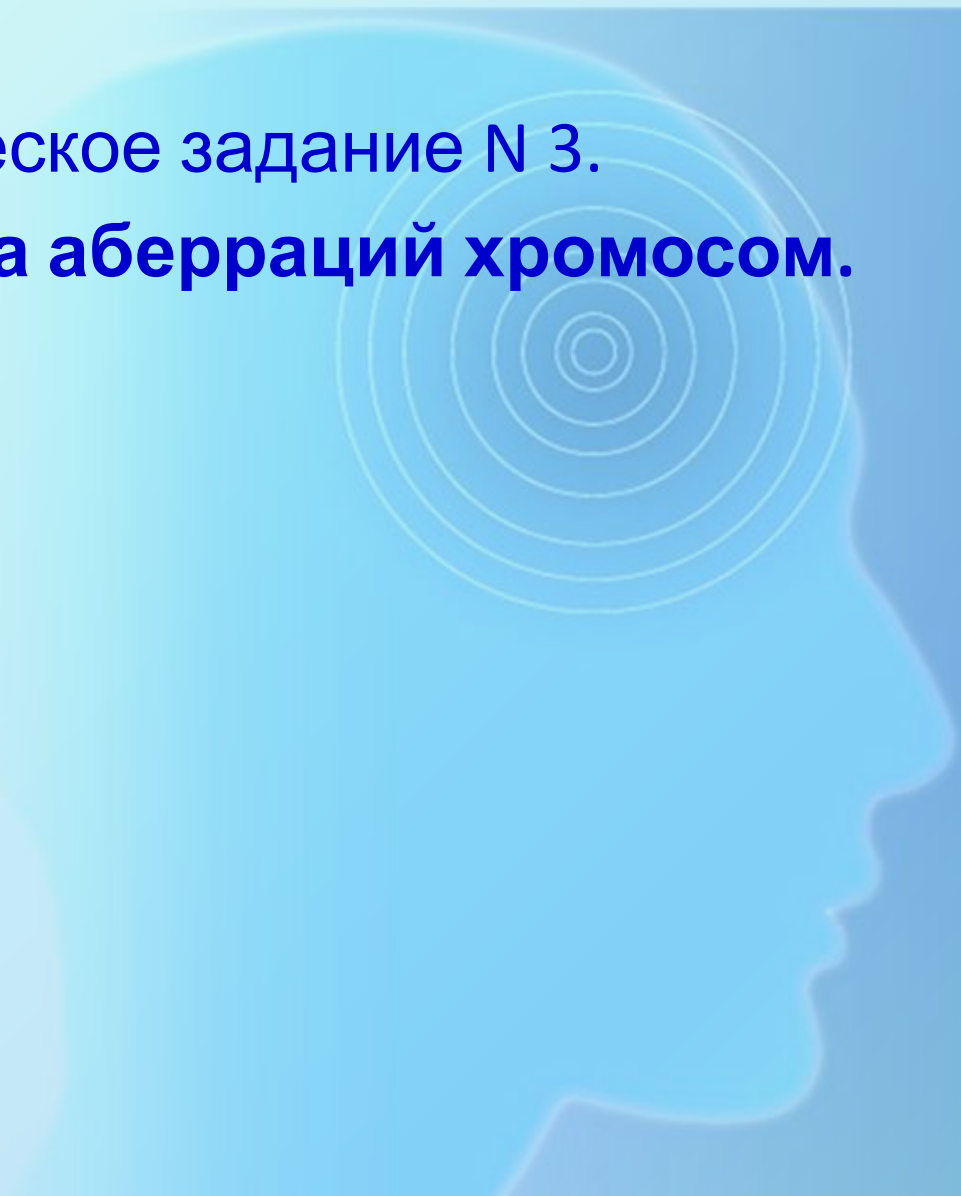


Синдром Клайнфельтера, 47 / XXY





Практическое задание N 3.  
**Номенклатура aberrаций хромосом.**

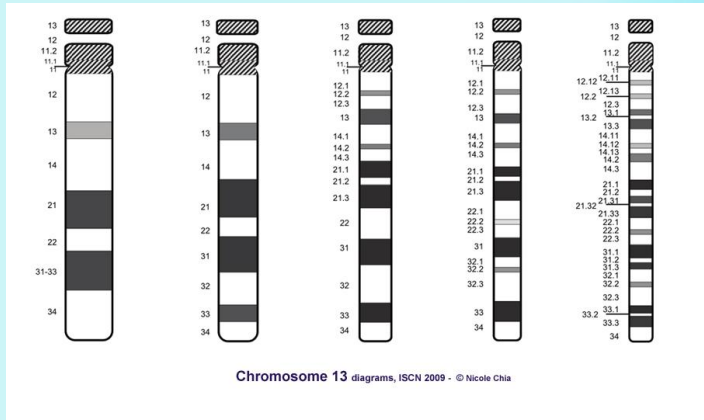




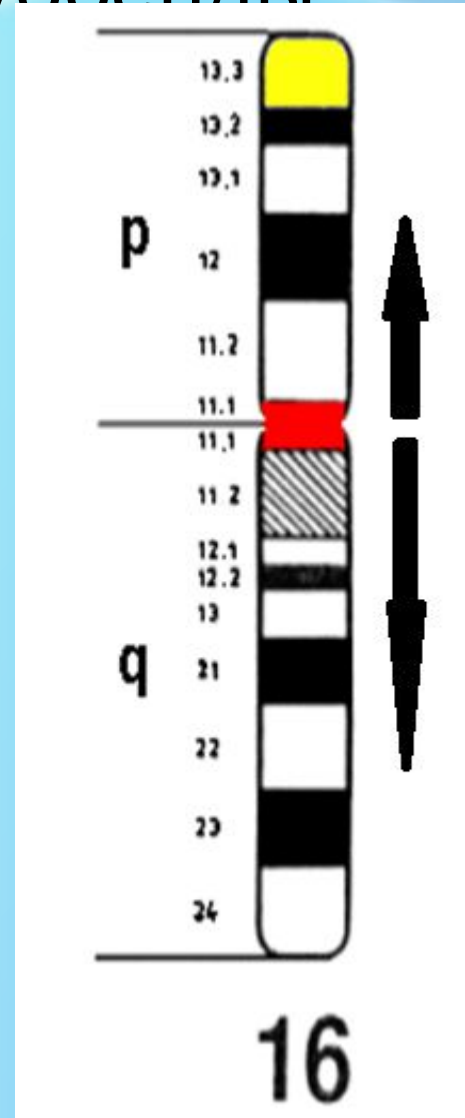
# Современная номенклатура хромосомных мутаций.

p	- короткое плечо хромосомы	cen	- центромера
q	- длинное плечо хромосомы	chr	- хромосома
(+)	- увеличение длины плеча	dn	вновь возникшая хромосомная аномалия (de novo)
(-)	- уменьшение длины плеча	dic	- дицентрик
i	- изохромосома	fra	- ломкий участок (фрагильный)
r	- кольцевая хромосома	mar	- маркерная хромосома
del	- делеция	mos	- мозаик
dup	- дупликация	s	- спутник
ins	- инсерция (вставка)	stk	- спутничная нить
inv	- инверсия	tel	- теломера
(p+q-) или (p-q+)	- перицентрическая инверсия	h	- конституциональный гетерохроматин
t	- транслокация	qter	- конец длинного плеча
rcpt	- реципрокная транслокация	add	дополнительный материал неизвестного происхождения
robt	Робертсоновская транслокация	pat	- отцовское происхождение
pter	- конец короткого плеча	mat	- материнское происхождение
ter	терминальный или концевой участок	x	множественные копии перестроенных хромосом
::	- разрыв и соединение	:	- разрыв (без соединения)

# Плечи (р-короткое плечо, q –длинное плечо) делят на районы (бенды) и суббенды



- Разрешающая способность дифференциальной окраски (количество полос (бэндов)) зависит от степени конденсации хроматина – чем меньше конденсация, тем больше полос визуализируется.



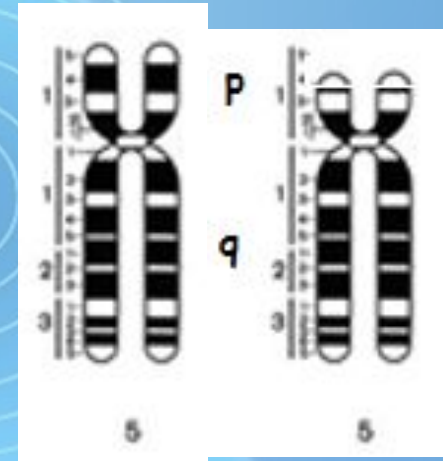
- Нумерация бендов ведется от центromеры (показано стрелками). Короткое плечо вверх от центromеры, длинное – вниз.

# Номенклатура aberrаций хромосом или ... как записывается результат хромосомного анализа

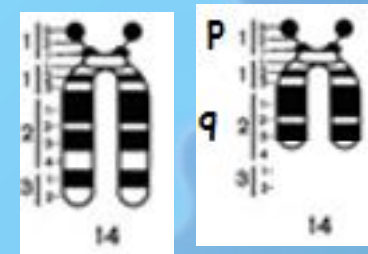
**del** (deletion) – делеция

*Например:*

- **46,XX,del (5p)** — женщина 46 хромосомами, с делецией короткого плеча хромосомы 5



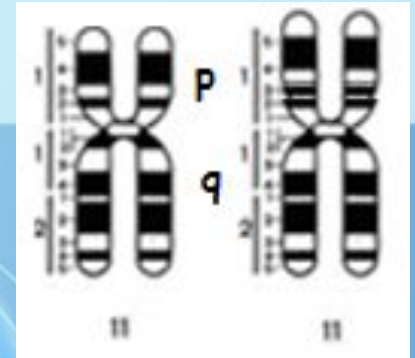
- **46,XX,del(14)(q23)** – женщина с 46 хромосомами, делецией сегмента 23 длинного плеча 14 хромосомы



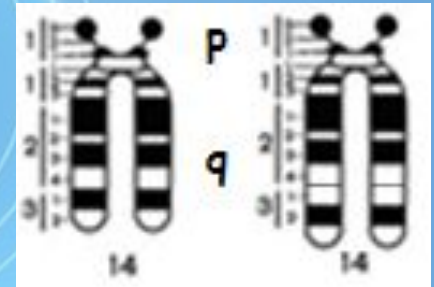
**dup** (duplication) - дупликация

Например:

- **46,XY,dup(11)(q12)** — мужчина с 46 хромосомами, с дупликацией сегмента q12 хромосомы 11



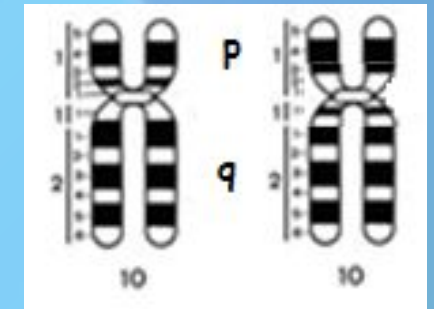
- **46,XY,dup(14)(q22q25)** — мужчина с 46 хромосомами, с дупликацией длинного плеча 14 хромосомы, включающей с 22 по 25 сегменты.



**inv** (Inversion) - инверсия

Например:

- **46,XY,inv(10)(p13q12)** — мужской кариотип, перичентрическая инверсия 10 хромосомы с точками разрыва p13 и q12



t (translocation) - транслокация

rcp (reciprocal translocation) – реципрокная транслокация

*Например:*

- **46,XX,t(2;4)(q21;q21)** — женщина с реципрокной транслокацией, включающей длинное плечо хромосомы 2, начиная с сегмента 2q21, и длинное плечо хромосомы 4, начиная с сегмента 4q21.

rob (Robertsonian translocation) – Робертсоновская транслокация

*Например:*

- **45,XX,rob (14q21q)** — женщина со сбалансированной робертсоновской транслокацией длинных плеч хромосом 14 и 21, или 46,XX,-14,



**i или iso (Isochromosome)** - изохромосома

Например:

- **46,X,i(Xq)** — женский кариотип, одна из хромосом X представлена изохромосомой по длинному плечу

**r (ring chromosome)** – кольцевая хромосома

Например:

- **46,XX,г(16)** — женщина с кольцевой хромосомой 16
- **46,XX,r(7)(p22q36)**
  - Female with 46 chromosomes with a 7 chromosome ring. The end of the short arm (p22) has fused to the end of the long arm (q36) forming a circle or 'ring'

**fra - ломкий сайт**

Например: **46, XX, (fra-X)**

# Номенклатура aberrаций хромосом или ... как записывается результат хромосомного анализа

## Анеуплоидии

- **полная трисомия/моносомия** (во всех клетках).

*Пример:*

- **47,XY,+13** – мужской кариотип с 47 хромосомами, трисомия по 13 хромосоме (синдром Патау);

- **47,XX,+21** – женский кариотип с 47 хромосомами, трисомия по 21 хромосоме (синдром Дауна)

- **мозаичная форма**

*Пример:* 50% 46,XX: 25%47,XXX :25%45,X0

Рабочая тетрадь к лабораторной работе N 4.

Тема. Анализ кариотипа.

Цель: Изучить типы хромосомных мутаций.

Задания для самостоятельной внеаудиторной работы студентов по теме.

1. Ознакомиться с теоретическим материалом по теме занятия с использованием конспектов лекций или учебной литературы.
2. Заполнить терминологический словарь:

Хромосома	
Кариотип	
<u>Центромера</u>	
<u>Теломера</u>	
Хромосомные мутации	
Геномные мутации	
<u>Бессполночные</u>	
<u>Митозомы</u>	
<u>Формирование X-хромосомы</u>	
<u>Дериватив хромосомы</u>	
Маркерная хромосома	
FSH	

3. Распределение хромосом кариотипа человека по группам в соответствии с Денверской классификацией. Заполнить таблицу.

Группа	Число пар	Номер	Морфологический тип хромосом
A			
B			
C			
D			
E			
F			
G			

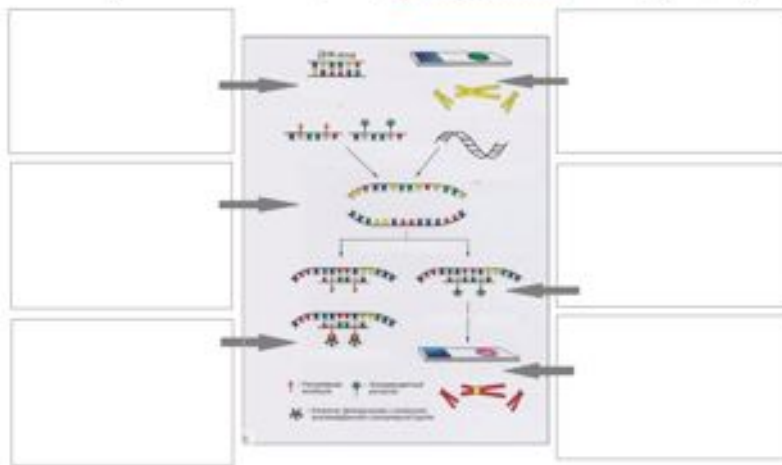
4. Стандартное цитогенетическое исследование (метафазный анализ).

На схеме указать основные этапы культивирования лимфоцитов периферической крови при стандартном кариотипировании.



5. Молекулярно-цитогенетическое исследование. FISH-метод.

На схеме указать основные этапы реакции флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH).



6. Определить тип геномных мутаций.

	3n	
	4n	
	(2n-2)	
	(2n-1)	
	(2n+1)	
	(2N+2)	

Работа 2. Определить тип хромосомных мутаций, дать определения.

Структурные изменения хромосом	Тип хромосомной aberrации (мутации)
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

Работа 8.

1). Изучить современную номенклатуру хромосомных мутаций.

p		p10	
q		q10	
(+)		ps	
(-)		ps	
i		fs	
r		rs	
del		ds	
del		x	
ins		is	
ins		is	
(p-q-) или (p-q+)		h	
t		qts	
rsb		rsb	
rsb		rsb	
rsb		rsb	
rsb		x	
::		del	
:			

2). Используя номенклатуру хромосомных мутаций расшифровать запись кариотипа:

46,XX,del(5p)	
46,XY,dup(11)(q12)	
46,XY,inv(10)(p13q12)	
46,X(X)(q)	
45,XX,rob(14q21q)	
46,XX,(5q-X)	
47,XY,+13	
50%46,XX 25%47,XXX 25%45,X0	
46,XX,(7)(p12q36)	

3). Используя номенклатуру хромосомных мутаций сделать запись кариотипа:

Женщина с 46 хромосомами, делецией сегмента 23 длинного плеча 14 хромосомы	
Мужчина с 46 хромосомами, с дупликацией длинного плеча 14 хромосомы, включающей с 22 по 25 сегменты	
Женщина с реципрокной <del>rsb(14q21q)</del> , включающей длинное плечо хромосомы 2, начиная с сегмента 2q21, и длинное плечо хромосомы 4, начиная с сегмента 4q21.	
Женщина с кольцевой хромосомой 16	
Женщина с 47 хромосомами, <del>rsb(21q)</del> по 21 хромосоме (олндром Дауна)	