



Классификация хромосомных аномалий

Хромосомные аномалии подразделяют на геномные и структурные. Первые связаны с изменением числа хромосом, вторые — их структуры.

Геномные мутации

Геномные мутации могут затрагивать весь геном или отдельные хромосомы. Напомним, что в норме в каждой соматической клетке человека имеется диплоидный набор хромосом, равный 46. Любые отклонения от этого модального числа являются численными аномалиями — гетероплоидией. При этом изменения числа хромосом могут быть либо кратными гаплоидному набору, либо некратными ему.

У человека изменения числа хромосом на уровне гаплоидного генома ограничиваются триплоидией ($3n = 69$) — наличием лишних 23 хромосом, которые могут иметь отцовское или материнское происхождение. При этом кариотип 69,XYU летален, в то время как триплоидия 69,XXX и 69,XXY вполне совместима с внутриутробным развитием и живорождением.

Тетраплоидия ($4n = 92$) как конституциональная форма кариотипа представлена только в клетках эмбрионов до стадии бластоцисты. Однако тетраплоидия характерна и для некоторых тканей (клетки трофобласта, печени, мегакариоциты).

Анеуплоидия — изменения числа отдельных хромосом, некратные гаплоидному набору, представлена следующими видами:

- Трисомия ($2n + 1 = 47$) — наличие дополнительной гомологичной хромосомы. Известны случаи множественных трисомий, которые обусловлены сочетанием трисомий по двум или трем разным хромосомам ($2n + 1 + 1 = 48$ или $2n + 1 + 1 + 1 = 49$);

ПОДСЧЕТ ХРОМОСОМ У ЭМБРИОНА

- Трисомия хромосомы 21 (синдром Дауна)
- Трисомия хромосомы 13 (синдром Патау)
- Трисомия хромосомы 18 (синдром Эдвардса)
- Трисомия хромосомы 22 (синдром Шмида-Фраккаро)



- Полисомия (крайне редкая для аутосом форма анеуплоидии) — увеличение числа в пределах одной пары гомологичных хромосом, характерна для системы половых хромосом (например, трисомия X-хромосом — 47,XXX, тетрасомия — 48,XXXX, пентасомия — 49,XXXXX; дисомия Y-хромосомы — 47,XYY);



- Моносомия ($2n - 1 = 45$) — отсутствие одной из гомологичных хромосом;
- Нуллисомия ($2n - 2 = 44$) — отсутствие обеих гомологичных хромосом. Отсутствие двух гомологов обычно приводит к гибели соматических клеток, поэтому нуллисомия при стандартном кариотипировании практически не встречается. Однако, гипогамплоидия, обусловленная утратой одной из хромосом набора ($n - 1 = 22$), относительно часто регистрируется при анализе хромосомного набора зрелых сперматозоидов и неоплодотворенных ооцитов в метафазе второго мейотического деления.

Моносомия по любой из аутосом, как и нуллисомия X-хромосом (кариотип 45,Y), является летальной, поэтому их обнаружение на метафазных пластинках обычно связано с погрешностями при приготовлении препаратов. В клинической цитогенетике описаны случаи сочетания моносомии (исключительно моносомии X-хромосомы) с трисомией по какой-либо из аутосом, при этом общее число хромосом в наборе соответствует диплоидному ($2n - 1 + 1 = 46$). Если геномная мутация присутствует во всех клетках зародыша, ее называют истинной, или полной, формой.

Присутствие на хромосомных препаратах клеточных клонов от разных зародышей (например, с наборами гоносом XX и XY) позволяет заподозрить наличие химеризма (chi).

Если геномная мутация определяется только в отдельных клетках одного организма, возникшего из одной зиготы, говорят о мозаицизме хромосом, или мозаичной форме гетероплоидии (mos).

Однородительская дисомия (англ. — uniparental disomy, или upd) — недавно описанный у человека новый тип хромосомных аномалий. В этом случае кариотип представлен нормальным диплоидным числом хромосом, однако одна пара гомологов представлена хромосомами только одного из родителей (только материнскими — updmat или только отцовскими — updpat). При этом возможна ситуация, когда в кариотипе присутствуют оба гомолога от одного родителя — гетеродисомия, либо удвоенной оказывается одна из гомологичных хромосом — изодисомия.

Хромосомные мутации

Структурные хромосомные перестройки — нарушения кариотипа, сопровождающиеся или не сопровождающиеся дисбалансом генетического материала в пределах одной или нескольких хромосом (внутрихромосомные и межхромосомные перестройки соответственно).

Межхромосомные перестройки

К межхромосомным перестройкам относятся транслокации (t), то есть перемещение генетического материала между хромосомами.

Транслокации подразделяются на следующие типы.

- Реципрокные транслокации (rscr) — взаимный обмен, т. е. обмен фрагментами между двумя (реже — тремя или более) негомологичными хромосомами — не сопровождаются изменением числа хромосом и дисбалансом генетического материала.
- Нереципрокные транслокации — обмен хромосомными фрагментами, обычно приводящий к несбалансированному кариотипу.
- Робертсоновские транслокации (rob), или центрические слияния хромосом — воссоединение плеч двух акроцентрических хромосом в околоцентромерных районах. При этом число хромосом в кариотипе уменьшается на одну, так как обычно одна из центромер и короткие плечи двух акроцентриков с локализованными в них ядрышкообразующими районами утрачиваются.



Наконец, в качестве варианта межхромосомных перестроек можно рассматривать инсерцию (ins) — перемещение фрагмента одной хромосомы внутрь другой.

Внутрихромосомные перестройки

Внутрихромосомные перестройки представлены несколькими типами:

- Пробелы (g) (ахроматические, то есть неокрашенные области) и разрывы — могут быть хроматидными и хромосомными.
- Делеция (del) — утрата части хромосомы (концевые и интерстициальные).

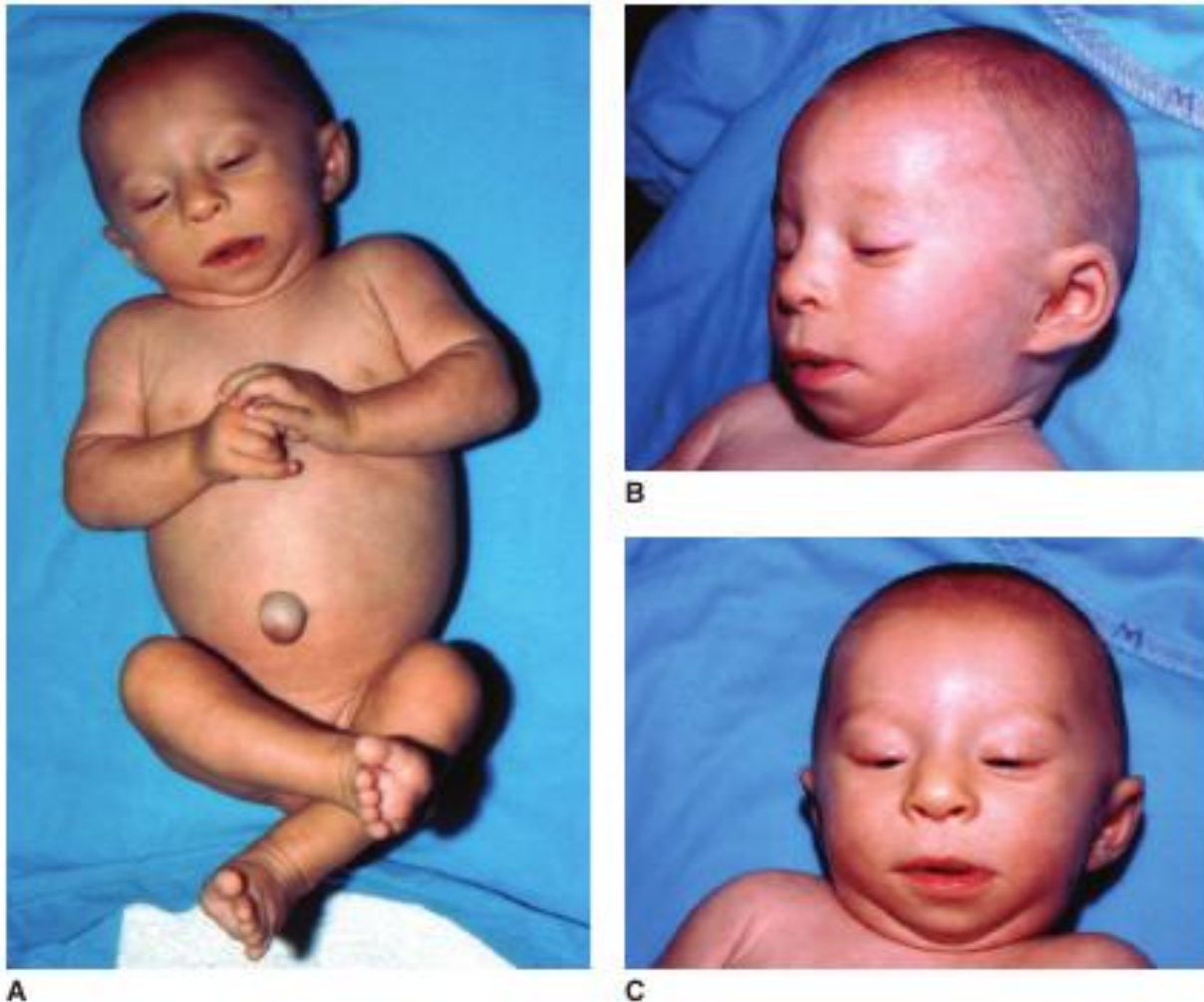


FIGURE 1. Deletion 3p syndrome. **A–C,** Photograph of affected 5-month-old boy. Note the bilateral ptosis, long philtrum, micrognathia, and umbilical hernia. (From Higginbottom MC, et al: *J Med Genet* 19:71, 1982, with permission.)



FIGURE 1. Deletion 4p syndrome. **A–F,** Affected children at three different ages. Note the ocular hypertelorism, prominent glabella, supraorbital ridge continuous with the nasal bridge, short philtrum, micrognathia, and simple ears. (E and F, Courtesy Dr. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)



A



B



D



C

FIGURE 1. Deletion 4q syndrome. **A-D**, Affected newborn infants. Note the ocular hypertelorism, abnormal pinnae, and pointed fifth fingernail.



A



B



C

FIGURE 1. Deletion 5p syndrome. **A–C**, Affected child at 3 and 5 years of age. Note the round face, ocular hypertelorism, and epicanthal folds. (Courtesy Dr. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)



A



B

FIGURE 2. **A** and **B**, Affected child at 13 months and 8 years of age. Note the round face, ocular hypertelorism, and epicanthal folds. (Courtesy Dr. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)



- Дупликация (dup) — удвоение части хромосомы.



FIGURE 1. Duplication 3q syndrome. An affected 3-month-old boy. Note the hypertrichosis, long philtrum, and downturned corners of the mouth.



A



B



C



D

FIGURE 3. A–D, Note the ocular hypertelorism, prominent nose, downturned corners of mouth, cup-shaped ear, short fingers, and 3-4 syndactyly.

Duplication 9P Syndrome



A



B



C

FIGURE 2. Duplication 10q syndrome. **A-C**, Six-month-old infant. Note the flat face with high forehead; broad nasal bridge; anteverted nares; malformed, posteriorly rotated ears; camptodactyly; and proximally placed thumbs.



- Инверсия (inv) — переворот фрагмента хромосомы на 180° , не включающего область центромеры (парацентрическая инверсия), или с вовлечением центромеры (перицентрическая инверсия).
- Изохромосома (i) — метацентрическая (моно- или дицентрическая, idic) хромосома с генетически идентичными плечами (то есть удвоенными только длинными или только короткими).
- Кольцевые хромосомы (r) представляют собой одиночные (реже — двойные) замкнутые кольца с одной или двумя центромерами (моно- или дицентрические, соответственно).
- Хромосомными фрагментами (fr) и маркерными хромосомами (mar) обозначают сверхчисленные производные хромосом: мелкие ацентрические (ace) (т. е. не содержащие центромеру) или содержащие 1–2 центромеры. Маркерные хромосомы могут быть результатом как внутри-, так и межхромосомных перестроек. Для их идентификации используются различные цитогенетические методы. Особенно информативными являются различные варианты метода гибридизации *in situ* (метод FISH) с хромосом- и локуспецифическими ДНК-зондами.

Генетически сбалансированные хромосомные aberrации (транслокации, инсерции, инверсии), как правило, не сказываются на фенотипе носителя. Однако их наличие закономерно приводит к нарушению процессов спаривания гомологов в профазе мейоза и, как следствие этого, к образованию гамет с несбалансированными хромосомными aberrациями (делециями и дупликациями) и зигот с частичной моно- или трисомией по соответствующим участкам хромосом.