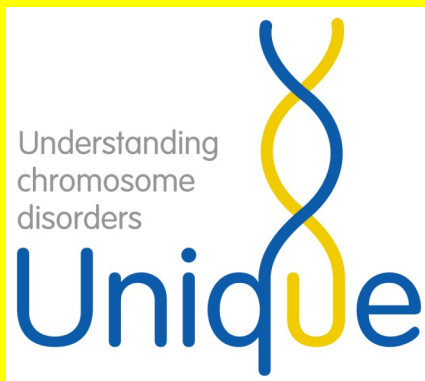




Маленькая жёлтая книжка

Справочник по редким хромосомным отклонениям

Составители: доктор Беверли Сёрл (бакалавр наук (BSc, HONS) по специальности «Биология», PhD, член Королевского биологического общества Великобритании),
и профессор Мэй Хультен (PhD, MD, член Королевской коллегии патологов)

Маленькая жёлтая книжка. Часть 1

Опубликовано Группой поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями

Номер в реестре благотворительных организаций 1110661

Номер в реестре компаний Англии и Уэльса 5460413

Юридический адрес:

Valiant House, 3 Grange Mills, Weir Road, London SW12 0NE

Дизайн и публикация: издательство GREENGilbert

Автор: доктор Беверли Сёрл, бакалавр наук (BSc, HONS) по специальности «Биология», PhD, член Королевского биологического общества

Редактор: профессор Мэй Хультен, PhD, доктор медицины (MD), член Королевской коллегии патологов.

Книга переведена на русский язык членами «Волонтерского переводческого агентства», студентами-волонтерами института иностранных языков РГПУ им. А.И.Герцена, г.Санкт-Петербург, Россия. Медицинская редакция выполнена врачом-генетиком Анной Бёме, Москва. (Екатерина Векшина/CA)

Copyright © *Unique* – Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями 2013

Русский перевод 2017

Все права защищены. Полное или частичное воспроизведение содержания данной публикации в любой форме, хранение в любой поисковой системе или распространение без предварительно полученного письменного согласия издателя запрещено.

ISBN 0-9541253-0-4

Телефон: +44 (0) 1883 723356

Email: info@rarechromo.org

Веб-сайт: www.rarechromo.org

Добро пожаловать в Unique



Уважаемые родители,

Группа **Unique** приветствует вас. Мы надеемся, что наша группа поможет вам почувствовать поддержку в заботе о вашем особенном ребёнке с редким хромосомным отклонением.

Возможно, ваш ребенок находится в младенческом возрасте или уже вышел из него, но диагноз был поставлен совсем недавно. Сколько бы лет ни было вашему ребёнку, подобный диагноз мог стать для вас настоящим потрясением. Вам наверняка пришлось испытать смешанные чувства: горечь, замешательство, оцепенение, гнев, чувство вины, изоляции, недоумения. "Почему именно я?" — спрашивали вы себя. Возможно, вы и сами удивились тому, как вы отнеслись к этой новости. У вас просто-напросто могут опускаться руки из-за нехватки информации о заболевании, которым страдает ваш ребенок, или вас охватывает отчаяние оттого, что это заболевание даже не имеет собственного названия. Но, какими бы ни были ваши чувства, будьте уверены, что другие члены **Unique**, в том числе и организаторы группы, пережили по крайней мере некоторые, если не все, из них. Мы знаем, насколько сильно вам может помочь общение с людьми, которые понимают, с чем вы столкнулись и что вас беспокоит. Вы не одни.

Мы подготовили данную брошюру, чтобы поделиться с вами основной информацией о хромосомах и редких хромосомных отклонениях, а ещё рассказать немного о себе и нашей группе. Если у вас есть какие-либо вопросы, пожалуйста, свяжитесь с нами. Мы обязательно поможем вам найти ответ и подскажем, к кому можно обратиться.

С наилучшими пожеланиями,



Содержание

история Unique.....3

последствия редких хромосомных отклонений.....5

как Unique может помочь вам.....7

всё о хромосомах и генах.....9

Клетки, хромосомы, ДНК и гены

Хромосомный и ДНК-анализ

Обозначения для записи кариотипа и результатов
молекулярно-цитогенетического анализа

Цитогенетика

редкие хромосомные отклонения.....21

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ

Полипloidия

Анеупloidия

СТРУКТУРНЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ

Транслокации

Сбалансированные реципрокные
транслокации и

Несбалансированные транслокации

Робертсоновские транслокации

Инверсии

Делеции и микроделеции

Кольцевые хромосомы

Дупликации и микродупликации

Инверсии

Изохромосомы и маленькие сверхчисленные маркерные
хромосомы (sSMC)

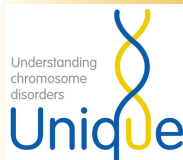
Однородительская дисомия (UPD)

дополнительная литература и информация.....26

пожертвования, сбор средств, гранты и соглашения.....27

история группы *Unique*

Организация *Unique* была основана в 1984 году кавалером ордена Британской империи Эдной Найт и занималась поддержкой семей с детьми, у которых был обнаружен синдромом трисомии хромосомы 9. С тех пор *Unique* является источником взаимопомощи и поддержки для семей с детьми, страдающими редкими хромосомными заболеваниями.



В 1989 году при поддержке благотворительных организаций In Touch Trust и Contact a Family к нам присоединились семьи с другими редкими хромосомными отклонениями. В 1993 году группа *Unique* получила статус благотворительной и разработала новый логотип.

В 1996 году наша группа разработала исчерпывающую электронную базу данных, где хранится информация о том, как определённые редкие хромосомные отклонения проявляются у каждого члена группы в течение всей жизни. В январе 1999 года нашей организации был присуждён трёхлетний грант Благотворительного совета при Британской национальной лотерее, благодаря чему мы смогли нанять специалиста по вопросам развития с полной занятостью и специалиста по поддержке семей с частичной занятостью. В апреле 1999 года был запущен первый веб-сайт *Unique*. На тот момент в организации состояли 1192 семьи.

В 2003 году получение других краткосрочных грантов позволило группе нанять специалиста по вопросам информации с полной занятостью, который мог бы заниматься исследованиями и составлять информационные брошюры об отдельных редких хромосомных отклонениях, написанные простым языком. К тому же мы наняли младшего специалиста по вопросам информации, который занимается написанием разделов о поведении, общении, образовании и т.д. В 2004 году в нашей команде появился специалист с частичной занятостью по финансам ибору средств.

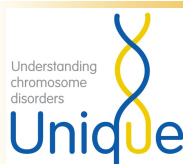
К началу 2013 года число членов организации резко увеличилось и преодолело отметку в 10 000 семей, а это более 14 000 человек с редкими хромосомными отклонениями из более чем 90 стран мира. Количество членов Группы *Unique* неуклонно растёт: каждый месяц в организацию вступают порядка 100 семей! Методы анализа хромосом и ДНК совершенствуются (например, использование ДНК-микрочипов и секвенирования нового поколения), поэтому всё больше людей смогут узнать о том, что у них есть редкое генетическое или геномное отклонение. Таким

образом, мы предполагаем, что число участников нашей группы в обозримом будущем будет только увеличиваться. С увеличением объема работы вырос и штат нашей организации.

Все эти годы мы очень усердно работали, чтобы улучшить информированность о группе *Uniquе* среди семей и отдельных граждан с редкими хромосомными отклонениями. Кроме того, мы распространяли информацию о редких хромосомных отклонениях как среди профессионалов, так и среди широкой аудитории, чтобы они могли оценить масштабы проблемы, с которой столкнулись члены нашей организации. Однако получать гранты для финансирования этой деятельности становится все сложнее с уменьшением количества выделяемых средств и увеличением числа благотворительных организаций, которые соревнуются друг с другом за одни и те же гранты. Вы можете сделать пожертвование или помочь нам собрать средства для того, чтобы мы могли продолжить свою важную работу.

Наша организация работает в соответствии с принятой программой равных возможностей. Деятельность Группы *Uniquе* регулируется Законом о защите информации (регистрационный номер Z9206140).

последствия редких хромосомных отклонений



Редкие хромосомные отклонения могут иметь самые различные последствия. У подавляющего большинства носителей сбалансированных перестроек не проявляются никакие особые признаки, но при этом могут возникать проблемы с деторождением. При потере или наличии дополнительного хромосомного материала проявления могут представлять собой комбинацию соматических нарушений, трудностей в обучении, проблем со здоровьем и/или с поведением. Количество и выраженность возникающих последствий зависит от того, какие участки каких хромосом вовлечены в перестройку. Их влияние на детей с патологиями может быть абсолютно различным. Как правило, утрата сегмента хромосомы является более серьёзным отклонением, нежели наличие дополнительной копии того же сегмента. Обычно дефекты хромосом 1 – 22 значительно опаснее, чем дефекты половых хромосом X и Y. Крайне важно, чтобы хромосомное отклонение у ребёнка было определено как можно точнее. Описание совокупности генов человека называется ГЕНОТИПОМ.

Иногда у детей с одинаковым генотипом бывают схожие отклонения. Тем не менее, проявления могут частично или почти полностью различаться даже у детей с одинаковым генотипом. Почему? Генотип, который можно рассмотреть под оптическим микроскопом, называется КАРИОТИПОМ и представляет собой лишь общую картину. Благодаря новым технологиям, таким как методы сравнительной геномной гибридизации на микрочипах (агау CGH, или аCGH) и секвенирования нового поколения (NGS) стало возможным проследить изменения хромосом и ДНК при большем увеличении, а также увидеть, что часто точки разрыва в хромосоме находятся в далеко расположенных друг от друга генах. Однако и это не объясняет всех различий. Даже братья и сёстры с одинаковым генотипом, унаследованным в результате хромосомной перестройки у родителей, могут развиваться по-разному. Кроме хромосомного отклонения существуют и другие факторы, влияющие на развитие детей, например, уникальная комбинация генов в других нормальных хромосомах, условия, в которых они растут, и так далее. Иногда определённое хромосомное отклонение может приводить к похожему сочетанию нарушений. Когда много детей рождается с такими сходными проявлениями, это отклонение может быть названо СИНДРОМОМ.

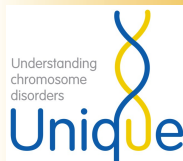
Кроме того, существуют некоторые общие черты, которые в

разной степени проявляются у большинства людей с редкими хромосомными заболеваниями. К примеру, почти у всех людей с любой формой потери хромосомного материала или наличия дополнительного материала на хромосомах 1 – 22 имеются в той или иной степени трудности в обучении и задержка развития. Дело в том, что существует много генов, расположенных во всех этих хромосомах, которые отвечают за нормальное развитие головного мозга. Дефекты любой из этих хромосом могут пагубно сказаться на развитии ребёнка.

Вас наверняка очень огорчает, если врачи и генетики, с которыми вы консультируетесь по поводу хромосомного отклонения вашего ребёнка, особенно если отклонение очень редкое, не могут дать вам определённого ответа на то, как оно может повлиять на ребёнка. Вы можете подумать, что врачи просто не хотят помогать вам или не стремятся всё выяснить. Это совершенно не так. Объяснение в том, что ваш ребёнок, как и все другие дети, УНИКАЛЕН, и, даже если в медицинской литературе уже зарегистрирован подобный случай хромосомного отклонения, это не говорит о том, что ваш ребёнок будет развиваться так же. У врачей, как и у нас, нет магического шара, в котором можно увидеть будущее. Порой они в состоянии лишь предположить, какие проблемы могут возникнуть.

Возможно, вы или члены вашей семьи и друзья задавались вопросом, что можно сделать, чтобы "излечить" ребёнка от хромосомного отклонения. Хромосомный дефект как таковой не исправить, так как в каждую из миллиардов поражённых клеток необходимо будет ввести недостающий хромосомный материал со всеми отсутствующими генами либо удалить лишний хромосомный материал, чего сделать с помощью современных технологий пока невозможно. Тем не менее, симптомы, вызываемые хромосомным отклонением, поддаются лечению по мере их появления, а ребёнку с таким заболеванием должны создаваться наилучшие условия, чтобы он мог полностью реализовать свой потенциал.

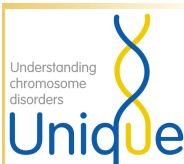
как *Unique* может вам помочь?



Ребёнок с редким хромосомным отклонением — большое потрясение, вызывающее множество разных эмоций и желание узнать больше о его болезни. Каждый из нас, тех, кто помогает группе, прошёл через это и прекрасно понимает, что вы чувствуете. Первое желание большинства родителей, по понятным причинам, — найти другого ребёнка старшего возраста с таким же отклонением. Если подобное и случается, то это не гарантирует, что оба ребёнка будут развиваться одинаково. Тем не менее, даже беседа с родителями ребёнка, у которого обнаружено редкое хромосомное заболевание, может принести большое облегчение, избавить от чувства одиночества и мысли "почему именно я?".

В *Unique* есть телефон доверия (+44 (0) 1883 723356) для того, чтобы новые и уже участвующие семьи, а также специалисты имели возможность получить информацию о группе и о конкретных редких хромосомных отклонениях. Мы разработали комплексную электронную базу данных, где содержится детальная информация о последствиях определённых редких хромосомных отклонений у участников группы. Базу данных можно использовать для объединения семей по специфике редкого хромосомного отклонения. Однако нередко даже более полезным оказывается устанавливать связи между семьями, исходя из возникающих проблем, будь то проблемы со здоровьем, развитием, поведением, социализацией, обучением и так далее. *Unique* также поддерживает тесный контакт с подобными группами по всему миру, расширяя, таким образом, масштабы возможных контактов между семьями. Информацию о конкретном редком хромосомном отклонении можно получить из базы данных *Unique*, при этом персональные данные о семье с этим отклонением не раскрываются. Кроме того, у *Unique* есть сайт (www.rarechromo.org) и электронная почта (info@rarechromo.org).

По всей Великобритании (и даже в некоторых других странах) сформированы местные представительства и налажены связи. Семьи, в которых ребёнок страдает любым редким хромосомным заболеванием, могут объединиться для поддержки, дружбы и обмена информацией по доступным в их регионе услугам. *Unique* регулярно публикует журнал, на страницах которого семьи делятся своим опытом и обмениваются полезной информацией. Группа проводит семинары и регулярные конференции по всей Великобритании, где семьи и специалисты могут встретиться и обсудить последние разработки. *Unique*



также действует как посредник, давая возможность семьям участвовать в любом исследовательском проекте, имеющем отношение к заболеванию их детей.

Что бы вам ни потребовалось, *Unique* постарается предоставить всю необходимую информацию и помощь касательно отклонения вашего ребёнка. Просим вас воспользоваться данными услугами: ***Unique – это ВАША группа.***

всё о хромосомах и генах

Когда у ребёнка обнаруживают редкое хромосомное отклонение, родителям зачастую приходится изучать много новой информации в кратчайшие сроки. Всё, что они когда-то учили в школе на уроках биологии, может быть давно забыто. Мы постараемся предоставить вам основную информацию о хромосомах и разных типах хромосомных отклонений. **Если вам покажется, что эта информация несколько сложна для восприятия, или если вы не уверены в значении того или иного термина, не смущайтесь, а просто спросите у нас.**

Клетки, хромосомы, ДНК и гены

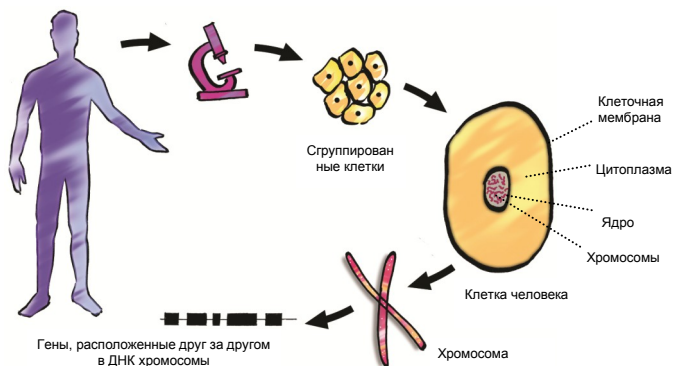


Рис. 1 Увеличенное изображение, показывающее расположение хромосом и генов в организме человека.

Организм человека состоит из миллиардов отдельных **КЛЕТОК**. За исключением красных кровяных клеток (эритроцитов), в каждой клетке есть структура, называемая **ЯДРОМ**, которое окружено вязкой жидкостью – **ЦИТОПЛАЗМОЙ**. Внутри ядра находятся **ХРОМОСОМЫ**, которые содержат **ГЕНЫ**. Гены «нанизаны» на хромосому, как бусинки на нитку. Гены содержат инструкции для организма, предписывающие, как ему развиваться и правильно функционировать.

За исключением **ЯЙЦЕКЛЕТОК** у женщин и **СПЕРМАТОЗОИДОВ** у мужчин, все клетки человеческого организма содержат 23 **ПАРЫ** хромосом, т.е. 46 хромосом в каждой клетке. Такой набор хромосом называется **ДИПЛОИДНЫМ**. Исследования проекта «Геном человека» показали, что в каждой клетке содержится примерно 30 000 генов. Гены распределены между хромосомами неравномерно: некоторые хромосомы содержат больше генов,

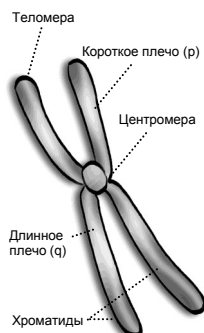


Рис. 2 Структура хромосомы.



Рис. 3 Двойная спираль ДНК

чем другие, и некоторые участки хромосом содержат больше генов, чем другие. В норме в каждой из 23 пар одна хромосома унаследована от отца, другая — от матери. Хромосомы из одной и той же пары называются ГОМОЛОГИЧНЫМИ хромосомами. Первые 22 пары хромосом называются АУТОСОМАМИ и нумеруются от 1 до 22 согласно их длине (хромосома 1 — самая длинная). 23-я пара хромосом называется ПОЛОВЫМИ ХРОМОСОМАМИ. Половые хромосомы обозначаются X или Y. Нормальный мужской набор хромосом содержит одну X-хромосому и одну Y-хромосому. Именно наличие Y-хромосомы определяет принадлежность к мужскому полу. Нормальный женский хромосомный набор включает две X-хромосомы, но не содержит Y-хромосом.

Количество хромосом в яйцеклетках и сперматозоидах отлично от других клеток организма. Яйцеклетки у женщин содержат всего 23 непарных хромосомы (ГАПЛОИДНЫЙ набор), среди которых по одной копии каждой аутосомы (от 1 до 22) и одна X-хромосома. Сперматозоиды у мужчин также содержат 23 хромосомы, включающие 22 аутосомы и один экземпляр X- или Y-хромосомы. Таким образом, именно половая клетка отца определяет пол будущего ребёнка, мужской (XY) или женский (XX).

Под микроскопом хромосомы выглядят как длинные, нитевидные образования. У хромосомы выделяют КОРОТКОЕ ПЛЕЧО (обозначается "p", от фр. *petit*, "маленький") и ДЛИННОЕ ПЛЕЧО (обозначается "q"). Длинное и короткое плечо соединяются в узком участке, который называется ЦЕНТРОМЕРА. Концевые участки хромосом называются ТЕЛОМЕРАМИ. Теломеры не позволяют хромосомам "расплетаться", примерно как пластиковые наконечники на шнурах.

Хромосомы получили свое название благодаря способности окрашиваться некоторыми красителями. "Хромос" переводится с греческого как "цвет", а "сома" — как "тело". При окрашивании разными красящими веществами на хромосомах можно разглядеть определённую последовательность из светлых и тёмных полос. Идентифицировать хромосому можно по расположению центромеры и специфической последовательности этих полос.

Хромосомы состоят из вещества, которое называется ДНК (Дезоксирибонуклеиновая Кислота) и нескольких белков. Гены представляют собой маленькие участки ДНК в хромосомах.

ДНК находится в скрученной форме, такая структура называется

ДВОЙНАЯ СПИРАЛЬ. Эта двойная спираль туго скручена, а получившиеся витки закручены ещё несколько раз, примерно как если вы возьмете шнурок и будете его скручивать, пока он не превратится в тугой клубок. Если размотать и расправить ДНК всего одной диплоидной клетки, её длина составит примерно два метра! А если расправить и сложить «конец в конец» все молекулы ДНК из миллиардов клеток взрослого человека, ими можно будет обернуть экватор примерно 5 миллионов раз!

ДНК выполняет две важные функции. Принцип работы примерно такой же, как у заводского конвейера. ДНК выполняет функцию ШАБЛОНА или чертежа для сборки всех белков в нашем организме. При слове "белок" большинство людей обычно думают о важном элементе пищи или об основном компоненте в структуре мышц. Действительно, некоторые белки играют очень важную структурную роль в нашем организме, в то время как другие играют ключевую роль в регуляции правильного его функционирования. Некоторые белки выступают в качестве ферментов, т.е. облегчают и ускоряют химические реакции в организме. Другие белки действуют как гормоны, помогая регулировать работу и развитие организма. Некоторые белки помогают организму вырабатывать другие белки с помощью различных генов. Процесс производства белка очень сложен, тем не менее, чаще всего он проходит успешно и вырабатываются нужные протеины, чтобы наш организм работал нормально и слаженно. Но в случае редкого хромосомного отклонения многие гены могут отсутствовать или, наоборот, появляются лишние гены. В результате необходимые белки вырабатываются неправильно или в неправильный момент, либо их вырабатывается слишком много, либо они не вырабатываются вообще. Другая важная функция ДНК — передавать генетический "чертеж" от старых клеток новым и от родителя к ребёнку. Каждый раз при формировании новой клетки обязательно создаётся точная копия ДНК каждой хромосомы.

Хромосомный и ДНК-анализ

Ученые-цитогенетики проверяют хромосомы или молекулы ДНК человека на наличие дефектов. Как правило, они проводят анализ хромосом или ДНК в белых кровяных клетках (лимфоцитах). Также возможен анализ хромосом или ДНК клеток других тканей, например костного мозга или кожи. Помимо этого, с целью выявления патологии у плода цитогенетики проводят анализ образцов клеток ворсин хориона или амниотической жидкости. Такие образцы клеток должны быть сперва выращены в особых лабораторных условиях, а это занимает много времени, особенно если исследуются образцы ворсин хориона или

амниотической жидкости. Поэтому результаты такого анализа, как правило, становятся известны только спустя несколько недель.

Цитогенетики используют специальные вещества, чтобы зафиксировать исследуемые клетки на наиболее подходящей стадии развития, когда хромосомы находятся в самой удобной для анализа, компактной форме. На этой стадии, которая называется МЕТАФАЗА, ученые могут окрасить хромосомы с помощью различных красителей. Наиболее часто применяется КРАСИТЕЛЬ ГИМЗЫ. Такая методика окраски хромосом называется G-ОКРАШИВАНИЕМ.

При использовании разных красителей на хромосоме появляется характерная последовательность из светлых и темных полос, по которой их легко распознать. Иногда учёные проводят анализ хромосом, когда они находятся в своей несколько менее компактной форме, и тогда можно различить больше полос и, как следствие, обнаружить более мелкие дополнительные или отсутствующие участки ДНК. Этот метод называется анализом ДНК высокого разрешения. Диаграммы хромосом, на которых видны эти последовательности полос, называются ИДИОГРАММАМИ (см. рис. 4). Разработаны и более современные методы анализа, которые используются наряду с методом окрашивания или в качестве альтернативы. К ним относятся, например, флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) и сравнительная геномная гибридизация на микрочипах (aCGH).

FISH

С помощью метода FISH известные сегменты ДНК помечаются флуоресцентными красителями (так называемые "ДНК-зонды") и перемешиваются со специально подготовленными образцами ткани (чаще всего это препараты хромосом из образцов крови). Эти специфические ДНК-зонды связываются с маленькими участками хромосомы, «окрашивая» их в различные

флуоресцентные цвета, чтобы их потом можно было рассмотреть под специальным флуоресцентным микроскопом. Таким образом можно определить количество копий маленьких участков хромосом. Этот метод можно применять, если известно (или предполагается), в какой из 23 хромосом произошло нарушение. Если неизвестно (или трудно предположить), какая именно хромосома затронута, используют метод aCGH.

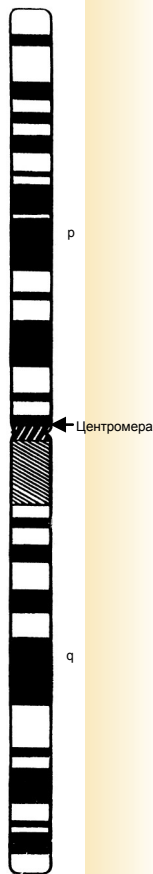
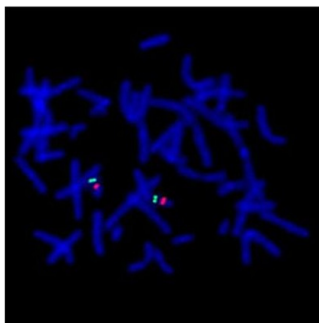


Рис. 4 Идиограмма хромосомы 1, полученная при G-окрашивании.

Рис. 5 FISH-анализ с помощью двух ДНК-зондов для хромосомы 22.



Метод сравнительной геномной гибридизации на микрочипах (aCGH)

Метод aCGH обычно предполагает выделение ДНК из образца крови. Анализ проводится с помощью ДНК-микрочипа — стеклянной подложки, на которой в виде тысяч "точек" расположены контрольные образцы ДНК. Контрольный образец берут у человека, у которого есть две полные копии каждой хромосомы (как и должно быть в норме). Исследуемую ДНК сравнивают с контрольным образцом ДНК. Сопоставив соотношения двух образцов ДНК, можно выяснить, нормальное ли у человека количество ДНК, либо её слишком много (дупликация) или мало (делеция). Эта методика обладает высочайшей степенью чувствительности — проанализировав с её помощью весь геном (т.е. все хромосомы), можно определить участки наличия утраты или дополнительного материала ДНК (так называемые микроделеции и микродупликации) гораздо меньших размеров, чем представлялось возможным при стандартном кариотипировании. Более подробную информацию, опубликованную *Unique*, об этих и других методах анализа можно найти на сайте www.rarechromo.org.

Как было сказано ранее, набор хромосом человека называется его КАРИОТИПОМ. Конечно, было бы очень неудобно каждый раз рассматривать фотографию хромосом человека, чтобы узнать, какие хромосомные отклонения у него есть. Поэтому ученые разработали стандартный код для описания кариотипа человека. Он носит название Международная система цитогенетической номенклатуры человека (ISCN). В последнюю версию кода, опубликованную в 2013 году, включены обозначения для молекулярно-цитогенетических методов, таких как FISH и ДНК-микрочипы. Это означает, что любой человек, знакомый с этим кодом, прочитав запись кариотипа определенного человека, сможет получить точное описание хромосомного отклонения.



Рис. 6 Нормальный женский кариотип

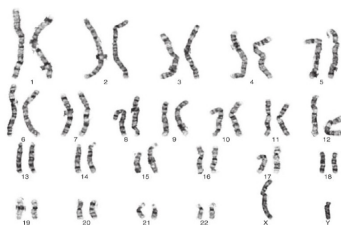


Рис. 7 Нормальный мужской кариотип.

В рамках соглашения ISCN код кариотипа записывается следующим образом: сначала указывается количество хромосом в клетках человека, затем — описывается состав половых хромосом, а после следует описание хромосомного отклонения. Таким образом, нормальный мужской кариотип обозначается как 46,XY, а нормальный женский кариотип — 46,XX.

Любые точки разрыва хромосом описываются с помощью стандартизированной системы нумерации, которая опирается на характерную картину чередования полос в хромосоме при G-окрашивании. Наличие полос позволяет разбивать хромосомы на РАЙОНЫ (regions), которые в свою очередь делятся на ПОЛОСЫ (bands) и СУБПОЛОСЫ (sub-bands). Это как адрес для дома: нетрудно найти дом на улице, если вы знаете его номер. По системе ISCN, чем больше номер точки разрыва хромосомы, тем дальше разрыв расположен от центромеры. Чтобы лучше разобраться в этой системе, посмотрите на следующие примеры описания кариотипа.

46,XX,del(8)(p23.1pter)

Судя по кариотипу, у этого человека по 46 хромосом в каждой клетке. У него две X хромосомы — значит, это женщина. "Del" означает "делеция". Таким образом, у женщины обнаружена делеция в хромосоме 8. Разрыв хромосомы произошел в субполосе 1 полосы 3 района 2 в коротком плече хромосомы ("p"), и конец хромосомы (pter) вместе с остальной частью короткого плеча отсутствует. Таким образом, сегмент 8p23.1 — это ТОЧКА РАЗРЫВА при данной делеции.

47,XY,+9/46,XY

Это описание кариотипа мужчины (присутствуют и X, и Y хромосомы) с 47 хромосомами в одной клеточной линии — дополнительная хромосома является полной копией хромосомы 9 — и с нормальным набором хромосом в другой линии клеток. Это называется мозаичная форма трисомии по хромосоме 9.

46,XX,r(22)

Это описание кариотипа женщины с 46 хромосомами, у которой одна копия хромосомы 22 представляет собой кольцевую хромосому. Точки разрыва не указаны.

46,XY,t(2;5)(p22;p15.1)

Это кариотип мужчины с 46 хромосомами, у которого наблюдается сбалансированная реципрокная транслокация между хромосомами 2 и 5 с точками разрыва в сегментах 2p22 и 5p15.1. Сегменты от 2p22 до 2pter и от 5p15.1 до 5pter поменялись друг с другом местами, однако при этом хромосомный материал не был ни добавлен, ни утрачен.

46,XY,der(5)t(2;5)(p22;p15.1) mat

Это описание мужчины с 46 хромосомами и несбалансированной транслокацией между хромосомами 2 и 5. Одна из хромосом 5 представляет собой дериват (der) – производное хромосомы с отсутствием части короткого плеча от полосы 5p15.1 до 5pter. В точке 5p15.1 к дериватной хромосоме присоединился дополнительный фрагмент хромосомы 2 начиная с бэнда 2p22 до теломеры 2pter. Это означает, что у человека с данной несбалансированной транслокацией наблюдается делеция части хромосомы 5 и дупликация части хромосомы 2. Причиной возникновения транслокации стало наличие сбалансированной транслокации у матери (mat).

Вместо описания кариотипа либо в дополнение к нему вы можете получить результаты молекулярного анализа, например, FISH или исследования с помощью ДНК-микрочипов.

Результаты FISH-анализа могут выглядеть следующим образом:

46,XY ish del(9)(q34.3)(D9S2168-)dn

Это означает:

46	Общее количество хромосом в клетках организма вашего ребёнка
XY	Две половые хромосомы: у мальчиков — XY, а у девочек — XX
ish	Анализ проводился методом FISH
del	Делеция, или отсутствие материала
(9)	Делеция хромосомы 9
(q34.3)	В хромосоме есть разрыв в бэнде 9q34.3, т.е. это небольшая делеция на конце хромосомы, рядом с теломерой
(D9S2168-)	Отсутствует маркер или зонд, положение которого в человеческом геноме известно (в данном случае — маркер D9S2168)
dn	dn означает "de novo" Хромосомы родителей были обследованы, и перестроек с участием сегмента 9q34.3 у них выявлено не было

При использовании метода ДНК-микрочипов точки разрыва на каждом конце участка делеции или дупликации обозначаются либо названием "клона" ДНК, либо координатой пары оснований. Пара оснований — это "ступенька" лестницы двойной спирали ДНК (Рис. 8). Обычно результаты записываются примерно следующим образом: **arr [hg19] 16p11.2(29673954-30198600)x1**

Это означает:

arr	Анализ проводился методом aCGH
[hg19]	Человеческий геном, редакция 19. Это контрольная последовательность ДНК, с которой сопоставляются номера пар оснований в исследуемой ДНК. По мере изучения генома человека составляются новые версии («редакции») генома, и номера пар оснований могут уточняться
16p11.2	Изменения были обнаружены в бэнде 16p11.2
(29673954-30198600)x1	Первая недостающая пара оснований имеет номер 29673954. Последняя отсутствующая пара — 30198600. Размер микроделеции составляет 524 646 пар оснований
x1	это значит, что в хромосоме 16 присутствует только одна копия этих оснований, а не две, как должно быть в норме
bp	1 пара оснований
1kb	1 000 пар оснований
1Mb	1 000 000 пар оснований



Рис. 8 Две нити ДНК формируют двойную спираль благодаря связям между спаренными основаниями. Base pairs - Пары оснований

Возможно, вы уже ознакомились с кариотипом вашего ребёнка или с результатами анализов, выполненных молекулярными методами, например, с помощью ДНК-микрочипа или FISH, и хотели бы точно узнать, что же означает этот код. Если результаты анализов вашего ребёнка вам неизвестны, возьмите их у доктора или генетика, причем лучше сделать копию лабораторных результатов, чтобы у вас было точное описание хромосомного отклонения ребёнка. Ниже представлен перечень наиболее распространённых символов, которые используются для описания кариотипа и результатов молекулярного анализа.

Символы для описания кариотипа и результатов молекулярного анализа

Символ	Описание
add	Дополнительный материал неизвестного происхождения
arr	ДНК-микрочип
стрелка	От - до
Квадратные скобки ([])	Число исследуемых клеток
cen	Центромера
cgh	Сравнительная геномная гибридизация
двоеточие (:)	Разрыв хромосомы
двойное двоеточие (::)	Разрыв и повторное соединение хромосом
запятая (,)	Разделяет число хромосом, половые хромосомы и хромосомные аномалии
десятичная точка (.)	Обозначает субполосы
del	Делеция
de novo	Означает, что хромосомное отклонение не является унаследованным
der	Дериватная хромосома
dic	Дицентрическая хромосома
dup	Дупликация

h	Гетерохроматин
hg	Редакция человеческого генома
i	Изохромосома
idic	Изоцентрическая хромосома
ins	Инсерция
inv	Инверсия
ish	Гибридизация in situ
mar	Маркерная хромосома (дополнительная хромосома неизвестного происхождения)
mat	Материнское происхождение
знак минус (-)	Потеря
MLPA	Мультиплексная лигазозависимая амплификация зондов
mos	Мозаицизм
знак умножения (x)	Множественные копии перестроенных хромосом или число копий хромосомного района
p	Короткое плечо хромосомы
круглые скобки ()	В них заключаются хромосомы с изменённой структурой и точки разрыва
pat	Отцовское происхождение
точка (.)	Разделяет разные методы анализа
знак плюс (+)	Наличие дополнительного материала
psu	Псевдо-

q	Длинное плечо хромосомы
знак вопроса (?)	Сомнительная идентификация хромосомы или хромосомной структуры
r	Кольцевая хромосома
rec	Реципрокная транслокация
rea	Перестройка
rec	Рекомбинантная хромосома
rob	Робертсоновская транслокация
s	Спутник
точка с запятой (;)	Используется для разделения нескольких изменённых хромосом и точек разрыва при структурных перестройках, вовлекающих более чем одну хромосому
косая черта (/)	Используется для разделения клеточных линий (в мозаичном кариотипе)
subtel	Субтеломерный район
t	Транслокация
tel	Теломера
ter	Терминальный участок (конец) хромосомы
trp	Трипликация
upd	Однородительская дисомия
var	Вариант или вариабельный участок
wcp	Окрашивание целых хромосом

редкие хромосомные отклонения

Иногда изменения или мутации, которые происходят в хромосомах, настолько малы, что они влияют на структуру ДНК в пределах одного единственного гена. Это называется точечной мутацией. Но если изменения затрагивают целые копии одного или нескольких генов, их называют хромосомными аберрациями или аномалиями. Такие хромосомные отклонения можно разделить на два основных типа: КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ и СТРУКТУРНЫЕ. Нарушения, возникающие при формировании яйцеклетки или сперматозоида, передаются каждой клетке организма будущего ребёнка. Если отклонение возникнет в одной из клеток, сформированных вскоре после оплодотворения яйцеклетки, то оно затронет лишь часть клеток ребёнка. Такое отклонение называется МОЗАИЦИЗМ.

Unique публикует информационные брошюры о множестве различных хромосомных отклонений. Вы можете прочитать о них на нашем сайте или бесплатно получить нужные материалы по запросу. Информация о более редких хромосомных отклонениях, которые не представлены в брошюрах, доступна в режиме офлайн в базах данных *Unique*. Для получения подробной информации, пожалуйста, свяжитесь с нами.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ

Явление, при котором в клетках содержатся лишние наборы хромосом, называется ПОЛИПЛОИДИЯ. Если дополнительный набор хромосом один, то есть общее количество хромосом — 69, такое состояние называется ТРИПЛОИДИЯ.

Если лишние наборы хромосом содержатся лишь в части клеток организма, то отклонение носит название триплоидного мозаицизма, диплоидно-триплоидного мозаицизма, или миксоплоидии.

Состояние, при котором утрачены целые хромосомы либо появляются дополнительные хромосомы, называется АНЕУПЛОИДИЯ. Это может произойти с любой аутосомой (от 1 до 22), а также с половыми хромосомами (X и Y).

Наличие одной сверхкомплектной хромосомы, которое называется ТРИСОМИЯ, предполагает наличие 47 хромосом в каждой клетке, затронутой отклонением. Пожалуй, самым известным примером трисомии служит синдром Дауна (трисомия по хромосоме 21).

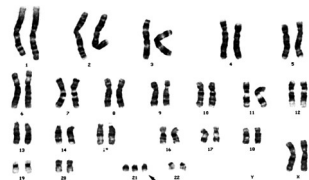


Рис. 9 Кариотип с одной дополнительной хромосомой (T21).

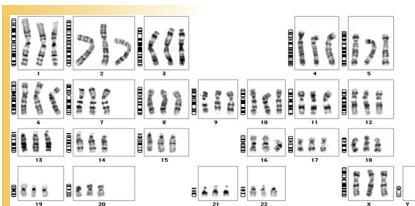


Рис. 10 Идиограмма и триплоидный кариотип.

Наличие двух дополнительных хромосом называется ТЕТРАСОМИЕЙ, и в этом случае общее количество хромосом составляет 48. При МОНОСОМИИ одна из хромосом полностью отсутствует, а количество хромосом в каждой клетке равняется 45.

СТРУКТУРНЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ

Структурные отклонения возникают из-за разрывов в хромосоме. Они могут появляться спонтанно (такая ситуация называется DE NOVO) или быть унаследованными от одного из родителей. Структурные отклонения включают в себя разные типы транслокаций, делеции, кольцевые хромосомы, дупликации, инверсии и изохромосомы.

Транслокации

Транслокации возникают, когда ДНК переносится от одной негомологичной хромосомы к другой. Выделяют реципрокные транслокации, робертсоновские транслокации и инсерционные транслокации. Транслокации могут быть сбалансированными или несбалансированными.

Сбалансированные реципрокные транслокации и несбалансированные транслокации

Считается, что сбалансированные реципрокные транслокации в целом встречаются примерно у одного из 500 людей. Сбалансированные реципрокные транслокации возникают, когда разрыв происходит в двух или нескольких разных хромосомах и получившиеся фрагменты ДНК меняются местами. Количество хромосомного материала остаётся прежним, поэтому у большинства носителей сбалансированной реципрокной транслокации нет каких-либо особых признаков. Однако бывают и редкие исключения. Иногда эти симптомы проявляются, когда дети рождаются со сбалансированными реципрокными транслокациями de novo, особенно если в перестройке задействовано более двух различных хромосом. Предположительной причиной этого (по крайней мере, отчасти) является повреждение важных генов в точках разрыва хромосомы. Но если дети являются носителями той же сбалансированной реципрокной транслокации, что и родители, у которых не проявляются признаки, то и у детей не должно быть симптомов, вызванных транслокацией. Проблемы при сбалансированной реципрокной транслокации возникают в связи с тем, что у её носителей может родиться ребёнок, у которого будет отсутствовать фрагмент одной из хромосом и одновременно будет иметься лишний фрагмент другой

хромосомы. Такие транслокации называют несбалансированными, и они могут стать причиной выкидыша или рождения ребёнка с такими симптомами, как трудности в обучении или соматические нарушения. В каждой семье сбалансированные реципрокные транслокации проявляются по-разному, поэтому очень важно, чтобы семья сначала проконсультировалась со специалистом по генетике и смогла обсудить с ним специфический риск выкидыша или рождения ребёнка с нарушениями здоровья.

Робертсоновские транслокации

Робертсоновские транслокации возникают, когда утрачиваются короткие плечи определённых хромосом (хромосом 13, 14, 15, 21 или 22), а оставшиеся длинные плечи сливаются. Утрата коротких плеч этих хромосом не должна приводить к появлению каких-либо симптомов. У человека с робертсоновской транслокацией общее число хромосом равно 45. Робертсоновские транслокации относительно часто встречаются у людей (в одном случае из 1000). Чаще всего происходит слияние длинных плеч хромосом 13 и 14. Важно, что при робертсоновской транслокации повышен риск выкидыша или рождения ребёнка с несбалансированным хромосомным набором.

Инсерции

Инсерции возникают, когда сегмент одной хромосомы вставляется в материал другой хромосомы. У носителей сбалансированной инсерционной перестройки, скорее всего, не будет никаких проявлений (кроме случаев, когда в точках разрыва оказывается повреждён функционально важный ген), однако у них повышен риск рождения ребёнка либо с делецией, либо с дупликацией хромосомного материала, но не с обоими отклонениями.



Рис. 12 Семья Нэйт и идиограммы их хромосом 9 и 20. У Эдны (слева) сбалансированная инсерция части хромосомы 9 в хромосому 20, как и у её дочери Клэр (нет на фото). У Джули и Венди (в центре) частичные дупликации короткого плеча хромосомы 9, при этом у Линды (справа) нормальные хромосомы.

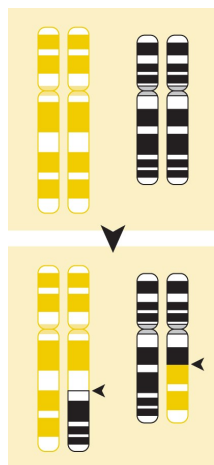
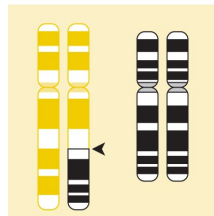
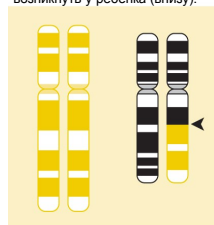


Рис. 11 Схема сбалансированной реципрокной транслокации (вверху) и двух возможных несбалансированных транслокаций, которые могут возникнуть у ребенка (внизу).



➤ указывает на место разрыва

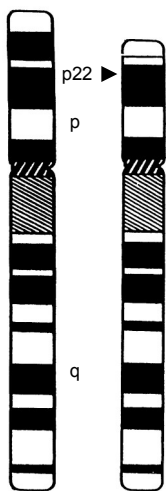


Рис. 13 Схема частичной делеции короткого плеча хромосомы 9 (справа) и её нормальная гомологичная хромосома (слева). ➤ указывает на место разрыва

Делеции

ДЕЛЕЦИЯ заключается в потере части (сегмента) хромосомы, и иногда это называется **ЧАСТИЧНОЙ МОНОСОМИЕЙ**. Делеции могут возникать в любой части любой хромосомы. Если утрачен сегмент хромосомы, расположенный рядом с центромерой, то это **ПРОКСИМАЛЬНАЯ ДЕЛЕЦИЯ**. Если утрачен сегмент, расположенный ближе к концу хромосомы (к теломере), то это **ДИСТАЛЬНАЯ ДЕЛЕЦИЯ**. Если в хромосоме всего один разрыв, то это **КОНЦЕВАЯ (ТЕРМИНАЛЬНАЯ) ДЕЛЕЦИЯ** (слово "терминальная" всего лишь указывает на конец хромосомы и не означает, что делеция смертельно опасна для ребёнка). Если в плече хромосомы два разрыва, при этом сегмент хромосомы между ними утрачен, а оставшиеся части хромосомы объединились, то это **ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ДЕЛЕЦИЯ**. Некоторые делеции настолько малы, что их нельзя увидеть под световым микроскопом. Такие делеции называются **МИКРОДЕЛЕЦИЯМИ**.

Кольцевые хромосомы

КОЛЬЦЕВАЯ хромосома обычно образуется, когда утрачены концы обоих плеч одной хромосомы. Оставшиеся повреждённые концы хромосомы становятся "липкими" и соединяются друг с другом таким образом, что хромосома принимает форму кольца. Как правило, основное значение имеет то, какой участок ДНК утрачен. В действительности у человека с кольцевой хромосомой имеется терминальная делеция и короткого, и длинного плеча хромосомы. Однако, если кольцевая хромосома присутствует в качестве дополнительной (или **СВЕРХКОМПЛЕКТНОЙ**) хромосомы, то важен тот участок хромосомы, который **НЕ БЫЛ** утрачен. Участок добавочной кольцевой хромосомы фактически удвоился (дуплицирован). Некоторые генетики полагают, что любая кольцевая хромосома может оказывать общее влияние на здоровье человека, являясь причиной задержки роста и развития.



Рис. 14 Кольцевая хромосома.

Дупликации

ДУПЛИКАЦИЯ возникает, когда присутствует лишняя копия сегмента хромосомы. Иногда дупликацию называют **ЧАСТИЧНОЙ ТРИСОМИЕЙ**. Если у человека две лишние копии сегмента хромосомы, то это **ТРИПЛИКАЦИЯ**, или **ЧАСТИЧНАЯ ТЕТРАСОМИЯ**. Некоторые дупликации настолько малы, что их нельзя увидеть под световым микроскопом. Такие дупликации называются **МИКРОДУПЛИКАЦИЯМИ**.

Инверсии

Инверсии возникают, когда в одной хромосоме есть две точки разрыва. Сегмент между этими точками разрывов поворачивается на 180° и снова вставляется в "брешь", оставшуюся в хромосоме. Если обе точки разрыва находятся в

одном плече хромосомы, то это ПАРАЦЕНТРИЧЕСКАЯ ИНВЕРСИЯ. Если один разрыв происходит в коротком плече, а другой — в длинном плече хромосомы, то это ПЕРИЦЕНТРИЧЕСКАЯ ИНВЕРСИЯ. Как правило, инверсии не доставляют проблем их носителям (кроме случаев, когда повреждены важные гены), но повышают риск выработки сперматозоидов или яйцеклеток с несбалансированными хромосомами. У носителей парацентрических инверсий очень редко рождаются дети с аномалиями. У носителей же перичентрических инверсий дети с физическими аномалиями рождаются чаще. У таких детей обычно происходит частичная дупликация одного плеча повреждённой хромосомы и частичная делеция конца другого плеча этой хромосомы или наоборот. Чем ближе точки разрыва располагаются к концам хромосом (теломерам), тем больше вероятность того, что ребёнок доживёт до рождения. Это объясняется тем, что утраченные и удвоенные сегменты хромосом будут меньшего размера.

Изохромосомы и маленькие сверхчисленные маркерные хромосомы (sSMC)

Иногда у людей есть дополнительная или сверхкомплектная хромосома, состоящая из частей одной или более хромосом. У них фактически происходит дупликация или трипликация генетического материала, образующего эту дополнительную хромосому. Если происхождение дополнительной хромосомы неизвестно, иногда её называют маленькой сверхчисленной маркерной хромосомой (sSMC), или маркерной хромосомой. Если добавочная хромосома состоит из двух копий одного сегмента хромосомы, то её называют изохромосомой. Когда в этих добавочных хромосомах присутствуют две копии одной центромеры, их называют изодицентрическими хромосомами.



Рис. 15 Схема частичной дупликации длинного плеча хромосомы 1 (справа) и ее нормальной гомологичной хромосомы (слева).

➤ указывает на место разрыва

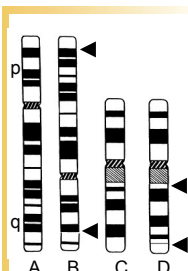


Рис. 16 Схема перичентрической инверсии хромосомы 10 (B) и её нормальной гомологичной хромосомы (A), а также парацентрической инверсии хромосомы 16 (D) и её нормальной гомологичной хромосомы (C). Инвертированные сегменты находятся между чёрными стрелками.

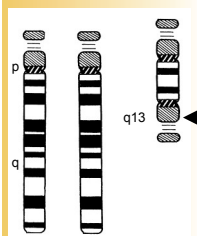


Рис. 17 Схема изодичентрической хромосомы (idic) 15 (справа) с двумя копиями части хромосомы и двух нормальных хромосом 15 (слева). ➤ указывает на место разрыва

Однородительская дисомия (UPD)

При однородительской дисомии (UPD) обе хромосомы в одной из 23 пар унаследованы от одного родителя вместо одной от отца и одной от матери. В результате однородительской дисомии гены от одного родителя существуют в двойном количестве, а от другого родителя нет ни одного гена. Когда все гены унаследованы от матери, это называют материнской однородительской дисомией, иногда её сокращают до mUPD, или UPDmat. Когда все гены унаследованы от отца, то это называют отцовской однородительской дисомией, иногда используется сокращение pUPD или UPDpat. Ситуация, при которой все гены унаследованы от одного родителя, для большинства хромосом неважна, но для определённых хромосом (например, хромосомы 14) или их частей это имеет значение.

дополнительная литература и информация

Если вы хотите найти более подробную информацию по медицинской генетике (для студентов-медиков и цитогенетиков или врачей), разобраться, что означают эти непонятные термины из медицины и цитогенетики, быть в курсе последних работ о специфических редких хромосомных отклонениях или обратиться за информацией к цитогенетической базе данных, то, возможно, вам пригодятся следующие книги и сайты.

- “Essential Medical Genetics”, 6th Edition, by Edward S Tobias, Michael Connor & Malcolm Ferguson-Smith, John Wiley and Sons Ltd Wiley-Blackwell, ISBN10: 1405169745 ISBN13: 9781405169745
- “Emery’s Elements of Medical Genetics”, 14th Edition, by Peter Turnpenny & Sian Ellard, Churchill Livingstone, ISBN 9780702040436
- “Oxford Desk Reference: Clinical Genetics” by Helen Firth and Jane Hurst with Judith Hall (Ed), Oxford University Press, ISBN 0-19-262896-1
- “ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2013)”, Ed. Lisa G. Shaffer, Jean McGowan-Jordan & Michael Schmid, Karger, Basel, ISBN 978-3-318-02253-7
- “Dorland’s Illustrated Medical Dictionary”, Edition 32, Saunders, ISBN 9781416062578
- Сайт базы данных The Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim
- Сайт Medline www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed (содержит аннотации статей о различных заболеваниях, включая специфические редкие хромосомные отклонения, регулярно обновляется)
- База данных Decipher <https://decipher.sanger.ac.uk>
- База данных Ecaruca www.ecaruca.net

пожертвования, сбор средств и дарение

Unique не получает государственного финансирования. Мы получаем финансовую поддержку благодаря добровольным пожертвованиям, грантам, сбору средств и схемам возврата налогов с пожертвований. Чтобы мы могли оказывать больше услуг, а сами они оставались бесплатными, вы можете сделать пожертвование. Для этого можно выслать чек для *Unique* в фунтах стерлингов, евро, долларах США, австралийских долларах или, что предпочтительнее, перечислить деньги с банковской карты, используя систему безопасных платежей на нашем сайте (www.rarechromo.org). Пожертвования просьба отправлять по адресу:

Louise Jeffree, *Unique* Finance Officer
***Unique* – Understanding Chromosome Disorders**
The Stables, Station Road West, Oxted,
Surrey RH8 9EE United Kingdom
Телефон: +44 (0) 1883 723306
Email: louise@rarechromo.org

За более подробной информацией о том, как сделать пожертвование или (только для членов *Unique* из Великобритании) как подписаться на Схему Gift Aid, обращайтесь к Луиз.

За более подробной информацией о сборе средств обращайтесь по адресу:

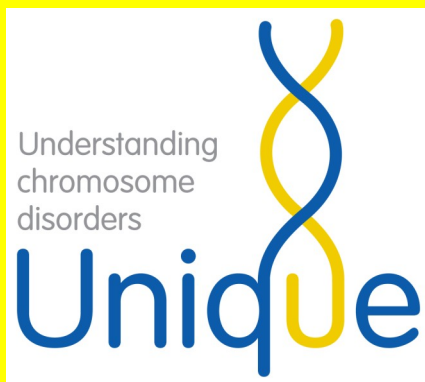
Craig Mitchell, *Unique* COO
***Unique* – Understanding Chromosome Disorders**
The Stables, Station Road West, Oxted,
Surrey RH8 9EE United Kingdom
Телефон: +44 (0) 1883 723306
Email: craig@rarechromo.org

Обычно эта книга стоит пять фунтов стерлингов. Если она оказалась вам полезной, вы можете сделать пожертвование для *Unique*, чтобы покрыть расходы на её публикацию?

Для этого просто следуйте инструкциям выше.

Спасибо!





Unique – Understanding Chromosome Disorders
The Stables, Station Road West, Oxted,
Surrey RH8 9EE United Kingdom
Телефон: +44 (0) 1883 723306
Email: info@rarechromo.org
Сайт: www.rarechromo.org

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями

Номер в реестре благотворительных организаций 1110661
Номер в реестре компаний Англии и Уэльса 5460413
Юридический адрес: Valiant House, 3 Grange Mills, Weir Road,
London SW12 0NE