

Хромозомни и геномни мутации

Доц. Милена Атанасова, д.б.
Ръководител сектор “Биология”
МУ-Плевен

Хромозомни мутации

Делеция. Дупликация

- **структурни промени в хромозомите**
- 1. **Делеция** - откъсване на част от хромозома
- а) **терминална делеция (дефишънс)** - откъсване на крайна хромозомна част с разкъсване само на едно място
- б) **интерстициална делеция** - откъсване на междинен хромозомен участък с разкъсване на две места
- 2. **Дупликация** - тандемно удвояване на даден хромозомен участък в резултат на скъсвания на две и повече места - ✓ **вътрехромозомна**;
- ✓ **междухромозомна**; ✓ **дуплицираният участък е в нормален порядък**; ✓ **повтореният участък е в обратен ред**; ✓ **дуплициран е краен хромозомен сегмент**

Хромозомни мутации

Инверсия

3. **Инверсия** - скъсване на две места, завъртане на 1800 и подреждане в обратен ред на определен хромозомен сегмент.

а) перицентрични - мутацията включва центромера и засяга и двете хромозомни рамена

б) парацентрични - мутацията засяга само едното хромозом-но рамо и не включва центромера

Хромозомни мутации

Транслокация

- 4. Транслокация - преместване на определен хромозомен участък на ново място в същата или в друга хромозома
- а) транспозиция - пренос на хромозомен фрагмент на ново място в същата хромозома
- б) проста транслокация - едноточено преместване на хромозомна част в друга хромозома
- в) реципрочна транслокация - двуточна смяна на хромозомни участъци между две хромозоми
- г) Робертсоново центромерно сливане или разделяне на две акроцентрични хромозоми в една мета - или субмета-центрична хромозома или обратно. Променя се общият брой на хромозомите в генома.

Геномни мутации

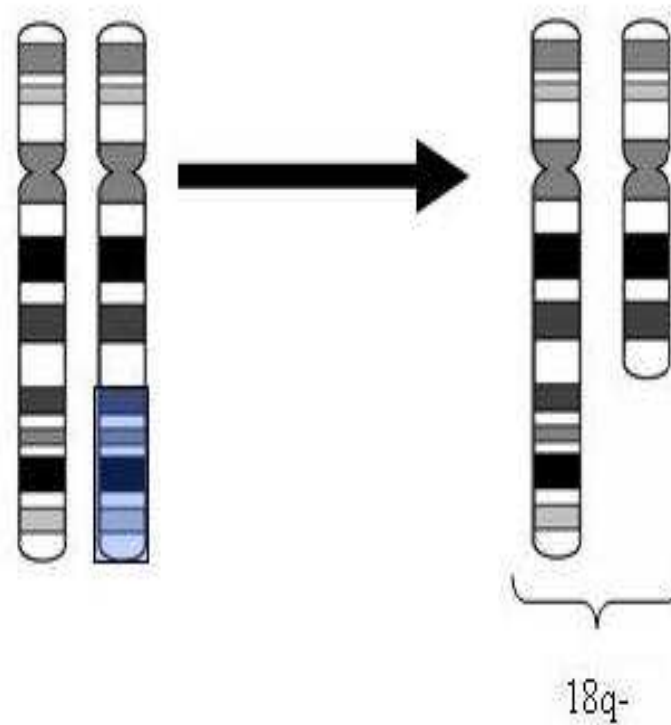
- Промени в броя на хромозомите в генома; промяна в количеството на наследствения материал
- **I. Анеуплоидии** - променя се броят на отделни хромозоми в хомоложната двойка
 1. **Хипоплоидия** - броят на хомоложните хромозоми е намален:
 - **монозомия** - отпада 1-та хомоложна хромозома - геном $2n-1$;
 - **нулизомия** - отпада цялата хомоложна двойка - геном $2n-2$;
 2. **Хиперплоидия** - броят на хомоложните хромозоми се увеличава с 1, 2, 3 или повече хромозоми и съответно геномът е: **тризомия** ($2n+1$), **тетразомия** ($2n+2$), **пентазомия** ($2n+3$) и т.н.
 3. **Митотична или мейотична** - дали засяга автозомите или половите хромозоми.
 4. **Първична или вторична** - дали настъпва в нормални или в анеуплоидни клетки.
- **II. Полиплоидии** - представляват три - или повече пъти повторен целия хаплоиден хромозомен набор

Цитоплазмени мутации

- Засягат ДНК в плазмидите (прокариоти) или ДНК в пластидите и митохондриите (еукариоти).
- Характеризирани:
 - настъпват и се унаследяват несинхронно и независимо от ядрените мутации;
 - увеличават адаптивността на организмите към условията на средата;
 - играят роля във видообразуването при растенията;
 - мутантните митохондрии при човека се изявяват с различна интензивност и клинична картина у поколенията, в зависимост от броя им и от органите, в които попадат при деленето на зиготата.

Хромозомни болести

- Хромозомните болести се дължат на промени в структурата (хромозомни мутации) или в броя на хромозомите (геномни мутации). Най-честата хромозомна мутация е откъсване на хромозомен фрагмент,



Структурни промени в хромозомите - делеции

- **4p- Синдром (Wolf-Hirschhorn синдром) ;**
- **5p- Синдром (Cri-du-Chat синдром);**
- **7q11.2 дел Синдром (Williams-Beuren)**
- **11q- Синдром (Jacobsen синдром);**
- **15q11 дел (Prader-Willy/Angelmann);**
- **17p11.2 del (Smith-Magenis Синдром);**
- **22q11 делеция Синдром (velo-cardio-facial Синдром, DiGeorge)**

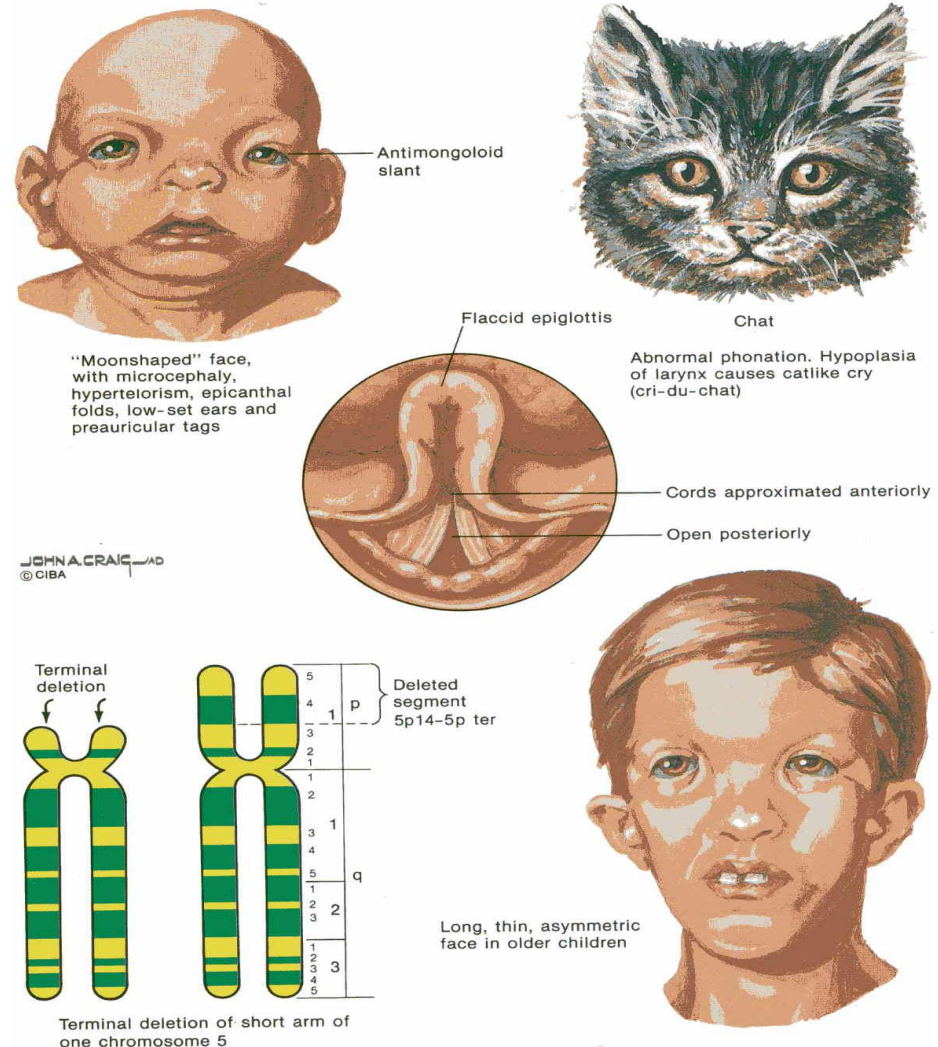
Wolf-Hirschhorn синдром (WHS)

- Причинява се от хемизиготна делеция на дисталното късо рамо на 4-та хромозома (4p16.3).
- тази делеция обхваща приблизително 2.5 Мб.
- Умствено изоставане от по-слабо изразено до по-тежка симптоматика.
- Дисморфичният фациес е силно изразен.
- Забавено общо развитие
- Аномалии на вътрешните органи (сърце, бъбреци)

Синдром на “котешкия вик” (Cri-Du-Chat)

- От френски “котешки вик” “Cry of The Cat.” или: Делеция на 5p-
- Вроден синдром
- Няма лечение
- Най-честият синдром, дължащ се на делеция
- 1 на 20,000 до 1 на 50,000 раждания
- Познат още като болест на LeJune

Cri-du-Chat (5p-) Syndrome



Синдром на “котешкия вик”

Кариограма



Karyotype: 46,XY,del[5](p14.2)

Характерни черти

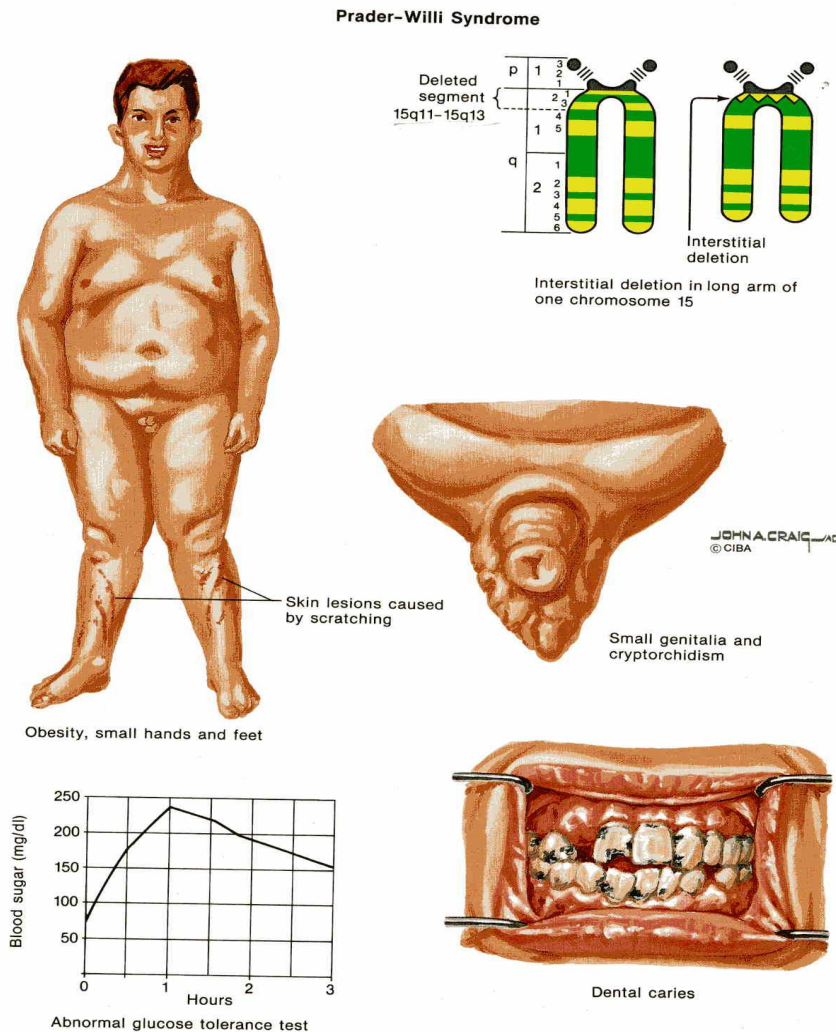
- Бебетата
 - Плач, наподобяващ котешко мяукане
 - Ниско тегло
 - Слаб мускулен тонус
 - Забавяне в развитието
 - Малка глава с “луновидно” лице
- Деца
 - Нисък ръст
 - Малка брадичка, дълъг нос
 - Забавено общо развитие
 - Аномалии на вътрешните органи (сърце бъбреци)



Синдром на Прадър-Уили

Синдром на Прадър-Уили – детето унаследява делетирана 15 хромозома от бащата и развива:

- ❖ умерено умствено изоставане
- ❖ затлъстяване
- ❖ нормален растеж



Синдром на Ангелман

- Същата делеция се унаследява от майчината 15 хромозома. Наблюдава се:

❖ силно изразено умствено изоставане

❖ нарушен говор

❖ необикновени движения

❖ безпричинен смях



Williams-Beuren

- Синдромът на Williams се причинява от микроделеция на 7-ма хромозома (приблизително 26 гена, между които и гена за еластин).
- Полималформативно увреждане, описано като самостоятелно заболяване за първи път през 1961 г.
- дисморфичен фациес (100%) – дължи се на хаплоинсуфициенция на еластиновия ген,
- сърдечно-съдови заболявания (най-често аортна стеноза – 80%),
- умствена изостаналост (75%)



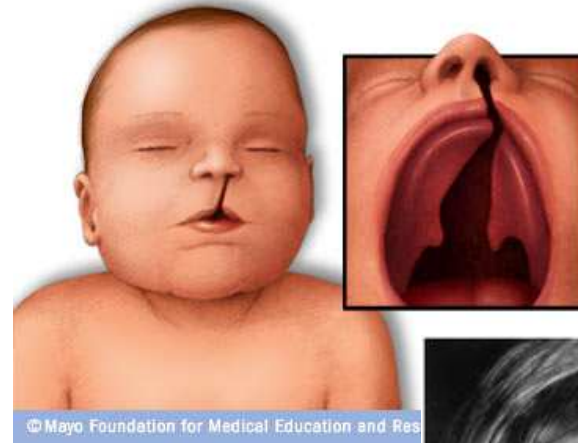
11q- Синдром (Jacobsen синдром);

- Вродени сърдечни дефекти
- Умствено изоставане
- Офталмологични проблеми
- Гастроинтестинални симптоми
- Нисък ръст



Синдром DiGeorge

- 22q11 делеция
- Вродени сърдечни дефекти
- дисморфичен фациес
- Недоразвит тимус – чести инфекции
- Дефекти на паратиреоидните жлези - хипокалцемиа



Smith-Magenis Синдром

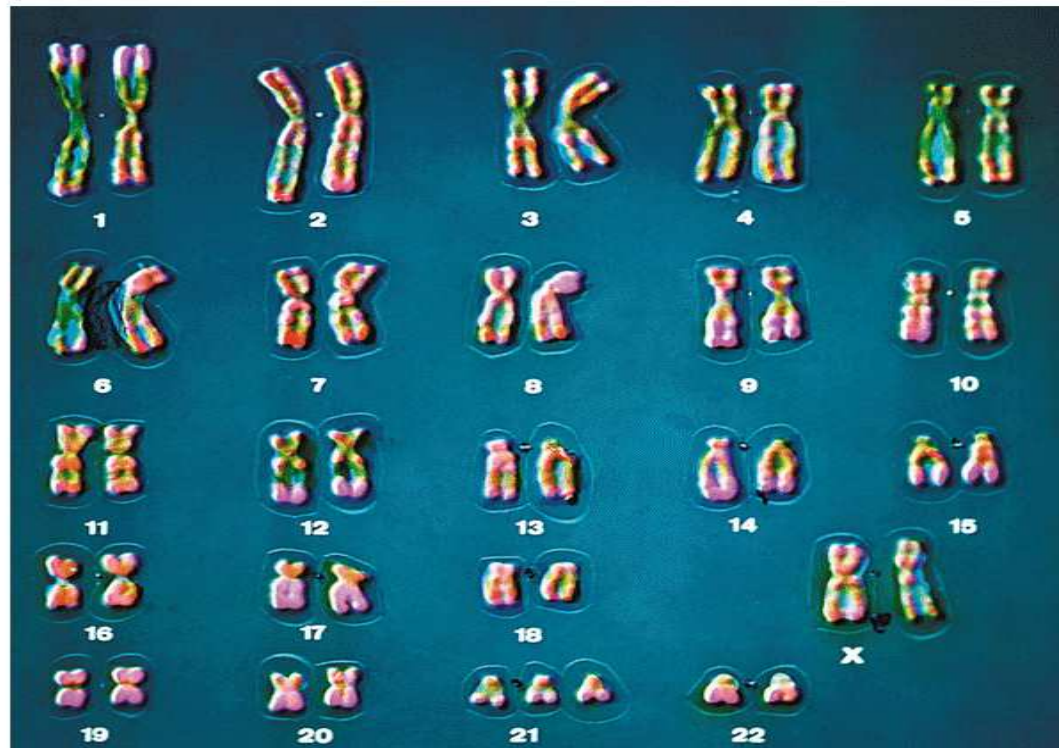
- 17p11.2 del
- Умствено изоставане
- дисморфичен фациес
- Проблеми със съня
- Поведенчески проблеми



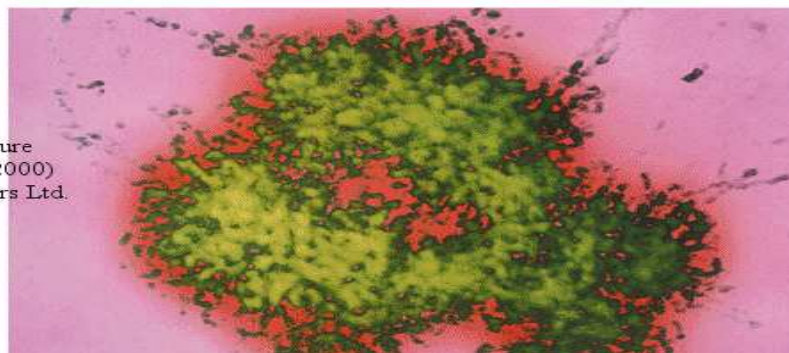
Синдроми, свързани с аномалии в броя на автозомите

- Срещат се тризомии на 13-а хромозома(Синдром на Патау), 18-а хромозома(Синдром на Едуардс), 21-а хромозома(Синдром на Даун) и др. Те са съпроводени с изоставане в умственото и физическото развитие и смущения във формирането на скелета и вътрешните органи. По правило отклоненията от нормалния брой а автозомите водят до смърт в детска възраст.

Синдром на Даун (тризомия 21)



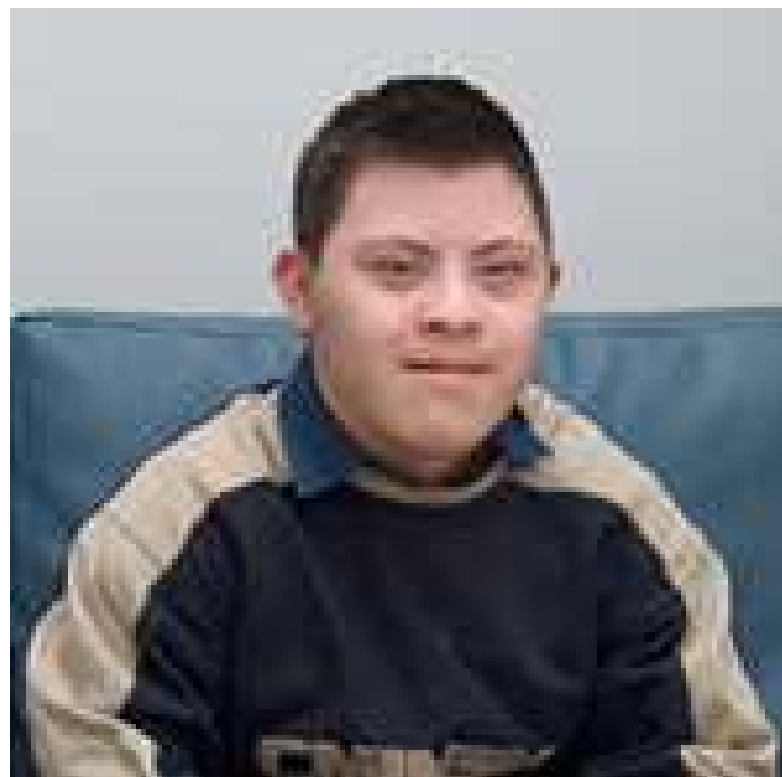
Reprinted by permission from Nature
Reeves, R. Nature 405, 283-284 (2000)
Copyright (2000) Macmillan Publishers Ltd.



Синдром на Даун

(тризомия 21)

- Болните от синдрома на Даун имат характерен външен вид: малка обиколка на главата, косо разположени очни цепки монгололоиден тип, малък нос и малки уши, отворена уста с изплезен език



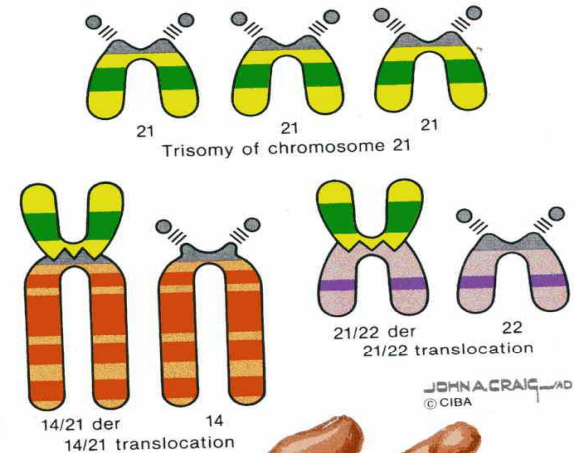
- къса шия, голям и отпуснат корем - жабешки корем, четирипръстна бразда на ръката - маймунска бразда. Тези деца са с различна степен на умствено изоставане

Plate 3

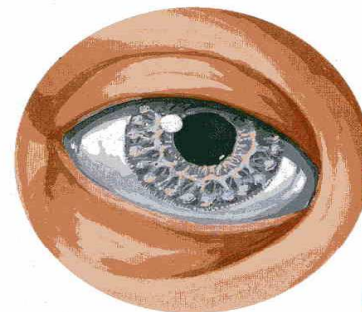
Down (Trisomy 21) Syndrome



Typical facies, with epicanthal folds and slanted palpebral fissures

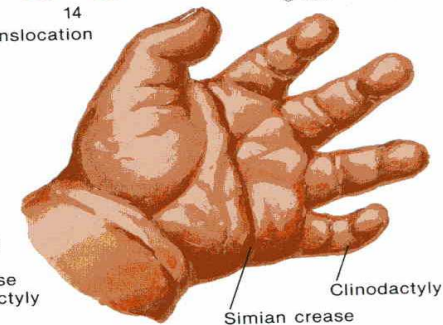


JOHN A. CRAIG AD
© CIBA



Brushfield spots on iris

Short, broad hands, with simian crease and clinodactyly of 5th digit



Simian crease



Small, hypoplastic ears

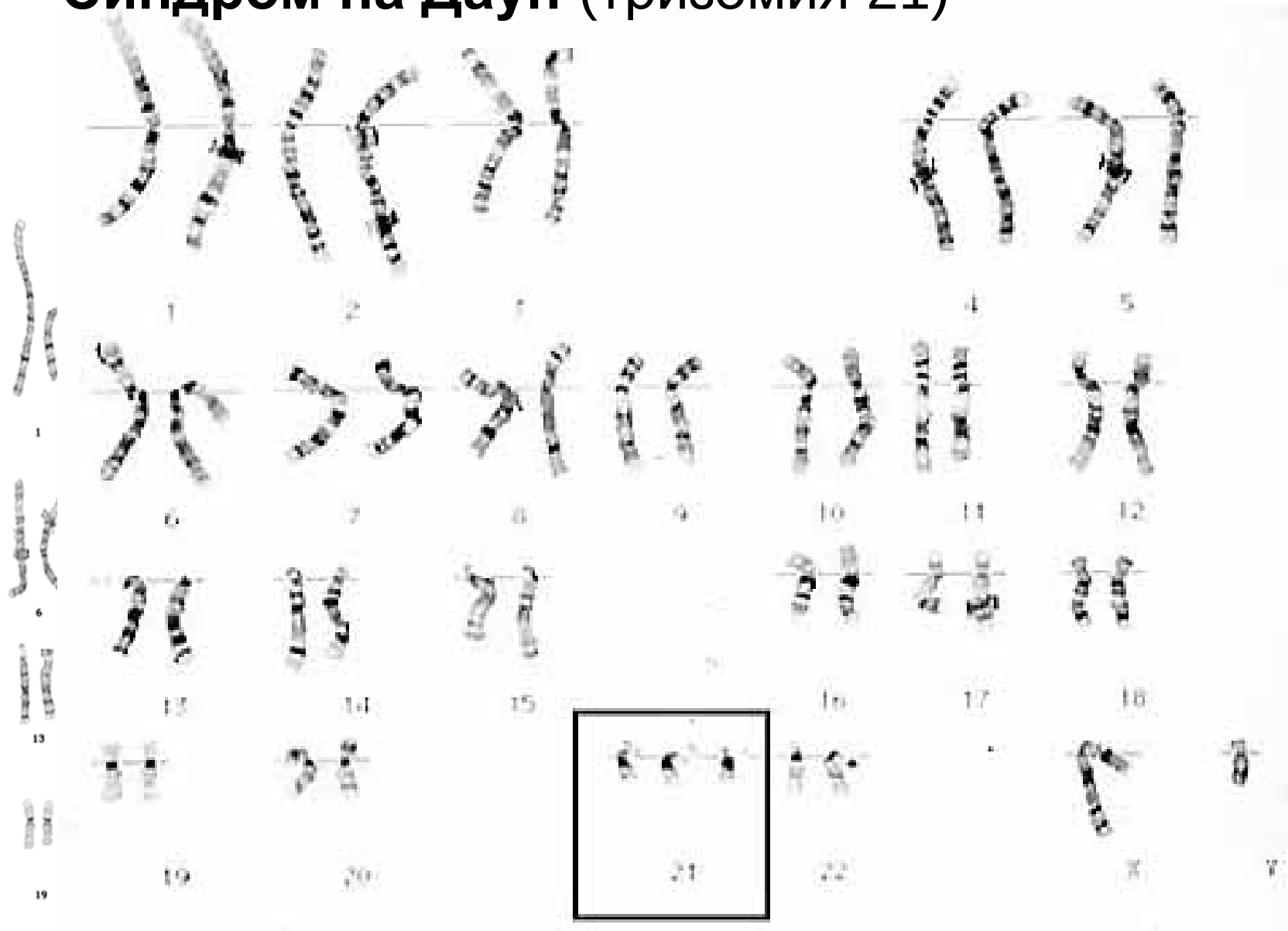


Wide gap between 1st and 2nd toes



Fissured tongue in adults

Синдром на Даун (тризомия 21)

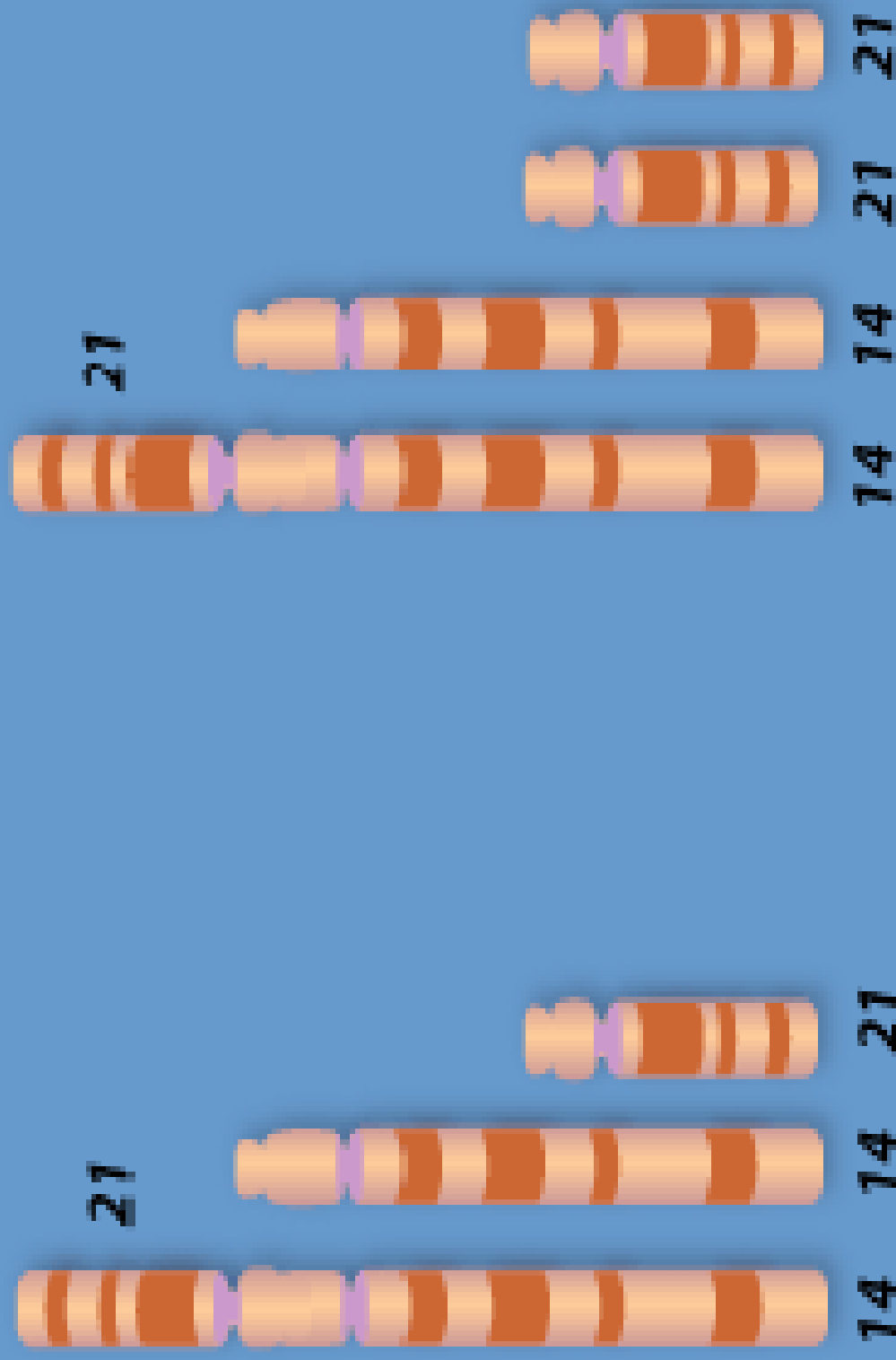


Trisomy 21

Синдром на Даун (тризомия 21)

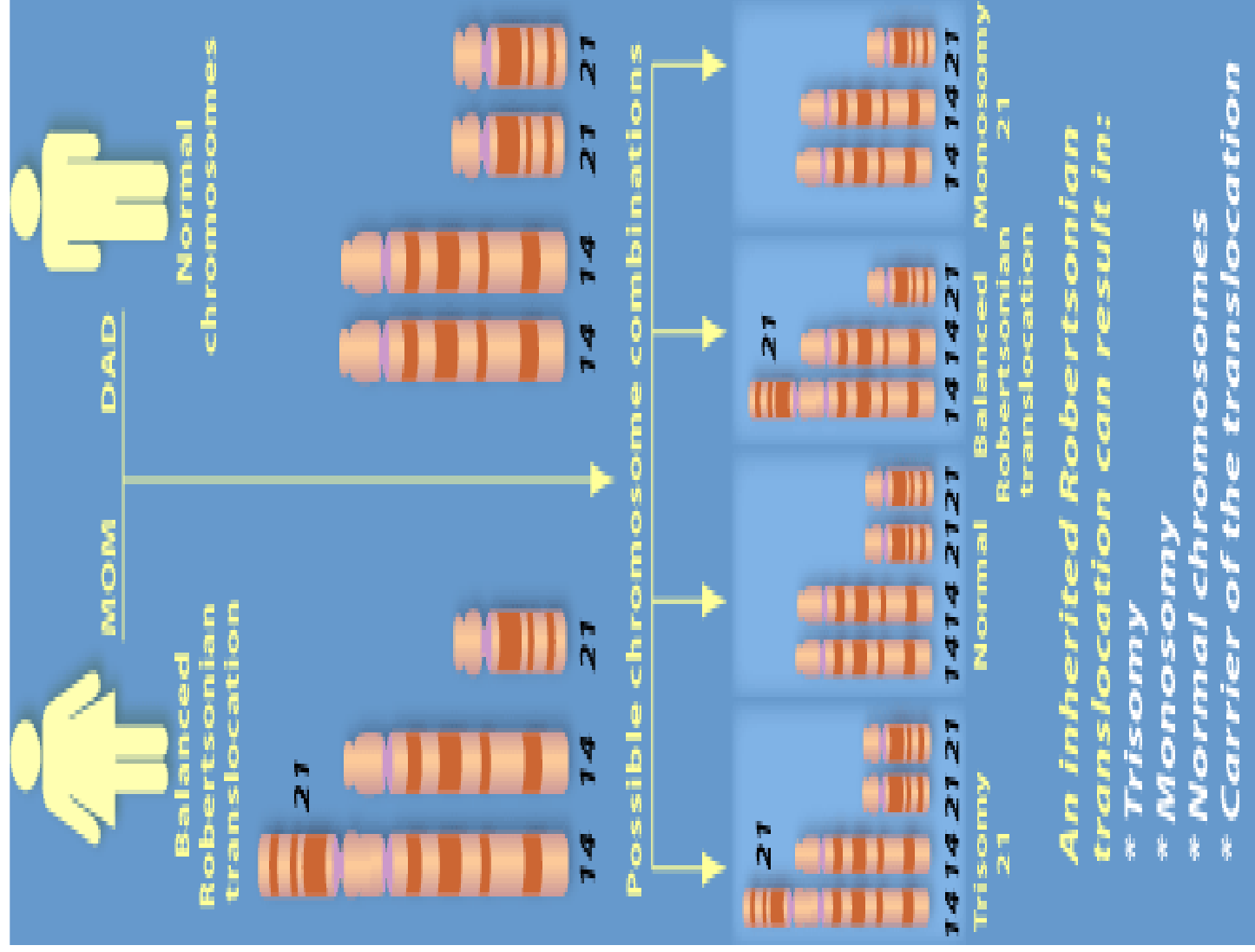
- Жени над 35 год. Серумен скрининг от 16 - 18 г.с.
- Маркери за тризомия 21 са α -фетопротеин, естриол и хорионен гонадотропин
- Тризомия 21 при 95 % от индивидите със синдром на Down.
- Мозаицизъм, смес от нормални диплоидни клетки и тризомични по 21 клетки се наблюдава при 2 %.
- Останалите 3 % имат Robertsonian транслокация при които хромозома 21 е слята с друга хромозома.

Robertsonian Translocation Types



Balanced Robertsonian
translocation

Unbalanced Robertsonian
translocation



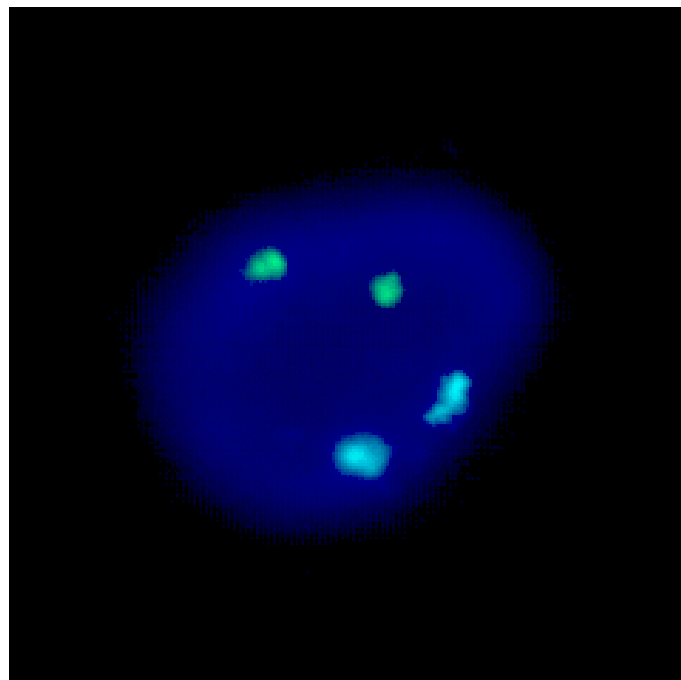
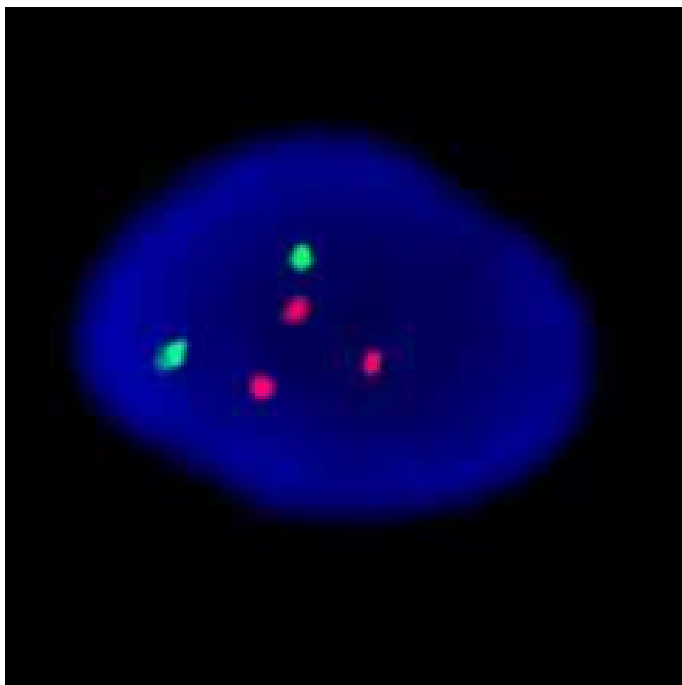
Изследване на околоплодната течност (амниоцентеза)



- Биохимичен анализ
- Хромозомен анализ
- ДНК-анализ

Женски фетус с тризомия 21

- хромозоми 13 (зелено), и 21 (червено)
- хромозоми 18 (светлосиньо), X (зелено), и Y (червено).

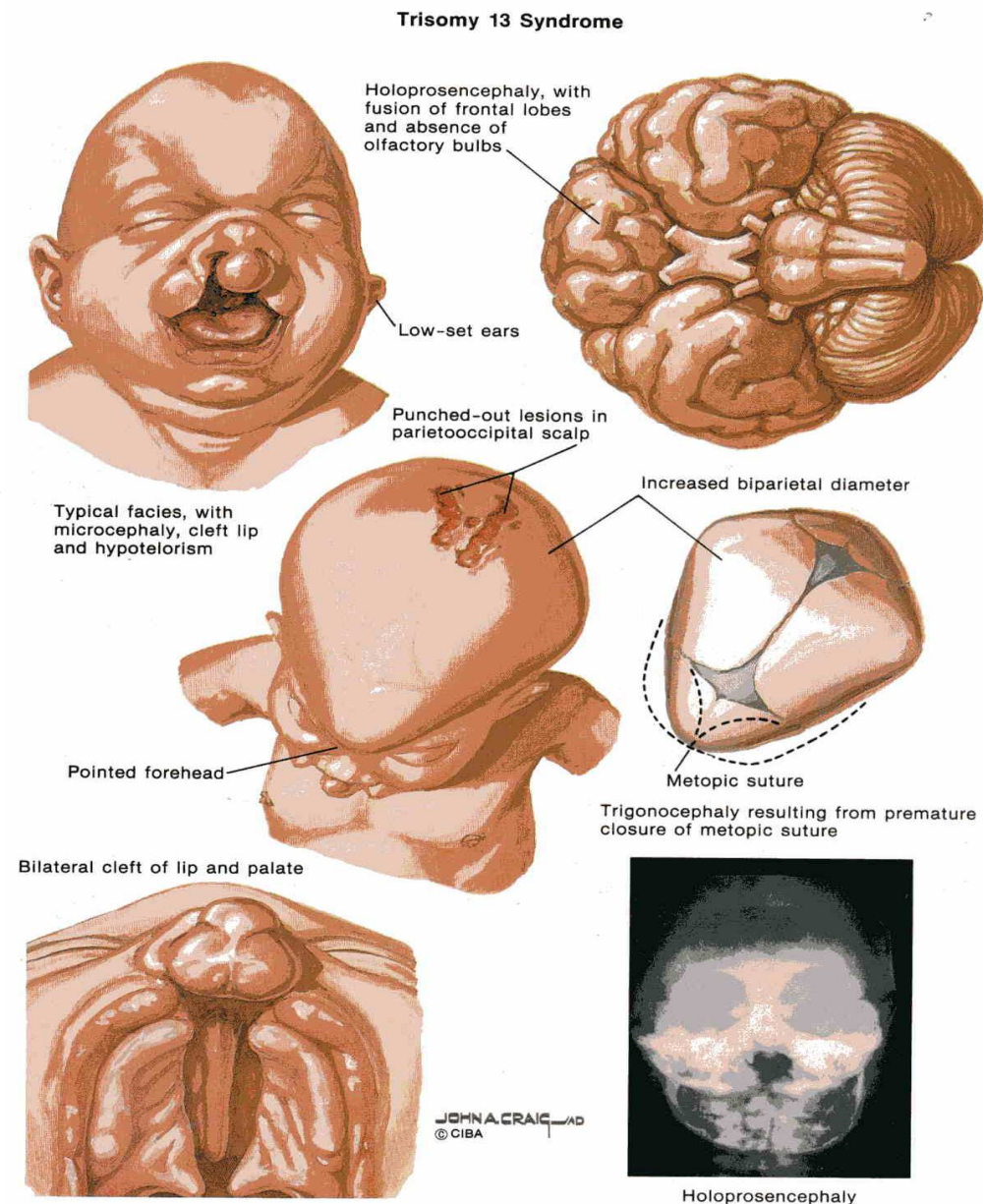


Синдром на Патау (тризомия 13)

- характерно е наличието на заешка уста и вълча паст,
- сплескан нос,
- лошо моделирани и ниско разположени уши,
- язви и некрози по кожата на главата,



- полидактилия (повече от 5 пръста),
- липса на тестиси в тестикуларната торбичка,
- вродени криви крачета
- четирипръстна бразда на ръката - маймунска бразда.



Синдромът на Едуардс

(тризомия 18)

- Децата с този синдром имат характерен лицев дисморфизъм: триъгълно лице, малка долна челюст, голямо чело, малък нос, лошо моделирани и ниско разположени уши.



Trisomy 18, 47 Ch.



1



2



3



4



5



6



7



8



9



10



11



12



13



14



15



16



17



18



19



20



21



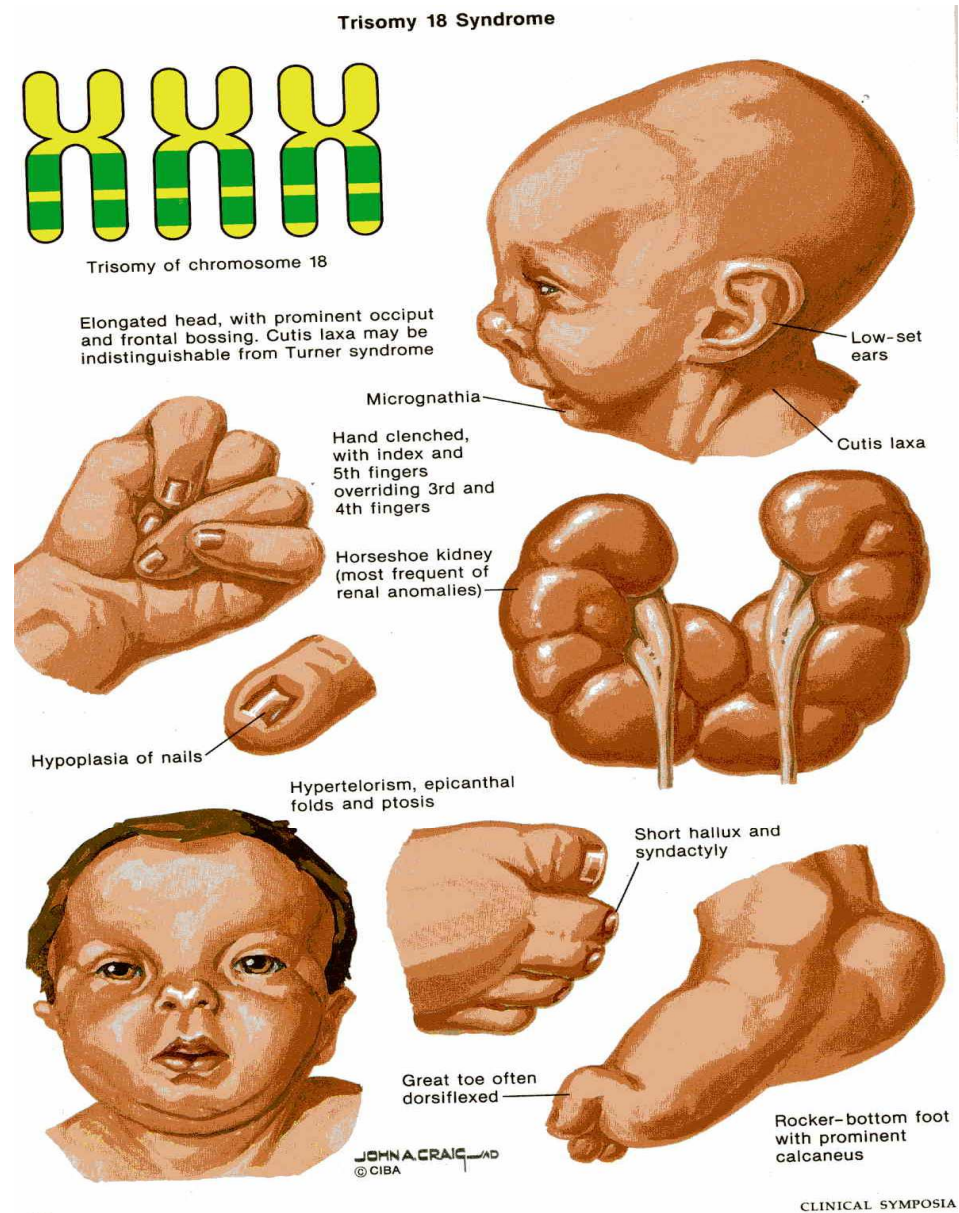
22



X

Y

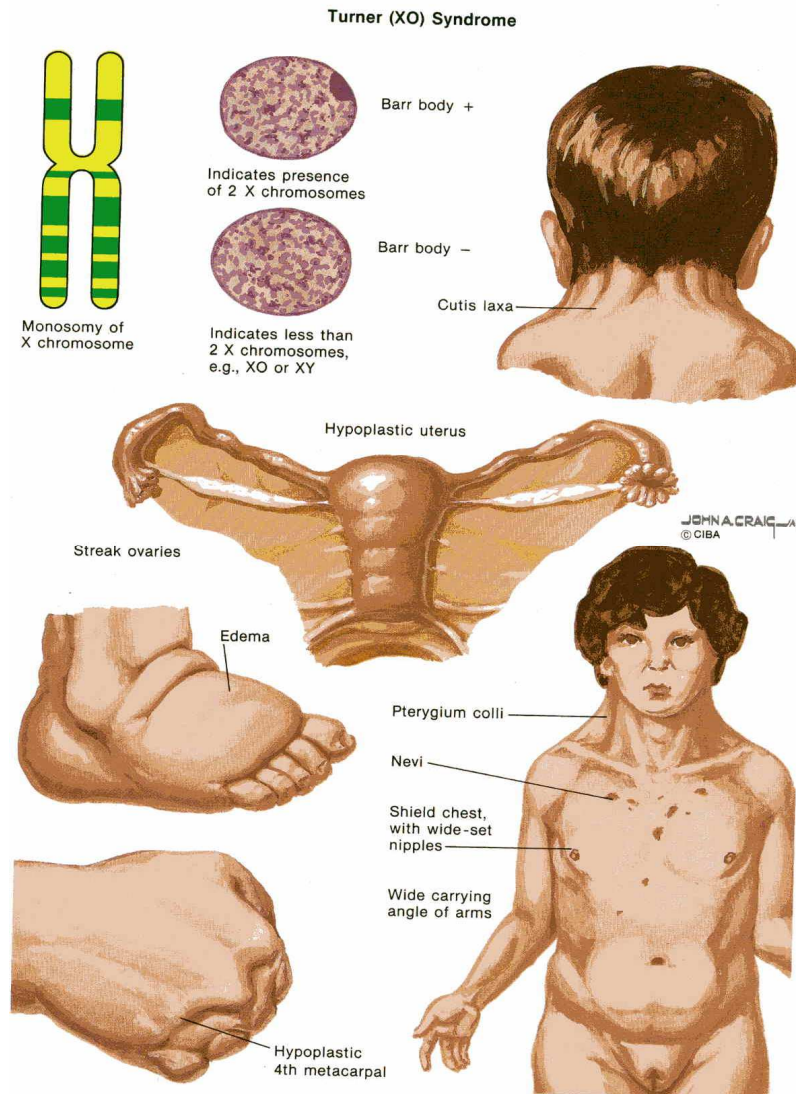
- Налице е често полидактилия
- аномалии на вътрешните органи: сърце, бъбреци, централна нервна система.
- Тежко изоставане в психомоторното развитие.
- Прогнозата на този синдром е лоша – 90% от децата умират до 1 год., а 100% до 3 год.



Синдроми, свързани с аномалии в броя на половите хромозоми

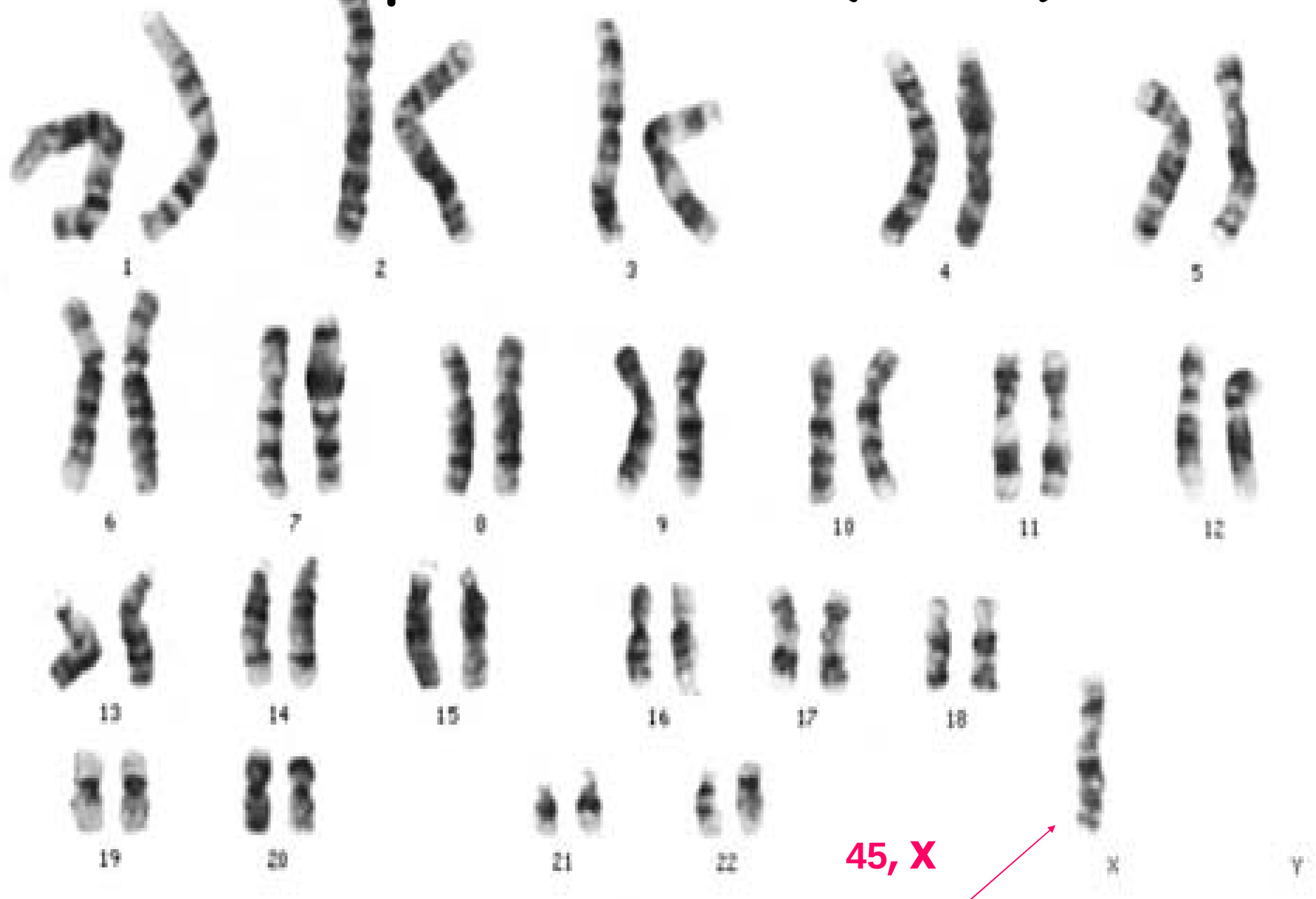
- Анеуплоидии на X хромозомата: XX, XO, XXX. Дължат се на неразпределяне на X-хромозомата по време на мейозата.

Полово-хромозомни болести



**Патогенеза –
неразделяне или
хромозомно
забавяне.
Хромозомите могат
да се забавят при
анафазата и да
бъдат изключени
от новото ядро.
При мъже,
забавяне на У-
хромозомата при
мейоза е причина
за синдрома на
Търнър.**

Синдром на Turner (45, X)



Синдром на Turner (45 , X)

- Само жени
- Една X хромозома
- Или две, една от които силно увредена
- Нисък ръст
- Къс врат с криловидни гънки
- Забавено развитие
- Възможни сърдечни аномалии
- Стерилни поради липса на герминативна тъкан в яйчниците
- Диагностицира се чрез кариотитпиране



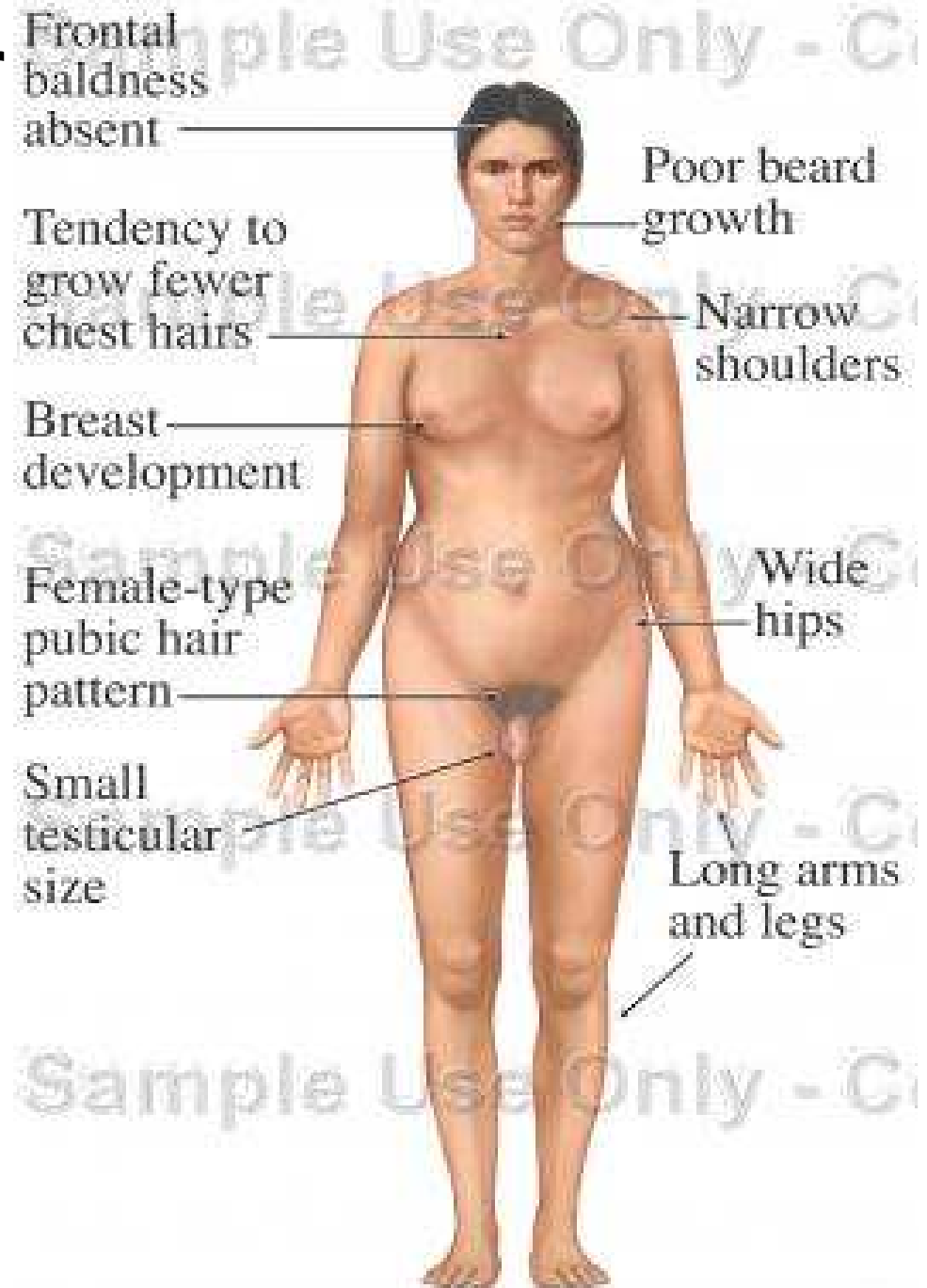
Xr - X ринг хромозома

- **Xr - X ринг хромозома – откъсване на теломерните участъци и свързване на късите и дълги рамена.**
- **Притежават всички симптоми на Синдром на Търнър, защото състоянието на ринг инактивира хромозомата.**
- **Изохромозома X_0 –реплицирани дълги рамена. Клиничната картина е както при Синдрома на Търнър.**

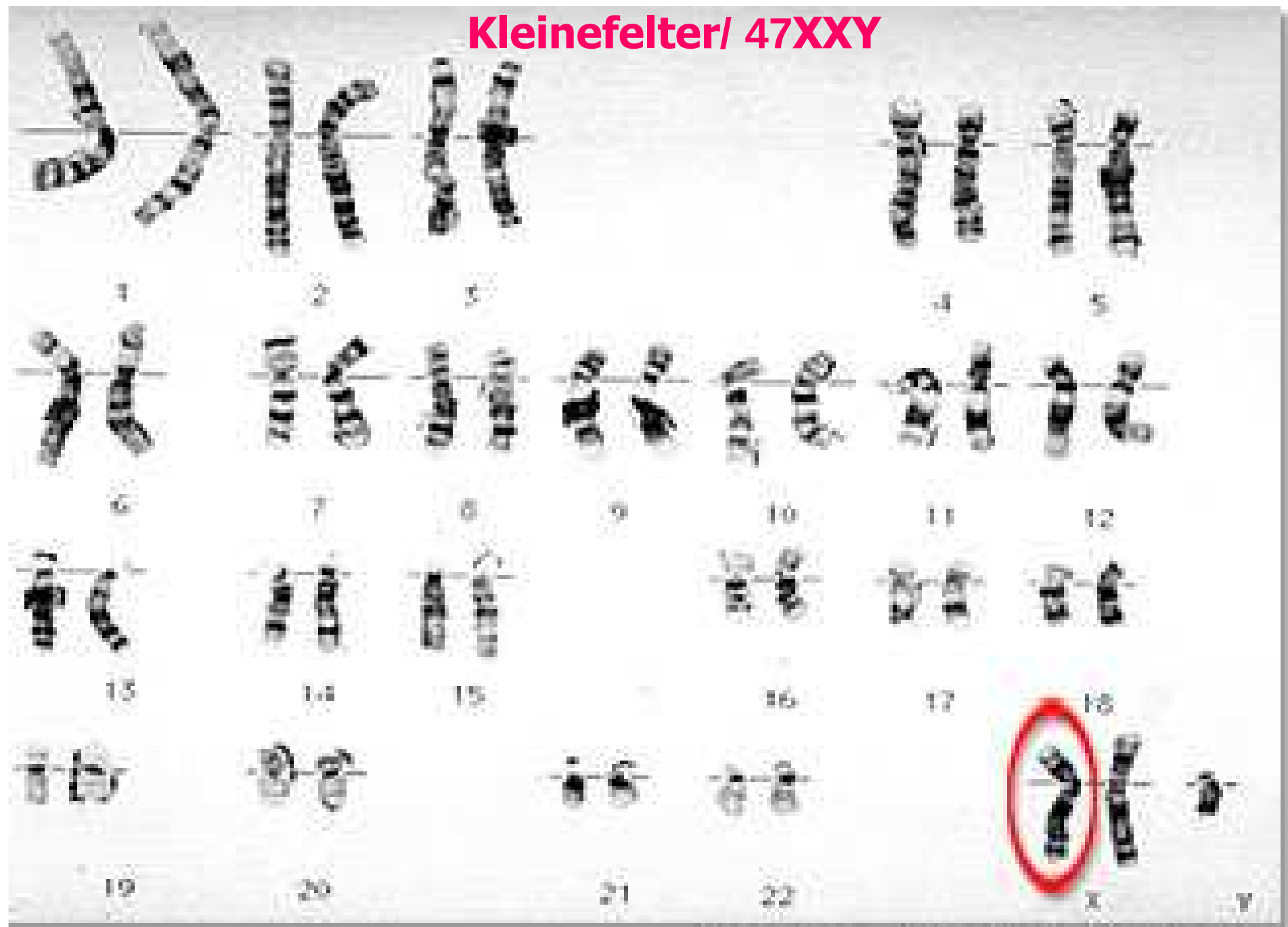
Синдром Klinefelter

- 47XXY

- Основен симптом е мъжкият стерилитет.
- При нормални външни полови органи има много тежки морфологични изменения в тестисите.
- Тези пациенти са с висок ръст,
- евнухоидни пропорции, тесни рамене с широк таз, дълги ръце, гинекомастия, слабо окосмяване.



Klinefelter/ 47XXY



Синдром на "сврѣхжени" "сврѣхмѣже"

- **сврѣхжени** - Кариотипът е 47,XXX.
 - Възниква по-често, ако родителите са възрастни.
 - Имат висок ръст с нарушена функция на яйчниците и обикновено са безплодни.
 - Наблюдава се умствено изоставане.
- **сврѣхмѣже** - кариотип 47,XYY.
 - Обикновено се открива само при генетичен анализ по други причини. С
 - синдромът е известен още като Синдром на Ламброзо, който е открил по-голяма честота на мъже с този кариотип сред затворници. т.н. "сврѣхмѣже" имат по-агресивно поведение, което е причина за по-често нарушаване на законите и правилата и да попадат в затвора.
 - Имат висок ръст, силно изразена долна челюст, очни дъги, но нормално умствено развитие.

Хромозомни болести

- **Мозаична анеуплоидия** - две или повече клетъчни линии с различен кариотип в един индивид. Те са резултат от мутации настъпили след залагане на зиготата в периода на сегментацията.
- Такива клетки с променен кариотип се наблюдават във всички тъкани и органи. Ако кариотипът е променен в зиготата
- симптоматиката е по-силна в сравнение с мутация при второто делене (25% П, 75% Н). Това е важно при ензимопатиите.

Хромозомни болести

- ❖ Мозаицизъм – промени до момента на гаструлацията
- ❖ Клетъчен клон – промени след гаструлацията. Не се наблюдават изменения във всички тъкани и органи
- ❖ Химера – клетки с променен кариотип, но не в резултат на мутация, а на внос на клетки – трансплантация (кръвопреливане)