

Как это произошло?

ОРД может возникнуть по разным причинам: как на стадии образования яйцеклетки и сперматозоидов, так и после их слияния (оплодотворения яйцеклетки сперматозоидом).

Образование яйцеклеток и сперматозоидов

Обычно в сперматозоиде и яйцеклетке содержится одинарный набор хромосом. Но иногда при их образовании в клетке может отсутствовать или появиться дополнительная копия хромосомы (или ее части). Дополнительная копия хромосомы может в точности повторять уже существующую хромосому или иметь некоторые отличия, поскольку наследуемые хромосомы от каждого родителя не одинаковы. Когда пары хромосом объединяются, образуя яйцеклетки и сперматозоиды, они обмениваются генетическим материалом и, следовательно, представляют собой не точную копию родительских хромосом, а их комбинацию.

Зачатие

ОРД может возникнуть по разным причинам.

«Трисомическое спасение»: В некоторых случаях яйцеклетка или сперматозоид с дополнительной копией хромосомы сливается с яйцеклеткой или сперматозоидом с одной копией этой хромосомы. В результате у одной хромосомы оказывается три копии (трисомия). Если в дальнейшем одна из хромосом будет утрачена, то их количество будет восстановлено до диплоидного. ОРД проявляется, если оставшиеся две копии хромосомы происходят от одного родителя.

«Моносомическое спасение»: иногда яйцеклетка или сперматозоид с утраченной хромосомой сливается с яйцеклеткой или сперматозоидом, которые имеют одну копию данной хромосомы. В таком случае, чтобы сохранить диплоидное количество хромосом, эта копия хромосомы дублируется, и образуется пара одинаковых хромосом от одного родителя.

Комплементация: В некоторых случаях яйцеклетка или сперматозоид с двумя копиями хромосомы сливается с яйцеклеткой или сперматозоидом, у которых была утрачена данная хромосома. В такой ситуации обе хромосомы будут происходить от одного родителя, но при этом не обязательно будут одинаковыми.

Если ОРД случается на более поздних этапах развития плода, например, при ошибочной дупликацией хромосомы от одного родителя и потере во время «трисомического спасения» соответствующей хромосомы от другого, может возникнуть **мозаицизм** ОРД. В этом случае ОРД развивается только в некоторых клетках организма.

Тест на ОРД ОРД невозможно выявить, рассматривая хромосомы под микроскопом, поскольку данная перестройка не влияет на их внешние признаки, такие как количество и изменения их структуры.

Для выявления типа наследования каждой хромосомы или ее части используются молекулярное тестирование, например, **анализ микросателлитов** или **генотипирование ОНП** (однонуклеотидный полиморфизм). Эти методы основываются на том, что каждая хромосома человека имеет небольшие вариации последовательности ДНК. Анализируется набор ДНК-маркеров для каждой хромосомы. Наличие одинаковых маркеров во всех парах указывает на ОРД с одинаковыми хромосомами. Если во всех парах хромосом выявляются разные вариации, значит, каждая из двух гомологичных хромосом передалась от одного родителя. С помощью этих же методов выявляется ОРД с неидентичными хромосомами и частичная ОРД, при которой унаследована лишь часть хромосомы одного родителя. Также можно использовать метод, который исследует активность хромосомы (**метилирование ДНК**).

Информация и поддержка



Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями,
The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey.
RH8 9EE. UK. Tel +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org
www.rarechromo.org

Присоединяйтесь к сообществу *UniqUe*, чтобы получить дополнительную информацию, необходимую помощь и контактные данные семей с аналогичной проблемой.

UniqUe — благотворительная негосударственная организация. Финансовая поддержка осуществляется за счет грантов и пожертвований. Вы можете сделать пожертвование на нашем официальном сайте www.rarechromo.org/donate

Пожалуйста, помогите нам помочь Вам!

Данная брошюра не заменяет профессиональную медицинскую консультацию у специалистов по всем вопросам, касающимся здоровья, генетических отклонений и их лечения. На момент публикации представленная в данной брошюре информация является наиболее актуальной, но генетика — это быстроразвивающаяся наука, поэтому со временем могут появиться новые данные. Сообщество *UniqUe* старается быть в курсе последних изменений в науке и при необходимости вносит изменения в опубликованные брошюры. Данная брошюра была составлена группой *UniqUe* (AP) и проверена доктором Тессой Хомфрей, консультирующим специалистом в области клинической генетики университета Святого Джорджа в Лондоне, Королевской больницы Бромптона и отделения Больницы Королевского колледжа, Великобритания Version 1 (AP)

Перевод выполнен в рамках Международного студенческого волонтерского проекта UniqUe. Куратор переводческого проекта — Наталья Викторовна Нечаева, доцент кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Президент Ассоциации преподавателей перевода, Санкт-Петербург, Россия. Медицинскую редакцию выполнила Кожанова Татьяна Викторовна, к.м.н., врач лабораторный генетик, ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», Москва, Россия.

Russian translation 2023 (EV/AP) Copyright © UniqUe 2019

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями
Регистрационный номер в реестре благотворительных организаций 1110661
Регистрационный номер в реестре компаний Англии и Уэльса 5460413



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Однородительская дисомия (ОРД)

rarechromo.org

Что такое хромосомы?

Наш организм состоит из множества различных клеток, большинство из которых содержат хромосомы. В свою очередь, каждая хромосома содержит ДНК, в которой закодированы гены. Хромосомы наследуются парами — по одной хромосоме от каждого родителя. Большинство клеток человека содержит 46 хромосом, то есть 23 пары, за исключением сперматозоидов и яйцеклеток, которые имеют лишь одну копию каждой пары хромосом. Во время слияния, при оплодотворении яйцеклетки сперматозоидом, они образуют пары, и получается 46 хромосом.

Первые 22 пары хромосом называются **аутосомами** и нумеруются от 1 до 22 согласно их длине (хромосома 1 самая длинная). Хромосомы 23-й пары называются половыми — они определяют биологический пол ребенка. Обычно у мужчин 23-я пара состоит из X-хромосомы и Y-хромосомы (XY), а у женщин — из двух X-хромосом (XX).

Хромосомы нельзя увидеть невооруженным глазом, но если подготовить клетки особым образом, то хромосомы можно окрасить и рассмотреть под микроскопом. На рисунке изображены хромосомы, характерные для мужской клетки.



Пары хромосом 1–22, половые хромосомы X и Y (у мужчин)

Как ОРД может отразиться на мне и ребенке?

Последствия ОРД заметно варьируют от неочевидного влияния на здоровье и развитие до более серьезных проблем со здоровьем (иногда ОРД может стать причиной самопроизвольного выкидыша). Симптоматика зависит от того, в какой хромосоме (или части хромосомы) возникла ОРД, особенно в тех случаях, когда речь идет об **импринтированных** или **рецессивных генах**.

■ ОРД и геномный импринтинг

Каждая хромосома в паре содержит одинаковые гены (кроме половых хромосом). Обычно обе копии каждого гена имеют одну и ту же возможность быть активной в клетке. В этом случае факт наследования обеих копий гена от одного родителя не сыграет особой роли. Однако некоторые гены могут быть **импринтированы (выключены или подавлены)**. Другими словами, лишь одна копия гена является активной, и от нее зависит, хромосома какого родителя будет унаследована.

Импринтинг — это естественный процесс, в результате которого одни гены «выключаются» на хромосомах, унаследованных от отца (**отцовский импринтинг**), а другие — на хромосомах, унаследованных от матери (**материнский импринтинг**).

Таким образом, импринтированные гены вносят различный вклад в развитие эмбриона в зависимости от того, на какой хромосоме или ее части (материнской или отцовской) они расположены. Например, наследование от отца двух копий хромосомы, содержащей гены, подвергнутые отцовскому импринтингу, означает, что обе копии генов будут «выключены». Отсутствие активных копий важного гена может повлиять на здоровье и развитие организма. Если обе копии хромосомы (или ее части) с отцовскими импринтированными генами унаследованы от матери, то обе копии будут активными, что также может привести к возникновению ОРД, так как для поддержания здоровья и развития организма важен подходящий уровень активности гена.

■ ОРД и генные мутации

ОРД может влиять на здоровье и развитие организма, если обе копии хромосомы (или ее части) подвержены ОРД, содержат **патогенный** (болезнетворный) **вариант гена**.

Некоторые патогенные варианты наследуются по доминантному типу. В этом случае наличие только одной копии патогенного варианта может привести к появлению симптомов ОРД.

Другие варианты гена наследуются по **рецессивному** признаку, то есть обе копии гена должны быть повреждены, чтобы проявились симптомы.

Многие здоровые люди живут с ОРД, не зная об этом, так как при рецессивном отклонении симптомы не проявляются, если поврежден только один ген. Эти варианты могут передаваться детям, у которых также не будет симптомов ОРД, если обе копии их генов не повреждены.

Нарушения рецессивного характера зачастую возникают в случае, когда оба родителя являются носителями одного и того же рецессивного варианта гена, который затем наследуется их ребенком. Также рецессивные генные нарушения могут возникнуть, когда обе копии гена с патогенным вариантом из-за ОРД наследуются от одного родителя, а неповрежденные копии гена от другого родителя не передаются. Соответственно, последствия ОРД будут зависеть от того, какой ген или гены задействованы.

Почему так произошло?

Однородительская дисомия возникает сама собой и никак не связана с образом жизни родителей или их действиями до, во время или после беременности.

При зачатии зародыш получает по одной копии хромосом от каждого родителя. Затем эти хромосомы копируются в новые клетки, которые формируются по мере роста и развития эмбриона. Все эти биологические процессы далеко не всегда протекают идеально, и некоторые несоответствия в установленном алгоритме могут спровоцировать непредвиденное распределение хромосом, которое и становится причиной возникновения ОРД. Также ОРД можно объяснить наличием хромосомной транслокации у одного из родителей, то есть ситуации, при которой участки двух разных хромосом сливаются вместе и функционируют, как одна. Помимо этого, есть основание утверждать, что наличие ОРД у ребенка может напрямую зависеть от возраста матери.

Как часто встречается ОРД?

По последним сведениям, частота возникновения ОРД может достигать 1 случая на 2000 человек (Nakka 2019). Распространенность ОРД оказалась выше, чем предполагалось ранее, поскольку все большее количество людей проходят молекулярно-генетические тесты. Среди здоровых людей это хромосомное нарушение было обнаружено случайным образом.

Что такое однородительская дисомия (ОРД)?

Это редкая перестройка, при которой обе копии хромосомы (или части этой хромосомы) унаследованы от одного родителя и ни одна копия не наследуется от другого родителя.

Когда все гены унаследованы от матери, такую дисомию называют материнской ОРД (сокращенно mUPD или UPDmat), а когда все гены унаследованы от отца — отцовской ОРД (сокращенно pUPD или UPDpat).