

Как это повлияет на меня и моего ребенка?

Проявления X-инактивации зависят от того, содержит ли X-хромосома значимую генетическую перестройку.

Практически все патогенные варианты генов X-хромосомы, изученных на данный момент (2019 год), будут приводить к генетическим изменениям у унаследовавших их мальчиков. Однако у девочек с тем же вариантом симптома и их тяжесть могут значительно отличаться в зависимости от **уникальной модели X-инактивации**. Симптомы могут быть выражены как сильно, так и слабо, а могут и вовсе отсутствовать.

Девочку или женщину с патогенным, но не приводящим к проявлению симптомов заболеванием вариантом X-хромосомы, называют **носителем**. В этом случае неравновесная инактивация может приводить к выключению X-хромосомы, содержащей патогенный вариант. Если патогенный вариант гена унаследует ее сын, заболевание проявится, а если дочь, то все будет зависеть от ее модели X-инактивации. Девочка может быть носителем или иметь клинические симптомы разной степени тяжести.

Анеуплоидия X-хромосомы: У некоторых мужчин или женщин может быть **одна или несколько дополнительных X-хромосом**. Согласно исследованиям, в таких случаях в каждой клетке все, кроме одной из X-хромосом, инактивируются. Считается, что выраженное смещение равновесия X-инактивации может влиять на проявление симптомов у людей с дополнительными X-хромосомами. Также значение имеет количество и тип генов, которые остались активными на инактивированных X-хромосомах.

Транслокация X-хромосомы: В некоторых случаях часть X-хромосомы отделяется и присоединяется к аутосоме (хромосомы 1–22). Это называется **транслокацией между X-хромосомой и аутосомой**. Если генетический материал не был потерян и/или дублирован, транслокацию называют **сбалансированной**, а при потере и/или дубликации части генетического материала — **несбалансированной**. К тому же, **центр инактивации (XIC)** может подавлять аутосому. От того, какая часть X-хромосомы потеряна или не инактивирована, зависят проявления транслокации.

Например, у некоторых девочек и женщин с **несбалансированной транслокацией между X-хромосомой и аутосомой** может быть дублирован большой участок аутосомной ДНК, но так как он расположен в той же хромосоме, что и **центр инактивации**, дополнительные гены подавляются и симптомы заболевания будут выражены слабее, чем ожидается при подобной дубликации. Так же, у женщин со **сбалансированной транслокацией** могут быть проявления, несмотря на то, что генетический материал не был потерян или приобретен, поскольку **центр инактивации** подавляет гены аутосомы.

Ряд брошюр о транслокации находится в свободном доступе на сайте **Unique** www.rarechromo.org.

Анализ инактивации X-хромосомы

Для изучения модели инактивации X-хромосомы чаще всего используется анализ **метиляции** (процесс присоединения химических групп). ДНК выделяется из образца крови и исследуется статус метилирования гена или генов X-хромосомы. Метилирование подавляет (замедляет или останавливает) активность генов, поэтому может служить индикатором того, какая X-хромосома инактивирована.

Анализ X-инактивации обычно проводится на генетическом материале, полученном из образца крови. Соотношение X-инактивации может отличаться в разных тканях. Это значит, что если в крови выявлена сбалансированная инактивация, то в других органах может наблюдаться выраженное смещение равновесия, например, в головном мозге, где X-сцепленные гены высоко экспрессируются. Соотношения инактивации двух X-хромосом от 50:50 до 79:21 указывают на случайную X-инактивацию, а соотношения от 80:20 до 100:0 — на смещенную.

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

Присоединитесь к группе Unique, чтобы получить дополнительную информацию, необходимую помощь и контактные данные семей с аналогичными хромосомными нарушениями.

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 предоставленная в этой брошюре информация является наиболее актуальной, но генетика — это быстроразвивающаяся наука, поэтому со временем могут появиться новые данные. Unique старается быть в курсе последних изменений и, при необходимости, обновляет ранее опубликованные брошюры. Данная брошюра составлена группой Unique (AP) и проверена доктором Джессикой Рэдди, магистром наук, членом Королевского колледжа врачей Соединенного Королевства, практикующим клиническим генетиком в Бирмингемском женском трастовом фонде Национальной службы здравоохранения Великобритании (англ. Birmingham Women's NHS Foundation Trust). 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 осуществила Новоселова Ольга Григорьевна, врач-генетик, к.м.н., заведующая Специализированным медико-генетическим центром Детской Городской Клинической Больницы им. Н.Ф.Филатова, Москва, Россия. Russian translation 2023 (EV/AP)

Copyright © Unique 2019

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



Understanding Chromosome & Gene Disorders

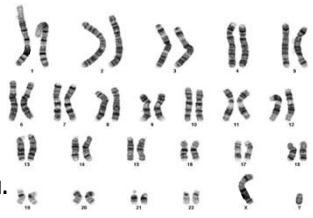
Инактивация X-хромосомы

rarechromo.org

Что такое хромосомы?

Наш организм состоит из множества различных клеток, большинство из которых несут хромосомы. Хромосомы состоят из ДНК и содержат гены. Хромосомы представлены парами, хромосомы из каждой группы наследуются по одной от каждого родителя. Большинство наших клеток содержит 23 пары хромосом (всего 46). Однако сперматозоиды и яйцеклетки содержат только по одной копии каждой хромосомы, поэтому во время оплодотворения хромосомы образуют пары и их становится 46. Обычно у человека 22 хромосомы (**аутосомы**), пронумерованные от 1 до 22 (по размеру, от большей к меньшей), и две половые хромосомы, которые определяют биологический пол ребенка. У мужчин одна X-хромосома и одна Y-хромосома (XY), а у женщин — две X-хромосомы (XX).

Хромосомы нельзя увидеть невооруженным глазом, но если подготовить клетки специальным образом, то хромосомы можно окрасить и рассмотреть под микроскопом. На изображении справа показаны хромосомы в обычной мужской клетке.



Хромосомные пары 1–22, X и Y (у мужчин)

Что такое инактивация X-хромосомы?

Это естественный процесс, при котором во всех клетках организма обычно инактивируются все X-хромосомы, кроме одной. Она сворачивается, образуя плотную структуру, при этом активными остаются лишь несколько определенных генов. X-инактивация относится к **эпигенетическим** модификациям, то есть она никак не изменяет последовательность ДНК.

Почему X-хромосомы инактивируются?

В каждой клетке только одна X-хромосома должна быть активной. Это не создает проблемы для мальчиков, потому что, как правило, X-хромосома у них всего одна. У девочек же обычно две X-хромосомы, поэтому одна из них инактивируется. Принято считать, что это происходит для того, чтобы не допустить избытка активных генов X-хромосомы. Таким образом, у большинства людей, независимо от пола, активность генов, расположенных на X-хромосоме, будет одинаковой.

Какая из X-хромосом инактивирована?

Предполагается, что выбор X-хромосомы для инактивации происходит на самых ранних стадиях развития эмбриона. Принято считать, что этот процесс носит случайный характер. В каждой клетке независимо друг от друга инактивируется одна копия X-хромосомы. У девочек это может быть хромосома, унаследованная от матери или от отца. Мальчики обычно наследуют только одну X-хромосому (от матери), и она не инактивируется. Установившееся неактивное состояние X-хромосомы не меняется. Когда по мере развития ребенка клетка делится, в образованных от нее клетках сохраняется та же неактивная X-хромосома. Это значит, что в дочерних клетках будет наблюдаться **смещенная X-инактивация**. В некоторых частях тела **может встречаться мозаичная X-инактивация**. Это означает, что у женщин со стандартным набором половых хромосом (XX) в одних клетках будет инактивирована материнская X-хромосома, а в других — отцовская. Какая хромосома неактивна имеет значение, только если одна из них содержит мутацию, другими словами, генетический вариант, который может повлиять на здоровье, рост и развитие организма. Такие варианты называют **патогенными**.

Инактивация X-хромосомы происходит случайно?

Хотя принято считать, что процесс X-инактивации имеет случайный характер, это не всегда так. В таком случае половина девочек, унаследовавших патогенный вариант X-хромосомы, была бы подвержена его проявлениям. Однако для большинства (но не всех) патогенных вариантов X-хромосомы, выявленных на сегодняшний день (2019 год), описано меньшее количество девочек с такой же тяжестью проявлений, как у мальчиков с изменениями в том же гене. Существует ряд простых и сложных теорий, объясняющих феномен неслучайной X-инактивации. Согласно одному из них, некоторые X-хромосомы содержат физическую характеристику, которая делает их инактивацию предпочтительной. Это может привести к **смещенной инактивации** хромосомы с данным вариантом. Другое объяснение гласит, что у клеток с определенным вариантом X-хромосомы более низкая способность к делению, то есть к созданию своих копий по мере роста организма, поэтому наше тело будет формироваться преимущественно из клеток с типичной X-хромосомой.

Как происходит инактивация X-хромосомы?

На каждой X-хромосоме располагается «центр управления», в котором содержится информация, необходимая для инактивации. Он называется **центр инактивации X-хромосомы (XIC)**. Если XIC отсутствует (удален), то хромосома не будет инактивирована. Если же произошла **транслокация XIC** (перемещение), то неактивной будет та хромосома или ее часть, куда был перемещен центр инактивации. В этом центре содержатся четыре важных гена, которые участвуют в процессе X-инактивации. Они кодируют не белки, а вещество, похожее на ДНК, которое называется РНК. Это гены *Xist*, *Tsix*, *Jpx* и *Ftx*. Самый важный из них — *Xist*. Он отвечает за производство Xist-РНК, которая «покрывает» неактивную X-хромосому. Кроме того, она по-разному модифицируется на молекулярном уровне для обеспечения подавления генов.

Все ли гены X-хромосомы инактивируются?

На самом деле не все гены неактивной хромосомы выключены, многие гены избегают инактивации. Было установлено, что до четверти генов инактивированной X-хромосомы могут оставаться активными. Их число может отличаться как между одними и теми же органами у разных людей, так и между тканями и органами у одного человека.

Уровень активности генов, избежавших инактивации, может быть ниже, чем у генов неинактивированной X-хромосомы, или равным им.

Многие гены, избегающие X-инактивации, также представлены на Y-хромосоме. Идентичные участки X и Y-хромосом называются **псевдоаутосомными регионами (PAR)**. Такое название связано с тем, что эти гены представлены в двух копиях у мужчин и женщин, как и гены в аутосомных хромосомах (1–22). Остальные гены, которые могут избежать инактивации, распределены по всей хромосоме в случайном порядке.

