

## Как это может отразиться на мне и моем ребенке?

Последствия хромосомных и генных аномалий проявляются у всех людей по-разному: даже члены одной семьи с одним и тем же генетическим изменением могут иметь разные симптомы. Они зависят от того, насколько изменен генетический материал, а также от других уникальных генетических характеристик каждого человека и других факторов окружающей среды.

Генетические аномалии X-хромосомы часто называют X-сцепленными. Известно, что некоторые сцепленные с X-хромосомой генетические изменения влияют на интеллектуальные способности и/или вызывают физические и функциональные изменения в организме носителя. Как правило, мужчины больше подвержены таким аномалиям, поскольку у них нет второй X-хромосомы, чтобы компенсировать какое-либо нарушение или потерю функции гена. В большинстве случаев, выявленных на сегодняшний день, у женщин с X-сцепленным заболеванием симптомы не наблюдаются или менее выражены по сравнению с мужчинами. Вот почему некоторые X-сцепленные заболевания неосознанно передаются от здоровой матери-носительницы к сыну. Однако это не всегда так, и появляется все больше доказательств того, что X-сцепленные патогенные варианты могут приводить к различным, в том числе и по тяжести, нарушениям здоровья женщины-носительницы. Разовьется или нет заболевание у женщины зависит от того, какая X-хромосома инактивировалась в результате естественного процесса X-инактивации и какие гены этот процесс не затронул. На разных стадиях развития в разных клетках происходит инактивация разных X-хромосом.

Существует несколько X-сцепленных заболеваний, которым подвержены в первую очередь женщины. Это может быть связано либо с тем, что мальчики с такими генетическими вариантами, к сожалению, обычно не жизнеспособны (например, мутации генов *MECP2*, *CDKL5*, *DDX3X*, *SMC1A*, *STAG2* или *NAA10*), либо с тем, что у мальчиков не проявляется заболевание (например, ген *PCDH19*) или признаки его гораздо менее выражены (например, ген *EFNB1*). В некоторых случаях имеет место **соматический мозаицизм** (генетические изменения только в некоторых клетках тела), тогда проявления могут быть и у мальчиков (например, в гене *PCDH19*). Известно также, что различные изменения в одном и том же гене могут привести к разным заболеваниям. Для некоторых генов вероятность проявления отклонения у мужчины и/или женщины зависит от свойств патогенного варианта.

## Почему это случилось и случится ли снова?

Делеции, дупликации и другие генетические отклонения X-хромосомы могут быть унаследованы от одного из родителей (здорового или имеющего проявления заболевания) или возникнуть самостоятельно (*de novo*).

Генетические нарушения могут происходить во время формирования яйцеклеток и сперматозоидов или во время деления клеток по мере роста и развития эмбриона. Важно понимать, что заранее предупредить появление такого генетического отклонения невозможно. Это естественный процесс, на который не влияют ни окружающая среда, ни питание, ни образ жизни родителей, ни какие-либо действия родителей до или во время беременности.

Если отец является носителем генетического изменения, то с вероятностью 50% он передаст его дочери, но не сыну (сыновьям отцы передают только Y-хромосому). Мать с вероятностью 50% передаст генетическое изменение как дочери, так и сыну. Даже в случаях «*de novo*» остается небольшая вероятность (<1%) передачи патогенного варианта от родителя, если генетическое изменение содержится в яйцеклетке или сперматозоиде, но оно не определяется в других клетках тела (**мозаицизм клеток зародышевой линии**).

### Информация и поддержка



**Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями,**  
The Stables, Station Road West,  
Oxted, Surrey. RH8 9EE. UK.  
Тел.: +44(0)1883 723356  
[info@rarechromo.org](mailto:info@rarechromo.org)  
[www.rarechromo.org](http://www.rarechromo.org)

Присоединяйтесь к сообществу *UniqDe*, чтобы получить необходимую информацию, помощь и контактные данные семей. *UniqDe* — это благотворительная негосударственная организация. Финансовая поддержка осуществляется за счет грантов и пожертвований. Вы можете сделать пожертвование на нашем официальном сайте [www.rarechromo.org/donate](http://www.rarechromo.org/donate) **Пожалуйста, помогите нам помочь вам!**

Брошюра не заменяет профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающимся генетических отклонений и их лечения, необходимо проконсультироваться у специалиста. Несмотря на то, что в брошюре представлены самые актуальные данные на момент публикации, со временем информация может обновиться. Брошюра составлена группой *UniqDe* (AP). Текст брошюры отредактировал доктор Йозеф Гез, доктор наук, член Австралийской Академии Наук, член Австралийской академии здравоохранения и медицинских наук, член Королевского колледжа патологоанатомов Австралии, Медицинская школа Аделаиды, Австралия .Version 1 (AP)  
Перевод выполнен в рамках Международного студенческого волонтерского проекта *UniqDe*. 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 © *UniqDe* 2020

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



Understanding Chromosome & Gene Disorders

## X-хромосома: делеции, дупликации и моногенные заболевания

### Трудности в обучении и задержка развития

[rarechromo.org](http://rarechromo.org)

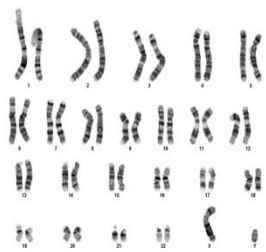
## Что такое X-хромосома?

Наши тела состоят из множества различных клеток, большинство из которых содержит хромосомы.

Хромосомы образуют пары, по одной от каждого родителя. В норме во всех клетках человека 46 хромосом (23 пары), кроме яйцеклеток и сперматозоидов, где их по 23.

**Аутосомы** (22 пары) пронумерованы от 1 до 22 от самых длинных до самых коротких. **Половые хромосомы** (одна пара) определяют характеристики биологического пола. У мужчин обычно одна X и одна Y хромосома (XY), а у женщин — две X-хромосомы (XX).

Хромосомы невозможно увидеть невооруженным глазом, но в правильно подготовленных клетках окрашенные хромосомы видны под микроскопом. На иллюстрации справа представлен набор хромосом типичной мужской (XY) клетки.



Пары хромосом 1–22, X и Y (мужской пол)

Хромосомы состоят из невероятно длинных, но очень компактных фрагментов сложной структуры — **ДНК**. ДНК можно представить как последовательность (или код) четырех букв (известных как оснований) — **Г, А, Т и Ц**. Части этой последовательности кодируют гены - «инструкции» которые наше тело использует для осуществления множества функций, включая рост и развитие. Для человека известно примерно 20 000 генов, 850 из которых находятся в X-хромосоме.

Поскольку у женщин обычно две X-хромосомы, а у мужчин, — одна, последствия генетических изменений X-хромосомы у разных полов значительно отличаются. Существует также дополнительное условие, согласно которому одна X-хромосома у женщин почти «выключена». Этот феномен известен как **инактивация X-хромосомы**. Брошюра об этой аномалии доступна на сайте [www.rarechromo.org](http://www.rarechromo.org).

## Делеции и микроделеции

Хромосомная делеция – это потеря фрагмента генетического материала хромосомы. Делеции различаются по размеру. Самые маленькие, которые нельзя увидеть даже под микроскопом, называются микроделециями. **Делециям и микроделециям** посвящена отдельная брошюра *Unique*.

## Дупликации и микродупликации

Хромосомная дупликация — это удвоение какого-либо участка хромосомы. Как и в случае с делециями, самые маленькие дупликации называются микродупликациями. Дупликациям и микродупликациям посвящена отдельная брошюра *Unique*.

## Генетические варианты

Генетические варианты – это изменение последовательности гена (изменение одного и более оснований - Г, А, Т или Ц). **Моногенным заболеваниям** посвящена отдельная брошюра *Unique*.



Генетические изменения описываются как **патогенные**, что означает «вызывающие болезнь», если они влияют на здоровье и развитие. Когда трудно установить, связано ли генетическое изменение с наблюдаемыми симптомами, оно классифицируется как имеющее **неопределенную патогенность** (для моногенных заболеваний используется термин «**вариант неопределенной значимости**»). Некоторые генетические изменения классифицируются как **вероятно патогенные**, если есть убедительные данные о их связи с определенными симптомами. Для уточнения их значимости необходимы дополнительные исследования. Также существует множество **доброкачественных** генетических изменений, которые не оказывают вредного воздействия на организм.

## Результаты генетического теста

В качестве примера можно привести результаты **хромосомного микроматричного анализа (ХМА)**, метода позволяющего выявлять делеции и дупликации. Определена микродупликация в бэнде Xp11.22 между парами оснований под номерами 53374149 и 53656331: [arr\[hg38\] Xp11.22 \(53374149-53656331\)x3](#). Обозначение hg38 указывает, какая использовалась сборка генома (от типа сборки зависит положение пар оснований).

x3 означает, что были найдены три копии последовательности (в норме у мужчин – одна копия, у женщин - две).

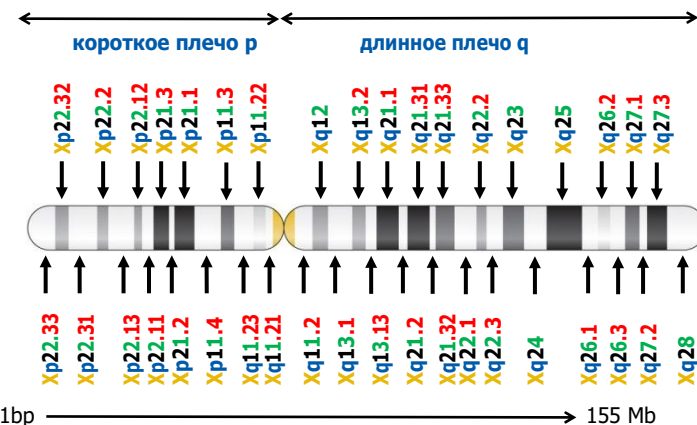
Далее представлен пример результатов **теста секвенирования ДНК** (например, полного секвенирования экзона или генома), выявившего генетический вариант гена *PCDH19*: **p.Asp558His (D558H) (GAC>CAC): c.1672 G>C** в экзоне 1 гена *PCDH19* (NM\_001184880.1). **p.Asp558His (D558H)** означает изменение белка; **GAC>CAC** — изменение последовательности гена; **c.1672** — положение изменившейся пары оснований в последовательности гена; номер экзона (1) показывает, какая часть гена была изменена; буквами NM обозначена использованная эталонная последовательность.

## Строение X-хромосомы

X-хромосома состоит из двух «**плеч**» — короткого плеча «**p**» и длинного плеча «**q**». Каждое плечо — это серия полос (**бэндов**). Полосы нумеруются от места соединения плеч (центромеры, обозначается цифрой 10) к их концам.

Расположение генов и вариантов на X-хромосоме, описываются в соответствии с тем, на каком **плече** и **бэнде** они расположены. Описание начинается с буквы **X**, затем отмечается плечо, **p** или **q**, потом номер **региона** (например, 1), номер **бэнда** (1), и **суб-бэнда** — полосы меньшего размера (.2), или самой маленькой (.22).

## Строение X-хромосомы



Более точное расположение (а также размер делеций и дупликаций) описываются в соответствии с координатами пар оснований (bp). Началом плеча p является пара оснований номер 1, а концом плеча q — последнее основание. Хромосома X состоит примерно из 155 миллионов пар оснований (155 Мб). Генетические варианты описываются в соответствии с позицией их пар оснований в самом гене.