



Введение в генетику.

Семиотика и принципы
клинической диагностики
наследственных болезней.

Историческая справка



1865 г. - открытие законов Менделя

1900 г. – переоткрытие законов Менделя

1953 г. – открытие двойной спирали ДНК Дж.Уотсоном и Ф. Криком

1956 г. – определено количество хромосом у человека

1959 г. – обнаружена лишняя 21-я хромосома у детей с с-м Дауна

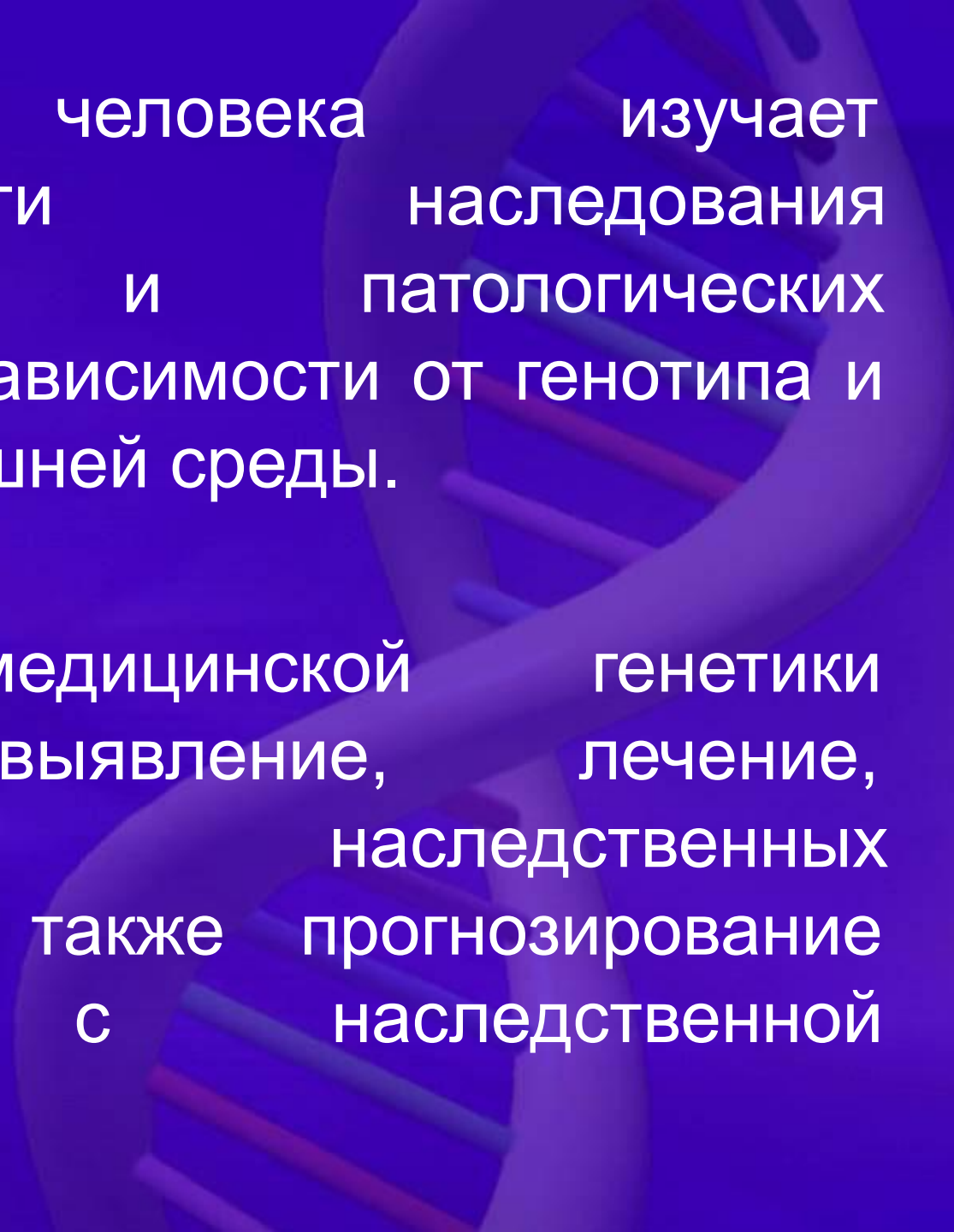
1961 г. – расшифровка генетического кода

1968 г. – дифференцированная окраска хромосом

1993 г. – К. Мюллис получил Нобелевскую премию за изобретение ПЦР

2003 г. – завершена программа «Геном человека»

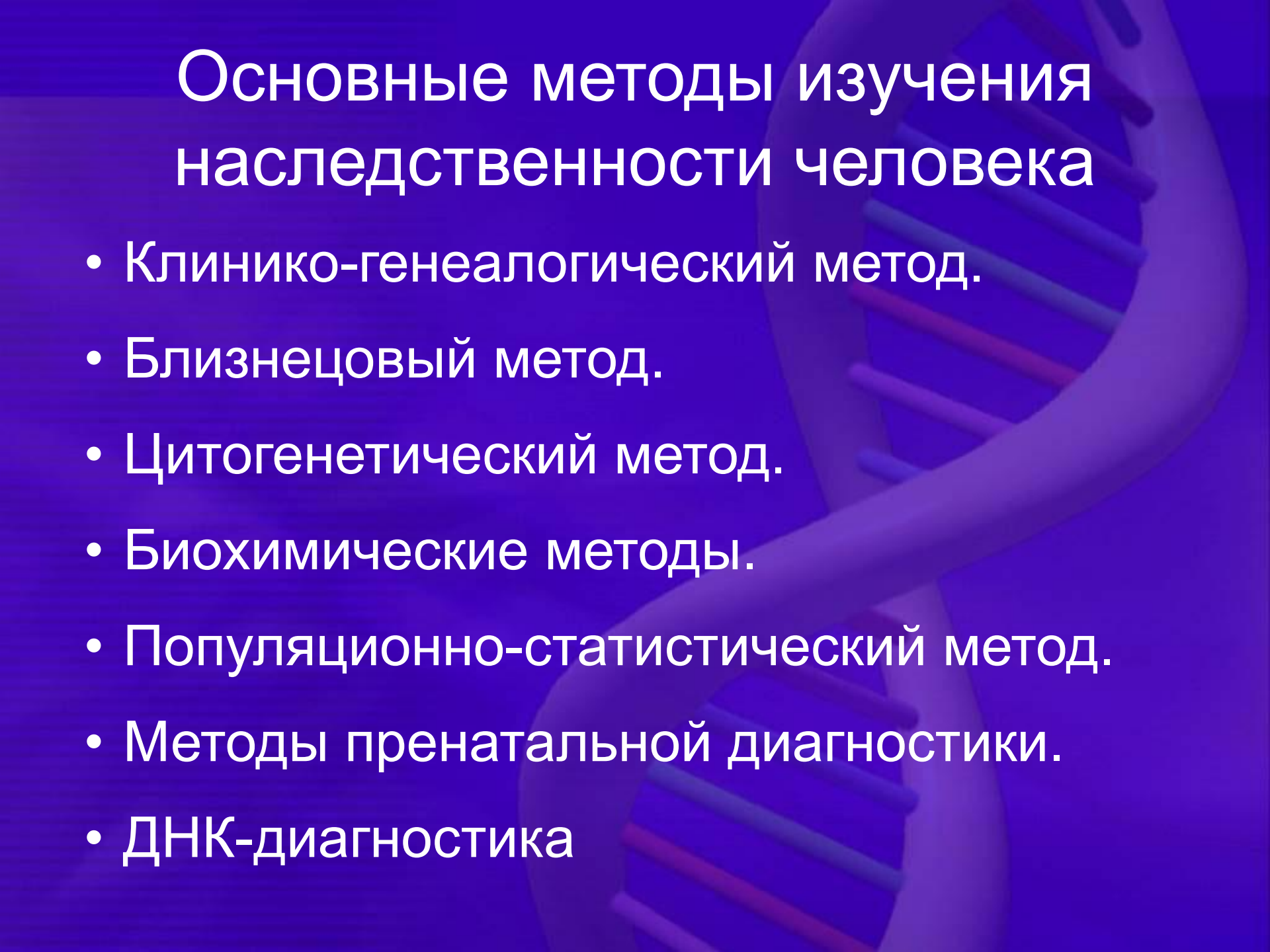
2007 г. – расшифрованы два первых индивидуальных генома

- Генетика человека изучает закономерности наследования нормальных и патологических признаков в зависимости от генотипа и факторов внешней среды.
 - Задачей медицинской генетики является выявление, лечение, профилактика наследственных болезней, а также прогнозирование потомства с наследственной патологией.
- 

Генетика человека имеет ряд особенностей:

- а) на людях запрещены экспериментальные браки;
- б) рождается малое количество потомков;
- в) наблюдается позднее половое созревание и большая продолжительность смены поколений (25—30 лет);
- г) у человека сложный кариотип (много хромосом и групп сцеплений);
- д) невозможность создания одинаковых условий жизни исследуемых.

Основные методы изучения наследственности человека



- Клинико-генеалогический метод.
- Близнецовый метод.
- Цитогенетический метод.
- Биохимические методы.
- Популяционно-статистический метод.
- Методы пренатальной диагностики.
- ДНК-диагностика

КЛАССИФИКАЦИЯ МУТАЦИЙ

(по Инге-Вечтомов С. Г., 1989)

Универсальные принципы классификации мутаций

- **А. По характеру изменения генома:**
- Геномные мутации - изменение количества хромосом.
- Хромосомные мутации (перестройки) - изменение структуры хромосом.
- Генные мутации - изменения генов.
- **Б. По проявлению в гетерозиготе:**
- Доминантные мутации
- Рецессивные мутации.
- **В. По отклонению от нормы или так называемого дикого типа:**
- Прямые мутации
- Реверсии (часть из них - обратные, супрессорные)

Г. В зависимости от причин, вызывающих мутации:

Спонтанные

Индуктированные

Более частные подходы к классификации мутаций

Д. По локализации в клетке:

1. Ядерные

2. Цитоплазматические

Е. По отношению к возможности наследования:

1. Генеративные, происходящие в половых клетках.

2. Соматические

Ж. По фенотипу (летальные, морфологические, биохимические, поведенческие, устойчивости или чувствительности к повреждающим агентам и т.д.)


Мутации - это наследуемые изменения генетического материала.

Классификация болезней человека по участию наследственных и средовых факторов в их этиологии, патогенезе и рекреации (Бочков, 1984)

- I - собственно наследственные болезни (моногенные и хромосомные)
- II - наследственные болезни для проявления которых необходимо специфическое воздействие среды (экогенетические реакции)
- III - болезни с наследственным предрасположением (подавляющее большинство распространённых болезней, особенно болезни зрелого и преклонного возраста)
- IV - формы патологии с исключительной ролью в этиологии факторов среды (травмы, ожоги, обморожения, инфекции - генетические факторы определяют особенности клинического течения болезни и её исход)

Классификация наследственных болезней (по Nora и др., 1994, с дополнениями)

1. Синдромы, обусловленные хромосомными нарушениями
2. Болезни, вызванные мутацией отдельного гена (менделевские)
3. Мультифакториальные заболевания как результат взаимодействия генетических и средовых факторов
4. Болезни с нетрадиционным типом наследования
 - митохондриальная наследственность
 - геномный импринтинг,
 - однородительская дисомия,
 - экспансия тринуклеотидных повторов
5. Генетические болезни соматических клеток (новообразования, старение, аутоиммунные болезни)

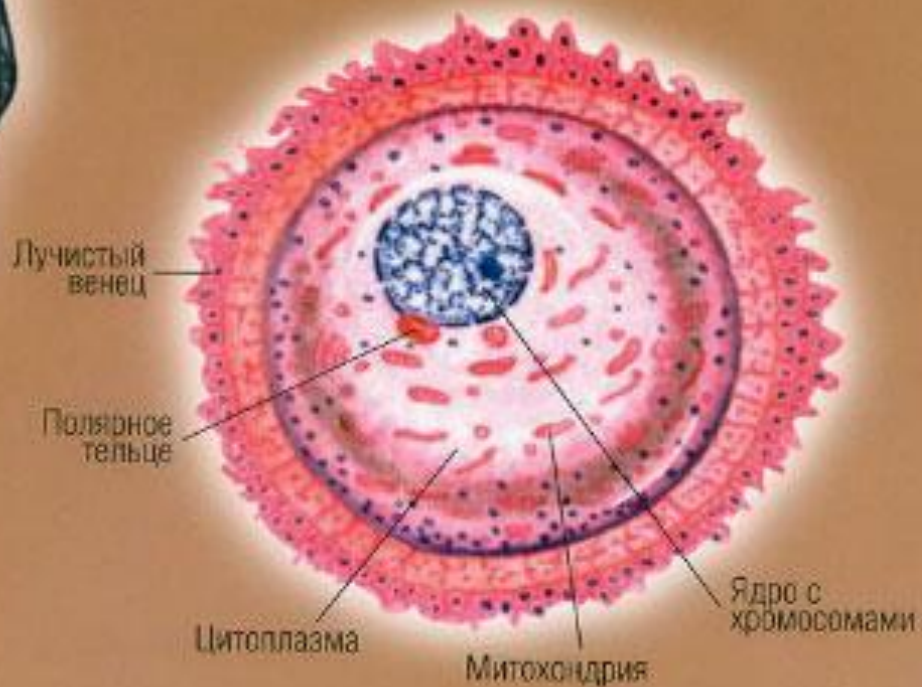


Митохондриальная наследственность

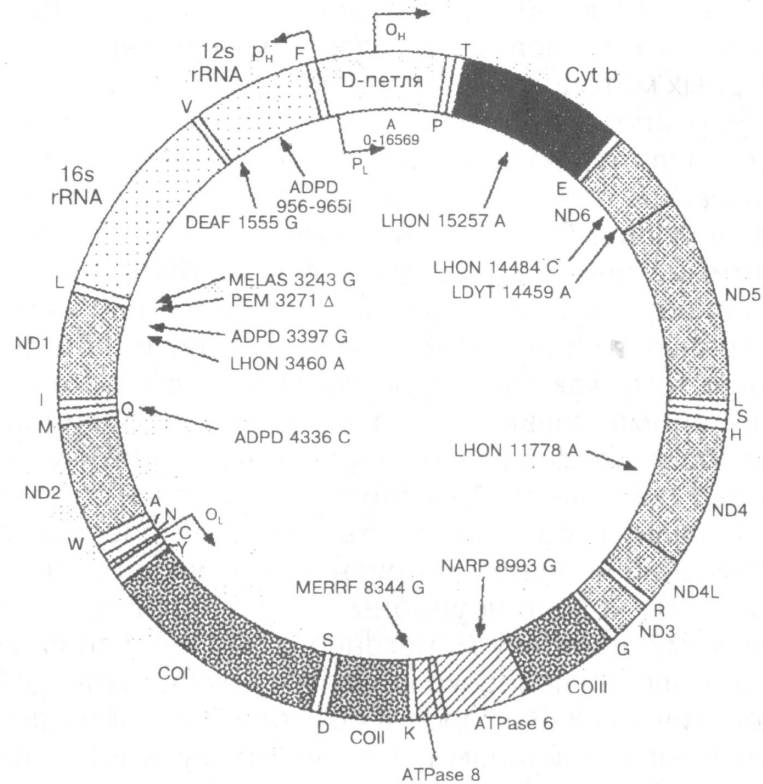
СПЕРМАТОЗОИД



ЯЙЦЕКЛЕТКА



Митохондриальный геном (М-хромосома)



- ADPD - Болезнь Альцгеймера/болезнь Паркинсона
- DEAF - Нейросенсорная потеря слуха
- LHON - Наследственная нейрооптальмопатия Лебера
- LDYT - LHON и дистония
- MELAS - Митохондриальная миопатия, энцефалопатия, молочнокислый ацидоз и приступы судорог
- MERRF - Миоклональная эпилепсия в сочетании с необычно красными мышечными волокнами
- NARP - Нейропатия, атаксия и пигментный ретинит
- PEM - Летальная прогрессирующая энцефаломиопатия

Особенности митохондриального генома

1. мтДНК передается от матери всем ее потомкам и от ее дочерей всем последующим поколениям, но сыновья не передают свою ДНК (материнское наследование).
2. Отсутствие комбинативной изменчивости
3. Отсутствие в мтДНК интронов, защитных гистонов и эффективной ДНК-репарационной системы — и как следствие в 10 раз более высокая скорость мутирования, чем в ядерной ДНК.
4. Внутри одной клетки могут сосуществовать одновременно нормальные и мутантные мтДНК — явление гетероплазмии
5. Генетический код мтДНК отличается от универсального



Геномный импринтинг

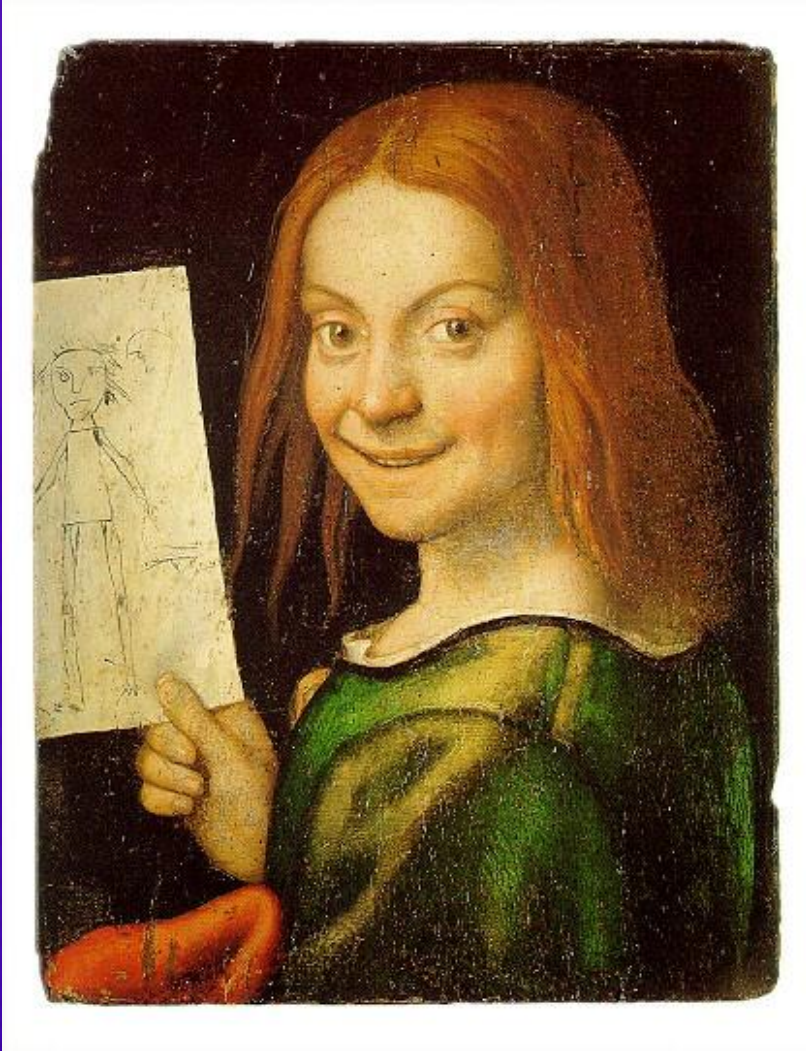
Однородительская дисомия

Синдром Прадера-Вилли



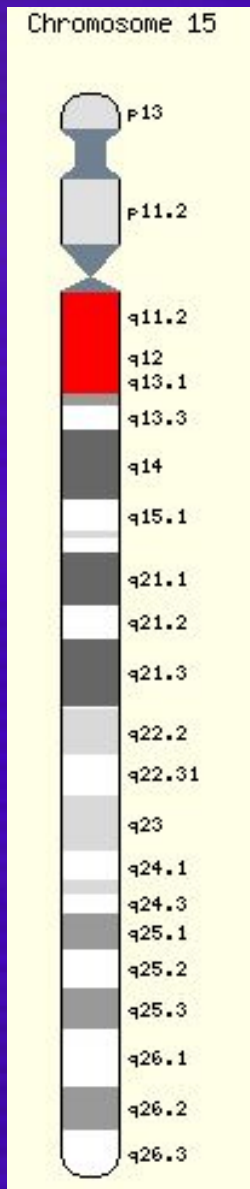
- маленький и ослабленный ребенок при рождении, резкое усиление аппетита в 2-3 года, умственная отсталость, мышечная гипотония, ожирение, гипогонадизм, низкий рост, акромикрия – непропорционально короткие дистальные участки конечностей
- 75-80 % случаев связаны с микроделецией 15q11-q13 отцовской хромосомы
- 20-25% случаев связаны с однородительской дисомией по хромосоме 15 (материнской)
- кандидатный ген импринтирован на материнской хромосоме

Синдром Энгельмана или «счастливой куклы»



- До года диагностируется редко
- Гипоплазия средней трети лица
- Прогения
- Макростомия
- Недоразвитие речи
- Частые продолжительные приступы смеха
- Характерная атактическая подпрыгивающая походка


Синдром Энгельмана



- Косоглазие
- Слюнотечение
- Стереотипные игры
- Импульсивное поведение
- Малая потребность в сне
- Гиперактивность
- Стремление к социальным контактам
- Нет периода деградации

Группы повышенного риска возникновения ОРД:

- носители семейных сбалансированных транслокаций или центрических слияний (робертсоновских транслокаций)
- носители мозаичных трисомий
- плоды с пренатально подтвержденным диагнозом ограниченного плацентарного мозаицизма.



Болезни экспансии
тринуклеотидных
повторов

Синдром Мартина-Белл или ломкой X-хромосомы



Рис. 12.9
Синдром ломкой (фрагильной) хромосомы X (синдром Мартина-Белла)
А - Ломкая X-хромосома мужчины (слева) и женщины (справа)
Б - Лицо подростка с синдромом Мартина-Белла.

- Высокий рост
- Акромегалия
- Гипергонадизм
- Большие оттопыренные уши
- Умственная отсталость
- Гиперподвижность суставов
- Деформация зубов
- Аутизм или сходные изменения

Таблица 11.

Заболевания человека, связанные с амплификацией тринуклеотидных повторов

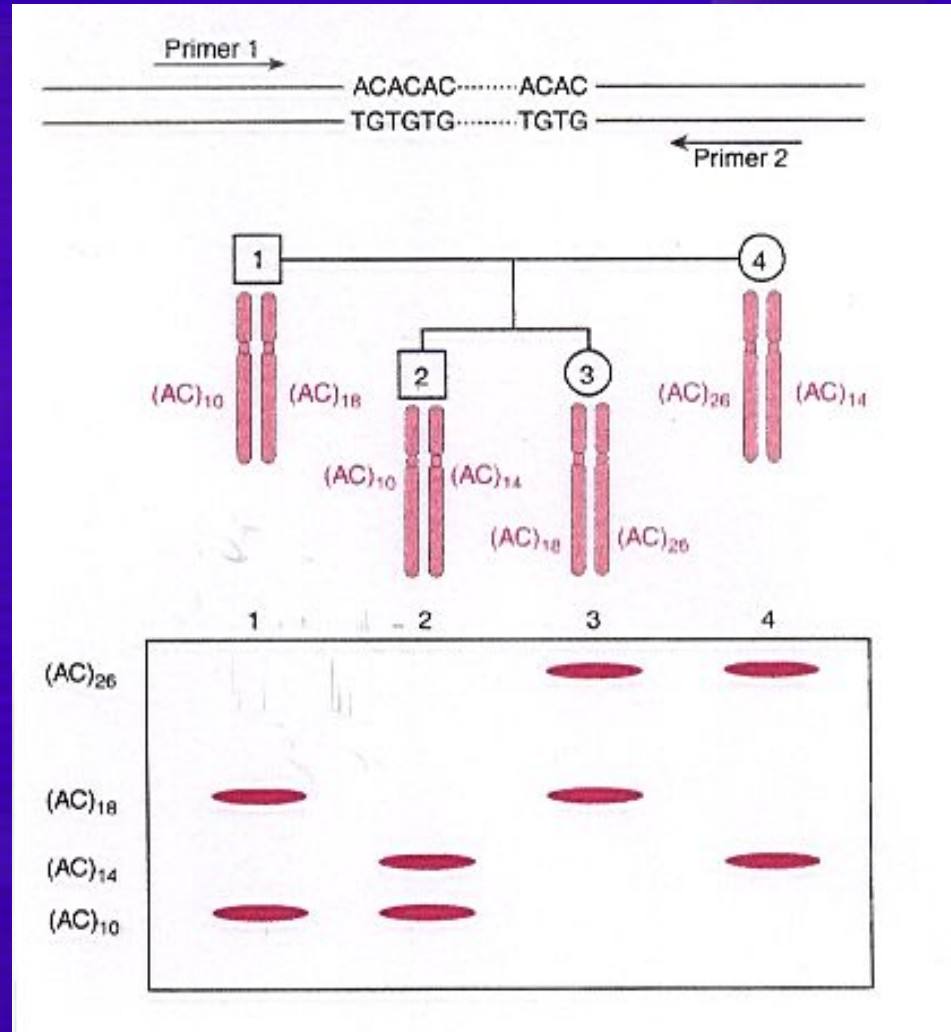
| Патология | Локализация гена | Тринуклеотидный повтор | Число копий гена | | Литература |
|------------------------------------|------------------|------------------------|--------------------|---------|-----------------------------------------------|
| | | | Норма | Болезнь | |
| Синдром ломкой X-хромосомы (FRAXA) | Xq27.3 | CGG/CCG* | 5-50; 50-200** | >200 | Verkerk et al., 1991 |
| Синдром ломкой X-хромосомы (FRAXE) | Xq27.3 | GCC/GGC | 6-25; 116-133** | >200 | Knight et al., 1993 |
| Синдром ломкой X-хромосомы (FRAXF) | Xq28 | GCC/GGC | 12-26 | >900 | Ritchie et al., 1994 |
| Спино-бульбарная мышечная атрофия | Xq11-12 | CAG/CTG | 17-26 | 40-52 | La Spada et al., 1991 |
| Миотоническая дистрофия | 19q13.3 | CTG/CAG | 5-27 | 50-1600 | Harley et al., 1992 |
| Хорея Гентингтона | 4p16.3 | CAG/CTG | 11-34 | >42 | Huntington's Dis. Col. Res. Group, 1993 |
| Спино-мозжечковая атаксия 1 типа | 6p21.3 | CAG/CTG | 25-36 | 43-81 | Orr et al., 1993 |
| Денторubro-паллидолюисова атрофия | 12p12-pter | CAG/CTG | 7-23 | 49-75 | Koide et al., 1994; Nagafuchi et al., 1994 |
| Болезнь Мачадо-Джозефа | 14q32.1 | CAG/CTG | 13-36 | 68-79 | Kawaguchi et al., 1994 |
| Атаксия Фридрейха | 9p13 | GAA/TTC | 7-22 | 291-900 | Campuzano et al., 1996 |

* - кодирующая/некодирующая последовательность ДНК;

** - состояние премутации.

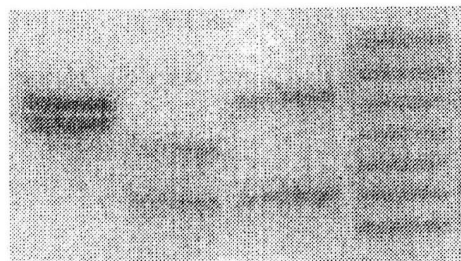
Микросателлитный полиморфизм

PCR



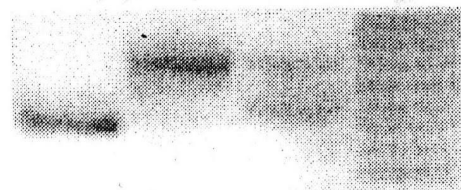
Фрагменты ДНК разделяются по размеру с помощью электрофореза

Заключение СМЭ о биологическом родстве



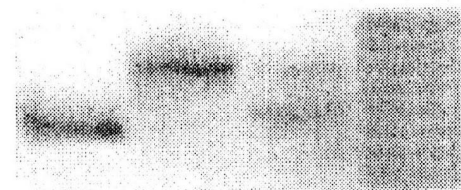
1 2 3 A

Генотипы локуса **THO1**:
предполагаемый отец – 9/9.3,
ребенок – 6/8,
мать – 6/9.3.



1 2 3 A

Генотипы локуса **TPOX**:
предполагаемый отец – 8/8,
ребенок – 11/11,
мать – 9/11.



1 2 3 A

Генотипы локуса **vWA**:
предполагаемый отец – 15/17,
ребенок – 16/18,
мать – 16/17.

Заключение СМЭ о биологическом родстве

В препаратах ДНК, выделенных из образцов крови, установлены следующие генотипические аллельные комбинации:

| ДНК/локус | | D17S5 | D1S80 | D3S1358 | PAH | THO1 | TPOX | vWA |
|-----------|------|-------|-------|---------|-----|-------|-------|-------|
| P | P.B. | 5/7 | 26/28 | 15/15 | 3/4 | 9/9.3 | 8/8 | 15/17 |
| P | A | 1/8 | 24/34 | 14/17 | 1/2 | 6/8 | 11/11 | 16/18 |
| P | O.B. | 2/8 | 24/34 | 14/17 | 2/5 | 6/9.3 | 9/11 | 16/17 |

Установлено, что в семи исследованных VNTR и STR системах в геноме заявленного отца не обнаруживается аллель, который формально совпадал бы с аллелем условно отцовского (не материнского) происхождения в геноме ребенка, а именно: D17S5 – 1, D1S80 – 34, D3S1358 – 17, PAH – 1, THO1 – 8, TPOX – 11, vWA – 18. Таким образом, указанные аллели не имеют аналогов в AmpFLP профиле заявленного отца и, очевидно, произошли от другого мужчины, который является биологическим отцом ребенка.

ВЫВОДЫ

В соответствии с законами наследования в геноме ребенка присутствуют только такие аллели, которые обнаруживаются у матери и биологического отца.

Сравнительный анализ AmpFL-профилей анализируемых лиц показал, что в геноме ребенка – P A присутствуют такие отцовские (не материнские аллели), которые не обнаруживаются в геноме заявленного отца – P P.B. и, очевидно, произошли от другого мужчины – истинного (биологического) отца ребенка.

Таким образом, отцовство P P B в отношении P A P исключается.



Search for [Save Search](#)

Display Show: Send to

All: 74

Items 1 - 20

Page of 4 [Next](#)

- 1: #603813** GeneTests, Links
 HYPERCHOLESTEROLEMIA, AUTOSOMAL RECESSIVE; ARH
 Gene map locus [1p36-p35](#)
- 2: #144010** GeneTests, Links
 HYPERCHOLESTEROLEMIA, AUTOSOMAL DOMINANT, TYPE B
 Gene map locus [2p24](#)
- 3: #143890** GeneTests, Links
 HYPERCHOLESTEROLEMIA, AUTOSOMAL DOMINANT
 Gene map locus [19p13.2, 1q21-q23, 9q22-q31, 7p15](#)
- 4: +107741** GeneTests, Links
 APOLIPOPROTEIN E; APOE
 APOLIPOPROTEIN E, DEFICIENCY OR DEFECT OF, INCLUDED
 Gene map locus [19q13.2](#)
- 5: #603776** Links
 HYPERCHOLESTEROLEMIA, AUTOSOMAL DOMINANT, 3; HCHOLA3
 Gene map locus [1p34.1-p32](#)
- 6: +600046** Links
 ATP-BINDING CASSETTE, SUBFAMILY A, MEMBER 1; ABCA1
 CORONARY HEART DISEASE IN FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA, PROTECTION AGAINST, INCLUDED
 Gene map locus [9q22-q31](#)
- 7: #500005** Links

- Entrez
- OMIM
 - Search OMIM
 - Search Gene Map
 - Search Morbid Map
- Help
- OMIM Help
 - How to Link
- FAQ
- Numbering System
 - Symbols
 - How to Print
 - Citing OMIM
 - Download
- OMIM Facts
- Statistics
 - Update Log
 - Restrictions on Use
- Allied Resources
- Genetic Alliance
 - Databases
 - HGMD
 - Locus-Specific
 - Model Organisms
 - MitoMap
 - Phenotype
 - Davis Human/Mouse
 - Homology Maps
 - Coriell
 - The Jackson

Размеры основных элементов генома

- Геном человека 3,000,000,000 пн
- Хромосома 150,000,000 пн
- Ген 50,000 пн
- Кодирующая часть гена 3,000 пн
- Кодон 3 пн
- В геноме человека около 30 000 генов
- Эти гены кодируют свыше 100 000 белков

Генетика – философия современной
медицины и биологии

Единство бесконечного числа признаков
и конечного числа генов

Закончена программа Геном человека

На очереди Протеом и Феном человека



Благодарю за внимание