

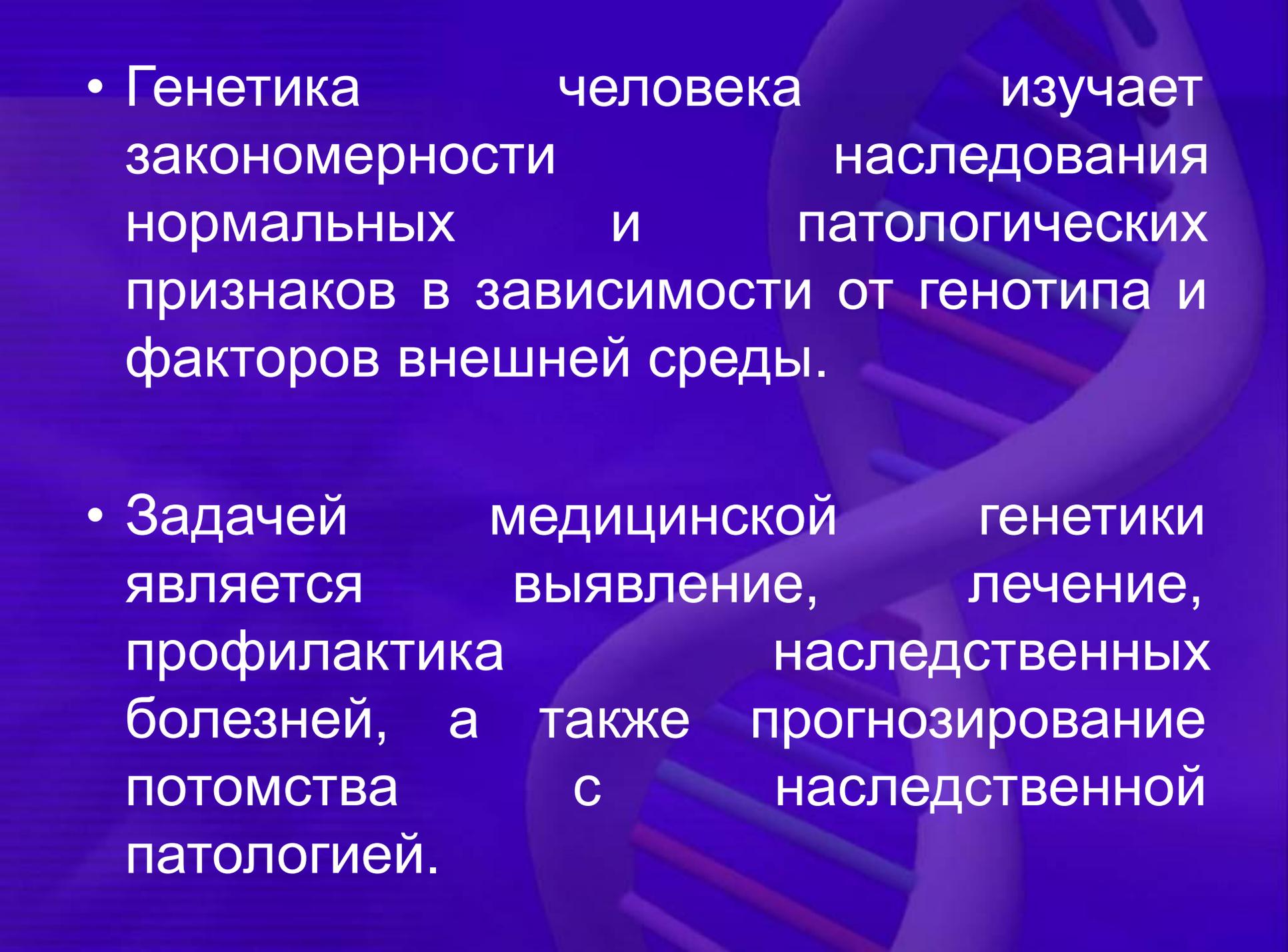


# **Введение в генетику.**

**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)

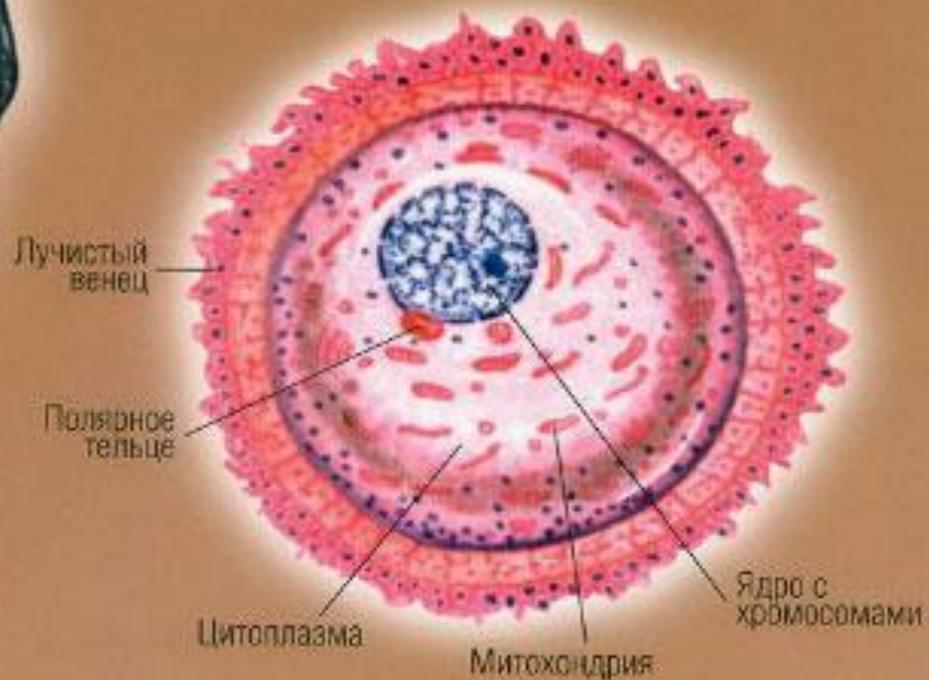


# Митохондриальная наследственность

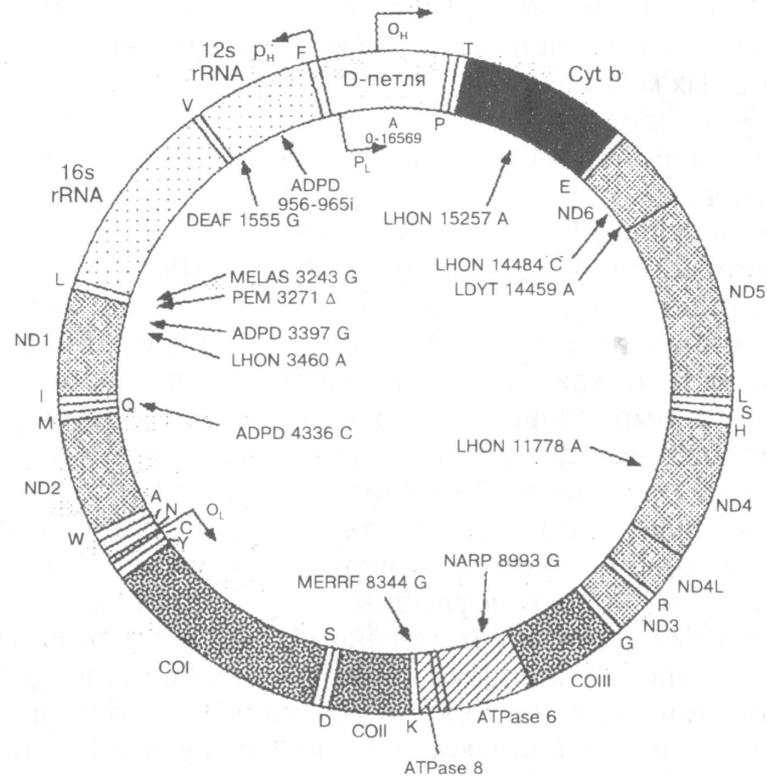
# СПЕРМАТОЗОИД



# ЯЙЦЕКЛЕТКА



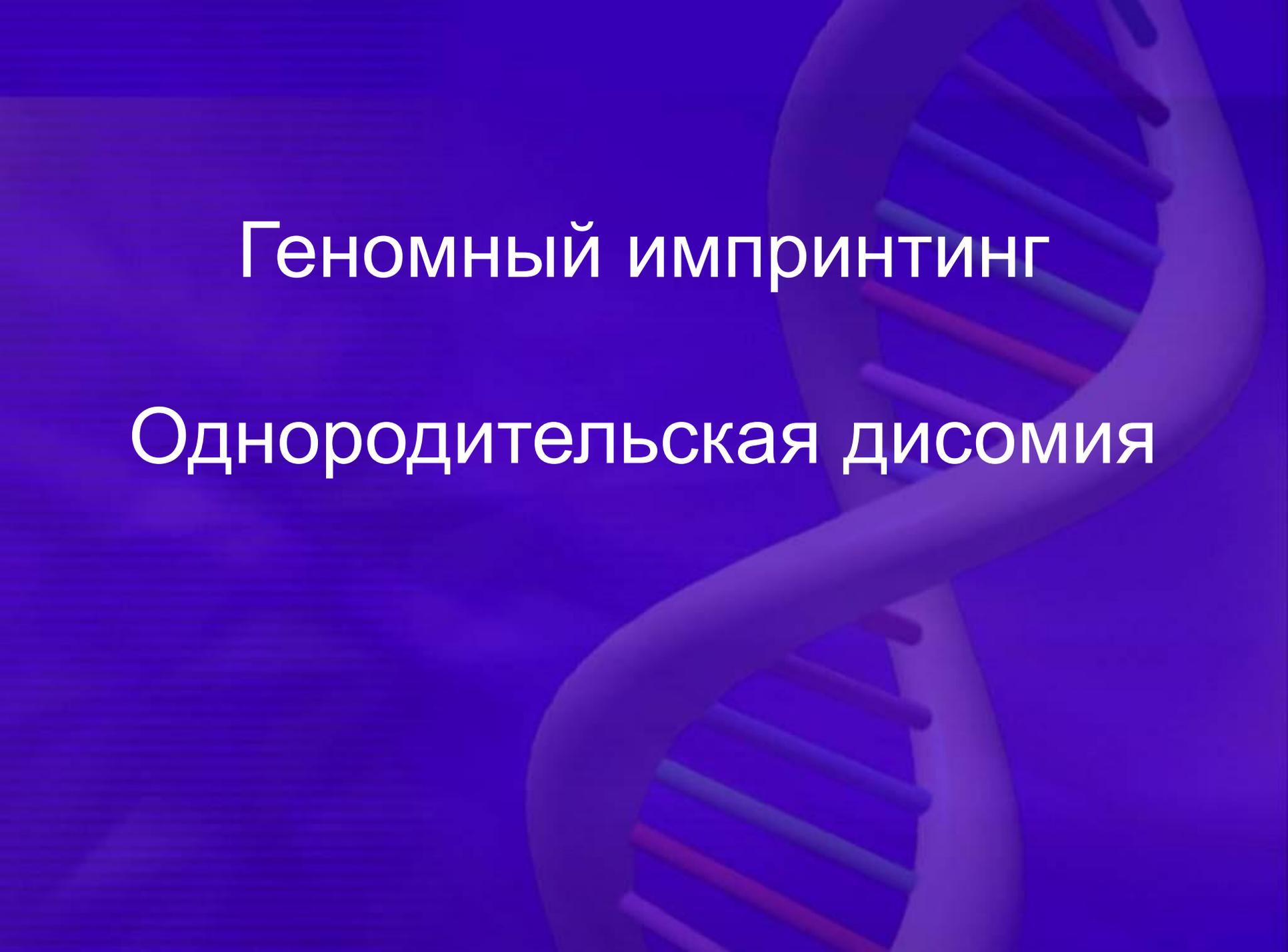
## Митохондриальный геном (М-хромосома)



- 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 гетероплазии
5. Генетический код мтДНК отличается от универсального



Геномный импринтинг

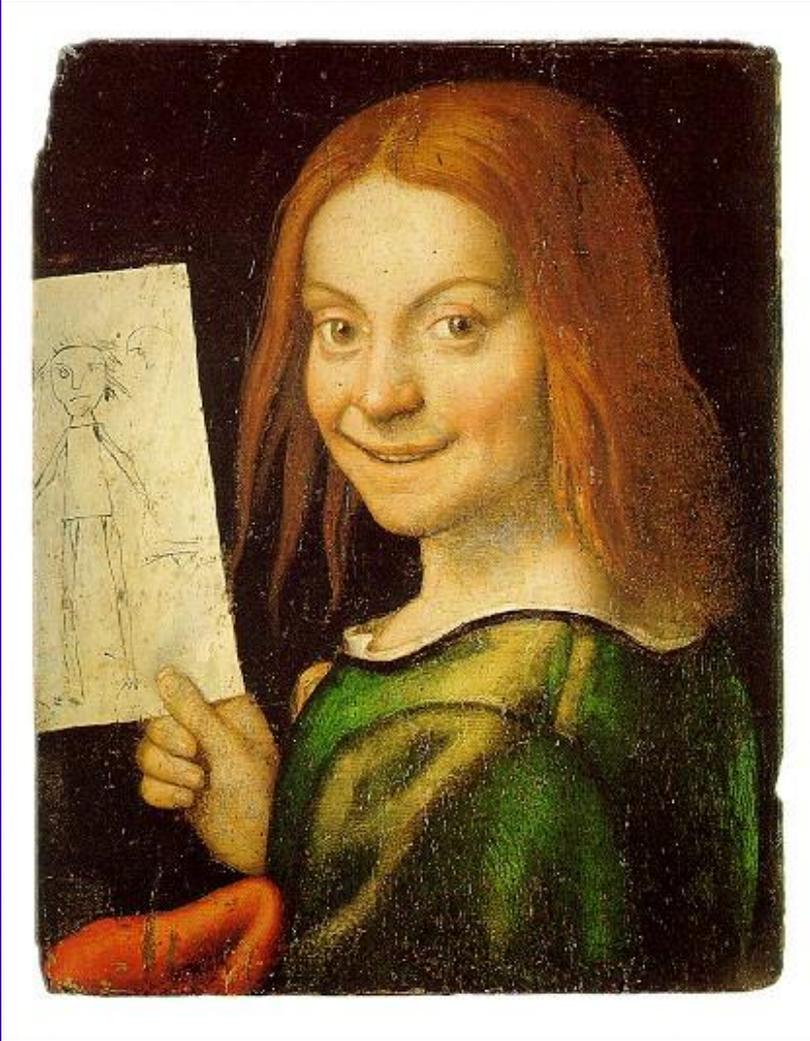
Однородительская дисомия

# Синдром Прадера-Вилли



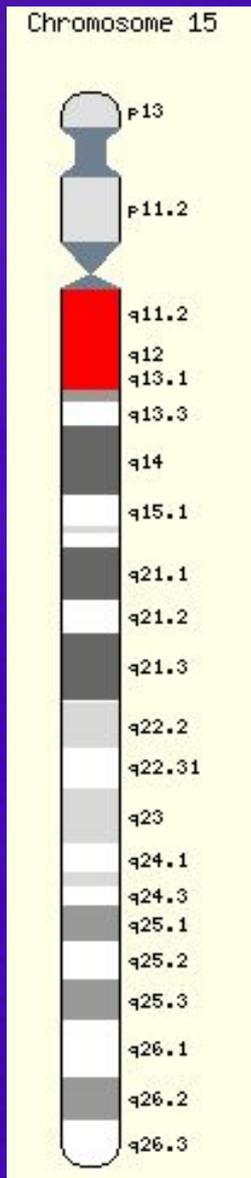
- маленький и ослабленный ребенок при рождении, резкое усиление аппетита в 2-3 года, умственная отсталость, мышечная гипотония, ожирение, гипогонадизм, низкий рост, акромикрия – непропорционально короткие дистальные участки конечностей
- 75-80 % случаев связаны с микроделецией 15q11-q13 отцовской хромосомы
- 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

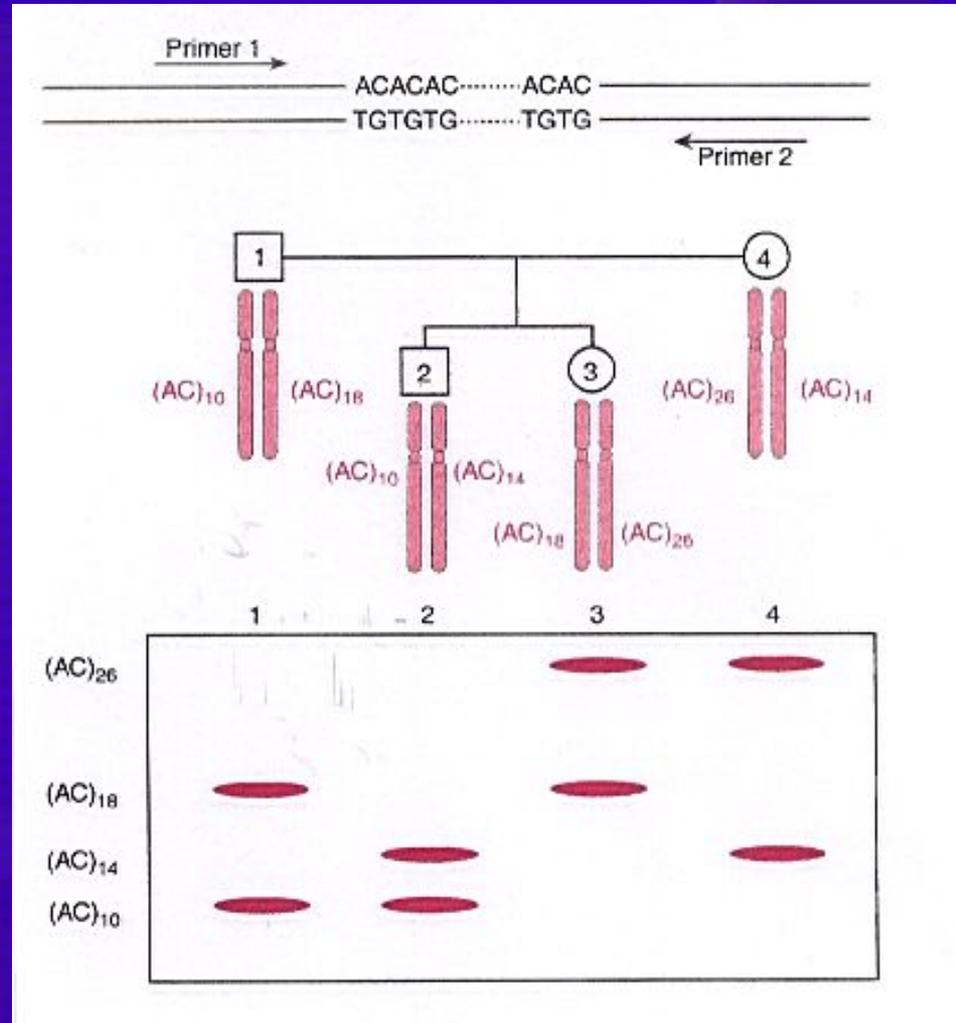
Патология	Локализация гена	Тринуклеотидный повтор	Число копий гена		Литература
			Норма	Болезнь	
Синдром ломкой X-хромосомы (FRAXA)	Xq27.3	CGG/CCG*	5-50; 50-200**	>200	Verkerk et al., 1991
Синдром ломкой X-хромосомы (FRAXE)	Xq27.3	GCC/GGC	6-25; 116-133**	>200	Knight et al., 1993
Синдром ломкой X-хромосомы (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.

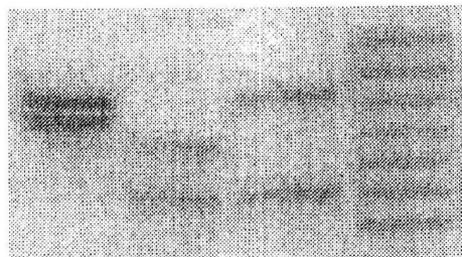
# Микросателлитный полиморфизм

PCR



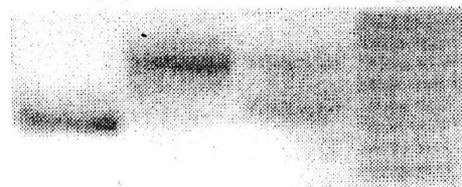
Фрагменты ДНК разделяются по размеру с помощью электрофореза

# 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**