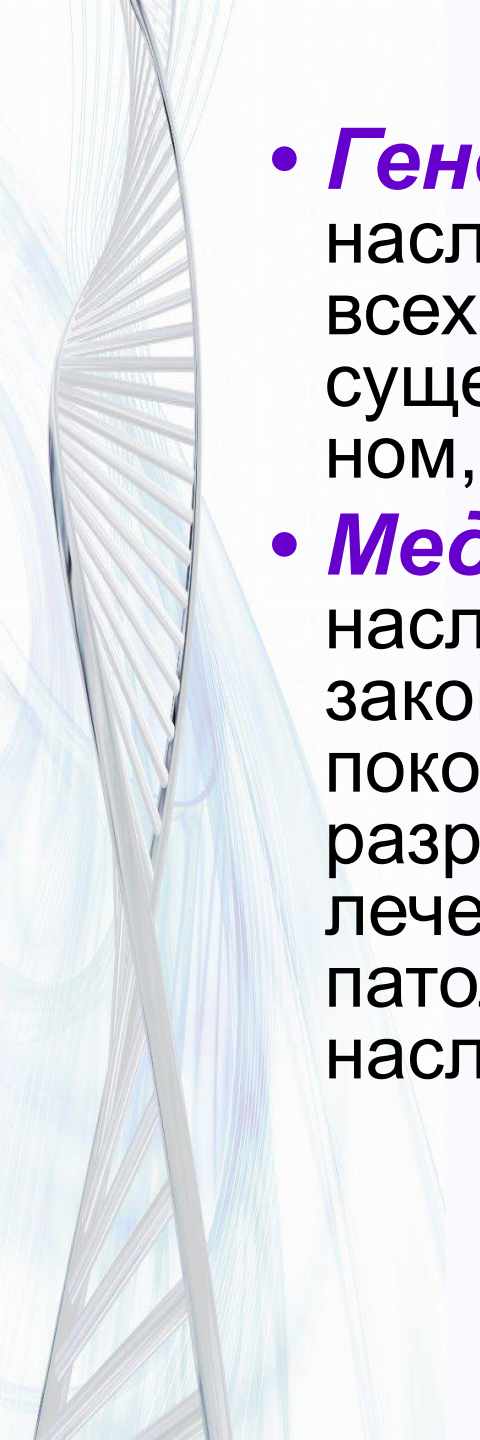


МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА



- 
- **Генетика человека** изучает явления наследственности и изменчивости на всех уровнях его организации и существования: молекулярном, клеточном, организменном, популяционном.
 - **Медицинская генетика** изучает роль наследственности в патологии человека, закономерности передачи от поколения к поколению наследственных болезней, разрабатывает методы диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии, включая болезни с наследственной предрасположенностью.



МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА-

система знаний о роли генетических факторов в патологии человека и система методов диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии

***Клиническая генетика* — прикладной раздел медицинской генетики, т.е. применение достижений последней для решения клинических проблем у пациентов или в их семьях**



Цель медицинской генетики

**разработка методов диагностики,
лечения и профилактики
наследственной и наследственно
обусловленной патологии
человека.**

Задачи медицинской генетики

- ✓ диагностика наследственных заболеваний
- ✓ анализ их распространенности в различных популяциях и этнических группах
- ✓ профилактика наследственных заболеваний на базе пренатальной (дородовой) диагностики
- ✓ изучение молекулярно-генетических основ этиологии и патогенеза наследственных заболеваний
- ✓ выявление генетических факторов риска многофакторных заболеваний
- ✓ медико-генетическое консультирование семей больных

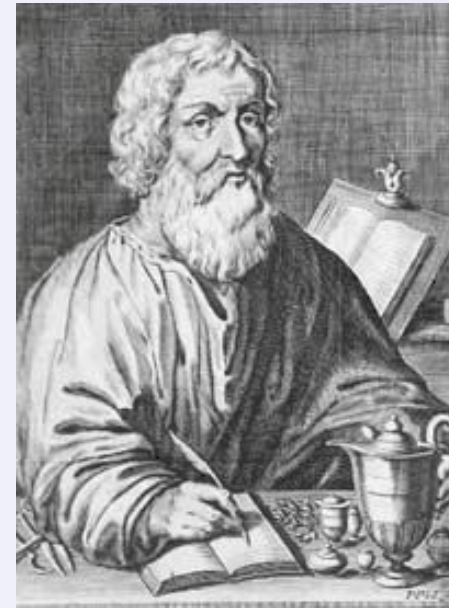
ИСТОРИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Доменделевский период

Учение о наследственности человека зарождалось в медицине из наблюдений семейных и врожденных болезней.

В трудах Гиппократ (V в. до н.э.) отмечалась роль наследственности в происхождении болезней:

«...эпилепсия, как и другие болезни, развиваются на почве наследственности; и действительно, если от флегматика происходит флегматик, от желчного — желчный, от чахоточного — чахоточный, от страдающего болезнью селезенки — страдающий болезнью селезенки, то что может помешать, чтобы болезнь, которою страдают отец и мать, поразила бы также одного из их детей».



В XVIII–XIX вв. появились отдельные работы о значении наследственности в происхождении болезней.

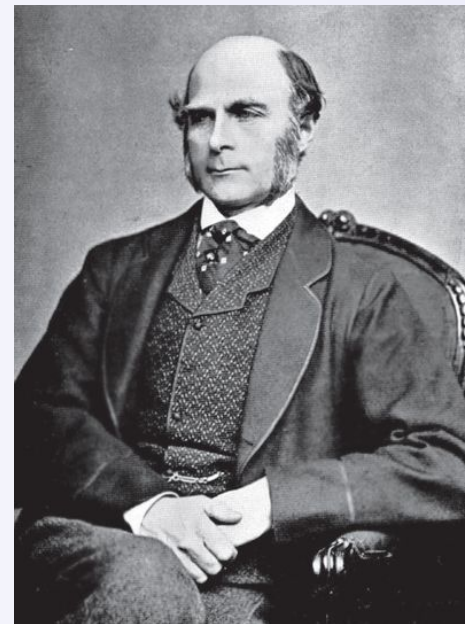
- К XVIII в. относятся первые описания доминантного (полидактилии, т.е. шестипалости) и рецессивного (альбинизма у негров) признаков, сделанных французским ученым П. Мопертюи.
- В начале XIX в. несколькими авторами одновременно было описано наследование гемофилии в результате изучения родословных семей, в которых встречались лица, страдающие этой болезнью.
- В 1814 г. вышла книга лондонского врача Д. Адамса «Трактат о предполагаемых наследственных свойствах болезней, основанный на клинических наблюдениях».
- Понятие о патологической наследственности у человека утвердилось **во второй половине XIX в.** и было принято многими врачебными школами.
- *Альбинизм — врождённое отсутствие пигмента кожи, волос, радужной и пигментной оболочек глаза.*

• С пониманием патологической наследственности зародилась **концепция о вырождении человеческого рода** и необходимости его улучшения, причем одновременно (1865 г.) и независимо друг от друга ее высказывали В.М. Флоринский в России и Ф. Гальтон в Англии.



**Флоринский Василий Маркович
(1834–1899)**

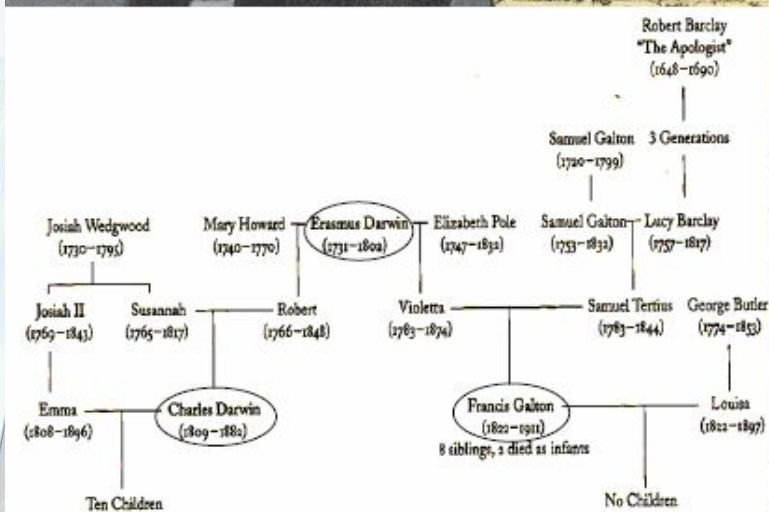
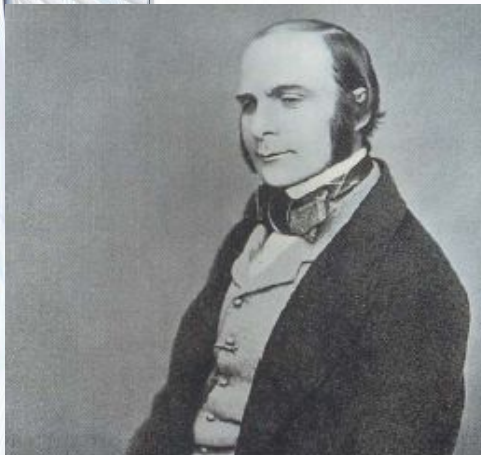
Акушер-гинеколог и педиатр. Автор книги «Усовершенствование и вырождение человеческого рода» (1865). Основатель первого в Сибири учебного заведения — Сибирского университета в Томске (1880–1888)



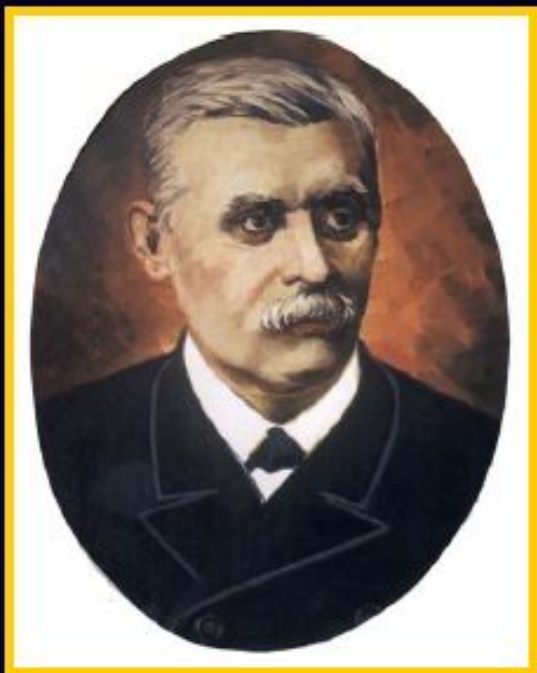
Френсис Гальтон (1822–1911)

Один из основоположников генетики человека и евгеники. Основные труды: «Наследственный талант и характер» (1865); «Наследственный гений: исследование его законов и следствий» (1869); «Очерки по евгенике» (1909). Попытки экспериментально оценить значение наследственных и внешнесредовых факторов в становлении количественных признаков у человека положили начало генетике количественных признаков.

В 1865 году Ф. Гальтон выступил в печати с предложением «вирикультуры», т.е. кастового «разведения» талантливых людей, которые по его мнению должны заключать браки только внутри своей касты, отнюдь не смешиваясь с остальной массой посредственности. На латинском «вирикультура» значит «культура мужества». В 1883 году Гальтон предпочел заменить термин «вирикультура» термином «евгеника», что в переводе с греческого означает «облагораживание» (eugenēs, греч. – хороший род).



Родословная, в центре которой двоюродные братья - Ч.Дарвин и Ф. Гальтон и их общий дед - Э. Дарвин.

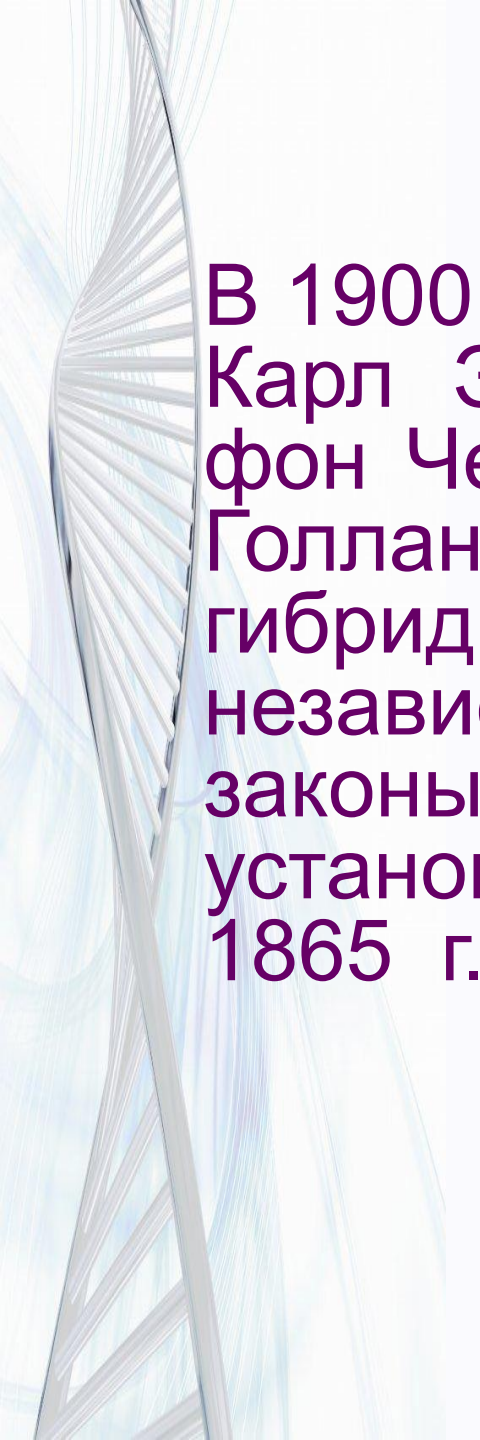


Выделял ряд заболеваний наследственной природы, предлагал социальное совершенствование общества в целях гармонического развития народа, рассматривал положительную роль смешения народов


Наряду с противоречивыми или неверными положениями, в этой книге был поднят и правильно освещен ряд вопросов медицинской генетики. Среди них: значение среды для формирования наследственных признаков, вред близкородственных браков, наследственный характер многих патологий (глухонемые, альбинизма, заячьей губы, пороков развития нервной трубки)

«Народ и правительство хлопочут об уничтожении миазм, о доброкачественности съестных припасов, о здоровости жилищ и пр., но, к удивлению, так мало обращают внимания на корень народного здоровья — гигиену бракосочетания».

Миазм (от др.-греч. — загрязнение)




В 1900 г. трое ученых из разных стран – Карл Эрих Корренс в Германии, Эрих фон Чермак в Австрии, Гуго де Фриз в Голландии, проводя опыты по гибридизации разных растений, независимо друг от друга переоткрыли законы наследственности, впервые установленные Грегором Менделем в 1865 г.



На примере разных заболеваний законы Менделя подтверждались либо врачами, либо биологами:

- В 1902 г английский врач Арчибальд Гаррод, исследуя родословные семей, пришёл к выводу, что **алкаптонурия**, болезнь, связанная с нарушением обмена веществ, передаётся по наследству в соответствии с закономерностями наследования признаков, открытых Менделем (*Алкаптонурия — НЗ, обусловленное выпадением функций оксидазы гомогентизиновой кислоты и характеризующееся расстройством обмена тирозина*).
- А.Гаррод объяснил и другие биохимические аномалии, опубликовав в 1909 г книгу «Врожденные ошибки метаболизма», благодаря которой он был признан **отцом биохимической генетики**.
- В 1906 г английский ученый Уильям Бэтсон предложил для науки о наследственности и изменчивости название **генетика**.



В первых двух десятилетиях XX века возникла эйфория от *менделевской* интерпретации многих болезней, в результате которой была существенно преувеличена роль наследственности в формировании поведения человека и в наследственной отягощённости населения.

Концепция обречённости и вырождения семей с наследственной патологией стала ведущей для объяснения отягощённости общества потомством таких больных. Диагноз наследственной болезни считался приговором больному и даже его семье. На этом фоне снова стала набирать силу **евгеника** — ранее сформулированное Гальтоном направление об улучшении породы (или природы) человека.

«Манифест евгеники»


16 сентября 1939 г.

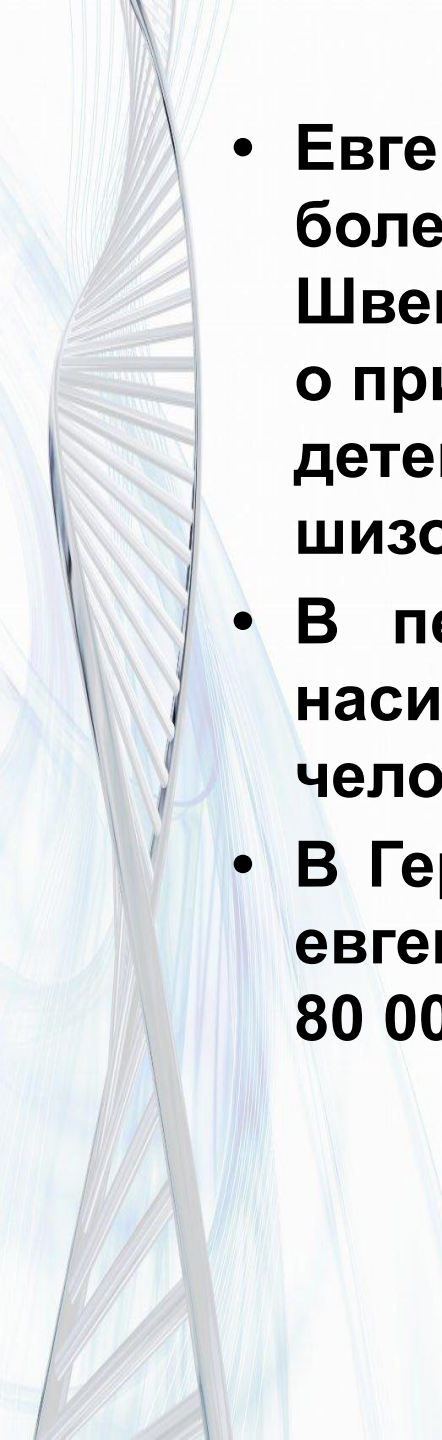
ВОПРОС («Science Service»,
Вашингтон, 1939)

*«Каким образом можно
генетически наиболее
эффективно усовершенствовать
население мира?»*

Ответ дан в статье «Социальная
биология и биологическое
усовершенствование населения.»
(Nature, 1939, V. 144, N. 3646, P. 521-522.):

*«Еще не пришло время, когда
экономическая перестройка
достигнет стадии, на которой
реализуются такие человеческие
силы (от борьбы за элементарное
существование к высоким целям – В.П.).
Но задача нынешнего поколения –
подготовиться к нему. И каждый
шаг на этом пути станет
вкладом ... в максимальное
усовершенствование человека ...»*

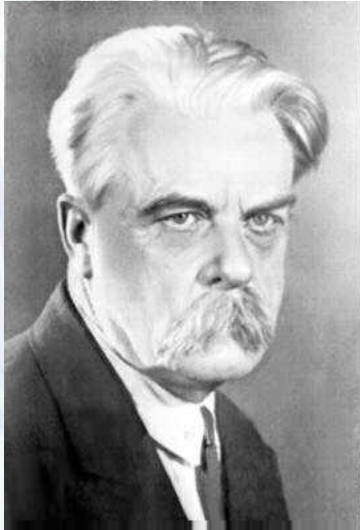
- 
- Последователи **позитивной евгеники** вслед за Гальтоном предлагали улучшить человеческий род с помощью подбора супружеских пар, в которых партнеры были бы наделены талантами, созданием для таких пар благоприятных условий для размножения.
 - Под **негативной евгеникой** понимали ту её часть, которая ставила своей целью освобождение человечества от лиц с наследственной патологией путём насильственной стерилизации. Поворот к негативной евгенике и ее принудительному контролю над так называемыми генетически неполноценными людьми знаменовали работы биолога **Чарльза Девенпорта**. Он в 1904 г. основал лабораторию в Колд-Спринг-Харборе (штат Нью-Йорк), которая стала центром американской евгеники. Девенпорт руководствовался желанием «уничтожить отвратительную змею безнадежно порочной протоплазмы» (цит. по: D. Freeman, 1983) и популяризировал свои взгляды в книгах «Евгеника: наука улучшения людей посредством лучшего скрещивания» (1910) и «Наследственность в применении к евгенике» (1911). Девенпорт считал, что алкоголизм, слабоумие и другие признаки основываются на простых генетических механизмах и что они, в свою очередь, порождают такое зло, как нищенство и проституция.

- 
- **Евгенические идеи быстро распространились и более чем в 30 странах (США, Германия, Дания, Швеция и др.) приняли форму жестких законов о принудительной стерилизации лиц, родивших детей с эпилепсией, олигофренией, шизофренией и другими заболеваниями.**
 - **В период с 1907 до 1960 г. в США было насильственно стерилизовано более 100 000 человек.**
 - **В Германии за первый полный год нацистской евгенической программы было стерилизовано 80 000 человек.**

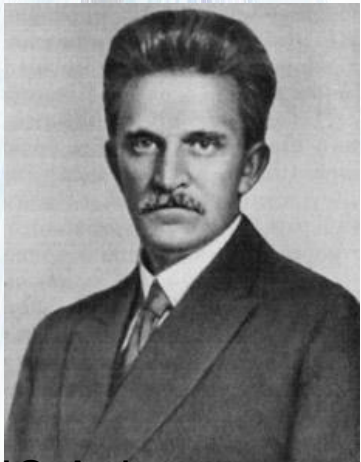
История медицинской генетики в России

- **Василий Маркович Флоринский** – начало евгенического движения в России (1865 г.)

- В 1920 году **Николай Константинович Кольцов** создал в Москве Русское евгеническое общество, при котором издавался «Русский евгенический журнал». В 1920 году в Институте экспериментальной биологии (ИЭБ), руководимом Н. К. Кольцовым, был организован евгенический отдел, развернувший исследования по генетике человека. Были начаты первые работы по наследованию групп крови, содержанию каталазы в крови, наследованию цвета волос и глаз, изменчивости и наследственности сложных признаков с использованием близнецового метода. При отделе работала **первая медико-генетическая консультация.**



Н.К.Кольцов



Ю.А.Филипченко

- В 1921 году **Юрий Александрович Филипченко** организовал в Петрограде Бюро по евгенике, где, в частности, было выполнено уникальное

Особенности отечественной евгеники

- ✓ **Позиции отечественных евгенистов принципиально отличались от таковых западных евгенистов гуманностью и научной направленностью**
- ✓ **Термин «евгенический» был адекватен термину «медико-генетический»**
- ✓ **Не ставили в виде окончательной цели проведение в жизнь принудительных евгенических мероприятий**
- ✓ **В СССР не поддерживались идеи негативной евгеники (улучшение породы человека через законодательно закрепленное выбраковывание нежелательных с точки зрения евгеники элементов)**
- ✓ **Одновременно с обсуждением евгенических идей создаются практические начала медицинской генетики в России**

20-30-е годы XX века

В СССР медицинская генетика успешно развивалась в 20—30-х годах. Среди известных русских врачей-ученых начала XX века особое место занимает **Сергей Николаевич Давиденков** (1880-1961), впервые применивший идеи генетики в клинике. С.Н.Давиденков является основоположником клинической генетики и медико-генетического консультирования



- В 1920 г. С.Н. Давиденковым была создана первая медико-генетическая консультация в Москве, а в 1934 г. - в Ленинграде.
- Впервые поставил вопрос о создании каталога генов (1925).
- Впервые предложил термин «нейрогенетика», который сейчас применяется во всем мире.
- Сформулировал гипотезу о генетической гетерогенности наследственных заболеваний, определил основные направления профилактики НБ.
- По генетике наследственных болезней нервной системы опубликовал несколько книг: «Наследственные болезни нервной системы» (1-е изд. в 1925 г, 2-е изд. в 1932 г.); «Проблема полиморфизма наследственных болезней нервной системы» (1934); «Эволюционно-генетические проблемы в невропатологии» (1947).

30-40-е годы XX века

С 1930 по 1937 г. медицинская генетика развивалась в **Медико-биологическом институте**, переименованном в 1935г. в **Медико-генетический институт им. М.Горького**. Это был передовой институт, проводивший много работ по близнецовым и цитогенетическим исследованиям, были разработаны и усовершенствованы **3 метода** – **клинико-генеалогический**, **близнецовый** и **цитологический**.

15 мая 1934 г. в этом институте состоялась первая в истории советской биологии и медицины конференция по медицинской генетике.

В этот день директор Медико-биологического института **Соломон Григорьевич Левит** выступил с докладом «Антропогенетика и медицина», в котором определил новую дисциплину.

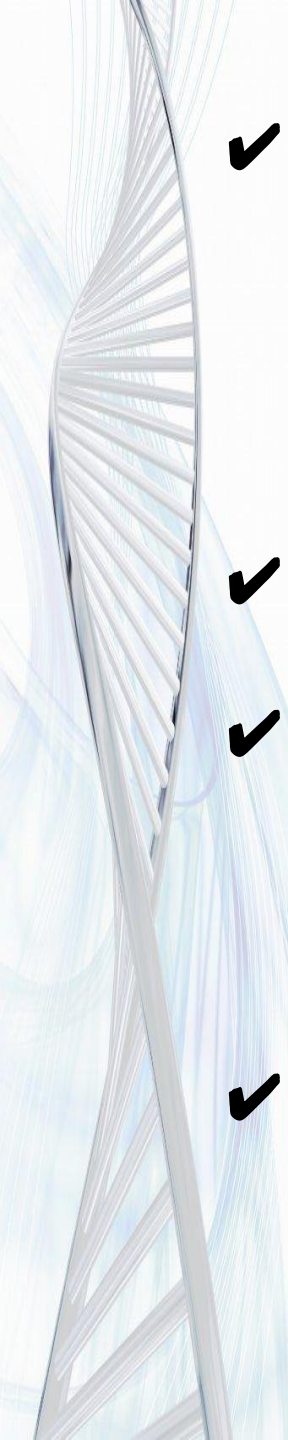
«Левит стал основоположником российской медицинской генетики, сформулировал ее ключевые принципы и идеи» (историк генетики В.В.Бабков)

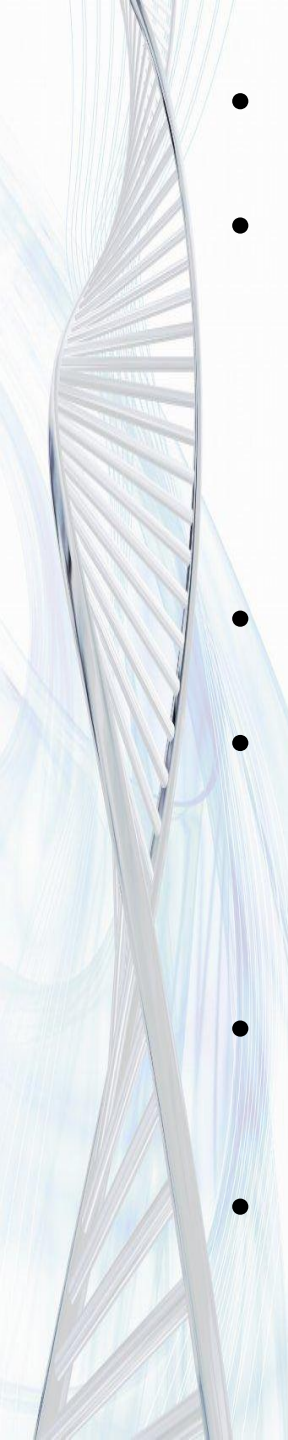


С.Г. Левит (1894-1937)

В конце 30-х годов в СССР началось преследование генетиков

- ✓ Противники генетиков, во главе которых стоял **Трофим Денисович Лысенко** (директор Института генетики АН СССР с 1940 по 1965 годы), говорили, что не может быть особого вещества наследственности; наследственностью обладает весь организм; что гены - это выдумка генетиков: ведь их никто не видел.
- ✓ Основные обвинения против генетиков носили политический характер. Генетика объявлялась буржуазной реакционной наукой. Сторонники Лысенко утверждали, что граждане социалистической страны не могут иметь наследственных болезней, а разговоры про гены человека - это основа расизма и фашизма.
- ✓ Многие генетики были арестованы в 1937 г. В 1940 г. был арестован Н.И.Вавилов. Его обвинили в том, что он английский шпион. В 1943 г. Вавилов умер в Саратовской тюрьме от истощения. Вслед за Вавиловым были арестованы Г.Д.Карпеченко (зав. кафедрой генетики растений Ленинградского государственного университета), Г.А.Левитский (зав. Цитологической лабораторией во Всероссийском институте растениеводства им. Н. И. Вавилова), которые погибли в тюрьме, и другие генетики.

- 
- ✓ В 1937 году проф. С.Г.Левита уволили с должности директора Медико-генетического института, а институт закрыли. Спустя год С.Г.Левит был арестован, приговорен к смертной казни за терроризм и шпионаж и расстрелян. Левит был реабилитирован посмертно в 1956 году.
 - ✓ Трижды арестовывали Владимира Павловича Эфроимсона.
 - ✓ Гонениям подвергся и профессор С.Н. Давиденков. Его научные работы по медицинской генетике не публиковались, а доцентура в Ленинградском институте усовершенствования врачей была закрыта.
 - ✓ Кольцов Н.К. был уволен с должности директора ИЭБ и в том же 1940 году умер от инфаркта миокарда.

- 
- Во время Великой Отечественной войны репрессии заметно утихли, но вновь усилились уже в 1946 году.
 - Разгром произошел в августе 1948 года на сессии ВАСХНИЛ, Всесоюзной академии сельскохозяйственных наук им. В.И.Ленина (ВАСХНИЛ), на которой Лысенко выступил с докладом "О положении в биологической науке". В докладе генетика подверглась разгромной критике и была клеймлена как «буржуазная лженаука».
 - 9–10 сентября 1948 г. Президиум АМН СССР официально запретил медицинскую генетику.
 - После сессии ВАСХНИЛ все ведущие генетики были уволены с работы, преподавание генетики в школе и в вузах было запрещено. Были уволены или понижены в должности около 3 тысяч ученых), некоторые генетики были арестованы)
 - Николай Петрович Дубинин (основатель Института цитологии и генетики) был вынужден заняться изучением птиц в лесозащитных полосах;
 - Иосиф Абрамович Раппопорт (был выдвинут на Нобелевскую премию за открытие химического мутагенеза) стал лаборантом-геологом и т.д.


50-е годы - конец XX века

- После смерти Сталина ситуация в генетике начала меняться. Стали появляться статьи с критикой Лысенко, возобновились генетические исследования.
- Генетики надеялись на полную реабилитацию своей науки, но этого не произошло. Лысенко смог войти в доверие и к Н.С. Хрущеву. В результате господство Лысенко в биологии продолжалось до конца 1964г. (до снятия Хрущева).
- В 1956 г. было правильно подсчитано число хромосом человека (до этого считалось, что у человека их 48). Число хромосом у человека было одновременно описано сразу двумя группами исследователей в США и в Англии.
- В 1959 г. была открыта хромосомная природа болезней - установлена связь между нарушением числа хромосом и некоторыми наследственными болезнями (синдром Дауна, синдром Шерешевского-Тернера и синдром Клайнфелтера). Цитогенетика стала ведущим направлением.
- В этот период сформировалась клиническая генетика как результат слияния трёх ветвей генетики человека — цитогенетики, формальной (менделевской) генетики и биохимической генетики.
- Человек стал главным объектом общегенетических исследований (до этого времени человек как объект исследования не очень привлекал генетиков).

- В 1956 году в Москве в Институте биологической физики АН была организована лаборатория радиационной генетики (зав. Николай Петрович Дубинин)
- В 1957 году в составе Сибирского отделения АН СССР (Новосибирск) был организован Институт цитологии и генетики (ИЦиГ СО АН СССР) (директор Н. П. Дубинин).
- В 1958 году С. Н. Давиденков организовал в Ленинграде Медико-генетическую лабораторию АМН, которую после его смерти в 1961 году возглавила Е. Ф. Давиденкова.
- В 1958 г. создан Совет по общей и медицинской генетике под председательством академика АМН И. Д. Тимакова.
- Бурное возрождение медицинской генетики происходило в Москве. Александра Алексеевна Прокофьева-Бельговская возглавила две лаборатории: лабораторию кариологии в Институте молекулярной биологии АН СССР (1962) и лабораторию цитогенетики в Институте морфологии человека АМН СССР (1964), организовала курсы для обучения врачей методам цитогенетики.
- Началом восстановления «клинической части» медицинской генетики можно считать выход в свет в 1964 году книги Владимира Павловича Эфроимсона «Введение в медицинскую генетику».

- В апреле 1967 года был издан приказ министра здравоохранения СССР о медико-генетической помощи населению. Первые консультации появились в Москве и в Ленинграде
- Первые медико-генетические консультации возникали по инициативе и под патронажем академических учреждений. Специалистов по медицинской цитогенетике стали готовить в начале 60-х годов на базе лабораторий в Москве под руководством А. А. Прокофьевой-Бельговской и в Ленинграде под руководством Е. Ф. Давиденковой.
- В 1969 году под руководством Прокофьевой-Бельговской вышла книга «Основы цитогенетики человека».
- В 1969 году создан **Институт медицинской генетики (ИМГ)**. Директором института назначен Николай Павлович Бочков. Этот институт стал ведущим и координирующим учреждением страны по медицинской генетике. В него перешла Лаборатория цитогенетики человека (зав. - А. А. Прокофьева-Бельговская, были организованы Лаборатория общей цитогенетики (зав. -А.Ф. Захарова) и Лаборатория мутагенеза и популяционной цитогенетики (зав. – Н.П.Бочков). Кроме того, в состав института влился коллектив Московской медико-генетической консультации.

- В ИМГ начались разработка скрининг-программ для ранней диагностики и профилактики наследственных заболеваний, исследования по генетике развития (Владимир Ильич Иванов) и популяционной генетике наследственных болезней (Евгений Константинович Гинтер).
- В 1982 году открыт Томский отдел ИМГ. Руководителем отдела приглашен В. П. Пузырев. Через пять лет он возглавил НИИ Медицинской генетики в составе Томского научного центра Сибирского отделения АМН, организованного на базе отдела.
- Медицинская генетика в Ленинграде получила новый импульс к развитию в 1987 году, когда в Институт акушерства и гинекологии АМН им. Д. О. Отта пришел В. С. Баранов, создавший и возглавивший лабораторию пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней.
- В 1988 году Н.П.Бочков организовал кафедру медицинской генетики в 1-м Московском медицинском институте. В 1989 году Е. И. Шварц создал аналогичную кафедру в Ленинградском педиатрическом институте.

- 
- На рубеже XX и XXI веков медицинская генетика заняла лидирующее место в медико-биологической науке, аккумулировав передовые методы и концепции разных медицинских и биологических дисциплин.

Три обстоятельства способствовали интенсивному развитию медицинской генетики во второй половине XX века:

- во-первых, благодаря снижению уровня инфекционных и алиментарных заболеваний после второй мировой войны больше внимания и финансов уделялось болезням эндогенной природы, в том числе наследственным.
- во-вторых, прогресс лабораторной и инструментальной медицины, широкий обмен информацией обеспечили более точную нозологизацию синдромов и болезней.
- в-третьих, прогресс общей генетики и биологии принципиально изменил методологию генетики человека (генетика соматических клеток).

Главным итогом медицинской генетики к концу XX-началу XXI века стало создание генетических технологий для медицины, которые позволяют ускоренно решать трудные вопросы в медицине и здравоохранении.

Генетика человека в России



Н.К.Кольцов

Гипотеза о молекулярном строении и Матричной репродукции хромосом (1928)
Организатор и председатель Русского евгенического общества (1921-1929)
Евфеника – «учение о хорошем проявлении Наследственных задатков»



А.С.Серебровский

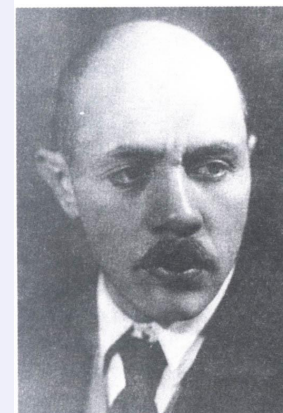
Термин «генофонд» (1927)
Генетика популяций, структура гена



С.Н.Давиденков

Идея создания каталога генов (1925)
Первая в мире медико-генетическая консультация (1920)
Премия Давиденкова РАМН

С.Г.Левит
Основатель первого медико-генетического института (1935)



Н.П.Бочков

Академик РАМН
Основатель и первый директор
Института медицинской генетики (МГНЦ)

Современные центры генетики человека

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва (ранее ИМГ)

Институт медицинской генетики СО РАМН, Томск

Институт акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, СПб

Институт общей генетики, Москва

Институт цитологии и генетики, Новосибирск

Институт биохимии и генетики, Уфа



Медицинская генетика рассматривает следующие вопросы:

- какие наследственные механизмы поддерживают гомеостаз организма и определяют здоровье индивида;
- каково значение наследственных факторов (мутации или сочетание определенных аллелей) в этиологии болезней;
- каково соотношение наследственных и средовых факторов в патогенезе болезней;
- какова роль наследственных факторов в определении клинической картины болезней (и наследственных, и ненаследственных);
- влияет ли (и если влияет, то как) наследственная конституция на процесс выздоровления человека и исход болезни;
- как наследственность определяет специфику фармакологического и других видов лечения.

Значение генетики для медицины

~30000 нозологических форм

> 11000 наследственных болезней, поражающих все органы, системы и функции организма

Распространенность НП у детей: 5-5,5% новорожденных

Генные болезни - 1%

Хромосомные болезни - 0,5%

Болезни с наследственной предрасположенностью - 3-3,5%

Несовместимость матери и плода - 0,4%

Генетические соматические нарушения - ?

Причины детской смертности: до 50% в пери- и неонатальной смертности - ВПР, НБ и другие «генетические» причины

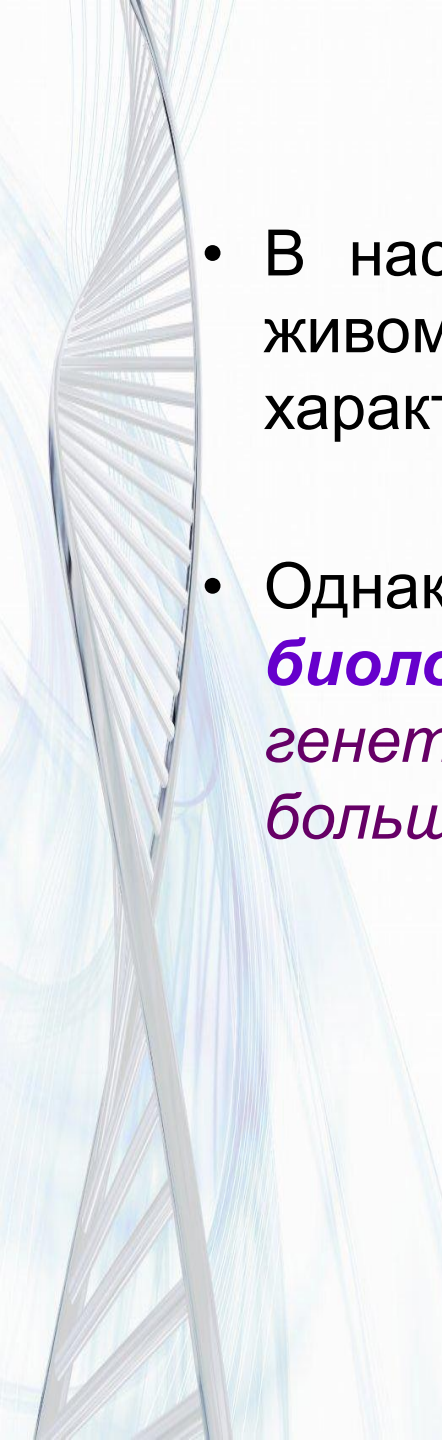
Генные болезни - 8-10%


Хромосомные - 2-3%

Мультифакториальные (генетич. предрасположенность) - 35-40%)


Негенетические причины - 50%

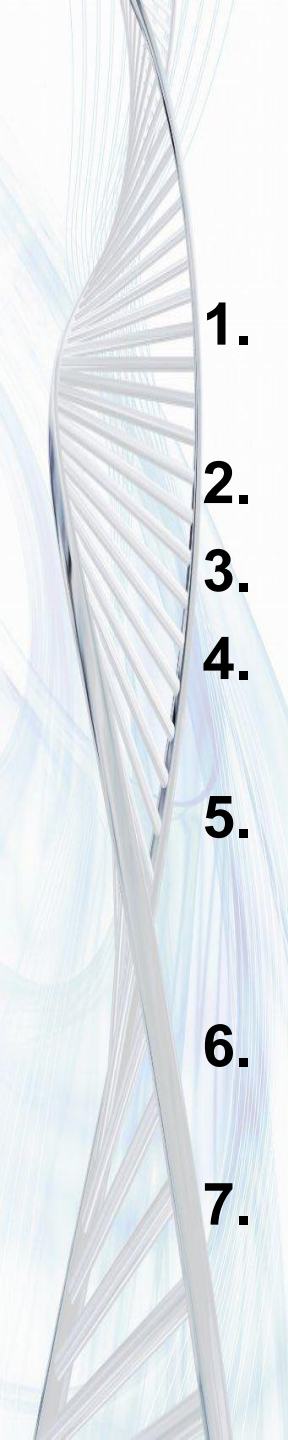
Смена «профиля» НП с возрастом при постоянстве «груза»

- 
- В настоящее время твердо установлено, что в живом мире законы генетики носят всеобщий характер, действительны они и для человека.
 - Однако, поскольку **человек – это не только биологическое, но и социальное существо**, генетика человека отличается от генетики большинства организмов рядом особенностей:

- 
- для изучения наследования человека неприменим гибридологический анализ (метод скрещиваний);
 - для генетического анализа используются **специфические методы:**

- ✓ генеалогический (метод анализа родословных),
- ✓ близнецовый,
- ✓ цитогенетические,
- ✓ биохимические,
- ✓ популяционные,
- ✓ молекулярно-генетические

- 
- для человека характерны социальные признаки, которые не встречаются у других организмов, например, темперамент, сложные коммуникационные системы, основанные на речи, а также математические, изобразительные, музыкальные и иные способности;
 - благодаря общественной поддержке возможно выживание и существование людей с явными отклонениями от нормы (в дикой природе такие организмы оказываются нежизнеспособными).



Особенности человека как объекта генетического анализа

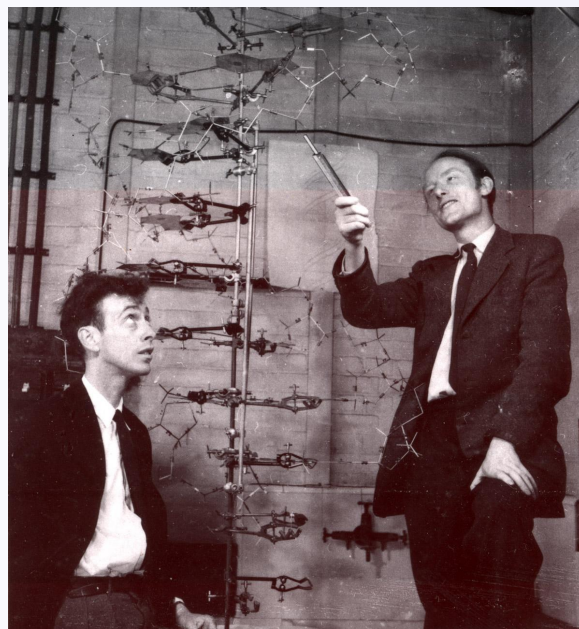
- 1. Сложный кариотип – много хромосом и групп сцепления**
- 2. Позднее половое созревание (12-15 лет)**
- 3. Редкая смена поколений (25 лет)**
- 4. Низкая плодовитость и малое количество потомков (в семье 1-2-3 ребенка)**
- 5. Невозможность планирования искусственных браков и экспериментирования (гибридологический анализ)**
- 6. Невозможность создания абсолютно одинаковых условий жизни для всех потомков**
- 7. Большой генетический и фенотипический полиморфизм**

Вехи генетики



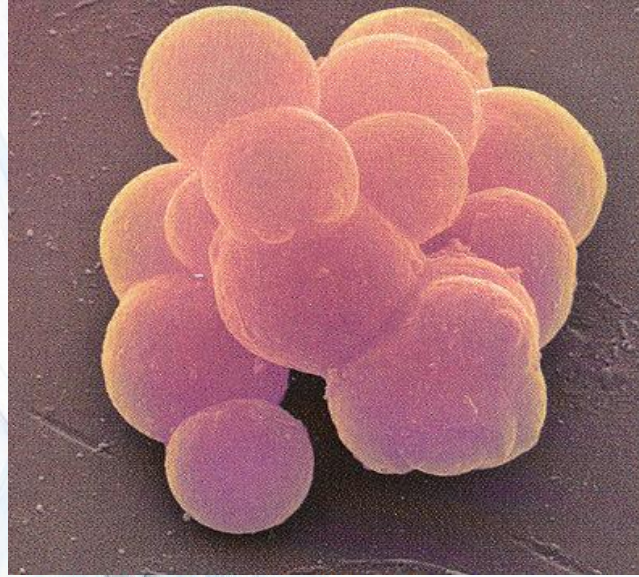
Грегор Мендель
1865

Фрэнсис Крик и
Джеймс Дью Уотсон
1953

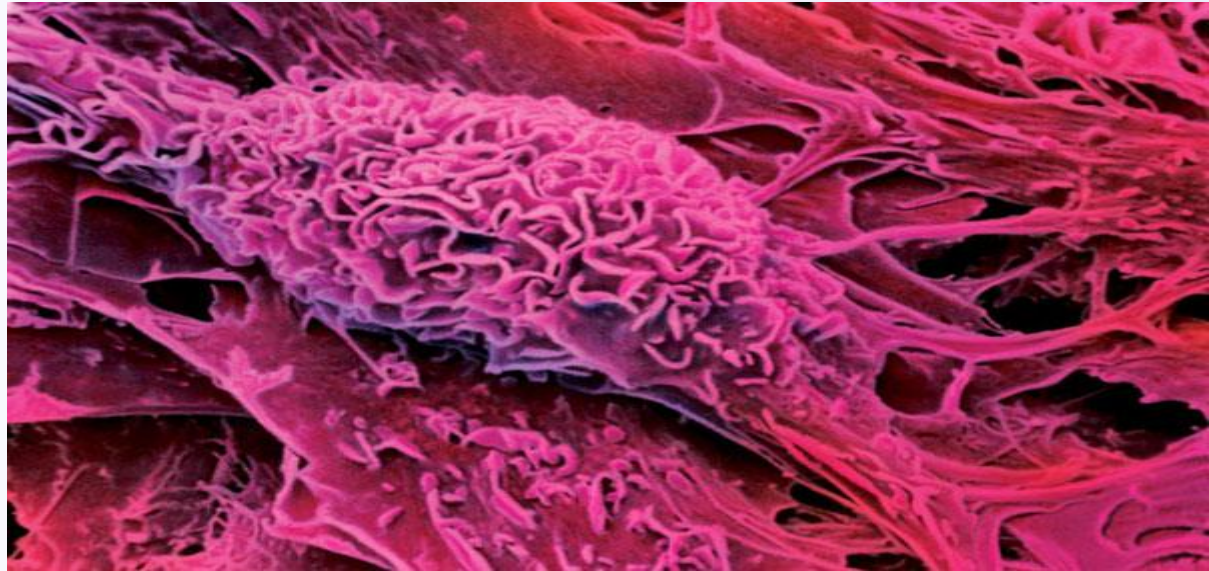


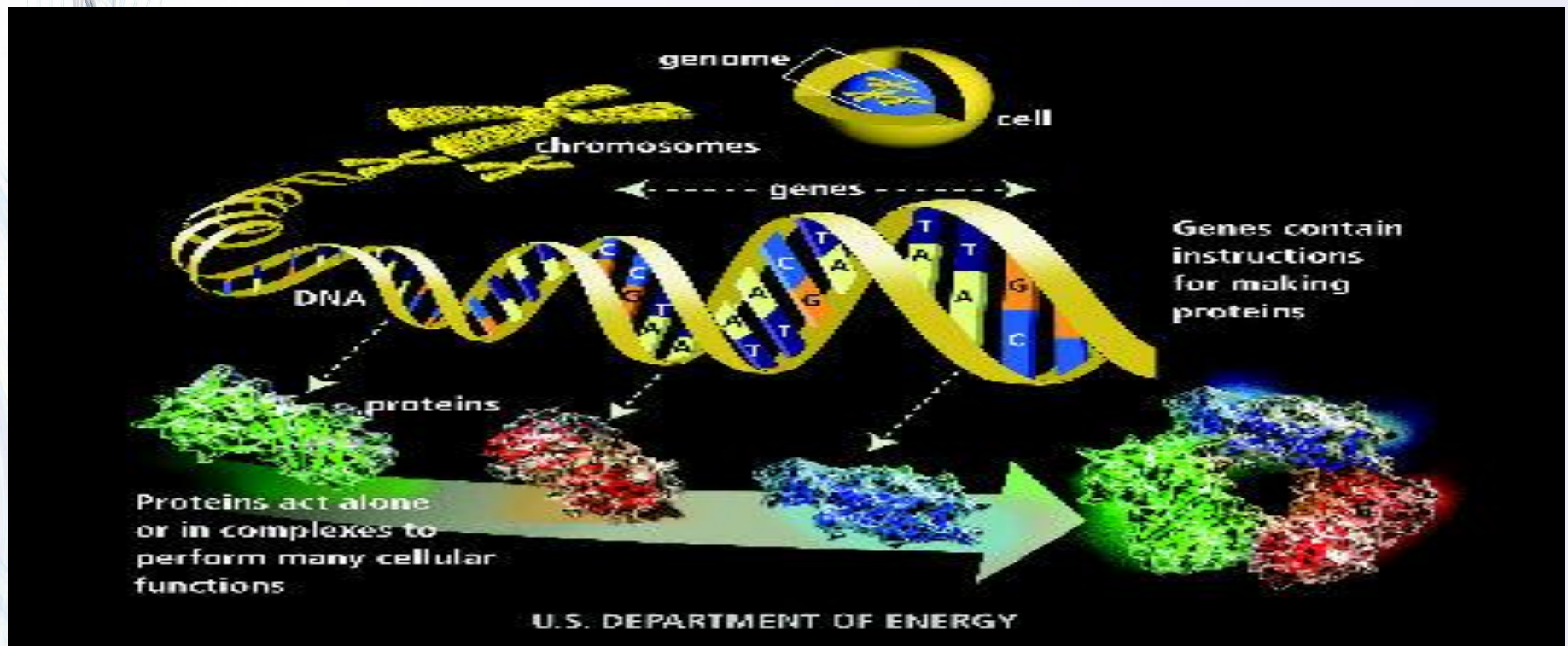
Фрэнсис Коллинз и
Крейг Вентер
2001/2003

Самые важные события в биологии XX века



- **1. Открытие двойной спирали ДНК (1953)** Фрэнсис Крик и Джеймс Дью Уотсон 1953
- **2. Расшифровка генома человека (2001-2003)** Фрэнсис Коллинз и Крейг Вентер 2001/2003
- **3. Выделение эмбриональных стволовых клеток человека (1998)**





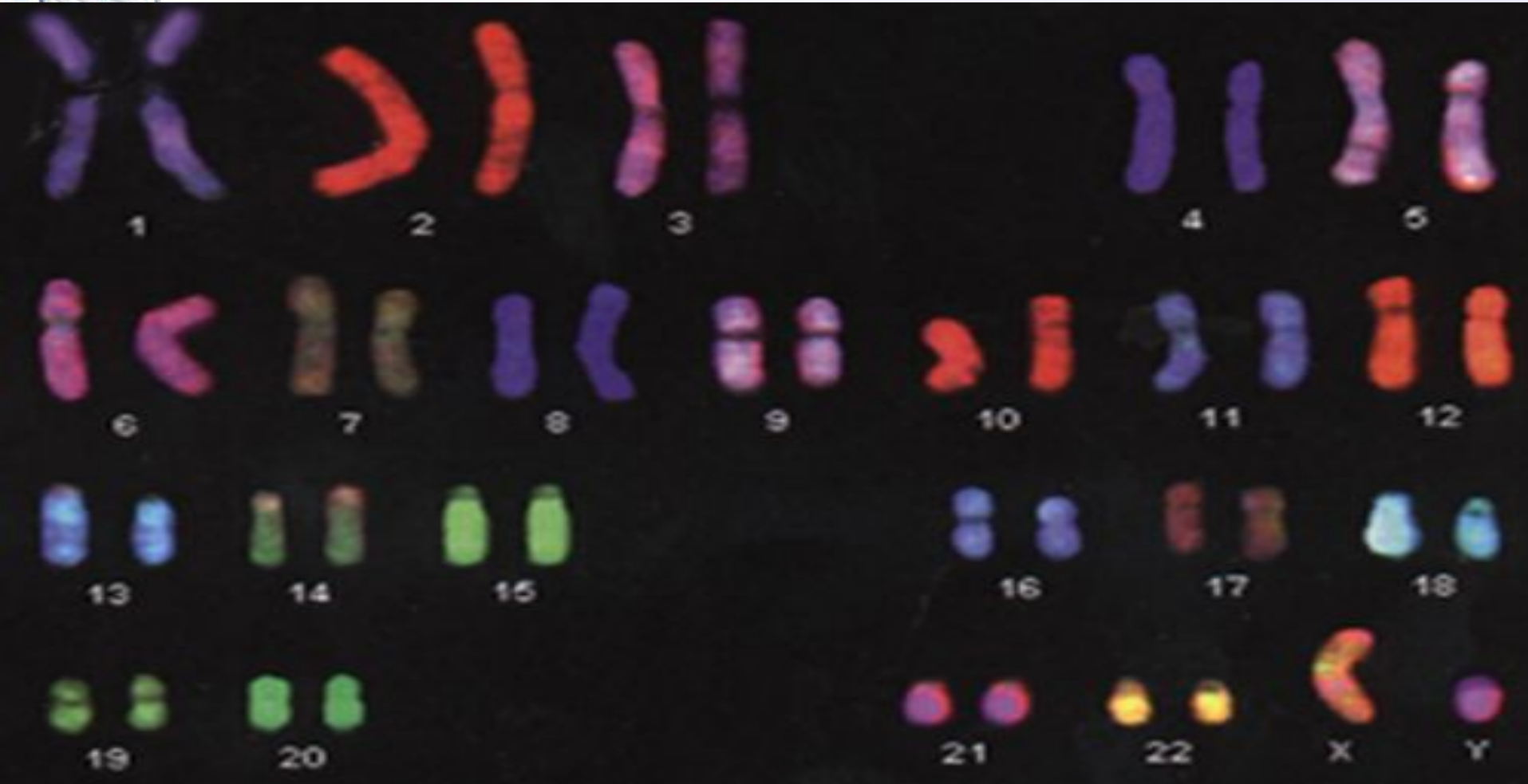
Геном – совокупность всех ДНК в гаплоидном наборе хромосом в ядре клетки индивида, включая как кодирующие, так и некодирующие последовательности.

! Длина всех молекул ДНК в одной клетке около 2 метров

! Всего в организме человека 5×10^{13} клеток

! Длина всех молекул ДНК во всех клетках составляет 10^{11} км, что в тысячи раз превышает расстояние от Земли до Солнца

! В одной молекуле ДНК содержится 3.0 миллиарда пар нуклеотидов!



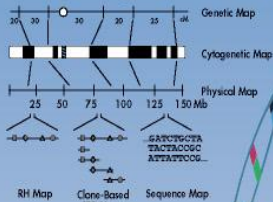
1990

Human Genome Project (HGP) launched in the U.S.



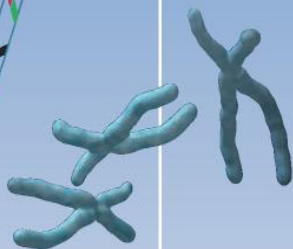
1991

First U.S. Genome Centers established



1992

Second-generation human genetic map developed



Rapid data release guidelines established by NIH and DOE

1993

New five-year plan for the HGP in the U.S. published



Sanger Centre founded (later renamed Wellcome Trust Sanger Institute)



The Wellcome Trust

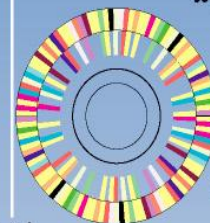
1994

HGP's human genetic mapping goal achieved



1995

HGP's human physical mapping goal achieved



First bacterial genome (*H. influenzae*) sequenced

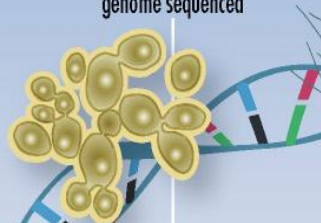
1996

First human gene map established

Pilot projects for human genome sequencing begin in U.S.

First archaeal genome sequenced

Yeast (*S. cerevisiae*) genome sequenced



HGP's mouse genetic mapping goal achieved

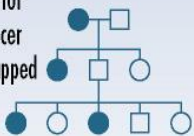


Bermuda principles for rapid and open data release established

Ethical, Legal, and Social Implications (ELSI) programs founded at NIH and DOE



First gene for breast cancer (BRCA1) mapped



1997

DOE forms Joint Genome Institute



NCHGR becomes NHGRI



E. coli genome sequenced

1998

Incorporation of 30,000 genes into human genome map

New five-year plan for the HGP in the U.S. published



RIKEN Genomic Sciences Center (Japan) established

Roundworm (*C. elegans*) genome sequenced

SNP initiative begins

GTGCT
GTCCT

Chinese National Human Genome Centers (in Beijing and Shanghai) established

1999

Full-scale human sequencing begins



Sequence of first human chromosome (chromosome 22) completed



2000

Draft version of human genome sequence completed

President Clinton and Prime Minister Blair support free access to genome information

Fruit fly (*D. melanogaster*) genome sequenced

Mustard cress (*A. thaliana*) genome sequenced



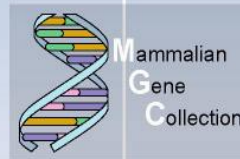
Executive order bans genetic discrimination in U.S. federal workplace

2001

Draft version of human genome sequence published



10,000 full-length human cDNAs sequenced



2002

Draft version of mouse genome sequence completed and published



Draft version of rat genome sequence completed

Draft version of rice genome sequence completed and published

2003

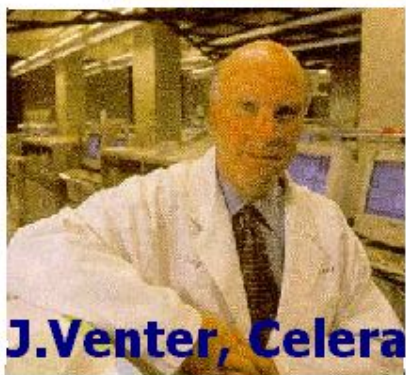
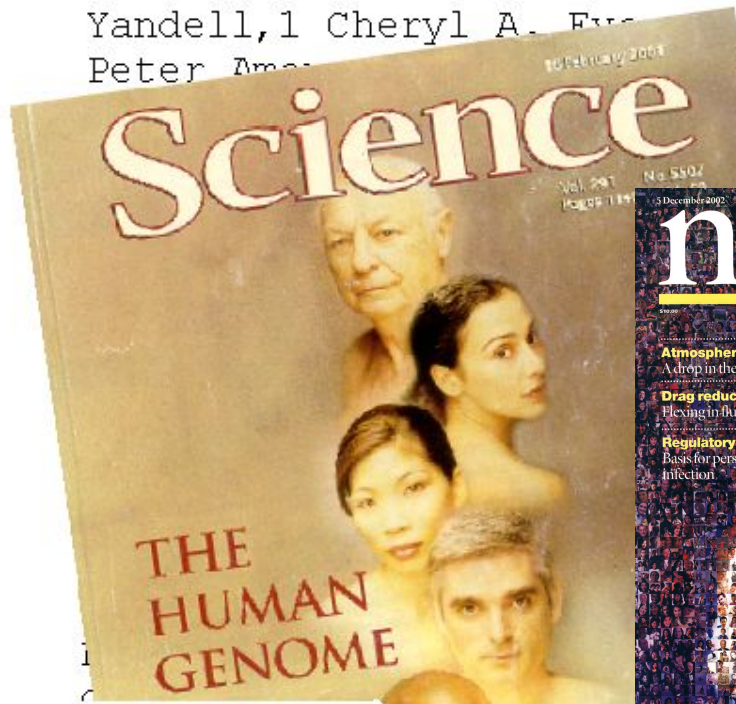
Finished version of human genome sequence completed

HGP ends with all goals achieved

to be continued..

The Sequence of the Human Genome

J. Craig Venter,^{1*} Mark D. Adams,¹ Eugene W. Myers,¹ Peter W. Li,¹
Richard J. Mural,¹ Granger G. Sutton,¹ Alton O. Smith,¹ Mark
Yandell,¹ Cheryl A. Eves,¹ Robert A. Hickey,¹ Gordon S. Gocayne,¹
Peter Ameres,¹ M. Ballew,¹ M. Chinnappan,¹ Robert J. Cho,¹ Robert
M. Fulton,¹ David G. Gibson,¹ James H. Holt,¹ Robert A. Jones,¹
Richard K. McPherson,¹ Matthew McQuinn,¹ Michael H. Mortrud,¹ David A.
Nierman,¹ David L. Paulsen,¹ Joseph C. Rhee,¹ Andrew J. S. Ross,¹
Robert S. Scaife,¹ David S. Shetty,¹ David M. Stenberg,¹ David R.
Stratton,¹ Andrew T. Young,¹ and the International Human Genome
Sequencing Consortium¹



J. Venter, Celera



...nusskern,¹ Douglas B. Rusch,¹ Xiong Shue,¹ Jingtao Sun,¹ Zhen Yuan,¹ Jian Wang,¹ Ming-Hui Wei,¹ Ron W.



E. Lander, Whitehead Inst

Это индустриальный проект - более 500 соавторов в двух статьях

Zvenigorod 30 Nov 2005

Секвенирование - заводской процесс на ABI Prizm 3700
Цикл непрерывный: при 15 мин труда оператора в сутки
Celera - секвенирует более 1,5 млрд п.н. в месяц



Сиквенс генома человека занял 9 месяцев 10 дней и 200 млн долларов...После 10 лет разработки методов и инструментов

Lander e.a., Nature (2001), v.409, p.860

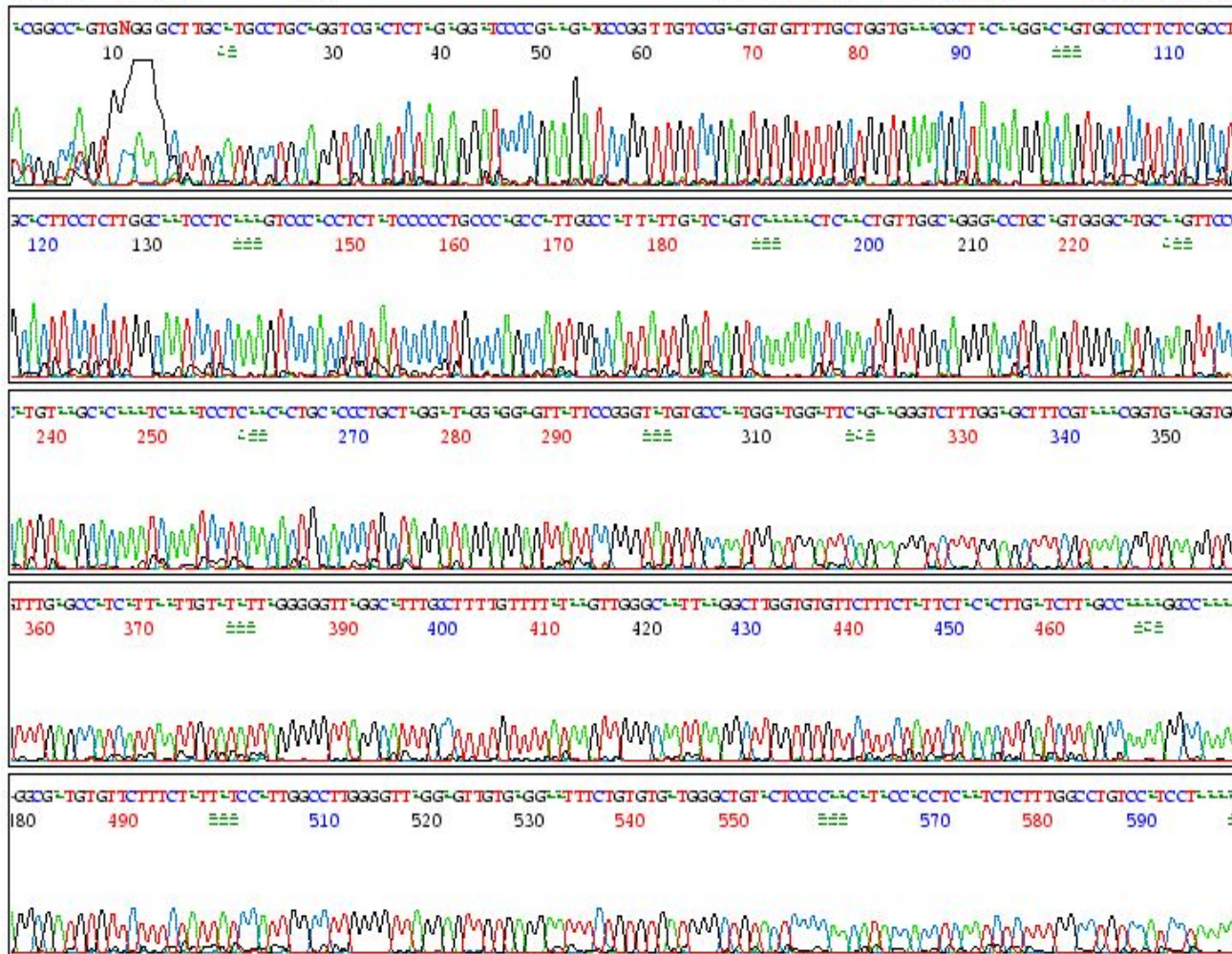
Результаты секвенирования ДНК с флуоресцентной меткой



Model 377
Version 3.1.3
ABI100
Version 3.2
cd22a07.s1
cd22a07.s1
Lane 1

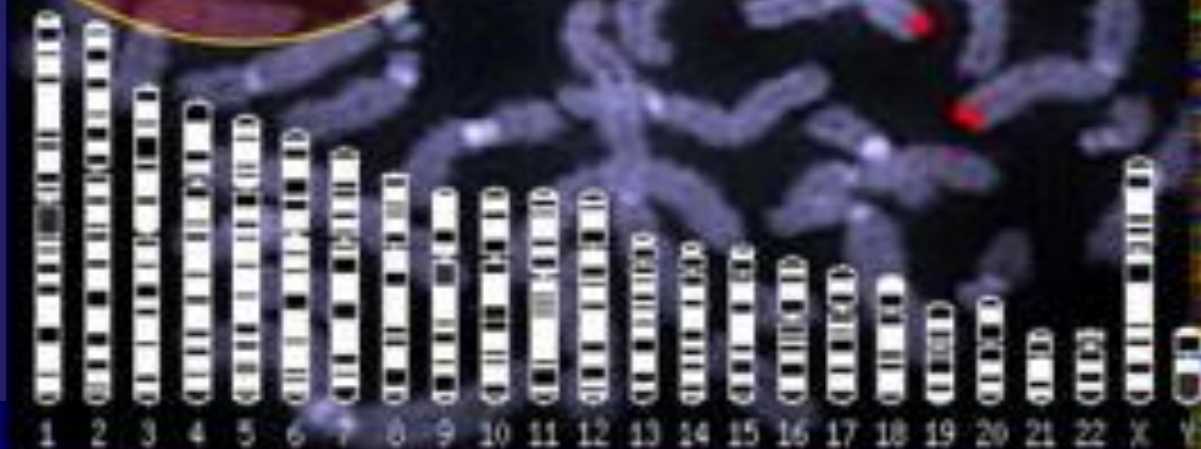
Signal C:833 A:466 G:221 T:406
ET[-40m13]ongreader
04-e1980527
Points 1158 to 11800 Peak 1 Location: 1158

Page 1 of 2
Mon, May 3, 1999 12:18 PM
Tue, Apr 20, 1999 4:19 PM
Spacing: 10.70[10.70]



Finished Human Genome

Human Genome Project



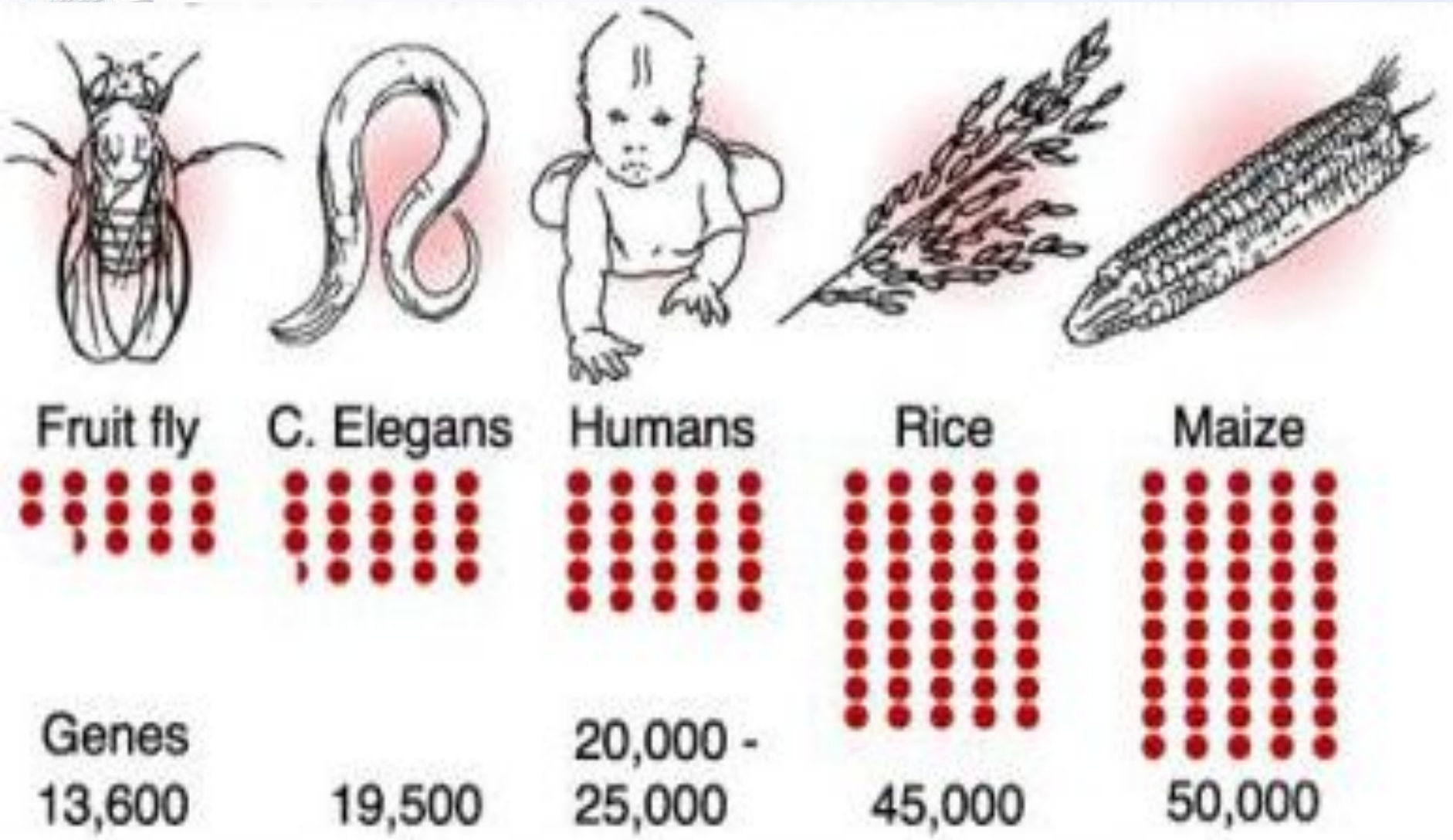
Wellcome Trust
Sanger Institute



**ПРОЕКТ
ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА
ОФИЦИАЛЬНО
ЗАВЕРШЕН
20 апреля 2003г.**

**ИССЛЕДОВАНИЯ
ГЕНОМА
ЧЕЛОВЕКА
АКТИВНО
ПРОДОЛЖАЮТСЯ**

Число генов у человека оценено в 20 - 25 тысяч, (оценка 2001 г. - 35 – 40 тыс) Nature 21oct 2004 ili 15 oct 2004 19 600 exp validated



Основная часть генома человека занята НЕ генами (63 - 74%). Сам ген внутри «пустой»: 95% - некодирующая часть). Общая длина кодирующих областей - 1%

Размер генома (включая бреши)	2,91 млрд. п.н.
Часть генома, состоящая из повторов	35%
Число аннотированных генов (и гипотетических)	25 000
Число экзонов	442 785
Часть генома, приходящаяся на межгенную ДНК, %	от 74.5 до 63,6
Часть генома, занимаемая генами, %	от 25,5 до 37,8
Часть генома, занимаемая экзонами, %	от 1,1 до 1,4
Ген с максимальным числом интронов (Titin)	234 экзона
Средний размер гена	27 тыс. п.н.
Максимальный размер гена (миодистрофин).	2400 тыс. п.н.

Распределение функций 25 000 белок кодирующих генов человека

60% - функциональная
категория приписана
(GO – онтология генов)

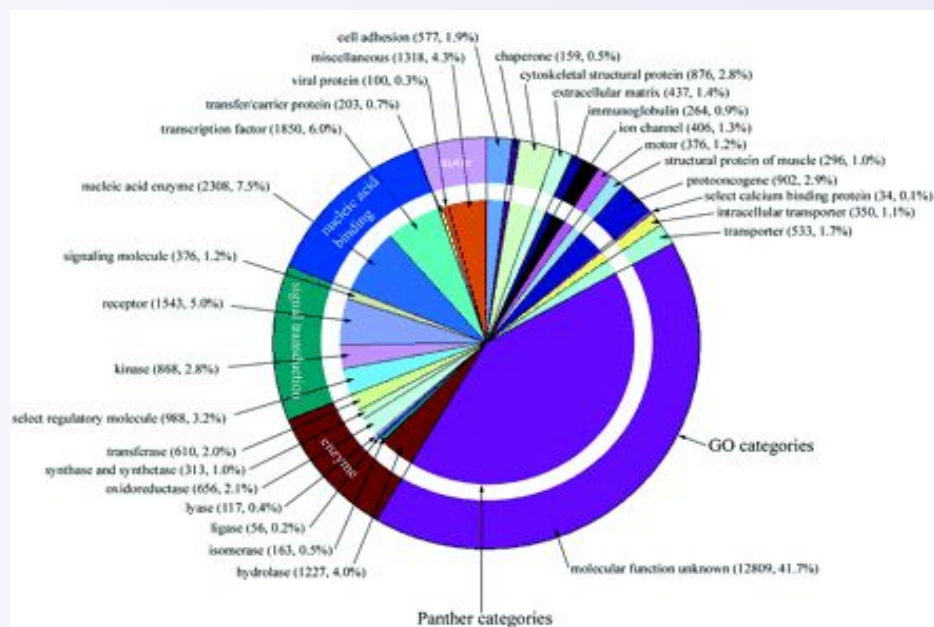
40% - функция неизвестна

13% - белки, связывающиеся с
ДНК

12% - передача сигнала

10% - ферменты

17% - разные (с частотами
>0.5%)



Venter e.a., *Science*, 16 Feb. 2007, v.291, p. 1304



ПРОЕКТ “СЕКВЕНИРОВАНИЕ 1 000 ГЕНОМОВ ЧЕЛОВЕКА”

- **Стоимость проекта – 60 млн. долларов**

3 этапа:

- **1. Секвенирование геномов 6 людей из 2-х семей с высоким разрешением**
- **2. Секвенирование геномов 180 людей с низким разрешением**
- **3. Секвенирование кодирующих регионов 1 000 генов у 1 000 людей из разных популяций мира**

СЕКВЕНИРОВАНИЕ ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА

**К началу 2011 года
секвенированы геномы
22 000 человек из
различных популяций
мира**

TGGCATTATGGCCATTATGGCCATTATGGCCATTATGGCCATTATGGCCATTATGGATGGCCATTATGGCCATTATGGCCATTATGGCCATT




ПЕРСПЕКТИВЫ:

**ПОЛНОЕ РЕСЕКВЕНИРОВАНИЕ
30 000 ИНДИВИДУАЛЬНЫХ
ГЕНОМОВ И ВЫЯСНЕНИЕ
ФУНКЦИЙ 80% генов к концу
2012 года**



НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

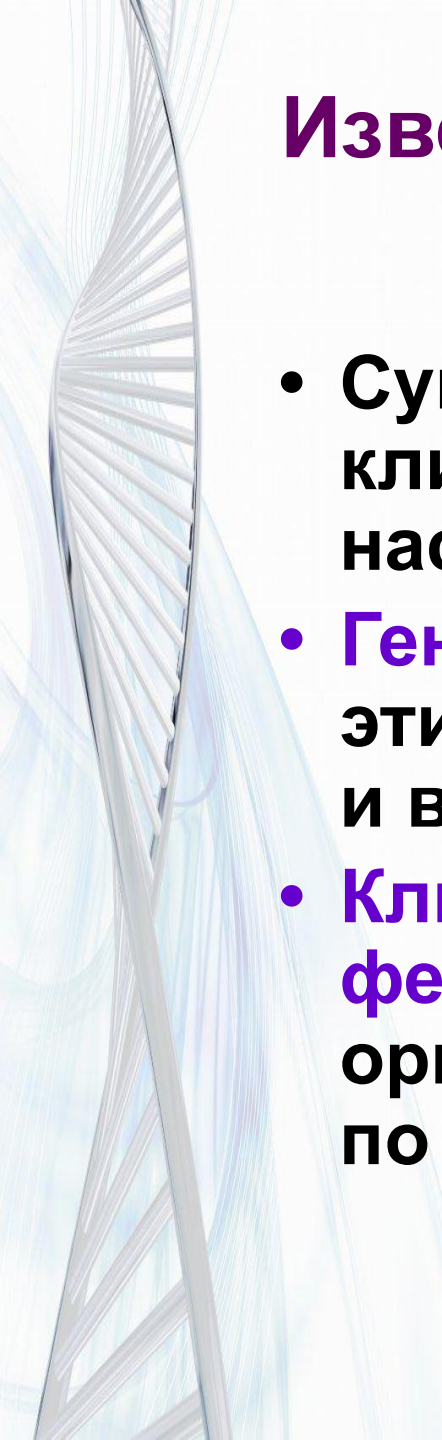


НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

- **Патологические состояния, причиной которых является изменение генетического материала.**


ТИПЫ НЗ:

- **Моногенные**
- **Хромосомные**
- **Митохондриальные**
- **Мультифакториальные**




Известно более 11 000 генетических нозологических форм

- Существует генетическая и клиническая классификация наследственных болезней.
- **Генетическая классификация** отражает этиологию заболевания – тип мутации и взаимодействие со средой.
- **Клиническая классификация или фенотипическая** организована по органному, системному принципу или по типу обмена веществ.




Классификация наследственных болезней

- **Генные болезни** – болезни, вызванные генными мутациями
- **Хромосомные** – болезни, вызванные хромосомными и геномными мутациями



Современная классификация наследственных болезней ***(Nora, 1994)***

- 1. Болезни, вызванные мутацией отдельного гена (менделевские)**
- 2. Синдромы, обусловленные хромосомными нарушениями**
- 3. Мультифакториальные (многофакторные) заболевания, как результат взаимодействия генетических и средовых факторов**
- 4. Болезни с нетрадиционным типом наследования**
- 5. Генетические болезни соматических клеток**



Частота основных типов наследственных болезней на 1000 новорожденных


- **АД: 7,0 – 10,0**
- **АР: 1,0 – 2,5**
- **Х- сцепленные: 0,5**


РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика. Т. 1,2, 3. - М. 1987.
- Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика. - М. 1984.
- Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. С-П.2009.
- Айламазян Э.К., Баранов В.С. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней. Москва. 2006.
- Фогель Ф., Мотульский А. Геном человека. Т. 1,2,3. - М.1989.
- Козлова С.И. и др. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование.-Л. 1987
- Гинтер Е.К. Медицинская генетика. Москва. Медицина. 2003.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ:

- Бочков П.П., А.Н. Чеботарев. Наследственность человека и мутагены внешней среды. - М. 1989.
- Иванов В.И. Генетика и медицина. 1994.
- Лазюк Г.И., И.В. Лурье. Е.Д. Черствой. Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития. - М. 1983.
- Наследственная патология человека. Т. 1, 2. Под общ. ред. Ю.Е. Вельтищева, Н.П. Бочкова. - М. 1992.
- Гены и развитие организма. А.А.Нейфах, Е.Р.Лазовская, М., 1984.

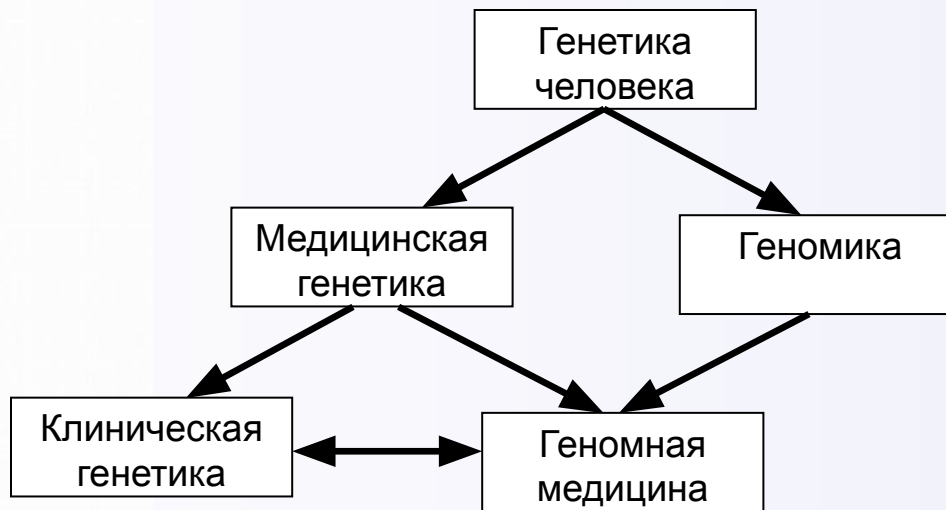
- 
- К.Восток, Э.Самнер. Хромосомы эукариотической клетки. М., Мир. 1981.
 - Основы цитогенетики человека - под ред. А.А. Прокофьевой-Бельговской, М., 1969.
 - Атлас хромосом человека - А.Ф.Захаров, Н.П.Кулешов, М.. 1983.
 - П.Харпер. Практическое медико-генетическое консультирование. М., Медицина, 1984.
 - Хорст А. Молекулярные основы патогенеза болезней. М., 1982.
 - Д.Болис, Л.Ф.Хоффман. Мембраны и болезни. М., 1982.
 - Тим Спектор. Ваши гены раскрыты. Томск.2009.

- 
- Дж.Билл. Внеядерная наследственность. М., Мир, 1981.
 - Лазюк Г.И. Тератология человека. М., Медицина, 1979.
 - В.С.Баранов, Е.В.Баранова, Т.Э. Иващенко, М.В.Асеев Геном человека и гены предрасположенности. СПб, Интермедика. 2000. 272с.
 - Н.П.Бочков Клиническая генетика. Москва: ГЭОТАР-МЕД. 2004. 480с.
 - Хуснутдинова Э.К. ДНК-диагностика и профилактика наследственной патологии в Республике Башкортостан. Уфа: Китап. 2005. 204с

ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА

- **ГЕНОМИКА ЧЕЛОВЕКА** изучает **геном**
- **Генетика человека** — раздел генетики, изучающий закономерности наследования и изменчивости признаков у человека
- **Генетика человека** – это особый раздел генетики, который изучает особенности наследования признаков у человека, наследственные заболевания (медицинская генетика), генетическую структуру популяций человека.
- **Генетика человека** является теоретической основой современной медицины и современного здравоохранения.

Предмет и задачи медицинской генетики и геномики



Генетика человека: наследственность и изменчивость у человека на всех уровнях его организации и существования (молекулярный, клеточный, организменный, популяционный)

Медицинская генетика: роль наследственности в патологии человека, закономерности передачи из поколения в поколение наследственных болезней, методы диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии, включая болезни с наследственной предрасположенностью

Клиническая генетика: применение знаний и разработок в области мед. генетики к клиническим проблемам (диагностика, лечение, прогноз и профилактика)

Геномика: структурная и функциональная организация и изменчивость генома (Томас Родерик, 1989)

Геномная медицина: применение знаний и разработок геномики и молекулярной генетики для диагностики, терапии и профилактики болезней и прогноза состояния здоровья
«рутинное использование генотипического анализа, обычно в форме ДНК-тестирования, с целью улучшения качества медицинской помощи» (A.Beaudet, 1998). Индивидуализированная медицина («boutique medicine», B.Bloom, 1999).

Геномика

Геном – полный состав ДНК клетки

Геномика : общие принципы построения и структурно-функциональной организации генома.

Секвенирование, картирование, идентификация генов и внегенных элементов

Структурная геномика – последовательность нуклеотидов в геноме, строение генов и негенных элементов (повторяющейся ДНК, промоторов, энхансеров и т.д.), физические, генетические, транскрипционные карты

Функциональная геномика: выявление функций генов/участков генома, их функциональных взаимодействий в клеточной системе

Протеомика: изучение белковых ансамблей в клетке

Сравнительная геномика: организация геномов разных видов, общие закономерности строения и функционирования геномов

Эволюционная геномика: эволюция геномов, происхождение наследственного разнообразия

Этногеномика: генетическое разнообразие популяций человека, генетика происхождения человека как вида, рас, народов

Медицинская геномика (геномная медицина): применение знаний и технологий геномики к вопросам клинической и профилактической медицины (ДНК-диагностика, генотерапия)

История генетики: основные события и открытия (2)

1977 Клонирован первый ген человека - хорионический соматомаммотропин

1977 Разработаны методы секвенирования ДНК (Сэнгер; Максам, Гилберт)

1980 Описан полиморфизм длины рестриционных фрагментов ДНК, выдвинута концепция «обратной генетики» (Ботштейн)

1986 Изобретена ПЦР (Мюллис)

1990 Начат проект «Геном человека»

1995 Секвенирован первый полный геном - *H. Influenza*

1996 Секвенирован первый эукариотический геном - дрожжи

1997 Первая успешная попытка клонирования организма из «взрослой» клетки - Долли

2001 Получен черновой сиквенс генома человека

2003 Полностью секвенирован геном человека