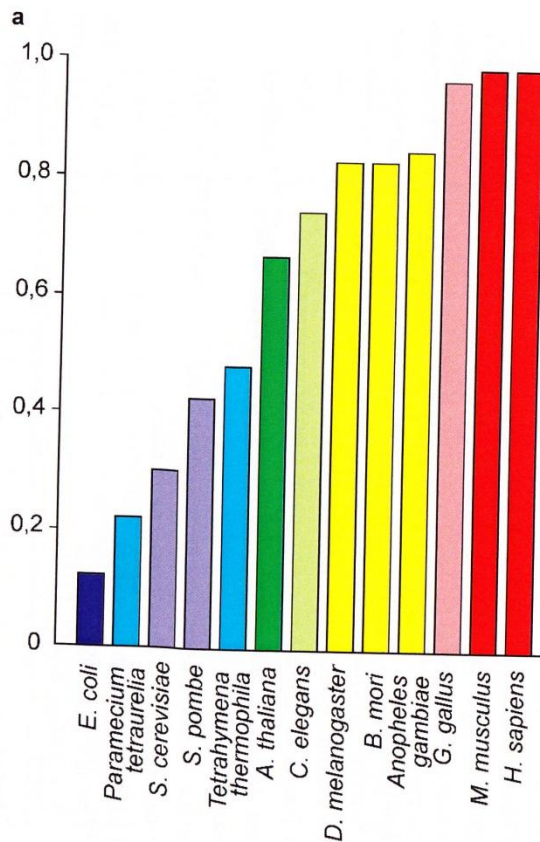


Основные характеристики ДНК (генома) человека

(по Э. Макконки, 2004, с уточнениями из С. Боринской и Н. Янковского, 2009)

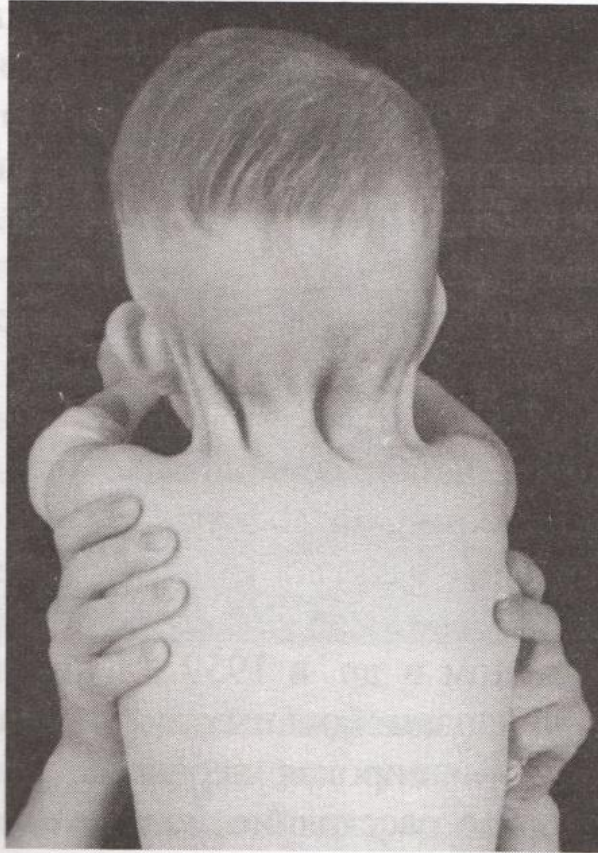
| | |
|--|-------------------------|
| Размер ядерного гаплоидного генома | $3,2 \times 10^9$ п. н. |
| Частота пар Г–Ц | 41 % |
| Структурные гены | <2,5 % генома |
| Псевдогены | 0,5–1 % генома |
| Средний размер структурного гена | $2,7 \times 10^3$ п. н. |
| Экзоны (в среднем) | менее 5% от длины гена |
| Среднее число экзонов в гене около | 8 |
| Средняя длина экзона | 145 п. н. |
| Средняя длина интрона | 3365 п. н. |
| Общая длина экзонов на один ген (в среднем) | 1340 п. н. |
| Общая длина экзонов (ДНК, кодирующей белки) | менее 5 % генома |
| Общая длина интронов | 20–25 % генома |
| Повторы ДНК около | 50 % генома |
| из них: | |
| тандемные повторы (центромеры, теломеры, рДНК) | 3 % генома |
| диспергированные повторы (ретротранспозоны): | |
| LINE (Long Interspersed Elements — 5000 п. н.) | 15 % генома |
| SINE (Short Interspersed Elements — Alu — 300 п. н.) | 10–12 % генома |
| Размер митохондриального генома (неск. с копий) | 16 569 п. н. |

Примечание. Основные расчетные показатели получены, исходя из числа структурных генов человека 30 000 (оценка на 2004 г. — 30–35 тыс. генов). Тем не менее представленные цифры позволяют оценить порядок и соотношение величин.



Гистограмма, отражающая долю белок-некодирующей ДНК в общей длине генома, у некоторых видов организмов (а). Разные таксоны обозначены цветом: синий — бактерия, голубой — инфузории, фиолетовый — грибы, темно-зеленый — растение, светло-зеленый — круглый червь, желтый — насекомые, розовый — птица, красный — млекопитающие. Доля разных типов последовательностей в составе генома человека (б) (из [Taft et al., 2007] (а) и [Gregory, 2005] (б)).

А



Б

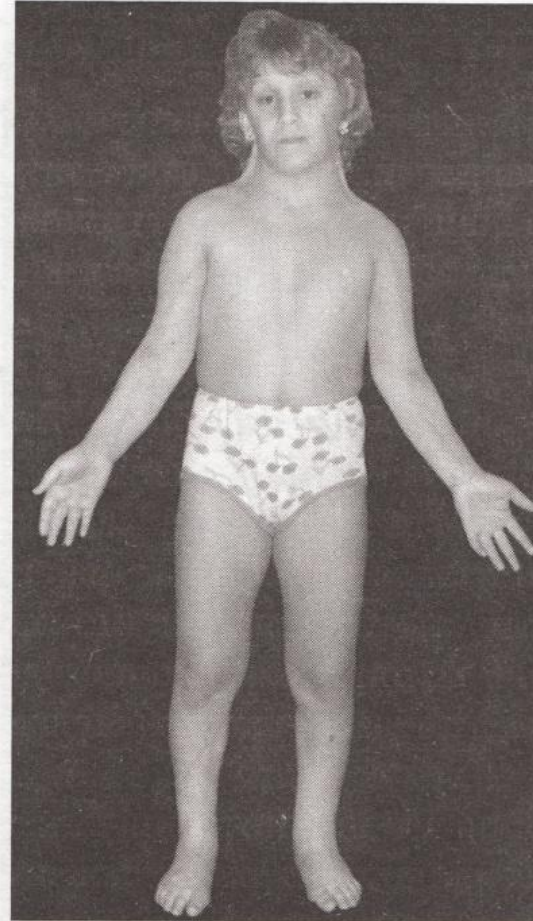


Рис. 22.13. Синдром Шерешевского-Тернера (45, X0)

А — девочка в возрасте 1 года, Б — в возрасте 17 лет (из книги «Аномалии развития. Иллюстрированное пособие для врачей»). Характерные признаки низкорослость, кожная складка, короткая шея, отсутствие большинства женских вторичных половых признаков

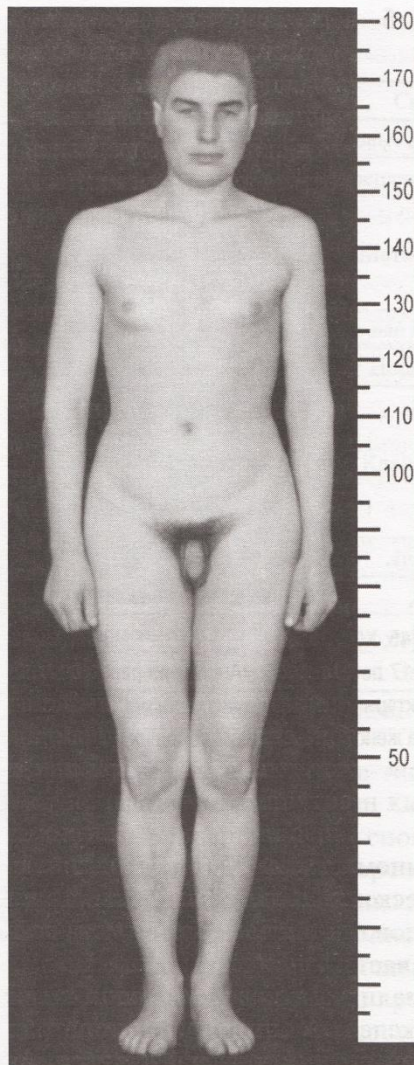


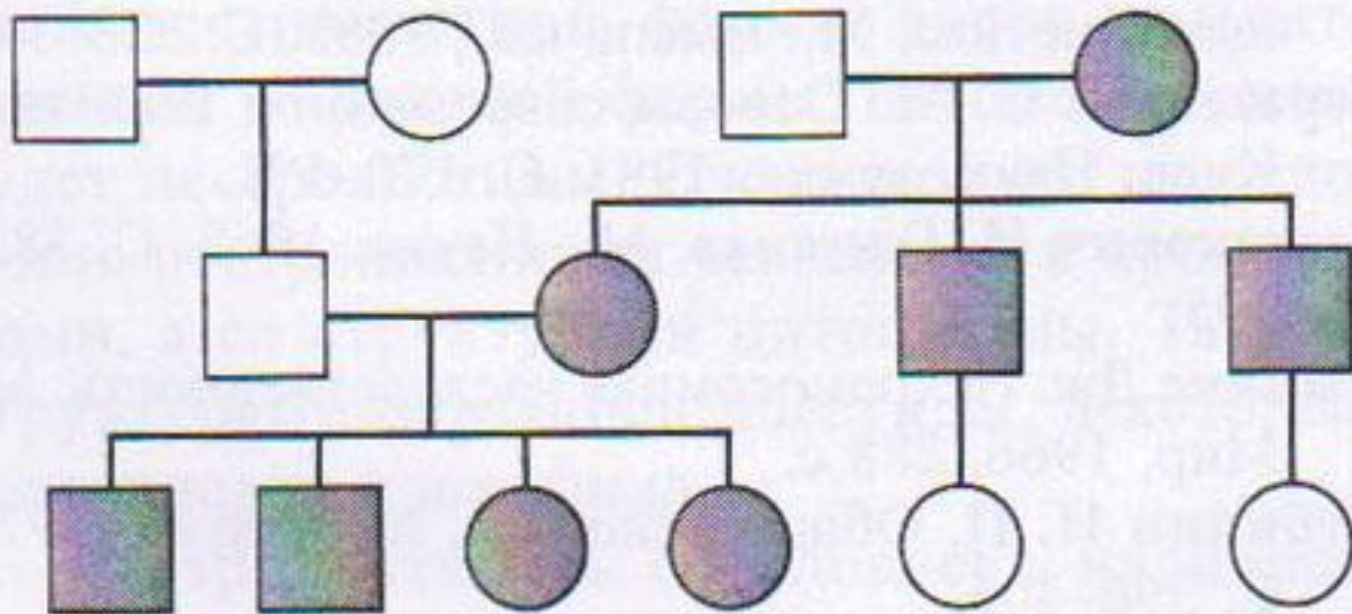
Рис. 22.14. Мужчина 18 лет с синдромом Клайнфельтера (47, ХХУ) (фото из книги «Аномалии развития. Иллюстрированное пособие для врачей»)

Характерные признаки недоразвитие тестикул, слабый волосяной покров, высокий рост и нередко развитие бюста (гинекомастия)

Примеры анеуплоидии у человека

| Хромосомы | Синдром | Частота при рождении |
|------------------------------|----------------------|----------------------|
| <i>Половые хромосомы (♀)</i> | | |
| X0 моносомия | Шерешевского–Тернера | 1 : 5000 |
| XXX трисомия | Мета-женщины | 1 : 700 |
| XXXX тетрасомия | | |
| XXXXX пентасомия | | |
| <i>Половые хромосомы (♂)</i> | | |
| XYY трисомия | Нормальные* | 1 : 1000 |
| XXY трисомия | Клайнфельтера | 1 : 500 |
| XXYY тетрасомия | | |
| XXXY тетрасомия | | |
| XXXXXY гексасомия | | |
| <i>Аутосомы</i> | | |
| Трисомия 21 | Дауна | 1 : 700 |
| Трисомия 13 | Патау | 1 : 5000 |
| Трисомия 18 | Эдвардса | 1 : 10 000 |

* Отличаются повышенной возбудимостью.



Материнский тип наследования одной из цитопатий (помечена серым), связанных с митохондриями

Болезни экспансии, вызванные динамическими мутациями

| Болезнь, номер по Мак-Кьюсику (MIM) | Ген, локализация | Триплет | Норма | Премутация | Мутация |
|--|---------------------------|---------|---------|------------|----------|
| Синдром ломкой X-хромосомы 309550 | FMR1, FRAXA Xq27.3 | (CGG) n | 5 – 50 | 50 – 90 | >90 |
| Синдром ломкой X-хромосомы тип 2 309548 | FMR2, FRAXE Xq27.3 | (CGG) n | 6 – 25 | 25 – 200 | >200 |
| Миотоническая дистрофия 160900 | DM, MP-1 19q13.3 | (CTG) n | 5 – 10 | 19 – 30 | >30 |
| Хорея Гентингтона 143100 | HD, IT-15 4p16.3 | (CAG) n | 6 – 37 | | 37 – 121 |
| Спинально-мозжечковая атаксия тип 1 164400 | SCA1 6p21.3 | (CAG) n | 6 – 39 | | 41 – 81 |
| Денто-рубральная-паллидо-люисовая дегенерация 125370 | DRPLA, B-37 12pter-p12 | (CAG) n | 7 – 34 | | 54 – 75 |
| Спинально-бульбарная мышечная атрофия 313200 | AR Xq11-q12 | (CAG) n | 12 – 33 | | 40 – 62 |
| Спинально-мозжечковая дегенера- ция Мачадо-Джозефа | MJD 14q32.1 | (CAG) n | 13 – 36 | | 68 – 79 |

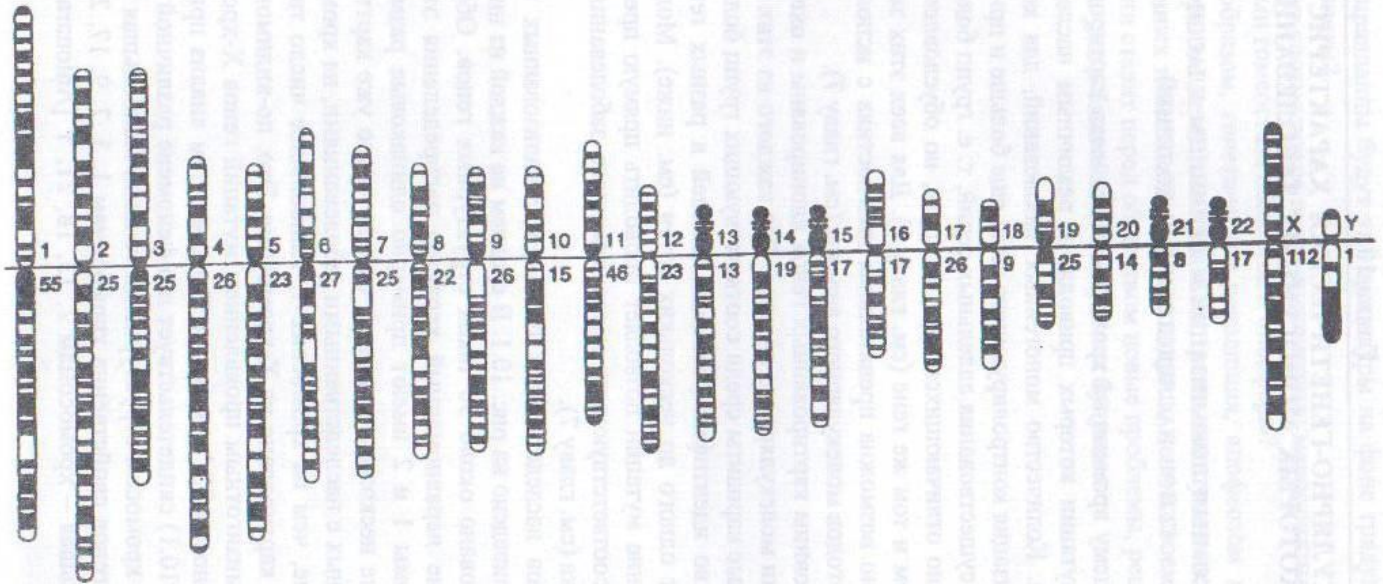


Рис. 10.1. Хромосомные карты с указанием числа известных генов, ведущих к различным заболеваниям. Связанные с наследственными болезнями гены существуют во всех хромосомах, и их число постоянно растет с новыми открытиями. Связь «ген – заболевание», однако, не является простой. Почти все болезни имеют определенный генетический компонент.

Моногенные болезни, диагностируемые молекулярными методами и доступные пренатальной диагностике в России

| № пп | Болезни | Медицинские центры |
|------|---|----------------------|
| 1 | Муковисцидоз | ИАГ, ИЭМ, РЦМГ, ТИМГ |
| 2 | Миодистрофия Дюшенна-Беккера | ИАГ, РЦМГ, ТИМГ |
| 3 | Гемофилия А | ИАГ, ГНЦ |
| 4 | Гемофилия В | ИАГ, ГНЦ |
| 5 | Фенилкетонурия | ИАГ, ГНЦ, ПМА, РЦМГ |
| 6 | Синдром ломкой X-хромосомы | ИАГ |
| 7 | Миотоническая дистрофия | ИАГ |
| 8 | Болезнь Виллебранда | ИАГ, ГНЦ |
| 9 | Хорея Гентингтона | ИАГ, РЦМГ, НИИН |
| 10 | Болезнь Леш-Нихана | ИАГ |
| 11 | Спинально-бульбарная мышечная атрофия | ИАГ, НИИН |
| 12 | Гепатолентикулярная дегенерация | РЦМГ, ИАГ |
| 13 | Болезнь Хантера | ИАГ |
| 14 | Адреногенитальный синдром | ЦОЗМиР, РЦМГ |
| 15 | Атаксия Фридрейха | ГНЦ |
| 16 | β -Талассемия | ГНЦ, ПМА |
| 17 | Болезнь Верднига – Гоффмана | РЦМГ |
| 18 | Дефицит альфа-1-антитрипсина | ИЭМ |
| 19 | Семейная гиперхолестеринемия | ИЭМ, ПМА |
| 20 | Предрасположенность к инсулинзависимому диабету | ПМА |
| 21 | Дефицит ацил-СоА дегидрогеназы | ПМА |

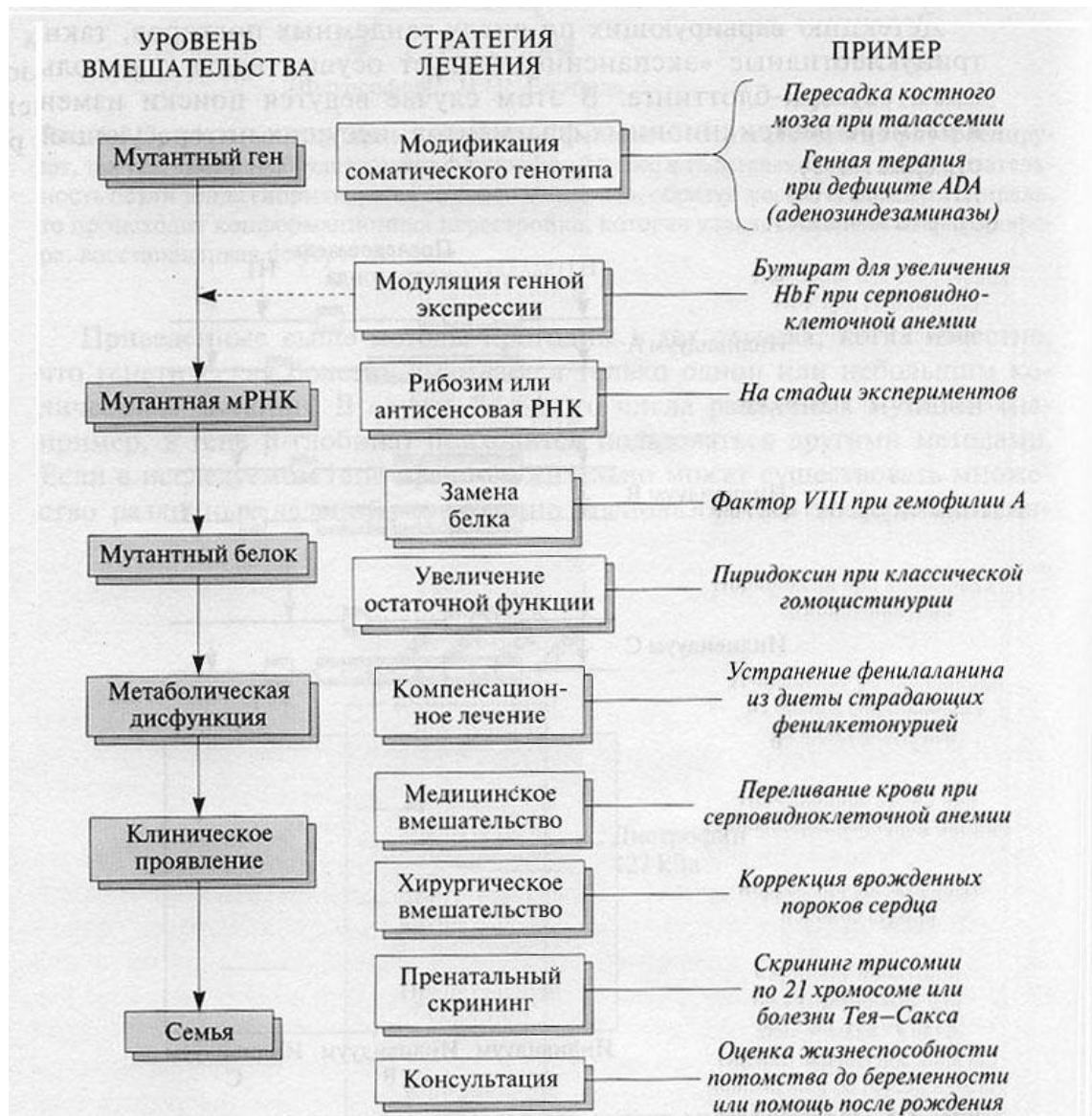


Рис. 4-6 Различные методы лечения генетических болезней. Если младенцам давать бутират, то он может предотвратить постнатальное переключение с γ -глобина на β -глобин по неизвестному механизму. При гомоцистинурии из-за дефицита цистатион-синтетазы кофактор (пиридоксальфосфат) не связывается с апоферментом, но пациенты реагируют на высокие дозы витамина B₆ (пиридоксина — предшественника пиридоксальфосфата).

Таблица 4-2 Некоторые генетические заболевания, которые можно лечить рекомбинантными белками

| Болезнь | Терапевтический белок |
|---------------------------|------------------------------|
| Гипофизарная карликовость | Гормон роста человека |
| Гемофилия А | Фактор VIII |
| Гемофилия В | Фактор IX |
| Наследственная эмфизема | α_1 -Антитрипсин |
| Болезнь Гоше | Глюкоцереброзидаза |
| Дефицит ADA | Аденозиндезаминаза |

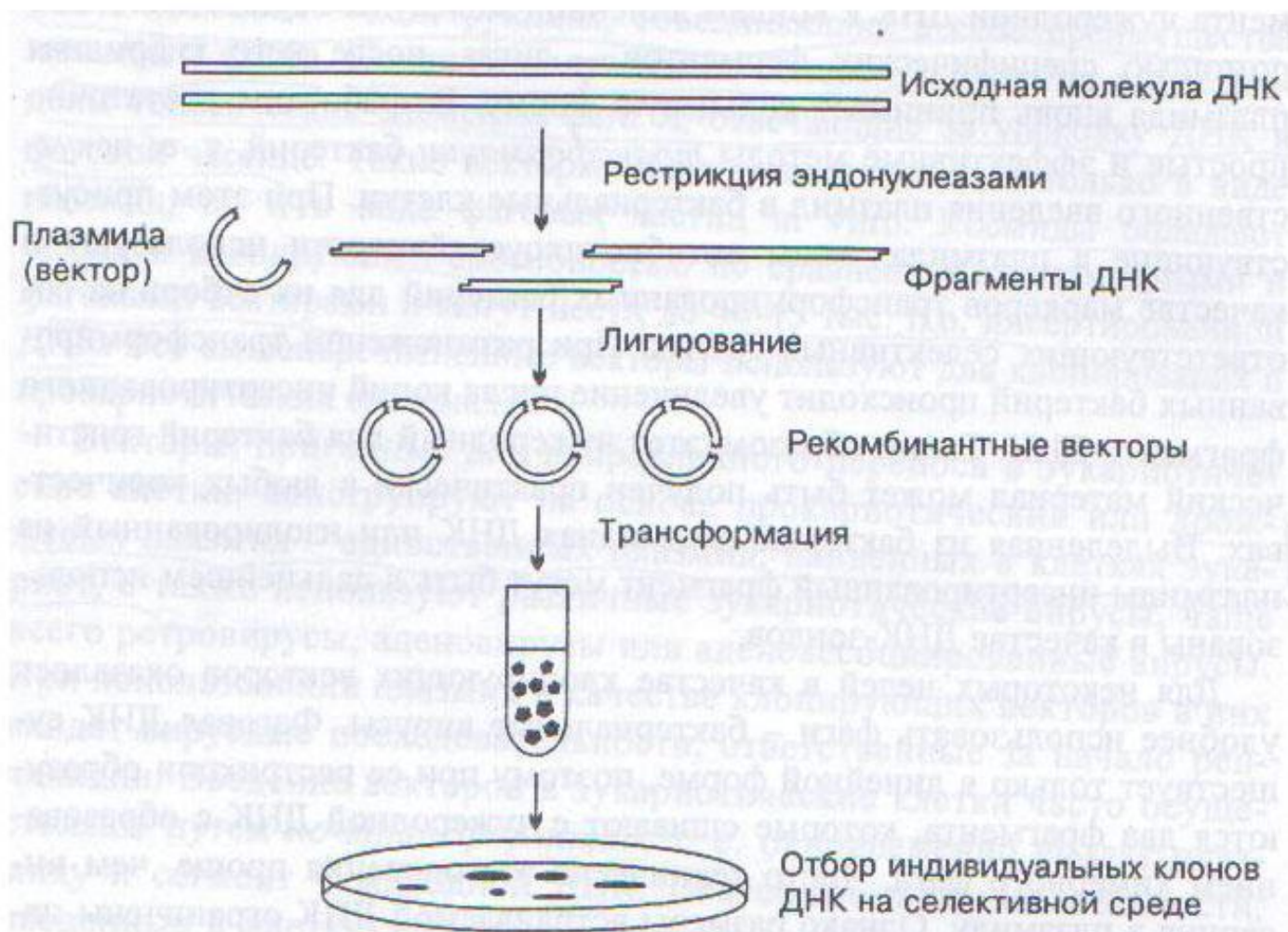
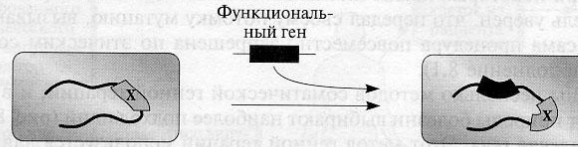
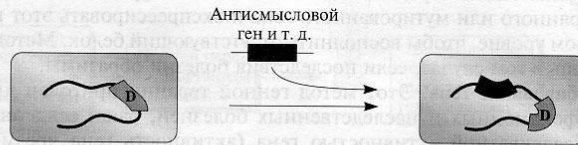


Рис. 1.4. Принципиальная схема клонирования ДНК.

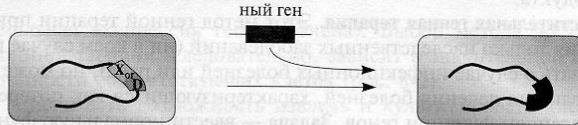
1 Добавление гена



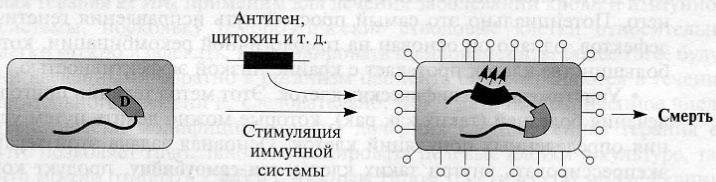
2 Ингибирование гена



3 Заместительная генная терапия



4 Помощь в уничтожении специфических клеток



5 Уничтожение специфических клеток путем превращения пролекарства в лекарство



— X — мутантный ген (болезнь) — потеря функции
— D — мутантный ген (болезнь) — доминантное приобретение функции

Обзор методов генной терапии.

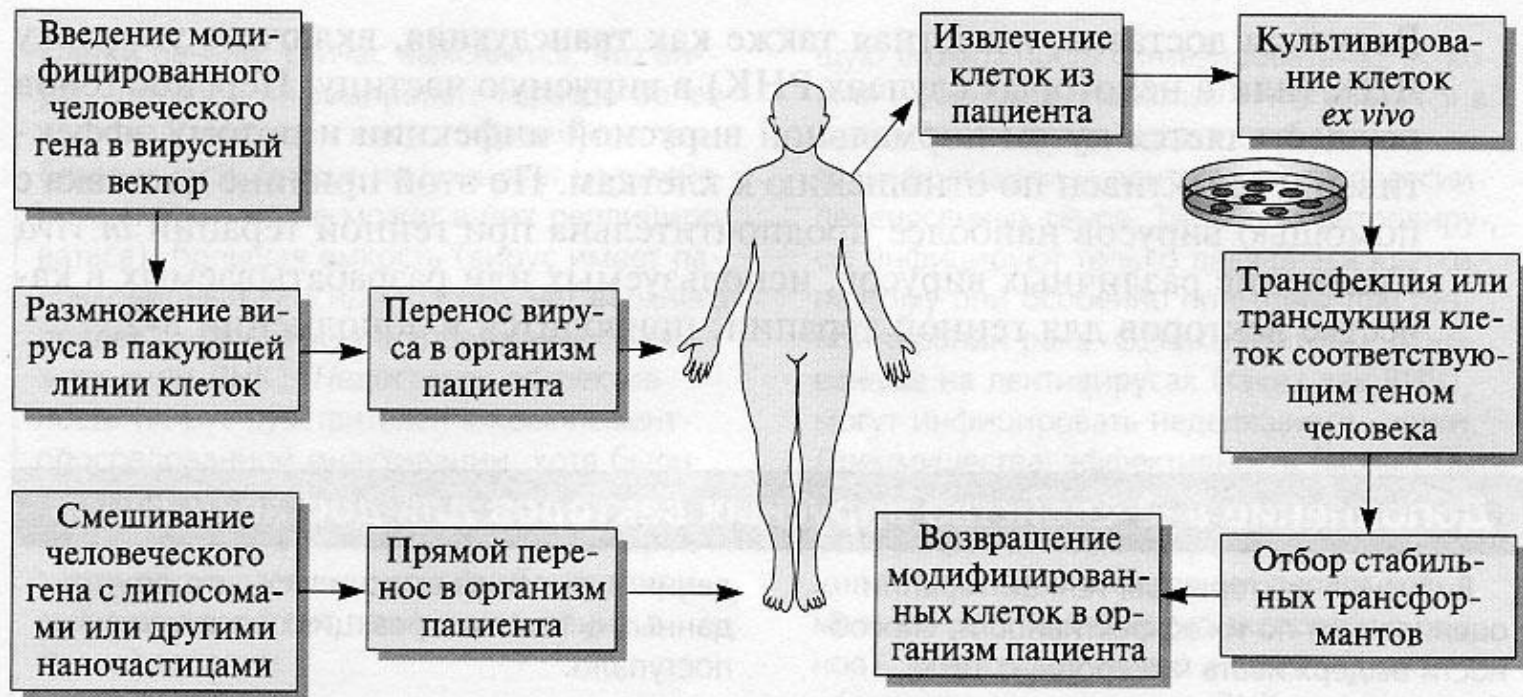


Рис. 8-2 Подходы генной терапии. Слева — принцип генной терапии *in vivo* с использованием вирусного и невирусного векторов. Справа — принцип генной терапии *ex vivo* с использованием вирусного и невирусного векторов.

**Наследственные заболевания, генокоррекция которых находится на стадии
клинических испытаний (КИ), экспериментальных разработок (ЭР),
и принципиально возможна (ПВ)**

[Culver K.W., 1994; Lowenstein P.R., 1994]

| Болезнь | Дефектный ген | Клетки-мишени | Стадия |
|-------------------------------------|---|---|--------|
| Иммунодефицит | Аденозиндезаминаза | Лимфоциты | КИ |
| Иммунодефицит | Пуриннуклеозидфосфо- рилаза | Лимфоциты | ПВ |
| Семейная гиперхоло- стеринемия | Рецептор липопротеинов низкой плотности | Гепатоциты | КИ |
| Гемофилия В | Фактор IX | Фибробласты | КИ |
| Гемофилия А | Фактор VIII | Миобласты, фибробласты | ЭР |
| Болезнь Гоше (сфинголипидоз) | β -Глюкоцереброзидаза | Макрофаги, стволовые клетки | КИ |
| Болезнь Хантера | Идуронат-сульфатаза | Макрофаги, стволовые клетки | ПВ |
| Синдром Гурлера | L-Идуронидаза | Макрофаги, стволовые клетки | ПВ |
| Эмфизема легких | α -1-Антитрипсин | Лимфоциты | ЭР |
| Муковисцидоз | CF-Трансмембранный фактор | Эпителий бронхов | КИ |
| Фенилкетонурия | Фенилаланингидрокси- лаза | Гепатоциты | ЭР |
| Гипераммонемия | Орнитинтранскарбами- лаза | Гепатоциты | ПВ |
| Цитрулинемия | Аргиносуццинатсинте- таза | Гепатоциты | ПВ |
| Мышечная дистрофия Дюшенна | Дистрофин | Миобласты, миофибриллы | ЭР |
| Талассемия | β -Глобин | Эритробласты | ЭР |
| Серповидноклеточная анемия | β -Глобин | Эритробласты | ЭР |
| Респираторный дист- ресс-синдром | Сурфактант, белок В | Эпителий бронхов | ЭР |
| Хронический грануло- матоз | NADPH-оксидаза | Гранулоциты | ЭР |
| Болезнь Альцгеймера | Белок-предшественник β -амилоида (ААР) | Нервные клетки | ЭР |
| Болезнь Паркинсона | Тирозин-гидроксилаза | Миобласты, фибробласты | ЭР |
| Метахроматическая лейкодистрофия | Арилсульфатаза А | Стволовые клетки крови, нервные клетки | ПВ |
| Синдром Леш-Нихана | Гипоксантин-фосфори- бозил трансфераза | Нервные клетки | ПВ |

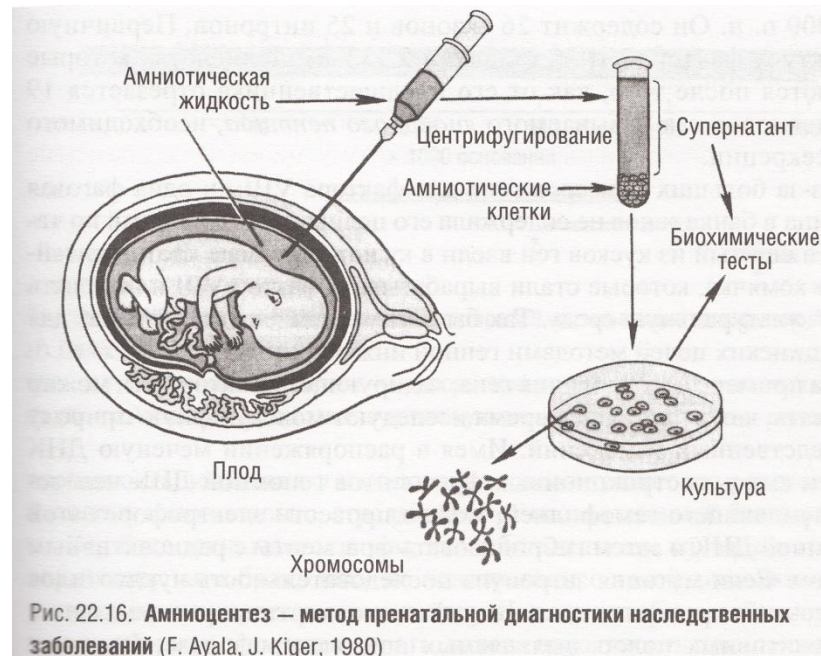


Рис. 22.16. Амниоцентез — метод пренатальной диагностики наследственных заболеваний (F. Ayala, J. Kiger, 1980)

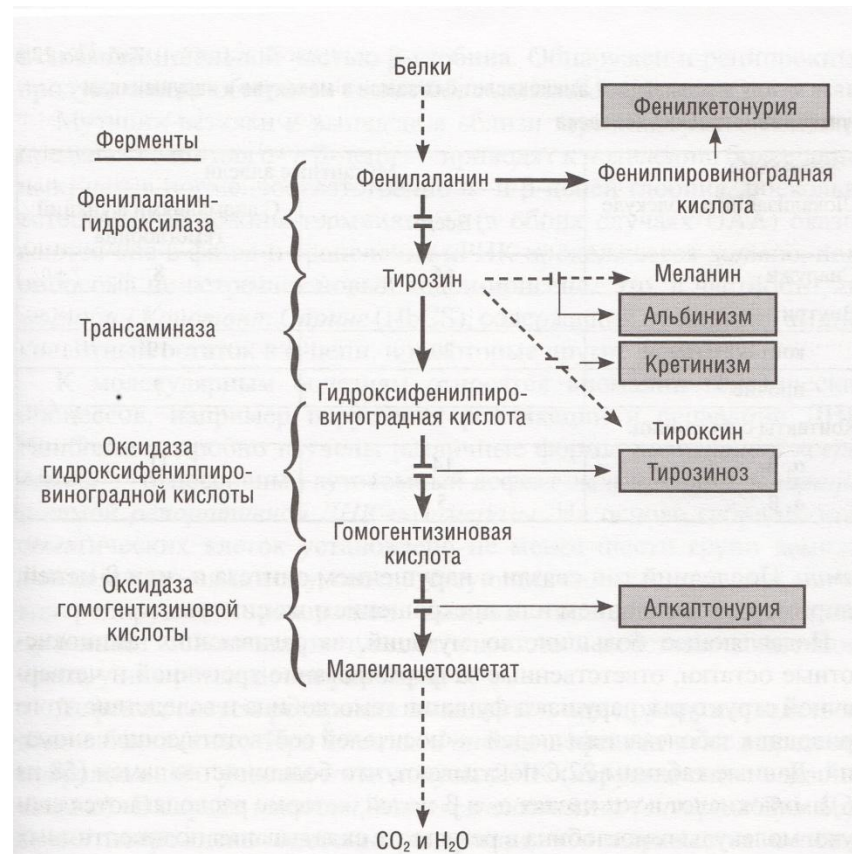


Рис. 22.12. **Наследственные болезни, причинами которых является блокирование ферментативных реакций превращения фенилаланина**
 Показан метаболический путь, разрывы в стрелках — прерывание реакций. В рамках — наследственные заболевания