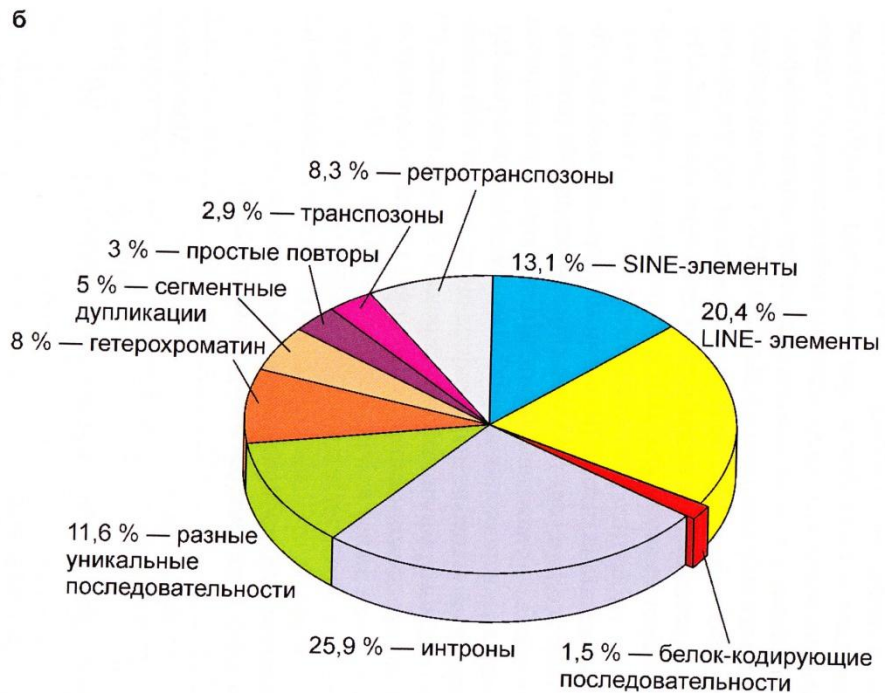
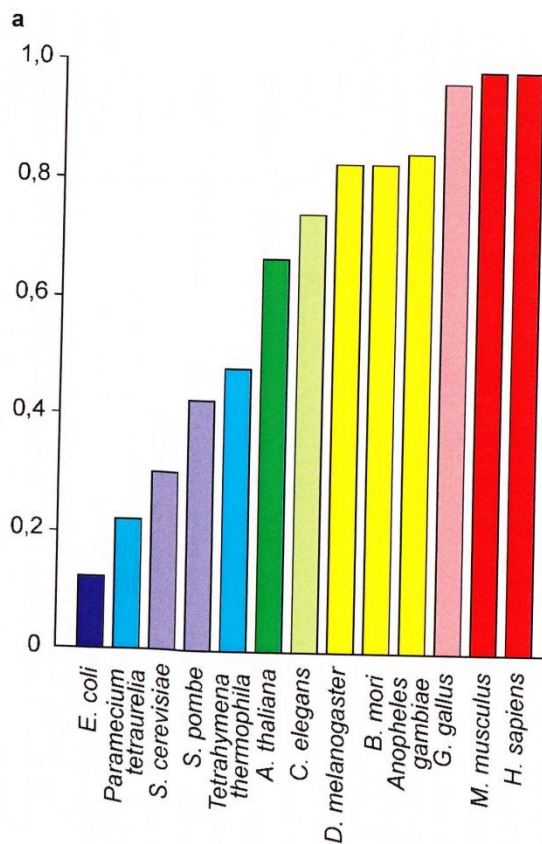


Основные характеристики ДНК (генома) человека

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

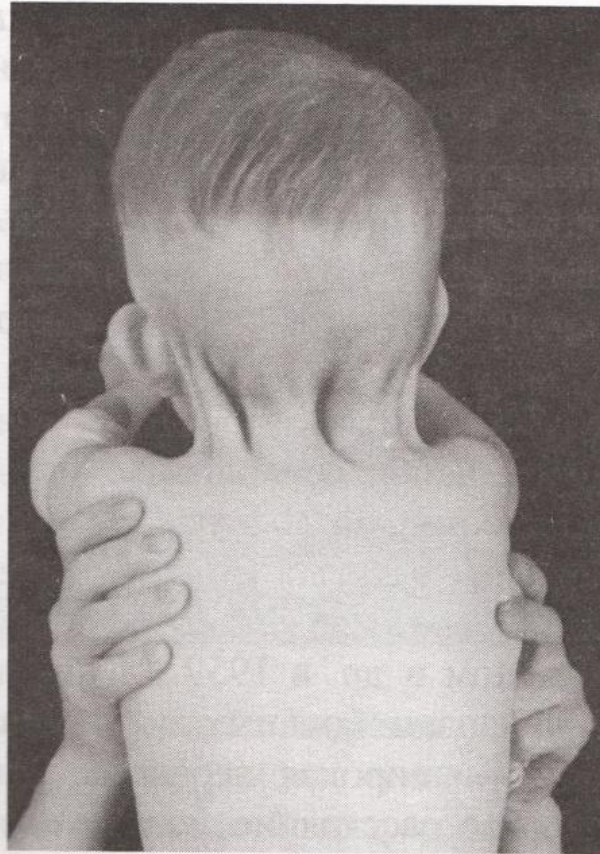
Размер ядерного гаплоидного генома	$3,2 \times 10^9$ п. н.
Частота пар Г–Ц	41 %
Структурные гены	<2,5 % генома
Псевдогены	0,5–1 % генома
Средний размер структурного гена	$2,7 \times 10^3$ п. н.
Экзоны (в среднем)	менее 5% от длины гена
Среднее число экзонов в гене около	8
Средняя длина экзона	145 п. 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

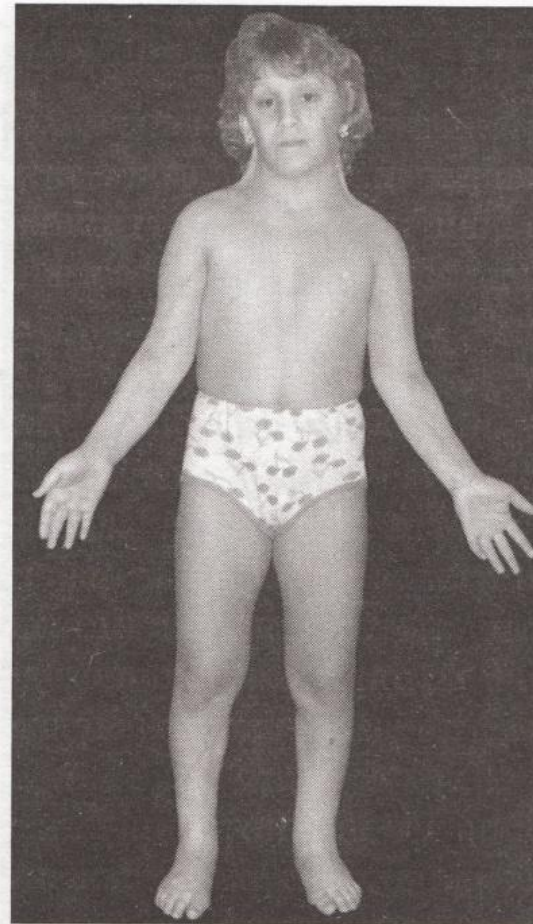


Рис. 22.13. **Синдром Шерешевского-Тернера (45, X0)**

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

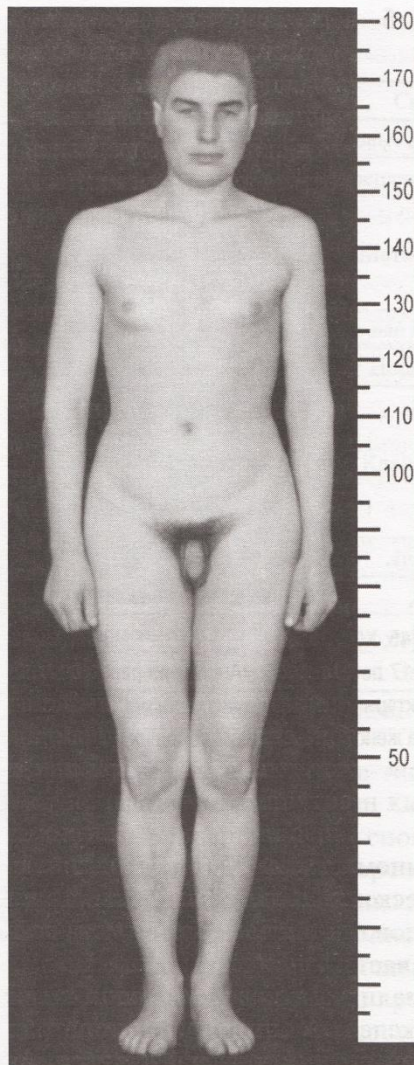


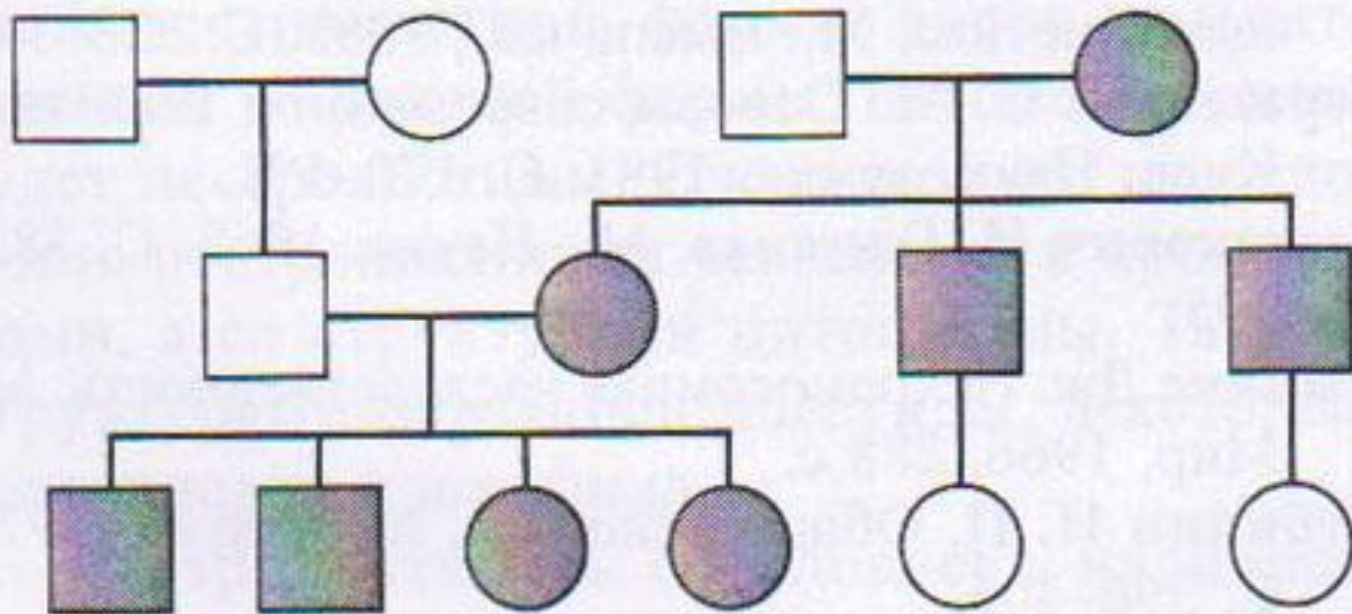
Рис. 22.14. Мужчина 18 лет с синдромом Клайнфельтера (47, ХХУ) (фото из книги «Аномалии развития. Иллюстрированное пособие для врачей»)

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

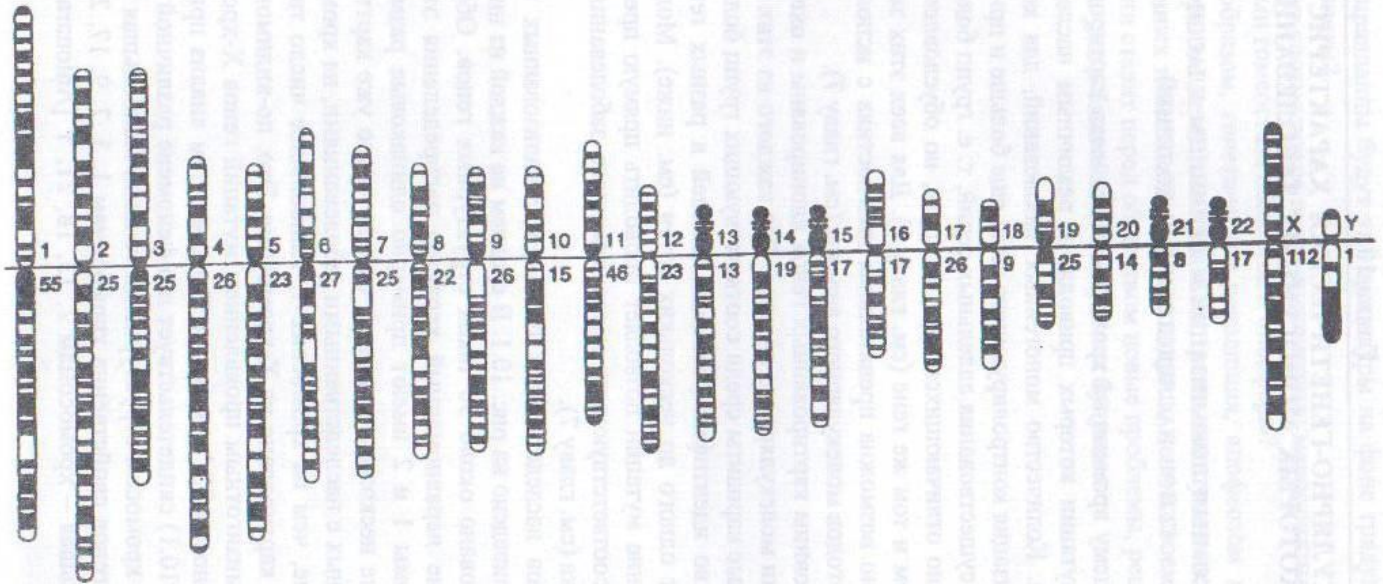


Рис. 10.1. Хромосомные карты с указанием числа известных генов, ведущих к различным заболеваниям. Связанные с наследственными болезнями гены существуют во всех хромосомах, и их число постоянно растет с новыми открытиями. Связь «ген – заболевание», однако, не является простой. Почти все болезни имеют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

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

№ п/п	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

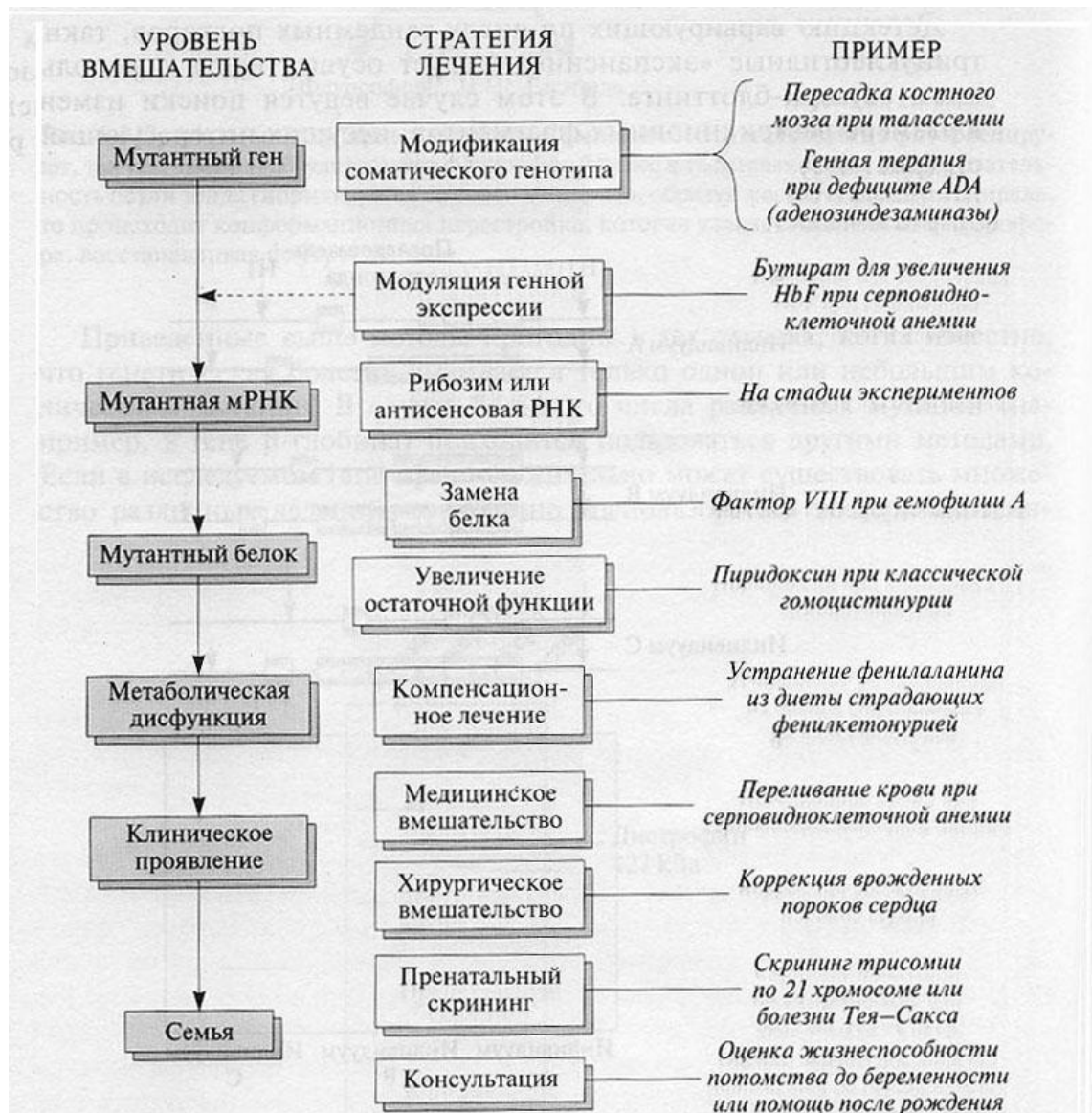


Рис. 4-6 Различные методы лечения генетических болезней. Если младенцам давать бутират, то он может предотвратить постнатальное переключение с γ -глобина на β -глобин по неизвестному механизму. При гомоцистинурии из-за дефицита цистатион-синтетазы кофактор (пиридоксальфосфат) не связывается с апоферментом,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

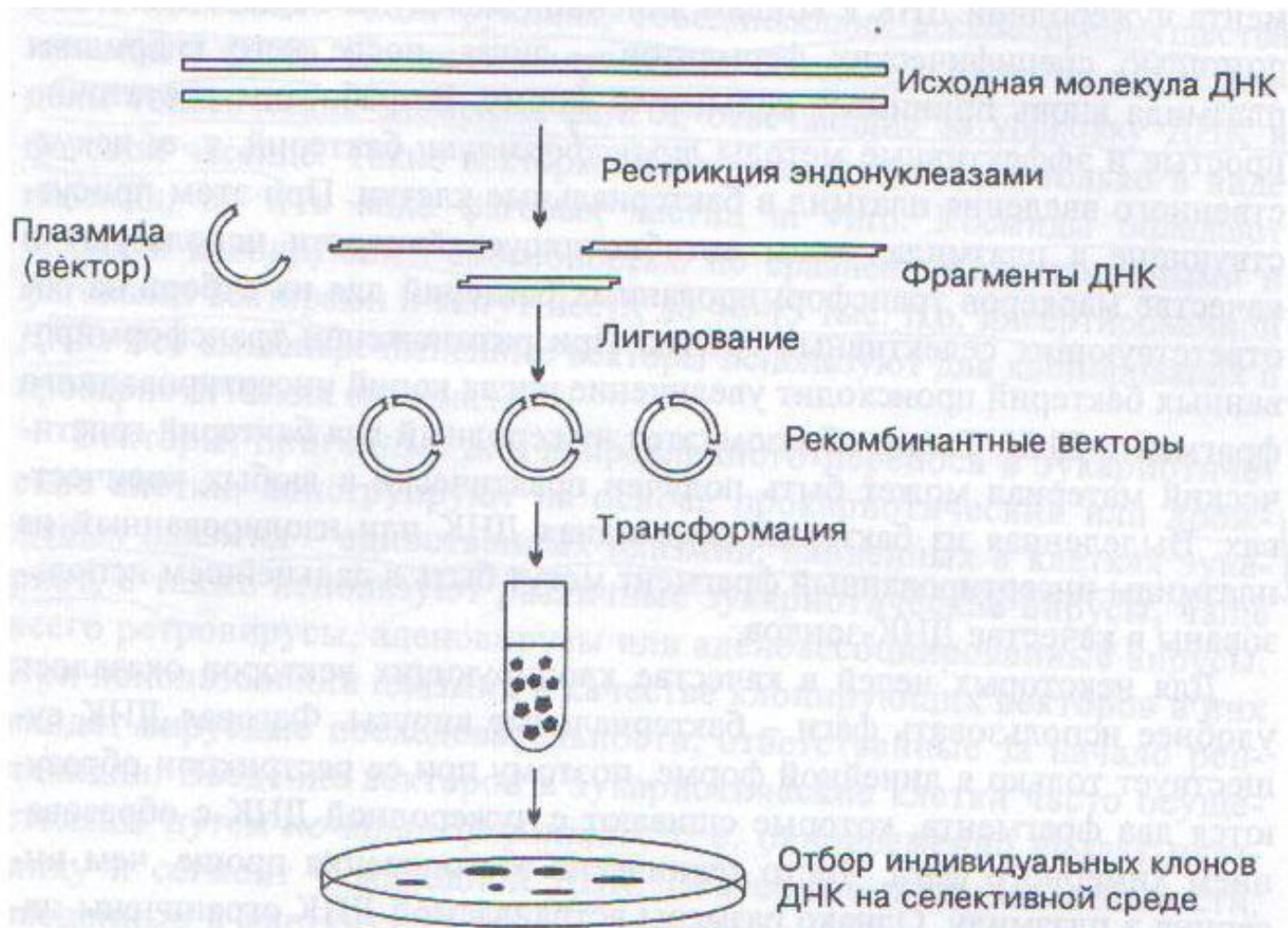
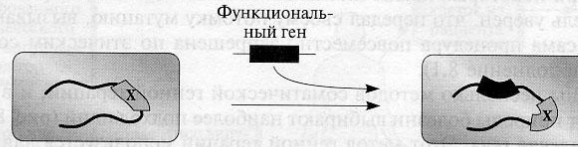
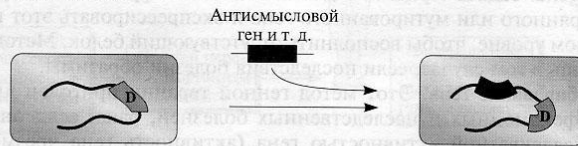


Рис. 1.4. Принципиальная схема клонирования ДНК.

1 Добавление гена



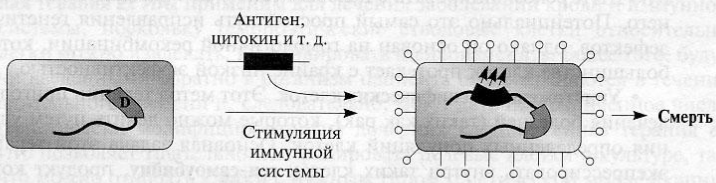
2 Ингибирование гена



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.

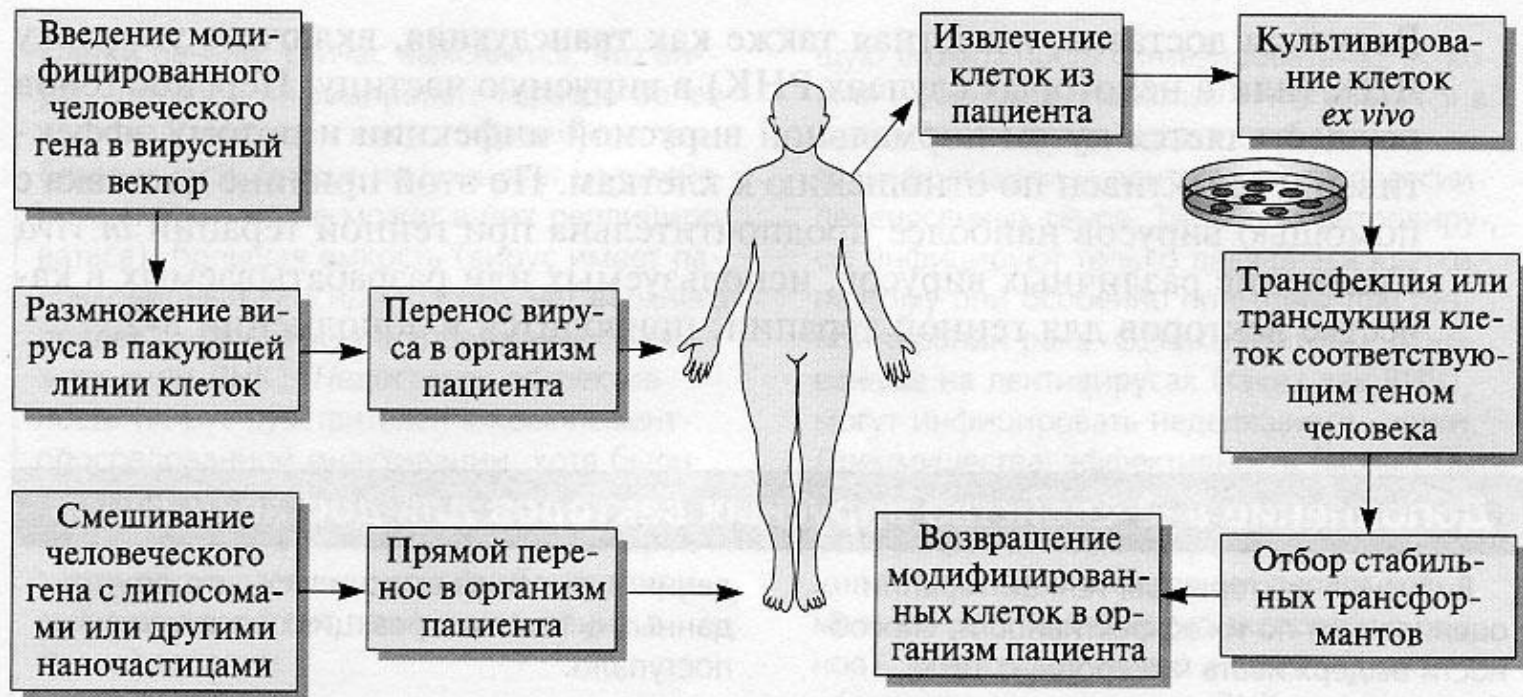


Рис. 8-2 Подходы генной терапии. Слева — принцип генной терапии *in vivo* с использованием вирусного и невирусного векторов. Справа — принцип генной терапии *ex vivo* с использованием вирусного и невирусного векторов.

**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

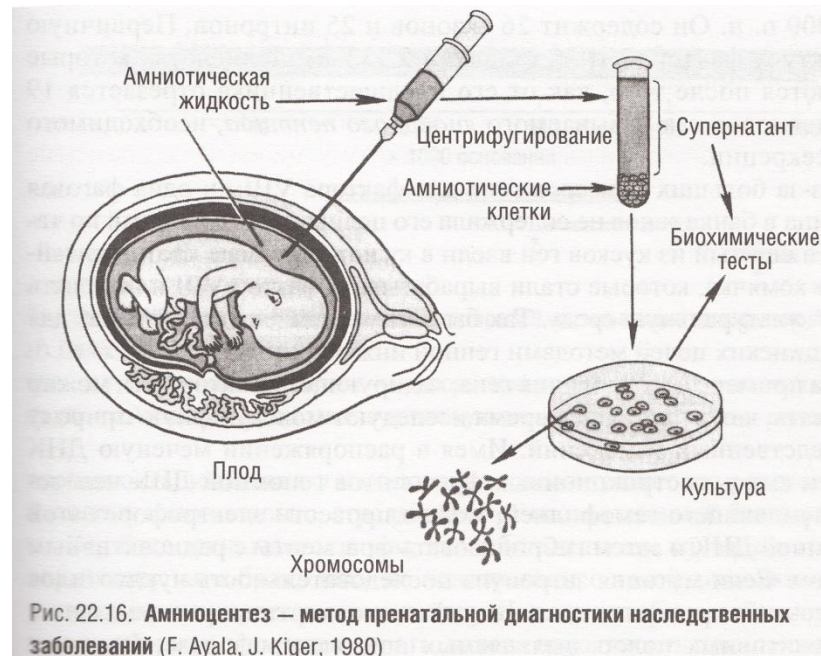


Рис. 22.16. Амниоцентез — метод пренатальной диагностики наследственных заболеваний (F. Ayala, J. Kiger, 1980)

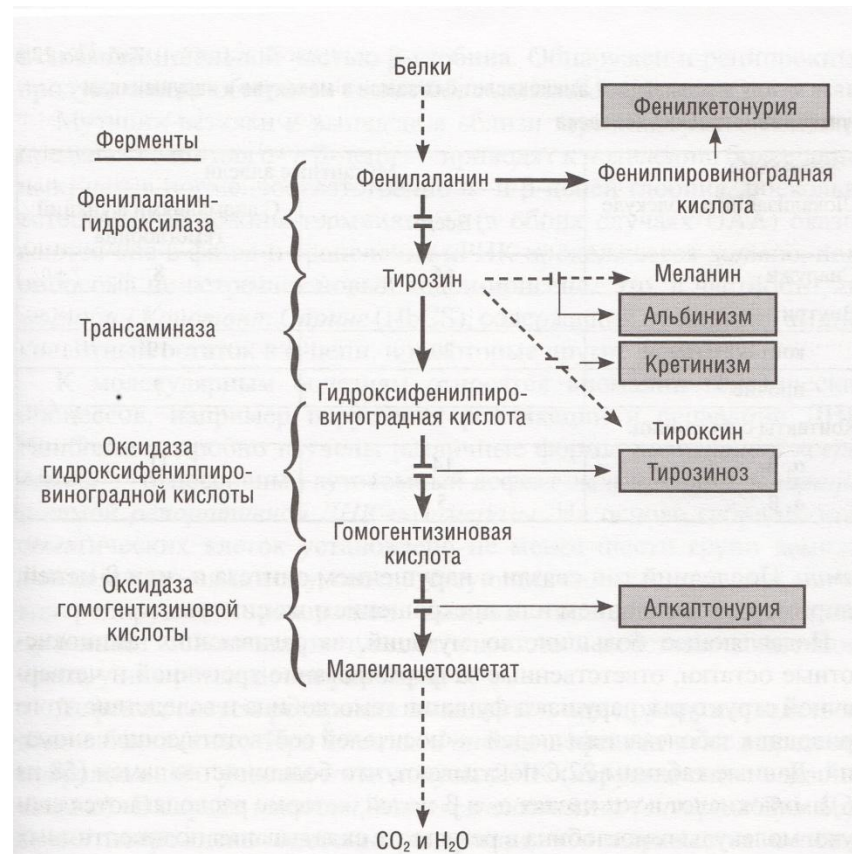


Рис. 22.12. **Наследственные болезни, причинами которых является блокирование ферментативных реакций превращения фенилаланина**
 Показан метаболический путь, разрывы в стрелках — прерывание реакций. В рамках — наследственные заболевания