ЛЕКЦИЯ 1

Введение в медицинскую генетику.

Кариотип человека.

Методы молекулярной диагностики

Цель изучения дисциплины

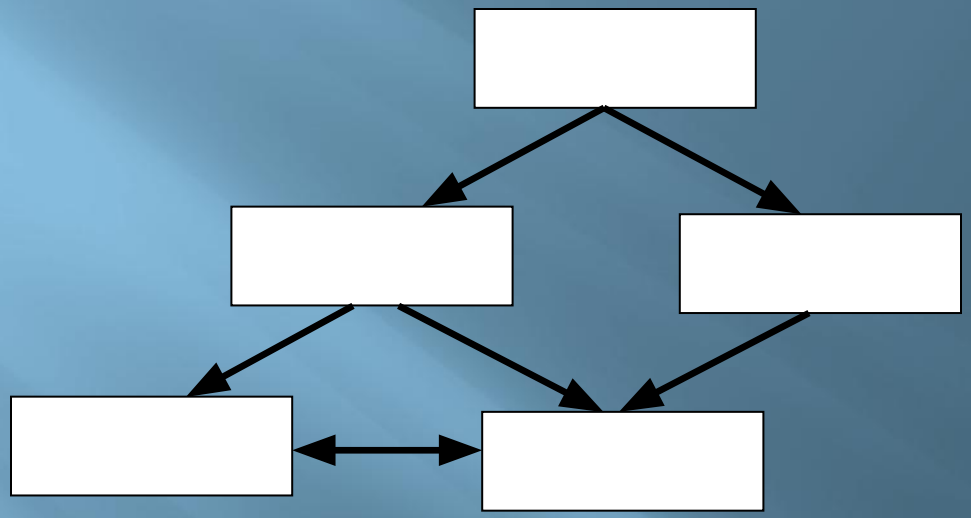
- *Предметом изучения дисциплины являются основы медицинской генетики и наследственных заболеваний.*

- *Цель преподавания дисциплины – освещение основ фундаментальной и медицинской генетики, принципов и методов лабораторной диагностики генетических заболеваний, лечения и профилактики редких и широко распространенных наследственных болезней.*

Информация о курсе:

- *Лекции (часы):* 6
- *Практические (семинарские) занятия (часы):* -
- *Лабораторные занятия (часы):* 4
- *Зачет (семестр): 1* семестр
- *Контрольная работа (месяц):* Ноябрь

Предмет и задачи медицинской генетики



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 medcine», B.Bloom, 1999).

Предмет, задачи медицинской генетики

- Медицинская генетика — область медицины, наука, которая изучает явления наследственности и изменчивости в различных популяциях людей, особенности проявления и развития нормальных и патологических признаков, зависимость заболеваний от генетической предрасположенности и условий окружающей среды.

- Задачей медицинской генетики является выявление, изучение, профилактика и лечение наследственных болезней, разработка путей предотвращения воздействия негативных факторов среды на наследственность человека.

Методы медицинской генетики

При изучении наследственных болезней в медицинской генетике пользуются всеми методами генетики человека:

- цитогенетический (цитологический);
- биохимический;
- клинико-генеалогический;
- близнецовый;
- пренатальной диагностики;
- популяционно-статистический;
- иммунологический.

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

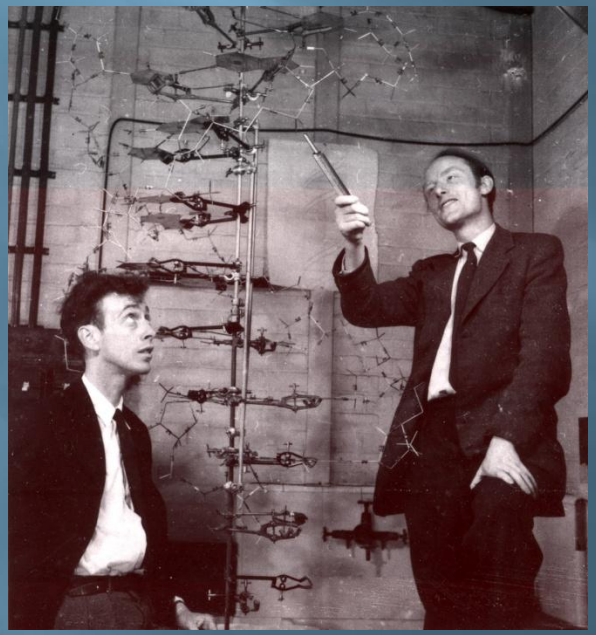
- Генные болезни - 8-10%
- Хромосомные - 2-3%
- Мультифакториальные (генетич. предрасположенность) - 35-40%)
- Негенетические причины - 50%

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

Вехи генетики

Грегор Мендель
1865

Фрэнсис Крик и
Джеймс Дью Уотсон
1953

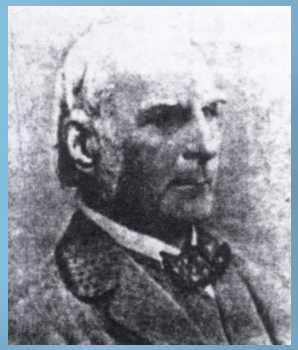


Фрэнсис Коллинз и
Крейг Вентер
2001/2003

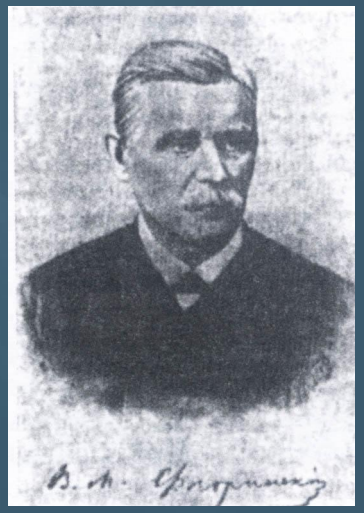
История генетики: доменделевский период

Гиппократ: «…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 детей»

Патологическая наследственность у человека: 2-я половина XIX в



Фрэнсис Гальтон
«Наследственный талант и характер» (1865)
«Наследственный гений: исследование его законов и следствий» (1869)
«Очерки по евгенике» (1909)



В.М.Флоринский
«Усовершенствование и вырождение человеческого рода» (1865)

Физиологические законы наследственности:

1. Как яичко,так и семенной живчик носят в себе… скрытые задатки всех индивидуальных особенностей того лица, которому они принадлежат»
2. «Сходство детей с родителями может приближаться или отдаляться … вследствие влияния среды, условий питания и развития, упражнения»
3. Влияние матери на форму и признаки плода совершенно равносильно влиянию отца»

…

6. «Потомству передаются не только природные , но и искусственно развитые свойства»

История генетики: основные события и открытия

1865 Опубликована работа о природе наследственности (Мендель)
1867 Открыта ДНК, назвнная «нуклеином» (Мишер)
1900 Переоткрыты законы Менделя (де Фриз, Корренс, Чермак)
1908 Описаны закономерности изменения частот генов и генотипов в популяциях -закон Харди-Вайнберга (Харди, Вайнберг, Кэстл)
1908-9 Выдвинута концепция «врожденных ошибок метаболизма» (Гэррод)
1918 Описаны генетические основы вариабельности количественных признаков, выдвинута концепция дисперсии (Фишер)
1926 Введены представления о пенетрантности и экспрессивности (Фогт)
1927 Первые экспериментально полученные мутации с помощью рентг. излучения
1937 Впервые выявлено генетическое сцепление между двумя признаками у человека - цветовой слепотой и гемофилией (Холдейн, Белл)
1944 Доказано, что ДНК является носителем генетической информации (Эйвери, Маклеод, Маккарти)
1952 Определена природа первой «врожденной ошибки метаболизма» - недостаточность глюкоза-6-фосфата при болезни накопления гликогена типа 1
1953 Определена структура ДНК (Уотсон, Крик), кристаллография ДНК (Франклин)
1961 Определен генетический код (Маттеи, Ниренберг)
1970 Открыти ферменты рестрикции, специфически расщепляющие ДНК (Арбер, Смит)

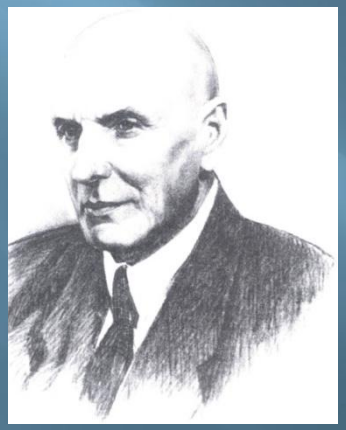
ИСТОРИЯ ГЕНЕТИКИ: ОСНОВНЫЕ СОБЫТИЯ И ОТКРЫТИЯ

1977 Клонирован первый ген человека - хорионический соматомаммотропин
1977 Разработаны методы секвенирования ДНК (Сэнгер; Максам, Гилберт)
1980 Описан полиморфизм длины рестрикционных фрагментов ДНК, выдвинута концепция «обратной генетики» (Ботстейн)
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

Генетика человека в России

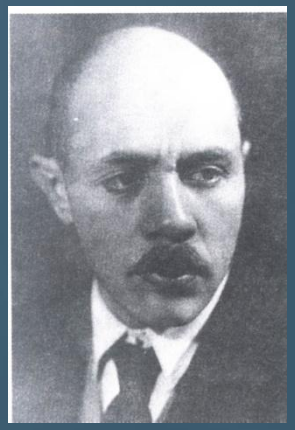
Н.К.Кольцов
Гипотеза о молекулярном строении и Матричной репродукции хромосом (1928)
Организатор и председатель Русского евгенического общества (1921-1929)
Евфеника – «учение о хорошем проявлении
Наследственных задатков»

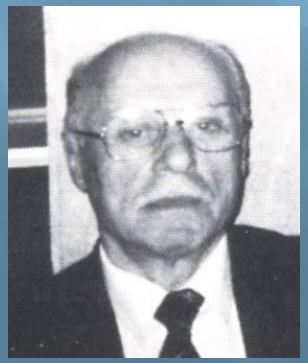
А.С.Серебровский
Термин «генофонд» (1927)
Генетика популяций, структура гена



С.Н.Давиденков
Идея создания каталога генов (1925)
Первая в мире медико-генетическая консультация (1929)
Премия Давиденкова РАМН

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

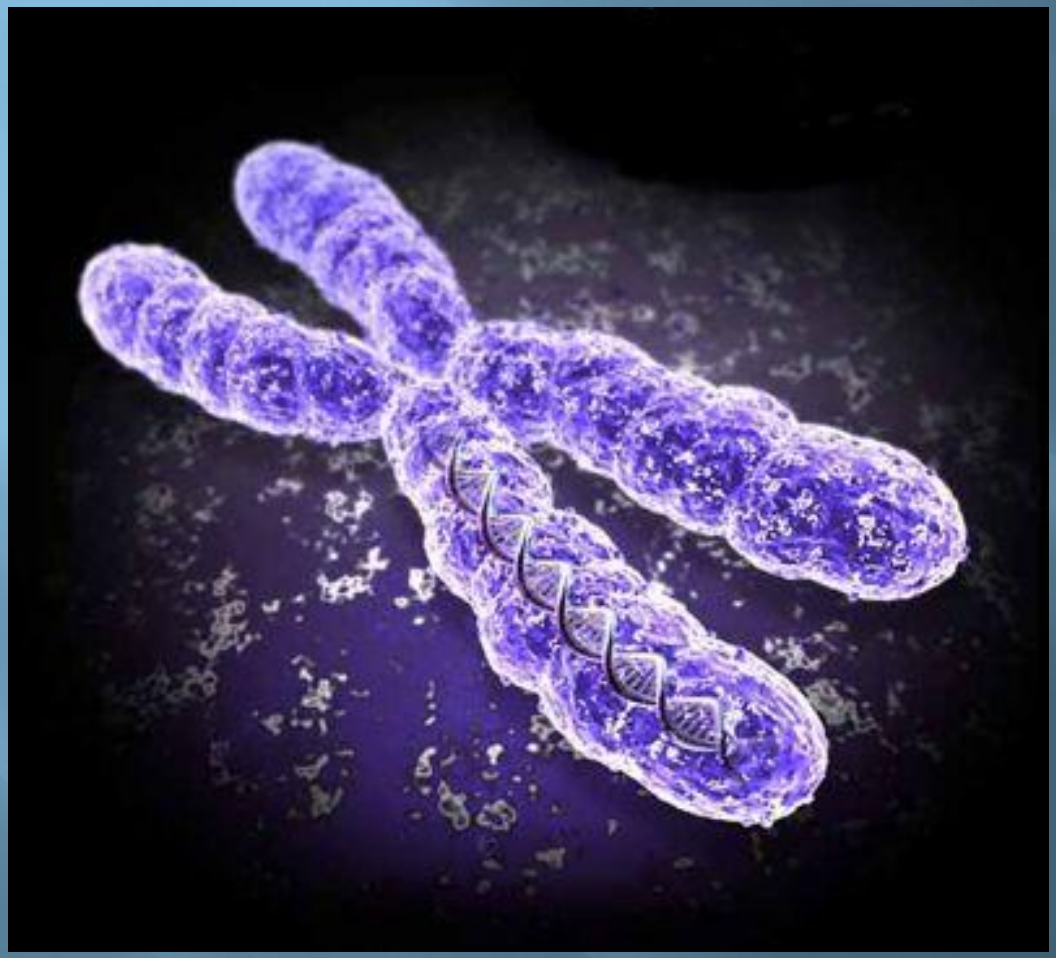




Н.П.Бочков
Академик РАМН
Основатель и первый директор Института медицинской генетики (МГНЦ)

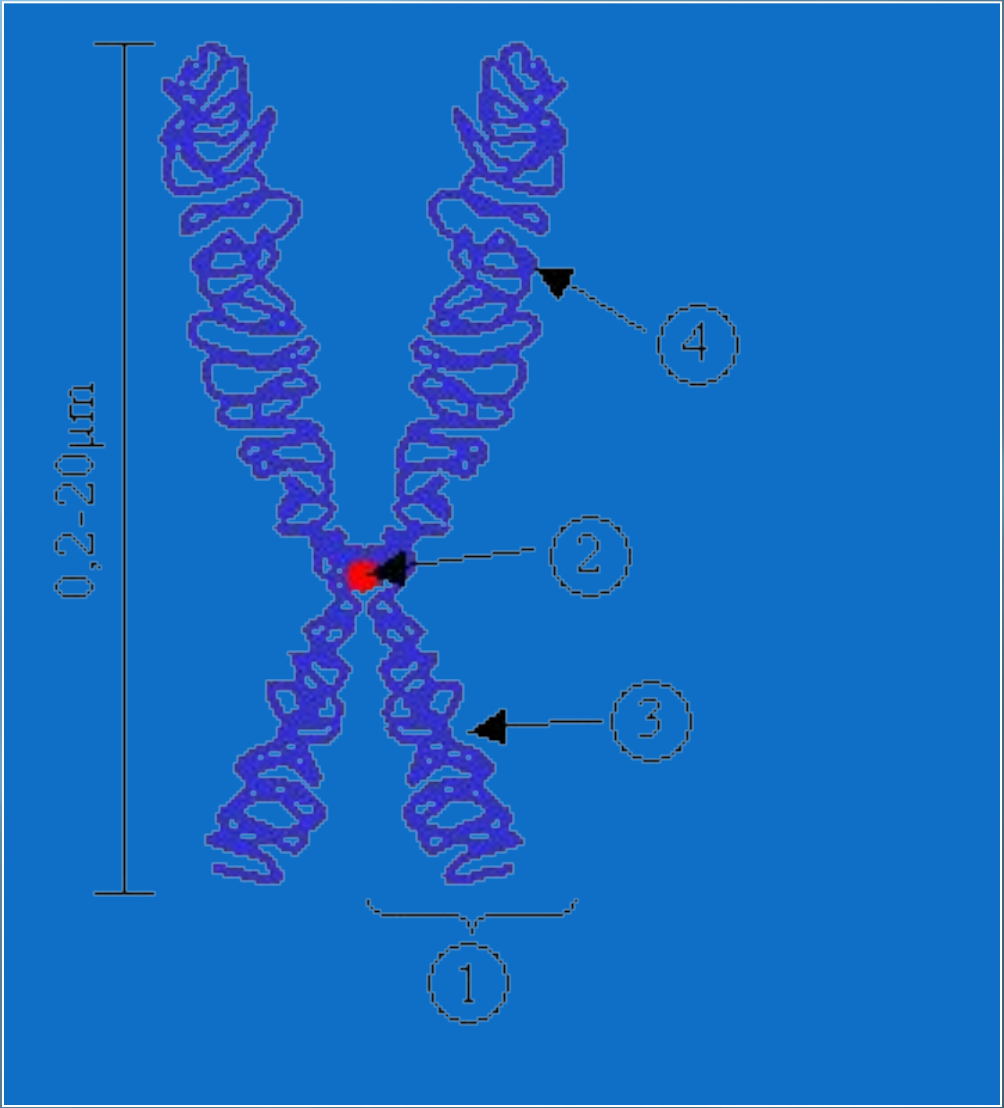
Современные центры генетики человека
Медико-генетический научный центр РАМН, Москва
Институт медицинской генетики СО РАМН, Томск
Ин-т акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, СПБ
Ин-т общей генетики, Москва
Институт цитологии и генетики, Новосибирск
Институт биохимии и генетики, Уфа

ХРОМОСОМА



(от греч. chroma — цвет, краска + soma — тело) — комплекс одной молекулы ДНК с белками.

СТРОЕНИЕ ХРОМОСОМ



- Схема строения **хромосомы** в поздней профазе — метафазе митоза:

1—хроматида;

2—центромера;

3—короткое плечо;

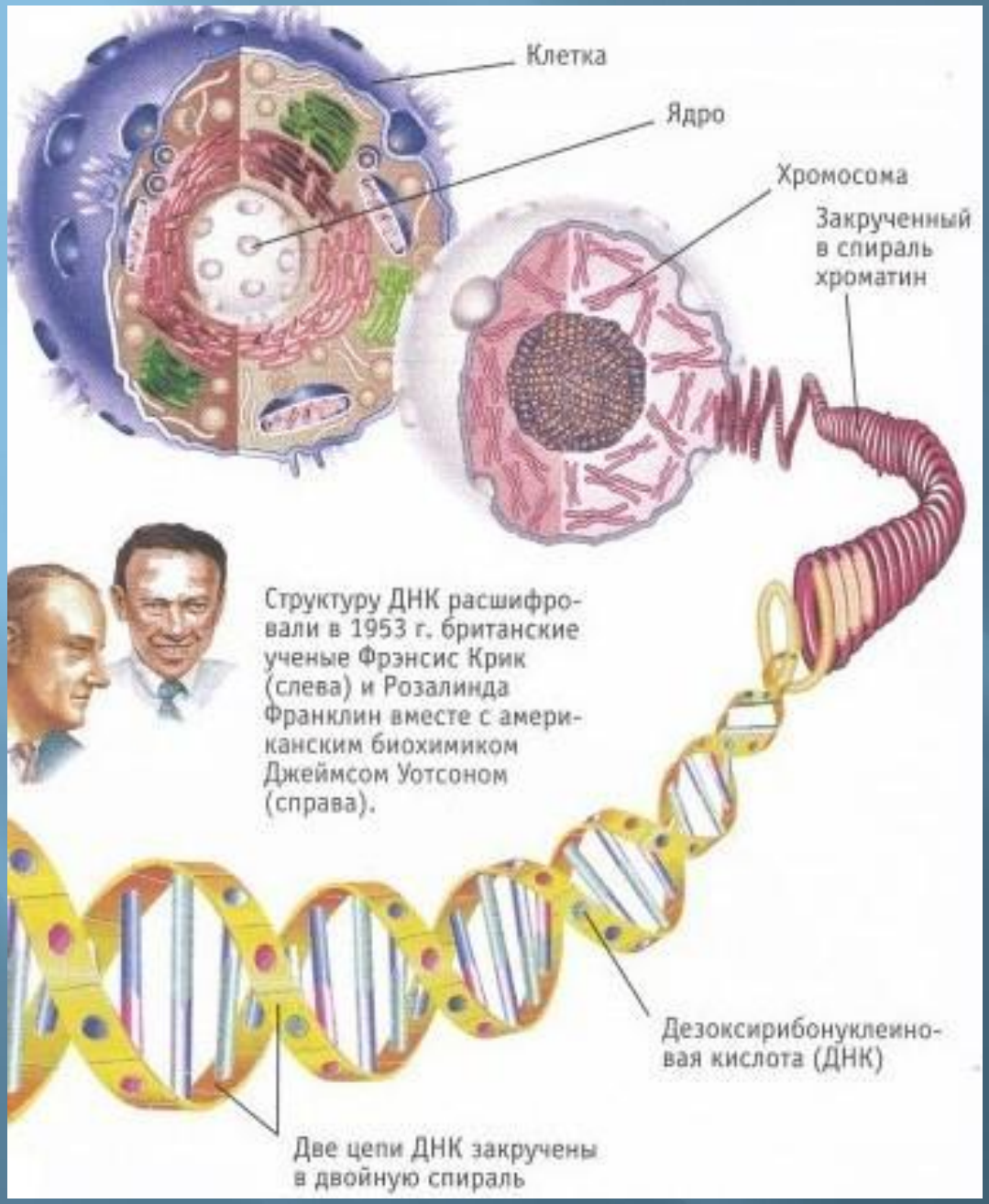
4—длинное плечо

- ***ЦЕНТРОМЕРА*** (от центр + греч. meros — часть) —
- специализированный участок ДНК, в районе которого в стадии профазы и метафазы деления клетки соединяются две хроматиды, образовавшиеся в результате дупликации хромосомы.

ЗНАЧЕНИЕ ЦЕНТРОМЕРЫ

- Центромера играет важную роль при расположении хромосом в виде метафазной пластинки
- В процессе расхождения дочерних хромосом к полюсам клетки, так как при помощи центромеры каждая хроматида соединяется с нитями веретена деления.
- Каждая центромера разделяет хромосому на два плеча.

- ***ХРОМАТИДА*** (от греч. chroma - цвет, краска + eidos - вид) — часть хромосомы от момента ее дупликации до разделения на две дочерние в анафазе, представляет собой нить молекулы ДНК соединенную с белками.
- Хроматиды образуются в результате дупликации хромосом в процессе деления клетки.



- Хромосомы имеются в ядрах всех клеток.
- Каждая хромосома содержит наследственные инструкции - гены.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ТИПЫ ХРОМОСОМ

- ***телоцентрические*** (палочковидные хромосомы с центромерой, расположенной на проксимальном конце);
- ***акроцентрические*** (палочковидные хромосомы с очень коротким, почти незаметным вторым плечом);
- ***субметацентрические*** (с плечами неравной длины, напоминающие по форме букву L);
- ***метацентрические*** **(**V-образные хромосомы, обладающие плечами равной длины).

ГОМОЛОГИЧНЫЕ ХРОМОСОМЫ

- **От греч.Гомос - одинаковый**
- Гомологичные хромосомы - парные хромосомы, одинаковые по форме, размерам и набору генов.

ГАПЛОИДНЫЙ НАБОР ХРОМОСОМ

- В клетках тела двуполых животных и растений каждая хромосома представлена двумя гомологичными хромосомами, происходящими одна от материнского, а другая от отцовского организма. Такой набор хромосом называют **диплоидным (двойным)**

ДИПЛОИДНЫЙ НАБОР ХРОМОСОМ

- Половые клетки, образовавшиеся в результате мейоза, содержат только одну из двух гомологичных хромосом. Этот набор хромосом называют **гаплоидным (одинарным).**

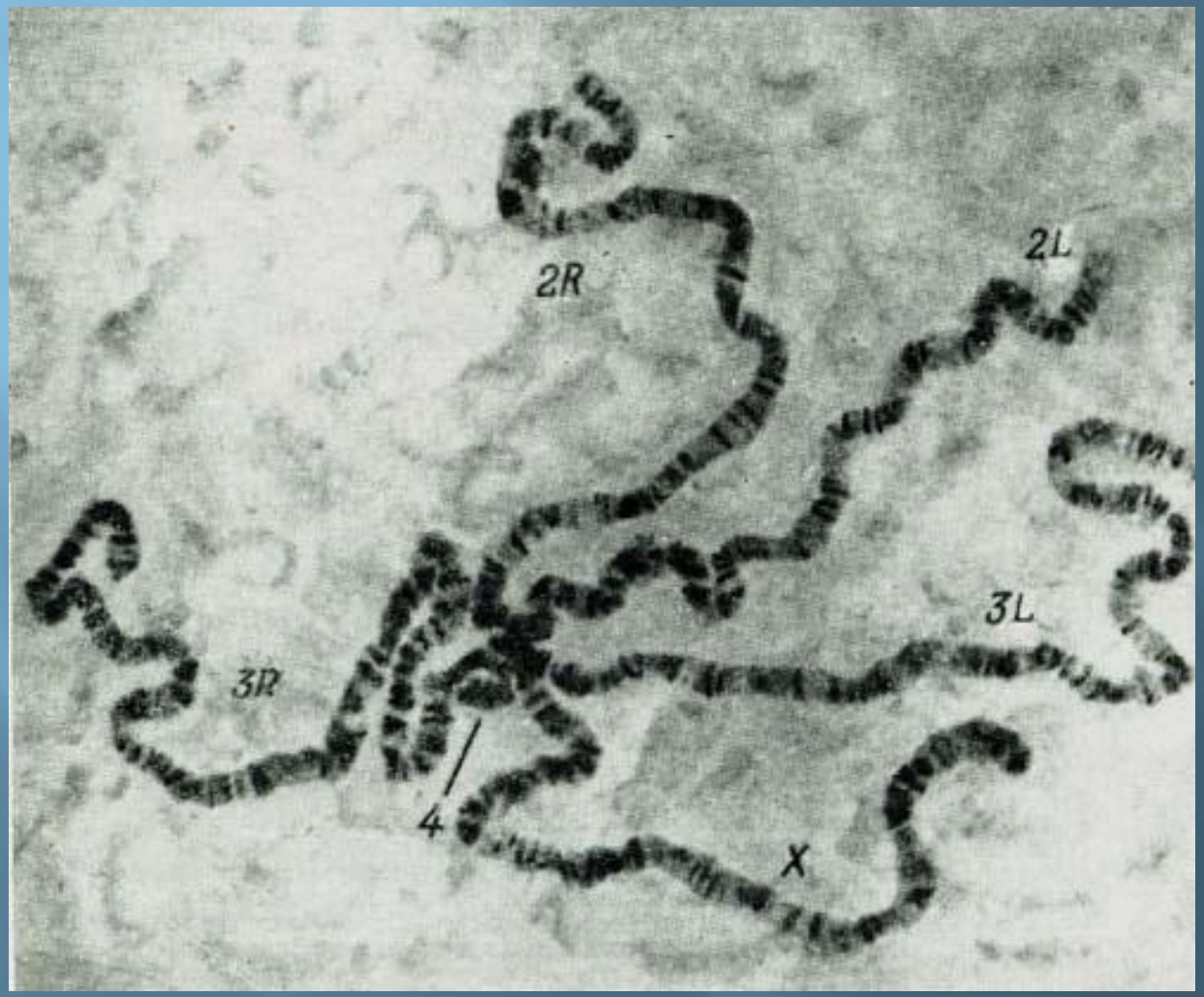
ФУНКЦИИ ХРОМОСОМ

- Осуществляют координацию и регуляцию процессов в клетке путем синтеза первичной структуры белка, информационной и рибосомальной РНК

ВИДЫ ХРОМОСОМ: ГИГАНТСКИЕ ХРОМОСОМЫ

- Видны в некоторых клетках на определенных стадиях клеточного цикла.
- Например, в клетках некоторых тканей личинок двукрылых насекомых (политенные хромосомы) и в ооцитах различных позвоночных и беспозвоночных (хромосомы типа ламповых щеток).
- Именно на препаратах гигантских хромосом удалось выявить признаки активности генов.

ВИДЫ ХРОМОСОМ: ГИГАНТСКИЕ ХРОМОСОМЫ



Гигантские хромосомы из клеток слюнной железы Drosophila melanogaster. Цифрами обозначены аутосомы, а буквами их плечи (R - правое плечо, L - левое плечо), X - X-хромосома (Мюнтцинг А. Генетические исследования, 1963).

ПОЛИТЕННЫЕ ХРОМООСМЫ

- Впервые обнаружены Е.Г. Бальбиани в 1881г, однако их цитогенетическая роль была выявлена Костовым, Пайнтером, Гейтцем и Бауером. Содержатся в клетках слюнных желез, кишечника, трахей, жирового тела и мальпигиевых сосудов личинок двукрылых.

ХРОМОСОМЫ ТИПА ЛАМПОВЫХ ЩЕТОК

- Обнаружены Рюккертом в 1892 году.
- По длине превышают политенные хромосомы, наблюдаются в ооцитах на стадии первого деления мейоза, во время которой процессы синтеза, приводящие к образованию желтка, наиболее интенсивны.
- Общая длина хромосомного набора в ооцитах некоторых хвостатых амфибий достигает 5900 мкм

ДИПЛОИДНЫЙ НАБОР ХРОМОСОМ У РАСТЕНИЙ

ГОРОХ - 14

КРАСНАЯ СМОРОДИНА – 16

БЕРЕЗА – 18

МОЖЖЕВЕЛЬНИК – 22

ДУБ – 24

ЛЕН – 30

ВИШНЯ – 32

ЯБЛОНЯ – 34

ЯСЕНЬ – 46

КАРТОФЕЛЬ – 48

ЛИПА - 82

ДИПЛОИДНЫЙ НАБОР ХРОМОСОМ У ЖИВОТНЫХ

КОМАР – 6

ОКУНЬ – 28

ПЧЕЛА – 32

СВИНЬЯ – 38

МАКАК-РЕЗУС –42

КРОЛИК - 44

КРОЛИК – 44

ЧЕЛОВЕК – 46

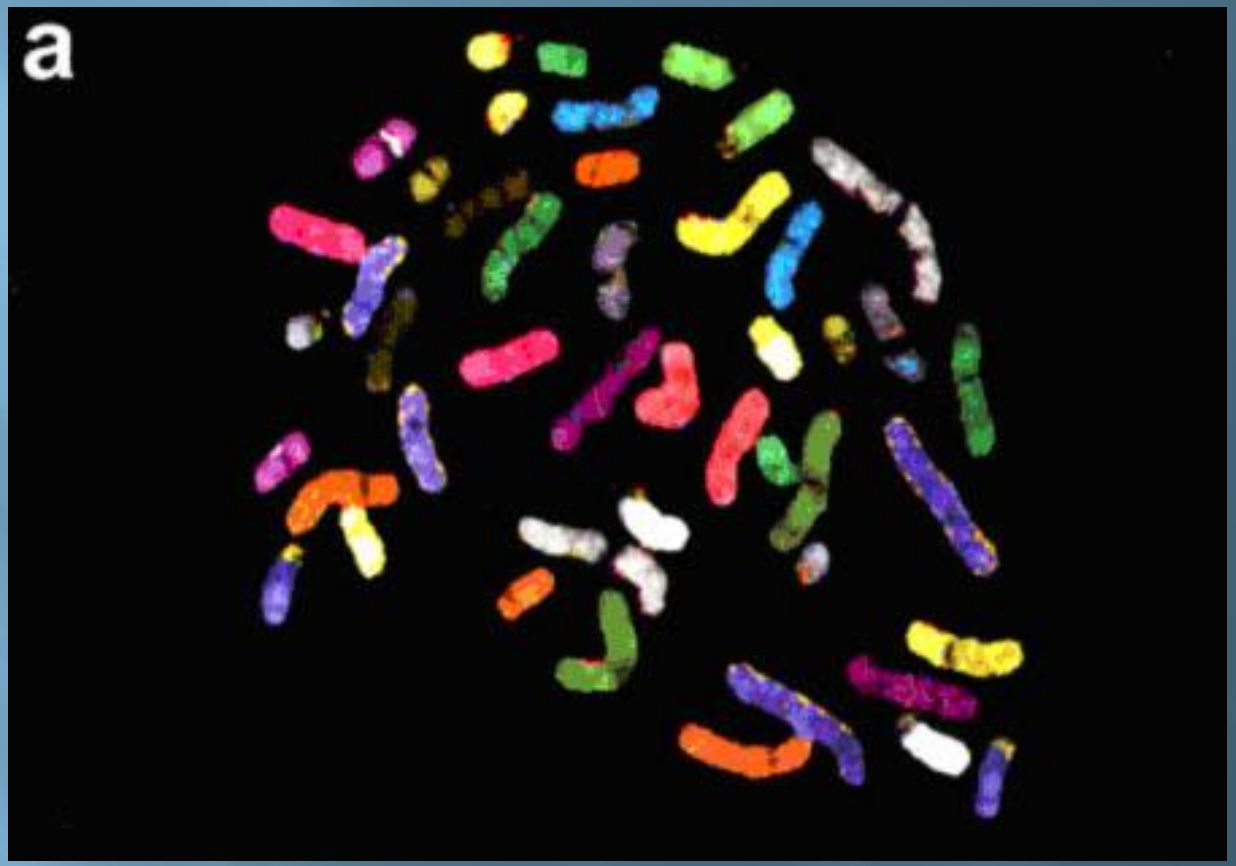
ШИМПАНЗЕ – 48

БАРАН – 54

ОСЕЛ – 62

ЛОШАДЬ – 64

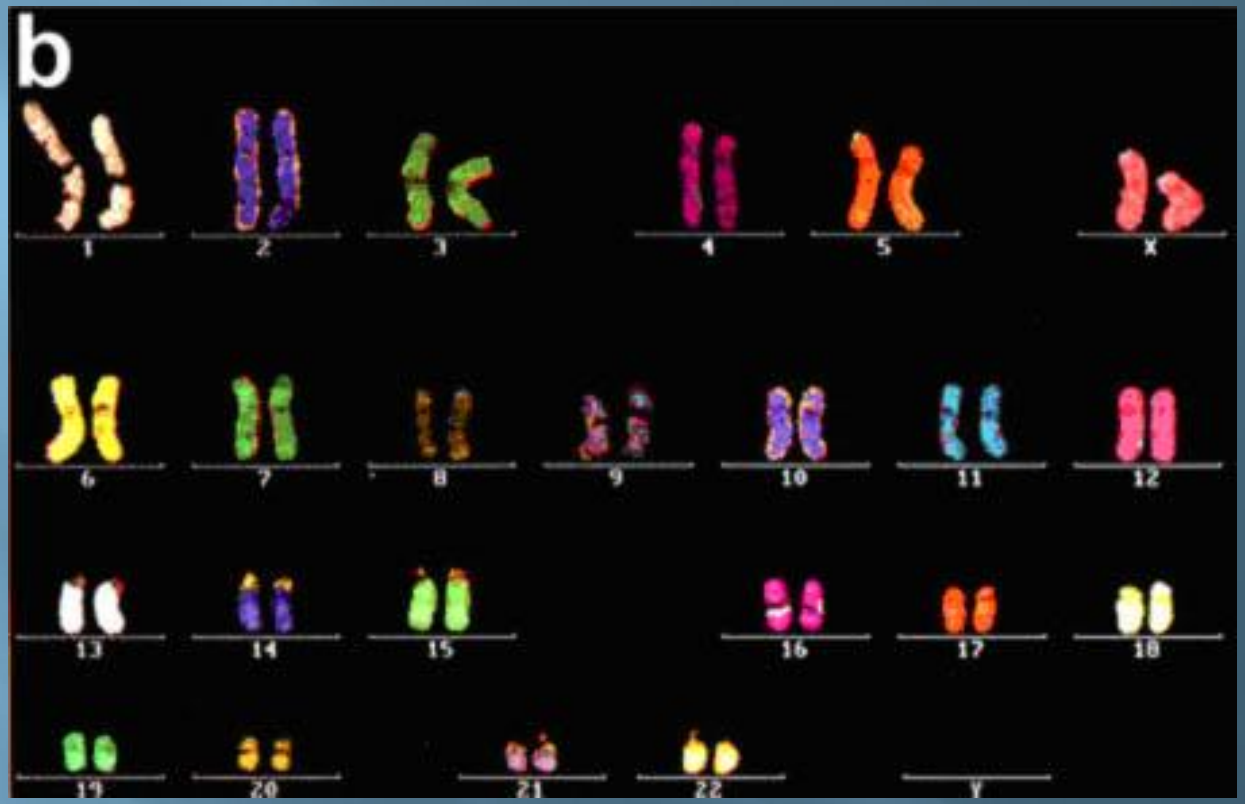
КУРИЦА - 78



24-цветная FISH хромосом человека:

а - метафазная пластинка

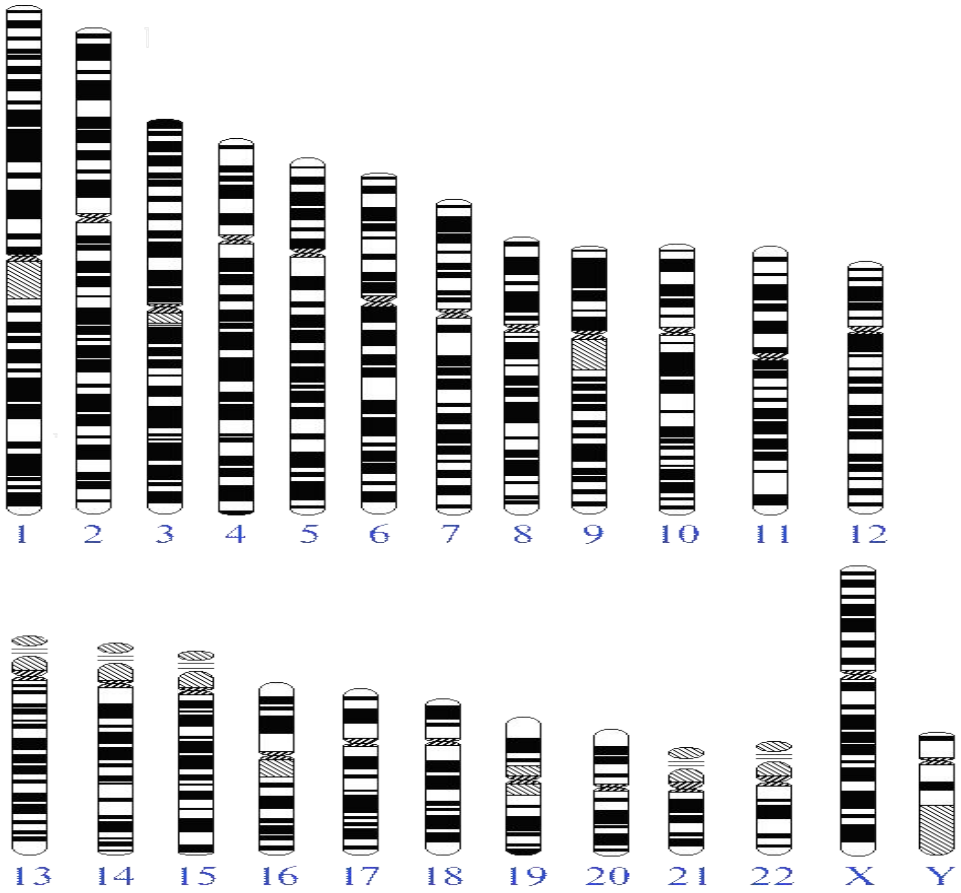
(Рубцов Н. Б., Карамышева Т. В. Вестн. ВОГиС, 2000).

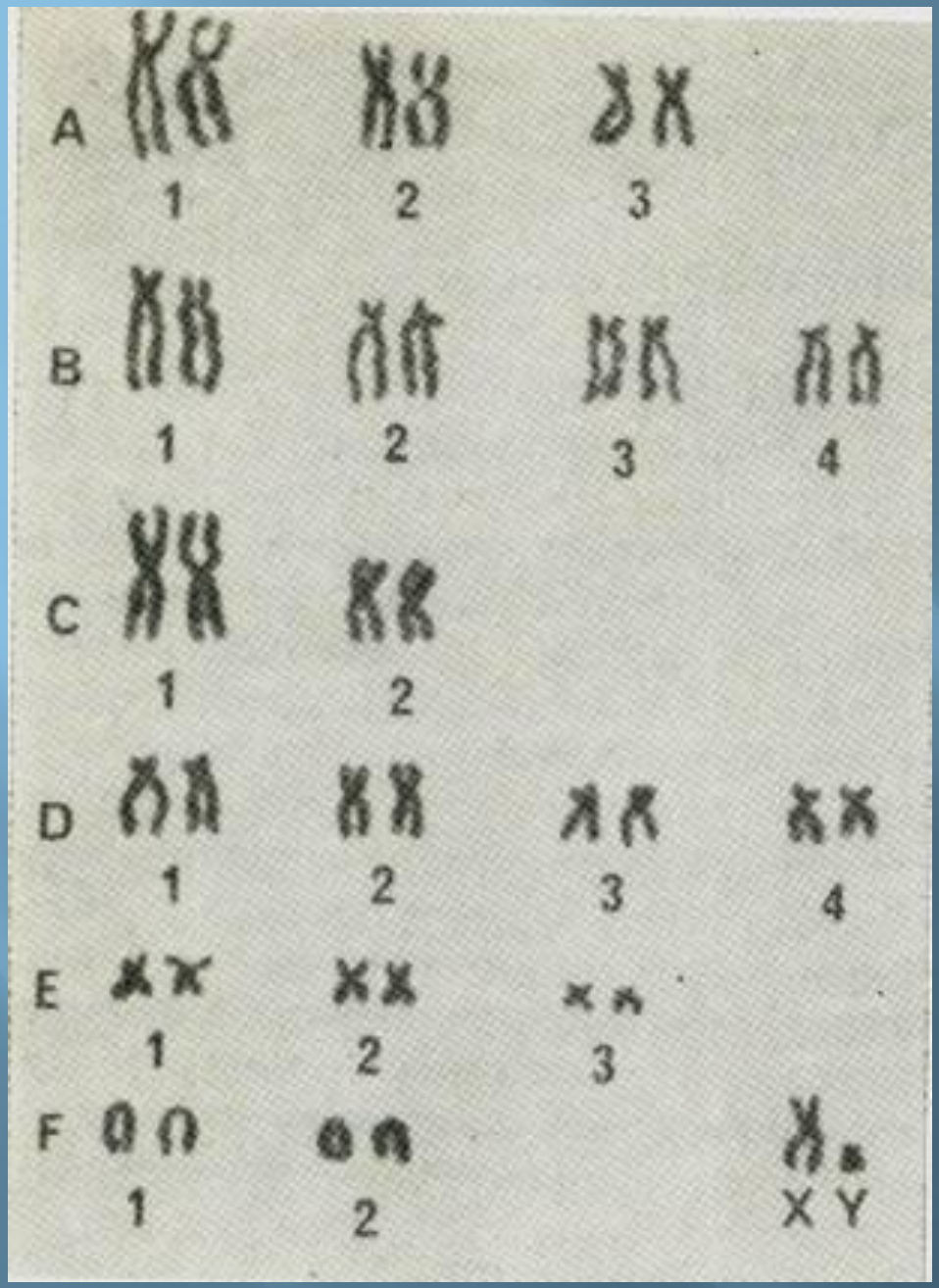


24-цветная FISH хромосом человека: b - раскладка хромосом.

(Рубцов Н. Б., Карамышева Т. В. Вестн. ВОГиС, 2000).

ВСЕ ХРОМОСОМЫ ЧЕЛОВЕКА





Кариотип домашней кошки *Felis catus*

(Брайен С. и др. Генетика кошки, 1993).

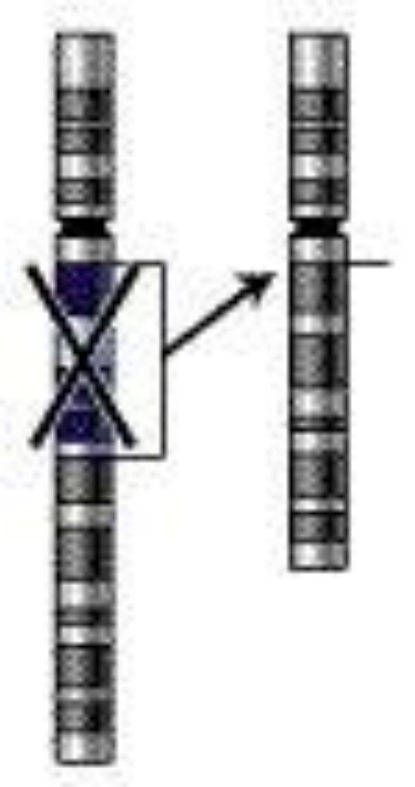
КАРИОТИП

- Это совокупность числа, величины и морфологии митотических хромосом

НАРУШЕНИЯ СТРУКТУРЫ ХРОМОСОМ

- Нарушение структуры хромосом происходит в результате спонтанных или спровоцированных изменений:
- Генные (точковые) мутации (изменения на молекулярном уровне)
- Аберрации (микроскопические изменения, различимые при помощи светового микроскопа):
  - делеции
  - дупликации
  - транслокации
  - инверсии

ДЕЛЕЦИЯ



-от лат. *deletio* — уничтожение — хромосомная аберрация (перестройка), при которой происходит потеря участка хромосомы.

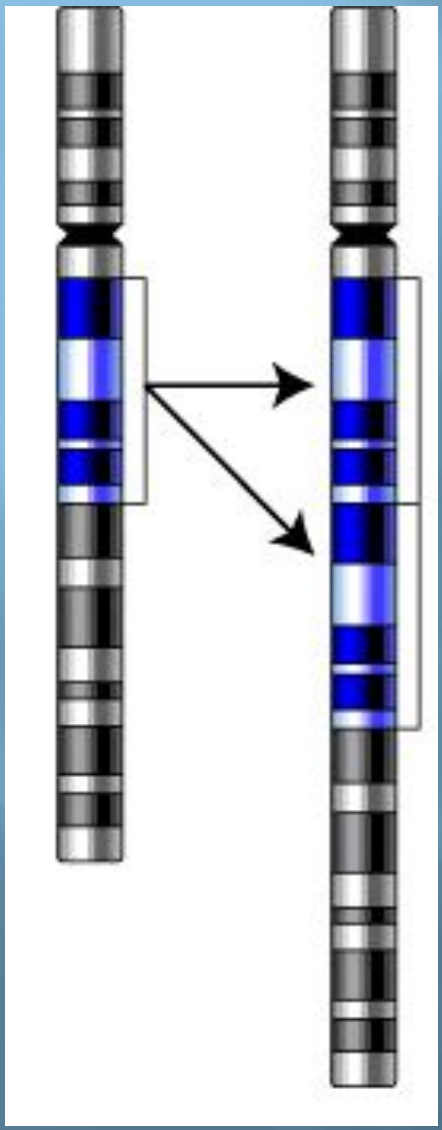
ДЕЛЕЦИЯ

- Может быть следствием разрыва хромосомы или результатом неравного кроссинговера.
- Делеции подразделяют:
- на интерстициальные (потеря внутреннего участка)
- терминальные (потеря концевого участка).

ЗНАЧЕНИЕ ДЕЛЕЦИИ

- Делеция белка CCR5-дельта32 приводит к невосприимчивости её носителя к ВИЧ.
- Сейчас к ВИЧ устойчиво в среднем 10 % европейцев, однако в Скандинавии эта доля достигает 14-15 %. У финнов и русских доля устойчивых людей еще выше — 16 %, а в Сардинии — всего 4 %.

ДУПЛИКАЦИИ



От лат. *duplicatio* — удвоение — структурная хромосомная мутация, заключающаяся в удвоении участка хромосомы.

ТРАНСЛОКАЦИЯ

- Тип хромосомных мутаций.
- В ходе транслокации происходит обмен участками негомологичных хромосом, но общее число генов не изменяется.
- Различные транслокации приводят к развитию лимфом, сарком, заболеванию лейкемией, шизофренией.

ИНВЕРСИИ

- Это изменение структуры хромосомы, вызванное поворотом на 180° одного из внутренних её участков.
- Подобная хромосомная перестройка — следствие двух одновременных разрывов в одной хромосоме.