

**Генетика. Медицинская генетика**

**ЛЕКЦИЯ 1**

**Введение в медицинскую  
генетику.**

**Кариотип человека.**

**Методы молекулярной  
диагностики**

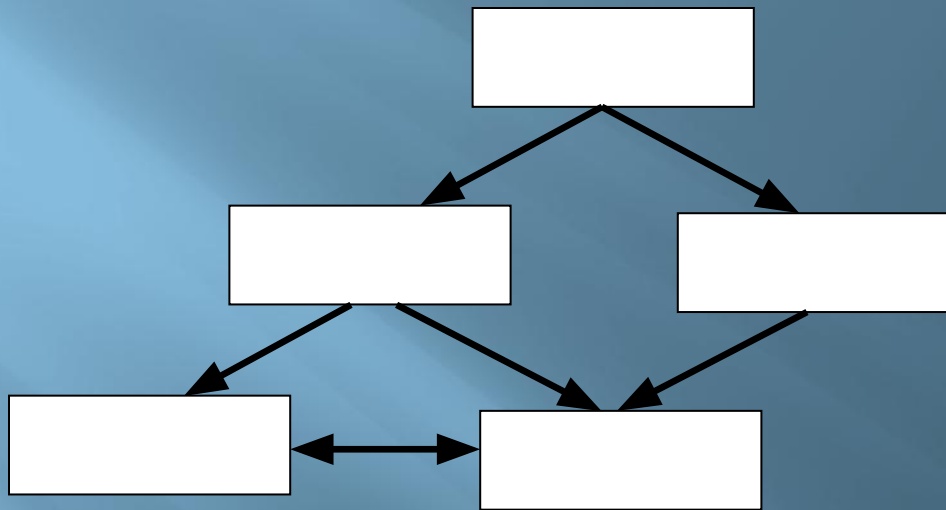
# Цель изучения дисциплины

- ▣ *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 medicine», 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



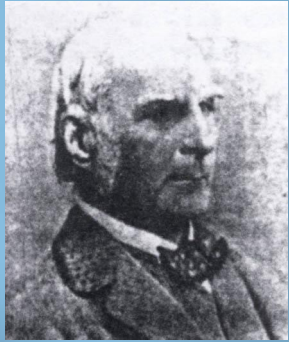
Фрэнсис Коллинз и  
Крейг Вентер  
2001/2003



# 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, которую 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)

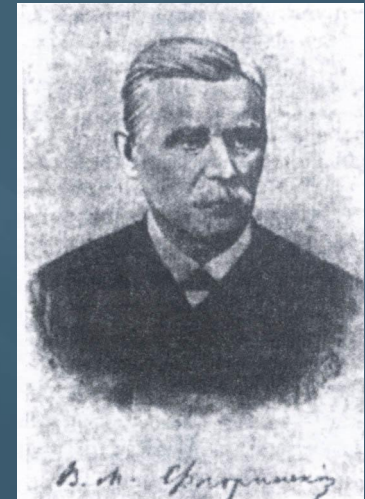
«Очерки по евгенике» (1909)

**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, названная «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 variability 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 Открыты 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» (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

# Генетика человека в России



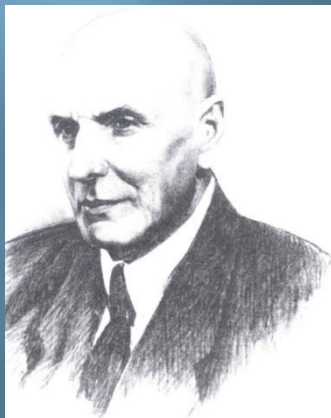
**Н.К.Кольцов**

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**

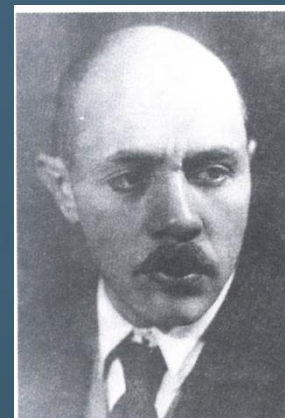
Термин «генофонд» (1927)  
Генетика популяций, структура гена



**С.Н.Давиденков**

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

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



**Н.П.Бочков**

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

## Современные центры генетики человека

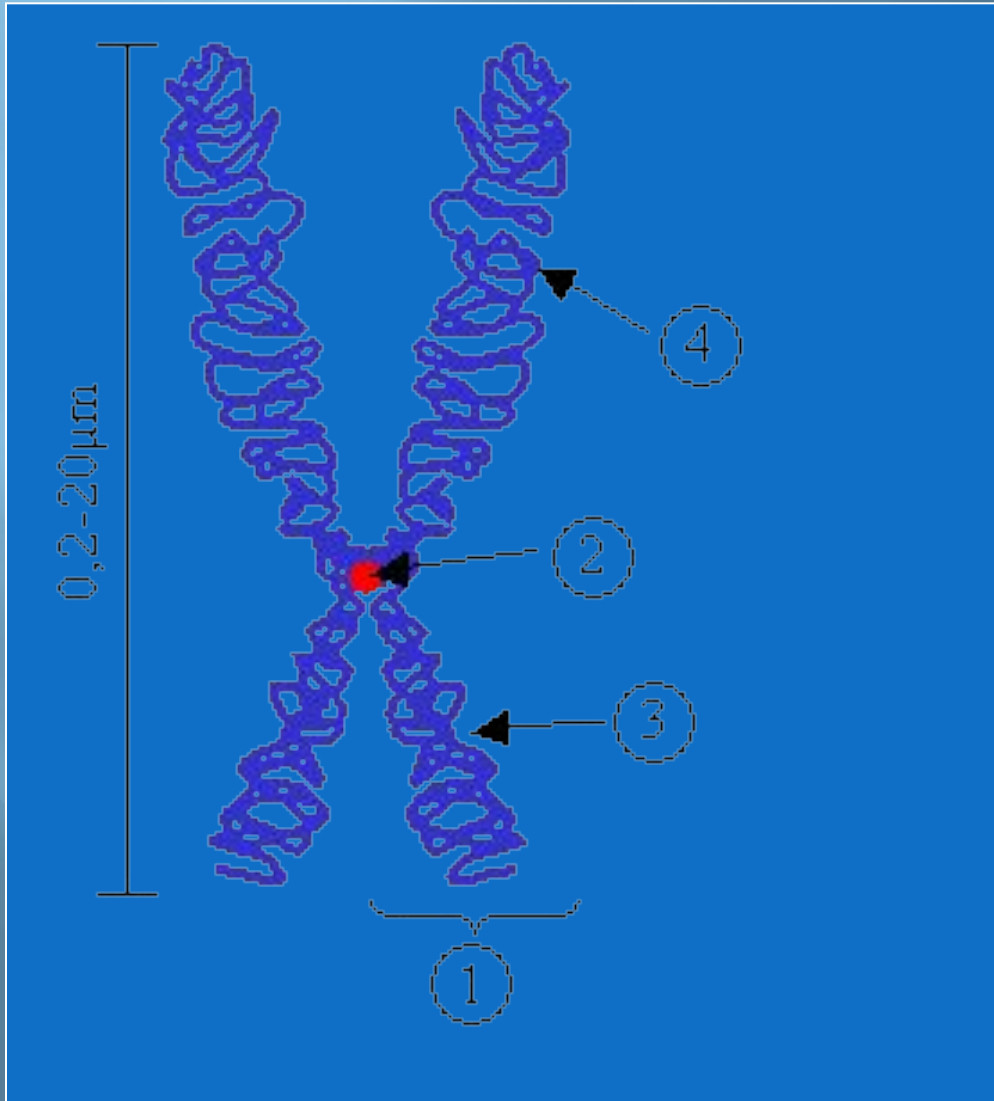
Медико-генетический научный центр РАМН, Москва  
Институт медицинской генетики СО РАМН, Томск  
Ин-т акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, СПб  
Ин-т общей генетики, Москва  
Институт цитологии и генетики, Новосибирск  
Институт биохимии и генетики, Уфа

# 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

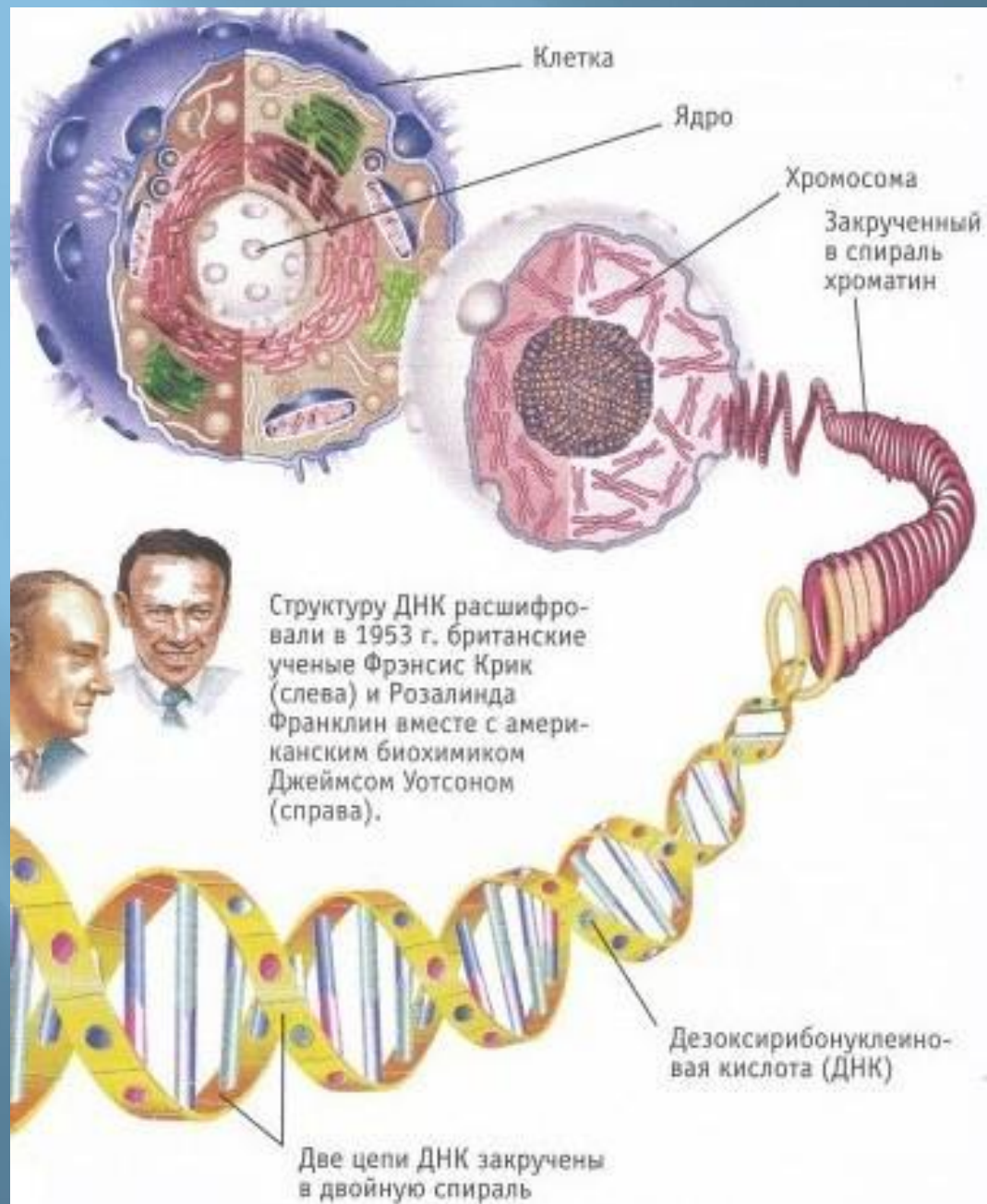
- ▣ **ЦЕНТРОМЕРА** (от центр + греч. meros — часть) —
- ▣ специализированный участок ДНК, в районе которого в стадии профазы и метафазы деления клетки соединяются две хроматиды, образовавшиеся в результате дупликации хромосомы.

# 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);
- ▣ *acroцентрические* (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

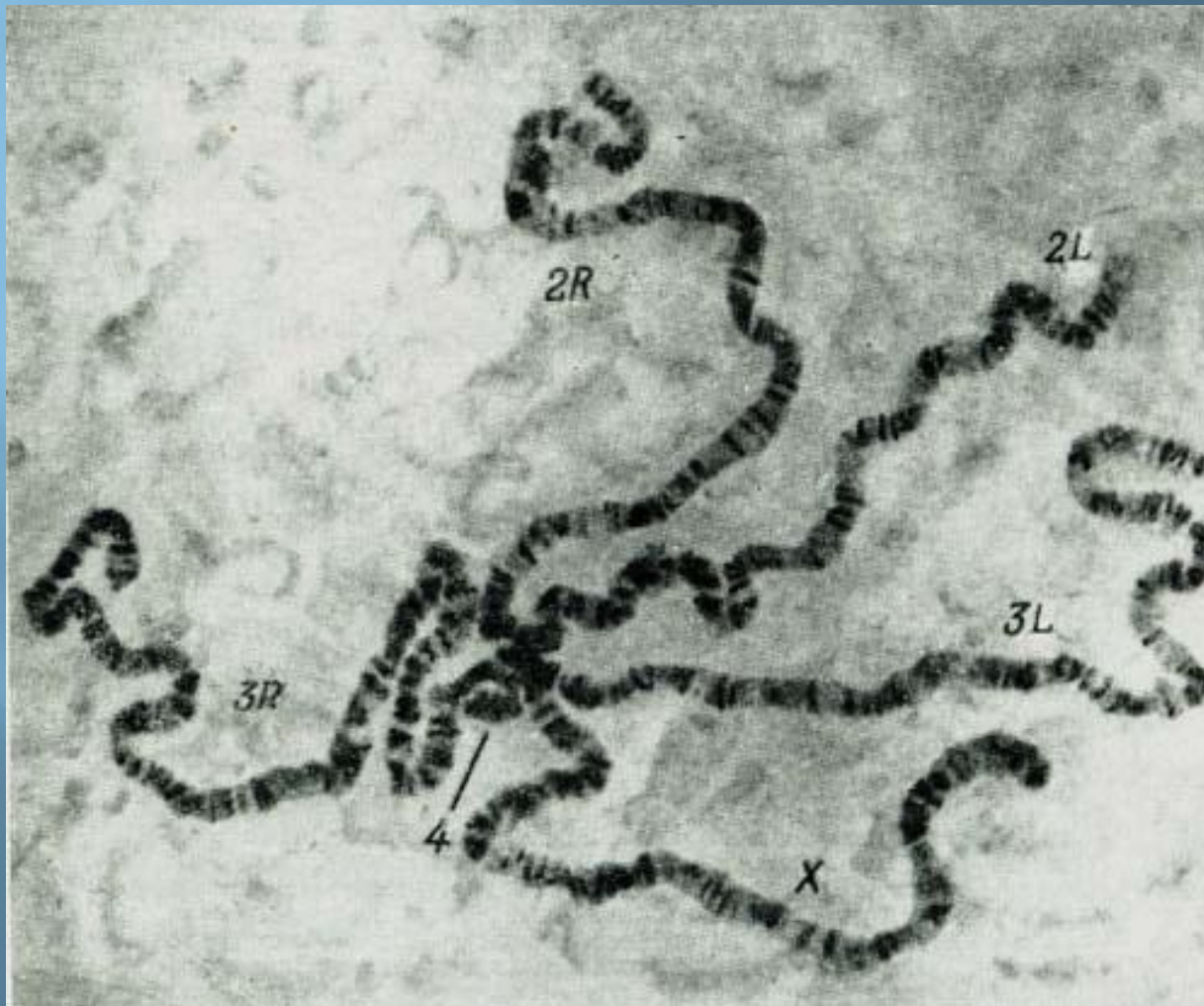
- Осуществляют координацию и регуляцию процессов в клетке путем синтеза первичной структуры белка, информационной и рибосомальной РНК

# 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 ХРОМОСОМЫ

- ▣ 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

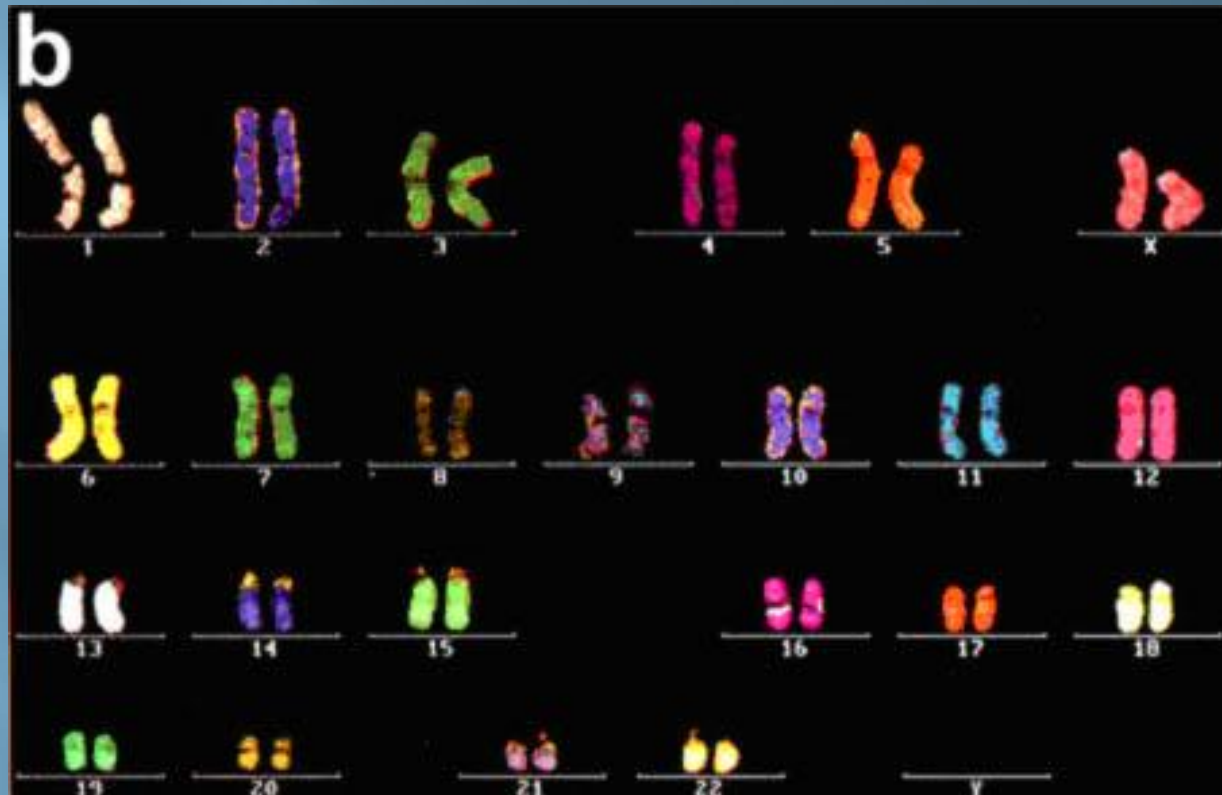
КУРИЦА - 78



**24-цветная FISH хромосом человека:**

**a - метафазная пластинка**

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

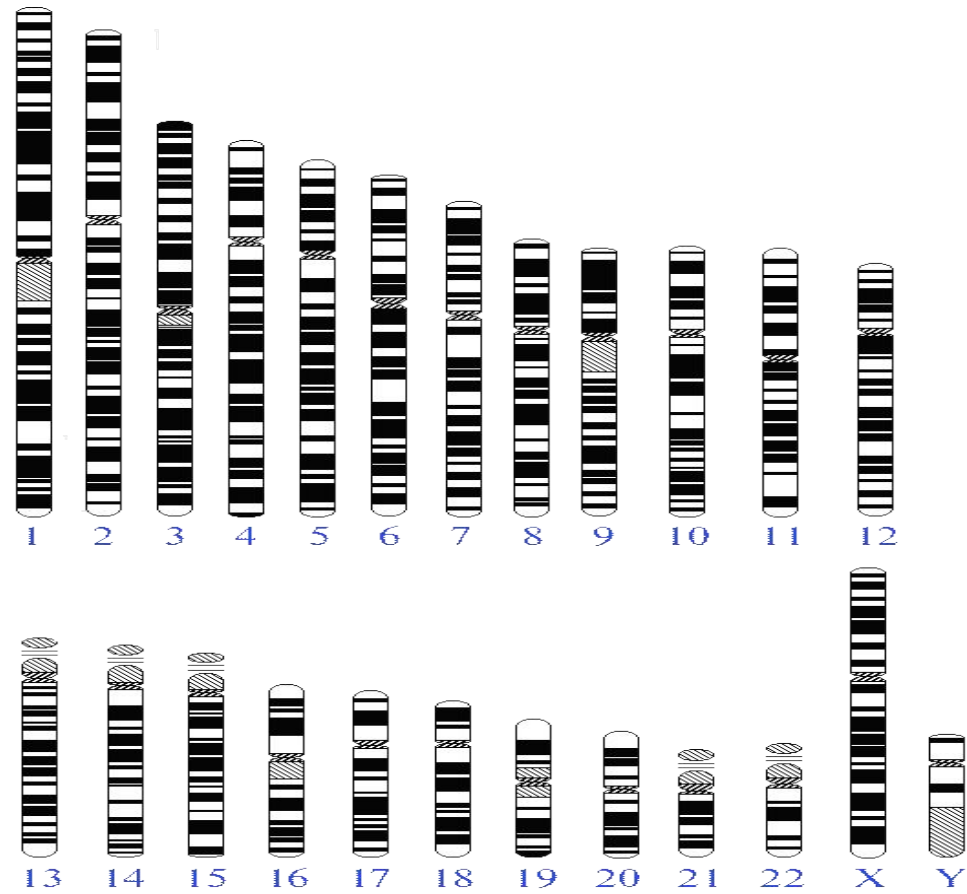


**24-цветная FISH хромосом человека:**

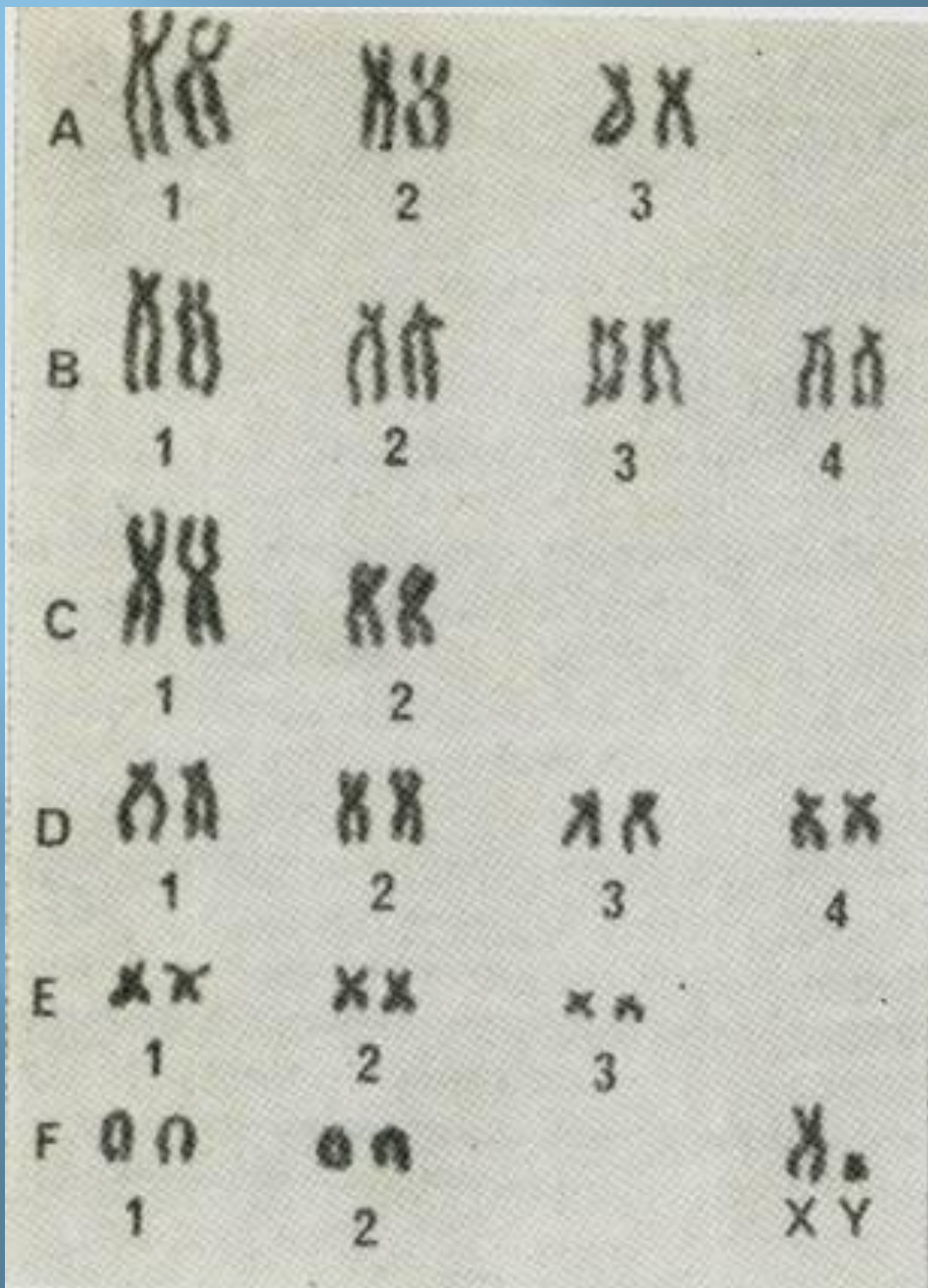
**b - раскладка хромосом.**

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

# ВСЕ ХРОМОСОМЫ ЧЕЛОВЕКА







**Кариотип  
домашней кошки  
*Felis catus*  
(Брайен С. и др.  
Генетика кошки,  
1993).**

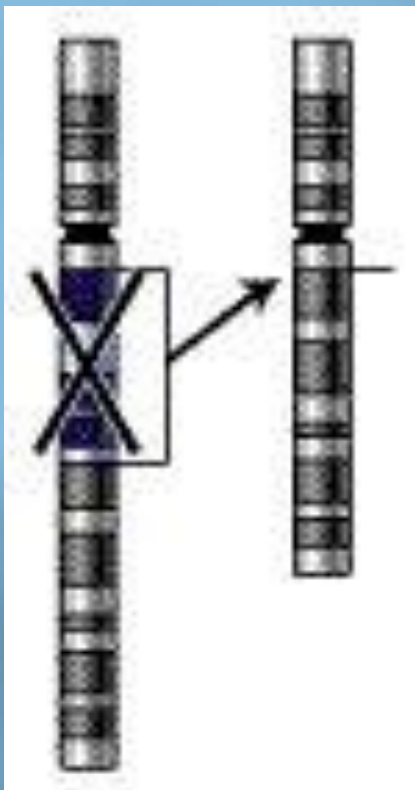
# КАРИОТИП

- 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 абберрация  
(перестройка), при которой  
происходит потеря участка  
хромосомы.

# ДЕЛЕЦИЯ

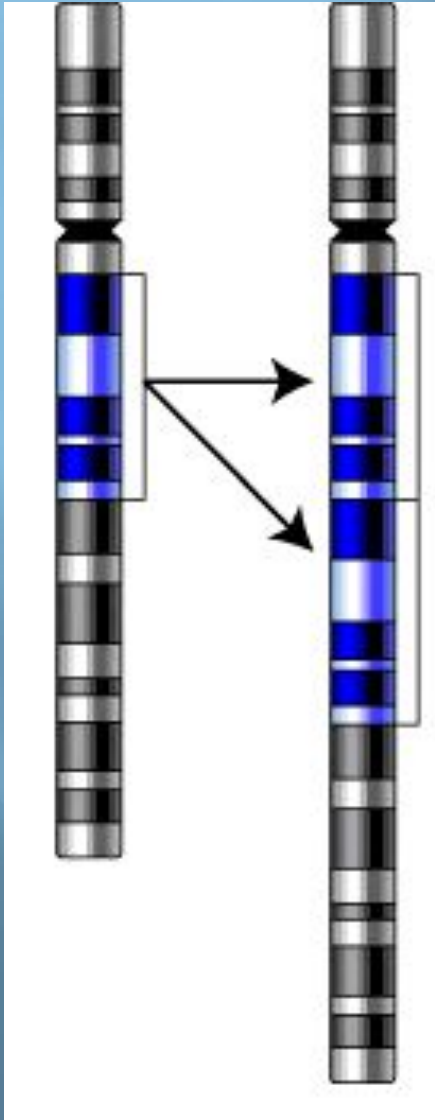
- Может быть следствием разрыва хромосомы или результатом неравного кроссинговера.
- Делеции подразделяют:
- **на интерстициальные** (потеря внутреннего участка)
- **терминальные** (потеря концевого участка).

# 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  $180^\circ$  одного из внутренних её участков.
- Подобная хромосомная перестройка — следствие двух одновременных разрывов в одной хромосоме.