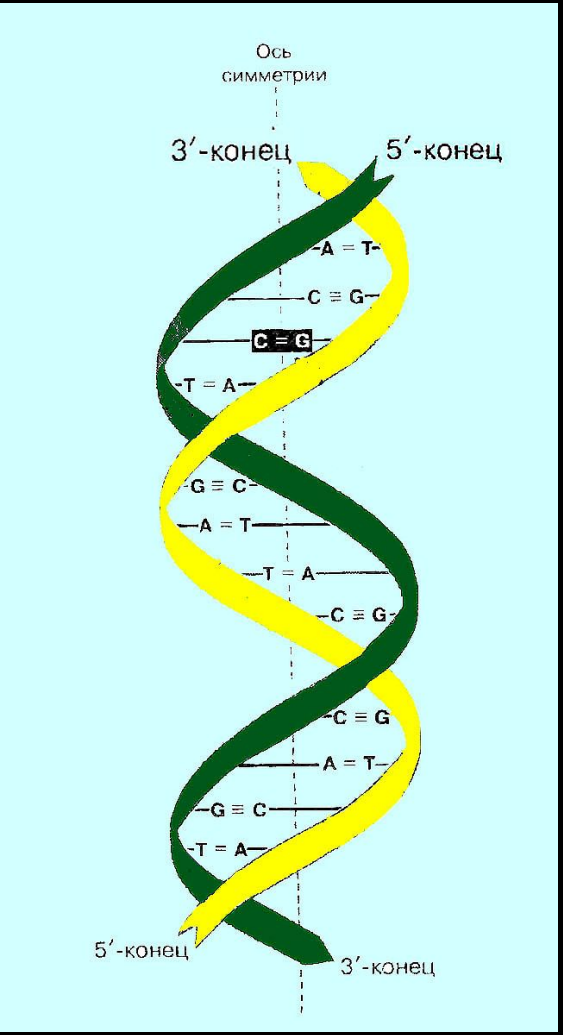
МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА.

ЛЕКЦИЯ 2

Тема: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОРГАНИЗАЦИИ И ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА.

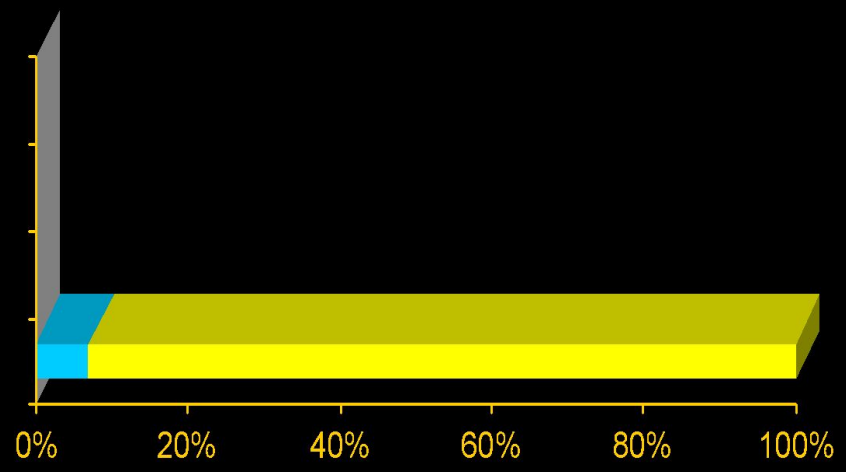
Характеристика генома человека

Геном - полный объем генетической информации любой биологической системы, определяющей передачу структурных и функциональных признаков. Формализованный объем ДНК в одной соматической клетке человека составляет нить длиной около 3,8 метра или $3{,}5 \times 10^9$ пар нуклеотидов. Этого количества ДНК достаточно для кодирования нескольких миллионов генов. Однако, по многим независимым оценкам, истинное число структурных генов находится в пределах от 25 000 до 30 000.



Характеристика генома человека

Кодирующие последовательности ДНК занимают не более 3-10% всего генома.



Генетическая избыточность генома объясняется процессом эволюции и, по-видимому, сопровождался накоплением изменений в структуре генома. Функции этой “избыточной” (junk) ДНК изучены не полностью.

Характеристика генома человека

Функции “избыточной” ДНК

1. Участвует в регуляции экспрессии генов
2. Принимает участие в процессинге иРНК
3. Выполняет структурную функцию (соединение генов)
4. Повышает точность гомологичного спаривания и рекомбинативной изменчивости
5. Считается носителем принципиально иного генетического кода

Характеристика генома человека

Генетический код - универсален для всех живых существ и это одно из его главных свойств.

Генетический код. Триплетные кодоны тРНК и соответствующие им аминокислоты

Второе основание	Первое основание			
	U	C	A	G
U	UUU Фенилаланин UUC Фенилаланин UUA Лейцин UUG Лейцин	UCU Серин UCC Серин UCA Серин UCG Серин	UAU Тирозин UAC Тирозин UAA терминация UAG терминация	UGU Цистеин UGC Цистеин UGA терминация UGG Триптофан
C	CUU Лейцин CUC Лейцин CUA Лейцин CUG Лейцин	CCU Пролин CCC Пролин CCA Пролин CCG Пролин	CAU Гистидин CAC Гистидин CAA Глутамин CAG Глутамин	CGU Аргинин CGC Аргинин CGA Аргинин CGG Аргинин
A	AUU Изолейцин AUC Изолейцин AUA Метионин AUG Метионин	ACU Треонин ACC Треонин ACA Треонин ACG Треонин	AAU Аспарагин AAC Аспарагин AAA Лизин AAG Лизин	AGU Серин AGC Серин AGA Аргинин AGG Аргинин
G	GUU Валин GUC Валин GUA Валин GUG Валин	GCU Аланин GCC Аланин GCA Аланин GCG Аланин	GAU } Аспарагиновая GAC } кислота GAA } Глутаминовая GAG } кислота	GGU Глицин GGC Глицин GGA Глицин GGG Глицин

Примечание: U – урацил; C – цитозин; A – аденин; G – гуанин.

Универсальность генетического кода обеспечивает возможность считывания в любых клеточных системах искусственно введенной генетической информации, сконструированной из фрагментов ДНК разного видового происхождения.

Характеристика генома человека

Геномы эукариот состоят из **облигатных и факультативных элементов**.

Основу облигатных элементов составляют структурные локусы, количество и расположение которых в геноме достаточно постоянно. Факультативными элементами являются некоторые виды повторяющихся ДНК, амплифицированных участков, ретровирусных последовательностей, псевдогенов, эписом, ретротранскриптов, ампликонов, дополнительных В-хромосом и различных цитосимбионтов.

Характеристика генома человека

Нуклеотидные последовательности подразделяются на 3 группы:

1. часто повторяющиеся
2. умеренно повторяющиеся
3. уникальные

Характеристика генома человека

Группы нуклеотидных последова-тельностей:

1 группа - **часто повторяющиеся** - их количество - 10^6; они составляют ~15% от всего объема ДНК и представлены последовательностями до 100-200 пар нуклеотидов. Природа и значение их до конца не раскрыты. Предполагается, что это функциональные структуры. Они постоянно реплицируются и передаются из поколения в поколение, но не транскрибируются.

Характеристика генома человека

Группы нуклеотидных последова-тельностей:

2 группа - **умеренно повторяющиеся** - их количество - 10^{2-3} ; они составляют ~20% от всего объема ДНК и представлены последовательностями до 1000 пар нуклеотидов. Именно они несут структурные гены, ответственные за синтез белков, принимающих участие в упаковке ДНК (гистонов), транспортной и рибосомальной РНК.

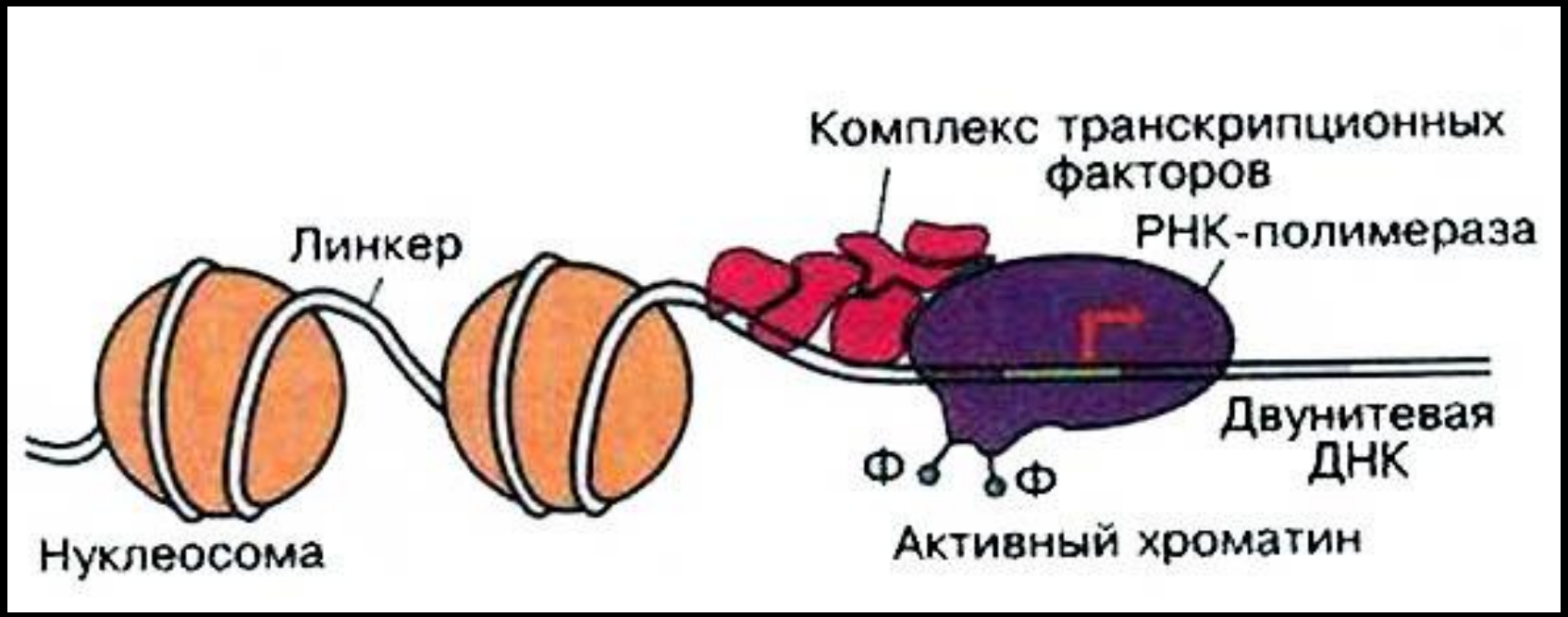
Характеристика генома человека

Группы нуклеотидных последова-тельностей:

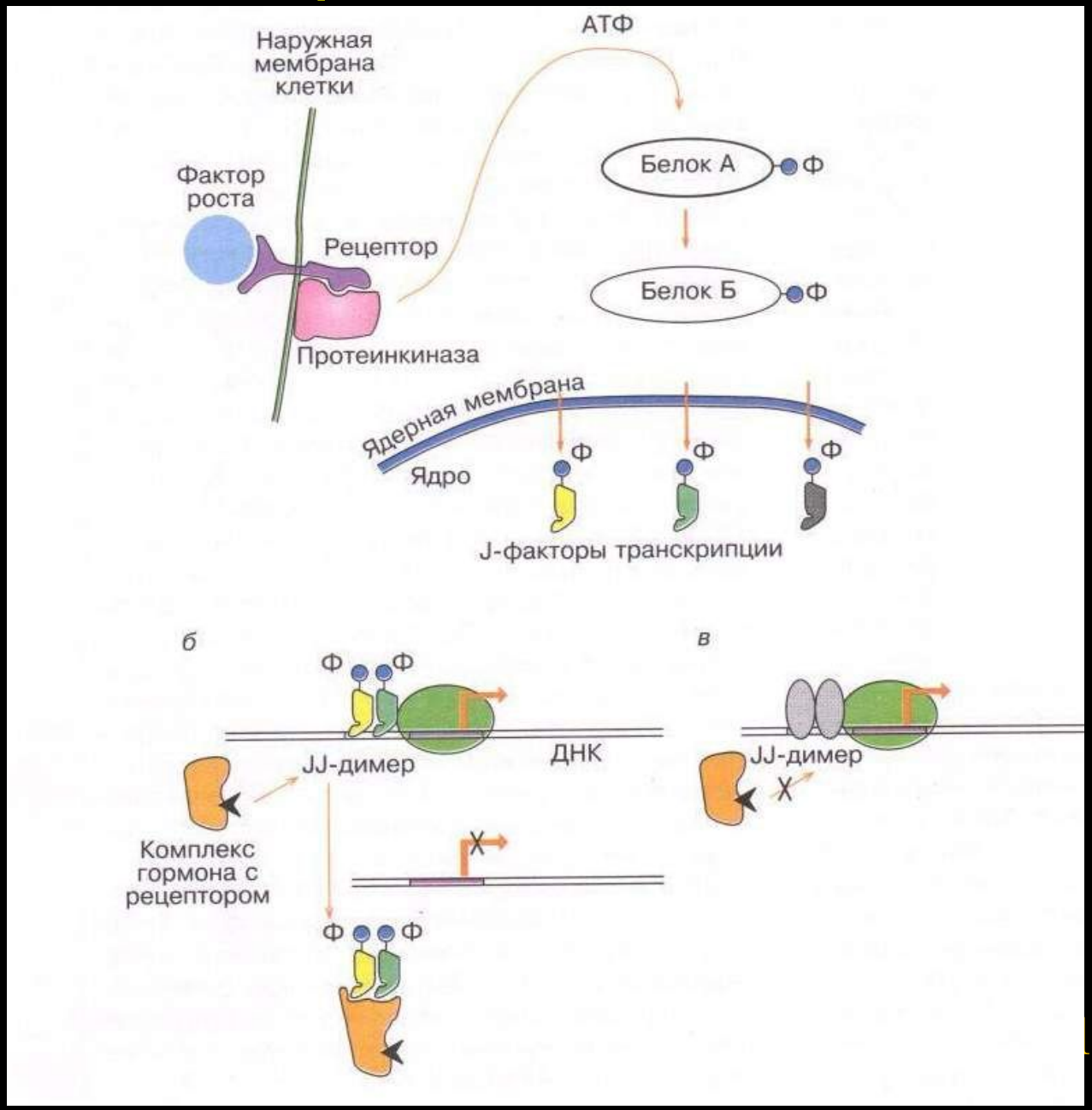
3 группа – **уникальные**

- занимают 40-60% генома человека, встречаются только в одном экземпляре. Это большие последовательности (до нескольких миллионов пар нуклеотидов). К этой группе относятся и структурные гены, ответственные за формирование признаков и свойств организма человека.

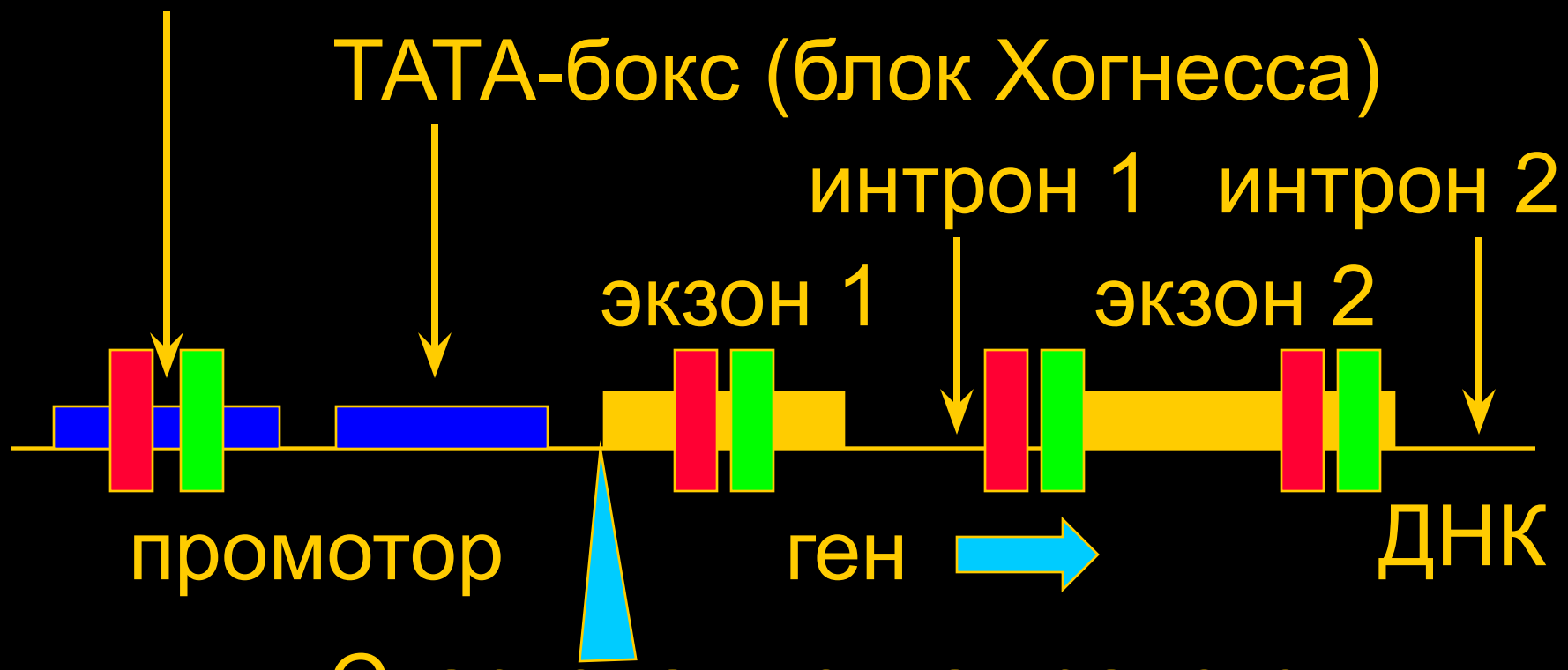
Функционирование генома человека



Функционирование генома человека



Единица транскрипции - транскриптон

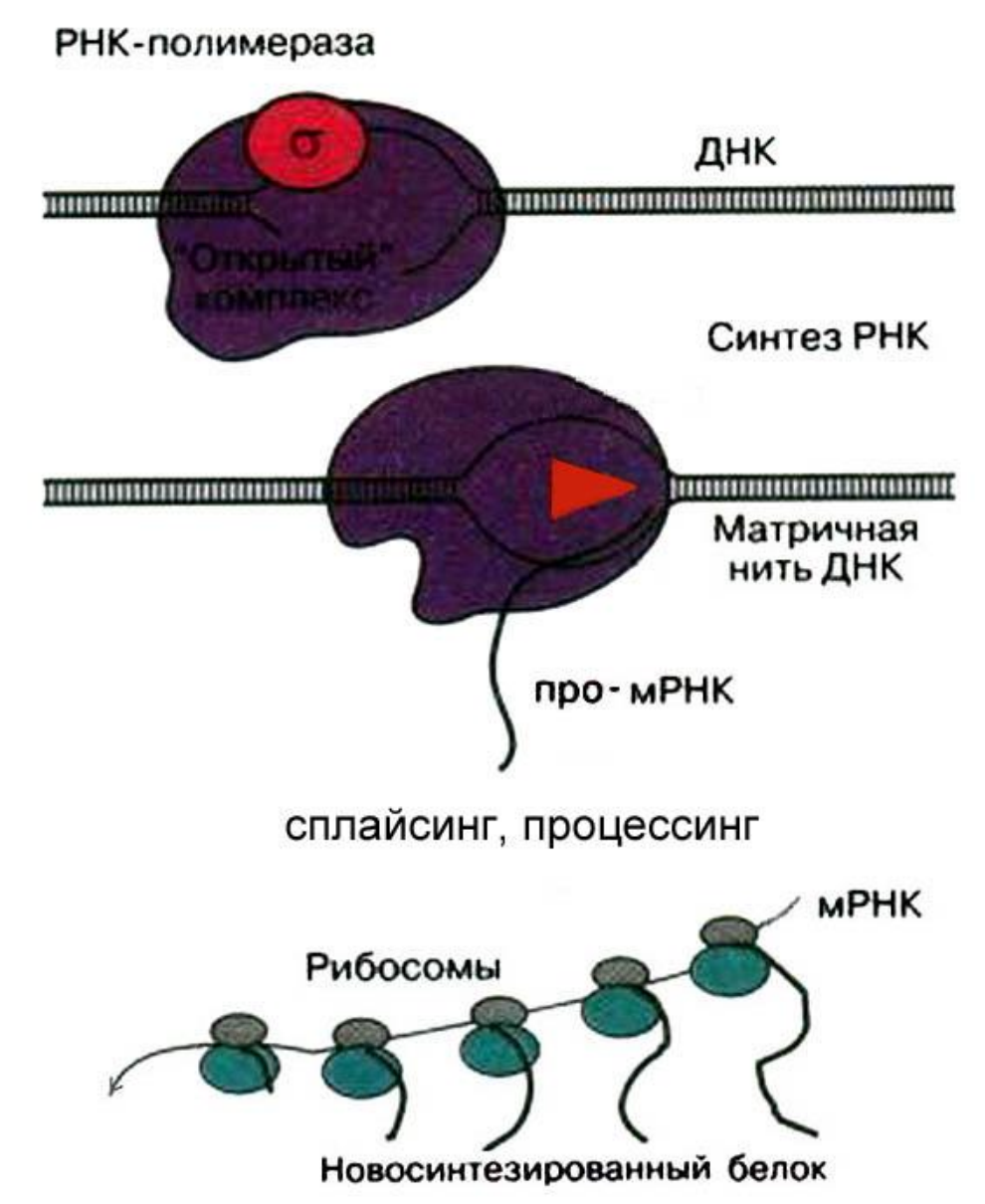


сайленсеры

энхансеры

Процессинг, сплайсинг

Функционирование генома человека



Нарушения генома человека

Основные молекулярно-генетические характеристики моногенных болезней, диагностируемых в лаборатории пренатальной диагностики ИАГ РАМН, Санкт-Петербург

Синдромы, номер по Мак-Кьюсику	Хромосомная локализация гена, размеры (тыс. п.о.), экзоны	Встречаемость, белок, размеры в аминокислотах	Типы и количество мутаций, мажорные мутации (в скобках указаны частоты аллелей у больных)
Муковисцидоз, врожденное отсутствие vas de ferens 219700	7q31. 2 CFTR. 500 260 27 экзонов	1:2500 – Европа 1:3800 – Россия CF–трансмембранный регулятор 1480	Точковые–преобладающие; небольшие делеции и дупликация; мажорные: de LF508 – 30-90%, W1272X-2-33%, 3732delA – 4%, 394delTT, G542X, R117H
Миопатия Дюшенна, Беккера, кардиомиопатия делеционная 310200	Xp21. 2 DMD. 21 2000 73 экзона	1:3500 мальчиков Дистрофин 3685	Делеции протяженные – 60%; дупликации – 6-7%; делеции нескольких нуклеотидов – 7; нонсенс – 9; сплайсинг – 3; миссенс – 1; инсерция – 1
Гемофилия А, фактора VIII дефицит 306700	Xq28 F8C. 66 186 26 экзонов	1:6500 мальчиков Фактор VIII свертываемости 2351	Делеции экзонов – 31; миссенс – 21; нонсенс – 8; мажорные: инверсия 26 – 25 экзонов – 45% семей
Гемофилия В, Кристмаса, фактора IX дефицит 306900	Xq27. 1–q27.2 F9. 400 34 8 экзонов	1:20000 мальчиков Фактор IX свертываемости крови 461	Миссенс и нонсенс более 60%; спайсинг – 10%; регулят. – 3,5%; делеции – до 40% при тяжелых формах
Фон Виллебранда болезнь 193400	12pter–p12 F8VWF. 22 178 52 экзона	1:5 – 20000 Фактор V111R свертываемости крови	Тип I и II – миссенс; мажорные: R543W, R545C, V553M, R578Q. Тип III – деляция 1 нуклеотида в 28 экзоне; нонсенс – 4
Фенилкетонурия; гиперфенилаланинемия, мягкая 261600	12q24. 1 PAH. 70 90 13 экзонов	1:10 – 15000 Фенилаланингидроксилаза 452	Миссенс – 62%; нонсенс – 13%; спайсинг – 13%; делеций – 9%; мажорные: IVS12+1, R408W, R261Q, R158Q, IVS10
Леш–Нихана синдром; HPRT–родств. подагра 308000	Xq26–q27. 2 HPRT. 100 44 9 экзонов	Гипоксантинфосфорибозилтрансфераза 217	Миссенс – 53%; небольшие структурные перестройки – 40%; спайсинг – 5%; нонсенс – 2%; мажорные: R170TER (15%)
Гепатолентикулярная дегенерация Вильсона–Коновалова 277900	13q14. 3–q21. 1 ATP7B. 34	Медь-транспортирующая АТФаза Р тип 1434	Миссенс–15; делеции/инсерция–14; мажорные–H714Q–31% в Америке, 22% в России; 1 нуклеотид делеции H1070G1–28%; GI1267L–10%