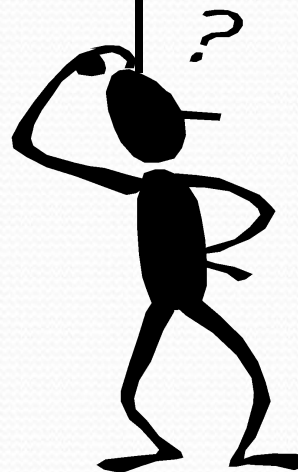


1. Общие представления о медицинской генетике
2. Геном человека I. Наследственные болезни, молекулярная медицина
3. Геном человека II. Генетический груз, хромосомные и генные мутации методы диагностики
4. Геном человека III. Профилактика наследственных болезней, пренатальная диагностика

## В дальнейшем:

6. Фармакогенетика
7. Предиктивная медицина и генетический паспорт
8. Геномный импринтинг, роль импринтинга в нормальном и патологическом развитии
9. Стволовые клетки и проблемы клонирования
10. Старение организма и проблемы долголетия
11. Генная терапия

# XXI век- век ГЕНЕТИКИ



# Генетика - наука о наследственности и изменчивости

**Медицинская генетика (МГ)** - наука о роли наследственности в патологии человека, закономерностях передачи наследственных болезней, их диагностике, лечении, профилактике.

**Клиническая генетика** - прикладная МГ, направленная на применение достижений генетики и МГ для решения клинических проблем пациентов и их семей.

# АКСИОМЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

1. Наследственные болезни - часть общей наследственной изменчивости человека
2. Патогенез и клиника любой НБ зависят от генотипа и среды
3. В процессе эволюции генофонд человечества накопил множество разнообразных мутаций
4. Постоянно меняющаяся среда привела к появлению новых видов наследственной патологии – экогенетическим болезням
5. Прогресс медицины способствует накоплению вредных мутаций в обществе, но одновременно увеличивает возможности диагностики, лечения и профилактики НБ.
6. Расшифровка генома человека знаменует переход всей медицины на качественно новый уровень, отличительные особенности которого - профилактическая направленность и индивидуальный (персонифицированный) подход к пациенту

# Этиология наследственных болезней (НБ)

НБ - часть наследственной изменчивости (НИ)

- Мутации - причины всех НБ
- Генетический груз (ГГ) - НИ в популяции, приводящая к появлению менее приспособленных особей, подлежащих естественному отбору
  - Мутационный груз - 1 мутация на  $10^6$  гамет
  - Сегрегационный груз - из поколения в поколение
  - Субституционный груз - эффект при изменении условий среды
- Генетический мониторинг (С.Н.Давиденков) - контроль за уровнем ГГ, частотой сторожевых фенотипов
  - Раннее выявление новых мутаций
  - Генетическое консультирование семей с НБ
  - Создание условий непрявления генных мутаций

## Величина генетического груза

Летальность -	70%	всех зигот человека
Новорожденные с НБ и врожденными пороками	5-5,5%	
Пороки развития	- 2,5%	новорожденных
Наследственные болезни -	1,5%	
Хромосомные - 0,5%	Генные - 1,0%	
Болезни с выраженной наследственной предрасположенностью (дети до 5 лет)	-	3-3,5%
Всего известно НБ	-	более 4 000
Доля 15 наиболее частых НБ до 5 лет	-	> 50%
Число бесплодных супружеских пар	-	10-15%
Ежегодно в России рождается инвалидов	100 000	детей-
В Петербурге число детей-инвалидов в 2002г.	13 695	

# Классификация наследственных болезней

## I. Генетическая

- Генные НБ (моногенные, полигенные)
- Мультифакториальные НБ (болезни с наследственной предрасположенностью)
- Хромосомные НБ
- Генетические болезни соматических клеток
- Митохондриальные болезни
- Эпигенетические болезни (болезни импринтинга)
- Болезни экспансии (динамические мутации)



# Классификация наследственных болезней

## II По типу наследования : III По клиническому проявлению:

Аутосомно-доминантные  
Аутосомно-рецессивные  
Сцепленные с полом  
X-сцепленные доминантные  
X-сцепленные рецессивные  
Y- сцепленные

Нетрадиционного типа наследования

## IV По патогенезу :

Нарушения обмена веществ (1)  
Аномалии морфогенеза (2)  
Комбинированные (1) и (2)

Классификация по органно-системному принципу:  
нервные, мышечные, глазные, болезни опорно-двигательного аппарата, др.

**Семиотика** - раздел медицинской генетики, изучающий симптомы наследственных болезней, вызванных взаимодействием наследственных и средовых факторов.

1. Особенности клинических проявлений
2. Принципы клинической диагностики
3. Синдромы НБ
4. Клинико-генеалогический метод

*Клинические проявления НБ*

- семейный характер
- хроническое, рецидивирующее течение
- резистентность к лекарственной терапии
- специфические «маркерные» симптомы
- системные поражения органов и тканей

## Клинический полиморфизм (КП)

- *первичный КП* - многообразие проявления признаков НБ связанных с первичным дефектом,
- *вторичный КП* - осложнения вследствие первичного дефекта
- *пенетрантность* - частота признака среди больных
- *экспрессивность* - выраженность клинического признака

Генетический полиморфизм - молекулярная основа КП

- разные мутации одного гена - разная клиника, разные заболевания
- мутации разных генов - одно заболевание

# Принципы клинической диагностики

## Цели клинического осмотра:

- Поставить точный диагноз
- Установить природу заболевания
- Направить на дополнительные лабораторные исследования

## В процессе осмотра обращать внимание на:

- Врожденные пороки развития
- Антропометрические данные
- Врожденные анатомические вариации

# Синдромологический подход в диагностике НБ

Справочники:

«Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование» Козлова С.И. соавт М. «Практика» 1996

Справочник В.МакКьюсика - On line Mendelian Inheritance in Man

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov//omim>


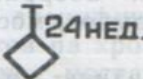

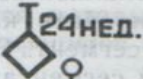
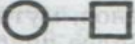
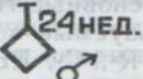
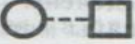

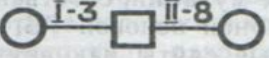

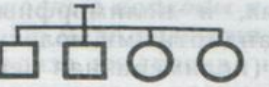



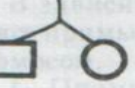

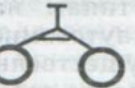

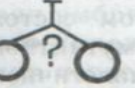

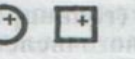
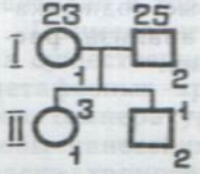
(National Center of Biotechnological Information)

## Генеалогический анализ –метод родословных

- Установление наследственного характера признака
- Выяснение типа передачи НБ
- Анализ пенетрантности и экспрессивности признака
- Сцепление признака с генетическими и молекулярными маркерами
- Медико-генетическое консультирование

*Пробанд - больной или его родственник, с которого начинается составление родословной.*

# Символы, используемые в МГ при составлении родословных

	Мужской пол		Беременность с указанием ее срока (24 недели)
	Женский пол		То же, пол плода женский
	Супруги		То же, пол плода мужской
	Внебрачная связь		Медицинский аборт
	Дважды женатый, указаны очередность браков (I, II) и продолжительность браков в годах (3, 8)		Незавершенная беременность (выкидыш, замершая)
	Дети (братья и сестры)		Бесплодие
	Пол ребенка неизвестен		Лично обследована
	Разнойцевые (дизиготные) близнецы		Пробанд
	Однойцевые (монозиготные) близнецы		Больная наследственным заболеванием
	Близнецы (зиготность неизвестна)		Носитель патологического гена
	Умершие		Арабская цифра над символом — возраст члена семьи, под символом — его номер по горизонтали; римская слева от схемы — поколение

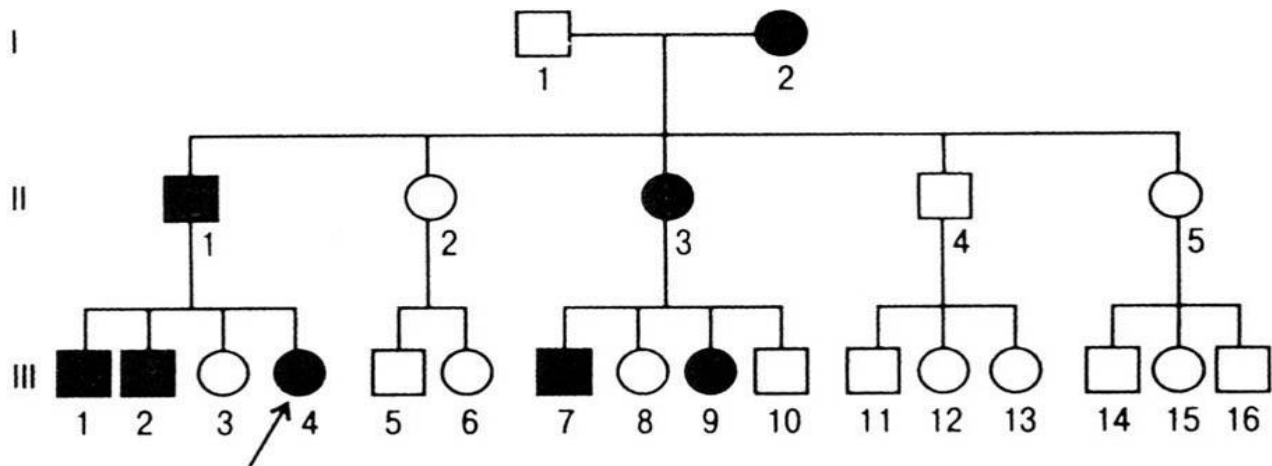


Рис. 3.60. Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования болезни (синдром Марфана).

**Аутосомно-доминантный** (ахондроплазия, синдром Марфана, нейрофиброматоз, миотоническая дистрофия, хорea Гентингтона) – популяционная частота - 0,5-1,0%

- Прослеживается в родословных только по вертикали
- Соотношение больных и здоровых детей 1:1
- Здоровые дети от больных родителей имеют здоровое потомство
- Соотношение больных мальчиков и девочек одинаково
- Пациенты независимо от пола одинаково часто передают болезнь
- У гомозигот болезнь нередко летальна
- Болезнь - часто результат спонтанных мутаций



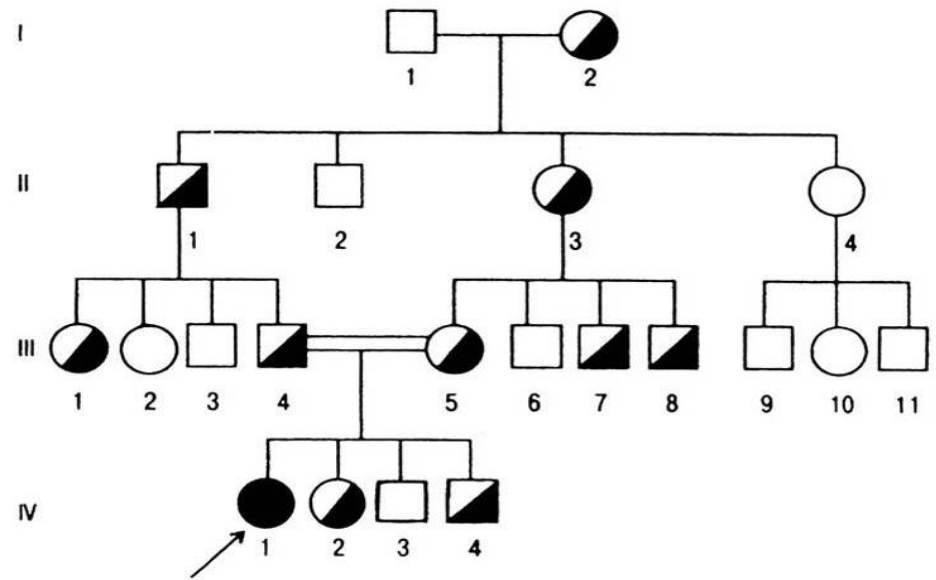
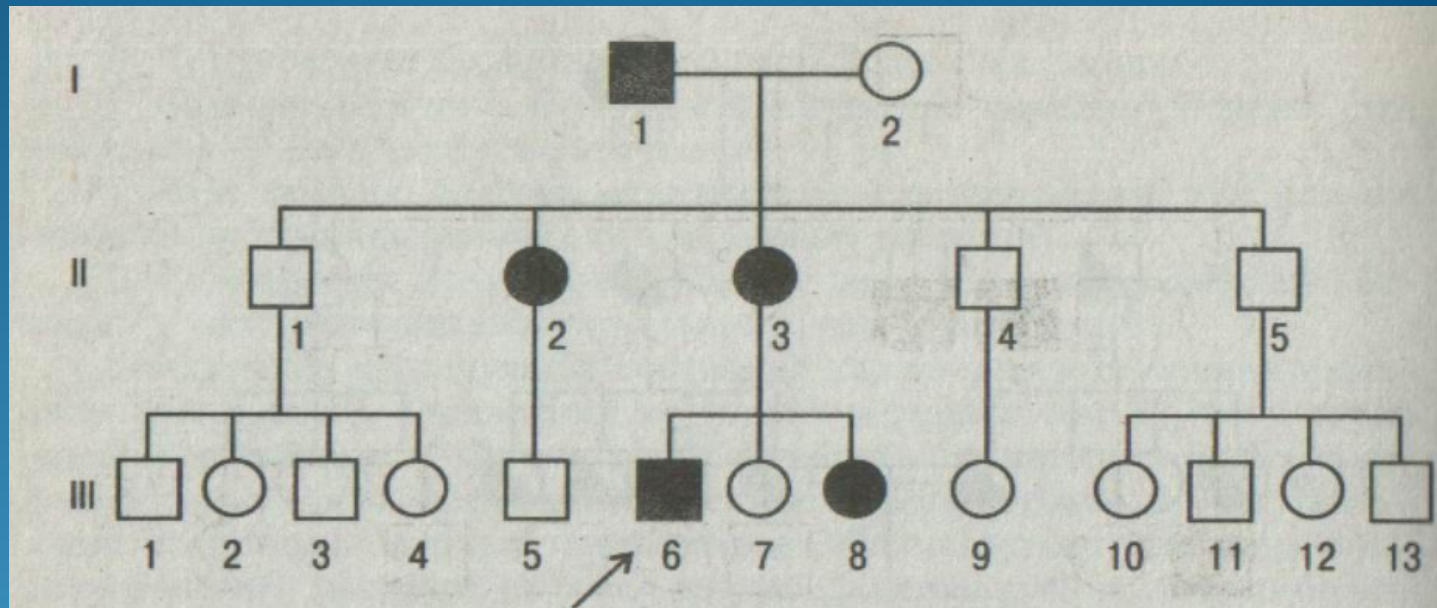


Рис. 3.61. Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования болезни (синдром Тея–Сакса —  $GM_2$ -ганглиозидоз).

**Аутосомно-рецессивный** (муковисцидоз, ФКУ, СМА, АГС, мукополисахаридозы) - популяционная частота - 0,25%

- Родители клинически здоровы
- Соотношение больных и здоровых детей 1:3
- Если больны оба супруга – дети всегда больные
- Оба пола поражаются одинаково часто
- Не исключено кровное родство супругов
- В браке больного и носителя рождается 50% больных, больного и здорового – рождаются только здоровые

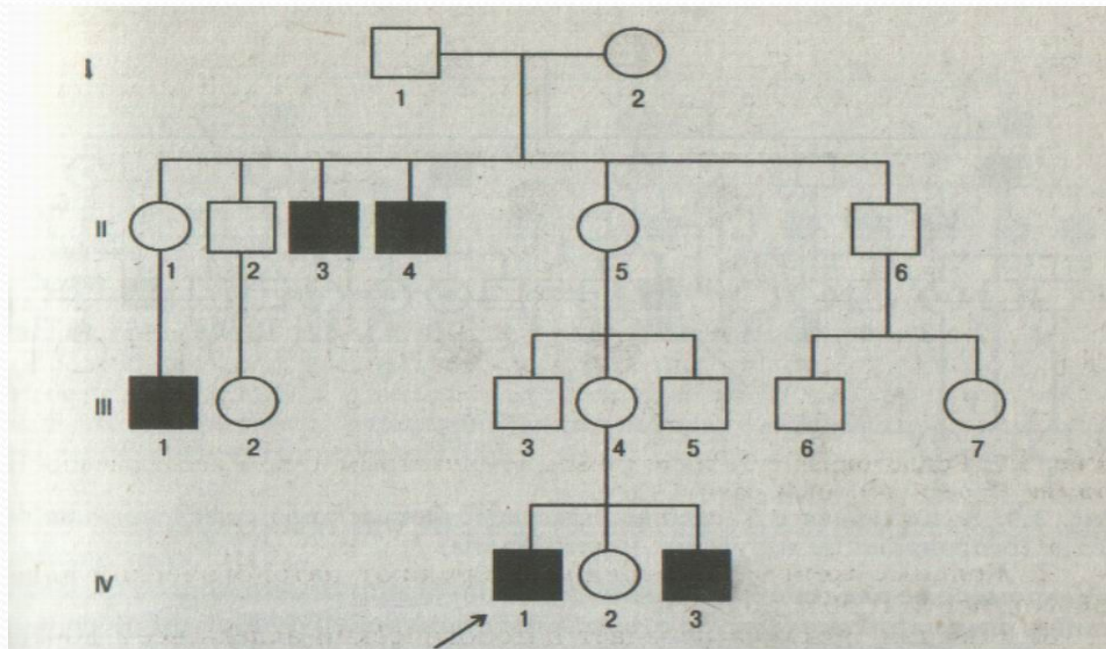
# Х-сцепленные заболевания - популяционная частота 0,25%



## Доминантное наследование (болезнь Ретта, витамин D резистентный рахит)

- Поражаются мальчики в 2 раза чаще, чем девочки
- Женщины болеют менее тяжело, передают болезнь 50% сыновьям и 50% дочерям
- Больные мужчины передают болезнь всем дочерям

# Х-сцепленные заболевания - популяционная частота 0,25%



**Рецессивное наследование** (миодистрофия Дюшенна, гемофилии, синдромы Мартина-Белла, Леш-Нихана, Хантера)

- Болеют только мальчики,
- $\frac{2}{3}$  случаев наследуются от матерей-носительниц,  $\frac{1}{3}$  - спонтанных
- Сестры больных братьев в 50% - носители мутации
- Здоровые мужчины не передают заболевание

# Другие типы наследования

**Y-сцепленные** (*нарушения сперматогенеза, рост тела, конечностей, зубов*)

**Митохондриальные болезни** (*атрофия зрительного нерва Лебера, кардиомиопатии, миоклоническая эпилепсия, митохондриальная миопатия, прогрессирующая офтальмоплегия*)

- Болезнь передается только по материнской линии
- Болеют мальчики и девочки
- Больные мужчины не передают болезнь потомству

# Эпигенетические болезни (болезни импринтинга)

**Импринтинг** - дифференциальная экспрессия генов или проявление мутации в зависимости от их родительского происхождения

Число импринтированных генов - 200-500

В настоящее время известно 10 наследственных синдромов, связанных с импринтингом (*Прадера-Вилли или Ангельмана; Видемана-Беквита; Рассела-Сильвера; синдромы однородительских дисомий*)

Импринтингу отводят важную роль в онкогенезе.

# ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА и НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

ЭТИОЛОГИЯ  
ДИАГНОСТИКА

Общие представления о работе генома

Определение понятий

Основные итоги Международного проекта  
«Геном человека»

«Генетизация» человечества XXI века

Генетический полиморфизм

Филогенез и этногенез человека

Функциональная геномика

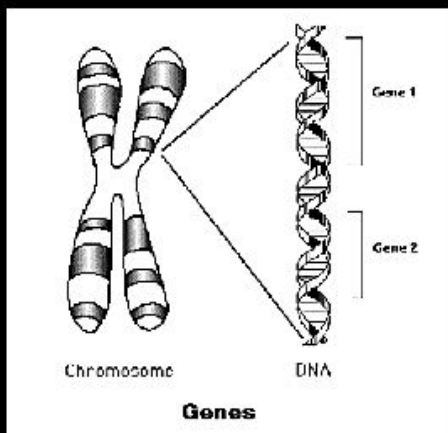
Классификация наследственных болезней

Методы диагностики

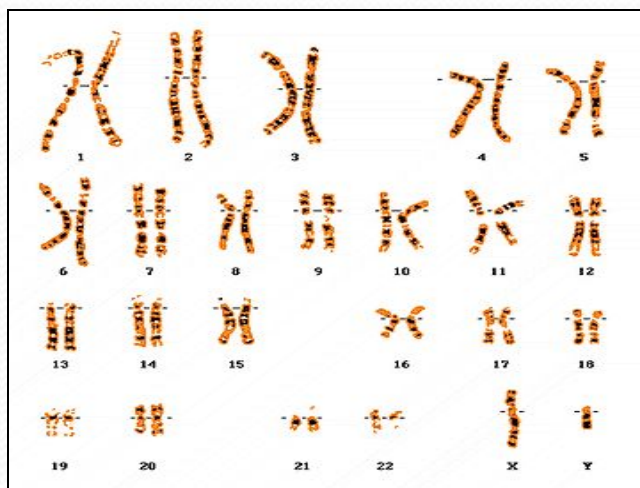
Геномика и молекулярная медицина

# ГЕНЫ И ХРОМОСОМЫ

DNA: genes on chromosomes



Все гены человека  
упакованы в 23 пары  
хромосом



$2n = 46$  ;  $1n = 23$

Эухроматин

Гетерохроматин

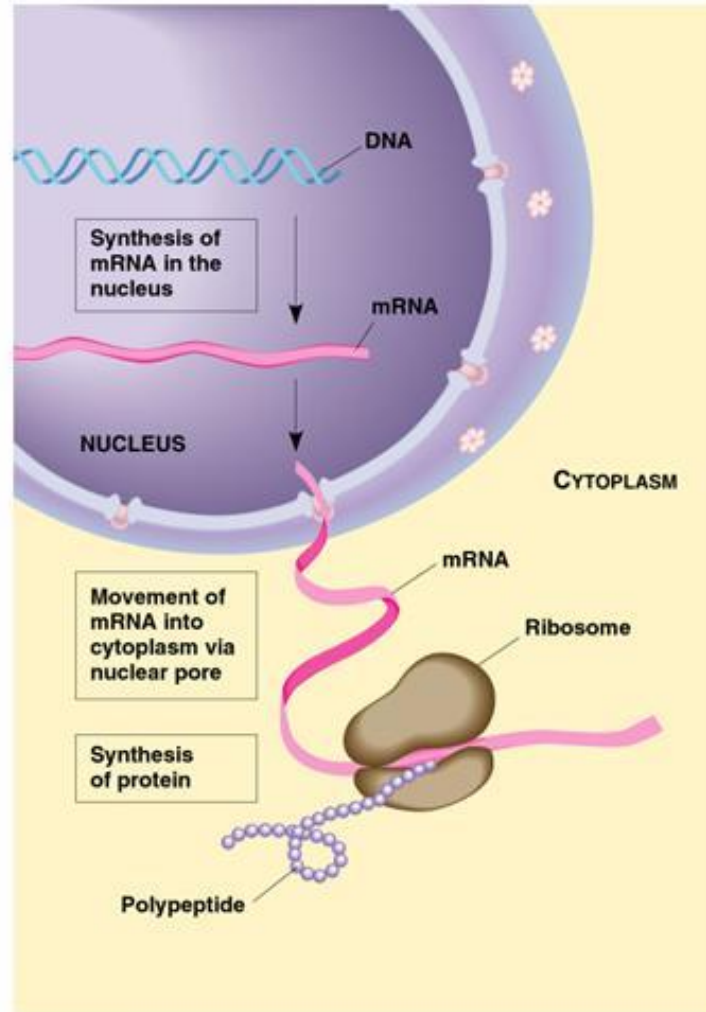


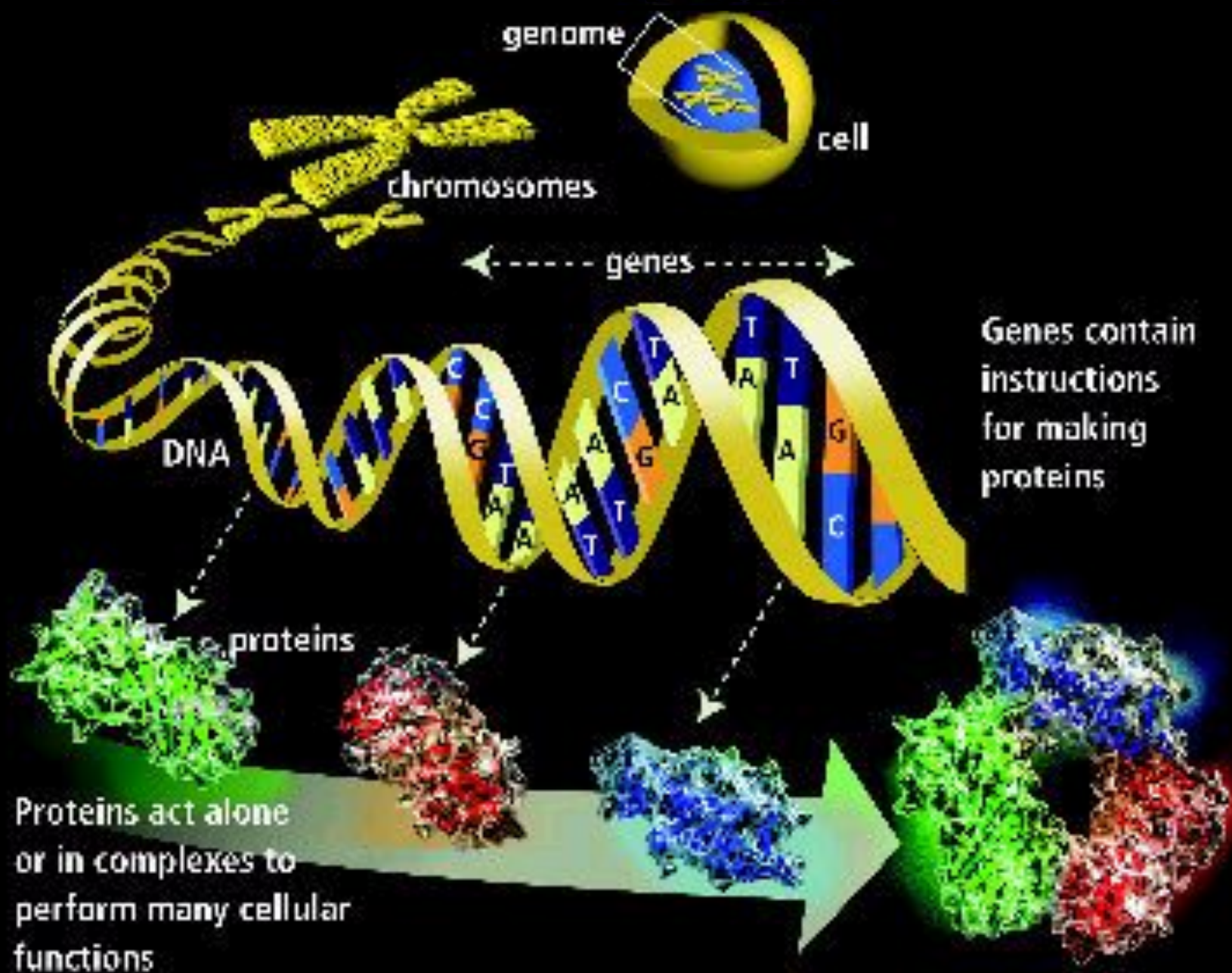
# ЭТАПЫ РЕАЛИЗАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Репликация –  
удвоение нити  
ДНК

Транскрипция–  
синтез РНК  
на матрице  
ДНК

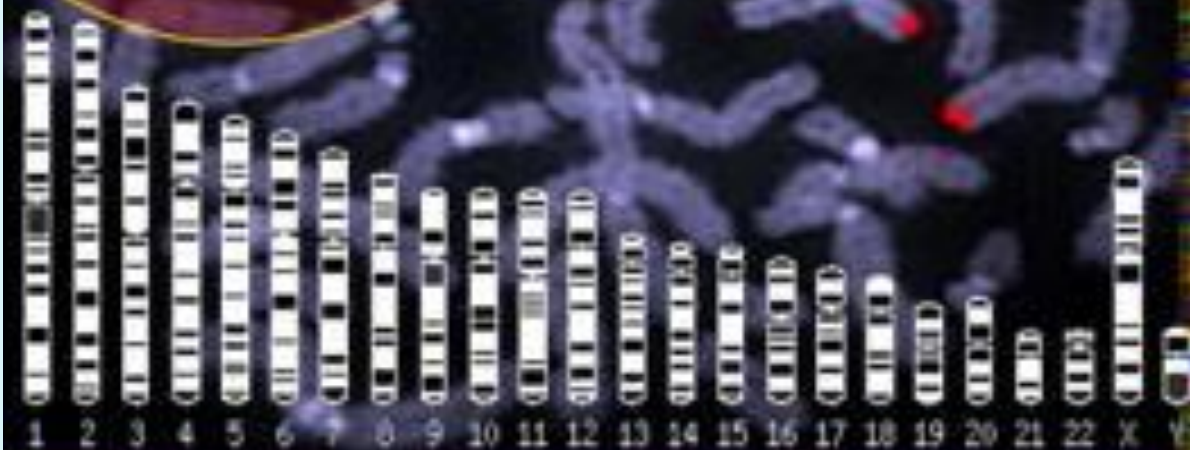
Трансляция –  
синтез белка  
на матрице  
РНК





# Finished Human Genome

## Human Genome Project



Wellcome Trust  
Sanger Institute



**ПРОЕКТ**

**ГЕНОМ  
ЧЕЛОВЕКА**

**ОФИЦИАЛЬНО**

**ЗАВЕРШЕН**

**20 апреля 2003г.**

**ИССЛЕДОВАН**

**ИЯ ГЕНОМА**

**ЧЕЛОВЕКА**

**АКТИВНО**

**ПРОДОЛЖАЮТ**

**СЯ**

# Словарь генома

1. **Геном** – весь наследственный аппарат клетки, её ДНК
2. **Секвенирование ДНК** – выяснение нуклеотидной последовательности цепочки ДНК
3. **Картирование** - определение положения гена по отношению к другим генам - **генетическое**  
к другим ДНК последовательностям - **молекулярное (позиционное)**  
к рисунку дифференциальной окраске - **хромосомное**
4. **Идентификация гена** – установление наличия гена в библиотеке кДНК, его картирование, выделение в чистом виде, клонирование вне организма

# ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА НА 2006г. ОБЩИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Длина молекулы ДНК в каждой клетке 1,5-1,7м

Просеквенировано – 99% эухроматина

Несеквенировано - 10% (9%- гетерохроматина)

Число нуклеотидов в гаплоидном наборе :

всего -  $3.164.7 \times 10^6$

в эухроматине –  $2.900 \times 10^6$

в гетерохроматине –  $0.3 \times 10^6$

Допустимая частота ошибок  $1 \times 10^4$

# ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА

Транскрибируемая часть	-	<b>28-30%</b>	<b>ДНК</b>
до РНК	-	<b>23 - 25%</b>	
до белка	-	<b>5%</b>	
Отвечает за синтез белка	-	<b>1,2%</b>	<b>всей ДНК</b>
«Факультативная» ДНК			
LTR, SINE, LINE, Transposones	-	<b>50%</b>	
короткие повторы (мини- и микро сателлитная ДНК)	-	<b>3%</b>	
Повторяющиеся последовательности	-	<b>45- 50%</b>	<b>всей ДНК</b>

# ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ

Идентичность геномов разных индивидуумов

3 - 99,9% - 0,1% - Межиндивидуальная

2006- 90,9% -10% - вариабельность

Однонуклеотидные замены (SNP) -  $10 - 12 \times 10^6$

Внутригенные (смысловые) SNP -  $3 - 5 \times 10^6$

Число картированных SNP в проекте

Гаплоидный геном (НарМар) 2006г.  $4,5 \times 10^6$

## ПЕРВАЯ ВЕРСИЯ РАЗНООБРАЗИЯ ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА

269 человек (90 белых, 90 африканцев, 89-желтых)

2005г. - 1 млн SNP, 2006г. - 4,6 млн SNP,

2008г. - 9 млн.SNP

ВСЕГО – около 22 000

Идентифицировано в библиотеке кДНК - 20 000

Картировано на хромосомах (31. 08. 07) - 10 432

Идентифицированы и исследованы на  
наличие мутаций ( 2003г.) - 1 485

По хромосомам:

хромосома 1 - 3 141

хромосома 21 - 225

хромосома 22 - 525

X- хромосома - 1 098

### РАЗМЕРЫ ГЕНА

Средний - 3 000 п.о.

Максимальный - 2.4 x 10<sup>6</sup> п.о.



# Общая классификация генов

I. РНК-гены (*mРНК, рРНК, яРНК, uРНК*)

II. Белок-синтезирующие гены

Гены домашнего хозяйства

Гены специальных функций

III Регуляторные гены (*факторы транскрипции*)

РАХ<sub>1-9</sub>; НОХ<sub>1-35</sub>; SOX<sub>1-10</sub>; SRY, др.

IV Митохондриальные гены (около 30)

# OMIM Statistics for August 31, 2007

Autosomal	X-Linked	Y-Linked	Mitochondrial	Total
<u>11176</u>	<u>517</u>	<u>48</u>	<u>37</u>	<u>11778</u>
<u>351</u>	<u>31</u>	0	0	<u>382</u>
<u>1951</u>	<u>182</u>	<u>2</u>	<u>26</u>	<u>2161</u>
<u>1464</u>	<u>132</u>	<u>4</u>	0	<u>1600</u>
<u>1979</u>	<u>142</u>	<u>2</u>	0	<u>2123</u>
<u>16921</u>	<u>1004</u>	<u>56</u>	<u>63</u>	<u>18044</u>

- **ГЕНОМ** – весь наследственный аппарат клетки, её ДНК
- **ГЕНОМИКА** – наука о структурно-функциональной организации генома, о взаимодействии генов и их продуктов в процессах онтогенеза в норме и в патологии

# ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА И "ГЕНЕТИЗАЦИЯ" ЧЕЛОВЕЧЕСТВА

XXI ВЕК

## СЕКВЕНИРОВАНИЕ ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ВСЕХ ГЕНОВ

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ  
РАЗНООБРАЗИЕ

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ  
ГЕНОМИКА

СОЦИОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ГЕНОМИКА

ГЕНОМНАЯ  
ДАКТИЛОСКОПИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ МЕДИЦИНА

МОЛЕКУЛЯРНАЯ  
ДИАГНОСТИКА

ГЕННАЯ  
ТЕРАПИЯ

ПРЕДИКТИВНАЯ  
МЕДИЦИНА

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ  
ТЕСТИРОВАНИЕ

ДОСИМПТОМАТИЧЕСКАЯ  
ДИАГНОСТИКА

ГЕНЫ  
'ВНЕШНЕЙ  
СРЕДЫ'

ГЕНЫ "ТРИГГЕРЫ"

ГЕНЫ  
МЕМБРАННЫХ  
РЕЦЕПТОРОВ

БАЗЫ  
ДНК-ДАНЫХ

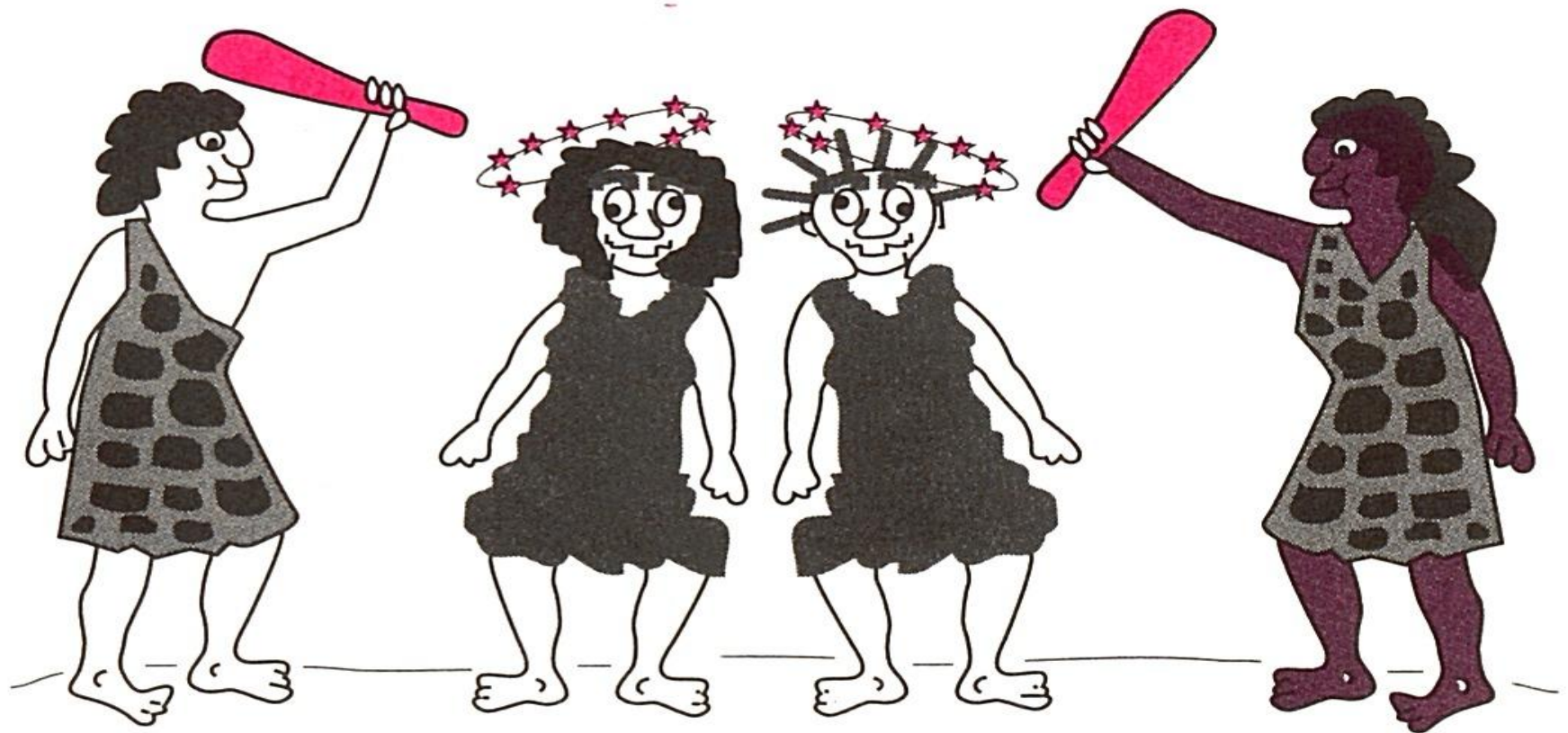
"ГЕНЕТИЧЕСКИЙ  
ПАСПОРТ"

ПОПУЛЯЦИОННЫЕ  
ЭТНИЧЕСКИЕ

СЕМЕЙНЫЕ

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ

# Первый глобальный геноцид – 30 000 лет до РХ



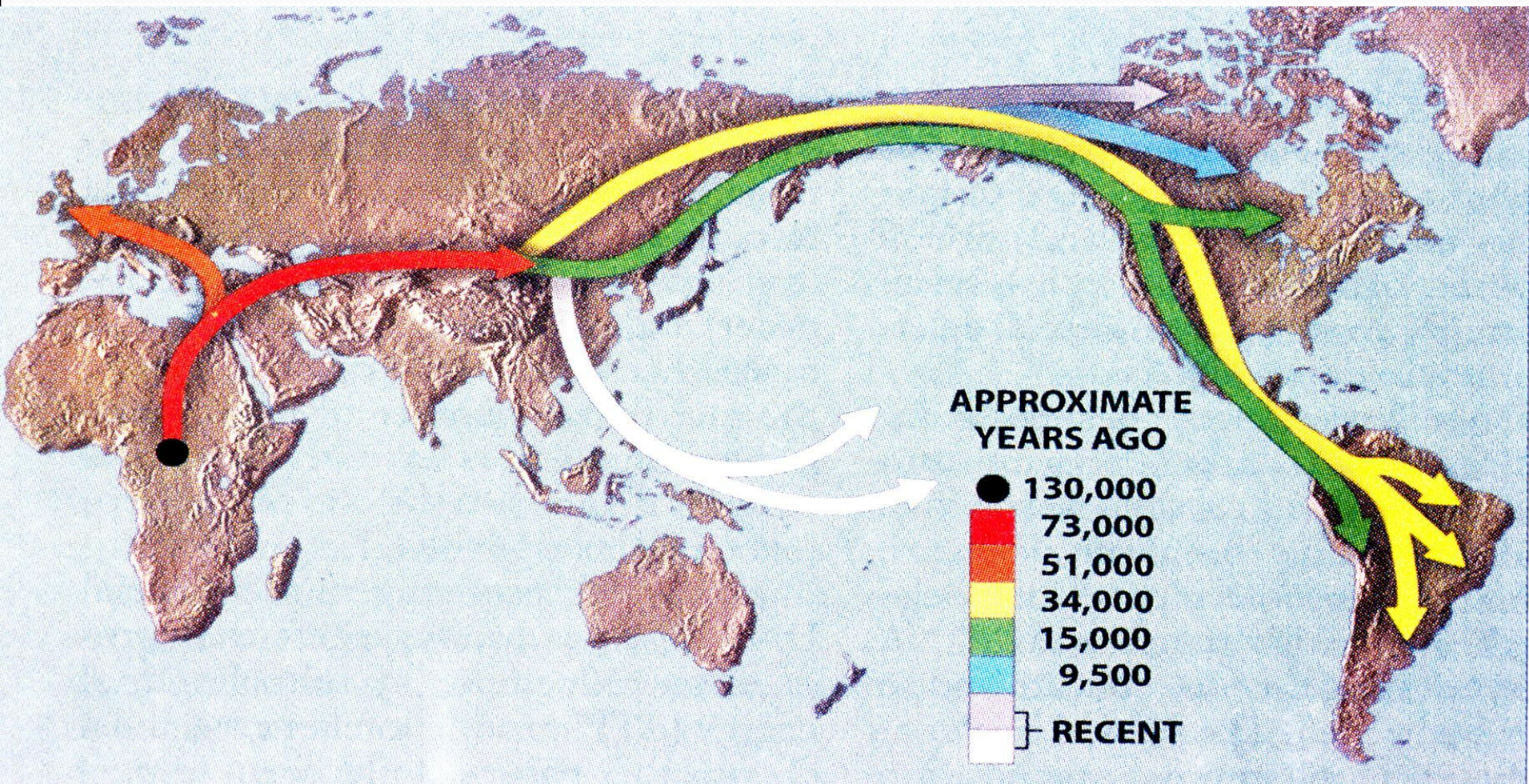
Mitochondrial  
Eve's  
Boyfriend

Neanderthals

Mitochondrial  
Eve

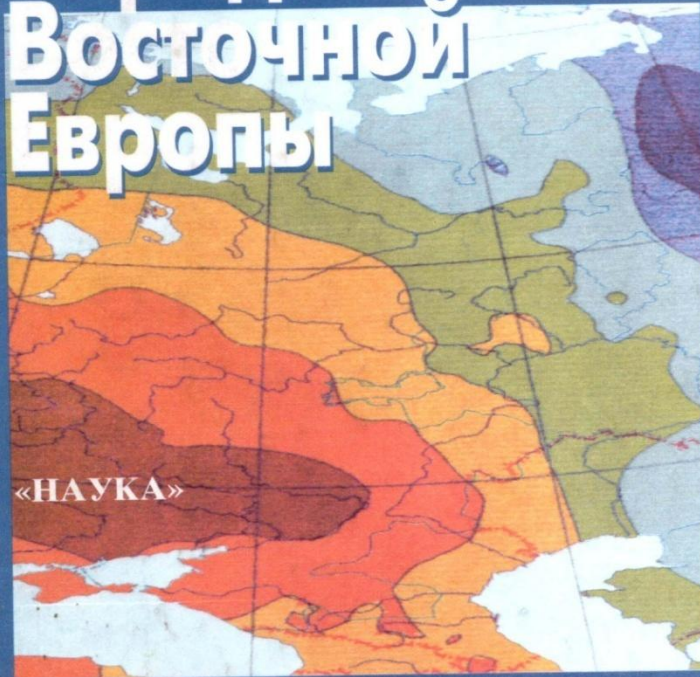
# СХЕМА ЗАСЕЛЕНИЯ ПЛАНЕТЫ «ЗЕМЛЯ»

## ВЕЛИКОЕ ПЕРЕСЕЛЕНИЕ НАРОДОВ



С. А. Лимборская  
Э. К. Хуснутдинова  
Е. В. Балановская

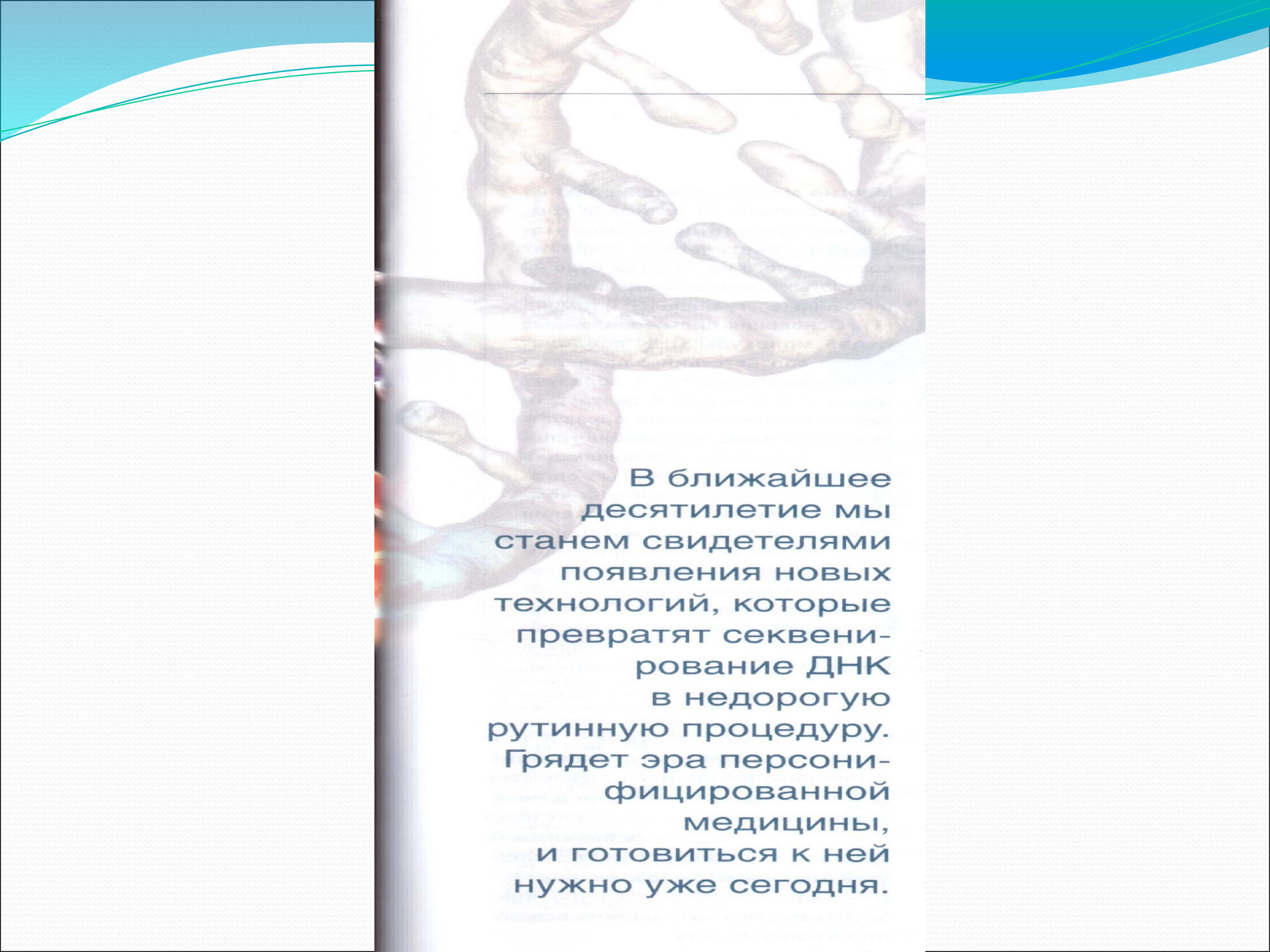
# Этногеномика и геногеография народов Восточной Европы



# НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ГЕНОМИКИ

1. «Гаплоидный геном» (HapMap) - распределение однонуклеотидных полиморфизмов в гаплоидном наборе 23 хромосом
2. «Энциклопедия ДНК-элементов» ( ENCODE) идентификация - и картирование белок - синтезирующих элементов генома человека
3. «Химическая Геномика» – создание библиотеки хим. в-в, взаимодействующих с геномом человека
1. «Геном для жизни» - особенности организации геномов патогенных микроорганизмов
2. Консорциум по структурной геномике – направленный поиск лекарств действующих на геном
3. «Геном человека и окружающая среда» - "Environmental Genome Project" - развитие предиктивной медицины и фармакогенетики
4. «Персональный геном» Дж. Черч





В ближайшее десятилетие мы станем свидетелями появления новых технологий, которые превратят секвенирование ДНК в недорогую рутинную процедуру. Грядет эра персонализированной медицины, и готовиться к ней нужно уже сегодня.

# ЧТО УЖЕ ДАЛИ МЕДИЦИНЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА?

- Идентифицированы мутантные гены всех частых моногенных и многих мультифакториальных заболеваний
- Разработаны универсальные методы диагностики наследственных болезней
- Внедрены методы геномной дактилоскопии
- Заложены основы фармакогенетики и фармакогеномики
- Внедряются методы тестирования наследственной предрасположенности (предиктивная медицина)
- Разработаны научные основы и начаты клинические испытания по генной терапии.

# Классификация мутаций

## I. ГЕНОМНЫЕ

- Диплоидный набор  $2n=46$
- Гаплоидный  $n=23$
- Полиплоидия (триплоидия  $3n=69$ ; тетраплоидия  $4n=92$ )
- Анеуплоидия (трисомия  $2n+1=47$ ; моносомия  $2n-1=45$ )

## II. ХРОМОСОМНЫЕ (делеции, дупликации, инсерции инверсии, транслокации)

## III. ГЕННЫЕ

- Точечные (сайтовые) мутации (нейтральные – SNP, нонсенс, миссенс)
- Внутригенные перестройки (делеции, дупликации, инверсии, инсерции)
- Динамические мутации
- Перемещение мобильных элементов (Alu – 300-500 по х 100 000  
Line( 6 500 по х 50 000)

# Патогенез наследственных болезней

**I. Хромосомные болезни** – дисбаланс 1000 генов одной хромосомы или её фрагментов

- Избыток генетического материала (трисомия) менее драматичен, чем его отсутствие (моносомия)
- Нарушения функции генома на уровне ДНК (дисбаланс структурных и регуляторных генов, микро - РНК), на уровне ядра (нарушения микроархитектоники ядра, локализации гетерохроматина, хромосомных территорий, пр.) - «клеточный синдром», неспецифические и специфические фенотипические проявления

**II. Генные болезни**- дефекты одного гена: природа гена (гены –господа/ гены –рабы) функция гена (место в генной сети), тип мутации ( плюс /минус -эффекты; доминантные/ рецессивные), первичный биохимический дефект

# Уровни патогенеза наследственных болезней

## I. Молекулярный: *первичный биохимический дефект*

- Отсутствие, недостаток или избыток генопродукта
- Неправильный по структуре генопродукт,
- Нарушения регуляторных взаимодействий между генами и целыми **генными сетями**

## II. Клеточный уровень:

- Нарушения метаболизма клетки, функций мембранных рецепторов, энергетики клетки:  
(*Болезни накопления - лизосомные болезни, мукополисахаридозы*)

## III. Тканевой и органной уровни

- Первичная и вторичная гетерогенность (плейотропия) наследственных болезней

# Диагностика хромосомных заболеваний

## Цитогенетическая диагностика. Этапы ::

Приготовление метафазных пластинок

Окраска препаратов

Кариотипирование хромосомных препаратов

## Специальные методы:

Гибридизация *in situ*: варианты FISH, ДНК-зонды,

Метод CGH (Comparative Genome Hybridization)

Молекулярная диагностика хромосомных болезней

# Кариотипирование с применением компьютерных программ

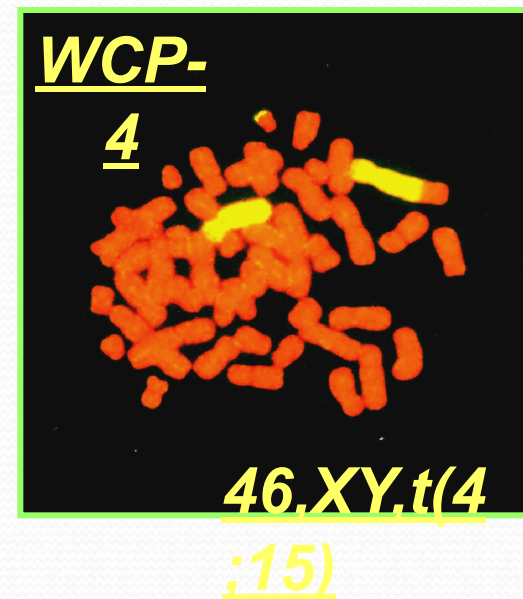
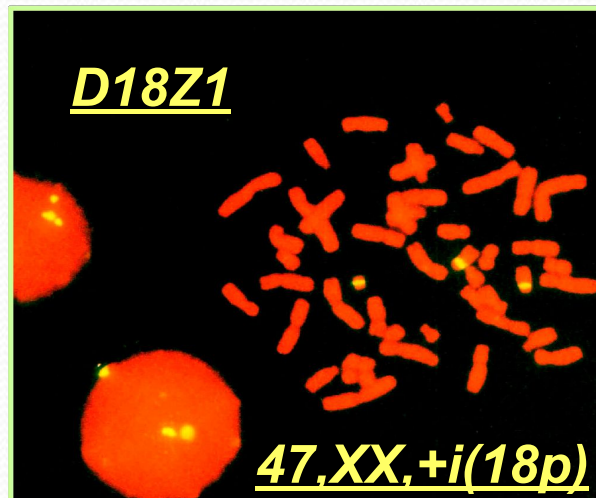
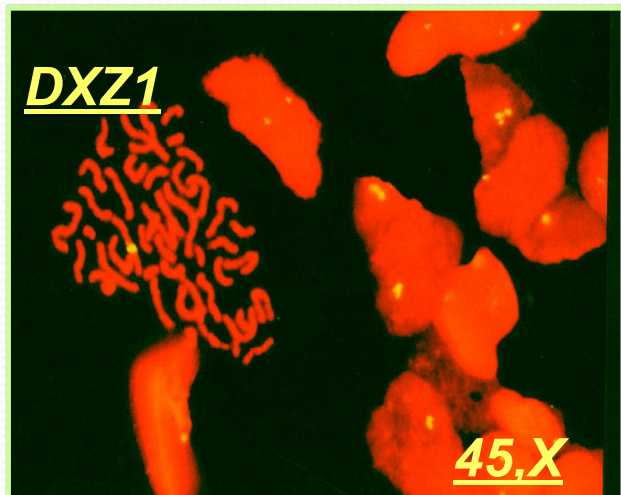
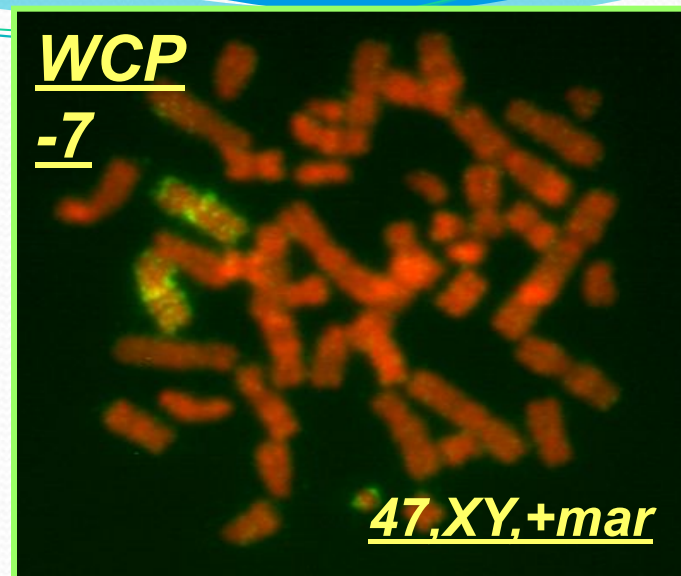
*	Класс	Объект	Площадь	Длина	Длина це
1	6	6	784.000	49.591	5.228
2	19	19	230.000	19.453	1.965
3	8	8	665.000	47.487	4.674
4	10	10	687.000	45.831	4.593
5	1	1	952.000	58.684	6.648
6	3	3	990.000	75.472	7.484
7	22	22	183.000	18.867	2.080
8	X	X	692.000	51.192	5.313
9	2	2	923.000	75.398	7.429
10	11	11	500.000	40.100	4.052
11	21	21	206.000	18.147	1.956

Для того, чтобы получить помощь, нажмите F1

255 1:1 47 Kario Автомат. кариотипиров

# FISH

с хромосом-  
специфическими ДНК-  
пробами  
на “прямых” препаратах  
из хориона/плаценты





# Диагностика генных болезней

- Объектом исследования является молекула ДНК
- ДНК-диагностика возможна на любой стадии онтогенеза
- Два варианта ДНК-диагностики:
  - прямая – детекция мутаций
  - непрямая – идентификация ДНК-маркера, сцепленного с мутацией или с мутантным геном

## ПРИНЦИПЫ ДНК-ДИАГНОСТИКИ

- Комплементарность пар оснований
- Разделение цепей ДНК при нагревании - **денатурация**
- Объединение комплементарных цепей при охлаждении – **ренатурация**
- Наличие специфических эндонуклеаз
- Разделение ДНК-фрагментов электрофорезом в гелях
- Полимеразная цепная реакция - ПЦР

Для каждой НБ характерен свой тип мутаций,  
свой алгоритм ДНК-диагностики

# Методы детекции мутаций

## *I. Поиск неизвестных мутаций*

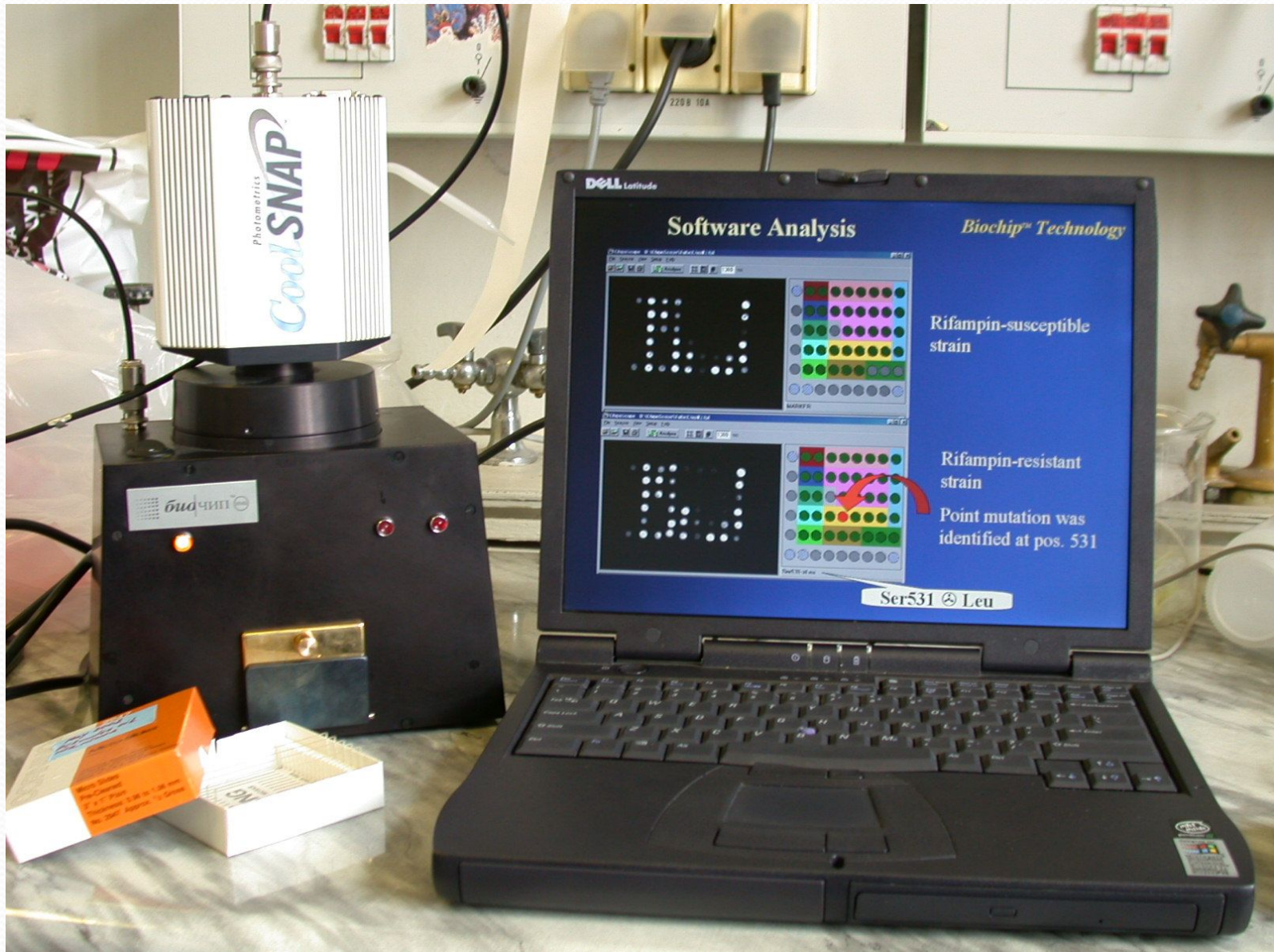
- конформационный полиморфизм одноцепочечных фрагментов -SSCP
- электрофорез в денатурирующем градиентом геле DGGE
- химическое расщепление некомлементарных сайтов-СМС
- анализ гетеродуплексов -НА
- прямое секвенирование -DS

## *II. Идентификация известных мутаций*

- Блот - гибридизация по Саузерну (1975)
- Полимеразная цепная реакция -ПЦР (1985)
- Диагностика с помощью биочипов ( 2 000)

# Технология микробиочипов

Институт молекулярной биологии им.В.А.Энгельгардта РАН, Москва



# МОНОГЕННЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ,

## Часть 1

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ	ЛОКАЛИЗАЦИЯ ГЕНОВ	ТИП МУТАЦИИ	МЕТОД ДНК ДИАГНОСТИКИ
<b>X сцепленные</b>			
1. Гемофилия А	Xq28	Инверсия	Прямой и косвенный методы
2. Гемофилия В	Xp27.1-p27.2	Точковые	Косвенный метод
3. Мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера	Xp21.2	Делеции Инсерции	Прямой и косвенный методы
4. Синдром ломкой X-хромосомы	Xq27.3	Экспансия повторов	Прямой и косвенный методы
5. Болезнь Нихана	Xq26-q27.2		Косвенный метод
6. Болезнь Цеш-Барна	Xq11-q12	Экспансия повторов	Прямой метод
7. Болезнь Хантера	Xq28		Косвенный метод
8. Агаммаглобулинемия	Xq21.3-q22		Косвенный метод
9. сцепленная нервальная амиотрофия (синдром Сваера)	Xq13.1		Косвенный метод

# МОНОГЕННЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ,

## Часть 2

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	ЛОКАЛИЗАЦИЯ ГЕНОВ	ОСНОВНОЙ МУТАЦИЙ	МЕТОД ДНК ДИАГНОСТИКИ
<b>Аутосомные</b>			
10. Муковисцидоз	7q31.2	Точковые	Прямой и косвенный методы
11. Фенилкетонурия	12q24.1	Точковые	Прямой и косвенный методы
12. Адено-генитальный синдром	6p21.3	Точковые	Прямой и косвенный методы
13. Миотоническая дистрофия	19q13.2-q13.3	Экспансия повторов	Прямой метод
14. Виллебранда	12pter--p12		Косвенный метод
15. Болезнь Хорея Гентингтона	4pter-p16.3	Экспансия повторов	Прямой метод
16. Вердника – Боффермана	5q13	Делеции	Прямой метод
21. Гепато-лентикулярная дегенерация (Болезнь Вильсона – Коновалова)	13q14.3-q21.1		Косвенный метод

# ЧТО ДАДУТ МЕДИЦИНЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНОМА В "ПОСТГЕНОМНУЮ" ЭРУ ?

- Идентификацию генов и генных сетей частых мультифакториальных заболеваний;
- Диагностику заболеваний по экспрессионным профилям тысяч генов;
- Диагностику наследственной предрасположенности по тестированию аллельных вариантов "смысловых" SNPs;
- Внедрение предиктивного генетического тестирования семей с высоким риском частых мультифакториальных болезней;
- Создание индивидуальных, семейных и специализированных баз ДНК-данных (генетический паспорт беременной, спортсмена, призывника и пр.);
- Создание новых лекарств направленного действия для индивидуальной молекулярной терапии.

# Выводы

1. Геном человека полностью расшифрован
2. Картированы на хромосомах свыше 10 000 генов, идентифицировано более 20 000 генов, в том числе гены всех частых наследственных болезней
3. Результатом расшифровки генома явилась молекулярная медицина,
4. НБ – результат мутаций на уровне генома, хромосом и ДНК
6. Патогенез НБ включает нарушения функций генома на уровне ДНК, клетки, тканей и целого организма
7. Диагностика хромосомных болезней – цитогенетический анализ
8. Диагностика генных болезней – молекулярно-генетический анализ