

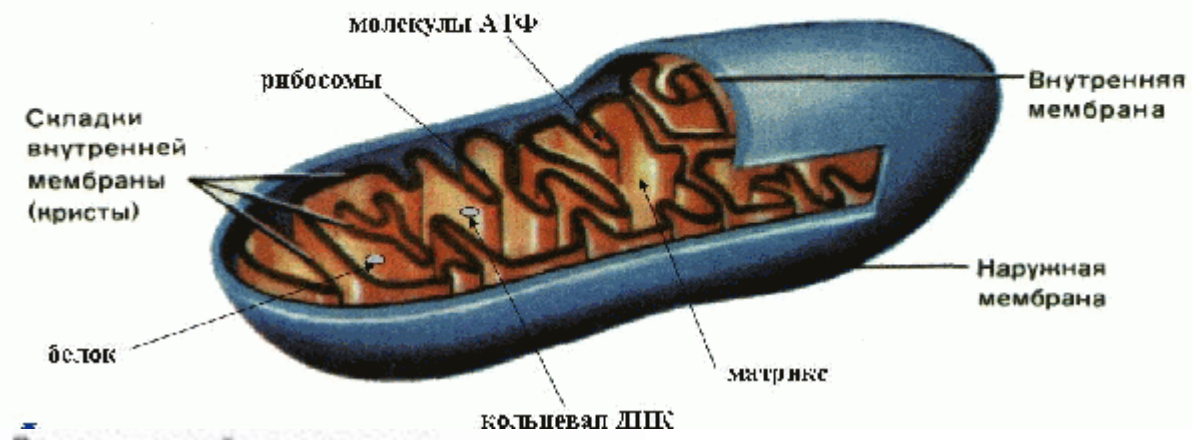
Геном человека: уровни организации и методы исследования. Структурно-функциональные особенности хромосом человека. Карты хромосом человека.

## План лекции:

1. Митохондриальный геном человека (митохондриальные гены, митохондриальный генетический код)
2. Структурно-функциональная организация ядерного генома человека (гены и геноподобные последовательности, внегенная ДНК).
3. Структурно-функциональные особенности хромосом человека. Карты хромосом человека.

# Митохондрии

Открыл в 1890 году Рихард Альтман



**Геном человека**, равно также как и геном любого другого вида животных, **состоит из двух геномов** –

- **сложного ядерного генома и**
- **менее сложно организованного генома митохондрий.**

Ядерный геном человека содержит огромный объем генетической информации – около 3000 мегабаз (Мб), – часть из которой кодирует **первичную структуру белков**, синтезируемых на свободных цитоплазматических или мембраносвязанных рибосомах.

Митохондриальный геном имеет относительно небольшой размер – около 16,6 килобаз (Кб), – и кодирует все **митохондриальные рибосомальные и транспортные РНК**, а так же часть **белков**, которые **необходимы для нормального функционирования митохондрий.**



Рис. 1. Организация генома человека.

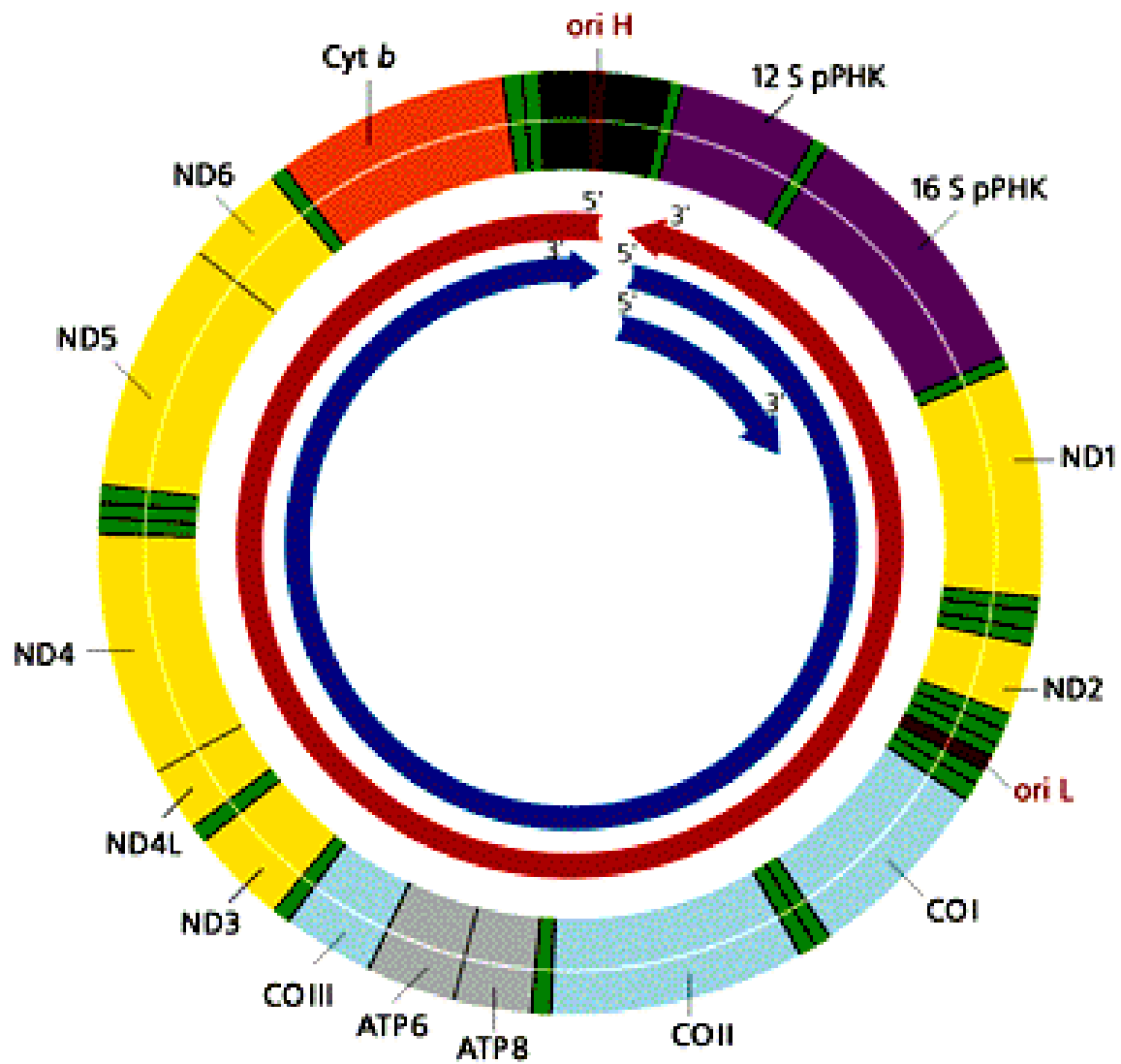
# Митохондриальный геном человека

- Митохондриальная ДНК человека это **кольцевая двухцепочечная молекула** размером 16569 пар оснований.
- В молекуле ДНК митохондрий различают **тяжелую H-цепь и легкую L-цепь**. Обе эти цепи на 44% **обогащены Г и Ц** (в H-цепи преобладает Г, в L-цепи – Ц).
- Кроме того, на одном участке к двухцепочечной кольцевой молекуле митохондриальной ДНК комплементарно присоединен небольшой фрагмент ДНК размером 7S (так называемая **D-петля**), благодаря чему она становится **трехцепочечной**.
- В любой ядросодержащей клетке человека имеются **тысячи копий молекул митохондриальной ДНК**. В связи с этим, не смотря на то, что одна молекула митохондриальной ДНК примерно в 8000 раз **легче** ДНК любой средней хромосомы ядра, в сумме вся митохондриальная ДНК занимает примерно **0,5%** от общего количества ДНК ядросодержащей соматической клетки.

# Митохондриальный геном человека

## Митохондриальные гены

- Первичная структура митохондриальной ДНК человека была полностью определена в **1981** году благодаря работам группы исследователей под руководством Андерсона С., а повторное секвенирование было осуществлено в **2001 г.**
- В отличие от ядерной ДНК в митохондриальной ДНК **обе цепи являются смысловыми** и содержат 37 генов: 28 генов локализовано в *H*-цепи и 9 генов – в *L*-цепи



5' → 3'    транскрипт L-цепи

5' → 3'    длинный и короткий транскрипты H-цепи



## **H-цепь мтДНК кодирует:**

- 2 рРНК (16S и 23S),
- 14 тРНК,
- 6 субъединиц НАДН-дегидрогеназы (субъединицы 1-4, 4L и 5),
- 3 субъединицы цитохром с-оксидазы (субъединицы 1-3),
- субъединицы 6 и 8 АТФ-азного комплекса
- субъединицу убихинон-цитохром с-редуктазы (цитохрома *b*).

## **L-цепь содержит гены:**

- 8 тРНК
- 1 белок-кодирующий ген – ген субъединицы 6 НАДН-дегидрогеназы.

Таким образом, в митохондриальном геноме имеется информация о 2 рРНК, входящих в состав митохондриальных рибосом, 22 тРНК, принимающих участие в биосинтезе белков на митохондриальных рибосомах, и 13 структурных белках, которые входят в состав четырех (из пяти) дыхательных комплексов. Все остальные белки, необходимые для нормальной работы митохондрий, **кодируются ядерными генами и синтезируются на цитоплазматических рибосомах.**

**В связи с этим функционирование митохондрии происходит при постоянном диалоге между ее геномом и геномом ядра.**

# Митохондриальный геном человека

## Отличительные особенности:

- компактность. Примерно 93% мтДНК является кодирующей, что обеспечивает очень **высокую плотность генов**. Все кодирующие последовательности расположены прямо друг за другом и разделены лишь несколькими некодирующими нуклеотидами. Два гена, кодирующих субъединицы 6 и 8 АТФ-азного комплекса, перекрываются.
- интроны отсутствуют
- порядок расположения генов. Вслед за кодирующей последовательностью почти всегда находится ген тРНК. Например, в тяжелой цепи гены идут в следующем порядке: тРНК фенилаланина – ген 16S рРНК – тРНК валина – ген 23S рРНК – тРНК лейцина – ген субъединицы 1 НАДН-дегидрогеназы и т. д.
- Полностью некодирующей в митохондриальном геноме является только ДНК D-петли.

D-петля – это небольшой фрагмент ДНК, который комплементарно спарен с H-цепью. В функциональном отношении ДНК D-петля обеспечивает инициацию репликации и транскрипции митохондриального генома.

И при репликации и при транскрипции мтДНК **первой** **начинает реплицироваться тяжелая цепь**. Инициация происходит в области D-петли, а синтез дочерней H-цепи идет по L-цепи как матрице. Синтез L-цепи идет в направлении, обратном синтезу дочерней H-цепи, при этом матрицей является исходная тяжелая цепь.

- В отличие от ядерных генов, которые считываются независимо друг от друга, информация с митохондриальных генов переписывается на единый мультигенный транскрипт. В последующем зрелые молекулы РНК получают путем разрезания этого мультигенного транскрипта.

# Митохондриальный геном человека

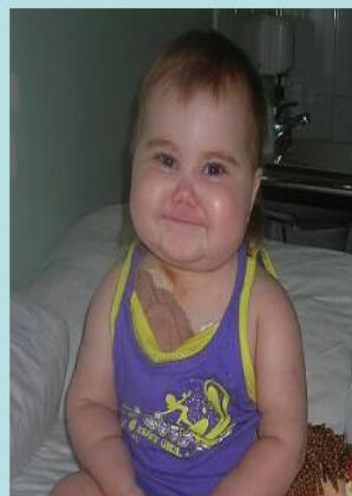
- Митохондриальный генетический код отличается от ядерного.

Первая такая особенность была обнаружена в 1979 году. Так, в митохондриях человека кодон **АУА-метионин**, вместо изолейцина в стандартном коде. Кодоны **АГА** и **АГГ**, в стандартном коде кодирующие аргинин, являются **стоп-кодонами**, а кодон **УГА**, в стандартном коде являющийся стоп-кодоном, кодирует **триптофан**.

- несколько митохондриальных генов не имеют стоп-кодонов, терминирующий кодон УАА вставляется в соответствующую РНК только на этапе сплайсинга.
- Для цитоплазматических рибосом необходимо не менее 32 различных тРНК, чтобы распознать все смысловые кодоны (61). Для митохондриальных рибосом достаточно 22 тРНК для распознавания 60 кодонов. Оставшиеся четыре кодона (УАГ, УАА, АГА и АГГ) не могут быть распознаны тРНК и функционируют как стоп-кодоны.

# Митохондриальный геном (М-хромосома)

- ADPD - Болезнь Альцгеймера/болезнь Паркинсона
- DEAF - Нейросенсорная потеря слуха
- LHON - Наследственная нейроофтальмопатия Лебера и дистония
- MELAS - Митохондриальная миопатия, энцефалопатия,
- MERRF - Миоклональная эпилепсия в сочетании с необычно красными мышечными волокнами
- NARP - Нейропатия, атаксия и пигментный ретинит
- PEM - Летальная прогрессирующая энцефаломиопатия



# Структурно-функциональная организация ядерного генома

- **ДНК ядерного генома составляет примерно 99% от всего количества клеточной ДНК.** В каждой диплоидной соматической клетке человека с 46 хромосомами содержится около 6 пг ДНК, а общая длина гаплоидного набора из 23 хромосом составляет по разным оценкам от  $3,2 \times 10^9$  до  $3,5 \times 10^9$  пар нуклеотидов.
- В среднем на одну хромосому приходится примерно 130 Мб ДНК, но в пределах кариотипа эта величина колеблется от 55 Мб (21-я пара хромосом) до 250 Мб (1-я пара хромосом).
- В ядре каждой соматической клетки человека содержится 23 пары хромосом: на каждую хромосому приходится по одной молекуле ДНК. Длина всех 46 молекул ДНК в одной клетке человека равна **почти 2 м**, количество нуклеотидных пар составляет 6,4 млрд. Общая длина ДНК во всех клетках человеческого тела (их примерно  $5 \times 10^{13}$ ) составляет  $10^{11}$  км, что почти в тысячу раз больше расстояния от Земли до Солнца. Число генов у человека находится в пределах от 30 до 40 тысяч.
- "бессмысленные" участки – это **значительная часть генома 95%**
- 32 тысячи генов - 5% генома
- мы знаем многое о структуре и немного о функциях.



Рис. 1. Организация генома человека.

## Классификация ядерных генов человека.

Принцип, положенный в основу классификации	Класс генов	Примеры
Функция	Класс I	Гены, кодирующие 5,8S-, 18S- и 28S-рРНК
	Класс II	Все белок-кодирующие гены, все U-РНК (за исключением U6-РНК)
	Класс III	Все тРНК, 5S-рРНК, 7SL-РНК и U6-РНК
Характер экспрессии	Гены "домашнего хозяйства"	Все гены, обеспечивающие нормальное функционирование любого типа клеток
	Тканеспецифические гены	Все гены, функционально активные только в определенных типах клеток (тканей) и только на определенных стадиях онтогенеза

# Геномная организация ядерных генов человека

- **Частично перекрывающиеся гены**
- **Гены внутри других генов**
- **Мультигенные семейства**— это совокупность неаллельных генов, псевдогенов, усеченных генов и генных фрагментов, которые имеют высокую степень гомологии между собой и общее эволюционное происхождение.

**Организация рибосомальных генов человека.** У человека известно 4 вида рибосомальной РНК: 5S, 5,8S, 18S и 28S рРНК. В ядерном геноме единицы транскрипции рибосомальной ДНК образуют кластеры из длинных tandemных повторов, локализованных в области ядрышкового организатора на коротком плече каждой из пяти акроцентрических хромосом человека: 13, 14, 15, 21 и 22. Общее число таких кластеров равно примерно 150-200 копиям на гаплоидный геном.

**Организация  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобиновых генов человека.** Молекула гемоглобина человека состоит из двух пар глобиновых цепей, к каждой из которых в специфическом участке присоединяется молекула небелковой природы - **гемогруппа, или гем**. У человека обнаружено не менее 8-и видов нормальных глобиновых молекул ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $A\gamma$ ,  $G\gamma$ ,  $TA\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  и  $\zeta$ ), которые различаются между собой по аминокислотному составу. Объединяясь попарно, они образуют несколько форм гемоглобина, взаимозаменяющих друг друга во время онтогенеза.

**Организация генов HLA.** Гены главного комплекса гистосовместимости человека (*HLA*, от англ. human leukocyte antigens) кодируют белки трех классов: два класса (класс I и класс II) антигенов гистосовместимости и один класс (класс III) белков, участвующих в различных иммунологических реакциях.



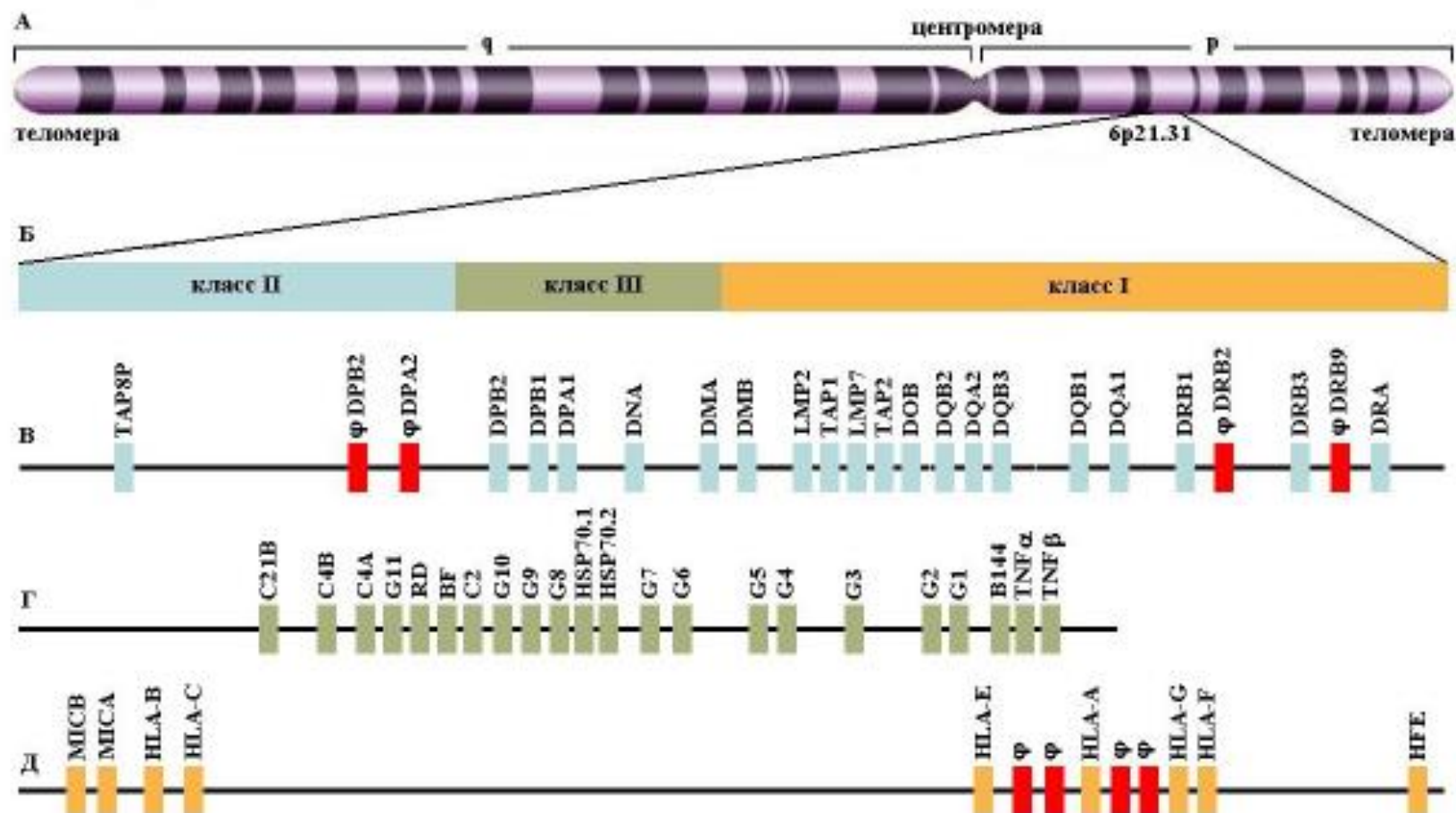


Рис. 10. Организация *HLA*-региона. А) Хромосомная локализация *HLA*-региона. Б) Локализация кластеров генов *HLA* внутри *HLA*-региона. В) Организация кластера генов *HLA* класса II. Г) Организация кластера генов *HLA* класса III. Д) Организация кластера генов *HLA* класса I.



Рис. 1. Организация генома человека.

# Некодирующая ДНК

Некодирующая ДНК составляет **90%** от всей фракции геномной ДНК ядра, которая организована в гены и геноподобные структуры.

Она представлена:

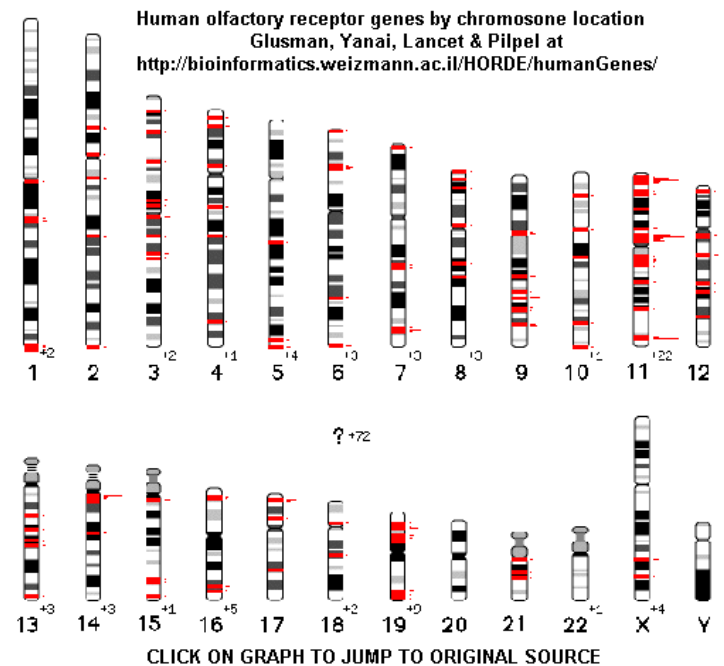
- псевдогенами,
- фрагментами генов,
- усеченными генами и
- интронами.

По-видимому, происхождение некодирующей ДНК тесно связано с процессами образования мульти- и супергенных семейств.

**Псевдоген** – это последовательность ДНК, которая обладает высокой степенью **гомологии с нормальным неаллельным геном**, но сама по себе функционально **не активна**. К настоящему моменту открыто и

изучено несколько классов псевдогенов:

- неэкспрессирующиеся непроцессированные,
- экспрессирующиеся непроцессированные,
- неэкспрессирующиеся процессированные и
- экспрессирующиеся процессированные псевдогены.



# Фрагменты генов

Генный фрагмент – это очень маленький сегмент функционального гена, не связанный ни с 5'-лидерной, ни с 3'-трейлерной областью транскрипционной единицы. Чаще всего такой локус соответствует и равен какому-нибудь **одному экзону многоэкзонного нормального гена**. Так же как и усеченные гены, генные фрагменты часто встречаются в составе сцепленных мультигенных семейств.

# Усеченные гены

Секвенс-анализ ядерного генома человека показал, что регионы хромосом, соответствующие сцепленным мультигенным семействам, часто содержат небольшие последовательности, гомологичные или идентичные 5'- или 3'-концам функциональных генов. Такие короткие нуклеотидные последовательности были названы **усеченными генами**.

**Интрон** – некодирующий фрагмент ДНК, который разделяет два соседних экзона. Во время экспрессии гена интроны, подобно экзонам, транскрибируются в РНК, но в дальнейшем удаляются при сплайсинге этой молекулы.

**У человека известно лишь немного генов, которые лишены интронов:**

- митохондриальные гены
- несколько групп ядерных генов: гены гистонов, гены малых РНК, гены гормональных рецепторов, процессированные копии интронсодержащих генов.
- В большинстве своем гены человека имеют мозаичную структуру, т. е. состоят из экзонов и интронов. Причем из 4-х известных групп интронов **в генах человека обнаружена только одна – сплайсингосомные (классические) интроны.**
- **Общая длина интронов гена обычно превышает суммарную длину его экзонов в 2-10 и большее количество раз.**
- **Интроны располагаются в единицах транскрипции не случайным образом.** В генах тРНК они локализуются всегда в одном и том же месте: через один нуклеотид от 3'-конца антикодона. В белок-кодирующих же генах интроны чаще всего находятся между сегментами, которые кодируют отдельные структурные или функциональные домены белка.
- Наиболее характерной отличительной чертой всех интронов является **наличие консервативных последовательностей вблизи их 5'- (левой, или донорной) и 3'- (правой, или акцепторной) концов** (т. е. на стыках интронов и экзонов, или в сайтах сплайсинга).

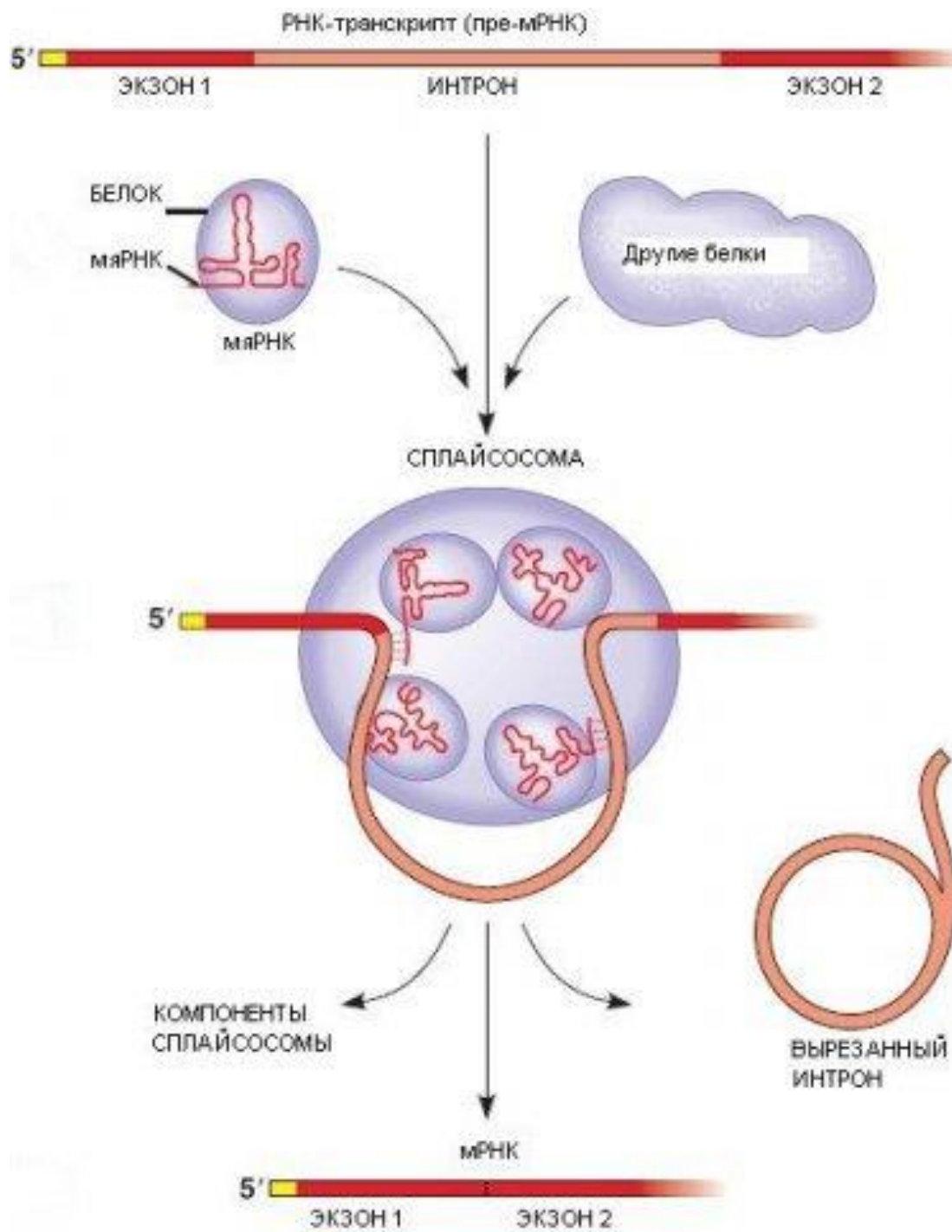






Рис. 1. Организация генома человека.

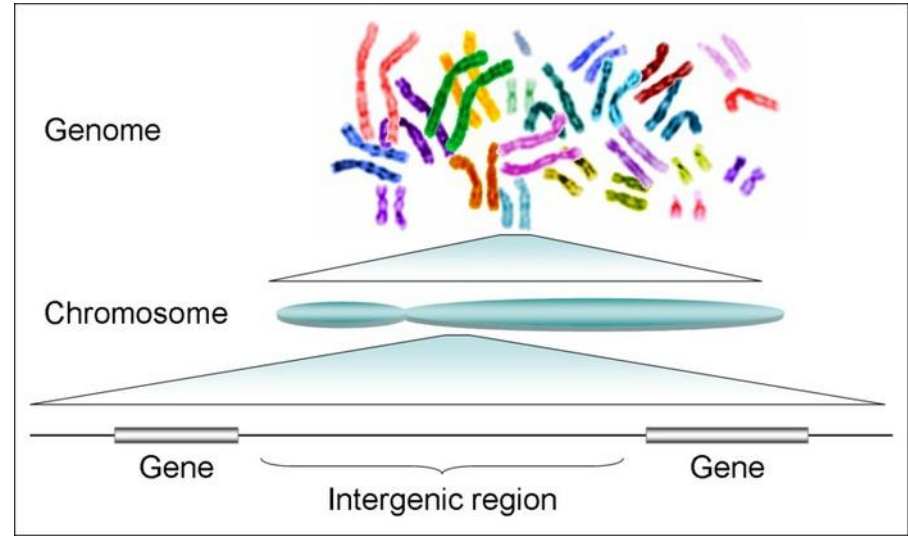
# Внегенная ДНК

Внегенную ДНК, на долю которой приходится примерно 70% от всего количества ДНК ядерного генома человека, принято делить на последовательности:

- уникальные,
- низко-
- умеренно-
- высокоповторяющиеся

Функции:

- участие в регуляции экспрессии генов,
- участие в процессинге РНК,
- структурная функция,
- повышение точности гомологичного спаривания и рекомбинации, успешной репликации ДНК,
- носитель принципиально иного генетического кода с неизвестной функцией.



Умеренно- и высокоповторяющиеся последовательности ядерного генома человека.

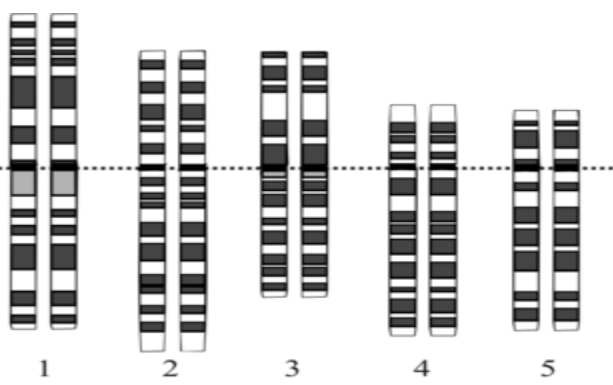
Класс	Подкласс	Семейство
Тандемно повторяющиеся последовательности ДНК	Сателлитная ДНК	Сателлит I Сателлит II Сателлит III Альфа-сателлитная (альфондная) ДНК Бета-сателлитная ДНК
	Минисателлитная ДНК	Гипервариабельная минисателлитная ДНК Теломерная минисателлитная ДНК
	Микросателлитная ДНК	
Диспергированно повторяющиеся последовательности ДНК	<i>SINEs</i>	Alu-повторы
	<i>LINEs</i>	<i>LINE-1 (L1, Kpn)</i>
	Другие	<i>MER, THE-1, HERV/RTL</i>

# Структурно-функциональные особенности хромосом человека

До 1956 г. считалось, что кариотип человека ( $2n$ ) состоит из 48 хромосом.

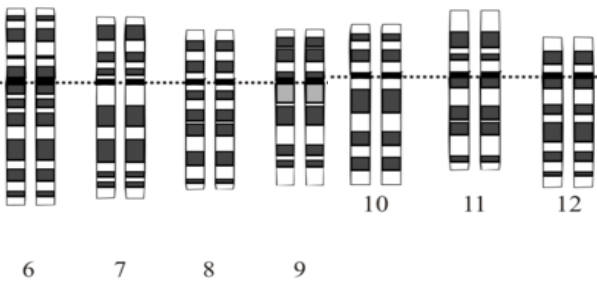
Однако после усовершенствования цитологической техники Д. Тийо и А. Ливан выяснили, что в норме в соматических клетках мужчины имеются 22 парные аутосомы и одна пара гетероморфных половых хромосом — X и Y, т. е. всего  $2n = 46$ .

- При обработке клеток с целью изучения хромосом применяют **колхицин, который тормозит стадию анафазы**, в результате чего дочерние хромосомы не расходятся к полюсам и имеют вид **X-образных фигур**. Для того, чтобы, избежать скученности в метафазе, хромосомы до фиксации клетки предварительно выдерживают в гипотоническом физиологическом растворе, в результате чего клетки разбухают и хромосомы в метафазе рассредоточиваются. Изучение хромосом проводят на давленных препаратах.
- **Наиболее удобным объектом для изучения хромосом человека является культура размножающихся клеток костного мозга, периферической крови или кожи.**
- **Все 22 пары гомологичных хромосом получили номера и распределены по группам, соответственно длине и расположению центромеры, также определены половые хромосомы X и Y.**



Группа А (1-3 пары): крупные хромосомы, отличимые друг от друга; метацентрические.

Группа В (4-5): крупные хромосомы, мало отличимые друг от друга; субметацентрические.

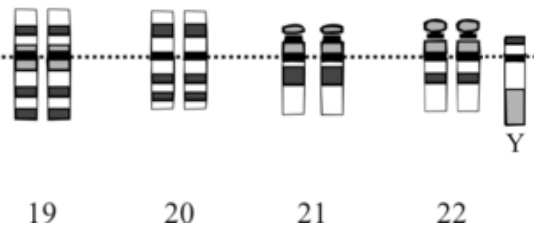


Группа С (6-12): хромосомы средних размеров, трудно отличимые друг от друга; субметацентрические. С хромосомами этой группы сходна X-хромосома.

Группа D (13-15): хромосомы средних размеров, акроцентрические, спутничные.



Группа Е (16-18): короткие хромосомы; у 16 центромера почти в середине- метацентрическая, у 17-18 – центромеры смещены.



Группа F (19-20): мелкие, центромеры посередине;

Группа G (21-22): самые маленькие, акроцентрические. 21 имеет сателлит на коротком плече. С хромосомами группы G сходна Y-хромосома.

## Структурно-функциональные особенности хромосом человека

**Геном человека секвенировали в 2003 г**, т.е. к пятидесятилетнему юбилею открытия двойной спирали ДНК (1953), а планировалось к 2005 г.

В 1989 г. и в США, и в СССР начинают функционировать научные программы по молекулярному изучению генома человека.

В 1999 г. возникла Международная организация по изучению генома человека (HUGO, Human Genome Project), вице-президентом которой несколько лет был академик А.Д. Мирзабеков. **Это один из самых дерзновенных, дорогостоящих и потенциально важных проектов в истории цивилизации.** Если в 1990 г. на него было потрачено около 60 млн долларов в целом, то в 1998 г. одно только правительство США израсходовало 253 млн долларов, а частные компании – и того больше.

# Структурно-функциональные особенности хромосом человека

- В 1989 г в СССР по решению правительства было открыто финансирование и организован Научный совет по программе "Геном человека" под руководством А.А. Баева.
- Головное учреждение программы - **Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН**. В России по проекту работает около 100 групп. Все хромосомы человека поделены между странами-участницами, и России для исследования достались 3-, 13- и 19-я хромосомы. Российская программа развивалась по ряду направлений: **медицинская геномика, функциональная геномика и биоинформатика**.
- Сейчас в базах данных находится несколько миллиардов нуклеотидных пар человеческого генома и геномов других живых организмов. В этом море информации еще нужно разобраться, описать, понять, что следует за чем, где начало гена, где его конец, где регуляторные участки. Не определить, а предсказать. **Расшифровать нуклеотидную последовательность - это все равно, что читать книгу, просто произнося названия букв подряд. Найти ген, значит понять, как буквы складываются в слова. Вероятность правильного предсказания сегодня достигает 85%.**

# Структурно-функциональные особенности хромосом человека

- **Координационный центр HUGO** находится в американском городе Бетесда, недалеко от Вашингтона, и относится к системе национальных институтов здоровья (National Institutes of Health). Центр **координировал научную работу в шести странах - Германии, Англии, Франции, Японии, Китае и США.**
- Но национальные программы по геномике сегодня имеют более 20 стран (20 лабораторий), а членами HUGO являются представители более 50 стран. **Сейчас Россию в нем представляет профессор Н. К. Янковский.**



- Важно подчеркнуть, что с самого начала работ по геномному проекту мир договорился об открытости, доступности всей получаемой информации для его участников независимо от их вклада и государственной принадлежности.
- Сейчас существуют десятки мощных баз данных, в которых аккумулирована гигантская информация о структуре не только генома человека, но и геномов многих других организмов.



# Структурно-функциональные особенности хромосом человека

- Еще один аспект, который особенно бурно развивается в многонациональной России – это определение **генома разных народностей**.
- Оказывается, что геном у разных народностей слегка различается. Можно в ДНК выделить определенный "рисунок" нуклеотидов (особое расположение), который будет говорить о том, что этот человек - башкир, а этот - татарин. **Геномы представителей разных этнических групп не идентичны**, но различия между ними чрезвычайно незначительны, хотя и абсолютно достоверны, и поэтому возможно сравнивать разные этнические группы.
- Славяне близки по материнской линии (мтДНК) к нашим западным соседям: немцам, угрофиннам.

# Структурно-функциональная организация ядерного генома человека

- **Структура генома человека (по данным секвенирования на 2001 г.)**  
Международный консорциум определил 31 780 белок-кодирующих генов, а фирма Целера Геномикс обнаружила 39 114 таких генов.
- **Показано, что типичный ген человека состоит примерно из 28000 н.п. и имеет 8 экзонов, его кодирующая последовательность 1340 н.п., этот ген кодирует 447 аминокислот.**
- **Самым большим геном, найденным в геноме человека, является ген мышечного белка дистрофина ( $2,4 \cdot 10^6$  н. п.).** Фибриллярный белок титин, ответственный за пассивную эластичность скелетных мышц, состоит из 27 000 аминокислотных остатков. Его ген содержит 234 экзона. Это наибольшее количество экзонов, пока найденное в белок-кодирующих генах человека.
- Структура и организация генов человека много сложнее, чем структура генов других эукариот. Очень часто они прерываются большими интронами, 35 % генов человека могут считываться с разных рамок, а 40 % РНК подвергаются альтернативному сплайсингу. Таким образом, **одна последовательность ДНК может кодировать более одного вида мРНК.**
- По сравнению с геномами других эукариотических организмов **у человека большее распространение получили гены, участвующие в обеспечении иммунной защиты; в развитии нервной системы (нейротрофические факторы, факторы роста нервов), сигнальных молекул, миелиновых белков, потенциал-управляемых ионных каналов и синаптических рецепторных белков; в построении цитоскелета и движении везикул, обеспечении внутри- и межклеточной сигнализации, поддержании гомеостаза.**
- У человека значительно большее количество генов участвует в транскрипции и трансляции. Из 2000 таких генов 900 относятся к семейству белков, содержащих «цинковые пальцы». **В целом на долю генов, кодирующих белки, приходится 2 % генома; на области, кодирующие РНК, — около 20% генома, повторяющиеся последовательности занимают более 50 % генома, причем значительная часть этой ДНК возникла за счет обратной транскрипции РНК.**

# Карты хромосом человека

- **Генетические карты хромосом** — это схема взаимного расположения и относительных расстояний между генами определенных хромосом, находящихся в одной группе сцепления.
- Впервые в 1913 — 1915 годах на возможность построения генетических карт хромосом указывают Т. Морган и его сотрудники. Они экспериментально показали, что основываясь на явлениях сцепления генов и кроссинговера можно построить генетические карты хромосом. Возможность картирования основана на постоянстве процента кроссинговера между определенными генами. Генетические карты хромосом составлены для многих видов организмов: насекомых (дрозофила, комар, таракан и др.), грибов (дрожжи, аспергилл), для бактерий и вирусов.
- **Генетические карты человека** используются в медицине при **диагностике ряда тяжелых наследственных заболеваний человека**. В исследованиях эволюционного процесса сравнивают генетические карты разных видов живых организмов. Помимо генетических, существуют и другие карты хромосом.
- **Физическая карта** – графическое представление порядка следования **физических маркеров (фрагментов молекулы ДНК)**, расстояние между которыми определяется в парах нуклеотидов.
- **Рестрикционная карта** – вид физической карты, на которой указан порядок следования и расстояния между сайтами расщепления ДНК рестриктазами (обычно участок узнавания рестриктазы 4-6 п.н.). Маркерами этой карты являются рестрикционные фрагменты/сайты рестрикции.

# Картирование хромосом

Определение положения данного гена на какой-либо хромосоме относительно других генов.

**Используют три основные группы методов картирования генов –**

- **физическое** (определение с помощью рестрикционных карт, электронной микроскопии и некоторых вариантов электрофореза межгенных расстояний – в нуклеотидах),
- **генетическое** (определение частот рекомбинаций между генами, в частности, в семейном анализе и др.) и
- **цитогенетическое** (гибридизации *in situ*, получение монохромосомных клеточных гибридов, делеционный метод и др.).

В генетике человека приняты 4 степени надежности локализации данного гена – подтвержденная (установлена в двух и более независимых лабораториях или на материале двух и более независимых тест-объектов), предварительная (1 лаборатория или 1 анализируемая семья), противоречивая (несовпадение данных разных исследователей), сомнительная (не уточненные окончательно данные одной лаборатории).

В настоящее время выделяют три основных подхода к картированию геномов, различающихся временем появления, необходимой методической базой и спектром возможностей: функциональный, кандидатный и позиционный

# ПОДХОДЫ К КАРТИРОВАНИЮ ГЕНОМОВ

Стратегия “прямой генетики”

Стратегия “обратной генетики”

**функция гена**

**позиция на хромосоме**

**позиция на хромосоме**

**функция гена**

**Функциональное  
картирование**

**Кандидатное  
картирование**

**Позиционное  
картирование**

- **функциональный** подход

такое картирование начинается с выделения в чистом виде белкового продукта гена. Далее к нему по аминокислотной последовательности подбирают вырожденные праймеры и проводят ПЦР-скрининг геномных библиотек. Однако список генов, для которых эта информация была достаточно полной к настоящему времени практически исчерпан и большинство генов, функция которых была известна, уже клонированы и локализованы.

- **кандидатное** картирование.

информация о функциональном изменении недостаточно полна, чтобы точно указать ген, однако достаточна для того, чтобы выдвинуть более или менее обоснованные предположения о возможных кандидатах либо по их функции, либо по положению на хромосоме.

Важно подчеркнуть, что и при функциональном, и при кандидатном подходе **клонирование гена, как правило, предшествует его точной локализации в геноме, т.е. картированию.** В рамках этих подходов локализовать ген означало пройти **путь от его функции к локализации на хромосоме (позиции).** Такой путь принято считать выражением стратегии "прямой генетики", он характерен и для традиционных методов генетического и цитогенетического картирования

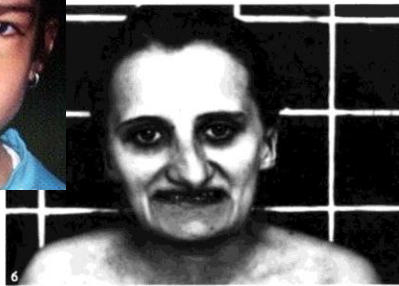
- Стратегия "обратной генетики", применительно к поиску генов, получила воплощение в **позиционном** картировании, которое подразумевает **локализацию гена при отсутствии всякой функциональной информации о нем .**

## Хромосома 1

- 1pter-p36,13 Врожденная катаракта, тип Фолькмана
- 1p36-p35 Нейропатия Шарко-Мари-Тутта 2А
- 1p36-p34 Синдром Пейтца-Егерса
- 1 p32 Глухота, аутосомно-доминантная 2
- 1 p21 -p13 Болезнь Штаргардта
- 1p21-p13.3 Синдром Ваарденбурга, тип 2В
- 1 p11 -q11 Кардиомиопатия, семейная дилатационная с дефектом проводимости, 1
- 1 p Феохромоцитома
- 1 q21 Пикнодизостоз
- 1q21-q31 Глаукома 1, открытоугольная
- 1q21-q31 Гиперпаратирозидизм (с опухолью челюсти)
- 1q31 Буллезный эпидермолиз 2А
- 1 q31 -q32.1 Пигментный ретинит-12 (аутосомно-рецессивный)
- 1q31-q42 Болезнь Альцгеймера-4
- 1q41 Болезнь пульсирующих мышц
- 1q42-q43 Аритмогенная дисплазия правого желудочка-2



Рис. 132. Пикнодизостоз.  
а, б - больные с пикнодизостозом; в - анэмичная форма; множественный карцинома; д - укорочение дистальных фаланг пальцев кистей.



## Хромосома 2

- Аниридия -1
- Пигментная ксеродерма, группа В
- Синдром Элерса-Данлоса
- Синдром Ваарденбурга, тип 1
- 2p23-p22 Глухота, аутосомно-рецессивная 9
- 2p21 Глаукома 3, первичная инфантильная
- 2p21 Голопрозэнцефалия-2, алобарная или полулобарная
- 2p11.2 Лиссэнцефалия, ген 2
- 2q Предрасположенность к микобактериальным инфекциям
- 2q31 Инсулин-зависимый сахарный диабет-7
- 2q31 Синдактилия типа II (синполидактилия)
- 2q32 Синдром морщинистой кожи
- 2q37 Брахидактилия, тип E
- 2q37 Синдром брахидактилиб - умственная отсталость

## Хромосома 3

Мелкоклеточная карцинома легких  
Карцинома клеток печени  
Оротикацидурия  
Непереносимость сахарозы  
Блефарофимоз, обратный эпикант и птоз  
3p26-p22 Анемия Фанкони, группа комплементации В  
3p25.3 Синдром Паллистера-Холла  
3p25 Пигментная ксеродерма, группа комплементации С  
3p25-p24.2 Синдром Марфана, тип II  
3p25-p22 Кардиомиопатия, семейная дилатационная 2  
3p21.1-p12 Спиномозжечковая атаксия 7  
3p21.1-p14.1 Синдром Ларсена 1 (аутосомно-доминантный)  
3p13-p12 Синдром Барде-Бидля 3  
3p11.1 -q11.1 Деменция, семейная неспецифическая  
3p Глухота, аутосомно-рецессивная 6  
3q13 Гипопаратирозидизм  
3q13-q22 Нейропатия Шарко-Мари-Тутта 2В  
3q2 Алкаптонурия  
3q21-q24 Хроническая доброкачественная пузырчатка (болезнь Хейли-Хейли)  
3q21 -q25 Синдром Ашера 3  
3q26.3 Синдром Корнелиа де Ланге  
3q28-q29 Оптическая атрофия 1 (аутомосмно-доминантная)  
3 Подверженность вирусу герпеса

## Хромосома 4

Болезнь Гентингтона  
Синдром Вольфа-Хиршхорна  
4p16.3 Глухота, аутосомно-доминантная б  
4p16 Краниосиностоз, тип Аделаида  
4p16 Синдром Эллиса-ван Кревельда  
4p16-p14 Хондродисплазия пятнистая ризомелическая  
4p Синдром Вольфрама  
4q12 Мышечная дистрофия области поясницы и конечностей, тип 2Е  
4q25-q27 Синдром удлинённого QT, тип 4  
4q35 Плече-лопаточно-лицевая мышечная дистрофия 1А

