

*Лекция 2*

# Геном человека

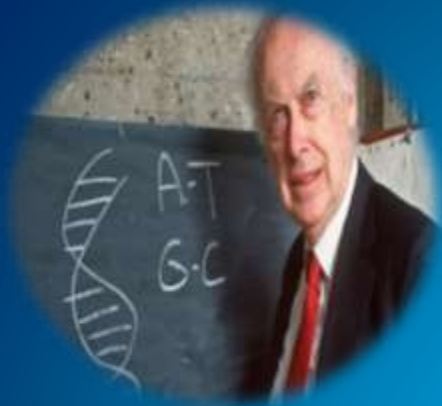
2019 г.



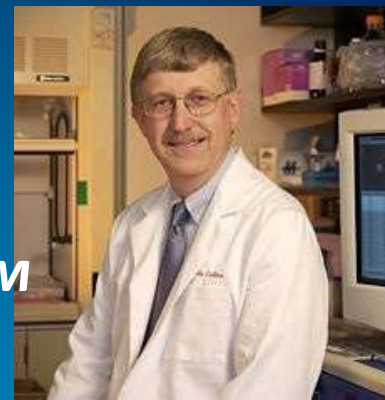
## “Human Genome Project” (HGP)



**26 июня 2000 г.** президент США Билл Клинтон по спутниковой связи сообщил Тони Блэру о «**завершении первого исследования полного генома человека**»



- *Дж. Уотсон (1988/1990-1992)*
- **Д-р Фрэнсис Коллинз** – Директор Международного Проекта Геном Человека (с апреля 1993 г.)



- *«Это путешествие, подобное полету на Луну или расщеплению атома»*



- **Д-р Крэйг Вентер** – Президент *Celera Genomics*

Национальная Программа - 3 млрд \$

*Celera Genomics* - 300-(100) млн \$

*В настоящее время цена расшифровки одного генома составляет 1 тыс. \$*

*Черновой вариант закончен к 2000 г.*

*В феврале 2001 г. опубликованы*

*данные о расшифровке 96%*

*эухроматиновых участков*

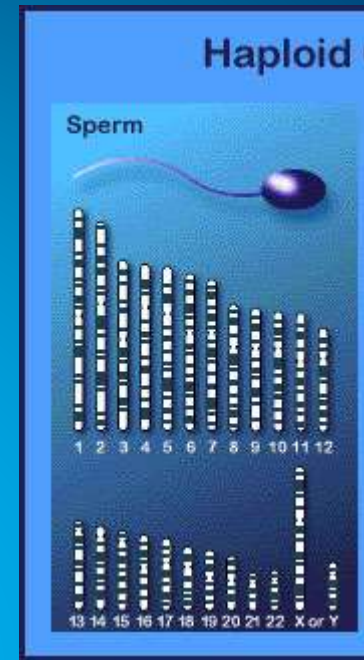
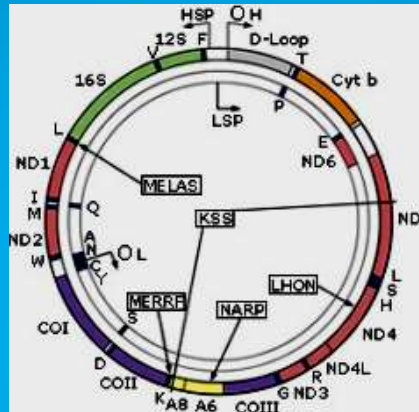
*генома человека*

*2006 г. – опубликована*

*последовательность последней*

*хромосомы (I)*

# Геном организма:

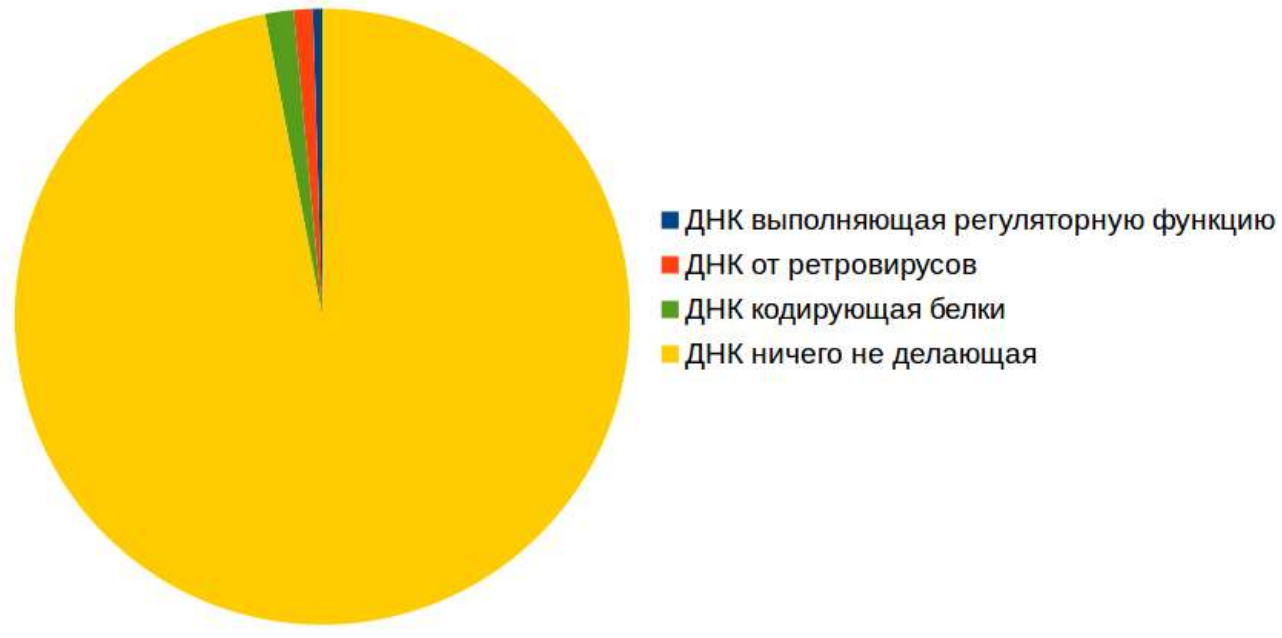


**Геном** - вся совокупность генетического материала организма: линейные (хромосомы) и кольцевые (мтДНК) молекулы ДНК [представленные в гаплоидном наборе]

# Цели проекта «Геном человека»:

- Генетическое картирование  
(создание точной генетической карты)
- Физическое картирование  
(создание физической карты)
- Полный сиквенс генома  
(определение последовательности нуклеотидов)

Структура генома человека



- **$3,2 \cdot 10^9$**  пар нуклеотидов
- **20 000** генов
- **24 хромосомы** (наибольшая плотность – в 19 хромосоме, наименьшая – в 13 и Y)
- ДНК, кодирующая белки, - **1-1,5 %** генома
- **>95%** - **«мусорная»** ДНК

## **В геноме человека:**

- **Относительно низкая плотность генов**  
(участок 50 000 п.н. хромосомы 3 дрожжей имеет 20 генов, хромосомы 7 человека – 6 генов)
- При этом **очень высокая плотность закодированной информации**
- **Интроны** (в некоторых генах человека – до 100)
- **Обширные межгенные пространства** («генные пустыни»)
- **Повторы** (например, транспозон-подобные области (семейства *Alu* и *L1*) - >50% геномной ДНК)
- **Множественные дубликации**
- **Псевдогены**
- **Мультисемейства (кластеры) генов**

# Группы генов по функциям

Структурные

Функциональные

Кодируют:  
белки ферменты,  
гистоны,  
следовательность  
нуклеотидов в РНК)

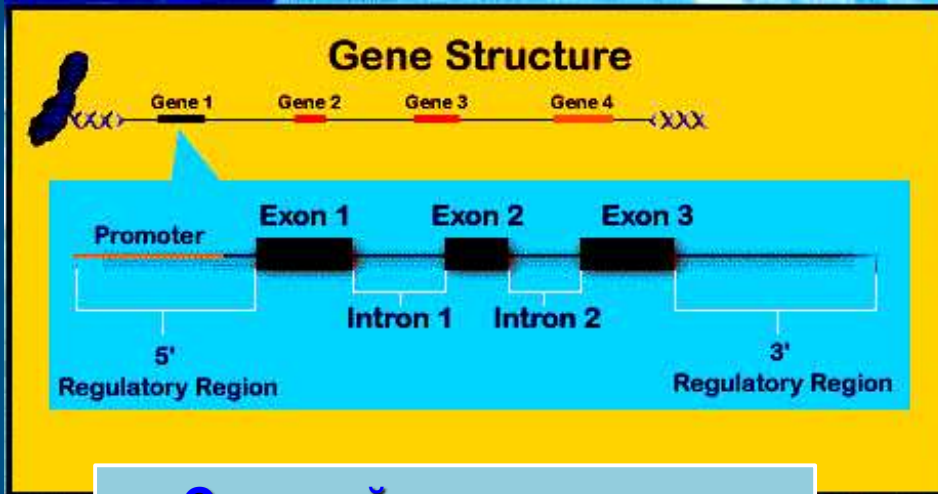
Гены – модуляторы:  
ингибиторы,  
интенсификаторы,  
интеграторы,  
модификаторы.

Гены – регуляторы,  
регулирующие  
работу  
структурных генов.



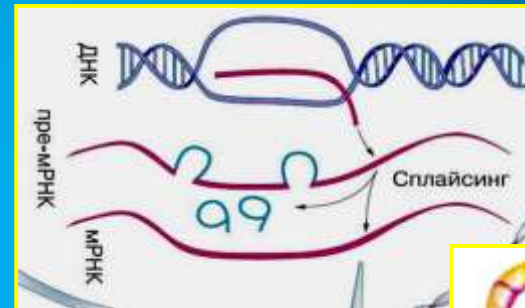
# Структурные гены:

Экзон-интронное строение:



**Средний размер гена с интронами – 2,7 тыс. п.н.**  
**Размеры интрона: от нуля (гены гистонов) до 234 п.н. (ген мышечного белка титина)**  
**Для 60 % генов определены их функции**

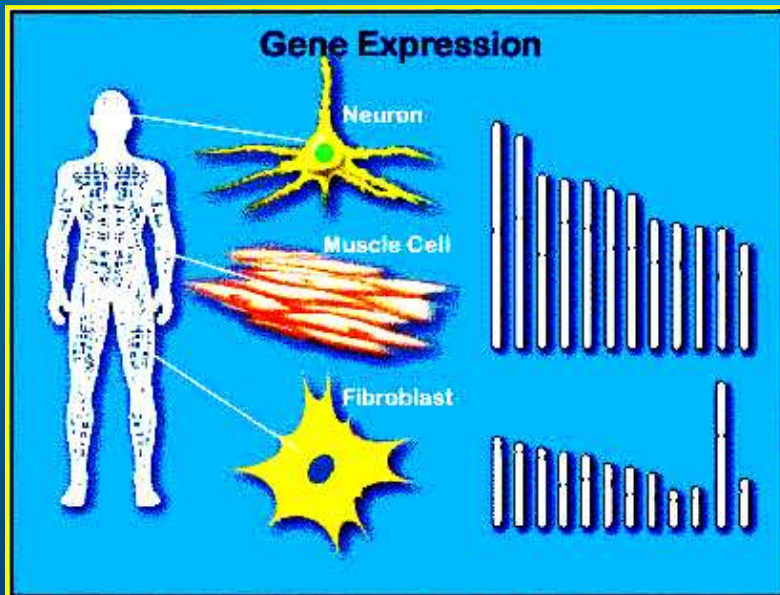
Альтернативный сплайсинг:



**В генах человека как более высокоорганизованного организма количество интронов и их протяженность увеличиваются**

# Экспрессия генов тканеспецифична:

- Каждая клетка содержит **полную копию генома**, но экспрессирует не более 20% генов
- В различных тканях синтезируются разные белки

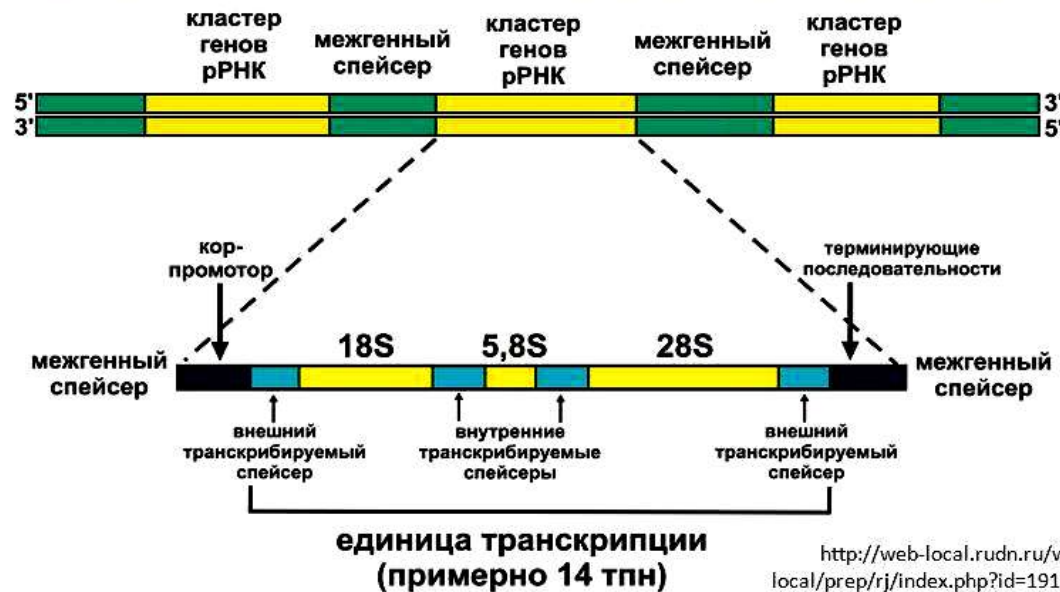


- В различных тканях 1 и тот же ген экспрессируется с разной интенсивностью

# РНК-кодирующие гены:

## Расположение в геноме генов разных видов РНК

Гены, кодирующие 3 вида рРНК, и гистоны расположены в геноме человека в виде кластеров, они располагаются рядом, образуя тандемные дубликации.



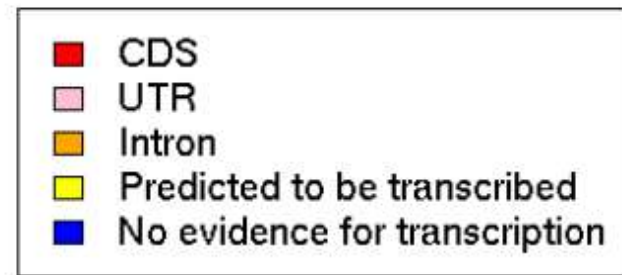
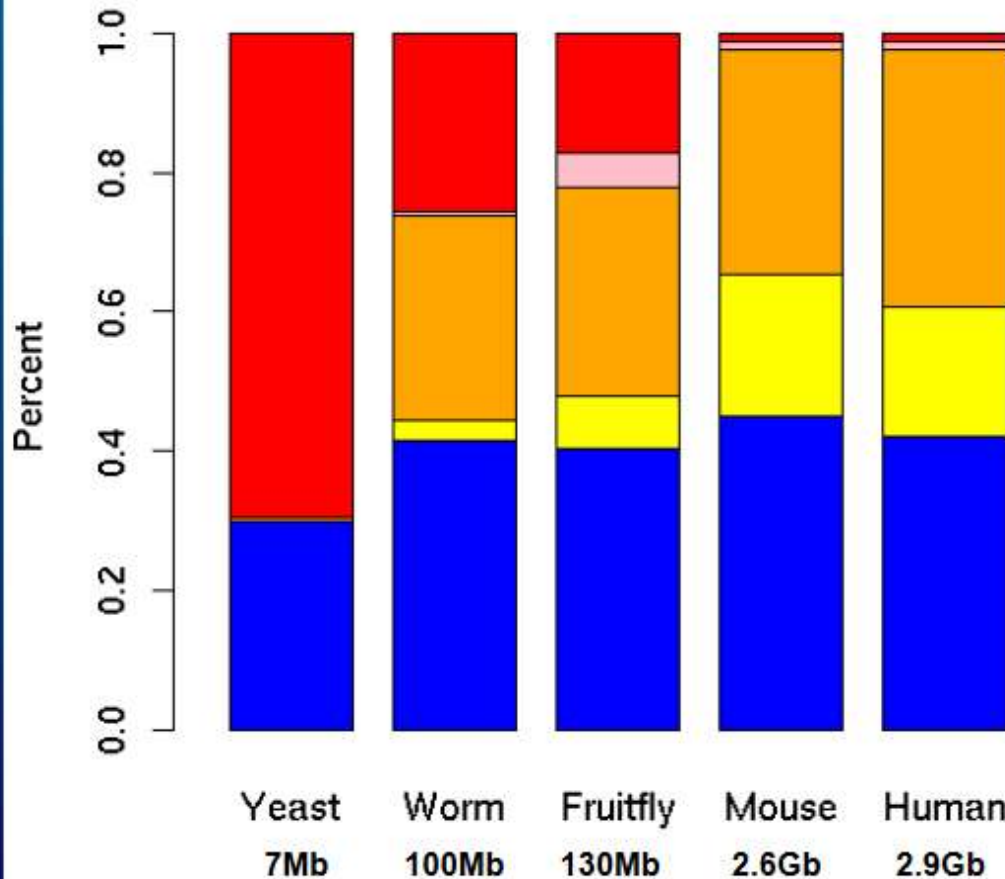
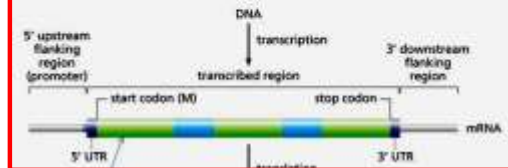
В геноме человека около 200 копий кластеров генов рРНК. Один кластер содержит гены 18S рРНК, 5,8S рРНК и 28S рРНК. В акроцентрических хромосомах (13, 14, 15, 21, 22-я пары) кластеры расположены тандемно в большом количестве копий, формируя ядрышковый организатор.

англ. *Spacer* — «разделитель»

# Виды РНК в эукариотической клетке:

*большая часть не кодирует белки!*

Structure of Eukaryotic CDS



	Известна или предсказана транскрипция	Процент некодирующих транскриптов
Человек	58%	98%
Мышь	55%	98%
Дрозофила	60%	71%
Нематода	59%	56%
Дрожжи	70%	0.6%

# Мир нкРНК:

Наименование	Аббревиатура	Длина (н)	Функции:
Длинные некодирующие РНК	lncRNA	200	1) Избират. метилиров. ДНК (направляют меимлтрансферазу); 2) Посадка репрессоров <i>policomb</i>
Малые РНК:			
- Малые ядерные РНК	snRNA	150	1) Альтерн. сплайсинг; 2) Регуляция активности TF; 3) Целостность теломер
- Малые ядрышковые РНК	snoRNA	60 -300	1) Хим. модиф. рРНК, тРНК,мяРНК; 2) Стабилизация рРНК и защита ее от гидролаз
- Малые интерферирующие РНК	siRNA	21-22	1) Антивирусная имм. защита; 2) Подав. активности собств. генов
Антисмысловые РНК	asRNA	Короткие (<200) Длинные (>200)	Блокирование трансляции за счет образования комплекса с собственной мРНК
Связанные с белками Piwi РНК	piwiRNA	26-32	Регуляция этапов эмбриогенеза (подавление активности МГЭ) и т.д.

## РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА



## Интерференция РНК (RNAi)

РНК-интерференция обнаружена почти во всех эукариотах. Этот механизм предохраняет клетки от РНК-вирусов и мобильных генетических элементов.

- В 2006 году Эндрю Файер и Крейг Мелло получили открытие РНК-интерференции

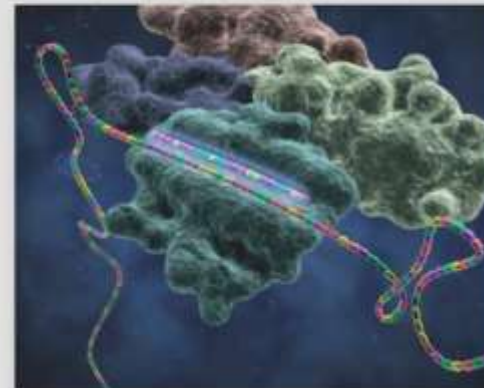


Эндрю Файер



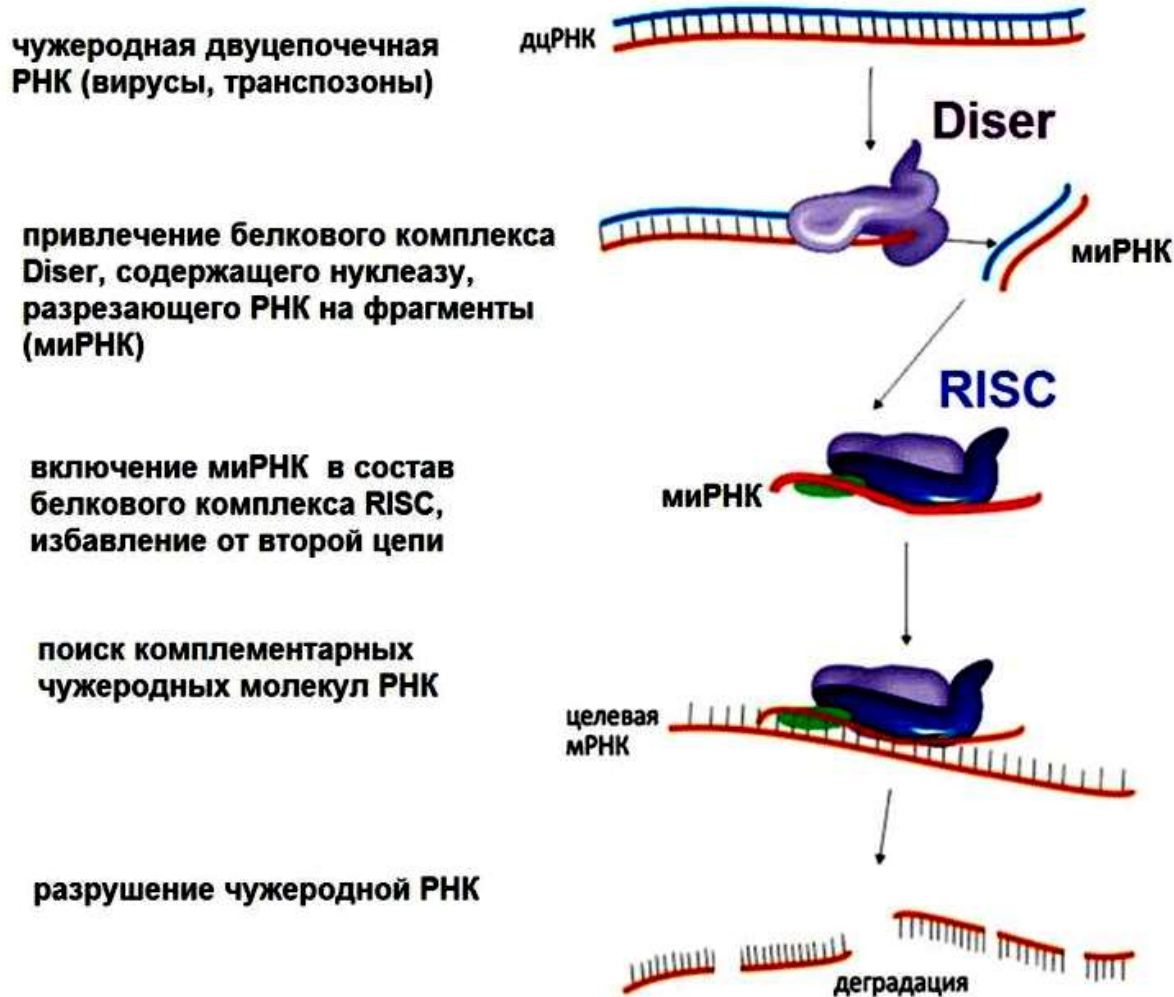
Крейг Мелло

## РНК-интерференция



- **РНК-интерференция** – механизм подавления экспрессии гена в результате комплементарного соединения малой интерферирующей РНК (miRNA и/или siRNA) с иРНК, подлежащей трансляции, и разрушение последней рибонуклеазами.

# РНК интерференция



**РНК-интерференция – «иммунная защита» клетки**

# Ген в гене – «генная матрешка»

- В геноме человека – изредка встречаются варианты, когда внутри одного гена находится другой (чаще в интронах)
  - В хромосоме 22, например, 2 таких случая
- Вставки могут быть и в РНК-кодирующих генах
  - Например, в митохондриальном гене рРНК – участок ДНК, кодирующий короткий белок гуманин (*human* - человек), участвующий в программируемой клеточной гибели
- Также и внутри структурного гена может быть ген рРНК



# «Пробелы» между кодирующими последовательностями:

- Большие межгенные промежутки (за счет относительно низкой плотности генов)
- Интроны (вставочные последовательности в гене)
- Спэйсеры (Spacer — «разделитель») — участки нетранскрибируемой ДНК, расположенные между тандемно повторяющимися генами, например, между генами рРНК

**В некодирующих регионах – еще одна особенность генома человека - ПОВТОРЫ ДНК**

Природа не терпит пустоты



Аристотель

# Повторы в геноме человека:



# Повторы:

◎ Внутригенные - полиморфизмы внутри гена (в интронах)

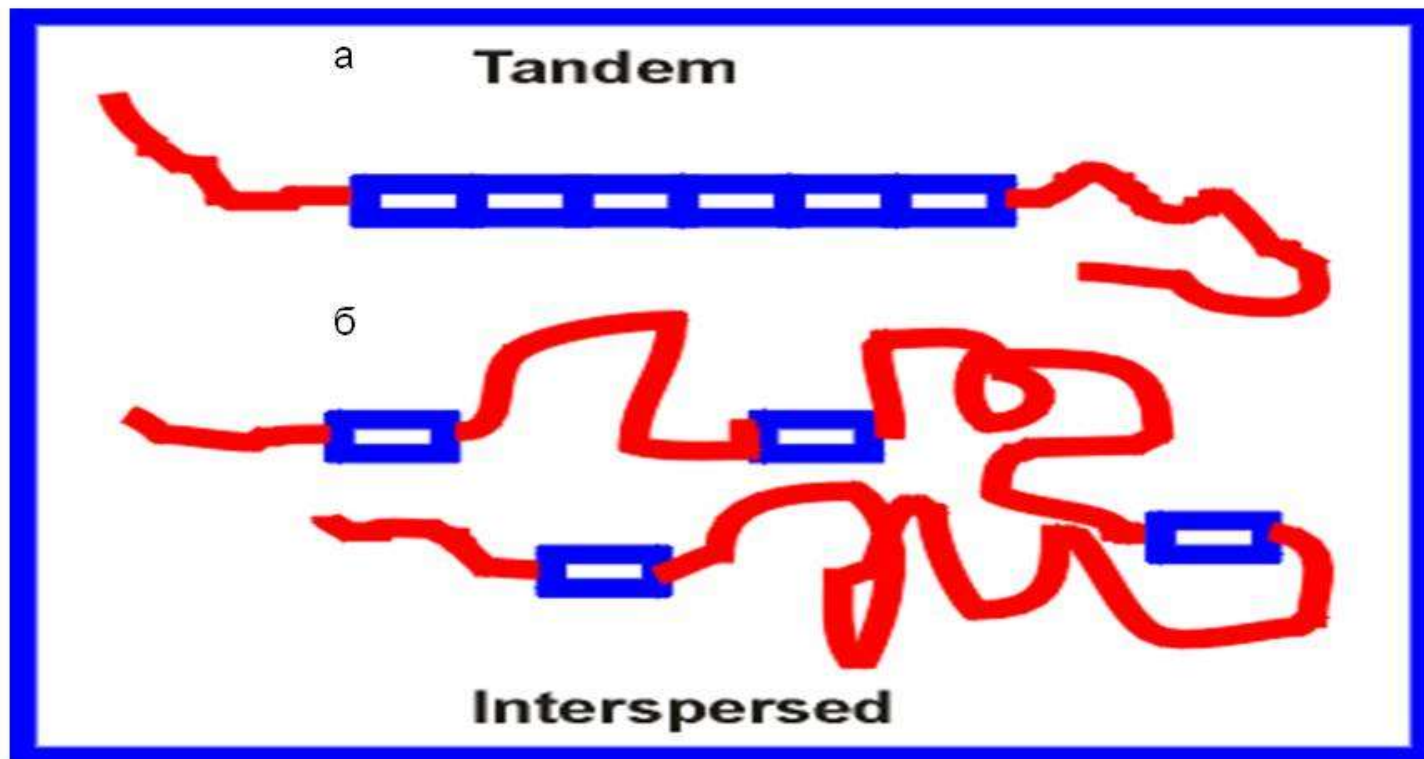
◎ Внегенные - расположенные близко к исследуемому гену и фланкирующие ген с теломерной и центромерной сторон

## Виды повторов:

а. тандемные

б. диспергированные

Роль повторов не вполне ясна – возможно, структурная. Они обычно локализуются в центромерных и теломерных районах хромосом. Выявляются при С-окраске (на структурный гетерохроматин)



# Повторы обеспечивают полиморфизм геномов:

**Minisatellite:** Tandem repeats of sequences that vary from 14 to 100 base pairs in length.

ACGATATCGGACCAATCGATCGGACCAATCGATCGGACCAATCGTAGG

ACGATATCGGACCAATCGATCGGACCAATCGTAGG

Polymorphism: variable number of repeats.

**Microsatellite:** Short sequence of tandem repeats, eg. CA repeats.

GTGCCATAGCACACACACACATTAG

GTGCCATAGCACACACACACACATTAG

Polymorphism: variable number of CA repeats.

**SNP:** Single nucleotide polymorphism.

GTACCAAG

GTACAAG

Polymorphism: single base substitution (eg. C → A)

*Полиморфизм - существование более чем одного варианта последовательности ДНК*

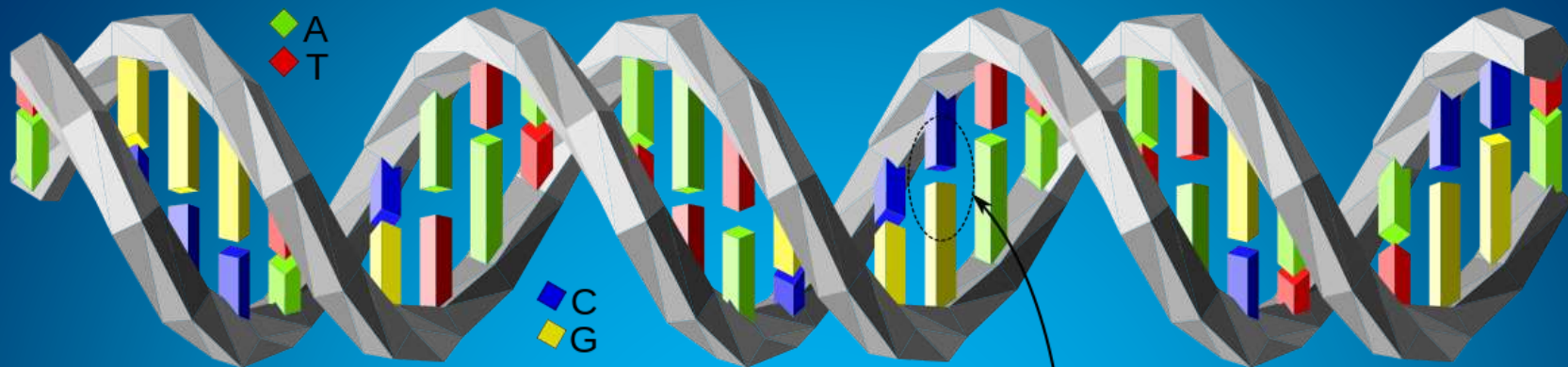
**Полиморфизм ДНК - основа разнообразия генетических маркеров**

**Сателлитная ДНК (10%)** выполняет структурную роль, способствуют повышенной спирализации ДНК (гетерохроматин)



# SNP- *Single nucleotide polymorphism*

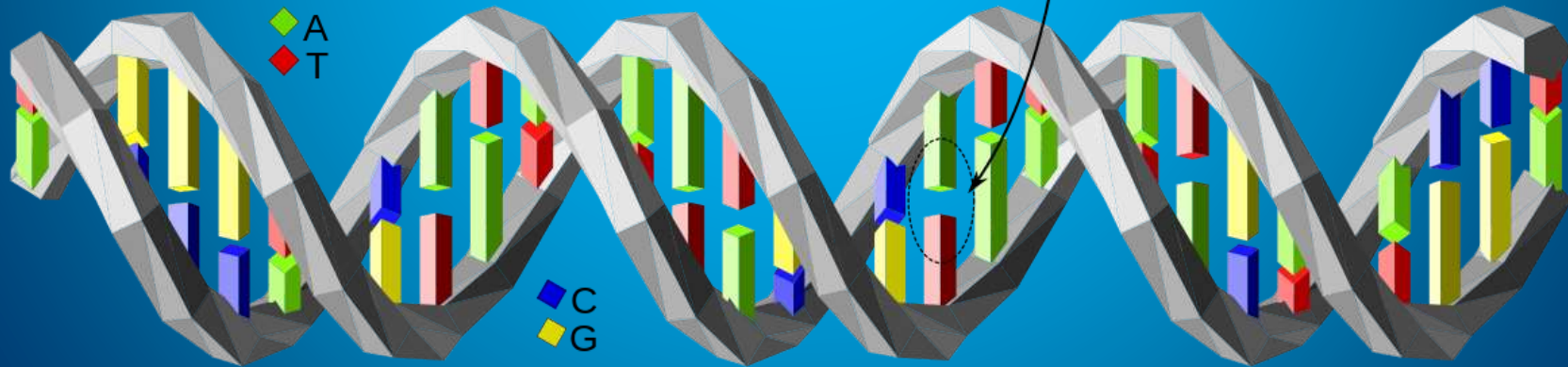
- Отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, G или С)
- Особенность генома человека, результат точковых мутаций
- Широко представлены в спейсерных областях кластеров рибосомальных генов
- *Часто используются в качестве маркеров для построения кладограмм молекулярно-генетической систематики на основе дивергенции (расхождения) гомологичных участков ДНК в филогенезе*



1

SNP

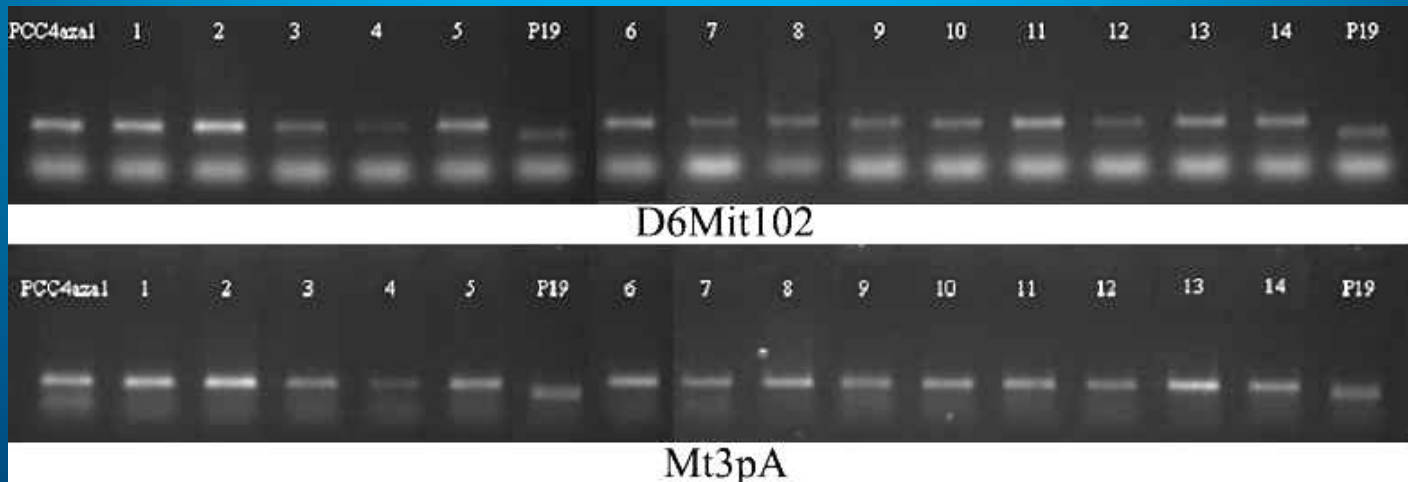
2





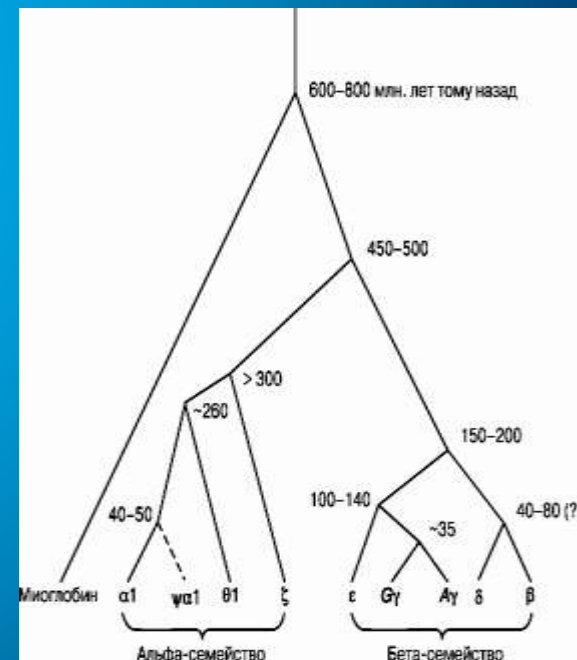
# Наиболее частые маркеры:

	SNP	Микросателлиты
Число аллелей в популяции	1-2 (4)	1 - более 20
Средняя гетерозиготность	~0,3	~0,7
Информативность	+	+++
Число локусов в геноме человека	~10 <sup>6</sup>	~10 <sup>5</sup>
Возможность автоматизации	+++	+



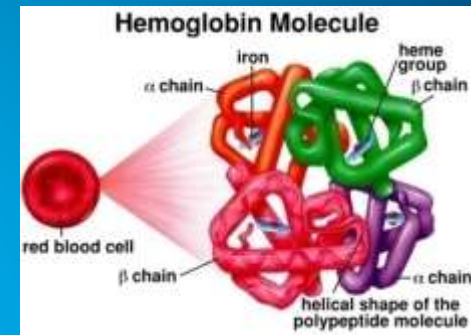
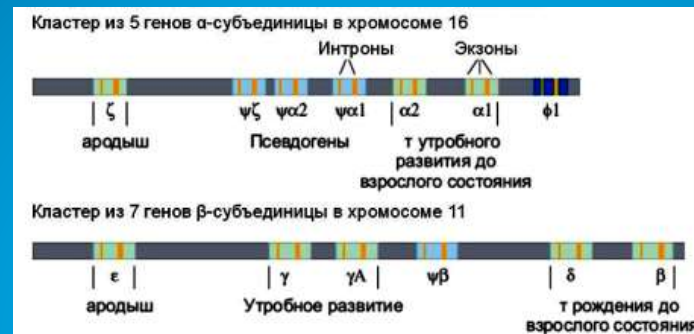
# Дубликации в геноме человека:

- Большие дубликации связаны с происхождением позвоночных и возникли около **500 млн лет** назад
- В геноме человека – около **1077 блоков** дубликаций, содержащих более 10 000 генов (*это 3,6 % геномной ДНК*)
- Дубликации приводят к появлению мультисемейств (кластеров) генов, а также
  - Псевдогенов (выключенных генов)
  - или
  - Дивергенции генов

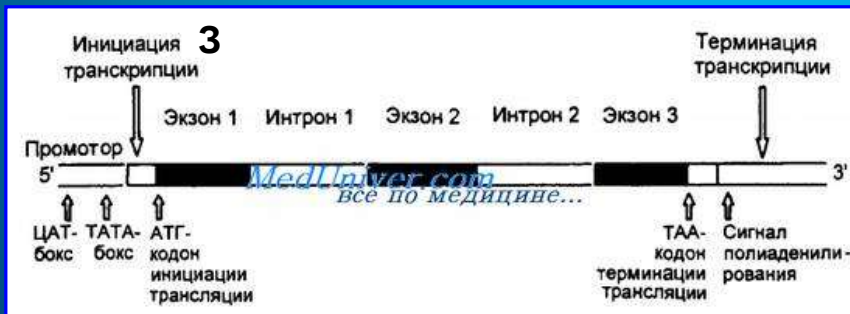


Эволюция семейств глобиновых генов

# Дупликации приводят к формированию кластеров (мультигенных семейств) генов:



Кластерная организация генов – еще одна особенность генома человека



Каждый ген кластера эукариот имеет свои регуляторные области

Гены в кластере могут несколько изменяться строению и функции

# Кластеры – «генные семейства»

- Семейством называют набор из 2 и более генов, чьи экзоны родственны между собой (идентичны или почти идентичны по нуклеотидной последовательности)
- В геноме человека присутствует около **1500** таких **семейств** генов, причем только 100 из них специфичны для позвоночных, остальные родственны с низшими эукариотами (свидетельство общего предка)

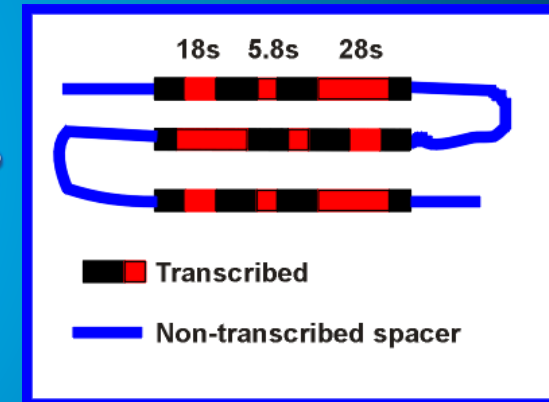
# В виде кластеров в геноме человека

располагаются, например :

- Гены, кодирующие рибосомные РНК

- Гены белков гистонов, - *Т.е.*

*гены тех продуктов, которые особенно нужны клетке*



- Кластеры могут быть в виде тандемных дупликаций



## Дивергенция генов в кластере:

- Если в копиях генов происходят мутации, в таких генах появляются отличия, хотя формальное родство между ними сохраняется
- Гены «расходятся» - **«дивергенция генов»**
- Функция остается сходной

**В геноме человека около 30 генов факторов роста фибробластов (у дрозофилы их 2) и 1000 копий генов рецепторов обоняния**

# Если мутация приводит к потере функции генов,



- Ген становится «неработающим»
- Такие гены носят название псевдогенов
- Обозначаются знаком «Ψ» перед названием гена

В геноме человека обнаружено около 20 000 таких «вымерших» («реликтовых») семейств

Например, среди 1000 генов рецепторов обоняния 60 % являются псевдогенами

# 2 механизма появления псевдогенов:

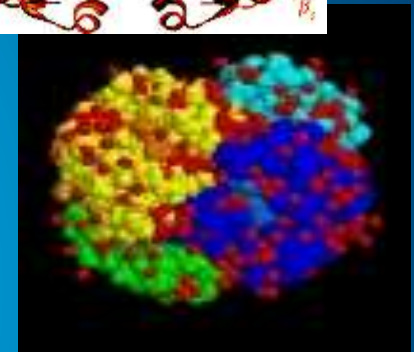
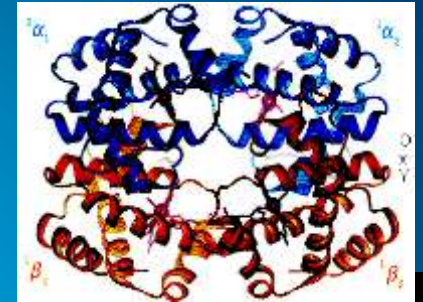
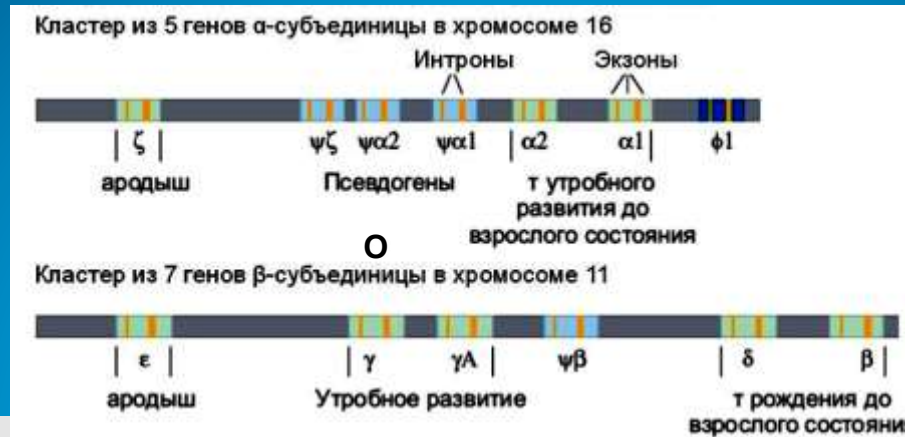
- Дупликация существующего гена, в 1-ой из копий которого накапливаются мутации

Другой процесс связан с процессами сплайсинга и обратной транскрипции:

- на сформированной мРНК синтезируется копия в виде кДНК;
- кДНК встраивается в любое место генома (эффект положения)
- Такие псевдогены не содержат интронов, промоторных участков и некоторых экзонов



# Глобиновые гены и гемоглобин:



Совмещение  
 $\alpha$ - (141 АК) и  
 $\beta$ -цепей (146 АК)

Нуклеотидная последовательность  
в генах внутри семейств почти  
идентична  
Отличия - по интронам  
В кластерах присутствуют псевдогены  
(нефункционирующие гены)

## Каким же образом решали задачу расшифровки генома человека?

- На первоначальных этапах – секвенирование отрезков ДНК по 1000 н.
- Впоследствии – «метод дробовика»:
  - 1) получение случайной массивной выборки клонированных последовательностей (участки 150.000 н → вектор → бактериальная хромосома → репликация в бактериальной клетке)
  - 2) набор контигов
  - 3) 12-кратное покрытие - каждый N встречался в 12 фрагментах (ридах)
- Парные прочтения (по обеим цепям) - на случай затруднений при 1-ом определении

# Картирование генов -2 стратегии:

- **От белка – к гену** (функциональное картирование, «прямая генетика»)
- **От гена – к белку** («обратная генетика»:
  - кандидатное картирование
  - - позиционное картирование
  - - позиционно-кандидатное картирование)

# Гены наследственных заболеваний, найденные при помощи стратегии «от гена – к белку»:

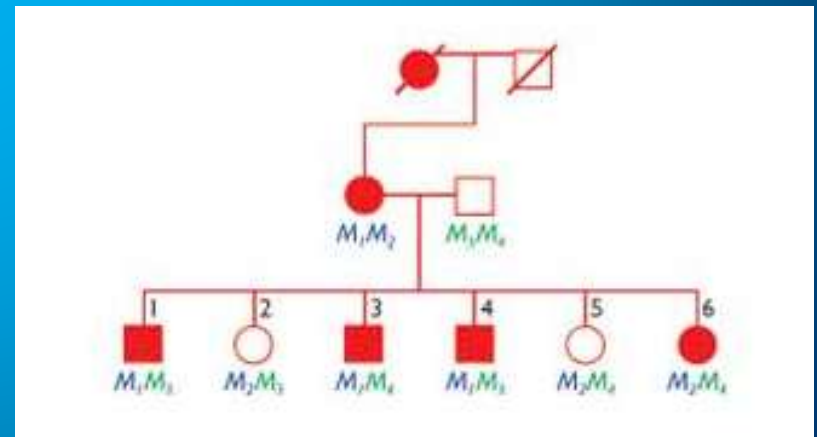
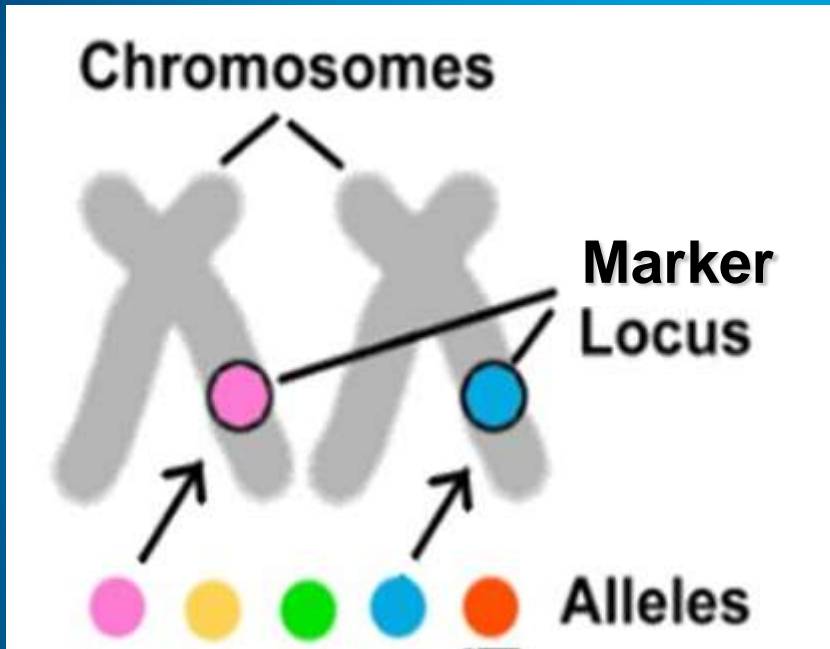
Болезнь	Дефектный белок
Болезнь Альцгеймера	apoE
Амиотрофный латеральный склероз	Супероксиддисмутаза
Болезнь Шарко-Мари-Тус, тип 1А	Миелиновый белок 0
Болезнь Шарко-Мари-Тус, тип 1В	Периферический миелиновый бел. 22
Синдром Крузона	Рецептор фактора роста фибробл. 2
Гипертрофическая кардиомиопатия	Миозин сердца, тяжелая цепь
Неполипозный рак толстой кишки	hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2
Семейная меланома	p16
Геморрагическая телегиэктазия тип 1	Эндоглин
Гиперэкмплексия	Ингибиторный рецептор глицина
Синдром Джексона-Вейсса	Рецептор фактора роста фибробл. 2
Синдром длинного QT	SCNSA, MERG ионных каналов
Злокачественная гипотермия	Рецептор рианодина
Синдром Марфана	Фибриллин
Множеств. эндокринная неоплазия 2А	Рецептор тирозинкиназы RET
Синдром Пфайффера	Рецептор фактора роста фибробл. 1
Суправальвулярный аортальный стеноз	Эластин
Пигментный ретинит	Периферин, родопсин
Синдром Ваарденбурга	Ген гомеобокса PAX3

# Поиск генов при выполнении программы «Геном человека»:

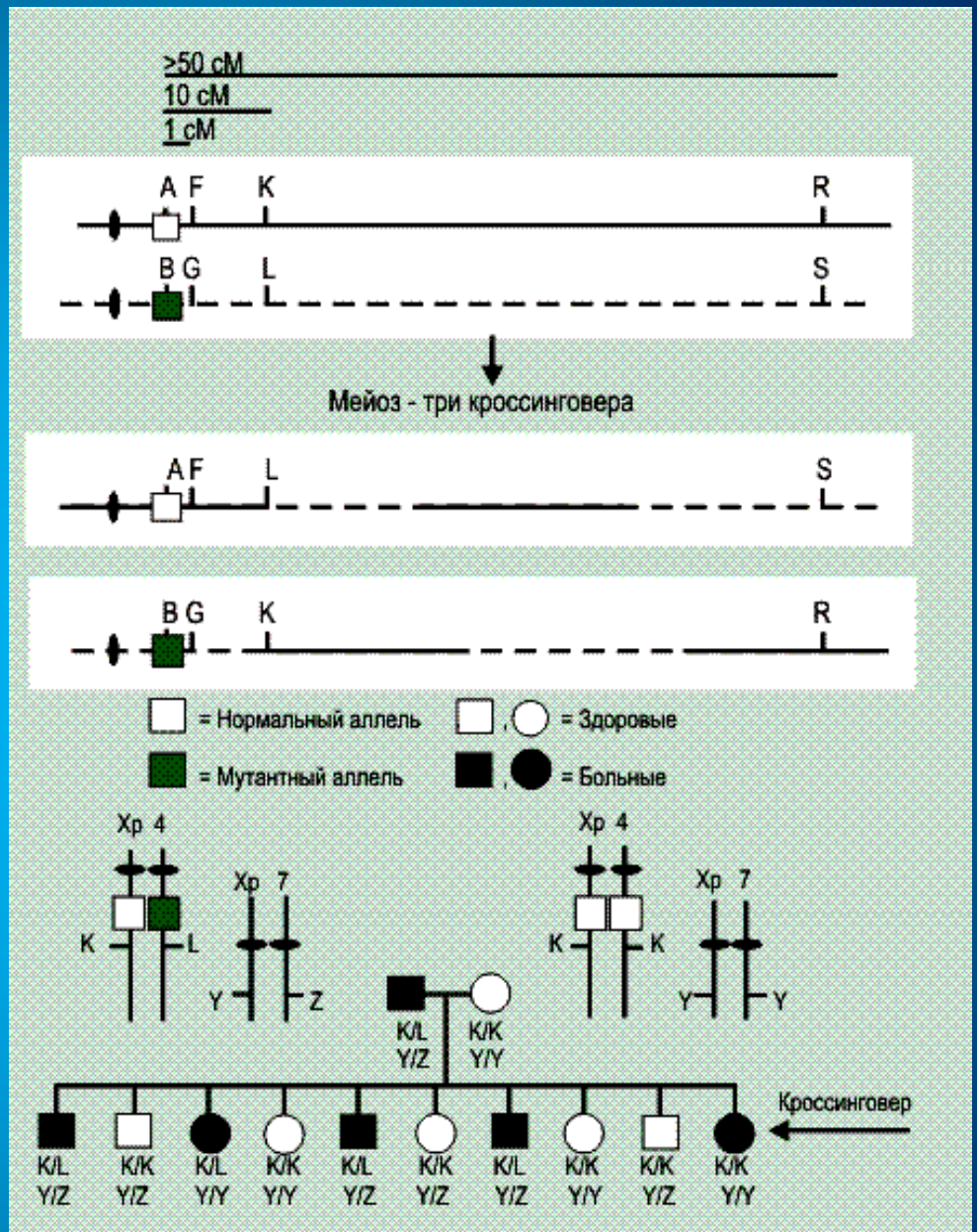
- Анализ ассоциаций – поиск информативных маркеров
- Анализ сцепления, или рекомбинационный анализ, - поиск **блока маркеров**, которые передаются с геном болезни потомкам

Главное условие – информативность маркеров (т.е. гетерозиготность маркерных локусов)

# Анализ ассоциаций:



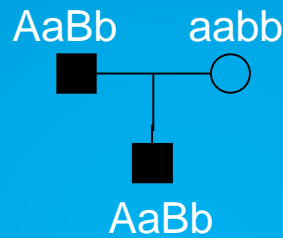
# Анализ сцепления:



# Анализ сцепления - анализ косегрегации (совместного наследования) генов при передаче в ряду поколений

$\theta$  - рекомбинантная функция ( $\theta = 50\%$  при отсутствии сцепления;  $\theta < 50\%$  при сцеплении)

1) цис      2) транс



Отношение правдоподобий (шансы за и против сцепления):  $P_1/P_2 = 2$

## Рекомбинация / сцепление

Метод оценки LOD-баллов: шансов за и против сцепления (Холдейн, Смит, 1947; Мортон, 1955)

LOD - логарифм соотношения шансов (вероятностей) - logarithm of odds ratio

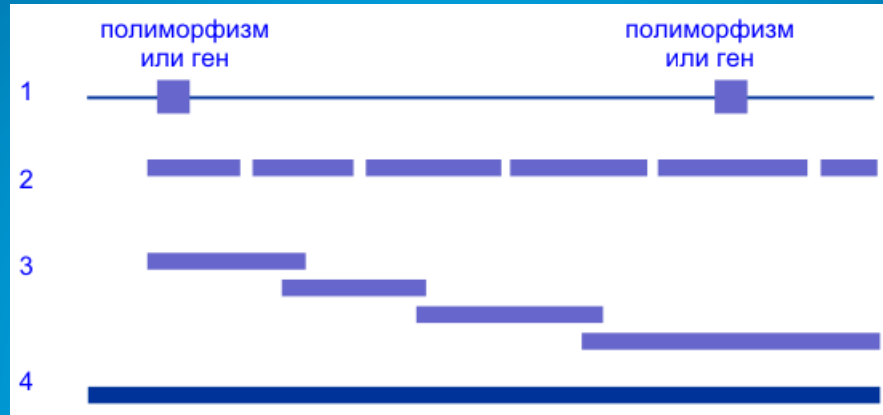
LOD-балл:  $\text{Log}_{10}[P(\theta) / P(0.5)]$

Подтверждение сцепления: LOD-балл  $> +3$

Исключение сцепления: LOD-балл  $< -2$



# Построены генетические карты генома человека:

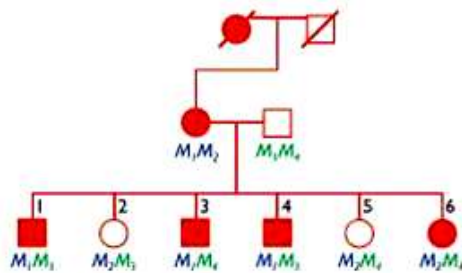


**В соответствии с LOD- баллом определено сцепление между генами или маркерами:**

- 1) Выявлены группы сцепления
- 2) Изучено расположение генов в этой группе;
- 3) Определено соответствие группы сцепления конкретному фрагменту хромосомы

***В настоящее время составлены генетические карты для каждого участка генома <1 сМ (~ 10 генов)***

(A) The pedigree



(B) Possible interpretations of the pedigree

	MOTHER'S CHROMOSOMES		
	Hypothesis 1	Hypothesis 2	
	<u>Disease <math>M_1</math></u> <u>Healthy <math>M_2</math></u>	Healthy $M_1$ <u>Disease <math>M_2</math></u>	
CHILD 1	<u>Disease <math>M_1</math></u>	Parental	Recombinant
CHILD 2	<u>Healthy <math>M_1</math></u>	Parental	Recombinant
CHILD 3	<u>Disease <math>M_1</math></u>	Parental	Recombinant
CHILD 4	<u>Disease <math>M_1</math></u>	Parental	Recombinant
CHILD 5	<u>Healthy <math>M_1</math></u>	Parental	Recombinant
CHILD 6	<u>Disease <math>M_1</math></u>	Recombinant	Parental
Recombination frequency	1/6 = 16.7%	5/6 = 83.3%	

(C) Resurrection of the maternal grandmother



KEY

- Unaffected female
- Affected female
- Unaffected male
- Affected male
- ⊘ Dead

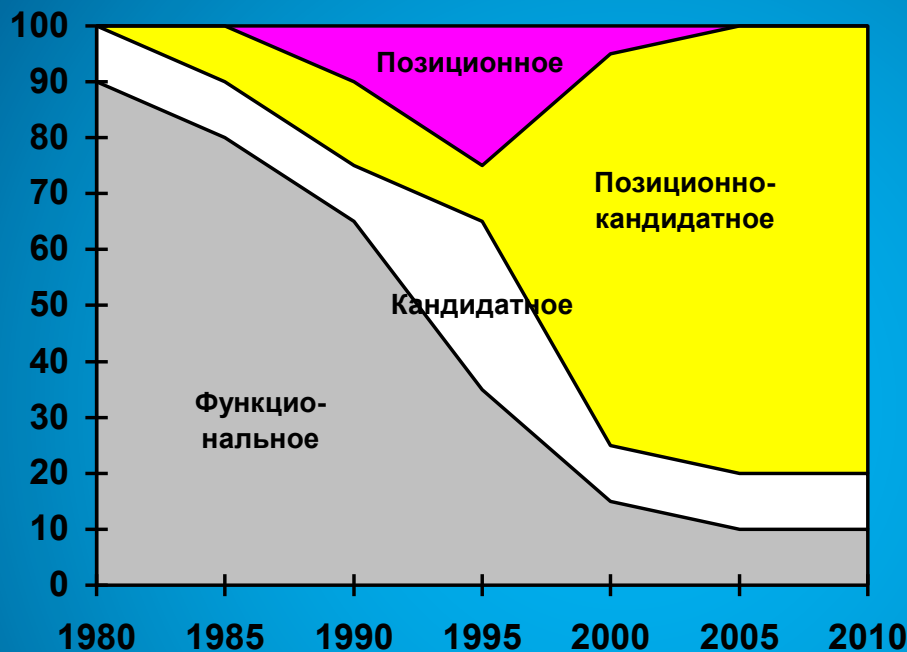
## Пример анализа родословной человека

(А) Родословная показывает наследование генетической болезни в семье двух живых родителей и 6 детей, а также при наличии информации о родителях матери. Аллель болезни является доминантным по отношению к аллелю здоровья. Реальным является определение степени сцепления между геном болезни и микросателлитом М типированием аллелей для этого микросателлита ( $M_1$ ,  $M_2$ , и т.п.) у живых членов семьи.

(В) Родословная может быть интерпретирована двумя разными путями: Гипотеза 1 дает низкую частоту рекомбинации и свидетельствует, что ген болезни сильно сцеплен с микросателлитом  $M_1$ ; Гипотеза 2 подтверждает, что ген и микросателлит менее прочно сцеплены

(С) Реконструкция генотипа микросателлита бабушки подтверждает справедливость Гипотезы 1

# Стратегии картирования генов болезней человека и их динамика



«Прямая» генетика  
путь от выяснения  
функции – к  
определению гена

«Обратная» генетика  
(Ботстейн, 1980). От  
карты (позиции) - к  
функции

**Функциональное** картирование - наличие априорных знаний о точной природе дефекта (биохимия, физиология): серповидно-клеточная анемия, фенилкетонурия

**Кандидатное** картирование –определение круга возможных кандидатных генов

Клонирование предшествует картированию. Путь от функции к позиции

**Позиционное** картирование –путь от выявления месторасположения гена на хромосоме до выяснения его функции

**Позиционно-кандидатное** картирование

# Позиционное картирование (клонирование) (1980 г.)

- Основан на анализе сцепления между геном заболевания и аллелями полиморфных ДНК-маркеров, т.е., по сути, метод является генетическим картированием
- Метод позволяет избежать секвенирования и скрининга мутаций в генах-позиционных кандидатах, лежащих внутри картированной области
- Метод позиционного картирования лежит в основе классической схемы полногеномного скрининга, т.к. позволяет картировать локус, повреждения в котором приводят к заболеванию, с точностью порядка 0,1 сМ, что соответствует длине последовательности 100—200 т.п.н. В такой достаточно узкой области может быть проведен поиск мутаций во всех расположенных в ней генах

# Позиционное клонирование – этапы:

- 1) подбор семей с сегрегацией наследственного заболевания в нескольких поколениях (с несколькими случаями заболевания);
- 2) генетическое картирование (установление сцепления локуса заболевания с полиморфным ДНК-маркером);
- 3) построение физической карты области локализации гена из перекрывающихся клонов геномной ДНК (карты контиг);
- 4) поиск в этих клонх возможных продуктов генов («транскриптов»);
- 5) исследование генов-кандидатов на наличие мутации, сцепленной с заболеванием
- 6) идентификация гена
- 7) исследование белка
  
- *Показано, что для картирования моногенного заболевания, не сцепленного с полом, при анализе одной большой семьи с сегрегацией заболевания в нескольких поколениях обычно достаточно набора из 300 микросателлитных маркеров, распределенных по геному с интервалом- 10 сМ. Наборы с числом маркеров от 300 до 600 используются для анализа выборок, состоящих из нескольких небольших семей. Анализ генетического сцепления проводится на основании частоты совместной передачи потомству двух или нескольких признаков - генетических маркеров, одним из которых может являться наследственное заболевание*

# «Прогулки» и «прыжки» по хромосоме:

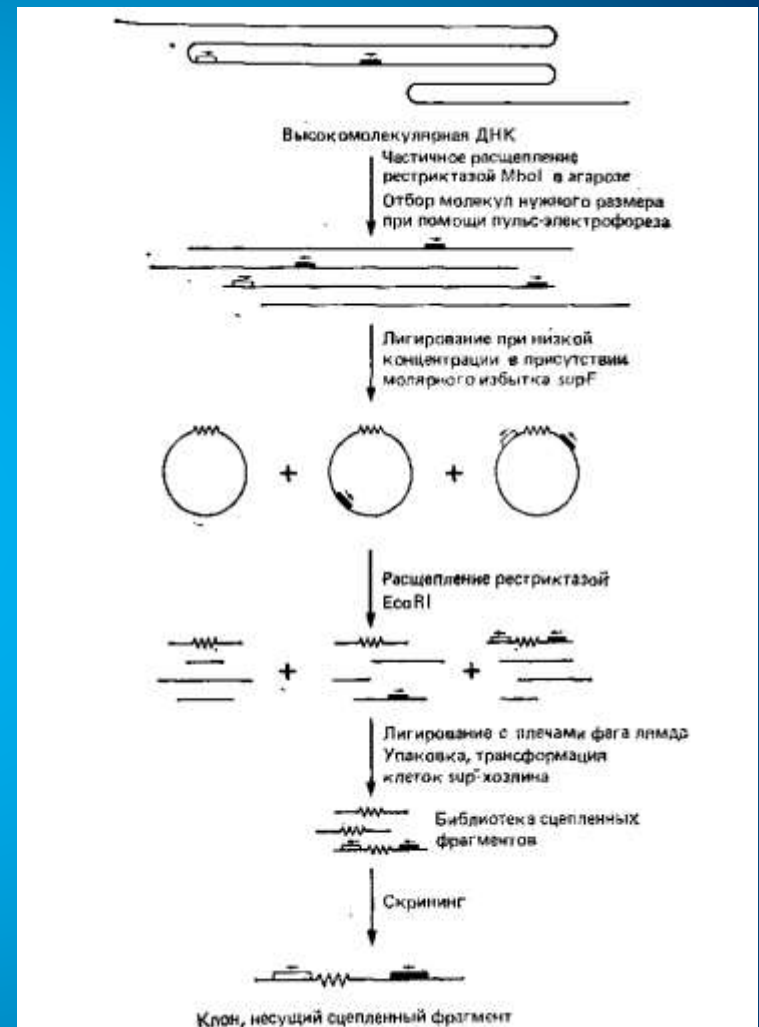
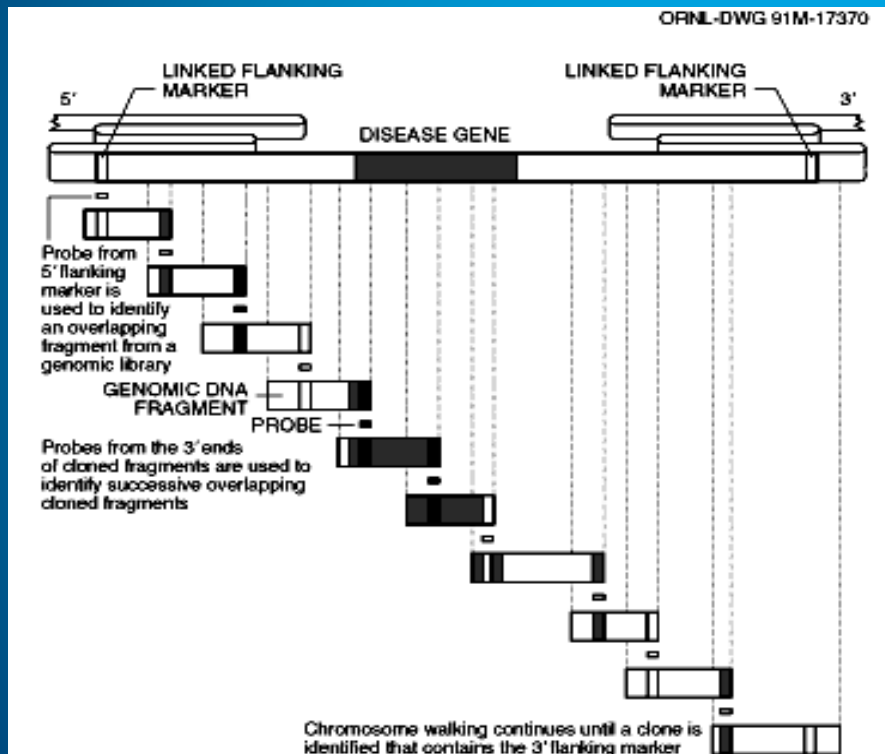
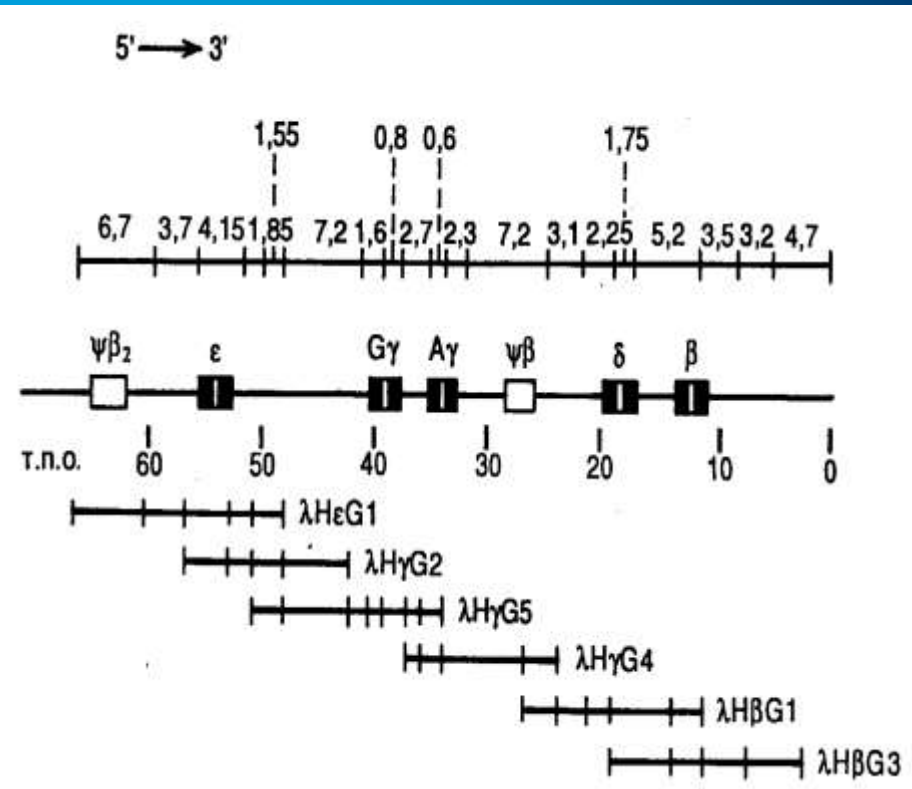


Рис. 4. Принцип создания стандартной библиотеки прыжков.

# «Прогулка по хромосоме»

Используется для картирования генов, расположенных по соседству с уже выделенными генами  
Для этого концевые фрагменты известного гена используют в качестве зондов для поиска фрагментов ДНК, перекрывающихся с этим геном  
Однако зонд должен быть комплементарен уникальной последовательности нуклеотидов, которая встречается в геноме только один раз. Так были исследованы многие кластеры, в частности, бета-глобиновых генов



*С помощью "прогулки по хромосоме" удается детально картировать участки ДНК длиной до 250 т.п.о.*

# «Прыжки по хромосоме»:

- 1) ДНК расщепляют рестриктазой
- 2) С помощью электрофореза получают фракцию фрагментов ДНК определенного размера (в данном примере ~100 т.п.о.)
- 3) Затем фрагменты ДНК лигируют с маркерным геном, что приводит к образованию кольцевых молекул
- 4) Кольцевые молекулы ДНК расщепляют другой рестриктазой с целью образования коротких фрагментов ДНК
- 5) Полученные фрагменты ДНК исследуют путем гибридизации с зондом, комплементарным точке начала "прыжка по хромосоме"
- 6) Отобранные в результате гибридизации клоны содержат маркерный ген, удаленный от зонда на 100 т.п.о.
- 7) Т.обр., получают информацию о гене, удаленном от точки начала "прыжка по хромосоме" на определенное конкретное расстояние, и этот ген далее используют в качестве зонда для исследования следующих фрагментов ДНК



**Метод "прыжков по хромосоме" позволяет анализировать за 1 прием фрагменты ДНК общей длиной от 100 до 500–1000 т.п.о.**

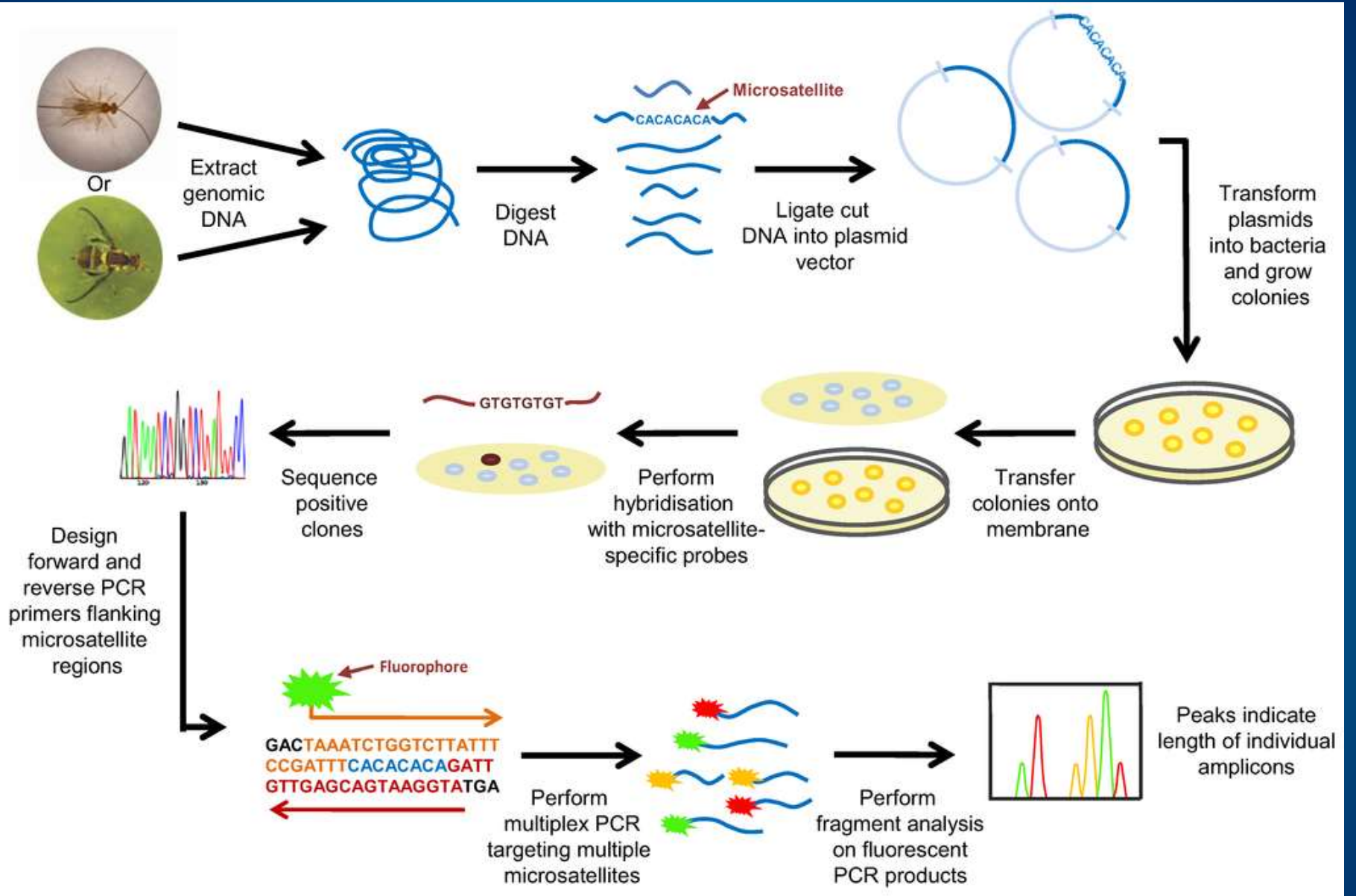


# Гены наследственных заболеваний, найденные позиционным клонированием

Болезнь	Год	Хромосомные перестройки	Триплекотидные повторы	
Хронический гранулематоз	1986	+		
Мышечная дистрофия Дюшенна		+		
Ретинобластома		+		
Муковисцидоз	1989	-		
Опухоль Вильмса	1990	+		
Нейрофиброматоз, тип 1		+		
Хороидермия		+		
Синдром fragile X-хр.	1991	+	+	
Семейный полипоз толстой кишки		+		
Синдром Калмана		+		
Аниридия		+		
Миотоническая дистрофия	1992	-	+	
Синдром Лоу		+		
Синдром Норри		+		
Болезнь Менкеса	1993	+		
X-сцепл. агаммоглобулинемия		+		
Недостаточность глицеролкиназы		+		
Адренолейкодистрофия		+		
Рейрофиброматоз, тип 2		-		
Болезнь Гентингтона		-	+	
Болезнь фон Гиппеля-Линдау		-		
Спиноцеребральная атаксия I		-	+	
Лисэнцефалия		+		
Болезнь Вильсона		-		
Туберозный склероз		+		
Синдром Маклеода		1994	+	
Поликистоз почек			+	
Фрагильная X-хр. E	+		+	
Ахондроплазия	-			
Синдром Вискотта-Олдрича	-			
Рак груди и яичников, ранняя форма	-			
Диастрофическая дисплазия	-			
Врожденная гипоплазия надпочечников	+			
Синдром Орскога-Скотта	+			
Мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса	-			
Болезнь Макадо-Джозефа	-		+	
Спинальная мышечная атрофия	1995	-		
Хондродисплазия пунктата		+		
Глазной альбинизм		+		
.....				

## Скрининг генома: интервальное картирование

- Начальный скрининг всего генома: 100-300 маркеров (уровень разрешения 10-30 сМ).
- Подробный скрининг участка, для которого обнаружено сцепление или
- Скрининг участка генома, о котором имеется предварительная информация (кандидатный ген, сингенная модель у мышей)
- Поиск кандидатных генов
  - Поиск по карте транскриптов ( $> 50.000$  EST (сDNA), уровень разрешения 0.5 Mb)
  - Поиск хромосомных перестроек
  - Анализ неравновесия по сцеплению в изолированных популяциях (уровень разрешения до 50 Kb)
- Физическое картирование и клонирование гена



# Проблемы, затрудняющие генетическое картирование

## МФЗ:

Нет однозначного соответствия генотип-фенотип

Один генотип - разные фенотипы, разные генотипы - один фенотип

### •Полигения / мультифакториальность

Фенотип является результатом действия аллелей нескольких (многих) генетических локусов / в сочетании с действием средовых факторов

### •Неполная пенетрантность

Не все носители мутантного генотипа проявляют фенотип, отличный от нормы

### •Фенокопии

Проявление мутантного фенотипа у индивидов с нормальным генотипом по причинам негенетического характера

### •Генетическая гетерогенность

Сходство клинической картины для мутаций по различным генетическим локусам

### •Неменделевские механизмы передачи генетической информации

Митохондриальная наследственность

Импринтинг

Антиципация (экспансия тринуклеотидных повторов)

### •Высокая частота аллеля, связанного с болезнью

Присутствие в родословной нескольких копий аллеля, различных по происхождению

### •Редкость заболевания

Затруднен сбор родословных с несколькими больными индивидами

# Генетика человека в России:



## Н.К.Кольцов

Гипотеза о молекулярном строении и матричной репродукции хромосом (1928)  
Организатор и председатель Русского евгенического общества (1921-1929)



## 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