

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	9
Глава 1. СТРУКТУРА И МЕТОДЫ АНАЛИЗА ДНК.....	14
1.1. Общие представления. Центральная догма. Генетический код.....	14
1.2. Выделение ДНК. Ее синтез и рестрикция.....	18
1.3. Блот-гибридизация по Саузериу. Гибридизация <i>in situ</i>	22
1.4. ДНК-зонды. Клонирование. Векторные системы.....	26
1.5. Геномные и тканеспецифические (кДНК) библиотеки генов. Их скрининг.....	30
1.6. Секвенирование последовательностей ДНК.....	33
1.7. Полимеразная цепная реакция.....	36
Глава 2. ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА, СТРУКТУРА ГЕНОВ.....	43
2.1. Определение генома и его основных элементов.....	43
2.2. Повторяющиеся последовательности ДНК – сателлитная ДНК. Обращенные повторы. Умеренные и низкокопийные повторы.....	45
2.3. Мультигенные семейства. Псевдогены. Онкогены.....	48
2.4. Современное определение понятия «гена». Транскрипция. Регуляторные элементы генов.....	50
2.5. Изменчивость генома. Полиморфные сайты рестрикций. ПДРФ-анализ.....	56
2.6. Вариабельные микро- и минисателлитные ДНК.....	60
2.7. Мобильность генома. Облигатные и факультативные элементы генома.....	64
2.8. Изохоры. Метилирование. Гиперчувствительные сайты.....	65
Глава 3. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КАРТЫ, ПОЗИЦИОННОЕ КЛОНИРОВАНИЕ.....	69
3.1. Классификация генетических карт. Оценка сцепления.....	69
3.2. Соматическая гибридизация. Цитогенетический анализ. Карттирование анонимных последовательностей ДНК.....	73
3.3. Генетические индексные маркеры.....	76
3.4. Хромосом-специфические библиотеки генов. Пульсирующий гель-электрофорез.....	80
3.5. Позиционное клонирование. Прогулка и прыжки по хромосоме. Идентификация и изоляция генов.....	83
3.6. Каталог генов и генных болезней В. Мак-Кьюсика. Международная программа «Геном человека».....	91
Глава 4. ТИПЫ И НОМЕНКЛАТУРА МУТАЦИЙ. МЕТОДЫ ДНК-ДИАГНОСТИКИ.....	96
4.1. Мутантные аллелы. Характеристика и типы мутаций.....	96
4.2. Генетическая гетерогенность наследственных заболеваний.....	98
4.3. Номенклатура мутаций.....	100
4.4. Идентификация структурных мутаций. Изоляция мутантных ДНК.....	102
4.5. Первичная идентификация точечных мутаций.....	105
4.6. Молекулярное сканирование известных мутаций.....	117

Глава 5. ПОПУЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ МУТАЦИЙ. ЭНДОГЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ СПОНТАННОГО МУТАГЕНЕЗА.....	124
5.1. Полиморфизм. Неравновесность по сцеплению.....	124
5.2. Частоты спонтанного мутагенеза.....	126
5.3. Эндогенные механизмы возникновения мутаций.....	128
5.4. Механизмы поддержания и распространения мутаций в популяциях.....	130
Глава 6. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ.....	134
6.1. Дифференциальная активность генов. Выбор адекватных биологических моделей.....	134
6.2. Анализ регуляторных элементов гена, изоляция и исследование мРНК. Искусственные транскрипционные системы.....	135
6.3. Анализ трансляции. ДНК-экспрессионные системы.....	139
Глава 7. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	142
7.1. Прямые и косвенные методы молекулярной диагностики.....	142
7.2. ДНК-диагностика при различных типах наследования.....	145
7.3. Группы риска. Поиск гетерозиготных носителей мутаций.....	148
7.4. Особенности применения молекулярных методов в пренатальной диагностике моногенных болезней.....	151
7.5. Доимплантационная диагностика. Точность прогнозирования.....	155
Глава 8. БИОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА.....	160
8.1. Генетические линии животных.....	160
8.2. Трансгенные животные.....	162
8.3. Экспериментальное моделирование.....	164
8.4. Конструирование модельных генетических линий животных.....	165
8.5. Методы направленного переноса генов.....	169
Глава 9. ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ.....	175
9.1. Определение. Историческая справка. Программы генной терапии.....	175
9.2. Типы генотерапевтических вмешательств. Выбор клеток-мишеней.....	178
9.3. Методы генетической трансфекции в генной терапии.....	182
9.4. Конструирование векторных систем и совершенствование методов трансформации клеток человека.....	183
9.4.1. Основные векторные системы.....	183
9.4.2. Методы физического переноса чужеродной ДНК в клетки эукариот.....	184
9.4.3. Липосомный метод трансфекции.....	186
9.4.4. Рекомбинантные вирусы.....	188
9.4.5. Перспективы создания «идеальных» векторных систем.....	191
9.5. Генотерапия моногенных наследственных заболеваний.....	192
9.6. Генотерапия ненаследственных заболеваний: опухоли, инфекции.....	196
9.7. Некоторые этические и социальные проблемы генной терапии.....	200
Глава 10. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ МОНОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	203
10.1. Хромосомная локализация и принципы классификации генов наследственных болезней.....	203
10.2. Метаболические дефекты лизосомных ферментов. Болезни накопления.....	206

10.3. Болезни экспансии, вызванные «динамическими» мутациями.....	215
10.4. Моногенные наследственные болезни, диагностируемые молекулярными методами в России.....	218
10.4.1. <i>Муковисцидоз</i>	220
10.4.2. <i>Миодистрофия Дюшена</i>	223
10.4.3. <i>Гемофилия А</i>	227
10.4.4. <i>Гемофилия В</i>	230
10.4.5. <i>Болезнь Виллебранда</i>	232
10.4.6. <i>Фенилкетонурия</i>	234
10.4.7. <i>Синдром Леш-Нихана</i>	237
10.4.8. <i>Болезнь Вильсона-Коновалова</i>	239
10.4.9. <i>Адреногенитальный синдром</i>	240
10.4.10. <i>Спинальная мышечная атрофия</i>	242
10.4.11. <i>Атаксия Фридreichа</i>	243
Глава 11. ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В РОССИИ.....	245
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	250
СЛОВАРЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕРМИНОВ.....	255
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	268