ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ БИОТЕХНОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТІ
МОЛЕКУЛАЛЫҚ БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКА КАФЕДРАСЫ

Пән атауы: Қолданбалы генетика және геномика

Дәріс 4

Генетикалық вариациялар: SNP, CNV, мутациялар және олардың биологиялық салдары

Лектор: к.б.н., Алтыбаева Н.А.

Дәрістің мақсаты: Генетикалық вариациялардың негізгі түрлерін, олардың пайда болу механизмдерін және молекулалық ерекшеліктерін қарастыру, SNP, CNV және мутациялардың биологиялық салдарын, тұқым қуалайтын аурулармен байланысын және молекулалық диагностикадағы маңызын түсіндіру.

Дәрістің жоспары:

1.Генетикалық вариациялар ұғымы және олардың негізгі түрлері.
2.Бір нуклеотидті полиморфизмдердің (SNP) молекулалық ерекшеліктері.
3.ДНҚ көшірме саны вариацияларының (CNV) пайда болу механизмдері және түрлері.
4.Генетикалық мутациялардың жіктелуі және пайда болу себептері.
5.Генетикалық вариациялардың ген экспрессиясына, ақуыз қызметіне және фенотипке әсері.
6.Генетикалық вариациялардың тұқым қуалайтын аурулармен байланысы және молекулалық диагностикадағы маңызы.

Оқыту нәтижелері

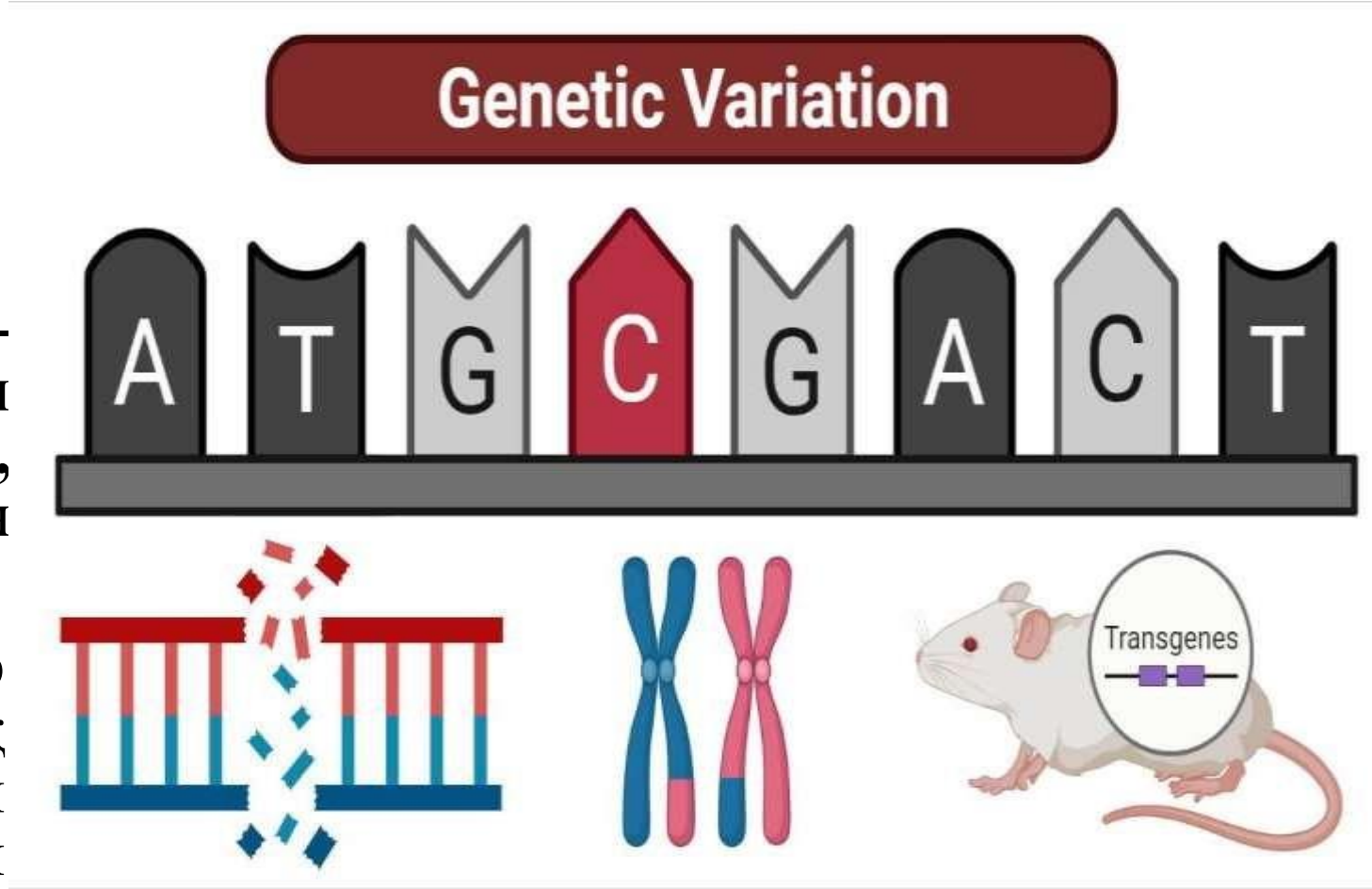
Дәрісті меңгергеннен кейін докторант:

1. Генетикалық вариациялар ұғымын және олардың негізгі түрлерін түсіндіре алады.
2. Бір нуклеотидті полиморфизмдердің (SNP) молекулалық ерекшеліктерін Сипаттай алады.
3. Синонимді, миссенс, нонсенс және кодталмайтын аймақтардағы SNP түрлерін Ажырата алады.
4. ДНҚ көшірме саны вариацияларының (CNV) пайда болу механизмдерін Түсіндіре алады.
5. Гендік, хромосомалық және геномдық мутациялардың ерекшеліктерін салыстыра алады.
6. Генетикалық вариациялардың ген экспрессиясына, ақуыз қызметіне және фенотипке әсерін талдай алады.
7. SNP, CNV және мутациялардың тұқым қуалайтын аурулармен байланысын және молекулалық диагностикадағы маңызын бағалай алады.

Генетикалық варициялар

Генетикалық вариациялар - бұл организм геномындағы әртүрлілік түрлері. Олар **SNP, CNV** және мутациялардан тұрады.

Генетикалық вариациялар популяциядағы генетикалық әртүрліліктің негізін құрайды және эволюция мен бейімделуге әсер етеді.



Адам геномында маркерлердің ең көп таралған түрлері SNPs, STRs және indels болып табылады.

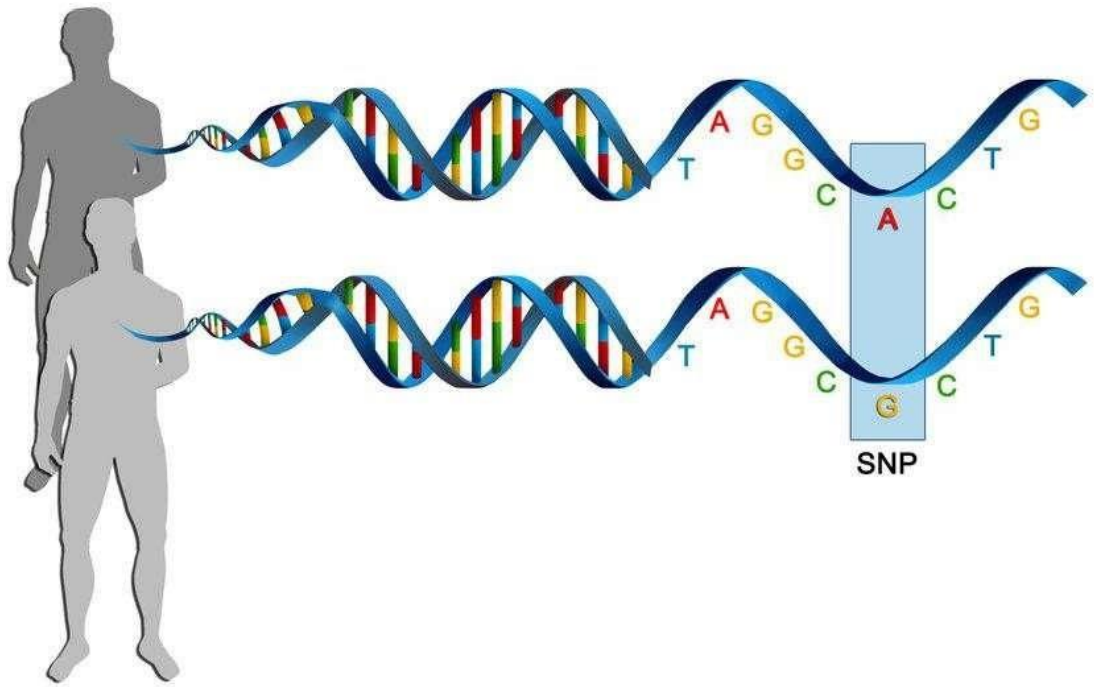
SNP ДНҚ сегментіндегі негізгі құрылыс блоктарының біреуіне ғана әсер ететін генетикалық тізбектегі вариация–

аденин (A)

гуанин (G)

тимин (T)

цитозин (C)



популяцияның 1 пайызынан астамында кездеседі.

Мысалы, көптеген адамдарда AC**C**TGA тізбегі бар геномдық локуста, оның орнына кейбір адамдарда AC**G**TGA болуы мүмкін. Бұл мысалдағы үшінші позиция SNP болып саналады, өйткені вариабельді позицияда C немесе G аллелынің пайда болу мүмкіндігі бар.

Адамдардың ДНҚ-сында көптеген SNP болуы мүмкін, өйткені бұл вариациялар адам геномындағы әрбір 100-300 нуклеотидтің бірінде болады.

Адамдар арасындағы генетикалық вариацияның шамамен 90 пайызы SNP нәтижесі болып табылады. Вариациялардың көпшілігі жасушалық функцияны өзгертпесе де, әсер етпесе де, кейбір SNPs қатерлі ісік сияқты аурулардың дамуына ықпал ететіні және препараттарға физиологиялық реакцияларға әсер ететіні анықталды.

SNP түрлері

Синонимді – аминқышқылы өзгермейді

Миссенс – аминқышқылы өзгереді

Нонсенс – тоқтау кодоны пайда болады

Синонимді (silent) SNP

Бұл мутация ақуыздың аминқышқылдық тізбегін өзгертпейді, себебі кодонның өзгеруі сол аминқышқылды кодтайды.

Мысалы: GAA → GAG өзгерісі (екеуі де глутамин қышқылын кодтайды).

Бұл өзгеріс *β-глобин* генінде кездесіп, ақуыздың құрылымына әсер етпейді.
Маңызы: Синонимді SNP транскрипция тиімділігіне немесе мРНҚ тұрақтылығына әсер етуі мүмкін.

Миссенс (missense) SNP

Мұндай мутация бір нуклеотидтің ауысуынан аминқышқылдың басқаға ауысуына әкеледі.

Мысалы:

A → T ауысуы *HBB* генінде **глутамин қышқылы → валин** (E6V) ауысуына әкеледі.

Бұл **орақ-жасушалы анемияның (sickle-cell anemia)** молекулалық негізі болып табылады.

Маңызы: Ақуыздың үшөлшемді құрылымын өзгертіп, функциясын бұза алады.

Нонсенс (nonsense) SNP

- Мұнда кодон стоп-кодонға айналып, ақуыз синтезі ерте тоқтайды.
  Мысалы: *CFTR* геніндегі **G542X** мутациясы (GGA → TGA) — **цистикалық фиброздың** жиі кездесетін себебі.
  Маңызы: Түзілген ақуыз қысқарып, қызметін атқара алмайды.

Нонкодтау (noncoding) SNP

- Бұл мутациялар экзондардан тыс аймақтарда — **интрондарда**, **промоторларда** немесе **3’/5’ UTR** аймақтарында орналасады.
  Мысалы: *MTHFR* геніндегі **C677T** полиморфизмі ферменттің белсенділігін төмендетеді, нәтижесінде фолат метаболизмі бұзылады.
  Маңызы: Ген экспрессиясын, мРНҚ тұрақтылығын немесе сплайсинг процесін өзгертеді.

Әрбір адам әр ата-анадан ДНҚ-ның бір көшірмесін мұраға алғандықтан, әрбір адамда ДНҚ-ның екі қосымша көшірмесі болады.

Нәтижесінде, жоғарыда келтірілген мысалда AC**C**TG үш генотип болуы мүмкін:

- гомозиготалы CC (айнымалы позициядағы C аллельінің екі көшірмесі),
- гетерозиготалы CT (бір C және бір T аллелы)
- гомозиготалы TT (екі T аллелі).

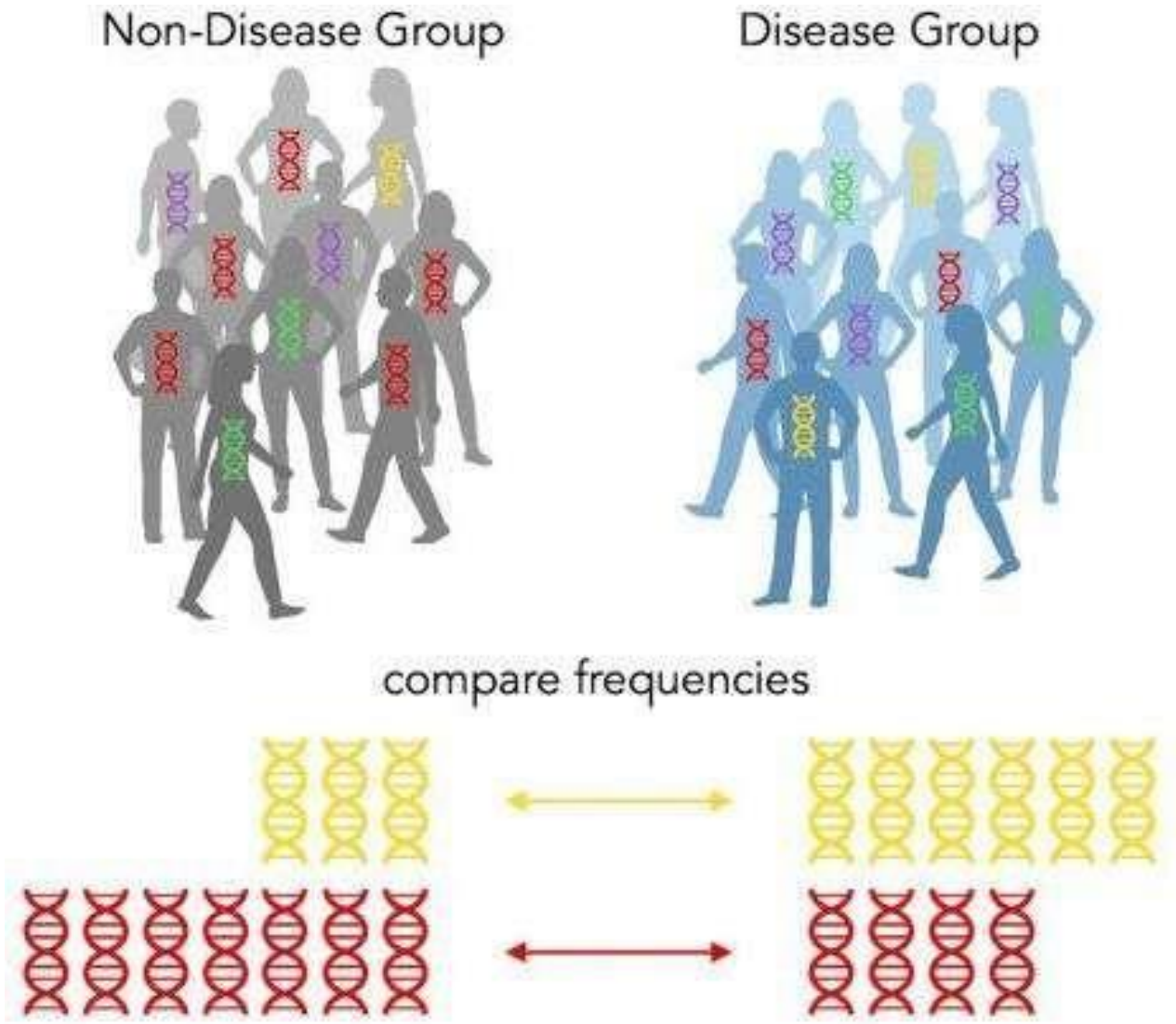
Генотиптердің осы үш тобын генетикалық эпидемиология жағдайында белгілі бір нәтижемен ассоциациясын бағалау үшін «әсер ету» санаттары ретінде пайдалануға болады.

Егер мұндай ассоциация табылса, зерттеушілер аталмыш нәтижеге тікелей биологиялық әсер ететін сол аймақтағы нақты ДНҚ тізбегін анықтау үшін белгіленген геномдық аймақты зерттеуді жалғастыра алады.

Аурумен байланысты екені анықталған SNP диагностикалық мақсаттар үшін пайдалы болуы мүмкін

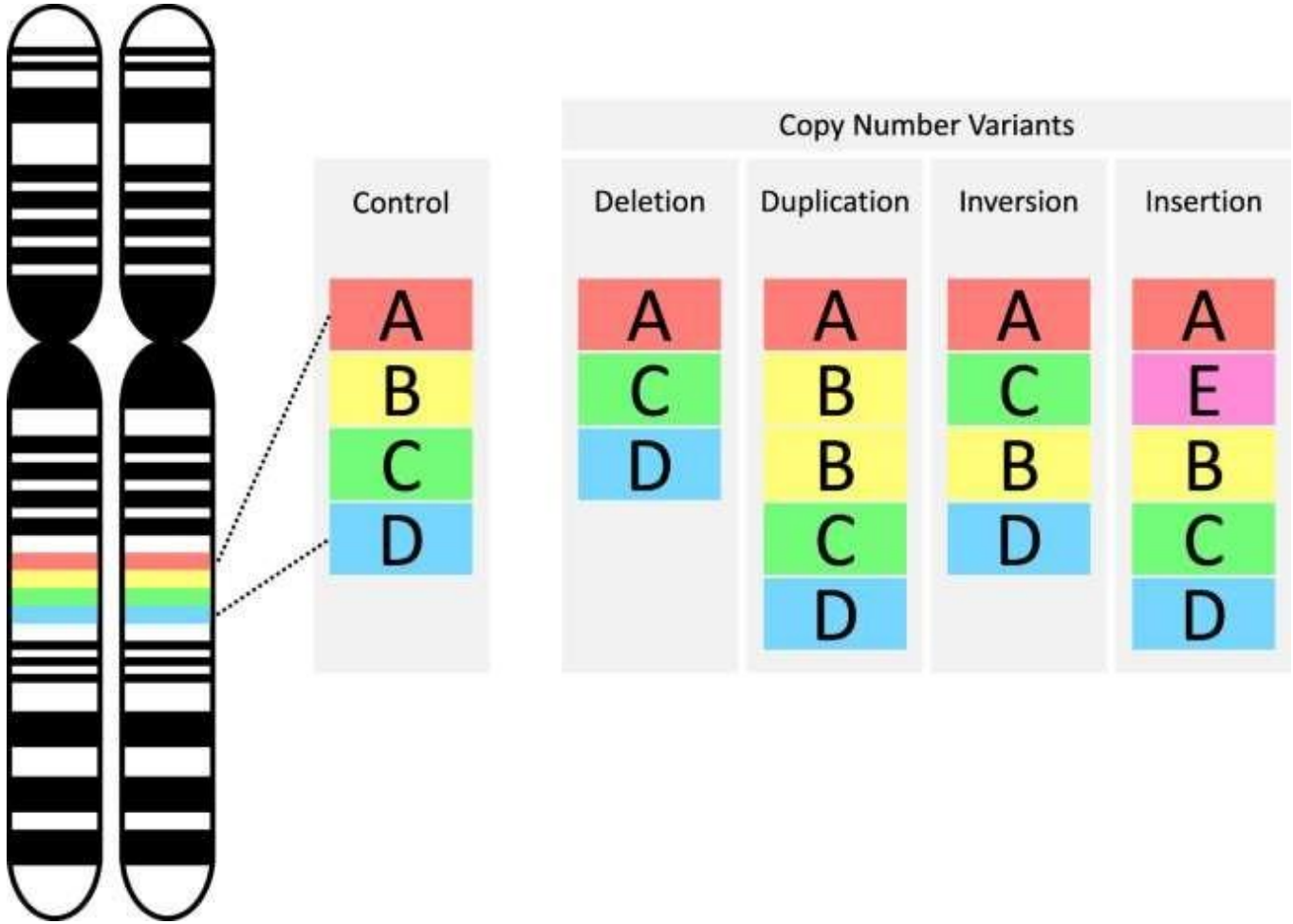
SNP биологиялық салдары

SNP ген функциясына, ауруларға бейімділікке және дәрілік жауапқа әсер етуі мүмкін. Мысалы, CYP450 геніндегі SNP дәрі метаболизміне ықпал етеді.



Көшірме санының вариациясы (CNV) – ДНҚ аймақтарында анықтамалық геномнен салыстырғанда аномальды көшірме саны бар құрылымдық геномдық вариация түрі. Бұл ДНҚ-ның белгілі бір бөлігінің көшірмелерінің санының көбеюі (қайталануы) немесе азаюы (жою) ретінде көрсетілуі мүмкін.

CNV ұзындығы бірнеше мыңнан миллиондаған негізгі жұптарға дейінгі геномның аймақтарын қамтиды және жеке гендерге немесе үлкенірек аймақтарға әсер етуі мүмкін.



CNV тұқым қуалауы немесе өздігінен пайда болуы мүмкін.

Бұл өзгерістер бейтарап болуы немесе денсаулыққа айтарлықтай әсер етуі мүмкін.

CNV адамның генетикалық әртүрлілігінде маңызды рөл атқарады

Молекулалық механизмі

CNV пайда болу себептері көбінесе репликация және рекомбинация процестеріндегі қателіктермен байланысты:

Тең емес кроссинговер (non-allelic homologous recombination, NAHR)
– Мейоз кезінде ұқсас тізбектер (репетитивті элементтер, мысалы Alu немесе LINE) дұрыс жұптаспай, бір хромосомада қосымша көшірме (дупликация), ал екіншісінде жоғалту (делеция) пайда болады.

Репликацияның қате сырғуы (replication slippage)
– ДНҚ полимераза тізбек бойымен қозғалғанда қателесіп, ДНҚ сегментін қайталап көшіреді немесе өткізіп кетеді.

ДНҚ сынуы мен қайта бірігуі (non-homologous end joining, NHEJ)
– ДНҚ қос тізбекті үзілістері кезінде қате қалпына келу нәтижесінде геном фрагменттері артық немесе кем болады.

Функционалдық әсері

CNV ген экспрессиясына және фенотипке айтарлықтай ықпал етуі мүмкін:

Ген дозасы әсері (gene dosage effect):
Ген көшірмесінің артуы – ақуыздың шамадан тыс өндірілуіне, азаюы – жеткіліксіз синтезге әкеледі.
Мысалы:

- *CYP2D6* генінің амплификациясы кей адамдарда дәрілерді тым тез метаболиздеуге себеп болады (фармакогеномикалық мәні бар).
- *PMP22* генінің дупликациясы **Шарко-Мари-Тут (Charcot-Marie-Tooth)** нейропатиясына, ал оның делециясы тұқым қуалайтын нейропатияға әкеледі.

Гендік регуляцияның бұзылуы:
CNV реттеуші элементтерді (промоторлар, энхансерлер) қамтуы мүмкін, бұл көрші гендердің экспрессиясын өзгертеді.

Геннің құрылымдық бұзылысы:
Егер CNV экзондарды немесе сплайсинг аймақтарын қамтыса, ақуыздың толық емес немесе функционалды емес түрлері түзіледі.

Психогенетика және CNV рөлі

Гендер және нейрондық желілер: CNV мидағы нейрондық желілердің қалыптасуы мен жұмыс істеуінде маңызды рөл атқаратын гендерге әсер етуі мүмкін. Бұл өзгерістер психикалық бұзылыстарда көрінетін когнитивтік функциялардың, қабылдаудың және эмоционалды реттеудің жұмысында өзгерістерге әкелуі мүмкін.

Эпигенетикалық өзара әрекеттесу: Кейбір CNV ДНҚ метилденуі сияқты эпигенетикалық механизмдерге әсер етуі мүмкін, бұл өз кезегінде психикалық процестермен байланысты гендердің белсенділігін өзгертеді. Бұл CNV ішкі және сыртқы тітіркендіргіштерге жауап ретінде гендердің қосылуы немесе өшірілуіне әсер етуі мүмкін дегенді білдіреді.

Мультигенетикалық өзара әрекеттесу: Психогенетикалық зерттеулер бір CNV әсері басқа генетикалық вариациялармен өзара әрекеттесу арқылы күрделі болуы мүмкін екенін көрсетеді. Мысалы, бірнеше CNV болуы психикалық бұзылулардың қаупін арттыруы немесе олардың ауырлығына әсер етуі мүмкін.



Мутациялар

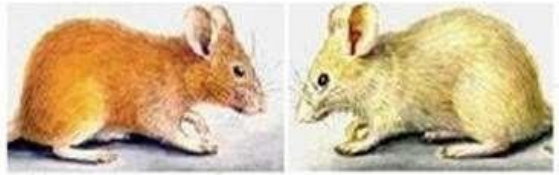
Соматикалық

Гендік

Геномдық

Хромосомдық

Цитоплазмалық



Жануарларда жүнінің өзгеруі

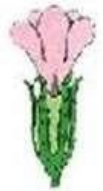


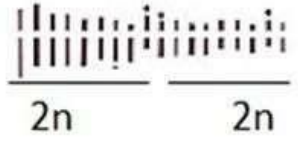
Жүзімде басқа түсті жемістің болуы



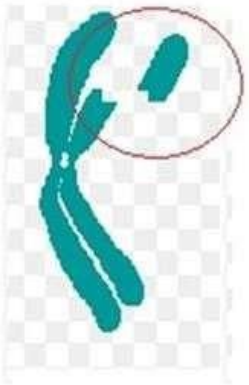
Жарты ай тәрізді эротроциттер

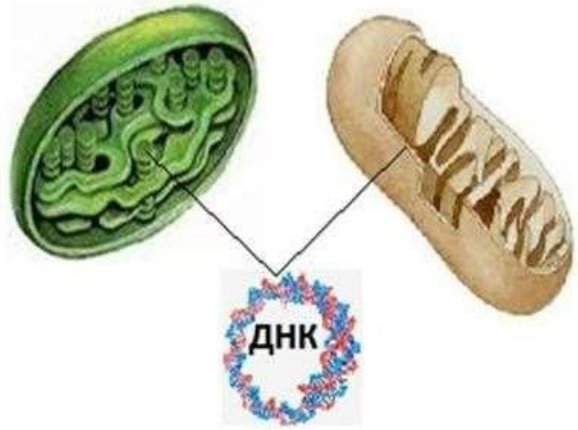






Өсімдіктердегі полиплоидия

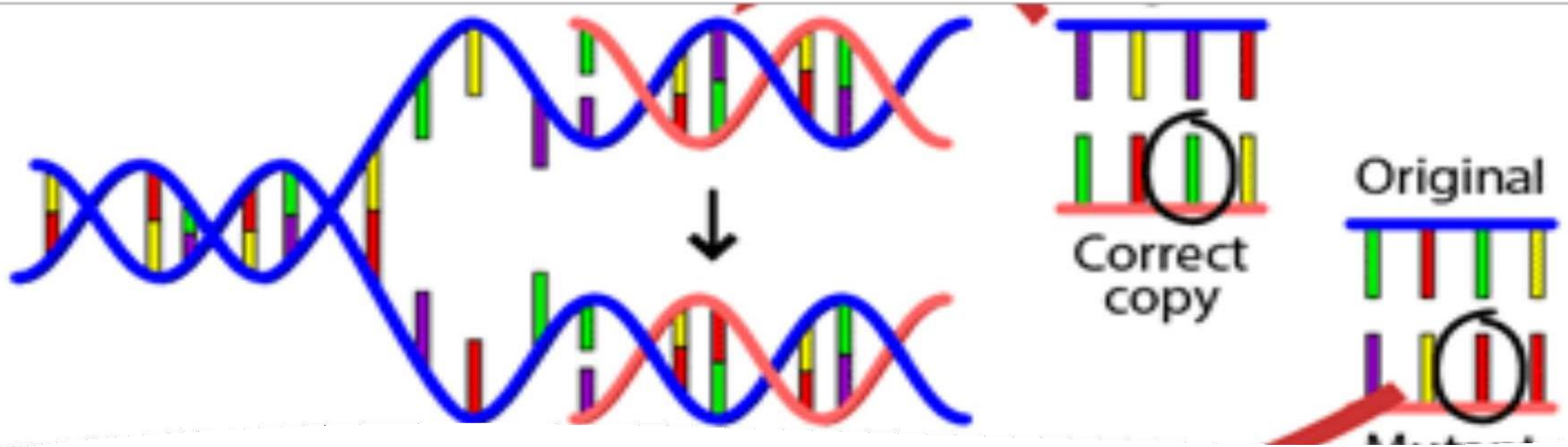






Оба жасушалары





Мутация — бұл генетикалық материалдың (ДНҚ немесе РНҚ) құрылымында пайда болатын тұрақты өзгеріс. Ол тұқым қуалайтын қасиеттердің өзгеруіне, ген экспрессиясының бұзылуына немесе жаңа белгілердің пайда болуына себеп болуы мүмкін.
Барлық мутациялар үш деңгейде жіктеледі:

- **Нүктелік (гендік) мутациялар**
- **Хромосомалық мутациялар**
- **Геномдық мутациялар**

Мутациялар кездейсоқ (спонтанды) немесе сыртқы факторлардың әсерінен (индуцирленген) пайда болады: радиация, химиялық мутагендер, вирустар және т.б.

Нүктелік (гендік) мутациялар

Нүктелік мутация — бұл ДНҚ тізбегіндегі **бір немесе бірнеше нуклеотидтің** ауысуы, қосылуы немесе жойылуы нәтижесінде геннің құрылымы мен қызметінің өзгеруі.

- **Түрлері:**
- **Ауыстыру (substitution):** бір нуклеотид басқаға ауысады (мысалы, A → T).
  - **Синонимді мутация:** аминқышқылы өзгермейді (бейтарап).
  - **Миссенс мутация:** аминқышқыл ауысады → ақуыз құрылымы өзгереді (*HBB* геніндегі E6V мутациясы — орақ-жасушалы анемия).
  - **Нонсенс мутация:** стоп-кодон пайда болады → ақуыз синтезі тоқтайды (*CFTR* геніндегі G542X — цистикалық фиброз).
- **Инсерция (қосу):** бір немесе бірнеше нуклеотид қосылады → оқу рамкасы (reading frame) ығысады.
- **Делеция (жою):** бір немесе бірнеше нуклеотид түсіп қалады → фреймшифт мутациясы.

Биологиялық маңызы:

- Ақуыздың аминқышқылдық құрамын және кеңістіктік құрылымын бұзады.
- Ферменттердің белсенді орталығының өзгеруіне әкеледі.
- Кей мутациялар пайдалы болып, бейімделу артықшылығын туғызады.
- Нүктелік мутациялар — көптеген тұқым қуалайтын аурулардың молекулалық негізі (*сахар диабеті тип I*, *фенилкетонурия*, *гемофилия*).

Хромосомалық мутациялар

Хромосомалық мутациялар — бұл хромосома құрылымының бұзылуы немесе қайта құрылуы. Олар ірі ДНҚ сегменттерін қамтиды және бірнеше генге бірден әсер етуі мүмкін.

Түрлері:

- **Делеция:** хромосоманың белгілі бір бөлігі жоғалады.
  - *Мысал:* 5p делециясы → **“мысық айқайы” синдромы (Cri du chat)**.
- **Дупликация:** хромосоманың бөлігі екі еселенеді.
  - *Мысал: PMP22* дупликациясы → **Шарко-Мари-Тут ауруы**.
- **Инверсия:** сегмент 180° айналып, кері орналасады.
  - Гендердің регуляциясына әсер етуі мүмкін, көбінесе ген экспрессиясын бұзады.
- **Транслокация:** бір хромосома бөлігінің екіншісіне ауысуы.
  - *Мысал:* 9 және 22 хромосомалары арасындағы транслокация → **Филадельфия хромосомасы**, **лейкемияның** себебі.

Биологиялық маңызы:

- Ген экспрессиясын, регуляциясын және генетикалық теңгерімді бұзады.
- Қатерлі ісіктердің, даму ақауларының және бедеуліктің молекулалық негізін құрайды.
- Эволюцияда жаңа гендердің пайда болуына және геномның күрделенуіне ықпал етеді.

Геномдық мутациялар

Геномдық мутациялар — бұл **хромосомалар санының өзгеруі**, яғни бүкіл геном деңгейінде пайда болатын ауытқулар.

Түрлері:

- **Анеуплоидия (aneuploidy):** бір немесе бірнеше хромосоманың артық немесе жетіспеушілігі.
  - **Трисомия:** қосымша хромосома бар (2n + 1).
    Мысал:
    - **Даун синдромы (21-трисомия)**
    - **Эдвардс синдромы (18-трисомия)**
    - **Патау синдромы (13-трисомия)**
  - **Моносомия:** бір хромосома жетіспейді (2n – 1).
    Мысал: **Тернер синдромы (XO)**
- **Полиплоидия (polyploidy):** толық хромосома жиынтығының еселенуі (3n, 4n және т.б.).
  - Өсімдіктерде жиі кездеседі (бидай, картоп, банан).

Биологиялық маңызы:

- Адамдарда — даму ақаулары мен эмбриональды өлімнің басты себебі.
- Өсімдіктерде — түр түзілу мен өнімділікті арттыру факторы.
- Эволюциялық тұрғыдан — геномның кеңеюі мен жаңа функциялардың пайда болуына әкеледі.

Генетикалық вариациялардың биологиялық салдары

Генетикалық вариациялар ағзаның биологиялық қасиеттерін, эволюциялық бейімделуін және ауруға бейімділігін анықтайды.

Биологиялық әсерлер:

- **Фенотиптік әртүрлілік:** шаш, көз түсі, метаболизм ерекшеліктері.
- **Ауруларға бейімділік:** SNP және CNV – онкологиялық, жүрек-қан тамыр және нейродегенеративті аурулардың негізгі молекулалық себептері.
- **Фармакогеномика:** дәріге жеке жауап (мысалы, *CYP2C9*, *VKORC1* вариациялары – варфарин дозасын анықтайды).
- **Эволюциялық артықшылықтар:** белгілі мутациялар қоршаған орта факторларына бейімделуге ықпал етеді (*AMY1* көп көшірмесі – крахмалға бай диетаға бейімделу).

Қорытынды

Генетикалық вариациялар - организм геномындағы ДНҚ тізбегі мен құрылымының айырмашылықтары. Олар генетикалық әртүрліліктің қалыптасуына, эволюциялық процестерге және организмдердің қоршаған ортаға бейімделуіне ықпал етеді.

Бір нуклеотидті полиморфизмдер (SNP) ДНҚ тізбегіндегі жеке нуклеотидтердің өзгеруімен сипатталады. Олардың синонимді, миссенс, нонсенс және кодталмайтын аймақтардағы түрлері ген экспрессиясына, ақуыз құрылымы мен қызметіне әртүрлі әсер етуі мүмкін.

Көшірме санының вариациялары (CNV) ДНҚ сегменттерінің делециясы немесе дупликациясы нәтижесінде пайда болады. Олар ген дозасын өзгертіп, гендердің реттелуіне және фенотиптік белгілердің қалыптасуына әсер етеді.

Мутациялар гендік, хромосомалық және геномдық деңгейлерде кездеседі. Олардың биологиялық салдары бейтарап өзгерістерден бастап тұқым қуалайтын аурулар мен даму бұзылыстарына дейін әртүрлі болуы мүмкін.

Генетикалық вариацияларды зерттеу тұқым қуалайтын аурулардың молекулалық негіздерін анықтауда, ауруларға бейімділікті бағалауда, фармакогеномикада және молекулалық диагностикада маңызды орын алады.

Өзін-өзі тексеруге арналған сұрақтар

1.Генетикалық вариациялар дегеніміз не және олардың негізгі түрлері қандай?
2.SNP дегеніміз не және оның молекулалық ерекшелігі қандай?
3.Синонимді, миссенс және нонсенс SNP түрлерінің айырмашылықтары қандай?
4.SNP ген экспрессиясына және ақуыз қызметіне қалай әсер етеді?
5.CNV дегеніміз не және оның негізгі түрлері қандай?
6.CNV пайда болуының негізгі молекулалық механизмдерін атаңыз.
7.Гендік, хромосомалық және геномдық мутациялардың айырмашылықтары қандай?
8.Делеция, дупликация, инверсия және транслокация дегеніміз не?
9.Генетикалық вариациялар тұқым қуалайтын аурулардың дамуына қалай әсер етеді?
10.SNP және CNV зерттеулерінің молекулалық диагностика мен фармакогеномикадағы маңызы қандай?

Пайдаланылған әдебиеттер

1.The 1000 Genomes Project Consortium. (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature, 526*, 68–74. https://doi.org/10.1038/nature15393
2.Feuk, L., Carson, A. R., & Scherer, S. W. (2006). Structural variation in the human genome. *Nature Reviews Genetics, 7*(2), 85–97. https://doi.org/10.1038/nrg1767
3.Carson, A. R., Feuk, L., Mohammed, M., & Scherer, S. W. (2006). Strategies for the detection of copy number and other structural variants in the human genome. *Human Genomics, 2*(6), 403–414. https://doi.org/10.1186/1479-7364-2-6-403