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

Пән атауы: Геномика және молекулалық диагностика

Дәріс 4

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

Лектор: к.б.н., Алтыбаева Н. А.

Сабақтың мақсаты:

Генетикалық вариациялар ұғымын және олардың негізгі түрлерін түсіндіру, бір нуклеотидтік полиморфизмдердің (SNP), көшірме саны вариацияларының (CNV) және мутациялардың ерекшеліктерін сипаттау, сондай-ақ олардың гендердің қызметіне, ағзаның фенотипіне және тұқым қуалайтын аурулардың дамуына әсерін қарастыру.

Оқыту нәтижелері
Дәрісті меңгергеннен кейін магистрант:

1. Генетикалық вариация ұғымын және оның молекулалық негіздерін түсіндіре алады.
2. SNP, CNV және басқа генетикалық варианттардың ерекшеліктерін сипаттай алады.
3. Нүктелік мутациялар, инсерциялар, делециялар және құрылымдық қайта құрылуларды жіктей алады.
4. Генетикалық варианттардың пайда болу механизмдерін талдай алады.
5. Генетикалық өзгерістердің ген экспрессиясына және ақуыз құрылымы мен қызметіне әсерін түсіндіре алады.
6. Генетикалық вариациялардың фенотиптік әртүрлілік пен ауруға бейімділіктің қалыптасуындағы рөлін бағалай алады.
7. Генетикалық варианттарды анықтаудың молекулалық-генетикалық әдістерін салыстыра алады.
8. Генетикалық варианттардың клиникалық маңызын интерпретациялау принциптерін түсіндіре алады.

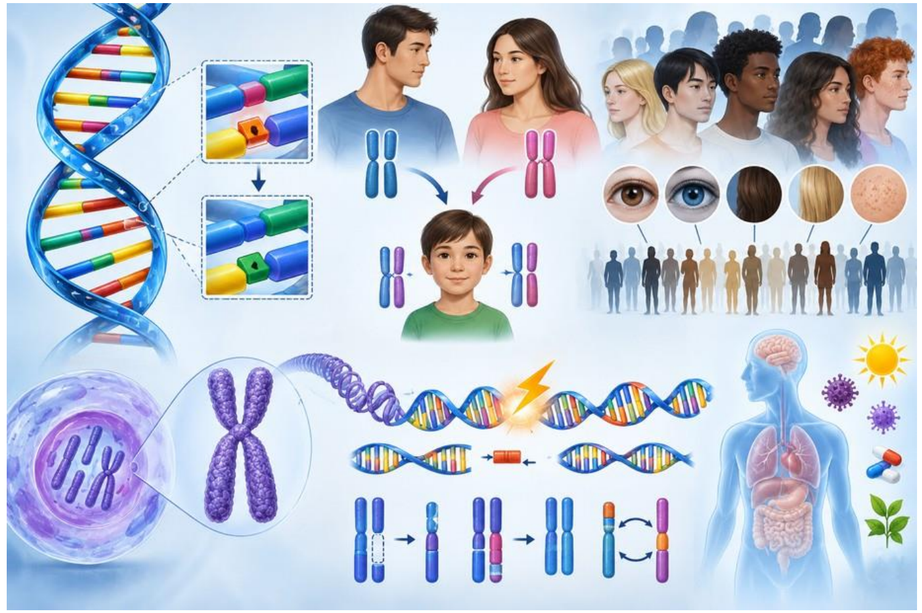
Дәрістің жоспары

1. Генетикалық вариациялардың молекулалық негіздері, жіктелуі және қалыптасу механизмдері.
2. Бірнуклеотидтік полиморфизмдер (SNP), көшірме санының вариациялары (CNV) және мутациялардың құрылымдық-функционалдық ерекшеліктері.
3. Генетикалық варианттардың биологиялық салдары, фенотиптік өзгергіштікке әсері және молекулалық диагностикадағы маңызы.

Генетикалық вариациялар туралы жалпы түсінік

Генетикалық вариациялар – организмдердің ДНҚ құрамындағы нуклеотидтер тізбегінің, гендердің немесе хромосомалық аймақтардың құрылымы мен санының өзгеруі нәтижесінде пайда болатын генетикалық айырмашылықтар.

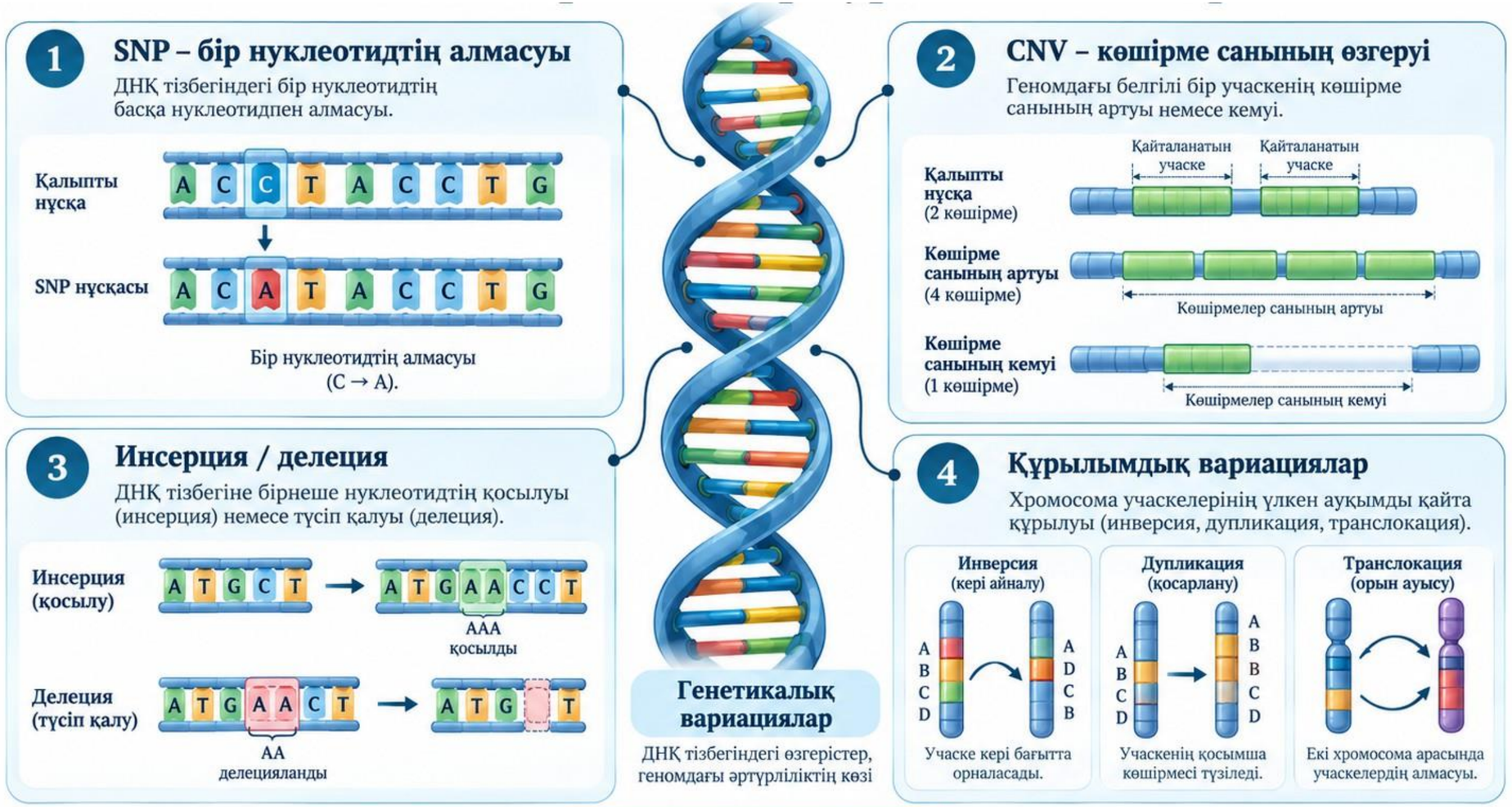
- Олар жеке адамдардың генетикалық ерекшеліктерін қалыптастырады және тұқым қуалайтын белгілердің әртүрлі болуына әсер етеді.



Адам геномы шамамен **3,2 миллиард жұп нуклеотидтен тұрады.** Адамдардың ДНҚ тізбегі бір-біріне өте ұқсас болғанымен, олардың арасында белгілі бір генетикалық айырмашылықтар кездеседі. Мысалы, бір адамның ДНҚ тізбегіндегі белгілі бір орында аденин (A) орналасса, екінші адамда сол орында гуанин (G) болуы мүмкін. Осындай айырмашылықтар генетикалық вариацияларға жатады.

- Генетикалық вариациялар ата-анадан ұрпаққа берілуі немесе ДНҚ репликациясы кезінде пайда болған өзгерістердің, сондай-ақ сыртқы мутагендік факторлардың әсерінен жаңадан қалыптасуы мүмкін. Олардың барлығы бірдей ағзаға зиян келтірмейді. Кейбір вариациялар ешқандай биологиялық әсер көрсетпесе, басқалары гендердің қызметін, ақуыздардың құрылымын немесе олардың синтезделу деңгейін өзгертуі мүмкін

Генетикалық вариациялардың негізгі түрлері:



Биологиялық маңызы

Тұқымқуалаушылық
Генетикалық ақпараттың ұрпаққа берілуін қамтамасыз етеді.

Фенотиптік әртүрлілік
Ағзалардың белгілері мен қасиеттерінің алуан түрлілігін қалыптастырады.

Ауруларға бейімділік
Кейбір вариациялар аурулардың даму қаупін арттырады немесе төмендетеді.

Эволюция
Табиғи сұрыптау үшін материал болып, түрлердің бейімделуі мен эволюциясын қамтамасыз етеді.

Генетикалық вариациялардың пайда болу себептері

Генетикалық вариациялар ДНҚ тізбегінде, гендердің көшірме санында немесе хромосомалардың құрылымында болатын өзгерістер нәтижесінде қалыптасады. Бұл өзгерістер табиғи жасушалық үдерістер кезінде немесе сыртқы орта факторларының әсерінен пайда болуы мүмкін. Генетикалық вариациялардың қалыптасуына ДНҚ репликациясындағы қателіктер, мутагендік факторлар, генетикалық рекомбинация және ДНҚ репарациясының бұзылыстары әсер етеді.

01

ДНҚ репликациясындағы қателіктер

ДНҚ екі еселену кезінде нуклеотидтердің қате қосылуы немесе түсіп қалуы мүмкін. Егер бұл қателіктер түзетілмесе, генетикалық өзгерістер қалыптасады.

02

Мутагендік факторлардың әсері

Ультракүлгін және иондаушы сәулелер, химиялық заттар мен кейбір вирустар ДНҚ құрылымын зақымдап, мутациялардың пайда болуына ықпал етеді.

03

Генетикалық рекомбинация

Мейоз кезінде гомологты хромосомалар арасында ДНҚ бөліктері алмасады. Нәтижесінде гендердің жаңа комбинациялары қалыптасып, генетикалық әртүрлілік артады.

04

ДНҚ репарациясының бұзылыстары

Зақымдалған ДНҚ дұрыс қалпына келтірілмесе, нуклеотидтік өзгерістер мен құрылымдық вариациялар сақталып қалуы мүмкін.

05

Хромосомалардың ажырауындағы қателіктер

Жасуша бөлінуі кезінде хромосомалар дұрыс ажырамаса, олардың саны өзгеріп, геномдық ауытқулар пайда болады.

06

Мобильді генетикалық элементтер

Транспозондар геном ішінде орын ауыстырып, ДНҚ тізбегіне қосылуы немесе гендердің қызметіне әсер етуі мүмкін.

Бір нуклеотидтік полиморфизмдер (SNP)

Бір нуклеотидтік полиморфизм (SNP, Single Nucleotide Polymorphism) – ДНҚ тізбегінің белгілі бір орнында бір нуклеотидтің басқа нуклеотидпен алмасуы нәтижесінде байқалатын генетикалық вариация. SNP адам геномында кең таралған және генетикалық әртүрліліктің негізгі көздерінің бірі болып табылады.
Мысалы, бір адамның ДНҚ тізбегінде A–T–G–C–A болса, екінші адамда A–T–G–C–G болуы мүмкін. Мұнда аденин (A) гуанинмен (G) алмасқан.

SNP-тің негізгі ерекшеліктері:

- ДНҚ тізбегіндегі бір ғана нуклеотидтік орынның өзгеруімен сипатталады.
- Популяциядағы сирек аллельдің кездесу жиілігі әдетте кемінде 1% болады.
- Геномның кодтаушы және кодтамайтын аймақтарында кездеседі.
- Көптеген SNP организмге айқын әсер етпейді, бірақ кейбіреулері гендердің қызметін өзгертуі мүмкін.
- Ата-анадан ұрпаққа берілуі мүмкін және генетикалық маркер ретінде қолданылады.

SNP геномда орналасуына және молекулалық әсеріне байланысты бірнеше түрге бөлінеді

SNP түрлері	Сипаттамасы
Синонимді SNP	Геннің кодтаушы аймағында орналасады, бірақ аминқышқылдың өзгеруіне әкелмейді.
Миссенс SNP	Бір аминқышқылдың басқа аминқышқылмен алмасуына әкеледі.
Нонсенс SNP	Мерзімінен бұрын тоқтату кодонының пайда болуына әкеледі.
Интрондық SNP	Геннің интрондық аймақтарында орналасады, кейбіреулері РНҚ сплайсингіне әсер етуі мүмкін.
Реттеуші SNP	Промотор немесе энхансер аймақтарында орналасып, ген экспрессиясын өзгертуі мүмкін.
Генаралық SNP	Гендердің арасындағы аймақтарда кездеседі, кейбіреулері гендердің реттелуіне әсер етеді.

SNP тек гендердің кодтаушы бөліктерінде ғана емес, бүкіл геном бойынша таралған. Олардың биологиялық әсері орналасқан аймағына және нуклеотидтік өзгерістің ерекшелігіне байланысты.

SNP-тің гендердің қызметіне әсері

SNP гендердің қызметіне әртүрлі деңгейде әсер етуі мүмкін. Кейбір SNP биологиялық өзгерістер тудырмайды, ал басқалары ақуыздардың құрылымын, гендердің экспрессиясын және жасушалық үдерістерді өзгертуі мүмкін.

1. **Ақуыз құрылымының өзгеруі.** Егер SNP геннің кодтаушы аймағында орналасса, аминқышқылдың алмасуына әкелуі мүмкін. Нәтижесінде ақуыздың құрылымы мен биологиялық белсенділігі өзгеруі ықтимал.
2. **Ген экспрессиясының өзгеруі.** Геннің реттеуші аймағындағы SNP транскрипциялық факторлардың ДНҚ-мен байланысуына әсер етіп, геннен түзілетін РНҚ мен ақуыз мөлшерін арттыруы немесе төмендетуі мүмкін.
3. **РНҚ сплайсингінің өзгеруі.** Кейбір SNP бастапқы РНҚ молекуласының өңделуіне әсер етеді. Нәтижесінде экзондардың дұрыс біріктірілмеуі және құрылымы өзгерген ақуыздың түзілуі мүмкін.
4. **Ауруларға генетикалық бейімділіктің өзгеруі.** Кейбір SNP белгілі бір аурулардың даму қаупімен байланысты. Мысалы, иммундық жауапқа, зат алмасуға немесе жасушалық сигнал беруге қатысатын гендердегі SNP ауруларға бейімділікті өзгертуі мүмкін.
5. **Дәрілік препараттарға жауаптың өзгеруі.** Дәрілердің метаболизміне қатысатын гендердегі SNP препараттардың ыдырау жылдамдығына, тиімділігіне және жағымсыз әсерлердің пайда болу қаупіне ықпал етуі мүмкін.

SNP – адам геномындағы генетикалық әртүрлілікті қалыптастыратын маңызды вариациялар. Олардың әсері геномда орналасуына байланысты болады. SNP-ті зерттеу тұқым қуалайтын ауруларды анықтауда, генетикалық бейімділікті бағалауда және дербестендірілген медицинада маңызды орын алады.

Көшірме саны вариациялары (CNV)

Көшірме санының вариациялары (CNV, Copy Number Variation) – геномдағы белгілі бір ДНҚ бөлігінің көшірме санының өзгеруімен сипатталатын генетикалық вариациялар. CNV нәтижесінде ДНҚ-ның белгілі бір аймағы жоғалуы немесе оның қосымша көшірмелері пайда болуы мүмкін.
CNV бірнеше жүз нуклеотидтен бастап миллиондаған нуклеотид жұптарына дейінгі ДНҚ бөліктерін қамтуы мүмкін. Олар гендердің құрылымына, қызметіне және экспрессиясына әсер етуі ықтимал.

CNV пайда болуының негізгі механизмдері:

- Тең емес кроссинговер. Мейоз кезінде гомологты хромосомалардың дұрыс сәйкес келмеуі нәтижесінде ДНҚ бөліктері бір хромосомада жоғалып, екіншісінде қайталануы мүмкін.
- ДНҚ репликациясындағы қателіктер. ДНҚ екі еселену кезінде белгілі бір бөліктердің қайталанып көшірілуі немесе түсіп қалуы CNV қалыптасуына әкелуі мүмкін.
- ДНҚ репарациясындағы қателіктер. ДНҚ үзілістері дұрыс қалпына келтірілмеген жағдайда геномның кейбір бөліктері жоғалуы немесе қосымша көшірмелері түзілуі мүмкін.

CNV негізінен ДНҚ бөліктерінің делециясы және дупликациясы арқылы сипатталады.
Делеция – хромосоманың белгілі бір ДНҚ бөлігінің жоғалуы. Нәтижесінде сол аймақта орналасқан гендердің көшірме саны азаяды. Бұл кейбір гендердің қызметінің төмендеуіне немесе толық жоғалуына әкелуі мүмкін.
Дупликация – ДНҚ-ның белгілі бір бөлігінің қосымша көшірмесінің пайда болуы. Нәтижесінде гендердің көшірме саны артып, олардың экспрессия деңгейі өзгеруі мүмкін.

Қалыпты жағдайда диплоидты адам жасушасының аутосомаларындағы көптеген гендер екі көшірмеден тұрады. Делеция кезінде көшірме саны бірге дейін төмендеуі, ал дупликация кезінде үшке немесе одан да көпке артуы мүмкін.

CNV-дің гендердің экспрессиясына әсері

CNV гендердің көшірме санын өзгерту арқылы олардың экспрессиясына, яғни генетикалық ақпарат негізінде РНҚ мен ақуыздың түзілу деңгейіне әсер етуі мүмкін.

1. Ген дозасының өзгеруі. ДНҚ бөлігінің делециясы ген көшірмелерінің санын азайтып, түзілетін ақуыз мөлшерін төмендетуі мүмкін. Ал дупликация ген көшірмелерінің санын арттырып, ақуыз синтезінің күшеюіне әкелуі ықтимал.
2. Гендердің реттелуінің бұзылуы. CNV геннің промотор немесе энхансер сияқты реттеуші аймақтарын қамтыса, ген экспрессиясының деңгейі өзгеруі мүмкін.
3. Ген құрылымының бұзылуы. Егер CNV геннің белгілі бір бөлігін қамтыса, оның қалыпты құрылымы бұзылып, қызметі өзгерген немесе қызмет атқармайтын ақуыз түзілуі мүмкін.
4. Аурулардың даму қаупіне әсері. Кейбір CNV тұқым қуалайтын аурулармен, жүйке жүйесінің даму ерекшеліктерімен және қатерлі ісіктермен байланысты болуы мүмкін. Дегенмен барлық CNV патологиялық әсер көрсетпейді.

CNV – ДНҚ бөліктерінің көшірме санының азаюы немесе көбеюі арқылы пайда болатын генетикалық вариациялар. Олар гендердің экспрессиясын, ақуыздардың мөлшерін және жасушалардың қалыпты қызметін өзгертуі мүмкін. Сондықтан CNV-ді зерттеу генетикалық аурулардың молекулалық себептерін анықтауда маңызды орын алады.

Мутация ұғымы және пайда болу себептері

Мутация – организмнің генетикалық материалында, яғни ДНҚ тізбегінде, хромосомалардың құрылымында немесе санында пайда болатын тұрақты өзгеріс. Мутациялар гендердің қызметіне, ақуыздардың құрылымына және организмнің фенотиптік белгілеріне әсер етуі мүмкін. Мутациялар өздігінен немесе сыртқы орта факторларының әсерінен пайда болады. Олардың барлығы бірдей зиянды емес. Кейбір мутациялар бейтарап болса, басқалары тұқым қуалайтын аурулардың дамуына себеп болуы мүмкін.

Мутациялардың пайда болу себептері:

- **ДНҚ репликациясындағы қателіктер.** ДНҚ екі еселену кезінде нуклеотидтердің қате қосылуы немесе түсіп қалуы нәтижесінде мутациялар пайда болуы мүмкін.
- **Физикалық мутагендер.** Ультракүлгін, рентген және гамма-сәулелер ДНҚ құрылымын зақымдап, генетикалық өзгерістер туғызуы мүмкін.
- **Химиялық мутагендер.** Кейбір химиялық қосылыстар мен канцерогендік заттар ДНҚ нуклеотидтерінің құрылымын өзгертіп, мутациялардың пайда болуына ықпал етеді.
- **Биологиялық факторлар.** Кейбір вирустар геномға еніп, гендердің қалыпты қызметін бұзуы мүмкін.
- **ДНҚ репарациясының бұзылыстары.** Зақымдалған ДНҚ дұрыс қалпына келтірілмесе, генетикалық өзгерістер тұрақты түрде сақталуы мүмкін.

Гендік, хромосомалық және геномдық мутациялар

Гендік мутациялар – ДНҚ тізбегіндегі бір немесе бірнеше нуклеотидтің өзгеруі. Олар геннің құрылымына және кодталатын ақуыздың қызметіне әсер етуі мүмкін.

Негізгі түрлері:

- Алмасу – бір нуклеотидтің басқа нуклеотидпен ауыстырылуы.
- Инсерция – ДНҚ тізбегіне қосымша нуклеотидтердің енгізілуі.
- Делеция – ДНҚ тізбегінен бір немесе бірнеше нуклеотидтің түсіп қалуы.

Хромосомалық мутациялар – хромосомалардың құрылымындағы өзгерістер. Олар хромосома бөліктерінің жоғалуы, қайталануы немесе орын ауыстыруы нәтижесінде пайда болады.

Негізгі түрлері:

- Делеция – хромосома бөлігінің жоғалуы.
- Дупликация – хромосома бөлігінің қайталануы.
- Инверсия – хромосома бөлігінің 180°-қа бұрылып, кері бағытта орналасуы.
- Транслокация – хромосома бөлігінің басқа хромосомаға ауысуы.

Геномдық мутациялар – хромосомалар санының немесе хромосома жиынтықтарының өзгеруі. Олар көбінесе жасушалардың бөлінуі кезінде хромосомалардың дұрыс ажырамауынан пайда болады.

Негізгі түрлері:

- Анеуплоидия – жеке хромосомалар санының артуы немесе азаюы. Мысалы, 21-хромосома трисомиясы Даун синдромының пайда болуына әкеледі.
- Полиплоидия – хромосомалардың толық жиынтығының екі еседен артық болуы. Мысалы, триплоидия кезінде жасушада 69 хромосома болады.

Мутациялардың тұқым қуалау ерекшеліктері

Мутациялардың ұрпаққа берілуі олардың қандай жасушаларда пайда болғанына байланысты. Осы ерекшелігіне қарай мутациялар генеративтік және соматикалық болып бөлінеді.
1. Генеративтік мутациялар – жыныс жасушаларында немесе олардың ізашар жасушаларында пайда болатын өзгерістер. Егер мутациясы бар жыныс жасушасы ұрықтануға қатысса, өзгеріс ұрпаққа берілуі мүмкін. Мұндай мутациялар кейінгі ұрпақтарда да сақталуы ықтимал.
2. Соматикалық мутациялар – дене жасушаларында пайда болатын өзгерістер. Олар жасушаның бөлінуі арқылы түзілген жасушаларға беріледі, бірақ әдетте ата-анадан ұрпаққа жыныстық көбею арқылы берілмейді. Кейбір соматикалық мутациялар қатерлі ісіктердің дамуына ықпал етуі мүмкін.

- **Тұқым қуалау типтері.** Гендік мутациялар аутосомды-доминантты, аутосомды-рецессивті, Х-хромосомамен тіркескен немесе митохондриялық жолмен берілуі мүмкін. Тұқым қуалау ерекшелігі мутация орналасқан генге және оның организм қызметіне әсеріне байланысты.
- **Жаңадан пайда болған мутациялар (de novo).** Кейбір мутациялар ата-анасының геномында анықталмай, жыныс жасушаларының қалыптасуы кезінде немесе ұрық дамуының бастапқы кезеңдерінде жаңадан пайда болады. Егер мұндай мутация ұрықтың жыныс жасушаларына да берілсе, ол келесі ұрпаққа берілуі мүмкін.

Генетикалық вариациялардың ағзаның фенотипіне әсері

Фенотип – организмнің генотипі мен қоршаған орта факторларының өзара әсері нәтижесінде қалыптасатын сыртқы және ішкі белгілерінің жиынтығы.

Генетикалық вариациялар адамның сыртқы келбетіне, физиологиялық ерекшеліктеріне, зат алмасуына және ауруларға бейімділігіне әсер етуі мүмкін.
Фенотипке әсер етуінің негізгі бағыттары:

1. **Сыртқы белгілердің өзгеруі.** Кейбір генетикалық вариациялар көздің, шаштың және терінің түсі сияқты тұқым қуалайтын белгілердің қалыптасуына қатысады.
2. **Физиологиялық ерекшеліктердің қалыптасуы.** Генетикалық өзгерістер ферменттердің белсенділігіне, гормондардың синтезіне және зат алмасу үдерістеріне әсер етуі мүмкін.
3. **Дәрілік препараттарға сезімталдық.** Белгілі бір гендердегі вариациялар дәрілік заттардың организмде ыдырау жылдамдығын және емдеу тиімділігін өзгертуі мүмкін.
4. **Ауруларға бейімділік.** Кейбір генетикалық вариациялар белгілі бір аурулардың даму қаупін арттыруы немесе төмендетуі мүмкін.

Генетикалық вариациялардың барлығы фенотиптік өзгерістерге әкелмейді. Олардың кейбіреулері организмнің қалыпты қызметіне айтарлықтай әсер етпейді.

Генетикалық вариациялар мен тұқым қуалайтын аурулардың байланысы

Генетикалық вариациялар тұқым қуалайтын аурулардың пайда болуында маңызды рөл атқарады. Егер генетикалық өзгеріс белгілі бір геннің қалыпты қызметін бұзса, жасушадағы биохимиялық және физиологиялық үдерістер өзгеріп, аурудың дамуына себеп болуы мүмкін.

Генетикалық вариациялармен байланысты аурулардың мысалдары:

Ауру	Генетикалық өзгеріс	Биологиялық салдары
Орақ тәрізді жасушалы анемия	HBB геніндегі бір нуклеотидтің алмасуы	Гемоглобин құрылымы өзгеріп, эритроциттердің пішіні бұзылады.
Муковисцидоз	CFTR геніндегі патогендік варианттар	Хлор иондарының тасымалдануы бұзылып, қою шырыш түзіледі.
Дюшенн бұлшықет дистрофиясы	DMD геніндегі делециялар, дупликациялар немесе басқа патогендік варианттар	Дистрофин ақуызының қызметі бұзылып, бұлшықеттер әлсірейді.
Даун синдромы	21-хромосоманың қосымша көшірмесінің болуы	Гендер дозасының өзгеруі организмнің дамуына әсер етеді.
Талассемия	HBA1/HBA2 немесе HBB гендеріндегі патогендік өзгерістер	Гемоглобин тізбектерінің синтезі төмендеп, анемия дамиды.

Генетикалық аурулардың кейбіреулері бір гендегі патогендік варианттың әсерінен дамиды. Ал көпфакторлы аурулардың пайда болуына бірнеше генетикалық вариация мен қоршаған орта факторлары бірлесіп әсер етеді.

Генетикалық вариациялардың молекулалық диагностикадағы маңызы

Генетикалық вариацияларды молекулалық диагностикада анықтау ДНҚ тізбегіндегі, гендердің көшірме санындағы және хромосомалардың құрылымындағы өзгерістерді зерттеуге негізделеді. Бұл зерттеулер тұқым қуалайтын аурулардың молекулалық себептерін анықтауға және генетикалық өзгерістердің клиникалық маңызын бағалауға мүмкіндік береді.

Генетикалық вариацияларды анықтаудың негізгі әдістері:

Әдістер	Анықтайтын генетикалық өзгерістер	Қолданылуы
ПТР (PCR)	Белгілі SNP және мутациялар	ДНҚ-ның қажетті аймағын көбейтіп, генетикалық өзгерістерді арнайы талдау арқылы анықтау
Сэнгер секвенирлеуі	SNP, нуклеотидтердің алмасуы, шағын инсерциялар мен делециялар	Белгілі бір ген аймағының нуклеотидтік тізбегін анықтау
NGS секвенирлеуі	SNP, гендік мутациялар, кейбір CNV	Бір уақытта көптеген гендерді немесе геном аймақтарын зерттеу
MLPA әдісі	Ген бөліктерінің делециялары мен дупликациялары	Гендердің немесе экзондардың көшірме санын анықтау
Хромосомалық микроматрицалық талдау (CMA)	Ірі делециялар мен дупликациялар (CNV)	Геном бойынша көшірме санының өзгерістерін анықтау
Кариотиптеу	Ірі хромосомалық өзгерістер және хромосома санының ауытқулары	Хромосомалардың саны мен құрылымын зерттеу

SNP анықтау үшін көбінесе ПТР негізіндегі генотиптеу, Сэнгер секвенирлеуі және NGS қолданылады. Ал CNV анықтауда MLPA және хромосомалық микроматрицалық талдау маңызды орын алады. Гендік мутацияларды анықтау үшін зерттелетін аймақтың көлеміне байланысты секвенирлеу әдістері таңдалады.

Генетикалық вариацияларды клиникалық диагностикалауда қолдану

Генетикалық вариацияларды зерттеу тұқым қуалайтын ауруларды диагностикалауда, ауруларға генетикалық бейімділікті анықтауда және емдеу әдістерін таңдауда қолданылады.

01

Тұқым қуалайтын ауруларды анықтау

Белгілі бір гендегі патогендік өзгерістерді анықтау арқылы аурудың молекулалық себебін белгілеуге болады. Мысалы, CFTR геніндегі патогендік варианттар муковисцидозбен, ал HBB геніндегі кейбір өзгерістер гемоглобинопатиялармен байланысты.

02

Онкологиялық диагностика

Ісік жасушаларындағы генетикалық өзгерістерді зерттеу қатерлі ісіктің молекулалық ерекшеліктерін анықтауға және кейбір нысаналы емдеу әдістерін таңдауға көмектеседі.

03

Пренаталдық диагностика

Жүктілік кезінде ұрықтың хромосомалық және генетикалық өзгерістерін анықтау үшін молекулалық-генетикалық зерттеулер жүргізіледі. Бұл әдістер кейбір тұқым қуалайтын аурулар мен хромосомалық ауытқуларды диагностикалауға мүмкіндік береді.

04

Фармакогенетикалық зерттеулер

Дәрілік препараттардың метаболизміне қатысатын гендердегі вариацияларды анықтау дәрінің тиімділігін, дозасын және жағымсыз әсерлер қаупін бағалауға көмектеседі.

05

Репродуктивті генетика

Генетикалық зерттеулер бедеуліктің кейбір тұқым қуалайтын себептерін анықтауда, тасымалдаушылықты бағалауда және эмбриондарға преимплантациялық генетикалық тестілеу жүргізуде қолданылады.

Қорытынды

Генетикалық вариациялар – ағзалардың генетикалық әртүрлілігін қалыптастыратын ДНҚ тізбегіндегі өзгерістер. SNP, CNV және мутациялар гендердің қызметіне, ақуыздардың құрылымына және ағзаның фенотипіне әсер етуі мүмкін. Олардың кейбірі бейтарап болса, басқалары тұқым қуалайтын аурулардың дамуына себеп болады. Сонымен қатар генетикалық вариациялар ағзаның қоршаған ортаға бейімделуіне, жеке ерекшеліктерінің қалыптасуына және дәрілік препараттарға жауап беруіне ықпал етеді.

Генетикалық вариацияларды анықтау үшін ПТР, Сэнгер секвенирлеуі, NGS және басқа да молекулалық-генетикалық әдістер қолданылады. Бұл әдістер геномдағы өзгерістерді анықтап, олардың биологиялық және клиникалық маңызын бағалауға мүмкіндік береді. Сондықтан генетикалық вариацияларды зерттеу тұқым қуалайтын ауруларды ерте диагностикалауда, олардың даму қаупін болжауда, дербестендірілген медицинаны дамытуда және тиімді емдеу әдістерін таңдауда маңызды рөл атқарады.

Өзін-өзі тексеруге арналған сұрақтар

1. Генетикалық вариация дегеніміз не?
2. SNP мен мутация ұғымдарының өзара байланысы қандай?
3. Бірнуклеотидтік варианттардың негізгі түрлері қандай?
4. CNV дегеніміз не және ол қандай механизмдер арқылы пайда болады?
5. Миссенс, нонсенс және фреймшифт варианттарының айырмашылықтары неде?
6. Генетикалық варианттар ген экспрессиясына қалай әсер етеді?
7. Генетикалық өзгерістердің фенотиптік және клиникалық салдары қандай?
8. SNP және CNV анықтауда қандай молекулалық-генетикалық әдістер қолданылады?
9. Патогендік және қатерсіз генетикалық варианттар қалай ажыратылады?
10. Генетикалық вариациялар ауруға бейімділікті анықтауда қалай қолданылады?

Пайдаланылған әдебиеттер тізімі

1. Берсімбаев Р. І. Молекулалық биология. – Алматы: Қазақ университеті, 2016.
2. Льюин Б. Гены. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2012.
3. Огурцов А. Н., Близнюк О. Н., Масалитина Н. Ю. Основы генной инженерии и биоинженерии. Часть 1: Молекулярные основы генных технологий. – Харьков: НТУ «ХПИ», 2018.