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

Пән атауы: Геномика және молекулалық диагностика

Дәріс 7

Геномдық вариабельділік пен ауруға бейімділіктің арасындағы байланыс

Лектор: б.ғ.к., Алтыбаева Н.А.

Дәрістің мақсаты: Геномдық вариабельділіктің ауруға бейімділікті қалыптастырудағы рөлін, оның молекулалық механизмдерін және генетикалық тәуекелді бағалаудағы медициналық маңызын түсіндіру.

Оқыту нәтижелері

Дәрісті меңгергеннен кейін магистрант:

1. Геномдық вариабельділік және ауруға генетикалық бейімділік ұғымдарын түсіндіре алады.
2. Моногендік және мультифакторлық аурулардың генетикалық ерекшеліктерін салыстыра алады.
3. SNP, CNV және сирек генетикалық варианттардың ауру қаупіне әсерін сипаттай алады.
4. Генетикалық және қоршаған орта факторларының өзара әрекеттесуін талдай алады.
5. Пенетранттылық пен экспрессивтілік ұғымдарының клиникалық маңызын түсіндіре алады.
6. Геномдық қауымдастықтарды зерттеу (GWAS) принциптерін сипаттай алады.
7. Полигендік тәуекел көрсеткіштерінің (PRS) мүмкіндіктері мен шектеулерін бағалай алады.
8. Геномдық деректерді аурулардың алдын алу және дербестендірілген медицина мақсатында қолдану принциптерін түсіндіре алады.

Дәрістің жоспары

1. Геномдық вариабельділіктің молекулалық негіздері және ауруға генетикалық бейімділіктің қалыптасу механизмдері.
2. Генетикалық варианттар, полигендік тұқым қуалау және генетикалық-қоршаған орта факторларының өзара әрекеттесуі.
3. Геномдық қауымдастықтарды зерттеу, генетикалық тәуекелді бағалау және нәтижелердің клиникалық қолданылуы.

Кіріспе

Геномдық вариабельділік адам популяцияларындағы генетикалық әртүрліліктің негізін құрайды және ауруларға бейімділіктің даралық айырмашылықтарын қалыптастыруға қатысады. ДНҚ тізбегіндегі, геном құрылымындағы және ген көшірмелерінің санындағы өзгерістер ген экспрессиясына, ақуыздардың қызметіне және жасушалық үдерістердің реттелуіне ықпал етуі мүмкін. Алайда генетикалық нұсқалардың барлығы аурумен байланысты емес: олардың көпшілігі қалыпты генетикалық әртүрліліктің құрамына кіреді.

Геномдық өзгерістердің ауру дамуындағы үлесі олардың молекулалық сипаты мен функционалдық әсеріне тәуелді. Моногенді ауруларда бір гендегі патогенді нұсқалар негізгі себеп болса, көпфакторлы ауруларға бейімділік көптеген нұсқалардың жиынтық әсері мен қоршаған орта жағдайларының ықпалы арқылы қалыптасады. ***Геномдық вариабельділік пен ауруға бейімділік арасындағы байланысты зерттеу аурулардың молекулалық негіздерін түсіндіруге, генетикалық тәуекелді бағалауға және медициналық көмекті даралауға мүмкіндік береді.***

Геномдық вариабельділік

Геномдық вариабельділік - бір түрге жататын даралардың немесе бір ағзаның әртүрлі жасушаларының геномдары арасындағы ДНҚ нуклеотидтік тізбегі, оның бөліктерінің құрылымы мен көшірме саны және хромосомалар саны бойынша айырмашылықтардың жиынтығы. ***Ол генетикалық әртүрліліктің молекулалық негізін құрайды.***

Геномдық вариабельділік бір нуклеотидтің алмасуынан бастап, ДНҚ бөліктерінің қосылуы немесе жоғалуы, қайталанымдар санының өзгеруі және хромосомалық қайта құрылуларға дейінгі өзгерістерді қамтиды. Жаңа генетикалық нұсқалар мутациялар нәтижесінде пайда болады, ал рекомбинация олардың жаңа үйлесімдерін қалыптастырады. Бұл нұсқалар ата-анадан тұқым қуалауы немесе ағзаның даму барысында жаңадан пайда болуы мүмкін.

Геномдық нұсқалардың әсері олардың орналасуына және молекулалық сипатына байланысты. Олардың көпшілігінің айқын функционалдық әсері болмайды, ал кейбірі ген экспрессиясын, РНҚ өңделуін немесе ақуыздардың құрылымы мен қызметін өзгертеді. Соның нәтижесінде қалыпты фенотиптік айырмашылықтар қалыптасуы, ауруға бейімділік артуы немесе төмендеуі мүмкін. Сондықтан геномдық вариабельділік ұғымы қалыпты генетикалық әртүрлілікті де, аурумен байланысты өзгерістерді де қамтиды.

Генетикалық нұсқалар ауру қаупіне қалай әсер етеді?

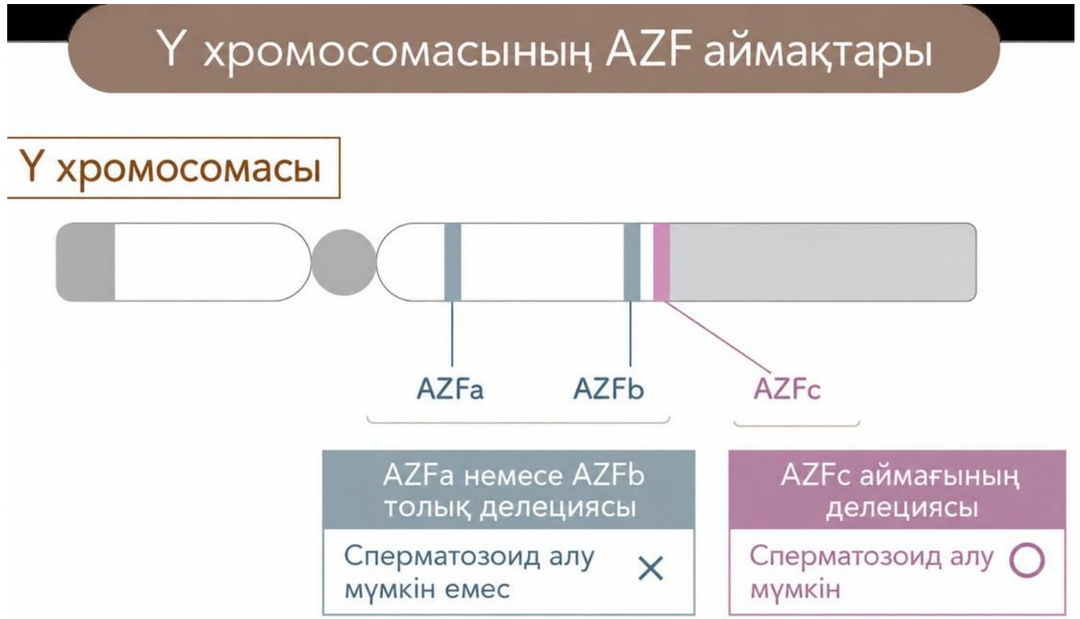
Генетикалық нұсқалар ауру қаупіне гендердің экспрессиясын, РНҚ-ның өңделуін және ақуыздардың құрылымы мен қызметін өзгерту арқылы әсер етеді. Олардың биологиялық салдары нұсқаның геномдағы орналасуына, өзгеріс сипатына және басқа генетикалық әрі орта факторларымен өзара әрекеттесуіне тәуелді.

Кодтаушы аймақтардағы нұсқалар ақуыздың аминқышқылдық тізбегін өзгертіп, оның белсенділігін төмендетуі, қызметін толық жоюы немесе шамадан тыс белсендіруі мүмкін. Мерзімінен бұрын тоқтау кодонының пайда болуы немесе оқу рамкасының ығысуы толыққанды ақуыздың түзілуін бұзады. **Сплайсингке әсер ететін нұсқалар** пре-мРНҚ-ның өңделуін өзгертіп, экзондардың түсіп қалуына немесе интрондық бөліктердің сақталуына әкелуі мүмкін.

Реттеуші аймақтардағы нұсқалар промоторлар мен энхансерлердің белсенділігіне әсер етіп, геннің қай тінде, қандай уақытта және қандай деңгейде экспрессияланатынын өзгертеді. Ал **көшірме санының өзгерістері** ген дозасын арттырып немесе азайтып, жасушадағы ақуыздар мөлшерінің тепе-теңдігін бұзуы мүмкін. ***Осы өзгерістер зат алмасу, ДНҚ репарациясы, жасушалық сигнал беру және иммундық жауап сияқты үдерістерге ықпал етеді***.

Ерлерде **Y хромосомасының AZF аймақтарындағы микроделециялар** сперматогенезге қажетті гендердің жоғалуына әкеледі. Соның нәтижесінде сперматозоидтардың түзілуі бұзылып, олардың саны азаяды - олигозооспермия, немесе эякулятта мүлде болмайды - азооспермия. Бұзылыстың ауырлығы делецияның орналасуы мен көлеміне байланысты. ***Бұл - генетикалық өзгерістің репродуктивті бұзылыстың тікелей себебі болуына мысал.***

Әйелдерде **FMR1 геніндегі CGG қайталанымдарының** премутация деңгейіне дейін ұлғаюы аналық бездің біріншілік жеткіліксіздігі қаупін арттырады. Бұл жағдай аналық без қызметінің 40 жасқа дейін бұзылуымен сипатталады және фертильділіктің төмендеуіне әкелуі мүмкін. Алайда премутацияны тасымалдаушы әйелдердің барлығында бұл бұзылыс дамымайды. Демек, ***генетикалық нұсқа кейде ауруды тікелей туындатса, кейде тек оған бейімділікті арттырады.***



Сурет - Y хромосомасындағы AZF микроделециялары және сперматозоид алу мүмкіндігі

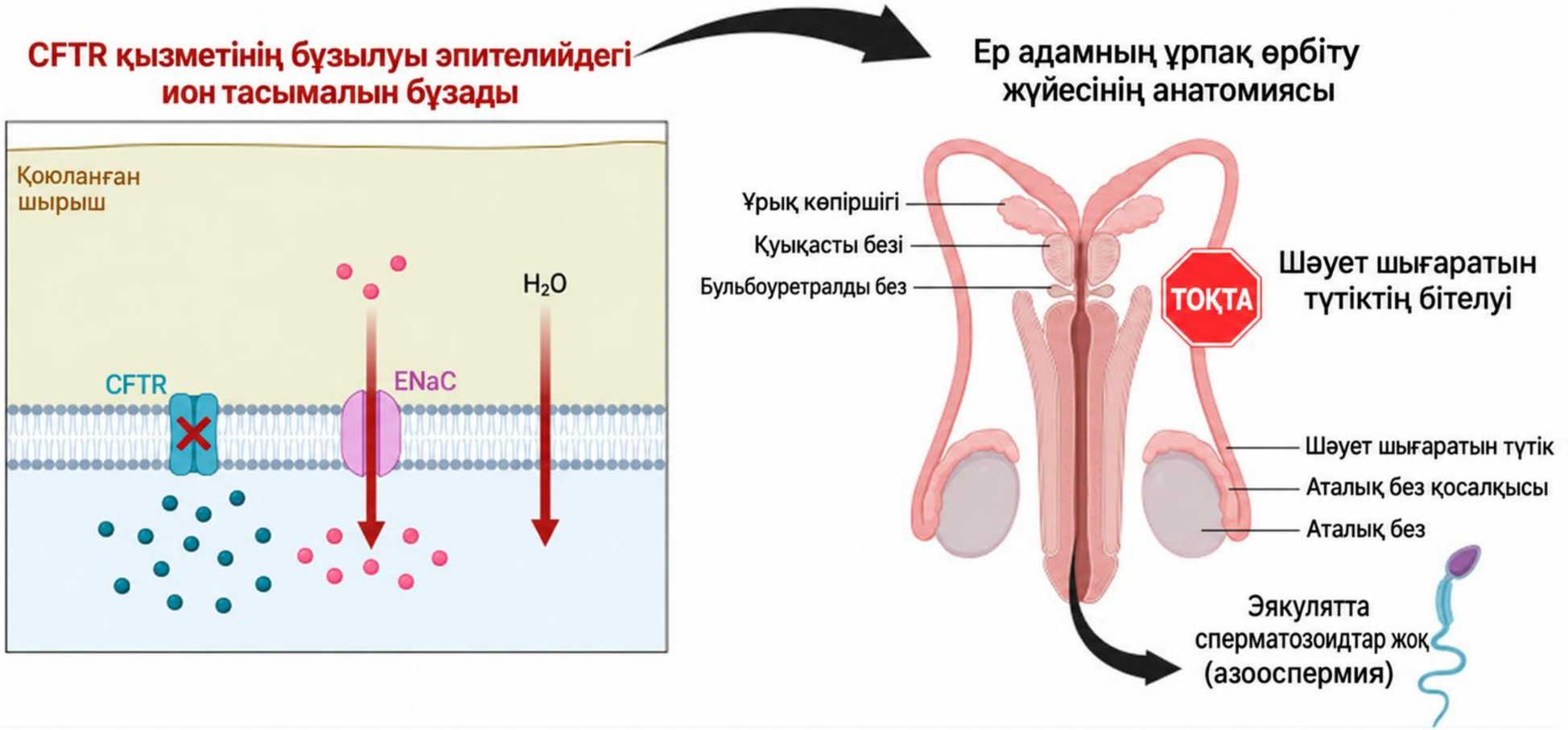
Моногенді аурулар: бір геннің басым әсері

Моногенді аурулар - бір гендегі патогенді нұсқалар негізгі себеп болатын тұқым қуалайтын аурулар. Ген қызметінің бұзылуы белгілі бір ақуыздың жеткіліксіз түзілуіне, қызметінің жойылуына немесе өзгеруіне әкеледі. Олар аутосомды-доминантты, аутосомды-рецессивті немесе Х хромосомасымен тіркескен жолмен тұқым қуалауы мүмкін. Аурудың көрінуі генотипке, пенетранттылыққа және басқа генетикалық факторларға байланысты.

Моногенді ауруларға а**ллельдік және локустық гетерогенділік** тән. Аллельдік гетерогенділік кезінде бір гендегі әртүрлі патогенді нұсқалар ұқсас ауруға әкеледі, ал локустық гетерогенділікте әртүрлі гендердің бұзылыстары ұқсас клиникалық белгілерді туындатады. Сондықтан бірдей репродуктивті бұзылысы бар науқастарда оның молекулалық-генетикалық себептері әртүрлі болуы мүмкін.

- Репродуктивті генетикадағы мысал - **CFTR генімен байланысты обструктивті азооспермия**. CFTR генінің екі көшірмесіндегі ауру туындататын нұсқалардың белгілі бір үйлесімдері шәует шығару өзектерінің туа біткен екіжақты болмауына әкелуі мүмкін. Мұндай жағдайда аталық безде сперматозоидтар түзілуі сақталғанымен, олар эякулятқа түспейді. Нәтижесінде обструктивті азооспермия және ерлер бедеулігі дамиды.

CFTR мутациясынан обструктивті азооспермияға дейін



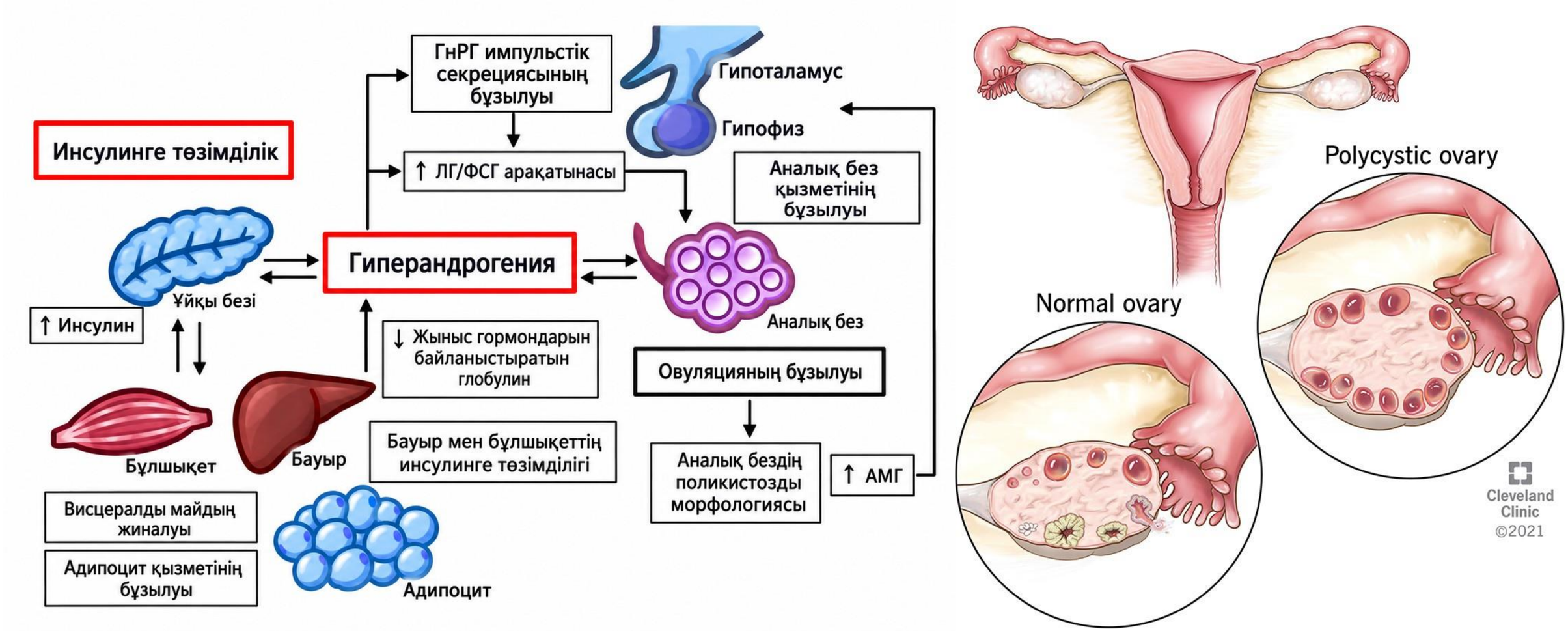
Сурет - CFTR гені мутацияларының эпителийдегі ион тасымалына әсері және обструктивті азооспермияның даму механизмі

Көпфакторлы аурулар

Көпфакторлы аурулар көптеген генетикалық нұсқалардың жиынтық әсері мен қоршаған орта факторларының ықпалы нәтижесінде қалыптасады. Олардың генетикалық негізі полигенді сипатта болады: әртүрлі локустардағы тәуекел аллельдері аурудың даму ықтималдығына жеке-жеке шағын үлес қосады. Бұл нұсқалар ген экспрессиясы мен жасушалық сигналдық жолдардың реттелуіне әсер етіп, бірнеше биологиялық үдерістің қатар өзгеруіне әкелуі мүмкін.

Аналық бездердің поликистоз синдромының (PCOS) полигенді негізі геном бойынша қауымдастықтарды зерттеу (GWAS) нәтижелерімен дәлелденген. Синдромға бейімділік DENND1A, THADA, FSHR, LHCGR және INSR гендері орналасқан локустардағы нұсқалармен байланысты. Бұл гендер қатысатын үдерістер аналық бездегі стероидогенезді, фолликулдардың жетілуін, гонадотропиндерге және инсулинге жауапты қамтиды. Алайда локуспен анықталған статистикалық байланыс сол аймақтағы нақты нұсқаның себептік әсерін өздігінен дәлелдемейді.

PCOS-қа бейімділік бір геннің бұзылуынан емес, ***репродуктивті және метаболизмдік реттелуге қатысатын көптеген нұсқалардың бірлескен әсерінен қалыптасады.*** Генетикалық бейімділік дене салмағы мен инсулинге сезімталдық сияқты факторлармен ұштасып, клиникалық белгілердің көрінуіне ықпал етеді. Сондықтан тәуекел аллельдерін тасымалдау аурудың міндетті түрде дамитынын білдірмейді.



Сурет - Аналық бездің поликистоз синдромы патогенезіндегі инсулинге төзімділік, гиперандрогения және овуляция бұзылыстарының өзара байланысы

Пенетранттылық және экспрессивтілік

Пенетранттылық - белгілі бір генотипі бар адамдардың арасында оған сәйкес фенотиптік белгі байқалатын адамдардың үлесі. Ол пайызбен көрсетіледі: толық пенетранттылықта белгі барлық тасымалдаушыда, ал толық емес пенетранттылықта олардың белгілі бір бөлігінде ғана көрінеді.

- Мәселен, бір патогенді нұсқаны тасымалдайтын 100 адамның 80-інде ауру анықталса, зерттелген топтағы пенетранттылық 80%-ды құрайды. Оны бағалауда жас ескерілуі қажет, өйткені кейбір аурулардың белгілері өмірдің кейінгі кезеңдерінде пайда болады.

Экспрессивтілік - белгілі бір генотипке байланысты фенотиптік белгілердің көріну сипаты мен дәрежесі. Ол аурудың ауырлығымен, белгілердің жиынтығымен және зақымданған мүшелер ауқымымен сипатталады. Өзгермелі экспрессивтілік кезінде бір патогенді нұсқасы бар адамдарда ауру жеңіл белгілерден айқын клиникалық бұзылыстарға дейін әртүрлі көрінуі мүмкін.

Пенетранттылық пен экспрессивтіліктің өзгеруіне **модификатор гендер**, **эпигенетикалық реттелу**, **жас және қоршаған орта факторлары** ықпал етеді. Сондықтан патогенді нұсқаның анықталуы аурудың міндетті түрде дамитынын немесе оның ауырлығын толық болжауға мүмкіндік бермейді. ***Пенетранттылық белгінің көріну ықтималдығын, ал экспрессивтілік оның қалай және қандай дәрежеде көрінетінін сипаттайды.***

Ген мен қоршаған ортаның өзара әсері

Ген–орта өзара әрекеттесуі - генетикалық нұсқаның фенотипке немесе ауру қаупіне әсерінің қоршаған орта жағдайларына тәуелді өзгеруі. Бірдей сыртқы фактор әртүрлі генотипі бар адамдарға әркелкі әсер етуі мүмкін; сонымен қатар бір генотиптің әсері әртүрлі орта жағдайларында бірдей болмайды.

Бұл өзара әсердің молекулалық негізіне **ферменттердің белсенділігі, жасушалық рецепторлардың сезімталдығы, ДНҚ репарациясының тиімділігі және ген экспрессиясының реттелуі** жатады. Тамақтану, темекі түтіні, ультракүлгін сәуле және химиялық қосылыстар осы үдерістерге ықпал етеді. Генетикалық ерекшеліктер ағзаның мұндай әсерлерге жауабын өзгертіп, ауруға бейімділіктің жүзеге асуына немесе әлсіреуіне жағдай жасайды.

- **Фенилкетонурияда** PAH генінің екі аллеліндегі патогенді нұсқалар *фенилаланингидроксилаза* ферментінің белсенділігін төмендетеді. Нәтижесінде тағаммен түсетін фенилаланиннің тирозинге айналуы бұзылып, оның ағзада жиналуы жүйке жүйесін зақымдайды. Фенилаланині шектелген тамақтануды ерте бастау бұл зақымданудың алдын алуға мүмкіндік береді. Демек, генотип сақталғанымен, орта факторын өзгерту аурудың фенотиптік көрінісін едәуір өзгерте алады.

Қорытынды

Геномдық вариабельділік - адамдар арасындағы ауруға бейімділік айырмашылықтарының молекулалық негіздерінің бірі. Генетикалық нұсқалар ақуыздардың қызметін, ген экспрессиясын және ген дозасын өзгерту арқылы аурудың дамуына ықпал етеді. Моногенді ауруларда бір гендегі патогенді нұсқалар негізгі рөл атқарса, көпфакторлы ауруларда көптеген нұсқалардың жиынтық әсері қоршаған орта факторларымен ұштасады.

Генетикалық өзгерістің клиникалық көрінісі оның пенетранттылығына, экспрессивтілігіне және адамның жалпы генетикалық ерекшеліктеріне тәуелді. Сондықтан ***генетикалық бейімділік аурудың міндетті түрде дамуын білдірмейді.*** Геномдық зерттеулерді клиникалық деректермен және отбасылық анамнезбен біріктіру ауру себептерін нақтылауға, тәуекелді бағалауға және алдын алу мен медициналық бақылауды даралауға мүмкіндік береді.

Өзін-өзі тексеруге арналған сұрақтар

1. Геномдық вариабельділік дегеніміз не?
2. Генетикалық бейімділік пен тұқым қуалайтын аурудың айырмашылығы қандай?
3. Моногендік және мультифакторлық аурулардың ерекшеліктері неде?
4. SNP және CNV варианттары аурулардың даму қаупіне қалай әсер етеді?
5. Пенетранттылық пен экспрессивтілік ұғымдарын түсіндіріңіз.
6. Генетикалық және қоршаған орта факторларының өзара әрекеттесуі қалай жүзеге асады?
7. GWAS зерттеулерінің негізгі мақсаты қандай?
8. Полигендік тәуекел көрсеткіші (PRS) қалай қалыптасады?

Пайдаланылған әдебиеттер тізімі

1. Берсімбаев Р. І. Молекулалық биология. – Алматы: Қазақ университеті, 2016.
2. Льюин Б. Гены. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2012.
3. Муминов Т. А., Куандыко Е. У. Основы молекулярной биологии: курс лекций. – Алматы: ССК, 2017.

Ғаламтор ресурстары

4. http://elibrary.kaznu.kz/ru