



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

ДӘРІС 8. ТҰҚЫМ ҚУАЛАУҒА БЕЙІМ АУРУЛАРДЫ
МОЛЕКУЛАЛЫҚ ДИАГНОСТИКАЛАУ

Лектор: PhD, қауымдастырылған
профессор Тайпақова С.М.

Дәріс жоспары:

- **Молекулалық диагностикалаудың медицинадағы маңызы**
- **Тұқым қуалауға бейім ауруларды диагностикалау**
- **Гендік диагностиканың артықшылығы**
- **Бірнуклеотидті полиморфизм**

Молекулалық диагностикалаудың медицинадағы маңызы

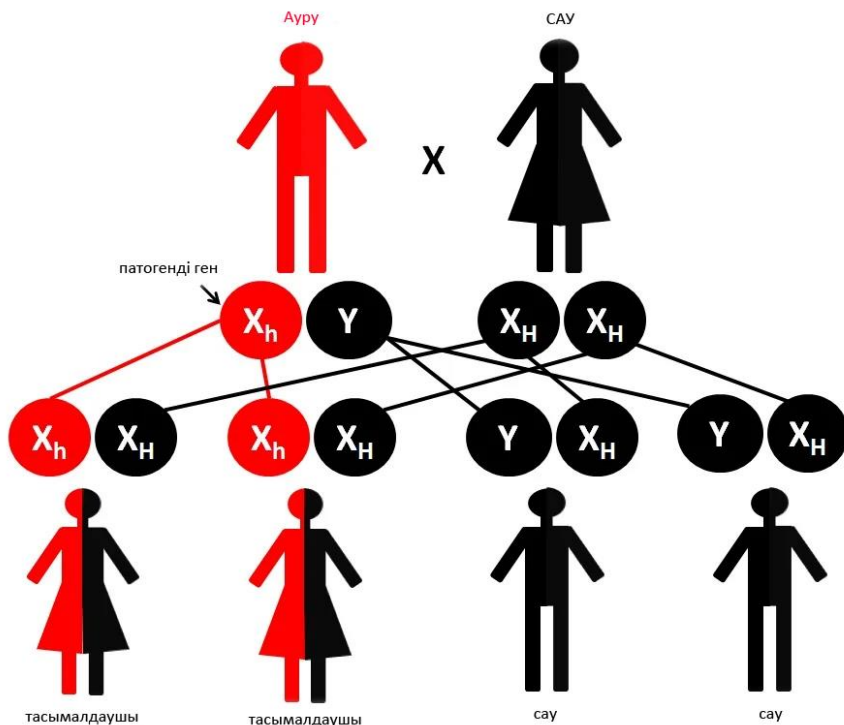
Медицина саласындағы көптеген жетістіктерге іргелі зерттеулер арқылы қол жетіп отыр. Оның ішінде генетикалық зерттеулер маңызды орынды алады.

Молекулалық диагностика – адамда кездесетін әртүрлі аурулардың даму механизмдерін молекулалық деңгейде түсіндіруге ұмтылатын медицинаның қарқынды дамып келе жақтан саласына жатады. Молекулалық диагностика әдістері арқылы тұқым қуалайтын ауруларды организмнің кез-келген кезеңінде, соның ішінде туылғанға дейін де анықтауға болады (**пренатальды диагностика**). Адамның генотипі бүкіл өмірінде өзгеріссіз қалатыны белгілі.



Молекулалық диагностикалаудың медицинадағы маңызы

Гемофилия – қанның ұю процесін жылдамдататын VIII-фактордың түзілуінің бұзылысымен сипатталатын жыныспен тіркескен рецессивті тұқым қуалайтын ауру.



Алғаш рет «Гемофилия» ауруының диагностикасы Санкт-Петербург қаласы Д.О.Отта атындағы акушерлік және гинекология институтында 1989 жылы баланың туылғанға дейін диагнозы қойылған.

Келесі ретте пренатальды диагностика ауыр жүретін гендік ауруларды, оның ішінде муковисцидоз, Дюшень миодистрофиясы, фенилкетонурия және т.б. диагноздары қойылды.

Қазіргі кезде тұқым қуалайтын аурулардың жиі кездесетін шамамен 400-ден астам түрлерінің және сирек кездесетін шамамен 200-ден астам түрлерінің гендерін зерттеу арқылы диагностика жасауға болады.



Молекулалық диагностика әдістері тұқым қуалайтын аурулардың дамуына жауапты гендерді ғана емес, сонымен бірге көптеген мультифакторлы аурулардың дамуымен байланысты гендерді де анықтауға мүмкіндік береді (гены предрасположенности к заболеванию).

Геномда **тұқым қуалауға бейім** аурулардың дамуымен байланысты гендердің жағдайын алдын-ала анықтауға болады. Мұнда көпшілік жағдайда бұл аурулар фенотиптік жағынан кеш көрінеді. Мысалы: сүт безі қатерлі ісігі, Хантингтон хорреясы, Альцгеймер ауруы, отбасылық полипозды ішек қатерлі ісігі, бірқатар нейродегенеративті аурулар.

Мультифакторлы аурулар, яғни аурудың туындауына сыртқы орта факторлары мен бірге геннің жағдайы да (генотиптік жағдайы) әсер етеді. Мысалы, қант диабеті, артериялық гипертензия; атеросклероз, көптеген онкологиялық аурулар, жүрек-тамыр аурулары.

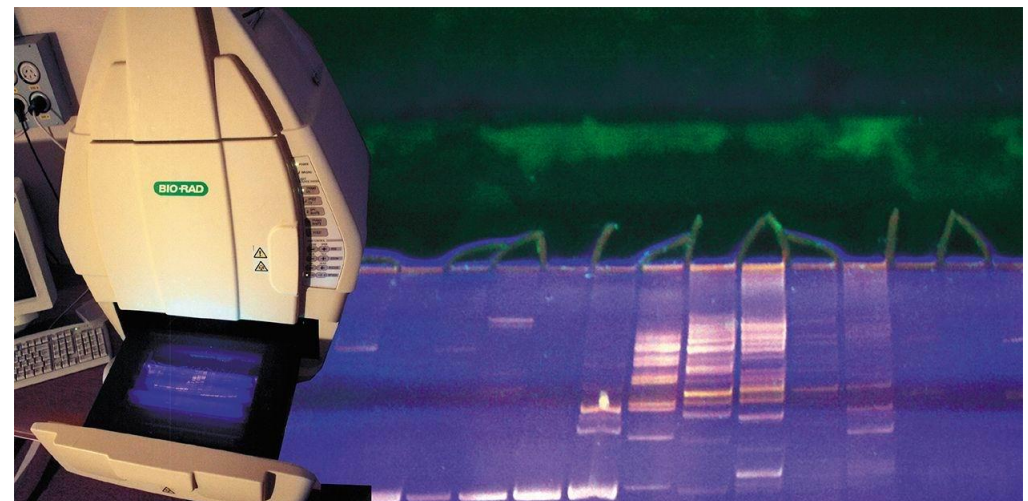
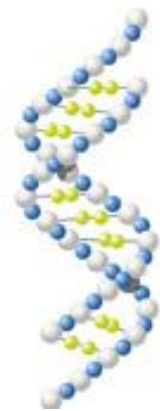
Молекулалық диагностика саласының тағы бір негізгі міндеті - инфекциялардың себептерін және олардың даму механизмдерін молекулалық деңгейде зерттеу. Инфекциялар әсерінен туындайтын ауруларды диагностикалау негізін, бактериялардың, вирустардың, паразит агенттердің және қарапайымдардың генетикалық материалын анықтауға бағытталған молекулалық зерттеу әдістері құрайды.

Қазіргі кездегі тұқым қуалайтын ауруларды зерттейтін клиникалық лабораторияларда геномды зерттеу арқылы жүргізілетін диагностика саласы бойынша мынадай жұмыстар жолға қойылуы керек:

- хромосома санының сипаттамасы негізінде немесе ДНҚ-молекуласын зерттеу негізінде (гендік мутациялар) этиологиялық байланысты анықтау;
- биохимиялық немесе иммунохимиялық әдістер көмегімен алғашқы ген өнімін анықтау;
- организмдегі метаболиз процесінің өзгерісін тудыратын ерекше метаболиттерді анықтау және оларды тіркеу (фенотиптік деңгей)

Гендік диагностиканың артықшылығы

- бұл белгілі бір аурудың клиникалық көріністерінен бұрын оның бейімділігін анықтау
- алдын-алу шараларын уақытында қабылдау
- аурулардың дамуын болдырмау
- аурудың организмдегі ағымын жеңілдету
- терапияны қолдану үшін жеке ерекшеліктерді ескеруге мүмкіндік береді.

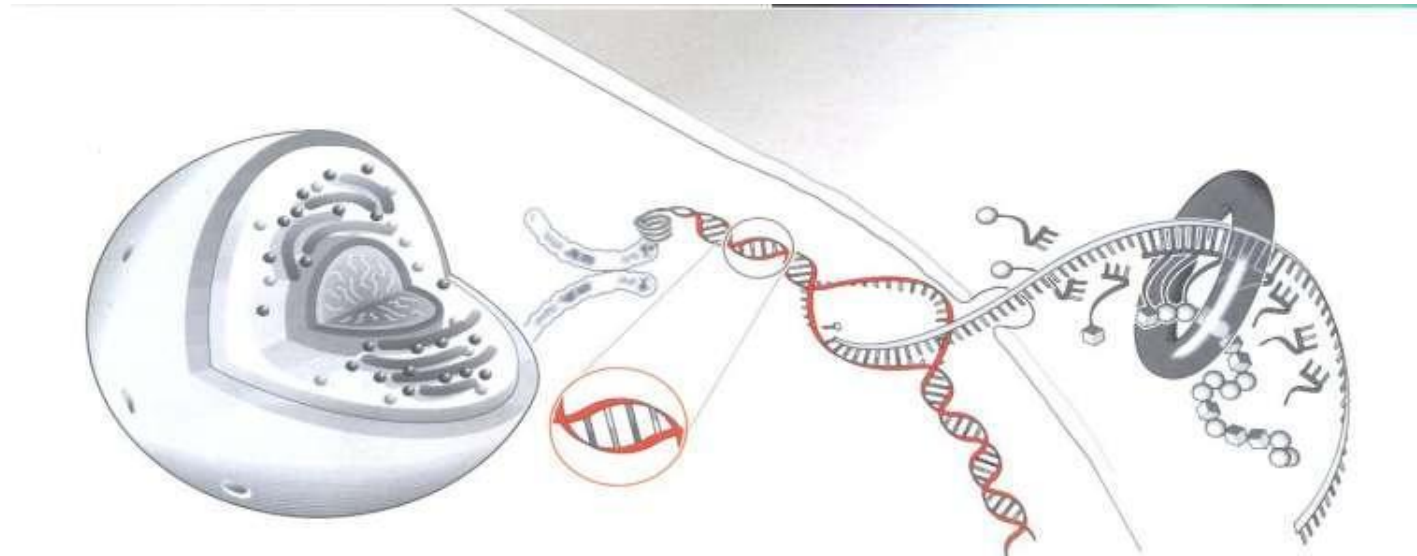


Генодиагностика әдістері медицина саласындағы теориялық, клиникалық және профилактикалық сұрақтарды шешуге көмектеседі. Мысалы,

Теориялық - тұқым қуалайтын аурулардың генетикалық гетерогендігі; тұқым қуалайтын аурулардың клиникалық полиморфизмі; тұқым қуалауға бейім аурулардың табиғатын сипаттау

Клиникалық - тұқым қуалайтын аурулар диагнозын анықтау; пренатальды және имплантация алды диагностика; фармакогенетикалық реакцияларды анықтау

Профилактикалық - инфекциялық аурулар диагностикасы және инфекциялық қоздырғыштарды анықтау; бейімділіктің экогенетикалық варианттарын диагностикалау; қоршаған ортаның адамның тұқым қуалаушылыққа әсерін бақылау)



Тұқым қуалайтын және тұқым қуалауға бейім аурулардың диагностикасы өте күрделі және көп еңбекті қажет ететін процесс. Өйткені, олардың клиникалық көрнісі алуан түрлі және кейбіреулері бір-біріне ұқсас.



Осыған байланысты дәрігер тұқым қуалайтын және тұқым қуалауға бейім ауруларды диагностикалауда шатасуы мүмкін. Сондықтан, егер де пациент тұқым қуалайтын ауруға күдікті болса, онда оны арнайы зерттеуге жіберу керек.

Мультифакторлы аурулар - бұл пайда болуына және дамуына бір немесе бірнеше гендер мен сыртқы орта факторларының бірігіп әсер етуінің нәтижесінде туындайтын ауруларды жатқызуға болады.

Бұл ауруларға мысалы, жүрек-тамыр аурулары (гипертония, жүректің ишемиялық ауруы, миокард инфарктысы), көптеген ісік аурулары, қант диабеті, семіздік түрлері, бронхиальды демікпе (астма) және т.б. жатады.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В КАЗАХСТАНЕ



17 миллионов человек - ежегодно в мире умирает от сердечно-сосудистых заболеваний



Почти 2 миллионов человек страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) зарегистрировано в Казахстане



Это 12% всего экономически активного населения



1 место по смертности из-за неинфекционных заболеваний в Казахстане



В Казахстане выросло в 5-7 раз случаи заболеваний сердечно-сосудистой системы

Главные причины сердечно-сосудистых заболеваний



злоупотребление спиртными напитками



избыточный вес



малые физические нагрузки



курение



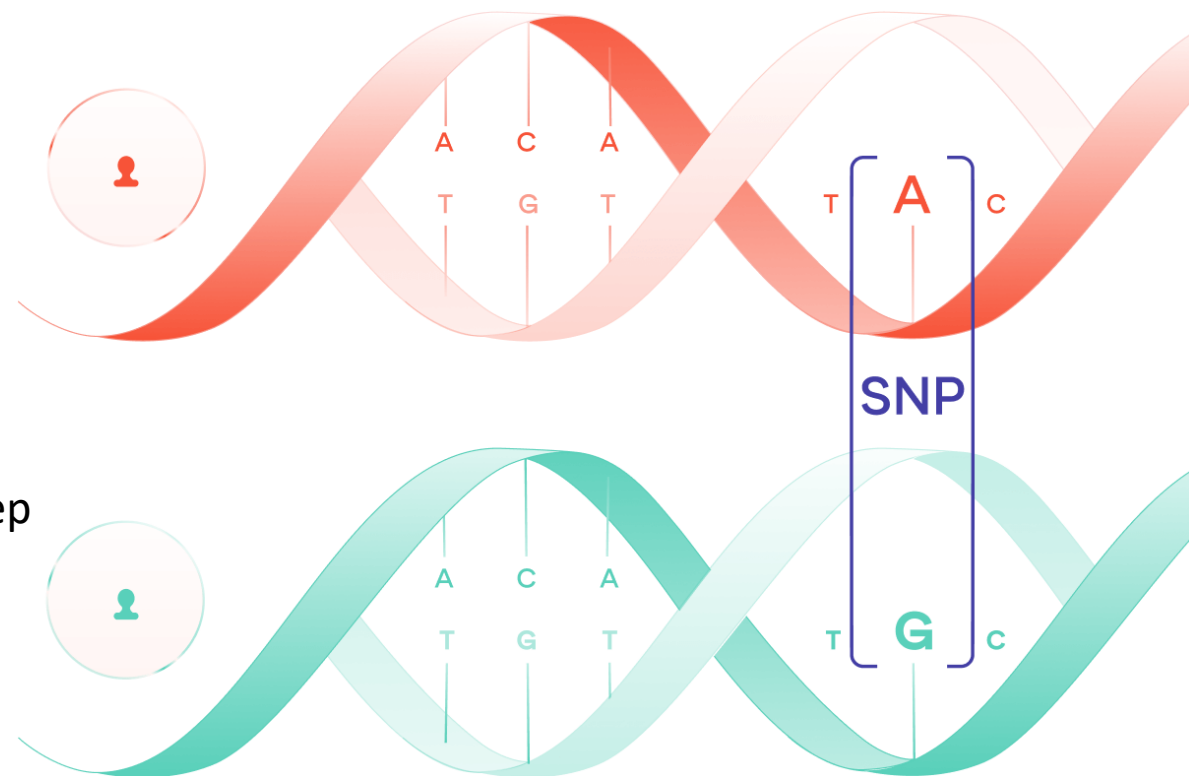
чрезмерные психические нагрузки

В Казахстане в целях профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: человек старше 40 лет может пройти бесплатное обследование.

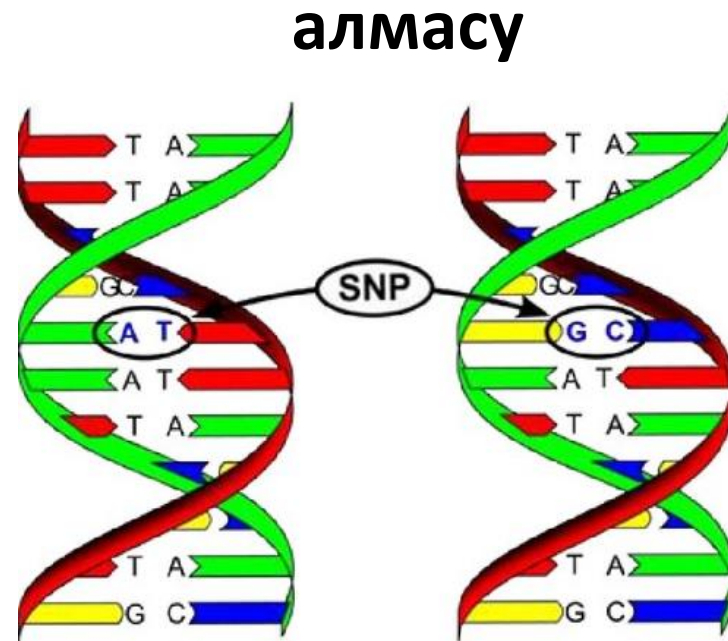
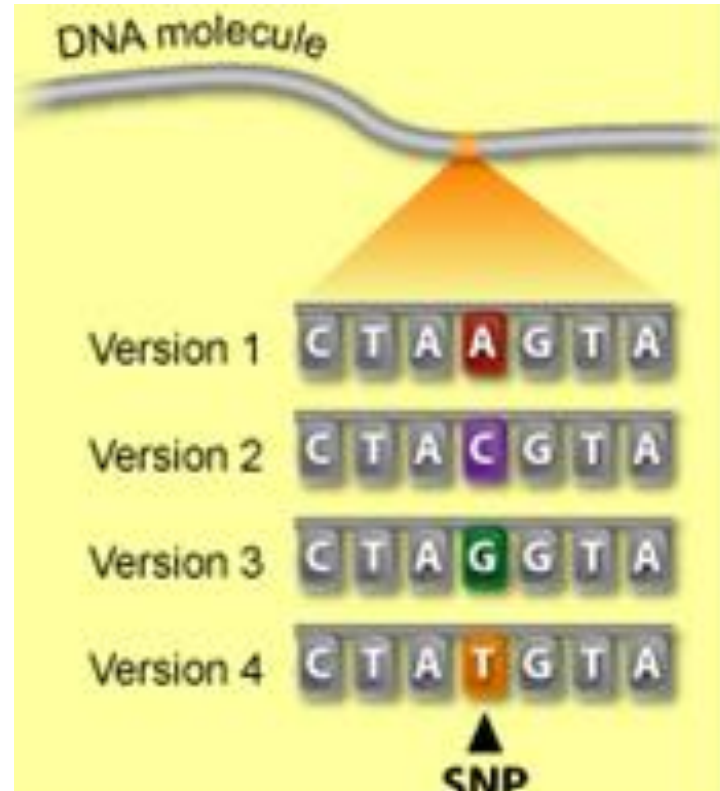


SNP- Бірнуклеотидті полиморфизм

Бір нуклеотидті полиморфизм (БНП; ағылш. Single Nucleotide Polymorphism, SNP, снп деп айтылады) - бір түрөкілдерінің геномындағы салыстырылатын басқа тізбектегі) немесе гомологиялық хромосомалардың гомологты аймақтар арасындағы бір нуклеотид мөлшеріндегі ДНҚ тізбегіндегі айырмашылықтар. Бір нуклеотидті полиморфизм тепе-теңдік локустардың тепе теңсіз тіркелуін зерттеу үшін және жалпыгеномдық ассоциацияларды іздеуде (GWAS) генетикалық маркерлер ретінде қолданылады.



Бірнуклеотидті полиморфизм (англ. *Single Nucleotide Polymorphism, SNP*) – бір түрдің геномдағы ДНҚ тізбегіндегі бір нуклеотид (А, Т, G немесе С) көлемінде жүретін өзгеріс. Егер екі ДНҚ тізбегі - ААGССТА және ААGСТТА - бір нуклеотидпен ерекшеленетін болса, онда олар екі аллельдің болуы туралы айтады: С және Т. Бір нуклеотидті полиморфизмдер (SNP) нүктелік мутациялар нәтижесінде пайда болады. Бір нуклеотидті полиморфизм (рестрикция фрагментінің полиморфизмімен (RFLP) молекулалық-генетикалық маркерлер ретінде кеңінен қолданылады, мысалы, филогенездегі гомологты ДНҚ аймақтарының дивергенциясы негізінде молекулалық-генетикалық систематиканың кवादogramмаларын құру үшін.



ins

...GTAC**C**GTAC...

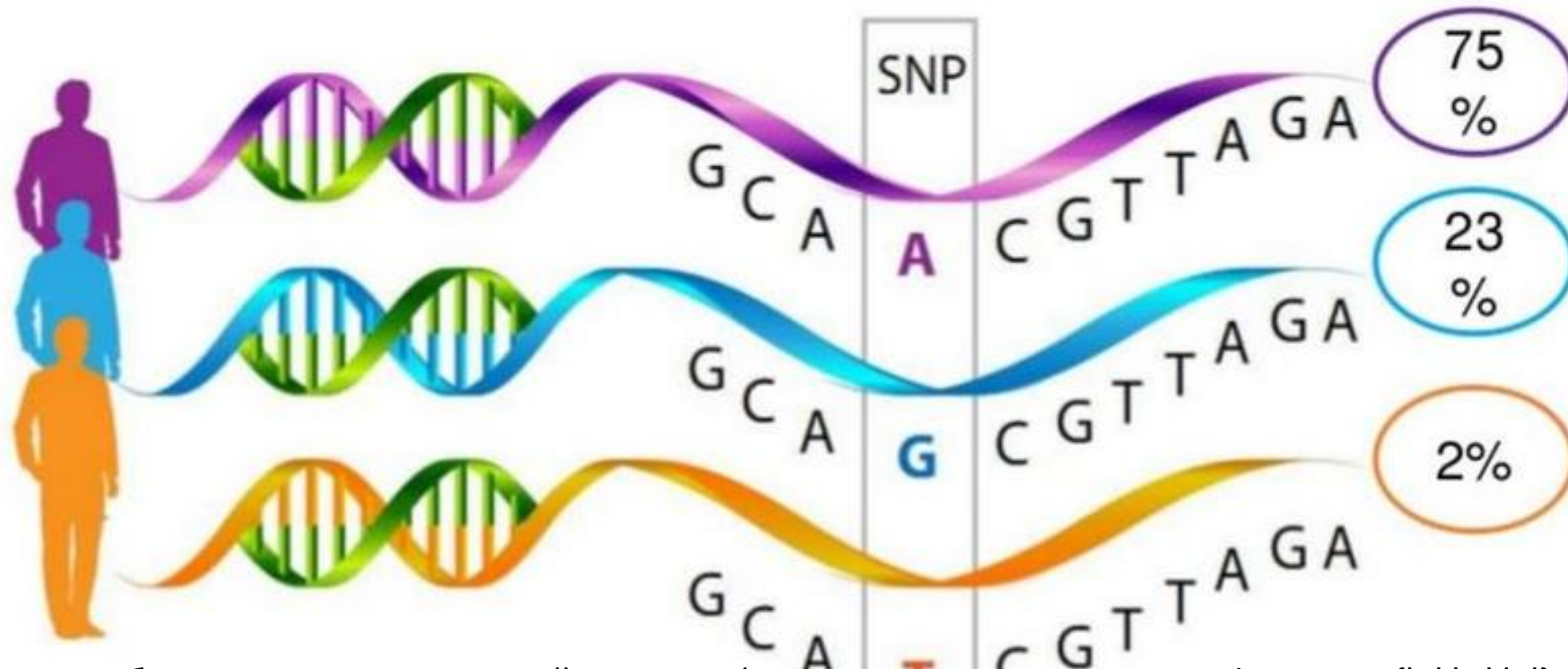
...CAT**G**CATG...

...GTA-GTAC...

...CAT-CATG...

del

Популяцияны зерттеу арқылы нуклеотидтік өзгерістің пайыздық қатынасын анықтауға болады



Брукс 1999 қабылданған анықтамаға сәйкес, SNPs (жалғыз нуклеотидті полиморфизмдер; {'C' 'N' 'P'} немесе {'SNiP'} айтылады) - бұл геномдық ДНҚ-дағы бір нуклеотидтік позициялар, олар үшін кейбір популяцияларда әр түрлі реттік варианттар бар (аллельдер), ал сирек аллель кем дегенде 1% жиілікпен кездеседі. Кейде қосымша «кең таралған SNP» анықталады, ол үшін сирек кездесетін аллельдің пайда болу жиілігі 20% -дан асады. Алайда, көбінесе, ресми анықтамаға қайшы, SNP скринингі кезінде табылған геномдық реттіліктің барлық кішігірім өзгерістерінің барлығы бірдей мәліметтер базасында орналасады. SNP-мен бір тізімде кішігірім кірістіру инсерция / делеция (индель) және бірнеше нуклеотидтердің өзгеруі болуы мүмкін.

SNP-дің әртүрлілігі

Бір нуклеотидті полиморфизм гендердің кодтау тізбегінде, кодталмайтын аймақтарда немесе гендер арасындағы аймақтарда пайда болады. Кодтау аймақтарында кездесетін SNP генетикалық кодтың азғындығы қасиетіне байланысты белоктың аминқышқылдарының реттілігін өзгерте алмауы мүмкін. Кодтау аймақтарының бір нуклеотидті полиморфизмдері екі түрге бөлінеді: синонимдік және синонимдік емес. Синонимдік SNP-лер ақуыздың аминқышқылдық тізбегін өзгеріссіз қалдырады, ал синонимдік емес SNP-лер оны өзгертеді. Синонимдік емес SNP-ді миссенс және нонсенс-мағынасыз алмастырулар деп жіктеуге болады. Геннің кодталмайтын аймақтарында пайда болатын бір нуклеотидті полиморфизм генетикалық сплайсингке, мРНК деградациясына және транскрипция факторларының байланысуына әсер етуі мүмкін.



Welcome to the Reference SNP (rs) Report

All alleles are reported in the [Forward orientation](#). Click on the [Variant Details tab](#) for details on Genomic Placement, Gene, and Amino Acid changes. HGVS names are in the [HGVS tab](#).

Reference SNP (rs) Report

[Switch to classic site](#)

[Download](#) [f](#) [t](#) [g+](#) [?](#)

rs1695

Current Build 154
Released April 21, 2020

Organism	<i>Homo sapiens</i>	Clinical Significance	Reported in ClinVar
Position	chr11:67585218 (GRCh38.p12) ?	Gene : Consequence	GSTP1 : Missense Variant
Alleles	A>G	Publications	310 citations LitVar 1200
Variation Type	SNV Single Nucleotide Variation	Genomic View	See rs on genome
Frequency	G=0.338579 (84137/248500, GnomAD_exome) G=0.337926 (60242/178270, ALFA Project) G=0.370731 (46552/125568, TOPMED) (+ 22 more)		

Variant Details

Genomic Placements [?](#)

Sequence name	Change
GRCh37.p13 chr 11	NC_000011.9:g.67352689A>G

SNP үшін бірыңғай номенклатура жоқ: көбінесе арнайы таңдалған SNP үшін атаудың бірнеше түрлі нұсқалары бар, бұл мәселе бойынша әлі келісімге келу мүмкін болмады. Тәсілдердің бірі -SNPны жабайы типтегі және өзгертілген нуклеотидті немесе аминқышқылын көрсететін префиксімен, нүктесімен және үлкен белгісінен белгілеу (мысалы, с.76A>T).

Таблица 4: SNP в ACDY9 и соответствующая интронная последовательность

SNP rs ID	SEQ ID №	Интронная последовательность ¹	Названия HGVS
rs1967309	20	ТТААССТАТТТАТТТС ТТТСААСССТ[С/Т]АГ СССАГАТССТААССТ ТСГГТААГ (карта для сборки генома 37.3)	NC_000016.9:g.4065583A>G NG_011434.1:g.105604T>C NM_001116.3:c.1694-8024T>C NT_010393.16:g.4005583A>G
rs12595857	2	САТТГАТТТТАААССТ СААСААСАГС[А/Г]АТ ГТСТТТТАТСАГСТТА АТТТТАС(карта для сборки генома 37.3)	NC_000016.9:g.4062592G>A NG_011434.1:g.108595C>T NM_001116.3:c.1694-5033C>T NT_010393.16:g.4002592G>A

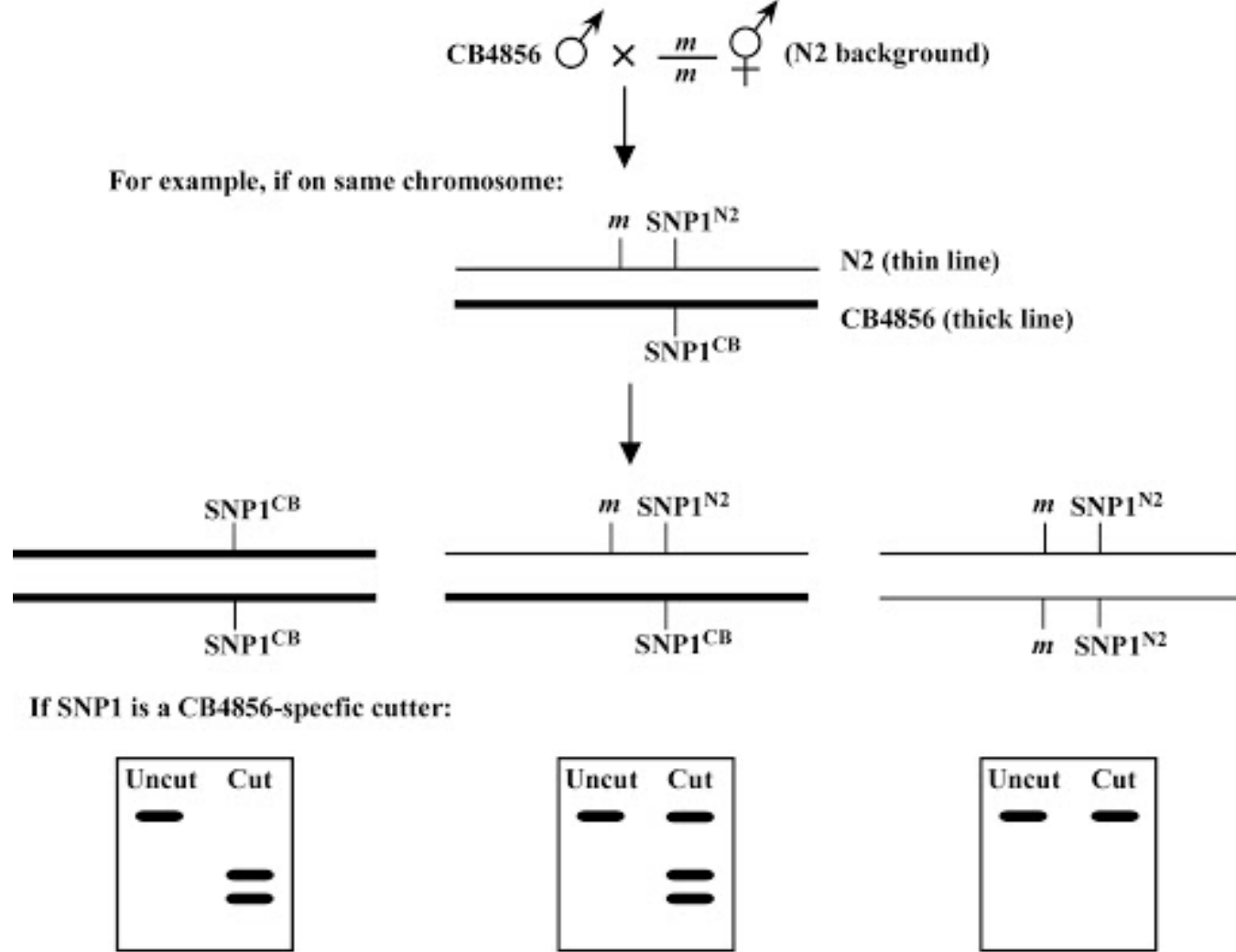
¹ Получена из NCBI, референсная сборка генома 37.3

ГЕН	МУТАЦИЯ/ ПОЛИМОРФИЗМ	ПЕРВИЧНЫЙ ДЕФЕКТ	ЧАСТОТА В ПОПУЛЯЦИИ	ЗАБОЛЕВАНИЕ
ГЕНЫ «ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ»				
GSTM1	del	Нарушение фазы 2 де токсикации	40 % 0/0	Рак легких, хрон. бронхит, эндометриоз
NAT-2		Нарушение фазы 2 де токсикации	50 %	Рак молочной железы
mEPHX	exon 3 T-C Tyr.-Hist.	Нарушение фазы 1 де токсикации	6%	Хрон. обстр. пневм., эмфизема, астма
P4501A1 (CYP1A1)	exon 7 A-G Ile-Val	Нарушение фазы 1 де токсикации	7% 27%	Рак легких
ГЕНЫ- ТРИГГЕРЫ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ				
MTHFR	677 C-T (A-V)	Гомоцистеинемия	5% M/M 57% M/+	ДЗНТ, КБС, атеросклероз
VDR-3	exon 9 T-C (I-I)	Уменьшение mRNA	16 % В/В	Остеопороз
ACE	del 287 bp Alu intr.16	Повышение активности фермента	30 %	Инфаркт миокарда
ApoE	E2,E3,E4 15% T-C Cod.112;158	Гиперлиппротеинемия	15 % E2 /E2	Атеросклероз
CC16	A38G	Нарушение функции се- креторного белка CC16	10 % A/A	Астма
TGF-alfa	полиморфизмы BamH1 ex.VI-A1,A2 Taq1 intr.V-C1, C2	Нарушения смыкания небных полок		Врожд. уродства лицевого черепа
«ПОЛЕЗНЫЕ» ПОЛИМОРФИЗМЫ				
CCR-5	del 32 bp	Отсутствие хемокининового рецептора лимфоцитов	26 % del/ +1% del/del	Устойчивость к СПИДу

МЫСАЛЫ

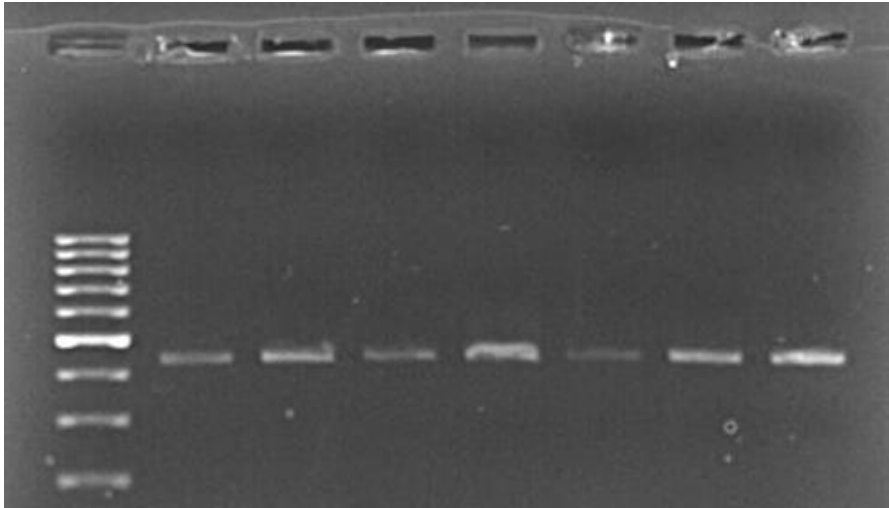
rs6311 және **rs6313** - адамның 13-ші хромосомасында орналасқан **HTR2A** генінің SNP – зерттеулер арқылы адамның суицидтік және агрессивті мінез-құлық белгілерімен байланысы болатыны анықталған

rs3091244 - адамның 1-ші хромосомасында орналасқан **CRP** генінің SNP – зерттеулер арқылы адамның қан плазмасында болатын С-реактивті белоктың концентрациясына әсер ететіндігі анықталған.



Географическое разделение и несколько миллионов лет эволюционного дрейфа привели к значительному количеству генетических различий (полиморфизмов ДНК) между гавайскими (CB4856) и английскими (N2) изолятами *Caenorhabditis elegans*. Фактически, различия в геномных последовательностях CB4856 и N2 встречаются в среднем на каждые 1000 пар оснований. Большинство этих изменений происходят в некодирующих или межгенных областях и, вероятно, не имеют функциональных последствий. Некоторые полиморфизмы, однако, явно влияют на активность белков или экспрессию генов, т.к. N2 и CB4856 заметно различаются по ряду аспектов, включая их поведение при спаривании и относительную чувствительность к RNAi (Tijsterman et al., 2002).

На рисунке 1 показана одна базовая схема для 2-точечного сопоставления SNP. Как и при двухточечном генетическом картировании, чем ближе ваша мутация к данному тестируемому SNP, тем меньше вероятность того, что гомозиготный мутант будет нести аллель CB4856 этого полиморфизма, и тем более вероятно, что будет значительное избыточное представительство гомозиготных локусов N2 среди мутантных животных. Фактически, если SNP, который вы тестируете, очень близок к вашей мутации, вы можете наблюдать, что почти 100% мутантных животных являются гомозиготными по локусу N2 в этом SNP.



ПТР өнімдері

Рестриктаза ферменті арқылы өңдегеннен кейінгі электрофореграмма

