

**АЗБУКА ГЕНЕТИКИ**  
*Основы медицинской генетики  
для непрофессионалов*

## *Краткое введение.*

Быстрый прогресс в области генетики привел к тому, что врачам общей практики, так и самим пациентам стало необходимо лучше понимать генетические основы заболеваний и особенности генетического тестирования. В связи с этим, ТОО «Триген» инициировало образовательный проект по медицинской генетике, результатом которого является данное пособие. При разработке данного пособия были использованы материалы Национального центра Биотехнологической информации США.

## **Об авторе:**

**КУВАТ МОМЫНАЛИЕВ**, доктор биологических наук, заведующий платформой генотипирования клиники «ДНКод» (Москва, Россия).

Образование - Российский государственный медицинский университет, медико-биологический факультет.

Основная область научных интересов - системный анализ микроорганизмов, выявление новых закономерностей в развитии патологических процессов у человека в результате инфицирования патогенными микроорганизмами, разработка новых методов детекции полиморфизма единичного нуклеотида и создание искусственных органов.

Автор 48 публикаций в реферируемых журналах.

Член International Pediatric Transplant Association ([www.iptaonline.org](http://www.iptaonline.org))

|  |           |
|--|-----------|
| <b>КЛЕТКИ И ДНК .....</b>  | <b>4</b>  |
| Что такое клетка? .....  | 4         |
| Что такое ДНК? .....   | 6         |
| Что такое митохондриальная ДНК? .....  | 7         |
| Что такое ген? .....   | 8         |
| Что такое хромосома? .....   | 8         |
| Сколько хромосом у человека? .....   | 9         |
| <b>КАК РАБОТАЮТ ГЕНЫ.....</b>  | <b>10</b> |
| Что такое белки и зачем они нужны?.....  | 10        |
| Как гены управляют синтезом белков? .....  | 11        |
| Можно ли выключить или включить гены в клетке? .....   | 13        |
| Как клетки делятся? .....  | 13        |
| Клеточный цикл .....   | 14        |
| Как гены контролируют рост и деление клеток?.....  | 15        |
| Как генетики определяют местоположение гена?.....  | 16        |
| Что такое семейство генов? .....   | 18        |
| <b>МУТАЦИИ И ЗДОРОВЬЕ .....</b>  | <b>19</b> |
| Что такое мутации в гене и как они происходят? .....   | 19        |
| Как мутации в гене могут повлиять на здоровье человека? .....  | 19        |
| Действительно ли все мутации в генах влияют на здоровье человека? .....                                | 20        |
| Какие типы мутаций в генах возможны? .....   | 20        |
| Может ли изменение количества генов повлиять на здоровье ?.....  | 23        |
| Может ли изменение количества хромосом повлиять на здоровье? .....                                     | 23        |
| Могут ли изменения в структуре хромосомы повлиять на развитие заболеваний и здоровье человека? .....   | 25        |
| Могут ли изменения митохондриальной ДНК повлиять на развитие заболеваний и здоровье? .....             | 26        |
| Что такое комплексные или мультифакториальные заболевания?.....  | 27        |
| Какую информацию может дать статистика для генетики? .....   | 27        |
| Как обозначаются генетические отклонения и гены?.....  | 29        |
| <b>НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ .....</b>   | <b>30</b> |
| Что означает, если все члены моей семьи страдают одним и тем же заболеванием? .....                    | 30        |
| Почему так важно знать медицинскую историю семьи? .....  | 30        |
| Как наследуются генетические заболевания? .....  | 31        |
| Что значит снижение проявлений и выраженность генетического заболевания? .....                         | 36        |
| Что генетики подразумевают под антиципацией?.....  | 37        |
| Что такое геномный импринтинг и однопородительская дисомия? .....                                      | 38        |
| Наследуются ли хромосомные нарушения?.....   | 39        |
| Почему некоторые генетические отклонения встречаются более часто в некоторых этнических группах? ..... | 39        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ</b> .....   | <b>40</b> |
| Что такое генетическое консультирование? .....   | 40        |
| Кому необходима генетическая консультация? .....   | 40        |
| Что происходит в ходе генетической консультации? .....   | 41        |
| <b>ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ</b> .....   | <b>42</b> |
| Что такое генетическое тестирование? .....   | 42        |
| Какие типы генетических тестов существуют? .....   | 44        |
| Как выполняется генетическое тестирование? .....   | 44        |
| Что такое прямое генетическое тестирование потребителей? .....   | 50        |
| Как можно убедиться в том, что генетический тест выполнен правильно и действительно нужен? .....                   | 45        |
| Что дают результаты генетических тестов? .....   | 46        |
| Какова стоимость генетического теста, и как долго его выполняют? .....   | 47        |
| Какова польза от генетических тестов? .....  | 47        |
| Каковы риски и ограничения генетических тестов? .....  | 53        |
| Чем отличается генетическое тестирование в научных исследованиях от клинического генетического тестирования? ..... | 48        |
| <b>ГЕНОТЕРАПИЯ</b> .....   | <b>49</b> |
| Что такое генотерапия? .....   | 49        |
| Как работает генотерапия ? .....   | 49        |
| Безопасна ли генотерапия? .....  | 50        |
| Этические проблемы генотерапии .....   | 51        |
| <b>ПРОЕКТ «ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА»</b> .....   | <b>52</b> |
| Что такое - геном? .....   | 52        |
| Что такое «геном человека»? .....  | 52        |
| Цель проекта .....   | 52        |
| Частный проект «Геном человека» .....  | 53        |
| Доноры генома .....  | 53        |
| Перспективы .....  | 54        |
| <b>ГЕНОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....   | <b>55</b> |
| Следующие шаги в геномных исследованиях .....  | 55        |
| Полиморфизмы единичных нуклеотидов (SNPs) .....  | 55        |
| Геном-ассоциированные исследования .....   | 56        |
| Проект «НарМар» .....  | 56        |
| Проект «1000 геномов» .....  | 57        |
| Фармокогеномика .....  | 58        |

## Что такое клетка?

Клетки являются строительными блоками для всех живых существ на земле. Тело человека состоит из триллионов клеток. Клетки обеспечивают структуру тела, поглощают питательные вещества из пищи, превращают затем эти вещества в энергию, а также выполняют различные специальные функции. Клетки также содержат наследственный материал и способны копировать себя.

Клетка состоит из нескольких частей, каждая из которых выполняет различные функции. Некоторые из этих частей, называемые органеллы, являются специализированными структурами, которые выполняют определенные задачи внутри клетки.

**Клетка человека состоит из следующих важных структур:**



### **Цитоплазма**

Внутренняя часть клетки состоит из желеобразной жидкости (цитозоль) и специальных структур (органелл), которые окружают ядро клетки.

### **Цитоскелет**

Цитоскелет — сеть из длинных нитеобразных волокон, которая обеспечивает и поддерживает структуру клетки, другими словами выполняет опорно-двигательную функцию. Помимо определения формы клетки, цитоскелет участвует в делении клетки, а также позволяет ей двигаться. Цитоскелет также обеспечивает определенный поток органелл и других веществ внутри клетки.

### **Эндоплазматический ретикулум (ЭР)**

Эта органелла обеспечивает эффективное протекание многих метаболических процессов в клетке. Эндоплазматический ретикулум принимает участие в транспорте созданных в клетке молекул к месту их назначения либо внутри клетки, либо за пределы клетки.

### **Аппарат Гольджи**

Упаковывает молекулы, синтезированные в эндоплазматическом ретикулуме, для выведения из клетки.

### **Лизосомы и пероксисомы**

Эти органеллы являются перерабатывающими центрами клетки. Они участвуют в расщеплении бактерий, попавших в клетку, освобождают клетку от токсических продуктов и перерабатывают отработанные компоненты клетки.

### **Митохондрии**

Митохондрия – сложная органелла, участвующая в превращении энергии питательных веществ в форму энергии, которую клетка может использовать для своих нужд. Эта органелла имеет свой генетический материал, который упакован внутри митохондрии и может сам копироваться.

### **Ядро**

Ядро является командным центром клетки, который посылает сигналы клетке - делиться, созреть, расти или погибать. В ядре находится ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота), в которой закодирована вся наследственная информация. Ядро окружено поверхностной мембраной, защищающей ДНК и отделяющей ядро от остальной части клетки.

### **Плазматическая мембрана**

Плазматическая мембрана – внешняя поверхность клетки, которая отделяет содержимое клетки от внешней среды и обеспечивает проникновение различных веществ в клетку, а также содержит компоненты, позволяющие клеткам узнавать друг друга.

### **Рибосомы**

Это органеллы, реализующие генетические инструкции, заложенные в ДНК по синтезу специальных молекул - белков. Эти органеллы свободно плавают внутри цитоплазмы или находятся в контакте с эндоплазматическим ретикулумом.

## Что такое ДНК?

ДНК, или дезоксирибонуклеиновая кислота, обеспечивает хранение и передачу из поколения в поколение наследственной информации у человека и большинства других организмов. В каждой клетке организма человека хранится одна и та же ДНК, большая часть которой находится в ядре клетки (часто ее называют ядерной ДНК). Однако, небольшое количество ДНК находится также в митохондриях (называют митохондриальная ДНК, или мтДНК).

Информация в ДНК закодирована в виде сочетания четырех химических соединений (имеют специальное название – **основания**): аденина (А), гуанина (Г), цитозина (С) и тимина (Т). ДНК человека состоит из 3 миллиардов таких оснований, и около 99% ДНК одинаково у всех людей. Порядок (или последовательность) этих оснований в ДНК, можно сравнить с набором букв в письме, которые находятся в определенных комбинациях для формирования слов и предложений.

ДНК основания составляют определенные пары друг с другом, А с Т, Ц с Г, которые и формируют так называемые пары нуклеотидов (комплементарные пары). Каждое основание соединено с молекулой сахара (дезоксирибозой) и молекулой фосфата. Вместе основание, сахар и фосфат называются нуклеотид. Эти нуклеотиды соединены в две протяженные нити, которые закручиваются относительно друг друга и образуют двойную спираль. Структура из двойной спирали несколько похожа на винтовую лестницу, где основания формируют ступеньки, а сахар и молекула фосфата формируют вертикальные перила этой лестницы.

Очень важно, что ДНК может делать копии самой себя (реплицироваться). Каждая нить ДНК в двойной спирали выступает в качестве образца для копирования последовательности оснований. Это довольно важно для деления клетки, потому что новой клетке необходимо иметь точную копию ДНК родительской (старой) клетки.





## Что такое митохондриальная ДНК?

Хотя большая часть ДНК упакована в хромосомы внутри ядра, митохондрия также содержит небольшое количество собственной ДНК. Этот генетический материал называют митохондриальной ДНК, или мтДНК.

Митохондрия - это структура внутри клетки, которая превращает энергию питательных веществ в форму энергии, которая может быть использована клеткой для своих потребностей. Каждая клетка содержит от нескольких сотен до нескольких тысяч митохондрий, которые свободно расположены свободно вокруг ядра в цитоплазме.

Митохондрия вырабатывает энергию через сеть реакций, называемых окислительным фосфорилированием. В этом процессе участвуют кислород и простые сахара, в результате чего синтезируется аденозин трифосфат (АТФ), главный источник энергии в клетке. Окислительное фосфорилирование внутри митохондрий обеспечивает комплекс ферментов, известный как комплекс I-V.

Кроме энергетической функции, митохондрии играют важную роль в других клеточных процессах. Они также необходимы для выработки таких веществ, как холестерин и гема (компонент гемоглобина, молекула которого переносит кислород в крови).

Еще одна особенность митохондрий в том, что они передаются ребенку только от матери, то есть все митохондрии человека – потомки митохондрий яйцеклетки. Митохондрии сперматозоида погибают при зачатии.

Длина мтДНК – всего 16 с половиной тысяч нуклеотидов, она содержит 37 генов (кодирующих последовательностей) и контрольную область размером 1122 пары нуклеотидов, называемую d-петлей. Все 37 генов являются необходимыми для нормального функционирования митохондрий. Тридцать из этих генов содержат инструкции создания (кодирования) ферментов, которые участвуют в окислительном фосфорилировании. Оставшаяся часть генов кодирует так называемые транспортные РНК (тРНК) и рибосомальные РНК (рРНК), которые химически схожи с ДНК. Эти типы РНК помогают правильно собирать составные части белков (аминокислоты) в функционирующие белки.

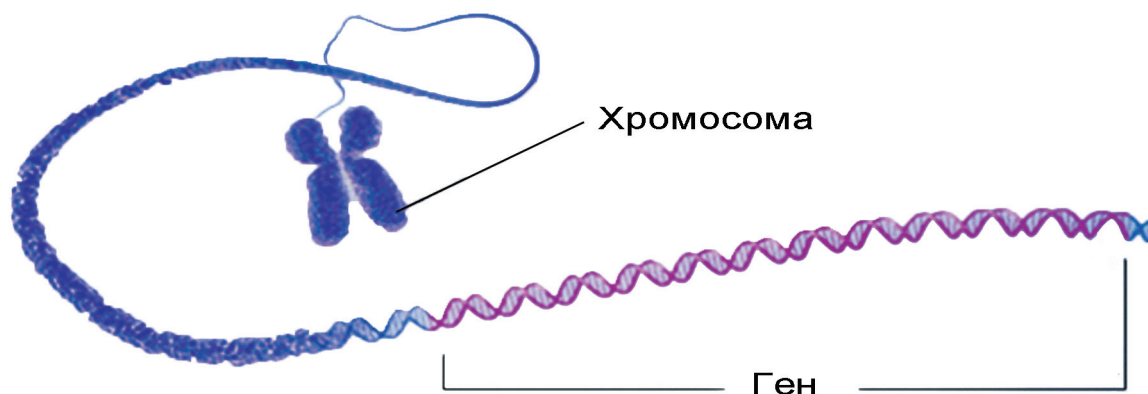


## Что такое ген?

Ген является основной структурной и функциональной единицей наследственности. Гены - это определенные участки ДНК, которые содержат инструкции по созданию молекул, называемых белками, то есть в них зашифрована информация о соответствующем белке. У человека гены различаются по размерам от нескольких сотен ДНК пар оснований до более чем 2 миллионов оснований.

Проект «Генома Человека» позволил установить, что количество генов у человека составляет 20–25 тыс. Каждый индивид имеет две копии гена, каждый из которых был получен от одного из родителей. Большинство генов у людей схожи между собой, но некоторые гены (менее 1% от всех) значительно различаются между людьми.

Аллели - это формы одного и того же гена с небольшими отличиями в последовательности ДНК оснований. Эти небольшие отличия и обуславливают то, что каждый индивид является уникальным.

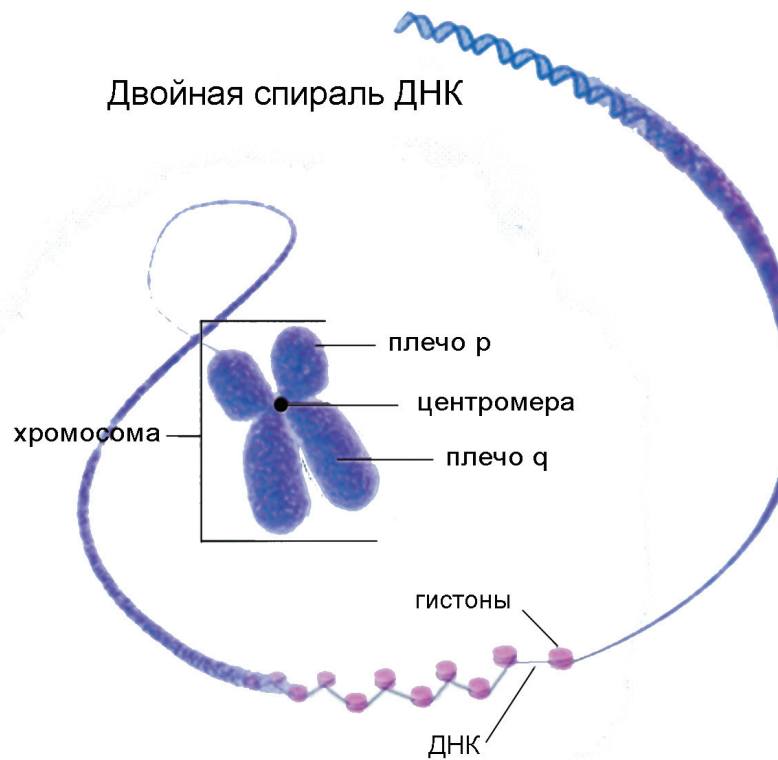


## Что такое хромосома?

В ядре каждой клетки молекулы ДНК упакованы в нитеобразные структуры, называемые хромосомами. Каждая хромосома, состоящая из ДНК, туго намотана вокруг белков, называемых гистонами, которые поддерживают хромосомы в таком состоянии. Хромосомы не видны в ядре клеток даже под микроскопом, если клетка еще не приступила к делению. Однако ДНК, которая составляет хромосому, становится более упакованной (плотной), когда клетка делится, таким образом, ее можно увидеть под микроскопом.

Большинство знаний о хромосомах, были получены исследователями при наблюдении за хромосомами при делении клетки. Каждая хромосома в определенном месте имеет выраженный округлый участок, называемый центромерой, который разделяет хромосому на две неодинаковые части, или плечи. Короткое плечо хромосомы обозначается как **“p плечо”**. Длинное плечо обозначается как **“q плечо”**. Положение центромеры на каждой хромосоме является характерным и может быть использовано для описания местоположения специфического гена.

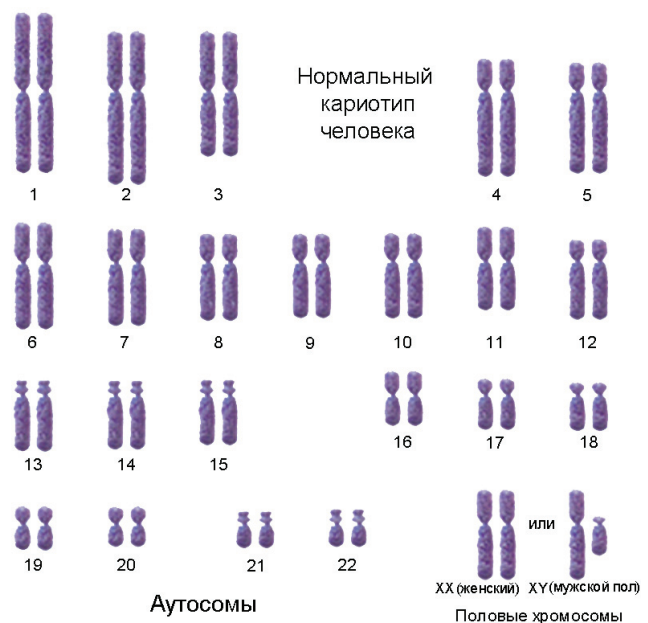
## Двойная спираль ДНК



## Сколько хромосом у человека?

Каждая клетка человека в нормальном состоянии (норме) содержит 23 пары хромосом, всего 46. Двадцать две из этих пар называются аутосомами и одинаковы как для женщин, так и для мужчин. 23-я пара хромосом - половые хромосомы различается между мужчинами и женщинами. Женщины имеют две копии X хромосомы, тогда как мужчины имеют одну X и одну Y хромосому.

22 аутосомы нумерованы согласно их размерам. Другие две хромосомы, X и Y - половые хромосомы. Полный хромосомный набор человека называется **кариотипом**.



## Что такое белки и зачем они нужны?

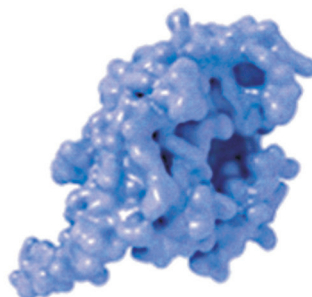
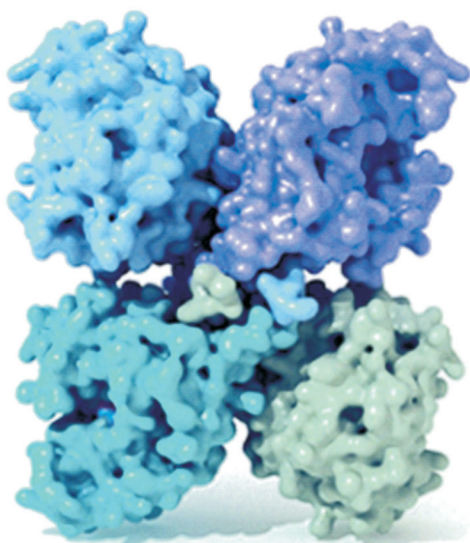
Белки - это большие сложные молекулы, которые играют множество важных ролей. Они выполняют большинство работ в клетке и необходимы для структурирования, функционирования и регулирования тканей и органов человека.

Белки состоят из сотен и тысяч молекул, называемых аминокислотами, которые присоединены одна к другой и образуют длинные цепи. Существует 20 различных типов аминокислот, комбинация из которых создает различные белки. Последовательность аминокислот определяет уникальную пространственную структуру и специфическую функцию каждого белка. Белки классифицируются согласно их функции.

### ПРИМЕРЫ БЕЛКОВ

| Функция                | Описание   | Пример   |
|------------------------|--|--|
| Антитела               | Антитела специфически связывают чужеродные частицы, такие как вирусы и бактерии, и помогают защищать организм  | Иммуноглобулин <b>G</b> (IgG) - количественно преобладающий класс сывороточных иммуноглобулинов, основные антитела, обеспечивающие вторичный иммунный ответ  |
| Ферменты               | Ферменты осуществляют тысячи химических реакций, которые протекают в клетке. Они также участвуют в создании новых молекул, считывая генетическую информацию, которая хранится в ДНК. | Фенилаланингидроксилаза превращает аминокислоту фенилаланин в другие важные соединения в организме. При дефекте этого фермента накапливается фенилаланин, в результате чего повреждаются нервные клетки, приводя к повреждению мозга |
| Посредники             | Белки-посредники, такие как некоторые типы гормонов, передают сигнал для координации биологических процессов между различными клетками, тканями и органами.                          | Гормон роста   |
| Структурные компоненты | Эти белки обеспечивают структуру и опору для клетки. В макромасштабе они обеспечивают движение тела.   | Актин - один из основных белков сокращения в мышечном волокне  |
| Транспорт/хранение     | Эти белки связывают и сохраняют атомы и маленькие молекулы внутри клетки и переносят их по организму.  | Ферритин выполняет роль основного клеточного депо железа   |

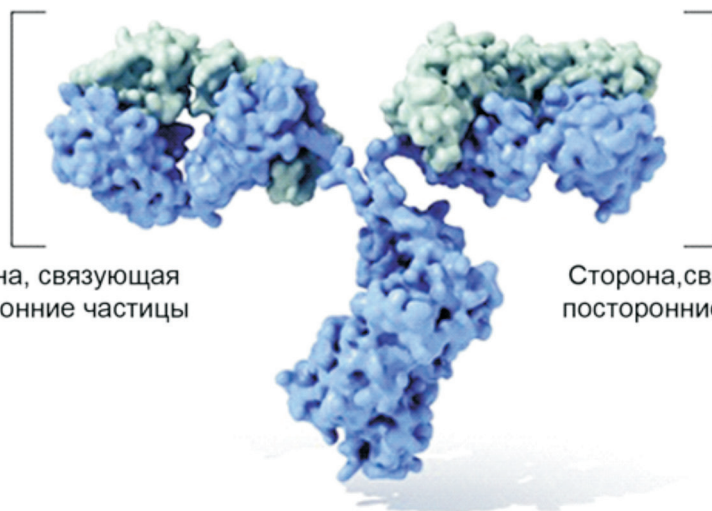
Фенилаланингидроксилаза



Одиночный субблок фенилаланингидроксилазы

Молекула фенилаланингидроксилазы, состоящая из 4 субблоков

Иммуноглобулин G (IgG)



Сторона, связующая  
посторонние частицы

Сторона, связующая  
посторонние частицы

## Как гены управляют синтезом белков?

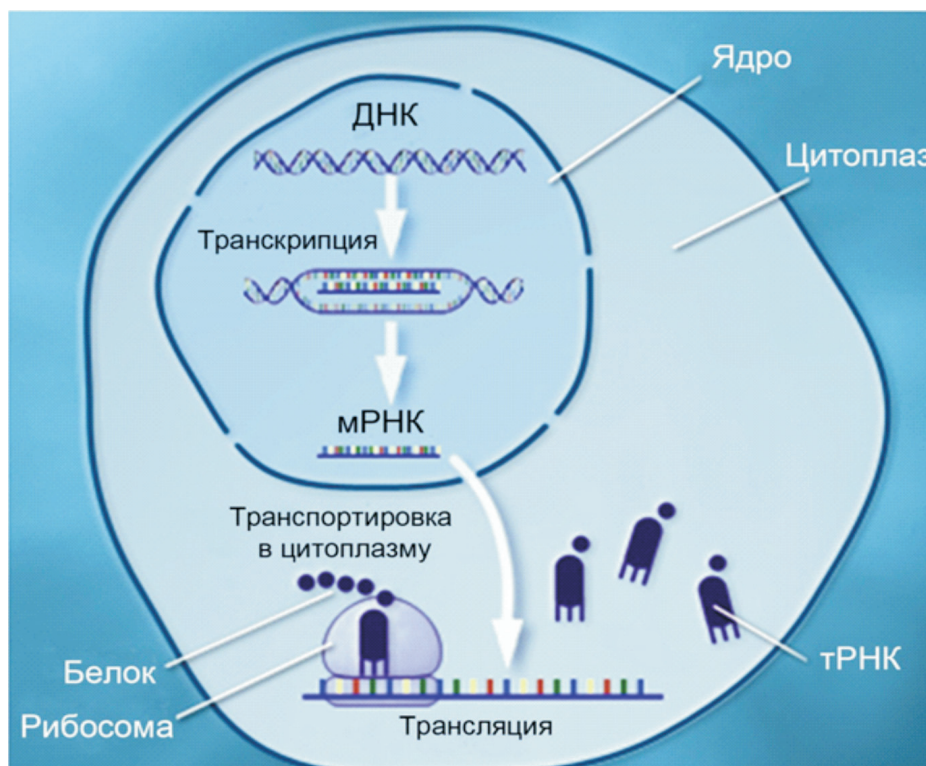
Большинство генов содержат информацию, необходимую для создания функциональных молекул, называемых белками. (Небольшая часть генов содержит информацию о других молекулах, которые помогают правильно собираться белкам в клетках).

Путь от считывания информации с гена до создания белка достаточно сложный и строго контролируется внутри каждой клетки. Путь состоит из двух главных шагов: транскрипции и трансляции. Вместе процессы транскрипции и трансляции называются экспрессия гена.

В ходе реакции транскрипции, информация, которая хранится в гене (участок ДНК), переписывается на небольшие молекулы, называемые РНК (рибонуклеиновые кислоты) в ядре клетки. Как и ДНК, РНК это цепочка нуклеотидных оснований, но отличающихся химическими свойствами. Тип РНК, которая содержит информацию (инструкцию) по созданию белка, называют матричной или информационной РНК (мРНК), так как она несет информацию или сигнал от ДНК из ядра в цитоплазму.

Трансляция, второй шаг в пути от гена к белку, происходит в цитоплазме. мРНК взаимодействует со специализированным комплексом, называемым рибосомой, который считывает последовательность оснований в мРНК. Каждая последовательность из трех оснований, называемая кодоном, обычно кодирует одну из 20 аминокислот (аминокислоты - строительные блоки белков).

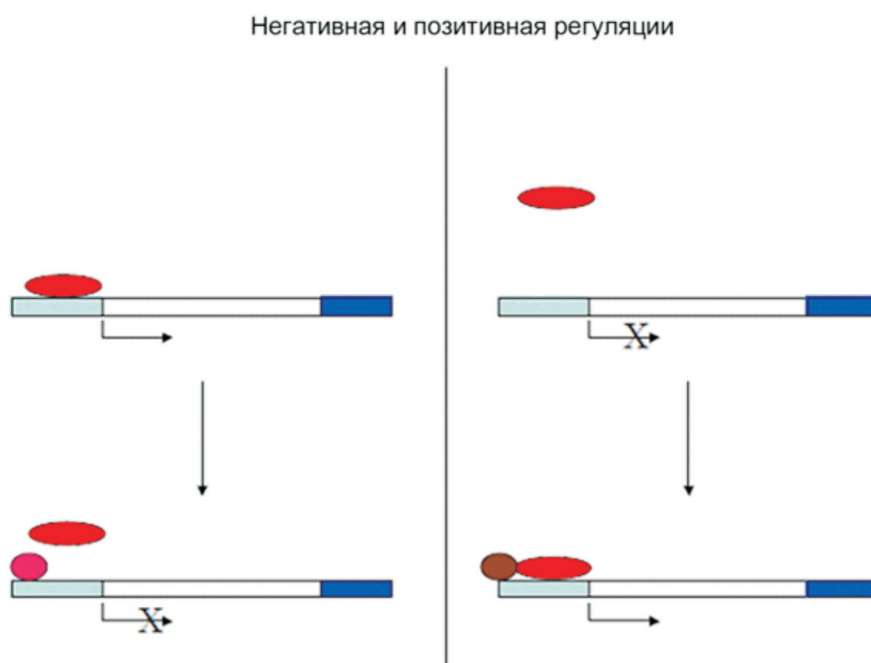
РНК транспортирующая аминокислоты к месту сборки белков, называется транспортной РНК (тРНК). Каждой аминокислоте соответствует одна тРНК. В зависимости от типа считываемого кодона в мРНК в полипептидную цепь белка встраивается та или иная аминокислота. Сборка белка продолжается, до тех пор пока рибосома не прочтет стоп кодон (последовательность из трех оснований, которая не кодирует никакую аминокислоту) на гене. Передача информации от ДНК через РНК к белку является одним из фундаментальных принципов молекулярной биологии и называется центральной догмой.



## Можно ли выключить или включить гены в клетке?

В каждой клетке экспрессированы или включены только часть генов. Остальные гены репрессированы или выключены. Процесс выключения и включения генов называется регуляция генов. Регуляция генов является важнейшей частью нормального развития организма. Гены включаются и выключаются на различных этапах развития организма по-разному в разных клетках и тканях. Регуляция генов позволяет клетке быстро реагировать на изменение условий внешней среды. И хотя мы знаем, как важен процесс регуляции генов в жизни, наши представления об этих процессах не совсем полные.

Регуляция генов может происходить на любом уровне экспрессии генов, но обычно происходит на уровне транскрипции, когда информация от гена (участок ДНК) переписывается в мРНК. Сигналы об изменении окружающей среды или от других клеток активируют специфические белки, которые называются транскрипционные факторы. Эти белки связываются с регуляторными областями (участками) гена, тем самым увеличивая или снижая уровень транскрипции. За счет контролирования уровня транскрипции определяется количество белка, информация о котором закодирована в гене в данный момент времени.

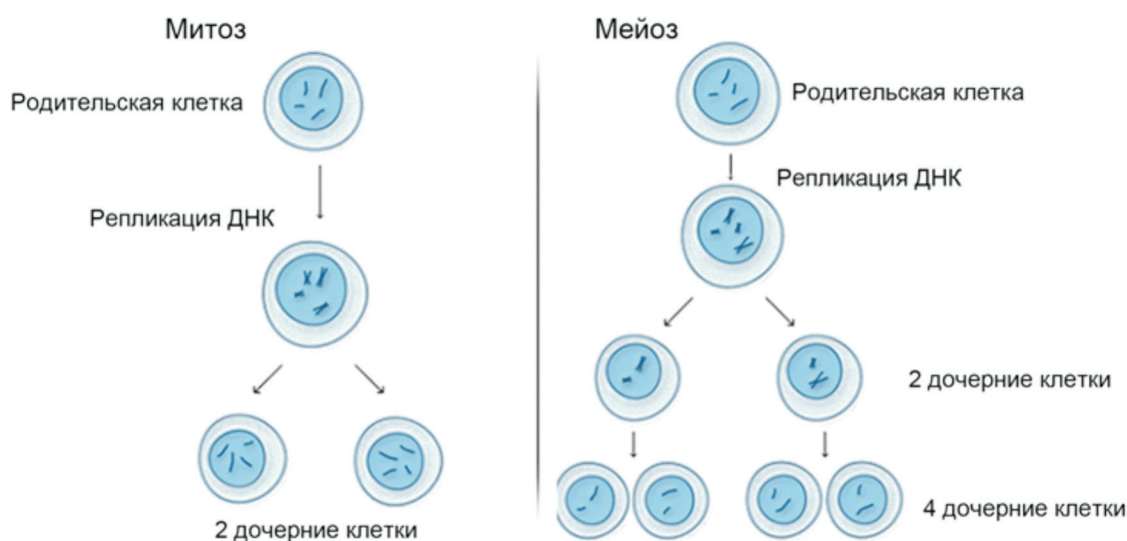


## Как клетка делится?

Деление клетки — это характерный для живых организмов процесс появления из родительской клетки двух и более новых клеток. Существует два типа деления клеток - митоз и мейоз. Большинство людей подразумевают под делением клетки **митоз**, процесс создания новых (соматических) клеток в организме. Митоз является фундаментальным процессом в жизни. В ходе митоза в клетке удваивается все ее содержимое, включая хромосомы, и

затем образуются две абсолютно идентичные дочерние клетки. Так как эти процессы являются важными, последовательность стадий митоза контролируется несколькими генами. Когда митоз регулируется неправильно, возникают проблемы со здоровьем, такие как рак.

**Мейоз** — это тип деления клетки преимущественно связанный с образованием специализированных половых клеток (сперматозоидов и яйцеклетки). Этот тип деления обеспечивает одинаковое количество хромосом в каждом поколении. Мейоз - двухэтапный процесс (редукционный и эквационный этапы мейоза) в результате которого происходит уменьшение числа хромосом от 46 до 23 с формированием сперматозоидов и яйцеклетки. Когда сперматозоид оплодотворяет яйцеклетку, происходит обратное восстановление нормального числа хромосом до 46 в эмбрионе (23 хромосомы сперматозоида + 23 хромосомы яйцеклетки). В процессе мейоза могут происходить генетические изменения.



## Клеточный цикл

Клеточный цикл — это период жизни клетки от одного деления до другого или от деления до смерти. Клеточный цикл состоит из интерфазы (период вне деления) и самого клеточного деления. Если клетка собирается когда-нибудь делиться, то интерфаза будет состоять из трех периодов. Сразу после выхода из митоза клетка вступает в пресинтетический период (G1-период), далее переходит в синтетический период (S-период) и потом — в постсинтетический период (G2-период). G2-периодом заканчивается интерфаза, и после нее клетка вступает в следующий митоз.

Если клетка не планирует снова делиться, то она как бы выходит из клеточного цикла и вступает в период покоя, или G0-период. Если клетка, находящаяся в G0-периоде, снова захочет делиться, то она выходит из G0-периода и вступает в G1-период. Таким образом, если клетка находится в G1-периоде, то она обязательно рано или поздно будет делиться, не говоря уже о S- и G2-периодах, когда клетка в ближайшее время обязательно вступит в митоз.

Самый главный процесс, который идет в S-периоде, это удвоение, или редупликация, ДНК. Все остальные реакции, происходящие в это время, направлены на обеспечение синтеза ДНК — синтез гистоновых белков, синтез ферментов, регулирующих и обеспечивающих синтез нуклеотидов и образование новых нитей ДНК.



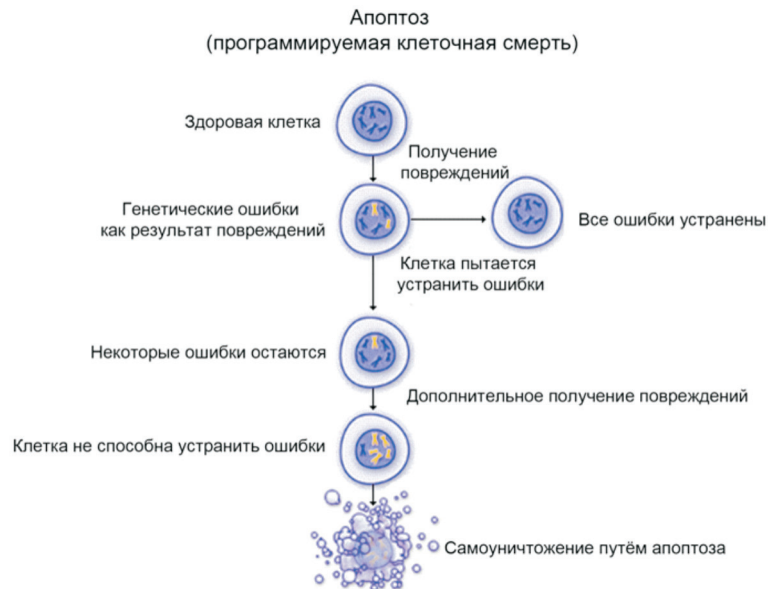


## Как гены контролируют рост и деление клеток?

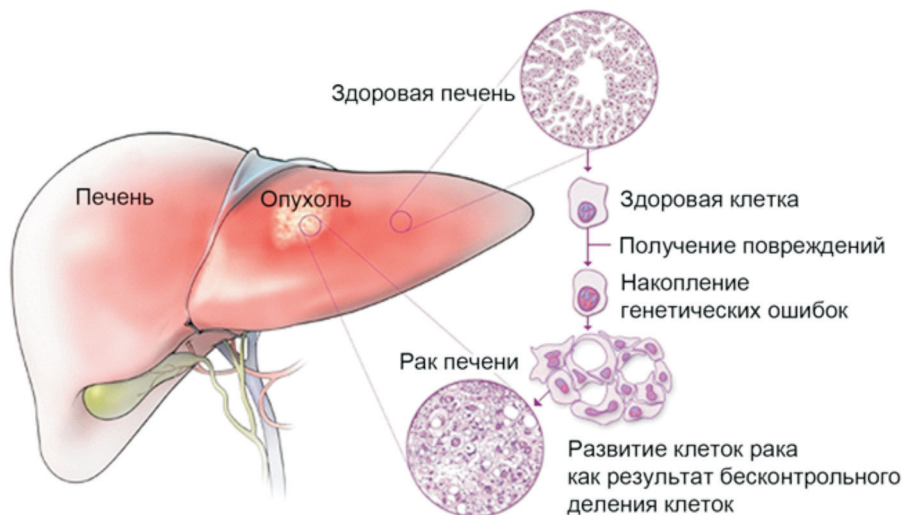
Различные гены вовлечены в контроль роста и деления клеток. Точная регуляция деления клетки необходима, для того чтобы: 1) ДНК копировалась правильно, без ошибок; 2) при возникновении ошибок исправлять их, а также, чтобы 3) каждая дочерняя клетка получила полный набор хромосом. Клеточный цикл имеет контрольную точку (точку рестрикции), которая позволяет определенным генам проверять ошибки в ДНК и затем исправлять их, если ошибки появились.

Если клетка имеет ошибки в ДНК, которые не исправлены, тогда они могут быть подвергнуты программируемой клеточной гибели (апоптоз). Апоптоз - это достаточно распространенный процесс в живой природе, помогающий избавляться от клеток, которые не нужны, например, старых или невостребованных клеток. В результате апоптоза клетка фрагментируется на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной. Фрагменты погибшей клетки обычно очень быстро (в среднем за 90 минут) фагоцитируются или перерабатываются особым типом клеток – макрофагами, либо соседними клетками, минуя развитие воспалительной реакции. Одной из основных функций апоптоза является уничтожение дефектных (повреждённых, мутантных, инфицированных) клеток, которые могут быть причиной развития рака. Апоптоз играет важную роль в развитии эмбриона и поддержании в нормальном состоянии тканей организма.

Рак является результатом нарушения нормальной регуляции клеточного цикла. Когда клетки делятся бесконтрольно и беспорядочно, они накапливают различные генетические дефекты, что, в свою очередь ведет к развитию раковой опухоли.



### Генетические мутации и развитие рака



## Как генетики определяют местоположение гена?

Генетики используют карты, для того чтобы описать местоположение гена на хромосоме. Один тип карты для описания местоположения гена основан на цитогенетических особенностях. Цитогенетическое местоположение гена основано на видимых отличиях в хромосоме при обработке ее определенными химическими реактивами. Точность цитогенетического картирования определяется степенью спирализации хромосом, характером использованной метки и разрешающей способностью микроскопического оборудования. При картировании на стандартных метафазных хромосомах и использовании радиоактивно меченых зондов точность

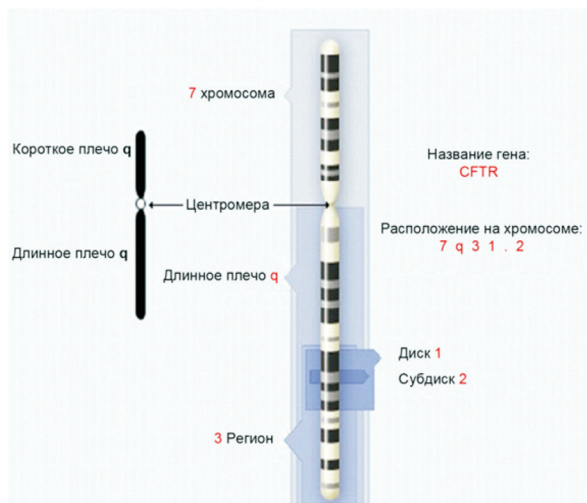
картирования составляет около 5-10 миллионов пар оснований ДНК. При использовании специализированных меток на прометафазных хромосомах точность картирования возрастает в среднем в 5-10 раз (до 1 миллиона п.о.), а при работе со специально приготовленными и растянутыми интерфазными хромосомами может достигать до 50 тыс. п.о.

Другой тип картирования основан на молекулярной локализации и позволяет более точно описать позицию гена на хромосоме. Молекулярное картирование основано на определении последовательности ДНК оснований в хромосоме.

### Цитогенетическое картирование

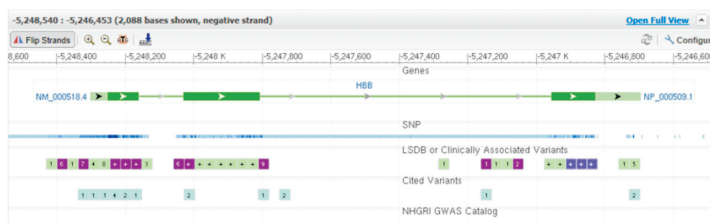
Генетики используют стандартизированный путь для описания цитогенетического местоположения гена. Уже отмечалось, что для более детального и точного исследования хромосом используется метод окраски хромосом специальными красителями, использование которых вызывает образование характерной полосатой структуры. Каждая хромосома имеет уникальную четкую полосатую структуру, а каждая полоска имеет номер, который помогает определить (локализовать) конкретную часть хромосомы (локус). Например, ген бета-гемоглобина (HBB) размещен на хромосоме 11p15.4. Комбинация цифр и букв означает адрес гена на хромосоме. Это означает, что ген HBB расположен на коротком плече (p) хромосомы 11 и находится на 4-й полосе 15-го участка этой хромосомы. Локализация гена муковисцидоза CFTR на длинном плече 7 хромосомы.

Расположение гена на хромосоме



### Молекулярное картирование

Проект генома человека, который был завершен в 2003 году, расшифровал полную последовательность ДНК оснований в каждой хромосоме. Эта информация позволила исследователям указать более точный адрес для большинства генов, чем цитогенетическое картирование. Положение гена определяется достаточно точно (до одного нуклеотида) в масштабе пар оснований. Указывается точное расположение гена на хромосоме, а также указывается его размер. Ниже указана локализация гена HBB методом молекулярного картирования. Информацию о положении генов в хромосоме можно найти по адресу (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene>).



## Что такое семейство генов?

В результате полной дубликации гена образуются две идентичные копии. То, как они будут эволюционировать, зависит от конкретного случая. Эти копии ДНК, например, могут сохранить первичную функцию и предоставят, таким образом, организму способность производить большие количества определенной РНК и/или белка. В другом случае, одна из копий может стать неактивной за счет накопления мутаций и превратиться в лишенный функции псевдоген. Или, что более важно, геновая дубликация может привести к возникновению нового гена. Такое событие произойдет в том случае, если один из дублицированных участков сохранит свою первоначальную функцию, тогда как другой постепенно претерпит такие молекулярные изменения, что со временем станет способен выполнять какую-то новую функцию.

Семейство генов (gene family) - набор генов с близкими последовательностями, возникший в результате копирования предкового гена и последующих изменений в каждом гене семейства в процессе эволюции. Во многих случаях гены семейства кодируют синтез сходных продуктов (например, белков).

Члены генного семейства обычно находятся на одной хромосоме рядом друг с другом. В некоторых случаях какие-нибудь функциональные или нефункциональные члены семейства могут находиться на другой хромосоме.

Число генов в разных семействах у представителей разных видов варьируют от единиц до нескольких сотен. К примеру, число генов гистонов у разных видов в отдельных семействах колеблется от 10 до 1200, генов тРНК — от 6 до 400, генов 5SРНК — от 200 до 24000, генов  $\alpha$ -глобинов — от 1 до 5,  $\beta$ -глобинов — от 2 до 7. К числу белков, кодируемых мультигенными семействами, кроме указанных выше, относятся актины и тубулины, играющие важную роль в подвижности клеток, коллагены соединительной ткани, некоторые белки клеточных мембран и сыворотки крови.

Классификация индивидуальных генов в семейства позволяет исследователям описывать новые гены на основании их сходства с уже известными представителями того или иного семейства. То есть используется сходство нуклеотидной последовательности вновь найденных генов с характерными нуклеотидными последовательностями уже известных генов. Найденное сходство позволяет исследователям предположить функцию белка, кодируемого новым геном.

## *Что такое мутация в гене и как они происходят?*

Мутации в генах — это постоянно происходящие изменения в ДНК последовательности гена. Мутации может быть подвержен как единичный элементарный ДНК блок (ДНК основание) так и большой сегмент хромосомы.

Генетические мутации могут быть приобретены двумя путями: они могут быть получены наследственным путем от родителей или же произойти в течение жизни. Мутации, которые передаются от родителя ребенку, называются наследственными мутациями. Этот тип мутации остается у индивида на всю жизнь в каждой клетке организма.

Мутации, которые произошли уже в яйцеклетке или сперматозоиде, или сразу после оплодотворения называются новыми (de novo) мутациями и будут обнаруживаться во всех клетках организма. De novo мутации могут объяснить генетические заболевания или отклонения у ребенка, при отсутствии семейной истории этого заболевания.

Приобретенные (или соматические) мутации происходят в ДНК индивидуальной клетки в какой-то период времени на протяжении жизни человека. Приобретенные мутации в соматических клетках не могут быть переданы следующему поколению.

Мутации могут также произойти в единичной клетке на стадии раннего эмбриона. Так как все эти клетки делятся во время роста и развития организма, индивид будет иметь часть клеток с мутациями, тогда как другая часть будет без генетических изменений. Такой вариант называется мозаицизмом.

Некоторые генетические изменения очень редки, другие, наоборот, происходят достаточно часто в популяции. Генетические изменения, которые происходят более чем у 1% популяции, называются полиморфизмами и характеризуют нормальную вариабельность ДНК в популяции. Полиморфизм ответственен за множество нормальных отличий между людьми, таких как цвет глаз, волос и группа крови. Хотя множество полиморфизмов не имеют отрицательного эффекта на персональное здоровье, некоторые из этих вариаций могут влиять на риск развития определенных заболеваний.

## *Как мутации в гене могут повлиять на здоровье человека?*

Нормальное функционирование каждой клетки зависит от тысячи белков, которые должны быть в нужном месте в нужное время. Иногда мутации в генах не позволяют одному или нескольким белкам работать должным образом. Внося изменения в ген, мутация тем самым меняет инструкцию для синтеза белка таким образом, что белок перестает функционировать правильно или вообще не синтезируется. Когда мутация нарушает структуру белка, который выполняет важную функцию в организме, нарушается нормальное развитие организма или же появляются медицинские отклонения. Такие изменения, обусловленные мутацией в одном или нескольких генах, называют генетическими отклонениями.

В некоторых случаях мутации в генах имеют настолько тяжелые последствия, что они предотвращают развитие эмбриона. Эти изменения происходят в генах, которые участвуют в контроле ранних стадий развития эмбриона, и поэтому их повреждение нарушает нормальное развитие эмбриона. Так как эти мутации имеют достаточно серьезный эффект, их существование несовместимо с жизнью.

Важно, что гены сами по себе не вызывают заболевания – генетические отклонения вызывают мутации, которые нарушают функцию генов. Для примера, когда кто-то говорит, что некто имеет ген муковисцидоза, обычно подразумевается: мутированная (измененная) версия гена муковисцидоза, которая и является причиной заболевания.

## *Действительно ли все мутации в генах влияют на здоровье человека?*

Нет, только маленький процент мутаций вызывает генетические отклонения – большинство мутаций не оказывают никакого влияния на развитие и здоровье. Для примера: некоторые мутации изменяют нуклеотидную последовательность гена, но не изменяют функцию белка, созданного по его инструкции. Часто мутации, которые могут вызвать генетические отклонения, исправляются определенным типом ферментов перед тем как ген будет экспрессирован (перед синтезом белка).

Каждая клетка имеет несколько механизмов узнавания и исправления ошибок (мутаций) в ДНК. Так как ДНК может быть повреждена или мутирована различными воздействиями (например: радиация, воздействие химикатов и т.п.), то механизм исправления ДНК ошибок является важным звеном в защите организма от генетических заболеваний.

Очень небольшой процент всех мутаций в действительности имеет положительный эффект. Эти мутации ведут к новой версии белков, которые помогают организму и его последующим поколениям лучше адаптироваться к изменению окружающей среды. Для примера, полезные мутации могут привести к тому, что белок будет защищать организм от новых штаммов бактерий.

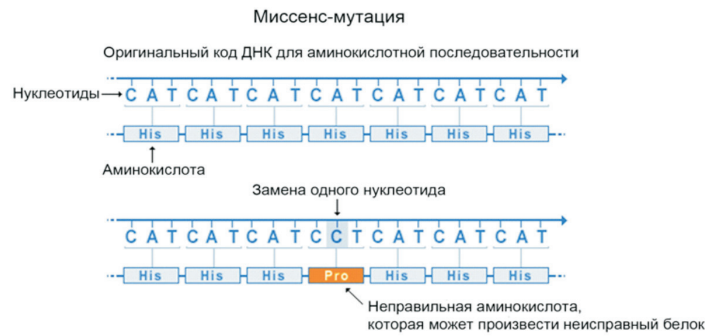
## *Какие типы мутаций в генах возможны?*

Последовательность гена в ДНК может быть изменена несколькими путями. Мутации в генах оказывают разный эффект на здоровье и зависят от того, в каких генах они произошли и изменяется ли функция этих белков.

### **Выделяют следующие типы мутаций:**

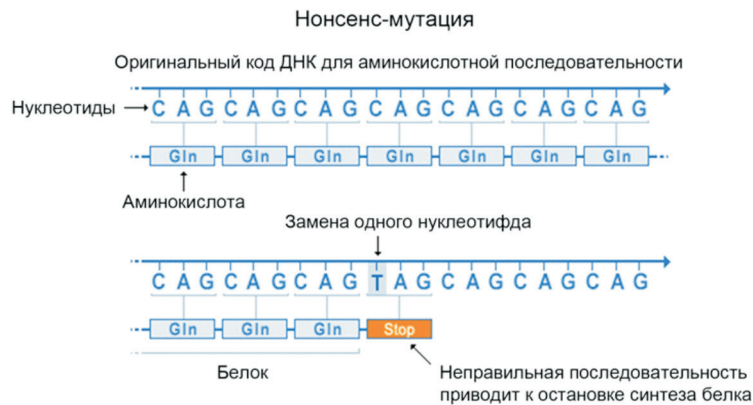
#### **Миссенс-мутации**

Этот тип мутаций обусловлен заменой одного ДНК-основания на другое (например замена Т на С, или Г на А), в результате чего происходит замена одной аминокислоты на другую в белке, кодируемом этим геном.



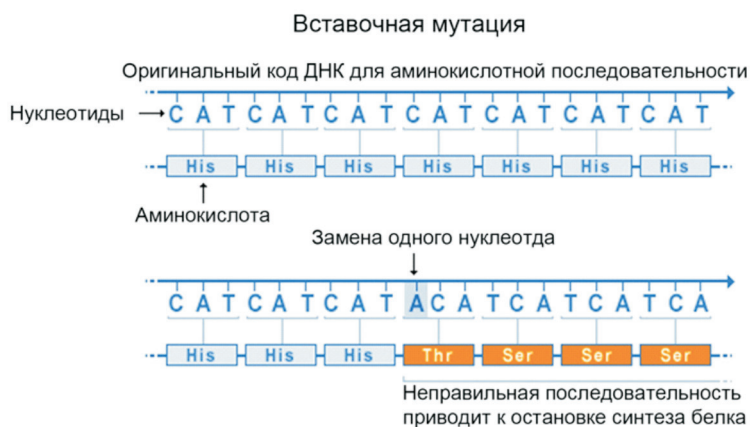
### Нонсенс-мутации

Нонсенс-мутации также обусловлены заменой одного ДНК-основания на другой. Однако такая замена приводит к ранней остановке синтеза белка. В результате синтезируется короткий белок, который может функционировать ненадлежащим образом или вообще не будет функционировать.



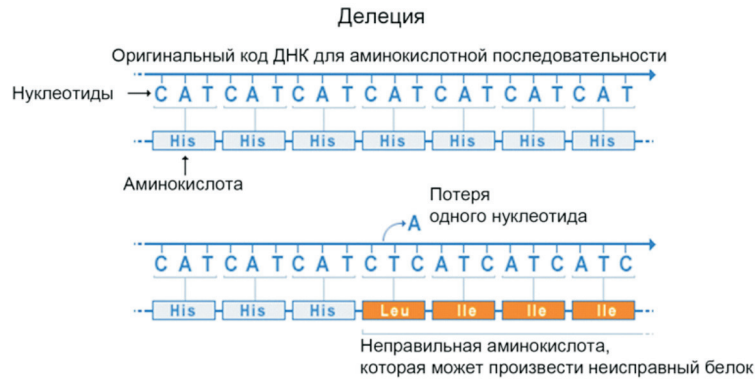
### Вставки, инсерции

Вставка одного или нескольких нуклеотидов изменяет количество ДНК-оснований в гене. В результате синтезируемый белок, который кодируется этим геном, может функционировать ненадлежащим образом.



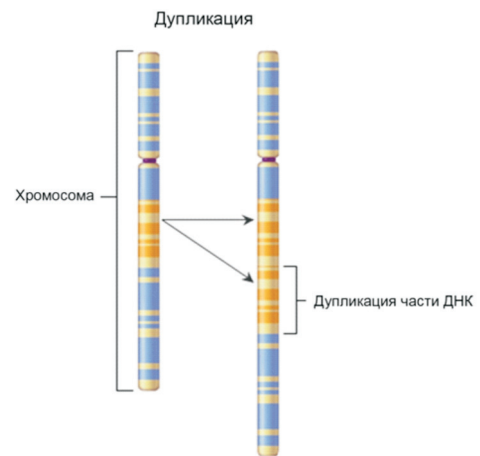
## Делеции

Потеря одного или нескольких нуклеотидов в последовательности гена. Делеции могут приводить к изменению функции синтезируемого белка, кодируемого геном, в котором произошла делеция.



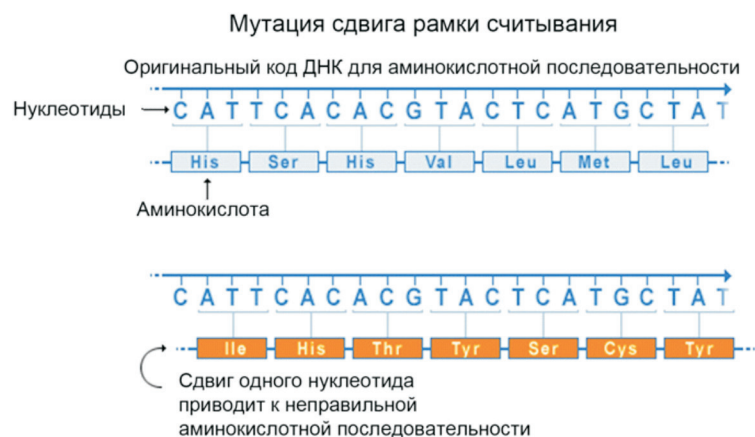
## Удвоение, дубликации

Мутация, нарушающая структуру хромосом, представляет собой удвоение участка хромосомы, содержащего гены. Этот тип мутации может изменять функцию синтезируемого белка.



## Мутации со сдвигом рамки считывания

Этот тип мутации, когда вставка, или делеция ДНК оснований приводит к изменению последовательности считывания синтезируемого белка на рибосоме. Открытая рамка считывания (ОРС, Open Reading Frame, ORF) — последовательность нуклеотидов в составе ДНК или РНК, потенциально способная кодировать белок. Основным параметром наличия ORF служит отсутствие стоп-кодонов (в большинстве случаев — TAA, TGA и TAG) на достаточно продолжительном участке последовательности после стартового кодона (в подавляющем случае ATG). Рамка считывания состоит из групп по три нуклеотида, каждый из которых кодирует одну аминокислоту. Мутации сдвига рамки нарушают группировку этих оснований и меняют последовательность кодирования аминокислот. В результате синтезируемый белок обычно нефункционален.





## Может ли изменение количества генов повлиять на здоровье человека?

Люди имеют две копии большинства генов — по одной копии от каждого из родителей. В некоторых случаях количество копий гена варьирует, то есть индивид может родиться с одной, тремя и более копиями одного гена. Менее редко когда один или несколько генов могут исчезнуть из генома. Эти случаи называются вариации числа копий (англ. Copy number variation, CNV) — отличие индивидуальных ДНК последовательностей организма по числу копий. Вариации числа копий являются результатом инсерций, делеций и дупликаций больших сегментов ДНК. Эти сегменты достаточно большие, и включают гены. Вариации числа копий могут влиять на активность генов и функции организма.

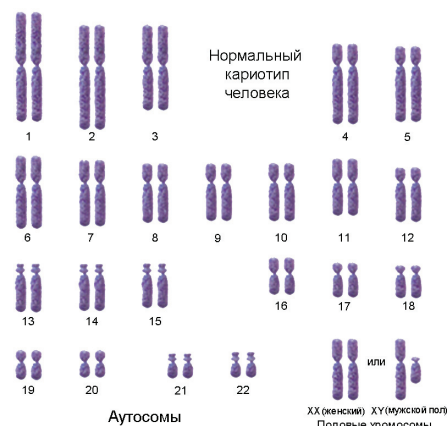
Вариации числа копий генов занимают значительную часть генетических различий между людьми. Более 10 % ДНК человека отличаются между людьми вариацией числа копий генов. Тогда как большая часть этих вариаций никак не влияет на здоровье, некоторые CNV повышают риск развития заболевания и изменяют ответ организма на лекарства. В будущем исследователи будут фокусироваться на вариациях числа копий в различных участках генома человека и изучать их вклад в различные типы заболеваний.

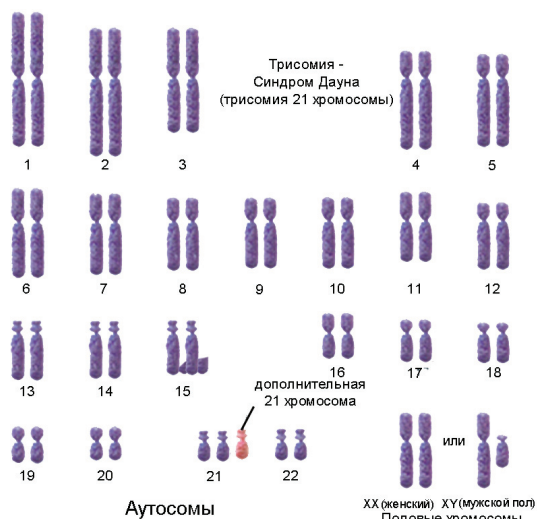
## Может ли изменение количества хромосом повлиять на развитие заболеваний и здоровье человека?

Клетки человека в норме содержат 23 пары хромосом, всего 46 хромосом в каждой клетке. Изменение числа хромосом может быть причиной проблем, связанных с ростом, развитием и функционированием систем организма. Эти изменения могут происходить в ходе формирования половых клеток (яйцеклетки и сперматозоидов), на ранних стадиях развития эмбриона или в некоторых клетках после рождения. Потеря или увеличение хромосом от стандартного количества (46) называется анеуплоидией.

Наиболее распространенной формой анеуплоидии является трисомия, или наличие лишней хромосомы в клетках (три копии определенной хромосомы в клетке вместо двух копий в норме). Синдром Дауна является примером трисомии по 21 хромосоме в каждой клетке, то есть эти пациенты имеют три копии 21 хромосомы, а всего 47 хромосом на клетку.

Моносомия, или потеря одной хромосомы в клетке — другой вид анеуплоидии. Пациенты с моносомией имеют только одну копию определенной хромосомы вместо двух копий в норме. Синдром Тернера является примером такой патологии. Женщины с синдромом Тернера обычно имеют только одну копию X-хромосомы в каждой клетке, а всего 45 хромосом в клетке.





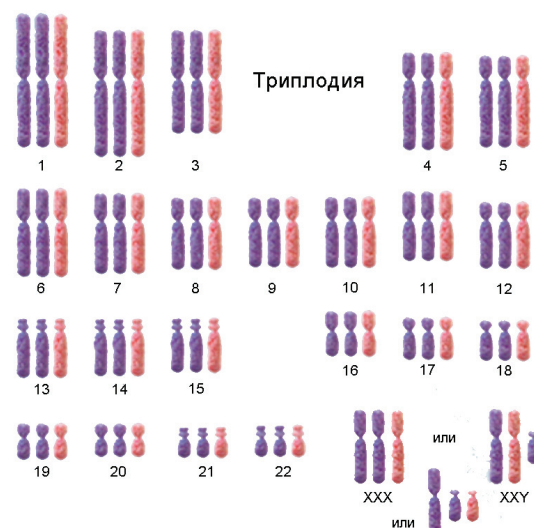
Очень редко, клетка содержит избыток полного набора хромосом. Клетки с дополнительным набором хромосом, всего 69 хромосом на клетку, называют триплоидными. Клетки с двумя дополнительными наборами хромосом, всего 94 хромосомы, называют тетраплоидными.

Условия, когда каждая клетка имеет дополнительный набор хромосом, несовместимы с жизнью.

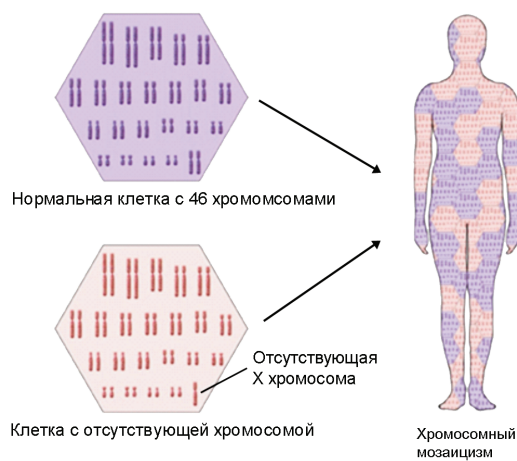
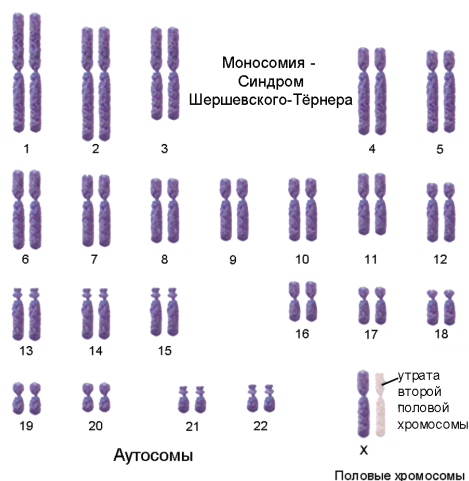
В некоторых случаях изменение числа хромосом может происходить только в определенных клетках. Явление, когда у индивида две или более клеточные популяции с различным набором хромосом, называют хромосомным мозаицизмом.

Хромосомный мозаицизм может произойти вследствие ошибок при делении клеток. Наиболее распространенная ситуация, когда некоторые клетки имеют лишнюю хромосому или, наоборот, недостаток хромосомы (всего 45 или 47 хромосом на клетку), тогда как остальные клетки имеют нормальный набор из 46 хромосом.

Мозаицизм синдрома Тернера может быть примером такой ситуации. У женщин с таким синдромом некоторые клетки имеют 45 хромосом, так как отсутствует одна копия X-хромосомы, тогда как остальные имеют обычный набор хромосом. Поэтому при мозаицизме классические признаки синдрома Тернера могут отсутствовать, преобладают его стертые формы.



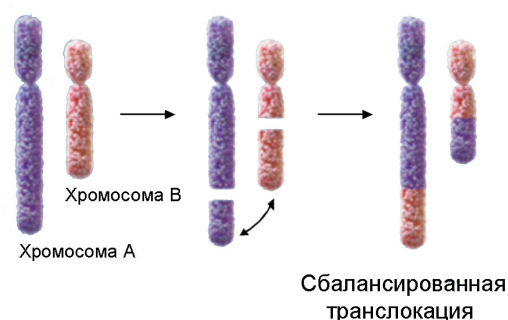
Множество раковых клеток также имеют различное количество хромосом. Эти изменения не являются наследственными, они могут происходить в соматических клетках в ходе роста и размножения опухолевых клеток.



## Могут ли изменения структуры хромосомы повлиять на здоровье человека?

Изменения структуры хромосом могут вызвать проблему с ростом, развитием и функционированием организма. Эти изменения могут затрагивать множество генов на хромосоме и, таким образом, нарушать нормальный синтез белков. Структурные изменения могут происходить в ходе формирования яйцеклетки или сперматозоидов, в раннем периоде эмбрионального развития и в любой клетке после рождения.

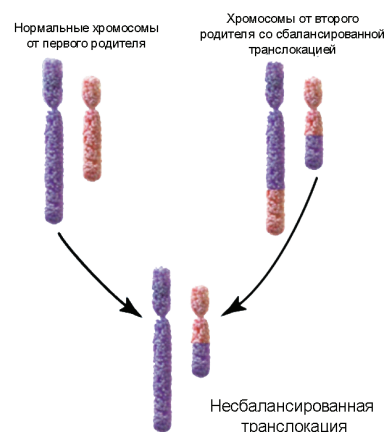
Участки ДНК могут быть перегруппированы внутри одной хромосомы или перенесены на другую хромосому. Эффект структурных перестроек зависит от их размера и местоположения. Некоторые изменения могут быть причиной медицинских проблем, тогда как остальные могут вообще не оказывать никакого эффекта на здоровье.



### Структурные изменения в хромосоме.

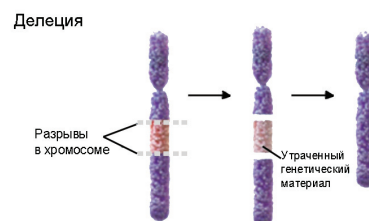
#### Транслокации

При транслокации часть хромосомы соединяется с другой частью такой же или отличной от нее хромосомы. Это приводит к изменению последовательности расположенных на хромосомах генов и может явиться причиной развития серьезных генетических заболеваний, например, хронической миелоидной лейкемии. Транслокация может быть сбалансированной, когда не происходит потеря генетического материала клеткой. Если происходит потеря или утрата генетического материала, то эта транслокация описывается как несбалансированная.



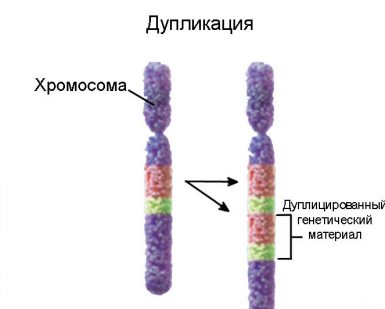
#### Делеции

Делеции — хромосомные перестройки, при которых происходит потеря участка хромосомы. Делеции могут быть большими и малыми, и могут происходить в любом месте хромосомы.



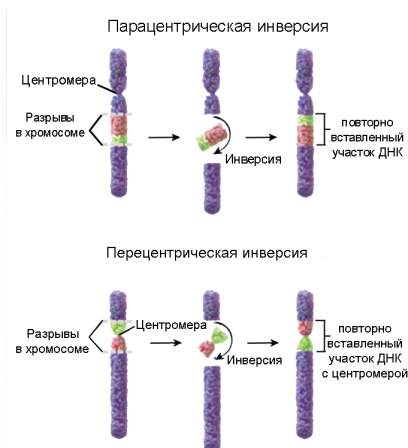
#### Дупликации

Удвоение происходит тогда, когда часть хромосомы копируется много раз. Этот тип хромосомных изменений приводит к появлению лишних копий генетического материала в удвоенном сегменте.



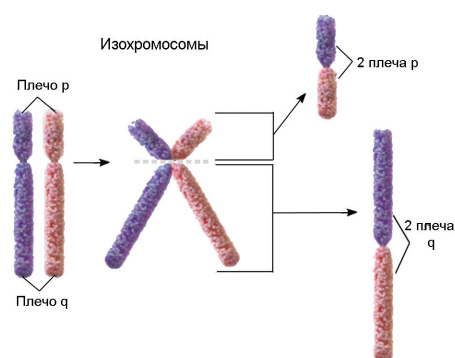
## Инверсии

Перестройки хромосом, связанные с поворотом хромосом на 180 градусов. Генетический материал при этом может и не быть потерян. Классифицируют пара- и перичентрические инверсии. В случае парацентрической инверсии происходят два разрыва хромосом, оба по одну сторону от центromеры. Участок между точками разрыва поворачивается на 180 градусов. При перичентрической инверсии точки разрыва расположены по обе стороны от центromеры.



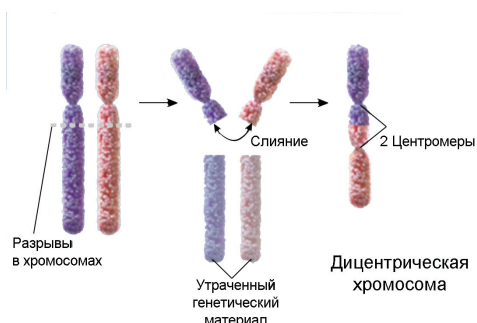
## Изохромосомы

Изохромосомы - это хромосомы с двумя идентичными плечами. Вместо одного длинного (q) плеча и одного короткого (p) плеча изохромосомы имеют два длинных плеча или два коротких. В результате эти неправильные хромосомы имеют лишнюю копию некоторых генов и отсутствие остальных генов.



## Дицентрические хромосомы

В противоположность нормальным хромосомам, которые имеют одну центromеру (центromера - участок хромосомы, характеризующийся специфической последовательностью нуклеотидов и структурой). Дицентрическая хромосома имеет две центromеры. Эта структура нестабильна и часто сопровождается потерей генетического материала.



## Могут ли изменения митохондриальной ДНК повлиять на развитие и здоровье.

Митохондрии - это структуры внутри клеток, которые участвуют в превращении энергии в форму, доступную для клетки. Хотя большая часть ДНК упакована в хромосомы внутри ядра, митохондрии также имеют небольшое количество собственной ДНК (также известной как митохондриальная ДНК или мтДНК). В некоторых случаях наследственные изменения в митохондриальной ДНК могут вызвать проблемы с ростом, развитием и функционированием организма человека. Эти мутации нарушают способность митохондрий вырабатывать эффективно энергию для клетки.

Изменения, вызванные мутациями в митохондриальной ДНК, часто влияют на множество органов человека. Этот эффект наиболее значительно отражается на органах и тканях, которые требуют много энергии (сердце, мозг и мышцы). Наиболее частые проблемы в результате мутаций в митохондриальной ДНК – слабость мышц, затруднения с движением, диабет, почечная недостаточность, снижение интеллектуальных способностей (деменция), дефекты зрения и т.п.

В митохондриальной ДНК также могут происходить соматические мутации, которые не являются наследственными. Соматические мутации происходят в ДНК определенных клеток в течение всей жизни индивида и обычно не передаются следующим поколениям. Так как митохондриальная ДНК имеет ограниченную способность для исправления самой себя при ее повреждении, эти мутации имеют тенденцию накапливаться в течение долгого времени. Часть этих соматических мутаций в митохондриальной ДНК ассоциирована с некоторыми формами рака и увеличивает риск развития заболеваний, связанных с возрастом, таких как инфаркт миокарда, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Кроме того, исследователи предполагают, что накопление этих мутаций в течение всей жизни индивида может также иметь значение в процессе старения.

## ***Что такое комплексные или мультифакториальные заболевания?***

Исследователи находят все больше и больше доказательств, что все заболевания имеют генетический компонент. Такие расстройства, как серповидноклеточная анемия и муковисцидоз, обусловлены мутациями в одном гене. Причина множества других заболеваний более сложная. Общая медицинская проблема таких заболеваний как инфаркт миокарда, диабет и ожирение в том, что они не имеют одной генетической причины – более вероятно, что они ассоциированы с эффектом множества генов в комбинации с образом жизни и условиями окружающей среды. Заболевания, развитие которых обусловлено множеством факторов, называют комплексными, или мультифакториальными, заболеваниями.

Хотя комплексные заболевания часто имеют семейную историю, то есть одно и то же заболевание часто встречается в нескольких поколениях одной семьи, тем не менее, эти заболевания не имеют четкой наследственной компоненты. Это затрудняет определение индивидуального риска наследования или передачи этих заболеваний. Комплексные заболевания также достаточно трудно изучать и лечить, так как специфические факторы, которые могут быть причиной большинства этих заболеваний не идентифицированы. Однако, в ближайшее время исследователи предсказали, что они будут способны найти основные гены, вклад которых наиболее значим для большинства распространенных сложных заболеваний.

## ***Какую информацию может дать статистика для генетики?***

Статистические данные могут дать общую информацию о распространенности заболевания, о количестве людей, страдающих этим заболеванием, или о том, насколько вероятно, что у индивида разовьется заболевание. Статистика не является персонализированной, однако она построена на оценке групп людей. Принимая во внимание, что у индивида есть семейная история заболевания, медицинская история, а также другие факторы, генетики могут помочь интерпретировать данные статистики для каждого пациента.

**Некоторые статистические термины, которые широко используются для описания генетических рисков заболеваний**

| <b>Термин</b>           | <b>Формулировка</b>  | <b>Пример</b>   |
|-------------------------|--|---|
| Охват, встречаемость    | Встречаемость мутации в гене или генетическое отклонение - количество людей, которые родились с мутацией или указанным заболеванием в указанной группе в год. Охват часто пишется в форме “1 на [число]” или как общее количество рожденных  | Около 1 на 200 тыс. людей в Казахстане рождаются с синдромом А каждый год.<br><br>Приблизительно 15 тыс. младенцев с синдромом В родились в прошлом году в мире |
| Распространенность      | Распространенность мутации - общее количество людей в указанной группе в данное время, кто имеет мутацию или отклонение. Этот термин включает как впервые диагностированные, так и установленные случаи заболеваний людей любого возраста. Распространенность часто пишется “1 на [число]” или как общее количество число людей с данным заболеванием                | Приблизительно 1 на 100 тыс. человек в Казахстане имеют синдром А в настоящее время. Около 100 тыс. детей в мире имеют синдром В в настоящее время              |
| Смертность              | Смертность - это количество смертей от указанного заболевания в указанной группе в год. Смертность обычно указывается как общее количество смертей в год   | Приблизительно 12 тыс. человек в мире умерло с синдромом С в 2003 году  |
| Жизненный риск развития | Жизненный риск - средний риск развитие специфического заболевания в некоторый период жизни. Жизненный риск часто указывают как процент или как “1 на [число]”. Важно помнить, что ежегодный риск или десятилетний риск намного ниже, чем жизненный риск. В дополнение: другие факторы могут увеличивать или снижать персональный риск по сравнению со средним числом | Приблизительно у 1 % процента людей в Казахстане развивается заболевание Д в течение все жизни. Риск развития заболевания Д составляет 1 на 100                 |

**Как обозначаются генетические отклонения и**

## гены?

### Наименование генетических отклонений

Генетические заболевания не называют одним стандартным способом (в отличие от генов, которым присваиваются официальное название и символ специальным комитетом). Врачи, которые наблюдают семьи со специфическими отклонениями, часто являются первыми, кто предлагает название. Рабочая группа экспертов может позже пересмотреть название заболевания, чтобы улучшить его полноценность. Название заболеваний с генетической компонентой является важным моментом, потому что оно позволяет точно и эффективно определять особенности заболевания, которые, в конечном счете, помогут исследователям находить новые подходы к лечению. Название генетического заболевания часто получается из одного или комбинации следующих источников:

- основной генетический или биохимический дефект, который вызывает заболевание (например, дефицит альфа-1 антитрипсина);
- один или более главных признаков или симптомов заболевания (например, серповидноклеточная анемия);
- части тела, затронутого заболеванием (например, ретинобластома);
- имя врача или исследователя, часто первый человек, который описал заболевание (например, синдром Марфана, назван в честь доктора Antoine Bernard-Jean Marfan);
- географическая область (например, семейная средиземноморская лихорадка, которой были подвержены в основном люди, проживающие около Средиземного моря);
- имя пациента или семьи с заболеванием (например, амиотрофический латеральный склероз, который также называют болезнью Лу Герига, имя бейсболиста, имевшего данное заболевание).

Заболевания, названные в честь определенного человека или места, называют эпонимами. Как правило, медицинские генетики используют неприязнительную форму, например, болезнь Альцгеймера.

### Наименование генов

Для каждого известного гена официальное название и символ присваиваются HUGO комитетом (<http://www.genenames.org/>) (HGNC). HGNC - некоммерческая организация, финансируемая Медицинским советом Великобритании и Национальным институтом здоровья США. Комитет присвоил имена более чем 13 000 из 20 000 - 25 000 генов человека.

В ходе исследования гены часто приобретают несколько дополнительных названий и символов.

# НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

## Что означает, если все члены моей семьи страдают одним и тем же заболеванием?

Особенностью некоторых болезней является то, что этим заболеванием страдают несколько членов одной семьи. Некоторые заболевания, которыми страдают члены одной семьи, обусловлены генетическими мутациями, способными передаваться по наследству (от родителей детям). Другие заболевания, которым также подвержены члены одной семьи, могут быть не связаны с мутациями в одном гене. Для развития этих заболеваний необходима комбинация внешних факторов, таких как питание или комбинация генетических и внешних факторов.

Однако не так-то легко определить имеет ли заболевание в семье наследственную природу или нет. Для этого медицинские генетики обращают внимание на семейную историю индивида (состояние здоровья индивида и членов семьи). Медицинский генетик обычно задает вопросы о здоровье членов семьи в нескольких поколениях, обычно первой, второй и третьей степени родства.

| Степень родства        | Пример   |
|------------------------|--|
| Первая степень родства | Родители, дети, братья и сестры                                |
| Вторая степень родства | Бабушка и дедушка, тети и дяди, племянницы и племянники, внуки |
| Третья степень родства | Двоюродные братья  |

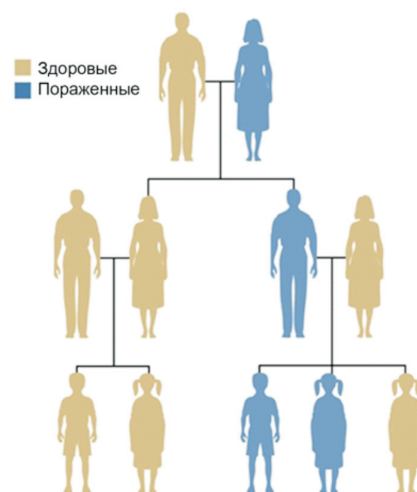
Некоторые заболевания наблюдаются более чем в одном поколении.

## Почему так важно знать медицинскую историю семьи?

Медицинская история семьи – это информация о состоянии здоровья индивида и его близких родственников (обычно медицинские карты). Полная история заболевания включает информацию о трех поколениях родственников, включая детей, братьев и сестер, родителей, дядей и тетей, племянников и племянниц, внуков, дедушек и бабушек и двоюродных братьев и сестер.

На развитие заболевания влияет много факторов, включая генетический компонент, внешнюю среду и образ жизни. Вместе эти факторы дают ключ к диагнозу заболевания, которому подвержены члены этой семьи. Выявляя особенности заболевания среди родственников, медицинский генетик может установить индивидуальный риск развития заболевания, а также вероятность этого заболевания у других членов семьи или вероятность его наследования. Изучение семейной истории может выявить индивида с высоким риском развития таких распространенных заболеваний, как инфаркт миокарда, высокое давление крови, диабет и определенные типы рака. Развитие этих комплексных заболеваний

Заболевание, поражающее членов семьи





обусловлено комбинацией генетических факторов, внешних условий и образом жизни. Семейная история также может дать информацию о развитии более редких заболеваний, вызванных мутацией в одном гене, таких как муковисцидоз и серповидноклеточная анемия.

Хотя семейная история позволяет получить информацию о риске развития специфического заболевания, наличие родственников с генетическими заболеваниями не означает, что у индивида непременно разовьется это заболевание. С другой стороны, отсутствие у индивида семейной истории какого-либо заболевания не означает, что у него нет риска развития этого заболевания.

Если семейная история заболевания хорошо известна, то можно предпринять меры, для того, чтобы снизить риск развития заболевания. Для людей с повышенным риском развития определенных типов рака медицинские генетики могут рекомендовать более часто проходить обследование (маммография или колоноскопия) с более раннего возраста. Медицинские генетики также могут предложить проходить более часто обследование или тестирование людям из семей, члены которых страдают определенными заболеваниями. Кроме того, изменения образа жизни, такие как здоровая диета, регулярное обследование и отказ от курения, помогают большинству людей снизить их шансы развития заболеваний, связанных с сердечнососудистой системой или другими распространенными жалобами.

Наиболее легкий путь получить информацию о семейной истории – это разговор с родственниками об их здоровье. Имеют ли они какие-нибудь жалобы на здоровье и как часто? Семейная консультация - это возможность сбора полной информации о здоровье членов семьи. Кроме того, медицинские карты здоровья членов семьи могут завершить картину. Важно пополнять такую информацию и регулярно ее передавать медицинским генетикам.

## Как наследуются генетические заболевания?

Некоторые генетические заболевания обусловлены мутациями в одном гене. Эти генетические заболевания обычно наследуются по одному из следующих вариантов.

| Тип наследования      | Описание   | Пример                               |
|-----------------------|--|--------------------------------------|
| Аутосомно-доминантный | Одной мутированной (измененной) копии гена от одного из родителей достаточно, для того, чтобы у ребенка проявилось аутосомно-доминантное заболевание. У каждого индивида с заболеванием обычно один из родителей имеет такое же заболевание. Аутосомно-доминантное заболевание встречается в каждом поколении семьи с этим заболеванием. | Болезнь Хантингтона, нейрофиброматоз |

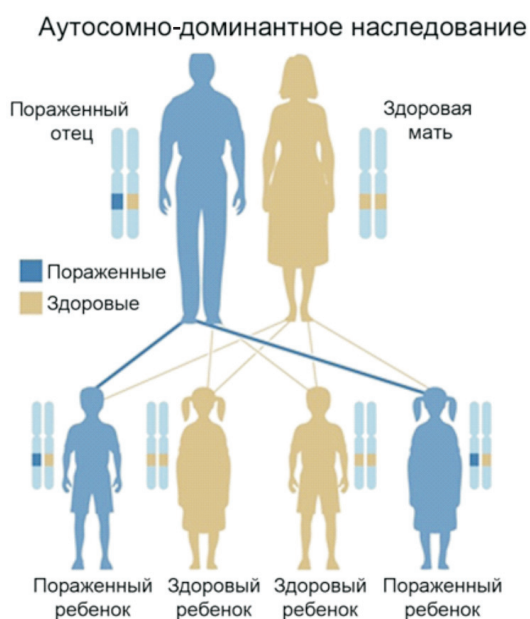
|                                     |   |   |
|-------------------------------------|---|---|
| <p>Аутосомно-рецессивный</p>        | <p>Две мутированные копии гена (по одной от каждого родителя) должны присутствовать у ребенка, чтобы проявилось аутосомно-рецессивное заболевание. Обычно у индивида с заболеванием, родители не страдают этим заболеванием, так как каждый имеет только одну копию мутированного гена. Аутосомно-рецессивное заболевание обычно не проявляется в каждом поколении семьи с этим заболеванием</p>  | <p>Муковисцидоз, Серповидноклеточная анемия</p>       |
| <p>X-сцепленный доминантный тип</p> | <p>X-сцепленный доминантный тип заболевания связан с мутированным геном, который локализуется в X-хромосоме. Женщины более часто подвержены заболеваниям, сцепленным с X-хромосомой, так как одной измененной и одной нормальной копии достаточно, чтобы заболевание проявилось. Если мужчина унаследовал измененную копию X-хромосомы, то у него проявится заболевание, так как у мужчин только одна X-хромосома. У больных женщин вероятность рождения больного ребенка составляет 50% и одинакова для дочерей и сыновей. У больного мужчины все дочери будут больны, а все сыновья будут здоровы</p> | <p>Фрагильная X-хромосома</p>                         |
| <p>X-сцепленный рецессивный тип</p> | <p>X-сцепленный рецессивный тип заболевания также связан с мутацией в гене, который локализуется в X-хромосоме. Мужчины более часто подвержены этому заболеванию, чем женщины, так как они имеют только одну копию X-хромосомы. В основном поражаются этим типом заболевания мужчины - родственники по материнской линии. У больного отца все сыновья будут здоровы, а все дочери будут носительницами X-сцепленного рецессивного заболевания и могут передать его своим сыновьям.</p>  | <p>Гемофилия</p>                                      |
| <p>Кодоминантный тип</p>            | <p>При кодоминантном типе наследования две различных версии (аллели) гена могут экспрессироваться, и каждая версия синтезирует немного отличающиеся белки. Оба аллеля влияют на проявление заболевания</p>  | <p>ABO группа крови, дефицит альфа-1 антитрипсина</p> |

|                             |   |  |
|-----------------------------|---|--|
| <p>Митохондриальный тип</p> | <p>Этот тип наследования, также известный как материнское наследование, связан с генами, локализованными в митохондриальной ДНК. Поскольку только митохондрии яйцеклеток используются в эмбрионе, то только женщины могут передавать митохондриальные мутации своим детям. Заболевания вследствие мутаций в митохондриальной ДНК, могут проявляться в каждом поколении семьи и могут затрагивать и мужчин, и женщин</p> | <p>Наследственная оптическая нейропатия Лебера</p> |
|-----------------------------|---|--|

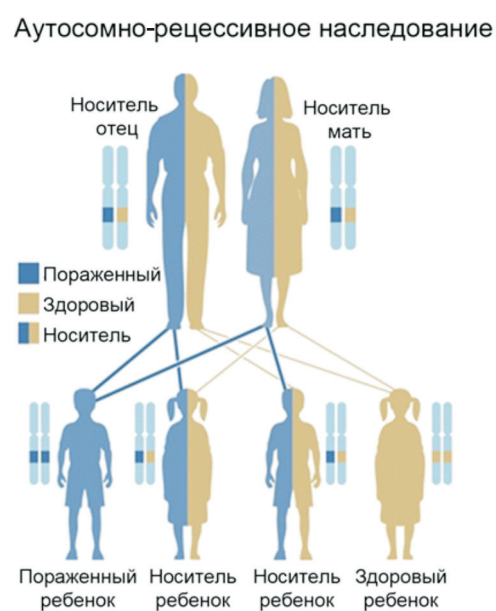
Множество других заболеваний вызваны комбинацией эффектов нескольких генов или взаимодействием генов и окружающей средой. Такие заболевания более трудно анализировать, так как их генетическая причина часто не ясна, и их тип наследования невозможно классифицировать ни по одному из описанных типов. Примерами таких заболеваний, вызванных множеством генов или взаимодействием гена и среды, могут быть болезни сердечнососудистой системы, диабет, шизофрения и определенные типы рака.

Заболевания, обусловленные изменениями структуры или количества хромосом, также не наследуются ни по одному из типов, описанных выше.

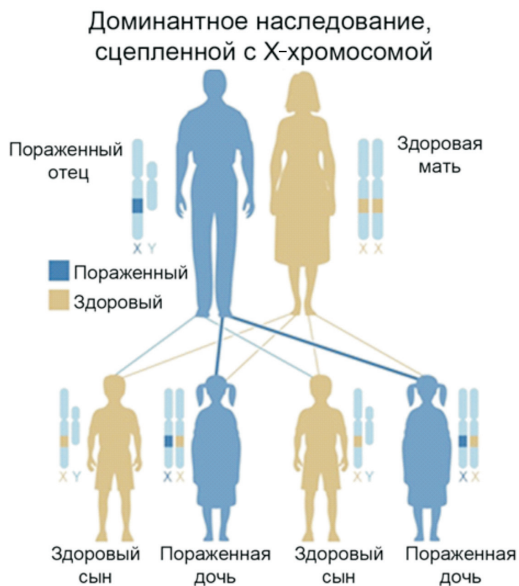
В этом примере, у мужчины с аутосомно-доминантным типом наследования, два пораженных ребенка и два здоровых.



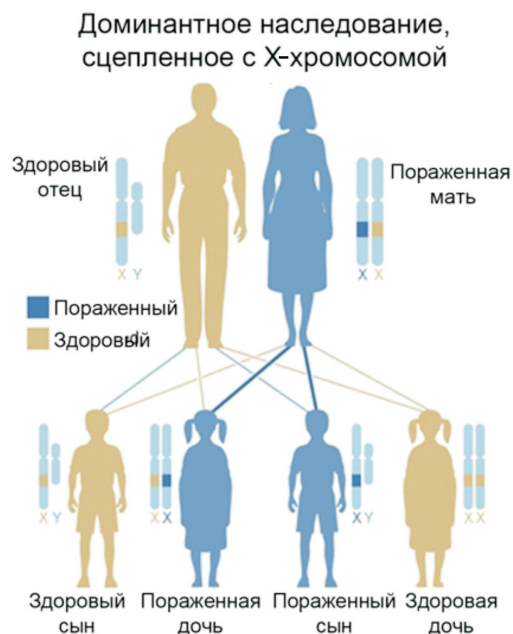
В этом примере два родителя с аутосомно-рецессивным заболеванием, имеют по одной копии измененного гена (гена с мутацией) и по одной нормальной копии этого гена. В семье один ребенок с проявлением заболевания и три здоровых, но два из них имеют по одной копии мутированного гена (носители).



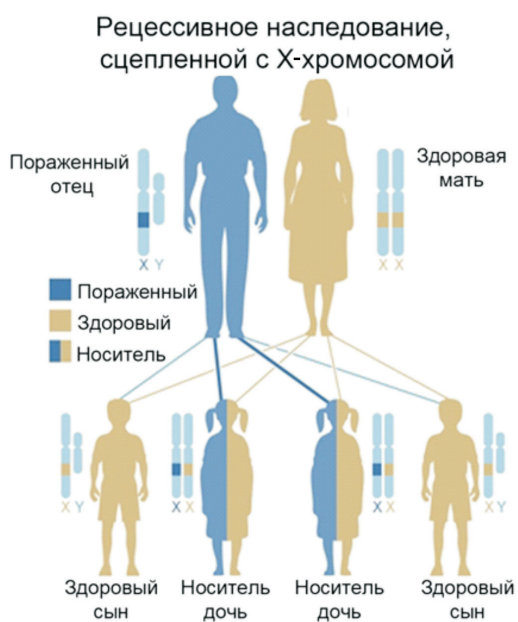
В этом примере у мужчины с X-сцепленным доминантным заболеванием две дочери с этим же заболеванием и два здоровых сына.



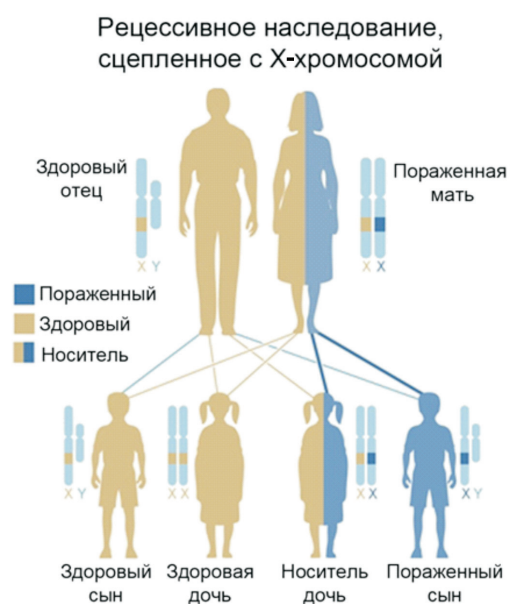
В этом примере у женщины с X-сцепленным типом заболевания дочь и сын с таким же заболеванием, и здоровые сын и дочь.



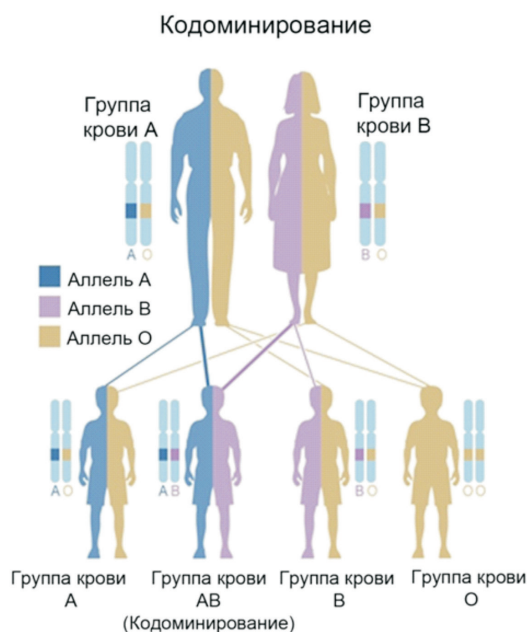
В этом примере у мужчины с X-сцепленным рецессивным заболеванием две здоровые дочери, у которых по одной копии мутированного (измененного) гена, и два здоровых сына, у которых нет мутаций.



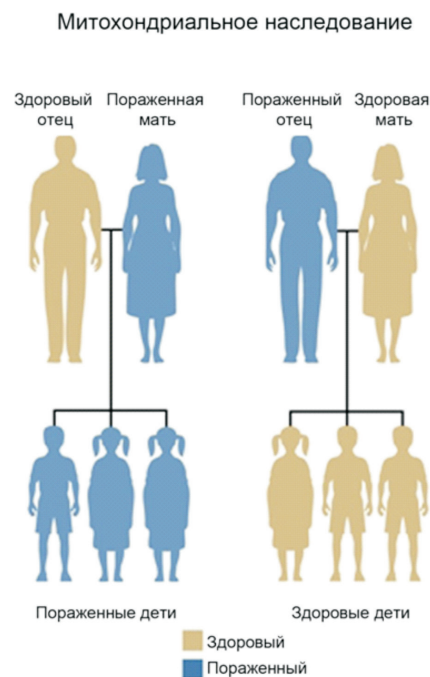
В этом примере здоровая женщина имеет одну копию мутированного (измененного) гена, обуславливающего X-сцепленное рецессивное заболевание. У нее один сын с заболеванием, здоровая дочка с одной копией мутированного гена и двое здоровых детей, у которых нет мутаций.



ABO группа в крови – главная система классификации крови человека. Группа крови AB наследуется по кодоминантному признаку. В этом примере у отца с группой крови A и матери с группой крови B четверо детей, каждый из которых имеет разную группу крови: A, AB, B и O.



В семье, где мать с заболеванием, вызванным мутацией в митохондриальной ДНК, и здоровый муж, будут только больные дети. В семье, где отец с заболеванием, обусловленным мутацией в митохондриальной ДНК, и здоровая мама, все дети здоровы.



***Если генетическое заболевание характерно для членов моей семьи, то какова вероятность, что мои дети тоже будут иметь это заболевание?***

Когда генетическое заболевание диагностировано в семье, члены семьи часто хотят знать вероятность того, что у них или у их детей разовьется это заболевание. Этот риск будет трудно предсказать в некоторых случаях, потому что много факторов влияет на возможность развития генетического заболевания у человека. Один из главных факторов - тип наследования измененного гена. Например:

- **Аутосомно-доминантный тип наследования:** в этом случае индивид имеет 50-процентный шанс на передачу измененного гена каждому ребенку. Шанс, что ребенок не получит измененный ген, также составляет 50 процентов.
- **Аутосомно-рецессивный тип наследования:** здоровые мужчина и женщина с этим типом заболевания (несут по одной копии измененного гена, носители) имеют 25-процентный шанс в каждой беременности родить ребенка с признаками этого типа заболевания. Шанс в каждой беременности родить здорового ребенка (носителя) составляет 50 процентов, и шанс, что ребенок не будет иметь никаких отклонений беспорядка и не будет носителем, 25 процентов.
- **X-сцепленное доминантное наследование:** шанс на передачу X-сцепленного доминантного заболевания различается между мужчинами и женщинами, потому что мужчины имеют одну X-хромосому и одну Y-хромосому, в то время как женщины имеют две X-хромосомы. Мужчина передает свою Y-хромосому всем своим сыновьям и свою X хромосому всем своим дочерям. Поэтому сыновья мужчины с X-сцепленным доминантным

заболеванием не будут поражены этим заболеванием, но все его дочери унаследуют это заболевание. Женщина передает одну или другую из ее X-хромосом каждому ребенку. Поэтому женщина с X-сцепленным доминантным заболеванием имеет 50-процентный шанс родить дочь или сына с данным заболеванием в каждой беременности.

- **X-сцепленное рецессивное наследование:** из-за различия в половых хромосомах вероятность передачи X-сцепленного рецессивного заболевания также будет различаться между мужчинами и женщинами. Сыновья мужчины с X-сцепленным рецессивным заболеванием будут здоровы, а его дочери будут нести одну копию измененного гена. В каждой беременности женщина, у которой X-сцепленное рецессивное заболевание, имеет 50-процентный шанс на рождение больных сыновей и 50-процентный шанс на рождение дочерей, которые несут одну копию измененного гена.

- **Кодоминантное наследование:** в кодоминантном наследовании каждый из родителей носит различную версию специфического гена, и обе версии влияют на генетические особенности. Шанс на развитие генетического заболевания с кодоминантным наследованием и характерные особенности заболевания зависят от версии гена, передаваемого от родителей детям.

- **Митохондриальное наследование:** митохондрии являются энергетическими центрами клеток и содержат небольшое количество ДНК. Заболевания с митохондриальным типом связаны с мутациями в митохондриальной ДНК. Хотя этим заболеваниям могут быть подвержены и мужчины и женщины, только женщины могут передавать мутации, возникающие в митохондриальной ДНК своим детям. Женщина с заболеванием, вызванным мутациями в митохондриальной ДНК, передаст мутацию всем своим дочерям и сыновьям, а дети отца с таким же заболеванием будут здоровы.

Важно отметить, что шанс на передачу генетического заболевания применяется одинаково к каждой беременности. Например, если у пары ребенок с аутосомно-рецессивным заболеванием, шанс на рождение следующего ребенка с таким же заболеванием остается по-прежнему 25 процентным (или 1 из 4). Рождение одного ребенка с заболеванием “не защищает” будущих детей от наследования этого заболевания. И, наоборот, рождение ребенка без отклонений не означает, что будущие дети будут также здоровы.

Хотя возможность наследования генетических отклонений кажется однозначной, факторы типа семейной истории пациента и результаты генетического тестирования, иногда могут изменить эти вероятности. Кроме того, некоторые люди с мутациями, которые обуславливают развитие заболевания, могут никогда не иметь проблем со здоровьем или же у них признаки заболевания могут проявляться умеренно. Если болезнь наблюдается в семье и не имеет четкого типа наследования, предсказать вероятность того, что у индивида разовьется заболевание, может быть особенно трудно.

Оценка шанса развития или передачи генетических отклонений должна быть комплексной. Медицинские генетики могут помочь людям понять эти риски и сделать обоснованное заключение об их здоровье.

## *Что значит снижение проявлений и выраженность генетического заболевания?*

Снижение проявлений и выраженность заболеваний - факторы, которые связаны с эффектами специфических генетических изменений. Эти факторы обычно отражают тяжесть

заболевания, которые имеют аутосомно-доминантный тип наследования и иногда аутосомно-рецессивный тип наследования.

### **Снижение проявлений**

Проявления, или пенетрантность, связаны с количеством людей со специфическими генетическими изменениями (такие как мутация в определенном гене), у которых есть признаки и симптомы генетического заболевания, вызванного этими изменениями. Если у некоторой части людей с мутацией не развивается заболевание, то говорят о снижении (или неполной) пенетрантности. Снижение пенетрантности часто наблюдается при семейных синдромах рака. Например многие женщины с мутацией в гене BRCA1 или гене BRCA2 заболеют раком груди в течение всей их жизни, но некоторые женщины могут и не заболеть. Генетики не могут предсказать точно, кто из женщин с этими мутациями заболеет раком или когда разовьются опухоли.

Снижение пенетрантности, вероятно, является комбинацией генетических, экологических факторов и образа жизни, многие из этих факторов неизвестны.

### **Выраженность заболевания**

Только немногие генетические заболевания характеризуются стойкими проявлениями, большинство генетических заболеваний характеризуются признаками и симптомами, которые отличаются между людьми с этими заболеваниями. Выраженность связана с диапазоном признаков и симптомов, которые могут проявляться у пациентов с одним и тем же генетическим заболеванием. Например, синдром Марфана характеризуется широким диапазоном признаков: у некоторых пациентов проявляются только умеренные признаки (например, высокий рост, худоба, длинные пальцы), в то время как у других синдром проявляется в опасных для жизни осложнениях, связанных с сердцем и кровеносными сосудами. Хотя эти особенности являются очень изменчивыми, у большинства пациентов с этим заболеванием обнаруживается мутация в одном и том же гене (FBN1).

Как и со сниженной пенетрантностью, выраженность заболеваний, вероятно, обусловлена комбинацией генетических, экологических факторов и образа жизни.

## ***Что генетики подразумевают под антиципацией?***

Признаки и симптомы некоторых генетических отклонений имеют тенденцию становиться более серьезными, более тяжелыми (например, проявляться в более раннем возрасте) от одного поколения к последующему. Эти явления называют антиципацией. Антиципация чаще всего наблюдается при определенных генетических отклонениях, связанных с нервной системой, типа болезни Хантингтона, миодистрофии или хрупкой X-хромосомы.

Антиципация характерна для заболеваний, которые вызваны необычным типом мутаций, так называемым увеличением числа тринуклеотидных повторов. Тринуклеотидные повторы - последовательность из трех стандартных блоков ДНК (нуклеотидов), которые повторяются неоднократно в ряду. ДНК фрагменты с неправильным числом этих повторений нестабильны и характеризуются ошибками копирования числа тринуклеотидов при делении клетки. То есть число повторов тринуклеотидов может меняться при передаче гена от родителя ребенку. В некоторых случаях увеличение количества повторов может происходить до тех пор, пока не будет нарушена нормальная функция гена. Увеличение числа повторов характеризует особенность протекания генетического отклонения и становится все более тяжелым при каждой успешной передаче от одного поколения другому. Большинство генетических

отклонений имеют признаки и симптомы, которые отличаются среди пациентов с этим заболеванием, включая пациентов в пределах одной семьи. Однако не все эти различия можно объяснить антиципацией. Комбинация генетических, экологических факторов и образа жизни, вероятно, ответственна за различное проявление заболеваний.

## **Что такое геномный импринтинг и однородительская дисомия?**

Геномный импринтинг и однородительская дисомия - факторы, которые влияют на некоторые наследуемые генетические отклонения.

### **Геномный импринтинг**

Люди наследуют две копии каждого гена - одну копию от матери и одну от отца. Обычно обе копии каждого гена в клетках активны, или включены, то есть с них считывается информация и синтезируются в конечном счете белки. Однако в некоторых случаях, может быть включена только одна из двух копий. Какая из копий гена будет активна, зависит от ее происхождения: некоторые гены обычно активны, только когда они унаследованы от отца; другие активны, только когда унаследованы от матери. Это явление известно как геномный импринтинг.

Гены, которые будут подвергнуты геномному импринтингу, часто отмечаются (ставится отметка) во время формирования яйцеклеток и сперматозоида. Этот процесс, названный метилированием, является химической реакцией, в ходе которой небольшие молекулы, называемые метильными группами, присоединяются к определенным фрагментам ДНК. Эти молекулы отмечают, какая копия ДНК была передана от отца, а какая копия гена от матери. В результате присоединение этих молекул приводит к устойчивому подавлению процессов транскрипции. Добавление и удаление метильных групп могут использоваться клеткой для контроля активности гена.

Только небольшой процент от всех генов человека подвергается геномному импринтингу (около 1%). Исследователи еще не до конца выяснили, почему некоторые гены выключены, а другие нет. В настоящее время известно, что гены, которые подвергнуты импринтингу, имеют тенденцию группироваться вместе в тех же самых областях хромосомы. Два главных кластера генов, которые подвергнуты импринтингу, были идентифицированы у человека на коротком (p) плече хромосомы 11 (в положении 11p15) и другой - на длинном (q) плече хромосомы 15 (в области 15q11 к 15q13).

### **Однородительская дисомия**

Однородительская дисомия (Uniparental disomy, UPD) происходит, когда человек получает две копии целой хромосомы или часть хромосомы от одного родителя и никаких копий от другого родителя. UPD может произойти как случайно в ходе формирования яйцеклетки или сперматозоида, так же и в раннем эмбриональном развитии.

Во многих случаях UPD, вероятно, не имеет никакого эффекта на здоровье или развитие. Поскольку большинство генов не выключены, не имеет значения, есть ли у индивида две копии от одного из родителей вместо одной копии от каждого из родителей. В некоторых случаях, однако, имеет значение, унаследован ли ген от матери индивида или отца. У индивида с UPD могут быть потеряны активные копии существенных генов (неполученная часть хромосомы), тогда как унаследованные копии подвергнуты геномному импринтингу на полученных хромосомах. Потеря этих генов может привести к отсроченному развитию, умственной задержке или другим медицинским проблемам. Известно несколько генетических заболеваний в результате UPD, например, синдром Пратера-Вилли, который характеризуется



ожирением, отставанием в росте, недоразвитием половых желез и т.д., а также синдром Ангельмана, который характеризуется умственной задержкой и нарушением сна, и т.п. Оба этих заболевания могут быть обусловлены UPD или другими ошибками в импринтинге генов на длинном плече 15 хромосомы.

## ***Наследуются ли хромосомные нарушения?***

Хотя наследование некоторых типов хромосомных отклонений возможно, большинство хромосомных нарушений (синдром Дауна, синдром Тернера) не передаются от одного поколения к следующему. Некоторые хромосомные заболевания вызваны изменениями в числе хромосом. Эти изменения не наследуются, но происходят часто случайным образом в ходе формирования репродуктивных клеток (яйцеклеток и сперматозоидов). Ошибки при делении клетки, называемые нерасхождением хромосом, в результате приводят к формированию клеток с неправильным набором хромосом. Для примера: репродуктивная клетка может случайно получить или потерять одну копию хромосомы. Если одна из этих нетипичных репродуктивных клеток внесет свой вклад в формирование эмбриона, то в результате каждая клетка ребенка будет иметь дополнительную или недостающую хромосому.

Изменения в структуре хромосомы могут также вызвать хромосомные заболевания. Некоторые изменения в структуре хромосомы могут быть унаследованы, в то время как другие происходят случайно в ходе формирования репродуктивных клеток или в раннем эмбриональном развитии. Поскольку наследование этих изменений может быть сложным, люди, заинтересованные в расчете рисков таких отклонений, должны консультироваться с профессиональными генетиками.

## ***Почему некоторые генетические отклонения встречаются более часто в некоторых этнических группах?***

Некоторые генетические отклонения более часто встречаются среди людей, предки которых вышли из специфической географической области. Люди в этнической группе часто имеют определенные версии генов, которые были переданы от одного общего предка. Если один из этих генов содержит мутацию, обуславливающую развитие заболевания, то это специфическое генетическое отклонение будет наблюдаться более часто в этой группе людей, чем в остальных.

Примером генетических отклонений, которые более распространены в специфических этнических группах, является серповидноклеточная анемия, которая более часто встречается среди африканцев, афроамериканцев и выходцев со средиземноморских регионов, болезнь Тея-Сакса более вероятно встречается среди евреев-ашкенази (восточная и центральная Европа) или канадцев французского происхождения. Важно отметить, однако, что эти отклонения могут произойти в любой этнической группе.

## *Что такое генетическое консультирование?*

Генетическая консультация - служба здравоохранения, обеспечивающая информацию и поддержку людей, которые имеют или могут иметь риск генетических отклонений. В ходе консультации профессионалы генетики встречаются с индивидуумом или семьей, чтобы обсудить генетические риски или диагностировать, подтвердить или исключить генетическое заболевание.

Профессионалы генетики включают медицинских генетиков (врачей, которые специализируются на генетике) и консультантов (сертифицированных работников здравоохранения с опытом работы в медицинской генетике). Другие профессионалы здравоохранения, психологи и социальные работники с опытом в генетике могут также участвовать в генетической консультации.

Консультации обычно проходят в кабинете врача, больнице, генетическом центре или другом типе медицинского центра. Эти встречи чаще всего личные, но иногда проводятся в группе или по телефону.

## *Кому необходима генетическая консультация?*

Индивидуумы или семьи, которые заинтересованы в информации о наследственном заболевании, могут извлечь пользу от генетической консультации. Вот несколько причин, которые требуют генетической консультации:

- персональная или семейная история генетического заболевания, врожденный дефект, хромосомные нарушения или наследственные формы рака;
- две или более неудачных беременности, рождение мертвого ребенка или ребенок умер вскоре после родов;
- ребенок с известным наследственным заболеванием, врожденным дефектом, задержкой умственного или физического развития;
- беременная женщина после 35 лет, а также женщины, которые планируют беременность после 35 лет (некоторые хромосомные нарушения наиболее часто происходят у детей, рожденных женщинами старше 35 лет);
- если результаты генетического тестирования показывают наличие генетического или хромосомного нарушения;
- повышенный риск развития или передачи специфического генетического отклонения на фоне этнической принадлежности человека (болезнь Тея-Сакса для евреев-ашкенази);
- если родители являются родственниками (например, двоюродный брат и сестра) и планируют иметь совместных детей. (ребенок, родители которого являются родственниками, имеет повышенный риск наследования генетических отклонений);

Генетическая консультация - важная часть процесса принятия решения для генетического тестирования. Посещение профессиональных генетиков может быть полезным, даже если генетические тесты не доступны в данный момент.

## **Что происходит в ходе генетической консультации?**

Генетическая консультация дает информацию, предлагает поддержку, и обращает внимание пациента на определенные проблемы. Для того чтобы определить, имеет ли заболевание генетический компонент, медицинские генетики задают вопросы о медицинской истории пациента и тщательно изучают его семейную историю (медицинские карты, эпикризы, выписки). Медицинский генетик может выполнить физический осмотр и рекомендовать соответствующие генетические тесты.

Если у индивидуума диагностировано генетическое заболевание, медицинский генетик дает пациенту информацию о его диагнозе, рассказывает, как произошло наследование этого заболевания, о шансах передачи данного отклонения будущим поколениям и вариантах тестирования и лечения.

### **Обычно в ходе консультации генетик:**

- интерпретирует и анализирует сложную медицинскую информацию;
- помогает каждому человеку принимать информированное, независимое решение о лечении и вариантах репродукции (возможности иметь ребенка);
- при этом генетик уважает веру каждого человека, традиции его народа и чувства.

### **Медицинский генетик никогда не будет:**

- говорить индивидууму какое решение ему следует принять;
- советовать паре не иметь детей;
- рекомендовать, чтобы женщина продолжила или прервала беременность;
- говорить кому-то, что ему необходимо пройти генетические тесты на генетические заболевания;

## **Как найти медицинского генетика?**

Чтобы найти медицинского генетика в вашем районе или городе, вы можете обратиться к вашему врачу для получения направления. Если у вас есть медицинская страховка, вы можете обратиться в страховую компанию, для того чтобы найти медицинского генетика.

## *Что такое генетическое тестирование?*

Генетическое тестирование – это группа медицинских тестов, которые используются для выявления нарушений в хромосомах, генах или белках. Тесты используются для того, чтобы найти изменения, которые связаны или являются причиной наследственного заболевания. Результаты генетического тестирования могут подтвердить подозрения на генетическое отклонение или помочь индивидууму определить шанс на развитие или передачу генетического заболевания своим детям. В настоящее время разработано и используется несколько сотен генетических тестов.

Генетическое тестирование проводится добровольно. Поскольку тесты имеют и выгоды, и ограничения, решение о необходимости проведения генетического тестирования всегда является персональным и зависит от конкретного случая. Генетик может помочь дать информацию за и против проведения теста, а также обсудить социальные и эмоциональные аспекты испытания.

## *Какие типы генетических тестов существуют?*

Генетическое тестирование может дать информацию о генах и хромосомах индивидуума. Существуют несколько типов генетического тестирования:

### **Скрининг новорожденных**

Скрининг новорожденных используется только после рождения. Этот скрининг необходим для того чтобы идентифицировать генетические отклонения, к лечению которых можно приступить с раннего периода жизни. Все страны в настоящее время проверяют младенцев на фенилкетонурию (генетическое отклонение, вызывает задержку умственного развития, если вовремя не приступить к лечению), и врожденный гипотиреоз (нарушение развития щитовидной железы). Большинство стран также проверяет младенцев на другие генетическое отклонения.

### **Диагностическое тестирование**

Диагностическое тестирование используется для того, чтобы выявить или исключить определенные генетические или хромосомные заболевания. Во многих случаях генетическое тестирование используется, чтобы подтвердить диагноз, когда есть подозрение на специфическое заболевание, основанное на физических признаках и симптомах этого отклонения. Диагностическое тестирование может быть выполнено перед рождением или в любой период жизни индивидуума. Результаты диагностического тестирования могут влиять на выбор человека пути сохранения своего здоровья и лечения.

### **Специфическое тестирование**

Это тестирование используется для того, чтобы идентифицировать сколько копий мутированного (измененного) гена у индивидуума. Этот тест используется, когда известно, что две копии вызывают генетическое отклонение. Этот тип тестирования предлагается индивидуумам, которые имеют семейную историю генетического заболевания и индивидуумам, принадлежащим к определенным этническим группам, с увеличенным

риском определенных генетических отклонений. Если оба родителя проверены, тест может дать информацию о риске пары на рождение ребенка с генетическим отклонением.

### **Предродовое (пренатальное) тестирование**

Пренатальное тестирование используется для того, чтобы обнаружить изменения в генах или хромосомах плода перед рождением. Этот тип тестов предлагается в ходе беременности, если есть повышенный риск того, что ребенок будет иметь генетические или хромосомные отклонения. В некоторых случаях пренатальная диагностика может снизить неуверенность пары или помочь им принять решения о беременности. Однако эти тесты не могут выявить все возможные наследственные нарушения и врожденные дефекты.

### **Предимплантационная генетическая диагностика**

Предимплантационная генетическая диагностика (ПГД) является специализированной технологией, которая помогает снизить риск рождения ребенка со специфическими генетическими или хромосомными нарушениями. Это тестирование используется для того, чтобы обнаружить генетические дефекты в эмбрионах, которые были созданы с помощью репродуктивных методов, таких как искусственное оплодотворение в пробирке. Суть искусственного оплодотворения заключается в том, что оплодотворение (слияние яйцеклетки и сперматозоида) происходит вне женского организма. Проводится забор яйцеклеток, сперматозоидов, затем их смешивают в условиях максимально приближенных к условиям человеческого организма. Через определенный промежуток времени проводится отбор оплодотворенных яйцеклеток и их дальнейшее культивирование. Затем эмбрионы вводят в полость матки, где происходит имплантация и дальнейшее развитие. Для выполнения предимплантационной диагностики берут несколько клеток эмбриона перед имплантацией и проверяют на определенные генетические нарушения. Только эмбрионы без генетических нарушений будут внедрены в матку для начала беременности.

### **Предсказательная диагностика и предсимптоматическое тестирование**

Предсказательная и предсимптоматические типы диагностики используются для того, чтобы обнаружить мутированный ген, ассоциированный с заболеваниями, которые проявляются после рождения, чаще с возрастом. Эти тесты могут быть полезными для индивидов, в семьях которых есть родственники с генетическими заболеваниями, но у этих индивидов нет видимых признаков этого заболевания в момент диагностики. Предсказательная диагностика может идентифицировать мутации, которые увеличивают риск развития у индивида заболеваний с генетическим компонентом, типа определенных типов рака.

Предсимптоматическое тестирование может определить, будет ли у человека генетическое заболевание, типа гемохроматоз (нарушения обмена железа), перед тем как появятся признаки или симптомы заболевания. Результаты предсказательного и предсимптоматического тестирования могут дать информацию о риске развития у индивида определенного нарушения и принять своевременные меры к профилактике.

### **Судебная диагностика**

Судебная диагностика или экспертиза использует ДНК-последовательности, чтобы идентифицировать индивида для юридических целей. В отличие от тестов, описанных выше, судебная экспертиза не занимается идентификацией генных мутаций, которые обуславливают развитие заболевания. Этот тип тестирования используется для идентификации жертв катастрофы или преступлений, для идентификации преступников или подозреваемых в совершении противоправных действий, или для того, чтобы установить степень биологического родства между людьми (например: отцовство, материнство, подмену детей).

## Как выполняется генетическое тестирование?

Как только индивид принимает решение пройти генетическое тестирование, медицинский генетик, первичный врач или врач-специалист может заказать тест. Генетическое тестирование часто проходит во время генетической консультации.

Для генетического тестирования подходят образцы крови, кожи, амниотическая жидкость (жидкость, которая окружает эмбрион в входе беременности), буккального (защечного) эпителия или другая ткань. Например, для процедуры забора буккального эпителия используется маленькая щеточка или хлопковая палочка для сбора образцов клеток с внутренней поверхности щеки. Образец биоматериала затем посылают в лабораторию, где специалисты ищут определенные изменения в хромосомах, ДНК, или белках в зависимости от подозреваемого заболевания. Лаборатория сообщает о результатах теста в письменной форме врачу или непосредственно пациенту.

Для генетического скрининга новорожденных используется капля крови, которая берется при укалывании пятки ребенка. В отличие от других типов генетического тестирования, только родитель может получить результат, если он положительный. Обычно, если результат положительный требуется дополнительное тестирование для того, чтобы определить, имеет ли ребенок действительно генетическое отклонение.

Прежде, чем индивид сделает генетический тест, важно, чтобы он или она понимали суть процедуры, преимущества и ограничения теста и возможного последствия полученных результатов. Процесс информирования индивида о тесте и получение разрешения на его проведение называют информированным согласием.

## Что такое прямое генетическое тестирование потребителей?

Традиционно генетические тесты были доступны только через специалистов здравоохранения, типа врачей-генетиков. Эти специалисты заказывали соответствующий тест в лаборатории, собирали и посылали образцы и интерпретировали полученные результаты. Прямое генетическое тестирование означает, что непосредственно индивид может сам заказать генетические тесты в лаборатории, узнав о ней через телевидение, рекламные объявления или интернет. Эта форма тестирования, которое также известно как генетическое тестирование на дому, обеспечивает доступ индивида к своей генетической информации, минуя врача или страховую компанию.

Если потребитель хочет сделать генетический тест, ему после заказа, напрямую по почте отправляется комплект для взятия биоматериала (чаще всего буккальных клеток), минуя кабинет врача. В комплект входит щеточка или хлопковый тампон, пробирка и подробная инструкция для взятия биообразца. Далее, индивид в домашних условиях производит забор биоматериала согласно полученным инструкциям и отправляет образец по почте в лабораторию. В некоторых случаях индивиду необходимо посетить поликлинику, чтобы взять кровь. Далее индивид уведомляется по почте или телефону, или в режиме on line относительно своих результатов. В некоторых случаях необходима консультация врача-генетика для того, чтобы объяснить результаты. На Западе цена типичного генетического теста может составлять от нескольких сотен долларов до нескольких тысяч долларов.

Растущий рынок прямого генетического тестирования может значительно повысить понимание генетических болезней, позволяет потребителям принимать более активную роль в заботе о своем здоровье, а также больше узнать о своем происхождении. Генетические тесты в домашних условиях, однако, имеют существенные риски и ограничения. Потребители могут быть введены в заблуждение полученными результатами в результате неправильно выполненных тестов. Кроме того, без консультации со специалистами здравоохранения они могут принять важные решения о лечении, основанные на неточной, неполной, или неправильно понятой информации об их здоровье. Потребители могут также пострадать от разглашения информации об их здоровье, если генетические компании используют их генетическую информацию неправомерно.

Необходимо понимать, что генетическое тестирование дает только информацию о нарушении в каком-либо определенном гене человека. На развитие многих заболеваний могут влиять другие генетические и экологические факторы, образ жизни и семейная история. Эти факторы должны обсуждаться в ходе консультации с врачами.

## ***Как можно убедиться в том, что генетический тест выполнен правильно и действительно нужен?***

Перед прохождением генетического тестирования важно убедиться, что тест будет выполнен правильно и действительно нужен. Генетический тест выполнен правильно, если он дает точный результат. Две основные меры точности используются при выполнении генетических тестов: аналитическая состоятельность (валидатность) и клиническая состоятельность. Другая мера качества генетического теста - полноценность или клиническая полезность.

- Аналитическая состоятельность это оценка того насколько хорошо тест предсказывает присутствие или отсутствие специфического гена или изменения в гене. Другими словами, может ли тест точно обнаруживать присутствие определенного генетического варианта или его отсутствие.
- Клиническая состоятельность это оценка того насколько хорошо проанализированный генетический вариант связан с присутствием, отсутствием или риском развития определенного заболевания.
- Клиническая полезность это оценка того насколько полезен тест для уточнения диагноза, лечения или предотвращения болезни.

К сожалению, в Казахстане пока отсутствуют стандарты требований, предъявляемые к генетическим лабораториям и проводимым ими тестам. Между тем, в США, деятельность всех лабораторий, которые выполняют генетические тесты, регулируется специальными федеральными стандартами клинической лаборатории (Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)) или еще более строгими государственными требованиями. Стандарты CLIA указывают, как должны выполняться тесты, какова должна быть квалификация лабораторного персонала, какие контроли качества необходимо проводить, а также проведение процедур для каждой лаборатории. Управляя качеством лабораторной практики, стандарты CLIA

разработаны, чтобы гарантировать аналитическую состоятельность генетических тестов. Стандарты CLIA не гарантируют клиническую состоятельность или клиническую полезность генетических тестов, а лишь гарантирует их качество.

Доказательства клинической состоятельности генетических тестов требует другое ведомство, а именно Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA). Дополнительно штат Нью-Йорк требует информацию относительно клинической состоятельности всех лабораторных тестов, выполняемых в этом штате.

В Казахстане пока трудно определить качество генетического теста, проданного непосредственно потребителю. Никто из местных компаний не сертифицирован специальными службами, такими как CLIA и, таким образом, трудно оценить качество генетических тестов. Поэтому, целесообразно оценивать качество тестов по тому, насколько легко и научно обосновано предлагается информация о том или ином генетическом тесте потребителю, насколько открыто лаборатория может рассказать о технологии производства анализов, какова квалификация сотрудников лаборатории, также необходимо посоветоваться с врачом относительно генетической лаборатории.

## Что дают результаты генетических тестов?

Результаты генетических тестов не всегда можно прямолинейно интерпретировать. Поэтому, важно для пациентов и их семьи задать вопросы о значении и значимости генетического теста как до, так и после того, как тест был выполнен. При интерпретации результата специалисты генетики изучают медицинскую историю человека, семейную историю, и тип генетического теста.

Положительный результат теста означает, что лаборатория нашла изменение в специфическом гене, хромосоме, или белке. В зависимости от цели проведенного теста, этот результат может подтвердить диагноз, указать, что индивид является носителем генетической мутации, выявить повышенный риск развития заболевания (типа рака) в будущем, или указать на необходимость проведения дальнейших анализов. Поскольку члены семьи имеют, в некоторой степени, общий генетический материал, положительный результат тестов индивида может также иметь значения для тестирования его близких родственников. Важно отметить, что положительный результат предсказательного или предсимптоматического генетического теста обычно не может установить точный риск развития заболевания. Кроме того, специалисты обычно не используют положительный результат теста для того, чтобы предсказать серьезность заболевания.

Отрицательный результат тестирования означает, что лаборатория не нашла изменения в гене, хромосоме, или белке. Этот результат может указать, что у индивида нет специфических отклонений, он не является носителем генетической мутации, или не имеет увеличенного риска развития определенной болезни. Также возможно, однако, то, что тест пропустил генетическое изменение вызывающее болезнь, потому что многие тесты не могут обнаружить все генетические изменения, которые могут вызвать специфическое отклонение. Далее необходимо провести дополнительные тесты для подтверждения отрицательного результата.

В некоторых случаях отрицательный результат не может дать никакой полезной информации. Этот тип результата называется неинформативным, неопределенным, неокончательным, или неоднозначным.



Неинформативные результаты тестирования иногда происходят потому, что каждый индивид имеет общие, естественные изменения в их ДНК, называемые полиморфизмами, которые не влияют на здоровье. Если генетические тесты находят изменение в ДНК, которая не связана с заболеванием у других людей, то достаточно трудно предсказать, является ли это изменение естественным полиморфизмом или мутацией вызывающей заболевание. Неинформативный результат не может подтвердить или исключить определенный диагноз, и не может указать, имеет ли индивид увеличенный риск развития заболевания.

## ***Какова стоимость генетического теста, и как долго их выполняют?***

Стоимость генетического теста может быть от 30 \$ до более чем 2 000 \$, в зависимости от природы и сложности теста. Стоимость увеличивается если необходимо проведение более чем одного теста или если все члены семьи должны быть проверены, чтобы получить значащий результат. В большинстве стран стоимость скрининга новорожденных покрывается государством.

С момента, когда образец был взят, до получения результата может пройти от нескольких дней до нескольких месяцев. Результаты пренатального скрининга обычно доступны более быстро, потому что время - важный фактор в принятии решений о продолжении или прерывании беременности.

## ***Какова польза от генетических тестов?***

Генетические тесты в любом случае полезны вне зависимости от того какие результаты генетического тестирования получены. Результаты этих тестов дают уверенность индивиду при неопределенной ситуации, а также позволяют принять обоснованное решения для планирования семьи и заботы о своем здоровье. Например, отрицательный результат делает ненужным дальнейшее тестирование и генетический скрининг в некоторых случаях. Положительный результат может направить индивида к доступным мерам профилактики, контролю и вариантам лечения заболевания. Некоторые результаты могут также помочь принять решения о возможности иметь детей. Скрининг новорожденных может выявить генетические отклонения на раннем этапе жизни для того, чтобы как можно раньше приступить к лечению.

## ***Каковы риски и ограничения генетических тестов?***

Физические риски, связанные с большинством генетических тестов, являются очень низкими, особенно для тех тестов, которые требуют только образцы крови или соскоб клеток щеки (внутренняя поверхность щеки). Процедура пренатального скрининга имеет низкий, но реальный риск потери беременности, потому что для его проведения требуется образец амниотической жидкости или ткани вокруг эмбриона.

Многие из рисков, связанных с генетическим тестированием, обусловлены

эмоциональными, социальными или финансовыми последствиями результатов тестирования. Многие чувствуют себя угнетенными, обеспокоенными или испытывают вину за результаты. В некоторых случаях генетическое тестирование создает напряженность в семье, потому что эти результаты могут дать информацию о других членах семьи в дополнение к человеку, который был протестирован. Возможность генетической дискриминации при устройстве на работу или страховании также вызывает беспокойство.

Генетическое испытание может дать только ограниченную информацию об унаследованном заболевании. Тест часто не может определить в какой форме у индивида будет проявляться заболевание, насколько тяжелы будут проявления заболевания и будет ли заболевание прогрессировать в течение долгого времени. Другое главное ограничение - нехватка протоколов лечения многих генетических отклонений, если они были однажды выявлены.

Генетики профессионалы могут объяснить подробно выгоды, риски и ограничения каждого специфического теста. Важно чтобы любой человек, который решил сделать генетический тест, понимал и взвешивал все эти факторы перед тем как принять решение.

## ***Чем отличается генетическое тестирование в научных исследованиях от клинического генетического тестирования?***

Главные различия между клиническим генетическим тестированием и научными исследованиями - цель использования теста, и кто получает результаты. Цель научной работы - найти неизвестные гены, понять, как работают гены и как они связаны с тем или иным генетическим заболеванием. Результаты тестирования являются частью научной работы и, обычно, не доступны для пациентов. Клиническое тестирование, с другой стороны, выполняется с целью, чтобы узнать о наследовании заболевания у индивидуального пациента или семьи. Люди получают результаты клинического теста и могут использовать их, чтобы принять решения о медицинском лечении или репродуктивных проблемах.

## Что такое генотерапия?

Генотерапия - экспериментальная технология, которая основана на использовании генов, чтобы лечить или предотвратить развитие болезни. В будущем эта технология может позволить врачам лечить заболевания за счет вставки “правильного” гена в клетки пациента вместо того чтобы использовать лекарства или операции. Исследователи выделяют несколько подходов в генотерапии:

- Замена измененного гена, который вызывает болезнь на здоровую, нормальную копию гена.
- Инактивирование, или “выключение” измененного гена, который функционирует ненадлежащим образом.
- Ввод (внедрение) нового гена в организм для борьбы с болезнью.

Хотя генотерапия - многообещающая технология лечения множества болезней (включая наследственные болезни, некоторые типы рака и определенных вирусных инфекций), технология остается опасной и находится все еще в стадии научной разработки, потому что необходимо удостовериться в ее безопасности и эффективности. Генотерапия в настоящее время разрабатывается для заболеваний, которые не имеют никакого лечения.

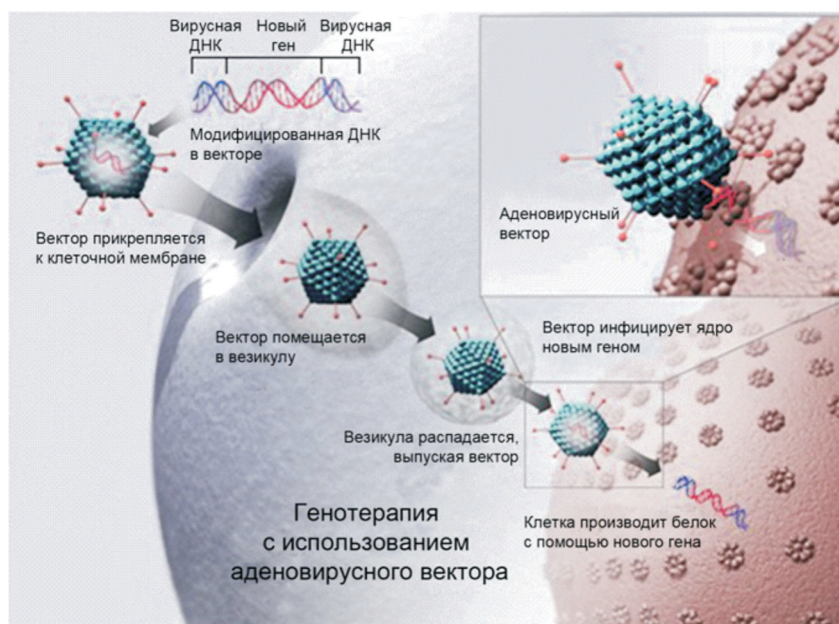
## Как работает генотерапия?

Основная цель генотерапии - введение генетического материала в клетки организма для компенсации измененных генов или синтеза необходимого белка в них. Если продуктом мутированного гена является дефектный белок, то генотерапия предлагает введение нормальной копии этого же гена, с которого будет синтезироваться нормально функционирующий белок.

Ген, который введен непосредственно в клетку, обычно не функционирует. Необходим специально генетически сконструированный переносчик для его доставки, который называется вектором. Некоторые вирусы часто используются как векторы, потому что они могут доставить новый ген при инфицировании (заражении) клетки. Однако вирусы изменены таким образом, что они не могут вызывать болезни когда используются в людях в качестве векторов. Некоторые типы вируса, например ретровирусы, встраивают свой генетический материал (включая новый ген) в хромосому клетки. Другие вирусы, типа аденовирусы, доставляют ДНК в ядро клетки, но при этом ДНК не встраивается в хромосому.

Вектор может быть введен внутривенно непосредственно в ткань тела человека. Или образцы клеток могут быть взяты из организма пациента, в которые затем в лабораторных условиях вставлен вектор. Затем клетки, содержащие вектор, возвращают пациенту. Если вставка вектора произошла успешно, то есть новый ген встроился, то синтезируется функционирующий белок.

Вообще, исследователи должны преодолеть много технических проблем, прежде чем генотерапия станет использоваться в практических целях для лечения. Например, ученые должны найти оптимальный путь доставки генов к специфическим клеткам (адресная доставка). Они также должны гарантировать, что новые гены точно контролируются телом.



Новый ген вставлен в аденовирусный вектор, который используется, чтобы ввести измененную ДНК в человеческую клетку. Если инфицирование прошло успешно, новый ген будет синтезировать функциональный белок.

## Безопасна ли генотерапия?

Возможность использования генотерапии для лечения болезней в настоящее время исследуется. Текущие исследования оценивают безопасность генотерапии; будущие исследования должны проверить их эффективность. Несколько исследований уже показали, что этот подход может иметь очень серьезные риски для здоровья, например токсичность, воспаление, и рак. Поскольку эти методы относительно новые, часть рисков могут быть непредсказуемы. Однако, ученые-медики, институты и государственные агентства продолжают работать, чтобы гарантировать безопасность генотерапии насколько это возможно.

В США федеральные законы, инструкции и практические руководства защищают людей, принимающих участие в таких исследованиях (клинические испытания). Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) регулирует все продукты генотерапии в Соединенных Штатах и наблюдает за исследованиями в этой области. Исследователи, которые желают проверить свой метод генотерапии в клиническом испытании, должны сначала получить разрешение от FDA. FDA имеет полномочия отклонять или приостановить клинические испытания когда есть подозрения в том, что они опасны для участников.

Национальный Институт Здоровья (NIH) также играет важную роль в обеспечении безопасности генотерапии. NIH вырабатывает руководства для исследователей и учреждений (например, университеты и больницы), которым они должны следовать при проведении клинических испытаний, связанных с генотерапией. Эти руководства также указывают, что клинические испытания в учреждениях, которые получают финансирование для этого типа исследований, должны быть зарегистрированы в NIH. Протокол или план каждого клинического исследования также предварительно рассматривается специальным комитетом NIH (Recombinant DNA Advisory Committee, RAC) для того, чтобы определить медицинские, этические проблемы, а также проблемы безопасности.

Комитеты по этике в научных институтах, а также комитеты Биологической безопасности, которые уже функционируют и в Казахстане, должны одобрить каждое клиническое исследование, в том числе и протоколы генотерапии, прежде чем это исследование может быть выполнено. Эти комитеты являются комитетами научных и медицинских сотрудников, которые проверяют все исследования в учреждениях.

Многочисленные уровни оценки призваны гарантировать безопасность генотерапии - главного приоритета в планировании и выполнении исследований.

## *Этические проблемы генотерапии?*

Поскольку генотерапия предполагает изменение основных инструкций организма, за счет введения новой генетической информации, возникло много этических вопросов. Вот некоторые этические вопросы использования генотерапии:

- Кто решает, какие отклонения являются нормальными, а какие являются ненормальными?
- Высокая стоимость генотерапии делает ее доступной только для богатых людей?
- Может ли широко использоваться генотерапия для людей разных национальностей?
- Может ли генотерапия использоваться для “улучшения” человека, например, рост, интеллект или спортивные способности?

Современные исследования в области генотерапии сосредоточились на том, чтобы лечить людей на основе соматических клеток, типа клеток костного мозга или клеток крови. Этот тип генотерапии не может быть передан детям от родителя.

Генотерапия, основанная на яйцеклетках и сперматозоидах (зародышевые клетки), позволяет вставленному гену быть переданным будущим поколениям. Этот подход известен как фетальная генотерапия. Идея относительно фетальной генотерапии спорна. В то время как ее использование может предохранить будущие поколения в семье от наличия специфического генетического отклонения, внедрение нового гена может повлиять на развитие зародыша неожиданными способами или иметь долгосрочные побочные эффекты, которые еще неизвестны. Кроме того, люди, которые могли бы родиться в результате фетальной терапии, изначально не имеют шанса выбора лечения.

## Что такое - геном?

Геном - полный набор ДНК организма, включая все его гены. Каждый геном содержит всю информацию, необходимую для роста и поддержания организма. У человека геном составляет около 3 миллиарда пар оснований ДНК, которые находятся во всех клетках, имеющих ядро.

## Что такое «Проект генома человека»

Проект по расшифровке генома человека (The Human Genome Project, HGP) — международный научно-исследовательский проект, главной целью которого было определить последовательность нуклеотидов, которые составляют ДНК и идентифицировать 20–25 тыс. генов в человеческом геноме. Проект начался в 1990 году под руководством Джеймса Уотсона под эгидой Национальной организации здравоохранения США. Трёхмиллиардный проект был формально запущен в 1990 году министерством энергетики США и национальным институтом здравоохранения, и ожидалось, что он продлится 15 лет. Помимо США в международный консорциум вошли генетики Китая, Франции, Германии, Японии и Великобритании.

«Черновик» генома был закончен в 2000 году. Продолжение секвенирования привело к объявлению в апреле 2003 года о почти полном завершении работы. В мае 2006 года опубликована последовательность последней хромосомы — Хромосомы 1.

Частной компанией «Celera Genomics» был запущен аналогичный параллельный проект, завершённый несколько ранее международного.

## Цель проекта

Было сформулировано пять основных целей:

- 1) завершить составление детальной генетической карты, на которой были бы помечены гены, отстоящие друг от друга на расстоянии, не превышающем в среднем 2 млн оснований (1 млн оснований принято называть 1 мегабаза, сокращенно Мб, от англ. слова base - основание),
- 2) составить физические карты каждой хромосомы (разрешение 0,1 Мб),
- 3) получить карту всего генома в виде охарактеризованных по отдельности клонов (5 тыс. оснований в клоне, или 5 килобаз, Кб),
- 4) завершить к 2004 году полное секвенирование ДНК (разрешение 1 основание), 5) нанести на, полностью завершённую геномную карту, все гены человека (к 2005 году).

Ожидалось, что, когда все указанные цели будут достигнуты, исследователи определят все функции генов и разработают методы биологического и медицинского применения полученных данных.

Другая цель проекта «Геном человека» — исследование этических, правовых и социальных последствий расшифровки генома. Важно исследовать эти вопросы и найти наиболее подходящие решения до того, как они станут почвой для разногласий и политических проблем. Все люди имеют в той или иной степени уникальные геномные последовательности. Поэтому данные, опубликованные проектом «Геном человека», не содержат точной последовательности геномов каждого отдельного человека. Это комбинированный геном небольшого количества анонимных доноров. Полученная геномная последовательность является основой для будущей работы по идентификации разницы между индивидуумами.

## *Частный проект «Геном человека»*

В 1998 году американский исследователь Крейг Вентер и его фирма «Celera Genomics» запустили аналогичное исследование, финансируемое частным капиталом. Целью его собственного \$300-миллионного проекта «Celera» было более быстрое и дешёвое секвенирование человеческого генома чем в \$3-миллиардном государственном проекте.

Хотя рабочий вариант генома был анонсирован в июне 2000 года, «Celera» и учёные, работавшие в проекте «Геном человека», опубликовали детали своей работы только в феврале 2001 года. Специальные выпуски журнала «Nature» (который публиковал научные статьи государственного проекта) и журнала «Science» (который опубликовал статью «Celera») описали методы, использовавшиеся для производства черновика последовательности, и предложили её анализ. Эти черновики покрывали примерно 83 % генома (90 % эухроматиновых регионов с 150 000 брешей, а также содержали порядок и ориентацию многих всё ещё не законченных сегментов). В феврале 2001 года, во время подготовки совместных публикаций, были выпущены пресс-релизы, говорящие о том, что проект был завершён обеими группами. В 2003 и 2005 гг. были анонсированы улучшенные черновики, содержавшие приблизительно 92 % последовательности.

## *Доноры генома*

В межгосударственном проекте «Геном человека» (HGP) исследователи взяли образцы у большого числа доноров. Из числа собранных образцов источником ДНК стали лишь несколько. Таким образом, личности доноров были скрыты, чтобы ни доноры, ни учёные не могли знать, чья именно ДНК была секвенирована. Во всём проекте были использованы многочисленные клоны ДНК из различных библиотек.

В проекте компании «Celera Genomics» для секвенирования использовалась ДНК, поступившая от пяти различных человек. Крейг Вентер, в то время бывший главным научным руководителем «Celera Genomics», позднее признался, что его ДНК была одним из 21 образцов в общем фонде, пять из которых были отобраны для использования в проекте.

## Перспективы

Работа над интерпретацией данных генома находится всё ещё в своей начальной стадии. Ожидается, что детальное знание человеческого генома откроет новые пути к успехам в медицине и биотехнологии. Ясные практические результаты проекта появились ещё до завершения работы. Несколько компаний, например «Myriad Genetics», «23andme», «Decode» начали предлагать генетические тесты, которые могут показать предрасположенность к различным заболеваниям, включая рак груди, нарушения свёртываемости крови, кистозный фиброз, заболевания печени и многим другим. Также ожидается, что информация о геноме человека поможет поиску причин возникновения рака, болезни Альцгеймера и другим областям клинического значения и, вероятно, в будущем может привести к значительным успехам в их лечении.

Более того, глубокое понимание процесса заболевания на уровне молекулярной биологии может предложить новые терапевтические процедуры.



## *Следующие шаги в геномных исследованиях?*

Расшифровка генома человека была только первым шагом в понимании того, какие инструкции, закодированные в ДНК, ведут к функционированию организма человека. Следующая стадия геномных исследований состоит в том, чтобы начать получать значимые знания от последовательности ДНК. Исследования, которые основываются на результатах Проекта Генома Человека, идут полным ходом во всем мире.

### **Цели геномных исследований в настоящее время состоят в том, чтобы:**

- Определить функцию генов и элементов, которые регулируют гены по всему геному.
- Найти различия (вариации) в последовательности ДНК людей и определить их значение. Самый распространенный тип генетических различий известен как полиморфизм единичного нуклеотида или SNP (произносят “СНПи”). Эти маленькие различия могут помочь предсказать риск развития специфических болезней человека и его ответ на определенное лечение.
- Выяснить 3х-мерные структуры белков и идентифицировать их функции.
- Исследовать, как ДНК и белки взаимодействуют друг с другом и с окружающей средой.
- Использовать стратегии на основе генома для раннего обнаружения, диагноза и лечения болезней.
- Исследовать этические, юридические и социальные проблемы, поднятые геномными исследованиями

## *Полиморфизмы единичных нуклеотидов (SNPs)?*

Полиморфизмы единичных нуклеотидов, часто называемые СНПи, являются самым распространенным типом генетического различия между людьми. Каждый синп представляет различие в единичном стандартном блоке ДНК, названном нуклеотидом. Синп это замена нуклеотида, например, цитозина (С) на нуклеотид тимин (Т) в определенном месте в ДНК последовательности.

Сипы обычно встречаются по всей ДНК человека. Они встречаются в среднем каждые 300 нуклеотидов, что означает примерно 10 миллионов СНПи на геном человека.

Обычно эти различия (вариации) локализуются в ДНК последовательности между генами. Они могут использоваться как биологические маркеры, помогающие ученым определить местонахождение генов, которые связаны с болезнью. Когда СНПи находятся в пределах гена или в регулирующей области гена, они могут играть прямую роль в развитии болезни, так как может изменяться функция гена.

Большинство СНПи не имеет никакого эффекта на здоровье человека или его развитие. Некоторые из этих генетических различий, однако, могут оказаться очень важными в

исследовании здоровья человека. Исследователи нашли СНПи, которые могут помочь предсказать ответ человека на определенные лекарства, восприимчивость к экологическим факторам, типа токсинов, а также риск развитие специфических болезней. Снипы могут также использоваться для того, чтобы отследить наследование генов болезни в пределах семей. Современные исследования нацелены на выяснение связи СНПи со сложными болезнями, типа инфаркт миокарда, диабет и рак.

## *Геном-ассоциированные исследования?*

Геном-ассоциированные исследования - относительно новый путь для ученых для того, чтобы выявить гены, ассоциированные с болезнями человека. Этот метод ищет в геноме полиморфизмы единичного нуклеотида или снипа, которые наиболее часто встречаются у людей со специфическими заболеваниями (экспериментальная группа) по сравнению с людьми без болезни (контрольная группа). При каждом исследовании одновременно в каждом образце изучаются сотни или тысячи СНПи. Исследователи используют данные от этого типа исследования, чтобы точно определить гены, которые могут вносить свой вклад в риск развития определенных заболеваний.

Поскольку в геном-ассоциированных исследованиях исследуются СНПи по всему геному, они являются достаточно информативными в изучении сложных, мультифакторных заболеваний.

Этот подход уже позволил выявить СНПи, которые ассоциированы с несколькими сложными заболеваниями, включая диабет, инфаркт миокарда, Болезнь Паркинсона и болезнь Крона.

## *Проект НарМар*

Генетический код любых двух людей, не имеющих родственных связей, совпадает на 99,9%. В этом выражается видовое единство человечества. Однако оставшейся одной десятой процента вполне достаточно, чтобы породить всё разнообразие людей на Земле. Стартовавший несколько лет назад проект НарМар ставил своей целью изучить эти различия.

НарМар - каталог распространенных генетических вариантов полиморфизмов единичного нуклеотида. Каждый СНПи представляет различие в единственном стандартном блоке ДНК, названном нуклеотидом. Они встречаются обычно всюду по ДНК человека. Когда несколько СНПи находятся вместе на одной хромосоме, они наследуются как единый блок, известный как гаплотип. НарМар описывает такие комбинации СНПи или гаплотипы, включая их местоположение в геноме и их встречаемость у различных народов мира.

Предварительно были исследованы четыре географические группы населения: племя йоруба в городе Ибаган (Нигерия), японцы из Токио, китайцы хань из Пекина и жители штата Юта (США), имеющие корни из Северной и Западной Европы. Для этих четырех популяций было проанализировано в общей сложности более 3,1 млн полиморфизмов.

В 2010 году сообщается об анализе более 1,6 млн полиморфизмов у одиннадцати географических групп. К четырем, работа над которыми велась в двух предыдущих версиях, добавились еще семь: граждане африканского происхождения из юго-западной части США,

китайская диаспора из Денвера, индийцы гуджарати из Хьюстона, группа народов лухья, проживающих в Кении, полукочевой народ масаи, также проживающий в Кении, лица мексиканского происхождения из Лос-Анджелеса и итальянцы, живущие в провинции Тоскана. По своим масштабам это - крупнейшее исследование подобного рода, проведенное человечеством.

Увеличение количества исследуемого материала позволило ученым определить генетические вариации, которые встречаются у людей достаточно редко, вследствие чего они прошли мимо первых двух версий НарМар. 77 процентов среди обнаруженных полиморфизмов были новыми.

Помимо ряда промежуточных результатов исследователи оценили свою способность предсказывать полиморфизмы в других группах населения на основе данных НарМар и обнаружили что это вполне возможно как для общих вариаций, так и для некоторых более редких полиморфизмов. Тем не менее, это отнюдь не означает, что нынешняя редакция карты полиморфизмов НарМар является исчерпывающей, хотя бы потому, что много редких вариаций пока еще остается за пределами внимания человечества и достоверно неизвестно, сколько существует таких полиморфизмов, а ведь они могут отвечать за разные болезни.

## *Проект 1000 геномов*

Проект “1000 геномов” (The 1000 Genomes Project) был запущен в 2008 году. В нем работает множество исследовательских организаций, в частности, из США, Великобритании, Дании, Германии, Финляндии, Китая, Южной Кореи, Франции и Швейцарии.

Основная цель “1000 геномов” - обнаружить и описать более 95% генетических вариаций которые встречаются у людей с частотой больше 1%. Для этого планируется к 2012 году секвенировать геномы более 2,5 тысячи человек, принадлежащих к пяти большим популяционным группам.

Итогом первой, пилотной фазы работы проекта, стали 179 геномов, прочитанных с относительно низкой надежностью. В это число вошли геномы жителей американского штата Юта, китайцев - жителей Пекина, японцев, живущих в Токио, членов нигерийского племени йоруба. Кроме того, с высокой надежностью (42 прохода) были прочитаны геномы членов двух семей, каждая из которых состояла из двух родителей и дочери. Одна семья принадлежала к племени йоруба, а вторая была из штата Юта.

Во время первой фазы были также расшифрованы 8,14 тысячи генетических фрагментов (экзонов), взятых у 697 человек из Европы, Японии, США, Китая, Кении и Нигерии.

Систематический каталог генетических изменений даст ученым основу для изучения связи между генами и повышенным риском тех или иных заболеваний у конкретного человека, и в конечном счете может начать новую эру в генетике и медицине.

Все генетические варианты, обнаруженные во время пилотной фазы, теперь могут быть проверены на связь с тем или иным заболеванием или особенностью человека (например, со склонностью к ожирению или с повышенным риском наркомании).

## Фармакогеномика

Фармакогеномика изучает влияние генетической предрасположенности каждого человека в его ответе на лекарства. Значение этой проблемы трудно переоценить, поскольку большинство лекарственных средств эффективно действуют менее чем на половину людей их принимающих. Кроме того, побочные эффекты от приема лекарств могут оказаться тяжелее самих заболеваний. Например, ежегодно у 2,2 млн. американцев развиваются побочные реакции на лекарства, а 100 000 из них погибают.

Таким образом, побочные эффекты от приема лекарств являются одной из самых массовых причин смерти. На лечение последствий побочных эффектов лекарств только в США в год тратится 4 млрд. долларов. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), фармакогеномика открывает широкие перспективы для повышения эффективности и безопасности лекарственной терапии.

Поиск генетических маркеров индивидуального ответа сочетается с изучением молекулярных эффектов воздействия лекарств. Значение этого направления определяется не только возможностью выбирать более эффективное лекарство для каждого отдельного пациента, исходя из его генотипа, но и экономическим эффектом от более рационального «адресного» использования средств, выделяемых государством на закупку препаратов для лечения тяжелых больных.

Фармакогеномика - это прикладное применение всего генома человека, где исследуется взаимодействие отдельного гена с лекарствами. Выяснить предрасположенность человека к определенному ответу по основным лекарствам можно с младенчества, расшифровав ДНК последовательность генов, которые кодируют ферменты, участвующие в деградации лекарств. Например, ученые выяснили, что в зависимости от типа мутаций в генах кодируемые ими ферменты могут или «быстро» или «очень медленно» деградировать (метаболизировать) лекарства. Поэтому, если лекарство долго будет выводиться из организма (медленный метаболизм), то дозировку препарата можно снизить, и наоборот, если лекарство быстро метаболизируется, тогда дозировку необходимо увеличить. Таким образом, можно рассчитать эффективную дозу принимаемого препарата, например, дозировку варфарина.