

Существует много различных типов вариантов

Гены, кодирующие белки

Большинство генов, идентифицированных на сегодняшний день (2019 г.) как вызывающие моногенные заболевания, связанные с трудностями в обучении и задержкой развития, кодируют белки. Этот тип генов можно описать как «хранилище» инструкций по созданию функционального белка, который будет выполнять определенные задачи в организме. Патогенный вариант в гене, кодирующий белок, может привести к **остановке синтеза белка**, к образованию **укороченного белка** или к производству **белка измененной формы**. В генах, расположенных в хромосомах 1-22 и в X-хромосоме у женщин (XX), находится вторая неповрежденная копия гена в парной хромосоме. Именно эта копия будет синтезировать необходимый белок.

■ Варианты с потерей функции (Loss of function, LOF)

Варианты, появление которых приводит к прекращению синтеза функционального белка, называют **вариантами с потерей функции** (loss of function, LOF).

■ Варианты с функциональными изменениями

Некоторые варианты влияют на ген таким образом, что он начинает производить белок, который функционирует не так, как положено, то есть превращается в белок **с функциональными изменениями**. Такие белки могут проявлять себя по-разному и вызывать различные симптомы в зависимости от того, как была изменена их функция.

Различные генетические варианты могут по-разному влиять на белок.

Миссенс-вариант похож на орфографическую ошибку в генетическом коде (замена одного основания на другое), которая может изменить структуру и функцию белка.

Нонсенс-вариант «ставит точку» в генетическом коде, что приводит к преждевременному прекращению синтеза части белка.

Вариант со сдвигом рамки считывания приводит к «сдвигу» в генетическом коде, в результате чего информация считывается неправильно, и белок не синтезируется должным образом.

РНК-гены

Не все гены кодируют белки. Обычно ДНК передает РНК (рибонуклеиновой кислоте) генетическую информацию, которая затем используется для формирования белка. Тем не менее некоторые последовательности ДНК кодируют молекулы РНК, которые выполняют функции, отличные от образования белков. В некодирующих РНК также выявляют генетические варианты, но это происходит намного реже.

Некодирующая ДНК

Существуют последовательности ДНК, которые не кодируют РНК или белки и выполняют другие важные функции. Многие из них регулируют активность генов, например, «включают» и «выключают» их. Выявить наличие варианта в таких молекулах ДНК непросто, но известно, что они существуют.

Есть ли лечение?

Последствия моногенного заболевания у всех проявляются по-разному. Это зависит от того, какой ген был затронут, как именно он изменен и когда произошли изменения. Достижения в области генетики позволяют выявлять новые гены и изменения, вызывающие генетические заболевания, однако разработать лекарство гораздо сложнее. Это объясняется тем, что последствия заболевания проявляются на ранних этапах внутриутробного развития плода. И хотя еще не существует лекарства, которое гарантирует немедленное выздоровление, лечение конкретных симптомов, а также изменение диеты и образа жизни могут помочь каждому ребенку в полной мере реализовать свои возможности.

Служба информации и поддержки



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями

The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey. RH8 9EE. UK

Телефон: +44(0)1883 723356

info@rarechromo.org

www.rarechromo.org

Присоединяйтесь к сообществу *Unique*, чтобы получать дополнительную информацию, помощь и контактные данные семей с похожими историями. *Unique* — это благотворительная негосударственная организация. Финансовая поддержка осуществляется за счет грантов и пожертвований. Вы можете сделать пожертвование на нашем официальном сайте www.rarechromo.org/donate

Спасибо, что помогаете нам помогать!

Информация, представленная в этой брошюре, не может заменить профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающимся здоровья, генетических отклонений и терапии, семьям необходимо проконсультироваться со специалистом. Сведения о генетических изменениях быстро обновляются, и, хотя представленная в брошюре информация считается самой актуальной на момент публикации, в дальнейшем некоторые данные могут измениться. *Unique* следит за результатами последних исследований и при необходимости обновляет уже опубликованные материалы. Брошюра составлена участниками фонда *Unique* (AP) и проверена Салли Энн Линч, доктором и старшим клиническим генетиком, и Клэр Кирк, консультантом по генетическим вопросам в детской больнице Пресвятой Девы Марии (Крамлин, Дублин). 2019 г., Версия 1 (AP) Перевод выполнен в рамках Международного студенческого волонтерского проекта Unique. Куратор переводческого проекта — Наталья Викторовна Нечаева, доцент кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Президент Ассоциации преподавателей перевода, Санкт-Петербург, Россия. Медицинскую редакцию осуществила Заяева Елизавета Евгеньевна, к.м.н., врач-генетик, ФГБУ НИИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова Минздрава России, Москва. Russian translation 2025 (EV/AP) Copyright *Unique* 2019

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями
Организация зарегистрирована в реестре компаний Англии и Уэльса

Номер в реестре благотворительных организаций: 1110661
Регистрационный номер 5460413



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Моногенные заболевания

трудности с обучением и задержка развития

rarechromo.org

Что такое гены и ДНК?

Гены представляют собой «инструкции», руководствуясь которыми человеческий организм выполняет множество функций, например, контролирует процессы роста и развития. Всего насчитывается около 23 000 генов. Каждый ген имеет свою уникальную роль в формировании и функционировании разных частей тела человека на разных этапах его развития.



Гены представляют собой небольшие участки молекулы **ДНК**. ДНК и, следовательно, гены можно описать как последовательность букв, но, в отличие от алфавита, эта последовательность (или код) состоит только из четырех букв (**Г**, **А**, **Т**, **Ц**).

Строго говоря, последовательность, или цепь, ДНК строится из составных элементов (нуклеотидов), каждый из которых включает в себя одно из четырех оснований: **А** (аденин), **Т** (тимин), **Г** (гуанин) или **Ц** (цитозин). ДНК представляет собой две скрученные цепи (двойную спираль), как видно на изображении выше. Они закручиваются друг вокруг друга и соединяются с помощью химических связей между парами оснований: аденин соединяется только с тиминном, гуанин — только с цитозинном.

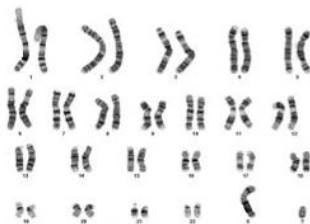
Последовательности ДНК невероятно длинные, в них хранится вся информация о тысячах генов, образующих **геном** человека (совокупность всех генов организма). Тем не менее такие цепи должны уместиться в микроскопических клетках, из которых состоит организм человека. Поэтому цепи ДНК плотно «упакованы» в специальные структуры — **хромосомы**.

Хромосомы

Большинство клеток человеческого организма содержит 23 пары хромосом (всего 46). Однако, сперматозоиды и яйцеклетки несут по одной копии каждой пары. Во время оплодотворения происходит их слияние и образуется полный хромосомный набор из 46 хромосом.

Существует 22 хромосомы, которые называются **аутосомами**, они нумеруются от 1 до 22 согласно их длине (хромосома 1 — самая длинная). Также имеются половые хромосомы (**Х** и **Y**) — они определяют биологический пол. У мужчин 23-я пара состоит из **Х**-хромосомы и **Y**-хромосомы (**XY**), а у женщин — из двух **Х**-хромосом (**XX**).

Если в лабораторных условиях подготовить клетки специальным образом, то хромосомы можно окрасить и рассмотреть под микроскопом. Размер каждой хромосомы различается в зависимости от количества расположенных на ней генов (от менее сотен до нескольких тысяч).



Хромосомные пары 1–22, **X** и **Y** (мужчина).

Что такое моногенные заболевания?

Моногенное заболевание возникает при изменении последовательности ДНК одного гена (то есть происходит замена одного или нескольких оснований — гуанина, аденина, тимина или цитозина), что приводит к нарушению функционирования гена. Такое изменение в последовательности ДНК называют **вариантом**. Если у человека в результате изменения последовательности ДНК разовьется болезнь, такой вариант обозначают **патогенным** (то есть «болезнетворным»). В отдельных случаях бывает трудно установить, вызывает ли изучаемый вариант симптомы заболевания. В таких случаях до тех пор, пока не будут собраны дополнительные данные о возможных проявлениях варианта, он именуется **«вариантом неизвестного клинического значения»** (обозначается как **«VUS»**).

Как возникают генетические варианты?

Варианты в ДНК имеются у каждого человека. Они появляются на самых ранних стадиях при формировании новых клеток, в результате случайных ошибок при копировании хромосом. Подсчитано, что у всех людей есть около 3–4 миллионов вариантов ДНК, накопленных в процессе эволюции. Большинство из них не влияют или почти не влияют на организм (такие варианты называют **доброкачественными**). Варианты, которые передаются от родителей, называются унаследованными. Было также подсчитано, что у каждого ребенка возникает примерно 75 новых вариантов, которых не было у родителей.

■ Варианты *de novo*

Вариантами *de novo* называют те, которые имеются у ребенка, но отсутствуют у родителей. Это подтверждается с помощью анализа ДНК в образцах крови родителей, который не выявляет у них генетические изменения, диагностированные у ребенка. Варианты *de novo* возникают как в сперматозоидах, так и в яйцеклетках. Хотя у каждого ребенка они обнаруживаются в больших количествах, большинство из них доброкачественные (не оказывающим никакого влияния), поскольку такие варианты не изменяют функцию гена. Если вариант *de novo* нарушает функционирование значимого гена, то в таком случае диагностируется генетическое заболевание.

■ Наследуемые варианты

Моногенные варианты могут быть унаследованы от родителей, у которых клинические симптомы либо не проявились, либо проявились незначительно. На данный момент до конца не изучено, почему некоторые генетические варианты, унаследованные от здоровых родителей, приводят к заболеванию у ребенка. Также пока нет полного понимания, почему у братьев и сестер, которые унаследовали одинаковый генетический вариант от родителей, симптомы могут быть выражены сильнее или слабее. Возможных объяснений очень много, причем определенное влияние может оказать сложный и разнообразный генетический фон человека. В случае некоторых вариантов разнообразность проявления симптомов можно объяснить **«неполной (низкой) пенетрантностью»**. Это значит, что не у всех людей с одинаковым вариантом будут наблюдаться симптомы заболевания. Согласно другому объяснению, причина кроется в **«вариабельной экспрессивности»**, которая означает, что у людей с одинаковым вариантом симптомы могут проявляться по-разному.

Моногенные варианты в хромосомах 1-22

Хромосомы 1–22 называют **аутосомами**. Если ген, вызвавший заболевание, находится на одной из аутосом, то моногенное заболевание считается **аутосомным**. Если симптомы проявляются при изменении одной из двух копий гена, то моногенное заболевание называют **аутосомно-доминантным**. **Аутосомно-рецессивное** заболевание развивается при условии, что изменены обе копии гена.

Моногенные варианты в хромосомах X и Y

Гены, расположенные на **Х**-хромосоме, называют **Х-сцепленными**. **Х**-сцепленные заболевания также классифицируются как доминантные и рецессивные. Если при наличии варианта явные симптомы проявляются у девочки, то такое заболевание называют доминантным. Если симптомы проявляются только среди мальчиков, то заболевание описывают как рецессивное. Обычно у девочек и женщин две **Х**-хромосомы (**XX**), а у мальчиков и мужчин одна **Х**- и одна **Y**-хромосома (**XY**). Вариант, который находится в **Х**-хромосоме, может значительно повлиять на здоровье мальчика (**XY**), поскольку в его ДНК отсутствует вторая пара **Х**-хромосомы, которая компенсировала бы изменение или потерю функции гена. У женщин (**XX**), в отличие от мужчин, имеется вторая пара **Х**-хромосомы, и поэтому чаще всего симптомы **Х**-сцепленного заболевания у них либо не развиваются, либо проявляются в меньшей степени, чем у мужчин. Однако в некоторых случаях одна из двух копий **Х**-хромосомы может быть инактивированной («выключенной»), а значит вышеописанный сценарий не всегда работает. Подробнее с этим явлением вы можете ознакомиться в брошюре **«Инактивация Х-хромосомы»**. **Y**-сцепленные заболевания вызываются изменениями в **Y**-хромосоме. Такие заболевания встречаются очень редко, и обычно они приводят к бесплодию. **Y**-хромосома есть только у мужчин и передается она от отца к сыну.

Мозаицизм

■ Мозаицизм клеток зародышевой линии

В редких случаях анализ крови показывает, что в ДНК родителей отсутствует вариант, который был обнаружен у их ребенка. При этом устанавливается, что на самом деле у родителей есть несколько половых клеток, которые содержат этот вариант. Такое явление называется **мозаицизмом клеток зародышевой линии** и означает, что у родителей могут родиться дети с одинаковым генетическим отклонением. При этом анализ крови родителей не фиксирует его наличие.

■ Соматический мозаицизм

Соматическими называют клетки, которые образуют тело и все его органы. При **соматическом мозаицизме** в каких-то клетках содержится определенный генетический вариант, а в каких-то — нет. Это объясняется тем, что вариант не содержится в половой клетке родителя и возникает уже на этапе внутриутробного развития плода. При соматическом мозаицизме симптомы заболевания могут проявляться в меньшей степени, однако точный прогноз дать сложно, поскольку сложно определить все вовлеченные части тела организма.