

ТЕРМИНЫ

Аллель – вариант последовательности гена в разном виде: от различия в одной букве последовательности до отсутствия целого куска последовательности или вставке лишнего. Эти различия возникают из-за мутации, которая могла произойти у далекого предка и передаться потомству через поколения. Таким образом, каждый ген у отдельного человека может быть представлен конкретным вариантом – аллелем. Для понимания аллелизма необходимо объяснить, что, например, различия в цвете глаз, волос, росте, чувствительности к алкоголю объясняются именно разными аллельными состояниями соответствующих генов.

Белок – основная функциональная единица живой клетки с самым широчайшим спектром функций и возможностей. Как ДНК и РНК, является полимером, однако имеет химически иные структурные блоки – аминокислоты. Их последовательность, с одной стороны, напрямую зависит от соответствующей последовательности ДНК и может изменяться только в ограниченных и предусмотренных в ДНК инструкций, с другой стороны является основой структуры, в том числе пространственной, возможностей и функции белков разных типов.

Ген – определение гена включает два аспекта: теоретический и физический. Теоретически, то есть умозрительно, геном называют последовательность ДНК (слово, записанное на языке генетики), обладающее определенными свойствами. Как и слово в языке, ген является основой наследственной информации, в то время как различные другие структуры можно отнести к знакам препинания или вспомогательным элементам. Ген является подробной инструкцией для синтеза белка или специфической РНК, которую он кодирует. Причем эта инструкция описывает не только последовательность молекул, но и то в каких условиях и как они должны работать и выполнять свои функции. С физической, то есть материальной, точки зрения, ген – это часть молекулы ДНК с определенными структурными элементами. Как внутри слова есть приставка, корень, суффикс и окончание, позволяющие слову адаптироваться для каждой конкретной фразы, так и у гена есть промотор, экзоны и интроны. Первый обозначает начало гена, экзоны – это ключевая информация о последовательности РНК или белка, а интроны необходимы для регуляции и тонкой настройки работы гена в условиях разных тканей, органов и изменяющейся окружающей среды.

Генотип – это все гены конкретной особи с указанием аллельного состояния каждого гена и наличия/отсутствия мутаций в межгенных участках ДНК.

Доминантный аллель. В геноме человека содержится по 2 копии каждой хромосомы. Это означает, что в каждом геноме есть две очень похожие по длине и последовательности генов молекулы ДНК, которые отличаются аллельными состояниями генов и мутациями/полиморфизмами в межгенных участках этих молекул ДНК. Из этого следует, что и каждый ген представлен в геноме 2 копиями, каждая из которых может быть определенным вариантом (аллелем) этого гена. Доминантным аллелем называется тот, одной копии которого достаточно для проявления его особенностей. То есть если хотя бы на одной из хромосом ген находится в состоянии доминантного аллеля, то ген будет работать по тому варианту, который описывается именно этим аллелем. Важно, что так как у одного гена может быть более двух вариантов (аллелей), то и доминантность аллеля определяется по отношению к каждому из вариантов, хотя есть и те, которые доминантны по сравнению со всеми другими. Встречаются варианты с одинаковой предпочтительностью для работы, тогда проявляется совместное влияние этих вариантов.

ДНК – ДезоксиРибонуклиновая Кислота – полимер, то есть молекула с большим количеством последовательно повторяющихся структурных элементов, который несет всю информацию о генах и белках, необходимых для жизни всего организма. ДНК является картотекой, библиотекой и матрицей, с которой считывается информация в определенной последовательности и определенных условиях, разъяснения о которых записаны как в самой ДНК, так и с помощью различных дополнительных модификаций этой молекулы. Каждой хромосоме соответствует 1 молекула ДНК. Структурными блоками этого полимера являются дезоксирибонуклеотиды (=нуклеотиды), которые бывают 4х видов (А, Т, Г, Ц).

Последовательность ДНК – это то, в каком порядке в молекуле ДНК идут ее структурные элементы – нуклеотиды. Таким образом, генетической информацией является именно последовательность ДНК, а молекула ДНК является ее физическим носителем.

Хромосома – это молекула ДНК, специальным образом обернутая различными белками, которые помогают управляться с такой длинной молекулой, чтобы она не порвалась, не перепуталась с другими ДНК-молекулами и была физически доступна для белков, осуществляющих работу всего генетического аппарата.

РНК –РибоНуклиновая Кислота – полимер, который выполняет функциональную роль переносчика информации, то есть копии, которая делается с ДНК и используется для создания функциональных молекул:

специальных РНК или белков. Специальные молекулы РНК могут не являться матрицами, на базе которых синтезируется белок, а сами выполняют структурные, ферментативные или транспортные функции. Главное, что последовательность структурных блоков в молекуле РНК всегда определена последовательностью ДНК соответствующего участка.

Локус – участок молекулы ДНК, содержащий различные структурные элементы, в том числе один или несколько генов.

Геном – это последовательность всех молекул ДНК организма. Важно помнить, что в каждой клетке одного организма в норме содержатся одинаковые по количеству и последовательностям молекулы ДНК, а различается экспрессия конкретных генов.

Экзон – это последовательности ДНК экзонных участков генов, то есть так называемая основная кодирующая составляющая. Это то, с чем работает организм, в то время как остальная часть генома объясняет, как работать и в каких условиях как применять и настраивать кодирующую часть генома.

Мутация – изменение последовательности ДНК по сравнению другими клетками организма или другими представителями вида. Мутации могут возникать как из-за воздействия внешних неблагоприятных условий, так и из-за того, что наши ферменты работают пусть с редкими, но ошибками. Так как происходит физическое изменение в носителе информации – ДНК, такое изменение может передаваться из поколения в поколение.

Частота мутаций — относительное значение, показывающее у какой доли людей в геноме есть конкретная мутация. Частоту мутации можно рассчитать, как среднюю для всех людей, так и отдельно по расовым или национальным, или любым другим группам. В медицинской генетике под мутацией подразумевают изменение ДНК, которое может быть связано с каким-то заболеванием, и противопоставляют ее полиморфизму. Хотя по общей логике полиморфизм – это частный случай мутации.

Полиморфизм – нейтральная, а точнее безвредная, мутация, которая сравнительно часто встречается у какой-то группы организмов одного вида. Некоторые мутации встречаются часто у всех людей, некоторые – только среди представителей определенных рас или народностей.

Рецессивный аллель – по аналогии с доминантным аллелем, это такое состояние гена, которое наименее предпочтительно для проявления. Поэтому если в геноме есть другая копия гена, доминантная, то задавать темп работы гена будет именно она, но если и вторая копия гена представлена рецессивным аллелем, то будет работать этот, хотя менее предпочтительный, но в такой

ситуации единственно имеющийся вариант. Хотя в большинстве случаев связанные с возникновением заболевания аллели рецессивны, это вредность/полезность не является единственным определяющим фактором рецессивности/доминантности аллеля.

Гомозигота. Гомозиготой по определенной мутации/полиморфизму/аллелю называют такую клетку или организм, в генотипе которой/которого обе копии гена на двух хромосомах представлены одним вариантом, то есть не отличаются по этой мутации/полиморфизму/аллелю.

Гетерозигота. Гетерозиготой по определенной мутации/полиморфизму/аллелю называют такую клетку или организм, в генотипе которой/которого две копии гена на двух хромосомах представлены разными вариантами, то есть отличаются по этой мутации/полиморфизму/аллелю.

Секвенирование – это группа методов, позволяющая узнать последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК. Этот метод обладает некоторыми особенностями. Во-первых, пока что ни один способ секвенирования не позволяет прочитать всю последовательность одной хромосомы, чтение идет сравнительно небольшими отрезками от 50 до несколько тысяч нуклеотидов. Во-вторых, почти все методы устроены так, что из кусочка ДНК делается много одинаковых и читаются они все. Эта особенность проявляется в таком параметре секвенирования, как глубина секвенирования, обозначаемая 10X, 20X, 50X. Чем больше это значение, тем больше раз прочитан один и тот же кусок молекулы, тем точнее можно выявить ошибки секвенирования и особенности участка, например, его гетерозиготность по какой-либо мутации/полиморфизму.

Гаплотип — совокупность состояний/вариантов определенных локусов, которые расположены на одной хромосоме, и вследствие структурных особенностей эти состояния всегда наследуются вместе. То есть, например, если в одном локусе (1) гаплотипа имеется мутация (1А), а в другом (2) имеется уже другая мутация (2М), то именно в таком составе они будут наследоваться (1А2М), а смешанных вариантов (1В2М или 1А2N) не бывает или они относятся к другому гаплотипу.

Гаплогруппа — совокупность особей, имеющих сходный гаплотип по определенным локусам, которые задаются в соответствии с тем, какую задачу нужно решить, определяя гаплогруппу

Митохондриальная ДНК. Если разбираться подробнее и глубже, то генетическая информация одного человека находится не только в 46

хромосомах, располагающихся в специальном отсеке клетки – ядре, но и в клеточных органах митохондриях. У митохондрий в клетке своя задача – преобразовывать энергию, заключенную в химической связи определенных атомов, в более удобную для клетки, то есть они готовят эффективные питательные запасы из разного сырья. Митохондрии довольно сложны, их оболочка хитро устроена, чтобы опасные побочные продукты готовки не могли попасть в остальную часть клетки, поэтому все время таскать туда нужные для их работы белки не слишком продуктивно. Таким образом, у них есть своя ДНК, которая несет информацию о разных особенных белках и РНК, которые нужны именно для работы митохондрии. Такую ДНК называют митохондриальной и она является неотъемлемой и обязательной частью нашего генотипа. Передается она только от мамы, так как сперматозоид для возможности быстро перемещаться и долго оставаться живым несет самый минимум необходимой генетической информации – 23 хромосомы. А вот яйцеклетка, которой для выполнения основной функции не нужно находиться в агрессивной окружающей среде, может позволить себе большую массу и дополнительные запасы в виде готовых к работе станций приготовления питания – митохондрий и заранее синтезированных белков и РНК.

Модельные организмы — организмы, используемые в качестве моделей для изучения тех или иных свойств, процессов или явлений живой природы. Модельные организмы интенсивно изучаются, причем одна из причин этого — надежда на то, что открытые при их изучении закономерности окажутся свойственны и другим более или менее похожим организмам, в том числе и человеку. Часто модельные организмы используются в тех случаях, когда проведение соответствующих исследований на человеке невозможно по техническим или этическим причинам. Использование модельных организмов основано на том, что все живые организмы имеют общее происхождение и сохраняют много общего в механизмах хранения и реализации наследственной информации, метаболизме и др.

Гены половой дифференцировки – группа генов, играющая ведущую роль в определении будет эмбрион развиваться как девочка или как мальчик. В геноме человека основой проявления мужских или женских половых признаков является наличие/отсутствие половой хромосомы Y, а именно особо локуса этой хромосомы – SRY (Sex-determining Region on the Y chromosome). Важно отметить, что нарушения в этом локусе могут приводить не к внешним проявлениям, а к сниженной репродуктивной способности мужчины или ее полному отсутствию. Процесс дифференцировки пола у человека можно представить тремя стадиями: 1) какой набор хромосом

получается при слиянии яйцеклетки (всегда несет хромосому X) и сперматозоида (с хромосомой X или Y), 2) формирование женских или мужских половых органов в зависимости от работы генов локуса SRY, 3) развитие вторичных половых органов в соответствии с типом половых органов. Нарушения на разных этапах приводят к разным проявлениям и разным заболеваниям.

Локус AZF – это участок Y-хромосомы, на котором располагаются так называемые факторы азооспермии (AZF — AZoospermia Factors). Это особые участки, которые названы так, потому что если какой-то из них отсутствует из-за мутации, то развивается азооспермия (отсутствие сперматозоидов) или олигозооспермия (малое количество сперматозоидов). Всего обнаружено три таких фактора AZFa, AZFb и AZFc. В норме наличие всех трех является минимальным необходимым условием нормального формирования сперматозоидов. Если в геноме отсутствует один из AZFa и AZFb или оба, то нарушается созревание сперматозоидов и, как следствие, полностью отсутствует репродуктивная функция. При отсутствии локуса AZFc нарушения могут быть не столь сильными, поэтому деторождение остается возможным в некоторых случаях.

Хромосомные аномалии – это крупные мутации, которые связаны с изменением последовательности ДНК не в рамках отдельного гена или нескольких, а в масштабе хромосомы или генома. Например, отсутствие (делеция) большей части или всей хромосомы, лишняя хромосома, или часть одной хромосомы соединена с частью другой хромосомы и т.д.

Наследственное заболевание – это заболевание, вызванное нарушениями в геноме, то есть мутациями, которые либо мешают формированию нормального белка (так как ген – инструкция по его построению – поврежден), либо изменяют регуляцию, то есть условия, когда, в каком месте или с кем такой белок или ген должен работать.

Моногенное заболевание – это наследственное заболевание, вызванное мутацией в одном только в одном гене. Несмотря на то, что все остальные почти 30000 генов могут быть в порядке, изменение последовательности ДНК в этом гене вызывает нарушения функционирования всего организма.

Хромосомное заболевание – наследственное заболевание, вызванное хромосомными аномалиями.

Носительство мутации – это состояние гетерозиготы по аллелю, обладающему какими-то негативными клиническими проявлениями, если он находится в геноме в виде гомозиготы.

Пробанд – человек, с которого начинается составление генеалогического дерева (родословной). Обычно пробанд – это носитель или пациент с наследственным заболеванием, проявление которого и вызвало необходимость генеалогического анализа.

Сиблинг – в генетике таким термином обозначают потомков одних родителей, то есть братьев и сестер, но не близнецов.

Экспрессия гена – это эффективность работы гена, так как для его функционирования недостаточно его наличия в геноме – с него должна считываться информация. Именно то, как часто и в каком объеме считывается информация с гена, выражают термином экспрессия.