ტომპსონი & ტომპსონი

გენეტიკა ექიმებისთვის

ნუსბაუმი მაკინესი ვილარდი

გამოცემა 7

Thompson & Thompson

GENETICS IN MEDICINE

Seventh Edition

Robert L. Nussbaum, MD
Holly Smith Distinguished Professor in Science and Medicine
Chief, Division of Medical Genetics
Department of Medicine and The Institute for Human Genetics
University of California, San Francisco
San Francisco, California

Roderick R. McInnes, MD, PhD, FRS(C)
University Professor
Anne and Max Tanenbaum Chair in Molecular Medicine
Professor of Pediatrics and Molecular and Medical Genetics
University of Toronto and The Hospital for Sick Children
Toronto, Ontario, Canada
Scientific Director, Institute of Genetics
Canadian Institutes of Health Research

Huntington F. Willard, PhD
Director
Institute for Genome Sciences and Policy
Vice Chancellor for Genome Sciences
Nanaline H. Duke Professor of Genome Sciences
Duke University
Durham, North Carolina

With Clinical Case Studies updated and new cases prepared by

Ada Hamosh, MD, MPH
Clinical Director
Institute of Genetic Medicine
Scientific Director, OMIM
Associate Protessor, Pediatrics
Johns Hopkins University School of Medicine

SAUNDERS
ELSEVIER

1600 John F. Kennedy Blvd.
Ste 1800
Philadelphia, PA 19103-2899

THOMPSON & THOMPSON GENETICS IN MEDICINE ISBN: 9781416030805

Copyright © *2007, 2004, 2001, 1991, 1986, 1980, 1973, 1966* by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

Notice

Neither the publisher nor the Authors assume any responsibility for any loss or injury and/or damage to persons or property arising out of or related to any use of the material contained in this book. It is the responsibility of the treating practitioner, relying on independent expertise and knowledge of the patient, to determine the best treatment and method of application for the patient.

Copyright © 2008, Department of Molecular and Medical Genetics,
Tbilisi State Medical University,
Translation into Georgian

Published by arragement with
SAUNDERS

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

Nussbaum, Robert L, 1950-
Thompson & Thompson Genetics in Medicine. - 7th ed. / Robert L. Nussbaum, Roderick R. McInnes, Huntington F. Willard.
p. cm.
Includes bibliographical references and index.
ISBN 978-1-4160-3080-5
1. Medical genetics. I. McInnes, Roderick R. IL Willard, Huntington F. Ill. Thompson, Margaret W. (Margaret Wilson), 1920 - Thompson & Thompson Genetics in Medicine. IV. Title. V. Title: Genetics in medicine. VI. Title: Thompson and Thompson Genetics in Medicine.
IDNLM: 1. Genetics, Medical. QZ 50 N975t 20071 RB155.T52 2007
616'.042-dc22

2006033374

Acquisitions Editor: Kate Dimock
Developmental Editor: Marybeth Thiel
Publishing Services Manager: Linda Van Pelt
Design Direction: Karen O'Keefe Owens
Cover Design Direction: Karen O'Keefe Owens

Last digit is the print number: 9 8 7 6 5 4 3 2 1

549.2(075.8)
ბ-32

ტომპსონი & ტომპსონი

გენეტიკა მედიცინაში

მეშვიდე გამოცემა

რობერტ ლ. ნუსბაუმი

როდერიკ რ. მაკინესი

ჰანტინგტონ ფ. ვილარდი

ადა ჰემოში

№ 1858

ქართული გამოცემის რედაქტორი

ელენე აბზიანიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

2008

1. Copyright © 2008
2. © თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო
უნივერსიტეტის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის
დეპარტამენტი, 2008 წ. თარგმანი ქართულ ენაზე

ISBN 978-9941-0-0275-5
იბეჭდება გამომცემლობა SAUNDERS-ის ნებართვით

ყველა უფლება დაცულია. იკრძალება: პუბლიკაციის, მასში შემავალი ცხრილების, სქემების და სურათების გამოყენება, როგორც საჭირო ისე პირადი ხმარებისათვის; გამრავლება ან გავრცელება ნებისმიერი სახით, ელექტრონული თუ მექანიკური საშუალებით – ფოტოკოპირებით, ქსეროასლის გადაღებით; ინფორმაციის შენახვა გამომცემლობის ნებართვის გარეშე.

სარედაქციო-მთარგმნელობითი ჯგუფი

ელენე აბზიანიძე — თსსუ-ის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი, ბ.მ.დ. პროფესორი

ნანა დვალიშვილი — თსუ-ის ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტის ასისტენტ-პროფესორი, ბ.მ.დ.

ვიოლა ბერიშვილი — თსსუ-ის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის ასისტენტ-პროფესორი, ბ.მ.დ.

ნინო სიგუა — ასოციაცია პერინატოლოგია, კლინიკური გენეტიკის ლაბორატორიის ხელმძღვანელი, ბ.მ.დ.

თინათინ ტყემალაძე — თსსუ-ის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის ასპირანტი

წინასიტყვაობა

40 წელზე მეტი გავიდა ამ სახელმძღვანელოს – გენეტიკა მედიცინაში – პირველი გამოცემიდან. აი, რას წერდნენ ავტორები ჯეიმს და მარგარეტ ტომპსონები იმდროინდელი გამოცემის წინასიტყვაობაში:

გენეტიკა პრეკლინიკური სამედიცინო განათლების საბაზო მეცნიერების ფუნდამენტური დარგია. მას მნიშვნელოვანი გამოყენება აქვს როგორც კლინიკურ მედიცინაში, ისე ჯანმრთელობის დაცვის და სამეცნიერო კვლევის საქმეში. მედიცინის სფეროში გენეტიკის როლის აღიარებამ წარმოშვა პრობლემა – როგორ განსაზღვრათ მისი ადგილი სტუდენტთა სასწავლო პროგრამაში. აუცილებელია ითქვას, რომ ეს საკითხი დღესაც ნაწილობრივ გადაუჭრელია სამედიცინო სასწავლებელთა უმეტესობაში. ამ სახელმძღვანელოზე მუშაობისას მიზნად ვისახავდით სტუდენტი-მედიკოსებისათვის გაგვეცნო გენეტიკის პრინციპები და ამ პრინციპთა გამოყენება სამედიცინო პრაქტიკაში. მიგვეწოდებინა მათთვის მასალა ერთგვარი ფონური ცოდნის შესაძენად, რომელზე დაყრდნობით შემდეგ დამოუკიდებლად გაიფართოვებდნენ თვალსაწიერს ამ დარგში დღეს არსებული ლიტერატურით, რომლის მოცულობა დღითიდღე და სწრაფად იზრდება. და თუ ეს წიგნი მათ უფროს კოლეგებსაც მოუტანს სარგებლობას, ჩვენ ორმაგად კმაყოფილი დავრჩებით.

ის, რაც რეალური იყო აღრე, დღეს არ შეცვლილა, პირიქით უფრო დაუახლოვდა სინამდვილეს. უპირველეს ყოვლისა, ეს შეეხება ჩვენ მიერ გენეტიკის და ადამიანის გენომის ცოდნას, რომელიც სწრაფად იჭრება ჯანმრთელობის დაცვისა და პრაქტიკული მედიცინის სფეროში და მისი ინტეგრალური ნაწილი ხდება. წინამდებარე წიგნის – *"გენეტიკა მედიცინაში"* – ახალი, მე-7 გამოცემა მცდელობაა მოიძიოს გზები, რითაც ხორცს შეასხამს წინა ექვს გამოცემაში დასახულ ამოცანებს, რომლებიც ადამიანის სამედიცინო გენეტიკის უნდამენტური პრინციპების სათანადო შეცნობას გულისხმობს. მოგვყავს რა გენეტიკის კანონზომიერებათა საილუსტრაციოდ ცხოვრებისეული მაგალითები კლინიკური მედიცინიდან, ჩვენ ვაგრძელებთ აქცენტების კეთებას დაავადებებთან ასოცირებულ გენებზე და მათი მოქმედების მოლეკულურ მექანიზმებზე. ბევრი რამ შეიცვალა ამ წიგნის ბოლო გამოცემიდან: ადამიანის გენომის პროექტის დასრულებამ შედეგად მოგვიტანა ადამიანის ყველა გენის სრულყოფილი კატალოგის შედგენა, თითოეული გენის ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობის გაშიფვრა და ამ თანამიმდევრობათა ცვალებადობის ძალზე ფართო, მუდმივად მზარდი მონაცემთა ბაზის შექმნა. ადამიანის გენომის შესახებ მოწოდებულმა ინფორმაციამ მეტი სტიმული მისცა ახალი მძლავრი იარაღების შექმნას, რომლებიც მიმართულია მუდმივად სრულყოს ადამიანის გენეტიკაში წარმოებული კვლევითი სამუშაოები და სამედიცინო გენეტიკის პრაქტიკაში გამოყენების საშუალებები. ჩვენ განვავრცეთ წიგნის შინაარსი და ჩავრთეთ მასში "მედიცინის პერსონალიზაციის" კონცეფცია, რაც გენეტიკური მედიცინის რაკურსში მივაწოდეთ მკითხველს. ეს მასალა მდიდარია მაგალითებით, რომელთა დახმარებით შევეცადეთ გვეჩვენებინა თუ როგორ იყენებენ დღეს გენომიკას, შეგვეფასებინა მისი მნიშვნელობა დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობისა და მკურნალობის შედეგიანობის განსაზღვრაში.

სახელმძღვანელო მიზნად არ ისახავს იყოს გენეტიკური დაავადებების ერთგვარი კონსპექტი. ის არც ენციკლოპედიური "ტრაქტატია" ზოგადად ადამიანის გენეტიკასა და გენომიკაზე. ავტორები უფრო იმედოვნებენ, რომ წინამდებარე სახელმძღვანელოს მე-7 გამოცემა იქნება სტუდენტებისათვის სამედიცინო გენეტიკის ის ძირითადი ღერძი, ის ფუნდამენტი, რომელიც საბაზისო ცოდნას მიაწოდებს მათ და რომელზეც თვითონ ააგებენ ამ დარგში შემდგომი განათლების საკუთარ პროგრამას. კლინიკური შემთხვევები, რომლებიც პირველად იყო შემოგანილი უკანასკნელ გამოცემაში, გამიზნულია იმისათვის, რომ კერძო შემთხვევათა დემონსტრირებით სტუდენტმა განმტკიცოს ცოდნა დაავადებათა მემკვიდრული გადაცემის ძირითადი კანონზომიერებების, პათოგენეზის, დიაგნოსცირების, მართვის და კონსულტირების საკითხებში. ყოველივე ზემოჩამოთვლილი წინამდებარე წიგნისთვისაც მნიშვნელოვანი და აქტუალურია. ჩვენ კიდევ უფრო გავაფართოვეთ განხილული კერძო შემთხვევების მოცულობა: დავამატეთ ორიგინალური შემთხვევები, რომლებიც ინფორმაციულობის თვალსაზრისით მნიშვნელოვნად მივიჩნიეთ მათი მენდელიესული კანონზომიერებებით მემკვიდრეობის გამო; შევავსეთ შედარებით ფართოდ გავრცელებული კომპლექსური დაავადებებით, იმისათვის, რომ წარმოგვეჩინა კლინიკური შემთხვევების მნიშვნელობა საგნის სწავლებისათვის, მე-7 გამოცემის ტექსტში შემოვიღეთ სპეციფიკური აღნიშვნა – გარკვეულ ადგილებში ჩართული ლერკვა ფერით გამოკვეთილი შემთხვევის ნომერი, რომელიც მკითხველის ყურადღებას მიაპყრობს შესაბამის მაგალითზე კლინიკური შემთხვევების სექციიდან და ზუსტად მიესადაგება ტექსტის ამ ნაწილში განხილულ კონცეფციას.

გამოვთქვამთ იმედს, რომ სამედიცინო და გენეტიკური კონსულტაციის საკითხებით დაინტერესებული ნებისმიერი სტუდენტი, დამამთავრებელი კურსის სტუდენტი, გენეტიკის სპეციალობის კურსდამთავრებული, კლინიკური მედიცინის ნებისმიერი დარგის რეზიდენტი, პრაქტიკოსი ექიმი ან რომელიმე მომიჯნავე დარგის პროფესიონალი მუშაკი, ექთანი თუ ფიზიკური თერაპიის სპეციალისტი მიიღებს ამ წიგნს, როგორც სრულ, მაგრამ არაამომწურავ სახელმძღვანელოს, რომელიც ადამიანის გენეტიკისა და გენომიკის ჯანმრთელობასთან და დაავადებებთან დაკავშირებულ ფუნდამენტურ საკითხებს შეეხება.

რობერტ ლ. ნუსბაუმი, მედ. დოქტორი
როდერიკ რ. მაკინესი, მედ. დოქტორი, ფილოსოფიის დოქტორი
ჰანტინგტონ ფ. ვილარდი, ფილოსოფიის დოქტორი

მთარგმნელებისაგან

ჯეიმს და მარგარეტ ტომპსონების "გენეტიკა მედიცინაში" ის კლასიკური სახელმძღვანელოა, რომელზეც ამერიკელ ექიმთა რამდენიმე თაობა აღიზარდა. ამ სანიმუშო წიგნის ყოველი მომდევნო გამოცემა ასახავდა გენეტიკასთან დაკავშირებულ უმნიშვნელოვანეს აღმოჩენებსა თუ ნოვაციებს. ადამიანის გენომის სრული გაშიფვრის შემდგომ, უკვე 2007 წელს გამოცემული ტომპსონისეული სახელმძღვანელო, ფაქტობრივად ასახავს სამედიცინო გენეტიკის მთელ უახლეს პანორამას.

ნიშანდობლივია, რომ ტომპსონებმა განჭვრიტეს სამედიცინო გენეტიკის აღმოჩენები, რომლებიც სულ უფრო და უფრო აახლოებდა ერთმანეთთან თეორიულ გენეტიკასა და სამედიცინო პრაქტიკას. მათი თქმით: მალე "წინდაწინ გამოიჭრება ერთგვარი თარგი» თითოეული ავადმყოფის ინდივიდუალური მკურნალობისათვის. უნდა ითქვას, რომ სწორედ სამედიცინი გენეტიკის მეშვეობით ამჟამად შექმნილია მყარი ნიადაგი პერსონალიზებული მედიცინის განვითარებისათვის, რომელიც დაეხმარება მკურნალს კონკრეტული პაციენტისათვის წინასწარ განსაზღვროს მკურნალობის ამა თუ იმ მეთოდის ეფექტურობა ან უსარგებლობა. ეს ახალი კონცეფცია უნდა გახდეს XXI-ე საუკუნის ექიმის მუშაობის სტილის განუყოფელი ნაწილი.

როგორც ავღნიშნეთ 2007 წლის გამოცემის ძირითადი კონცეპცია და კონსტრუქცია პრინციპში წინა გამოცემებს იმეორებს. თუმცაღა, აქ არსებითადაა განახლებული ფაქტობრივი მონაცემები და ასახულია უახლესი ტენდეციები გენეტიკური იდეების დანერგვისა კლინიკურ, თეორიულ და პრევენციულ მედიცინაში. ყოველივე ეს კი წინაპირობაა ინტეგრირებული სწავლების იმ მეთოდის დანერგვისათვის, რომლის გარეშეც წარმოუდგენელია XXI-ე საუკუნის საგანმანათლებლო პრაქტიკა.

იდეა, რომ ეს სახელმძღვანელო თარგმნილიყო ჯერ კიდევ 1998 წელს გაჩნდა, როდესაც თსსუ-ში ტომპსონის ინგლისური სახელმძვანელოს მიხედვით სტუდენტების მიერ ჩატარებულმა კონფერენციამ დიდი წარმატებით ჩაიარა. ამ ფაქტორმაც და მომავალი სახელმძღვანელოს ცალკეული ნაწილების აპრობაციამაც განაპირობა მთარგმნელთა ჯგუფის წევრების განსაკუთრებული მადლიერება იმ სტუდენტებისადმი, რომელთაც თავისი განსაკუთრებული ინტერესით ესოდენ შეუწყვეს ხელი ახალი სახელმძღვანელოს თარგმნას.

"ჩვენი" სახელმძღვანელო იმ წიგნთა რიცხვს მიეკუთვნება, რომლებიც მსოფლიოს წამყვან სამედიცინო უნივერსიტეტებშია აპრობირებული. რაც შეეხება "ლიცენზირებულ თარგმანს" მოგეხსენებათ ეს, სრულ, ადექვატურ თარგმანს ნიშნავს და ალბათ ზედმეტ თავმოწონებაში არ ჩაგვეთვლება თუ ვიტყვით, რომ ჩვენს მიერ ქართველი მკითხველისათვის წარდგენილმა სახელმძღვანელომ "გენეტიკა მედიცინაში" არ დაკარგა ინგლისური ორიგინალის არც ერთი ნიუანსი.

გვინდა მადლობა გადავუხადოთ თსსუ-ის ხელმძღვანელობას მათი აქტიური პოზიციისათვის ყველა იმ პრობლემასთან მიმართებაში, რომლებიც თანამედროვე სახელმძღვანელოების თარგმანსა და ლიცენზირებას ეხება.

მადლობას ვუხდით აგრეთვე მოლეკულური და სამედიცინო დეპარტამენტის ყველა თანამშრომელს და კოლეგას საქმიანი თანადგომისათვის, სახელმძღვანელოს ქართულ თარგმანზე მუშაობისას.

დღეს ჩვენ ამ თარგმანს ვთავაზობთ ქართველ მკითხველს, როგორ გავართვით თავი, თვითონ მკითხველმა განსაჯოს. მადლიერებით მივიღებთ ნებისმიერ შენიშვნას და თანამშრომლობისკენ მოგიწოდებთ.

ვიმედოვნებთ, რომ "გენეტიკა მედიცინაში" ქართველი მედიკოსი სტუდენტებისათვის და ექიმთა ფართო წრისათვის ისეთივე სამაგიდო წიგნი იქნება, როგორც მათი დასავლელი კოლეგებისათვის.

ელენე აბზიანიძე
ნანა დვალიშვილი
ვიოლა ბერიშვილი
ნინო სიგუა
თინათინ ტყემალაძე

სარჩევი

თავი 1

შესავალი 1

გენეტიკა და გენომიკა მედიცინაში 1
მომავლის პერსპექტივა 3

თავი 2

ადამიანის გენომი და მემკვიდრულობის ქრომოსომული საფუძვლები 5

ადამიანის გენომი და ქრომოსომები 6
უჯრედის გაყოფა 13
ადამიანის გამეტოგენეზი და განაყოფიერება 20
მიტოზისა და მეიოზის სამედიცინო მნიშვნელობა 22

თავი 3

ადამიანის გენომი: გენების სტრუქტურა და ფუნქცია 25

ადამიანის გენომის ინფორმაციული შენება 25
ცენტრალური დოგმა: დნმ → რნმ → ცილა 26
გენის სტრუქტურა და ორგანიზაცია 28
გენის ექსპრესიის საფუძვლები 30
გენის ექსპრესია β-გლობინის გენის მაგალითზე 33
გენის რეგულაცია და გენომის აქტივობის ცვლილებები 36
გენის ექსპრესიის ცვალებადობა და მისი კავშირი მედიცინასთან 39

თავი 4

ადამიანის მოლეკულური გენეტიკის კვლევის იარაღები 41

ინდივიდუალური დნმ-ის და რნმ-ის თანამიმდევრობათა ანალიზი 41
ნუკლეინის მჟავის ანალიზის მეთოდები 47
პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია 50
დნმ-ის თანამიმდევრობის ანალიზი (სექვენირება) 52
მაღალგანვითარებული ტექნოლოგიები, რომლებიც იყენებენ ფლუორესცენტულად მონიშნული ნუკლეოტიდების ციფრული გამოსახულების ფიქსაციის მეთოდს 54
ცილების ვესტერნ-ბლოტ ანალიზი 57

თავი 5

კლინიკური ციტოგენეტიკის პრინციპები 59

ციტოგენეტიკის შესავალი 59
ქრომოსომული ანომალიები 65
მშობლის ეფექტი 77
ქრომოსომების შესწავლა ადამიანის მეიოზში 81
ციტოგენეტიკური დარღვევებით განპირობებული მენდელისეული დაავადებები 82
სიმსივნეების ციტოგენეტიკური ანალიზი 83

თავი 6

კლინიკური ციტოგენეტიკა: აუტოსომური და სასქესო ქრომოსომების დარღვევები 89

აუტოსომური დარღვევები 89
სასქესო ქრომოსომები და მათი დარღვევები 98
გონადური და სქესობრივი განვითარების დარღვევები 110

თავი 7

მონოგენური მემკვიდრეობა 115

ზოგადი მიმოხილვა და ძირითადი კონცეფციები 115
მენდელისეული მემკვიდრეობა 118
გენეალოგიური ანალიზის შედეგებზე მოქმედი ფაქტორები 119
კორელაცია გენოტიპსა და ფენოტიპს შორის 122
მენდელისეული მემკვიდრეობის აუტოსომური ნიმუშები 123
X-შეჭიდული მემკვიდრეობა 131
ფსევდოაუტოსომური მემკვიდრეობის მაგალითები 136
მოზაიციზმი 136
იმპრინტინგი გენეალოგიური ანალიზის დროს 139
არასტაბილური განმეორებადობების ექსპანსია 140
დაავადებები, რომლებიც მენდელისეულ მონოგენურ დარღვევებს ემსგავსება 146
მიტოქონდრიული გენომის მუტაციებით გამოწვეული დაავადებების დედისეული მემკვიდრეობა 146
ოჯახური ისტორია, როგორც პერსონალიზებული მედიცინის კვლევის საგანი 148

თავი 8

კომპლექსური მემკვიდრეობით გამოწვეული ზოგიერთი დაავადება 151

რაოდენობრივი და თვისობრივი მახასიათებლები 152
მონოგენური დარღვევების გენეტიკური და გარემო მოდიფიკატორები 159
მულტიფაქტორული ნიშნების მაგალითები, რომელთა მიმართ დადგენილია გამომწვევი გენეტიკური და გარემო ფაქტორები 160

თავი 9

გენეტიკური ცვალებადობა ინდივიდებში და პოპულაციებში: მუტაცია და პოლიმორფიზმი 175

მუტაციები 175
მუტაციის ტიპები და მათი შედეგები 177
ადამიანის გენეტიკური მრავალფეროვნება 183
მემკვიდრული ცვალებადობა და დნმ-ის პოლიმორფიზმი 185
მემკვიდრული ვარიაციები და ცილების პოლიმორფიზმი 187
გენოტიპები და ფენოტიპები პოპულაციებში 193
ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობის ხელშემშლელი ფაქტორები 196
ეთნიკური განსხვავებები გენეტიკურ დაავადებათა სიხშირეში 201

თავი 10

ადამიანის გენების კარტირება და დაავადების გენების იდენტიფიკაცია 207

ადამიანის გენომის საერთო გენეტიკური სურათი 207
ადამიანის გენების კარტირება შეჭიდულობის ანალიზით 217
კომპლექსური ნიშნების კარტირება 221
გენის კარტირებიდან გენის იდენტიფიკაციამდე 226

გენეტიკური კანონზომიერებების ამსახველი კლინიკური შემთხვევების ანალიზი 231

თავი 11

მოლეკულურ დაავადებათა კანონზომიერებები: ჰემოგლობინოპათიების მაგალითზე 323

მუტაციის გავლენა ცილის ფუნქციაზე 323
როგორ არღვევს მუტაციები ბიოლოგიურად ნორმალური
ცილების ფორმირების პროცესს 325
ჰემოგლობინის ფორმები 326
ჰემოგლობინოპათიები 329

თავი 12

გენეტიკური დაავადებების მოლეკულური, ბიოქიმიური და უჯრედული საფუძვლები 345

ცილების სხვადასხვა კლასის მუტაციებით განპირობებული დაავადებები 345
ფერმენტებთან დაკავშირებული დაავადებები 349
რეცეპტორული ცილების დეფექტები 360
ტრანსპორტის დეფექტები 365
სტრუქტურულ ცილათა დარღვევები 369
ნეიროდეგენერაციული დარღვევები 377

თავი 13

გენეტიკურ დაავადებათა მკურნალობა 393

გენეტიკურ დაავადებათა მკურნალობის თანამედროვე მიღწევები 393
გენეტიკური დაავადების მკურნალობისას გასათვალისწინებელი საკითხები 395
მკურნალობის სტრატეგიები 396
დაავადებათა მკურნალობა მოლეკულური მეთოდებით 400

თავი 14

განვითარების გენეტიკა და თანდაყოლილი მანკები 419

განვითარების ბიოლოგია მედიცინაში 419
განვითარების ბიოლოგიის შესავალი 422
გენები და გარემო ფაქტორები განვითარების პროცესში 424
განვითარების ბიოლოგიის ძირითადი კონცეფციები 427
განვითარების უჯრედული და მოლეკულური მექანიზმები 435
განვითარების მექანიზმების ურთიერთქმედება ემბრიოგენეზში 440

თავი 15

პრენატალური დიაგნოსტიკა

ჩვენებები პრენატალური დიაგნოსცირებისათვის ინვაზიური ტესტირებით 443
პრენატალური დიაგნოსტიკის მეთოდები 444
ლაბორატორიული გამოკვლევები 453
პრენატალურ დიაგნოსტიკაში გამოყენებული ახალი ტექნოლოგიები 457
გენეტიკური დაავადების პრენატალური პრევენცია და მართვა 457
გენეტიკური კონსულტაცია და პრენატალური დიაგნოსტიკა 458

თავი 16

სიმსივნის გენეტიკა და გენომიკა 461

ავთვისებიანი სიმსივნის გენეტიკური საფუძველი 461
ონკოგენები 464
სიმსივნის სუპრესორი გენები 467
სიმსივნის პროგრესირება 479
გამოყენებითი გენომიკა და სიმსივნის ინდივიდუალიზებული თერაპია 479
სიმსივნე და გარემო 482

თავი 17

პერსონალიზებული გენეტიკური მედიცინა 485

ოჯახური ანამნეზი, როგორც პერსონალიზებული გენეტიკური მედიცინის ნაწილი 485
გენეტიკური სკრინინგი პოპულაციებში 487
დაავადების მიმართ გენეტიკური წინასწარგანწყობის სკრინინგი 491

თავი 18

ფარმაკოგენეტიკა და ფარმაგენომიკა 497

რისკის შესახებ ინფორმაციის გამოყენება ჯანდაცვის სრულყოფისათვის: ფარმაკოგენეტიკა 497
ფარმაკოგენომიკა 504
ეთნიკურობის და რასობრივი კუთვნილების როლი პერსონალიზებულ მედიცინაში 505

თავი 19

გენეტიკური კონსულტაციები 507

გენეტიკური კონსულტირების პროცესი 507
მოლეკულური გენეტიკის გამოყენება რეციდივის რისკის დასადგენად 507
განმეორებითი რისკის განსაზღვრა 516
რეციდივის ემპირიული რისკი 519

თავი 20

ეთიკური პრობლემები სამედიცინო გენეტიკაში 523

ეთიკური დილემა სამედიცინო გენეტიკაში 523
ევგენიკის და დისგენიკის გავლენა სამედიცინო გენეტიკაზე 528
გენეტიკა მედიცინაში 529

ტერმინების განმარტება 531

სავარჯიშოების პასუხები 551

ინდექსი 567

თავი 1

შესავალი

გენეტიკა და გენომიკა მედიცინაში

გენეტიკა მედიცინაში მე-20 საუკუნის დასაწყისში შემოიჭრა, როდესაც გაროდმა და სხვებმა პირველებმა შენიშნეს, რომ მენდელის მემკვიდრეობის კანონებით შეიძლებოდა აეხსნათ ოჯახებში ზოგიერთი ავადმყოფობის განმეორების შემთხვევები. მომდევნო 100 წლის განმავლობაში სამედიცინო გენეტიკა მცირე ქვესპეციალობიდან, რომელიც მხოლოდ რამდენიმე მემკვიდრულ დარღვევას სწავლობდა, საყოველთაოდ აღიარებულ სამედიცინო დისციპლინად ჩამოყალიბდა, რომლის კონცეფციები და მეთოდები მრავალი გავრცელებული თუ იშვიათი დაავადების დიაგნოსცირების და მართვის მნიშვნელოვანი კომპონენტებია. მით უფრო ითქმის ეს დღეს, 21-ე საუკუნის დასაწყისში, **ადამიანის გენომის პროექტის** საერთაშორისო გრანდიოზული დასრულების შემდეგ, რომელიც ადამიანის გენომის სრულ გაშიფვრას ისახავდა მიზნად. გენომი შეიძლება განვსაზღვროთ როგორც სახეობის გენეტიკური ინფორმაცია შეჯამებული სახით (სუფიქსი "ომე" ბერძნულიდან წარმოდგება და "ყველას" ანუ "სრულს" ნიშნავს). ახლა ჩვენ უკვე შეგვიძლია გამოვიკვლიოთ ადამიანის არა მხოლოდ ცალკეული გენი, არამედ მისი გენომი როგორც ერთიანი, მთლიანი ობიექტი. სამედიცინო გენეტიკა გახდა უფრო ფართო დარგის – გენომური მედიცინის – ნაწილი, რომლის მიზანია ადამიანის გენომის ვრცელმასშტაბიანი ანალიზის (მათ შორის, გენის ექსპრესიაზე კონტროლის, ადამიანის გენების ცვალებადობის და გენთაშორის თუ გენებსა და გარემოს შორის ურთიერთქმედების) პრაქტიკაში გამოყენების გზების მოძიება სამედიცინო მომსახურების სრულყოფის მიზნით.

სამედიცინო გენეტიკა არ არის ორიენტირებული მხოლოდ და მხოლოდ ავადმყოფზე, არამედ მთლიანად მის ოჯახზეც. ოჯახის ისტორიის შესახებ ამომწურავი ინფორმაციის შეგროვება (ოჯახის ანამნეზი) არის პირველი მნიშვნელოვანი საფეხური ნებისმიერი დაავადების ანალიზისას, დამოუკიდებლად იმისა, გენეტიკურია თუ არა ის. როგორც ჩაილდსი (Childs, 1993) აღნიშნავდა: "თუკი ვერ შეძლებ მოიპოვო ავადმყოფის ოჯახის კარგი ანამნეზი, ეს უკვე ცუდი მედიცინაა..." ოჯახის ისტორია ხშირად გადამწყვეტია დიაგნოზის დასმისას. მასზე დაყრდნობით შესაძლებელია გამოვლინდეს ავადმყოფობის მემკვიდრული ბუნება, განსაზღვროს მისი მემკვიდრეობის ტიპი და ექსპრესიის ცვალებადობა. ოჯახური კომპონენტის არსებობის შემთხვევაში აუცილებელია შეფასდეს დაავადების რისკის ხარისხი ავადმყოფის ოჯახის წევრებისათვის და მიეცეს მათ სათანადო რეკომენდაციები დაავადების პრევენციასთან და მკურნალობასთან დაკავშირებით.

სულ ბოლო რამდენიმე წელიწადში ადამიანის გენომის პროექტმა ხელმისაწვდომი გახადა ინფორმაცია ადამიანის დნმ-ის სრული თანამიმდევრობის შესახებ, რომლის ცოდნა ადამიანის თითოეული გენის იდენტიფიკაციის საშუალებას იძლევა. დღესდღეობით უკვე შესაძლებელია განისაზღროს სხვადასხვა პოპულაციაში გენების ცვალებადობის სპექტრი და ის ფარგლები, რომელშიც ვრცელდება გენების ცვალებადობის ზეგავლენა ჯანმრთელობის შენარჩუნებაზე თუ დაავადების მიმდინარეობაზე. ადამიანის გენომის პროექტის განხორციელება შესაძლებელი გახდა თანამედროვე ბიოლოგიის სხვადასხვა დარგის წარმომადგენელთა საერთო ძალისხმევით და მჭიდრო ურთიერთთანამშრომლობით. აღნიშნული პროექტის დასრულება რევოლუციური მიღწევაა და მისი დანერგვა სამედიცინო პრაქტიკაში საშუალებას მისცემს კლინიცისტებს უკეთ გაერკვნენ მრავალი დაავადების ნაგიფ მექანიზმში, შეიმუშაონ დაავადების მიმართ სათანადო პრევენციული ზომები და მკურნალობის სწორი სტრატეგია.

საორგანიზაციო პრინციპების მიხედვით, გენეტიკა სწრაფად იკავებს ცენტრალურ პოზიციებს სამედიცინო პრაქტიკაში. ქვემოთ მოგვყავს გენეტიკისა და გენომიკის მედიცინაში გამოყენების ვრცელი ჩამონათვალიდან მხოლოდ რამდენიმე მაგალითი:

- ბავშვი, რომელსაც აქვს მრავლობითი თანდაყოლილი მანკები და რუტინული ქრომოსომული ანალიზის ნორმალური სურათი, გადის მაღალმგრძნობიარე გენომურ ტესტირებას სუბმიკროსკოპული დელეციების ან დუბლიკაციების გამოსავლენად.
- ახალგაზრდა ქალს მკერდის სიმსივნის ოჯახური ანამნეზით უტარებენ საგანმანათლებლო საუბარს, ინტერპრეტაციას უკეთებენ ტესტის შედეგებს. ამავე დროს მას აქვს მკერდის სიმსივნის მემკვიდრული ფორმების სპეციალისტი-კონსულტანტის თანადგომა.
- 38 წლის ორსული ქალისგან აღებულ ქორიონის ხაოს ნიმუშს მეანი აგზავნის ციტოგენეტიკურ ლაბორატორიაში რაოდენობრივ-სტრუქტურულ დარღვევებზე ნაყოფის ქრომოსომების შესამოწმებლად.

- პემატოლოგი ერთმანეთთან აჯერებს ღრმა ვენების თრომბოზის მქონე ახალგაზრდა ქალის ოჯახის და სამედიცინო ისტორიებს ანტიკოაგულანტური თერაპიის დაწყების სარგებლიანობის და რისკის შესაფასებლად.
- სიმსივნის ნიმუშში გენური ექსპრესიის ანალიზი გამოიყენება პროგნოზისთვის და თერაპიის კურსის შესარჩევად.
- ონკოლოგი პაციენტს უტარებს ტესტირებას გენეტიკური ცვლილებების გამოსაელენად ქიმიო-თერაპიულ აგენტზე დადებითი რეაგირების ან საზიანო რეაქციის პროგნოზების მიზნით.
- სასამართლო-სამედიცინო ექსპერტი 2001 წლის 11 სექტემბერს მსოფლიო სავაჭრო ცენტრზე განხორციელებული აქტის შემდეგ დარჩენილი სხეულის ნაწილების საიდენტიფიკაციოდ ატარებს მსხვერპლის ნივთებიდან და ცოცხლად დარჩენილი ნათესავებიდან გამოყოფილი დნმ-ის ნიმუშების ანალიზს და სარგებლობს გენეტიკური პოლიმორფიზმის მონაცემთა ბაზით.
- სიმსივნის დროს აღინიშნება არასათანადო მიმართულების საპასუხო რეაქცია ონკოგენურ სიგნალზე, რაც სომატური მუტაციით რეაქტივირდება. ამ აღმოჩენას მივყავართ აღნიშნული მიმართულების სპეციფიკური და მძლავრი ინჰიბიტორის აღმოჩენამდე, რაც სიმსივნის წარმატებული მკურნალობის საწინდარია.

გენეტიკური პრინციპების და მეთოდების გამოყენება მედიცინაში არ შემოიფარგლება მხოლოდ რომელიმე სპეციალობით ან ქვესპეციალობით, არამედ მედიცინის მრავალ დარგში ინერგება. ყველა თერაპევტმა და მათმა ყველა კოლეგამ, სხვადასხვა სამედიცინო დარგის წარმომადგენლებმა, უნდა იცოდნენ ადამიანის გენეტიკის ფუნდამენტური პრინციპები; მხოლოდ მაშინ შეძლებენ ისინი გენეტიკის მიღწევების გამოყენებას პრაქტიკულ საქმიანობაში, სრულფასოვანი დახმარების აღმოჩენას ავადმყოფის და მისი ოჯახის წევრებისათვის. ეს პრინციპებია: გენების ალტერნატიული ფორმების **(ალელების)** არსებობა პოპულაციაში; მსგავსი **ფენოტიპების** ფორმირება სხვადასხვა ლოკუსში წარმოშობილი მუტაციებისა და ცვალებადობის შედეგად; დაავადებათა განვითარებაში გენთა ურთიერთმოქმედებისა და გენზე გარემოს გავლენის მნიშვნელობის განსაზღვრა; სომატურ მუტაციათა როლი სიმსივნის განვითარებაში და დაბერებაში; პრენატალური დიაგნოსტიკის შესაძლებლობები; პრესიმპტომური ტესტირება და პოპულაციის სკრინინგი; გენური თერაპიის შესაძლებლობებისა და სამედიცინო პრაქტიკაში მათი დანერგვის პერსპექტივების განსაზღვრა. მნიშვნელოვანია ამ კონცეფციების გავლენა მთლიანად სამედიცინო პრაქტიკაზე და მომავალში მოსალოდნელია მათი მნიშვნელობის კიდევ უფრო გაზრდა.

გენეტიკური დარღვევების კლასიფიკაცია

კლინიკურ პრაქტიკაში გენეტიკის მთავარი დანიშნულებაა გამოაელინოს და გამოკვეთოს გენეტიკური მრავალფეროვნებისა და მუტაციების როლი მრავალრიცხოვან დარღვევათა ეტიოლოგიაში. ფაქტობრივად, ნებისმიერი დაავადება გენებისა და გარემოს კომბინირებული მოქმედების შედეგია, სადაც გენეტიკური კომპონენტის როლი უმეტესი, ან პირიქით – მინიმალურია. იმ დარღვევებს შორის, რომლებიც მთლიანად ან ნაწილობრივ გენეტიკური ფაქტორებით გამოიწვევა, განასხვავებენ სამ ძირითადი ტიპის დარღვევებს: ქრომოსომულს, მონოგენურს და მულტიფაქტორულს.

ქრომოსომული დარღვევების შემთხვევებში დეფექტი გამოწვეულია არა ერთი რომელიმე გენის დაზიანებით, არამედ ქრომოსომაში ან ქრომოსომულ სეგმენტში არსებული გენების დეფიციტით ან სიჭარბით. მაგალითად, 21-ე ქრომოსომის ერთი ზედმეტი ასლის არსებობისას სახეზეა სპეციფიკური დაავადება – დაუნის სინდრომი, მიუხედავად იმისა, რომ ქრომოსომაში არც ერთი გენი არ არის დეფექტური. ქრომოსომული დაავადებები საკმაოდ ხშირია, დაახლოებით 7 შემთხვევა 1000 ცოცხალშობილზე, ხოლო ორსულობის პირველი ტრიმესტრში სპონტანური აბორტების ნახევარი სწორედ ქრომოსომულ დაავადებებზე მოდის. ეს დარღვევები განხილული იქნება მე-6 თავში.

მონოგენურ დარღვევებს ინდივიდუალური მუტანტური გენები იწვევს. მუტაცია შეიძლება გვხვდებოდეს ქრომოსომული წყვილიდან მხოლოდ ერთ (ჰომოლოგიური ქრომოსომის ნორმალური ალელის მეწყვილე) ან ორივე ქრომოსომაში. ერთეულ შემთხვევებში მუტაცია გვხვდება არა ბირთვულ გენომში, არამედ მიტოქონდრიულ გენებშიც. ნებისმიერ შემთხვევაში, ამის მიზეზია სერიოზული ხასიათის შეცდომა გენეტიკურ ინფორმაციაში, რომელსაც ატარებს ერთეული გენი. მონოგენურ დარღვევებს, მაგალითად, კისტურ ფიბროზს, ნამგლისებრუჯრედოვან ანემიას და მარფანის სინდრომს, ჩვეულებრივ, კარგად გამოკვეთილი სპეციფიკური გენეალოგიური ნიშნები აქვთ, ასეთი დეფექტები არცთუ ხშირია, თუმცა ზოგჯერ შესაძლოა 1 : 500 ან 1 : 1000 სიხშირესაც მიაღწიოს. იშვიათობის მიუხედავად, მონოგენურ დარღვევებზე მოდის დაავადებებისა და სიკვდილიანობის შემთხვევათა მნიშვნელოვანი წილი. მთლიანად პოპულაციის მასშტაბით, მთელი სიცოცხლის პერიოდის გათვალისწინებით, მონოგენური დარღვევები ვლინდება მოსახლეობის 2%-ში. პოპულაციურ გამოკვლევაში, რომელიც 1 მილიონ ცოცხლადშობილ ჩვილზე ჩატარდა, ასეთი შედეგი დაფიქსირდა: ბავშვთა პოპულაციაში სერიოზული მონოგენური დარღვევების რიცხვმა 0,36%, ხოლო ჰოსპიტალიზებულ ბავშვებში – 6-8% შეადგინა. აღნიშნულ დარღვევებს მე-7 თავში განვიხილავთ.

მულტიფაქტორული შემკვიდრეობა გვხვდება დაავადებათა უმრავლესობაში და ყველა მათგანი ატარებს გენეტიკურ ფაქტორს, რაზეც მეტყველებს შემდეგი ფაქტები: დაავადებულ ინდივიდთა ნათესავებში დაავადების გამეორების რისკი საკმარისად მაღალია; ავადმყოფობის გამოვლენის მაღალი სიხშირე იდენტურ ტყუპებში. ოჯახებში ვლინდება ზოგიერთი დაავადების შემკვიდრული ბუნება, თუმცა შემკვიდრეობის სურათი აშკარად არ შეესაბამება ერთი გენის დეფექტით გამოწვეულ სურათს. მულტიფაქტორული დარღვევები მოიცავენ პრენატალური განვითარების ანომალიებს, რაც თანდაყოლილ სიმახინჯეებს (როგორიცაა ჰირშპრუნგის დაავადე-

ბა, გაპობილი ტუჩი და სასა, გულის თანდაყოლილი მანკები) და ზრდასრულ ასაკში გამოვლენილ მრავალ დარღვევას (ალცჰაიმერის სინდრომი, დიაბეტი, ჰიპერტენზია) იწვევს. ეს დაკავშირებულია გენეტიკური ინფორმაციის არა ერთეულ ცვლილებასთან, არამედ ერთი, ორი ან მეტი სხვადასხვა გენის (მათ, ერთად აღებულს, შეუძლია გამოიწვიოს სერიოზული დეფექტი ან მიანიჭოს ინდივიდს დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობა) და გარემო ფაქტორების ერთდროულ მოქმედებასთან. მულტიფაქტორული დაავადებების პოპულაციური სიხშირე 5%-დან (ბავშვებში) 60%-მდე (მთლიანად პოპულაციაში) მერყეობს. ზემოთ ჩამოთვლილი დარღვევები მე-8 თავში განსახილველი თემის საგანია.

მომავლის პერსპექტივა

უნდა მოველოდეთ, რომ სპეციალისტებისა და ასპირანტების დღევანდელი თაობის მომავალი 50-წლიანი პროფესიული მოღვაწეობა უდიდეს აღმოჩენებს მოუტანს მეცნიერებას და მნიშვნელოვნად წასწევს წინ გენეტიკისა და გენომიკის ცოდნის და მეთოდების გამოყენებას მედიცინაში. თუ წარსულს გადავავლებთ თვალს, ძნელია გაიხსენო ესოდენ დიდი ცვლილებებით აღსავსე პერიოდი, როგორიც იყო გასული 50 წელი, რომლის განმავლობაშიც დარგმა გაიარა განვითარების გზა დნმ-ის, როგორც მემკვიდრულობის განმსაზღვრელი აგენტის, პირველაღმოჩენიდან – დნმ-ისა და ქრომოსომების მოლეკულური სტრუქტურის და ადამიანის გენომის სრულ გაშიფვრამდე. მხოლოდ გასული ათწლეულის აღმოჩენებით თუ განვსჯით, ცხადი გახდება, რომ ჩვენ იმ რევოლუციური გზის მხოლოდ დასაწყისში ვართ, რომელიც გულისხმობს გენეტიკისა და გენომის მიღწევების ინტეგრაციას საზოგადოებრივ ჯანდაცვასთან და პრაქტიკულ მედიცინასთან. ადამიანის და სამედიცინო გენეტიკის ტერმინოლოგიისა და კონცეფციების გაცნობა, ჯანმრთელობის დაცვაზე და ავადმყოფობის მდგომარეობაზე გენეტიკის და გენომიკის გავლენის პერსპექტივების სათანადო შეფასება არის ის პრინციპული საკითხები, რომელთა ცოდნა და ამ ცოდნის მუდმივი სრულყოფა ჯანმრთელობის დაცვის სფეროში დასაქმებულ ყოველ პროფესიონალს მოეთხოვება.

ძირითადი ლიტერატურა

Guttmacher AE, Collins FS: Genomic medicine-a primer. N Engl J Med 347:1512-1520, 2002.

Peltonen L, McKusick VA: Genomics and medicine. Dissecting human disease in the postgenomic era. Science 291:1224-1229, 2001.

Willard HF, Angrist M, Ginsburg GS: Genomic medicine: genetic variation and its impact on the future of health care. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 360:1543-1550, 2005.

თავი 2

ადამიანის გენომი და მემკვიდრულობის ქრომოსომული საფუძვლები

მედიცინაში გენეტიკის მნიშვნელობის განსაზღვრისათვის საჭირო გვესმოდეს მემკვიდრული მასალის ბუნება, ვიცოდეთ, თუ როგორ არის ის "ჩალაგებული" ადამიანის **გენომში** და როგორ გადაეცემა უჯრედიდან უჯრედს გაყოფისას, ან თაობიდან თაობას – გამრავლების პროცესში. ადამიანის გენომი დიდი ოდენობით შეიცავს დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავას (**დნმ-ს**), რომელშიც გენეტიკური ინფორმაციაა კოდირებული. იგი განსაზღვრავს ემბრიოგენეზის, განვითარების, ზრდის, მეტაბოლიზმისა და რეპროდუქციის არსებითად ყველა იმ ასპექტს, რომელიც აყალიბებს ადამიანს როგორც ფუნქციონირებად ორგანიზმს. სხეულის ყველა ბირთვიანი უჯრედი ატარებს ადამიანის გენომის საკუთარ ასლს. უახლესი მონაცემებით, ადამიანის გენომი 25000-მდე სტრუქტურულ გენს, გენეტიკური ინფორმაციის ერთეულს შეიცავს. გენები განლაგებულია დნმ-ში, რომელიც თითოეული უჯრედის ბირთვში არსებული ჩხირისებური სტრუქტურების – **ქრომოსომების** შემადგენლობაში შედის. დიდია და ყოვლისმომცველი გენებისა და გენეტიკის გავლენა ჯანმრთელობის და ავადმყოფობის მდგომარეობაზე და ამ გავლენის წყარო არის გენომის დნმ-ში კოდირებული ინფორმაცია. ჩვენი ცოდნა ადამიანის გენომის ბუნების და გენების რაობის, აგრეთვე ადამიანის გენომის შედგენილობის შესახებ უკანასკნელი ათწლეულების მანძილზე გასაოცარი ტემპით გაიზარდა და კულმინაციას 2003 წელს მიაღწია, როდესაც ფაქტობრივად დასრულდა ადამიანის მთლიანი გენომის დნმ-ის თანამიმდევრობის განსაზღვრა.

ყოველი სახეობისათვის დამახასიათებელია ქრომოსომათა გარკვეული კომპლექტი (**კარიოტიპი**) განსაზღვრული რიცხვით და მორფოლოგიით. გენები ქრომოსომებში ზუსტად განსაზღვრული თანამიმდევრობითაა განლაგებული. თითოეულ გენს საკუთარი ადგილი ანუ **ლოკუსი** აქვს. ქრომოსომებში გენების ადგილმდებარეობას გამოსახავენ **ქრომოსომულ რუკაზე**, რომელიც განსხვავებულია თითოეული სახეობისთვის და სახეობაში – თითოეული ინდივიდისათვის.

ადამიანის ქრომოსომებს, მათ სტრუქტურასა და მემკვიდრეობას შეისწავლის **ციტოგენეტიკა**. ადამიანის თანამედროვე ციტოგენეტიკის ისტორია 1956 წლიდან იწყება, როდესაც პირველად დაადგინეს, რომ ადამიანის ნორმალური ქრომოსომული კომპლექტი 46 ქრომოსომისაგან შედგება. მას შემდეგ ბევრი რამ იქნა გარკვეული ქრომოსომების შესახებ: დადგენილია ქრომოსომების ნორმალური სტრუქტურა და მოლეკულური შედგენილობა, მათში არსებული გენების ლოკალიზაციის ადგილი და ამ გენთა ცვლილებებით განპირობებული მრავალრიცხოვანი დარღვევები.

ქრომოსომული ანალიზი კლინიკური მედიცინის მნიშვნელოვანი დიაგნოსტიკური მეთოდი გახდა. უფრო სრულად ამ მეთოდს მომდევნო თავებში განვიხილავთ, აქ კი მხოლოდ მათი მოკლე განსაზღვრებით შემოვიფარგლებით:

კლინიკური დიაგნოსტიკა. მრავალი დაავადება, მათ შორის ფართოდ გავრცელებული დაუნის სინდრომი, დაკავშირებულია ქრომოსომების რიცხვის ან სტრუქტურის მიკროსკოპულად ხილულ ცვლილებებთან და დიაგნოსტიკისა და გენეტიკური კონსულტაციისათვის ქრომოსომულ ანალიზს საჭიროებს (იხ. თავი 5 და 6);

გენეტიკური კარტირება და იდენტიფიკაცია. სამედიცინო გენეტიკის მთავარი მიზანი დღესდღეობით არის ქრომოსომებში სპეციფიკური გენების განლაგების რუკის შედგენა და მათი როლის განსაზღვრა ჯანმრთელობის უზრუნველყოფასა და ავადმყოფობის ინდუცირებაში. ეს საკითხი დეტალურად მე-10 თავში განიხილება.

სიმსივნის ციტოგენეტიკა. სომატურ უჯრედებში წარმოშობილი გენომური და ქრომოსომული ცვლილებები დაკავშირებულია სხვადასხვა ტიპის სიმსივნური ზრდის ინიციაციასთან და განვითარებასთან (იხ. თავი 16).

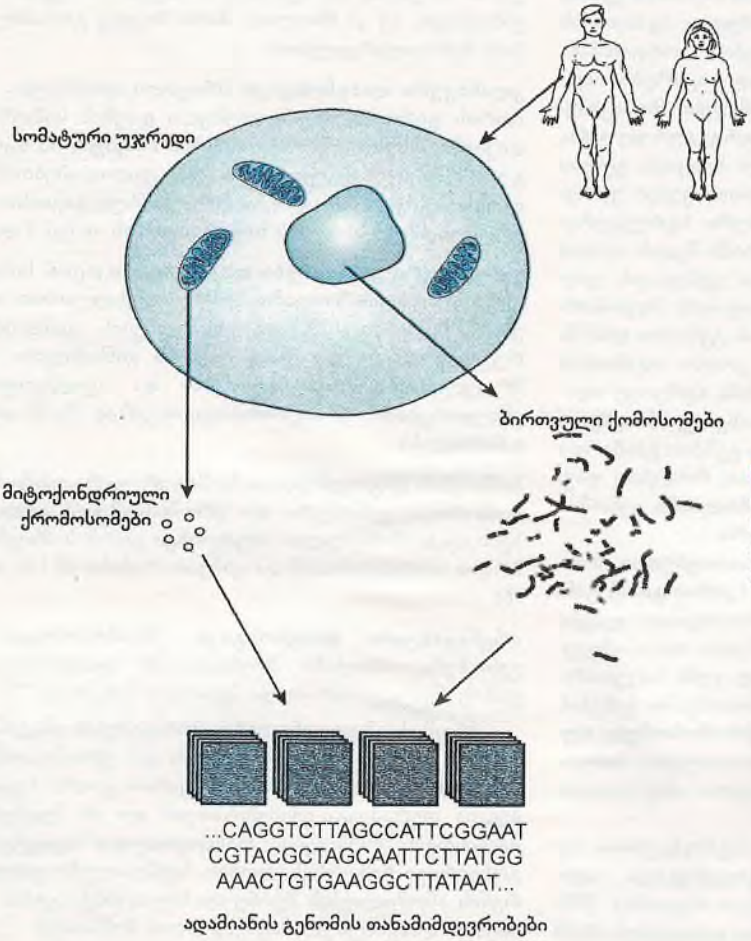
პრენატალური დიაგნოსტიკა. ქრომოსომული და გენომური ანალიზი პრენატალურ დიაგნოსტიკაში გამოყენებული ძირითადი მეთოდია (იხ. თავი 15).

ქრომოსომული ანალიზის მონაცემების ინტერპრეტაციის უნარი, მეთოდოლოგიის და ქრომოსომული კვლევის შესაძლებლობათა ზღვარის ცოდნა აუცილებელია თერაპევტი-ექიმებისათვის და იმ მედპერსონალისთვის, რომლებიც თანდაყოლილი დეფექტების, გონებრივი ჩამორჩენილობის, სექსუალური განვითარების ანომალიების მქონე და სხვადასხვა ტიპის სიმსივნით დაავადებულ პაციენტებთან მუშაობენ.

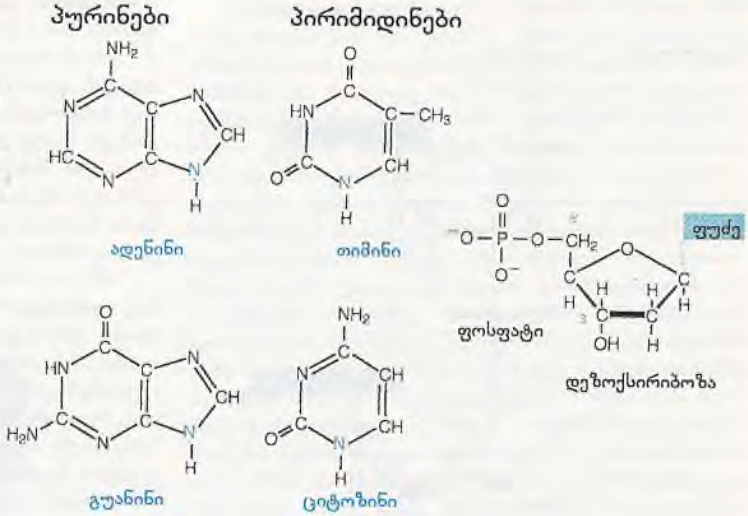
○ ადამიანის გენომი და ქრომოსომები

ადამიანის სხეულის ყველა უჯრედს, გამეტების წინამორბედი (**გერმინაციული**) უჯრედების გარდა, **სომატურ უჯრედებს** უწოდებენ (ბერძნ. *soma* – სხეული). ადამიანის სომატური უჯრედის ბირთვში არსებული 46 ქრომოსომა წარმოდგენილია 23 წყვილით (სურ 2-1); აქედან 22 წყვილი როგორც მამაკაცებში, ისე ქალებში სტრუქტურულად იდენტურია და მათ **აუტოსომებს** უწოდებენ. აუტოსომებს ზომის მიხედვით უდიდესიდან უმცირესისკენ დაალაგებენ. ქრომოსომების ერთი დარჩენილი წყვილი – 23-ე, **სასქესო ქრომოსომებია**, რომლებიც ქალებში წარმოდგენილია X ქრომოსომებით, მამაკაცებში კი – X და Y ქრომოსომებით. თითოეული ქრომოსომა აგარებს გენების სხვადასხვა კომპლექტს, რომლებიც ხაზობრივად არის დაწყობილი დნმ-ში. ყოველი **ქრომოსომული წყვილი** შედგება ორი მორფოლოგიურად მსგავსი ქრომოსომისაგან, რომლებსაც **ჰომოლოგიური** ქრომოსომები ანუ **ჰომოლოგები** ეწოდება. ჰომოლოგიური წყვილის წევრი ქრომოსომები ერთმანეთთან დასაწყვილებელ გენეტიკურ ინფორმაციას შეიცავს, ანუ იდენტური გენები ერთნაირი თანამიმდევრობითაა განლაგებული, თუმცა ნებისმიერ სპეციფიკურ ლოკუსში ისინი შეიძლება შეიცავდეს ერთდაიმავე გენის იდენტურ ან მცირედ განსხვავებულ ფორმებს. ასეთ გენებს **ალელებს** უწოდებენ. ყოველი ქრომოსომული წყვილის ერთი წევრი მემკვიდრეობით არის მიღებული მამისაგან, ხოლო მეორე – დედისაგან. ნორმაში, აუტოსომური წყვილის წევრები მიკროსკოპულად არ განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან. ქალებში სასქესო ქრომოსომები – ორი **X ქრომოსომა,** ერთმანეთის იდენტურია; მამაკაცების სასქესო ქრომოსომებიდან კი ერთი არის X, რომელიც ქალის X ქრომოსომის იდენტურია და მამაკაცი მემკვიდრეობით იღებს დედისაგან, თავად კი ქალიშვილს გადასცემს; მეორე – **Y ქრომოსომა** მემკვიდრეობით მიღებულია მამისაგან და გადაეცემა ვაჟიშვილს. მე-6 თავში განვიხილავთ ზოგიერთ გამონაკლისს ამ მარტივი და თითქმის უნივერსალური წესიდან, რომლის მიხედვით, მდედრობითი სქესის ინდივიდები შეიცავენ XX, ხოლო მამრობითი სქესის ინდივიდები – XY ქრომოსომებს.

ადამიანის გენომში ბირთვულ გენომთან ერთად არსებობს ადამიანის გენომის მცირე, მაგრამ მნიშვნელოვანი ნაწილი, რომელიც მიტოქონდრიაში, ციტოპლაზმაში არსებობს (იხ. სურ. 2-1). მიტოქონდრიული ქრომოსომა, როგორც ამას ამავე თავში ქვემოთ განვიხილავთ, აგარებს მთელ რიგ უჩვეულო თვისებებს, რაც მას ადამიანის გენომის დანარჩენი ნაწილიდან გამოარჩევს.



სურ. 2-1 ▪ ბირთვულ და მიტოქონდრიულ დნმ-ში კოდირებული ადამიანის გენომი. (Modified from Brown T.A: Genomes, 2nd ed. New York, Wiley-Liss, 2002.)



სურ. 2-2 ▪ დნმ-ის 4 აზოტოვანი ფუძე და ნუკლეოტიდის ზოგადი სტრუქტურა. თითოეული ფუძე ქიმიური ბმით უკავშირდება დეზოქსირიბოზას (აზოტის საშუალებით, ნაჩვენებია ლურჯად) და ფოსფატურ ჯგუფს, რის შედეგადაც წარმოიქმნება შესაბამისი ნუკლეოტიდი.

დნმ-ის სტრუქტურა: მოკლე მიმოხილვა

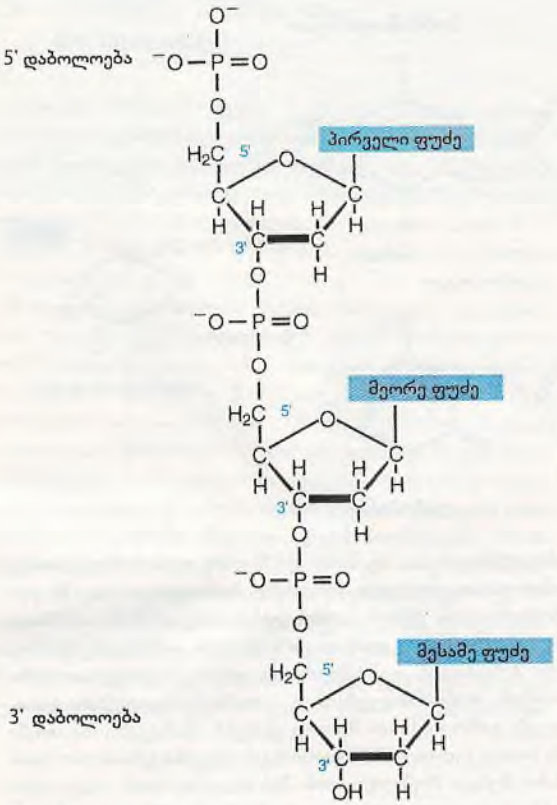
ეიდრე ადამიანის გენომის ორგანიზაციის და მისი ქრომოსომების დეტალურ განხილვას შევუდგებოდეთ, საჭიროდ მიგვაჩნია მიმოვიხილოთ დნმ-ის, როგორც გენომის შემადგენელი მოლეკულის ბუნება. დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა (დნმ) პოლიმერული ნუკლეინის მჟავის მაკრომოლეკულაა, რომელიც სამ კომპონენტს შეიცავს: ხუთნახშირბადიან შაქარს, დეზოქსირიბოზას; აზოტშემცველ ფუძეს და ფოსფატურ ჯგუფს (სურ. 2-2). ფუძეები ორი ტიპისაა, **პურინები** და **პირიმიდინები**. დნმ-ის მოლეკულაში არის პურინის ორი – **ადენინისა (A)** და **გუანინის (G)**, და პირიმიდინის ორი – **თიმინისა (T)** და **ციტოზინის (C)** აზოტოვანი ფუძე. ნუკლეოტიდები, რომლებიც ფუძის, ფოსფატისა და შაქრის კომპონენტებისაგან შედგება, განიცდის პოლიმერიზაციას გრძელ პოლინუკლეოტიდურ ჯაჭვებად: მეზობელი დეზოქსირიბოზას მოლეკულები 5'-3' ფოსფოდიეთერული ბმებით უკავშირდებიან ერთმანეთს (სურ. 2-3). ეს პოლინუკლეოტიდური ჯაჭვები (ორსპირალიანი ფორმით) ადამიანის გენომში ასობით მილიონ ნუკლეოტიდს შეიცავს და მათი სიგრძე დიდ ფარგლებში ვარიირებს – 50 მილიონი ფუძეთა წყვილიდან (ყველაზე მცირე ზომის, 21-ე ქრომოსომისთვის) 250 მილიონ ფუძეთა წყვილამდე (ყველაზე დიდი ზომის 1-ელი ქრომოსომისთვის).

დნმ-ის შინაგანი სტრუქტურა შეიცავს ქიმიურ ინფორმაციას, რომელიც საშუალებას იძლევა ზუსტად გადაეცეს გენეტიკური ინფორმაცია უჯრედიდან შვილეულ უჯრედს და თაობიდან მომდევნო თაობას. ამავე დროს, დნმ-ის პირველადი სტრუქტურა განსაზღვრავს ცილებში ამინმჟავების თანამიმდევრობას. დნმ-ის „დახვეწილი" მახასიათებლები მის თვისებებს განსაზღვრავს. 1953 წელს ჯეიმს უოტსონმა და ფრენსის კრიკმა გაშიფრეს დნმ-ის მოლეკულის ნაგივური სტრუქტურა (სურ. 2-4). ის ორმაგი მარჯვნივ მხვევი სპირალია, რომლის ორ ურთიერთსაწინააღმდეგოდ მიმართულ პოლინუკლეოტიდურ ჯაჭვს ერთმანეთის პირისპირ ამაგრებს ფუძეთა წყვილებს შორის წარმოქმნილი წყალბადური ბმები: ერთი ჯაჭვის A უკავშირდება მეორე ჯაჭვის T-ს, ხოლო G – C-ს (იხ. სურ. 2-4). ადამიანის გენომში კოდირებული გენეტიკური ინფორმაცია C-, A-, G-სა და T-ების თანამიმდევრობებშია განთავსებული როგორც ბირთვული, ისე მიტოქონდრიული ქრომოსომის გასწვრივ დნმ-ის ორ ძაფში (იხ. სურ. 2-1). დნმ-ის ორი ძაფის კომპლემენტარული ბუნებიდან გამომდინარე, ერთი ნუკლეოტიდური ჯაჭვის თანამიმდევრობის ცოდნა საშუალებას გვაძლევს გამოვიცნოთ მეორე ჯაჭვის მიმდევრობა. დნმ-ის მოლეკულის ორძაფიანი სტრუქტურა განაპირობებს მისი ზუსტი რეპლიკაციის შესაძლებლობას, რაც ორი ჯაჭვის დაცალკევების და საწყისი მატრიცული ძაფის ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობების შესაბამისი ახალი კომპლემენტური ძაფის სინთეზის გზით მიიღწევა (სურ. 2-5). ამის მსგავსად, აზოტოვანი ფუძეების კომპლემენტარობა, საჭიროების შემთხვევაში, ერთი ჯაჭვის დაზიანებული ნაწილის შეუცდომლად, ზუსტად და ეფექტიანად აღდგენის საშუალებას იძლევა.

ადამიანის ქრომოსომების ორგანიზაცია

ადამიანის გენომში გენების შედგენილობა და ექსპრესია, ბირთვის 46 ქრომოსომაში და მიტოქონდრიულ ქრომოსომაში წარმოდგენილი დნმ-ით განისაზღვრება. როგორც უკვე ვნახეთ ზემოთ, *ადამიანის ქრომოსომა ერთი გრძელი ორსპირალიანი დნმ-საგან შედგება*, ანუ ყოველი ბირთვული ქრომოსომა გრძელი, ხაზოვანი, ორძაფიანი დნმ-ის მოლეკულაა და ბირთვის გენომი შეეიცავს შესაბამისად 46 დნმ-ის მოლეკულას, სულ 6 მილიარდ ნუკლეოტიდზე მეტს (იხ. სურ. 2-1).

ამასთანავე, ქრომოსომა არ არის მხოლოდ "შიშველი" დნმ-ის ორმაგი სპირალი. გენომი ყოველ უჯრედში **ქრომატინის** სახით არსებობს, რომელშიც გენომური დნმ რამდენიმე კლასის ქრომოსომულ ცილასთან არის ასოცირებული. ზოგიერთი ცილა ქრომოსომის სტრუქტურის შექმნაში მონაწილეობს, სხვები – ინდივიდუალური გენების ექსპრესიას არეგულირებს. ინტერფაზის პერიოდში ქრომატინი მთელ ბირთვშია განაწილებული და მიკროსკოპის ქვეშ შედარებით ჰომოგენურ მასად მოჩანს. უჯრედის გაყოფის დროს ბირთვის მასალა კონდენსირდება, ქრომოსომების სახეს იღებს და მიკროსკოპში ხილული ხდება. ამრიგად, ქრომოსომა, როგორც ცალკეული ხილვადი სტრუქტურა, მხოლოდ უჯრედის გაყოფის დროს არსე-



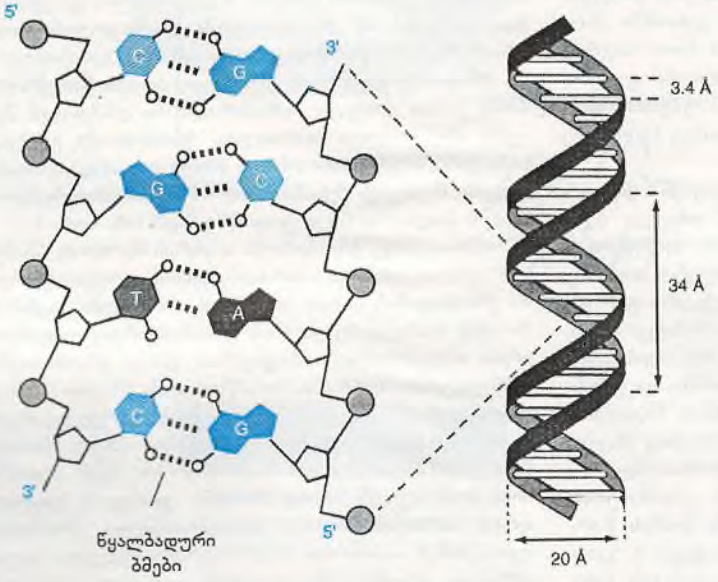
სურ. 2-3 ▪ დნმ-ის პოლინუკლეოტიდური ჯაჭვის ნაწილი. ნაჩვენებია 3'-5' ფოსფოდიეთერული ბმები, რომლებიც მეზობელ ნუკლეოტიდებს აკავშირებს ერთმანეთთან.

ბობს, ხოლო გაყოფებს შორის პერიოდში, ანუ ინტერფაზაში, მისი დანახვა შეუძლებელია

ქრომოსომის დნმ-ის მოლეკულა ქმნის კომპლექსს ფუძოვან ქრომოსომულ ცილებთან, რომლებსაც ჰისტონებს უწოდებენ და ჰეტეროგენურ არაჰისტონურ მეკავე ცილებთან, რომლებიც გაცილებით ნაკლებადაა შესწავლილი, მაგრამ, სავარაუდოდ, მათ განსაკუთრებული როლი უნდა ჰქონდეთ ქრომოსომათა ნორმალური ქცევისა და გენების ექსპრესიისათვის სათანადო გარემოს შექმნის საქმეში.

არსებობს ჰისტონების ხუთი დიდი ჯგუფი, რომელსაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი როლი აკისრიათ ქრომატინული ძაფების სწორ "ჩალაგებაში". ოთხი ჰისტონური H2A, H2B, H3, H4 წყვილი ქმნის ოქტამერს, რომელზეც დნმ-ის სეგმენტი ისეა დახვეული, როგორც ძაფი გორგალზე (სურ. 2-6). თითოეულ ჰისტონურ ოქტამერზე (ე.წ. გულზე) დაახლოებით 140 ფუძეთა წყვილის სიგრძის დნმ დაეხვეევა. ის თითქმის ორ ბრუნს აკეთებს გულის გარშემო. სიგრძის მცირე ინტერვალის შემდეგ, რომელიც დნმ-ის 20-დან 60-მდე ფუძეთა წყვილის სიგრძის "სპეისერულ" (დაუხვეველ) სეგმენტს მოიცავს, ფორმირდება მომდევნო დნმ-ჰისტონური კომპლექსის გული და ა.შ., რაც ქრომატინს ძაფზე ასხმული მძივის შესახედაობას ანიჭებს. დნმ-ისა და გულის (core) ჰისტონების კომპლექსს **ნუკლეოსომა** ეწოდება, რომელიც ქრომატინის სტრუქტურული ერთეულია. მეხუთე ჰისტონი – H1, დნმ-ს უკავშირდება თითოეული ნუკლეოსომის კიდეზე, ინტერნუკლეოსომურ სპეისერულ უბანში. ნუკლეოსომის ბირთვთან ასოცირებული დნმ-ის მოცულობა, სპეისერულ უბანთან ერთად, დაახლოებით 200 ფ.წ.-ის ტოლია.

ჰისტონების მსხვილი ჯგუფების გარდა არსებობს კიდევ სპეციალიზებული ჰისტონები, რომლებსაც შეუძლიათ ჩაენაცვლონ H3 და H2A ჰისტონებს და გენომურ დნმ-ს ამ ადგილებში სპეციფიკური თვისებები მიანიჭონ. H3 და H4 ჰისტონებს ასევე შეუძლიათ კოდირებული ცილების ქიმიური გარდაქმნების შედეგად განიცადონ გარკვეული მოდიფიკაცია. ამ ე.წ. პოსტტრანსლიაციურ მოდიფიკაციას (იხ. მე-3 თავი)



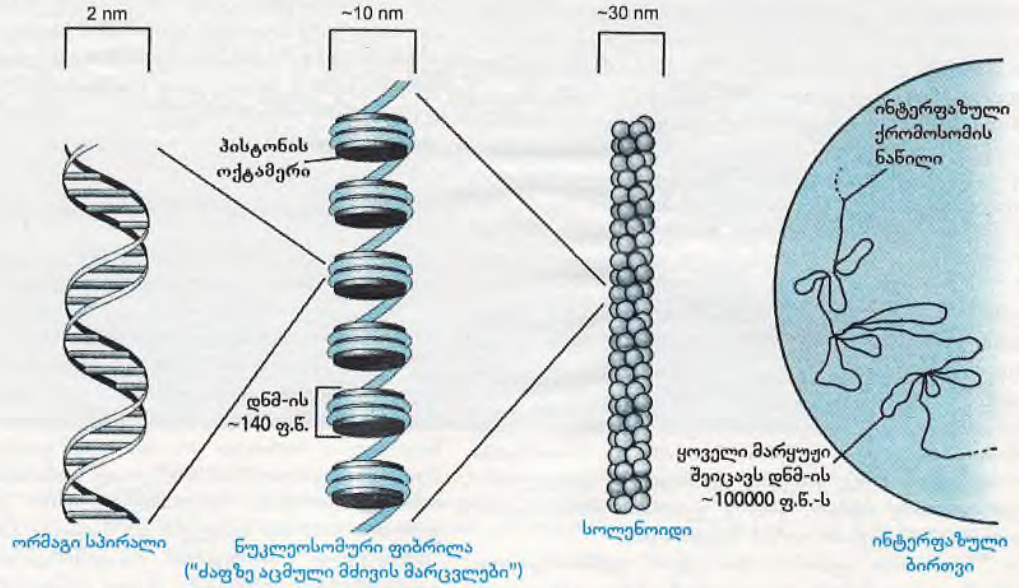
სურ. 2-4 ▪ დნმ-ის სტრუქტურა. მარცხნივ, დნმ-ის ორი კომპლემენტარული ძაფის ორგანზომილებიანი სტრუქტურა, სადაც ნაჩვენებია AT და GC ფუძეთა წყვილები. ყურადღება მიაქციეთ, რომ ძაფები მიმართულია ანტიპარალელურად. მარჯვნივ, უოტსონის და კრიკის მიერ შემოთავაზებული დნმ-ის ორმაგი სპირალის მოდელი. ჰორიზონტალური "ხიდაკები" აღნიშნავს დაწყვილებულ ფუძეებს. მიიჩნევენ, რომ სპირალი არის მარჯვნივმსვლელი, რადგან ჯაჭვი, რომელიც მიმართება მარცხენა ქვედა მხრიდან მარჯვენა ზედა მხარეს, გადაკვეთს საპირისპირო ჯაჭვს. (Based on Watson JD, Crick FHC: Molecular structure of nucleic acids-a structure for deoxyribose nucleic acid. Nature 171:737-738, 1953.).

სურ. 2-5 ▪ დნმ-ის ორმაგი სპირალის რეპლიკაცია, რომლის შედეგად წარმოიქმნება დნმ-ის ორი იდენტური შვილეული მოლეკულა, თითოეული მათგანი შედგება ერთი ძველი (*ნაცრისფერი*) და ერთი ახალსინთეზირებული ძაფისაგან (*ლურჯი*).

შეუძლია შეცვალოს იმ ნუკლეოსომათა თვისებები, რომლის შემადგენლობაშიც შედიან ეს ჰისტონები. მსხვილ და სპეციალიზებულ ჰისტონის ტიპებს და მათ მოდიფიკაციებს ხშირად **ჰისტონურ კოდს** უწოდებენ, რომელიც შესაძლოა ვარიირებდეს სხვადასხვა უჯრედის ტიპებში და განსაზღვრავდეს დნმ-ის ჩალაგების ხასიათს და კიდევ, რამდენად მისაღებია ეს რეგულატორი მოლეკულებისთვის, რომლებიც გენის ექსპრესიას თუ გენომის სხვა ფუნქციებს განსაზღვრავს.

უჯრედული ციკლის განმავლობაში, როგორც ამას ამავე თავში ვნახავთ ქვემოთ, ქრომოსომები გადიან კონდენსაციისა და დეკონდენსაციის სტადიებს. თუმცა მაშინაც კი, როდესაც ისინი მაქსიმალურად დეკონდენსირებულ მდგომარეობაში იმყოფებიან, ანუ უჯრედული ციკლის **ინტერფაზის** სტადიაზე ქრომოსომის ქრომატინის კონდენსაციის ხარისხი მაინც ბევრად აღემატება დნმ-ის ორმაგი სპირალის კონდენსაციის მაჩვენებელს ნატივურ, ჰისტონებისაგან თავისუფალ მდგომარეობაში. შემდგომში გრძელი ნუკლეოსომური ძაფები კიდევ განიცდიან კომპაქტიზაციას და ყალიბდება მეორადი სპირალური ქრომატინული სტრუქტურა, რომელიც ელექტრონულ მიკროსკოპში მსხვილი, 30 ნმ დიამეტრის (ნუკლეოსომურ ძაფებზე თითქმის სამჯერ მსხვილ) ძაფებად მოჩანს (იხ. სურ. მე-2-6). ეს ცილინდრული "სოლენოიდის" ძაფი (სახელწოდება წარმოსდგება ბერძნული სიტყვისაგან *solenoeides* – "მილის ფორმის") ქრომატინის ორგანიზაციის ძირითადი ერთეულია. თავის მხრივ, სოლენოიდები **მარყუჟებად** ანუ დომენებად "ჩაეწყობა" და მიემაგრება არაჰისტონური **ცილების ღერძს,** ანუ მატრიქსს დაახლოებით 100 000 ფუძეთა წყვილის (რაც 100 კილობასი წყვილის ექვივალენტია ანუ 100 კბ, რადგან 1 კბ=1000 ფუძეთა წყვილს) ინტერვალებით. გამოთქმულია მოსაზრება, რომ მარყუჟი, ფაქტობრივად, არის დნმ-ის რეპლიკაციის ან გენის ტრანსკრიფციის ფუნქციური ერთეული, ან ორივესი ერთად. ამასთანავე, თითოეული მარყუჟის მიმაგრების წერტილები ფიქსირებულია ქრომოსომული დნმ-ის გასწვრივ. ამრიგად, გენის ექსპრესიის კონტროლის ერთ-ერთი დონე შესაძლოა დამოკიდებული იყოს იმაზე, თუ როგორაა დნმ და გენები "ჩაწყობილი" ქრომოსომებში, და როგორია ამ "ჩაწყობის" პროცესში მათი კავშირი ქრომატინის ცილებთან.

ქრომოსომაში "ჩალაგებული" დნმ-ის უზარმაზარი მოცულობის სათანადო აღქმა ხდება მაშინ, როდესაც ქრომოსომას სპეციალურად დაამუშავებენ ქრომატინული ცილების მოცილების მიზნით და აკვირდებიან



სურ. 2-6 ▪ ქრომატინის სტრუქტურის იერარქიული დონეები ადამიანის ქრომოსომაში.

ცილის ღერძს (სურ. 2-7). როდესაც ამგვარი წესით დამუშავებული ქრომოსომიდან გამოათავისუფლებენ დნმ-ს, მასზე კარგად ჩანს ურძელი მარყუჟები; მოჩანს ასევე ღერძის ნაშთი, რომელიც ტიპური მეტაფაზური ქრომოსომის კონტურებს იმეორებს.

მიტოქონდრიული ქრომოსომა

როგორც შემოთ უკვე აღვნიშნეთ, ადამიანის გენომში შემავალი გენების მცირე, მაგრამ უჯრედისთვის მნიშვნელოვანი ნაწილი ციტოპლაზმაში, კერძოდ, მიტოქონდრიებშიც გვხვდება (იხ. სურ. 2-1). ამ გენების მემკვიდრული გადაცემა მხოლოდ და მხოლოდ დედის ხაზით ხდება (იხ. მე-7 თავი). ადამიანის უჯრედებში ასობით და ათასობით მიტოქონდრიაა და ყოველი მათგანი მცირე ზომის რგოლური მოლეკულის ასლების გარკვეულ რაოდენობას, მიტოქონდრიულ ქრომოსომას, შეიცავს. მიტოქონდრიული დნმ-ის მოლეკულის სიგრძე მხოლოდ 16 კბ-ია (ყველაზე მცირე ბირთვული ქრომოსომის სიგრძის 0,03% ნაკლები!) და მხოლოდ 37 მაკოდირებელ გენს შეიცავს, რისთვისაც იყენებს ტრიპლეტურ კოდს, მაგრამ აქ ის უმნიშვნელოდ განსხვავდება ბირთვული ტრიპლეტური კოდისაგან. ამ გენთა პროდუქტები მიტოქონდრიებში ფუნქციონირებენ, მაგრამ მიტოქონდრიული ცილების უდიდესი ნაწილი მაინც ბირთვული გენების პროდუქტია. ნაჩვენებია რამდენიმე მიტოქონდრიული გენის მუტაციით გამოწვეული, დედისაგან მემკვიდრეობით მიღებული დაავადება და ზოგიერთი სპორადული ფორმა **შემთხვევა 28)** (იხ. მე-7 და მე-12 თავი).

ადამიანის გენომის ორგანიზაცია

გენომის უბნები, რომლებსაც ორგანიზაციის მსგავსი ნიშნები, რეპლიკაცია და ექსპრესია ახასიათებთ, განაწილებული არიან არა შემთხვევით, არამედ დაჯგუფებული არიან კლასტერებად. გენომის ასეთი ფუნქციური ორგანიზაცია ძირითადად მის სტრუქტურულ ორგანიზაციას შეესაბამება, როგორც ეს ქრომოსომული ანალიზის ლაბორატორიული მეთოდებით ვლინდება (ამ საკითხს ამ თავში ზოგადად მიმოვიხილავთ, დეტალურად კი მე-5 თავში შემოგთავაზებთ). ასეთი ფუნქციური ორგანიზაციის მნიშვნელობა იმაში მდგომარეობს, რომ ქრომოსომა არ არის მხოლოდ და მხოლოდ გენების და დნმ-ის თანამიმდევრობათა შემთხვევითი დაჯგუფება. ზოგიერთი ქრომოსომული უბანი და თვით მთლიანი ქრომოსომაც კი, მდიდარია გენებით ("გენებით მდიდარი" უბნები), მაშინ, როცა სხვები მცირე რაოდენობით გენებს შეიცავს – ("გენებით ღარიბი" უბნები) (იხ. სურ. 2-8). დნმ-ის თანამიმდევრობათა გარკვეული ტიპები ადამიანის ქრომოსომის სხვადასხვა ფიზიკურ თავისებურებებს შეესაბამება. გენომის სტრუქტურის დარღვევათა კლინიკური შედეგები ასახავს შეცვლილი გენებისა და თანამიმდევრობების სპეციფიკურ ბუნებას. ამრიგად, მოსალოდნელია, რომ დარღვევები გენებით მდიდარ ქრომოსომებში ან ქრომოსომულ უბნებში კლინიკურად გაცილებით უფრო მძიმე იქნება, ვიდრე გენომის ანალოგიური დეფექტები გენებით ღარიბ რეგიონებში.

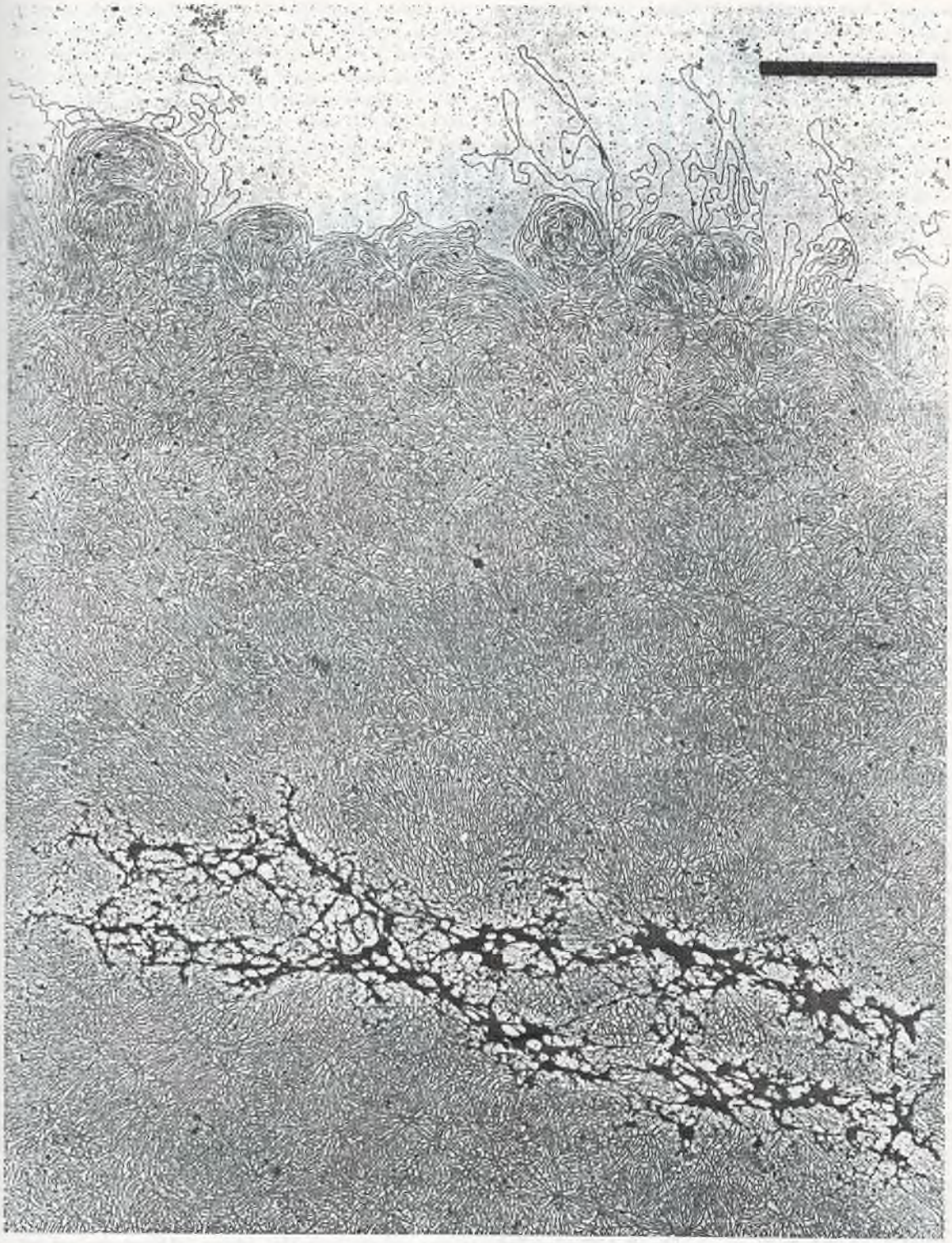
"ადამიანის გენომის პროექტის" განხორციელების შედეგად შეძენილმა ცოდნამ ცხადი გახადა ის ფაქტი, რომ ადამიანის გენომური დნმ გაცილებით უფრო დიდი კომპლექსურობით ხასიათდება, ვიდრე ეს წინდაწინ იყო ნავარაუდევი. აღმოჩნდა, რომ, ფაქტობრივად, 3 მილიარდი ფუძეთა წყვილიდან 1,5%-მე ნაკლები კოდირებს ცილებს და მხოლოდ 5% შეიცავს მარეგულირებელ ელემენტებს, რომლებიც გავლენას ახდენენ გენების ექსპრესიის სურათზე განვითარების დროს ან სხვადასხვა ქსოვილებში. მთლიანი ხაზოვანი გენომის მხოლოდ ნახევარი შედგება ე.წ. **ერთ ცალად** წარმოდგენილი **უნიკალური დნმ-საგან,** ანუ დნმ-საგან რომლის ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობა მხოლოდ ერთ (ან რამდენიმე) ცალადაა წარმოდგენილი ჰაპლოიდურ გენომში. გენომის დანარჩენი ნაწილი შედგება **განმეორებითი დნმ-ის** რამდენიმე კლასისაგან და მოიცავს დნმ-ს, რომლის ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობა ზუსტად, ან უმნიშვნელოდ სახეცვლილი, მრავალჯერ მეორდება გენომში – დაწყებული ასიდან მილიონით დამთავრებული. რადგან უმეტესობა გენებისა (მაგრამ არა ყველა) გენომში არსებული იმ 25 000 გენიდან, დნმ-ის ერთ ცალად წარმოდგენილი გენებია, მაშასადამე, ქრომოსომული სტრუქტურის დაცვას განმეორებადი დნმ-ის თანამიმდევრობები უზრუნველყოფს და სხვადასხვა ინდივიდებს შორის ვარიაციების უმნიშვნელოვან წყაროს წარმოადგენს. ამ ვარიაციებიდან ზოგიერთს შეუძლია განაპირობოს პათოლოგიური შემთხვევები გენომში, რომლებსაც ჩვენ მე-6 თავში ვნახავთ.

ერთ ცალად წარმოდგენილი დნმ-ის თანამიმდევრობები

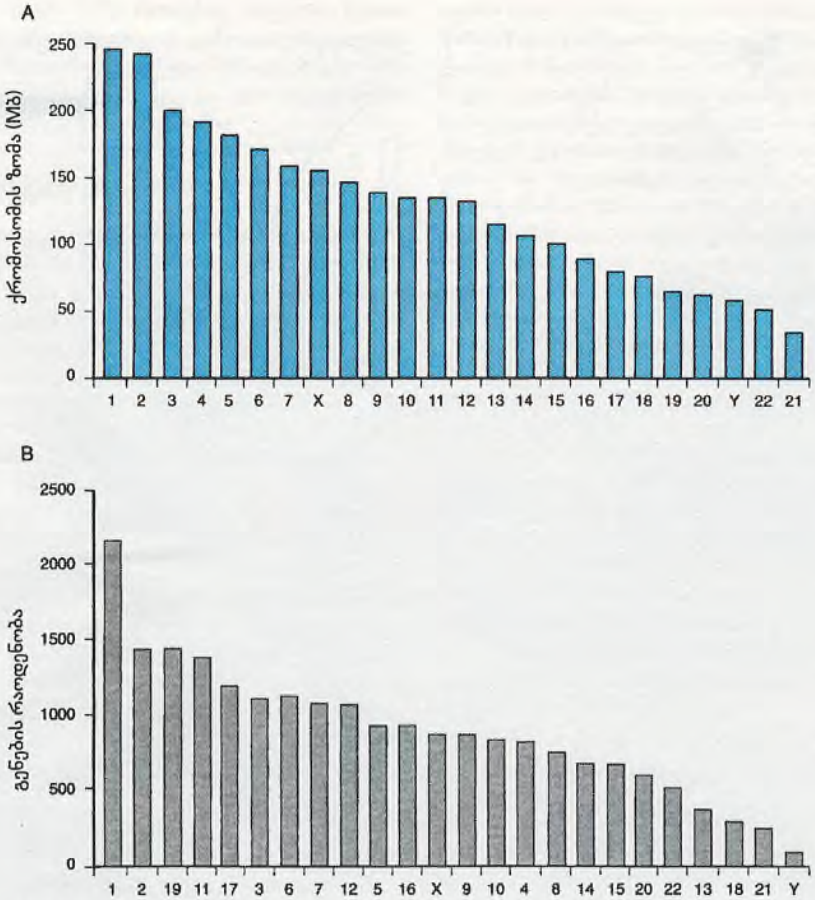
მიუხედავად იმისა, რომ დნმ-ის ერთ ცალად წარმოდგენილი თანამიმდევრობები გენომური დნმ-ის, სულ მცირე, ნახევარს შეადგენს, მათ ფუნქციების უმრავლესობა საიდუმლოებით მოცული რჩება, ვინაიდან, როგორც ზემოთ უკვე აღვნიშნეთ, თანამიმდევრობები, რომლებიც ნამდვილად კოდირებს ცილებს (მაკოდირებელი გენები) შეადგენს ერთ ცალად წარმოდგენილი დნმ-ის მთლიანი მოცულობის ძალზე მცირე ნაწილს. ასეთი დნმ-ის უმეტესობა მოკლე ფრაგმენტებადაა დანაწევრებული (რამდენიმე კბ ან ნაკლები) და ინტერსპერსულადაა ჩართული სხვადასხვა სახის განმეორებადი დნმ-ის ოჯახების წევრებს შორის. გენებში დნმ-ის ერთ ცალად წარმოდგენილი თანამიმდევრობების ორგანიზაციას უფრო ღრმად მე-3 თავში განვიხილავთ.

განმეორებადი დნმ-ის თანამიმდევრობები

განმეორებადი დნმ-ის რამდენიმე კატეგორიაა აღმოჩენილი. მათი ერთიერთგანსხვავებისათვის მოსახერხებელია განისაზღვროს, თუ როგორ არიან განმეორებადი თანამიმდევრობები ("განმეორებადობები") განაწილებული: ერთ ან რამდენიმე ადგილას ლოკალიზებულ კლასტერებად, თუ დისპერსულად მთელ გენომში, სადაც ისინი მონაცვლეობენ ინტერსპერსულად ჩართულ ქრომოსომის ერთ ცალად წარმოდგენილ თანამიმდევრობებთან. განმეორებად თანამიმდევრობათა კლასტერები გენომის 10-15%-ს შეადგენს და შედგება განდემურად, "თავი-კუდის" პრინციპით დალაგებული მოკლე განმეორებადობებისაგან. ასეთი განდემური განმეორებადობების სხვადასხვა ტიპებს აქვთ კოლექტიური



სურ. 2-7 • ადამიანის მეტაფაზური ქრომოსომის ელექტრონული მიკროგრაფია ცილების მოცილების შემდეგ. ნაჩვენებია ნარჩენი ქრომოსომის "ზონჩხი" და დნმ-ის მარყუჟები. დნმ-ის ცალკეული ძაფები უკეთ ჩანს დნმ-ის ჯაჭვის ბოლოზე. Bar = 2 μm. (From Paulson JR, Laemmli UK: The structure of histone-depleted metaphase chromosomes. Cell 12:817-828, 1977. Reprinted by permission of the authors and Cell Press.).



სურ. 2-8 ▪ ადამიანის 24 ქრომოსომის ზომა და გენების შემცველობა. A. ადამიანის ცალკეული ქრომოსომის ზომა, გამოსახულია მილიონობით ფუძეთა წყვილში (1 მლნ ფუძეთა წყვილი = 1 Mb). ქრომოსომები დაწყობილია ზომის მიხედვით მარცხნიდან მარჯვნივ. B. ადამიანის ცალკეულ ქრომოსომაში იდენტიფიცირებული გენების რაოდენობა. ქრომოსომები დაწყობილია გენების რაოდენობრივი შემცველობის მიხედვით მარცხნიდან მარჯვნივ. (Based on data from *www.ensembl.org, v36.*).

სახელწოდება სატელიტური დნმ. ეს სახელწოდება – უკავშირდება საწყისი ტანდემური განმეორებადობების ოჯახის თვისებას, სიმკვრივის გრადიენტში ცენტრიფუგირებისას გამოეყოს გენომის მთელ დანარჩენ ნაწილს, როგორც დნმ-ის "სატელიტი" ფრაქციები.

განმეორებად თანამიმდევრობათა დნმ-ის ოჯახები განსხვავდება გენომში მათი ლოკალიზაციის ადგილის, ტანდემური მწკრივების საერთო სიგრძის და ცალკეული განმეორებადი ელემენტების სიგრძის მიხედვით. ზოგადად სატელიტური განმეორებადობები შეიძლება რამდენიმე მილიონ ფუძეთა წყვილს მოიცავდეს და ადამიანის ინდივიდუალური ქრომოსომის დნმ-ის მოცულობის რამდენიმე პროცენტს შეადგენდეს. ბევრი მათგანი მნიშვნელოვანი მოლეკულური იარაღია, რომელმაც რევოლუციური სიახლე შემოიტანა კლინიკური ციტოგენეტიკური ანალიზის მეთოდებში და გაადვილა გამოკვლევების ჩატარება (იხ. მე-5 თავი). ადამიანში ზოგიერთი განმეორებადი თანამიმდევრობა ძალზე მოკლეა და ხუთი ნუკლეოტიდისაგან შედგება. გრძელი მწკრივები არის გამოვლენილი 1-ელი, მე-9 და მე-16 ქრომოსომების გრძელი მხრის პროქსიმალური უბნის ჰეტეროქრომატულ უბნებში და Y ქრომოსომის თითქმის მთლიან გრძელ მხარში (იხ. მე-5 თავი). სხვა განმეორებად თანამიმდევრობათა დნმ-ის ოჯახები შედარებით გრძელია, მაგალითად, დნმ-ის α-სატელიტური ოჯახი დაახლოებით 171 ფ.წ. შემცველი ერთეულების ტანდემური მწკრივებისაგან შედგება და ის გამოვლენილია ადამიანის ყველა ქრომოსომის **ცენტრომერულ** უბანში. ამ განმეორებადი უბნების ოჯახები გარკვეულ როლს უნდა ასრულებდეს ცენტრომერის ფუნქციონირებაში, კერძოდ მიტოზში და მეიოზში ქრომოსომათა სწორ სეგრეგაციაში, როგორც ამას შემდეგ თავში განვიხილავთ.

ტანდემურად განმეორებადი დნმ-ის გარდა, გენომი შეიცავს განმეორებადი დნმ-ის კიდევ ერთ კლასს, რომლის თანამიმდევრობებს არა აქვთ გარკვეული ლოკალიზაციის ადგილი და დისპერსულად არიან "გაბნეული" მთელ გენომში. ეს განსაზღვრება დნმ-ის ბევრ მცირე ოჯახს მიესადაგება, მაგრამ მათგან განსაკუთრებით უნდა გამოიყოს ორი ოჯახი, რომლებთანაც ასოცირდება გენეტიკური დაავადებების განვითარება. ყველაზე კარგად შესწავლილი დისპერსიული განმეორებადი ელემენტები ე.წ. ***Alu* ოჯახში** ერთიანდება. ამ ოჯახის წევრები სიგრძით 300 ფუძეთა წყვილს შეადგენს და ერთმანეთის მსგავსი, თუმცა არაიდენტურია. მთლიანობაში ადამიანის გენომი მილიონამდე Alu ოჯახის წევრს მოიცავს, რაც შეადგენს ადამიანის დნმ-ის, სულ მცირე, 10%-ს. გენომის

ზოგიერთ რეგიონში ისინი პროცენტულად დნმ-ის უმეტეს ნაწილს შეადგენენ. დისპერსული განმეორებადი დნმ-ის მეორე დიდი ოჯახია გრძელი, ინტერსპერსული ბირთვული ელემენტების (LINE, ხანდახან შემოკლებით L1-ს უწოდებენ) ოჯახი. მათი სიგრძე 6 კბ-მდე აღწევს, გენომში 850 000-მდე ასლითაა წარმოდგენილი და გენომის დაახლოებით 20% შეადგენს. ისინი არათანაბრადაა განაწილებული გენომში: L1-ით მდიდარი უბნები მცირერიცხოვანი ელემენტების შემცველ უბნებთან მონაცვლეობენ.

განმეორებადი დნმ და დაავადებები. განმეორებადობათა ოჯახები, რომლებიც დისპერსიულად არიან გაბნეული გენომში, ძალზე მნიშვნელოვანია სამედიცინო თვალსაზრისით. როგორც Alu, ისე LINE თანამიმდევრობები გავლენას ახდენს მუტაციის ინდუქციაზე, რაც იწვევს რეტროტრანსპოზიციის პროცესებთან დაკავშირებულ მემკვიდრულ დაავადებებს. სულ მცირე, რამდენიმე ასლი LINE და Alu ოჯახებისა ჯერ კიდევ აქტიური რჩება ტრანსპოზიციის თვალსაზრისით. ისინი თვითონ ქმნიან ასლებს, რომელთაც შეუძლიათ გენომის ნებისმიერ ადგილას ინტეგრირება და ინსერციის ადგილას გარკვეული გენების ინაქტივაცია. ზოგჯერ ინაქტივირებული გენი ძალზე მნიშვნელოვანია სამედიცინო თვალსაზრისით. რეტროტრანსპოზიციის შემთხვევათა სიხშირე, რომელიც ადამიანში გენეტიკურ დაავადებას იწვევს, ამჟამად ზუსტად არ არის დადგენილი, მაგრამ განსაზღვრულია მისი წილი მუტაციათა საერთო რაოდენობაში – 1:500. გარდა ამისა, არასწორი რეკომბინაცია LINE და Alu-ს სხვადასხვა ასლს შორის შეიძლება გახდეს გენეტიკური დაავადების გამომწვევი მუტაციის მიზეზი (იხ. თავი 9).

განმეორებადი დნმ-ის კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი დამატებითი კლასი დუბლიცირებულ თანამიმდევრობებს შეიცავს. ისინი ხშირად თანამიმდევრობათა უჩვეულოდ მაღალი კონსერვაციის ხარისხით გამოირჩევა და გენომის სხვადასხვა უბანში ლოკალიზდება. დუბლიკაციებს, რომლებიც ქრომოსომის მნიშვნელოვან სეგმენტებს მოიცავს, **სეგმენტურ დუბლიკაციებს** უწოდებენ. ისინი ასობით ათას ფუძეთა წყვილზეა "გადაჭიმული" და მთელი გენომის დაახლოებით 5%-ს შეადგენს. თუ დუბლიცირებული უბნები შეიცავს გენებს, ასეთ თანამიმდევრობათა მომცველი დუბლიცირებული რეგიონების გადაადგილებამ შესაძლოა გამოიწვიოს ასლებს შორის უბნის (და გენების) დელეცია და გამოიწვიოს დაავადებათა განვითარება (იხ. თავი 6). ამასთანავე, გენომში სეგმენტების ერთმანეთის მიმართ ადგილმდებარეობის შეცვლა განსაზღვრავს ინდივიდთაშორისი განსხვავებების ფართო სპექტრს და განპირობებულია დნმ-ის მემოაღნიშნულ თანამიმდევრობათა ასლების მრავალრიცხოვნებით. ამ საკითხს უფრო დეტალურად მე-9 თავში განვიხილავთ.

○ უჯრედის გაყოფა

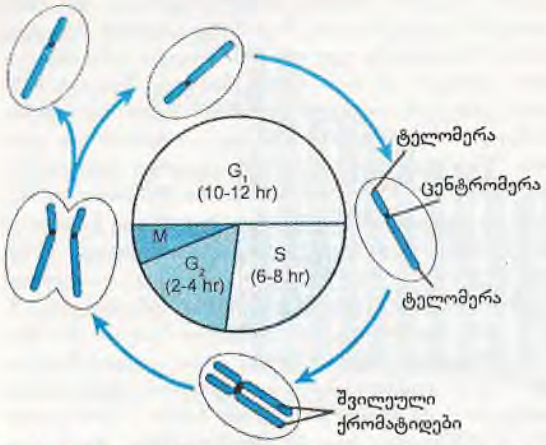
უჯრედების გაყოფის ორი ტიპი არსებობს: მიტოზი და მეიოზი. **მიტოზი** სომატური უჯრედებისათვის დამახასიათებელი გაყოფაა, რომელიც საფუძველად უდევს სხეულის ზრდას, დიფერენცირებას და ქსოვილების რეგენერაციას. მიტოზური გაყოფის შედეგად ერთი მშობლიური უჯრედიდან მიიღება ორი შვილეული უჯრედი და თითოეული მათგანი შეიცავს საწყისი უჯრედის იდენტურ ქრომოსომებსა და გენებს. სომატურმა უჯრედებმა შესაძლოა ათობით და ასობით "წარმატებული" მიტოზური გაყოფა განიცადოს. მიტოზისაგან განსხვავებით, **მეიოზი** მხოლოდ გერმინაციულ უჯრედებში ხდება, რის შედეგადაც წარმოიქმნება სასქესო უჯრედები (**გამეტები**). თითოეულ გამეტას 23 ქრომოსომა აქვს: ერთი – თითოეული წყვილი აუტოსომიდან და ერთიც – სასქესო ქრომოსომა, X ან Y. ამრიგად, სომატური უჯრედები შეიცავს ქრომოსომების **დიპლოიდურ** (ბერძ. *diploos* – გაორმაგებული) ანუ 2n კომპლექტს (ე. ი. 46 ქრომოსომას), ხოლო გამეტები – **ჰაპლოიდურ** (ბერძ. *haploos* – ერთეული), ანუ n კომპლექტს (ე.ი. 23 ქრომოსომას). ქრომოსომების რიცხვისა და სტრუქტურის ცვლილებებს ხშირად კლინიკურად მნიშვნელოვანი გამოვლინება აქვს, რასაც სწორედ სომატური ან გერმინაციული უჯრედების დაყოფის დროს დაშვებული შეცდომები განაპირობებს.

უჯრედული ციკლი

ადამიანის განვითარება განაყოფიერებული კვერცხუჯრედიდან (**ზიგოტიდან**) იწყება. დიპლოიდური უჯრედის რამდენიმე ათეული და ასეული მიტოზური დაყოფის შედეგად ადამიანის ორგანიზმის ყველა (დაახლოებით 100 გრილიონი) უჯრედი წარმოიქმნება. მიუხედავად იმისა, რომ მიტოზს გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს ორგანიზმის ზრდისა და დიფერენცირების პროცესში, უჯრედის სასიცოცხლო ციკლში მისი წილი შედარებით მცირეა. უჯრედის ციკლის პერიოდს ორ სრულ მიტოზურ გაყოფას შორის ეწოდება **ინტერფაზა**, მდგომარეობა, რომელშიც უჯრედი სასიცოცხლო ციკლის უმეტეს ნაწილს ატარებს.

მიტოზის დასრულებისთანავე უჯრედი შედის ფაზაში, რომელსაც G_1-ით აღნიშნავენ. ამ ფაზაში დნმ-ის სინთეზი არ მიმდინარეობს (სურათი 2-9). ზოგიერთი უჯრედი ხანგრძლივად ყოვნდება G_1 ფაზაში – დღეების, თვეების ან წლების განმავლობაში, ზოგიერთი კი – მხოლოდ რამდენიმე საათს. ფაქტობრივად, ზოგიერთი ტიპის უჯრედები როგორიცაა ნეირონები და სისხლის წითელი უჯრედები, მაღალდიფერენცირებული არიან და სრულიად არ იყოფიან; ისინი შუდმივად იმყოფებიან G_1 სტადიის არადაყოფად G_0 ფაზაში ("G ნული"). სხვა უჯრედები, როგორიცაა ჰეპატოციტები, შედიან G_0 ფაზაში, მაგრამ ორგანოს დაზიანების შემთხვევაში შეუძლიათ დაუბრუნდნენ G_1 სტადიას და ხელახლა ჩაერთონ უჯრედულ ციკლში.

უჯრედული ციკლის მაკონტროლებელი მოლეკულური მექანიზმები ბოლომდე გარკვეული არ არის. ცნობილია, რომ უჯრედის ციკლი იმართება რიგი **საკონტროლო უბნიდან**, რომლებიც მიტოზის ცალკეული ფაზის ხანგრძლივობას განსაზღვრავს. საკონტროლო უბნები თვალყურს ადევნებენ და აკონტროლებენ როგორც დნმ-ის სინთეზის სიზუსტეს, ისე სპეციალური მიკრომილაკების ქსელის აწყობას და დაკავშირებას ქრომოსომებთან. მიკრომილაკები უზრუნველყოფს ქრომოსომათა მოძრაობას. უჯრედის გენომის



სურ. 2-9 • ტექსტში აღწერილი ტიპური მიტოზური უჯრედული ციკლი. ნაჩვენებია ტელომერები, ცენტრომერა და შვილეული ქრომატიდები.

დაზიანების შემთხვევაში, მიტოზის მაკონტროლებელი უბნები აჩერებენ უჯრედის ციკლის მიმდინარეობას მანამდე, სანამ დარღვევა არ გასწორდება. თუ დაზიანება სერიოზულია და მისი გამოსწორება შეუძლებელია, მაშინ მიტოზის მაკონტროლებელი უბნები უჯრედის კვდომის ბრძანებას იძლევიან, რაც უჯრედის პროგრამირებული კვდომით მთავრდება (ამ პროცესს **აპოპტოზი** ეწოდება).

G_1 ფაზას მოსდევს **S ფაზა,** ანუ დნმ-ის სინთეზის ფაზა. ამ ფაზაში ყოველი ქრომოსომა, რომელიც G_1 ფაზაში დნმ-ის ერთი მოლეკულისაგან შედგებოდა (მის სტრუქტურას მე-3 თავში განვიხილავთ), განიცდის რეპლიკაციას (ორმაგდება) და ორი **შვილეული ქრომატიდისაგან** იქმნება ქრომოსომა (იხ. სურ. 2-9). თითოეული ქრომატიდა დნმ-ის საწყისი ხაზოვანი მოლეკულის იდენტურ ასლს შეიცავს. ყოველი ქრომოსომის (ან ქრომატიდის) ბოლოებს **ტელომერები** ეწოდება. ტელომერის უბანში დნმ-ს აქვს ნუკლეოტიდების სპეციფიკური თანამიმდევრობა, რომელიც უჯრედის გაყოფის დროს ქრომოსომის მთლიანობის შენარჩუნებას უზრუნველყოფს. ორი შვილეული ქრომატიდა ფიზიკურად ერთმანეთთან **ცენტრომერის** საშუალებით არის დაკავშირებული. ეს უკანასკნელი წარმოადგენს დნმ-ის უბანს, რომელთანაც მრავალი სპეციფიკური ცილაა დაკავშირებული და წარმოქმნის **კინეტოქორს.** ეს რთული სტრუქტურა მიტოზური თითისტარის მიკრომილაკებთან თითოეული ქრომოსომის მიმაგრებას ემსახურება და მიტოზის დროს ქრომოსომების მოძრაობას წარმართავს. S ფაზის განმავლობაში დნმ-ის სინთეზი ასინქრონულად მიმდინარეობს როგორც ქრომოსომულ ნაკრებში, ისე ცალკეულ ქრომოსომაში. უფრო მეტიც, თითოეული ქრომოსომის გასწვრივ ასობით და ათასობითა საიტია, სადაც დნმ-ის სინთეზი იწყება. მათ **დნმ-ის რეპლიკაციის დაწყების საიტებს** უწოდებენ. ინდივიდუალური ქრომოსომების სეგმენტებს მათთვის დამახასიათებელი რეპლიკაციის დრო აქვს, რომლის ხანგრძლივობა S ფაზაში 6-8 საათით განისაზღვრება.

S ფაზის ბოლოსათვის უჯრედში არსებული დნმ-ის რაოდენობა გაორმაგებულია და უჯრედი შედის მომდევნო, შედარებით ხანმოკლე G_2 ფაზაში. უჯრედის მთლიანი ციკლის განმავლობაში რიბონუკლეინის მჟავებისა და ცილების სინთეზი მიმდინარეობს, უჯრედი ზომაში თანდათან მატულობს და მომდევნო მიტოზის წინ მისი მასა გაორმაგებულია. G_2 ფაზის დამთავრებისთანავე იწყება მიტოზი, რომლის დროსაც ინდივიდუალური ქრომოსომები კონდენსირებას იწყებენ და შესაძლებელი ხდება მიკროსკოპში მათი დანახვა წვრილი, გრძელი ძაფების სახით. მიტოზის პროცესი დეტალურად შემდეგ ქვეთავშია განხილული.

უჯრედის ციკლის G_1, S და G_2 ფაზები ერთად შეადგენს ინტერფაზას. ადამიანის ტიპური დაყოფადი უჯრედების ციკლში ამ სამივე ფაზის ჯამური ხანგრძლივობა 16-24 საათია, მაშინ როდესაც მიტოზის ხანგრძლივობა მხოლოდ 1-2 საათია (იხ. სურ. 2-9). აღსანიშნავია, რომ სხვადასხვა ტიპის უჯრედში სასიცოცხლო ციკლის ხანგრძლივობა დიდ ფარგლებში მერყეობს. იმ უჯრედებში, რომლებსაც სწრაფი გამრავლება ახასიათებს (კანის დერმისა და ნაწლავის ლორწოვანი ეპითელიუმის უჯრედებში), მისი ხანგრძლივობა რამდენიმე საათია, ხოლო სხვა ტიპის უჯრედებში – რამდენიმე თვე.

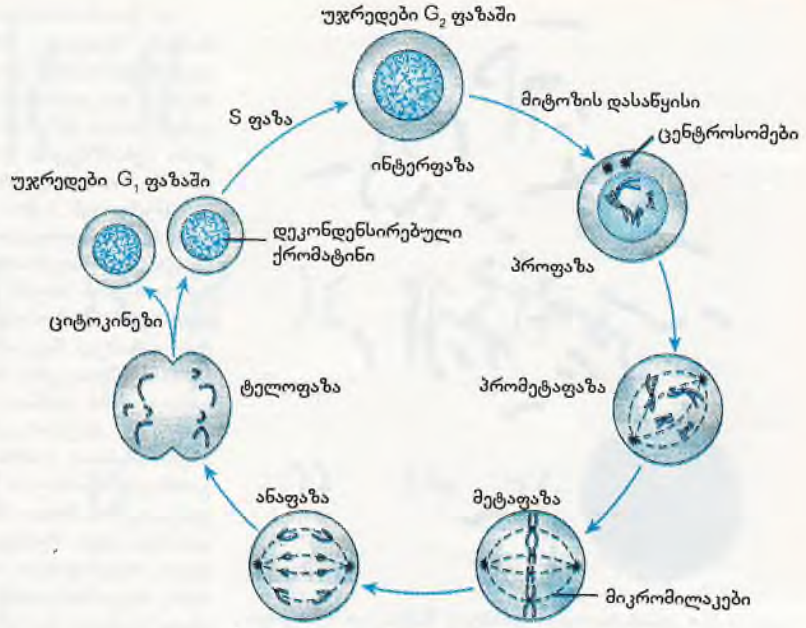
მიტოზი

მიტოზი სომატური უჯრედების არაპირდაპირი გაყოფაა, რომლის დროსაც თითოეული შვილეული უჯრედი მშობელი უჯრედისაგან გენეტიკური ინფორმაციის სრულ კომპლექტს მიიღებს, ეს შედეგი კი ყოველი ქრომოსომის ერთი ქრომატიდის თითოეულ შვილეულ უჯრედში განაწილების გზით მიიღწევა (სურ. 2-10). ყოველი ქრომოსომის თითო ასლის გადასვლას ცალკეულ შვილეულ უჯრედში **ქრომოსომების სეგრეგაცია** ეწოდება. უჯრედების ნორმალური ზრდისთვის ამ პროცესს დიდი მნიშვნელობა ენიჭება, რასაც ადასტურებს ის ფაქტი, რომ მრავალი სიმსივნური უჯრედისათვის დამახასიათებელია გენეტიკური ბალანსის დარღვევა, რაც მიტოზის პროცესში ქრომოსომების შვილეულ უჯრედებში ქრომოსომების არასწორი გადანაწილების შედეგია.

მიტოზი უწყვეტი პროცესია, მაგრამ მასში განირჩევა ხუთი სტადია: პროფაზა, პრომეტაფაზა, მეტაფაზა, ანაფაზა და ტელოფაზა.

პროფაზა. ეს მიტოზის პირველი ფაზაა. ამ დროს თითოეული ქრომოსომა, რომელიც ორი ქრომატიდისაგან შედგება, თანდათანობით კონდენსირდება და მკაფიოდ ჩანს. ბირთვაკი გაუჩინარდება და იწყება **მიტოზური თითისტარის** ჩამოყალიბება. მიკრომილაკის წარ-მომქმნელი წყვილი სტრუქტურა, რომლებსაც **ცენტროსომებს** უწოდებენ, ქმნის ცენტრებს, საიდანაც სხივურად გამოდის მიკრომილაკები. ცენტროსომები უჯრედის პოლუსებისაკენ თანდათანობით მოძრაობს და იქ განლაგდება.

პრომეტაფაზა. უჯრედი მაშინ შედის პრომეტაფაზაში, როდესაც ბირთვის მემბრანა ირღვევა, რაც ქრომოსომებს უჯრედის ციტოპლაზმაში თავისუფლად განლაგების საშუალებას აძლევს. ქრომოსომები მიტოზური თითისტარის მიკრომილაკებს კინეტოქორების საშუალებით უკავშირდებიან და იწყებენ მოძრაობას თითისტარის პოლუსებისაკენ. ამ პროცესს **კონგრესია** ეწოდება. ქრომოსომები კონდენსაციას მთელი პრო-



სურ. 2-10 • მიტოზი. სქემატურ სურათზე გამოსახულია მხოლოდ ორი ქრომოსომული წყვილი. დეტალები იხ. ტექსტში.

მეტაფაზური სტადიის განმავლობაში განაგრძობენ.

მეტაფაზა. მეტაფაზაში ქრომოსომები მაქსიმალურ კონდენსაციას აღწევენ. ისინი უჯრედის ეკვატორულ სიბრტყეში განლაგდებიან. ეს პროცესი ბალანსირდება თითისტარას ორი პოლუსიდან გამომავალი მიკრომილაკებიდან წამოსული ძაფებით, რომლებიც თანაბრად მოქმედებს თითოეული ქრომოსომის კინეტოქორზე. ადამიანის დაყოფად უჯრედში ქრომოსომების ანალიზისათვის ყველაზე მოსახერხებელია მიტოზის მეტაფაზის ან პრომეტაფაზის სტადიები (განხილვა იხ. მე-5 თავში).

ანაფაზა. ანაფაზის სტადია იწყება მაშინვე, როგორც კი ქრომოსომები გაითიშება ცენტრომერის უბანში. თითოეული ქრომოსომის ქრომატიდები უკვე დამოუკიდებელ **შვილეულ ქრომოსომებად** გადაიქცევა, რომლებიც უჯრედის საპირისპირო პოლუსებისაკენ მიემართება (იხ. სურ. 2-10).

ტელოფაზა. ტელოფაზაში მაქსიმალურად კომპაქტიზებული ქრომოსომები დეკონდენსირებას იწყებენ. თითოეული შვილეული ბირთვის გარშემო ხელახლა ფორმირდება ბირთვული მემბრანა და თითოეული ბირთვი თანდათან იბრუნებს იმ პირვანდელ სახეს, რომელიც ინტერფაზაში ჰქონდა.

უჯრედის გაყოფა მთავრდება ციტოპლაზმის გაყოფით და ამ პროცესს **ციტოკინეზს** უწოდებენ. იგი იწყება თითისტარის პოლუსებთან ქრომოსომების მიახლოებისას. საბოლოოდ მიიღება ორი შვილეული უჯრედი; თითოეულის ბირთვი მშობელი უჯრედის სრულ გენეტიკურ ინფორმაციას შეიცავს.

მიტოზში შესული უჯრედი მნიშვნელოვნად განსხვავდება იმ უჯრედისაგან, რომელიც მიტოზის დამთავრების შემდეგ წარმოიქმნება. G_2 ფაზაში მშობლიური უჯრედის ყოველი ქრომოსომა წყვილი ქრომატიდისაგან შედგება, ხოლო შვილეული უჯრედის ქრომოსომა გენეტიკური მასალის მხოლოდ ერთ ასლს შეიცავს. ამ ასლის გაორმაგება არ მოხდება მანამ, სანამ შვილეული უჯრედი, თავის მხრივ, შემდგომი ციკლის S ფაზას არ მიაღწევს (იხ. სურ. 2-9). ამრიგად, მიტომის ერთიანი პროცესი უჯრედის სწორად წარმართული გაყოფის შემთხვევაში გენომის მოწესრიგებულ გაორმაგებასა და განაწილებას უზრუნველყოფს.

ადამიანის კარიოტიპი

ადამიანის უჯრედის კონდენსირებული ქრომოსომების ანალიზი ყველაზე მოსახერხებელია მიტოზის მეტაფაზაში ან პრომეტაფაზაში. ამ დროს ქრომოსომები მიკროსკოპში ხილული ხდება და მოჩანს, როგორც **ქრომოსომული განბნევა**. თითოეული მათგანი შედგება ცენტრომერით ერთმანეთთან დაკავშირებული შვილეული ქრომატიდებისაგან.

ქრომოსომები ძირითადად ერთმანეთისაგან სიგრძით და ცენტრომერის ადგილმდებარეობით განსხვავდება. ცენტრომერა არის შვილეული ქრომატიდების შემაკავშირებელი უბანი და მოჩანს როგორც **პირველადი ჭიმი**, ის ქრომოსომას ორ – მოკლე და გრძელ – **მხრებად** ყოფს და ციტოგენეტიკურ მარკერად გამოიყენება. ქრომოსომის მოკლე მხარი "p" (petit) ასოთი აღინიშნება, ხოლო გრძელი – "q" ასოთი. თავდაპირველად ადამიანის ციტოგენეტიკური ანალიზისათვის ხელმისაწვდომი შეღებვის მეთოდები 24-ვე ტიპის ქრომოსომის (22 აუტოსომის, X- და Y-ქრომოსომების) ინდივიდუალური იდენტიფიკაციის საშუალებას არ იძლეოდა. ქრომოსომების კლასიფიკაციას საფუძვლად დაუდეს ქრომოსომების ზომა და მათი ცენტრომერების ადგილმდებარეობა, რის მიხედვითაც, ქრომოსომები დაყვეს 7 ჯგუფად. თითოეული ჯგუფი აღნიშნეს ლათინური ანბანის ასოებით A-დან G-მდე. ამჟამად ასეთ დაყოფას იშვიათად მიმართავენ, თუმცა ჯერ კიდევ გვხვდება ლიტერატურაში. საყოველთაოდ გამოყენებული თანამედროვე მეთოდები ინდივიდუალური ქრომოსომების იდენტიფიკაციის საშუალებას იძლევა.

სურ. 2-11 • ქრომოსომული განბნევა, მიღებული ლიმფოციტური კულტურიდან; ქრომოსომები შეღებილია გიმზა-ბენდირების (G-ბენდირების) მეთოდით. სურათზე ქრომოსომების ქვევით მოჩანს სხვა ინტერფაზული უჯრედის მუქად შეღებილი ბირთვი დიფუზური ქრომოსომული მასალით. (Courtesy of Stuart Schwartz, University Hospitals of Cleveland, Ohio.)

მე-2-11 სურათზე ნაჩვენებია პრომეტაფაზური უჯრედი, რომლის ქრომოსომები შეღებილია გიმზის **(G-ბენდირების)** მეთოდით. აღნიშნული მეთოდი კლინიკურ ციტოგენეტიკურ ლაბორატორიებში ყველაზე ფართოდ გამოყენებული მეთოდია. ქრომოსომებს ჯერ ტრიფსინით ამუშავებენ, რათა დაშალონ მათთან ასოცირებული ცილები, შემდეგ კი გიმზის საღებავით ფარავენ. თითოეული ქრომოსომული წყვილი დამახასიათებელი ღია და მუქ ზოლებად (G-ბენდებად) იღებება, რომლებიც, უხეშად თუ ვიტყვით, ამ ზოლის შესაბამისი დნმ-ის თანამიმდევრობათა ისეთი თვისებებით განისაზღვრება, როგორიცაა ფუძეების შემცველობა (ანუ ფუძეთა წყვილების – GC და AT-ს პროცენტული თანაფარდობა) და განმეორებადი დნმ-ის ელემენტების განაწილება. ამ და სხვა ე.წ. ბენდირების მეთოდების გამოყენებით შესაძლებელი ხდება ინდივიდუალური ქრომოსომების ამოცნობა. გარდა ამისა, აგვილად შეიძლება დადგინდეს ქრომოსომების სტრუქტურული და რიცხობრივი ანომალიები, რომლებსაც დეტალურად მე-5 და მე-6 თავებში განვიხილავთ.

მიუხედავად იმისა, რომ სპეციალისტების მიერ მეტაფაზური ქრომოსომების ანალიზი უშუალოდ მიკროსკოპში წარმოებს, ასევე მიღებულია ქრომოსომების ამოჭრა მიკროფოტოსურათიდან და მათი წყვილებად დალაგება კლასიფიკაციის სტანდარტული წესით, როგორც ეს სურ. 2-12-ზე არის ნაჩვენები. ასეთ სურათს **კარიოტიპი** ეწოდება. ცნება *კარიოტიპს* კიდევ იყენებენ ინდივიდუალური ან სახეობრივი ქრომოსომული ნაკრების აღსანიშნავად (მაგ. "მამაკაცის ნორმალური კარიოტიპი" ან "ადამიანის კარიოტიპი"), "კარიოტიპირებას" კი სმარობენ როგორც ზემოაღწერილი სურათის მისაღები პროცესის ამსახველ ცნებას.

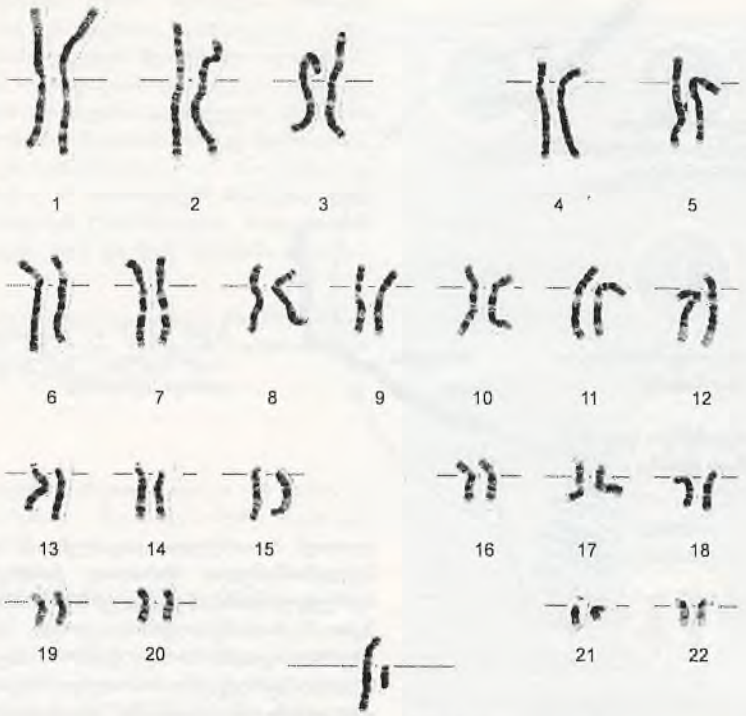
იმ ქრომოსომებისაგან განსხვავებით, რომლებიც მოჩანს შეღებილ პრეპარატებზე მიკროსკოპში ან ფოტოსურათებზე, ცოცხალი უჯრედის ქრომოსომები ბლანტი და დინამიური სტრუქტურებია. მიტოზის მიმდინარეობის დროს თითოეული ინტერფაზული ქრომატინი შესამჩნევად კონდენსირდება (სურ. 2-12). პროფაზაში, როდესაც ქრომოსომები მიკროსკოპში გამოჩენას იწყებენ, 1-ელი ქრომოსომის სიგრძე (რომელიც დნმ-ის დაახლოებით 250 მილიონ ფუძეთა წყვილს შეიცავს) კონდენსირების შედეგად დაახლოებით 50 მიკრომეტრი ხდება. მეტაფაზაში, მაქსიმალური კონდენსაციის პირობებში, ქრომოსომების დნმ-ის სიგრძე გაჭიმულ მდგომარეობაში მისი საწყისი სიგრძის 1/10000-ს შეადგენს. როდესაც ქრომოსომებს ზოლების გამოვლენის მიზნით ღებავენ (იხ. სურ. 2-11 და 2-12), მიღებულ პრეპარატზე (ყველა ქრომოსომაზე გადაანგარიშებით) ჯამში 1000 და მეტი ზოლის (ბენდის) გარჩევა შეიძლება. მაშასადამე, თითოეული ციტოგენეტიკური ზოლი 50 ან მეტ გენს შეიცავს. მიტოზის დასრულების შემდეგ ქრომოსომები დეკონდენსირდება, ინტერფაზულ ბირთვში თავის საწყის მოსვენებულ მდგომარეობას უბრუნდება და უკვე როგორც ინტერფაზული ბირთვის ქრომატინი, ემზადება ახალი უჯრედული ციკლის დასაწყებად (სურ. 2-13).

მეიოზი

მეიოზი არის უჯრედის დაყოფის პროცესი, რომლის შედეგადაც დიპლოიდური უჯრედები დასაბამს აძლევენ ჰაპლოიდურ გამეტებს, ის შეიცავს უჯრედის გაყოფის უნიკალურ ტიპს, რომელიც მხოლოდ გერმინაციულ უჯრედებს ახასიათებს. მეიოზი მოიცავს დნმ-ის სინთეზის ერთ ციკლს, რასაც მოსდევს ქრომოსომების სეგრეგაციის და უჯრედის გაყოფის ორი ციკლი (სურ. 2-12). ის გერმინაციული უჯრედები, რომლებიც გადიან მეიოზს – პირველადი სპერმატოციტები და პირველადი ოოციტები – ზიგოტიდან წარმოიქმნებიან მეიოზის დაწყებამდე მრავალობითი მიტოზების სერიის გავლის შედეგად.

მამაკაცისა და ქალის გამეტებს სხვადასხვა წარმოშობა აქვს. მიუხედავად იმისა, რომ მოვლენების თანამიმდევრობა მსგავსია, ამ მოვლენების განსახორციელებლად საჭირო დრო – განსხვავებულია. ორი, ერთმანეთის მომდევნო მეიოზური გაყოფის პროცესს, შესაბამისად I მეიოზს და II მეიოზს უწოდებენ. I მეიოზი ცნობილია **რედუქციული გაყოფის** სახელწოდებით, I მეიოზის პროფაზაში ჰომოლოგების დაწყვილების და ანაფაზის დასრულებისას შვილეულ უჯრედებში მათი სეგრეგაციის გამო, ქრომოსომების რიცხვი დიპლოიდურიდან ჰაპლოიდურამდე მცირდება. X და Y ქრომოსომები ერთმანეთის ჰომოლოგები არ არიან, მათ მხოლოდ მოკლე და გრძელი მხრის ბოლოებში აქვთ ჰომოლოგიური სეგმენტები (იხ. მე-6 თავი) და დაწყვილებისას I მეიოზში მათი შეერთება სწორედ ამ უბნებში ხდება.

I მეიოზი იმითაც არის საინტერესო, რომ ამ სტადიაში მიმდინარეობს გენეტიკური რეკომბინაცია (მას **მეიოზურ კროსინგოვერს** უწოდებენ). ჰომოლოგიური ქრომოსომული წყვილის არამეგობარ ქრომატიდებს შორის ხდება დნმ-ის ჰომოლოგიური უბნების გაცვლა, რაც მეიოზის შედეგად მხოლოდ და მხოლოდ არა-



სურ. 2-12 ▪ გიმზით (G-ბენდირების მეთოდით) შეღებილი მამაკაცის კარიოტიპი. ქრომოსომები არიან მიტოზის პრომეტაფაზურ სტადიაზე და დაწყობილი არიან სტანდარტული კლასიფიკაციით სიგრძის მიხედვით 1-იდან 22-მდე; X და Y ქრომოსომები ცალკეა ნაჩვენები. (Courtesy of Stuart Schwartz, University Hospitals of Cleveland, Ohio.)

– 1858 –

იდენტური გამეტების წარმოქმნას უზრუნველყოფს. მემკვიდრულ დაავადებებზე პასუხისმგებელი გენების რუკის შედგენისას გენეტიკურ რეკომბინაციას პრინციპული მნიშვნელობა ენიჭება. ამ საკითხს დეტალურად მე-10 თავში განვიხილავთ. I მეიოზში, რეკომბინაციის დროს, ხდება ორი ჰომოლოგიური ქრომოსომის ურთიერთჩახვევა გარკვეულ წერტილებში, რასაც განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს რეკომბინანტული ქრომოსომების სწორი სეგრეგაციისათვის. არასწორი რეკომბინაცია მეიოზის დროს იწვევს ქრომოსომების სეგრეგაციის დარღვევას, რაც ხშირად სხვადასხვა ქრომოსომული ანომალიის (მაგალითად, დაუნის სინდრომის) მიზეზად გვევლინება (იხ. მე-5 და მე-6 თავი).

I მეიოზს მოსდევს II მეიოზური გაყოფა. I და II მეიოზურ გაყოფას შორის ხანმოკლე ინტერვალში არ ხდება დნმ-ის რეპლიკაცია, როგორც ამას, ჩვეულებრივ, აღგილი აქვს მიტოზის დროს. ქრომატიდები ისევე დაცალკავდებიან, როგორც მიტოზის დროს და ყოველი ქრომოსომის თითო ქრომატიდა გადადის შვილეულ უჯრედში (სურ. 2-14).

პირველი მეიოზური გაყოფა (I მეიოზი)

პროფაზა I. მეიოზი I-ის პროფაზა რთული პროცესია, რომელიც განსხვავდება მიტოზური პროფაზისაგან მთელი რიგი თავისებურებებით და გენეტიკური შედეგებით. მთელი პროფაზის განმავლობაში ქრომოსომები განუწყვეტლივ კონდენსირდებიან, მოკლდებიან და წყვილდებიან (სურ. 2-15).

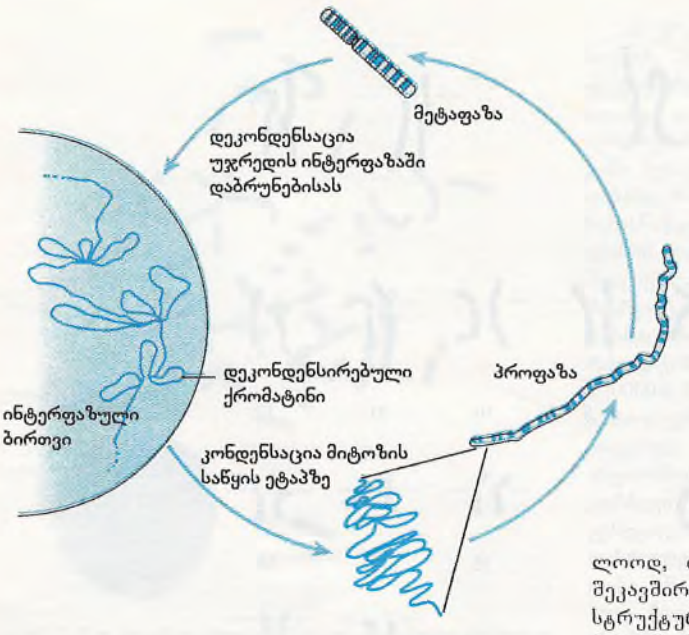
ლეპტონემა. ქრომოსომები, რომლებმაც უკვე განიცადეს რეპლიკაცია S ფაზაში, ხილული ხდებიან – მოჩანან წვრილი ძაფების სახით და იწყებენ კონდენსაციას. აღრეულ სტადიაში თითოეული ქრომოსომის ორი შვილეული ქრომატიდა ერთმანეთს ისე მჭიდროდ ეკვრის, რომ მათი გარჩევა შეუძლებელია.

ზიგონემა. ამ სტადიაში ჰომოლოგიური ქრომოსომები სიგრძივად წყვილდებიან. დაწყვილების ეს პროცესი, ანუ **სინაფსისი**, ჩვეულებრივ, ძალიან ზუსტია და უზრუნველყოფს შესაბამისი დნმ-ის თანამიმდევრობების სათანადო ურთიერთგანლაგებას მთელი ქრომოსომის სიგრძის გასწვრივ.

მიუხედავად იმისა, რომ სინაფსისის მოლეკულური საფუძვლები ბოლომდე გარკვეული არ არის, ელექტრონულ მიკროსკოპზე ჩანს, რომ ქრომოსომების ურთიერთკავშირს უზრუნველყოფს **სინაფტონემალური კომპლექსი**, ლენტისებური ცილა-შემცველი სტრუქტურა (სურ. 2-16). სინაფტონემალური კომპლექსი არსებით როლს თამაშობს რეკომბინაციის პროცესში.

პაქინემა. ამ სტადიის განმავლობაში ქრომოსომები კიდევ უფრო ჩაიხვევა. სინაფსისის ფორმირება დასრულდება და გამოიკვეთება ჰომოლოგების ცალკეული წყვილი, როგორც **ბივალენტი** (ზოგჯერ მათ **ტეტრადას** უწოდებენ ოთხი ქრომატიდის შემცველობის გამო). პაქინემის სტადიაში ხდება მეიოზური კროსინგოვერი (იხ. სურ. 2-15).

დიპლონემა. რეკომბინაციას მოსდევს სინაფტონემალური კომპლექსის დაშლა და თითოეული ბივალენტის ორი კომპონენტის ურთიერთდაცალკევება. საბო-



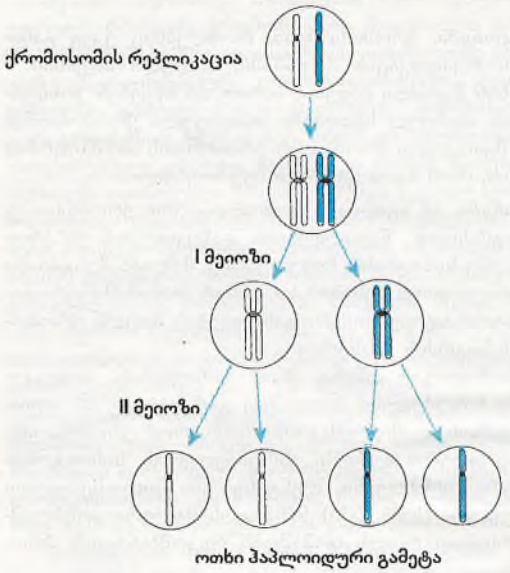
სურ. 2-13 ▪ ქრომოსომის კონდენსაცია-დეკონდენსაცია უჯრედული ციკლის სხვადასხვა სტადიაზე.

ლოოდ, თითოეული ბივალენტის ორი ჰომოლოგი შეკავშირებულია მხოლოდ **ქიაზმების** (ჯვარედინი სტრუქტურების) წერტილებში. მიიჩნევენ, რომ ქიაზმები შეესაბამება კროსოვერულ უბნებს. ადამიანის სპერმატოციტში 50-მდე ქიაზმაა, ანუ რამდენიმე ჯვარედინი სტრუქტურა თითოეულ ბივალენტზე.

დიაკინეზი. ამ სტადიაში ქრომოსომები მაქსიმალურ კონდენსაციას აღწევენ.

I მეტაფაზა მიტოზის მსგავსად I მეტაფაზაც ბირთვული მემბრანის დარღვევის შემდეგ იწყება. თითისტარა ფორმირდება და ქრომოსომული წყვილები ეკვატორულ სიბრტყეში დამწკრივდებიან ისე, რომ მათი ცენტრომერები სხვადასხვა პოლუსებისკენაა ორიენტირებული.

I ანაფაზა I ანაფაზის მიმდინარეობისას ყოველი ბივალენტური სტრუქტურის ორი წევრი ერთმანეთს შორდება და ცენტრომერებით (რომლებიც შვილეულ ქრომატიდებს აკავშირებენ ურთიერთთან) უჯრედის საპირისპირო პოლუსებისაკენ მიიზიდება. ამ პროცესს **გათიშვა** ეწოდება (იხ. სურ. 2-15). ამრიგად, ქრომოსომების რიცხვი ნახევრდება და I მეიოზის შედეგად წარმოქმნილ თითოეულ უჯრედს ქრომოსომების ჰაპლოიდური რაოდენობა ექნება. ბივალენტური სტრუქტურები ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად დაჯგუფდება და, აქედან გამომდინარე, საწყისი მამისეული და დედისეული ქრომოსომული კომპლექტები შემთხვევითი კომბინაციების საფუძველზე "დახარისხდება". 23 ქრომოსომული წყვილის შესაძლო კომბინაციათა რიცხვი, რომელიც გამეტებში ხვდება, 8 მილიონს აღემატება (2^{23}). რეალურად, კროსინგოვერის პროცესის გამო, გენეტიკური მასალის შესაძლო ვარიაციების რაოდენობა, რომელიც მშობლებიდან შვილს გადაეცემა, მნიშვნელოვნად ჭარბობს ამ რიცხვს. ზემოაღწერილი პროცესების გამო, თითოეული ქრომატიდა შეიცავს სეგმენტებს, რომლებსაც მიიღებს მშობლიური ქრომოსომული წყვილის თითოეული წევრისაგან. მაგალითად, ამ სტადიაში გიპური 1-ელი ქრომოსომა შედგება მამისეული და დედისეული წარმომავლობის სამი-ხუთი სეგმენტისაგან, რომლებიც თანამონაცვლეობენ (ამ საკითხის დამატებითი განხილვა იხ. მე-10 თავში).



სურ. 2-14 ▪ მეიოზის ძირითადი ეტაპების გამარტივებული სქემა. მოიცავს დნმ-ის რეპლიკაციის ერთ ციკლს და ქრომოსომების სეგრეგაციის ორ ციკლს, I მეიოზს და II მეიოზს.

უჯრედის გაყოფის დროს შეიძლება მოხდეს მრავალი შეცდომა. ზოგიერთი დარღვევის გამო უჯრედები ვერ დაასრულებენ მეიოზს და იღუპებიან, სხვები კი იწვევენ სეგრეგაციის დარღვევას ანაფაზაში. მაგალითისთვის მოვიყვანთ დარღვევას, რომლის დროსაც ქრომოსომული წყვილის ორივე ჰომოლოგი ერთი პოლუსისაკენ (და არა საპირისპირო პოლუსებისაკენ) მიემართება. ამ პათოგენურ პროცესს **გაუთიშველობას** უწოდებენ. (ნორმალური პროცესიდან გადახვევის შედეგებს მე-5 და მე-6 თავებში განვიხილავთ).

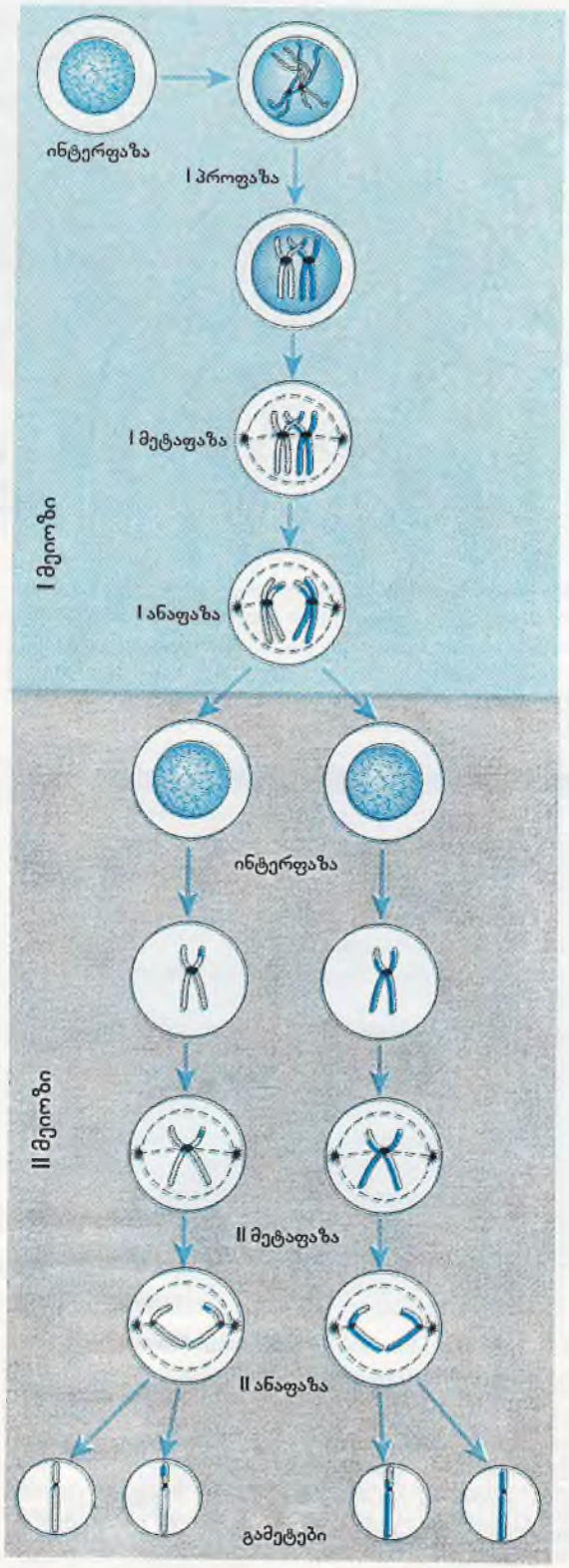
I ტელოფაზა ტელოფაზის სტადიისათვის ქრომოსომათა ორი ჰაპლოიდური ნაკრები უჯრედის საპირისპირო პოლუსებთან არის შეჯგუფებული.

ციტოკინეზი

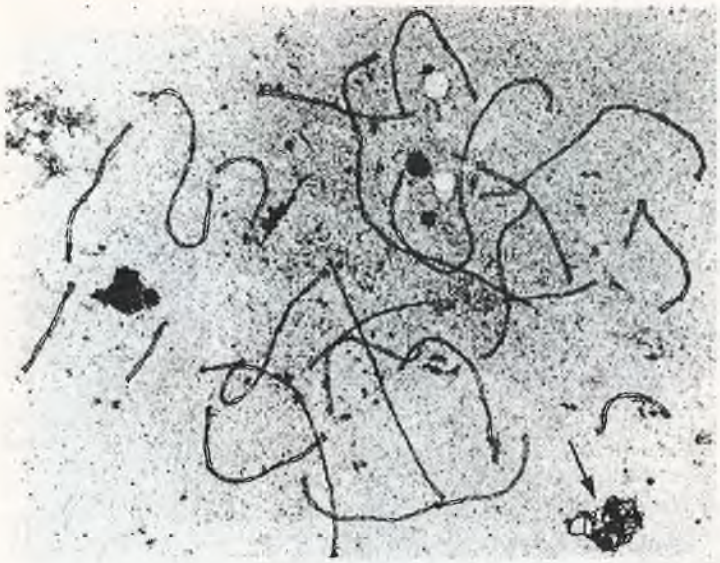
I ტელოფაზას მოსდევს უჯრედის გაყოფა ორ ჰაპლოიდურ შვილეულ უჯრედად. იწყება მეიოზური ინტერფაზა. სპერმატოგენეზის დროს ციტოპლაზმა ორ შვილეულ უჯრედში თითქმის თანაბრად გადანაწილდება (სურ. 2-17). ოოგენეზის დროს ციტოპლაზმას თითქმის მთლიანად მიიღებს ერთი უჯრედი, ხოლო მეორე (მეორეული ოოციტი) პირველ პოლარულ სხეულად გადაიქცევა (სურ. 2-18). მიტოზისაგან განსხვავებით, ინტერფაზა ხანმოკლეა და მას II მეიოზი მოსდევს. მეიოზური და მიტოზური ინტერფაზები ერთმანეთისაგან იმით განსხვავდება, რომ მეიოზურ გაყოფებს შორის არ არის S ფაზა (რაც ნიშნავს, რომ აქ არ ხდება დნმ-ის სინთეზი).

მეორე მეიოზური გაყოფა (II მეიოზი)

მეორე მეიოზური გაყოფა მიტოზის მსგავსია. განსხვავება მხოლოდ ისაა, რომ უჯრედი, რომელიც II მეიოზში შედის, ქრომოსომების ჰაპლოიდურ კომპლექტს შეიცავს. ამ პროცესის საბოლოო პროდუქტია ოთხი უჯრედი, რომელთაგან თითოეული 23 ქრომოსომას შეიცავს (იხ. სურ. 2-15). როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, კროსინგოვერის გამო, რომელიც I მეიოზში ხდება, წარმოქმნილი გამეტები შეიცავს არაიდენტურ ქრომოსომებს. ჰომოლოგიური წყვილის თითოეული დედისეული და მამისეული ქრომოსომა შემთხვევით სეგრეგირდება შვილეულ უჯრედებში I მეიოზის დროს. მეიოზის მიმ-



სურ. 2-15 ▪ მეიოზისა და მისი მიმდინარეობის სქემატური სურათი. გამოსახულია ერთი ქრომოსომული წყვილი და ერთი კროსინგოვერი, რაც ოთხი განსხვავებული გამეტის წარმოქმნით მთავრდება. ქრომოსომები რეპლიცირდება ინტერფაზის განმავლობაში და I მეიოზურ პროფაზაში უჯრედის შესელისთანავე იწყებს კონდენსაციას. I მეიოზის დროს ქრომოსომები წარმოქმნის სინაფსურ კავშირებს და რეკომბინირებს. ქიაზმები ჩანს I მეტაფაზის დროს, ჰომოლოგების ცენტრომერები ორიენტირებულია ურთიერთსაპირისპირო პოლუსებისაკენ. I ანაფაზაში კარგად ჩანს ჰომოლოგებს შორის ურთიერთგაცვლილი დნმ-ის ფრაგმენტები. ჰომოლოგები საპირისპირო პოლუსებისაკენ მიემართება. I მეიოზისა და ციტოკინეზის დამთავრების შემდეგ იწყება II მეიოზი, რომელიც მიტოზური გაყოფის მსგავსად მიმდინარეობს. II ანაფაზაში შვილეული კინეტოქორები დაცალკევდება და მიემართება ურთიერთსაპირისპირო პოლუსებისაკენ. წარმოიქმნება ოთხი ჰაპლოიდური გამეტა.



სურ. 2-16 ▪ მეიოზის პროცესში წარმოქმნილი ადამიანის პირველადი სპერმატოციტის ელექტრონული მიკროგრაფია; ნაჩვენებია 22 აუტოსომური სინაფტონემალური კომპლექსი და X ქრომოსომული წყვილი (ნაჩვენებია ისრით). ცალკეული ბივალენტის ღნმ არ მოჩანს, მაგრამ გაჭიმულია ლატერალურად სინაფტონემალური კომპლექსის სხვადასხვა მხარეს. (Courtesy of A. C. Chandley, Western General Hospital, Edinburgh, Scotland.)

დინარეობის დროს ხდება აგრეთვე თითოეული გენის მამისეული და დედისეული ალელების სეგრეგაცია; მაგრამ ის, თუ როდის ხდება ალელების სეგრეგაცია – I თუ II მეიოზური გაყოფის დროს (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი), დამოკიდებულია კროსინგოვერში მათ მონაწილეობა-არმონაწილეობაზე.

••• მეიოზის გენეტიკური შედეგები

- გამეტების ფორმირების ძირითადი ეტაპია **ქრომოსომათა რიცხვის რედუქცია** დიპლოიდურიდან ჰაპლიდურამდე; ეს გამეტების ფორმირების ძირითადი ეტაპია.
- **ალელების სეგრეგაცია** I ან II მეიოზის დროს, მენდელის პირველი კანონის მიხედვით.
- გენეტიკური მასალის გადანაწილებას **ჰომოლოგების სორტირების შემთხვევითი ხასიათი** განაპირობებს, რაც შეესაბამება მენდელის მეორე კანონს.
- **კროსინგოვერით** გამოწვეული გენეტიკური მასალის ლამატებითი გადანაწილება, საგარაუდოდ, ქმნის გენეტიკური მრავალფეროვნების საფუძველს. ამასთან, მისი ნორმალური მიმდინარეობა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ქრომოსომების სწორად გათიშვისთვის.

○ ადამიანის გამეტოგენეზი და განაყოფიერება

ადამიანის პრიმორდიალური ჩანასახოვანი უჯრედების გარჩევა ყვითრის პარკის ენტოდერმაში მეოთხე კვირიდან არის შესაძლებელი. მეექვსე კვირის განმავლობაში უჯრედები მიგრირებენ გენიტალური ბორცვისაკენ, უკავშირდებიან სომატურ უჯრედებს და ყალიბდება პრიმიტიული გონადები, რომლებიც მალე-ვე დიფერენცირდებიან სათესლეებად ან საკვერცხეებად, რაც, თავის მხრივ, დამოკიდებულია უჯრედებში სასქესო ქრომოსომების (XY ან XX) შემცველობაზე. დაწვრილებით ამ საკითხებს მე-6 თავში შევეხებით. სპერმატოგენეზიც და ოოგენეზიც მოიცავს მეიოზურ გაყოფებს, თუმცა მათ შორის არსებობს მნიშვნელოვანი განსხვავებები, რომლებიც შეეხება მეიოზის დეტალებს და ხანგრძლივობას, რასაც შთამომავლობისათვის შესაძლოა მოჰყვეს სერიოზული კლინიკური და გენეტიკური შედეგები. ქალებში მეიოზის ინიციაცია მხოლოდ ერთხელ ხდება, ნაყოფის განვითარების ადრეულ სტადიაზე იწყება და უჯრედების შეზღუდული რაოდენობის წარმოქმნით მთავრდება. მამაკაცებში კი მეიოზის პროცესი განსხვავებულად მიმდინარეობს. მისი ინიციაცია განუწყვეტლივ ხდება დაყოფადი უჯრედული პოპულაციის ერთდროულად მრავალ უჯრედში და გრძელდება ზრდასრულ ასაკში.

ადამიანის მეიოზის პროცესზე უშუალო დაკვირვება რთულია. ქალებში მეიოზის სტადიები ჯერ ნაყოფის საკვერცხეში მიმდინარეობს, შემდეგ ოოციტში, ოვულაციის წინა პერიოდში, ბოლო სტადია კი – უკვე განაყოფიერების შემდგომ. პოსტოვულაციური სტადიების შესწავლა შეიძლება in vitro, ხოლო საწყისი სტადიების მიმართ ამის შესაძლებლობა შეზღუდულია. მამაკაცებში მეიოზის შესწავლისათვის საჭირო მასალის სათესლიდან მიღება არც ისე რთულია, რადგან სათესლის ბიოფსია გამოკვლევის იმ მეთოდების ჩამონათვალში შედის, რომლებსაც სპეციალიზებულ კლინიკაში მამაკაცის უშვილობის მიზეზის დასადგენად მიმართავენ. ბევრი რამ ჯერ კიდევ გასარკვევი რჩება იმ ციტოგენეტიკური, ბიოქიმიური და მოლეკულური მექანიზმების შესახებ, რომლებიც მეიოზის ნორმალურ მსვლელობას წარმართავს, და პასუხისმგებელია მეიოზური დარღვევების მიზეზებსა და შედეგებზე.

სპერმატოგენეზი

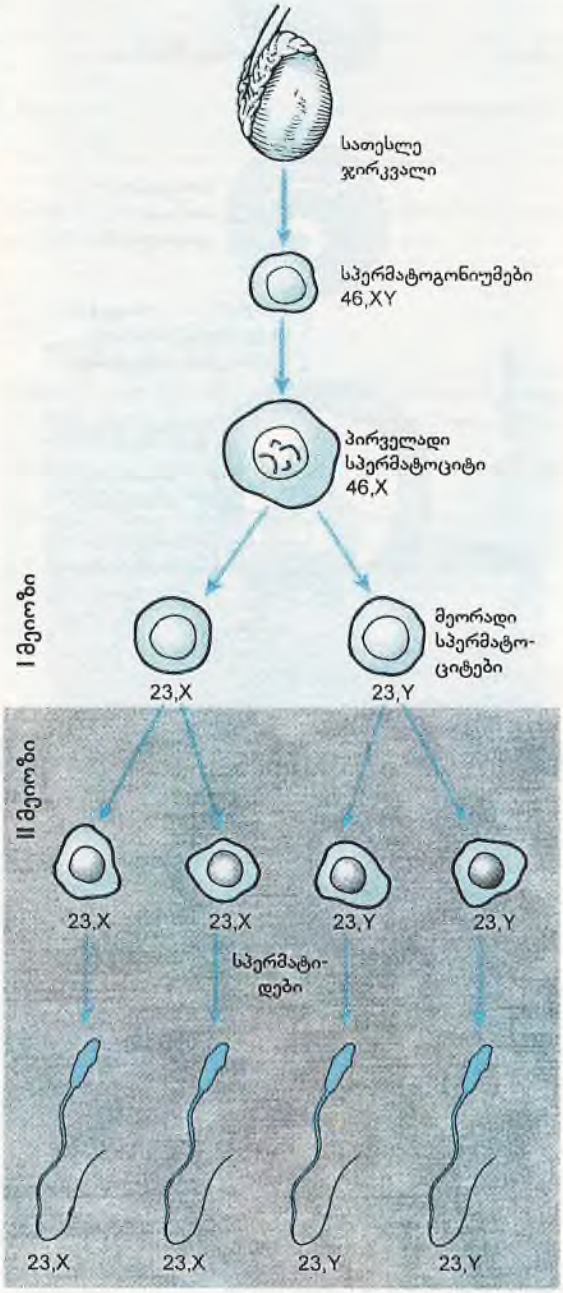
სპერმატოგენეზის სტადიები გამოსახულია მე-2-17 სურათზე. **სპერმატოზოიდები** ფორმირდება სათესლე ჯირკვლის მილაკებში. მილაკები ამოფენილია **სპერმატოგონიუმებით**, რომლებიც დიფერენციაციის სხვადასხვა სტადიაზე იმყოფებიან. ისინი პრიმორ-

დიალური გერმინაციული უჯრედებიდან განვითარდნენ მრავალი მიტოზური გაყოფის შედეგად. სპერმატოგონიუმების მრავალჯერადი მიტოზური გაყოფის შედეგად ფორმირდება **პირველადი სპერმატოციტები**, რომლებიც განიცდიან I მეიოზურ დაყოფას და ყალიბდება ჰაპლოიდური მეორე რიგის სპერმატოციტები. ისინი სწრაფად გაივლიან მეორე მეიოზურ დაყოფას და თითოეულიდან ორი **სპერმატიდა** ფორმირდება, რომლებიც განიცდიან დიფერენცირებას შემდგომი დაყოფის გარეშე და ჩამოყალიბდებიან სპერმატოზოიდებად. ადამიანში მთლიანად ამ პროცესს 64 დღე სჭირდება. ხდება მრავალრიცხოვანი სპერმატოზოიდების წარმოქმნა. ეაკულატი 200 მილიონამდე სპერმატოზოიდს შეიცავს. გამოთვლილია, რომ მამაკაცი თავის სიცოცხლის განმავლობაში დაახლოებით 10^{12} სპერმატოზოიდს წარმოქმნის, რაც რამდენიმე ასეულ მიტოზურ დაყოფას მოიცავს.

ოოგენეზი

სპერმატოგენეზისაგან განსხვავებით, რომელიც ზრდასრულ ასაკში მიმდინარეობს, ოოგენეზი პრენატალური განვითარების პერიოდში იწყება (იხ. სურ. 2-18). კვერცხუჯრედების განვითარება ხდება **ოოგონიუმებიდან**. ოოგონიუმები საკვერცხის ქერქოვანი შრის უჯრედებია, რომლებიც პრიმორდიალური გერმინაციული უჯრედებიდან 20-მდე მიტოზური გაყოფის შედეგად მიიღება. თითოეული ოოგონიუმი განვითარებადი ფოლიკულის ცენტრალურ უჯრედს წარმოადგენს. პრენატალური განვითარების დაახლოებით მე-3 თვისათვის ემბრიონის ოოგონიუმებისაგან ვითარდება **პირველადი ოოციტები**, რომელთა უმრავლესობა უკვე შესულია I მეიოზის პროფაზაში. ოოგენეზის პროცესი ასინქრონულად მიმდინარეობს და ნაყოფის საკვერცხეში თანაარსებობს ადრეული და გვიანი სტადიები. დაბადების მომენტისათვის საკვერცხეებში რამდენიმე მილიონი ოოციტია, მაგრამ მათი უმრავლესობა დეგენერაციას განიცდის და საბოლოოდ მხოლოდ 400 მათგანი მომწიფდება. დაბადების მომენტისათვის I პროფაზაში პირველი რიგის ყველა ოოციტი შედის და მისი ნაწილი, რომელიც "გადაურჩება" დეგენერაციას, ათწლეულების განმავლობაში რჩება ამ სტადიაზე, სანამ ოვულაცია კიდევ რჩება ქალის მენსტრუალური ციკლის ნაწილად.

ინდივიდუალური ფოლიკულების მომწიფება ქალის სქესობრივი მომწიფების ასაკიდან იწყება. მომწიფების პერიოდში პირველი რიგის ოოციტი ორჯერ იყოფა; თითოეული ოოციტი სწრაფად ამთავრებს I მეიოზს და ისე იყოფა, რომ მიღებული ორი უჯრედიდან ერთი გადაიქცევა მეორე რიგის ოოციტად (ანუ კვერცხუჯრედად), რომელიც პირველი რიგის ოოციტიდან ციტოპლაზმის უდიდეს ნაწილს და ორგანელებს მიიღებს, ხოლო მეორე უჯრედი პირველად მიმართულებით სხეულაკს წარმოქმნის (იხ. სურ. 2-18). ამის შემდეგ მაშინვე დაიწყება II მეიოზი, რომელიც ოვულაციის განმავლობაში გაივლის მეტაფაზურ სტადიას, თუმცა მისი დასრულება მხოლოდ განაყოფიერების შემდეგ მოხდება.



სურ. 2-17 ▪ ადამიანის სპერმატოგენეზის ამსახველი სქემა ორი მეიოზური დაყოფით. განვითარების პროცესი იწყება სქესობრივი მომწიფების ასაკში და გრძელდება დაახლოებით 64 დღეს. ნაჩვენებია ქრომოსომათა რიცხვი (46 ან 23) და სასქესო ქრომოსომების (X და Y) შემცველობა თითოეულ უჯრედში. (Modified from Moore KL, Persaud TVN: The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998.)

სურ. 2-18 ▪ ადამიანის ორი მეიოზური დაყოფის მომცველი ოოგენეზის და განაყოფიერების სქემა. პირველადი ოოციტები ფორმირდება პრენატალურ პერიოდში და წლობით შეჩერდება I მეიოზური დაყოფის პროფაზაში სქესობრივი მომწიფების დაწყებამდე. ფოლიკულის მომწიფებისას ოოციტი დაასრულებს I მეიოზს. შედეგად მიიღება მეორადი ოოციტი და პირველი მიმართულებითი სხეულაკი. ოვულაციის შემდეგ თითოეული ოოციტი დაასრულებს II მეიოზის მეტაფაზას. II მეიოზი დასრულდება მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ მოხდება განაყოფიერება. განაყოფიერების შედეგად მიიღება განაყოფიერებული კვერცხუჯრედი და მეორე მიმართულებითი სხეულაკი.

განაყოფიერება

კვერცხუჯრედის განაყოფიერება, ჩვეულებრივ, ფალოპის მილში, ოვულაციის მომენტიდან ერთ ან რამდენიმე დღეში შეიძლება მოხდეს. სპერმატოზოიდების აურაცხელი რაოდენობის მიუხედავად, ერთი სპერმატოზოიდის კვერცხუჯრედში შეღწევის შემდეგ იწყება ბიოქიმიურ ცვლილებათა მთელი სერია, რაც ხელს უშლის სხვა სპერმატოზოიდების უჯრედში შეჭრას.

განაყოფიერების შემდეგ მეორეული მიმართულებითი სხეულაკის ფორმირებით დასრულდება II მეიოზი (იხ. სურ. 2-18). განაყოფიერებული კვერცხუჯრედი, მასში მოხვედრილი სპერმატოზოიდის ქრომოსომებით, წარმოქმნის **პრონუკლეუსს,** რომელიც ბირთვული მემბრანითაა შემოსაზღვრული. განაყოფიერებისთანავე დიპლოიდური **ზიგოტის** ქრომოსომები რეპლიცირებენ და ზიგოტა მიტოზურ დაყოფას დაიწყებს, რათა წარმოქმნას ორი შვილეული დიპლოიდური უჯრედი. ამ მიტოზური დაყოფით იწყება დანაწევრება და ხდება ემბრიონის განვითარების ინიციაცია (იხ. მე-14 თავი).

მიუხედავად იმისა, რომ განვითარება ზიგოტიდან (ჩასახვიდან) იწყება. კლინიკურ მედიცინაში ორსულობის სტადიებს და ხანგრძლივობას, ჩვეულებრივ, ე.წ. "მენსტრუალური ასაკით" განსაზღვრავენ, რომელიც ქალის ბოლო მენსტრუალური პერიოდიდან (ჩასახვამდე დაახლოებით 14 დღით ადრე) აითვლება.

❍ მიტოზისა და მეიოზის სამედიცინო მნიშვნელობა

მიტოზისა და მეიოზის ბიოლოგიური მნიშვნელობა იმაში მდგომარეობს, რომ უზრუნველყოს ქრომოსომული რიცხვის მუდმივობა უჯრედისა და ორგანიზმის თაობებში. ამ პროცესების სამედიცინო მნიშვნელობას განსაზღვრავს შეცდომები, რომლებიც უჯრედის დაყოფის ერთ ან მეორე მექანიზმში ხდება და ქრომოსომათა ანომალიური რიცხვის მატარებელი ინდივიდების ან უჯრედული ხაზების განვითარებას განაპირობებს.

როგორც ამას დეტალურად განვიხილავთ მე-5 თავში, მეიოზური გაუთიშველობა, განსაკუთრებით ოოგენეზში, ადამიანში ყველაზე უფრო გავრცელებული მუტაციური მექანიზმია, რომელიც ორსულობის შემთხვევებში ყველაზე ხშირად იწვევს ქრომოსომული ანომალიის მატარებელი ნაყოფების განვითარებას. ორსულობათა იმ შემთხვევებს შორის, რომლებიც დროული მშობიარობით მთავრდება, ქრომოსომული ანომალიები ახალშობილებში თანდაყოლილი დეფექტების, ზრდა-განვითარების შეფერხებისა და გონებრივი ჩამორჩენილობის უმთავრესი მიზეზია.

გენეტიკური დაავადების მიზეზი შეიძლება მიტოზური გაუთიშველობაც იყოს. განაყოფიერების შემდეგ მიტოზურმა გაუთიშველობამ როგორც განვითარებად ემბრიონში, ისე ექსტრაემბრიონულ ქსოვილებში, კერძოდ, პლაცენტაში, შეიძლება ქრომოსომული მოზაიციზმი გამოიწვიოს, რაც საფუძვლად უდევს, მაგალითად, დაუნის სინდრომის მოზაიკური ფორმის განვითარებას. გარდა ამისა, ქრომოსომების სეგრეგაცია სწრაფად დაყოფად ქსოვილებში, როგორიცაა მსხვილი ნაწლავის უჯრედები, ხშირად ქრომოსომული დარღვევების მატარებელი სიმსივნეების წარმო-

მობის ერთ-ერთი მიზეზია. შესაბამისად, მრავალი სიმსივნის შემთხვევაში ქრომოსომების ბალანსის შეფასება მნიშვნელოვან სადიაგნოსტიკო და საპროგნოზო ტესტად ითვლება.

○ ძირითადი ლიტერატურა

Brown TA: Genomes, 3rd ed. New York, Garland, 2007.

Miller OJ, Therman E: Human Chromosomes, 4th ed. New York, Springer-Verlag, 2001.

Moore KL, Persaud TVN: Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.

○ სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ

Deininger PL, Batzer MA: Alu repeats and human disease. Mol Genet Metab 67:183-193, 1999.

International Human Genome Sequencing Consortium: Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 409:860-921, 2001.

International Human Genome Sequencing Consortium: Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature 431:931-945, 2004.

Kazazian HH, Moran JV: The impact of L1 retrotransposons on the human genome. Nat Genet 19:19-24, 1998.

Trask BJ: Human cytogenetics: 46 chromosomes, 46 years and counting. Nat Rev Genet 3:769-778, 2002.

Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al: The sequence of the human genome. Science 291:1304-1351, 2001.

○ ვებგვერდები

Human Genome Resources: A compilation of useful websites for the study of genes, genomes and medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/human/*

University of California, Santa Cruz: Genome Bioinformatics. *http://genome.ucsc.edu/*

Ensembl genome browser: European Bioinformatics Institute/ Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton, Cambridge, United Kingdom. *http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/index.html*

სავარჯიშოები

1. გარკვეულ ლოკუსში ადამიანს აქვს ორი ალელი, A და *a*.
   ა) როგორია ამ ადამიანის გამეტების გენოტიპი?
   ბ) როდის ხდება A და *a* სეგრეგაცია: ა) თუ ქრომოსომის ლოკუსსა და ცენტრომერს შორის არ ხდება კროსინგოვერი; ბ) თუ ქრომოსომის ლოკუსსა და ცენტრომერას შორის ხდება ერთი კროსინგოვერი.

2. რა არის ადამიანში რაოდენობრივი ქრომოსომული დარღვევების მთავარი მიზეზი?

3. რა იწვევს გენეტიკური მრავალფეროვნების გაზრდას, თუ გამოვრიცხავთ კროსინგოვერს; შეაფასეთ, როგორი იქნება ალბათობა, თუ თქვენ ყველა ქრომოსომა მიღებული გაქვთ მამის დედისაგან ან დედის დედისაგან. როგორი იქნებოდა თქვენი სქესი, მდედრობითი თუ მამრობითი?

4. მეიოზის დროს ქრომოსომა შედგება ორი ქრომატიდისაგან და თითოეული მათგანი დნმ-ის ერთ მოლეკულას შეიცავს.
   ა) რამდენი ქრომოსომა და რამდენი ქრომატიდა იქნება ადამიანის თითოეულ უჯრედში I მეიოზის ბოლოს?
   ბ) რამდენი ქრომოსომა და რამდენი ქრომატიდა იქნება თითოეულ უჯრედში II მეიოზის ბოლოს?
   გ) როდის აღდგება ქრომოსომათა დიპლოიდური ნაკრები? როდის აღდგება ტიპური მეტაფაზური ქრომოსომის ორქრომატიდიანი სტრუქტურა?

5. იხელმძღვანელეთ მე-2-8 სურათით და გამოთვალეთ, რამდენ გენს შეიძლება მოიცავდეს მილიონამდე ფუძეთა წყვილი 1-ელ, მე-13, მე-18, მე-19, 21-ე და 22-ე ქრომოსომებში. რომელ ქრომოსომაში მომხდარ თანაბარი ზომის ქრომოსომულ დარღვევებს ექნება მეტი კლინიკური ეფექტი, მე-18 თუ მე-19 ქრომოსომაში? 21-ე თუ 22-ე ქრომოსომაში?

თავი 3

ადამიანის გენომი: გენების სტრუქტურა და ფუნქცია

მოლეკულურ დონეზე გენისა და ქრომოსომის სტრუქტურისა და ფუნქციის კვლევამ უკანასკნელი 20 წლის განმავლობაში მნიშვნელოვანი პროგრესი განიცადა, რასაც ბოლო პერიოდში თან დაერთო დნმ-ის ნუკლეოტიდურ თანამიმდევრობათა დეტალური ანალიზი ადამიანის გენომის ორგანიზაციის უფრო ღრმად შესწავლის მიზნით. მიღწევები მეტწილად განაპირობა კლინიკაში მოლეკულური გენეტიკის და გენომიკის დანერგვამ, რითაც საფუძველი ჩაეყარა სამედიცინო გენეტიკისადმი ახალ, განსხვავებულ მიდგომას. ამ თავში შემოგთავაზებთ ადამიანის გენომის ორგანიზაციისა და მოლეკულური გენეტიკის ზოგიერთი ასპექტის მიმოხილვას, რომელიც გენეტიკისა და მედიცინის ურთიერთდამოკიდებულების გარკვევაში დაგვეხმარება. წინამდებარე თავი არ ისახავს მიზნად გენის სტრუქტურისა და რეგულაციის შესახებ დაგროვილი ახალი მონაცემების დეტალურ განხილვას. აქ მოწოდებული ინფორმაცია მე-4 თავში იქნება შევსებული თანამედროვე მოლეკულური გენეტიკის ექსპერიმენტული მეთოდებით, რასაც ექნება განსაკუთრებული პრაქტიკული მნიშვნელობა და დაგვეხმარება უკეთ გავერკვეთ ადამიანის და სამედიცინო გენეტიკის საკითხებში.

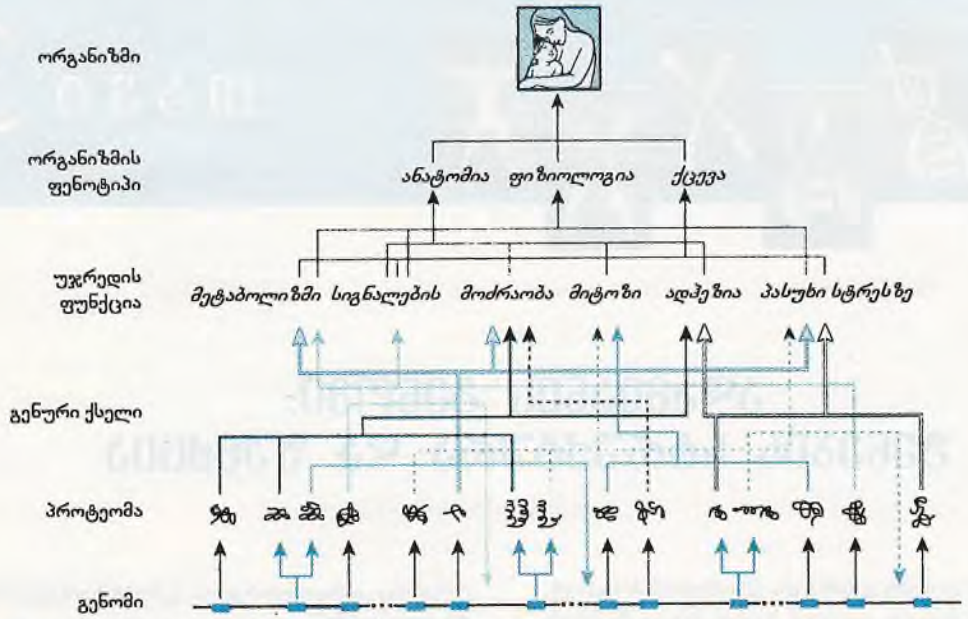
გენებზე და გენომის ორგანიზაციაზე დაგროვილმა ინფორმაციამ მნიშვნელოვანი გაელენა მოახდინა ადამიანის უკეთ შეცნობაზე მედიცინის და ფიზიოლოგიის თვალსაზრისით. როგორც 1980 წელს ნობელის პრემიის ლაურეატი პოლ ბერგი აღნიშნავდა:

"დღესდღეობით ჩვენი სამედიცინო ცოდნა და ამ ცოდნის პრაქტიკული გამოყენება ადამიანის ანატომიის, ფიზიოლოგიის და ბიოქიმიის სოფისტიკურ ცოდნას ეყრდნობა. მაგრამ მომავალში, დაავადებებთან ბრძოლისათვის ჩვენ დაგვჭირდება ადამიანის გენომის, მოლეკულური ანატომიის, ბიოქიმიისა და ფიზიოლოგიის დეტალური ცოდნა და უფრო ღრმა გააზრება იმისა, თუ როგორაა ორგანიზებული ადამიანის გენები და როგორ რეგულირდება მათი ფუნქციები. ამავე დროს ექიმები ისევე გათვითცნობიერებული უნდა იყვნენ ქრომოსომების და გენების მოლეკულურ ანატომიასა და ფიზიოლოგიაში, როგორც კარდიოქირურგი გულის სტრუქტურასა და ფუნქციაში".

○ ადამიანის გენომის ინფორმაციული შენება

როგორ ახერხებს ადამიანის გენომის 3 მილიარდნიშნიანი ციფრული კოდი მისი ანატომიის, ფიზიოლოგიისა და ბიოქიმიის ურთულესი მექანიზმების მართვას, რაზეც ბერგიც მიანიშნებდა. ამ კითხვაზე პასუხი ფართომასშტაბურ ინფორმაციულ "ექსპანსიაში" უნდა ვეძიოთ, რომლის მოქმედებას მუდამ ვგრძნობთ გენომის გენებიდან **პროტეომის** ცილების შეცნობისაკენ მიმავალ გზაზე. პროტეომის ცილები კარგად აწყობილი ორკესტრივით აამოქმედებენ უჯრედების, ორგანოების და მთლიანი ორგანიზმის მრავალობით ფუნქციებს და აკონტროლებენ მათ ურთიერთობას გარემოსთან. მიუხედავად იმისა, რომ დღეს ჩვენ უკვე ვფლობთ ცოდნას ადამიანის გენომის არსებითად სრულ თანამიმდევრობაზე, ჯერ კიდევ ზუსტად არ ვიცით გენომში არსებული გენების რიცხვი. დღევანდელი გამოთვლებით, გენომი დაახლოებით 25 000 გენს შეიცავს, მაგრამ ეს ციფრი მხოლოდ მინიშნებაა კომპლექსურობის იმ დონეებზე, რომელთა გამოვლენას ციფრული ინფორმაციის დეკოდირებისას უნდა მოველოდეთ (სურ. 3-1).

როგორც მე-2 თავში აღვნიშნავდით, უმეტესი გენების პროდუქტს ცილა წარმოადგენს, რომლის სტრუქტურა განსაზღვრავს მის სპეციფიკურ ფუნქციას უჯრედში. მაგრამ გენებსა და ცილებს შორის მარტივი შესაბამისობა რომ იყოს (ერთი-ერთთან), მაშინ, ყველაზე ბევრი, 25 000-მდე სახის ცილა იარსებებდა. ეს რიცხვი აშკარად არადამაჯერებლად გამოიყურება იმ მრავალრიცხოვანი ფუნქციების ასახსნელად, რომლებიც ადამიანის უჯრედს ახასიათებს. ამ დილემაზე პასუხს გენის სტრუქტურისა და ფუნქციის ორ თავისებურებაში აღმოვაჩენთ. პირველი: ბევრ გენს აქვს უნარი, წარმოქმნას არა ერთი, არამედ მრავალი განსხვავებული ცილა (იხ. სურ. 3-1). ეს პროცესი, რომელსაც ამავე თავში მოგვიანებით განვიხილავთ,



სურ. 3-1 ▪ გენეტიკური ინფორმაციის ამპლიფიკაცია გენომიდან პროტეომაზე, გენურ ქსელზე და, საბოლოოდ, უჯრედულ ფუნქციებსა და ფენოტიპზე. მრავალი გენომური გენი იყენებს ალტერნატულ მაკოდირებელ ინფორმაციას მრავლობითი განსხვავებული ცილების შესაქმნელად. ბევრი ცილა მონაწილეობას იღებს მულტიგენურ ქსელებში, რომლებიც კოორდინირებულად და კომბინატორულად პასუხობენ უჯრედულ სიგნალებს; ეს თავისთავად ზრდის უჯრედული ფუნქციების მოქმედების არეალს, რაც ორგანიზმთა ფენოტიპს განსაზღვრავს. (Based on an original figure courtesy of Greg Wray, Duke University, Durham, North Carolina.)

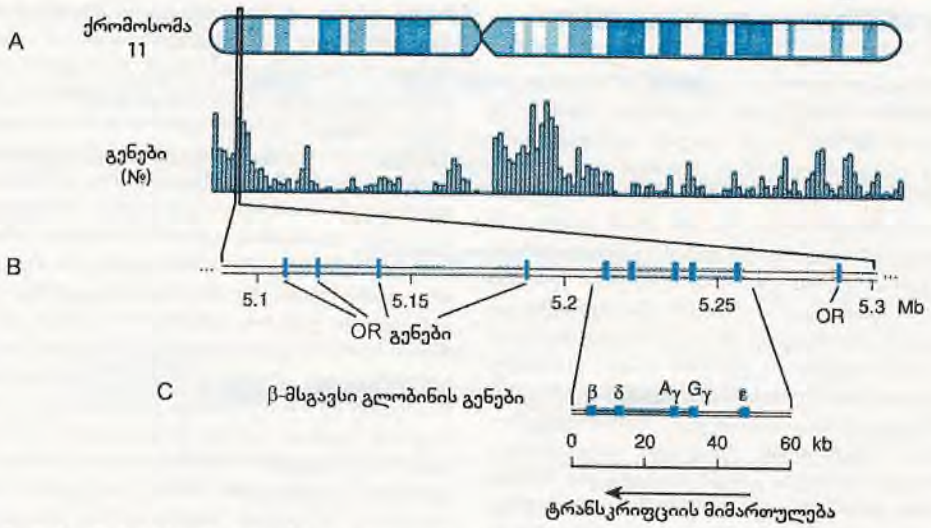
გენებში არსებული ალტერნატიული მაკოდირებელი სეგმენტების გამოყენებით და კოდირებული ცილების ბიოქიმიური მოდიფიკაციის გზით მიიღწევა. მეორე: ინდივიდუალური ცილები თავისთავად არ ფუნქციონირებენ. ისინი ქმნიან ფუნქციათა ქსელს, რომელშიც მრავალ სხვა ცილას ჩართავენ და კოორდინირებულად რეაგირებენ მრავალრიცხოვან და მრავალფეროვან გენეტიკურ, განვითარების მასტიმულირებელ თუ გარემო სიგნალებზე. გენური ქსელების კომბინატორული ბუნება უფრო მეტ მრავალფეროვნებას სძენს უჯრედულ ფუნქციებს. კომპლექსური გენომის მასშტაბით, ეს ორი თვისება არსებული ინფორმაციული რესურსის ამპლიფიკაციას განაპირობებს. უნდა აღინიშნოს, რომ ამ შემთხვევაში ადამიანის 25 000 გენს მილიონამდე განსხვავებული ცილის კოდირება შეუძლია.

გენები ლოკალიზებულია მთელ გენომში, მაგრამ მათ აქვთ ტენდენცია შეჯგუფდნენ და შექმნან კლასტერები ზოგიერთი ქრომოსომის გარკვეულ უბნებში. ამის საილუსტრაციოდ მოვიყვანთ მე-11 ქრომოსომის მაგალითს, რომელიც, როგორც ეს მე-2 თავში ენახეთ, შედარებით მდიდარია გენებით, მათ შორის 1300-მდე ცილა-მაკოდირებელი გენით (იხ. სურ. 2-8). ეს გენები შემთხვევითად არ არიან განაწილებული ქრომოსომის გასწვრივ, არამედ თავმოყრილი არიან ქრომოსომის ორ გარკვეულ უბანში, სადაც გენების სიმჭიდროვე იმდენად მაღალია, რომ ყოველ 10კბ-ზე ერთი გენი მოდის (სურ. 3-2). ზოგიერთი გენი მონათესავე გენებთან ერთად ქმნის ოჯახებს, რასაც უფრო სრულად ქვემოთ, ამავე თავში განვიხილავთ. სხვა უბნები ღარიბია გენებით და ისინი მილიონი და მეტი ფუძეთა წყვილის მომცველ, გენებისაგან თავისუფალ ე.წ. "უდაბურ ადგილებს" წარმოადგენენ.

აუტოსომური გენები ორ ცალად არიან წარმოდგენილი: ერთი ასლი მოთავსებულია დედისგან მემკვიდრეობით მიღებულ ქრომოსომაში და მეორე – მამისგან მიღებულ ქრომოსომაში. აუტოსომური გენების უმეტესობა ექსპრესირდება და წარმოქმნის პროდუქტს. თუმცა გენომში არსებობს მცირერიცხოვანი გამონაკლისიც, გადახვევა ძირითადი კანონზომიერებიდან, როდესაც გენის ორი ასლიდან მხოლოდ ერთი ექსპრესირებს. გენეტიკური რეგულაციის ამ უჩვეულო მაგალითს გენომურ იმპრინტინგს უწოდებენ და მის სამედიცინო მნიშვნელობას უფრო დეტალურად განვიხილავთ ქვემოთ, ამავე თავში, აგრეთვე მე-5 და მე-7 თავებში.

○ ცენტრალური დოგმა: დნმ → რნმ → ცილა

თუ როგორ განსაზღვრავს გენომი ფუნქციურ მრავალფეროვნებას, ნაჩვენებია მე-3-1 სურათზე. როგორც ნაჩვენებია წინა თავში, ეუკარიოტულ უჯრედებში გენეტიკური ინფორმაცია არის დნმ-ში, დნმ მოთავსებულია ქრომოსომებში, ქრომოსომები – ბირთვში; ხოლო ცილების სინთეზი, პროცესი, რომლის საშუალებითაც, ფაქტობრივად, ხდება გენომში კოდირებული ინფორმაციის უჯრედული ფუნქციების განსაზღვრისათვის გამოყენება, ციტოპლაზმაში მიმდინარეობს. ზემოაღნიშნული კომპარტმენტიზაციიდან კი გამომდინარეობს ის ფაქტი, რომ ადამიანი **ეუკარიოტული ორგანიზმია**. ეს, თავის მხრივ, გულისხმობს, რომ ადამიანის უჯრედებს აქვთ დნმ-ის მომცველი ჭეშმარიტი ბირთვი, რომელიც მემბრანით არის გამოყოფილი



სურ. 3-2 ▪ მე-11 ქრომოსომის გენური შენება, რომელიც 134,45 მგბ დნმ-ისაგან შედგება. A, ნაჩვენებია გენების განაწილება ქრომოსომის გასწვრივ; გენები თავმოყრილია ქრომოსომის ორ უბანში და მცირე რაოდენობითაა სხვა უბნებში. B, 5.1-5.3 მგბ-ის ზომის უბანი გადიდებული სახით (აზომილია მოკლე მხრის ტელომერიდან), რომელიც 10 გენს შეიცავს; მათგან ხუთი ყნოსვის რეცეპტორული გენების ჯგუფს ეკუთვნის, ხუთი კი – გლობინის გენების ჯგუფს. C, ხუთი β–მსგავსი გლობინის გენი (გადიდებული სურათი). (Data from European Bioinformatics Institute and Wellcome Trust Sanger Institute: Ensembl v37, February 2006, *http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/mapview?chr=11*.)

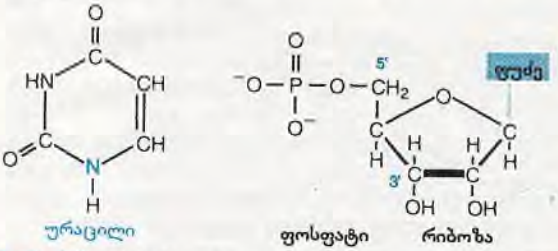
ციტოპლაზმისაგან. ეუკარიოტებისაგან განსხვავებით, პროკარიოტების (მაგალითად, ნაწლავის ბაქტერია *Escherichia coli*-ს) დნმ არ არის გამოყოფილი ბირთვული მემბრანით. ეუკარიოტული უჯრედების კომპარტმენტიზაციის გამო ბირთვიდან ციტოპლაზმაში გენეტიკური ინფორმაციის გადატანა რთული და კომპლექსური პროცესია. ის მოლეკულური და უჯრედული ბიოლოგიის კვლევის საგანს წარმოადგენს.

მოლეკულურ კავშირს ორ ურთიერთდაკავშირებულ ინფორმაციულ ტიპს შორის (დნმ გენების კოდია, ხოლო ამინმჟავა – ცილების) უზრუნველყოფს **რიბონუკლეინის მჟავა (რნმ)**. რნმ-ის ქიმიური სტრუქტურა დნმ-ის მსგავსია, თუმცა მასში დეზოქსირიბოზა ჩანაცვლებულია რიბოზით, თიმინის ნაცვლად კი პირიმიდინის ფუძე ურაცილი (U) გვხვდება (სურ. 3-3). გარდა ამისა, კიდევ ერთი განსხვავება დნმ-სა და რნმ-ს შორის ისაა, რომ უმეტეს ორგანიზმებში რნმ-ის მოლეკულა ერთ-, დნმ-ის მოლეკულა კი – ორჯაჭვიანია.

ინფორმაციული კავშირები დნმ-ს, რნმ-სა და ცილას შორის ურთიერთდამოკიდებულია: დნმ განსაზღვრავს რნმ-ის სინთეზსა და მის ნუკლეოტიდურ თანამიმდევრობას, რნმ – პოლიპეპტიდის სინთეზს და ამინმჟავების თანამიმდევრობას, ხოლო სპეციფიკური ცილები მონაწილეობენ დნმ-ისა და რნმ-ის სინთეზსა და მეტაბოლიზმში. ინფორმაციის ამ სახით გადაცემას მოლეკულურ ბიოლოგიაში ცენტრალურ დოგმას უწოდებენ.

დნმ-ში გენეტიკური ინფორმაცია **გენეტიკური კოდის** სახით ინახება, რომელშიც ნუკლეოტიდების თანამიმდევრობა განსაზღვრავს პოლიპეპტიდში ამინმჟავების თანამიმდევრობას. თავდაპირველად ხდება დნმ-ის მატრიციდან რნმ-ის სინთეზი, ე.წ. **ტრანსკრიფცია**. ამ რნმ-ს ეწოდება **ინფორმაციული** რნმ (ი-რნმ). ი-რნმ-ს ინფორმაცია ბირთვიდან ციტოპლაზმაში მიაქვს, სადაც მისი თანამიმდევრობა დეკოდირდება, ანუ განიცდის **ტრანსლაციას**. ტრანსლაცია **რიბოსომებზე** მიმდინარეობს. ისინი ციტოპლაზმური ორგანელებია, რომლებსაც აქვს სპეციალური დასაკავშირებელი ადგილები ცილის სინთეზში მონაწილე ყველა ურთიერთმოქმედი მოლეკულისათვის, მათ შორის ი-რნმ-სათვის. რიბოსომა, თავის მხრივ, შედგება მრავალი სხვადასხვა სახის სტრუქტურული ცილისაგან და მასთან ასოცირებული სპეციალიზებული რნმ-საგან, რომელიც **რიბოსომული რნმ-ის (რ-რნმ)** სახელითაა ცნობილი. ტრანსლაციაში მონაწილეობს კიდევ მესამე ტიპის რნმ, ე.წ. **ტრანსპორტული რნმ (ტ-რნმ)**, რომელიც უზრუნველყოფს მოლეკულურ კავშირს თითოეული ი-რნმ-ის ფუძეთა თანამიმდევრობაში ჩაწერილ კოდსა და ი-რნმ-ის მიერ კოდირებული ცილის ამინმჟავურ თანამიმდევრობას შორის.

ცენტრალური დოგმის თანახმად, მის კომპონენტებზეა დამოკიდებული ინფორმაციის გადატანა. შესაბამისად, მოლეკულურ გენეტიკაში გენის ექსპრესიის საკითხებზე მსჯელობა მიზანშეწონილია ქვემოჩამოთვლილი სამი ინფორმაციული დონიდან ერთ-ერთით – დნმ-ის, რნმ-ის ან ცილის განხილვით დავიწყოთ. პირველად განვიხილავთ გენის სტრუქტურას, რაც გენეტიკური კოდის ტრანსკრიფციის და ტრანსლაციის საფუძველია.



სურ. 3-3 ▪ პირიმიდინის ფუძე ურაცილი და რნმ-ში შემავალი ნუკლეოტიდის სტრუქტურა. შენიშნეთ, რომ დნმ-ის შაქარი დეზოქსირიბოზა ჩანაცვლებულია შაქარი რიბოზით. შეადარეთ მე-2-2 სურათს.

გენის სტრუქტურა და ორგანიზაცია

ყველაზე მარტივი ფორმით გენი წარმოგვიდგება როგორც დნმ-ის მოლეკულის სეგმენტი, რომელიც შეიცავს, ერთი მხრივ, კოდს ცილის სტრუქტურაში ამინმჟავათა თანამიმდევრობის შესახებ და, მეორე მხრივ, გენის ექსპრესიისათვის საჭირო რეგულატორულ თანამიმდევრობებს. ეს არ არის ადამიანის გენომში (ფაქტობრივად, მცირე გამონაკლისის გარდა, არც სხვა ეუკარიოტების გენომში) შემავალი გენების სრულყოფილი განმარტება, რადგან მცირერიცხოვანია ისეთი გენები, რომლებიც უწყვეტი მაკოდირებელი უბნებითაა წარმოდგენილი. გენების დიდი უმრავლესობა წყვეტილია, მათ შორის ჩართულია ("შეჭრილი") ერთი ან მეტი არამაკოდირებელი თანამიმდევრობა, რომელთაც **ინტრონებს** უწოდებენ. თავდაპირველად ინტრონები ბირთვში ტრანსკრიბირდება რნმ-ის სახით, მაგრამ ტრანსკრიპტი ამ ფორმით აღარ რჩება მომწიფებულ რნმ-ში, რომელიც ციტოპლაზმაში გვხვდება. ამრიგად, ნორმაში, ინფორმაცია ინტრონული თანამიმდევრობების შესახებ არ არის წარმოდგენილი საბოლოო ცილის პროდუქტში. ინტრონებთან მონაცვლეობს მაკოდირებელი თანამიმდევრობები, ანუ **ეგზონები**, რომლებიც კოდირებს ამინმჟავათა თანამიმდევრობას ცილის მოლეკულაში და ზოგიერთ ულანკირების თანამიმდევრობებს, რომლებიც 5' და 3' არაგრანსლირებულ რეგიონებს შეიცავს (სურ. 3-4). ადამიანის გენომის მხოლოდ რამდენიმე გენს არ გააჩნია ინტრონი, მათი უმრავლესობა კი ერთ ან, უფრო ხშირად, რამდენიმე ინტრონს შეიცავს. გასაოცარია, მაგრამ ბევრ გენში ინტრონების საერთო სიგრძე გაცილებით აღემატება ეგზონების სიგრძეს. იმ დროს, როდესაც ზოგიერთი გენი რამდენიმე კილობასი (კბ) სიგრძისაა სხვები, ასობით კბ-საგან შედგება. ასევე გრძელია X-ქრომოსომასთან შეჭიდული დისტროფინის გენი, რომლის მუტაცია დიუშენის კუნთოვან დისტროფიას იწვევს (შემთხვევა 12). ეს გენი ორ მილიონამდე ფუძეთა წყვილს შეიცავს (2000 კბ) და მათი მხოლოდ 1% შეიცავს მაკოდირებელ ეგზონებს.

ადამიანის ტიპური გენის სტრუქტურული თავისებურებანი

ადამიანის გენებს მთელი რიგი თავისებურებები ახასიათებს (იხ. სურ. 3-4). 1-ელ და მე-2 თავებში ჩვენ მოკლედ და ზოგადად განვსაზღვრეთ ცნება "გენი". აქ შეეცდებით მისი მოლეკულური განსაზღვრება მოგაწოდოთ. ტიპურ გარემოში *გენი წარმოადგენს გენომური დნმ-ის თანამიმდევრობას, რომელიც ფუნქციური პროდუქტის მისაღებად არის საჭირო*, იქნება ეს პოლიპეპტიდი, თუ ფუნქციური რნმ-ის მოლეკულა. გენი შეიცავს არა მარტო მაკოდირებელ თანამიმდევრობებს, არამედ გენის ექსპრესიისათვის მნიშვნელოვან ნუკლეოტიდურ მიმდევრობებსაც, რომლებიც განვითარების ან უჯრედული ციკლის პროცესში განაპირობებენ ი-რნმ-ის წარმოქმნას სათანადო თდენობით, სათანადო ადგილას და სათანადო დროს.

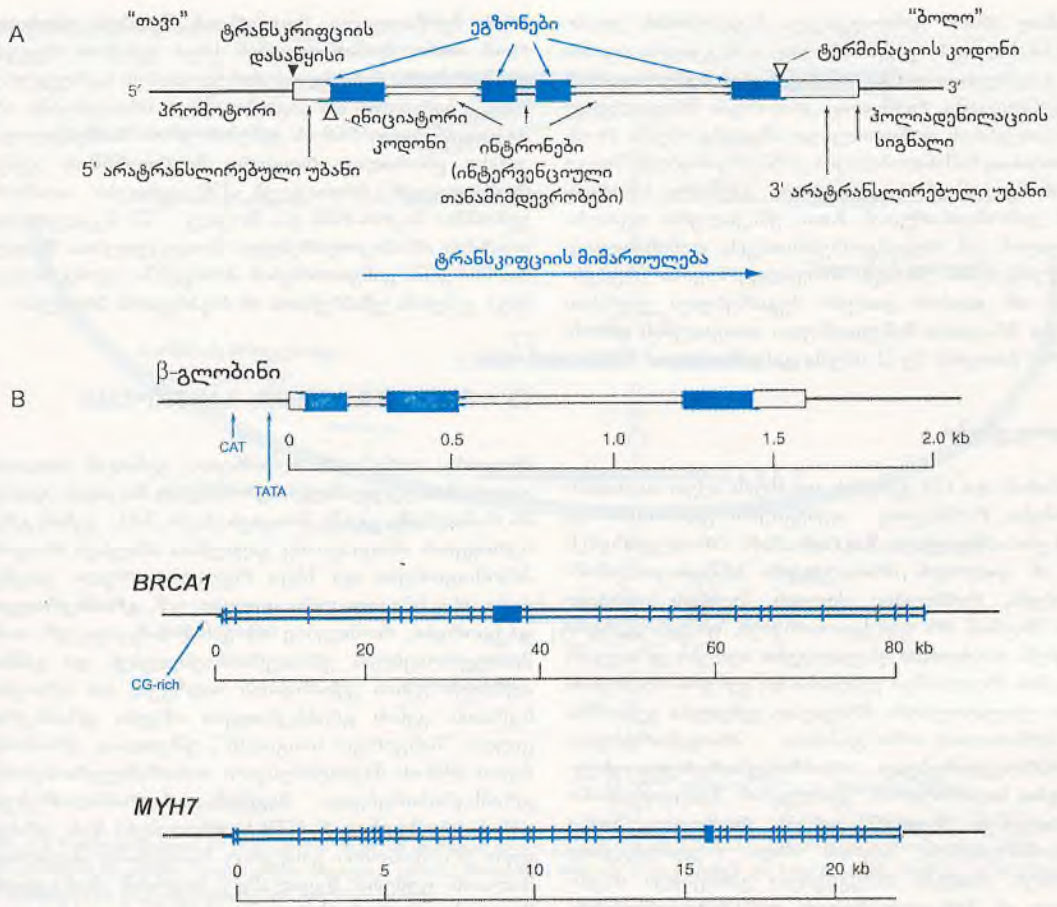
გენის მოსაზღვრე ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობები გასცემენ ი-რნმ-ის ტრანსკრიფციის "დაწყება"-"დამთავრების" ბრძანებას მოლეკულური სიგნალების მეშვეობით. გენის 5' ბოლოზე მდებარეობს **პრომოტორული უბანი**. ის შეიცავს ტრანსკრიფციის დაწყებაზე პასუხისმგებელ თანამიმდევრობებს. 5' უბანში არის დნმ-ის რამდენიმე ელემენტი, რომელთა თანამიმდევრობა "კონსერვირებულია" სხვადასხვა გენში. მსოფლიოს მრავალ ლაბორატორიაში ჩატარებული გენის ექსპრესიის ფუნქციური კვლევის შედეგები იმაზე მიუთითებს, რომ ეს სპეციფიკური კონსერვირებული ელემენტები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ რეგულაციაში. ადამიანის გენომში ნანახია პრომოტორების რამდენიმე ტიპი განსხვავებული რეგულატორული თვისებებით, რომლებიც სხვადასხვა ქსოვილში გარკვეული გენების ექსპრესიის დონეს და განვითარების სურათს განსაზღვრავენ. ინდივიდუალური კონსერვირებული პრომოტორული ელემენტების როლი, რომელიც მე-3-6 სურათზეა გამოსახული, უფრო დეტალურად ქვემოთ იქნება განხილული "გენის ექსპრესიის საფუძვლებში". პრომოტორები და სხვა **რეგულატორული ელემენტები,** რომლებიც გენის 5' ან 3' დაბოლოებაზე ან გენის ინტრონებშია ლოკალიზებული, შესაძლოა შეესაბამებოდეს მუტაციის საიტებს გენეტიკური დაავადებების დროს. ამ საიტებს შეუძლიათ შეაფერხონ გენის ნორმალური ექსპრესია. რეგულატორულ ელემენტებს, მათ შორის **ენჰანსერებს, საილენსერებსა** და **ლოკუსის მაკონტროლებელ უბნებს** ამავე თავში განვიხილავთ უფრო დაწვრილებით. ამ ელემენტებიდან ზოგიერთი საკმაოდ დაშორებულია გენის მაკოდირებელი უბნიდან, რაც განამტკიცებს მოსაზრებას, რომ ის გენომური გარემო, რომელშიც გენი არსებობს, მისი ევოლუციისა და რეგულაციის განმსაზღვრელი მნიშვნელოვანი ფაქტორია. მხედველობაშია მისაღები გენების ნორმალურ ექსპრესიაზე და ფუნქციაზე მოქმედი მუტაციებიც. დღეს, ადამიანის გენომის პროექტის ფარგლებში შესაძლებელი გახდა და მიმდინარეობს მრავალი ათასი გენის შედარებითი ანალიზი, წარმოებს დამატებითი მნიშვნელოვანი გენომური ელემენტების იდენტიფიკაცია და განიხილება მათი როლი ადამიანის დაავადებებში.

გენის 3' ბოლოზე მოთავსებულია მნიშვნელოვანი არატრანსლირებული უბანი, რომლის ფუნქციაა მიაწოდოს სიგნალი მომწიფებული ი-რნმ-ს ბოლოზე ადენოზინის ნაშთების თანამიმდევრობების (ე.წ. პოლი-A კუდი) დამატების შესახებ. მიუხედავად იმისა, რომ აღიარებულია – გენის მეზობელი რეგულატორული თანამიმდევრობებიც ამ გენის ნაწილად იწოდებოდეს, ცალკეული გენის ზუსტი ზომა მაინც გაურკვეველი რჩება მანამდე, სანამ ბოლომდე არ გაირკვევა შედარებით დაცილებულ თანამიმდევრობათა ფუნქციები.

გენური ოჯახები

ბევრი გენი ერთ ოჯახშია გაერთიანებული ნუკლეოტიდურ თანამიმდევრობათა მსგავსების გამო ან შესაბამის კოდირებულ პოლიპეპტიდში ამინმჟავათა განლაგების ანალოგიის საფუძველზე.

ასეთი ორი გენური ოჯახის წევრები ლოკალიზებულია მე-11 ქრომოსომის მცირე უბანში (იხ. სურ. 3-2) და ატარებს ზოგადად გენური ოჯახებისათვის დამახასიათებელ საერთო ნიშნებს. ერთი მცირე, მაგრამ სამედიცინო თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი გენის ოჯახი ჰემოგლობინის მოლეკულის ცილის ჯაჭვების მაკოდირებელ გენებს აერთიანებს. α- და β-გლობინე-



სურ. 3-4 ▪ A, ტიპური ადამიანის გენის ზოგადი სტრუქტურა. ინდივიდუალური თავისებურებები მონიშნულია სურათზე და ახსნილია ტექსტში. B, სამედიცინო თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი 3 გენი. ინდივილუალური ეგზონები დანომრილია. სხვადასხვა მუტაცია β-გლობინის გენში იწვევს ჰემოგლობინის მნისვნელოვან დარღვევებს (შემთხვევა 37 და 39). მუტაციები *BRCA1* გენში (24 ეგზონი) განაპირობებს მემკვიდრული მკერდის სიმსივნეს ან მკერდისა და საშვილოსნოს სიმსივნეს (შემთხვევა 5). მუტაციები β-მიოზინის მძიმე ჯაჭვის (*MYH7*) გენში (40 ეგზონი) იწვევს მემკვიდრულ ჰიპერტროფულ კარდიომიოპათიას. VIII ფაქტორის გენის მუტაციები იწვევს ჰემოფილიას, ხოლო ჰიპოქსანტინ-ფოსფორიბოზილ-ტრანსფერაზის გენის მუტაციები იწვევს ლეშ-ნაიანის სინდრომს.

ბის გენური კლასტერები, შესაბამისად, მე-16 და მე-11 ქრომოსომებშია ლოკალიზებული. მიიჩნევენ, რომ ისინი მარტივი წინამორბედი გენიდან წარმოიშვა დუბლიკაციის შედეგად დაახლოებით 500 მილიონი წლის წინ. ეს ორი კლასტერი შეიცავს გენებს, რომლებიც გლობინის მსგავს ჯაჭვებს კოდირებს ონტოგენეზური განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე – ემბრიონულიდან ზრდასრულ ასაკამდე. ინდივიდუალური გენების მსგავსება თანამიმდევრობათა მიხედვით კლასტერის შიგნით უფრო მეტია, ვიდრე სხვა კლასტერის გენებთან, რის გამოც ფიქრობენ, რომ კლასტერები გენური რიგების დუბლიკაციის გზით 500 მილიონი წლის წინათ. ეს ორი კლასტერი შეიცავს მრავლობით გენებს, რომლებიც ურთიერთდაკავშირებულ გლობინის ჯაჭვებს კოდირებენ და ექსპრესირებენ განვითარების სხვადასხვა ეტაპზე, ემბრიონულიდან დაწყებული და ზრდასრული სტადიით დამთავრებული. ფიქრობენ, რომ გასული 100 მილიონი წლის განმავლობაში ცალკეული კლასტერი ევოლუციურად ჩამოყალიბდა გენის დუბლიკაციათა მიმდევრული სერიების გზით. როგორც ჩანს, გლობინის გენების ეგზონ-ინტრონული სტრუქტურა, ევოლუციის პერიოდში დიდად არ შეცვლილა. მე-3-4 სურათზე გამოსახული თითოეული გლობინის ფუნქციური გენი შეიცავს ორ ინტრონს მსგავსი ლოკალიზაციით. ინტრონში არსებულ ნუკლეოტიდურ თანამიმდევრობებში დაგროვილი აზოტოვანი ფუძის ცვლილებები მნიშვნელოვნად აღემატება ცალკეული გენის მაკოდირებელ თანამიმდევრობათა რიცხვს. სხვადასხვა გლობინის გენის ექსპრესიის კონტროლი ნორმალურ მდგომარეობაში და მემკვიდრული ჰემოგლობინოპათიების სხვადასხვა ფორმების დროს დეტალურად იქნება განხილული ქვემოთ, ამავე თავში და მე-11 თავში.

მეორე გენური ოჯახი, რომელიც ნაჩვენებია მე-3-2 სურათზე არის ყნოსვის რეცეპტორის (OR) გენების ოჯახი. გენომში ცნობილია, სულ მცირე, 350-მდე ფუნქციური გენი, პასუხისგებელი ჩვენ ფაქიზ ყნოსვით შეგრძნებებზე, რომელიც გვანიჭებს უნარს სუნის მიხედვით ამოვიცნოთ და ერთმანეთისგან განვასხვავოთ ათასობით განსხვავებული სტრუქტურის მქონე ქიმიური ნივთიერება. OR გენები განბნეულია მთელ გენომში და თითქმის ყველა ქრომოსომაში გვხვდება, თუმცა მათი ნახევარზე მეტი აღმოჩენილია მე-11 ქრომოსომაში, სადაც ისინი ერთეული სახით ან

ოჯახებად არიან განლაგებული β-გლობინის კლასტერის სიახლოვეს. ფაქტობრივად, OR გენური ოჯახი შედის გაცილებით უფრო დიდი **გენების სუპერ-ოჯახის** შემადგენლობაში, რომელიც კოდირებს მრავალგვარ ე.წ. G-ცილებთან დაწყვილებულ რეცეპტორებს, რომლებისთვისაც ნაშანდობლივია კონსერვირებულ, მთელ შემბრანაზე განფენილ ცილებთან კავშირი. სწორედ აქედან გამომდინარეობს მათი უნიკალური თვისება შეასრულონ ამ რეცეპტორებისათვის დამახასიათებელი ფუნქციების ესოდენ მრავალფეროვანი "რეპერტუარი". ამ კლასის ცილები მუტირებული ფორმით გვხვდება მრავალი მემკვიდრული დაავადების დროს. ზოგიერთ მათგანს მე-12 თავში განვიხილავთ.

ფსევდოგენები

β-გლობინის და OR გენების ოჯახებს აქვთ თანამიმდევრობები, რომლებიც ფუნქციური გლობინის და OR გენების მსგავსია, მაგრამ არ პროდუცირებენ რნმ-ს ან ცილოვან პროდუქტებს. დნმ-ის თანამიმდევრობებს, რომლებიც ძალიან ჰგვანან ცნობილ გენებს, მაგრამ არ ფუნქციონირებენ, **ფსევდოგენებს** უწოდებენ. ათასობით ფსევდოგენი ავლენს ერთგვარ მსგავსებას სხვადასხვა გენებისა და გენური ოჯახების მიმართ. ფსევდოგენები მრავლად გვხვდება გენომში. ისინი ძირითადად ორი ტიპისაა – პროცესირებული და არაპროცესირებული. **არაპროცესირებული ფსევდოგენები,** სავარაუდოდ, ევოლუციის შედეგია, ისინი წარმოადგენენ "მკვდარ" გენებს, რომლებიც ადრე ფუნქციონირებდნენ, მაგრამ ახლა რუდიმენტებად შემორჩნენ, რადგან ინაქტივაცია განიცადეს მაკოდირებელ ან მარეგულირებელ თანამიმდევრობებში წარმოშობილი მუტაციების გამო. სავარაუდოდ, ფსევდოგენები წარმოიშვა გენების დუბლიკაციის გზით (მაგალითად, ფსევდო-α-გლობინის და ფსევდო-β-გლობინის შემთხვევაში), რასაც მოჰყვა მრავალრიცხოვანი მუტაციები ფუნქციონირებადი გენის მრავლობით ასლებში. არაპროცესირებულის საპირისპიროდ, **პროცესირებული ფსევდოგენების** ფორმირება გამოიწვია არა მუტაციებმა, არამედ პროცესმა, რომელსაც **რეტროტრანსპოზიციას** უწოდებენ, რაც გულისხმობს ტრანსკრიფციას ი-რნმ-დან ისევ დნმ-ზე და ამ ასლის ხელახალ ინტეგრაციას გენომში. ვინაიდან ასეთ ფსევდოგენებს, რომლებიც რეტროტრანსპოზიციის შედეგად წარმოიშვნენ, არ გააჩნიათ ინტრონები და, ჩვეულებრივ, არ რჩებიან იმავე ქრომოსომაში (ან ქრომოსომულ უბანში), სადაც მათი წინამორბედი გენები იყო ლოკალიზებული, ბევრი გენური ოჯახი იმდენივე ან იმაზე მეტ ფსევდოგენს შეიცავს, რამდენსაც ფუნქციურ გენს. მაგალითად, OR ოჯახისათვის დადგენილია 600 ან მეტი ფსევდოგენის არსებობა, რომლებიც ადამიანის მთელ გენომშია განბნეული.

არამაკოდირებელი რნმ-ის გენები

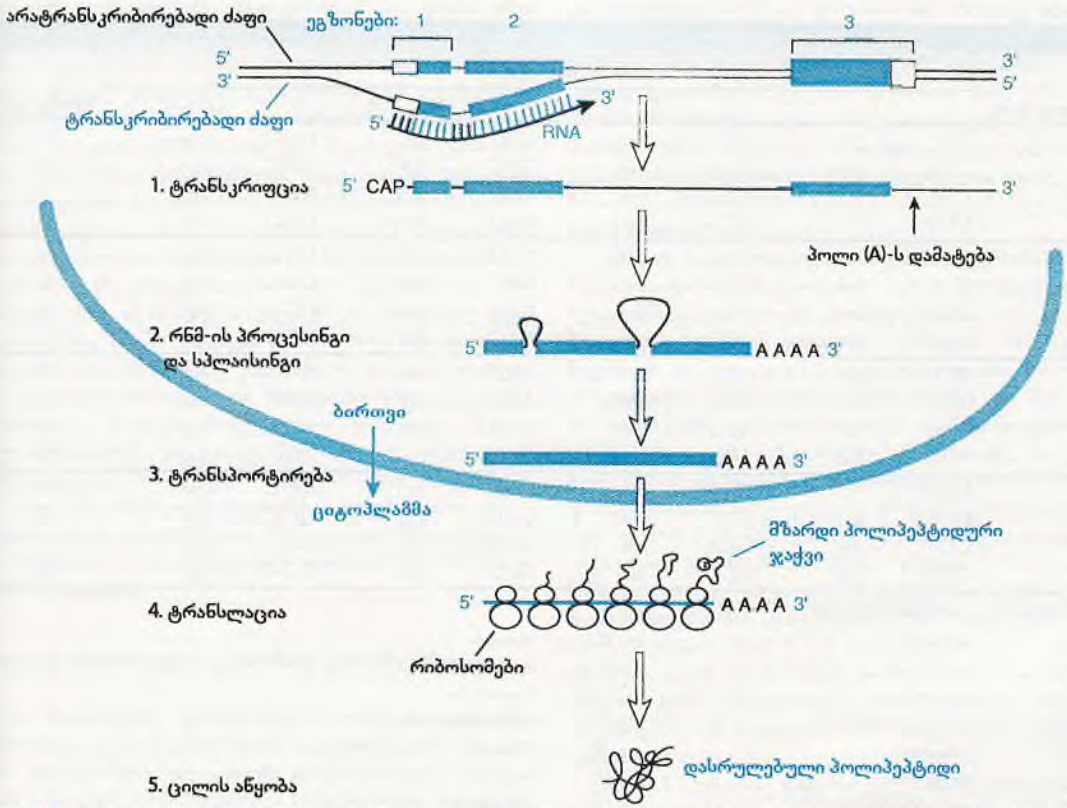
ადამიანის გენომის ყველა გენი არ კოდირებს ცილას. მაგალითად, მე-11 ქრომოსომაში ლოკალიზებული 1300 ცილის მაკოდირებელი გენის გარდა, დამატებით კიდევ არის **200-მდე არამაკოდირებელი რნმ-ის** გენი, რომელთა საბოლოო პროდუქტი არის რნმ და არა ცილა. თუმცა ამ გენთა ფუნქციები ბოლომდე არ არის შესწავლილი, ზოგიერთის შესახებ ცნობილია, რომ ისინი მონაწილეობენ სხვა გენების რეგულაციაში; სხვები შესაძლოა ასრულებდნენ სტრუქტურულ როლს ბირთვულ და ციტოპლაზმურ პროცესებში. არამაკოდირებელი რნმ-ის გენების ერთი მნიშვნელოვანი კლასი ცნობილია, როგორც **მიკრო-რნმ**-ის გენები, რომელთაგან არანაკლებ 250 გვხდება ადამიანის გენომში. მიკრო-რნმ-ები მოკლე – 22 ნუკლეოტიდის სიგრძის არამაკოდირებელი მოლეკულებია. ზოგიერთი მათგანი განვითარების პროცესში აკონტროლებს სხვა გენების ექსპრესიის ან რეპრესიის პროცესს.

❍ გენის ექსპრესიის საფუძვლები

როგორც ადრე იყო აღნიშნული, გენიდან პოლიპეპტიდის მოლეკულამდე ინფორმაციის ნაკადის გადაცემა რამდენიმე ეტაპს მოიცავს (სურ. 3-5). გენის ტრანსკრიფციის ინიციაციაზე გავლენას ახდენენ როგორც პრომოტორები და სხვა რეგულატორული ელემენტები, ისე სპეციფიკური ცილები, ე.წ. **ტრანსკრიფციის ფაქტორები,** რომლებიც ამ უბნის სპეციფიკურ თანამიმდევრობებთან ურთიერთმოქმედებენ და განსაზღვრავენ გენის ექსპრესიის სივრცულ და დროებით სურათს. გენის ტრანსკრიფცია იწყება ტრანსკრიფციული "სასტარტო საიტიდან", უშუალოდ ქრომოსომული დნმ-ის მაკოდირებელი თანამიმდევრობების 5' ტრანსკრიბირებული, მაგრამ არაგრანსლირებული უბნის (რომელსაც 5' UTR-ს უწოდებენ) წინ, გრძელდება ქრომოსომის გასწვრივ რამდენიმე ასეულიდან მილიონ ფუძეთა წყვილამდე სიგრძის მონაკვეთზე, მოიცავს ინტრონებსა და ეგზონებს და სცილდება მაკოდირებელ თანამიმდევრობებს. პირველადი რნმ-ის ტრანსკრიპტის 5' და 3' ბოლოების მოდიფიკაციის შემდეგ მისგან ამოიჭრება ის ნაწილი, რომელიც შეესაბამება ინტრონს, ეგზონები შეერთდება. ამ პროცესს **სპლაისინგი** ეწოდება. რნმ-ის სპლაისინგის შემდეგ წარმოქმნილი მომწიფებული ი-რნმ, (რომელიც გენის მხოლოდ კოდირა ნაწილის კოლინეარულია), გადადის ბირთვიდან ციტოპლაზმაში, სადაც ინფორმაციული რნმ საბოლოოდ ტრანსლირდება შესაბამისი კოდირებული პოლიპეპტიდის ამინმჟავათა თანამიმდევრობად. ამ პროცესის თითოეულ საფეხურზე შეიძლება მოხდეს შეცდომები და მუტაციები, რაც თანდაყოლილი გენეტიკური დაავადების ფორმით გამოვლინდება (იხ. თავები 7, 8, 11 და 12).

ტრანსკრიფცია

ცილის მაკოდირებელი გენის ტრანსკრიფცია რნმ-პოლიმერაზა II-ის (რნმ-პოლიმერაზების ერთ-ერთი კლასის) მიერ იწყება ტრანსკრიფციული სასტარტო უბნის პირველივე მაკოდირებელი თანამიმდევრობიდან. ეს ადგილი საბოლოო რნმ-პროდუქტის 5' დაბოლოებას შეესაბამება (იხ. სურ. 3-4 და 3-5). პირველადი რნმ-ის ტრანსკრიპტის სინთეზი 5'-3' მიმართულებით ხდება, მაშინ, როცა ტრანსკრიბირებადი გენის წაკითხვა 3'-5' მიმართულებით მიმდინარეობს, დეზოქსირიბოზის ფოსფოდიეთერული ღერძის შესაბამისად (იხ. სურ. 2-3). ვინაიდან სინთეზირებული რნმ როგორც პოლარობით, ისე ფუძეთა მიმდევრობით შეესაბამება



სურ. 3-5 ▪ ინფორმაციის ნაკადი მიმართულია დნმ-დან რნმ-სკენ და ცილისკენ ჰიპოთეზურ გენში, რომელსაც აქვს სამი ეგზონი და ორი ინტრონი. საფეხურები მოიცავს ტრანსკრიფციას, რნმ-ის პროცესინგს და სპლაისინგს, რნმ-ის ტრანსპორტირებას ბირთვიდან ციტოპლაზმაში და ტრანსლაციას.

დნმ-ის 5'-3' ძაფს (ერთი განსხვავებით, რომ თიმინი აქ ჩანაცვლებულია ურაცილით), ამ არატრანსკრიბირებულ ძაფს ზოგჯერ „მაკოდირებელს", ან **დნმ-ის "სენს-ძაფს" ("შინაარსიან ძაფს")** უწოდებენ, ხოლო დნმ-ის 3'-5' მიმართულების ტრანსკრიბირებულ ძაფს – „არამაკოდირებელ" ან **დნმ-ის "ანტისენს-ძაფს" ("უშინაარსო ძაფს")**. ტრანსკრიფცია გრძელდება მანამ, სანამ არ გადაიწერება როგორც ინტრონები, ისე ეგზონები და დასრულდება ქრომოსომის უბანში, რომელიც საბოლოო ჯამში მომწიფუებული ი-რნმ-ის 3' დაბოლოებას შეესაბამება. ჯერ-ჯერობით უცნობია მთავრდება თუ არა ტრანსკრიფცია წინდაწინ განსაზღვრულ 3' ტერმინაციის წერტილში.

პირველადი რნმ-ტრანსკრიფტს 5' ბოლოზე ემატება ქიმიური „კეპი" (ამ მოვლენას "კეპირება" ეწოდება) და ხდება გაწყვეტა მაკოდირებელი ინფორმაციის მემცველი სეგმენტის შემდეგ სპეციფიკურ წერტილში, რომელიც 3' დაბოლოებასთან მდებარეობს. გაწყვეტას მოსდევს "პოლი-A" კუდის დამატება რნმ - 3' ბოლოზე, რაც, როგორც ჩანს, სტაბილურობას მატებს პოლიადენილირებულ რნმ-ს. პოლიადენილირების წერტილი ნაწილობრივ განისაზღვრება AAUAAA თანამიმდევრობით, რომელიც რნმ-ის არატრანსლირებადი რეგიონის 3'-ბოლოშია მოთავსებული. ასეთი მოდიფიკაცია, ისევე როგორც რნმ-ის სპლაისინგი, ბირთვში მიმდინარეობს. მომწიფებული რნმ დასრულებული სახით (ამ მომენტიდან მას უკვე ი-რნმ ეწოდება) გადაიტანება ციტოპლაზმაში, სადაც იწყება მისი ტრანსლაცია (იხ. სურ. 3-8).

ტრანსლაცია და გენეტიკური კოდი

ციტოპლაზმაში მიმდინარეობს ინფორმაციული რნმ-ის ტრანსლაცია სხვადასხვა სახის ტ-რნმ-ის მოლეკულების მონაწილეობით, რომელთაგან თითოეული სპეციფიკურია გარკვეული ამინმჟავას მიმართ. ტ-რნმ არის 70-100 ნუკლეოტიდისაგან შედგენილი მოლეკულა, რომლის ფუნქციაა მიიტანოს შესაბამისი ამინმჟავა რნმ-ის მატრიცის სათანადო უბანთან, სადაც მოხდება მისი ჩართვა მზარდ პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში. ცილის სინთეზი რიბოსომებზე, მაკრომოლეკულურ კომპლექსებზე, მიმდინარეობს, რომლებიც 18S და 28S გენებით კოდირებული რიბოსომული რნმ-ის და რამდენიმე ათეული რიბოსომული ცილისაგან შედგება (იხ. სურ. 3-8).

ტრანსლაციის "გასაღები" გენეტიკური კოდია, რომელიც სამ ნუკლეოტიდს შეიცავს და კოდირებს ერთ ამინმჟავას. ამ სტრუქტურას **კოდონი** ეწოდება (ცხრილი 3-1), თეორიული გამოთვლით, რადგან დნმ-ში ოთხი ნუკლეოტიდია (A, T, G, და C), სავარაუდო კომბინაციები იქნება n-ჯერ აღებული 4 ნუკლეოტიდი, ხოლო თითოეული კოდონისათვის არსებობს 4^3 ანუ 64 ტრიპლეტური კომბინაცია. სწორედ 64 კოდონი ქმნის **გენეტიკურ კოდს**. ვინაიდან ცილის მოლეკულის შედგენილობაში შედის მხოლოდ 20 ამინმჟავა და არსებობს 64 კოდონი, ამიტომ ამინმჟავათა უმეტესობა კოდირდება ერთზე მეტი კოდონით. ამ შემთხვევაში ამბობენ, რომ კოდი **გადაგვარდა**. მაგ., ტრიპლეტში მე-3 პოზიციაში შესაძლოა იყოს (A ან G) ან პირიმიდინის (T ან C) ფუძეები. ზოგიერთ შემთხვევაში ამ ოთხი ფუძიდან

ცხრილი 3-1

გენეტიკური კოდი

პირველი ფუძე	მეორე ფუძე: U		C		A		G		მესამე ფუძე
U	UUU	phe	UCU	ser	UAU	tyr	UGU	cys	U
	UUC	phe	UCC	ser	UAC	tyr	UGC	cys	C
	UUA	leu	UCA	ser	UAA	stop	UGA	stop	A
	UUG	leu	UCG	ser	UAG	stop	UGG	trp	G
C	CUU	leu	CCU	pro	CAU	his	CGU	arg	U
	CUC	leu	CCC	pro	CAC	his	CGC	arg	C
	CUA	leu	CCA	pro	CAA	gln	CGA	arg	A
	CUG	leu	CCG	pro	CAG	gln	CGG	arg	G
A	AUU	ile	ACU	thr	AAU	asn	AGU	ser	U
	AUC	ile	ACC	thr	AAC	asn	AGC	ser	C
	AUA	ile	ACA	thr	AAA	lys	AGA	arg	A
	AUG	met	ACG	thr	AAG	lys	AGG	arg	G
G	GUU	val	GCU	ala	GAU	asp	GGU	gly	U
	GUC	val	GCC	ala	GAC	asp	GGC	gly	C
	GUA	val	GCA	ala	GAA	glu	GGA	gly	A
	GUG	val	GCG	ala	GAG	glu	GGG	gly	G

<u>ამინმჟავათა აბრევიატურები</u>

ala (A)	ალანინი	leu (L)	ლეიცინი
arg (R)	არგინინი	lys (K)	ლიზინი
asn (N)	ასპარაგინი	met (M)	მეთიონინი
asp (D)	ასპარაგინის მჟავა	phe (F)	ფენილალანინი
cys (C)	ცისტეინი	pro (P)	პროლინი
gln (Q)	გლუტამინი	ser (S)	სერინი
glu (E)	გლუტამის მჟავა	thr (T)	ტრეონინი
gly (G)	გლიცინი	trp (W)	ტრიპტოფანი
his (H)	ჰისტიდინი	tyr (Y)	თიროზინი
ile (I)	იზოლეიცინი	val (V)	ვალინი

Stop = ტერმინაციის კოდონი.
წარმოდგენილია ი-რნმ-ის კოდონები, რომლებიც შესაბამისი დნმ-ის კოდონების კომპლემენტარულია.

ერთი შეიძლება ჩანაცვლდეს სხვა ფუძით, ისე, რომ არ შეიცვალოს კოდირებული ინფორმაცია (იხ. ცხრილი 3-1). ლეიცინი და არგინინი კოდირდება 6 კოდონით. ერთადერთი, უნიკალური კოდონით კოდირდება მხოლოდ მეთიონინი და ტრიფტოფანი. სამი კოდონი ტრანსლაციის შემაჩერებელი ე.წ. **stop-კოდონებია.** მათ **უაზრო კოდონებს** უწოდებენ, რადგან ისინი ამ წერტილში იწვევენ ი-რნმ-ის ტრანსლაციის ტერმინაციას.

აღსანიშნავია, რომ რნმ-ის ტრანსლაცია ყოველთვის იწყება მეთიონინის მაკოდირებელი კოდონით. ამრიგად, მეთიონინი ყველა პოლიპეპტიდური ჯაჭვის საწყისი ამინმჟავაა, თუმცა, ჩვეულებრივ, ის ჩამოსცილდება ხოლმე პოლიპეპტიდურ ჯაჭვს ცილის სინთეზის პროცესის დასრულებამდე. ცილის სინთეზის საინიციაციო კოდონი არის მეთიონინის შესაბამისი AUG კოდონი, რომელიც "დაადგენს" ი-რნმ-ის **წაკითხვის ჩარჩოს;** ყოველი მომდევნო კოდონი წაიკითხება რიგითობის დაცვით და განსაზღვრავს ამინმჟავათა თანამიმდევრობას ცილის მოლეკულაში.

მოლეკულურ კავშირებს კოდონსა და ამინმჟავას შორის სპეციფიკური ტ-რნმ-ის მოლეკულები უზრუნველყოფენ. თითოეული ტ-რნმ-ის სპეციფიკურ საიტზე ფორმირდება სამი ფუძისაგან შემდგარი **ანტიკოდონი,** რომელიც ი-რნმ-ის სპეციფიკური კოდონის კომპლემენტარულია. კოდონისა და ანტიკოდონის ურთიერთდაკავშირების შემთხვევაში შესაბამისი ამინმჟავა დაიკავებს პოზიციას რიბოსომაზე, რათა პეპტიდური ბმით დაუკავშირდეს მზარდ პოლიპეპტიდურ ჯაჭვს კარბოქსილიან მხარეს. რიბოსომა გასრიალდება ი-რნმ-ის გასწვრივ ზუსტად სამი ფუძის მომცველ მონაკვეთზე და ფუნქციურ ცენტრში მოხვდება ახალი კოდონი, რომელიც ახალ ტ-რნმ-ს დააკავშირებს. ამრიგად, ცილა სინთეზდება NH_2 ბოლოდან COON ბოლოსაკენ, რომელიც შეესაბამება ი-რნმ-ს 5'-3' მიმართულებით ტრანსლაციას.

როგორც ადრე აღვნიშნეთ, ტრანსლაცია დამთავრდება მაშინ, როდესაც (UAG, UGA ან UAA) stop-კოდონები შემთხვევით მოხვდებიან წაკითხვის ჩარჩოში, როგორც საინიციაციო კოდონები. დასრულებული პოლიპეპტიდი სცილდება რიბოსომას, ხოლო რიბოსომა მზადაა ჩაერთოს სხვა ცილის სინთეზში.

პოსტტრანსლაციური პროცესინგი

მრავალი ცილა განიცდის პოსტტრანსლაციურ მოდიფიკაციას. პოლიპეპტიდური ჯაჭვი, რომელიც პირველადი ტრანსლაციის პროდუქტია, დაიხვევა, წარმოქმნის ქიმიურ ბმებს და ფორმირდება სამგანზომილებიან სტრუქტურად. ორი ან მეტი პოლიპეპტიდური ჯაჭვი, ერთი და იმავე ან სხვადასხვა გენის პროდუქტი,

შოგჯერ კომბინირებს ურთიერთთან და ქმნის ერთ მომწიფებული ცილის კომპლექსს. მაგალითად, 2α- და 2β-გლობინის ჯაჭვი შესაძლოა არაკოვალენტური ბმებით დაუკავშირდეს ერთმანეთს და შექმნას ტეტრამერული $\alpha_2\beta_2$ ჰემოგლობინის მოლეკულა (იხ. თავი 11). ცილოვანი პროდუქტი შეიძლება ქიმიურადაც იყოს მოდიფიცირებული, მაგალითად, სპეციფიკურ საიტებში ფოსფატის ან ნახშირწყლის დამაგებით. შესაძლებელია სხვა სახეცვლილებაც, მაგალითად, ცილის მოლეკულის გაწყვეტა და სპეციფიკური ამინოტერმინალურ თანამიმდევრობათა ჩამოშორება მას შემდეგ, რაც ისინი შეასრულებენ დაკისრებულ ფუნქციას (რაც იმაში მდგომარეობს, რომ "მიუთითონ" ცილებს მათი სწორი ლოკალიზაციის ადგილი უჯრედში; ეს ეხება ბირთვულ და მიტოქონდრიულ ცილებს); შესაძლოა მოხდეს მოლეკულის დაწყვეტა მცირე პოლიპეპტიდურ ჯაჭვებად. მაგალითად, ინსულინის მომწიფებული მოლეკულა შედგება ორი ჯაჭვისაგან – 21 და 30 ამინმჟავას სიგრძის ჯაჭვებისაგან. ინსულინის გენის ტრანსლაციის პირველადი პროდუქტი კი 82 ამინმჟავისაგან შედგენილი ჯაჭვია. მას პროინსულინს უწოდებენ.

მიტოქონდრიული გენომის ტრანსკრიფცია

წინა ქვეთავებში განვიხილეთ ბირთვულ გენომში შემავალი გენების ექსპრესიის ფუნდამენტური საკითხები. მიტოქონდრიულ გენომს ტრანსკრიფციის და ცილის სინთეზის განსხვავებული სისტემა აქვს. მიტოქონდრიული გენომის ტრანსკრიფციისათვის გამოიყენება სპეციალიზებული რნმ-პოლიმერაზა, რომელიც ბირთვში სინთეზდება. მიტოქონდრიული გენომი შეიცავს ორ მონათესავე პრომოტორულ თანამიმდევრობას, თითო-თითოს რგოლოვანი გენომის ცალკეული ძაფისათვის. თითოეული ძაფი მთლიანად ტრანსკრიბირდება და მიტოქონდრიული ტრანსკრიპტები წარმოქმნიან ინდივიდუალურ მიტოქონდრიულ მ-რნმ-ის, ტ-რნმ-ის და რ-რნმ-ის მოლეკულებს.

○ გენის ექსპრესია β-გლობინის გენის მაგალითზე

ინფორმაციის ნაკადის „დინება" კარგად ჩანს β-გლობინის გენის მაგალითზე. β-გლობინის ჯაჭვი 146 ამინმჟავისაგან შედგება. მისი განმსაზღვრელი გენი 1,6 კბ სიგრძისაა და მე-11 ქრომოსომის მოკლე მხარეზეა ლოკალიზებული. გენს აქვს 3 ეგზონი და 2 ინტრონი (იხ.სურ. 3-6). β-გლობინის გენი, ამ გლობინის კლასტერის დანარჩენი გენების მსგავსად (იხ. სურ. 3-7), ტრანსკრიბირდება ცენტრომერიდან ტელომერის მიმართულებით. თუმცა ეს ორიენტაცია სხვა გენებისათვის განსხვავებულია და დამოკიდებულია იმაზე, ქრომოსომის ორმაგი სპირალიდან რომელია მაკოდირებელი ძაფი ამ გენისათვის.

დნმ-ის ნუკლეოტიდების თანამიმდევრობები, რომელიც საჭიროა β-გლობინის გენის ტრანსკრიფციის ზუსტი ინიციაციისათვის, მოთავსებულია პრომოტორში, ტრანსკრიფციის სასტარტო უბნიდან 200 ფუძეთა წყვილის დაშორებით. β-გლობინის გენის ამ უბნის ორჯაჭვიანი დნმ-ის შესაბამისი რნმ-ის და პირველი 10 ამინმჟავას ტრანსლირებადი თანამიმდევრობები სქემატურად გამოსახულია მე-3-6 სურათზე, რაც ნათლად წარმოაჩენს ამ სამ ინფორმაციულ დონეს შორის ურთიერთდამოკიდებულებას. როგორც ადრე აღვნიშნეთ, დნმ-ის 3'-5' ძაფი ასრულებს მატრიცის როლს და აქტიურად ტრანსკრიბირდება, დნმ-ის 5'-3'-ის თანამიმდევრობა კი უშუალოდ შეესაბამება ი-რნმ-ის 5'-3' თანამიმდევრობას (ფაქტიურად, მისი იდენტურია, თუ არ ჩავთვლით, რომ T აქ ჩანაცვლებულია U-თი) და სწორედ გენის ეს 5'-3' დნმ-ის ძაფი (ანუ ძაფი, რომელიც ***არ*** ტრანსკრიბირდება) არის შეტანილი მონაცემთა ბაზებში და ნაგულისხმები სამეცნიერო ლიტერატურაში.

მე-3-7 სურათზე გამოსახულია მე-11 ქრომოსომის 2კბ-ის სიგრძის β-გლობინის გენის შემცველი მონაკვეთის სრული თანამიმდევრობა. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ნუკლეოტიდების ეს რაოდენობა ადამიანის მთელი გენომის მხოლოდ 0,000067% შეადგენს. ამ 2 კბ-ში შედის უმეტესი, მაგრამ არა ყველა მარეგულირებელი და მაკოდირებელი რეგიონი. მე-3-7 სურათზე მოცემულია β-გლობინის გენის სტრუქტურული მახასიათებლები, მათ შორის, კონსერვირებული პრომოტორული ელემენტები, ინტრონი – ეგზონის საზღვრები, რნმ-ის სპლაისინგის საიტები, ინიციაციისა და ტერმინაციის კოდონები და პოლიადენილაციის სიგნალი. ცნობილია, რომ თითოეული მათგანის მუტაცია იწვევს β-გლობინის გენის სხვადასხვა მემკვიდრულ პათოლოგიას (იხ. თავი 11).

ტრანსკრიფციის ინიციაცია

β-გლობინის პრომოტორი, სხვა გენთა პრომოტორე-

სურ. 3-6 • ადამიანის მე-11 ქრომოსომის მოკლე მხარზე მდებარე ადამიანის β-გლობინის გენის 5' ბოლოს სტრუქტურა და ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობა. 3'-5'- (*ქვემოთ*) ძაფის ტრანსკრიფცია "სასტარტო" ადგილიდან და β-გლობინის ი-რნმ-ის სინთეზი. სატრანსლაციო წაკითხვის ჩარჩოს განსაზღვრავს AUG საინიციაციო კოდონი (***); მომდევნო კოდონები, რომლებიც განსაზღვრავენ ამინმჟავებს ლურჯი ფერისაა. დანარჩენი ორი ჩარჩო არაა გამოყენებული.

```
          5'....agccacaccctagggttggccaatctactcccaggagcagggagggcaggagccagggctgggcataaaa

          gtcagggcagagccatctattgcttACATTTGCTTCTGACACAACTGTGTTCACTAGCAACCTCAAACAGACACC

ეგზონი 1  ValHisLeuThrProGluGluLysSerAlaValThrAlaLeuTrpGlyLysValAsnValAspGluValGlyGlyGlu
          GTGCACCTGACTCCTGAGGAGAAGTCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGAACGTGGATGAAGTTGGTGGTGAG

          AlaLeuGlyAr-
          GCCCTGGGCAGgttggtatcaaggttacaagacaggtttaaggagaccaatagaaactgggcatgtggagacagagaag

                                                                    -gLeuLeuValValTyr
ინტრონი 1 actcttgggtttctgataggcactgactctctctgcctattggtctattttcccaccctagGCTGCTGGTGGTCTAC

          ProTrpThrGlnArgPhePheGluSerPheGlyAspLeuSerThrProAspAlaValMetGlyAsnProLysValLys
          CCTTGGACCCAGAGGTTCTTTGAGTCCTTTGGGGATCTGTCCACTCCTGATGCTGTTATGGGCAACCCTAAGGTGAAG

ეგზონი 2  AlaHisGlyLysLysValLeuGlyAlaPheSerAspGlyLeuAlaHisLeuAspAsnLeuLysGlyThrPheAlaThr
          GCTCATGGCAAGAAAGTGCTCGGTGCCTTTAGTGATGGCCTGGCTCACCTGGACAACCTCAAGGGCACCTTTGCCACA

          LeuSerGluLeuHisCysAspLysLeuHisValAspProGluAsnPheArg
          CTGAGTGAGCTGCACTGTGACAAGCTGCACGTGGATCCTGAGAACTTCAGGgtgagtctatgggacccttgatgtttt

          ctttccccttcttttctatggttaagttcatgtcataggaagggggagaagtaacagggtacagtttagaatgggaaac

          agacgaatgattgcatcagtgtggaagtctcaggatcgttttagtttcttttatttgctgttcataacaattgttttc

          ttttgtttaattcttgctttctttttttttcttctccgcaatttttactattatacttaatgccttaacattgtgtat

          aacaaaaggaaatatctctgagatacattaagtaacttaaaaaaaaactttacacagtctgcctagtacattactatt
ინტრონი 2
          tggaatatatgtgtgcttatttgcatattcataatgtccctactttattttcttttatttttaattgatacataatca

          ttatacatatttatgggttaaagtgtaatgttttaatatgtgtacacatattgaccaaatcagggtaattttgcatt

          tgtaattttaaaaaatgctttcttcttttaatatactttttgtttatcttatttctaatactttccctaatctcttt

          ctttcagggcaataatgatacaatgtatcatgcctctttgcaccattctaaagaataacagtgataatttctgggtta

          aggcaatagcaatatttctgcatataaatatttctgcatataaattgtaactgatgtaagaggtttcatattgctaa

          tagcagctacaatccagctaccattctgcttttattttatggttgggataaggctggattattctgagtccaagctag

                                                                LeuLeuGlyAsnValLeuValCysValLeuAla
          gccctttgctaatcatgttcatacctcttatcttcctcccacagCTCCTGGGCAACGTGCTGGTCTGTGTGCTGGCC

ეგზონი 3  HisHisPheGlyLysGluPheThrProProValGlnAlaAlaTryGlnLysValValAlaGlyValAlaAsnAlaLeu
          CATCACTTTGGCAAAGAATTCACCCCACCAGTGCAGGCTGCCTATCAGAAAGTGGTGGCTGGTGTGGCTAATGCCCTG

          AlaHisLysTyrHisTer
          GCCCACAAGTATCAC    GCTCGCTTTCTTGCTGTCCAATTTCTATTAAAGGTTCCTTTGTTCCCTAAGTCCAACTAC

          TAAACTGGGGGATATTATGAAGGGCCTTGAGCATCTGGATTCTGCCTAATAAAAAACATTTATTTTCATTGCaatgat

          gtatttaaattatttctgaatattttactaaaaagggaatgtgggaggtcagtgcatttaaaacataaagaaatgatg

          agctgttcaaaccttgggaaaatacactatatcttaaactccatgaaagaaggtgaggctgcaaccagctaatgcaca

          ttggcaacagcccctgatgcctatgccttattcatccctcagaaaaggattcttgtagaggcttga....   3'
```

სურ. 3-7 ▪ ადამიანის β-გლობინის გენის სრული ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობა. ნაჩვენებია გენის 5'–3' ძაფის თანამიმდევრობები. ღია ცისფერ უბნებში დიდი ასოებით აღნიშნავენ ეგზონურ თანმიმდევრობებს, რომლებიც შეესაბამება მომწიფებულ ი-რნმ-ს. პატარა ასოებით აღნიშნულია ინტრონები და ფლანკირებული თანმიმდევრობები. CAT და TATA ბოქსის თანმიმდევრობები 5' ფლანკირების უბანში ნაჩვენებია აგრეთვე რნმ-ის სპლაისინგისათვის მნიშვნელოვანი GT და AG დინუკლეოტიდები ინტრონ-ეგზონის შეერთების ადგილას პოლი-A კუდის მიმაგრებისთვის მნიშვნელოვანი AATAAA. ATG საინიციაციო კოდონი (AUG მ-რნმ-ში) და TAA stop-კოდონი (UAA ი-რნმ-ში) გამოსახულია აგრეთვე ღურჯი ასოებით. β-გლობინის ამინმჟავური თანმიმდევრობა ნაჩვენებია მაკოდირებელი თანამიმდევრობების შემოთ; აქ გამოყენებულია მე-3-1 ცხრილის სამასოიანი აბრევიატურა. (Modified from Lawn RM, Efstratiadis A, O'Connell C, et al: The nucleotide sequence of the human β-globin gene. Cell 21:647-651, 1980.)

ბის მსგავსად, შედგება შედარებით მოკლე ფუნქციური ელემენტებისაგან, რომლებიც, სავარაუდოდ ურთიერთმოქმედებენ ტრანსკრიფციის მარეგულირებელ სპეციფიკურ ცილებთან (ზოგადად მათ **ტრანსკრიფციის ფაქტორებს** უწოდებენ). აღნიშნული ცილები, რომლებიც არეგულირებენ სხვადასხვა გენების, მათ შორის ყლობინის გენების ტრანსკრიფციას, ზღუდავენ გენების ექსპრესიას ერითროციტებში, სადაც ხდება ჰემოგლობინის პროდუცირება. ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი პრომოტორული თანამიმდევრობა არის ადენინითა და თიმინით მდიდარი კონსერვირებული უბანი **"TATA" ბოქსი**, რომელიც ტრანსკრიფციის სასტარტო საიტის წინ მდებარეობს და მისგან 25-30 უუძე წყვილით არის დაცილებული (იხ. სურ. 3-4 და 3-7). როგორც ირკვევა, "TATA" ბოქსი მნიშვნელოვანია ტრანსკრიფციის სასტარტო ადგილის განსაზღვრისას, რაც β-გლობინის გენის შემთხვევაში 50-მდე ფუძე წყვილით არის დაშორებული ტრანსლაციის საინიციაციო საიტიდან (იხ. სურ. 3-6). ამრიგად, აღნიშნულ გენში 50-მდე ფუძე წყვილის მიმდევრობა ტრანსკრიბირდება, მაგრამ მისი ტრანსლაცია არ ხდება. სხვა გენებში ასეთი 5' ტრანსკრიბირებული, მაგრამ არატრანსლირებული უბანი (მას 5'UTR-ს უწოდებენ) შეიძლება ჯაცილებით გრძელი იყოს და მასში ჩართული იყოს ერთი ან რამდენიმე ინტრონი. კიდევ ერთი კონსერვირებული და არანაკლებ მნიშვნელოვანი თანამიმდევრობაა ე.წ. "CAT" ბოქსი (CCAAT), რომელიც ტრანსკრიფციის დაწყების ადგილიდან რამდენიმე ათეული უუძეთა წყვილით არის დაშორებული (იხ. სურ. 3-7). როგორც სპონტანური, ისე ექსპერიმენტულად ინდუცირებული მუტაცია ამ მიმდევრობის რომელიმე ელემენტში ან რომელიმე რეგულატორულ მიმდევრობაში, იწვევს ტრანსკრიფციის დონის მკვეთრ დაქვეითებას, რაც გენის ნორმალურ ექსპრესიაში ამ ელემენტთა განსაკუთრებულ როლზე მიანიშნებს. აღნიშნული რეგულატორული ელემენტების მრავალი მუტაცია იქნა იდენტიფიცირებული β-თალასემიით დაავადებულ პაციენტებში (იხ. თავი 11).

ყველა გენის პრომოტორი არ შეიცავს ზემოაღნიშნულ ორ სპეციფიკურ თანამიმდევრობას. გენები, რომლებიც უმრავლეს (ან ყველა) ქსოვილში განუწყვეტლივ ექსპრესირებენ, ხშირად მოკლებული არიან "CAT" და "TATA" ბოქსებს, რაც უფრო ტიპურია ქსოვილსპეციფიკური გენებისათვის (მათ "საოჯახო მეურნეობის" გენებს – "housekeeping genes" უწოდებენ). ბევრი ასეთი გენის პრომოტორი დიდი ოდენობით შეიცავს ციტოზინს და გუანინს (იხ. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნის გენის პრომოტორი მე-3-4 სურათზე). CG-მდიდარი პრომოტორები ხშირად ლოკალიზებულია გენომის უბნებში, რომლებსაც **CG (ან CpG) კუნძულები** ეწოდება 5' – CG – 3' – დინუკლეოტიდის უჩვეულოდ მაღალი შემცველობის გამო, რაც მკაფიოდ გამოკვეთს მათ AT-თი მდიდარი ქრომოსომული "ფონიდან". ფიქრობენ, რომ აღნიშნულ პრომოტორებში გამოვლენილი ზოგიერთი ასეთი CG-მდიდარი თანამიმდევრობის ელემენტები სპეციფიკური ტრასკრიფციის ფაქტორების დამაკავშირებელ საიტებს წარმოადგენენ. არანაკლებ მნიშვნელოვანია CpG კუნძულებიც, ვინაიდან ისინი არიან დნმ-ის მოდიფიკაციის სამიზნეები, კერძოდ, ციტოზინში შემავალ ერთ-ერთ ნახშირბადს ემატება მეთილის ჯგუფი (იხ. სურ. 2-2). CpG კუნძულებზე დნმ-ის ინტენსიური მეთილირება, ჩვეულებრივ, დაკავშირებულია გენის ტრანსკრიფციის რეპრესიასთან. გენის ინაქტივაციის ამგვარი ფორმა გვხვდება მრავალი სიმსივნის შემთხვევაში (იხ. თავი 16) და დამახასიათებელია განვითარების რეგულატორული პროცესებისათვის, მათ შორის გენომური იმპრინტინგის და X-ქრომოსომის ინაქტივაციისათვის (იხ. თავები 5 და 6).

გარდა იმ მიმდევრობებისა, რომლებიც პრომოტორს შეადგენენ, არსებობს თანამიმდევრობათა ისეთი ელემენტები, რომლებსაც საგრძნობლად შეუძლიათ შეცვალონ ტრანსკრიფციის ეფექტიანობა. ამ "გამააქტივებელ" თანამიმდევრობებიდან ყველაზე უკეთ შესწავლილია **ენჰანსერები**. ისინი განაპირობებენ პროცესის დაწყებას და ხანდახან რამდენიმე კბ-ით არიან დაშორებული "ასამუშავებელი" გენიდან. პრომოტორებისაგან განსხვავებით, მათი მოქმედების ეფექტი არ არის დამოკიდებული არც მდებარეობაზე და არც ორიენტაციაზე: ისინი შეიძლება ლოკალიზებული იყოს ტრანსკრიფციის სასტარტო წერტილიდან 5' ან 3' მხარეს. ენჰანსერების მოქმედებით იწყება ქსოვილსპეციფიკური გენების გააქტიურება – ისინი ერთვებიან ქსოვილთა დიფერენციირების პროცესებში. ენჰანსერის ელემენტები ფუნქციონირებენ მხოლოდ გარკვეული ტიპის უჯრედებში და, როგორც ირკვევა, ერთ ან რამდენიმე ტრანსკრიფციულ ფაქტორთან ერთად განსაზღვრავენ ქსოვილსპეციფიკურობას და/ან მრავალი გენის ექსპრესიის ხარისხს. ენჰანსერები მოქმედებენ მხოლოდ ზოგიერთი ტიპის უჯრედებში. β-გლობინის გენის შემთხვევაში, თვით გენში და მის ფლანკირებულ უბანშიც გვხვდება რამდენიმე ქსოვილსპეციფიკური ენჰანსერი. ენჰანსერების ურთიერთმოქმედება გარკვეულ ცილებთან ხელს უწყობს ტრანსკრიფციის დონის გაზრდას.

განვითარების პროცესში β-გლობინის გენის ნორმალური ექსპრესია საჭიროებს ე.წ. **ლოკუსის კონტროლის რეგიონის (LCR-ის)** არსებობას, რომელიც შედარებით დამორებულია β-გლობინის გენიდან და ლოკალიზებულია ε-გლობინის გენის წინ, (სურ. 3-2). **LCR** აუცილებელია ქრომატინის ისეთ მდგომარეობაში მოსაყვანად, რაც ექსპრესიის მაღალი დონის უზრუნველსაყოფად არის საჭირო. შესაბამისად, მუტაცია, რომელიც გამოიწვევს ენჰანსერის ან LCR-ის თანამიმდევრობების დელეციას, ხელს უშლის ან სრულიად აჩერებს β-გლობინის გენის ექსპრესიას (იხ. თავი 11).

რნმ-სპლაისინგი

β-გლობინის გენის პირველადი რნმ-ტრანსკრიფტი შეიცავს ორ, დაახლოებით 100 და 850 ფუძეთა წყვილის სიგრძის ეგზონს. ფუნქციური თვალსაზრისით სრულყოფილი ი-რნმ-ის მისაღებად საჭიროა β-გლობინის ეგზონების სპლაისინგი. ეს პროცესი, ჩვეულებრივ, უდიდესი სიზუსტითა და მაღალეფექტურობით გამოირჩევა; იმისათვის, რათა წარმოიქმნას ფუნქციურად აქტიური ი-რნმ, საჭიროა, რომ β-გლობინის ტრანსკრიპტების, სულ მცირე, 95% სათანადოდ იყოს ურთიერთდაკავშირებული. შეერთების პროცესის სიზუსტეზე პასუხისმგებელია ინტრონების ორივე მხარეს (3' და 5' დაბოლოებებზე) არსებული დნმ-ის სპეციფიკური თანამიმდევრობები. 5'-ის თანამიმდევრობა 9 ნუკლეოტიდისაგან შედგება, რომელთაგან

ორი (ინტრონში, სპლაისინგის საიტის მიჯნაზე მდებარე GT-დინუკლეოტიდი [GU რნმ-ის ტრანსკრიპტში]) ფაქტობრივად უცვლელი სახით გვხვდება სხვადასხვა გენის სპლაის-საიტებში (იხ. მე-3-7). 3'-თანამიმდევრობა კი ათამდე ნუკლეოტიდისაგან შედგება, რომელთაგან ასევე ორი, AG, უშუალოდ 5' ინტრონ/ეგზონის საზღვარზე მდებარეობს და აუცილებელია ნორმალური სპლაისინგისათვის. შეერთების საიტები, თავის მხრივ, არ არის დამოკიდებული ინდივიდუალური ი-რნმ-ის წაკითხვის ჩარჩოზე. რიგ შემთხვევაში ინტრონი "ხლეჩს" სპეციფიკურ კოდონს, როგორც ეს β გლობინის გენის I ინტრონის შემთხვევაშიც გვხვდება (იხ. სურ. 3-7).

დიდია რნმ-ის სპლაისინგის სამედიცინო მნიშვნელობა, რაც იმ ფაქტიდანაც ჩანს, რომ, როგორც ირკვევა, მუტაცია ინტრონ-ეგზონის საზღვრის მიმდებარე კონსერვირებულ თანამიმდევრობებში აფერხებს სპლაისინგის პროცესს, რაც, თავის მხრივ, ამცირებს β-გლობინის მომწიფებული ი-რნმ-ის მოცულობას. შეერთების საიტებთან დაკავშირებულ მოგიერთ მუტაციას, რომელიც β-თალასემიით დაავადებულებში გვხვდება, დეტალურად მე-11 თავში განვიხილავთ.

ალტერნატული სპლაისინგი

როგორც ზემოთ უკვე განვიხილეთ, პირველადი რნმ-ის ტრანსკრიპტიდან ინტრონების ამოჭრის შემდეგ, რაც რნმ-სპლაისინგის მექანიზმით ხორციელდება, დარჩენილი ეგზონები ერთმანეთს "გადაებმებიან" და წარმოქმნიან მომწიფებულ რნმ-ის მოლეკულას. ბევრი გენის პირველადი ტრანსკრიპტი მრავლობითი ალტერნატული სპლაისინგის გზებიდან ერთ-ერთს დაადგება, რაც, საბოლოო ჯამში იწვევს მრავლობით მონათესავე, მაგრამ განსხვავებული ი-რნმ-ის სინთეზს. თითოეული მათგანი შემდეგ განიცდის ტრასლაციას და წარმოქმნის განსხვავებულ ცილოვან პროდუქტებს (იხ. სურ. 3-1). ადამიანის გენების, სულ მცირე, ერთი მესამედი განიცდის ალტერნატულ სპლაისინგს და, როგორც გამოთვლები გვიჩვენებს, ადამიანის გენომის თითოეულ გენზე შეიძლება მოდიოდეს ორი ან სამი ალტერნატული ტრანსკრიპტი. აქედან გამომდინარე, ადამიანის გენომში შემავალი ინფორმაცია გაცილებით აღემატება ადამიანის 25 000 გენში წარმოდგენილი ინფორმაციის მოცულობას. მოვიყვანთ ერთ ძალზე შთამბეჭდავ მაგალითს – კალციუმის არხის მაკოდირებელი გენის მუტაციას, რომელიც ეპილეფსიის მემკვიდრული ფორმის სახით ვლინდება. გენს აქვს 35 ეგზონი და რვა მათგანი განიცდის ალტერნატიულ სპლაისინგს. 500-ზე მეტი ი-რნმ-ის წარმოქმნა არის შესაძლებელი ამ ერთი გენიდან და ყოველი მათგანი შეიძლება კოდირებდეს განსხვავებული ფუნქციური თვისებების მქონე კალციუმის არხებს.

პოლიადენილაცია

β-გლობინის მომწიფებული ი-რნმ 3'-არაგარანსლირებული თანამიმდევრობების (3'UTR) დაახლოებით 130 ფუძეთა წყვილით წარმოდგენილ უბანს მოიცავს, რომელიც ტერმინაციის კოდონსა და „პოლი-A"-ს კუდს შორის მდებარეობს (იხ. სურ. 3-7). სხვა გენების მსგავსად, ი-რნმ-ის 3' ბოლოს მოწყვეტა და „პოლი-A"-ს კუდის დამატება აქაც, ნაწილობრივ მაინც, AAUAAA თანამიმდევრობით კონტროლდება. ეს უკანასკნელი პოლიადენილაციის უბნის წინ მდებარეობს და 20 ფუძეთა წყვილითაა მისგან დაცილებული. β-თალასემიან ავადმყოფებში გვხვდება პოლიადენილაციის სიგნალის მუტაცია (რომელიც მსგავსია α-გლობინის გენის შესაბამისი პოლიადენილაციის სიგნალის მუტაციისა α-თალასემიის შემთხვევაში), რაც 3' დაბოლოების სწორად გაწყვეტის და სათანადო პოლიადენილაციის პროცესში აღნიშნული სიგნალის განსაკუთრებულ მნიშვნელობაზე მიუთითებს (იხ. თავი 11). ზოგიერთი გენის 3' არაგარანსლირებადი უბანი შეიძლება ძალიან გრძელი იყოს, რამდენიმე კილობასიც კი. სხვა გენებს პოლიადენილაციის რამდენიმე ალტერნატული საიტი აქვთ და ეს საიტები განსხვავებულად მოქმედებს ი-რნმ-ის სტაბილურობის ხარისხზე.

❍ გენის რეგულაცია და გენომის აქტივობის ცვლილებები

გენის ექსპრესიის ცვლილებების შემთხვევათა უმეტესობა მიიღწევა ტრანსკრიფციის დონის ცვლილებებით, ალტერნატული სპლაისინგით ან პოსტ-ტრანსლაციური მოდიფიკაციით. მოცემული გენის აქტივაცია ან რეპრესია გარკვეულ ქსოვილში ან განვითარების პროცესის გარკვეულ მომენტში გულისხმობს ცვლილებებს ტრანსკრიფციის კონტროლში, რომლებიც სპეციფიკური ტრანსკრიფციული ფაქტორების და გენის მარეგულირებელი მექანიზმის კომბინაციებით გამოიწვევა განვითარების, სივრცული ან გარემო სიგნალების საპასუხოდ. ასეთ შემთხვევებში გენომი თავისთავად არ იცვლება; ადგილი აქვს მხოლოდ გენების რეგულაციის, მაგრამ არა სტრუქტურის დინამიურ ცვლილებებს.

მიუხედავად ზემოაღნიშნულისა, არსებობს გენომის აქტივობის ცვლილების ბევრი მნიშვნელოვანი მაგალითი, სადაც გენები *თავად* იცვლებიან გენომის ფიზიკური რეკონსტრუირების შედეგად და სპეციფიკურ უჯრედულ ხაზებში სომატური მუტაციების მომატებული სიხშირის გამო.

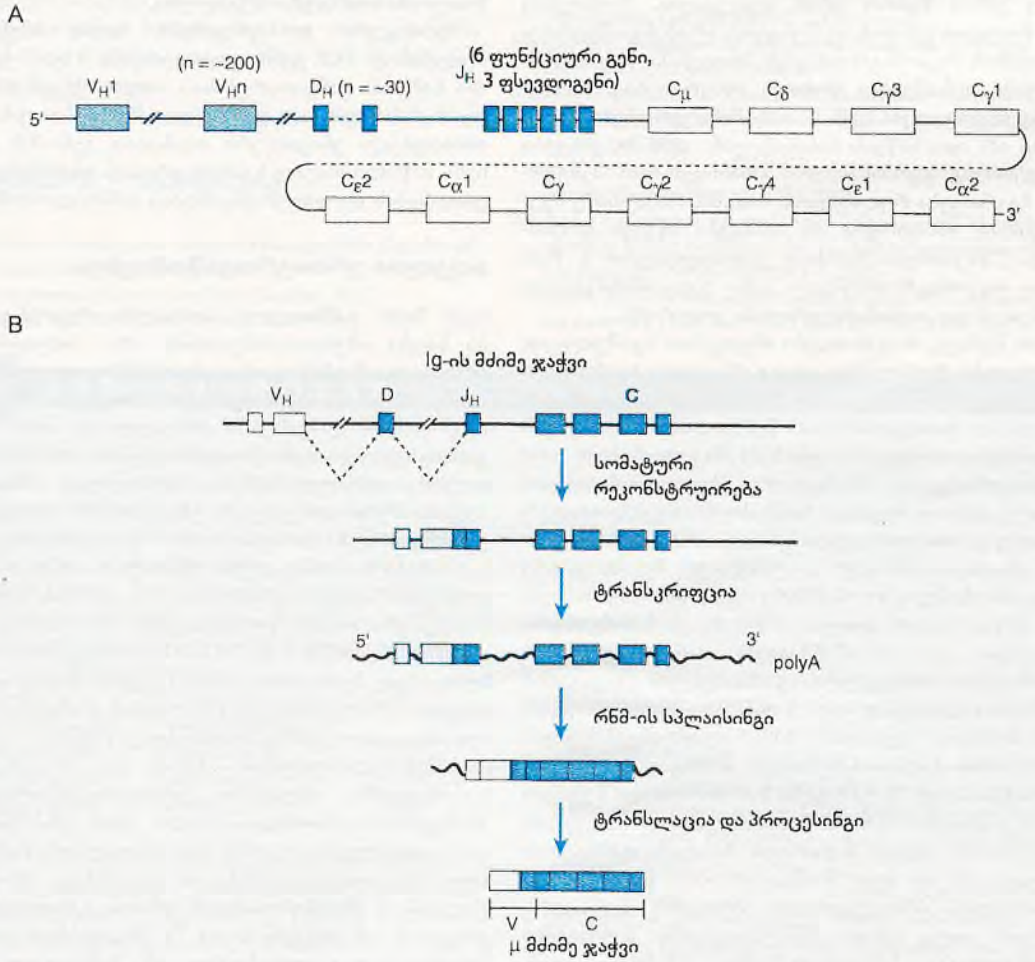
იმუნოგლობულინები და T უჯრედების მრავალფეროვნება

ანტისხეულები იმუნოგლობულინებია, რომლებიც უცხო ანტიგენით სტიმულაციის საპასუხოდ გამომუშავდება. ანტისხეული ამოიცნობს ანტიგენს, უკავშირდება მას და "ეხმარება" ელიმინაციაში. HLA-სთან ასოცირებული დაავადების შემთხვევაში და უცხო ანტიგენის საპასუხო რეაქციებში იმუნოგლობულინები იმუნური სისტემის მედიატორის როლს ასრულებენ. ზემოაღნიშნულის მიუხედავად, იმუნოგლობულინების უმთავრესი დანიშნულება, გენეტიკური თვალსაზრისით, მათი უნიკალური თვისებით – **სომატური რეკონსტრუირების** უნარით განისაზღვრება, კერძოდ, ლიმფოციტების წინამორბედ უჯრედებში ხდება დნმ-ის თანმიმდევრობათა ამოჭრა და სხვა ადგილზე ჩასმა, რაც იწვევს სომატურ უჯრედებში გენების ხელახლა აწყობას და განაპირობებს მათ მრავალფეროვნებას.

გამოთვლილია, რომ თითოეულ ადამიანს შეუძლია წარმოქმნას 10^{11}-მდე განსხვავებული ანტისხეული, გენომი კი მხოლოდ დნმ-ის 6 მილიარდი წყვილი აზოტოვანი ფუძისაგან შედგება. ასეთი, ერთი შეხედვით, შეუსაბამობა უნიკალური პროცესით აიხსნება, რომლის მიხედვით, ანტისხეულებს შედარებით მცირერიცხოვანი საწყისი გენები კოდირებენ, რომლებიც B-უჯრედების განვითარების პროცესში განიცდიან სომატურ რეკონსტრუირებას და სომატურ მუტაციებს, რაც ანტისხეულების მრავალფეროვნებას და მრავალრიცხოვნობას განაპირობებს.

იმუნოგლობულინის მოლეკულა ოთხი პოლიპეპტიდური ჯაჭვისაგან შედგება: ორი იდენტური მძიმე (H) და ორი იდენტური მსუბუქი (L) ჯაჭვისაგან, რომლებიც ერთმანეთს ჯაჭვთაშორისი დისულფიდური ბმებით უკავშირდება (სურ. 3-8). ცილა იმუნოგლობულინის ცალკეული H და L ჯაჭვები ორი სეგმენტისაგან შედგება – კონსტანტური (C) და ვარიაბელური (V) რეგიონებისაგან. კონსტანტური უბანი განსაზღვრავს თუ რომელ კლასს მიეკუთვნება იმუნოგლობულინის მოლეკულა (M,G,A,E, ან D) და მისი ამინმჟავური თანამიმდევრობა შედარებით შენარჩუნებულია ერთ და იმავე კლასის იმუნოგლობულინებში. საპირისპიროდ ამისა, V უბანი ანტისხეულებს შორის დიდი ვარიაბელობით ხასიათდება. H და L ჯაჭვების V უბნები წარმოქმნიან ანტიგენთან დაკავშირების საიტებს და ანტისხეულების სპეციფიკურობას განაპირობებენ.

უნდა აღინიშნოს, რომ ადამიანის გენომში არ გვხვდება ცალ-ცალკე იმუნოგლობულინის H და L ჯაჭვის შესაბამისი "სრულყოფილი" გენები. ნაცვლად ამისა, ყოველი H და L ჯაჭვი კოდირდება მრავალობითი გენებით, რომლებიც *გერმინაციულ* დნმ-ში ერთმანეთისაგან ასობით კილობასითაა დაცილებული. მაგალითად, H ჯაჭვის V უბანი სამი დომენისაგან შედგება: V, D და J სეგმენტებისაგან (იხ. სურ. 3-8). ერთი ქრომოსომის გასწვრივ H ჯაჭვის ლოკუსში ლოკალიზებულია V უბნის 200-ზე მეტი სხვადასხვა (მათ შორის ფსევდოგენების მსგავსი) გენი, დაახლოებით 30 D-სეგმენტის და 9 – J სეგმენტის გენი, რომლებსაც მოსდევს სხვადასხვა კონსტანტური სეგმენტის გენი და თითოეული მათგანი იმუნოგლობულინს შეესაბამება. მთლიანობაში, იმუნოგლობულინის გენების H ჯაჭვის თითოეული კლასტერი, ისევე როგორც L ჯაჭვი მრავალ მილიონ ფუძეთა წყვილს მოიცავს.



სურ. 3-8 ▪ იმუნოგლობულინის გენის ორგანიზაცია და სომატური რეკონსტრუირება ფუნქციური გენის მისაღებად. A, მძიმე ჯაჭვის ლოკუსის ორგანიზაცია მე-14 ქრომოსომაში გერმინაციული უჯრედის გენომურ დნმ-ში, სადაც მრავალი V, D და J სეგმენტები არის განაწილებული უბნის გასწვრივ სხვადასხვა კონსტანტურ (C) გენებთან ერთად. B, მძიმე ჯაჭვის გენების რეკონსტრუირება ანტისხეულების ჩამოყალიბების პროცესში. (Modified from Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Cellular and Molecular Immunology, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.)

ანტისხეულის მწარმოებელი უჯრედების დიფერენცირების პროცესში (მაგრამ არცერთ სხვა უჯრედულ ხაზში), იმუნოგლობულინის ლოკუსებში არსებული დნმ საჭიროებს რეკონსტრუირებას, რომ წარმოქმნას ფუნქციური H და L ჯაჭვები. H ჯაჭვის ლოკუსისთვის იქმნება დასრულებული ვარიაბელური უბნის გენი, რისთვისაც ჯერ უნდა მოხდეს ორძაფიანი დნმ-ის გაწყვეტა და დნმ-ის თავისუფალი ბოლოების შეერთება. ამას მოჰყვება ერთ-ერთი – V სეგმენტის მიერ პოზიციის შეცვლა – წანაცვლება ერთ-ერთი მიმდებარე D უბნისაკენ, რაც თავის მხრივ, უკავშირდება შუამდებარე გენომური დნმ-ის დელეციის მატარებელ ერთ-ერთ J უბანს. ეს გადაადგილებული სეგმენტი შემდეგ ტრანსკრიბირდება, ხოლო ახლად ფორმირებული VDJ ეგზონების შერწყმულ უბნებს შორის არსებული ინტრონული თანამიმდევრობები და C – სეგმენტები ჩვეულებრივ, რნმ-სპლაისინგის გზით მოცილდება. მიიღება მომწიფებული ინფორმაციული რნმ, რომელიც ტრანსლირდება და წარმოქმნის სპეციფიკურ H ჯაჭვს. მსუბუქი L ჯაჭვი ტრანსკრიფციამდე განიცდის დნმ-ის რეკონსტრუირების მსგავსს პროცესს.

ანტისხეულების მრავალფეროვნების გამოწვევის კიდევ ერთი წყარო არის დელეციები, რომლებიც გამოწვეულია გენების სეგმენტების არაზუსტი შეერთებით დნმ-ის რეკონსტრუირების პროცესში. შეერთების საიტებში დასაშვებია მოხდეს ინსერციებიც, როდესაც ნუკლეოტიდები (ე.წ. N-თანამიმდევრობები, რომლებიც არ იყო საწყის ჩანასახოვან დნმ-ში, ემატება მას ფერმენტ ტერმინალური ტრანსფერაზას შეშვეობით) ჩაერთვება რელიგაციის საიტში. რამდენიმე ნუკლეოტიდის ამოვარდნა ან ჩამატება იწვევს ფრეიმშიფტს ("წაკითხვის ჩარჩოს გადაადგილებას"), რის გამოც რეკონსტრუირებული გენი უკვე ამინმჟავათა განსხვავებულ თანამიმდევრობას კოდირებს.

მას შემდეგ, რაც მოხდება ანტიგენით სტიმულაცია, B უჯრედები, რომლებსაც აქვთ გარკვეული აფინურობა ანტიგენის მიმართ, სტიმულირდებიან პროლიფერაციისათვის და განიცდიან ხშირ წერტილოვან მუტაციებს რეკონსტრუირებულ VJ ან VDJ მაკოდირებელ თანამიმდევრობებში. სპონტანური მუტაციების ასეთი სიხშირე (ერთი მუტაცია დნმ-ის 10^3 ნუკლეოტიდურ წყვილზე ერთი უჯრედული გაყოფისას) წარმოუდგენლად მაღალია, 100-ჯერ და 1000-ჯერ მეტია, ვიდრე მუტაციის საშუალო სიხშირე გენომის ნებისმიერ სხვა ნაწილში (იხ. თავები 2 და 9). ეს სპონტანური მუტაციები ცვლიან ამინმჟავურ თანამიმდევრობას ანტისხეულის მოლეკულის ვარიაბელურ (ანტიგენის ამომცნობ) დომენში და წარმოადგენენ ერთგვარ "ხმის შემწყობ" მექანიზმს, მიმართულს ანტისხეულის აფინურობის გაუმჯობესებისკენ პოზიტიური უკუკავშირის გზით. თუ B უჯრედში წარმოშობილი მუტაცია ზრდის ანტიგენის მიმართ ანტისხეულის მოლეკულის აფინურობას, ასეთი B-უჯრედი მიიღებს დამატებით სტიმულაციას და მეტი მასშტაბურობით წარმართავს ანტისხეულის პროდუცირების პროცესს. სომატური მუტაცია კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი მექანიზმია ანტისხეულების სპეციფიკურობის ექსპანსიისთვის. ანტისხეულების მრავალფეროვნებას რამდენიმე ფაქტორი განსაზღვრავს. ესენია: H და L ჯაჭვების დაწყვილების სხვადასხვა კომბინაციები; დნმ-ის რეკონსტრუირება სხვადასხვა ჩანასახოვანი V, D და J გენური სეგმენტების ურთიერთშეერთების გზით; ამ VDJ შეერთების დროს დაშვებული უზუსტობა და, ბოლოს, ვარიაბელური უბნის სომატური მუტაციები. ყველა ეს საშუალება მნიშვნელოვანი მექანიზმია, მიმართული ანტისხეულის სპეციფიკურობის სპექტრის კიდევ უფრო გაფართოებისაკენ.

იმუნოგლობულინებისათვის დამახასიათებელი მრავალგვარობის გამომწვევ მექანიზმში იმუნოგლობულინების გენური სუპეროჯახის კიდევ ერთი წევრი – T **უჯრედული რეცეპტორი (TCR)** მონაწილეობს. TCR არის მაღალვარიაბელური ტრანსმემბრანული გლიკოპროტეინი, რომელიც წამყვან როლს ასრულებს ანტიგენის ამოცნობასა და T უჯრედების ფუნქციაში TCR სტრუქტურულად წააგავს იმუნოგლობულინის მოლეკულას; მის თითოეულ ჯაჭვს აქვს როგორც კონსტანტური, ისე ვარიაბელური უბნები, ამასთან, ვარიაბელური უბნები წარმოქმნილია V, D და J სეგმენტების ფართო არჩევანისგან. რაც შეეხება იმუნოგლობულინის გენებს, მრავლობითი ჩანასახოვანი ელემენტების რეკომბინაცია, არასწორი შეერთება და ჯაჭვების სხვადასხვა კომბინაცია იძლევა მასალას TCR გენების ფართო სპექტრისათვის. იმუნოგლობულინებისაგან განსხვავებით, TCR გენებში არ მონაწილეობს სომატური მუტაციები.

სომატური კონსტრუირება ხდება იმუნოგლობულინის და TCR გენის კლასტერებში B და T უჯრედული ხაზების განვითარებისას. ასეთი ქცევა ამ გენთა ოჯახებისათვის და უჯრედული ხაზებისათვის დამახასიათებელი უნიკალური თვისებაა. გენომის დანარჩენი ნაწილი მაღალ სტაბილურობას ინარჩუნებს განვითარების და დიფერენცირების განმავლობაში.

ალელთა ურთიერთგამორიცხვა

ჩვენ მიერ განხილული სომატური რეკონსტრუირება ხდება იმუნოგლობულინის ორი ასლიდან ერთ-ერთში და B ან T უჯრედების TCR – ლოკუსებში. ეს არის **ალელთა ურთიერთგამორიცხვის** მაგალითი. აუტოსომურ ლოკუსებში არსებული ეს ორი ალელი განსხვავებული ზემოქმედების ქვეშაა, რომლის არსი დღემდე აუხსნელი რჩება. მიუხედავად იმისა, რომ აუტოსომური ლოკუსების უმეტესობაში ორივე ასლი ექსპრესირდება. არსებობს სხვა მაგალითებიც, სადაც ვლინდება მონოალელური ექსპრესია. ალელთა ურთიერთგამორიცხვის ექსტრემალური ფორმის მაგალითს OR გენური ოჯახი წარმოადგენს, რომელზეც ზემოთ ვსაუბრობდით (იხ. სურ. 3-2). ამ შემთხვევაში თითოეულ სენსორულ ნეირონში ერთი OR გენის მხოლოდ ერთი ალელი ექსპრესირდება; OR ოჯახის რამდენიმე ასეული სხვა ასლი კი რეპრესირებული რჩება.

იმუნოგლობულინის, TCR-ის და OR ლოკუსების შემთხვევაში, ალელური ურთიერთგამორიცხვისას არჩევანი, თუ რომელი ალელი უნდა ექსპრესირდეს, დამოკიდებული არ არის მის მშობლიურ წარმომავლობაზე; იგივე ითქმის იმ გენებზეც, რომლებიც ქალებში X ქრომოსომასთან ერთად განიცდიან ინაქტივაციას (იხ. თავები 6 და 7), სხვადასხვა უჯრედში შესაძლებელია დედისეული ან მამისეული ასლის ექსპრესირება. ეს განასხვავებს ალელურ ურთიერთგამორიცხვას **გენომური იმპრინტინგისაგან,** რომლის დროს ექსპრესიისათვის ალელის შერჩევა მთლიანად დამოკიდებულია ალელის მშობლიურ წარმომავლობაზე (იხ. თავი 5).

გენის ექსპრესიის ცვალებადობა და მისი კავშირი მედიცინასთან

ადამიანის ქრომოსომებში არსებული 25000-მდე გენის ექსპრესია მოიცავს კომპლექსურ ურთიერთკავშირებს სხვადასხვა დონეზე, რომელიც შეეხება კონტროლს, გენის დოზას (ის ქრომოსომის რეპლიკაციის და სეგრეგაციის მექანიზმებით კონტროლდება) გენის სტრუქტურას და ტრანსკრიფციას, ი-რნმ-ის სტაბილურობას, ტრანსლაციას, ცილის პროცესინგს და ცილის დეგრადაციას. ზოგიერთი გენისათვის ფუნქციური გენის პროდუქტის ოდენობის ფლუქტუაცია განპირობებულია გენის სტრუქტურის მემკვიდრეული სახეცვლილებით ან ცვლილებებით, რომლებსაც აწვევს არაგენეტიკური ფაქტორები, მათ შორის, კვების დიეტა და გარემო, თუმცა მათი გავლენა ნაკლებშიშველოვანია. სხვა გენებისათვის ექსპრესიის ხარისხის ცვლილებას მოსდევს სერიოზული კლინიკური შედეგები, რომელიც ასახავს ამ გენის პროდუქტების მონაწილეობას გარკვეულ ბიოლოგიურ მექანიზმებში. ქრომოსომებისა და გენების სტრუქტურის და ფუნქციის მემკვიდრეული ცვალებადობის ბუნება და მისი გავლენა სპეციფიკური ნიშნის ექსპრესიაზე ძალზე მნიშვნელოვანია სამედიცინო და მოლეკულური გენეტიკისათვის. უფრო დეტალურად მათ მომდევნო თავებში განვიხილავთ.

ძირითადი ლიტერატურა

Alberts B, Bray D, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, 4th ed. New York, Garland Publishing, 2002.

Brown TA: Genomes, 3rd ed. New York, Garland, 2007.

Lewin B: Genes VIII. New York, Prentice Hall, 2003.

Strachan T, Read A: Human Molecular Genetics, 3rd ed. New York, Garland Publishing, 2003.

სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ

Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Cellular and Molecular Immunology, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.

Bartel DP: MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell 116:281-297, 2004.

Berg P: Dissections and reconstructions of genes and chromosomes [Nobel Prize lecture]. Science 213:296-303, 1981.

International Human Genome Sequencing Consortium: The human genome: sequencing and initial analysis. Nature 409:860-921, 2001.

International Human Genome Sequencing Consortium: Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature 431:931-945, 2004.

Matlin AJ, Clark F, Smith CW: Understanding alternative splicing: towards a cellular code. Nat Rev Mol Cell Biol 6:386-398, 2005.

Mostoslavsky R, Alt FW, Rajewsky K: The lingering enigma of the allelic exclusion mechanism. Cell 118:539-544, 2004.

Proudfoot NJ, Furger A, Dye MJ: Integrating mRNA processing with transcription. Cell 108:501-512, 2002.

Shykind BM: Regulation of odorant receptors: one allele at a time. Hum Mol Genet 14:R33-R39, 2005.

Stamatoyannopoulos G: Control of globin gene expression during development and erythroid differentiation. Exp Hematol 33:259-271, 2005.

Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al: The sequence of the human genome. Science 291:1304-1351, 2001.

Xie X, Lu J, Kulbokas EJ, et al: Systematic discovery of regulatory motifs in human promoters and 3' UTRs by comparison of several mammals. Nature 434:338-345, 2005.

Young JM, Trask BJ: The sense of smell: genomics of vertebrate odorant receptors. Hum Mol Genet 11:1153-1160, 2002.

სავარჯიშოები

1. ქვემოჩამოთვლილი ამინმჟავების თანამიმდევრობები შეადგენს ცილის ნაწილს. მოცემულია მათი ნორმალური თანამიმდევრობა და ოთხი მუტანტური ფორმა. ისარგებლეთ ცხრილი 3-1-ით და განსაზღვრეთ ნორმალური გენის შესაბამისი უბნის ორძაფიანი თანამიმდევრობა. რომელ ჯაჭვს "კითხულობს" რნმ-პოლიმერაზა? როგორი იქნება მიღებული ი-რნმ-ის თანამიმდევრობა? როგორი სახის მუტაციას განიცდის თითოეული მუტანტური ცილა?

ნორმალური	-lys-arg-his-his-tyr-leu-
1-ელი მუტანტური	-lys-arg-his-his-cys-leu-
მე-2 მუტანტური	-lys-arg-ile-ile-ile-
მე-3 მუტანტური	-lys-glu-thr-ser-leu-ser-
მე-4 მუტანტური	-asn-tyr-leu-

2. ქვემოთ ჩამოთვლილი ცნებები იერარქიული ფორმით არის დაკავშირებული ერთმანეთთან: ქრომოსომა, ფუძეთა წყვილი, ნუკლეოსომა, კბ წყვილი, ინტრონი, გენი, ეგზონი, ქრომატინი, კოდონი, ნუკლეოტიდი, პრომოტორი. როგორია ეს ურთიერთდამოკიდებულება?

3. აღწერეთ, როგორ შეიძლება მუტაციამ თითოეულ ქვემოჩამოთვლილ სტრუქტურაში შეცვალოს ან შეაფერხოს ნორმალური გენის ფუნქცია და გამოიწვიოს დაავადება: პრომოტორში, საინიციაციო კოდონში, ინტრონ-ეგზონის შეერთების სპლაის-საიტებში, დელეციამ მაკოდირებელი თანამიმდევრობის ერთ ფუძე წყვილში, stop-კოდონში?

4. ადამიანის გენომის უმეტესი ნაწილი ისეთი თანამიმდევრობებისაგან შედგება, რომელიც არ ტრანსკრიბირდება და უშუალოდ არ კოდირებს გენურ პროდუქტებს. განსაჯეთ, როგორ შეუძლიათ გენომის ქვემოჩამოთვლილ ელემენტებს გამოიწვიონ ადამიანის დაავადება: ინტრონები, *Alu* ან LINE: განმეორებადი თანამიმდევრობები, ლოკუსის მაკონტროლებელი უბნები, ფსევდოგენები.

5. განასხვავეთ ერთმანეთისგან რნმ-ის სპლაისინგის და სომატური რეკონსტრუირების მექანიზმები და მათი შედეგები.

თავი 4

ადამიანის მოლეკულური გენეტიკის კვლევის იარაღები

თანამედროვე სამედიცინო გენეტიკის ერთ-ერთ უმთავრეს მიზანს წარმოადგენს გენეტიკურ დაავადებათა გამომწვევი მუტაციების დახასიათება, მათი ზეგავლენის შესწავლა ჯანმრთელობაზე და ამ ინფორმაციის გამოყენება დიაგნოზისა და მკურნალობის მეთოდების სრულყოფის მიზნით. ახალი ტექნოლოგიების განვითარების შედეგად შეიქმნა წინაპირობა ნორმალური და დაზიანებული გენების დეტალური ანალიზისათვის, ნორმასა და პათოლოგიაში ათასობით გენის ექსპრესიის შესწავლისათვის, რამაც განაპირობა უდიდესი წარმატებები მოლეკულური გენეტიკის შესწავლის საქმეში. ამ მეთოდების დანერგვამ ხელი შეუწყო მოლეკულური პროცესების შესახებ ჩვენი ცოდნის გაფართოვებას ყველა დონეზე: დაწყებული გენიდან მთლიანი ორგანიზმით დამთავრებული.

წინამდებარე თავი არ არის ე.წ. "სამზარეულო წიგნი" და მიზნად არ ისახავს მოგაწოდოთ გენეტიკური ექსპერიმენტის ჩასატარებელი მზა რეცეპტები ან ლაბორატორიულ-დიაგნოსტიკური მეთოდების ზუსტი აღწერილობა. ჩვენი მიზანია გაგაცნოთ ფუნდამენტური და გამოყენებითი გენეტიკის კვლევის ტექნოლოგიები და მიღწევები. წინამდებარე თავის შინაარსი ავსებს მე-2 და მე-3 თავებში მოცემულ მასალას და ერთგვარ ნიადაგს ამზადებს მომდევნო თავებში მოწოდებული გენეტიკური კონცეფციებისა და მეთოდების უკეთ გასაგებად. მკითხველებს, რომელთაც გავლილი აქვთ ადამიანის მოლეკულური გენეტიკის კურსი ან აქვთ ამ დარგში ლაბორატორიული მუშაობის გარკვეული გამოცდილება, შეუძლიათ მხოლოდ გადახედონ აქ წარმოდგენილ საკითხებს, რადგან ისინი მოწოდებულია ზოგადად და მათი გამოტოვებაც კი არ იმოქმედებს მათ მიერ წიგნის შინაარსის აღქმაზე. ხოლო იმათ, ვისაც მიაჩნია, რომ აქ გადმოცემული მასალის შინაარსი ძალზე მოკლეა, ვურჩევთ ისარგებლონ იმ ძირითადი ლიტერატურით, რომლის საერთო ნუსხას ამ თავის ბოლოში ეთავაზობთ მკითხველს.

❍ ინდივიდუალური დნმ-ის და რნმ-ის თანამიმდევრობათა ანალიზი

მოლეკულური გენეტიკის დარგის მესვეურებს ორი ძირითადი სირთულის დაძლევა უწევთ: (1) ანალიზისათვის აუცილებელია დნმ-ის (ან რნმ-ის) თანამიმდევრობათა დიდი მოცულობები. უჯრედებს ძირითადად აქვთ ერთი გენის მხოლოდ ორი ასლი, ხოლო ზოგიერთი გენი ტრანსკრიბირებს მხოლოდ სპეციფიკურ ქსოვილებში ან მისი ტრანსკრიფცია სხვა უჯრედებში ძალზე უმნიშვნელოა (დასაშვებია ორივე მიზეზის ერთდროული არსებობაც), რის გამოც სინთეზდება ინფორმაციული რნმ-ის (ი-რნმ-ის) მოლეკულების მცირე რიცხვი. (2) ჩვენთვის საინტერესო თანამიმდევრობები გასუფთავებული უნდა იყოს დნმ-ის ან ი-რნმ-ის სხვა მოლეკულებისაგან და უჯრედული მინარევებისაგან. **მოლეკულური კლონირების** და **პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის (PCR)** მეთოდები ტექნოლოგიური რევოლუციური სიახლეებია, რომელთაც შესაძლებელი გახადეს დეტალური ანალიზისათვის საჭირო დნმ-ის ან რნმ-ის მიღება სუფთა ფორმით და სათანადო რაოდენობით (სურ. 4-1). ეს ტექნოლოგიური მიღწევები თავისთავად გულისხმობს სფეციფიკური ტერმინოლოგიის (ე.წ."სამეცნიერო ენერგონის") გამოყენ-ებას (იხ. ჩარჩო, "გენომიკის და მოლეკულური გენეტიკის ტერმინები").

მოლეკულური კლონირება

მოლეკულური კლონირების მიზანია გარკვეული გენის ან დნმ-ის რომელიმე თანამიმდევრობის დიდი რაოდენობით გამოყოფა შემდგომი შესწავლის მიზნით. მოლეკულური კლონირებისათვის საჭიროა დნმ-ის საკვლევი თანამიმდევრობის გადატანა რომელიმე უჯრედიდან მიკროორგანიზმის ერთეულ უჯრედში, რომელსაც შემდეგ გაზრდიან კულტურაში და გამრავლებისას ის საკუთარ დნმ-თან ერთად გადანერგილი დნმ-ის ფრაგმენტსაც რეპროდუცირებს. რადგანაც კოლონიის შემადგენლობაში შემავალი თითოეული ინდივიდუალური მიკროორგანიზმი ერთი საწყისი უჯრედიდან მიიღება და იდენტურ დნმ-ის სეგმენტს შეიცავს, ასეთ კოლონიას **კლონს** უწოდებენ; ხოლო მთლიანად პროცესს, რომლის დროსაც დიდი რაოდენობით იღებენ კვლევისათვის საჭირო თანამიმდევრობებს, მოლეკულური კლონირება ეწოდება (იხ. სურ. 4-1). შემდგომში, დეტალური მოლეკულური ანალიზისათვის ინდიეიდუალური კლონიდან გამოყოფენ სასურველ თანამიმდევრობებს დიდი ოდენობით და სუფთა სახით.

რესტრიქციული ფერმენტები

მოლეკულური კლონირების მეთოდის განვითარებას ხელი შეუწყო 1970-იან წლებში ბაქტერიული

გენომიკის და მოლეკულური გენეტიკის ტერმინები

კლონი: რეკომბინანტული დნმ-ის მოლეკულა, რომელიც შეიცავს გენს ან საკვლევი დნმ-ის თანამიმდევრობას. კლონირება გულისხმობს ასეთი მოლეკულის მიღების პროცესს. გამოყენება: "კლონის გამოყოფა" ან "გენის კლონირება".

კომპლემენტარული დნმ (კ-დნმ – cDNA): სპეციფიკური ფერმენტის დნმ-პოლიმერაზას, იგივე უკუტრანსკრიპტაზას (რომელიც მატრიცად იყენებს ინფორმაციულ რნმ-ს) საშუალებით მიღებული სინთეზური დნმ. ეს ტერმინი გამოიყენება როგორც ერთძაფიანი, ისე ორძაფიანი ასლის აღსანიშნავად. გამოყენება: "კ-დნმ-ის კლონი", "კ-დნმ-ის ბიბლიოთეკა", "კ-დნმ-ის გამოყოფა".

მასპინძელი: ორგანიზმი, რომელიც გამოიყენება რეკომბინანტული დნმ-ის გამოსაყოფად და გასამრავლებლად. ჩვეულებრივ, ამ მიზნით იყენებენ ბაქტერია Escherichia coli-ს ან საფუარას saccharomyces cerevisiae ხაზებს. გამოყენება: "რომელ მასპინძელში მოხდა კლონირება".

ჰიბრიდიზაცია: ორი კომპლემენტარული ერთძაფიანი ნუკლეინის მჟავის მოლეკულებიდან ერთი ორძაფიანი მოლეკულის მიღების პროცესი, რომლის დროსაც ერთძაფიანი მოლეკულები ფუძეთა დაწყვილების წესის მიხედვით წარმოქმნიან ქიმიურ ბმებს (A-T-თან ან U-G-C-თან). გამოყენება: "მოახდინეს ზონდის ჰიბრიდიზაცია გენთან".

ჩანართი: უცხო დნმ-ის ფრაგმენტი, რომელიც კლონირებულია გარკვეულ ვექტორში. გამოყენება: "მინარევებისაგან გაასუფთავეს ჩანართი".

ბიბლიოთეკა: რეკომბინანტი კლონების კოლექცია, მიღებული საკვლევი გენის კ-დნმ-ის ან სხვა დნმ-ის თანამიმდევრობების შემცველი წყაროდან. ბიბლიოთეკა შეიძლება შეიცავდეს საწყისი უჯრედის ქსოვილის ან ქრომოსომის მთლიან დნმ-ს, ან კ-დნმ-ის თანამიმდევრობებს. გამოყენება; "კუნთის კ-დნმ-ის ბიბლიოთეკა", ან "ადამიანის გენომური ბიბლიოთეკა".

ლიგაცია: ფოსფოდიეთერული ბმების ფორმირების პროცესი, რომლის დროსაც ფერმენტი დნმ-ლიგაზა ერთმანეთთან აკავშირებს დნმ-ის ორ ორძაფიან მოლეკულას. გამოყენება: "მოხდა ფრაგმენტების ერთმანეთთან ლიგაცია".

მიკროარეი: მინის, პლასტმასის ან სილიკონისაგან დამზადებულ თხელ დისკზე, რომელსაც ხშირად "ჩიპს" უწოდებენ, მატრიქსის ნაშუშში სათითაოდ აწყვეთებენ მრავალ სხვადასხვა ნუკლეინის მჟავას. არეის იყენებენ სამიზნედ სხვადასხვა ზონდებთან ჰიბრიდიზაციისთვის. ზონდებად იყენებენ: კ-დნმ-ის ან გენომური დნმ-ის კომპლექსურ ნარევს, რომელშიც ზომავენ დიფერენციალურ გენურ ექსპრესიას ან საზღვრავენ დნმ-ის ასლების რიცხვს.

ნოზერნ-ბლოტი: ფილტრი, რომელზეც გელ-ელექტროფორეზის შემდეგ გადააქვთ რნმ, რათა რნმ-ის მოლეკულები დააცილონ ერთმანეთს ზომაში მათი განსხვავების საფუძველზე. სახელწოდება მიენიჭა კომპასის მიმართულების აღმნიშვნელი სიტყვის მიხედვით "საუზერნ-ბლოტის" (იხ. ქვემოთ) ანალოგიით (სიტყვათა თამაში). ნოზერნ-ბლოტინგი არის მოქმედება, რომელიც გამოხატავს აღნიშნული ფილტრის მიღებას და მის ჰიბრიდიზირებას სპეციფიკურ ზონდთან. გამოყენება: "ნოზერნ-ბლოტის ზონდირება", "გამოიყენეს ნოზერნ-ბლოტი".

ოლიგონუკლეოტიდი: ნუკლეინის მჟავის მოკლე ძაფი, რომლის სიგრძე ვარიირებს რამდენიმე ფუძეთა წყვილიდან რამდენიმე ათეულ ფუძე წყვილამდე. ხშირად იღებენ ქიმიური სინთეზის გზით. ზოგჯერ მას მოკლედ "ოლიგოს" უწოდებენ.

პოლიმერამული ჯაჭვური რეაქცია (PCR): პრაიმერების წყვილს შორის ლოკალიზებული დნმ-ის ფრაგმენტის ფერმენტული ამპლიფიკაცია. გამოყენება: "გამოვყავი ფრაგმენტი PCR-მეთოდით".

პრაიმერები (PCR-**სთვის**): ორი ოლიგონუკლეოტიდი, განლაგებული თითო-თითოდ სამიზნე თანამიმდევრობის ორსავე მხარეს ისე, რომ ერთი პრაიმერი კომპლემენტარულია ორძაფიანი დნმ-ის მოლეკულის ერთი ძაფის სეგმენტის, მეორე კი – მეორე ძაფის სეგმენტის. პრაიმერების სპეციფიკური წყვილი გამოიყენება დნმ-ის სინთეზის დასაწყებად PCR-რეაქციაში. გამოყენება: "დაეამზადე პრაიმერები PCR-სთვის".

ზონდი: კლონირებული დნმ-ის ან რნმ-ის მოლეკულა, რომელიც მონიშნულია რადიოაქტიური იზოტოპით ან რომელიმე ტრეისერით. გამოიყენება მოლეკულური ჰიბრიდიზაციის მეთოდით კომპლემენტარული თანამიმდევრობების საიდენტიფიკაციოდ. ზონდირება არის ასეთი მოლეკულის გამოყენება. გამოყენება: "ზ-ულობინის ზონდი" ან "ავადმყოფის დნმ-ის ზონდირება".

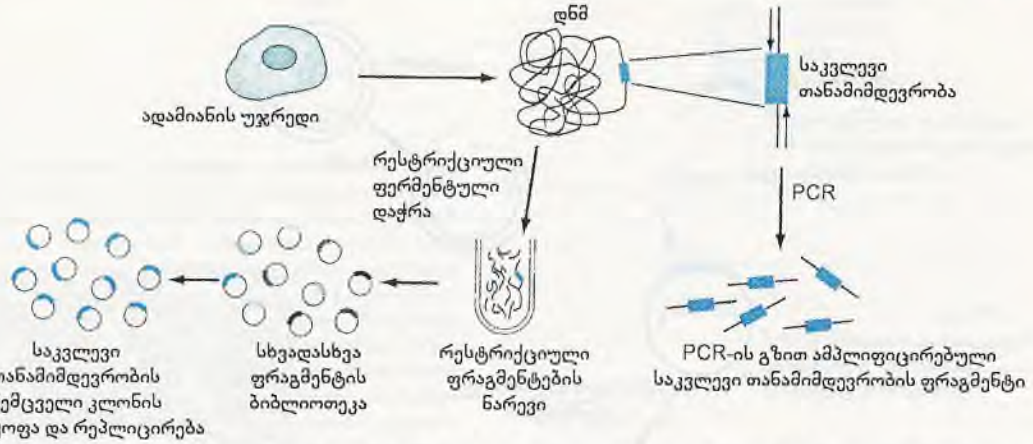
რაოდენობრივი PCR: მეთოდი, რომლითაც განსაზღვრულ დროში ზომავენ PRC-ის რეაქციის დროს შექმნილი PCR-ის პროდუქტის რაოდენობის ზრდას. ზრდის სიჩქარე შეიძლება გამოყენებულ იქნას PCR-ის დაწყების დროს არსებული მატრიცის მოცულობის შესაფასებლად. ხშირად მოიხსენიებენ როგორც qPCR-ს.

რესტრიქციული ენდონუკლეაზები (რესტრიქციის ფერმენტები): ფერმენტები, რომლებიც ამოიცნობენ სპეციფიკური ორძაფიანი დნმ-ის თანამიმდევრობებს და ჭრიან დნმ-ს ამოცნობილ საიტებში ან მის შორიახლოს. გამოყენება: "რესტრიქციის ფერმენტი *EcoRI*".

საუზერნ-ბლოტი: ფილტრი, რომელზეც გადაქვთ დნმ, ჩვეულებრივ, რესტრიქციული ფერმენტული დაჭრის და გელ-ელექტროფორეზის შემდეგ დნმ-ის მოლეკულების ზომის მიხედვით დაცალკევების მიზნით. სახელწოდება მიენიჭა იმ პიროვნების კვარის მიხედვით, რომელმაც განავითარა აღნიშნული მეთოდი. საუზერნ-ბლოტინგს იყენებენ ასეთი ფილტრის წარმოების და სპეციფიკურ ზონდთან მისი ჰიბრიდიზაციის აღსანიშნავად. გამოყენება: "საუზერნ-ბლოტის ზონდირება" ან "ჩაატარეს საუზერნ-ბლოტინგი".

ვექტორი: დნმ-ის მოლეკულა, რომელშიც კლონირებულია საკვლევი გენი ან დნმ-ის ფრაგმენტი. მიღებულ რეკომბინანტულ მოლეკულას შეუძლია რეპლიცირება გარკვეულ მასპინძელში. მაგალითები შეეხება პლაზმიდებს, ბაქტერიოფაგ ლამბდას, კოსმიდებს და საფუვრის ან ბაქტერიის ხელოვნურ ქრომოსომებს. გამოყენება: "კლონირების ვექტორი" ან "კოსმიდის ვექტორი".

ვესტერნ-ბლოტი: ფილტრი, რომელზეც გელ-ელექტროფორეზის შემდეგ გადააქვთ ცილის მოლეკულები, რათა ზომის მიხედვით დააცილონ ისინი ერთმანეთს. სახელწოდება მიენიჭა კომპასის (საუზერს და ვესტერნისაგან განსხვავებული) მიმართულების აღმნიშვნელი სიტყვის მიხედვით (სიტყვათა თამაში). ვესტერნ ბლოტინგი არის ასეთი ფილტრის შექმნა და მისი გამოყენება სპეციფიკური ანტისხეულის მიმართ. გამოყენება: "ვესტერნ-ბლოტის ზონდირება" ან "ჩაატარეს ვესტერნ-ბლოტინგი".



სურ. 4-1 • დნმ-ის გარკვეული თანამიმდევრობის სუფთა სახით და დიდი ოდენობით გამოყოფის ორი ავტომატიზირებული მეთოდი: მოლეკულური კლონირება და ამპლიფიკაცია პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით (PCR).

რესტრიქციული ენდონუკლეაზების (მათ ხშირად რესტრიქციულ ფერმენტებს უწოდებენ) აღმოჩენამ, რომლებიც ამოიცნობენ დნმ-ში სათანადო ორძაფიან უბანს და დნმ-ის ორმაგი სპირალის ორივე ფოსფოდიეთერულ ღერძს ჩაჭრიან ამოცნობილ საიტში ან მის შორიახლოს (იხ. თავი 3). ამოჭრილი უბნები შეიძლება უშუალოდ ერთმანეთის საპირისპიროდ მდებარეობდეს; ასეთ შემთხვევაში დნმ-ის გაჭრილ ძაფებს უქნება "ბლაგვი" ბოლოები; სხვა შემთხვევაში ნაჭდევმა შეიძლება წარმოშვას რამდენიმე ფუძის შემცველი განშტოება, ანუ დაუწყვილებელი შვერილები დნმ-ის ძაფების 5' ან 3' დაბოლოებებზე.

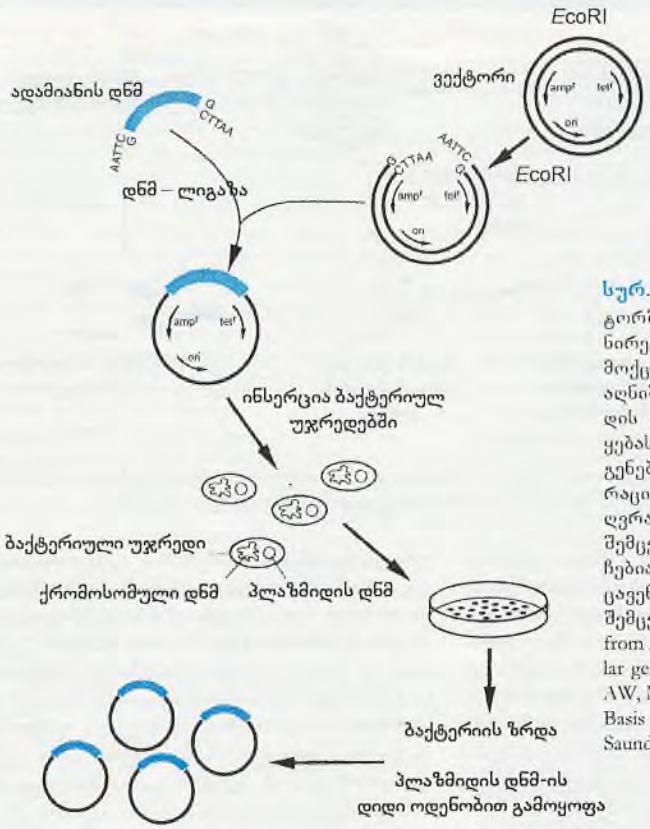
დღესდღეობით გამოყენებულია 3500-ზე მეტი რესტრიქციული ფერმენტი. ისინი ამოიცნობენ და ჭრიან 4-6 ფუძისაგან შედგენილ და უფრო გრძელ ნუკლეოტიდურ თანამიმდევრობებს, რომლებიც **პალინდრომებს** წარმოადგენენ, რაც ნიშნავს, რომ ფუძეების თანამიმდევრობა 5'-3' მიმართულებით წაკითხულ საიტში ერთნაირია დნმ-ის ორივე ძაფში. მაგალითად, რესტრიქციის ფერმენტი *Eco*R1 ამოიცნობს სპეციფიკურ პალინდრომულ, ექვსი ფუძისაგან შედგენილ 5'-GAATTC-3'-ს, სადაც არ უნდა შეხვდეს ის ორძაფიანი დნმ-ის მოლეკულის გასწვრივ (სურ. 4-2). ცილა ჩაჭრის დნმ-ს ამ ადგილას და თითოეულ ძაფის რესტრიქციის შედეგად წარმოიშობა ორი ოთხფუძიანი ფრაგმენტი, რომელთაც ბოლოებზე ექნებათ ერთძაფიანი 5'-AATT-3'-ს შვერილები.

დნმ-ის მოლეკულის დაჭრა სპეციფიკური რესტრიქციული ფერმენტებით გარკვეული ნიშნის მატარებელი და რეპროდუქციის უნარის მქონე ფრაგმენტების ერთგვარი კლასიფიცირების საშუალებას იძლევა, რაც ასახავს სპეციფიკური რესტრიქციის საიტების სიხშირეს და ლოკალიზაციას. რესტრიქციული ფერმენტების ამ თვისებას ორი მთავარი მნიშვნელობა აქვს, რაც არსებითია რეკომბინანტული დნმ-ის ტექნოლოგიისა და სამედიცინო გენეტიკაში მათი გამოყენებისათვის. ერთი მხრივ, გენომური დნმ-ის ნიმუშების დაჭრის შედეგად (მაგალითად, ფერმენტ EcoR1-ით) მიიღება 1 მილიონამდე EcoR1-ფრაგმენტი გენომში მათი ადგილმდებარეობის შესაბამისად. ვინაიდან EcoR1 ჭრის ორძაფიან დნმ-ს ყველა 5'-GAATTC-3' წერტილში, სადაც კი შეხვდება ეს თანამიმდევრობა, და რადგან თუნდაც ერთი ფუძის შეცვლა გასაჭრელ საიტში ხელს უშლის ფერმენტის მიერ მის რესტრიქციას (ფერმენტი ვეღარ ცნობს შეცვლილ საიტს), ეს საშუალებას იძლევა მოხდეს აღნიშნული ექვსნუკლეოტიდიანი თანამიმდევრობების ლოკალიზაციის ანალიზი გენომში მაშინაც კი, როდესაც მათი სიხშირე 1 მილიონს აღწევს. საშუალოდ, ექვსნუკლეოტიდიანი საიტის ამომცნობმა ფერმენტმა ადამიანის დნმ უნდა დაჭრას 4^6 ფუძეთა წყვილის შემცველ ნაწილებად, ანუ ყოველი 4096 ფუძეთა წყვილის შემდეგ. ფაქტობრივად, ასეთი საიტების განლაგება გენომში შემთხვევითი არ არის და ის ასახავს გენომის სხვადასხვა რეგიონის ნუკლეოტიდური შედგენილობისა და თანამიმდევრობების სპეციფიკას. ნაჩვენებია, რომ EcoR1-თვის ფრაგმენტების ზომა ვარიირებს რამდენიმე ნუკლეოტიდური წყვილიდან მილიონზე მეტ ნუკლეოტიდურ წყვილამდე.

EcoR1-ით დაჭრილ ყველა დნმ-ის მოლეკულას აქვს იდენტური ერთძაფიანი წებოვანი ბოლოები, დამოუკიდებლად იმისა, თუ დნმ-ის როგორი თანამიმდევრობა ესაზღვრება EcoR1 საიტს. ამრიგად, დნმ-ის ნებისმიერი ორი მოლეკულა, რომელიც მიიღება EcoR1-ით დაჭრის შედეგად, შეიძლება შეერთდეს in vitro მათი კომპლემენტარული ოთხნუკლეოტიდიანი შვერილების ურთიერთმოქმედების გამო, რასაც მოჰყვება ე.წ. ფერმენტ **დნმ - ლიგაზას** მეშვეობით თითოეულ ძაფზე ფოსფოდიეთერული ღერძის დასრულება. ლიგაციის ეტაპის შედეგად შეიქმნება **რეკომბინანტული** დნმ-ის მოლეკულა, რომლის ბოლოები დნმ-ის სხვადასხვა წყაროდანაა წარმოშობილი (სურ. 4-2). მრავალი რესტრიქციული ფერმენტი, EcoR1-ის მსგავსად, ქმნის მცირე ზომის შვერილებს; როდესაც რესტრიქციული ფერმენტი ჭრის ორივე ძაფს ერთ და იმავე ადგილას და იქმნება ბლაგვი ბოლოები, მაშინ დნმ-ლიგაზას აქვს უნარი შეაერთოს ნებისმიერი რესტრიქციული ფერმენტის მიერ წარმოქმნილი ამგვარი ბლაგვი დაბოლოებები ისე, რომ არსად დატოვოს შვერილები.

ვექტორები

ვექტორი წარმოადგენს დნმ-ის მოლეკულას, რომელსაც აქვს მასპინძელ უჯრედში (ბაქტერიაში ან საფუარა სოკოში) ავტონომიური რეპლიკაციის უნარი. მას სუფთა სახით გამოყოფენ ანალიზისათვის. ადამიანის დნმ-



სურ. 4-2 ▪ პლაზმიდის კლონირების ვექტორში ადამიანის დნმ-ის სეგმენტის კლონირების პროცესი (აღნიშნული სეგმენტი მოქცეულია ორ *Eco*RI საიტს შორის). ori აღნიშნავს ბაქტერიულ უჯრედში პლაზმიდის დნმ-ის რეპლიკაციის პროცესის დაწყებას. amp^r და tet^r აღნიშნავს ბაქტერიულ გენებს, რომლებიც ამპიცილინის და ტეტრაციკლინის მიმართ მდგრადობას განსაზღვრავენ. ბაქტერიების ზრდა ანტიბიოტიკის შემცველ საინკუბაციო ჭურჭელში. გადარჩებიან ისეთი უჯრედები, რომლებიც შეიცავენ კლონირებული ადამიანის ჩანართის შემცველი პლაზმიდის ასლებს. (Modified from Fritsch EF, Wozney JM: Methods of molecular genetics. In Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Majerus PW, Varmus H [eds]: The Molecular Basis of Blood Diseases, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1994.).

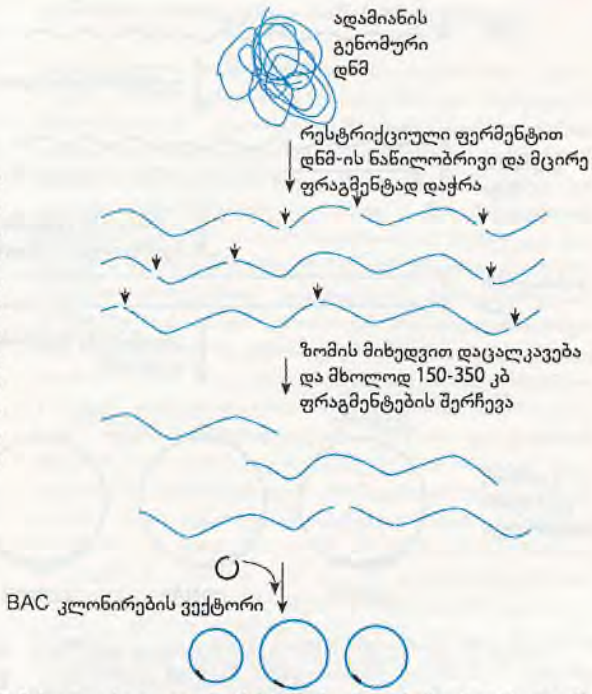
ის ფრაგმენტების კლონირება ვექტორში რესტრიქციული ფერმენტების და დნმ-ლიგაზის გამოყენებით შესაძლებელს ხდის, რომ კლონირებული ფრაგმენტი ვექტორის მოლეკულასთან ერთად გამრავლდეს. აქ მიმართავენ **რეკომბინანტული დნმ-ის ტექნოლოგიას** – ხელოვნური გენეტიკური მანიპულაციების გზით მზადდება ვექტორი, რომელიც არის ადამიანის (ან რომელიმე სახეობის) დნმ-ის ფრაგმენტის და ბაქტერიული (ან სხვა) ვექტორის მოლეკულების კომბინირებული სტრუქტურა, რომელსაც მიკროორგანიზმთა ლაბორატორიულ ხაზებში განუსაზღვრელი დუბლიკაციის (გაორმაგების) უნარი აქვს. სწრაფი რეპლიკაციის უნარის გამო ვექტორი ზოგჯერ განუსაზღვრელი რაოდენობით წარმოიქმნება უჯრედში და საშუალებას იძლევა ჩვენთვის საინტერესო დნმ-ის თანამიმდევრობები მივიღოთ ძალიან დიდი ოდენობით. დღესდღეობით მრავალი ვექტორი გამოიყენება ამ მიზნით და ყოველ მათგანს აქვს თავისი უპირატესობები და ნაკლოვანი მხარეები, რაც ზღუდავს მათი გამოყენების პერსპექტივას; მაგრამ ჩვენ აქ ყურადღებას გავამახვილებთ მხოლოდ ყველაზე ფართოდ გამოყენებულ ვექტორზე – პლაზმიდაზე.

პლაზმიდები

ვექტორად შეიძლება გამოყენებულ იქნეს **პლაზმიდა** – რგოლური ორძაფიანი დნმ-ის მოლეკულა, რომელიც ბაქტერიებსა და საფუვრებში ქრომოსომის გარეთ რეპლიცირდება. ვექტორებად გამოყენებულ პლაზმიდებს იღებენ ბუნებრივად არსებული რგოლური მოლეკულებიდან, რომლებიც პირველად ბაქტერიებში აღმოაჩინეს, რადგან ისინი ანტიბიოტიკის მიმართ მდგრადობის გენებს ატარებენ. აღნიშნული გენები ადვილად შეიძლებოდა გადასცემოდა ერთი ბაქტერიიდან მეორეს და ამ გზით სწრაფად გავრცელებულიყო მიკრობულ პოპულაციაში. სპეციალურად მოლეკულური კლონირებისათვის გამიზნული პლაზმიდები, ჩვეულებრივ, მცირე (რამდენიმე კბ) ზომისაა და შეიცავს რეპლიკაციის საწყის წერტილს (როგორც Escherichia coli-ს, ისე საფუვრის შემთხვევაში), ერთ ან რამდენიმე სელექციურ მარკერს (როგორიცაა ანტიბიოტიკის მიმართ რეზისტენტულობის განმსაზღვრელი გენი) და ერთ ან რამდენიმე რესტრიქციულ საიტს, რომელიც შეიძლება გაიჭრას და გამოყენებულ იქნეს უცხო დნმ-ის მოლეკულებთან ლიგაციისათვის. პლაზმიდის *Eco*R1 საიტში უცხო დნმ-ის კლონირების ძირითადი საფეხურები სქემატურად გამოსახულია მე-4-2 სურათზე. საკვლევი რეკომბინანტული პლაზმიდის შემცველი კოლონიების იდენტიფიკაციას მოჰყვება მათი ინტენსიური ზრდა. შემდეგ გამოყოფენ გასუფთავებული დნმ-ის პლაზმიდას, რომელიც დიდი ოდენობით შეიცავს კლონირებულ ჩანართებს.

ბიბლიოთეკები

ბიბლიოთეკას უწოდებენ ისეთი კლონების კოლექციას, რომლებიც ატარებენ ვექტორის მოლეკულებს, ვექტორებში კი დნმ-ის ფრაგმენტებია ჩართული. დნმ-ის აღნიშნულ ფრაგმენტებს წინასწარ იღებენ ქსოვილის ან უჯრედის მთლიანი დნმ-დან ან რნმ-დან. თუკი კლონების კოლექცია საკმაოდ დიდია, დასაშვებია, რომ ის, თეორიულად მაინც, შეიცავდეს გენომ-



სურ. 4-3 ▪ ბაქტერიის ხელოვნური ქრომოსომის (BAC) ვექტორში ადამიანის გენომიდან გამოყოფილი დნმ-ის "ბიბლიოთეკის" კონსტრუირება. წარმოდგენილია გენომის ერთი და იგივე სეგმენტიდან გამოყოფილი დნმ-ის სამი მოლეკულა, რომლებიც შემთხვევითად არიან დაჭრილი სხვადასხვა უბნებში (*ნაჩვენებია ისრით*) და წარმოქმნიან ურთიერთგადამფარავ ფრაგმენტებს. ყოველი მიღებული BAC კლონი შეიცავს განსხვავებულ, მაგრამ ნაწილობრივ გადამფარავ ადამიანის დნმ-ის ფრაგმენტს. ათობით ათასი ასეთი BAC-ების კოლექცია მთლიანად დაიტევდა ადამიანის გენომის დნმ-ს. BAC-ების საბოლოო კოლექციაში ვექტორი გამოსახულია შავი, ხოლო გენომური დნმ-ის ჩანართები ღურჯი ფერით.

BAC კლონების კოლექცია დიდი ზომის ჩანართებით, რომლებიც შეიცავენ გენომის ერთ და იმავე უბნის ნაწილობრივ გადამფარავ სეგმენტებს

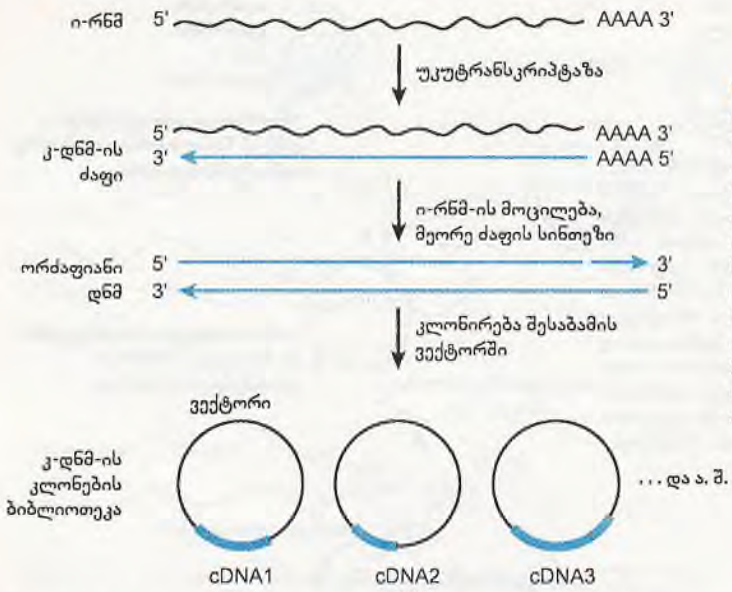
ში არსებულ ყველა თანამიმდევრობას, მათ შორის საწყისი დნმ-ის წყაროსაც. მსურველს შეეძლება ბიბლიოთეკაში ამოიცნოს დნმ-ის საკვლევი ფრაგმენტის შემცველი კლონი მგრძნობიარე სკრინინგის მეთოდების გამოყენებით, რომლებიც მისცემს მას საშუალებას მილიონობით კლონირებული სხვადასხვა ფრაგმენტის შემცველ კოლექციაში, ე.წ. "ბიბლიოთეკაში" აღმოაჩინოს ერთი, მისთვის საინტერესო ფრაგმენტი.

გენომური ბიბლიოთეკები

გენომური დნმ-ის ბიბლიოთეკების ერთ-ერთი ტიპი შეიცავს გენომურ დნმ-ს, მიღებულს შესაბამისი რესტ-რიქციული ფერმენტით, რომელიც დაჭრის დნმ-ს გენომის მაღალი სიხშირით წარმოდგენილ საიტებში, ხოლო ფერმენტის სწორად შერჩეული მოცულობები უზრუნველყოფს ამოცნობილი დნმ-ის ნაწილობრივ დაჭრას მხოლოდ რამდენიმე, შემთხვევით შერჩეულ საიტში (სურ. 4-3). ამის შედეგად მიიღება ვექტორში კლონირებისათვის მოსახერხებელი სიგრძის ურთიერთგადამფარავი დნმ-ის ფრაგმენტების კოლექცია. მაგალითად, ბაქტერიული ხელოვნური ქრომოსომების შექმნის მიზნით ამზადებენ სპეციალურ პლაზმიდას ისე, რომ მიიღებენ რესტრიქციული ფერმენტით ნაწილობრივ დაჭრილი ადამიანის დნმ-ის 100-დან 350-მდე კბ სიგრძის ფრაგმენტებს; შემდეგ ახდენენ ამ ფრაგმენტების ლიგაციას ვექტორში (სურ. 4-3). ადამიანის დნმ-ის დიდი ზომის ფრაგმენტების შემცველი რეკომბინანტული პლაზმიდების ბაქტერიებში შეყვანის შედეგად იქმნება ბიბლიოთეკა, რომელიც ნაწილობრივ გადამფარავი გენომური დნმ-ის სხვადასხვა ფრაგმენტის შემცველი ათასობით კლონისაგან შედგება. ბიბლიოთეკის შენახვა შესაძლებელია მანამდე, სანამ მომავალში მათგან სხვადასხვა გენის გამოყოფის საჭიროება არ შეიქმნება. თუ ბიბლიოთეკა საკმაოდ დიდი ზომისაა, მაშინ გენომის ყოველი სეგმენტი შეიძლება შეიცავდეს ერთ ნაწილობრივ გადამფარავ ფრაგმენტს მაინც.

კომპლემენტარული დნმ-ის (კ-დნმ-ის) ბიბლიოთეკები

ბიბლიოთეკის კიდევ ერთი გავრცელებული სახე, რომელიც გენების მისაღებად გამოიყენება, არის კ-დნმ-ის (cDNA) ბიბლიოთეკა, ი-რნმ-ის პოპულაციის **კომპლემენტარული დნმ**-ის ასლები, რომელიც არსებობს გარკვეულ ქსოვილში. ასეთი კ-დნმ-ის ბიბლიოთეკებს, როგორც კლონირებული გენების წყაროს, ხშირად ერთგვარი უპირატესობა აქვს გენომურ ბიბლიოთეკებთან შედარებით, რადგან: (1) კ-დნმ შეიცავს გენის მხოლოდ ეგზონებს და მაკოდირებელ თანამიმდევრობებს, ანუ თავისუფალია ინტრონებისაგან ან პრომოტორული თანამიმდევრობებისაგან; (2) კ-დნმ-ის ნაკრებები, რომლებიც ერთეული გენის ტრანსკრიფტებს წარმოადგენენ, შეიძლება განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისგან, და (3) წყაროდ ი-რნმ-ის გამოყენება მნიშვნელოვნად ამდიდრებს მოცემული გენიდან წარმოშობილ თანამიმდევრობათა რიგებს სხვადასხვა ქსოვილში სპეციფიკურად ექსპრესირებული ვარიანტებით. მაგალითად, β-გლობინის გენი ადამიანის გენომის ბიბლიოთეკაში მხოლოდ ერთ ცალად არის წარმოდგენილი მილიონობით გენს შორის, მაგრამ ის სისხლის წითელ უჯრედებში მთავარი ი-რნმ ტრანსკრიფტია. აქედან გამომდინარე, კ-დნმ-ის ბიბლიოთეკა კლონების საუკეთესო წყაროა β-გლობინის გენის კ-დნმ-ის გამოსაყოფად. ამის მსგავსად, ღვიძლის ან კუნთის კ-დნმ-ის ბიბლიოთეკა კარგი სარეზერვო წყაროა ისეთი გენებისათვის,



სურ. 4-4 ▪ კ-დნმ-ის ბიბლიოთეკის კონსტრუირება პლაზმიდის ვექტორში. გარკვეული ქსოვილებიდან მიღებული რნმ გადაიწერება დნმ-ად ფერმენტ უკუტრანსკრიპტაზას საშუალებით. უკუტრანსკრიპტაზას დნმ-ის სინთეზის დასაწყებად ესაჭიროება პრაიმერი, როგორიცაა თიმიდინის ნუკლეოტიდებისაგან წარმოქმნილი ოლიგონუკლეოტიდი (ოლიგო-dT); ეს მოკლე ჰომოპოლიმერი ქიმიური ბმით უკავშირდება პოლი-A კუდს ი-რნმ-ის მოლეკულების 3' ბოლოზე, (იხ. თავი 3) აწვდის პრაიმერს უკუტრანსკრიპტაზას, რომელიც, თავის მხრივ იყენებს მას კომპლემენტარული ასლის სინთეზისათვის.

რომლებიც, როგორც ცნობილია, შერჩევითად ექსპრესირებენ აღნიშნულ ქსოვილებში; მაგრამ კ-დნმ შეიცავს მხოლოდ ეგზონებს და არ შეცავს ინტრონებს ან პრომოტორულ თანამიმდევრობებს. ამასთან ერთად, კ-დნმ არ გვაწვდის არანაირ ინფორმაციას ეგზონების ზომაზე ან რაოდენობაზე, არც 5'-3' სპლაის-საიტების მიმდევრობაზე (იხ თავი 3).

კ-დნმ-ის კლონირება ეყრდნობა ფერმენტ უკუტრანსკრიპტაზას, ანუ რნმ-დამოკიდებული დნმ-პოლიმერაზას მოქმედებას, რომელიც რეტროვირუსული წარმოშობისაა და შეუძლია კომპლემენტარული დნმ-ის ძაფის სინთეზი რნმ-მატრიციდან (სურ. 4-4). კ-დნმ-ის ეს ერთძაფიანი სტრუქტურა შემდეგ გამოიყენება მატრიცად დნმ-პოლიმერაზასთვის, რომელიც ერთძაფიან კ-დნმ-ს გარდაქმნის ორძაფიან მოლეკულად რამდენიმე შესაძლო ვარიანტიდან ერთ-ერთი გზით და ხდება მისი ლიგაცია შესაბამის ვექტორთან. ამგვარად იქმნება კ-დნმ-ის ბიბლიოთეკა. ის აერთიანებს ყველა საწყისი ი-რნმ-ის ტრანსკრიფტს, რომელიც ნანახია საწყის უჯრედულ ან ქსოვილურ ტიპში (იხ. სურათი 4-4). კ-დნმ, რომელიც წარმოადგენს ინდივიდუალურ მთლიან ი-რნმ-ს, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, რადგან შეიცავს გენის სრულ მაკოდირებელ თანამიმდევრობას. ზოგიერთი გონივრულად კონსტრუირებული ვექტორი, რომლებსაც **ექსპრესიის ვექტორებს** უწოდებენ, შეიცავს ტრანსკრიფციის და ტრანსლაციის სიგნალებს. აღნიშნული სიგნალები კ-დნმ-ის ინსერციის საიტს ესაზღვრება და ააღვილებს ბაქტერიაში, საფუარაში ან კულტივირებულ უჯრედებში კ-დნმ-ით კოდირებული ცილის ექსპრესიას.

კ-დნმ-ის ათასობით ბიბლიოთეკა, რომლებიც განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე მყოფი მრავალნაირი ქსოვილიდან მზადდება, ძვირფასი რესურსია ი-რნმ-ის ტრანსკრიფტების მრავალრიცხოვანი ერეისთვის გამიზნული კ-დნმ-ს მისაღებად. დიდი ბიბლიოთეკების შექმნა კიდევ უფრო ბრდის იმის შესაძლებლობას, რომ ბიბლიოთეკაში აღმოჩნდება მკვლევარისათვის საინტერესო, თუნდაც ძალზე იშვიათი, ი-რნმ-ის ერთი ნიმუში მაინც.

ბიბლიოთეკების სკრინინგი ნუკლეინის მჟავის ჰიბრიდიზაციის ზონდების გამოყენებით

მას შემდეგ რაც შეიქმნება ბიბლიოთეკა, შემდეგ ეტაპზე უნდა მოხდეს ჩვენთვის საინტერესო თანამიმდევრობის მატარებელი კლონის იდენტიფიკაცია სხვა ფრაგმენტების შემცველ მილიონობით კლონს შორის. საჭირო დნმ-ის ჩანართის მატარებელი კლონის იდენტიფიკაციას **ბიბლიოთეკის სკრინინგი** ეწოდება. ბიბლიოთეკის სკრინინგს ხშირად ახდენენ **ნუკლეინის მჟავას ჰიბრიდიზაციის** მეთოდით. ზოგადად თუ ვიტყვით, ჰიბრიდიზაციის რეაქცია მიმდინარეობს ერთძაფიანი ნუკლეინის მჟავების ურთიერთშერევით გარკვეულ ტემპერატურულ რეჟიმში და მარილთა განსაზღვრული კონცენტრაციის პირობებში, რაც დნმ-ის ძაფებს შორის ფუძეების მხოლოდ სწორ დაწყვილებას უზრუნველყოფს (A-ს T-თან, G-ს C-თან) (იხ. თავი 3). მხოლოდ სწორად დაწყვილებულ ძაფებს შეუძლიათ წარმოქმნან ***ორძაფიანი*** ნუკლეინის მჟავა; ნარევში არაკომპლემენტარულ თანამიმდევრობებს არ შეუძლიათ შექმნან მდგრადი ორმაგსპირალიანი მოლეკულა (სურ. 4-5). ნუკლეინის მჟავების ჰიბრიდიზაცია მოლეკულური ბიოლოგიის ფუნდამენტური კონცეფციაა. ეს მეთოდი გამოიყენება არა მარტო კლონირებული დნმ-ის ბიბლიოთეკის სკრინინგისათვის, არამედ, ზოგადად, უჯრედებსა და ქსოვილებში დნმ-ისა ან რნმ-ის ანალიზისათვის, როგორც ეს აღწერილი იქნება მომდევნო ქვეთავებში.

ნუკლეინის მჟავების ჰიბრიდიზაციის სპეციფიკურობა განპირობებულია ჯაჭვების კომპლემენტარობით, რაც განსაზღვრავს მათი ზონდებად გამოყენების მიზანშეწონილობას. ნუკლეინის მჟავების ნარევში ამოწმებენ ერთი თანამიმდევრობის ("სამიზნის") შესაბამისობას დნმ-ის ან რნმ-ის ფრაგმენტების ცნობილ თანამიმდევრობასთან ("ზონდთან"), რასაც აფასებენ ფუძეთა დაწყვილებით. ზონდს მიბმული აქვს თავისუფალი დაბოლოება (tag), რომელიც წარმოადგენს რადიოაქტიურ ტრეისერს, ჰისტოქიმიური

ნაერთის ან ფლუორესცენტულ საღებავს, რაც შემდგომში ზონდის დეტექციის საშუალებას იძლევა. თუ ზონდი სამიზნის კომპლემენტარულია, მაშინ წარმოიქმნება მტკიცე ორძაფიანი მოლეკულა. სამიზნის თანამიმდევრობის იდენტიფიკაციას საწყისი დნმ-ის ან რნმ-ის ნიმუშში ახდენენ ზონდის ბოლოზე მიბმული თავისუფალი დაბოლოების მეშვეობით, რაც აადვილებს მის შემდგომ დეტექციას ან გამოყოფას.

ზონდის ბოლოზე რადიოაქტიური ტრეისერის მიმაგრების მიზნით, ზონდს მონიშნავენ ფოსფორი-32-ის იზოტოპით (^{32}P), რომლის მაღალენერგეტიკულობა აწვევს რენტგენის ფირის გამეღავნებას. ზონდში ^{32}P-ის შეყვანა შესაძლებელია სხვადასხვა მეთოდით, რის შედეგადაც ^{32}P-ის ჩაენაცვლება ნორმალურ ფოსფორს დნმ-ის ძაფის ფოსფოდიეთერულ ღერძში. ზონდის ბოლოზე შესაძლებელია ფლუორესცენტული საღებავის მიმაგრებაც. ამ მიზნით ზონდის სინთეზისთვის ფენებენ ისეთ ნუკლეოტიდებს, რომლებზეც მიბმულია ფლუორესცენტული საღებავის დაბოლოება (ან შეიძლება საღებავის "კუდის" მიბმა). დღესდღეობით ხელმისაწვდომია მრავალი სახის ფლუორესცენტული საღებავი. ყოველი საღებავი "აიგზნება" სინათლის სპეციფიკური ტალღის სიგრძით და შემდეგ გამოსცემს ისეთი ტალღის სიგრძის სინათლეს, რომელიც ამ კონკრეტული საღებავისთვისაა დამახასიათებელი. ციფრული ფოტოგრაფია მგრძნობიარეა ზონდის მიერ გამოცემული ფლუორესცენციის მიმართ და კომპიუტერისათვის ხელმისაწვდომი ხდება სათანადო ციფრული სიგნალის მიღება დასამუშავებლად.

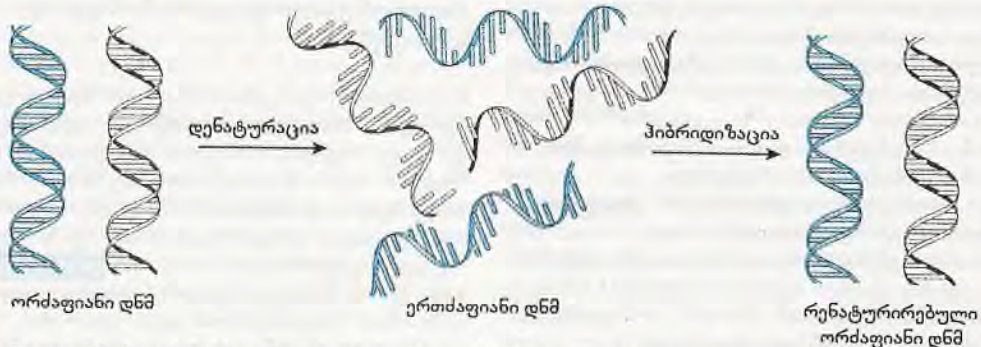
ზონდების მოპოვება შეიძლება მრავალი სხვადასხვა წყაროდან. ზონდებად შეიძლება გამოყენებულ იქნეს გენომური ან კ-დნმ-ის მოლეკულები, PCR ფერმენტული რეაქციის გზით მიღებული დნმ-ის ფრაგმენტები (ამ საკითხის განსჯა იხილეთ ქვემოთ) ან ქიმიურად სინთეზირებული ნუკლეინის მჟავების (დნმ-ის ან რნმ-ის) მოლეკულები. კლონირებული დნმ-დან ან PCR-მეთოდით მიღებული დნმ-ის ზონდები, როგორც წესი, რამდენიმე ასეულიდან რამდენიმე ათასამდე ნუკლეოტიდის სიგრძისაა. ქიმიურად სინთეზირებული ერთძაფიანი დნმ-ის ზონდები, ჩვეულებრივ, 18-60 ნუკლეოტიდის სიგრძისაა და **ოლიგონუკლეოტიდური ზონდების** ან, უფრო მარტივად, **ოლიგონუკლეოტიდების** სახელითაა ცნობილია.

გენომის მონაცემთა ბაზის რესურსები

ბიბლიოთეკის კონსტრუირება და სკრინინგი კელავ რჩება ახალი გენების გამოვლენისა და შესწავლის მნიშვნელოვან მეთოდად, მაგრამ დღესდღეობით დიდია ადამიანის გენომის პროექტისა და მისი პრაქტიკული გამოყენების გაელენა ადამიანის გენეტიკის კვლევის მიმართულებებზე (იხ. თავი 10). მაგალითად, მრავალრიცხოვან თანამიმდევრობათა შემცველი მონაცემთა ბაზის სწრაფმა ექსპანსიამ ინტერნეტის საშუალებით ერთგვარად "დაჩრდილა" ბიბლიოთეკების კონსტრუირებისა და სკრინინგის მნიშვნელობა. ამჟამად საყოველთაოდ გამოიყენება მრავალი BAC-სა და ადამიანის (და ზოგიერთი სახეობის) სრული სიგრძის კ-დნმ-ის ბიბლიოთეკები, ხოლო მათში გაერთიანებული ბევრი ინდივიდუალური BAC-ის და კ-დნმ-ის კლონის მოძიება უკვე შესაძლებელია მრავალ, ყველასათვის ხელმისაწვდომ მონაცემთა ბაზაში (რამდენიმე ასეთ გენომურ მონაცემთა ბაზის ინტერნეტ-მისამართებს გთავაზობთ ამ თავის ბოლოს). BAC-ის ან კ-დნმ-ის კლონის ამა თუ იმ თანამიმდევრობის იდენტიფიკაცია შესაძლებელია სპეციალური კომპიუტერული პროგრამით, რომელიც გამოარჩევს ამ თანამიმდევრობას საძიებელ მონაცემთა ბაზაში არსებულ ყველა დანარჩენ თანიმიმდევრობას შორის. ინდივიდუალური სექვენირებული კლონების ბიბლიოთეკები ინახება კლონის ცენტრალიზებულ კომერციულ საცავებში, სადაც ნებისმიერ მსურველს საძიებელი თანამიმდევრობის საფუძველზე შეუძლია მოიძიოს მისთვის სასურველი ინფორმაცია კლონის შესახებ.

❍ ნუკლეინის მჟავის ანალიზის მეთოდები

რნმ-ის ან დნმ-ის (ან ორივეს ერთდროული) გამოკვლევისათვის საჭიროა რომ უჯრედების ან ქსოვილების ნიმუშებიდან გამოიყოს დეტექციისათვის გამიზნული დნმ-ის ან რნმ-ის თანამიმდევრობა. მთავარი სირთულე, რომლის დაძლევა მოგვიწევს გენომური დნმ-ის ანალიზისას, არის ჩვენთვის საინტერესო სპეციფიკური დნმ-ის ფრაგმენტის ან რნმ-ის



სურ. 4-5 • ნუკლეინის მჟავას ჰიბრიდიზაციის პრინციპი. უოტსონ-კრიკის ორსპირალიანი მოდელის ორი კომპლემენტარული ძაფი შეიძლება "დენატურირდეს" სხვადასხვა დამუშავებით (როგორიცაა მაღალი ტემპერატურა, მაღალი pH, მარილთა ძალიან დაბალი შემცველობა გარემოში) ამას ახდენენ იმ მიზნით რომ მიიღონ დნმ-ის ერთძაფიანი მოლეკულების კოლექცია. ასეთი პირობები ხელსაყრელია რენატურირებული ორძაფიანი დნმ-ის შესაქმნელად, კომპლემენტარული ძაფები "ჰიბრიდიზირებენ" ერთმანეთთან, მაგრამ არ უკავშირდებიან განსხვავებული ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობის მქონე დნმ-ის ფრაგმენტებთან.

მოლეკულების პოვნა და გამოყოფა გენომური დნმ-ის კომპლექსური ნარევიდან, რომელიც რამდენიმე მილიონ დნმ-ის ფრაგმენტს შეიცავს. ეს ფრაგმენტები ადამიანის ტოტალური გენომური დნმ-ის რესტრიქციული ფერმენტით დაჭრის გზითაა მიღებული. რნმ-ის ნიმუშებზე მუშაობისას მთავარ სირთულეს წარმოადგენს მასში ი-რნმ-ის შემცველობისა და ხარისხის განსაზღვრა და გამომვა. რნმ-ის ნიმუშის აღება ხდება ქსოვილიდან, რომელშიც საკვლევი ი-რნმ-ის მოცულობა შეიძლება იყოს მხოლოდ 1/1000 მთლიანი რნმ-ტრანსკრიპტისა. მრავალთაგან ერთი იშვიათი თანამიმდევრობის დეტექციისათვის სარგებლობენ გელ-ელექტროფორეზის მეთოდით, რომელიც დნმ-ისა ან რნმ-ის მოლეკულების დაცალკევების საშუალებას იძლევა ზომის მიხედვით, რასაც მოჰყვება ნუკლეინის მჟავის ჰიბრიდიზაცია ზონდთან და ჩვენთვის საინტერესო მოლეკულის იდენტიფიკაცია.

საუზერნ-ბლოტინგი

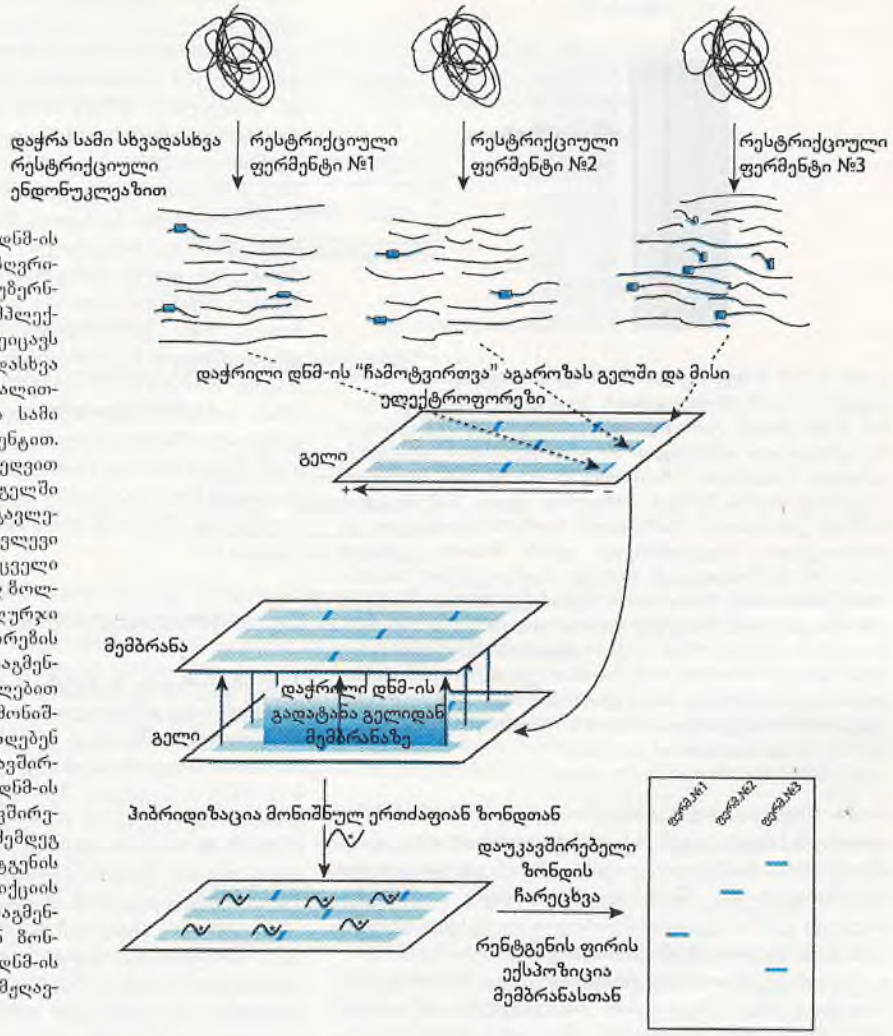
ეს ტექნოლოგია გასული საუკუნის 70-იან წლებში შეიმუშავეს და იყენებენ როგორც სტანდარტულ მეთოდს რესტრიქციული ფერმენტებით დანაწევრებული დნმ-ის ფრაგმენტების საანალიზოდ (სურ. 4-6). ადამიანის დნმ-ის წყაროდ სხეულის ნებისმიერი უჯრედი გამოდგება მომწიფებული ერითროციტების გარდა, რომელთაც არ გააჩნიათ ბირთვი. ავადმყოფის დნმ-ის საანალიზო ნიმუშს, საიდანაც გენომური დნმ უნდა გამოყონ, ჩვეულებრივ, ვენოპუნქციით აღებული სისხლის ლიმფოციტებიდან იღებენ. პერიფერიული სისხლის 10 მლ-დან შეიძლება 100 მკგ-მდე დნმ-ის მიღება, რაც საკმარისია ათობით რესტრიქციული ფერმენტის სამოქმედოდ. გენომური დნმ სხვა ქსოვილებიდანაც შეიძლება გამოვყოთ, მათ შორის კანის კულტივირებული ფიბრობლასტებიდან, პრენატალური დიაგნოსტიკისთვის – ამნიოტური სითხის ან ქორიონის ხაოს უჯრედებიდან (იხ. თავი 15) ან ნებისმიერი ორგანოს (მაგალითად, ღვიძლის, თირკმლის, პლაცენტის) ბიოფსიური ნიმუშიდან აგაროზის გელში ელექტროფორეზის გზით ახდენენ რესტრიქციული ფერმენტებით დაჭრილი 1 მილიონამდე დნმ-ის ფრაგმენტის სორტირებას ზომის მიხედვით (შედარებით მცირე ზომის ფრაგმენტები უფრო სწრაფად გაივლიან ელექტრულ ველში). შემდეგ დაჭრილ ფრაგმენტებს ღებავენ ფლუორესცენტული დნმ-ის საღებავით, მაგალითად, ეთიდიუმის ბრომიდით. ფლუორესცენტულ მასალაში გენომური დნმ-ის ფრაგმენტები ლაქების სახით გამოჩნდება, რადგან ისინი გარკვეულ ადგილებში კონცენტრირდებიან (სურ. 4-7, *მარცხენა*). საუზერნ-ბლოტინგის მეთოდი საშუალებას იძლევა რესტრიქციული ფერმენტებით დაჭრილი მილიონობით ფრაგმენტის კოლექციიდან ამოვიცნოთ და გამოვიკვლიოთ ჩვენთვის საინტერესო ერთი-ორი ფრაგმენტის მრავალრიცხოვანი ნიმუშები. პირველ ეტაპზე ახდენენ დნმ-ის ორძაფიანი სპირალის დენატურაციას – გახსნიან მას ორ კომპლემენტურ ძაფად (იხ. სურ. 4-5). დნმ-ის ერთძაფიან მოლეკულას გადაიტანენ გელიდან ნიტროცელულოზის ან ნეილონის ფილტრებზე (სწორედ აქედან წარმოსდგება მეთოდის სახელწოდება – საუზერნ-ბლოტინგი, blotting – ინგლ. "ლაქებით დაფარვა").

ფილტრზე არსებული მილიონობით ფრაგმენტიდან ერთი-ორი საკვლევი ფრაგმენტის იდენტიფიკაციისთვის იყენებენ სპეციფიკურ მონიშნულ ზონდებს. როგორც ზემოთ უკვე აღვნიშნეთ, დნმ-ის ზონდი, ჩვეულებრივ, წარმოადგენს კლონირებულ რადიოაქტიურად მონიშნულ დნმ-ის ნაწილს, რომლის დენატურაციასაც ახდენენ ერთძაფიანი სტრუქტურის მისაღებად. მონიშნულ ზონდს და ფილტრს ერთად ათავსებენ საინკუბაციო ხსნარში და ახდენენ მათ ერთობლივ ინკუბაციას ისეთ რეჟიმში, რომელიც ხელს უწყობს ორძაფიანი დნმ-ის მოლეკულების ფორმირებას (როგორც ეს ნაჩვენებია სურ. 4-5-ზე). დაუკავშირებელ ზონდს ჩამორეცხავენ და ახდენენ ფილტრის (და მასთან დაკავშირებული რადიოაქტიური ზონდის) ექსპოზიციას რენტგენის ფირზე ზონდთან ჰიბრიდული ერთი ან მეტი ფრაგმენტის აღგილმდებარეობის გამოსამჟღავნებლად. ამრიგად, როგორც ეს მე-4-7 სურათზეა (*მარჯვნივ*) გამოსახული, აგაროზის გელში გამოჩნდება სპეციფიკური რადიოაქტიური ბენდები ადამიანის დნმ-ის თითოეულ ზოლში.

მუტაციების იდენტიფიკაციის მიზნით საუზერნ-ბლოტინგის მეთოდის გამოყენების სფერო შეზღუდულია, რადგან ზონდს შეუძლია გამოავლინოს მხოლოდ ზომის მიხედვით მნიშვნელოვანი მუტაციები, მაგალითად, დიდი უბნის დელეციები ან ჩანართები. ერთეული ფუძის ცვლილებები და ჩანართები ან მცირერიცხოვან ფუძეთა დელეციების დეტექცია ამ მეთოდით ვერ ხერხდება. გამონაკლისია ისეთი შემთხვევები, როდესაც მუტაცია არღვევს ან ქმნის რესტრიქციის ფერმენტის დაჭრის საიტს ისე, რომ ზონდით დეტექტირებული ფრაგმენტის ზომა ძირეულად იცვლება. აქ წარმოდგენილი მაგალითიდან ჩანს, რომ X-ქრომოსომასთან შეჭიდული ანდროგენული რეცეპტორის გენი, რომელიც განსაზღვრავს მამაკაცისათვის დამახასიათებელი მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარებას არ გვხვდება X-შეჭიდული ანდროგენის მიმართ არამგრძნობიარე სინდრომის მქონე ავადმყოფის გენომურ დნმ-ში. დღესდღეობით არსებობს საუზერნ-ბლოტინგის მეთოდის შემცველი უამრავი მეთოდი, რომლებითაც შესაძლებელია გენში მხოლოდ ერთი ან რამდენიმე ფუძეთა წყვილის ცვლილების აღმოჩენა; ზოგიერთ მათგანს მე-19 თავში გაგაცნობთ.

ანალიზი ალელ-სპეციფიკური ოლიგონუკლეოტიდური ზონდების გამოყენებით

ზოგიერთი გენეტიკური დაავადების შემთხვევაში ავადმყოფების მნიშვნელოვან ნაწილში აღინიშნება ერთი და იგივე მუტაცია, რომელიც ფუძეების მცირე რიცხვს შეეხება. ასეთი დაავადებების მაგალითია **ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია,** რომლის დროს ერთეული ფუძის ცვლილება იწვევს β-გლობინის გენში გლუტამინის შეცვლას ვალინით (იხ. თავი 11) (შემთხვევა 37) და სამი ფუძის შემცველი ფრაგმენტის დელეცია კისტური ფიბროზის ტრანსმემბრანული გადარების რეგულატორ გენში, რომელიც თვთრკანიან მოსახლეობაში მძიმე ფორმის **კისტური ფიბროზის** გამომწვევი მუტაციების მთლიანი რაოდენობის დაახლოებით 60%-ს შეადგენს (იხ. თავი 12) (შემთხვევა 10). ერთი ფუძის მუტაციის დეტექციისთვის ყველაზე მოსახერხებელია სინთეზური ოლიგონუკლეოტიდის ზონდის გამოყე-

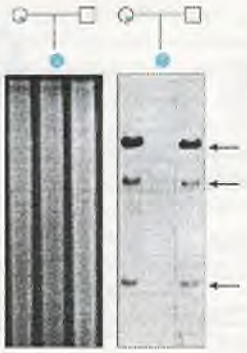


სურ. 4-6 ▪ სპეციფიკური დნმ-ის თანამიმდევრობის განსაზღვრისათვის წარმოებული საუზერნ-ბლოტინგის ანალიზი კომპლექსურ ნარევში, რომელიც შეიცავს ჯენომური დნმ-ის სხვადასხვა თანამიმდევრობებს. ამ მაგალითში დნმ-ის ნიმუში იჭრება სამი რესტრიქციული ფერმენტით. ფრაგმენტებს ზომის მიხედვით აცალკევებენ აგაროზას ჟელში ელექტრული ველის ზეგავლენით (საილუსტრაციოდ საკვლევი თანამიმდევრობების შემცველი ფრაგმენტები დნმ-ის ყოველ ზოლში ნაჩვენებია როგორც ლურჯი ხაზები). ელექტროფორეზის შემდეგ ერთძაფიანი ფრაგმენტები კაპილარების საშუალებით გადაიტანება მემბრანაზე. მონიშნულ ერთძაფიან ზონდს დაალებენ მემბრანას და ზონდი უკავშირდება კომპლემენტარული დნმ-ის თანამიმდევრობას. დაუკავშირებელი ზონდის ჩარეცხვის შემდეგ მემბრანას ათავსებენ რენტგენის ფირის პირისპირ. რესტრიქციის ფერმენტით დაჭრილი ის ფრაგმენტები, რომლებიც შეიცავენ ზონდის კომპლემენტარული დნმ-ის თანამიმდევრობებს, გამომჟღავნდება ფირზე.

ნება, რადგან ყველაზე მცირე ზომა გაცილებით უფრო მაღალმგრძნობიარეს ხდის მას დნმ-ის დარღვევების მიმართ (ამ ზონდით შესაძლებელია ზონდსა და საანალიზო ნიმუშს შორის ერთეული ფუძეების არასწორი დაწყვილების შემთხვევების გამოვლენაც კი). ამრიგად, ოლიგონუკლეოტიდურ ზონდს ხელოვნურად იღებენ სინთეზის გზით, რათა ის ზუსტად შეესაბამებოდეს გენში დნმ-ის ნორმალურ თანამიმდევრობას (**ალელ-სპეციფიკურ ოლიგონუკლეოტიდს (ASO-ს)**. როგორც ზონდი, ის ჰიბრიდიზირებს მარტოოდენ ნორმალურ კომპლემენტურ თანამიმდევრობასთან და არ რეაგირებს ისეთ მიმდევრობაზე, სადაც თუნდაც ერთი ან რამდენიმე არასწორად დაწყვილებული ნუკლეოტიდი იქნება სამიზნესა და ზონდს შორის (სურ. 4-8). ამის მსგავსად, მუტანტური გენის თანამიმდევრობის მიხედვით დამზადებული ASO ჰიბრიდიზირებს მხოლოდ და მხოლოდ მუტანტურ და არა ნორმალური გენის თანამიმდევრობასთან.

მნიშვნელოვანია დავინახოთ ის განსხვავება, რომელიც არსებობს **ASO**-ს ანალიზსა და ტრადიციულ საუზერნ-ბლოტინგს შორის, რომელიც კლონირებული დნმ-ის ზონდებს იყენებს. შემთხვევათა უმეტესობაში მუტანტური გენები ფუძეთა ერთეული ცვლილებით ან დნმ-ის სტრუქტურის რომელიმე სხვა მცირე დაზიანებით (მაგალითად, მიკროდელეციებით ან ინსერციებით) არ განირჩევა ნორმალური გენებისაგან საუზერნ-ბლოტინგის ანალიზის მეთოდით, რომელიც კლონირებული სტანდარტული დნმ-ზონდების გამოყენებაზეა დამყარებული, ხოლო მათი გარჩევა შესაძლებელია მხოლოდ მოკლე ალელ-სპეციფიკური ოლიგონუკლეოტიდური ზონდებით.

ASO-ს ანალიზი დნმ-ის გარკვეული თანამიმდევრობის ზუსტი იდენტიფიკაციის საშუალებას იძლევა. შესაძლებელი ხდება ისეთი ინდივიდების გარჩევა ერთმანეთისაგან, რომლებიც ორივე ქრომოსომაში ატარებენ დნმ-ის ნორმალურ ან მუტანტურ თანამიმდევრობებს, აგრეთვე ისეთ პირთა იდენტიფიკაცია, რომლებიც ერთ ქრომოსომაში ნორმალურ, მეორეში კი – მუტანტურ მიმდევრობებს შეიცავენ (იხ. სურ. 4-8). უნდა აღინიშნოს, რომ ASO-ს ანალიზის შედეგების ინტერპრეტაცია სიფრთხილეს მოითხოვს, რადგან სრულიადაც არ არის აუცილებელი, რომ მოცემულ ლოკუსში ყველ მუტანტურ გენს შეცვლილი ჰქონდეს დნმ-ის ზუსტად ერთი და იგივე თანამიმდევ-



სურ. 4-7 ▪ X-შეჭიდული ანდროგენის რეცეპტორის გენის დეტექცია საუზერნ-ბლოტინგის მეთოდით. მარცხნივ, ოჯახის წევრებიდან გამოყოფილი გენომური დნმ დაჭრილია რესტრიქციული ფერმენტით და დნმ შეღებილია ფლურესცენტული საღებავით (როგორიცაა ეთიდიუმის ბრომიდი) ელექროფორეზის შემდეგ. მარჯვნივ, ყველა ნიმუში ერთნაირად გამოჩნდება (მარცხნივ). საუზერნ-ბლოტინგის და ანდროგენული რეცეპტორული გენის მიმართ კ-დნმ-ის ზონდთან ჰიბრიდიზაციის შემდეგ ანდროგენების მიმართ არამგრძნობიარე სინდრომის შემთხვევაში (იხ. თავი 6) გამოჩნდება, რომ დაავადებულ ინდივიდებს აქვთ აღნიშნული გენის დელეცია (შუა სვეტი). ინდივიდს ანდროგენის მიმართ არამგრძნობიარე სინდრომით აქვს 46,XY კარიოტიპი, მაგრამ ფენოტიპურად არის ქალი და შესაბამისად აღნიშნულია წრით საგვარტომო ნუსხაში. (Courtesy of R. Lafreniere, Stanford University, Stanford, California.)

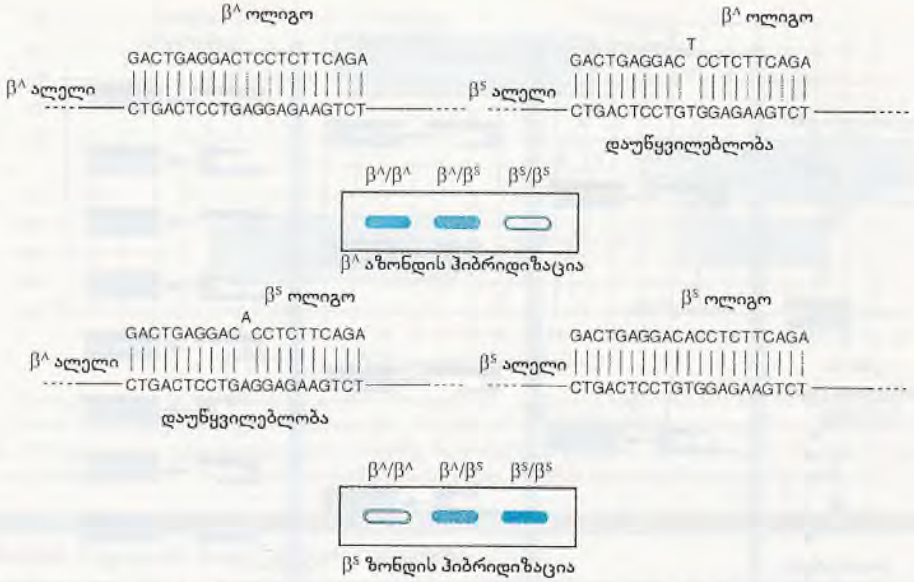
რობა. ამდენად, თუ მუტანტური გენის ASO არ ჰიბრიდიზირებს საკვლევ გენთან, ეს სრულიადაც არ გულისხმობს იმას, რომ ავადმყოფის გენის ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობა ნორმალურია მთელ სიგრძეზე. საკვლევ გენში. მუტაცია შეიძლება იყოს სხვა უბანში, ASO-ს ზონდებით შესწავლილი უბნების გარეთ. ASO-ს ანალიზი გამოიყენება მხოლოდ ისეთ შემთხვევაში, როდესაც სხვა შელეგების საფუძველზე არსებობს სერიოზული ეჭვი ოჯახის ან ინდივიდის მიერ ამა თუ იმ ცნობილი სპეციფიკური მუტაციის მატარებლობაზე და საჭიროა ამ მოსაზრების გადამოწმება.

ნოზერნ- ან რნმ-ბლოტინგი

საუზერნ-ბლოტინგის ალტერნატული მეთოდი რნმ-ის ნიმუშების ანალიზისთვის არის ნოზერნ-ბლოტინგი (Northern blotting), იგივე რნმ-ის ბლოტინგი. ეს არის სტანდარტული მეთოდი, რომლითაც რნმ-ის ნიმუშში განსაზღვრავენ გარკვეული გენიდან გადაწერილი ი-რნმ-ის ზომას და რაოდენობას. დნმ-ის მოლეკულის "გამჭრელი" რესტრიქციული ფერმენტები არაეფექტურია რნმ-ის მიმართ. ბუნებრივია, რნმ-ის სხვადასხვა ტრანსკრიფტი სხვადასხვა სიგრძისაა და მათი სიგრძე დამოკიდებულია ტრანსკრიბირებული გენის ეგზონების ზომაზე და რაოდენობაზე (იხ. თავი 3). ამრიგად, გარკვეული ტიპის უჯრედიდან მიღებული ტოტალური უჯრედული რნმ-ის (ან გასუფთავებული ი-რნმ-ის) დაცალკევება ზომის მიხედვით შესაძლებელია ელექტროფორეზით აგაროზის გელში. მიუხედავად იმისა, რომ ბუნებრივი სახით რნმ ერთძაფიანი სტრუქტურაა, გელ-ელექტროფორეზამდე მას შეიძლება მაინც დასჭირდეს დენატურაცია, რათა გამოირიცხოს ფუძეთა დაწყვილების შესაძლებლობა ერთ და იმავე მოლეკულის ახლომდებარე კომპლემენტარულ ფუძეებს შორის; ასეთი შიდამოლეკულური ფუძეთა დაწყვილება წარმოქმნის მეორეულ სტრუქტურას და მოლეკულა არასწორად გადაადგილდება გელში. ელექტროფორეზის დასრულების შემდეგ რნმ-ს გადაიტანენ ფილტრზე. საუზერნ-ბლოტინგის პროცედურის მსგავსად, ახდენენ ფილტრის ინკუბაციას დენატურირებულ, მონიშნულ ზონდთან, რომელიც ჰიბრიდიზირებს ერთ ან მეტ სპეციფიკურ რნმ-ს ტრანსკრიფტთან. რენტგენის ფირზე გარეცხილი ფილტრის ექსპოზიციის შემდეგ შესაძლოა ფირზე გამოჩნდეს ერთი ან მეტი ზოლი, რაც გამოავლენს სპეციფიკური საკვლევი ტრანსკრიფტის მდებარეობას და შემცველობას. მიუხედავად იმისა, რომ ნოზერნ-ბლოტინგი ჯერ კიდევ არის ი-რნმ-ის ტრანსკრიფტის ანალიზისთვის გამოყენებული მნიშვნელოვანი მეთოდი, პრაქტიკაში მას სულ უფრო ხშირად ჩაანაცვლებენ ხოლმე პოლიმერაზულ ჯაჭვურ რეაქციაზე დაფუძნებული მეთოდებით, რომელსაც ამჯერად განვიხილავთ.

○ პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია

პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია (PCR) არის კლონირების ალტერნატული მეთოდი, რომელიც საშუალებას იძლევა დამზადდეს დნმ-ის ან რნმ-ის თანამიმდევრობათა ასლების შეუზღუდავი რაოდენობა (იხ. სურ. 4-1). **PCR**-ს შეუძლია შერჩევითად დნმ-ის ან რნმ-ის ერთი მოლეკულიდან რამდენიმე საათში დაამზადოს რამდენიმე მილიარდზე მეტი ასლი. ამ აღმოჩენამ მართლაც რევოლუციური ცვლილებები შემოიტანა გენეტიკური დაავადებების მოლეკულური დიაგნოსტიკის და მოლეკულური ანალიზის საქმეში. **PCR**–ის არსი ისაა, რომ ამ მეთოდით ხდება ორ ოლიგონუკლეოტიდურ "პრაიმერს" შორის მოქცეული დნმ-ის ფრაგმენტის (სამიზნის) ფერმენტული ამპლიფიკაცია. პრაიმერებს ისე ამზადებენ, რომ ერთი მათგანი კომპლემენტური იყოს დნმ-ის მოლეკულის ერთი ძაფის სამიზნე ფრაგმენტის ერთი მხრიდან, ხოლო მეორე მათგანი – დნმ-ის მოლეკულის მეორე ძაფისა სამიზნე ფრაგმენტის მეორე, საპირისპირო მხრიდან. ვინაიდან თითოეული ოლიგონუკლეოტიდური პრაიმერის 3' ბოლო (იხ. სურ. 3-2) მიმართულია სამიზნე საამპლიფიკაციო თანამიმდევრობისკენ და პრაიმერები ფლანკირებენ (ესაზღვრებიან) სამიზნე თანამიმდევრობას, მათი მოქმედება დნმ-პოლიმერაზით მიმდინარე სინთეზის პროცესის კვალდაკვალ ერცელდება საამპლიფიკაციო თანამიმდევრობის გასწვრივ. მის ფარგლებში, როგორც ეს სქემატური სურათიდან (სურ. მე-4-7) ჩანს, პრაიმერები ისე არიან ორიენტირებული, რომ ისინი იწყებენ დნმ-ის ორი ახალი ერთიერთკომპლემენტარული ძაფის სინთეზს, რომლებიც წარმოქმნიან საწყისი სამიზნე თანამიმდევრობის მეორე ასლს. სითბური დენატურაციის, პრაიმერების ჰიბრიდიზაციის და დნმ-ის ფერმენტული სინთეზის განმეორებითი პროცედურების შედეგად ხდება დნმ-ის საამიზნე თანამიმდევრობათა ასლების რაოდენობის ექსპონენციალური ბრდა (2, 4, 8, 16, 32, . . . ასლი) (იხ. სურ. 4-10). ამპლიფიკაციის ერთი რაუნდი სპეციალურად შექმნილი "PCR – ხელსაწყოს" გამოყენებით სულ რამდენიმე წუთს გრძელ-



სურ. 4-8 • β-გლობინის გენში წარმოშობილი ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების გამომწვევი ერთეული ფუძე წყვილის მუტაციის დეტექცია ალელსპეციფიკური ოლიგონუკლეოტიდის (ASO-ს) ზონდებით. *ზედა მარცხენა* კუთხეში, "ნორმალური" β^A ზონდი დაუწყვილდება მხოლოდ მის იდენტურ დნმ-ის თანმიმდევრობას. *ქვედა მარჯვენა* კუთხეში, β^S ზონდი დაუწყვილდება მხოლოდ ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების გამომწვევი მუტაციის მატარებელი დნმ-ის თანამიმდევრობას, რომელიც ნორმალური თანამიმდევრობისგან განსხვავდება მხოლოდ ერთი სპეციფიკური ფუძე-წყვილის მუტაციით. β^A ზონდი არასწორად დაწყვილდება β^S-გლობინის თანამიმდევრობასთან (ან პირიქით). ყოველი თანამიმდევრობის ქვეშ მოცემულია დიაგრამა, რომელზეც გამოსახულია თითოეული მონიშნული ზონდის ჰიბრიდიზაცია სამივე გენოტიპის მქონე ადამიანებისგან გამოყოფილი დნმ-ის ნიმუშებთან. ჰიბრიდიზაციის ინტენსივობის საფუძველზე ერთმანეთისაგან განასხვავებენ მოცემულ სამ გენოტიპს.

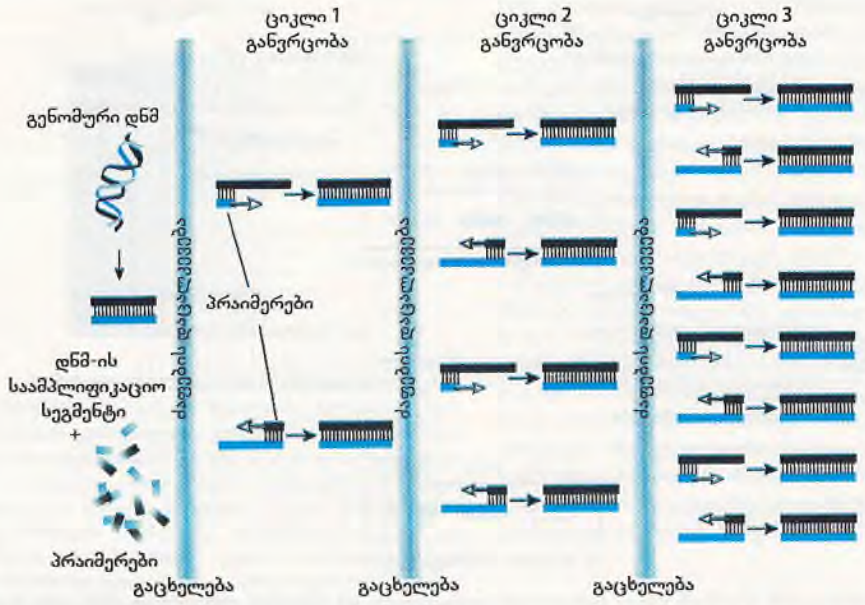
ლება, რამდენიმე საათის შემდეგ კი შესაძლებელია საწყისი ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობების უკვე მრავალმილიარდიანი ასლების პროდუცირება.

სპეციფიკური თანამიმდევრობების სწრაფ PCR ამპლიფიკაციას იყენებენ მუტაციების საანალიზოდ დნმ-ის სინჯებიდან სპეციფიკური გენების კლონირების გაადვილების მიზნით (იხ. სურ. 4-1). დნმ-დან რომელიმე გენის (ჩვეულებრივ, ეგზონის) გარკვეული ნაწილის სწრაფი ამპლიფიკაცია შესაძლებელია ნორმალური გენის მიმართ სპეციფიკური პრაიმერების გამოყენებით. ასეთ შემთხვევაში შეიძლება მუტანტური გენის ადვილად სექვენირება ან ტესტირება ალელსპეციფიკურ ოლიგონუკლეოტიდებთან ჰიბრიდიზაციის მეთოდების გამოყენებით. ის, რაც ადრე ძალიან შრომატევადი პროცედურა იყო და მოიცავდა ჯერ ავადმყოფის დნმ-იდან ან რნმ-იდან გენომური ან კომპლემენტური დნმ-ის ბიბლიოთეკის შექმნას, შემდეგ კი საკვლევი გენის სკრინინგს, ახლა ერთ დღეში მთავრდება. PCR-მა დიდად შეუწყო ხელი დნმ-ის ბევრი სადიაგნოსტიკო ტესტის განვითარებას და კლინიკაში დანერგვას.

PCR ასეთივე წარმატებით გამოიყენება რნმ-ის მცირე ზომის ნიმუშების საანალიზოდ. ამ პროცედურას ხშირად უკუტრანსკრიპტაზას PCR-ს უწოდებენ. თავდაპირველად ხდება ერთძაფიანი კომპლემენტური დნმ-ის სინთეზი საკვლევი ი-რნმ-იდან იმავე უკუტრასკრიპტაზის ფერმენტით, რომელსაც კომპლემენტური დნმ-ის კლონის ბიბლიოთეკების დასამზადებლად იყენებენ (იხ. სურ. მე-4-5); შემდეგ ემატება PCR–პრაიმერები დნმ-პოლიმერაზასთან ერთად, როგორც ეს დნმ-ის პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის შემთხვევაში იყო განხილული. ერთ-ერთი ოლიგონუკლეოტიდი წარმართავს კომპლემენტური დნმ-ის მეორე ძაფის სინთეზს. ამ გზით მიღებული დნმ-ის ორძაფიანი სტრუქტურა შემდეგ იქცევა მატრიცად PCR-ამპლიფიკაციისათვის.

PCR უაღრესად მგრძნობიარე მეთოდია. მისი საშუალებით შესაძლებელია ავადმყოფისაგან აღებულ ნიმუში კლონირებისა და საუზერნ- ან ნოზერნ-ბლოტინგის გარეშე მოხდეს გარკვეული გენის თანამიმდევრობების დეტექცია და ანალიზი. ანალიზი შეიძლება ჩატარდეს ერთ უჯრედზეც კი, თუკი შესაძლებელია მისი გამოყოფა; მაგალითად, თმის ბოლქვიდან; მცი-რერიცხოვანი ბოკალური უჯრედებიდან, რომლებსაც შეიცავს პირში ნავლები სითხე; ერთი ცალი ბლასტომერიდან, რომელსაც ჩანასახიდან გამოყოფენ განვითარების ოთხუჯრედიან სტადიაზე; სპერმატოზოიდიდან, რომელიც რჩება ძალადობის მსხვერპლის ვაგინალურ ნაცხში; ან გამხმარი სისხლის წვეთიდან, რომელიც დარჩა დანაშაულის ადგილზე. PCR გამორიცხავს ქსოვილის სინჯებიდან დიდი ოდენობით დნმ-ის ან რნმ-ის მოპოვების აუცილებლობას.

PCR სწრაფად გადაიქცა დნმ-ის და რნმ-ის ნიმუშების საანალიზო სტანდარტულ მეთოდად სხვადასხვა პროფილის კვლევით ლაბორატორიებში, მოლეკულური დიაგნოსტიკის კლინიკურ ლაბორატორიებში, აგრეთვე სასამართლო და კანონაღსრულების სამსახურის ლაბორატორიებში. ნუკლეინმჟავას საანალიზო სხვა მეთოდებთან შედარებით PCR უფრო სწრაფი, იაფი, მგრძნობიარე და ნაკლებად "პრეტენზიულია" ავადმყოფებიდან აღებული სინჯების მიმართ. მე-19 თავში განვიხილავთ გენეტიკური დარღვევების დროს მუტაციათა გამოვლენის მიზნით PCR–მეთოდის გამოყენების კერძო მაგალითებს.



სურ. 4-9 ▪ პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია. დნმ-ის განმეორებადი სინთეზი ორ პრაიმერს შორის, ექსპონენციალურად მზარდი დნმ-ის სეგმენტის სპეციფიკური და მერჩევითი ამპლიფიკაცია. ნაჩვენებია დნმ-ის ორ პრაიმერს შორის მოქცეული ამპლიფიკაციის სამი რაუნდი, რომლის შედეგად დაგროვილია სამიზნე თანამიმდევრობის რვა ასლი. ამპლიფიკაციის 30 რაუნდის შემდეგ თანამიმდევრობათა მილიარდზე მეტი ასლია შექმნილი. (From Eisenstein BI: The polymerase chain reaction. A new method of using molecular genetics for medical diagnosis. N Engl J Med 322[3]:178-183, 1990.)

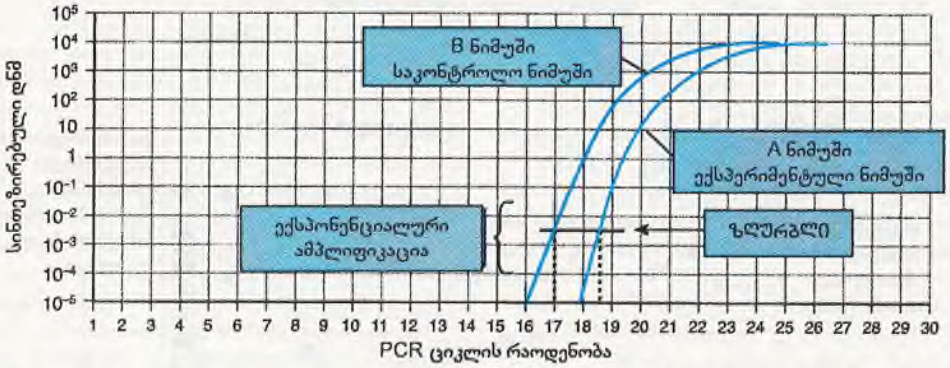
რაოდენობრივი PCR ანალიზი

PCR-ის მეთოდი შეიძლება ასევე გამოყენებულ იქნეს ნიმუშში დნმ-ის გარკვეული თანამიმდევრობების რაოდენობრივი განსაზღვრის მიზნით. რეაქციის საწყის ეტაპზე დნმ-ის უბნის მოლეკულების რაოდენობა დენატურაციის, პრაიმერების ჰიბრიდიზაციის და დნმ-ის სინთეზის ყოველ ციკლში ორმაგდება. თუ სქემაზე გადავიტანთ PCR-ის რეაქციის ადრეულ სტადიაზე სინთეზირებული მასალის მოცულობებს, სემილოგარითმულ სქემაზე მიიღებთ პროდუქტის მოცულობის სწორხაზოვანი ზრდის გამოსახულებას, საიდანაც ჩანს ყოველი ციკლის შემდეგ გაორმაგებული მასალა (სურ. 4-10). ციკლების რაოდენობა, რომელიც საჭიროა იმისათვის, რომ მატრიცამ მიაღწიოს გარკვეულ ზღურბლს, შეიძლება გამოყენებულ იქნეს საწყის ეტაპზე აღებული მატრიცის მოცულობის შესაფასებლად. ეს მეთოდი, რომელიც რეალური PCR-ის (real-time PCR) მეთოდის სახელითაა ცნობილი, ყველაზე ხშირად გამოიყენება ერთი გარკვეული დნმ-ის ან რნმ-ის მცირე მოცულობების შესაფასებლად ერთ ნიმუშში (A ნიმუშში) მეორე ნიმუშის (B ნიმუშის) საკონტროლო დნმ-ის ან რნმ-ის მოცულობებთან შედარების გზით. მნიშვნელოვანია, რომ A და B ნიმუშებში ამპლიფიკაციის ეფექტიანობა შესადარებლად მოსახერხებელი იყოს; ანუ სწორხაზოვანი სეგმენტები რომ იყოს ურთიერთპარალელური.

○ დნმ-ის თანამიმდევრობის ანალიზი (სექვენირება)

დნმ-ის თანამიმდევრობათა ანალიზისათვის ყველაზე ხშირად მიმართავენ **სანგერის სექვენირების** მეთოდს (მეთოდი ატარებს ფრედ სანგერის სახელს, რომელმაც დნმ-ის სექვენირების გაუმჯობესებისათვის 1980 წელს მიიღო ნობელის პრემია ვალტერ ჯილბერტთან ერთად). დღესდღეობით შესაძლებელია დნმ-ის ნებისმიერი გასუფთავებული სეგმენტის თანამიმდევრობის განსაზღვრა, იქნება ეს კლონირებული ფრაგმენტი, თუ PCR-ის საშუალებით ამპლიფიცირებული თანამიმდევრობა. სანგერის სექვენირების მეთოდი იყენებს ნუკლეოტიდების ქიმიურ ანალოგებს ფერმენტ დნმ-პოლიმერაზას ინჰიბირებისათვის, როდესაც ის აგებს მატრიცის კომპლემენტარულ ჯაჭვს. სექვენირების ოთხი რეაქციიდან თითოეულში ოთხ ნორმალურ ნუკლეოტიდთან ერთად ამატებენ ინჰიბიტორული აქტივობის მქონე ნუკლეოტიდის ანალოგებსაც, ე.წ. დიდეზოქსინუკლეოტიდებს (ddA, ddC, ddG და ddT), რომლებშიც დეზოქსირიბოზა 2'-ჰიდროქსილის ჯგუფის გარდა (რაც დამახასიათებელია ნორმალური დნმ-სათვის), კიდევ მოკლებულია 3'-ჰიდროქსილის ჯგუფსაც. დნმ-ის მზარდ ძაფში ჩართვის შემთხვევაში დიდეზოქსინუკლეოტიდები აფერხებენ დნმ-პოლიმერაზას დაკავშირებას მეზობელ ფუძესთან, რომელიც იმ საწყისი მატრიცის კომპლემენტარულია, რომლის სექვენირებსაც აწარმოებენ და ამ გზით იწვევენ დნმ-ის მზარდი ჯაჭვის ტერმინაციას (სურ. 4-11).

სანგერის სექვენირების დროს მატრიცად იყენებენ დნმ-ის ფრაგმენტს, (რომლის სექვენირებაც სურთ), ხოლო რეაქციის პრაიმერია სინთეზური მოკლე ოლიგონუკლეოტიდი. დნმ-პოლიმერაზა გადაადგილდება მატრიცაზე, განავრცობს პრაიმერს და ჩაირთავს ნუკლეოტიდებს. იმისათვის, რომ დნმ-ის ფრაგმენტში განსაზღვრონ ფუძეთა თანამიმდევრობა, თავდაპირველად დიდეზოქსიანალოგებს ოთხ ნორმალურ ნუკლეოტიდთან ერთად ამატებენ სექვენირების რეაქციაში. თითოეული ანალოგი მონიშნულია სხვა-



სურ. 4-10 ▪ რაოდენობრივი PCR. PCR-ის ციკლების რაოდენობა, რომელიც საჭიროა ამა თუ იმ ზღურბლის მისაღწევად. ის შეირჩევა PCR-ის ამპლიფიკაციის ექსპონენციალური მრუდიდან და შეესაბამება მატრიცის მოცულობას PCR-რეაქციის დაწყების წინ. ამ მაგალითში, ექსპერიმენტულმა ნიმუშმა ზღურბლს 1,5 ციკლით გვიან მიაღწია საკონტროლო ნიმუშთან შედარებით, რაც ნიშნავს, რომ PCR-რეაქციის დასაწყისში საცდელ ნიმუშში იყო საკონტროლო ნიმუშის $1/(2^{1,5})$ ან 29%.

••• ადამიანის მუტაციის მოლეკულური ანალიზი

როგორ უნდა მოხდეს გენეტიკური დაავადების მქონე ავადმყოფში გენური მუტაციის იდენტიფიკაცია, თუ დანამდვილებით ვიცით ან ეჭვი გვაქვს, რომ ეს დარღვევა გამოწვეულია გარკვეული გენის დეფექტით.

განვიხილოთ, მაგალითად, ავადმყოფის შემთხვევა, რომელსაც დასმული აქვს β-თალასემიის დიაგნოზი, გამოწვეული β-გლობინის გენის აუტოსომურ-რეცესიული ლეფექტით (იხ. თავი 11) (შემთხვევა 39). საწყისი დიაგნოზი დასვა მხოლოდ კლინიკური და ჰემატოლოგიური მაჩვენებლების საფუძველზე. მნიშვნელოვანია საკუთრივ გენის გამოკვლევა, ჯერ ერთი, რათა დადასტურდეს კლინიკური დიაგნოზი და მეორეც, რომ განისაზღვროს სპეციფიკური მუტაცია გლობინის ლოკუსში, რათა მომავალში გამოყენებულ იქნეს ავადმყოფის ოჯახში მუტაციის მატარებლობა ტესტირებისათვის ან, საჭიროების შემთხვევაში, პრენატალური დიაგნოსტირებისათვის. გარდა ამისა, მუტაციის იდენტიფიკაცია დაეხმარება კეთილრმავოთ ცოდნა იმ კავშირ-ურთიერთობებზე, არსებობს გენის სპეციფიკურ მუტაციებს და ამ მუტაციებით გამოწვეულ პათოფიზიოლოგიურ ცვლილებებს შორის.

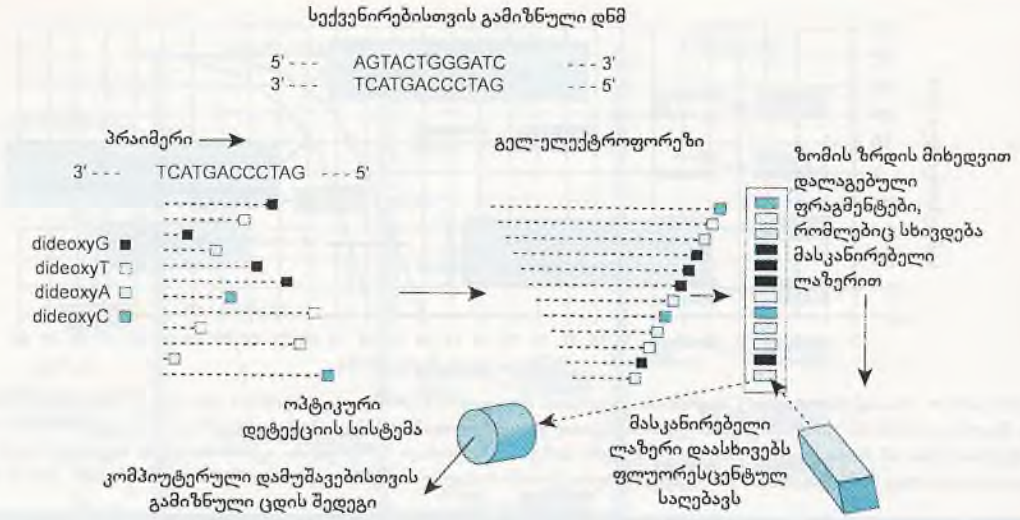
თავდაპირველად შეიძლება ვისარგებლოთ რამდენიმე ტესტით მთლიანად გლობინის გენისა და მისი შესაბამისი ი-რნმ-ის გამოსაკვლევად. ჯერ შეეამოწმებთ – არის თუ არა ავადმყოფში გენის ორივე ასლი და თუ არის მათი სტრუქტურა ნორმალური – თუ გენის ორი ასლიდან ერთ-ერთი დელეტირებულია, როგორც ეს აღწერილია β-თალასემიის მოტიერთ შემ-ახვეულში, β-გლობინის გენის საუმერნ-ბლოტინგი გაგვცემს პასუხს დასმულ კითხვაზე. ამ მეთოდით შეგვიძლია ამოვიცნოთ დიდი ზომის მოლეკულური დეფექტები (მაგალითად, დელეციები ან მდებარეობის ცვლილებებთან დაკავშირებული მუტაციები), რომელთა გამოვლენა შეუძლებელია ქრომოსომული ანალიზის მეთოდებით. საუზურნ-ბლოტინგს არ შეუძლია გამოავლინოს ერთეული მუტაციების უმრავლესობა, როგორიცაა ფუძეთა წყვილის ცვლილებები ან ძალიან მცირე, მხოლოდ რამდენიმე ფუძეთა წყვილის მომცველი დელეციები, გარდა შემთხვევებისა, როდესაც ისინი ამიანებენ რესტრიქციული ენდონუკლეაზის საიტს.

თუ ასეთი გენი არსებობს, შემდეგ ეტაპზე უნდა ვაარკვევ, გრანსკრიბირდება თუ არა ის. იმისათვის, რომ განისაზღვროს არის თუ არა ავადმყოფში სპეციფიკური ტრანსკრიფტი, გამოიყენება **ნოზერნ-ბლოტინგი.** ასეთი მიდგომა საშუალებას იძლევა მოხდეს დარღვევების დეტექცია ინფორმაციული რნმ-ის ღონეზე ან სპეციფიკური გენის სტრუქტურაში, მაგრამ ამ მეთოდით ვერ ხერხდება მცირე ზომის ცვლილებების დეტექცია, მაგალითად, ვერ გამოვლინდება მუტაცია, რომელიც ეგზონში ერთ კოდონის ცვლილებითაა გამოწვეული.

ისმის კითხვა – არის თუ არა დიდი ზომის ცვლილებები გენში ან მის შესაბამის ი-რნმ-ში?! კვლევის შემდეგი ეტაპი იქნება გენის სტრუქტურის გამოკვლევა და ექსპრესიის შესწავლა ანალიზის უფრო ნაგიფ ღონეებზე. β-თალასემიის შემთხვევაში, ისევე როგორც ბევრი სხვა გენეტიკური დარღვევის დრის, ცნობილია მრავალი მუტაცია, რომლებიც იწვევს აღნიშნულ დაავადებას. იმისათვის, რომ განისაზღვროს თუ არის რომელიმე უკვე ცნობილი მუტაცია β-თალასემიის ამა თუ იმ კერძო შემთხვევაში, ამ მიზნით უნდა გამოვიყენოთ ალელსპეციფიკური ოლიგონუკლეოტიდები (ASOs), რაც საშუალებას იძლევა მოვახდინოთ სპეციფიკური ერთეულ ფუძეთა წყვილის დეტექცია (იხ. ძირითადი ტექსტი). თუ ASO-ს ანალიზმა ვერ გამოაელინა ცნობილი მუტაციები, შეიძლება შეიქმნას საჭიროება, რომ β-გლობინის მუტანტური გენის ან კ-დნმ-ის თანამიმდევრობა, რომელიც ავადმყოფდანაა აღებული შეადარდეს ნორმალური β-გლობინის გენთან. რისთვისაც გამოიყენება პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის (PCR) მეთოდი, რათა მიიღოს ყარკვეული გენის ფრაგმენტის მრავალმილიონიანი ასლები და მოახდინონ მათი სექვენირება. ასეთი გზით, სპეციფიკური მუტაცია რომელიც პასუხისმგებელია გენეტიკურ დაავადებაზე,შეიძლება იქნას იდენტიფიცირებული და გამოყენებული პირდაპირი სკრინინგ-ტესტების შესამუშავებლად, რომელიც საშუალებას მოგვცემს გამოვავლინოთ მუტაცია ავადმყოფის ოჯახის წევრებში.

დასხვა ფლუორესცენტული საღებავით, რომელთაც აქვთ სპეციფიკური ნათება. პოლიმერაზა ჩართავს ძაფში ნორმალურ ნუკლეოტიდს და განაერცობს ძაფს, ან ჩართავს დიდეზოქსიფუძეს, რაც იწვევს სინთეზის მიმდინარეობის ტერმინაციას. დნმ-ის ამ დამოკლებულ ძაფებს გამოაცალკევებენ ელექტროფორეზით და ახლენენ ტერმინაციაზე პასუხისმგებელი გარკვეული დიდეზოქსინუკლეოტიდების იდენტიფიკაციას ჩართული საღებავის მოლეკულების მიხედვით. დნმ-ის სექვენირების პროცესის ავტომატიზაციისათვის შექმნილია სპეციალური აპარატურა.

დნმ-ის სექვენირების მეთოდი ხშირად გამოიყენე-



სურ. 4-11 ▪ კლონირებული დნმ-ის ფრაგმენტის ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობის განსაზღვრა სანგერის მეთოდით. C-ს ნაშთების ადგილმდებარეობის განსაზღვრისათვის, მაგალითად, დნმ-ის სეგმენტში, რეაქციაში ჩართავენ დიდეზოქსი-ანალოგს ისე, რომ დნმ-პოლიმერაზას მიერ ანალოგის ჩართვისას არ გაიზარდოს ინდივიდუალური მოლეკულების წილი. ნორმალური G ნუკლეოტიდის და G ანალოგის ფარდობითი მოცულობები ამ რეაქციაში ისეა დაბალანსებული, რომ პოლიმერაზა G-ის ანალოგს ჩართავს ზოგიერთ ახალსინთეზირებულ ძაფში ნორმალური G-ს ჩართვისთანავე, მაშინ, როდესაც სხვა ძაფებში G-ს ანალოგი ჩაირთვება მეორე, მესამე, მეოთხე და ა.შ. G-თან. როდესაც ელექტროფორეზის მეშვეობით ახდენენ სხვადასხვა ზომის ფრაგმენტების დაცალკევებას, გამოჩნდება მრავალი ფრაგმენტი და თითოეული მათგანი შეესაბამება ცალკეული G-ნაშთის ადგილს, სადაც მოხდა დიდეზოქსი-G-ს ჩართვა და, შესაბამისად, ჯაჭვის ტერმინაცია. ანალოგიური რეაქციები მიმდინარეობს A, T და G ნაშთებისათვის, რაც იძლევა შესაბამისი ფრაგმენტების სერიებს. ოთხივე რეაქციის დროს წარმოქმნილი ფრაგმენტები შეადგენენ ფრაგმენტების მთელ სერიებს, რომლებიც ერთმანეთისაგან ერთი ფუძით განსხვავდებიან. ელექტროფორეზის მეშვეობით ხდება ფრაგმენტების დაყოფა ზომის მიხედვით, ხოლო ყოველი ფრაგმენტის ტერმინაციაზე პასუხისმგებელი განსაზღვრული დიდეზოქსინუკლეოტიდის იდენტიფიკაცია ხდება დიდეზოქსინუკლეოტიდის შესაბამისი ფლუორესცენტული საღებავის ტალღის სიგრძის გამოსხივებით. თანამიმდევრობა იკითხება ფრაგმენტების სერიების სახით, სადაც ყოველი ფრაგმენტი მთავრდება დიდეზოქსიფუძით მის 3' ბოლოზე. (Modified from an original figure by Eric D. Green, National Human Genome Research Institute.)

ბა ნორმალური ან მუტანტური გენების საანალიზოდ. დნმ-ის სექვენირების მონაცემებს განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს ახალგამოყოფილი გენის შესაბამის ამინმჟავათა თანამიმდევრობის წინასწარ განსაზღვრისათვის, რაც საშუალებას იძლევა ამოვიცნოთ ინდივიდუალური მუტაციები გენეტიკური დაავადებების შემთხვევაში. ამ მონაცემებს ეყრდნობიან აგრეთვე ASO-ს ზონდების ან PCR-პრაიმერების შექმნისას, რომლებიც მოლეკულური დიაგნოსტიკის მეთოდებში გამოიყენება. ავტომატიზებული სექვენირების მეთოდით სარგებლობდნენ ადამიანის გენომის პროექტზე მუშაობის პროცესშიც, რის საფუძველზეც მოხდა მთლიანი გენომის 3 მილიარდამდე ნუკლეოტიდის თანამიმდევრობის განსაზღვრა (იხ. მე-10 თავი). ამ მეთოდის საფუძველზე განხორციელდა აგრეთვე სხვა, სამედიცინო და სამეცნიერო თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი ორგანიზმების – ნაწლავის ჩხირის (*E.coli-ს*) და ზოგიერთი პათოგენური ბაქტერიის, ღვინის საფუვრის (*Saccharomyces cerevisiae*), მალარიის გამომწვევი პარაზიტის და ამ პარაზიტის გადამტანის *Anopheles mosquito*-ს, ჭია *Caenorhabditis elegans*-ის, ხილის ბუზი *Drosophila melanogaster*-ის, თევზების მრავალგვარი სახეობების, ქათმის, ვირთაგვის და თაგვის, შიმპანზის და ევოლუციური ხის სხვა მრავალი წარმომადგენლის ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობების გაშიფვრა. ამჟამად სწრაფი ტემპით მიმდინარეობს ამ ორგანიზმების ცილა-მაკოდირებელი და არამაკოდირებელი თანამიმდევრობების მსგავსების კატალოგების შედგენა. ორგანიზმის მთლიანი გენომის თანამიმდევრობების ცოდნა და, ამ ცოდნიდან გამომდინარე, გენების ყოველისმომცველი კატალოგის შედგენა ინფორმაციის უაღრესად მნიშვნელოვანი წყაროა უჯრედების სრული მეტაბოლური სისტემების კვლევისათვის და პათოგენურ ორგანიზმებში იმ სუსტი რგოლების აღმოჩენისათვის, რომლებიც ვაქცინებისა და ანტიბიოტიკების სამიზნედ უნდა იქნეს გამოყენებული. უფრო მეტიც, ადამიანის გენომის არამაკოდირებელ თანამიმდევრობათა 99%-ის და სხვა სახეობების თანამიმდევრობათა ურთიერთშედარება მათ შორის ევოლუციის ასობით მილიონი წლის განმავლობაში კონსერვირებული დნმ-ის სეგმენტების მსგავსების გამოვლენის მიზნით, მძლავრი იარაღია ადამიანის გენომში მნიშვნელოვანი ფუნქციური ელემენტების იდენტიფიკაციისთვის.

○ მაღალგანვითარებული ტექნოლოგიები, რომლებიც იყენებენ ფლუორესცენტულად მონიშნული ნუკლეოტიდების ციფრული გამოსახულების ფიქსაციის მეთოდს

საუზერნ- და ნოზერნ-ჰიბრიდიზაციის ტექნოლოგიები მოსახერხებელი მეთოდებია მცირერიცხოვანი გენების ან გენური ტრანსკრიფტების ერთდროული

გამოკვლევისთვის; მაგრამ უკანასკნელ პერიოდში შემუშავდა ნუკლეინის მჟავეების ჰიბრიდიზაციის ახალი, გაცილებით მძლავრი მეთოდები, რომლებიც საშუალებას იძლევა ერთი ექსპერიმენტის ფარგლებში შევისწავლოთ მთლიანი გენომები ან ი-რნმ-ის ტრანსკრიპტების უზარმაზარი მოცულობები. ეს შედარებით ახალი მეთოდები ეფუძნება ტექნოლოგიის ორი დარგის განვითარებას. პირველი მიმართულება არის მაღალხარისხიანი ფლუორესცენტული სიგნალების და გამოსახულებების დეტექცია და პროცესინგი. ამ ტექნოლოგიის მეშვეობით მიკროსკოპის ხედვის არეში შესაძლებელია გაიზომოს გამოსახულების ყოველი ნაწილიდან გამომავალი ფლუორესცენციის სიგნალი თითოეულ პიქსელში – გამოსახულების მინიმალურ ელემენტში. მეორე: სწრაფად განვითარებადი დარგი არის **მიკროარეის** ტექნოლოგია. ისარგებლეს რა ნახევარგამტარების წარმოებაში გამოყენებული ტექნოლოგიებით, მეცნიერებმა შეძლეს შეექმნათ მინიატურული თხელი დისკები, ე.წ. "ჩიპები" ("chips"), რომლებზეც ფიქსირდება ნუკლეინის მჟავეების მცირე მოცულობები მჭიდრო ორგანიზმილებიანი მიკროარეის სახით, რომელიც მოიცავს რამდენიმე კვადრატულ სანტიმეტრზე მოფენილ ასობით ათას ნიშანს (ლაქას). ყოველ ნიშანში ნუკლეინის მჟავეების სიგრძე შეიძლება ვარიირებდეს 25 ფუძის შემცველი ოლიგონუკლეოტიდიდან დაწყებული, BAC კლონებით დამთავრებული, რომელთა ჩანართები ზოგჯერ 350 კბ-საც კი აღწევს. მიკროარეისთან ფლუორესცენტული საღებავებით მონიშნული ზონდების თანამიმდევრობა-სპეციფიკური ჰიბრიდიზაციის შემდეგ ფლუორესცენტული მიკროსკოპის ქვეშ იკვლევენ თითოეულ ნიშანს და აფასებენ ზონდიდან გამომავალ სინათლეს, რომელიც ცალკეულ ნიშანს უკავშირდება. თუ ზონდი ორი ფლუორესცენტული საღებავის ნარევს შეიცავს, რომლებიც სხვადასხვა ტალღის სიგრძის სინათლეს გამოსცემენ, შესაძლებელია გაანალიზდეს თითოეული ტალღის სიგრძის სიკაშკაშე და განისაზღვროს თითოეული საღებავის წილი გამომავალ საერთო სინათლის სხივში; ეს საშუალებას მისცემს მკვლევარებს განსაზღვრონ ცალკეულ ზონდში თითოეული ფლუორესცენტული საღებავის "წვლილი" გამომავალი სინათლის საერთო სპექტრში.

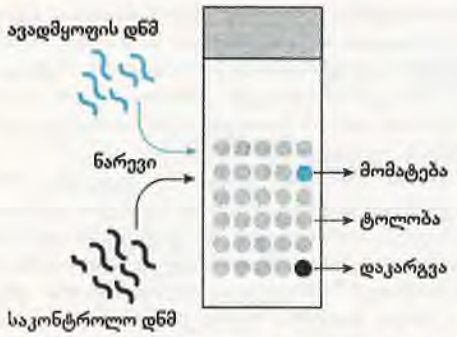
ქრომოსომების ფლუორესცენტული In Situ ჰიბრიდიზაცია

ნუკლეინმჟავას ზონდებს საუზერნ-ბლოტის საანალიზო მეთოდში იყენებენ დნმ-ის ფრაგმენტების იდენტიფიკაციის მიზნით, ციტოგენეტიკოსებს კი შეუძლიათ ფლუორესცენტული საღებავით მონიშნული ზონდების ჰიბრიდიზაცია დნმ-სთან, რომელიც უძრავად რჩება ქრომოსომის შემადგენლობაში მიკროსკოპულ პრეპარატზე, რაც ქრომოსომული აბერაციების ვიზუალიზაციის საშუალებას იძლევა (იხ. თავები 5 და 6). ამ მეთოდს **ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაციის (fluorescence in situ hybridization (FISH)** მეთოდს უწოდებენ, რადგან ინტერფაზული ქრომატინის ან მეტაფაზური ქრომოსომის დნმ ფიქსირებულია სასაგნე მინაზე, დნმ-ს დენატურაციას ახდენენ ადგილზე (in situ) და იწყებენ მისი ორივე ძაფის ჰიბრიდიზაციას დენატურირებულ მონიშნულ ზონდთან. ჰიბრიდიზირებული ზონდი ანათებს, როდესაც ქრომოსომებს აკვირდებიან სინათლის ისეთი ტალღის სიგრძეზე, რომელიც "ააგზნებს" ფლუორესცენტულ საღებავს. შემდეგ მიკროსკოპში განსაზღვრავენ ჰიბრიდიზაციის სიგნალის და, შესაბამისად, ამ ზონდთან ჰიბრიდიზებული დნმ-ის სეგმენტის ლოკალიზაციას.

FISH-ის მეთოდში ერთ-ერთ ყველაზე ხშირად გამოყენებულ ზონდების კლასს შეადგენს დნმ-ის ისეთი ფრაგმენტი, რომელსაც ქრომოსომაში აქვს უნიკალური მდებარეობა. ასეთი ზონდები ჰიბრიდიზირებენ და მონიშნავენ თითოეული ჰომოლოგიური ქრომოსომის ისეთ საიტებს, რომლებიც ზონდის თანამიმდევრობების ნორმალურ ლოკალიზაციას შეესაბამება. FISH-ის ზონდი შეიძლება ასევე წარმოადგენდეს დნმ-ის კომპლექსურ ნარევის, რომელსაც გამოყოფენ ქრომოსომის ერთ-ერთი მხრის ნაწილიდან, მხრიდან და ზოგჯერ მთლიანი ქრომოსომიდანაც კი იმის მიხედვით თუ როგორია ზონდის შედგენილობა ფლუორესცენტულ ჰიბრიდიზირებულ ზონდთან ერთად შეილებება ქრომოსომის ნაწილი ან მთლიანი ქრომოსომა ასეთი ზონდის ნარევები ცნობილია, როგორც **ქრომოსომის "შესაღები" ზონდები** (მაგალითისათვის იხ. თავები 5 და 6). შესაძლებელია 24 სხვადასხვა ქრომოსომის შესაღები ზონდების კომბინირება – თითო ზონდი ადამიანის 24 ქრომოსომიდან თითოეულისათვის. ცალკეული ზონდი მონიშნულია ფლუორესცენტული საღებავების სხვადასხვა კომბინაციით და ანათებს სხვადასხვა ტალღის სიგრძეზე. ადამიანის თითოეულ ქრომოსომას მონიშნავენ ზონდით, რომელიც ფლუოროსცენცირებს მისთვის დამახასიათებელი სინათლის ტალღის სიგრძეების სპეციფიკური კომბინაციით. ადამიანის ქრომოსომების 24-ვე ზონდს შეურევენ და ამ ნარევს იყენებენ მეტაფაზური ქრომოსომების შესაღებად FISH-ის მეთოდით და ეს ტექნოლოგია ცნობილია, როგორც **სპექტრული კარიოტიპირება (SKY)**; (იხ. სურ. 5B ფერადი ჩანართი). ვინაიდან თითოეული ქრომოსომის სპეციფიკური ზონდი ანათებს, მისთვის დამახასიათებელი ხელწერით", რომელიც შეესაბამება ფლუორესცენციის ტალღის სიგრძეების კომბინაციას, სხვადასხვა ქრომოსომათა ფრაგმენტების შემცველი აბერანტული ქრომოსომები ადვილად განირჩევა **SKY**-ის მეთოდით, ხოლო ამ დარღვევაში მონაწილე ქრომოსომების იდენტიფიკაცია სრულიად ადვილია. სადიაგნოსტიკო კლინიკურ ციტოგენეტიკაში ისეთი ქრომოსომული აბერაციების დეტექციისათვის, როგორიცაა დელეციები, დუბლიკაციები და ტრანსლოკაციები ფართოდ გამოიყენება ორი მეთოდის კომბინაცია: ერთი მხრივ, FISH მეთოდი, რომელიც ზონდებად იყენებს ერთეულ მოსაზღვრე გენომურ თანამიმდევრობას, ქრომოსომა-სპეციფიკურ შესაღებ ზონდს და, მეორე მხრივ, **SKY**-ის, რომელიც ერთდროულად იყენებს ყველა ქრომოსომის შესაღებ ზონდს (იხ. თავები 5 და 6).

შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაცია

ინდივიდუალური დნმ-ის სეგმენტების ძალზე მცირე (1-2 მგბ-ზე ნაკლები) ზომის დელეციები და დუბლიკაციები, რომლებიც არც კი ჩანს რუტინული მეტაფაზური ქრომოსომების პრეპარატებზე. სინდრომებისა და სიმსივნეების თანმხლები აბერაციების მნიშვნელოვან



სურ. 4-12 ▪ შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაცია. მწვანე საღებავით მონიშნულია ავადმყოფის დნმ (აქ შეფერილია ლურჯად) და წითელი საღებავით მონიშნულია საკონტროლო დნმ (აქ შეფერილია შავად). დნმ-ის ნიმუშებს შეურევენ თანაბარი ოდენობით და ახდენენ ჰიბრიდიზაციას არეიზე) გადაგანილ უნიკალური გენომური დნმ-ის თანამიმდევრობების "ლაქებთან". ავადმყოფის და საკონტროლო დნმ-ის თანამიმდევრობის თანაბარი ოდენობის შემცველი "ლაქები" იძლევა ყვითელ სიგნალს (სურათზე ჩანს, როგორც ნაცრისფერი), რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ამ "ლაქებში" მოხდა ავადმყოფის და საკონტროლო დნმ-ის თანაბარი მოცულობების ჰიბრიდიზაცია (იხ.ტოლობა). ავადმყოფებში, საკონტროლო ნიმუშთან შედარებთ, მომატებული თანამიმდევრობების შესაბამისი ლაქები არაპროპორციულად ჰიბრიდიზირებს ავადმყოფის უფრო მეტ დნმ-თან, ვიდრე საკონტროლო დნმ-თან, რის გამოც მიიღება უფრო მწვანე ფერის ლაქა (სურათზე ჩანს ლურჯად) (იხ. მომატება). ამის საპირისპიროდ, ლაქები, რომლებიც შეესაბამება ავადმყოფში საკონტროლოსთან შედარებით შემცირებულ თანამიმდევრობებს, არათანაბრად ჰიბრიდიზირებს ავადმყოფის დნმ-ის ნაკლებ მოცულობასთან საკონტროლო დნმ-თან შედარებით და წარმოშობს უფრო წითელ ლაქას (სურათზე ჩანს შავად) იხ. დაკარგვა).

ჯგუფს შეადგენენ. დნმ-ის სეგმენტთა ასლების რიცხვის ასეთი მცირე ზომის ცვლილებების იდენტიფიცირება და დახასიათება შესაძლებელია კიდევ ერთი ფლოურესცენტული მეთოდის გამოყენებით, რომელსაც **შედარებით გენომურ ჰიბრიდიზაციას (CGH;** სურ. 4-12) უწოდებენ. CGH-ს იყენებენ გარკვეული დნმ-ის სეგმენტის ორ სხვადასხვა ნიმუშს შორის განსხვავებათა გამოვლენის მიზნით, რისთვისაც ახდენენ მათში შემავალი ასლების რაოდენობისა და დოზების შეფასებას და მიღებული მაჩვენებლების ურთიერთშედარებას.

CGH-ის ერთ-ერთი მაღალგამოსავლიანი ტექნოლოგიური სიახლე არის **CGH-არეის** მეთოდი, რომლის დროს საკვლევი ნიმუშიდან გამოყოფილ ტოტალურ დნმ-ს (ტესტური სინჯი) მონიშნავენ წითელი ფლუორესცენტული საღებავით, მეორე ნიმუშიდან გამოყოფილ დნმ-ს კი (საკონტროლო სინჯს) – მწვანე საღებავით. დნმ-ის ამ ორი, სხვადასხვა ფერით შეღებილი ნიმუშის თანაბარ მოცულობებს შეურევენ ერთმანეთს და ახდენენ მათ ჰიბრიდიზაციას მიკროარეის "ჩიპთან", რომელიც 100 000 და მეტ მოკლე ერთძაფიან ოლიგონუკლეოტიდს შეიცავს და თითოეული მათგანი ადამიანის გენომის სხვადასხვა უნიკალურ თანამიმდევრობას შეესაბამება. ამ უნიკალური თანამიმდევრობების შერჩევა ისე ხდება, რომ ისინი მთელ გენომში ერთგვაროვნად, ერთმანეთისაგან არაუმეტეს 30კბ-ის დაცილებით იყვნენ განაწილებული. ოლიგონუკლეოტიდების ლოკალიზაცია მონიშნული სახით გამოჩნდება, წითელი და მწვანე ზონდების თანაფარდობა იქნება ერთგვარი საზომი იმისა, თუ საკვლევი დნმ-ის როგორ მოცულობას შეიცავს ტესტური სინჯი საკონტროლოსთან შედარებით.

როდესაც ქრომოსომის გარკვეული უბნის დნმ-ის ორი ნიმუში თანაბარი პროპორციით შედის CGH ზონდის შედგენილობაში, წითელის მწვანესთან თანაფარდობა ფლუორესცენტულ სიგნალში იქნება 1:1. განვიხილოთ ამ თანაფარდობიდან გადახრის რამდენიმე შემთხვევა. მაგალითად, თუ ნორმალური უჯრედული ხაზიდან გამოყოფილი დნმ მონიშნულია მწვანე საღებავით, ხოლო გენომური უბნის ერთი ასლის ან სამი ასლის შემცველი უჯრედებიდან გამოყოფილი დნმ – წითელი საღებავით, მაშინ მხოლოდ წითელი და მწვანე ფლუორესცენციის თანაფარდობა ყველა ოლიგონუკლეოტიდურ ლაქაში, რომლებიც ანომალიური დოზების შემცველი უბნის თანამიმდევრობებს შეესაბამება, გადახრილი იქნება ნორმალური 1:1 თანაფარდობიდან და შეადგენს 0,5:1-ს ერთი ასლის შემთხვევაში და 1,5:1-ს – ნიმუშში ამ უბნის სამი ასლის შემცველობის პირობებში (იხ სურ. 4-12).

CGH-მეთოდი განსაკუთრებით მოსახერხებელია გენის დოზის ცვლილებების გამოსავლენად ერთ და იმავე ინდივიდის სიმსივნური და არასიმსივნური ქსოვილის ურთიერთშედარების საფუძველზე (იხ. თავი 16). CGH-არეის ამჟამად კვლავ წარმატებით იყენებენ ისეთი დელეციებისა და დუბლიკაციების გამოსავლენად, რომელთა დეტექცია ციტოგენეტიკური მეთოდებით ვერ ხერხდება. ზოგჯერ პაციენტები გენეტიკურ კლინიკებში იმყოფებიან აუხსნელი ეტიოლოგიის მანკებით ან გონებრივი ჩამორჩენილობით, მაგრამ რუტინული ციტოგენეტიკური ანალიზის მეთოდების საფუძველზე მათ არა აქვთ დასმული რამე ქრომოსომული დარღვევის მატარებლობის დიაგნოზი (იხ. თავი 5). გამოვლენილია აგრეთვე დნმ-ის გარკვეულ სეგმენტთა ასლების ნორმალური ვარიაციები, რომლებსაც ადრე არ ექცეოდა ყურადღება, ამჟამად კი ცნობილია როგორც ასლების რაოდენობრივი პოლიმორფიზმის მოვლენა.

რნმ-ის ექსპრესიის არეი

როგორც ადრე აღვნიშნავდით, ნოზერნ-ბლოტის ანალიზის მეთოდი საშუალებას აძლევს მკვლევარებს შეისწავლონ ტრანსკრიფტების ერთი ან რამდენიმე ნაკრების ზომა და მოცულობა, რისთვისაც გამოიყენებენ შესაბამის რნმ-სპეციფიკურ ზონდებს. ისეთ პათოლოგიებს, როგორიცაა სიმსივნეები ან სისტემური აუტოიმუნური დაავადებები, შესაძლოა თან ახლდეს ი-რნმ-ის ან რეგულატორული მიკრო-რნმ-ის მოლეკულების რიცხობრივი ზრდა, რაც ასეულების ფარგლებში მერყეობს. ასეთი მასშტაბური ცვლილებების გამოვლენა არ შეუძლია ნოზერნ-ანალიზის მეთოდს, რომელიც მცირერიცხოვანი ცვლილებების დეტექციისათვისაა გამიზნული. ამის საპირისპიროდ, რნმ-ის ექსპრესიის მიკროარეი, როგორც მძლავრი საანალიზო მეთოდი, იძლევა ასეთი ცვლილებების გამოვლენისა და სათანადო ინფორმაციის მოპოვების საშუალებას. გარდა ამისა, აღნიშნული მეთოდით შესაძლებელია თითქმის ყველა ტრანსკრიფტის ერთდროული გამოკვლევა გარკვეული ტიპის უჯრედებსა და ქსოვილებში ან სხვადასხვა ხარისხით დაზიანებულ

"მიბმული" აქვს ჰისტოქიმიური, ფლოურენსცენტული ან რადიოაქტიური ნივთიერება, რომლის ვიზუალურად დანახვა შესაძლებელია შესაბამისი მეთოდებით. მაგალითად, ვესტერნ ბლოტინგს იყენებენ კუნთის ცილა დისტროფინის დეფექტის გამოვლენის და მისი ზომის განსაზღვრის მიზნით X-ქრომოსომასთან შეჭიდული **დიუშენის** ან **ბეკერის კუნთოვანი დისტროფიის** მქონე ავადმყოფებში (სურ. 4-13).

○ ძირითადი ლიტერატურა

Dieffenbach C, Dveksler G: PCR Primer: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory, 2003.

Elles R, Mountford R: Molecular Diagnosis of Genetic Diseases, 2nd ed. Totowa, NJ, Humana Press, 2003.

Gibson G, Muse SV: A Primer of Genome Science, 2nd ed. Sunderland, Mass, Sinauer Publishers, 2004.

Sambrook J, Russell DW, Sambrook J: Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed. Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory, 2001.

○ სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ

Choi S, Kim UJ: Construction of a bacterial artificial chromosome library. Methods Mol Biol 175:57-68, 2001.

Fan Y-S: Molecular Cytogenetics: Protocols and Applications. Methods in Cell Biology, vol 204. Totowa, NJ, Humana Press, 2002.

Freeman WM, Robertson DJ, Vrana KE: Fundamentals of DNA hybridization arrays for gene expression analysis. Biotechniques 29:1042-1055, 2000.

Handyside AH: Clinical evaluation of preimplantation genetic diagnosis. Prenat Diagn 18:1345-1348, 1998.

Jobanputra V, Sebat J, Troge J, et al: Application of ROMA (representational oligonucleotide microarray analysis) to patients with cytogenetic rearrangements. Genet Med 7:111-118, 2005.

Lockhart DJ, Winzeler EA: Genomics, gene expression and DNA arrays. Nature 405:827-836, 2000.

Lucito R, Healy J, Alexander J, et al: Representational oligonucleotide microarray analysis: a high-resolution method to detect genome copy number variation. Genome Res 13:2291-2305, 2003.

Pagon RA: Molecular genetic testing for inherited disorders. Expert Rev Mol Diagn 4:135-140, 2004.

Sebat J, Lakshmi B, Troge J: Large scale copy number polymorphism in the human genome. Science 305:525-528, 2004.

Slater HR, Bailey DK, Ren H, et al: High-resolution identification of chromosomal abnormalities using oligonucleotide arrays containing 116,204 SNPs. Am J Hum Genet 77:709-726, 2005.

Weedn VW: Forensic DNA tests. Clin Lab Med 16:187-196, 1996.

○ ვებგვერდები

Children's Hospital Oakland Research Institute, Oakland, California: Bacterial Artificial Chromosome (BAC) Resource Database. http://bacpac.chori.org/

European Bioinformatics Institute/Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton, Cambridge, United Kingdom: Ensembl (genome browser). http://www.ensembl.org/index.html

National Center for Biotechnology Information/National Library of Medicine, Bethesda, Maryland: Entrez, The Life Sciences Search Engine. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gquery/gquery.fcgi

University of California, Santa Cruz: Genome Bioinformatics. http://genome.ucsc.edu/

სავარჯიშოები

1. განიხილეთ შემდეგი დიაგნოსტიკური სიტუაციები. რომელი ლაბორატორიული მეთოდი ან მეთოდების გამოყენება იქნება საჭირო?
   ა) დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის (DMD) განვითარების რისკის ქვეშ მყოფი მამრობითი სქესის ჩანასახის პრენატალური დიაგნოსტიკა. ამ ოჯახის წინა გამოკვლევის შედეგად გამოვლინდა გენის სრული დელეცია.
   ბ) თქვენ გინდათ შეაფასოთ დისტროფინის m-რნმ-ის შემცველობა კუნთის ნიმუშში, რომელიც აღებულია DMD-ის ოღლი ფორმით დაავადებული ობლიგატური მატარებლიდან.
   გ) მამრობითი სქესის ჩანასახის პრენატალური დიაგნოზით არსებობს რისკი DMD-ზე. წინასწარმა გამოკვლევებმა აჩვენა კონკრეტული ნუკლეოტიდური წყვილის ცვლილება, რომელიც განაპირობებს DMD-ს განვითარებას ამ ოჯახში.

2. გენეტიკური დეფექტების დიაგნოსტირების მიზნით PCR მეთოდის გამოყენების უპირატესობა და უარყოფითი მხარეები Southern blotting-თან შედარებით? ფერმენტების ბიოქიმიურ ანალიზთან შედარებით ენზიმოპათიების დროს?

3. ქვემოთ ჩამოთვლილი რომელი ქსოვილებიდან შეიძლება ავიღოთ დნმ-ის ნიმუში სადიაგნოსტიკო პროცედურებისთვის: ადამიანის ქსოვილის ბიოფსია, ამნიონური სითხის კულტივირებული უჯრედები; ერითროციტები.

4. რაგომ მიიჩნევენ კლონირებას ესოდენ მნიშვნელოვან მიღწეულად სამედიცინო გენეტიკაში? როგორ შესაძლებლობებს იძლევა კლონირებული გენი ამჟამად, რაც ადრე შეუძლებელი იყო?

5. გენეტიკური დეფექტის მქონე ინდივიდს აქვს მუტაცია (C და T, ხაზგასმულია) მე-18 გენის ეგზონში. ნორმალური თანმიმდევრობა არის:

   CTGTGCCGTATGAAAAGACCAATC**C**GA-
   GAAGTTCCTGTTACCAAACTCATAGAC

   ავადმყოფში ეს თანმიმდევრობა არის:

   CTGTGCCGTATGAAAAGACCAATC**T**GA-
   GAAGTTCCTGTTACCAAACTCATAGAC

   ა) როგორი იქნება გენის ფუნქცია ამ მუტაციის შედეგად? (პირველი სამი ნუკლეოტიდი თითოეულ თანამიმდევრობაში აღნიშნავს გენის კოდონს).
   ბ) თქვენ უნდა განავითაროთ მუტაციის ASO-ს ანალიზი გენომურ დნმ-ში, რომელი ქვემოთ ჩამოთვლილი ოლიგონუკლეოტიდები იქნება საჭირო ASO-ს ანალიზისთვის ნორმალური თანამიმდევრობის შემთხვევაში? მუტანტური გენის შემთხვევაში? მოიყვანეთ თქვენი დადებითი ან უარყოფითი არგუმენტები თითოეული ოლიგონუკლეოტიდის მიმართ.
   1. 5' GCCGTATGAAAAGACCAATCTG
   2. 5' GACCAATCCGAGAAGTTCC
   3. 5' GACCAATCTGAGAAGTTCC
   4. 5' GGAACTTCTCAGATTGGTC
   5. 5' ATCTGAG

თავი 5

კლინიკური ციტოგენეტიკის პრინციპები

კლინიკური ციტოგენეტიკა არის ქრომოსომების, მათი სტრუქტურისა და მემკვიდრეობის შემსწავლელი დარგი, რომელიც გამოიყენება სამედიცინო გენეტიკის პრაქტიკაში. უკვე 50 წელია, რაც ცნობილი გახდა, რომ ქრომოსომული დარღვევებით, ქრომოსომის მიკროსკოპულად ხილული სტრუქტურული ან რაოდენობრივი ცვლილებებით შეიძლება აიხსნას რიგი კლინიკური ანომალიები, რომლებიც **ქრომოსომული დაავადებების** სახელს ატარებს. სწაელობდნენ რა ქრომოსომული მასალის სრულ ნაკრებს, სამედიცინო გენეტიკაში პირველად ციტოგენეტიკოსებმა დასახეს გენომურ დონეზე კვლევის პერსპექტივები. თანამედროვე ქრომოსომული ანალიზი – ციტოლოგიურ და გენომურ დონეებზე სიზუსტითა და მაღალგამოსავლიანობით გამორჩეული მეთოდი – უდიდესი მნიშვნელობის სადიაგნოსტიკო მეთოდია კლინიკური მედიცინის მრავალ დარგში.

ქრომოსომული დარღვევები განაპირობებს გენეტიკური დაავადებების უდიდეს ნაწილს. ამ დარღვევებით აიხსნება რეპროდუქციული დარღვევების, თანდაყოლილი მანკებისა და გონებრივი ჩამორჩენილობის შემთხვევათა მნიშვნელოვანი ნაწი-ლი; განსაკუთრებულია მათი როლი ავთვისებიანი დაავადებების პათოგენეზში. სპეციფიკური ქრომოსომული ანომალიებით არის განპირობებული ასობით სინდრომი, რომელთა იდენტიფიკაცია შესაძლებელია და რომლებიც, მთლიანობაში, უფრო ხშირია, ვიდრე ყველა მონოგენური მენდელისეული დარღვევა, ერთად აღებული. ციტოგენეტიკური დარღვევები გვხვდება ცოცხალშობილების თითქმის 1%-ში, 35 წელს გადაცილებული იმ ქალების ნაყოფების 2%-ში, რომლებსაც ჩაუტარდათ პრენატალური დიაგნოსცირება, აგრეთვე ორსულობის პირველ ტრიმესტრში სპონტანურად აბორტირებული ემბრიონების ნახევარში.

ამ თავში განვიხილავთ კლინიკური ციტოგენეტიკის ძირითად პრინციპებს და ადამიანის კარიოტიპირებისას გამოვლენილ მრავალგვარ რაოდენობრივ და სტრუქტურულ დარღვევებს; მომდევნო თავში ალვწერთ აუტოსომების და სასქესო ქრომოსომების ზოგიერთ ყველაზე გავრცელებულ და კარგად შესწავლილ ანომალიას.

ციტოგენეტიკის შესავალი

ადამიანის ქრომოსომების მორფოლოგია და ორგანიზაცია, ისევე როგორც მათი მოლეკულური და გენომური შედგენილობა, მე-2 და მე-3 თავებში იყო აღწერილი. იმისათვის, რომ უჯრედი გამოსადეგი იყოს ქრომოსომული ანალიზისათვის, მას უნდა ჰქონდეს კულტურაში ზრდის და სწრაფი დაყოფის უნარი. ყველაზე ადვილად მოსაპოვებელი უჯრედები, რომლებიც ამ მოთხოვნებს პასუხობენ, სისხლის ლეიკოციტებია, გასაკუთრებით – T ლიმფოციტები. ისეთი უჯრედების მოკლევადიანი კულტურის მისაღებად, რომელიც გამოსადეგი იქნება ამ უჯრედების ციტოგენეტიკური ანალიზისათვის, ვენოპუნქციით აღებულ პერიფერიულ სისხლის ნიმუშს შეურევენ ჰეპარინს შედედების თავიდან ასაცილებლად; შემდეგ გამოყოფენ ლეიკოციტებს, ათავსებენ მათ ქსოვილური კულტურის საკვებ არეში და იწვევენ უჯრედთა დაყოფის სტიმულაციას. რამდენიმე დღის შემდეგ დაყოფად უჯრედებს აჩერებენ **მეტაფაზაში** ისეთი ქიმიური ნივთიერებების მოქმედებით, რომლებიც იწვევს მიტოზური თითისტარას ინჰიბირებას, აგროვებენ მათ და ათავსებენ ჰიპოტონურ ხსნარში, ბირთვიდან ქრომოსომების გამოსათავისუფლებლად. შემდეგ ახდენენ ქრომოსომათა ფიქსაციას, გადააქვთ სასაგნე მინაზე და ღებავენ იმ მეთოდებიდან ერთ-ერთით, რაც გათვალისწინებული იყო კონკრეტული დიაგნოსტიკური პროცედურისთვის. უჯრედები მზადაა ანალიზისათვის.

ამჟამად, რუტინული კარიოტიპის ანალიზს ციტოლოგიურ დონეზე ჩაენაცვლა ე.წ. მოლეკულური კარიოტიპირება; ეს არის გენომური მეთოდების გამოყენება გენომის დონეზე კარიოტიპის მთლიანობის შესაფასებლად. უშედეგო იქნება ჩვენი მცდელობა დავადგინოთ, თუ რომელი მეთოდებია უფრო შესაფერისი კონკრეტული დიაგნოსტიკური ან საკვლევი მიზნებისათვის, რადგან მეთოდები განუწყვეტლივ და სწრაფად განიცდიან სრულყოფას, უმჯობესდება მათი ხარისხი, მგრძნობელობა, იზრდება ქრომოსომისა და გენომის ანალიზის შესაძლებლობები.

კლინიკური ჩვენებები ქრომოსომული ანალიზის ჩასატარებლად

ქრომოსომული ანალიზის ჩატარება მიზანშეწონილია როგორც რუტინული დიაგნოსტიკური საშუალება კლინიკურ მედიცინაში გამოვლენილი რიგი სპეციფიკური ფენოტიპების დროს, როგორც ეს აღწერილი იქნება ამ თავში და მომდევნო, მე-6 თავში. გარდა ამისა, არსებობს აგრეთვე არასპეციფიკური ზოგადი კლინიკური სიტუაციები და ჩვენებები, როდესაც რეკომენდებულია ციტოგენეტიკური ანალიზის ჩატარება. ესენია:

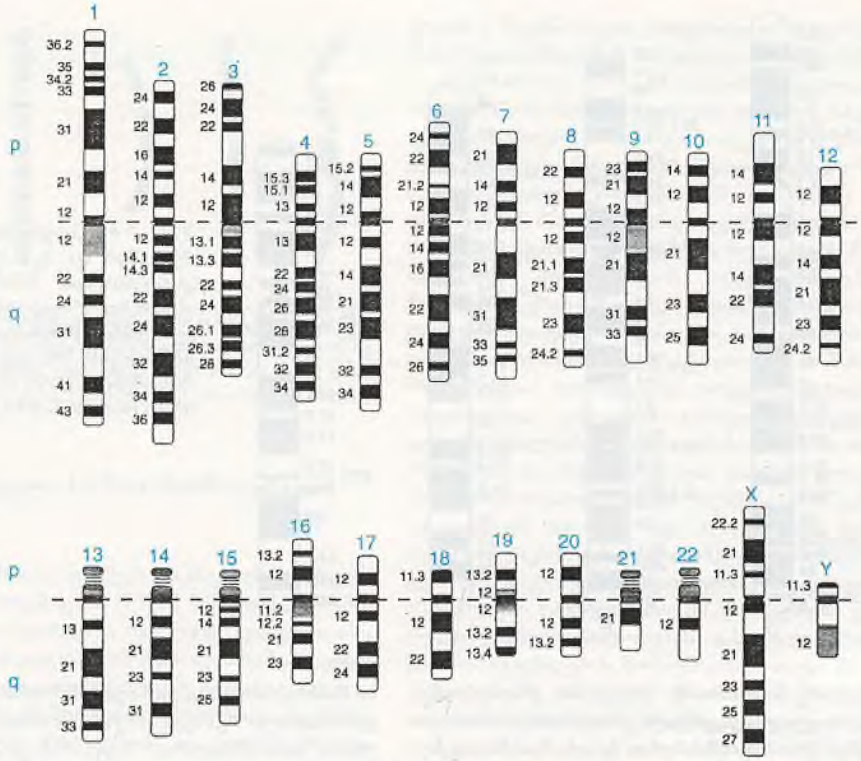
- **ადრეულ ასაკში გამოვლენილი ზრდისა და განვითარების პრობლემები.** ჩამორჩენა ზრდაში და განვითარებაში, დისმორფული გარეგნობა, მრავლობითი მანკები, ტანდაბლობა, ჩამოუყალიბებელი გენიტალიები და გონებრივი ჩამორჩენილობა ხშირად აღინიშნება ქრომოსომული დარღვევების მქონე ბავშვებში, რომლებიც არ მიეკუთვნებიან ცნობილი ქრომოსომული ანომალიების მატარებელთა კატეგორიას. თუ ბავშვს არა აქვს ზუსტად დადგენილი რომელიმე არაქრომოსომული დარღვევის დიაგნოზი და აღენიშნება რამდენიმე ზემოთ ჩამოთვლილი დარღვევა, მას უნდა ჩაუტარდეს ქრომოსომული ანალიზი.
- **მკვდრადშობადობა და ნეონატალური სიკვდილიანობა.** მკვდრადშობადობის შემთხვევაში ქრომოსომული დარღვევის ალბათობა გაცილებით მეტია (10%), ვიდრე ცოცხლადშობადობის დროს (0,7%); ამასთანავე, ქრომოსომული დაავადებები უფრო ხშირია ბავშვებში, რომლებიც დაიღუპნენ ნეონატალურ პერიოდში (10%). მკვდრადშობადობის და ნეონატალური სიკვდილიანობის შემთხვევაში უნდა ჩატარდეს ქრომოსომული ანალიზი, რათა გაირკვეს მათი ციტოგენეტიკური საფუძველი და დადგინდეს სიკვდილის მიზეზი. ასეთ შემთხვევაში კარიოტიპირების (ან გენომის სკანირების სხვა რომელიმე ფართოპროფილიანი მეთოდის) ჩატარება მნიშვნელოვანია სწორი გენეტიკური კონსულტაციისათვის და, მომავალი ორსულობების შემთხვევაში, პრენატალური დიაგნოსტირებისათვის საჭირო ინფორმაციით უზრუნველყოფისთვის.
- **უნაყოფობასთან დაკავშირებული პრობლემები.** ქრომოსომული გამოკვლევა რეკომენდებულია ისეთი ქალებისთვის, რომელთაც აქვთ ამენორეა ან ჩვეული სპონტანური აბორტი. უმეცლობისა და ორზე მეტი თვითნებური აბორტის დროს უმეტესად (შემთხვევათა 3-6%-ში) დგინდება რომელიმე მშობლის მიერ ქრომოსომული დარღვევის მატარებლობა.
- **ოჯახის ისტორია.** თუ პირველი რიგის ნათესავს დასმული აქვს ქრომოსომული დაავადების დიაგნოზი ან არსებობს ეჭვი ასეთი დაავადების მატარებლობაზე, ეს არის საკმარისი ჩვენება ქრომოსომული გამოკვლევის ჩასატარებლად.
- **ნეოპლაზია.** ფაქტობრივად ყველა სიმსივნე დაკავშირებულია ერთ ან რამდენიმე ქრომოსომულ დარღვევასთან (იხ. თავი 16). ქრომოსომული და გენომური ანალიზის ჩატარება შესაბამისი ქსოვილის პრეპარატში (თავად სიმსივნურ ქსოვილში ან ძვლის ტვინში ჰემატოლოგიური ავთვისებიანი ნეოპლაზმის შემთხვევაში), სავარაუდოდ, მოგვცემს სასარგებლო ინფორმაციას დაავადების დიაგნოსტირებისა და პროგნოზირებისათვის.
- **გვიანი ორსულობა.** ორსულობა 30-35 წელს გადაცილებულ ქალებში ქრომოსომული ანომალიების განვითარების გაზრდილი რისკ-ფაქტორია მათი ნაყოფისათვის (იხ. თავი 15). ასეთ შემთხვევებში, ჩვეულებრივ, პრენატალური სამსახურები სთავაზობენ დედას ნაყოფის ქრომოსომულ გამოკვლევას.

მიუხედავად იმისა, რომ პერიფერიული სისხლის უჯრედთა კულტურების შესწავლა მოსახერხებელია სწრაფი კლინიკური ანალიზისათვის, ამ ობიექტის უარყოფითი მხარე ისაა, რომ ლიმფოციტები კულტურაში ცოტა ხანს (3-4 დღეს) ცოცხლობენ. სამუდამოდ შენახვისათვის და მოლეკური კვლევისათვის გრძელვადიანი კულტურების მიღება შესაძლებელია სხვა მრავალგვარი ქსოვილიდან. კანის ბიოფსია, რომელიც მსუბუქი ქირურგიული ოპერაციაა, იძლევა ქსოვილებს, რომლებიც კულტურაში ქმნიან **ფიბრობლასტებს;** ფიბრობლასტები გამოიყენება სხვადასხვა სახის ბიოქიმიურ და მოლეკულურ გამოკვლევებში, აგრეთვე ქრომოსომული და გენომური ანალიზისათვის. ლეიკოციტები კულტურაში შეიძლება გადაიქცნენ **ლიმფობლასტოიდურ** უჯრედულ ხაზებად, რომლებიც პოტენციურად "უკვდავი" უჯრედებია. **ძვლის ტვინის** აღება ინვაზიური პროცედურაა და გულისხმობს ძვლის ტვინის ბიოფსიას, თუმცა მას აქვს ის უპირატესობა, რომ შეიცავს მრავალრიცხოვან დაყოფად უჯრედებს, რომლებიც საჭიროებენ მხოლოდ ხანმოკლე (ან სრულიად არ საჭიროებენ) კულტივირებას. ეს მეთოდი ძირითადად გამოიყენება საეჭვო ჰემატოლოგიური ავთვისებიანი ნეოპლაზმის დიაგნოზის გადასამოწმებლად. მეთოდის ნაკლი კი ისაა, რომ ქრომოსომული პრეპარატები შედარებით დაბალხარისხიანია პერიფერიული სისხლის პრეპარატებთან შედარებით, რაც აძნელებს მათ ანალიზს. ამნიოტური სითხიდან ან ქორიონის ხაოს ბიოფსიიდან მიღებულ **ნაყოფის უჯრედებს** (ამნიოციტებს) ასევე წარმატებულად ზრდიან კულტურაში და გამოიყენებენ ციტოგენეტიკური, გენომური, ბიოქიმიური და მოლეკულური ანალიზისათვის. ქორიონის ხაოს უჯრედების ანალიზი შეიძლება მოხდეს აღებისთანავე, კულტივირების გარეშე (იხ. თავი 15 შემდგომი განსჯისათვის).

გენომის მოლეკულური ანალიზის ჩატარება და კარგი ხარისხის დნმ-ის ნიმუშების მიღება შესაძლებელია ნებისმიერი შესაბამისი კლინიკური მასალიდან, რადგან ასეთი გამოკვლევები არ საჭიროებს დაყოფად უჯრედებს. ამდენად, კვლევების ჩატარება შესაძლებელია უშუალოდ ქსოვილების და სიმსივნის ნიმუშებზე ან პერიფერიულ სისხლზე.

ქრომოსომების იდენტიფიკაცია

ადამიანის გენომში გამოვლენილი 24 ტიპის ქრომოსომის იდენტიფიკაცია ციტოლოგიურ დონეზე ადვილადაა შესაძლებელი შეღებვის სხვადასხვა მეთოდის გამოყენებით. ადამიანის ქრომოსომების შეღებვისათვის იყენებენ სამ ყველაზე გავრცელებულ ტექნოლოგიას. მე-2 თავში ჩვენ განვიხილეთ ქრომოსომების



სურ. 5-1 ▪ იდიოგრამაზე წარმოდგენილია ადამიანის G-ბენდირებული ქრომოსომები მეტაფაზის სტადიაზე დაახლოებით 400 ბენდით თითოეულ ჰაპლოიდურ კარიოტიპზე. ქრომოსომების შვილეული ქრომატიდები ისე ახლოს არიან განლაგებული ერთმანეთთან, რომ არ განირჩევიან როგორც ცალკეული სტრუქტურები. ცენტრომერები აღნიშნულია ვიწრო მუქი ნაცრისფერი უბნების სახით, რომლებიც ერთმანეთისაგან გამოყოფენ p და q მხრებს. თვალსაჩინოებისათვის სურათზე დანომრილია მხოლოდ G-პოზიტიური ბენდები. ბენდების სრულყოფილი ნუმერაცია წარმოდგენილია მე-5-2 სურათზე. (Redrawn from ISCN 2005.)

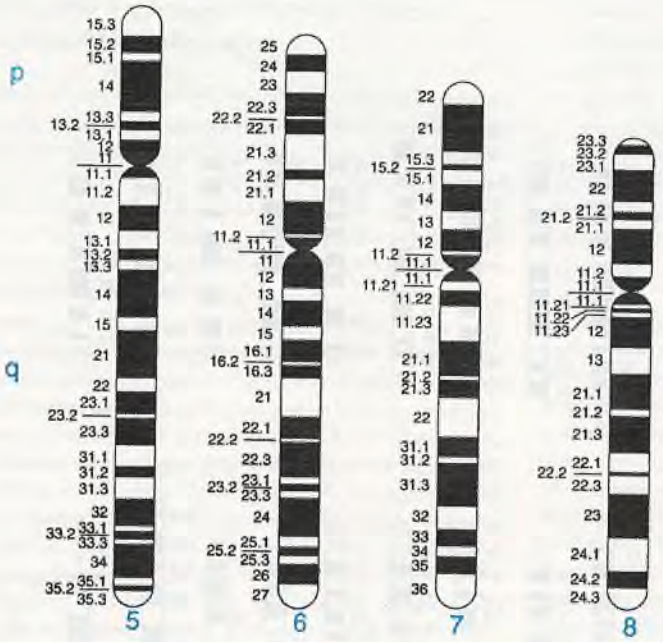
ბიმზით შეღებვის მეთოდი (**G-ბენდირება**), რომელიც ყველაზე ხშირად გამოიყენება კლინიკურ ლაბორატორიებში. ქვემოთ მოგვყავს სხვა მეთოდები, რომლებსაც იყენებენ ზოგიერთი სპეციფიკური საჭიროების შემთხვევაში:

Q შეღებვა. მეთოდი გულისხმობს შეღებვას ქუანაკრინის ან მსგავსი შედგენილობის საღებავით და საჭიროებს ფლუორესცენტულ მიკროსკოპს. ქრომოსომები ღებება დამახასიათებელი მუქი და ღია ზოლების (Q ბენდების) სახით, სადაც ღია ზოლები ზუსტად შეესაბამება გიმზის მეთოდით შეღებილ მუქ ზოლებს. Q შეღებვა და C შეღებვა (იხ. შემდეგი ქვეთავი) განსაკუთრებით მოსახერხებელია ქრომოსომების მორფოლოგიის ან შეღებვის იშვიათი სახესხვაობების, ე.წ. **ჰეტერომორფიზმების** დეტექციისათვის. ასეთი ცვლილებები ძირითადად უმნიშვნელოა და ასახავს ქრომოსომის გარკვეულ უბნებში ლოკალიზებული სატელიტური დნმ-ის თანამიმდევრობების რაოდენობრივ ან სტრუქტურულ ცვლილებებს.

R შეღებვა. თუ ქრომოსომებს სპეციალურად დაამუშავებენ (მაგ. გაცხელებით) შეღებვამდე, მაშინ მიღებული ღია და მუქი ფერის ზოლები იქნება G და Q შეღებვის შედეგად მიღებული სურათის შებრუნებული ვარიანტი და მათ R-ბენდებს უწოდებენ. თუ Q და G მეთოდით შეღებილი უბნები არ არის მკაფიო და გაძნელებულია მათი ანალიზი, ამ დროს მოსახერხებელია, R ბენდირების სურათის ანალიზი. ეს არის ზოგიერთ ლაბორატორიაში გამოყენებული სტანდარტული მეთოდი, განსაკუთრებით გავრცელებული – ევროპაში.

ზემოთ მოყვანილი შეღებვის სამივე მეთოდი აღიარებულია საერთაშორისოდ და ფართოდ გამოიყენება ადამიანის ქრომოსომების იდენტიფიკაციისათვის. მე-5-1 იდიოგრამაზე გამოსახულია ადამიანის ბენდირებული ნორმალური ქრომოსომული ნაკრები მეტაფაზის სტადიაზე, სადაც კარგად ჩანს ღია და მუქი ფერის ზოლების მონაცვლეობა. შემდეგ ქრომოსომის თითოეულ მხარზე ინომრება ცალკეული ბენდი ცენტრომერიდან ტელომერის მიმართულებით, რაც ნაჩვენებია მე-5-2 სურათზე. ასეთი დანომვრის სისტემის საშუალებით შესაძლებელია ქრომოსომის ნებისმიერი ადგილის აღწერა და იდენტიფიცირება, დნმ-ისა და გენების თანამიმდევრობისა და მათი მნიშვნელობის განსაზღვრა ქრომოსომულ ანომალიაში.

მეტაფაზაში **ცენტრომერის** მდებარეობის მიხედვით განასხვავებენ ადამიანის ქრომოსომების სამ ტიპს (იხ. სურ. 5-1): **მეტაცენტრულ** ქრომოსომას ცენტრომერა დაახლოებით შუაში აქვს და მისი ორივე მხარი თითქმის ერთნაირი სიგრძისაა. **სუბმეტაცენტრულ** ქრომოსომას ცენტრომერა შუაში არა აქვს და მისი მხრები სხვადასხვა სიგრძისაა; ხოლო **აკროცენტრული** ქრომოსომის ერთი მხარი გაცილებით გრძელია, ვიდრე მეორე და მისი ცენტრომერა ახლოსაა



სურ. 5-2 ▪ G-ბენდირების ნიმუშები მე-5, მე-6, მე-7 და მე-8 ქრომოსომებისთვის კონდენსაციის 550-ბენდიან სტადიაზე. ასეთი ნუმერაცია G-მუქი და G-ნათელი ბენდების ერთმანეთისაგან გარჩევის საშუალებას იძლევა; მაგალითად, ქრომოსომების 5p15.2 ან 8q24.1 უბნები. (Redrawn from ISCN 2005.)

ერთ რომელიმე ბოლოსთან. არსებობს ქრომოსომის მეოთხე ტიპი, **ტელოცენტრული** ქრომოსომა, რომლის ცენტრომერა ქრომოსომის ერთ ბოლოშია მოთავსებული და აქვს მხოლოდ ერთი მხარი, მაგრამ ადამიანის ნორმალურ კარიოტიპში ასეთი ქრომოსომა არ გვხვდება. იგი ნანახია ზოგჯერ ქრომოსომული აბერაციის დროს, ნორმაში კი იგი დამახასიათებელია ზოგიერთი სხვა სახეობისთვის. ადამიანის აკროცენტულ ქრომოსომებს (მე-13, მე-14, მე-15, 21-ე და 22-ე ქრომოსომებს) აქვთ ე.წ. **თანამგზავრები (სატელიტები)**, რომლებიც დაკავშირებულია მათ მოკლე მხრებთან წვრილი ძაფებით (მეორეული ჭიმებით). ამ ხუთი ქრომოსომული წყვილის ძაფები შეიცავს რიბოსომული რნმ-ის (რიბოსომების ძირითადი კომპონენტის; იხ. მე-3 თავი) გენების ასობით ასლს და მრავალ განმეორებად თანამიმდევრობას.

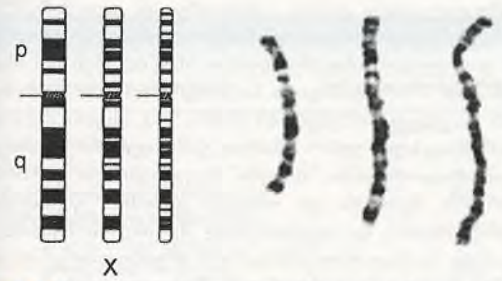
ციტოლოგიური კვლევის სპეციალური მეთოდები

განსაკუთრებულ შემთხვევებში, თუ შეიქმნება ამის საჭიროება, იყენებენ სპეციალურ ციტოლოგიურ მეთოდებს.

C–შეღებვა. ამ მეთოდით სპეციფიკურად იღებება ქრომოსომის ცენტომერის უბანი და ის უბნები, სადაც არის **კონსტიტუციური ჰეტეროქრომატინი**, კერძოდ კი 1q, 9q და 16q ქრომოსომების უბნები, რომლებიც ახლოსაა ცენტომერთან, და Yq-ს დისტალური ნაწილი. ჰეტეროქრომატინი არის იგივე კონდენსირებული ქრომატინი, რომელიც მუქად იღებება ინტერფაზულ უჯრედებში.

მაღალხარისხიანი ბენდირება. ბენდირების ეს მეთოდი (რომელსაც კიდევ **პრომეტაფაზურ ბენდირებას** უწოდებენ) მიიღწევა G- ან R- ბენდირებით მიტოზის ადრეულ სტადიაზე (პროფაზაში ან პრომეტაფაზაში) მიღებული ქრომოსომების შესაღებად, როდესაც ისინი ჯერ კიდევ ნაკლებკონდენსირებულია (იხ. თავი 2). მაღალხარისხიანი ბენდირება ძირითადად გამოიყენება მაშინ, როდესაც ვარაუდობენ ქრომოსომის ძნელად გამოსაცალენ სტრუქტურულ ანომალიას, თუმცა ზოგიერთი ლაბორატორია რეგულარულად იყენებს პრომეტაფაზურ ბენდირებას, როგორც რუტინულ მეთოდს (იხ. სურ. 2-11 და 2-12). პრომეტაფაზური ქრომოსომების ჰაპლოიდურ ნაკრებში მოჩანს 550-850 ბენდი, მაშინ როდესაც სტანდარტულ მეტაფაზურ ნაკრებში არის მხოლოდ 450 ზოლი. მე-5-3 სურათზე ურთიერთშესადარებლად ნაჩვენებია სხვადასხვა გამოსავლიანობის მეთოდით ბენდირებული X-ქრომოსომა. მე-5-3 სურათზე ნათლად ჩანს დაგრძელებული ქრომოსომების ანალიზის შედეგების უფრო მაღალი დიაგნოსტიკური სიზუსტე.

ფრაგილური საიტები. ფრაგილური საიტები ზოგიერთი ქრომოსომის მახასიათებელი იშვიათი არაღებვადი უბნებია. ფრაგილური უბნების გამოვლენისათვის უჯრედები უნდა მოვათავსოთ ზრდის ისეთ პირობებში, ან უნდა დავამუშაოთ ისეთი ქიმიური ნივთიერებებით, რომლებიც შეცვლიან ან შეაფერხებენ დნმ-ის სინთეზს. ცნობილია, რომ მრავალი ფრაგილური უბანი მემკვიდრეობით გადაეცემა თაობებს. კლინიკური თვალსაზრისით ყველაზე მნიშვნელოვანი ფრაგილური საიტი ნანახია Xq-ს დაბოლოებასთან მამაკაცებში, რომელთაც აქვთ X-ქრომოსომათან დაკავშირებული გონებრივი ჩამორჩენილობის სპეციფიკური და გავრცელებული ფორმა (იხ. **ფრაგილური X ქრომოსომის სინდრომის** განხილვა მე-7 თავში და მე-5-3 სურათზე. შემთხვევა 15), და ასევე ზოგიერთ ქალში, რომლებიც იგივე გენეტიკურ დეფექტს ატარებენ. ფრაგილური უბნის დეტექცია X ქრომოსომაზე არის ფრაგილური X სინდრომისათვის სადიაგნოსტიკო სპეციფიკური საშუალება (იხ. სურ. 7-30), თუმცა უმეტეს ლაბორატორიებში ეს მეთოდი შეცვალა (ან შეივსო) მოლეკულური ტესტირების მეთოდით, რომელიც შეაფასებს ამ დაავადებისათვის დამახასიათებელ CGG განმეორებადობის ექსპანსიას *FMR1* გენში (იხ. თავი 7).

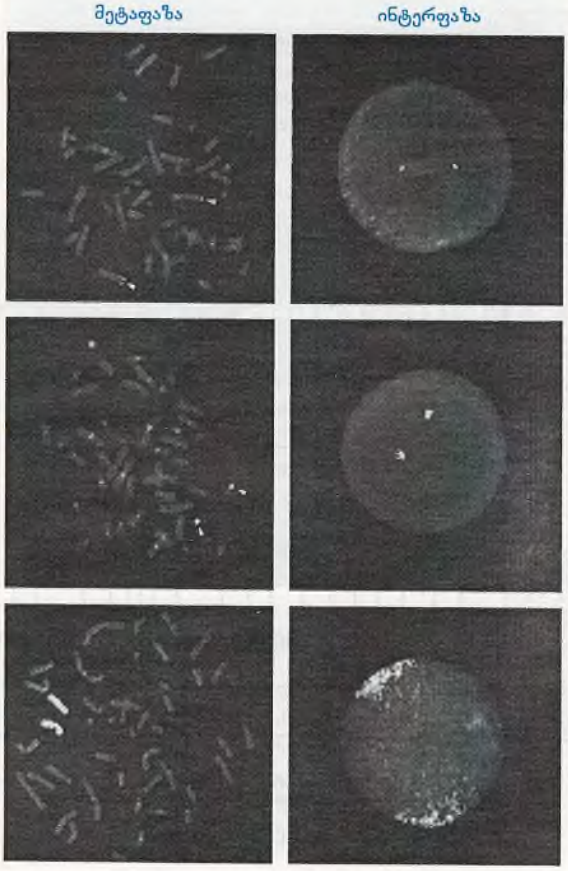


სურ. 5-3 ▪ X ქრომოსომა: იდიოგრამები და მიკროფოტოსურათები მეტაფაზის, პრომეტაფაზის და პროფაზის სტადიებზე (მარცხნიდან მარჯვნივ). (Ideograms redrawn from ISCN 2005; photomicrographs courtesy of Yim Kwan Ng, The Hospital for Sick Children, Toronto.).

ფლუორესცენტული In Situ ჰიბრიდიზაცია (FISH)

როგორც ეს აღწერილი იყო მე-4 თავში, ფლუორესცენტული In Situ ჰიბრიდიზაციის (FISH) მეთოდის შემუშავებამ რევოლუცია მოახდინა როგორც კვლევით, ისე კლინიკურ ციტოგენეტიკაში. ამ მეთოდის საშუალებით შესაძლებელი გახდა განესაზღვრათ დნმ-ის გარკვეული უბნის არსებობა-არარსებობა, აგრეთვე შეესწავლათ ქრომოსომათა რაოდენობა და სტრუქტურული ორგანიზაცია. გენომური და ციტოგენეტიკური მეთოდების ასეთმა შერწყმამ – **მოლეკულურმა ციტოგენეტიკამ** – საგძნობლად გააფართოვა რუტინული ქრომოსომული ანალიზის სიზუსტე და მასშტაბურობა.

FISH-ის მეთოდში გამოიყენება ცალკეული ქრომოსომის, ქრომოსომული უბნების ან გენის სპეციფიკური დნმ-ის ზონდები, რათა განსაზღვრონ ქრომოსომული აბერაციები (დაკავშირებული ქრომოსომის ფრაგმენტის ადგილმდებარეობის შეცვლასთან) ან სწრაფად დასვან რაოდენობრივი ცვლილებების დიაგნოზი (სურ. 5-4). ზონდები შეიძლება მომზადდეს მე-4 თავში აღწერილი მეთოდებიდან კონკრეტული სიტუაციის შესაბამისი ერთ-ერთი მეთოდით. გენ-სპეციფიკური ან ლოკუს-სპეციფიკური ზონდები გამოიყენება გარკვეული გენის არსებობის, არარსებობის ან მისი ადგილმდებარეობის დასადგენად როგორც მეტაფაზურ, ისე ინტერფაზულ უჯრედებში. განმეორებადი დნმ-ის ზონდები საშუალებას იძლევა განესაზღვროთ სატელიტური დნმ-ის ან სხვა გარკვეულ უბნებში ლოკალიზებული განმეორებადი დნმ-ის ელემენტების შემცველობა სპეციფიკურ ქრომოსომულ ლოკუსებში, მათ შორის ცენტრომერებში (იხ. სურ. 5-4), ტელომერებში და ჰეტეროქრომატინულ რეგიონებში. სატელიტური დნმ-ის ზონდები (პირველ რიგში ეს შეეხება ცენტრომერული განმეორებადობების α-სატელიტური ოჯახის წარმომადგენლების ზონდებს; (იხ. თავი 2), ფართოდ გამოიყენება გარკვეულ ქრომოსომაში რიგი ასლების გამოსავლენად (სურ. 5-A; *იხ. ფერადი ჩანართი*). ბოლოს, მთლიანი ქრომოსომების ან ქრომოსომათა მხრების ზონდები შეიცავს ქრომოსომის მთელ სიგრძეზე (ან მხრის გასწვრივ) განლაგებულ ერთ ცალად



სურ. 5-4 ▪ ადამიანის ქრომოსომების ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაცია მეტაფაზის და ინტერფაზის სტადიებზე დნმ-ის სამი სხვადასხვა ზონდის გამოყენებით. ზემოთ, დნმ-ის ზონდის ერთი ასლი, რომელიც სპეციფიკურია X ქრომოსომაში ლოკალიზებული VIII ფაქტორის გენის მიმართ. შუაში, განმეორებადი α-სატელიტური დნმ-ის ზონდი, რომელიც სპეციფიკურია მე-17 ქრომოსომის ცენტრომერული უბნის მიმართ. ქვემოთ, მთლიანი ქრომოსომის "შესაღები" ზონდი, სპეციფიკური X ქრომოსომის მიმართ. (Images courtesy of Karen Gustashaw, Case Western Reserve University.).

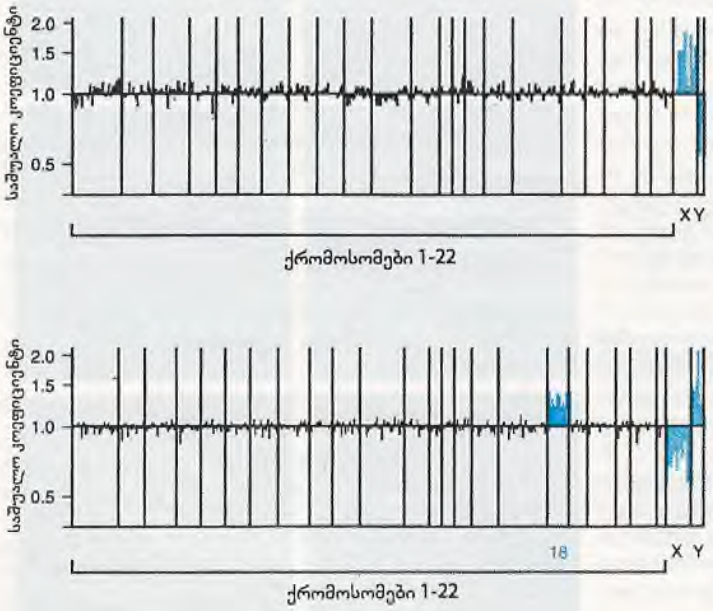
წარმოდგენილ დნმ-ის თანამიმდევრობების ნარევს. ეს ზონდები "შეაფერადებენ" საკვლევ ქრომოსომას; მეტაფაზური ან ინტერფაზული უჯრედების შედარება, როგორც ეს ნაჩვენებია სურ. 5-4-ზე, ვიზუალურად აღასტურებს ქრომოსომის კონდენსაციის და დეკონდენსაციის დინამიკურ ბუნებას უჯრედის ციკლში, რაც ნაჩვენები იყო მე-2 თავში (შეადარეთ სურ. 2-13-ს).

FISH-ის მეთოდის ტექნოლოგიის გამოყენება კლინიკურ ციტოგენეტიკაში გულისხმობს დამატებით სხვა ფლუოროქრომების გამოყენებას, რათა მოხდეს მრავალი ზონდის ერთდროული დეტექცია. ამჟამად რუტინული ანალიზისთვის გამოიყენება ორ-, სამ- და უკვე ოთხფერიანი დეტექციის მეთოდები სპეციფიკური დელეციების, დუბლიკაციების ან მდებარეობის ცვლილებით განპირობებული ქრომოსომული აბერაციების დიაგნოსცირებისათვის პრომეტაფაზაში, მეტაფაზაში და ინტერფაზაში. მაღალსპეციალიზებული გამოსახულების მიღების მეთოდებით შესაძლებელია აგრეთვე 24 სხვადასხვა ფერის ერთდროული დეტექცია და გარჩევა, რასაც სპექტრული კარიოტიპირება (SKY; იხ. თავი 4) ეწოდება. ეს მეთოდი ერთ ექსპერიმენტში კარიოტიპის უაღრესად ღრმად შესწავლის საშუალებას იძლევა (სურ. 5-B და 5-C; იხ. *ფერადი ჩანართები*).

ქრომოსომებისა და გენომის ანალიზი მიკროარეის მეთოდით

ადამიანის გენომის პროექტის რესურსების საშუალებით შესაძლებელია ქრომოსომული ანალიზის ჩატარება გენომურ დონეზეც მრავალგვარ არეიზე დაფუძნებულ ტექნოლოგიაზე დაყრდნობით, რომელიც იყენებს **გენომის შედარებითი ჰიბრიდიზაციის** მეთოდს (CGH; იხ. თავი 4). გენომური დნმ-ის თანამიმდევრობების ასლთა ფარდობითი რიცხვის შეფასების მიზნით ჩატარებული მთლიანი გენომის მომცველი გამოკვლევების დროს გენომური ან კლონირებული ფრაგმენტების მასალით წარმოდგენილ მიკროარეებს გარკვეული ინტერვალებით ანაწილებენ და ახდენენ მათ ჰიბრიდიზაციას საკონტროლო და ავადმყოფის საკვლევ ნიმუშებთან (სურ. 5-5). ასეთი მეთოდი, რომელიც სულ უფრო ხშირად გამოიყენება კლინიკურ ლაბორატორიებში, "ავსებს" ჩვეულებრივი კარიოტიპირების მეთოდს და იძლევა გენომის გაცილებით მკრძნობიარე და დეტალურად შეფასების შესაძლებლობას, მიუხედავად იმისა, რომ არეიზე დაფუძნებული CGH მეთოდები საზღვრავენ მხოლოდ დნმ-ის თანამიმდევრობათა ასლების ფარდობით რიცხვს და არ გვაწვდიან ინფორმაციას გენომში მათი ტრანსლოკაციის ან აღგილმდებარეობის შეცვლის შესახებ. ამრიგად, ქრომოსომული ანომალიის არსებობაზე ეჭვის შემთხვევაში მნიშვნელოვანია, რომ კარიოტიპირებით ან FISH-ის მეთოდით განისაზღვროს დარღვევის ბუნება და მისი ხელახლა განმეორების რისკი ინდივიდში ან მისი ოჯახის სხვა წევრში.

გენომური და ქრომოსომული მაღალგამოსავლიანი ანალიზის ტექნოლოგიებით შესაძლებელია გამოვლინდეს სახესხვაობები, კერძოდ, ასლების შემცველობის მიხედვით მცირე ზომის ცვლილებები ნიმუშებს შორის, რომელთა კლინიკური მნიშვნელობა ჯერ არ არის ცნობილი. ასეთი სახესხვაობების რიცხვი გამუდმებით იზრდება ახალ-ახალი ვარიანტების გამოვლენის გამო; ახდენენ მათ აღრიცხვას და კატალოგებში შეტანას ფენოტიპურად ნორმალურ პოპულაციებშიც კი. გენომური სახესხვაობების სიდიდეები შეიძლება ვარიირებდეს რამდენიმე ათასი ფუძე წყვილიდან რამდენიმე მილიონ ფუძე წყვილამდე; ისინი რეგისტრირებულია მთელ კარიოტიპში, მაგრამ განსაკუთრებით ხშირად გვხვდება ქრომოსომის სუბტელომერულ და ცენტრომერულ უბნებში. სავარაუდოდ, ბევრი მათგანი არის უმნიშვნელო **ასლების რიცხვის პოლიმორფიზმები** ანუ **ვარიანტები**, რომლებიც, ერთად აღებული,



სურ. 5-5 ▪ ორი ინდივიდის CGH-არეის ანალიზი BAC-არეის გამოყენებით. როგორც წესი, ჰიბრიდიზაციის სიგნალების ინტენსივობა მოცემულია ლოგარითმული შკალის მონაცემების სახით, სადაც 1,0 სიდიდე შეესაბამება საკონტროლო მაჩვენებელს. მოსალოდნელია, რომ ტრისომია აუტოსომის მიმართ იძლევა 1,5 ინტენსივობის სიგნალს (მაგ. შემთხვევა-კონტროლის თანაფარდობა 3:2); მონოსომიის დროს ინტენსივობის სიგნალის სიდიდე იქნება 0,5 (მაგ. შემთხვევა-კონტროლის თანაფარდობა 1:2). ახდენენ საცდელი ნიმუშების რუტინულ ჰიბრიდიზაციას საწინააღმდეგო სქესის კონტროლთან; მამრობითი სქესის ნიმუში აჩვენებს BAC-ების შემცირებულ სიდიდეს X ქრომოსომისთვის და BAC-ების გაზრდილ სიდიდეს Y ქრომოსომისთვის (46,XX კონტროლთან შედარებით). მდედრობითი სქესის ნიმუში უჩვენებს BAC-ების გაზრდილ სიდიდეს X ქრომოსომისთვის და BAC-ების შემცირებულ სიდიდეს Y ქრომოსომისთვის (46,X კონტროლთან შედარებით). ზემოთ, ნორმალური ქალის ნიმუში. ქვემოთ, მე-18 ქრომოსომის ტრისომიით დაავადებული მამაკაცის ნიმუში რომელშიც ნაჩვენებია მე-18 ქრომოსომის BAC-ების გაზრდილი მაჩვენებლები. (Original data courtesy of Emory Genetics Laboratory.)

ცხრილი 5-1

ქრომოსომული ანომალიების სიხშირე ნაყოფის განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე ან პოსტნატალურ პერიოდში

ანომალიური კარიოტიპი	პირველი ტრიმესტრის აბორტუსები	35 წელს გადაცილებული ღეღების ნაყოფები*	ცოცხლად მობილები
საერთო სიხშირე ანომალიების %	1/2	1/50	1/160
რაოდენობრივი ანომალიები	96%	85%	60%
სტრუქტურული ანომალიები			
ბალანსირებული	0%	10%	30%
არაბალანსირებული	4%	5%	10%

* შესწავლილია ამნიოცენტეზის სამუალებით; data sumerized from Hsu LYF: Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. In Milunsky A (ed): Genetic Disorders and the Fetus, 4th ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1998, pp 179-248.

განაპირობებს ყოველი ადამიანის გენომის უნიკალურ ბუნებას (იხ. თავი 9) და ამასთან, წარმოშობენ ერთგვარ დიაგნოსტიკურ პრობლემას თუ რომელი კარიოტიპი ჩავთვალოთ "ნორმალურ" და რომელი – პათოგენურად.

ქრომოსომული ანომალიები

ქრომოსომის ანომალიები შეიძლება იყოს როგორც რაოდენობრივი, ისე სტრუქტურული და მოიცავდეს ერთ ან რამდენიმე აუტოსომას, სასქესო ქრომოსომას ან ორივეს ერთდროულად. კლინიკურად მნიშვნელოვანი ქრომოსომული ანომალიებიდან ყველაზე უფრო ხშირია **ანეუპლოიდია**, რაც გამოვლინდება ცალკეული ქრომოსომების რაოდენობის შეცვლით (ზედმეტი ან ნაკლები ქრომოსომებით), რომელიც ყოველთვის ასოცირებულია ფიზიკურ ან გონებრივ ჩამორჩენილობასთან ან ორივესთან ერთად. **რეციპროკული ტრანსლოკაცია** – არაჰომოლოგიურ ქრომოსომებს შორის უბნების გაცვლა – აგრეთვე შედარებით ხშირია, მაგრამ, როგორც წესი, ფენოტიპურად არ გამოვლინდება, თუმცა ამ დროს შეიძლება იყოს ანომალიური შთამომავლობის ყოლის გაზრდილი რისკი. ქრომოსომული ანომალიების კლინიკური და სოციალური მნიშვნელობა ძალიან დიდია. მე-5-1 ცხრილზე ნაჩვენებია ქრომოსომათა რაოდენობრივი და სტრუქტურული დარღვევები, რომლებიც ნანახია სპონტანურ აბორტებში, ამნიოცენტეზის მეშვეობით გამოკვლეულ 35 წელს გადაცილებული ორსული ქალების ნაყოფებში და ცოცხალ ახალშობილებში.

ქრომოსომული ანომალიები შემდგომში აღწერილია სტანდარტული აბრევიაციების და ნომენკლატურის მეშვეობით, რომლებიც ასახავენ ანომალიის ბუნებას და მიუთითებენ კვლევისათვის გამოყენებულ ტექნოლოგიებზე (იმ შემთხვევაში, თუ ანალიზი ჩაგარებულია FISH-ის ან მიკროარეის მეთოდით). ზოგიერთი ხშირად ხმარებული აბრევიაციები და ანომალიური კარიოტიპების მაგალითები მოყვანილია მე-5-2 ცხრილში.

ქრომოსომული ანომალიის ფენოტიპური შედეგი დამოკიდებულია მის სპეციფიკურ ბუნებაზე; გენომის დაზიანებული ნაწილების ღისბალანსზე; სპეციფიკურ გენებზე, რომლებიც მონაწილეობენ ცვლილების გამოწვევაში ან, პირიქით, არიან ცვლილების სამიზნე ობიექტები, და თაობებში მათი გადაცემის ალბათობაზე. ასეთი შედეგების წინასწარგანჭვრეტა სერიოზული ღილემის წინაშე აყენებს გენეტიკოს-კონსულტანტებს, განსაკუთრებით პრენატალურ შემთხვევებში. ამ თავის ბოლოს, და აგრეთვე მე-6 და მე-15 თავებში, განხილული იქნება მრავალი ასეთი დიაგნოსტიკური პრობლემური საკითხი, მაგრამ არსებობს რიგი ზოგადი პრინციპებისა, რომლებიც აუცილებლად უნდა იქნას გათვალისწინებული ქრომოსომული ანომალიების სპეციფიკური ტიპების შესწავლის დროს (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

••• არაბალანსირებული კარიოტიპები ცოცხლადშობილებში: კონსულტაციის ზოგადი სახელმძღვანელო პრინციპები

მონოსომიები უფრო საზიანოა ვიდრე ტრისომიები.

- სრული მონოსომიები,ზოგადად,სიცოცხლესთან შეუთავსებელია. გამონაკლისია X ქრომოსომის მონოსომია.
- მე-13,მე-18,21-ე,X და Y ქრომოსომების სრული ტრისომიები სიცოცხლისუნარიანია.

ფენოტიპი ნაწილობრივი ანეუსომიების დროს დამოკიდებულია:

- არაბალანსირებული სეგმენტის ზომაზე;
- ღისბალანსი მონოსომიურია თუ ტრისომიული; და
- გენომის რომელი უბნებია დაზიანებული და რომელი გენებია ჩართული.

ზოგაიკურ კარიოტიპში "all bets are off" (ამერ. "გაუგებარია რა ხდება").

რგოლური ქრომოსომები იწვევს მასში ჩართული ჯენომის უბნის მიხედვით სპეციფიკურ ფენოტიპს,მაგრამ ხშირად ზოგაიკურია.

ინვერსიები

- პერიცენტრულის შემთხვევაში: თანდაყოლილი ღეფექტების რისკი იზრდება ინვერსიის ზომის პარალელურად.
- პარაცენტრულის შემთხვევაში: ანომალიური ფენოტიპის რისკი ძალზე მცირეა.

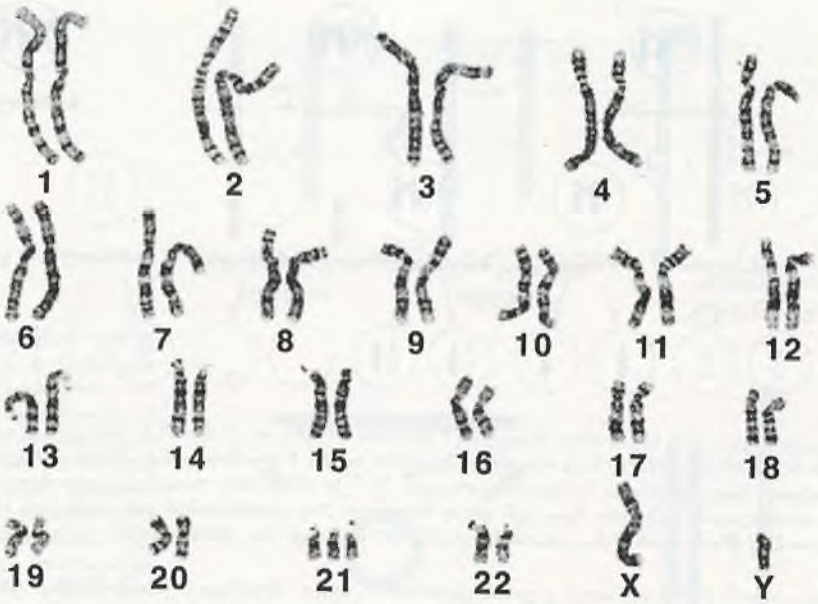
ქრომოსომათა რიცხვის დარღვევები

ქრომოსომების ნორმალურ რაოდენობასთან შედარებით, განსხვავებულ ქრომოსომულ კომპლექტს უწოდებენ **ჰეტეროპლოიდურს**. ქრომოსომების ჰაპლოიდური რაოდენობის (n) გაორმაგებულ ზუსტ შედგენლობას უწოდებენ **ეუპლოიდურს,** ქრომოსომების ნებისმიერ სხვა რაოდენობას კი – **ანეუპლოიდურს**.

ცხრილი 5-2

ზოგიერთი შემოკლება, რომელიც გამოიყენება ქრომოსომების და ქრომოსომული ანომალიების აღწერის დროს და მაგალითები

შემოკლება	მნიშვნელობა	მაგალითი	მდგომარეობა
		46,XX	ქალის ნორმალური კარიოტიპი
		46,XY	კაცის ნორმალური კარიოტიპი
cen	ცენტრომერა		
del	დელეცია	46,XX,del(3p)	,ერი-დუ-ბეტის სინდრომის მქონე ქალი (იხ. თაები 6),განპირობებული მე-3 ქრომოსომის მოკლე მხრის ნაწილის დელეციით
der	დერივატული ქრომოსომა	der(1)	ტრანსლოკაციური ქრომოსომა,რომელიც წარმომობილია 1-ელი ქრომოსომიდან და შეიცავს 1-ელი ქრომოსომის ცენტრომერს
dic	დიცენტრული ქრომოსომა	dic(X;Y)	ტრანსლოკაციური ქრომოსომა,რომელიც შეიცავს X და Y ქრომოსომების ცენტრომერებს
dup	დუპლიკაცია	46,Y,fra(X)(q27.3)	მამაკაცი ფრაგილური X-სინდრომით
fra	ფრაგილური უბანი	46,X,i(X)(q10)	ქალი იზოქრომოსომით X ქრომოსომის გრძელი მხრის მიხედვით
i	იზოქრომოსომა		მე-3 ქრომოსომის პერიცენტრული ინვერსია
ins	ინსერცია	inv(3)(p25q21)	
inv	ინვერსია	47,XX,+mar	ქალი მეტმეტი არაიდენტიფიცირებული ქრომოსომით
mar	მარკერული ქრომოსომა		მამაკაცი დამატებითი der(1) ტრანსლოკაციური ქრომოსომით,რომელიც დედისგან მიიღო
mat	დედისეული წარმომობის	47,XY,+der(1)mat	
p	ქრომოსომის მოკლე მხარი		
pat	მამისეული წარმომობის		
q	ქრომოსომის გრძელი მხარი		
r	რგოლური ქრომოსომა	46,X,r(X)	ქალი რგოლური X ქრომოსომით
rcp	რეციპროკული ტრანსლოკაცია		
rob	რობერტსონული ტრანსლოკაცია	rob(13;21)(q10;q10)	გაყოფა დაშეერთება მოხდა მე-13 და 21-ე ქრომოსომების ცენტრომერულ უბნებში,13q10 და 21q10 ბენდებში
t	ტრანსლოკაცია	46,XX,t(2;8)(q22;p21)	ქალი ბალანსირებული ტრანსლოკაციით მე-2 და მე-8 ქრომოსომების შორის,გაწყვეტებით 2q22 და 8p21-ში
ter	ტერმინა



სურ. 5-6 ▪ დაუნის სინდრომით დაავადებული მამაკაცის კარიოგიპი, სადაც ნაჩვენებია 21-ე ქრომოსომის სამი ასლი. (Courtesy of Center for Human Genetics Laboratory, University Hospitals of Cleveland.).

ტრიპლოიდია და ტეტრაპლოიდია

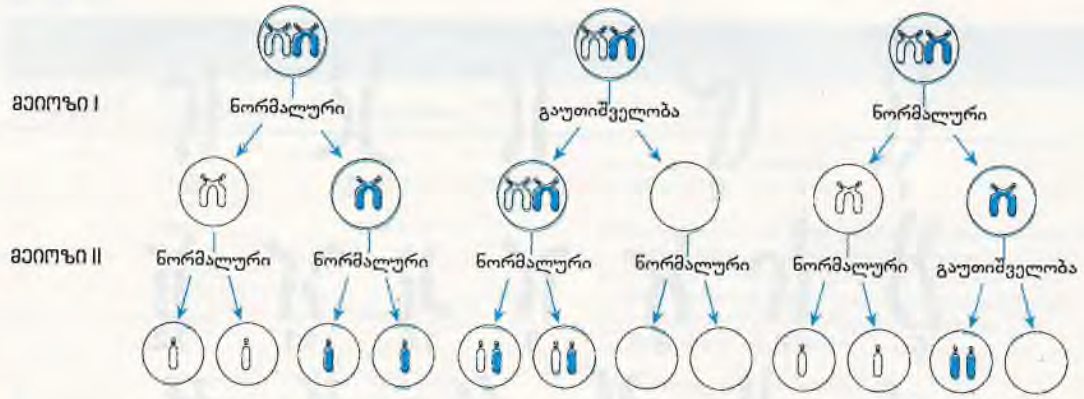
ნორმალური სომატური უჯრედისათვის დამახასიათებელი ქრომოსომათა დიპლოიდური (2n) ნაკრების გარდა კლინიკურ მასალაში არის აგრეთვე აღწერილი ორი სხვა ეუპლოიდური ქრომოსომული კომპლექტი – **ტრიპლოიდია** (3n) და **ტეტრაპლოიდია** (4n). ორივე, ტრიპლოიდური და ტეტრაპლოიდური ქრომოსომული კომპლექტები ნანახია ემბრიონებში და თუმცა ტრიპლოიდური კომპლექტის მქონე ჩვილები შეიძლება იყვნენ ცოცხლადშობილები, ისინი დიდხანს ვერ ცოცხლობენ. ტრიპლოიდია ნანახია ყველა ჩასახვის 1-3%-ში, ხოლო პირველი ტრიმესტრის ორსულობებს შორის ტრიპლოიდიის ყველაზე ხშირი მიზეზია ორი სპერმატოზოიდით განაყოფიერება (დისპერმია). ტრიპლოიდიის მიზეზი აგრეთვე შეიძლება იყოს ერთ-ერთი მეიოზური გაყოფის დარღვევა, რაც იწვევს დიპლოიდური კვერცხუჯრედის ან სპერმატოზოიდის ჩამოყალიბებას. ტრიპლოიდური კარიოტიპის ფენოტიპური გამოვლენა დამოკიდებულია დამატებითი ქრომოსომული ნაკრების წყაროზე. ტრიპლოიდებს, რომელთაც აქვთ დამატებითი მამისეული ქრომოსომის ნაკრები, როგორც წესი, აქვთ ანომალური პლაცენტა და მათ **პარციალურ ქორიონადენომას** უწოდებენ (იხ. შემდეგი ქვეთავი). ხოლო დედისეული ქრომოსომების დამატებითი ნაკრების მატარებლების თვითნებური აბორტი ხდება ორსულობის ადრეულ სტადიაშივე. ტეტრაპლოიდური კომპლექტი ყოველთვის არის 92, XXXX ან 92, XXYY; ის ფაქტი, რომ არ გვხვდება XXXY ან XYYY ტეტრაპლოიდური ქრომოსომული ნაკრებები იმაზე მიუთითებს, რომ ტეტრაპლოიდური კომპლექტის გამომწვევი მიზეზი არის მიგოტის ადრეული დაყოფისას წარმოშობილი დარღვევები.

ანეუპლოიდია

ანეუპლოიდია ქრომოსომული დარღვევების ყველაზე გავრცელებული და კლინიკური თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი ტიპია, რომელსაც ადგილი აქვს ყველა კლინიკურად გამოვლენილი ორსულობების სულ მცირე 5%-ში. ანეუპლოიდური პაციენტების უმეტეს ნაწილს აქვთ **ტრისომია** (გარკვეული ქრომოსომების ნორმალური წყვილის ნაცვლად, სამი ქრომოსომა) ან, იშვიათად – **მონოსომია** (სპეციფიკური ქრომოსომების წყვილიდან წარმოდგენილია მხოლოდ ერთი ქრომოსომა). ტრისომიას ან მონოსომიას შეიძლება ახლდეს მძიმე ფენოტიპური გამოვლინება.

ტრისომია შეიძლება მოიცავდეს გენომის ნებისმიერ ნაწილს, მაგრამ მთლიანი ქრომოსომის ტრისომია იშვიათად არის სიცოცხლესთან შეთავსებადი. ტრისომიის ყველაზე ხშირი ფორმა ცოცხლადშობილ ჩვილებში აღმოჩნდა **ტრისომია 21** (კარიოტიპი 47, XX ან XY, +21), რომელიც გამოვლენილია დაუნის სინდრომის მქონე ავადმყოფების 95%-ში (სურ. 5-6). ახალშობილებში ნანახი სხვა ტრისომიები არის მე-18 ქრომოსომის (იხ. სურ. 5-5) და მე-13 ქრომოსომის ტრისომიები. აღსანიშნავია, რომ ამ აუტოსომებს (მე-13, მე-18 და 21-ე ქრომოსომებს) აქვთ გენების ყველაზე მინიმალური შემცველობა (იხ. სურ. 2-8); სავარაუდოა, რომ გენების უფრო დიდი რაოდენობის შემცველი აუტოსომების ტრისომიები მეტწილად ლეტალურია. მთლიანი ქრომოსომის მონოსომია თითქმის ყოველთვის ლეტალურია; მნიშვნელოვან გამონაკლისს წარმოადგენს X ქრომოსომის მონოსომია, რომელიც აღინიშნება ტერნერის სინდრომის დროს. ეს დარღვევები უფრო დეტალურად მე-6 თავში იქნება განხილული.

მიუხედავად იმისა, რომ ანეუპლოიდიის გამომწვევი მიზეზები ბოლომდე არ არის გარკვეული, ცნობილია რომ მისი ყველაზე ხშირი ქრომოსომული მექანიზმი არის მეიოზური **გაუთიშველობა**. ეს პროცესი ასახავს ქრომოსომული წყვილის ნორმალური გზით გაყოფის დარღვევას ერთ-ერთი მეიოზური გაყოფისას, ჩვეულებრივ, I მეიოზური გაყოფის დროს. I და II მეიო-



სურ. 5-7 ▪ გაუთიშველობის სხვადასხვა შედეგები I მეიოზის (შუაში) და II მეიოზის (მარჯვნივ) დროს, ნორმალურ გაუთიშველობასთან შედარებით (მარცხნივ). როდესაც შეცდომა ხდება I მეიოზის დროს, მაშინ გამეტები შეიცავენ 21-ე ქრომოსომის წყვილის ორივე წევრს ან სრულიად კარგავენ 21-ე ქრომოსომას. როდესაც გაუთიშველობა ხდება II მეიოზის დროს, მაშინ ანომალიური გამეტები შეიცავენ ერთი მშობლის 21-ე ქრომოსომის ორ ასლს (და სრულიად არ შეიცავენ მეორე მშობლის 21-ე ქრომოსომის ასლებს) ან სრულიად არ შეიცავენ 21-ე ქრომოსომას.

ზური გაყოფის დროს წარმოქმნილი გაუთიშველობის შედეგები განსხვავებულია (სურ. 5-7). თუ შეცდომა მოხდა პირველი მეიოზური გაყოფის პროცესში, მაშინ 24 ქრომოსომიანი გამეტა შეიცავს ქრომოსომული წყვილის ორივე – მამისეულ და დედისეულ წევრს. თუკი დარღვევას ადგილი ჰქონდა მეორე მეიოზური გაყოფის მიმდინარეობისას, დამატებითი ქრომოსომის მქონე გამეტა შეიცავს მამისეული ან დედისეული ქრომოსომის ორ ასლს. (მეტი სიზუსტისათვის აღვნიშნავთ, რომ ზემოთ მოყვანილი დებულებები ეხება მხოლოდ მამისეულ ან დედისეულ ცენტრომერას, რადგან რეკომბინაცია ჰომოლოგიურ ქრომოსომებს შორის ხდება I მეიოზის დროს, რაც თავის მხრივ, იწვევს გენეტიკურ განსხვავებას ქრომატიდებს შორის და, შესაბამისად, შვილეულ ქრომოსომებს შორის; იხ. თავი 2). ქრომოსომული წყვილის წინასწარგანწყობა გაუთიშველობის მიმართ მჭიდროდ უკავშირდება მასში რეკომბინაციის დარღვევების სიხშირეს და ადგილს (ან ორივეს ერთად) I მეიოზის დროს. ის ქრომოსომული წყვილი, რომელმაც განიცადა უმნიშვნელო (ან სრულიად არ განიცადა) რეკომბინაცია, ან კიდევ, განიცადა რეკომბინაცია ცენტრომერას ან ტელომერას მიმდებარე უბნებში, შესაძლოა უფრო მეტად იყოს მიდრეკილი გაუთიშველობის მიმართ, ვიდრე ის ქრომოსომული წყვილი, რომელსაც აქვს რეკომბინაციათა ნორმალური რაოდენობა და ტიპური განაწილება.

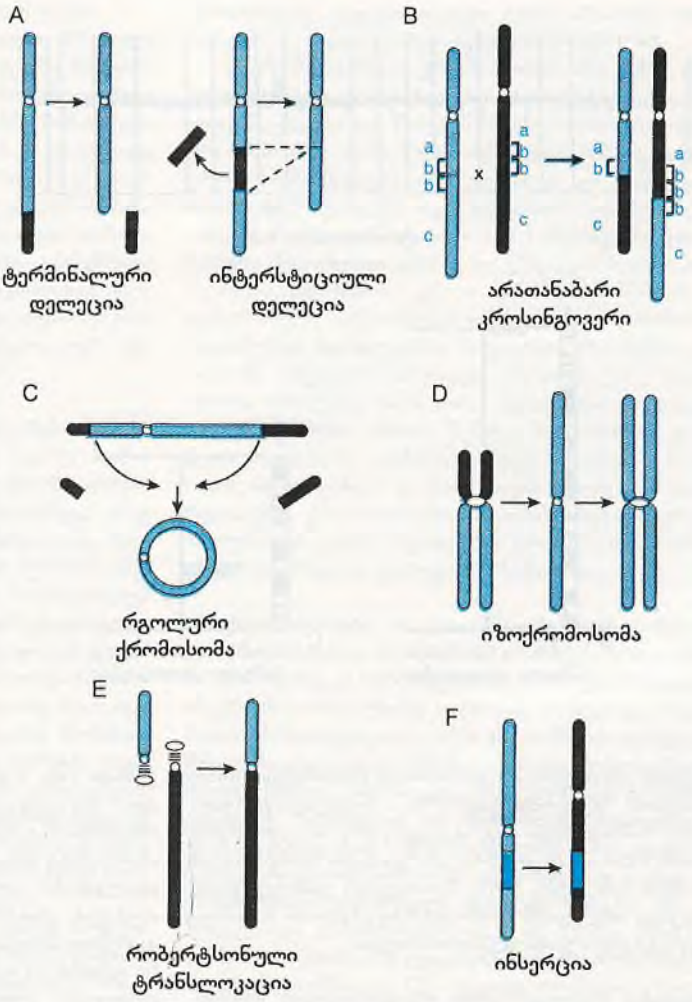
ქრომოსომების გაუთიშველობის კლასიკურ ფორმასთან ერთად, როდესაც არასწორი ქრომოსომული სეგრეგაცია არის ქრომოსომების არასწორი დაწყვილების ან არასწორი რეკომბინაციის შედეგი (ან გამოწვეულია ორივე მიზეზით), ანეუპლოიდიის გამომწვეევი კიდევ ერთი მექანიზმი შეიძლება იყოს შვილეული ქრომატიდების ნაადრევი დაცალკევება I მეიოზის დროს, II მეიოზის ნაცვლად. თუ ეს მოხდება, დაცალკევებული ქრომატიდები შესაძლოა შემთხვევით განაწილდეს ოოციტში ან პოლარულ სხეულში, რაც გამოიწვევს არაბალანსირებული გამეტის ფორმირებას.

სამეცნიერო პუბლიკაციებში აღწერილია აგრეთვე მრავლობითი ანეუპლოიდიის უფრო რთული ფორმებიც. ზოგჯერ გამეტას შეიძლება ჰქონდეს ორი ან მეტი ზედმეტი ქრომოსომა. გაუთიშველობა შეიძლება მოხდეს ორივე მეიოზური დაყოფის დროს ან, შემთხვევით, ორივე გამეტა – მამრობითიც და მდედრობითიც, გაუთიშველობის გამო შეიძლება აგარებდეს ზედმეტ ქრომოსომას, რაც გამოიწვევს ანომალიური ქრომოსომული რაოდენობის შემცველი ზიგოტის წარმოქმნას, მაგრამ ასეთი მოვლენა ძირითადად შეეხება სასქესო ქრომოსომებს და ძალიან იშვიათია სხვა ქრომოსომების შემთხვევაში (სურ. 5-D; *იხ. ფერადი ჩანართი*). გაუთიშველობა მოხდეს მიტოზური გაყოფის დროსაც, ზიგოტის ჩამოყალიბების შემდეგ. თუ ეს მოხდება ადრეული დანაწევრების სტადიაზე, შესაძლოა განვითარდეს კლინიკურად მნიშვნელოვანი დარღვევების შემცველი **მოზაიციზმი** (იხ. მომდევნო ქვეთავში). ზოგიერთ ავთვისებიან უჯრედულ ხაზებში და უჯრედულ კულტურებში მიტოზურ გაუთიშველობას შეუძლია გამოიწვიოს ძლიერ შეცვლილი ანომალიური კარიოტიპები.

ანეუპლოიდიის დიაგნოზისთვის, განსაკუთრებით კი პრენატალური დიაგნოსცირების დროს, ძალიან მნიშვნელოვან და ინფორმაციულ მეთოდს წარმოადგენს FISH მეთოდი, გამოყენებული ინტერფაზული უჯრედების მიმართ (სურ. 5-E; *იხ. ფერადი ჩანართი*). იგი ძალიან სწრაფ პასუხს იძლევა და არ საჭიროებს უჯრედთა კულტივირებას. დღესდღეობით მრავალი ციტოგენეტიკური ლაბორატორია იყენებს პრენატალურ ინტერფაზულ ანალიზს, რათა ნახონ და შეაფასონ მე-13, მე-18, 21-ე, X და Y ქრომოსომების ანეუპლოიდიის შემთხვევები. ეს სწორედ ის ხუთი ქრომოსომაა, რომლებიც წარმოადგენენ ანეუპლიდიის ყველაზე ხშირ მიზეზს ცოცხლადშობილ ადამიანებში (იხ. თავები 6 და 15).

ქრომოსომის სტრუქტურული დარღვევები

ქრომოსომის დაზიანებისას ხდება მისი სტრუქტურის ხელახალი აწყობა, რასაც შეიძლება მოჰყვეს ნებისმიერი ანომალიური კომბინაციის წარმოქმნა. მიუხედავად იმისა, რომ ხელახალი აწყობა შეიძლება განხორციელდეს მრავალი გზით, იგი ანეუპლოიდიაზე უფრო იშვიათი მოვლენაა; სტრუქტურული ანომა-



სურ. 5-8 ▪ ქრომოსომების სტრუქტურული დარღვევები, დაკავშირებული უბნების ადგილმდებარეობის შეცვლასთან, რომელიც განხილულია ტექსტში. A, ტერმინალური და ინტერსტიციული დელეციები, რომლებიც წარმოქმნიან აცენტრულ ფრაგმენტებს. B, არათანაბარი კროსინგოვერი ჰომოლოგიური ქრომოსომების სეგმენტებს ან შვილეულ ქრომატიდებს შორის (ფრჩხილებით აღნიშნულია დუბლიცირებული ან დელეცირებული სეგმენტები). C, რგოლური ქრომოსომა ორი აცენტრული ფრაგმენტით. D, გრძელი მხრის იზოქრომოსომის წარმოქმნა. E, რობერტსონული ტრანსლოკაცია ორ აროცენტრულ ქრომოსომას შორის. F, ერთი ქრომოსომის სეგმენტის ინსერცია არაჰომოლოგიურ ქრომოსომაში.

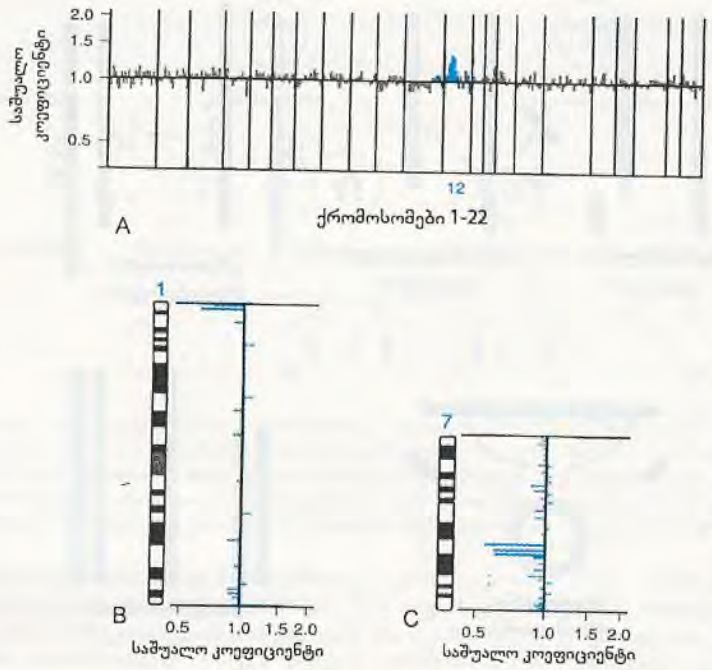
ლიების საერთო სიხშირე არის 375 ახალშობილიდან 1 შემთხვევა. ქრომოსომული ცვლილებები ხდება სპონტანურად და დაბალი სიხშირით და აგრეთვე ზოგჯერ გამოწვეულია ისეთი დამაზიანებელი აგენტებით (კლასტოგენებით), როგორიცაა მაიონიზებელი რადიაცია, ვირუსული ინფექციები და ქიმიური ნივთიერებები. რაოდენობრივი დარღვევების მსგავსად, სტრუქტურის ცვლილებებიც შეიძლება შეეხოს ადამიანის ყველა უჯრედს ან შესაძლოა იყოს მოზაიკური ფორმის დარღვევა.

სტრუქტურული ცვლილება არსებობს **ბალანსირებული,** თუ ქრომოსომათა ნაკრებს აქვს ქრომოსომული მასალის სრული, ნორმალური შემცველობა, და **არაბალანსირებული,** თუ გენეტიკური მასალა ზედმეტი ან ნაკლებია. ზოგიერთი სტრუქტურული ცვლილება სტაბილურია, ანუ შეუძლია მიტოზის და მეიოზის მეშვეობით უცვლელად გადაეცეს თაობიდან თაობას, მაშინ როცა სხვები არასტაბილურია. ცვლილება სტაბილური რომ იყოს, ახალაწყობილ ქრომოსომას უნდა ჰქონდეს ნორმალური სტრუქტურული ელემენტები, ფუნქციური ცენტრომერის და ორი ტელომერის ჩათვლით. ადამიანის ქრომოსომების სტრუქტურული ცვლილებების ზოგიერთი მაგალითი მოყვანილია შე-5-8 სურათზე.

არაბალანსირებული ცვლილებები

არაბალანსირებული ცვლილებების დროს ფენოტიპი ანომალიურია დელეციის, დუბლიკაციის ან, ზოგ შემთხვევაში, ორივეს ერთად არსებობის გამო. ქრომოსომის ნაწილის დუპლიკაცია იწვევს ნაწილობრივ ტრისომიას; დელეცია განაპირობებს ნაწილობრივ მონოსომიას. დიდი ზომის დელეციები ან დუპლიკაციები, რომლებიც მოიცავენ არანაკლებ რამდენიმე მილიონი ფ.წ.-ის ბალანსის დარღვევას, შეიძლება გამოჩნდეს რუტინულად შეღებილ ქრომოსომულ პრეპარატზე და მაღალხარისხიანი კარიოტიპირების დროს. უფრო მცირე ზომის დელეციების ან დუპლიკაციების გამოვლენა, როგორც წესი, მოითხოვს უფრო სრულყოფილ ტექნოლოგიებს, მათ შორის FISH-ის (სურ. 5-F, იხ. ფერადი ჩანართი) და მიკროარეის ანალიზის მეთოდებს (სურ. 5-9).

არაბალანსირებული ცვლილებების მნიშვნელოვანი ჯგუფი მოიცავს სუბმიკროსკოპულ ცვლილებებს ქრომოსომის ტელომერებში იდიოპათიური გონებრივი ჩამორჩენილობის მქონე პაციენტებში. მცირე ზომის დელეციები, დუპლიკაციები და ტრანსლოკაციები იქნა აღმოჩენილი ასეთი პაციენტების რამდენიმე პროცენტში. ასეთ შემთხვევებში, როდესაც სახეზეა გაუ-



სურ. 5-9 ▪ ქრომოსომული ანომალიების CGH-არეის ანალიზი. A, მე-12p ქრომოსომის ნაწილობრივი დუბლიკაციის დეტექცია ავადმყოფში, რომელსაც რუტინული მეთოდით აქვს ნორმალური კარიოტიპი, მაგრამ ატარებს პალისტერ-კილიანის სინდრომის ნიშნებს (მონაცემები სასქესო ქრომოსომების შესახებ არ არის ნაჩვენები) B, 1-ელი ქრომოსომის მოკლე მხრის ტერმინალური დელეციის დეტექცია CGH-არეის ანალიზით გონებრივად ჩამორჩენილ ავადმყოფში. C, მე-7p22 ქრომოსომის დაახლოებით 5 მგბ სიდიდის de novo დელეციის დეტექცია CGH-არეის ანალიზით კომპლექსური ანომალიური ფენოტიპის მქონე ავადმყოფში; თავდაპირველად, რუტინული კარიოტიპირების საშუალებით ვერ მოხერხდა ამ დელეციის დეტექცია. (Original data courtesy of Arthur Beaudet, Baylor College of Medicine; Hutton Kearney, Duke University Medical Center; Stephen Scherer, The Hospital for Sick Children, Toronto; and Charles Lee, Brigham and Women's Hospital, Boston.)

რკვეველი ეტიოლოგიის გონებრივი ჩამორჩენილობა, ნაჩვენებია ტელომერული ან სუბტელომერული უბნების მიზნობრივი ციტოგენეტიკური ან გენომური ანალიზი FISH-ის (სურ. 5-G; *იხ. ფერადი ჩანართი*) ან CGH-არეი (იხ. სურ. 5-9B) მეთოდების გამოყენებით, რომლებიც იძლევიან ღრმა და საფუძვლიან მინიშნებას გენეტიკური კონსულტაციისათვის.

დელეციები. დელეცია არის ქრომოსომული სეგმენტის დაკარგვა, რაც იწვევს ქრომოსომების არაბალანსირებულ ცვლილებას (სურ. 9-8A). ქრომოსომული დელეციის მატარებელი (ერთი ნორმალური და ერთი დელეცირებული ჰომოლოგით) არის მონოსომიკური ნორმალური ჰომოლოგის შესაბამის სეგმენტზე არსებული გენეტიკური ინფორმაციის მიმართ. კლინიკური შედეგები ძირითადად ასახავენ **ჰაპლოშეუთავსებლობას** (სიტყვა-სიტყვით თუ განვმარტავთ, გენეტიკური მასალის ერთი ასლის უუნარობას შეითავსოს ფუნქციები, რასაც ნორმაში ორი ასლი "უძღვება"), რომელიც დამოკიდებულია დელეცირებული სეგმენტის ზომაზე და მისი შემცველი გენების რაოდენობასა და ფუნქციებზე. ციტოგენეტიკურად თვალსაჩინო აუტოსომური დელეციის სიხშირე არის დაახლოებით 1/7000 ცოცხლადშობილ ბავშვზე. უფრო მცირე სუბმიკროსკოპული დელეციები, რომლებიც ვლინდება მიკროარეის მეთოდით, უფრო ხშირია, მაგრამ როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ასეთი ვარიანტების კლინიკური მნიშვნელობა ჯერ კიდევ დასადგენია.

დელეცია შეიძლება მოხდეს ქრომოსომის ბოლოზე (**ტერმინალური**) ან ქრომოსომის მხრის გასწვრივ (**ინტერსტიციალური**). დელეცია შეიძლება გამოიწვიოს მარტივად ქრომოსომის გაწყვეტამ და აცენტრული სეგმენტის დაკარგვამ. ზოგიერთი დელეცია შეიძლება აიხსნას ჰომოლოგიურ ქრომოსომებს ან შვილეულ ქრომატიდებს შორის არათანაბარი კროსინგოვერით (იხ. სურ. 5-8B). დელეციის გამოწვევა შეუძლია აგრეთვე ბალანსირებული ტრანსლოკაციით ან ინვერსიით განპირობებულ ანომალიურ სეგრეგაციას, რომელსაც მოგვიანებით განვიხილავთ. მრავლობითი დელეციები აღმოჩენილ იქნა დისმორფული ცვლილებების მატარებელი პაციენტების გამოკვლევისას, აგრეთვე პრენატალური დიაგნოსცირების დროს. ჩვენი ცოდნა იმ ფუნქციური გენების შესახებ, რომლებიც დელეციის შედეგად იკარგებიან და მათი კავშირის შესახებ სხვადასხვა ფენოტიპურ გამოვლინებებთან მნიშვნელოვნად გაიზარდა ადამიანის გენომის პროექტის ამოქმედების შემდეგ. ამ სინდრომების განსაკუთრებულ მაგალითებს მე-6 თავში განვიხილავთ.

მაღალი სიზუსტის ბენდირებისა და FISH-ის მეთოდების განვითარებამ შესაძლებელი გახადა ისეთი მცირე ზომის დელეციების გამოვლენა, რომელთა დანახვაც შეუძლებელია ჩვეულებრივ მეტაფაზურ პრეპარატზე. იმისათვის, რომ დელეცია ციტოგენეტიკურად ხილული გახდეს ბენდირების მეთოდით, იგი უნდა მოიცავდეს არანაკლებ რამდენიმე მილიონ ფუძეთა წყვილს, თუმცა კარიოტიპული გამოკვლევით შეუმჩნეველი დელეციების ან ფენოტიპური გამოვლინებების დეტექცია რუტინულად შესაძლებელია FISH მეთოდით (სურ. 5-F და 5-H; *იხ. ფერადი ჩანართი*) ან მიკროარეის ანალიზით (იხ. სურ. 5-9B და C).

დუბლიკაციები. დუბლიკაცია, დელეციის მსგავსად, შეიძლება წარმოიქმნას არათანაბარი კროსინგოვერის (სურ. 5-8B) ან ანომალიური სეგრეგაციის შედეგად მეიოზის დროს ტრანსლოკაციის ან ინვერსიის მატარებელში. ჩვეულებრივ, დუბლიკაცია, დელეციასთან შედარებით, ნაკლებ საზიანოა. რადგან დუბლიკაცია გამეტაში იწვევს ქრომოსომულ დისბალანსს (კერძოდ, ნაწილობრივ ტრისომიას), ხოლო ქრომოსომათა გაწყვეტას თან ახლავს გენების დაკარგვა, დუბლიკა-

ციას ხშირად აქვს ფენოტიპური გამოვლინებები.

მიუხედავად იმისა, რომ აღწერილია მრავალი დუბლიკაცია, ჯერჯერობით მხოლოდ მცირე მათგანი არის შესწავლილი, თუმცა ფიქრობენ რომ ზოგიერთი ფენოტიპი ასოცირებს კონკრეტული ქრომოსომული უბნების ანომალიურ დუბლიკაციებთან. მაგალითად, 12p ქრომოსომის სრული ან ნაწილობრივი დუბლიკაცია (იხ. სურ. 5-9A) იწვევს პალისტერ-კილიანის სინდრომს, რომლის დროსაც ავადმყოფებს აქვთ დამახასიათებელი კრანიოფაციალური ნიშნები, გონებრივი ჩამორჩენილობა და რიგი სხვა თანდაყოლილი ანომალიები, რომლებიც, სავარაუდოდ, დაკავშირებული უნდა იყოს დუბლიცირებულ უბანში სპეციფიკური გენის ტრისომიასთან ან ტეტრასომიასთან.

მარკერული და რგოლოვანი ქრომოსომები. არეის მეთოდით იდენტიფიცირებული ძალზე მცირე ზომის ქრომოსომები, რომლებსაც მარკერულ ქრომოსომებს უწოდებენ, დროდადრო მოჩანს ქრომოსომულ პრეპარატებზე, ხშირად მოზაიკურ მდგომარეობაში. როგორც წესი, ისინი არიან ნორმალური ქრომოსომული კომპლექტის დამატებები და მათ მოიხსენიებენ როგორც **ზედმეტ ქრომოსომებს** ან **სტრუქტურულად ანომალიურ ექსტრაქრომოსომებს**. ციტოგენეტიკოსებს ხშირად უჭირთ მარკერული ქრომოსომების დახასიათება ბენდირებით, მაღალმგრძნობიარე მეთოდებითაც კი, რადგან ისინი იმდენად მცირე ზომისაა, რომ ზოლები ცუდად ან სრულიად არ მოჩანს. ასეთ შემთხვევაში ნაჩვენებია FISH მეთოდის გამოყენება. ეს პაგარა მარკერული ქრომოსომები ხშირად შეიცავს ცენტრომერულ ჰეტეროქრომატინს, რომლის დანახვაც შესაძლებელია სხვადასხვა ქრომოსომა-სპეციფიკური სატელიტური ან "ფერადი" FISH-ზონდებით.

უფრო მოზრდილი მარკერული ქრომოსომები, შეიცავენ ქრომოსომის ერთი ან ორივე მხრის ინფორმაციას და, შესაბამისად, ქმნიან დისბალანსს არსებულ გენებს შორის. de novo მარკერული ქრომოსომების პრენატალური სიხშირე არის დაახლოებით 1/2500. რადგანაც ძნელია მარკერული ქრომოსომების იდენტიფიკაცია, შესაბამისად, მათი კლინიკური მნიშვნელობაც არ არის განსაზღვრული, ხოლო მარკერული ქრომოსომის აღმოჩენა ჩანასახის კარიოტიპში ყოველთვის სერიოზულ პრობლემას უქმნის გენეტიკოსებს დაავადების რისკის შესაფასებლად და გენეტიკური კონსულტაციის გასაწევად. მარკერული ქრომოსომების მიხედვით, ჩანასახის მიერ ანომალიის პაგარებლობის რისკი ძლიერ ვარიირებს: შეიძლება იყოს ძალიან მცირე ან მაქსიმალური მნიშვნელობის - 100%-იანი. ყველაზე ხშირად მარკერული ქრომოსომები წარმოიქმნება მე-15 ქრომოსომიდან და სასქესო ქრომოსომებიდან. სპეციფიკური სინდრომები დაკავშირებულია ბისატელიტური მე-15 ქრომოსომიდან წარმოშობილ და X ქრომოსომის ცენტრალური ნაწილიდან წარმოქმნილ მარკერებთან (იხ. თავი 6).

მარკერული ქრომოსომების ქვეკლასს განეკუთვნება ისეთი ქრომოსომები, რომელთაც არა აქვთ ცენტრომერული დნმ-ის თანამიმდევრობა, მიუხედავად იმისა, რომ მიტოზურ ციკლში ინარჩუნებენ სტაბილურობას. ეს მარკერები წარმოადგენენ ქრომოსომების მხრების მცირე მონაკვეთებს (ჩვეულებრივ, ნორმალური ცენტრომერადან დაშორებულ ნაწილებს), რომელთაც გარკვეული ფორმით შეძენილი აქვთ ცენტრომერული აქტიურობა. ასეთ დროს ამბობენ, რომ ეს მარკერები შეიცავენ **ნეოცენტრომერებს**.

ბევრ მარკერულ ქრომოსომას არა აქვს ისეთი ტელომერული თანამიმდევრობა, რომლის იდენტიფიკაციაც შეიძლება და წააგავს მცირე ზომის რგოლოვან ქრომოსომას; ისინი წარმოიქმნებიან მაშინ, როდესაც ქრომოსომა წყდება ორ ადგილას და გაწყვეტილი ბოლოები რგოლურ სტრუქტურაში კვლავ შეუერთდება ერთმანეთს (იხ. სურ. 5-8C). **რგოლური ქრომოსომები** შედარებით იშვიათად გვხვდება, თუმცა აღმოჩენილია ადამიანის ყველა ქრომოსომისათვის. თუ ცენტრომერა შენარჩუნებულია, ასეთი ქრომოსომა მიტოზურად სტაბილურია. ზოგიერთი რგოლური ქრომოსომა აწყდება გარკვეულ სირთულეებს მიტოზის დროს, როდესაც მისი ორი შვილეული ქრომატიდა რეკომბინირებს, რათა შემდეგ დაშორდეს ერთმანეთს ანაფაზაში. გახსნის შემდეგ შესაძლოა მოხდეს რგოლის დაზიანება და წარმოიქმნას დიდი და პატარა რგოლური ქრომოსომები. მიტოზის ამგვარი არასტაბილურობის გამო, რგოლური ქრომოსომები არცთუ იშვიათად ჩნდება უჯრედების ნაწილში.

იზოქრომოსომები. იზოქრომოსომა (სურ. 5-8D) ისეთი ქრომოსომაა, რომელსაც არა აქვს ერთი მხარი, ხოლო მეორე კი სარკისებურად არის გაორმაგებული. 46 ქრომოსომის მქონე ადამიანს, რომელიც იზოქრომოსომის მატარებელია, აქვს ერთი მხრის გენეტიკური მასალის ერთი ასლი (ნაწილობრივი მონოსომია) და მეორე მხრის სამი ასლი (ნაწილობრივი ტრისომია). ადამიანს, რომელსაც ორ ნორმალურ ჰომოლოგთან ერთად დამატებით აქვს იზოქრომოსომაც, ტეტრასომურია იზოქრომოსომის მხრის მიხედვით. თუმცა იზოქრომოსომის გამომწვევი მიზეზები ზუსტად არ არის დადგენილი, დასაბუთებულია, სულ მცირე, ორი მექანიზმის არსებობა: (1) ცენტრომერების განუყოფელობა მეორე მეიოზში და (2) გაცვლა, რომელიც მოიცავს ქრომოსომის ერთ მხარს და მის ჰომოლოგს (ან შვილეული ქრომატიდს) მხრის იმ უბანში, რომელიც უშუალოდ ესაზღვრება ცენტრომერას. (ოფიციალურად, ამ იზოქრომოსომებს იზოდიცენტრულ ქრომოსომებს უწოდებენ, რადგან მათ აქვთ ორი ცენტრომერა, თუმცა შეუძლებელია ციტოგენეტიკურად ამ ორი ცენტრომერის ერთმანეთისგან გარჩევა მათი სიახლოვის გამო).

ყველაზე ხშირია X ქრომოსომის გრძელი მხრის იზოქრომოსომა, i(Xq), რომელიც ნანახია ტერნერის სინდრომის მქონე ზოგიერთ ინდივიდში (იხ. მე-6 თავი). აღწერილია აგრეთვე აუტოსომების იზოქრომოსომებიც, მათ შორის მე-18 ქრომოსომის მოკლე მხრის იზოქრომოსომები i(18p) და მე-12 ქრომოსომის მოკლე მხრის იზოქრომოსომები i(12p). იზოქრომოსომები ხშირია სოლიდური სიმსივნეებისა და ჰემატოლოგიური ავთვისებიანი ნეოპლაზიების კარიოტიპებში (იხ. თავი 16).

დიცენტრული ქრომოსომები. დიცენტრული ქრომოსომები ანომალიური ქრომოსომების იშვიათი ტიპია, რომლებშიც ცენტრომერის შემცველი თითოეული ქრომოსომის ორი სეგმენტი (სხვადასხვა ქრომოსომის ან ერთი ქრომოსომის ორი ქრომატიდის) შეერწყმება ერთმანეთს აცენტრული ფრაგმენტის დაკარგვით. ორი

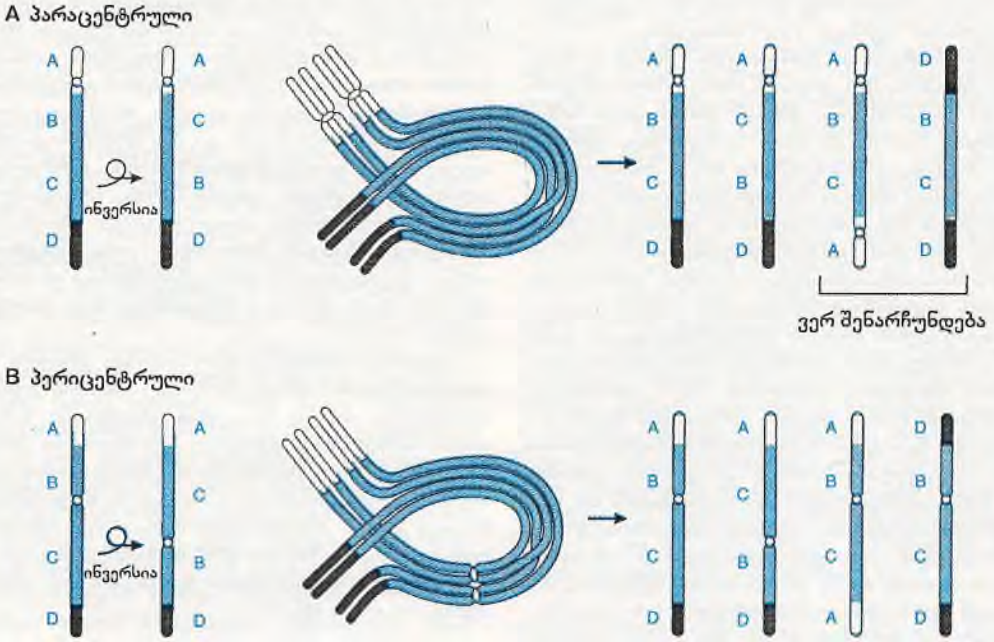
ცენტრომერის შემცველობის მიუხედავად, დიცენტრული ქრომოსომები შესაძლოა მიტოზურად სტაბილური იყოს, თუ ერთი ცენტრომერა ინაქტივირდება ან თუ ორივე კოორდინირებულად გადაადგილდება პოლუსებისკენ ანაფაზაში. ასეთ ქრომოსომებს ზოგჯერ **ფსევდოდიცენტრულს** უწოდებენ. ჩვეულებრივ, უმეტესი ფსევდოდიცენტრული ქრომოსომები მოიცავენ სასქესო ან აკროცენტრულ ქრომოსომებს (რობერტსონისული ტრანსლოკაციები; იხ. მოგვიანებით).

ბალანსირებული ცვლილებები

ქრომოსომის ფრაგმენტის მდებარეობის შეცვლით გამოწვეულ დარღვევებს, თუ ისინი ბალანსირებულია, ჩვეულებრივ, არ ახლავს ფენოტიპური ეფექტი, ვინაიდან, მიუხედავად იმისა, რომ გენეტიკური მასალა განსხვავებულად არის დალაგებული, იგი სრული ინფორმაციითაა წარმოდგენილი. მნიშვნელოვანია განვასხვავოთ ჭეშმარიტად ბალანსირებული ცვლილებები ისეთი ცვლილებებისაგან, რომლებიც ციტოგენეტიკურად თუმცა დაბალანსებულია, მაგრამ როგორც ირკვევა, დაუბალანსებელია მოლეკულურ დონეზე. გენომში პოლიმორფიზმების ასლების რიცხვის მაღალი სიხშირის გამო (იხ. თავი 9), განსხვავებული ინდივიდების მილიონიბით ნუკლეოტიდურ წყვილთა შედარების შედეგებზე დაყრდნობით, შეგვიძლია ვთქვათ, რომ ბალანსირებული და არაბალანსირებული ცვლილებების შედარება ასე მარტივად ვერ მოხდება და საჭიროა მათი შემდგომი დეტალური შესწავლა.

მაშინაც კი, როდესაც სტრუქტურული ცვლილებები ჭეშმარიტად ბალანსირებულია, ისინი შეიძლება გარკვეულ საფრთხეს ატარებდნენ მომდევნო თაობისთვის, რადგან მატარებლებს შეუძლიათ მაღალი სიხშირით წარმოქმნან არაბალანსირებული გამეტები; აქედან გამომდინარე, გაიზრდება არაბალანსირებული კარიოტიპის მქონე ანომალიური შთამომავლობის ყოლის რისკი, რომლის სიდიდეც მერყეობს 1%-დან 20%-მდე. არსებობს იმის საფრთხეც, რომ ერთ-ერთი ქრომოსომის დაზიანება გამოიწვევს გენის დაკარგვას. დამტკიცებულია, რომ X ქრომოსომასთან დაკავშირებული დაავადებების მატარებელი მდედრობითი სქესის ინდივიდში X-ქრომოსომა ბალანსირებულია; აუტოსომური ტრანსლოკაციების (იხ. თავი 6) საშუალებით შესაძლებელია გენეტიკური დაავადების გამომწვევი გენის ადგილმდებარეობის ამოცნობა.

ინვერსიები. ინვერსია ხდება მაშინ, როდესაც ერთი ქრომოსომა განიცდის ორ უბანში გაწყვეტას და რეკონსტრუირებისას ამოჭრილი მონაკვეთი შემობრუნდება. ინვერსიები ორი ტიპისაა (სურ. 5-10): **პარაცენტრული** (არ მოიცავს ცენტრომერს), როდესაც ორივე გაწყვეტა ხდება ერთ მხარში და **პერიცენტრული** (მოიცავს ცენტრომერს), როდესაც გაწყვეტა ხდება ორივე მხარში. რადგან პარაცენტრული ინვერსიები არ ცვლის ქრომოსომის მხრების თანაფარდობას, მათი დეტექცია შეიძლება მხოლოდ ბენდირებით ან FISH-ის ლოკუს-სპეციფიკური ზონდებით. პერიცენტრული ინვერსიების გარჩევა ციტოგენეტიკურად უფრო ადვილია, რადგან ამ დროს ხშირად იცვლება ქრომოსომის მხრების



სურ. 5-10 ▪ კროსინგოვერი ინვერსიულ მარყუჟებში I მეიოზის მიმდინარეობისას B-C ინვერტირებული სეგმენტის მქონე ქრომოსომის მატარებლებში (თანამიმდევრობა A-C-B-D ნაცვლად A-B-C-D-სი). A, პარაცენტრული ინვერსია. მეორე მეიოზის შედეგად მიღებული გამეტები, როგორც წესი, შეიცავენ ნორმალურ (A-B-C-D) ან ბალანსირებულ (A-C-B-D) ქრომოსომათა ასლებს, რადგან კროსინგოვერის შედეგად მიღებული აცენტრული და დიცენტრული ქრომოსომები ელიმინირდება. B, პერიცენტრული ინვერსია. მეორე მეიოზის შედეგად მიღებული გამეტები შესაძლოა იყოს ნორმალური, ბალანსირებული ან არაბალანსირებული. არაბალანსირებული გამეტები შეიცავენ ქრომოსომის ასლს, რომელიც შეიცავს ინვერტირებული სეგმენტის მოსაზღვრე (ფლანკირებულ) დუბლიცირებულ უბანს ან დაკარგული აქვს ეს უბანი (A-B-C-A ან D-B-C-D).

თანაფარდობა და ბენდირების სურათი.

ინვერსია ყოველთვის არ იწვევს პათოლოგიურ ფენოტიპს მატარებლებში, რადგან იგი წარმოადგენს ბალანსირებულ ცვლილებას. მისი სამედიცინო ეფექტი ელინდება შთამომავლებში; ნებისმიერი ტიპის ინვერსიის მატარებლებში არსებობს ანომალიური გამეტების წარმოქმნის რისკი, რომლებიც დასაბამს აძლევს არაბალანსირებულ შთამომავლობას. ინვერსიის დროს, I მეიოზში ქრომოსომების დაწყვილებისას წარმოიქმნება მარყუჟი (სურ. 5-10). მიუხედავად იმისა, რომ რეკომბინაცია რამდენადმე ინჰიბირებულია ინვერსიის მარყუჟში, ეს იწვევს არაბალანსირებული გამეტების ფორმირებას. ბალანსირებული ქრომოსომული ნაკრების (ნორმალური თუ ინვერტირებული) შემცველი გამეტების და არაბალანსირებული ნაკრების შემცველი გამეტების წარმოქმნა დამოკიდებულია რეკომბინაციის ადგილზე. როდესაც ინვერსია პარაცენტრულია, არაბალანსირებული რეკომბინანტული ქრომოსომები აცენტრულია ან დიცენტრული და შესაძლოა ასეთ ინდივიდებს არ ჰყავდეთ სიცოცხლისუნარიანი თაობა (იხ. სურ. 5-10A); თუმცა იშვიათად, მაგრამ მაინც არსებობს გამონაკლისებიც. ამრიგად, რისკი იმისა, რომ პარაცენტრული ინვერსიის მატარებელს ეყოლება ანომალიური კარიოტიპის მქონე ცოცხლადშობილი ბავშვი ძალზე მცირეა.

მეორე მხრივ, პერიცენტრულმა ინვერსიამ შესაძლოა გამოიწვიოს ქრომოსომული სეგმენტების **დუბლიკაციის** და **დეფიშენსის** შემცველი არაბალანსირებული გამეტების წარმოქმნა (იხ. სურ. 5-10B). დუბლიცირებული და დეფიშენსის შემცველი სეგმენტები დაცილებულია ინვერსიიდან. გამოთვლების მიხედვით, პერიცენტრული ინვერსის მატარებელს აქვს 5%-10%-იანი რისკ-ფაქტორი, რომ ეყოლება არაბალანსირებული კარიოტიპის მქონე შვილი. ყოველი პერიცენტრული ინვერსია ასოცირებულია გარკვეულ რისკთან. ამასთან, ალბათობა იმისა, რომ დიდი ზომის პერიცენტრული ინვერსიების შედეგად წარმოიქმნება სიცოცხლისუნარიანი რეკომბინანტული თაობა, უფრო დიდია, ვიდრე მცირე ზომის პერიცენტრული ინვერსიების დროს, რადგან რეკომბინანტულ შთამომავლობაში დიდი ზომის ინვერსიების შემთხვევაში არაბალანსირებული სეგმენტები უფრო მცირე ზომის იქნება. სამი კარგად შესწავლილი ინვერსია განმარტავს ამ მექანიზმს.

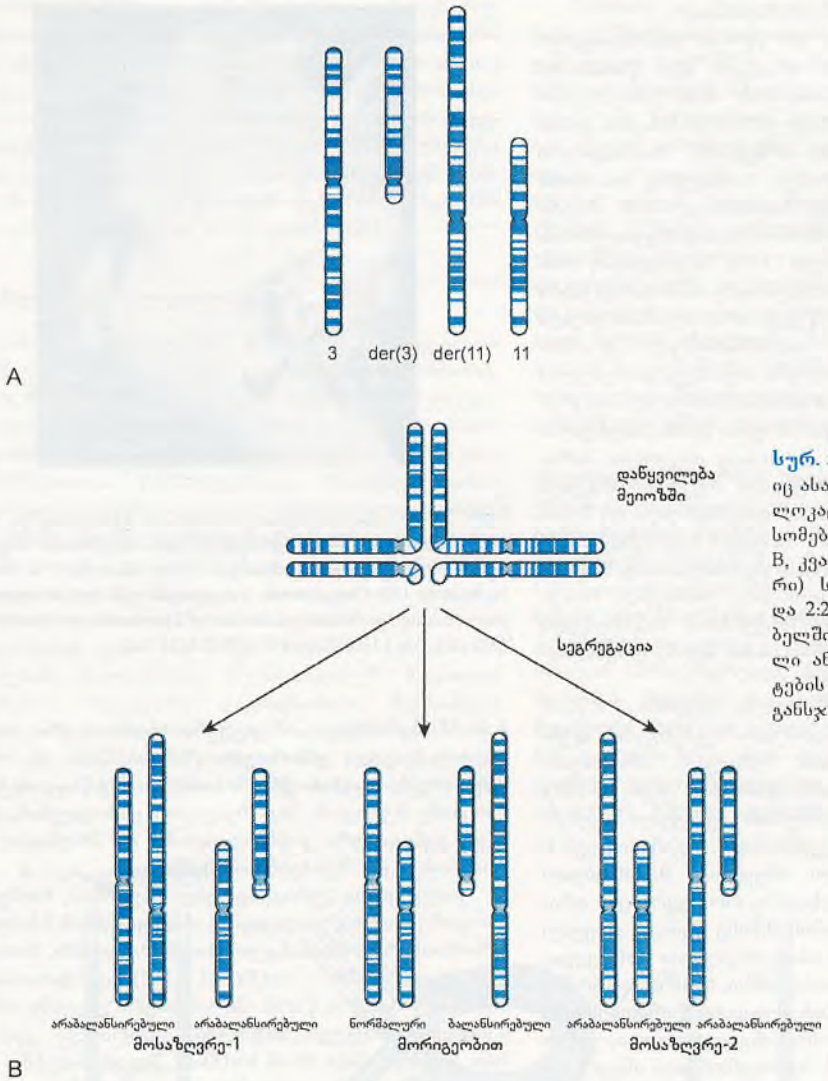
მე-3 ქრომოსომის პერიცენტრული ინვერსია, რომელიც დასაბამს იღებს აღრეულ 1800-იან წლებში ნიუფაუნდლენდში მცხოვრები ცოლ-ქმრიდან, არის დაავადების იმ უიშვიათეს შემთხვევათაგან ერთ-ერთი, რომლის მონაცემებიც კარგადაა შესწავლილი და გაანალიზებულია მატარებელი მშობლების შთამომავლებში ინვერსიული ქრომოსომების დათიშვის სურათი. მას შემდეგ ცნობები inv(3)(p25q21)-ის შესახებ პერიოდულად ჩნდებოდა ჩრდილოეთ ამერიკის ზოგიერთ ნაწილში იმ ოჯახებში, რომელთა წინაპრებიც წარმოშობით იყვნენ კანადის ზღვისპირა პროვინციიდან. inv(3) ქრომოსომის მატარებლები ნორმალური არიან, მაგრამ მათ ზოგიერთ შთამომავალს აქვს თავისებური ანომალიური ფენოტიპი (სურ. 5-11), დაკავშირებული რეკომბინანტულ მე-3 ქრომოსომასთან, რომელშიც არის დისტალური 3q21 სეგმენტის დუბლიკაცია და დისტალური 3q25 სეგმენტის დეფიშენსი. ამ ინვერსიის მატარებელ ცხრა ინდივიდში აღწერილია ორსულობის 53 შემთხვევა. ამ ჯგუფში ანომალიური ორსულობის მაღალი ემპირიული რისკი (22/53, ან >40%) მიუთითებს ოჯახის ქრომოსომების შესწავლის საჭიროებაზე მუტაციის მატარებელთა გამოვლენის, მათთვის გენეტიკური კონსულტაციისა და პრენატალური დიაგნოსტიკის შეთავაზების მიზნით.

სურ. 5-11 ▪ ანომალიური კარიოტიპის მქონე ბავშვი, რომლის მშობელი არის პერიცენტრული ინვერსიის მატარებელი. იხ. ტექსტი განსჯისათვის. (From Allderdice PW, Browne N, Murphy DP: Chromosome 3 duplication q21-qter, deletion p25-pter syndrome in children of carriers of a pericentric inversion inv(3) (p25q21). Am J Hum Genet 27:699-718, 1975.)

კიდევ ერთი პერიცენტრული ინვერსია, რომელიც ასოცირებულია დუბლიკაციის ან დეფიშენსის მძიმე სინდრომთან რეკომბინანტულ შთამომავლებში, მოიცავს მე-8 ქრომოსომას – inv(8)(p23.1q22.1); იგი ძირითადად ნანახია ესპანური წარმოშობის ამერიკელებში აშშ-ის სამხრეთ-დასავლეთ ნაწილში. ემპირიული კვლევებით გამოვლინდა, რომ inv(8)-ის მატარებლებში იმის ალბათობა, რომ ეყოლებათ რეკომბინანტული მე-8 ქრომოსომის სინდრომით დაავადებული შვილი, არის 6%; ეს არის ლეტალური დაავადება, რომელსაც ახასიათებს მძიმე გულ-სისხლძარღვთა ანომალიები და გონებრივი ჩამორჩენილობა. რეკომბინანტულ ქრომოსომაში დუბლიცირებულია 8q22.1-ის დისტალური და დელეცირებულია 8p23.1-ის დისტალური თანამიმდევრობა.

ადამიანის ქრომოსომებში ყველაზე ხშირად რეგისტრირებული ინვერსია არის მე-9 ქრომოსომის მცირე სეგმენტის მომცველი პერიცენტრული ინვერსია, რომელიც გვხვდება სხვადასხვა გენეტიკური პრობლემების გამო ციტოგენეტიკურად გამოკვლეულ პირთა 1%-ში. inv(9)(p11q12)-ს არ გააჩნია რამე ცნობილი საზიანო ეფექტი მატარებლებზე და არ არის ასოცირებული ნაადრევი აბორტის ან არაბალანსირებული შთამომავლობის გაზრდილ რისკთან; ამიტომ, გენეტიკური თვალსაზრისით, იგი მიჩნეულია ნორმალურ ვარიანტად.

ციტოგენეტიკურად ხილულ ინვერსიებთან ერთად, გენომური მეთოდებით აღმოჩენილ იქნა მცირე ინვერსიების დიდი რაოდენობაც. მიიჩნევა, რომ მათი დიდი ნაწილი არის კლინიკურად უმნიშვნელო, არა



სურ. 5-12 ▪ A, დიაგრამა, რომელიც ასახავს ბალანსირებულ ტრანსლოკაციას მე-3 და მე-11 ქრომოსომებს შორის t(3;11)(q12;p15.5). B, კვადრივალენტური (ჯვრისებური) სტრუქტურა მეიოზის დროს და 2:2 დათიშვა t(3;11)-ის მატარებელში, რაც იწვევს ბალანსირებული ან არაბალანსირებული გამეტების ფორმირებას. იხ. ტექსტი განსჯისათვის.

აქვს რამე უარყოფითი ზეგავლენა რეპროდუქციაზე.

ტრანსლოკაციები. ტრანსლოკაცია მოიცავს ქრომოსომათა სეგმენტების გაცვლას ორ, როგორც წესი, არაჰომოლოგიურ ქრომოსომას შორის. არსებობს ტრანსლოკაციების ორი ძირითადი ტიპი: რეციპროკული და რობერტსონული.

რეციპროკული ტრანსლოკაცია. აბერაციის ეს ტიპი არის არაჰომოლოგიური ქრომოსომების გაწყვეტის შედეგი, რასაც მოსდევს დაზიანებული სეგმენტების რეციპროკული გაცვლა. ამ დარღვევაში, ჩვეულებრივ, მხოლოდ ორი ქრომოსომა მონაწილეობს და, რადგან გაცვლა რეციპროკულია, ქრომოსომების საერთო რაოდენობა არ იცვლება (სურ. 5-12A). (აღწერილია კომპლექსური ტრანსლოკაციების შემთხვევები სამი ან ოთხი ქრომოსომის მონაწილეობით, მაგრამ ისინი ძალზე იშვიათია). რეციპროკული ტრანსლოკაციები შედარებით ხშირია და ნანახია 600-დან 1 ახალშობილში. როგორც წესი, ასეთი ტრანსლოკაციები არ არის საზიანო, თუმცა ისინი უფრო ხშირად გვხვდება ჯონებრივად ჩამორჩენილ ადამიანებში, ვიდრე საერთო პოპულაციაში. სხვა ბალანსირებული სტრუქტურული ცვლილების მსგავსად, რეციპროკული ტრანსლოკაციები ასოცირდება არაბალანსირებული გამეტების და ანომალიური შთამომავლობის მოცემის მაღალ რისკთან. მათი გამოვლენა შესაძლებელია უკვე პრენატალური დიაგნოსტიკის დროს ან არაბალანსირებული ტრანსლოკაციის მქონე დაავადებული ბავშვის მშობლების კარიოტიპირებისას. ბალანსირებული ტრანსლოკაციები უფრო ხშირად გვხვდება უნაყოფო მამაკაცებში და იმ წყვილებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ ორი ან მეტი სპონტანური აბორტი, ვიდრე ზოგადად პოპულაციაში.

როდესაც მეიოზის დროს წყვილდება ბალანსირებული რეციპროკული ტრანსლოკაციის მატარებლის ქრომოსომები, ყალიბდება **კვადრივალენტური** (ჯვრის ფორმის) ფიგურა, როგორც ეს ნაჩვენებია სურ. 5-12B-ზე. ანაფაზის დროს ამ კონფიგურაციაში შემავალი ქრომოსომები დაცალკევდებიან სამი არსებული გზიდან ერთ-ერთით, რომლებიც აღწერილია როგორც **მორიგეობითი, მოსაზღვრე-1** და **მოსაზღვრე-2 სეგრეგაცია**. სეგრეგაცია არის მეიოზური სეგრეგაციის ჩვეულებრივი ტიპი, რომელიც წარმოქმნის ორი ტიპის გამეტებს – ნორმალური ქრომოსომული კომპლექტით

ან ორი რეციპროკული ქრომოსომის შემცველობით; გამეტების ორივე ტიპი არის ბალანსირებული. მოსაბღვრე-1 სეგრეგაციის დროს ჰომოლოგიური ცენტრომერები მიემართებიან ცალკეული შვილეული უჯრედებისაკენ (როგორც ეს ხდება ნორმალური 1 მეიოზის დროს), მაშინ როდესაც მოსაბღვრე-2 სეგრეგაციის დროს (რომელიც იშვიათია) ჰომოლოგიური ცენტრომერები ხვდებიან ერთ და იმავე შვილეულ უჯრედში. სეგრეგაციის ორივე (მოსაბღვრე-1 და მოსაბღვრე-2) ტიპის შედეგად წარმოიქმნება არაბალანსირებული გამეტები (იხ. სურ. 5-12B).

ზემოთ განხილულ მაგალითში, როდესაც ორი ქრომოსომა სხვადასხვა პოლუსისკენ მიემართებოდა, დათიშვა იყო 2:2. გარდა ასეთი დათიშვისა, ბალანსირებული ტრანსლოკაციური ქრომოსომები ზოგჯერ 3:1 თანაფარდობით ითიშებიან, რაც იწვევს 22 და 24 ქრომოსომის შემცველი გამეტების ფორმირებას. აღსანიშნავია, რომ ნაყოფში მონოსომია იშვიათად გვხვდება, შედარებით ხშირია ტრისომიის შემთხვევები. ასეთი დათიშვა – 3:1, გამოვლენილია ბალანსირებული ტრანსლოკაციის მატარებელი მამაკაცების სპერმატოზოიდების 5%-20%-ში და დამოკიდებულია ტრანსლოკაციის სპეციფიკურობაზე.

რობერტსონული ტრანსლოკაციის დროს ადგილი აქვს ორი აროცენტრული ქრომოსომის შერწყმას ცენტრომერის მიმდებარე რეგიონში მოკლე მხრების დაკარგვით (იხ. სურ. 5-8 E). წარმოქმნილ ბალანსირებულ კარიოტიპს აქვს მხოლოდ 45 ქრომოსომა, ტრანსლოკაციური ქრომოსომის ჩათვლით, რომელიც, თავის მხრივ, წარმოდგენილია ორი ქრომოსომის გრძელი მხრებით. რადგან აროცენტრული ქრომოსომის ხუთივე წყვილის მოკლე მხრებს აქვთ რიბოსომული რნმ-ის გენების მრავლობითი ასლები, ორი აროცენტრული ქრომოსომის მოკლე მხრების დაკარგვა არ გამოიწვევს არსებით ცვლილებებს. რობერტსონული ტრანსლოკაციები შეიძლება იყოს როგორც მონოცენტრული, ისე ფსევდოდიცენტრული, იმის მიხედვით, თუ სად არის ლოკალიზებული გაწყვეტის წერტილი თითოეულ აროცენტრულ ქრომოსომაზე.

დღესდღეობით შესწავლილია რობერტსონული ტრანსლოკაციის ყველა კომბინაცია აროცენტრული ქრომოსომებისთვის. აქედან ორი უფრო ხშირია (13q14q და 14q21q). 13q14q ტრანსლოკაცია გვხვდება 1/1300 ინდივიდში და იგი ქრომოსომული ტრანსლოკაციის ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი ფორმაა. აღწერილია 13q14q რობერტსონული ტრანსლოკაციის იშვიათი ჰომოზიგოტები; ამ ფენოტიპურად ნორმალურ ინდივიდებს აქვთ მხოლოდ 44 ქრომოსომა და აკლიათ რომელიმე ნორმალური მე-13 ან მე-14 ქრომოსომა, რომლებიც ჩანაცვლებულია ტრანსლოკაციის ორი ასლით.

მიუხედავად იმისა, რომ რობერტსონული ტრანსლოკაციის მატარებელი ფენოტიპურად ნორმალურია, არსებობს არაბალანსირებული გამეტების და, შესაბამისად, არაბალანსირებული თაობის წარმოქმნის რისკი. არაბალანსირებული შთამომავლობის რისკი ვარიირებს და დამოკიდებულია რობერტსონული ტრანსლოკაციის კონკრეტულ ტიპზე და მატარებელი მშობლის სქესსზე; ტრანსლოკაციის მატარებელ ქალებს, ზოგადად, აქვთ გაზრდილი რისკი, რომ გადასცენ ტრანსლოცირებული ქრომოსომა დაავადებულ შვილებს. ამ ტიპის ტრანსლოკაციის მთავარი კლინიკური მნიშვნელობა არის ის, რომ 21-ე ქრომოსომის ტრანსლოკაციის მატარებელი ატარებს გაზრდილ რისკს, რომ შეიძლება ჰყავდეს დაუნის სინდრომის ტრანსლოკაციური ფორმით დაავადებული ბავშვი (იხ. თავი 6).

ინსერციები. ინსერცია არის ტრანსლოკაციის არარეციპროკული ტიპი, რომელიც გვხვდება მაშინ, როდესაც ერთი ქრომოსომის სეგმენტი გადაინაცვლებს სხვა ქრომოსომაში საკუთარი ორიენტაციის შენარჩუნებით ან შებრუნებული სახით (იხ სურ. 5-8F). ინსერციები შედარებით იშვიათია, რადგან ამ ტიპის დარღვევისას საჭიროა მოხდეს სამი ქრომოსომული გაწყვეტა. ინსერციის მატარებელ ინდივიდში სეგრეგაციის დარღვევამ შეიძლება გამოიწვიოს შთამომავლობაში ინსერციული სეგმენტის დუბლიკაცია ან დელეცია, ისევე როგორც ნორმალურ შთამომავლობასა და ბალანსირებულ მატარებლებში. ამ დროს ავადმყოფი ბავშვის გაჩენის ალბათობა საკმაოდ მაღალია – 50%-მდე და ამიტომ რეკომენდებულია ნაყოფის პრენატალური დიაგნოსცირება.

მოზაიციზმი

როდესაც ადამიანს აქვს ქრომოსომული ანომალია, იგი, როგორც წესი, გამოვლინდება მის ყოველ უჯრედში, თუმცა ზოგჯერ ინდივიდში ორი ან მეტი სხვადასხვა სახის ქრომოსომული ნაკრები არსებობს. ამ მდგომარეობას **მოზაიციზმი** ეწოდება. იგი შეიძლება იყოს რაოდენობრივი ან, შედარებით იშვიათად, სტრუქტურული. ჩვეულებრივ, მოზაიციზმის დადგენა ხდება ტრადიციული კარიოტიპირებით, თუმცა მისი დეტექცია შესაძლებელია აგრეთვე ინტერფაზული FISH-ს ან CGH-არეი ანალიზის მეთოდებით.

მოზაიციზმის ზოგადი მიზეზი არის გაუთიშველობა ადრეული პოსტზიგოტური მიტოზური დაყოფის დროს. მაგალითად, ზიგოტამ, რომელსაც ზედმეტი 21-ე ქრომოსომა აქვს, შეიძლება მიტოზური დაყოფის დროს დაკარგოს ეს ქრომოსომა და გააგრძელოს განვითარება როგორც მოზაიკმა – 46/47,+21. ხშირად ძნელია მოზაიციზმის მნიშვნელობის სათანადო შეფასება, განსაკუთრებით, თუ იგი აღმოჩენილია პრენატალურ პერიოდში. მოზაიციზმის გავლენა განვითარებაზე განსხვავებულია და დამოკიდებულია იმაზე, თუ როდის მოხდა გაუთიშველობა, როგორია ქრომოსომული ანომალიის ბუნება, თუ რა პროპორციითაა სხვადასხვა ქრომოსომული კომპლექტი. დამატებითი პრობლემა კი ის არის, რომ სხვადასხვა ქრომოსომის კომპლექტების თანაფარდობები, რომლებიც გაანალიზებულ ქსოვილში (მაგალითად, კულტივირებულ ამნიოციტებში ან ლიმფოციტებში) გამოვლინდება, შესაძლოა სწორად არ ასახავდეს რეალურ სურათს – ქრომოსომულ ნაკრებთა თანაფარდობებს სხვა ქსოვილებში ან ემბრიონის განვითარების ადრეულ სტადიებზე. ლაბორატორიული გამოკვლევების დროს ციტოგენეტიკოსებს უწევთ ჭეშმარიტი მოზაიციზმის განსხვავება **ფსევდომოზაიციზმისაგან**, რომლის დროსაც მოზაიციზმი წარმოიშობა უჯრედების კულტივირებისას. ამ ორი ტიპის ერთმანეთისაგან გარჩევა ყოველთვის ადვილი არ არის. მოზაიციზმი საკმაოდ ხშირად გვხვდება პრენატალურ დიაგნოსტიკაში ქორიონის ხაოების ციტოგენეტიკური შესწავლის

ცხრილი 5-3

ქრომოსომული ანომალიების სიხშირე ახალშობილთა გამოკვლევებში

ანომალიის ტიპი	რიცხვი	სიხშირე
სასქესო ქრომოსომის ანეუპლოიდია		
მამაკაცები (43612 ახალშობილი)	45	1/1000
47,XXY	45	1/1000
47,XYY	32	1/1350
სხვა X ან Y ანეუპლოიდია	122	1/360 დაბადებული ბიჭები
სულ		
ქალები (24547 ახალშობილი)		
45,X	6	1/4000
47,XXX	27	1/900
სხვა X ანეუპლოიდია	9	1/2700
სულ	42	1/580 დაბადებული გოგონები
აუტოსომური ანეუპლოიდია (68159 ახალშობილი)		
ტრისომია 21	82	1/830
ტრისომია 18	9	1/7500
ტრისომია 13	3	1/22700
სხვა ანეუპლოიდიები	2	1/34000
სულ	96	1/700 ცოცხლად-შობილი
სტრუქტურული ანომალიები (68159 ახალშობილი)		
ბალანსირებული აბერაცია	62	1/1100
რობერტსონული	77	1/885
სხვა		
არაბალანსირებული აბერაცია	5	1/13600
რობერტსონული	38	1/1800
სხვა	182	1/375 ცოცხლად-შობილი
სულ	442	
ყველა ქრომოსომული ანომალია		1/154 ცოცხლად-შობილი

Data from Hsu LFY: Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. In Malunsky A (ed): Genetic Disorders and the Fetus, 4th ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1998, pp 179-248.

დროს, რაც ართულებს პრენატალური დიაგნოსცირების შედეგების სწორ ინტერპრეტაციას (იხ. თავი 15).

მოზაიციზმის ფენოტიპური გამოვლინებების კლინიკურ შესწავლას აქვს ორი სუსტი მხარე. პირველი: თუ ადამიანს არა აქვს რამე კლინიკური გამოვლინება ან ჩვეული, ნორმალური მოზაიკური ადამიანი იშვიათად ჩაიტარებს ციტოგენეტიკურ გამოკვლევას, მათ შორის კარიოტიპირებას. მეორე: პრენატალურად დიაგნოსცირებულ მოზაიკურ ჩანასახს იშვიათად უტარებენ დამატებით გამოკვლევას. მიუხედავად ყოველივე ზემოაღნიშნულისა, უნდა ითქვას, რომ ამა თუ იმ ტრისომიის მიხედვით მოზაიკურ ინდივიდებს (მაგალითად, დაუნის სინდრომის ან ტერნერის სინდრომის მოზაიკური ფორმით დაავადებულ პირებს) კლინიკურად ნაკლებად აქვთ გამოხატული დაავადება, ვიდრე სრული ტრისომიის მქონე არამოზაიკურ ავადმყოფებს.

ქრომოსომული ანომალიების სიხშირე

დიდ პოპულაციებში შესწავლილია სხვადასხვა სახის ქრომოსომული აბერაციები (ცხრილი 5-3 და 5-4). ქრომოსომების რაოდენობრივი ანომალიების ყველაზე ხშირი მაგალითებია სამი აუტოსომური ტრისომია (21-ე ტრისომია, მე-18 ტრისომია და მე-13 ტრისომია) და სასქესო ქრომოსომების ოთხი სახის ანეუპლოიდია: ტერნერის სინდრომი (45, X), კლაინფერტერის სინდრომი (47, XXY); 47,XYY და 47,XXX (იხ. თავი 6). ტრიპლოიდია და ტეტრაპლოიდია კი გვხვდება გაცილებით იშვიათად, ძირითადად სპონტანურ აბორტუსებში. ქრომოსომული დეფექტების კლასიფიკაცია და სიხშირე ნაჩვენებია მე-5-5 ცხრილში, სადაც წარმოდგენილია მონაცემები 10 000 ჩასახული ინდივიდის შესახებ.

ცოცხლადშობადობა

ქრომოსომული ანომალიები ცოცხლადშობილ ახალშობილებში გვხვდება 160 შემთხვევიდან 1-ში (0,7%). გამოკვლევები მოცემულია მე-5-3 ცხრილში, სადაც ქრომოსომული ანომალიები დაყოფილია სასქესო ქრომოსომებისა და აუტოსომების რაოდენობრივი ანომალიების მიხედვით და ბალანსირებული და არაბალანსირებული სტრუქტურული ცვლილებების მიხედვით. ხშირად აუტოსომური დაავადების დიაგნოზი შეიძლება დაისვას დაბადებისას, მაგრამ ზოგიერთი სასქესო ქრომოსომის ანომალიის დადგენა, ტერნერის სინდრომის გამოკლებით, ვერ ხერხდება სქესობრივი მოწიფულობის ასაკამდე (იხ. თავი 6). ბალანსირებული ცვლილებების კლინიკურად დადგენა იშვიათად ხდება, თუ ასეთ ადამიანს არ ეყოლება ბავშვი, რომელსაც ექნება არაბალანსირებული ქრომოსომული ნაკრები. ამ დროს მიმანშეწონილია ოჯახის გენეტიკური შესწავლა. არაბალანსირებული ცვლილებები, როგორც წესი, ყოველთვის გამოვლინდება კლინიკურად. ამ დროს აღინიშნება დისმორფიზმი, ფიზიკურ ან ფსიქიკურ განვითარებაში ჩამორჩენა.

სპონტანური აბორტები

ქრომოსომული ანომალიების საერთო სიხშირე სპონტანური აბორტების დროს შეადგენს 50-60%-ს; ამ დროს გვხვდება ცოცხლადშობილი ბავშვებისათვის დამახასიათებელი დარღვევებისგან განსხვავებული ანომალიის ტიპები (იხ. ცხრილი 5-4). ყველაზე ხშირი ანომალია სპონტანური აბორტების დროს არის 45,X (ტერნერის სინდრომი), რომელიც შეადგენს სპონტანური აბორტების დროს ქრომოსომული ანომალიების

ცხრილი 5-4

ქრომოსომული ანომალიების სიხშირე ანომალიური კარიოტიპის მქონე სპონტანური აბორტების დროს

ტიპი	ანომალური კარიოტიპების მიახლოებითი თანაფარდობა
ანეუპლოიდია	
აუტოსომური ტრისომია	0.52
აუტოსომური მონოსომია	<0.01
45,X	0.19
ტრიპლოიდია	0.16
ტეტრაპლოიდია	0.06
სხვა	0.07

დამყარებულია 8841 არასელექტიურ სპონტანურ აბორტის შესწავლაზე, როგორც ეს აღწერილია Hsu LFY: Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. In Malunsky A (ed): Genetic Disorders and the Fetus, 4th ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1998, pp 179-248.

ცხრილი 5-5

10000 ორსულობის შედეგი

შედეგი	ორსულობა	სპონტანური აბორტები (%)	ცოცხლადშობილი
სულ	10000	1500 (15)	8500
ნორმალური ქრომოსომები	9200	750 (8)	8450
ანომალიური ქრომოსომები	800	750 (94)	50
ტრიპლოიდია/ტეტრაპლოიდია	170	170 (100)	0
45,X	140	139 (99)	1
ტრისომია 16	112	112 (100)	0
ტრისომია 18	20	19 (95)	1
ტრისომია 21	45	35 (78)	10
სხვა ტრისომიები	209	208 (99,5)	1
47,XXY,47,XXX,47,XYY	19	4 (21)	15
არაბალანსირებული ტრანსლოკაცია	27	23 (85)	4
ბალანსირებული ტრანსლოკაცია	19	3 (16)	16
სხვა	39	37 (95)	2

ეს მონაცემები ემყარება სპონტანურ აბორტებში და ცოცხლადშობილებში ნანახ ქრომოსომულ ანომალიათა სიხშირეებს. საეარაუდოა, რომ ქრომოსომულ ანომალიათა სიხშირე ყველა ჩასახვის დროს უფრო დიდია, ვიდრე აქ მოყვანილ მონაცემებში., რადგან მრავალი ჩანასახი აბორტირდება მანამდე, სანამ მოხდება მათი კლინიკური დიაგნოსტირება.

20%-ს, ხოლო ცოცხლადშობილებში ეს მაჩვენებელი 1%-ზე ნაკლებია. სხვა ქრომოსომული დაავადება, რომელიც ხშირია ცოცხლადშობილებში, როგორც წესი, იშვიათია სპონტანური აბორტების დროს. არის კიდევ სხვა განსხვავებაც ტრისომიების ტიპების გადანაწილებაში. მაგალითად, მე-16 ქრომოსომის ტრისომია აბორტულ მასალაში გვხვდება ტრისომიების შემთხვევათა 1/3-ში, ხოლო ცოცხლადშობილებში საერთოდ არ არის.

ვინაიდან ცნობილია სპონტანური აბორტების საერთო სიხშირე (დაახლოებით 15%) და აგრეთვე აბორტულ მასალაში და ცოცხლადშობილებში სპეციფიკური ქრომოსომული დეფექტების საერთო მაჩვენებელი, შესაძლებელია მოცემული კარიოტიპისათვის გამოვითვალოთ კლინიკურად დადგენილი ყველა იმ ორსულობის წილი (საერთო რაოდენობიდან), რომლებიც სპონტანური აბორტით დამთავრდა (ცხრილი 5-5).

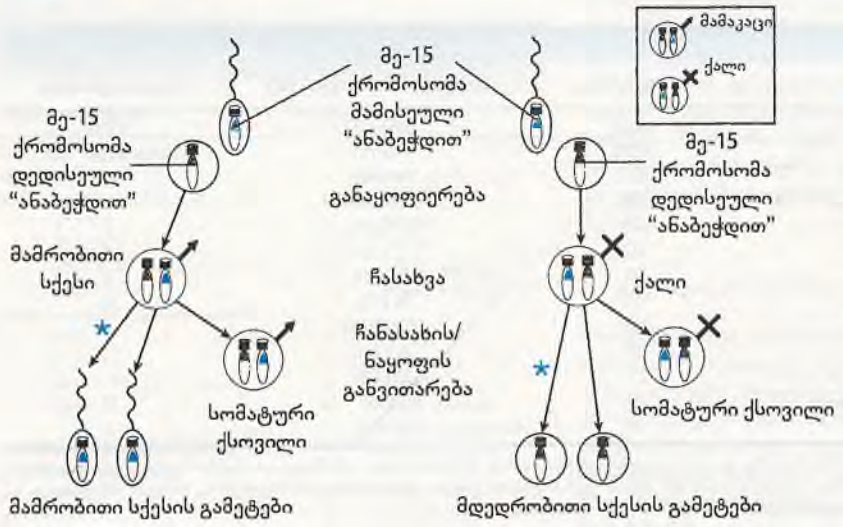
მშობლის ეფექტი

გენომური იმპრინტინგი

ზოგიერთი დაავადების დროს, მისი ფენოტიპური გამოვლინება იმაზეა დამოკიდებული, მუტანტური ალელი ან ანომალიური ქრომოსომა დედისგან არის მიღებული თუ მამისაგან. განსხვავებები გენის ექსპრესიის მიხედვით დედისეულ და მამისეულ ალელებს შორის **გენომური იმპრინტინგის ("ანაბეჭდის")** შედეგია. იმპრინტინგი ნორმალური პროცესია, რომელიც გამოწვეულია ქრომატინის ცვლილებებით მხოლოდ ერთ-ერთი მშობლის გერმინაციულ უჯრედებში და ხდება გენომის მუსტად განსაზღვრულ ადგილებში. ეს ცვლილება შეიძლება იყოს დნმ-ის კოვალენტური მოდიფიკაცია, როგორიცაა ციტოზინის მეთილირება **5-მეთილ-ციტოზინის** ფორმირებით, ქრომატინში ჰისტონის სპეციფიკური ტიპების მოდიფიკაცია ან ჩანაცვლება (იხ. **ჰისტონური კოდი** მე-2 თავში), რომელიც მეგავლენას ახდენს გენის ექსპრესიაზე ქრომოსომული უბნის ფარგლებში. საყურადღებოა, რომ იმპრინტინგი მოქმედებს გენის ექსპრესიაზე, მაგრამ არ ცვლის დნმ-ის პირველად სტრუქტურას. ის გამოხატავს გენის და არა მუტაციის ინაქტივაციის შექცევით ბუნებას და, შესაბამისად, წარმოადგენს ე.წ. ***ეპიგენეტიკური*** ეფექტის მაგალითს. **ეპიგენეტიკა** არის ადამიანის და სამედიცინო გენეტიკის პერსპექტიული დარგი, რომელსაც მნიშვნელოვანი გავლენა აქვს გენის ექსპრესიაზე და ფენოტიპზე როგორც ნორმალურ ინდივიდებში, ისე მრავალი სხვადასხვა დაავადების დროს, მათ შორის ციტოგენეტიკური ანომალიების (რომელიც აღწერილია წინამდებარე და მე-6 თავში), თანდაყოლილი მონოგენური დაავადებების (იხ. თავი 7) და სიმსივნეების (იხ. თავი 16) შემთხვევაში.

იმპრინტინგი გვხვდება გამეტოგენეზში განაყოფიერებამდე და შეეხება როგორც დედისეულ, ისე მამისეულ გენებს. ჩასახვის შემდეგ იმპრიტინგი იწვევს იმპრინტირებული ალელის ექსპრესიის სუპრესიას ემბრიონის სომატური ქსოვილების ნაწილში ან ყველა ქსოვილში და ეს პროცესი პოსტნატალური პერიოდიდან ზრდასრულ ასაკამდეც კი გრძელდება, მოიცავს რა ასობით უჯრედულ გაყოფას; და მაინც, იმპრინტინგი შექცევადი უნდა იყოს: იმპრინტირებული მამისეული წარმოშობის ალელი, რომელსაც მემკვიდრეობით მიიღებს მდედრობითი სქესის ინდივიდი, მის ჩანასახში ისე უნდა გარდაიქმნას, რომ ქალმა შეძლოს შემდეგი თაობისათვის ამ ალელის გადაცემა დედისეულ "ანაბეჭდთან" ერთად. ამის მსგავსად, იმპრინტირებული დედისეული წარმოშობის ალელი, რომელსაც მემკვიდრეობით მიიღებს მამრობითი სქესის ინდივიდი მის ჩანასახში ისე უნდა გარდაიქმნას, რომ მამაკაცმა შეძლოს შემდეგი თაობისათვის მისი, როგორც მამისეული იმპრინტირებული ალელის გადაცემა (სურ. 5-13). როგორც ჩანს, ამ გარდაქმნის პროცესზე კონტროლს წარმართავს დნმ-ის ელემენტი, ე.წ. **იმპრინტინგის ცენტრი**, რომელიც ლოკალიზებულია გენომის იმპრინტირებულ უბნებში; თუმცა არ არის ცნობილი მათი მოქმედების ზუსტი მექანიზმი, სავარაუდოდ, ისინი უნდა იწყებდნენ ქრომატინის ეპიგენეტიკურ ცვლილებას, რომელიც შემდგომ გასცდება იმპრინტირებულ რეგიონს და ქრომოსომის გასწვრივ გავრცელდება.

გენომური იმპრინტინგის გავლენა საგვარტომო



სურ. 5-13 ▪ დიაგრამა, რომელიც გამოხატავს დედისეული და მამისეული იმპრინტინგის კონვერსიას გერმინაციული უჯრედიდან მდედრობითი ან მამრობითი გამეტის ჩამოყალიბების პროცესში. უნიპარენტული "ანაბეჭდის წაშლა" ერთ ქრომოსომაზე და მეორე სქესის "ანაბეჭდად" კონვერსია აღნიშნულია ვარსკვლავით.

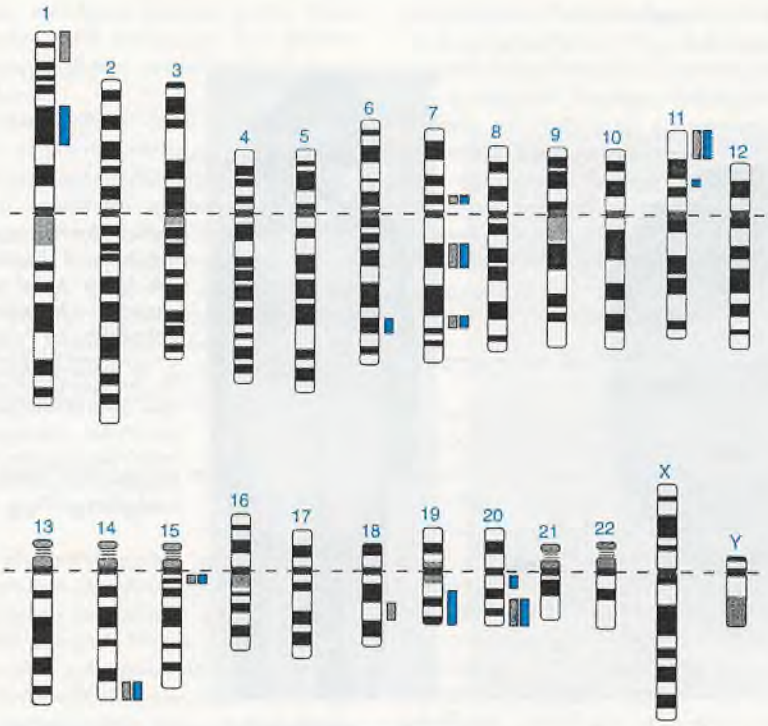
ნუსხის სურათზე განხილული იქნება მე-7 თავში; აქ კი ყურადღებას გავამახვილებთ იმ მნიშვნელობაზე, რომელიც იმპრინტინგს აქვს კლინიკური მედიცინისათვის, რადგან დადგენილია მისი ასოციაცია ბევრ ქრომოსომულ ანომალიასთან. დასაბუთებულია გენომური იმპრინტინგის კავშირი გენომის ზოგიერთ ქრომოსომასთან და ქრომოსომულ უბანთან, რაც გამოვლინდა ერთი და იმავე ციტოგენეტიკური დარღვევის შემცველი დედისეული ან მამისეული ჰომოლოგის მატარებელი ინდივიდების ფენოტიპების შედარების შედეგად. მიუხედავად იმისა, რომ აღინიშნება მონაცემების ყარკვეული ვარიაბელობა, ვარაუდობენ, რომ ადამიანის გენომის, სულ მცირე რამდენიმე ათეულ, და შესაძლოა ასამდე გენსაც კი, ჰქონდეს იმპრინტინგის ეფექტი (სურ. 5-14). ზოგიერთი უბანი შეიცავს ერთეულ იმპრინტირებულ გენს; სხვები შეიცავენ მრავლობითი იმპრინტირებული უბნების კლასტერებს, რომლებიც ვრცელდებიან და რიგ შემთხვევებში 1 მეგაბაიტი სიგრძის ქრომოსომულ უბანსაც კი მოიცავენ.

სხვა აუტოსომური ლოკუსებისაგან განსხვავებით, იმპრინტირებული გენებისათვის ნიშანდობლივია ის ფაქტი, რომ მხოლოდ ერთადერთი ალელი, იქნება ის დედისეული თუ მამისეული წარმომავლობის, ექსპრესირდება შესაბამის ქსოვილში. ამის საპირისპიროდ, ყოველი უჯრედის არაიმპრინტირებულ ლოკუსებში (ანუ გენომის ლოკუსების უდიდეს უმრავლესობაში) ერთდროულად ექსპრესირდება ორივე -- დედისეული და მამისეული ალელები.

პრადერ-ვილის და ანგელმანის სინდრომი

ადამიანის დაავადებებში გენომური იმპრინტინგის როლის ყველაზე კარგად შესწავლილი მაგალითებია **პრადერ-ვილის** (შემთხვევა 33) და **ანგელმანის სინდრომები.** პრადერ-ვილის სინდრომი თავისი ნიშნებით დისმორფული სინდრომის მსგავსია, რომელიც ხასიათდება სიმსუქნით, ჭარბი და განურჩეველი კვების მანერით, მოკლე კიდურებით, ტანდაბლობით, ჰიპოგონადიზმით და გონებრივი ჩამორჩენილობით (სურ 5-15). შემთხვევათა 70%-ში აღინიშნება ციტოგენეტიკური დელეცია (სურ. 5-I; *იხ. ფერადი ჩანართი*), რომელიც აზიანებს მხოლოდ მამისეული მე-15 ქრომოსომის (15q11q13) გრძელი მხრის პროქსიმალურ უბანს (ცხრილი 5-6). ამრიგად ასეთი ავადმყოფების გენომი შეიცავს გენეტიკურ ინფორმაციას 15q11q13 უბანში, რომელიც მას მიღებული აქვს მხოლოდ დედისაგან. ამის საპირისპიროდ, ანგელმანის სინდრომის (იშვიათი დაავადების) მქონე ინდივიდთა 70%ს აქვს უცნაური სახის გამომეტყველება, მოკლე ტანი, გონებრივი ჩამორჩენილობის მძიმე ფორმა, კუნთების სპასტიურობა და კრუნჩხვები (სურ. 5-26). ამ დროს აღნიშნება დედისეული წარმოშობის მე-15-ქრომოსომის იგივე ქრომოსომული უბნის დელეცია. შესაბამისად, ანგელმანის სინდრომის მქონე ავადმყოფებს 15q11q13 უბანში აქვთ მხოლოდ მამისაგან მიღებული გენეტიკური ინფორმაცია. ასეთი უჩვეულო შემთხვევა იმის პირდაპირი მტკიცებულებაა, რომ მამისეული წარმოშობის გენეტიკურ მასალას (ამ შემთხვევაში მე-15 ქრომოსომის უბანს) შესაძლებელია ჰქონდეს სრული გავლენა დარღვევის კლინიკურ გამოვლინებაზე.

პრადერ-ვილის სინდრომით დაავადებულ ინდივიდთა დაახლოებით 30%-ს არ აღენიშნებათ ციტოგენეტიკურად ხილული დელეციები; ნაცვლად ამისა, მათ აქვთ ორი ციტოგენეტიკურად ნორმალური სტრუქტურის მე-15 ქრომოსომა და ორივე მიღებულია დედისაგან (იხ. ცხრილი 5-6). ასეთ უჩვეულო შემთხვევას უწოდებენ **უნიპარენტულ (ერთი მშობლის) დისომიას,** მხოლოდ ერთი მშობლისაგან მიღებული ორი ქრომოსომის ან მისი ნაწილის შემცველი დისომიური უჯრედების ხასს. თუ იდენტური ქრომოსომა ორი ასლით არის წარმოდგენილი, ასეთი მდგომარეობა **იზოდისომიის სახელითაა** ცნობილი; ხოლო თუ სახეშეა ერთი მშობლის ორივე ჰომოლოგი, ასეთ მდგომარეობას ეწოდება **ჰეტეროდისომია**. ანგელმანის სინდრომით დაავადებული ინდივიდების დაახლოებით 3-5%-ს აქვს უნიპარენტული დისომიაც, წარმოდგენილი ორი ინტაქტური მამისეული მე-15 ქრომოსომით (იხ. ცხრილი 5-6). ასეთი ავადმყოფების არსებობა კიდევ ერთხელ ადასტურებს იმ მოსაზრებას, რომ პრადერ-ვილისა და ანგელმანის სინდრომები განპირობებულია 15p11-q13-ში, შესაბამისად, მამისეული თუ დედისეული წარმომავლობის გენების დაკარგვით.



სურ. 5-14 ▪ იმპრინტირებული უბნების რუქა ადამიანის გენომში. ერთი ან მეტი გენის შემცველი ქრომოსომული უბნები, ექსპრესირებული მხოლოდ დედისეული ასლიდან, შეფერილია ნაცრისფერად; ერთი ან მეტი გენის შემცველი ქრომოსომული უბნები, ექსპრესირებული მხოლოდ მამისეული ასლიდან, შეფერილია ლურჯად. ზოგიერთი უბანი შეიცავს იმპრინტული გენების კლასტერებს, რომელთაგან ზოგიერთი არის დედისეული წარმოშობის (ანუ მხოლოდ მამისეული ალელით ექსპრესირებული) და ზოგიერთი მამისეული წარმოშობის (ანუ მხოლოდ დედისეული ალელით ექსპრესირებული). (Based on Morison IA, Ramsay JP, Spencer HG: A census of mammalian imprinting. Trends Genet 21:457-465, 2005.).

ქრომოსომული დელეციისა და უნიპარენტული დისომიის გარდა პრადერ-ვილის და ანგელმანის სინდრომების მქონე ინდივიდთა ძალიან მცირერიცხოვან ნაწილს აქვს იმპრინტინგის ცენტრის დეფექტი (იხ. ცხრილი 5-6). აქედან გამომდინარე, სპერმატოგენეზის პროცესში არ ხდება იმპრინტინგი ქალიდან მამაკაცზე და ოოგენეზის დროს მამაკაციდან ქალზე (იხ. სურ. 5-13). კვერცხუჯრედის განაყოფიერება მდედრობითი "ანაბეჭდის" მატარებელი სპერმატოზოიდით გამოიწვევს პრადერ-ვილის სინდრომის მქონე ბავშვის დაბადებას, ხოლო ისეთი კვერცხუჯრედის განაყოფიერება, რომელიც ატარებს მამრობით "ანაბეჭდს" – იწვევს ანგელმანის სინდრომის მქონე ბავშვის დაბადებას.

აღმოჩნდა, რომ ანგელმანის სინდრომი განპირობებულია ერთეული გენის დედისეული ასლის მუტაციებით, რომლებიც შეეხება E6-AP უბიქვიტინი – ცილა ლიგაზის გენს (იხ. ცხრილი 5-6). უბიქვიტინი – ცილა ლიგაზის გენი ლოკალიზებულია 15q11q13 უბანში და ნორმალურ პირობებში მისი ექსპრესია ხდება ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში მხოლოდ დედისეული ალელიდან. როგორც ჩანს, დედისეული ქრომოსომის დიდი ზომის უბნის (15q11q13) დელეცია და მამისეული მე-15 ქრომოსომის უნიპარენტული დისომია იწვევს ანგელმანის სინდრომს, რადგან ამ დარღვევას შედეგად მოსდევს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი იმპრინტირებული გენის დედისეული ასლის დაკარგვა. პრადერ-ვილის სინდრომის შემთხვევაში ერთეული იმპრინტირებული გენის მუტაციები ჯერჯერობით არ ყოფილა აღმოჩენილი.

იმპრინტირებული უბნების უნიპარენტული დისომიით გამოწვეული სხვა დაავადებები

უნიპარენტული დისომიის ფაქტი დადასტურებულია კარიოტიპში შემავალ ქრომოსომათა უმეტესობისათვის, თუმცა ამ დისომიით განპირობებული კლინიკური დარღვევები აღწერილია მხოლოდ ზოგიერთი მათგანისათვის და ასახავს იმპრინტირებული გენების არსებობას ამ ქრომოსომაში. უნიპარენტალური დისომია მე-11 ქრომოსომის ნაწილისათვის (11p15) ნაჩვენებია **ბეკვით-ვიდემანის სინდრომის** დროს **(შემთხვევა 4)**. ახალშობილი დაავადებული ბავშვები გამოირჩევიან სხეულის მასით, ენის დიდი ზომით და ჭიპის თიაქარით. ჰიპოგლიკემიის მძიმე ფორმა იძლევა სიცოცხლისთვის საშიშ გართულებას, როგორიცაა თირკმლის, ღვიძლის და თირკმელზედა ჯირკვლის უჯრედების ავთვისებიანი სიმსივნეები. ეს დაავადება გამოწვეულია მე-11 ქრომოსომის 11p15 უბანში ლოკალიზებული მამისეული გენების, მათ შორის ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორის მე-2 გენის, სიჭარბით ან დედისეული გენების დაკარგვით. დამატებით, აღწერილია **კისტური ფიბროზის** და მოკლე ტანის მქონე რამდენიმე იშვიათი პაციენტის შემთხვევა, რომელთაც აქვთ დედისეული მე-7 ქრომოსომის ორი იდენტური ასლი. ორივე შემთხვევაში, დედა იყო კისტური ფიბროზის მუტანტური გენის მატარებელი; რადგან ბავშვმა მიიღო მუტანტური კისტური ფიბროზის გენის მხოლოდ დედისეული ორი ასლი და არცერთი მამისეული ნორმალური გენის ასლი, მას განუვითარდა დაავადება.

სურ. 5-15 ▪ პრადერ-ვილის სინდრომი. მარცხნივ, 9 წლის დაავადებული ვაჟის სახის დამახასიათებელი გამომეტყველება. მარჯვნივ, სიმსუქნე, ჰიპოგონადიზმი და მოკლე ხელის მტევნები და ტერფები 9,5 წლის დაავადებულ ვაჟში, რომელიც ამავდროულად ტანდაბალია და ჩამორჩენილია ფიზიკური განვითარების მიხედვით. (From Jones KL: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988, p 173.).

სურ. 5-16 ▪ ანგელმანის სინდრომი 4 წლის დაავადებულ გოგონაში. ყურადღება მიაქციეთ დგომის მანერას (ფეხების განზიდვას) და ხელების დამახასიათებელ პოზიციას. შეადარეთ პრადერ-ვილის სინდრომის ფენოტიპს მე-5-15 სურათზე. განსჯისათვის იხილეთ ტექსტი. (Photographs courtesy of Jan M. Friedman. From Magenis RE, Toth-Fejel S, Allen LJ, et al: Comparison of the 15q deletions in Prader-Willi and Angelman syndromes: specific regions, extent of deletions, parental origin, and clinical consequences. Am J Med Genet 35:333-349, 1990. Copyright © 1990, Wiley-Liss, Inc. Reprinted by permission of John Wiley and Sons, Inc.).

ცხრილი 5-6

პრადერ-ვილის და ანგელმანის სინდრომების გამომწვევი მოლეკულური მექანიზმები

	პრადერ-ვილის სინდრომი	ანგელმანის სინდრომი
15q11-q13 დელეცია	~70% (მამისეული)	~70% (დედისეული)
უნიპარენტული დისომია	~30% (დედისეული)	~5% (მამისეული)
ერთეული გენის მუტაცია	არ არის გამოვლენილი	E6-AP უბიქვიტინ-ცილა ლიგაზა (საერთო შემთხვევათა 10%,მაგრამ ნანახია მხოლოდ ოჯახურ შემთხვევებში)
იმპრინტინგის ცენტრის მუტაცია	5%	5%
არ არის ცნობილი	<1%	10%-15%

Data from Nicholls RD, Knepper JL: Genome organization, function and imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. Annu Rev Genomics Hum Genet 2:153-175,2001; and Horsthemke B, Buiting K: Imprinting defects on human chromosome 15. Cytogenet Genome Res 113:292-299, 2006.

ზრდაში ჩამორჩენა აუხსნელი დარჩა, თუმცა შეიძლება დაკავშირებული იყოს მამისეული მე-7 ქრომოსომის არაიდენტიფიცირებული არაიმპრინტირებული გენების დაკარგვასთან.

ნაადრევია საუბარი იმაზე, არის თუ არა ერთი მშობლის დისომია იშვიათი გამონაკლისი თუ შედარებით გავრცელებული ფენომენი; მიუხედავად ამისა, გენომში არსებობს გენომური იმპრინტინგის დამადასტურებელი მთელი რიგი უბნები (იხ. სურ. 5-14). საჭიროა, რომ ექიმებმა და გენეტიკოსებმა ყოველთვის გაითვალისწინონ ეს ფაქტორი, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც აფასებენ აუტოსომური-რეცესიული, ან მამიდან შვილზე X-ქრომოსომასთან შეჭიდული დაავადების მემკვიდრულობას ან იკვლევენ ქალებში ჰომოზიგოტური ალელების ექსპრესიას.

ბუშტნამქერის ციტოგენეტიკა და საკვერცხეების ტერატომები

ზოგჯერ ანომალიური ორსულობის დროს, პლაცენტა გადაიქცევა ყურძნის მტევნისმაგვარი ქსოვილების გროვად, რომელსაც ჰიდატიური კისტა ეწოდება. ეს ხდება ქორიონის ხაოების ზრდის გამო, რომლის დროსაც ეპითელიუმი განიცდის პროლიფერაციას, ხოლო სტრომა წარმოქმნის კისტოზურ სიღრუეს. ასეთ ანომალიურ წარმონაქმნს ჰქვია **ბუშტნამქერი**. შეიძლება იყოს ტოტალური, არ შეიცავდეს ჩანასახს და ნორმალურ პლაცენტას ან ჰქონდეს პლაცენტისა და ატროფიული ჩანასახის ნარჩენები.

ტოტალური ბუშტნამქერების უმეტესობა არის დიპლოიდური, 46,XX კარიოტიპით. მიუხედავად ამისა, ყველა ქრომოსომა მამისეულია და, იშვიათი გამონაკლისის გარდა, ყველა გენეტიკური ლოკუსი არის ჰომოზიგოტური. ასეთი წარმონაქმნი ვითარდება იმ შემთხვევაში, როდესაც ერთი X,23 სპერმატოზოიდი გაანაყოფიერებს უბირთვო კვერცხუჯრედს და შემდგომში სპერმატოზოიდის ქრომოსომები ორმაგდებიან. მიიჩნევენ, რომ დედისეული გენეტიკური ფაქტორების სრული იგნორირება არის მრავალობითი ანომალიების განვითარების მიზეზი, რაც ტროფობლასტის ჰიპერპლაზიასა და ნაყოფის ქსოვილის უსისტემო ზრდაში ან სრულ განუვითარებლობაში გამოიხატება. ქორიოკარცინომის (ნაყოფის ქსოვილების ავთვისებიანი ნეოპლაზმის) შემთხვევათა ნახევარზე მეტი ვითარდება ბუშტნამქერიდან. რეციპროკული გენეტიკური დაავადების ტიპური მაგალითია **საკვერცხის ტერატომა,** კეთილთვისებიანი სიმსივნე, რომელიც ვითარდება მხოლოდ დედისეული ქრომოსომების შემცველი 46,XX უჯრედებიდან; გენეტიკური თვალსაზრისით მამის მონაწილეობა აქ მთლიანად გამორიცხულია. ამრიგად, ჩანასახის ნორმალური განვითარებისათვის საჭიროა ორივე, დედისეული და მამისეული გენეტიკური ფაქტორების მონაწილეობა. როგორც ირკვევა, მამის გენომი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ექსტრაემბრიონულ განვითარებაში, მაშინ, როდესაც დედის გენომი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ნაყოფის განვითარებისათვის.

ტოტალურისგან განსხვავებით, პარციალური **ბუშტნამქერები** ტრიპლოიდურია; შემთხვევათა ორ მესამედში, ქრომოსომების ზედმეტი ნაკრები მამისეული წარმოშობისაა. დედისეული და მამისეული ფაქტორების ურთიერთშედარებამ აჩვენა, რომ ჩანასახის განვითარება ორივე შემთხვევაში მძიმე ანომალიებით მიმდინარეობს, მაგრამ განსხვავდება ნაყოფის დეფექტები: ზედმეტი მამისეული ქრომოსომული ნაკრები განაპირობებს ტროფობლასტის ძლიერ და ემბრიონის სუსტ განვითარებას მაშინ, როდესაც ზედმეტი დედისეული ნაკრები განაპირობებს ემბრიონული ზრდის სერიოზულ ჩამორჩენას და მცირე ზომის ფიბროზული პლაცენტის ფორმირებას. ეფექტის სპეციფიკურობა არის გენომური იმპრინტინგის კიდევ ერთი მაგალითი.

შეზღუდული პლაცენტური მოზაიციზმი

ქრომოსომული მოზაიციზმის ერთ-ერთი სპეციფიკური ტიპი არის პლაცენტის კარიოტიპის მოზაიციზმი დარღვევის მიხედვით. როგორც წესი, ეს არის ტრისომია, რომელიც არ ვრცელდება ნაყოფის კარიოტიპზე. მაგალითად, პლაცენტა შეიძლება იყოს 46,XX/47,XX,+15, მაშინ როდესაც ჩანასახი იქნება 46,XX. ამ მდგომარეობას ჰქვია **შეზღუდული პლაცენტური მოზაიციზმი,** მას შედეგად მოჰყვება ფენოტიპურად ანომალიური ნაყოფის ან ცოცხლადშობილი ბავშვის განვითარება, რომელსაც სერიოზული კლინიკური დარღვევების მიუხედავად, ექნება ეუპლოიდური კარიოტიპი. ამ ფენომენის ასახსნელი ერთ-ერთი მექანიზმის მიხედვით, შესაბამისი ქრომოსომის (განხილულ მაგალითში მე-15 ქრომოსომის) ორივე ასლი ნაყოფში წარმოშობილია მხოლოდ ერთი მშობლის ქრომოსომისგან. ამ მდგომარეობას უნდა მიეცეს შემდეგი ინტერპრეტაცია: ნაყოფი იყო ტრისომიური, რაც, ჩვეულებრივ, სიცოცხლესთან შეუთავსებელია, მაგრამ "გადარჩა" ტრისომიაში მონაწილე ერთ-ერთი ქრომოსომის დაკარგვის გამო; დაკარგული ქრომოსომა შემთხვევით შესაძლოა იყოს ერთ-ერთი მშობლისგან მიღებული ერთადერთი ქრომოსომა, რაც იწვევს **უნიპარენტალურ დისომიას** უჯრედულ თაობებში, რომელსაც "ქრომოსომადაკარგული" უჯრედი დაუდებს სათავეს.

შეზღუდული პლაცენტური მოზაიციზმის შემთხვევაში პრენატალური ციტოგენეტიკური ლაბორატორიები სერიოზულ სირთულეს აწყდებიან დიაგნოზის ინტერპრეტაციის დროს (იხ. მე-15 თავი).

❍ ქრომოსომების შესწავლა ადამიანის ემბრიონში

მამაკაცებსა და ქალებში სპერმატოზოიდის და კვერცხუჯრედის ქრომოსომული კონსტიტუციის შესასწავლად გამოიყენება ორი ძირითადი მეთოდი. პირველი მიდგომის მიხედვით, ტრადიციული სტანდარტული მეთოდების გამოყენებით შეიძლება შევაფასოთ ანომალიური მეიოზი სპერმატოზოიდებსა და კვერცუჯრედებში დნმ-ის პოლიმორფიზმის ან ციტოგენეტიკური პეტერომორფიზმის შედეგებზე დაყრდნობით, რათა განვსაზღვროთ ცალ-ცალკე თითოეული მშობლის როლი ანეუპლოიდური ჩანასახების ან ცოცხლადშობილების ფორმირებაში. 1000 ჩანასახზე ჩატარებულმა მასშტაბურმა გამოკვლევამ აჩვენა დედისა და მამის ქრომოსომების გაუთიშველობის განსხვავებული

როლი სხვადასხვა ციტოგენეტიკური ანომალიების ჩამოყალიბებაში; მაგალითად, დედისეული გაუთიშველობა იწვევს 21-ე ტრისომიის შემთხვევების 90%-ზე მეტს და მე-16 ტრისომიის შემთხვევათა 100%-ს, მაგრამ კლაინფელტერის სინდრომის (47,XXY) შემთხვევათა ნახევარზე ნაკლებს და ტერნერის სინდრომის (45,X) მხოლოდ 20-30%.

მეორე მიდგომა გულისხმობს უშუალოდ ადამიანის სასქესო უჯრედების ქრომოსომულ ანალიზს. ქრომოსომა-სპეციფიკური FISH-ის ზონდების გამოყენებით სპერმატოზოიდების დიდ რაოდენობაში შეიძლება ძალიან სწრაფად შევაფასოთ ანეუპლოიდიის ხარისხი ადამიანის ინდივიდუალური ქრომოსომებისათვის (სურ. 5-D, იხ. ფერადი ჩანართი). არაერთმა გამოკვლევამ აჩვენა, რომ ქრომოსომა-სპეციფიკური დისომიის სიხშირე სხვადასხვა ქრომოსომებისათვის ვარიირებს დაახლოებით 1/1000-2000 სპერმატოზოიდის ფარგლებში. აღმოჩნდა, რომ სასქესო ქრომოსომების განურიდებლობა რამდენჯერმე უფრო ხშირია, ვიდრე აუტოსომების განურიდებლობა.

კვლევები ცხადყოფს, რომ უნაყოფო მამაკაცების სასქესო უჯრედებში მნიშვნელოვნად არის გაზრდილი ქრომოსომული ანომალიების სიხშირე. ეს არის კვლევის ძალიან აქტუალური სფერო, რადგან ღღესდღეობით in vitro განაყოფიერებისას (IVF) სულ უფრო ხშირად იყენებენ სპერმატოზოიდის ინტრაციტოპლაზმური ინექციის მეთოდს (ICSI-ს). მრავალ IVF ცენტრში ICSI არის მამაკაცის უნაყოფობის პრობლემის გადაჭრის ალტერნატიული მეთოდი. არსებობს მონაცემები, რომლის თანახმადაც ICSI ორსულობების დროს ქრომოსომული ანომალიების რიცხვი მკვეთრადაა მომატებული (განსაკუთრებით სასქესო ქრომოსომის ანომალიები).

რეციპროკული ტრანსლოკაციების ან ინვერსიების მატარებელ მამაკაცებში ნორმალური, ბალანსირებული და არაბალანსირებული სპერმატოზოიდების თანაფარდობის დასადგენად იყენებენ აგრეთვე FISH-მეთოდს. ასეთი კვლევის შედეგები სასარგებლო იქნება გენეტიკური კონსულტაციებისთვის. ამასთან, სპერმატოზოიდებზე, ჩანასახებსა და ცოცხლადშობილებზე მიღებული მონაცემების ურთიერთშედარება მოითხოვს დიდ სიფრთხილეს. მაგალითად, რეციპროკული ტრანსლოკაციის მატარებლების შემთხვევათა ნახევარში აღინიშნება სპერმის არაბალანსირებული კარიოტიპი; ეს კი ეწინააღმდეგება ამ დარღვევების მატარებელი მამაკაცების ცოცხლადშობილი შვილების გამოკვლევის მონაცემებს, რომელთა მხოლოდ ძალიან მცირე ნაწილს აქვს არაბალანსირებული ქრომოსომული ნაკრები.

ქრომოსომების პირდაპირი ვიზუალური კვლევა ოოგენეზის დროს უფრო რთულია, ვიდრე სპერმატოგენეზის დროს. თუმცა, IVF ტექნოლოგიის გაუმჯობესების შედეგად შესაძლებელი გახდა ოოციტების მიღება ოვულაციის დროს, მათი მომწიფება in vitro და შემდგომ, პირველ მეიოზურ გაყოფაზე დაკვირვება FISH-ის (სურ. 5-J; ***იხ. ფერადი სურათი***), SKY-ის ან CGH-არეი მეთოდით. ასეთი კვლევები საშუალებას იძლევა ჩავწვდეთ დედისეული გაუთიშველობის არსს და გავარკვიოთ კავშირი დედის ასაკის მატებასა და ანეუპლოიდიის სიხშირის გაზრდას შორის.

სურ. 5-17 ▪ ქრომოსომებში შეილეული ქრომატიდების გაცვლის მაღალი სიხშირე ბლუმის სინდრომის მქონე პაციენტში. ისრებით ნაჩვენებია ორი გაცვლა. (Photomicrograph courtesy of Chin Ho, Cytogenetics Laboratory, The Hospital for Sick Children, Toronto.).

ციტოგენეტიკური დარღვევებით განპირობებული მენდელისეული დაავადებები

რამდენიმე იმვიათი მონოგენური სინდრომისა და შედარებით გავრცელებული ფრაგილური X-სინდრომისთვის (იხ. თავი 7) დამახასიათებელია ციტოგენეტიკური ანომალიების არსებობა. ზოგადად, ეს აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებები განიხილება როგორც **ქრომოსომული არასტაბილურობის სინდრომები**. ამ დაავადებათა შემთხვევაში, დელეცირებული ქრომოსომა შესაძლოა მნიშვნელოვანი სადიაგნოსტიკო ნიშანი გამოდგეს. ქრომოსომული დეფექტის ბუნება და მისი გამომწვევი ქრომოსომის რეპლიკაციის ან რეპარაციის მოლეკულური დეფექტი განსხვავებულია ცალკეული დაავადების შემთხვევაში. მაგალითად, ბლუმის სინდრომი გამოწვეულია დნმ-ჰელიკაზას დეფექტით, რომელიც, თავის მხრივ, იწვევს სომატური რეკომბინაციის და **შვილეული ქრომატიდების გაცვლის** სიხშირის მკვეთრ გაზრდას (სურ. 5-17). ICF სინდრომი (დამახასიათებელი იმუნოდეფიციტით, ცენტრომერის არასტაბილურობითა და სახის სხვადასხვა ანომალიით) გამოწვეულია დნმ-ის ერთ-ერთი მეთილტრანსფერაზას ნაკლებობით. ეს ფერმენტი აუცილებელია გენომში დნმ-ის მეთილირების ნორმალური დონის შესანარჩუნებლად (5-მეთილციტოზინის ნაშთზე ზემოქმედების გზით). ICF-ით დაავადებულ ინდივიდთა ქრომოსომების, მათ შორის 1-ელი, მე-9 და მე-16 ქრომოსომების პერიცენტრომერული ჰეტეროქრომატინული უბნები სპეციფიკურად ასოცირებენ ერთმანეთთან.

ქრომოსომების არასტაბილურობის რამდენიმე სინდრომი დაკავშირებულია ავთვისებიანობის მაღალ რისკთან. დნმ-ის რეპლიკაციის ან რეპარაციის დაქვეითებასა და მალიგნიზაციის გაზრდილი რისკის კორელაციის ანალიზმა შესაძლოა ნათელი მოჰფინოს მუტაგენეზსა და კანცეროგენეზს შორის ურთიერთკავშირს (იხ. თავი 16).

სიმსივნეების ციტოგენეტიკური ანალიზი

სიმსივნეების კვლევაში მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია, ერთი მხრივ, ციტოგენეტიკური ცვლილებების გამოვლენას სიმსივნის სპეციფიკურ ფორმებში და, მეორე მხრივ, ქრომოსომის სტრუქტურის დარღვევით და მისი ცალკეული უბნების ადგილმდებარეობის შეცვლით გამოწვეული აბერაციების ონკოგენებთან კავშირის შესწავლის საკითხს. სიმსივნის უჯრედებში ნანახია მრავალრიცხოვანი და მრავალფეროვანი ციტოგენეტიკური ცვლილებები. ბევრი მათგანი ხშირად მეორდება ერთ და იმავე ტიპის სიმსივნეში. სხვადასხვა ნეოპლაზიის დროს იდენტიფიცირებულია რამდენიმე ასეული არამემთხვევითი ქრომოსომული ცვლილება, რომელიც მოიცავს ყველა ქრომოსომას, Y ქრომოსომის გარდა. სხვადასხვა ტიპის სიმსივნეების დიაგნოსცირებაში ციტოგენეტიკური და გენომური ანალიზის კომბინაციური მეთოდების გამოყენება აუმჯობესებს და მომავალში კიდევ უფრო გაზრდის სიმსივნური ავადმყოფების მკურნალობის ეფექტურობას. მე-16 თავში განხილული იქნება სიმსივნისათვის დამახასიათებელი ქრომოსომულ ცვლილებათა ფორმები და ქრომოსომული ანომალიების როლი სიმსივნის პატიოლოგიაში ან პათოგენეზში, ან ორივეში ერთად. კლინიკურ ლაბორატორიებში FISH-ის, SKY-ის (სურ. 5-C; *იხ. ფერადი ჩანართი)* ან CGH-არეის მეთოდით სიმსივნის დეტექციას მნიშვნელოვანი სადიაგნოსტიკო და პროგნოზული ღირებულება ექნება პრაქტიკოსონკოლოგებისათვის.

ძირითადი ლიტერატურა

Epstein CJ: The Consequences of Chromosome Imbalance: Principles, Mechanisms, and Models. New York, Cambridge University Press, 1986.

Gardner RJM, Sutherland GR: Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 3rd ed. Oxford, England, Oxford University Press, 2004.

Hsu LYF: Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. In Milunsky A (ed): Genetic Disorders and the Fetus, 4th ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1998, pp 179-248.

Miller OJ, Therman E: Human Chromosomes, 4th ed. New York, Springer-Verlag, 2001.

Shaffer LG, Tommerup N (eds): ISCN 2005: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel, Karger, 2005.

Speicher MR, Carter NP: The new cytogenetics: blurring the boundaries with molecular biology. Nat Rev Genet 6:782-792, 2005.

Trask B: Human cytogenetics: 46 chromosomes, 46 years and counting. Nat Rev Genet 3:769-778, 2002.

სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ

Alderdice PW, Browne N, Murphy DP: Chromosome 3 duplication q21-qter, deletion p25-pter syndrome in children of carriers of a pericentric inversion inv(3)(p25q21). Am J Hum Genet 27:699-718, 1975.

BAC Resource Consortium: Integration of cytogenetic landmarks into the draft sequence of the human genome. Nature 409:953-958, 2001.

Callinan PA, Feinberg AP: The emerging science of epigenomics. Hum Mol Genet 15:R95-R101, 2006.

de Vries BB, Pfundt R, Leisink M, et al: Diagnostic genome profiling in mental retardation. Am J Hum Genet 77:606-616, 2005.

Feuk L, Marshall CR, Wintle RF, Scherer SW: Structural variants: changing the landscape of chromosomes and design of disease studies. Hum Mol Genet 15:R57-R66, 2006.

Hassold T, Hunt P: To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. Nat Rev Genet 2:280-291, 2001.

Jacobs PA, Browne C, Gregson N, et al: Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. J Med Genet 29:103-108, 1992.

Jiang YH, Bressler J, Beaudet AL: Epigenetics and human disease. Annu Rev Genomics Hum Genet 5:479-510, 2004.

Linardopoulou EV, Williams EM, Fan Y, et al: Human subtelomeres are hot spots of interchromosomal recombination and segmental duplication. Nature 437:94-100, 2005.

Morison IA, Ramsay JP, Spencer HG: A census of mammalian imprinting. Trends Genet 21:457-465, 2005.

Pellestor F, Andreo B, Anahory T, Hamamah S: The occurrence of aneuploidy in human: lessons from the cytogenetic studies of human oocytes. Eur J Med Genet 49:103-116, 2006.

Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, et al: Global variation in copy number in the human genome. Nature 444:444-454, 2006.

Reid T: Cytogenetics-in color and digitized. N Engl J Med 350: 1597-1600, 2004.

Sharp AJ, Locke DP, McGrath SD, et al: Segmental duplications and copy-number variation in the human genome. Am J Hum Genet 77:78-88, 2005.

Shianna KV, Willard HF: Human genomics: in search of normality. Nature 444:428-429, 2006.

Slater HR, Bailey DK, Ren H, et al: High-resolution identification of chromosome abnormalities using oligonucleotide arrays containing 116,204 SNPs. Am J Hum Genet 77:709-726, 2005.

Warburton D: De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. Am J Hum Genet 49:995-1013, 1991.

Warburton PE: Chromosomal dynamics of human neocentromere formation. Chromosome Res 12:617-626, 2004.

ვებგვერდები

Chromosome Abnormality Database (CAD). www.ukcad.org.uk/cocoon/ukcad A collection of constitutional and acquired abnormal karyotypes reported by UK Regional Cytogenetics Centers.

Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources (DECIPHER). www.sanger.ac.uk/PostGenomics/decipher/ A database of submicroscopic chromosomal variants with links to phenotypes.

Developmental Genome Anatomy Project (DGAP). www.bwhpathology.org/dgap/ A database of balanced chromosome rearrangements critical to development.

Imprinted Gene Catalogue. www.otago.ac.nz/IGC A catalogue of imprinted genes and parent-of-origin effects in humans and animals.

Mitelman Database of Chromosome Aberrations in Cancer. cgap.nci.nih.gov/chromosomes/mitelman A database relating chromosomal aberrations to tumor characteristics.

საშარჯიშოები

1. თქვენ გააგზავნეთ დისმორფული ახალშობილის სისხლის ნიმუში ლაბორატორიაში ქრომოსომული გამოკვლევისთვის. ლაბორატორიის პასუხში წერია, რომ ბავშვს აქვს 46,XY კარიოტიპი, del(18)(q12).
   ა. რას ნიშნავს ეს კარიოტიპი?
   ბ. ლაბორატორია ანალიზისთვის ითხოვს კლინიკურად ჯანმრთელი მშობლების სისხლის ნიმუშებსაც. რატომ?
   გ. ლაბორატორიამ განსაზღვრა დედის კარიოტიპი როგორც 46,XX და მამის კარიოტიპი როგორც 46,XY, t(7;18)(q35;q12). რას ნიშნავს ეს კარიოტიპი? 5-1 სურათზე ნაჩვენები ნორმალური ქრომოსომის იდიოგრამის მიხედვით დახაზეთ ქრომოსომის ან ქრომოსომების ტრანსლოკაციები მამასა და შვილში. დახაზეთ მამის ქრომოსომები მეიოზის ფაზაში. რა სახის გამეტები შეიძლება წარმოიქმნას ამ დროს?
   დ. ახალ ინფორმაციაზე დაყრდნობით, რას აღნიშნავს ბავშვის კარიოტიპი ახლა? რომელი უბნებია მონოსომიური? ტრისომიური? მე-2- და მე-3 თავში მოცემული ინფორმაციის მიხედვით, შეაფასეთ გენების რიცხვი ტრისომიულ ან მონოსომიურ უბნებში.

2. სპონტანურ აბორტულ ნაყოფს აღმოაჩნდა მე-18 ქრომოსომის ტრისომია.
   ა. მე-18 ტრისომიის მქონე ჩანასახების რა ნაწილი იღუპება სპონტანური აბორტების შედეგად?
   ბ. როგორია რისკი, რომ მშობლებს მეორე ორსულობის შედეგად შეეძინებათ ცოცხლადშობილის ბავშვი ტრისომით?

3. დაუნის სინდრომით დაავადებულ ახალშობილს ჩაუტარეს კაროიტიპირება. მას აღმოაჩნდა უჯრედების ორი ხაზი: მისი უჯრედების 70%-ს აღმოაჩნდა ტიპური 47,XX,+21 კარიოტიპი, ხოლო 30% ნორმალურია – 46,XX. დაახლოებით როდის მოხდა გაუთიშველობა? როგორია ამ ბავშვის მიმართ პროგნოზი?

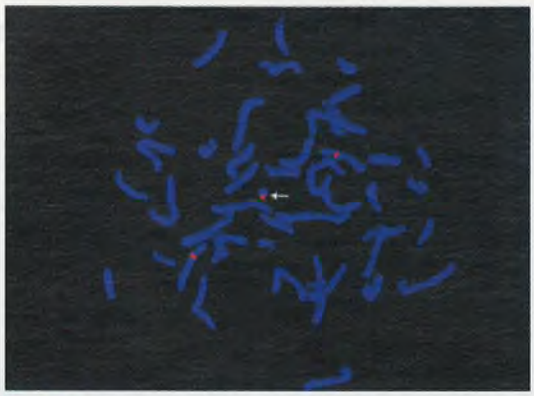
4. რომელი ქვემოთ მოყვანილი აღამიანი ან აღამიანები არიან ფენოტიპურად ნორმალური?
   ა. ქალი 47 ქრომოსომით, პატარა დამატებითი ქრომოსომის ჩათვლით, რომელიც წარმოშობილია მე-15 ქრომოსომის ცენტრომერული უბნიდან.
   ბ. ქალი 47,XX,+13 კარიოტიპით.
   გ. მამაკაცი მე-4 ქრომოსომის ბენდის დელეციით.
   დ. აღამიანი ბალანსირებული რეციპროკული ტრანსლოკაციით.
   ე. აღამიანი მე-6 ქრომოსომის პერიცენტრული ინვერსიით.

   როგორი ტიპის გამეტების წარმოქმნა შეუძლიათ ამ ინდივიდებს? როგორი შთამომავლობა შეიძლება იყოლიონ მათ იმის გათვალისწინებით, რომ ამ ბავშვების მეორე მშობლებს ნორმალური ქრომოსომული კომპლექსი აქვთ?

5. გადაწყვიტეთ, საჭიროა თუ არა ქრომოსომული ანალიზის ჩატარება ქვემოთ მოყვანილი თითოეული შემთხვევისათვის. ოჯახის სხვა წევრებისათვის? რომელი ქრომოსომული დაავადების რისკის ქვეშ შეიძლება იმყოფებოდეს ოჯახი თითოეულ ქვემოთ მოყვანილ შემთხვევაში?
   ა. 29 წლის ორსული ქალი და მისი 41 წლის ქმარი, რომელთა ოჯახის ანამნეზში არ გვხვდება გენეტიკური დაავადებები.
   ბ. 41 წლის ორსული ქალი და მისი 29 წლის ქმარი, რომელთა ოჯახის ანამნეზში არ გვხვდება გენეტიკური დაავადებები.
   გ. წყვილი, რომელთა ერთადერთ შვილს აქვს დაუნის სინდრომი.
   დ. წყვილი, რომელთა ერთადერთ შვილს აქვს კისტური ფიბროზი.
   ე. წყვილი, რომელთაც ჰყავთ ორი გონებრივად ჩამორჩენილი ბავშვი.

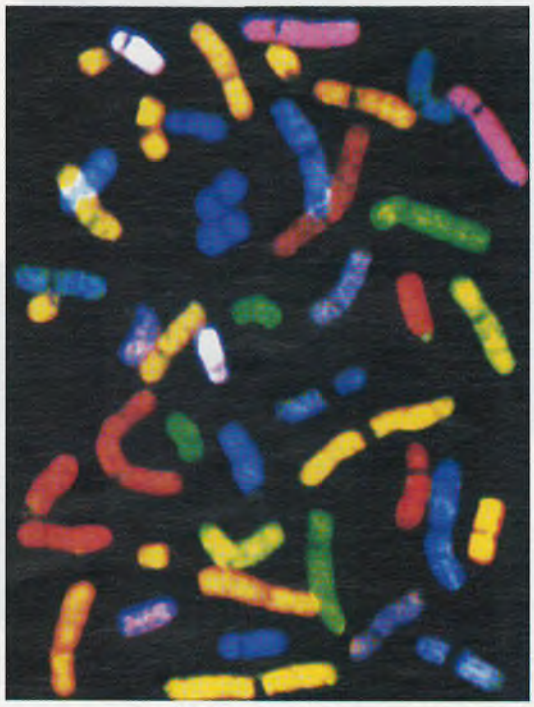
6. ახსენით ქრომოსომული ანომალიის ბუნება და დეტექციის მეთოდი, რომელიც ნაჩვენებია ქვემოთ მოყვანილი ნომენკლატურით.
   ა. inv(X)(q21q26)
   ბ. 46,XX,del(1)(1qter → p36.2:)
   გ. 46,XX.ish del(15)(q11.2q11.2)(SNRPN-,D15S10-)
   დ. 46,XX,del(15)(q11q13).ish del(15)(q11.2q11.2)(SNRPN-, D15S10-)
   ე. 46,XX.arr cgh 1p36.3(RP11-319A11,RP11-58A11,RP11-92O17) x 1
   ვ. 46,XY.ish dup(X)(q28q28)(MECP2++)
   ზ. 47,XY,+mar.ish r(8)(D8Z1+)
   თ. 46,XX,rob(13;21)(q10;q10),+21
   ი. 45,XY,rob(13;21)(q10;q10)

7. მე-5-2 ცხრილში მოცემული ნომენკლატურის გამოყენებით, აღწერეთ "მოლეკულური კარიოტიპები", რომლებიც შეესაბამება CGH-არეის მონაცემებს სურ. 5-5-ში და 5-9-ში.



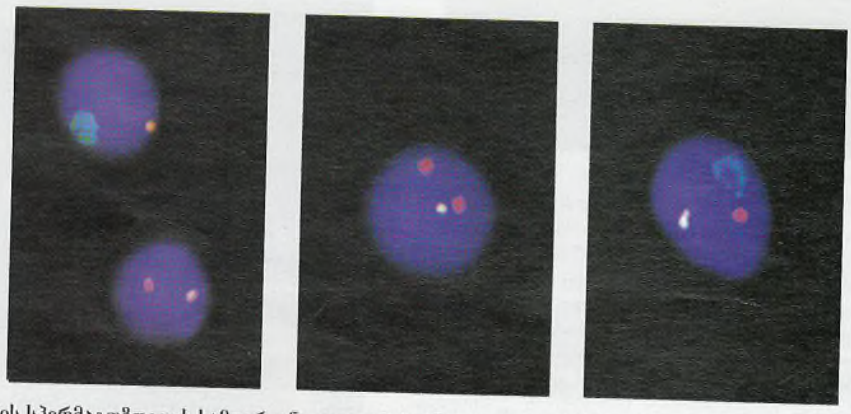
სურ. 5-A ▪ მე-8 ქრომოსომიდან წარმოქმნილი რგოლური ქრომოსომის იდენტიფიკაცია ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაციის მეთოდით. გამოყენებულია მე-8 ქრომოსომის მიმართ სპეციფიკური ცენტრომერული α-სატელიტური ზონდები (D8Z1). წითელი ჰიბრიდიზაციის სიგნალებით ნათლად ჩანს ორი მე-8 ქრომოსომა და რგოლური r(8) (ნაჩვენებია ისრით). (Courtesy of Barbara Goodman, Duke University Medical Center.)

სურ. 4-A ▪ კ-დნმ-ის შესაბამისი ოლიგონუკლეოტიდების მიკროარეი. ძირითადი პრინციპი გენომის შედარებითი ჰიბრიდიზაციისა მსავსია (იხ. სურ 4-12), გარდა წითლად და მწვანედ მონიშნული ზონდებისა, რომლებიც დამზადებულია ტესტირებისთვის გამიზნული (წითელი) და საკონტროლო (მწვანე) ნიმუშების რნმ-დან უკუტრანსკრიპციის გზით. წითელი ლაქები არის ინდივიდუალური ი-რნმ-ის თანმიმდევრობები, რომლებსაც მრავლად შეიცავს ტესტირებისთვის გამიზნული ნიმუში საკონტროლო ნიმუშისგან განსხვავებით. წერგილების უმეტესობა ყვითელია და შეესაბამება ი-რმნ-ს, რომელიც თანაბარი ოდენობით არის ორ სხვადასხვა რნმ-ის ნიმუშში.

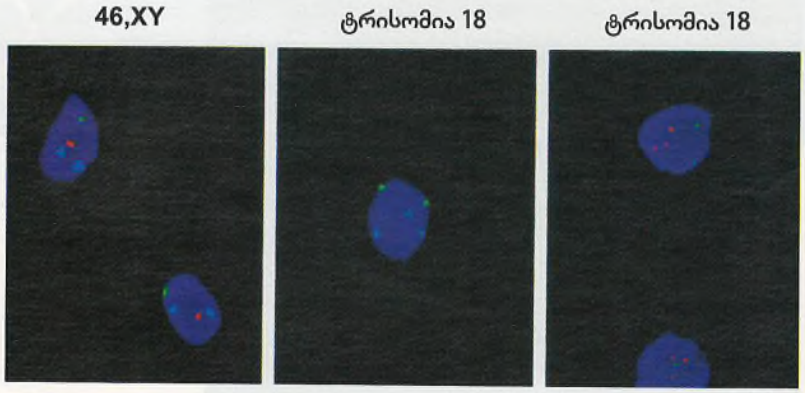


სურ. 5-B ▪ სპექტრული კარიოტიპირება. ოცდაოთხი ინდივიდუალური ქრომოსომა მონიშნულია სხვადასხვა ფერის ფლუორესცენტული საღებავით და გამოიყენება მთელი გენომის ქრომოსომების შესაღებად. ფლუორესცენტული სიგნალების ანალიზი ხდება მაღალი სიმუსტის გამოსახულების პროგრამული უზრუნველყოფით და ინახება კომპიუტერში. სურათის მისაღებად კომპიუტერი სხვადასხვა ფერს ანიჭებს 24 ფლუორესცენტულ სპექტრს, რომლებიც მიიღება ქრომოსომის ინდივიდუალურად შესაღები ზონდებიდან. 46,XX ქალის მეტაფაზაში გამოყენებულია მხოლოდ 23 ფერი, რადგან აკლია Y ქრომოსომის შესაღები უნიკალური ზონდი. (Courtesy of Amalia Dutra, National Human Genome Research Institute.)

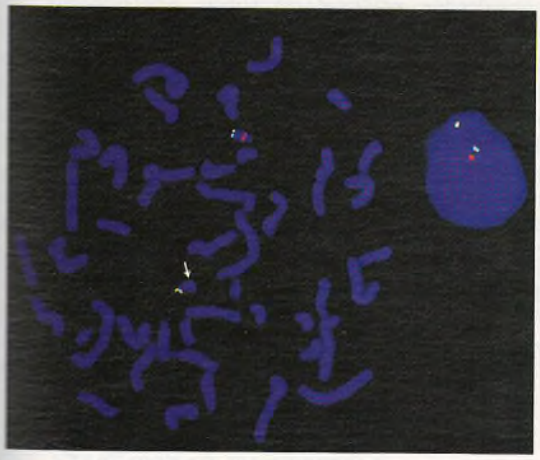
სურ. 5-C ▪ მედულობლასტომის უჯრედული ხაზიდან მიღებული ქრომოსომების სპექტრული კარიოტიპირების ანალიზი. ნაჩვენებია მრავლობითი სტრუქტურული და რაოდენობრივი დარღვევები, რომელთა იდენტიფიკაცია შესაძლებელია გამოსახულებითი ანალიზით 24 სხვადასხვა ქრომოსომის შესაღები მონდის გამოყენების გზით. კარიოტიპზე გამოსახულია ორივე ვარიანტი: ორიგინალი (ყოველი წყვილის მარცხენა მხარეს) და არაორიგინალი (ყოველი წყვილის მარჯვენა მხარეს), სადაც თვალსაჩინოებისთვის 24-ვე ქრომოსომას მინიჭებული აქვს განსხვავებული ფერი. (Courtesy of Amalia Dutra, National Human Genome Research Institute.).



სურ. 5-D ▪ ადამიანის სპერმატოზოიდის სამფერიანი ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაციის ანალიზი მე-18 ქრომოსომის (ყვითელი-თეთრი), Y ქრომოსომის (მწვანე) და X ქრომოსომის (წითელი) განმეორებადი თანამიმდევრობის მონდების გამოყენებით. ორი ჰაპლოიდური სპერმატოზოიდი მარცხენა სურათზე არის მონოსომიური ამ ქრომოსომების მიხედვით (ერთი 23,X და ერთი 23,Y სპერმატოზოიდი). შუა სურათზე გამოსახული ანომალიური სპერმატოზოიდი დისომიურია X ქრომოსომის მიხედვით (24,XX კარიოტიპი), მაშინ როდესაც მარჯვენა სურათზე გამოსახული ანომალიური სპერმატოზოიდი დისომიურია სასქესო ქრომოსომების მიხედვით (24,XY კარიოტიპი). (Courtesy of Terry Hassold, Washington State University).



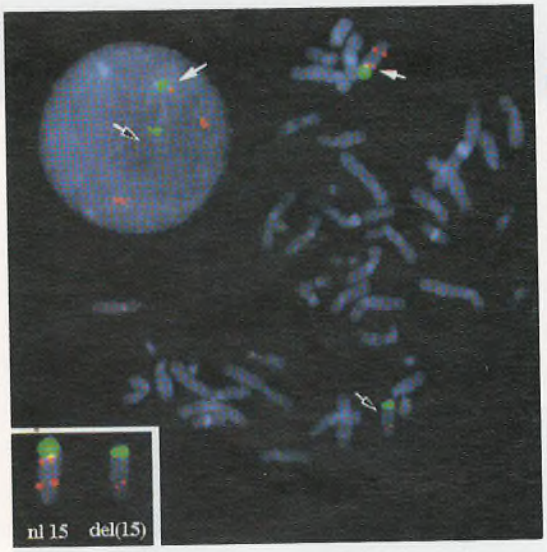
სურ. 5-E ▪ ინტერფაზული ამნიოტური სითხის უჯრედების მრავალფერიანი ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაციის ანალიზი. მარცხენა სურათი, 46,XY უჯრედები (მე-18 ქრომოსომა, ცისფერი; X ქრომოსომა, მწვანე; Y ქრომოსომა, წითელი). შუა სურათი, 47,XX,+18 უჯრედი (მე-18 ქრომოსომა, ცისფერი; X ქრომოსომა, მწვანე). მარჯვენა სურათი, 21-ე ტრისომიის შემცველი უჯრედები (მე-13 ქრომოსომა, მწვანე; 21-ე ქრომოსომა, წითელი). (Courtesy of Stuart Schwartz, University of Chicago.).



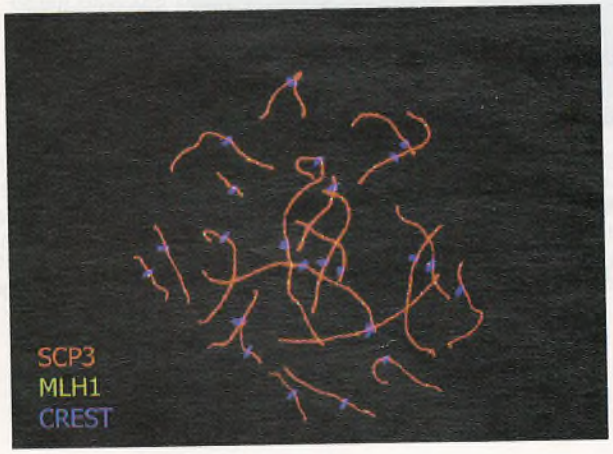
სურ. 5-F ▪ დი-ჯორჯის სინდრომის მქონე პრობანდის ორფერიანი ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაციის ანალიზი (იხ. მე-6 თავი), რომელიც ასახავს 22q11.2 დელეციას ერთ ჰომოლოგზე. მწვანე სიგნალი შეესაბამება საკონტროლო ზონდის ჰიბრიდიზაციას 22-ე ქრომოსომის დისტალურ 22q-თან. წითელი სიგნალი პროქსიმალურ 22q-ზე არის ერთასლიანი ზონდი 22-ე წყვილის ერთ-ერთ ქრომოსომაზე, მაგრამ დელეცირებულია მეორე ქრომოსომიდან (ნაჩვენებია ისრით). (Courtesy of Hutton Kearney, Duke University Medical Center.).

სურ. 5-G ▪ დაფარული ტრანსლოკაციის დეტექცია ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაციით გონებრივად ჩამორჩენილ პრობანდში, სპეციფიკური ზონდების გამოყენებით 3p (წითელი) და 11q (მწვანე) ქრომოსომების მიმართ. სტანდარტული G-ბენდირების ანალიზით არ გამოჩნდა არაბალანსირებული ტრანსლოკაცია 3p-სა და 11q-ს შორის, მაგრამ გამოჩნდა FISH-ის მეთოდით. ისრებით ნაჩვენებია მე-3 ქრომოსომის მოკლე მხრის ნაწილობრივი ჰიბრიდიზაციის სიგნალები, ხოლო ისრის წვერი მიუთითებს 11q-ს ჰიბრიდიზაციის სიგნალზე, რაც შეესაბამება 11q-ს ნაწილობრივ მონოსომიას. (Courtesy of Christa Lese Martin and David Ledbetter, Emory University.).

სურ. 5-H ▪ 1-ელი ქრომოსომის მოკლე მხრის ტერმინალური დელეციის დეტექცია ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაციის მეთოდით სუბტელომერული ზონდების გამოყენებით 1p-ს (მწვანე) და 1q-ს (წითელი) მიმართ. ისარი მიუთითებს 1p დელეციაზე. (Courtesy of Leah Stansberry and Hutton Kearney, Duke University Medical Center.).



სურ. 5-I ▪ პრადერ-ვილის სინდრომით დაავადებული პრობანდის ორფერიანი ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაციის ანალიზი, რომელიც ასახავს 15q11-q13-ის დელეციას ერთ ჰომოლოგზე. მწვანე სიგნალი შეესაბამება ჰიბრიდიზაციას მე-15 ქრომოსომის ცენტრომერულ უბანში ლოკალიზებულ α-სატელიტურ დნმ-სთან. წითელი სიგნალი დისტალურ 15q-ზე შეესაბამება საკონტროლო ერთასლიან ზონდს. წითელი სიგნალი პროქსიმალურ 15q-ზე არის SNRPN გენის ზონდი, რომელიც წარმოდგენილია ერთ-ერთ მე-15 ქრომოსომაზე (თეთრი ისარი), მაგრამ დელეცირებულია მეორე ქრომოსომიდან (მუქი ფერის ისარი). (Courtesy of Christa Lese Martin and David Ledbetter, Emory University.).



სურ. 5-J ▪ ადამიანის ოოციტის ქრომოსომის ბივალენტების კომბინირებული იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი. თითოეული 23 ბივალენტის დეტექცია ხდება ანტისხეულის გამოყენებით სინაფტონემურ კომპლექსზე (SCP3, წითელი). ყოველ ბივალენტში ცენტრომერის მდებარეობა ნაჩვენებია ლურჯი ფერით, სადაც ანტისხეული უკავშირდება ცენტრომერის ცილებს (CREST). რეკომბინაციის ადგილი (0-7 ერთ ბივალენტზე ამ უჯრედში) ნაჩვენებია მასში რეკომბინაციული ცილის არსებობით (ყვითელი). (Courtesy of Rhea Vallente, Washington State University.).

თავი 6

კლინიკური ციტოგენეტიკა: აუტოსომური და სასქესო ქრომოსომების დარღვევები

მე-5 თავში გაგაცანით კლინიკური ციტოგენეტიკის ძირითადი პრინციპები და სხვადასხვა ტიპის ანომალიები, რომლებიც გვხვდება კლინიკურ პრაქტიკაში. წინამდებარე თავში დეტალურად განვიხილავთ ზოგიერთი ქრომოსომის სპეციფიკურ დარღვევას და მათ გამომწვევ მიზეზებს. პირველ რიგში შეეხებით ყველაზე გავრცელებულ აუტოსომურ ანომალიებს, მათ შორის, დაუნის სინდრომს, შემდეგ X- და Y-ქრომოსომების უნიკალურობაზე ვისაუბრებთ და გაგაცნობთ მათ დარღვევებს; რადგან სქესი ქრომოსომებით განისაზღვრება, აქვე გონადების განვითარებისა და სქესობრივი დიფერენციაციის დარღვევებსაც განვიხილავთ. მიუხედავად იმისა, რომ ბევრი ასეთი ანომალია ერთი გენით არის განპირობებული, საეჭვო გენიტალიების არსებობის შემთხვევაში კლინიკური მოსაზრებით მაინც აუცილებელია დეტალური ციტოგენეტიკური ანალიზის ჩატარება.

აუტოსომური დარღვევები

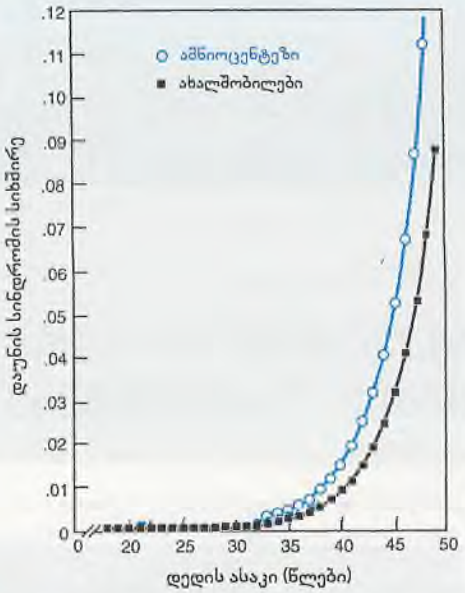
როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ამ თავში განვიხილავთ ყველაზე გავრცელებულ კლინიკურად მნიშვნელოვან აუტოსომურ დარღვევებს. მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს მრავალრიცხოვანი მონაცემები იშვიათი ქრომოსომული დარღვევების არსებობის შესახებ, რომელთათვის დამახასიათებელია მთლიანი ქრომოსომის ან ქრომოსომული სეგმენტის დამატება ან დაკარგვა. ასეთი დარღვევების უმეტესობა ნაანახია სპონტანურ აბორტულ მასალაში. არსებობს მხოლოდ სამი არამეზაიკური ქრომოსომული დარღვევა, რომლის მატარებელი ნაყოფები სიცოცხლისუნარიანობას ინარჩუნებენ პოსტნატალურ პერიოდშიც და რომლის დროს აღინიშნება მთლიანი აუტოსომების ტრისომია; ესენია: **ტრისომია 21** (დაუნის სინდრომი), **ტრისომია 18** და **ტრისომია 13**.

თითოეული ეს აუტოსომური ტრისომია დაკავშირებულია მრდის შეფერხებასთან, გონებრივ ჩამორჩენილობასთან და მრავლობით თანდაყოლილ ანომალიასთან. ამასთანავე, ყოველ მათგანს აქვს მხოლოდ მასთვის დამახასიათებელი ფენოტიპი. ტრისომიით განპირობებული განვითარების მანკები გამოწვეულია გარკვეულ ქრომოსომაში არსებული გარკვეული გენების ჭარბი დოზით. უკანასკნელ პერიოდამდე ცოტა რამ იყო ცნობილი დამატებითი ქრომოსომისა და მისგან გამომდინარე ანომალიებს შორის ურთიერთდამოკიდებულებაზე. თანამედროვე კვლევები მიმართულია დამატებით ქრომოსომაში არსებული სპეციფიკური გენების და ანომალიური ფენოტიპის დამახასიათებელი ასპექტების შესწავლისკენ, რაც განვითარების გზების პირდაპირი თუ არაპირდაპირი მოდულაციით მიიღწევა. თუ განვაზოგადებთ, შეიძლება ითქვას, რომ ქრომოსომული ბალანსის ნებისმიერი დარღვევა, იქნება ეს დაკავშირებული გენების დამატებასთან თუ დაკარგვასთან, ვლინდება გარკვეული ეფექტით, რომელიც ზედმეტ ან დაკარგულ სეგმენტში არსებული სპეციფიკური გენების დოზით განისაზღვრება.

დაუნის სინდრომი

დაუნის სინდრომი, ტრისომია 21 არის ყველაზე გავრცელებული და უკეთ შესწავლილი ქრომოსომული დარღვევა და გონებრივი ჩამორჩენილობის ყველაზე ხშირი მიზეზი. 800 ბავშვიდან ერთი დაუნის სინდრომით იბადება (იხ. ცხრილი 5-3). დაუნის სინდრომის მქონე ახალშობილები გაცილებით ჭარბობს 35 წლის და მეტი ასაკის ქალებში (სურ. 6-1).

პირველად ეს სინდრომი ლანგდონ დაუნმა აღწერა 1866 წელს, მაგრამ მთელი საუკუნის მანძილზე მისი გამომწვევი მიზეზები აუხსნელი რჩებოდა. დაუნის სინდრომის შემთხვევაში ორი ნიშანი იქცევდა ყურადღებას: დედის ასაკი და ოჯახური შემთხვევები; კონკორდანტულობა მონოზიგოტურ ტყუპებში და თითქმის სრული დისკორდანტულობა დიზიგოტურ ტყუპებში. ჯერ კიდევ 1930-იან წლებში ივარაუდეს, რომ დაუნის სინდრომი ქრომოსომული ანომალიის შედეგი უნდა ყოფილიყო, თუმცა მაშინ ჯერ კიდევ ვერ წარმოედგინათ, თუ შეიძლებოდა ადამიანს ჰქონოდა ქრომოსომული დარღვევა. შემდგომში ტექნიკის განვითარებამ და ადამიანის ქრომოსომების დეტალურმა ანალიზმა მეცნიერებს საშუალება მისცა გამოეყოთ ქრომოსომა, დაკავშირებული დაუნის სინდრომის განვითარებასთან. 1959 წელს დადგინდა, რომ დაუნის სინდრომიანი ბავშვების უმეტესობას აქვს 47 ქრომოსომა – დამატებითი მცირე ზომის აკროცენტრული ქრომოსომა, რომელიც მოგვიანებით კლასიფიკაციის



სურ. 6-1 ▪ დედის ასაკის დამოკიდებულება 21-ე ქრომოსომის ტრისომიის შემთხვევათა სიხშირეზე ახალშობილებში და ამნიოცენტეზით აღებულ ნიმუშებში. იხ. აგრეთვე მე-15 თავი. (Data from Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM: Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. JAMA 249:2034-2038, 1983.)

სისტემაში აღნიშნეს როგორც 21-ე ქრომოსომა (იხ. სურ. 5-6).

ფენოტიპი

დისმორფული თავისებურებების გამო, დაუნის სინდრომის დიაგნოსცირება შესაძლებელია დაბადებისთანავე ან მალევე დაბადების შემდეგ; თუმცა სხვადასხვა ავადმყოფში დისმორფულობა განსხვავებულად არის გამოხატული, მათ მაინც აქვთ საერთო ფენოტიპური ნიშნები (სურ. 6-2). დაავადების პირველი გამოვლინება ახალშობილებში შეიძლება იყოს ჰიპოტონია. სახის დამახასიათებელი ნაკეთების გარდა, რომელიც ადვილი შესამჩნევია ნებისმიერი მხილველისთვის, სინდრომის მქონე ინდივიდს აქვს ბრაქიცეფალია გაბრტყელებული კეფის ძვლით, მოკლე კისერი დანაოჭებული კანით, ბრტყელი ცხვირის ძგიდე, დაბლა მდგარი ყურები დამახასიათებელი ნაკეცებით, თვალის ფერადი გარსის კიდეებზე მოჩანს პიგმენტური (ბრუშფილდის) ლაქები; პირი ყოველთვის ღიაა, ენა – გადმოგდებული; დამახასიათებელი ეპიკანტური ნაოჭები და ზემოთ აწეული თვალის ჭრილები სახეს *მონღოლოიდურ* იერსახეს ანიჭებს (ამჟამად ეს ტერმინი აღარ გამოიყენება); ხელის მტევნები მოკლეა და ფართო, ხშირად ხელისგულზე ერთი განივი ღარით ("სიმიანის ღარი"), მეხუთე თითი შეღუნულია შიგნით და აღინიშნება კლინოდაქტილია. ამ მდგომარეობისთვის დამახასიათებელია თავისებური დერმატოგლიფიკა (ღარები ხელისგულზე); ტერფზე, ცერსა და მეორე თითს შორის აღინიშნება ფართო ნაპრალი და ნაოჭი, რომელიც პროქსიმალურად მიჰყვება ფეხისგულის ზედაპირს.

დაუნის სინდრომის ძირითადი ნიშანია ჯონებრივი ჩამორჩენილობა. შესაძლოა, აღრეულ ასაკში განვითარების შეფერხება არ გამოვლინდეს, მაგრამ, როდესაც ბავშვი ერთი წლის ხდება, მისი IQ (ინტელექტის კოეფიციენტი) დაახლოებით 30-დან 60-მდეა. დაუნის სინდრომის მქონე ბევრი ბავშვი მხიარული, მგრძნობიარე და საკუთარ თავში დარწმუნებულია (იხ. სურ. 6-2).

სინდრომის მქონე ახალშობილების, სულ მცირე, 1/3-ს აქვს გულის თანდაყოლილი მანკი, ხოლო ნაადრევი აბორტების შემთხვევაში ეს მაჩვენებელი უფრო მაღალია. გარკვეული დაავადებები, როგორიცაა თორმეტგოჯა ნაწლავის ატრეზია და ტრაქეოეზოფაგური ფისტულა, ასევე ავადმყოფებში გაცილებით ხშირია, ვიდრე სხვა დაავადებების დროს. ფენოტიპი დაუნის სინდრომის შემთხვევაში ხასიათდება მაღალი ვარიაბელობით; სინდრომისათვის ტიპური ნიშნები გამოხატულია თითქმის ყველა ავადმყოფში, მაგრამ უფრო მცირერიცხოვან ჯგუფებში გვხვდება განსხვავებული ინდივიდუალური ნიშან-თვისებებიც.

ყოველი თანდაყოლილი დეფექტი განპირობებული უნდა იყოს 21-ე ქრომოსომის ერთი ან მეტი გენის მომატებული ექსპრესიით, რაც პირდაპირ ან არაპირდაპირ აისახება აღრეულ განვითარებაზე (იხ. თავი 14). გენის ექსპრესიის ფართომასშტაბურმა შესწავლამ აჩვენა, რომ დაუნის სინდრომით დაავადებული ადამიანების თავის ტვინისა და გულის ქსოვილების ნიმუშებში 21-ე ქრომოსომის მაკოდირებელ გენთა უმეტესობას აქვს მომატებული ექსპრესია ეუპლოიდური ინდივიდიდან აღებულ იმავე ქსოვილების ნიმუშებთან შედარებით. ვინაიდან უკვე შედგენილია ადამიანის 21-ე ქრომოსომის სრული კატალოგი, მთელი ძალისხმევა ამჟამად უკვე მიმართულია გარკვეული ფენოტიპისთვის დამახასიათებელი თითოეული გენის როლის განსაზღვრისაკენ.

პრენატალური და პოსტნატალური სიცოცხლისუნარიანობა

პრენატალურად იდენტიფიცირებული ქრომოსომული ანომალიების თითქმის ნახევარი 21-ე ქრომოსომის ტრისომიით აიხსნება. შესაბამისად, დაუნის სინდრომის შემთხვევათა დეტექცია ცოცხლადშობილების, ამნიოცენტეზისა და ქორიონული ხაოს ნიმუშებში და მათი სიხშირის დამოკიდებულება დედის ასაკზე ერთგვარ საფუძველს ქმნის, რომ გამოვთვალოთ ნაყოფის დაკარგვის რისკი ორსულობის სხვადასხვა ვადებისათვის – 11-იდან 16 კვირამდე და 16 კვირიდან დაბადებამდე (იხ. ცხრილი 15-1). დედის ყველა ასაკისათვის ნაჩვენებია, რომ აბორტების გარკვეული რაოდენობა ხდება ორსულობის 11-იდან 16 კვირამდე (როგორც ეს მოსალოდნელია ქრომოსომული ანომალიების მაღალი სიხშირის შემცველი სპონტანური აბორტული მასალისათვის) და ორსულობის ბოლო პერიოდში. ფაქტობრივად, 21-ე ქრომოსომის ტრისომიის მატარებელი ყველა ჩასახული ინდივიდის მხოლოდ 20 – 25% ინარჩუნებს სიცოცხლისუნარიანობას მუცლადყოფნის პერიოდში (იხ. ცხრილი 5-5).

სინდრომიანი ჩანასახების უმეტესობას, რომლებიც პრენატალურ პერიოდში იღუპებიან, აღენიშნება გულის თანდაყოლილი მანკი; გულის მანკით დაავადებული ცოცხლადშობილების დაახლოებით 1/4 იღუპება

სურ. 6-2 ▪ დაუნის სინდრომით დაავადებული ორი ბავშვი. (A courtesy of David Patterson, Eleanor Roosevelt Institute, Denver. B from Jones KL: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

ერთი წლის ასაკამდე. დაუნის სინდრომიან ჩვილებში, რომლებმაც მიაღწიეს ნეონატალურ პერიოდს, 15-ჯერ არის მომატებული ლეიკემიით დაავადების რისკი. საერთო პოპულაციური მაჩვენებლებისაგან განსხვავებით, დაუნის სინდრომის მქონე ავადმყოფებში გაცილებით ადრე იწყებს გამოვლენას ნაადრევი დემენცია, დაკავშირებული ალცჰაიმერის დაავადების ნევროპათოლოგიურ თავისებურებებთან (ქერქის ატროფიასთან, პარკუჭების დილატაციასთან და ნეიროფიბრილარული კვანძების წარმოქმნასთან).

ქრომოსომული დარღვევები დაუნის სინდრომის დროს

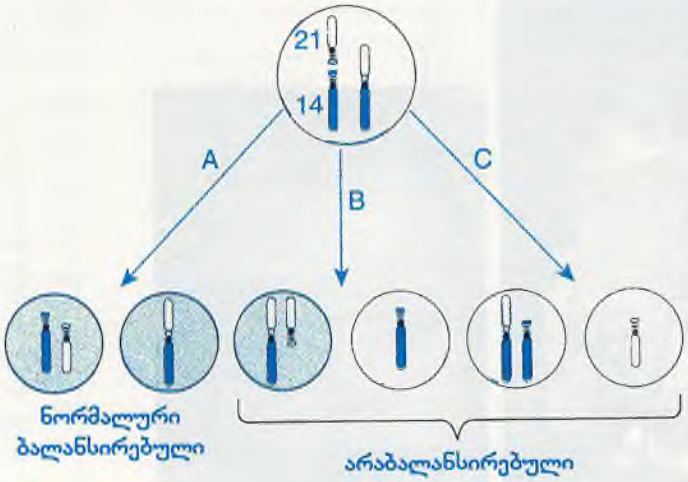
დაუნის სინდრომის კლინიკური დიაგნოსტიკა დიდ სიზუსტეს არ წარმოადგენს, თუმცა დიაგნოზის დადასტურებისათვის აუცილებელია კარიოტიპირება და გენეტიკური ანალიზის ჩატარება. ზოგჯერ დაუნის სინდრომის განმსაზღვრელ კარიოტიპს შეიძლება ეწოდოს შედარებით ნაკლები გავლენა დაავადებულის ფენოტიპზე; მიუხედავად ამისა, ასეთი ავადმყოფების გამოკვლევას მაინც დიდი მნიშვნელობა აქვს ოჯახში დაავადების განმეორების რისკის შესაფასებლად.

ტრისომია 21. დაუნის სინდრომის მქონე ინდივიდთა 95%-ში გვხვდება 21-ე ქრომოსომის ტრისომია (იხ. სურ. 5-6), რაც გამოწვეულია 21-ე ქრომოსომული წყვილის მეიოზური გაუთიშველობით. როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, რისკი იმისა, რომ ორსულ ქალს ტრისომიის მატარებელი ბავშვი ეყოლება, იზრდება დედის ასაკთან ერთად, განსაკუთრებით 30 წლის და მეტი ასაკის შემთხვევაში (იხ. სურ. 6-1). ტრისომიის გამოწვეულ მეიოზურ დარღვევებს ადგილი აქვს დედის უჯრედებში მიმდინარე მეიოზის დროს (შემთხვევათა 90%-ში), ძირითადად I მეიოზში, მაგრამ შესაძლოა ასევე მამის უჯრედებში მიმდინარე მეიოზშიც (შემთხვევათა 10%-ში), როგორც წესი, II მეიოზში.

რობერტსონული ტრანსლოკაცია. დაუნის სინდრომის მქონე ავადმყოფების დაახლოებით 4%-ს 46 ქრომოსომა აქვს. ამათგან ერთ-ერთი არის რობერტსონული ტრანსლოკაცია 21-ე ქრომოსომის და ერთ-ერთი აკროცენტრული ქრომოსომის (როგორც წესი, მე-14 და 21-ე ქრომოსომების) გრძელ მხრებს შორის. ტრანსლოკაციური ქრომოსომა ჩაენაცვლება ერთ-ერთ აკროცენტრულ ქრომოსომას და ასეთი ტიპის დაუნის სინდრომიან ავადმყოფებში კარიოტიპი წარმოდგენილია რობერტსონული ტრანსლოკაციით მე-14 და 21-ე ქრომოსომებს შორის – 46,XX ან XY, rob(14;21)(q10;q10),+21 (იხ. ცხრილი 5-2 ნომენკლატურისთვის). ასეთ ქრომოსომას კიდევ აღნიშნავენ der(14;21)-ით. ამჟამად პრაქტიკაში მიღებულია ორივე ნომენკლატურის გამოყენება. თუ ავადმყოფი ატარებს რობერტსონულ ტრანსლოკაციას, რომელიც მოიცავს 21-ე ქრომოსომას, იგი იქნება ტრისომიური 21q-ში ლოკალიზებული გენების მიხედვით.

21-ე ტრისომიის კლასიკური ფორმისგან განსხვავებით, ტრანსლოკაციური დაუნის სინდრომი არ არის დაკავშირებული დედის ასაკთან, თუმცა ახასიათებს განმეორების მაღალი სიხშირე იმ ოჯახებში, სადაც დედა დარღვევის მატარებელია. ამ მიზეზის გამო, გენეტიკური კონსულტაციის ჩატარებამდე არსებითი მნიშვნელობა აქვს მშობლების და, შეძლებისდაგვარად, ნათესავების კარიოტიპირებას.

მე-14 და 21-ე ქრომოსომის რობერტსონული ტრანსლოკაციის მატარებლებს მხოლოდ 45 ქრომოსომა აქვთ; მათ აკლიათ მე-14 და 21-ე წყვილი ქრომოსომის თითო ცალი, რომლებიც ჩანაცვლებულია ერთი ტრანსლოკაციური ქრომოსომით; მე-6-3 სურათზე გამოსახულია ამ დარღვევის მატარებელი ინდივიდის მიერ წარმოქმნილი გამეტების შესაძლო ვარიანტები. თეორიულად, გამეტების ექვსი შესაძლო ტიპი არსებობს, მაგრამ ამათგან მხოლოდ სამს შეუძლია მოგვცეს შთამომავლობა. სიცოცხლისუნარიანი ვარიანტებიდან ერთი არის ნორმალური, მეორე – ბალანსირებული



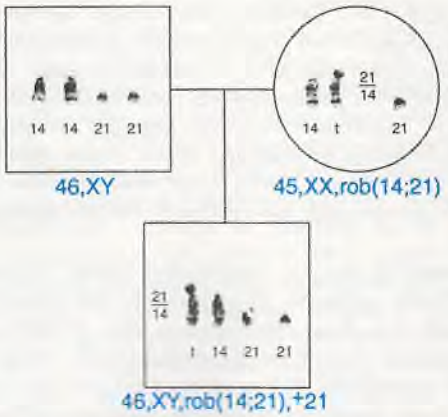
სურ. 6-3 ▪ რობერტსონული ტრანსლოკაციის (14;21) მატარებელი ინდივიდის გამეტების ქრომოსომების თეორიულად დასაშვები ვარიანტები. **A**, ნორმალური და ბალანსირებული კომპლემენტები. **B**, არაბალანსირებული, ერთი გამეტა – ტრანსლოკაციური ქრომოსომის და ნორმალური 21-ე ქრომოსომის შემცველი, მეორე გამეტა – მხოლოდ რეციპროკული მე-14 ქრომოსომის შემცველობით. **C**, არაბალანსირებული, ერთი გამეტა – ტრანსლოკაციური ქრომოსომის და ნორმალური მე-14 ქრომოსომის შემცველი, მეორე გამეტა – მხოლოდ რეციპროკული 21-ე ქრომოსომის შემცველი – მარცხნივ შეფერადებულია მხოლოდ ის სამი გამეტა, რომელიც იძლევა სიცოცხლისუნარიან თაობას; იხილეთ ტექსტი ამ სამი გამეტის მოსალოდნელ "პერსპექტივებზე".

და ერთიც – ტრანსლოკაციური ქრომოსომის და ნორმალური 21-ე ქრომოსომის შემცველი არაბალანსირებული გამეტა. ნორმალურთან კომბინაციაში არაბალანსირებულმა გამეტამ შესაძლოა გამოიწვიოს დაუნის სინდრომიანი ბავშვის განვითარება (სურ. 6-4). თეორიულად, გამეტების სამივე ტიპი თანაბარი რაოდენობითაა და იმის რისკი, რომ ბავშვი დაავადებული იქნება, ყოველი 3 შემთხვევიდან 1-ის ტოლია. ფართო მასშტაბის პოპულაციურმა კვლევამ ცხადყო, რომ არაბალანსირებული ქრომოსომული კომპლექტი წარმოიშობა მატარებელი დედების შთამომავალთა დაახლოებით 10-15-%-ში და 21-ე ქრომოსომის მომცველი ტრანსლოკაციების მატარებელი მამების შთამომავალთა მხოლოდ რამდენიმე პროცენტში.

21q21q ტრანსლოკაცია. 21q21q ტრანსლოკაციური ქრომოსომა შედგება ორი 21-ე ქრომოსომის გრძელი მხრისაგან; ასეთი ვარიანტი დაუნის სინდრომის შემთხვევათა საერთო რაოდენობის მხოლოდ რამდენიმე პროცენტში გვხვდება. მიიჩნევენ, რომ ეს უფრო იზოქრომოსომაა, ვიდრე რობერტსონული ტრანსლოკაციის შედეგი. ასეთ შემთხვევათა დიდი ნაწილი პოსტზიგოტურად უნდა წარმოშობილიყო და, შესაბამისად, ოჯახში სინდრომის განმეორების რისკი დაბალია. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია შევაფასოთ – მშობელი მატარებელია თუ მოზაიკური, რადგან ასეთი ქრომოსომის მატარებელის ყველა გამეტა უნდა შეიცავდეს 21q21q ქრომოსომას 21-ე ქრომოსომის გენეტიკური მასალის გაორმაგებული ოდენობით ან არ უნდა შეიცავდეს 21-ე ქრომოსომის ელემენტებს. მაშასადამე, მათ თანამომავლებს აუცილებლად ექნებათ დაუნის სინდრომი ან 21-ე ქრომოსომის მონოსომია, რომელიც ხშირად შეუთავსებელია სიცოცხლისუნარიანობასთან. მოზაიკური მატარებლების შთამომავლები იმყოფებიან დაავადების განმეორების მაღალი რისკის ქვეშ, ამიტომ ყოველი მომდევნო ორსულობის დროს რეკომენდებულია მათი პრენატალური დიაგნოსტირება.

მოზაიკური დაუნის სინდრომი. დაუნის სინდრომის მქონე ინდივიდთა 2% მოზაიკურია, როგორც წესი, ნორმალური და 21-ე ტრისომიის კარიოტიპის მქონე უჯრედების პოპულაციების შემცველობის მიხედვით. ასეთი ავადმყოფების ფენოტიპი მოგჯერ ნაკლებად გამოხატულია ტიპურ ტრისომია 21-ის მქონე ინდივიდებთან შედარებით, თუმცა მოზაიკურ ავადმყოფებს შორის მაინც იქნება ფართო ფენოტიპური ვარიაციები, რაც სავარაუდოდ ასახავს 21-ე ტრისომიის შემცველი უჯრედების განსხვავებულ გადანაწილებას ჩანასახის ადრეული განვითარების დროს. შესაძლოა დაუნის მოზაიკური სინდრომის კლინიკურად მძიმედ მიმდინარე შემთხვევათა სიხშირე, რეალურ მონაცემებთან შედარებით მაღალი იყოს, რადგან, ინდივიდები დარღვევის სუსტი ფენოტიპური გამოვლინებით, ჩვეულებრივ, არ იტარებენ კარიოტიპულ გამოკვლევას და, შესაბამისად, არ ხდება ასეთი შემთხვევების აღრიცხვა.

ნაწილობრივი (პარციალური) ტრისომია 21. დაუნის სინდრომის დიაგნოზს ძალიან იშვიათად უსვამენ ავადმყოფებს, რომლებსაც 21-ე ქრომოსომის გრძელი მხრის გასამმაგება აქვთ და კიდევ უფრო რთულია სწორი დიაგნოზის დასმა ისეთი ავადმყოფებისთვის, რომელთაც არა აქვთ ციტოგენეტიკურად გამოხატული ქრომოსომული დარღვევა. ეს ინდივიდები განსაკუთრებით საინტერესო არიან იმ თვალსაზრისით, რომ



სურ. 6-4 ▪ რობერტსონული ტრანსლოკაცია 14q21q, რომელიც დაუნის სინდრომით დაავადებულმა ბავშვმა მიიღო მატარებელი დედისგან. მამის ქრომოსომები ნორმალურია. ნაჩვენებია მხოლოდ მე-14, 21-ე და rob(14;21) ქრომოსომები. (Original karyotype courtesy of R. G. Worton, The Hospital for Sick Children, Toronto.)

ბალი მეშვეობით შესაძლებელია ამოვიცნოთ დაუნის სინდრომის ფენოტიპზე პასუხისმგებელი 21-ე ქრომოსომის რეგიონი და ისიც დავადგინოთ, თუ რომელი გენების გასამმაგებას *არ გააჩნია* ფენოტიპური გამოვლინება.

21-ე ქრომოსომა მხოლოდ რამდენიმე ასეულ გენს შეიცავს (იხ. სურ. 2-8B). მიუხედავად ამისა, კვლავ გურკვეველი რჩება კორელაციის არსებობა სპეციფიკური გენების სამმაგ რაოდენობასა და დაუნის სინდრომის ფენოტიპის სპეციფიკურ ასპექტებს შორის. ყველაზე მნიშვნელოვანი წარმატება, რაც დაუნის სინდრომის კვლევებში იქნა მიღწეული, არის ისეთი უბნის აღმოჩენა, რომელიც პასუხისმგებელია დაუნის სინდრომის მქონე ავადმყოფების 40%-ში გამოვლენილი გულის მანკის შემთხვევებზე. სინდრომის ფენოტიპის ექსპრესიაზე პასუხისმგებელი სპეციფიკური გენების დაცალკევება მათთან ერთად 21-ე ქრომოსომაში ლოკალიზებული სინტენიის გენებისაგან თანამედროვე კვლევის ძირითადი მიზანია, განსაკუთრებით, როდესაც ეს კვლევა ტარდება მოდელურ თაგვებზე როგორც სუროგატებზე. თაგვები, რომელთაც გენეტიკური ინჟინერიის მეთოდებით "დაუმატეს" ადამიანის 21-ე ქრომოსომის გენების გარკვეული დოზა (რიგ შემთხვევაში, თითქმის მთლიანი ქრომოსომის ასლი) შესაძლოა ავლენდნენ ფენოტიპურ ანომალიებს ქცევაში, ტვინის ფუნქციონირებასა და გულის განვითარებაში. ეს თანამედროვე კვლევების ძალზე პერსპექტიული და იმედისმომცემი მიმართულებაა.

21-ე ქრომოსომის ტრისომიის ეტიოლოგია

მიუხედავად იმისა, რომ დაუნის სინდრომის ქრომოსომული ბუნება უკვე ცნობილია, ამ ქრომოსომული ანომალიის მიზეზები ბოლომდე გარკვეული არ არის. 21-ე ტრისომიის მაღალი პროცენტული მაჩვენებელი კუთვნდება დედისეული მეიოზის I სტადიაში წარმოქმნილ ანომალიურ გამეტებს შორის; ძირითად მიზეზს დედის მომატებული ასაკი წარმოადგენს (იხ. მომდევნო ქვეთავი). ამის აშკარა დამადასტურებელი მაგალითია "ხანდაზმული კვერცხუჯრედის" მოდელი, რომლის მიხედვით, რაც უფრო "ასაკიანია" კვერცხუჯრედი, მით მეტია ქრომოსომათა სწორად გადანაწილების პროცესის დარღვევის საფრთხე. როგორც მე-5 თავში ვასწავლეთ, 21-ე ტრისომიის ანალიზი (ისევე როგორც სხვა დანარჩენი აუტოსომური ტრისომიების შემთხვევაში) შეკომპარეობს იმაში, რომ რეკომბინაციის შემთხვევათა რიცხვი და ადგილი განსაზღვრავს – სწორად წარიპარითება თუ არა ქრომოსომული წყვილის გათიშვა ორი მეიოზური გაყოფის მიმდინარეობის დროს. "ხანდაზმულ" კვერცხუჯრედებს ნაკლებად შეუძლიათ გადალახონ რეკომბინაციური მექანიზმით განპირობებული მეიოზური გაუთიშველობის სამიშროება. ამ მოდელისთვის ნიშანდობლივია (რაც კიდევ უფრო ართულებს კვლევებს), რომ დღეს დაუნის სინდრომის მქონე ჩვილის დაბადების ეტიოლოგიური მიზეზი უნდა ეეძიოთ 35-40 წლის წინ, ამ ჩვილის დედაში, რომელიც მაშინ თავად იყო ნაყოფი და, რომლის პირველადი ოოციტები პირველი მეიოზური დაყოფის პროფაზაში იყვნენ. მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს გარკვეული კავშირები რეკომბინაციულ მოდელსა და ქრომოსომულ დაყოფას შორის, 21-ე ქრომოსომისა და დედისეული ასაკის შეგვალენა ბოლომდე გარკვეული არ არის.

დაუნის სინდრომის რისკი

გენეტიკური კონსულტაციის ძირითადი პრობლემა, განსაკუთრებით პრენატალურ პერიოდში, არის დაუნის სინდრომით დაავადებული ბავშვის დაბადების რისკის გამოთვლა. სინდრომის პრენატალური დიაგნოსტიკა შესაძლებელია ქორიონული ხაოს ან ამნიონური სითხის უჯრედების ციტოგენეტიკური ან არეის შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაციის (CGH-არეის) ანალიზით. ფაქტობრივად, პრენატალური დიაგნოზის შემთხვევათა 80% ტარდება დედის ასაკის ან პრენატალური ბიოქიმიური სკრინინგის დასკვნის საფუძველზე (იხ. თავი 15), როდესაც არსებობს საეჭვო მონაცემები ჩანასახის მიერ დაუნის სინდრომის მატარებლობის რისკის შესახებ. საზოგადოდ მიღებულია (მეთოდური რეკომენდაციის მიხედვით), რომ პრენატალური დიაგნოსტიკა ქალს ჩაუტარდეს ისეთ შემთხვევაში, თუ ახალშობილის დაუნის სინდრომით დაავადების ალბათობა აღემატება ამნიოცენტეზის ან ქორიონული ხაოს ნიმუშის აღებისას ნაყოფის დაზიანების რისკის მაჩვენებელს (იხ. თავი 15); ალბათობა იმისა, რომ ნაყოფს ექნება დაუნის სინდრომი, დამოკიდებულია დედის ასაკზე და აგრეთვე ორივე მშობლის კარიოტიპზე.

დღესდღეობით, დაუნის სინდრომის შემთხვევათა სიხშირე ცოცხლადშობილებში არის 1 დაახლოებით 800 ახალშობილზე. ეს სტატისტიკური მონაცემები, რომლებიც ასახავს, ერთი მხრივ, დედის ასაკის დამოკიდებულებას შობადობის საერთო მაჩვენებლებზე და, მეორე მხრივ, მაღალი ასაკის დედების რაოდენობას, რომლებმაც ჩაიტარეს პრენატალური დიაგნოსტირება და ხელოვნურად მოიცილეს ნაყოფი აბორტის გზით. დაახლოებით 30 წლისთვის რისკი მკვეთრად იზრდება და მაღალ ასაკში ეს რიცხვი უკვე 25 დაბადებულიდან ერთია. (იხ. სურ. 6-1). მიუხედავად იმისა, რომ ახალგაზრდა დედებში სინდრომიანი ბავშვის ყოლის რისკი ძალიან დაბალია, იმის გამო, რომ შობადობათა რიცხვი ამ ასაკში ძალზე მაღალია, დაუნის სინდრომიანი ბავშვების ნახევარზე მეტს ჰყავს 35 წელზე დაბალი ასაკის დედები. ტრანსლოკაციებისა და პარციალური ტრისომიის რისკი დაკავშირებული არ არის დედის ასაკთან, მამის ასაკი კი გავლენას არ ახდენს ამ მაჩვენებელზე.

აშშ-სა და კანადაში 35 წელს გადაცილებული ორსული ქალების 50% იტარებს პრენატალურ დიაგნოსტირებას ნაყოფის ქრომოსომული ანალიზისათვის, მაგრამ აქედან მხოლოდ 1%-ში ვლინდება 21-ე ტრისომია. ახალშობილების რისკის შეფასების თანამედროვე უფრო მუსტი და ეფექტური ტექნოლოგიები ითვალისწინებს ბიოქიმიური სკრინინგის და ულტრასონოგრაფიის გამოყენებას, რაც მე-15 თავში იქნება აღწერილი. ამჟამად დამუშავების პროცესშია დედის სისხლის ნაკადში გადასული ნაყოფის იმეიათი, ერთეული უჯრედების კვლევის მეთოდები.

განმეორების რისკი

21-ე ტრისომიის ან სხვა აუტოსომური ტრისომიით დაბადებული პირველი ბავშვის გაჩენის შემდეგ ასეთი შემთხვევის განმეორების რისკი 1%-ის ტოლია. 30 წელზე დაბალი ასაკის დედებისთვის განმეორების რისკი მნიშნელოვნადაა გაზრდილი, შეადგენს დაახლოებით 1,4% და ემთხვევა უფრო მაღალი ასაკის

დედების ასაკზე დამოკიდებულების რისკს, რაც იმით აიხსნება, რომ ასაკის მატებასთან ერთად ასაკოვან ქალებში უკვე აღარ ხდება ისედაც მომატებული მაჩვენებლის კიდევ უფრო გაზრდა. ახალგაზრდა ქალებში რისკის გაზრდის მიზეზები ცნობილი არ არის. ერთ-ერთი შესაძლო ფაქტორი არის მშობლის გერმინაციული უჯრედების მოზაიციზმი (რომლის შესახებ არაფერია ცნობილი), რომელიც აერთიანებს ნორმალურ და ტრისომიურ უჯრედებს. 21-ე ქრომოსომის ტრისომიის ერთი შემთხვევა ოჯახში მნიშვნელოვნად არ ზრდის დაუნის სინდრომით დაავადებული შვილის ყოლის ალბათობას, მაგრამ მაინც იწვევს დედის აფორიაქებას.

რაც შეეხება ტრანსლოკაციით გამოწვეული დაუნის სინდრომის განმეორების რისკს, ის გაცილებით მაღალია, როგორც ეს ზემოთ იყო აღწერილი.

მე-18 ქრომოსომის ტრისომია

მე-18 ქრომოსომის ტრისომიის მქონე ახალშობილის ფენოტიპი ნაჩვენებია მე-6-5 სურათზე. მე-18 ქრომოსომის ტრისომიის შემთხვევაში ავადმყოფებს ყოველთვის აღენიშნებათ გონებრივი ჩამორჩენილობა, შეფერხება ზრდა-განვითარებაში; გულის მძიმე ანატომიური დეფექტი; ჰიპერტონია; ნიშანდობლივია ამოზნექილი კეფის ძვალი და შეწეული ქვედა ყბა; ყურები არის დეფორმირებული და დაბლა მსხდომი; მკერდის ძვალი მოკლეა; ახალშობილებს აქვთ დამახასიათებელი მუშტად შეკრული ხელის ჭერის მანერა, სადაც მე-2 და მე-5 თითი გადაფარავს მე-3 დ მე-4 თითს (იხ. სურ. 6-5). ტერფს აქვს "აკვნის ძირის" ფორმა და გამოწეული ქუსლის ძვალი. ხელისგულის ზედაპირზე არის დამახასიათებელი სურათი ერთი ღარით და რკალური ნახაზები თითქმის ყველა თითის ფალანგაზე; ფრჩხილები ხშირად ჰიპოპლასტიკურია.

აღნიშნული დაავადება ყოველი 7500 ცოცხლადშობილიდან 1-ში (იხ. ცხრილი 5-3) გვხვდება. ჩასახვის პირველ დღეებში გაცილებით მაღალია მე-18 ტრისომიის მატარებელი უჯრედების წილი საერთო რაოდენობაში, რადგან მათი 95% მაშინვე ელიმინირდება სპონტანურად. დაბალია აგრეთვე პოსტნატალური სიცოცხლისუნარიანობის მაჩვენებელი და ახალშობილები ძალიან იშვიათად ცოცხლობენ რამდენიმე თვეს. ავადმყოფთა, სულ მცირე, 60% მდედრობითი სქესისაა, რაც გამოწვეულია მათი შედარებით მაღალი სიცოცხლისუნარიანობით. ისევე როგორც სხვა ტრისომიების შემთხვევებში, დედის ასაკი აქაც წარმოადგენს რისკ-ფაქტორს და ახალშობილებში მე-18 ქრომოსომის ტრისომია უფრო ხშირია 35 წელზე უფრო მაღალი ასაკის ქალებში.

21-ე ქრომოსომის ტრისომიის მსგავსად, მე-18 ტრისომიის ფენოტიპიც შეიძლება გამოწვეული იყოს არა მარტო სრული ტრისომიით, არამედ სხვადასხვა იშვიათი კარიოტიპით. ამდენად, დაავადებული ახალშობილების ან ნაყოფების კარიოტიპირებას განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს გენეტიკური კონსულტაციისათვის. შემთხვევათა დაახლოებით 20%-ში აღინიშნება ტრანსლოკაცია, რომელიც მოიცავს მე-18 ქრომოსომას (მთლიანად ან მის უდიდეს ნაწილს). ის de novo წარმოიშობა ან მემკვიდრეობით მიიღება ბალანსირებული ტრანსლოკაციის მატარებელი მშობლისაგან. ტრისომია შეიძლება იყოს მოზაიკური ფორმის; ამ შემთხვევაში ის გამოხატული ვარიაბელობით, მაგრამ შედარებით სუსტი ექსპრესიით გამოირჩევა.

მე-13 ქრომოსომის ტრისომია

მე-13 ქრომოსომის ტრისომიის ფენოტიპი გამოსახულია მე-6-6 სურათზე. აღინიშნება აშკარად გამოხატული ჩამორჩენა ზრდაში და გონებრივ განვითარებაში, რასაც თან ახლავს ცენტრალური ნერვული სისტემის მძიმე დარღვევები, მათ შორის, არქინენცეფალია და ჰოლოპროზენცეფალია. დამახასიათებელია დამრეცი შუბლი, მიკროცეფალია და ფართოდ გახსნილი თავის ქალას ნაკერები. რიგ შემთხვევებში აღინიშნება მიკროფთალმია, ფერადი გარსის კოლობომა და ზოგჯერ თვალების უქონლობაც კი; ყურის ფორმა შეცვლილია; ხშირია გაპობილი ტუჩი და სასა; ხელის მტევნებსა და ტერფებზე აღინიშნება პოსტაქსიალური პოლიდაქტილია; დამახასიათებელია ნეკა თითით მესამე და მეორე თითების გადაფარვა, ისევე როგორც მე-18 ქრომოსომის ტრისომიის შემთხვევაში. ტერფები აქაც, მე-18 ტრისომიის მსგავსად, "აკვნის ძირის" ფორმისაა. ხელისგულზე ხშირად მოჩანს სიმიანის ღარები; აღინიშნება შინაგანი ორგანოების მთელი რიგი

სურ. 6-5 ▪ ახალშობილი მე-18 ქრომოსომის ტრისომიით. შენიშნეთ მომუშტული ხელი, სადაც მე-3 და მე-4 თითები გადაფარულია მეორე და მეხუთე თითებით. ტერფი "აკვნის ძირის" ფორმისაა გამოზნექილი ქუსლის ძვლით; დიდი ზომის, ფორმაშეცვლილი და დაბლა მსხდომი ყურები. (Courtesy of H. Medovy, Children's Centre, Winnipeg, Canada.)

სურ. 6-6 ▪ ახალშობილი მე-13 ქრომოსომის ტრისომიით. აღსანიშნაეია ბილატერალური კურდღლის ტუჩი და პოლიდაქტილია. (Courtesy of P. E. Conen, The Hospital for Sick Children, Toronto.)

დეფექტები. ჩვეულებრივ, არის გულის თანდაყოლილი (კერძოდ კი პარკუჭთაშორისი ძგიდის და ღია არტერიული სადინრის) დეფექტი, აგრეთვე შარდსასქესო სისტემის ანომალიები, რომელიც ვაჟებში ვლინდება კრიპტორქიზმის ფორმით, ხოლო ქალებში – ორრქიანი საშვილოსნოს და პიპოპლაზიური საკვერცხეების და, აგრეთვე, თირკმელების პოლიკისტოზის სახით. დეფექტების ამ სიმრავლეში, ყველაზე დამახასიათებელი არის სახის გამომეტყველება, გაპობილი ტუჩი და სასა, თვალის ანომალიები, პოლიდაქტილია, შეკრული მუშტები და "აკვნის ძირის" ფორმის ტერფები.

ტრისომია 13-ის შემთხვევათა სიხშირე არის 1/15000-25000 ახალშობილზე. ტრისომია 13 კლინიკურად იმდენად მძიმეა, რომ ასეთი ავადმყოფების ნახევარი პირველივე თვეში იღუპება. სხვა ტრისომიების მსგავსად, მათი დაბადების რისკი დედის ასაკთან ერთად იზრდება. ზედმეტი ქრომოსომის წარმოშობა ხდება დედის I მეიოზში ქრომოსომების გაუთიშვებლობის შედეგად. კლინიკური დიაგნოზის დასადასტურებლად საჭიროა დაავადებული ახალშობილის ან ნაყოფის კარიოტიპირება. შემთხვევების დაახლოებით 20% არაბალანსირებული ტრანსლოკაციითაა გამოწვეული. ოჯახში დაავადების განმეორების რისკი დაბალია; მაშინაც კი, როცა ერთ-ერთი მშობელი ტრანსლოკაციის მატარებელია, ემპირიული რისკი, რომ მომდევნო ცოცხლადშობილ ბავშვს ექნება სინდრომი, 2%-ზე ნაკლებია.

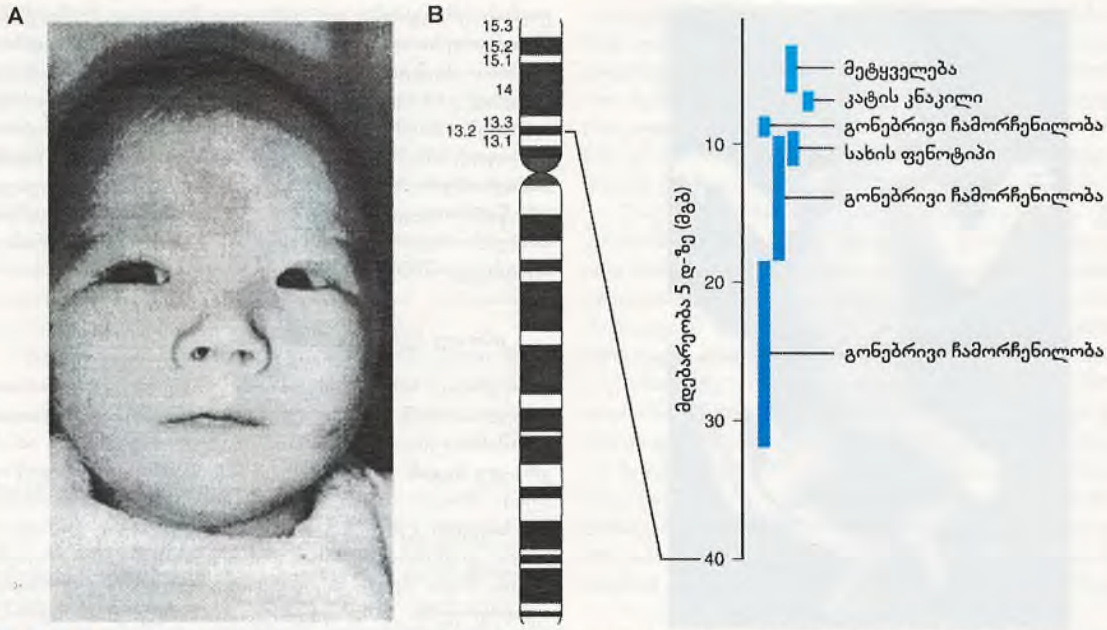
აუტოსომური დელეციის სინდრომები

არსებობს ციტოგენეტიკური მონაცემები ქრომოსომების ხილული დელეციების შემთხვევების არსებობის შესახებ დისმორფულ ინდივიდებში, მაგრამ ამ დელეციების უმეტესობა აღრიცხულია მხოლოდ რამდენიმე ავადმყოფში და არ არის კავშირში ცნობილ სინდრომებთან. მიუხედავად ამისა, არსებობს მთელი რიგი კარგად გამოკვეთილი აუტოსომურ-დელეციური სინდრომები, რომლის დროსაც ავადმყოფებს აქვთ ერთი და იგივე ან მსგავსი დელეციები, რომლებიც იწვევს სინდრომებს. მათი იდენტიფიკაცია დიდ სირთულეს არ წარმოადგენს. მთლიანობაში, ციტოგენეტიკურად ხილული აუტოსომური დელეციების სიხშირე არის 1 შემთხვევა 7000 ცოცხლადშობილზე.

კრი-დუ-ჩეტის სინდრომი

ერთ-ერთი სინდრომი, რომლისთვისაც დამახასიათებელია მე-5 ქრომოსომის მოკლე მხრის ნაწილის ტერმინალური ან ინტერსტიციალური დელეცია, არის **კრი-დუ-ჩეტის სინდრომი**. ამ სინდრომმა სახელწოდება მიიღო ახალშობილისათვის დამახასიათებელი სპეციფიკური კატის კნავილის მსგავსი ტირილის გამო. გონებრივი ჩამორჩენილობის მქონე პაციენტების 1%-ს შეადგენენ კრი-დუ-ჩეტის სინდრომიანი ავადმყოფები. მათი ფენოტიპი ნაჩვენებია მე-6-7A სურათზე, სადაც ჩანს დამახასიათებელი სახის გამომეტყველება, მიკროცეფალია, ჰიპერტელორიზმი, ეპიკანტური ნაკეცები, დაბლა მსხდომი ყურები (ზოგჯერ ჩამოკიდებული ყურის ბიბილოთი) და მიკროგნათია. სხვა სიმპტომებიდან აღსანიშნავია ზომიერად ან მძიმედ გამოხატული გონებრივი ჩამორჩენილობა და გულის მანკები.

კრი-დუ-ჩეტის სინდრომის შემთხვევათა უმეტესობა სპორადულია; 10-15%-ში ავადმყოფები არიან ტრანსლოკაციის მატარებელ მშობელთა შვილები. მე-5 ქრომოსომის მოკლე მხრის დელეცირებული სეგმენტის მოწყვეტის ადგილი და სიგრძე ვარიირებს სხვადასხვა ავადმყოფში, მაგრამ ყველა შემთხვევაში სინდრომისათვის ტიპური ფენოტიპის ყველა ავადმყოფს დაკარგული აქვს 5p15 უბანი. ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაციის (FISH) და CGH-არეის მეთოდით (იხ. თავები 4 და 5) იდენტიფიცირებულ იქნა მთელი რიგი გენები, რომლებიც იკარგება დელეცირებული ქრომოსომიდან. არსებობს კავშირი ამ გენების მონოსომიასა და სინდრომის კლინიკურ ფენოტიპს შორის, რომლის გენეტიკური საფუძვლების შესწავლა უკვე დაწყებულია. კლინიკური სურათის ბევრი დეტალი განპირობებულია 5p15.2 ბენდში ლოკალიზებული გენის ან გენების ჰაპლოდეფიციტით, ხოლო ტიპური (კატის კნავილის) ხმა უკავშირდება 5p15.3 ბენდის მცირე რეგიონში ლოკალიზებული გენის ან გენების დაკარგვას. გონებრივი ჩამორჩენილობის ხარისხი, ჩვეულებრივ, კორელირებს დელეციის ზომასთან, თუმცა CGH-არეის ანალიზმა აჩვენა, რომ 5p14-p15 უბანში წარმოშობილმა ჰაპლოდეფიციტმა შეიძლება გამოიწვიოს ცვლილებები სხვულის პროპორციების დარღვევიდან დაწყებული, გონებრივი ჩამორჩენილობის მძიმე ფორმით დამთავრებული. მე-6-7B სურათიდან ჩანს, თუ როგორი მწარდი სიზუსტით და დახვეწილი გენომური კვლევის მეთოდებით ხდება კარიოტიპსა და ფენოტიპს შორის კორელაციის დაკავშირება კლინიკურ ციტოგენეტიკასთან. ამას დიდი მნიშვნელობა აქვს ქრომოსომული ანომალიების კვლევისას, როგორც პათოფიზიოლოგიური ცვლილებების ასახსნელად, ისე გენეტიკური კონსულტირებისათვის.



სურ. 6-7 ▪ **A.** ახალშობილი კრი-დუ-ჩეტის სინდრომით, რომელიც გამოწვეულია 5p ქრომოსომის ფრაგმენტის დელეციით. ყურადღებას იქცევს დამახასიათებელი სახის გამომეტყველება ჰიპერტელორიზმით, ეპიკანტუსით და რეტროგნაციით. B. ფენოტიპურ-კარიოტიპული რუქა, შედგენილი del(5p) ქრომოსომის CGH-არეის ანალიზის საფუძველზე. (Based on data from Zhang X, Snijders A, Segraves R, et al: High-resolution mapping of genotype-phenotype relationships in cri du chat syndrome using array comparative genome hybridization. Am J Hum Genet 76:312-326, 2005.)

გენომური დარღვევები: მიკროდელეციის და დუბლიკაციის სინდრომები

ზოგიერთი დისმორფული სინდრომი უკავშირდება მცირე ზომის, მაგრამ ციტოგენეტიკურად ხილულ დელეციებს, რომლებიც განაპირობებს გენეტიკურ დისბალანსს და მათ **სეგმენტურ ანეუსომიას** უწოდებენ (ცხრილი 6-1). ასეთი დელეციები ხშირად კლინიკურად შესამჩნევია და მათი დეტექცია შესაძლებელია მაღალგამოსავლიანი ქრომოსომული ანალიზის FISH-ის (სურ. 5-F და 5-I; *იხ. ფერადი ჩანართი*). ან CGH-არეის მეთოდით. ცნება – **მოსაზღვრე გენის სინდრომი** – ის მდგომარეობაა, როდესაც ფენოტიპს განსაზღვრავს მრავლობითი გენების დელეცია, განსხვავებით სხვა დელეციური სინდრომებისაგან, სადაც ავადმყოფის ფენოტიპები განისაზღვრება მხოლოდ ერთი გენის დელეციით. თითოეული სინდრომისათვის დელეცირებული უბნის ზომა სხვადასხვა ავადმყოფში მსგავსია. მოლეკულური და FISH-გამოკვლევებით გამოვლენილ იქნა ცენტრომერული და ტელომერული წყვეტების კლასტერები, რომლებიც საერთო აღმოჩნდა სხვადასხვა სინდრომის მქონე ავადმყოფებში (იხ. ცხრილი 6-1), რის საფუძველზეც გამოითქვა მოსაზრება, რომ უნდა არსებობდეს დელეციური დარღვევის მიმართ მგრძნობიარე სპეციფიკური თანამიმდევრობები. ამ დარღვევების კარტირების შედეგად აჩვენეს წყვეტის ადგილების ლოკალიზაცია დაბალი სიხშირის განმეორებად უბნებში და აბერანტული რეკომბინაცია

ცხრილი 6-1

გენომური დარღვევების მაგალითები, რომლებიც მოიცავენ რეკომბინაციას დაბალი სიხშირის განმეორებად უბნებს შორის

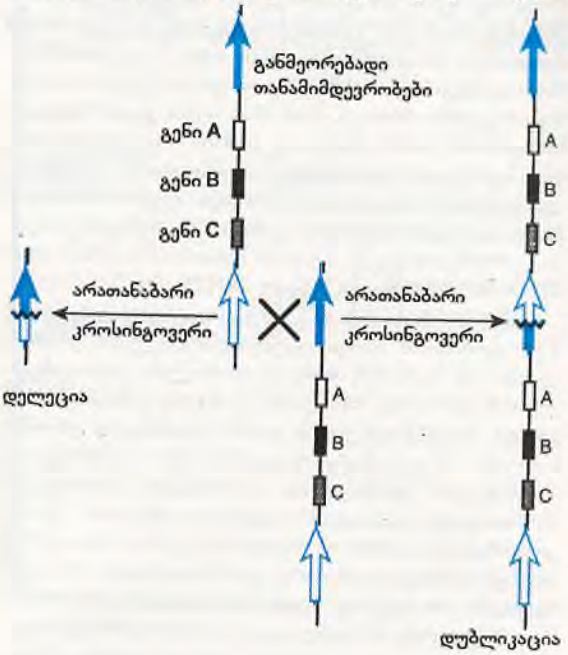
		დარღვევა		
დარღვევა	**მდებარეობა**	**ტიპი**	**ზომა (კბ)**	**განმეორებადობის სიგრძე (კბ)**
სმიტ-მაგენისის სინდრომი dup(17)(p11.2p11.2)	17p11.2	დელეცია დუბლიკაცია	4000	175-250
შარკო-მარი-თუსი (*CMT1A*)/HNLPP	17p12	დუბლიკაცია დელეცია	1400	24
დი ჯორჯის სინდრომი/ ვეროკარდიოფასციალური სიდრომი კატის თვალის /22q11.2 დუბლიკაციის სინდრომი	22q11.2	დელეცია დუბლიკაცია	3000,1500	225-400
პრადერ-ვილი/ანგელმანის სინდრომები	15q11-q13	დელეცია	3500	400
ვილიამსის სინდრომი	7q11.23	დელეცია	1600	300-400
ნეიროფიბრომატოზი	17q11.2	დელეცია	1400	85
სოტოს სინდრომი	5q35	დელეცია	2000	400
აზოოსპერმია (AZFc)	Yq11.2	დელეცია	3500	230

HNLPP = თანდაყოლილი ნეიროპათია, კომპრესული დამბლის მიმართ მიდრეკილება
Based on Lupski JR, Stankiewicz P: Genomic Disorders: The Genomic Basis of Disease, Totowa, HJ, Humana Press, 2006.

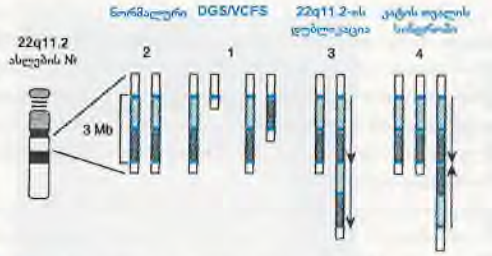
განმეორებადობების სიახლოვეს არსებულ ასლებს შორის, რაც იწვევდა დელეციებს და მოიცავდა რამდენიმე ასეულიდან რამდენიმე ათასეულ კილობასამდე წყვილის სიგრძის მონაკვეთს. თანამიმდევრობებზე დამოკიდებული ეს ზოგადი მექანიზმი მოქმედებს ზოგიერთი სინდრომის შემთხვევაში, რომლისთვისაც დამახასიათებელია მოსაზღვრე გენების ადგილმდებარეობის შეცვლა, რის გამოც მათ **გენომურ დარღვევებს** უწოდებენ (იხ. ცხრილი 6-1).

არათანაბარი რეკომბინაციით გამოწვეული ზოგიერთი დელეცია და დუბლიკაცია ეხება მე-17 ქრომოსომის მოკლე მხრის პროქსიმალურ უბანს და წარმოაჩენს გენომური დარღვევების ზოგად კანონზომიერებას (სურ. 6-8). მაგალითად, ციტოგენეტიკურად ხილული 17p11.2 სეგმენტი, რომელიც დაახლოებით 4 მგბ ზომისაა, განიცდის de novo დელეციას ავადმყოფთა თითქმის 70-80%-ში და ეს მდგომარეობა ცნობილია **სმიტ-მაგენის სინდრომის** (SMS) სახელწოდებით, რომლის ჩვეულ სპორადულ მდგომარეობასთან ახლავს მრავალობითი თანდაყოლილი ანომალიები და გონებრივი ჩამორჩენილობა. ფლანკირებული განმეორებადი თანამიმდევრობების დიდ ბლოკებს შორის წარმოშობილი არათანაბარი რეკომბინაცია, რომელიც თანამიმდევრობათა მიხედვით იდენტურია შემთხვევათა თითქმის 99%-ში, იწვევს SMS-ში დელეციას, del(17)(p11.2p11.2), ისევე როგორც რეციპროკულ დუბლიკაციას, რომელიც ვლინდება შედარებით სუსტად გამოხატულ ქცევით დარღვევებში. ოღნავ მოშორებით, იგივე ქრომოსომაში, 1400 კბ სიგრძის რეგიონის დუბლიკაცია ან დელეცია 17p11.2-p12, რომელიც განპირობებულია რეკომბინაციით თითქმის იდენტური განმეორებითი თანმიმდევრობების სხვადასხვა ნაკრებებს შორის, იწვევს სხვა გენომურ დაავადებებს. განმეორებებს შორის რეგიონის დუბლიკაცია იწვევს **შარკო-მარი-თუსის დაავადებას** (შემთხვევა 5); დელეცია განაპირობებს განსაკავებულ მდგომარეობას – თანდაყოლილ ნეიროპათიას, კომპრესული დამბლის მიმართ მიდრეკილებას (HNLPP) (იხ. ცხრილი 6-1). ეს ორი განსხვავებული პერიფერიული ნეიროპათია არის პერიფერიული მიელინის ცილის მაკოდირებელი გენის სხვადასხვა დოზის მოქმედების შედეგი. დოზის ცვლილებას განაპირობებს იმ უბნების დელეცია ან დუბლიკაცია, სადაც ლოკალიზებულია აღნიშნული გენი.

მიკროდელეცია, რომელსაც ხშირად გამოავლენენ კლინიკურ ციტოგენეტიკურ ლაბორატორიებში, მოიცავს 22q11.2 ქრომოსომას და დაკავშირებულია **დი-ჯორჯის სინდრომთან, ველოკარდიოფაციალურ სინდრომთან** ან **კონოტრუნკალის სახის ანომალიის სინდრომთან**. სამივე სინდრომი არის აუტოსომურ-დომინანტური, ცვალებადი ექსპრესიულობით. ისინი გამოწვეულია 22q11.2 ქრომოსომის მიკროდელეციით და მოიცავს 3 მეგაბაიტის სიგრძის მონაკვეთს. აღნიშნული მიკროდელეცია, რომელიც განპირობებულია ჰომოლოგიური რეკომბინაციით მცირეასლიან განმეორებად თანამიმდევრობებს შორის, არის ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი ციტოგენეტიკური დარღვევა, რომელიც ასოცირებულია კლინიკურად მნიშვნელოვან ფენოტიპთან და ვლინდება ყოველი 2000-4000 ახალშობილიდან ერთში (ცხრილი 6-9). ამ ავადმყოფებს აქვთ დამახასიათებელი კრანიოფაციალური ანომალიები, გონებრივი ჩამორჩენილობა და გულის მანკი. ფიქრობენ, რომ 22q11.2 დელეციური სინდრომებით აიხსნება გულის თანდაყოლილი მანკის შემთხვევათა 5% და ზოგიერთი დეფექტის გამოვლინება; მაგალითად, ეს მიკროდელეცია ნანახია ფალოს ტეტრადითა და ფილტვის ატრეზიით დაავადებული ავადმყოფების დაახლოებით 40%-ში და იმ ავადმყოფთა 60%-ში, რომელთაც აქვთ ფალოს ტეტრადა და ფილტვის სარქველის განუვითარებლობა. ტიპური დელეცია მოიცავს დაახლოებით 30 გენს, ხოლო უფრო მცირე დელეცია ნანახია შემთხვევათა დაახლოებით 10%-ში. ჰაპლოშეუსაბამობას ერთ-ერთ გენთან მაინც, *TBX1*, რომელიც კოდირებს საყლაპავის სისტემის განვითარებაში



სურ. 6-8 • ქრომოსომული დარღვევის მოდელი, გამოწვეული უბნების "გადაწყობით" (ადგილმდებარეობის შეცვლით), რაც საფუძველად უდევს გენომურ დარღვევებს. არათანაბარი კროსინგოვერი ერომანეთის მიმართ წანაცვლებულ ქრომატიდებს ან ჰომოლოგიურ ქრომოსომებს შორის, რომლებიც შეიცავენ გრძელი განმეორებადი დნმ-ის თანამიმდევრობის ჰომოლოგიურ ასლებს; ამან შესაძლოა გამოიწვიოს დელეციები ან დუბლიკაციები, რომლებიც განსხვავდება თანამიმდევრობათა ასლების რიცხვით. განმეორებადობის ასლებს შორის მოქცეული ნებისმიერი გენის ან გენების ასლების რიცხვი (როგორიცაა A, B და C) იცვლება ასეთი გენომური გადაწყობის შედეგად. გენომური დარღვევების, განმეორებითი თანმიმდევრობების ზომების და დელეცირებული ან დუპლიცირებული უბნების ზომების მაგალითები იხ. ცხრილი 6-1-ში.



სურ. 6-9 ▪ ქრომოსომული დელეციები, დუბლიკაციები და გადაწყობები 22-ე ქრომოსომის 22q11.2 უბანში, განპირობებული ჰომოლოგიური რეკომბინაციით. ნორმალურ კარიოტიპს აქვს 22q11.2-ის ორი ასლი და თითოეული მათგანი შეიცავს დაახლოებით 200 კბ სიგრძის განმეორებადი სეგმენტის (მუქი ლურჯი) სამ ასლს 3 მგბ სიდიდის გენომურ უბანში, რომელიც, თავის მხრივ, შედგება ორი დუპლიცირებული სეგმენტისაგან (ღია ლურჯი და ნაცრისფერი). დიჯორჯის სინდრომის (DGS) ან ველოკარდიოფაციალური სინდრომის (VCFS) დროს ხდება 3 მგბ სიდიდის მთლიანი უბნის (იშვიათად კი მისი პროქსიმალური 1.5 მგბ უბნის) დელეცია ერთი ჰომოლოგიდან. რეციპროკული დუბლიკაცია ნანახია dup(22) (q11.2q11.2) მქონე პაციენტებში. 22q11.2-ის მიმართ ტეტრასომია ნანახია კატის თვალის სინდრომით დაავადებულ ინდივიდებში. საყურადღებოა ის ფაქტი, რომ კატის თვალის სინდრომის შემთხვევაში დუბლიცირებული უბანი იმ დუბლიცირებული ფრაგმენტის საპირისპიროდ არის ორიენტირებული, რომელიც გამოვლენილია dup(22) მქონე ავადმყოფებში.

მონაწილე ტრანსკრიფციის ფაქტორს, აქვს მეგავლენა ფენოტიპზე; იგი არის დელეცირებულ რეგიონში და მუტირებულია მსგავსი ფენოტიპის მქონე ავადმყოფებში, რომელთაც არა აქვთ ქრომოსომული დელეცია.

ამის საპირისპიროდ, 22q11.2-ის შედარებით ხშირი დელეცია და 22q11.2-ის რეციპროკული დუბლიკაცია გაცილებით იშვიათი მოვლენებია, რომლებიც იწვევს რიგ დისმორფულ და თანდაყოლილ ანომალიებს და მათ უწოდებენ 22q11.2-ის დუბლიკაციის სინდრომებს. როგორც წესი, ამ დუბლიკაციის დიაგნოზი საჭიროებს ინტერფაზული უჯრედების FISH-ის ან CGH-არეის მეთოდებს. ზოგიერთ პაციენტს აქვს 22-ე ქრომოსომის სეგმენტის გაოთხმაგებული კომპონენტი და ასეთ შემთხვევაში ამბობენ, რომ მათ აქვთ **კატის თვალის სინდრომი**, რომლისთვისაც დამახასიათებელია თვალის სტრუქტურული დეფექტი – კოლობომა, თანდაყოლილი გულის მანკები, კრანიოფაციალური ანომალიები და საშუალო სიმძიმის გონებრივი ჩამორჩენილობა. კარიოტიპი კატის თვალის სინდრომის დროს არის 47,XX ან XY,+inv dup(22)(pter→q11.2).

22-ე ქრომოსომის ამ სეგმენტში გენების განსხვავებულ დოზასთან ასოცირებული დარღვევების ერთობლიობა (იხ. სურ. 6-9) ასახავს კლინიკური ციტოგენეტიკის ორ ძირითად პრინციპს: (1) მცირე გამონაკლისის გარდა, შეცვლილი გენის დოზა ნებისმიერი ქრომოსომული ან გენომური რეგიონისთვის, სავარაუდოდ, გამოიწვევს კლინიკურად გამოხატულ დარღვევას, რომლის ფენოტიპი დამოკიდებული იქნება ამ უბანში კოდირებული ერთი ან რამდენიმე გენის პაპლოშეუთავსებლობასთან ან ჭარბ ექსპრესიასთან; (2) ავადმყოფებს, რომლებიც შეიცავენ ერთნაირ ქრომოსომულ დელეციას ან დუბლიკაციას, შესაძლოა ჰქონდეთ განსხვავებული ფენოტიპები. ვარიაბელობის ზუსტი საფუძველი არ არის ცნობილი, მაგრამ, სავარაუდოდ, მას შეიძლება არ ჰქონდეს გენეტიკური მიზეზი ან გამოწვეული იყოს იმ განსხვავებებით, რომელიც არსებობს არამონათესავე ინდივიდებს შორის გენომის თანამიმდევრობების მიხედვით.

○ სასქესო ქრომოსომები და მათი დარღვევები

განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს X და Y ქრომოსომები, რადგან ისინი განსხვავებულია სხვადასხვა სქესის წარმომადგენლებში, აქვს მემკვიდრეობის სპეციფიკური ტიპი და განსაზღვრავს სქესს. მათ შორის არის სტრუქტურული განსხვავებები და მათი მოქმედება ექვემდებარება გენეტიკური რეგულაციის სხვადასხვა ფორმას, თუმცა, ასეთი განსხვავებების მიუხედავად, მამრობითი სქესის ინდივიდებში ისინი მაინც წყვილდებიან მეიოზის მიმდინარეობის პროცესში. ყველა ზემოაღნიშნული მიზეზის გამო სასქესო ქრომოსომების კვლევა განსაკუთრებულ სიფრთხილეს მოითხოვს. ამ თავში ჩვენ მიმოვიხილავთ სასქესო ქრომოსომების ყველაზე უფრო გავრცელებულ ანომალიებს და მათ კლინიკურ გამოვლინებებს, გაეცნობიერებთ დეტერმინაციის კონტროლისა და სქესობრივი დიფერენციაციის მენდელისეული ანომალიების შესახებ დაგროვილ ცოდნას.

სქესის დეტერმინაციის ქრომოსომული საფუძვლები

50 წელზე მეტი გავიდა მას შემდეგ, რაც განსაზღვრულ იქნა ნორმალური ადამიანის მამრობითი და მდედრობითი უჯრედების სასქესო ქრომოსომების შედგენილობა. როგორც კი ციტოგენეტიკური გამოკვლევების ჩატარება რეალურად გახდა შესაძლებელი, გამოიკვეთა სქესის დეტერმინაციის XX/XY სისტემის ფუნდამენტური პრინციპები. აღმოჩნდა, რომ კლაინფელტერის სინდრომით დაავადებულ მამაკაცებს აქვთ 47 ქრომოსომის შემცველი კარიოტიპი – ორი X და ერთი Y ქრომოსომით (47,XXY), მაშინ, როდესაც ტერნერის სინდრომის მქონე ქალების უმრავლესობას აქვს მხოლოდ 45 ქრომოსომა – შეიცავს მხოლოდ ერთ X ქრომოსომას (კარიოტიპი – 45,X). ეს აღმოჩენები ცხადყოფს, რომ Y ქრომოსომა განსაკუთრებულ როლს თამაშობს ნორმალური მამრობითი სქესის განვითარებაში. უფრო მეტიც, აუტოსომური ანეუპლოიდიის სავალალო შედეგებისაგან განსხვავებით, ასეთი კარიოტიპები ხაზს უსვამს ქალებში და მამაკაცებში განსხვავებული რიცხვით წარმოდგენილი X ქრომოსომის შედარებით სუსტად გამოხატულ ეფექტს. ამეამად, X და Y ქრომოსომების უნიკალური ბიოლოგიიდან გამომდინარე, უკვე ნათელია ორივე სინდრომის გენეტიკური საფუძველი.

რადგან სასქესო ქრომოსომები განსაზღვრავენ პირველად (გონადურ) სქესს, როგორც სასქესო ქრომოსომებში, ისე აუტოსომებში ლოკალიზებული გარკვეული გენები მონაწილეობენ სქესის დეტერმინაციაში, შემდეგ კი – სქესის დიფერენციაციაში. ბევრ შემთხვევაში ამ გენების როლის განსაზღვრაში განსაკუთრებული სიცხადე შემოაქვს სქესობრივი გან-

ვითარების ანომალიების მატარებელ ინდივიდებზე ჩატარებული გამოკვლევებს, რომელთა საფუძველზე განისაზღვრება თუ როგორია ამ დარღვევათა ბუნება – ციტოგენეტიკური, მენდელისეული, სპორადული თუ სხვა. ამ და სხვა საკითხებზე ქვემოთ ვისაუბრებთ.

Y-ქრომოსომა

Y ქრომოსომის სტრუქტურა და მისი როლი სქესის განვითარებაში კარგადაა შესწავლილი მოლეკულურ და გენომურ დონეებზე (სურ. 6-10). მამრობითი სქესში მეიოზის დროს X და Y ქრომოსომები წყვილდებიან მოკლე მხრების ბოლოებში არსებული სეგმენტებით (იხ. მე-2 თავი) და ამ უბანში განიცდიან რეკომბინაციას. X და Y ქრომოსომათა ის სეგმენტები, რომლებიც ერთმანეთს უწყვილდებიან, მოიცავენ **ფსევდოაუტოსომურ რეგიონს**, რომელმაც ეს სახელი მიიღო იმის გამო, რომ აუტოსომური წყვილების მსგავსად, აღნიშნული რეგიონის X და Y ქრომოსომებთან შეჭიდული ასლები ერთმანეთის იდენტურია და I მეიოზის დროს განიცდიან ჰომოლოგიურ რეკომბინაციას (იხ. თავი 7). მეორე, უფრო მცირე ზომის ფსევდოაუტოსომური სეგმენტი მდებარეობს Xq და Yq ქრომოსომათა დისტალურ ბოლოებზე. აუტოსომებთან და X ქრომოსომასთან შედარებით, Y ქრომოსომა გაცილებით ღარიბია გენებით – ის მხოლოდ 50-მდე გენს შეიცავს (იხ. სურ. 2-8); თუმცა, გასათვალისწინებელია, რომ აღნიშნული გენების უდიდესი ნაწილის ფუნქციები გონადურ და გენიტალიურ განვითარებას უკავშირდება.

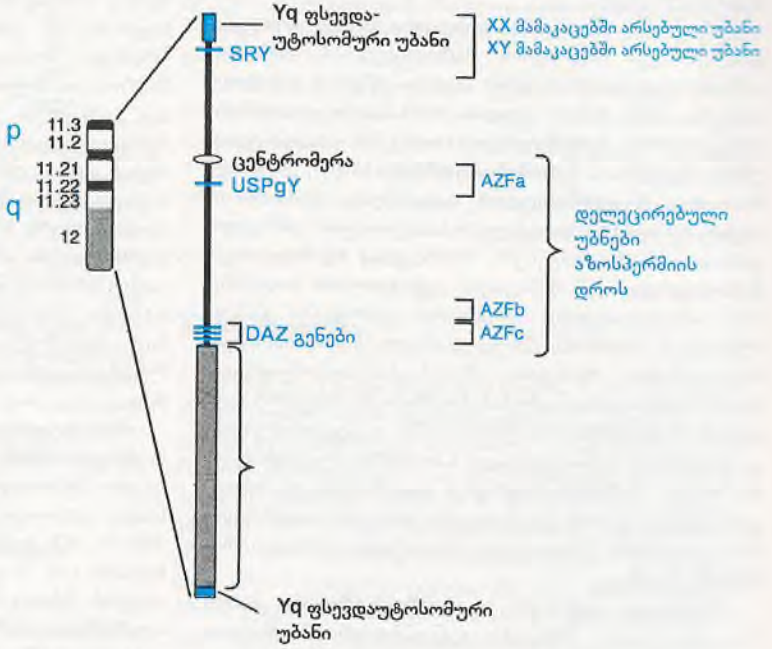
რეპროდუქციული სისტემის ემბრიოლოგია

მე-6-11 სურათზე ნაჩვენებია Y ქრომოსომის გავლენა ქალისა და მამაკაცის რეპროდუქციული სისტემის ემბრიოლოგიურ განვითარებაზე. ორივე სქესის შემთხვევაში განვითარების მე-6 კვირას პირველადი ჩანასახოვანი უჯრედები ექსტრაემბრიონალური უბნებიდან გადაინაცვლებენ სასქესო ორგანოების ჩანასახოვან ქედებზე, სადაც მათ გარს ერტყმის ჩანასახოვანი ჭიმები და წარმოქმნის ორ მარტივ გონადას. ამ პერიოდამდე განვითარებადი გონადა, იქნება ის XX თუ XY, არის ბიპოტენციური და მას ხშირად მოიხსენიებენ როგორც ინდიფერენტულ გონადას.

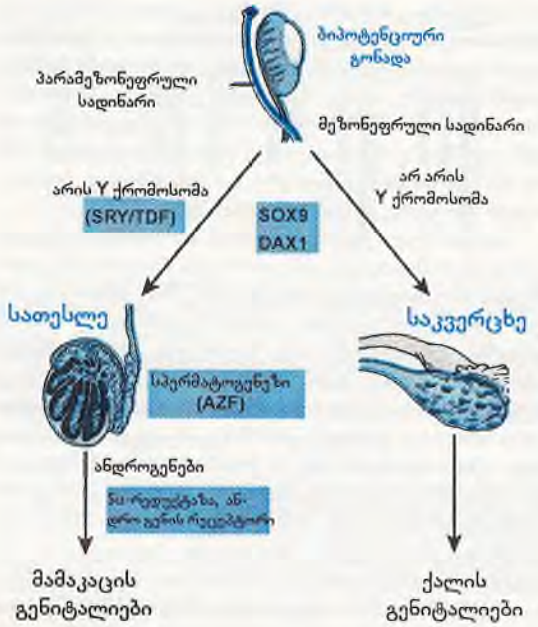
დღევანდელი გადასახედიდან, ამ ინდიფერენტული გონადიდან შეიძლება განვითარდეს როგორც საკვერცხეები, ისე სათესლე ჯირკვლები, რაც დამოკიდებულია სათანადო გენების თანამიმდევრობათა კოორდინირებულ მოქმედებაზე, რომლებიც Y ქრომოსომის არარსებობის პირობებში იწყვეტენ, ჩვეულებრივ, საკვერცხეების განვითარებას, ხოლო მისი თანაობისას – სათესლე ჯირკვლების. საკვერცხეების განვითარება გაგრძელდება, თუ Y ქრომოსომასთან შეჭიდული გენი, რომელიც ცნობილია სათესლე ჯირკვლის განმსაზღვრელი ფაქტორის სახელწოდებით (TDF), არ ამოქმედდება როგორც ჩამრთველი მექანიზმი და არ გადართავს განვითარებას მამრობით "რელსებზე".

Y ქრომოსომის არსებობის პირობებში (შესაბამისად, TDF გენის თანაობისას) ტვინოვანი ქსოვილი წარმოქმნის ტიპურ სათესლე ჯირკვლებს სათესლე მილაკებითა და ლეიდიგის უჯრედებით, რომლებიც პლაცენტის ქორიონული გონადოტროპინის სტიმულაციის პასუხად გამოყოფს ანდროგენს (იხ. სურ. 6-11). სპერმატოგონიები, რომლებიც წარმოშობილია პრიმორდიალური სასქესო უჯრედების მიტოზური დაყოფის გზით, ამოფენს რა სათესლე მილაკების კედლებს, თანაარსებობს სერტოლის უჯრედებთან.

თუკი არ არის Y ქრომოსომა, გონადა იწყებს დიფერენციაციას და ვითარდება საკვერცხე; ეს პროცესი იწყება უკვე ორსულობის მე-8 კვირას და გრძელდება რამდენიმე კვირის განმავლობაში. ამ პერიოდში ვითარდება ქერქი, ტვინოვანი შრე განიცდის



სურ. 6-10 • Y ქრომოსომის როლი სქესის დეტერმინაციაში და სქესობრივი დიფერენციაციის დარღვევებში. ნაჩვენებია სქესის დეტერმინაციაში, სქესის რევერსიაში და სპერმატოგენეზის დარღვევებში მონაწილე ინდივიდუალური გენები და გენური უბნები.



სურ. 6-11 ▪ ქალისა და მამაკაცის გონადების განვითარებისა და სქესობრივი დიფერენციაციის სქემა. ღურჯ კვადრატებში ნაჩვენებია განვითარების ძირითად ეტაპებში ან გენეტიკურ დარღვევებში მონაწილე ინდივიდუალური გენები. განსჯისათვის იხილეთ ტექსტი.

რეგრესიას და ფოლიკულაში განვითარებას იწყებენ ოოგონიები (იხ. სურ. 6-11). მესამე თვიდან დაწყებული, ოოგონიები შედიან I მეიოზის ფაზაში, თუმცა (როგორც ეს მე-2 თავში იყო აღწერილი) ეს პროცესი წყდება დიქტიონემაში, სანამ წლების შემდეგ არ მოხდება ოვულაცია.

პრიმორდიალური ჩანასახოვანი უჯრედების გენიტალიებისკენ მიგრაციის პარალელურად, სასქესო ორგანოების ჩანასახოვანი ქედები იწყებენ გასქელებას, რაც იმის მანიშნებელია, რომ მათში ყალიბდება გენიტალური – **მეზონეფრული** (აღრე მას ვოლფისეულს უწოდებდნენ) და **პარამეზონეფრული** (აღრე ცნობილი როგორც მიულერისეული) სადინრები. მამრობითი სქესის ჩანასახის სათესლეების ლეიდიგის უჯრედები გამოყოფენ ანდროგენებს, რომლებიც სტიმულირებს მეზონეფრულიდან მამაკაცის გენიტალური სადინრების ჩამოყალიბებას. სერტოლის უჯრედები გამოიმუშავებენ ჰორმონს (მიულერისეულ მაინჰიბირებელ ნივთიერებას), რომელიც იწვევს პარამეზონეფრული სადინრების განვითარების სუპრესიას. მდედრობითი სქესის ჩანასახში (ან ემბრიონში განუვითარებელი გონადებით) მეზონეფრული სადინარი რეგრესირდება, ხოლო პარამეზონეფრული სადინრებიდან შემდეგ ყალიბდება ქალის მილაკოვანი სისტემა. სადინრების ჩამოყალიბება საბოლოოდ მთავრდება ორსულობის მესამე თვეში.

ჩანასახის აღრეულ სტადიაზე გარეგანი სასქესო ორგანოები შედგება გენიტალიური ბორცვისაგან, წყვილი შეშუპებული ლაბიოსკროტუმის (ბაგე-სათესლე პარკის) და წყვილი ურეთრის ნაოჭისაგან. ანდროგენის გავლენით ამ არადიფერენცირებული მდგომარეობიდან განვითარებას იწყებს მამაკაცის გარეგანი სასქესო ორგანოები. სათესლეების არარსებობის პირობებში, დამოუკიდებლად იმისა, არის თუ არა საკვერცხეები, ყალიბდება ქალის გარეთა სასქესო ორგანოები.

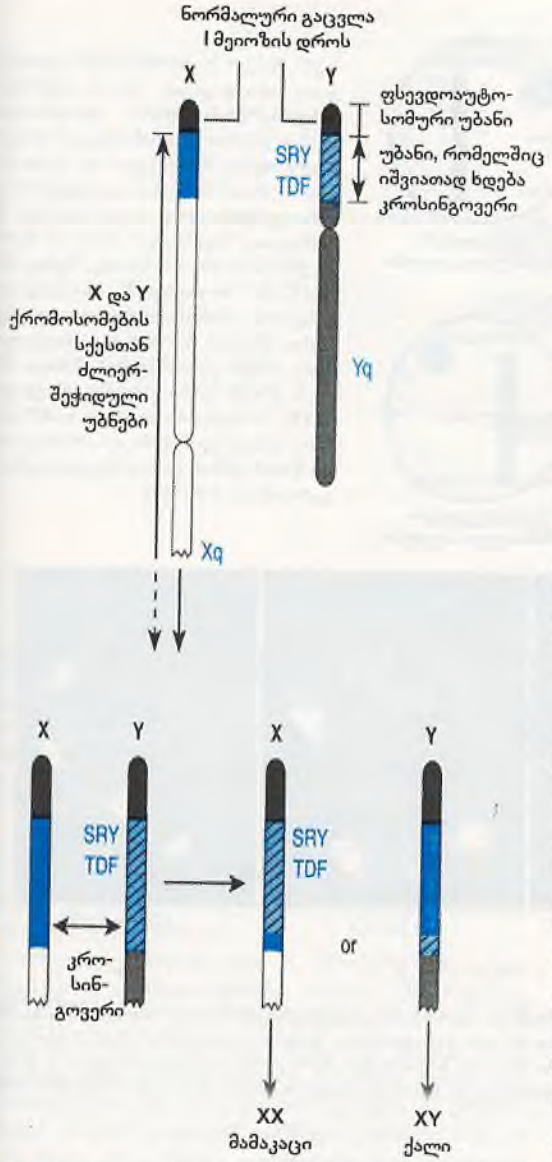
სათესლე ჯირკვლის განმსაზღვრელი გენი, SRY

აღრეული ციტოგენეტიკური კვლევებით დადგინდა, რომ Y ქრომოსომას აქვს სათესლე ჯირკვლის განმსაზღვრელი ფაქტორის ფუნქცია. მომდევნო სამი ათწლეულის განმავლობაში Yp ქრომოსომაში სათესლე ჯირკვლის განმსაზღვრელი რეგიონის ზუსტი კარტირებისათვის იყენებდნენ სქესშეცვლილ ინდივიდებში Y ქრომოსომის ფსევდოაუტოსომური და სქესსპეციფიკური რეგიონის სხვადასხვა დელეციას (შემთხვევა 36).

I მეიოზის დროს X და Y ქრომოსომები ერთმანეთს უცვლიან Xp/Yp ფსევდოაუტოსომურ რეგიონებს, იშვიათ შემთხვევაში კი ეს უბანი არ მონაწილეობს გენეტიკურ რეკომბინაციაში (სურ. 6-12), რაც იწვევს ორ ძალზე იშვიათ, მაგრამ კვლევის თვალსაზრისით მეტად ინფორმაციულ ანომალიას: **XX მამაკაცი** და **XY ქალი**. სქესის შეცვლის თითოეული ასეთი დარღვევა გვხვდება 20 000 ახალშობილიდან ერთ შემთხვევაში. XX მამაკაცების ფენოტიპური სქესი მამრობითია, მაგრამ მათ აქვთ 46,XX კარიოტიპი, ხოლო Y ქრომოსომის მოგიერთი თანამიმდევრობა X ქრომოსომის მოკლე მხარზეა ტრანსლოცირებული. XY ქალებს ფენოტიპური სქესი მდედრობითია, 46,XY კარიოტიპით, ხოლო მათ Y ქრომოსომას დაკარგული აქვს სათესლე ჯირკვლის განმსაზღვრელი უბანი.

SRY გენი (Y ქრომოსომის სქესის განმსაზღვრელი უბანი) ფსევდოაუტოსომურ რეგიონს ესაზღვრება. აღნიშნული გენი გვხდება ბევრ 46,XX კარიოტიპის მქონე მამაკაცში და დელეცირებულია ან მუტანტურია ბევრ 46, XY კარიოტიპის მქონე ქალში, რაც კიდევ ერთხელ ადასტურებს *SRY* გენის მნიშვნელობას მამრობითი სქესის ჩამოყალიბებაში. *SRY* გენი სათესლე ჯირკვლის უჯრედებში ექსპრესირებს ხანმოკლე პერიოდის განმავლობაში მათი აღრეული განვითარების დროს, უშუალოდ სათესლე ჯირკვლების დიფერენციაციის დაწყებამდე. *SRY* გენი კოდირებს დნმ-თან ქიმიური ბმით დაკავშირებულ ცილას, რომელიც წარმოადგენს ტრანსკრიფციის ფაქტორს, მაგრამ ჯერ კიდევ არ არის გამოვლენილი მისი მარეგულირებელი სპეციფიკური გენები. ამრიგად, *SRY* გენი Y ქრომოსომაში არსებული *TDF* გენის ექვივალენტურია ყველა შესაძლო გენეტიკური თუ განვითარების კრიტერიუმით.

მიუხედავად ამისა *SRY* გენის არსებობა-არარსებობა ვერ ხსნის ანომალიური სქესის დეტერმინაციის ყველა შემთხვევას. *SRY* გენი არ გვხდება XX დადგენილი კარიოტიპის მქონე მამაკაცების დაახლოებით 10%-ში, XX ჭეშმარიტი ჰერმაფროდიტების უმრავლესობაში (იხ. მოგვიანებით) და გაურკვეველი გენიტალიების მქონე XX მამაკაცებში. *SRY* გენის მუტაცია აღინიშნება 46,XY ქალების მხოლოდ 15%-ში. სქესის განსაზღვრაში მონაწილე სხვა გენები განხილული იქნება მომდევნო ქვეთავებში.



სურ. 6-12 ▪ X- და Y-შეჭიდულ თანამიმდევრობებს შორის არასწორი გაცვლით განპირობებული XX მამაკაცისა და XY ქალის ფენოტიპების ეტიოლოგიური ფაქტორები. ნორმაში, მამაკაცის მეიოზის დროს, X და Y ქრომოსომები წარმოქმნიან Xp/Yp ფსევდოაუტოსომურ სეგმენტს. თუ რეკომბინაცია მოხდება ფსევდოაუტოსომური სეგმენტის ქვეშ, X და Y ქრომოსომების სპეციფიკურ უბნებში, მაშინ პირობითი სქესის ჩამოყალიბებაზე პასუხისმგებელი უბნები (მათ შორის SRY გენი) გადაინაცვლებს Y-დან X ქრომოსომაზე. ასეთი X ქრომოსომის შემცველი სპერმატოზოიდით განაყოფიერების შედეგად წარმოიშობა XX მამაკაცს. ამის საპირისპიროდ, კვერცხუჯრედის ისეთი სპერმატოზოიდით განაყოფიერების შედეგად, რომლის Y ქრომოსომას დაკარგული აქვს *SRY* გენი, წარმოიშობა XY ქალი.

სპერმატოგენეზში მონაწილე Y-შეჭიდული გენები

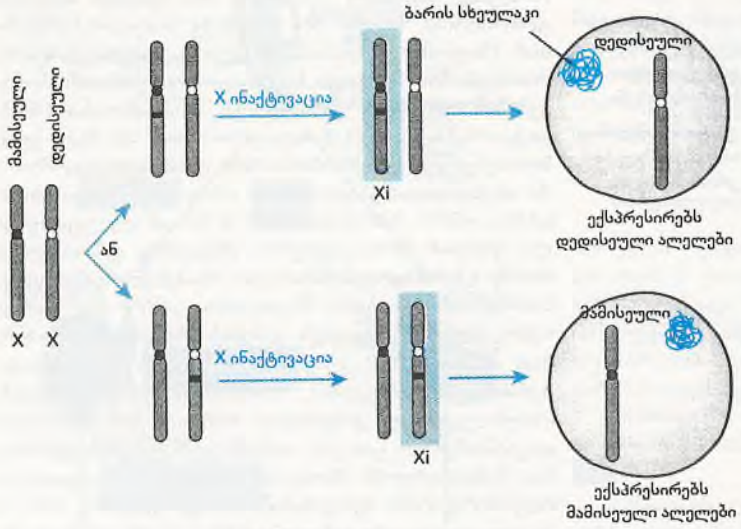
Y ქრომოსომის გრძელი მხრის ინტერსტიციალური დელეციების შემთხვევათა არანაკლებ 10% დაკავშირებულია აზოოსპერმიასთან (მდგომარეობასთან, როდესაც სათესლე სრულიად არ შეიცავს სპერმატოზოიდებს), ხოლო 6% – მძიმე ოლიგოსპერმიასთან (მდგომარეობასთან, როდესაც სათესლე მცირე რაოდენობით შეიცავს სპერმატოზოიდებს). ამ მონაცემების მიხედვით ვარაუდობენ, რომ აზოოსპერმიის ფაქტორებად (*AZF*) წოდებული ერთი ან მეტი გენი მოთავსებულია Y ქრომოსომაში და მის გრძელ მხარში იდენტიფიცირებულია სამი არაგადამფარავი უბანი (*AZF*a, *AZF*b, *AZF*c) (იხ. სურ. 6-10). ამ დელეცირებული უბნების მოლეკულურმა ანალიზმა გამოავლინა მათში სპერმატოგენეზისათვის მნიშვნელოვანი გენების სერიის არსებობა. მაგალითად, *AZF*c დელეცირებული რეგიონი შეიცავს გენების რამდენიმე ოჯახს, მათ შორის *DAZ* გენებს (დელეცირებულს *აზოოს*პერმიის შემთხვევაში), რომლებიც ექსპრესირებენ სათესლეებში და კოდირებენ რნმ-თან ქიმიური ბმით დაკავშირებულ ცილებს. აღნიშნული გენების ექსპრესია მიმდინარეობს მხოლოდ სათესლის პრემეიოზურ მდგომარეობაში მყოფ ჩანასახის უჯრედებში. *AZF*c-ს de novo დელეციები გვხვდება 4000-დან ერთ მამაკაცში და განპირობებულია გრძელი განმეორებადი თანამიმდევრობების რეკომბინაციით (იხ. ცხრილი 6-1). *AZF*a და *AZF*b დელეციები შედარებით იშვიათია და ისინიც დაკავშირებულია რეკომბინაციის პროცესებთან.

ბოლომდე არ არის გარკვეული *AZF გენის* მუტაციების, დელეციებისა და გარკვეულ თანამიმდევრობათა ვარიანტების მაღალი სიხშირე მამაკაცთა საერთო პოპულაციაში და მათი როლი სპერმატოგენეზის დარღვევებში. ზოგადად, ჯანმრთელი მამაკაცების დაახლოებით 2% უნაყოფოა, რადგან მათ აქვთ სპერმატოზოიდების პროდუცირების სერიოზული დეფექტები, რაც გამოწვეულია, ნაწილობრივ მაინც, ახალწარმოშობილი მუტაციებით, მათ შორის დელეციებით. მამასადამე, თუ მამაკაცს აქვს იდიოპათიური უნაყოფობა, რეკომენდებულია მისი კარიოტიპირება, Y-ქრომოსომის მოლეკულური გამოკვლევა და გენეტიკური კონსულტაცია; მხოლოდ ამის შემდეგ შეიძლება გაეწიოს უშვილო წყვილს დახმარება რეპროდუქციული უნარის აღდგენაში.

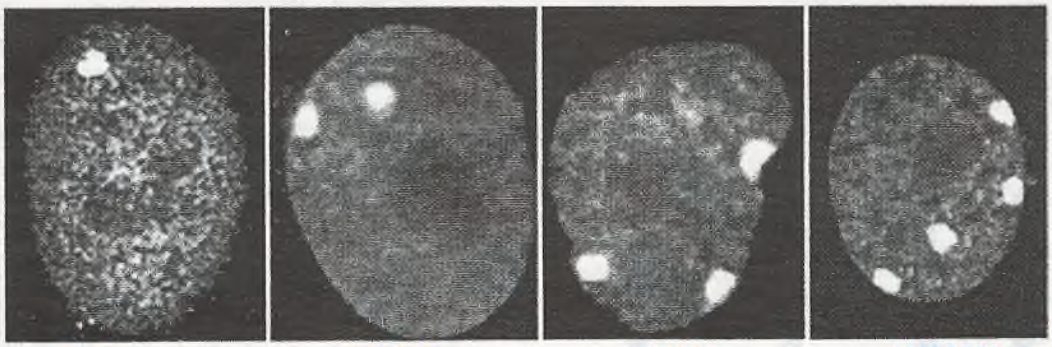
მამაკაცის უნაყოფობის ყველა შემთხვევა ქრომოსომული დელეციებით არ არის გამოწვეული. მაგალითად, ნანახი იქნა de novo წერტილოვანი მუტაცია Y-შეჭიდულ გენში, *USP9Y*-ში, რომლის ფუნქცია არ არის შესწავლილი, მაგრამ ცნობილია მისი განსაკუთრებული მნიშვნელობა ნორმალური სპერმატოგენეზისათვის (იხ. სურ. 6-10).

X ქრომოსომა

როგორც უკვე აღვნიშნეთ მე-5 თავში, X ქრომოსომის ანეუპლოიდია არის ყველაზე გავრცელებული ციტოგენეტიკური დარღვევა. ადამიანის კარიოტიპის შედარებითი ტოლერანტობა X ქრომოსომის ანომალიის მიმართ შეიძლება აიხსნას **X ქრომოსომის ინაქტივაციით,** პროცესით, რომლის დროსაც ქალის ერთერთ X ქრომოსომაში არსებული გენები "გაჩუმებული" არიან ეპიგენეტიკურად და ვერ ქმნიან გენურ პროდუქტებს. X ინაქტივაციისა და მისი შედეგების კავშირი X-შეჭიდულ დაავადებებთან აღწერილია მე-7 თავში. ჩვენ აქ მხოლოდ X-ინაქტივაციის ქრომოსომულ და მოლეკულურ მექანიზმებს განვიხილავთ.



სურ. 6-13 ▪ X ქრომოსომის შემთხვევითი ინაქტივაცია ქალის ადრეული განვითარების დროს. მდედრობითი სქესის ემბრიონის ჩასახვიდან ძალიან მალე ხდება მამისეული და დედისეული X ქრომოსომების გააქტივება. ემბრიოგენეზის პირველივე კვირაში შემთხვევით "შეირჩევა" ერთი ან მეორე X ქრომოსომა, რომელიც შემდგომში Xq13.2-ში მდებარე X ინაქტივაციის ცენტრის მონაწილეობით გაივლის გარდაქმნების სერიას და ინაქტივირდება (შავი კვადრატები). შემდგომში, ეს X ქრომოსომა გახდება ინაქტიური X (Xi, ნაჩვენებია ლურჯი დაჩრდილვით) ამავე უჯრედში და პროგენიაში და წარმოქმნის ბარის სხეულაკებს ინტერფაზულ ბირთვში.



	46,XX	47,XXX	48,XXXX	49,XXXXX
No. Xi:	1	2	3	4

სურ. 6-14 ▪ მაკროH2A ჰისტონის ვარიანტის დეტექცია ინტერფაზულ ბირთვებში, რომლებიც გამოყოფილია 46,XX, 47,XXX, 48,XXXX და 49,XXXXX კარიოტიპების მატარებელი ქალებიდან. ღია მანათობელი უბნები მიუთითებენ მაკრო-H2A-ს არსებობაზე, რომელიც დაკავშირებულია არააქტიურ X ქრომოსომასთან; სურათიდან ჩანს, რომ ინაქტივირებული X ქრომოსომების (Xi) რაოდენობა ყოველთვის ერთით ნაკლებია ნორმალური X ქრომოსომების საერთო რაოდენობაზე. (Courtesy of Brian Chadwick, Duke University Medical Center.)

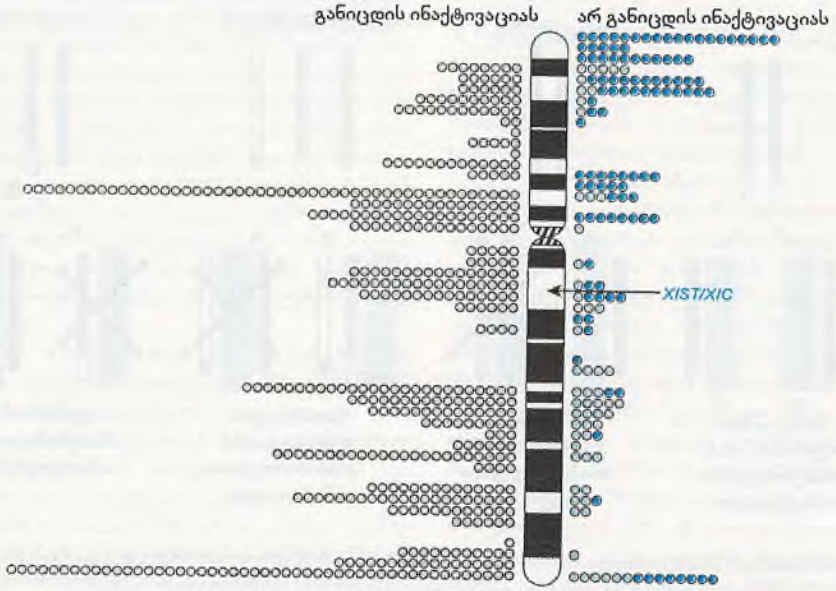
X ქრომოსომის ინაქტივაცია

ამ საკითხს დეტალურად მე-5 თავში განვიხილავთ, აქ კი მხოლოდ შევნიშნავთ, რომ X-ინაქტივაციის თეორიის მიხედვით, ნორმალური ქალების (მაგრამ არა – ნორმალური მამაკაცების) სომატურ უჯრედებში, ადრეული განვითარების ეტაპზე ხდება ერთი X ქრომოსომის ინაქტივაცია, რათა გათანაბრდეს X შეჭიდული გენების ექსპრესია ორივე სქესში. ნორმალური ქალის უჯრედებში შემთხვევითია არჩევანი, თუ რომელმა X ქრომოსომამ უნდა განიცადოს ინაქტივაცია, და ინაქტივირებული მდგომარეობა შენარჩუნდება ამ უჯრედის ყველა კლონურ ხაზში. მაშასადამე, ქალები X-შეჭიდული გენის ექსპრესიის მხრივ მოზაიკური არიან; ზოგიერთ უჯრედში ექსპრესირებს მამისეული X ქრომოსომის ალელები და არა დედისეული X-სა, მაშინ როდესაც სხვა უჯრედებში აღინიშნება შებრუნებული სურათი (სურ. 6-13). გენების ექსპრესიის ეს მექანიზმი X-შეჭიდული გენების უმეტესობას განასხვავებს იმპრინტული გენებისაგან (რომლებშიც მხოლოდ ერთი ალელი ექსპრესირებს, ხოლო რომე-

ცხრილი 6-2

X ინაქტივაციის ქრომოსომული მახასიათებლები

- X-შეჭიდული უმეტესი გენების ინაქტივაცია არააქტიურ X ქრომოსომაში
- ერთ-ერთი X ქრომოსომის შემთხვევითი შერჩევა ქალის უჯრედებში
- არააქტიური X ქრომოსომა:
  ჰეტეროქრომატინული (ბარის სხეულაკი)
  გვიან S ფაზაში რეპლიცირებადი
  XIST რნმ-ს ექსპრესირებს
  დაკავშირებულია მაკროH2A ჰისტონის მოდიფიკაციასთან ქრომატინში



სურ. 6-15 ▪ X ქრომოსომის გენის ექსპრესიის მონახაზი. ყოველი სიმბოლო აღნიშნავს X-შეჭიდული გენის X-ინაქტივაციით განპირობებულ მდგომარეობას. არააქტიური X ქრომოსომის გენები, რომლებიც არ ექსპრესირდება (ექვემდებარება ინაქტივაციას), გამოსახულია მარცხნივ. არააქტიური X ქრომოსომის გენები, რომლებიც ექსპრესირდება (რომლებიც "გაექცნენ" ინაქტივაციას), გამოსახულია მარჯვნივ. ღია ლუჯი ფერით აღნიშნულია გენები, რომლებიც გაექცნენ ინაქტივაციას ფენოტიპურად ქალების მხოლოდ მცირე ნაწილში. Xq13.2-ში მითითებულია *XIST* გენის და X ინაქტივაციის ცენტრის (XIC) ლოკალიზაცია. (Data based on Carrel L, Willard HF: X inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. Nature 434:400-404, 2005.)

ალელი – არაშემთხვევითია და დამოკიდებულია მამისეულ ან დედისეულ წარმომავლობაზე) და აუტოსომური გენების უმრავლესობისაგან, რომელთა ორივე ალელი ექსპრესირებს.

პირველად არააქტიური X ქრომოსომის ციტოგენეტიკური იდენტიფიცირება მოხდა ინტერფაზულ უჯრედებში დიდი ჰეტეროქრომატინული მასის (ე.წ. ბარის სხეულის) აღმოჩენით. არსებობს მთელი რიგი ციტოგენეტიკური მახასიათებლები, რომლის მეშვეობით შესაძლებელია აქტიური და არააქტიური X ქრომოსომების ერთმანეთისაგან გარჩევა (ცხრილი 6-2). ეს მონაცემები, ერთი მხრივ, გვეხმარება X-ინაქტივაციის საგიჟი მექანიზმების გაგებაში და, მეორე მხრივ, წარმატებით გამოიყენება სადიაგნოსტიკოდ კლინიკურ პრაქტიკაში არააქტიური X ქრომოსომის იდენტიფიკაციისათვის (სურ. 6-14).

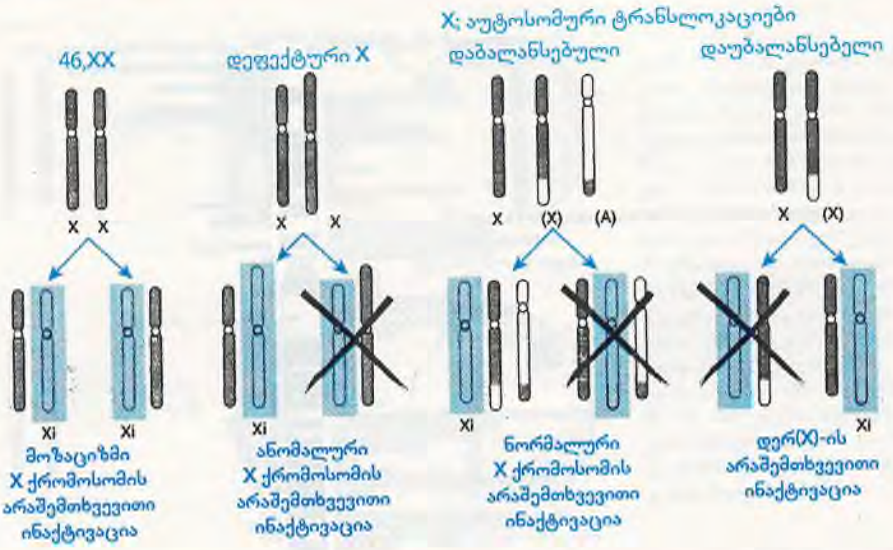
ინაქტივირებული X ქრომოსომის მრავალი გენის ქრომოტორული უბანი ძლიერ მოდიფიცირებულია ციტოზინზე მეთილის ჯგუფის დამატებით (იხ. სურ. 2-2) რასაც ფერმენტი დნმ-მეთილტრანსფერაზა ანხორციელებს. როგორც უკვე აღვნიშნეთ მე-5 თავში გენომურ ანტრინტინგთან დაკავშირებით, ასეთი **დნმ-ის მეთილირება** შეზღუდულია, მოიცავს მხოლოდ CpG დინუკლეოტიდებს (იხ. თავი 2) და ხელს უწყობს ქრომატინის გადაყვანას არააქტიურ მდგომარეობაში. სხვა დამატებითი განსხვავებები აქტიურ და არააქტიურ X ქრომოსომებს შორის შეეხება ჰისტონურ კოდს, რომელიც, როგორც ჩანს, არსებით როლს ასრულებს X ქრომოსომის ინაქტივაციის მექანიზმში. მაგალითად, არააქტიური X-ქრომატინი მდიდარია მაკრო-H2A ჰისტონური ვარიანტებით, რაც ქალის უჯრედებში ამ ორი X ქრომოსომის ურთიერთგანსხვავებას უდევს საფუძვლად (იხ. სურ. 6-14).

დამატებითი X ქრომოსომის შემცველ ავადმყოფებში ყველა ზედმეტი X ქრომოსომა ინაქტივირდება (იხ. სურ. 6-14 და ჩარჩოში მოცემული ტექსტი). ამრიგად, როგორც მამაკაცებში, ისე ქალებში ყველა დიპლოიდური სომატური უჯრედი შეიცავს ერთ აქტიურ X ქრომოსომას, X და Y ქრომოსომების საერთო რაოდენობრივი შემცველობის მიუხედავად.

X ქრომოსომის ინაქტივაცია ქრომოსომული ფენომენია, მაგრამ, როგორც ირკვევა, ამ ქრომოსომის ყველა გენი არ ინაქტივირდება (სურ. 6-15). თითქმის ყველა X-შეჭიდული გენის ექსპრესიის ანალიზმა ცხადყო, რომ გენების, სულ მცირე, 15% არ განიცდის ინაქტივაციას და ექსპრესირებს როგორც აქტიურ, ისე ინაქტივირებულ X ქრომოსომაში. გარდა ამისა, გენების 10% ავლენს ვარიაბელურ X ინაქტივაციას; ე.ი. ზოგიერთ ქალში ისინი "გაექცევიან" ინაქტივაციას, სხვებში – ინაქტივირდებიან. საყურადღებოა, რომ X

••• სასქესო ქრომოსომები და X ინაქტივაცია

სქესის ფენოტიპი	კარიოტიპი	აქტიური X ქრომოსომის რაოდენობა	არააქტიური X ქრომოსომის რაოდენობა
მამრობითი	46,XY; 47,XYY	1	0
	47,XXY; 48,XXYY	1	1
	48,XXXY; 49,XXXYY	1	2
	49,XXXXY	1	3
მდედრობითი	45,X	1	0
	46,XX	1	1
	47,XXX	1	2
	48,XXXX	1	3
	49,XXXXX	1	4



სურ. 6-16 ▪ X ქრომოსომის არაშემთხვევითი ინაქტივაცია ანომალიურ X-ქრომოსომასა და ავტოსომური ტრანსლოკაციის კარიოტიპებში. ნორმაში ქალის უჯრედები (46,XX) განიცდიან შემთხვევით X-ინაქტივაციას, მიიღება ორი ტიპის უჯრედების პოპულაციის მოზაიკური ვარიანტი, სადაც არააქტიურია მამის ან დედის X ქრომოსომა (Xi მონიშნულია ლურჯი ფონით). X ქრომოსომის სტრუქტურული ანომალიის (ახალX) ან X;აუტოსომური ტრანსლოკაციის მატარებელი ინდივიდების უჯრედები ბალანსირებულ და არაბალანსირებულ მდგომარეობაში განიცდიან არაშემთხვევით ინაქტივაციას და ყველა ეს უჯრედი ერთ და იმავე ინაქტივირებულ X ქრომოსომას შეიცავს. უჯრედების სხვა პოპულაციები არის სიცოცხლისუუნარო ან გენეტიკური დისბალანსის გამო არ ვითარდება და, შესაბამისად, ისინი არ არის მონიშნული. შემდგომი განსჯისათვის იხილეთ ტექსტი.

ქრომოსომაში ამ გენების განლაგებას სრულიადაც არ აქვს შემთხვევითი ხასიათი; Xp-ის დისტალურ ნაწილში ლოკალიზებული გენები (მათი რიცხვი 50%-ს აღწევს) ნაკლებად ექვემდებარება ინაქტივაციას Xq-ზე განთავსებული სხვა გენებისაგან განსხვავებით, რომელთა შემცველობა მხოლოდ რამდენიმე პროცენტია (იხ. სურ. 6-15). ამ აღმოჩენას განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს გენეტიკური კონსულტაციისთვის X ქრომოსომის ნაწილობრივი ანეუპლოიდიის ფენომენის ასახსნელად, რადგან Xp-ზე არსებული გენების დისბალანსს შეტი კლინიკური დატვირთვა აქვს ვიდრე Xq-ს დისბალანსს.

X ინაქტივაციის ცენტრი და *XIST* გენი. X ქრომოსომის ინაქტივაციის სტრუქტურული ანომალიის შესწავლისას აღმოჩნდა, რომ X-ინაქტივაციის ცენტრი მდებარეობს Xq-ს პროქსიმალურ ნაწილში, Xq13 ბენდში (იხ. სურ. 6-13 და 6-15). X-ინაქტივაციის ცენტრი შეიცავს უჩვეულო გენს, *XIST*-ს, რომელიც, როგორც აღმოჩნდა, წარმოადგენს X-ინაქტივაციის ძირითად მარეგულირებელ ლოკუსს. როგორც ირკვევა, *XIST*-ს, არანაქტიური X(*Xi*)-სპეციფიკური ტრანსკრიფტების შესაბამის აკრონიმს, აქვს კიდევ ერთი ახალი, აქამდე უცნობი თვისება – იგი ექსპრესირდება მხოლოდ არააქტიურ X ქრომოსომაში არსებული ალელით. *XIST* გენი, ტრანსკრიფციის თვალსაზრისით "გაჩუმებულია" მამაკაცისა და ქალის უჯრედების აქტიურ X ქრომოსომებში; თუმცა ბოლომდე არ არის გარკვეული *XIST* გენის მოქმედების ხასიათი, X ქრომოსომის ინაქტივაცია წარმოუდგენელია ამ გენის გარეშე. *XIST*, როგორც გენის პროდუქტი არის არამაკოდირებელი რნმ, რომელიც ბირთვში რჩება და მჭიდრო კავშირშია ინაქტიურ X-თან და ბარის სხეულთან.

X ქრომოსომის არაშემთხვევითი ინაქტივაცია. როგორც ეს მე-6-13, სურათიდან ჩანს, ნორმაში ქალის სომატურ უჯრედებში X ქრომოსომის ინაქტივაციას შემთხვევითი ხასიათი აქვს და იწვევს მოზაიციზმს – წარმოშობს უჯრედების ორ პოპულაციას, რომლებშიც სხვადასხვა X ქრომოსომათა ალელები ექსპრესირებენ; მაგრამ არსებობს გამონაკლისებიც, როდესაც კარიოტიპი შეიცავს სტრუქტურულად ანომალიურ X ქრომოსომას. მაგალითად, X ქრომოსომის არაბალანსირებული სტრუქტურული ცვლილების (მათ შორის დელეციების, დუბლიკაციების და იზოქრომოსომების) მატარებელ თითქმის ყველა ავადმყოფში, სტრუქტურულად დარღვეულია ყოველთვის ინაქტივირებული X ქრომოსომა, რაც, სავარაუდოდ, უნდა ასახავდეს გენეტიკურად არაბალანსირებული ისეთი უჯრედების საწინააღმდეგოდ მიმართულ მეორეულ გადარჩევას, რომლებსაც შეეძლოთ გამოეწვიათ სერიოზული კლინიკური ანომალიები (სურ. 6-16). იმის გამო, რომ უპირატესად ხდება მუტაციათა შემცველი X ქრომოსომების ინაქტივაცია, ამ ქრომოსომის ასეთ ანომალიებს ნაკლები ზეგავლენა აქვს ფენოტიპზე, ვიდრე აუტოსომებში წარმოშობილ მსგავს დარღვევებს, და შესაბამისად, ისინი უფრო "შენარჩუნდება" ორგანიზმში.

არაშემთხვევითი ინაქტივაცია ნანახია აგრეთვე X;აუტოსომების ტრანსლოკაციების შემთხვევაშიც (იხ. სურ. 6-16). თუ ასეთი ტრანსლოკაცია ბალანსირებულია, მაშინ უპირატესად ინაქტივირდება ნორმალური X ქრომოსომა და ორივე ტრანსლოცირებული ქრომოსომის ნაწილები აქტიური დარჩება, რაც, სავარაუდოდ, ასახავს გადარჩევას, მიმართულს ისეთი უჯრედების წინააღმდეგ, სადაც ინაქტივირებულია აუტოსომური გენები. ბალანსირებული მატარებლის არაბალანსირებულ შთამომავლებში გვხვდება მხოლოდ

ტრანსლოკაციის მატარებლები, რომლებიც შეიცავენ X ინაქტივაციის ცენტრს და ქრომოსომა მუდმივად ინაქტივირებულია, ხოლო ნორმალური X ქრომოსომა – ყოველთვის აქტივირებული. ინაქტივაციის ასეთი არაშემთხვევითი ხასიათი განაპირობებს გარკვეული ქრომოსომული დეფექტის კლინიკური შედეგების მინიმუმამდე დაყვანას და, ზოგჯერ, ელიმინაციასაც. რადგან X ინაქტივაციას თითქმის ყოველთვის აქვს კლინიკური გამოვლინება, X;აუტოსომური ტრანსლოკაციის ნებისმიერ შემთხვევაში რეკომენდებულია ინდივიდის X ქრომოსომის ინაქტივაციის ხასიათის განსაზღვრა ციტოგენეტიკური ან მოლეკულური ანალიზის მეთოდებით.

X;აუტოსომის ბალანსირებულ მატარებლებში ზოგჯერ ასეთი შედეგიც ვლინდება. გაწყვეტა ტრანსლოკაციის დროს შესაძლებელია თავისთავად გახდეს მუტაციის მიზეზი, რადგან ის არღვევს X ქრომოსომის ტრანსლოკაციის საიტში ლოკალიზებული გენის მთლიანობას. გარკვეული გენის ერთადერთი ნორმალური ასლი ინაქტივირებულია ყველა უჯრედში (ან უჯრედების უმეტესობაში) ნორმალური X ქრომოსომის არაშემთხვევითი X ინაქტივაციის გამო, რაც შესაძლებელს ხდის ქალებში X-შეჭიდული ნიშნის ექსპრესიას. ასეთი მდგომარეობა ნორმაში გვხვდება მხოლოდ ჰემიზიგოტურ მამაკაცებში (იხ. თავი 7). რამდენიმე X-შეჭიდული გენი იდენტიფიცირებულ იქნა მას შემდეგ, რაც ნახეს ტიპური X-შეჭიდული ფენოტიპი X;აუტოსომის ტრანსლოკაციის მატარებელ ქალში. ამ კვლევების მთავარი კლინიკური გამოსავალი იმაში მდგომარეობს, რომ თუ ავადმყოფი ავლენს X-შეჭიდულ ფენოტიპს, რომელიც ნორმაში მხოლოდ მამაკაცებისთვისაა დამახასიათებელი, სასურველია ჩაგარდეს მაღალმგრძნობიარე ქრომოსომული ანალიზი. ბალანსირებული ტრანსლოკაციის აღმოჩენას შეუძლია ახსნას ნიშნის ფენოტიპური ექსპრესია და განსაზღვროს გენის საეარაუდო ადგილი X ქრომოსომის რუქაზე.

X-შეჭიდული გონებრივი ჩამორჩენილობა

X ქრომოსომას დამატებით ახასიათებს მუტაციების, მიკროდელეციების ან დუბლიკაციების მაღალი სიხშირე, რომლებიც იწვევენ X-შეჭიდულ გონებრივ ჩამორჩენილობას. X-შეჭიდული გონებრივი ჩამორჩენილობის საერთო სიხშირე არის 1 ყოველ 500-1000 ცოცხლადშობილში. ანომალიურ ფენოტიპებს ხშირად თან ერთვის გონებრივი ჩამორჩენილობა და, ერთად აღებული, ეს ნიშნები განსაზღვრავენ X-შეჭიდულ სინდრომს. ოჯახური ფორმების დროს ნანახია ასეთი დაავადებების 50-მე მეტი X-შეჭიდული გენი. არსებობს კიდევ მრავალი სხვა გენი, რომელთა მუტაცია იწვევს სპორადიულ ან არასინდრომულ X-შეჭიდული გონებრივი ჩამორჩენილობის უკიდურესად მძიმე ფორმებს. ფართომასშტაბური კვლევის შედეგების მიხედვით ასეთი გენების რიცხვი გონებრივად ჩამორჩენილ მამაკაცებში 20-40%-ით ჭარბობს ქალების შესაბამის მაჩვენებლებს. პირველადი შეფასებისათვის რეკომენდებულია დეტალური ქრომოსომული ანალიზის ჩატარება, რათა გამოირიცხოს დაავადების რომელიმე ხილული ციტოგენეტიკური დარღვევა, როგორიცაა, მაგალითად, დელეცია.

სასქესო ქრომოსომების ციტოგენეტიკური ანომალიები

აუტოსომური ქრომოსომების მსგავსად, სასქესო ქრომოსომებმაც შესაძლოა განიცადონ რაოდენობრივი ან სტრუქტურული დარღვევები. ცვლილებები შესაძლოა მოხდეს ყველა უჯრედში ან ადგილი ჰქონდეს მოზაიციზმს. უფრო ხშირია სასქესო ქრომოსომების დარღვევები, როგორც ერთეული შემთხვევები გამოხატული წინასწარგანწყობის ფაქტორების გარეშე. გამონაკლისია დედის მომატებული ასაკის გავლენა ნაყოფზე, რომელიც ხელს უწყობს პირველ მეიოზში დარ-

ცხრილი 6-3

სასქესო ქრომოსომების ანომალიების სიხშირე

სქესი	დაავადება	კარიოტიპი	დაახლოებითი სიხშირე
მამრობითი	კლაინფელტერის სინდრომი	47,XXY	1/1000 მამაკაცი
		48, XXXY	1/25000 მამაკაცი
		სხვა (48, XXYY;49,XXXYY; მოზაიკურები)	1/10000 მამაკაცი
	47,XYY სინდრომი	47,XYY	1/1000 მამაკაცი
	X ან Y ქრომოსომების სხვა ანომალიები		1/1500 მამაკაცი
	XX მამაკაცები	46,XX	1/20000 მამაკაცი
			საერთო სიხშირე: 1/400 მამაკაცი
მდედრობითი	ტერნერის სინდრომი	45,X	1/5000 ქალი
		46,X,i(Xq)	1/50000 ქალი
	არამგრძნობიარობა	სხვა (დელეციები, მოზაიკურები)	1/15000 ქალი
		47,XXX	1/1000 ქალი
	X ტრისომია		1/3000 ქალი
	სხვა X ქრომოსომის ანომალიები		
	XY ქალები	46,XY	1/20000 ქალი
	ანდროგენის მიმართ არამგრძნობიარობა	46,XY	1/20000 ქალი
			საერთო სიხშირე: 1/650 ქალი

Data adapted from Table 5-3 and Robinson A, Linden MG, Bender BG: Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities. In Milunsky A (ed): Genetic Disorders of the Fetus, 4th ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1998, pp 249-285.

ცხრილი 6-4

თანამიმდევრული დაკვირვება სასქესო ქრომოსომის ანეუპლოიდიით დაავადებულ ავადმყოფებზე

დაავადება	კარიოტიპი	ფენოტიპი	სქესობრივი განვითარება	გონებრივი შესაძლებლობა	ქცევის პრობლემა
კლაინფელტერის სინდრომი	47,XXY	მაღალი მამა კაცი (იხ. ტექსტი)	არაფერტილური; ჰიპოგონადიზმი	დასწავლის სირთულეები (ზოგიერთ ავადმყოფში)	შეიძლება ჰქონდეთ სუსტი ფსიქოსოციალური ადაპტაცია
XYY სინდრომი	47,XYY	მაღალი მამაკაცი	ნორმალური	ნორმალური	ხშირად
X ტრისომია	47,XXX	ჩვეულებრივ მაღალი ქალი	ჩვეულებრივ ნორმალური	დასწავლის სირთულეები (ზოგიერთ ავადმყოფში)	ხანდახან
ტერნერის სინდრომი	45,X	დაბალი ქალი, გამოკვეთილი ნიშნები (იხ. ტექსტი)	არაფერტილური გონადების ჭიმები	თანავ დაქვეითებული	იშვიათად (იხ. ტექსტი)

Data from Ratcliffe SG, Paul N (eds): Prospective studies on children with sex chromosome aneuploidy. March of Dimes Birth Defects Foundation, Birth Defects Original Article Series, vol 22. New York, Alan R. Liss, 1986; and Rovet J, Netley C, Bailey J, et al: Intelligence and achievement in children with extra X aneuploidy: a longitudinal perspective. Am J Med Genet 60:356-363, 1995.

ღვევების წარმოშობას. მე-5 თავში ჩვენ მოვიყვანეთ მაგალითები, სადაც შედარებული იყო აუტოსომებში მომხდარი ერთმანეთის მსგავსი დარღვევების სიხშირის მაჩვენებლები ცოცხლადშობილებში, პრენატალურად გამოკვლეულ ნაყოფებსა და სპონტანურ აბორტულ მასალაში; ეს მონაცემები სუმირებული სახით მოყვანილია მე-6-3 ცხრილში. არსებობს მთელი რიგი კლინიკური მაჩვენებლები, რომლებიც მიუთითებენ სასქესო ქრომოსომის დარღვევათა გაბრდილ რისკზე და, შესაბამისად, ციტოგენეტიკური და მოლეკულური გამოკვლევების ჩატარების აუცილებლობაზე. ეს განსაკუთრებით სასურველია ისეთ შემთხვევებში, როგორიცაა სქესობრივი მომწიფების დაგვიანებული ასაკი, პირველადი ან მეორეული ამენორეა, უნაყოფობა და გაურკვეველი გენიტალიები.

შედარებით ხშირია X და Y ქრომოსომის ანეუპლოიდია. სასქესო ქრომოსომული ანომალიები ადამიანის გენეტიკურ დარღვევებს შორის ყველაზე უფრო გავრცელებულია. მთლიანობაში, მათი სიხშირე შეადგენს 400-500 მშობიარობიდან ერთს. ფენოტიპები, რომლებიც დაკავშირებულია ასეთ ქრომოსომულ დეფექტთან, ზოგადად ნაკლებად მძიმეა შესაბამის აუტოსომურ დარღვევებთან ასოცირებულ ფენოტიპებთან შედარებით. ამის მიზეზია X- ქრომოსომის ინაქტივაცია და მცირერიცხოვანი გენების შემცველობა Y ქრომოსომაში, რაც მინიმუმამდე ამცირებს სასქესო ქრომოსომების დისბალანსის კლინიკურ შედეგებს. გაცილებით ხშირია სასქესო ტრისომიის ტიპის (XXY, XXX, XYY) ქრომოსომული დეფექტები ცოცხლადშობილებში და ნაყოფებში, მაგრამ სამივე მათგანი იშვიათად გვხვდება სპონტანურ აბორტულ მასალაში. ამის საპირისპიროდ, X ქრომოსომის მონოსომია (ტერნერის სინდრომი) გაცილებით ნაკლები სიხშირით გვხვდება ახალშობილებში, მაგრამ ის არის ყველაზე უფრო გავრცელებული ქრომოსომული ანომალია სპონტანური აბორტების შემთხვევაში (იხ. ცხრილი 5-4).

სასქესო ქრომოსომების სტრუქტურული ანომალიები შედარებით იშვიათია. ამ შემთხვევაში ყველაზე ხშირი დეფექტია X ქრომოსომის გრძელი მხრის იზოქრომოსომები $X_i(Xq)$. ეს ვარიანტი შეიძლება შეგვხვდეს ტერნერის სინდრომის მქონე ინდივიდების 15%-ში. მოზაიციზმი სასქესო ქრომოსომების დარღვევების მიხედვით გაცილებით ხშირია, ვიდრე აუტოსომური დარღვევებით განპირობებული მოზაიციზმი, და ზოგიერთ ავადმყოფში ის დაკავშირებულია შესაბამისი ფენოტიპის შედარებით მსუბუქ გამოვლინებასთან.

სასქესო ქრომოსომების ანეუპლოიდიასთან დაკავშირებული ოთხი კარგად შესწავლილი სინდრომი არის უნაყოფობის ან ანომალიური განვითარების (ან ორივესი ერთად) ხშირი მიზეზი და ამიტომ საჭიროებს დეტალურ განხილვას. ამ ქრომოსომული ანომალიების ეფექტს განვითარებაზე დიდი ხნის განმავლობაში მრავალი მიმართულებით სწავლობდნენ 300 დაავადებულ ინდივიდში, რომელთაგან ზოგიერთს ხანგრძლივად,

სურ. 6-17 ▪ კლაინფელტერის სინდრომით დაავადებული ზრდასრული მამაკაცის 47,XXY ფენოტიპი. ყურადღებას იქცევს გრძელი კიდურები, ვიწრო მხრები და მკერდი, შედარებით მცირე ზომის გენიტალიები. ამ ავადმყოფს არ აღენიშნება გინეკომასტია, იგი გვხვდება მხოლოდ კლაინფელტერის სინდრომით დაავადებულ ზოგიერთ მამაკაცში. (From Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA: Disorders of sex differentiation. In Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS [eds]: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.)

ბ წელზე მეტი ხნის განმავლობაში აკვირდებოდნენ. ამასთან, რომ გამოერიცხათ არტეფაქტული ცდომილება, დაკავშირებული იმ ფაქტორთან, რომ ყველა დარღვევის მატარებელი ინდივიდი, როგორც წესი, არ აკითხავს სამედიცინო ცენტრს, კვლევის ობიექტად შერჩეულ სკრინინგის ან პრენატალური დიაგნოსტიკის შედეგად გამოვლენილი ახალშობილები. ამ ფუნდამენტურ კლინიკური გამოკვლევის ძირითადი დასკვნები შეჯამებულია მე-6-4-ში ცხრილში. სასქესო ქრომოსომების ანეუპლოიდიის მატარებელ ინდივიდებს აქვთ დაქვეითებული ფსიქოლოგიური ადაპტაციის უნარი, განათლების დონე, შრომის ეფექტურობის ხარისხი; ეკონომიურად ძირითადად სხვაზე არიან დამოკიდებული და აქვთ ინტელექტის კოეფიციენტის (IQ) ოდნავ დაბალი მაჩვენებლები. მიუხედავად ამისა, ცხრილში მოცემული თითოეული ჯგუფი აელენს ფართო ვარიაბელობას, რაც ართულებს სპეციფიკური შემთხვევების გენერალიზაციის შესაძლებლობას. ფაქტობრივად, მთლიანობაში იქმნება შთაბეჭდილება, რომ ეს ინდივიდები არიან თითქმის ნორმალური, განსაკუთრებით მრდასრულ ასაკში. ეს პირველ რიგში შეეხება ქრომოსომული ანომალიების მატარებლებს. ანალოგიურად თითქმის ყველა ავადმყოფი სასქესო ქრომოსომის დარღვევებით აელენს მხოლოდ მსუბუქად გამოხატულ გადახრებს, მშობლებს ძალიან უჭირთ გადაწყვეტილების მიღება ორსულობის ტერმინაციასთან დაკავშირებით, როდესაც შეიტყობენ რომ მათი ნაყოფი ამ ტიპის ქრომოსომულ ანომალიას ატარებს.

კლაინფელტერის სინდრომი (47,XXY)

სასქესო ქრომოსომულ დარღვევებზე საუბარს კლაინფელტერის სინდრომის ფენოტიპის განხილვით დაიწყებთ, რომელიც მე-6-17 სურათზეა გამოსახული. ამ სინდრომით დაავადებული პირები არიან ტანმაღალი, გამხდარი, გრძელი ქვედა კიდურებით. მათ აქვთ ნორმალური ფიზიკური გარეგნობა სქესობრივი მოწიფების ასაკამდე, სანამ გამოიკვეთება აშკარა ჰიპოგონადიზმის ნიშნები. სქესობრივი სიმწიფის ასაკი მათში დროულად იწყება, მაგრამ სათესლე ჯირკვლები რჩება მცირე ზომის, ხოლო მეორეული სასქესო ნიშნები განუვითარებელი. ზოგიერთი ავადმყოფისათვის დამახასიათებელია გინეკომასტია, რის გამოც კლაინფელტერის სინდრომის მქონე ინდივიდები ატარებენ მკერდის სიმსივნის განვითარების 20-50-ჯერ მაღალ რისკს 46,XY მამაკაცებთან შედარებით. ეს ინდივიდები თითქმის ყოველთვის უნაყოფონი არიან, რადგან მათში არ ხდება სასქესო უჯრედების განვითარება, რაც აადვილებს კლინიკური დიაგნოზის დასმას პირველი გამოკვლევისთანავე. კლაინფელტერის სინდრომი შედარებით გავრცელებულია ოლიგოსპერმიის (დაახლოებით 3%) ან აზოოსპერმიის (5%-დან 10%-მდე) შემთხვევებში. მრდასრულ ასაკში ანდროგენების მუდმივმა დეფიციტმა შესაძლოა გამოიწვიოს კენთების ტონუსის დაქვეითება, ლიბიდოს დაკარგვა და ძვლებში მინერალების შემცველობის დაქვეითება.

კლაინფელტერის სინდრომის სიხშირე ცოცხალშობილ ვაჟებში 1000-დან, სულ მცირე, 1-ის ტოლია (ყველა ცოცხალშობილში კი – 1:2000). როგორც შემოთ უკვე განვიხილეთ ორი ქრომოსომიდან ერთი ინაქტივირებულია. იმის გამო, რომ ფენოტიპურად ეს დარღვევა შედარებით სუსტად ვლინდება, ბევრი შემთხვევა გამოუვლენელი რჩება.

კლაინფელტერის სინდრომის შემთხვევათა ნახევარი მამისეულ I მეიოზში არსებული დარღვევებით არის გამოწვეული; კერძოდ, ფსევდოავტოსომურ რეგიონში დარღვეულია ნორმალური Xp/Yp რეკომბინაცია. დედის მიზეზით ამ სინდრომის გამოწვევა დაკავშირებულია დარღვევებთან I და II მეიოზში ან პოსტზიგოტურ მიტოზურ შეცდომებთან, რაც იწვევს მოზაიციზმის განვითარებას. დარღვევები I მეიოზში უმეტესად მაშინ ხდება, როცა დედის ასაკი მაღალია.

კლაინფელტერის სინდრომის მქონე ინდივიდთა 15%-ს აქვს მოზაიკური კარიოტიპი. მთლიანობაში, ასეთ მოზაიკურ პირებს ვარიაბელური ფენოტიპი აქვთ; ზოგს შესაძლოა ნორმალურად განვითარებული სათესლე ჯირკვალიც კი ჰქონდეს. ყველაზე ხშირი მოზაიკური კარიოტიპი არის 46,XY/47,XXY. სავარაუდოდ, ის არის XXY ჩანასახიდან ერთი X-ქრომოსომის დაკარგვის შედეგი ადრეული პოსტზიგოტური დაყოფის პროცესში.

კლაინფელტერის სინდრომის კიდევ რამდენიმე 47,XXY-ისაგან განსხვავებული ვარიანტი არსებობს, მათ შორის 48,XXYY; 48,XXXY და 49,XXXXY. როგორც წესი, დამატებითი X ქრომოსომები (მაშინაც კი, როდესაც მათი უმეტესობა ინაქტივირებულია) იწვევს, შესაბამისად, უფრო მძიმე ფენოტიპურ გამოვლინებას, რაც გამოიხატება უფრო გამოკვეთილი დისმორფიზმით, სქესობრივი განვითარების უფრო სერიოზული დეფექტებით და შედარებით მძიმე მენტალური დარღვევებით.

მიუხედავად იმისა, რომ როგორც კლაინფელტერის სინდრომის, ისე სასქესო ქრომოსომების ანეუპლოიდიის სხვა შემთხვევების დროს, აღინიშნება ფენოტიპური ცვალებადობის ფართო სპექტრი, მაინც არსებობს ზოგიერთი სტაბილური ფენოტიპური ნიშნები, რომლებიც განასხვავებს კლაინფელტერის სინდრომის მქონე ინდივიდებს ნორმალური ქრომოსომული ნაკრების მქონე მამაკაცებისაგან. სინდრომის მქონე ავადმყოფებს აქვთ ზეპირმეტყველების და შემეცნების დაბალი უნარი ნორმალურ მამაკაცებთან შედარებით და 47,XXY მქონე მამაკაცების IQ ტესტის ქულები ასევე დაბალია. მათ აქვთ დასწავლასთან დაკავშირებული მრავალი პრობლემა, განსაკუთრებით უჭირთ კითხვა და საჭიროებენ დახმარებას სწავლის პროცესში. ვაჟების უმრავლესობას აქვს ფსიქოსოციალურ ადაპტაციასთან დაკავშირებული პრობლემები, გამოწვეული ხშირად სუსტი ფიზიკური აღნაგობით; გაძნელებული მეტყველება ხშირად ხდება მათი მორცხვობის, თავდაუჯერებლობის და განუვითარებლობის მიზეზი.

47,XYY სინდრომი

47,XYY კარიოტიპის სიხშირე გვხვდება დაახლოებით 1000 ახალშობილი ვაჟიდან 1-ში. 47,XYY ქრომოსომული კონსტიტუცია არ არის დაკავშირებული აშკარად გამოხატულ ანომალიურ ფენოტიპთან და ამ კარიოტიპის მატარებელი მამაკაცები ფიზიკური და ქცევითი თვისებებით არ განირჩევიან ნორმალური 46, XY მამაკაცებისაგან.

XYY კარიოტიპის წარმოშობის მიზეზი უნდა ვეძიოთ ქრომოსომათა გაუთიშველობაში მამისეული II მეიოზის დროს, რის შედეგადაც წარმოიშობა YY ქრომოსომათა შემცველი სპერმატოზოიდი. შედარებით

იშვიათი ვარიანტებია XXYY და XXXYY კარიოტიპები, რომლებსაც ბევრი საერთო ნიშანი აქვთ XYY და კლაინფელტერის სინდრომთან და სავარაუდოდ, ქრომოსომათა გაუთიშველობის შედეგია, რომელიც მამისეულ I და II მეიოზში მოხდა.

ახალშობილთა სკრინინგის პროგრამებით გამოვლენილი XYY კარიოტიპის მამაკაცები (თუ არ ჩავთვლით არტეფაქტულ ცდომილებას) არიან ტანმაღალი და ატარებენ მაღალ რისკს, რომ ექნებათ განათლებასთან და ქცევასთან დაკავშირებული პრობლემები ნორმალურ ვაჟებთან შედარებით; მათ აქვთ ნორმალური ინტელექტი და არა აქვთ დისმორფული ნიშნები. მათი ნაყოფიერება არ არის დარღვეული და 47,XYY მამაკაცები არ ატარებენ რისკს, რომ ეყოლებათ ქრომოსომული ანომალიის მატარებელი შთამომავლები. ასეთ ინდივიდებს არ აქვთ გამართული მეტყველება, უჭირთ კითხვა, აქვთ ხარვეზები მართლწერაში. ზემოჩამოთვლილის გამო დარღვევის მატარებელ ინდივიდთა თითქმის ნახევარს უჭირს დამოუკიდებლად სწავლა და საჭიროებს დახმარებას. მათი IQ შედეგები 10-15 ქულით დაბალია საშუალო მაჩვენებელზე.

მშობლები, რომელთა შვილს პრენატალურად ან პოსტნატალურად დაუდგინდა XYY ქრომოსომული ნაკრები უკიდურესად შეშფოთებული არიან მათი შვილის ქცევის პრობლემებთან დაკავშირებით. უკვე დადგენილია, რომ XYY მამაკაცებს ახასიათებთ ყურადღების დეფიციტი, ჰიპერაქტიურობა და იმპულსურობა; გამოხატული აგრესიულობა ან ფსიქოპათოლოგიური ქცევა არ არის სინდრომისათვის დამახასიათებელი ზოგადი ნიშან-თვისება. ეს განსაკუთრებით ხაზგასასმელია, რადგან 1960-1970-იან წლებში გაჩნდა პუბლიკაციები, სადაც წერდნენ თითქოს ციხეებში და ფსიქიატრიულ კლინიკებში საგრძნობლად იყო მომატებული XYY მამაკაცების წილი საერთო, განსაკუთრებით კი – ტანმაღალ კონტინგენტში. ამჟამად ცნობილია, რომ ეს სტერეოტიპური სურათი არასწორია.

გამომდინარე იქიდან, რომ ძნელია წინდაწინ

სურ. 6-18 • 45,X ტერნერის სინდრომით დაავადებული ქალის ფენოტიპი. **A**, ახალშობილი. ყურადღებას იქცევს ფრთისებრნაოჭიანი კისერი და ხელებისა და ტერფების ლიმფედემა. **B**, 13 წლის ოგონა ტერნერის სინდრომის კლასიკური ნიშნებით: ტანდაბლობით, ფრთისებრნაოჭიანი კისრით, სქესობრივ განვითარებაში ჩამორჩენილობით და ფართო მკერდის ძვლით; ძუძუსთავები დაცილებულია ერთმანეთისგან. (From Moore KL: The Sex Chromatin. Philadelphia, WB Saunders, 1966.)

განსაზღვრო ინდივიდუალურ შემთხვევათა შედეგები, XYY ნაყოფის იდენტიფიკაცია პრენატალურ სადიაგნოსტიკო პროგრამებში ერთ-ერთი შედარებით რთულად გადასაწყვეტი საკითხია გენეტიკური კონსულტაციის გაწევისას.

X-ტრისომია (47,XXX)

X-ტრისომიის სიხშირე არის 1 შემთხვევა ყოველ 1000 ახალშობილ გოგონაზე. X-ტრისომიის მქონე ქალები, საშუალოზე ოდნავ მაღალი არიან და ფენოტიპურად ნორმალურად გამოიყურებიან. ზოგიერთი მათგანის იდენტიფიცირება პირველად ხდება უნაყოფობის სამკურნალო კლინიკებში, მაგრამ შესაძლოა ბევრი მათგანი დიაგნოზის გარეშეც კი დარჩეს. თანამიმდევრულმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ 47,XXX გოგონებში პუბერტატული ასაკი დროულად იწყება და, ჩვეულებრივ, ისინი ნაყოფიერი არიან, თუმცა ატარებენ გარკვეულ რისკს, რომ მათი შვილები იქნებიან ქრომოსომული დარღვევის მატარებლები. IQ ტესტის მაჩვენებელი საშუალოზე ბევრად დაბალია, ხოლო 70%-ს აქვს გარკვეული პრობლემები სწავლასთან დაკავშირებით. თვალშისაცემია მათი ქცევის თავისებურებები, განსაკუთრებით გარდატეხის ასაკში; შედარებით იშვიათად მათ აქვთ გამოხატული მძიმე ფსიქოპათოლოგიური და ანტისოციალური ქცევის ნიშნები.

47,XXX უჯრედებში X ქრომოსომებიდან ორი ინაქტივირებულია. თითქმის ყველა შემთხვევაში დარღვეული კარიოტიპი გამოწვეულია დედისეულ უჯრედებში წარმოქმნილი დარღვევებით მეიოზის (უმეტეს შემთხვევებში I მეიოზის) დროს. გარკვეულ ეფექტს ახდენს დედის მომატებული ასაკი, თუმცა ეს შეეხება მხოლოდ იმ დარღვევებს, რომლებიც I მეიოზის დროს ხდება.

ტეტრასომული X-სინდრომი (48,XXXX) ფიზიკურ და გონებრივ განვითარებაში სერიოზულ ჩამორჩენასთან არის დაკავშირებული. პენტასომური X სინდრომი კი (49,XXXXX), მიუხედავად იმისა, რომ აქ ოთხი X ქრომოსომაა ინაქტივირებული (იხ. სურ. 6-14), გამოიხატება განვითარების მხრივ მძიმე ჩამორჩენაში, რასაც თან ახლავს მრავლობითი ფიზიკური დეფექტები.

ტერნერის სინდრომი (45,X და მისი სახესხვაობები)

სასქესო ქრომოსომის ანეუპლოიდიების მატარებელი სხვა ინდივიდებისაგან განსხვავებით, ხშირ შემთხვევაში ტერნერის სინდრომის მქონე ქალების ამოცნობა შეიძლება დაბადებისთანავე ან პუბერტატულ ასაკამდე დამახასიათებელი თავისებური ნიშნების გამო (სურ. 6-18). ტერნერის სინდრომი გაცილებით იშვიათად გვხვდება, ვიდრე სასქესო ქრომოსომათა ანეუპლოიდიის სხვა ფორმები. ამ სინდრომის ფენოტიპის სიხშირე დაახლოებით 4000 ახალშობილი გოგონადან 1-ის ტოლია, თუმცა ზოგიერთი მონაცემით, ეს მაჩვენებელი გაცილებით უფრო მაღალია (შემთხვევა 42).

ტერნერის სინდრომისთვის ყველაზე უფრო დამახასიათებელი ქრომოსომული ნაკრები არის 45,X (ზოგჯერ მას არასწორად 45,X0-ით გამოსახავენ).

ცხრილი 6-5

სქესის განსაზღვრისა და დიფერენციაციის დარღვევებში მონაწილე გენების მაგალითები

გენი	ციტოგენეტიკური ლოკუსი	ანომალიური სქესის ფენოტიპი
SRY	Yp11.3	XY ქალი (მუტაცია) XX მამაკაცი (გენის ტრანსლოკაცია X-ზე)
SOX9	17q24	XY ქალი (კამპტომელური დისპლაზიით) XX მამაკაცი (გენის დუბლიკაცია)
SF1	9q33	XY შებრუნებული სქესი და თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობა
WT1	11p13	XY ქალი (ფრაიზერის სინდრომი) ან ფსევდოპერმაფროდიტი მამაკაცი (დენის-დრაშის სინდრომი)
DAX1	Xp21.3	XY ქალი (გენის დუბლიკაცია)
ATRX	Xq13.3	XY შებრუნებული სქესი
WNT4	1p35	XY ქალი, კრიპტორქიზმი (გენის დუბლიკაცია)
FOXL2	3q23	საკვერცხის ფუნქციის ნაადრევი დაკარგვა

Adapted from Fleming A, Vilain E: The endless quest for sex determination genes. Clin Genet 67:15-25, 2004; and Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA: Disorders of sex differentiation. In Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds): Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.

სადაც მეორე სასქესო ქრომოსომა საერთოდ არ გვხვდება; მაგრამ შემთხვევათა 50%-ში აღინიშნება განსხვავებული კარიოტიპი. ტერნერის სინდრომის შემთხვევების თითქმის მეოთხედს მოზაიკური ფორმა შეადგენს, სადაც მხოლოდ უჯრედების ნაწილია 45,X. ქვემოთ მოგვყავს ყველაზე გავრცელებული კარიოტიპების და მათი მიახლოებითი პროცენტული თანაფარდობები:

45,X	– 50%;
46,X,i(Xq)	– 15%;
45,X/46,XX მოზაიკური	– 15%;
45,X/46,X,i(Xq) მოზაიკური	– დაახლოებით 5%;
45,XX-ის სხვა ანომალია	– დაახლოებით 5%;
სხვა 45,X/? მოზაიკური ფორმა	– დაახლოებით 5%.

კლინიკური თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია ქრომოსომული კონსტიტუცია; მაგალითად, i(Xq) ავადმყოფები კლასიკური 45,X ინდივიდების მსგავსი არიან, მაშინ, როდესაც X ქრომოსომის დელეციისათვის დამახასიათებელია ტანდაბლობა და თანდაყოლილი სიმახინჯეები, Xp-ის დელეციისათვის კი მხოლოდ გონადების დისფუნქცია.

ტერნერის სინდრომის ტიპური დარღვევებია: ტანდაბლობა, გონადური დისგენეზია (ჩვეულებრივ, დამახასიათებელია გონადების ჭიმები, რომლებიც არ შეიცავს საკვერცხეებს), დამახასიათებელი უჩვეულო გარეგნობა, ფრთისებური კანის ნაოჭები კისერზე, კისერზე დაბლა დაწყებული თმის ხაზი, ფართო მკერდის ძვალი ერთმანეთისაგან ძლიერ დაცილებული მაჯასთავებით, აგრეთვე თირკმლისა და გულსისხლძარღვთა სისტემის ანომალიათა მომატებული სიხშირე. დაბადებისას სინდრომიან ახალშობილებს ხშირად აღენიშნებათ ტერფის დორსალური ნაწილის შეშუპება, რაც მნიშვნელოვანი სადიაგნოსტიკო ნიშანია (იხ. სურ. 6.18A) ბევრ ავადმყოფს აქვს აორტის სტენოზი და ისინი დგებიან გულსისხლძარღვთა დაავადებების განვითარების გარკვეული რისკის წინაშე. ნაყოფის სტადიაზე მოგჯერ ვლინდება ლიმფედემა, რაც იწვევს ფისტულურ ჰიგრომას (რომელიც მოჩანს ულტრასონოგრაფიაზე), პოსტნატალურ პერიოდში კი ფორმირდება ფრთის ფრთისებური ნაოჭი. ტერნერის სინდრომის მატარებლობაზე ეჭვს ბადებს ახალშობილ გოგონებში ხელისა და ტერფის შეშუპება ან ჰიპოპლასტიკური ფული და აორტის სტენოზი. ეს დიაგნოზი შეიძლება დავუშვათ აგრეთვე პუბერტატული ასაკის გოგონებში პირველადი ან მეორადი ამენორეით, განსაკუთრებით იმ შემთხვევაში, თუ ისინი ტანდაბალი არიან. ზრდის ჰორმონოთერაპია რეკომენდებულია ტერნერის სინდრომის მქონე ყველა გოგონასათვის; ამ გზით შესაძლებელია საბოლოო სიმაღლის 6-12 სმ-ით გაზრდა.

ტერნერის სინდრომის შემთხვევაში გონებრივი შესაძლებლობები თითქმის ნორმალურია, თუმცა ავადმყოფთა დაახლოებით 10% ავლენს მნიშვნელოვან ჩამორჩენას განვითარებაში და ისინი საჭიროებენ ინდივიდუალურ სწავლებას. ნორმალური ინტელექტის მქონე გოგონებსაც კი დაქვეითებული აქვთ სივრცითი და მოტორული შეგრძნებები და ამიტომ ვერ ასრულებენ ნატიფ მოტორულ სამუშაოს. აქედან გამომდინარე, მათი არავერბალური IQ-ს მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად დაბალია ვერბალურ IQ-ს მაჩვენებელზე და ბევრი ავადმყოფი საჭიროებს სწავლაში დახმარებას, განსაკუთრებით მათემატიკაში.

ჩვენ უკვე აღვნიშნეთ 45,X კარიოტიპის შემთხვევათა მაღალი სიხშირე სპონტანური აბორტების დროს. ამ დარღვევის სიხშირე ჩანასახების მთლიანი რაოდენობის 1-2%-ში გვხვდება. ორსულობის ვადის დასრულებამდე ნაყოფების ძალიან მცირე ნაწილი აღწევს. ასეთი ნაყოფების 99%-ზე მეტი განიცდის სპონტანურ აბორტს. შემთხვევათა 70%-ს შეადგენენ ინდივიდები, რომელთა ერთადერთი X ქრომოსომა დედისეული წარმოშობისაა; სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, სასქესო ქრომოსომის დაკარგვასთან დაკავშირებული დარღვევა უპირატესად მამისეულ ქრომოსომას შეეხება. X და Y ქრომოსომების დაკარგვის ესოდენ მაღალი სიხშირის მიზეზი უცნობია. უფრო მეტიც, გაუგებარია, რატომ არის 45X კარიოტიპი, როგორც წესი, ლეტალური მუცლადყოფნის პერიოდში, მაგრამ, ამავდროულად, აშკარად სავსებით სიცოცხლისუნარიანია პოსტნატალურ პერიოდში. ტერნერის სინდრომის ფენოტიპზე პასუხისმგებელი "დაკარგული" გენები უნდა იყოს როგორც X, ისე Y ქრომოსომაზე. ვარაუდობენ, რომ ისინი ისეთი გენების ჯგუფს მიეკუთვნება, რომლებიც "გაქცევია" X ქრომოსომის ინაქტივაციას, კერძოდ, ისინი უპირატესად მოთავსებული არიან X ქრომოსომის მოკლე მხარზე, რომელიც ფსევდოაუტოსომურ უბანსაც მოიცავს.

დროდადრო ტანდაბალ, გონადური დისგენემიის მქონე ავადმყოფებში ნახულობენ მცირე ზომის რგოლოვან X ქრომოსომებს. ვინაიდან გონებრივი ჩამორ-

ცხრილი 6-6

სქესის შებრუნებასთან ან გაურკვეველ გენიტალიასთან ასოცირებული ციტოგენეტიკური ანომალიები

ციტოგენეტიკური ანომალია	ფენოტიპი
dup 1p31-p35	XY ქალი (*WNT4* გენის დუბლიკაცია)
del 2q31	XY ქალი, გონებრივი ჩამორჩენილობა
del 9p24.3	XY ქალი, გაურკვეველი გენიტალია
del 10q26-qter	XY ქალი
del 12q24.3	XY ქალი, გაურკვეველი გენიტალია, გონებრივი ჩამორჩენილობა
dup 22q	XY ქალი, ჭეშმარიტი ჰერმაფროდიტიზმი
dup Xp21.3	XY ქალი (*DAX1* გენის დუბლიკაცია)

Updated from Fleming A, Vilain E: The endless quest for sex determination genes. Clin Genet 67:15-25, 2004; and Pinsky L, Erickson RP, Schimke RN: Genetic Disorders of Human Sexual Development. Oxford, England, Oxford University Press, 1999.

ჩენილობა არ არის ტერნერის სინდრომის ტიპური ნიშანი, მის არსებობას სხვა ფიზიკური ანომალიების თანაობისას, ან მათ გარეშე, 46,X,r(X) კარიოტიპის მქონე ინდივიდებში იმ ფაქტით ხსნიან, რომ მცირე ზომის რგოლოვანი X ქრომოსომები მოკლებულია X-ინაქტივაციის ცენტრს; ამიტომ ასეთ ავადმყოფებში არ ხდება რგოლოვანი X ქრომოსომის ინაქტივაცია და, შესაბამისად, აღგილი აქვს X-შეჭიდული გენების ჭარბ ექსპრესიას, რომლებსაც ნორმალურ პირობებში ინაქტივაცია უნდა განეცადა. პრენატალური დიაგნოსცირებისას რგოლოვანი X ქრომოსომის აღმოჩენა დიდ გაურკვეველობას იწვევს და ასეთ შემთხვევაში რეკომენდებულია XIST-ის ექსპრესიის შესწავლა. დიდი ზომის რგოლოვანი ქრომოსომები შეიცავს X-ინაქტივაციის ცენტრს და ექსპრესირებული XIST განსაზღვრავს ტერნერის სინდრომის ფენოტიპს. მცირე ზომის რგოლოვანი ქრომოსომა, რომელიც მოკლებულია XIST-ს ან თუ ეს უკანასკნელი არ ექსპრესირებს მასში, გაცილებით მძიმე ფენოტიპური გამოვლინებით ხასიათდება.

○ გონადური და სქესობრივი განვითარების დარღვევები

ჩანასახის გენეტიკური სქესის საფუძველი განაყოფიერებისთანავე დგინდება. ზემოთ ჩვენ განვიხილეთ Y ქრომოსომისა და SRY გენის როლი პირველადი სქესის დეტერმინაციაში. აქ განვიხილავთ სხვადასხვა X შეჭიდული და აუტოსომური გენების როლს საკვერცხის და სათესლე ჯირკვლების განვითარებაში და, აგრეთვე, მამრობითი და მდედრობითი გარეგანი გენიტალიების ჩამოყალიბებაში (ცხრ. 6-5)

ზოგიერთ ახალშობილში ძნელია სქესის დადგენა, ან ზოგჯერ შეუძლებელიც კი, რადგან მათი გენიტალიები გაურკვეველია და ანომალიური ფენოტიპის გამო ზოგჯერ მათ დაუდგენენ ხოლმე საპირისპირო ქრომოსომულ სქესს (შეშფოთება 36). ასეთი ანომალიები შესაძლოა ვარიირებდეს მამაკაცებში სუსტად გამოხატული პიპოსპადიიდან დაწყებული (განვითარების ანომალია როდესაც შარდსადენი ეფუძვეთი იხსნება პენისის ქვედა მხარეს ან შორისზე) და ქალებში გადიდებული კლიტორით დამთავრებული. ზოგიერთ ავადმყოფს ერთდროულად აქვს სათესლის და საკვერცხის ქსოვილები. ასეთი მდგომარეობა ცნობილია **ჰერმაფროდიტიზმის** სახელით. გარეგანი და შინაგანი გენიტალიების ანომალიები არ მიუთითებს აუცილებლად სასქესო ქრომოსომების ციტოგენეტიკურ დარღვევებზე, ისინი, შესაძლოა, განპირობებული იყოს ნებისმიერი სახის ქრომოსომული ცვლილებით კარიოტიპში, მონოგენური დეფექტებით ან არაგენეტიკური მიზეზებით. ნებისმიერ შემთხვევაში, ასეთი ავადმყოფების გამოკვლევისას, პირველ რიგში უნდა განისაზღვროს ბავშვის კარიოტიპი, რაც დიდად დაეხმარება ექიმს როგორც ქირურგიული და ფსიქოსოციალური მკურნალობის წარმართვაში, ისე გენეტიკური კონსულტაციის გაწევაში. ციტოგენეტიკური დარღვევების დეტექცია, განსაკუთრებით როდესაც ის ვლინდება ბევრ ავადმყოფში, ასევე მნიშვნელოვან ინფორმაციას გვაწვდის სქესის დეტერმინაციაში და სქესის დიფერენციაციაში მონაწილე გენების ლოკალიზაციასა და ბუნებაზე (ცხრილი 6-6)

გონადური დისგენეზია

მთელი რიგი აუტოსომური და X-შეჭიდული გენები მონაწილეობენ ბიპოტენციური გონადის სათესლე ჯირკვლად ან საკვერცხედ გარდაქმნის პროცესში (იხ. სურ. 6-11). **სქესშეცვლილი 46,XY ქალების** დეტალურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ასეთ ქალებს SRY გენი არ ჰქონიათ დელეტირებული ან მუტირებული, მაგრამ მათ დუპლიცირებული აღმოაჩნდათ X ქრომოსომის მოკლე მხრის ნაწილი. DAX1 გენი Xp21.3-ში კოდირებს ტრანსკრიპციის ფაქტორს, რომელსაც აქვს დიზადამოკიდებული ეფექტი გონადური სქესის დეტერმინაციაში, ეს კი გულისხმობს DAX1-ისა და SRY-ის შორის მჭიდრო ურთიერთკავშირის უზრუნველყოფას. SRY გენის სიჭარბე განვითარების განსაკუთრებით მნიშვნელოვან ეტაპზე იწვევს სათესლეების ფორმირებას; DAX1-ის სიჭარბე, გამოწვეული გენის დუბლიკაციით, განაპირობებს SRY-ის ნორმალური მამრობითი დეტერმინაციის განმსაზღვრელი ფუნქციის დათრგუნვას, რასაც მოსდევს საკვერცხეების ფორმირება.

კამპტომელური დისპლაზია, განპირობებული მე-17 ქრომოსომის გრძელ მხარში არსებული SOX9 გენის მუტაციებით, არის ჩონჩხის სიმახინჯეების გამომწვევი აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევა, რომელიც ჩვეულებრივ, ლეტალურია; მაგრამ ასეთი დარღვევის მატარებელი 46,XY ავადმყოფების დაახლოებით 75% სქესშეცვლილია და ფენოტიპურად ქალია (იხ. ცხრილი 6-5). ნორმალურ ჩანასახში განვითარების ადრეულ სტადიაზე SOX9 გენი ექსპრესირებს გენიტალურ ქედში და, როგორც ირკვევა, ის აუცილებელია ნორმალური სათესლე ჯირკვლების ფორმირებისათვის (დამატებით იმ ფუნქციებისა, რომლებსაც განვითარების სხვა ასპექტებში ასრულებს). SOX9 გენის ერთი ასლის უქონლობის პირობებში სათესლე ჯირკვლები ვერ ფორმირდება, რასაც მოჰყვება საკვერცხის განვითარების მექანიზმის ამოქმედება. საინტერესოა, რომ, როგორც აღმოჩნდა, SOX9-ის დუბლიკაცია იწვევს XX სქესის შექცევას, რაც იმის მაუწყებელია, რომ SOX9 გენის ჭარბ ექსპრესიას SRY-ის გარეშეც კი შეუძლია გამოიწვიოს სათესლეების ფორმირების ინიციაცია.

სურ. 6-19 • 46,XX ახალშობილის მასკულინიზირებული გარეგანი გენიტალიები, გამოწვეული თირკმელზედა ჯირკვლის თანდაყოლილი ჰიპერპლაზიით. (From Moore KL: The Sex Chromatin. Philadelphia, WB Saunders, 1966.)

გონადების ფორმირებაში სხვა აუტოსომური ლოკუსებიც არიან ჩართული. ქრომოსომული ნაკერების მიხედვით მამრობითი სქესის ინდივიდებს **დენის-დრაშის სინდრომით,** აქვთ გაურკვეველი გარეთა სასქესო ორგანოები; ავადმყოფები უფრო მძიმე **ფრაზიერის სინდრომით** ავლენენ სრულ XY გონადურ დისგენეზიას. 11p13-ში ლოკალიზებული WT1 გენი (რომელიც ასევე ჩართულია ვილმსის სიმსივნეში, საშვებისათვის დამახასიათებელ თირკმლის ნეოპლაზიაში) კოდირებს განვითარებად გონადაში სერტოლისა და ლეიდიგის უჯრედების ურთიერთქმედებაში მონაწილე ტრანსკრიფციის ფაქტორს. დომინანტური WT1 მუტაციები იწვევენ სათესლე ჯირკვლების ნორმალური განვითარების მოშლას.

X-შეჭიდული ART-X გენი პასუხისმგებელია X-შეჭიდული გონებრივი ჩამორჩენილობის სინდრომზე, რომელსაც თან ახლავს α-თალასემია (იხ. მე-11 თავი) და ხშირად გენიტალური ანომალიებიც. ეს უკანასკნელი სხვადასხვა ხარისხითაა გამოხატული ავადმყოფებში – მერყეობს სათესლე პარკებში დამოუსვლელი ჯირკვლებიდან და მიკროპენისით დაწყებული, XY შებრუნებული სქესით დამთავრებული.

საკვერცხეების განვითარება და მათი ფუნქციის შენარჩუნება

სათესლეების დეტერმინაციის მექანიზმებისაგან განსხვავებით, გაცილებით ცოტა რამ არის ცნობილი საკვეცხეების განვითარების შესახებ, თუმცა მთელი რიგი გენები არიან ჩართული საკვერცხეების ნორმალური ფუნქციის შენარჩუნების საქმეში. დიდი ხნის განმავლობაში ფიქრობდნენ, რომ საკვერცხის ნორმალური ფუნქციონირებისათვის საჭიროა ორი X ქრომოსომა, რადგან 45,X-ის შემთხვევაში, მიუხედავად საშვილოსნოში ნორმალურად დაწყებული საკვერცხეების განვითარებისა, ქალებში ადგილი ჰქონდა სასქესო უჯრედების დაკარგვას, ოოციტების დეგენერაციას და საკვერცხეების დისგენეზიას. Xq-ს ციტოგენეტიკური დარღვევების მატარებელ ინდივიდებში ხდება **საკვერცხის ფუნქციის ნაადრევი დაკარგვა**. იმის გამო, რომ Xq-ში წარმოშობილი მრავალი დელეცია არ არის გადამფარავი და ავლენს ერთ და იმავე ეფექტს, უნდა ვიფიქროთ, რომ ოოგენეზისათვის საჭიროა ორი სტრუქტურულად ნორმალური X ქრომოსომის შემცველობა, ან უბრალოდ, უნდა არსებობდეს მრავლობითი X-შეჭიდული გენი.

საკვერცხეების ნაადრევი ცვლილებების ოჯახურ ფორმებში და 46,XX გონადური დისგენეზიის გამოწვევაში მონაწილეობენ სპეციფიკური გენები. მაგალითად, *FOX1.2* გენის მუტაციები (იხ. ცხრილი 6-5) ნანახია BPES სინდრომის მქონე ავადმყოფებში, რომელიც აერთიანებს რამდენიმე დარღვევას – ბლეფაროფიმოზს, ფტოზს, epicanthus invertus-ს. ამასთანავე, ფენოტიპი ავადმყოფ ქალებში ვარიირებს საკვერცხის დისგენეზიიდან დაწყებული საკვერცხის ნაადრევი დაზიანებით დამთავრებული.

მდედრობითი ფსევდოჰერმაფროდიტიზმი

ამ სინდრომს „ფსევდო" იმიტომ ეწოდება, რომ ჭეშმარიტი ჰერმაფროდიტიზმისაგან განსხვავებით, დარღვევის მატარებელ ინდივიდს მხოლოდ ერთი სქესისათვის დამახასიათებელი გონადური ქსოვილი აქვს, რომელიც მის ქრომოსომულ კონსტიტუციას შეესაბამება. მდედრობით ფსევდოჰერმაფროდიტებს აქვთ 46,XX კარიოტიპი ნორმალური საკვერცხის ქსოვილით, მაგრამ გაურკვეველი სქესის ან მამრობითი გარეგანი სასქესო ორგანოებით. როგორც ამას მომდევნო ქვეთავში ნახავთ, მამრობითი ფსევდოჰერმაფროდიტიზმის კარიოტიპია 46,XY და ისინი არასრული მასკულინიზაციით ან მდედრობითი გარეგანი სასქესო ორგანოებით ხასიათდებიან. ზოგადად, გენიტალური სადინრების და გარეგანი გენიტალიების გაურკვეველი განვითარების შემთხვევაში საჭიროა ინდივიდის ციტოგენეტიკური გამოკვლევა ერთი მხრივ, ქრომოსომული შედგენილობის და, მეორე მხრივ, შესაძლო ქრომოსომული ანომალიების იდენტიფიკაციისთვის, რაც ხშირად გონადების დისგენეზიასთან ასოცირდება (ცხრილი 6-6).

მდედრობითი ფსევდოჰერმაფროდიტიზმი, ჩვეულებრივ, **თირკმელზედა ჯირკვლის თანდაყოლილი ჰიპერპლაზიით (CAH)** არის განპირობებული. თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვან შრეში კორტიზოლის ბიოსინთეზში მონაწილე ფერმენტების ფუნქციის დარღვევას შედეგად მოსდევს მდედრობითი სქესის ახალშობილების მასკულინიზაცია. გარდა იმისა, რომ ეს არის ქალებში ჰერმაფროდიტიზმის ხშირი მიზეზი, CAH-ით აიხსნება გაურკვეველი გენიტალიების განვითარების შემთხვევათა თითქმის ნახევარი. საკვერცხე ნორმალურადაა განვითარებული, მაგრამ ანდროგენების ჭარბი პროდუქცია იწვევს გარეგანი სასქესო ორგანოების მასკულინიზაციას, კლიტორის გადიდებას და ბაგეების შეზრდას, რის გამოც ფორმირდება სათესლე პარკის მსგავსი სტრუქტურა (სურ. 6-19).

CAH-ის შემთხვევაში შეიძლება დეფექტური იყოს რამდენიმე ფერმენტული საფეხურიდან რომელიმე ერთი. ყველაზე ხშირია 21-ჰიდროქსილაზას დეფიციტი, რომლის სიხშირე არის 12500 ახალდაბადებულში ერთი შემთხვევა. 21-ჰიდროქსილაზას დეფიციტი იწვევს გლუკოკორტიკოიდების და მინერალკორტიკოიდების ბიოსინთეზის ეგზის ბლოკირებას; ეს კი, თავის მხრივ, იწვევს წინამორბედი ნივთიერებების ჭარბ პროდუქციას, რომლებიც შემდეგ ანდროგენის ბიოსინთეზის პროცესში ჩაერთვებიან. ამას შედეგად მოსდევს ანდროგენების უჩვეულოდ მაღალი შემცველობა XY და XX ჩანასახებში. მიუხედავად იმისა, რომ

სურ. 6-20 ▪ ანდროგენის მიმართ სრული არამგრძნობიარობის სინდრომი (ტესტიკულური ფემინიზაცია) 46,XY ინდივიდში. ყურადღებას იქცევს სხეულის ქალური ფორმები, იღლიის თმიანობის უქონლობა, გაიშეიათებული თმიანობა ბოქვენის მიდამოებში და განვითარებული სარძევე ჯირკვლები. (Courtesy of L. Pinsky, McGill University, Montreal.)

21-ჰიდროქსილაზას დეფიციტის მქონე მდედრობითი სქესის ჩანასახებს დაბადებისას აქვთ გაურკვეველი გენიტალიები, მამრობითი სქესის ჩვილებს აქვთ ნორმალური გარეგანი სასქესო ორგანოები და შესაძლოა ადრეულ ასაკში ისინი ამოუცნობი დარჩნენ. იმ ინდივიდებიდან, რომლებსაც აქვთ 21-ჰიდროქსილაზას დეფიციტის კლასიკური ფორმა, 25%-ს აქვს მარტივი ტიპის მასკულინიზაცია, ხოლო შემთხვევათა 75%-ში აღინიშნება მინერალკორტიკოიდის დეფიციტით განპირობებული მარილების დაკარგვა, რაც კლინიკურად მძიმედ მიმდინარეობს და იწვევს ახალშობილებში სიკვდილიანობის მაჩვენებლის გაზრდას. შემუშავებულ იქნა სპეციალური სკრინინგის ტესტი, რომლის დროს ქუსლიდან აღებულ სისხლის ნიმუშს აწვეთებენ ფილტრის ქაღალდზე; ეს ტესტი ფართოდ გამოიყენება მრავალ ქვეყანაში (იხ. მე-15 თავი). ამ ტესტს უდიდესი მნიშვნელობა აქვს მარილის დაკარგვის დეფექტის სერიოზული შედეგების ადრეული პრევენციისათვის, რათა დროულად დასმული დიაგნოზის მიხედვით დაავადებულ მამრობითი და მდედრობითი სქესის ახალშობილებს ჩაუტარდეთ ჩანაცვლებითი ჰორმონოთერაპია. გადაუდებელი სამედიცინო, ქირურგიული და ფსიქოლოგიური თერაპია 46,XX CAH ავადმყოფებში იწვევს ფერტილობის მაჩვენებლების გაუმჯობესებას და აადვილებს ნორმალური მდედრობითი სქესის იდენტიფიცირებას.

მამრობითი ფსევდოჰერმაფროდიტიზმი

ემბრიოლოგიური განვითარების პროცესში სათესლე ჯირკვლების ჩამოყალიბების დროს წარმოშობილ დარღვევებთან ერთად, 46,XY ფსევდოჰერმაფროდიტიზმის მიზეზები შესაძლებელია იყოს გონადოტროპინის ცვლილებები, ტესტოსტერონის სინთეზის და მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დეფექტები და ანდროგენის სამიზნე უჯრედების ანომალიები. მამრობითი ფსევდოჰერმაფროდიტიზმი როგორც გენეტიკურად, ისე კლინიკურად ჰეტეროგენული ბუნებისაა და შეიძლება მსუბუქი გამოვლინებებით მიმდინარეობდეს. ზოგჯერ ის იმავე მიზეზებით გამოიწვევა, რითაც ჭეშმარიტი ჰერმაფროდიტიზმი, მაგრამ დაავადება უფრო მსუბუქად მიმდინარეობს. მიუხედავად იმისა, რომ ამ შემთხვევაში გონადები ყოველთვის მამრობითია, გენიტალიური სადინრები და გარეთა სასქესო ორგანოები შეიძლება არ იყოს მთლიანად მასკულინიზირებული.

გარდა იმ მუტაციებისა თუ დელეციებისა, რომლებიც სათესლე ჯირკვლის დეტერმინაციაში და დიფერენციაციაში მონაწილე გენებს შეეხება, და რომელზეც ჩვენ ზემოთ ვსაუბრობდით (იხ. ცხრილი 6-5), არსებობს ანდროგენების მიმართ მგრძნობელობის დაკარგვის კიდევ რამდენიმე ფორმა, რომლებიც იწვევს მამრობით ფსევდოჰერმაფროდიტიზმს. ამის ერთ-ერთი მაგალითია **5α-რედუქტაზას** დეფიციტი, ფერმენტის, რომელსაც ტესტოსტერონი აქტიურ ფორმაში, დიჰიდროტესტოსტერონში გადაპყავს. ეს აუტოსომურ-რეცესიული დაავადება მამაკაცის გარეთა სასქესო ორგანოების ფემინიზაციას იწვევს. თუმცა სათესლეების განვითარება ნორმალურია, მაგრამ ასეთ ინდივიდებს პაგარა პენისი და ბრმა საშო აქვთ. სქესის დადგენა ამ შემთხვევაში ძნელდება.

კიდევ ერთი, კარგად შესწავლილი X-თან შეჭიდული სინდრომია **ანდროგენის მიმართ არამგრძნობიარობის სინდრომი** (ადრე მას **ტესტიკულარულ ფემინიზაციასაც** უწოდებდნენ). ამ დარღვევის მატარებელი ინდივიდები ქრომოსომული ნაკრების მიხედვით მამაკაცები არიან (46,XY კარიოტიპით) ამკარად გამოხატული ნორმალური ქალის გარეგანი გენიტალიებით, ბრმად დამთავრებული საშოთი, მაგრამ მოკლებული არიან საშეილოსნოს და მის მილებს (სურ. 6-20). ამ პათოლოგიის სიხშირე არის 20 000 ცოცხალდაბადებულში ერთი. მათ აქვთ სუსტად განვითარებული (ან სრულიად არა აქვთ) იღლიის და ბოქვენის თმიანობა. როგორც ძველი სახელწოდებიდან – "ტესტიკულარული ფემინიზაციიდან" გამომდინარეობს, სათესლეები მუცლის ღრუში ან საზარდულის არხში მდებარეობს და ზოგჯერ ახალშობილების თიაქარში ეშლებათ. სხვა მხრივ, მათ ქალის ტიპური გარეგნობა აქვთ, ნორმალური ქალისათვის დამახასიათებელი ფსიქოსექსუალური განვითარებით და სქესობრივი ფუნქციებით (გარდა იმ ნიშნისა, რომ ფერტილურები არიან).

მიუხედავად იმისა, რომ სათესლეები ანდროგენს გამოიმუშავებს, ის ორგანო, რომელმაც უნდა განახორციელოს ანდროგენზე საპასუხო რეაქცია ვერ ფუნქციობს სათანადო სამიზნე უჯრედებში ანდროგენული რეცეპტორების უქონლობის გამო. იმ რეცეპტორულმა ცილამ, რომელსაც კოდირებს ნორმალური ალელი X-შეჭიდული ანდროგენული რეცეპტორის ლოკუსში, უნდა წარმოქმნას კომპლექსი ტესტოსტერონთან და დიჰიდროტესტოსტერონთან. თუ ამ კომპლექსის ჩამოყალიბება არ მოხდა, ჰორმონის მოლეკულა ვერ შევა ბირთვში და ვერ შეძლებს სათანადო გენების ტრანსკრიფციის სტიმულაციას, რათა ორგანიზმი მამრობითი სქესის მიმართულებით განვითარდეს. ცნობილია ასობით შემთხვევა, რომლის დროსაც გამოვლენილია მოლეკულური დეფექტი ანდროგენის რეცეპტორის გენში და ის ვარიირებს სრული დელეციიდან ანდროგენის რეცეპტორული ცილის ანდროგენ-დაკავშირებული ან დნმ-დაკავშირებული დომენების წერტილოვან მუტაციებამდე.

ძირითადი ლიტერატურა

Gardner RJM, Sutherland GR: Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 3rd ed. Oxford, England, Oxford University Press, 2004.

Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA: Disorders of sex differentiation. In Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds): Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003, pp 842-1002.

Lupski JR, Stankiewicz P (eds): Genomic Disorders: The Genomic Basis of Disease. Totowa, NJ, Humana Press, 2006.

Moore KL, Persaud TVN: The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.

Pinsky L, Erickson RP, Schimke RN: Genetic Disorders of Human Sexual Development. Oxford, England, Oxford University Press, 1999.

სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ

Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET, et al: Chromosome 21 and Down syndrome: from genomics to pathophysiology. Nat Rev Genet 5:725-738, 2004.

Carrel L, Willard HF: X inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. Nature 434:400-404, 2005.

Fleming A, Vilain E: The endless quest for sex determination genes. Clin Genet 67:15-25, 2004.

Lamb NE, Yu K, Shaffer J, et al: Association between maternal age and meiotic recombination for trisomy 21. Am J Hum Genet 76:91-99, 2005.

Lupski JR, Stankiewicz P: Genomic disorders: molecular mechanisms for rearrangements and conveyed phenotypes. PLoS Genet 1:627-633, 2005.

McDermid HE, Morrow BE: Genomic disorders on 22q11. Am J Hum Genet 70:1077-1088, 2002.

McElreavey K, Ravel C, Chantot-Bastaraud S, Siffroi J-P: Y chromosome variants and male reproductive failure. Int J Androl 29:298-303, 2006.

O'Doherty A, Ruf S, Mulligan C, et al: An aneuploid mouse strain carrying human chromosome 21 with Down syndrome phenotypes. Science 309:2033-2037, 2005.

Pont SJ, Robbins JM, Bird TM, et al: Congenital malformations among liveborn infants with trisomies 18 and 13. Am J Med Genet 140:1749-1756, 2006.

Ratcliffe SG, Paul N (eds): Prospective studies on children with sex chromosome aneuploidy. March of Dimes Birth Defects Foundation, Birth Defects Original Article Series, vol 22. New York, Alan R. Liss, 1986.

Ropers H-H: X-linked mental retardation: many genes for a complex disorder. Curr Opin Genet Dev 16:260-269, 2006.

Rovert J, Netley C, Bailey J, et al: Intelligence and achievement in children with extra X aneuploidy: a longitudinal perspective. Am J Med Genet 60:356-363, 1995.

Sybert VP, McCauley E: Turner's syndrome. N Engl J Med 351:1227-1238, 2004.

Toniolo D: X-linked premature ovarian failure: a complex disease. Curr Opin Genet Dev 16:293-300, 2006.

Zhang X, Snijders A, Segraves R, et al: High-resolution mapping of genotype-phenotype relationships in cri du chat syndrome using array comparative genome hybridization. Am J Hum Genet 76:312-326, 2005.

სავარჯიშოები

1. 47,XXX კარიოტიპის მქონე ქალში თეორიულად როგორი ტიპის გამეტები შეიძლება ჩამოყალიბდეს და რა რაოდენობით? როგორი იქნება მისი შთა-მოშავლების კარიოტიპი და ფენოტიპი? (ჩვეულებრივ, სამ X-ქრომოსომიან ქალს ყოველთვის ნორმალური კარიოტიპის ბავშვები ჰყავს);
2. თქვენი ერთ-ერთი პაციენტი გოგონაა და აქვს მძიმე A ჰემოფილიის მძიმე ფორმა, X-თან შეჭიდული რეცესიული დაავადება.
   ა. თქვენ ამ ბავშვს სთავაზობთ ქრომოსომულ ანალიზს. რატომ? რა მექანიზმებმა შეიძლება გამოიწვიოს X-თან შეჭიდული რეცესიული ფენოტიპი ქალში?
   ბ. ლაბორატორიული პასუხი მოვიდა, რომ ამ ბავშვს აქვს X აუტოსომური ტრანსლოკაცია X-ქრომოსომის Xq28 უბანში. როგორ ახსნის ეს დარღვევა მის ფენოტიპს?
3. 47,XXY და 47,XYY მამაკაცების დაბადების სიხშირე თითქმის თანაბარია. შეესაბამება თუ არა სიხშირეების ასეთი თანაფარდობა იმას, რასაც თქვენ შეიძლება მოელოდეთ, გამომდინარე ამ ორი ანომალიური კარიოტიპის წარმომავლობიდან? ახსენით.
4. როგორ შეიძლება XX კარიოტიპის მქონე ინდივიდი ფენოტიპურად იყოს მამაკაცი?
5. გოგონას საშარდულის არეში ბილატერალურად აღმოაჩნდა რაღაც წარმონაქმნი. ფიქრობდნენ, რომ ეს იყო საშარდულის თიაქარი, მაგრამ საშარდულის არხებში აღმოჩნდა სათესლეები. რა კარიოტიპს უნდა მოელოდეთ ამ ბავშვში? რა არის მისი დაავადება? რომელი გენეტიკური ანალიზის ჩატარება უნდა შესთავაზოთ მის მშობლებს?
6. ვაურკვეველი გენიტალიის მქონე პატარა გოგონას აღმოაჩნდა 21-ჰიდროქსილაზას დეფიციტი, მარილის ცვლის მოშლის ტიპი. როგორ კარიოტიპს მოელით ამ ავადმყოფში? რა ეწოდება ამ დაავადებას? რა გენეტიკური ანალიზი უნდა შესთავაზოთ მის მშობლებს?
7. რა კლინიკური შედეგებია მოსალოდნელი შემდეგ დელეციებში, თუ ყველა შემთხვევაში დნმ-ის ერთი და იგივე რაოდენობა არის დელეცირებული? რატომ არიან ისინი განსხვავებული სიმძიმის?
   ა. 46,XX, del(13)(pter→p11.1:)
   ბ. 46,XY, del(Y)(pter→q12:)
   გ. 46,XX,del(5)(p15)
   დ. 46,XX,del(X)(q23q26)
8. გაარჩიეთ X-ქრომოსომის ინაქტივაციის კლინიკური შედეგი. შეძლებისდაგვარად ახსენით, რატომ ხდება, რომ, ვისაც X-ქრომოსომის ანეუპლოიდია აქვს, კლინიკურად ბოლომდე ნორმალური არ არის.
9. გენეტიკურ კლინიკაში კონსულტაციისათვის თქვენთან მოვიდა ხუთი ორსული ქალი, რომელთაც სურთ გაიგონ თუ როგორია რისკი იმისა, რომ მათ ნაყოფს ექნება დაუნის სინდრომი. რაში მდგომარეობს მათი რისკ-ფაქტორები და რატომ?
   ა. 23 წლის დედას ჰყავს ერთი 21 ტრისომიით დაავადებული ბავშვი.
   ბ. 41 წლის დედას ჰყავს ერთი 21 ტრისომიით დაავადებული ბავშვი.
   გ. 27 წლის ქალს ჰყავს დაუნის სინდრომით დაავადებული ძმისშვილი/დისშვილი.
   დ. 14;21 რობერტსონული ტრანსლოკაციის მატარებელი
   ე. ქალი, რომლის მეუღლე არის 14;21 ტრანსლოკაციის მატარებელი
10. დაუნის სინდრომით დაავადებულ ახალგაზრდა გოგონას ჩაუტარდა კარიოტიპირება და აღმოაჩნდა 21q21q ტრანსლოკაცია. როგორი იქნება მისი კარიოტიპი სტანდარტული ციტოგენეტიკური ნომენკლატურის მიხედვით?

თავი 7

მონოგენური მემკვიდრეობა

1-ელ თავში მოცემული იყო გენეტიკურ დარღვევათა სამი ძირითადი კატეგორიის – მონოგენური, ქრომოსომული და მულტიფაქტორული დარღვევების განმარტება და მოკლე დახასიათება. წინამდებარე თავში დეტალურად განვიხილავთ ერთეულ გენებში მომხდარი დარღვევების გადაცემის კლასიკურ ნიმუშებს და ტიპური სქემიდან გადახრის ზოგიერთ საინტერესო შემთხვევას. აქცენტი გაკეთდება მოლეკულურ და გენეტიკურ მექანიზმებზე, რომელთა მეშვეობით გენური მუტაციების გამო იკვეთება რეცესიული, დომინანტური, X-შეჭიდული ან მიტოქონდრიული მემკვიდრეობის სურათი. შემდეგ თავში შემოგთავაზებთ უფრო რთული მემკვიდრეობის, მათ შორის მულტიფაქტორული დარღვევების მაგალითებს, რომლებიც მრავლობითი ლოკუსების სახესხვაობების და გარემო ფაქტორების ურთიერთმოქმედებით გამოიწვევა.

მონოგენურ, ანუ ერთეული გენით განსაზღვრულ ნიშნებს ხშირად **მენდელისეულს** უწოდებენ, რადგან ასინი, გრეგორ მენდელის მიერ შესწავლილი ბაღის პარდის ნიშან-თვისებათა მსგავსად, ოჯახებში სეგრეგირდება და მის მიერ დადგენილი კანონზომიერებით და თანაფარდობით გადაეცემა თაობებს. დღემდე ცნობილი ძირითადი მონოგენური ფენოტიპების ჩამონათვალი მოცემულია ვიქტორ მაკკუსიკის კლასიკურ ნაშრომში "მენდელისეული მემკვიდრეობა ადამიანში", რომელიც უკვე რამდენიმე ათწლეულია შეუფასებელ სამსახურს უწევს ექიმ-გენეტიკოსებს. ელექტრონული ვერსია მუდმივად განიცდის განახლებას და ინფორმაცია მედიცინის ეროვნული ბიბლიოთეკიდან ყველასათვის ხელმისაწვდომია ინტერნეტის ქსელით. ამ მონაცემების მიხედვით, დღეს უკვე 3917-მდე დაავადებაა ცნობილი, რომლებიც მენდელისეულად მემკვიდრეობენ. მათგან 3310, ანუ დაახლოებით 84%, გამოწვეულია 1990 გენის მუტაციით. გენეტიკური ბუნების მქონე დაავადებების რაოდენობა და იმ გენთა რიცხვი, რომელთა მუტაციები იწვევენ დაავადებებს, არ ემთხვევა ერთმანეთს, რადგან ერთ და იმავე გენში წარმოშობილმა სხვადასხვა მუტაციამ შეიძლება განსხვავებული დაავადებები გამოიწვიოს, ხოლო სხვადასხვა გენის მუტაციას მსგავსი ან ერთმანეთისაგან განურჩეველი დარღვევის ინდუცირება შეუძლია. OMIM-ის მონაცემებით, დარჩენილ 16%-ს შეადგენს დაავადებები, რომლებიც მენდელისეული კანონზომიერებებით მემკვიდრეობენ, მაგრამ მათთან დაკავშირებული გენები ჯერჯერობით არ არის გამოვლენილი. ამრიგად, ადამიანის დაახლოებით 25000 გენიდან თითქმის 8%-სათვის უკვე დადგენილია ადამიანის გენეტიკურ დაავადებებთან უშუალო კავშირი. ეს რიცხვი აშკარად ნაკლებია რეალურ მაჩვენებელზე და სწორად ვერ ასახავს სინამდვილეს. გენეტიკოსთა მიერ სწრაფად ხდება ახალ-ახალი, დაავადებებთან ასოცირებული გენების აღმოჩენა და, საკარაუდოდ, ეს პროცესი კიდევ დაჩქარდება კელეების უახლესი, უფრო მძლავრი ტექნოლოგიების დანერგვის გამო, რაც ადამიანის გენომის პროექტმა მოიტანა.

ზოგადად უნდა ითქვას, რომ მენდელისეული დაავადებები ხშირად, მაგრამ არა ყოველთვის, ბავშვობის ასაკიდანვე ვლინდება; 10 პროცენტზე ნაკლები განვითარებას იწყებს პუბერტატული (სქესობრივი მომწიფების) ასაკის შემდეგ და მხოლოდ 1 პროცენტი – რეპროდუქციული პერიოდის დასრულების შემდეგ. იმის მიუხედავად, რომ აღნიშნულ დაავადებათა ცალკეული შემთხვევა არცთუ ხშირია, მთლიანობაში მათზე მოდის ბავშვობის ასაკისთვის დამახასიათებელი დაავადებებისა და სიკვდილიანობის მნიშვნელოვანი წილი. პოპულაციურმა გამოკვლევამ, რომელიც მოიცავდა ცოცხლადშობილობის 1 მილიონზე მეტ შემთხვევას, გამოავლინა, რომ ერთეული გენის დარღვევები შეადგენს შემთხვევათა დაახლოებით 0,36%-ს; სავარაუდოდ, ჰოსპიტალიზებულ ბავშვთა 6-8%-ს აღენიშნება მონოგენური დაავადებები. მნიშვნელოვანია, რომ მენდელისეული დარღვევები მოზრდილთა მედიცინაშიც იქნეს გათვალისწინებული. OMIM-ის მონაცემების თანახმად, რომლებიც მოზრდილებში ყველაზე უფრო გავრცელებულ 17 დაავადებას (მათ შორის გულის დაავადებებს, ინსულტს, სიმსივნეს და დიაბეტს) მიმოიხილავს, გამოვლენილია 200-მდე მენდელისეული დარღვევა, რომელთა ფენოგიპური ნიშნები მოზრდილებში გავრცელებულ ამ დაავადებებში ერთიანდება. არ იქნება მართებული, პოპულაციის დონეზე აღნიშნულ დაავადებათა გამომწვევ მიზეზებს მხოლოდ მენდელისეულ დარღვევებამდე თუ დავიყვანთ, მაგრამ არც ასეთი ფორმების როლის დაკნინება იქნება სწორი იმ მნიშვნელობის გამო, რაც მათ ცალკეულ შემთხვევებში აქვთ დაავადებული ინდივიდის ოჯახის წევრების ჯანმრთელობისთვის და კიდევ იმ მოსაზრებით, რომ დღეს უკვე შესაძლებელია ამ დარღვევების გენეტიკური ტესტირება და, გარკვეული მნიშვნელობით, ბევრი მათგანის მართვაც კი.

❍ ზოგადი მიმოხილვა და ძირითადი კონცეფციები

მიუხედავად იმისა, რომ სამედიცინო გენეტიკის პრინციპები შედარებით ადვილია აღსაქმელად, უცხო ტერ-

მინოლოგიამ თავდაპირველად შეიძლება გაუგებარი გახადოს ესა თუ ის საკითხი. ენობრივი სპეციფიკის პრობლემის გამო აქ მოგვყავს ზოგიერთი ახალი ცნების განმარტება, რომლებიც ჯერ არ განგვისაზღვრავს.

გენების ცვალებადობა

გენომში მიმდინარე მემკვიდრული ცვლილებები ადამიანისა და სამედიცინო გენეტიკის ქვაკუთხედია. როგორც ეს უკვე აღვნიშნეთ მე-2 თავში, დნმ-ის სეგმენტს, რომელსაც გარკვეული ადგილი უკავია, ანუ აქვს გარკვეული ლოკალიზაცია ქრომოსომაში, **ლოკუსი** ეწოდება. თუ სეგმენტი შეიცავს გენს, ასეთ შემთხვევაში დნმ-ის სეგმენტი ამ გენისათვის იქნება ლოკუსი. გენის ალტერნატიულ ფორმებს **ალელებს** უწოდებენ. ბევრ გენს გააჩნია ერთი სახესხვაობა, რომელიც ინდივიდთა დიდ უმრავლესობაშია გავრცელებული და მას გენეტიკოსები **ველურ ტიპს** ან ნორმალურ ალელს უწოდებენ. გენის მეორე **სახესხვაობა** კი არის **მუტანტური** ალელი, რომელიც ველური ტიპისაგან განსხვავდება **მუტაციით**, პერმანენტული ცვლილებით დნმ-ის ნუკლეოტიდურ თანამიმდევრობაში ან წყობაში. ლოკუსში არსებულ ალელების ნაკრებს ან ლოკუსების კლასტერს ქრომოსომაში **ჰაპლოტიპს** უწოდებენ.

სახეცვლილი ალელები მუტაციის გზით წარმოიშვა უახლოეს თუ შორეულ წარსულში. როდესაც პოპულაცია გარკვეულ ლოკუსში ატარებს, სულ მცირე, ორ განსხვავებულ ალელს, მაშინ ამბობენ, რომ ლოკუსი ავლენს **პოლიმორფიზმს** (სიტყვა-სიტყვით ნიშნავს "შრავალფორმიანობას"), როგორც ამას მომდევნო თავებში განვიხილავთ. ბევრ უკვე იდენტიფიცირებულ ლოკუსს ნორმალურ ალელთან (ან ალელებთან) ერთად, ერთი ან მეტი იშვიათი ალელიც აქვს; საწყის ეტაპზე ადამიანის ლოკუსების იდენტიფიცირებას ახდენდნენ კლინიკურად გამოხატული დარღვევების საშუალებით, რომლებსაც იშვიათი მუტანტური ალელები განსაზღვრავდა. ზოგიერთი ალელი განსაზღვრავს დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობას, სხვების მატარებლობა კი არანაირად არ აისახება ჯანმრთელობის მდგომარეობაზე (ან ჯერჯერობით არაფერია ცნობილი ამ გავლენის შესახებ).

ცნება **მუტაციას** სამედიცინო გენეტიკაში ორგვარი დატვირთვა აქვს ÷ რიგ შემთხვევებში მას იყენებენ ისეთი გენეტიკური ცვლილებების გამოსახატავად, რომლებიც ახალწარმოშობილია და არ გვხვდება ინდივიდის ნათესავებში, ზოჯერ კი – უბრალოდ, ალელის ცვლილების აღსანიშნავად. იმ ადამიანთა მიმართ, რომლებიც მუტანტურ ალელებს ატარებენ, ერიდებიან ცნება "მუტაციის" და "მუტანტის" ხმარებას.

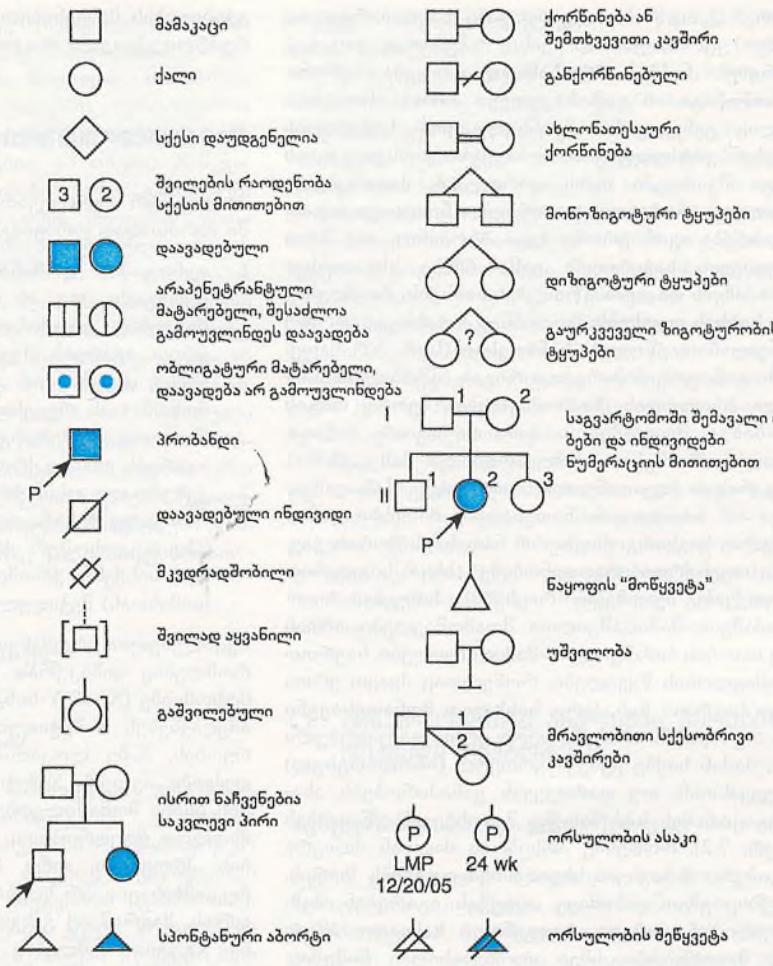
გენოტიპი და ფენოტიპი

ინდივიდის **გენოტიპი** არის ალელების ნაკრები, რომელიც ქმნის მის გენეტიკურ კონსტიტუციას. ზოჯერ ამ ტერმინით სხვადასხვა ლოკუსში არსებულ გენთა ერთობლიობას გამოხატავენ, ზოგჯერ კი ერთეული ლოკუსების გენების აღსანიშნავად ხმარობენ. **ფენოტიპი** არის გენოტიპის გამოვლინება, რომელიც მორფოლოგიურ, ბიოქიმიურ, უჯრედულ ან მოლეკულურ ნიშან-თვისებებში აისახება. წინამდებარე წიგნის კონტექსტში ფენოტიპის ქვეშ იგულისხმება დაავადების არსებობა ან არარსებობა, მაგრამ ფენოტიპი თანაბრად შეეხება ნიშნის ნებისმიერ გამოვლინებას, მათ შორის ისეთ ნიშნებსაც, რომლებსაც სისხლის ან ქსოვილის ტესტირებით განსაზღვრავენ. ფენოტიპი, რასაკვირველია, შეიძლება იყოს ნორმალური ან სახეცვლილი, მაგრამ ამ წიგნში, სადაც აქცენტი სამედიცინო თვალსაზრისით მნიშვნელოვან დარღვევებზეა გადატანილი, ყურადღება გამახვილებული იქნება ანომალიურ ფენოტიპებზე, იგივე გენეტიკურ დარღვევებზე. თუმცა თითოეული გენი, ჩვეულებრივ, კოდირებს პოლიპეპტიდური ჯაჭვს ან რნმ-ის მოლეკულას, ერთეული გენის ან გენური წყვილის დაზიანებას ხშირად შეიძლება მრავალობითი ფენოტიპური გამოვლინებები მოჰყვეს; ამ ცვლილებებით განისაზღვრება, თუ როდის და რომელ ორგანოთა სისტემებში, როგორ ნიშნებსა და სიმპტომებში უნდა გამომჟღავნდეს კლინიკური ეფექტი. ასეთ შემთხვევაში ამბობენ, რომ გენის ექსპრესია არის **პლეიოტროპული**. ბევრი პლეიოტროპული დარღვევისათვის ჯერ კიდევ არ არის დადგენილი კავშირები გენის დეფექტსა და მის მრავალგვარ გამოვლინებას შორის.

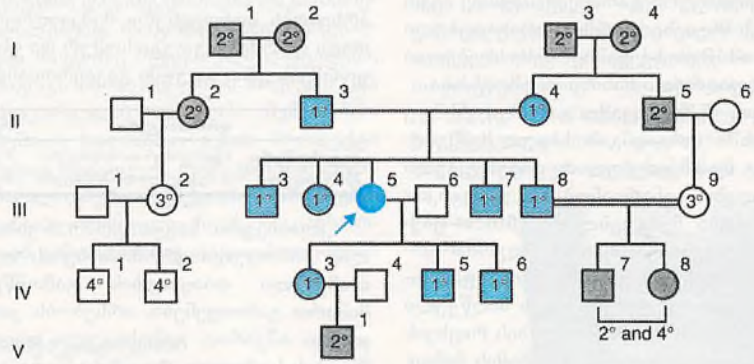
მონოგენური დარღვევის შემთხვევაში ერთეული ლოკუსების სპეციფიკური ალელი შეცვლილია ერთ ან ორივე ჰომოლოგიურ ქრომოსომაში. მუტაციის შედეგად წარმოქმნილი სახეცვლილი ალელი (უნდა აღინიშნოს, რომ ასეთი ცვლილება არცთუ ხშირია) ჩაენაცვლება ნორმალურ, ველური ტიპის ალელს ერთ ან ორივე ქრომოსომაში. თუ ინდივიდს აქვს იდენტურ ალელთა წყვილი, მას **ჰომოზიგოტურს** უწოდებენ. თუ ალელები განსხვავებულია, ინდივიდი ითვლება **ჰეტეროზიგოტურად (ჰეტეროზიგოტად)**. ცნება **კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტა** გამოიყენება ისეთი გენოტიპის აღსანიშნავად, რომელიც სხვადასხვა ლოკუსში ლოკალიზებულ ორ მუტანტურ ალელს შეიცავს. ცნებები – ჰომოზიგოტური, ჰეტეროზიგოტური, კომპაუნდი – შეიძლება გამოვიყენოთ როგორც ინდივიდის, ისე გენოტიპის მიმართ. განსაკუთრებულ შემთხვევაში, როდესაც მამაკაცს აქვს X-ქრომოსომაში ლოკალიზებული გენის ანომალიური ალელი და არ არსებობს ამ გენის სხვა, ნორმალური ასლი, ის არც ჰომოზიგოტური და არც ჰეტეროზიგოტური არ იქნება და მას **ჰემიზიგოტურს** უწოდებენ. არსებობს კიდევ ერთი განსაკუთრებული შემთხვევა – მიტოქონდრიული დნმ. დიპლოდურ უჯრედში თითოეული გენის ორი ასლისაგან განსხვავებით, მიტოქონდრიული დნმ-ის მოლეკულები და მიტოქონდრიული გენომით კოდირებული გენები ათობით ან ათასობით ასლის სახით არსებობენ უჯრედში (იხ. თავი მე-2). ამ მიზეზის გამო, ცნებები ჰომოზიგოტური, ჰეტეროზიგოტური და ჰემიზიგოტური არ გამოიყენება მიტოქონდრიულ ლოკუსებში არსებული გენოტიპების მიმართ.

საგვარტომო ნუსხა

მონოგენური დაზიანება ოჯახური მემკვიდრეობით ხასიათდება. მემკვიდრეობის ტიპის დასადგენად თავდაპირველად უნდა შეგროვდეს მონაცემები დაავადებული პირის ოჯახის წევრებზე, შემდეგ კი დეტალური მონაცემები დაჯამებული სახით და სტანდარტული სიმბოლოების გამოყენებით შეაქვთ **საგვარტომო ნუსხა-**



ნურ. 7-1 ▪ საგვარგომო ნუსხის სქემებში გამოყენებული სიმბოლოები. მიუხედავად იმისა, რომ არ არსებობს საგვარტომო ნუსხის აღწერის ერთიანი სისტემა, აქ წარმოდგენილი სიმბოლური აღნიშვნები შეესაბამება დარგის წამყვანი სპეციალისტების, გენეტიკოს-კონსულტანტების მიერ შემუშავებულ უახლეს რეკომენდაციებს. (From Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, et al: Recommendations for standardized pedigree nomenclature. J Genet Counsel 4:267-279, 1995.).



ნურ. 7-2 ▪ ნათესაური კავშირები. ისრით მითითებულია პრობანდი, III-5, გენეტიკური დაავადების მქონე ერთადერთი პირია. ჰყავს ოთხი და-ძმა: III-3, III-4, III-7 და III-8. მისი სქესობრივი პარტნიორი/მეუღლე არის III-6 და მათ ჰყავთ სამი შვილი (მათი F1 თაობა). პრობანდს ჰყავს ცხრა პირველი რიგის ნათესავი (მშობლები, სიბსები და შთამომავლები) და ცხრა მეორე რიგის ნათესავი (ბებია-ბაბუები, ბიძიები/დეიდები, დისშვილები/ძმისშვილები, შვილიშვილები), ორი მესამე რიგის ნათესავი (პირველი რიგის ბიძაშვილ-მამიდაშვილები) და ოთხი მეოთხე რიგის ნათესავი (I ხარისხის ბიძაშვილ-მამიდაშვილები). IV-3, IV-5 და IV-6 არიან მეორე რიგის ბიძაშვილ-მამიდაშვილები IV-1 და IV-2-დან. IV-7 და IV-8, რომელთა მშობლებიც არიან ნათესავები, ორმაგ ნათესაურ კავშირში არიან პრობანდთან: მეორე ხარისხის ნათესავები მამის და მეოთხე ხარისხის ნათესავები დედის მხრიდან.

მი (სურ. 7-1). ოჯახის ის წევრი, ვინც თავდაპირველად მიიპყრო ყურადღება და ვისი მიზეზითაც ადგენენ საგვარტომო ნუსხას, **პრობანდად** იწოდება (სინონიმი **პროპოზიტი** ან **გამოსაკვლევი პირი**). ინდივიდი, რომელიც გენეტიკოსის კონსულტაციას საჭიროებს უწოდებენ **კონსულტაციის ობიექტს**. კონსულტაციის ობიექტი შეიძლება იყოს დარღვევის მატარებელი ინდივიდი ან პრობანდის ჯანმრთელი ნათესავი. ოჯახში შეიძლება იყოს ერთზე მეტი პრობანდი, თუ მათი გამოკვლევის საჭიროება განაპირობა სხვადასხვა მიზეზმა. ძმებს და დებს უწოდებენ **სიბსებს**, რომლებიც ქმნიან **სიბსის ოჯახებს**; მთლიანად ოჯახს კი, ფართო მნიშვნელობით, ეწოდება **სანათესაო** (სურ. 7-2). ნათესავებში გამოყოფენ **პირველი რიგის** (მშობლები, სიბსები და პრობანდის შთამომავლები), **მეორე რიგის** (ბებია-ბაბუა, შვილიშვილი, ბიძა და დეიდა, მამიდა, დისშვილი, ძმისშვილი, ნახევარდა და ნახევარძმა), **მესამე რიგის** (დეიდაშვილი, ბიძაშვილი, მამიდაშვილი) და ა.შ. ნათესავებს. ნათესაობის ხარისხი დამოკიდებულია საგვარტომოში ორ ნათესავს შორის კავშირის საფეხურთა რაოდენობაზე (სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, მეიოზების რიცხვზე). პირველი თაობის ბიძაშვილ-მამიდაშვილთა შთამომავლები არიან მეორე თაობის ბიძაშვილები-მამიდაშვილები. საერთო წარმომავლობის წყვილები, რომელთაც ჰყავთ ერთი ან მეტი საერთო წინაპარი, **სისხლით მონათესავენი** არიან. თუ ოჯახში არის მხოლოდ ერთი დაავადებული წევრი, მაშინ საქმე გვაქვს ერთეულ **(იზოლირებულ)** შემთხვევასთან; თუ დარღვევას განაპირობებს ახალი მუტაცია, მას **სპორადულ** შემთხვევას უწოდებენ (იხ. სურ. 7-2). როდესაც არსებობს ძალიან ძლიერი ფენოტიპური მსგავსება სხვადასხვა ოჯახებს შორის, რომლებიც ერთ და იმავე დეფექტს ატარებენ, მემკვიდრულობის კარგად დადგენილი ხასიათი, ამავე ნიშნის მატარებელი სხვა ოჯახებისთვის ნიმუშად გამოგვადგება დიაგნოსტირების და კონსულტაციის დროს ისეთ შემთხვევებშიც კი, როდესაც ავადმყოფი გამონაკლისი იზოლირებული შემთხვევაა ამ ოჯახისათვის. ამდენად, გენეტიკური დარღვევის მქონე ბევრ ავადმყოფს არ ჰყავს მსგავსი ფორმით დაავადებული ნათესავი, მაგრამ ამ შემთხვევაშიც შესაძლებელია ავადმყოფობის მემკვიდრული ხასიათის ამოცნობა.

ბევრი დარღვევის შემთხვევაში, გამოავლენს თუ არა დარღვევა ოჯახში კარგად გამოხატულ მემკვიდრულობის ნიშნებს, დამოკიდებულია დაავადებული ინდივიდის გამრავლების უნარიანობაზე. გენეტიკოსებმა შემოიტანეს ცნება **შემგუებლობა (fitness-ფაქტორი)**, რომელიც ასახავს ავადმყოფის მდგომარეობის გავლენას რეპროდუქციის უნარზე. fitness-ფაქტორი განისაზღვრება რეპროდუქციულ ასაკს მიღწეული დაავადებული ინდივიდების შთამომავლობის რიცხვის შეფარდებით საკონტროლო ჯგუფის შესაბამის მაჩვენებელთან. შემგუებლობა *არ არის* ფიზიკური ან გონებრივი შესაძლებლობის საზომი. მაგალითად, ზოგიერთი დარღვევის დროს ავადმყოფს შეიძლება ჰქონდეს ნორმალური მენტალური შესაძლებლობები და ჯანმრთელობის მდგომარეობა, მაგრამ მისი შემგუებლობის მაჩვენებელი 0-ის ტოლი იყოს, რადგან დარღვევა უშუალოდ მის რეპროდუქციის უნარზე მოქმედებდა. სხვა მემთხვევაში, ძმიმე, ორგანიზმის დამაძაბუნებელი ავადმყოფობის გამომწვევ გენეტიკურ დარღვევას შესაძლოა ჰქონდეს ნორმალური შემგუებლობის მაჩვენებელი, რადგან დაავადება გვიანი რეპროდუქციული ასაკიდან ვითარდება.

○ ვენდელისეული მემკვიდრეობა

მონოგენურ დარღვევათა ასახვა საგვარტომო ნუსხაში ძირითადად ორ ფაქტორზეა დამოკიდებული:

1. ფენოტიპის **დომინანტურობაზე** (დომინანტურია ფენოტიპი, თუ ის ვლინდება იმ შემთხვევაში, როდესაც ქრომოსომული წყვილიდან მხოლოდ ერთი ატარებს მუტანტურ ალელს, მიუხედავად იმისა, თუ როგორ ალელს შეიცავს მეორე ქრომოსომა) ან **რეცესიულობაზე** (ნიშანი ვლინდება მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ მუტანტურ ალელს ატარებს ორივე ქრომოსომა);
2. გენური ლოკუსის ქრომოსომულ ლოკალიზაციაზე, რომელიც შესაძლოა იყოს **აუტოსომური** (1-ელ – 22-ე აუტოსომურ ქრომოსომებში ლოკალიზებული) სასქესო ქრომოსომასთან (X- ან Y-ქრომოსომასთან) შეჭიდული.

აუცილებელია ერთმანეთისაგან განვასხვაოთ გენები, რომლებიც ფიზიკურად მდებარეობენ სასქესო ქრომოსომებზე **(X- ან Y-სინტენია)** და გენები, რომლებიც ამყარებენ **X-შეჭიდულ (ან Y-შეჭიდულ)** მემკვიდრეობას. X-ზე ლოკალიზებული ლოკუსების უმრავლესობა ავლენს X-შეჭიდულ მემკვიდრეობას, რადგან ისინი მონაწილეობენ მეიოზურ რეკომბინაციაში მხოლოდ მდედრობითი გამეტოგენეზის მიმდინარეობის პროცესში, ორი X-ქრომოსომის თანაობისას. რეკომბინაცია არ ხდება მამრობითი გამეტოგენეზის დროს, მაგრამ აქ გვხვდება გენების მცირერიცხოვანი ჯგუფი, რომლებიც **ფსევდოაუტოსომურ** ლოკუსებშია მოთავსებული X-ქრომოსომაში (აღნიშნულ ლოკუსებს ამავე თავში ქვემოთ განვიხილავთ) და არ არიან X-შეჭიდული, რადგან *შეუძლიათ* Y-ქრომოსომის შესაბამის უბნებთან რეკომბინაცია. ამრიგად, არსებობს მონოგენური მემკვიდრეობის ოთხი ძირითადი ფორმა (თუ აუტოსომურ და ფსევდოაუტოსომურ ფორმებს ერთ ჯგუფში გავაერთიანებთ).

	დომინანტური	რეცესიული
აუტოსომური	აუტოსომურ-დომინანტური	აუტოსომურ-რეცესიული
X-შეჭიდული	X-შეჭიდული დომინანტური	X-შეჭიდული რეცესიული

კლასიკური საგვარტომო ნუსხის გარდა, რომელიც ბირთვული ქრომოსომების ლოკუსებში ლოკალიზებული დაავადების გამომწვევი ალელების მიმართ გამოიყენება, არსებობს კიდევ დარღვევათა ჯგუფი აშკარად გამოხატული დედისეული მემკვიდრეობის სურათით, რაც შესაძლოა გამოწვეული იყოს მიტოქონდრიული გენომის მუტაციებით (ამ საკითხს ამავე თავში, ქვემოთ განვიხილავთ).

აუტოსომური და X-შეჭიდული მემკვიდრეობა

აუტოსომურ და X-შეჭიდულ მემკვიდრეობას შორის განსხვავება აშკარაა და დამოკიდებულია მხოლოდ გენის ადგილმდებარეობაზე. დაზიანებული გენის

კლინიკური ექსპრესიაც ასევე დამოკიდებულია იმაზე, აუტოსომურია დარღვევა თუ X-შეჭიდული. პირველი, აუტოსომური დარღვევები, ზოგადად, თანაბრად ვლინდება მამაკაცებში და ქალებში. (ერთადერთი გამონაკლისია სქესით შეზღუდული დარღვევები, რომლებსაც მოგვიანებით შევეხებით ამ თავში). X-შეჭიდული ნიშნის მემკვიდრეობისას გვაქვს განსხვავებული სიტუაცია. მამაკაცებს აქვთ მხოლოდ ერთი X-ქრომოსომა და ამიტომ ისინი X-შეჭიდული გენების მიხედვით ჰემიზიგოტური არიან. 46 XY გენოტიპის მქონე მამაკაცი X-შეჭიდული ლოკუსების მიხედვით ყოველთვის იქნება ჰეტეროზიგოტური, მაშინ, როდესაც ქალები შეიძლება იყვნენ ჰეტეროზიგოტური ან ჰომოზიგოტური X-შეჭიდული ლოკუსების მიხედვით. ქალის უჯრედებში X-ქრომოსომასთან შეჭიდული გენები წყვილ ქრომოსომებში ორ ცალადაა წარმოდგენილი. იმისათვის, რომ მოხდეს მამაკაცებში ერთ ცალად წარმოდგენილ კომპლექტთან ქალის შეჭიდული გენების შესაბამისობაში მოყვანა, მოქმედებს კომპენსაციის მექანიზმი, რის გამოც ქალებში ექსპრესირდება ორიდან მხოლოდ ერთი.

დომინანტური და რეცესიული მემკვიდრეობა

რეცესიული მემკვიდრეობა

კლასიკური განსაზღვრების მიხედვით, ფენოტიპი, რომელიც მხოლოდ ჰომოზიგოტებში ვლინდება (X-შეჭიდული ნიშნების შემთხვევაში – ჰემიზიგოტურ მამაკაცებში), რეცესიულია. დღემდე შესწავლილი რეცესიული დარღვევების უმეტესობა განპირობებულია მუტაციებით, რომლებიც გენის პროდუქტის ფუნქციის დაქვეითებას ან დაკარგვას იწვევენ. მათ **ფუნქციის დაკარგვის** მუტაციებს უწოდებენ. მაგალითად, ბევრი რეცესიული დაავადება განპირობებულია მუტაციებით, რომლებიც ფერმენტის აქტივობის შემცირებასთან ან ფუნქციის დაკარგვასთანაა დაკავშირებული. ასეთი ცვლილებები, როგორც წესი, მემკვიდრეობით გადაეცემა როგორც რეცესიული დაავადება, რადგან ჰეტეროზიგოტს მხოლოდ ერთი მოქმედი (და მეორე ფუნქციადაკარგული) ალელის მეშვეობით შეუძლია გამოიმუშაოს სათანადო გენის პროდუქტი საკმარისი ოდენობით იმისათვის, რომ უზრუნველყოს ნორმალური ფიზიოლოგიური ფუნქციის შესრულებისათვის აუცილებელი ფერმენტული რეაქციის განხორციელება და, აქედან გამომდინარე, თავიდან აიცილოს ავადმყოფობა.

დომინანტური მემკვიდრეობა

რეცესიული მემკვიდრეობის საპირისპიროდ, მუტანტური ალელით განპირობებული ფენოტიპი, რომელიც ერთნაირად ვლინდება როგორც ჰომოზიგოტებში, ისე ჰეტეროზიგოტებში, დომინანტურია დომინანტური დარღვევა ფენოტიპურად ვლინდება იმის მიუხედავად, გამოიმუშავებს თუ არა გენის ნორმალურ პროდუქტს დარჩენილი ნორმალური ალელი. **წმინდა დომინანტური** მემკვიდრეობის შემთხვევაში მუტანტური ალელის მიხედვით ჰომოზიგოტებსა და ჰეტეროზიგოტებში დაავადება თანაბარი სიმძიმით ვლინდება. როგორც ირკვევა, სამედიცინო გენეტიკაში წმინდა დომინანტური დარღვევები ძალზე იშვიათია ან საერთოდ არც კი გვხვდება. თუ წყვილი ალელის ურთიერთთანაბობისას ორივე მათგანი ავლენს მოქმედებას, მათ **კოდომინანტურს** უწოდებენ. ნიშან-თვისების კოდომინანტური ექსპრესიის ერთი კარგად ცნობილი მაგალითია ABO სისხლის ჯგუფების სისტემა (იხ. თავი 9). დომინანტური დარღვევები, ჩვეულებრივ, უფრო მძიმე მიმდინარეობით ხასიათდება ჰომოზიგოტებში, ვიდრე ჰეტეროზიგოტებში. ასეთ შემთხვევაში დაავადებას განსაზღვრავენ როგორც **არასრულად დომინანტურს** (ან **ზემიდომინანტურს**). სხვადასხვა მოლეკულურ მექანიზმს, რომელიც ახსნის, თუ რატომ ვლინდება ზოგიერთი მუტაცია როგორც უფრო მეტად დომინანტური ვიდრე რეცესიული მემკვიდრული დაავადება, მე-12 თავში განვიხილავთ.

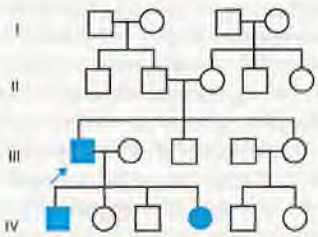
მეტი სიზუსტისათვის უნდა ითქვას, რომ დომინანტური ან რეცესიული შეიძლება იყოს ფენოტიპი და არა ალელი. მიუხედავად ამისა, გენები მათი ფენოტიპური ექსპრესიის მიხედვით კლასიფიცირებულია დომინანტურ და რეცესიულ გენებად, ხოლო ცნებები "დომინანტური გენი" და "რეცესიული გენი" ფართოდ გამოიყენება.

○ გენეალოგიური ანალიზის შედეგებზე მოქმედი ფაქტორები

პენეტრანტობა და ექსპრესიულობა

ბევრი გენეტიკური დაავადება გარკვეული კანონზომიერებით ითიშება ოჯახის შიგნით. ზოგჯერ შესაძლებელია ნორმალური ფენოტიპის მშობლებს ჰყავდეთ პათოლოგიური ფენოტიპის შვილი. აღწერილია ისეთი კლინიკური შემთხვევებიც, როდესაც დაავადება, რომლის მიმართ ინდივიდს აქვს გენეტიკური მიდრეკილება, გარკვეულ პირობებში არ ვლინდება. სხვა დაავადებებს აქვთ ვარიაბელური კლინიკური გამოვლინება ან განსხვავდებიან დაავადების განვითარების ასაკობრივი სტადიებით, ზოგჯერ კი ორივე თავისებურება ერთად ახასიათებთ. პათოლოგიური გენეტიკური დარღვევის ექსპრესია სიბერეში შეიძლება შეიცვალოს, ის შესაძლოა დამოკიდებული იყოს სხვა გენეტიკურ ლოკუსებზე ან გარემო ფაქტორებზე.

სურ. 7-3 • I ტიპის ნეიროფიბრომატოზი: კანზე არსებული ჰიპერპიგმენტური ლაქები ოჯახის წევრებში გამოიყენება სადიაგნოსტიკო ნიშნად. ავადმყოფთა უმეტესობას ტანზე აქვს დაახლოებით 15 მმ-იანი ექვსი ან მეტი ლაქა. (Courtesy of Rosanna Weksberg, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada.).



სურ. 7-4 ▪ ოჯახის საგვარტომო ნუსხა I ტიპის ნეიროფიბრომატოზის შემთხვევით. ისრით ნაჩვენებია პრობანდი, III თაობის წარმომადგენელი, ახალწარმოქმნილი მუტაციით (ნაჩვენებია ისრით). ამ ინდივიდს აქვს NF1-ის აშკარად ახალწარმოქმნილი მუტაცია, რადგანაც არც მისი მშობლები და არც ბებია-ბაბუები არ არიან დაავადებული.

განსხვავებები აუტოსომურ-დომინატურ დარღვევათა გამოწვევ მიზეზებს შორის ხშირად აძნელებს ზუსტი დიაგნოზის დასმას და გენეალოგიური კვლევის შედეგების ინტერპრეტაციას. არსებობს ორი გარკვეული გზა, რომლის მეშვეობით რეალიზდება განსხვავებები ნიშნის ექსპრესიაში: დაქვეითებული პენეტრანტობა და ვარიაბელური ექსპრესიულობა.

პენეტრანტობა არის ფენოტიპურად ამა თუ თუ იმ გენის რამე ხარისხით გამოვლენის ალბათობა; თუ ნიშნის გამოვლენის სიხშირე 100%-ზე ნაკლებია, რაც ნიშნავს, რომ სათანადო გენოტიპის მქონე ინდივიდთა ნაწილი საესებით მოკლებულია გენის ექსპრესიის უნარს, ამ შემთხვევაში ამბობენ, რომ მოცემული გენის **პენეტრანტობა დაქვეითებულია**. პენეტრანტობის კონცეფციაა – "სულ ან არაფერი". სტატისტიკის ენაზე პენეტრანტობა არის იმ ადამიანების ყარკვეული პროცენტი, რომლებიც კონკრეტული გენოტიპის მატარებლები არიან და ამ გენოტიპით განპირობებულ ნიშნებს აელენენ.

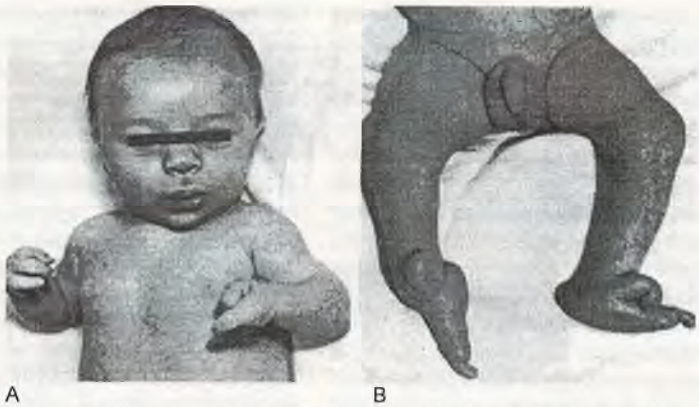
ექსპრესიულობა არის ფენოტიპური ნიშნის გამოვლენის ხარისხი. თუ ერთი და იგივე გენოტიპის მქონე ადამიანები ფენოტიპურად ერთმანეთისაგან განსხვავდებიან, ამბობენ, რომ ფენოტიპს **ვარიაბელური ექსპრესიულობა** აქვს. ნებისმიერი გენეტიკური ნიშნის გამოვლენა, შესაძლოა, ერთი სანათესაოს შიგნითაც კი განსხვავებული იყოს. ბევრი მონოგენური დაავადება მრავლობითი ფენოტიპური ეფექტით ხასიათდება. მაგალითად, ამა თუ იმ დაავადების მქონე პირები შეიძლება განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისაგან ანომალიების ფართო სპექტრით, ანომალიურ ფენოტიპში "მონაწილე" ორგანოთა სისტემებით, დამახასიათებელი ნიშნებით და სიმპტომებით.

ზოგიერთი სირთულე, რომელიც წარმოიშობა დაავადების მემკვიდრულობის ხასიათის გარკვევაში ასაკზე დამოკიდებული პენეტრანტობის და ვარიაბელური ექსპრესიულობის დროს, ნაჩვენებია აუტოსომური-დომინანტური დაავადების, **ნეიროფიბრომატოზის** (NF1) მაგალითზე (შემთხვევა 29). NF1 ნერვული სისტემის, თვალისა და კანის საკმაოდ ყავრცელებული დაავადებაა, რომლის სიხშირეა დაახლოებით 1 შემთხვევა 3500 ახალშობილში. არ აღინიშნება დაავადების ნიშნების მიხედვით რამე მნიშვნელოვანი განსხვავება ეთნიკურ ჯგუფებს შორის. დაავადების ტიპური კლინიკური შემთხვევა მოცემულია მე-7-3 სურათზე. NF1-თვის დამახასიათებელია: (1) მრავლობითი, კეთილთვისებიანი, რბილი ქსოვილის სიმსივნეები და ნეიროფიბრომების განვითარება კანზე; (2) მრავლობითი, უჩვეულოდ პიგმენტირებული ლაქიანობა, რომელიც ცნობილია კაფის ლაქების (cafe-au-lait) დაავადების სახელწოდებით; (3) მცირე ზომის კეთილთვისებიანი სიმსივნეების განვითარება (hamartomas) თვალის ფერად გარსზე, ე.წ. ლიშის კვანძები (Lisch nodules); და (4) შედარებით იშვიათად, გონებრივი ჩამორჩენილობა, ცენტრალური ნერვული სისტემის სიმსივნეები, დიფუზურ-პლექსიფორმული (წნული) ნეიროფიბრომები, ავთვისებიანი სიმსივნეების წარმოშობა ნერვულ სისტემაში და კუნთებში. ამრიგად, აღნიშნულ დაავადებას აქვს პლეიოტროპული ფენოტიპი.

NF1 პირველად სრულად აღწერა ექიმმა ფონ რეკლინჰაუზენმა 1882 წელს, თუმცა ეს დაავადება, სავარაუდოდ, უძველესი დროიდან არის ცნობილი. ზრდასრული ასაკის ჰეტეროზიგოტი ინდივიდები თითქმის ყოველთვის ავლენენ დაავადების ზოგიერთ ნიშანს (ამ შემთხვევაში ამბობენ, რომ ზრდასრულ ასაკში პენეტრანტობა 100%-ს უტოლდება): ზოგიერთებს აქვთ მხოლოდ კაფის ლაქები, მუქი პიგმენტური ლაქები იღლიაში და ლიშის კვანძები მაშინ, როცა სხვებს შესაძლოა ჰქონდეთ სიცოცხლისათვის საშიში კეთილთვისებიანი სიმსივნეები (რომლებიც მოიცავენ ზურგის ტვინს) და ავთვისებიანი სარკომები. ამის მიუხედავად, გენის ექსპრესია დიდი ვარიაბელობით ხასიათდება: ერთ სანათესაოშიც კი, NF1-ით დაავადებული ზოგიერთი პირი ამეღავნებს ავადმყოფობის ძლიერ სიმპტომებს, სხვებში კი დაავადება იოლი ფორმით მიმდინარეობს. ბავშვობაში დასმული დიაგნოზი შემდეგ მძიმდება ზრდასრულ ასაკში, რადგან ელინდება დაავადების ახალი ნიშნები; მაგალითად, ახალშობილებში დაავადებულ ბავშვთა ნახევარი ავლენს ავადმყოფობის სუსტად გამოხატულ ნიშნებს. მათ სხეულზე მრავლად აქვთ კაფის ლაქები. მაშასადამე, დაავადების პენენტრანტობა ასაკზეა დამოკიდებული.

NF1 გენთან დაკავშირებული მრავალი სახის მუტაციაა გამოვლენილი და ყველა მათგანი გენის პროდუქტის, ნეიროფიბრომინის მიერ ფუნქციის დაკარგვას უკავშირდება. NF1-ის შემთხვევათა თითქმის ნახევარი გამოწვეულია ახალი მუტაციით (სურ. 7-4).

NF1-ით დაავადებულ ინდივიდთა ოჯახების გენეტიკური კონსულტაციის დროს მთავარ სირთულეს წარმოადგენს სწორი არჩევანის გაკეთება ორ თანაბრად დასაშვებ ვარიანტს შორის: დაავადება ახალწარმოქმნილი მუტაციის შედეგია თუ დარღვევა მიღებულია ერთ-ერთი მშობლისაგან, რომელსაც აქვს მუტანტური გენი, მაგრამ მისი ექსპრესია სუსტია? თუ ავადმყოფს მემკვიდრეობით აქვს მიღებული ეს დეფექტი, მაშინ არსებობს 50%-იანი ალბათობა იმისა, რომ სიბსებიც ატარებენ მემკვიდრეობით მიღებულ გენს; მაგრამ თუ დაავადება ახალი მუტაციის შედეგია, მაშინ არ არსებობს სიბსების დაავადების არანაირი რისკი, ხოლო მშობლებიდან შთამომავლებზე ახალმუტირებული გენის გადაცემის ალბათობა 50%-ის ტოლია. არ არსებობს არც NF1–ის გამოვლინების სიმძიმის წინასწარ განჭვრეტის შესაძლებლობა, რაც ჩვეულებრივ, დამახასიათებელია მრავალი აუტოსომური-დომინანტური დარღვევისათვის. აღნიშნული პრობლემების ნაწილობრივ გადაჭრის წინაპირობაა ის ფაქტი, რომ NF1-ის გენი უკვე კარტირებული და

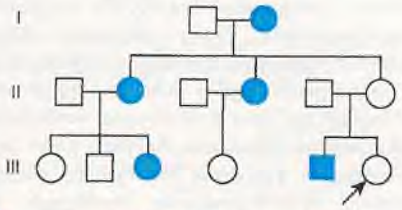


A B

სურ. 7-5 ▪ 3 თვის ვაჟი ხელის დეფორმაციით ("გაპობილი" ხელის მტევნით). აუტოსომურ-დომინანტური ნიშან-თვისება. დაავადება მოიცავს ხელის მტევნებს და ტერფებს. A. სხეულის ზედა ნაწილი; B. სხეულის ქვედა ნაწილი. (From Kelikian H: Congenital Deformities of the Hand and Forearm. Philadelphia, WB Saunders, 1974.)

ლონირებულია. დღეს უკვე შესაძლებელია აღნიშნული მუტაციის მატარებლობის განსაზღვრა პრესიმპტომატურად და პრენატალურად მოლეკულურ-გენეტიკური ანალიზის მეთოდების გამოყენებით (იხ. თავი 15). სამწუხაროდ, პრაქტიკულად ჯერჯერობით შეუძლებელია ახალი მუტაციებით განპირობებულ დაავადებათა დიდი ნაწილის წინასწარ განსაზღვრა ან დიაგნოზის დასმა. მოლეკულურმა ტესტირებამ შეიძლება ზოგადად გასცეს პასუხი კითხვას – არის თუ არა დაავადების გამომწვევი გენი. მაგრამ ტესტირება ვერ განსაზღვრავს, რამდენად მძიმე იქნება ეს პათოლოგია. გამონაკლისია დაავადება, რომელიც უკავშირდება გენის დელეციებს და დისმორფულ ნიშნებს, გონებრივ ჩამორჩენილობას და ნეიროფიბრომების მომატებულ რაოდენობას ადრეულ ასაკში. თუ შეღველობაში არ მივიღებთ ზემოთ ჩამოთვლილს, შეიძლება ითქვას, რომ არ არსებობს კორელაცია ფენოტიპური გამოვლინების სიმძიმესა და NF1 მუტანტურ ალელებს შორის.

დაქვეითებული პენეტრანტობის მქონე აუტოსომურ-დომინანტური მანკების კიდევ ერთი მაგალითია **ხელის მტევანის დეფორმაცია**, მარწუხისებური, გაპობილი მტევანი, ექტროდაქტილიის ერთ-ერთი ფორმა (სურ. 7-5). ეს სიმახინჯე ჩნდება განვითარების მეექვსე ან მეშვიდე კვირას, როდესაც მიმდინარეობს ხელის მტევნებისა და ტერფების ფორმირება. ამ მაგალითზე კარგად ჩანს ლოკუსური ჰეტეროგენურობა: ცნობილია, სულ მცირე, ხუთი ლოკუსი, მაგრამ დაავადებაზე მთლიანად რამდენიმეა პასუხისმგებელი. აღნიშნული



სურ. 7-6 ▪ საგვარტომო ნუსხა ხელის მტევნის დეფორმაციის შემთხვევით. პრობანდის დედას აქვს არაპენეტრანტული ნიშანი. ინდივიდი, რომელსაც გაუწიეს გენეტიკური კონსულტაცია, ნაჩვენებია ისრით. კონსულტაციის დროს შეღველობაში უნდა იქნეს მიღებული დაქვეითებული პენეტრანტობა.

სიმახინჯის გენეალოგიურ კვლევაში არაპენეტრანტული შემთხვევების არსებობამ შეიძლება გამოიწვიოს თაობების გამოტოვება, რაც ართულებს გენეტიკურ კონსულტაციას, რადგან გარკვეული რისკის ქვეშ მყოფ ინდივიდს, რომელსაც აქვს ნორმალური ხელის მტევნები, ამავე დროს შეიძლება გააჩნდეს დაავადების გამომწვევი გენი და, შესაბამისად, შესაძლოა მას ჰყავდეს დაავადებული შვილები.

მე-7-6 სურათზე გამოსახულია ხელის მტევნის დეფექტის მატარებელი ოჯახის საგვარტომო ნუსხა, რომელზეც ისრით ნაჩვენებია ინდივიდი, რომელსაც გაუწიეს გენეტიკური კონსულტაცია. მისი დედა არის ხელის მტევნის დეფორმაციის გამომწვევი მუტაციის არაპენეტრანტული მატარებელი. ამ სიმახინჯის გარშემო არსებული ლიტერატურიდან შევიტყობთ, რომ დაავადებას აქვს დაახლოებით 70%-იანი პენეტრანტობა, ე.ი. დეფექტი ვლინდება ამ გენის მატარებელ ადამიანთა მხოლოდ 70%-ში. ასეთ შემთხვევაში მიმართავენ ბეიზეიანის ანალიზის მათემატიკურ მეთოდს, რომელიც გამოიყენება შთამომავლობაში პირობითი ალბათობის განსასაზღვრავად (ამ საკითხის შემდგომი განსჯა იხილეთ მე-19 თავში). ამ მეთოდით შესაძლებელია ოჯახში დეფექტის მქონე ბავშვის დაბადების ალბათობის გამოთვლა.

დაავადების დაწყების ასაკი

გენეტიკური დაავადებები ინდივიდის სიცოცხლის ნებისმიერ ეტაპზე შეიძლება გამოვლინდეს, ნებისმიერ პერიოდში, დაწყებული ჩანასახის სტადიიდან პოსტრეპროდუქციულ ასაკამდე. ზოგიერთი მათგანი შეიძლება იყოს ლეტალური პრენატალურად, მაშინ, როდესაც სხვები შესაძლოა ხელს უშლიდნენ ნაყოფის ნორმალურ განვითარებას (თუმცა არ იყვნენ სიცოცხლესთან შეუთავსებელი) და ადვილად შეიძლებოდეს მათი ამოცნობა პრენატალურად (მაგ., ულტრასონოგრაფიით, იხ. თავი 15). ზოგიერთის გამოვლენა მხოლოდ დაბადების შემდეგაა შესაძლებელი (**თანდაყოლილი** დარღვევა). ხშირად ურთიერთმსგავსების გამო ტერმინები "გენეტიკური" და "თანდაყოლილი" ერთმანეთში ერევათ. ეს რომ არ მოხდეს, მნიშვნელოვანია დავიხსომოთ, რომ გენეტიკური დარღვევა დეტერმინირებულია გენებით, მაშინ როცა თანდაყო-

ლილი დაავადება მეღავნდება დაბადებისთანავე და მას შეიძლება ჰქონდეს ან არ ჰქონდეს გენეტიკური საფუძველი. ისეთი ოჯახის გენეალოგიური კვლევისას, რომლის ისტორიაში არის ჩანასახის ლეტალური მუტაციის შემთხვევები, დაავადების სურათი შეიძლება ბუნდოვანი იყოს, რადგან შესაძლოა რეგისტრირებული იყოს მხოლოდ მრავლობითი მუცლის მოშლის და ნაყოფის დაკარგვის შემთხვევები, ან მკაფიოდ გამოხატული დაქვეითებული ფერტილობა. ამის საპირისპიროდ, ოჯახებში გვიან ასაკში გამოვლენილი დაავადებების ოჯახური ისტორიით, ავადმყოფს შეიძლება ჰყავდეს მხოლოდ ჯანმრთელი მშობლები ან შვილები, რადგან დარღვევის მატარებელი მშობელი შეიძლება დაღუპულიყო მანამდე, სანამ ავადმყოფობა გამოვლინდებოდა ან, დასაშვებია, რისკის ქვეშ მყოფ ბავშვებს ვერ მიეღწიათ იმ ასაკამდე, როდესაც მუტანტური გენი გამოავლენდა დაავადების ფენოტიპს.

გენეალოგიური ანალიზის შედეგებზე მოქმედი სხვა ფაქტორები

მემკვიდრეობის ზოგადი კანონზომიერებიდან გამომდინარე, მონოგენური დარღვევის კლასიფიკაცია შეიძლება როგორც აუტოსომურის ან X-ქრომოსომასთან შეჭიდულის, დომინანტურის ან რეცესიულის, მაგრამ ინდივიდუალურ საგვარტომო ნუსხაში მემკვიდრეობის ხასიათს რიგი სხვა ფაქტორებიც განაპირობებენ, რაც ართულებს მემკვიდრეობის მოდას და მშობლებიდან შვილებზე გამეტების მეშვეობით გადაცემული გენების სეგრეგაციის შემთხვევითი ხასიათის ინტერპრეტაციას. დიაგნოზის დასმას ართულებს დაქვეითებული პენეტრანტობა ან საკვლევი გენის ექსპრესიის ვარიაბელობა; გენის ექსპრესიაზე სხვა გენებისა და გარემოს შესაძლო ზეგავლენა, გარკვეული გენოტიპის მქონე უმბრიონების პრენატალური სიკვდილიანობა,ოჯახური კავშირების თაობაზე, აგრეთვე ნათესავებში დაავადების გამოვლენის შემთხვევების შესახებ ზუსტი ინფორმაციის დეფიციტი, ახალი მუტაციები, რომლებიც არცთუ იშვიათია დომინანტური და X-თან შეჭიდული დაავადებების დროს, და ბოლოს, ოჯახების მცირეწევრიანობა, რომლებიც დღეს მრავლადაა განვითარებულ ქვეყნებში; შეიძლება სრულიად შემთხვევით აღმოჩნდეს, რომ ასეთ ოჯახებში პრობანდი ოჯახის ერთადერთი დაავადებული წევრია, რაც ართულებს ნიშნის მემკვიდრულობის ბუნების განსაზღვრას.

○ კორელაცია გენოტიპსა და ფენოტიპს შორის

სამედიცინო გენეტიკის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი კომპონენტი არის გარკვეული დაავადების ფენოტიპზე პასუხისმგებელი გენოტიპების იდენტიფიკაცია და დახასიათება. მნიშვნელოვანია, რომ ზედმეტად არ გავამარტივოთ მონოგენური მუტაციებისა და დაავადების ფენოტიპებს შორის ურთიერთდამოკიდებულება. ისეთი გენეტიკური დარღვევის დეტალური ანალიზის დროს, რომელიც მონოგენურ ცვლილებას მოგვაგონებს, ხშირად აღმოჩნდება, რომ საქმე გვაქვს გენეტიკურ ჰეტეროგენურობასთან, რაც იმას ნიშნავს, რომ დარღვევა მოიცავს რამდენიმე ფენოტიპს, რომლებიც მსგავსია, მაგრამ დეტერმინირებულია სხვადასხვა გენოტიპით. ჰეტეროგენულობა შეიძლება გამოწვეული იყოს სხვადასხვა სახის მუტაციით ერთ და იმავე ლოკუსში (**ალელური ჰეტეროგენურობა**), სხვადასხვა ლოკუსში (**არაალელური** ან **ლოკუსური ჰეტეროგენურობა**) ან ერთდროულად ორივე ვარიანტით. გენეტიკური ჰეტეროგენურობის დადგენა კლინიკური დიაგნოსტიკისა და გენეტიკური კონსულტაციის მნიშვნელოვანი ასპექტია (იხ. თავი 12, ცხრილი 12-2). მეორე მხრივ, გარკვეული ფენოტიპები, რომლებიც გვხვდება ოჯახებში, შეიძლება განპირობებული იყოს ერთ და იმავე გენში წარმოშობილი სხვადასხვა მუტანტური ალელით. ეს ფენომენი, რომელიც **კლინიკური** ანუ **ფენოტიპური ჰეტეროგენურობის** სახელწოდებას ატარებს, კარგადაა ცნობილი და მხედველობაში უნდა იქნეს მიღებული, როდესაც გენოტიპსა და ფენოტიპს შორის კორელაციას განვიხილავთ.

ალელური ჰეტეროგენურობა

ალელური ჰეტეროგენურობა კლინიკური ნიშნების ვარიაბელობის ერთ-ერთი მთავარი მიზეზია. ბევრი ლოკუსი ერთ მუტანტურ ალელზე მეტს შეიცავს; ფაქტობრივად, ერთ ლოკუსში შეიძლება იყოს რამდენიმე ან მრავალი მუტაცია. მაგალითისათვის მოვიყვანთ **კისტურ ფიბროზს**, რომლის შემთხვევაში კისტური ფიბროზით დაავადებულ ინდივიდებში მსოფლიო მასშტაბით გამოვლენილია 1400-მდე სახესხვაობის მუტაცია, რომელიც შეეხება ტრანსმემბრანული გამტარობის რეგულატორს (CFTR-ს) (შემთხვევა 10). ეს განსხვავებული მუტაციები ზოგჯერ ერთმანეთის მსგავს დარღვევებში ვლინდება. სხვა შემთხვევებში ერთ და იმავე ლოკუსის სხვადასხვა მუტანტური ალელები პროდუცირებენ მსგავს, მაგრამ განსხვავებული სიმძიმის ფენოტიპს; მაგალითად, CFTR-ის ზოგიერთი მუტაცია ავადმყოფში იწვევს კისტური ფიბროზის კლასიკურ ფორმას თანდართული პანკრეასის ჯირკვლის უკმარისობით და პროგრესირებადი ფილტვის დაავადებით, ხოლო მამაკაცებში დამატებით კიდევ იწვევს თესლგამომტანი მილის განუვითარებლობას, ხოლო ავადმყოფებს, რომლებსაც აქვთ სხვა მუტანტური ალელები, უვითარდებათ ფილტვის დაავადება, მაგრამ არ აღენიშნებათ პანკრეასის ფუნქციის მოშლა, სხვებს კი აქვთ მხოლოდ მამაკაცის რეპროდუქციულ ორგანოებთან დაკავშირებული ანომალიები.

ვინაიდან გარკვეული მუტანტური ალელის არსებობა პოპულაციაში მაინც უჩვეულო მოვლენაა, აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევის მქონე ბევრ ადამიანში გაცილებით უფრო ხშირია ჰეტეროზიგოტების კომპაუნდი და არა ჭეშმარიტად ჰომოზიგოტური გენოტიპი, თუმცა მრავალი მიზეზის გამო დაზიანებული ალელური წყვილის მატარებელ ინდივიდებს ჩვეულებრივ, ჰომოზიგოტებად მიიჩნევენ, რადგან სხვადასხვა ალელურ კომბინაციას შეიძლება მოჰყვეს რამდენადმე განსხვავებული კლინიკური გამოვლინება, აუცილებელია, რომ კლინიცისტები იცნობდნენ ალელურ ჰეტეროგენურობას, როგორც ვარიირების განმსაზღვრელ ერთ-ერთ ფაქტორს ერთი და იმავე ფორმით დაავადებულ პირებში; თუმცა არსებობს

ზოგიერთი ადვილად გასარჩევი გამონაკლისი კანონზომიერებიდან, თითქოს კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტები ჭეშმარიტ ჰომოზიგოტებზე უფრო გავრცელებული უნდა იყვნენ. პირველ ყოვლისა, ეს წესი ირღვევა, როდესაც ახლონათესაური ქორწინების გამო, შვილები მემკვიდრეობით იღებენ ერთ და იმავე მუტანტურ ალელს მშობლებიდან, რომელთაგან ორივე ატარებს საერთო წინაპრიდან მემკვიდრეობით მიღებულ ერთ და იმავე მუტანტურ ალელს. მეორე, ერთი მუტანტური ალელი შეიძლება პასუხისმგებელი იყოს გარკვეულ ეთნიკურ ჯგუფში აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების მაღალ სიხშირეზე. ასეთ შემთხვევაში აღნიშნული ალელის მიხედვით ჰომოზიგოტური აღმოჩნდება ბევრი ავადმყოფი. მესამე ვარიანტის დროს დარღვევას აქვს ძალიან მცირე ალელური ჰეტეროგენურობა ან სულ არ გააჩნია ის და დაავადების ფენოტიპს განაპირობებს მუტაცია, რომელიც სპეციფიკურია ასეთი დარღვევისათვის (მაგ., **ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება;** იხ. თავი 11). (შემთხვევა 37)

ლოკუსური ჰეტეროგენურობა

ბევრი ფენოტიპისათვის გენეტიკური ჰეტეროგენურობის სადემონსტრაციოდ სავსებით საკმარისია მხოლოდ გენეალოგიური ანალიზის ჩატარება. მაგალითად, **პიგმენტური რეტინიტის** შემთხვევაში მხედველობის გაუარესება ხშირად განპირობებულია ბადურის დეგენერაციით და უკავშირდება ბადურაში პიგმენტის ნორმალური განაწილების დარღვევას. დიდი ხნის განმავლობაში მიაჩნდათ, რომ არსებობს ამ დაავადების აუტოსომურ-დომინანტური, აუტოსომურ-რეცესიული და X-შეჭიდული ფორმები. ბოლო დროს გაირკვა, რომ ჰეტეროგენურობის სპექტრი ბევრ ლოკუსებით ფართოა. გენეალოგიური ანალიზისა და გენების კარტირების კომბინირებული მეთოდით ნაჩვენები იქნა, რომ არსებობს სულ მცირე 43 ლოკუსი, რომელიც პასუხისმგებელია მხოლოდ პიგმენტური რეტინიტის 5 X-შეჭიდულ, 14 აუტოსომურ-დომინანტურ და 24 აუტოსომურ-რეცესიულ ფორმაზე, რომელიც არ იწვევს ფენოტიპურად გამოხატულ რამე სხვა დარღვევას. თუ მხედველობაში მივიღებთ იმ ფაქტს, რომ პიგმენტური რეტინიტი ზოგიერთი სხვა დაავადების თანმხლები დარღვევაა, როგორიცაა, მაგალითად, ეთნებრივი ჩამორჩენილობა ან სიყრუე, ასეთ შემთხვევათა რიცხვი 70-ს აღემატება.

ფენოტიპური ჰეტეროგენურობა

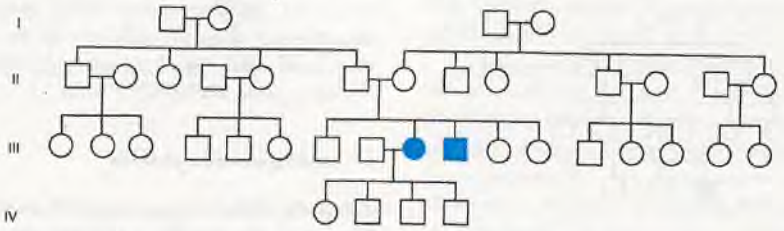
ერთი გენის სხვადასხვა მუტაცია ზოგჯერ დასაბამს აძლევს რამდენიმე, ერთმანეთისაგან საოცრად განსხვავებულ ფენოტიპს. მაგალითად, ზოგიერთი მუტაცია RET-გენში, რომელიც კოდირებს თიროზინ-კინაზას რეცეპტორს, შეიძლება გახდეს მსხვილი ნაწლავის განგლიების განუვითარებლობის მიზეზი. ეს ნიშანი დომინანტურად მემკვიდრეობს და იწვევს მსხვილი ნაწლავის პერისტალტიკის მოშლას და მძიმე ქრონიკულ ყაბზობას **(ჰირშსპრუნგის დაავადებას)** (იხ. თავი მე-8) (შემთხვევა 20). ამავე გენის სხვა მუტაციები ფარისებრი და თირკმელზედა ჯირკვლის მემკვიდრულ სიმსივნეს (**მრავლობითი ენდოკრინული ტიპის 2a და 2b ნეოპლაზიებს**) წარმოშობს (იხ. თავი 16). RET გენის მუტაციების მესამე ჯგუფი იწვევს ერთ და იმავე ინდივიდში ერთდროულად ორივე დაავადების, ჰირშსპრუნგის და მრავლობითი ენდოკრინული ნეოპლაზიების განვითარებას. ამის მსგავსი სიტუაცია გვხვდება LMNA გენთან დაკავშირებით, რომელიც კოდირებს A/C ლამინს, ბირთვული მემბრანის ცილას. სხვადასხვა LMNA მუტაცია კავშირშია ხუთ ფენოტიპურად განსხვავებულ დარღვევასთან, მათ შორის ემერი-დრეიფუსის კუნთოვან დისტროფიასთან, მემკვიდრული კარდიომიოპათიის ერთ-ერთ ფორმასთან, შარკო-მარი-ტუსის პერიფერიულ ნეიროპათიასთან, ნორმალური ცხიმოვანი ქსოვილის განუვითარებლობასთან – ლიპოდისტროფიასთან და ნაადრევი დაბერების სინდრომთან – ჰაგჩისონ-ჰილფორდის პროგერიასთან.

მენდელისეული მემკვიდრეობის აუტოსომური ნიმუშები

აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობა

აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევები მხოლოდ ჰომოზიგოტებში ვლინდება, ანუ ინდივიდებში, რომლებიც ატარებენ ამ გენის ორ მუტანტურ და არც ერთ ნორმალურ ალელს, რადგან გენის ერთ ნორმალურ ასლს შეუძლია მუტანტური ალელის კომპენსაცია და ავადმყოფობის პრევენცია. ინდივიდი მემკვიდრეობით იღებს ერთი მშობლის ნებისმიერი ლოკუსის ორი ალელიდან მხოლოდ ერთს. შესაბამისად, ჰომოზიგოტებს მიღებული უნდა ჰქონდეთ თითო მუტანტური ალელი ორივე მშობლისაგან (თუ მხედველობაში არ მივიღებთ ერთი მშობლის დისომიას ან ახალწარმოშობილ მუტაციას, რაც იშვიათია აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებების შემთხვევაში).

აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების მქონე ჰომოზიგოტი შთამომავლები მიიღება სამგვარი შეუღლების შედეგად. მუტანტურ რეცესიულ ალელს აღნიშნავენ r სიმბოლოთი, მის შესაბამის დომინანტურ ალელს



სურ. 7-7 • ტიპური საგვარგომო ნუსხა აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობით.

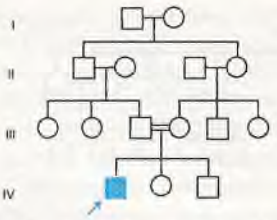
კი – R-ით. ისეთი ქორწინების შედეგად, როდესაც თითოეულ მშობელს ერთი რეცესიული ალელი მაინც აქვს, შეიძლება დაიბადოს ჰომოზიგოტი დაავადებული ბავშვი, მაგრამ, ჩვეულებრივ, ყველაზე მეტად გავრცელებულია ორი ჯანმრთელი ჰეტეროზიგოტის შეუღლების ვარიანტი.

მშობლების შეუღლება	შთამომავლები	დაავადების რისკი
მატარებელი x მატარებელი $R/r \times R/r$	1/4 R/R, 1/2 R/r, 1/4 r/r	3/4 ჯანმრთელი, 1/4 დაავადებული
მატარებელი x დაავადებული $R/r \times r/r$	1/2 R/r, 1/2 r/r	1/2 ჯანმრთელი, 1/2 დაავადებული
დაავადებული x დაავადებული $r/r \times r/r$	r/r მხოლოდ	ყველა დაავადებული

როდესაც დაავადებული პირის ორივე მშობელი ჰეტეროზიგოტურია (ნიშნის **მატარებელია),** მათი შვილებისათვის რისკი იმისა, რომ მიიღებენ ერთ რეცესიულ ალელს თითოეული მშობლისაგან, ერთ მეორეს უტოლდება. შესაბამისად, ორი რეცესიული ალელის მიღების და, მაშასადამე, დაავადების რისკი იქნება 1/2 x 1/2, ანუ 4 შესაძლებლობიდან 1. პრობანდი შესაძლოა ოჯახში ერთადერთი დაავადებული პირი იყოს და თუ სხვა წევრებიც არიან დაავადებული, ჩვეულებრივ, ისინი სიბლები ან მათი ოჯახის წევრები არიან და არა შორეული ნათესავები (სურ. 7-7).

სქესით განპირობებული დარღვევები

რადგან მამაკაცებს და ქალებს აუტოსომების ერთნაირი კომპლექტი აქვთ, აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევები, ზოგადად, თანაბარი სიმძიმით ვლინდება ორივე სქესის წარმომადგენლებში. თუმცა, არსებობს გამონაკლისიც ამ წესიდან. ზოგიერთი აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევა სქესითაა განპირობებული, რაც ნიშნავს, რომ ისინი მეღავნდება ორივე სქესში, მაგრამ განსხვავებული სიხშირით და სიმძიმით. ასეთი ტიპის აუტოსომურ დაავადებებს განეკუთვნება **ჰემოქრომატოზი**, რომელიც ფენოტიპურად უფრო ხშირად მამაკაცებში ვლინდება (შემთხვევა 17). ეს რეცესიულ-აუტოსომური დაავადება, რომელიც რკინის მეტაბოლიზმს შეეხება, ყველაზე ხშირად (ინდივიდთა 0,5%-ში) გვხვდება ჩრდილოეთ ევროპული წარმომავლობის ადამიანებში, რომლებიც ჰომოზიგოტურნი არიან მისეულ მუტაციის – HFE გენში 282-ე პოზიციის ცისტეინის თიროზინით ჩანაცვლების (Cys282Tyr) მიხედვით. Cys282Tyr-ჰომოზიგოტებს აქვთ საკვებიდან რკინის შეთვისების გაძლიერებული უნარი. ლაბორატორიული გამოკვლევების პასუხები ორგანიზმში რკინის კუმულაციაზე მიუთითებს, თუმცა რკინის სიჭარბე და ამით გამოწვეული გულის, ღვიძლის და პანკრეასის დაზიანება აქ იშვიათობაა. ქალებში კლინიკური



სურ. 7-8 • საგვარტომო ნუსხა, ახლონათესაური ქორწინება მიანიშნებს აუტოსომურ-რეცესიულ მემკვიდრეობაზე.

დარღვევის ნიშნების შედარებით დაბალი სიხშირე (რაც მამაკაცებში დარღვევის გავრცელების სიხშირის ერთი მეხუთედიდან ერთ მეათედამდე ნაწილს შეადგენს) დაკავშირებული უნდა იყოს, სხვა ფაქტორებთან ერთად, კვებით დიეტაში რკინის ნაკლებშემცველობასთან, ალკოჰოლის ნაკლებად მოხმარებასთან და მენსტრუაციის გამო რკინის გაძლიერებულ კარგვასთან.

გენის სიხშირე და გენის მატარებელ ინდივიდთა სიხშირე

აუტოსომურ-რეცესიული გენების მატარებლები, ჩვეულებრივ, კლინიკურად არაფრით განირჩევიან ჯანმრთელი ინდივიდებისაგან. მათი რიცხვი მნიშვნელოვნად ჭარბობს დაავადებული ჰომოზიგოტი ინდივიდების რაოდენობას. მუტანტური ალელი, პასუხისმგებელი რეცესიულ დარღვევაზე, ზოგადად, იშვიათობაა. ამდენად, ალბათობა იმისა, რომ ინდივიდს ექნება იშვიათი მუტანტური ალელის ორი ასლი გაცილებით დაბალია, ვიდრე ალბათობა იმისა, რომ იგი მემკვიდრეობით მიიღებს ერთ ნორმალურ და ერთ მუტანტურ ალელს (მე-9 თავში ჩვენ განვიხილავთ, თუ როგორ უნდა განისაზღვროს მუტანტური ალელის მატარებელთა დაავადების სიხშირე). იმისათვის, რომ პათოლოგია კლინიკურად გამოვლინდეს, აუცილებელია, აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევა *ორივე მშობლისაგან* გადაეცეს შვილებს. ამდენად, რისკი იმისა, რომ რომელიმე ალელის მატარებელს ეყოლება დაავადებული ბავშვი, ნაწილობრივ დამოკიდებულია მთლიანად პოპულაციაში ალელმატარებელთა სიხშირეზე. გენის მატარებლობის სიხშირის განსაზღვრა კლინიკური თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია გენეტიკური კონსულტაციის გაწევისას.

ყველაზე უფრო გავრცელებული აუტოსომურ-რეცესიულ დაავადება თეთრკანიან ბავშვებში არის **კისტური ფიბროზი (CF),** გამოწვეული მუტაციით CFTR გენში (იხ. თავი 12) (შემთხვევა 10). CF ფაქტობრივად არ გვხვდება აზიის მოსახლეობაში, შედარებით იშვიათია შავკანიანებში და ამერიკელ ინდიელებში, ხოლო თეთრკანიანებში 2000-იდან ერთი ბავშვი CFRT ალელის მიხედვით ჰომოზიგოტია, ანუ ატარებს ორ CTFR ალელს და დაავადებულია. შესაძლებელია 100-მდე CFRT მუტანტური ალელიდან ერთის მატარებელთა სიხშირის გამოთვლა, რაც დაახლოებით 1/29-ის ტოლია (იხ. თავი 9). თეთრკანიანთა 3247 წევრიანი პოპულაციაში ერთი CF-ით დაავადებული, 112 – CFTR მუტაციის მატარებელი ჯანმრთელი და 3134 – ნორმალური ჰომოზიგოტის არსებობაა მოსალოდნელი. ვინაიდან დაავადებულ ინდივიდს ორი მუტანტური CFTR ალელი აქვს, ხოლო მატარებელს – მხოლოდ ერთი, მთელი CFTR გენების (112 x 1)/(112x1 + 1 x 2) =112/114 (დაახლოებით 98%) ფარულად არსებობს მატარებელ ინდივიდებში (როგორც წესი, მათ არაფერი იციან ამის შესახებ) და ავადმყოფებში ვლინდება შემთხვევათა მხოლოდ 2%-ში.

სისხლით ნათესაობა

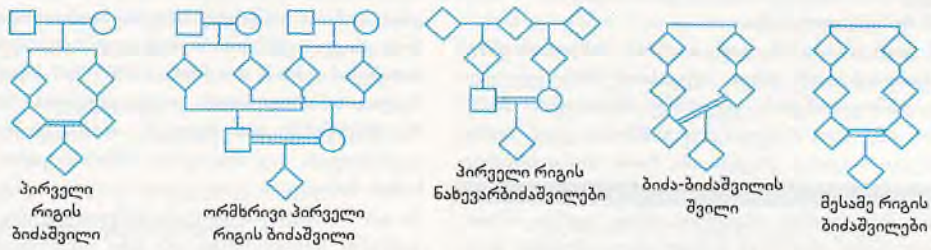
როგორც ზემოთ უკვე აღვნიშნეთ, აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევების გამომწვევ გენთა უმრავლესობა შედარებით ხშირია ჰეტეროზიგოტურ მატარებელ

ცხრილი 7-1

ახლონათესაური ქორწინება

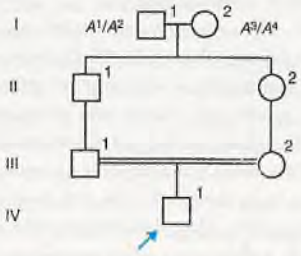
ტიპი	ნათესაობის ხარისხი	საერთო გენების თანაფარდობა	ბავშვის ინბრიდინგის კოეფიციენტი (F)
ჰომოზიგოტური ტყუპები	NA	1	---
მშობელი-შვილი	პირველი	1/2	1/4
და-და (დიზიგოტური ტყუპების ჩათვლით)	პირველი	1/2	1/4
და-ნახევარდა	მეორე	1/4	1/8
ბიძა-დისშვილი-(ბოგო) ან დეიდა-დისშვილი - (ბიჭი)	მეორე	1/4	1/8
ნახევარბიძა-დისშვილი (ბოგო)	მესამე	1/8	1/16
პირველი რიგის ბიძაშვილები	მესამე	1/8	1/16
ორმხრივი პირველი რიგის ბიძაშვილები	მეორე	1/4	1/8
პირველი რიგის ნახევარბიძაშვილები	მეოთხე	1/16	1/32
ბიძა-ბიძაშვილის შვილი	მეოთხე	1/16	1/32
მესამე რიგის ბიძაშვილები	მეხუთე	1/32	1/64

ახლონათესაური ქორწინების შედეგად დაბადებული ბავშვების ინბრიდინგის კოეფიციენტები. თუ ინდივიდი ინბრიდულია ერთზე მეტი ნათესაური კავშირით ახდენენ ცალ-ცალკე განსაზღვრული კოეფიციენტების სუმირებას და გამოითვლიან ინბრიდინგის მთლიან კოეფიციენტს.



სურ. 7-9 ▪ ახლონათესაური ქორწინების ტიპები. ალბათობა იმისა, რომ თითოეული ზემოთ განხილული კავშირის შედეგად დაბადებული შვილი იქნება ჰომოზიგოტური ერთი რომელიმე ლოკუსის მიხედვით, ინბრიდინგის კოეფიციენტის (F-ის) ტოლია.

ინდივიდებში, ვიდრე ჰომოზიგოტებში. ეს გენები შეიძლება გადაეცეს ოჯახებში თაობიდან თაობას ისე, რომ არასოდეს გამოვლინდეს. სავარაუდოდ, თითქმის ყველა ადამიანი ატარებს აუტოსომურ-რეცესიულ მუტანტურ გენებს (რამდენიმეს მაინც), რომლებიც ძალიან საშიანო ან ლეტალურიც კი იქნებოდა ჰომოზიგოტურობის შემთხვევაში. ასეთი დაფარული რეცესიული გენები არ მეღავნდება მანამ, სანამ ეს ინდივიდი არ დაუკავშირდება ანალოგიური მუტაციის მქონე პარტნიორს, რომელიც შესაძლოა ატარებდეს სხვა, მაგრამ ამავე ლოკუსში ლოკალიზებულ მუტაციას და მათი შვილი მემკვიდრეობით ორივე მხრიდან მიიღებს დაზიანებულ ალელებს. ახლონათესაური ქორწინების შედეგად წარმოშობილი თაობების შესწავლის საფუძველზე დგინდება, რომ ყველა მათგანი ატარებს რომელიმე კარგად ცნობილი და ადვილად ამოსაცნობი აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების, სულ მცირე, 8-10 მუტანტურ ალელს, რომელთა ნახევარი, სავარაუდოდ,



სურ. 7-10 ▪ ქორწინება ბიძაშვილებს შორის. ეს სურათი გამოყენებულია ტექსტში IV-1 ბავშვისთვის ინბრიდინგის კოეფიციენტის (F) გამოთვლის საილუსტრაციოდ.

დაბადებამდე ლეტალურია ჰომოზიგოტებში. დანარჩენი მუტანტური ალელები კი ჰომოზიგოტებში იწვევენ კარგად ცნობილ და ადვილად ამოსაცნობ აუტოსომურ-რეცესიულ დარღვევებს; მაგრამ ეს მინიმალური მაჩვენებელი არ ითვალისწინებს იმ მუტანტურ ალელებს, რომლებიც თავის ეფექტს ავლენენ სხვა ლოკუსების მუტანტურ ალელებთან ურთიერთმოქმედების შემთხვევაში (**მულტიფაქტორული მემკვიდრეობა;** იხ. მე-8 თავი).

ალბათობა იმისა, რომ ორივე მშობელს მუტანტური ალელი ექნება ერთ და იმავე ლოკუსში იშრდება, თუ მშობლები ნათესავები არიან და მუტანტური ალელი მემკვიდრეობით აქვთ მიღებული ერთი საერთო წინაპრისაგან. ასეთ შემთხვევას **ახლონათესაურ ქორწინებას** უწოდებენ. გენეტიკური დარღვევის მქონე ავადმყოფის მშობლების ახლონათესაური ქორწინება ასეთი მემკვიდრეობის აუტოსომურ-რეცესიული ბუნების გამომხატველი მაგალითია (მაგრამ არა მტკიცებულება ამისა). მაგალითად, მე-7-8 სურათზე გამოსახული ნიშნის საგვარტომო ნუსხა ძალიან ჰგავს აუტოსომურ-რეცესიული ნიშნის მემკვიდრეობის სურათს, თუმცა სხვა გენეალოგიური მონაცემები არასაკმარისია ასეთი დაშვებისათვის.

გენეტიკური რისკი ნათესავთა შთამომავლებში არ არის ისეთი მაღალი, როგორც ამას ზოგჯერ წარმოაჩენენ ხოლმე. პათოლიგიური შთამომავლების ყოლის რისკი (მკვდრადშობადობა, ნეონატალური სიკვდილიანობა და თანდაყოლილი სიმახინჯეები) პირველი რიგის ბიძაშვილ-მამიდაშვილებს შორის ქორწინების შემთხვევაში 3%-დან 5%-მდეა, რაც თითქმის ორჯერ აღემატება არსებულ ზოგად ფონურ

რისკს, რომელიც არამონათესავე წყვილის შვილებისათვის 2%-3%-ს შეადგენს (იხ. მე-19 თავი). მესამე თაობის ბიძაშვილებს შორის ან უფრო შორეულ ნათესავებს შორის სისხლის ნათესაობას არა აქვს მნიშვნელობა გენეტიკური თვალსაზრისით და ამ შემთხვევაში ანომალიების გაჩენის რისკი ძალიან დაბალია.

დასავლეთის ქვეყნების ბევრ პოპულაციაში ბიძაშვილ-მამიდაშვილებს შორის ქორწინების შემთხვევები დღესდღეობით იშვიათია (დაახლოებით 1-10 შემთხვევა 1000-ში), მაგრამ ისინი ჯერ კიდევ საკმაოდ ხშირია ზოგიერთ ეთნიკურ ჯგუფში, მაგალითად, ინდოეთის სოფლის ტიპის დასახლებებში, აზიის ზოგიერთ ქვეყანაში, შუა აზიაში, სადაც პირველი რიგის ბიძაშვილ-მამიდაშვილებს შორის ქორწინება შეუღლებათა 20-60%-ს შეადგენს. მთლიანობაში, ბიძაშვილ-მამიდაშვილებს შორის, და ზოგადად, ახლონათესაური ქორწინებების სიხშირემ იკლო ტრადიციების მიმდევარ ბევრ საზოგადოებაში.

უნდა ვაღიაროთ ის ფაქტი, რომ ახლონათესაური ქორწინებები არ არის აუტოსომურ-რეცესიული ნიშნების გამოვლინების ყველაზე მისაღები ახსნა. ზოგიერთი იშვიათი რეცესიული პათოლოგიის დამახასიათებელი თავისებურებაა ის, რომ ისინი ხშირად მეღაენდება სისხლით ნათესავთა შთამომავლებში. ეს ტენდენცია მით უფრო ძლიერია, რაც უფრო იშვიათია პათოლოგია. ასე რომ, შედარებით იშვიათი დაავადებების (მაგალითად, CF-ს) მქონე ავადმყოფებს, ჩვეულებრივ, არ ჰყავთ საერთო წინაპრები, რადგან მუტანტური ალელი დამახასიათებელია მთლიანად პოპულაციისათვის. მიუხედავად ამისა, ახლონათესაური ქორწინება უნდა ვაღიაროთ ძალიან იშვიათი პათოლოგიების გამომწვევ მიზეზად. მაგალითად, **პიგმენტური ქსეროდერმა** (შემთხვევა 43) – იშვიათი აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევა დნმ-ის რეპარაციულ სისტემაში (იხ. მე-16 თავი) შემთხვევათა თითქმის 20%-ში გამოწვეულია პირველი რიგის ბიძაშვილ-მამიდაშვილებს შორის ქორწინებით.

ახლონათესაობის ხარისხის განსაზღვრა

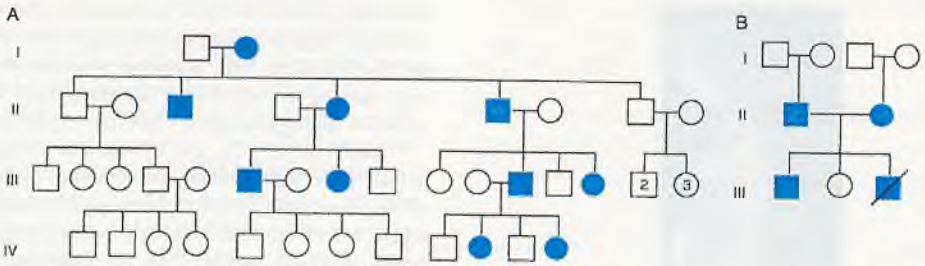
შთამომავლობაზე ახლონათესაური კავშირების გავლენის შეფასება სამედიცინო გენეტიკის კვლევის საგანია, ვინაიდან რისკი იმისა, რომ ბავშვი ჰომოზიგოტური იქნება იშვიათი რეცესიული ალელების მიხედვით, კორელირებს მშობლების ნათესაობის ხარისხთან. მე-7-9 სურათზე მოგვყავს სისხლით ნათესავებს შორის შეუღლების რამდენიმე მაგალითი, რომლებიც იწვევს აღნიშნული რისკის გაზრდას.

ინბრიდინგის კოეფიციენტი (F) არის ალბათობა იმისა, რომ ჰომოზიგოტმა ინდივიდმა თავისი წინაპრისაგან მემკვიდრეობით მიიღო ერთი გენის ორივე ალელი; სხვაგვარად, ეს არის იმ მემკვიდრეობითი ლოკუსების თანაყარდობა, რომელთა მიხედვით ინდივიდი არის ჰომოზიგოტური. ასეთ მოვლენას უწოდებენ **იდენტურობას წარმომავლობის მიხედვით.** მე-7-10 სურათზე IV-1 ინდივიდი არის პირველი რიგის ბიძაშვილების შთამომავალი. ალბათობა იმისა, რომ საერთო წარმომავლობის დედას და მამას საერთო წინაპრისაგან მემკვიდრეობით შეეძლო მიეღო ერთი და იგივე სპეციფიკური ალელი, ტოლია 1\8-ის. ამრიგად, თითოეული გენისათვის, რომელსაც მამა გადასცემს შვილს, ალბათობაა იმისა, რომ დედაც იმავე ალელს გადასცემს, არის 1\8 x 1\2. პირველი რიცხვი შეესაბამება ალბათობას, რომ დედა ატარებს ასეთ გენს; მეორე კი გამოსახავს იმის ალბათობას, რომ დედა გადასცემს შვილს აღნიშნულ გენს. მიღებული სიდიდე იქნება ინბრიდინგის კოეფიციენტი პირველი თაობის ბიძაშვილების შეუღლების მედეგად გაჩენილი ბავშვისათვის. ამრიგად, ამ ბავშვს აქვს 1\16 შანსი იმისა, რომ იყოს შთამომავლობით ჰომოზიგოტური ცალკეული ლოკუსის მიხედვით. ბავშვი არის ჰომოზიგოტური 1\16-ით (დაახლოებით 6%-ით) მამისეული ან დედისეული ლოკუსების მიხედვით. იგივე შედეგამდე (ანალოგიური F კოეფიციენტის გამოთვლამდე) შეიძლება მივსულიყავით ალტერნატიული მეთოდით, რაც გულისხმობს შემდეგს: I თაობის A ლოკუსში არსებული ოთხი ალელიდან (A^1, A^2, A^3 და A^4) თითოეულისათვის იმის ალბათობა, რომ ჰომოზიგოტურ მდგომარეობაში აღმოჩნდება IV-1-ში, არის 1/8 x 1/8 = 1\64-ის ტოლი. IV-1 ინდივიდისთვის ალბათობა იმისა, რომ ჰომოზიგოტური იყოს ოთხიდან თითოეული ალელის მიხედვით, არის 4 x 1\64 = 1\16. მე-7-1 ცხრილში მოცემულია ინბრიდინგის კოეფიციენტები ახლონათესაური ქორწინებების შედეგად დაბადებული შთამომავლებისთვის. თუ ინდივიდი ინბრიდულია ერთზე მეტი ხაზის მიხედვით, ცალკეული კოეფიციენტები დაჯამდება და ამ ინდივიდისთვის გამოითვლება ინბრიდინგის ჯამური კოეფიციენტი (იხ. მე-7 სავარჯიშო, რომელიც წინამდებარე თავის ბოლოშია მოცემული).

მე-19 თავში განხილული იქნება გენეტიკურ კონსულტაციებთან დაკავშირებული საკითხები, რომლებიც შეეხება ახლონათესაური ქორწინების შედეგად დაბადებულ ბავშვთა თანდაყოლილ დეფექტებს და გენეტიკურ დაავადებებს.

ინბრიდინგი

ინბრიდინგის მოვლენა მჭიდრო კავშირშია ახლონათესაურ ქორწინებასთან. ის ასახავს სიტუაციას, როდესაც მცირე პოპულაციის წევრი ინდივიდები კულტურული, გეოგრაფიული ან რელიგიური მოსაზრებების გამო იმავე პოპულაციიდან ირჩევენ პარტნიორს. მიუხედავად იმისა, რომ მშობლები ზოგჯერ სულაც არ მიიჩნევენ თავს ერთმანეთის სისხლის ნათესავებად, მათ მაინც შესაძლოა აღმოაჩნდეთ საერთო წინაპარი წინა თაობებში, განსაკუთრებით, თუ ისინი წარმომავლობით ახლომდგომი ეთნიკური ან მეზობელი გეოგრაფიული რეგიონებიდან არიან. ახლონათესაური ქორწინების მსგავსად, ინბრიდინგის შემთხვევაშიც მაღალია ალბათობა იმისა, რომ რომელიმე ალელის მიხედვით ჰომოზიგოტებს ეს ალელი საერთო წინაპრისგან აქვს მიღებული. ამრიგად, ოჯახური ისტორიის შესწავლისათვის მნიშვნელოვანია, რომ შეგროვდეს მონაცემები ოჯახური ურთიერთობების შესახებ და გაირკვეს, ხომ არ ყოფილა საკვლევი პირის ახლობლებში სისხლით ნათესაობის შემთხვევები, როგორია მისი წინაპრების გეოგრაფიული წარმომავლობა. ისევე როგორც ახლონათესაური ქორწინების შემთხვევაში, აქაც შესაძლებელია ინბრიდინგის კოეფიციენტის გამოთვლა ერთ და იმავე პოპულაციის წარმომადგენელი ისეთი წყვილებისათვის, რომლებიც არ თვლიან თავს ერთმანეთის ნათესავებად. შესაძლებელია მშობლებმა არაფერი იცოდნენ ამის თაო-



სურ. 7-11 ▪ საგვარტომო ნუსხაზე ნაჩვენებია სმენის ნერვის დაზიანებით გამოწვეული პროგრესირებადი სიყრუის (DFNA1) ფორმა, რომელიც მემკვიდრეობს როგორც აუტოსომურ-დომინანტური ნიშანი. B. საგვარტომოზე ნაჩვენებია აქონდროპლაზიის მემკვიდრულობა, არასრული დომინანტობის (ანუ სემიდომინანტური) ნიშანი.

ბაზე და არ თელიდნენ თავს ერთმანეთის სისხლით ნათესავებად, მაგრამ აღმოაჩნდეთ საერთო წინაპარი წინა თაობებში,

მიუხედავად ჩვენი მცდელობისა, ერთმანეთისგან გავასხვავოთ ახლონათესაური ქორწინება ოჯახში და არამონათესავე ინდივიდების ინბრიდინგი მცირე ეთნიკურ ჯგუფში, ამ ორ სიტუაციას მაინც საერთო აქვს აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევის მატარებელი ჰეტეროზიგოტების შეუღლების მომატებული რისკის არსებობა.

გენეტიკური იზოლატებისათვის დამახასიათებელი იშვიათი რეცესიული დარღვევები

არსებობს იზოლირებული ინდივიდების ისეთი ჯგუფი, სადაც იშვიათი რეცესიული გენების სიხშირე განსხვავდება საშუალო პოპულაციური დონისაგან. ასეთი ჯგუფები, გენეტიკური **იზოლატები**, შესაძლოა გამოყოფილ-ყო მეზობელი პოპულაციებისაგან გეოგრაფიული, რელიგიური ან ენობრივი ბარიერებით; თუმცა ასეთ ჯგუფებში პოპულაციების მოსახლეობა სისხლით ნონათესავე არ არის, მაგრამ განსაზღვრული რეცესიული გენის მატარებელი ინდივიდების შეხვედრის ალბათობა შეიძლება ისეთივე მაღალი იყოს, როგორც ნათესავებისა ქორწინების შემთხვევაში.

ჩრდილოეთ ამერიკაში მცხოვრებ აშკენაზის ებრაელებში, მაგალითად, ძალიან გავრცელებულია **თეი-საქსის** დაავადების (GM_2 განგლიოზიდოზის) გამომწვევი მუტანტური ალელები (შემთხვევა 38) თეი-საქსის დაავადება არის აუტოსომურ-რეცესიული ნეიროლოგიური დეგენერაციული დაავადება, რომელიც ვითარდება ბავშვებში დაახლოებით 6 თვის ასაკიდან. ავადმყოფი ბავშვები კარგავენ მხედველობას, განიცდიან მენტალურ და ფიზიკურ რეგრესიას (იხ. თავი 12). დაავადება ფატალური შედეგით მთავრდება ადრეული ბავშვობის ასაკში. ჩრდილოეთ ამერიკაში მცხოვრებ აშკენაზის ებრაელებში თეი-საქსის დაავადების სიხშირე 100-ჯერ უფრო მაღალია (1:3600), ვიდრე ევროპული წარმომავლობის ჩრდილოამერიკელებში. დაავადების სიხშირის გაზრდა გამოწვეულია იმით, რომ თეი-საქსის დაავადებასთან ასოცირებული გენის მატარებლების სიხშირე აშკენაზის ებრაელებში, 30 შემთხვევიდან 1, 10-ჯერ აღემატება არააშკენაზების, ევროპული პოპულაციის შესაბამის მაჩვენებელს (სიხშირის გამოთვლის წესი აღწერილია მე-9 თავში).

როდესაც რეცესიული ნიშანი მაღალი სიხშირით გვხვდება საკვლევ პოპულაციაში, სისხლით ნათესაობა აღარ არის განმსაზღვრელი ფაქტორი დაავადების განვითარებაში. შესაბამისად, აშკენაზის ებრაელებში ავადმყოფი ბავშვის მშობლები ხშირად არ არიან სისხლით ნათესავები, მაშინ როდესაც სხვა პოპულაციებში, სადაც ალელის მატარებლობის სიხშირე ძალიან დაბალია, როგორც ეს არის, მაგალითად, კვებეკში, კანადაში, თეი-საქსით დაავადებულთა მშობლებში საკმაოდ მაღალია სისხლით ნათესაობის შემთხვევების სიხშირე.

••• აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობის მახასიათებლები

- აუტოსომურ-რეცესიული ფენოტიპი, თუ იგი გამოვლინდა ოჯახის ორ და მეტ წევრში, როგორც წესი, გვხვდება მხოლოდ პრობანდის სიბსებში და არ გვხვდება მათ მშობლებში, შვილებში ან სხვა ნათესავებში.
- აუტოსომური-რეცესიული დაავადებების შემთხვევაში მამაკაცები და ქალები დაავადების თანაბარი რისკის ქვეშ იმყოფებიან.
- დაავადებული ბავშვის მშობლები მუტანტური ალელების ასიმპტომატური მატარებლები არიან.
- დაავადებულ პირებს ზოგჯერ ჰყავთ ერთმანეთის სისხლით ნათესავე მშობლები. ეს განსაკუთრებით ხშირია ისეთ შემთხვევებში, როდესაც დაავადების განმსაზღვრელი გენი იშვიათია საკვლევ პოპულაციაში.
- ნიშნის გამოვლენის ალბათობა არის 1 შემთხვევა 4-დან.

ახალი მუტაციების როლი აუტოსომურ რეცესიულ დაავადებებში

როდესაც ბავშვი დაავადებულია რომელიმე აუტოსომურ-რეცესიული ფორმით, როგორც წესი, ფიქრობენ, რომ მისი ორივე მშობელი ამ დაავადების გენის ჰეტეროზიგოტი მატარებელი უნდა იყოს (იხ. ჩარჩოში ჩასმული ტექსტი). ისმის კითხვა: შეეძლო თუ არა ბავშვს აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების ერთი ალელი მიეღო მატარებელი მშობლისაგან, ხოლო მეორე მუტანტური ალელი de novo წარმოშობილიყო გამეტაში, რომელიც ეკუთვნოდა დაავადების არამატარებელ მშობელს?! ასეთი სიტუაცია, რასაკვირველია, შეუძლებელი არ უნდა იყოს, მაგრამ ძალიან ნაკლებმოსალოდნელია ისეთ სიტუაციურ ვარიანტთან შედარებით, როდესაც ორივე მშობელი ჰეტეროზიგოტი მატარებელია. ეს გამომდინარეობს იმ გარემოებიდან, რომ იმის

სურ. 7-12 ▪ აქონდროპლაზია, აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევა, რომელიც ხშირად გვევლინება როგორც ახალი მუტაცია. აღსანიშნავია ტანდაბლობა, მოკლე კიდურები, დიდი თავი, დაბალი ცხვირის ძგიდე, წინწამოწეული შუბლი და ლორდოზი. (From Tachdjian MO: Pediatric Orthopedics, vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1972, p 284.).

ალბათობა, თითქოს ჯანმრთელი მშობლის გამეტამ სპონგანური მუტაციის შედეგად შეიძინა მუტანტური ალელი, $1/10^5$-დან $1/10^6$-მდე ინტერვალში ვარიირებს (იხ. თავი 9), რაც ჰეტეროზიგოტი მშობლის გამეტის მიერ მუტანტური ალელის მატარებლობის ტიპურ შემთხვევაზე (რომლის ალბათობა 1/20–1/1000-ის ფარგლებშია) ათასჯერ უფრო ნაკლებმოსალოდნელია. აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებების შემთხვევაში ახალი მუტაციების მნიშვნელობა მინიმალურია და სრულიად განსხვავდება იმ როლისაგან, რომელსაც ახალწარმოშობილი მუტაციები თამაშობენ დომინანტური ან X-შეჭიდული დარღვევების შემთხვევაში, რაზეც ამავე თავში, ქვემოთ ვისაუბრებთ.

აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობა

ცნობილი მენდელისეული ფენოტიპიდან ნახევარზე მეტი მემკვიდრეობს როგორც აუტოსომურ-დომინანტური ნიშანი. ზოგიერთი აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევის შემთხვევა საკმაოდ ხშირია ამა თუ იმ გეოგრაფიულ რეგიონში. მაგალითად, ევროპელებისა და იაპონელების შთამომავლებში დაავადება **ჰიპერქოლესტერინემია** (შემთხვევა 14) ფართოდ არის გავრცელებული და გვხვდება 500 ინდივიდიდან 1-ში; ჩრდილოეთ ამერიკაში, კვებეკის ჩრდილო-აღმოსავლეთ რეგიონში მიოტონური დისტროფია 550 მოსახლიდან 1-ში გვხვდება, 2500-3000-იდან 1-ს აქვს ჰანტინგტონის დაავადება (უპირატესად გავრცელებულია ჩრდილოევროპელთა შთამომავლებში) (შემთხვევა 22), ასეთივე სიხშირით გვხვდება ნეიროფიბრომატოზი (შემთხვევა 29) და თირკმლის პოლიკისტოზი (შემთხვევა 32). მიუხედავად იმისა, რომ სხვა აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევები გაცილებით იშვიათია, მთლიანობაში მათი რიცხვი მაინც საკმაოდ მაღალია და, შესაბამისად, ანგარიშგასაწევი. აუტოსომური-დომინანტური დარღვევების რთულ ხასიათს განაპირობებს მათი შემკვიდრული ბუნება. ეს დაავადებები შესაძლოა გადაეცეს ოჯახიდან ოჯახს და სერიოზულ პრობლემად იქცეს არა მარტო ცალკეული ინდივიდისათვის, არამედ მთელი სანათესაოსათვის მრავალი თაობის მანძილზე. ამას ზედ ემატება სოციალური ფაქტორებიც, ვინაიდან აღნიშნულ დაავადებებს ხშირად თან ერთვის ფიზიკური და გონებრივი უუნარობა.

შთამომავლებში დომინანტური დაავადების განვითარების ალბათობა და სიმძიმე დამოკიდებულია იმაზე, მხოლოდ ერთი თუ ორივე მშობელია დაავადებული და როგორია ნიშანი – სრული თუ არასრული დომინანტობის. თუკი D-თი აღვნიშნავთ მუტანტურ, ხოლო d-თი – ნორმალურ ალელს, მაშინ შეუღლების შედეგად დაბადებული აუტოსომურ-დომინანტური ფორმით დაავადებულ ბავშვებს ექნებათ შუალედური მდგომარეობა მუტანტური ალელის მიმართ ჰეტეროზიგოტურობასა (D/d) და ნორმალური ალელის მიმართ ჰომოზიგოტურობას (d/d) შორის.

მშობლების შეუღლება	შთამომავლები	რისკი შთამომალებისთვის
დაავადებული x ჯანმრთელი *D/d x d/d*	1/2 *D/d*, 1/2 *d/d*	1/2 დაავადებული 1/2 ჯანმრთელი
დაავადებული X დაავადებული *D/d x D/d*	1/4 *D/D*, 1/2 *D/d*, 1/4 *d/d*	თუ სრული დომინანტობაა: 3/4 დაავადებული 1/4 ჯანმრთელი თუ არასრული დომინანტობაა: 1/2 დაავადებული მშობლების მსგავსი ფორმით 1/4 დაავადებული მშობლების ფორმაზე მძიმე ფორმით 1/4 ჯანმრთელი

თითოეული ბავშვისათვის ალბათობა იმისა, რომ D/d x d/d შეუღლების შედეგად მშობლისაგან მიიღებს ანომალიურ D ალელს, ანუ იქნება დაავადებული, არის 50%, დარჩენილ 50%-ს კი შეადგენს იმის

A

B

სურ. 7-13 ▪ კანის ქსანტომები ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიით დაავადებულ ჰომოზიგოტში. (A courtesy of J. L. Goldstein, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas. B from Teruel JL, Lasunción MA: Cutaneous xanthomas in homozygous familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 332:1137, 1995. Copyright © 1995 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.)

ალბათობა, რომ დაავადებული მშობლისაგან შვილი მიიღებს ნორმალურ d ალელს და იქნება ჯანმრთელი. D/d x d/d მშობელთა შთამომავლობის ნახევარს, დაახლოებით 50%-ს შეადგენს D/d, ხოლო 50%-ს – d/d. თუ სტატისტიკის ენით ვისაუბრებთ, ყოველი ორსულობა "დამოუკიდებელი მოვლენაა" და არ არის დაკავშირებული წინა ორსულობასთან. ამრიგად, ჯანმრთელი და დაავადებული ბავშვების თანაფარდობა ოჯახში შეიძლება სრულიად განსხვავებული იყოს თეორიულად მოსალოდნელი 1:1 თანაფარდობისაგან, განსაკუთრებით ოჯახებში მცირერიცხოვანი სიბსებით. ოტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობის ტიპური სურათი შეგიძლიათ იხილოთ დომინანტური ნიშნის, მემკვიდრული სიყრუის მატარებელი ოჯახის საგვარტომო ნუსხის მაგალითზე (სურ. 7-11 A).

საშედიცინო პრაქტიკაში იშვიათად გვხვდებიან ჰომოზიგოტები იშვიათი დომინანტური ფენოტიპით, რადგან არცთუ ხშირია ქორწინებები ისეთ მშობლებს შორის, რომელთაც ჰომოზიგოტური თაობის მოცემა შეუძლიათ. ამ შემთხვევაშიც, თუკი D-თი აღვნიშნავთ მუტანტურ ალელს, ხოლო d-თი ნორმალურ ალელს, მაშინ ისეთი შეუღლება, რომელსაც შეუძლია D/D ჰომოზიგოტის მოცემა, თეორიულად შეიძლება იყოს ასეთი კომბინაციები: D/d x D/d, D/D x D/d, D/D x D/D ან, ძალზე იშვიათ შემთხვევაში, ავადმყოფს შესაძლოა ახალი მუტაციის შედეგად წარმოქმნილი ერთი მიელო გენეტიკურად ჯანმრთელი მშობლისაგან.

პრაქტიკული თვალსაზრისით მიზანშეწონილი იქნება თუ განვიხილავთ მხოლოდ ორი ჰეტეროზიგოტის შეუღლების მაგალითს, რადგან D/D ჰომოზიგოტები ბუნებაში იშვიათად გვხვდება და, როგორც წესი, იმდენად მძიმე ავადმყოფები არიან, რომ არა ისეთ შთამომავლობის მოცემის უნარი (შემგუებლობა (f) = 0). ორი ჰეტეროზიგოტის შეუღლების (D/d x D/d) შემთხვევაში შთამომავლობის 3/4 იქნება დაავადებული სხვადასხვა სიმძიმის გამოვლინებით და 1/4 – ჯანმრთელი. თეორიულად, 3/4-ს ექნება ერთნაირი სიმძიმით გამოხატული დაავადება, თუ ნიშანი არის სრულად დომინანტური. სხვა შემთხვევაში ჰომოზიგოტები, რომლებიც დაავადებულთა 1/3-ს შეადგენენ, უფრო მძიმე ფორმით იქნებიან დაავადებული, ვიდრე D/d ჰეტეროზიგოტები (არასრული დომინანტობის შემთხვევა). როგორც შემოთ აღვნიშნავდით, "წმინდა" დომინანტური დარღვევა ადამიანში, ფაქტობრივად, არ გვხვდება. ყველაზე უფრო სრული დომინანტურობის მაგალითიც კი, **ჰანტინგტონის დაავადება,** რომელიც მსგავსი სიმპტომებით მიმდინარეობს ჰომო- და ჰეტეროზიგოტებში, მაინც უფრო დაჩქარებულად ვითარდება ჰომოზიგოტებში და უფრო მალე მთავრდება ლეტალური შედეგით.

არასრული დომინანტური მემკვიდრეობა

აქონდროპლაზია კარგად ცნობილი არასრული დომინანტობის გამომხატველი დაავადებაა, რომლისთვისაც დამახასიათებელია ანომალიური ჩონჩხი, მოკლე კიდურები (ქონდრისკაცობა) და დიდი ზომის თავი (სურ. 7-12) (შემოხვევა 1). აქონდროპლაზიით დაავადებული ბევრი ადამიანი გონებრივად შეიძლება ნორმალურად იყოს განვითარებული. ისინი შეძლებისდაგვარად ეწევიან ნორმალურ ცხოვრებას, რამდენადაც ამის საშუალებას აძლევს მათი ფიზიკური

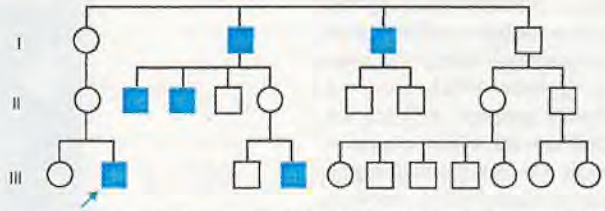
სურ. 7-14 • ვაჟების ნაადრევი სქესობრივი მომწიფება (ოჯახური ტესტოტოქსიკოზი), აუტოსომურ-დომინანტური დაავადება, რომელიც ვლინდება მხოლოდ მამაკაცებში. სურათზე გამოსახული ბავშვი 4 წლისა და რვა თვისაა და მისი სიმაღლეა 120 სმ (საშუალოდ, ამ ასაკის ვაჟების სიმაღლე არის 97 სმ). ყურადღებას იქცევს კარგად განვითარებული კუნთები და გარეთა გენიტალიების ნაადრევი ფორმირება. ადრეულ ასაკში აღინიშნება ეპიფიზის ჰიპოფუნქცია. დაავადებული ბავშვები ზრდასრულ ასაკში შედარებით ტანდაბალი არიან.

შესაძლებლობები. ამ დაავადების მქონე ინდივიდებს შორის ქორწინება არცთუ იშვიათია. ორი ჰეტეროზიგოტი მშობლის ჰომოზიგოტი შვილის იდენტიფიცირება შესაძლებელია მხოლოდ კლინიკური ნიშნების საფუძველზე. ჰომოზიგოტური აქონდროპლაზია უფრო მკაფიოდ გამოხატული სიმპტომებით ხასიათდება და ავადმყოფი პოსტნატალური პერიოდის დასაწყისშივე იღუპება. მე-7-11B სურათზე გამოსახულია აქონდროპლაზიის გამომწვევი მუტაციის მატარებელი ორი ჰეტეროზიგოტი ინდივიდის საგვარტომო ნუსხა. დაღუპული ბავშვი III-3 ჰომოზიგოტური იყო და ჰქონდა უფრო მძიმე ფორმით გამოხატული დარღვევები, ვიდრე მის მშობლებს, რამაც განაპირობა ლეტალური შედეგი პოსტნატალურ პერიოდში.

არასრული დომინანტური დაავადების კიდევ ერთი მაგალითია **ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემია** (იხ. თავი 12) (შემოხვევა 14). ეს აუტოსომურ-დომინანტური დაავადება, რომელიც ბავშვობის ასაკშივე ვლინდება გულის კორონარული პათოლოგიის სახით, გაცილებით უფრო მძიმედ მიმდინარეობს ჰომოზიგოტურ ინდივიდებში (ასეთი შემთხვევები იშვიათობაა). ამასთან, მათი სიცოცხლის ხანგრძლივობა მოკლეა ჰეტეროზიგოტებთან შედარებით. უფრო მეტად გავრცელებულია ჰიპერქოლესტერინემიის ჰეტეროზიგოტული ფორმა (სურ. 7-13).

ახალი მუტაციების როლი აუტოსომურ-დომინანტურ მემკვიდრეობაში

ტიპური აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობის დროს საგვარტომო ნუსხაში ყველა დაავადებულ ინდივიდს ჰყავს დაავადებული მშობელი, რომელსაც, თავის მხრივ, ჰყავს დაავადებული მშობელი და ა.შ.



სურ. 7-15 ▪ ნაადრევი სქესობრივი მომწიფების დარღვევის მქონე ვაჟის საგვარტომო ნუსხა. ეს აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევა შესაძლოა მიღებული პქონდეს დაავადებული მამისაგან ან ჯანმრთელი მატარებელი დედისგან. მამიდან ვაჟიშვილზე ნიშნის გადაცემა იმაზე მიუთითებს, რომ მემკვიდრეობა აუტოსომურია და არა X-შეჭიდული, ვინაიდან ნიშან-თვისება მოჯერ ჯანმრთელი ნიშნის მატარებელი დედისგან გადაეცემა, ის არ შეიძლება იყოს Y-შეჭიდული.

სანამ კვალი არ მიგვიყვანს იმ წინაპრამდე, რომელმაც განიცადა საწყისი მუტაცია. ამავე კანონზომიერებას ექვემდებარება X-შეჭიდული დომინანტური ნიშნის გენეალოგიური ანალიზის სურათი. ფაქტობრივად, სამედიცინო თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი დომინანტური დაავადება თაობიდან თაობას გადაეცემა არა მხოლოდ მატარებელი მშობლის მიერ მუტანტური ალელის გადაცემის გზით, არამედ არაპეტეროზიგოტი მშობლის გამეტის საშუალებით, რომელმაც სპონტანურად შეიძინა ახალი მუტაცია. ასე იმიტომ ხდება, რომ დომინანტური დარღვევა ფენოტიპურად ვლინდება მაშინაც კი, როცა ალელური წყვილიდან მხოლოდ ერთია დეფექტური და ამასთან, მნიშვნელობა არა აქვს მის წარმომავლობას – ჰეტეროზიგოტი მშობლისაგან არის მიღებული ეს ალელი, თუ ის არაპეტეროზიგოტი მშობლის გამეტაში ´ახალწარმოქმნილი მუტაციის შედეგია.

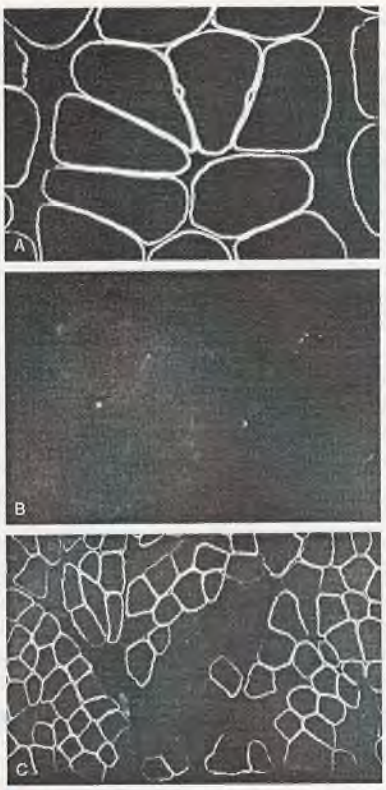
ახალწარმოქმნილ მუტაციებსა და შემგუებლობას შორის ურთიერთდამოკიდებულება აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევების შემთხვევაში

მას შემდეგ, რაც ახალი მუტაცია წარმოიშობა, მისი შენარჩუნება პოპულაციაში დამოკიდებულია მატარებელი ინდივიდების შემგუებლობაზე, ანუ რამდენად აქვთ ახალი მუტანტური ალელის მიხედვით ჰეტეროზიგოტებს შენარჩუნებული გამრავლების უნარი. არსებობს უკუპროპორციული დამოკიდებულება, შემგუებლობას და ახალი მუტაციის მატარებელ ინდივიდთა სიხშირეს შორის. ერთ მხარეს უნდა წარმოვიდგინოთ დაავადებები, რომელთა შემგუებლობა ნულის ტოლია; სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ასეთი ავადმყოფები არასოდეს მრავლდებიან და ასეთ დარღვევას უწოდებენ **გენეტიკურ ლეტალურ** დარღვევას. ყველა აუტოსომურ-დომინანტური გენეტიკური ლეტალური დაავადება გამოწვეული უნდა იყოს ახალი მუტაციით, რადგან მემკვიდრეობით მათი გადაცემა არ ხდება. დაავადებული პირი საგვარტომო ნუსხაში მოჩანს როგორც იზოლირებული შემთხვევა. ჩვენს წარმოსახვაში მეორე მხარეს უნდა მოვათავსოთ ისეთი დარღვევები, რომლებსაც ნორმალური რეპროდუქციული შემგუებლობა აქვთ (რადგან დარღვევები გვიან ასაკში იწყებენ განვითარებას) ან აქვთ სუსტად გამოხატული სიმპტომები, რაც არ აისახება ავადმყოფის გამრავლებისუნარიანობაზე. თუ შემგუებლობა ნორმალურია, დაავადება იშვიათად არის გამოწვეული ახალი მუტაციით. უფრო უნდა ვივარაუდოთ, რომ დაავადებულ პირს დარღვევა ახლად არ შეუძენია, არამედ მემკვიდრეობით მიიღო მშობლებისაგან; საგვარტომო ნუსხაში ჩანს ასეთი ნიშნების აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობის გამოკვეთილი ხასიათი. მუტაციის სიხშირის გამოთვლასთან და მუტაციის სიხშირის შემგუებლობასთან ურთიერთკავშირის საკითხს მე-9 თავში დავუბრუნდებით.

სქესით შეზღუდული ფენოტიპი აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებების შემთხვევაში

აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევის, ჰემოქრომატოზის მსგავსად, აუტოსომურ-დომინანტური ფენოტიპის შემთხვევაშიც დათიშვა სქესის მიხედვით მოჯერ იხრება 1:1 თანაფარდობიდან. გადასაკუთრებით ძლიერი გადახრა სქესის ნორმალურ თანაფარდობიდან აღინიშნება სქესით შეზღუდულ ფენოგიპის დროს. მას განსაზღვრავენ აუტოსომურ გენები, რომლებიც მხოლოდ ერთი სქესის წარმომადგენლებში ექსპრესირებენ, მაგალითად, როგორც ეს ხდება **ვაჟების ნაადრევი სქესობრივი მომწიფების** (ოჯახური ტესტოტოქსიკოზის) შემთხვევაში. ვაჟებს ნაადრევად უვითარდებათ მეორადი სასქესო ნიშნები და სქესობრივი გარდატეხა დაახლოებით ოთხი წლის ასაკში ეწყებათ (იხ. სურ. 7-14). ზოგიერთ ოჯახში დეფექტის სათავის ძიებამ მკვლევარები მიიყვანა ამ გენის მუტაციების აღმოჩენამდე, რომელიც კოდირებს ლუტეინიზაციის ჰორმონის რეცეპტორს (LCGR-ს). ამ გენის მუტაციები გამუდმებით იწვევენ რეცეპტორის სასიგნალო მოქმედების აქტივაციას ჰორმონის არარსებობის პირობებშიც კი. აღსანიშნავია, რომ ჰეტეროზიგოტ ქალებში დაავადების ნიშნები არ ვლინდება. მე-7-15 სურათზე მოცემულია დიდი გენეალოგიური რუკის ნაწილი, რომელზეც გამოსახულია ჯანმრთელ ქალების მიერ დაავადების მემკვიდრული გადაცემის სურათი. დარღვევა შესაძლოა გადაეცეს მამისაგან, აქედან გამომდინარე, დაავადება აუტოსომურია და არა სქესთან (კერძოდ, X-ქრომოსომასთან) შეჭიდული.

დაავადებულ მამაკაცებს LCGR-აქტივაციის ფორმით გამოხატული მუტაციის გამო აქვთ ნორმალური რეპროდუქციის უნარი და საკმაოდ მრავალრიცხოვანი შთამომავლობა ჰყავთ. რადგან მამაკაცები არ რეპროდუცირებენ X-ქრომოსომას, ასეთ შემთხვევებში უნდა ვივარაუდოთ, რომ დარღვევა არის აუტოსომური, სქესით შეზღუდული, და არა X-ქრომოსომასთან შეჭიდული. მაგრამ ამ მტკიცებულებას აკლია მონაცემები მამაკაციდან მამაკაცზე დაავადების გადაცემის ბუნების შესახებ. მუტანტური გენის კარტირებისას იმის განსაზღვრა, თუ სად არის ლოკალიზებული



სურ. 7-16 ▪ დისტროფინით (იმუნოშეღებვის მეთოდით) შეღებილი კუნთის ანათალი: A, ნორმალური ქალის (გადიდება x480), B, დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის მქონე მამაკაცის (x480) და C, მატარებელი ქალის ნიმუშები (x240). DMD-ით დაავადებული ინდივიდების კუნთებში დისტროფინი ცუდად იღებება. DMD-ს მატარებლების კუნთში შეღებილი და შეუღებავი უბნები მონაცვლეობენ, რაც მიუთითებს X-ინაქტივაციაზე. (Courtesy of K. Arahata, National Institute of Neuroscience, Tokyo.).

�ta თუ ის გენი – X-ქრომოსომაზე თუ აუტოსომაზე (იხ. თავი 10), მნიშვნელოვნად აადვილებს დათიშვის სურათის, მემკვიდრეობის კანონზომიერებების და ოჯახში ახალი შემთხვევების გამოვლენის რისკის დადგენას (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

••• აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობის მახასიათებლები

- ფენოტიპი ვლინდება ყველა თაობაში,ყოველ დაავადებულ ინდივიდს ჰყავს დაავადებული მშობელი.

  კლინიკურ გენეტიკაში ცნობილია გამონაკლისები ამ კანონზომიერებიდან: (1) შემთხვევები, როდესაც ფენოტიპურად ნორმალური მშობლის გამეტაში წარმოიშობა ახალი მუტაციები; (2) შემთხვევები,როდესაც დარღვევა არ ექსპრესირდება (არაპენეტრანტულია) ან სუსტად ექსპრესირდება ინდივიდში, რომელმაც მშობლისაგან მემკვიდრეობით მიიღო შესაბამისი მუტანტური გენი.

- დაავადებული მშობლის თითოეულ შვილი აგარებს 50%-იანი რისკ-ფაქტორს,რომ მშობლისაგან მემკვიდრეობით მიღებული აქვს პათოლოგიური ნიშან-თვისება.

  ეს დებულება მართებულია ოჯახთა უმეტესობისათვის, სადაც მეორე მშობელი ფენოტიპურად ნორმალურია. ვინაიდან სტატისტიკურად ოჯახის თითოეული წევრი "დამოუკიდებელი მოვლენის შედეგია",ყოველ ოჯახში შეიძლება იყოს მნიშვნელოვანი გადახრა მოსალოდნელი 1:1 თანაფარდობიდან.

- ფენოტიპურად ნორმალური ოჯახის წევრები არ გადასცემენ შვილებს თავიანთ ფენოტიპებს.

  არაპენეტრანტული ან ძალზე სუსტად გამოხატული დაავადების ნიშნები გამონაკლისს წარმოადგენენ აღნიშნული წესიდან.

- მამრობითი და მდედრობითი სქესის ინდივიდებს აქვთ თანაბარი შესაძლებლობა მემკვიდრეობით გადასცენ თავიანთი ფენოტიპი ორივე სქესის შთამომაელებს. კერძოდ,შეიძლება მოხდეს ნიშნის გადაცემა მამიდან ვაჟიშვილზე. დასაშვებია აგრეთვე,რომ მამას ჰყავდეს ჯანმრთელი ქალიშვილი.

- იზოლირებული შემთხვევების მნიშვნელოვანი ნაწილი განპირობებულია ახალი მუტაციებით. რაც უფრო დაბალია შემგუებლობის ფაქტორის მნიშვნელობა, მით მეტია დარღვევებში ახალი მუტაციების წილი.

X-შეჭიდული მემკვიდრეობა

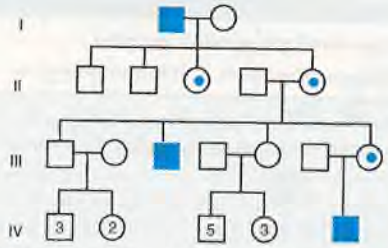
სქესის განმსაზღვრელი X- და Y-ქრომოსომები ოჯახებში არათანაბრადაა განაწილებული ქალებსა და მამაკაცებს შორის (იხ. მე-6 თავი). ამ მიზეზის გამო X ქრომოსომის გენებით განპირობებულ ფენოტიპებს აქვთ სასქესო ნიშნების განაწილების და მემკვიდრეობის თავისებური დამახასიათებელი სურათი და მათი იდენტიფიცირება ძნელი არ არის. სავარაუდოდ, X ქრომოსომაში დაახლოებით 1100 გენია ლოკალიზებული და მათი დაახლოებით 40% პათოლოგიურ ფენოტიპთან ასოცირდება.

ვინაიდან მამაკაცებს მხოლოდ ერთი X-ქრომოსომა აქვთ, ქალებს კი – ორი, მამაკაცებში შესაძლებელია ორგვარი ფენოტიპის, ქალებში კი – სამი სახის ფენოტიპის არსებობა. მამაკაცები ჰემიზიგოტური არიან X-შეჭიდული გენების მიხედვით, ქალები კი – ჰომოან ჰეტეროზიგოტური. განვიხილოთ X-თან შეჭიდული მუტანტური გენის X_h-ის მაგალითი, რომელიც A ჰემოფილიას იწვევს. მისი შესაბამისი ნორმალური ალელი არის X_H და იგი განსაზღვრავს სისხლის კოაგულაციის VIII ფაქტორის არსებობას.

	გენოტიპები	ფენოტიპები
მამაკაცები	ჰემიზიგოტური X_H	ჯანმრთელი
	ჰემიზიგოტური X_h	დაავადებული
ქალები	ჰომოზიგოტური X_H/X_H	ჯანმრთელი
	ჰეტეროზიგოტური X_H/X_h	ჯანმრთელი (ჩვეულებრივ)
	ჰომოზიგოტური X_h/X_h	დაავადებული

X ქრომოსომის ინაქტივაცია, დოზის კომპენსაცია და X-ქრომოსომასთან შეჭიდული გენების ექსპრესია

მე-6 თავში უკვე აღვნიშნეთ, რომ X ქრომოსომის ინაქტივაცია ნორმალური ფიზიოლოგიური პროცესია, რომლის დროს X ქრომოსომის უდიდესი ნაწილი ჯან-



სურ. 7-17 ▪ საგვარტომო ნუსხა ასახავს X-შეჭიდულ რეცესიულ დარღვევას, .\ ჰემოფილიას, რომელიც დაავადებული პაპიდან დედის მეშვეობით ყადაღის შვილიშვილზე და შვილთაშვილზე.

მრთელი ქალების (მაგრამ არა ჯანმრთელი მამაკაცების) სომატურ უჯრედებში განიცდის ინაქტივაციას, რის შედეგადაც ბალანსირდება X-შეჭიდული გენების უმეტესობის ექსპრესია ორივე სქესში.

დიდია X ქრომოსომის ინაქტივაციის კლინიკური მნიშვნელობა. სწორედ ამ მოვლენით აიხსნება ის ფაქტი, რომ ქალებს აქვთ უჯრედების ორი პოპულაცია, რომელთა ერთ ნაწილში ერთი X ქრომოსომაა აქტიური, ხოლო მეორე X ქრომოსომა – ინაქტიური; მეორე პოპულაციაში კი მეორე X ქრომოსომაა აქტიური, პირველი X კი – არააქტიური (იხ. თავი 6). ქალებში უჯრედთა ორივე პოპულაციაში ადვილად შეიძლება ზოგიერთი დაავადების დეტექცია. მაგალითად, **დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის** შემთხვევაში ქალებს აღენიშნებათ ნიშნების ტიპური მოზაიკური გამოვლინება, რაც დისტროფინის იმუნოშელებვის ტესტით მუტანტური გენის მატარებლების იდენტიფიკაციის საშუალებას იძლევა (სურ. 7-16) (შემთხვევა 12). გამომდინარე ორიდან ერთ-ერთი X ქრომოსომის ინაქტივაციის შემთხვევითი ხასიათიდან, X-შეჭიდული დაავადების განმსაზღვრელი გენის მიხედვით ჰეტეროზიგოტურ ორ ქალს შეიძლება ჰქონდეს ავადმყოფობის ძლიერ განსხვავებული კლინიკური გამოვლინება, ვინაიდან ისინი ქსოვილებში სხვადასხვა თანაფარდობით შეიცავენ აქტიურ X-თან შეჭიდულ მუტანტურ ალელებს (**გამოხატული ნიშნების მქონე ჰეტეროზიგოტის** შესახებ იხ. ქვემოთ).

X-შეჭიდული რეცესიული და დომინანტური დარღვევები

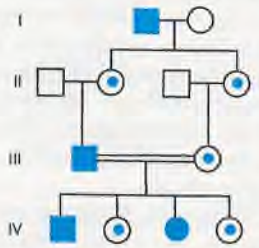
X-შეჭიდული "დომინანტური" და "რეცესიული" მემკვიდრეობის სურათები ერთმანეთისაგან განირჩევიან ჰეტეროზიგოტური მდედრის ფენოტიპის მიხედვით. ზოგიერთი X-შეჭიდული ფენოტიპი ნიშნის მატარებლებში (დომინანტური მემკვიდრეობა) მუდმივად ექსპრესირდება, ხოლო სხვებში არ ვლინდება (რეცესიული მემკვიდრეობა); მაგრამ X-შეჭიდული დარღვევების დომონანტური და რეცესიული ბუნების განსაზღვრა ყოველთვის ვერ ხერხდება. საქმეს ართულებს ის ფაქტი, რომ როგორც დომინანტური, ისე რეცესიული დარღვევის ნიშნით ჰეტეროზიგოტურ ქალში მუტანტური ალელი ერთადერთი ფუნქციონირებადი ალელია მისი სომატური უჯრედების დაახლოებით ნახევარში (ეს რიცხვი ხან ნახევარზე მეტია, ხან – ნაკლები). მამაკაცებში მემკვიდრეობით მიღებული ალელი აუცილებლად ექსპრესირებს (მნიშვნელობა არა აქვს, ექსპრესია ჰეტეროზიგოტაში დომინანტურია თუ რეცესიული). სამედიცინო გენეტიკის დარგის ზოგიერთი წარმომადგენელი არამართებულად მიიჩნევს X-შეჭიდული ფენოტიპების კლასიფიცირებას დომინანტურ და რეცესიულ ფორმებად, რადგან დომინანტურობა და რეცესიულობა X-შეჭიდული დარღვევებისთვის არასოდეს არ არის აბსოლუტური. საყოველთაოდ ცნობილი X-შეჭიდული დარღვევების დაახლოებით 40% შეიძლება კლასიფიცირდეს, როგორც რეცესიული, რადგან ისინი სრულიად არ აელენენ ან აელენენ ძალიან უმნიშვნელო პენეტრანტობას (ჰეტეროზიგოტ ქალებში პენეტრანტობის მაჩვენებელი რამდენიმე პროცენტს არ აღემატება); 30% შეიძლება მივიჩნიოთ დომინანტურად, რადგან ისინი პენეტრანტულია ჰეტეროზიგოტი ქალების უმრავლესობაში (>85%); დანარჩენი 30% კი პენეტრანტულია მხოლოდ ნაწილში (15-85%). მაგრამ არა ყველა ჰეტეროზიგოტ ქალში და ვერ ჩათვლება ვერც დომინანტურ და ვერც რეცესიულ ნიშნად. ცნებები "დომინანტური" და "რეცესიული" ფართოდ გამოიყენება X-შეჭიდული დარღვევების მიმართ და ჩვენც არ გადავუხვევთ ამ წესიდან – გავაგრძელებთ მათ გამოყენებას იმის გათვალისწინებით, რომ აღნიშნული ტერმინები შეესაბამება პენეტრანტობისა და ექსპრესიულობის უკიდურეს გამოხატულობებს X-შეჭიდული დაავადებების მატარებელ ქალებში.

X-შეჭიდული რეცესიული მემკვიდრეობა

X-ქრომოსომასთან შეჭიდული რეცესიული ფენოტიპების მემკვიდრეობის სურათი ადვილად ამოსაცნობია (იხ. სურ. 7-17 და ჩარჩოში ჩასმული ტექსტი). X-შეჭიდულ მუტაციას აქვს ტიპური ფენოტიპური ექსპრესია ყველა მამაკაცში, რომელმაც მემკვიდრეობით მიიღო ეს ნიშანი, და იმ ქალებში, რომლებიც მუტაციის მიხედვით ჰომოზიგოტური არიან.

A ჰემოფილია არის X-ქრომოსომასთან შეჭიდული დაავადების კლასიკური ნიმუში, რომლის დროსაც დაავადებული ადამიანის სისხლს დაკარგული აქვს შედედების უნარი. ამის მიზეზია VIII ფაქტორის (ანტიჰემოფილური ცილის) დეფიციტი (შემთხვევა 18). ჰემოფილია, როგორც დაავადებისა და მისი მემკვიდრეობით გადაცემის მექანიზმი, ძველი დროიდან არის ცნობილი. მას "სამეფო დაავადებას" უწოდებდნენ, რადგანაც ინგლისის დედოფალ ვიქტორიას შთამომავლობაში (რომელიც დაავადების მატარებელი იყო) გამოვლინდა დაავადების არაერთი შემთხვევა.

VIII ფაქტორის ნორმალურ ალელს აღნიშნავენ X_H-ით, ხოლო მუტანტურ ალელს X_h-ით. ჰემოფილიით დაავადებული მამაკაცის ნორმალურ ქალზე დაქორ-



სურ. 7-18 ▪ საგვარტომო ნუსხა ასახავს X-შეჭიდულ რეცესიულ დარღვევას, წითელი და მწვანე ფერების სიბრმავეს, რომელიც ჰომოზიგოტ დაავადებულ ქალებში ვლინდება.

ნინების შემთხვევაში, მათ შთამომავლობაში ყველა ვაჟი მამისაგან მიიღებს Y-, ხოლო დედისაგან – X ქრომოსომას და იქნება ჯანმრთელი, მაგრამ ქალიშვილების გენოტიპში მამისეული X ქრომოსომა ჰემოფილიის რეცესიული გენის შემცველი იქნება და ამიტომ ყველა იქნება დაავადების ობლიგატური მატარებელი:

დაავადებული მამაკაცი × ნორმალური ქალი: $X_c/Y \times X_H/X_H$			
	X_H	X_H	
X_c	X_H/X_c	X_H/X_c	ყველა ქალიშვილი ჰეტეროზიგოტური
Y	X_H/Y	X_H/Y	ყველა ვაჟი ჯანმრთელი

დავუშვათ, რომ ნორმალურმა მამაკაცმა ცოლად ითხოვა დაავადების მატარებელი ქალი. მათ შთამომავლობაში გენოტიპი შემდეგი ალბათობით დაითიშება:

ნორმალური მამაკაცი×ლარღვევის მატარებელი ქალი: $X_H/Y \times X_H/X_h$			
	X_H	X_h	
X_H	X_H/X_H	X_H/X_h	ქალიშვილები: ½ ნორმალური, ½ მატარებელი
Y	X_H/Y	X_h/Y	ვაჟები: ½ ნორმალური; ½ დაავადებული

X-შეჭიდული რეცესიული მემკვიდრეობის მახასიათებლები

- მამაკაცებში გაცილებით მაღალია ნიშნის გავრცელების სიხშირე ქალებთან შედარებით.
- ჰეტეროზიგოტი ქალები, ჩვეულებრივ, ჯანმრთელი არიან, მაგრამ ზოგიერთი მათგანი ავლენს სხვადასხვა სიმძიმის დაავადებას, რაც განპირობებულია X-ინაქტივაციის ხასიათით.
- დაავადების განმსაზღვრელი გენი მამისაგან მემკვიდრეობით გადაეცემა ყველა ქალიშვილს, რომელთა ყველა ვაჟიშვილს აქვს ნიშნის მემკვიდრეობით მიღების 50%-იანი ალბათობა.
- მუტანტური ალელი, ჩვეულებრივ, არასოდეს გადადის უშუალოდ მამიდან ვაჟიშვილზე; ამის ნაცვლად დაავადებული მამა გადასცემს ნიშანს ყველა ქალიშვილს.
- მუტანტური ალელი თაობებს შეიძლება გადაეცეს მატარებელი ქალების ხაზით; ასეთ შემთხვევაში დაავადებული მამაკაცები ენათესავებიან ნიშნის მატარებელ ქალებს.
- დაავადების იშოლირებული შემთხვევების მნიშვნელოვანი წილი მოდის ახალ მუტაციებზე.

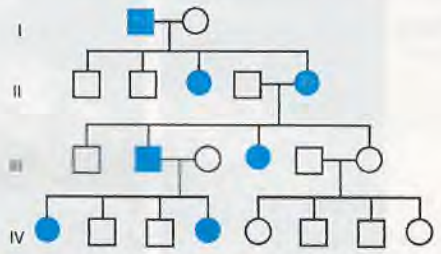
დაავადებული პაპის პირველ თაობაში ჰემოფილია გენოტიპურად არ გამოვლინდა, არსებობს 50%-იანი შესაძლებლობა, რომ დაავადება მისი ქალიშვილის რომელიმე ვაჟში გამოვლინდეს. მიუხედავად ამისა, დაავადება ხელახლა აღარ იჩენს თავს მისი ვაჟიშვილების შთამომავლებში. მუტანტური ალელის მატარებლის ქალიშვილს თავად აქვს 50%-იანი რისკ-ფაქტორი რომ თვითონ იქნება მუტანტური ალელის მატარებელი (იხ. სურ. 7-17). შემთხვევით, X-შეჭიდული რეცესიული ალელი, რომელიც არ გამოვლინდება, შესაძლოა ქალის ხაზით გადაეცეს ქალიშვილებს თაობიდან თაობაში, სანამ არ ექსპრესირდება ვაჟიშვილში.

დაავადებული ჰომოზიგოტი ქალები. იშვიათ შემთხვევაში შესაძლებელია, რომ X ქრომოსომასთან შეჭიდული ჰემოფილიის გენი იყოს როგორც მამის (დაავადებული), ასევე დედის გენოტიპში (მატარებელი). ასეთ დროს იქმნება იმის შესაძლებლობა, რომ მათი ქალიშვილი იყოს ჰომოზიგოტი VIII ფაქტორის გენის მიმართ. X ქრომოსომასთან შეჭიდული მემკვიდრეობის კანონზომიერებანი შესაძლოა საერთო იყოს სხვა X-შეჭიდული დაავადებებისთვისაც, როგორც ეს ნაჩვენებია **ფერების სიბრმავის** მემკვიდრეობის მაგალითზე (სურ. 7-18). X ქრომოსომასთან შეჭიდული დაავადებები იმდენად იშვიათად გვხვდება, რომ არსებობს ჰომოზიგოტური, ჰემოფილიის გენის მქონე ქალის დაბადების უმცირესი ალბათობა იმ გამონაკლისი შემთხვევის გარდა, როცა მეუღლეთა მშობლები სისხლით ნათესავები არიან.

დაავადებული მამაკაცი × მატარებელი ქალი: $X_h/Y \times X_H/X_h$			
	X_H	X_h	
X_h	X_H/X_h	X_h/X_h	ქალიშვილები: ½ მატარებელი, ½ დაავადებული.
Y	X_H/Y	X_h/Y	ვაჟები: ½ ნორმალური, ½ დაავადებული.

X-შეჭიდული დაავადებების გამოხატული ნიშნების მქონე ჰეტეროზიგოტები და დაუბალანსებელი ინაქტივაცია იშვიათ შემთხვევებში, როდესაც რეცესიული X-შეჭიდული ალელის მატარებელს აქვს დაავადების ფენოტიპური ექსპრესია, მას **გამოხატული ნიშნის მქონე ჰეტეროზიგოტს** უწოდებენ. გამოხატული ნიშნების მქონე ჰეტეროზიგოტების არაერთი მაგალითია აღწერილი ლიტერატურაში ისეთი დაავადებებისათვის, როგორიცაა: ფერების სიბრმავე, A ჰემოფილია (კლასიკური ჰემოფილია, VIII ფაქტორის ნაკლებობა), B ჰემოფილია (ე.წ. "ქრისტეშობის" ავადმყოფობა, IX ფაქტორის ნაკლებობა), დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია, ვისკოტ-ოლდრიხის სინდრომი (X-თან შეჭიდული იმუნოდეფიციტი) და რამდენიმე X-შეჭიდული თვალის დაავადებისათვის.

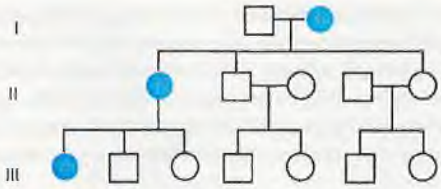
ექნება თუ არა ჰეტეროზიგოტ ქალს გამოხატული ნიშანი, დამოკიდებულია მთელ რიგ უაქტორებზე. პირველ ყოვლისა, სხვადასხვა ქსოვილის უჯრედულ ფრაქციებში ნიშანი შეიძლება მნიშვნელოვნად ვარიირებდეს მუტაციის მატარებელ ქალებში, რომელთა ნორმალური და მუტანტური ალელები აქტიური რჩებიან. ეს იმით აიხსნება, რომ ემბრიონული განვითარების ადრეულ (100-ზე ნაკლები უჯრედის შემცველობის) სტადიაზე ხდება X ქრომოსომის ინაქტივაცია. ზოგჯერ ისე ხდება, რომ ყველა უჯრედში ან უჯრედ-



სურ. 7-19 ▪ ოჯახის საგვარტომო ნუსხა X-შეჭიდული დომინანტური მემკვიდრეობა.

თა უმრავლესობაში დელეციერებული ალელი აქტიურ X-ში აღმოჩნდება, ხოლო ნორმალური ალელი ინაქტივირებულ X-ქრომოსომაში იქნება ლოკალიზებული. ასეთ შემთხვევაში იტყვიან, რომ აღგილი აქვს **დაუბალანსებელ** ან **"ასიმეტრიულ" X-ინაქტივაციას.** თუ ასეთი უჩვეულო ინაქტივაცია მოხდება სათანადო ქსოვილებში, ამან მატარებელ ქალში შესაძლოა გამოიწვიოს ავადმყოფობის ნიშნები და სიმპტომები. მეორე, გამომდინარე ავადმყოფობის თავისებურებებიდან, მას შეიძლება ჰქონდეს პენეტრანტობისა და ექსპრესიულობის სხვადასხვა ხარისხი, იმ შემთხვევაშიც კი, თუ მათი ნორმალური ინაქტივაციიდან გადახრის ხარისხი ერთი და იგივე იქნება გენების ფიზიოლოგიური ფუნქციონირების გამო. მაგალითად, ლიზოსომური დაავადების შემთხვევაში (იხ. თავი 12), რომლის დროს აღინიშნება იდურონატ-სულფატაზას დეფიციტი (**ჰანტერის სინდრომი),** ის უჯრედები, რომლებშიც აქტიურია ნორმალური გენის მატარებელი X-ქრომოსომა და, მაშასადამე, უჯრედს არა მარტო აქვს ეს ფერმენტი, არამედ მისი ექსპორტიც შეუძლია უჯრედგარე სივრცეში, საიდანაც მას მიიტაცებს სხვა უჯრედი, რომელშიც მუტანტური ალელის შემცველი X ქრომოსომა იყო აქტიური და ამ უჯრედების დეფექტი სწორდება. შედეგად, ჰანტერის სინდრომის პენეტრანტობა ჰეტეროზიგოტ ქალებში უკიდურესად დაბალია მაშინაც კი, როდესაც X-ინაქტივაცია მნიშვნელოვნად იხრება თეორიულად მოსალოდნელი 50%-50%-იანი ნიმუშიდან. მეორე მხრივ, **ფრაგილური X-სინდრომის** მიხედვით ჰეტეროზიგოტი ქალების თითქმის ნახევარი (იხ. თავი 12) ამჟღავნებს განვითარების ანომალიებს, თუმცა ნაკლები ხარისხით დაავადებულ მამაკაცებთან შედარებით (შემთხვევა 15).

გამოხატული ნიშნების მქონე ჰეტეროზიგოტების საპირისპირო შემთხვევაა **დაუბალანსებელი ინაქტივაცია** (ამ დროს ჰეტეროზიგოტი ქალების ზოგიერთი ან ყველა ქსოვილის უჯრედებში მუტანტური ალელი უპირატესად ლოკალიზებულია არააქტიურ X-ქრომოსომაში). ასეთი სურათი ზოგიერთი სხვა X-შეჭიდული პათოლოგიისთვისაც არის დამახასიათებელი. ზოგადად, ამ ტიპის "ასიმეტრიული" ინაქტივაცია გვხვდება უსიმპტომო ჰეტეროზიგოტებში და, როგორც მიიჩნევენ, ის ასახავს უჯრედების გადარჩენადობის ხარისხს და პროლიფერაციული უნარის დაქვეითებას იმ უჯრედებისათვის, რომლებიც თავდაპირველად მუტანტურ ალელს აქტიურ X-ქრომოსომაში ატარებდნენ (იხ. მე-6 თავი). "ასიმეტრიული" ინაქტივაციის მაგალითებს იყენებენ შესაბამის ქსოვილებში ზოგიერთი ისეთი X-შეჭიდული მდგომარეობის სადიაგნოზოდ, როგორიცაა X-თან შეჭიდული იმუნოდეფიციტის ზოგიერთი ფორმა, თანდაყოლილი დისკერატოზი (X-თან შეჭიდული კანის დაავადება და ძვლის ტვინის დაზიანება) და პიგმენტის ინკონტინენცია (X-თან შეჭიდული დაავადება, რომელიც იწვევს კანისა და კბილების დაზიანებას).



სურ. 7-20 ▪ ოჯახის საგვარტომო ნუსხა, საღაც ნაჩვენებია X-შეჭიდული დომინანტური დარღვევა, რომელიც ვაჟებში ლეტალურია განვითარების პრენატალურ პერიოდში.

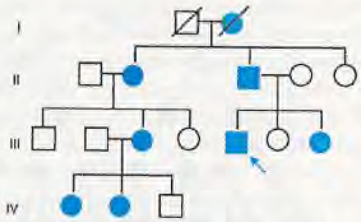
X-შეჭიდული დომინანტური მემკვიდრეობა

X-ქრომოსომასთან შეჭიდული ფენოტიპური ნიშანი განისაზღვრება როგორც დომინანტური, თუ ის ყოველთვის მეღავნდება ჰეტეროზიგოტურ მდგომარეობაში. X-შეჭიდული დომინანტური მემკვიდრეობის აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობისაგან განმასხვავებელი მთავარი ნიშანია **მამიდან ვაჟიშვილზე ნიშნის გადაცემის** შემთხვევათა სრული არარსებობა, რაც იმითაა გამოწვეული, რომ მამები ვაჟებს მხოლოდ Y ქრომოსომას გადასცემენ. ამრიგად, სრული პენეტრანტობის მქონე X-თან შეჭიდული დომინანტური საგვარტომო ნუსხის ნიშანი არის ის, რომ დაავადებული მამის *ყველა* ქალიშვილი დაავადებულია, ხოლო *არცერთი* ვაჟიშვილი დაავადებული არ არის (სურ. 7-19). თუ დაავადებული მამის რომელიმე ქალიშვილი ჯანმრთელი აღმოჩნდა, ხოლო ვაჟი – დაავადებული, ეს ნიშნავს, რომ საქმე გვაქვს აუტოსომურ და არა X-ქრომოსომასთან შეჭიდულ დომინანტურ მემკვიდრეობასთან. ქალებში რამე ნიშნის მემკვიდრეობა არ განსხვავდება აუტოსომური დომინანტური ნიშნის მემკვიდრეობისაგან, რადგან ქალებს წყვილი X ქრომოსომა და, შესაბამისად, წყვილი აუტოსომა აქვთ. დაავადებული ქალის შვილებში არსებობს 50%-იანი რისკი იმისა, რომ დედისგან მემკვიდრეობით მიიღონ დაავადების განმსაზღვრელი გენი განურჩევლად სქესისა. X-ქრომოსომასთან შეჭიდული დომინანტური ფენოტიპი მამაკაცებშიც ისეთივე სიხშირით ვლინდება, როგორც ქალებში. თუმცა მამაკაცების ჰეტეროზიგოტურობის გამო, მემკვიდრული ნიშანი მათში უფრო სუსტად მეღავნდება.

სურ. 7-21 ▪ რეტის სინდრომისათვის დამახასიათებელი გარეგნული იერსახე და ხელის დაჭერის ტიპური მანერა დაავადებულ გოგონაში. (Courtesy of Dr. Huda Zoghbi, Baylor College of Medicine and Howard Hughes Medical Institute.)

X-შეჭიდული დომინანტური მემკვიდრეობის მახასიათებლები

- დაავადებულ მამაკაცს, რომელიც დაქორწინებულია ნორმალურ ქალზე, აქვს მხოლოდ ჯანმრთელი ვაჟები და მხოლოდ დაავადებული ქალიშვილები;
- გენის მატარებელი მშობლების შთამომავალობას (როგორც ქალიშვილებს, ისე ვაჟიშვილებს) აქვს ფენოტიპის მემკვიდრეობით მიღების 50%-იანი რისკი, საგვარტომო ნუსხა აუტოსომური-დომინანტური მემკვიდრეობის სურათს ემსგავსება.
- დაავადებულ ქალებში იშვიათი ფენოტიპები ორჯერ უფრო ხშირია, ვიდრე მამაკაცებში, მაგრამ ქალებში ფენოტიპი შედარებით დიდი ვარიაბელობით და სუსტი ექსპრესიით ხასიათდება.



სურ. 7-22 • საგვარტომო ნუსხა, სადაც ნაჩვენებია X და Y ქრომოსომაში მოთავსებული ფსეუდოაუტოსომური გენით განპირობებული დისქონდროსტეოზის მემკვიდრეობა. ისრით მითითებულია ვაჟი, რომელმაც ეს დარღვევა მიიღო მამის Y ქრომოსომიდან, მამას კი, თავის მხრივ, ეს დაავადება მიღებული ჰქონდა დედისეული X ქრომოსომიდან. (From Shears DJ, et al: Mutation and deletion of the pseudoautosomal gene SHOX cause Leri-Weill dyschondrosteosis. Nat Genet 19:70-73, 1998.).

X ქრომოსომასთან შეჭიდული დომინანტური დაავადებებიდან მხოლოდ რამდენიმეა შესწავლილი. მათ შორის ერთ-ერთია **ჰიპოფოსფატური რაქიტი** (ეს დაავადება კიდევ ცნობილია D ვიტამინის მიმართ რეზისტენტული რაქიტის სახელწოდებით). ავადმყოფებში აღინიშნება თირკმლის მილაკების მიერ გაფილტრული ფოსფატების რეაბსორბციის შესუსტება. მიუხედავად იმისა, რომ დაავადება გვხვდება ორივე სქესის წარმომადგენლებში, ჰეტეროზიგოტი ქალების სისხლის შრატში ფოსფატების შემცველობა არ არის ისე დაბალი, როგორც მამაკაცებში და რაქიტიც ნაკლებად გამოხატულია მამაკაცებთან შედარებით.

X-შეჭიდული დომინანტური დარღვევები და მამრობითი სქესის ლეტალობა

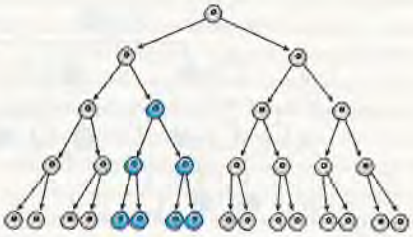
ზოგიერთი იშვიათი გენეტიკური დარღვევა, რომელიც მხოლოდ (ერთეული გამონაკლისი შემთხვევის გარდა) ქალებში ვლინდება, როგორც წესი, წარმოადგენს X-შეჭიდულ დომინანტურ დარღვევას, რომელიც ლეტალურია ვაჟებისათვის დაბადებამდე, პრენატალურ პერიოდში (სურ. 7-20). ტიპური გენეალოგიური ანალიზის სურათიდან ჩანს, რომ დაავადებულ ქალებს შეიძლება ჰყავდეთ როგორც ნორმალური, ისე დაავადებული ქალიშვილები და ნორმალური ვაჟიშვილები ერთნაირი თანაფარდობით 1:1:1.

რეტის სინდრომი ქალებისათვის დამახასიათებელი ძმიმე დაავადებაა, რომელსაც აქვს X-თან შეჭიდული დომინანტური დაავადებისათვის დამახასიათებელი ყველა კრიტერიუმი და, როგორც წესი, ლეტალურია ჰემიზიგოტურ მამაკაცებში (შემთხვევა 35). სინდრომი ხასიათდება ნორმალური ზრდა-განვითარებით პრე- და პოსტნატალურ პერიოდში და შემდეგ 6-18 თვის ასაკისთვის ერთბაშად თითქოს ერთგვარი გარდატეხა ხდება ბავშვის ცხოვრებაში და სწრაფად იწყებს გამოვლენას ნევროლოგიური დარღვევების სიმპტომები; ბავშვები ხდებიან სპასტიური და ატაქსიური, უვითარდებათ აუტიზმისათვის დამახასიათებელი ნიშნები, გაღიზიანებული არიან, ხშირად ხანგრძლივად და უმიზეზოდ ტირიან, აქვთ კიდურების არაკოორდინირებული მოძრაობები (სურ. 7-21). აღსანიშნავია თავის ქალის ზრდაში ჩამორჩენა და მიკროცეფალია, ხშირია (შემთხვევათა დაახლოებით 50%-ში) ეპილეფსიის შეტევები; თუმცა გასაოცარია, რომ რამდენიმე წელიწადში მენტალური მდგომარეობის პროგრესული გაუარესება ჩერდება და ავადმყოფები აგრძელებენ სტაბილური, მაგრამ ძმიმე ნევროლოგიური დარღვევებით აღსავსე ცხოვრებას.

რეტის სინდრომი უმეტეს შემთხვევებში გამოიწვევა სპონტანური მუტაციებით X-თან შეჭიდულ MECP2 გენში, რომელიც ღნმ-თან ბმულ ცილას კოდირებს. იგი ცნობილია როგორც მეთილ-CPG-დაკავშირებული მე-2 ცილა. ამ დაავადების მექანიზმი ცნობილი არ არის, მაგრამ, როგორც ვარაუდობენ, თავის ტვინის განვითარების პერიოდში მასში ხდება გენების ნაკრების რეგულაციის დარღვევები. ჰეტეროზიგოტი ქალების უმეტესობას აქვს რეტის სინდრომის სრული ფენოტიპური გამოხატულება. ვაჟები კი, გადარჩენის შემთხვევაში, ჩვეულებრივ, ატარებენ ორ X ქრომოსომას (როგორც ეს გვხვდება კლაინფელტერის სინდრომის 47,XXY შემთხვევაში, ან 46, X,der(X) დროს მამაკაცებში, სადაც მამრობითი ნიშნების განმსაზღვრელი SRY გენი ტრანსლოცირებულია Y-დან X ქრომოსომაზე) ან არიან მუტაციის მიხედვით მოზაიკური, თუმცა უჯრედების უმრავლესობა არ შეიცავს მუტაციას. ერთეულ შემთხვევებში ქალებს, რომლებსაც არ აღენიშნებათ დაავადების რამე ნიშანი, ჰყავთ ერთზე მეტი რეტის სინდრომის მქონე შვილი. ასეთი დედები შესაძლოა იყვნენ MECP2 მუტაციის მიხედვით ჰეტეროზიგოტები, მაგრამ თვითონ დაცული არიან მუტანტური ალელის მოქმედებისაგან, რადგან აქვთ ძლიერი გადახრა X-ინაქტივაციის ტრადიციული სქემიდან და მუტანტური ალელის მატარებელი მათი X ქრომოსომა ინაქტივირებულია უჯრედების უმეტესობაში. ამ ფენომენის (ფენოტიპურად ნორმალური დედა რეტის სინდრომით შეპყრობილი ერთზე მეტი შვილით) ალტერნატიული ახსნა შემდეგში მდგომარეობს: დასაშვებია ფენოტიპურად ნორმალური დედა იყოს ჩანასახოვანი მოზაიკი და მას საკუთარ სომატურ უჯრედებში არ ჰქონდეს მუტანტური გენი (მოზაიციზმის მოვლენას განვიხილავთ ქვემოთ, ამავე თავში).

ახალი მუტაციები X-შეჭიდული დარღვევების შემთხვევაში

მამაკაცებში X ქრომოსომასთან შეჭიდული დარღვევები გადარჩევას ექვემდებარება. ზოგიერთი დარღვევა შესაძლოა სრულიად გაიცხრილოს, სხვები – ნაწილობრივ, ზოგიერთი მუტაცია კი არ განიცდის გადარჩევას



სურ. 7-23 ▪ უჯრედის მიტოზური დაყოფის სქემატური გამოსახულება. სომატურ უჯრედებში პროლიფერაციის პროცესში ან გამეტოგენეზის დროს წარმოშობილი მუტაციები იწვევს მუტანტური უჯრედების ფორმირებას – სომატური ან ჩანასახოვანი უჯრედების მოზაიციზმს.

და შენარჩუნდება. მუტაციის შემდგომი "ხელრა" გარემო პირობებთან მისი ადაპტაციის ხარისხზეა დამოკიდებული. **ჰემოფილიით** დაავადებულებს (შემთხვევა 18) მხოლოდ 70%-ის შემთხვევაში შეუძლიათ ისეთივე რაოდენობით შთამომავლების მოცემა, როგორიც ჯანმრთელ მამაკაცებს, რაც ნიშნავს, რომ დაავადებულ მამაკაცთათვის შემგუებლობის ფაქტორი დაახლოებით 0,70-ის ტოლია. განსაკუთრებით მკვეთრად ვლინდება გადარჩევა X-ქრომოსომასთან შეჭიდული ისეთი დაავადების მიმართ, როგორიცაა **დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია** (DMD) (შემთხვევა 12), რომლის დროსაც ადრეულ ასაკში, მცირეწლოვან ვაჟებში, ხდება კუნთების განლევა (იხ. თავი 12). ეს დაავადება ვლინდება ვაჟებში ფეხის ადგმისას და ისეთი პროგრესიით ვითარდება, რომ 10 წლის ასაკისთვის ბავშვი ინვალიდის სავარძელს ეჯაჭვება, რაც, ბუნებრივია, დამთრგუნველად მოქმედებს მის ფსიქიკაზე. დაავადებული ბავშვის ნორმალურ ფიზიოლოგიურ მდგომარეობაში დაბრუნება ვერ ხერხდება, თუმცა ვაჟების თერაპიაში მიღწეულია მნიშვნელოვანი წარმატებები და იქმნება სიტუაციის გაუმჯობესების პერსპექტივები. როგორც ამბობენ DMD არის, **გენეტიკური ლეტალური** დაავადება, რადგან დაავადებულ ვაჟებს, ჩვეულებრივ, არ აქვთ გამრავლების უნარი. DMD-ს გადაცემა თაობებში ხდება გენის მატარებელი დედის მეშვეობით, რომელიც, დაავადების რამე კლინიკურ ნიშანს არ აჩვენებს.

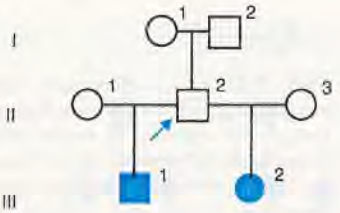
ახალი მუტაციები ბევრი X- შეჭიდული დაავადების იზოლირებულ შემთხვევათა მნიშვნელოვან ნაწილს შეადგენენ, როდესაც ავადმყოფს აქვს ძალიან მძიმე X-შეჭიდული რეცესიული დაავადება, როგორიცაა DMD. მათ არ გააჩნიათ გამრავლების უნარი (რაც ნიშნავს, რომ გადარჩევა სრულია) და, მაშასადამე, მუტანტური ალელები, რომლებსაც ატარებენ დაავადებული პირები იკარგება პოპულაციიდან, რადგან DMD-ს შემთხვევათა სიხშირე არ იცვლება. იმ მუტანტურ ალელებს, რომლებიც დაავადებული ვაჟების გამრავლების უუნარობის გამო იკარგება, განუწყვეტლივ ჩაენაცვლება ახალი მუტაციები. ჰემოფილიის შემთხვევაში, სადაც ნაყოფიერება დაქვეითებულია, მაგრამ პროდუქტიულობა მცირედ შენარჩუნებულია, შესაბამისად, ახალი მუტაციების შემთხვევათა სიხშირე ნაკლებია. ახალ მუტაციასა და გადარჩევას შორის წონასწორობის საკითხებს უფრო სრულად მე-9 თავში განვიხილავთ.

○ ფსევდოაუტოსომური მემკვიდრეობის მაგალითები

ფსევდოაუტოსომური მემკვიდრეობა გულისხმობს მემკვიდრეობის ისეთ შემთხვევებს, რომლებიც შეეხება X და Y ქრომოსომის ფსევდოაუტოსომურ რეგიონებში ლოკალიზებულ გენებს, რომლებსაც რეგულარულად შეუძლიათ ერთმანეთთან უბნების გაცვლა. ფსევდოაუტოსომურ რეგიონში ლოკალიზებული გენების ალელებს შეუძლიათ მემკვიდრეობით გადავიდნენ მამიდან ვაჟიშვილზე, რის გამოც მემკვიდრეობა ემსგავსება აუტოსომურს. **დისქონდროსტეოზი (Dyschondrosteosis),** ჩონჩხის დისპლაზია, ნიშანი, რომელიც დომინანტურად მემკვიდრეობს და რომლისთვისაც დამახასიათებელია არაპროპორციულად მოკლე ტანი და წინა მხრის დეფორმაცია, არის ფსევდოაუტოსომური მემკვიდრეობის მაგალითი. აღნიშნული დაავადება მნიშვნელოვნად პრევალირებს ქალებში მამაკაცებთან შედარებით, რაც ერთი შეხედვით X-თან შეჭიდულ დომინანტურ დარღვევას ჰგავს, მაგრამ ნიშნის მამაკაციდან ვაჟიშვილზე გადაცემის შემთხვევების არსებობა ამკარად გამორიცხავს X-თან შეჭიდული მემკვიდრეობის შესაძლებლობას (სურ. 7-22). აღმოჩნდა, რომ ამ დაავადებას იწვევს მუტაციები *SHOX* გენში, რომელიც კოდირებს ჰომეოდომენის შემცველ ტრანსკრიფციის ფაქტორს. *SHOX* გენი არის Xp- ან Yp-ში ლოკალიზებული ფსევდოაუტოსომური გენი, რომელიც "გაექცა" X-ინაქტივაციას.

○ მოზაიციზმი

მოზაიციზმი განისაზღვრება, როგორც, სულ მცირე, ორი უჯრედული ხაზის არსებობა ინდივიდში ან ქსოვილში, რომლებიც გენეტიკურად განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან, მაგრამ აქვთ საერთო წარმომავლობა – ვითარდებიან ერთი ზიგოტიდან. არასწორი იქნება თუ დავუშვებთ, რომ სხეულის ყველა უჯრედი ფუნქციური თვალსაზრისით ზუსტად ერთნაირ გენურ და ქრომოსომულ ნაკრებებს შეიცავს. სინამდვილეში ყველაფერი ასე მარტივად არ არის მოწყობილი. ჩვენ უკვე შემოვიტანეთ მოზაიციზმის განსაზღვრება, როდესაც X ქრომოსომის ინაქტივაციაზე ვსაუბრობდით. მოზაიციზმი ქალებში სომატური უჯრედების ორ განსხვავებულ პოპულაციას წარმოშობს. ერთი პოპულაცია მამისეული წარმოშობის აქტიურ X ქრომოსომას შეიცავს, მეორე – დედისეულს. უფრო ზოგადად თუ ვიტყვით, მუტაციები ჩნდება ერთეულ უჯრედებში განვითარების პრენატალურ ან პოსტნატალურ სტადიებზე და დასაბამს აძლევს უჯრედულ კლონებს, რომლებიც გენეტიკურად განსხვავდებიან ზიგოტისაგან (სურ. 7-23). მოზაიციზმი, გამოწვეული ქრომოსომების სტრუქტურულ-რიცხობრივი ცვლილებებით მნიშვნელოვანი კლინიკური ფენომენია (იხ. თავი 5). მაგალითად, სომატური მუტაციები ცნობილია როგორც ბევრი ტიპის სიმსივნის განვითარების ერთ-ერთი მთავარი მიზეზი (იხ. თავი 16). მოზაი-



ნახ. 7-24 • საგვარტომო ნუსხა, სადაც გამოსახულია აუტოსომურ-დომინანტური დაავადების, არასრული ოსტეოგენეზის განმეორებითი შემთხვევა. ორივე დაავადებულ შვილს აღენიშნება ერთნაირი წერტილოვანი მუტაცია კოლაგენის გენში. მათი მამა (მითითებულია ისრით) არ არის დაავადებული და მისი სომატური ქსოვილებიდან გამოყოფილი დნმ არ შეიცავს მუტაციას. სავარაუდოდ, იგი მოზაიკურია გერმინაციული უჯრედების მუტაციის მიხედვით.

ციზმი, რომელიც სომატურ და სასქესო უჯრედებში წარმოქმნილი ერთი გენის მუტაციით მიიღება, რიგი დაავადების უჩვეულო კლინიკური გამოვლინების ახსნის შესაძლებლობას იძლევა. ასეთია, მაგალითად, **სეგმენტური ნეიროფიბრომატოზი,** რომელიც შესაძლოა კანზე რამდენიმე ადგილას არაერთგვაროვანი ლაქების სახით გამოვლინდეს და **არასრული ოსტეოგენეზის,** მაღალი პენეტრანტობის აუტოსომურ-დომინანტური დაავადების გამეორების შემთხვევები, როდესაც ჯანმრთელ მშობლებს შეიძლება ჰყავდეთ 2 ან მეტი დაავადებული შვილი.

მუტაციის მატარებელი უჯრედების პოპულაცია მოზაიკურ ინდივიდში თეორიულად შეიძლება არსებობდეს სხეულის სხვადასხვა ქსოვილებში, მაგრამ არა გამეტებში (ამ მდგომარეობას წმინდა **სომატური მოზაიციზმი** ეწოდება). შესაძლოა უჯრედთა პოპულაცია მოიცავდეს მხოლოდ სასქესო უჯრედებს და არ გეხვდებოდეს არსად სხვაგან (წმინდა **გერმინაციული მოზაიციზმი)** ან შესაძლოა არსებობდეს როგორც სომატურ, ისე გერმინაციულ უჯრედულ ხაზებში. ეს დამოკიდებულია იმაზე, თუ ჩანასახის განვითარების რომელ ეტაპზე წარმოიშვა მუტაცია. ემბრიოგენეზის რომელ სტადიაზე წარმოიშვა მუტაცია – სომატური უჯრედებისაგან გერმინაციული უჯრედების გამიჯვნამდე თუ გამიჯვნის შემდეგ – განსაზღვრავს, თუ რომელ უჯრედებს მოიცავს მოზაიციზმი: მხოლოდ სომატურ უჯრედულ ხაზებს, მხოლოდ გერმინაციულ უჯრედებს თუ ორივეს ერთად. თუ მუტაცია წინ უსწრებდა ამ 2 უჯრედული ხაზის დაცალკავებას, მაშინ მოზაიკური იქნება ორივე – სომატურიც და გერმინაციული უჯრედებიც და მუტაცია შეიძლება გადაეცეს მთამომავლებს ან გამოვლინდეს მათ სომატურ უჯრედებში მოზაიკურად. მუტაცია, რომელიც მოგვიანებით წარმოიშობა, გამოვლინდება მხოლოდ სასქესო უჯრედების წინამორბედ უჯრედებში ან მხოლოდ სომატურ ქსოვილებში. მშობელში განვითარების ადრეულ სტადიაზე, სასქესო უჯრედების წინამორბედ უჯრედებში ჩნდება მუტაცია, რომელიც გადაეცემა ამ უჯრედის კლონურ თაობებს და, საბოლოოდ, მოიცავს გამეტების ნაწილს. სანამ მეიოზურ გაყოფას დაიწყებდნენ, ქალის სასქესო უჯრედების წინამორბედი უჯრედები 30-მდე მიტოზურ გაყოფას განიცდიან, ხოლო მამაკაცთა ჩანასახოვანი უჯრედები – რამდენიმე ასეულს, რაც მიტოზური სტადიების მიმდინარეობისას ახალი მუტაციის გაჩენის მაღალ რისკს უკავშირდება. არსებობს ვარაუდი, რომ მუტაციების უმრავლესობა სასქესო უჯრედების წარმომქმნელ დიპლოიდურ უჯრედებში წარმოიშობა და არა მეიოზის პროცესში.

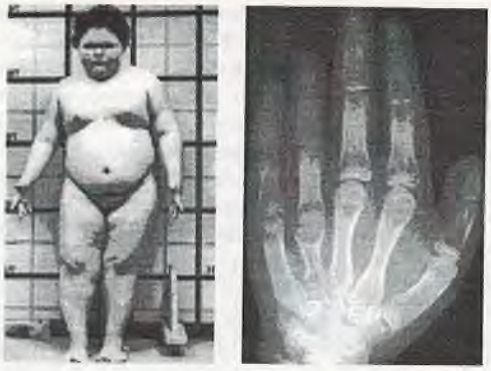
რთულია იმის განსაზღვრა, მოზაიციზმი მუტაციის მიხედვით მხოლოდ გერმინაციული, თუ მხოლოდ სომატური ქსოვილებისთვისაა დამახასიათებელი, რადგან არცთუ იოლია მუტაციის აღმოჩენა ითლად მოსაპოვებელ სომატურ მასალაში (როგორიცაა პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტები, კანი ან ბოკალური უჯრედები). ეს არ იძლევა საშუალებას ზუსტად განისაზღვროს – არის თუ არა მუტაცია სხეულის სხვა ნაწილში, მათ შორის გერმინაციულ უჯრედებში. სომატური მუტაციის გავრცელების არეალის დახასიათება კიდევ უფრო რთულდება, როდესაც მოზაიკური ნაყოფის მუტანტური ალელი ვლინდება მხოლოდ და მხოლოდ ექსტრაემბრიონულ ქსოვილებში (მაგალითად პლაცენტაში) და არ ეეხებედება საკუთრივ ნაყოფში.

სომატური მოზაიციზმი

მუტაცია, რომელიც წარმოიშობა ემბრიონული განვითარების პერიოდში და აფერხებს მორფოგენეზს, შეიძლება გამოვლინდეს ცალკეული სეგმენტების ან ლაქების სახით, რაც დამოკიდებულია იმაზე, თუ განვითარების რომელ სტადიაზე წარმოიშვა მუტაცია და რა ტიპის სომატურ უჯრედებში მეღავნდება იგი. მაგალითად, NF1 შეიძლება იყოს სეგმენტური, ანუ მუტაცია შეეხოს სხეულის მხოლოდ ნაწილს. სეგმენტური NF1 გამოწვეულია ჩასახვის შემდეგ წარმოშობილი მუტაციით. ასეთ შემთხვევაში ავადმყოფს ჰყავს ნორმალური მშობლები, მაგრამ თუ თვითონ ჰყავს დაავადებული შვილი, მას ექნება NF1-ისათვის დამახასიათებელი ტიპური (არასეგმენტირებული) ფენოტიპი. სეგმენტური NF1-ის მიზეზი შეიძლება იყოს მუტაცია, რომელიც იმ საწყის სომატურ უჯრედში წარმოიშობა, საიდანაც შემდეგ დაზიანებული ქსოვილის სეგმენტი ვითარდება. თუ NF1-ის მემკვიდრული გადაცემა ხდება ავადმყოფისაგან, რომელსაც დაავადების სეგმენტური ფორმა აქვს, მაშინ, სავარაუდოდ, დარღვევა უნდა მოხდეს მანამდე, სანამ სასქესო უჯრედების წინამორბედი უჯრედები გამოეყოფიან მუტაციის მატარებელ სომატურ უჯრედულ ხაზს.

ჩანასახოვანი მოზაიციზმი

როგორც ზემოთ უკვე აღვნიშნეთ, ალბათობა იმისა, რომ აუტოსომურ-დომინანტური მუტაციით განპირობებული დარღვევა სიბსების შთამომავლებში რამდენჯერმე განმეორდება, ძალიან დაბალია, რადგან მუტაციები, ზოგადად, იშვიათად ხდება (საშუალოდ 10^4–10^6 შემთხვევიდან მხოლოდ ერთხელ, იხ. თავი 9), ხოლო ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად მუტაციის ორჯერ ხდომილება ერთ და იმავე გენში და ერთ და იმავე ოჯახში, კიდევ უფრო ნაკლებმოსალოდნელია (10^8 –10^{12}-დან ერთხელ). ადრე ჯანმრთელ მშობელს, რომლის ერთ შვილს ჰქონდა აუტოსომურ-დომინანტური ან X-შეჭიდული დარღვევა და მუტაციის მატარებლობაზე ჩატარებული მოლეკულური ტესტირების ნეგატიური შედეგი, ეუბნებოდნენ, რომ რისკი იმისა, რომ მის მომდევნო შვილს ექნებოდა ანალოგიური დეფექტი, ძალზე უმნიშვნელო იყო და არ აღემატე-



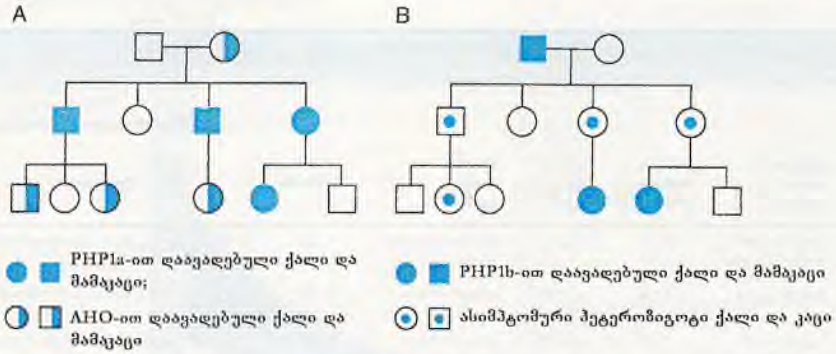
სურ. 7-25 ▪ A, ოლბრაიტის თანდაყოლილი ოსტეოდისტროფიით დაავადებული ინდივიდის გარეგნული იერსახე. B, ხელის რენტგენის სურათი,სადაც ნაჩვენებია თითის მოკლე ფალანგები (განსაკუთრებით მოკლეა მეოთხე თითის ფალანგა). (Courtesy of L. S. Weinstein, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland.)

ბოდა საერთო-პოპულაციური რისკის მაჩვენებელს. მიუხედავად ამისა, იშვიათად ხდება, რომ მშობლებს, რომლებიც ფენოტიპურად ნორმალური არიან, განმეორებით უჩნდებათ დაავადებული ბავშვი. ამ ფენომენს ასეთი ახსნა შეიძლება მოეძებნოს: თუ დავუშვებთ, რომ მშობლებს არასწორად ჰქონდათ დასმული დიაგნოზი როგორც ფენოტიპურად ნორმალურ ჰომოზიგოტებს, რაც გამოწვეული იყო დაავადების ვარიაბელური ექსპრესიულობით და დაქვეითებული პენეტრანტობით, ასეთი დაავადებული შთამომავლობის წარმოშობა უნდა აიხსნას ჩანასახოვანი მოზაიციზმით. ახლა, როცა უკვე ცნობილია ჩანასახოვანი მოზაიციზმის ფენომენი, გენეტიკოსებმა უკვე იციან, რომ არასწორია პროგნოზირება იმისა, თითქოს ახალი მუტაციით გამოწვეული სპეციფიკური აუტოსომურ-დომინანტური ფენოტიპი არ აგარებს ასეთივე მუტაციის მატარებელი მეორე ბავშვის დაბადების საფრთხეს. ჩანასახოვანი მოზაიციზმის არსებობა მრავალგზის დამტკიცებული მოვლენაა. მისი ერთ-ერთი ნიმუშია აუტოსომურ-დომინანტური დაავადება **არასრული ოსტეოგენეზი** (სურ. 7-24) (იხ. მე-12 თავი), რომლის 6% მძიმე, ხშირად ლეტალური შედეგით მთავრდება. ამ დაავადების დროს აღინიშნება მუტაციები I ტიპის კოლაგენის გენებში, რაც იწვევს დეფექტური კოლაგენის წარმოქმნას, ეს უკანასკნელი კი, თავის მხრივ, მყიფე ძვლების და ხშირი მოტეხილობების მიზეზი ხდება. ჩანასახოვანი მოზაიციზმი გვხვდება კიდევ რამდენიმე გავრცელებული დაავადების დროს, როგორიცაა **A ჰემოფილიის** ფორმა (შემთხვევა 18), **B ჰემოფილიის** ფორმა და **DMD** (შემთხვევა 12). მაგრამ გერმინაციული მოზაიციზმი უკიდურესად იშვიათია სხვა დომინანტური დაავადებების, მაგალითად, **აქონდროპლაზიის** (შემთხვევა 1) დროს. გერმინაციული მოზაიციზმის სიხშირის შემთხვევათა აღრიცხვა ძნელია, მაგრამ გამოთვლების საფუძველზე შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ დღეისათვის DMD-ს შემთხვევათა 15%-ში დედებს არ აღენიშნებათ მუტაციის მატარებლობა სომატურ ქსოვილებში, არამედ მუტაციას შეიცავენ მათი გერმინაციული უჯრედები. ამდენად, ისეთი დაავადებების დროს, რომლებიც გერმინაციული მოზაიციზმით ხასიათდება, ფენოტიპურად ნორმალურ მშობლებს მოგჯერ ჰყავთ დაავადებული ბავშვი, რომელიც, საფიქრებელია, რომ ახალი მუტაციის მატარებელია. მიუხედავად ამისა, რისკი იმისა, რომ მათ შესაძლოა მომდევნო შვილებიც ჰყავდეთ დაავადებული სრულიადაც არ არის უმნიშვნელო, როგორც ეს აღრე მიაჩნდათ. თუ განვაზოგადებთ, შეიძლება ითქვას, რომ აუტოსომურ-დომინანტური ან X-შეჭიდული დაავადების გამომწვევი მუტაციის მქონე ბავშვის არამატარებელი მშობლები, რომელთა მიმართ მოზაიციზმის მოვლენა არ არის დადგენილი, შეიძლება აგარებდნენ შთამომავლებში დაავადების განმეორების რისკ-ფაქტორს, რომელიც 3%-დან 4%-მდე შესაძლებლობის ტოლია. ასეთ წყვილს სთავაზობენ პრენატალური სადიაგნოსტიკო ტესტის ჩატარებას. ძნელია დიდი სიზუსტით გამოითვალო დარღვევის ხელმეორედ წარმოშობის რისკი, რადგან ის დამოკიდებულია გამეტათა საერთო მოცულობაში მუტაციის მატარებელი გამეტების წილზე.

ცხრილი 7-2

ფსევდოჰიპოპარათიროიდიზმი და მასთან დაკავშირებული დაავადებები

დაავადება	ფენოტიპი	მოლეკულური საფუძველი
AHO	სიმსუქნე, ტანდაბლობა, კანქვეშა კალცინოზები, ბრაქიდაქტილია	*GNAS*-ის ორგანული ჰაპლოუკმარისობა
$PHP1_p$	AHO, ფსევდოპიპოპარათიროიდიზმი, ჰიპოთიროიდიზმი, ზრდის ჰორმონის ნაკლებობა	დედისგან მიღებული *GNAS*-ის ორგანული ჰაპლოუკმარისობა და ექსპრესიის სრული დაკარგვა განსაკუთრებით მნიშვნელოვან საშარდე და ენდოკრინულ ქსოვილებში
PPHP	AHO-თი დაავადებული პირი ოჯახის ერთადერთი ავადმყოფი წევრია, ოჯახში კიდევ არის $PHP1_p$-ის შემთხვევები	მამისგან მიღებული *GNAS*-ის ორგანული ჰაპლოუკმარისობა არ აისახება დედისეული ასლის ექსპრესიაზე, რომელიც ინტაქტური რჩება განსაკუთრებით მნიშვნელოვან საშარდე და ენდოკრინულ ქსოვილებში
$PHP1_b$	მხოლოდ $PHP1_p$-ს ენდოკრინული დეფექტები AHO-ს გარეშე	იმპრინტინგის ცენტრის მუტაცია, რომლის ნორმალური ფუნქციონირება საჭიროა დედისეული *GNAS*-ის ასლის ექსპრესიისათვის განსაკუთრებით მნიშვნელოვან საშარდე და ენდოკრინულ ქსოვილებში; *GNAS*-ის ორგანული ჰაპლოუკმარისობა არ აღინიშნება.



სურ. 7-26 • ფსევდოჰიპოპარათიროიდიზმის საგვარტომო ნუსხა. A, ფსევდოჰიპოპარათიროიდიზმით (PHP1a, გამოყენებულია მთლიანად ლურჯი სიმბოლოები) და ფსევდოჰიპოპარათიროიდიზმით (PPHP ნახევრად-ლურჯი სიმბოლოები) დაავადებული ოჯახი, სადაც ნაჩვენებია, რომ PHP1a პაციენტები მუტანტურ GNAS გენს იღებენ დედისგან, მაშინ როდესაც ყველა PPHP პაციენტს აქვს მამისეული მუტანტური ალელი. B, PHP1b-ის მქონე ოჯახის საგვარგომო (მთლიანად ლურჯი სიმბოლოები), რომლის მიზეზია დელეცია იმპრინტირებულ კონტროლის უბანში. ყველა დაავადებული პაციენტი მიიღებს დაზიანებულ (დელეცირებულ) ალელს დედისგან; მამისეული ალელის მქონე ჰეტეროზიგოტები არ არიან დაავადებული. ჰეტეროზიგოტები დელეციის მუტაციის მიმართ GNAS გენის იმპრინტირებულ რეგულატორულ უბანში აღნიშნულია ლურჯი წრეწილების შემცველი კვადრატებით.

იმპრინტინგი გენეალოგიური ანალიზის დროს

გენომური იმპრინტინგით განპირობებული უჩვეულო მემკვიდრეობის მაგალითები

მენდელის კანონებიდან გამომდინარე, თანაბარია იმის ალბათობა, თუ რომელი სქესის შვილს გადაეცემა მემკვიდრეობით აუტოსომური გენის მუტანტური ალელი რომელიმე მშობლიდან. ამავე კანონების მიხედვით, დედას თანაბრად შეუძლია გადასცეს მუტანტური X-შეჭიდული გენი ორივე სქესის შვილს. თავდაპირველად თითქმის არ ექცეოდა ყურადღება იმ გარემოებას, ახდენდა თუ არა მშობლის სქესი რამე გავლენას მის მიერ გადაცემული გენების *ექსპრესიაზე*. დღეს უკვე ცნობილია, რომ რიგი გენეტიკური დარღვევების შემთხვევაში მშობლის სქესი გენის ექსპრესიის განმსაზღვრელი ფაქტორია. ამის დადასტურებაა ის ფაქტი, რომ ზოგიერთი გენეტიკური დაავადების დროს, როგორიცაა **პრადერ-ვილის სინდრომი** (შემთხვევა 33) და **ანგელმანის სინდრომი,** პათოლოგიური ფენოტიპური გამოვლინება დამოკიდებულია იმაზე, დედისეული თუ მამისეული წარმომობისაა შეცვლილი გენი. განსხვავება, რომელიც არსებობს გენის ექსპრესიაში დედისაგან და მამისაგან მემკვიდრეობით მიღებულ ალელებს შორის **გენომური იმპრინტინგის** შედეგია.

იმპრინტინგს შეუძლია ძლიერ შეცვალოს მემკვიდრეობის სურათი საგვარტომო ნუსხაში. ამის საილუსტრაციოდ მოგვყავს ერთ-ერთი იშვიათი დაავადების მაგალითი, რომელიც **ოლბრაითის მემკვიდრული ოსტეოდისტროფიის (AHO-ს)** სახელწოდებითაა ცნობილი. **AHO**-სათვის დამახასიათებელია სიმსუქნე, განდაბლობა, კანქვეშა კალცინოზები და ბრაქიდაქტილია, განსაკუთრებით ტიპურია მეოთხე და მეხუთე ფალანგის შედარებით მოკლე ძვლები (სურ. 7-25). AHO სრული პენენტრანტობის აუტოსომურ-დომინანტური ნიშანია. უცნაურია, რომ ისეთ ოჯახებში, რომლებშიც რამდენიმე წევრია დაავადებული AHO-თი, ზოგიერთ მათგანს (მაგრამ არა ყველას) აქვს დამატებითი კლინიკურად გამოხატული დარღვევა – **ფსევდოჰიპოპარათიროიდიზმი (PHP;** ცხრილი 7-2). PHP-ის შემთხვევაში აღინიშნება კალციუმის მეტაბოლიზმის დარღვევა, რომელიც, ჩვეულებრივ, პარათირეოიდინული ჰორმონის *დეფიციტის ფონზე* მიმდინარეობს, მაგრამ აღნიშნული დაავადების დროს პარათირეოიდული ჰორმონის დონე, პირიქით, *მომატებულია* (სწორედ ამიტომ დაავადების სახელწოდებას ერთვის პრეფიქსი *ფსევდო*). ასეთი მდგომარეობა მეორადია თირკმლის მილაკოვანი მდგრადობის მიმართ, რომელსაც ავადმყოფის ორგანიზმი ავლენს პარათიროიდული ჰორმონის მოქმედების საპასუხოდ. ინდივიდი, რომელსაც აქვს PHP და, ამავედროულად, AHO-სთვის დამახასიათებელი ფენოტიპი, ცნობილია როგორც **ფსევდოჰიპოპარათიროიდიზმის 1a ტიპი (PHP1a).** AHO-ს გამოვლენას PHP-სთან ერთად, ან მის გარეშე, იწვევს GNAS-ის დეფექტი. GNAS მონაწილეობს პარათიროიდული ჰორმონის სიგნალის ტრანსმისიაში თირკმლის უჯრედების ზედაპირიდან უჯრედშიდა გარემოში.

PHP1a-ს საგვარტომო ნუსხის დეტალური ანალიზი გვიჩვენებს, რომ ზოგიერთ ინდივიდს აქვს მხოლოდ AHO, კალციუმის მეტაბოლიზმთან ან თირკმელთან დაკავშირებული დარღვევების გარეშე, როდესაც სხვებს შესაძლოა ჰქონდეთ PHP1a-ს კომპონენტის ფიზიკური მახასიათებლები (სურ. 7-26). როდესაც **AHO**-ს ოჯახურ ფორმას *არ ახლავს თან* თირკმლის მილაკოვანი ფუნქციის მოშლა ისეთ ოჯახებში, რომლის სხვა წევრებს აღენიშნებათ PHP1A, ასეთ სიტუაციას უწოდებენ **ფსევდოფსევდოჰიპოპარათირეოიდიზმს (PPHP-ს).** საინტერესოა, რომ როდესაც ერთ ოჯახში გვხვდება PPHP-სა და PHP1a-ს შემთხვევები, დაავადებული სიბსებიდან *ყველას* აქვს PPHP ან *ყველას* აქვს PHP1a; ერთადერთი ვარიანტი, რომელიც არასოდეს ხდება, არის სიბსების მიერ დაავადების სხვადასხვა ფორმის მატარებლობა, რაც პრაქტიკულად გამორიცხულია.

საინტერესოა, რაგომ ხდება, რომ ზოგიერთ ოჯახში ერთდროულად არსებობენ AHO-თი და ფსევდოპარათირეოდიზმით დაავადებული წევრები, მაშინ

ცხრილი 7-3

ტრიპლეტის არასტაბილური განმეორებადობის ექსპანსიასთან დაკავშირებული დაავადებების ოთხი ნიმუში

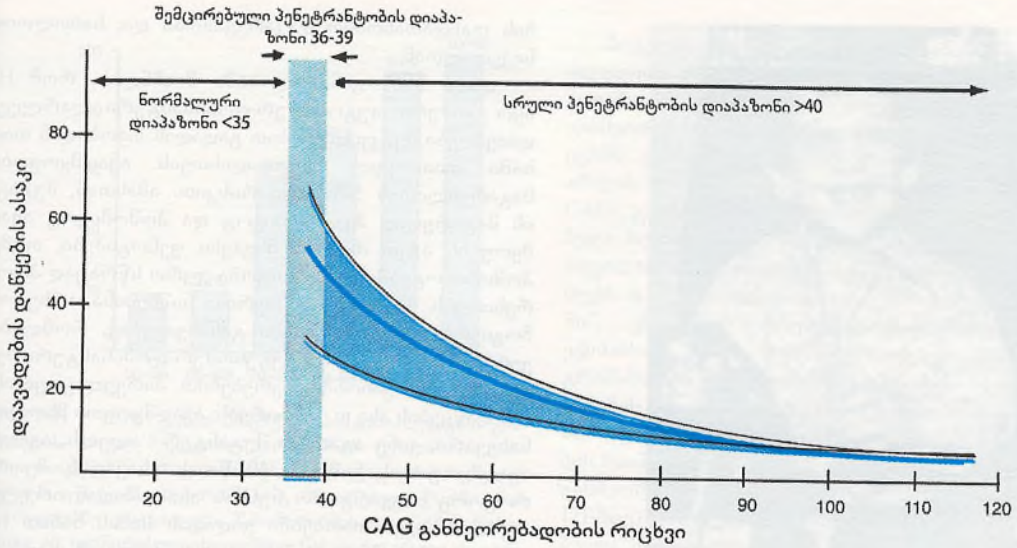
დაავადება	მემკვიდრეულობის სურათი	განმეორებადი ტრიპლეტი	დაშიფნებული გენი	ლოკალიზაცია გენში	განმეორებადობის რიცხვი: ნორმაში	*მუტალიური*	დაავადებულში
ჰანტინგტონის დაავადება	აუტოსომურ-დომინანტური	CAG	*HD*	მაკოდირებელი უბანი	< 36	36-39, როგორც წესი, დაავადებული	>40
ფრაგილური X	X-შეჭიდული	CGG	*FMR1*	არაგრანსლირებული 5'	< 60	60-200, როგორც წესი, ჯანმრთელი	>200
მიოტონური დისტროფია	აუტოსომურ-დომინანტური	CTG	*DMPK*	არაგრანსლირებული 3'	< 30	50-80, შესაძლოა დაავადებული იყოს მსუბუქი ფორმით	80-2000
ფრიდრიხის ატაქსია	აუტოსომურ-რეცესიული	AAG	*FRDA*	ინტრონი	< 34	36-100	>100

როდესაც სიბსებიდან ყველას ან უნდა ჰქონოდა PPHP1a ან PPHP?! მემკვიდრეულობის ასეთი უცნაური სურათი შეიძლება აიხსნას იმ ფაქტით, რომ დეფექტური გენი (GNAS) PPHP1A-ში და PPHP-ში იმპრინტირებულია მხოლოდ გარკვეულ ქსოვილებში, რომლებიც თირკმლის მილაკოვან უჯრედებსაც მოიცავენ. ამ მიზეზის გამო, მხოლოდ და მხოლოდ GNAS ალელი, რომელიც დედისაგანაა მიღებული მემკვიდრეობით, ექსპრესირდება აღნიშნულ უჯრედებში, ხოლო მამისეული ალელი, როგორც წესი, "გაჩუმებულია". ამრიგად, PPHP1a-ს გამოვლინდება მხოლოდ იმ შემთხვევაში, როდესაც ინდივიდი დედისაგან მიიღებს GNAS-ის ინაქტივაციის გამომწვევ მუტაციას; ვინაიდან ამ გენის მამისეული ასლი არასოდეს ექსპრესირდება, ამ ქსოვილებს არ ექნებათ GNAS-ის ნორმალური ფუნქციონირებადი ასლი და პარათიროიდული ჰორმონის მოქმედების მიმართ არ ექნებათ რეზისტენტულობა. ეს არ უნდა ჩავთვალოთ იმპრინტინგის გამოვლინებად, ყოველ შემთხვევაში, სხეულის ქსოვილთა უმრავლესობაში მაინც. იმ ქსოვილებში, რომლებშიც არ ხდება GNAS-ის იმპრინტინგი, მუტანტური GNAS-ალელის მიხედვით ყველა ჰეტეროზიგოტს უვითარდება AHO და ეს დარღვევა, როგორც მარტივი აუტოსომურ-დომინანტური ნიშანი, მემკვიდრეობით გადაეცემა თაობიდან თაობას.

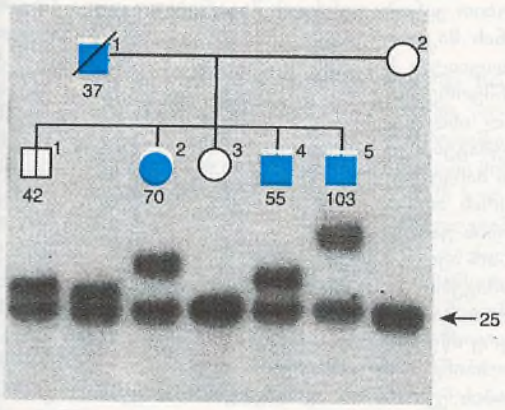
იმპრინტინგის ეფექტის უკეთ გაგების მიზნით, კერძოდ, ზოგიერთი დაავადების მემკვიდრეულობის უჩვეულო სურათის ასახსნელად განვიხილოთ კიდევ ერთი ფსევდოჰიპოპარათირეოიდიზმის აუტოსომურ-დომინანტური ფორმა, რომელიც PHP 1b ტიპის სახელწოდებითაა ცნობილი (სურათი 7-26B). PHP1b-ს შემთხვევაშიც დარღვეულია კალციუმის ცვლა PHP1a-ს მსგავსად, მაგრამ ამ დარღვევას არ ახლავს თან AHO-ს ფიზიკური ნიშნები. PHP1b-ს იწვევს "იმპრინტინგის ცენტრის" რეგულატორული ელემენტების მუტაცია, რომლებიც ვეღარ აკონტროლებენ GNAS-გენის იმპრინტინგს; რეგულატორული ელემენტების ნორმალური ფუნქცია არის დედისეული GNAS-ალელის სპეციფიკაცია, კერძოდ, ეს ელემენტები აკონტროლებენ მექანიზმს, რომ თირკმლის მილაკებში ფუნქციონირებდეს მხოლოდ და მხოლოდ დედისეული ალელი. თუ იმპრიტინგის კონტროლის მუტაცია ინდივიდმა მემკვიდრეობით მიიღო დედისაგან, მაშინ არცერთი ალელი (არც მამისეული, რომელიც, როგორც წესი, "გაჩუმებულია" თირკმლის მილაკებში, და ვერც დედისეული ალელი, რომელიც "გაჩუმებულია" ამ ქსოვილებში დელეციის გამო) არ ექპრესირდება და გამოვლინდება PHP1b. ინდივიდები, რომლებმაც მუტაცია მიიღეს მამისაგან, იქნებიან ასიმპტომური ჰეტეროზიგოტები, რადგან ექნებათ GNAS-ის დედისეული ასლი ინტაქტური იმპრინტინგის მაკონტროლებელი უბნით, რომელიც ნორმალურად ექსპრესირდება ამ ქსოვილებში. თირკმლის გარეთ და ზოგიერთ სხვა ქსოვილშიც, დედისეული და მამისეული GNAS ალელები ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად ექსპრესირდებიან, არ ავლენენ იმპრიტინგის ნიშნებს და, აქედან გამომდინარე, AHO-საც არ ექნება ფენოტიპური გამოვლინება.

○ არასტაბილური განმეორებადობების ექსპანსია

მემკვიდრეობის ყველა ტიპი, რომლებიც ამ თავში განვიხილეთ, განპირობებული იყო *სტაბილური* მუტაციით, რომელიც თაობიდან თაობას გადაეცემოდა და ოჯახის ყველა დაავადებული წევრი ატარებდა იდენტურ მემკვიდრულ მუტაციას. ამის საპირისპიროდ, აღმოჩენილ იქნა გენეტიკური დაავადებების სრულად ახალი კლასი, რომლებიც განპირობებულია *არასტაბილური განმეორადებადობის ექსპანსიით.* განსაზღვრების მიხედვით, ამ დაავადებებს ახასიათებთ სამი ან მეტი ტანდემურად, ერთმანეთის მიმდევრობით განლაგებული ნუკლეოტიდისაგან შედგენილი განმეორებადი ერთეულების ექსპანსია დნმ-ის სეგმენტში, დაშიფნებული გენის შიგნით. მაგალითად, განმეორებადი უბანი ხშირად სამი ნუკლეოტიდისაგან შედგება, როგორიცაა CAG ან CCG. მათი განმეორებადობები იქნება CAGCAGCAG.....CAG. ან CCGCCGCCG.....CCG. ზოგადად, ასეთ დაავადებებთან ასოცირებულ გენებს ყველას აქვს ველური ტიპის ალელები, რომლებიც პოლიმორფულობით გამოირჩევიან; ეს ნიშნავს, რომ ნორმალურ პოპულაციაში არსებობს ვარიაბელური, მაგრამ შედარებით მცირერიცხოვანი განმეორებადი ერთეულები. გენის თაობიდან თაობაში გადაცემისას განმეორებათა რიცხვი შესაძლოა გაიზარდოს (განიცადოს **ექსპანსია**) და მნიშვნელოვნად გასცდეს ნორმალური პოლიმორფიზმის ფარგლებს, რაც იწვევს გენის



სურ. 7-27 ▪ ჰანტინგტონის დაავადების დაწყების მიახლოებითი ასაკისა და HD გენში ნანახი CAG განმეორებათა რიცხვის კორელაციის დიაგრამა. უწყვეტი ხაზი მიუთითებს დაავადების დაწყების საშუალო ასაკს, ხოლო დაჩრდილული არე კი უჩვენებს დავადების დაწყების ასაკის დიაპაზონს განმეორებათა სხვადასხვა რიცხვისათვის. (Data courtesy of Dr. M. Macdonald, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts.)



სურ. 7-28 ▪ ჰანტინგტონის დაავადების მძიმე ფორმის ...

ექსპრესიის და ფუნქციის მოშლას. ბოლომდე არ არის გარკვეული ის მოლეკულური მექანიზმები, რომლებიც წარმართავენ ექსპანსიის პროცესს, თუმცა მიიჩნევენ, რომ ისინი დნმ-ის რეპლიკაციის დარღვევით, ე.წ. **წანაცვლებით გამოწვეული დაუწყვილებლობით** (იხ. მე-12 თავი, სურ. 12-32) უნდა იყოს განპირობებული. ამ უჩვეულო დაავადებების ჯგუფის აღმოჩენამ დაამსხვრია ორთოდოქსული წარმოდგენები ჩანასახოვანი უჯრედების სტაბილურობაზე და მოამზადა ერთგვარი ბიოლოგიური ბაზისი ისეთი "ექსცენტრული" გენეტიკური ფენოტიპებისათვის, როგორიცაა **ანტიციპაცია და მშობლიური ტრანსმისიის წესიდან გადახრა,** რასაც აქამდე ვერ მოუძებნეს რამე მექანისტიკური ახსნა და რომელსაც ამავე ქვეთავში, ქვემოთ განვიხილავთ.

არასტაბილური განმეორებადობების ექსპანსიით გამოწვეული ათზე მეტი დაავადებაა დღესდღეობით ცნობილი. ძირითადად ყველა მათგანი ნევროლოგიური ბუნებისაა. ზოგიერთ მათგანს მემკვიდრულობის დომინანტური, სხვებს – X-შეჭიდული, ზოგიერთს კი

სურ. 7-29 ▪ ფრაგილური X-სინდრომით დაავადებული ინდივიდის ტიპური სახის გამომეტყველება. (Photograph courtesy of Michael Partington, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada.)

ჩვენ მიმოვიხილავთ ოთხი სხვადასხვა დაავადების მემკვიდრეობის ნიმუშს, რათა თვალნათლივ გაჩვენოთ ის ძირითადი მსგავსებები და განსხვავებები, რაც არსებობს ყველაზე ფართოდ გავრცელებული არასტაბილური განმეორებადობის ექსპანსიით გამოწვეულ დაავადებებს შორის (იხ. ცხრილი 7-3). ესენია: ჰანტინგტონის და სხვა პროგრესული ნეიროდეგენერაციული დაავადებები, როგორიცაა ზურგის ტვინისა და მოგრძო ტვინის კუნთოვანი ატროფია და აუტოსომურ-დომინანტური ზურგის ტვინისა და ნათხემის ატაქსიები (მათ აერთიანებენ **პოლიგლუტამინის დარღვევების** ჯგუფში, რადგან მათი გამომწვევია გლუტამინის ნაშთის მაკოდირებელი ტრიპლეტის, CAG-ის ექსპანსია), ფრაგილური X-სინდრომი, მიოტონური დისტროფია და ფრიდრიხის ატაქსია. მექანიზმებს, რომლებიც განმეორებადობის ექსპანსიას და, შესაბამისად, ავადმყოფობის განვითარებას იწვევენ, უფრო დეტალურად მე-12 თავში განვიხილავთ.

პოლიგლუტამინის დარღვევები

ჰანტინგტონის დაავადება

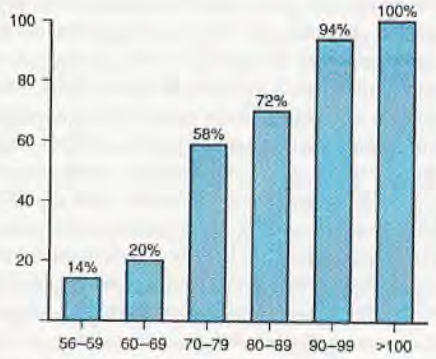
ჰანტინგტონის დაავადება (HD) კარგად ცნობილი დაავადებაა, რომელიც აერთიანებს არასტაბილური განმეორებადობის ექსპანსიით გამოწვეული პოლიგლუტამინის დარღვევების მრავალ გენეტიკურ ნიშანს (შეშოსვევა 22). HD პირველად 1872 წელს აღწერა ექიმმა ჯორჯ ჰანტინგტონმა ინგლისური წარმომავლობის ამერიკელთა ოჯახში. ნევროპათოლოგიური ცვლილებებიდან აღსანიშნავია ბაზალური განგლიების და ქერქის დეგენერაციული ცვლილებები. ავადმყოფობა ვლინდება შუა ხნის ასაკიდან და აქვს თავისებური ფენოტიპური მანიფესტაცია, დაკავშირებული მოტორულ დარღვევებთან (ქორეა, დისტონია), პიროვნული თვისებების ცვლილებებთან, ცნობიერების თანდათანობით დაკარგვასთან და, საბოლოოდ, სიკვდილთან.

დიდი ხნის განმავლობაში მიაჩნდათ, რომ HD იყო ტიპური აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევა. დაავადება მემკვიდრეობით გადადის თაობიდან თაობაში თითოეული ინდივიდისთვის ავადმყოფობის მატარებლობის 50%-იანი რისკით. ამასთან, მუტაციის მატარებელ ჰეტეროზიგოტ და ჰომოზიგოტ ავადმყოფებს აქვთ ძალიან მსგავსი ფენოტიპები, თუმცა ჰომოზიგოტებში ავადმყოფობა უფრო სწრაფად პროგრესირებს. მიუხედავად საერთო ნიშნებისა, არსებობს ზოგიერთი თვალშისაცემი განსხვავებაც, რომლებიც ვერ აიხსნება მარტივი აუტუსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობის კანონზომიერებებით. პირველ ყოვლისა, HD დაწყების ასაკი ვარიირებს; ავადმყოფთა მხოლოდ ნახევარი, ვინც ატარებს მუტანტურ ალელს, აელენს ავადმყოფობის ნიშნებს 40 წლის ასაკიდან. მეორე, როგორც საგვარგომო ნუსხის ანალიზიდან ირკვევა, თუ დარღვევა თაობებში გადადის მამის ხაზით (და არა დედის ხაზით), მაშინ ყოველ შემდგომ თაობაში ის სულ უფრო ადრეულ ასაკში ვლინდება, ეს ფენომენი **ანტიციპაციის** სახელითაა ცნობილი.

HD-ის მემკვიდრულობის თავისებურებათა ახსნა ახლა უკვე აღვილია მას შემდეგ, რაც აღმოაჩინეს, რომ მუტაცია შეეხება CAG ნუკლეოტიდების რიგის ძალზე ერცელ ექსპანსიას. CAG არის ამინმჟავა გლუტამინის კოდონი, რომელიც მოთავსებულია ჯერჯერობით უცნობი ფუნქციის მატარებელი ცილა ჰანტინგტინის მაკოდირებელი გენის რეგიონში. ჯანმრთელი ინდივიდები HD გენში შეიცავენ 9-დან 35-მდე CAG განმეორებადობას, საშუალოდ 18-ს ან 19-ს. დაავადებულ ინდივიდებში განმეორებადობათა რიცხვი 40-ს აღემატება და საშუალოდ 46-ის ტოლია. ზედა ზღვრული მაჩვენებლების (36-დან 39-მდე) მქონე ინდივიდთა შორის არსებობს ერთეულები, რომლებიც ავადმყოფობის გამოხატულ კლინიკურ ნიშნებს გვიან ასაკშიც კი არ ავლენს, მაგრამ 39-ის ზევით ერთი ერთეულის მომატებაც კი საკმარისია, რომ პათოლოგია აუცილებლად გამოვლინდეს და რაც მეტია ექსპანსია, მით ადრე იწყებს დაავადება განვითარებას (სურ. 7-27).

საინტერესოა, მაინც რა იწვევს CAG განმეორებადობის ექსპანსიას ავადმყოფის HD გენში (სურ.7-28). უფრო ხშირად ავადმყოფი დაავადებული მშობლისაგან მემკვიდრეობით იღებს ექსპანსირებული განმეორებადობების შემცველობას (>36), როგორც აუტოსომურ-დომინანტურ ნიშანს. სტაბილური მუტაციებისაგან განსხვავებით, განმეორებადობის ზომა ტრანსმისიის პერიოდში შეიძლება გაიზარდოს, რაც იწვევს მომდევნო თაობებში დაავადების განვითარების ასაკის გაახალგაზრდავებას (ამით აიხსნება ანტიციპაცია);

სურ. 7-30 ▪ Xq27.3 "მყიფე" უბანი, რომელიც დაკავშირებულია X-შეჭიდულ გენებრივ ჩამორჩენილობასთან.



სურ. 7-31 ▪ FMR1 გენში პრემუტაციის ტრიპლეტური განმეორების სრულ მუტაციად გარდაქმნის ექსპანსიის სიხშირე ოოგენეზში, რაც ასახავს პრემუტაციური ალელის სიცოცხლის ფუნქციას ჰეტეროზიგოტ მატარებელ ქალში. მის ვაჟიშვილებზე ფრაგილური X-სინდრომის გადაცემის რისკი იქნება ამ სიხშირის დაახლოებით ნახევარი, რადგან ვაჟებისთვის ექსპანსირებული ალელის მემკვიდრეობით მიღების ალბათობა 50%-ია. მის ქალიშვილებზე ფრაგილური X-სინდრომის გადაცემის რისკი კი ამ სიხშირის დაახლოებით მეოთხედი იქნება, რადგან ქალიშვილების მიერ სრული მუტაციის მიღების ალბათობა არის 50% და ქალებში სრული მუტაციის პენეტრანტობა კი დაახლოებით 50%-ია. (From Nolin SL: Familial transmission of the FMR1 CGG repeat. Am J Hum Genet 59:1252-1261, 1996. The University of Chicago Press.)

მეორე მხრივ, განმეორებადობის გაზრდილმა რიცხვმა, როდესაც ის 40-დან 50-მდე ინტერვალში ვარიირებს, შეიძლება ზოგჯერ არ გამოიწვიოს ავადმყოფობის გამოვლენა გვიან ასაკამდე. ამით აიხსნება მისი ასაკზე დამოკიდებული პენეტრანტობა. მე-7-28 სურათზე მოცემულ საგვარტომო ნუსხის გამოსახულებაზე დაავადებულ I-1 ინდივიდს HD-ს დიაგნოზი დაუსვეს 64 წლის ასაკში და მას აღმოაჩნდა 37 ექსპანსირებული CAG განმეორებადობა. მისმა ოთხმა შვილმა მემკვიდრეობით მისგან მიიღო ალელის ექსპანსია და ოთხივეში ექსპანსიის ხარისხი აღემატებოდა მშობლის ექსპანსიის მაჩვენებელს. კერძოდ, II-4-ს, რომელსაც ჰქონდა განმეორებადობების ყველაზე მაღალი რიცხვი, დაავადების სიმპტომები გამოაჩნდა პუბერტატულ ასაკში; ხოლო II-1 ინდივიდი მიუხედავად იმისა, რომ მემკვიდრეობით მიიღო მშობლისაგან ექსპანსირებული ალელი, გამოკვლევის მომენტისათვის ჯერჯეროობით ასიმპტომური რჩებოდა და, სავარაუდოდ, ავადმყოფობა მოგვიანებით განუვითარდებოდა.

ზოგჯერ ჯანმრთელი ადამიანებიც ატარებენ ალელებს, რომლებიც განსაზღვრავენ ნორმის ზედა ზღვართან მიახლოებულ მაჩვენებლებს (29-35 CAG განმეორებადობას). მიუხედავად ამისა, მეიოზის პროცესში განმეორებადობათა რიცხვი შეიძლება გაიზარდოს 40-მდე და მეტით. ისეთი სიტუაცია, როდესაც CAG განმეორებადობის ალელები არიან ნორმის ზედა ზღვართან და არ იწვევენ დაავადებას, მაგრამ ადვილად შეუძლიათ გასცდნენ ლიმიტირებულ ფარგლებს და გადავიდნენ დაავადების გამომწვევ "ზონაში", ცნობილია **პრემუტაციების** სახელწოდებით. ექსპანსია HD-ს შემთხვევაში ავლენს მამისეულ ტრანსმისიას და მამაკაცებში უმეტესად ხდება გამეტოგენეზის დროს. სწორედ ამით აიხსნება ის ფაქტი, რომ ადრეულ ასაკში დაწყებული იუვენილური დაავადების მძიმე ფორმის შემთხვევაში, როდესაც აღინიშნება განმეორებადობების ძალზე ფართო ექსპანსია (70-დან 121-მდე) დარღვევა ყოველთვის მამისგან არის მიღებული მემკვიდრეობით. ექსპანსირებული განმეორებადობები შეიძლება არასტაბილური დარჩნენ უჯრედებში მიტოზის დროსაც და გარკვეული ხარისხით გამოიწვიონ სომატური მოზაიციზმი (იხ. მოგვიანებით) ერთი და იმავე ავადმყოფის სხვადასხვა ქსოვილებში განმეორებადობათა განსხვავებული შემცველობით.

HD-ით დაავადებული პირები ყველაზე მაღალი სიხშირით გვხვდებიან ვენესუელაში, მარაკაიბოს ტბის მიდამოებში; ეს ავადმყოფები არიან იმ საერთო წინაპრის შთამომავლები, რომელმაც მუტანტური გენი მე-19 საუკუნეში შემოიტანა ამ პოპულაციაში. დღეისათვის მარაკაიბოს ტბის კომუნის ტიპის დასახლებაში ცხოვრობს 100-მდე დაავადებული, დანარჩენი 900-დან კი 50% იმყოფება დაავადების განვითარების რისკის ქვეშ. ავადმყოფობის მაღალი სიხშირე ლოკალურ პოპულაციაში, რომელიც მუტანტური გენის მატარებელი მცირერიცხოვანი შთამომავლებისგან შედგება, **დამფუძნებლის ეფექტის** ტიპური მაგალითია (იხ. თავი 9).

ზურგის ტვინის და მოგრძო ტვინის დარღვევებით განპირობებული კუნთოვანი ატროფია და სხვა პოლიგლუტამინური დარღვევები

HD-ს გარდა, პოლიგლუტამინის მაკოდირებელი CAG-ის ექსპანსია სხვა ნევროლოგიურ დარღვევებსაც მოიცავს, როგორიცაა, მაგალითად, ზურგის ტვინისა და მოგრძო ტვინის დაზიანებით გამოწვეული კუნთოვანი ატროფია (X-შეჭიდული რეცესიული ნიშანი) და

სურ. 7-32 ▪ მიოტონური დისტროფია, აუტოსომურ-დომინანტური დაავადება გამოვლინების ასაკისა და კლინიკური სიმძიმის ვარიაბელური ექსპრესიით. ამ ოჯახში ბებიას (ბარცხნივ) აქვს ბილატერალური კატარაქტა, მაგრამ სა ხეზე არა აქვს გამოხატული რამე ცვლილება ან კუნთების სისუსტე; მიაჩნდათ, რომ მისი ქალიშვილი არ იყო დაავადებული, სანამ მას არ შეეძინა მძიმედ დაავადებული შვილი; ამჟამად ბავშვის ღედას აქვს სახის კუნთების საშუალო სიმძიმის სისუსტე, ფტოზი, მიოტონია; მას გაკეთებული აქვს კატარაქტას ოპერაცია. ბავშვს აქვს თანდაყოლილი მიოტონური დისტროფია. (From Harper PS: Myotonic Dystrophy, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 18.)

აუტოსომურ-დომინანტური ნიშანი – ზურგის ტვინისა და ნათხემის დაზიანებით განპირობებული მრავალგვარი ატაქსიები. ეს დაავადებები ერთმანეთისაგან განსხვავდება მათთან დაკავშირებული გენებით, ნორმალური განმეორებადობების ზღვრული სიდიდეებით, ზედა ზღურბლის მაჩვენებლით, რომლის ზემოთ ექსპანსია უკვე იწყებს კლინიკურ გამოხატვას და ტვინის დაზიანებული უბნებით. ყველა შემოჩამოთვლილ დარღვევას ბევრი რამ აერთიანებს HD-სთან, რაც გამომდინარეობს განმეორებადი ნუკლეოტიდების რიგების არასტაბილურობიდან, ეს კი იწვევს ცილაში გლუტამინის ექსპანსიას.

ფრაგილური X ქრომოსომის სინდრომი

ფრაგილური X ქრომოსომის სინდრომი (სურ. 7-29) ადამიანებში საშუალო სიმძიმის გონებრივი ჩამორჩენილობის ყველაზე ხშირი ფორმაა, ხოლო მამაკაცებში დაუნის სინდრომის შემდეგ მეორე ადგილზეა გონებრივი ჩამორჩენილობის გამომწვევ მიზეზებს შორის (შემთხვევა 15). დაავადების სახელწოდებაში ჩადებული ცნება "ფრაგილური" შეეხება X ქრომოსომაში მდებარე მარკერულ უბანს Xq27.3 ბენდში (ზოლში). ეს არის ქრომოსომის "მყიფე" უბანი, რომელიც არ განიცდის კონდენსაციას მიტოზის დროს (სურ. 7-30). სინდრომი გადაეცემა როგორც X-შეჭიდული დარღვევა, რომლის პენეტრანტობაც ქალებში 50-60%-ის ტოლია. ფრაგილური X ქრომოსომის სინდრომის სიხშირე არის 1 ყოველ 4000 მამრობითი სქესის ახალშობილში; ეს დაავადება იმდენად ხშირად გვხვდება, რომ აუცილებელია მამრობითი და მდედრობითი სქესის წარმომადგენლებში დიფერენციალური დიაგნოსტირება სხვა მიზეზებით გამოწვეული გონებრივ ჩამორჩენილობებისაგან. ფრაგილურ X-სინდრომზე ტესტირება ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი ჩვენებაა დნმ-ის ანალიზის, გენეტიკური კონსულტაციისა და პრენატალური დიაგნოსტიკისათვის.

სინდრომის გენეტიკურმა ანალიზმა რამდენიმე მოულოდნელი ფაქტი გამოაელინა, რაც ერთგვარ თავსატეხად იქცა სპეციალისტებისთვის და უკანასკნელ დრომდე აუხსნელი რჩებოდა, რაც დღეს უკვე შესაძლებელია. დადგინდა, რომ დაავადებას იწვევს არასტაბილური განმეორებადობის ექსპანსია, კერძოდ, ხდება *FMR1* გენის პირველი ეგზონის 5' არაგრანსლირებულ უბანზე მდებარე ტრიპლეტური განმეორებადობის, CGG-ის, მასიური ექსპანსია. ნორმაში განმეორებადობების რაოდენობა 60-ს არ აღემატება, მაშინ როდესაც "სრული" ფრაგილური X-სინდრომის შემთხვევაში ავადმყოფებში განმეორებადობათა რიცხვი რამდენიმე ათასს აღწევს. განმეორებადობათა 200-ზე მეტი ასლი ციტოზინების გადაჭარბებულ მეთილირებას იწვევს *FMR1* გენის პრომოტორში; ეს პროცესი ხელს უშლის რეპლიკაციას ან ქრომატინის კონდენსაციას, ან ორივეს ერთად, რაც, თავის მხრივ, ამ დაავადებისათვის დამახასიათებელი ქრომოსომული ფრაგილური უბნის წარმომობის მიზეზი ხდება. ფრაგილური უბანი მოდიფიცირებული დნმ-ის ფორმაა, რომელიც აფერხებს პრომოტორის ნორმალურ ფუნქციონირებას და ახდენს ტრანსლაციის პროცესის ბლოკირებას.

60-დან 200-მდე ტრიპლეტური განმეორებადობის შემთხვევაში ყალიბდება ფრაგილური X ქრომოსომული სინდრომის ერთგვარი შუალედური პრემუტაციური ფორმა. ექსპანსიები ასეთ ფარგლებში მოკლებულია სტაბილურობას, როდესაც ისინი გადაეცემა დედიდან ბავშვს, ამასთან, აქვს მრდის ტენდენცია, რომ ქალის (მაგრამ არასოდეს მამაკაცის) გამეტოგენეზის პროცესში განიცადოს სრული ექსპანსია 200-ზე მეტი ასლის შექმნით. პრემუტაციური "ზონის" გაზრდასთან ერთად მკვეთრად იზრდება ექსპანსიის რისკიც (სურ. 7-31). ექსპანსიის სრულ მუტაციად ჩამოყალიბებისა და შთამომავლებში ფრაგილური X ქრომოსომის სინდრომის განვითარების რისკთან ერთად, პრემუტაციურ მდგომარეობაში მყოფ სინდრომის ნიშნების მატარებლებს შესაძლოა განუვითარდეთ მრდასრული ასაკისათვის დამახასიათებელი ნევროლოგიური დარღვევა – ნათხემის ფუნქციის მოშლა შემდგომი ნეეროლოგიური გაუარესებით, რომელიც ცნობილია როგორც **ფრაგილურ X ქრომოსომასთან ასოცირებული ტრემორის/ატაქსიის სინდრომი**. ამავდროულად, პრემუტაციის მდგომარეობაში მყოფი ქალების თითქმის ერთ მეოთხედს 40 წლის ასაკისთვის გამოუვლინდება **საკვერცხეების ფუნქციის ნაადრევი დაკარგვა**.

მიოტონური დისტროფია

არასტაბილური განმეორებადობების ექსპანსიით განპირობებული დაავადებების მესამე მაგალითი არის **მიოტონური დისტროფია** (dystrophia myotonica, ანუ DM), რომელიც მემკვიდრეობს როგორც აუტოსომურ-დომინანტური მიოპათია და ხასიათდება მთელი რიგი სპეციფიკური გამოვლინებებით, როგორიცაა: მიოტონია, კუნთოვანი დისტროფია, კატარაქტა, ჰიპოგონადიზმი, დიაბეტი, გამელოტება შუბლის მიდამოებში და ცვლილებები ელექტროენცეფალოგრამაში. ეს დაავადება ცნობილია ნულოვანი პენეტრანტობით და პლეიოტროპიით; ახასიათებს კლინიკური ნიშნების გამოვლენის ასაკისა და მიმდინარეობის სიმძიმის ვარიაბელური ექსპრესია (სურ. 7-32). მიოტონური დისტროფიის ერთ-ერთი თანდაყოლილი ფორმა განსაკუთრებული სიმძიმით გამოირჩევა, ახლავს გონებრივი ჩამორჩენილობა და ზოგჯერ სიცოცხლისათვის სახიფათო ნიშნებსაც აგარებს. ამ ფორმით დაავადებული ყველა ბავშვი, ფაქტობრივად, დაავადებული დედის შვილია. დედასაც შესაძლოა ჰქონოდა ავადმყოფობის მსუბუქი გამოვლინება, მაგრამ, დასაშვებია, არაფერი სცოდნოდა ამის შესახებ. ამრიგად, მიოტონური დისტროფიის გენეალოგიური ანალიზი, ისევე როგორც ჰანტინგტონის და ფრაგილური X-სინდრომების შემთხვევებში, ანტიციპაციის თვალსაჩინო მტკიცებულებაა.

მიოგონური დისტროფიის მემკვიდრულობის ზოგიერთი გაუგებარი თავისებურება, როგორიცაა არასრული პენეტრანტობა და ანტიციპაცია, შეიძლება აიხსნას ტრიპლეტური განმეორებადობების ამპლიფიკაციასთან მისი შესაძლო კავშირით. ამ შემთხვევაში CTG ტრიპლეტი ლოკალიზებულია პროტეინკინაზას გენის (DMPK-ს) 3'-არაგრანსლირებად უბანში. ნორმალურ პირობებში DMPK გენში განმეორებადობები ვარიირებს 5-დან 30-მდე ფარგლებში; 38-დან 54-მდე განმეორებადობის შემცველი ინდივიდები დარღვევის მატარებლები (პრემუტაციურები) არიან და ავადმყოფობა მათში უსიმპტომოდ მიმდინარეობს, თუმცა ისი-

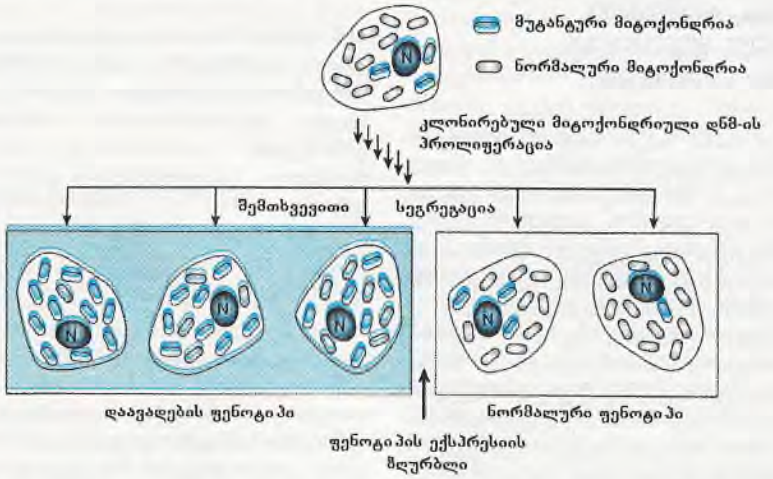
ნი ატარებენ განმეორებადობების სრული ექსპანსიის მემკვიდრული გადაცემის გაზრდილ რისკს. სუსტად გამოხატული კლინიკური ნიშნების მქონე ინდივიდები დაახლოებით 50-80 ასლს შეიცავენ; რაც უფრო მაღალია ავადმყოფობის მიმდინარეობის სიმძიმე და რაც უფრო დაბალია მისი თავდაპირველი გამოვლინების ასაკი, მით ვრცელია ექსპანსია; მძიმე ავადმყოფები ზოგჯერ 2000-ზე მეტ ასლს ატარებენ. ერთ მშობელს შეუძლია გადასცეს ამპლიფიცირებული ასლი, მაგრამ მაპაკაცისთვის ასლების გადაცემის რიცხვი შეზღუდულია და 1000-მდე განმეორებადობით შემოიფარგლება, მაშინ, როდესაც რეალურად მასობრივი ექსპანსია ორავალ ათას განმეორებადობას მოიცავს და ასეთ მასშტაბურობას ადგილი აქვს მხოლოდ ქალის გამეტოგენეზის დროს. ვინაიდან თანდაყოლილი მიოტონური დისტროფია მრავალათასიანი განმეორებადობების უზარმაზარი ექსპანსიითაა გამოწვეული, აქედან გამომდინარეობს, რომ მიოტონური დისტროფიის ეს ფორმა მემკვიდრეობით ყოველთვის დედის ხაზით გადაეცემა შთამომავლობას.

ფრიდრიხის ატაქსია

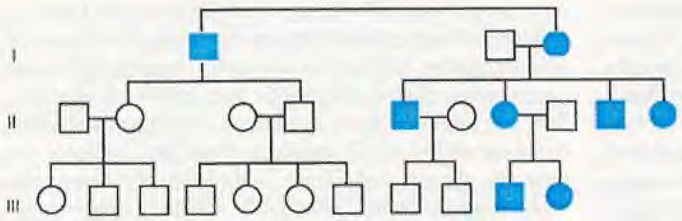
ფრიდრიხის ატაქსია (FRDA), იგივე ზურგის ტვინისა და ნათხემის დაზიანებით გამოწვეული მოძრაობის კოორდინაციის აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევა, ტრიპლეტური განმეორებადობით განპირობებული დაავადებების მე-4 ჯგუფს შეადგენს. HD-ს, DM-ისა და ფრაგილური X-სინდრომისაგან განსხვავებით, ეს ავადმყოფობა, როგორც წესი, სქესობრივი სიმწიფის ასაკამდე ვლინდება და, ზოგადად, კიდურების არაკოორდინირებული მოძრაობით, მეტყველების გაძნელებით, მყესის რეფლექსის უქონლობით ან ძლიერ სუსტი გამოხატულებით, სივრცული ორიენტაციის და ვიბრაციული შეგრძნების უნარის დარღვევით, კარდიომიოპათიით, სქოლიოზით და ტერფების დეფორმაციით ხასიათდება. უმეტეს შემთხვევებში ფრიდრიხის ატაქსია დამატებით კიდევ სხვა ტრიპლეტური მიმდევრობის (AAG-ს) განმეორებადობების ამპლიფიკაციით გამოიწვევა. ეს ტრიპლეტური განმეორებადობები მიტოქონდრიული ცილა ფრატაქსინის მაკოდირებელ გენის იმ ინტრონშია ლოკალიზებული, რომელიც ჩართულია რკინის მეტაბოლიზმში. მე-12 თავში განხილული იქნება, თუ როგორ იწვევს აღნიშნულ თანამიმდევრობათა ექსპანსია ფრატაქსინის ინტრონში FRDA-ს განვითარებას. ნორმალურ ინდივიდებში განმეორებების სიგრძე 7-დან 34 ასლამდე მერყეობს მაშინ, როდესაც განმეორებების ექსპანსია დაავადებულებში 100-დან 1200 ასლამდეა. ინტრონის შიგნით ექსპანსია გავლენას ახდენს ფრატაქსინის გენის ნორმალურ ექსპრესიაზე. ვინაიდან FRDA რეცესიულია, ორივე ალელის ექსპრესიულობის დაკარგვა, ბუნებრივია, გამოიწვევს დაავადების გამოვლენას. ცნობილია, რომ ფაქტობრივად FRDA-ით დაავადებულთა 1%-2% კომპაუნდი-ჰეტეროზიგოტები არიან. მათი ერთი ალელის მუტაცია შეეხება ამპლიფიცირებული ინტრონული AAG-ს განმეორებადობის ცვლილებას, ხოლო მეორე ალელის მუტაცია ნუკლოტიდს შეეხება.

არასტაბილური განმეორებადობის ექსპანსიით გამოწვეულ დარღვევათა მსგავსება და განსხვავება

HD-ის და სხვა პოლიგლუტამინური ნეიროდეგენერაციული დაავადებების შედარება ფრაგილურ X-სინდრომთან, DM-სთან და FRDA-სთან წარმოაჩენს მათ ბევრ მსგავს ნიშანს, თუმცა ბევრია მათ შორის განსხვავებაც (იხ. ცხრილი 7-3). დაავადების ოთხივე ტიპს საერთო ის აქვს, რომ ყოველი მათგანი განპირობებულია ტრინუკლეოტიდების არასტაბილური განმეორებადობის ექსპანსიით. პოლიგლუტამინური დაავადების დროს ექსპანსია ხდება მაკოდირებელ უბანში და მოიცავს 40-დან 120-მდე CAG ასლს მაშინ, როდესაც განმეორებათა ექსპანსია ფრაგილური X-სინდრომის,



სურ. 7-33 • ჰეტეროპლაზმური მიტოქონდრიული მუტაციის რეპლიკაციური სეგრეგაცია. მუტანტური და ველური ტიპის მიტოქონდრიების შემთხვევითი განაწილება; მრავლობითი მიტოზების შედეგად მიიღება შვილეული უჯრედების ნაკრები, რომლებიც სხვადასხვა რაოდენობით შეიცავენ მუტანტურ და ველური ტიპის მიტოქონდრიებს. უჯრედებისა და ქსოვილების ფუნქციის მოშლას იწვევს მუტაციის მატარებელი მიტოქონდრიების სიჭარბე, როდესაც მათი რაოდენობა გასცდება ზღურბლს.



სურ. 7-34 ▪ ლებერის მემკვიდრული ოპტიკური ნეიროპათიის, სპონტანური სიბრმავის ფორმის, საგვარტომო ნუსხა. დაავადება გამოწვეულია მიტოქონდრიული დნმ-ის დეფექტით. ნიშანი მემკვიდრეობით გადაეცემა მხოლოდ დედის ხაზით, რაც შეესაბამება მიტოქონდრიული დნმ-ის დედისეული გადაცემის ცნობილ წესს. დაავადებული მამაკაცებიდან არ ხდება დაავადების გადაცემა.

DM-ისა და FRDA-ს დროს მოიცავს განსხვავებულ ტრიპლეტურ ნუკლეოტიდებს, შეიცავს ასობით და ათასობით განმეორებათა ტრიპლეტებს და მდებარეობს *FMR1, DMPK* და *FRDA* გენების არატრანსლირებულ ნაწილებში. შესაბამისად, პრემუტაციური ექსპანსია, რაც მუტაციის გადაცემის გაზრდილ რისკს ატარებს, ოთხივე დარღვევისათვის საერთოა; ხშირია აგრეთვე ანტიციპაცია დომინანტური და X-შეჭიდული დაავადებების (HD, ფრაგილური X-სინდრომი და DM) გენეალოგიური ანალიზის დროს. HD-ს შემთხვევაში განმეორებათა რიცხვი პრემუტაციის ალელებში 29-35-ის ფარგლებშია, რაც თითქმის ემთხვევა განმეორებათა რიცხვს DM-ის დროს, მაგრამ ეს გაცილებით ნაკლებია, ვიდრე ფრაგილური X-სინდრომის შემთხვევაში. პრემუტაციის მატარებლებს შეიძლება განუვითარდეთ ფრაგილური X-სინდრომი, მაგრამ არ გამოუვლინდეთ HD და DM-ის დაავადების ნიშნები. პრემუტაციური ალელების ექსპანსია ძირითადად ხდება ქალებში FRDA, DM და ფრაგილური X-სინდრომის დროს; ყველაზე ვრცელი ექსპანსია, რომელიც იწვევს იუვენილურ HD-ს, გვხვდება მამრობითი სქესის ჩანასახოვან უჯრედებში. საბოლოო ჯამში, მიტოზური არასტაბილურობის ხარისხი ფრაგილური X-სინდრომის, DM-სა და FRDA-ს შემთხვევაში გაცილებით უფრო მაღალია, ვიდრე ეს ნანახია HD-ს დროს და იწვევს განმეორებათა რიცხვის გაცილებით უფრო მასშტაბურ ცვალებადობას ცალკეულ ინდივიდის ერთ და იმავე ქსოვილის სხვადასხვა სომატურ უჯრედში.

○ დაავადებები, რომლებიც მენდელისეულ მონოგენურ დარღვევებს ემსგავსება

იშვიათად, მაგრამ მაინც ხდება ისე, რომ საგვარტომო ნუსხა მხოლოდ წააგავს მონოგენური ნიშნის მემკვიდრეობას, თუმცა არ არსებობს ამის გენეტიკური საფუძველი. ასეთ დროს შეცდომაში შეიძლება შეგვიყვანოს ტერატოგენურმა ეფექტმა, ქრომოსომული დარღვევის ზოგიერთმა თანდაყოლილმა ფორმამ, მაგალითად, ბალანსირებულმა ტრანსლოკაციებმა ან გარემო ფაქტორებმა, რომლებიც საერთოა ოჯახის წევრებისათვის. როგორც წესი, მემკვიდრული მონოგენური დარღვევის გარჩევა ოჯახურ დარღვევათა სხვა ფორმებისაგან რთული არაა, თუ დავეყრდნობით სანათესაოში ტიპური მენდელისეული სეგრეგაციის თანაფარდობის მაჩვენებლებს. იმის მტკიცებულება, თითქოს ოჯახური დაავადება ერთეული გენის მუტაციით იყოს გამოწვეული დადასტურებას საჭიროებს გენის პროდუქტის ან თვით გენის დონეზე გამოვლენილი დეფექტების სახით.

არსებობს კიდევ დაავადებათა კლასი, რომელიც **სეგმენტური ანეუსომიების** სახელითაა ცნობილი. ამ დროს აღინიშნება მეზობელ ლოკუსში ორი ან მეტი გენის ნაკლებობა ან სიჭარბე, რაც, თავის მხრივ, გამოწვეულია დნმ-ის მთლიანი სეგმენტის დელეციით, დუბლიკაციით ან ტრიპლიკაციით (იხ. თავი 5). ფენოტიპი, რომელიც ცნობილია **მოსაზღვრე გენის სინდრომის** სახელწოდებით, არის ერთზე მეტი გენის ასლების რიცხვის ცვლილების შედეგი და ჰგავს ტიპურ მენდელისეულ დათიშვას, რაც დომინანტური ნიშნის მემკვიდრულობისთვისაა დამახასიათებელი. ასე იმიტომ ხდება, რომ სეგმენტური ანეუსომია ერთეული მუტანტური ალელის მსგავსად მემკვიდრეობს. ასეთი მემკვიდრულობის სხვა მაგალითების გახსენებაც შეიძლება, მაგალითად, პარკინსონის დაავადება, რომელიც გამოწვეულია 4q ქრომოსომის 2 მგბ-იანი უბნის ტრიპლიკაციით და აუტოსომურ-დომინანტური ტიპით მემკვიდრულობს; ველოკარდიოფაციალური სინდრომი, რომლის ფენოტიპი გამოწვეულია 22q11.2 ბენდში ლოკალიზებული გენის დნმ-ის მილიონობით ნუკლეოტიდური წყვილის მომცველი დელეციებით და ქოროიდერმიის X-შეჭიდული სინდრომი (თვალის ბადურის დეგენერაცია), სიყრუე და გონებრივი ჩამორჩენილობა, გამოწვეული Xq21 ბენდში არსებული, სულ მცირე, სამი ლოკუსის დელეციით.

○ მიტოქონდრიული გენომის მუტაციებით გამოწვეული დაავადებების დედისეული მემკვიდრეობა

აღმოჩნდა, რომ თანდაყოლილი დაავადებების ზოგიერთი საგვარტომო ნუსხა, რომელთა ახსნა ვერ ხერხდებოდა ბირთვული გენების ტიპური მენდელისეული მემკვიდრულობით, ასახავს დარღვევებს, გამოწვეულს მიტოქონდრიული გენომის მუტაციებით, რომლებიც მემკვიდრულობს დედის ხაზით. მიტოქონდრიული დნმ-ის მუტაციებით გამოწვეული დაავადებები რიგი უჩვეულო ნიშნებით ხასიათდება, რომლებსაც მიტოქონდრიათა უნიკალური ბიოლოგიური და ფუნქციური მახასიათებლები განაპირობებს.

მიტოქონდრიული გენომი

როგორც ამას უკვე აღვნიშნავდით მე-2 თავში, უჯრედში სინთეზირებული ყველა რნმ და ცილა არ არის კოდირებული ბირთვული დნმ-ით; მათი მცირე მაგრამ მნიშვნელოვანი ნაწილი მიტოქონდრიულ გენომის გენებით კოდირდება. მისი გენომი შედგება 16,5კბ სიდიდის რგოლური ქრომოსომისგან, რომელიც არა ბირთვში, არამედ მიტოქონდრიულ ორგანელაში მდებარეობს (იხ. სურ. 12-28). უჯრედების უმეტესობა

არანაკლებ 1000 მიტ-დნმ-ის მოლეკულას შეიცავს, რომლებიც ათასობით ინდივიდუალურ მიტოქონდრიაშია განაწილებული. არსებობს ერთი გამონაკლისი – მომწიფებული ოოციტი, რომელსაც მიტ-დნმ-ის მოლეკულის 100 000-ზე მეტი ასლი აქვს, რაც ამ უჯრედის საერთო დნმ-ის რაოდენობის დაახლოებით ერთ მეხამეს შეადგენს.

მიტოქონდრიული დნმ (მიტ-დნმ) 37 გენს შეიცავს. გენები აკოდირებენ 13 პოლიპეპტიდს, რომლებიც წარმოადგენენ ფერმენტების სუბერთეულებს ენერგეტიკული ფოსფორილირების ფერმენტებისათვის, ორი ტიპის რიბოსომულ რნმ-ს და 22 საგრანსპორტო რნმ-ს, რომლებიც მიტოქონდრიით კოდირებული პოლიპეპტიდური ტრანსკრიპტების ტრანსლაციისათვისაა საჭირო. ენერგეტიკული ფოსფოლირილების კომპლექსის დანარჩენი პოლიპეპტიდები ბირთვული გენომითაა კოდირებული.

მიტ-დნმ-ში აღმოჩენილია დაავადებათა გამომწვევი 100-ზე მეტი სხვადასხვა მუტაცია, რომლებიც ენერგეტიკული სტრუქტურების ადგილმდებარეობის შეცვლას უკავშირდება და 100-მდე სხვადასხვა სახის წეტილოვანი მუტაცია, რომლებიც ხშირად ცენტრალურ ნერვულ და ჩონჩხ-კუნთოვან სისტემებს შეეხება (მაგ. მიოკლონური ეპილეფსია) (შემოხვევა 93). ამ მუტაციის შედეგად განვითარებულ დაავადებას ეანჩინა მემკვიდრულობის განსხვავებული სურათი, რაც მიტოქონდრიის სამი თავისებურებითაა განპირობებული და მოიცავს: **რეპლიკაციურ სეგრეგაციას, ჰომოპლაზმიას** და **ჰეტეროპლაზმიას**, და **დედისეულ მემკვიდრულობას**.

რეპლიკაციური სეგრეგაცია

მიტოქონდრიული ქრომოსომის პირველი უნიკალური თვისება არის მკაცრად კონტროლირებული სეგრეგაციის არარსებობა, რაც მიტოზსა და მეიოზში 46 ბირთვული ქრომოსომის სეგრეგაციისთვისაა დამახასიათებელი. უჯრედის დაყოფის დროს, უჯრედში რეპლიცირდება ყოველი მიტოქონდრიის მიტ-დნმ-ის მრავლობითი ასლი, რომლებიც შემდეგ შემთხვევითად გადანაწილდებიან ახალსინთეზირებულ მიტოქონდრიებში. მიტოქონდრიები, თავის მხრივ, შემთხვევითად გადანაწილდებიან ორ შვილეულ უჯრედში. ეს პროცესი ცნობილია **რეპლიკაციური სეგრეგაციის** სახელწოდებით.

ჰომოპლაზმია და ჰეტეროპლაზმია

მიტოქონდრიული დნმ-ის მეორე უნიკალური თვისება გამომდინარეობს იმ ფაქტიდან, რომ უჯრედების უმეტესობა შეიცავს მიტ-დნმ-ის მოლეკულების მრავალ ასლს. როდესაც მიტ-დნმ-ში ხდება მუტაცია, ეს თავდაპირველად წარმოიშობა მიტოქონდრიის მიტოქონდრიული დნმ-ის მხოლოდ ერთ მოლეკულაში. თუმცა, რეპლიკაციურ სეგრეგაციასთან ერთად მუტანტური მიტ-დნმ-ის შემცველი მიტოქონდრია შეიცავს მუტანტური მოლეკულის მრავალ ასლს. უჯრედის გაყოფასთან ერთად, ნორმალური და მუტანტური მიტ-დნმ-ების ნარევის შემცველი უჯრედი გადასცემს შვილეულ უჯრედებს ორივე სახის – მუტანტურ და ველური ტიპის მიტ-დნმ-ების სრულიად განსხვავებულ რაოდენობებს. ერთმა შვილეულმა უჯრედმა შეიძლება შემთხვევით მიიღოს მხოლოდ ნორმალური მიტ-დნმ-ის პოპულაციების შემცველი მიტოქონდრიები ან მხოლოდ მუტანტური მიტ-დნმ-ის პოპულაციების შემცველი მიტოქონდრიები (ასეთი მდგომარეობა ცნობილია **ჰომოპლაზმიის** სახელით). ალტერნატიულად, შვილეულმა უჯრედმა შეიძლება მიიღოს მუტაციების შემცველი ან ნორმალური მიტოქონდრიების ნაკრები (**ჰეტეროპლაზმია**; სურ. 7-33). ვინაიდან მიტ-დნმ-ში მუტაციის ფენოტიპური ექსპრესია დამოკიდებულია ნორმალური და მუტანტური მიტ-დნმ-ების ფარდობით შემცველობაზე სხვადასხვა ქსოვილების შემადგენელ უჯრედებში, დაქვეითებულ პენეტრანტობაზე, ვარიაბელურ ექსპრესიაზე და პლეიოტროპიაზე – ყველა ეს ნიშანი მიტოქონდრიული დაავადებების ტიპურ მახასიათებელ ნიშნებად გვეელინება.

მიტოქონდრიული დნმ-ის დედისეული მემკვიდრულობა

მიტოქონდრიული დნმ-ის ბოლო ნიშან-თვისებად მისი **დედისეული მემკვიდრულობა** დავასახელეთ. როგორც წესი, სპერმატოზოიდის მიტოქონდრიები ელიმინირებულია ჩანასახიდან, ასე რომ, მიტ-დნმ დედის ხაზით გადაეცემა ნაყოფს. ამრიგად, მიტ-დნმ-ის მუტაციის მიმართ ჰომოპლაზმიური *ქალის* ყველა შვილს ექნება მუტაცია, მაშინ როდესაც იგივე მუტაციის მატარებელი *მამაკაცი* არცერთ შვილს არ გადასცემს დეფექტურ მიტ-დნმ-ს. ჰომოპლაზმური მიტ-დნმ-ის მუტაციის დედისეული მემკვიდრულობის მაგალითია **ლებერის თანდაყოლილი მხედველობის ნეიროპათია**, რომელიც მე-7-34 სურათზეა გამოსახული.

დედისეულ მემკვიდრულობათან ერთად დედაში ჰეტეროპლაზმიის თანაარსებობა ასოცირებული არის სამედიცინო თვალსაზრისით მნიშვნელოვან მიტ-დნმ-ის დამატებით გენეტიკურ ნიშნებთან. პირველი: განვითარებად ოოციტში მიტ-დნმ-ის მოლეკულების რაოდენობა თავდაპირველად მცირდება სანამ ამპლიფიკაციის გზით გამრავლებას დაიწყებდეს და შემდეგ, მომწიფებულ ოოციტში მათი რიცხვი ძალიან იზრდება. ოოგენეზის დროს მიტ-დნმ-ის რესტრიქციას და მის შემდგომ ამპლიფიკაციას გადატანითი მნიშვნელობით, **მიტოქონდრიის გენეტიკაში "ბოთლის ყელის" (bottleneck)** ეფექტს უწოდებენ. შესაბამისად, მიტ-დნმ-ის მუტაციის შემცველობის მიხედვით ჰეტეროპლაზმური დედის მთამომავლებში ნანახი პროცენტული განსხვავება მუტანტური მიტ-დნმ-ის მოლეკულებს შორის განპირობებულია, ნაწილობრივ მაინც, იმ ფაქტით, რომ ოოგენეზის დროს ნიმუშად იღებენ ხოლმე მიტ-დნმ-ის ერთ რომელიმე ფრაქციას. მოსალოდნელია, რომ მუტანტური მიტ-დნმ-ის მოლეკულების მაღალი შემცველობის პირობებში, დედები, საკარაუდოდ, წარმოშობენ მუტანტური მიტ-დნმ-ის მოლეკულების მატარებელი კვერცხუჯრედების გაზრდილ რაოდენობას და, შესაბამისად, იზრდება ალბათობა იმისა, რომ მათ ეყოლებათ კლინიკურად დაავადებული შვილები. დედისეული მემკვიდრეობის ერთი გამონაკლისია შემთხვევა, როდესაც დედა არის მიტ-დნმ-ში დელეციის ტიპის მუტაციის მიხედვით ჰეტეროპლაზმური; გაურკვეველი მიზეზების გამო, როგორც წესი, დელეცირებული მიტ-დნმ-ის მოლეკულები არ გადაეცემა შვილებს კლინიკურად დაავადებული

დედისაგან (იხ. ცხრილი 12-11).

მიუხედავად იმისა, რომ მიტოქონდრია თითქმის ყოველთვის, გამორჩევით, მხოლოდ დედის მხრიდან გადაეცემა შთამომავლებს, მიტოქონდრიული მიოპათიით დაავადებულ პაციენტში აღწერილია მიტ-დნმ-ის მამისეული მემკვიდრეობის ერთი შემთხვევა. შესაბამისად, არ უნდა დაგვავიწყდეს, რომ მიტ-დნმ-ის აშკარად სპორადული მუტაციის მატარებელ ავადმყოფებშიც კი შეიძლება ადგილი ჰქონდეს მიტ-დნმ-ის მამისეულ მემკვიდრულობას (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

••• მიტოქონდრიული მემკვიდრეობის მახასიათებლები

- მუტაციის მიხედვით *ჰომოპლაზმური* ყველა ქალის შვილი მემკვიდრეობით მიიღებს მუტაციას; მსგავსი მუტაციის მატარებელი მამაკაცების შვილები კი – არა.
- *წერტილოვანი მუტაციების* და *დუბლიკაციების* მიხედვით *ჰეტეროპლაზმური ქალები* ამ დარღვევებს გადასცემენ თავის ყველა შვილს; მაგრამ მუტანტური მიტოქონდრიების წილი შთამომავლებში და, შესაბამისად, დაავადების სიმძიმე შეიძლება მნისვნელოვნად ვარიირებდეს იმაზე დამოკიდებულებიტ, თუ როგორია მუტანტური მიტოქონდრიების წილი დედაში და როგორია მათი განაწილება დედის უჯრედებში. ჰეტეროპლაზმური *დელეციები* ძირითადად არამემკვიდრულია.
- მუტანტური მიტოქონდრიების შემცველობა მუტაციის მიხედვით ჰეტეროპლაზმური ინდივიდის სხვადასხვა ქსოვილში შეიძლება ძლიერ ვარიირებდეს და იწვევდეს დაავადების სპექტრს ოჯახის იმ წევრებში, რომლებიც ჰეტეროპლაზმური არიან მიტოქონდრიული მუტაციის მიხედვით. ოჯახის დაავადებულ წევრებში ხშირია პლეიოტროპიის და ვარიაბელური ექსპრესიულობის შემთხვევები.

○ ოჯახური ისტორია, როგორი პერსონალიზირებული მედიცინის კვლევის საგანი

თითოეული ავადმყოფის გამოკვლევისას განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ოჯახის ზუსტი საგვარტომო ნუსხის შედგენას. საგვარტომოს მიხედვით შეიძლება გამოვლინდეს ტიპური მენდელისეული მემკვიდრულობის ტიპი; ხოლო როდესაც საგვარტომოს მიხედვით ჩანს ატიპური სურათი, დასაშვებია ვივარაუდოთ, რომ საქმე გვაქვს მიტოქონდრიულ მუტაციასთან ან გერმინაციული უჯრედების მოზაიციზმთან; ზოგჯერ გვხვდება ოჯახური შემთხვევების კომპლექსური ფორმა, რომელიც აშკარად არ შეესაბამება მემკვიდრეობის არცერთ ცნობილ ტიპს (იხ. თავი 8). მემკვიდრულობის ბუნების გარკვევა მხოლოდ პრობანდის დიაგნოსცირებისათვის არ არის გამიზნული; ის ავლენს ოჯახის იმ წევრებსაც, რომლებიც დაავადების განვითარების რისკის ქვეშ იმყოფებიან და მდგომარეობის შეფასებას და კონსულტირებას საჭიროებენ. მიუხედავად იმისა, რომ გენეტიკოსებისათვის ხელმისაწვდომია კარგად აპრობირებული ციტოგენეტიკური და მოლეკულური ტესტირების მეთოდები, გენეალოგიური მონაცემების ზუსტი ოჯახური ისტორია ექიმების და გენეტიკოს-კონსულტანტებისათვის ძირითად საშუალებად რჩება ინდივიდუალური თერაპიის მეთოდების შერჩევის და ავადმყოფის მკურნალობის გეგმის შედგენის პროცესში.

○ ძირითადი ლიტერატურა

Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2000. Updated in an online version at http://genetics.accessmedicine.com/.

○ სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ

Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB, Lowry RB: Genetic disorders in children and young adults: a population study. Am J Hum Genet 42:677-693, 1998.

Bastepe M, Juppner H: GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. Horm Res 63:65-74, 2005.

Bennett RL, Motulsky AG, Bittles A, et al: Genetic counseling and screening of consanguineous couples and their offspring: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Counsel 11:97-119, 2002.

Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, et al: Recommendations for standardized pedigree nomenclature. J Genet Counsel 4:267-279, 1995.

Costa T, Scriver CR, Childs B: The effect of mendelian disease on human health: a measurement. Am J Med Genet 21:231-242, 1985.

Dobyns WB, Filauro A, Tomson BN, et al: Inheritance of most X-linked traits is not dominant or recessive, just X-linked. Am J Med Genet A 129:136-143, 2004.

Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, et al: Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. Am J Hum Genet 72:869-878, 2003.

Johns DR: Mitochondrial DNA and disease. N Engl J Med 333:638-644, 1995.

Lightowlers RN, Chinnery PF, Turnbull DM, Howell N: Mammalian mitochondrial genetics: heredity, heteroplasmy and disease. Trends Genet 13:450-454, 1997.

Lyon MF: X-chromosome inactivation and human genetic disease. Acta Paediatr Suppl 91:107-112, 2002.

Nolin SL, Lewis FA 3rd, Ye LL, et al: Familial transmission of the FMR1 CGG repeat. Am J Hum Genet 59:1252-1261, 1996

Pearson CE, Edamura KN, Cleary JD: Repeat instability: mechanisms of dynamic mutations. Nat Rev Genet 6:729-742, 2005.

Scheuner MT, Yoon PW, Khoury MJ: Contribution of mendelian disorders to common chronic disease: opportunities for recognition, intervention, and prevention. Am J Med Genet C Semin Med Genet 125:50-65, 2004.

Squiteri F, Gellera C, Cannella M, et al: Homozygosity for CAG mutation in Huntington disease is associated with a more severe clinical course. Brain 126:946-955, 2003.

Waalen J, Nordestgaard BG, Beutler E: The penetrance of hereditary hemochromatosis. Best Pract Res Clin Haematol 18:203-220, 2005.

Walter J, Paulsen M: Imprinting and disease. Semin Cell Dev Biol 14:101-110, 2003.

Wattendorf DJ, Hadley DW: Family history: the three-generation pedigree. Am Fam Physician 72:441-448, 2005.

Willemsen R, Mientjes E, Oostra BA: FXTAS: a progressive neurologic syndrome associated with fragile X premutation. Curr Neurol Neurosci Rep 5:405-410, 2005.

Zlotogora J: Germ line mosaicism. Hum Genet 102:381-386, 1998.

ვებგვერდები

McKusick VA: Online Mendelian Inheritance in Man. http://www3.ncbi.nlm.nih.gov Catalogues of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes.

საშვარჯიშოები

1. ქეითი მეორედ არის ფეხმძიმედ. დონალდი, მისი პირველი შვილი დაავადებულია კისტური ფიბროზით. ქეითს ჰყავს ორი ძმა, ჩარლზი და კოლინი, და ერთი და, სინდი. კოლინი და სინდი არ არიან დაოჯახებული. ჩარლზს ჰყავს ცოლი - კეროლაინი და 2 წლის ქალიშვილი დები. ქეითის მშობლებს ჰქვიათ ბობი და ბეტი. ბეტის და, ბარბარა არის ქეითის ქმრის, კალვინის, დედა. კალვინი 25 წლისაა. აქამდე ოჯახის ისტორიაში არ ყოფილა კისტური ფიბროზის შემთხვევა.
   ა. შეადგინეთ საგვარტომო ნუსხა სტანდარტული სიმბოლოების გამოყენებით
   ბ. როგორია კისტური ფიბროზის ტრანსმისიის სურათი და კისტური ფიბროზით დაავადების როგორი რისკი ექნება ქეითის შემდეგ შვილს?

2. ჯორჯს და გრეისს, რომელთაც აქვთ ნორმალური სმენა, ჰყავთ 8 შვილი - 5 გოგო და 3 ბიჭი. 3 გოგოს და 2 ბიჭს აქვს თანდაყოლილი სიყრუე. მეორე წყვილს, ჰარის და ჰელენს, რომელთაც ასევე აქვთ ნორმალური სმენა, აგრეთვე ჰყავთ 8 შვილი - 6 გოგო და 2 ბიჭი. მათ 2 გოგოს და 1 ბიჭს აქვს თანდაყოლილი სიყრუე. მესამე წყვილი, ჯილბერტი და ეიზელი, არიან დაბადებიდან ყრუ და ჰყავთ 4 შვილი, ყველა ყრუ. მათი ქალიშვილი ჰედი ცოლად გაჰყვა ჯორჯის და გრეისის შვილს ჰორასს და ჰყავთ 4 ყრუ შვილი. მათი უფროსი ვაჟიშვილი ისააკი დაქორწინდა ინგრიდზე, ჰერის და ჰელენის ქალიშვილზე; თუმცა ისააკიც და ინგრიდიც ყრუ არიან, მათ ექვსივე ვაჟიშვილს აქვს *ნორმალური* სმენა. შეისწავლეთ საგვარტომო ნუსხა და უპასუხეთ შემდეგ შეკითხვებს. (მინიშნება: რამდენი გიჩის თანდაყოლილი სიყრუე არის გამოყოფილი ამ საგვარტომო ნუსხაში?)
   ა. განსაზღვრეთ ბავშვების შესაძლო გენოტიპი ახალ თაობაში.
   ბ. რაგომ არიან ჯილბერტისა და ჯიზელის, და ჰედისა და ჰორასის ყველა შვილი ყრუ?

3. იმსჯელეთ შემდეგი სიტუაციების შესახებ:
   ა. პიგმენტური რეტინიტი არსებობს X-შეჭიდული და აუტოსომური ფორმებით.
   ბ. ორივე მშობელს აქვს ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიის კლასიკური ფორმა, რომლის დიაგნოზიც დასმულ იქნა შემდეგ მონაცემებზე დაყრდნობით: ჰიპერქოლესტერინემია, arcus corneae, მყესის ქსანტომები, LDL-რეცეპტორების ნაკლებობა და ავადმყოფობის ოჯახური ისტორია. მათ ჰყავთ შვილი, რომელსაც დაბადებისას აღენიშნებოდა ჭლაბმური ქოლესტერინის ძალიან მაღალი დონე. ბავშვს რამდენიმე წელიწადში გაუჩნდა ქსანტომები და განვითარდა გენერალიზებული ათეროსკლეროზი.
   გ. ნორმალური მხედველობის მქონე წყვილს იზოლატი საზოგადოებიდან ჰყავთ შვილი, რომელსაც აქვს ბადურის აუტოსომურ-რეცესიული ატროფია. ბავშვი გაიზარდა, მოიყვანა ცოლად ნორმალური მხედველობის მქონე ქალი იმავე იზოლატი საზოგადოებიდან და შეეძინა ისეთივე თვალის დაავადების მქონე შვილი.
   დ. გოგონას აქვს მძიმე ფორმის ნეიროფიბრომატოზი (NF1). მისი მამა ფენოტიპურად ნორმალურია; მისი დედაც კლინიკურად ჯანმრთელია, მაგრამ აქვს **კაფის რამდენიმე** დიდი ლაქა და რამდენიმე ჰიპოპიგმენტაცია. დღის შუქზე გამოკვლევამ აჩვენა, რომ მას აგრეთვე აღენიშნება რამდენიმე ლიშის კვანძიც (ჰამარტომული წანაზარდები ფერად ბარსში, რომელიც ხშირად გვხვდება NF1-ით დაავადებულ ინდივიდებში).
   ე. ნორმალური აღნაგობის მშობლებს ჰყავთ აქონდროპლაზიით დაავადებული ბავშვი.
   ვ. მიოგენური დისტროფიით დაავადებულ ბრდასრულ მამაკაცს მიოტონიასთან ერთად აღენიშნება კატარაქტაც, შუბლის წილის გამელოტება და ჰიპოგონადიზმი.
   ზ. D ვიტამინის უკმარისობით გამოწვეული რაქიტის მქონე მამაკაცის ყველა ქალიშვილს აქვს რაქიტი, ოღონდ შედარებით იოლი ფორმით; მისი არცერთი ვაჟიშვილი არ არის დაავადებული. ორივე ქალიშვილს ჰყავს დაახლოებით ერთნაირი რაოდენობის დაავადებული და ჯანმრთელი გოგონები და ვაჟები, მათგან დაავადებული ვაჟების მდგომარეობა გაცილებით უფრო მძიმეა, ვიდრე დაავადებული გოგონების.
   თ. ვაჟს აქვს პროგრესული კუნთოვანი დისტროფია, რომელიც დაეწყო ადრეული ბავშვობის ასაკში და 12 წლის ასაკიდან მიჯაჭვულია ინვალიდის სავარძელს. არანათესავ 30 წლის მამაკაცს აგრეთვე აქვს პროგრესირებადი კუნთოვანი დისტროფია, მაგრამ შეუძლია დამოუკიდებლად სიარული. მოლეკულურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ორივე პაციენტს აქვს დიდი ზომის დელეცია დისტროფინის გენში, რომელიც აკოდირებს ცილას, რომლის ნაკლებობა ან დეფექტი აღინიშნება დიუშენის და ბეკერის კუნთოვანი დისტროფიის დროს.
   ი. რეცესიული დაავადებით შეპყრობილ პაციენტს მიღებული აქვს ქრომოსომის ორივე ასლი მხოლოდ ერთი მშობლისგან, მეორე მშობლისგან კი არ მიუღია არცერთი ქრომოსომა.
   კ. აციდოპათიით ("ნეკერჩხლის სიროფის შარდის სინდრომით – Maple Syrup Urine Disease") შეპყრობილი პაციენტის მშობლები ერთმანეთის ბიძაშვილები არიან.

ქვემოთ ჩამოთვლილი კონცეფციებიდან რომელი ასახავს სიტუაციას?

ვარიაბელური ექსპრესიულობა

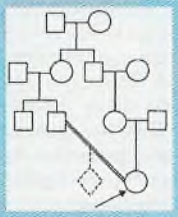
ერთი მშობლის დისომია
ახლონათესაური ქორწინება
ინბრიდინგი
X-შეჭიდული დომინანტური მემკვიდრეობა
ახალი მუტაცია
ალელური ჰეტეროგენურობა
ლოკუსური ჰეტეროგენურობა
ჰომოზიგოტურობა აუტოსომურ-დომინანტური ნიშნის მიმართ
პლეიოტროპია

4. დონი და ბარი, მისი ბაბუა დედის მხრიდან, დაავადებული არიან A ტიპის ჰემოფილიით. დონის პარტნიორი დიანა არის მისი დეიდაშვილი. დონსა და დიანას ჰყავთ ვაჟი ედუარდი და ორი გოგონა, ელზა და ემილი, რომლებიც დაავადებული არიან A ტიპის ჰემოფილიით. მათ აგრეთვე ჰყავთ ჯანმრთელი გოგონა ენიდი.
   ა. გამოსახეთ საგვარტომო ნუსხა
   ბ. რატომ არიან ელზა და ემილი დაავადებული?
   გ. როგორია ალბათობა, რომ ელზას ვაჟს ექნება ჰემოფილია? როგორია ალბათობა, რომ მისი ქალიშვილიც დაავადებული იქნება ჰემოფილიით?
   დ. როგორია ალბათობა, რომ ენიდის ვაჟი დაავადებული იქნება ჰემოფილიით? მისი ქალიშვილი?

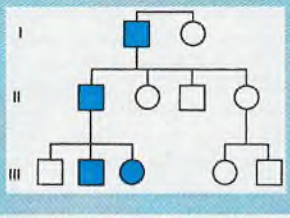
5. დაიბადა ვაჟი, რომელსაც აქვს რამდენიმე სიმახინჯე, მაგრამ არა აქვს რომელიმე ცნობილი სინდრომი. მისი მშობლები არ არიან სისხლით ნათესავები და ოჯახის ისტორიაშიც მსგავსი დარღვევები არ აღინიშნება. რომელი ქვემოთ ჩამოთვლილი მდგომარეობა აღწერს უკეთ დარღვევას? რომელია ყველაზე შეუფერებელი? რატომ?
   ა. აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობა ახალწარმოშობილი მუტაციით
   ბ. აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობა დაქვეითებული პენეტრანტობით
   გ. აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრება ვარიაბელური ექსპრესიით
   დ. აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობა
   ე. X-შეჭიდული რეცესიული მემკვიდრეობა
   ვ. აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობა, მამის ვინაობა დაუდგენელია
   ზ. დედის მიერ ტერატოგენული წამლების მიღება ემბრიონული განვითარების მგრძნობიარე სტადიაში

6. მეუღლეებს ჰყავთ შვილი, რომელიც დაავადებულია ნეიროფიბრომატოზით (NF1). ორივე მშობელი კლინიკურად ჯანმრთელია და არცერთის ოჯახის ისტორიაში არ აღინიშნება ეს დაავადება.
   ა. როგორი იქნება მათი შვილის NF1-ით დაავადების შესაძლო ახსნა?
   ბ. როგორია ალბათობა იმისა, რომ მათ მომდევნო შვილებსაც აღმოაჩნდებათ იგივე დაავადება
   გ. თუ ქმარს ეყოლება კიდევ ერთი შვილი სხვა ქალისაგან, ექნება თუ არა ბავშვს NF1 განვითარების რისკი?
   დ. როგორია რისკი, რომ ამ დაავადებული ბავშვის შვილებიც დაავადებული იქნებიან NF1-ით?

7. საკონსულტაციოდ მოსულ პირს (*ნაჩვენებია ისრით*) სურს წინასწარ იცოდეს, დაავადებული შვილის გაჩენის როგორ რისკ-ფაქტორს აგარებს, თუ იგი და მისი მეუღლე სისხლით ნათესავები არიან (იხ. საგვარტომო ნუსხა). ოჯახურ ისტორიაში არ არის ცნობილი რეცესიული დაავადების რამე შემთხვევა. როგორია ინბრიდინგის კოეფიციენტი ამ წყვილის შვილებისათვის?



8. ისარგებლეთ ქვემოთ მოცემული საგვარტომო ნუსხით და უპასუხეთ შემდეგ შეკითხვებს: რომელია *ყველაზე მეტად* შესაფერისი მემკვიდრეობის სურათი? *ყველაზე შეუფერებელი* მემკვიდრეობის სურათი? სურათზე გამოსახულია აუტოსომურ-რეცესიული, აუტოსომურ-დომინანტური, X-შეჭიდული რეცესიული, X-შეჭიდული დომინანტური, მიტოქონდრიული მემკვიდრეობა. დაასაბუთე შენი არჩევანი.



თავი 8

კომპლექსური მემკვიდრეობით გამოწვეული ზოგიერთი დაავადება

თანდაყოლილი დეფექტები, მიოკარდიუმის ინფარქტი, სიმსივნეები, ფონებრივი განვითარების დარღვევები, დიაბეტი და ალცჰაიმერის დაავადება გვხვდება ყველა სამი ადამიანიდან ორში და ისინი უარყოფითად მოქმედებს დაავადებულ ინდივიდთა სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე (ცხრილი 8-1). ბევრი ამ დაავადებებიდან ოჯახური ფორმისაა და გაცილებით ხშირია ავადმყოფთა ნათესავებში, ვიდრე ზოგადად პოპულაციაში; მიუხედავად ამისა, ზემოჩამოთვლილ პათოლოგიებს არ ახასიათებს მენდელისეული მემკვიდრეობა, როგორც ეს მონოგენური დარღვევების შემთხვევაში აღინიშნებოდა (აღწერილია მე-7 თავში). ისინი გამოწვეულია გენეტიკური და გარემო ფაქტორების რთული *ურთიერთმოქმედებით* და ხასიათდება **მულტიფაქტორული** (ანუ **კომპლექსური**) მემკვიდრეობით. დაავადებათა აგრეგაცია ოჯახებში შესაძლოა ამით აიხსნას, რომ ერთი ოჯახის წევრებს უფრო მეტი აქვთ ერთმანეთთან საერთო გენეტიკური მასალის და გარემო პირობების მხრივ, ვიდრე პოპულაციის სხვა წევრებს. ამრიგად, დაავადებული ინდივიდის ნათესავებში ადგილი აქვს **გენის გენთან** ან **გენის გარემოსთან ურთიერთქმედების** ისეთივე ფორმას, რაც პრობანდში იწვევს დაავადების განვითარებას. მაშასადამე, მულტიფაქტორული მემკვიდრეობა ასახავს ურთიერთქმედებას გენოტიპის ერთ ან, უფრო ხშირად, მრავალი ლოკუსის ერთობლივ (**პოლიგენურ**, ანუ **მულტიგენურ**) მოქმედებას შორის, რაც ხელს უწყობს დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობის გაზრდას ან შემცირებას გარემო ფაქტორებთან კომბინაციაში. თავის მხრივ, ეს ზოგჯერ იწვევს დაავადების განვითარებას, დაჩქარებას, გამწვავებას, ან პირიქით, პრევენციას. პოლიგენური მემკვიდრეობის შემთხვევაში გენების ურთიერთქმედება შეიძლება იყოს მარტივი, ადიტიური ან რთული ხასიათის. დასაშვებია, მაგალითად, მრავალ სხვადასხვა ლოკუსში არსებული დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობის გენოტიპის სინერგიული ამპლიფიკაცია ან რამდენიმე ლოკუსის გენოტიპის დამთრგუნველი მოქმედება ერთი ლოკუსის გენოტიპის ეფექტზე. გენისა და გარემოს ურთიერთქმედება გულისხმობს გარემო ფაქტორების მუდმივ ზემოქმედებას ორგანიზმზე და კიდევ უფრო მეტ კომპლექსურობას ანიჭებს დაავადების განვითარების ინდივიდუალურ რისკს და მემეკვიდრეობის ხასიათს.

ამ თავში, თავდაპირველად შეეცდებით გაგაცნოთ, თუ როგორ ხდება გავრცელებული დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობის გენების იდენტიფიკაცია და დასაბუთება იმისა, რომ აღნიშნული დაავადება, ნაწილობრივ მაინც, „გენეტიკურია". აქვე განვიხილავთ, თუ როგორ შეისწავლიან გენეტიკოსები ოჯახურ აგრეგაციას, იკვლევენ ტყუპებს და გამოითვლიან მემკვიდრულობის ხარისხს, რათა განსაზღვრონ გენების და გარემოს როლი დაავადების ეტიოლოგიაში, შეიმუშავონ კომპლექსური მემკვიდრეობის კლინიკურად მნიშვნელოვანი ფიზიოლოგიური კრიტერიუმები. წარმოგიდგენთ გენის გენთან ურთიერთქმედების ზოგად კონცეფციას, რისთვისაც ვისარგებლებთ ერთ-ერთი ყველაზე მარტივი მაგალითით, სადაც ერთი **მოდიფიკატორი გენი** განსაზღვრავს მენდელისეული დარღვევის სიმძიმის ხარისხს. აქვე განვიხილავთ რამდენიმე უფრო რთული მულტიფაქტორული დაავადების მაგალითს, რომლის დროსაც წინასწარგანწყობის ალელების და მათი ლოკუსების ცოდნა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ალელების ერთმანეთთან და გარემოსთან ურთიერთქმედების მექანიზმებში გასარკვევად. სამწუხაროდ, ჩვენთვის ჯერ კიდევ არ არის ცნობილი გენის გენთან და გარემოსთან ურთიერთქმედების განმსაზღვრელი მექანიზმები კომპლექსური დაავადებების უმეტესობისთვის. ამდენად, გენეტიკოსები უნდა დაეყრდნონ **ემპირიული რისკის მაჩვენებლებს**, რათა შეძლონ სწორი პასუხი გასცენ ავადმყოფების და მათი ნათესავების უმთავრეს შეკითხვას, რაც დაავადების რისკს და მისი შემცირების შესაძლებლობას უკავშირდება. წარმოგიდგენთ რისკ-ფაქტორების მნიშვნელობებს და გამოვთქვამთ იმედს, რომ დროთა განმავლობაში მათ ჩაენაცვლება გამოკვლევებით გამოვლენილი ინდივიდუალური რისკის უფრო ზუსტი მაჩვენებლები. ვინაიდან ადამიანის გენომის პროექტის ფარგლებში მოპოვებული ინფორმაცია სულ უფრო ფართოდ გამოიყენება პრაქტიკაში მულტიფაქტორული მემკვიდრეობის დაავადებებთან დაკავშირებული პრობლემების გადასაჭრელად, უნდა მოველოდეთ, რომ მომავალში ექიმებს და გენეტიკოს-კონსულტანტებს ექნებათ სათანადო ინფორმაცია ზედმიწევნით ზუსტი მოლეკულური დიაგნოსტირებისათვის და რისკის შეფასებისათვის, რათა შეიმუშავონ პრევენციისა და მკურნალობის რაციონალური ზომები.

ცხრილი 8-1

სხვადასხვა ტიპის გენეტიკური დაავადებების სიხშირე

ტიპი	დაავადების სიხშირე დაბადებისას (1000 ახალშობილზე)	დაავადების სიხშირე 25 წლის ასაკის ინდივიდებში (1000 შემთხვევაზე)	დაავადების პოპულაციური სიხშირე (1000 შემთხვევაში)
დარღვევები,გამოწვეული გენომური და ქრომოსომული მუტაციებით	6	1,8	3,8
მონოგენური დარღვევები	10	3.6	20
დარღვევები,გამოწვეული მულტიფაქტორული მემკვიდრეობით	~50	~50	~600

Data from Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 3rd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1997.

რაოდენობრივი და თვისობრივი მახასიათებლები

მულტიფაქტორულ დაავადებათა ფენოტიპები შეიძლება დაიყოს ორ ძირითად კატეგორიად – **თვისობრივ და რაოდენობრივ** ფენოტიპებად. გენეტიკურ დაავადებას, რომელიც შეიძლება გამოვლინდეს ან არ გამოვლინდეს, ეწოდება დისკრეტული ანუ თვისობრივი ნიშანი; ადამიანს აქვს ან არა აქვს დაავადება. ამისგან განსხვავებით, არსებობს რაოდენობრივი ნიშნები, რომლებიც ფიზიოლოგიურ ან ბიოქიმიურ რიცხობრივ მაჩვენებლებში გამოისახება, როგორიცაა სიმაღლე, სისხლის წნევა, ქოლესტერინის შემცველობა შრატში და სხეულის მასის ინდექსი (როგორც სიმსუქნის მაჩვენებელი). ეს ნიშნები განსაზღვრავს პოპულაციაში გავრცელებულ ბევრ საზიანო პათოლოგიას.

დაავადების თვისობრივი ნიშნების გენეტიკური ანალიზი

დაავადების ოჯახური აგრეგაცია

მულტიფაქტორული მემკვიდრეობით გამოწვეული დაავადებების მთავარი ნიშან-თვისებაა დაავადებულ ინდივიდთა აგრეგაცია ცალკეულ ოჯახებში (**ოჯახური აგრეგაცია**), მაგრამ ამ დებულების შებრუნებული ვერსია ყოველთვის არ არის მართებული – დაავადების ოჯახურ აგრეგაციას ყოველთვის არ ექნება გენეტიკური საფუძველი. ერთი ოჯახის წევრებს შეიძლება შემთხვევით განუვითარდეს ერთი და იგივე დაავადება, განსაკუთრებით თუ ეს დაავადება გავრცელებულია მოცემულ პოპულაციაში; ხოლო როდესაც ოჯახური აგრეგაცია არ არის შემთხვევითი, გასათვალისწინებელია ის ფაქტი, რომ ოჯახის წევრებს გენების გარდა, სხვაც ბევრი რამ აქვთ საერთო, მაგალითად, კულტურა, ქცევა, სოციალურ-ეკონომიკური მდგომარეობა, კვების რაციონი და გარემო პირობები. გენეტიკოსი - ეპიდემიოლოგი ვალდებულია განსაზღვროს შემთხვევითია ოჯახური აგრეგაცია თუ ის გამოწვეულია გარემო ფაქტორებით, რომლებიც საერთო აქვთ ოჯახის წევრებს და დაადგინოს ამ ფაქტორების რაობა – გენეტიკურია ისინი თუ განპირობებულია გარემო პირობებით. ამავდროულად, გენეტიკური კარტირება, რომლის საშუალებით ხდება მოცემული ლოკუსის და ალელების ლოკალიზაციის განსაზღვრა, მულტიფაქტორულ დაავადებებში გენეტიკური ფაქტორის მონაწილეობის პირდაპირი მტკიცებულებაა (იხ. თავი 10).

კონკორდანტობა და დისკორდანტობა

როდესაც ერთი ოჯახის ორ ბიოლოგიურად მონათესავე წევრს აქვს ერთი და იგივე დაავადება, ამბობენ, რომ ისინი **კონკორდანტული** არიან დაავადების მიმართ. ამის საპირისპიროდ, თუ ნათესაური წყვილიდან მხოლოდ ერთია დაავადებული, ხოლო მეორე – არა, მიიჩნევენ, რომ ისინი აღნიშნული დაავადების მიმართ **დისკორდანტული** არიან. კომპლექსური მემკვიდრეობის დაავადებებს იწვევს გარემო ფაქტორების ზემოქმედება გარკვეული გენოტიპის ინდივიდებზე. ფენოტიპის მიხედვით დისკორდანტობა ისეთი ნათესავებისთვის, რომლებსაც აქვთ საერთო გენოტიპი დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობის ლოკუსებში, ადვილად აიხსნება, თუ დაავადების არამატარებელი ინდივიდები არ განიცდიან სხვა ფაქტორების (გარემო ან რომელიმე შემთხვევითი ფაქტორის) ზემოქმედებას, რაც, თავის მხრივ, ხელს უწყობს ავადმყოფობის განვითარებას. ამის საპირისპიროდ, ფენოტიპის მიმართ კონკორდანტობა გვხვდება ისეთ შემთხვევაში, როდესაც ორ მონათესავე ადამიანს აქვს დაავადებისადმი წინასწარგანწყობის განსხვავებული გენოტიპი და ეს დაავადება ერთ ინდივიდში **გენოკოპიაა,** მის ნათესავში კი – **ფენოკოპია**. არაპენეტრანტულობა და ხშირი გენოკოპიები თუ ფენოკოპიები სერიოზულ გაურკვევლობას იწვევს მულტიფაქტორულ გენეტიკურ დაავადებათა მემკვიდრულობის ტიპის განსაზღვრისას.

თვისობრივი ნიშან-თვისებების ოჯახური აგრეგაციის შეფასება

ფარდობითი რისკი γ_r. დაავადების ოჯახური აგრეგაცია შეიძლება გაიზომოს თუ ერთმანეთს შევადარებთ დაავადების სიხშირეებს პრობანდის ნათესავებში და საერთო პოპულაციაში. **ფარდობითი რისკის კოეფიციენტი,** γ_r განისაზღვრება როგორც

$$\lambda_r = \frac{\text{ავადმყოფობის სიხშირე დაავადებული ადამიანის ნათესავებში}}{\text{ავადმყოფობის სიხშირე საერთო პოპულაციაში}}$$

(სადაც r ინდექსით აღნიშნავენ იმ ნათესავს, ვისთვისაც, ფაქტობრივად, განისაზღვრება λ სიდიდე, მაგ., r = s სიბსებისათვის, r = p მშობლებისათვის). λ_r სიდიდე არის ოჯახური აგრეგაციის საზომი, რომელიც დამოკიდებულია ოჯახში ავადმყოფობის რეციდივის რისკზე და ამ დაავადების პოპულაციურ სიხშირეზე; რაც უფრო დიდია λ_r სიდიდე, მით მეტია ოჯახური

ცხრილი 8-2

ფარდობითი რისკი λ_r პრობანდის სიბსებში ოჯახური აგრეგაციის და მულტიფაქტორული მემკვიდრეობის შემთხვევაში

დაავადება	კავშირი	λ_r
შიზოფრენია	სიბსები	12
აუტიზმი	სიბსები	150
მენიჯურ-დეპრესიული (ბიპოლარული) დაავადება	სიბსები	7
ლაბის მაქრიანი დიაბეტი	სიბსები	12
ტრონის დაავადება	სიბსები	25
გაფანტული სკლეროზი	სიბსები	24

Data from Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 3rd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1997; and King RA, Rotter JI, Motulsky AG: The Genetic Basis of Common Diseases, 2nd ed. Oxford, England, Oxford University Press, 2002.

აგრეგაცია. პოპულაციისთვის გამოითვლიან ხოლმე დაავადების გავრცელების მახასიათებელს, რადგან რაც უფრო ხშირია დაავადება, მით მეტია ალბათობა, რომ აგრეგაცია იყოს უფრო კოინციდენციის, ვიდრე დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობის საშიარო ალელების შემცველობის შედეგი. როდესაც მნიშვნელობა $\lambda_r = 1$, ეს იმის მაუწყებელია, რომ ნათესავისთვის ავადმყოფობის გამოვლინების რისკი ისეთივეა, როგორც პოპულაციის ნებისმიერი წევრისათვის. λ_r სიდიდის მნიშვნელობები სხვადასხვა დაავადებებისთვის მოცემულია მე-8-2 ცხრილში.

დაავადების შემთხვევათა კვლევა საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარების საფუძველზე. კიდევ ერთი მეთოდი, რომლის საშუალებით იკვლევენ დაავადების ოჯახურ აგრეგაციას, არის დაავადების შემთხვევათა კვლევა საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარების საფუძველზე, რომლის დროს დაავადების ოჯახური ისტორიის შედგენის მიზნით (აგრეთვე სხვა ფაქტორების – გარემო პირობების, საქმიანობის, გეოგრაფიული ადგილსამყოფელის, შვილების რაოდენობის და გადატანილი ავადმყოფობების განსაზღვრისთვის) დაავადებულ ინდივიდებს და სათანადოდ შერჩეულ ჯანმრთელ ინდივიდებს (საკონტროლო ჯგუფს) ადარებენ ერთმანეთს. დაავადების ოჯახურ აგრეგაციაში გენეტიკური ფაქტორის როლის შესაფასებლად დაავადების შემთხვევათა სიხშირეს, რომელიც გვხვდება ოჯახის ანამნეზში (ე.წ. **ოჯახის პოზიტიური ანამნეზი**) ადარებენ ასეთი ოჯახების სიხშირის მაჩვენებელს შესაბამისი ასაკისა და ეთნიკური წარმოშობის საკონტროლო ჯგუფში. საკონტროლო ჯგუფში ხშირად შეარჩევენ ხოლმე ავადმყოფთა მეულლეებს, რადგან ისინი, როგორც წესი, შეესაბამებიან დაავადებულ ინდივიდებს როგორც ასაკით, ისე ეთნიკური წარმოშობით და ცხოვრობენ საშიარო ოჯახურ გარემოში. საკონტროლო ჯგუფში აერთიანებენ ისეთ ავადმყოფებს, რომლებსაც არა აქვთ დაავადების ეს ფორმა, მაგრამ შეესაბამებიან დაავადებულებს ასაკის, სოციალურ-ეკონომიკური საქმიანობის და ეთნიკური წარმოშობის მიხედვით. მაგალითად, **გაფანტული სკლეროზის (MS)** გამოკვლევებში დაავადებულ ინდივიდთა ოჯახების თითქმის 3,5%-ს ასევე აქვს MS და ეს მაჩვენებელი გაცილებით მაღალია საკონტროლო ჯგუფში შესაბამისად ნათესავებთან შედარებით (0,2%). შეიძლება ვიფიქროთ, რომ MS-ის მატარებელ ოჯახებში სიბსები გაცილებით ხშირად ავადდებიან MS-ით საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, რაც ამ დაავადების გარკვეულ ოჯახურ აგრეგაციაზე მიგვანიშნებს.

დაავადებათა ოჯახური აგრეგაციის კვლევა ცალკეული შემთხვევების საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარების გზით საფუძველად უდევს სხვადასხვა სახის სტანდარტული შეცდომის, ანუ **გადახრის** განსაზღვრას. მათგან ყველაზე უფრო რთულია **მერჩეული ჯგუფის კვლევის შედეგებიდან გადახრის** გამოთვლა, სიდიდისა, რომელიც არის განსხვავება საკონტროლო ინდივიდთა დაავადებულ ნათესავებს და დაავადებული ინდივიდების დაავადებულ ნათესავებს შორის. ამ უკანასკნელთ საკონტროლო ინდივიდის ნათესავებთან შედარებით მეტი მოტივაცია აქვთ იცოდნენ სანათესაოში დაავადების სხვა შემთხვევების შესახებ **(ფაქტის გახსენებასთან დაკავშირებული გადახრა).** კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორია საკონტროლო ჯგუფის სწორად შერჩევა. საკონტროლო ჯგუფის წევრები საკვლევი ჯგუფის წევრებისაგან მხოლოდ ავადმყოფობის მდგომარეობით უნდა განსხვავდებოდნენ და არა ეთნიკური წარმომავლობით, სამსახურებრივი საქმიანობით, სქესით ან სოციალურ-ეკონომიკური სტატუსით. თითოეულ ამ ფაქტორს შეუძლია გამოიწვიოს მნიშვნელოვანი გავლენა კვლევის შედეგებზე. და ბოლოს, კვლევის შედეგად გამოვლენილი ასოციაციური კავშირი არ ნიშნავს მიზეზ-შედეგობრივ კავშირს. მაგალითად, თუ ორი ფაქტორი არ არის ერთმანეთისაგან დამოუკიდებელი (როგორიცაა ეთნიკური წარმომაელობა და კვების რაციონი), დაავადების შემთხვევათა კვლევამ საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარების საფუძველზე შესაძლოა გამოავლინოს მნიშვნელოვანი კავშირის არსებობა დაავადებას და ეთნიკურობას შორის, რაც კვებით ჩვევებს უკავშირდება. მაგალითად, იაპონელებში კორონარული არტერიების დაავადება გაცილებით იშვიათია, ვიდრე ჩრდილოეთ ამერიკის მოსახლეობაში, ხოლო ჩრდილო ამერიკაში ემიგრირებულ იაპონელებში ეს განსხვავება არცთუ თვალშისაცემია, რაც აიხსნება ახალ გარემოში იაპონელების ტრადიციული კვებითი ჩვევების ცვლილებით.

გენებისა და გარემოს ფარდობითი როლი კომპლექსური დაავადების განვითარებაში

კონკორდანტობა და საშიარო ალელები ნათესავებში

რაც უფრო ახლო ნათესაურ კავშირშია ოჯახის ორ წევრი ერთმანეთთან, მით მეტი ექნებათ მათ საერთო წინაპრისაგან მიღებული საშიარო ალელები. ამის საპირისპიროდ, რაც უფრო შორია ნათესაური კავშირი პრობანდთან, მით ნაკლები იქნება ასეთი ალელების რიცხვი. ერთ-ერთი მეთოდი, რომელსაც მულტიფაქტორული დაავადებების დროს იყენებენ გენეტიკური და გარემო ფაქტორების ეფექტების ერთმანეთისაგან გასარჩევად, არის დაავადების კონკორდანტობის ურთიერთშედარება პრობანდის ნათესავებში. თუ დაავადებას უპირაგესად გენები განსაზღვრავენ, მაშინ რაც უფრო ახლონათესაურია კავშირები, მით უფრო გაიზრდება, დაავადების კონკორდანტობის სიხშირე საერთო ალელების მატარებელი ორი ნათესავის თვალსაჩინო მაგალითია იდენტური **(მონოზიგოტური)** ტყუპები, რომელთაც ყველა ლოკუსში ერთნაი-

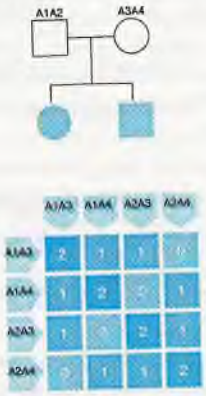
რი ალელები აქვთ. მონოზიგოტური ტყუპების შემდეგ ყველაზე ახლო ნათესავები არიან პირველი რიგის ნათესავები, როგორიცაა მშობელი და შვილი, და-ძმა, მათ შორის არაიდენტური (**დიზიგოტური**) ტყუპებიც. მშობელი-შვილის შემთხვევაში შვილს ყოველ ლოკუსში აქვს თითო საერთო ალელი ორივე მშობელთან, ანუ თითოეული მშობლისგან ის მემკვიდრეობით იღებს ერთ ალელს. და-ძმის შემთხვევაში (მათ შორის დიზიგოტურ ტყუპებშიც) მდგომარეობა ოდნავ განსხვავებულია. ამ დროს შემთხვევათა 25%-ში სიბსების წყვილი ყველა ლოკუსში მიიღებს ერთნაირ ალელებს, 25% არ მიიღებს არცერთ იდენტურ ალელურ წყვილს, ხოლო 50% მიიღებს ლოკუსის მხოლოდ ერთ საზიარო ალელს (სურ. 8-1). ნებისმიერ ლოკუსში ალელების საერთო რაოდენობა, რომელიც საზიარო აქვთ სიბსებს, იქნება:

0,25 (2 ალელი +0,5 (1 ალელი)+0,25 (0 ალელი) = 1 ალელი

თუ გენი განაპირობებს დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობას, მაშინ მოსალოდნელია, რომ λ_r მაქსიმალურ მნიშვნელობას მიაღწევს მონოზიგოტურ ტყუპებში, შედარებით ნაკლებს – პირველი რიგის ნათესავებში (და-ძმა, მშობელი-შვილი) და ეს მაჩვენებელი პროგრესულად მცირდება, რაც უფრო შორეულია ნათესაური კავშირი ოჯახის წევრებს შორის (ცხრილი 8-3).

ბიოლოგიურად არამონათესავე ოჯახის წევრები, როგორც საკონტროლო ინდივიდები

რაც უფრო ახლოა ნათესაური კავშირი ორ ინდივიდს შორის, მით უფრო მოსალოდნელია, რომ მათ საერთო ექნებათ როგორც საცხოვრებელი გარემო, ისე გენების ნაწილი. ოჯახური გარემოს და გენეტიკური



სურ. 8-1 ▪ საზიარო ალელები დაავადების მიმართ კონკორდანტული სიბსების ერთ-ერთ ლოკუსში. მამის გენოტიპია *A1A2*, დედის – *A3A4*; დედისთვის ცხრილის ზედა, ჰორიზონტალურ გრაფაში მოცემულია 1-ელი სიბსის, ხოლო ცხრილის მარცხენა ვერტიკალურ სვეტში მოცემულია მე-2 სიბსის ოთხივე შესაძლო გენოტიპი. ცხრილის შიგნით, უჯრებში მითითებული რიცხვები გამოსახავს ორივე სიბსისათვის საერთო ალელების რაოდენობას 16 განსხვავებული გენოტიპის შესაძლო კომბინაციიდან. მაგალითად, ზედა მარცხენა უჯრაში მოცემულია ციფრი 2, ორივე სიბსს აქვს *A1A3* გენოტიპი და მათ აქვთ ორი საზიარო ალელი – *A1* და *A3*. ქვედა მარცხენა უჯრაში მოცემულია ციფრი 0, რაც იმის მაუწყებელია, რომ 1-ელ სიბსს აქვს *A1A3* გენოტიპი, ხოლო მე-2-ს გენოტიპი არის *A2A4* და, შესაბამისად, მათ არ გააჩნიათ საერთო ალელები.

ცხრილი 8-3

ნათესაობის ხარისხი და საზიარო ალელები

ნათესაობა პრობანდთან	პრობანდთან საზიარო ალელების თანაფარდობა
მონოზიგოტური ტყუპები	1
პირველი რიგის ნათესავი	1/2
მეორე რიგის ნათესავი	1/4
მესამე რიგის ნათესავი	1/8

See Chapter 7, Figure 7-2, for description of degrees of relationship.

ფაქტორების ერთმანეთისაგან გარჩევის ერთ-ერთი საშუალებაა დაავადების სიხშირის ურთიერთშედარება ბიოლოგიურად მონათესავე და არამონათესავე (შვილად აყვანილი პირები ან მეუღლეები) ოჯახის წევრებში. გაფანტული სკლეროზის (MS) ერთ-ერთი გამოკვლევის შედეგად აღმოჩნდა, რომ λ_r = 20 – 40 პირველი რიგის ბიოლოგიურ ნათესავებში (მშობლები, შვილები, სიბსები), მაგრამ λ_r = 1 სიბსებში ან შვილად აყვანილებში, რაც იმის მაუწყებელია, რომ ოჯახური აგრეგაცია MS-ის დროს უფრო გენეტიკურ ხასიათისაა და ნაკლებად არის განპირობებული გარემო ფაქტორებით. λ_r-ის ეს მნიშვნელობა შეესაბამება რისკის მაჩვენებელს გაფანტული სკლეროზით დაავადებული პირის მონოზიგოტური ტყუპისცალისთვის, რომელიც გენეტიკური ინფორმაციის 100%-ს იზიარებს ტყუპისცალთან. აღნიშნული მაჩვენებელი 190-ჯერ აღემატება MS-ით დაავადების რისკს ნაშვილები ბავშვისათვის ან დაავადებული პრობანდის სიბსისთვის, რომელთანაც პრობანდს საერთო აქვს გარემო პირობები, მაგრამ არ ატარებს საზიარო გენეტიკურ ინფორმაციას.

ტყუპების კვლევა

კიდევ ერთი აღიარებული მეთოდი, რომლის მეშვეობით ახდენენ გენეტიკური და გარემო ფაქტორების გავლენის ურთიერთგანსხვავებას, არის მონოზიგოტური (MZ) და დიზიგოტური (DZ) ტყუპების კვლევა. ტყუპების მოვლენას "ბუნების ექსპერიმენტს" უწოდებენ და ის საშუალებას გვაძლევს შევისწავლოთ გენეტიკური და გარემო ფაქტორების ზეგავლენა ცალკეულ ადამიანზე. ერთ პირობებში გაზრდილი DZ ტყუპების შესწავლის საფუძველზე გენეტიკოსებს შეუძლიათ შეაფასონ დაავადების კონკორდანტობა, რომელიც გამოხატავს მსგავს გარემოში გაზრდილი მონათესავე ინდივიდების მაჩვენებლებს, რომლებსაც ყველა გენი არა აქვთ ერთმანეთთან საერთო, მაშინ, როდესაც MZ ტყუპების შესწავლა საშუალებას იძლევა ერთმანეთს შევადაროთ იდენტური გენოტიპის ნათესავები, რომლებიც შეიძლება იყვნენ ან არ იყვნენ გაზრდილნი ერთნაირ საცხოვრებელ გარემოში. ტყუპების კვლევის მეთოდი დიდ დახმარებას უწევს გენეტიკოსებს დაავადების განვითარებაში გენებისა და გარემო ფაქტორების როლის შეფასებისას.

MZ ტყუპები აღრეულ ემბრიოგენეზში ერთი განაყოფიერებული ზიგოტის ორ დაცალკევებულ ზიგოტად გაყოფის შედეგად ვითარდებიან (იხ. სურ. 14-12). ამის გამო MZ ტყუპებს იდენტური გენოტიპები აქვთ ყველა ლოკუსში და ისინი ყოველთვის ერთ და იმავე სქესისა არიან. MZ ტყუპებზე მოდის მშობიარობათა საერთო რიცხვის დაახლოებით 0,3%; უნდა აღინიშნოს, რომ არ არის გამოვლენილი მნიშვნელოვანი განსხვავება

ენეტიკურ ჯგუფებს შორის. DZ ტყუპები ვითარდებიან ორი კვერცხუჯრედის ერთდროულად ორი სპერმატოზოიდით განაყოფიერების შედეგად; DZ ტყუპები გენეტიკურად ჩვეულებრივი და-ძმა არიან, რომლებიც ერთდროულად ვითარდებიან დედის სხეულში და ერთნაირი აქვთ, საშუალოდ, ყველა ლოკუსის ალელების 50%. DZ ტყუპების 1/2 ერთი სქესისაა, 1/2 კი - განსხვავებული სქესის. DZ ტყუპების სიხშირეები განსხვავებულია სხვადასხვა პოპულაციაში; მაგალითად, ეს მაჩვენებელი 0,2%-ია აზიის მკვიდრ ახალშობილებში, ხოლო და აფრიკის ზოგიერთ ნაწილში და ამერიკული წარმოშობის ამერიკელებში 1%-ს აღემატება.

დაავადების კონკორდანტობა მონოზიგოტურ ტყუპებში. დაავადების კონკორდანტობის შესწავლა MZ ტყუპებში მნიშვნელოვან ინფორმაციას გვაწვდის იმისათვის, რომ განვსაზღვროთ გენოტიპის როლი კონკრეტული დაავადების განვითარებაში. მაგალითად, თუ MZ ერთ ტყუპისცალს აქვს ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია, მეორე MZ ტყუპისცალსაც აუცილებლად ექნება ეს დაავადება. ამის საპირისპიროდ, თუ ერთ MZ ტყუპისცალს აქვს I ტიპის შაქრიანი დიაბეტი (ინსულინდამოკიდებული, ანუ იუვენილური ფორმა), ტყუპისცალების მხოლოდ 40%-ს ექნება I ტიპის შაქრიანი დიაბეტი. *MZ ტყუპებში დაავადების 100%-ზე ნაკლები კონკორდანტობა კიდევ ერთხელ აღასტურებს იმ ფაქტს, რომ დაავადებას განაპირობებს სხვა არაგენეტიკური ფაქტორები*, ისინი შეიძლება იყოს ეპიზოგენური (მაგ. ინფექცია ან დიეტა) ან სხვა ბუნების (მაგ. ალერგია, სომატური მუტაცია, დაბერების ეფექტი ან განსხვავებული X-ინაქტივაცია ტყუპებში).

კონკორდანტობის შედარება მონოზიგოტურ და დიზიგოტურ ტყუპებში. MZ ტყუპებს და ერთი სქესის DZ ტყუპებს საერთო აქვთ პრენატალური გარემო პირობები, სქესი და, როგორც წესი, ისინი იზრდებიან ერთნაირ საცხოვრებელ გარემოში. დაავადებისადმი კონკორდანტობის შედარება MZ და ერთნაირი სქესის DZ ტყუპებში გვამცნობს, თუ რამდენად ხშირია დაავადების განვითარება ნათესავებში, რომლებმაც ერთნაირ პირობებში გაიარეს პრენატალური და, შესაძლოა, პოსტნატალური განვითარებაც; ამასთანავე, MZ-ს ერთნაირი აქვთ ყველა გენი DZ-საგან განსხვავებით, რომლებსაც იდენტური აქვთ გენების მხოლოდ 50%. რაც უფრო დიდია განსხვავება *MZ და DZ ტყუპების კონკორდანტობას შორის, მით მეტია მტკიცებულება გენეტიკური კომპონენტის არსებობის შესახებ* (ცხრილი 8-4). ეს დასკვნა ყველაზე მეტად მართებულია ადრეულ ასაკში გამოვლენილი ინდაყოლილი დაავადებების მიმართ. გვიან ასაკში გამოვლენილი პათოლოგიების (მათ შორის, ხანდაზულებისთვის დამახასიათებელი ნეიროდეგენერაციული დარღვევების) შემთხვევაში, დაშვება იმისა, რომ MZ და DZ ტყუპებმა ცხოვრების მთელი ბრდასრული პერიოდი გაიარეს მსგავსი გარემო ფაქტორების ზეგავლენის ქვეშ, ნაკლებად მისაღებია და, მაშასადამე, განსხვავება კონკორდანტობაში ნიშნავს, რომ გენეტიკურ ფაქტორებს ნაკლები წვლილი მიუძღვით ავადმყოფობის განვითარებაში.

ერთმანეთს დაცილებული ტყუპები. როდესაც MZ ტყუპებს დაბადებისთანავე დააშორებენ ერთმანეთს და ზრდიან სხვადასხვა გარემოში, ასეთი შემთხვევა

ცხრილი 8-4

კონკორდანტობის სიხშირე MZ და DZ ტყუპებში

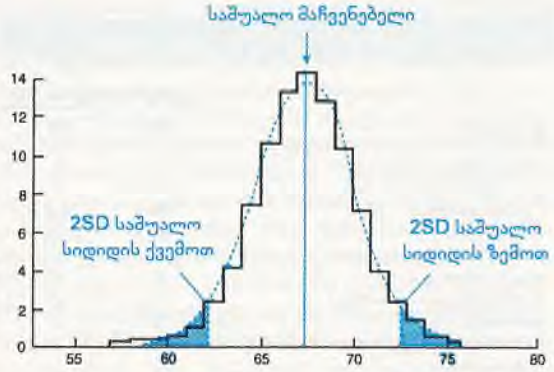
	კონკორდანტობა (%)	
დაავადება	MZ	DZ
არატრავმული ეპილეფსია	70	6
გაფანტული სკლეროზი	17,8	2
I ტიპის დიაბეტი	40	4,8
შიზოფრენია	46	15
ბიპოლარული დაავადება	62	8
ოსტეოართრიტი	32	16
რევმატოიდული ართრიტი	12,3	3,5
ფსორიაზი	72	15
გაპობილი ტუჩი გაპობილი სასით ან მის გარეშე	30	2
სისტემური წითელი მგლურა	22	0

Data from Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 3rd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1997; King RA, Rotter JI, Motulsky AG: The Genetic Basis of Common Diseases. Oxford, England, Oxford University Press, 1992; and Tsuang MT: Recent advances in genetic research on schizophrenia. J Biomed Sci 5:28-30, 1998.

საშუალებას აძლევს გენეტიკოსებს დააკვირდნენ დაავადების კონკორდანტობას განსხვავებულ გარემოში გაზრდილი იდენტური გენოტიპის ორ ადამიანში. ამგვარი კვლევებით ძირითადად შეისწავლება ფსიქიატრიული დაავადებები, ამა თუ იმ ნივთიერებაზე დამოკიდებულება და კვების სისტემის დარღვევები, რომელთა შემთხვევაში ოჯახის გარემოს მოქმედებას უდიდესი მნიშვნელობა აქვს დაავადების განვითარებისთვის. მაგალითად, ალკოჰოლიზმის ერთ-ერთი გამოკვლევაში სხვადასხვა გარემოში გაზრდილი ექვსი MZ ტყუპიდან ხუთი კონკორდანტული აღმოჩნდა ამ დაავადების მიმართ. ეს ძალიან ახლოს დგას ერთად გაზრდილი MZ ტყუპების მაჩვენებელთან, რაც ამ შემთხვევაში მიუთითებს გენეტიკური ფაქტორების უპირატეს როლზე გარემო ფაქტორებთან შედარებით.

ტყუპების მეთოდის შესაძლებლობათა შეზღუდულობა. რამდენად ინფორმაციულიც არ უნდა იყოს ტყუპების შესწავლის მეთოდი დაავადების განვითარებაზე მოქმედი გენეტიკური და გარემო ფაქტორების ურთიერთგანსხვავებისთვის, შედეგების ინტერპრეტაცია დიდ სიფრთხილეს მოითხოვს რამდენიმე მიზეზის გამო. პირველ რიგში, MZ ტყუპებს არა აქვთ ზუსტად ერთნაირი გენები ან გენების ექსპრესია მიუხედავად იმისა, რომ მათი საწყისი გენოტიპი ერთნაირია ზიგოტის ორად გაყოფამდე და MZ ტყუპების განვითარების დაწყებამდე. მაგალითად, სომატური გადაწყობა იმუნოგლობულინის და T უჯრედების რეცეპტორების ლოკუსებში ზოგიერთი ლიმფოციტური სუბპოპულაციისთვის განსხვავებული იქნება MZ ტყუპებს შორის (იხ. თავი 3). გარდა ამისა, X ქრომოსომაში ორი მდედრობითი სქესის მონოზიგოტურ ზიგოტად გაყოფის შემდეგ, შემთხვევითი X ინაქტივაციის გამო სხვადასხვა ქსოვილში წარმოიშობა მნიშვნელოვანი განსხვავებები X შეჭიდული გენების ალელთა ექსპრესიის თვალსაზრისით (იხ. თავი 6).

მეორე მხრივ, გარემოს ზეგავლენა ტყუპებზე შეიძლება სრულიადაც არ იყოს ერთნაირი, განსაკუთრებით მას შემდეგ, როდესაც ისინი გაიზრდებიან და დატოვებენ მშობლიურ კერას. მუცლადყოფნის პერიოდშიც კი, შესაძლებელია, რომ ტყუპები განსხვავებულ გარემოში იმყოფებოდნენ. მაგალითად, ზოგ-



სურ. 8-2 ▪ სიმაღლის მაჩვენებლების განაწილება 9116 ახალგაზრდა ინგლისელ მამაკაცს შორის 1939 წლის მონაცემებით (შავი ხაზი). ლურჯი ხაზი შეესაბამება ნორმალურ (გაუსის) მრუდს ერთ და იმავე საშუალო და სტანდარტული გადახრის (SD) მაჩვენებლებით. დაჩრდილული უბანი გამოსახავს უჩვეულოდ მაღალ ან უჩვეულოდ დაბალ პირებს (>2 SD საშუალო სიდიდის ზემოთ ან ქვემოთ). (Modified from Harrison G.A, Weiner JS, Tanner JM, et al: Human Biology. 2nd ed. Oxford, England, Oxford University Press, 1977.)

ჯერ MZ ტყუპებს აქვთ საერთო პლაცენტა, მაგრამ ნაყოფებს მაინც შეიძლება ჰქონდეთ განსხვავებული სისხლმომარაგება, საშვილოსნოსშიდა განვითარების თავისებურებები და სხეულის წონა.

ამასთანავე, დაავადების კონკორდანტობის განსაზღვრა MZ ტყუპებში გვაწვდის გასაშუალოებულ მონაცემებს, რომლებიც არ იქნება გუსტი, თუ შესაბამისი წინასწარგანწყობის ალელები ან გარემო ფაქტორები განსხვავებული იქნება ტყუპების სხვადასხვა წყვილში. დავუშვათ, ტყუპების ერთი წყვილის გენოტიპი უფრო მეტადაა განწყობილი გარკვეული დაავადების მიმართ ვიდრე მეორე წყვილის; კონკორდანტობა იქნება საშუალო და რეალურად არ მიესადაგება ტყუპების არცერთ წყვილს. სხვა შემთხვევაში დაავადება შეიძლება არ იყოს გენეტიკური ბუნების – ანუ, დასაშვებია არსებობდეს დაავადების არაგენეტიკური ფენოკოპიები. თუ ზოგიერთი MZ ტყუპების წყვილში დაავადებას იწვევს მხოლოდ გენოტიპი (როდესაც MZ ტყუპების კონკორდანტობა არის 100%) და ტყუპების სხვა ჯგუფში ერთ-ერთ ტყუპისცალში ელინდება არაგენეტიკური ფენოკოპია (MZ ტყუპების კონკორდანტობა არის 0%), მაშინ ტყუპთა მეთოდი განსაზღვრავს კონკორდანტობის საშუალო სიდიდეს, რომელიც იქნება 0-ზე მეტი და 100-ზე ნაკლები, რაც, ფაქტობრივად, არ შეესაბამება დაავადების არცერთ ფორმას.

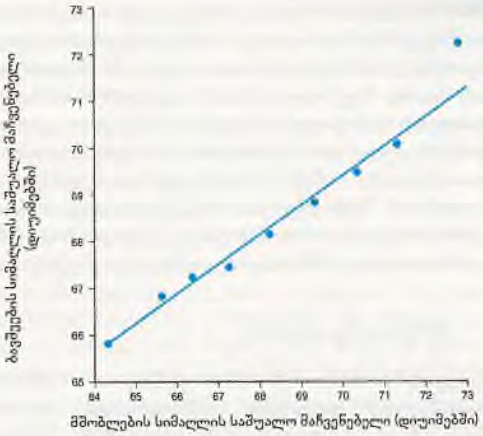
ცდაში მონაწილეობაზე დაყოლიებაც ერთგვარი პრობლემაა. ეს გაცილებით ძნელად მისაღწევია მაშინ, როდესაც კონკრეტული დაავადების მატარებელ ერთ ტყუპისცალს სთხოვენ დაარწმუნოს მეორე ტყუპისცალი მონაწილეობა მიიღოს კვლევაში (**ნებაყოფლობითი თანხმობა**), ვიდრე როცა ჯერ ხდება მათი, როგორც ტყუპების კვლევა და შემდგომ შეისწავლება მათი ჯანმრთელობის მდგომარეობა (**პოპულაციურ კვლევაზე დამყარებული თანხმობა**). ტყუპებს (განსაკუთრებით MZ ტყუპებს) აქვთ ძალიან მსგავსი ემოციური მდგომარეობა; საკარაუდოდ, ტყუპები უფრო ხშირად თანხმდებიან კვლევაში ნებაყოფლობით მონაწილეობაზე, როდესაც ისინი კონკორდანტული არიან, ვიდრე არაკონკორდანტული ტყუპები, რამაც შეიძლება იმოქმედოს კონკორდანტობის ხარისხის მაჩვენებელზე; თუმცა სწორად დაგეგმილ ექსპერიმენტებში ტყუპები უნიკალური საშუალებაა დაავადებათა შესასწავლად სტაბილური გენეტიკური ფაქტორების პირობებში (დაავადების კონკორდანტობის შესწავლა MZ ტყუპებში, რომლებიც გაიზარდნენ ერთად ან ცალ-ცალკე) ან როდესაც არსებობს გენეტიკური განსხვავებები, მაგრამ ერთნაირია გარემო ფაქტორები (დაავადების კონკორდანტობის შესწავლა MZ და DZ ტყუპებში).

რაოდენობრივი ნიშნების გენეტიკური ანალიზი

რაოდენობრივი ფიზიოლოგიური მაჩვენებლები, რომელთა გაზომვა შესაძლებელია, მათ შორის სისხლის არტერიული წნევა, ქოლესტერინის შემცველობა შრატში ან სხეულის მასის ინდექსი განსხვავებულია ინდივიდებში და მათი განსაზღვრა მნიშვნელოვანია პოპულაციის ჯანმრთელობის მდგომარეობის შესაფასებლად. ეს ცვლილებები გამოწვეულია არა მხოლოდ გენოტიპების განსხვავებით, არამედ არაგენეტიკური (იგივე გარემო) ფაქტორებით. გენეტიკოსებისათვის პრობლემურია გენების როლის განსაზღვრა დაავადების განვითარებაში, ამ გენების იდენტიფიკაცია და დაავადებასთან ასოცირებული ალელების როლის შეფასება.

ნორმალური განაწილება

საქმე ხშირად ეხება პოპულაციაში აღრიცხულ რაოდენობრივ ფიზიოლოგიურ მაჩვენებლებს, რომელიც წარმოქმნიან გრაფიკს, რომლის ორდინატაზე (y ღერძზე) გამოსახულია ინდივიდთა რაოდენობა პოპულაციაში, ხოლო აბსცისაზე (x ღერძზე) მათი კონკრეტული რიცხობრივი სიდიდეები; ამ მრუდს აქვს ნაცნობი ზარის ფორმა, რომელიც ცნობილია როგორც **ნორმალური (გაუსის) განაწილება** (სურ. 8-2). გრაფიკში, რომელზეც წარმოდგენილია ნორმალურად განაწილებული სიდიდის პოპულაციური სიხშირე, მრუდის პიკის მდებარეობა და მრუდის ფორმა დამოკიდებულია ორ ფაქტორზე – **საშუალო მნიშვნელობაზე** (μ) და **დისპერსიაზე** (σ^2). შესაბამისად, საშუალო მნიშვნელობა არის სიდიდეთა საშუალო არითმეტიკული და რადგან ადამიანთა უმრავლესობას აქვს ნიშნის საშუალო მაჩვენებელთან მიახლოებული სიდიდე, მრუდის პიკიც ახლოს იქნება საშუალო სიდიდესთან. დისპერსია (ანუ მისი კვადრატული ფესვი, **სტანდარტული გადახრა**, σ) არის საზომი საშუალო სიდიდიდან ორივე მხარეს გადახრილობის სპექტრის სიგრძის და, შესაბამისად, გამოხატავს მრუდის სიფართოვეს. ნებისმიერი ფიზიოლოგიური რაოდენობრივი მაჩვენებელი, რომელიც შეიძლება გაზომოს, არის **რაოდენობრივი ფენოტიპი,** რომელსაც აქვს საკუთარი საშუალო მაჩვენებელი და დისპერსია. პოპულაციაში აღრიცხული რაოდენობის დისპერსიას **ტოტალურ ფენოტიპურ დისპერსიას** უწოდებენ.



სურ. 8-3 • მშობლებისა და შვილების სიმაღლის საშუალო მაჩვენებლების კორელაცია. მშობლების სიმაღლის გასაშუალოებული სიდიდეები მოცემულია აბსცისაზე 1 დიუიმის (2,54 სმ-ის) ინტერვალით (64-65 დიუიმი, 65-66 დიუიმი და ა.შ.), ხოლო მათი შვილების სიმაღლის საშუალო მაჩვენებლები – ორდინატაზე 1-დიუიმიანი ინტერვალით. წრფე არის სიმრავლის ოპტიმალური მაჩვენებელი. (დაკვირვებული მკითხველი შეამჩნევს, რომ ხაზის დახრილობა არ არის 45°. ეს იმ ფაქტის დამადასტურებელია, რომ განმაღალ მშობელთა შვილებში შეინიშნება გენდენცია იყვნენ თავიანთ მშობლებზე დაბალი და, ამავდროულად, საშუალოზე მაღალი. განდაბალი მშობლების შვილები, როგორც წესი, არიან საშუალოზე დაბალი, მაგრამ თავიანთ მშობლებზე უფრო მაღალი. ეს ფენომენი, ცნობილია "საშუალოსკენ სწრაფვის" სახელწოდებით, რომელიც 100 წლის წინ პირველად შენიშნა გალტონმა.

ნორმალური დიაპაზონი

კონცეფცია ფიზიოლოგიური სიდიდეების ნორმალური დიაპაზონის შესახებ განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია კლინიკური მედიცინისთვის. მაგალითისათვის დავასახელებთ რამდენიმე ნიშანს – უკიდურეს ტანმაღლობას ან ტანდაბლობას, ჰიპერტენზიას, ჰიპერქოლესტერინემიას და სიმსუქნეს – რომლებიც ანომალიად ჩაითვლება იმ შემთხვევაში, თუ მათი მნიშვნელობები ძალიან დაცილდება ნორმალურ დიაპაზონს. ბავშვებში ჯანმრთელობის მდგომარეობის შეფასებისას სიმაღლეს, წონას, თავის გარშემოწერილობას და სხვა სიდიდეებს ადარებენ "ნორმალურ" სიდიდეებს მათი ასაკისა და სქესის გათვალისწინებით; მაგრამ საკითხავია, მაინც რას უწოდებენ "ნორმალურ" დიაპაზონს? მედიცინაში ისეთ ფიზიოლოგიურ სიდიდეებს, რომელთა გაზომვა შესაძლებელია, მიაკუთვნებენ "ნორმალურს" ან "არანორმალურს" იმის მიხედვით, თუ რამდენად აღემატება ან ჩამორჩება ისინი საშუალო მაჩვენებელს. ნორმალურ განაწილებას აქვს გარკვეული საზღვრები. ძირითადი სტატისტიკური თეორიის თანახმად, თუ რაოდენობრივ ნიშანს პოპულაციაში აქვს ნორმალური განაწილება, მაშინ პოპულაციის მხოლოდ 5%-ს ექნება გადახრა საშუალო მაჩვენებლიდან (ზემოთ ან ქვემოთ) ორზე მეტი პარამეტრის მიხედვით. (საყურადღებოა, რომ სიტყვა "ნორმალური" აქ გამოყენებულია ორი მნიშვნელობით: ერთ შემთხვევაში საუბრობენ პოპულაციაში ფიზიოლოგიურ მაჩვენებლის ნორმალური განაწილებაზე, სხვაგან კი აღნიშნავენ, რომ ინდივიდის მახასიათებელი რომელიღაც სიდიდე იმყოფება ნორმალურ დიაპაზონში; ამ ფრაზებში ერთი და იგივე სიტყვა სხვადასხვა მნიშვნელობით არის გამოყენებული.)

რაოდენობრივი ნიშნების ოჯახური სეგრეგაცია

ოჯახური აგრეგაციის (რომელიც იზომება λr სიდიდით) და დაავადების შემთხვევათა საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარების საფუძველზე ჩატარებული გამოკვლევების (რომელიც ტარდება დაავადების თვისობრივი ნიშნების მემკვიდრულობის როლის შესაფასებლად) მსგავსად, ოჯახური კვლევებიც შეიძლება გამოვიყენოთ რაოდენობრივ ნიშნებში მემკვიდრეობითობის როლის განსაზღვრისათვის. ჩვეულებრივ, რაოდენობრივი ნიშნების დახასიათებისას არ საუბრობენ ამ ნიშნების არსებობა-არარსებობაზე – მათ ზომავენ. შესაბამისად, მართებული არ იქნება უბრალოდ შეადარო დაავადების სიხშირის მაჩვენებლები ნათესავებსა და საკონტროლო ინდივიდებში ან შეადარო კონკორდანტობის ხარისხი ტყუპებში. ნაცვლად ამისა, გენეტიკოსები სწავლობენ კონკრეტული რაოდენობრივი ფიზიოლოგიური მაჩვენებლების **კორელაციას** ნათესავებში. არსებობს ტენდენცია, რომ ფაქტობრივი სიდიდის მნიმვნელობები ნათესავებში უფრო მსგავსია, ვიდრე საერთო პოპულაციაში. **კორელაციის კოეფიციენტი** (აღინიშნება "r" სიმბოლოთი) არის სტატისტიკური სიდიდე, რომლითაც სარგებლობენ, მაგალითად, ინდივიდში ან მის სიბსებში სისხლის წნევის საშუალო მაჩვენებლების განსაზღვრისას. შესაბამისად, არსებობს **დადებითი კორელაცია** ავადმყოფების ჯგუფის სისხლის წნევის მაჩვენებლებს და მათი ნათესავების სისხლის წნევის მაჩვენებლებს შორის. იმ შემთხვევაში, თუ ავადმყოფს აქვს მაღალი წნევა, შესაბამისად, შედარებით მომატებული აქვთ სისხლის წნევა მის ნათესავებსაც. (**უარყოფითი კორელაციის** შემთხვევაში, თუ ავადმყოფის წნევა მაღალია, შესაბამისად, დაბალია წნევა ავადმყოფის ნათესავებში. ამ შემთხვევაშიც შესადარებელი სიდიდეები კორელირებს ერთმანეთთან, მაგრამ ურთიერთსაპირისპიროდ). r სიდიდე მერყეობს 0-დან +1-მდე სრული პოზიტიური კორელაციის შემთხვევაში და −1-მდე ფარგლებში სრული ნეგატიური კორელაციის დროს.

მე-8-3 სურათზე გამოსახულია 200-ზე მეტი მშობლის წყვილის საშუალო სიმაღლის გრაფიკი და შედარებულია მათი 1000-მდე ზრდასრული შვილის საშუალო სიმაღლესთან. აღინიშნება პოზიტიური, მაგრამ არასრული კორელაცია (r=~0,6) მშობლის სიმაღლის საშუალო მაჩვენებელსა და მათი შვილების სიმაღლის გასაშუალოებულ მაჩვენებელს შორის.

ნათესავების კორელაციური მაჩვენებლები შეიძლება გამოვიყენოთ რაოდენობრივ ნიშნებზე გენეტიკური ფაქტორის მეგავლენის გამოსათვლელად, თუ დავუშვებთ, რომ ნათესავებში განსაზღვრული საკვლევი ნიშნის სიდიდეებს შორის მსგავსების ხარისხი იმ ალელების რიცხვის პროპორციულია, რომლებიც მათ საერთო აქვთ ნიშნის განმსაზღვრელ ლოკუსებში. რაც უფრო ახლონათესაური კავშირი აქვთ ოჯახის წევრებს ერთმანეთთან, მით მეტია ალბათობა იმისა, რომ ინდივიდებს საერთო ექნებათ ალელები რაოდენობრივი ნიშნების ლოკუსებში და ამ სიდიდეებს

შორის იქნება ძლიერი კორელაციური კავშირი. მიუხედავად ამისა, აღინიშნება ნიშნის ოჯახური აგრეგაცია ნათესავების მიერ საერთო გენების მაგარებლობის და მათზე მოქმედი გარემო ფაქტორების მსგავსების გამო და ნათესავებს შორის არსებული კორელაცია კონკრეტული ფიზიოლოგიური მაჩვენებლების მიხედვით ასახავს ორივე – მემკვიდრული და გარემო – ფაქტორის ზემოქმედების შედეგებს. ასეთი კორელაციის არსებობა იმის მაჩვენებელია, რომ ის არ არის განპირობებული მხოლოდ და მხოლოდ გენებით.

მემკვიდრეობითობა

მემკვიდრეობითობის (რომელსაც h^2 სიმბოლოთი აღნიშნავენ) კონცეფცია განავითარეს იმ მიზნით, რომ რაოდენობრივად შეეფასებინათ გენეტიკურ განსხვავებათა როლი, რაც რაოდენობრივი ნიშნების ვარიაბელობას განაპირობებს. მემკვიდრეობითობას გამოსახავენ წილადით. ის გამოხატავს გენებით განპირობებული რაოდენობრივი ნიშნების ტოტალურ ფენოტიპურ დისპერსიას და ასახავს იმ დიაპაზონს, რა ფარგლებშიც მოქმედებენ სხვადასხვა ლოკუსის ის ალელები, რომლებიც მოცემული რაოდენობრივი ნიშნის ვარიაბელობას განაპირობებენ პოპულაციაში. რაც უფრო მაღალია მემკვიდრეობითობის მაჩვენებელი, მით მეტია ადამიანებს შორის გენეტიკურ განსხვავებათა როლი ნიშნის ვარიაბელობის ინდუქციაში. h^2 სიდიდე ვარიირებს 0-დან (როდესაც გენი არ მონაწილეობს ტოტალურ ფენოტიპურ დისპერსიაში) 1-მდე (როდესაც ფენოტიპური დისპერსია მხოლოდ გენებითაა განპირობებული).

ნიშნის მემკვიდრეობითობა ერთგვარი თეორიული ცნებაა; მას გამოითვლიან ნათესავებში გავრცელებული ნიშნის პარამეტრებს შორის კორელაციური მაჩვენებლის მიხედვით ნათესაობის ხარისხის გათვალისწინებით (მაგალითად, მშობლებსა და შვილებს, სიბსებს ან მონოზიგოტურ და დიზიგოტურ ტყუპებს შორის); მაგრამ არსებობს მთელი რიგი პრაქტიკული ხასიათის სირთულეები h^2 სიდიდის განსაზღვრაში და მის ინტერპრეტაციაში. ერთ-ერთი სირთულე იმაში მდგომარეობს, რომ როდესაც ნათესავებს საზიარო აქვთ მრავალი გენი და ამავე დროს ცხოვრობენ ერთნაირ გარემო პირობებში, მათ შორის კორელაციური კავშირი შეიძლება მარტივად არ ასახავდეს მათ ოჯახურ გენეტიკურ ურთიერთკავშირს; მეორე სირთულე ის არის, რომ ნიშნის მემკვიდრეობითობის მაღალი მაჩვენებლის შემთხვევაშიც კი, ის არაფერს გვამცნობს ნიშნის მემკვიდრეობითობის მექანიზმზე, მაგალითად, აღნიშნულ ნიშანთან დაკავშირებული ლოკუსების რაოდენობაზე ან იმაზე, თუ როგორ ურთიერთმოქმედებენ მათში ლოკალიზებული ალელები ერთმანეთთან. და ბოლოს, თუ მემკვიდრეობითობას განვიხილავთ, როგორც გარკვეული რაოდენობრივი ნიშნის დამახასიათებელ თვისებას, არასწორი იქნება მისი გამოყოფა პოპულაციის ჯგუფიდან და იმ საცხოვრებელი გარემოდან, რომელშიც ვიკვლევთ ინდივიდს.

მემკვიდრეობითობის მაჩვენებლის გამოთვლა ტყუპთა მეთოდით. როგორც ცნობილია, ტყუპების მეთოდი შეიძლება გამოყენებულ იქნეს დაავადების თვისობრივ ნიშნებში გენების და გარემოს როლის ცალცალკე შესაფასებლად. ისინი შეიძლება გამოვიყენოთ რაოდენობრივი ნიშნის მემკვიდრეობითობის მაჩვენებლის გამოსათვლელადაც. ფიზიოლოგიური პარამეტრების სიდიდეთა შორის დისპერსიას მონოზიგოტურ ტყუპებში (რომლებსაც საერთო აქვთ გენების 100%) ადარებენ დიზიგოტურ ტყუპებისთვის (რომლებსაც, საშუალოდ, საერთო აქვთ გენების 50%). გამოთვლილი სიდიდეების დისპერსიის, h^2-ის, გამოსათვლელად სარგებლობენ შემდეგი ფორმულით:

$$h^2 = \frac{\text{დისპერსია DZ წყვილებში} - \text{დისპერსია MZ წყვილებში}}{\text{დისპერსია DZ წყვილებში}}$$

თუკი ნიშნის ვარიაბელობა უმთავრესად გარემო პირობებითაა განპირობებული, მაშინ დიზიგოტურ ტყუპებს შორის დისპერსია მონოზიგოტური ტყუპების მაჩვენებლის მსგავსი იქნება და, შესაბამისად, h^2-ის მნიშვნელობა 0-ს დაუახლოვდება. თუ ვარიაბელობა განპირობებულია მხოლოდ და მხოლოდ გენეტიკური ფაქტორებით, მაშინ მონოზიგოტური წყვილების დისპერსია ნულია და h^2 გაუტოლდება 1-ს.

უკვე რამდენიმე ათწლეულია გენეტიკოსები იკვლევენ ზრდასრული ადამიანის სიმაღლის ვარიაბელობას, როგორც გენეტიკური და გარემო ფაქტორების რაოდენობრივ ნიშნებზე მოქმედების მოდელს. დაგროვილია უამრავი მონაცემი (მათ შორის, ახალწვეულებზე შეკრებილი მონაცემები). პოპულაციაში სხვადასხვა სიმაღლის სიხშირეების გრაფიკი (იხ. სურ. 8-2) გამოსახავს ზარის ფორმის მრუდს, რომელიც ნორმალურ განაწილებას შეესაბამება. ტყუპთა მეთოდის გამოყენებით ჩრდილოევროპულ ნიმუშებში გამოითვალეს სიმაღლის h^2, რომელიც აქ დაახლოებით 0,8-ის ტოლი აღმოჩნდა, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ინდივიდებს შორის სიმაღლის ვარიაბელობა განპირობებულია მათ შორის არსებული გენოტიპური სხვადასხვაობით და არა განსხვავებული გარემო ფაქტორების ზემოქმედებით. ამრიგად, გენები გაცილებით უფრო მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ ზრდასრული ადამიანის სიმაღლის დეტერმინაციაში, ვიდრე გარემო ფაქტორები.

მოვიყვანთ კიდევ ერთ მაგალითს, რომელიც ისევ მონოზიგოტურ და დიზიგოტურ ტყუპებს შეეხება. განვიხილოთ სხეულის მასის ინდექსის მნიშვნელობა ტყუპებში. ეს მაჩვენებელი ტყუპებში მაღალი მემკვიდრულობით ხასიათდება (h^2 = 0,70-დან 0,80-მდე), რაც იმაზე მიუთითებს, რომ აღნიშნულ ნიშანზე ძლიერ ზეგავლენას ახდენს მემკვიდრული ფაქტორი.

ტყუპთა მეთოდით მემკვიდრეობითობის ხარისხის გამოთვლისას შეიძლება გავაკეთოთ დაშვება, რომელიც გაგვიადვილებს მემკვიდრეობითობის სიდიდის გამოთვლას. პირველ შემთხვევაში დავუშვათ, რომ მონოზიგოტური ტყუპები და ერთი და იმავე სქესის დიზიგოტური ტყუპები აღიზარდნენ ერთად, მაშინ მათ საერთო ექნებათ ყველა გენი ან გენების ნახევარი, თუმცა გარემო ფაქტორები, რომლებიც მათზე მოქმედებენ, იდენტურია. სხეულის სიმაღლის და მასის ინდექსის ანალიზისას ასეთი დაშვებები მისაღებია, მაგრამ ძნელია იგივე მეთოდის გამოყენება ისეთი რაოდენობრივი პარამეტრებისათვის, როგორიცაა პიროვნული თვისებები ან IQ კოეფიციენტი. კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი დამაბრკოლებელი ფაქტორია ის, რომ დროთა განმავლობაში სოციალურ-ეკონომიკური პირობების ცვლილებათა პირობებში, ყოველ-

თვის არ არის შესაძლებელი ტყუპებისათვის გამოთვლილი მემკვიდრეობითობის მაჩვენებელთა ექსტრაპოლაცია მთლიანად პოპულაციაზე, სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფებზე ან იმავე ჯგუფებზეც კი.

ოჯახური აგრეგაციის, დაავადების კონკორდანტულობის და მემკვიდრეობითობის კვლევათა შეზღუდულობა

ოჯახური აგრეგაციის შესწავლა, ტყუპების კონკორდანტობის ანალიზი და მემკვიდრეობითობის მაჩვენებლების გამოთვლა არ იძლევა მასთან დაკავშირებული ლოკუსების და ალელების სპეციფიკაციის საშუალებას. ამ კვლევებით ვერ ხერხდება იმის განსაზღვრა, თუ რამდენი ლოკუსი მონაწილეობს ნიშნების დეტერმინაციაში, როგორ მოქმედებს გარკვეული გენოტიპი ან გარემო პირობები ერთმანეთთან და როგორ იწვევს მათი კომბინირებული მოქმედება დაავადების განვითარებას ან როგორ განსაზღვრავენ ამა თუ იმ ფიზიოლოგიური პარამეტრის სიდიდეს. უმეტეს შემთხვევებში, მაქსიმალური შედეგი, რისი მიღებაც შეიძლება ზემოჩამოთვლილი მეთოდებით, არის მათ ინდუქციაში გენეტიკური ფაქტორების როლის შეფასება.

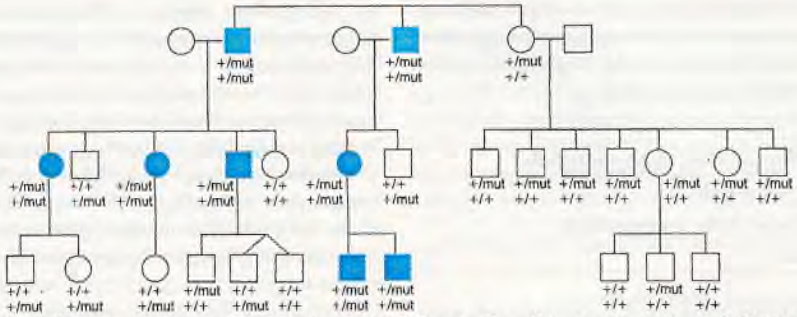
ისტორიას თუ გადავხედავთ, ვნახავთ, რომ გენეტიკოსები ადრე მოკლებული იყვნენ უშუალოდ ოჯახის და პოპულაციის კვლევისათვის აუცილებელ საშუალებებს, რომლებიც გამიზნული იყო მულტიფაქტორულ დაავადებებთან დაკავშირებული ფაქტორების საიდენტიფიკაციოდ. ნაცვლად ამისა, გენეტიკოსები ცდილობდნენ ჩაწვდომოდნენ იმ მექანიზმების არსს, რომელთა მეშვეობით ხდება კომპლექსური დაავადებების მემკვიდრეობით გადაცემა და ცდილობდნენ შეექმნათ მემკვიდრულობის თეორიული მოდელები; ეწარმოებინათ მათში მრავალგვარი, მათთვის უცნობი ლოკუსების ალელთა ნაკრების სპეციფიკაცია; შეესწავლათ მთელ რიგ გარემო ფაქტორებსა და ალელებს შორის ურთიერთქმედების ბუნება; ხოლო შემდეგ მოეხდინათ მოდელების ტესტირება, რათა წინდაწინ განესაზღვრათ მემკვიდრეობითობის სურათი ოჯახებში გამოვლენილი კონკრეტული დაავადების მიმართ. თუ მოხდებოდა თეორიული გათვლების და კვლევის შედეგად გამოვლენილი შედეგების თანხვედრა, ეს გახდებოდა წინაპირობა იმისა, რომ თეორიული მოდელი გამოეყენებინათ დაავადების მექანიზმის შესწავლის მიზნით. თავდაპირველად ბევრი განსხვავებული მოდელი ავლენს მემკვიდრეობითობის სურათთან დაახლოებულ მნიშვნელობას და ძნელია იმის გარკვევა, თუ რომელი მოდელია ყველაზე ახლოს იმ მექანიზმთან, რომელიც საკვლევ დაავადებას უდევს საფუძვლად. გენეტიკური ანალიზის მაღალგანვითარებული მეთოდები, რომელიც ადამიანის გენომის პროექტის ფარგლებში შემუშავდა, ამჟამად საშუალებას იძლევა ოჯახების და პოპულაციების ანალიზი ჩატარდეს უშუალოდ დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობის განმსაზღვრელი სპეციფიკური გენების და ალელების დეტექციის გზით. ეს მეთოდი ემპირიულ გამოკვლევებს ეყრდნობა, რომლებიც დაიგეგმა სპეციფიკურ ლოკუსებში მოთავსებული ალელების სათანადო გარემო ფაქტორებთან მოქმედების შესასწავლად და იმის გასარკვევად, თუ როგორ ცვლის ეს ურთიერთქმედებები კომპლექსური დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობას. აღნიშნული საკითხი ის ცენტრალური საკითხია, რომელშეც ხდება **გენეტიკური ეპიდემიოლოგიის**, როგორც დარგის ფოკუსირება (ამ საკითხს უფრო სრულად მე-10 თავში განვიხილავთ). ეს დარგი ძალიან სწარაფად ვითარდება და ვიმედოვნებთ, რომ უახლოეს წლებში ცნობილი გახდება ადამიანის უფრო კომპლექსური დაავადებების გენეტიკური საფუძვლებიც.

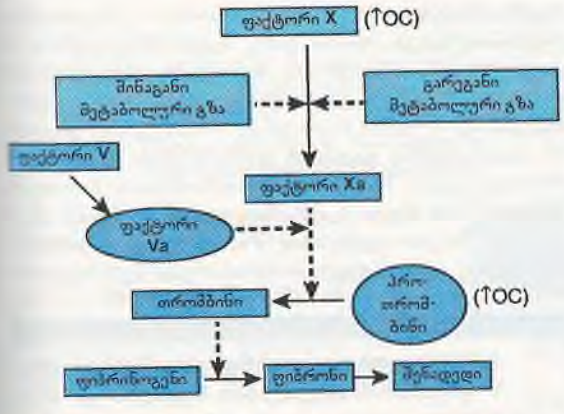
*** კომპლექსური დაავადებების მემკვიდრულობის მახასიათებლები

- გენები იწვევს კომპლექსური მემკვიდრულობის დაავადებებს, მაგრამ ეს დაავადებები არ არის მონოგენური დარღვევები და არ აავლენს მემკვიდრულობის მარტივ მენდელისეულ სურათს
- კომპლექსური მემკვიდრულობის დაავადებებს ხშირად ახასიათებს ოჯახური აგრეგაცია, რადგან ალბათობა იმისა, რომ დაავადებული ადამიანის ნათესავებს ექნებათ ურთი და იმავე დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობის ალელები უფრო მეტია, ვიდრე ალბათობის მაჩვენებელი არამონათესავე ინდივიდებისათვის.
- ნათესავები, რომელთაც სათანადო ლოკუსებში აქვთ დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობის საზიარო ალელები, შესაძლოა დისკორდანტული იყვნენ ფენოტიპის მიხედვით (არ აავლენდნენ პენეტრანტობას), რადგან ამ დროს დაავადების განვითარებაში გადამწყვეტ როლს თამაშობს არაგენეტიკური ფაქტორები. პენეტრანტობის არარსებობის ყველაზე თვალსაჩინო მაგალითი, მათი გენოტიპების იდენტურობის მიუხედავად, არის დისკორდანტული მონოზიგოტური ტყუპების წყვილი.
- დაავადება უფრო ხშირია პრობანდის ახლო ნათესავებში და შედარებით იშვიათია შორეულ ნათესავებში, რადგან მათ დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობის ნაკლები საერთო ალელები აქვთ. დაავადების მიმართ კონკორდანტობა შეტია მონოზიგოტურ ტყუპებში დიზიგოტურთან შედარებით.

○ მონოგენური დარღვევების გენეტიკური და გარემო მოდიფიკატორები

როგორც ეს მე-7 თავში იყო აღწერილი, განსხვავებები გენოტიპში ბევრი მონოგენური დარღვევის შემთხვევაში შეიძლება აიხსნას ფენოტიპური ცვალებადობით. მაგალითად, **კისტური ფიბროზის** დროს (CF) ექნება თუ არა ავადმყოფს კუჭქვეშა ჯირკვლის უკმარისობა, რომელიც საჭიროებს ფერმენტის ჩანაცვლებას, ძირითადად დამოკიდებულია იმაზე, თუ რომელი მუტანტური ალელითაა წარმოდგენილი CFTR გენი; თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ კორელაცია შესაძლებელია არ იყოს სრული სხვა ალელების, ლოკუსების და ფენოტიპების მიმართ. კვლავ დავუბრუნდეთ CF-ის მაგალითს, სადაც ალელური ჰეტეროგენურობის ფაქტორის კორექციის შემდეგ ფილტვის დაზიანების ხარისხის სხვადასხვაობა აუხსნელი რჩება. არსებობს მოსაზრება, რომ გენოტიპები სხვა გენეტიკურ ლოკუსებში შესაძლოა მოქმედებდნენ როგორც გენეტიკური მოდიფიკატორები, ანუ გენები, რომელთა ალელები განსაზღვრავენ CF ავადმყოფებში ფილტვის დაავადების სიმძიმეს.


+/mut
+/mut
+/mut
+/mut
+/mut
+/+
+/+
+/mut
+/mut
+/+
+/mut
+/mut
+/+
+/mut
+/+
+/mut
+/+



სურ. 8-5 • სისხლის შედედების სქემა, რომელიც შეესაბამება V ფაქტორის ანომალიას (ლეიდენის მუტაციას) და პროთრომბინის მუტაციას. როდესაც ერთი X ფაქტორი გააქტიურდება შინაგანი ან გარეგანი ფაქტორების მოქმედებით, გააქტიურებული V ფაქტორი ინდუცირებს პროთრომბინიდან შემადგენელი ცილა თრომბინის წარმოქმნას, რომელიც, თავის მხრივ, გაწყვეტს ფიბრინოგენს და გამოანთავისუფლებს რათა წარმოქმნას შედედებისათვის საჭირო ფიბრინი. ორალური კონტრაცეპტივები (OC) იწვევს პროთრომბინის, V ფაქტორის და რიგი სხვა შედედების ფაქტორების დონის ზრდას სისხლში. ჰიპერკოაგულაციური მდგომარეობის ახსნება როგორც გენეტიკური და გარემო ფაქტორების სინერგისტული ურთიერთქმედების შედეგი, რომლის დროს ძირითადად V ფაქტორის, პროთრომბინის, X ფაქტორის და რიგი სხვა შედედების ხელშემწყობი ნივთიერებების დონე შემადგენელი ცილების გააქტიურებული ფორმები აღნიშნულია *a* ასოთი. მსხვილი ისრებით აღნიშნავს პროცესის მიმართულებას; წყვეტილი ისრები შეესაბამება სტიმულატორებს.

ამ ბლურბლის გადალახვას, რომლის შემდეგ იწყება ვენურ შედედების დაზიანება, ფოგორეცეპტორების კვდომა და შედეველობის დაკარგვა.

ვენური თრომბოზი

დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობის განმსაზღვრელი ორი გენის ურთიერთქმედების კიდევ ერთი მაგალითია ჰიპერკოაგულაციური დაავადება, რომლის დროს ხდება ვენების და არტერიები დაცობა, რაც სიცოცხლისათვის სახიფათო გართულებებს იწვევს (**შემთხვევა 41**). ჰიპერკოაგულაციურობა არის ერთ-ერთ ფაქტორი, რომლის დროსაც წინასწარგანწყობის გენეტიკური ფაქტორების არსებობის პირობებში გარემოს ზეგავლენით წარმოიქმნება დაავადების განვითარების რისკი. ერთ-ერთი ასეთი დარღვევა არის **იდიოპათიური ცერებრალური ვენის თრომბოზი** – დაავადება, რომლის დროსაც თავის ტვინის ვენურ სისტემაში ფორმირდება შედედებული სისხლის ფორმაციები (თრომბები), რომლებიც დაეცობა ისეთი ანტიკოაგულირებელი ფაქტორების არარსებობის პირობებში კი, როგორიცაა ინფექციური დაავადება ან ანემიაზე. აღნიშნული დარღვევა ვითარდება ახალგაზრდებშიც, თუმცა იშვიათად (ერთი შემთხვევა 100000 ადამიანზე ზოგად პოპულაციაში). სიკვდილიანობის მაჩვენებელი საკმაოდ მაღალია (5-დან 30%-მდე). ამ პათოლოგიას განსაზღვრავს სამი შედარებით გავრცელებული ფაქტორი (ორი გენეტიკური და ერთი გარემო), რაც იწვევს სისხლის შედედების სისტემის მოშლას. ასეთი ინდივიდები იმყოფებიან ცერებრალური ვენის თრომბოზის მომატებული რისკის ქვეშ. გენეტიკური ფაქტორებიდან აღსანიშნავია შედედების ფაქტორის, ე.წ. V ფაქტორის მისენს მუტაცია; მეორე შემთხვევაში აღინიშნება შედედების ფაქტორის, პროთრომბინის მაკოდირებელი გენის 3' არაგრანსლირებული უბნის ცვლილება; თრომბოზის ხელშემწყობ ფაქტორს წარმოადგენს აგრეთვე ორალური კონტრაცეპტივების მიღება (სურ. 8-5).

V ფაქტორის მუტანტური ალელი (**V ფაქტორის ანომალია, ლეიდენის მუტაცია – FVL**) V ფაქტორის მუტანტური ალელი, რომელშიც 506-ე პოზიციაში არგინინი ჩანაცვლებულია გლუტამინით (Arg506Gly), ასეთი სახეცვლილი ალელის სიხშირე დაახლოებით 2,5%-ია თეთრკანიან მოსახლეობაში, მაგრამ შედარებით იშვიათია არათეთრკანიან მოსახლეობაში. ეს ცვლილება გავლენას ახდენს საიტზე, რომელიც მონაწილეობს V ფაქტორის დეგრადაციაში, იწვევს ცილის სტაბილურობას გაზრდას და ახანგრძლივებს მის პროკოაგულაციურ ეფექტს. FVL-ის მიხედვით ჰეტეროზიგოტები, რომლებიც თეთრკანიანი მოსახლეობის დაახლოებით 5%-ს შეადგენენ, ატარებენ ცერებრალური ვენური თრომბოზის რისკს, რომელიც, თუმცა დაბალია, მაგრამ შვიდჯერ აღემატება საერთო პოპულაციურ მაჩვენებელს; ჰომოზიგოტებს აქვთ 80-ჯერ მომატებული რისკ-ფაქტორი. მეორე გენეტიკური რისკ-ფაქტორი არის **პროთრომბინის** გენის მუტაცია, რომლის შედეგად გენის 3' არაგრანსლირებულ უბანში 20210-ე პოზიციაში ხდება გუანინის ჩანაცვლება არგინინით (პროთრომბინის გენი. 20210G>A). თეთრკანიანთა დაახლოებით 2,4% ჰეტეროზიგოტურია, რაც შედარებით იშვიათია სხვა ეთნიკურ ჯგუფებში. ამ ცვლილების გამო, როგორც ჩანს, ხდება პროთრომბინის ი-რნმ-ს დონის მომატება, რასაც შედეგად მოსდევს ტრანსლიაციის გაზრდა და ცილის დონის აწევა. პროთრომბინის 20210G>A ალელის მიხედვით ჰეტეროზიგოტურობა იწვევს ცერებრალური ვენური თრომბოზის რისკის გაზრდას 3-6-ჯერ; და ბოლოს, ორალური კონტრაცეპტივები, რომლებიც სინთეზურ ესტროგენს შეიცავს, 14-22-ჯერ ზრდის თრომბოზის რისკს დამოუკიდებლად გენოტიპისა მე-5 ფაქტორის და პროთრომბინის ლოკუსებში, რაც, როგორც ჩანს, სისხლში შედედების ფაქტორის მომატებითაა გამოწვეული. მიუხედავად იმისა, რომ ერთად აღებული, ორალური კონტრაცეპტივების მოხმარება და FVL-ის მიხედვით ჰეტეროზიგოტურობა მხოლოდ უმნიშვნელოდ ზრდის დაავადების რისკს ცალ-ცალკე გენეტიკური ფაქტორის მატარებლობით ან მხოლოდ ორალური კონტრაცეპტივის მომხმარებლობით განპირობებულ რისკთან შედარებით, პროთრომბინის 20210G>A-ის მიხედვით ჰეტეროზიგოტებს მომატებული აქვთ ცერებრალური ვენური თრომბოზის რისკი 30-150-ჯერ! ამრიგად, ამ სამი ფაქტორიდან თითოეული (ორი გენეტიკური და ერთი გარემო ფაქტორი) ცალ-ცალკე ზრდის ანომალიური ჰიპერკოაგულაციური მდგომარეობის გამოწვევის რისკს; ერთდროულად ორი ფაქტორის მატარებლობა იწვევს ცერებროვასკულარული სისტემის იშვიათი და ძლიერ საზიანო დაავადების რისკის კიდევ უფრო გაზრდას.

FVL-ის და 20210G>A პროთრომბინის ალელები, ისევე როგორც მაღალი ტემპერატურის მიმართ

მგრძნობიარე მეთილენის ტეტრაჰიდროფოლიატ რედუქტაზას ალელი (იხ. ქვემოთ), როგორც სერიოზული წინასწარგანწყობის გენეტიკური რისკ-ფაქტორები, გავლენას ახდენს **პლაცენტურ არტერიულ თრომბოზზე**. ამ მუტაციებიდან ერთ-ერთის მატარებლობა საშუალოდ 5-ჯერ ზრდის საერთო პოპულაციურ რისკს ამ იშვიათი, მაგრამ ძალიან მძიმე გართულების მიმართ. ამ დარღვევით გამოწვეული პლაცენტის ფუნქციის მოშლა უკავშირდება მძიმე პრეეკლამპსიას, საშვილოსნოს კედლიდან პლაცენტის ნაადრევ ჩამოცილებას, ჩამორჩენას საშვილოსნოსშიდა ზრდაში და მკვდრადშობადობას.

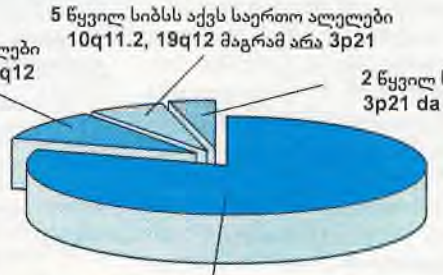
დიდია ინტერესი FVL და 20210G>A პროთრომბინის ალელების მიმართ, რაც გამოწვეულია მათი კავშირით **ღრმა ვენების თრომბოზის** (DVT) შედარებით ნაკლებგამოხატულ დაავადებასთან. ეს დარღვევა უაცილებით უფრო გავრცელებულია, ვიდრე იდიოპათიური ცერებრალური ვენების ან პლაცენტური არტერიული თრომბოზი. DVT-ს მიახლოებითი სიხშირე არის წელიწადში 1000-დან 1 შემთხვევა, ფილტვის ემბოლიით გამოწვეული სიკვდილიანობა დაახლოებით 10%-ია და დამოკიდებულია ასაკზე და ჯანმრთელობის პრობლემებზე. ცნობილია მრავალი გარემო ფაქტორი, რომელიც ზრდის DVT-ს რისკს. ასეთია ტრავმა, ქირურგიული ჩარევა (განსაკუთრებით, ორთოპედიული ქირურგია), ავთვისებიანი სიმსივნური დაავადებები, ხანგრძლივი უმოძრაობა, ორალური კონტრაცეპტივების მოხმარება და მაღალი ასაკი. FVL ზრდის DVT-ს შედარებით რისკს 7-ჯერ ჰეტეროზიგოტებში და 80-ჯერ ჰომოზიგოტებში; ჰეტეროზიგოტები, რომლებიც სარგებლობენ ორალური კონტრაცეპტივებით, ატარებენ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით 30-ჯერ გაზრდილ რისკს. FVL და 20210G>A პროთრომბინის მიხედვით ჰეტეროზიგოტებსაც აქვთ 2-3-ჯერ გაზრდილი რისკი DVT-ის მიმართ. FVL-ს და 20210G>A პროთრომბინის მიხედვით ორმაგ ჰეტეროზიგოტებს 20-ჯერ აქვთ გაზრდილი შედარებითი რისკი საერთო პოპულაციურ მაჩვენებლებთან შედარებით. საინტერესოა, რომ ცალკე აღებული FVL-ის ან FVL და 20210G>A პროთრომბინის მიხედვით ჰეტეროზიგოტურობას მცირე გავლენა აქვს რისკის მაჩვენებელზე DVT-ს რეციდივის მიმართ პირველი შემთხვევის შემდეგ, მაგრამ ისინი ერთად სინერგიულად მოქმედებენ რეციდივის რისკის მაჩვენებელზე და იწვევენ მის 2-3-ჯერ გაზრდას.

ორალური კონტრაცეპტივების მოხმარების ფონზე გენეტიკური ფაქტორების ურთიერთმოქმედების ანალიზმა გამოიწვია ის, რომ ექიმებს ურჩევენ წინდაწინ, კონტრაცეპციული აბების დანიშვნამდე, მოახდინონ ყველა იმ ქალის სკრინინგი V ფაქტორის და პროთრომბინის გენის მუტაციების მატარებლობაზე. მიუხედავად იმისა, რომ FVL და 20210G>A პროთრომბინის ალელების მატარებლობა თრომბის წარმოშობის გაზრდილი რისკის მაუწყებელია და ორალური კონტრაცეპტივების მოხმარება კიდევ უფრო ზრდის ამ რისკს, ეს ალელები საკმაოდ ხშირია პოპულაციაში ისევე, როგორც ორალური კონტრაცეპტივების მოხმარება, ხოლო თრომბოზის შემთხვევები არც თუ ხშირია. აქედან გამომდინარე, შესაძლებელია მხოლოდ შემდეგი დასკვნის გაკეთება, რომ აღნიშნული ფაქტორები მნიშვნელოვნად არ უნდა ზრდიდეს დაავადების გამოწვევის რისკს ყველა იმ ადამიანში, რომელიც იღებს შობადობის კონტროლისათვის განკუთვნილ აბებს, აგრეთვე მათში, ვინც ჰეტეროზიგოტურია ამ ალელებიდან ერთ-ერთის მიხედვით. ასე რომ არ იყოს, თრომბოზები გაცილებით უფრო ხშირი იქნებოდა, ვიდრე ის არის რეალურად. მაგალითად, ყოველ 40 თეთრკანიანი ქალიდან დაახლოებით ერთი ჰეტეროზიგოტურია 20210G>A პროთრომბინის მიხედვით და მაინც 1000 ასეთი ჰეტეროზიგოტიდან მხოლოდ ერთს განუვითარდება ცერებრალური ვენური თრომბოზი ორალური კონტრაცეპტივის მოხმარების შემთხვევაში.

საყოველთაოდ აღიარებული ჩვენებები V ფაქტორის (ლეიდინის მუტაციაზე) ან 20210G>A პროთრომბინზე ტესტირებისათვის

- ნებისსიერი ვენური თრომბოზი ინდივიდში, რომლის ასაკი არ აღემატება 50 წელს.
- უჩვეულო ლოკალიზაციის ვენური თრომბოზი (როგორიცაა ღვიძლის, შეშენტერული ან თავის ტვინის ვენები).
- ვენური თრომბოზის განმეორებითი შემთხვევა.
- ვენური თრომბოზი და თრომბული დაავადებებით დატვირთული ოჯახური ისტორია.
- ვენური თრომბოზი ორსულ ქალებში ან ქალებში, რომლებიც ღებულობენ ორალურ კონტრაცეპტივებს.
- ვენური თრომბოზით დაავადებული ნათესავები, რომელთა ასაკი არ აღემატება 50 წელს.
- მიოკარდიუმის ინფარქტის შემთხვევები მწეველ ქალებში, რომელთა ასაკი არ აღემატება 50 წელს.

FVL და 20210G>A პროთრომბინის ეფექტი ნათელი მაგალითია, ერთი მხრივ, განსხვავებისა, რომელიც არსებობს დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობის გაზრდას და დაავადების ფაქტობრივ გამოწვევას შორის და, მეორე მხრივ, განსხვავების, რომელიც არსებობს გარკვეული გენოტიპით გამოწვეულ ფარდობით და აბსოლუტურ რისკს შორის. *რისკ-ფაქტორი შეუძლია გაზარდოს რისკი, მაგრამ ის ერთმნიშვნელოვნად არ მიუთითებს – განუვითარდება თუ არა ინდივიდს ავადმყოფობა ან ექნება თუ არა ავადმყოფობის გართულება* (იხ. თავი 17). აქედან გამომდინარეობს, რომ არსებობს გარკვეული შეუსაბამობა რეპროდუქციული ასაკის ქალები, რომლებიც იღებენ ორალურ კონტრაცეპტივებს, რაც ვენური თრომბოზის გართულების წინაპირობაა, მაინც არ არის საკმარისი ჩვენება FVL და 20210G>A პროთრომბინის ტესტირებისთვის (რასაკვირველია, ვგულისხმობთ საზოგადოებას, რომელიც თავისუფალია გენეტიკური დისკრიმინაციისაგან), თუ არ იქნა რისკის გაზრდის დამატებითი ფაქტორი, როგორიცაა ინდივიდუალური ან ოჯახური ანამნეზი გაურკვეველი ეტიოლოგიის ვენური თრომბოზის შემთხვევების შესახებ. ამრიგად, საყოველთაოდ მიღებული ჩვენებები FVL და 20210G>A პროთრომბინის ტესტირებისათვის (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი) *არ* გულისხმობს ყველა ახალგაზრდა ქალის სკრინინგს, რომელიც აპირებს ორალური კონტრაცეპტივების მიღებას, თუ მათ არა აქვთ თრომბოზის განვითარების ინდივიდუალური ან ოჯახური ანამნეზი.



ნახ. 8-6 • ჰირშპრუნგის დაავადების მიმართ კონკორდანტული 67 სიბსი წყვილის ალელების სქემატური გამოსახულება. სიბსები დაყოფილი არიან საზიარო ალელების შესაბამისი ლოკუსების რაოდენობის მიხედვით. ეს სამი ლოკუსი მდებარეობს 10q11.2 (RET), 3p21 და 10q12 ქრომოსომებში. (Data provided by A. Chakravarti, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland.)

ჰირშპრუნგის დაავადება

ერთიერთმოქმედი გენეტიკური ფაქტორებიდან განსაკუთრებული კომპლექსურობით გამოირჩევა **ჰირშპრუნგის დაავადება (HSCR),** პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის განვითარების ანომალია ნაწლავებში (შემთხვევა 20). HSCR-ს შემთხვევაში აღინიშნება შიდაკვანძოვანი უჯრედების სრული ან ნაწილობრივი უქონლობა მსხვილი ნაწლავის კუნთოვან და ლორწოვან შრეებს შორის წნულებში. მსხვილი ნაწლავის უჯრედების რომლებიც მოკლებული არიან ფერულიებს ვერ ახდენენ პერისტალტიკას, რაც იწვევს ეგზეკრულობას, ნაწლავის დამიანების და მასიური დილატაციის სიმპტომებს განგლიებს მოკლებული სეგმენტის პროქსიმალურ უბანში. დაავადება უვითარდება დაახლოებით 5000-დან ერთ ახალშობილს. ის ძირითადად ვლინდება, როგორც იმოლირებული დეფექტი, რომელიც მოიცავს მსხვილი ნაწლავის ერთეულ, მცირე სიგრძის მონაკვეთს, თუმცა ზოგჯერ, დასაშვებია, მან მოიცვას მსხვილი ნაწლავის დიდი სეგმენტებიც; ის, ამასთანავე, შეიძლება იყოს რომელიმე უფრო რთული თანდაყოლილი ანომალიის თანმხლები გამოვლინება, რომელიც ამავდროულად მოიცავს სიყრუეს და თმისა და თვალების პიგმენტაციის დარღვევას (**ვარდენბურგ-მაჰის** სინდრომი).

HSCR-ს ახასიათებს კომპლექსური გენეტიკური დარღვევებისათვის დამახასიათებელი მრავალი ნიშანი. სიბსებისათვის დაავადების განვითარების ფარდობითი რისკი, λs, ძალიან მაღალია (დაახლოებით 200-ის ტოლი), მაგრამ MZ ტყუპები არ ავლენენ სრულ კონკორდანტულობას. HSCR შეიძლება ვლინდებოდეს მრავალ თაობაში ან მოიცავდეს სიბსების დაავადების მრავლობით შემთხვევებს ოჯახებში (დასაშვებია ორივე გამოვლინება ერთდროულად), რაც გვაფიქრებინებს, რომ აუტოსომურ-დომინანტური ან რეცესიული დარღვევის რისკი, თუ გამოვრიცხავთ რეალიას, არ არის ზუსტად 50% ან 25%, როგორც ამას უნდა მოველოდეთ აუტოსომურ-დომინანტური ან აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების შემთხვევაში. ბოლოოდ, უნდა ითქვას, რომ მამაკაცებში ორჯერ უფრო მაღალია HSCR-ის განვითარების რისკი იმავე ოჯახის წევრ ქალებთან შედარებით.

დაავადების გამოწვევა შეუძლია მუტაციებს მრავალ სხვადასხვა გენში. ზოგიერთ ოჯახში HSCR მოიცავს მსხვილი ნაწლავის გრძელ სეგმენტებს და ეს დარღვევა მემკვიდრეობით გადაეცემა მენდელისეული კანონზომიერებით. ამ შემთხვევაში დაბადების დეფექტები ყველაზე ხშირად უკავშირდება მუტაციებს *RET* გენში, რომელიც 10q11.2 საიტშია ლოკალიზებული და კოდირებს თიროზინ-კინაზას რეცეპტორს. ოჯახების მცირე ნაწილისათვის, HSCR-ის მენდელისეული მემკვიდრულობით, დამახასიათებელია მუტაციები გენში, რომელიც კოდირებს RET-თან ქიმიური ბმით დაკავშირებულ ერთ-ერთ ლიგანდს, როგორიცაა გლიური უჯრედული ხაზიდან წარმოშობილი ნეიროტროფული ფაქტორი (GDNF). აღწერილია ისეთი შემთხვევებიც, როდესაც ინდივიდები ატარებენ მუტაციას ქვემოთ დასახელებული წყვილი გენიდან ერთ-ერთში: 13q22-ში ლოკალიზებულ EDNRB გენში, რომელიც კოდირებს G ცილასთან დაწყვილებული ენდოთელინის B რეცეპტორს ან მისი ლიგანდის მაკოდირებელ EDN3 გენში, რომელიც მოთავსებულია 20q13 სეგმენტში. ენდოთელინის B რეცეპტორს და RET-ს შეუძლიათ იმოქმედონ პარალელურად, ერთმანეთისგან დამოუკიდებლად და აგრეთვე ერთმანეთთან მოქმედების გზით ხელი შეუწყონ მსხვილი ნაწლავის განგლიური უჯრედების განვითარებას.

მიუხედავად იმისა, რომ RET-ის მაკოდირებელ ეგზონებში სხვადასხვა მუტაციის სახესხვაობები იწვევს HSCR-ს, რაც, თავის მხრივ, მოიცავს ოჯახის მრავალ წევრს, RET ალელების პენეტრანტობა ძლიერ შორსაა სრული პენეტრანტობისაგან. ზოგიერთ ოჯახში, პენეტრანტობიდან გამომდინარე, ინდივიდს უნდა ჰქონდეს, როგორც RET, ისე GDNF მუტაცია. ყველაზე მისაღები ახსნა ამ მოსაზრებისა ის არის, რომ RET ალელები აგრძელებენ ნარჩენ (შესუსტებულ) ფუნქციონირებას, რაც მაინც საკმარისია დაავადების განვითარების პრევენციისთვის, თუ გამოვრიცხავთ შემთხვევებს, როდესაც დამატებით კიდევ ხდება ფუნქციონირების მოშლა სხვა სათანადო სასიგნალო მეტაბოლურ გზებში მონაწილე კომპონენტშიც.

HSCR-ს მულტიფაქტორული ბუნება კიდევ უფრო დიდი ყურადღების ცენტრში მოექცა მას შემდეგ, როდესაც გაანალიზეს HSCR-ს ყველაზე უფრო გავრცელებული ფორმა, რომელიც მოიცავს მსხვილი ნაწლავის მოკლე სეგმენტს. ეს გამოკვლევა ჩატარდა ოჯახებში, სადაც არ აღინიშნებოდა ამ დარღვევის გამოხატული მენდელისეული მემკვიდრულობის სურათი. როდესაც გაანალიზეს HSCR-ს მიმართ კონკორდანტული სიბსების 67 წყვილი იმ მიზნით, რათა გაერკვიათ, თუ რომელი ლოკუსები და მათში არსებული რომელი ალელური ნაკრებები ჰქონდათ საზიარო დაა-

ვადებულ სიბსებს, აღმოჩნდა, რომ განსაკუთრებით ხშირად და-ძმებს საერთო ჰქონდათ სამი ლოკუსის ალელები – 10q112 უბანი აქ ლოკალიზებული RET გენით და ორი სხვა რეგიონი, ლოკალიზებული 3p21 და 19q12 უბნებში, თუმცა დღემდე არ არის ცნობილი ის კონკრეტული გენები, რომლებიც ლოკალიზებული არიან ამ ორ რეგიონში (სურ. 8-6). სიბსების ყველაზე უფრო კონკორდანტული წყვილები (55 წყვილი 67-დან) აღმოჩნდნენ ისინი, ვისაც საზიარო ჰქონდა სამივე ლოკუსის ალელები, კერძოდ, ამ სიბსების 55 წყვილს საზიარო ჰქონდა დნმ-ის ფრაგმენტი RET გენის პირველ ინტრონში, რომელიც იწვევს რეგულატორული ელემენტის ფუნქციის დაქვეითებას. ეს ვარიანტი გავრცელებულია ზოგიერთ პოპულაციაში და მისი სიხშირე თეთრკანიანებში 25%-ს აღწევს, ხოლო აზიელებში 40%-ს. ვინაიდან, მოსახლეობის უმეტესობას არ გააჩნია HSCR, სავარაუდოდ ამ ნიშნის პენეტრანტობა დაბალი უნდა იყოს და დაავადების გამოწვევისათვის საჭიროა სხვა გენეტიკურ ლოკუსებთან ურთიერთმოქმედება. კონკორდანტული სიბსი წყვილების მცირე ნაწილში (67-დან 12-ში) საზიარო ალელები აღმოჩნდა 3-დან 2 ლოკუსში, მაშინ როდესაც კონკორდანტული დაავადებული სიბსი წყვილებიდან არცერთს არ ჰქონდა საზიარო ალელები მხოლოდ ერთ ლოკუსში, ასევე არ აღმოჩნდნენ სიბსები, რომ არ ჰქონოდათ საზიარო ლოკუსები. ამრიგად, HSCR არის მულტიფაქტორული დაავადება, რომელიც გამომდინარეობს RET, EDNRB და რიგი სხვა ლოკუსების წინასწარგანწყობის ალელების ადიტიური ეფექტიდან. RET-ის სინდრომის შემთხვევაში დაბალი პენეტრანტობის დნმ-ის ცვალებადობის ამოცნობა არამაკოდირებელ ენჰანსერში გამოდგება იმის საილუსტრაციოდ, რომ გენის სახესხვაობები რომლებიც იწვევს მულტიფაქტორული ნიშნის ექსპრესიის მოდიფიკაციას, შეიძლება იყოს სუსტად გამოხატული, რაც დამოკიდებულია იმაზე თუ როგორ იმოქმედებს ეს გენის ექსპრესიაზე და, აქედან გამომდინარე, დაავადების პენეტრანტობასა და ექსპრესიულობაზე. ასევე აუცილებელია გაცნობიერება იმისა, რომ ის გენეტიკური მექანიზმები, რომლებიც საფუძვლად უდევს შედარებით კარგად გამოკვლეულ თანდაყოლილ მანკს, გასაოცრად რთულია, და მაინც ის გაცილებით მარტივია იმ მექანიზმზე, რომელიც თუნდაც უფრო გავრცელებულ კომპლექსურ დაავადებას, მაგალითად დიაბეტს, უდევს საფუძვლად.

1-ელი ტიპის შაქრიანი დიაბეტი

არსებობს შაქრიანი დიაბეტის ორი ძირითადი ფორმა – **1-ელი ტიპი (ინსულინ-დამოკიდებული; IDDM)** (შემთხვევა 23) და **მე-2 ტიპი (ინსულინ-დამოუკიდებელი; NDDM)** (შემთხვევა 30), რომელიც შეადგენს ყველა შემთხვევის 10%-ს და 88%-ს, შესაბამისად. ისინი განსხვავდება ერთმანეთისაგან დაავადების დაწყების ასაკით, მონოზიგოტური წყვილების კონკორდანტობით და ქსოვილშეთავსების მთავარი კომპლექსის (MHC) გარკვეულ ალელებთან კავშირით (იხ. თავი 9). დიაბეტის ორივე ტიპისათვის დამახასიათებელია ოჯახური აგრეგაცია, მაგრამ ცალკე აღებულ ოჯახებში, როგორც წესი, გვხვდება 1-ელი ან მე-2 ტიპის დიაბეტი.

1-ელი ტიპის დიაბეტის სიხშირე თეთრკანიან მოსახლეობაში არის დაახლოებით 1/500 (0,2%), რომელიც ნაკლებია აფრიკის და აზიის მოსახლეობის შესაბამის მაჩვენებლებზე. ჩვეულებრივ, აღნიშნული დაავადება ვლინდება ბავშვობის ან მოზარდობის ასაკში. დაავადებას იწვევს კუჭქვეშა ჯირკვლის β უჯრედების აუტოიმუნური დესტრუქცია. ამ უჯრედების ფუნქცია არის ინსულინის პროდუცირება. იმ ბავშვების უმეტესობას, რომელთაც მოგვიანებით ჩამოუყალიბდებათ 1-ელი ტიპის დიაბეტი, ავადმყოფობის გამოვლენამდე გაცილებით ადრე, ადრეული ბავშვობის ასაკში, უვითარდებათ მრავალგვარი ენდოგენური ცილების, მათ შორის ინსულინის საწინააღმდეგო მრავალობითი აუტოანტისხეულები.

MHC კავშირი 1-ელი ტიპის დიაბეტთან

არსებობს 1-ელი ტიპის დიაბეტის გამოწვევაში გენეტიკური ფაქტორების განმსაზღვრელი როლის დამადასტურებელი მტკიცე დასაბუთება: კონკორდანტობა მონოზიგოტურ ტყუპებში დაახლოებით 40%-ია, ტოლია, რაც მნიშვნელოვნად ჭარბობს დიზიგოტურ ტყუპებისათვის დამახასიათებელი კონკორდანტობის 5%-იან მაჩვენებელს. დაავადებული პრობანდების სიბსებში 1-ელი ტიპის დიაბეტის დაავადების რისკი დაახლოებით 7%-ია, რის საფუძველზეც გამოითვლება λs=7%/0,2%=~35. დიდი ხანია ცნობილია, რომ MHC ლოკუსი (იხ. მე-9 თავი) მთავარი გენეტიკური ფაქტორია 1-ელი ტიპის დიაბეტისათვის, რაც იმ ფაქტიდან გამომდინარეობს, რომ 1-ელი ტიპის დიაბეტის მქონე ყველა ავადმყოფის თითქმის 95% ჰეტეროზიგოტურად გარკვეული ალელების, MHC-ს ლოკუსის HLA II კლასში გაერთიანებული *HLA-DR3* ან *HLA-DR4* ალელების მიხედვით.

ადრეული გამოკვლევები, რომლებმაც გამოავლინა *HLA-DR3*-ისა და *HLA-DR4*-ის კავშირი IDDM-თან, ეფუძნებოდა იმ დროს გამოყენებულ სტანდარტულ მეთოდს, რომლის საშუალებით ერთმანეთისგან განარჩევდნენ HLA ალელებს. ეს ტესტი ემყარებოდა იმუნოლოგიურ რეაქციას ტესტურ სინჯარაში. ამგვარად აღნიშნული მეთოდი მნიშვნელოვნად დაიხვეწა და ტესტირება ხდება სხვადასხვა ალელებში უკვე უშუალოდ დნმ-ის თანამიმდევრობათა ანალიზის საფუძველზე. MHC სექვენირებამ ინდივიდთა მრავალრიცხოვან ჯგუფში გამოავლინა, რომ ადრე "ალელებად" წოდებული DR3 და DR4 სრულიადაც არ არ-

ცხრილი 8-5

ემპირიული რისკის მაჩვენებელი I ტიპის დიაბეტის დროს

ნათესაური კავშირი დაავადებულ ადამიანთან	I ტიპის დიაბეტის განვითარების რისკი (%)
მონოზიგოტური ტყუპები	40%
სიბსები	7%
სიბსები, რომელთაც არა აქვთ საზიარო DR ჰაპლოტიპი	1%
სიბსები, რომელთაც აქვთ 1 საზიარო DR ჰაპლოტიპი	5%
სიბსები, რომელთაც აქვთ 2 საზიარო DR ჰაპლოტიპი	17% (20%-25% თუ საზიარო ჰაპლოტიპი არის *DR3/DR4*)
შვილი	4%
დაავადებული დედის შვილი	3%
დაავადებული მამის შვილი	5%

ცხრილი 8-6

ასაკის და სქესის მიხედვით სპეციფიკური კუმულაციური რისკის მაჩვენებლები ალცჰაიმერის დაავადების და დემენციის შემთხვევაში

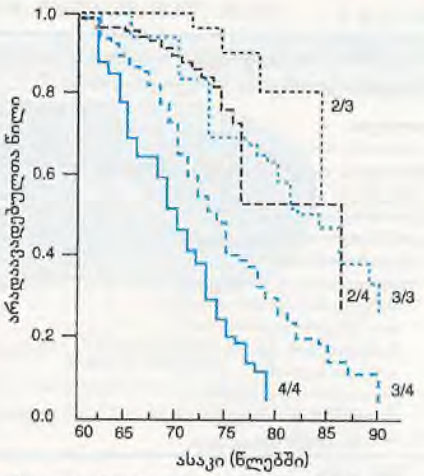
65 წელზე მაღალი ასაკის ინდივიდები	AD-ის განვითარების რისკი (%)	დემენციის რომელიმე ფორმის განვითარების რისკი (%)
65-80 წლის ასაკის		
მამაკაცი	6,3	10,9
ქალი	12	19
65-100 წლის ასაკის		
მამაკაცი	25	32,8
ქალი	28,1	45

Data from Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, et al: Lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease. The impact of mortality on risk estimates in the Framingham Study. Neurology 49:1498-1504, 1997.

ერთეული ალელები. ორივე მათგანი შეიძლება კიდევ დაიყოს 10 და მეტ ალელად, რომლებიც ლოკალიზებულია ამჟამად უკვე DRB1-ის სახელწოდებით ცნობილ ლოკუსში. ამ უკანასკნელის განსაზღვრა მოხდა დნმ-ის თანამიმდევრობების დონეზე. უფრო მეტიც, ცნობილი გახდა ის ფაქტიც, რომ ზოგიერთი DR1 ალელის კავშირი IDDM-სთან ნაწილობრივ განპირობებული იყო II კლასის ლოკუსის DQB1 ალელებით, რომლებიც თითქმის 80კბ-ით არის დაცილებული DRB1-დან და რომელთან ერთადაც ქმნის საერთო ჰაპლოტიპს (რაც განპირობებულია შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევით; იხ. მე-10 თავი). DQB1 კოდირებს β ჯაჭვს, იმ ჯაჭვთაგან ერთ-ერთს, რომელიც წარმოქმნის დიმერს II კლასის DQ ცილის ფორმირებისთვის. აღმოჩნდა, რომ ასპარაგინის მეავა (Asp) DQ-ს β ჯაჭვის 57-ე პოზიციაში (იხ. სურ. 9-7) მჭიდრო კავშირშია 1-ელი ტიპის დიაბეტის მიმართ *მგრძნობელობასთან*, მაშინ როდესაც იმავე პოზიციაში სხვა ამინმჟავების არსებობა (ალანინი, ვალინი ან სერინი) განაპირობებს დაავადების მიმართ მიდრეკილებას. 1-ელი ტიპის დიაბეტის მქონე ავადმყოფთა თითქმის 90% ჰომოზიგოტურია DQB1 ალელების მიმართ, რომლებიც არ კოდირებენ Asp-ს 57-ე პოზიციაში. DQ მოლეკულა და, კერძოდ, β ჯაჭვის 57-ე პოზიცია განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია პეპტიდის ანტიგენთან დასაკავშირებლად და T უჯრედების წინაშე მისი "წარდგენისათვის", რათა ამ უკანასკნელმა მოახდინოს საპასუხო რეაგირება. განსხვავებები ანტიგენის დაკავშირების მიხედვით, რაც განპირობებულია DQ-ს β ჯაჭვის 57-ე პოზიციაში არსებული ამინმჟავით, პირდაპირ კავშირშია აუტოიმუნურ პასუხთან, რომელიც იწვევს პანკრეასში ინსულინის მაპროდუცირებელი უჯრედების დაშლას. სხვა ლოკუსები და ალელები MHC-ში არანაკლებ მნიშვნელოვანია, რაზეც მეტყველებს ის ფაქტი, რომ 1-ელი ტიპის დიაბეტის მქონე ზოგიერთ ავადმყოფს ამ პოზიციაში აქვს ასპარაგინის მეავა DQ-ს β ჯაჭვში.

1-ელი ტიპის დიაბეტთან დაკავშირებული გენები, რომლებიც არ მიეკუთვნება II კლასის MHC ლოკუსებს

მხოლოდ MHC ჰაპლოტიპით მხოლოდ ნაწილობრივ ახსნება გენეტიკური ფაქტორის მნიშვნელობა პროსანდის სიბსებში 1-ელი ტიპის დიაბეტის რისკის განსაზღვრისას. ამ დაავადების მიმართ ჩატარებული ოჯახური კვლევის შედეგები გვაფიქრებინებს, რომ ისეთ შემთხვევებშიც კი, როდესაც სიბსებს საზიარო აქვთ MHC II კლასის ჰაპლოტიპები, დაავადების რისკი დაახლოებით 17%-ია, რაც გაცილებით ჩამორჩება MZ ტყუპების კორკონდანტობის მაჩვენებელს – 40%-ს. ამრიგად, თუ დავუშვებთ რომ MZ ტყუპები და სიბსები განიცდიან მსგავსი გარემო ფაქტორების ზემოქმედებას, აქედან გამომდინარეობს ის ფაქტი, რომ გენომში სადმე კიდევ უნდა არსებობდეს სხვა გენები, რომლებიც აგრეთვე განსაზღვრავენ 1-ელი ტიპის დიაბეტის განვითარების მიმართ წინასწარგანწყობას. MHC-ს გარდა, 1-ელი ტიპის დიაბეტის მიმართ წინასწარგანწყობის გაზრდას იწვევს ცვლილებები ათზე მეტ ლოკუსში; თუმცა ფაქტობრივად დადასტურებულია მხოლოდ სამი ლოკუსის კავშირი დაავადებასთან. ისინი მოიცავს ვარიაბელური რაოდენობის ტანდემური განმეორების პოლიმორფიზმს საკუთრივ ინსულინის გენის პრომოტორში და ერთეულ პოლიმორფიზმებს CTLA4 იმუნურ რეგულატორულ გენსა და ცილა ფოსფატაზას მაკოდირებელ PTPN22 გენში (იხ. თავი 9). 1-ელი ტიპის დიაბეტის მიმართ წინასწარგანწყობის სხვა გენების იდენტიფიკაცია MHC-ს შიგნით და მის გარეთ, იყო და რჩება ინტენსიური კვლევის საგანი. თითქმის შეუსწავლელია 1-ელი ტიპის დიაბეტის არა-



სურ. 8-7 ▪ ასაკით განპირობებული ალცჰაიმერის დაავადების თავიდან აცილების ალბათობა *APOE* გენოტიპის მქონე ინდივიდებში. ε4/ ε4 ჰომოზიგოტებს აქვთ 10%-ზე ნაკლები, ε2/ε3 ჰეტეროზიგოტებს კი 80%-ზე მეტი ალბათობა იმისა, რომ არ განუვითარდებათ დაავადება 80 წლის ასაკამდე. (Modified from Strittmatter WJ, Roses AD: Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. Annu Rev Neurosci 19: 53-77, 1996.)

ცხრილი 8-7

აპოლიპოპროტეინ E ε4 ალელის კავშირი ალცჰაიმერის დაავადებასთან

გენოტიპი	სიხშირე			
	აშშ		იაპონია	
	AD	*კონტროლი*	*AD*	*კონტროლი*
ε4/ε4; ε4/ε3; ან ε4/ε2	0.64	0.31	0.47	0.17
ε3/ε3; ε2/ε3; ან ε2/ε2	0.36	0.69	0.53	0.83

* გენოტიპების სიხშირე ε4 ალელით ან მის გარეშე ალცჰაიმერის დაავადების (AD) მქონე ავადმყოფებში და კონტროლებში აშშ-სა და იაპონიაში.

ცხრილი 8-8

ზოგიერთი თანდაყოლილი მანკი მულტიფაქტორული მემკვიდრეობით

დაავადება	პოპულაციაში (1000 შემთხვევაზე)
გაპობილი ტუჩი გაპობილი სასით/ან მის გარეშე	0,4-1,7
გაპობილი სასა	0,4
თეძოს ძვლის თანდაყოლილი ამოვარდნილობა	2*
თანდაყოლილი გულის მანკები	4-8
პარკუჭების ძგიდის დეფექტი	1,7
ღია არტერიული სადინარი	0,5
წინაგულების ძგიდის დეფექტი	1,0
აორტის სტენოზი	0,5
ნერვული ღეროს დეფექტები	2-10
Spina bifida და ანენცეფალია	ცვალებადი
პილორული სტენოზი	1*, 5*

*1000 კაცზე.
*1000 ქალზე.
შენიშვნა: ამ დაავადებათა უმრავლესობა არის ჰეტეროზიგოტური და როგორც წესი, არის მულტიფაქტორული.

Data from Carter CO: Genetics of common single malformations. Br Med Bull 32:21-26, 1976; Nora JJ: Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart diseases: the genetic environmental interaction. Circulation 38:604-617, 1968; and Lin AE, Garver KL: Genetic counseling for congenital heart defects. J Pediatr 113:1105-1109, 1988.

გენეტიკური რისკ-ფაქტორების ბუნებაც.

ცალკე აღებული, გენეტიკური ფაქტორები არ იწვევს 1-ელი ტიპის დიაბეტს, რადგან MZ კორკონდანტობის ხარისხი არის არა 100%, არამედ მხოლოდ 40%. სანამ შეიქმნებოდეს I-ელი ტიპის დიაბეტის გამომწვევი გენეტიკური და არაგენეტიკური ფაქტორების შედარებით დასრულებული სურათი, რისკის განსაზღვრა მხოლოდ ემპირიულ მეთოდებს ემყარება (იხ. სურ. 8-5).

ალცჰაიმერის დაავადება

ალცჰეიმერის დაავადება (AD) (შემთხვევა 3) ფატალური ნეიროდეგენერაციული დაავადებაა, რომელიც აშშ-ის პოპულაციის 1-2%-ს მოიცავს. ის არის დემენციის ყველაზე ხშირი მიზეზი ხანდაზმულ ადამიანებში (დემენციის შემთხვევათა საერთო რაოდენობის ნახევარზე მეტს მას უკავშირებენ). დემენციების სხვა ფორმების მსგავსად, ავადმყოფებს აღენიშნებათ მეხსიერების და სხვა ინტელექტუალური ფუნქციების ქრონიკული, პროგრესული დაკარგვა, რაც ქერქის ნეირონების კვდომას უკავშირდება. AD-ის რისკ-ფაქტორებს შორის ყველაზე მნიშვნელოვანია ასაკი, სქესი და ოჯახური ანამნეზი. მას შემდეგ, რაც ინდივიდი მიაღწევს 65 წლის ასაკს, დემენციის რომელიმე ფორმის განვითარების რისკი და, კერძოდ AD-ს რისკი, შესაბამისად იზრდება ასაკთან ერთად და უფრო ტიპურია მდედრობითი სქესის წარმომადგენელთათვის (ცხრილი 8-1).

AD-ის დიაგნოზის დასმა დიდი სიზუსტით მხოლოდ სიკვდილის შემდეგ შეიძლება დამახასიათებელი ცილის აგრეგატების (β ამილოიდური ლაქები და ნეიროფიბრილარული კვანძები; იხ. თავი 12) ნეიროპათოლოგიური ცვლილებების საფუძველზე. ამ ლაქების ყველაზე დამახასიათებელი ნიშანი არის მცირე ზომის (39-42 ამინმჟავას შემცველი) პეპტიდის Aβ არსებობა, რომელიც წარმოიშობა ნორმალური ნეირონული

ცხრილი 8-9

რეციდივის რისკი (%) გაპობილი ტუჩის ან ტუჩ-სასის და ნერვული მილის დეფექტების დროს*

დაავადებული ნათესავები	გაპობილი ტუჩი ან გაპობილი ტუჩ-სასა	ანენცეფალია და Spina bifida
და-ძმების გარეშე		
არცერთი მშობელი	0,1	0,3
ერთი მშობელი	3	4,5
ორივე მშობელი	34	30
ერთი და ან ძმა		
არცერთი მშობელი	3	4
ერთი მშობელი	11	12
ორივე მშობელი	0	38
ორი და ან ძმა		
არცერთი მშობელი	8	10
ერთი მშობელი	19	20
ორივე მშობელი	45	43
ერთი და ან ძმა და ერთი მეორე რიგის ნათესავი		
არცერთი მშობელი	6	7
ერთი მშობელი	16	18
ორივე მშობელი	43	42
ერთი და ან ძმა და ერთი მესამე რიგის ნათესავი		
არცერთი მშობელი	4	5,5
ერთი მშობელი	14	16
ორივე მშობელი	44	42

* ოჯახებში ეს რეციდივის რისკი გამოთვლილი იყო დედის მიერ ორსულობისას ფოლიუმის მეავის გამოყენების დანერგვამდე (იხ. ქვემოთ). From Bonaiti-Pellié C, Smith C: Risk tables for genetic counselling in some common congenital malformations. J Med Genet 11:374-377, 1974.

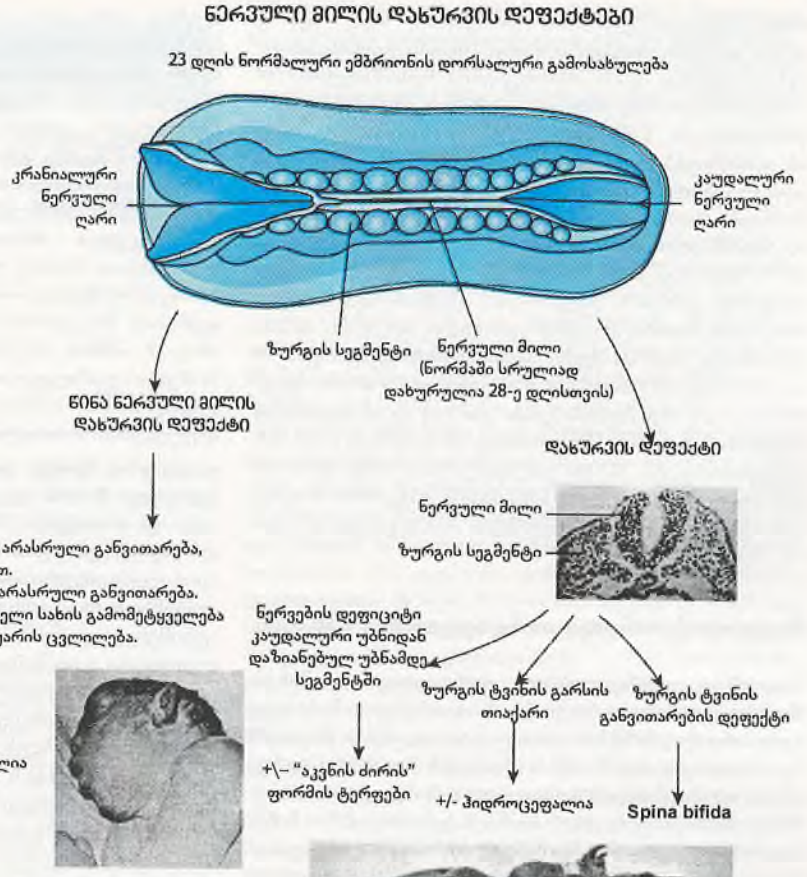
ცილის, ამილოიდური ცილის წინამორბედის, დანაწევრების შედეგად. Aβ მეორეული სტრუქტურა წარმოქმნის ლაქებს, რომლებიც სპეციფიკურად იღებება ამილოიდური ცილების მსგავსად.

დაავადების იშვიათი აუტოსომურ-დომინანტური სამი ფორმის გარდა (იხ. ცხრილი 12-9), როდესაც დაავადება 30-50 წლის ასაკიდან იწყებს განვითარებას, კიდევ არსებობს AD-ს საკმაოდ გავრცელებული ფორმა, რომელიც 60 წლის ასაკიდან ვლინდება (ვვიან განვითარებული დაავადება). ამ ფორმას არ ახასიათებს გამოხატული მენდელისეული მემკვიდრეობა, თუმცა აშკარაა ოჯახური აგრეგაცია და მაღალი რისკის მაჩვენებელი პრობანდის ნათესავებში (λ_s=4,5), რაც დამახასიათებელია კომპლექსური მემკვიდრეული დარღვევისათვის. იმ პირებს, რომლებსაც ჰყავთ AD-თი დაავადებული პირველი რიგის ნათესავები, დაახლოებით 3-4-ჯერ აქვთ მომატებული AD-ს განვითარების რისკი. ტყუპებზე ჩატარებული კვლევის შედეგები წინააღმდეგობრივია. მიუხედავად ამისა, ვარაუდობენ, რომ MZ-ის კონკორდანტობა დაახლოებით 50%-ია, ხოლო DZ-ის კონკორდანტობა – 18%.

ცხრილი 8-10

გაპობილი ტუჩის ან ტუჩ-სასის ემპირიული რისკი დაავადებული პრობანდის ნათესავებში

დაავადებული პოპულაცია	გაპობილი ტუჩის გაპობილი სასით ან მის გარეშე) სიხშირე (%)	$\lambda_{\text{ნათესავი}}$
მთლიანი პოპულაცია	0,1	---
პირველი რიგის ნათესავები	4,0	40
მეორე რიგის ნათესავები	0,7	7
მესამე რიგის ნათესავები	0,3	3



სურ. 8-8 ▪ ნერვული მილის დეფექტების – ანენცეფალიისა და Spina bifida წარმოქმნა. (From Jones KL: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

ზურგის ტვინის გარსის თიაქარი ნანილობრივ ეპითელიზირებული პარკით

E აპოლიპოპროტეინის ε4 ალელი

პირველი მნიშვნელოვანი გენეტიკური ფაქტორი, რომელიც ევიან გამოვლინებად AD-სთან იყო დაკავშირებული, იყო E აპოლიპოპროტეინის (APOE-ს) ლოკუსი. E აპოლიპოპროტეინი არის დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (LDL) ცილოვანი კომპონენტი და ის მონაწილეობს LDL-ის გასუფთავების პროცესში ღვიძლში მაღალაფინურ რეცეპტორებთან ურთიერთქმედების გზით. E აპოლიპოპროტეინი შედის აგრეთვე AD-ს ამილოიდური ლაქების შემადგენლობაში და, რამდენადაც ცნობილია, ქიმიური ბმით უკავშირდება Aβ პეპტიდს. APOE გენი ლოკალიზებულია მე-19 ქრომოსომაში და აქვს სამი ალელი – ε2, ε3 და ε4, განპირობებული ცილაში ცისტეინის ორი სხვადასხვა ნაშთის არგინინით ჩანაცვლებით (იხ. ცხრილი 12-10).

როდესაც გაანალიზეს APOE ლოკუსის გენოტიპები AD ავადმყოფებში და საკონტროლო ჯგუფში, აღმოჩნდა, რომ, სულ მცირე, ერთი ε4 ალელის შემცველი გენოტიპი 2-3-ჯერ მაინც უფრო ხშირად ვლინდებოდა ავადმყოფებში ჯანმრთელ ინდივიდებთან შედარებით (ცხრილი 8-7) როგორც შეერთებული შტატების, ისე იაპონიის მოსახლეობაში, რაც მნიშვნელოვნად ნაკლები აღმოჩნდა ესპანური და აფრიკული წარმოშობის ამერიკელთა პოპულაციებში. კიდევ უფრო გასაოცარია ის ფაქტი, რომ AD უფრო მაღალი სიხშირით გვხვდება ისეთ ინდივიდებში, რომლებშიც ორივე APOE ალელი წარმოდგენილია ε4-ით, რაც კავშირშია AD-ს განვითარების ასაკთან; ავადმყოფებს რომლებიც ორ ε4 ალელს ატარებენ, უფრო ადრეულ ასაკში უვითარდებათ დაავადება, ვიდრე ერთი ალელის მატარებლებს. ალცჰაიმერით დაავადებული და ჯანმრთელი ინდივიდების გამოკვლევის შედეგად (სურ. 8-7) აღმოჩნდა, რომ AD-ს ადრეული განვითარება ყველაზე ხშირია ε4/ ε4 ჰომოზიგოტებში, შემდეგ ε4/ε3 ჰეტეროზიგოტებში და გაცილებით ნაკლები სიხშირით გვხვდება სხვა გენოტიპის მატარებლებში.

მოგვიანებით პოპულაციაში აშკარად ჩანს, რომ ε4 ალელი არის წინასწარგანწყობის ფაქტორი, რომელიც ზრდის AD-ს განვითარების რისკს დაავადების შედარებით დაბალ ასაკში. გაზრდილი რისკის მიუხედავად, AD-ს განვითარებაში მნიშვნელოვანი უნდა იყოს სხვა გენეტიკური თუ გარემო ფაქტორების როლი, რადგან ε4/ ε4 ჰომოზიგოტების დიდი ნაწილი ღრმა მოხუცებულობის ასაკამდე ცოცხლობს ისე, რომ არ აელენს AD-ს არავითარ სიმპტომს, ხოლო ჰეტეროზიგოტების 50-75%, რომლებიც ε4 ალელის ერთ ასლს ატარებენ, არასოდეს ავადდებიან AD-თი. არსებობს აგრეთვე გარკვეული კორელაცია ε4 ალელის მატარებლობას და თავის ტრავმის შედეგად განვითარებულ ნეიროდეგენერაციულ დაავადებას შორის (როგორც ეს გვხვდება პროფესიონალ მოკრივეებში). ეს ფაქტი

იმაზე მეტყველებს, რომ არსებობს, სულ მცირე, ერთი გარემო ფაქტორი მაინც (თავის ტვინის ტრავმა), რომელიც AD-ს პათოგენეზში მონაწილეობს ε4 ალელთან ერთად. ამრიგად, APOE-ს ε4 სახესხვაობა წარმოადგენს წინასწარგანწყობის ალელის ნიმუშს: *ის განაწყობს ორგანიზმს, რომ მას განვითარდეს კომპლექსური ნიშანი, თუმცა მისი მატარებლობა არ ნიშნავს, რომ ინდივიდს აუცილებლად განვითარდება აღნიშნული პათოლოგია.* სრულიად ნათელია, რომ AD-ს პათოგენეზში ჩართულია სხვა გენებიც, ისევე როგორც გარემო ფაქტორები, მაგრამ დღესდღეობით მათი რაობა არ არის ცნობილი. არ არის მიზანშეწონილი ასიმპტომური ადამიანების ტესტირება ε4 ალელის მატარებლობაზე, რადგან ცოდნა იმისა, ჰეტეროზიგოტია თუ ჰომოზიგოტი ესა თუ ის ინდივიდი ε4 ალელის მიხედვით, სრულიადაც არ ნიშნავს, რომ მას განვითარდება AD და დღესდღეობით არც ის არის ცნობილი, თუ რომელი დამატებითი ფაქტორის მოქმედება გამოიწვევს ან შეაფერხებს AD-ს განვითარებას (იხ. თავი 17).

მულტიფაქტორული თანდაყოლილი მანკები

ზოგიერთი გავრცელებული თანდაყოლილი მანკი, რომელიც გვხვდება როგორც იზოლირებული შემთხვევა და არა როგორც სინდრომის გამოვლინება, ზოგჯერ მეორდება ოჯახებში. ამ დარღვევის ოჯახური აგრეგაცია და რეციდივის მომატებული რისკი ძირითადად ახასიათებს კომპლექსურ ნიშნებს (ცხრილი 8-8 – 8-10). ზოგიერთი ძალიან უმნიშვნელოვანი თანდაყოლილი მანკი, რომელიც კომპლექსური მემკვიდრეობით ხასიათდება, არის **ნერვული მილის დეფექტები, გაპობილი ტუჩი** და **გაპობილი სასა** (ერთად ან ცალ-ცალკე) **და გულის თანდაყოლილი მანკები**.

ნერვული მილის დეფექტები

ანენცეფალია და **spina bifida** ნერვული მილის დეფექტებია (NTD), რომლებიც ხშირად გვხვდება ოჯახური ფორმით და, როგორც ჩანს, მათ საერთო პათოგენეზი აქვთ (ცხრილი 8-8; იხ. აგრეთვე ცხრილი 8-9). ანენცეფალიის დროს განვითარებულია წინა ტვინი, ტვინის გარსები, ქალას თაღი და კანი; ხშირია მკვდრადშობადობა, ხოლო ცოცხლადშობილები რამდენიმე საათში იღუპებიან. ახალშობილთა თითქმის 2/3 მდედრობითი სქესისაა. Spina bifida-ს შემთხვევაში ხერხემლის წელის განყოფილებაში მალას რკალები არ არის შეზრდილი. ეს დეფექტი სხვადასხვა ხარისხითაა გამოხატული. დაფარული ფორმის შემთხვევაში დეფექტი შეეხება მხოლოდ ძვლებს, ხოლო გამოხატული ფორმის შემთხვევაში ძვლის დეფექტთან ერთად აღინიშნება მენინგიალური ყარსების თიაქარი, ზოგჯერ არის მენინგომიელოცელი (ნერვული ელემენტებისა და ტვინის ყარსების თიაქარი; იხ. სურ. 8-8).

მთლიანობაში NTD არის მკვდრადშობადობის, ადრეულ ასაკში სიკვდილიანობის ან ცოცხლადგადარჩენილთა და ინვალიდობის ან ფიზიკური ნაკლოვანებების მთავარი მიზეზი. ახალშობილებში მათი სიხშირე ვარიაბელურია და მერყეობს 1%-დან (ირლანდიაში) 0,2% (და ნაკლებ) ფარგლებში (აშშ-ში). ნერვული მილის დეფექტების სიხშირე მნიშვნელოვნად ვარიაბელურია ეთნიკური და გეოგრაფიული თვალსაზრისით. სიხშირის ვარირება დამოკიდებულია ასევე სოციალურ ფაქტორებზე, დაბადების დროზე (სეზონზე) და რხევებზე (რაც მნიშვნელოვნად შემცირდა უკანასკნელ წლებში; განსჯა იხ. ქვემოთ).

NTD-ს მცირე ნაწილი გამოწვეულია სპეციფიკური მიზეზებით, მაგალითად ამნიონური ჭიმებით (ყიბროზული კავშირებით ამნიონსა და ნაყოფს შორის, რაც გამოწვეულია ამნიონის მთლიანობის ნაადრევი დარღვევით, რამაც, ემბრიოლოგიური განვითარების პროცესში, შესაძლოა დააზიანოს ვარკვეული სტრუქტურები), ზოგიერთი მონოგენური დეფექტით, რასაც ახლავს ნიშნის პლეიოტროპული ექსპრესია, ქრომოსომული დარღვევებით და ტერატოგენებით. მიუხედავად ამისა, NTD-ს უმრავლესობა იზოლირებული დეფექტებია, რომელთა წარმომაელობა უცნობია.

ფოლიუმის მჟავას დეფიციტი დედის ორგანიზმში და ნერვული მილის დეფექტები. დიდი ხნის განმავლობაში ფიქრობდნენ, რომ NTD იყო მულტიფაქტორული მემკვიდრეობის ნიმუში, გამოწვეული მრავალობითი გენეტიკური და გარემო ფაქტორებით. შემდეგ აღმოჩნდა, რომ არსებობდა NTD-ს გამომწვევი ერთი უმნიშვნელოვანესი ფაქტორი, რომელიც ვიტამინის დეფიციტს უკავშირდებოდა. გამოვლინდა კორელაცია NTD-ს განვითარების რისკსა და დედის შრატში ფოლიუმის მჟავას შემცველობას შორის ორსულობის პერიოდში, რომლის ქვედა ზღრუბელი 200 მკგ/ლ-ია. ამის ქვემოთ NTD-ს რისკი მნიშვნელოვნად მატულობს. სისხლში ფოლატის (ფოლიუმის მჟავას მარილის) დონის შემცირება და ჰომოცისტეინის დონის ამაღლება ნანახია ასევე NTD-ს მქონე ბავშვთა დედებში, რაც იმის მაუწყებელია, რომ ციკლში ტეტრაჰიდროფოლატის ხელმეორედ ჩართვისას მეთილირების გზით ჰომოცისტეინის მეთიონინად გარდაქმნის პროცესში ადგილი აქვს ბიოქიმიურ დარღვევას (იხ. სურ. 12-7). ფოლიუმის მჟავას დონეზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს დიეტური კვება, მაგრამ ორსულობისას შესაძლოა მისი დონე მაინც დაქვეითდეს იმ შემთხვევაშიც კი, როდესაც დაცულია მისი მიღების დღიური ნორმა – 230 მკგ. ფოლიუმის მჟავას დეფიციტის ეფექტი უფრო ძლიერდება ფერმენტ 5,10 - მეთილენტეტრაჰიდროფოლატ-რედუქტაზას (MTHFR) გენეტიკური სახესხვაობის მოქმედებით. ამ დროს ადგილი აქვს მისენს მუტაციას, რაც ფერმენტს სტაბილურობას უკარგავს. ფერმენტის არასტაბილურობის გამო ტეტრაჰიდროფოლატის ხელახალი ჩართვა ციკლში ფერხდება, რაც გავლენას ახდენს მეთილირების გზით ჰომოცისტეინის მეთიონინად გარდაქმნაზე. მუტანტური ალელი იმდენად გავრცელებულია მრავალ პოპულაციაში, რომ მოსახლეობის 5-15% ჰომოზიგოტურია აღნიშნული მუტაციის მიხედვით. NTD-ს მქონე ახალშობილების და მათი დედების გამოკვლევის შედეგად აღმოჩნდა, რომ ასეთი დედები საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით 2-ჯერ უფრო ხშირად არიან ჰომოზიგოტური მუტანტური ალელის მიხედვით, რომელიც კოდირებს არასტაბილურ ფერმენტს. NTD-ს მქონე ახალშობილთა დედები, რომლებსაც აქვთ ფოლიუმის მჟავას დაბალი შემცველობა, შეიძლება ყოველთვის არ იყვნენ ჰომოზიგოტური MTHFR მუტანტური ალელის მიხედვით და ფოლიუმის მჟავას დაბალი დონე შესაძლოა გამოწვეულ იყოს სხვა ჩვენთვის უცნობი გენეტიკური ფაქტორებითან უბრალოდ ხელოვნად კვების არასწორ

ცხრილი 8-11

გაპობილი ტუჩის ან ტუჩ-სასის პროგრესირებადი ფორმის განვითარების რისკი ამ დარღვევის მატარებელი პრობანდის სიბსებში

პრობანდის ფენოტიპი	გაპობილი ტუჩით ან ტუჩ-სასით დაავადებული სიბსების სიხშირე (%)
უნილატერალური გაპობილი ტუჩი გაპობილი სასის გარეშე	4,0
უნილატერალური გაპობილი ტუჩი გაპობილი სასით	4,9
ბილატერალური გაპობილი ტუჩი გაპობილი სასის გარეშე	6,7
ბილატერალური გაპობილი ტუჩი გაპობილი სასით	8,0

რაციონით. რა წვლილი მიუძღვის ფერმენტის დეფექტს NTD-ს გამოწვევაში და არის თუ არა ეს დარღვევა ჰომოცისტეინის დონის აწევის პირდაპირი შედეგი თუ მეთიონინის დაქვეითების ან სხვა მეტაბოლური დარღვევების შედეგი ჯერ-ჯერობით გაურკვეველია.

ნერვული მილის დეფექტების პრევენცია. NTD-სა და ფოლიუმის მჟავას დეფიციტს შორის კავშირის გამოვლენას საზოგადო ჯანდაცვის ორგანიზაციების მხრიდან მოჰყვა ინიციატივა მომავალი დედებისათვის სათანადო ინფორმაციის მიწოდების თაობაზე, რათა მათ ბავშვის ჩასახვამდე ერთი თვით ადრე დაიწყონ თავიანთ კვების რაციონში ფოლიუმის მჟავას დამატება და მიიღონ ის ორსულობის პირველი ორი თვის განმავლობაში (მთელი იმ პერიოდის განმავლობაში, სანამ მიმდინარეობს ნერვული მილის ფორმირება). დაკვირვებამ აჩვენა, რომ იმ ქალთა ნაყოფებში, რომლებიც დამატებით იღებენ დღეში 400-800 მკგ ფოლიუმის მჟავას, NTD-ს განვითარების რისკი 75%-ით მცირდება. ამჟამად საზოგადო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მიერ განიხილება საკითხი საკვებ პროდუქტებში ფოლიუმის მჟავას დამატების შესახებ, რათა თავიდან აცილებული ქალებში ორსულობის პერიოდში მისი დეფიციტის განვითარების საშიშროება.

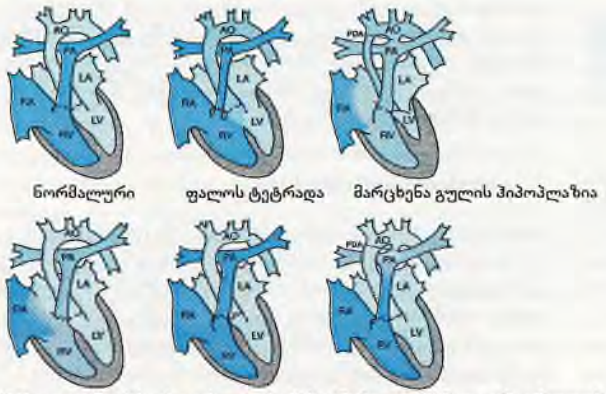
NTD-ს მქონე ბავშვების მშობლები ატარებენ მომდევნო ორსულობებში დაავადების რეციდივის რისკს (იხ. ცხრილი 8-9). რისკის ეს მახასიათებლები ამჟამად უფრო შესაძლო მაჩვენებლებს ასახავს, ვიდრე რეალურად არსებულს. შესაძლებელია მათი ძირეულად შეცვლა კვების რაციონში ფოლიუმის მჟავას დამატების გზით.

NTD მიეკუთვნება ისეთ დაავადებებს, რომლის დიაგნოსტირება შესაძლებელია პრენატალურად. ფენოტიპალია და გახსნილი spina bifida-ს შემთხვევათა უმრავლესობა შეიძლება იდენტიფიცირდეს პრენატალურად ამნიოგურ სითხეში **ალფა-ფეტოპროტეინის** (AFP) და სხვა ფეტალური ნივთიერებების ჭარბი შემცველობის საფუძველზე, აგრეთვე ულტრასონოგრაფიული სკანირების მეთოდით (უფრო დეტალური განხილვა იხ. თავი 15). მიუხედავად ამისა, NTD-ის მქონე ავადმყოფთა საერთო რაოდენობის 5%-ზე ნაკლები უჩნდებათ ქალებს, რომლებსაც უკვე ჰყავთ დაავადებული შვილები. ამის გამო ყველა ორსული ქალის სკრინინგი NTD-ზე დედისეულ შრატში AFP-ს და სხვა ფეტალური ნივთიერებების განსაზღვრის გზით სულ უფრო ფართოდ ვრცელდება მოსახლეობაში. აქედან გამომდინარე, გამოვთქვამთ იმედს, რომ პრევენციული თერაპია ფოლიუმის მჟავით AFP-ზე დედის სკრინინგთან ერთად დიდ სარგებლობას მოუტანს საზოგადო ჯანდაცვას, რაც მნიშვნელოვნად შეამცირებს NTD-ს შემთხვევათა რიცხვს.

გაპობილი ტუჩი და სასა

გაპობილი ტუჩი და სასა (ერთად ან ცალ-ცალკე) – CL(P), თანდაყოლილი სიმახინჯის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ფორმაა, რომლის საერთო პოპულაციური სიხშირეა 1,4/ათას ახალშობილზე. სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფში აღინიშნება ამ ანომალიის სიხშირის მნიშვნელოვანი ცვალებადობა: იაპონიაში 1000-დან 1,7 შემთხვევა; 1,0/1000 ამერიკის თეთრკანიან მოსახლეობაში და 0,4/1000 აფრიკული წარმოშობის ამერიკელებში. ანომალიის შედარებით მაღალი სიხშირე ვლინდება აბიური წარმოშობის ჩრდილო-ამერიკელებში, შეერთებული შტატების სამხრეთ დასავლეთ ნაწილში და კანადის დასაელეთ სანაპიროზე მცხოვრებ მოსახლეობაში. MZ ტყუპებში კონკორდანტობის ხარისხი დაახლოებით 30%-ია, სოლო DZ ტყუპებში – 2% (ეს მაჩვენებელი ემთხვევა არა ტყუპი სიბსების რისკის მაჩვენებელს) (იხ. ცხრილი 8-4). CL(P)-ს წარმოშობა, რომელიც, ჩვეულებრივ, ეტიოლოგიურად განსხვავდება გაპობილი სასის იზოლირებული შემთხვევისგან, ჩასახვიდან 35-ე დღეს ხდება და CL(P) ინდიეიდთა უმეტესობა (60%-დან 80%-მდე) მამრობითი სქესისაა.

CL(P) ჰეტეროგენურია და აერთიანებს ისეთ ფორმებს, რომლებშიც გაპობილი სასა სხვა ანომალიების მომცველი სინდრომის მხოლოდ ერთ-ერთი გამოვლინებაა (**სინდრომული CL(P)**) და ფორმებს, რომლებსაც კავშირი არა აქვს დაბადების სხვა დეფექტებთან (**არასინდრომული CL(P)**). სინდრომული CL(P) შეიძლება მემკვიდრეობით გადაეცეს როგორც მენდელისეული მონოგენური დარღვევა; ზოგჯერ ის შეიძლება გამოწვეული იყოს ქრომოსომული დარღვევით (განსაკუთრებით მე-13 ქრომოსომის ტრისომიით და 4p-) (იხ. თავი 6) ან ტერატოგენური ფაქტორის ზემოქმედებით (წითურათი გამოწვეული ემბრიოპათია, ტალიდომიდი ან ანტიკონვულსანტები) (იხ. თავი 14). არასინდრომული CL(P) შეიძლება აგრეთვე მემკვიდრეობით გადაეცეს როგორც მონოგენური დარღვევა, მაგრამ უფრო ხშირად ის სპორადული შემთხვევაა ოჯახში გარკვეული ხარისხით გამოხატული ოჯახური აგრეგაციის ნიშნებით, მაგრამ არ ავლენს მენდელისეული მემკვიდრულობის ხასიათს (იხ. ცხრილი 8-9). მულტიფაქტორული მემკვიდრეობისათვის ნიშანდობლივია, რომ დარღვევის განმეორების რისკი იზრდება ოჯახში დარღვევის მატარებელი ნათესავების რაოდენობის ზრდასთან ერთად (იხ. ცხრილი 8-9 და 8-10). კიდევ ერთი მახასიათებელი ნიშანი მულტიფაქტორული მემკვიდრეობისა ის არის, რომ CL(P)-ის რისკი ძლიერ გამოხატული დეფექტის მატარებელი პრობანდის ნათესავებში უფრო მაღალი იქნება იმ ინდიეიდებთან შედარებით, ვინც სუსტად გამოხატული დარღვევის მქონე პრობანდს ენათესავება. მართლაც, ოჯახებში სადაც CL(P)-ის მხოლოდ ერთი შემთხვევაა, დაავადების განმეორების რისკი იზრდება პრობანდში გამოხატული დარღვევის სიმძიმის პარალელურად უნილატერალურიდან ბილატერალურამდე და გაპობილი ტუჩის იზოლირებული შემთხვევიდან CL(P)-მდე



სურ. 8-9 ▪ სისხლის მიმოქცევის დარღვევის სქემატური სურათი გულის თანდაყოლილი მანკების დროს. RA – მარჯვენა წინაგული; RV – მარჯვენა პარკუჭი; LA – მარცხენა წინაგული; LV – მარცხენა პარკუჭი; PA – ფილტვის არტერია; AO – აორტა. სისხლი მიმოქცევის მარცხენა მხარეს შეფერილია ღია ცისფრად, მარჯვენა მხარეს – მუქ ლურჯად. დაჟანგული და დაუჟანგავი სისხლის პათოლოგიური შერევა გამოსახულია საშუალო სიმუქის ლურჯი ფერით.

(ცხრილი 8-11). ყველა ამ შემთხვევას ის ახსნა მოეძებნება, რომ რაც უფრო მძიმეა დაავადება და რაც მეტია დაავადების შემთხვევები პრობანდის ნათესავებს შორის, მით მეტია იმ ალელთა "გენეტიკური ტვირთი", რომლებიც ოჯახში დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობას განსაზღვრავენ.

მიღწეულია გარკვეული პროგრესი იმ გენების იდენტიფიკაციაში, რომლებიც მულტიფაქტორულ არასინდრომულ CL(P)-ს განსაზღვრავენ და ეს წარმატება მოიტანა სინდრომული CL(P)-ის იშვიათი მონოგენური ფორმების შესწავლამ. ის მოიცავს X-თან შეჭიდულ გაპობილი ტუჩის ანომალიას, რასაც თან ახლავს ანკილოგლოსია (ენის მოკლე ლაგამის არსებობა) და გაპობილი ტუჩის აუტოსომურ-დომინანტურ ორ ფორმას, ერთი დაკავშირებულია კბილების განუვითარებლობასთან, მეორე კი ასოცირებს უნაყოფობასთან და ანომმიასთან (ყნოსვის უუნარობასთან). სინდრომული დარღვევის ზემოჩამოთვლილი სამი მენდელისეული ფორმა გამოწვეულია მუტაციებით ორი ტრასკრიფციული ფაქტორის გენში – TBX1-სა და MSX1-ში, აგრეთვე FGFR1 გენში, რომელიც უჯრედის სასიგნალო მოლეკულას კოდირებს; მაგრამ ყველაზე გასაოცარი მაინც ის აღმოჩნდა, რომ სამივე გენში გამოვლენილია იშვიათი მუტაციების დიდი მრავალფეროვნება სხვადასხვა ეთნიკური წარმომავლობის ავადმყოფებში CL(P)-ის *არასინდრომული* ფორმით. CL(P)-იან ავადმყოფებში მუტაციის სიხშირე დაახლოებით 5%-ია TBX1-სათვის, 2%-ია MSX1-თვის და 1% - FGFR1-თვის. ყველა ამ შემთხვევაში ოჯახებში დამატებით სხვა წევრების გამოკვლევამ შეიძლება კიდევ გამოავლინოს დაავადებული ინდივიდები სინდრომის უფრო ძლიერგამოხატული ნიშნებით, რომლებიც

ცხრილი 8-12

სისხლის მიმოქცევის სისტემის სხვადასხვა დარღვევის სიხშირე პოპულაციაში და განმეორების რისკი

დეფექტი	შემთხვევები პოპულაციაში (%)	სიხშირე სიბსებში (%)	λ სიბსები
პარკუჭის ძგიდის დეფექტი	0,17	4.3	25
არტერიის ღია სადინარი	0,083	3.2	38
წინაგულების ძგიდის დეფექტი	0,066	3.2	48
აორტის სტენოზი	0,044	2.6	59

შესაბამისი გენის მუტაციას უკავშირდება. ცნობილია კიდევ ერთი გენი, ტრანსკრიფციის ფაქტორი IRF6, რომლის მუტაცია იწვევს CL(P)-ის სინდრომულ ფორმას – **ვან დერ ვუდის სინდრომს,** რომელიც ასევე წართულია გაპობილი ტუჩის არასინდრომულ ფორმაში. ვან დერ ვუდის სინდრომის დროს ქვედა ტუჩზე აღინიშნება ღრმული შემთხვევათა 85%-ში, ხოლო 15%-ში გვხვდება მხოლოდ გაპობილი ტუჩი ან მხოლოდ გაპობილი სასა. უფრო მოსალოდნელია, რომ ეს გენები მხოლოდ ნაწილია ამ თანდაყოლილი დეფექტის გამომწვევი გენეტიკური ფაქტორებისა და უნდა არსებობდეს მარკირებული ლოკუსი და ალელური ჰეტეროგენურობა. არ არის ცნობილი CL(P)-ის ავადმყოფთა სავარაუდო რიცხვი, რომლებიც ატარებენ დეფექტს, რომლებიც გამოწვეულია ერთეულ დამატებით ლოკუსებში ლოკალიზებული იშვიათი ალელებით ან მრავალ ლოკუსში გავრცელებული ალელთაშორისი მულტიფაქტორული ურთიერთქმედებით. საბოლოოდ, შეიძლება ითქვას, რომ დედის მწეველობა CL(P)-ის დადგენილი რისკ-ფაქტორია. ამ ფაქტორთან დაკავშირებულ რისკის ხარისხს შეიძლება ჰქონდეს გენეტიკური საფუძველი, რაც განპირობებულია დედის ან ნაყოფის გენეტიკური ცვალებადობით, რაც ცვლის თამბაქოს კვამლის საზიანო ნივთიერებების მეტაბოლიზმის პროცესს.

CL(P)-სთან დაკავშირებულმა გენთა სექვენირებამ შეიძლება მიაწოდოს სასარგებლო ინფორმაცია ოჯახებს, რომლებიც საჭიროებენ გენეტიკურ კონსულტაციას, განსაკუთრებით ისეთ შემთხვევაში, თუ არსებობს ოჯახური ანამნეზი ანომალიებისა, რომლებიც მოიცავს ენის და კბილების ცვლილებებს, ყნოსვის უნარის დაკარგვას ან უნაყოფობას. მიუხედავად ამისა, მუტაციების დეტექცია შეზღუდულია იმის გამო, რომ ჩვენ არ ვიცით პენეტრანტობა და სპექტრი იმ მუტანტური ალელებისა, რომლებიც ამ ოთხ ლოკუსში შეიძლება იყოს. აღნიშნული დაავადების დროს მუტაციის და მუტაციაში გარკვეული ლოკუსის მონაწილეობასთან დაკავშირებული სპეციფიკური ინფორმაციის არარსებობის პირობებში გენეტიკური კონსულტაციის გასაწევად ერთადერთი სახელმძღვანელო იქნება ემპირიული რისკის მაჩვენებლები (იხ. ცხრილი 8-9 – 8-11).

გულის თანდაყოლილი მანკები

გულის თანდაყოლილი მანკები (CHD) საკმაოდ გავრცელებული დარღვევაა – ყოველი 1000 მშობიარი-

ცხრილი 8-13

განმეორების რისკი და ფარდობითი რისკის კოეფიციენტი შიზოფრენიით დაავადებულთა ოჯახებში

ნათესაური კავშირი შიზოფრენიით დაავადებულ ინდივიდთან	რეციდივის რისკი (%)	λ_s
ინდივიდი, რომლის ორივე მშობელი დაავადებულია შიზოფრენიით	46	23
შვილი	9-16	11,5
სიბლინგები	8-14	11
ძმისშვილი-დისშვილი (ბიძაო ან ბიჭი)	1-4	2.5
ბიძა ან დეიდა	2	2
ბიძაშვილი	2-6	4
შვილიშვილი	2-8	5

From www.nchpeg.org/cdrom/empiric.html.

ცხრილი 8-14

განმეორების რისკი და ფარდობითი რისკის კოეფიციენტი ბიპოლარული დაავადების მქონე ოჯახებში

ნათესაური კავშირი ბიპოლარული დაავადების მატარებელ ინდივიდთან	განმეორების რისკი (%)	λ_s
ბიპოლარული დაავადების მქონე ორი მშობლის შვილი	50-70	75
შვილი	27	34
სიბლინგი	20-30	31
მეორე რიგის ნათესავი	5	6

* ბიპოლარული, უნიპოლარული ან შიზოაფექტური დაავადების რეციდივი. From www.nchpeg.org/cdrom/empiric.html.

დან 4-8 შემთხვევა. ეს არის პეტეროგენური ჯგუფი, რომელიც ზოგჯერ მონოგენურია ან გამოწვეულია ქრომოსომული მექანიზმით, სხვა შემთხვევებში კი ტერატოგენის მოქმედებით, მაგალითად, წითურათი ან დედის დიაბეტით. მიზეზი, ჩვეულებრივ, უცნობია და უმეტეს შემთხვევაში მიიჩნევენ, რომ ის მულტიფაქტორული წარმოშობისაა.

არსებობს CHD-ს მრავალი ტიპი განსხვავებული პოპულაციური სიხშირითა და ემპირიული რისკით. ცნობილია, რომ როდესაც ოჯახში არის გულის მანკის განმეორებითი შემთხვევა, არ არის აუცილებელი, რომ დაავადებულ ბავშვებს ზუსტად ერთნაირი ანატომიური დეფექტი ჰქონდეთ. მათ შორის მსგავსება დარღვევის მექანიზმების ანალოგიურობაში გამოიხატება. თუ კლასიფიკაციის სქემას საფუძვლად დავუდებთ განვითარების მექანიზმს, გამოიყოფა CHD-ს ზუთი ძირითადი ჯგუფი: სისხლის მიმოქცევის დარღვევა, უჯრედების მიგრაციის დარღვევა ან კვდომა, არაუჯრედული მატრიქსის ანომალიები და ზრდის დეფექტები. ოჯახური ფორმები ძირითადად დამახასიათებელია სისხლის მიმოქცევის დარღვევისთვის და შეადგენს SHD-ს ყველა შემთხვევის თითქმის 50%-ს. ეს დეფექტები მოიცავს გულის მარცხენა ნახევრის ჰიპოპლასტიკურ სინდრომს, აორტის სტენოზს, წინაგულებს შორის ძგიდის დეფექტს და სხვ. (სურ. 8-9). სისხლის მიმოქცევის დარღვევის (განსაკუთრებით, ფალოს ტეტრალოგიის) მქონე ავადმყოფების თითქმის 25%-ს, შესაძლოა ჰქონდეს ქრომოსომული დელეცია 22q11 რეგიონში, რაც გვხვდება **ველოკარდიოფაციალური სინდრომის** შემთხვევაში (იხ. მე-6 თავი).

მემკვიდრულობს თუ არა CHD-ს იზოლირებული შემთხვევები, როგორც მულტიფაქტორული ნიშნები? მიმოქცევის დარღვევებისათვის ფარდობითი რისკის მაჩვენებელი სიბლინგების შემთხვევაში, λ_s, ადასტურებს CHD-ს ამ კლასის ოჯახურ აგრეგაციას (ცხრილი 8-12). ადრეადე დაგროვილი ცოდნის ფარგლებში შეიძლება ითქვას, რომ ჩვენ მიერ მოწოდებული რიცხობრივი მაჩვენებლები შეიძლება გამოყენებული იქნას პირველი რიგის ნათესავებში დაავადების განმეორების რისკის განსაზღვრისათვის. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ რისკი მკვეთრად მცირდება (და თითქმის უტოლდება საერთო პოპულაციურ მაჩვენებელს) მეორე და მესამე რიგის ნათესავებში. ამის მსგავსად, იმ ავადმყოფთა ნათესავებში, რომლებსაც აქვთ CHD-ს სხვა და არა მიმოქცევასთან დაკავშირებული დეფექტები), რეკომენდებულია გადამოწმდეს მათი რისკის მაჩვენებლები, რათა განისაზღვროს – ატარებენ თუ არა ისინი საერთო პოპულაციურ მაჩვენებელზე მაღალ რისკ-ფაქტორს. მეტი დამაჯერებლობისათვის, ამგვარად უკვე შესაძლებელია CHD-ის მრავალი ფორმის შეფასება პრენატალურად ულტრასონოგრაფიის გამოყენებით (იხ. თავი 15).

ფსიქიკური დაავადებები

ფსიქიკური დაავადებები ადამიანთა ყველაზე გავრცელებულ პათოლოგიებს მიეკუთვნება, რომლებიც მსოფლიო მაშტაბით მოსახლეობის 4%-ს მოიცავს. მარტო აშშ-ში სამედიცინო და სოციალურ სამსახურებზე ყოველწლიურად 150 მილიარდზე მეტი დოლარი იხარჯება. ფსიქიკურ დაავადებებს შორის ყველაზე გავრცელებულია **შიზოფრენია** და **ბიპოლარული დაავადება** (მანიაკურ-დეპრესიული დაავადება). შიზოფრენია მოიცავს მსოფლიოს მოსახლეობის 1%-ს. ის არის ფსიქიკის დარღვევა, რომელიც გამოვლენას იწყებს გვიანი მოწიფულობის ასაკიდან და მეღავნდება აკეიაგებული იდეების, ემოციური დარღვევის, სოციალური ქცევისა და გუნება-განწყობის მოშლის, აგრეთვე ჰალუცინაციების სახით. შიზოფრენიის განვითარებაში გენეტიკური ფაქტორის როლი დასტურდება ტყუპების და ოჯახური აგრეგაციის გამოკვლევათა შედეგებით. MZ კონკორდანტობა შიზოფრენიის შემთხვევაში 40-60%-ს უტოლდება, DZ-ის კონკორდანტობა კი 10-16%-ია. შიზოფრენიით დაავადებულთა პირველ და მეორე რიგის ნათესავებში მომატებულია ავადმყოფობის განმეორებითი შემთხვევის რისკი (ცხრილი 8-13).

მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს მნიშვნელოვანი მტკიცებულება შიზოფრენიაში გენეტიკური ელემენტის მნიშვნელოვანი როლის შესახებ ცოტა რამ შეიძლება ითქვას დარწმუნებით იმ გენებსა და ალელებზე, რომლებიც უშუალოდ განსაზღვრავენ დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობას. შესაბამისად, კონსულტირება ემყარება ემპირიული რისკის რიცხობრივ მაჩვენებლებს (იხ. ცხრილი 8-13). გამონაკლისია 22q11 დელეცია, რომლის მომატებული სიხშირე შეინიშნება შიზოფრენიით დაავადებულებში, კერძოდ, ეს დარღვევა დაკავშირებულია **ველოკარდიოფასციალურ სინდრომთან** (მას სხვაგვარად დიჯორჯის სინდრომსაც უწოდებენ) (იხ. თავი 6). დადგენილია, რომ 22q11 დელეციები იწვევს შიზოფრენიის განვითარებას ავადმყოფთა 25%-ში, იმ შემთხვევაშიც კი, როდესაც არ ელინდება სინდრომისათვის ტიპური სხვა ფიზიკური ნიშნები. არ არის ცნობილი მექანიზმი, რომლის საშუალებით 22q11 რეგიონში ლოკალიზებული 3 მბ სიგრძის დნმ ინდუცი-

რებს ფსიქიკის დარღვევას ველოკარდიოფასციალური სინდრომის მქონე ავადმყოფებში.

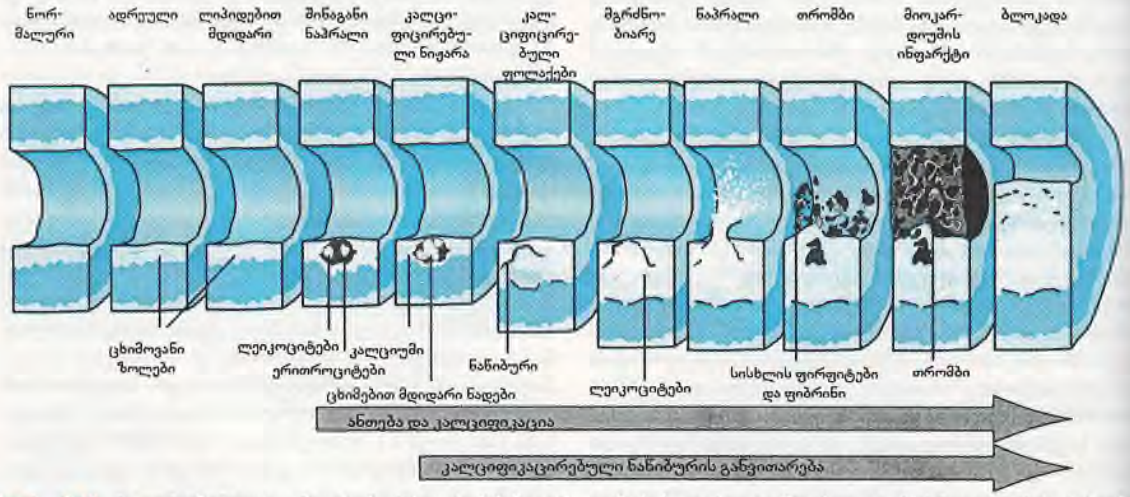
ბიპოლარული დაავადება ძირითადად გუნება-განწყობის მოშლას უკავშირდება, რომლის დროს ამაღლებულ გუნება-განწყობას, რისკიან ქცევას და განდიდების მანიას ენაცვლება დეპრესია, ინტერესის დაქვეითება ნორმალური ქმედებების მიმართ, საკუთარი უღირსების შეგრძნება და ფიქრი თვითმკვლელობაზე. დიპოლარული დაავადება გვხვდება მოსახლეობის 0,8%-ში, რაც თითქმის შიზოფრენიის მაჩვენებლის ტოლია და მისი გამოვლენის ასაკიც ამ უკანასკნელის მსგავსია. ავადმყოფობის მდგომარეობის სიმძიმეზე მეტყველებს ის ფაქტიც, რომ მაღალია მკვლელობის მაჩვენებელი (10-15%) ამ ფორმით დაავადებულ პირებს შორის.

ტყუპებისა და ოჯახური აგრეგაციის შესწავლამ დაადასტურა გენეტიკური ფაქტორის მნიშვნელოვანი წვლილი დიპოლარულ დაავადებებში. MZ ტყუპების კორკონდანტობა 62%-ია; DZ ტყუპების კორკონდანტობა – 8%. ასევე გაზრდილია ავადმყოფობის რისკი დაავადებულ ინდივიდთა ნათესავებში (ცხრილი 8-14). ოჯახებში დიპოლარული დაავადების ერთი მნიშვნელოვანი ასპექტი იმაში მდგომარეობს, რომ დაავადებას ახასიათებს ვარიაბელური ექსპრესიულობა; ერთი და იმავე ოჯახის ზოგიერთი წევრი ავლენს ბიპოლარული დაავადების კლასიკურ ნიშნებს, სხვები კი მხოლოდ დეპრესიას (უნიპოლარული დარღვევა). ზოგიერთს დასმული აქვს ფსიქიატრიული სინდრომის დიაგნოზი, რომელიც მოიცავს როგორც აზრების, ისე გუნება-განწყობის დარღვევას (**შიზოაფექტური დარღვევა**). ამ შემთხვევაშიც, შიზოფრენიის მსგავსად, ძირითადად შეუსწავლელია ის გენები და ალელები, რომლებიც ბიპოლარული დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობას განსაზღვრავს. შესაბამისად, კონსულტაცია აქაც ემპირიული რისკის მაჩვენებლებს ეყრდნობა (იხ. ცხრილი 8-14).

კორონარული არტერიული დაავადება

კორონარული დაავადება (CAD) ამერიკის შეერთებულ შტატებში ყოველწლიურად იწვევს 450 000-მდე ინდივიდის სიკვდილს. განვითარებულ ქვეყნებში ის არის ავადობისა და სიკვდილიანობის უმთავრესი მიზეზი. ათეროსკლეროზით განპირობებული კორონარული არტერიული დაავადება ყოველწლიურად მიოკარდიული ინფარქტის (MI) 15000000-მდე და მწვავე MI-ით განპირობებული 200000-ზე მეტი სიკვდილის შემთხვევის ძირითადი გამომწვევია. CAD-ზე და ამ დაავადებით გამოწვეული შრომის პროდუქტიულობის დაკარგვაზე შეერთებული შტატების ჯანმრთელობის დაცვის ბიუჯეტიდან ყოველწლიურად იხარჯება 100 მილიარდ დოლარზე მეტი. გაურკვეველი მიზეზების გამო, მამაკაცები იმყოფებიან CAD-ით დაავადების უფრო მაღალი რისკის ქვეშ როგორც ზოგადად პოპულაციაში, ისე დაავადების შემთხვევებით "დატვირთულ" ოჯახებში.

ოჯახური ფორმებისა და ტყუპების გამოკვლევებმა არაერთხელ დაადასტურა მემკვიდრული ფაქტორის როლი CAD-ის გამოწვევაში, განსაკუთრებით, თუ ის ახალაზრდა ინდივიდებში ვითარდება. დაავადების რეციდივის რისკი საერთო პოპულაციურ მაჩვენებელთან შედარებით მდედრობითი სქესის პრობანდის მამრობითი სქესის პირველი რიგის ნათესავებს შორის უფრო მაღალია (7-ჯერ), ვიდრე მამაკაცი პრობანდის მდედრობითი სქესის ნათესავებში (2,5-ჯერ). თუ პრობანდი ახალგაზრდაა (<55 წელი), CAD-ის რისკი უკვე 11,4-ჯერ აღემატება საერთო პოპულაციურ რისკს. ტყუპების გამოკვლევაც მსგავს ტენდენციებს აელენს. შეედეთში ჩატარებულმა ფართომასშტაბურმა ტყუპთა გამოკვლევამ (21004 შემთხვევა), რომელიც სწავლობდა დიაბეტის, მწეველობის და ჰიპერტენზიის რისკ-ფაქტორებს, გამოავლინა, რომ თუ ერთ მამრობითი სქესის ტყუპისცალს ჰქონდა მიოკარდიუმის ინფარქტი 65 წლამდე ასაკში, ტყუპისცალისათვის MI-ის რისკი 6-8-ჯერ იყო გაზრდილი MZ ტყუპების და 3-ჯერ DZ ტყუპების შემთხვევაში. აღინიშნებოდა MI–ის მიმართ რისკის გაზრდა მდედრობითი სქესის ინდივიდებში; თუ ტყუპისცალი გადაიტანს ინფარქტს 65 წლის ასაკამდე ეს მაჩვენებლები 15-ჯერ იქნება მომატებული MZ-ის



სურ. 8-10 • კორონარული არტერიის ჭრილის სქემატური გამოსახულება, რომელზეც ეტაპობრივად არის ნაჩვენები კორონარული არტერიების დაავადების განვითარება. გენეტიკური და გარემო ფაქტორები, რომლებიც მოქმედებენ ცალკეულ ან ყველა ეტაპზე, გარკვეულ როლს თამაშობენ ამ კომპლექსური და გავრცელებული დაავადების განვითარებაში. (Modified from an original figure by Larry Almonte, with permission.)

და 2,6-ჯერ – DZ ტყუპებში. რაც უფრო მაღალ ასაკში გადაიტანს ტყუპისცალი MI-ს, მით ნაკლებ რისკ-ფაქტორს ატარებს მისი ტყუპისცალი. რისკის გაზრდის ასეთი სურათი იმაზე მიგვანიშნებს, რომ თუ საკვლევი პირი ქალია ან ახალგაზრდაა, მოსალოდნელია, რომ გენეტიკური ფაქტორის მნიშვნელობა ოჯახის წევრებში MI-ის გამოწვევისთვის ზრდის დაავადების მიმართ რისკს პრობანდის ნათესავებში.

კორონარული არტერიის ათეროსკლეროზული დარღვევების განვითარებაში არის მრავალი სტადია, რომლის დროსაც გენეტიკურმა ფაქტორებმა შეიძლება ინდივიდს CAD-ის მიმართ წინასწარგანწყობა შესძინოს ან პირიქით (სურ. 8-10; იხ. აგრეთვე ჩარჩოში მოცემული ტექსტი). რა იწვევს არტერიის შიდა კედელზე არსებული ცხიმოვანი შრის გარდაქმნას ფიბროზულ ჩანართებად, რომელიც მოიცავს გლუვ კუნთს, ლიპიდებს და ფიბროზულ ქსოვილს! ეს შიდა ჩანართები შესაძლოა გახდეს ვასკულარული და გაბოლოს სისხლდენა, მოხდეს მისი კალციფიკაცია და ფრაგმენტაცია, რაც იწვევს სისხლძარღვის სანათურის ბევრ დავიწროებას. იქმნება "ნოყიერი ნიადაგი" თრომბოზისათვის, რასაც მოსდევს სანათურის უეცარი სრული დახშობა და მიოკარდიუმის ინფარქტი.

დღესდღეობით ცნობილია CAD-თან დაკავშირებული რამდენიმე მენდელისეული დარღვევა. მათგან ყველაზე გავრცელებულია ოჯახური ჰიპერქოლესტერემია (**შემთხვევა 14**), LDL რეცეპტორის აუტოსომურ-დომინანტური დეფექტი, რომელსაც მე-12 თავში განვიხილავთ. CAD-ის შემთხვევათა უმეტესობა ამყარებს მულტიფაქტორულ მემკვიდრულობას, რომელიც ერთიანებს წინასწარგანწყობის არაგენეტიკურ და გენეტიკურ ფაქტორებს. CAD-ის რისკ-ფაქტორები მოიცავს რამდენიმე სხვა მულტიფაქტორულ დარღვევასაც, რომლებიც შეიცავს გენეტიკურ კომპონენტს: ჰიპერტენზიას, სიმსუქნეს და შაქრიან დიაბეტს. ამ კონტექსტში აღნიშნულ დაავადებათა თანმხლები მეტაბოლური და ფიზიოლოგიური დარღვევებიც აგრეთვე გარკვეულ როლს თამაშობენ CAD-ის რისკის ფორმირებაში. კვების რაციონი, ფიზიკური აქტივობა და ზომიერება ის ეგზოგენური ფაქტორებია, რომლებიც მნიშვნელოვანი როლი მიუძღვით CAD-ის რისკის ფორმირებაში. თუ დავასახელებთ ყველა იმ ცილას და ფერმენტ ფაქტორს, რომლებიც გარკვეულ როლს თამაშობს CAD-ის განვითარებაში აღვილი წარმოსაჩენია, რომ გენეტიკური წინასწარგანწყობა CAD-ის მიმართ შეიძლება განპირობებული იყოს კომპლექსური მულტიფაქტორული მდგომარეობით (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

CAD ხშირია ისეთი ავადმყოფების ოჯახურ ანამნეზში, რომლებიც სხვა გენეტიკურ დაავადებას ატარებენ. მაღალი რეციდივის რისკის გამო, მიზანშეწონილია ექიმებმა და კონსულტანტ-გენეტიკოსებმა გამოიკვლიონ და შესთავაზონ CAD-ით დაავადებულთა პირველი რიგის ნათესავებს კონსულტაცია და თერაპია იმ შემთხვევაშიც კი, თუ CAD არ არის ის მთავარი გენეტიკური პრობლემა, რის გამოც ავადმყოფმა ან მისმა ნათესავმა მიმართა ექიმ-კონსულტანტს. ეს მით უფრო საჭიროა,თუ პრობანდი ახალგაზრდაა.

*** კორონარული არტერიული დაავადების საფეხურებრივ პროცესში მონაწილე გენები და გენის პროდუქტები

ვარაუდობენ, რომ ზოგჯერ კორონარული არტერიების დაავადებათა განვითარების ერთ ან მეტ სტადიაში მონაწილეობს მრავალი გენი და გენის პროდუქტი. ქვემოთ ჩამოთვლილია პროცესები და აღნიშნული გენებით კოდირებული ცილები:

- შრატის ლიპიდების ტრანსპორტი და მეტაბოლიზმი – ქოლესტერინი, E აპოლიპოპროტეინი, C-III, LDL რეცეპტორი და ლიპოპროტეინი(a) – და ქოლესტერინის ღონის დაცვა. დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (LDL) ქოლესტერინის ზომაგებული შემცველობა და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (HDL) ქოლესტერინის ღონის დაქვეითება ზრდის კორონარული არტერიული დაავადებების რისკს. ორივე წარმოადგენს რაოდენობრივ ნიშანს მნიშვნელოვანი მემკვიდრული კომპონენტით: შესაბამისად, 4-%-დან 60%-მდე და 45%-დან 75%-მდე.
- ვაზოაქტიურობა – ანგიოტენზინის გარდამქმნელი ფერმენტი.
- სისხლის კოაგულაცია, თრომბოციტების აღჭეზია და ფიბრინოლიზისი – პლაზმინოგენის გამააქტივებელი I-ელი ინჰიბიტორი და თრომბოციტების ზედაპირული Ib და IIIa გლიკოპროტეინები.
- ანთებითი და იმუნური პროცესები.
- არტერიული კედლის კომპონენტები.

*** მულტიფაქტორულ დაავადებათა ნიშნების მქონე ინდივიდების ოჯახის წევრთა გენეტიკური კონსულტირება

- საჭიროა იმ გენებისა და გარემოს ურთიერთქმედების მექანიზმები, რომლებიც განაპირობებენ მულტიფაქტორულ დაავადებებს. გენეტიკური კონსულტაციის დროს რეციდივის რისკის სამუალო **ემპირიული მაჩვენებლის** გამოყენებისას ჩვენ ეიყრდნობით ოჯახებში დაავადების ფორმირების რისკის ფაქტობრივ მონაცემებს. რასაკვირველია, ინდივიდუალური ოჯახისთვის ფაქტობრივი რისკი შეიძლება აღემატებოდეს საშუალო მაჩვენებელს ან იყოს ნაკლები. პოპულაციაზე დამყარებული ემპირიული რისკი ზოგჯერ არაადექვატურიც კი. დღესდღეობით ფარდაგდგენს გენეტიკური პროგნოზის ერთადერთ წყაროს. მიუხედავად ამისა, მულტიფაქტორული დაავადების ფორმირებაში გენეტიკური კონსულტაციის გაწევისას მხედველობაში უნდა მივიღოთ ზოგიერთი ზოგადი პრინციპები: ფენომენების რისკი ოჯახის დაავადებული წევრის პირველი ხარისხის ნათესავებში ვაცილებით უფრო მაღალია, ვიდრე შორეულ ნათესავებში.
- რისკის გამოთვლისას თავი უნდა ავარიდოთ ორ მოსალოდნელ შეცდომას:

  თუ მულტიფაქტორული თანდაყოლილი დეფექტების მქონე ბავშვის რომელიმე მშობელს აყავს შვილი სხვა პარტნიორისგანაც, მაშინ ბავშვები იქნებიან მეორე, და არა პირველი რიგის ნათესავები და ემპირიული რისკი მეორე ბავშვისათვის ვაცილებით ნაკლები იქნება, ვიდრე იმ შემთხვევაში, როდესაც ბავშვებს აყავთ საერთო მშობლები (ასეთი რისკის მაჩვენებელი დაახლოებით 1% იქნება ნაცვლად სავარაუდო 5%-ისა).

  თუ მულტიფაქტორული დაავადების მქონე ბავშვის ჯანმრთელ ბიძას ან დეიდას აინტერესებს იმავე დაავადების რისკის არსებობა მათ შიამომავლებში, მაშინ სათანადო რისკი გამოითვლება არა ბიძის ან დეიდისთვის (პრობანდის მეორე რიგის ნათესავებისთვის) არამედ უშუალოდ მათი შიამომავლებისთვის (მესამე რიგის ნათესავებისთვის).

- [illegible] ყველაზე მუსტი [illegible] რისკი, იგივე განმეორების [illegible] ელინდება მსგავსი ოჯახების წარ[illegible] ამავე ხარისხის ნათესავებში. ხშირად [illegible] ემპირიული რისკის მრავლობით [illegible] რისკად წარმოდგენა. ემპირიული რისკი მთლიანად წარსულის გამოცდილებაზეა დამყარებული და არ ითვალისწინებს გენეტიკური და გარემო ფაქტორების მონაწილეობას განვითარების მანკების პათოგენეზში. ემპირიული რისკი განაშუალოებული სიდიდეა პოპულაციისათვის და არ საჭიროებს მუსტი მნიშვნელობით გამოსახვას ცალკეული ოჯახისათვის.
- მოკლედ, განმეორების რისკი იზრდება, თუ: ოჯახში არის ერთზე მეტი დაავადებული პირი; ავადმყოფობის ადრეული ან მძიმე ფორმით გამოვლენის შემთხვევა; დაავადება შედარებით იშვიათად ვლინდება იმავე სქესის ნათესავებში და სისხლით მონათესავე მშობლების შთამომავლებში.
- ბევრი გავრცელებული დაავადების ერთეულ შემთხვევებში, რომელთათვის დამახასიათებელია ოჯახური აგრეგაცია, გვხვდება მენდელისეული მემკვიდრეობის მატარებელი მონოგენური დარღვევები. მათი იშვიათობა განპირობებულია იმით, რომ დიდი ნაწილი გამოუფლავნებელი რჩება ოჯახის მცირერიცხოვნების და არასრული პენეტრანტობის გამო. რადგან დაავადების განმეორების რისკი გაცილებით მაღალია მენდელისეული ფორმის დროს, დაავადების უეცეულად მიმდინარეობის შემთხვევაში, გენეტიკოსებმა ყოველთვის უნდა იცარაუდონ მონოგენური დეფექტით განპირობებული დარღვევის არსებობა; ეს მით უფრო მოსალოდნელია მაშინ, როდესაც დაავადება გამოვლენას იწყებს ადრეულ ასაკში ან თუ მას ახლავს ასეთი დაავადებისათვის არატიპური კლინიკური ნიშნები ან ლაბოლატორიული მაჩვენებლები, რომლებიც საჭიროებს დაზუსტებას.

○ ძირითადი ლიტერატურა

King RA, Rotter JI, Motulsky AG: The Genetic Basis of Common Diseases, 2nd ed. Oxford, England, Oxford University Press, 2002.

Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.

○ სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ

Aznar J, Vayá A, Estellés A, et al: Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. Haematologica 85:1271-1276, 2000.

Bolk Gabriel S, Salomon R, Pelet A, et al: Segregation at three loci explains familial and population risk in Hirschsprung disease. Nat Genet 31:89-93, 2002.

Concannon P, Erlich HA, Julier C, et al: Type 1 diabetes: evidence for susceptibility loci from four genome-wide linkage scans in 1,435 multiplex families. Diabetes 54:2995-3001, 2005.

Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ, et al: A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Nature 377:150-151, 1995.

Emison ES, McCallion AS, Kashuk CS, et al: A common sex-dependent mutation in a RET enhancer underlies Hirschsprung disease risk. Nature 434:857-863, 2005.

Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, et al: Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism. Thromb Haemost 86:809-816, 2001.

Foy CA, Grant PJ: Genes and the development of vascular disease. Postgrad Med J 73:271-278, 1997.

Grody WW, Griffin JH, Taylor AK, et al: American College of Medical Genetics Consensus Statement on Factor V Leiden Mutation Testing, 2005. www.acmg.net/resources/policies/pol-009.asp

Hawkes CH: Twin studies in medicine-what do they tell us? Q J Med 90:311-321, 1997.

Kajiwara K, Berson EL, Dryja TP: Digenic retinitis pigmentosa due to mutations at the unlinked peripherin/RDS and ROM1 loci. Science 264:1604-1608, 1994.

Lin AE, Garver KL: Genetic counseling for congenital heart defects. J Pediatr 113:1105-1109, 1988.

Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, et al: Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. N Engl J Med 330:1041-1046, 1994.

Martinelli I, Sacchi E, Landi G, et al: High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. N Engl J Med 38:1793-1797, 1998.

Mein CA, Esposito L, Dunn MG, et al: A search for type 1 diabetes susceptibility genes in families from the United Kingdom. Nat Genet 19:297-300, 1998.

Mitchell LE: Epidemiology of neural tube defects. Am J Med Genet C Semin Med Genet 135:88-94, 2005.

Peyser PA: Genetic epidemiology of coronary artery disease. Epidemiol Rev 19:80-90, 1997.

Potter JD: Epidemiology informing clinical practice: from bills of mortality to population laboratories. Nat Clin Pract Oncol 2: 625-634, 2005.

Risch N: Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models. Am J Hum Genet 46:222-228, 1990.

Rosendaal FR: Hematology, the American Society of Hematology Education Program Book. Washington, DC, American Society of Hematology, 2005, pp 1-12.

Sadovnick AD, Dircks A, Ebers GC: Genetic counseling in multiple sclerosis: risks to sibs and children of affected individuals. Clin Genet 56:118-122, 1999.

Strittmatter WJ, Roses AD: Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. Annu Rev Neurosci 19:53-77, 1996.

Tsuang MT: Recent advances in genetic research on schizophrenia. Biomed Sci 5:28-30, 1998.

○ ვებგვერდები

National Coalition for Health Professional Education in Genetics (NCHPEG): Mental disorders. http://www.nchpeg.org/cdrom/empiric.html

სავარჯიშოები

1. ზოგიერთი მანკის განმეორების რისკი დაავადებულ ინდივიდთა და-ძმებსა და შთამომავლებში 10%-ია, რისკის მაჩვენებელი ძმისშვილებში – 5%-ის, ბიძაშვილებში კი 2,5%-ის ტოლია.
   ა. როგორ ფიქრობთ, ეს დაავადება აუტოსომურ-დომინანტურია დაქვეითებული პენეტრანტობით თუ მულტიფაქტორულია? დასაბუთეთ პასუხი.
   ბ. კიდევ რა ინფორმაცია დაგეხმარებათ თქვენი დასკვნის დასაბუთებაში?
2. მნიშვნელოვანი სხვაობა დაავადებულ ინდივიდთა სქესის თანაფარდობაში ხშირად X-შეჭიდულ მემკვიდრეობაზე მიანიშნებს. როგორ დაასაბუთებდა, რომ პილორული სტენოზი უფრო მულტიფაქტორული დაავადებაა, ვიდრე X-შეჭიდული პათოლოგია?
3. ზოგიერთი თანდაყოლილი მანკის მატარებელ ბავშვებს შორის არიან როგორც ვაჟები, ისე გოგონები. ყველა ბავშვის მშობლები არიან ჯანმრთელი. როგორ გაარკვევთ დაავადება მულტიფაქტორულია თუ აუტოსომურ-რეცესიული?

თავი 9

გენეტიკური ცვალებადობა ინდივიდებში და პოპულაციებში: მუტაცია და პოლიმორფიზმი

ამ თავში განვიხილავთ ინდივიდებს შორის არსებულ გენეტიკურად დეტერმინირებულ განსხვავებათა ბუნებას. ნებისმიერ ორ ადამიანს იდენტური აქვს ორთვული დნმ-ის თანამიმდევრობათა თითქმის 99.9%; დანარჩენი მცირედი განსხვავებული ნაწილი კი უმრუნველყოფს ადამიანების გენეტიკურად დეტერმინირებულ მრავალფეროვნებას. ზოგიერთ მცირედ ფუძეობას დნმ-ის მიმდევრობაში ძალიან უმნიშვნელო ზეგავლენა აქვს (ან ზოგჯერ სრულიადაც არ აისახება) ფენოტიპზე; სხვა შემთხვევებში კი სწორედ ეს განსხვავებები იწვევენ ამა თუ იმ დაავადებას. ასეთ ბალურეს გამოვლინებებს შორის არსებობს გენეტიკურად დეტერმინირებული ფენოტიპური ცვალებადობის განმსაზღვრელი ვარიაციული რიგი, რომლის გამოხატულებაა ადამიანის ანატომიური და ფიზიოლოგიური თავისებურებები, საკვების შეთვისების უნარი, მკურნალობის შედეგიანობა ან ავადმყოფობის ერთობლება, ინფექციების მიმართ მგრძნობიარობა, ონკოლოგიური დაავადებების მიმართ წინასწარგანწყობა და, შესაძლოა, პიროვნული ნიშან-თვისებებიც, ათლეტში თუ არტისტული ნიჭი. ადამიანის და მოლეკულური გენეტიკის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი კონცეფციის არსი იმაში მდგომარეობს, რომ გენეტიკური დაავადებები მხოლოდ და მხოლოდ გენეტიკური სხვადასხვაობის ყველაზე ამკარად და ყველაზე ექსტრემალურად გამოხატული გამოვლინებაა, ვარიაციების ფართო სპექტრია, რომლის ერთ კიდეზე დაავადების გამომწვევი იშვიათი ვარიანტებია თავმოყრილი; მათ მოდევს შედარებით გავრცელებული ცვლილებები, რომლებსაც შეუძლია გაზარდოს დაავადების მიმართ მგრძნობიარობა; ამ სახესხვაობებს კი დაასრულებს პოპულაციაში ყველაზე უფრო მეტად გავრცელებული ვარიანტები, რომელთა პათოლოგიებთან კავშირის შესახებ არაფერია ცნობილი.

2 მუტაციები

ადამიანის მუტაციათა კატეგორიები

მუტაცია განისაზღვრება, როგორც ნებისმიერი სახის ცვლილება დნმ-ის ნუკლეოტიდურ თანამიმდევრობაში ან წყობაში. მუტაციები შესაძლოა დაიყოს სამ კატეგორიად (ცხრილი 9-1): მუტაციები, რომლებიც მოქმედებენ უჯრედში ქრომოსომების რიცხვზე (**გენომური მუტაციები**); იწვევენ ცვლილებებს ცალკეული ქრომოსომის სტრუქტურაში (**ქრომოსომული მუტაციები**) და იწვევენ ცვლილებებს ცალკეულ გენებში (**გენური მუტაციები**). გენომური მუტაციები არის დაუბიანებელი სტრუქტურის მქონე ქრომოსომების რიცხვის ცვლილებები (მას **ანეუპლოიდიას** უწოდებენ); ისინი წარმოიშობა მიტოზის ან მეიოზის დროს ქრომოსომათა სეგრეგაციის დარღვევის გამო (იხ. თავები 5 და 6). ქრომოსომული მუტაციები არის ცვლილებები, რომლებიც ქრომოსომის მხოლოდ ნაწილს მოიცავს. ასეთია, მაგალითად, ნაწილობრივი დუბლიკაციები ან ტრიპლიკაციები, დელეციები, ინვერსიები და ტრანსლოკაციები, რომლებიც შესაძლოა წარმოიშვან სპონტანურად ან მეიოზის მიმდინარეობის პროცესში ტრანსლოცირებული ქრომოსომების არასწორი სეგრეგაციის შედეგად. გენური მუტაციები ბირთვული ან მიტოქონდრიული გენომის დნმ-ის თანამიმდევრობის ცვლილებებია, რომლებიც აერთიანებს როგორც ერთეული ნუკლეოტიდის, ისე მრავალი მილიონი ფუძეთა წყვილის მომცველ ცვლილებებს. მუტაციის ბევრი ფორმა მოიცავს ინდივიდუალურ ლოკუსებში არსებულ მრავალფეროვან ალელთა რიგებს და გვხვდება როგორც ათასამდე განსხვავებული გენეტიკური დაავადების დროს, ასევე ნორმალურ პოპულაციაში მთლიანად გენომში გამოვლენილ მილიონობით დნმ-ის სახესხვაობებს შორის. მუტაციების აღწერა არა მხოლოდ ამდიდრებს ჩვენს ცოდნას ადამიანის გენეტიკური მრავალფეროვნების და გენეტიკური მემკვიდრეობის "ფრაგილურობის" შესახებ, არამედ, რაც უფრო მნიშვნელოვანია, გვაწვდის განსაკუთრებული რისკის ქვეშ მყოფი ოჯახების და პოპულაციაში გავრცელებული ზოგიერთი გენეტიკური დაავადების სკრინინგისა და დეტექციის ჩასატარებლად საჭირო ინფორმაციას.

გენომური მუტაცია, რომელიც შეეხება მთლიანი ქრომოსომის ელიმინაციას ან დუბლიკაციას, ცვლის გენის დოზას და, შესაბამისად, ასობით და ათასობით გენის ექსპრესიის დონეს. ამის მსგავსად, ქრომოსომული მუტაციების შემთხვევაში, ერთი ან მეტი ქრომოსომის ვრცელი უბნის დელეცია ან დუბლიკაცია გავლენას ახდენს ასობით გენის ექსპრესიაზე. სულ მცირე ზომის გენურ მუტაციასაც კი შეიძლება მოჰყვეს სერიოზული შედეგი, რაც დამოკიდებულია იმაზე, თუ რომელი გენია შეცვლილი და როგორია

ცხრილი 9-1

მუტაციის ტიპები და მათი სიხშირეები

მუტაციის კლასი	მექანიზმი	სიხშირე (დაახლოებით)	მაგალითები
გენომური მუტაცია	ქრომოსომების არასწორი სეგრეგაცია	$2\text{-}4 \times 10^{-2}$/უჯრედის გაყოფა	ანეუპლოიდია
ქრომოსომული მუტაცია	ქრომოსომული უბნის მდებარეობის შეცვლა	6×10^{-4}/უჯრედის გაყოფა	ტრანსლოკაციები
გენური მუტაცია	ფუძეთა წყვილის მუტაცია	10^{-6}/ნ.წ./უჯრედის გაყოფა $10^{-2}\text{-}10^{-6}$/ლოკუსი/თაობა	წერგილოვანი მუტაციები

Based on: Vogel F, Motulsky AG: Human Genetics, 3rd ed. Berlin, Springer-Verlag, 1997; and Crow JF: The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation. Nat Rev Genet 1:40-47, 2000.

ამ ცვლილების გავლენა გენურ ექსპრესიაზე. გენურ მუტაციას, რომელიც შეეხება მაკოდირებელ თანამიმდევრობაში ერთი ნუკლეოტიდის ცვლილებას, შეუძლია გამოიწვიოს გენის მიერ ექსპრესიის უნარის სრული დაკარგვა ან ახალი თვისებების მატარებელი ცილის წარმოქმნა. გენის მუტაციით განპირობებული ფენოტიპური ცვლილებები დეტალურად მე-11 და მე-12 თავებში იქნება განხილული.

მიუხედავად ზემოთქმულისა, დნმ-ის ყველა ცვლილებას არ ექნება ფენოტიპური ეფექტი. ქრომოსომული ტრანსლოკაცია ან ინვერსია შესაძლოა არ შეეხოს გენომის განსაკუთრებით მნიშვნელოვან უბანს და მას არ მოჰყვეს ფენოტიპური ეფექტი. გენურ მუტაციასაც ზოგჯერ არა აქვს გამოხატული ეფექტი იმის გამო, რომ არ იწვევს პოლიპეპტიდში ამინმჟავების თანამიმდევრობის ცვლილებას ან, შესაძლოა, ამინმჟავების შეცვლილი თანამიმდევრობები განაპირობებდეს პოლიპეპტიდის ცვლილებას ნაკლებად მნიშვნელოვან უბანში. ამრიგად, ყველა მუტაციას არ მოსდევს კლინიკური შედეგები.

მუტაციათა სამივე ტიპი საკმაო სიხშირით ვლინდება უჯრედებში. თუ მუტაცია მოხდება ისეთი უჯრედის დნმ-ში, რომელიც მრავლდება და წარმოშობს გერმინაციული უჯრედების პოპულაციას, ის შესაძლოა გადაეცეს მომდევნო თაობებს. ამის საპირისპიროდ, **სომატური მუტაციები** შემთხვევით ხდება მხოლოდ გარკვეულ ქსოვილთა უჯრედების სუბპოპულაციებში და ვლინდება სომატური მოზაიციზმის სახით, როგორც ეს ხდება, მაგალითად, სიმსივნის შემთხვევაში. სომატური მუტაციები არ გადაეცემა მომდევნო თაობებს.

მუტაციების წარმოშობა

გენომური მუტაციები

როგორც ეს უკვე განვიხილეთ ვრცლად მე-5 თავში, ქრომოსომული წყვილის არასწორი სეგრეგაცია მეიოზის პროცესში იწვევს გენომურ მუტაციებს, რომლებიც განაპირობებს, მაგალითად, 21-ე ქრომოსომის ტრისომიას (დაუნის სინდრომს). გენომური მუტაცია იწვევს ქრომოსომულ ანეუპლოიდიას. ის მუტაციის ყველაზე უფრო გავრცელებული ფორმაა ადამიანში (იხ. ცხრილი 9-1), რომლის სიხშირე შეესაბამება სეგრეგაციის დარღვევის ერთ შემთხვევას 25-50 მეიოზურ გაყოფაზე (იხ. თავი 5). ეს მინიმალური მაჩვენებელია, რადგან მთლიანობაში, ასეთ მოვლენათა სუმარული შედეგები ხშირად იმდენად მძიმეა, რომ განაყოფიერების შემდეგ განვითარებული ანეუპლოიდური ჩანასახები სპონტანურად აბორტირდება ჩასახვიდან ძალიან მალევე, ისე რომ ვერც კი ხერხდება მათი დეტექცია. გენომური მუტაციები ხშირად გეხვდება სიმსივნურ უჯრედებში (იხ. თავი 16).

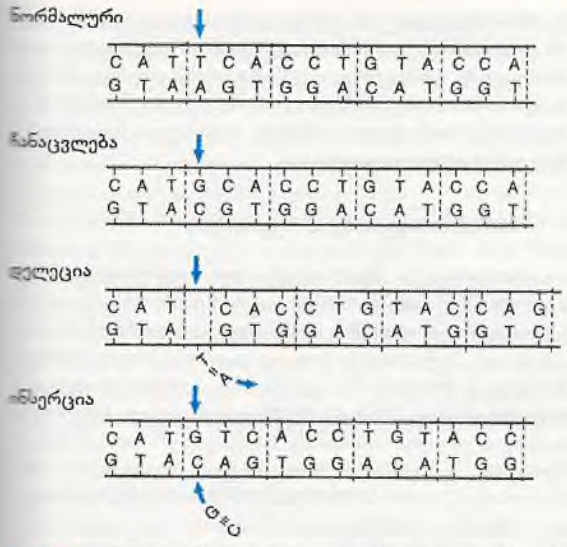
ქრომოსომული მუტაციები

ქრომოსომული მუტაციები, თანაფარდობით – დაახლოებით 1:1700 უჯრედულ გაყოფაზე, უფრო იშვიათია, ვიდრე გენომური მუტაციები. მიუხედავად იმისა, რომ გენომური და ქრომოსომული მუტაციების სიხშირე, ერთი შეხედვით, მაღალია, ისინი იშვიათად გადაეცემა თაობიდან თაობას, რადგან, როგორც წესი, შეუთავსებელია სიცოცხლესთან ან იწვევს რეპროდუქციის უნარის დაქვეითებას. ქრომოსომული მუტაციები ხშირად გეხვდება აგრეთვე სიმსივნურ უჯრედებში (იხ. თავი 16).

გენური მუტაციები

გენური მუტაციები, მათ შორის აზოტოვანი ფუძის ჩანაცვლება, ინსერციები და დელეციები (სურ. 9-1), ორი ძირითადი მექანიზმით გამოიწვევა – დნმ-ის რეპლიკაციის ნორმალური მიმდინარეობისას წარმოშობილი შეცდომებით ან მუტაციებით, რომლებიც ვითარდება დაზიანების შემდეგ დნმ-ის რეპარაციის მექანიზმის მოშლის გამო, როდესაც რეპარაციული სისტემა ვერ ახერხებს პირვანდელი, დაუზიანებელი სახე დაუბრუნოს დნმ-ის თანამიმდევრობას. ზოგიერთი მუტაცია სპონტანურია, ხოლო ზოგი გამოწვეულია ფიზიკური ან ქიმიური აგენტების, იგივე **მუტაგენების** ზემოქმედებით, რომლებიც ძლიერ ზრდის მუტაციების სიხშირეს.

დნმ-ის რეპლიკაციის შეცდომები. დნმ სწრაფად თავისუფლდება რეპლიკაციის შეცდომების უმეტესობისაგან, რომლის კორექტირებასაც დნმ-ის აღმდგენი რეპარაციული ფერმენტების მთელი სერია ანხორციელებს. აღნიშნული ფერმენტები თავდაპირველად აღმოაჩენენ არასწორი ფუძის შემცველ ძაფს ახლადსინთეზირებულ ორმაგ სპირალში და შეცვლიან მას სწორი კომპლემენტარული ფუძით; ამ პროცესს კორექტურული წაკითხვა ეწოდება. აუცილებელია, რომ დნმ-ის რეპლიკაცია (იხ. სურ. 2-5) იყოს უაღრესად ზუსტი პროცესი; სხვა შემთხვევაში ორგანიზმი ვერ გაუძლებდა მუტაციურ ტვირთს, ორგანიზმები ვერ შეძლებდნენ მის ტარებას და ადამიანი, როგორც სახეობა, შეწყვეტდა არსებობას. ფერმენტი დნმ-პოლიმერაზა უდიდესი სიზუსტით დუპლიცირებს ორმაგ სპირალს, რისთვისაც მკაცრად იცავს ფუძეთა დაწყვილების კომბინაციის წესებს (A უკავშირდება T-ს, ხოლო C უკავშირდება G-ს) და აწარმოებს მოლეკულურ კორექტ



სურ. 9-1 • გენური მუტაციის მაგალითები. მუტაცია მეორე კოდონის პირველ ფუძეში: ფუძის ჩანაცვლებით, დელეციით ან ინსერციით. ერთგული ფუძე წყვილის დელეცია და ინსერცია, ორივე, იწვევს ფრეიმშიფტ მუტაციას, რომლის დროს იცვლება ტრანსლაციის წაკითხვის ჩარჩო.

რულ წაკითხვას. არასწორი ნუკლეოტიდი "ჩაჯდება" ერთ-ერთ მზარდ შვილეულ ძაფში ყოველ 10 მილიონ ამოტგოვან ფუძეში ერთხელ (ყოველივე ეს ხდება ადამიანის ქრომოსომის გასწვრივ გადაადგილების პროცესში, რომლის სიჩქარეა 50 ფუძეთა წყვილი წამში!) რეპლიკაციის შეცდომების გასწორების დამატებითი მექანიზმი შემდეგ ასწორებს დნმ-ის რეპლიკაციაში დაშვებული შეცდომების 99,9%-ს. მაშასადამე, რეპლიკაციის შეცდომების შედეგად წარმოქმნილი მუტაციების საერთო სიხშირე არის გაცილებით დაბალი და შეადგენს 10^{-10}-ს ერთი გაყოფის დროს ერთ წყვილ ფუძეზე გაანგარიშებით. რადგან ადამიანის დიპლოიდური გენომი დნმ-ის დაახლოებით 6×10^{9} ფუძეთა წყვილს შეიცავს, აქედან გამომდინარე, რეპლიკაციის შეცდომები უჯრედის ერთ გაყოფაზე გაანგარიშებით წარმოქმნის ერთზე ნაკლებ ფუძე წყვილის მუტაციას.

დნმ-ის დარღვევების რეპარაცია. გამოთელილია, რომ რეპლიკაციის შეცდომების გარდა, 10000-დან 1000000-მდე ნუკლეოტიდი ზიანდება ყოველდღიურად ადამიანის ერთ უჯრედში სპონტანურად მიმდინარე ქიმიური პროცესების გამო, როგორიცაა დეპურინიზაცია, დემეთილირება და დეზამინირება; გარემოში არსებულ ბუნებრივ თუ ხელოვნურად მიღებულ ქიმიურ მუტაგენებთან ურთიერთქმედებით, აგრეთვე ულტრაიისფერი ან მაიონიზებელი სხივების მოქმედების შედეგად. დაზიანებათა მხოლოდ ნაწილი, მაგრამ არა ყველა, რეპარირდება. მაშინაც კი, როდესაც დაზიანება გამოვლინდება და ამოიჭრება, რეპარაციის მექანიზმმა შესაძლოა ზუსტად ვერ წაიკითხოს კომპლემენტარული ძაფი, რასაც მოჰყვება მუტაციების წარმოქმნა არასწორი ფუძეების ჩასმის გამო. მაშასადამე, რეპლიკაციასთან დაკავშირებული დნმ-ის დაზიანებისაგან განსხვავებით, რომლებიც, როგორც წესი, სწორდება კორექტურული წაკითხვის მექანიზმით, დნმ-ის დაზიანებული უბნების რეპარაციის შემდეგ ნუკლეოტიდური ცვლილებების ნაწილი მუდმივი მუტაციების სახით რჩება.

○ მუტაციის ტიპები და მათი შედეგები

ჩვენ აქ გავეცნობით სხვადასხვა მუტაციის ბუნებას, მათ წარმომშობ მექანიზმებს და გავლენას გენებზე.

••• მუტაციის ტიპები ადამიანის გენეტიკური დაავადებების დროს

ნუკლეოტიდის ჩანაცვლებები (წერტილოვანი მუტაციები)	დაავადების გამომწვევი მუტაციების პროცენტული მაჩვენებელი	დელეციები და ინსერციები	დაავადების გამომწვევი მუტაციების პროცენტული მაჩვენებელი
მისენს მუტაციები (ამინმჟავას ჩანაცვლება)	50%	ფუძეთა მცირე რიცხვის დამატება ან დელეცია თუ მონაწილე ფუძეთა რიცხვი არ არის 3-ის ჯერადი, ადგილი აქვს ფრეიმშიფტს, რაც ნაადრევი ტერმინაციით მთავრდება	25%
ნონსენს მუტაციები (ნაადრევი stop-კოდონები)	10%		
რნმ-ის პროცესინგის მუტაციები (აზიანებს სპლაისინგის, კეპირების და პოლიადენილიზაციის საიტებს ან წარმოქმნის კრიპტულ საიტებს)	10%	თუ მონაწილე ფუძეთა რიცხვი 3-ის ჯერადია, ტრანსლირებულ პროდუქტში ამინმჟავები იკარგება ან ემატება	
		უფრო დიდი ზომის გენური დელეციები, ინვერსიები, შერწყმები და დუბლიკაციები (შესაძლოა განპირობებული იყოს დნმ-ის ძაფების თანამიმდევრობათა ჰომოლოგიით დნმ-ის ძაფის შიგნით ან დნმ-ის ძაფებს შორის)	5%
სპლაის-საიტის მუტაციები, რომლებიც იწვევს ფრეიმშიფტის მუტაციებს და ნაადრევ stop-კოდონებს წარმოქმნას	10%		
რეგულატორული მუტაციები, რომლებიც მოქმედებს ტრანსკიფციის ფაქტორის დაკავშირებაზე, ტრანსკრიფციულ კონტროლზე ან ჯენის ექსპრესიის სხვა ასპექტებზე	იშვიათია	LINE ან *Alu* ელემენტების ინსერციები (არღვევს ტრანსკრიფციას ან წყვეტს მაკოდირებელ თანამიმდევრობებს)	იშვიათია
		ტრინუკლეოტიდური განმეორებადი თანამიმდევრობების ექსპანსია	იშვიათია

მე-11 და მე-12 თავებში განვიხილავთ, თუ როგორ იწვევს სპეციფიკურ დაავადებათა გენებში წარმოშობილი მუტაციები შესაბამისი დაავადების განვითარებას. აქ განხილული მუტაციის თითოეული ტიპი ილუსტრირებულია ერთი ან მეტი მაგალითით. უნდა აღინიშნოს, რომ მუტაციათა უმრავლესობა, რომლებიც საფუძვლად უდევს მონოგენურ გენეტიკურ დაავადებებს, ხშირად პეტეროგენურია. შესაბამისად, კონკრეტული დარღვევის სხვადასხვა შემთხვევა, ჩვეულებრივ, სხვადასხვა მუტაციითაა გამოწვეული (იხ. ჩარჩო წინა გვერდზე).

ნუკლეოტიდთა ჩანაცვლებები

მისენს მუტაციები

ერთი ნუკლეოტიდის ჩანაცვლებამ (**წერტილოვანმა მუტაციამ**) დნმ-ის თანამიმდევრობაში შეიძლება გამოიწვიოს ფუძისეული ტრიპლეტის კოდის შეცვლა და შესაბამის ცილაში ერთი ამინმჟავას მეორით ჩანაცვლება. ასეთ მუტაციებს **მისენს მუტაციები** ეწოდება. მრავალი დაავადების დროს გამოვლენილი მუტაციების უმეტესობა სწორედ მისენს მუტაციებია, მაგალითად, მე-11 თავში განხილული ჰემოგლობინოპათიები (იხ. ცხრილი 11-2).

ფუძის შეცვლამ, რომელიც ხდება გენის კოდირებულ თანამიმდევრობაში ან მის გარეთ, შეიძლება გავლენა იქონიოს გენის პროდუქტზე ან ტრანსკრიფციის პროცესზე. როგორც ეს მე-11 თავში იქნება დეტალურად აღწერილი, β-გლობინის გენის 5' პრომოტორული უბნის ან 3' არაგარანსლირებადი უბნის მუტაციას შეუძლია გამოიწვიოს β-გლობინის მომწიფებული ი-რნმ-ის სინთეზი. მართლაც, ასეთ მუტაციებს განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს ამ უბნებში გარკვეული ნუკლეოტიდური შენების გენთა ექსპრესიის როლის შეცნობისათვის.

ჯაჭვის ტერმინაციის მუტაციები

დნმ-ის მიმდევრობაში წარმოშობილ წერტილოვან მუტაციებს, რომლებიც იწვევს ერთ-ერთი ამინმჟავას ნორმალური კოდონის ჩანაცვლებას სამი ტერმინაციული კოდონიდან ერთ-ერთით, **ნონსენს მუტაციები** ეწოდება. როგორც კი ტერმინაციის კოდონს მიადგება, ი-რნმ-ის ტრანსლაცია ჩერდება (იხ. თავი 3). მუტაცია, რომელიც გარდაქმნის მაკოდირებელ ეგზონს ტერმინაციის კოდონად, იწვევს ტრანსლაციის ნაწილობრივ გაჩერებას ი-რმნ-ის მაკოდირებელი თანამიმევრობის საშუალებით. ნაადრევი ტერმინაციის მუტაციებს ორგვარი გამოსავალი აქვს: ი-რნმ, რომელიც ატარებს ნაადრევი ტერმინაციის გამომწვევ მუტაციას, ხშირად არასტაბილურია (**ნონსენს-მუტაციით განპირობებული ი-რნმ-ის დაზიანება**) და ამ დროს შეუძლებელია ტრანსლაცია. იმ შემთხვევაშიც კი, როდესაც ი-რნმ საკმარისად სტაბილურია იმისათვის, რომ წარიმართოს ტრანსლაცია, მისი პროდუქტი – დეფექტური ცილა, როგორც წესი, მალევე დეგრადირდება უჯრედში არასტაბილურობის გამო (იხ. ცხრილი 11-4).

წერტილოვან მუტაციას შეუძლია არა მარტო წარმოქმნას ნაადრევი ტერმინაციის კოდონი, არამედ კიდევაც "გაანადგუროს" არსებული ნორმალური კოდონი. ასეთ შემთხვევაში ტრანსლაცია გაგრძელდება მანამდე, სანამ არ შეხვდება მომდევნო ტერმინაციის კოდონს. ასეთი სახის მუტაციის პროდუქტია ცილა, რომელსაც დამატებული ექნება ამინმჟავები კარბოქსილიან ბოლოზე; ამ მუტაციამ შეიძლება შეაჩეროს 3' არაგარანსლირებული უბნიდან მართული ნებისმიერი რეგულატორული ფუნქცია.

რნმ-ის პროცესინგის მუტაციები

როგორც ეს მე-3 თავში იყო აღწერილი, ნორმალური მექანიზმი, რომელიც საწყისი რნმ-ის ტრანსკრიპტებს გარდაქმნის მომწიფებული ი-რნმ-ის მოლეკულებად, საჭიროებს მოდიფიკაციათა მთელ სერიას, რომელიც მოიცავს 5' – კეპირებას, პოლიადენილაციას და სპლაისინგს. რნმ-ის მომწიფების ყველა საფეხური დამოკიდებულია ი-რმნ-ის სპეციფიკურ თანამიმდევრობებზე. აღწერილია სპლაისინგის მუტაციათა ორი ძირითადი კლასი. იმისათვის, რომ მოხდეს ინტრონების ამოჭრა პირველადი რნმ-დან და ეგზონების სპლაისინგი მომწიფებული ი-რნმ-ის ფორმირებისთვის, საჭიროა გარკვეული ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობები, რომლებიც ლოკალიზებულია ეგზონ-ინტრონის (5'-დონორული საიტი) ან ინტრონ-ეგზონური (3'-აქცეპტორული საიტი) შეერთების ადგილზე ან მის სიახლოვეს. მუტაციები, რომლებიც მოქმედებს აღნიშნულ ნუკლეოტიდურ თანამიმდევრობებზე სპლაისდონორულ ან აქცეპტორულ საიტებში, აფერხებენ (ზოგჯერ კი მთლიანად აჩერებენ) ნორმალურ რნმ-ის სპლაისინგს აღნიშნულ უბანში (იხ. სურ. 11-12). სპლაის-მუტაციების მეორე კლასი გულისხმობს ინტრონის ფუძის ჩანაცვლებას, რაც არანაირად არ აისახება დონორულ ან აქცეპტორულ თანამიმდევრობებზე. ასეთმა მუტაციებმა შესაძლოა გამოიწვიოს დონორისა და აქცეპტორის ალტერნატიული საიტების წარმოქმნა, რომლებიც კონკურენციას გაუწევენ ნორმალურ საიტებს რნმ-ის პროცესინგის მიმდინარეობისას. ამრიგად, ასეთ შემთხვევებში მომწიფებული ი-რნმ-ის ნაწილი მაინც უნდა შეიცავდეს არასწორად შეერთებულ ინტრონულ თანამიმდევრობებს. მუტაციის წარმოშობის ანალოგიური მექანიზმის მაგალითები მე-11 თავშიც იქნება განხილული.

მუტაციის "ცხელი წერტილები"

ნუკლეოტიდურ ცვლილებებს, რომლებიც იწვევს ერთ პურინული ფუძის შეცვლას მეორე პურინული ფუძით (A-G ან G-A) ან ერთი პირიმიდინული ფუძის შეცვლას მეორით (C-T ან T-C), ეწოდება **ტრანზიცია**. ამ საპირისპიროდ, ერთი პურინის შეცვლას პირიმიდინით (ან vice versa) **ტრანსვერსია** ეწოდება. ნუკლეოტიდური ჩანაცვლებები შემთხვევით ხასიათს რომ ატარებდეს, მაშინ ტრანსვერსიათა რაოდენობა ტრანზიციებზე ორჯერ მეტი იქნებოდა, რადგან შესაძლებელი იქნებოდა, რომ თითოეულ ფუძეს განეცადა ორი ტრანსვერსია და მხოლოდ ერთი ტრანზიცია. სხვადასხვა მუტაგენური პროცესი შერჩევითად იწვევს ჩანაცვლების ერთ ან მეორე ტიპს.

მაგალითად, ტრანზიციები ჭარბადაა წარმოდგენილი გენეტიკური დაავადების გამომწვევი ერთეული ფუძე წყვილის ჩანაცვლების დროს. ამ ფაქტის საფუძველი ახსნა ის არის, რომ დნმ-ის მოდიფიკაციის ძირითადი ფორმა ადამიანის გენომში მოიცავს ციტოზინის

[illegible]ების **მეთილირებას** (5-მეთილციტოზინის წარ[illegible]ქმნელად), განსაკუთრებით იმ შემთხვევაში, [illegible] ისინი ლოკალიზებულია უშუალოდ 5′ გუანინ[illegible] (დინუკლეოტიდი 5′-CG-3′ მსგავსად). 5-მეთილციტოზინის სპონტანური დეამინირება და გადასვლა [illegible]ინში (შეადარეთ ერთმანეთს ციტოზინის და [illegible]ის სტრუქტურები სურ. 2-2-მე) დუბლეტ CG-[illegible] დასაბამს მისცემს C>T ან G>A ტრანზიციას (რაც [illegible] დამოკიდებული, თუ დნმ-ის რომელი ძაფი შეიცავს მუტირებულ 5-მეთილციტოზინს). ყველა ერთეული [illegible]ნუკლეოტიდის ჩანაცვლების შემთხვევათა 30%-ზე მეტი [illegible] გიპისაა და 25-ჯერ უფრო ხშირად ხდება, ვიდრე [illegible]ისმიერი სხვა ერთი ნუკლეოტიდის მუტაცია. მაშასადამე, CG დუბლეტი ადამიანის გენომში წარმოადგენს ჭეშმარიტად "ცხელ წერტილს" მუტაციისათვის.

დელეციები და ინსერციები

[illegible]ციები შეიძლება კიდევ გამოწვეული იყოს დნმ-ის თანამიმდევრობების ინსერციით, ინვერსიით, შერწყმით ან დელეციით. ზოგიერთი დელეცია და ინსერცია მოიცავს მხოლოდ რამდენიმე ნუკლეოტიდს და [illegible] დეტექცია ადვილად შეიძლება ნუკლეოტიდთა [illegible]ენირებით. სხვა შემთხვევებში, გენის გარკვეული [illegible]მენტი, ან მთლიანად გენი, შეიძლება იყოს დელეტირებული, ინვერტირებული, დუპლიცირებული ან ტრანსლოცირებული, რათა შექმნას გენთა თანამიმდევრობის ახალი წყობა. როგორც ეს მე-4 თავში იყო აღწერილი, ასეთი მუტაციების დეტექცია, ჩვეულებივ, შესაძლებელია ავადმყოფის დნმ-ის საუბერნ-ბლოტინგით ან ტრანსლოცირებულ სეგმენტთან წარმოქმნილი ახალი კავშირის პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის (PCR) ანალიზით. იშვიათ შემთხვევებში, დელეცია საკმაოდ დიდია იმისათვის, რომ ხილული [illegible] ციტოგენეტიკური ანალიზისათვის. მათი დეტექცია მაღალგამოსავლიანი პრომეტაფაზური ბენდირებით შესაძლებელი იქნება იმ შემთხვევაში, თუ მუტაცია გამოიწვევს, სულ მცირე, დნმ-ის 2-4 მილიონი ფუძე წყვილის დელეციას. ხშირ შემთხვევაში მსგავსი დელეციები იწვევს ერთზე მეტი გენის ჩამოცილებას [illegible] დაკავშირებულია **მოსაზღვრე გენის სინდრომთან** [illegible] თავი 6). ქრომოსომათაშორისი ტრანსლოკაციები [illegible]ზე ადვილად გამოვლინდება სპექტრული კარიოტიპირების მეთოდით.

მცირე ზომის დელეციები და ინსერციები

ზოგიერთი დელეცია და ინსერცია მოიცავს ფუძეთა წყვილების მცირე რაოდენობას. როდესაც ამ პროცესში მონაწილე ფუძეთა რიცხვი არ არის სამის ჯერადი (ე.ი. არ არის კოდონების ინტეგრალური რიცხვი) და ხდება მაკოდირებელ თანამიმდევრობაში, წაკითხვის ჩარჩო წანაცვლდება და აითვლება ინსერციის ან დელეციის წერტილიდან. ამის შედეგად წარმოქმნილ მუტაციებს "**წაკითხვის ჩარჩოს გადაადგილების**" ანუ **ფრეიმშიფტ-მუტაციები** ეწოდება. ინსერციის ან დელეციის წერტილში წარმოიქმნება რამდენიმე შეცვლილი ამინმჟავას შესაბამისი კოდონების განსხვავებული თანამიმდევრობა, რომლებსაც მოსდევს ტერმინაციის კოდონი გადაადგილებულ ჩარჩოში. ამის საპირისპიროდ, თუ ინსერცირებული ან დელეცირებული ფუძეთა წყვილის რაოდენობა სამის ჯერადია, წაკითხვის ჩარჩო არ გადადგილდება და ტრანსლირებულ გენის პროდუქტში არ მოხდება შესაბამისი ამინმჟავას ინსერცია ან დელეცია.

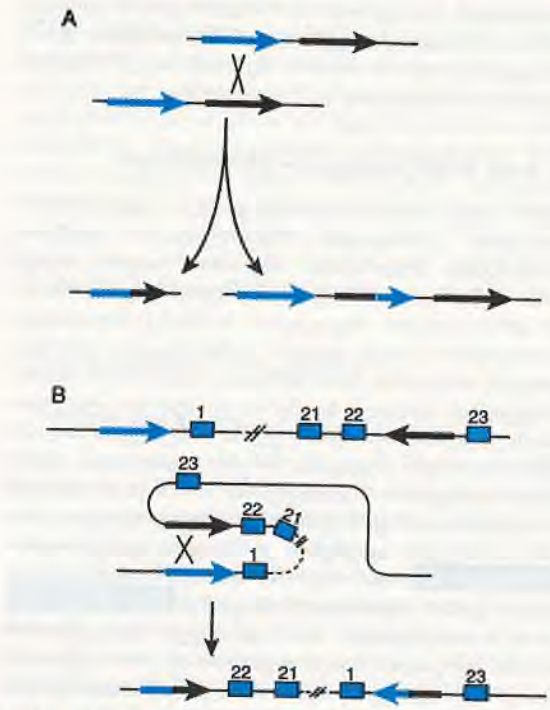
დიდი ზომის დელეციები და ინსერციები

გენის დიდი ზომის სტრუქტურული ცვლილებები, რომელთა გამოვლენა შესაძლებელია საუბერნ ბლოტინგით, შედარებით იშვიათად ხდება, თუმცა ისინი აღწერილია მრავალი მემკვიდრული დარღვევის დროს. ასეთი მუტაციების სიხშირე სხვადასხვა პათოლოგიის დროს ძლიერ განსხვავდება ერთმანეთისგან; ზოგიერთ პათოლოგიას ახასიათებს ისეთი დელეციების მაღალი სიხშირე, რომელთა დეტექცია შესაძლებელია, სხვა შემთხვევაში კი დელეცია ძალიან იშვიათად ხდება მუტაციის მიზეზი. მაგალითად, დიდი ზომის დელეციები შემთხვევათა არანაკლებ 60%-ში გამოვლენილია X ქრომოსომაში ლოკალიზებული დისტროფინის გენში **დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის** (შემთხვევა 12) (იხ. თავი 12) და ნეიროფიბრომინის გენში **I ტიპის ნეიროფიბრომატოზის** (შემთხვევა 29) დროს. **α-თალასემიას** ხშირად იწვევს მე-16 ქრომოსომაში ლოკალიზებული α-გლობინის ორი გენიდან ერთ-ერთის დელეცია, მაშინ როდესაც **β-თალასემიის** მიზეზი იშვიათად არის დელეცია β-გლობინის გენში (შემთხვევა 39) (იხ. თავი 11). ზოგჯერ გენის დელეციის საფუძველი გარკვეულია და, სავარაუდოდ, ის განპირობებულია დნმ-ის მსგავს ან იდენტურ თანამიმდევრობათა მრავლობით ასლებს შორის რეკომბინაციის დარღვევით.

დნმ-ის დიდი ზომის ფრაგმენტების ინსერცია იწვევს მუტაციებს, თუმცა ასეთი შემთხვევები გაცილებით იშვიათია დელეციებთან შედარებით. მიუხედავად ამისა, A ჰემოფილიით დაავადების რამდენიმე სპორადულ შემთხვევაში არამონათესავე ავადმყოფებში აღწერილია მუტაციის ახალი მექანიზმი – LINE თანამიმდევრობათა ინსერცია (შემთხვევა 18). როგორც მე-3 თავში იყო აღწერილი, ინტერსპერსული განმეორებადი თანამიმდევრობების LINE ოჯახი წარმოადგენს განმეორებადი დნმ-ის კლასს, რომელსაც შეუძლია რნმ-ში ტრანსკრიპციის შემდეგ განიცადოს უკუტრანსკრიპცია, რომლის დნმ-პროდუქტს აქვს უნარი დამოუკიდებლად ინსერცირდეს გენომის სხვადასხვა საიტში. A ჰემოფილიით დაავადებულ რამდენიმე ავადმყოფში აღწერილია VIII ფაქტორის გენის ეგზონში ინსერცირებული რამდენიმე კილობასი სიგრძის LINE თანამიმდევრობები, რომლებიც იწვევდა მაკოდირებელი მიმდევრობის გაწყვეტას და გენის ინაქტივაციას. ამ მონაცემების საფუძველზე უნდა ვიფარაუდოთ, რომ ადამიანის გენომში გამოვლენილი LINE ოჯახის 850000 ასლიდან რამდენიმეს მაინც შეუძლია დაავადების ინდუცირება ინსერციული მუტაგენეზის გზით.

რეკომბინაციის ეფექტი

ზოგიერთი დაავადების შემთხვევაში მუტაციის გამომწვევი ერთ-ერთი ძირითადი მიზეზია დნმ-ის ძლიერ მსგავსი ან იდენტური თანამიმდევრობების რეკომბინაციით განპირობებული დელეციები ან დუბლიკაციები. მაგალითად, აღმოჩენილია, რომ რეკომბინაცია ინტერსპერსული განმეორებადი დნმ-ის *Alu*



სურ. 9-2 ▪ **A,** არათანაბარი, ჰომოლოგიური რეკომბინაცია შვილეულ ქრომატიდებს ან ჰომოლოგიურ ქრომოსომებს შორის, რომლებიც შეიცავს მაღალჰომოლოგიურ თანამიმდევრობებს (*ნაცრისფერი და ლურჯი ისრები*). მიიღება ორი პროდუქტი – ერთი მათგანი მხოლოდ ერთი ასლითაა წარმოდგენილი, მეორე – თანამიმდევრობათა სამი ასლით. **B,** რეკომბინაცია ინვერტირებულ ჰომოლოგიურ თანამიმდევრობებს შორის, რომლებიც ლოკალიზებულია იმავე ჯაჭვში 500 კბ-ის მოშორებით (ერთი მოთავსებულია VIII ფაქტორის გენის ზემოთ, მეორე კი გენის 22-უ ინტრონში). ხდება 1-22 ეგზონების ინვერსია, ზიანდება გენი, რაც იწვევს ჰემოფილიას.

ოჯახის კლასის სხვადასხვა წევრებს შორის (თავი 3), რომლებიც ლოკალიზებულია დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის რეცეპტორული გენის ინტრონებში, იწვევს რამდენიმე ეგზონის დუბლიკაციას, რაც საბოლოოდ ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიის მიზეზი ხდება (შემთხვევა 14) (იხ. თავი 12). სხვა შემთხვევებში, გენი შეიძლება შედიოდეს ქრომოსომის ტანდემურ განმეორებადობებში არსებულ გენურ ოჯახში (იხ. თავი 3). ასეთი ოჯახის გენები ტანდემურად (თავი-ბოლოს პრინციპით) არიან მოთავსებული ერთ და იმავე ქრომოსომულ რეგიონში; მეიოზში (ორი ჰომოლოგის დაწყვილებისას) და რეპლიკაციის შემდეგ მიტოზში (რომლის დროს ორი შვილეული ქრომატიდა ხშირად ერთმანეთს უცვლის დნმ-ის უბნებს) ისინი ყოველთვის ზუსტად ერთმანეთის პირისპირ ვერ განლაგდებიან და ხდება წყვილების ერთგვარი აცდენა.

არასწორად დაწყვილებულ ქრომოსომებს ან შვილეულ ქრომატიდებს შორის რეკომბინაციამ შესაძლოა გამოიწვიოს გენის დელეცია ან დუბლიკაცია. აღიარებული ფაქტია, რომ **არათანაბარი კროსინგოვერი** განაპირობებს α-თალასემიის შემთხვევაში α-გლობინის ერთ-ერთი გენის დელეციას (იხ. თავი 11). ეს მექანიზმი პასუხისმგებელია აგრეთვე X-ქრომოსომაში ლოკალიზებული მხედველობის წითელი და მწვანე პიგმენტის გენურ კლასტერებში მხედველობის მწვანე პიგმენტის გენთა ასლების რიცხვის ცვალებადობაზე როგორც ნორმალური მხედველობის, ისე X-შეჭიდული დეფექტის მქონე ადამიანებში (სურ. 9-2A). დასაშვებია მოხდეს ანომალიური დაწყვილება და რეკომბინაცია ორ მსგავს თანამიმდევრობას შორისაც, რომელიც დნმ-ის ერთ ძაფში მეორდება; ამ თანამიმდევრობათა ორიენტაციაზეა დამოკიდებული, რეკომბინაცია დელეციას გამოიწვევს თუ ინვერსიას. მაგალითად, α-ჰემოფილიის ყველა შემთხვევის თითქმის ნახევარი განპირობებულია რეკომბინაციით, რომელიც მიმართულებას უცვლის ზოგიერთ ეგზონს, რითაც არღვევს გენის სტრუქტურას (სურ. 9-2B).

დინამიკური მუტაციები

მუტაციები ისეთი დარღვევების დროს, როგორიცაა **ჰანტინგტონის დაავადება** (შემთხვევა 22) და **ფრაგილური X სინდრომი** (შემთხვევა 15) მოიცავს ტრინუკლეოტიდურ განმეორებადობათა თანამიმდევრობების ამპლიფიკაციას (იხ. თავები 7 და 12). ამ დაავადებების დროს მარტივი ტრინუკლეოტიდური განმეორებადობა, რომელიც ლოკალიზებულია მაკოდირებელ უბანში (ჰანტინგტონის დაავადების შემთხვევაში) ან გენის ტრანსკრიბირებად, მაგრამ არატრანსლირებად უბანში (ფრაგილური X-სინდრომის შემთხვევაში) შესაძლოა გაფართოვდეს გამეტოგენეზის დროს და შეაფერხოს გენის ნორმალური ექსპრესია. ასეთ დარღვევას **დინამიკურ მუტაციას** უწოდებენ. განმეორებადობების არსებობა მაკოდირებელ უბანში განაპირობებს ანომალიური ცილის წარმოშობას, მაშინ როდესაც მისმა ექსპანსიამ გენის ტრანსკრიბირებად, მაგრამ არატრანსლირებად უბნებში შესაძლოა ხელი შეუშალოს ტრანსკრიფციას, ი-რნმ-ს პროცესინგს ან ტრანსლაციას. ზუსტად არ არის დადგენილი, თუ როგორ წარმოიშობა დინამიკური მუტაციები. როგორც მიიჩნევენ, შეცდომა შესაძლოა ხდება რეპლიკაციის მიმდინარეობისას, როდესაც ფერმენტი პოლიმერაზა ცდილობს ახლადსინთეზირებული დნმ-ის ძაფის დაგრძელებას.

მუტაციების ერთიანი ნომენკლატურა

მას შემდეგ, რაც მკვლევარებმა მოახერხეს ათასობით დაავადების გამომწვევი გენური მუტაციის იდენტიფიცირება და კლასიფიცირება, ხოლო კლინიკურმა ლაბორატორიებმა გამოაქვეყნეს მონაცემები დიაგნოსტიკისა და გენეტიკური კონსულტაციისთვის მუტაციების კლინიკური მნიშვნელობის შესახებ, წარმოიშვა ერთიანი ნომენკლატურის შემუშავების აუცილებლობა, რათა სრულიად გარკვევით აღეწერათ მუტაციები როგორც შემდგომი მეცნიერული კვლევის, ისე კლინიკური მიზნებისათვის (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი მომდევნო გვერდზე).

ჩანასახოვანი მუტაციის სიხშირის შეფასება ადამიანში

გენის მუტაციის სიხშირეს, ჩვეულებრივ, გამოსახავენ ახალი მუტაციების რიცხვით ერთი თაობის ერთ ლოკუსში. ამ სიხშირის შეფასების პირდაპირი გზა არის აუტოსომურ-დომინანტური ან X-შეჭიდული გენე-

••• მუტაციის ნომენკლატურა

მიჩნეულია, რომ მუტაციის მდებარეობა გენომურ (ანუ ბირთვულ) დნმ-ში, კ-დნმ-ის თანამიმდევრობაში, მიტოქონდრიულ დნმ-ში ან ცილაში უნდა აღინიშნებოდეს პრეფიქსებით: g., c., m., ან p., შესაბამისად

თავდაპირველად მიუთითებენ თუ რიგით მერამდენეა შეცვლილი ნუკლეოტიდი, ამას მოსდევს საწყისი ნუკლეოტიდი, შემდეგ მეტობის ნიშანი (>) და ახალი ნუკლეოტიდი, რომელიც იკავებს აღნიშნულ პოზიციას. გენომურ დნმ-ში ნუკლეოტიდის სიმბოლოები აღინიშნება დიდი ასოებით; ი-რნმ-ში – პატარა ასოებით.

თუ არ არის ცნობილი სრული გენომური თანამიმდევრობა, ნუკლეოტიდები ინტრონში (ე.წ "შეჭრილი თანამიმდევრობები", IVS) აითვლება როგორც +1, +2 და ა.შ., სადაც +1 არის GT-ს G ინვარიანტი 5' სპლაისის ღონორულ საიტში; ან -1, -2 და ა.შ., რომელიც აითვლება უკან როგორც AG 3' სპლაისის აქცეპტორულ საიტის G ინვარიანტი.

დელეციირებული ნუკლეოტიდების რიცხვებით აღნიშნულია მცირე ზომის დელეციები, რომლებიც გამოყოფილია ერთმანეთისგან ქვედა ტირეთი (_), ამას მოსდევს ტერმინი *del* და შემდეგ დელეციირებული ნუკლეოტიდები.

მცირე ზომის ინსერციები აღნიშნულია *ins*-ით ორი ნუკლეოტიდის შემდეგ, რომელთა შორისაც მოხდა ინსერცია, ამას მოჰყვება თვით ინსერცირებული ნუკლეოტიდები.

მისენს ან ნონსენს მუტაციები შეიძლება გამოისახოს ცილა-პროდუქტის დონეზე: მიუთითებენ ნორმალურ ამინმჟავას, ნაშთის პოზიციას და იმ ამინმჟავის სახელწოდებას, რომელიც ჩაენაცვლა ნორმალურ ამინმჟავას.

კ-დნმ-ში, ტრანსლაციის სასტარტო ATG-ში A აღინიშნება +1-ით. მის მარცხნივ მდებარე მეზობელი ფუძე -1 -ით; 0 არ გამოიყენება. ამინ-ტერმინალური მეთიონინს ცილაში მინიჭებული აქვს აღნიშვნა +1.

მაგალითები

c. 1444g>a: , მუტაცია 1444 პოზიციაში A ჰექსოზამინიდაზას კ-დნმ-ში, რომელიც იწვევს თეი-საქსის დაავადებას

g. IVS33+21>A: მუტაცია, რომელიც იწვევს T-ს ჩანაცვლებას A-ით გენის 33-ე ინტრონის GT სპლაისის ღონორის საიტში

g. IVS33+21>A: მუტაცია, რომელიც იწვევს A-ს ჩანაცვლებას T-ით იმავე ინტრონის მაღალკონსერვირებულ AG სპლაისის აქცეპტორულ საიტში

c. 1524–1527delCGTA: ოთხი ნუკლეოტიდის დელეცია კ-დნმ-ში, რომელიც მოიცავს 1524--1527 პოზიციის ნუკლეოტიდებს

c. 1277–1278ins TATC: ოთხ-ფუძიანი ინსერცია 1277-ე და 1278-ე ნუკლეოტიდებს შორის კ-დნმ-ის A ჰექსოზამინიდაზაში, მუტაციის ხშირი ფორმა, რომელიც იწვევს თეი-საქსის დაავადებას

Glu6Val: მისენს მუტაცია, გლუტამინის მეექვსე შეცვლა ვალინით β-გლობინის მე-6 ნაშთში, რომელიც იწვევს ნამგლისებრუჯრედოვან დაავადებას

In39X: ნონსენს მუტაცია, stop – კოდონით (X) β-გლობინის 39-ე პოზიციაში არსებული გლუტამინის ჩანაცვლება, რაც იწვევს β^0-თალასემიას

ტიკური დაავადების ახალი სპორადული შემთხვევების სიხშირის შეფასება, რაც დაბადებისთანავე ან დაბადებიდან მოკლე პერიოდში ვლინდება ფენოტიპურად და სრული პენეტრანტობით ხასიათდება. **აქონდროპლაზია** (შემთხვევა 1) ერთ-ერთი ასეთი დაავადებათაგანია, რომელიც აკმაყოფილებს მუტაციათა სიხშირის ზუსტი შეფასებისათვის აუცილებელ კრიტერიუმებს. ერთ-ერთ გამოკვლევაში, რომელიც მოიცავდა მშობიარობათა 242257 ერთმანეთის მიმდევრულ შემთხვევას, გამოვლინდა აქონდროპლაზიის 7 შემთხვევა. შვიდივე ბავშვის მშობლები იყვნენ ნორმალური აღნაგობის და, რადგან აქონდროპლაზია სრული პენეტრანტობით ხასიათდება, დაავადება ახლადწარმოშობილ მუტაციას მიაწერეს. იმ შემთხვევაში, როდესაც დიაგნოზის სიზუსტე ეჭვს არ იწვევს, შესაძლებელია ახალი მუტაციების სიხშირის გამოთვლა. შვიდი შემთხვევისათვის 2×242257 ალელზე ეს მაჩვენებელი იქნება დაახლოებით $1{,}4 \pm 0{,}5 \times 10^{-5}$ მუტაცია ერთ ლოკუსზე ერთ თაობაში.

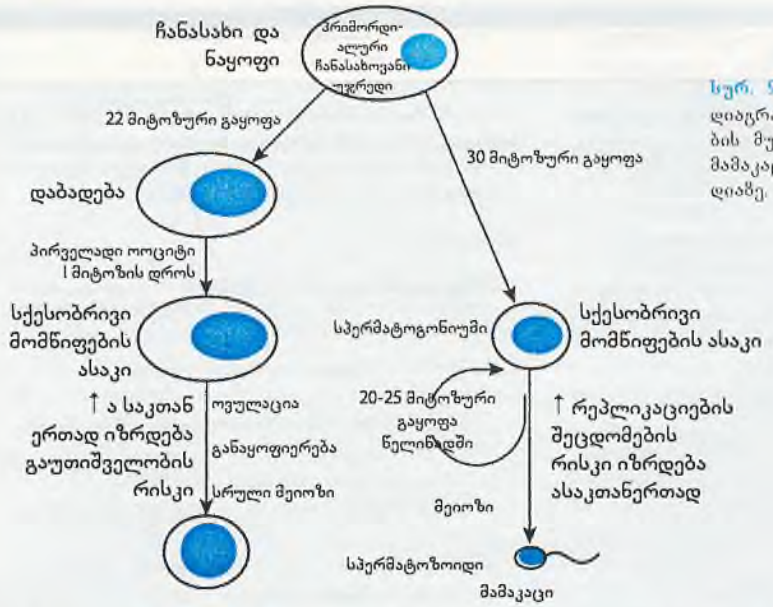
გამოთვლილია მუტაციის სიხშირე მთელი რიგი მემკვიდრული დაავადებებისათვის, რომლებშიც ახა-

ცხრილი 9-2

ადამიანის ზოგიერთი გენის მუტაციების სიხშირე

დაავადება	მემკვიდრეობა	ლოკუსი (ცილა)	მუტაციის სიხშირე*
აქონდროპლაზია	AD	*FGFR3* (ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი 3)	$1{,}4 \times 10^{-5}$
ანირიდია	AD	*AIN2* (Pax6)	$2{,}9 - 5 \times 10^{-6}$
დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია	X-შეჭიდული	*DMD* (დისტროფინი)	$3{,}5 - 10{,}5 \times 10^{-5}$
A ჰემოფილია	X-შეჭიდული	*F8* (VIII ფაქტორი)	$3{,}2 - 5{,}7 \times 10^{-5}$
B ჰემოფილია	X-შეჭიდული	*F9* (IX ფაქტორი)	$2 - 3 \times 10^{-6}$
ნეიროფიბრომატოზი, ტიპი 1	AD	*NF1* (ნეიროფიბრომინი)	$4 - 10 \times 10^{-5}$
თირკმლის პოლიცისტური დაავადება, ტიპი 1	AD	*PKD1* (პოლიცისტინი)	$6{,}5 - 12 \times 10^{-5}$
რეტინობლასტომა	AD	*RB* (Rb)	$5 - 12 \times 10^{-6}$

* ექსპრესირდება როგორც მუტაცია/ერთ ლოკუსში/ ერთ თაობაში.
AD = აუტოსომურ-დომინანტური
Based on data in: Vogel F, Motulsky AG: Human Genetics, 3rd ed. Berlin, Springer-Verlag, 1997.



სურ. 9-3 ▪ გამეტოგენეზი და მუტაგენეზი დიაგრამაზე ნაჩვენებია გენომისა და გენების მუტაციის რისკის სხვაობა ქალისა და მამაკაცის გამეტოგენეზის სხვადასხვა სტადიაზე.

ლი მუტაციის ხდომილება განსაზღვრეს დაავადების ფენოტიპური გამოვლინების მიხედვით (ცხრილი 9-2). გენის მუტაციის საშუალო სიხშირე ვარიირებს 1000-ის ჯერად ფარგლებში, ერთ თაობაში ერთ ლოკუსში 10^{-4}-იდან – 10^{-7}-მდე ინტერვალში. ასეთი ვარიაბელობის მიზეზი შეიძლება იყოს ქვემოთ ჩამოთვლილი მიზეზებიდან რამდენიმე ან ყველა ერთად: გენის ზომა; მუტანტურ ალელთა ნაწილი, რომელსაც აქვს გამოხატული ფენოტიპი; იმ მშობლის ასაკი და სქესი, რომელმაც განიცადა მუტაცია; მუტაციური მექანიზმი და გენში მუტაციური "ცხელი წერტილების" არსებობა-არარსებობა, როგორიცაა მეთილირებული CG დინუკლეოტიდები. დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის (*DMD*) და ნეიროფიბრომატოზის (*NF1*) გამომწვევი გენები ორივე დიდი ზომისაა; ამიტომ არ არის გასაკვირი, რომ მუტაციის სიხშირე ამ ლოკუსებში საკმაოდ მაღალია. მუტაციის სიხშირის განსხვავებები ლოკუსებს შორის ვერ აიხსნება მხოლოდ ზემოჩამოთვლილი ფაქტორებით. მაგალითად, აქონდროპლაზია, რომელსაც ახასიათებს მუტაციის შედარებით მაღალი სიხშირე – $1{,}4 \times 10^{-5}$, განპირობებულია მხოლოდ და მხოლოდ ერთი ნუკლეოტიდის მუტაციით, კერძოდ, გლიცინის კოდონი 380-ე პოზიციაში ჩანაცვლებულია არგინინით (Gly380Arg) ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორის რეცეპტორში. არ არის ცნობილი, თუ რატომ მუტირებს ეს ერთი ნუკლეოტიდი ესოდენ ადვილად. მე-9-2 ცხრილში წარმოდგენილია მონაცემები აშკარად გამოხატული და საზიანო მუტაციების შესახებ; ნაკლებად მძიმე ან ნაკლებად გამოხატული მუტაციები, როგორც ჩანს, "გაექცნენ" დეტექციას ისევე, როგორც უფრო მძიმე, ლეტალური მუტაციები. ამრიგად, საეჭვოდ, ახალი მუტაციების საერთო სიხშირე მნიშვნელოვნად მაღალი უნდა იყოს.

მიუხედავად იმისა, რომ აქ წარმოდგენილი და სხვა მეთოდები, რომლებიც მიმართულია გენის მუტაციის საშუალო სიხშირის განსაზღვრისაკენ, გარკვეულად შეზღუდულია, ძირითად ყველა ეს მეთოდი იძლევა ჩანასახოვანი მუტაციის სიხშირის ერთ და იმავე მაჩვენებელს: 10^{-4}-დან 10^{-6}-მდე ერთ ლოკუსზე ერთ თაობაში, რომლის მედიანა ძალზე ახლოსაა 10^{-6}-თან. თუ ამ მნიშვნელობას – 10^{-6}-ს ერთ ლოკუსზე ერთ თაობაში, მივიჩნევთ საშუალო სიდიდედ და, ამასთანავე, გავითვალისწინებთ, რომ ადამიანის გენომში 25 000-მდე გენია, ახალი მუტაციის წარმოშობის რისკი ერთ ლოკუსზე ერთ თაობაში იქნება 2,6%. ამრიგად, როგორც მინიმუმი, *40 ადამიანიდან ერთი მაინც გენომში, სადმე, უნდა აგარებდეს ერთი ან მეორე მშობლისაგან მიღებულ ახალ მუტანტურ გენს.*

მუტაციის სიხშირეებს შორის განსხვავება სქესის მიხედვით

ახალი მუტაციები შეიძლება მოხდეს ჩანასახში ნებისმიერი მიტოზური ან მეიოზური გაყოფისას, სპერმატოგენეზის ან ოოგენეზის პროცესში; მაგრამ არსებობს მნიშვნელოვანი სქესობრივი განსხვავება დაყოფების რიცხვის და დროის მიხედვით მიტოზურ და მეიოზურ გაყოფას შორის, რომლებსაც შეუძლია გავლენა მოახდინონ მუტაციათა სიხშირეზე და ტიპებზე მამისეულ და დედისეულ გამეტებში.

ოოგენეზში, როგორც უკვე ვნახეთ მე-2 თავში, თითოეული ჰაპლოიდური კვერცხუჯრედი არის დაახლოებით 22 მიტოზური გაყოფის შედეგი, რომლის შემდეგ იგი გადაიქცევა პირველად ოოციტად და შედის I მეიოზში, სადაც დაყოვნდება ოვულაციამდე წლების და ათწლეულების განმავლობაში, სანამ საბოლოოდ არ დასრულდება I მეიოზი (სურ. 9-3). მას შემდეგ, რაც ჩამოყალიბდება პირველადი ოოციტი, დნმ-ის რეპლიკაცია აღარ ხდება. არსებობს თეორიული მოსაზრება, რომ რაც უფრო მეტხანს დარჩება ოოციტი I მეიოზში, მით მეტია იმის ალბათობა, რომ მოხდეს გაუთიშველობა მეიოზის დასრულებისას. ოოგენეზის თავისებურებების შესწავლა დაგვეხმარება იმის გარკვევაში, თუ რატომ არის, რომ მე-13, მე-18, 21-ე აუტოსომური ტრისომიების და სასქესო ქრომოსომების 47,XXX ანეუპლოიდიის სიხშირის 80-100% მოდის დედისეულ გერმინაციულ უჯრედებზე; რატომ იზრდ-

ან მათი სიხშირე დედის ასაკის მატებასთან ერთად და არ არის დამოკიდებული მამის ასაკზე (იხ. თავი 6).

მეორე მხრივ, სპერმატოგენეზი მოიცავს უჯრედის გაყოფების განუსაზღვრელ სერიებს სიცოცხლის განმავლობაში, რომლის შედეგად საშუალოდ 1 ტრილიონამდე სპერმატოზოიდი წარმოიქმნება. ეს უჯრედები დაახლოებით 30 მიტოზური გაყოფის შედეგია, რომელიც დედის საშვილოსნოში, ემბრიონული განვითარებისას იწყება და გრძელდება სქესობრივი სიმწიფის ასაკამდე, შემდეგ კი ყოველწლიურად გაიელის დაახლოებით 20-დან 25-მდე რეპლიკაციურ ციკლს (იხ. სურ. 9-3). თუ რეპლიკაციის შეცდომის სიხშირედ მივიჩნევთ 10^{-10}-ს ლნმ-ის ერთ ფუძეზე ერთი უჯრედული გაყოფის განმაელობაში, მაშინ თითოეულ დიპლოიდურ სპერმატოგონიუმში, რომელიც შეიცავს ლნმ-ის 6×10^9 ფუძეთა წყვილს, აკუმულირდება $10^{-10} \times 6 \times 10^{-10} = \sim 0.6$ ახალი მუტაცია მეიოზის წინ რეპლიკაციის მიმდინარეობისას. მაგალითად, 25 წლის მამაკაცის თითოეული სპერმატოზოიდი არის 30 პრეპუბერტატული და 270-მდე პოსტპუბერტატული რეპლიკაციის ციკლის პროდუქტი და, შესაბამისად, თეორიული დაანგარიშებით, ყოველი სპერმა საკარაუდოდ შეიცავს $300 \times 0{,}6 = \sim 180$ ახალ მუტაციას ლნმ-ის რომელიმე მონაკვეთში, რაც რეპლიკაციის შეცდომებით იქნება განპირობებული. 55 წლის მამაკაცში, შეცდომათა რიცხვი ერთ სპერმატოზოიდში დაახლოებით 600-მდე გაიზრდება. რასაკვირველია, ამ მუტაციების უმეტესობა არ იქნება საზიანო (ისინი იქნება რეცესიული ან სპერმატოზოიდისთვის ლეტალური და, შესაბამისად, არც პრე- და არც პოსტნატალურ პერიოდში ფენოტიპურად არ გამოვლინდება). გამოთვლილია, რომ საზიანო შემთხვევითი წერტილოვანი მუტაციების წილი არის 1/2000. აქედან გამომდინარე, მამაკაცის ასაკის მონაცემების მიხედვით, შეგვიძლია გამოვთვალოთ, რომ ყოველი 10-დან 1 ან 3-დან 1 სპერმატოზოიდი სადმე გენომში ატარებს ახალ, საზიანო მუტაციას.

ვინაიდან სპერმატოზოიდის ლნმ-ს გაცილებით მეტი რეპლიკაციის ციკლი აქვს გავლილი კვერცხუჯრედის ლნმ-თან შედარებით, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ წერტილოვანი მუტაციების სიხშირე, გამოწვეული რეპლიკაციის შეცდომებით, უფრო ხშირად მამისეული და არა დედისეული წარმომავლობისაა. მაღალპენეტრანტული დომინანტური დაავადებების შემთხვევაში, როგორიცაა აქონდროპლაზია, **კრანიოსინოსტოზების ზოგიერთი ფორმა (აპერტის, ფაიფერის** ან **როუზონის სინდრომები)** და მე-2 ტიპის **მრავლობითი ენდოკრინული ნეოპლაზიები** (MEN1A და 2B), ეს დარღვევები ძირითადად უკავშირდება ახალ მუტაციებს, რომლებიც მისეულ მუტაციებს წარმოადგენს და რომლებიც თითქმის ყოველთვის მამისეულ გერმინაციულ უჯრედებში წარმოიშობა. უფრო მეტიც, რაც უფრო ახალგაზრდაა მამაკაცი, მით მეტი რეპლიკაციის რაუნდი უსწრებდა წინ მეიოზურ გაყოფას და, შესაბამისად, მამისეული ახალი მუტაციების სიხშირე სავარაუდოდ გაიზრდება მამის ასაკის შესაბამისად. უაქტობრივად, მამისეული წარმოშობის გენური მუტაციების სიხშირის ზრდა მამის ასაკთან ერთად დამახასიათებელია ზოგიერთი დაავადებისათვის, როგორიცაა აქონდროპლაზია, აპერტის სინდრომის და X-შეჭიდული B **ჰემოფილიის** დროს (სადაც ბებუა დედის მხრიდან არის ახალი მუტაციის გადამცემი პრობანდის დედისთვის). ამის საპირისპიროდ, ახალი მუტაციები დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის დროს ნაკლებადაა დამოკიდებული მშობლიურ წარმომავლობაზე და ასაკზე. თუ ამ დაავადებისთვის დამახასიათებელ ახალ მუტაციებს დავყოფთ შედარებით იშვიათ წერტილოვან მუტაციებად და უფრო გავრცელებულ ინტრაგენურ დელეციებად, მაშინ ახალი წერტილოვანი მუტაციების დაახლოებით 90% მამისეული წარმოშობის იქნება მაშინ, როდესაც რვიდან შვიდი დელეციის ტიპის ახალი მუტაცია DMD-ს შემთხვევაში დედისეული წარმოშობისაა. რაოდენ გასაოცარიც არ უნდა იყოს, სხვა დაავადებების შემთხვევაში მშობლიური წარმომავლობის ან ასაკის გაელენა მუტაციურ სპექტრზე არ არის ძლიერი, თუმცა ამ ფენომენს ჯერჯერობით ვერ მოუძებნეს ახსნა.

ტრინუკლეოტიდურ განმეორებებთან ასოცირებული დაავადებებისათვის (იხ. თავი 12) კარგად არის ცნობილი მშობლისეული სპეციფიკური ეფექტის არსებობა. მაგალითად, CAG განმეორებადობის საკმაოდ ფართო ექსპანსიას ფრაგილური X სინდრომის შემთხვევაში თითქმის ყოველთის ადგილი აქვს ქალის გამეტოგენეზში. ასეთი განსხვავებები შესაძლოა განპირობებული იყოს ოოგენეზსა და სპერმატოგენეზს შორის არსებული ფუნდამენტური ბიოლოგიური განსხვავებებით; ამის მიზეზი შესაძლოა კიდევ იყოს განმეორებადობათა ექსპანსიების მატარებელი გამეტების საწინააღმდეგოდ მიმართული სელექცია, როგორც ეს ნაჩვენები იყო CGG განმეორებადობათა უკიდურესად დიდი ექსპანსიის მატარებელი სპერმატოზოიდის მაგალითზე, რომელიც ფრაგილურ X სინდრომთან იყო ასოცირებული.

○ ადამიანის გენეტიკური მრავალფეროვნება

მუტაციების სიხშირის განსაზღვრის მაგალითებიდან ჩანს, რომ უმეტეს შემთხვევებში მათი შეფასება ეულისხმობს აშკარად გამოხატული საზიანო ეფექტის მქონე მუტაციების დეტექციას. მიუხედავად ამისა, ბევრი მუტაცია საზიანო არ არის ორგანიზმისათვის და მას აფასებენ როგორც სელექციური თვალსაზრისით ნეიტრალურს; ზოგიერთი მუტაცია შეიძლება სასარგებლოც კი იყოს. ევოლუციის მიმდინარეობისას ნუკლეოტიდური ვარიაციების წარმოშობის განუწყვეტელივ მიმდინარე პროცესებმა ხელი შეუწყო გენეტიკური მრავალფეროვნების და ინდივიდუალიზმის ჩამოყალიბებას. აღნიშნული თემა თანაბრად ეხება ადამიანის და სამედიცინო გენეტიკის ყველა დარგს; ინდივიდთაშორისი გენეტიკური განსხვავება შესაძლოა გამომეღავნდეს სხვადასხვა სახით, რომლის გამოხატულებაა: ქრომოსომათა შეღებვის განსხვავებული სურათი (იხ. თავი 5), ლნმ-ში მეგაბასი სიგრძის სეგმენტების ასლების რიცხვის ცვალებადობა, ნუკლეოტიდთა ცვლილებები ლნმ-ში, ცვლილებები ცილებში და დაავადებები.

გენეტიკური პოლიმორფიზმის კონცეფცია

მსოფლიოს ნებისმიერი ქვეყნის წარმომადგენლებში, სხვადასხვა ინდივიდის ნებისმიერ ქრომოსომაში, ზუსტად ერთ და იმავე უბანში არსებული ლნმ-ის

ცხრილი 9-3

დნმ-ის პოლიმორფიზმის ტიპები

პოლიმორფიზმი	პოლიმორფიზმის საფუძველი	ალელების რაოდენობა
SNP	ორიდან ერთი ან მეორე ფუძის ჩანაცვლება ერთ უბანში	2
Indel		
მარტივი	დნმ-ის მოკლე სეგმენტის არსებობა-არარსებობა	2
STRP	დნმ-ის მონაკვეთის ორი, სამი ან ოთხი ნუკლეოტიდის შემცველი ~5-25 ასლის განმეორებადი განმეორებები	როგორც წესი, 5 ან მეტი
VNTR	დნმ-ის მონაკვეთის 10-დან 100-მდე ნუკლეოტიდის შემცველი ასობით და ათასობით ასლის განმეორებადი განმეორებები	როგორც წესი, 5 ან მეტი
CNP	დნმ-ის 200ფ.წ.იანი 1.5-Mb სიგრძის სეგმენტების არსებობა- არარსებობა, თუმცა, დასაშვებია, 2, 3, 4 ან მეტი ასლის განმეორებადი დუბლიკაციაც	2 ან მეტი

CNP, ასლის რიცხვის პოლიმორფიზმი; SNP, ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმი; STRP, მოკლე განმეორებადი განმეორების პოლიმორფიზმი; VNTR, განსხვავებული რიცხვის განმეორებადი განმეორებები.

თანამიმდევრობები გასაოცარ მსგავსებას ავლენენ ერთმანეთთან. ფაქტობრივად, ადამიანის დნმ-ის 1000 ფუძეთა წყვილის სიგრძის შემთხვევითად შერჩეული სეგმენტი საშუალოდ მხოლოდ ერთ განსხვავებულ ფუძე წყვილს შეიცავს მშობლებისაგან მემკვიდრეობით მიღებულ ორ ჰომოლოგიურ ქრომოსომაში (იგულისხმება, რომ მშობლები არ არიან სისხლით ნათესავები). ეს ციფრი დაახლოებით 2,5-ჯერ მაღალია ჰეტეროზიგოტური ნუკლეოტიდების თანაფარდობაზე გენომის ცილა-მაკოდირებელ უბნებში (დაახლოებით 1 ფუძეთა წყვილი 2500-ში). მთლიანობაში, ასეთი განსხვავება არ არის გასაკვირი, რადგან ინტუიციურად უნდა მოველოდეთ, რომ ცილა-მაკოდირებელი უბნები შედარებით ნაკლები სელექციური ზეწოლის ქვეშ იმყოფება და, შესაბამისად, ევოლუციის მანძილზე დაგროვებული მუტაციების სიხშირე ამ უბნებში უფრო დაბალი უნდა იყოს.

როდესაც სახესხვაობები იმდენად ვრცელდება საერთო პოპულაციაში, რომ ქრომოსომათა 1%-ზე მეტს მოიცავს, ის ქმნის **გენეტიკური პოლიმორფიზმის** საფუძველს. ამის საპირისპიროდ, 1%-ზე დაბალი სიხშირის ალელებს **იშვიათი ვარიანტები** უწოდეს. მიუხედავად იმისა, რომ გენეტიკურ დაავადებათა გამომწვევი ბევრი საზიანო მუტაცია იშვიათად გვხვდება, კორელაცია ალელის სიხშირესა და ჯანმრთელობის მდგომარეობაზე ამ ალელის შეგავლენას შორის, სრულიადაც არ არის მარტივი. იშვიათი ვარიანტების დიდ ნაწილს არ გააჩნია საზიანო ეფექტი მაშინ, როდესაც სხვა ვარიანტებს, რომლებიც თავიანთი გავრცელების სიხშირის გამო პოლიმორფიზმებს წარმოადგენენ, იწვევენ წინასწარგანწყობას სერიოზული დაავადებების მიმართ.

არსებობს პოლიმორფიზმის მრავალი ტიპი. ზოგიერთი მათგანი გამოწვეულია სახესხვაობებით, რომლებიც შეეხება დნმ-ის ასობით მილიონ ფუძეთა წყვილის მომცველ დელეციებს, დუბლიკაციებს, ტრიპლიკაციებს და ა.შ. და არ არის ასოცირებული რომელიმე ცნობილი დაავადების ფენოტიპთან; სხვა ასეთივე მოცულობითი ცვლილებები შესაძლოა იშვიათ ვარიანტებს წარმოადგენდეს, მაგრამ იწვევდეს სერიოზული ხასიათის დაავადებებს. პოლიმორფიზმები შეიძლება იყოს დნმ-ის ერთი ან რამდენიმე ფუძის ცვლილება გენებს შორის მონაკვეთში ან ინტრონებში და არ იმოქმედოს არცერთი გენის ფუნქციონირებაზე; შესაბამისად, მათი გამოვლენა შესაძლებელია მხოლოდ დნმ-ის პირდაპირი ანალიზით. ცვლილებები შეიძლება განიცადოს გენების მაკოდირებელი უბნების თანამიმდევრობებმაც, რაც გამოიწვევს განსხვავებული ცილის ვარიანტების წარმოქმნას და ძლიერ შეცვლილ ფენოტიპურ გამოვლინებებს. ცვლილებები შეიძლება მოხდეს რეგულატორულ უბნებში და ისინი, მოქმედებენ რა ტრანსკრიფციაზე ან ი-რნმ-ის სტაბილურობაზე, აგრეთვე მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ ფენოტიპის განსაზღვრაში.

პოლიმორფიზმები ადამიანის გენეტიკის თეორიული კვლევის და პრაქტიკული მიმართულების ძირითადი ელემენტებია. გენის სხვადასხვა მემკვიდრული ფორმის ან გენომის სეგმენტების გარჩევის საშუალებების დაუფლება უდიდესი მონაპოვარი იქნება მათი ფართოდ დანერგვის პერსპექტივის თვალსაზრისით. როგორც ეს უკვე აღვწერეთ ამ თავში (და კიდევ შეეხებით მომდევნო თავებში), გენეტიკური მარკერები მძლავრი სამეცნიერო-კვლევითი იარაღია ქრომოსომულ რეგიონებში გენების კარტირებისათვის, რისთვისაც სარგებლობენ შეჭიდულობის ანალიზის და ალელური ასოციაციის მეთოდებით (იხ. თავი 10). ისინი უკვე ფართოდ გამოიყენება გენეტიკური დაავადებების პრენატალურ დიაგნოსტიკაში, ჰეტეროზიგოტების დეტექციისათვის (იხ. თავი 15), აგრეთვე სისხლის ბანკების შექმნაში და ქსოვილებისა თუ ორგანოების ტრანსპლანტაციაში (იხ. ქვემოთ ამავე თავში). პოლიმორფიზმები ქმნიან ნიადაგს გენომზე დაფუძნებული **პერსონალიზირებული მედიცინის** (იხ. თავი 17) განვითარებისთვის, რომლის მიხედვით, პოლიმორფული ვარიანტების მატარებლობიდან გამომდინარე, რომელიც ზრდის ან ამცირებს მოზრდილებში გავრცელებული დაავადებების (მათ შორის, გულის კორონარული დაავადების, სიმსივნის, დიაბეტის; იხ. თავი 8) რისკს, წინდაწინ "გამოიჭრება ერთგვარი თარგი" ინდივიდუალური მკურნალობისთვის. ამის დაგეგმვა ეხმარება მკურნალს კონკრეტული პაციენტისთვის წინასწარ განსაზღვროს მოსალოდნელი ოპერაციისშემდგომი გართულებები, მკურნალობის ამა თუ იმ მეთოდის ეფექტურობა ან უსაფრთხოება; და ბოლოს, პოლიმორფიზმები უკვე ფართოდ გამოიყენება სასამართლო მედიცინაში, განსაკუთრებით ისეთი შემთხვევების დროს, როგორიცაა მამობის დადგენა, მკვლელობის მსხვერპლის ამოცნობა, აგრეთვე ეჭვმიტანილისა და დამნაშავის დნმ-ის შედარებითი ანალიზი.

მემკვიდრული ცვალებადობა და დნმ-ის პოლიმორფიზმი

დნმ-ის თანამიმდევრობათა შესახებ შეგროვებულია უზარმაზარი ინფორმაცია ადამიანის გენომის პროექტის ფარგლებში, რომელიც მთელ მსოფლიოს მოიცავს და მრავალი ასეული ადამიანია ჩართული მასში. მოპოვებულმა მასალებმა ადამიანის დნმ-ის თანამიმდევრობათა პოლიმორფული ცვალებადობის შესახებ შესაძლებელი გახადა პოლიმორფიზმის ტიპებისა და სიხშირეების განსაზღვრის სამუშაოების დაწყება. ასევე დაწყებულია ადამიანის დნმ-ის თანამიმდევრობათა მრავალფეროვნების ამსახველი კატალოგების შედგენა. დნმ-ის პოლიმორფიზმების კლასიფიკაციას საუძველად უდევს დნმ-ის თანამიმდევრობათა ალელთაშორისი ვარიაბელობა (ცხრილი 9-3).

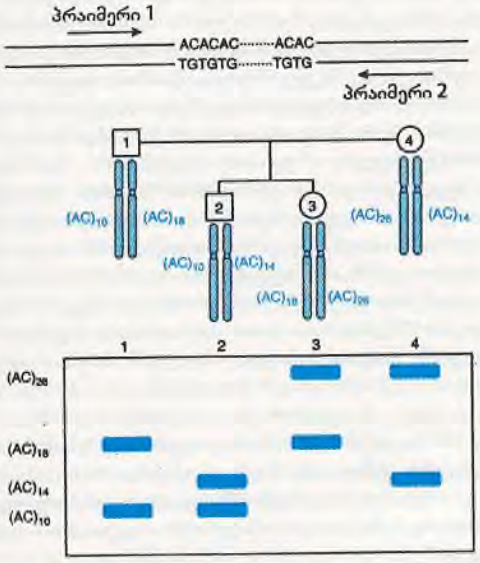
ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმები

პოლიმორფიზმების ყველაზე უფრო მარტივ და გავრცელებულ ფორმას წარმოადგენს ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმები (SNP). როგორც წესი, SNP-ს გენომის გარკვეულ უბანში აქვს ორი სხვადასხვა ფუძის შესაბამისი მხოლოდ ორი ალელი. SNP ხშირია და გვხვდება საშუალოდ 1/1000 ფუძეთა წყვილში, რაც ნიშნავს, რომ ნებისმიერი ორი ადამიანის გენომს შორის განსხვავება დაახლოებით 3000000 ფ.წ.-ს მოიცავს; მაგრამ ვარიანტების საერთო რიცხვი ადამიანში გაცილებით მაღალია და 10000000-ზე მეტს შეადგენს, თუმცა ეს გამოთვლებიც რეალურზე ბევრად ნაკლებად გამოიყურება, თუ გავითვალისწინებთ, რომ ჩვენ ჯერ არ გაგვაჩნია მსოფლიოს ყველა ეთნიკური ჯგუფის ყველა ვარიანტის სრული კატალოგი, ეს განსაკუთრებით შეეხება იშვიათ ვარიანტებს. მსოფლიო მასშტაბით მრავალი მილიონი SNP იქნა აღმოჩენილი და სისტემატიზირებული. შეარჩიეს ყველაზე ხშირი SNP-ების ქვეჯგუფი, რომელიც მოიცავდა დაახლოებით 10%-ს და გამოიყენეს მარკერებად ადამიანის გენომის კომპაქტური რუკის, ე.წ. ჰაპლოტიპის რუკის შესადგენად (HapMap; იხ. თავი 10).

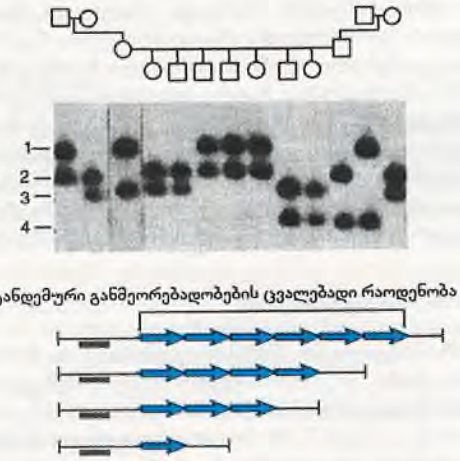
ჯანრთელობისათვის პოლიმორფული SNP-ების მნიშვნელობის განსაზღვრა კვლავ რჩება აქტიური შესწავლის ობიექტად. SNP-ს გავრცელება პოპულაციაში სრულიადაც არ ნიშნავს იმას, თითქოს ისინი ნეიტრალური იყოს ან არ ჰქონდეს ზეგავლენა ჯანმრთელობაზე ან სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე. დანამდვილებით შეიძლება ითქვას, რომ გავრცელებული SNP-ების ეფექტი უფრო იმაში გამოიხატება, რომ ისინი უმნიშვნელოდ ცვლიან დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობას, უშუალოდ თვითონ კი იშვიათად იწვევენ რომელიმე სერიოზულ დაავადებას.

ინსერცია-დელეციის პოლიმორფიზმები

პოლიმორფიზმების შემდეგი კლასი იმ ცვალებადობის შედეგია, რომლებსაც იწვევს 2-დან 100-მდე ნუკლეოტიდის **ინსერცია** ან **დელეცია (ინდელები)**. ინდელების



სურ. 9-4 • მიკროსატელიტური მარკერები ადამიანის დნმ-ში. ზემოთ გამოსახულია დნმ, რომელიც შეიცავს $(AC)_n$ მიკროსატელიტურ მარკერს ერთ ქრომოსომაში; 1-ელი და მე-2 პრაიმერი იმ უნიკალური თანამიმდევრობების კომპლემენტარულია, რომლებიც დინუკლეოტიდურ განმეორებადობას უსაზღვრებს. ქვემოთ გამოსახულია საგელარტომო ნუსხა, რომელზეც ნაჩვენებია მიკროსატელიტური პოლიმორფიზმის კოდომინანტური მემკვიდრულობა, განპირობებული დინუკლეოტიდ AC-ის ვარიაბელური რიცხვით. თითოეული ინდივიდის გენოტიპი მოცემულია საგელარტომოში მისივე სიმბოლოს ქვეშ. PCR-მეთოდით ხდება სხვადასხვა ზომის ფრაგმენტების ამპლიფიკაცია, სადაც 1-ელი და მე-2 პრაიმერი უსაზღვრება AC დინუკლეოტიდების ძაფს, შემდეგ მათ დააცალკევებენ გელ-ელექტროფორეზით და საზღვრავენ მათ ფარდობით სიგრძეებს.



სურ. 9-5 • ტანდემური განმეორებადობების ვარიაბელური რიცხვით გამოწვეული აუტოსომური დნმ-ის პოლიმორფიზმის კოდომინანტური მემკვიდრულობა. 1-4 ალელები დაკავშირებულია ერთმანეთთან იდენტური (ან თითქმის იდენტური) მოკლე დნმ-თანამიმდევრობების ვარიაბელური რიცხვით (*ისრები*). ზომის მიხედვით ვარიაბელობის დეტექცია შესაძლებელია რესტრიქციული ფერმენტის დაჭრის და უნიკალურ ზონდთან ჰიბრიდიზაციის შემდეგ, რომელიც VNTR თანამიმდევრობის გარეთ, ალელური ფრაგმენტების განსაზღვრისთვის გამოყენებულ რესტრიქციულ საიტში მდებარეობს. (Courtesy of A. Bowcock, Washington University, St. Louis, Missouri.)

სურ. 9-6 ▪ ტყუპების დნმ-ის თითის ანაბეჭდის მეთოდი, სადაც გამოყენებულია ზონდი გენომის მრავალ ლოკუსში VNTR პოლიმორფიზმების დეტექციისთვის. ზოლების ყოველი წყვილი შეიცავს ტყუპთა წყვილების დნმ-ს. ტყუპების პირველ წყვილს (ისევე როგორც მესამე წყვილს) აქვს იდენტური თითის ანაბეჭდები, რაც მათ მონოზიგოტურობაზე მიუთითებს. შუაში გამოსახულ ნიმუშებს აქვს ამკარად განსხვავებული თითის ანაბეჭდები, რაც ტყუპების დიზიგოტურობაზე მიანიშნებს. (Courtesy of Alec Jeffreys, University of Leicester, United Kingdom.)

რიცხვი გენომში ასობით ათასია. მათი რაოდენობის თითქმის ნახევარს **მარტივი** ინდელები შეადგენს, რადგან მათ მხოლოდ ორი ალელი აქვთ, რაც ნიშნავს დელეციირებული ან ინსერცირებული სეგმენტის არსებობა-არარსებობას; მეორე ნახევარს შეადგენს **მულტიალელური** ინდელები, რომლებიც გამოწვეულია დნმ-ის სეგმენტის ცვალებადი რაოდენობით, რომელიც ტანდემურად მეორდება გარკვეულ ადგილას. მულტიალელური ინდელები თავის მხრივ იყოფა **მიკროსატელიტურ** და **მინისატელიტურ** პოლიმორფიზმებად.

მიკროსატელიტები

მიკროსატელიტები წარმოადგენს დნმ-ის მონაკვეთს ორი, სამი ან ოთხი ნუკლეოტიდის შემცველობით, როგორიცაა TGTG . . .TG, CAACAA . . . CAA, ან AAATAAAT . . . AAAT, რომლებიც ათჯერ და რამდენიმე ათეულჯერ მეორდება. მიკროსატელიტური პოლიმორფიზმის ალელებს შორის განსხვავება გამოწვეულია განმეორებადი ნუკლეოტიდური ერთეულების რაოდენობების სხვაობით, რომელსაც შეიცავს ნებისმიერი მიკროსატელიტი და, აქედან გამომდინარე, მათ ხშირად უწოდებენ **მოკლე ტანდემური განმეორების პოლიმორფიზმს** ანუ **STRP**-ს. მიკროსატელიტური ლოკუსი ხშირად მოიცავს პოპულაციაში გავრცელებულ მრავალ ალელს (განმეორებადობათა შემცველ მონაკვეთებს) და მათი გენოტიპირება ადვილად შეიძლება მიკროსატელიტური განმეორებადობის მოსაზღვრე პრაიმერებით წარმოქმნილი PCR-ფრაგმენტის ზომის საფუძველზე (სურ. 9-4). ადამიანის გენომში ცნობილია ათობით ათასი მიკროსატელიტური პოლიმორფული ლოკუსი.

მინისატელიტები

ინდელის პოლიმორფიზმების მეორე განსაკუთრებული კლასი ინსერციის შედეგად მიიღება. ინსერცირებული მონაკვეთი მოიცავს 10-100 ფუძეთა წყვილის სიგრძის **მინისატელიტებს,** ტანდემურად განლაგებულ დნმ-ის თანამიმდევრობათა ასლების ცვალებადი რიცხვს, რომლებიც ასჯერ და ათასჯერ მეორდება. პოლიმორფიზმების ამ კლასს მრავალი ალელი აქვს (სურ. 9-1), რაც განპირობებულია ტანდემურად განმეორებადი მინისატელიტების ასლთა რიცხვის ცვალებადობით და ცნობილია როგორც **განსხვავებული რიცხვის ტანდემური განმეორებები (VNTR).** ყველაზე უფრო ინფორმაციული მარკერები რამდენიმე ათეულ და მეტ ალელს შეიცავს. ამდენად, ორ არანათესავე ადამიანს არ უნდა ჰქონდეთ საერთო ალელები. როგორც მიიჩნევენ, ინდელების უმეტესობა განურჩევლად იმისა, მარტივია თუ არა (ანუ STRP-ები თუ VNTR პოლიმორფიზმები) არა აქვს გავლენა ადამიანის ჯანმრთელობაზე, თუმცა ნანახია ზოგიერთი VNTR-ს კავშირი დაავადებასთან.

მინისატელიტური განმეორებადი თანამიმდევრობები, რომლებიც ნანახია მრავალ განსხვავებულ VNTR ტიპის პოლიმორფიზმში, იმდენად გვანან ერთმანეთს, რომ ერთი მინისატელიტის ფრაგმენტის ზონდად გამოყენების შემთხვევაში შესაძლებელია მათი ერთდროული დეტექცია მრავალ სხვადასხვა ლოკუსში ერთეული საუზერნბლოტ-ჰიბრიდიზაციის მეთოდით. მხოლოდ იდენტური ტყუპები იძლევიან ერთნაირ სურათს (სურ. 9-6) და აქედან გამომდინარე, რიგი მინისატელიტური პოლიმორფიზმების ერთდროული დეტექცია გახდა ე.წ. **დნმ-ის "თითის ანაბეჭდის"** ერთ-ერთი პირველი მეთოდი, რომელიც გამოიყენეს როგორც საიდენტიფიკაციო ტესტი. მინისატელიტური პოლიმორფიზმების დეტექციას საუზერნ-ბლოტინგთან მოგვიანებით ჩაენაცვლა მიკროსატელიტების იდენტიფიკაცია PCR-ის მეთოდით. მაგალითად, შეერთებული შტატების გამოძიების ფედერალური ბიურო ამჟამად იყენებს 13STRP მარკერებს დნმ-ის თითის ანაბეჭდის პანელისათვის. გამორიცხულია, რომ ორ ინდივიდს (თუ არ ჩავთვლით მონოზიგოტურ ტყუპებს) ჰქონდეს იდენტური გენოტიპი 13-ვე ლოკუსში, რისი ტესტირების საშუალებასაც აღნიშნული პანელი იძლევა და რომელიც მუსტად განსაზღვრავს – ეკუთვნის თუ არა ორი ნიმუში ერთ და იმავე ადამიანს.

ასლის რიცხვის პოლიმორფიზმები

ადამიანის პოლიმორფიზმის ბოლო და ყველაზე უფალესი ფორმაა **ასლის რიცხვის პოლიმორფიზმები (CNP).** CNP შედგება გენომის შედარებით დიდი სეგმენტების ასლთა რიცხვის ვარიაციებისგან, რომელიც 200 ფ.წ.-დან 2 მეგაბასამდე ინტერვალში ვარიირებს. CNP შესაძლოა მხოლოდ ორ ალელს შეიცავდეს (რაც შეესაბამება სეგმენტის არსებობა-არარსებობას) ან მრავლობით ალელებს, რომლებიც განსაზღვრავენ 0, 1, 2, 3 ან მეტი დნმ-ის სეგმენტის ასლების ტანდემურ არსებობას. CNP-ს იდენტიფიცირება და შესწავლა შესაძლებელი გახდა მხოლოდ უკანასკნელ პერიოდ-

[illegible], რადგან დელეციერებული ან განმეორებადი უბნები, [illegible]ებრივ, ძალიან მცირე ზომისაა იმისათვის, რომ [illegible]ოიკვლიონ ციტოგენეტიკური მეთოდებით და, ამგვარად, ძალიან დიდია იმისათვის, რომ გამოავლინონ დნმ-ის სექვენირების მეთოდით. ამ მეთოდის ალტერნატიული ახალი ტექნოლოგიაა **არეის შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაციის** მეთოდი, რომელიც აღწერილია მე-4 თავში. ყველა სხვა დნმ-ის პოლიმორფიზმის მსგავსად, ძალზე ბევრი რამ არის [illegible]ეველი სხვადასხვა CNP ალელების მნიშვნელობის შესახებ ჯანმრთელობისთვის და დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობისთვის. ეს საკითხები ამჟამად ინტენსიური კვლევის საგანს წარმოადგენს. CNP [illegible] გავრცელებული ვარიაციების ფონს, რომლის [illegible]ნდა აუცილებელია ავადმყოფებში გამოელენილი [illegible]ის რიცხვთა ცვლილებების სწორი ინტერპრეტაციისთვის.

მემკვიდრული ვარიაციები და ცილების პოლიმორფიზმი

[illegible]ელა პოლიმორფიზმი, საბოლოო ჯამში, დნმ-ის თანამიმდევრობებს შორის არსებულ განსხვავებების [illegible]ეგია, თუმცა ზოგიერთი პოლიმორფული ლოკუსის [illegible]ასწავლად გამოიყენება ალელებით კოდირებული [illegible]ილების სახესხვაობები და არა თვით ალელების დნმ-ის თანამიმდევრობათა შორის არსებული განსხვავებები. გამოთვლილია, რომ ნებისმიერი ინდივიდი შეიძლება იყოს ჰეტერომიგოტი სტრუქტურულად განსხვავებული პოლიპეპტიდების განმსაზღვრელი ალელების [illegible]ედვით ლოკუსების საერთო რაოდენობის დაახლოებით 20%-ში; სხვადასხვა ეთნიკური ჯგუფის წარმომადგენელთა ურთიერთშედარებისას აღმოჩნდა, რომ [illegible]ეთხაგულ პოლიმორფიზმს ავლენდა ცილების კიდევ უფრო დიდი რაოდენობა. ამრიგად, ადამიანის სახეობა, რომელიც მრავალრიცხოვან და მრავალფეროვან ფერმენტებს და სხვა გენურ პროდუქტებს შეიცავს, [illegible]ართლაც გასაოცარი ხარისხის ბიოქიმიურ ინდივიდუალობას ატარებს. უფრო მეტიც, რადგან მრავალი [illegible]ენეტიკურად კოდირებული ბიოქიმიური ცვლის პროდუქტი ურთიერთქმედებს ერთმანეთთან, შეგვიძლია [illegible]ფასკვნათ, რომ ყოველ ინდივიდს, მისი ჯანმრთელობის მდგომარეობის მიუხედავად, აქვს უნიკალური, გენეტიკურად დეტერმინირებული ქიმიური კონსტიტუცია და, შესაბამისად, მხოლოდ მისთვის დამახასიათებელი ფორმით პასუხობს გარემოს, საკვები [illegible] ფარმაკოლოგიური ფაქტორების მემოქმედებას. [illegible]ცეფციას **ქიმიური ინდივიდუალობის** შესახებ, [illegible]ელიც პირველად ერთი საუკუნის წინ წამოაყენა

[illegible]ილი 9-4

ABO გენოტიპები და შრატის რეაქცია

[illegible]ითროციტის [illegible]ენოტიპი	ანტი-A-ს მიმართ რეაქცია	ანტი-B-ს მიმართ რეაქცია	შრატის ანტისხეულები
[illegible]	−	−	ანტი-A, ანტი-B
[illegible]	+	−	ანტი-B
[illegible]	−	+	ანტი-A
[illegible]	+	+	არცერთი

− არ არის რეაქცია; + არის რეაქცია. RBC, red blood cell.

წინასწარხედვის ნიჭით დაჯილდოებულმა ბრიტანელმა ექიმმა არჩიბალდ გაროდმა, დღესაც ინარჩუნებს აქტუალობას.

აქ განვიხილავთ სამედიცინო თვალსაზრისით მნიშვნელოვან რამდენიმე პოლიმორფიზმს: ABO და Rh სისხლის ჯგუფებს, რომლებიც არსებითია სისხლის შეთავსებისათვის ტრანსფუზიის დროს და მთავარი ქსოვილშეთავსების კომპლექსს (MHC), რომელიც განმსაზღვრელი ფაქტორია ტრანსპლანტაციური მედიცინისთვის. ცილების ვარიაციების შესწავლას გარკვეული უპირატესობა აქვს მათი მაკოდირებელი დნმ-ის შესწავლასთან შედარებით; მრავალგვარი პოლიმორფული ალელების სახესხვაობის ცილა-პროდუქტები ხშირად განსაზღვრავენ განსხვავებულ ფენოტიპებს და, როგორც ჩანს, კარნახობენ, თუ როგორ უნდა იმოქმედოს ცალკეული ლოკუსის გენეტიკური ვარიაციებმა ინდივიდისა და გარემოს ურთიერთმოქმედებაზე.

სისხლის ჯგუფები და მათი პოლიმორფიზმები

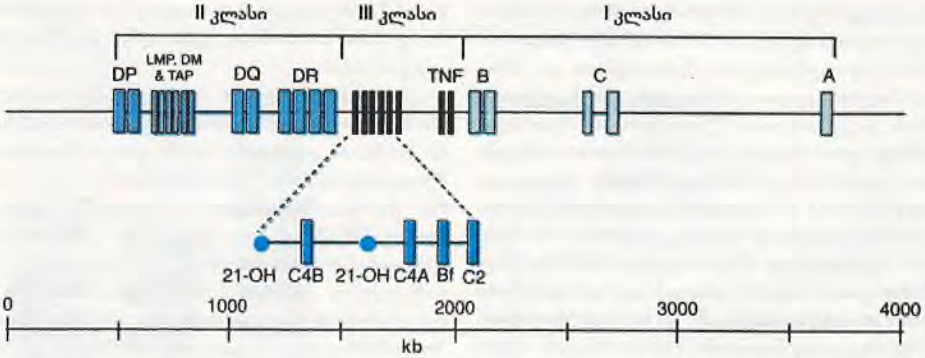
პირველად გენეტიკურად დეტერმინირებული ცილების ცვალებადობა აღმოჩენილი იყო სისხლის ანტიგენებში და მათ **სისხლის ჯგუფის ანტიგენები** უწოდეს. ადამიანის სისხლის კომპონენტებისათვის, განსაკუთრებით სისხლის წითელი უჯრედების (ერითროციტების) ABO და Rh ანტიგენებისათვის დამახასიათებელია პოლიმორფიზმის ფართო სპექტრი. ABO და Rh სისტემები განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია სისხლის გადასხმის, ქსოვილთა და ორგანოთა ტრანსპლანტაციისთვის, აგრეთვე ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადებისათვის.

ABO სისტემა

არსებობს ადამიანის სისხლის ოთხი ჯგუფი, რომელიც დამოკიდებულია ერითროციტების ზედაპირზე ორი ანტიგენის, A-ს და B-ს, და პლაზმაში მათი შესაბამისი ორი ანტისხეულის, ანტი-A-ს და ანტი-B-ს, არსებობაზე. არჩევენ ოთხ ძირითად ფენოტიპს: O, A, B და AB. A ტიპის ადამიანებს ერითროციტებში აქვთ A ანტიგენი, B ტიპის ინდივიდებს აქვთ B ანტიგენი, AB ტიპის ინდივიდებს კი ორივე, A და B ანტიგენი, ხოლო O ტიპის ადამიანებს არ გააჩნიათ არცერთი. რეაქციის ფორმები თითოეული ჯგუფის სისხლის წითელ უჯრედებსა და შრატის ანტი-A და ანტი-B ანტიშრატებს შორის მოცემულია მე-9-4 ცხრილში.

ABO ჯგუფებისათვის დამახასიათებელი ნიშანი, რომელიც არ გააჩნია სისხლის სხვა ჯგუფის სისტემებს, არის რეციპროკული ურთიერთობა ერითროციტებზე არსებულ ანტიგენებსა და შრატის ანტისხეულებს შორის (იხ. ცხრილი 9-4). როდესაც ერითროციტები მოკლებულია A ანტიგენს, შრატი შეიცავს ანტი-A-ს; როდესაც არ არის B ანტიგენი, შრატი შეიცავს ანტი-B-ს. ასეთი რეციპროკული ურთიერთკავშირის მიზეზი უცნობია, მაგრამ ფიქრობენ, რომ ანტი-A და ანტი-B ანტისხეულების ფორმირება უკავშირდება გარემოში A-ს და B-ს მსგავსი ანტიგენების ბუნებრივად არსებობას (მაგ. ბაქტერიებში).

ABO სისხლის სისტემას განსაზღვრავს მე-9 ქრო-



სურ. 9-7 • მე-6 ქრომოსომის მოკლე მხარში (6p) ლოკალიზებული მთავარი ქსოვილშეთავსების კომპლექსის სქემატური სურათი. DR, DQ და DR = II კლასის ანტიგენის გენები; B, C და A = I კლასის ანტიგენის გენები; LMP = მრავალფუნქციური დიდი ზომის პროტეაზის კომპონენტების მაკოდირებელი გენები; DM = DMA და DMB გენების ჰეტეროდიმერი (აღნიშნული გენები ანტიგენ-პროცესინგის მოლეკულას კოდირებენ, რომელიც აუცილებელია MHC-ს II კლასის ანტიგენებთან პეპტიდის მისაერთებლად); TAP = ანტიგენპროცესინგთან დაკავშირებული გადამტანი (ტრანსპორტერი); TNF = სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი; Bf = პროპერდინის ფაქტორი B; C2, C4A, C4B = კომპლემენტის კომპონენტები; 21-OH = 21-ჰიდროქსილაზა. (21-OH ლოკუსთაგან ერთ-ერთი ფსევდოგენს წარმოადგენს). განსჯისათვის იხილეთ ტექსტი.

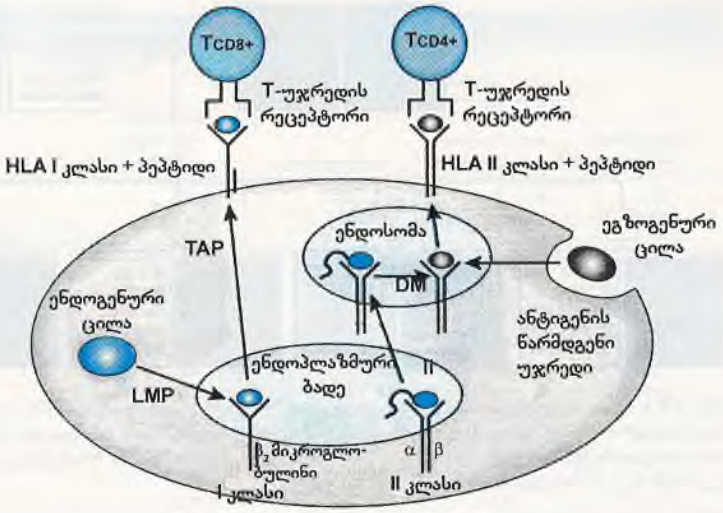
მოსომის ერთ-ერთი ლოკუსი. *A*, *B* და *O* ალელების არსებობა ამ ლოკუსში მრავალობითი ალელიზმის კლასიკურ მაგალითს წარმოადგენს, სადაც სამი ალელიდან ორი (*A* და *B*) კოდომინანტურია, მესამე (0) კი - რეცესიული და ისინი ოთხ ფენოტიპს განაპირობებენ. A და B ანტიგენები მიიღება *A* და *B* ალელების მოქმედებით ერითროციტების ზედაპირის გლიკოპროტეინზე, ე.წ. H ანტიგენზე. ანტიგენური სპეციფიკურობა განისაზღვრება სპეციფიკური ტერმინალური შაქრებით, რომლებიც ემატება H ნივთიერებას. *B* ალელი კოდირებს გლიკოზილტრანსფერაზას, რომელიც ამოიცნობს D-გალაქტოზას, აკავშირებს მას H ანტიგენის ოლიგოსაქარიდის ჯაჭვის ბოლოსთან და ქმნის B ანტიგენს. *A* ალელი კოდირებს ფერმენტის უმნიშვნელოდ განსხვავებულ ფორმას, რომელიც შერჩევითად ამოიცნობს N-აცეტილგალაქტოზამინს D–გალაქტოზის ნაცვლად და ამატებს N-აცეტილგალაქტოზამინს ანტიგენის წინამორბედთან, რის შედეგადაც მიიღება A ანტიგენი. მესამე ალელი – O, კოდირებს ტრანსფერაზის მუტანტურ ვარიანტს, რომელსაც არ გააჩნია ტრანსფერაზას აქტიურობა და სრულიად არ ახდენს რამე გავლენას H ნივთიერებაზე.

მოლეკულური განსხვავებები გლიკოზილტრანსფერაზას გენში, რომელიც პასუხისმგებელია *A*, *B* და *O* ალელებზე, უკვე დადგენილია და ეჭვს არ იწვევს. *A* და *B* ალელებს შორის აღმოჩენილია განსხვავება ოთხი ნუკლეოტიდის თანამიმდევრობაში, რაც იწვევს ამინმჟავას შეცვლას, ეს კი ცვლის გლიკოზილტრანსფერაზას სპეციფიკურობას. *O* ალელი ატარებს მხოლოდ ერთი წყვილი ფუძის დელეციას *ABO* გენის მაკოდირებელ უბანში, რასაც შედეგად მოსდევს ფრეიმშიფტ-მუტაცია და აქტიურობას უკარგავს ტრანსფერაზას O ტიპის ინდივიდებში. დღეს, როდესაც უკვე შესაძლებელია დნმ-ის სექვენირება, ABO სისხლის ჯგუფების განსაზღვრა უკვე ძირითადად ხდება გენოტიპის და არა ფენოტიპის დონეზე, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც სეროლოგიურ ანალიზში არის გარკვეული ტექნიკური სირთულეები, მაგალითად, დანაშაულის გამოძიებაში ან მამობის დადგენისას.

ABO სისხლის სისტემას უპირველესი მნიშვნელობა აქვს სისხლის გადასხმის და ტრანსპლანტაციის შემთხვევაში. სისხლის ჯგუფების სისტემაში არსებობს შეთავსებადი და შეუთავსებადი კომბინაციები. შეთავსებადია ისეთი კომბინაცია, სადაც დონორის ერითროციტები არ ატარებს A ან B ანტიგენს, რაც რეციპიენტის სისხლის შრატის ანტისხეულებს შეესაბამება. მიუხედავად იმისა, რომ თეორიულად არსებობენ უნივერსალური დონორები (O ჯგუფი) და უნივერსალური რეციპიენტები (AB ჯგუფი), როგორც წესი, ავადმყოფს უსხამენ თავისივე ჯგუფის სისხლს, გარდა გადაუდებელი შემთხვევებისა. ანტი-A და ანტი-B ანტისხეულების არსებობით აიხსნება სისხლის გადასხმის ადრეული წარუმატებელი ცდები, რადგან ანტისხეულებს შუძლიან მაშინვე დაშალოს ABO-შეუთავსებადი უჯრედები. ქსოვილებისა და ორგანოების ტრანსპლანტაციის დროს დონორისა და რეციპიენტის ABO-შეთავსებულობა ისევე როგორც ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენის (HLA) შეთავსებულობა (აღწერილია ქვემოთ) ძალიან მნიშვნელოვანია ტრანსპლანტატის გადარჩენისთვის.

Rh სისტემა

Rh სისტემას, ABO სისტემის მსგავსად, დიდი მნიშვნელობა აქვს ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადებისთვის და ტრანსფუზიური შეუთავსებლობისთვის. მისი სახელწოდება რეზუს მაიმუნებს უკავშირდება; სწორედ მათზე ჩატარებული ექსპერიმენტების მეშვეობით აღმოაჩინეს ეს სისტემა. მარტივად რომ ვთქვათ, პოპულაცია იყოფა Rh-დადებით ინდივიდებად, რომლების ერიტროციტებში ექსპრესირებენ Rh D ანტიგენს, 1-ელ ქრომოსომაში ლოკალიზებული (*RHD*) გენით კოდირებულ პოლიპეპტიდს, და Rh-უარყოფით ინდივიდებად, რომლებშიც ეს ანტიგენი არ ექსპრესირდება. Rh-უარყოფითი ფენოტიპი, ჩვეულებრივ, წარმოიშობა ჰომოზიგოტური *RHD* გენის არაფუნქციური ალელიდან. Rh-უარყოფითი ინდივიდების სიხშირე ძალიან ვარიირებს სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფში. მაგალითად, თეთრკანიანების 17% და აფრიკული წარმოშობის ამერიკელების 7% Rh-უარყოფითია მაშინ, როდესაც იაპონელებში ეს მაჩვენებელი 0,5%-ს არ აღემატება.



სურ. 9-8 • MHC I და II კლასის მოლეკულების უცხო ცილებისა და უჯრედული რეცეპტორების ურთიერთმოქმედების სქემატური სურათი. LMP = დიდი ზომის მრავალფუნქციური პროტეაზა; TAP = ანტიგენ-პროცესინგთან დაკავშირებული გადამტანი (ტრანსპორტერი); Ii = ინვარიანტული ჯაჭვი; DM = DMA და DMB გენებით კოდირებული ჰეტეროდიმერი; CD8+ = ციტოტოქსიკური T-უჯრედები; CD4+ = ჰელპერი T-უჯრედები. (Modified from Thorsby E: HLA-associated diseases. Hum Immunol 53:1-11, 1997.)

ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადება

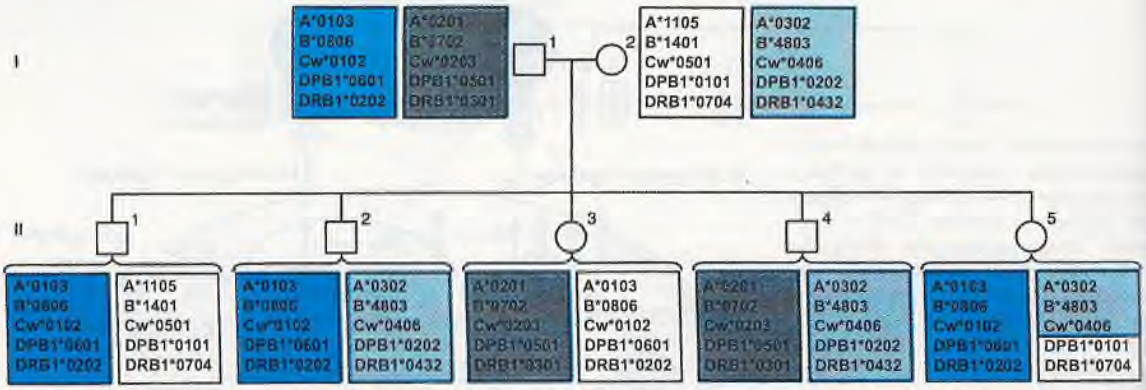
Rh სისტემის მთავარი კლინიკური მნიშვნელობა ის არის, რომ Rh-უარყოფით ინდივიდებს შეუძლიათ გამოიმუშაონ ანტი-Rh ანტისხეულები მას შემდეგ, რაც იქ აღმოჩნდება Rh-დადებითი ერითროციტები. ეს საკითხი განსაკუთრებით პრობლემური ხდება მაშინ, როდესაც Rh-უარყოფითი ორსული ქალი ატარებს Rh-დადებით ნაყოფს. ნორმალური ორსულობის მიმდინარეობისას ნაყოფის სისხლის მცირე ნაწილი გაივლის დედის პლაცენტურ ბარიერს და ხვდება დედის სისხლში. თუ დედა Rh-უარყოფითია, ხოლო ნაყოფი Rh-დადებითი, დედის სხეულში ფორმირდება ანტისხეულები, რომლებიც ნაყოფის სისხლის მიმოქცევის სისტემაში გადადის და თუ არ ჩატარდება სათანადო მკურნალობა, აბიანებს ნაყოფის სისხლის წითელ უჯრედებს, იწვევს რა ახალშობილების ჰემოლიზურ ანემიას მთელი რიგი გართულებებით.

Rh-უარყოფით ორსულ ქალებში Rh-დადებითი ნაყოფის ერითროციტებით იმუნიზაციის რისკი შესაძლოა მინიმუმამდე შემცირდეს Rh-იმუნური გლობულინის ინექციების საშუალებით ორსულობის 28-დან 32 კვირამდე ვადაში და მშობიარობის შემდეგ. Rh იმუნოგლობულინი „ასუფთავებს" დედის სისხლს ყოველგვარი Rh-დადებითი ნაყოფის უჯრედებისაგან მანამდე, სანამ მოხდებოდეს დედის სენსიბილიზაცია. Rh იმუნოგლობულინი შეჰყავთ აგრეთვე მუცლის მოშლის, ექტოპიმობის ხელოვნურად შეწყვეტის ან ისეთი ინვაზიური პროცედურების შემდეგ, როგორიცაა ქორიონული ხაოს ნიმუშის აღება ან ამნიოცენტეზი, როდესაც დედის სისხლში შეიძლება შეიჭრას Rh-დადებითი უჯრედები. Rh-სისტემის აღმოჩენამ და მისი როლის განსაზღვრამ ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადების გენეზში უდიდესი წვლილი შეიტანა სამედიცინო გენეტიკის განვითარებაში. ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადება ერთ დროს ითვლებოდა ადამიანებში ერთ-ერთ ყველაზე უფრო გავრცელებულ გენეტიკურ პათოლოგიად, თუმცა დღესდღეობით ეს დაავადება ეფექტურად იშვიათია იმ პრევენციული ზომების გამო, რომელიც უკვე რუტინული გახდა სამეანო მედიცინაში.

მთავარი ქსოვილშეთავსების კომპლექსი

მთავარი ქსოვილშეთავსების კომპლექსი (Major Histocompatibility Complex - MHC) გენების დიდი კლასტერისაგან შედგება, რომელიც მე-6 ქრომოსომის მოკლე მხარეშია ლოკალიზებული (სურ. 9-7). სტრუქტურული და ფუნქციური ნიშნების სხვაობის საფუძველზე MHC გენებს სამ კლასად ჰყოფენ, რომელთაგან ორი, I და II კლასები, ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენის (HLA) გენებს შეესაბამება, რომელთა პირველაღმოჩენის ისტორია იმ უაღრესად მნიშვნელოვან როლს უკავშირდება, რომელსაც აღნიშნული გენები არამონათესავე ინდივიდებს შორის ქსოვილთა ტრანსპლანტაციის დროს ასრულებენ. HLA I და II კლასის გენები უჯრედთა ზედაპირულ ცილებს კოდირებენ. ეს ცილები გადამწყვეტ როლს თამაშობენ იმუნური პასუხის ინიციაციაში, განსაკუთრებით ლიმფოციტების წინაშე ანტიგენის "წარდგენის" პროცესში, რომლებიც ვერ ცნობენ და რეაგირებენ ანტიგენზე, თუ ეს უკანასკნელი არ შედის HLA-მოლეკულასთან კომპლექსში ანტიგენის "წარმდგენი" უჯრედის ზედაპირზე. ცნობილია HLA სისტემის ასობით განსხვავებული ალელი და განუწყვეტლივ ხდება სულ უფრო მეტი ახალი ალელის აღმოჩენა, რაც აღნიშნულ ლოკუსებს ადამიანის გენომის ყველაზე პოლიმორფულ ლოკუსებად წარმოგვიდგენს.

I კლასის გენები (*HLA-A*, *HLA-B* და *HLA-C*) კოდირებს ცილებს, რომლებიც ყველა ბირთვიანი უჯრედის პლაზმური მემბრანის ინტეგრირებულ ნაწილს წარმოადგენს (სურ. 9-8). I კლასის ცილა შედგება პოლიპეპტიდური ჯაჭვის ორი სუბერთეულისაგან: MHC-ში კოდირებული ვარიაბელური მძიმე ჯაჭვისაგან და არაპოლიმორფული პოლიპეპტიდი – β_2-მიკროგლობულინისაგან, რომელსაც MHC კომპლექსის გარეთ, მე-15 ქრომოსომაში ლოკალიზებული ერთ-ერთი გენი კოდირებს. უჯრედშიდა ცილებისაგან წარმოქმნილი პეპტიდები პროტეოლიზური დეგრადაციის შედეგად მიიღება, ამ რეაქციას დიდი ზომის მრავალფუნქციური პროტეაზა წარმართავს; შემდეგ პეპტიდები უჯრედის ზედაპირზე გადაიტანება, სადაც ხდება მათი დაკავშირება I კლასის მოლეკულასთან,



სურ. 9-9 ▪ HLA ჰაპლოტიპების მემკვიდრულობა. როგორც სურათიდან ჩანს, ჰაპლოტიპი, ჩვეულებრივ, მემკვიდრულობს როგორც ერთი ერთეული. ძალზე იშვიათად შესაძლებელია, რომ რომელიმე მშობელმა შვილს რეკომბინანტული ჰაპლოტიპი გადასცეს, როგორც ეს ხდება II-5 ინდივიდის შემთხვევაში, რომელმაც მიიღო I და II კლასის ლოკუსებს შორის რეკომბინანტი ჰაპლოტიპი,

ეს უკანასკნელი კი მათ ციტოტოქსიკური T-უჯრედების წინაშე წარადგენს (იხ. სურ. 9-8).

II კლასის რეგიონი რამდენიმე ლოკუსისაგან შედგება, როგორიცაა HLA-DP, HLA-DQ და HLA-DR, რომლებიც კოდირებენ უჯრედის ინტეგრალურ მემბრანულ ცილებს. II კლასის თითოეული მოლეკულა ჰეტეროდიმერს წარმოადგენს, რომელიც α- და β-სუბერთეულებისაგან შედგება და MHC გენებით კოდირდება. II კლასის მოლეკულები უჯრედის გარეთ არსებული ცილებიდან არიან წარმოშობილი. მათ ლიზოსომები შეითვისებენ და გადაამუშავებენ პეპტიდებად, რათა შემდეგ მოხდეს მათი წარდგენა T უჯრედებისათვის (იხ. სურ. 9-8).

სხვა გენების ლოკუსები MHC-ში ერთიანდება (იხ. სურ. 9-7), თუმცა ფუნქციურად I და II კლასის გენებისაგან დამოუკიდებელი რჩება და არ მონაწილეობს ქსოვილშეთავსებულობაში ან იმუნური პასუხის განსაზღვრაში. ზოგიერთი ასეთი გენი ასოცირებულია დაავადებებთან, როგორიცაა, მაგალითად, **თირკმელზედა ჯირკვლის თანდაყოლილი ჰიპერპლაზია** (იხ. თავი 6), რომელიც გამოწვეულია 21-ჰიდროქსილაზას ნაკლებობით, აგრეთვე ჰემოქრომატოზი – რკინის ჭარბი შემცველობით განპირობებული ღვიძლის დაავადება

HLA ალელები და ჰაპლოტიპები

თავდაპირველად HLA სისტემაში გარკვევა შესაძლო რთული იყოს, რადგან ნომენკლატურამ, რომელიც სხვადასხვა HLA ალელის განსაზღვრისა და აღწერისათვის გამოიყენება, მნიშვნელოვანი ცვლილებები განიცადა MHC-ის დნმ-სექვენირებასთან ერთად. HLA ნომენკლატურის ძველი, ტრადიციული სისტემის მიხედვით, სხვადასხვა ალელის ერთმანეთისაგან გარჩევა მხოლოდ სეროლოგიურად ხდებოდა. ადამიანის HLA ტიპი იმის მიხედვით განისაზღვრებოდა, თუ როგორ რეაგირებდა სხვადასხვა ანტიშრატის პანელი ან რეაქტიული ლიმფოციტები ინდივიდის უჯრედებზე. ამ ანტიშრატებს და უჯრედებს ნამშობიარები ქალებიდან გამოჰყოფდნენ, რომელთაც ორსულობის პროცესში განუვითარდათ იმუნური პასუხი ნაყოფის მიერ გამომუშავებული მამისეული I და II ტიპის ანტიგენების მიმართ. თუ ორ არამონათესავე ინდივიდთა უჯრედები ერთი სახის რეაქციებს იწვევდა ანტისხეულებისა და უჯრედების პანელში, მაშინ თვლიდნენ, რომ მათ უნდა ჰქონოდა ერთი და იგივე HLA-ს ტიპები, ხოლო ალელებს, რომელთაც ისინი წარმოადგენდნენ, ენიჭებოდა ნომერი, მაგალითად, *B17* – I კლასის *HLA-B* ლოკუსში, ან *DR3* - II კლასის *DR* ლოკუსში. მას შემდეგ, რაც აღმოაჩინეს I და II კლასის MCH ჯაჭვების გენები და მოახდინეს მათი სექვენირება, გაირკვა, რომ ერთეული HLA ალელები, რომელთაც თავდაპირველად მხოლოდ სეროლოგიურად გამოავლენდნენ, შედგებოდა მრავლობითი ალელებისაგან, რომელთაც განსაზღვრავდა სხვადასხვა დნმ-ის თანამიმდევრობათა სახესხვაობები ერთ და იმავე სეროლოგიურ ალელში. 100 სეროლოგიურად სპეციფიკური ვარიანტი *HLA-A-, B-, C-, D-, DQ-* და *DP*-ში ამჟამად მოიცავს დნმ-ის სექვენირების დონეზე განსაზღვრულ 1300-ზე მეტ ალელს. მაგალითად, *HLA-B* გენში არსებობს 24-ზე მეტი სხვადასხვა ნუკლეინის მჟავის თანამიმდევრობის ვარიანტი, რომელიც აღრე სეროლოგიური გამოკვლევის საფუძველზე იდენტიფიცირებული იყო როგორც ერთი *B27* ალელი. ამასთანავე, დნმ-ის ბევრი ვარიანტი (მაგრამ არა ყველა) იწვევს ტრიპლეტური კოდონის, და მაშასადამე, ამინმჟავის ცვლილებას ამ ალელით კოდირებულ პეპტიდში. თითოეულ ალელს, რომელიც ცვლის ამინმჟავას HLA-B პეპტიდში, ენიჭება საკუთარი ნომერი, ასე რომ 1-ელი, მე-2 და ა.შ. ალელები ალელთა ჯგუფში, რომელიც აღრე სეროლოგიურად განისაზღვრებოდა როგორც ერთეული B27 ალელი, ახლა აღინიშნება როგორც HLA-B*2701, HLA-B*2702 და ა.შ.

ერთად აღებული, HLA ალელების ნაკრები მოცემული ქრომოსომის I და II კლასების შესაბამის განსხვავებულ ლოკუსებში წარმოქმნის **ჰაპლოტიპს**. ეს ალელები კოდომინანტურია; თითოეულ მშობელს აქვს ორი ჰაპლოტიპი და ორივე ექსპრესირებს. აღნიშნული ლოკუსები იმდენად ახლოს მდებარეობს ერთმანეთთან, რომ ცალკეულ ოჯახში ბავშვს მთლიანი ჰაპლოტიპი შეიძლება მემკვიდრეობით გადაეცეს როგორც ერთი მთლიანი ბლოკი (სურ. 9-9). ამის შედეგად, მშობელს და შვილს საერთო მხოლოდ ერთი ჰაპლოტიპი ექნებათ და ალბათობა იმისა, რომ სიბლინგები დაწყვილებულ HLA ჰაპლოტიპებს მიიღებენ, 25%-

ცხრილი 9-5

HLA და მასთან დაკავშირებული დაავადებები

დაავადება	HLA-ს ალელი (სეროლოგიური)	სიხშირე (%)*		ხლომილების ალბათობა†
		აკადმყოფები	*საკონტროლო ჯგუფი*	
ანკილოზური სპონდილიტი	*B27*	>95	9	>150
რეიტერის სინდრომი	*B27*	>80	9	>40
თვალის კაკლის სისხლძარძღვოვანი გარსის მწვავე ანთება	*B27*	68	9	>20
ქრონიკული თირეოიდიტი	*B35*	70	14	14
პსორიაზი	*Cw6*	87	33	7
ნარკოლეფსია	*DQ6*	>95	33	>38
გრეივსის დაავადება	*DR3*	65	27	4
რევმატოიდული ართრიტი	*DR4*	81	33	9
ოჟენილური რევმატოიდული ართრიტი	*DR8*	38	7	8
ცელიაკია	*DQ2*	99	28	>250
გავანგული სკლეროზი	*DR2, DQ6*	86	33	12
I ტიპის დიაბეტი	*DQ8*	81	23	14
I ტიპის დიაბეტი	*DQ6*	<1	33	0.02
ჰემოქრომატოზი	*A3*	75	13	20
CAH (21-ჰიდროქსილაზას დეფიციტი)	*B47*	25	0.2	80-150

* მოცემულია ნორვეგიულ პოპულაციათა სიხშირეების მიახლოებითი მნიშვნელობები.

† მიახლოებითია და გამოთვლილია, როგორც a/b/c, სადაც a – ანტიგენის მატარებელ დაავადებულთა რიცხვი, b – ანტიგენის მატარებელ საკონტროლო ინდივიდთა რიცხვი, c – ანტიგენის არამატარებელი დაავადებულთა რიცხვი და d – ანტიგენის არამატარებელი საკონტროლო ინდივიდების რიცხვი (იხ. თავი 10).

Modified from Fugger L, Tisch R, Libau R, et al: The role of human major histocompatibility complex (HLA) genes in disease. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995, pp 555-585; Bell JI, Todd JA, McDevitt HO: The molecular basis of HLA-disease association. Adv Hum Genet 18:1-41, 1989; and Thorsby E: HLA associated diseases. Hum Immunol 53:1-11, 1997.

ის ტოლია. რადგან ტრანსპლანტირებული ქსოვილის შეთავსება-შეუთავსებლობა მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული დონორისა და რეციპიენტის ჰაპლოტიპების (აგრეთვე სისხლის ABO ჯგუფების) იდენტურობის ხარისხზე, ყველაზე სასურველი დონორი ძვლის ტვინის და ორგანოთა ტრანსპლანტაციისათვის ABO-შეთავსებადი HLA-იდენტური სიბლი იქნება.

ზოგიერთი HLA ალელი ხშირად გვხვდება სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფში; სხვები იშვიათია ამ ჯგუფში ან საერთოდ არ გვხვდება. ამის მსგავსად, ზოგიერთი ჰაპლოტიპი თეორიულად მოსალოდნელზე მაღალი სიხშირით ვლინდება პოპულაციაში, მაშინ როდესაც სხვები ძალზე იშვიათად ან საერთოდ არ ვლინდება. მაგალითად, თეთრკანიანებისათვის თეორიულად გაანგარიშებულ 3 x 10^7 ფენოტიპურ კომბინაციათა უმეტესობა სრულიად არ გვხვდება მოსახლეობაში. პოპულაციაში ჰაპლოტიპების ვარიანტების ასეთი არათანაბარი განაწილება გამომდინარეობს ბუნებრივი არჩევანიდან, რომელსაც **შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევას** უწოდებენ (იხ. თავი 10) და ასევე ახსნა შესაძლებელია რიგი ფაქტორების რთული ურთიერთკავშირის საფუძველზე. ეს ფაქტორები მოიცავს მეიოზური რეკომბინაციის დაბალ სიხშირეს HLA ლოკუსებს შორის არსებულ მცირე ზომის მონაკვეთებში; გარემოს ზეგავლენას, რომელიც უზრუნველყოფს სელექციას ჰაპლოტიპის შემადგენელი HLA ალელების გარკვეული კომბინაციების სასარგებლოდ; აგრეთვე პოპულაციის ისტორიასთან დაკავშირებულ ფაქტორებს, მაგალითად, თუ როდის და რამდენმა ინდივიდმა მისცა დასაბამი პოპულაციას, როგორია მიგრაციის მაჩვენებელი (იხ. მოგვიანებით ამავე თავში).

ალელებისა და ჰაპლოტიპების სიხშირეების ასევე ძლიერ გამოხატული განსხვავებები არსებობს პოპულაციებს შორისაც. ალელი ან ჰაპლოტიპი, რომელიც ხშირად გვხვდება ერთ პოპულაციაში, შესაძლოა იშვიათობას წარმოადგენდეს სხვაში. კიდევ ერთხელ აღვნიშნავთ, რომ ალელების და ჰაპლოტიპების განაწილებასა და სიხშირეებს შორის განსხვავებები სხვადასხვა პოპულაციაში MCH-ის ფარგლებში გენეტიკური, გარემო და ისტორიული ფაქტორების კომპლექსური მოქმედების შედეგია.

HLA და მასთან ასოცირებული დაავადებები

ანკილოზური სპონდილიტი. საინტერესოა, თუ როგორია ურთიერთდამოკიდებულება ამა თუ იმ დაავადებასა და სპეციფიკურ HLA ანტიგენებს ან ჰაპლოტიპებს შორის. HLA-თან ასოცირებული დაავადებების უმეტესობის ეტიოლოგიური საფუძველი ჯერ კიდევ არ არის ბოლომდე გარკვეული. ბევრი, მაგრამ არა ყველა, დაავადება **აუტოიმუნური** ბუნებისაა, რაც ნიშნავს, რომ მათ თან ახლავს იმუნური სისტემის დარღვევები: იმუნური პასუხი მიმართულია ერთი ან რამდენიმე საკუთარი ანტიგენის წინააღმდეგ; სავარაუდოა, რომ ანტიგენებისა და ჰაპლოტიპების კავშირი პათოლოგიებთან განპირობებული უნდა იყოს ცვლილებებით, რომლებიც იმუნურ პასუხში მონაწილე გენების პოლიმორფიზმთანაა დაკავშირებული (ცხრილი 9-5). ამის ერთი მაგალითია **ანკილოზური სპონდილიტი**, რომელიც ხერხემლისა და გავა-თეძოს სახსრის ქრონიკულ დაავადებას წარმოადგენს. ძველი გამოკვლევის მიხედვით, რომელიც ემყარებოდა სეროლოგიურად განსაზღვრულ *B27* ალელებს, ნორვეგიელთა მხოლოდ 9% იყო *B27*-პოზიტიური, მაშინ, როდესაც B27-პოზიტიური აღმოჩნდა ანკილოზური სპონდილიტით დაავადებულთა 95%-ზე მეტი. აქედან გამომდინარე, ამ დაავადების განვითარების ფარდობითი რისკი, სულ მცირე, 150-ჯერ მაღალია *HLA-B27*-პოზიტიურ

ინდივიდებში ალელის არამატარებელ ინდივიდებთან შედარებით. მიუხედავად იმისა, რომ დაავადება განუვითარდა *B27*–პოზიტიური ინდივიდების მხოლოდ 5%-ს, სავარაუდოდ, *B27*–პოზიტიური ინდივიდების 20%-ს ექნებოდა სუსტად, სუბკლინიკურად გამოხატული ავადმყოფობა ინვალიდობის ნიშნების გარეშე. ერთ-ერთი ახსნა იმისა, თუ რატომ არ უვითარდება დაავადება *B27*-პოზიტიური ინდივიდების ნაწილს, გამომდინარეობს იმ ფაქტიდან, რომ დნმ-ის სექვენირებამ გამოაელინა ორ ათეულზე მეტი სხვადასხვა ალელი სეროლოგიური მეთოდით თავდაპირველად განსაზღვრულ ერთეულ *HLA-B27* ალელში. თითოეული ალელის სიხშირე განსხვავდება როგორც ერთ და იმავე, ისე სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფში. თუ დავუშვებთ, რომ ამ B27 ალელებიდან ზოგიერთი იწვევს დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობას, სხვებს კი აქვთ დამცველობითი ფუნქცია, სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფში ჩატარებული გამოკვლევები (რომლებიც ყველა B27 ალელს ერთ ალელად წარმოგვიდგენს) *B27*-პოზიტიური ინდივიდებში დაავადების სიხშირეთა მაჩვენებლების მხრივ ძლიერ განსხვავებულ შედეგებს მოგვცემს.

სხვა შემთხვევაში, კავშირი ამა თუ იმ HLA-ალელს ან ჰაპლოტიპს და დაავადებას შორის არ არის დაკავშირებული იმუნური პასუხის გენების ცვლილებებთან, არამედ განპირობებულია MHC ალელებსა და MHC კომპლექსში შემავალი შეჭიდული გენების მუტაციებს შორის წონასწორობის დარღვევით (იხ. თავი 10). ასე მაგალითად, აუტოსომურ-რეცესიული დაავადება – **თირკმელზედა ჯირკვლის ჰიპერპლაზია** გამოწვეულია 21-ჰიდროქსილაზას ნაკლებობით, ხოლო **პირველადი ჰემოქრომატოზი** ვითარდება MHC-ში შემავალი გენების მუტაციის შედეგად. თირკმელზედა ჯირკვლის ჰიპერპლაზიის გამომწვევი 21-ჰიდროქსილაზას მუტაციების ანალიზმა ცხადყო, რომ შესაბამის ლოკუსში თავდაპირველად მოხდა ჰაპლოტიპის მუტაციები, რაც გაუწონასწორებელი დარჩა ჰაპლოტიპის სპეციფიკურ მარკერებთან. მეორე მაგალითია ფართოდ გავრცელებული აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევა – ჰემოქრომატოზი, რომლისთვისაც დამახასიათებელია რკინის ჭარბი შემცველობა. ჰემოქრომატოზით დაავადებულთა 80%-ზე მეტი ჰომოზიგოტურია ჰემოქრომატოზის მუტანტური გენის (*HFE*) Cys282Tyr მუტაციის მიხედვით და აგარებს *HLA-A*0301* ალელებს მათ შესაბამის *HLA-A* ლოკუსში. *HFE* მონაწილეობს რკინის ნაწლავურ ტრანსპორტში ან მეტაბოლიზმში; როგორც I კლასის იმუნური პასუხის გენი, *HLA-A* არ მოქმედებს რკინის ტრანსპორტზე. ეს კავშირი განპირობებულია ამ ორი ლოკუსის ახლო მდებარეობით და შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევით *HFE*-ში Cys282Tyr მუტაციასა და *HLA-A*-ში *A*0301* ალელს შორის.

ბევრ შემთხვევაში ჯერ კიდევ საბოლოოდ არ არის გარკვეული HLA-ჰაპლოტიპების კავშირი ამა თუ იმ დაავადებასთან. ვინაიდან HLA მოლეკულები მონაწილეობენ T-უჯრედული ანტიგენების ამოცნობაში, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ მათი როლი დაავადების პათოგენეზში განისაზღვრება იმ განსხვავებებით, რომელიც არსებობს პოლიმორფულ ცილებს შორის მათ უნარში – გამოიწვიონ იმუნური პასუხის ინიციაცია ანტიგენთან და T-უჯრედულ რეცეპტორთან ურთიერთქმედების გზით. ამას კი, თავის მხრივ, გავლენა ექნება ისეთ მნიშვნელოვან პროცესებზე, როგორიცაა იმუნიტეტი ინფექციების მიმართ და თვითტოლერანტობა აუტოიმუნიტეტისაგან თავდასაცავად.

HLA და ქსოვილთა ტრანსპლანტაცია

როგორც მთავარი ქსოვილშეთავსების კომპლექსის სახელწოდებიდან ჩანს, HLA ლოკუსები წარმოადგენს ტრანსპლანტაციის ტოლერანტობისა და ტრანსპლანტანტის უარყოფის პირველად დეტერნიმინანტებს და, მაშასადამე, მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ტრანსპლანტაციურ მედიცინაში. მიუხედავად მართლაც შთამბეჭდავი პროგრესისა, რაც ძლიერი იმუნოსუპრესორული წამლების შექმნას უკავშირდება და რომლებსაც ტრანსპლანტირებული ორგანოს მიღებლობის რეაქციის სუპრესიისათვის იყენებენ, ტრანსპლანტაციაში 100%-იანი წარმატების მიღწევა სუპრესორული თერაპიის გარეშე მხოლოდ იმ შემთხვევაში იქნებოდა შესაძლებელი, თუ ტრანსპლანტანტისა და რეცეპიენტის HLA-ს და სისხლის ჯგუფის ყველა ალელი დაემთხვეოდა ერთმანეთს, როგორც ეს ხდება მონოზიგოტური ტყუპების შემთხვევაში. მთლიანი ორგანოების, მაგალითად, თირკმლის ტრანსპლანტაციაში, ტრანსპლანტირებული ორგანოს შენარჩუნების პერსპექტივა 10 წლის შემდეგ 72% იქნება, თუ დონორი და რეციპიენტი HLA-იდენტური და-ძმაა, მაგრამ ეს მაჩვენებელი 56%-მდე მცირდება, როდესაც დონორი არის სიბსი, რომელსაც მხოლოდ ერთი საერთო HLA ჰაპლოტიპი აქვს რეციპიენტთან.

ძვლის ტვინის გადანერგვა კიდევ უფრო მეტ სირთულეებთან არის დაკავშირებული, ვიდრე ორგანოების გრანსპლანტაცია; ამ დროს შესაძლოა მოხდეს არა მარტო ტრანსპლანტანტის უარყოფა, არამედ იმუნოკომპეტენტურმა ლიმფოციტებმა, რომლებსაც ტრანსპლანტანტი შეიცავს, შეიძლება დააზიანოს მასპინძელი ორგანიზმი. ამ დაავადებას უწოდებენ "ტრანსპლანტანტს მასპინძლის წინააღმდეგ" – GVHD-ს. ქიმიოთერაპიის კურსის გავლის შემდეგ ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემიით დაავადებული პაციენტების გადარჩენის ალბათობა ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციიდან 8 წლის შემდეგ 60% იქნება, თუ ტრანსპლანტანტისა და რეციპიენტის I ან II კლასს შორის დაუწყვილებელი იქნება მხოლოდ ერთი ლოკუსი; ეს მაჩვენებელი 25%-მდე მცირდება, როდესაც აღინიშნება ორივე, I და II კლასის, დაუწყვილებლობა. GVHD უფრო მძიმეა (თუმცა შედარებით იშვიათად გვხვდება), როდესაც მხოლოდ I კლასის ლოკუსები დაწყვილდება.

ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციაში მიღწეული აშკარა პროგრესი, რომელიც უკავშირდება ლოკუსების წყვილების გაზრდილ რიცხვს, HLA ჰაპლოტიპების უდიდეს მრავალსახეობას პოპულაციის შიგნით და სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფებს შორის, მონაცემთა ბაზებში რეგისტრირებულ მილიონობით არამონათესავე ძვლის ტვინის დონორს, რომელსაც უკვე დაუდგინეს HLA-ტიპები და რომლებიც მზად არიან დონორობა გაუწიონ ისეთ ავადმყოფებს, რომლებიც ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციას საჭიროებენ და რომელთაც ყველაზე მეტი საერთო ლოკუსი აქვთ მათთან.

ცხრილი 9-6

ნორმალური CCR5 და დელეციური ΔCCR5 ალელების გენოტიპის სიხშირეები

გენოტიპი	ინდივიდთა რაოდენობა	გენოტიპის ფარდობითი სიხშირე	ალელი	ალელთა გამოთვლილი სიხშირეები
CCR5/CCR5	647	0.821		
CCR5/ΔCCR5	134	0.168	CCR5	0.906
ΔCCR5/ΔCCR5	7	0.011	ΔCCR5	0.094
სულ	788	1.000		

Data from Martinson JJ, Chapman NH, Rees DC, et al: Global distribution of the CCR5 gene 32-basepair deletion. Nat Genet 16:100-103, 1997.

○ გენოტიპები და ფენოტიპები პოპულაციებში

პოპულაციების გენეტიკური მრავალფეროვნება

პოპულაციური გენეტიკა შეისწავლის გენეტიკური ვარიაციების რაოდენობრივ განაწილებას პოპულაციაში და გენებისა და გენოტიპების სიხშირის მუდმივობის დაცვის ან ცვალებადობის კანონზომიერებებს. პოპულაციური გენეტიკა სწავლობს არა მარტო გენეტიკურ ფაქტორებს, როგორიცაა, მაგალითად, მუტაცია და რეპროდუქცია, არამედ გარემო და სოციალურ ფაქტორებსაც, მაგალითად სელექციას და მიგრაციას, რომლებიც, ერთად აღებული, განსაზღვრავს გენეტიკურ დაავადებათა სიხშირესა და განაწილებას ოჯახებში და საზოგადოებაში. პოპულაციებში გენების ქცევის მათემატიკური შეფასება ბევრი დისციპლინის კვლევის საგნის მნიშვნელოვანი ელემენტია, მათ შორის: ანთროპოლოგიის, ევოლუციური ბიოლოგიისა და ადამიანის გენეტიკის. ამჟამად, ადამიანის გენეტიკის დარგის სპეციალისტები იყენებენ პოპულაციური გენეტიკის პრინციპებსა და მეთოდებს, რათა პასუხი გასცენ მრავალ უპასუხოდ დატოვებულ კითხვას, რომლებიც შეეხება ადამიანის პოპულაციების ისტორიასა და გენეტიკურ სტრუქტურას, გენთა დინებას პოპულაციებს და თაობებს შორის და, რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, გავრცელებული დაავადებების მიმართ გენეტიკური წინასწარგანწყობის იდენტიფიკაციის ოპტიმალურ მეთოდებს. პოპულაციური გენეტიკა ფუნდამენტალური გენეტიკის პრაქტიკულ მხარეს ავსებს ფოკუსირებით სხვადასხვა პოპულაციაში გავრცელებულ დაავადებათა გამომწვევი გენების შესახებ, რომელიც ეფუძნება დაავადების რისკის გამოთვლისათვის საჭირო ალელთა სიხშირის დადგენას და რომელთა მეშვეობით ინფორმაციის ფლობა აუცილებელია კლინიკური დიაგნოზის დასმისას თუ გენეტიკური კონსულტაციის გაწევის დროს.

ამ თავში ჩვენ გავეცნობით პოპულაციური გენეტიკის ფუნდამენტალურ, ამოსავალ კონცეფციას, ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობის კანონს; განვიხილავთ ფაქტორებს, რომლებსაც შეუძლია გამოიწვიოს რეალური ან ფუნქციებითი გადახრა იდეალური პოპულაციისათვის დასაშვებათებელი წონასწორობიდან; და ბოლოს, ამ თავში წამოჭრილი საკითხები უფრო ღრმა წარმოდგენას შეგვიქმნის იმ მიზეზებზე, რომლებიც საფუძვლად უდევს დაავადების გამომწვევ გენთა სიხშირეებს შორის სხვაობას, გენეტიკურად მეტნაკლებად იზოლირებული განსხვავებული ჯგუფების წარმომადგენლებს შორის.

ადამიანის იმუნოდეფიციტური ვირუსის მიმართ რეზისტენტობის გენეტიკური ფაქტორები

შეგვიძლია მოვიყვანოთ ალელთა ერთი წყვილის მიერ მართული, გავრცელებული აუტოსომური ნიშნის მაგალითი იმ ძირითადი პრინციპების სადემონსტრაციოდ, რომლებიც განსაზღვრავს გენთა სიხშირეს პოპულაციაში. განვიხილოთ *CCR5* გენი, რომელიც კოდირებს უჯრედის ზედაპირის ციტოკინის რეცეპტორს. სწორედ ამ რეცეპტორის საშუალებით ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსის (აიშ) გარკვეული ხაზები აღწევს უჯრედში და იწვევს შეძენილი იმუნოდეფიციტური სინდრომის (შიდსის) განვითარებას. აღნიშნული გენის 32-ე ნუკლეოტიდური წყვილის დელეციის გამო მიიღება ალელი (*ΔCCR5*), რომელიც კოდირებს ფუნქციადაკარგულ ცილას, რომლის დეფექტურობა ფრეიმშიფტითა და ნაადრევი ტერმინაციით გამოიწვევა. *ΔCCR5* ალელის მიმართ ჰომოზიგოტური ადამიანების უჯრედთა ზედაპირზე რეცეპტორი არ ექსპრესირებს, რასაც შედეგად მოსდევს აიშ ინფექციის მიმართ რეზისტენტობა. *CCR5*-ის ფუნქციის დაკარგვა სასარგებლო ნიშანია და მისი ერთადერთი ცნობილი ფენოტიპური გამოვლინება აიშ ინფექციის მიმართ მდგრადობაა. ნორმალური ალელი და 32-ე ნუკლეოტიდური წყვილის დელეცირებული ალელი – *ΔCCR5*, ადვილად განირჩევა ერთმანეთისგან PCR-ანალიზით. ამჟამად, ევროპაში მოსახლე 788 ადამიანი შეადგენს იმ ინდივიდთა აბსოლუტურ რაოდენობას, რომლებიც ჰომოზიგოტური ან ჰეტეროზიგოტური არიან აღნიშნული ალელის მიმართ (იხ. ცხრილი 9-6).

განხილული გენოტიპების სიხშირიდან გამომდინარე, შეგვიძლია პირდაპირ განვსაზღვროთ ალელთა სიხშირე მათი მარტივი დათვლის წესით. ამ კონტექსტში, როდესაც ვსაუბრობთ პოპულაციაში რომელიმე ალელის შემცველობის სიხშირეზე, ვგულისხმობთ პიპოთეტურ **გენოფონდს**, როგორც გარკვეულ ლოკუსში თავმოყრილი ყველა ალელის ერთობლიობას მთლიან პოპულაციაში. აუტოსომური ლოკუსისთვის გენოფონდის ზომა ერთ ლოკუსში უდრის პოპულაციაში შემავალი ინდივიდების გაორმაგებულ რიცხვს, რადგანაც ყოველი აუტოსომური გენოტიპი ორი ალელისგან შედგება, რაც ნიშნავს, რომ *ΔCCR5/ΔCCR5*-ის მატარებელ ადამიანს აქვს ორი *ΔCCR5* ალელი, ხოლო *CCR5/ΔCCR5*-ის მატარებელს ერთი *ΔCCR5* და ერთიც – *CCR5* ალელი. ამ მაგალითში *CCR5* ალელის სიხშირე არის

$$\frac{(2 \times 647) + (1 \times 134)}{788 \times 2} = 0{,}906$$

ცხრილი 9-7

შეუღლების ტიპები და შთამომავლობის სიხშირე ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობაში მყოფ პოპულაციაში, რომელშიც მშობელთა გენოტიპების თანაფარდობაა $p2:2pq:q2$

შეუღლების ტიპები			შთამომავლობა		
დედა	*მამა*	*სიხშირე*	*AA*	*Aa*	*aa*
AA	*AA*	$p^2 \times p^2 = p^4$	$1(p^4)$		
AA	*Aa*	$p^2 \times 2pq = 2p^3q$	$1/2\ (2p^3q)$	$1/2\ (2p^3q)$	
Aa	*AA*	$2pq \times p^2 = 2p^3q$	$1/2\ (2p^3q)$	$1/2\ (2p^3q)$	
AA	*aa*	$p^2 \times q^2 = p^2q^2$		$1\ (p^2q^2)$	
aa	*AA*	$p^2 \times q^2 = p^2q^2$		$1\ (p^2q^2)$	
Aa	*Aa*	$2pq \times 2pq = 4p^2q^2$	$1/4\ (4p^2q^2)$	$1/4\ (4p^2q^2)$	$1/4\ (4p^2q^2)$
Aa	*aa*	$2pq \times q^2 = 2pq^3$		$1/2\ (2pq^3)$	$1/2\ (2pq^3)$
aa	*Aa*	$2pq \times q^2 = 2pq^3$		$1/2\ (2pq^3)$	$1/2\ (2pq^3)$
aa	*aa*	$q^2 \times q^2 = q^4$			$1(q^4)$

AA შთამომავლობის ჯამური სიდიდე $= p^4 + 2p^3q + p^2q^2 = p^2(p2 + 2pq + q^2) = p^2(p + q)^2 = p^2$ (გაიხსენეთ, რომ $p + q = 1$)
Aa შთამომავლობის ჯამური სიდიდე $= 2p^3q + 4p^2q^2 + 2pq^3 = 2pq(p^2 + 2pq + q^2) = 2pq(p + q)^2 = 2pq$.
aa შთამომავლობის ჯამური სიდიდე $= p^2q^2 + 2pq^3 + q^4 = q^2(p^2 + 2pq + q^2) = q^2(p + q)^2 = q^2$

ამის მსგავსად, შეგვიძლია გამოვთვალოთ *ΔCCR5* ალელის სიხშირე, რომელიც 0,094-ის ტოლია და მიიღება *ΔCCR5* ალელების მნიშვნელობათა პირდაპირი დაჯამებით [(2 x 7) + (1 x 134) = 148 1576 ალელის საერთო რიცხვიდან] ან უბრალოდ, 1-დან ნორმალური *CCR5* ალელების სიხშირის (0,906) გამოკლებით, რადგან ორი ალელის თანმიმდევრობათა ჯამი უნდა შეადგენდეს 1-ს.

ჰარდი-ვაინბერგის კანონი

როგორც *CCR5* ციტოკინის რეცეპტორის გენის მაგალითზე ვნახეთ, შეგვიძლია ვისარგებლოთ პოპულაციაში ცნობილი გენოტიპების მატარებელ ინდივიდთა მონაცემებით იმისათვის, რომ გამოვითვალოთ ალელთა სიხშირე თითოეული გენოტიპისათვის ალელების მარტივი დათვლის წესით. მაგრამ როგორ მოვიქცეთ სხვა შემთხვევაში? შესაძლებელია თუ არა სხვადასხვა გენოტიპის თანაფარდობათა გამოთვლა პოპულაციაში, თუ გვეცოდინება ალელთა სიხშირე? გენოტიპის სიხშირის გამოთვლა (ალელთა სიხშირის მაჩვენებლების მიხედვით) ასეთივე მარტივი დათვლით არ ხდება, რადგან წინდაწინ არ ვიცით, თუ როგორ იქნება განაწილებული ალელები ჰომოზიგოტებსა და ჰეტეროზიგოტებს შორის. თუ პოპულაცია პასუხობს გარკვეულ მოთხოვნებს, არსებობს მარტივი მათემატიკური ურთიერთდმოკიდებულება, ცნობილი ჰარდი-ვაინბერგის კანონის სახელწოდებით, რომლის საშუალებით ხდება გენოტიპის სიხშირეების გამოთვლა ალელთა სიხშირეების მიხედვით. ამ კანონმა, რომელიც პოპულაციური გენეტიკის ქვაკუთხედია, სახელწოდება მიიღო ინგლისელი მათემატიკოსის ჯეფრი ჰარდის და გერმანელი ექიმის, ვილჰელმ ვაინბერგის პატივსაცემად. მათ ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად ჩამოაყალიბეს აღნიშნული კანონი 1908 წელს.

ჰარდი-ვაინბერგის კანონი ორი მნიშვნელოვანი ნაწილისაგან შედგება. პირველი ნაწილის მიხედვით, გარკვეული იდეალური პირობების შემთხვევაში (იხ. ჩარჩო) ალელთა სიხშირესა და გენოტიპის სიხშირეს შორის არსებობს მარტივი ურთიერთდამოკიდებულება. დავუშვათ, *p* არის *A* ალელის სიხშირე, ხოლო *q* არის *a* ალელის სიხშირე გენოფონდში და ალელების კომბინაციას გენოტიპში შემთხვევითი ხასიათი აქვს;

••• ჰარდი-ვაინბერგის კანონი

ჰარდი-ვაინბერგის კანონი დაფუძნებულია რამდენიმე დაშვებაზე:

- პოპულაცია არის დიდი და შეჯვარებები შემთხვევითია საკვლევ ლოკუსთან მიმართებაში.
- ალელთა სიხშირეები არ იცვლება დროთა განმავლობაში, ვინაიდან:

არ არსებობს მუტაციის მნიშვნელოვანი სიხშირე.

ყველა გენოტიპის მქონე ადამიანებს შეუძლიათ შეუღლდნენ და გადასცენ შთამომავლებს საკუთარი გენები, ე.ი. არ არსებობს რომელიმე კონკრეტული გენოტიპის წინააღმდეგ მიმართული გადარჩევა.

არ ყოფილა მნიშვნელოვანი ემიგრაცია რომელიმე პოპულაციიდან, სადაც ალელთა სიხშირე ძალიან განსხვავებულია ენდოგენური პოპულაციისაგან

ამ ლოკუსში მდებარე გენოტიპების მიხედვით თუ ვიმსჯელებთ, შეჯვარება პოპულაციაში მთლიანად შემთხვევითია. ალბათობა იმისა, რომ ორი *A* ალელი დაწყვილდება და მოგვცემს *AA* გენოტიპს, არის p^2; ალბათობა იმისა, რომ ორი *a* ალელი დაწყვილდება და მოგვცემს *aa* გენოტიპს, არის q^2; ხოლო ერთი *A* და ერთი *a* ალელის დაწყვილების ალბათობა კი *2pq* იქნება (ფაქტორი "ორი" იმის მაჩვენებელია, რომ არსებობს ორი ვარიანტი: *A* ალელი შეიძლება გადაეცეს დედიდან, ხოლო *a* ალელი – მამისგან, ან პირიქით). *ჰარდი-ვაინბერგის კანონის მიხედვით, სამი გენოტიპის – AA, Aa და aa-ს სიხშირე გამოისახება ბინომიალური ექსპანსიით* $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$.

ჰარდი-ვაინბერგის კანონის მეორე, უმნიშვნელოვანესი კომპონენტი ის არის, რომ თუ ალელთა სიხშირეები თაობიდან თაობაში არ იცვლება, მაშინ უცვლელი რჩება გენოტიპების კორელაციური თანაფარდობაც; ე.ი. *პოპულაციის გენოტიპის სიხშირეები დარჩება უცვლელი და იქნება წონასწორობაში, თუ ალელთა სიხშირე p და q იქნება მუდმივი.* უფრო მუსტად, როდესაც წონასწორობაში მყოფ პოპულაციაში ხდება შემთხვევითი შეჯვარება, რომელშიც *AA*, *Aa* და *aa* გენოტიპები გვხვდება $p^2:2pq:q^2$ პროპორციით, მომდევნო თაობაში მათი სიხშირეები იქნება ისეთივე

ცხრილი 9-8

X-შეჭიდული გენების და გენოტიპების სიხშირეები (ფერების განურჩევლობა)

სქესი	გენოტიპი	ფენოტიპი	სიხშირე
მამრობითი	X^+	ფერების ნორმალური ხედვა	$p = 0.92$
	X^{cb}	ფერების განურჩევლობა	$q = 0.08$
მდედრობითი	X^+/X^-	ნორმალური (ჰომოზიგოტი)	$p^2 = (0.92)^2 = 0.8464$
	X^+/X^{cb}	ნორმალური (ჰეტეროზიგოტი)	$2pq = 2(0.92)(0.08) = 0.1472$
		ნორმალური (სრულიად)	$p^2 + 2pq = 0.9936$
	X^{cb}/X^{cb}	ფერების განურჩევლობა	$q^2 = (0.08)^2 = 0.0064$

ორელაციური თანაფარდობით – $p^2:2pq:q^2$. ამ წონასწორობის მტკიცებულება მოცემულია მე-9-7 ცხრილში. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობა სპეციფიკურად არ გამოხატავს p-ს და q-ს კერძო მნიშვნელობებს; როგორიც არ უნდა იყოს ალელთა სიხშირეები პოპულაციაში, გენოტიპის სიხშირეები ყოველთვის იქნება $p^2:2pq:q^2$ და ისინი უცვლელი სახით გადაეცემა თაობიდან თაობას მანამდე, სანამ უცვლელი იქნება ალელთა სიხშირეები და პირობები.

შეეეცადოთ მოვარგოთ ჰარდი-ვაინბერგის ფორმულა ზემოთ განხილულ CCR5-ის მაგალითს, სადაც ორი ალელის ფარდობითი სიხშირე გენთა ერთობლიობაში იყო 0,906 (ნორმალური CCR5 ალელისთვის) და 0,094 (ΔCCR5 ალელისთვის). ჰარდი-ვაინბერგის კანონის თანახმად, ალელთა სამი კომბინაციის თანაფარდობა იქნება $p^2 = 0{,}906 \times 0{,}906 = 0{,}821$ (გენოფონდის ნებისმიერი ორი CCR5 ალელისთვის), $q^2 = 0.094 \times 0.094 = 0.009$ (ორი ΔCCR5 ალელისთვის) და $2pq = (0.906 \times 0.094) + (0.094 \times 0.906) = 0.170$ (ერთი CCR5 ალელისთვის და ერთი ΔCCR5 ალელისთვის). როდესაც გენოტიპების სიხშირეებს, გამოთვლილს ჰარდი-ვაინბერგის კანონის მიხედვით, გამოვიყენებთ 788 ინდივიდისაგან შემდგარი პოპულაციის მიმართ, სამი სხვადასხვა გენოტიპის მქონე ინდივიდთა რიცხვები (647:134:7), ფაქტობრივად, *დაკვირვების* შედეგად მიღებული რიცხვების იდენტური იქნება (მათი მნიშვნელობები მოგვყავს მე-9-6 ცხრილში). სანამ მართებული იქნება პირობა, რომ პოპულაციაში მოქმედებს ჰარდი-ვაინბერგის კანონი, უნდა მოველოდეთ, რომ გენოტიპთა სიხშირეები (0,821 : 0,170 : 0,009) შენარჩუნდება პოპულაციაში და გადაეცემა თაობიდან თაობას.

როგორც ვნახეთ, გენოტიპების ჰარდი-ვაინბერგისეული განაწილება პოპულაციაში არის მარტივი ბინომიალური განაწილება $(p+q)^n$, სადაც p და q სიმბოლოები გამოსახავს ლოკუსში ორი ალტერნატიული ალელის სიხშირეს (სადაც $p + q = 1$) და $n = 2$, რაც შეესაბამება ალელურ წყვილს ნებისმიერ აუტოსომურ ლოკუსში ან, ნებისმიერ X-შეჭიდულ ლოკუსში ქალების შემთხვევაში (ვინაიდან მამაკაცებს აქვთ მხოლოდ ერთი X ქრომოსომა, X-შეჭიდული გენების სიხშირეს მამაკაცებთან მიმართებაში მოგვიანებით განვიხილავთ). თუ ლოკუსს აქვს სამი ალელი p, q და r სიხშირეებით, გენოტიპური განაწილების განსაზღვრა შესაძლებელია $(p + q + r)^2$-ის მიხედვით. თუ განვაზოგადებთ, შეიძლება ითქვას, რომ გენოტიპური სიხშირეები ალელების ნებისმიერი ცნობილი რიცხვისათვის a_n, როდესაც ალელთა სიხშირე არის $p_1, p_2, \ldots p_n$, გენოტიპის სიხშირის გამოთვლა შესაძლებელია $(p_1 + p_2 + \ldots p_n)^2$ ექსპანსიით.

ჰარდი-ვაინბერგის კანონი და აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებები

სამედიცინო გენეტიკაში ჰარდი-ვაინბერგის კანონმა ძირითადი პრაქტიკული გამოყენება ჰპოვა გენეტიკურ კონსულტაციაში აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებების დიაგნოსტირების საქმეში. ისეთ დაავადებათა შემთხვევაში, როგორიცაა **ფენილკეტონურია** (**PKU**; იხ. მე-12 თავი), შესაძლებელია დაავადებული ჰომოზიგოტების ზუსტი სიხშირის განსაზღვრა პოპულაციაში, რადგან დაავადების აღმოჩენა ხდება ახალშობილთა სკრინინგ-პროგრამებით. აღსანიშნავია, რომ ჰეტეროზიგოტებს არა აქვთ დაავადების არავითარი სიმპტომი, ისინი არიან ნიშნის "ჩუმი" მატარებლები და, შესაბამისად, შეუძლებელია მათი სიხშირის განსაზღვრა პოპულაციაში მხოლოდ ფენოტიპზე დაყრდნობით; მაგრამ ჰარდი-ვაინბერგის კანონი იძლევა საშუალებას განისაზღვროს ჰეტეროზიგოტების სიხშირეც. მაგალითად, ირლანდიაში PKU-ს საერთო პოპულაციური სიხშირე არის დაახლოებით 1/4500. სინამდვილეში, როგორც წესი, დაავადებული ადამიანები სხვადასხვა მუტანტური ალელის მიხედვით უფრო კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტები არიან, ვიდრე ჰომოზიგოტები. მიუხედავად იმისა, რომ ჩვენ, ჩვეულებრივ, ვაერთიანებთ ყველა დაავადების გამომწვევ ალელს ერთი ალელის ცნებაში და მის სიხშირეს გამოვსახავთ q-თი, მაშინაც კი, როდესაც დაავადების გამომწვევ ალელებს შორის არის მნიშვნელოვანი ალელური ჰეტეროგენურობა. ამ შემთხვევაში დაავადებული ადამიანების სიხშირე $= 1/4500 = q^2$, $q = 0{,}015$ და $2pq = 0{,}029$ ან დაახლოებით 3%-ს. მაშასადამე, ირლანდიის პოპულაციაში ალელის მატარებლობის სიხშირე არის 3%. ეს ნიშნავს, რომ ასევე 3%-ის ტოლი იქნება იმის ალბათობაც, რომ ირლანდიელ ალელის მატარებელს შეეძინება დაავადებული შვილი, რაც იმის მაუწყებელია, რომ მეუღლეც, რომელიც ასევე ირლანდიური ეთნოსის წარმომადგენელია, იქნება დაავადების მატარებელი. მაგრამ თუ მეუღლე იქნება ფინეთიდან, სადაც PKU-ს სიხშირე გაცილებით დაბალია (დაახლოებით 1/200000), მაშინ ალბათობა იმისა, რომ იგი იქნება დაავადების მატარებელი, 0,6%-მდე მცირდება.

ჰარდი-ვაინბერგის კანონის გამოყენება X-შეჭიდული დაავადებების მიმართ

გავიხსენოთ, რომ X-შეჭიდული გენებისათვის დასაშვებია მამაკაცებში ორი, ხოლო ქალებში – სამგვარი გენოტიპის არსებობა. იმისათვის, რომ დავადგინოთ რომელიმე ჩვენთვის საინტერესო X-შეჭიდული გენის და გენოტიპების შეხვედრის სიხშირე, ვისარგებლოთ

წითელი და მწვანე ფერის სიბრმავის მაგალითით, რომელსაც იწვევს მუტაციები X ქრომოსომაში არსებული მხედველობის წითელი და მწვანე პიგმენტთა გენების სერიაში. საილუსტრაციოდ ამ მაგალითის შერჩევა მოსახერხებელია იმის გამო, რომ, რამდენადაც ჩვენთვის ცნობილია, აღნიშნული პათოლოგია არ არის ადამიანისათვის ძლიერ საგიანო (თუ არ ჩავთვლით შუქნიშნებთან დაკავშირებულ პრობლემებს) და დაავადებული პირები არ ექვემდებარებიან ბუნებრივ გადარჩევას. მოგვიანებით ვნახავთ, რომ გადარჩევის ფაქტორი ართულებს გენების შეხვედრის სიხშირეთა განსაზღვრას.

ჩვენ ვიყენებთ "cb" სიმბოლოს ყველა მუტანტური ფერის აღმქმელი ალელის მიმართ, ხოლო ნორმალურ ალელებს აღვნიშნავთ ნიშნით "–". შესაბამისად, მათი სიხშირეები იქნება p და q (ცხრილი 9-8). ნორმალური და მუტანტური ალელების შეხვედრის სიხშირის დადგენა შეიძლება *მამაკაცებში* შესაბამისი ფენოტიპების განაწილების შესწავლით. რადგან ქალებში ორი X ქრომოსომაა, მათი გენოტიპები განაწილებულია აუტოსომური გენოტიპების მსგავსად, მაგრამ ფერების სიბრმავის განმსაზღვრელი ალელების რეცესიულობის გამო ნორმალური ჰომოზიგოტები და ჰეტეროზიგოტები ერთმანეთისაგან არ განირჩევიან. როგორც ეს მე-9-8 ცხრილშია ნაჩვენები, ფერადი სიბრმავის შემთხვევები უფრო იშვიათია ქალებში, თუმცა ალელთა განაწილება ორივე სქესში ერთნაირია. ქალების 1%-ზე ნაკლები დაავადებულია, ხოლო 15% მუტანტური ფერადი სიბრმავის ალელის მატარებელია და აქვს ამ დარღვევის მატარებელი ვაჟის ყოლის 50%-იანი რისკ-ფაქტორი.

○ ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობის ხელშემშლელი ფაქტორები

ჰარდი-ვაინბერგის კანონი ითვალისწინებს რამდენიმე მნიშვნელოვან პირობას. პირველის მიხედვით, პოპულაცია უნდა იყოს დიდი და შეუღლება უნდა ატარებდეს შემთხვევით ხასიათს. ძალიან მცირე ზომის პოპულაციები, სადაც შემთხვევითმა მოვლენებმა შესაძლოა გამოიწვიოს ალელთა სიხშირის რადიკალური ცვლილებები, ვერ აკმაყოფილებს პირველ პირობას. ეს დაშვება კიდევ ირღვევა ისეთ შემთხვევებში, როდესაც პოპულაცია შეიცავს ქვეჯგუფებს, რომლის წევრებიც უპირატესად ქორწინდებიან თავისივე ქვეჯგუფის წარმომადგენლებზე. მეორე დაშვება არის ის, რომ ალელთა სიხშირე არ უნდა იცვლებოდეს დროთა განმავლობაში. ეს ნიშნავს, რომ არც პოპულაციიდან და არც პოპულაციაში არ უნდა ხდებოდეს ჯგუფების მიგრაცია, რომელთა ალელების სიხშირეები საკვლევ ლოკუსში რადიკალურად განსხვავდება პოპულაციის ალელთა სიხშირისაგან. ამის მსგავსად, სელექცია გარკვეული ალელების სასარგებლოდ ან საწინააღმდეგოდ იმ ახალ მუტაციებთან ერთად, რომლებიც ალელებს შემატებენ გენოფონდს, არღვევს ჰარდი-ვაინბერგის პირობებს. პრაქტიკაში ზოგიერთი ასეთი დარღვევა სხვებზე მეტად აფერხებს აღნიშნული კანონის გამოყენებას ადამიანთა პოპულაციის მიმართ. როგორც ეს ქვემოთ იქნება ნაჩვენები, თუ პოპულაციაში არ იქნება თავისუფალი შეჯვარება, ამან შესაძლოა გამოიწვიოს დიდი გადახრები აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევის მიხედვით ჰომოზიგოტური ინდივიდების სიხშირიდან, რომელიც გამოითვლება პოპულაციაში ალელთა სიხშირის მაჩვენებლების მიხედვით. მეორე მხრივ, მუტაციით, გადარჩევით ან მიგრაციით განპირობებული ალელთა სიხშირის ცვალებადობა, როგორც წესი, იწვევს უფრო მცირე, უმნიშვნელოდ გამოხატულ გადახრებს ჰარდი-ვაინბერგის კანონიდან; და ბოლოს, როდესაც ჰარდი-ვაინბერგის კანონი არ ვრცელდება კონკრეტულ ლოკუსთან დაკავშირებულ კონკრეტულ დაავადებაზე, საჭიროა იმ მიზეზების გარკვევა, თუ *რატომ* არ არის წონასწორობაში საკვლევი ალელი და მასთან დაკავშირებული გენოტიპები.

თავისუფალ შეჯვარებაზე მოქმედი ფაქტორები

თავისუფალი შეჯვარების პრინციპის თანახმად, ნებისმიერი ლოკუსისათვის გარკვეული გენოტიპის მატარებელ ყოველ ინდივიდს აქვს სხვა გენოტიპის ინდივიდთან შეერთების თანაბარი ალბათობა. მათი თანაფარდობა შეიძლება დადგინდეს პოპულაციაში სხვადასხვა გენოტიპის შეხვედრის სიხშირის მიხედვით; თუმცა, შეუღლებისას ადამიანის არჩევანი ყოველთვის არ არის თავისუფალი. ადამიანის პოპულაციებში არაშემთხვევითი შეუღლება შეიძლება გამოწვეული იყოს სამი გამოკვეთილი, მაგრამ ურთიერთდაკავშირებული მიზეზით. ესენია: **სტრატიფიკაცია, შერჩევითი შეუღლება** და **ახლონათესაური ქორწინება**.

სტრატიფიკაცია

სტრატიფიცირებულ პოპულაციაში არსებობს ქვეჯგუფები, რომლებიც ხანგრძლივი დროის განმავლობაში რჩება გენეტიკურად განსხვავებული. მსოფლიო მასშტაბით მრავალი სტრატიფიცირებული პოპულაცია არსებობს; მაგალითად, აშშ-ის პოპულაცია ბევრ ქვეჯგუფად იყოფა, რომლებიც მოიცავს თეთრკანიანებს, აფრიკული წარმოშობის ამერიკელებს, ამერიკის ბევრ ადგილობრივ მკვიდრ, აზიური და ესპანური წარმომავლობის ქვეჯგუფებს. მსგავსი სტრატიფიცირებული პოპულაციები სხვა ქვეყნებშიც არსებობს. ქორწინებები ერთი და იმავე ქვეჯგუფის წევრებისაგან შემდგარ პოპულაციაში ხელს უწყობს ჰომოზიგოტების სიჭარბეს და, შესაბამისად, ჰეტეროზიგოტების მცირერიცხოვნობას ერთზე მეტი ალელის შემცველ ლოკუსების მიხედვით.

დავუშვათ, რომელიმე პოპულაცია შეიცავს მცირე ჯგუფს, რომელიც მის 10%-ს შეადგენს და სადაც აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების მუტანტური ალელის სიხშირე q_{min} = 0,05. პოპულაციის დარჩენილ ნაწილში, რომელიც უმეტესია (90%), q_{maj} 0-ის ტოლია. ამის მაგალითია აშშ-ის აფრიკული წარმომავლობის შავკანიან ამერიკელთა პოპულაცია და მუტანტური ალელი β-გლობინის ლოკუსში, რომელიც დაკავშირებულია **ნამგლისებრუჯრედოვან ანემიასთან**. დაავადების გამომწვევი ალელის საერთო სიხშირე მთელ პოპულაციაში q_{pop} = 0,05/10 = 0,005. ჰარდი-ვაინბერგის კანონის მიხედვით, თავისუფალი შეუღლების პირობებში დაავადების სიხშირე q^2_{pop} = 0,000025 მთლიან

პოპულაციაში. ხშირად ისეც ხდება, რომ პოპულაციის მცირე ჯგუფის წარმომადგენლები ქორწინდებიან სხვა მცირე ჯგუფის წარმომადგენლებზე. ასეთ შემთხვევაში დაავადებული ინდივიდების სიხშირე ამ მცირე ჯგუფში იქნება (q^2_{min}) = 0,0025 და რადგან პოპულაციის მცირე ჯგუფი მთლიანი პოპულაციის 10%-ს შეადგენს, დაავადების ფაქტობრივი სიხშირე მთელ პოპულაციაში იქნება 0,0025/10 = 0,00025, რაც 10-ჯერ აღემატება სტრატიფიკაციის ფაქტორის გათვალისწინების გარეშე ჰარდი-ვაინბერგის კანონის საფუძველზე გამოთვლილ მთლიანი პოპულაციის მაჩვენებელს. შედარებისათვის, სტრატიფიკაციას სრულიად არა აქვს ზეგავლენა აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებების სიხშირეზე, ხოლო X-შეჯაღულ დარღვევებზე მხოლოდ მცირე ეფექტი აქვს, რადგან ამ დროს უმნიშვნელოდ იზრდება ჰეტანტური ალელის მიხედვით ჰომოზიგოტი ქალების რაოდენობა.

მერჩევითი შეუღლება

მერჩევითი შეუღლება არის ისეთი დაწყვილება, როდესაც ადამიანი ამა თუ იმ ნიშნით ირჩევს პარტნიორს. როგორც წესი, შერჩევითი შეუღლება პოზიტიურია; ანუ ადამიანები ირჩევენ თავის მსგავს პარტნიორებს (მაგ. თუკი აქვთ საერთო მშობლიური ენა ან მსგავსი სიმაღლე, ინტელექტი, აღნაგობა, კანის ფერი, მუსიკალური ტალანტი ან ათლეტურობა). რადგან მშობელთა ნიშნები უმეტესწილად გენეტიკურადაა დეტერმინირებული, პოზიტიური შერჩევითი შეუღლება განაპირობებს ჰომოზიგოტური გენოტიპების წილის გაზრდას ჰეტეროზიგოტური გენოტიპების შემცირების ხარჯზე.

მერჩევითი შეჯვარების კლინიკური თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი ასპექტია ის, რომ ამა თუ იმ დაავადების მატარებელი ინდივიდი პარტნიორს ეძებს მსგავსი დეფექტის მქონე ადამიანებს შორის, როგორიცაა მაგალითად, თანდაყოლილი სიყრუე ან სიბრმავე ან, განსაკუთრებით ხშირად, ქონდროსკაცობა (ჯუჯობა). ამ შემთხვევაში არ მოქმედებს ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობის კანონი, რადგან მდედრობითი ან მამრობითი ინდივიდის გენოტიპის დადგენა მთლიანად პოპულაციაში ალელების შეხვედრის სიხშირის მეშვეობით ვერ ხერხდება. მაგალითად, აუტოსომურ-დომინანტური დაავადების, **აქონდროპლაზიის** (ნახ. 1) მქონე ორივე მშობლის შვილი ჰომოზიგოტური იქნება აქონდროპლაზიის გენის მიმართ და ექნება ქონდროსკაცობის მძიმედ გამოხატული, ლეტალური ფორმა, რომელიც პრაქტიკულად არასოდეს გვხვდება, გარდა ისეთი შემთხვევისა, როდესაც ორივე მშობელი დაავადებულია აქონდროპლაზიით.

თუ წყვილებს აქვთ აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევები, გამოწვეული ერთი და იგივე მუტაციით ან ალელური მუტაციებით, მათი ყველა შვილი იქნება დაავადებული. ცხადია, ყველა სახის სიბრმავე, სიყრუეს ან ტანდაბლობას არ გააჩნია გენეტიკური საფუძველი; აღწერილია მრავალი ოჯახი, სადაც დოკუსის ჰეტეროგენურობის გამო (განხილულია მე-7 თავში), ორ ალბინოსს მშობელს ჰყავს ნორმალური პიგმენტაციის მქონე შვილები ან როდესაც ორ ყრუ მშობელს ჰყავს ნორმალური სმენადობის მქონე შვილები. გენეტიკური ჰეტეროგენურობის მიუხედავად, შერჩევითი შეუღლების დროს, ალბათობა იმისა, რომ ორ ადამიანს ექნება მუტაცია ერთ და იმავე ლოკუსში გაცილებით მეტია, ვიდრე ჭეშმარიტად შემთხვევითი შეუღლების დროს. მამასადამე, ასეთი დაავადების რისკი მათ შთამომაელებშიც საგრძნობლად იქნება გაზრდილი. მიუხედავად იმისა, რომ პოზიტიური მერჩევითი შეუღლების ხანგრძლივი პოპულაციური ეფექტი დაავადების გამომწვევი გენების სიხშირეზე უმნიშვნელოა, ასეთმა შეუღლებამ კონკრეტული ოჯახი შესაძლოა მაინც ძალიან მაღალი გენეტიკური რისკის ქვეშ დააყენოს.

ახლონათესაური კავშირები და ინბრიდინგი

ახლონათესაური კავშირი სტრატიფიკაციისა და პოზიტიური შერჩევითი შეუღლების მსგავსად, იწვევს აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებების სიხშირის გაზრდას აღნიშნულ დაავადებების მატარებელი ადამიანების შეუღლების სიხშირის გაზრდის ხარჯზე (იხ. მე-7 თავი). სტრატიფიცირებულ პოპულაციებში გავრცელებული პათოლოგიებისაგან განსხვავებით, სადაც თითოეულ ქვეჯგუფში არის რამდენიმე ალელის შეხვედრის მაღალი ალბათობა, რეცესიული დარღვევები, რომლებიც გვხვდება სისხლით მონათესავეთა შთამომავლებში, შეიძლება ძალიან იშვიათი და უჩვეულო იყოს, რადგან ახლონათესაური ქორწინება ხელს უწყობს უჩვეულო ალელების ჰომოზიგოტურ მდგომარეობაში გადასვლას. ამის გამო მონათესავე მშობლების შთამომავლებში შეინიშნება ძალზე იშვიათი და უჩვეულო რეცესიული პათოლოგიები. ანალოგიურად, გენეტიკურად **იზოლირებული** ჯგუფები სისხლით მონათესავენი არ არიან, მაგრამ გარკვეული რეცესიული გენის მატარებელი ინდივიდების შეხვედრის ალბათობა აქ შეიძლება ისეთივე მაღალი იყოს, როგორც ბიძაშვილ-მამიდაშვილების ქორწინების შემთხვევაში; ეს ფენომენი ცნობილია ინბრიდინგის სახელწოდებით (იხ. მე-7 თავი).

ჩრდილო ამერიკაში მცხოვრებ აშკენაზის ებრაელებში ძალიან გავრცელებულია **თეი საქსის** დაავადება (GM_2 განგლიოზიდოზი) (იხ. მე-12 თავი) (ნახ. 38), რომლის გამომწვევი მუტანტური ალელები აქ უფრო ხშირია, ვიდრე სხვა ეთნიკურ ჯგუფებში. აშკენაზებში თეი საქსის დაავადების სიხშირე 100-ჯერ მაღალია (3600-დან 1 შემთხვევა) საერთო პოპულაციურ სიხშირესთან (360000-დან 1 შემთხვევა) შედარებით. ამრიგად, თეი საქსის გენის მატარებლობის სიხშირე აშკენაზის ებრაელებში დაახლოებით 30-დან ერთის ტოლია ($q2 = 1/3600$, $q = 1/60$, $2pq = \sim 1/30$), მაშინ როდესაც არააშკენაზებში მისი მატარებლობის სიხშირე 300-დან ერთის უტოლდება.

გადახრები ალელების მუდმივი სიხშირეებიდან

გენეტიკური დრეიფი მცირერიცხოვან პოპულაციებში

მცირე პოპულაციებში შემთხვევით ცვლილებებს შეიძლება გაცილებით უფრო ძლიერი გავლენა ჰქონდეს ალელთა სიხშირეებზე დიდ პოპულაციებთან შედარებით. თუ პოპულაცია მცირერიცხოვანია, ისეთი შემთხვევითი მოელენები, როგორიცაა მუტაციის მატარებ-

ცხრილი 9-9

სპორადული დაავადებების სახით გამოხატული დარღვევათა შემთხვევები, განპირობებული ნულოვანი შემგუებლობის (f) ახალი მუტაციებით

აკროდისოსტოზი	მრავალობითი თანდაყოლილი ანომალიები,განსაკუთრებით დამახასიათებელია მოკლე სხეული პერიფერიული დიზოსტოზით,მცირე ზომის ცხვირი და ტონებრივი ჩამორჩენილობა
აპერტის სინდრომი	კრანიოსინოსტოზი,ფართო ცერა თითი ხელსა და ფეხზე,თავალის ვიწრო ჭრილი,ჰიპერტელორიზმი, ხმირი და ვარიაბელური ხარისხის ტონებრივი ჩამორჩენილობა, ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორის მე-2 რეცეპტორული გენის მუტაცია. ძალზე იშვიათად, ამ დისმორფული სინდრომით დაავადებული ინდივიდები იძლევიან შთამომავლობას,რომელთა 50% აგრეთვე დაავადებულია.
ატელოსტეოგენეზი	ჯუჯობის ადრეული ლეტალური ფორმა დამახასიათებელი მოკლე კიდურებით
კორნელია დე ლანგის სინდრომი	ტონებრივი ჩამორჩენილობა,მოკლე კიდურები,გადაბმული წარბები და სხვა ანომალიები; შეიძლება გამოწვეული იყოს მუტაციით *NIPBL* გენში
ლენც-მაკუსკის ჰიპერსტეზიის სინდრომი	მკვრივი სქელი ძვლები; სიმფალანგია; ძლიერ ჭიშვადი კანი
არასრული ოსტეოგენეზი, მე-2 ტიპი	პერინატალური ლეტალური ფორმა 1-ელი ტიპის კოლაგენის დეფექტით (იხ. თავი 12)
ლეტალური დისპლაზია	ჯუჯობის ადრეული ლეტალური ფორმა დამახასიათებელი მოკლე კიდურებით,განპირობებული ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორის მე-3 რეცეპტორული გენის მუტაციით

ლებში გაზრდილი ნაყოფიერება ან გადარჩენადობა, რაც არ უკავშირდება მუტანტური ალელის მატარებლობას (წინააღმდეგ შემთხვევაში ეს უკვე გადარჩევა იქნებოდა და არა შემთხვევითი მოვლენა), შესაძლოა გამოიწვიოს ალელთა სიხშირის ცვლილებები თაობიდან თაობაში. დიდ პოპულაციაში მოხდება შემთხვევითი ეფექტების გასაშუალოება, მაგრამ თუ პოპულაცია მცირერიცხოვანია, ალელთა სიხშირე შეიძლება თაობიდან თაობაში მერყეობდეს და ამას შემთხვევითი ხასიათი ჰქონდეს. ამ მოვლენას **გენეტიკური დრეიფი** ეწოდება და დრეიფით შეიძლება აიხსნას ის მოვლენა, რომ მოულოდნელმა შემთხვევამ შესაძლოა შეცვალოს ალელთა სიხშირეები მცირერიცხოვანი პოპულაციის მცირე გენოფონდში.

მუტაცია და სელექცია

არაშემთხვევითი შეუღლების შემთხვევაში ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობიდან გამომდინარე, ირღვევა განსხვავებულ გენოტიპთა ფარდობითი სიხშირეები. მისგან განსხვავებით, გადარჩევით და მუტაციით განპირობებული ალელთა სიხშირის ცვლილებები, რეცესიული დაავადებების შემთხვევაში მაინც, ნელა მიმდინარეობს, უმნიშვნელოდ იზრდება და გაცილებით ნაკლებად იხრება ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობიდან. ზოგადად, მუტაციის სიხშირე გაცილებით უფრო დაბალია, ვიდრე აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევის მიხედვით ჰეტეროზიგოტების სიხშირე. ამდენად, მოკლე დროში, ახალ მუტაციას მცირე ეფექტი ექნება ასეთ დაავადებათა გამომწვევი ალელების სიხშირეებზე. გარდა ამისა, საბიანო რეცესიული ალელების უმეტესობა არ მეღავნდება ჰეტეროზიგოტებში და, შესაბამისად, არ ექვემდებარება გადარჩევას, რის გამოც, მოსალოდნელია, რომ გადარჩევას დროის მოკლე პერიოდში არ ჰქონდეს გავლენა რეცესიული ალელების სიხშირეზე. მაშასადამე, ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობის კანონი შეიძლება მივუსადაგოთ მძიმე აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებების გამომწვევ ალელებს. დომინანტურ ან X-შეჭიდულ დაავადებათა შემთხვევაში მუტაცია და გადარჩევა იწვევს ალელთა სიხშირეების მაჩვენებლების გადახრას ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობის მდგომარეობის შესაბამისი მაჩვენებლებიდან, რაც გარკვეული გენოტიპების რიცხვის შემცირებით ან გაზრდით მიიღწევა.

მუტაციების მოლეკულური საფუძვლები დეტალურად იყო განხილული ამავე თავის წინა ქვეთავებში. აქ ჩვენ განვიხილავთ **შემგუებლობის** (f) ცნებას, მთავარ ფაქტორს, რომელიც განსაზღვრავს – დაიკარგება თუ არა მუტაცია მაშინვე, რამდენად სტაბილურია ის და თუ ინარჩუნებს სტაბილურობას პოპულაციაში, გადაიქცევა თუ არა დროთა განმავლობაში მისი ლოკუსი პრედომინანტულ ალელად. პოპულაციაში ალელების სიხშირე ასახავს ბალანსს ამ გენის მუტირების სიჩქარესა და გადარჩევის ეფექტს შორის. თუ რომელიმე მათგანი – მუტაციის სიჩქარე ან გადარჩევის ეფექტიანობა, შეიცვლება, მაშინ მოსალოდნელია ალელთა სიხშირის ცვლილებაც.

გადაცემა თუ არა ალელი შემდგომ თაობას დამოკიდებულია მის შემგუებლობაზე (*f*), რომელიც არის რეპროდუქციულ ასაკამდე მიღწეული დაავადებული მშობლების შვილების რაოდენობა, შეფარდებული შესაბამის საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელთან. თუ მუტანტური ალელის და ნორმალური ალელის მთამომავლობაზე გადაცემის ალბათობა ერთნაირია, მაშინ *f*=1. თუ ალელი იწვევს სიკვდილს ან სტერილურობას, მაშინ გადარჩევა მთლიანად მის წინააღმდეგ მოქმედებს და *f*=0. ამის მსგავსი პარამეტრია **სელექციის კოეფიციენტი**, (*s*), რომელიც არის შემგუებლობის *დაკარგვის* საზომი და 1-*f*-ის ტოლია, რაც შეესაბამება მუტანტური ალელების წილს, რომლებიც არ გადაეცემა თაობებს და გადარჩევის გამო იკარგება. მუტაცია, რომელიც აფერხებს გამრავლებას მოზრდილებში, გენეტიკური თვალსაზრისით ისეთივე ლეტალურია, როგორც ჩანასახის ადრეული აბორტის გამომწვევი მუტაცია, რადგან არცერთ შემთხვევაში მუტაცია არ გადაეცემა შემდგომ თაობებს. მაშასადამე, შემგუებლობა არის გადარჩენისა და ნაყოფიერების საერთო მოქმედების შედეგი. ბიოლოგიური თვალსაზრისით, შემგუებლობას არ გააჩნია უნარი, მნიშვნელოვნად შეცვალოს მომდევნო თაობათა გენოფონდი.

გადარჩევა რეცესიული დაავადებების შემთხვევაში. საბიანო რეცესიული მუტაციების წინააღმდეგ მიმართულ გადარჩევას გაცილებით ნაკლები შეგავლენა აქვს მუტანტური ალელის პოპულაციურ სიხშირეზე, ვიდრე გადარჩევას დომინანტური მუტაციების წინააღმდეგ, რადგან ასეთი გენები ძალიან მცირე რაოდენობითაა ჰომოზიგოტებში და, მაშასადამე, ექვემდებარება გადარჩევას. ისეთ შემთხვევაშიც კი, გადარ-

ჩევა აბსოლუტური რომ ყოფილიყო და მიმართული ჰომოზიგოტების წინააღმდეგ (f=0), როგორც ეს ხდება ბევრი ლეტალური აუტოსომურ-რეცესიული მუტაციის შემთხვევაში, მრავალი თაობა დასჭირდებოდა იმას, რომ საგრძნობლად შემცირებულიყო გენების სიხშირე, რადგან მუტანტურ ალელთა უმეტესობას ნორმალური შემგუებლობის მქონე ჰეტეროზიგოტები ატარებენ. მაგალითად, **ფენილკეტონურიის** (PKU; იხ. თავი 12) გამომწვევე მუტანტურ ალელთა სიხშირე, q, დაახლოებით 1%-ია თეთრკანიანთა ბევრ პოპულაციაში. პოპულაციის ორი პროცენტი ($2 \times p \times q$) არის ჰეტეროზიგოტური ერთი მუტანტური ალელის მიხედვით და 10 000-დან მხოლოდ 1 ადამიანი (q^2) არის ჰომოზიგოტური ორი მუტანტური ალელით. მუტანტური ალელების თანაფარდობა ჰომოზიგოტებში არის:

$$\frac{2 \times 0.001}{(2 \times 0.001) + (1 \times 0.02)} = \sim 0.01$$

ამრიგად, პოპულაციაში მუტანტური ალელების დაახლოებით 1% გვხვდება დაავადებულ ჰომოზიგოტებში და ისინი, რასაკვირველია, დაექვემდებარებოდა გადარჩევას, რომ არა დიეტური მკურნალობა. გადარჩევის ფაქტორის მოხსნას წარმატებული სამედიცინო მკურნალობით ისეთი აუტოსომურ-რეცესიული პათოლოგიების შემთხვევაში, როგორიცაა, მაგალითად, PKU, ძალიან ნელი ეფექტი ექნებოდა გენების სიხშირის ზრდაზე მრავალი თაობის განმავლობაში. *მაშასადამე, მანამდე, სანამ შეუღლება შემთხვევითია, აუტოსომურ-რეცესიულ დაავადებათა გენოტიპები იქნება ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობაში, მიუხედავად რეცესიული ალელების მიხედვით ჰომოზიგოტი ინდივიდების წინააღმდეგ მიმართული გადარჩევისა.* მათემატიკურ კავშირს გენოტიპსა და ალელთა სიხშირეს შორის, რომელიც ასახულია ჰარდი-ვაინბერგის კანონში, ბევრი რეცესიული დაავადების შემთხვევაში აქვს პრაქტიკულ გამოსავალი.

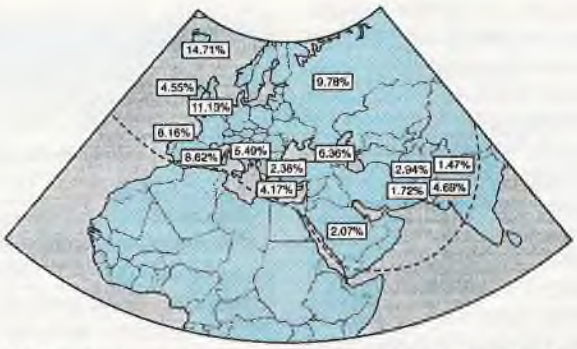
გადარჩევა დომინანტური დაავადებების შემთხვევაში. რეცესიული მუტანტური ალელებისაგან განსხვავებით, რომლებიც "დაფარულია" ჰეტეროზიგოტებში, დომინანტური მუტაციური ალელები უშუალოდ ექვემდებარება გადარჩევას. მაშასადამე, გადარჩევისა და მუტაციის ეფექტი აქ უკეთ არის გამოხატული და უფრო ადვილია მათი განსაზღვრა დომინანტური ალელებისთვის. თუ გენეტიკურად დომინანტური ლეტალური ალელი სრულ პენეტრანტობას ავლენს, მაშინ ჰეტეროზიგოტებში იგი ექვემდებარება გადარჩევას და გამოიწვევს ყველა იმ ალელის ელიმინაციას, რომლებიც იწვევს დაავადებას ერთ თაობაში. ცნობილია რამდენიმე აუტოსომურ-დომინანტური დაავადება ნულოვანი ან თითქმის ნულოვანი შემგუებლობით; ასეთ დაავადებათა გამომწვევი არის არა მემკვიდრული, არამედ ახალი აუტოსომურ-დომინანტური მუტაციები (ცხრილი 9-9). ზოგჯერ ცნობილია გენები და მუტანტური ალელები და ოჯახური გამოკვლევაც ადასტურებს, რომ ახალი მუტაცია დაავადებულ ადამიანში არ არის მემკვიდრული. ზოგჯერ გენები არ არის ცნობილი, მაგრამ ჩანს მამის ასაკის გაელენა (ასეთი შემთხვევა განხილული იყო ზემოთ, ამავე თავში), რაც იმაზე მიუთითებს, რომ დაავადების მიზეზი არის ახალი მუტაცია მამისეულ გერმინაციულ უჯრედებში. გენეტიკური კონსულტაციის გაწევისას გასათვალისწინებელია ის გარემოება, რომ გენეტიკურად ლეტალური აუტოსომურ-დომინანტური დაავადების მქონე ბავშვის მშობლების დანარჩენ შვილებს ექნებათ დარღვევის განმეორების დაბალი რისკი, რადგან ასეთ შემთხვევაში კიდევ ერთხელ უნდა მოხდეს ახალი დამოუკიდებელი მუტაცია (ჩანასახის მოზაიციზმის იშვიათი გამონაკლისების გარდა; იხ. თავი 7).

მუტაციასა და გადარჩევას შორის წონასწორობა დომინანტური დაავადების შემთხვევაში. თუ დომინანტური დაავადება სამიანია, მაგრამ არ არის ლეტალური, მაშინ დაავადებულ ადამიანებს შენარჩუნებული ექნებათ ფერტილობა, მაგრამ, სავარაუდოდ, ეყოლებათ უფრო მცირერიცხოვანი შვილები საერთო საშუალო მაჩვენებელთან შედარებით; მაშადასადამე, ასეთი ადამიანების შემგუებლობა, f, დაქვეითებული იქნება. ამგვარი მუტაცია გადარჩევის შედეგად იკარგება ისეთი ხარისხით, რომელიც ჰეტეროზიგოტებში შემგუებლობის დაკარგვის პროპორციულია. მაშასადამე, პოპულაციაში დაავადებაზე პასუხისმგებელი მუტანტური ალელების სიხშირე ასახავს წონასწორობას გადარჩევით გამოწვეულ მუტანტური ალელების დაკარგვასა და რეციდივი მუტაციით განპირობებულ მუტანტური ალელების დამატებას შორის. მდგრადი ალელთა სიხშირის მიღება შესაძლებელია ორი ურთიერთსაწინააღმდეგო ძალის დაბალანსებით რომელიმე დონეზე: ერთია გადარჩევა, რომელიც იწვევს მუტანტურ ალელთა ელიმინაციას გენოფონდიდან და, მეორე (ახალი მუტაცია), რომელიც ამატებს ახალ მუტაციებს. დაზიანებულ ლოკუსში მუტაციის სიხშირე ერთ თაობაში, μ, უნდა ასახავდეს ამ ლოკუსის ყველა მუტანტურ ალელს (ალელთა სიხშირე q), რომელიც გადარჩევის შედეგად იკარგება ყოველ თაობაში. მაშინ,

$$\mu = sq$$

როდესაც გენეტიკური დაავადება იმდენად ზღუდავს გამრავლებას, რომ შემგუებლობა ნულის ტოლი ხდება, ($s = 1$), მას **გენეტიკურად ლეტალურს** უწოდებენ. დომინანტური გენეტიკურად ლეტალური დაავადებების დროს პოპულაციაში ყოველი ალელი უნდა იყოს ახალი მუტაციის შედეგი, რადგან არ ხდება არცერთი მათგანის მემკვიდრული გადაცემა (თუ გამოირიცხება გონადური მოზაიციზმის არსებობა). აქონდროპლაზიის შემთხვევაში დაავადებულ ინდივიდთა შემგუებლობა ნულის ტოლია და ასეთ წყვილებს ჰყავთ 5-ჯერ ნაკლები შვილი იმავე პოპულაციის სხვა ნორმალურ წევრებთან შედარებით. ამრიგად, მათი საშუალო შემგუებლობა, f, ტოლია 0,20-ის, ხოლო სელექციის კოეფიციენტი, s, 0,80-ია. აქონდროპლაზიის განმსაზღვრელი ალელების მხოლოდ 20%-მდე გადაცემა მომდევნო თაობას; მაგრამ რადგან აქონდროპლაზიის სიხშირე მთლიანობაში არ მცირდება, საფიქრებელია, რომ მუტანტური გენების დანარჩენი 80% პოპულაციაში შენარჩუნდება ახალი მუტაციების წარმოქმნის ხარჯზე.

თუ დაავადებული ადამიანების შემგუებლობა უეცრად გაუმჯობესდება (მაგალითად, მედიცინის მიღწევების გამო), მაშინ პოპულაციაში გამოვლენილი დაავადებების სიხშირე გაიზრდება და მიაღწევს ახალ წონასწორულ მდგომარეობას. რეგინობლასტომის და ზოგიერთი დომინანტური ჩანასახოვანი სიმსივნეების შემთხვევაში, რომლებიც ბავშვობის ასაკში იჩენს



სურ. 9-10 • Δ*CCR5* ალელთა სიხშირე ევროპის, შუა აზიის და ინდოეთის სუბკონტინენტის პოპულაციებში. (From Martinson JJ, Chapman NH, Rees DC, et al: Global distribution of the CCR5 gene 32-basepair deletion. Nat Genet 16:100-103, 1997.)

თავს. უკვე საგრძნობლად გაუმჯობესდა ავადმყოფობის წინასწარი პროგნოზირების შესაძლებლობამ. ალელთა სიხშირე, მუტაციის სიჩქარე და შემგუებლობა ერთმანეთთან დაკავშირებული ფაქტორებია და თუ ჩვენ გვეცოდინება მათგან რომელიმე ორი მახასიათებელი, შევძლებთ მესამის გამოთვლას.

მუტაციასა და გადარჩევას შორის წონასწორობა X-ქრომოსომასთან შეჭიდული რეცესიული მუტაციების შემთხვევაში. სამედიცინო თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი თითქმის ყველა X-შეჭიდული ფენოტიპი რეცესიულია, ამიტომ, როგორც წესი, გადარჩევა ძირითადად მიმართულია ჰემიზიგოტური მამაკაცების საწინააღმდეგოდ და არ ეხება ასიმპტომურ ჰეტეროზიგოტურ ქალებს, გარდა იმ შემთხვევისა, როდესაც ქალები არიან ჰეტეროზიგოტები დაბალი შემგუებლობით; მაგრამ, ამ მოკლე განხილვაში ჩვენ თავიდანვე დავუშვებთ, რომ საქმე გვაქვს ნორმალური შემგუებლობის მქონე ჰეტეროზიგოტ ქალებთან.

რადგან მამაკაცები ერთ X ქრომოსომას შეიცავენ, ქალები კი – ორს, X-შეჭიდული ალელების გენოფონდი მთლიანი პოპულაციის გენოფონდში არაერთგვაროვანი იქნება და დაიყოფა: მუტანტური ალელების ერთი მესამედი აღმოჩნდება მამაკაცებში, ხოლო ორი მესამედი – ქალებში. როგორც ეს გამოვლინდა აუტოსომურ-დომინანტური მუტაციების შემთხვევაში, იმისათვის, რომ შენარჩუნდეს დაავადების შემთხვევათა ფაქტობრივი სიხშირე, უნდა ხდებოდეს გადარჩევის შედეგად დაკარგული მუტანტური ალელების ჩანაცვლება ახალი, განმეორებითი მუტაციებით. თუ სერიოზული X-შეჭიდული დაავადებების სიხშირე არ იცვლება და გადარჩევა მიმართულია მხოლოდ და მხოლოდ ჰემიზიგოტური მამაკაცების საწინააღმდეგოდ, მაშინ მუტაციის სიხშირე, μ, უნდა გაუტოლდეს სელექციის კოეფიციენტს – s-ს (მუტანტური ალელების თანაფარდობას, რომელიც არ გადაეცემა თაობებს), ეს სიდიდე უნდა გამრავლდეს ალელთა სიხშირეზე (q-ზე) და 1/3-ზე, რადგან გადარჩევა მხოლოდ პოპულაციის მუტანტური ალელების ერთ მესამედზე მოქმედებს, ანუ იმ რაოდენობაზე, რაც ვლინდება მამაკაცებში. ამრიგად,

$$\mu = sq/3$$

X-შეჭიდული გენეტიკურად ლეტალური დაავადების შემთხვევაში $s = 1$ და ყოველ თაობაში იკარგება დარღვევის გამომწვევი მუტანტური გენების ასლების ერთი მესამედი. მაშასადამე, ასეთი X-შეჭიდული ლეტალური დაავადების მქონე ყველა ინდივიდის ერთ მესამედს ექნება ახალი მუტაცია, ხოლო მათ დედებს, რომლებიც არ ატარებენ გენეტიკურ დარღვევას, აქვთ დაბალი რისკი იმისა, რომ პყავდეთ იმავე დაავადების მქონე სხვა შვილებიც (თუ გამოვრიცხავთ მოზაიციზმის შესაძლებლობას). შედარებით იშვიათი პათოლოგიებისათვის, როგორიცაა, მაგალითად, A ჰემოფილია, ახალი მუტანტური გენების მატარებელ ინდივიდთა წილი დაავადებული ინდივიდების საერთო რაოდენობაში ერთ მესამედზე ნაკლებია (თანამედროვე მონაცემებით, დაახლოებით 15%-ია). რადგან ჰემოფილიის მკურნალობის მეთოდები სწრაფად უმჯობესდება, მოსალოდნელია, რომ მუტანტური ალელების საერთო სიხშირე გაიზრდება და დამყარდება ახალი წონასწორული მდგომარეობა, როგორც ეს უკვე ენახეთ ავტოსომურ-დომინანტური გენების მაგალითზე. თუ დავუშვებთ, რომ აღნიშნულ ლოკუსში მუტაციის დონე არ იცვლება, იმ ავადმყოფთა ფარდობითი *წილი*, რომლებიც ატარებენ ახალ მუტანტურ გენს, შემცირდება დაავადების სიხშირის გაზრდის ფონზეც კი. ასეთი ცვლილებების შემთხვევაში აუცილებელი იქნება მნიშვნელოვანი კორექტივების შეტანა ამ დაავადების გენეტიკური კონსულტაციის საქმეში (იხ. თავი 19).

მიგრაცია და გენების დინება

მიგრაციამ შესაძლოა გამოიწვიოს ალელთა სიხშირის ცვლილება ე.წ. **გენების დინების** პროცესით, რომელსაც განსაზღვრავენ როგორც გენთა ნელ დიფუზიას ბარიერების გავლით. როგორც წესი, გენთა დინება მოიცავს დიდ პოპულაციას და იწვევს გენების სიხშირის მნიშვნელოვან ცვლილებებს. მიგრაციულ პოპულაციათა გენები მათთვის დამახასიათებელი სიხშირით თანდათანობით შეერწყმის იმ პოპულაციის გენოფონდს, რომელშიც განიცადა მიგრაცია. (ტერმინი *მიგრაცია* აქ განიხილება ფართო მნიშვნელობით, რაც გულისხმობს რეპროდუქციული ბარიერის გადალახვასაც, რომელიც შეიძლება იყოს არა მარტო გეოგრაფიული, რაც მოითხოვს ფიზიკურ გადაადგილებას ერთი ადგილიდან მეორეზე, არამედ რასობრივი, ეთნიკური ან კულტურული.)

მსოფლიოს მრავალ პოპულაციაში გამოიკვლიეს *CCR5* და Δ*CCR5* ციტოკინის რეცეპტორი გენის 32 ნუკლეოტიდური წყვილის დელეციირებული ალელი. Δ*CCR5* ალელთა ყველაზე მაღალი სიხშირე, დაახლოებით 10%, გვხვდება დასავლეთ ევროპასა და რუსეთში და რამდენიმე პროცენტით მცირდება შუა აღმოსავლეთში და ინდოეთის სუბკონტინენტზე. Δ*CCR5*

ცხრილი 9-10

ზოგიერთი აუტოსომური დარღვევის შემთხვევების, გენებისა და ჰეტეროზიგოტების სიხშირეები სხვადასხვა პოპულაციაში

დაავადება	პოპულაცია	შემთხვევების სიხშირე	ალელების სიხშირე	ჰეტეროზიგოტების სიხშირე
რეცესიული		q^2	q	$2pq$
ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია (S/S გენოტიპი)*	აფრიკული წამოშობის ამერიკელები	1/400	0.5	1/11
	ესპანური წამოშობის ამერიკელები	1/40.000	.005	1/101
α–ანტიტრიფსინის ნაკლებობა (Z/Z გენოტიპი)†	დანია	1/2000	.023	1/22
	აფრიკული წამოშობის ამერიკელები	1/100.000	.004	1/125
კისტური ფიბროზი (ყველა მუტანტური ალელი)*	აშშ-ში მცხოვრები თეთრკანიანები	1/2000	.023	1/22
ფენილკეტონურია (ყველა მუტანტური ალელი)†	შოტლანდია	1/5300	.014	1/30
	ფინეთი	1/200.000	.002	1/250
	იაპონია	1/109.000	.003	1/166
თეი-საქსის დაავადება†	აშშ-ში მცხოვრები აშკენაზი უბრალები	1/3900	.016	1/30
	აშშ-ში მცხოვრები არააშკენაზი თეთრკანიანები	1/112.000	.003	1/170
დომინანტური		$2pq + q^2$	q	
ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემია†	კვებეკის რაიონები, კანადა	1/122	0.004	---
	აფრიკანერები (ბურები), სამხრეთ აფრიკა	1/70	0.007	---
მიოტონური დისტროფია	ევროპა	1/25.000	0.00002	---
	კვებეკის რეგიონები კანადა	1/475	0.0011	---

* იხ. თავი 11.

† იხ. თავი 12.

ალელი პრაქტიკულად არ გვხვდება აფრიკასა და შორეულ აღმოსავლეთში, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ თავდაპირველად, როგორც ჩანს, მუტაცია წარმოიშვა თეთრკანიანებში და შემდეგ გავრცელდა აღმოსავლეთის პოპულაციებში (სურ. 9-10).

პოპულაციებს შორის გენების დინების კიდევ ერთი მაგალითი ეხება PKU-ს გამომწვევი სპეციფიკური ალელების სიხშირის შესწავლას. არსებობს მტკიცებულება, რომ ყველაზე გავრცელებული მუტაციები კელტური წარმოშობისაა. ღღეს, მსოფლიოს მრავალ პოპულაციაში გაჩნდა მსგავსი მუტაციები. PKU-ს გამომწვევი ერთი და იგივე ალელების არსებობა სხვადასხვა პოპულაციაში შეესაბამება კელტების გეოგრაფიული მიგრაციის სურათს. ირლანდიაში PKU-ს სიხშირე დაახლოებით 1/4500-ია, თუმცა დაავადება პროგრესულად კლებულობს ჩრდილოეთ და სამხრეთ ევროპაში. კიდევ უფრო ნაკლებადაა ალელები გავრცელებული აღმოსავლეთ აზიაში. იაპონიაში ფენილკეტონურიის სიხშირე მხოლოდ 1/109000-მდეა.

○ ეთნიკური განსხვავებები გენეტიკურ დაამაღლებათა სიხშირეში

როგორც ზემოთ აღვნიშნავდით, ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობის მდგომარეობაში შესაძლებელია ალელთა სიხშირის მონაცემების საფუძველზე გამოვავლოთ გენოტიპის სიხშირეები, რომლებიც თაობიდან თაობაში ინარჩუნებს სტაბილურობას, ანუ, როგორც მიაჩნიათ, დიდი ზომის იზოლირებული პოპულაცია თავისუფალი შეუღლების პირობებში მუდმივად რჩება. მიუხედავად ამისა, ადამიანის გენეტიკის დარგში დასაქმებული ადამიანების განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს ერთი საკითხი, რაზეც ვერ პასუხობს ჰარდი-ვაინბერგის კანონი: რატომ არის ალელის სიხშირეები განსხვავებული სხვადასხვა პოპულაციაში? კერძოდ, რატომ ხდება, რომ მუტანტური ალელები, რომლებიც აშკარად ძლიერ საზიანოა ჰომოზიგოტურ მდგომარეობაში, შედარებით ფართოდ არის გავრცელებული ზოგიერთ პოპულაციურ ჯგუფში, მაგრამ არ გვხვდება სხვა პოპულაციებში? წინამდებარე თავის დანარჩენ ნაწილს სწორედ ამ საკითხის განხილვას მივუძღვნით.

ადამიანის სახეობა 6 მილიარდზე მეტ წარმომადგენელს აერთიანებს და ის დაყოფილია მრავალ სუბპოპულაციად, ანუ **ეთნიკურ ჯგუფად**. ეს ჯგუფები განსხვავდებიან ერთმანეთისგან გარეგნული იერსახით, გეოგრაფიული და ისტორიული წარმომავლობით; თუმცა 25000 გენი, მათი განლაგება და თანამიმდევრობა ქრომოსომებში თითქმის ერთნაირია ყველა ადამიანში, პოპულაციის შიგნით ინდივიდებს შორის არსებობს მცირე განსხვავებები დნმ-ის თანამიმდევრობის მიხედვით. ეს განსხვავებები თანაბარი რაოდენობით გვხვდება ყველა პოპულაციაში, მაგრამ ზოგიერთი ალელური ვარიაცია დამახასიათებელია მხოლოდ გარკვეული პოპულაციებისათვის, თუმცა აუცილებელი არაა, რომ იგი შეეხებოდეს ამ პოპულაციის ყველა ინდივიდს. სხვა ალელები ნანახია ყველა პოპულაციაში მსგავსი სიხშირით, მაგრამ ზოგიერთ ჯგუფში მათი სიხშირე შესაძლოა მაინც ძლიერ განსხვავდებოდეს; და ბოლოს, ზოგიერთი ალელური ვარიანტი ნანახია მხოლოდ გარკვეულ პოპულაციებში, თუმცა ისინი ყოველთვის არ გვხვდება ამ პოპულაციის ყველა წარმომადგენელში. საკარაუდოა, რომ რადგან უკანასკნელ დრომდე თანამედროვე ადამია-

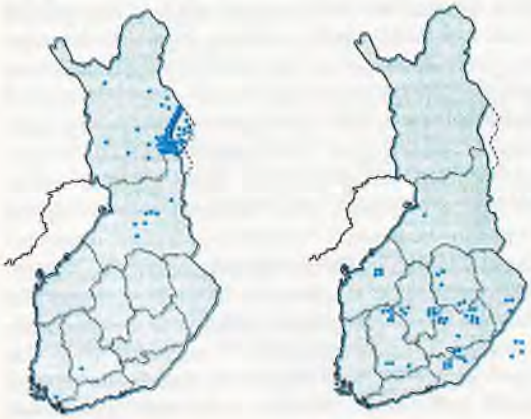
სურ. 9-11 • ელის-ვან კრეველის სინდრომით დაავადებული ავადმყოფის ხელები; ძალიან იშვიათი დაავადება, რომელიც შედარებით ხშირად გვხვდება ამიშის სექტაში. (Courtesy of David Rimoin, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California.)

ნები მცირე იზოლირებულ დასახლებებად ცხოვრობდნენ, ეს იწვევდა სხვადასხვა ჯგუფში წარმოშობილი მუტაციების სიხშირეებს შორის სხვაობებს და დასაშვებია, ეს განსხვავებები კიდეც გაზრდილიყო ამ თუ იმ პოპულაციაში. ვარაუდობენ, რომ არსებობს ფაქტორების მთელი რიგი, რომლებიც განაპირობებს განსხვავებას ალელებში და ალელთა სიხშირეებში. ასეთი ფაქტორებია **გენეტიკური დრეიფი** (რომელიც მომთ განვიხილეთ); ის მოიცავს ალელების არაშემთხვევით განაწილებას იმ ინდივიდებში, ვინც დასაბამი მისცა მოცემულ პოპულაციას (**დამფუძნებლის ეფექტს**) და **ჰეტეროზიგოტთა უპირატესობას** გარკვეულ გარემო პირობებში, რომლებიც სასარგებლოდ მოქმედებენ საზიანო მუტაციების მატარებელი ინდივიდის რეპროდუქციულ შემგუებლობაზე. ორივე ფაქტორი აღწერილია მომდევნო ქვეთავში.

სელექციური თვალსაზრისით ნეიტრალური გენეტიკური მარკერების შესწავლა პოპულაციური გენეტიკის სპეციალისტებს და ანთროპოლოგებს საშუალებას აძლევს გამოიკვლიონ ადამიანის, როგორც სახეობის, ისტორია გენების დეტალური შესწავლის გზით. მაგალითად, ზოგიერთი პოლიმორფიზმი არსებობს მხოლოდ აფრიკის საჰარის უდაბნოს სამხრეთ რეგიონის პოპულაციებში, რაც განაპირობებს უფრო მეტ პოლიმორფულ მრავალფეროვნებას ამ რეგიონის მკვიდრთა შორის, ვიდრე აფრიკის საჰარის უდაბნოს სამხრეთ რეგიონის პოპულაციებსა და სხვა ნებისმიერი ეთნიკური ჯგუფის წარმომადგენლებს შორის. ეს მონაცემები ადასტურებს იმ მოსაზრებას, რომ თანამედროვე აფრიკელების მყარი გენეტიკური მრავალსახეობრიობა ყალიბდებოდა მილიონ წელზე მეტი ხნის განმავლობაში, მაშინ, როდესაც მსოფლიოს ყველა დანარჩენი პოპულაცია წარმოიშვა 40000-100000 წლის წინ შედარებით პატარა ქვეჯგუფებისაგან, რომლებმაც განიცადეს მიგრაცია აფრიკიდან და რომლებიც ნაკლები გენეტიკური მრავალფეროვნებით გამოირჩეოდნენ.

განსხვავებები ალელთა სიხშირეში, რომლებიც იწვევენ გენეტიკურ დაავადებას, მნიშვნელოვანია ექიმი გენეტიკოსებისა და გენეტიკოსი კონსულტანტებისთვის, რადგან ისინი ატარებს სხვადასხვა დაავადებების რისკ-ფაქტორს გარკვეულ პოპულაციურ ჯგუფებში. ამის კარგად ცნობილი მაგალითებია თეი-საქსის დაავადება ებრაელ აშკენაზებში, ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება აფრიკული წარმოშობის შავკანიან ამერიკელებში, კისტური ფიბროზი და PKU თეთრკანიანებში (ცხრილი 9-10).

ჰემოგლობინის თანდაყოლილი დარღვევა, β-თალასემია, ნათელი მაგალითია იმისა, თუ როგორ განსხვავდება დაავადების სიხშირე სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფში და რომელი ალელია პასუხისმგებელი ამ დაავადებებზე ისეთ პოპულაციაში, სადაც ის ხშირია (იხ. მე-11 თავი) (შემთხვევა 39) აღნიშნული დაავადება ხშირია ხმელთაშუაზღვისპირეთის მოსახლეობაში და აღმოსავლეთ აზიელებში, მაგრამ ძალიან იშვიათია სხვა ეთნიკურ ჯგუფებში. მიუხედავად იმისა, რომ β-თალასემიას შესაძლოა იწვევდეს ათობით სხვადასხვა ალელი, ზოგიერთი მათგანი შედარებით ხშირად გვხვდება ერთ პოპულაციაში და იშვიათად სხვებში, ასევე რომ, ყოველ პოპულაციას მხოლოდ რამდენიმე მუტანტური ალელი აქვს საერთო. მაგალითად, β-თალასემიის გამომწვევი ყველაზე ხშირი ალელები, რომლებიც პასუხისმგებელია ხმელთაშუაზღვისპირეთის მოსახლეობაში დაავადების 90%-ზე მეტ შემთხვევაზე, ძალიან იშვიათია სამხრეთ-აზიის და აზიის სუბკონტინენტის წარმომადგენლებში; მსგავსად ამისა, სამხრეთ-აზიელებში და აზიელ ინდოელებში β-თალასემიის გამომწვევი ყველაზე გავრცელებული ალელები ძალიან იშვიათია დანარჩენი ორი ეთნიკური ჯგუფის წარმომადგენლებში. ამ ინფორმაციას დიდი მნიშვნელობა აქვს გენეტიკური კონსულტაციისა და პრენატალური დიაგნოსტიკისათვის. მაგალითად, როდესაც ჩრდილოეთ ამერიკაში ხმელთაშუაზღვისპირული წარმოშობის ადამიანს აქვს β-თალასემიით დაავადებული შვილის ყოლის რისკი, საჭირო მშობლის დნმ-ის ტესტირება მხოლოდ შვილის მუტანტური ალელის მატარებლობაზე, რაც მოგვცემს პრენატალური დიაგნოსტირებისათვის საჭირო ინფორმაციის 90%-ზე მეტს.



სურ. 9-12 • გავრცელებული ორი გენეტიკური დაავადების გეოგრაფიული წარმომავლობა, რომელიც უპირატესად გვხვდება ფინეთში: X-შეჭიდული ქორიოდერმია (მარცხნივ) და თვალის სისხლძარღვოვანი გარსისა და ბადურის ჰიპერორინთინემია (მარჯვნივ). თითოეული დაავადების შემთხვევათა უმეტესობა ღებულ წარმომავლობას ფინეთის გარკვეული საზოგადოებიდან, თუმცა დაავადების განაწილება განსხვავებულია. (Based on Mitchell GA, Brody LC, Sipila I, et al: At least two mutant alleles of ornithine-δ-aminotransferase cause gyrate atrophy of the choroid and retina in Finns. Proc Natl Acad Sci USA 86:197-201, 1989; and Nario H, Nevanlinna HR, Perheentupa J: Hereditary diseases in Finland: rare diseases in rare soil. Ann Clin Res 5:109-141, 1973.)

გენეტიკური დრეიფი

გენეტიკური დრეიფით შეიძლება აიხსნას საგიანო დაავადების გამომწვევი ალელის მაღალი სიხშირე პოპულაციაში. მაგალითად, როდესაც მცირე პოპულაციაში წარმოიშობა ახალი მუტაცია, ის შეეხება პოპულაციაში არსებული ამ გენის ასლებიდან მხოლოდ ერთს. გარემოს შემთხვევითმა ან სხვა ფაქტორებმა, რომლებიც არ არის დამოკიდებული გენოტიპზე და მოქმედებს მცირე პოპულაციებზე, შესაძლოა მნიშვნელოვანი ცვლილებები გამოწვიოს დაავადების გამომწვევი ალელების სიხშირეში. მომდევნო რამდენიმე თაობის განმავლობაში, სანამ პოპულაცია ჯერ კიდევ მცირეა, გენების შეხვედრის სიხშირე შეიძლება მნიშვნელოვნად შეიცვალოს, თუმცა თანდათან ის სტაბილური ხდება პოპულაციის რიცხობრივობის ზრდის პარალელურად. გენთა დინებისგან განსხვავებით, სადაც ალელთა სიხშირე იცვლება შერევის გამო, გენეტიკური დრეიფის მექანიზმი შემთხვევით ხასიათს ატარებს.

დამფუძნებლის ეფექტი

როდესაც მცირე სუბპოპულაცია გამოეყოფა უფრო დიდ პოპულაციას, გენთა სიხშირე მცირე პოპულაციაში შესაძლოა განსხვავდებოდეს იმ პოპულაციის სიხშირეებისგან, რომელსაც იგი გამოეყო, რადგან ახალი ჯგუფი მოიცავს მშობლისეული ჯგუფის მცირე, შემთხვევით ნაწილს. შეიძლება მას არ ჰქონდეს ისეთივე გენების სიხშირე, როგორიც აქვს მშობლიურ ჯგუფს. გენეტიკური დრეიფის ასეთი ფორმა ცნობილია როგორც დამფუძნებლის ეფექტი. თუ ახალი ჯგუფის ერთ-ერთი დამფუძნებელი ატარებს შედარებით იშვიათ ალელს, ეს ალელი შეიძლება დამკვიდრდეს და კიდევ უფრო გამრავლდეს ახალ ჯგუფში, ვიდრე ეს იყო წინა, დიდ ჯგუფში, რომელსაც გამოეყო ახალი ჯგუფი. დამფუძნებლის ეფექტის ერთი მაგალითია ანგანგეტონის დაავადების მაღალი სიხშირე ვენესუელაში, მარაკაიბოს ტბის მიდამოებში (იხ. თავი 2). ცნობილია დამაარსებლის ეფექტის უამრავი სხვა მაგალითიც.

დამფუძნებლის ეფექტის ერთ-ერთი თვალსაჩინო მაგალითია ემიშების ძველი ორდენი, რომელიც ევროპული წარმომავლობის რელიგიური იზოლატია პენსილვანიაში. ამ ორდენმა დასაბამი მისცა რამდენიმე ადგილს, გენეტიკურად იზოლირებულ სუბპოპულაციას ამერიკასა და კანადაში, რომელთათვისაც დამახასიათებელია ოჯახების მრავალრიცხოვნება და ნათესაურ ქორწინებების მაღალი სიხშირე. დამფუძნებლის ეფექტის მაგალითია ემიშების დასახლებაში იშვიათი პათოლოგიის – **ელის-ვან კრეველდის სინდრომის** შემთხვევები (იხ. ცხრილი 9-11), რაც სხვა პოპულაციებში პრაქტიკულად არ გვხვდება.

კანადის ფრანგული წარმომავლობის მოსახლეობაშიც ცნობილია რამდენიმე პათოლოგია, რომლის სიხშირე აქ განსაკუთრებით მაღალია. ერთ-ერთი ასეთი აუტოსომურ-რეცესიული დაავადება **I ტიპის თიროზინემია** კვებეკის ლექ სენტ ჯინის რეგიონში; ეს დაავადება იწვევს ღვიძლის უკმარისობას და თირკმლის კანალიკულების დისფუნქციას ფერმენტ ფუმარილაცეტოაცეტაზას დეფიციტის გამო, *რომელიც თიროზინის მეტაბოლურ ცვლაში* მონაწილე ფერმენტია. დაავადების მაღალი სიხშირე კვებეკის სხვა რეგიონებში, ნორვეგიასა და შვედეთში არის 1/100 000, ხოლო საგუანალექ სენტ ჯინის რეგიონში მისი სიხშირე არის 1/685, რაც დამაარსებლის ეფექტით უნდა იყოს გამოწვეული. როგორც ეს მოსალოდნელია დამაარსებლის ეფექტიდან გამომდინარე, მუტანტური ალელების 100% აღნიშნული რეგიონის მკვიდრ ავადმყოფებში შეეხება აღნიშნულ მუტაციას – სპლაის-დონორის საიტის მუტაციას მე-12 ინტრონში.

ფინეთის პოპულაციაში, რომელიც ხანგრძლივი დროის განმავლობაში იზოლირებული იყო გეოგრაფიული, ენობრივი და კულტურული ბარიერებით, ბოლო სამასი წლის განმავლობაში მოსახლეობის რაოდენობა გაიზარდა 400 000-იდან 5 მილიონამდე. იზოლაციამ და პოპულაციის გაფართოებამ განაპირობა ფინეთში მონოგენური პათოლოგიების წარმოშობა. ცნობილია დაახლოებით 20 დაავადება, რომლებიც მაღალი სიხშირით გვხვდება ფინეთში, ხოლო სხვაგან ძალზე იშვიათია. მაგალითად, **ქოროიდერემია,** X-შეჭიდული თვალის დეგენერაციული დაავადებაა, რომლის მხოლოდ 400 შემთხვევაა ცნობილი მთელ მსოფლიოში. აქედან შემთხვევათა 1\3 დაფიქსირებულია ფინეთის ერთ პატარა ტერიტორიაზე, რომელიც დასახლებულია 1640-იან წლებში მცხოვრები ერთი ფინელი წყვილის შთამომავლებით (სურ. 9-12). კიდევ ერთი გავრცელებული გენეტიკური დაავადება ფინეთში არის თვალის სისხლძარღვოვანი გარსისა და ბადურის **ჰიპერორნითინემია (gyrate atrophy).** ეს არის აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევა, რომელიც ხასიათდება ფერმენტ ორნითინ-ამინტრანსფერაზას ნაკლებობით და იწვევს მხედველობის დაკარგვას ახალგაზრდა ასაკში (იხ. სურ. 9-12). სტრუქტურული გენი, რომელიც კოდირებს ორნითინ-ამინტრანსფერაზას სინთეზს, კარგადაა შესწავლილი და უკვე იდენტიფიცირებულია აღნიშნული გენის რამდენიმე მუტაცია. ერთ-ერთი ასეთი მუტაცია ჰომოზიგოტური ფორმით მხოლოდ და მხოლოდ ფინეთში გვხვდება. ამის საპირისპიროდ, პათოლოგიები, რომლებიც ხშირია ევროპის სხვადასხვა პოპულაციაში, მაგალითად, PKU, თითქმის არ გვხვდება ფინეთში.

ამრიგად, გენეტიკური დრეიფის შედეგია ის, რომ ყოველ პოპულაციას აქვს საკუთარი სპეციფიკური მოლეკულური მუტაციები. როგორც ზემოთ მოყვანილი მაგალითებიდან ჩანს, გენეტიკურმა დრეიფმა შეიძლება ხელი შეუწყოს პოპულაციაში საგიანო გენების დამკვიდრებას. დღეს არსებული პოპულაციების უმრავლესობა მაღალი მობილურობით ხასიათდება წინა თაობებთან შედარებით, რამაც მომავალში შეიძლება შეამციროს გენეტიკური დრეიფის ეფექტი.

ჰეტეროზიგოტების სასარგებლოდ მიმართული პოზიტიური გადარჩევა (ჰეტეროზიგოტების უპირატესობა)

მიუხედავად იმისა, რომ გარკვეული მუტანტური ალელები საგიანოა ჰომოზიგოტებისთვის, შესაძლოა არსებობდეს ისეთი გარემო პირობები, როდესაც ჰეტეროზიგოტებს ზოგიერთი დაავადების მიმართ ექნებათ მომატებული შემგუებლობა არა მარტო მუტანტური ალელის მიხედვით ჰომოზიგოტებთან შედარებით, არამედ ნორმალური ალელის მიხედვით ჰომოზიგოტებთან შედარებითაც კი. ასეთ მდგომარეობას **ჰეტე-**

ჰეტეროზიგოტების უპირატესობა ეწოდება. ჰეტეროზიგოტული მდგომარეობის უპირატესობას, თუნდაც მცირეს, შეუძლია გამოიწვიოს ალელის სიხშირის გაზრდა, რაც ძალიან საზიანოა ჰომოზიგოტებისთვის, რადგან პოპულაციაში ჰეტეროზიგოტების რაოდენობა მნიშვნელოვნად აღემატება ჰომოზიგოტებისას. მდგომარეობას, როდესაც გადარჩევის მამოძრავებელი ძალები მოქმედებენ ერთდროულად ორივე – საზიანო ალელის შენარჩუნების და მისი ელიმინაციის – მიმართულებით, ეწოდება **დაბალანსებული პოლიმორფიზმი**.

მალარია და ჰემოგლობინოპათიები. ჰეტეროზიგოტთა უპირატესობის კარგად ცნობილი მაგალითია ჰეტეროზიგოტების რეზისტენტობა მალარიის მიმართ ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიის მუტაციის დროს **შემთხვევა 37)** (იხ. თავი 11). ნამგლისებრუჯრედოვანმა ალელმა ყველაზე მაღალ სიხშირეს დასავლეთ აფრიკის ზოგიერთ რეგიონში მიაღწია, სადაც ჰეტეროზიგოტები უფრო მაღალი შემგუებლობით გამოირჩევიან ჰომოზიგოტებთან შედარებით. ჰეტეროზიგოტები მდგრადი არიან მალარიის მიმართ. მალარიის ენდემურ კერებში ნორმალური ჰომოზიგოტები მიდრეკილი არიან მალარიით დაავადების მიმართ; ბევრ მათგანი ინფიცირდება და მძიმედ ან სასიკვდილოდ ავადდება, რაც იწვევს შემგუებლობის შემცირებას. ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიით დასნებოვნებული ჰომოზიგოტები უფრო ცუდ მდგომარეობაში იმყოფებიან, რადგან მათი შემგუებლობა ამ დაავადების შემთხვევაში ნულის ტოლია (იხ. მე-11 თავი). ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიის მიმართ ჰეტეროზიგოტი ინდივიდები, რომელთა წითელი უჯრედები არ "შეიფარებენ" მალარიის გამომწვევ პარაზიტს მიუხედავად იმისა, რომ მათი ჰემოგლობინი ნორმალური გარემო პირობების მიმართ სრულიად ადექვატურია, გამოირჩევიან მაღალი შემგუებლობით, არიან უფრო მდგრადები და ახასიათებთ შედარებით მაღალი ფერტილურობა. ამდენად, დროთა განმავლობაში, ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიის გენმა დასავლეთ აფრიკის ზოგიერთ რეგიონში 0,15 სიხშირესაც კი მიაღწია, რაც მნიშვნელოვნად აღემატება განმეორებითი მუტაციების მოსალოდნელ სიხშირეს.

ჰეტეროზიგოტების უპირატესობა ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიის შემთხვევაში ნათელყოფს, რომ ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობის ერთ-ერთი ძირითადი დებულების უგულებელყოფა – რომ გადარჩევა დიდად არ ცვლის ალელის სიხშირეს – იწვევს ალელისა და გენოტიპის სიხშირეებს შორის მათემატიკური ურთიერთდამოკიდებულების გადახრას ჰარდი-ვაინბერგისეული კანონზომიერებიდან. განვიხილოთ ორი ალელი: ერთი ნორმალური A ალელი და მეორე მუტანტური S ალელი, რომლებიც დასაბამს აძლევს სამ გენოტიპს: A/A (ნორმალურს), A/S (ჰეტეროზიგოტ მატარებელს) და S/S (ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიით დაავადებულს). 12 387 დასავლეთ აფრიკელ ბრდასრულ ადამიანში ეს სამი გენოტიპი განაწილებული აღმოჩნდა შემდეგი თანაფარდობით: 9365 – A/A, 2993 – A/S, 29 –S/S. ამ გენოტიპებში A და S ალელების დათვლის დროს ვნახავთ, რომ ალელის სიხშირე $p = 0.877$ A ალელისთვის და $q = 0.123$ S ალელისთვის. ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობის მიხედვით გენოტიპების თანაფარდობა უნდა იყოს $A/A : A/S : S/S = p^2 : 2pq : q^2 = 9527 : 2672 : 188$. თუმცა, მიღებული მონაცემები საგრძნობლად განსხვავდება მოსალოდნელი შედეგებისაგან: $A/A : A/S : S/S = 9365 : 2993 : 29$. ნამგლისებრუჯრედოვანი ალელის მაგალითი გვიჩვენებს, რომ გადარჩევის ძალა, რომელიც მოქმედებს არა მარტო იშვიათ S/S გენოტიპზე, არამედ დანარჩენ ორ A/A და A/S გენოტიპებზეც, არღვევს A და S ალელების გადაცემის სიხშირეს და იწვევს გადახრას ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობიდან.

გადარჩევის ძალების მოქმედების შეცელამ მოსალოდნელია გამოიწვიოს აღნიშნული ალელის ფარდობითი სიხშირის სწრაფი ცვლილება. დღესდღეობით მრავალი ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიით დაავადებული ჰეტეროზიგოტი ცხოვრობს მალარიის გავრცელების კერებში და მალარიისაგან თავისუფალ რეგიონებში. ძირითადი ღონისძიებები მიმართულია იმისკენ, რომ ხელი შეუშალონ დაავადების გადამტანი კოღოს გამრავლებას გარემოში. აღიარებული ფაქტია, რომ აფრიკული წამოშობის ამერიკელ მოსახლეობაში ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიის გენის სიხშირემ, რომელიც მაღალი იყო პირველ ემიგრანტ აფრიკელთა პოპულაციაში, სწრაფად დაიწყო შემცირება სათანადო ღონისძიებების გატარების შემდეგ; თუმცა გასათვალისწინებელია ის ფაქტიც, რომ დასაშვებია ამ პოპულაციაში არააფრიკული გენების შეღწევასაც ეთამაშა მნიშვნელოვანი როლი.

ვარაუდობენ, რომ ზოგიერთი სხვა საზიანო ალელი, მათ შორის C ჰემოგლობინის; თალასემიების და გლუკოზო-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას დეფიციტის გამომწვევი გენები, (იხ. თავი 18), აგრეთვე დაფის (Duffy) სისხლის ჯგუფობრიობის სისტემის FY კეთილთვისებიანი ალელი, მაღალ სიხშირეს ინარჩუნებენ პოპულაციებში, რადგან ისინი იცავენ ინდივიდებს მალარიისაგან.

აგრეთვე მიიჩნევენ, რომ კისტური ფიბროზის მაღალი სიხშირე თეთრკანიანებში, თეი-საქსის დაავადება და სხვა, სფინგოლიპიდურ მეტაბოლიზმზე მოქმედი დარღვევები აშკენაზის ებრაელთა პოპულაციაში შეიძლება გამოწვეული იყოს ჰეტეროზიგოტების უპირატესობით.

დრეიფი ჰეტეროზიგოტების უპირატესობის წინააღმდეგ. იმის განსაზღვრა, არის თუ არა დრეიფი ან ჰეტეროზიგოტების უპირატესობა პოპულაციაში ზოგიერთი საზიანო ალელის გაზრდილი სიხშირის მიზეზი სრულიადაც არ არის აღვილი. გარემოს სელექციური ზეწოლა, რომელიც განსაზღვრავს ჰეტეროზიგოტების უპირატესობას, შესაძლოა მოქმედებდა წარსულში, მაგრამ არ ელინდება დღესდღეობით. მაგალითად, *ΔCCR5* ალელის სიხშირის ყრადიენტი ჩრდილო-დასავლეთიდან სამხრეთ-აღმოსავლეთისაკენ ასახავს ამ ალელის სიხშირის მიხედვით ძირითად განსხვავებებს სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფებს შორის. მაგალითად, *ΔCCR5* ალელის ყველაზე მაღალი სიხშირე – 21%, ნანახია აშკენაზის ებრაელებში; ეს მაჩვენებელი თითქმის ასეთივე მაღალია ისლანდიაში და ბრიტანეთის კუნძულებზე. თანამედროვე შიდსის პანდემია იმდენად ახალია, რომ მას ჯერ ვერ ექნია გავლენა ალელთა სიხშირეზე გადარჩევის საშუალებით; ალელთა სიხშირის ვარიაციები თვით ევროპაში არ მოდის წინააღმდეგობაში გენეტიკურ დრეიფთან, რომელიც მოქმედებს ნეიტრალურ პოლიმორფიზმზე. მიუხედავად ამისა, შესაძლებელია, რომ სხვა სელექციურ ფაქტორებს (შეიძლება ეს იყოს რომელიმე ინფექციური დაავადება, როგორიცა მავი ჭირი) აეწ-

CCR5 ალელის სიხშირე ჩრდილოევროპულ პოპულაციებში ინტენსიურად მიმდინარე გადარჩევის პერიოდში. ამდენად, გენეტიკოსები კვლავ კამათობენ, თუ რომელი ფაქტორი – დრეიფი თუ პეტეროზიგოტების უპირატესობა (თუ ორივე ერთად) – განაპირობებს მოგიერთი საზიანო ალელის უჩვეულოდ მაღალ სიხშირეს მოგიერთ პოპულაციაში.

პოპულაციური გენეტიკა იყენებს კვლევის რაოდენობრივ მეთოდებს იმისათვის, რათა ახსნას, თუ რატომ და როგორ წარმოიშვა განსხვავებები სხვადასხვა გენეტიკურ დაავადებას და მათზე პასუხისმგებელ ალელთა სიხშირეებს შორის სხვადასხვა ინდივიდში და ეთნიკურ ჯგუფში. პოპულაციური გენეტიკა გვეხმარება ჩვენ იმის მცდელობაში, რომ გამოვავლინოთ გავრცელებული წინასწარგანწყობის ალელები, კომპლექსური დარღვევების მიმართ პოპულაციური კვლევის ასოციაციურ მეთოდებზე დაყრდნობით (ამ საკითხებს მე-10 თავში განვიხილავთ). ჩვენ არა მარტო ჩვენი სახეობის გასაოცარი ისტორიის ამოკითხვა შეგვიძლია დღეს არსებული გენეტიკური ვარიაციების მაგალითებში, არამედ გენეტიკურ პეტეროგენურობას კიდევ დიდი პრაქტიკული მნიშვნელობაც აქვს სპეციალისტებისათვის, რომლებიც ცდილობენ შეიმუშავონ სათანადო პერსონიფიცირებული მსოფლიო საშედიცინო მომსახურების საშუალებები, რომლებიც ერთდროულად ეფექტურიც იქნება და მგრძნობიარეც.

ძირითადი ლიტერატურა

Antonarakis SE: The nature and mechanisms of human gene mutation. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 343-378.

Cavalli-Sforza LL: The DNA revolution in population genetics. Trends Genet 14:60-65, 1998.

Hartl DL: A Primer of Population Genetics, 3rd ed. Sunderland, Mass, Sinauer Associates, 2000.

Li CC: First Course in Population Genetics. Pacific Grove, Calif, Boxwood Press, 1975.

Petronen L, Uusitalo A: Rare disease genes-lessons and challenges. Genome Res 7:765-767, 1997.

სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ

Antonarakis SE: Recommendations for a nomenclature system for human gene mutations. Nomenclature Working Group. Hum Mutat 11:1-3, 1998.

Buckley PG, Mantripragada KK, Piotrowski A, et al: Copy-number polymorphisms: mining the tip of an iceberg. Trends Genet 21:315-317, 2005.

Butler J: Forensic DNA Typing. San Diego, Calif, Academic Press, 2001.

Cox DW: α1-Antitrypsin deficiency. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2000, pp 5559-5586.

Crow JF: The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation. Nat Rev Genet 1:40-47, 2000.

Daniels G: The molecular genetics of blood group polymorphism. Transpl Immunol 14:143-153, 2005.

den Dunnen JT, Antonarakis SE: Nomenclature for the description of human sequence variations. Hum Genet 109:121-124, 2001.

den Dunnen JT, Antonarakis SE: Mutation nomenclature extensions and suggestions to describe complex mutations: a discussion. Hum Mutat 15:7-12, 2000.

Erlich HA, Opelz G, Hansen J: HLA DNA typing and transplantation. Immunity 14:347-356, 2001.

Gardner RJ: A new estimate of the achondroplasia mutation rate. Clin Genet 11:31-38, 1977.

Holden AL: The SNP consortium: summary of a private consortium effort to develop an applied map of the human genome. Biotechniques Suppl:22-4, 26, 2002.

Jeffreys AJ: DNA typing: approaches and applications. J Forensic Sci Soc 33:204-211, 1993.

Kunkel TA, Bebenek K: DNA replication fidelity. Annu Rev Biochem 69:497-529, 2000.

Lorey FW, Arnopp J, Cunningham GC: Distribution of hemoglobinopathy variants by ethnicity in a multiethnic state. Genet Epidemiol 13:501-512, 1996.

Lowe JB: Red cell membrane antigens. In Stamatoyannopoulos G, Majerus PW, Perlmutter RM, Varmus H (eds): The Molecular Basis of Blood Diseases, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, pp 314-361.

Marth G, Schuler G, Yeh R, et al: Sequence variations in the public human genome data reflect a bottlenecked population history. Proc Natl Acad Sci USA 100:376-381, 2002.

Martinson JJ, Chapman NH, Rees DC, et al: Global distribution of the CCR5 gene 32 basepair deletion. Nat Genet 16:100-103, 1997.

McCluskey J, Au Peh C: The human leucocyte antigens and clinical medicine: an overview. Immunogenetics 1:3-20, 1999.

Nagel RL, Ranney H: Genetic epidemiology of structural mutations of the β-globin gene. Semin Hematol 27:342-359, 1990.

Pearson CE, Edamura KN, Cleary JD: Repeat instability: mechanisms of dynamic mutations. Nat Rev Genet 6:729-742, 2005.

Ramachandran S, Deshpande O, Roseman CC, et al: Support from the relationship of genetic and geographic distance in human populations for a serial founder effect originating in Africa. Proc Natl Acad Sci USA 102:15942-15947, 2005.

Sheffield VC, Weber JL, Buetow KH, et al: A collection of tri- and tetranucleotide repeat markers used to generate high quality, high resolution human genome-wide linkage maps. Hum Mol Genet 4:1837-1844, 1995.

Stephens JC, Reich DE, Goldstein DB, et al: Dating the origin of the CCR5-delta32 AIDS-resistance allele by the coalescence of haplotypes. Am J Hum Genet 62:1507-1515, 1998.

Stockman JA 3rd: Overview of the state of the art of Rh disease: history, current clinical management, and recent progress. J Pediatr Hematol Oncol 23:554-562, 2001.

Wang DG, Fan J, Siao C, et al: Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. Science 280:1077-1082, 1998.

Watkins WS, Rogers AR, Ostler CT: Genetic variation among world populations: inferences from 100 Alu insertion polymorphisms. Genome Res 13:1607-1618, 2003.

Yamamoto F: Cloning and regulation of the ABO genes. Transfus Med 11:281-294, 2001.

ვებგვერდები

Human Mutation and Polymorphism Databases

Human Genome Variation Society. http://www.genomic.unimelb.edu.au/mdi/dblist/dblist.html, and Institute of Medical Genetics in Cardiff. http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html. Comprehensive databases of mutations in hundreds of different human disease genes. Both also include links to locus-specific and disease-specific mutation databases maintained by researchers around the world.

dbSNP at the National Center for Biotechnology Information. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/index.html Central repositories of SNPs.

Human Genome Variation Database. http://hgvbase.cgb.ki.se/cgi-bin/main.pl?page=index_new1.htm. A curated database of human genome variation maintained at the Karolinska Institute in Sweden.

European Bioinformatics Institute HLA Database. http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/ Database of HLA alleles.

სავარჯიშოები

1. 40 წლის განმავლობაში ერთ პოპულაციაში 4,5 მილიონ ახალდაბადებულს შორის 41 ბავშვს, რომელთაც ჰყავდათ ნორმალური მშობლები, აღმოაჩნდა აუტოსომურ-დომინანტური ანირიდია. თუ ამ შემთხვევებს მივაწერთ ახალ მუტაციებს, როგორი იქნება მუტაციის სიხშირე ანირიდიის ლოკუსში? რა დაშვებას უნდა ემყარებოდეს ეს გამოთვლები და რით აიხსნება, რომ ეს მაჩვენებლები შეიძლება ძალიან მაღალი ან ძალიან დაბალი იყოს?
2. თუ წერტილოვანი მუტაცია ხდება მამისეულ ჯერმინაციულ უჯრედში, როგორ აისახება ეს ოჯახის გენეტიკურ კონსულტაციაზე, რომელსაც გაუწევთ ერთშეილიან ოჯახს, რომელშიც ბავშვი არის მამრობითი სქესის და დაავადებულია ქვემოთ ჩამოთვლილი X-შეჭიდული რეცესიული დაავადებებიდან ერთ-ერთი ფორმით, რაც უმეტეს შემთხვევებში განპირობებულია წერტილოვანი მუტაციით: B ჰემოფილია, ლეშ-ნაიანის სინდრომი ან ორნითინ-ტრანსკარბამილაზას დეფიციტი.
3. VNTR ტიპის დნმ-ის პოლიმორფიზმი მოიცავს ხუთ სხვადასხვა ტიპის ალელს, რომელთა სიხშირე 0,20-ის ტოლია. შესაბამისად, რამდენი ადამიანი იქნება ამ ლოკუსის მიხედვით ჰეტეროზიგოგული?
4. რეზუს-უარყოფითი ნიშნის მატარებელი ქალი ცოლად გაჰყვა რეზუს-დადებითი ნიშნის მქონე მამაკაცს. იქნებიან თუ არა მათი შვილები ახალშობილთა ჰემოლიზის განვითარების რისკის ქვეშ? თუ მათი შვილები არიან რისკის ქვეშ, როგორი იქნება ეს რისკი – მეტი თუ ნაკლები, პირველი ან მომდევნო ორსულობების დროს? შეიძლება თუ არა ამ დაავადების პრევენცია? როგორი იქნებოდა სურათი, მამაკაციც რომ რეზუს-უარყოფითი ნიშნის მატარებელი ყოფილიყო?
5. თუ პოპულაციაში ალელთა სიხშირე Rh უარყოფითობაზე 0,26-ის ტოლია, დედების რა ნაწილი იქნება სენსიბილიზირებული პირველი ორსულობის შემდეგ? (დაუშვით, რომ პოპულაცია იმყოფება ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორულ მდგომარეობაში) თუ არ გატარდება პროფილაქტიკური ღონისძიება, მეორე ორსულობის შემთხვევათა რა ნაწილი იქნება Rh შეუთავსებლობით განპირობებული ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადების განვითარების რისკის ქვეშ?
6. წონასწორულ მდგომარეობაში მყოფ პოპულაციაში სამი გენოტიპი გვხვდება შემდეგი თანაფარდობით: A/A, 0.81; A/a, 0.18; a/a, 0.01.
   ა. როგორია A და a სიხშირე?
   ბ. როგორია მათი სიხშირე მომდევნო თაობებში?
   გ. ამ პოპულაციაში წყვილების საერთო რაოდენობიდან როგორი იქნება A/a X A/a შეუღლების წილი?
7. იტალიის პოპულაციაში β-თალასემიის მატარებლების გამოსაელენად ჩატარებული სკრინინგის შედეგად აღმოჩნდა, რომ დაავადების სიხშირე აღნიშნულ პოპულაციაში 4%-ის ტოლია. გამოთვალეთ:
   ა. β-თალასემიის ალელის სიხშირე (დაუშვით, რომ ამ პოპულაციაში გავრცელებულია β-თალასემიის მხოლოდ ერთი მუტაცია);
   ბ. პოპულაციაში ისეთი შეუღლების წილი, რომლის შედეგად შეიძლება დაიბადოს დაავადებული ბავშვი;
   გ. პოპულაციაში დაავადებული ნაყოფების ან ახალშობილების სიხშირე;
   დ. β-თალასემიის სიხშირე ბავშვებში, რომელთა ორივე მშობელი ჰეტეროზიგოტია.
8. ქვემოთ ჩამოთვლილი პოპულაციებიდან რომელია ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორულ მდგომარეობაში
   ა. *A/A*, 0.70; *A/a*, 0.21; *a/a*, 0.09.
   ბ. MN სისხლის ჯგუფები: (i) M, 0.33; MN, 0.34; N, 0.33. (ii) 100% MN.
   გ. *A/A*, 0.32; *A/a*, 0.64; *a/a*, 0.04.
   დ. *A/A*, 0.64; *A/a*, 0.32; *a/a*, 0.04.

   როგორ ახსნით დაავადების შემთხვევათა სიხშირეებს ისეთ პოპულაციებში, რომლებიც არ არიან წონასწორულ მდგომარეობაში?
9. თქვენთან საკონსულტაციოდ მოვიდა წყვილი, ები და ენდრიუ, რომლებიც ამბობენ, რომ ები და, ანა, დაავადებულია ჰარლერის სინდრომით (მუკოპოლისაქარიდოზით) და შიმობენ, რომ მათი მომავალი შვილიც შეიძლება დაავადებული იყოს იგივე სინდრომით. ჰარლერის სინდრომი აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებაა და მისი სიხშირე დაახლოებით 1/90000-ია თქვენ პოპულაციაში..
   ა. თუ ები და ენდრიუ არ არიან ნათესავები, როგორია რისკი იმისა, რომ მათი პირველი შვილი დაავადებული იქნება ჰარლერის სინდრომით?
   ბ. როგორი იქნება რისკი, თუ ები და ანდრეი ბიძაშვილ-მამიდაშვილი არიან?
   გ. როგორი იქნებოდა თქვენი პასუხები შემოთ დასმულ შეკითხვებზე პირობაში ჰარლერის სინდრომის ნაცვლად კისტური ფიბროზი რომ ყოფილიყო?
10. გარკვეულ პოპულაციაში, სამი სერიოზული ნერვულ-კუნთოვანი დაავადების – აუტოსომურ-დომინანტური ლანდუზი-დეჟერინის მიოპათიის, აუტოსომურ-რეცესიული ფრიდრიხის ატაქსიის და X-შეჭიდული დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის – სიხშირე დაახლოებით 1/25000-ის ტოლია.
   ა. როგორი იქნება გენების სიხშირე და ჰეტეროზიგოტების სიხშირე თითოეული დაავადების დროს?
   ბ. დავუშვათ, რომ შესაძლებელია შემოთ ჩამოთვლილი დაავადებების მკურნალობა ისე, რომ მათ წინააღმდეგ მიმართული გადარჩევა მნიშვნელოვნად მცირდებოდეს და დაავადებულ ინდივიდებს შეეძლოთ შთამომავლობის მოცემა. როგორ იმოქმედებდა ეს გენების სიხშირეზე თითოეულ შემთხვევაში? რატომ?
11. როგორც ამ თავში იყო განხილული, აუტოსომურ-რეცესიული დაავადება I ტიპის თიროზინემია 1/685 სიხშირით გვხვდება კვებეკის ერთ-ერთი პროვინციის პოპულაციაში, მაგრამ მისი საერთო პოპულაციური სიხშირე ყველგან 1/100000ის ტოლია. როგორია მუტანტური თიროზინემიის ალელის სიხშირე ამ ორ ჯგუფში? მოიფიქრეთ ორი სავარაუდო ახსნა, თუ რა განაპირობებს განსხვავებას ალელთა სიხშირის მიხედვით კვებეკის პოპულაციისა და ყველა სხვა პოპულაციას შორის.

თავი 10

ადამიანის გენების კარტირება და დაავადების გენების იდენტიფიკაცია

ამ თავში, დაავადების ოჯახური ხასიათიდან გამომდინარე, განვიხილავთ, როგორ ახდენენ გენეტიკოსები დარღვევათა გამომწვევი გენების და გენის ვარიანტების იდენტიფიკაციას. როგორ მემკვიდრეობს დაავადება – გამოხატული მენდელისეული კანონზომიერებით თუ ის, უბრალოდ, ხშირად ელინდება დაავადებულთა ნათესავებში – ორივე შემთხვევაში გენეტიკური კომპონენტის წვლილი დაავადების გამოწვევაში ოჯახის წევრებს შორის არსებული გენოტიპური განსხვავებიდან გამომდინარეობს; ამასთან, მნიშვნელობა არა აქვს, გენეტიკური კომპონენტი მთელი სისრულით იწვევს დაავადების განვითარებას, თუ მხოლოდ ზრდის ან ამცირებს მის მიმართ წინასწარგანწყობას. ადამიანის გენომის პროექტის ფარგლებში მიღებულ შედეგებზე დაყრდნობით, დნმ-ის სრული თანამიმდევრობის გაშიფვრის საფუძველზე, გენომიკა უზრუნველყოფს გენეტიკოსებს ადამიანის გენების სრული სამონათვალით, ლოკალიზაციის ადგილის მითითებით და სტრუქტურის აღწერით; შედგენილია სხვადასხვა პოპულაციის ინდივიდებში გამოვლენილი დნმ-ის თანამიმდევრობათა რამდენიმე მილიონიანი ვარიანტის მომცველი კატალოგი. როგორც მე-9 თავიდან შეიტყვეთ, ამ ვარიანტთაგან ზოგიერთი ფართოდაა გავრცელებული, სხვები შედარებით იშვიათია, ზოგიერთის სიხშირე კი ვარიირებს სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფში. ზოგიერთი ვარიანტი კარგად გამოხატულ ფუნქციურ თანამიმდევრობებს შეიცავს, ზოგიერთი კი ნეიტრალურია. მათი უმეტესობისთვის ჯერ კიდევ არ არის განსაზღვრული, თუ რა გავლენას ახდენენ ადამიანის ჯანმრთელობის თუ ავადმყოფობის მდგომარეობაზე.

მე-9 თავში გავეცანით მუტაციის ეფექტს, რომელიც ეხებოდა ერთი ან რამდენიმე გენის და გენური ლოკუსის ცვლილებას და იწვევდა ალელების ვარიანტების და პოლიმორფიზმების წარმოშობას; მიმოვიხილეთ გადარჩევისა და დრეიფის გავლენა პოპულაციაში ალელების ვარიანტების სიხშირეზე. წინამდებარე თავში გავეცნობით, თუ როგორ მოქმედებს მეიოზის პროცესი მემბოლი გენებისა და პოლიმორფული ლოკუსების ურთიერთდამოკიდებულებაზე.

თავდაპირველად განვიხილავთ, თუ რა შესძინა გენეტიკური ვარიანტების მემკვიდრეობითობის შესწავლამ ადამიანის გენომის საერთო გენეტიკური სურათის შესახებ ჩვენს ცოდნას; შემდეგ გავეცნობით დაავადების გამომწვევი გენის იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულ ორ ძირითად მეთოდს. პირველი მეთოდი **შეჭიდულობის ანალიზი,** ეფუძნება *ოჯახურ კვლევებს.* შეჭიდულობის ანალიზს გენეალოგიურ გამოკვლევასთან შედარებით აქვს გარკვეული უპირატესობა, როდესაც სურთ თვალი მიადევნონ დაავადების მემკვიდრეობითობას ოჯახის შიგნით რამდენიმე თაობაში და განსაზღვრონ გენომის *სპეციფიკური რაიონის* სტაბილური და განმეორებადი მემკვიდრეობითობის სურათი. მეორე მეთოდი, **ასოციაციური ანალიზი**, *პოპულაციის კვლევას* ეფუძნება. ასოციაციური ანალიზი არ არის დაკავშირებული გენეალოგიურ კვლევასთან. ამის ნაცვლად, ის შეისწავლის *კონკრეტული ალელის* ან *ალელთა ნაკრების* სიხშირის ზრდას ან კლებას პოპულაციის წევრ დაავადებულ ინდივიდებში და მიღებულ მაჩვენებლებს ადარებს ჯანმრთელი ინდივიდების საკონტროლო მაჩვენებლებთან. ასოციაციური ანალიზი სარგებლობს პოპულაციის მთლიანი ისტორიის მონაცემებით და ეძებს ალელებს, რომლებიც მეტ-ნაკლებად უფრო ხშირად გვხვდება დაავადების მატარებელ ინდივიდებში საკონტროლო ჯანმრთელ პოპულაციასთან შედარებით.

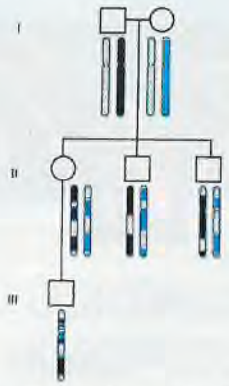
შეჭიდულობის და ასოციაციური ანალიზის გამოკვლევებმა, რომელთა მიზანი იყო დაავადების გენების კარტირება და იდენტიფიკაცია, უდიდესი გავლენა იქონია ჩვენს წარმოდგენაზე მრავალი დაავადების პათოგენეზსა და პათოფიზიოლოგიაზე. ეს ცოდნა დაგვეხმარება დაავადებათა პრევენციის, მართვისა და მკურნალობის ახალი მეთოდების შემუშავების საქმეშიც (იხ. ქვემოთა ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

○ ადამიანის გენომის საერთო გენეტიკური სურათი

ადამიანის ბიოლოგიის ფუნდამენტური დებულების თანახმად, ყოველი თაობა ჰაპლოიდური გამეტების კომბინირების გზით მიიღება, გამეტები კი, თავის მხრივ, 23 წყვილი ქრომოსომიდან თითოეულის დამოუკიდებელი განაწილებით და მეიოზის პროცესში ჰომოლოგიურ ქრომოსომათა რეკომბინაციის შედეგად ფორმირდება (იხ. მე-2 თავი). იმისათვის, რათა ბოლომდე ჩავწვდეთ კონცეფციათა არსს, რომლებიც საფუძველად უდევს გენეტიკური შეჭიდულობის ანალიზის და ასოციაციათა ტესტირების მეთოდებს, მოკლედ განვიხილოთ ქრომოსომებისა და გენების ქცევა მეიოზში. აქ წარმოდგენილი ინფორმაციის ნაწილი მხოლოდ იმეორებს მე-2 თავში მოცემულ გამეტოგენეზის კლასიკურ მასალას, თუმცა ადამიანის

••• რა მნიშვნელობა აქვს გენების კარტირებას სამედიცინო გენეტიკისათვის

- დაავადების გენების კარტირებას აქვს უშუალო კლინიკური გამოყენება, რადგან ის გვაწვდის ინფორმაციას გენის ადგილმდებარეობის შესახებ, რის საფუძველზეც შესაძლებელი ხდება არაპირდაპირი **შეუღლობის** მეთოდების სრულყოფა მათი **პრენატალურ დიაგნოსტირების, პრესიმპტომური დიაგნოსტირებისა** და **მატარებლობაზე ტესტირების** გამოყენების მიზნით.
- საწყის ეტაპზე ხდება დაავადების გამომწვევი გენების კარტირება, რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი ეტაპია გენების იდენტიფიკაციის პროცესში: შეირჩევა გენომის კონკრეტული უბანი, რომელშიც ახლენენ ცალკეული გენის მეთოდურ ანალიზს დაავადებასთან დაკავშირებული მუტაციების ან ვარიანტების გამოვლენის მიზნით (**პოზიციური კლონირება**).
- დაავადების გენის პოზიციური კლონირება საშუალებას იძლევა სხვადასხვა დონეზე დავახასიათოთ დარღვევა, განვსაზღვროთ: **ლოკუსის ჰეტეროგენურობა, ალელური ჰეტეროგენურობის** სპექტრი, სხვადასხვა დაავადების გამომწვევი ან მათ მიმართ წინასწარგანწყობის ვარიანტები განსხვავებულ პოპულაციებში. **პენეტრანტობა** და **მუტაციის მატარებლობაზე ტესტირების პოზიციური შედეგის შეფასების კრიტერიუმი.** გენეტიკური კომპონენტის როლი დაავადების გამოწვევაში რომელიმე ლოკუსის ვარიანტის მაგალითზე და დაავადების ისტორია რისკ-ჯგუფში გაერთიანებული ასიმპტომური ინდივიდებისთვის.
- გენების და გენური მუტაციების დახასიათება ხელს უწყობს **დაავადების პათოგენეზის** ირგვლივ ჩვენი ცოდნის გამდიდრებას. მას იყენებენ სპეციფიკური და ზუსტი დიაგნოსტირების საშუალებათა განვითარებისათვის, რაც მიიღწევა: მუტაციების პირდაპირი დეტექციით; მუტაციის მატარებელთა პოპულაციური სკრინინგის საფუძველზე დაავადების რისკ-ჯგუფის წარმომადგენელი ინდივიდების და მათი შთამომავლების იდენტიფიკაციის გზით; უჯრედული და ცხოველური მოდელების გამოყენებით; მედიკამენტური თერაპიით, რომელიც გამიზნულია დაავადების პრევენციის, მისი პროგრესირების შეჩერების ან ავადმყოფის მდგომარეობის გაუმჯობესებისთვის; გენების ჩანაცვლებითი თერაპიით.



სურ. 10-1 ▪ რეკომბინაციის გავლენა ქრომოსომის სხვადასხვა ნაწილის წარმომავლობაზე. მეიოზში განხორციელებული კროსინგოვერის გამო, ვაკის (III თაობა) მიერ დედისაგან მემკვიდრეობით მიღებული ქრომოსომული ასლი მოზაიკური სტრუქტურაა, რომელიც აერთიანებს ამ ქრომოსომის ოთხივე ბებია-ბაბუასეული ასლების სეგმენტებს.

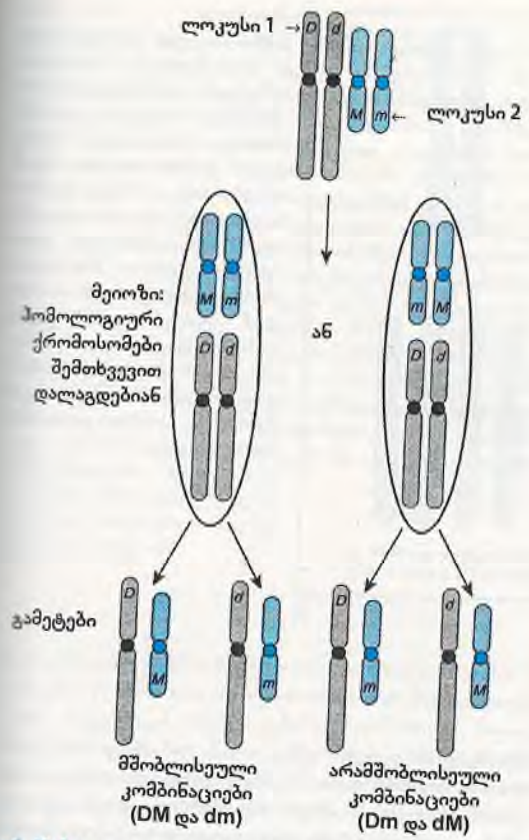
დამოუკიდებელი განაწილება და ჰომოლოგიური რეკომბინაცია მეიოზში

პირველი მეიოზის მიმდინარეობისას ჰომოლოგიური ქრომოსომები წყვილდება და მეიოზური თითისტარის გასწვრივ განლაგდება. მამისეული და დედისეული ჰომოლოგები კროსინგოვერის გზით ერთმანეთს უცვლიან ჰომოლოგიურ სეგმენტებს და იქმნება ახალი ქრომოსომები, რომლებშიც ბებია-ბაბუის ქრომოსომების ჩართული ფრაგმენტები "სხვადასხვა ფერის ნაჭრებისაგან შეკერილ ქსოვილს" მოგვაგონებს. მე-10-1 სურათზე წარმოდგენილია რეკომბინანტული ქრომოსომის ნიმუშები პირველი თაობის შთამომავლებში; აქვე გამოსახულია მესამე თაობის ინდივიდები, რომლებმაც მემკვიდრობით მიიღეს დედისეული ქრომოსომა, რომელიც, თავის მხრივ, შეიცავდა ყველა (ოთხივე) ბებია-ბაბუის ქრომოსომულ სეგმენტებს. ასეთი "ნაჭრებისაგან" შედგენილ ქრომოსომათა არსებობა კიდევ ერთხელ უსვამს ხაზს ადამიანის გენეტიკურ ინდივიდუალობას: ბავშვის მიერ მშობლისაგან მემკვიდრეობით მიღებული არც ერთი ქრომოსომა არასოდეს არ იქნება რომელიმე მშობლის შესაბამისი ქრომოსომის ზუსტი ასლი. ნაცვლად ამისა, ყოველი ქრომოსომა შეიცავს მშობელთა მშობლებისაგან მემკვიდრეობით მიღებულ სეგმენტებს (ანუ ბავშვი ატარებს ბებიის და ბაბუის ქრომოსომულ სეგმენტებს).

ვინაიდან ჰომოლოგიური ქრომოსომების საერთო მიკროსკოპული სურათი ერთმანეთის მსგავსია, ბუნებრივია, უნდა არსებობდეს მათი დიფერენცირების სხვა საშუალებებიც; მხოლოდ ამ შემთხვევაში შევძლებთ მივყვეთ ქრომოსომის ცალკეული სეგმენტის წარმომავლობის კვალს, რომელიც ბებია-ბაბუამდე მიდის. თუ გვსურს განვსაზღვროთ, თუ მოხდა რეკომბინაცია რომელიმე ბავშვის ჰომოლოგიურ ქრომოსომებს შორის და, როდის მოხდა, უნდა ვისარგებლოთ **გენეტიკური მარკერებით.** გენეტიკური მარკერი განსაზღვრება როგორც გარკვეული მახასიათებელი რომელიმე ჰომოლოგიური ქრომოსომული წყვილის ერთ და იმავე უბანში, რომელიც ერთმანეთისაგან განასხვავებს ჰომოლოგიურ ქრომოსომებს. ადამიანის გენომის პროექტის ხანაში უკვე ადვილად ხელმისაწვდომია მილიონობით გენეტიკური მარკერის გენოტიპირება პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის მეთოდით (იხ. თავი 9).

სხვადასხვა ქრომოსომის ლოკუსებში ალელები ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად დაჯგუფდებიან

დავუშვათ, რომ არსებობს ორი პოლიმორფული ლოკუსი, I-ელი და მე-2, რომლებიც სხვადასხვა ქრომოსომაშია მოთავსებული. I-ელი ლოკუსი შეიცავს D და d ალელებს, მე-2 ლოკუსი კი – M და m ალელებს (სურ. 10-2). დავუშვათ, ინდივიდის გენოტიპი ამ ლოკუსებში არის Dd და Mm, რაც ნიშნავს, რომ იგი



სურ. 10-2 ▪ ალელების დამოუკიდებელი დაჯგუფება 1-ელ და მე-2 ლოკუსებში, როდესაც ისინი სხვადასხვა ქრომოსომაში მდებარეობს. დავუშვათ, რომ *D* და *M* ალელები მთამომავალს მიღებული აქვს ერთი მშობლისაგან, ხოლო *d* და *m* ალელები – მეორე მშობლისაგან.

ჰეტეროზიგოტურია ორივე ლოკუსის მიხედვით და, რომ D და M ალელები მას მიღებული აქვს მამისაგან, d და m კი – დედისაგან. მეტაფაზურ ფირფიტაზე ჰომოლოგიურ ქრომოსომათა ერთმანეთის პირისპირ განლაგება პირველ მეიოზში შემთხვევით ხასიათს ატარებს. მეიოზის დასრულების შემდეგ თითოეულ გამეტაში შესაძლებელია ალელების ოთხი კომბინაციის მიღება: DM, dm, Dm, dM. თითოეულ კომბინაციას ფენომილების თანაბარი ალბათობა აქვს. ეს ფენომენი ცნობილია **დამოუკიდებელი დაჯგუფების** სახელწოდებით. ვინაიდან DM გამეტები მხოლოდ მამისეული წარმოშობის ალელებს შეიცავს, dm გამეტები კი – მხოლოდ დედისეულს, მათ *მშობლისეულ გამეტებს* უწოდებენ. ამის საპირისპიროდ, Dm ან dM გამეტები, რომლებიც ერთ მამისეულ და ერთ დედისეულ ალელს შეიცავს, *არამშობლისეულია*. ამრიგად, გამეტების ნახევარი (50%) იქნება მშობლისეული (DM ან dm), ხოლო 50% - არამშობლისეული (Dm ან dm).

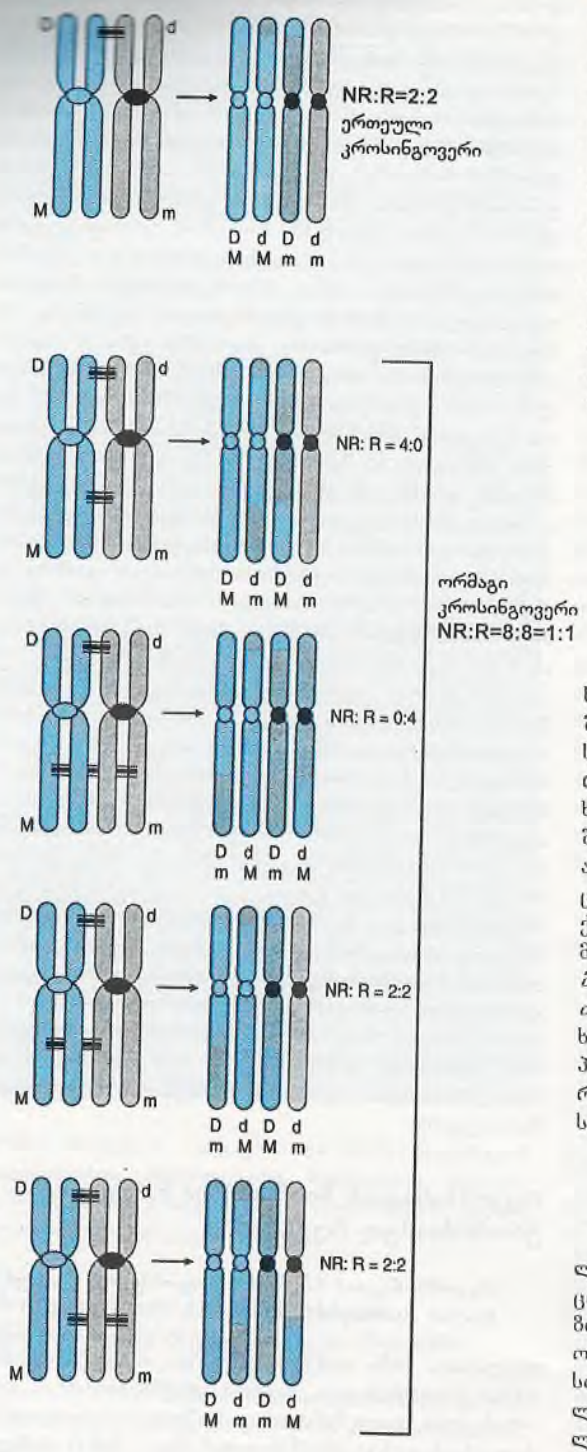
ალელები ერთ და იმავე ქრომოსომის ლოკუსებში დამოუკიდებლად დაჯგუფდებიან, თუ ყოველ მეიოზში ალელებს შორის, სულ მცირე, ერთი კროსინგოვერი მოხდება

დავუშვათ, რომ ინდივიდი ჰეტეროზიგოტურია ორი (1-ელი და მე-2) ლოკუსის მიხედვით, რომლებიც შეიცავს მამისეული წარმოშობის D და M და დედისეულ d და m ალელებს და ეს ლოკუსები ერთ და იმავე ქრომოსომაშია მოთავსებული (სურ. 10-3). გენებზე, რომლებიც ერთ და იმავე ქრომოსომაშია მოთავსებული, ამბობენ, რომ ისინი **სინტენიურია** (სიტყვასიტყვით ნიშნავს "ერთ და იმავე ძაფზე"), დამოუკიდებლად იმისა, თუ რამდენად ახლოს ან შორს არიან ეს გენები ქრომოსომაში. ისმის კითხვა: როგორ იქცევიან ეს ალელები მეიოზში? როგორც უკვე ვიცით, ერთი მეიოზის განმავლობაში ყოველი ქრომოსომის გასწვრივ რომელიმე უბანში ხდება ერთიდან ოთხამდე კროსინგოვერი ოთხძაფიან სტადიაზე, როდესაც თითოეული ქრომოსომული წყვილი ოთხი ქრომატიდისაგან შედგება. თუ ლოკუსებს შორის ქრომატიდულ სეგმენტში *არ ხდება კროსინგოვერი* (თუ კროსინგოვერი არ ხდება არც ლოკუსში და არც ამ ლოკუსებს შორის ინტერვალის მიღმა), ქრომოსომები გამეტებში იქნება DM და dm შემცველი, ანუ საწყისი ქრომოსომების ანალოგიური; ამრიგად, ამ შემთხვევაში მშობლისეული ქრომოსომა **არარეკომბინანტულია**. თუ კროსინგოვერი ერთხელ მაინც ხდება ლოკუსებს შორის სეგმენტში, ქრომატიდები იქნება რეკომბინანტული ან Dm და dM, ანუ მშობლისეული ქრომოსომებისაგან *განსხვავებული*. ასეთი არამშობლისეული ქრომოსომა იქნება **რეკომბინანტული** (ნაჩვენებია სურ. 10-3). ერთი, ორი, ან მეტი რეკომბინაციის შემთხვევაში, რომელიც ორ ლოკუსს შორის ხდება ოთხი ქრომატიდის სტადიაზე, წარმოიქმნება ისეთი გამეტები, რომელთა 50% არარეკომბინანტულია (მშობლისეულია) და 50% რეკომბინანტულია (არამშობლისეულია). ეს თანაფარდობა გუსტად ემთხვევა სხვადასხვა ქრომოსომაში მოთავსებული ლოკუსების თანაფარდობას. მაშასადამე, თუ ორი სინტენიური ლოკუსი ერთ და იმავე ქრომოსომაში საკმარისად დაცილებულია ერთმანეთისაგან, მოსალოდნელია, რომ ყოველ მეიოზში მათ შორის მოხდება ერთი კროსინგოვერი მაინც. აქედან გამომდინარე, რეკომბინანტული და არარეკომბინანტული გენოტიპების თანაფარდობა იქნება დაახლოებით 1:1, ანუ ისეთივე, როგორიც მოსალოდნელია ლოკუსების სხვადასხვა ქრომოსომაში ლოკალიზაციის და მათი ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად დაჯგუფების შემთხვევაში.

რეკომბინაციის სიხშირე და მანძილი ქრომოსომულ რუკაზე

რეკომბინაციის სიხშირე როგორც ორ ლოკუსს შორის მანძილის საზომი

დავუშვათ, ორი ლოკუსი ერთ და იმავე ქრომოსომაშია მოთავსებული, მაგრამ ერთმანეთისაგან დაშორებულია დიდი მანძილით, საშუალო მანძილით ან ძალიან ახლოსაა ერთმანეთთან (სურ. 10-4A). პირველ შემთხვევაში, როდესაც ლოკუსები ძლიერ დაცილებულია ერთმანეთისაგან, 1-ელ და მე-2 ლოკუსებს შორის სეგმენტში, სულ მცირე, ერთი კროსინგოვერი მაინც ხდება და შთამომავლებს შორის ორივე ტიპის გენოტიპი გვხვდება – არარეკომბინანტული DM და dm და რეკომბინანტული Dm და dM თითქმის ერთნაირი თანაფარდობით. ასეთ შემთხვევაში ლოკუსების დაჯგუფება, როგორც ჩანს, სხვა ლოკუსებისაგან

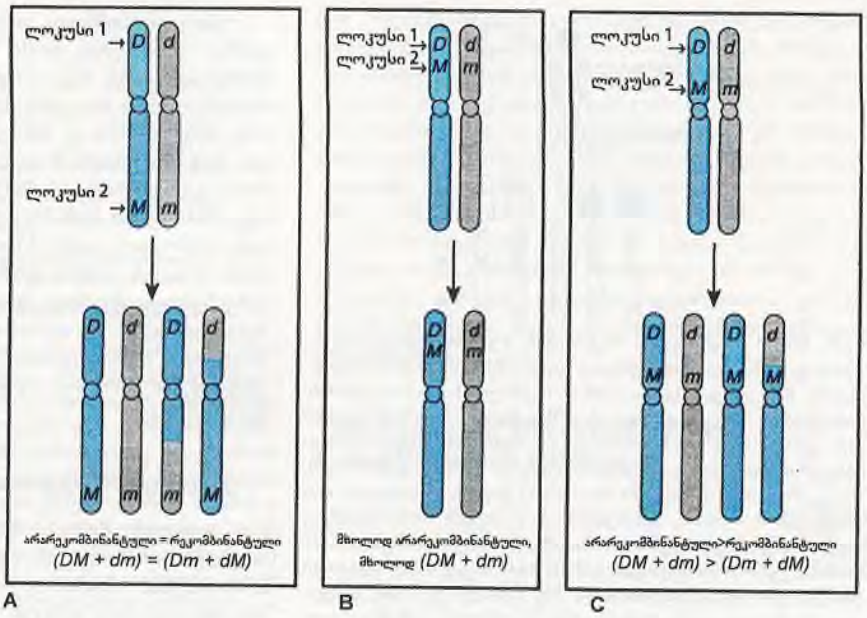


სურ. 10-3 ▪ კროსინგოვერი ჰომოლოგიურ ქრომოსომებს შორის (გამოსახულია შავი ჰორიზონტული ხაზებით) მეიოზის პროცესში ნაჩვენებია კვადრივალენტების სახით (მარცხნივ). კროსინგოვერის შედეგად მიიღება დედისეული და მამისეული ალელების ახალი კომბინაციები გამეტებში არსებულ რეკომბინანტულ ქრომოსომებში, რომლებიც სურათზე გამოსახულია მარჯვნივ. თუ 1-ელ და მე-2 ლოკუსებს შორის ინტერვალში არ ხდება კროსინგოვერი, შთამომავლებში იქნება მხოლოდ მშობლისეული (არარეკომბინანტული) ალელების კომბინაციები – *DM* და *dm*. თუ ამ ლოკუსებს შორის ინტერვალში მოხდება ერთი-ორი კროსინგოვერი, მაშინ გამეტების ერთ ნახევარს ექნება ალელების არარეკომბინანტული კომბინაცია, მეორე ნახევარს კი – რეკომბინანტული კომბინაცია. ეს ყოველივე მართებულია იმ შემთხვევაშიც, თუ ლოკუსებს შორის მოხდება ორზე მეტი კროსინგოვერი (აქ არ არის გამოსახული). NR- არარეკომბინანტული; R- რეკომბინანტული.

დამოუკიდებლად ხდება. მეორე მხრივ, თუ ლოკუსები იმდენად ახლოსაა ერთმანეთთან ერთ და იმავე ქრომოსომაში, რომ კროსინგოვერი მათ შორის ვერასოდეს მოხდება, გამოირიცხება რეკომბინაციის შესაძლებლობაც. არარეკომბინანტული გენოტიპები (მშობლისეული ქრომოსომები DM და dm მე-10-4B სურათზე) ყოველთვის ერთად გადაეცემა შთამომავლებს და რეკომბინანტული გენოტიპების (Dm და dM) სიხშირე 0-ის ტოლი იქნება. ამ ორ მდგომარეობას შორის არსებობს ვარიანტი, როდესაც ეს ორი ლოკუსი ერთმანეთისაგან ისეთი მანძილითაა დაცილებული, რომ ზოგჯერ (მაგრამ არა ყოველთვის) მათ შორის ხდება ერთი კროსინგოვერი მაინც (სურ. 10-4C). ასეთ შემთხვევაში შთამომავლებში ვლინდება ალელების არარეკომბინანტული და რეკომბინანტული კომბინაციები, მაგრამ ორი ლოკუსის კომბინაციის შემცველი ქრომოსომების სიხშირე 0-დან 50%-მდე ინტერვალში მერყეობს: *რაც უფრო დაბალია რეკომბინაციის სიხშირე, მით უფრო ახლოსაა ორი ლოკუსი ერთმანეთთან.* ჩვეულებრივ, რეკომბინაციის სიხშირეს გამოსახავენ (როგორც წილადს, ფარდობით სიდიდეს და არა პროცენტულ სიდიდეს) ბერძნული ასო "თეტა"-თი (θ), რომელიც ვარიირებს 0-დან (როდესაც რეკომბინაციასულ არ ხდება) 0,5-მდე (დამოუკიდებელი დაჯგუფება).

ჰეტეროზიგოტურობის და ფაზის ეფექტი რეკომბინაციის შემთხვევათა დეტექციაზე

ლოკუსებს შორის რეკომბინაციის მოვლენის დეტექციისათვის საჭიროა, რომ: (1) მშობელი იყოს ჰეტეროზიგოტური (**სრული ინფორმაციის მატარებელი**) ორივე ლოკუსის მიხედვით; (2) ვიცოდეთ, 1-ლი ლოკუსის რომელი ალელი და მე-2 ლოკუსის რომელი ალელია ერთ და იმავე ქრომოსომაში. ინდივიდში, რომელიც ჰეტეროზიგოტურია ორი სინტენიური ლოკუსის მიხედვით – ერთ ლოკუსში D და d ალელებით, ხოლო მეორე ლოკუსში M და m ალელებით, ერთ და იმავე ქრომოსომაში რომელი ალელია პირველ ლოკუსში მეორე ლოკუსის რომელ ალელთან ერთად ეს განსაზღვრავს მდგომარეობას – **ფაზას** (სურ. 10-5). ერთ და იმავე ჰომოლოგში არსებული ალელები ჩაითვლება **შეჭიდულად** (ანუ "ცის" მდგომარეობაში), მაშინ როდესაც ალელები სხვადასხვა ჰომოლოგში ითვლება **დაცალკევებულად** (ანუ "ტრანს" მდგომარეობაში).

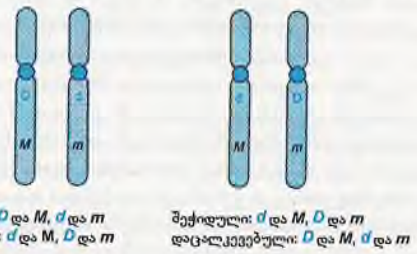


სურ. 10-4 ▪ ალელების დაჯგუფება 1-ელ და მე-2 ლოკუსებში, როდესაც ისინი ერთ ქრომოსომაში მდებარეობს. **A**, ლოკუსები დაშორებულია და მეიოზის დროს, სავარაუდოდ, მათ შორის მოხდება ერთი კროსინგოვერი მაინც. **B**, ლოკუსები ისე ახლოსაა ერთმანეთთან, რომ, სავარაუდოდ, მათ შორის არ მოხდება კროსინგოვერი. **C**, ლოკუსები მდებარეობს ერთ ქრომოსომაში, ერთმანეთთან ახლოს, მაგრამ, ამავდროულად, ისეთ მანძილზე არიან დაშორებული ერთმანეთისაგან, რომ კროსინგოვერი ხდება ორ ლოკუსს შორის ინტერვალში მხოლოდ ზოგიერთ, მაგრამ არა ყველა მეიოზში.

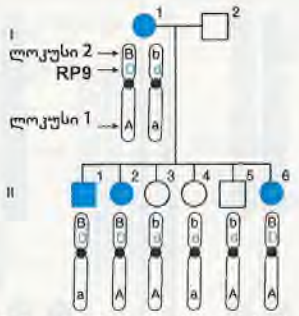
10-6 სურათზე გამოსახულია ოჯახის საგვარტომო პიგმენტური რეტინიტის მრავლობითი შემთხვევა. პიგმენტური რეტინიტის შემთხვევაში აღინიშნება თვალის ბადურის დაზიანება, დაკავშირებული პიგმენტაციის დარღვევასთან. დაავადება პროგრესირებს და საბოლოოდ იწვევს სიბრმავეს. სურათიდან ჩანს, რომ I-1 ინდივიდი ჰეტეროზიგოტურია ორი მარკერული ლოკუსის – 1-ელი (A და a ალელების შემცველი) და მე-2 (B და b ალელების შემცველი) ლოკუსების მიხედვით და, ამავდროულად, ჰეტეროზიგოტურია აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევის მიხედვით (D არის დაავადებასთან ასოცირებული ალელი, ხოლო d – ნორმალური ალელი). შეგვიძლია მივყვეთ დაავადებული ან ნორმალური ალელის და ორივე მარკერული ლოკუსის ალელების კვალს მის ექვს შთამომავალში. თუ დედა (I-1) ჰომოზიგოტური იყო მე-2 ლოკუსის მიხედვით, bb ალელების მატარებელი მისი ყველა შვილი მემკვიდრეობით მიიღებდა ერთ დედისეულ b ალელს, დამოუკიდებლად იმისა, თუ როგორ ალელს ატარებდა (მუტანტურ D-ს თუ ნორმალურ d-ს) RP ლოკუსში. ასეთ შემთხვევაში შეუძლებელია იმის გარკვევა – ჰოხდა თუ არა რეკომბინაცია. ამის მსგავსად, თუ 10-6 სურათზე მოწოდებული ოჯახური ანამნეზი მხოლოდ ამას გვამცნობდა, რომ I-1 ინდივიდი იყო ჰეტეროზიგოტური (Bb) მე-2 ლოკუსის მიხედვით და ჰეტეროზიგოტური – RP-ს აუტოსომურ-დომინანტური ფორმის მიხედვით, შეუძლებელი იქნებოდა იმის გარკვევა, თუ მისი შვილებიდან რომელი იყო არარეკომბინანტული და რომელი რეკომბინანტული RP და მე-2 ლოკუსებს შორის უბანში. ეს გამოწვეულია იმით, რომ რეკომბინანტულ პირთა განსაზღვრა ჩვენი მხრიდან მოითხოვს იმის ცოდნას, იყო თუ არა მე-2 ლოკუსის B ალელი იმავე ქრომოსომაში, რომელშიც იყო I-1 ინდივიდის RP-ს განმსაზღვრელი მუტანტური D ალელი და, კიდევ, იყო თუ არა მე-2 ლოკუსის b ალელი იმავე ქრომოსომაში, რომელშიც იყო ნორმალური d ალელი (იხ. სურ. 10-6). ალელთა ნაკრები, რომელთა ფაზა შეჭიდულია მეზობელ ლოკუსებთან, სწორედ ის არის, რასაც ჩვენ მე-7 და მე-9 თავებში **ჰაპლოტიპებს** ვუწოდებდით.

შეჭიდულობის და რეკომბინაციის სიხშირე

შეჭიდულობა არის ცნება, რომელიც ეწინააღმდეგება ორი ლოკუსის დამოუკიდებელი დაჯგუფების წესს, ანუ, სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ის გამოხატავს ტენდენციას, რომელიც აქვთ ერთ და იმავე ქრომოსომაში ერთმანეთთან ახლოს მდებარე ლოკუსთა ალელებს – ერთად გადაეცნენ შთამომავლობას როგორც ერთი ინტაქტური ერთეული. თუ ორი ლოკუსი იმდენად ახლოსაა ერთმანეთთან, რომ მათ შორის $\theta = 0$, ამბობენ, რომ ისინი **ძლიერ შეჭიდულია;** თუ ისინი ძლიერ დაცილებულია ერთმანეთისგან და $\theta = 0{,}5$, ეს ნიშნავს, რომ ისინი ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად ნაწილდებიან, ანუ არიან **არაშეჭიდული.** ამ ორ უკიდურეს გამოვლინებას შორის არსებობს სხვადასხვა ხარისხით გამოხატული შეჭიდულობები. წარმოვიდგინოთ, რომ ე.წ. "სრული ინფორმაციით მიმდინარე" მეიოზის შემთხვევაში (როდესაც მშობელი ჰეტეროზიგოტურია ორივე ლოკუსის მიხედვით) შთამომავალთა 80% არარეკომბინანტულია და 20% რეკომბინანტული. მაშასადამე, რეკომბინაციის სიხშირე, ერთი შეხედვით, 20%-ის ტოლია ($\theta=0{,}2$); მაგრამ θ-ს მნიშვნელობის სიზუსტე საკვლევი ოჯახის რიცხოვნობაზეა დამოკიდებული. თუ შთამომავალთა 20% აკლენს რეკომბინაციას, ხოლო 80% არ ამჟღავნებს მას, შესაბამისად, გამოთვლილი $\theta=0{,}2$ ზუსტი იქნება მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ შთამომავალთა რაოდენობა საკ-



სურ. 10-5 ▪ *M* და *m* ალელების შესაძლო ფაზები მარკერულ ლოკუსში და *D* და *d* ალელები დაავადების ლოკუსში.



სურ. 10-6 • პიგმენტური რეტინიტის აუტოსომურ-დომინანტური ფორმის განმსაზღვრელი გენის, RP9-ის, თანამემკვიდრეობა მარკერულ მე-2 და არამარკერულ 1-ელ ლოკუსთან. ნაჩვენებია მხოლოდ დედის "წვლილი" შთამომავალთა გენოტიპში. დედა (I-1), რომელსაც აქვს აღნიშნული დომინანტური დაავადება, ჰეტეროზიგოტურია RP9 ლოკუსის (*Dd*), ისევე როგორც 1-ელი და მე-2 ლოკუსების, მიხედვით. იგი იმავე ქრომოსომაში ატარებს *A* და *B* ალელებს, რომელშიც მდებარეობს მუტანტური RP9 ალელი (*D*). ჯანმრთელი მამა ნორმალური ჰომოზიგოტია (*dd*) RP9-ის, ისევე როგორც ორი მარკერული ლოკუსის (*AA* და *BB*) მიხედვით; მისი "წვლილი" შთამომავლებში შემდგომში აღარ არის განიხილული. სამმა დაავადებულმა შვილმა დედისაგან მემკვიდრეობით მიიღო *B* ალელი მე-2 ლოკუსში, ხოლო სამმა ჯანმრთელმა შვილმა – *b* ალელი. ამრიგად, ექვსივე შვილი არარეკომბინანტულია RP9 და მე-2 მარკერული ლოკუსის მიხედვით, თუმცა II-1, II-3 და II-5 ინდივიდები რეკომბინანტული არიან 1-ელი მარკერული ლოკუსის მიხედვით, რაც იმის მანიშნებელია, რომ ამ ორ ლოკუსს შორის მოხდა მეიოზური კროსინგოვერი.

მარისია იმისათვის, რომ არარეკომბინანტული და რეკომბინანტული ინდივიდების თანაფარდობა (80:20) მივიჩნიოთ სარწმუნოდ, რაც ნამდვილად არ ემთხვევა შეჭიდული ლოკუსებისათვის მოსალოდნელ 50:50 თანაფარდობას. მაგალითად, თუ განიხილავთ ოჯახში ხუთ ბავშვს და ოთხი მათგანი არარეკომბინანტულია, ხოლო ერთი – რეკომბინანტული, მაშინ მათი თანაფარდობა თითქმის არ განსხვავდება ორი შემთხვევითი დაჯგუფების ლოკუსისთვის მოსალოდნელი შედეგისაგან. (მიიჩნევთ თუ არა მნიშვნელოვნად შედეგს, რომელსაც მიიღებდით მონეტის ხუთჯერ აგდებისას ოთხ შემთხვევაში მონეტა გერბის მხარეს რომ დავარდნილიყო? არა, ვინაიდან ოთხჯერ და მეტჯერ გერბის გამოჩენა დასაშვებია, რომ მოხდეს მხოლოდ შემთხვევით). თუ რამდენიმე ოჯახის წარმომადგენელი 50 ბავშვის გენოტიპირებისას გამოვლინდება 80:20 თანაფარდობა, რაც, რასაკვირველია, ძლიერ განსხვავებულია 50:50 თანაფარდობისაგან, ეს ისევე ნაკლებად მოსალოდნელია, როგორც იმის ალბათობა, რომ 50-ჯერ აგდებული მონეტა 40-ჯერ დავარდება გერბის მხარეს (50-დან გერბის მხარეს დავარდნის 40 და მეტი ვარიანტი მოხდებოდა ათასიდან ერთ შემთხვევაში, თუკი იმოქმედებდა მხოლოდ და მხოლოდ შემთხვევითობის ფაქტორი, რაც თითქმის გამორიცხულია!). ამრიგად, θ სიდიდის დასადგენად აუცილებელია სტატისტიკური მეთოდების გამოყენება, რათა განისაზღვროს, თუ რამდენად მუსტი და დამაჯერებელია ეს გამოთვლები. ოჯახურ მონაცემებზე დაყრდნობით, θ-ს გამოსათვლელი სტატისტიკური **LOD score მეთოდი** არის შეჭიდულობის საანალიზო ძირითადი საშუალება და მას დეტალურად ქვემოთ, ამავე თავში განვიხილავთ.

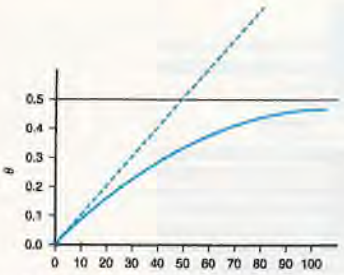
უნდა აღვნიშნოთ კიდევ ერთი დამატებითი ფაქტორი – ნიმუშის ზომა, რომელიც მოქმედებს θ-ს მნიშვნელობაზე. მეტი სიცხადისათვის ვიტყვით, რომ როდესაც ორი ლოკუსი ძალიან ახლოსაა ერთმანეთთან, ანუ θ-ს 0,01 ან მასზე ნაკლები მნიშვნელობისათვის, საჭიროა ძალიან დიდი ზომის ნიმუშის არსებობა, რათა ფაქტობრივად გამოვლინდეს ერთეული იშვიათი რეკომბინაციის შემთხვევები 100 და მეტი შთამომავლის გამოკვლევისას. სხვა შემთხვევაში θ ეაუტოლდება 0-ს. θ-ს სიდიდეების ზუსტად განსაზღვრა 0,01 მაჩვენებლის ქვემოთ პრაქტიკულად რთულია და ეს შესაძლებელია მხოლოდ დიდი მოცულობის მასალის ანალიზის შემთხვევაში, რაც ადამიანის გენეტიკის კვლევებში მხოლოდ ერთეულ შემთხვევაში იქნება შესაძლებელი.

გენეტიკური რუკები და ფიზიკური რუკები

ორ ლოკუსს შორის **მანძილი რუკაზე** *თეორიულ* სიდიდეს წარმოადგენს, რომელიც ეყრდნობა *რეალურ* მონაცემებს, კერძოდ, რეკომბინაციის განვრცობის არეალს θ-ს, ლოკუსებს შორის მანძილი რუკაზე იზომება ერთეულებში, რომელსაც **სენტიმორგანი** (cM) პქვია და განისაზღვრება, როგორც გენეტიკური მანძილი, რომელშიც მეიოზების საშუალოდ 1%-ში ხდება კროსინგოვერი (სენტიმორგანი არის მორგანის 1/100, რომელმაც ეს სახელწოდება მიიღო თომას ჰანტ მორგანის, დროზოფილაში კროსინგოვერის მოვლენის პირველაღმომჩენის პატივსაცემად). ამრიგად, რეკომბინაციის 1%-იანი სიხშირე (θ=0,01), ითარგმნება რუკაზე გამოსახული მანძილის "ენაზე" დაახლოებით 1 სენტიმორგანის ტოლად (ქვემოთ განვმარტავთ, თუ რატომ არის რუკაზე გამოსახული მანძილი როგორც მხოლოდ მიახლოებითი სიდიდე).

როდესაც რუკაზე გამოსახული მანძილი ორ ლოკუსს შორის იზრდება, შესაბამისად არ ხდება მათ შორის რეკომბინაციის სიხშირის პროპორციული გაზრდა (სურ. 10-7). ეს იმითაა გამოწვეული, რომ ორ ლოკუსს შორის მანძილის გაზრდისას, ასევე იზრდება ალბათობა იმისა, რომ ამ ორი მარკერის მატარებელ ქრომოსომა ლოკუსებს შორის განიცდის ერთზე მეტ კროსინგოვერს. როგორც მე-10-3 სურათიდან ჩანს, როდესაც ერთ და იმავე ქრომოსომაში მოთავსებული ორი ლოკუსი ისეთ მანძილზეა დაცილებული ერთმანეთისგან, რომ ყოველ მეიოზში მათ შორის ერთი კროსინგოვერი მაინც ხდება, ისინი დამოუკიდებლად დაჯგუფდებიან (θ=0,5), მიუხედავად იმისა, თუ რა მანძილით არიან ისინი ფიზიკურად ერთმანეთისგან დაშორებული. ემპირიულად, როგორც კი θ-ს მნიშვნელობა გასცდება 0,1-იან ზღვრულს, რეკომბინაციის სიხშირე უკვე ნაკლებ მანძილს ასახავს, ვიდრე ეს რეალურად არსებობს ორ ლოკუსს შორის.

გენეტიკურ რუკაზე ორ, ერთმანეთისაგან ძლიერ დაცილებულ ლოკუსს შორის ჭეშმარიტი მანძილის გასაზომად უნდა გამოვიყენოთ მარკერები, რომლებიც ამ ორ ლოკუსს შორის ინტერვალში ახლო მანძილზე იქნება განთავსებული და შემდეგ მოხდება ამ მარკერებს შორის განსაზღვრული θ-ს მნიშვნელობების დაჯამება, რადგან θ-ს მნიშვნელობა ორ მეზობლად მდებარე მარკერულ წყვილს შორის ძალიან უახლოვდება მათ შორის გენეტიკურ მანძილს (სურ. 10-8). მაგალითისათვის მოგვყავს შემთხვევა, სადაც



სურ. 10-7 • ურთიერთდამოკიდებულება რუკაზე სენტიმორგანებში გამოსახულ მანძილს და რეკომბინაციის ფარდობითი სიდიდეს – θ-ს, შორის. რეკომბინაციის ფარდობითი სიდიდე (*უწყვეტი ხაზი*) და რუკაზე გამოსახული მანძილი (*წყვეტილი ხაზი*) თითქმის თანაბარია, სადაც 1 სენტიმორგანი (cM) = 0,01 რეკომბინაციას, თუ გენეტიკური მანძილი 30cM-ზე ნაკლებია, მაგრამ მარკერებს შორის მანძილის გაზრდის პარალელურად, ორმაგი კროსინგოვერის გამო ინფორმაცია იწყებენ გადახრას. ფარდობითი სიდიდე აღწევს მაქსიმალურ მნიშვნელობას – 0,5-ს, დამოუკიდებლად იმისა, თუ რამდენადაა ლოკუსები დამორებული ერთმანეთისაგან; გენეტიკური მანძილი იზრდება ლოკუსებს შორის მანძილის პროპორციულად.

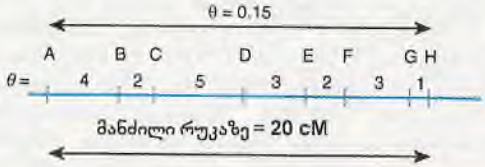
ორი მარკერი ქრომოსომის ურთიერთსაპირისპირო ბოლოებზე იქცევა როგორც არაშეჭიდული უბანი, ხოლო θ-ს მნიშვნელობა მათთვის 0,5-ია. თუ დავაჯამებთ ყველა მცირე რეკომბინაციის სიხშირეს ახლომდებარე მარკერებს შორის, ეს საშუალებას მოგვცემს განვსაზღვროთ ადამიანის ინდივიდუალური ქრომოსომების ზუსტი გენეტიკური მანძილები. მაგალითად, 1-ელი ქრომოსომა ფიზიკური სიგრძით (283 მგბ) ყველაზე დიდი ქრომოსომაა ადამიანის ქრომოსომებს შორის და, ამავე დროს, მას აქვს ყველაზე დიდი გენეტიკური სიგრძე – 270 სენტიმორგანი (0,95 სენტიმორგანი/მგბ); ყველაზე მცირე ქრომოსომის, 21-ე წყვილის, გრძელი მხრის (q) ფიზიკური სიგრძე 30 მგბ-ია, ხოლო გენეტიკური სიგრძე – 62 სენტიმორგანი (~2,1 სენტიმორგანი/მგბ). რუკაზე გამოსახულ ქრომოსომათა სიგრძეები დნმ-ის სრულ თანამიმდევრობასთან კომბინაციაში (რაც ადამიანის გენომის პროექტის შედეგებიდან გამომდინარე გახდა ხელმისაწვდომი) საშუალებას იძლევა მთლიანი ქრომოსომების მასშტაბით მოხდეს გენეტიკური და ფიზიკური სიგრძეების ურთიერთშედარება. მთლიანობაში, ადამიანის გენომი, რომლისთვისაც დადგენილია, რომ მისი ზომა შეადგენს 3200 მგბ-ს, გენეტიკური სიგრძით 3615 სენტიმორგანია, საშუალოდ 1,13 სენტიმორგანი/მგბ. უფრო მეტიც, როგორც ქვემოთ ვნახავთ, გენეტიკური მანძილის ფიზიკურ სიგრძესთან შეფარდება ქრომოსომის გასწვრივ იცვლება. ამის შესახებ ცნობებს გვაწვდის ფიზიკური სიდიდეების მიმართ სულ უფრო მეტი სიზუსტით განსაზღვრული რეკომბინაციის მაჩვენებლები.

განსხვავება რუკაზე გამოსახულ მანძილებს შორის სქესის მიხედვით. ზემოთ ჩვენ განვიხილეთ და აღვწერეთ მეიოზური რეკომბინაციის განსაზღვრის მეთოდი მამრობითი და მდედრობითი გამეტოგენეზის დროს, დიფერენცირების გარეშე. ვინაიდან მამრობითი და მდედრობითი გამეტოგენეზი ერთმანეთისაგან განსხვავებულია მუტაციათა ტიპების და სიხშირეების თვალსაზრისით, არანაკლებ მნიშვნელოვანია განსხვავება რეკომბინაციის მაჩვენებლის მიხედვით სხვადასხვა სქესის ინდივიდებს შორის. ყველა ქრომოსომის დაჯამებული გენეტიკური სიგრძე – 4460 სენტიმორგანი, 72%-ით აღემატება გენეტიკურ მანძილს მამაკაცებში, რომელიც 2590 სენტიმორგანის ტოლია. ქალებში ეს სიდიდე ცალკეული აუტოსომისათვის 70%-ით მეტია მამაკაცებთან შედარებით. რეკომბინაციის მომატებული სიხშირის მიზეზი ქალებში აუხსნელია, თუმცა არსებობს მოსაზრება, რომ ამას უნდა იწვევდეს პირველ მეიოზში მდედრობითი გამეტის წინამორბედების ოვულაციამდელი, მრავალწლიანი დაყოვნება.

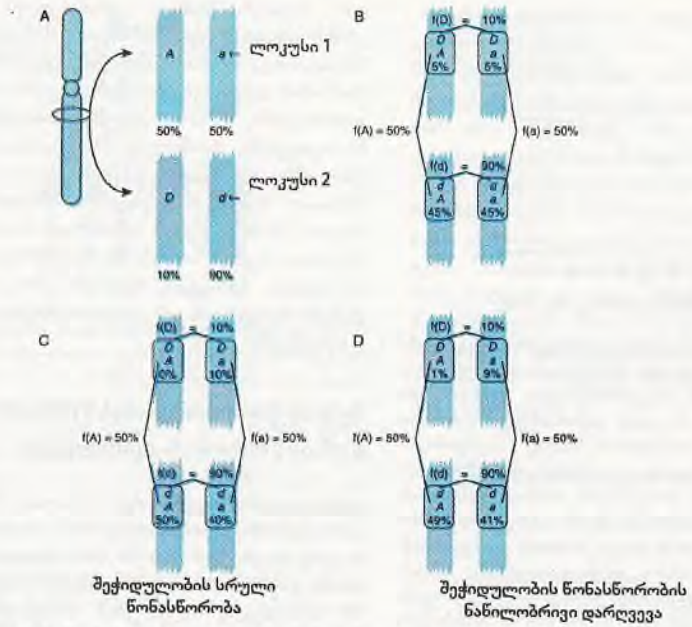
შეჭიდულობის წონასწორობა და წონასწორობის დარღვევა

გენეტიკურ რუკებს ძირითადად ქმნიან რეკომბინაციის შემთხვევათა პირდაპირი აღრიცხვის გზით, რომლებიც ხდება ლოკუსებს შორის ისეთ მშობელთა შთამომავლებში, რომლებიც ინფორმაციულია ამ ლოკუსში არსებული ალელების მიხედვით. ასეთი გამოთვლები ეყრდნობა მცირერიცხოვან რეკომბინაციებს, რომლებიც ხდება რამდენიმე ათეულიდან რამდენიმე ათასამდე მეიოზში და მიღებული მაჩვენებლები ვარიირებს 0,5-დან 1 სენტიმორგანამდე ინტერვალში. შედარებით მცირე ზომის გენეტიკური მანძილების გასაზომად საჭირო იქნებოდა კიდევ უფრო იშვიათი რეკომბინაციის შემთხვევების აღრიცხვა ათი ათასობით მეიოზში, რაც ძნელად მისაღწევი, პრაქტიკულად განუხორციელებელი ამოცანაა; მაგრამ არსებობს საერთო გენეტიკური სურათის კიდევ ერთი დამახასიათებელი ნიშანი, ფენომენი, რომელიც ცნობილია **შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევის** სახელწოდებით და კარტირების თვალსაზრისით უფრო შედეგიანია. მეთოდი ეყრდნობა თეორიულად მოსალოდნელი რეკომბინაციების სიხშირის მონაცემებს, რომლებიც სავარაუდოდ თანამედროვე ადამიანის ფორმირებამდე ხდებოდა ათასობით თაობაში მილიონობით მეიოზის განმავლობაში.

იმისათვის, რომ ჩავწვდეთ შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევის არსს, თავდაპირველად გავერკვეთ საპირისპირო მოვლენაში – **შეჭიდულობის წონასწორობაში**. წარმოვიდგინოთ ორი ლოკუსი: პოლიმორფული 1-ელი მარკერული ლოკუსი ორი, A და a, ალელით და მის სიახლოვეს მდებარე, დაავადე-



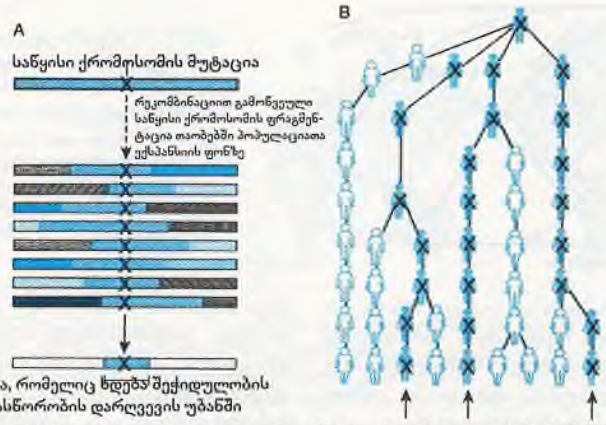
სურ. 10-8 • სქემატური დიაგრამა, რომელზეც შეჯამებული სახით ნაჩვენებია მეზობელ A, B, C და ა.შ. ლოკუსებს შორის მოკლე გენეტიკური მანძილები, გამოსახული რეკომბინაციის ფარდობითი სიდიდით – θ-თი; ეს მეთოდი საშუალებას იძლევა განისაზღვროს ერთმანეთისაგან დაშორებული A და H ლოკუსებს შორის ზუსტი გენეტიკური მანძილი, ხოლო პირდაპირი გზით განსაზღვრული θ-ს მნიშვნელობა A და H-ს შორის ზუსტად არ შეესაბამება მათ შორის გენეტიკური მანძილის ზუსტ მაჩვენებელს.



სურ. 10-9 ▪ შეჭიდულობის წონასწორობის და მისი დარღვევის ამსახველი დიაგრამა 1-ელი ლოკუსის და მე-2 ლოკუსის ალელებს შორის. **A**, 1-ელი და მე-2 ლოკუსები ერთმანეთთან ძალიან ახლოს მდებარეობს. 1-ელ ლოკუსში *A* და *a* ალელების სიხშირე დაახლოებით 50%-ია. მე-2 ლოკუსში *D* და *d* ალელების სიხშირე, შესაბამისად, არის 10% და 90%. **B**, ჰაპლოტიპების სიხშირე **შეჭიდულობის წონასწორობაში.** *D* ალელის შემცველი ჰაპლოტიპები, *D-A* და *D-a*, გვხვდება 5%-იანი სიხშირით, რაც ერთად 10%-ს შეადგენს და *D* ალელის f(D) სიხშირის ტოლია. ამის მსგავსად, *A* ალელის შემცველი ჰაპლოტიპები, *D-A* და *d-A*, შესაბამისად, გვხვდება 5%-იანი და 45%-იანი სიხშირით, რაც ჯამში 50%-ს შეადგენს და უტოლდება *A* ალელის სიხშირეს f(A)-ს. ამის მსგავსად, *a* ალელის სიხშირე f(a) იქნება 5% + 45% = 50%, და *d* ალელის f(d) = 90%. **C,** ჰაპლოტიპების სიხშირე **შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევის** შემთხვევაში. ჰაპლოტიპი, რომელიც შეიცავს *D* დაავადების ალელს, 1-ელ ლოკუსში გამდიდრებულია *a* ალელით; ჰაპლოტიპი D-A არ გვხვდება პოპულაციაში. დარჩენილი ჰაპლოტიპების სიხშირეები ისეთია, რომ მათში არ აღინიშნება f(A), f(a), f(D) ალელთა სიხშირეების ცვლილებები, ხოლო, რაც შეეხება f(d)-ს, ცვლილება გვხვდება მხოლოდ ზოგიერთ ჰაპლოტიპში. **D, შეჭიდულობის წონასწორობის ნაწილობრივი დარღვევა,** სადაც D-A ჰაპლოტიპი, თუმცა იშვიათად, მაგრამ მაინც გვხვდება პოპულაციაში.

ბასთან ასოცირებული მეორე ლოკუსი დაავადების გამომწვევი D ალელითა და ნორმალური d ალელით. დავუშვათ, რომ პოპულაციაში ქრომოსომათა 50% შეიცავს A ალელს და დანარჩენი 50% – a ალელს. მე-2 ლოკუსში, დაავადების გამომწვევი D ალელი გვხვდება ქრომოსომების 10%-ში, ხოლო d – 90%-ში (სურ. 10-9). ამ ორი ლოკუსის ალელთა სიხშირეების ცოდნა სრულიადაც არ ნიშნავს, თითქოს ჩვენ ვიცოდეთ, როგორ არის აღნიშნული ალელები განაწილებული ოთხ შესაძლო ჰაპლოტიპში – A-D, A-d, a-D, a-d. მე-10-9 სურათზე განხილულია შემთხვევა სადაც A ალელის შემცველი ორივე ჰაპლოტიპის (A-D და A-d) პოპულაციური სიხშირე 50%-ის ტოლია, რაც ემთხვევა პოპულაციაში A ალელის გავრცელების სიხშირეს. ამის მსგავსად, D ალელის (A-D და a-D) შემცველი ორი ჰაპლოტიპის სიხშირე 10%-ია, რაც ემთხვევა ალელის პოპულაციურ სიხშირეს. როდესაც ჰაპლოტიპებში თითოეული ალელის სიხშირე ისეთივეა, როგორიც ამ ალელის სიხშირე მთლიანად პოპულაციაში, ასეთ ალელებზე ამბობენ, რომ ისინი იმყოფებიან **შეჭიდულობის წონასწორობაში**. მართლაც, არცთუ ძალიან ზუსტი ანალიზის პირობებში (რამდენიმე სენტიმორგანის სიზუსტით), 1 სენტიმორგანით ერთმანეთისგან დაცილებული ორი ლოკუსის ალელები არ ავლენენ პოპულაციაში რომელიმე ფაზის უპირატესობას. თითოეული ჰაპლოტიპი პოპულაცაში გვხვდება ისეთი სიხშირით, როგორსაც უნდა მოველოდეთ ჰაპლოტიპის შემადგენელ ლოკუსებში ალელების სიხშირის მარტივი ანალიზის საფუძველზე.

როდესაც ვიკვლევთ ჰაპლოტიპებს, რომლებიც ერთმანეთთან ახლოს განლაგებულ ლოკუსებს მოიცავს, ირკვევა, რომ ყოველი ჰაპლოტიპი ყოველთვის არ გვხვდება ისეთი სიხშირით, როგორც ეს მარტივი გამოთვლით, პოპულაციის შემადგენელი ლოკუსების ალელთა სიხშირის მიხედვით არის მოსალოდნელი. რა არის ამის მიზეზი? როდესაც დაავადების ალელი თავდაპირველად შემოდის პოპულაციაში (მუტაციის გამო ან დაავადების ალელის მატარებელი დამფუძნებლის მიგრაციის გზით), დაავადების ლოკუსთან შეჭიდული ალელების გარკვეული ნაკრებიც ქმნის **დაავადების ჰაპლოტიპს** მასში ლოკალიზებულ დაავადების ალელთან ერთად (სურ. 10-10). თუ რამდენად შენარჩუნდება უცვლელი სახით საწყისი დაავადების ჰაპლოტიპი, დამოკიდებულია რეკომბინაციის მოვლენაზე, რომელიც ადგილს უცვლის დაავადების ალელს და იწვევს მის გადასვლას საწყისი ჰაპლოტიპიდან ისეთ ქრომოსომებში, რომლებიც ამ შეჭიდულ მარკერულ ლოკუსებში შეიცავს ალელთა განსხვავებულ ნაკრებს. სიჩქარე, რომლითაც რეკომბინაციის გამო ხდება დაავადების გამომწვევი ალელის სხვა ჰაპლოტიპში გადასვლა, ორ ფაქტორზეა დამოკიდებული: (1) თაობების რიცხვზე, ანუ რეკომბინაციისათვის "სამოქმედო ასპარეზის" შექმნაზე, რომელიც მუტაციის წარმოშობის მომენტიდან აითვ-



სურ. 10-10 • **A,** ყოველ თაობაში, მეიოზური რეკომბინაციის გამო ხდება იმ ალელების უბნების გაცვლა, რომლებიც თავდაპირველად იყვნენ იმ ქრომოსომის პოლიმორფულ ლოკუსში, სადაც წარმოიშვა დაავადებასთან დაკავშირებული მუტაცია (▬) ჰომოლოგიური ქრომოსომის შესაბამის ალელებთან. მრავალი თაობის მანძილზე შეჭიდულობის ფაზაში მუტაციასთან დარჩება მხოლოდ ის ალელები, რომლებიც მუტაციის ლოკუსის მიმდებარე ლოკუსებშია მოთავსებული ისე, რომ რეკომბინაცია ლოკუსებს შორის ძალზე იშვიათია. ამ ალელებს დარღვეული აქვთ შეჭიდულობის წონასწორობა მუტაციასთან და განაპირობებენ დაავადების ასოციაციურ ჰაპლოტიპს. **B,** დაავადებული ინდივიდები მოცემულ თაობაში (*ნაჩვენებია ისრებით*) ატარებენ მუტაციას (**X**), რომელიც LD-შია დაავადებასთან ასოცირებულ ჰაპლოტიპთან (ლურჯად შეფერილი უწყვეტი სიმბოლოები). მუტაციის ასაკსა და პოპულაციის სხვა გენეტიკურ ფაქტორებზე დაყრდნობით, დაავადებასთან ასოცირებული ჰაპლოტიპი, ჩვეულებრივ, ვრცელდება დნმ-ის რამდენიმე კბ-დან ასობით კბ-მდე სიგრძის უბნებზე. (Modified from original figures of Thomas Hudson, McGill University, Canada.)

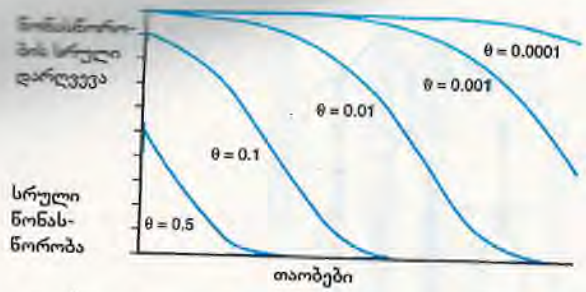
ლება, და 2) ლოკუსებს შორის რეკომბინაციის სიხშირეზე. (არსებობს კიდევ მესამე, თეორიული ფაქტორი – ჰაპლოტიპში კონკრეტული ალელის სასარგებლოდ ან საწინააღმდეგოდ მიმართული გადარჩევა, მაგრამ ძნელია დაასაბუთო ამ ფაქტორის მოქმედება ადამიანის მაგალითზე). მე-10-11 სურათზე მოცემულია თეორიული მაჩვენებლების გრაფიკი, სადაც გამოსახულია შეჭიდულობის წონასწორობა, როგორც თაობების რიცხვის ფუნქცია და რეკომბინაციის სიხშირე – θ. რაც უფრო მცირე დროა გასული დაავადების ალელის გამოჩენიდან და, რაც უფრო დაბალია θ, მით შეტია ალბათობა იმისა, რომ დაავადების გამომწვევი ჰაპლოტიპი ინტაქტური დარჩება; მაგრამ დროის ხანგრძლივი პერიოდის და θ-ს მაღალი მნიშვნელობის პირობებში, რეკომბინაციის მერყეობა გაგრძელდება მანამ, სანამ ჰაპლოტიპში მარკერული ალელების სიხშირე, რომელიც დაავადების D ალელსაც მოიცავს, მიუახლოვდება და ბოლოს გაუთოლდება ამ მარკერული ალელების სიხშირეებს პოპულაციის ყველა ქრომოსომაში. აქედან გამომდინარე, საბოლოოდ, ამ ჰაპლოტიპის ყველა ალელი გადავა შეჭიდული წონასწორობის მდგომარეობაში.

თუ ჰაპლოტიპები არ არის შეჭიდულობის წონასწორობაში, ეს ნიშნავს, რომ აგვილი აქვს **შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევას (LD)**. მაგალითად, წარმოვიდგინოთ, რომ ყველა ქრომოსომა, რომელიც D ალელს ატარებს, ამავდროულად შეიცავს a ალელს, მაგრამ არც ერთი ქრომოსომა არ შეიცავს A ალელს (იხ. სურ. 10-C). ამ შემთხვევაში A და a ალელებს ექნებათ შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევა – LD. მოვიყვანთ კიდევ ერთ მაგალითს: დავუშვათ, A-D ჰაპლოტიპი პოპულაციაში ქრომოსომების მხოლოდ 1%-ში გვხვდება (იხ. სურ. 10-9); მაშინ A-D ჰაპლოტიპის სიხშირე გაცილებით დაბალი იქნება, ვიდრე ეს მთლიან პოპულაციაში A ალელის გავრცელების 50%-იანი სიხშირის მიხედვით იყო მოსალოდნელი; ხოლო a-D ჰაპლოტიპის სიხშირე მოსალოდნელზე გაცილებით მაღალი იქნება. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ქრომოსომები, რომლებიც დაავადების D ალელს ატარებენ, "იტვირთებიან" a ალელით A ალელის ხარჯზე იმ ქრომოსომებისაგან განსხვავებით, რომლებიც არ შეიცავენ დაავადების ალელს.

შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევის (LD-ს) შეფასება. იმისათვის, რომ რიცხობრივად შეაფასონ LD-ს ხარისხი, რომელიც ცვალებადი სიდიდეა, გენეტიკოსები ხშირად მიმართავენ D'-ს განსაზღვრის მეთოდს (იხ. ქვემოთ). D' სიდიდე ვარიირებს 0-დან 1-მდე ინტერვალში (LD-ს მაქსიმალური მნიშვნელობა, 1-ის ტოლი, უკიდურესად გაუწონასწორებელ მდგომარეობას შეესაბამება). რადგან LD-ს მაჩვენებელი დამოკიდებულია გენეტიკურ მანძილზე და დროის პერიოდზე, რომლის განმავლობაშიც უნდა მომხდარიყო რეკომბინაცია, სხვადასხვა პოპულაციას ექნება D'-ის განსხვავებული მნიშვნელობები გენომის ერთ და იმავე მარკერებს შორის.

ჰაპლოტიპების რუკა (HapMap)

ადამიანის გენომიკის ერთ-ერთი ყველაზე მასშტაბური პროექტი გამიზნულია გენომის სრული გაშიფვრისათვის, კერძოდ, ის გულისხმობს გენომის ჰაპლოტიპების რუკის შექმნას (HapMap-ს). HapMap-ის პროექტის მიზანია მთლიანი გენომის მასშტაბით LD-ს მაჩვენებლების განსაზღვრა ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმის (SNP) მილიონიან კოლექციებში და გენომის გენეტიკური სურათის შედგენა უდიდესი სიზუსტით. ამ მიზნის მისაღწევად გენეტიკოსებმა შეაგროვეს და დაახასიათეს მილიონობით SNP-ს ლოკუსი; განავითარეს მათი სწრაფი და იაფი გენოტიპირების მეთოდები, რომლებსაც წარმატებით იყენებდნენ მთელ გენომში მეზობელ მარკერებს შორის LD-ს შესაფასებლად. გაზომვები ტარდებოდა მასალაზე, რომელიც არამონათესავე პოპულაციის ნიმუშებთან



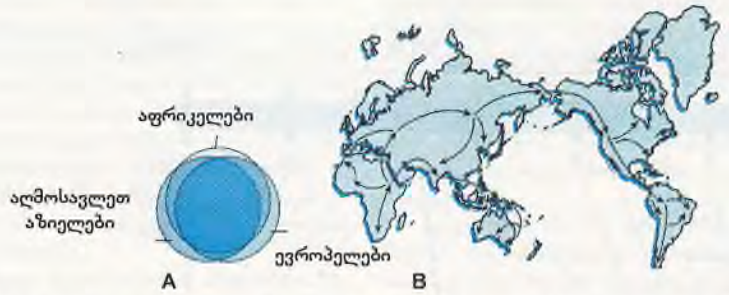
სურ. 10-11 ▪ თეორიული მაჩვენებელი, როგორც დროის და მარკერებს შორის რეკომბინაციის სიხშირის (θ-ს) ფუნქცია, რომლის დროსაც ორი ლოკუსის ალელებს შორის საწყისი შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევა მცირდება და ალელები გადადიან შეჭიდულობის წონასწორებულ მდგომარეობაში. (Adapted from original figure by G. Abecasis, University of Michigan. http://www.sph.umich.edu/csg/abecasis/class/666.03.pdf.)

ერთად მოიცავდა ერთი ბავშვის და ორივე მშობლის ნიმუშებს; ამასთან, მასალის შეგროვება ძირითადად წარმოებდა ოთხ გეოგრაფიულად მნიშვნელოვნად დაცილებულ რეგიონში: ევროპის, დასავლეთ აფრიკის, ჩინეთის და იაპონიის მოსახლეობისაგან.

რა სიახლე მოგვიტანა HapMap-ის კვლევებმა? პირველი: გამოკვლევამ გვიჩვენა, რომ SNP-ების 90%-ზე მეტი საზიაროა გეოგრაფიულად ძლიერ დაცილებულ პოპულაციებში, რომლებიც სახლობენ დასავლეთ აფრიკაში, ევროპასა და აღმოსავლეთ აზიაში, ხოლო ალელთა სიხშირეები ძლიერ მსგავსებას იჩენენ ამ პოპულაციებში (სურ. 10-12A). ეს აღმოჩენა იმაზე მიუთითებს, რომ SNP-ების უმეტესობა საკმაოდ ძველი წარმოშობისაა, გაცილებით ძველი, ვიდრე დაიწყებოდა ემიგრაციის ტალღა აღმოსავლეთ აფრიკიდან, რასაც მოჰყვა მოსახლეობის მასობრივი გადაადგილება და მთელ დანარჩენ მსოფლიოში დამკვიდრება (სურ. 10-12B). SNP-ების ფრაქციას ზოგჯერ შეიძლება ჰქონდეს ალელები, რომლებიც მხოლოდ ზოგიერთ პოპულაციაში გვხვდება. ისეც ხდება, რომ ალელების სიხშირე ზოგჯერ ძლიერ განსხვავდება მსოფლიოს სხვადასხვა ნაწილში წარმოშობილ პოპულაციებში. ასეთი განსხვავება პოპულაციებს შორის, რომელიც გამოელენილია SNP-ის მცირე ნაწილში, შესაძლოა იყოს გენეტიკური დრეიფის, დამფუძნებლის ეფექტის ან გადარჩევის შედეგი იმ გეოგრაფიულ რეგიონებში, სადაც დასახლდნენ აფრიკიდან წამოსული ადამიანები. ასეთ SNP-ებს **წინაპრის ინფორმაციულ მარკერებს** უწოდებენ და იყენებენ ადამიანის წარმოშობის, მიგრაციის და გენთა ნაკადის კვლევებში. ზოგჯერ მათ გამოძიების პროცესშიც მიმართავენ, როდესაც სურთ განსაზღვრონ დანაშაულის ჩამდენის ეთნიკური წარმომავლობა, თუ მისი ერთადერთი სამხილი არის დანაშაულის ადგილზე დატოვებული დნმ-ის ნიმუში.

მეორე: როდესაც შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევა შეაფასეს მეზობელი SNP-ებისთვის გენომის გასწვრივ, აღმოჩნდა, რომ მომიჯნავე SNP-ების დაჯგუფება შეიძლებოდა სხვადასხვა ზომის კლასტერებად, რომლებშიც SNP-ები ერთმანეთის მიმართ ავლენდნენ მაღალ LD-ს, მაგრამ შედეგი განსხვავებული იყო, როდესაც SNP-ს საზღვრავდნენ კლასტერებს გარეთ (სურ. 10-13A). მაგალითად, პირველ კლასტერში, რომელიც 10-13A სურათზეა გამოსახული, SNP-ს პოტენციურად შეუძლია წარმოქმნას 2^9=512 სახის ჰაპლოტიპი, მაგრამ მაინც, 5 ძირითად ჰაპლოტიპზე მოდის საერთო რაოდენობის 98%. D' მაჩვენებლები SNP-ებს შორის კლასტერის შიგნით მნიშვნელოვნად აღემატება 0,8-ს, გაუწონასწორებელ შეჭიდულობაში მყოფ SNP-ის კლასტერებს, რომლებიც ლოკალიზებულია ქრომოსომის გასწვრივ სხვადასხვა სიგრძის (რამდენიმე კილობასიდან რამდენიმე ათეულ კილობასამდე) სეგმენტებში, **LD-ბლოკებს** უწოდებენ. ინდივიდუალური LD ბლოკების ზომები არაიდენტურია სხვადასხვა პოპულაციაში. აფრიკის მოსახლეობისათვის დამახასიათებელია შედარებით მცირე ზომის ბლოკები, საშუალოდ 7,3 კბ/ბლოკი, რაც განსხვავდება ევროპისათვის დამახასიათებელი შესაბამისი მაჩვენებლისაგან (16,3 კბ/ბლოკი), ჩინელებისა და იაპონელების ბლოკის ზომები ერთმანეთის მსგავსია – საშუალოდ 13,2 კბ. თითქმის დანამდვილებით შეიძლება ითქვას, რომ განსხვავება ბლოკის ზომებში გამომდინარეობს იმ ფაქტიდან, რომ მას შემდეგ, რაც წარმოიშვა არააფრიკული პოპულაციები, ხანმოკლე პერიოდის გამო თაობების რიცხვი ნაკლებია აფრიკის პოპულაციასთან შედარებით და, შესაბამისად, შეზღუდული იყო LD-ს რეკომბინაციისათვის საჭირო დროც.

მესამე: როდესაც წყვილ-წყვილად შეაფასეს რეკომბინაციის მაჩვენებლები მეზობლად მდებარე SNP-უბისათვის, აღმოჩნდა, რომ ქრომოსომულ რუკაზე მანძილის შეფარდება ფუძე წყვილებთან ინარჩუნებს მუდმივობას (როგორც ამას ზემოთაც აღვნიშნავდით), უტოლდება 1 სენტიმორგან/მგბ-ს და მერყეობს 0,01 სენტიმორგანი/მგბ-დან 60 სენტიმორგან/მგბ-მდე ინტერვალში, თუ გაზომვა ხდება ძალიან გუსტ (რამდენიმე კილობასი წყვილის მასშტაბის) სკალაზე (სურ. 10-13B). რეკომბინაციის ესოდენ მაღალი სიზუსტით გაზომვისათვის საჭიროა, რომ ის შეფასდეს ათობით ათას მეიოზში. საგვარტომოების შედგენის მეთოდი ამ შემთხვევაში გამოუსადეგარია, რადგან ვერ გვაწვდის მონაცემებს მრავალრიცხოვანი მეიოზის შესახებ. ამდენად, უნდა დავეყრდნოთ მამაკაცებში რეკომბინაციათა რიცხვის პირდაპირი მეთოდით გამოთვლას, რაც მიიღწევა ინდივიდის მრავალრიცხოვანი სპერმის გენოტიპირების გზით (ეს კი ძალიან შრომატევადი და ტექნიკურად ძნელად შესასრულებელი სამუშაოა და არსებობს ყველა ჩვენება იმისათვის, რათა გაზომვა ტარდებოდეს მთელი გენომის სკალაზე) ან გამოვიყენოთ პოპულაციური გენეტიკის მეთოდები და ამ გზით გამოვთვალოთ რეკომბინაციათა რიცხვი, რაც კი მრავალი მეიოზის განმავლობაში მოხდა ათასობით თაობაში. ამრიგად, ის, რასაც უწინ მიიჩნევდნენ მილიონობით ფუძე წყვილის პოლიმორფულ მარკერებს შორის რეკომბინაციის სიხშირის ერთადერთ სწორ მაჩვენებლად, ფაქტობრივად აღმოჩნდა, რომ წარმოადგენს გასაშუალებულ რეკომბინაციათა "ცხელი წერტილების" ანალიზის შედეგს, რომლებიც გაფანტულია სხვადასხვა არარეკომბინანტულ ან ნაკლები რეკომბინაციების შემცველ რეგიონებში, თუ მათ ვაკვირდებით დნმ-ის რამდენიმე ათეული კილობასის მომცველ სკალაზე. ასეთი რეკომბინაციული "ცხელი



ნახ. 10-12 • **A**, დიაგრამა, რომელზეც გამოსახულია დედამიწის სამ, ერთმანეთისაგან გეოგრაფიულად ძლიერ დაშორებულ კონტინენტზე მცხოვრები ადამიანების პოლიმორფიზმები. პოლიმორფული ალელების უდიდესი უმრავლესობა ერთნაირი სიხშირით გვხვდება სამსავე პოპულაციაში, თუმცა ყოველი პოპულაცია შეიცავს ჯგუფს, რომელიც არ ვლინდება ან არსებითად განსხვავდება სიხშირით ერთი ან ორივე პოპულაციის შესაბამისი მაჩვენებლებისაგან. **B**, პოლიმორფიზმების გენთა ადგილი, რომელიც დაკავშირებულია ადამიანების მიგრაციასთან მათი წარმოშობის ადგილიდან, აღმოსავლეთ აფრიკიდან. (Modified from diagrams provided by Thomas Hudson, McGill University, Canada.)

ნაწილების" ბიოლოგიური არსი არ არის ცნობილი.

და ბოლოს, როდესაც LD ბლოკების HapMap-ს ადარებენ გენომის რამდენიმე უბანში და უკვე შესაძლებელია გენეტიკური რუკების უდიდესი სიზუსტით შედგენა, საზღვრები მეზობელ LD-ბლოკებს და რეკომბინაციების ძალიან მაღალი რიცხვის შემცველ რეგიონებს შორის, ხშირად ერთმანეთს ემთხვევა (იხ. ნახ. 10-13B). უნდა ითქვას, რომ არც ერთ შემთხვევაში კორელაცია არ არის ზუსტი და მრავალი აშკარად გამოხატული საზღვარი LD ბლოკებს შორის არ გადის რეკომბინაციის "ცხელ წერტილთან". ასეთი არცთუ ზუსტი კორელაციის მიზეზებში გასარკვევად გავიხსენოთ მოსაზრება LD-სთან დაკავშირებით: მასზე ასახება არა მარტო რეკომბინაციის შემთხვევათა სიხშირე, არამედ პოპულაციის ასაკი და იმ ჰაპლოტიპების სიხშირე, რომლებიც ამ პოპულაციის დამფუძნებლებს ჰქონდათ.

HapMap-ის ამოცანა არ ყოფილა მხოლოდ საბაზისო ინფორმაციის შეგროვება ადამიანის გენომის გენეტიკურ "არქიტექტურასა და ისტორიაზე". მისი მთავარი ამოცანა იყო იმდენად მძლავრი ახალი საშუალებების შემუშავება, რომელიც დაგვეხმარებოდა ასეთი გენეტიკური ვარიანტების გამოვლენაში, რომლებიც გარკვეულ როლს თამაშობენ დაავადებებში. ამავე თავში, ქვემოთ, ვისაუბრებთ ამ დანიშნულებით HapMap-ის გამოყენების პერსპექტივაზე.

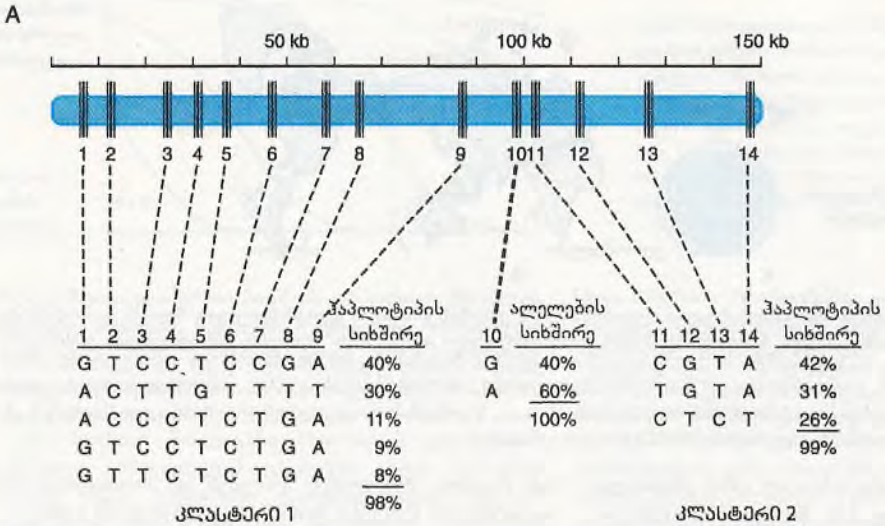
○ ადამიანის გენების კარტირება შეჭიდულობის ანალიზით

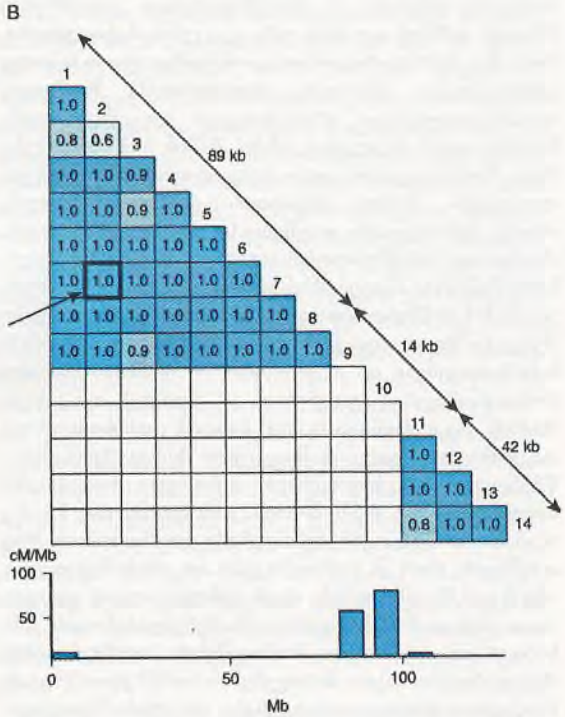
როგორ განვსაზღვროთ არის თუ არა ორი ლოკუსი შეჭიდული

შეჭიდულობის ანალიზი არის გენების კარტირების მეთოდი, რომელიც ოჯახურ მონაცემებს ეყრდნობა და განსაზღვრავს, არის თუ არა გენები **შეჭიდული** და რამდენად გადაეცემა თუ არა ისინი თაობიდან თაობას. ამისათვის, რომ დავადგინოთ ორი ლოკუსის შეჭიდულობა და, შეჭიდულობის შემთხვევაში, რამდენად ახლოსაა ლოკუსები ერთმანეთთან, ჩვენ ვეყრდნობით ინფორმაციის ორ წყაროს. პირველი: ოჯახური მონაცემების საფუძველზე განვსაზღვრავთ იმ ბავშვების რიცხვს, რომლებიც ავლენენ და რომლებიც არ ავლენენ ორ ლოკუსს შორის რეკომბინაციის ნიშნებს; შემდეგ შევაფასებთ, არის თუ არა მათ შორის რეკომბინაციის სიხშირე, θ, მნიშვნელოვნად გადახრილი 0,5-დან; ნიშნავს თუ არა ორი ლოკუსის შეჭიდულობა, რომ მათ შორის რეკომბინაციის ფარდობითი სიდიდე განსხვავდება 0,5-საგან, სიდიდისაგან, რომელიც დამახასიათებელია არაშეჭიდული ლოკუსებისთვის. მეორე: თუ θ ნაკლებია 0,5-ზე, მაშინ საჭირო ხდება მისი მნიშვნელობის უფრო ზუსტად დადგენა შეჭიდულ ლოკუსებს შორის მანძილის განსაზღვრისათვის. ორივე შემთხვევაში ვიყენებთ სტატისტიკურ მეთოდს, რომელსაც სარწმუნოობის თანაფარდობას უწოდებენ. სარწმუნოობა იგივეა, რაც ალბათობის შეფასება. რისკი არის სარწმუნოობათა თანაფარდობა. განვიხილოთ შემდეგი მაგალითი: გამოვიკვლიოთ რომელიმე ოჯახის მონაცემები და აღვრიცხოთ იმ ბავშვთა რაოდენობა, რომლებიც ავლენენ ან არ ავლენენ ლოკუსებს შორის რეკომბინაციას, და ბოლოს განვსაზღვროთ დაკვირვების შედეგად მიღებული მონაცემების სარწმუნოობა θ-ს სხვადასხვა დასაშვები სიდიდეებისათვის 0-სა და 0,5-ს შორის. გამოვთვალოთ მეორე ალბათობა ნულოვან ჰიპოთეზაზე დაყრდნობით, რაც დაუშვებს, რომ ეს ორი ლოკუსი არ არის შეჭიდული, ანუ θ = 0,50. იმისათვის, რომ გამოვთვალოთ ფარდობითი რისკი, θ-ს სხვადასხვა მნიშვნელობისთვის განსაზღვრული ოჯახური მონაცემების სარწმუნოობას შევაფარდებთ ისეთი მონაცემების სარწმუნოობასთან, რომელთა მიხედვით ლოკუსები არ არის შეჭიდული. ფარდობითი რისკი θ-ს მოცემული მნიშვნელობისთვის იქნება:

$$\frac{\text{მონაცემების სარწმუნოობა } \theta\text{-ს გარკვეული მნიშვნელობისთვის, როდესაც ლოკუსები შეჭიდულია}}{\text{მონაცემების სარწმუნოობა, როდესაც ლოკუსები არაშეჭიდულია } (\theta = 0{,}50)}$$

ფარდობითი რისკი, გამოთვლილი θ-ს სხვადასხვა მნიშვნელობისათვის, ჩვეულებრივ, ამ შეფარდების ათობითი ლოგარითმით ($\log_{10}$) გამოისახება და მას **LOD score**-ს **(Z) (LOD)** (ერთი ალბათობის ალტერნატიულ ალბათობასთან შეფარდების ლოგარითმს) უწოდებენ. (ლოგარითმების გამოყენება საშუალებას





სურ. 10-13 ▪ **A**, 14 SNP-ს შემცველი მე-4 ქრომოსომის 145 კბ ზომის უბანი. 1-ელ კლასტერში, რომელიც 1-9 SNP-ს შეიცავს, 2^9=512-დან ხუთი თეორიულად დასაშვები ჰაპლოტიპი პასუხის-მგებელია პოპულაციის ჰაპლოტიპების საერთო რაოდენობის 98%-ზე. SNP ლოკუსებს შორის შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევის ძირითადი წილი სწორედ ამ რეგიონზე მოდის. ამის მსგავსად, მე-2 კლასტერში თეორიულად დასაშვები ჰაპლოტიპის საერთო რაოდენობის 2^4 = 16-დან მხოლოდ სამი მოიცავს 11-14 SNP-ს და შეადგენს ყველა გამოვლენილი ჰაპლოტიპის 99%-ს. ამის საპირისპიროდ, მე-10 SNP-ს ალელები იმყოფება შეჭიდულობის წონასწორობაში 1-ელი და მე-2 კლასტერის SNP-ებთან. **B**, სქემატური დიაგრამა, სადაც თითოეულ უჯრაში წყვილ-წყვილად არის მოცემული ორ SNP-ს შორის შეჭიდულობის წონასწორობის დარღ-ვევის მაჩვენებლები (მაგალითად, ისრებით ნაჩვენებია შავი კონტურით შემოხაზული უჯრა, რომელიც შეიცავს D' სიდიდეს მე-2 და მე-7 ქრომოსომების SNP-ებისთვის). რაც უფრო მაღალია LD-ს ხარისხი, მით უფრო მუქად არის შეფერილი უჯრები. D' სიდიდის მაქსიმალური მნიშვნელობა – 1,0 გვხვდება სრული LD-ს შემთხვევაში. გამოკვეთილია ორი LD ბლოკი: პირველი მოიცავს 1-9 SNP-ს, მეორე – 11-დან 14-მდე SNP-ს. პირველ ბლოკში D'-ის წყვილი სიდიდე მიუთითებს LD-ს არსებობაზე. LD-ს მსგავსი დონე ნანახია მე-2 ბლოკშიც. ბლოკებს შორის მე-10 SNP-ს შემცველი 14 კბ ზომის უბანი არ ავლენს LD-ს მეზობელ მე-9, მე-11 ან რომელიმე სხვა SNP-ს ლოკუსებთან. ქვემოთ მოცემულ სურათზე ნაჩვენებია რუკის მანძილისა და ფიზიკური მანძილის (cM/Mb) თანაფარდობის გრაფიკული გამოსახულება, საიდანაც ჩანს, რომ რეკომბინაციის "ცხელი წერტილები" მდებარეობს მე-10 SNP-ს მიმდებარე უბანში ორ ბლოკს შორის და რეკომბინაციის სიდიდეები 50-60-ჯერ აღემატება გენომისათვის განსაზღვრულ საშუალო მაჩვენებელს, რომელიც შეესაბამება დაახლოებით 1,13 cM/Mb-ს. (Based on data and diagrams provided by Thomas Hudson, Quebec Genome Center, Montreal, Canada.)

იძლევა სხვადასხვა ოჯახში შეგროვებული მონაცემების შეჯერება მოვახდინოთ მარტივი შეკრებით).

ფარდობითი რისკი მნიშვნელოვანია ორი მიზეზის გამო (იხ. ქვემოთ ჩარჩოში მოცემული ტექსტი): პირველ ყოვლისა, ის სტატისტიკურად სარწმუნო მეთოდია, რომელიც ოჯახურ მონაცემებზე დაყრდნობით შეიძლება გამოვიყენოთ ორ ლოკუსს შორის რეკომბინაციის სიხშირის გამოსათვლელად. ეს შესაძლებელია იმის გამო, რომ სტატისტიკური თეორიის თანახმად, θ სიდიდე, რომლის მაქსიმალური მნიშვნელობა შეესაბამება Z-ს, ფაქტობრივად ყველაზე უკეთ გამოხატავს რეკომბინაციის სიხშირეს, რის მიღწევაც კი შეიძლება არსებული მონაცემების საფუძველზე. θ-ს ამ მნიშვნელობას θ_{max}-ით აღნიშნავენ. თუ θ_{max} განსხვავებულია 0,50-ისგან, ეს მიუთითებს შეჭიდულობის არსებობაზე; მაგრამ, მიუხედავად იმისა, რომ θ_{max} ყველაზე ზუსტად შეესაბამება, θ-ს მნიშვნელობას, მაინც რამდენად ზუსტია ეს სიდიდე? ფარდობითი რისკი პასუხს იძლევა ამ კითხვაზე, რადგან *რაც უფრო მაღალია Z-ის მნიშვნელობა, მით უკეთ არის გამოთვლილი* θ_{max}*-ის*

ადიდე. Z-ის დადებითი მნიშვნელობები (რისკი >1) მიუთითებს θ-თვის ნიშნავს, რომ ორი ლოკუსი შეჭიდულია, ხოლო Z-ის უარყოფითი მნიშვნელობა (რისკი <1) ნიშნავს მაუწყებელია, რომ შეჭიდულობა იმაზე ნაკლებად მოსალოდნელია, ვიდრე ალბათობა იმისა, რომ ორი ლოკუსი არ არის ერთმანეთთან შეჭიდული. *პირობის თანახმად, თუ კომბინირებული LOD score ტოლია ან მეტია +3-ზე (რაც 1000:1 სხვაობაზე მეტია შეჭიდულობის სასარგებლოდ), ეს ორი ლოკუსის შეჭიდულობის პირდაპირი მტკიცებულებაა.*

გენების კარტირება შეჭიდულობის ანალიზით შესაძლებელს ხდის განისაზღვროს მედიცინის თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი გენების ადგილმდებარეობა დაავადების და პოლიმორფული მარკერული ალელების მემკვიდრეობითობაზე დაკვირვების გზით დაავადების ლოკუსებსა და პოლიმორფულ მარკერულ ლოკუსებს შორის შესაძლო შეჭიდულობის გამოვლენის მიზნით. დავუბრუნდეთ ოჯახის შემთხვევას, რომელიც გამოსახულია მე-10-6 სურათზე. დედას აქვს პიგმენტური რეტინიტის აუტოსომურ-დომინანტური ფორმა. ამ დაავადების ათობით განსხვავებული ფორმა არსებობს, ბევრი მათგანისთვის უკვე დადგენილია სპეციფიკური საიტები გენომში და იდენტიფიცირებულია გამომწვევი გენები. ჩვენთვის არ არის ცნობილი, თუ RP-ის რომელი ფორმა აქვს დედას. ამავდროულად, იგი ჰეტეროზიგოტია მე-7 ქრომოსომის ორი ლოკუსის მიხედვით, ერთი ლოკუსი მოთავსებულია 7p14-ში, ხოლო მეორე – ქრომოსომის გრძელი მხრის დისტალურ ბოლოზე. აღვილი შესამჩნევია, რომ RP-ის მუტანტური ალელის (D-ს) ტრანსმისია ამ ოჯახში გამუდმებით "თან სდევს" მე-2 ლოკუსში არსებულ B-ალელის პირველი თაობიდან მეორეში გადასვლას. სამივე დაავადებული შთამომავალი (რომელთაც, ბუნებრივია, მუტანტური D ალელი R ლოკუსში მემკვიდრეობით მიიღეს დედისგან) ატარებს B ალელსაც მარკერულ მე-2 ლოკუსში. ყოველი შთამომავალი, რომელმაც დედისაგან მემკვიდრეობით მიიღო ნორმალური ალელი, d, ამავე დროს ატარებს b ალელს და მას არ განუვითარდება დაავადება. ამასთანავე, უნდა აღინიშნოს, რომ RP-ის მაკოდირებელი გენი არ ამეღაენებს 1-ელ მარკერულ ლოკუსზე დამოკიდებულებას.

დავუშვათ, რომ θ არის RP-სა და მე-2 ლოკუსს შორის რეკომბინაციის გამომხატველი "ჭეშმარიტი" სიდიდე. მისი მიღება შესაძლებელია იმ შემთხვევაში, თუ ტესტირებისათვის გვექნება შთამომავალთა მრავალრიცხოვანი ჯგუფი. ამ შემთხვევაში θ შეგვიძლია მივიჩნიოთ იმის ალბათობად, მოხდება თუ არა რეკომბინაცია ორ ლოკუსს შორის თითოეულ მეიოზში. რადგან რეკომბინაცია ხდება ან არ ხდება, რეკომბინაციის ალბათობის, θ-ს მნიშვნელობის და რეკომბინაციის არარსებობის ჯამი 1-ის ტოლი იქნება. შესაბამისად, რეკომბინაციის არარსებობის ალბათობა (1 – θ)-ს ტოლია. ფაქტობრივად, ამ ოჯახში არის მხოლოდ ექვსი ბავშვი, რომელთაგან არც ერთი არ აელენს რეკომბინაციის ნიშნებს. რადგან ყოველი მეიოზი დამოუკიდებელი მოვლენაა, თითოეული ბავშვისათვის უნდა მოხდეს რეკომბინაციის არსებობის ალბათობის (θ-ს) და არარსებობის ალბათობის (1 - θ-ს) სიდიდეების ერთმანეთზე გადამრავლება. სარწმუნოობა იმისა, რომ რეკომბინაცია არ ექნება არცერთ შთამომავალს და ექვსივე მათგანი იქნება არარეკომბინანტული RP და მე-2 ლოკუსებს შორის უბანში, $(1-\theta)^6$-ის ტოლია. LOD score RP-სა და მე-2 მარკერს შორის გამოითვლება ფორმულით:

$$Z=\log_{10}\frac{\vartheta^{0}(1-\vartheta)^{6}}{(1/2)^{0}(1/2)^{6}}$$

Z-ის მაქსიმალური მნიშვნელობა არის 1.81, რომელიც მიიღება იმ შემთხვევაში, თუ θ = 0. უნდა ვივარაუდოთ (რადგან გადაჭრით ამის მტკიცება არ შეიძლება), რომ განხილულ შემთხვევაში ადგილი აქვს შეჭიდულობას, Z სიდიდე დადებითია, თუმცა ის მნიშვნელოვნად ნაკლებია 3-ზე.

LOD score-ის ინფორმაციის შეჯერება ოჯახებში

ზემოთ განხილული შემთხვევის ანალოგიურად, თითოეული მეიოზი, რომელიც იძლევა ოჯახში არარეკომბინანტულ და რეკომბინანტულ შთამომავლობას, ერთმანეთისაგან დამოუკიდებელი მოვლენაა. ეს შეეხება სხვა ნებისმიერ ოჯახსაც. ამდენად, ჩვენ შეგვიძლია შევკრიბოთ ფარდობათა Log_{10} სიდიდეები, რომლებიც გამოითვლება θ-ს სხვადასხვა მნიშვნელობისათვის, რათა გამოვთვალოთ საერთო Z მაჩვენებელი ყველა ოჯახისათვის. მე-10-6 სურათზე RP-ს შემთხვევაში დავუშვათ, რომ გამოიკვლიეს კიდევ ორი სხვა ოჯახი და ერთ-ერთში არ გამოვლინდა რეკომბინაცია მეორე ლოკუსსა და RP-ს შორის ოთხი ბავშვიდან არც ერთში, მეორე ოჯახში კი ხუთი ბავშვიდან არც ერთში. თითოეული ოჯახისათვის შეიძლება გამოვითვალოთ ინდივიდუალური LOD score და შევაჯამოთ (ცხრილი 10-1). ასეთ შემთხვევაში შეიძლება ითქვას, რომ ოჯახების ამ ჯგუფში RP გენი შეჭიდულია მე-2 ლოკუსთან. რადგან ჩვენთვის ცნო-

*** მენდელისეული დაავადების მოდელზე დამყარებული შეჭიდულობის ანალიზი არამოდელური შეჭიდულობის ანალიზი

შეჭიდულობის ანალიზს უწოდებენ **მოდელზე დამყარებულს** (ანუ **პარამეტრულს**), თუ ის დაუშვებს, რომ არსებობს მემკვიდრეობის გარკვეული მდგომარეობა (აუტოსომურ-დომინანტური, აუტოსომურ-რეცესიული ან X-შეჭიდული), რომელითაც შეიძლება აიხსნას მემკვიდრეობის სურათი.

LOD score ანალიზი ისეთი გენების კარტირების საშუალებას იძლევა, რომელთა მუტაციები იწვევს დაავადებებს, რომლებიც მენდელისეული კანონზომიერებით მემკვიდრეობს.

LOD score იძლევა საშუალებას:

- ზუსტად განისაზღვროს რეკომბინაციის სიხშირე, Q_{max}, მარკერულ ლოკუსსა და დაავადების ლოკუსს შორის და განისაზღვროს თუ რამდენად მყარია.
- შეჭიდულობის მაჩვენებელი Q_{max}-ის ამ სიდიდისათვის თუ LOD-score-ს მაჩვენებელი აღემატება 3-ს. ეს ითვლება მყარ მტკიცებულებად.

დაავადების განსაზღვრული გენის ლოკუსის გარკვეული Q_{max}-ის შეჭიდულობა ზზუსტად განსაზღვრული ფიზიკური ლოკალიზაციის მარკერთან ნიშნავს, რომ დაავადების გენის ლოკუსი მარკერის სიახლოვეს უნდა იყოს.

ბილია პოლიმორფული მე-2 ლოკუსის ქრომოსომული ლოკალიზაციის ადგილი (7p14), შეგვიძლია განვსაზღვროთ RP გენის ადგილი ქრომოსომულ რუკაზე 7p14-ის მიდამოებში, RP9 ლოკუსის სიახლოვეს, რომელიც უკვე იდენტიფიცირებულია, როგორც აუტოსომურ-დომინანტური RP-ის ერთ-ერთი ფორმა.

ზოგჯერ აღმოჩნდება, რომ RP-ს იწვევს მუტაციები სხვა ლოკუსში. ასეთ შემთხვევაში ოჯახებს შორის LOD score გადაიხრება და ზოგიერთი ოჯახი ავლენს ტენდენციას პოზიტიურობისკენ θ-ს დაბალი მნიშვნელობებისათვის, სხვებში კი ამ მნიშვნელობათა შესაბამისი LOD score ნეგატიურია. თუ შეეჯამებთ Z სიდიდეებს, შედეგი ძალიან განსხვავებული იქნება მთლიანი LOD score-საგან. ამრიგად, თუ შეჭიდულობის ანალიზი ერთზე მეტ ოჯახს მოიცავს, ლოკუსის ჰეტეროგენურობა მოულოდნელი იქნება ჩვენთვის, რაც შესაძლოა იმის მაჩვენებელი იყოს, რომ ოჯახების ნაწილში ადგილი აქვს ლოკუსებს შორის შეჭიდულობის მოვლენას.

ფაზის როლი შეჭიდულობის ანალიზში

საგვარტომო ნუსხები ცნობილი და უცნობი ფაზებით. ინფორმაცია ფაზის შესახებ მნიშვნელოვანია შეჭიდულობის ანალიზისას. მე-10-14 სურათზე მოცემულია აუტოსომურ-დომინანტური დაავადების, I ტიპის ნეიროფიბრომატოზის (NF1) ორი შემთხვევის საგვარტომო (შემთხვევა 29). სამთაობიან ოჯახში, რომელიც მარცხნივაა გამოსახული (იხ. სურ. 10-14A), დაავადებული დედა, II-2, ჰეტეროზიგოტურია ორივე ლოკუსის, NF1 (D/d) და მარკერული M/m ლოკუსის მიხედვით. მას შეუძლია შთამომავლებს გადასცეს მხოლოდ ნორმალური d და M ალელების შემცველი ქრომოსომა. შესაძლებელია დავადგინოთ, თუ რომელმა დაავადებულმა ბავშვმა მიიღო m ალელი დედის დაავადების გამომწვევ ალელთან ერთად და რომელმა ჯანმრთელმა ბავშვმა მიიღო M ალელი ნორმალურ d ალელთან ერთად. თუ არ გვეცოდინება დედის ფაზა, მაშინ უნდა ვიეარაუდოთ, რომ სამივე შთამომავალი რეკომბინანტულია ან სამივე – არარეკომბინანტული.

თუ რომელია სწორი ამ ორი ალბათობიდან, დანამდვილებით ვერ ვიტყვით, რადგან ჩვენ უნდა შეეადაროთ ორი შესაძლო ვარიანტის სარწმუნოობა. ვიცით რა, რომ II-2 არის M/m ჰეტეროზიგოტი, ჩვენ დავუშვებთ, რომ შემთხვევათა ნახევარში სწორი ფაზა მის ორ ქრომოსომაში არის D-m და d-M, ხოლო მეორე ნახევარში – D-M და d-m (ქვემოთ განვიხილავთ, თუ რატომ ვაკეთებთ ასეთ დაშვებას). თუ დაავადების ალელის ფაზა არის D-m, სამივე ბავშვს მემკვიდრეობით გადაცემული ექნება ქრომოსომა, რომელშიც არ

ცხრილი 10-1

LOD score-ის ცხრილი პიგმენტური რეტინიტით დაავადებული სამი ოჯახისთვის

θ =	0.00	0.01	0.05	0.10	0.20	0.30	0.40
ოჯახი I	1.8	1.78	1.67	1.53	1.22	0.88	0.48
ოჯახი II	1.2	1.19	1.11	1.02	0.82	0.58	0.32
ოჯახი III	1.5	1.48	1.39	1.28	1.02	0.73	0.39
სულ	4.5	4.45	4.17	3.83	3.06	2.19	1.19

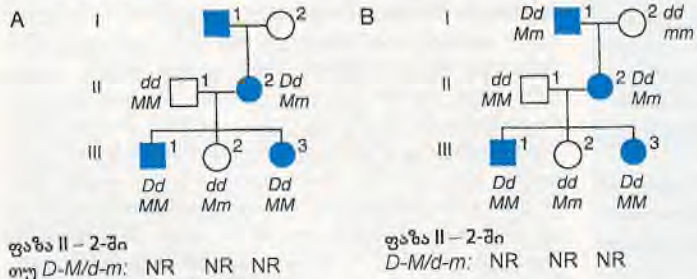
$Z_{max} = 4.5$ როდესაც $\theta_{max} = 0$

მომხდარა რეკომბინაცია NF1 და მარკერულ ლოკუსს შორის. თუ NF1 და მარკერულ ლოკუსს შორის რეკომბინაცია არის θ, მაშინ ალბათობა იმისა, რომ რეკომბინაცია არ ხდება, არის (1 – θ), ხოლო სარწმუნოობა ნულოვანი რეკომბინანტული და სამი არარეკომბინანტული ქრომოსომის არსებობისა არის $\theta^0(1-\theta)^3$. თუ დავუშვებთ, რომ ეს ფაზა მართებულია შემთხვევათა ნახევარში, მისი "წვლილი" სარწმუნოობის საერთო მაჩვენებელში იქნება $1/2\theta^0(1-\theta)^3$. შემთხვევათა მეორე ნახევარში სწორი ფაზა არის D-M და d-m, რის გამოც სამივე ბავშვი არის რეკომბინანტული; თუ დავუშვებთ, რომ ეს ფაზა სწორია, შემთხვევათა ნახევარში, სარწმუნოობა იქნება $1/2\ \theta^3(1-\theta)^0$. ამ საგვარტომოს საერთო სარწმუნოობის გამოსათვლელად, ჩვენ მათ შეეჯამებთ $1/2\ (1-\theta)^3 + 1/2(\theta^3)$.

მეორე მხრივ, თუ ამ ლოკუსებს შორის არ არის შეჭიდულობა, მოსალოდნელია ამ ორი ლოკუსის დამოუკიდებელი დაჯგუფება. რეკომბინანტული და არარეკომბინანტული გენოტიპების არსებობის ალბათობა შთამომავლებში თანაბარია და უტოლდება 1/2-ს. ალბათობა იმისა, რომ ოჯახში სამ შვილს ექნება ასეთი გენოტიპი იმ პირობით, თუ დავუშვებთ, რომ ალელები შეჭიდულია, იქნება $(1/2)^3$ ანუ 1/8. შეუარდებითი რისკი ამ საგვარტომოსთვის იქნება:

$$\frac{1/2(1-\theta)^3 + 1/2(\theta^3)}{1/8}$$

თუ შევაფასებთ შეუარდებითი რისკების θ სიდიდეებს θ-ს 0-დან 0,5-მდე მნიშვნელობებისთვის, მაქსიმალური LOD score-სათვის Z_{max} აღმოჩნდება $\log_{10}(4)=0{,}0602$, როდესაც θ=0,0 (ცხრილი 10-2). რადგან ეს ძლიერ დაცილებულია LOD score დადგენილი მნიშვნელობისაგან (3-საგან), ჩვენ დაგვჭირდება ხუთი ანალოგიური ოჯახის გამოკვლევა იმისათვის, რომ განვსაზღვროთ – არსებობს თუ არა შეჭიდულობა მარკერულ ლოკუსსა და 1-ს შორის (როდესაც θ = 0,0) შედარებით რთული გამოთვლებით (რაც ძალიან გაადვილებულია შეჭიდულობის ანალიზისათვის სპეციალურად შექმნილი კომპიუტერული პროგრამებით სარგებ-



ფაზა II – 2-ში
თუ D-M/d-m: NR NR NR
თუ D-m/d-M: R R R

ფაზა II – 2-ში
D-M/d-m: NR NR NR

სურ. 10-14 ▪ აუტოსომურ-დომინანტური I ტიპის ნეიროფიბრომატოზით (NF1) დაავადებული ორი ოჯახის საგვარტომო. **A,** დაავადების *D* ალელის ფაზა და *M* და *m* მარკერული ალელები II-2 ინდივიდში არ არის ცნობილი. **B,** I თაობის შესახებ გენოტიპური ინფორმაციის საფუძველზე შესაძლებელია განვსაზღვროთ, რომ დაავადების *D* ალელი და მარკერული *M* ალელი შეჭიდულობის ფაზაში არიან II-2 ინდივიდში. NR, არარეკომბინანტული; R, რეკომბინანტული.

ცხრილი 10-2

NF1-სა და მარკერულ ლოკუსს შორის შეჭიდულობის მაქსიმალური სარწმუნოობის ანალიზი 10-14 სურათზე გამოსახულ საგვარტომოში

	LOD score (Z) θ-ს სხვადასხვა მნიშვნელობისათვის						
საგვარტომოს ტიპი	0.00	0.01	0.05	0.10	0.20	0.30	0.40
ფაზა არ არის ცნობილი Z_{max} = 0.602, როდესაც θ_{max} = 0	.602	.589	.533	.465	.318	.170	.049
ფაზა არ არის ცნობილი Z_{max} = 0.903, როდესაც θ_{max} = 0	.903	.890	.837	.765	.612	.438	.237

ბლობისას) შეეძლებთ გამოვითვალოთ LOD score θ-ს სხვა მნიშვნელობებისათვის (იხ. ცხრილი 10-2).

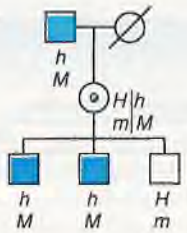
რაგომ არის 10-14 სურათზე წარმოდგენილ საგვარტომოზე ერთნაირად გამოსახული II-2 ინდივიდის ორი ფაზა? პირველი მიზეზი ის არის, რომ თუ არა მარკერული ლოკუსის და NF1-ის ახლომდებარეობა, რაც განსაზღვრავს ამ ლოკუსებში არსებული ალელების გაუწონასწორებულ შეჭიდულობას, ჩვენთვის უფრო მისაღები იქნებოდა მათი შეჭიდულობის წონასწორობაში არსებობა; მეორე, როგორც ეს უკვე განვიხილეთ მე-9 თავში, ახალი მუტაციები აუტოსომურ-დომინანტური დაავადების შემთხვევაში მოიცავს ალელთა საერთო რაოდენობის მნიშვნელოვან ნაწილს და დაქვეითებული აქვს შემგუებლობა, როგორც ეს NF1-ის შემთხვევაში ხდება. თუ ახალი მუტაციები გამუდმებით და ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად ხდება, ალელები, რომლებიც NF1 გენის მუტაციის შემთხვევაში მეზობელ შეჭიდულ ლოკუსებში აღმოჩნდება, თვითონაც დაკავშირებული იქნება ახალ მუტაციასთან. არამონათესავე ოჯახებს აქვთ მრავალი სხვადასხვა მუტანტური ალელი, რომელთაგან თითოეული, სავარაუდოდ, დაკავშირებულია ერთ ან რამდენიმე პოლიმორფულ მარკერულ ალელთან შეჭიდულ ლოკუსში. ამდენად, 10-14A სურათზე გამოსახული საგვარტომოსთვის, რომლის ფაზა არ არის ცნობილი, ალბათ, მისაღებია დაშვება, რომ II-2 ინდივიდის ალელები იქნება D-M და d-m ან D-m და d-M.

დავუშვათ, რომ ის დამატებითი ინფორმაცია გენოტიპის შესახებ, რომელიც გვაქვს 10-14B სურათის საგვარტომოსთვის, ემთხვევა 10-14A სურათზე გამოსახულ ოჯახის ისტორიას. თუ გამოვიკვლევთ, ცხადი გახდება, რომ ბაბუას დედის მხრიდან, I-1-ს, ორივე NF1 ალელი (D) და M ალელი უნდა გადაეცა თავისი ქალიშვილისთვის. ეს არ საჭიროებს არანაირ დაშვებას ბაბუის გერმინაციულ უჯრედებში კროსინგოვერის ხდომილებასთან დაკავშირებით. შეგვიძლია სრულიად დარწმუნებული ვიყოთ, რომ მამისეული წარმოშობის ქრომოსომები II-2 ინდივიდში უნდა ყოფილიყო D-M, ხოლო დედისეული – d-m. პირველი თაობის ინდივიდთა გენოტიპების ცოდნა განაპირობებს იმას, რომ ეს არის **საგვარტომო ცნობილი ფაზით**. სამივე ბავშვის შეფასება შეიძლება, როგორც არარეკომბინანტულის და ამ შემთხვევაში საჭირო არ არის საპირისპირო ფაზის საკითხის განხილვა. ზემოაღნიშნული გენოტიპის მქონე სამი შვილის ყოლის ალბათობა $(1-\theta)^3$-ის ტოლია. როგორც ზემოთ განხილული გაურკვეველი ფაზის მქონე საგვარტომოს მაგალითზე ვნახეთ, ამ მონაცემების ალბათობა ლოკუსებს შორის შეჭიდულობის არარსებობის პირობებში $(1/2)^3$=1/8-ის ტოლია. საბოლოო ჯამში შეფარდებითი რისკი ამ საგვარტომოსთვის არის $(1/2)^3 \div 1/8$ შეჭიდულობის სასარგებლოდ და LOD score (Z), როდესაც θ=0,0 0,903-ის ტოლია (ცხრილი 10-2). ამრიგად, შეჭიდულობის დასაბუთება (8-დან 1) ორჯერ უფრო დამაჯერებელია ისეთ სიტუაციაში, როდესაც ფაზა ცნობილია, ვიდრე ფაზის გაურკვევლობის შემთხვევაში (4-დან 1).

ფაზის განსაზღვრა საგვარტომოს საშუალებით. როგორც 10-15 სურათზე გამოსახული საგვარტომოდან ჩანს, ბებია-ბაბუის ფენოტიპების ცოდნა ძალიან გვეხმარება შემდეგი თაობის ფაზის დადგენაში. მიუხედავად ამისა, გენოტიპებიდან გამომდინარე, შესაძლოა ყოველთვის ვერ მოხერხდეს ფაზის ზუსტი განსაზღვრა. მაგალითად, თუ ბებია I-2 იყო M/m ჰეტეროზიგოტი, რთული არ იქნება განვსაზღვროთ დაავადებული მშობლის, II-2 ინდივიდის ფაზა. X-შეჭიდული საგვარტომოების ანალიზისათვის დედის მხრიდან ბაბუის გენოტიპი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, რადგან, როგორც 10-15 სურათიდან ჩანს, ის პირდაპირ ინფორმაციას გვაწვდის დედაში შეჭიდულობის ფაზის შესახებ. რადგან მამაკაცში X-შეჭიდულ გენებს შორის არ ხდება რეკომბინაცია და დედა თავისი მამისგან ყოველთვის იღებს მხოლოდ X ქრომოსომას, რომელიმე X-შეჭიდული მარკერი მის გენოტიპში, რომელსაც არ ატარებს მამამისი, შეიძლება მიღებული იქნეს მემკვიდრეობით მხოლოდ დედისაგან. ფაზის ცოდნას, რაც ესოდენ მნიშვნელოვანია გენეტიკური კონსულტაციისთვის, დიდად წაადგება მონაცემები X-შეჭიდული საგვარტომოს მამრობითი სქესის წევრების შესახებ, თუკი ეს მონაცემები ხელმისაწვდომი იქნება ჩვენთვის.

○ კომპლექსური ნიშნების კარტირება

იმის, ცოდნა რომ დაავადებას, რომელიც მემკვიდრეობითაა მიღებული, როგორც კომპლექსური ნიშანი, აქვს მნიშვნელოვანი მემკვიდრეობითი კომპონენტი, სრულიადაც არ ნიშნავს, თითქოს ცნობილი იყოს მასში მონაწილე გენები და მათი მოლეკულური ვარიანტები ისეთი გენების ლოკალიზაციისა და იდენტიფიკაციისათვის, რომლებიც კომპლექსური დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობას განსაზღვრავენ ან იწვევენ რაოდენობრივი ნიშნების გენეტიკურ ცვლილებებს, ორი ძირითადი მეთოდია გამოყენებული, პირველი მათგანი არის შეჭიდულობის ანალიზის ის ფორმა, რომელიც შეისწავლის ოჯახის წევრებიდან რომელიმე წყვილს, მაგალითად, ფენოტიპის მიმართ კონკორდანტულ სიბსებს. ამ მეთოდს **საგვარტომოს**



სურ. 10-15 ▪ X-შეჭიდული ჰემოფილიის საგვარტომო. პირველ თაობაში, ბაბუას აქვს დაავადება (მუტანტური *h* ალელი) და ჰემიზიგოტურია *M* ალელის მიმართ X-შეჭიდულ ლოკუსში. X ქრომოსომაში მარკერულ ლოკუსსა და VIII ფაქტორის გენს შორის მანძილის მიუხედავად, მამაკაცებში არ აღინიშნება X-შეჭიდული უბნის მომცველი ქრომოსომის რეკომბინაცია და ის ერთად გადასცემს შთამომავლებს ჰემოფილიის მუტანტურ h და მარკერულ M ალელებს. მის ქალიშვილში h და M ალელები უნდა იყოს შეჭიდულობის ფაზაში.

დაავადებული წევრის შესწავლის მეთოდს უწოდებენ. როგორც მე-8 თავში შევიტყვეთ (იხ. სურათი 8-1), სიბსებს ნებისმიერ ლოკუსში აქვთ, ორი საზიარო ალელიდან ერთი. თუ გარკვეული ფენოტიპის მიხედვით, კონკორდანტული ნათესავები მოსალოდნელზე უფრო ხშირად შეიცავენ გენომის ცალკეულ საზიარო უბნებს, უნდა ვიეარაუდოთ, რომ ამ უბნების ერთი ან რამდენიმე ლოკუსის ალელები განსაზღვრავენ გარკვეული ფენოტიპის მიმართ წინასწარგანწყობას. მეორე მეთოდს **ასოციაციური მეთოდი** ეწოდება. ის მოიძიებს გარკვეული ალელების მომატებულ სიხშირეს დაავადებულ ინდივიდებში და მათი სიხშირის მაჩვენებლებს ადარებს ჯანმრთელ ინდივიდებში აღრიცხულ საერთო პოპულაციურ სიხშირეს. ორივე ამ მეთოდს გარკვეულ სიტუაციებში აქვს თავისი დადებითი და უარყოფითი მხარეები, როგორც ამას ამავე ქვეთავში განვიხილავთ.

••• კომპლექსური ნიშნების არამოდელური შეჭიდულობის ანალიზი

შეჭიდულობის ანალიზს უწოდებენ **არამოდელურს** (ანუ **არაპარამეტრულს**), თუ იგი მემკვიდრულობის სურათის ასახსნელად არ გულისხმობს მემკვიდრულობის რომელიმე კონკრეტულ ტიპს (აუტოსომურ-დომინანტურს, აუტოსომურ-რეცესიულს ან X-შეჭიდულს).

არაპარამეტრული LOD (NPL) სკორე ანალიზი იძლევა ისეთი გენების კარტირების შესაძლებლობას, რომელთა ვარიანტები განსაზღვრავს დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობას (უ.წ. თვისობრივ ნიშნებს) ან ფიზიოლოგიურ მაჩვენებლებს (რაოდენობრივ ნიშნებს), რომლებიც არ მემკვიდრეობს მენდელისეული კანონზომიერებით. NPL score ემყარება ჭარბი საზიარო ალელების ტესტირებას ნათესავებში, მაგალითად, სიბსებში, რომლებიც დაავადებული არიან ან მოგიერთი რაოდენობრივი ნიშნის მიხედვით მეტ მსგავსებას ავლენენ ერთმანეთთან, ვიდრე პოპულაციის რომელიმე სხვა წევრთან.

NPL score შეაფასებს, თუ რამდენად სარწმუნოა მონაცემები პოლიმორფული მარკერების სიახლოვეს საზიარო ალელების გაბრდის შესახებ. თუ NPL score სიდიდე აღემატება 3,6-ს, ეს საზიარო ალელთა სიჭარბის მაუწყებელია, ხოლო 5,4-ზე მაღალი მაჩვენებელი ამის მყარი დასაბუთებაა.

კომპლექსური დაავადების ნიშნების არამოდელური შეჭიდულობის ანალიზი

მოდელური შეჭიდულობის ანალიზი, როგორც ეს ამ თავში, ზემოთ აღვწერეთ, ეფექტურია მონოგენურ დაავადებათა კარტირებისთვის, თუმცა მას იშვიათად იყენებენ კომპლექსური ნიშნების მიმართ. მათი ბუნებიდან გამომდინარე, დაავადებები, რომლებიც მემკვიდრეობით არის მიღებული როგორც კომპლექსური ნიშნები, ჩვეულებრივ, არ ექვემდებარება ანალიზის მეთოდებს, რომლებიც ერთეული გენის მუტაციით გამოწვეული დაავადების მიმართ გამოიყენება და მენდელისეული მემკვიდრეობითობის მოდელის მიხედვით გადაეცემა თაობებს. ნაცვლად ამისა, განვითარდა **არამოდელური** (ანუ **უპარამეტრო) მეთოდები**, რომლებიც არ საჭიროებენ ნიშნის განმსაზღვრელი ალელების ლოკუსების რაოდენობის შესახებ სავარაუდო დაშვებებს (იხ. ქვემოთ ჩარჩოში მოცემული ტექსტი). ასეთი არამოდელური მეთოდები დაუშვებს მხოლოდ და მხოლოდ იმას, რომ დაავადებულთა ნათესავებს შეიძლება ჰქონდეთ დაავადების მიმართ განწყობის უფრო მეტი საზიარო ალელი, ვიდრე შემთხვევით პირებს.

რაოდენობრივი (დაავადების) ნიშნების არამოდელური შეჭიდულობის ანალიზი

არამოდელური ანალიზის ერთ-ერთი ფორმაა **დაავადებული სიბსების წყვილის მეთოდი**. ამ მეთოდს იყენებენ მხოლოდ დაავადების მიმართ კონკორდანტული სიბსების მიმართ, რითაც თავს არიდებენ შემდეგი პრობლემური საკითხის გარკვევას – ჯანმრთელი ინდივიდი დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობის ნიშნის არაპენეტრანტური მატარებელია თუ. უბრალოდ, მას მემკვიდრეობით არ მიუღია სათანადო ალელები. მეთოდი არ საჭიროებს რამე დაშვებას ნიშნის ლოკუსების რაოდენობასთან ან მემკვიდრეობით ხასიათთან მიმართებაში. ამის ნაცვლად, ხდება სიბსების წყვილის ანალიზი, რათა დადგინონ, თუ არსებობს ლოკუსები, რომელთა ალელები უფრო ხშირად არის საზიარო სიბს-წყვილებში, ვიდრე ამას გულისხმობს შემთხვევითობაზე დაფუძნებული 50%-იანი ალბათობა (იხ. სურ. 8-1). დაავადებული სიბსების წყვილის მეთოდი გულისხმობს დნმ-ის სისტემატურ ანალიზს მთელი გენომის მასშტაბით ასობით პოლიმორფული მარკერის გამოყენებით (ახდენენ ე.წ. **გენომის სკანირებას**), რათა გამოავლინონ ისეთი უბნები, რომლებიც ორ სიბსს გაცილებით უფრო ხშირად აქვს საზიარო, ვიდრე ეს შეიძლება განპირობებული იყოს შემთხვევითობით. როდესაც პოლიმორფულ მარკერში გამოავლენენ საერთო ალელების მატარებელ სიბსებს, ეს ნიშნავს, რომ დაავადებასთან ასოცირებული ლოკუსი მარკერთან ახლოს არის ლოკალიზებული. თუ რამდენად არის საერთო ალელების მაჩვენებელი გადახრილი შემთხვევით შერჩეული ინდივიდებისათვის მოსალოდნელი 50%-იანი მაჩვენებლისაგან, შეიძლება შეფასდეს **არაპარამეტრული LOD score-ით**. ჭარბი საზიარო ალელებისათვის იმ LOD-ის გამოთვლის მეთოდის ანალოგიით, რომელსაც იყენებენ მოდელური შეჭიდულობის ანალიზის დროს, როდესაც სურთ შეაფასონ ორ ლოკუსს შორის რეკომბინაციის სიხშირე, თუ ის 50%-ზე ნაკლებია.

ტრუპოზიტიური შეცდომები. გენომის ყველაზე პოლიმორფული ლოკუსები, რომელთა ანალიზს ახდენენ ჭარბი საზიარო ალელების შეფასების მიზნით, მოსალოდნელია, რომ აჩვენებს საზიარო ალელების მნიშვნელოვან მომატებას. ამის მიზეზის გასარკვევად მოვიშველიოთ მონეტის აგდების მაგალითი, რადგან, ნაკლებმოსალოდნელია, რომ მონეტის ხუთჯერ აგდებისას ის ყოველთვის გერბის მხარეს დაეარდება. თუ ექსპერიმენტს 1000-ჯერ გავიმეორებთ, ალბათობა იმისა, რომ მონეტა, სულ მცირე, ხუთჯერ მაინც დაეარდება გერბის მხარეს, ამ შემთხვევაში უკვე ძალიან მაღალი იქნება. ტიპური გენომის სკანირების შემთხვევაში, სადაც დაახლოებით 400 მარკერს ვიყენებთ, არაპარამეტრული LOD score-ის ზღრუბლები საზიარო ალალების გაზრდილი რიცხვისათვის შემდეგნაირად გამოითვლება: თუ LOD score ერთი ლოკუსის საზიარო ალელებისათვის აღემატება 3,6-ს, ეს ნიშნავს, რომ მხოლოდ შემთხვევით შეიძლება მოხდეს, რომ ცდომილების ალბათობა იქნება 1\20; LOD score-ის 5,4-ზე მაღალი მნიშვნელობა იმის მაუწყებელია, რომ ასეთი მოვლენა 1000-დან მხოლოდ ერთ შემთხვევაში მოხდება.

დაავადებული სიბსი-წყვილების მეთოდი არ საჭიროებს გამოთვლას, თუ რამდენი ლოკუსი არის დაკავშირებული დაავადებასთან და როგორ ურთიერთქმედებენ ამ ლოკუსთა ალელები ერთმანეთთან, რადგან, სავარაუდოდ, ეს გამოთვლები ვერ იქნება ზუსტი. გამოთვლების სიზუსტისთვის საჭირო იქნება სიბსი -წყვილების დიდი რაოდენობა, რათა განისაზღვროს გადახრა საზიარო ალელების მოსალოდნელი 50%-იანი მაჩვენებლიდან. დაეუშვათ, რომ პოპულაციაში რომელიმე დაავადებასთან დაკავშირებული ლოკუსი გვხვდება 10% სიხშირით და დაავადების რისკი 4-ჯერ არის მომატებული ჰეტეროზიგოტებში, ხოლო ჰომოზიგოტებში – 16-ჯერ. ასეთ სიტუაციაში, ოპტიმალურ პირობებში, საჭირო იქნება 185 სიბსი-წყვილის გამოკვლევა, რომ მოხდეს საზიარო ალელების 60%-მდე გაზრდილი სიხშირის დეტექცია. თუ ლოკუსი არცთუ ხშირად მონაწილეობს ან მისი წელილი უმნიშვნელოა დაავადების განვითარებაში, ვიდრე ჰეტეროზიგოტებისათვის დამახასიათებელი 4-ჯერ მომატებული მაჩვენებელი, მაშინ საზიარო ალელების სიხშირის 50%-ზე მაღალი სიდიდე, შესაბამისად, ნაკლებად მოსალოდნელი იქნება. ამ შემთხვევაში ბევრად მეტი სიბსი-წყვილი იქნება საჭირო ლოკუსის დეტექციისათვის – მათი რიცხვი ათასობით და ათეულ ათასობით განისაზღვრება. ამრიგად, პრაქტიკულად, დაავადებული სიბსი-წყვილების მეთოდი არ არის მოსახერხებელი ისეთი ლოკუსების იდენტიფიკაციისათვის, რომლებიც მხოლოდ რამდენიმე იშვიათ ალელს შეიცავს ან თუ ამ ლოკუსის ალელების როლი მინიმალურია დაავადების ინდუცირებაში.

არაზუსტია აგრეთვე არამოდელური მეთოდებიც, რადგან ვერ დაეუშვებთ წინასწარ დაავადების მონოგენურობას და ვერც მემკვიდრეობითობის ხასიათს გამოვიცნობთ, შეუძლებელია ზუსტად განესაზღვროთ, მოხდა თუ არა რეკომბინაცია იმ ლოკუსებს შორის, რომლებიც განსაზღვრავს დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობას და დაავადების ფენოტიპს. მონოგენური დაავადების ზუსტი კარტირებისათვის გამოყენებული მოდელური შეჭიდულობის მეთოდში დაავადების გენის რომელიმე მხარეს არსებულიუახლოესი მარკერები, რომლებიც ერთხელ მაინც რეკომბინირებენ დაავადების გენთან, შეადგენენ ვიწრო **კრიტიკულ ინტერვალს,** რომელშიც დაავადების გენია "მოქცეული". ამის საპირისპიროდ, არამოდელური მეთოდებით შესაძლებელია საზიარო ალელების მხოლოდ ფართო რეგიონების იდენტიფიცირება; მაგრამ, როდესაც არამოდელური შეჭიდულობის მეთოდი გამოიყენეს საკვლევი რეგიონის მიმართ ისეთი ვარიანტების გამოსავლენად, რომელიაც დარღვეული ჰქონდათ შეჭიდულობის წონასწორობა დაავადების გენთან, აღმოჩნდა, რომ ეს მეთოდი ამ შემთხვევაში ეფექტურია ინტერვალის "დასავიწროებლად". დაავადების ალელების აღმოსაჩენად გამოყენებული ასეთი კომბინირებული მიდგომა სასარგებლოა ისეთი კომპლექსური დაავადებების მიმართ, როგორიცაა ნაწლავების ანთებითი დაავადება და ასაკზე დამოკიდებული მაკულარული დეგენერაცია (იხილეთ მაგალითები ამ თავის ბოლოში).

რაოდენობრივი ნიშნების არამოდელური შეჭიდულობის ანალიზი

საზიარო ალელების შესწავლაზე დაფუძნებული არამოდელური შეჭიდულობის მეთოდები შეიძლება გამოვიყენოთ აგრეთვე რაოდენობრივი კომპლექსური ნიშნების ლოკუსის კარტირებისთვის. მათგან გამოვყოფდით ერთ საინტერესო მაგალითს, რომელსაც **მაღალდისკორდანტული სიბსების მეთოდი** ეწოდება. ამ შემთხვევაშიც არ არის სავალდებულო წინასწარ გამოვიცნოთ მემკვიდრეობითობის ხასიათი და დაავადებასთან დაკავშირებული ლოკუსების რიცხვი. სიბსები, რომელთა ფიზიოლოგიურ მაჩვენებლებს ზარის ფორმის მრუდზე საპირისპირო ბოლოები უკავიათ, რაოდენობრივი ნიშნების მიხედვით დისკორდანტულად ჩაითვლება და, სავარაუდოდ, მათ არ ექნებათ საკვლევი ნიშნის განმსაზღვრელი საზიარო ალელები. მაღალდისკორდანტული სიბსების დნმ-ის ანალიზი მთლიანი გენომის მასშტაბით ტარდება სისტემატურად, რისთვისაც გამოიყენება პოლიმორფული მარკერები. ანალიზის მიზანია ისეთი რეგიონების გამოელენა, რომლებიც სიბსებს გაცილებით *უფრო იშვიათად* აქვთ საზიარო, ვიდრე ეს მოსალოდნელი იქნებოდა შემთხვევითობაზე დაფუძნებულ სიტუაციაში. პოლიმორფულ მარკერში საზიარო ალელების დაქვეითებული სიხშირის შემთხვევაში უნდა ვივარაუდოთ, რომ მარკერი შეჭიდულია ლოკუსთან, რომლის ალელები განსაზღვრავს საკვლევ ფიზიოლოგიურ ნიშნებს.

დაავადების ასოციაცია

კომპლექსურ დაავადებაში გენეტიკური როლის განსაზღვრა სრულიად განსხვავებულ მიდგომას მოითხოვს, რაც გულისხმობს დაავადებასთან ასოცირებული *ცალკეული ალელების* იდენტიფიკაციას. საკონგროლო ინდივიდებისაგან განსხვავებით, თუ დაავადებულ ინდივიდთა ლოკუსში ცალკეული ალელი გვხვდება გაზრდილი ან შემცირებული სიხშირით, ეს ნიშნავს, რომ ლოკუსი ავლენს **დაავადებასთან ასოციაციას.** ამ მოვლენის შესწავლისას ახდენენ პოპულაციის დაავადებული და ჯანმრთელი ინდივიდების *კონკრეტული ალელის* (მაგალითად, HLA-ს ჰაპლოტიპის,

SNP-ს ჰაპლოტიპის ან ცალკეულ SNP-ს) სიხშირეების ურთიერთშედარებას (იხ. თავი 9).

	ავადმყოფები	საკონტროლო ინდივიდები	ჯამური
ალელით	a	b	a + b
ალელის გარეშე	c	d	c + d
ჯამური	a = c	b + d	

a – ალელის მატარებელი ავადმყოფობის რაოდენობა; b – ალელის მატარებელი საკონტროლო პირების რაოდენობა; c – ავადმყოფების რაოდენობა, რომლებსაც არა აქვთ ალელი; d – საკონტროლო პირების რაოდენობა, რომლებსაც არა აქვთ ალელი.

თუ კვლევა „შემთხვევა-კონტროლის" მეთოდს ემყარება (იხ. თავი 17), დაავადების მატარებელი ინდივიდების პარალელურად პოპულაციიდან შეირჩევა შესაბამისი ჯანმრთელი ინდივიდების ჯგუფი და განისაზღვრება ამ ორი ჯგუფის ინდივიდთა გენოტიპები; შემდეგ გამოითვლიან დაავადებასა და გენოტიპს შორის კავშირს **ფარდობითი რისკის** მიხედვით; რისკი შეფარდებითია. თუ ვისარგებლებთ ზემოთ მოცემული ცხრილით, ალელის მატარებლებისთვის დაავადების განვითარების რისკის გამოსათვლელად, იმ დაავადების ალელის მატარებელ ინდივიდთა რაოდენობას, რომლებსაც უვითარდებათ დაავადება (a), ვყოფთ იმ ალელის მატარებელთა რაოდენობაზე, რომელთაც არ უვითარდებათ დაავადება (b). მსგავსად ამისა, ალელის არამატარებლებისათვის დაავადების განვითარების რისკის შესაფასებლად, იმ არამატარებლების რიცხვს, რომელთაც უვითარდებათ დაავადება (c) ყოფენ იმ არამატარებელთა რაოდენობაზე, რომელთაც არ ემართებათ დაავადება (d). მაშინ დაავადების ფარდობითი რისკი არის ამ რისკების თანაფარდობა, ანუ ფარდობათა თანაფარდობა,

$$\text{დაავადების ფარდობითი რისკი} = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{ad}{bc}$$

თუ გამოკვლევა ეფუძნება ჯვარედინი კვეთის ან კოჰორტული ანალიზის მეთოდს (იხ. თავი 17), რომლის დროსაც ხდება მთლიანი პოპულაციის ნიმუშის შემთხვევითი შერჩევა და შემდეგ ამ ნიმუშში დაავადების და დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობის გენოტიპების განსაზღვრა, მაშინ მათ შორის კავშირის სიმტკიცე შეიძლება გაიზომოს **შედარებითი ფარდობითი რისკით (RRR)**. RRR-ის საფუძველზე ერთმანეთს აღარებენ დაავადების სიხშირეებს წინასწარგანწყობის ალელის ყველა მატარებელ ინდივიდში ([a/a + b)] და წინასწარგანწყობის ალელის ყველა არამატარებელ ინდივიდში ([c/c + d)].

$$RRR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

როცა დაავადების შემთხვევა იშვიათია, RRR თითქმის უტოლდება შესაძლებლობის რისკს (ანუ a<b და c<d). (შედარებითი ფარდობითი რისკი არ უნდა აგვერიოს λ_r-ში, ანუ **ნათესავების ფარდობით რისკში**, რომელზეც საუბარი გვქონდა მე-8 თავში. λ_r გამოხატავს კონკრეტული დაავადების გენოტიპის გავრცელებულობას დაავადებულ ინდივიდთა ნათესავებში საერთო პოპულაციურ მაჩვენებელთან შედარებით.)

ნებისმიერი ასოციაციის მნიშვნელობის შეფასება ხდება ორი ხერხიდან ერთ-ერთით. პირველი მხოლოდ არკვევს, განსხვავებული იქნებოდა თუ არა a, b, c და d სიდიდეთა მნიშვნელობები იმ მაჩვენებლებისაგან, რაც მოსალოდნელი იქნებოდა, თუ χ^2 ტესტის მიხედვით ასოციაცია არ გამოვლინდებოდა. მეორე შემთხვევაში სარგებლობენ 95%-იანი **სარწმუნოობის ინტერვალით**. ამ ინტერვალში იგულისხმება დიაპაზონი, რომელშიც შემთხვევითობის საფუძველზე მსგავსი და საკონტროლო ჯგუფების შერჩევისას RRR, სავარაუდოდ, "ჩავარდება" 95%-იან საზღვრებში. საკვლევი ალელის სიხშირე ავადმყოფებსა და საკონტროლო ინდივიდებს შორის ერთნაირი რომ ყოფილიყო, RRR იქნებოდა 1-ის ტოლი. ამდენად, როდესაც 95%-იანი სარწმუნოობის ინტერვალი გამორიცხავს მნიშვნელობა "1"-ს, მაშინ RRR გადაიხრება იმ მაჩვენებლისაგან, რომელიც მოსალოდნელი იქნებოდა ასოციაციის არარსებობის პირობებში და რომლისთვისაც P სიდიდე <0,05.

მაგალითად, დავუშვათ, რომ კვლევა ჩატარდა „შემთხვევა-კონტროლის" მეთოდით, სადაც **ცერებრალური ვენების თრომბოზით** დაავადებული 120 ავადმყოფისაგან შემდგარი ჯგუფის (რომელზეც საუბარი იყო მე-8 თავში) და 120 შესაბამისი საკონტროლო ინდივიდისათვის განსაზღვრავს გენოტიპი პროთრომბინის გენის 20210G->A ალელის მიხედვით (იხ. თავი 8).

	ავადმყოფები CVT-ით	საკონტროლო ინდივიდები CVT-ს გარეშე	ჯამური
20210G > A ალელი არის	23	4	27
20210G > A ალელი არ არის	97	116	213
ჯამური	120	120	240

20210G>A ალელის მატარებლობა ავადმყოფებში უფრო ხშირია საკონტროლო ინდივიდებთან შედარებით (χ^2 = 15 1*df*-ით $P<10^{-10}$). ვინაიდან ეს გამოკვლევა ეყრდნობა „შემთხვევა-კონტროლის" მეთოდს, ასოციაციის შესაფასებლად გამოვითვლით ფარდობითი რისკს:

$$OR = (23/4)/(97/116) = \sim 6{,}9$$

ასოციაციური კვლევის ძლიერი და სუსტი მხარეები

ასოციაციური კვლევის მეთოდები მძლავრი იარაღია იმ გენების ზუსტი იდენტიფიკაციისათვის, რომლებიც გარკვეულ როლს თამაშობენ გენეტიკური დაავადების განვითარებაში. ამ მეთოდებით შესაძლებელია არა მხოლოდ გენების, არამედ დაავადებაზე პასუხისმგებელი ცალკეული ალელების დადგენაც. ისინი გამოსაყენებლადაც მოსახერხებელია, რადგან მხოლოდ დაავადებულ და საკონტროლო ინდივიდთა ჯგუფიდან აღებულ ნიმუშებს საჭიროებს და არა მთლიანი ოჯახების შესწავლას, რაც შრომატევადი სამუშაოა, რადგან უნდა შეგროვდეს საგვარტომოს მრავალი წარმომადგენლის ნიმუშები.

ასოციაციური კვლევისას ერთგვარი სიფრთხილეა საჭირო, რადგან ცალკეულ ლოკუსთან დაკავშირებული გაბრდილი შეფარდებითი რისკი სრულიადაც არ ნიშნავს იმას, რომ ალელი, ან თუნდაც ლოკუსი, რომელშიც ეს ალელი მდებარეობს, მონაწილეობს

დაავადების პათოგენეზში. ისეთი შემთხვევის გარდა, როდესაც ალელი უშუალოდ იწვევს დაავადებას, ის ორგვარად შეიძლება მონაწილეობდეს დაავადების პათოლოგიაში. პირველი და ყველაზე სერიოზული პრობლემა უკავშირდება **პოპულაციის სტრატიფიკაციას** (ფენებად დაყოფას) (იხ. თავი 9). თუ პოპულაცია სტრატიფიცირებულია სუბპოპულაციებად (მაგალითად, ეთნიკური ან რეგიონალური სტრატიფიკაციის შემთხვევაში) და ერთი სუბპოპულაციის წარმომადგენლები იშვიათად ქორწინდებიან მეორე სუბპოპულაციის წარმომადგენლებზე, მაშინ დაავადება, რომელიც ერთ სუბპოპულაციაში უფრო ხშირია, მიუხედავად მისი გამომწვევი მიზეზისა, შეიძლება ასოცირებული ალელებთან, რომლებიც უფრო მეტად ამ სუბპოპულაციისთვისაა დამახასიათებელი და არა მთლიანი პოპულაციისთვის. პოპულაციის სტრატიფიკაციით გამოწვეული ხელოვნური ასოციაციის მინიმუმამდე შემცირება შეიძლება, თუ დიდი სიფრთხილით შეირჩევა საკონტროლო ინდივიდები. შემუშავებულია ასევე მეთოდები, რომლებიც არ იყენებენ „შემთხვევა-კონტროლის" მოდელს, არამედ ამოწმებენ კავშირს დაავადებასა და ოჯახში გავრცელებულ ალელებს შორის. ეს მეთოდები საჭიროებენ არა მხოლოდ ასოციაციათა არსებობას, არამედ იმასაც, რომ ასოცირებული ალელი მდებარეობდეს დაავადებასთან შეჭიდულ ლოკუსში. ოჯახურ გამოკვლევაზე დაფუძნებული მეთოდების შემთხვევაში გამორიცხულია სტრატიფიკაციით გამოწვეული არტეფაქტის შემთხვევები.

მეთოდის შეზღუდულობის მეორე მაგალითია დაავადებასთან ასოცირებული ალელის მრავალი ლოკუსის გაწონასწორებული შეჭიდულობის დარღვევები. დავუშვათ, ორ მტკიცედ შეჭიდულ ლოკუსს აქვს ორი ალელი, რომლებიც LD-ში არიან ერთმანეთის მიმართ. ეს ნიშნავს, რომ, როდესაც ჰაპლოტიპში არის ერთერთი ალელი, დიდია ალბათობა იმისა, რომ ამავე ჰაპლოტიპში იქნება მეორე ალელიც. ფაქტობრივად, ყველა ალელი, რომელსაც დარღვეული აქვს შეჭიდული წონასწორობა დაავადების ლოკუსში მდებარე ალელთან, ავლენს ამკარად დადებით ასოციაციას, მიუხედავად იმისა, აქვთ თუ არა მათ რამე ფუნქციური დატვირთვა დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობაში.

მთლიანი გენომის მომცველი ასოციაციები და ჰაპლოტიპების რუკა

ადამიანის დაავადებებთან დაკავშირებული გენების ასოციაციური კვლევა ბოლო დრომდე შეზღუდული იყო და შემოიფარგლებოდა მხოლოდ გენების გარკვეულ ნაკრებებში ვარიანტთა კონკრეტული ნაკრებების შესწავლით. მაგალითად, გენეტიკოსებს ასოციაციები შეეძლოთ ეძებნათ მხოლოდ გენების ამა ვარიანტებთან, რომლებიც, მათი ვარაუდით, ეკავებოდნენ პათოფიზიოლოგიურ მეტაბოლიზმში ჩართულ ცილებს. ასეთი ხასიათის ბევრი ასოციაციური კვლევა დაიწყო ჯერ კიდევ ადამიანის გენომის პროექტის ამოქმედებამდე. გენეტიკოსები ამ მიზნით იყენებდნენ HLA ლოკუსებს (იხ. თავი 9), რადგან ეს ლოკუსები ძლიერ პოლიმორფულია და ადვილად ვლინდება „შემთხვევა-კონტროლის" მეთოდით წარმოებულ კვლევებში. უფრო მოსახერხებელი მიდგომა იქნებოდა გენომის მასშტაბით 10 მილიონზე მეტ ვარიანტსა და დაავადების ფენოტიპს შორის ასოციაციის სისტემატური შემოწმება ისე, რომ წინასწარ არაფერი ვიცოდეთ რომელი გენები ან გენეტიკური ვარიანტებია ჩართული დაავადების გამოწვევაში. მიუხედავად იმისა, რომ ამგვარი მასობრივი კვლევის წარმოება დღესდღეობით არარეალურია, გენომიკის დარგში მიღწეული HapMap-ზე დაფუძნებული წარმატებები, სრულმასშტაბიანი გენომის მომცველი ასოციაციების მაქსიმალურად ზუსტად განსაზღვრის საშუალებას იძლევა. ამ მეთოდს დღესაც იყენებენ გენომში მნიშვნელოვანი ასოციაციების გამოვლენის მიზნით.

როგორ უწყობს ხელს HapMap გენომში ასოციაციების კვლევის საქმეს? ზემოთ აღვნიშნეთ, რომ LD-ს შეუძლია გამოაელინოს კავშირი ალელსა და დაავადებას შორის „შემთხვევა-კონტროლის" მეთოდით კვლევის საფუძველზე იმ შემთხვევაშიც კი, როდესაც ალელი ფუნქციურად არ მონაწილეობს დაავადების პათოგენეზში იმ მიზეზის გამო, რომ ასოცირებული ალელი LD-შია მიმდებარე ლოკუსის მეორე ალელთან, რომელიც ფუნქციურად არის დაკავშირებული პათოლოგიასთან. მართლაც, თუ ასოციაციური კვლევის მიზანია დაავადებაში მონაწილე სპეციფიკური ვარიანტების მოძიება, მაშინ LD ხელს უშლის კვლევას. დავუშვათ, ჩვენი მიზანი ნაკლებად ამბიციურია. დადებითი ასოციაციის არსებობა დაავადებასა და გენომის LD ბლოკში მდებარე თუნდაც ერთ რომელიმე ალელს შორის არსებულ ავლენს ამ LD ბლოკს, როგორც დაავადებასთან ასოცირებული ალელის მომცველ რეგიონს. შესაბამისად, ეს იქნება ადგილი, სადაც უნდა მოვიძიოთ ალელური ვარიანტი, ფუნქციურად ჩართული დაავადების პროცესში. LD-ზე დამყარებული სტრატეგია, რომელიც ასოციაციურ კვლევაში გამოსაყენებელი პოლიმორფული ალელების რაოდენობის შემცირებას ემსახურება, HapMap-ის შექმნის ძირითადი მოგივი გახდა.

Tag-SNP. არის თუ არა შესაძლებელი, რომ დაავადებასთან ასოცირებული ალელის აღმოჩენის შემდეგ LD ბლოკში შემავალი სხვა ალელები გამოიყენონ მათთან LD-ში არსებული ალელების გამოსავლენად?! LD ბლოკში გაერთიანებული ყველა ჰაპლოტიპის გამოკვლევის და ჰაპლოტიპის ალელებს შორის LD-ს ხარისხის შეფასების საფუძველზე შეიძლება მოვახდინოთ SNP ალელების (ე.წ. **tag-SNP**-ის) იდენტიფიცირება, რომლებსაც შეუძლია LD ბლოკში შემავალ ჰაპლოტიპთა უმრავლესობის განსაზღვრა. თეორიულად, კარგად შერჩეული tag-SNP-ები შეიცავს SNP-ის მინიმალურ რაოდენობას, რომელთა გენოტიპირება საჭიროა ქრომოსომაში ჰაპლოტიპების არსებობის შესახებ თითქმის ამომწურავი ინფორმაციის მოსაპოვებლად. LD ბლოკების დეტალურმა ანალიზმა ცხადყო, რომ პრაქტიკულად რამდენიმე ასეული ათასი tag-SNP-ის გენოტიპირება ისევე მოსახერხებელია ასოციაციური კვლევისათვის, როგორც გენომის ცალკეული ცნობილი ვარიანტის ათ მილიონზე მეტი SNP-ის გენოტიპირება. ნებისმიერი ახალი შემოთავაზებული tag-SNP-ის ნაკრები საჭიროებს დამატებით შემოწმებას და დაზუსტებას, სანამ დავრწმუნდებოდეთ, რომ HapMap-ის პროექტის ფარგლებში ჩატარებული ოთხი პოპულაციის გამოკვლევები მისაღებია და მათი დანერგვა მსოფლიო მასშტაბით მიზანშეწონილია.

HapMap-თან ასოციაციის მასშტაბური კვლევების შეზღუდული შესაძლებლობები

დაავადების გენების ვარიანტებსა და tag-SNP-ებს შორის LD-ს არსებობის საფუძველზე დაავადების გენების გამოვლენა მსოფლიოს სხვადასხვა პოპულაციაში წარმატებული იქნება, თუ დავუშვებთ, რომ დაავადებასთან დაკავშირებული ალელური ვარიანტი: (1) გავრცელებულია და (2) არ წარმოადგენს ხელმეორედ წარმოშობილი დამოუკიდებელი მუტაციის შედეგს. დაავადების გენების სიხშირე აისახება გენომურ ასოციაციურ კვლევაზე, რომელიც ემყარება tag SNP-ის LD-ს, რადგან HapMap-ში tag SNP-ის მიხედვით განსაზღვრული ჰაპლოტიპები შესწავლილ პოპულაციებში ყველაზე გავრცელებულია. თუ კონკრეტული ჰაპლოტიპის შემცველი ქრომოსომების მხოლოდ უმცირესი ნაწილი ატარებს დაავადების გენს, ის ინდივიდები, რომლებიც არ ატარებენ დაავადების გენის, მაგრამ აქვთ ჰაპლოტიპი, დიდ გაურკვევლობას შეიტანენ ნებისმიერი ასოციაციის შესწავლაში, რომელიც შეიძლება არსებობდეს ჰაპლოტიპსა და დაავადებას შორის. განმეორებითი მუტაციებიც ასევე ართულებს ასოციაციურ ანალიზს tag SNP-ების გამოყენებით, რადგან, თუ ერთი და იგივე ვარიანტი მუტაციის გამო რამდენჯერმე გამოვლინდება სხვადასხვა ჰაპლოტიპის ფონზე, არც ერთი ჰაპლოტიპი არ აღმოჩნდება LD-ში დაავადებასთან ასოცირებულ ალელთან.

ჩარჩოში წარმოდგენილ ტექსტში შეჯამებული სახით გთავაზობთ დაავადების გენის კარტირებისათვის გამოყენებული მეთოდების მახასიათებლებს, შეჭიდულობის და ასოციაციური კვლევის მეთოდების ძლიერ და სუსტ მხარეებს.

❍ გენის კარტირებიდან გენის იდენტიფიკაციამდე

გენების კარტირების დანერგვა სამედიცინო გენეტიკაში მრავალმხრივ წარმატებული აღმოჩნდა. ყოველმომცველი სტრატეგია – შეჭიდულობის ანალიზის გზით დაავადების გენის ადგილმდებარეობის განსაზღვრა, რასაც მოჰყვება რუკაზე მდებარეობის მიხედვით გენის ამოცნობის მცდელობა – **პოზიციურ კლონირებად** იწოდება. ამ სტრატეგიამ შესაძლებელი გახადა მენდელისეულ დარღვევებთან დაკავშირებული ასობით და კომპლექსურ გენეტიკურ დარღვევებთან დაკავშირებული მცირერიცხოვანი, მაგრამ სულ უფრო მზარდი რაოდენობის გენების იდენტიფიკაცია. ამ ქვეთავში წარმოგიდგენთ ცნობებს კისტური ფიბროზის გენის, კრონის დაავადებასთან და ასაკზე დამოკიდებული მაკულარული ლაქების დეგენერაციასთან დაკავშირებული გენების კლონირების შესახებ.

აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევის პოზიციური კლონირება მოდელური შეჭიდულობის კარტირების მეთოდით: კისტური ფიბროზი

კისტური ფიბროზი (CF) (შეადარეთ 10), მისი სიხშირის (განსაკუთრებით თეთრკანიან მოსახლეობაში) და ფიზიოლოგიური პათოგენეზის საფუძვლების თითქმის სრული გაურკვევლობის გამო, პოზიციური კლონირების მთავარ საგანს წარმოადგენდა. CF-ით დაავადებული დაახლოებით 50 ოჯახის დნმ-ის ნიმუშები შემო-

••• შეჭიდულობის და ასოციაციური მეთოდების შედარება

შეჭიდულობის მეთოდი

- ახასიათებს ოჯახის საგვარტომოში ინდივიდთა გენომის უბნების და დაავადების ნიშნის მემკვიდრეობითობას
- ავლენს გენომის უბნებს, სადაც თავმოყრილია დაავადების ალელები; იყენებს პოლიმორფულ ვარიანტებს მხოლოდ იმ მიზნით, რათა მონიშნოს და ერთმანეთისაგან განასხვაოს ინდივიდის მიერ თითოეული მშობლისგან მემკვიდრეობით მიღებული უბნები
- იყენებს ასობით და ათასობით პოლიმორფულ ალელს გენომის მასშტაბით
- არ არის გამიზნული მოიძიოს დაავადების და მის მიმართ წინასწარგანწყობის სპეციფიკური ვარიანტი; შეუძლია მხოლოდ განსაზღვროს, თუ სად შეიძლება საკვლევი ვარიანტის პოვნა (ჩვეულებრივ) ერთ ან რამდენიმე მილიონიან ფუძეთა წყვილის სიმრავლეში
- ეყრდნობა ოჯახის რამდენიმე თაობაში რეკომბინაციის შემთხვევათა მაჩვენებლებს, რის საფუძველზეც განსაზღვრავს გენეტიკურ მანძილს ქრომოსომებში დაავადების გენსა და პოლიმორფულ მარკერებს შორის
- საჭიროებს არა მხოლოდ დაავადებული ინდივიდების, არამედ დაავადების შემთხვევათა მომცველი ოჯახების შერჩევასაც
- ნაკლებად გამოსადეგია კომპლექსური მემკვიდრეობითობის და უკიდურესად დაბალი პენეტრანტობის მქონე დაავადების შემთხვევაში
- ყველაზე ხშირად იყენებენ დაავადების გამომწვევი ისეთი მუტაციების კარტირებისათვის, რომელთა ეფექტის სიძლიერე განსაზღვრავს დაავადების მემკვიდრეობითობის შენდელისეულ ხასიათს

ასოციაციური მეთოდი

- ახდენს კონკრეტული ალელების ან ჰაპლოტიპების შეცვლილი სიხშირეების შედარებით ტესტირებას დაავადებულ და პოპულაციის ჯანმრთელ ინდივიდებში
- შეისწავლის კონკრეტული ალელების ან ჰაპლოტიპების როლს დაავადების გამოწვევაში
- იყენებს როგორც სამიზნე გენებში არსებულ ერთეულ მარკერებს, ისე ასობით და ათასობით მარკერს მთლიანი გენომის ანალიზისათვის
- ზოგჯერ შეუძლია გამოაელინოს, ფაქტობრივად, დაავადებაზე პასუხისმგებელი ვარიანტები, უფრო ხშირად კი განსაზღვრავს დაავადების მომცველ ჰაპლოტიპს (ჩვეულებრივ) 1-დან 10-კბ-მდე ინტერვალში
- მოიძიებს ისეთ ალელთა წყვილებს, მათ შორის დაავადების გამომწვევი გენის ალელებს, რომლებიც მრავალი თაობის განმავლობაში ერთად რჩებოდა მარკერებს შორის რეკომბინაციის არარსებობის გამო
- შეიძლება მისი გამოყენება პოპულაციის შემთხვევა-კონტროლის ან კოჰორტული ნიმუშების კვლევებში
- მგრძნობიარეა პოპულაციის სტრატიფიკაციის არტეფაქტისადმი, თუმცა ამის გაკონტროლება შესაძლებელია სწორად შედგენილი შემთხვევა-კონტროლის ან ოჯახური კვლევის მეთოდებით
- საუკეთესო საშუალებაა ისეთი მცირე ეფექტის მქონე ვარიანტების მოსაძიებლად, რომლებიც კომპლექსურ ნიშან-თვისებებს განაპირობებს

და კისტური ფიბროზისა და ასობით დნმ-ის მარკერს შორის შეჭიდულობაზე. მე-7 ქრომოსომის გრძელ მხარეში გამოვლინდა შეჭიდულობა კისტურ ფიბროზსა და მარკერებს შორის. დამატებითი დნმ-მარკერების შეჭიდულობამ 7q31-q32-თან კიდევ უფრო დაავიწროვა CF გენის ლოკალიზაციის საძიებო არეალი, რომელიც მე-7 ქრომოსომის დაახლოებით 500 კბსიანი უბნით განისაზღვრა.

შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევა კისტური ფიბროზის შემთხვევაში. ამჟამად გამოელენილია კისტური ფიბროზის ერთი მნიშვნელოვანი ნიშანი: ალელებზე მჭიდროდ შეჭიდულ მარკერებთანაც კი, კისტური ფიბროზის გენები ინარჩუნებენ გარკვეულ დისტანციას, რაც იმის მანიშნებელია, რომ CF ლოკუსის მუტანტურ ალელებსა და მასთან მჭიდროდ შეჭიდულ ალელოგიპს შორის შეჭიდულობის წონასწორობა ალელურ დარღვეულია. ჩაგარდა იმ რეგიონების სექვენირება, რომლებშიც LD ყველაზე მაღალი ხარისხით იყო გამოხატული, ხოლო 1989 წელს გამოყვეს კისტური ფიბროზის გენი. დაავადებაზე პასუხისმგებელ გენს, რომელსაც კისტური ფიბროზის ტრანსმემბრანული გამტარობის რეგულატორი (CFTR) უწოდეს, მუტაციების საინტერესო სპექტრი აღმოაჩნდა. 3 ფუძეთა წყვილის დელეციამ (ΔF508) გამოიწვია ცილის 508-ე პოზიციაში არსებული ფენილალანინის დაკარგვა და ეს ცვლილება დაფიქსირდა ჩრდილოეთ ევროპის მოსახლეობაში კისტური ფიბროზის მუტანტური გენის საერთო რაოდენობის დაახლოებით 70%-ში, მაგრამ არც ერთხელ არ გამოვლენილა ლოკუსის ნორმალურ ალელებში. მსოფლიო მასშტაბით გაშლილმა შედგომმა კვლევებმა მრავალი ასეული მუტანტური CFTR ალელი გამოავლინა. ოჯახებში, სადაც კვლევა ტარდებოდა CF გენის კარტირების და ამ გენის სხვა ახლომდებარე პოლიმორფული ლოკუსების ალელებთან LD-ის გამოვლენის მიზნით, აღმოჩნდა ΔF508 მუტაციის მაღალი სიხშირე, რამაც დიდად შეუწყო ხელი CFTR გენის საბოლოო იდენტიფიკაციას.

კისტური ფიბროზის ლოკუსის კარტირებამ და CFTR გენის კლონირებამ კიდევ უფრო ფართომასშტაბური ხასიათი შესძინა კისტური ფიბროზის კვლევებს, რამაც განაპირობა შედეგების კლინიკური გამოყენება – ფუნდამენტური პათოფიზიოლოგიიდან მოლეკულურ დიაგნოსტიკამდე, რაც გამოიყენება გენეტიკური კონსულტაციის გაწევისას, პრენატალურ დიაგნოსტიკაში და ცხოველურ მოდელებზე წარმოებულ კვლევებში; და ბოლოს, უკვე არის ამ დაავადების მკურნალობის პრაქტიკული მცდელობა (იხ. ქვემოთ ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

კომპლექსური დაავადების გენის პოზიციური კლონირება არამოდელური შეჭიდულობის კარტირების მეთოდით: ნაწლავების ანთებითი დაავადება (크ონის დაავადება)

ნაწლავების ანთებითი დაავადება (inflammatory bowel disease - IBD) არის კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ქრონიკული ანთება, რომელიც ძირითადად გვხვდება მოზარდებსა და ახალგაზრდებში. დაავადება ორ მთავარ კატეგორიად იყოფა: **ক্রონის დაავადებად** (შემთხვევა

*** გენური კარტირების მნიშვნელობა კისტური ფიბროზის მაგალითზე

- 1985 – ოჯახურ კვლევებში შეჭიდულობის მეთოდის გამოყენებით მოხდა კისტური ფიბროზის გენის კარტირება 7q311.2 ქრომოსომაში. შეჭიდულმა მარკერებმა მაშინვე ჰპოვა გამოყენება პრენატალურ დიაგნოსტიკასა და ოჯახებში მატარებელთა გამოვლენის მიზნით ჩაგარებულ ტესტირებაში.
- 1989 – *CFTR*-ის, იმ ერთადერთი გენის იდენტიფიკაცია, რომლის მუტაციებიც იწვევს კისტურ ფიბროზს. მუტაციური ანალიზის მეთოდი მაშინვე დაინერგა დაავადებული ინდივიდების დიაგნოსტიკაში, პრენატალურ დიაგნოსტირებაში და ოჯახებში მატარებელთა გამოვლენის მიზნით ჩაგარებულ ტესტირებაში.
- 1989 – დაფუძნდა იქნა *CFTR*-ის მუტაციების მონაცემთა ბაზა, რომელიც უკვე 18 წელია პროგრესულად იზრდება. ის უკვე 1400-ზე მეტ განსხვავებულ ალელურ ვარიანტს აერთიანებს და მოიცავს ინფორმაციას სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფებში ალელთა სიხშირის შესახებ. გამოვლენილია გენეტიკური ფაქტორების მონაწილეობა კლინიკურ ჰეტეროგენურობაში (პანკრეასის ფუნქციაში, თესლგამომტანი სადინარის თანდაყოლილ უქონლობაში).
- 1992 – პირველად წარმატებით დასვეს კისტური ფიბროზის პრეიმპლანტაციური დიაგნოზი.
- 1992 –თაგვის მრავალობითი მოდელებიდან პირველად მიიღეს *Cftr* გენის მუტაციის მატარებელი მოდელური ხაზი.
- 1994 - იყო კისტური ფიბრობის კორექციის პირველი ცდა ავადმყოფთა ფილტვის ეპითელურ უჯრედებში ნორმალური *CFRT* გენის გადატანის გზით, რასაც მოჰყვა (და დღესაც გრძელდება) მრავალი სხვა ანალოგიური მცდელობა.
- 1997 – ნაციონალური ჯანდაცვის საკითხებისადმი მიძღვნილი შეთანხმებითი კონფერენციის შემაჯამებელი დოკუმენტის მიხედვით, შემუშავდა რეკომენდაცია კისტური ფიბროზის მატარებელთა სკრინინგის შესახებ. ამას მალევე მოჰყვა საყოველთაო სკრინინგი მრავალი სხვა მუტაციის მატარებლობაზე.
- 2003 – გამოქვეყნდა წინასწარი მონაცემები კისტური ფიბროზის სამკურნალო პოტენციის მქონე პრეპარატების შესახებ, რომელიც ეურჩნობოდა *CFTR* მუტაციების სპექტრის ცოდნას; მუტანტური გენებით კოდირებული CFTR ცილების ექსპრესიასა და ფუნქციაზე, აგრეთვე *CFTR*-ის ნორმალური ფუნქციის დაკარგვით განპირობებული იონურ და H_2O-ს ტრანსპორტის დარღვევაზე ამ წამლების შესაძლო მაკორექტირებელ მოქმედებაზე.
- 2005 – მოხდა მოდიფიკატორული გენების იდენტიფიკაცია, რომლებსაც შეუძლია გავლენის მოხდენა კისტური ფიბროზის თანმხლები ფილტვის დაავადების სიმძიმეზე; გამოითქვა მოსაზრება ალტერნატიული პათოგენური მეტაბოლური გზების არსებობის და განახლებული მკურნალობის მეთოდების თობაზე.

ულცერული კოლიტად. ოჯახურმა კვლევებმა და ტყუპების შესწავლამ აჩვენა, რომ ক্রონის დაავადება კომპლექსური გენეტიკური დაავადებაა, მაგრამ არამენდელისეული მემკვიდრეობის სურათით (იხ. თავი 8).

მრავალი დაავადებული სიბსია გამოკვლეული გენომური სკანირების მეთოდით, ხოლო არამოდელური შეჭიდულობის ანალიზი გამოიყენეს ისეთი ოჯახების მიმართ, სადაც დაავადებული იყო ორი

ან მეტი წევრი. დადებითი არაპარამეტრული LOD score-ის (NPL) მქონე გენომის 11 რეგიონიდან ერთ-ერთ ყველაზე მაღალმაჩვენებლიან რეგიონში (>5) გამოვლინდა შეჭიდულობა მხოლოდ კრონის დაავადებასთან, მაგრამ არა წყლულოვან კოლიტთან; დანარჩენ შემთხვევათა უმეტესობაში კი გამოვლინდა შეჭიდულობა ნაწლავების ანთებითი დაავადების ორივე ფორმასთან. ერთ-ერთი ლოკუსი ყველაზე მაღალი LOD score-ით, რომელსაც IBD1 უწოდეს, სავარაუდოდ, მდებარეობს აღნიშნულ რეგიონში და ამეამად მკვლევარები ცდილობენ აღმოაჩინონ მასში დაავადების გენი.

IBD1 ლოკუსში NOD2 გენია. გამომდინარე შედეგებიდან, რომლებიც მიიღეს IBD1-ში LD-ის გამოყენებით წარმოებული არამოდელური შეჭიდულობის ანალიზისას, მკვლევარებმა გენომურ სურათზე აღმოაჩინეს კრონის დაავადებასთან LD-ში მყოფი ერთ-ერთი მარკერი. ასოციაციურმა კვლევებმა, რომლებიც ჩაგარდა SNP-ების გამოყენებით ამ მარკერის მიმდებარე 160 კბ-იან რეგიონში, გამოავლინა დაავადებასთან LD-ში მყოფი სამი SNP-ს არსებობა; სამივე მათგანი ლოკალიზებული იყო NOD2 გენის (რომელიც კიდევ CARD15-ის სახელწოდებით არის ცნობილი) მაკოდირებელ ეგზონში და იწვევდა ცილაში ამინმჟავას ჩანაცვლებას ან ცილის ნაადრევ ტერმინაციას. NOD2-ის ცილა ქიმიური ბმით უკავშირდება გრამ-უარყოფითი ბაქტერიული უჯრედის კედელს და ერთვება ბაქტერიის საპასუხო ანთებით რეაქციაში მონონუკლეურ ლეიკოციტებში NF-κB ტრანსკრიფციული ფაქტორის აქტივაციის გზით. სამივე ვარიანტი ამცირებს NOD2-ის ცილის უნარს – გააქტიუროს NF-κB. სავარაუდოდ, ამ გენის ვარიანტები ცვლის ნაწლავის კედელში არსებული მონოციტების უნარს – უპასუხონ შეჭრილ ბაქტერიას და ამ გზით გამოიწვიონ პათოლოგიური პასუხი ანთებითი რეაქციის ფორმით. ამრიგად, საფიქრებელია, რომ NOD2-ის ვარიანტები წარმოადგენს IBD1 ლოკუსში მოთავსებულ ალელებს, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან კრონის დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობაზე. დამატებითმა გამოკვლევებმა კრონის დაავადების მქონე ინდივიდთა დამოუკიდებელ კოპორტაზე დაადასტურა ის ფაქტი, რომ ეს ვარიანტები მჭიდროდაა დაკავშირებული კრონის დაავადებასთან. მოსაზრება NOD2-ის ვარიანტების გენეტიკური მნიშვნელობის შესახებ კრონის დაავადების ინდუცირებაში, გენის დოზის ეფექტის აღმოჩენამაც განამტკიცა. NOD2-ის ვარიანტების მიხედვით, ჰეტეროზიგოტები ატარებენ დაავადების 1,5-4-ჯერ გაზრდილ რისკს, მაშინ როდესაც ჰომოზიგოტებს ან კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტებს რისკი მომატებული აქვთ 15-40-ჯერ.

NOD2-ის ვარიანტების აღმოჩენა გეეხმარება კრონის დაავადების კომპლექსური შემკვიდრეობითის ბუნების ახსნაში, რადგან ეს ვარიანტები აშკარად არ არის აუცილებელი და არც საკმარისი კრონის დაავადების გამოსაწვევად. მათი არსებობა სრულიადაც არ არის აუცილებელი, გამომდინარე იმ ფაქტიდან, რომ თეთრკანიან ავადმყოფთა ნახევარს აქვს NOD2-ის ვარიანტის ერთი ან ორი ასლი, ხოლო მეორე ნახევარი მოკლებულია მას. ნაწლავების ანთებითი დაავადების მქონე თეთრკანიან ინდივიდებში NOD2-ის ვარიანტებზე მოდის გენეტიკური კომპონენტის მაქსიმუმ 20%. უფრო მეტიც, დაავადების რისკთან დაკავშირებული კონკრეტული ვარიანტები, რომლებიც რეგისტრირებულია ევროპაში, არ გვხვდება აზიის და აფრიკის მოსახლეობაში, სადაც კრონის დაავადება არ ავლენს ასოციაციას NOD2-თან. ამასთანავე, აღნიშნული ვარიანტები არ არის საკმარისი დაავადების გამოსაწვევად. NOD2-ის ვარიანტები გავრცელებულია ევროპაში; ამ ალელების მიმართ მოსახლეობის 20% ჰეტეროზიგოტურია და მაინც, მათში ნაწლავების ანთებითი დაავადების ნიშნები არ ვლინდება. მაღალ რისკის გენოტიპის მქონე ინდივიდებიც კი, რომლებიც NOD2-ის ვარიანტების მიმართ ჰომოზიგოტები ან კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტები არიან, ავლენენ დაბალ არაუმეტეს 10%-იან პენეტრანტობას. პენეტრანტობის დაბალი მაჩვენებელი ერთმნიშვნელოვნად მიუთითებს, რომ არსებობს სხვა გენეტიკური და გარემო ფაქტორები, რომლებიც მოქმედებენ NOD2-ის ლოკუსის გენოტიპურ წინასწარგანწყობაზე. აშკარად გამოხატული კავშირი კრონის დაავადებას, ნაწლავების ანთებით დაავადებას და NOD2-ის ცილის, ანტიბაქტერიულ თანდაყოლილ ანთებით პასუხზე მოდულატორის, სტრუქტურულ ვარიანტებს შორის, ნათლად წარმოაჩენს ზოგიერთი გარემო ფაქტორის როლს ამ დაავადებათა ეტიოპათოგენეზში. კრონის დაავადების გენეტიკური ანალიზის მაგალითზე კარგად ჩანს გენეტიკური ფაქტორების მიმართ ჩვენი დამოკიდებულება კომპლექსურ ნიშნებში მათი როლის შეფასებისას; ეს ანალიზი მიგვითითებს იმ საშუალებებზე, რომლებიც დაგვეხმარება ამოვიცნოთ ყველა ის გენეტიკური თუ გარემო ფაქტორი, რომელთა ერთობლივი მოქმედება იწვევს კომპლექსური გენეტიკური დაავადების განვითარებას.

კომპლექსური დაავადების პოზიციური კლონირება გენომის კვლევის ასოციაციური მეთოდით: ასაკობრივი მაკულარული დეგენერაცია

ასაკობრივი მაკულარული დეგენერაცია (Age-related macular degeneration - AMD) არის ბადურის ცენტრალურ მხედველობაზე პასუხისმგებელი უბნის პროგრესირებადი დეგენერაციული დაავადება (შემთხვევა 2). ეს არის სიბრმავის მიზეზი 50 წელს გადაცილებულ 1,7 მლნ ამერიკელში. ამ დაავადებისათვის დამახასიათებელია უჯრედგარე სივრცეში ცილის დალექვა, ე.წ. დრუზები (drusen) ბადურის უკან ყვითელი ხალის მიდამოებში. მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს მტკიცებულება დაავადების გამოწვევაში გენეტიკური ფაქტორის მონაწილეობის შესახებ, ასაკთან დაკავშირებული ყვითელი ხალის დეგენერაციით დაავადებული ინდივიდთა უმეტესობა არ გვხვდება ოჯახებში ნიშნის აშკარად გამოხატული მენდელისეული მემკვიდრეობით. ასევე მნიშვნელოვანია გარემო ფაქტორების როლი დაავადების ინდუცირებაში, რაზეც მიუთითებს თამბაქოს მწეველებში AMD-ს მიმართ გაზრდილი რისკის არსებობა არამწეველებთან შედარებით.

შემთხვევა-კონტროლის ანალიზის საფუძველზე ჩატარებულმა გენომის ასოციაციურმა კვლევამ, სადაც გამოყენებულია მხოლოდ 100000-მდე SNP, გამოავლინა ორი საერთო SNP-ს ალელის ასოციაცია AMD-თან. ორივე ალელის შემთხვევაში აღინიშნა 4-ჯერ გაზრდილი ფარდობითი რისკი დაავად-

ბის მიმართ, რომლებიც ჰეტეროზიგოტურები იყვნენ ამ ორი ალელიდან ერთ-ერთის მიხედვით და 6-7-ჯერ უაზრდილი ფარდობითი რისკი დაავადების მიმართ რომელიმე ალელის მიხედვით ჰომოზიგოტურ ინდივიდებში. HapMap მონაცემების ანალიზმა გამოავლინა, რომ ამ ორი SNP-ს შემთხვევაში აღინიშნებოდა შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევა SNP-ებთან 1-ელი ქრომოსომის დაახლოებით 41 კბ-იან LD ბლოკში. ორივე SNP ლოკალიზებული იყო კომპლემენტის ფაქტორის (CFH) მაკოდირებელი გენის ინტრონში. აღნიშნული გენი წარმოადგენს ანთებით პროცესში მონაწილე ალტერნატიული კომპლემენტური მეტაბოლური გზის რეგულატორს. SNP-ების ძიება, რომლებიც LD-ში არიან პოზიციურ ასოციაციაში მყოფ ორ SNP-სთან, გამოავლინა არასინონიმური SNP, სადაც CFH ცილაში ჰისტიდინი ჩანაცვლებული იყო თიროზინით 402-ე პოზიციაში (Tyr402His). Tyr402His-ის ცვლილება, რომლის ალელთა სიხშირე 26%-დან 29%-მდე ვარიერებს თეთრკანიანებში და აფრიკულ პოპულაციებში, უფრო მტკიცე ასოციაციას ავლენდა AMD-სთან, ვიდრე ეს გამომეღავნდა ორი SNP-ს შემთხვევაში გენომის ასოციაციური კვლევის დროს. ხდება CFH-ის მაკოდირებელ გენში Tyr402His-ის ასოციაციის ტირაჟირება სხვა შემთხვევა-კონტროლის ნიმუშებშიც, რომლებსაც აქვთ AMD. გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ ამ ასოციაციაზე მოდის დაავადების განმსაზღვრელი გენეტიკური ფაქტორების 43%.

მას შემდეგ, რაც აღმოჩნდა, რომ დრუზებში არის კომპლემენტის ფაქტორები და რომ მათ მახლობლად ბადურას ქსოვილები შეიცავს CFH-ს, აღიარეს, რომ Tyr402His ვარიანტი ნაკლებად დაცვითუნარიანია ანთების მიმართ, რასაც შედეგად მოსდევს დრუზების ფორმირება და ბადურის დაზიანება. ამრიგად, Tyr 402 His საკარაულოდ წარმოადგენს AMD-ს მიმართ გაზრდილ რისკზე პასუხისმგებელი CFH ლოკუსის ვარიანტს.

CFH ასოციაციის შესწავლას მალე მოჰყვა კომპლემენტის სისტემის სხვა კომპონენტთა ვარიანტების, ბაგალითად AMD-ს კანდიდატი ლოკუსების კვლევა. აღმოჩნდა, რომ SNP-ები კიდევ ორი კომპლემენტის გენში – B ფაქტორში და კომპლემენტის მეორე ფაქტორში – ასრულებენ AMD-ს საწინააღმდეგო დამცველობით ფუნქციას. ორივე შემთხვევაში SNP-თაგან ზოგიერთი იწვევდა ამინეავათა ნაშთების ცვლილებას და გავლენას ახდენდა აღნიშნული გენებით კოდირებული ცილების ფუნქციაზე. სამივე ამ ლოკუსის ვარიანტებით აიხსნება გენეტიკური ფაქტორის როლი განხილულ დაავადებაში.

როგორც კომპლექსური დაავადების შემთხვევაში, AMD-ს, გენომის ასოციაციური კვლევის შედეგად განხორციელდა ასოცირებული SNP-ების იდენტიფიკაცია, რომლებიც, თავის მხრივ, LD-ში იმყოფებიან ასევე გავრცელებულ მაკოდირებელ SNP-სთან. ეს უკანასკნელი არის კომპლემენტის ფაქტორის H გენის SNP და, როგორც ირკვევა, წარმოადგენს დაავადებაში მონაწილე ფუნქციურ ვარიანტს. ამ აღმოჩენამ, თავის მხრივ, მიგვიყვანა სხვა SNP-ების იდენტიფიკაციამდე კომპლემენტთა კასკადში, რომელთაგან ზოგიერთი ავლენდა დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობას, სხვები კი მის წინააღმდეგ დაცვითუნარიანობას. თუ შევაჯამებთ, წარმოდგენილი შედეგებით შესაძლებელია აიხსნას AMD-ს პათოგენეზი და უნდა ვივარაუდოთ, რომ კომპლემენტის მეტაბოლური გზა მოსახერხებელი სამიზნე იქნება ახალი თერაპიული საშუალებებისათვის. ჩვენ ვიმედოვნებთ, რომ მომავალში წარმატებით დაგვირგვინდება გაცილებით მეტი გენეტიკური ვარიანტის იდენტიფიკაცია, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან კომპლექსურ დაავადებებზე და ეს სამუშაო დაფუძნებული იქნება გენომურ ასოციაციურ კვლევებზე HapMap მარკერების გამოყენებით. ამგვარი გამოკვლევები დაგვეხმარება დიდი პოტენციის თერაპიული სამიზნეების გამოვლენაში ისეთი მრავალი დაავადების დროს, რომლებიც განსაზღვრავს პოპულაციაში ავადობისა და სიკვდილიანობის სიხშირის ესოდენ მაღალ მაჩვენებელს.

○ ძირითადი ლიტერატურა

Gibson G, Muse SV: A Primer of Genome Science, 2nd ed. Sunderland, Mass, Sinauer Associates, 2004.

Terwilliger JD, Ott J: Handbook of Human Genetic Linkage. Baltimore, Md, Johns Hopkins University Press, 1994.

The International HapMap Consortium: A haplotype map of the human genome. Nature 437:1299-1320, 2005.

○ სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ

Cho JH: Significant role of genetics in IBD: the NOD2 gene. Rev Gastroenterol Disord 3:S18-S22, 2003.

de Bakker PI, Yelensky R, Pe'er I, et al: Efficiency and power in genetic association studies. Nat Genet 37:1217-1223, 2005.

Gold B, Merriam JE, Zernant J, et al: Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. Nat Genet 38:458-462, 2006. Epub March 5, 2006.

Hugot JP: Inflammatory bowel disease: a complex group of genetic disorders. Best Pract Res Clin Gastroenterol 18:451-462, 2004.

Kerem E: Pharmacological induction of CFTR function in patients with cystic fibrosis: mutation-specific therapy. Pediatr Pulmonol 40:183-196, 2005.

Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al: Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science 308:385-389, 2005.

Kong A, Gudbjartsson DF, Sainz J, et al: A high-resolution recombination map of the human genome. Nat Genet 31:241-247, 2002.

Kruglyak L: Power tools for human genetics. Nat Genet 37:1299-1300, 2005.

Lander E, Kruglyak L: Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. Nat Genet 11:241-247, 1995.

Lander ES, Schork NJ: Genetic dissection of complex traits. Science 265:2037-2048, 1994.

Risch N, Merikangas K: The future of genetic studies of complex human diseases. Science 273:1516-1517, 1996.

○ ვებგვერდები

GDB Human Genome Database. http://www.gdb.org/hugo/

International HapMap Project. http://www.hapmap.org/

სავარჯიშოები

1. აღმოჩნდა, რომ ჰანტინგტონის დაავადების (HD) ლოკუსი ერთ-ერთი კვლევის საფუძველზე შეჭიდულია ღნმ-ის პოლიმორფიზმთან მე-4 ქრომოსომაში; თუმცა, იმავე გამოკვლევაში გამორიცხა შეჭიდულობა HD-სა და სისხლის MNS-ის ჯგუფის ლოკუსის პოლიმორფიზმს შორის, რომელიც ასევე მე-4 ქრომოსომაშია კარტირებული. როგორ ახსნით ამ ფაქტს?

2. გაანალიზებულია შეჭიდულობა მე-16 ქრომოსომის მოკლე მხრის α-გლობინის ლოკუსის პოლიმორფიზმსა და აუტოსომურ-დომინანტურ დაავადებას შორის ბრიტანული და ჰოლანდიური წარმომავლობის ოჯახებში. მიღებულია შემდეგი შედეგები:

θ	0,00	0,01	0,10	0,20	0,30	0,40
Lod scores (Z)	-∞	23,4	24,6	19,5	12,85	5,5

$Z_{max} = 25,85$ როდესაც $\theta_{max} = 0,025$

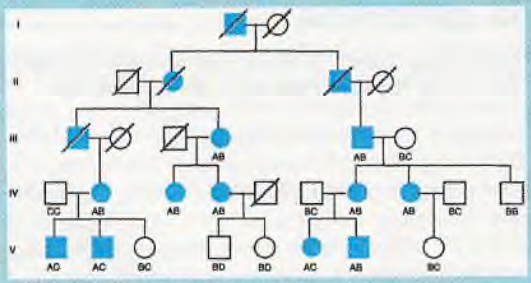
როგორ შეაფასებთ ამ მონაცემებს? როგორ მნიშვნელობას იძენს Z, როდესაც $\theta_{max} = 0$, თუ $Z = -\infty$?

შემდგომში მსგავსი დაავადების მატარებელ სიცილიური წარმომავლობის მრავალწევრიან ოჯახში შეისწავლეს დაავადების კავშირი α-გლობინთან მათ შორის შესაძლო შეჭიდულობის გამოვლენის მიზნით და მიიღეს შემდეგი შედეგები:

θ	0.00	0.10	0.20	0.30	0.40
Lod scores (Z)	-∞	-8.34	-3.34	-1.25	-0.02

როგორ შეაფასებდით მეორე გამოკვლევის შედეგებს? რა გამოყენება ექნება მიღებულ მონაცემებს შეჭიდულობის შესახებ პრესიმპტომური დიაგნოსცირებისას და გენეტიკური კონსულტაციის გაწევისას?

3. ეს საგვარტომო შეადგინეს იმ კვლევის შედეგების მიხედვით, რომლის მიზანი იყო დადგინათ – რამდენად მნიშვნელოვანია თვალის ბროლის ერთ-ერთი ძირითადი ცილის, γ-კრისტალინის მაკოდირებელი გენის მუტაციის გავლენა კატარაქტის აუტოსომურ-დომინანტურ ფორმაზე. შეფერილი სიმბოლოებით საგვარტომოში გამოკვეთილია კატარაქტით დაავადებული ოჯახის წევრები. ასოებით აღნიშნავენ სამ ალელს მე-2 ქრომოსომის γ-კრისტალინის პოლიმორფულ ლოკუსში. თუ თქვენ გამოიკვლევთ თითოეულ დაავადებულ ინდივიდს, რომელმაც დაავადება (კატარაქტა) მემკვიდრეობით გადასცა თავის შვილებს, მეიოზების რა რაოდენობის შესწავლაა საჭირო, რომ დავადგინოთ γ-კრისტალინსა და კატარაქტას შორის შეჭიდულობის არსებობა? რომელ ინდივიდებში არის ცნობილი კატარაქტის მუტაციასა და γ-კრისტალინის ალელებს შორის ფაზა? თუ არის მათ შორის მეიოზი, რომელიც შედეგების ასახსნელად საჭიროებს კროსინგოვერის არსებობას? კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით, როგორ დასკვნას გააკეთებთ კატარაქტასა და γ-კრისტალინის შეჭიდულობის თაობაზე? რომელ დამატებით კვლევებს ჩააგარებდით, რომ დამტკიცოთ ან უარყოთ ეს ჰიპოთეზა?

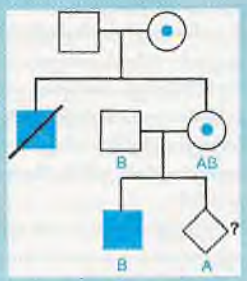


მე-3 საკითხის შესაბამისი საგვარტომო

4. ქვემოთ გამოსახულ საგვარტომოზე მოცემულია მოლეკულური მეთოდებით დიაგნოსცირებული ვისკოტ-ოლდრიხის სინდრომის, X-შეჭიდული იმუნოდეფიციტური დაავადების, მაგალითი. გამოყენებული იყო შეჭიდული ღნმ-ის პოლიმორფიზმის მეთოდი, სადაც მანძილი რუკაზე პოლიმორფულ ლოკუსსა და ვისკოტ-ოლდრიხის სინდრომის განმსაზღვრელ გენს შორის დაახლოებით 5 cM-ია.

ა) სავარაუდოდ, როგორი ფაზა ექნება დაავადების მატარებელ დედას? როგორ განსაზღვრავთ ამას? როგორ დიაგნოზს დასვამდით პრენატალური დიაგნოსცირებისას, თუ ნაყოფის სქესი აღმოჩნდებოდა მამრობითი?

ბ) ბაბუას, დედის მხრიდან, ჩაუტარდა ღნმ-ტესტირება და გამოვლინდა B-ალელის შეჭიდულობა ლოკუსთან. როგორ გავლენას მოახდენს ეს მონაცემები დედის ფაზის განსაზღვრაზე? როგორი დიაგნოზის დასმა შეიძლება პრენატალური დიაგნოსცირების მონაცემების საფუძველზე?



მე-4 საკითხის შესაბამისი საგვარტომო

5. დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის გენი, რომელიც კოდირებს ცილა დისტროფინს, 1980 წელს გამოყვეს პოზიციური კლონირებით. რა ზეგავლენა იქონია ამ გენის იდენტიფიკაციამ კუნთოვანი დისტროფიის მძიმე ფორმით დაავადებული ბავშვების დიაგნოსცირებაზე, მკურნალობის სტრატეგიაზე, მკურნალობასა და დაავადების პრევენციაზე? ფიქრობთ თუ არა, რომ კრონის დაავადების შემთხვევაში ახლახანს გამოვლენილი *NOD2* გენის ვარიანტებს ექნება უახლოესი 20 წლის მანძილზე ანალოგიური ზეგავლენა? როგორია მსგავსება და განსხვავება ამ ორ სიგუფაციას შორის?

6. გამოთვლების საფუძველზე ვარაუდობენ, რომ H კომპლემენტის ფაქტორის, B კომპლემენტის ფაქტორის და მე-2 გენის კომპლემენტის კომპონენტის ვარიანტებით შეიძლება აიხსნას 50%-, 35%- და 40%-იანი გენეტიკური რისკის არსებობა ასაკზე დამოკიდებული მაკულარული დეგენერაციის (AMD). შემთხვევაში. როგორ ხდება, რომ, ერთად აღებული, სამივე ლოკუსის ჯამური გენეტიკური რისკის ფარდობითი სიდიდე 100%-ზე მეტია? როდესაც სამივე გენის ვარიანტების ჯამური რისკის მაჩვენებელი ძალიან დიდია, შესაძლებელია თუ არა, საერთოდ ამ ვარიანტებით აიხსნას AMD-ს გენეტიკური რისკი?

გენეტიკური კანონზომიერებების ამსახველი კლინიკური შემთხვევების ანალიზი

წარმოდგენილი 43 კლინიკური შემთხვევის მაგალითი ასახავს გენეტიკურ კანონზომიერებათა მოქმედებას სამედიცინო პრაქტიკაში. თითოეულ ისტორიას მოსდევს დაავადების კლინიკის, ეტიოლოგიის, პათოფიზიოლოგიის, ფენოტიპის, მართვისა და მემკვიდრეობითობის რისკის მოკლე ახსნა ან აღწერილობა, რაც დაავადების შესახებ ჩვენს თანამედროვე ცოდნას და მისი ბუნების გაგებას ეფუძნება; მედიცინის და მეცნიერების ბევრი სხვა საკითხის მსგავსად, ისინი თანდათან იცვლება და იხვეწება ჩვენი ცოდნისა და დაავადებების არსში წვდომის კვალდაკვალ. თითოეული შემთხვევის აღწერისას გამოყენებულია სტანდარტული სამედიცინო ტერმინოლოგია; ამდენად, მათ გასაგებად სტუდენტ მკითხველს ალბათ დასჭირდება სამედიცინო ლექსიკონის გამოყენება. ყოველი კერძო მაგალითის განხილვას თან ერთვის რამდენიმე კითხვა, რომელიც მოითხოვს იმ ფუნდამენტური გენეტიკური ან კლინიკური პრინციპების ანალიზს, რომლებიც აღნიშნულ დაავადებას უკავშირდება. აღსანიშნავია ისიც, რომ არც მოთხრობილი ავადმყოფობის ისტორიები და არც თანმდევი ახსნა არ წარმოადგენს საკითხის საბოლოო ან ამომწურავ განხილვას.

აქ მოხმობილი კლინიკური მასალა მიზნად არ ისახავს წარმართოს სამედიცინო დახმარება ან დაამკვიდროს დახმარების სტანდარტი; ის უბრალოდ სამედიცინო პრაქტიკაში გენეტიკური პრინციპების გამოყენების ილუსტრაციაა მხოლოდ. მიუხედავად იმისა, რომ დასახელებული ინდივიდები და მათი ავადმყოფობის დეტალები ფიქტიურია, თითოეული მაგალითი კლინიკურ გამოცდილებას ეყრდნობა.

ადა ჰემოში, მედიცინის დოქტორი, საზოგადოებრივი ჯანდაცვის მაგისტრი
როდერიკ რ. მაკლინესი, მედიცინის დოქტორი, ფილოსოფიის დოქტორი
რობერტ ლ. ნუსბაუმი, მედიცინის დოქტორი
ჰანტინგტონ ფ. ვილარდი, ფილოსოფიის დოქტორი

დაავადებების ჩამონათვალი

1. აქონდროპლაზია
2. ასაკობრივი მაკულარული დეგენერაცია
3. ალცჰაიმერის დაავადება
4. ბექვით-ვიდემანის სინდრომი
5. მკერდისა და საკვერცხის მემკვიდრული სიმსივნე
6. შარკო-მარი-თუსის დაავადება
7. CHARGE-ის სინდრომი
8. ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემია
9. კრონის დაავადება
10. კისტური ფიბროზი
11. სმენაჩლუნგობა (არასინდრომული)
12. დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია
13. ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი
14. ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემია
15. ფრაგილური X-სინდრომი
16. გლუკოზო-6-ფოსფატ დეჰიდროგენაზას ნაკლებობა
17. მემკვიდრული ჰემოქრომატოზი
18. ჰემოფილია
19. მსხვილი ნაწლავის მემკვიდრული არაპოლიპოზური სიმსივნე
20. ჰირშსპრუნგის დაავადება
21. ჰოლოპროზენცეფალია (არასინდრომული ფორმა)
22. ჰანტინგტონის დაავადება
23. ინსულინ-დამოკიდებული შაქრიანი დიაბეტი
24. საშვილოსნოსშიდა ზრდის შეფერხება
25. გახანგრძლივებული QT ინტერვალის სინდრომი
26. მარფანის სინდრომი
27. მილერ-დიკერის სინდრომი
28. მიოკლონური ეპილეფსია წითელი "დაფლეთილი" ბოჭკოების "დამახასიათებელი სურათით
29. ნეიროფიბრომატოზი-1
30. ინსულინ-დამოუკიდებული შაქრიანი დიაბეტი
31. ორნიგინ ტრანსკარბამილაზას უკმარისობა
32. თირკმლის ჰოლიკისტოზური დაავადება
33. პრადერ-ვილის სინდრომი
34. რეტინობლასტომა
35. რეტის სინდრომი
36. სქესის შეცვლა
37. ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია
38. თეი-საქსის დაავადება
39. თალასემია
40. თიოპურინ S-მეთილტრანსფერაზას უკმარისობა
41. თრომბოფილია
42. ტერნერის სინდრომი
43. პიგმენტური ქსეროდერმა

1. აქონდროპლაზია

(FGFR3 მუტაცია)
აუტოსომურ-დომინანტური

გამომწვეული მიზეზები

- ფუნქციის გამაძლიერებელი მუტაციები
- მამის ასაკი
- de novo მუტაცია

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: პრენატალური
- ანკილოზური განდაბლობა
- მეგალოცეფალია
- ზურგის ტვინის კომპრესია

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

P.S., 30 წლის ჯანმრთელი ქალი 27 კვირის ორსული იყო პირველ ბავშვზე. ორსულობის 26 კვირას ნაყოფის ულტრაბგერითმა გამოკვლევამ აჩვენა მდედრობითი სქესის ნაყოფის მაკროცეფალია და რიზომელია (კიდურების პროქსიმალური სეგმენტების დამოკლება). პს.-ის მეუღლეს, 45 წლის ჯანმრთელ მამაკაცს, წინა ქორწინებიდან ჰყავდა 3 შვილი. მის მშობლებს არ ჰქონიათ ძვლების დისპლაზიის ოჯახური ანამნეზი, თანდაყოლილი დეფექტები ან გენეტიკური დარღვევები. მეანმა აუხსნა მშობლებს, რომ ნაყოფს აღენიშნებოდა აქონდროპლაზიის ნიშნები. ეოფონა დაიბადა საკეისრო კვეთით 38-კვირიანი ორსულობის შემდეგ. მას ჰქონდა აქონდროპლაზიისათვის დამახასიათებელი ფიზიკური და რენტგენოგრაფიული ნიშნები, როგორიცაა წინ წამოწეული შუბლი, მეგალოცეფალია, სახის შუა ნაწილის ჰიპოპლაზია, ლუმბარული კიფოზი, იდაყვის სახსრის გაშლის შეზღუდულობა, ანკილოზი, სამთითიანი ხელის მგევანი, ბრაქიდაქტილია და ჰიპოტონია. ფიზიკური ნიშნების შესაბამისად, დნმ-ის ტესტირებით იდენტიფიცირებულ იქნა 1138G>A მუტაცია, რომელიც ჯანაპირობებს ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორის მე-3 რეცეპტორის გენში (FGFR3) გლიცინის ჩანაცვლებას არგინინით 380-ე კოდონში (Gly380Arg).

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

აქონდროპლაზია (MIM#100800) ადამიანებში ჯუჯობის ყველაზე გავრცელებული მიზეზია. ეს აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებაა, რომელიც გამოწვეულია სპეციფიკური მუტაციებით FGFR3-ში; ორი მუტაციით – 11338G>A (~98%) და 1138G>C (1-2%), აიხსნება აქონდროპლაზიის შემთხვევათა 99%-ზე მეტი და ორივეს შედეგად მოსდევს Gly380Arg ჩანაცვლება. აქონდროპლაზიის შემთხვევათა სიხშირე ცოცხლადშობილებში 1:15000 - 1:40000-ს უტოლდება და მოიცავს ყველა ეთნიკურ ჯგუფს.

პათოგენეზი

FGFR3 არის ტრანსმემბრანული თიროზინკინაზას რეცეპტორი, რომელიც ქიმიური ბმით უკავშირდება ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორებს. ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორების დაკავშირება FGFR3-ის უჯრედგარეთა დომენთან აქტიურებს რეცეპტორის უჯრედშიდა თიროზინკინაზას დომენს და ჩართავს სიგნალების მთელ კასკადს. ენდოქონდრულ ძვალში FGFR3-ის აქტივაცია იწვევს ქონდროციტების პროლიფერაციის ინჰიბირებას ზრდის ზონაში და ამით ხელს უწყობს ქონდროციტების ზრდის და დიფერენციაციის კოორდინაციას ძვლის წინამორბედი უჯრედების ზრდისა და დიფერენცირების პროცესის პარალელურად.

აქონდროპლაზიასთან დაკავშირებული FGFR3 მუტაციები ფუნქციის გამაძლიერებელ მუტაციებს მიეკუთვნება, რომლებიც იწვევს FGFR3-ის აქტივაციას ლიგანდისაგან დამოუკიდებლად. FGFR3-ის ამგვარი აქტივაცია ხელს უშლის ქონდროციტების პროლიფერაციას ზრდის ზონაში და იწვევს როგორც გრძელი ძვლების დამოკლებას, ისე სხვა ძვლების ანომალიურ დიფერენცირებას.

FGFR3 გენში 1138-ე პოზიციაში არსებული გუანინი წარმოადგენს ერთ-ერთ ყველაზე მუტაბელურ ნუკლეოტიდს, რომელიც იდენტიფიცირებულია ადამიანის ნებისმიერ გენში. ამ ნუკლეოტიდის მუტაცია შემთხვევათა თითქმის 100%-ში იწვევს აქონდროპლაზიას; ავადმყოფთა 80%-ზე მეტი ატარებს de novo მუტაციას. FGFR3-ში 1138-ე გუანინის მუტაცია ხდება მხოლოდ მამის ჯერმინაციულ უჯრედებში და მისი სიხშირე მამის ასაკის მატებასთან ერთად (>35წ) იზრდება (იხ. თავი 7).

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

აქონდროპლაზიით დაავადებულ ინდივიდებს დაბადებისას აღენიშნებათ ხელ-ფეხის ანკილოზური დამოკლება, შედარებით გრძელი და წვრილი ტანი, სამთითიანი ხელის მტევნები და მაკროცეფალია სახის შუა ნაწილის ჰიპოპლაზიით და წინ გამოწეული შუბლით. დაბადებისას მათი სიგრძე, ჩვეულებრივ, ნორმაზე ოდნავ ნაკლებია ან ზოგჯერ ახლოსაა ნორმის ქვედა ზღვართან. მათი სიგრძე, ანუ სიმაღლე, ზრდის კვალდაკვალ პროგრესულად კლებულობს ნორმალურთან შედარებით.

ზოგადად, ასეთი ავადმყოფები ფონეტრივად ნორმალურად არიან განვითარებული, თუმცა, უმეტესობას აღენიშნება ჩამორჩენა მოტორულ განვითარებაში. შეფერხებული მოტორული განვითარება გამოწვეულია ჰიპოტონიით, შედეგად მობილური სახსრებით (თუმცა იდაყვების გაშლა და ტრიალი შეზღუდულია), დიდ ზომის თავი შექანიკურად იწვევს წონასწორობის დარღვევას, ხოლო შედარებით იშვიათად – კეფის ხვრელის სტენოზს თანმხლები თავის ტვინის ღეროს კომპრესიით.

თავის ქალისა და სახის ძვლების ანომალიური ზრდა განაპირობებს სახის შუა ნაწილის ჰიპოპლაზიას, მცირე ზომის ქალის ფუძის და მცირე ზომის ქალას ხვრელების წარმოქმნას. სახის შუა ნაწილის ჰიპოპლაზია, თავის მხრივ, განსაზღვრავს კბილების შემჭიდროებულ ზრდას, სუნთქვის შეკავებას და შუა ყურის ანთებას. საუღლე ვენის ხვრელების შევიწროების გამო იზრდება ქალასშიდა ვენური წნეული, ეს კი განაპირობებს ჰიდროცეფალიის ავადმყოფების დაახლოებით 10%-ში კეფის ხვრელის შევიწროებას ხშირად ხდება თავის ტვინის ღეროს კომპრესიის მიზეზი ქალაკისრის შეერთების უბანში, რაც რიგ შემთხვევებში განაპირობებს ჰიპოტონიას, კვადრიპარეზს, ზრდა-განვითარების შეფერხებას, ცენტრალური წარმოშობის აპნოეს და მყისიერ სიკვდილს. ავადმყოფთა 3-7% მოულოდნელად კვდება სიცოცხლის პირველსავე წელს თავის ტვინის ღეროს კომპრესიით გამოწვეული ინსტრუქციული აპნოეს შედეგად. სხვა გართულებებს შორის აღსანიშნავია პროგრესირებადი სიმსუქნე, ლუმბალური სპინალური სტენოზი და ფეხების დეფორმაცია.

მართვა

კლინიკური ნიშნების საფუძველზე აქონდროპლაზიის სიეარაუდო დიაგნოზი, ჩვეულებრივ, დასტურდება რენტგენოგრაფიული სურათით. დნმ-ის ტესტირება FGFR-ის მუტაციების არსებობაზე მიზანშეწონილია ჩატარდეს დაეჭვების შემთხვევაში, თუმცა დიაგნოზის დასმისთვის ის არ არის აუცილებელი.

აქონდროპლაზიის მართვა გულისხმობს ავადმყოფზე დაკვირვებას მთელი სიცოცხლის განმავლობაში მოსალოდნელი გართულებების თავიდან აცილების მიზნით. დაავადებული ახალშობილები და ჩვილები საჭიროებენ მონიტორინგს შუა ყურის ქრონიკულ ანთებაზე, ჰიდროცეფალიაზე, ტვინის ღეროს კომპრესიაზე და ობსტრუქციულ აპნოეზე, რათა საჭიროების შემთხვევაში, ჩატარდეთ მკურნალობა. თავის ტვინის ღეროს კომპრესიის შემთხვევაში დაავადებულთა მკურნალობა კრანიოცერ-

სურათი C-1 ■ ნორმალური 34-კვირიანი ნაყოფის (მარცხნივ) და აქონდროპლაზიით დაავადებული 34-კვირიანი ნაყოფის (მარჯვნივ) რენტგენოგრამები. ზედა სურათების შედარებისას აქონდროპლაზიურ ნაყოფში ცხადად ჩანს რიბომელია და ამთითითანი ხელის მტევანი. ქვედა სურათების შედარებისას ჩანს აქონდროპლაზიური ნაყოფის ინტერპედიკულარული სიმპილის კაუდალურ შევიწროება ნორმალური ნაყოფის ინტერპედიკულარული გაფართოების საპირისპიროდ. აგრეთვე, აქონდროპლაზიურ ნაყოფს აქვს თეძოს პატარა ფრთები,სპილოს ყურის ფორმის და გავა-საჯდომის ნაჭდევის შევიწროება. (Courtesy of S. Unger, R. S. Lachman, and D. L. Rimoin, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles.)

ფალური შეერთების დეკომპრესიით იწვევს ნევროლოგიური ფუნქციის მნიშვნელოვან გაუმჯობესებას. გვიანდელი ბავშვობის და სიჭაბუკის ასაკში ავადმყოფებს ესაჭიროებათ მონიტორინგი, რომ არ განვითარდეს ხერხემლის სტენოზის სიმპტომები, ფეხების გამრუდება, სიმსუქნე, კბილების შემჭიდროვება და შუა ყურის ქრონიკული ანთება; აუცილებლობის შემთხვევაში, მათ უნდა ჩაუტარდეთ სათანადო მკურნალობა. სპინალური სტენოზის მკურნალობა, ჩვეულებრივ, მოითხოვს ქირურგიულ დეკომპრესიას და ხერხემლის სტაბილიზაციას. სიმსუქნის პრევენცია და კონტროლი ძნელია და ხშირად იწვევს ობსტრუქციულ აპნოეს და ართულებს სახსრებისა და ხერხემლის პრობლემების მართვას.

ტანდაბლობას მკურნალობენ ზრდის ჰორმონოთერაპიით; ხშირად მიმართავენ აგრეთვე ქვედა კიდურების ქირურგიული დაგრძელებას. მკურნალობის ორიეე მეთოდი რჩება დავის საგანი.

სამედიცინო პრობლემების მართვის გარდა, ავადმყოფებს ხშირად ესაჭიროებათ სოციალური დახმარებაც მათი გარეგნობის, ფსიქოლოგიური მდგომარეობის, მოკლე სხეულისა და ფიზიკური დეფექტების გამო. ე.წ. თანადგომის ჯგუფები ხშირად ეხმარებიან მათ დაავადებულ თანატოლებთან ურთიერთობის დამყარებით და სოციალური ადაპტაციის პროგრამების საშუალებით.

ფეკვიდრეობით გადაცემის რისკი

ჯანმრთელი მშობლებისათვის, რომლებსაც ჰყავთ აქონდროპლაზიით დაავადებული ბავშვი, რისკი იმისა, რომ სხვა შვილებიც უნოლებათ დაავადებული, მცირეა; მიუხედავად ამისა საერთო პოპულაციურ მაჩვენებელთან შედარებით ამის რისკი მაინც მაღალია, ეინაიდან ჟერმინაციულ უჯრედების მოზაიციზმი აქონდროპლაზიის შემთხვევაში ძალზე იშვიათია. თუ ერთი მშობელი დაავადებულია აქონდროპლაზიით, რეციდივის რისკი თითოეულ შეილზე 50%-ს შეადგენს, რადგან აქონდროპლაზია აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებაა სრული პენეტრანტობით. თუ ორივე მშობელი დაავადებულია, თითოეულ ბავშვს აქვს აქონდროპლაზიის 50%-იანი, ლეტალური ჰომოზიგოტური აქონდროპლაზიის 25%-იანი და სხეულის ნორმალური აღნაგობის 25%-იანი შანსი. აქონდროპლაზიით დაავადებულ დედას, რომელიც აგარებს ნორმალური აგებულების ბავშვს, უნდა ჩაუტარდეს საკეისრო კვეთა. ორსულობის მე-20 კვირამდე ნაყოფის პრენატალური დიაგნოზი შესაძლებელია მხოლოდ დნმ-ს მოლეკულური გამოკვლევით. დიაგნოზი დაისმება გვიანი ორსულობის დროსაც, ნაყოფის ჩონჩხის რენტგენოგრაფიის მეშვეობით (სურ. C1). 24 კვირის ორსულის პრენატალური ულტრაბგერითი გამოკვლევა აქონდროპლაზიაზე შეუძლებელია მაშინ, როდესაც უფრო მძიმე ლეტალური დისპლაზიის გამოვლენა შესაძლებელია უფრო ადრეც.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. დაასახელეთ სხვა დარღვევები, რომლის სიხშირე იზრდება მამის ასაკის მატებასთან ერთად. რა ტიპის მუტაციებთან ასოცირდება ეს დარღვევები?
2. იმსჯელეთ საგრაულო მიზეზებზე, თუ რაგომ წარმოიშობა FGR3-ის მუტაციები 1138g>a და 1138>c მხოლოდ სპერმატოგენეზის დროს.
3. მარფანის სინდრომი, ჰანტინგტონის დაავადება და აქონდროპლაზია წარმოიშობა ფუნქციის გამაძლიერებელი დომინანტური მუტაციების შედეგად. შეადარეთ და განასხვავეთ ფუნქციის გამაძლიერებელი ასეთი მუტაციების პათოგენური მექანიზმები.
4. აქონდროპლაზიის გარდა, FGFR3 ფუნქციის გამაძლიერებელი მუტაციები დაკავშირებულია ჰიპოქონდროპლაზიასთან და ლეტალურ დისპლაზიასთან. ახსენით როგორ კორელაციაშია ამ სამი დარღვევის ფენოტიპური სიმძიმესა და FGFR3 თიროზინ კინაზასა აქტივობას შორის.

ლიტერატურა

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

2. ასაკობრივი მაკულარული დეგენერაცია

(კომპლემენტის H ფაქტორის ვარიანტები)

მულტიფაქტორული

ᲒᲐᲛᲝᲛᲬᲕᲔᲕᲘ ᲛᲘᲖᲕᲔᲖᲔᲑᲘ

- კომპლექსური მემკვიდრეობა
- წინასწარგანწყობისა და რეზისტენტობის ალელები სხვადასხვა ლოკუსში
- გენი-გარემოს (მწეველობის ფაქტორის) ურთიერთქმედება

ᲫᲘᲗᲐᲕᲐᲠᲘ ᲤᲔᲜᲝᲢᲘ�პᲣᲠᲘ ᲜᲘᲨᲜᲔᲑᲘ

- დაავადების დაწყების ასაკი: >50 წელი
- ცენტრალური მხედველობის თანდათანობითი დაკარგვა;
- დრუზები მაკულაში
- ცვლილებები ბადურის პიგმენტურ ეპითელიუმში
- ნეოვასკულარიზაცია („სველი" ფორმა)

ᲐᲕᲐᲓᲛᲧᲝᲤᲘᲡ ᲘᲡᲢᲝᲠᲘᲐ ᲓᲐ ᲤᲘᲖᲘᲙᲣᲠᲘ ᲒᲐᲛᲝᲛᲚᲘᲜᲔᲑᲔᲑᲘ

ს.დ., 57 წლის ქალი ოფთალმოლოგთან მივიდა თვალის რუტინული გამოკვლევისთვის. იგი არ შემოწმებულა მხედველობაზე ბოლო 5 წლის განმავლობაში. მისი თქმით, მხედველობასთან დაკავშირებულ მნიშვნელოვან ცვლილებას ვერ აბჩნევდა, თუმცა შენიშნა, რომ განათების შეცვლისას იგი დიდ დროს ანდომებდა ადაპტაციას. მისი დედა, როდესაც 70 წელს გადასცილდა, დაბრმავდა მაკულას (ყვითელი ხალის) ასაკობრივი დეგენერაციის გამო. ს.დ. ღღეში ერთ კოლოფ სიგარეტს ეწევა. ბადურის გამოკვლევისას მას აღმოაჩნდა მრავალმხრივი დრუზები, ყვითელი დანალექები, ჩალაგებული ბადურის უკან, პიგმენტური ეპითელიუმის მიდამოებში. რამდენიმე მათგანი საკმაოდ დიდი და რბილი იყო. მას აუხსნეს, რომ აქვს ყვითელი ხალის ასაკობრივი დეგენერაციისთვის დამახასიათებელი ადრეული ნიშნები. ეს, თავის მხრივ, იწვევს ცენტრალური მხედველობის გაუარესებას, რაც, დროთა განმავლობაში, სრული სიბრმავით მთავრდება. მიუხედავად იმისა, რომ ამ დარღვევის სამკურნალოდ რამე უნივერსალური საშუალება არ არსებობს, ს.დ.-ს ურჩიეს, ავადმყოფობის პროგრესირების შესანელებლად თავი დაენებებინა სიგარეტის წეგისათვის და მიეღო ანტიოქსიდანტები (C და E ვიტამინები, ბეტა კაროტინი) და თუთია.

ᲖᲝᲒᲐᲓᲘ ᲓᲐᲮᲐᲡᲘᲐᲗᲔᲑᲐ

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ყვითელი ლაქის ასაკობრივი დეგენერაცია (AMD, MIM#603075) წარმოადგენს მაკულის, ბადურის ცენტრალურ მხედველობაზე პასუხისმგებელი უბნის, პროგრესირებად დეგენერაციულ დარღვევას. ცენტრალური მხედველობა მნიშვნელოვანია წვრილი საგნების გასარჩევად, მაგალითად, კითხვის დროს. ხანდაზმულებში ის არის სიბრმავის ყველაზე გავრცელებული ფორმა. დაავადების გამოვლინების ადრეული ნიშნები ჩნდება 75 წლის ასაკს გადაცილებულთა 30%-ში. მათგან ერთ მეოთხედს აღენიშნება მძიმე ფორმა მხედველობის მნიშვნელოვანი გაუარესებით. მაკულის დეგენერაცია (AMD) იშვიათად ვლინდება 55 წელზე დაბალი ასაკის ადამიანებში. მოსახლეობის თითქმის 50%-ში გენეტიკური რისკი დაკავშირებულია კომპლემენტის H ფაქტორის (CFB) გენის პოლიმორფულ, Tyr402His ვარიანტთან. ამისგან განსხვავებით, ორი სხვა გენის ალტერნატიული კომპლემენტის მეტაბოლური გზის პოლიმორფული ვარიანტი, B ფაქტორი (CFB) და კომპლემენტის მე-2 კომპონენტი (C2), განაპირობებენ AMD-ს რისკის მნიშვნელოვან დაქვეითებას (იხ. თავი 10).

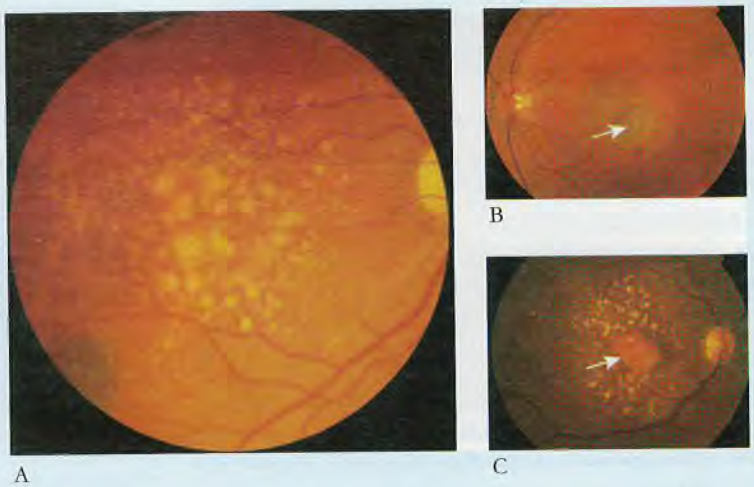
AMD-თი დაავადებულია მცირე პროცენტს, სამი კომპლემენტური ფაქტორის გენის პოლიმორფიზმთან ერთად, დამატებით აღენიშნება მუტაციები სხვა ლოკუსებშიც. AMD-თი დაავადებულთა 402 ინდივიდიდან 7-ს აღმოაჩნდა სხვადასხვა ჰეტეროზიგოტური მისენს მუტაცია FBLN5 გენში, რომელიც კოდირებს ფიბულინ-5-ს, ელასტინის ბოჭკოების სტრუქტურული ღერძის უჯრედგარეა კომპონენტს. ყველა ავადმყოფს აღენიშნებოდა მცირე დრუზები ბადურის ჩამოშლა. AMD შეიმჩნეოდა სტარგარდტით დაავადებულთა ნათესავებშიც. სტარგარდტის დაავადებას უწოდებენ მაკულას ნაადრევი დეგენერაციის რეცესიულ ფორმას, რომელიც ვლინდება *ABCA4* გენის მუტაციის მიხედვით ჰომოზიგოტურ ინდივიდებში. ამ პირთა დაავადებული ნათესავები ჰეტეროზიგოტური იყვნენ ABCA4 მუტაციის მიხედვით. აღნიშნულ ლოკუსებში წარმოშობილი თითოეული მუტაცია პასუხისმგებელია AMD-თი დაავადების მრავალრიცხოვანი შემთხვევების მხოლოდ მცირე ნაწილზე.

პათოგენეზი

AMD ანთების ფონზე მიმდინარეობს. თანამედროვე შეხედულებით, ხანდაზმული ასაკისათვის დამახასიათებელი ანთებითი რეაქცია ძლიერ ზემოქმედებას ახდენს ბადურაზე, რაც გამოწვეულია იმ გარემოებით, რომ AMD-ის მიმართ წინასწარგანწყობილ ადამიანებს დაქვეითებული აქვთ ანთებითი პროცესის შემზღუდველი ალტერნატიული მეტაბოლური გზა. ანთება აზიანებს ყვითელ ლაქის ფოტორეცეპტორებს და იწვევს ბადურის ატროფიას. AMD იყოფა ე.წ. „მშრალ" (ატროფიულ) და „სველ" (ნეოვასკულარულ ანუ ექსუდატურ) ტიპებად. საწყის სტადიაზე AMD, როგორც წესი, მშრალია, რაც ნიშნავს, რომ მისთვის დამახასიათებელი კლინიკურ-პათოლოგიური ნიშანია დიდი ზომის რბილი დრუზების არსებობა, რომლებიც ყვითელი ხალის მიდამოებში, ბადურის უკან ლოკალიზებულ გარეუჯრედული ნივთიერების დანალექს წარმოადგენს. მიუხედავად იმისა, რომ მცირე ზომის „მაგარი" დრუზების, პატარა მარცვლოვანი დანალექები, ჩვეულებრივ, თვალნორმალურ ბადურაშიც გვხვდება და არ უკავშირდება ყვითელ ხალის დეგენერაციას, დიდი ზომის რბილი დრუზების არსებობა მჭიდრო კავშირშია AMD-სთან და თვალის ბადურის დაზიანების მაუწყებელია. AMD-ს პროგრესირების კულმინაციულ, ფოკალურ უბნებში ხდება ბადურის ქსოვილის თანდათანობითი განადგურება. ავადმყოფების თითქმის 10%-ში დიდი, რბილი დრუზების უბნებში ხდება თვალის ბადურის პიგმენტის ეპითელიუმის გარდაქმნა. ბადურის ქვედა სივრცეში შეიჭრება ქოროიდიდან გამოსული ახალი სისხლძარღვები (ხდება ნეოვასკულარიზაცია). ეს სისხლძარღვები ფრაგილურია, ისინი "იმსხვრევა" ბადურაში იწყება სისხლჩაქცევა, რასაც შედეგად მოსდევს ექსუდატური AMD.

დრუზები შეიცავს დამატებით ფაქტორებს, მათ შორის CFH-ს. თუ გავითვალისწინებთ, რომ CFH არის ალტერნატიული კომპლემენტის კასკადის უარყოფითი რეგულატორი, ხოლო Tyr402His ვარიანტს დაქვეითებული აქვს კომპლემენტის აქტივაციის შეკავების უნარი; სავარაუდოდ, Tyr402His უფრო ფუნქციური სახესხვაობაა, რომელიც განაპირობებს AMD-ს მიმართ წინასწარგანწყობილობას. მნიშვნელოვანია, რომ CFH ვარიანტები ზრდის როგორც სველ, ისე მშრალი ფორმით დაავადების რისკს, რაც, თავის მხრივ, ადასტურებს მაუწყებელია, რომ დაავადების ორივე გამოვლინებას საერთო სეგმენტი აქვს.

B ფაქტორში Leu9His და Arg32Gln ვარიანტები და Glu318Gly და მე-2 კომპონენტის ვარიანტების მე-10 ინტრონი არსებითად ამცირებს AMD-ს რისკს (ფარდობითი რისკის სიდიდეები, შესაბამისად, 0,46 და 0,35-ის ტოლია). მექანიზმი, რომლის მიხედვითაც B ფაქტორისა და კომპლემენტის მე-2 კომპონენტის გენები ამცირებენ AMD-ს რისკს ჯერჯერობით უცნობია, მაგრამ, სავარაუდოდ, ეფექტს მოქმედებს კომპლემენტის აქტივაციაზე.



სურათი C-2 ■ **A,** მრავალრიცხოვანი დიდი, რბილი დრუზების ოფთალმოსკოპიური გამოსახულება ბადურის ცენტრალურ ფოსოში და მიმდებარე უბანში (მშრალი AMD). **B,** ნეოვასკულარიზაცია და სანაბური ცენტრალური ფოსოს მიდამოებში მაჩვენებია ისრით); **C,** ცენტრალურ ფოსოსთან ბადურის ქსოვილის განლევის და დაკარგვის უბანი („გეოგრაფიული ატროფია"; მაჩვენებია ისრით), რომელიც მიმართულია ნეოვასკულარიზაციის წინააღმდეგ. (Courtesy of Alan Bird, Moorfields Eye Hospital, London.)

A B C

მიუხედავად იმისა, რომ გარემო ფაქტორები უდავოდ ახდენენ გავლენას AMD-ზე, ამჟამად იდენტიფიცირებულია ერთადერთი არაგენეტიკური რისკ-ფაქტორი – მწეველობა. საინტერესოა, რომ მწეველობა მნიშვნელოვნად ამცირებს შრატში CFH-ის შემცველობას. განვითარებულ ქვეყნებში AMD-ს ეპიდემიის ხასიათი აქვს, რისი მიზეზიც აუხსნელია.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

AMD იწვევს ცენტრალური ბადურის ცვლილებებს, რაც კარგად ჩანს ოფთალმოსკოპური გამოკვლევის დროს (სურ. C-2). ავადმყოფები უჩივიან ცენტრალური მხედველობის დაკარგვას, კერძოდ, მათ უჭირთ ან არ შეუძლიათ კითხვა და საჭის მართვა. მხედველობის დაკარგვა, როგორც წესი, ნელა პროგრესირებს მშრალი AMD-ს შემთხვევაში. ამისგან განსხვავებით, ნეოვასკულარიზაციით გამოწვეულ სისხლდენას შეიძლება მოჰყვეს ბადურის ჩამოშლა ან სისხლდენამ მოიცვას ბადურის ქვეშ უბანი, რასაც მოსდევს მხედველობის უეცარი დაკარგვა. ამ დროს, ჩვეულებრივ, პერიფერიული მხედველობა შენარჩუნდება.

მართვა

AMD-ს მშრალი ფორმის მკურნალობის რამე სპეციფიკური საშუალება არ არსებობს. რეკომენდებულია უარის თქმა თამბაქოს მოწევაზე. ფართომასშტაბური კლინიკური გამოკვლევების შედეგების მიხედვით, იმ პირებს, რომელთაც აქვთ საშუალო ზომის დრუზები ან ერთი დიდი დრუზი, ურჩევენ ანტიოქსიდანტებისა (A და E ვიტამინების, ბეტა კაროტინი) და თუთიის მიღებას დაავადების პროგრესირების შენელების მიზნით. ფიქრობენ, რომ მწეველებმა არ უნდა გამოიყენონ ბეტა კაროტინი, რადგან ზოგიერთი მონაცემით, ამ შემთხვევაში იზრდება ფილტვის კიბოსა და გულის კორონარული დაავადების რისკი.

AMD-ს სველი ფორმის შემთხვევაში, თერმულ-ლაზერულმა ფოტოკოაგულაციამ, ფოტოდინამიკურმა თერაპიამ და სისხლძარღვის ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორის ინჰიბიტორის (პეგაპტანიბის) ინექციამ მინისებურ სხეულში შეიძლება შეანელოს მხედველობის დაკარგვის პროცესი.

ᲒᲔᲜᲔᲢᲘᲙᲣᲠᲘ ᲓᲐᲕᲐᲓᲔᲑᲘᲗ ᲒᲐᲓᲐᲪᲔᲛᲘᲡ ᲠᲘᲡᲙᲘ

გენეტიკური და გარემო ფაქტორების გავლენა კარგად ჩანს ტვინების მაგალითზე, სადაც აღინიშნება 37%-იანი თანხვედრა მონოზიგოტურ ტყუპებში, რაც ბევრად ნაკლებია წმინდა გენეტიკური ბუნების მქონე ნიშნის 100%-იან თეორიულ მაჩვენებელზე, მაგრამ ჯაცილებით მეტია, ვიდრე 19%-იანი თანხვედრა დიზიგოტური ტყუპების შემთხვევაში, რაც ამ დარღვევაში გენეტიკური კომპონენტის მნიშვნელოვან წვლილზე მიუთითებს. ავადმყოფთა პირველი რიგის ნათესავებში დაავადების რისკი საერთო პოპულაციურ მაჩვენებელზე 4,2-ჯერ მეტია. ამრიგად, AMD გენეტიკურად კომპლექსური დაავადებების კატეგორიას მიეკუთვნება. AMD-ს ოჯახური აგრეგაციის თაობაზე მონაცემების სიჭარბის მიუხედავად, დაავადებულთა უმრავლესობა არ ეკუთვნის ოჯახებს ნიშნის ამკარად გამოხატული მენდელისეული მემკვიდრეობით.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. როგორ შეიძლება კომპლემენტის ფაქტორის მუტაციებით აიხსნას დაავადება,რომელიც მხოლოდ თვალის დაზიანებით შემოიფარგლება?
2. დასახელეთ ცილის კიდევ სხვა რომელიმე ტიპი,რომელიც შეიძლება მონაწილეობდეს AMD-ში.
3. განიხილეთ, რით შეიძლება აიხსნას *ABCR* მუტაციების უმნიშვნელო როლი AMD-ში, თუკი ცნობილია, რომ ისინი სტარგარდტის დაავადების მთავარი ვამომწვევი მიზეზია.
4. როგორ შეიძლება სისხლძარღვების ენდოთელური ზრდის ფაქტორის საწინააღმდეგო ანტისხეულებმა ხელი შეუწყოს სველი ტიპის AMD-ს მკურნალობას? დასახელეთ სხვა დაავადებები,რომელთა მკურნალობა ამ მეთოდით შეიძლება ისეთივე ეფექტური აღმოჩნდეს,ცალკე ან სხვა თერაპიებიულ საშუალებებთან კომბინაციაში.

ᲚᲘᲢᲔᲠᲐᲢᲣᲠᲐ

Arroyo JG: Age-related macular degeneration. UpToDate version 13.3, 2006. *http://www.uptodate.com*

Kourlas H, Schiller DS: Pegaptanib sodium for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: a review. Clin Ther 28:36-44, 2006.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Pauleikhoff D: Neovascular age-related macula degeneration: natural history and treatment outcomes. Retina 25:1065-1084, 2005.

3. ალცჰაიმერის დაავადება

(თავის ტვინის ნეირონების დისფუნქცია და კედმა)

მულტიფაქტორული ან აუტოსომურ-დომინანტური

გამომწვევი მიზეზები

- ცვალებადი ექსპრესიულობა
- გენეტიკური ჰეტეროგენურობა
- გენის დომირება
- ფუნქციის ტოქსიკური გაძლიერება
- რისკის მოდიფიკატორი

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- გამოვლინების ასაკი: შუა ან გვიანი ზრდასრული ასაკი
- დემენცია
- β-ამილოიდური ბალთები
- ნეიროფიბრილური წნული
- ამილოიდური ანგიოპათია

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ლვ. იყო დემენციით დაავადებული ხანდაზმული ქალი. გარდაცვალებამდე 8 წლით ადრე მან და მისი ოჯახის წევრებმა შეამჩნიეს, რომ მას დაეწყო ხანმოკლე მეხსიერების დეფიციტი. თავდაპირველად ეს მიაწერეს "მოხუცებულობის" გულმავიწყობას, მაგრამ კოგნიტური ფუნქცია თანდათან უარესდებოდა,რაც მასსერიოზულ პრობლემებს უქმნიდამანქანის მართვაში, საყიდლების შეძენასა და თავის მოვლაში. ავადმყოფს არ აღენიშნებოდა ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიის სიმპტომები, ვიტამინის ნაკლებობის ნიშნები, ტვინის სიმსივნე, წამლებით ინტოქსიკაცია, ქრონიკული ინფექცია, დეპრესია, ინსულტი. მაგნიტური რეზონანსის შეთოლით დაადგინდა თავის ტვინის ქერქის დიფუზური ატროფია. ავადმყოფის ძმა, მამა და ორი ნათესავი 70 წლის ასაკში გარდაიცვალნენ დემენციით. ნევროლოგმა განუმარტა მას და მისი ოჯახის წევრებს, რომ, ჩვეულებრივ, დაბერებისას არ ხდება მეხსიერების ან განსჯის უნარის ძლიერი დაქვეითება; ამასთან, კოგნიტური ფუნქციების გაუარესება, რომელსაც თან ახლავს ქცევითი დარღვევები, რაც ავადმყოფის ყოფით მოქმედებებში აისახება, შეიძლება ოჯახური დემენციის, ალცჰაიმერის დაავადების (AD), კლინიკურ დიაგნოზზე მიუთითებდეს. ალცჰაიმერის დაავადების სავარაუდო დიაგნოზი E აპოლიპოპროტეინის გენოტიპით – ε4/ε4-ით დადასტურდა. მომდევნო წლის განმავლობაში ლვ-ს მდგომარეობა ერთბაშად გაუარესდა, მისი ორგანიზმი თანდათან გამოფიფგა და იყო 82 წლის ასაკში გარდაიცვალა. გაკვეთამ დაადასტურა ალცჰაიმერის დაავადება.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

70 წელს გადაცილებულ აღამიანთა თითქმის 10%-ს აღენიშნება დემენცია; დაახლოებით ნახევარს აქვს ალცჰაიმერის დაავადება (AD, MIM# 104300). ეს არის პანვინიკური, გენეტიკურად ჰეტეროგენური დაავადება; 5%-ზე ნაკლებს აქვს დაავადების ადრეული გამოვლინების ოჯახური ფორმა; ავადმყოფების 15-25%-ში დაავადება გვიან ვლინდება და 75%-ში – სპორადულია. ალცჰაიმერის დაავადების ოჯახური ფორმის დაახლოებით 10%-ს ახასიათებს აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობა, დანარჩენს - მულტიფაქტორული.

თანამედროვე მონაცემებით, β-ამილოიდის წინამორბედი ცილის მეტაბოლიზმის დეფექტები იწვევს AD-სთვის დამახასიათებელ ნეირონების დისფუნქციას და კედმას. ამ ჰიპოთეზის მიხედვით, აუტოსომურ-დომინანტურ AD-სთან დაკავშირებული მუტაციები იდენტიფიცირებულია β-ამილოიდის წინამორბედი ცილის გენში (APP-ში), პრესელინ-1 (PSEN 1) და პრესელინ-2 გენებში (PSEN 2) (იხ. თავი 12). კვლევის კრიტერიუმებიდან გამომდინარე, ამ გენებში მუტაციების სიხშირე ძლიერ ვარიირებს. აუტოსომურ-დომინანტური, ადრეული გამოვლინების ალცჰაიმერის დაავადების შემთხვევაში ავადმყოფთა 20-70% ატარებს მუტაციებს PSEN1 გენში, 1-2% – APP-ში და 5%-ზე ნაკლები – PSEN2-ში.

მენდელისეული მემკვიდრეობით განპირობებული AD-ს გვიანდელი გამოვლინება არ ყოფილა იდენტიფიცირებული; თუმცა როგორც ოჯახური AD, ისე გვიანდელი გამოვლინების სპორადული AD, მჭიდროდ უკავშირდება E აპოლიპოპროტეინ გენის ε4 ალელს (APOE; იხ. თავი 8). ჯანმრთელ ინდივიდთა საკონტროლო ჯგუფში ε4-ის სიხშირე 12%-დან 15%-მდეა მაშინ, როდესაც ყველა AD-ფორმით დაავადებულში ის 35%-ია, დემენციის ოჯახური ანამნეზის მქონე ავადმყოფებში კი 45%-ს უტოლდება.

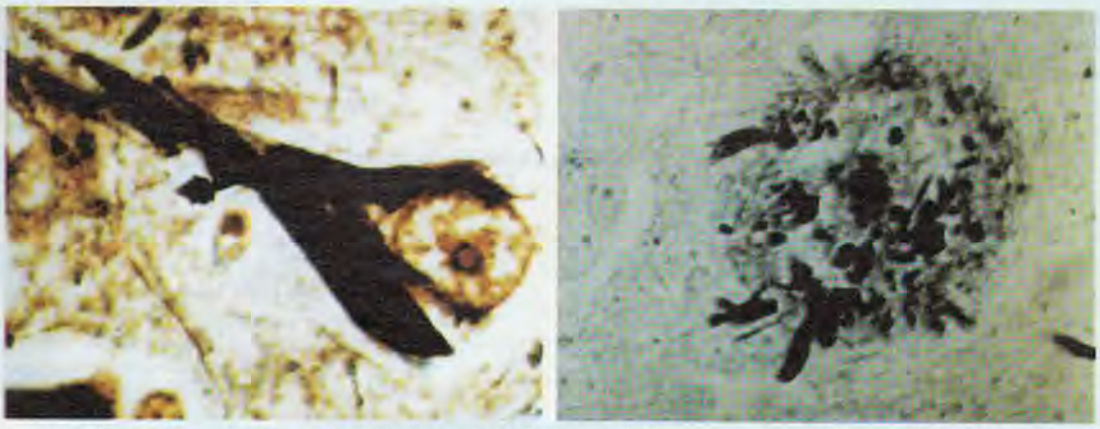
პათოგენეზი

β–ამილოიდის წინამორბედი ცილა (APP) გენიცდის ენდოპროტეოლიზურ დაწყვეტას და წარმოქმნის ნეიროგროფიკული და ნეიროპროტექტორული აქტივობის მქონე პეპტიდებს. APP-ს ფრაგმენტაცია ენდოსომურ-ლიზოსომურ კომპარტმენტში, წარმოქმნის 40 ამინმჟავას შემცველ კარბოქსილის ჯგუფით დამთავრებულ პეპტიდს ($Aβ_{40}$-ს); $Aβ_{40}$-ის ფუნქცია უცნობია. ამისგან განსხვავებით, APP-ს დაშლა ენდოპლაზმურ ბადეში ან გოლჯის აპარატში წარმოქმნის 42 ან 43 ამინმჟავასაგან შედგენილ კარბოქსილის ჯგუფით დამთავრებულ პეპტიდს ($Aβ_{42/43}$-ს). $Aβ_{42/43}$ ადვილად განიცდის აგრეგაციას და ნეიროტოქსიკურია in vitro და, შესაძლოა, in vivo-ც. AD ავადმყოფების თავის ტვინში აღინიშნება $Aβ_{42/43}$-ის გროვების მნიშვნელოვანი მატება. მუტაციები APP-ში, PSEN1-სა და PSEN2-ში იწვევს $Aβ_{42/43}$-ის პროდუქციის ზრდას. AD-ს შემთხვევათა საერთო რაოდენობის დაახლოებით 1% ვეხება დაუნის სინდრომიან ავადმყოფებში, რომელთათვის დამახასიათებელია APP-ის და, მაშასადამე $Aβ_{42/43}$-ის ჭარბი ექსპრესია (APP-ის გენი 21-ე ქრომოსომაშია ლოკალიზებული). ამრიგად, APOE ε4-ის როლი ნათელია, მაგრამ მექანიზმი გაურკვეველია.

AD არის ცენტრალური ნეიროდეგენერაციული დარღვევა, რომელიც უპირატესად მოიცავს თავის ტვინის ახალი ქერქის სხვადასხვა უბნის, ჰიპოკამპის და სხვა ლიმბური სტრუქტურების ქოლინერგულ ნეირონებს. ნევროპათოლოგიური ცვლილებები ვლინდება ქერქის ატროფიის, ინტრანეირონული ნეიროფიბრილური წნულების (სურ. C-3) და თავის გენის არტერიების კედლებში ამილოიდური დანალექების სახით. აქსონური ბალთები (სურ. C-3) შეიცავს მრავალ განსხვავებულ ცილას, მათ შორის $A_4β_{4243}$-ს და E-აპოლიპოპროტეინს. ნეიროფიბრილური წნულები ძირითადად შედგება ჰიპერფოსფორილებული ტაუ(tau)-ცილისაგან; ტაუ-ცილა ხელს უწყობს ნეირონული მოლიანობის მენარჩუნებას, აქსონურ ტრანსპორტსა და აქსონურ პოლარობას მიკრომილაკების აგებით და მათი სტაბილურობის დაცვით.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

AD-ს ახასიათებს კოგნიტური ფუნქციის პროგრესული დაკარგვა, რაც მოიცავს ხანმოკლე მეხსიერების, აბსტრაქტული აზროვნების, ყურადღების კონცენტრაციის, მეტყველების, მხედველობითი აღქმის და მხედველობით-სივრცითი ფუნქციების დარღვევებს. იწყება რა თავიდან მეხსიერების უმნიშვნელო დაქვეითებით, AD-ს ხშირად მიაკუთვნებენ უბრალოდ "გულმავიწყობას". ზოგიერთი ავადმყოფი ჩრჩობს კოგნიტური ფუნქციის დაქვეითებას და ამის გამო განიცდის ფრუსტრაციას, შფოთვას, თუმცა ეს სხვებისათვის შეუმჩნეველი რჩება. დროთა განმავლობაში ავადმყოფებს აღარ შეუძლიათ მუშაობა და საჭიროებენ შეღამხელველობას. სოციალური ეტიკეტი და ზოგადთემებზე საუბრის უნარი ხშირად გასაოცრად კარგად არის შე-



სურათი C-3 ■ ნეროვნებრილური წნული (მარცხნივ) და აქსონური ბალთა (მარჯვნივ) ალცჰაიმერის დაავადების მქონე ავადმყოფების თავის ტვინის პისტოპათოლოგიური გამოკვლევის დროს. (Courtesy of D. Armstrong, Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital, Houston.)

ნარჩუნებული. საბოლოოდ, ავადმყოფების უმეტესობა ხდება რიგიდული, უვითარდება მუტიზმი, მარდის შეუკავებლობა და ბოლო მიეჯაჭვებიან ლოგინს. AD-სთან დაკავშირებული სხვა სიმპტომებია მოუსვენრობა, სოციალური იზოლაცია, პალუცინაციები, კრუნჩხვები, მიოკლონუსი და პარკინსონიზმის ნიშნები. ხიკვდილი, ჩვეულებრივ, ორგანიზმის გამოფიტვით, ინფექციით ან გულის დაავადებით გამოიწვევა.

საწყის ეტაპზე ადრეული და გვიანდელი AD-ის ფორმები, ასაკის გარდა, კლინიკურად არ განირჩევა. PSN1-ის მუტაციები სრული პენეტრანტობით ხასიათდება და, ჩვეულებრივ, 45 წლის ასაკში იწვევს სწრაფად პროგრესირებად AD დაავადებას; APP-ს მუტაციებიც აგრეთვე ავლენს სრულ პენეტრანტობას და, ჩვეულებრივ, იწვევს პროგრესირებად AD დაავადებას, რომელიც გვიანდელი გამოვლინების ფორმის მსგავსია; დაავადება იწყება 40-დან 60 წლამდე ასაკში. PSEN2-ის მუტაციები შესაძლებელია არ ხასიათდებოდეს სრული პენეტრანტობით და, ჩვეულებრივ, იწვევს ნელა პროგრესირებად დაავადებას, რომელიც 40-დან 75 წლამდე პერიოდში იწყება განვითარებას. ადრეული AD-საგან განსხვავებით, AD-ის გვიანდელი ფორმა 60-65 წლის ასაკიდან ვითარდება; ავადმყოფობის ხანგრძლივობა, როგორც წესი, 8-10 წელია, თუმცა მისი ხანგრძლივობა 2-დან 25 წლამდე ინტერვალში მერყეობს. AD-ის როგორც გვიანდელი ფორმა, ისე APP-მუტაციებით გამოწვეული მეორადი AD-ს შემთხვევაში, APOE-ს ε4 ალელი ავადმყოფობის დაწყების დროზა-დამოკიდებული მოდიფიკატორია, ანუ ავადმყოფობის დაწყების ასაკი ε4 ალელის ასლების რაოდენობის უკუპროპორციულია.

მართვა

იმ ავადმყოფების გარდა, რომელთათვის დადგენილია AD-ს ოჯახური ფორმა, ამ დაავადების საბოლოო დიაგნოზი დემენციის მქონე პაციენტებში მხოლოდ აუტოფსიის შემდეგ დაისმება; მაგრამ თუ სწორად გამოვიყენებთ სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმებს, AD-ს საეარაუდო კლინიკური დიაგნოზი ნევროპათოლოგიური გამოკვლევებით დასტურდება შემთხვევათა 80-90%-ში. საეარაუდო კლინიკური დიაგნოზის სიზუსტე 97%-მდე იზრდება, თუ ავადმყოფი პომოზიგოტურია APOE-ს ε4 ალელის მიხედვით. რადგან AD-ის სამკურნალო თერაპია არ არსებობს, მთელი ძალისხმევა მიმართულია AD-სთან დაკავშირებული ქცევითი და ნევროლოგიური პრობლემების გაუმჯობესებისკენ. ავადმყოფთა დაახლოებით 10-20%-ში კოგნიტური ფუნქციის ნაკლები ხარისხით გამოხატული დაქვეითება აღინიშნება იმ შემთხვევაში, თუ მათ დაავადების ადრეულ ეტაპზეევე ვუმკურნალეთ ქოლინერგული აქტივობის გამაძლიერებელი საშუალებებით.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

მოხუცებულობის ასაკი, ოჯახური ანამნეზი, მდედრობითი სქესი და დაუნის სინდრომი ყველაზე მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორებია AD-სათვის. ევროპის პოპულაციებში AD-ის ემპირიული რისკი ნებისმიერ ასაკში 5%-ია. თუ პაციენტს ჰყავს პირველი რიგის ნათესავი, რომელსაც 65 წლის ასაკის შემდეგ გამოუვლინდა ეს დაავადება, მაშინ AD-ის მიმართ მათი რისკი 3-ჯერ იზრდება; თუ პაციენტს ჰყავს დაავადებული მშობელი და დაავადებული და-ძმა, რომელთაც AD განუვითარდათ 70 წლამდე ასაკში, მაშინ მათი რისკი 7-9-ჯერ იზრდება. APOE ტესტირება შეიძლება გამოყენებულ იქნეს როგორც დამხმარე დიაგნოსტიკური საშუალება დემენციის ნიშნებისა და სიმპტომების შესაფასებლად, მაგრამ წინაწარი ტესტირება AD-ს მიმართ არ უნდა იყოს გამოყენებული უსიმპტომო ავადმყოფებში. დაუნის სინდრომიან ავადმყოფებს აქვთ AD-ს გაზრდილი რისკი. 40 წლის ასაკის შემდეგ, დაუნის სინდრომიან თითქმის ყველა ავადმყოფს აქვს AD-ს ნევროპათოლოგიური ნიშნები და დაახლოებით 50% განიცდის კოგნიტური უნარის დაქვეითებას.

იმ ოჯახებში, რომლებშიც აღინიშნება AD-ის აუტოსომურ-დომინანტური ფორმა, თითოეულ წევრი აგარებს 50%-იან რისკს, რომ მან შემკვიდრეობით მიიღო AD-ის გამომწვევი მუტაცია. ზოგიერთი PSEN2 მუტაციის გარდა, სრული პენეტრანტობა და დაავადების დაწყების შედარებით მუდმივი ასაკი, აადვილებს ოჯახის გენეტიკურ კონსულტაციას. ამჟამად უკვე შესაძლებელია დნმ-ის კლინიკური ტესტირება APP-ზე, PSN1-სა და PSN2-ზე; დნმ-ს ტესტირების შეთავაზება შესაძლებელია მხოლოდ გენეტიკური კონსულტაციის კონტექსტში.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. რაგომ არ გამოყენდება APOE გენოტიპი უსიმპტომო პირებში AD-ის საეარაუდო დიაგნოზისთვის?
2. რაგომ მიიჩნევენ AD-ს, ჩვეულებრივ, ნეეროპათოლოგიურ დაავადებად? რა არის დიფერენციალური დიაგნოზი AD-თვის?
3. ტაუ-ცილის მაკოდირებელი გენის MAPT მუტაცია იწვევს შუბლ-საფეთქლის უნების დემენციას; მიუხედავად ამისა, MAPT-ის მუტაციები არ ყოფილა გამოვლენილი AD-ის დროს. შეადარეთ და განასხვავეთ შემოთავაზებული მექანიზმები, რომლითაც ტაუ დარღვევა იწვევს დემენციას AD-ის დროს და შუბლ-საფეთქლის დემენციას.
4. მოსახლეობის დაახლოებით 30-50%-ის რისკი AD-ს მიმართ გენეტიკური ფაქტორებითაა განპირობებული. რომელი გარემო ფაქტორები წარმოადგენს AD-ს რისკ-ფაქტორებს? რა სიძნელეები არსებობს AD-ის გამომწვევი გარემოს რისკ-ფაქტორების იდენტიფიცირებისას?

ლიტერატურა

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

4. ბექვით-ვიდემანის სინდრომი

(უნიპარენტული დისომია და იმპრინტინგის დეფექტი)

ქრომოსომული, იმპრინტინგის დეფექტთან ერთად

ბამომწვევი მიზეზები

- მრავლობითი პათოგენური მექანიზმები
- იმპრინტინგი
- უნიპარენტული დისომია
- დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიები

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- დაწყების ასაკი: პრენატალური
- პრენატალური და პოსტნატალური ზრდის გაძლიერება
- მაკროგლოსია
- ჭიპის თიაქარი
- ვისცერომეგალია
- ემბრიონული სიმსივნე ბავშვებში
- ჰემიჰიპერპლაზია;
- თირკმლის ანომალიები
- ადრენოკორტიკული ციტომეგალია
- ნეონატალური ჰიპოგლიკემია

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ა.ბ. 27 წლის G1P0 ქალი, შემოვიდა პრენატალური დიაგნოსტიკის ცენტრში II დონის ულტრასონოგრაფიის ჩასატარებლად და გენეტიკურ საკითხებთან დაკავშირებული კონსულტაციისათვის. რუტინულმა ულტრაბგერითმა გამოკვლევამ აჩვენა მამრობითი სქესის, ორსულობის ამ პერიოდისათვის შედარებით დიდი ნაყოფი და ჭიპის სავარაუდო თიაქარი. ჩასახვა, რომელიც მშობლისთვის პირველი იყო, დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების გარეშე მოხდა. II დონის ულტრასონოგრაფიის შედეგის საფუძველზე, ექიმებმა ოჯახის წევრებს აუხსნეს, რომ ნაყოფს ჰქონდა რიგი ანომალიები, რაც შეესაბამებოდა ბექვით-ვიდემანის სინდრომს. ამასთან, არ გამორიცხავდნენ სხვა თანდაყოლილ დეფექტებსაც. წყვილმა გადაწყვეტა არ ჩაეტარებინა ამნიოცენტეზი. ჩვილი, ბ.ბ., ორსულობის 37-ე კვირას საკეისრო კვეთის შედეგად დაიბადა. დაბადებისას ბავშვი, შესაბამისად დიდი პლაცენტით, 4,06 კგ-ს იწონიდა, ჰქონდა ჭიპის თიაქარი, მაკროგლოსია და ყურის ბიბლოს ნაკეცები.

მოწვეულმა გენეტიკურმა კონსულტანტმა ახალშობილს დაუსვა ბექვით-ვიდემანის სინდრომის კლინიკური დიაგნოზი. განვითარებული ჰიპოგლიკემიის გამო, ბავშვი გადაიყვანეს ახალშობილთა ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში, სადაც ერთი კვირის მანძილზე უტარდებოდა გლუკოზის გადასხმა ვენაში. ჰიპოგლიკემიური მდგომარეობა გამოსწორდა, მოხდა გულის მუშაობის მონაცემების ნორმალიზაცია. ჭიპის თიაქარი გართულებების გარეშე გამოსწორდა ქირურგიული ჩარევის შემდეგ. KCNQOT1 გენის მეთილირების პროცესის კვლევამ 11p15-ში დაადასტურა იმპრინტინგის დეფექტის არსებობა, რაც შეესაბამებოდა ბექვით-ვიდემანის სინდრომს. მშობლებს ურჩიეს, რომ ბავშვისათვის 8 წლის ასაკამდე რეგულარულად, სამ თვეში ერთხელ, ჩაეტარებინათ მუცლის ღრუს ულტრაბგერითი გამოკვლევა ვილმსის სიმსივნის სკრინინგის მიზნით, ხოლო პირველი სამი წლის განმავლობაში ყოველ მეექვსე კვირას ალფა-ფეტოპროტეინების განსაზღვრის მეთოდით გამოეკვლიათ შრატი ჰეპატობლასტომის გამოსავლენად. მომდევნო ვიზიტისას მშობლებს აუხსნეს, რომ მათი ოჯახის ნეგატიური ანამნეზის და მათი ნორმალური კარიოტიპების გათვალისწინებით, იმპრინტინგის დეფექტი მიუთითებდა ბექვით-ვიდემანის სპორადულ სინდრომზე, რომლის რეციდივის რისკი იყო დაბალი.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ბექვით-ვიდემანის სინდრომი (BWS) (MIM#130650) წარმოადგენს პანენიკურ სინდრომს, რომელიც, როგორც წესი, სპორადულია, თუმცა იშვიათად შეიძლება მემკვიდრეობდეს აუტოსომურ-დომინანტური ხასიათით. საშუალოდ, BWS გვხვდება ერთხელ 13700 ცოცხლადშობილში.

BWS გამოწვეულია მე-11 ქრომოსომის p15 უბნის იმპრინტირებული გენის დაუბალანსებელი ექსპრესიით. ეს გენები მოიცავს KCNQOT1-ს და H19-ს, რომლებიც ტრანსკრიბირდება, მაგრამ არ ტრანსლირდება, აგრეთვე ციკლა-მაკოდირებელ CDKN1C-ს და IGF2-ს. ჩვეულებრივ, ამ გენთა იმპრინტინგი და ექსპრესია ხდება მხოლოდ მამისეული ალელით (IGF2 და KCNQOT1) ან მხოლოდ დედისეული ალელით (H19 და CDKN1C). IGF2 კოდირებს ინსულინის მსგავს, ზრდის ხელშემწყობ ფაქტორს. ამისგან განსხვავებით, CDKN1C კოდირებს უჯრედული ციკლის სუპრესორს, რაც ხელს უშლის უჯრედის გაყოფას და ზრდას. H19-ისა და KCNQOT1-ის რნმ-ის ტრანსკრიფცია თრგუნავს IGF2-ის დედისეული ასლის და, შესაბამისად, CDKN1C-ის მამისეულ ასლის ექსპრესიას.

11p15 იმპრინტირებული გენების დაუბალანსებელი ექსპრესია შეიძლება მიმდინარეობდეს რამდენიმე მექანიზმით. სპორადულ შემთხვევების 5-10%-ში და აუტოსომურ-დომინანტური BWS-ის 40%-ში გამოვლენილია მუტაციები დედისეულ ი CDKN1C ალელში. BWS-ის ავადმყოფთა უმრავლესობაში დედისეული CDKN1C ალელის მიერ ექსპრესიის უნარის დაკარგვა არა მუტაციის, არამედ ანომალური იმპრინტინგის შედეგია. BWS ავადმყოფების 10-20%-ში დედისეული CDKN1C ალელის ექსპრესიის უნარის დაკარგვა და IGF2-ის მომატებული ექსპრესია განპირობებულია მამისეული 11p15-ის იზოდისომიით. იმის გამო, რომ სომატური რეკომბინაცია ჩასახვის შემდეგ ხდება, რაც იწვევს სეგმენტურ უნიპარენტულ დისომიას, ხოლო სეგმენტური უნიპარენტული დისომია ინდივიდებში მოზაიკური ხასიათისაა, იზოდისომიის გამოსავლენად შეიძლება საჭირო გახდეს არა სისხლის, არამედ სხვა ქსოვილების ანალიზი. დანარჩენი BWS ავადმყოფების 1%-2%-ს აღენიშნება ისეთი ქრომოსომული ანომალიები, როგორიცაა დედისეული ტრანსლოკაცია მე-11 ქრომოსომის ინვერსია ან მამისეული 11p15 უბნის გაორმაგება. ამრიგად, აუცილებელია მშობლების კარიოტიპირება, რათა გამოირიცხოს 11p15-ის სტუქტურული დარღვევა და მათი გენეტიკური კონსულტირება. BWS-ს შემთხვევაში, ასევე შეიძლება შეგვხვდეს იშვიათი მიკროდელაციები KCNQOT1-სა ან H19-ში, რომლებიც არღვევს იმპრინტინგის სურათს. სხვა შემთხვევებში, იმპრინტინგის და გენის ექსპრესიის დარღვევები აუხსნელია.

პათოგენეზი

გამეტის ფორმირებისა და ემბრიონის განვითარების ადრეულ სტადიაზე, KCNQOT1-სა და H19-ს გენებში ნანახია დნმ-ის მეთილირების განსხვავებული სურათი ქალებსა და მამაკაცებში. KCNQOT1-სა და H19 გენებში იმპრინტინგის ანომალიები BWS დროს ყველაზე ადვილად ელინდება სპეციფიკური CpG კუნძულების დნმ-ის მეთილირების ანალიზით. BWS-ით დაავადებულთა 60%-ში აღენიშნება დედისეული KCNQOT1-ს ჰიპომეთილირება, დანარჩენ – 2-7%-მდე ავადმყოფში კი დედისეული H19 გენის ჰიპერმეთილირება იწვევს მისი ექსპრესიის შეკვეცირებას, რასაც მოსდევს IGF2 ჭარბი ექსპრესია. ორივე მშობლისეული ალელის IGF2-ის არასათანადო ექსპრესიით შეიძლება აიხსნას BWS–ისთვის დამახასიათებელი სწრაფი ზრდა. ამის მსგავსად, *CDKN1C*-ის დედისეული ასლის მიერ ექსპრესიის დაკარგვა, ხსნის ნაყოფის ზრდის შემაკავებელ ფაქტორს.

სურათი C-4 ■ დამახასიათებელი მაკროგლოსია ოთხი თვის ჩვილ გოგონაში, რომელსაც აქვს ბექვით-ვიდემანის სინდრომი. ეს დიაგნოზი ბავშვს დაუსვეს დაბადებიდან მცირე ხანში მაკროსომიის, ჭიპის თიაქარის, ნეონატალური ჰიპოგლიკემიისა და მარჯვენა მხარეს სუსტად გამოხატული ყურის ნაკეცის მონაცემების საფუძველზე. ბავშვს არ დაენიშნებოდა ორგანომეგალია. კარიოტიპი იყო ნორმალური, მაგრამ მოლეკულურმა გამოკვლევამ აჩვენა *KCNQOT1* გენის ჰიპომეთილირება. (Courtesy of Rosanna Weksberg and Cheryl Shuman, Hospital for Sick Children, Toronto, Canada.)

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

BWS-თვის დამახასიათებელია გაძლიერებული ზრდა პრენატალურ და პოსტნატალურ პერიოდში. დაავადებულ ახალშობილთა თითქმის 50% დაბადებისას ნორმალურთან შედარებით დიდი ზომის არიან. განსაკუთრებით დიდი ზომისაა პლაცენტა, ჭარბწყლიანობა კი ხშირად გართულებული მშობიარობის მიზეზი ხდება. გარდა ამისა, BWS-ის მქონე ახალშობილებს აქვთ ჭიპის თიაქარი, მაკროგლოსია (სურ. C-4), ნეონატალური ჰიპოგლიკემია და კარდიომიოპათია, რაც მათი 20%-ის სიკვდილის მიზეზი ხდება. ნეონატალური ჰიპოგლიკემია, როგორც წესი, სუსტად არის გამოხატული და ხშირად ადვილად ნორმალიზდება, თუმცა აღწერილია ჰიპოგლიკემიის ხანგრძლივ შემთხვევებიც. BWS ავადმყოფთა თითქმის ნახევარს ნეფროკალცინოზებთან და ლითიაზთან ერთად აღენიშნება თირკმლის განვითარების მანკები და კალციუმის მომატებული დონე შარდში. დაბადებისთანავე ან მოგვიანებით შეიძლება სხვადასხვა ხარისხით გამოჩენდეს სხეულის სხვადასხვა ნაწილის ან ცალკეული ორგანოს ჰიპერპლაზია. BWS-ის მქონე ინდივიდების განვითარება, წესებრივ, ნორმალურად მიმდინარეობს, თუ ისინი არ ატარებენ დაუბალანსებელ ქრომოსომულ ანომალიას.

BWS-ის მქონე ბავშვებს აქვთ ემბრიონული სიმსივნის, კერძოდ, ვილმსის სიმსივნისა და ჰეპატობლასტომას განვითარების გაზრდილი რისკი. მოლიანად ნეოპლაზიის რისკი მათთვის დაახლოებით 7,5%-ია, რაც გაცილებით დაბალია 8 წლის ასაკის ზევით.

მართვა

BWS–ის მართვა სიმპტომურ მკურნალობას გულისხმობს, როგორიცაა, ჭიპის თიაქარისა და ჰიპოგლიკემიის მკურნალობა. მაკროგლოსიის გამო, შეიძლება შეიქმნას სპეციალური კვების რაციონის შემოღების და მეტყველების თერაპიის საჭიროება. მუცლის ფარის დეფექტის, ფეხების განსხვავებული სიგრძისა და თირკმლის მანკის კორექციის მიზნით ხშირად აუცილებელი ხდება ქირურგიული ჩარევა. ჰიპერკალციურიის შემთხვევაში, კალციუმის გამოყოფის შესამცირებლად მიმართავენ სამედიცინო თერაპიას. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ემბრიონული სიმსივნის სკრინინგი, რადგან ისინი სწრაფად მზარდ და საშიშ ნეოპლაზიებს წარმოადგენენ. მიმდინარე რეკომენდაციების მიხედვით, პირველი რვა წლის განმავლობაში სიმსივნის მონიტორინგისათვის ყოველ სამ თვეში ერთხელ ტარდება მუცლის ღრუს ულტრაბგერითი გამოკვლევა, ხოლო რამდენიმე წლის განმავლობაში, 6 კვირაში ერთხელ ზომავენ შრატში ალფა-ფეტოპროტეინების შემცველობას ჰეპატობლასტომის დეტექციის მიზნით.

რეციდივის რისკი

BWS-ით დაავადებული ბავშვების და-ძმებსა და შთამომავლებში რეციდივის რისკი მნიშვნელოვნად ვარიირებს დაავადების მოლეკულურ საფუძვლებზე დამოკიდებულებით: რეციდივის რისკის მაჩვენებლები იხილეთ ცხრილში.

BWS-ის მომატებული რისკი დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების გამოყენების შემთხვევაში

დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიები (ART), როგორიცაა in vitro განაყოფიერება (IVF) და სპერმის ინტრაციტოპლაზმური ინექცია, უკვე ჩვეულებრივ მოვლენად იქცა, რაც ბევრ ქვეყანაში დაბადებულ ბავშვთა ჯამური რიცხვის 1-2%-ს შეადგენს. რეტროსპექტულმა გამოკვლევამ აჩვენა, რომ ორსულებში ART-ის გამოყენებისას 10-20-ჯერ უფრო ხშირია BWS-ის მატარებელი ჩვილების დაბადება საკონტროლო დონესთან შედარებით. IVF-ის შემთხვევაში BWS-რისკი შეადგენს 1-ს 4000-დან, რაც 9-ჯერ აღემატება საერთო პოპულაციურ მაჩვენებელს.

ART-ის შემთხვევაში იმპრინტინგის დეფექტის გაზრდილი სიხშირის მიზეზი უცნობია. პრადერ-ვილის (Prader-Willi) სინდრომის სიხშირე (იხ. 33-ე შემთხვევა) – მამისეული იმპრინტინგის დეფექტი – IVF-ის შემთხვევაში **არ იზრდება**, მაშინ როდესაც, ანგელმანის სინდრომის სიხშირე – დედისეული იმპრინტინგის დეფექტი – IVF-ის შემთხვევაში **გაზრდილია**, რაც, თავის მხრივ, ART-სა და დედისეულ იმპრინტინგს შორის სპეციფიკურ ურთიერთდამოკიდებულებაზე მეტყველებს. ვინაიდან მამისეული იმპრინტინგი IVF-ზე გაცილებით ადრე ხდება, ხოლო დედისეული იმპრინტინგი – განაყოფიერებისთანავე, საკუთრივ IVF-ის როლი იმპრინტინგის დეფექტების მიმართ წინასწარგანწყობაში სერიოზულ შესწავლას მოითხოვს.

დიაგნოსტიკური ანალიზი ბექვით-ვიდემანის სინდრომის დროს

ტესტირების მეთოდი	გამოვლენილი ცვლილებები	დადგენის ხარისხი	რეციდივის რისკი სიბსებში	რეციდივის რისკი შთამომაელებისათვის
კარიოტიპირება, ულტრასენსიტიური, in situ ჰიბრიდიზაცია	ციტოგენეტიკური დუბლიკაცია (მამისეული); ტრანსლოკაცია, ინვერსია (დედისეული)	1% - 2%	დაბალი, თუ სპორადული, ცვალებადი, თუ მამისეულია	ცვალებადი, ანომალიებით
მეთილირების კვლევა	*KCNQOT1 (LIT1)*ჰიპომეთილირება H19 ჰიპერმეთილირება	50% - 60% 2% - 7%	დაბალი	საკარაუდოდ, დაბალი
მაკროსატელიტური ანალიზი	11p15 მამისეული უნიპარენტული დისომია	10-% - 20%	ძალიან დაბალი	ძალიან დაბალი
სექვენირება	CDKN1C გენის მუტაციები	5% - 10%,სპორადული შემთხვევები 40% აუტოსომურ-დომინანტური ოჯახები	50%,თუ მშობელს აქვს მუტაცია ~50%	50%, თუ მშობელი ქალია; მომატებულია, მაკრამ დაუზუსტებელია მამაკაცებში, 50%,თუ მშობელი ქალია; მომატებულია,მაკრამდაუზუსტებელია მამაკაცებში

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. BWS შემთხვევაში განიხილეთ ემბრიონული სიმსივნის სავარაუდო მიზეზები. რატომ ხდება ასაკთან ერთად მისი სიხშირის შემცირება?
2. განიხილეთ მიზეზები,თუ რატომ ახდენენ გავლენას იმპრინტირებული გენები ნაყოფის სიდიდეზე. დასახელეთ კიდევ დაავადება, რომელიც დაკავშირებულია სხვა ქრომოსომის უნიპარენტულ დისომიასთან.
3. იმპრინტირებული დეფექტების გარდა, განიხილეთ სხვა გენეტიკური დარღვევები, რამლებმაც შეიძლება გამოიწვიოს უნაყოფობა და გადაეცეს ART–ს საშუალებითაც.
4. BWS–ში ჩართული გენების მუტაციასთან ერთად, განიხილეთ, თუ როგორ შეიძლება გამოიწვიოს BWS იმპრინტინგის ლოკუსების საკონტროლო უბანში მომხდარმა მუტაციამ.

ლიტერატურა

Allen C, Reardon W: Assisted reproduction technology and defects of genomic imprinting. BJOG 112:1589-1594, 2005.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Maher E: Imprinting and assisted reproductive technology. Hum Mol Genet 14(Spec No 1):R133-R138, 2005.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

5. მკერდისა და საკვერცხის მემკვიდრული სიმსივნე

(BRCA1 და BRCA2 მუტაციები)

აუტოსომურ-დომინანტური

გამომწვევი მიზეზები

- სიმსივნის სუპრესორი გენი
- მრავალსაფეხურიანი კანცეროგენეზი
- სომატური მუტაციები
- არასრული პენეტრანტობა და ვარიაბელური ექსპრესიულობა
- დამფუძნებლის ეფექტი

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- გამოვლინების ასაკი: ზრდასრული
- მკერდის სიმსივნე
- საკვერცხის სიმსივნე
- წინამდებარე ჯირკვლის სიმსივნე
- მრავლობითი პირველადი სიმსივნეები

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ს.მ., 27 წლის ქალი, რომელიც ადრე არ უჩიოდა ჯანმრთელობას, გინეკოლოგმა, რომელმაც დაუსვა მას მკერდის სიმსივნის დიაგნოზი, მიავლინა იგი სიმსივნის გენეტიკის კლინიკაში: ავადმყოფს აინტერესებდა, როგორი იქნებოდა სიმსივნის განვითარების რისკი მის შვილებში და ატარებდა თუ არა თვითონ საკვერცხის სიმსივნის განვითარების რისკს. მის დედას, ორივე დეიდას და ბაბუას (დედის მხრიდან) ჰქონდათ მკერდის სიმსივნე. ავადმყოფის დედას დამატებით კიდევ ჰქონდა საკვერცხის კიბო (სურ. C-5). გენეტიკოს-კონსულტანტმა აუხსნა პაციენტს, რომ მკერდის სიმსივნის ოჯახური ანამნეზი მიანიშნებდა დაავადების მიმართ მემკვიდრულ წინასწარგანწყობაზე და გამოთვალა, რომ პრობანდისთვის მკერდის კიბოს წინასწარგანწყობის მუტანტური გენის (BRCA1-ის ან BRCA2-ის) მატარებლობის რისკის მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად აღემატებოდა გენის სექვენირებისათვის განსაზღვრულ ზღურბლს. ავადმყოფმა გადაწყვიტა ჩაეტარებინა BRCA1-ისა და BRCA2-ის ცნმ-სექვენირება. გამოკვლევამ აჩვენა, რომ ავადმყოფს ჰქონდა ნაადრევი ტერმინაციის მუტაცია BRCA2 გენის ერთ-ერთ ალელში, რომელიც ადრეც იყო ნანახი სხვა ავადმყოფებში მკერდის ნაადრევი სიმსივნის ფორმით. შედეგების გაცნობის შემდეგ, ავადმყოფი დაინტერესდა, შეიძლებოდა თუ არა მისი 6 და 7 წლის შვილების გამოკვლევა. გენეტიკოს-კონსულტანტმა აუხსნა, რომ ასეთი გამოკვლევის ჩატარება მოწიფულობის ასაკამდე არ იყო მიზანშეწონილი და ურჩია მისი გადაავადება იმის გათვალისწინებით, რომ ბავშვობაში მუტაციებს გამოვლენის დაბალი რისკი აქვთ.

დაკვირვებისათვის შეირჩა სუთი ზრდასრული ნათესავი. გამოკვლევების შედეგად 4 მათგანი აღმოჩნდა მუტაციის მატარებელი, რომელთაგან ერთის, პროფილაქტიკის მიზნით, გაუკეთდა ბილატერალური მასტექტომია. ამავე დროს ყველა მუტაციის მატარებელში განიხილეს სიმსივნის განვითარების რისკი ორგანიზმის სხვა ნაწილებში.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

სიმსივნისადმი წინასწარგანწყობის მთავარი გენების მუტაციებით აიხსნება მკერდის სიმსივნის შემთხვევათა 3%-10%, მთლიანობაში კი, მისი სიხშირე კი 1/300-დან 1/800-მდე ფარგლებში მერყეობს. ამ გენებიდან ორი არის BRCA1 და BRCA2 გენები. მთლიანად, ჩრდილოეთ ამერიკის მოსახლეობაში BRCA1 მუტაციის გავრცელება მერყეობს 1/500-დან 1/1000-დან ინტერვალში ვარიირებს. BRCA2 მუტაციების გავრცელების სიხშირე კი თითქმის ორჯერ მეტია. მეორე მხრივ, არსებობს აშკარად გამოხატული ეთნიკური განსხვავებები მუტაციის მატარებლობის სიხშირის მაჩვენებლების მიხედვით იმ ოჯახებში, რომლებშიც ორ და მეტ წევრს ჰქონდა (ან აქვს) მკერდის ან საკვერცხეს სიმსივნე. BRCA1 ან BRCA2 გენების მუტაციები განსაზღვრავს მკერდის სიმსივნის ოჯახური, მემკვიდრული ფორმის 70-80%-ს, მაგრამ ასეთი მუტაციების წილი ზოგადად მკერდის სიმსივნის შემთხვევებში მცირეა (იხ. თავი 16).

პათოგენეზი

BRCA1 და BRCA2 კოდირებს ფართოდ გავრცელებულ ცილებს, რომლებიც, როგორც ვარაუდობენ, გენომის მთლიანობის შენარჩუნებას უწრუნველყოფენ, დნმ-ის რეპარაციული სისტემის, ტრანსკრიფციული ტრანსაქტივაციის და უჯრედული ციკლის რეგულაციის საშუალებით.

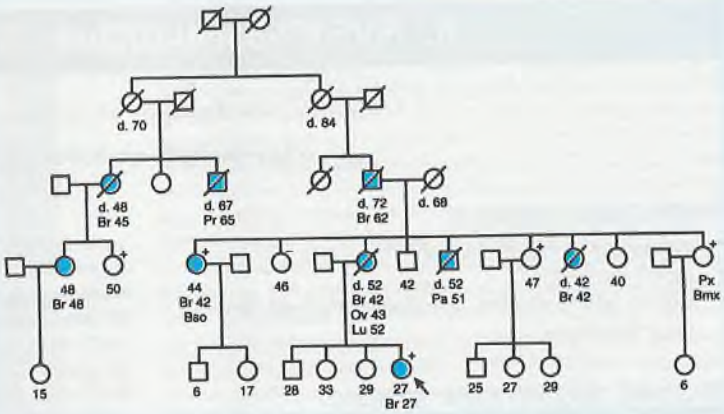
BRCA1- და BRCA2-ის ყოვლისმომცველი ექსპრესიის მიუხედავად, მუტაცია აღნიშნულ გენებში ორგანიზმს ანიჭებს მკერდის და საკვერცხის ნეოპლაზიის მიმართ წინასწარგანწყობას. BRCA1- და BRCA2-ის დაკარგვა, სავარაუდოდ, ხელს უწყობს სხვა მუტაციების დაგროვებას, რომლებიც უშუალოდ არიან პასუხისმგებელი ნეოპლაზიაზე. ამ ჰიპოთეზას განამტკიცებს ის ფაქტი, რომ BRCA1 და BRCA2-ს მუტაციების მქონე ავადყოფებში მკერდისა და საკვერცხის კარცინომა ხასიათდება ქრომოსომული არასტაბილურობით და სიმსივნის სუპრესორი სხვა გენების ხშირი მუტაციებით.

სიმსივნის განვითარებას BRCA1 და BRCA2 გენის გერმინაციული მუტაციების მატარებლებში, შეიძლება მოჰყვეს სიმსივნურ უჯრედებში ამ გენებიდან ერთ-ერთის ორივე ალელის ფუნქციის დაკარგვა (იხ. თავი 16). მეორე ალელის მიერ ფუნქციის სომატურ დაკარგვას, თავის მხრივ, იწვევს ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა, ინტრაგენური მუტაცია ან პრომოტორის ჰიპერმეთილირება. BRCA1- ან BRCA2-ის მეორე ალელის მიერ ფუნქციის დაკარგვის მაღალი სიხშირის გამო, ამ ოჯახებში, რომლებშიც აღგილი აქვს გერმინაციული BRCA1 ან BRCA2 მუტაციების სეგრეგაციას, ავლენენ აუტოსომურ-დომინანტური ხასიათის ნეოპლაზიას.

BRCA1 ან BRCA2 გერმინაციული მუტაციების გავრცელების სიხშირე ძლიერ ვარიირებს პოპულაციაში და ხშირად დამფუძნებლის ეფექტზე მიუთითებს. ისლანდიაში BRCA2999del5 მუტაცია ხდება სპეციფიკურ ჰაპლოტიპში და მისი გავრცელების სიხშირე 0,6%-ია. აშკენაზის ებრაელებში BRCA1 185delAG და 5382insC მუტაციები და BRCA2 6174delT მუტაციაც აღრეულია ხდება სპეციფიკურ ჰაპლოტიპებში, გავრცელების სიხშირეები კი, შესაბამისად, 1%, 0,4% და 1,2%-ის ტოლია.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

ავადმყოფებს, რომელთაც უჯრედებში აღენიშნებათ BRCA1 და BRCA2 გერმინაციული მუტაციების განვითარების მაღალი რისკი ზოგიერთი სიმსივნის მიმართ (იხ. ცხრილი). საკვერცხის და ქალის სარძევე ჯირკვლის სიმსივნის გაზრდილ რისკთან ერთად, BRCA1 მუტაციები ზრდის წინამდებარე ჯირკვლის და, სავარაუდოდ, მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის რისკს. ანალოგიურ მსგავსად, საკვერცხის და ქალის სარძევე ჯირკვლის გაზრდილ რისკთან ერთად, გერმინაციული BRCA2 მუტაციებიც აგრეთვე ზრდის წინამდებარე ჯირკვლის, პანკრეასის, ნაღვლის სადინარის, ნაღვლის ბუშტისა და მამაკაცის სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების რისკს.



ნახაზი C-5 ■ ოჯახი, რომელიც სეგრეგირებს BRCA2 C3590G მუტაციას. პრობანდი, ს.მ., [illegible]ებულია ისრით. ღურჯი სიმბოლოები სიმსივნის დიაგნოზის აღმნიშვნელია. ასაკი [illegible]ნებია უშუალოდ სიმბოლოს ქვეშ. "+" ნიშანი [illegible]ნიშნავს BRCA2 მუტაციის მატარებელს, ხოლო "–" აღნიშნავს არამატარებელს,რაც დნმ-ის სექვენირებით განისაზღვრებოდა. დიაგნოზის გვერდით [illegible]ნიშნულია ასაკი დიაგნოზის დასმისას. სიმსივნის ტიპის აღმნიშვნელი შემოკლებებია: [illegible] - მკერდის; Ov - საკვერცხის; Lu - ფილტვის; [illegible] - პანკრეასის; Pr – პროსტატის (წინამდებარე ჯირკვლის). სხვა შემოკლებებია: Bso - [illegible]ორმხრივი სალფინგო-ოოფორექტომია; d - ასაკი [illegible]ცვალებისას, PxBmx - პროფილაქტიკური ორმხრივი მასტექტომია. (Courtesy of A. Liede and [illegible] Narod, Women's College Hospital and University of [illegible]onto, Canada.).

BRCA1 ან BRCA2 გენების მუტაციების მატარებელ ქალებში, მკერდის, საკვერცხის (ან ორივეს) პენეტრანტობის საერთო [illegible]ნებელი BRCA1 მუტაციებისთვის დაახლოებით 50-80%-ია, მაგრამ შედარებით მცირეა BRCA2 მუტაციის დროს (40% მკერდის და 10% – საკვერცხის სიმსივნის შემთხვევაში). იმ ოჯახების დაახლოებით 2/3-ს, რომელთა ანამნეზში იყო მკერდის და საკვერცხის სიმსივნის შემთხვევები, აღინიშნებოდა BRCA1 მუტაციის სეგრეგაცია, ხოლო იმ ოჯახების ორ მესამედში, სადაც იყო მამაკაცის და ქალის მკერდის სიმსივნის ფორმები, გამოვლინდა BRCA2 მუტაციების მატარებლობა.

მართვა

ქალებს, რომელთაც აქვთ BRCA1- ან BRCA2-ის გერმინაციული მუტაცია, ურჩევენ ხშირად ჩაიგარონ საკვერცხეებისა და სარძევე ჯირკვლის გამოკვლევები, ხოლო რისკის მქონე მამაკაცებმა, რომლებიც იმავე მუტაციებს ატარებენ, ხშირად უნდა შემოწმდნენ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეზე და ჩაიგარონ წინამდებარე ჯირკვლის ლაბორატორიული გამოკვლევები. [illegible] ოჯახებში, რომელთათვის დადგენილია გერმინაციული მუტაციების მატარებლობა, მოლეკულური ანალიზი უნდა [illegible]ლდებოდეს ავადმყოფთა დროული მკურნალობის ან დაავადების პრევენციის მიზნით. ტოტალური ბილატერალური მასტექტომიის შემთხვევაში მკერდის სიმსივნის განვითარების რისკი 90%-ით მცირდება; მაგრამ რისკის სრული აღმოფხვრა შეუძლებელია, რადგან სარძევე ჯირკვლის ქსოვილი ხშირად [illegible]ნც რჩება ორგანიზმში. ბილატერალური სალპინგო-ოოფორექტომიის (საკვერცხეების და სამეილოსნოს ყელის ამოკვეთის) შემთხვევაშიც საკვერცხის სიმსივნის განვითარების რისკი ასევე 90%-ით იკლებს.

[illegible]ვიდრეობით გადაცემის რისკი

[illegible]ლდრობითი სქესი, ასაკი და ოჯახური ანამნეზი მკერდის სიმსივნის მთავარი რისკ-ფაქტორებია. დასავლეთის ქვეყნებში ქალებში მკერდის სიმსივნის განვითარების კუმულაციური [illegible]ულაციური რისკი 40 წლის ასაკში არის 1/200, 1/50 – 50 წლის ასაკში და 1/10 – 70 წლის ქალებში. თუ პაციენტებს ჰყავთ პირველი რიგის ნათესავი, რომელსაც მკერდის სიმსივნე 55-წლიანი ასაკის შემდეგ განუვითარდა, მათთვის მკერდის სიმსივნის შეფარდებითი რისკი 1,6-ია, ხოლო შეფარდებითი რისკი 2,3-მდე იზრდება, თუ მკერდის სიმსივნე ნათესავს [illegible]ანუვითარდა 55 წლამდე ასაკში და 3,8-მდე – 45 წლამდე ასაკის შემთხვევაში. თუ პირველი რიგის ნათესავს ჰქონდა სარძევე ჯირკვლების ორმხრივი სიმსივნე, შეფარდებითი რისკი უკვე 4-4-მდე იზრდება.

BRCA1- ან BRCA2-ის გერმინაციული მუტაციების მატარებელ ავადმყოფებს აქვთ 50%-იანი რისკი იმისა, რომ მემკვიდრეობით გადასცემენ მუტაციას შთამომავლებს. არასრული პენეტრანტობისა და ცვალებადი ექსპრესიულობის გამო, სიმსივნის განვითარების ვადების ზუსტი პროგნოზირება შეუძლებელია.

კუმულაციური რისკი (%) 70 წლის ასაკში

	ქალი		მამაკაცი	
	მკერდის სიმსივნე	საკვერცხეს სიმსივნე	მკერდის სიმსივნე	წინამდებარე ჯირკვლის სიმსივნე
BRCA1 მუტაციის მატარებლები	40-87	16-65	?	25
BRCA1 მუტაციის მატარებლები	28-84	27	6-14	20
მთლიანი პოპულაცია	8-10	1,5	<0,1	10

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. რა ასაკში და რა პირობებში არის მიზანშეწონილი რისკის მატარებელი ბავშვის გამოკვლევა?
2. როგორია წინამდებარე ჯირკვლის სიმსივნის განვითარების რისკი ვაჟიშვილისათვის, თუ მშობელი არის BRCA1-ის გერმინაციული მუტაციის მატარებელი? BRCA2-ის გერმინაციული მუტაციის?
3. ამჟამად, BRCA1-ის მაკოდირებელი უბნის სექვენირება მუტაციებს ავლენს ოჯახების მხოლოდ 60–70%-ში, სადაც აღინიშნება ამ გენთან შეჭიდულობა. რომელ მუტაციებს ვერ გამოაელენს სექვენირება? როგორ ინტერპრეტაციას მოუძებნით ფრაზას "სეკვენირებამ ვერ გამოაელინა რამე მუტაცია" კონსულტირების დროს. როგორ სიცხადეს შეიტანს ოჯახის დაავადებული წევრის ტესტირება ანალიზის შედეგებში?

ლიტერატურა

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Levy-Lahad E, Friedman E: Cancer risks among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. Br J Cancer 96(1):11-15, 2007. Review.

6. შარკო-მარი-თუსის დაავადება

(*PMP*22-ის მუტაცია ან დუპლიკაცია)

აუტოსომურ-დომინანტური

გამომწვევი მიზეზები

- გენეტიკური ჰეტეროგენურობა
- გენის დოზირება
- დნმ-ის განმეორებად თანამიმდევრობებს შორის რეკომბინაცია

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- გამოვლინების ასაკი: ბავშვობიდან ზრდასრულ ასაკამდე
- დისტალური ნაწილების პროგრესირებადი სისუსტე
- დისტალური კუნთების განლევა
- ჰიპორეფლექსია

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ბოლო წლებში ჯ.თ.-მ, 18 წლის ვოგონამ, შეამჩნია პროგრესირებადი სისუსტე, გამძლეობის, სიარულისა და სირბილის უნარის დაქვეითება. იგი ხშირ სპამმებსაც უჩიოდა ფეხებში, რაც სიცივეში, საგნებზე ვადაბიჯების და კიბეებზე ასვლის დროს უძლიერდებოდა. ვოგონამ ვერ გაიხსენა წარსულში გადატანილი რამე დაავადება ან შემთხვევა, დაკავშირებული ანთებით პროცესთან, როგორიცაა კუნთების ტკივილი, ცხელება, ძილის დროს ოფლიანობა. მისი ოჯახის ყველა წევრი ასევე უარყოფდა დაავადების მსგავსი ნიშნების ან ნერვკუნთოვანი პათოლოგიის არსებობას. ჯ.თ. იყო გამხდარი, ქვედა კიდურების გამოხატული ატროფიით; ტერფის მოხრის და ყაშლის დროს გრძნობდა უდონობას; არ აღენიშნებოდა აქილევსის რეფლექსი; უჭირდა ფეხთა ქუსლებზე და თითის წვერებზე. სხვა დარღვევები არ ჰქონია. ნევროლოგიური გამოკვლევის მონაცემებით, ნერვში აგზნების გადაცემის სიჩქარე პაციენტში 25 მ/წმ-ს შეადგენდა, ანუ მნიშვნელოვნად იყო დაქვეითებული (ნორმაში სიჩქარე 43 მ/წმ-ს აღემატება). ნერვის ბიოფსიამ სეგმენტური დემიელინიზაცია და მიელინის ყარსის ჰიპერტროფია (ნერვის ბოჭკოების ირგვლივ შვანის ყარსის შესქელება) გამოავლინა. არ აღინიშნებოდა ანთებითი პროცესი. ნევროლოგის აზრით, გამოკვლევის შედეგები დემიელინიზირებული ნეიროპათიის, კერძოდ, შარკო-მარი-თუსის (Charcot-Marie-Tooth) დაავადების I ტიპის (CMT1) არსებობაზე მიუთითებდა. ამ დაავადებას სხვაგვარად I ტიპის მოტორულ-სენსორულ ნეიროპათიას უწოდებენ. გამომდინარე იქიდან, რომ CMT1-ის ყველაზე ხშირი მიზეზი პერიფერიული მიელინის 22-ე ცილის შესაბამისი ჯენის (*PMP22*-ის) დუბლიკაციაა. ნევროლოგმა ამ დუბლიკაციის საიდენტიფიკაციო ტესტირების ჩატარება მოითხოვა. ტესტმა დაადასტურა, რომ ჯ.ტ.-ს ჰქონდა *PMP22* ალელის დუბლიკაცია და, შესაბამისად, დაავადებული იყო CMT1A-თი.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

CMT დარღვევები მემკვიდრული ნეიროპათიების ჯგუფია, ეტიოლოგიურად ჰეტეროგენურ ჯგუფს განეკუთვნება, რომელსაც ახასიათებს ქრონიკული მოტორული და სენსორული პოლინეიროპათია. CMT-ს ქვეჯგუფებად ყოფენ მემკვიდრეობითი ხასიათის, ნეიროპათოლოგიური ცვლილებების და კლინიკური ნიშნების მიხედვით. CMT1-ს განსაზღვრავენ, როგორც აუტოსომურ-დომინანტურ დემიელინიზირებად ნეიროპათიას, რომელიც გენეტიკური ჰეტეროგენურობით ხასიათდება. 100 000 ინდივიდიდან სამუშალოდ 15 ადამიანია დაავადებული CMT1-ით. CMT1-ის შემთხვევათა 70-80%-ს CMT1A შეადგენს. ამ უკანასკნელს განაპირობებს PMP22-ის დოზის მომატება, რაც, თავის მხრივ, მეორადია და მე-17 ქრომოსომის *PMP22* გენის დუბლიკაციით გამოიწვევა. CMITIA-ს შემთხვევათა 20-33%-ში ხდება de novo დუბლიკაცია, მათ შორის 90%-ზე მეტ მამრობითი სქესის ინდივიდებში მეიოზის მიმდინარეობისას ხდება.

პათოგენეზი

PMP22 ინტეგრალურ მემბრანულ გლიკოპროტეინს წარმოადგენს. პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში ის გვხდება კომპაქტურ მიელინში, არაკომპაქტურში კი არ ჩანს. PMP22-ის ფუნქცია ბოლომდე არ არის გარკვეული, თუმცა მისი როლი მიელინის კომპაქტიზაციაში განმსაზღვრელია.

PMP22-ის დომინანტურ-ნეგატიური მუტაციები და PMP22-ის მომატებული შემცველობა იწვევს დემიელინიზაციით განპირობებულ პერიფერიულ პოლინეიროპათიებს. PMP22-ის რაოდენობა მე-17 ქრომოსომის p11.2 ბენდის ტანდემური დუბლიკაციის გამო მატულობს. ეს 1,5-მგბ-იანი უბანი დნმ-ის განმეორებადი თანამიმდევრობებითაა წარმოდგენილი, რომელთა თითქმის 98% იდენტურია. მეიოზის პროცესში ამ ფლანკირებული განმეორებადი ელემენტების არასწორმა განლაგებამ შეიძლება გამოიწვიოს არათანაბარი კროსინგოვერი და წარმოშვას 1,5 მგბ უბნის დუბლიკაციის შემცველი ერთი ქრომატიდა, ხოლო მეორე ქრომატიდა – რეციპროკული დელეციით. (რეციპროკული დელეცია განსაზღვრავს მემკვიდრეობით ნეიროპათიას, რასაც მოსდევს დამბლა [HNPP]). ინდივიდი, რომელიც მემკვიდრეობით იღებს დუბლიცირებულ ქრომატიდას, ატარებს ნორმალური *PMP22* გენის სამ ასლს და, შესაბამისად, მასში გაძლიერებული იქნება PMP22-ის ექსპრესია (იხ. თავი 6).

PMP22-ის ჭარბ ექსპრესიას ან PMP22-ის დომინანტურ-ნეგატიური ფორმების ექსპრესიას კომპაქტური მიელინის წარმოქმნისა და შენარჩუნების უუნარობამდე მივყავართ. ნერვის ბიოფსიის პრეპარატების ანალიზი მძიმედ დაავადებულ ბავშვებში მიელინის დიფუზურ უკმარისობას აღასტურებს. საშუალო სიმძიმის ავადმყოფებს აღენიშნებათ სეგმენტური დემიელინიზაცია და მიელინის ყარსის ჰიპერტროფია. გაურკვეველი რჩება მექანიზმი, რომლითაც PMP22-ის ჭარბი ექსპრესია იწვევს ამ პათოლოგიურ პროცესს.

CMT1-ის თანმდევი კუნთების სისუსტე და ატროფია კუნთების დენერვაციის შედეგია, რასაც, თავის მხრივ, აქსონური დეგენერაცია იწვევს. ხანგრძლივმა დაკვირვებამ ავადმყოფებზე დაადასტურა ასაკზე დამოკიდებული ნერვულ ბოჭკოთა სიმკვრივის შემცირება, რაც დაავადების სიმპტომების გაუარესებასთან კორელირებს. თაგვების ცხოველურ მოდელებზე მიღებული მონაცემები იმაზე მიუთითებს, რომ მიელინი აქსონური ციტოჩონჩხის შენარჩუნებას უზრუნველყოფს. მექანიზმი, რომლითაც დემიელინიზაცია აქსონურ ციტოჩონჩხს ცვლის და მოქმედებს აქსონურ დეგენერაციაზე, ბოლომდე არ არის შესწავლილი.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

CMT1A დაავადება თითქმის ყოველთვის აშკარად გამოხატულია, თუმცა დაავადების სიმძიმე, დაწყების დრო და მიმდინარეობა სხვადასხვა ოჯახში და ცალკეული ოჯახის სხვადასხვა წევრში შეიძლება ძლიერ განსხვავდებოდეს ერ-

სურათი C-6 ■ ფეხის დისტალური კუნთის განლევა *PMP22*-ის დუბლიკაციის მქონე ასაკოვან მამაკაცში. (Courtesy of J. R. Lupski, Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, and C. Garcia, Department of Neurology, Tulane University, New Orleans.)

მანეთისაგან. ბევრი ავადმყოფი დახმარებისათვის საერთოდ არ მიმართავს ექიმს იმის გამო, რომ დაავადების სიმპტომები მასში სუსტად არის გამოხატული ან იმის გამო, რომ ავადმყოფები ეგუებიან და მაინცდამაინც არ უჩივიან არსებულ სიმპტომებს. მეორე მხრივ, ზოგიერთ დაავადებულს ავადმყოფობის მძიმე გამოვლინება ახალშობილობის და ჩვილობის ასაკიდანვე აღენიშნება.

CMT1A-ის სიმპტომები ძირითადად სიცოცხლის პირველი ორი ათწლეულის განმავლობაში იჩენს თავს. 30 წლის ზეგით დაავადების დაწყება იშვიათია. CMT1A, როგორც წესი, ფეხის დისტალური კუნთების ნელა პროგრესირებადი სისუსტით და ატროფიით იწყება და ნელა მიმდინარეობს საშუალო ხარისხის სენსორული დარღვევების ფონზე (სურ. C-6). ტერფების და ფეხების სისუსტე სიარულის მანერის შეცვლას, ტერფის პარალიზებას და, ზოგჯერ, მათ დეფორმაციას ("აკვნის ძირის" ფორმის ტერფი და ჩაქუჩისებური ფეხის თითები) იწვევს, რასაც წონასწორობის დარღვევამდე მივყავართ. ზოგიერთი ავადმყოფი საერთოდ კარგავს სიარულის უნარს. ხელის კუნთების სისუსტე, ჩვეულებრივ, ავადმყოფობის უფრო გვიანდელ სტადიებზე იჩენს თავს და, მძიმე შემთხვევებში, ფაშვლელი და მომხრელი კუნთების ბალანსის მოშლის გამო თითების კლანჭისებურ დეფორმაციას იწვევს. სხვა თანმხლები დარღვევებიდან აღსანიშნავია რეფლექსების დაქვეითება ან გაქრობა, ზედა კიდურების ატაქსია და თითების ტრემორი, სკოლიოზი, პალპაციით შესამჩნევი კანქვეშა ნერვების გასქელებები. პათოლოგიურ პროცესში ზოგჯერ დიაფრაგმის და ავტონომური სისტემის ნერვებიც ერთვებიან.

CMT1A-ის მთავარ ელექტროფიზიოლოგიურ მახასიათებელ ნიშანს ყველა ნერვში და ნერვის ყველა სეგმენტში ნერვულ იმპულსთა გატარების სიჩქარის შემცირება წარმოადგენს, რაც დემიელინიზაციით გამოიწვევა. იმპულსების გატარების სიჩქარის მაქსიმალურ ვარდნა, ჩვეულებრივ, 2-5 წლის ასაკისთვის არის დამახასიათებელი, თუმცა კლინიკური სიმპტომები ზოგჯერ შეიძლება წლობით არ გამომჟღავნდეს.

მართვა

CMT1-ის დიაგნოზი კლინიკური, ელექტროფიზიოლოგიური და პათოლოგიური მონაცემების საფუძველზე დაისმება. საბოლოო დიაგნოზს ხშირად მუტაციის დეტექცია ადასტურებს. ხშირად რთულია CMT1-ისა და HNPP-ის გარჩევა ანთებითი ხასიათის პერიფერიული ნეიროპათიებისგან. შესაბამისად, მოლეკულური ტესტირების ჩატარებამდე შემკვიდრული ნეიროპათიებით დაავადებულ ბევრ ინდივიდს იმუნოსუპრესორებით მკურნალობდნენ. ბუნებრივია, ნეიროპათიის მკურნალობას ამ ავადმყოფებში შედეგი არ მოჰყოლია.

CMT1-ის სამედიცინო თერაპია დღემდე არ არსებობს. შესაბამისად, სამკურნალო ღონისძიებებს სიმპტომური ხასიათი აქვს. დაავადების მიმდინარეობის პარალელურად, მკურნალობა სამ ძირითად პრინციპს ეფუძნება: კუნთების ტონუსის გამაძლიერებელი ვარჯიშებს, რომლის მიზანია გადაადგილების უნარის და სათანადო ფუნქციების შენარჩუნების გახანგრძლივება; ორთოპედიული საშუალებების და სპეციალური ადაპტაციური სალტეების გამოყენებას და ორთოპედიულ ქირურგიას. შემდგომ წარმომობილი დისფუნქციების გამო შეიძლება საჭირო გახდეს სპეციალური ამბულატორიულ საშუალებების გამოყენება, მაგალითად, ხელჯოხების, ყავარჯნის ან, იშვიათად, დაავადების მძიმე ფორმების შემთხვევებში, გორტოლაჭიანი სავარძლის. ყველა ავადმყოფს უნდა გავუწიოთ კონსულტაცია და მოვუწოდოთ ნეიროგოქსიკური მედიკამენტებისა და ქიმიური ნივთიერებების გამოყენებისაგან თავშეკავებისკენ.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

ვინაიდან *PMP22*-ის დუბლიკაცია და *PMP22*-ის წერგილოვან მუტაციათა უმეტესობა აუტოსომურ-დომინანტურია და სრული პენეტრანტობით ხასიათდება, დაავადებული მშობლის მიერ CMT1A-თი დაავადებული ბავშვის გაჩენის ალბათობა 50%-ს შეადგენს. მეორე მხრივ, ვარიაბელური ექსპრესიულობა *PMP22*-ის დუბლიკაციის და *PMP22*-ის მუტაციების შემთხვევაში მეუძლებელს ხდის ავადმყოფობის სიმძიმის პროგნოზირებას.

მეორე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. ადამიანის გენომში გენომური დელეციები და დუბლიკაციები ხშირად განმეორებადი თანამიმდევრობების რეკომბინაციებით არის გამოწვეული (იხ. თავი 6). დასახელეთ სამი დაავადება, რომლებსაც იწვევს დელეცია განმეორებადი თანამიმდევრობების სავარუდო რეკომბინაციის შემდეგ. ამ დელეციებიდან რომელი ასოცირდება რეციპროკულ დუბლიკაციასთან? რეკომბინაციის რომელ მექანიზმზე მიუთითებს რეციპროკული დუბლიკაციის იდენტიფიკაცია? რას ამტკიცებს რეციპროკული დუბლიკაციის არარსებობა?
2. ზოგადად, გენომური დუბლიკაციები, გენომური დელეციებისაგან განსხვავებით, ნაკლებად მძიმე დაავადებებთან ასოცირდება; მაგრამ *PMP22* ალელის დუბლიკაცია უფრო მძიმე შედეგს იწვევს, ვიდრე *PMP22* ალელის დელეცია. განსაჯეთ განსხვავების საკარაულო მიზეზები.
3. დასახელეთ ორი სხვა დაავადება, რომელთაც გენის დომინრების ეფექტი განაპირობებს.

ლიტერატურა

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

7. CHARGE-ის სინდრომი

(*CHD7* მუტაცია)

აუტოსომურ-დომინანტური

გამომწვევი მიზეზები

- პლეიოტროპია
- ჰაპლოუკმარისობა
- ასოციაცია ან სინდრომი

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- თვალის ფერადი გარსის, ბადურის, ოპტიკური დისკის, ან მხედველობის ნერვის კოლობომა
- გულის მანკები
- ხოანების ატრეზია
- ჩამორჩენა ზრდა-განვითარებაში
- სასქესო ორგანოთა ანომალიები
- ყურის ანომალიები
- სახის ნერვის პარეზი
- გაპობილი ტუჩი ("კურდღლის ტუჩი")
- ტრაქეოეზოფაგური ფისტულა

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ე.ლ., ვოგონა, დაიბადა დროული ფიზიოლოგიური მშობიარობის შედეგად. დღისათვის, 34 წლის ქალისათვის, ეს იყო პირველი ორსულობა და პირველი მშობიარობა გართულების გარეშე. დაბადებისას შეამჩნიეს, რომ ბავშვს ჰქონდა მარჯვენა ყური ფიალისებრად ჩაბნექილი და უკან შეტრიალებული. კვებასთან დაკავშირებული პრობლემის გამო ვოგონა მოათავსეს ნეონატალურ ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში. მარჯვენა ნესტოში ნაზოგასტრალური მილის შეყვანა ვერ მოხერხდა. წარუმატებლობის მიზეზი ცალმხრივი ხოანალური ატრეზია აღმოჩნდა. გენეტიკოსის ვარაუდით, ე.ლ. CHARGE-ის სინდრომით იყო დაავადებული. შემდგომმა ექოკარდიოგრაფიამ აჩვენა წინაგულთაშორისი მცირე ძგიდის დეფექტი, ოფთალმოლოგიურმა გამოკვლევამ კი გამოაელინა მარცხენა თვალის ბადურის კოლობომა. გულის დეფექტი ქირურგიულად გასწორდა გართულებების გარეშე. სმენის სკრინინგი ეურ მოსურხდა, მაგრამ მოგვიანებით ბავშვს დაუდგინდა მსუბუქი/საშუალო ხარისხის ნეიროსენსორული ხასიათის სმენის დაქვეითება. CHARGE-ის სინდრომის გენის, *CHD7*-ის გამოკვლევამ გამოაელინა ჰეტეროზიგოტური მუტაცია 26-ე ეგზონში – 5418C>G, რაც იწვევს ნაადრევი ტერმინაციული კოდონის (Tyr1806Ter) წარმოშობას. ბავშვის მშობლების მუტაციური ანალიზის შედეგები ნორმის ფარგლებში აღმოჩნდა, რაც იმაზე მიუთითებდა, რომ ე.ლ.-ში აღგილი ჰქონდა de novo მუტაციას. შესაბამისად, ბავშვის მშობლებს ექიმებმა აცნობეს, რომ მომავალი ორსულობის შეემთხვევებში დაავადების განმეორების რისკი დაბალი იქნებოდა. ერთი წლის ასაკში ე.ლ.-ს გამოუვლინდა ზოგადი მოტორული აქტივობის საშუალო ხარისხის დაქვეითება და მეტყველებაში ჩამორჩენა. გადაწყდა, დაწესებინათ ბავშვზე ყოველწლიური დისპანსერული მეთვალყურეობა.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და გავრცელება

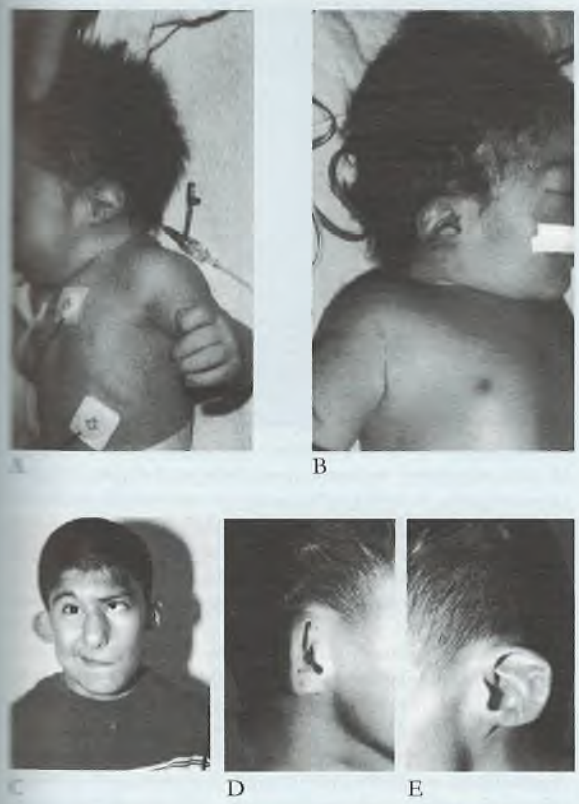
CHARGE-ის სინდრომი (MIM# 214800) აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებაა, რომელიც მრავალ თანდაყოლილ პათოლოგიურ ცვლილებას აერთიანებს. გენეტირებულ ... დევიდთა უმრავლესობაში გამოხატულ სიმპტომთა კომპლ... ქსი *CHD7* გენში მომხდარი მუტაციებითაა განპირობებული. გამოთვლილია, რომ ჩარჯის სინდრომი გვხვდება 3000-12000 ახალშობილიდან ერთში. გენეტიკური ტესტირების უახლეს მეთოდებს შეუძლია გამოავლინოს *CHD7*-ის მუტაციები ... შემთხვევებშიც, რაც გაზრდის დაავადების გავრცელების სიხშირის საერთო მაჩვენებელს.

პათოგენეზი

CHD7 გენი 8q12 უბანშია მოთავსებული და (CHD) ქრომოდომენის პელიკაზას დნმ-თან დაკავშირებული გენების სუბ... როჯახს განეკუთვნება. ეარაუდობენ, რომ ამ ოჯახის ცილები ემბრიონის ადრეული განვითარების პერიოდში ზემოქმედებენ ქრომატინის სტრუქტურასა და გენის ექსპრესიაზე. *CHD7* გენ... ყველგან, ნაყოფის თუ მოზარდის თითქმის ყველა ქსოვილში ფუნქციონირებს, მათ შორის, თვალში, ყურის ლოკოკინაში, თავის ტვინში, ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში, კუჭში, ნაწლავებში, ძვლებში, გულში, თირკმელებში, ფილტვებში და ღვიძლში. ჩარჯის სინდრომიან ავადმყოფებს *CHD7* გენში ჰეტეროზიგოტური ხასიათის ნონსენს- და მისენს-მუტაციები აგრეთვე 8q12 ქრომოსომული უბნის დელეცია აღენიშნებათ, რომელიც *CHD7* გენსაც მოიცავს. აღნიშნული ცვლილებები გენამტკიცებს მოსაზრებას, რომ CHARGE-ის სინდრომს *CHD7* გენის ჰაპლოუკმარობა განაპირობებს. მიუხედავად ამისა, სინდრომის მქონე ზოგიერთ ავადმყოფში არ ვლინდება რაიმე შესამჩნევი მუტაცია *CHD7*-ში, რაც განამტკიცებს აზრს, რომ დაავადება სხვა ლოკალიზაციის მუტაციებმაც შეიძლება გამოიწვიოს.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

აბრევიატურა CHARGE ინგლისურ სიტყვათა საწყისი ასოებისგან წარმოდგება: *C*oloboma, *H*eart defects, *A*trresia of the choanae, *R*etardation of the growth and development, *G*enital abnormalities, *E*ar anomalies – კოლობომა, გულის მანკები, ხოანების ატრეზია, ჩამორჩენა ზრდა-განვითარებაში, გენიტალიური დარღვევები, ყურის ანომალია). ჩამოთვლილი დარღვევები სინდრომის ყველაზე დამახასიათებელი ნიშნებია. სახელწოდება დიმორფოლოგების მიერ არის მოწოდებული, როგორც უცნობი ეტიოლოგიისა და პათოგენეზის დარღვევათა გამომხატველი დასახელება. მას შემდეგ, რაც CHARGE-თან ასოცირებული *CHD7*-ის მუტაციები იქნა აღწერილი, პათოლოგია დიმორფულ სინდრომად, მიზეზობრივად ერთმანეთთან დაკავშირებულ ანომალიათა კრებსით გამოვლინებად მიიჩნიეს (ცხრილი 14). ამჟამად ძირითად სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმებად ითვლება თვალის კოლობომა (აზიანებს ფერად გარსს, ბადურას, სისხლძარღვოვან გარსს, ლვრილს და მიკროფთალმიასთან ასოცირდება ან მის გარეშე არსებობს), ხოანების ატრეზია (ცალმხრივი ან ორმხრივი სტენოზით ან ატრეზიით გამოხატული), კრანიალურ ნერვთა დაზიანება (სახის ნერვის ცალმხრივი ან ორმხრივი პარეზი, ნეიროსენსორული ხასიათის სმენაჩლუნგობა, ყლაპვასთან დაკავშირებული პრობლემები) და ყურის დამახასიათებელი ანომალიები (ფიალის ფორმის ყურის ნიჟარა, შუა ყურის ძვლების დეფექტები, შერეული სიყრუე, ლოკოკინის დეფექტები). უფრო იშვიათია სხვა პათოლოგიები, მაგალითად, "კურდღლის ტუჩი", "შვლის ხახა", გულის თანდაყოლილი მანკი, ბრდის შეფერხება, ტრაქეოეზოფაგური ფისტულა, საყლაპავის ატრეზია. CHARGE-ის სინდრომის დიაგნოზი ისმება იმ შემთხვევაში, როცა დაავადება სამი-ოთხი ძირითადი ან ორი ძირითადი და სამი დამატებითი დიაგნოსტიკური ნიშნით არის გამოხატული (სურ. C-7).



სურათი C-7. ■ ყურის და თვალის ანომალიები CHARGE-ის სინდრომით დაავადებულებში. (From Jones K: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 6th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005.)

პერინატალური ან ახალშობილთა ადრეული (6 თვემასაკის) სიკვდილიანობა დაავადებულთა ნახევარზე მეტში აღინიშნება და მჭიდრო კორელაციაშია განსაკუთრებით ძნიმე თანდაყოლილ ანომალიებთან, მათ შორის, ხოანების უკანა ორმხრივ ატრეზიასთან და გულის მანკებთან. ავადმყოფობის და სიკვდილიანობის მნიშვნელოვანი მიზეზი გასტროენტეროლოგიური რეფლუქსია. ხშირია კვებითი დარღვევებიც. მოზარდ და ზრდასრულ ავადმყოფთა 50%-ზე მეტი კვებისათვის უსტროსტომური მილის ჩადგმას საჭიროებს. CHARGE-ის სინდრომის მქონე ავადმყოფთა უმრავლესობას აქვს ქცევითი დარღვევები (ჰიპერაქტიურობა, უძილობა, შემაწუხებელი აუეიატებული ქცევა) და ჩამორჩენა სქესობრივ განვითარებაში. დაყოვნებული განვითარება ან გონებრივი ჩამორჩენა უპირატესად სამუალო ან მძიმე ხარისხისაა. ვფიქრობთ, რომ მომავალში, მას შემდეგ, რაც *CHD7*-ის მუტაციაზე ტესტირება CHARGE-ის სინდრომის მქონე ინდივიდთა უფრო და უფრო მეტ რაოდენობას გამოაველენს, გაიზრდება და გაღრმავდება ჩვენი ცოდნა პათოლოგიის ნიშნების შესახებ, ფენოტიპური სპექტრი კი გაფართოვდება.

მართვა

როდესაც ჩნდება ეჭვი CHARGE-ის სინდრომის არსებობაზე, აუცილებელი ხდება დეტალური გამოკვლევების ჩატარება ხოანების ატრეზიის ან სტენოზის (ცალმხრივი), გულის თანდაყოლილი მანკების, ცენტრალური ნერვული სისტემის დარღვევების, თირკმელების ანომალიების, სმენის დაქვეითების, კვებასთან დაკავშირებული გართულებების გამოსავლენად. მეურვეობა თანდართული სიმახინჯეების ქირურგიულ კორექციას და პრობლემების ადადჭრას ითვალისწინებს. ბავშვის განვითარების ხარისხის დადგენა მეთვალყურეობის პროცესის მნიშვნელოვანი კომპონენტია. *CHD7*-ის მუტაციების გამოსავლინებელი ტესტების ხელმისაწვდომობის პირობებში მოლეკულარული დიაგნოზის დასმა, სულ მცირე, დაავადებულთა 50%-ში არის შესაძლებელი.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

CHARGE-ის სინდრომს თითქმის ყოველთვის ახალი დომინანტური მუტაციები იწვევს. შესაბამისად, მომდევნო თაობებში დაავადების განმეორების ალბათობა დაბალია. დღეისათვის მონოზიგოტური ტყუპების მხოლოდ ერთი შემთხვევაა ცნობილი, სადაც ორივე ტყუპისცალს CHARGE-ის სინდრომი აღენიშნებოდა. აღწერილია კიდევ ერთი ოჯახი, რომელშიც ამ სინდრომით დაავადებული იყო ორივე ტყუპისცალი - გოგონა და ვაჟი. აღნიშნული შემთხვევები იმაზე მიუთითებს, რომ სინდრომის შემთხვევაში ზოგჯერ შეიძლება აღინიშნებოდეს გერმინაციული უჯრედების მოზაიციზმი. როდესაც დაავადებულში დასტურდება *CHD7* გენის მუტაციის არსებობა, ორივე მშობელში კი ტესტის პასუხი მუტაციაზე უარყოფითია, მომდევნო ორსულობისას სინდრომიანი ბავშვის დაბადების ალბათობა 5%-ზე ნაკლები იქნება. თავად ავადმყოფის შთამომავლებში კი დაავადების ალბათობა 50%-ს უტოლდება.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. ახსენით განსხვავება ასოციაციასა და სინდრომს შორის. დაასახელეთ ზოგადი ასოციაციის მაგალითი.
2. რა მექანიზმით შეუძლია ქრომოდომენური ცილის ჰაპლოუკმარისობას გამოიწვიოს CHARGE-ის სინდრომის პლეიოტროფული ეფექტი?
3. რატომ ჩაუტარებდით გენეტიკურ კონსულტაციას *CHD7*-ში de novo მუტაციის მატარებელი ბავშვის მშობლებს,რომელთაც აქვთ მომდევნო შვილში ანალოგიური მუტაციის რეციდივის 5%-იანი ალბათობა? შეიცვლება თუ არა რისკის მაჩვენებელი, თუ მათი შემდეგი შვილი ასევე დაავადებული იქნება?

ლიტერატურა

Blake KD, Davenport SL, Hall BD, et al: CHARGE association: an update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr (Phila) 37:159-173, 1998.

Lalani SR, Safiullah AM, Fernbach SD, et al: Spectrum of CHD7 mutations in 110 individuals with CHARGE syndrome and genotype-phenotype correlation. Am J Hum Genet 78:303-314, 2006.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

8. ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემია

(BCR-ABL ონკოგენი)

სომატური მუტაცია

გამომწვევი მიზეზები

- ქრომოსომული ანომალიები
- ონკოგენის აქტივაცია
- შერწყმის ცილა-პროდუქტი
- "მრავლობითი დარტყმის" ჰიპოთეზა
- ონკოგენისკენ მიმართული თერაპია

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- დაწყების ასაკი: საშუალო ასაკიდან სიბერემდე
- ლეიკოციტოზი
- სპლენომეგალია
- დაღლილობა და შეუძლოდ ყოფნა

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოკვლევები

ეს., 45 წლის ქალი ყოველწლიურ შემოწმებას გადიოდა ოჯახის ექიმთან. იგი ჯანმრთელი იყო და განსაკუთრებული ჩივილები არ ჰქონია. მას პალპაციით ესინჯებოდა ელენთის კუთხე, მაგრამ სხვა ანომალიები არ შეინიშნებოდა. სისხლის საერთო ანალიზმა მოულოდნელად აჩვენა ლეიკოციტების გაზრდილი რაოდენობა $31X10^9$ /ლ და თრომბოციტების მომატებული შემცველობა $650X10^9$ /ლ. პერიფერიული სისხლის ნაცხის ანალიზმა აჩვენა ბაზოფილია და მოუმწიფებელი გრანულოციტები. ექიმმა ავადმყოფი გააგზავნა ონკოლოგიურ განყოფილებაში შემდგომი გამოკვლევებისათვის. მის ძვლის ტვინში, ერითროციტებთან შედარებით, აღმოაჩნდა მიელოიდური უჯრედების გაზრდილი რაოდენობა. ძვლის ტვინის ციტოგენეტიკურმა ანალიზმა აჩვენა ერთეული მიელოიდური უჯრედები ფილადელფიური ქრომოსომით, der(22)t(9;22)(q34;q11.2). ონკოლოგმა ავადმყოფს აუხსნა, რომ მას ჰქონდა ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემია (CML) და რომ განკურნების ერთადერთი საშუალება იყო ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაცია.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემია (CML, MIM# 608232) ტრანსფორმირებული ჰემოპოეზური წინამორბედი უჯრედების კლონური ექსპანსიაა, რომელიც განაპირობებს ცირკულირებული მიელოიდური უჯრედების რიცხვის ზრდას. წინამორბედი უჯრედების ტრანსფორმაციას ახდენს BCR-ABL ონკოგენის ექსპრესია.

CML-ით დაავადებულთა 15%-ს ზრდასრული ადამიანები შეადგენენ. დაავადებულთა პოპულაციური სიხშირეა 1-2 შემთხვევა 100000-ში. ასაკთან დაკავშირებული სიხშირე მამაკაცებში უფრო მაღალია, ვიდრე ქალებში. (მამაკაცებში – 1,3-1,7; ქალებში – 1,0; იხ. თავი16).

პათოგენეზი

CML-ით დაავადებულთა დაახლოებით 95%-ს აქვს ფილადელფიური ქრომოსომა, დანარჩენებს აქვთ კომპლექსური ტრანსლოკაცია ან მისი ვარიანტები. (იხ. თავი 16). Abelson-ის პროტო-ონკოგენი (ABL), რომელიც კოდირებს არარეცეპტორულ თიროზინ კინაზას, ლოკალიზებულია 9q34-ში, ხოლო BCR (Breakpoint Cluster Region) გენი, რომელიც ფოსფოპროტეინს კოდირებს, ლოკალიზებულია 22q11-ში. ფილადელფიური ქრომოსომის წარმოქმნის დროს ABL გენი წყდება I ინტრონში, ხოლო BCR გენი, 3 შესაძლო გაწვეტის კლასტერული უბნიდან ერთ-ერთში; BCR და ABL გენის ფრაგმენტები ერთმანეთს ერწყმიან 22-ე ქრომოსომაში (სურ.C-8). BCR-ABL შერწყმული გენები 22-ე ქრომოსომაში წარმოქმნიან ე.წ. შერწყმის ცილა-პროდუქტს, რომელიც განსხვავებული ზომისაა და მისი სიგრძე დამოკიდებულია Bcr პეპტიდის სიგრძეზე, რომელიც ემაგრება ამინჯგუფიან დაბოლოებაზე.

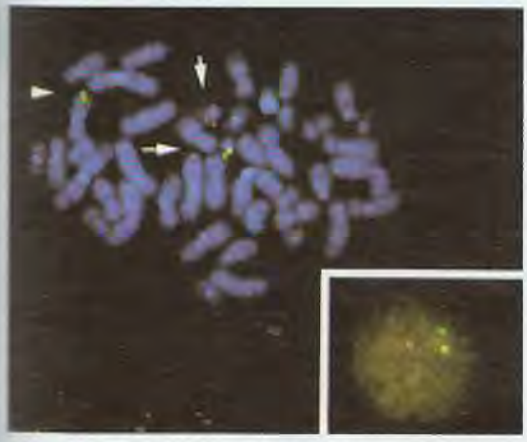
დღესდღეობით, Abl და Bcr-ის ნორმალური ფუნქცია ბოლამდე არ არის გარკვეული. Abl კარგად კონსერვირებული სახით შენარჩუნდა მრავალუჯრედიან ორგანიზმთა ევოლუციის პროცესში. ის ნაპოვნია როგორც ბირთვში, ისე ციტოპლაზმაში, სადაც დაკავშირებულია ციტოპლაზმურ მეგრანასთან. Abl ჭარბად არის წარმოდგენილი კუნთ-პარგმენტებში, მაგრამ მისი შემცველობა ვარიირებს და დამოკიდებულია უჯრედის ტიპზე და გამღიზიანებლის მიმართ უჯრედის სპასუხო რეაქციაზე. Abl მონაწილეობს უჯრედულ ციკლში, სტრესულ პასუხში, ინტეგრინის სიგნალის გადაცემაში და ნერვული სისტემის განვითარებაში. Bcr ფუნქციური დომენები აერთიანებს ორმაგსა და რალიან ფრაგმენტს სხვა ცილებთან პოლიმერიზაციისათვის, სტრეპტრეინინ კინაზას დომენს, GDP-GTP ურთიერთგაცვლის დომენს, რომელიც ახდენს Ras ოჯახის წევრების რეგულაციას და გუანინის გრიფოსფორის აქტივატორ დომენს (Rac და Rho GTP-აზას რეგულატორს).

ABL-ის ექსპრესია არ იწვევს უჯრედის ტრანსფორმაციას, რაც იწვევს Bcr-Abl შერწყმის ცილა-პროდუქტის ექსპრესია. ტრანსგენულ თაგვებს, რომლებიც ექსპრესირებენ Bcr-Abl-ს, დაბადებისთანავე უვითარდებათ მწვავე ლეიკემია. ნორმალური თაგვების ინფიცირება რეტროვირუსით, რომელიც ექსპრესირებს Bcr-Abl-ს, იწვევს მწვავე და ქრონიკული ლეიკემიის მრავალგვარ ფორმებს გენეტიკურ ფონზე დამოკიდებულებით. ABL-ისაგან განსხვავებით, Bcr-Abl-ს აქვს თიროზინ კინაზას კონსტიტუციური აქტივობა, რომელიც მხოლოდ ციტოპლაზმით შემოიფარგლება. აქ ის ქიმიურად ბმით აკავშირებს ერთმანეთთან აქტინის მიკროფილამენტებს. Bcr-Abl იწვევს მოგვერთი ციტოპლაზმური სუბსტრატის ფოსფორილირებას და ამ გზით ააქტივებს სასიგნალო კასკადს, რომელიც, თავის მხრივ, აკონტროლებს ჰემოპოეზური უჯრედების ზრდას, დიფერენციაციას და, შესაძლოა, ადჰეზიასაც. ამ სასიგნალო გზების არარეგულირებულ აქტივაციას შედეგად მოსდევს ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედების უკონტროლო პროლიფერაცია, ძვლის ტვინიდან იწყება მოუმწიფებელი უჯრედების გამოსვლა და საბოლოოდ ვითარდება CML.

CML თანდათან პროგრესირებს და სულ უფრო აგრესიული ხდება. დაავადების განვითარების პროცესში ავადმყოფთა 50-80%-ის სისხლიერ უჯრედებში ხდება დამატებითი ქრომოსომულ ცვლილებები (მე-8 ქრომოსომის ტრისომია, i(17q) ან მე-19 ქრომოსომის ტრისომია) ან წარმოიშობა კიდევ ერთი ფილადელფიური ქრომოსომა. ზოგჯერ ადგილი აქვს ორივე მოვლენას. CML-ის პროგრესირების პარალელურად, ციტოგენეტიკურ ცვლილებებთან ერთად, მუტაციას ხშირად განიცდიან სიმსივნის სუპრესორი გენები და პროტოონკოგენებიც.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

CML ორ- ან სამფაზიანი დაავადებაა. საწყის, ანუ ქრონიკულ ფაზას ახასიათებს მოულოდნელი დაწყება, რაც შემდეგ ელინდება ავადმყოფობის ნიშნებში: აღინიშნება დაქანცულობის შეგრძნება, შეუძლოდ ყოფნა, წონის დაკარგვა და ელენთის უმნიშვნელოდ ან ზომიერად გამოხატული გადიდება. გარკვეულ პერიოდში CML გადადის დაჩქარებული განვითარების ფაზაში და შემდეგ ბლასტურ კრიზში, თუმცა ზოგიერთ ავადმყოფებში ქრონიკული სტადია პირდაპირ ბლასტურ კრიზში გადადის. CML-ის განვითარება მიიცავს სიმსივნურ უჯრედებში დამატებითი ქრომოსომული დარღვევების წარმომობას, პროგრესულ ლეიკოციტოზს, ანემიას, თრომბოციტოზს ან თრომბოციტოპენიას, პროგრესულ სპლენომეგალიას, ცხელებას და ძვლების პათოლოგიურ ცვლილებებს. ბლასტური კრიზი არის მწვავე ლეიკემია, რომლის დროსაც ბლასტები შეიძლება იყოს მიელოიდური, ლიმფოიდური, ერითროიდული ან არადიფერენცირებული. დაჩქარებული განვითარების ფაზა შუალედურია ქრონიკულ ფაზასა და ბლასტურ კრიზს შორის.



სურათი C-8 ■ ლოკუს-სპეციფიკური მონდის ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაცია მეტაფაზურ და ინტერფაზურ უჯრედებში CML-ის t(9;22)(q34; q11.2)-ის გამოსაელენად. დნმ-ის ნიმუში შეღებილია DAPI-ით. მონდი წარმოადგენს დნმ-ის ზონდების ნარევს BCR გენისათვის (წითელი) 22q11.2-ში და ABL გენისათვის (მწვანე) 9q34-ში. ნორმალურ უჯრედებში, მწვანე სიგნალი მოჩანს მე-9 ქრომოსომის ორივე ქრომოლოგზე, ხოლო წითელი სიგნალი ნანახია 22-ე ქრომოსომის ორივე ჰომოლოგზე. t(9;22)-ის შემცველ უჯრედებში მწვანე სიგნალი ლოკალიზდება ნორმალურ მე-9 ქრომოსომაზე (ისრის თავი), წითელი სიგნალი ჩანს ნორმალურ 22-ე ქრომოსომაზე (მოკლე ისარი),ყვითელი (შერწყმის სიგნალი (გრძელი ისარი) ნანახია ორივე,მწვანე და წითელი სიგნალების ერთდროული არსებობის შემთხვევაში ფილადელფიურ ქრომოსომაზე, რომელიც არის დერივატულ 22-ე ქრომოსომაზე ABL-ის ტრანსლოკაციის შედეგი. (Courtesy of M. M. LeBeau and H. T. Abelson, University of Chicago.)

ავადმყოფების დაახლოებით 85%-ის დიაგნოსირება ხდება ქრონიკულ ფაზაში. სხვადასხვა მონაცემებით, დაავადების საშუალო ასაკი 45-65 წლებია, მაგრამ ის შეიძლება გამოვლინდეს ნებისმიერ ასაკში. არანამკურნალებ ავადმყოფებში დაავადების პროგრესირების საჩქარე ქრონიკულიდან ბლასტური კრიზის სტადიამდე პირველი 2 წლის განმავლობაში აღირიცხება დაავადებულთა 5-10%-ში, ხოლო შემდეგ, მათი რიცხვი ყოველწლიურად 20%-ით იზრდება. ეინაიდან ბლასტური კრიზი ფატალურია და სწრაფად იწვევს სიკვდილს, ბლასტური კრიზის განვითარება სიკვდილის მომასწავებელია.

მართვა

CML-ის მოლეკულური საფუძვლის ანალიზის შედეგად შემუშავდა სპეციფიკური Bcr-Abl თიროზინკინაზას ინჰიბიტორი იმატინიბ მეზილატი (Imatinib mesilate, Gleevec). ეს პრეპარატი ამჟამად არის CML-ის სამკურნალო ძირითადი საშუალება. ავადმყოფთა 85%-ზე მეტს იმატინიბით მკურნალობის საპასუხოდ ჰქონდა ციტოგენეტიკური ეფექტის აშკარად გამოხატული გაუმჯობესება; ძელის ტვინის ასპირაციით გამოყოფილ უჯრედებში დაიკარგა t(9;22) ტრანსლოკაციური დარღვევა. ციტოგენეტიკური მაჩვენებლების გაუმჯობესებასთან ერთად, გამოსწორდა სხვა კლინიკური მაჩვენებლებიც: ლეიკოციტების რაოდენობა 10^9-10^{10}-მდე დაეცა; მაგრამ, დაავადებულთა ნარჩენიცხოვან ჯგუფში (<5%) პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის ანალიზმა არ აჩვენა BCR-ABL შერწყმული გენის არსებობა, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ავადმყოფების უმეტესობას რემისიის სტადიაზე კი აქვს, ლეიკემიური "ტვირთის ნარჩენი" – სულ მცირე, 10^6-10^7 უჯრედი. სრული ჰემატოლოგიური და ციტოგენეტიკური რემისიის მქონე ავადმყოფთა 95%-ზე მეტი რეგულარულ კონტროლქვეშ იმყოფებოდა 3,5 წელიწადზე მეტხანს. პრეპარატი ეფექტურად მოქმედებდა ბლასტური კრიზის სტადიაზე მყოფ ავადმყოფებზეც: 32%-ს 12 თვით გაუხანგრძლივდა სიცოცხლე, თუმცა ხშირია დაავადების რეციდივის შემთხვევებიც. ასეთ ავადმყოფებში ხშირია იმატინიბისადმი რეზისტენტობა (60-90%), რაც უკავშირდება წერტილოვან მუტაციებს. ისინი ან კინაზას ანიჭებენ წამლის მიმართ რეზისტენტულობას ან, შეიძლებით იმეიათად, იწვევენ Bcr-ABL გენის ამპლიფიკაციას.

მიუხედავად ზემოაღნიშნულისა, ძელის ტვინის ალოგენეტიკური ტრანსპლანტაცია (BMT) კვლავ რჩება გინკურნების ერდგთერთ აღიარებულ თერაპიულ საშუალებად; იმატინიბ მეზილატის წარმატებამ შეამცირა იმ ავადმყოფთა რიცხვი, რომლებსაც ძელის ტვინის გადანერგვას სთავაზობენ. ეს მეთოდი განსაკუთრებით წარმატებულია 40 წელზე დაბალი ასაკის პაციენტებში, რომელთა დონორები არიან ღა-ძმები, რომლებთანაც ავადმყოფებს დიდი იანხვეღრა აქვთ HLA მაჩვენებლების მიხედვით. BMT-ის წარმატება დამოკიდებულია CML-ის სტადიაზე, ავადმყოფის ასაკსა და ჯანმრთელობის მდგომარეობაზე, ძელის ტვინის დონორზე (ნათესაეია იგი თუ არ არის ნათესავი), მომზადების რეჟიმზე, ტრანსპლანტატ-რეციპიენტის დაავადების განვითარებაზე და პოსტტრანსპლანტაციურ მკურნალობაზე. BMT-ს წარმატება დიდად არის დამოკიდებული ტრანსპლანტ-რეციპიენტის პასუხზე, რაც მიმართულია ლეიკემიური უჯრედების წინააღმდეგ. BMT–ის შემდეგ, ავადმყოფებზე გრძელდება მონიტორინგი რეციდივზე რევერსიული ტრანსკრიპტაზას პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის გამოყენებით, რათა გამოელენილ იქნას BCR და ABL ტრანსკრიპტები და, საჭიროების შემთხვევაში, ჩატარდეს სათანადო მკურნალობა. წარუმატებელი BMT-ის შემთხვევაში, ზოგჯერ ავადმყოფები უკეთ რეაგირებენ BMT დონორიდან გამოყოფილი T უჯრედების ინფუზიაზე.

ბლასტურ კრიზში მყოფ ავადმყოფებს, ჩვეულებრივ, მკურნალობენ იმატინიბ მეზილატით, ციტოტოქსიკური საშუალებით და, თუ შესაძლებელია, ძელის ტვინის გადანერგვით. სამწუხაროდ, ავადმყოფების მხოლოდ 30%-ს ჰყავთ მონათესავე ან არამონათესავე HLA-შეთავსებადი ძელის ტვინის დონორი. ასეთი თერაპიის საშუალებათა გამოსაელიანობა ბლასტური კრიზის სტადიაზე დაბალია.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

რადგან CML სომატური მუტაციის შედეგია, რომელიც გამოელენილი არ ყოფილა ჟერმინაციულ უჯრედებში, ავადმყოფების მიერ დაავადების მემკვიდრული გადაცემის ალბათობა შთამომაელობაზე ნულის ტოლია.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. რა არის "მრავლობითი დარტყმის" ჰიპოთეზა? როგორ დაუკავშირებთ მას ნეოპლაზიას?
2. იმსჯელეთ ადამიანებში სიმსივნის პროგოონკოგენური აქტივაციის ორი დამატებითი მექანიზმის შესახებ.
3. ნეოპლაზია გრაფიკულად გამოსახავს სომატური მუტაციების დაგროვების ეფექტს; მაგრამ სომატური მუტაციების დაგროვების გამო ჩნდება სხვა, არანაკლებ სერიოზული დაავადებები, ყოველ შემთხვევაში, ნაწილობრივ მაინც. განიხილეთ, როგორია სომატური მუტაციების გავლენაზე დაბერებაზე.
4. მრავალი სომატური მუტაცია და ციტოგენეტიკური ცვლილება არასოდეს ვლინდება, რადგან მათ შემცველ უჯრედებს არ გააჩნიათ სელექციური უპირატესობა. რა უპირატესობას ანიჭებს ფილადელფიური ქრომოსომა უჯრედებს?
5. დაასახელეთ სხვა ავთვისებიანი სიმსივნეები, რომლებიც გამოწვეულია გენების შერწყმით და რასაც მოსდევს ონკოგენის აქტივაცია.

ლიტერატურა

Cohen MH, Johnson JR, Pazdur R: U.S. Food and Drug Administration Drug Approval Summary: conversion of imatinib mesylate (STI571; Gleevec) tables from accelerated approval to full approval. Clin Cancer Res 11:12-19, 2005.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Goldman JM, Melo JV: Chronic myeloid leukemia–advances in biology and new approaches to treatment. N Engl J Med 340:1451-1464, 2003.

Krause DS, Van Etten RA: Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. N Engl J Med 353:172-187, 2005.

O'Hare, Cobrin AS, Druker BJ: Targeted CML therapy: controlling drug resistance, seeking cure. Curr Opin Genet Dev 16:92-99, 2006.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

9. კრონის დაავადება

(გაზრდილი რისკი, განპირობებული *NOD2* მუტაციებით)

მულტიფაქტორული მემკვიდრეობა

გამოსაწვევი მიზეზები

- მულტიფაქტორული მემკვიდრეობა
- აუტოიმუნური დაავადება
- ეთნიკური წინასწარგანწყობა

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- მუცლის პერიოდული ტკივილი
- პერიოდული სისხლიანი განავალი
- შესაძლოა მოიცავდეს ნაწლავური ტრაქტის რომელიმე სეგმენტს
- ტრანსმურალური დაწყლულება და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გრანულომა
- ფისტულები
- თეძოს ნაწლავის ტერმინალური ნაწილის და ასწვრივი კოლინჯის ფრაგმენტული ჩართვა
- სხვა (არანაწლავური) გამოვლინებები, მათ შორის,სახსრების,თვალებისა და კანის მომცველი ანთებითი პროცესები

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოკვლევები

პ.ლ., 14 წლის თეთრკანიანი ბიჭი, ღედამ მიიყვანა გადაუდებელი თერაპიის განყოფილებაში. ბავშვს მარჯვენა ქვედა სეგმენტში ჰქონდა მწვავე ტკივილი, მაგრამ არ ჰქონია გულისრევის შეგრძნება ან ციება. ავადმყოფის ისტორიიდან გაირკვა, რომ მას ერთი წლის განმავლობაში პერიოდულად ჰქონდა უსისხლო დიარეა; სერიოზული შეკრულობა არ ჰქონია. ამასთან, ნასადილევს, ერთი საათის შემდეგ ჰქონდა დეფეკაცია და ამ დროს მუცლის ქვედა მეოთხედში ეხსნებოდა ტკივილის შეგრძნება, ნაშუადამევს კი ეწყებოდა მუცლის ისეთი ტკივილი, რომ მძინარე ბავშვს აღვიძებდა. ბავშვის განვითარების ისტორია ნორმალური იყო, თუ არ ჩავთვლით ბოლო ორი წლის განმავლობაში ზრდაში ჩამორჩენის თითქმის 50-75%-დან 25%-მდე. ოჯახურ ანამნეზში ყურადღებას იქცევდა ის ფაქტი, რომ ბავშვის ბიძაშვილს მამის მხრიდან ჰქონდა კრონის დაავადება. ფიზიკურმა გამოკვლევამ გამოაელინა პერიტონეალური ნიშნები, ხმაური ნაწლავებში, პალპაციისას დიფუზური ტკივილი მუცლის ქვედა ნაწილში, პალპაციით არ ისინჯებოდა ორგანომეგალია. განავლის გვიანაკის ანალიზის შედეგი ფარულ სისხლდენაზე დადებითი იყო. პერიფერიული სისხლის ანალიზმა ლეიკოციტების ოლნავ მომატებული დონე და მიკროციტული ჰიპოქრომული სუსტად გამოხატული ანემია აჩვენა. შარდის ანალიზში და მუცლის რენტგენოგრამაში ცვლილებები არ აღინიშნებოდა. კომპიუტერულ-ტომოგრაფიულმა სკანირებამ ლორწოვანი გარსის ანთება აჩვენა დისტალური თეძოს ნაწლავიდან ასწვრივ კოლინჯამდე. ჩაგარდა ენდოსკოპია და კოლონოსკოპია ბიოფსიასთან ერთად, რამაც, თავის მხრივ, გამოავლინა დისტალური თეძოს ნაწლავის ტრანსმურალური წყლული ზომიერად ან მწვავედ გამოხატულ ილეოციკალურ (თეძო-ბრმა ნაწლავის) წყლულთან ერთად, რაც კრონის დაავადებასთან შეთავსებადი ნიშანია.

შემდგომმა გენეტიკურმა ანალიზმა *NOD2* (*CARD15*) გენის ერთ-ერთ ალელში Gly908Arg მუტაცია გამოავლინა.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

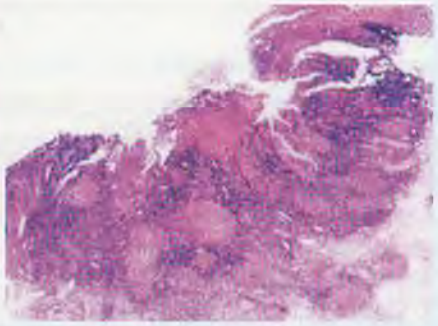
ნაწლავის ანთებითი დაავადება (IBD) კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ქრონიკული ანთებითი პათოლოგიაა, რომელიც უმთავრესად მოზარდებსა და ახალგაზრდა ასაკის ადამიანებში გვხვდება. დაავადება ორ ძირითად კატეგორიად – კრონის დაავადებად (CD) და არასპეციფიკურ წყლულოვან კოლიტად იყოფა. ორივე მათგანი დაახლოებით თანაბარი სიხშირით გვხვდება მოსახლეობაში. IBD-თი ავადდება 500-1000 ადამიანიდან ერთი. ამ დაავადების წილი აშკენაზ ებრაელთა შორის 2-4-ჯერ უფრო მაღალია თეორკანიანებთან არააშკენაზ ებრაელებთან შედარებით. ორივე ეს დარღვევა გვხვდება ოჯახებში და მაღალ კონკორდანტობას აელენს მონოზიგოტურ ტყუპებში, თუმცა განსხვავდება მენდელისეული მემკვიდრეობისაგან და, შესაბამისად, კლასიფიცირდება როგორც მულტიფაქტორული. *NOD2* გენში (რომელიც კიდევ ცნობილია როგორც *CARD15*) გამოვლენილია სამი სახესხვაობა (ვარიანტი), რაც მნიშვნელოვნად ზრდის CD-ს (მაგრამ არა წყლულოვანი კოლიტის) რისკს ალიტიური ეფექტის გამო. ჰეტეროზიგოტები 1.5-4-ჯერ უფრო მაღალი რისკის ქვეშ იმყოფებიან, ხოლო ჰომოზიგოტები და რთული ჰეტეროზიგოტებისთვის რისკი 15-40-ჯერ იზრდება. აქედან გამომდინარე, აბსოლუტური რისკი ჰომოზიგოტებში და კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტების შემთხვევაში 1-2%-ს აღწევს.

პათოგენეზი

ნაწლავური ტრაქტის ანთების გამო, IBD-ს დიდი ხნის განმავლობაში აუტოიმუნურ დაავადებად მიიჩნევდნენ. თეორკანიანებში ჩაგარებულმა გამოკვლევებმა დაავადებასთან შეჭიდულმა წინასწორობის დარღვევასთან ერთად ერთეული ნუკლეოტიდური სამი პოლიმორფიზმი გამოავლინა. სამივე აღმოჩნდა *NOD2* გენის მაკოდირებელ ეგზონში, რაც ამინმჟავის ჩანაცვლებას (Gly908Arg და Arg702Trp) ან ცილის ნაადრევ ტერმინაციას (302insC) იწვევდა. CD-ის მქონე ავადმყოფთა კოჰორტულმა კვლევებმა დაადასტურეს ამ ვარიანტების მჭიდრო კავშირი CD-თან.

NOD2 ცილა დაკავშირებულია ბრამ-ნეგატიური ბაქტერიული უჯრედის კედელთან და მონაწილეობს ბაქტერიის საპასუხო ანთებით რეაქციაში მონოციტურ ლეიკოციტებში NF-kB ტრანსკრიფციის ფაქტორის გააქტიურების გზით. სამივე ვარიანტი ამცირებს *NOD2* ცილების უნარს, გააქტივოს NF-kB, რაც იმის მანიშნებელია, რომ ამ გენის აღნიშნული ვარიანტები ცვლიან მონოციტების უნარს რეაგირება მოახდინონ ნაწლავში მოსახლე ბაქტერიებზე, თავის მხრივ, ხელს უწყობს ანომალიურ ანთებით რეაქციებს. როგორც ჩანს, *NOD2* ვარიანტები ის ალელებია, რომლებიც IBD-ლოკუსში პასუხისმგებელი არიან CD-ის მიმართ გაზრდილ მგრძნობელობაზე.

NOD2 ვარიანტების არსებობა არც აუცილებელია და არც საკმარისი ფაქტორი CD-ის გამოსაწვევად. ამის დასაბუთებელი ფაქტი, რომ CD-თი დაავადებული თეორკანიანებისი ნახევარს *NOD2* ვარიანტის ერთი ან ორი ასლი აქვს მხოლოდ, ნახევარს სრულიად არ შეიცავს მას. თეორკანიანებში IBD-ის შემთხვევების არაუმეტეს 20% დაკავშირებულია *NOD2* ვარიანტებთან. ის ვარიანტები, რომლებიც ევროპელებში დაავადების რისკთან ასოციირებულია, არ გვხვდება აზიის ან აფრიკის მოსახლეობაში, სადაც CD არანაირად არაა დაკავშირებული *NOD2*-თან. ვარიანტების მაგარებლობაც ასევე არასაკმარისი პირობაა იმისთვის, რომ გამოიწვიოს დაავადება. *NOD2* ვარიანტები ევროპაში ფართოდ ცელებულია და მისი მაგარებლობა ჩვეული მოვლენაა. აღნიშნული ალელების მიხედვით მოსახლეობის 20% ჰეტეროზიგოტია, თუმცა IBD-სთან რამე კავშირს არ ამჟღავნებს. მაღალი რისკის მქონე გენოტიპებს შორის ისინი, რომლებიც *NOD2* ვარიანტების მიხედვით ჰომოზიგოტური ან კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტები არიან, პენეტრანტობა 10%-ზე ნაკლებია. დაბალი პენეტრანტობა მიუთითებს, მაუწყებელია, რომ უნდა არსებობდეს სხვა გენეტიკური ან გარემო ფაქტორები, რომლებიც IBD1 ლოკუსში *NOD2*-ის გენოტიპთან



სურათი C-9 ■ A, ileიტის ენდოსკოპიური გამოსახულება კრონის დაავადების მქონე პაციენტში; B, კრონის დაავადებით შეპყრობილ ileიდეში წვრილი ნაწლავის კედლის მრავალობითი გრანულომები. (Courtesy of Harris Yfantis and Raymond Cohen, University of Maryland and Veterans Administration Medical Center, Baltimore.)

ნაწლავარგანწყობაზე მოქმედებს. სავარაუდო კავშირი IBD-სა და NOD2 ცილის სტრუქტურულ ვარიანტებს შორის, რომლებიც თანდაყოლილი ანტიბაქტერიული ანთებითი რეაქციის მოდულატორს წარმოადგენენ, ძლიერი არგუმენტია იმისა, რომ ნაწლავური მიკროგარემო შეიძლება პათოგენეზის ხელშემწყობი მნიშვნელოვანი ფაქტორი აღმოჩნდეს.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

მოზარდებისა და მოზრდილების ასაკობრივი ჯგუფის გათვალისწინებით, CD ყველაზე მეტად კუჭ-ნაწლავის ტრაქტს აზიანებს, კერძოდ, წვრილი ნაწლავის ტერმინალურ ნაწილს და ასწვრივ ყალანჯს; თუმცა, ის შეიძლება, საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის ნებისმიერ უბანზე მოქმედებდეს გრანულომატოზური ანთების კერაზე (იხ. სურ. C-9), რომელიც მოიცავს ნაწლავის კედელს და ქსოვილს მის დაეიწროებას და ნაწიბურების წარმოქმნას. დაავადების დასაწყისი უსიმპტომოა, რასაც თან ერთვის მუცლის ტკივილი ვარჯამობით, დიარეა და წონის თანდათანობითი დაკარგვა.

უსტულებს და მუცლის ღრუს აბსცესს შეუძლია საფრთხე შეუქმნას სიცოცხლეს. ასეთ შეთხვევაში ხშირია ჰოსპიტალიზაცია და, ზოგჯროვის გამო, CD-თი დაავადებულებს უკეთდებათ ქირურგიული ოპერაცია. CD-ის შემთხვევაში კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ყველა დაავადების სიმპტომები შეიძლება მოიცავდეს ხერხემალს და სახსრებს, გამოვლინდეს ართრიტის სახით, გამოიწვიოს უვეიტი. პირველადი სკლეროზული ქოლანგიტი და ჰიპერკოაგულაცია, დაავადება შეიძლება შეეხოს კანსაც (erythema nodosum და pioderma gangrenosum). ხანგრძლივი CD-ის შემთხვევაში იზრდება ნაწლავის ადენოკარცინომის რისკი, თუმცა, არც ისე მნიშვნელოვნად, როგორც ეს ხდება არასპეციფიკური წყლულოვანი კოლიტის, IBD-ის სხვა ფორმის, შემთხვევაში.

მართვა

ამ ეტაპზე, IBD-საგან განკურნება ვერ ხერხდება. მკურნალობა ძირითადად მიმართულია: ტკივილის შესუსტებისკენ; მკურნალობას ყველაზე ეფექტების მინიმუმამდე დაყვანისა და ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებისკენ. CD-ის მკურნალობისთვის ხუთი ძირითადი კატეგორიის წამალი გამოიყენება ცალკე ან კომბინირებულად. ესენია: ანტიანთებითი მედიკამენტები, კორტიკოსტეროიდები, ანტიბიოტიკები, იმუნომოდულატორები და შერეული ანთებითი იმუნომოდულატორები. ყველა ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატი მესალამინის წარმოებულია, შესაბამისად, ანტიანთებითი წამლის არჩევა დამოკიდებულია მის ყველაზე ეფექტზე და ნაწლავში ანთებითი კერის ლოკალიზაციაზე. დაავადების მწვავე ფაზაში თერაპიისთვის ძირითადად კორტიკოსტეროიდებს იყენებენ. ეს პრეპარატები, რომლებიც კვების რაციონთანაა შეჯერებული, დაავადების სიმწვავის მოსახსნელად და შეტევების პრევენციისთვის გამოიყენება. იმის გამო, რომ ბოჭკოვანი საკვების მონელება ცუდად ხდება, CD-თი დაავადებულებმა უნდა მეგზურობენ ასეთი სახის საკვების მიღება. ქრონიკულ ანთების და ჭრილობების შეხორცების შემთხვევაში ხშირია ორგანიზმის არასრულფასოვანი კვება და ასეთ შემთხვევაში საჭირო ხდება ფოლიუმის მჟავის, რკინის, კალციუმისა და B12 ვიტამინის დამატებით მიღება. ასევე ხშირად დგება ქირურგიული ჩარევის აუცილებლობის საკითხი დაზიანებული ნაწლავის ამოსაკვეთად, აბსცესის დრენაჟირება და ფისტულის არხების დახურვა.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

IBD-ს მქონე ავადმყოფების შთამომავლობაში IBD-ს განვითარების ემპირიული რისკი 1%-დან 8%-მდეა, მეორე რიგის ნათესავებში კი მისი პროცენტული მაჩვენებელი 0,1-0,2%-მდე მცირდება. ეს მონაცემები არ შეესაბამება კლასიკურ აუტოსომურ-რეცესიულ ან დომინანტური ხასიათის მემკვიდრეობას. ამის მიუხედავად, შთამომავლობაში დაავადების რეციდივის რისკი, ზოგადპოპულაციურ მაჩვენებელთან შედარებით მაღალია (შედარებითი რისკის თანაფარდობა, შთამომავლობაში 10-დან 30-მდე ინტერვალში ვარიირებს) (იხ. თავი 8). ტყუპების კვლევის ერთ-ერთ ჩანაწერში გვხვდება ასეთი მონაცემები: მონოზიგოტური ტყუპების კონკორდანტობის მაჩვენებელი CD-თვის 44%, დიზიგოტურ ტყუპებში კი – 4% იყო. წყლულოვანი კოლიტის კონკორდანტობა მონოზიგოტურ ტყუპებში 6% იყო, რაც ბევრად აღემატება დიზიგოტური ტყუპების მაჩვენებელს, სადაც ვერცერთი კონკორდანტი ტყუპის გამოვლენა ვერ მოხერხდა. ასე რომ, IBD-ის გენეტიკურ-ეპიდემიოლოგიური მონაცემები, განსაზღვრავს მას, როგორც ძლიერი გენეტიკური კომპონენტის დარღვევას, რომელიც კომპლექსური მემკვიდრეობით ხასიათდება.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. იმსჯელეთ იმ შესაძლო გარემო ფაქტორებზე, რომლებიც გარკვეულ როლს თამაშობენ CD-ში.
2. როგორია ურთიერთდამოკიდებულება ბუნებრივი იმუნიტეტის ცვალებადობასა და აღნიშნულ გარემო ფაქტორებს შორის?
3. როგორ კონსულტაციას გაუწევდით CD-თი დაავადებული პაციენტის ოჯახის წევრს, რომელსაც *NOD2*-ის ერთ-ერთი ვარიანტი აღმოაჩნდება? არის თუ არა ტესტირების ჩაგარების საჭიროება? თუ არის, რაგომ?

ლიტერატურა

Sands BE: Inflammatory bowel disease: past, present, and future. J Gastroenterol 42:16-25, 2007.

10. კისტური ფიბროზი

(*CFTR*-ის მუტაცია)

აუტოსომურ-რეცესიული

გამომწვევი მიზეზები

- მუტაციის სიხშირის ეთნიკური ცვალებადობა
- ცვალებადი ექსპრესიულობა
- მუტაციიების ქსოვილ-სპეციფიკური ექსპრესია
- გენეტიკური ფაქტორები
- გარემო ფაქტორები

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დასაწყისი: ახალშობილობიდან ზრდასრულ ასაკამდე
- ფილტვების პროგრესირებადი დაავადება
- პანკრეასის ეგზოკრინული ფუნქციის უკმარისობა
- ობსტრუქციული აზოოსპერმია
- ქლორიდების მომატებული კონცენტრაცია ოფლში
- შეფერხება ზრდაში
- ნაწლავისის მეკონიუმური გაუვალობა

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ჯ.ბ., ორი წლის ვაჟი, ზრდაში ჩამორჩენის მიზეზის გასარკვევად მიიყვანეს პედიატრიულ კლინიკაში. ახალშობილობის პერიოდში ჯ.ბ.-ს აღენიშნებოდა დიარეა და სპასტიური ტკივილი მუცლის არეში, რაც მას შემდეგ გამოსწორდა, რაც კვების სტანდარტული რეჟიმი მკაცრი რეჟიმით შეუიცვალეს. როცა ბავშვის მკაცრ დიეტას ჩვეულებრივი საკვები ემატებოდა, მას მძაფრსუნთქვა და მოუნელებელი საკვების შემცველი განავალი ჰქონდა. დაბადებიდან მეორე წელს ჯ.ბ-ის გამოუვლინდა ზრდის შეფერხების ნიშნები. ამ პერიოდში მას დაეწყო ქრონიკული ხველა, გაუხშირდა ზედა სასუნთქი გზების ინფექციები. ოჯახის ყველა წევრი, თავის მხრივ, უარყოფდა ზრდაში ჩამორჩენას, კვებით დარღვევებს, ფილტვის დაავადებების არსებობას წარსულში თუ აწმყოში. სამედიცინო შემოწმებისას აღმოჩნდა, რომ ბავშვის წონის და სიმაღლის მაჩვენებლები მე-3 პერსენტილზე ნაკლები, ხოლო თავის გარშემოწერილობა მე-10 პერსენტილი იყო. ბავშვს აღენიშნებოდა ძლიერი დიარეა, ხიხინი სუნთქვისას და გამსხვილებული თითები. სხვა მხრივ, გამოკვლევით დაფიქსირდა ნორმალური სურათი. დარღვევის მიზეზების ანალიზის შემდეგ პედიატრმა მოითხოვა რამდენიმე, მათ შორის, ოფლში ქლორიდების კონცენტრაციის განსაზღვრის ტესტის ჩატარება პილოკარპინის ელექტროფორეზის საშუალებით; ოფლში ქლორიდების კონცენტრაცია 75 მმ/ლ-ის ტოლი აღმოჩნდა (ნორმაში 40 მმოლ/ლ-ზე ნაკლებია, საშუალო სიმძიმის დარღვევებისას 40-60 მმოლ/ლ-ს შეადგენს), რაც კისტური ფიბროზის დიაგნოზზე მიუთითებდა. ტესტის შედეგის და დაავადების კლინიკური მიმდინარეობის საფუძველზე პედიატრმა ჯ.ბ-ს კისტური ფიბროზის დიაგნოზი დაუსვა. ბავშვის მშობლებს ურჩიეს მიემართათ კისტური ფიბროზის კლინიკისთვის შემდგომი კონსულტაციების, მუტაციების ტესტირების და სპეციფიკური მკურნალობის ჩატარების მიზნით.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და გავრცელება

კისტური ფიბროზი (CF, MYM#219700) ეპითელური ქსოვილის უჯრედების იონური გრანსპორტის აუტოსომურ-რეცესიული პათოლოგიაა, რომელიც CF-ის გრანსმემბრანული გამტარებლობის მარეგულირებელ გენში (*CFTR*-ში) წარმოშობილი მუტაციებით არის განპირობებული. CF ყველა რასის ადამიანებში გვხვდება, თუმცა უპირატესად ჩრდილოეთ ევროპელებშია გავრცელებული. კანადაში, სამხრეთ აღმერიკაში მოსახლე ჰეტერიტებში, CF გვხვდება 313 მოსახლიდან ერთში, პაციენტ აზიურ მოსახლეობაში კი 90 000-დან ერთში. აშშ-ის თეთრკანიან მოსახლეობაში CF-ის სიხშირე 1/3200-ია.

პათოგენეზი

CFTR არის cAMP-ით რეგულირებადი ქლორიდის არხია, რომელიც, თავის მხრივ, სხვა იონთა არხებს არეგულირებს. CFTR უზრუნველყოფს სასუნთქ გზებში და საღინრებში სეკრეტის პიდრატაციას ქლორიდის გრანსპორტის და ნატრიუმის შთანთქმის ინჰიბირების გზით (იხ. თავი 12). CFTR-ის ფუნქციის მოშლას შეუძლია გავლენა იქონიოს სხვადასხვა ორგანოზე, განსაკუთრებით ლორწოს გამომყოფ ორგანოებზე, როგორიცაა ზედა და ქვედა სასუნთქი გზები, პანკრეასი, სანაღვლე სისტემა, მამაკაცის გენიტალიები, ნაწლავები და საოფლე ჯირკვლები.

CF-ით დაავადებულების ფილტვების დეჰიდრატირებული და წებოვანი სეკრეტი აბრკოლებს წამწამოვანი ეპითელიუმის გამწმენდ ფუნქციას, ინჰიბირებს ანტიმიკრობული პეპტიდების ფუნქციას, ქმნის კერებს პათოგენური ორგანიზმების გასამრავლებლად და აფერხებს პაერის ნაკადის მოძრაობას. დაბადებიდან პირველ თვეებში სეკრეტი და ბაქტერიები, რომლებიც მასში კოლონიზებულ მრავლდებიან, იწვევენ ანთებით რეაქციას. ანთებითი ციტოკინების, მასპინძლის ანტიბაქტერიული ფერმენტების და ბაქტერიული ფერმენტების გამონთავისუფლება ბრონქიოლებს. ინფექციის განმეორებითი ციკლები, ანთება და ქსოვილთა დესტრუქცია ამცირებს ფილტვებში ფუნქციონირებადი ქსოვილის არეალს, რის მეღეგადაც საბოლოოდ რესპირატორული უკმარისობა ვითარდება (სურ. C-10).

პანკრეასის სადინარში CFTR-ის არხით ქლორის გრანსპორტის მოშლა სეკრეტის პიდრატაციას აფერხებს და პანკრეასში ენზიმების ეგზოკენურ გამოყოფას აკავებს. დაგროვილი ენზიმებით გამოწვეული დაზიანებები იწვევს პანკრეატიტის ფიბროზს.

CFTR ასევე არეგულირებს საოფლე სადინარებში მოძრაობისას ოფლიდან ნატრიუმის და ქლორის მოთვისებას. ფუნქციონირებადი CFTR-ის არარსებობისას ოფლში ნატრიუმის ქლორიდის შემცველობა მატულობს, რაც ისტორიიდან ცნობილი *"მარილიანი ბავშვის სინდრომის"* ასოციაციას იწვევს და ოფლში ქლორიდის შემცველობის დიაგნოსტიკური ტესტის საფუძველს წარმოადგენს.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

CF, ჩვეულებრივ, აღრეული ბავშვობის ასაკში იჩენს თავს, თუმცა ავადმყოფთა 4%-ს დიაგნოზს ზრდასრულობისას უსვამენ. ავადმყოფთა 15-20%-ს დაბადებიდანვე აღენიშნება ნაწლავთა მეკონიური გაუვალობა, დანარჩენებში ელინდება ქრონიკული რესპირატორული პათოლოგიები (რინიტი, სინუსიტი, ფილტვების ობსტრუქციული დაავადება), სიცოცხლის მომდევნო ეტაპზე კი ელინდება ზრდის შეფერხება. ზრდაში ჩამორჩენის მიზეზი ფილტვების ქრონიკული ინფექციების გამო კალორიების გაძლიერებული ხარჯვა და პანკრეასის ეგზოკრინული უკმარისობით განპირობებული საკვების შეთვისების დარღვევაა. CF-ით დაავადებულთა 5-15%-ს არ აღენიშნება პანკრეასის უკმარისობა. მამრობითი სქესის ავადმყოფთა 95%-მე ეგზ ეფესლგამტარ მილის ორმხრივი თანდაყოლილი განვითარებლობის გამო აქვს ანთებითი პერმია. ფილტვების დაავადების პროგრესირება ავადმყოფობის და სიცოცხლიანობის ძირითადი განმსაზღვრელი ფაქტორია. ავადმყოფთა უმრავლესობა იღუპება რესპირატორული უკმარისობის და გულის მარჯვენა პარკუჭის უკმარისობის გამო, რაც მეორადია ფილტვის პარენქიმის დესტრუქციის, ფილტვის სისხლძარღვების მაღალი რეზისტენტობის მიმართ (ფილტვისმაგვარი გული); დაავადებულთა სიცოცხლის სამუალო ხანგრძლივობა ჩრდილოეთ ამერიკაში 33 წელია.

CFTR-ის მუტაციები, CF-ის გარდა, დაკავშირებულია დაავადებების ფართო სპექტრთან. მათ შორისაა, ობსტრუქციული აზოოსპერმია, იდიოპათიური პანკრეატიტი, ვაფანტული ბრონქიექტაზია, ალერგიული ბრონქოპულმონალური ასპერგილოზი, ბეიერული სინოპულმონალური დაავადება და ასთმა. ამ დაავადებებიდან მოგიერთს *CFTR*-ის ერთ ალელში წარმოშობილი მუტაციები ახასიათებს, სხვები, კერძოდ CF, მხოლოდ მაშინ ვითარდება, თუ მუტაციები *CFTR*-ის ორივე ალელში ხდება. მუტანტური *CFTR*-ის ალელების, როგორც უშუალო გამომწვევის, როლი დადგენილია ზემოჩამოთვლილი დაავადებებიდან მოგიერთ[illegible] მაგრამ არა ყველასთვის.

სურათი C-10 ■ ფილტვის განივი კვეთის სურათი CF-ით დაავადებულში. სასუნთქ გზებში ლორწოვანი საცობები და ნარქოვანი სეკრეტები აღინიშნება. (Courtesy of J. Rutledge, University of Washington and Children's Hospital and Medical Center, Seattle.)

კორელაცია *CFTR*-ის ცალკეულ მუტანტურ ალელებსა და დაავადების სიმძიმეს შორის მხოლოდ პანკრეასის უკმარისობის დროს მეიმჩნევა. *CFTR*-ის ალელში მეორადმა მუტაციებმა ან პოლიმორფიზმებმა შეიძლება შეცვალოს სპლაისინგის ეფექტიანობა ან ცილის საბოლოო ფორმირება და, ამის შედეგად, დაავართთვის მუტაციებთან დაკავშირებულ დაავადებათა სპექტრი. გარდა ამისა, ზოგიერთი მუტაცია *CFTR*-ში იწვევს დაავადების გამოვლინებას მხოლოდ გარკვეულ ქსოვილებში; მაგალითად, სპლაისინგის ეფექტურობაზე მოქმედი ზოგიერთი მუტაცია უფრო ძლიერ გავლენას ახდენს ვოლფის საღინრის ფორიკაგებზე, ვიდრე სხვა ქსოვილებზე, რაც იმითაა გამოწვეული, რომ ქსოვლსპეციფიკურობას ესაჭიროება სრული სიგრძის ტრანსკრიპტი და ცილა, გარეშო ფაქტორები, როგორიცაა, მაგალითად, სიგარეტის ბოლის ზემოქმედება, კიდევ უფრო ამძიმებს ფილტვების დაავადებას CF-ის მქონე ავადმყოფებში.

მართვა

CFTR გენის 1000-ზე მეტი სხვადასხვა მუტაცია და ვარიანტია აღწერილი. მესამეულად, ჩრდილოეთ ამერიკაში CF-ის დიაგნოზი კლინიკურ ნიშნებს და ოფლში ქლორიდის კოეფიციენტის შემცველობას ეფუძნება. CF-ით დაავადებულია 1-2%-ს ოფლში აქვს ქლორიდის ნორმალური შემცველობა, თუმცა იმავე ავადმყოფებში ნაშალური გრანსეპითელური პოტენციალის ნორმიდან გადახრა CF-ის სანდო საღიაგნოსტიკო ნიშანია.

ღღეისათვის CF-ის განკურნება ვერ ხერხდება, თუმცა სიმპტომატურმა თერაპიამ დაავადებულთა სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა აღრეული ბავშვობის ასაკიდან 30-40 წლის ასაკამდე გაზარდა. სამედიცინო თერაპიის მიზანს ფილტვებში არსებული სეკრეტის გამოდევნა, პულმონალურ ინფექციებზე კონტროლი, პანკრეასის ფერმენტების ჩანაცვლება, სათანადო კვება და ნაწლავების გაუვალობის პრევენცია წარმოადგენს. თუმცა სამედიცინო თერაპია ანელებს ფილტვის დაავადებათა მიმდინარეობას, CF-ის შემთხვევაში რესპირატორული პათოლოგიების მკურნალობის ერთადერთ ეფექტურ საშუალებას ფილტვის გადანერგვა წარმოადგენს. პანკრეასის ფერმენტების ჩანაცვლება და ცხიმში ხსნადი ვიტამინების დამატება საკვების მეწოვის უნარს მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს. ჭარბი კალორიების საჭიროების და ანორექსიის გამო კალორიული დანამატები აუცილებელია ბევრი ავადმყოფისათვის. დაავადების ქრონიკული მიმდინარეობის და ფაგალური ალსარულის პერსპექტივით წარმომობილი ფსიქოლოგიური სტრესის მოსახსნელად ავალყოფთა უმეტესობა ინტენსიურ კონსულტაციებს საჭიროებს.

სამედიცინო გენეტიკის ამერიკულმა კოლეჯმა, დაავადების კონტროლისა და პრევენციის აშშ-ის ცენტრებმა, კისტოზური ფიბროზის ასოციაციამ 2004 წელს რეკომენდაცია გაუწიეს ახალშობილებში CF-ის სკრინინგის ჩატარებას, რადგან ახალშობილის პერიოდშიეე დასმული CF-ის დიაგნოზი თავიდან აიცილებს ახალშობილს არასათანადო კვებით გამოწვეულ გართულებებს, რაც ხშირია კლინიკურად არადიაგნოსტირებულ, პანკრეასის უკმარისობის მქონე ავადყოფებში. CF-ის შემთხვევაში ჯერჯერობით არ არსებობს სიცოცხლის შენარჩუნების და ფილტვის დაავადებათა ბლოკირების მყარი გარანტიები.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

CF-ით დაავადებული ბავშვის გაჩენის ემპირიული რისკი ამა თუ იმ ოჯახში დიდი ვარიაბელობით ხასიათდება და დამოკიდებულია იმაზე, თუ რამდენად ხშირია ეს დაავადება იმ ეთნიკურ ჯგუფში, რომელსაც მშობლები მიეკუთვნებიან. ჩრდილოამერიკელებისათვის, რომელთაც ოჯახურ ანამნეზში არა აქვთ CF და რომლებიც ჩრდილოევროპული წარმომავლობის არიან, დაავადების მაგარებლობის ემპირიული რისკი დაახლოებით 29 ინდივიდიდან ერთია. შესაბამისად, CF-ით დაავადებული შვილის გაჩენის ალბათობა ასეთ წყვილებში 3200-ში ერთის ტოლია. წყვილებში, რომლებსაც უკვე ჰყავთ CF-ით დაავადებული ბავშვი, CF-ის ალბათობა მომდევნო თაობებში უკვე 1/4-მდე იზრდება. 1997 წელს, ჯანმრთელობის დაცვის ინსტიტუტების შემთანხმებული კონფერენციის რეკომენდაციით, CF-ის მაგარებლობაზე ტესტირება ამერიკის შეერთებული შტატებში უნდა ჩაგარებულიყო ყველა ორსულში, მეტიც, ყველა წყვილში, რომელიც შვილის გაჩენას გეგმავდა. მეანობისა და გინეკოლოგიის აშშ-ის კოლეჯმა მხარი დაუჭირა ამ რეკომენდაციას. 2004 წელს აშშ-ში ტესტირება CF-ის მაგარებლობაზე 25%-მდე ორსულს ჩაუტარდა.

პრენატალური დიაგნოზი ნაყოფის ქსოვილის დნმ-ში *CFTR*-ის მუტაციების, კერძოდ, ქორიონის ხაის ან ამნიოციტების იდენტიფიკაციას ეფუძნება. დაავადებული ნაყოფის წარმატებული დიაგნოსტირებისთვის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, როდესაც ოჯახში წინასწარ არის იდენტიფიცირებული მუტაცია, რომელიც CF-ის განვითარებას განაპირობებს.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. ახალშობილების სკრინინგი CF-ზე მხოლოდ იმუნორეაქტიული ტრიფსინოგენის (IRT) ტესტირებით უნდა შემოიფარგლოს,თუ აუცილებელია მუტაციის გამოსავლენი სკრინინგის ჩატარებაც? განსაჯეთ,რა სარგებლობა შეიძლება მოიტანოს *CFRT*-ის მუტაციის გამოსავლინებელი სკრინინგმა ან როგორია სკრინინგთან დაკავშირებული დამატებითი რისკი?სარგებლობა
2. CF-ის დროს ყველაზე ხშირია ΔF508 მუტაცია; მთელ მსოფლიოში ის მუტანტ *CFTR* ალელების დაახლოებით 70%-ს მოიცავს. როგორი ექნება ჩრდილოევროპული წარმომავლობის წყვილისთვის იმის რისკი, რომ მათ CF-ით დაავადებული ბავშვი ეყოლებათ, თუ ΔF508-ის ტესტი ორივეში უარყოფითია? როგორია იქნება რისკი,თუ ΔF508-ის ტესტის შედეგი ერთ მშობელში უარყოფითი,მეორეში კი დადებითია?
3. რა არის CF-ის მიზეზი,გენის მუტაცია თუ მუტაციათ განპირობებული ფენოტიპი? *CFTR* გენის მუტაციის არსებობა იმ ავადმყოფებში, რომელთაც თესლგამომტანი სადინრის ორმხრივი თანდაყოლილი აპლაზია აღენიშნებათ,არის თუ არა იმის მანიშნებელი,რომ ისინი CF-ით არიან დაავადებული?

ლიტერატურა

Cystic Fibrosis Mutation Database. *http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/*

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, et al: CDC: Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. MMWR Recomm Rep 53(RR-13):1-36, 2004.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, et al: Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel [erratum in Genet Med 6:548, 2004; Genet Med 7:286, 2005]. Genet Med 6:387-391, 2004

Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting GR: Cystic fibrosis. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 5121-5188.

11. სმენაჩლუნგობა (არასინდრომული)

(*GJB2*-ის მუტაცია)

აუტოსომურ-დომინანტური და რეცესიული

გამოსწორების მიზეზები

- დომინანტური და რეცესიული მემკვიდრეობით განპირობებული ალელური ჰეტეროგენულობა
- ახალშობილთა სმენის სკრინინგი
- კონსულტაციების დროს გასათვალისწინებელი რჩევები

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- თანდაყოლილი სმენაჩლუნგობის რეცესიული ფორმა
- ბავშვთა პროგრესირებადი სმენაჩლუნგობის დომინანტური ფორმა

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

რ.კ.-სა და ჯ.კ.-ს ოჯახურ წყვილს ოტორინოლარინგოლოგმა ურჩია, რომ ექვსი კვირის ასაკის ბიჭის, ბ.კ-ის თაობაზე, რომელსაც თანდაყოლილი სმენაჩლუნგობის დიაგნოზი დაუსვეს, მათ გენეტიკური კლინიკისათვის მიემართათ. ბავშვს ჯერ ახალშობილთა სმენის ორდინარული სკრინინგი ჩაუტარეს, შემდეგ ტვინის ღეროს სმენის პასუხის (ABR-ის) რეგისტრაციის მეთოდით გამოიკვლიეს. კვლევამ სმენის საშუალო ხარისხის დაქვეითება გამოავლინა.

ბ.კ. ევროპული წარმომავლობის ჯანმრთელი წყვილის შვილია. არც დედის და არც მამის მხრივ ინდივიდუალურად და არც ოჯახში ბავშვობის ასაკში სმენასთან დაკავშირებული პრობლემები არ ფიქსირდება. მხოლოდ მამა აღნიშნავს, რომ მის დეიდას მოხუცებულობის ასაკში სმენის მხრივ თითქოს გარკვეული სირთულეები ჰქონდა. ბ.კ. ნორმალური ხანგრძლივობის,გაურთულებელი ორსულობის ნაყოფია.

კვლევის ჩატარებისას ბ.კ. არ იყო დისმორფული. თავის ქალასა და სახის რაიმე სიმახინჯე,რომელსაც ყურის ნიკარაგზე ან გარეთა სასმენ მილზე რაიმე ზემოქმედება შეეძლო მოეხდინა, არ აღინიშნა. კარგად ჩანდა და ნორმალურად გამოიყურებოდა ორივე დაფის აპკი. ასაკის გამო ოფთალმოსკოპიური გამოკვლევა შეზღუდული იყო, თუმცა რაიმე ანომალია ვიზუალურად ნანახი არ იქნა. ბავშვს არ ჰქონდა ჩიყვი. ნორმალურ მდგომარეობაში იყო კანიც.

ლაბორატორიულმა ტესტირებამ საშუალო და მაღალ სიხშირეთა დიაპაზონში (500-2000 ჰც და >2000 ჰც) 60 დბ სიდიდის სმენის ორმხრივი დაქვეითება გამოავლინა. ელექტროკარდიოგრაფიული მონაცემები ნორმის ფარგლებში იყო. საფეთქლის ძვლის კლდოვანი ნაწილის და ლოკოკინის კომპიუტერულ-ტომოგრაფიულმა სკანირებამ ნორმალური სურათი აჩვენა. ლოკოკინის არხების დეფორმაციები თუ გაფართოებები არ იქნა ნანახი.

ბ.კ-ს *GJB2* გენის მუტაციებზე დნმ-ის გამოკვლევა ჩაუტარდა. *GJB2* გენის 35 delG-ს გაერცელებული ათეული ჩარჩოს გადანაცვლების მუტაციის მიხედვით ბ.კ. ჰომოზიგოტური აღმოჩნდა.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და გავრცელება

500-1000 ახალშობილიდან ერთს კლინიკურად მნიშვნელოვანი სმენის თანდაყოლილი დაქვეითება აღენიშნება. დაქვეითება შეა ყურის ბუერის გამტარი აპარატის ან შიგნითა ყურის პათოლოგიის შედეგია. თანდაყოლილი სმენაჩლუნგობის შემთხვევათა ერთი მესამედიდან ნახევრამდე პათოლოგია გენეტიკური ეტიოლოგიისაა. სმენის დარღვევები მემკვიდრეობითი ფორმების დაახლოებით სამი-მეოთხედი არასინდრომულია ანუ მხოლოდ სმენაჩლუნგობაში ვლინდება. დანარჩენ ერთ-მეოთხედში სმენაჩლუნგობა სინდრომულია ანუ სხვა პათოლოგიებთან ასოცირდება.

არასინდრომული სმენაჩლუნგობის მემკვიდრეობითი ფორმებს შორის ყველაზე ხშირად *GJB2*-ის მუტაციები გვხვდება. ეს მუტაციები DFNB1-ს (MIM#220290) იწვევენ, რაც თანდაყოლილი არასინდრომული აუტოსომურ-რეცესიული სმენაჩლუნგობის შემთხვევათა ნახევარი მოდის. მუტაციები ასევე DFNA3-ს (MIM#601544) იწვევენ, რაც ბავშვობის ასაკში დაწყებული პროგრესირებადი აუტოსომურ-დომინანტური წარმოშობის სმენაჩლუნგობის იშვიათ ფორმას განაპირობებს. თეორკანიან მოსახლეობაში, მაგრამ არა სხვა ეთნიკურ ჯგუფებში, 35 delG მუტაციამე იდენტიფიცირებული აუტოსომურ-რეცესიული *GJB2*-ის მუტაციების დაახლოებით ორ მესამედი მოდის. ჩინელებს შორის, მაგალითად, 235 delC-ი *GJB2*-ის პრედომინანტური მუტაციაა, რასაც DFNB1-მდე მივყავართ.

პათოგენეზი

GJB2 გენი კონექსინ 26-ის ანუ ცილების იმ ოჯახის წევრთაგან ერთ-ერთის კოდირებას ახდენს, რომლებიც ნაპრალებს შორის კავშირს განაპირობებენ. ნაპრალები ერთიანდებიან და უჯრედებს შორის ფორებს წარმოქმნიან, რომლებიც იონთა ურთიერთგაცვლას და უჯრედებს შორის ელექტრული მუხტის გაგარებას უზრუნველყოფენ. კონექსინ 26 ფართოდ არის წარმოდგენილი ლოკოკინაში ანუ შიგნითა ყურის იმ ნაწილში, სადაც ბგერითი ტალღები ელექტრულ იმპულსებად გარდაიქმნებიან. მოფუნქციონირე ნაპრალებსშორისი კავშირების არარსებობა ლოკოკინას ფუნქციას აკარგვინებს, თუმცა დეფიციტი თავისთავად ვესტიბულურ აპარატზე ან სმენის ნერვზე გავლენას არ ახდენს.

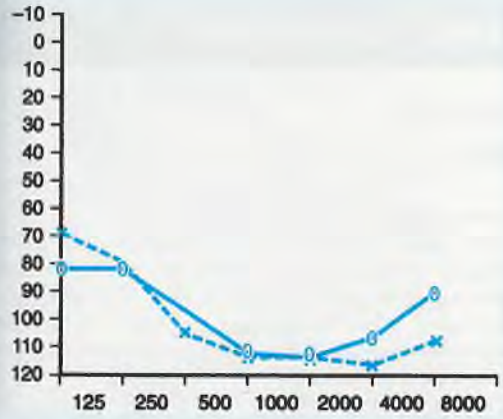
დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

GJB2-ის მუტაციებით გამოწვეული სმენის დაქვეითება თანდაყოლილი ხასიათის და საშუალო ან მძიმე ხარისხისაა (სურ. C-11). შემეცნებით დეფიციტებს ადგილი არა აქვთ, თუ სმენის დაქვეითება ადრეულ ვლინდება და თუ ის ღონისძიებები დაუყოვნებლივ ტარდება, რომლებიც ბავშვის მეტყველების ან ნიშნების ენის განვითარებას უწყობენ ხელს.

GJB2-ის მუტაციებს აუტოსომურ-დომინანტური სმენაჩლუნგობისას აქვთ ადგილი. სმენის დაქვეითება ბავშვობის ადრეულ ასაკში აღმოცენდება და ნეიროსენსორული ხასიათის, პროგრესირებად, საშუალოდან მძიმე ხარისხის მაღალსიხშიროვან სმენაჩლუნგობაში ვლინდება. აუტოსომურ-რეცესიული სმენაჩლუნგობის მსგავსად, შემეცნებით დეფიციტებს ამ შემთხვევებშიც არა აქვთ ადგილი.

მართვა

თანდაყოლილ სმენაჩლუნგობას, როგორც წესი, ახალშობილთა სმენის სკრინინგი ავლენს. სკრინინგი, ჩვეულებრივ, გამოწვეული ოტოაკუსტიკური ემისიის რეგისტრაციის მეთოდის გამოყენებით ხორციელდება. ემისია ნორმალური ლოკოკინის რეცეპტორული აპარატის ვიბრაციას გამოხატავს. ზოგჯერ სკრინინგი ტვინის ღეროს სმენის პასუხის, ABR-ის, ავტომატიზებული რეგისტრაციით რეალიზდება. ABR ბგერის საპასუხოდ ტვინში აღმოცენებული ელექტრული სიგნალებია. ახალშობილთა მასობრივმა სკრინინგებმა



ფიგურა C-11 ■ სმენის უმძიმესი ხარისხის დაქვეითება ბავშვში, რომელიც არის ჰომოზიგოტური 26-ე კონექსინის გენის მუტაციის მიმართ. ნაჩვენებია მარჯვენა და მარცხენა ყურის აუდიოგრამები (შესაბამისად X და O). წარმოდგენილ აუდიომეტრიულ სიხშირეთა დიაპაზონში ნორმალური სმენის ზღურბლები 0-20 დბ-ის ფარგლებშია. (Audiogram courtesy of Virginia W. Norris, Gallaudet University.)

სმენის დიაგნოსტირების ასაკი 3-6 თვემდე შეამცირა. დროული დიაგნოსტიკის გამო სასმენი აპარატების გამოყენება და აუდიოთერაპიის სხვა ფორმების ჩატარება ადრეული ასაკიდანვე ხდება. თუ რეაბილიტაცია და თერაპია ჩვილებში 6 თვის ასაკამდე იწყება და არა მოგვიანებით, მეტყველება კარგად ვითარდება.

სმენის დაქვეითების დადგენისთანავე, მისი გამომწვევი მიზეზისგან დამოუკიდებლივ, სათანადო ღონისძიებების განხორციელება ადრეულ სტადიაზეევ არის აუცილებელი. პროფესიონალებისაგან, კერძოდ, აუდიოლოგებისაგან, კოხლეარული იმპლანტაციის სპეციალისტებისაგან, ოტოლარინგოლოგებისაგან, მეტყველების პათოლოგიის მცოდნეებისაგან ხარეაბილიტაციო ღონისძიებების დადებითი და უარყოფითი მხარეების შესახებ ინფორმაციის მიღების შემდეგ, მშობლები იმ სარეაბილიტაციო ღონისძიებების შერჩევაში გვეხმარებიან, რომელთა გამოყენება მათი ოჯახისათვის იქნება ყველაზე მისაღები. ასაკის გათვალისწინებით, ნიშნებისა და სამეტყველო ენის შესწავლის პროცედურებით, პარალელურად კი სასმენი აპარატების აუცილებელი გამოყენებით მეტყველების ინტენსიური თერაპია უნდა იყოს დაუყოვნებლივ დაწყებული. მშობლებს შესაძლოა კოხლეარული იმპლანტაციის ანუ იმ მოწყობილობის ჩენერგვა შესთავაზონ, რომელიც უუნქციადაკარგული ლოკოკინის ალტერნატივას წარმოადგენს. სამი წლის ასაკამდე ბავშვებში კოხლეარულ იმპლანტაციას მეტყველების და ენის დაუფლების მხრივ უკეთესი შედეგი მოაქვს, ვიდრე უფრო მრდასრული ასაკის ბავშვებში.

სინდრომული და არასინდრომული სმენაჩლუნგობის ზოგიერთი ფორმის კლინიკური დიფერენციაცია ახალშობილებში რთულია. სრულიად ზოგიერთ სინდრომულ მახასიათებელს უკავშირდება, მაგალითად, ჩიყვს პენდრედის სინდრომისას და პიგმენტურ რეტინიტს აშერის სინდრომისას, რომლებიც ბავშვთა მოგვიანებით ასაკში ან სულაც მრდასრულობისას ელინდებიან. ყურადსაღებია, რომ ზუსტი დიაგნოზის დასმა პროგნოზის, მკურნალობისა და რჩევის მიცემისათვის არის არსებითი. ამდენად, ოჯახური ისტორიის და *GJB2*-ის და ზოგიერთი სხვა გენის მუტაციების გამოსავლინებლად და ზუსტი დიაგნოზის დასადგენად დნმ-ის დეგალურ ანალიზს პრინციპული მნიშვნელობა აქვს. სმენაჩლუნგობის არასინდრომული ფორმების იდენტიფიკაცია სათანადო თერაპიის შერჩევისათვის არის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

თანდაყოლილი სმენაჩლუნგობის უმძიმესი ფორმა, რომელიც *GJB2*-გენის (DFNB1) ფუნქციის დაკარგვის მუტაციებით არის გამოწვეული, ტიპური აუტოსომურ-რეცესიული გზით გადადის მემკვიდრეობით. ჯანსაღ მშობელთაგან ერთი ნორმალური და ერთი შეცვლილი გენის მატარებელია. ორივე მშობელს ოთხიდან ერთი შანსი გააჩნია, რომ თითოეული ორსულობის შემდეგ ბავშვი თანდაყოლილი სმენაჩლუნგობით დაიბადოს. პრენატალური დიაგნოზის დასმა დნმ-ში მუტაციის პირდაპირი გამოვლენის გზით არის შესაძლებელი.

იმ ოჯახებში, რომლებშიც *GJB2*-ის მუტაციების (DFNA3) მიზეზით არასინდრომული პროგრესირებადი სმენაჩლუნგობა გვხვდება, მემკვიდრულობა აუტოსომურ-დომინანტური ხასიათისაა, დაავადებულ მშობელში კი სმენაჩლუნგი შვილის გაჩენის რისკის ალბათობა ორი ორსულობიდან ერთია.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. *GJB2*-ის ზოგიერთ მისენს-მუტაციას რაგომ შეუძლია *დომინანტური*, პროგრესირებადი სმენის დაქვეითება გამოიწვიოს, მაშინ როცა სხვა სახის მუტაცია (ათვლის ჩარჩოს გადანაცვლება) *რეცესიულ*, არაპროგრესირებად სმენაჩლუნგობას იწვევს?
2. რა სახის სპეციფიკური გარემოებები და რა პრობლემები შეიძლება წამოიჭრას, როცა ყრუ წყვილს სმენადაქვეითებული ბავშვის გაჩენის რისკთან დაკავშირებით გენეტიკურ კონსულტაციას უტარებენ? რა იგულისხმება ტერმინში *ყრუ კულტურა*?
3. თეთრკანიანთა ოჯახებში, რომლებშიც *GJB2*-ის დეფექტების მიზეზით აუტოსომურ-რეცესიული სმენაჩლუნგობა აღინიშნება, გენეტიკური ანალიზი *GJB2* მუტაციებს შემთხვევათა მხოლოდ 95%-ში აელენს. პარალელურად *GJB2* გენში ბევრი სხვა მუტაცია ელინდება. მშობლებმა თქვენთან თანდაყოლილი სიყრუის მქონე შვილი მოიყვანეს. მუტაციის ანალიზმა *GJB2*-ის ინამიმდევრობითი ვარიაცია მხოლოდ ერთ მშობელში გამოაელინა, რომელიც მანამდე დაავადებასთან არ ასოცირდებოდა. როგორ კონსულტაციას გაუწევდით მათ მომდევნო ბავშვის ყოლისას შესაბამისი რისკისა და გენეტიკური ეტიოლოგიის შესახებ? ხომ არ იქნებოდა თქვენი კონსულტაცია განსხვავებული, თუ *GJB2*-ის თანამიმდევრობითი ვარიაცია მანამდე ასოცირდებოდა დაავადებასთან? რას შეეძლო განეპირობებინა მნიშვნელოვანი ასოციაცია? ხომ არ იქნებოდა თქვენი კონსულტაცია განსხვავებული, პროგრესირებადი სმენაჩლუნგობა ბავშვს ადრეული ასაკიდანვე რომ ჰქონოდა გამოხატული?
4. რაგომ სწაელობს კოხლეარული იმპლანტაციის მქონე ბავშვი სამეტყველო ენის გარდა ნიშნების ენას?

ლიტერატურა

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Liu Y, Ke X, Qi Y, et al: Connexin26 gene (GJB2): prevalence of mutations in the Chinese population. J Hum Genet 47:688-690, 2002.

Morton CC, Nance WE: Newborn hearing screening: a silent revolution. N Engl J Med 354:2151-2164, 2006.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

12. დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია

(დისტროფინის მუტაცია)

X - შეჭიდული

გამომწვევი მიზეზები

- ახალი მუტაციების მაღალი სიხშირე
- ალელური ჰეტეროგენურობა
- მატარებლები გამოვლენილი ნიშნით
- ფენოტიპური ცვალებადობა

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- გამოვლენის ასაკი: ბავშვობა
- კუნთების სისუსტე
- წვივის ჰიპერტროფია
- მსუბუქი ჩამორჩენა ინტელექტში
- სისხლის შრატში კერატინოკინაზას მომატებული დონე

აპადემიოლოგია ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ა.ი., 6 წლის ბიჭი, განვითარებაში გარკვეული ჩამორჩენის გამო მშობლებმა კლინიკაში მოიყვანეს. მათი გადმოცემით, ბავშვს უჭირს კიბეზე ასვლა, სირბილი, დაძაბული ფიზიკური აქტივობა. ძალა და ამტანობა შესუსტებული აქვს. ბავშვის როგორც მშობლები, ისე ორივე ძმა და ერთი და ჯანმრთელები არიან. ოჯახის არც ერთ წევრს მსგავსი რამ არ აღენიშნება. გამოკვლევის დროს გასასინჯ მაგიდაზე ახტომა ბავშვს გაუჭირდა. აღინიშნა გოვერსის სიმპტომი – იაგაკზე მჯდომარე მდგომარეობიდან ფეხზე წამოდგომისას შესრულებულ მოძრაობათა დამახასიათებელი კომპლექსი (სურ. C-12). ბიჭუნას პროქსიმალური სისუსტე აღენიშნებოდა, ბაჯბაჯით დადიოდა, დაჭიმული ჰქონდა ქუსლის იოგები, მნიშვნელოვნად იყო შესქელებული წვივის კუნთები. სისხლის შრატში კერატინოკინაზას შემცველობა 50-ჯერ აღემატებოდა ნორმას. დაავადების ისტორია, სამედიცინო გამოკვლევის მონაცემები და სისხლის შრატში კერატინოკინაზას მაღალი დონე აშკარად მიუთითებდა მიოპათიის არსებობაზე. შემდგომი გამოკვლევებისათვის ა.ი. ნეიროგენეტიკურ კლინიკაში გადაიგზავნა. კუნთის ბიოფსიერმა გამოკვლევამ კუნთოვანი ბოჭკოების ზომის მნიშვნელოვანი ცვლილებები დაადასტურა. გამოვლინდა კუნთოვანი ბოჭკოების ნეკროზი, ცხიმოვან და შემაერთებელ ქსოვილთა პროლიფერაცია. დისტროფინის შეღებვა ვერ მოხერხდა. აღნიშნული შედეგების საფუძველზე წინასწარ დიაგნოზად დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია (DMD) დადგინდა და დისტროფინის გენის დელეციის არსებობაზე სპეციალური ტესტი ჩაგარდა. 45-48 ეგზონებს შორის ნანახი იქნა დელეცია. შემდგომმა ტესტმა უჩვენა, რომ ბავშვში გამოვლენილი პათოლოგიის მატარებელი დედამისი იყო. შესაბამისად, ოჯახს ეცნობა, რომ მომავალში დაბადებულ ვაჟებს პათოლოგიის არსებობის 50%-იანი საფრთხე ემუქრებოდათ. ახალშობილ გოგოებში დაავადების რისკი უფრო დაბალი და X ინაქტივაციის ასიმეტრიაზე იქნებოდა დამოკიდებული, ამასთან 50%-იანი შესაძლებლობა არსებობდა იმისა, რომ მომდევნო ქალიშვილები უკვე თავად იქნებოდნენ პათოლოგიის მატარებლები. მატარებლობის სტატუსის გამო ბავშვის დედა კარდიოლოგიურ გართულებათა მაღალ რისკს ატარებდა. ამიტომ დედა კარდიოლოგიურ გამოკვლევებზე გაიგზავნა.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და გავრცელება

დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია (DMD, MIM# 310200) ზოგადთინიკური, X-თან შეჭიდული პროგრესირებადი მიოპათიაა, რომელსაც *DMD* გენში მიმდინარე მუტაციები განაპირობებს. პათოლოგია მამრობითი სქესის დაახლოებით 3500 ახალშობილიდან ერთში გვხვდება.

პათოგენეზი

DMD ახლენს დისტროფინის ანუ იმ უჯრედშიდა ცილის კოდირებას, რომელსაც უპირატესად გლუვი, ჩონჩხის და გულის კუნთი, აგრეთვე ტვინის ზოგიერთი ნეირონი შეიცავს (იხ. თავი 12). ჩონჩხის კუნთებში დისტროფინი ერთი შემადგენელი ელემენტია სარკოლემასთან ასოცირებული ცილების იმ დიდი კომპლექსისა, რომელიც უჯრედის სტაბილურობას უმრუნველყოფს.

DMD-ის გამომწვევი *DMD* მუტაციები დიდი ზომის დელეციებს (60-65%), დიდი ზომის დუბლიკაციებს (5-10%), მცირე ზომის დელეციებს, ინსერციებს, ან ნუკლეოტიდების ცვლილებებს (25-30%) იწვევენ. ყველაზე დიდი ზომის დელეციებს ორი ცხელი წერტილიდან ერთერთში აქვს ადგილი. ნუკლეოტიდთა ცვლილებები მთლიანად გენს მოიცავს, განსაკუთრებით კი CpG დინუკლეოტიდებში გვხვდება. de novo მუტაციები დაახლოებით თანაბარი სიხშირით ოოგენეზის და სპერმატოგენეზის დროს წარმოიმობა; de novo უმეტესი დიდი ზომის დელეციები ოოგენეზის, ხოლო de novo ნუკლეოტიდური ცვლილებები სპერმატოგენეზის დროს აღინიშნება.

მუტაციები, რომლებიც დისტროფინის ნულოვან ფენოტიპურ ეფექტს იწვევენ, უფრო მძიმე კუნთოვან დაავადებებს განაპირობებენ, ვიდრე მუტანტური *DMD* ალელები, რომლებიც ნაწილობრივ ფუნქციონირებად დისტროფინს ექსპრესირებენ. ინტელექტუალურ დარღვევებთან გენოტიპურ-ფენოტიპური კორელაცია არ აღინიშნება.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

მამაკაცები

DMD პროგრესირებადი მიოპათიაა, რომელიც კუნთების დეგენერაციას და ზოგად სისუსტეს იწვევს. კუნთების სისუსტე თეძოს სარტყლისა და კისრის მომხრელი კუნთებიდან იწყება და თანდათანობით მხრის სარტყლისა და კიდურების დისტალური ნაწილის და სხეულის კუნთებზე ვრცელდება. DMD ახალშობილობის პერიოდში ჰიპოტონიით ან ზრდაში ჩამორჩენაში ელინდება. მამრობითი სქესის DMD-ით დაავადებულ ბავშვთა უმეტესობა 3-5 წლის ასაკში ნორმალურად ვერ დადის. 5 წლის ასაკის ავადმყოფთა მეტი წილი გოვერსის სინდრომისათვის დამახასიათებელი მოძრაობით წამოდგომას ფეხზე (სურ. C-12). უმეტესობას წვივის ფსევდოჰიპერტროფია აღენიშნება, რაც კუნთოვანი ბოჭკოების ცხიმით და შემაერთებელი ქსოვილით ჩანაცვლებას გულისხმობს და რაც, შედეგად, წვიფის გამხსვლელებს იწვევს. 12 წლის ასაკში ავადმყოფთა უმეტესობა გადაადგილებისასა მოძრაობისა ეარძიელს იყენებს. ამ დროს მათ კონტრაქტურა და სკოლიოზი ანუ ჩამოყალიბებული ან შესაბამისი პათოლოგიური პროცესები სწორედ ამ პერიოდში მიმდინარეობს აქტიურად. ავადმყოფთა უმრავლესობა ფილტვების დისფუნქციის მიზეზით და ანევმონიის შედეგად კვდება გარდაცვლილთა საშუალო ასაკი 18 წელია.

DMD-ით დაავადებულთა დაახლოებით 95%-ს გულის გართულებები აწუხებს – ან დილატაციური კარდიომიოპათია, ან ელექტროკარდიოგრაფიული ცვლილებები, ან ორივე. გარდაცვლილთა 84%-ში აუტოპსიისას გულის გამოხატული პათოლოგიები ელინდება. ქრონიკულ გულის უკმარისობას ავადმყოფთა დაახლოებით 50%-ში აქვს ადგილი. იშვიათად, გულის უკმარისობა DMD-ით დაავადებულ წამყვანი ჩივილია. თუმცა დისტროფინს გლუვი კუნთებიც შეიცავენ. გლუვკუნთოვანი გართულებები DMD-ს დროს იშვიათია. შესაბამისი პათოლოგიები კუჭის გაფართოებას, ნაწლავთა გაუვალობას, ნაწლავის ბუშტის დამბლას მოიცავს.

DMD-ით დაავადებულთა გონებრივი განვითარების ხარისხი საშუალოდ დაახლოებით 1 სტანდარტული გადახრით ჩამორჩენილია გასაშუალებულ ნორმას. ავადმყოფთა დაახლოებით მეოთხედს სხვადასხვა ხარისხის გონებრივი ჩამორჩენილობა აღენიშნება. ჩამორჩენის კონკრეტული მიზეზი ჯერჯერობით გაურკვეველია.

სურათი C-12 ■ ნაჩვენებია DMD-თი დაავადებული ვაჟი, რომელიც იატაკზე მჯდომარე მდგომარეობიდან ფეხზე ვოუერსის სინდრომისათვის დამახასიათებელი მოძრაობით დგება. (From Gowers WR: Pseudohypertrophic muscular paralysis. A clinical lecture. London, J. and A. Churchill, 1879.)

ქალები

DMD-ს დაწყების დრო და პათოლოგიის ხარისხი X ინაქტივაციის ინტეგრიზმია დამოკიდებული (იხ. თავი 6). თუ მუტანტური *DMD* ალელის მატარებელი X ქრომოსომა უჯრედთა უმრავლესობაში არის აქტიური, DMD-ის ნიშნები ქალებშიც ვლინდება. თუ *DMD* ალელის მატარებელი X ქრომოსომა უმეტესწილად არის აქტიური, DMD ლედრობითი სქესის ინდივიდებში სუსტი სიმპტომებით ან საერთოდ არ მჟღავნდება. სხეულის კუნთების სისუსტის კლინიკური სიმპტომების არსებობის თუ არარსებობის მიუხედავად, DMD-ს მატარებელ ქალების უმეტესობას გულის დარღვევები აღენიშნება, მაგალითად, დილატაციური კარდიოპათია და მარცხენა პარკუჭის დილატაცია. ფუნქციური აქვს ელექტროკარდიოგრაფიულ ცვლილებებს.

მართვა

DMD-ს დიაგნოზი ოჯახის ისტორიას და დისტროფინის ფუნორეაქტივობის განსაზღვრას, ან დნმ-ის ანალიზს, ან კუნთის ბიოფსიის შედეგებს ეფუძნება.

დღეისათვის DMD-ს განკურნება ვერ ხერხდება, თუმცა სიმპტომურმა თერაპიამ სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა ბავშვობის ტეიანი ასაკიდან მოწიფულობის ადრეულ ასაკამდე აამაღლა. მკურნალობის ზომანს დაავადების მიმდინარეობის შესუსტება, მობილურობის შენარჩუნება, კონტრაქტურებისა და სკოლიოზის პრევენცია და კორექცია, წონაზე კონტროლი, ფილტვისა და გულის ფუნქციების ოპტიმიზაცია წარმოადგენს. გლუკოკორტიკოიდულ თერაპიას წლებით შეუძლია შეანელოს DMD-ს მიმდინარეობა. ამჟამად ექსპერიმენტული თერაპიის რამდენიმე მეთოდი არის შესწავლის პროცესში. მათ შორისაა გენის გადანერგვა. ქრონიკულ მძიმე დაავადებასთან დაკავშირებით ავადმყოფთა უმეტესობა ფსიქოლოგიური ზემოქმედების მიზნით ინტენსიურ კონსულტაციებს საჭიროებს.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

იმ დედების დაახლოებით მესამედში, რომლებსაც DMD-ით დაავადებული ერთი ვაჟი ჰყავთ, თვითონ არ არიან DMD -ის გენის მუტაციის მატარებელი (იხ. თავი 19), თუმცა მატარებლობის სტატუსის განსაზღვრა დღევანდლამდე რთული რჩება, რამეთუ მოლეკულური ანალიზის აქამდე მოწოდებულ მეთოდებს მცირე ცვლილებების, მაგალითად, ნუკლეოტიდების ცვლილებების გამოვლენა არ შეუძლიათ. პათოლოგიის მატარებლობის გამოვლენა იმ ოჯახებში, რომლებშიც *DMD* მუტაციები იდენტიფიცირებული დელეციებით ან დუბლიკაციით არ მჟღავნდება, შეჭიდულობის ანალიზს, შრატში კრეატინინოკინაზის დონის რამდენჯერმე განსაზღვრას, კუნთის ბიოფსიურ მასალაში დისტროფინის მოზაიკურ ექსპრესიას ეფუძნება (ეს უკანასკნელი კი X ქრომოსომის შემთხვევითი ინაქტივაციის შედეგია). დაავადების რეციდივის კონსულტირებისას გერმინაციული უჯრედების მოზაიციზმის მაღალი სიხშირე უნდა იყოს მიღებული მხედველობაში (დაახლოებით 14%).

როცა პათოლოგიის მატარებელი დედაა, მისი თითოეული ვაჟი DMD-თი დაავადების 50%-იან რისკს ფლობს, თითოეულ ვოგონას კი *DMD* მუტაციის მემკვიდრეობით შეძენის ასევე 50%-იანი რისკი გააჩნია. X ქრომოსომის ინაქტივაციის შემთხვევითი ხასიათის გამო ბოგონები, რომლებიც *DMD* მუტაციებს მემკვიდრეობით ღებულობენ, DMD-ს დაბალ რისკს ფლობენ, თუმცა, ბოლომდე გაურკვეველი მიზეზების გამო, კარდიალურ დარღვევათა რისკი მათში 50-60%-ს შეიძლება აღწევდეს. თუ დნმ-ის ანალიზის საფუძველზე დედა პათოლოგიის მატარებელი აშკარად არ არის, გერმინაციული უჯრედების მოზაიციზმის გამო ის DMD-თი დაავადებული ვაჟის დაბადების დაახლოებით კიდევ 7%-იან რისკს ატარებს (იხ. თავი 7). ასეთი დედები კონსულტაციებს და მოსალოდნელი საშიშროების შესახებ ინფორმაციის მიწოდებას საჭიროებენ.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. რატომ ითვლება DMD გენეტიკურად ლეტალურ დაავადებად? რა ნიშნები ახასიათებს DMD-ს, როგორც გენეტიკურად ლეტალურ დაავადებას?
2. განსაჯეთ რა მექანიზმებმა შეიძლება გამოიწვიოს სხვადასხვა მუტაციის დროს სქესის შეცვლა? DMD-ს გარდა, დაასახელეთ სხვა დაავადებები, რომლის დროსაც სქესის შეცვლას აქვს ადგილი; კერძოდ, იმსჯელეთ, CpG დინუკლეოტიდების მუტაციების მაღალი სიხშირის მექანიზმზე სპერმატოგენეზის დროს.
3. რას უდრის დაავადების სიხშირე გერმინაციული უჯრედების მოზაიციზმის დროს? დაასახელეთ სხვა დაავადებები, რომლებიც გერმინაციული უჯრედების მოზაიციზმის მაღალი სიხშირით ხასიათდებიან.
4. შეადარეთ ბეკერის კუნთოვანი დისტროფიის ფენოტიპი DMD-ს. რა არის ბეკერის კუნთოვანი დისტროფიის მსუბუქი ფენოტიპის პრინციპული საფუძველი?

ლიტერატურა

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Davies KE, Nowak KJ: Molecular mechanisms of muscular dystrophies: old and new players. Nat Rev Mol Cell Biol 7:762-773, 2006.

13. ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი

(APC მუტაცია)

აუტოსომურ დომინანტური

გამომწვეევი მიზეზები

- სიმსივნის სუპრესორი გენი
- მრავალსაფეხურიანი კანცეროგენეზი
- სომატური მუტაცია
- ციტოგენეტიკური არასტაბილურობა
- ვარიაბელური ექსპრესიულობა

მთავარი უნიკალური ნიშნები

- ასაკი დაავადების დაწყებისას: სიჭაბუკის ასაკიდან შუა ხნის ასაკამდეა
- კოლორექტალური ადენომატოზური პოლიპები
- კოლორექტალური სიმსივნე
- მრავლობითი პირველადი სიმსივნური კერები

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

რ.ჰ., 35 წლის მამაკაცი თავისმა ექიმ-ონკოლოგმა მიავლინა ავთვისებიანი სიმსივნეების გენეტიკური კვლევის კლინიკაში. მას ადრე გაკეთებული ჰქონდა ტოტალური კოლექტომია. კოლინჯის ლორწოვანი გარსი 2000-ზემეტ პოლიპს შეიცავდა და აღენიშნებოდა პათოლოგიური ცელილებები, რომლებიც დამახასიათებელია კოლინჯის ადენომატოზური პოლიპოზისათვის. მუცელზე არსებულ ნაწიბურებთან და კოლექტომიასთან ერთად, პაციენტს კიდევ აღენიშნებოდა ბადურის პიგმენტაციის ანომალიები, რაც დამახასიათებელია ბადურის პიგმენტური ეპითელიუმის თანდაყოლილი ჰიპერტროფიისათვის. რ.ჰ-ს რამდენიმე რამდენიმე ნათესავი გარდაცელილი ჰყავდა ავთვისებიანი სიმსივნის დიაგნოზით. პაციენტი რამე სხვა ჯანმრთელობის მსრივ პრობლემებს არ უჩიოდა. ოჯახური ავადმყოფობის ისტორიის და ოჯახური ანამნეზის საფუძველზე გენეტიკოსებმა ამცნეს რ.ჰ-ს, რომ მაღალი იყო ალბათობა იმისა, რომ იგი დაავადებული იყო საკარაულოდ ადენომატოზური პოლიპოზის ოჯახური ფორმით. გენეტიკოსებმა აუხსნეს ავადმყოფს, რომ მისი შვილებიც იყვნენ ს დაავადების განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ და ურჩიეს, ჩაეტარებინა მათთვის მოლეკულური გამოკვლევა. დაავადების რისკის განსამღერის მიზნით. რადგან ავადმყოფს არ ჰქონდა კონტაქტი ოჯახთან, ანალიზის ჩატარება ვერ მოხერხდა; რ.ჰ. დათანხმდა მიასს ჩაეტარებინა გამოკვლევა კოლინჯის ადენომატოზურ პოლიპოზის (APC) გენის მატარებლობაზე; მას აღმოაჩნდა ნონსენს მუტაცია ერთი APC-ს ალელის მე-15 ეგზონში.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

დასავლეთში, 70 წლის ასაკისთვის, სულ მცირე, მოსახლეობის 50%-ს უვითარდება კოლორექტალური სიმსივნეები, მათ შორის კეთილთვისებიანი პოლიპები, მაგრამ ამ ასაკის ზემოთ მათ თითქმის 10%-ს უვითარდება კოლორექტალური კარცინომა. კოლორექტალური კიბოს დაახლოებით 15% ოჯახური ფორმისაა და მოიცავს ადენომატოზურ პოლიპოზს (FAP, MIM # 175100) და მემკვიდრულ არაპოლიპოზურ კოლორექტალურ სიმსივნეს. FAP არის სიმსივნისადმი წინასწარგანწყობის სინდრომი აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობით, რომელიც გამოწვეულია APC-გენის მემკვიდრული მუტაციით და მემკვიდრეობით. მისი გავრცელების სიხშირეა 2-3/100000-ში, რაც კოლინჯის კიბოს სიმსივნეების მხოლოდ 1%-ს შეადგენს. APC გენის მუტაციები გვხვდება სპორადულ კოლორექტალურ სიმსივნეთა 80%-ში.

პათოგენეზი

APC გენი პირდაპირი ან არაპირდაპირი გზით არეგულირებს ტრანსკრიფციას, უჯრედების ადჰეზიას, მიკროტუბულარულ ციტოჩონჩხს, უჯრედების მიგრაციას, კრაჰგების დაშლას, აპოპტოზს და უჯრედულ პროლიფერაციას. ის წარმოქმნის კომპლექსებს რამდენიმე სხვადასხვა სახის ცილასთან, მათ შორის β-კატენინთან.

ადენომის ფორმირებისათვის უნდა მოხდეს APC გენის ორივე ალელის ინაქტივაცია. *APC* გენის. მეორე ალელის მიერ სომატური ფუნქციის დაკარგვის მაღალი სიხშირე განსაზღვრავს FAP-ს, როგორც აუტოსომურ-დომინანტურ დაავადებას. სომატური ფუნქციის დაკარგვა ხდება ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვით, გენშიდა მუტაციით, ტრანსკრიფციული ინაქტივაციით და, იშვიათად, მემკვიდრული მუტანტური ალელის დომინანტური ნეგატიური ეფექტით. გენშიდა APC მუტაციების 95%-ზე მეტი იწვევს APC ცილის სტრუქტურის დამოკლებას. APC გენის ფუნქციის დაკარგვა ჩვეულებრივ, იწვევს ციტოზოლში თავისუფალ β-კატენინის ღონის ამაღლებას; თავისუფალი β-კატენინი მიგრირებს ბირთვში, უკავშირდება T უჯრედულ მე-4- ფაქტორს და იწვევს გენის ექსპრესიის არასათანადო აქტივაციას. ამგვარ მექანიზმთან წინააღმდეგობაში არ მოდის ის ფაქტი, რომ მუტაციები APC-ის მუტაციის გარეშე ნანახია ზოგიერთი კოლორექტალური კარცინომის შემთხვევაში ,

მიუხედავად იმისა, რომ არაფუნქციონირებადი APC გენი იწვევს დისპლაზიის უბნებს ნაწლავის ხაოს უჯრედებში, ისინი ის მათ სიმსივნური და ავთვისებიანი სიმსივნის უჯრედებად მათი გადაქცევისათვის უნდა განიცადონ კიდევ დამატებითი სომატური მუტაციები (იხ. თავი 16). სიმსივნის პროგრესიული განვითარება ხასიათდება ციტოგენეტიკური არასტაბილურობით, რასაც მოსდევს დიდი ქრომოსომული სეგმენტების და, მათთან ერთად, ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვაც. ამ პროგრესულ განვითარებაში ჩართული სპეციფიკური გენეტიკური ცელილებები მოიცავს Ki-*ras* ან N-*ras* ონკოგენების აქტივაციას, მე-18q ქრომოსომაში მდებარე სიმსივნის სუპრესორი გენის ინაქტივაციას, TP53 გენის ინაქტივაციას და მეთილირების ცელილებას, რომელსაც სიმსივნის სუპრესორი გენების ტრანსკრიფციული "გაჩუმების"ს პროცესის მოშლამდე მივყავართ. ყველა ამ მუტაციის დაგროვება უჯრედში იწვევს მის სიმსივნურ უჯრედად გადაგვარებას. რადგან უჯრედებში ხდება მუტაციების აკუმულირება, ისინი ხდებიან ნეოპლასტიკური, ეს პროცესი პროგრესირებს და თანდათანობით ფორმირდება ინვაზიური და მეტასტაზური კარცინომა.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

FAP არის დაავადება, რომელიც ხასიათდება ასეულ ათასობით ადენომატოზური პოლიპის განვითარებით მსხვილ ნაწლავში (სურ. C-13). კლინიკურად მისი დიაგნოსტირება ხდება იმ შემთხვევაში, თუ ავადმყოფს აქვს 100-ზე მეტი ადენომატოზური პოლიპი ან აქვს 100-პოლიპი და ჰყავს FAP-ით დაავადებული ნათესავი. ადენომატოზური პოლიპები ჩვეულებრივ ვლინდება 7-დან 40 წლამდე ასაკში და ძალიან სწრაფად აღწევს დიდ რიცხვებს. მკურნალობის გარეშე ავადმყოფთა 7%-ს კოლორექტალური სიმსივნე უვითარდება 21 წლის ასაკში , 87% –ს 45 წლის, ხოლო 93%- ს 50 წლის ასაკისათვის.

მიუხედავად იმისა, რომ პენეტრანტობა ძალზე იშვიათია, ავადმყოფებს **APC** გენის ჟერმინაციული მუტაციებით ყოველთვის უვითარდებათ ადენომა ან კოლორექტალური სიმსივნე. ასეთი დიდი მხოლოდ სიმსივნისადმი წინასწარგანწყობილია. ადენომის განვითარებაში გადამწყვეტია ველური ტიპის **APC** ალელის სომატური მუტაცია. **FAP**-ით დაავადებული ინდივიდები უფრო დიდი რისკის ქვეშ იმყოფებიან ჩვეულებრივ პოპულაციასთან შედარებით, რომ განვვითარდებათ კოლორექტალური სიმსივნე; ეს ხდება ორი მიზეზის გამო. პირველი: მიუხედავად იმისა, რომ კარცინომაში ადენომის გადაზრდის საშუალო ხანგრძლივობა დაახლოებით, 23 წ

[illegible], FAP-ით დაავადებულებს ადენომა უვითარდება ადრეულ ასაკში [illegible] ნაკლებად სავარაუდოა მათი დაღუპვა სხვა მიზეზით კარცინომის [illegible]ვითარებამდე; მეორე: თუმცა ადენომის კარცინომად გადაგვარე[illegible] შესაძლოდნელობა 1%-ზე ნაკლებია, FAP-ით დაავადებული ათი [illegible] ადენომას შეიცავენ და თითოეული მათგანი შეიძლება [illegible]ქმნას კარცინომად.

APC გენის მუტაციის პენეტრანტობა და ექსპრესიულობა დამოკ[illegible]ულია უშუალოდ ამ გენის მუტაციაზე, გენეტიკურ ფონზე და გარე[illegible] პირობებზე. გენის სხვადასხვა უბანში წარმოშობილი მუტაციები [illegible]ვადასხვა სახით არის დაკავშირებული გარდნერის სინდრომს, თან [illegible]ჯის ადენომატოზურ პოლიპოზთან, ოსტეომასთან და რბილი [illegible]ების სიმსივნეებთან), ბადურის პიგმენტური ეპითელიუმის [illegible]ოლილ ჰიპერტროფიასთან, აგენიერებულ ადენომატოზურ [illegible]ოზთან ან თურკოტის სინდრომთან (მსხვილი ნაწლავის კიბოს [illegible]ენტრალური ნერვული სისტემის სიმსივნეებთან, ჩვეულებრივ, [illegible]ობლასტომასთან). APC მუტაციის მატარებელ თაგვის ხაზებში [illegible] ფოსფორილაზას ზოგიერთი ალელი იწვევს რიგი ადენომების [illegible]ფიცირებას. ადამიანის გენომის მსგავს მამოდიფიცირებელ ფაქ[illegible]ორებს შეუძლიათ გამოიწვიონ იდენტური ტერმინაციული მუტაციებ[illegible] მატარებელ ინდივიდებში დაავადების სხვადასხვა კლინიკური ნიშ[illegible] ბრავალმა გამოკვლევამ, რომლებიც ჩატარდებულია ლაბორა[illegible]ულ ცხოველებზე და აგრეთვე სპორადული კოლორექტალური [illegible]ების წარმოშობის მექანიზმების კვლევამ აჩვენა, რომ მსხვილი [illegible]ლავის სიმსივნის განვითარების რისკზე მოქმედებს საკვებში ცხ[illegible]ური ცხიმის მაღალი შემცველობა, რაც მნიშვნელოვან როლს [illegible]ებს აგრეთვე FAP-ის განვითარებამიც.

სურათი C-13 ■ კოლინჯის ლორწოვანი გარსი, რომელიც ამოკვეთილია FAP-ის მქონე ავადმყოფისაგან. ყურადღება მიაქციეთ პოლიპების უზვეულოდ დიდ რაოდენობას. (Courtesy of J. Rutledge, University of Washington and Children's Hospital and Medical Center, Seattle.)

მართვა

FAP-ის ადრეული დიაგნოსტირება მნიშვნელოვანი ღონისძიებაა [illegible]ექტალური სიმსივნის პრევენციისთვის. პოლიპების განვი[illegible]ებისას განსაზღვრული მკურნალობაა ტოტალური კოლექტო[illegible] **FAP**-ის განვითარების მაღალი რისკის მქონე პირებისთვის [illegible]ენდებულია კოლონოსკოპია 10-12 წლის ასაკიდან ერთ-ორ [illegible]ში ერთხელ. კონტროლისთვის რეკომენდებულია, აგრეთვე, [illegible]ულური ტესტირება, რათა გამოვავლინოთ რისკის ქვეშ მყოფი [illegible]ების წევრები.

ოჯახვიდრეობით გადაცემის რისკი

დასავლეთშიის მოსახლეობაში კოლორექტალური სიმსივნის [illegible] 5-6%-ს შეადგენს. რისკი მნიშვნელოვნად იცვლება თუ ავად[illegible]ოფის ოჯახურ ისტორიაში არის დაავადებების შემთხვევები. იმ [illegible]ოფს, რომელებსაც ჰყავს სიბნი ადენომატოზური პოლიპე[illegible], მაგრამ, არა აქვს კოლორექტალური სიმსივნის ოჯახური ანა[illegible], აქვს 1,78 –იანი ფარდობითი რისკი; ამ უკანასკნელის რისკი [illegible]ზრდება 2,59-მდე, თუ სიბნს განუვითარდება ადენომები 60 წლის [illegible]კამდე. აეადმყოფს პირველი რიგის ნათესავებით, რომელთაც [illegible] კოლორექტალური სიმსივნე, გააჩნიათ 1,72-ის ტოლი ფარდო[illegible] რისკი; ეს რისკი იზრდება 2,75-მდე, თუ ორ ან მეტ პირველი [illegible]ის ნათესაეს აქვს კოლორექტალური სიმსივნე. თუ პირველი რი[illegible]ის ნათესავს განუვითარდა კოლორექტალური სიმსივნე 44 წლის [illegible]კამდე, ნათესაური რისკი 5%-ზე მეტი ხდება.

ყველა კოლორექტალური სიმსივნის ამ მაჩვენებლისგან განსხ[illegible]ებით, იმ ინდივიდთა შვილებს, რომელთაც FAP ან APC მუტაცია [illegible], თითოეული ფუნქციონალურად აქვთ დაავადების 50% რისკი. [illegible]ოჯახური კოლორექტალური სიმსივნის შემთხვევაში არარსებობა [illegible] გამორიცხავს FAP-ის დიაგნოზს მშობელში, რადგან ავადმყო[illegible]ა დაახლოებით 20-30% აქვს ახალი APC მუტაცია. პრენატალური [illegible]აგნოზი შეიძლება დაისვას შეჭიდულობის ანალიზით ან მუტაციაზე [illegible]ტესტირებით. იმ შემთხვევაში თუ განსაზღვრული იყო მშობლის მუ[illegible]ცია.

ტერმინაციული APC მუტაციების დეტექცია არ ხდება იმ ინდი[illegible]ვიდების 10%-30%-ში, რომელთაც ტიპური FAP-ის კლინიკური ფენო[illegible]პი აქვთ, აგრეთვე ინდივიდების 90%-ში "აგენიერებული" FAP-ით. [illegible] შორის, 10% არის ტერმინაციული ჰომოზიგოტი ან კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტი დნმ-ის რეპარაციის MYH გენის მიხედვით; კიდევ 10% აგარებს ერთ მუტანტურ MYH ალელს ტერმინაციულ უჯრედებში. მუტანტური MYH ალელის მიხედვით ჰეტეროზიგოტურობა 3-ჯერ ზრდის კოლინჯის კიბოს რისკს; ორივე მუტანტური ალელის მატარებლობა 50-ჯერ ზრდის რისკს. FAP-ის მქონე, მაგრამ APC მუტაციის არამატარებელმა ინდივიდებმა უნდა ჩაიტარონ გამოკვლევა MYH მუტაციებზე, განსაკუთრებით იმ შემთხვევაში, თუ არსებობს შემთხვევა ოჯახურ ანამნეზში, რაც დაავადების აუტოსომურ რეცესიულ მემკვიდრეობაზე მიუთითებს (MIM #608456).

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. დასახელეთ სხვა დარღვევები,რაც მიუთითებს აუტოსომურ დომინანტურ მემკვიდრეობაზე,მაგრამ რეცესიულ ხასიათზე მოლეკულურ დონეზე. რაგომ ამჟღავნებენ ეს დაავადებები აუტოსომურ დომინანტურ მემკვიდრეობას, თუ დაავადების ექსპრესიისთვის ორი მუტაციაა საჭირო?
2. განიხილეთ ზოგიერთ სხვა მემდელისეული დარღვევები, რომელთა სამუალებით შეიქმნა მოდელი ან დაგეხმარა სხვა, უფრო გავრცელებული დაავადებების ჩაწვდომაში; დასახელეთ თუნდაც ერთი მაგალითი სიმსივნეზე და ერთი დემენციაზე.
3. რა ბიოქიმიური საფუძველი აქვს აგენიერებული ადენომატოზური პოლიპოზის კავშირს კლასიკურ FAP-თან?

ლიტერატურა

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Jenkins MA, Croitoru ME, Monga N, et al: Risk of colorectal cancer in monoallelic and biallelic carriers of MYH mutations: a population-based case-family study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 15:312-314, 2006.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

14. ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემია

(დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის რეცეპტორის მუტაცია)

აუტოსომურ-დომინანტური

გამომწვევი მიზეზები

- გარემო მოდიფიკატორები
- დამფუძნებლის ეფექტი
- გენის დოზა
- გენეტიკური მოდიფიკატორი

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- დაწყების ასაკი: ჰეტეროზიგოტებში - ადრეულიდან საშუალო ზრდასრულამდე; ჰომოზიგოტებში - ბავშვობის ასაკიდან სიჭაბუკის ასაკამდე
- ჰიპერქოლესტერინემია
- ათეროსკლეროზი
- ქსანტომები
- რქოვანას რკალი

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ლ.ლ. იყო ჯანმრთელი ფრანგული წარმომავლობის კანადელი პოეტი, რომელმაც გადაიტანა მიოკარდიუმის ინფარქტი. მარჯვენა ფეხის აქილევსის მყესზე მას ჰქონდა მცირე ქსანტომა. მის ძმასაც ჰქონდა გულის კორონარული დაავადება(CAD). დედაბერია დედის მხრიდან და ორი ბიძა დედის მხრიდან,CAD-ის მიზეზით გარდაიცვალენ. ოჯახური ისტორიის და სქესის გარდა , მისთვის CAD-ის რისკ ფაქტორებს შეადგენდა პლაზმაში დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (LDL) მომატებული დონე, სიმსუქნე, დაბალი ფიზიკური აქტივობა და მწეველობა. ოჯახურ ისტორიაზე დაყრდნობით, ლ.ლ-ს უნდა ჰქონოდა ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიის (FH) აუტოსომურ-დომინანტური ფორმა. ამ ეჭვის დასტურად,მოლეკულურმა ანალიზმა აჩვენა,რომ იგი იყო ჰეტეროზიგოტი LDL-ის რეცეპტორის გენის 5'-დაბოლოების დელეციის მიხედვით (LDLR); ეს მუტაცია აღმოჩენილია FH-ით დაავადებული კანადელი ფრანგების 59%-ში. მისი შვილების სკრინინგმა გამოაელინა, რომ სამიდან ორ ბავშვს ჰქონდა LDL ქოლესტერინის მომატებული დონე. კარდიოლოგმა ლ.ლ.-ს აუხსნა, რომ წამლებით მკურნალობის გარდა,მისი თერაპია გულისხმობდა დიეტის დაცვას და ცხოვრების წესის შეცვლას, კერძოდ ნაჯერი ცხიმის და ქოლესტერინის დაბალშემცველი საკვების მიღებას, ფიზიკური აქტივობის გაზრდას,წონის დაკლებას და სიგარეტისთვის თავის დანებებას. ლ.ლ-მ. არ დაიცვა დანიშნულება და ერთი წლის შემდეგ გარდაიცვალა მიოკარდიუმის ინფარქტით.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ოჯახური ქოლესტერინემია (FH, MIM# 143890) არის ქოლესტროლის და ლიპიდების მეტაბოლიზმის დარღვევის აუტოსომურ-დომინანტური დაავადება, რომელიც გამოწვეულია LDLR-ის მუტაციით(იხ. თავი 12). FH გვხვდება ყველა რასაში და მისი გავრცელების სიხშირე თეთრკანიან მოსახლეობაში არის 1/500. ეს შეადგენს ჰიპერქოლესტერინემიით დაავადებულთა 5%-ზე ოღნავ ნაკლებს.

პათოგენეზი

LDL-ის რეცეპტორი, ტრანსმემბრანული გლიკოპროტეინი, უპირატესად ექსპრესირდება ღვიძლსა და თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვან ნაწილში და მთავარ როლს თამაშობს ქოლესტერინის ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაში. იგი ქიმიური ბმით უკავშირდება აპოლიპოპროტეინ B-100-ს, LDL-ის ერთეულ ცილას და აპოლიპოპროტეინ E-ს, რომელიც ნანახია ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებში, საშუალო და ზოგიერთი მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებში და ცხიმის წვეთებში. ღვიძლის LDL რეცეპტორები წმენდნენ საშუალო სიმკვრივეის ლიპოპროტეინების დაახლოებით 50%-ს და 66%-80% დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებს სისხლის მიმოქცევის სისტემიდან ენდოციტოზის გზით. LDL-ის დანარჩენი ნაწილის გაწმენდა LDL რეცეპტორებისაგან დამოუკიდებელი მეტაბოლური გზებით ხორციელდება, რომლის მექანიზმი ნაკლებადაა ცნობილი.

FH-თან დაკავშირებული მუტაციები ხდება მთელ LDLR-ში; 2%-10% შემთხვევაში, ეს არის დიდი ზომის ინსერციები, დელეციები ან აღდგილმდებარეობის შეცვლასთან დაკავშირებული მუტაციები, რომლებიც LDLR-ში Alu-ს განმეორებათა შორის რეკომბინაციებითაა გამოწვეული. აღმოჩნდა, რომ ზოგიერთი მუტაცია ნეგატიურ-დომინანტურია. მუტაციების უმეტესობა ლოკალური ხასიათის "კერძო" მუტაციას წარმოადგენს, თუმცა ადამიანთა ზოგიერთ პოპულაციაში - ლიბანელებში, ფრანგულ წარმომავლობის კანადელებში, სამხრეთ აფრიკელ ამკენაზის ებრაელებში და აფრიკანელებში გვხვდება სამიარო მუტაციები და დაავადების გავრცელების მაღალი სიხშირე, რაც დამფუძნებლის ეფექტით აიხსნება.

LDLR-ის ჰომოზიგოტური ან ჰეტეროზიგოტული მუტაციები ამცირებს საშუალო სიმკვრივეის ლიპოპროტეინის და LDL-ის ენდოციტოზის ეფექტიანობას და იწვევს პლაზმური LDL-ის დაგროვებას; ეს მიიღწევა, ერთი მხრივ, საშუალო სიმკვრივეის ლიპოპროტეინებიდან LDL-ის პროდუცირების ზრდით და, მეორე მხრივ, ღვიძლის მიერ LDL-ის დაქვეითებული კლირენსით. პლაზმაში LDL-ის დონის აწევა იწვევს ათეროსკლეროზს LDL-ის კლირენსის გაზრდით LDL დამოუკიდებელ მეტაბოლური გზით, როგორიცაა, დაკანგული LDL-ის ენდოციტოზი მაკროფაგებითა და ენტეროციტებით. მონოციტები, რომლებიც ახდენენ არტერიების შიდა შრის ინფილტრაციას და დაკანგული LDL-ის ენდოციტოზს, იწვევენ ქაფისებური უჯრედების ფორმირებას და გამოჰყოფენ ციტოკინებს, რომლებიც არტერიის კედლის გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციას განაპირობებენ. თავდაპირველად გლუვკუნთოვანი უჯრედები საკმარისი ოდენობით კოლაგენს პროდუცირებენ და მაგრიქსულ ცილებს ქაფისებური უჯრედების ირგვლივ ფიბროზულ "კეპის" შესაქმნელად, რადგან ისინი კედლე განაგრძობენ დაკანგული LDL-ის ენდოციტოზს. მაკრამ საბოლოოდ, ქაფისებური უჯრედები გაარღვევენ კეპს და გადადიან არტერიის სანათურში, სადაც იწყებენ თრომბის ფორმირებას. სწორედ ასეთი თრომბების წარმოქმნა ხდება მიოკარდიუმის ინფარქტისა და ინსულგის მთავარი მიზეზი.

გარემო, სქესი და გენეტიკური წარმომავლობა ცვლის LDL რეცეპტორების მუტაციების ეფექტს პლაზმური LDL-ის დონეზე, რის შედეგადაც გამოიწვევა ათეროსკლეროზი. დიეტა პლაზმაში LDL-ის დონის ძირითად გარემო მოდიფიკატორს წარმოადგენს; ქოლეროზიგოტი გენისელების უპირატესობას აქვს "გიპური ჩრდილოამერიკელისთვის დამახასიათებელ" LDL-ის დონე და მათ იშვიათად ვეთთარდებათ გულისხმძარღვთა დაავადებები და ქსანტომები. ამის მსგავსად, ჩინეთში მცხოვრებ ჰეტეროზიგოტ ჩინელებს იშვიათად ემართებათ ქსანტომები და გულისხმძარღვთა დაავადებები, მაშინ როდესაც დასავლეთის ქვეყნებში მცხოვრებ ჩინელებს აღენიშნებათ თეთრკანიანი FH ჰეტეროზიგოტების მსგავსი LDL-ის კლინიკური გამოვლინებები. საკვებთან ერთად მიღებული ქოლესტერინი თრგუნავს LDL-ის სინთეზს და, ამავდროულად, მაღლა სწევს პლაზმური LDL-ის დონეს. ქოლესტერინის ასეთ ეფექტს აძლიერებს ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავები, როგორიცაა პალმიტატი რძის პროდუქტებში. გამდიდრებული უჯერი ცხიმოვანი მჟავებით, როგორიცაა თლეატი და ლინოლატი. რადგან ამგვარი დიეტა თანაბრად არ იწვევს LDL-ის დონის ამაღლებას ყველა ავადმყოფში, LDL-ის მეტაბოლიზმზე გაელენას უნდა ახლენდნენ სხვა გარემო მოდიფიკატორებიც. FH-ით დაავადებულ რამდენიმე ოჯახში გამოიყო სხვადასხვა დომინანტური ლოკუსი, რომელიც პლაზმაში LDL-ის შემცველობას ამცირებს; ეს მონაცემები გენეტიკური მოდიფიკატორის არსებობაზე მიუთითებს.

სურათი C-14 ■ აქილევსის მყესის ქსანგომის მქონე ავადმყოფში, რომელსაც ჰქონდა ჰიპერქოლესტერინემიის ოჯახური ფორმა. (Courtesy of M. L. Levy, Department of Dermatology, Baylor College of Medicine, Houston.)

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

ჰიპერქოლესტერინემია, სიმპტომიჩვეულებრივ, დაბადებისთანავე ვლინდება და ჰეტეროზიგოტულ ინდივიდში ის არის დარღვევის ერთადერთი კლინიკური ნიშანი სიცოცხლის პირველი ათი წლის განმავლობაში. ნებისმიერი ასაკის ავადმყოფთა 95%-ს პლაზმაში ქოლესტერინის კონცენტრაცია 95%-ზე მაღალი აქვს. მეორე ათწლეულის ბოლოს ხდება რქოვანას რკალი და მყესის ქსანგომები. გარდაცვლილი FH-ით დაავადებული ჰეტეროზიგოტების 80%-ს აღენიშნება ქსანგომები (სურ. C-14). მოზრდილ ავადმყოფთა დაახლოებით 40%-ს აქვს განმეორებითი ანგიოპროგრესული პოლიართრიტი და გენოსინოვიტი. როგორც ცხრილშია ნაჩვენები, FH-ით დაავადებულ ჰეტეროზიგოტებში გულის კორონარული დაავადების განვითარება დამოკიდებულია სქესზე და ასაკზე. ზოგადად ინტაქტური ქოლესტერინის დონე 300მგ/დლ-ზე მაღალია.

ჰომოზიგოტურ FH ავადმყოფებში სიცოცხლის პირველი ათი წლის განმავლობაში ჩნდება რქოვანას რკალი და მყესის ქსანგომები. ინტენსიური მკურნალობის გარეშე FH ჰომოზიგოტები 30 წლის ასაკისთვის ლუპებიან. არანამკურნალებ ავადმყოფებში ქოლესტერინის კონცენტრაცია მერყეობს 600-1000მგ/დლ ინტერვალში.

მართვა

პლაზმაში მომატებული LDL ქოლესტერინის დონე, ჰიპერქოლესტერინემიის ოჯახური ისტორია, ქსანგომები ან ნაადრევი გულის კორონარული დაავადება (CAD) მყარი მტკიცებულებებია FH დიაგნოზისათვის. ზუსტი დიაგნოზის დასმა რთულია, რადგან ის მოითხოვს ავადმყოფის კანის ფიბრობლასტებში LDL-ის რეცეპტორის ფუნქციონირების რაოდენობრივ განსაზღვრას ან LDLR-ის მუტაციის იდენტიფიცირებას. უმეტეს პოპულაციებში LDLR-ის მუტაციების გამოკვლევა წინ უსწრებს დნმ-ის ანალიზს, თუკი არ არსებობს სპორადული ეჭვი გარკვეული მუტაციის. თუ დნმ-ს ანალიზი არ დაადასტურებს მუტაციის ფაქტს, ეს გავლენას არ უნდა ახდენდეს FH ავადმყოფების მკურნალობაზე, რადგან ფენოტიპური დიაგნოზი არ გვაძლევს იმ პროგნოზულ ან თერაპიულ ინფორმაციას, რომელიც ოჯახური ანამნეზის და პლაზმური LDL ქოლესტეროლის განსაზღვრით დგინდება მხოლოდ.

ყველა ავადმყოფი, რომელსაც პლაზმაში მომატებული აქვს LDL-ის დონე, ანგარიშს არ უწევს იმ ფაქტს, რომ იგი შეიძლება დაავადებული იყოს FH-ით, მათთვის მთავარია პლაზმური LDL-ის დონის დარეგულირება, რათა შემცირდეს კორონარული დაავადებების რისკი. LDL ქოლესტერინის დონის ნორმალიზაციამ შეიძლება თავიდან აგვაცილოს ათეროსკლეროზი.

FH-ით დაავადებულ ჰეტეროზიგოტებში ცხიმებით ღარიბი, ნახშირწყლებით მდიდარი დიეტა, ჩვეულებრივ, 10-20%-ით ამცირებს LDL ქოლესტერინის დონეს.; მაგრამ, რადგან, ეს შემცირება საკმარისი არ არის, ავადმყოფებს ენიშნებათ კიდევ რამე წამალი ან სამი კლასის წამლების კომბინაცია: ნაღვლის მჟავას ექსკრეციის გამაძლიერებელი, 3-ჰიდროქსი-3-მეთილგლუტარილის A კოფერმენტის - რედუქტაზას ინჰიბიტორები და ნიკოტინის მჟავა (იხ. თავი 13). პოსტმენოპაუზურ პერიოდში ქალებს დამატებით ენიშნებათ ესტროგენებით მკურნალობა, რაც ამცირებს LDL-ისა და ქოლესტერინის დონეს. ამჟამად რეკომენდირებულია მედიკამენტური თერაპიის დაწყება 10 წლის ასაკიდან ავადმყოფებში LDL-ის მომატებული დონით (190 მგ/დლ-ზე მაღალი) და ნაადრევი CAD-ის ნეგატიური ოჯახური ისტორიით, აგრეთვე ავადმყოფებს LDL-ის შედარებით დაბალი (160 მგ/დლ) დონით და პოზიტიური ოჯახური ანამნეზით. FH ჰომოზიგოტებში LDL შეუძლია 70%-მდე შეამციროს პლაზმური ქოლესტერინის დონე. აფერეზის თერაპიული ეფექტურობა იზრდება, თუ მას ვატარებთ სტატინითა და ნიკოტინის მჟავით ინტენსიურ მკურნალობასთან კომბინაციაში. ამჟამად შემთხვევაში მიმართავენ ღვიძლის გრანსპლანტაციას.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

რადგან FH აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევაა, დაავადებული მშობლის ყოველ ბავშვს აქვს 50%-იანი რისკი, რომ მემკვიდრეობით მიიღებს LDL-ის მუტანტურ ალელს. მკურნალობის გარეშე დარჩენილ FH ჰეტეროზიგოტ მამაკაცებს 70 წლის ასაკში აქვთ CAD-ის განვითარების 100%-იანი რისკი, ხოლო ქალებში რისკი 75%-ს შეადგენს. თანამედროვე სამედიცინო თერაპია საგრძნობლად ამცირებს ამ რისკს პლაზმური ქოლესტერინის კონცენტრაციის ნორმალიზაციის გზით.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. რა დამატებით ინფორმაციას გვაძლევს FH იმ პოლიგენურ მიზეზებზე, რომლებიც საერთო აქვთ ათეროსკლეროზსა და CAD-ს?
2. ოჯახური დეფექტური აპოლიპოპროტეინი B-100 FH-ის ეტიოლოგიაა. ახსენით რაგომ?
3. მცენარეული ზეთების ჰიდროგენიზაციით მიიღება ზოგიერთი მარგარინი. რა გავლენა ექნება საკვები მარგარინის მიღებას LDL რეცეპტორის ექსპრესიაზე, თუ შევადარებთ მცენარეული ზეთის მოხმარების შედეგს?
4. იმსჯელეთ ინფექციისადმი გენეტიკურ წინასწარგანწყობაზე და ჰეტეროზიგოტების შესაძლო უპირატესობაზე LDL რეცეპტორის როლის კონტექსტში C ჰეპატიტის ინფექციის შემთხვევაში.

ლიტერატურა

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Rader DJ, Hobbs HH: Disorders of lipoprotein metabolism. In Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al, eds: Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed. New York, McGraw-Hill, 2004

კორონარული არტერიული დაავადების (CAD) და სიკვდილიანობის ასაკობრივი და სქესის განაპირობებული სიხშირეები (%) ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიის მიხედვით

ასაკი	მამაკაცები		ქალები	
	CAD	სიკვდილის შემემთხვევები	CAD	სიკვდილის შემემთხვევები
30	5	-	0	-
40	20-24	-	0-3	0
50	45-51	25	12-20	2
60	75-85	50	45-57	15
70	100	80	75	30

CAD, კორონარული არტერიული დაავადება

15. ფრაგილური X სინდრომი

(FMR1 მუტაცია)

X-შეჭიდული

გამომწვევი მიზეზები

- გამომწვევი მიზეზები
- ტრიპლეტური განმეორებების ექსპანსია
- სომატური მოზაიციზმი
- სქეს-სპეციფიკური ანტიციპაცია
- დნმ-ის მეთილირება
- ჰაპლოტიპის ეფექტი

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- დაწყების ასაკი: ბავშვობის
- გონებრივი ჩამორჩენილობა
- დისმორფული სახე
- მამაკაცის პოსტპუბერტული მაკროორქიდიზმი

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოკვლევები

რ.ლ., 6 წლის ბიჭი გადაყვანილ იქნა ბავშვთა განვითარების დარღვევათა პედიატრიულ კლინიკაში გონებრივი ჩამორჩენილობის და ჰიპერაქტიურობის შესაფასებლად. მისი ყოფნა საბაჟმეო ბაღში წარუმატებელი გამოდგა, რადგან იყო ყურადღებაგაფანტული, არ შეეძლო დავალებების შესრულება, დარღვეული მეტყველების უნარი და მოტორული უნარი. მას ჰქონდა შეფერხება განვითარებაში თუმცა განვითარების ძირითადი უნარი არ ჰქონია დაკარგული: დაჯდომა დაიწყო 10-11 თვის ასაკში, ფეხზე გაიარა დაახლოებით 20 თვის ასაკში, ხოლო სიტყვების (ორი-სამი სიტყვის) მკაფიოდ წარმოთქმა დაიწყო 24 თვის ასაკისთვის. სხვა მხრივ, იგი ჯანმრთელი იყო. დედას და დეიდას ბავშვობაში ჰქონდათ ოღნავი ჩამორჩენა სწავლაში, ბიძა დედის მხრიდან გონებრივად ჩამორჩენილი იყო, მისი ფიზიკური გამოკვლევის მონაცემები, გარდა ჰიპერაქტიურობისა, ნორმალური იყო. ექიმმა რეკომენდაცია მისცა ჩაეტარებინათ რამდენიმე ტესტი, მათ შორის კარიოტიპირება, ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის გამოკვლევები და დნმ-ის ანალიზი X-ფრაგილურ სინდრომზე შესამოწმებლად. FMR1 გენის საუზერნ-ბლოტინგ ანალიზმა დადასტურა X ფრაგილურ სინდრომის ფაქტი.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ფრაგილური X სინდრომი (MIM 309550) არის X-შეჭიდული, გონებრივი ჩამორჩენილობა, რომელიც გამოწვეულია Xq 27.3 ქრომოსომის FMR1 გენის მუტაციით (იხ. თავი 12). როგორც ვარაუდობენ, ფრაგილური X სინდრომი მამაკაცთა მთლიან პოპულაციაში მოიცავს 16-დან 25-მდე ასაკის 100000-მდე ინდივიდს, რაც ორჯერ ნაკლებია მთლიანად ქალების პოპულაციის სიხშირესთან შედარებით. ფრაგილური X სინდრომით გამოწვეული გონებრივი განვითარების შეფერხება იმ ვაჟების 3-6%-ში, რომლებსაც აქვთ გონებრივი ჩამორჩენილობის დადებითი ოჯახური ანამნეზი სამშობიარო დეფექტების გარეშე.

პათოგენეზი

FMR1 გენის პროდუქტი, FMRP, მრავალი ტიპის უჯრედში ექსპრესირდება, მაგრამ ყველაზე ჭარბად გვხვდება ნეირონებში. FMRP-მა, შესაძლოა, შეასრულოს შაპერონის ფუნქცია და გადაიყვანოს ირნმ-ის ქვეკლასი ბირთვიდან ტრანსლაციურ მექანიზმში.

FMR1 მუტაციების 99%-ზე მეტი წარმოადგენს (CGG)n-ის განმეორებითი თანამიმდევრობების ექსპანსიას გენის 5'-არატრანსლირებულ უბანში (იხ. თავი 12).

FMR1-ის ნორმალურ ალელებში CGG-ის განმეორებადობის რიცხვი ვარირებს 6-დან, დაახლოებით, 50-მდე ინტერვალში. დაავადების გამომწვევ ალელებში აგრეთვე მუტაციების დროს, განმეორებათა რიცხვი 200-ზე მეტია. ალელების CGG-ის განმეორებების 200-ზე მაღალი რიცხვის, ჩვეულებრივ, ახასიათებთ CGG-ის განმეორებების და მიმდებარე პრომოტორების თანამიმდევრობათა ჰიპერმეთილირება (სურ. C-15). ჰიპერმეთილირება აქტივობას უკარგავს FMR1 პრომოტორს და იწვევს FMRP-ის ექსპრესიის დაკარგვას.

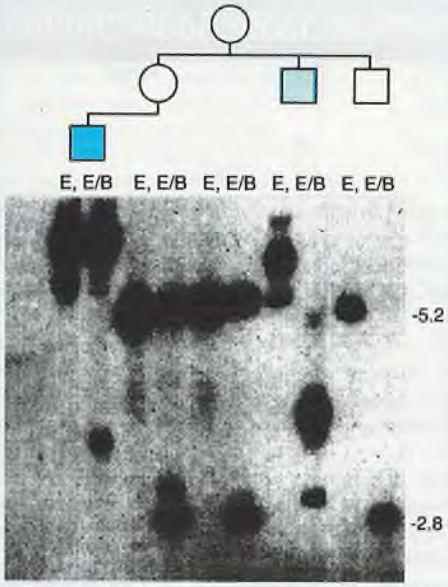
სრული მუტაციები წარმოიშობა პრემუტაციური ალელებისგან (დაახლოებით 59-200 CGG განმეორება), მუტანტური FMR1 ალელის გადაცემა ხდება დედისგან, მაგრამ არა მამისგან; სრული მუტაციები არ წარმოიქმნება ნორმალური ალელებისგან. რადგან არასტაბილური CGG განმეორებების სიგრძე ყოველ თაობაში იზრდება, დედისგან გადაცემის შემთხვევაში, აღმოჩენილია, რომ, როგორც წესი, დაავადებული შთამომავლების რიცხვი, დაავადებულ ოჯახში, შემდგომ თაობებში მატულობს; ამას ეწოდება გენეტიკური ანტიციპაციის მოვლენა (იხ. თავი 7).

პრემუტაციების ექსპანსიის რისკი სრულ მუტაციებამდე თანდათან იზრდება პრემუტაციების განმეორებების სიგრძის ზრდასთან ერთად (იხ. სურ. 7-31). თუმცა, ყველა პრემუტაცია ერთნაირად არ არის "მიდრეკილი" ექსპანსიისადმი. მიუხედავად იმისა, რომ პრემუტაციები საკმაოდ გავრცელებულია, სრულ მუტაციებამდე გარდაქმნა პაპლოტიპების მცირე ჯგუფში გვხვდება, რაც იმის მანიშნებელია, რომ არსებობს მოგიერთი პაპლოტიპის წინასწარგანწყობა ექსპანსიისადმი. პაპლოტიპების ასეთი წინასწარგანწყობა, შესაძლოა, ნაწილობრივ დაკავშირებული იყოს AGG ტრიპლეტების CGG განმეორებების ძაფში ჩართვასთან; როგორც ჩანს, ეს AGG ტრიპლეტები ინჰიბირებენ CGG განმეორებების ექსპანსიას და მათი არარსებობა მოგიერთ პაპლოტიპში განსაზღვრავს ექსპანსიისადმი მათ წინასწარგანწყობას.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

ფრაგილური X სინდრომი იწვევს საშუალო სიმძიმის გონებრივ ჩამორჩენილობას დაავადებულ მამაკაცებში და გონებრივ ჩამორჩენილობის მსუბუქ ფორმას დაავადებულ ქალებში. დაავადებული ინდივიდების უმეტესობას დამატებით კიდევ აქვს გადახრები, ქცევის ნორმიდან, მათ შორის ჰიპერაქტიურობა, ხელების უაზრო ქნევა, აქვთ კბენის ჩვევა, გაბრაზების უეცარი გამოვლინება და აუტისტური თვისებები. მამაკაცებში ფიზიკური ნიშნების ცვალებადობა მომწიფების ასაკთან დაკავშირებით; მომწიფების ასაკამდე მათ აქვთ არაროპორციულად დიდი თავი და სხვა მცირედ გამოხატული ნიშნები, ხოლო მომწიფების ასაკის შემდეგ მათ გარეგნობაში უფრო იკვეთება დასამახსოვრებელი ნიშნები (მოგრძო სახე წინ წამოწეული ქვედა ყბით და შუბლით, დიდი ყურები და მაკროორქიდიზმი). რადგან კლინიკური მონაცემები არ არის დამახასიათებელი მხოლოდ და მხოლოდ ფრაგილურ X-სინდრომისთვის დიაგნოზის სიზუსტე დამოკიდებულია მუტაციების დეტექციაზე მოლეკულური ანალიზის მონაცემებზე. ფრაგილურ X-სინდრომის მქონე ავადმყოფებს აქვთ სიცოცხლის ნორმალური ხანგრძლივობა.

თითქმის ყველა მამაკაცს და ქალების 40-50%-ს, რომლებსაც მემკვიდრეობით მიიღეს სრული მუტაცია, უეითარდება ფრაგილური X-სინდრომი. დაავადებათა ფენოტიპის სიმძიმე დამოკიდებულია განმეორებადობის სიგრძის მოზაიკურობაზე და მეთილირების სახეობაზე. რადგან სრული მუტაციები მიგოზურად არასტაბილურია, ზოგიერთ ავადმყოფს აქვს განმეორებადობის სიგრძის მიხედვით განსხვავებული უჯრედების "ნარევი", რომელიც აერთიანებს, როგორც პრემუტაციების შემცველ ისე სრული მუტაციების მატარებელ უჯრედებს. ყველა მამაკაცი, რომელიც მოზაიკურია განმეორებადობის სიგრძის მიხედვით, დაავადებულია, მაგრამ ძალიან ხშირად მათ გააჩნიათ



სურათი C-15 ■ FMR1 გენის 5' დაბოლოების ზონდის გამოყენებისას დნმ-ის ნიმუში დაიჭრება მხოლოდ EcoRI ენდონუკლეაზით, რის შედეგადაც მიიღება 5,2 კბ ზომის ბენდი; მეორე შემთხვევაში ხდენენ ორმაგ რესტრიქციას EcoRI-ით და BssH2(EB)-ით; ამ დროს ბენდის ზომა შეესაბამება 2,8 კბ-ს. დნმ-ის მეთილირების დონე ხდება BssH2-ის რესტრიქციის ინჰიბირება – ქალებში ის ჭრის ინაქტივირებული X ქრომოსომის FMR1 ალელის მეთილირებულ CGG განმეორებადობებს; ის არაეფექტურია აგრეთვე მეთილირებული FMR1 ალელის სრული მუტაციის შემთხვევაშიც. აღსანიშნავია, რომ ჯანმრთელი ბებია ატარებს ზერერიცხოვან პრემუტაციებს, ჯანმრთელი დედა ატარებს ოდნავ მეტი რაოდენობის პრემუტაციას, ხოლო დაავადებული ვაჟი კი ატარებს სრულ მუტაციას. ბებიას კიდე ჰყავს საშუალო სიმძიმის ფორმით დაავადებული ვაჟიშვილი სრული, არამეთილირებული მუტაციით და ვაჟიშვილი ნორმალური ალელით. (Courtesy of Peter Chow, The Hospital for Sick Children and University of Toronto, Canada.)

უფრო მაღალი გონებრივი შესაძლებლობები, ვიდრე მათ, რომლებიც ყველა უჯრედში ატარებენ სრულ მუტაციას. ქალები განმეორებადობის სიგრძის მოზაიციზმით შეიძლება იყვნენ ნორმალური ან სეზონულ დარღვევათა მატარებლები. ზოგიერთი ინდივიდი შეიცავს მეთილირებული და არამეთილირებული CGG განმეორებების მატარებელი უჯრედების „ნარევს" (განმეორებადობათა მეთილირების მოზაიციზმი). ყველა მამაკაცი მეთილირების მოზაიციზმით, დაავადებულია, მაგრამ მათ აქვთ უფრო მაღალი მენტალური ფუნქციები, ვიდრე მამაკაცებს ყველა ჰიპერმეთილირებული უჯრედებით. ქალები მეთილირების მოზაიციზმით, შეიძლება იყვნენ ნორმალური ან ძლიერ გამოხატული დარღვევებით. ძალზე იშვიათად, ავადმყოფებს აქვთ სრულად გამოხატული მუტაციები, რომლებიც არამეთილირებულია ყველა უჯრედში. ეს პაციენტები, ქალებიც და მამაკაცებიც, შეიძლება იყვნენ ნორმალურიც და სერიოზულად დაავადებულიც. ამასთანავე, ქალებში ფენოტიპი დამოკიდებულია X-ქრომოსომის ინაქტივაციის ასიმეტრულობის ხარისხზე (იხ. თავი 6).

პრემუტაციების, (მაგრამ არა სრული მუტაციების) მატარებელ ქალებს აქვთ საკვერცხეების ნაადრევი უმარისობის განვითარების 20%-იანი რისკი. პრემუტაციის მატარებელი მამაკაცები ატარებენ იმის რისკს, რომ დაავადდებიან ფრაგილური X-ასოცირებული ატაქსიით/აგაქსიის სინდრომით (FXTAS ით). FXTAS მეღავნდება ადრეულ ასაკში, როგორც პროგრესული ნათხემისმიერი აგაქსია და ტრემორი. დაავადებულ ინდივიდს, შესაძლებელია, ჰქონდეს აგრეთვე ნებისმიერი მეხსიერების დაკარგვა, გაანგარიშების უნარის და კოგნიტური ფუნქციის დაკარგვა, აგრეთვე პარკინსონიზმი, პერიფერიული ნეიროპათია, პროქსიმალური ქვედა კიდურების კუნთების სისუსტე და ვეგეტატიური ნერვული სისტემის ფუნქციის მოშლა. FXTAS-ის პენეტრანტობა დამოკიდებულია ასაკზე. 17%-ში ვლინდება 50 წლის ზევით, 38%-ში - 60 წლის, 47% - 70 წლის და 47%-ში – 80 წელს ზევით. FXTAS შეიძლება გამოვლინდეს ზოგიერთ პრემუტაციის მატარებელ ქალში.

მართვა

ამჟამად ფრაგილური X-სინდრომის სამკურნალო რამე საშუალება არ არსებობს. მკურნალობა თერაპია ორიენტირებულია ავადმყოფთა განათლებაზე და ქცევის მედიკამენტურ მართვაზე.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

რისკი იმისა, რომ პრემუტაციის მქონე ქალს ეყოლება დაავადებული შვილი, განისაზღვრება პრემუტაციის ზომით, ნაყოფის სქესით და ოჯახური ანამნეზით. ემპირიულად, პრემუტაციის მატარებლისთვის დაავადებული შვილის ყოლის რისკი 50%-ია ყოველი ვაჟის დაბადებისთვის და 25% - ყოველი გოგონასთვის. მატარებელი დედების შედარებით მცირერიცხოვანი ჯგუფის ანალიზის საფუძველზე აღმოჩნდა, რომ რეციდივის რისკი მცირდება ამ ემპირიულ რისკთან შედარებით, როდესაც პრემუტაცია 100-დან 56 განმეორებამდე მცირდება. პრენატალური ტესტირება შესაძლებელია ჩატარდეს ქორიონის ხაოდან ან ამნიოციტებიდან გამოყოფილ დნმ-ზე.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. იმსჯელეთ პალოგიურ გადახრაზე ანუ იმაზე, თუ როგორია პალოგიპის გავლენა მუტაციის განვითარებაზე (ფრაგილური X-სინდრომის შემთხვევაში), დაავადების სიმძიმეზე (ნამალისებრუჯრედოვანი დაავადების დროს) ან დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობაზე (აუტოიმუნური დაავადებების შემთხვევაში).
2. ფრაგილური X სინდრომი, მიოგონური დისტროფია, ფრიდრიხის ატაქსია, პანგინტონის დაავადება და ზოგიერთი სხვა დარღვევა გამოწვეულია განმეორებადი თანამიმდევრობების ექსპანსიით. ერთმანეთს შეადარეთ მექანიზმები, რომელთა მიხედვით განმეორებადობის ექსპანსია იწვევს დაავადების განვითარებას თითოეული ამ დარღვევისათვის. რაგომ ავლენს ზოგიერთი დარღვევა ანტიციპაციას, სხვები კი – არა?
3. FMR1 მუტაციების გადაცემაზე გავლენას ახდენს გადახრა ნორმალური სასქესო ნიშნებიდან, რაც იმითაა განპირობებული, რომ FMRP ექსპრესია აუცილებელია სიცოცხლისუნარიანი სპერმატოზოიდების ფორმირებისათვის. შეადარეთ სქესიდან გადახრის გავლენა ფრაგილური X-სინდრომის და პანტინტონის დაავადების მემკვიდრულობით გადაცემაზე. იმსჯელეთ მექანიზმებზე, რითაც შეიძლება აიხსნას გადახრები სქესის გადაცემაში სხვადასხვა დაავადებების დროს.
4. როგორია ოჯახური ისტორია და სადიაგნოსტიკო ინფორმაცია არის აუცილებელი, ფრაგილური X-სინდრომის პრენატალური დიაგნოზის დასასმელად?
5. როგორ კონსულტაციას გაუწევდით ორსულ ქალს, რომელიც ატარებს 60 განმეორებადობის შემცველ 46, XY ნაყოფს? 60 46, XX ნაყოფს განმეორებადობის შემცველი 46, XX ნაყოფს 300-ზე მეტი განმეორებადობით?

ლიტერატურა

Garber K, Smith KT, Reines D, Warren ST: Transcription, translation and fragile X syndrome. Curr Opin Genet Dev 16:270-275, 2006.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Visootsak J, Warren ST, Anido A, Graham JM Jr: Fragile X syndrome: an update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr (Phila) 44:371-381, 2005.

16. გლუკოზო 6-ფოსფატ დეჰიდროგენაზას ნაკლებობა

(G6PD მუტაცია)

X-შეჭიდული

გამოვწვევი მიზეზები

- ჰეტეროზიგოტების უპირატესობა
- ფარმაკოგენეტიკა

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- დაწყების ასაკი: ნეონატალური
- ჰემოლიზური ანემია
- ნეონატალური სიყვითლე

აქაღვაოუის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ლ.მ., ადრე ჯანმრთელი 5 წლის ვაჟი მიიყვანეს სასწრაფო დახმარების განყოფილებაში მაღალი ტემპერატურით. ბავშვი იყო ფერმკრთალი ჰქონდა ტაქიკარდია და აჩქარებული სუნთქვა; რეაქციის უნარი თითქმის დაკარგული ჰქონდა. ფიზიკური გასინჯვისას, სხვა მაჩვენებლები ნორმაში იყო. წინა დღეს დილას იგი სრულიად ჯანმრთელი იყო, მაგრამ ნაშუადღევს დაეწყო მუცლის და თავის ტკივილი და ცხელება; გვიან საღამოსთვის უკვე გახმირებული სუნთქვა და არაადექვატური რეაქციები ჰქონდა. მას არ მიუღია რამე მედიკამენტი ან ცნობილი ტოქსინი და შარდის ტოქსიკოლოგიური ანალიზის შედეგიც იყო უარყოფითი. სხვა ლაბორატორიული ტესტების შედეგებმა აჩვენა მასიური არაიმუნური ინტრავასკულარული ჰემოლიზი და ჰემოგლობინურია. რეანიმაციის შემდეგ მოხდა ლ.მ.-ის ჰოსპიტალიზაცია; ჰემოლიზი ნორმალიზდა თერაპიული ჩარევის გარეშე. ლ.მ. ეთნიკურად ბერძენი იყო, მისმა მშობლებმა არაფერი იცოდნენ ოჯახურ ანამნეზში ჰემოლიზის შესახებ, თუმცა ბავშვის დედას ევროპაში ჰყავდა ბიძაშვილები, რომელთაც "სისხლის პრობლემა" ჰქონდათ. დეტალების გამოკითხვის შედეგად გაირკვა, რომ ჰოსპიტალიზაციის წინა დღეს იმ დროს, როდესაც ლ.მ-ის დედა ეზოში საქმიანობდა ლ.მ-ს ბაღში უჭამია ცერცვი. ექიმმა აუხსნა მშობლებს, რომ ლ.მ-ს, ალბათ, გლუკოზო-6 ფოსფატ დეჰიდროგენაზას (G6PD-ის) უკმარისობა ჰქონდა; ამიგომ ეახდა იგი ცუდად ცერცვის ჭამის შემდეგ. მშობლები გააფრთხილეს, რომ ლ.მ-ს აქვს მწვავე ჰემოლიზის რისკი გარკვეული წამლებისა და ტოქსინების მიმართ და მისცეს ჩამონათვალი იმ ნივთიერებებისა, რომლებსაც ბავშვი უნდა მოერიდოს.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

G6PDის უკმარისობა (MIM#305900), ჰემოლიზისადმი მემკვიდრული წინასწარგანწყობა, არის X-შეჭიდული ჰომეოსტაზის ანტიოქსიდანტური დარღვევა, რომელიც გამოწვეულია G6PD გენის მუტაციებით. იმ რეგიონებში, სადაც მალარია ენდემური დაავადებად ითელება, G6PD-ის უკმარისობა აქვს მოსახლეობის 5-25%-ს. ხოლო არაენდემურ რეგიონებში –0,5%-ზე ნაკლებს (სურ. C-16). ნამალისებრუჯრედოვანი დაავადების მსგავსად, როგორც ჩანს, G6PD-ის უკმარისობამ მნიშვნელოვან სიხშირეს ზოგიერთ რეგიონში იმიგომ მიაღწია, რომ G6PD-ს უკმარისობის მიხედვით ჰეტეროზიგოტური ინდივიდები რეზისტენტული არიან მალარიის მიმართ და, მაშასადამე, მათ გადარჩენის მეტი შანსი აქვთ (იხ. თავი 9).

პათოგენეზი

G6PD პირველი ფერმენტია პენტოზა მონოფოსფატის ჯაჭვში, რომელიც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ნიკოტინამიდ ადენინ დინუკლეოტიდ ფოსფატის (NADPH). წარმოქმნისათვის. NADPH საჭიროა აღდგენილი გლუტათიონის ხელახლა აღდგენისათვის. ერითროციტებში, აღდგენილი გლუტათიონი გამოიყენება ოქსიდანტების დეტოქსიკაციისთვის, რომლებიც ჰემოგლობინის და ჟანგბადის ურთიერთქმედებით და ეგზოგენური ფაქტორების – როგორიცაა წამლების, ინფექციების და მეტაბოლური აციდოზის შედეგად წარმოიქმნება.

G6PD-ის ნაკლებობა ხშირად იმით გამოიწვევა, რომ მუტაციები X -შეჭიდულ G6PD გენში ამცირებს G6PD-ის კატალიზურ აქტივობას ან სტაბილურობას, ან ორივეს. თუ G6PD-ის აქტივობა ძლიერ დაქვეითებულია ან იქმნება მისი მწვავე დეფიციტი, შეცირებული რაოდენობის NADPH-ს შეუძლია ხელახლა წარმოქმნას აღდგენილი გლუტათიონი ოქსიდაციური სტრესის დროს; ეს იწვევს უჯრედშიდა ცილების (პაინეის სხეულების) დაჟანგვას, აგრეგაციას და რიგიდული ერითროციტების წარმოქმნას, რომლებიც ადვილად ჰემოლიზირდება.

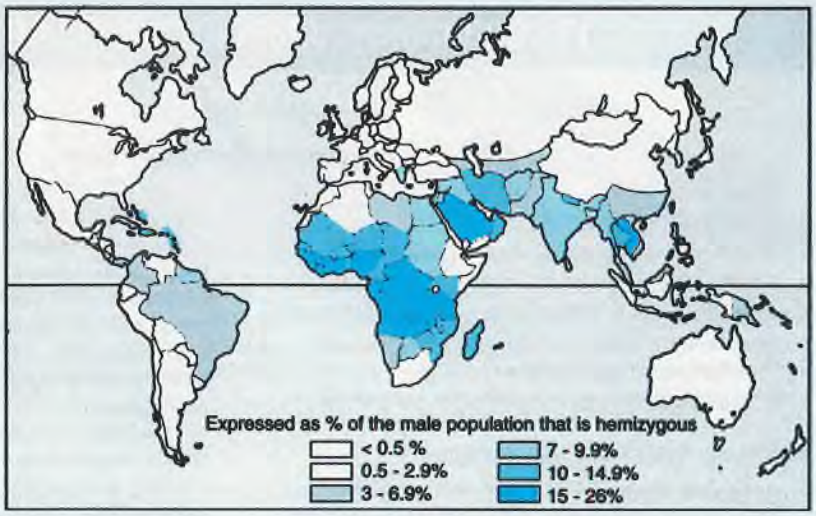
უფრო ფართოდ გავრცელებული G6PD-ის ალელების შემთხვევაში, რომლებიც იწვევს ცილების არასტაბილურობის გამოდას ერითროციტების "დაბერებასთან" ერთად G6PD-ის დეფიციტი ერითროციტებში იმრდება. რადგან ერითროციტებს არ გააჩნიათ ბირთვი, და არ შეუძლიათ ახალი G6PD-ირნმ-ის სინთეზი, ეს ჩაანაცვლებენ დეგრადირებულ G6PD-ს ახლით. ოქსიდაციური სტრესის დროს და მისი დამლის შედეგად ხდება ჰემოლიზი. ეს პროცესი ბაიწყება ყველაზე "დაბერებული" ერითროციტით და პროგრესულად ვითარდება და მოიცავს ახალგაზრდა ერიტროციტებსაც. პროცესის სიმწვავე აცდამოკიდებულია ოქსიდაციური სტრესის სიმძიმეზე.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

როგორც X-თან შეჭიდული დარღვევა, G6PD-ის დეფიციტი უპირატესად მამაკაცებში გვხვდება და აქ ის უფრო მწვავედ არის გამოხატული. იშვიათად, ასეთი სიმპტომების მატარებელ ქალებს აქვთ X ქრომოსომის ასიმეტრიული ინაქტივაცია, მაგალითად X-ქრომოსომა, რომელიც ატარებს G6PD დაავადების გამომწვევ ალელს, ერითროციტების წინამორბედ უჯრედებში აქტიური X ქრომოსომაა. (იხ. თავი 6)

სქესის გარდა, G6PD დეფექტის სიმძიმე დამოკიდებულია სპეციფიკურ G6PD მუტაციაზე. ზოგადად, მუტაციები, რომლებიც გავრცელებულია ხმელთაშუა ზღვის აუზის ქვეყნებში (მაგ., G6PD B ანუ ხმელთაშუა ზღვისპირაფორმა) შედარებით მწვავეა, ვიდრე ის მუტაციებით გამოწვეული ფორმები, რომლებიც გავრცელებულია აფრიკაში (მაგ., G6PD A-ს ვარიანტები) (სურ. C-16). ხმელთაშუა ზღვისპირეთის ვარიანტის მატარებელ ინდივიდთა ერითროციტებში G6PD-ის აქტივობის შემცირების შედეგად დეფიციტი ვითარდება სისხლის მიმოქცევაში ერითროციტების გადასვლიდან შემდეგ 5-8 დღის შემდეგ; ხოლო G6PD A-ს ვარიანტების მქონე ავადმყოფების ერითროციტებში G6PD აქტივობა არასაკმარის ღონეზე ვარდება პერიფერიულ სისხლის ერითროციტების გადასვლიდან 50-60 დღეში, ამიტომ ერითროციტების უმრავლესობა მიდრეკილია ჰემოლიზისაკენ იმ ავადმყოფებში, რომელთაც აქვთ G6PD დეფიციტის მძიმე ფორმა, როგორიცაა ხმელთაშუაზღვისპირეთის G6PD-ის ვარიანტები,ხოლო G6PD A-ის ვარიანტები გვხვდება ინდივიდთა მხოლოდ 20-30%-ში .

G6PD დეფიციტი უფრო ხშირად ელინდება, როგორც ნეონატალური სიყვითლე ან მწვავე ჰემოლიზური ანემია. ნეონატალური სიყვითლე მაქსიმუმს აღწევს დაბადებიდან პირველ 2-3 დღეში. სიყვითლის სიმძიმე ვარიირებს პრე-ჭლინიკურიდან ბილირუბინის ენცეფალოპათიის ფორმამდე. მწვავე ჰემოლიზური ანემია, ჩვეულებრივ, ოქსიდაციური სტრესის დაწყებიდან რამდენიმე საათში ვითარდება და დასრულდება როგორც კი პირველი G6PD-ის



C-16 ■ G6PD-ს დეფიციტის [illegible] ავადმყოფების განაწილება [illegible]ში. G6PD-ის დეფიციტიანი [illegible]ების სიხშირე სხვადასხვა ქვეყ[illegible] გვიჩვენებს ალელის სიხშირის [illegible]ებასაც, რადგან ამ დაავადების [illegible]ელი გენი X-შეჭიდულია. (Re[illegible] from WHO Working Group: Glucose-[illegible]phate dehydrogenase deficiency. Bull [illegible] 67:601, 1989, by permission.)

[illegible]ს მაგარებელი ერითროციტები ჰემოლიზირდება; ამიტომაც, [illegible] ჰემოლიზურ შემთხვევებთან დაკავშირებული ანემიის [illegible]ში, G6PD დეფიციტისა და ოქსიდაციური სტრესის პროპორ[illegible]ია ყველაზე ხშირად ჰემოლიზს პროვოცირებს ვირუსული და [illegible]ტერიული ინფექციები , მაგრამ ბევრ წამალს და ტოქსინს ასევე [illegible]ძლია ჰემოლიზის გამოწვევა. *ფაბიზმის* დაავადება ჰემოლიზ[illegible] შორადი შედეგია, რომელიც გამოიწვევა ავადმყოფის მიერ [illegible]ცვის მიღების გამო; ამ შემთხვევაში G6PD-ს გამოვლინება [illegible]ად უფრო მძიმე ფორმით არის გამოხატული, ვიდრე ხმელთა[illegible]ვისპირეთის G6PD-ი ფორმა; ცერცვის მარცვლები შეიცავს [illegible]ოკომიდებს, ბუნებრივად არსებულ ოქსიდანტებს.

ნეონატალური სიყვითლისა და მწვავე ჰემოლიზური ანემიის [illegible]ლა, G6PD დეფიციტი იშვიათად იწვევს თანდაყოლილ ან ქრონ[illegible] არასფეროციტულ ჰემოლიზურ ანემიას. ქრონიკული არასფეროციტული ჰემოლიზური ანემიით დაავადებულ ინდივიდებს [illegible]ათებთ G6PD-ის მწვავე დეფიციტი, რომელიც იწვევს ძლიერ [illegible]ხატულ ანემიას და ზრდის ინფექციისადმი მგრძნობელობას. [illegible]ის გამო ხდება, რომ NADPH-ის მიწოდება გრანულოციტებში [illegible]ადექვატურია იმისათვის, რომ გაუძლოს ოქსიდაციურ დარტყ[illegible], რომელიც საჭიროა ფაგოციტოზით შთანთქმული ბაქტერიების [illegible]ნადგურებლად.

მართვა

G6PD-ის ნაკლებობა შედარებით გავრცელებულია იმ ინდი[illegible]ებში, რომლებიც წარმოშობით არიან აფრიკიდან, ხმელთაშუა [illegible]ის აუზის ქვეყნებიდან, ან აზიიდან; მათში აღინიშნება, როგორც [illegible] ჰემოლიზური დაავადება, ისე -ნეონატალური სიყვითლე. G6PD-ის ნაკლებობის დიაგნოსტირება შესაძლებელია ერითროციტებში G6PD-ის აქტივობის განსაზღვრით; ეს აქტივობა შეიძლება [illegible]ანსაზღვროს მხოლოდ იმ შემთხვევაში თუ ავადმყოფს არა აქვს [illegible]ლიზაგარებული გადასხმა და არც ჰემოლიზის შემთხვევა არ [illegible]ნია ბოლო პერიოდში გამოვლენილი (ვინაიდან G6PD ნაკლ[illegible]ობის დეტექცია ძირითადად შეიძლება "დაბერებულ" ერითროციტებში, G6PD აქტივობის განსაზღვრა ახალგაზრდა უჯრედებში [illegible] ჰემოლიზის პირობებში ან ეპიზოდიდან მცირე დროის ინ[illegible]ალში, ხშირად იძლევა ცრუ ნეგატიურ შედეგს).

G6PD–ის დეფიციტის მართვის მთავარი საშუალება არის [illegible]ოლიზის პრევენცია ინფექციების სწრაფი მკურნალობით და [illegible]ციური პრეპარატებისაგან (მაგ., სულფანილამიდებისაგან [illegible] სულფონები, ნიტროფურანებისაგან) და ტოქსინებისაგან მაგ. [illegible]ალინისაგან) თავდაცვით. მიუხედავად იმისა, რომ ჰემოლი[illegible] ეპიზოდების მქონე ავადმყოფების უმეტესობას არ ესაჭიროე[illegible] სამედიცინო ჩარევა, მძიმე ანემიის და ჰემოლიზის შემთხვევაში [illegible]ავადებულებს, შეიძლება დასჭირდეთ რეანიმაცია და ერითროციტული მასის გადასხმა. ნეონატალური სიყვითლის მქონ ინდივიდებიც კარგად რეაგირებენ ამავე თერაპიაზე; მას უტარებენ ნეონატალური სიყვითლის მქონე ჩვილებს (ჰიდრატაციას, ტრანსფუზიას და სხვ ვაცვლითი გადასხმები).

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

G6PD მუტაციის მატარებელი დედის ყოველ ვაჟს აქვს დაავადების გამოვლინების 50% ალბათობა, ხოლო ყოველ ქალიშვილს – 50%–იანი ალბათობა იყოს დაავადების მატარებელი. ავადმყოფი მამის ყოველი ქალიშვილი არის ამ დაავადების მატარებელი, მაგრამ არც ერთი ვაჟი არ არის დაავადებული, რადგან დაავადებული მამისგან ვაჟს X-ქრომოსომა არ გადაეცემა. ის რისკი, რომ დაავადების მატარებელ ქალიშვილეს შეძლება აღმოაჩნდეთ კლინიკურად მნიშვნელოვანი სიმპტომები, დაბალია, რადგან ასიმეტრიული X-ქრომოსომის ინაქტივაცია შედარებით იშვიათი მოვლენაა.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. ცერცვის მარცვლების მოხმარება და G6PD უკმარისობაის არსებობა ბევრ რეგიონში კორელირებს. ევოლუციური თვალსაზრისით, რა უპირატესობის მინიჭება შეუძლია ცერცვის საკვებად მოხმარებას G6PD უკმარისობის მატარებელი პოპულაციებისათვის?
2. ასობით სხვადასხვა მუტაციაა აღწერილი,რომლებიც იწვევს G6PD-ის უკმარისობას. სავარაუდოდ,ყველა ეს მუტაცია გადარჩევის გამო შენარჩუნდა. იმსჯელეთ პეტეროზიგოტულობის უპირატესობაზე G6PD უკმარისობის კონტექსტში.
3. რა არის ფარმაკოგენეტიკა? როგორ ასახავს G6PD-ის უკმარისობა ფარმაკოგენეტიკის პრინციპებს?

ლიტერატურა

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Luzzatto L, Melta A, Vulliamy T: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 4517-4553.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

17. მემკვიდრეობითი ჰემოქრომატოზი

(HFE მუტაცია)

აუტოსომურ-რეცესიული

გამომწვევი მიგზები

- არასრული პენეტრანტობა და ცვალებადი ექსპრესიულობა
- პენეტრანტობის მაჩვენებელი სქესის მიხედვით
- პოპულაციური სკრინინგი თუ რისკის მატარებელთა ტესტირება
- მოლეკულური თუ ბიოქიმიური ტესტირება
-

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- დაწყების ასაკი: 40-60 წელი მამაკაცებში, მენოპაუზის შემდგომი პერიოდი ქალებში
- დაქანცულობა, იმპოტენცია, ჰიპერპიგმენტაცია (ბრინჯაოსფერი), დიაბეტი, ციროზი, კარდიომიოპათია
- შრატში რკინით გაჯერებული ტრანსფერინის მაღალი შემცველობა
- შრატში ფერიტინის მაღალი შემცველობა

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ს.ფ., 30 წლის ჯანმრთელმა თეთრკანიანმა მამაკაცმა მიმართა გენეტიკურ კლინიკას საკონსულტაციოდ, რადგან მის მამას, რომელიც 55 წლისაა, დაუსვეს მემკვიდრეობითი ჰემოქრომატოზით გამოწვეული ციროზის დიაგნოზი. ავადმყოფის ისტორია ნორმალური იყო, ფიზიკურმა გამოკვლევამაც დაადასტურა, რომ ს.ფ. კლინიკურად იყო ჯანმრთელი. შრატში რკინით გაჯერებული ტრანსფერინის შემცველობა 48% იყო (ნორმა: 20%-დან 50%-მდე). პაციენტს ნორმის ფარგლებში აღმოაჩნდა შრატის ფერიტინის დონე (<300 ნგ/მლ) და ღვიძლის ტრანსამინაზა. იმის გათვალისწინებით, რომ ს.ფ დაავადების ობლიგატური მატარებელი იყო, ხოლო მისი ღეღისთვის რისკის მატარებლობა პოპულაციურ მაჩვენებელს (11%) უტოლდებოდა, მისთვის წინასწარი რისკი, რომ იტარებდა მემკვიდრეობით მიღებულ ორ მუტანტურ HFE ალელს, 5.5%-ს ტოლი იყო. ს.ფ-მ გადაწყვიტა ჩაეტარებინა გამოკვლევა ჰემოქრომატოზის HFE გენის ორი გავრცელებული ვარიანტის მატარებლობაზე. მოლეკულურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ იგი Cys28Tyr მუტაციის მიხედვით ჰომოზიგოტური იყო, რაც მას ჰემოქრომატოზის განვითარების რისკის ქვეშ აყენებდა. მას ურჩიეს, ყოველ სამ თვეში ერთხელ შეემოწმებინა ფერიტინის შემცველობა შრატში და თავისი მკურნალი ექიმის მეურვეობის ქვეშ გაეელო შესაბამისი თერაპიის კურსი.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

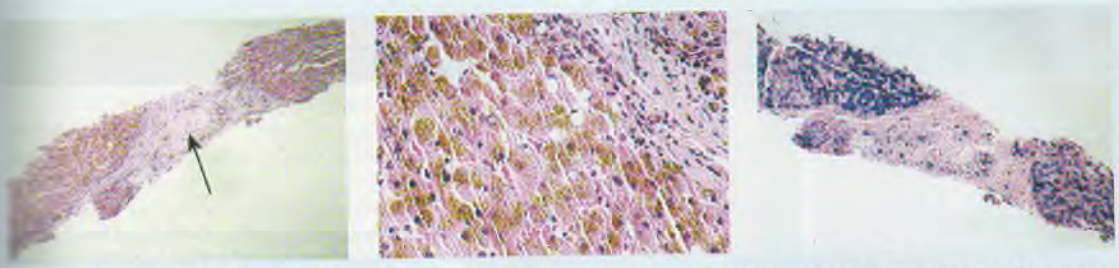
მემკვიდრეობითი ჰემოქრომატოზი (MIM# 135200) რკინის შემცველობის სიჭარბით გამოწვეული დაავადებაა, რომელიც გვხვდება ზოგიერთ ჰომოზიგოტ ინდივიდში ან თავს იჩენს HFE გენის კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტული მუტაციების შემთხვევაში. ავადმყოფთა უმრავლესობა (90-95%) მემკვიდრეობითი ჰემოქრომატოზით, Cys28Tyr მუტაციის მიხედვით ჰომოზიგოტური არიან, ხოლო დანარჩენ 5-10%-ს კი შეადგენენ Cys28Tyr მუტაციის და სხვა, His63Asp მუტაციის მიხედვით კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტები. His63Asp ჰომოზიგოტურობა არ იწვევს ჰემოქრომატოზის კლინიკურ გამოვლინებას, გარდა იმ შემთხვევისა, როდესაც რკინის სიჭარბე გამოწვეულია სხვა მიზეზებით. ჩრდილოეთ ამერიკის თეთრკანიანი მოსახლეობის თითქმის 11%-ი Cys28Tyr მუტაციის მატარებელია, ხოლო დაახლოებით 27% - His63Asp-ის, რაც ნიშნავს, რომ ყოველი 330-დან ერთი ჰომოზიგოტური იქნება Cys28Tyr-ის მიხედვით. გარდა ამის, 135 ინდივიდიდან ერთი კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტი HFE დაავადების გამომწვევი მუტაციის მიხედვით. ამ მუტაციების სიხშირე ბევრად ნაკლებია აზიელებში, აფრიკელებში და ამერიკელ აბორიგენებში.

კლინიკური მემკვიდრეობითი ჰემოქრომატოზის პენეტრანტობის განსაზღვრა რთულია. მაჩვენებლები 10%-დან 70%-მდე მერყეობს, რაც დამოკიდებულია იმაზე, აღიქმება მემკვიდრეობითი ჰემოქრომატოზი ორგანოს დაზიანებად, რომელიც გამოწვეულია რკინის შემცველობის სიჭარბით თუ ბიოქიმიური მაჩვენებლების ცვლილებად რასაც განაპირობებს ფერიტინისა და ტრანსფერინის მომატებული დონე შრატში; მაგალითად, ოჯახურმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ დაავადებულ პირთა ჰომოზიგოტი ნათესავების 75-90% უსიმპტომო იყო. პოპულაციური კვლევების შედეგად კი დადგინდა, რომ იმ ბიოქიმიური მახასიათებლის პენეტრანტობა, რომელიც საფუძველზე სვამენ მემკვიდრეობითი ჰემოქრომატოზის დიაგნოზს, 25%-დან 50%-მდე ინტერვალში ვარიირებდა; თუმცა პენეტრანტობის მაჩვენებელი შეიძლება უფრო მაღალიც იყოს, თუ გაკეთდება ღვიძლის ბიოფსია დაფარული ციროზის გამოვლენის მიზნით. როგორიც არ უნდა იყოს პენეტრანტობა, ერთი რამ ცხადია, რომ მამაკაცები უფრო ხშირად ავადდებიან, ვიდრე ქალები და Cys282Tyr/His63Asp კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტები მემკვიდრეობითი ჰემოქრომატოზის მიხედვით უფრო დაბალი რისკის ქვეშ იმყოფებიან Cys282Tyr ჰომოზიგოტებთან შედარებით. მიუხედავად იმისა, რომ Cys282Tyr ჰომოზიგოტების პენეტრანტობა ზუსტადაა განსაზღვრული, ის მაინც არასრულია.

პათოგენეზი

მემკვიდრეობითი ჰემოქრომატოზი რკინის შემცველობის სიჭარბით გამოწვეული დარღვევაა. ორგანიზმის რკინის შემცველობის მარაგს მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს წვრილი ნაწლავის ენტეროციტების მიერ აღსორბირებული ვეგეტარიული რკინის მოცულობა და იმ ენდოგენური რკინის გამონთავისუფლება მაკროფაგებიდან, რომელიც ამ უკანასკნელში ერითროციტების ფაგოციტოზის შედეგად მოხვდა. (ერითროციტების გამო) რკინის გამონთავისუფლება ენტეროციტებიდან და მაკროფაგებიდან რეგულირდება მიმოქცევაში არსებულ რკინაზე მორეგირე ჰორმონით, ჰეფციდინით, რომელიც ღვიძლში სინთეზირდება, გამოიყოფა რკინის შემდგომი აღსორბციის შესაფერხებლად, როდესაც რკინის მატარებლობა აღექვატურ დონეს მიაღწევს. მუტანტური HFE ხელს უშლის ჰეფციდინის სინთეზის დასაწყებად საჭირო სიგნალის გაგზავნას, ამას კი მოსდევს ენტეროციტებისა და მაკროფაგების სტიმულირება და რკინის გამონთავისუფლება. ამდენად, რკინის შემცველობის სიჭარბის მიუხედავად, ორგანიზმი მაინც აგრძელებს რკინის აღსორბციას და ახალ ციკლში ჩართავს.

საბოლოოდ, ადამიანთა შედარებით მცირეიცხოვან ჯგუფებს, რომლებიც აგარებენ *HFE* გენის ორ მუტაციას, განუვითარდებიან რკინის ჭარბი შემცველობის სიმპტომები. თავდაპირველად ეტაპზე ვლინდება დაქანცულობის, სახსრების ტკივილის, დაქვეითებული სქესობრივი ლტოლვის და მუცლის ტკივილის სახით. რუტინული სკრინინგით შრატში ელინდება რკინით გაჯერებული ტრანსფერინის ან ფერიტინის მომატებული დონე. მოგვიანებით ვითარდება ჰეპატომეგალია და ციროზი (იხ. სურ. C-17), ჰეპატოცელულარული კარცინომა, შაქრიანი დიაბეტი, კარდიომიოპათია, ჰიპოგონადიზმი



ფიგურა C-17 ■ მემკვიდრეობითი ჰემოქრომატოზის მქონე ავადმყოფის ღვიძლი; ნაჩვენებია რკინის დანალექი და ციროზული ცვლილებები. A, ზერელ გადიდება, მოჩანს ფიბროზული კერა (*ისარი*; ჰემატოქსილინით და ეოზინით შეღებილი უბანი); B, დიდი გადიდება, მოჩანს ფერადი დანალექი (ჰეპატოციტებში ყავისფერი ლაქის სახით) (ფიბროზულ კერასთან ჰემატოქსილინით და ეოზინით შეღებილი უბანი) ფიბროზებში შემჩნეულია ყავისფერი პიგმენტი); C, პერლის ლაქა, რომელშიც რკინის ლაქები ლურჯად მოჩანს. ჰეპატოციტებში მუქად შეღებილი უბნები ესაზღვრება ფიბროზულ კერას, სადაც გაცილებით ნაკლებია დაჭქილი რკინის შემცველობა. (Courtesy of Victor Gordeuk, Howard University, Washington, DC.)

ციროზი და კანის გაძლიერებული ბრინჯაოსფერი პიგმენტაცია. ზოგიერთ შემთხვევაში ამ სიმპტომის გამოვლენა 40-60 წლის ასაკში ხდება. ანალოგიური სიმპტომების მატარებელ ქალებში დაავადების ნიშნები ნაკლებ გამოხატულია (მამაკაცების შესაბამისი მაჩვენებლის 1/2–1/10-ია). ამასთანავე, ქალებში დაავადების სიმპტომები მენოპაუზის შემდეგ ვითარდება. პროგნოზი კეთილსაიმედოა ამ ავადმყოფებისათვის, რომელთაც დიაგნოზი ადრე დაუსვეს და მკურნალობა ციროზის განვითარებამდე დაიწყეს; სოლო ის ავადმყოფები, რომელთაც ჯერ დაუსვეს ციროზის დიაგნოზი და შემდეგ მოუარდათ ფლებოტომია, წლების შემდეგ კიდევ აქვთ ღვიძლის ციროზის განვითარების 10-30%-იანი რისკი. აქვთ.

მართვა

რისკის განმსაზღვრელი გენოტიპის მქონე ავადმყოფები ყოველწლიურად გადიან ტესტირებას შრატში ფერიტინის შემცველობაზე. ამ შემთხვევაში, თუ ეს მაჩვენებელი აღემატება 50 ნგ/მლ-ს, ნორმალური დონის მესანარჩუნებლად რეკომენდებულია ფლებოტომია, სისხლის გამოშვება. ფლებოტომია გრძელდება მანამდე, სანამ ფერიტინის კონცენტრაცია არ დავა ნორმალური დონემდე. ამ შემთხვევაში, თუ ფლებოტომიის დაწყებიდან სამი თვის განმავლობაში ფერიტინის კონცენტრაციის ნორმალური დონის მიღწევა არ ხერხდება, ეს ცუდი პროგნოზის მანიშნებელია. როგორც კი ფერიტინის კონცენტრაცია 50 ნგ/მლ-ზე დაბალ ნიშნულზე ჩამოვა, ფლებოტომიას მამაკაცებს უნიშნავენ ყოველ 3-4 თვეში ერთხელ, ქალებს კი – 6-12 თვეში ერთხელ.

სიმპტომურ ავადმყოფებში, რომელთა ფერიტინის საწყისი კონცენტრაცია 1000 ნგ/მლ-ზე მაღალია, უტარდებათ ღვიძლის ბიოფსიის გამოკვლევა ციროზის დიაგნოზის დადგენის მიზნით. ციროზული ცვლილებების მქონე ავადმყოფებისათვის რეკომენდებულია ყოველკვირეული ფლებოტომია, სანამ ჰემატოკრიტის მაჩვენებელი არ მიაღწევს 75%-ს, და ფერიტინის კონცენტრაცია არ დაეცემა 50 ნგ/მლ-ის ნიშნულის ქვემოთ.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

მემკვიდრეობითი ჰემოქრომატოზი დაბალი პენეტრანტობის აუტოსომურ რეცესიული დარღვევაა. დაავადებულ ადამიანთა სიბსების 25%-ს, შესაძლოა აღმოაჩნდეს ორი მუტაციის მატარებლობა. დაავადებული ადამიანის შვილიც მატარებელი იქნება და, თუ მისი ორივე მშობელი თეთრკანიანია, ორივე მუტაციის აღმოჩენის რისკი მისთვის 5%-ია. აღნიშნული დაავადების ამკარად დაბალი პენეტრანტობის გამო, მიზანშეწონილი არ არის პოპულაციების საყოველთაო სკრინინგი HFE მუტაციის მატარებლობაზე. მიუხედავად ამისა, თეთრკანიანი არაესპანური წარმომაელობის ჩრდილოევროპელთა ბრდასრულ შთამომავლებში დაავადების გავრცელების მაღალი სიხშირის და გაურკვეველი პენეტრანტობის გამო, რასაც თან ერთვის ეფექტიანი მკურნალობის ხელმისაწვდომობა, ალბათ მართებულია აღნიშნულ პოპულაციაში ერთდროული სკრინინგის ჩატარება შრატში რკინით გაჯერებული ტრანსფერინის დონისა და ფერიტინის კონცენტრაციის განსაზღვრის მიზნით..

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. რატომ არის ქალებში ჰემოქრომატოზი ნაკლებად გავრცელებული?
2. ფლებოტომიის გარდა, რკინის ჭარბი შემცველობის პრევენციისთვის რომელ დიეტურ ჩარევას შემოგთავაზებდით?
3. განსაჯეთ თეთრკანიან მოსახლეობაში Cys282Tyr მუტაციის ფართო გავრცელების შესაძლო მიზეზები.

ლიტერატურა

Fleming RE, Bacon BR: Orchestration of iron homeostasis. N Engl J Med 352:1741-1744, 2005.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Yen AW, Fancher TL, Bowlus CL: Revisiting hereditary hemochromatosis: current concepts and progress. Am J Med 119:391-399, 2006.

18. ჰემოფილია

(F8C-ის ან F9-ის მუტაცია)

X-შეჭიდული

ზამოძწვევი მიზეზები

- შიდაქრომოსომული რეკომბინაცია
- ტრანსპოზიციური ელემენტის ინსერცია
- ვარიაბელური ექსპრესიულობა
- ცილის ჩანაცვლებითი თერაპია

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების განვითარების ასაკი: ახალშობილობიდან ზრდასრულ ასაკამდე
- სისხლმდენი დიათეზები
- ჰემართროზები
- ჰემატომები

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ს.ტ., ჯანმრთელი, 38 წლის ქალი, ჩაეწერა შეხვედრაზე კონსულტაციის მიღებისათვის, გაეგო თუ როგორია რისკი იმისა, რომ მას ეყოლება ჰემოფილიით დაავადებული შვილი. მას ჰყავდა ბიძა დედის მხრიდან, რომელიც ჰემოფილიისაგან გარდაიცვალა ბავშვობაში და ძმა, რომელსაც სისხლდენასთან დაკავშირებით ჰქონდა პრობლემები მცირეწლოვან ასაკში. ძმას ეს პრობლემა მოეხსნა ყმაწვილობაში. ოჯახის სხვა წევრებს არ ჰქონიათ რაიმე გართულება სისხლდენასთან დაკავშირებით. გენეტიკოსებმა აუხსნეს ს.ტ-ს, რომ მისი ოჯახის ისტორია იძლეოდა ვარაუდის საშუალებას, რომ მის ოჯახს ჰქონდა X-თან შეჭიდული კოგულაციის ანომალიები, როგორიცაა A ან B ჰემოფილია და რომ მისი ძმის გამოჯანმრთელება დაკავშირებული იყო B ვარიანტთან, ლეიდენის IX ფაქტორთან. ჰემოფილიის დიაგნოზის დასადგენად, გენეტიკოსებმა ს.ტ.-ს შესთავაზეს თავდაპირველად მისი ძმის გამოკვლევა. ძმა დათახმდა. ამ უკანასკნელის ჩანაწერების გადასინჯვამ აჩვენა, რომ მას ნამდვილად ჰქონდა IX ფაქტორის უკმარისობის დიაგნოზი ბავშვობაში, მაგრამ ამჟამად ამ ფაქტორის დონე პლაზმაში თითქმის ნორმას აღწევდა. დნმ-ის მუტაციის ანალიზის შედეგად დადგინდა მუტაციის არსებობა F9 გენის პრომოტორში, რაც ამტკიცებდა ლეიდენის IX ფაქტორის არსებობას. ს.ტ.-ს შემდგომმა ტესტირებამ აჩვენა, რომ ის არ ატარებდა მუტაციას, რომელიც აღმოჩენილი იყო მისი ძმის ორგანიზმში.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ჰემოფილია A (MIM# 307600) და ჰემოფილია B (MIM# 306900) X-შეჭიდული დაავადებაა, რომელიც გამოწვეულია F8 და F9 გენების მუტაციით. F8-ის მუტაცია შედეგების VIII ფაქტორის უკმარისობის ან ფუნქციის მოშლის მიზეზია; F9 მუტაცია კი იწვევს IX ფაქტორის უკმარისობას ან ფუნქციის მოშლის.

ჰემოფილია პანეთნიკური დაავადებაა რასობრივი ნიშნით განსხვავების გარეშე. A ტიპის ჰემოფილიის სიხშირე ახალშობილ ვაჟებში 1/5000 - 1/10000-ის ტოლია. B ჰემოფილია გაცილებით უფრო იშვიათია - 100000-დან ერთი შემთხვევა.

პათოგენეზი

კოაგულაციის სისტემა ეხმარება სისხლძარღვების შიგთავსის სრულყოფილ ბალანსს, თრომბის ფორმაციით და მისი წარმოქმნის შეკავებით. პროტეაზები და ცილების კოფაქტორები ქმნიან შეღედების ჯაჭვს, ისინი წარმოდგენილია სისხლში მიმოქცევაში, როგორც არააქტიური წინამორბედები და უნდა გააქტიურდნენ თანამიმდევრულად დამიანებულ ადგილას, რათა წარმოქმნან შედეგებული ფიბრინი. შედეგების დროული და ეფექტიური ფორმირება საჭიროებს ზემოთ ნახსენები პროტეაზების გაძლიერებულ მოქმედებას; სწორედ შედეგების VIII და IX ფაქტორებით, კომპლექსში, აიხსნება ამვარი ამპლიფიკაცია; ისინი ააქტიურებენ შედეგების X ფაქტორს, რომელიც მონაცვლეობით აძლიერებს სულ უფრო მეტი რაოდენობის IX და VIII ფაქტორებს (იხ. სურ. 8-5). IX ფაქტორი მოქმედებს როგორც პროტეაზა, ხოლო VIII - როგორც კოფაქტორი; ამ ორიდან ერთ-ერთის უკმარისობა ან ფუნქციის მოშლა იწვევს ჰემოფილიის განვითარებას.

F8-ის მუტაციები მოიცავს დელეციებს, ინსერციებს, ინვერსიებს და წერტილოვან მუტაციებს. ყველაზე გავრცელებული მუტაცია არის ინვერსია, რომლის დროს ხდება VIII ფაქტორის კარბოქსილური დაბოლოების გაჭრა; ამით აიხსნება A ჰემოფილიის ყველა ფორმის 25% და მძიმე ფორმის 40-50%. ეს ინვერსია ქრომოსომათაშორისი რეკომბინაციის შედეგია, რომელიც ხდება F8-ის 22-ე ინტრონის თანამიმდევრობებსა და მისი ჰომოლოგიური F8-ის ტელომერულ თანამიმდევრობებს შორის. მუტაციის კიდევ ერთი საინტერესო კლასი მოიცავს L1 განმეორებადობების რეტროტრანსპოზიციას გენში. ყველა F8-ის მუტაციებისათვის VIII ფაქტორის და IX-ის კომპლექსის ნარჩენი ფერმენტული აქტივობა კორელირებს დაავადების კლინიკურ სიმძიმესთან (იხ. ცხრილი).

ბევრი განსხვავებული F9 მუტაცია იქნა იდენტიფიცირებული B ჰემოფილიის მქონე ავადმყოფებში; მაგრამ A ჰემოფილიისათვის დამახასიათებელი F8-ის ხშირი პარციალური ინვერსიისგან განსხვავებით, B ჰემოფილიისათვის იდენტიფიცირებული ყოფილა საშიარო F9 მუტაცია. ლეიდენის IX ფაქტორი F9-ის უჩვეულო ვარიანტია, გამოწვეული F9-ის პრომოტორში წარმოშობილი წერტილივანი მუტაციით; ის დაკავშირებულია IX ფაქტორის ძალიან დაბალ დონესთან და ჰემოფილიის მძიმე ფორმასთან, რომელიც გვხვდება ბავშვებში, მაგრამ დაავადება თავისთავად გაქრა უბერტატულ ასაკში, რადგან IX ფაქტორის დონე თითქმის ნორმალიზდება. თითოეული F9 მუტაციისთვის VIII ფაქტორი – IX ფაქტორის კომპლექსის ნარჩენი ფერმენტული აქტივობა კორელირებს კლინიკური დაავადების სიმძიმესთან (იხ. ცხრილი).

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

ჰემოფილია მამაკაცის კლასიკურ დაავადებას წარმოადგენს, თუმცა იშვიათად ქალებიც ავადდებიან ასიმეტრიული X ქრომოსომის ინაქტივაციის გამო. A და B ჰემოფილია კლინიკურად არ განირჩევა ერთმანეთისგან; ორივე ტიპი ხასიათდება სისხლდენით რბილ ქსოვილებში, კუნთებში და სახსრებში, რომლებიც დიდ დაგვირთვას განიცდიან (სურ. C-18). სისხლდენა ტრავმის მიღებისთანავე იწყება და შეიძლება საათების ან დღეების განმავლობაში გაგრძელდეს. მძიმე ჰემოფილიის დიაგნოზი დასმულია ახალშობილებში დიდი ზომის ცეფალოჰემატომების, ჭიპიდან ან წინადაცვეთის ჭრილობებიდან ხანგრძლივი სისხლდენის გამო. ჰემოფილიის ზომიერი ფორმით დაავადებულებს ხშირად არ უფიქრიათ სისხლჩაქცევები ორგანოებში ან სახსრებში, სადაც ისინი არ დაიწყებენ ხოხვას ან სიარულს, ამიტომ ამ დრომდე დიაგნოზირებას არ იკეთებენ. მსუბუქი ფორმით დაავადებულები ხშირად აღმოაჩენენ მას ბავშვობის ან ზრდასრულ ასაკში ხანგრძლივი სისხლდენით სახსრებიდან ოპერაციის ან ტრავმის შემდეგ.

ნურათი C-18 ■ ჰემოფილიით დაავადებული ვაჟი, რომელსაც შუბლზე აქვს კანქვეშა ჰემატომა. ფოტოსურათი გადაღებულია თავის დარტყმით გამოწვეული მსუბუქი ტრავმის მიღებიდან 4 დღის შემდეგ. ბავშვის შუბლს ნორმალური სახე დაუბრუნდა 6 თვეში. (Modified from The Hemorrhagic Disorders: A Clinical and Therapeutic Approach, 1962, Grune & Stratton, p 252, by permission. Photographic restoration courtesy of B. Moseley-Fernandini.)

კლინიკური კლასიფიკაცია და შედეგების ფაქტორის დონე	
კლასიფიკაცია	**VIII ან IX ფაქტორთა აქტიურობა**
ძნიმე	<5%
ზომიერი	1%-5%
მსუბუქი	5%-25%

ჰემოფილიის A და B ფორმათა აღმოჩენა და გარჩევა შესაძლებელია **VIII** და IX ფაქტორების აქტიური დონის გაზომვით. ორივე ტიპისათვის **VIII** და IX ფაქტორთა დონე მიუთითებს დაავადების კლინიკურ სიმწვავეზე:

მართვა

თუმცა ამჟამინდელი გენური თერაპიის მცდელობები იმედის მომცემია, ჯერჯერობით არ არსებობს A და B ჰემოფილიების წარმატებული მკურნალობა, გარდა ღვიძლის ტრანსპლანტაციისა (იხ. მე-13 თავი). მკურნალობის ამჟამინდელი სტანდარტი არის ფუფუციტური ფაქტორის ინტრავენური ჩანაცვლება. ფაქტორის ჩანაცვლების თერაპიამ დღევანდელ დღეს შესაძლებელი გახადა სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობის გაზრდა 65 წლამდე, მაშინ როდესაც ადრეულ 1900-იან წლებში სიცოცხლის ხანგრძლივობა საშუალოდ 1,4 წელით იზრდებოდა.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

თუ ქალს აქვს ჰემოფილიით დაავადებული ოჯახური ანამნეზი, მისი, როგორც მატარებლის, სტატუსი გამოვლინდება ჰემოფილიის ანალიზით ან F8 ან F9 მუტაციის აღმოჩენით; თუკრამ რუტინული მუტაციის იდენტიფიკაცია შესაძლებელია მხოლოდ F8 ინვერსიისათვის. მატარებლების გამოვლენა ფერმენტული მეთოდით რთულია და არ არის ფართოდ გავრცელებული.

თუ დედა მატარებელია, ყოველ ვაჟს აქვს 50%-იანი რისკი, რომ მემკვიდრეობით მიიღებს F8 ან F9 მუტაციებს. ფოფონებს, რომლებმაც მემკვიდრეობით მიიღეს F8 ან F9 მუტაცია, ჰემოფილიით დაავადების მცირე რისკი აქვთ. კლინიკურად დაბალი ალბათობა დაკავშირებულია X ქრომოსომის ინაქტივაციის ასიმეტრიასთან.

თუ დედას ჰყავს დაავადებული ვაჟიშვილი, მაგრამ მის ოჯახში ნათესავებში არავინ არის დაავადებული, ალბათობა არსებობს, რომ ის მატარებელია, დამოკიდებულია მუტაციის ტიპზე. ნერგილოვანი მუტაციები და F8 ინვერსიები თითქმის ყოველთვის წარმოიშობა მამაკაცის მეიოზის დროს; შედეგად, ერთ-ერთი ამ მუტაციის მატარებელი ვაჟების დედების 98% მატარებლები არიან თავიანთი მამისაგან (ანუ, დედის მხრიდან დაავადებული ოჯახის პაპისაგან) მიღებული ახალი მუტაციის გამო. ამისგან განსხვავებით, დელეციური მუტაციები ჩვეულებრივ წარმოიშობა ქალის მეიოზის დროს. თუ მუტაციის ტიპი არ არის დადგენილი, მაშინ მიიჩნევენ, რომ ავადმყოფების მესამედი ატარებს ახალ მუტაციას F8-ში ან F9-ში. ბეისის თეორემით, რისკი შეიძლება შეიცვალოს ოჯახში ჯანმრთელი ვაჟების რაოდენობის მიხედვით (იხ. თავი 19).

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. კიდევ სხვა რომელი დაავადებები გამოიწვევა გენომის განმეორებად თანამიმდევრობებს შორის რეკომბინაციით? შეადარეთ და ერთმანეთისაგან განასხვავეთ A ჰემოფილიის დროს ნანახი რეკომბინაციის მექანიზმი სმიგ-მაგენის სინდრომის და ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიის დროს გამოვლენილი რეკომბინაციის მექანიზმისგან.
2. F8-ის ერთ-ერთი ყველაზე უჩვეულო მუტაცია არის L1 ელემენტის ინსერცია მე-14 ეგზონში. რა არის ტრანსპოზონული ელემენტი? როგორ გადააგილდებიან ტრანსპოზონული ელემენტები გენომში? დაასახელეთ კიდევ რომელიმე დაავადება, გამოწვეულია ტრანსპოზონული ელემენტების გადაადგილებით?
3. ლეიდენის IX ფაქტორით განპირობებულ B ჰემოფილიით დაავადებულ ავადმყოფებში რაგომ ქრება IX ფაქტორის დეფიციტი სქესობრივი მომწიფებისას?
4. შეადარეთ და განასხვავეთ ცილის ჩანაცვლება ჰემოფილიისა და ფოშეს დაავადების დროს. ჰემოფილიით დაავადებულთა დაახლოებით 10%-ს უვითარდება კლინიკური თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი ანტისხეულის ტიტრი VIII ან IX ფაქტორის საწინააღმდეგოდ. რატომ? თუ არსებობს გენეტიკური წინასწარგანწყობა ჩანაცვლებითი ფაქტორების საწინააღმდეგო ანტისხეულების განვითარების მიმართ? როგორ შეიძლება გვერდი ავუაროთ ამგვარ იმუნურ რეაქციას? დაეხმარება თუ არა გენური თერაპია ამაში ანტისხეულების მქონე ავადმყოფებს?
5. იმსჯელეთ გენური თერაპიის დღევანდელ მიდგომებზე B ჰემოფილიის შემთხვევაში.

ლიტერატურა

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

19. კოლინჯის მემკვიდრეობითი არაპოლიპოზური სიმსივნე

(დნმ-ის დაუწყვილებლობის რეპარაციის გენის მუტაციები)

აუტოსომურ-დომინანტური

გამომწვევი მიზეზები

- სიმსივნის მიმართ წინასწარგანწყობის გენები
- მრავალსაფეხურიანი კანცეროგენეზი
- სომატური მუტაცია
- მიკროსატელიტური არასტაბილურობა
- ცვლადი ექსპრესიულობა და არასრული პენეტრანტობა

ძთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დასაწყისი: შუა ხნის ასაკი
- კოლორექტალური სიმსივნე
- სიმსივნის მრავლობითი კერები

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

პ.პ., 38 წლის, პროფესიით ბანკირი და სამი შვილის დედა, მისმა მკურნალმაექიმმასაკონსულტაციოდმიავლინასიმსივნისგენეტიკის კლინიკაში სიმსივნის ოჯახური ისტორიის გამო. მის მამას, ძმას, ძმისშვილებს უაეს და გოგონას, მამის მხრიდან ბიძას და მამის მხრიდან ბებიას – ყველას ჰქონდა კოლორექტალური სიმსივნე, თვითონ მას დაავადების ისტორია ან ქირურგიული პრობლემები არ ჰქონია. ფიზიკური გასინჯვის მონაცემები ნორმალური იყო. გენეტიკოსმა მას აუხსნა, რომ ოჯახური ისტორია მიუთითებდა კოლინჯის მემკვიდრეობით არაპოლიპოზურ სიმსივნეზე (HNPCC) და რომ ყველაზე შედეგიანი და ეფექტიანი საშუალება HNPCC-ის გენეტიკური მიზეზის განსაზღვრისათვის, იქნებოდა ოჯახის რომელიმე დაავადებული წევრის მოლეკულური გამოკვლევა. თავის ძმისშვილ გოგონასთან, რომელიც ოჯახის ერთადერთი ცოცხალი ავადმყოფი იყო, მოთათბირების შემდეგ, პ.პ. თავის ძმისშვილთან ერთად დაბრუნდა კლინიკაში ტესტირებისათვის. გოგონას კოლინჯის რეზექციის შედეგად ამოკვეთილი ნიმუშის ანალიზმა გამოაელინა მიკროსატელიტური არასტაბილურობა; დნმ-ის შემდგომმა სექვენირებამ გოგონას სისხლის ნიმუშში გამოავლინა MLH1-ის მუტაცია, რომელიც გერმინაციული წარმოშობის იყო. ქალი არ იყო ამ მუტაციის მატარებელი; ამიტომ გენეტიკოსმა უთხრა, რომ მისი და მისი შვილების კიბოს განვითარების რისკი არ აღემატება საერთო პოპულაციურ რისკის მაჩვენებელს. ქალის ჯანმრთელ ძმას აღმოაჩნდა ეს მუტაცია და იგი ყოველწლიურად იტარებდა სკრინინგულ კოლონოსკოპიას.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

დასავლეთის მოსახლეობის სულ ცოტა 50%-ს უვითარდება კოლორექტალური სიმსივნე 70 წლის ასაკისთვის და მათგან დაახლოებით 10%-ს საბოლოოდ უვითარდება ავთვისებიანი კოლორექტალური სიმსივნე. NHPCC (MIM#120435) არის გენეტიკურად პეტეროგენული აუტოსომურ-დომინანტური კიბოსადმი წინასწარგანწყობის სინდრომი, რომელიც ხშირად გამოწვეულია დნმ-ის დაუწყვილებლობის რეპარაციული გენების მუტაციით. HNPCC გავრცელების სიხშირეა ორი-ხუთი 1000-ში და ის იწვევს კოლორექტალური კიბის განვითარებას შემთხვევათა დაახლოებით 3-8%-ში.

პათოგენეზი

კოლორექტალური კიბოს შემთხვევათა უმეტესობაში, ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზის ჩათვლით, კიბოს კარიოტიპი პროგრესულად უფრო და უფრო ანეუპლოიდური ხდება (იხ. თავი 16). კოლორექტალური კიბოს შემთხვევათა დაახლოებით 13-15%-ს არ ახასიათებს ქრომოსომული არასტაბილურობა, მაგრამ აგარებს ინსერციის ან დელეციის ტიპის მუტაციებს განმეორებად თანამიმდევრობებში (მიკროსატელიტური არასტაბილურობა). მიკროსატელიტური არასტაბილურობა გვხვდება HNPCC სიმსივნეების 85-90%-ში. ამ დაკვირვების მიხედვით, HNPCC ოჯახების 70%, რომელთაც აქვთ კარცინომა და ამჟღავნებენ მიკროსატელიტურ არასტაბილურობას, აგარებს გერმინაციულ მუტაციებს დნმ-ის დაუწყვილებლობის ექვსი რეპარაციული გენიდან ერთ-ერთში: MSH2, MSH6, MLH1, MLH3, PMS1 ან PMS2.

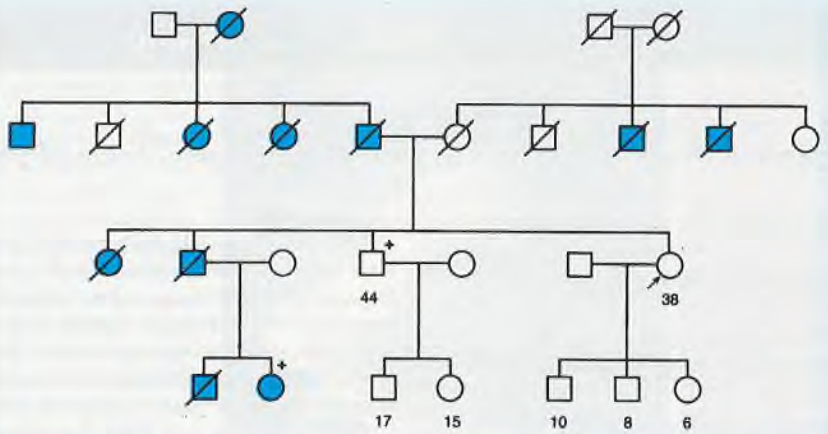
დნმ-ის დაუწყვილებლობის რეპარაცია 1000-ჯერ ამცირებს დნმ-ის რეპლიკაციის შეცდომებს. დნმ-ის სინთეზის შეცდომები იწვევს არასწორ დაწყვილებას და დნმ-ს ორმაგი სპირალის დეფორმირებას. დაუწყვილებლობის რეპარაციული ცილების კომპლექსი რეპარაციის განსახორციელებლად ჩართავს სხვა ფერმენტებს. ჯრეული უბნის ექსციზიის პროცესში, ამ კომპლექსის მიერ ამოიჭრება "ცდომილი" ფრაგმენტი დნმ-ის ახლად სინთეზირებული ძაფიდან და შემდეგ ხდება მისი ხელახლა სინთეზი.

მიკროსატელიტური არასტაბილურობა იმ შემთხვევაში გამოიწვევა, თუ დნმ-ის დაუწყვილებლობის რეპარაციის გენის ორივე ალელი დაკარგავს ფუნქციას. მეორე ალელის ფუნქციის სომატური დაკარგვის მაგალითი სიხშირე ეანაპირობებს HNPCC-ის, როგორც აუტოსომურ-დომინანტური დაავადების განვითარების დაახლოებით 80%-იანი პენეტრანტობით. ფუნქციის ასეთი სომატური დაკარგვა შეიძლება გამოიწვიოს პეტეროზიგოტულობის დაკარგვამ, გენშიდა მუტაციამ ან პიპერმეთილირებამ.

HNPCC-ის დროს, მიკროსატელიტური ლოკუსების პროგრესულად მზარდი რაოდენობა განიცდის მუტაციებს ადენომიდან კარცინომად ტრანსფორმაციის პროცესში. მიკროსატელიტური თანამიმდევრობის შემცველი გენების ინაქტივაცია შესაძლოა ეადამწყვეტ როლს ასრულებდეს სიმსივნის პროგრესირებაში; მაგალითად, მიკროსატელიტური არასტაბილურობა იწვევს ფრეიმშიფტ მუტაციებს მაგრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორის II რეცეპტორის გენში (TGFBR2-ში). TGGBR2-ში წარმომობილ მუტაციების შედეგად TGFβT II კარგავს ექსპრესიის უნარს და, რადგან TGFβ სისტემა აფერხებს კოლინჯის ეპითელიური უჯრედების ზრდას, მისი დაკარგვა იწვევს უჯრედების ზრდის კონტროლიდან გამოსვლას. HNPCC-ში TGFBR2-ის განსაკუთრებულ როლზე მიუთითებს ერთი დარღვევის მატარებელი ოჯახის მაგალითი, სადაც ოჯახის წევრები არ აგარებენ მუტაციას დნმ-ის დაუწყვილებლობის რეპარაციის გენში, მაგრამ ჰქონდათ გერმინაციული მუტაცია TGFBR2-ში. TGFBR2 მუტაციები ხდება HNPCC დაზიანებების აღრეულ ეტაპზე და, შესაძლოა, ისინი გარკვეულ როლს თამაშობენ ადენომების ზრდაში.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

მიუხედავად იმისა, რომ HNPCC ავადმყოფებს შეღარებით ახალგაზრდა ასაკში უვითარდებათ დაავადება, პოლიპების რაოდენობა პრაქტიკულად არ განსხვავდება ზოგადად, პოპულაციისთვის დამახასიათებელი სპორადული რაოდენობისგან. კოლორექტალური ადენოკარცინომის დიაგნოზი საშუალო ასაკი 50 წელზე დაბალია, ეგ. 10-15 წლით ნაკლებია, ვიდრე ზოგადად, პოპულაციაში (სურ. C-19). ავადმყოფებს HNPCC-ით გამოწვეული გერმინაციული უჯრედების მუტაციებით აქვთ 80%-ანი რისკი, ოდესმე, რომელიმე ასაკში განუვითარდებათ ავთვისებიანი კოლორექტალური სიმსივნე. ამისგან განსხვავებით, სპორადული კოლორექტალური კიბო გვხვდება დასწერივ კოლინჯში და სიგმოიდურ ნაწლავში. კარცინომებს HNPCC-ში აქვს ნაკლები ალბათობა ქრომოსომული არასტაბილურობის და ნაკლებ აგრესიულია, ვიდრე კოლინჯის სპორადული. სპორადული კიბო და კარცინომები ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზის დროს მოსალოდნელია იყოს ანეუპლოიდური და უფრო აგრესიული. ამ მიზეზით, HNPCC ავადმყოფებს აქვთ უკეთესი პროგნოზი, რადგან სიგადია არ არის გვიანი და ასაკიც ხელშემწყობია, ვიდრე იმ ავადმყოფებისა, რომლებსაც აქვთ ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი ან კოლორექტალური სიმსივნეები ქრომოსომული არასტაბილურობით.



სურათი C-19 ■ MLH1 მუტაციის ოჯახური დათიმვა. ყურადღება მიაქციეთ კოლინჯის კიბოს (ან სხვა HNPCC-ასოცირებული სიმსივნეების, როგორიცაა ენდომეტრიუმი, პანკრეასის და საკვერცხეების კიბო) შემთხვევების სიხშირეს. შენიშნეთ, რომ ოჯახის ერთ წევრს ჰქონდა კოლორექტალური და ენდომეტრიუმის კიბო (დადებითი გენეტიკური ოჯახურ მუტაციაზე). საკვლევი პირი მითითებულია ისრით. ნაცრისფერი სიმბოლოები მიუთითებს კიბოს დიაგნოზს. ასაკი ნაჩვენებია უშუალოდ სიმბოლოს ქვეშ. პლუს ნიშანი მიუთითებს MLH1 მუტაციის მატარებლობაზე, ხოლო მინუს ნიშანი – არამატარებლობაზე. შემდეგ მითითებულია ასაკი დიაგნოზის დასმისას. შემოკლებები: CRC - კოლორექტალური კიბო; endo – ენდომეტრიუმის კიბო; ovary - საკვერცხის კიბო, lung - ფილტვის კიბო. (Courtesy of T. Pal and S. Narod, Women's College Hospital and University of Toronto, Canada.)

კოლორექტალური კიბოს გარდა, HNPCC-თან დაკავშირებულ კიბოს მიეკუთვნება კუჭის კიბო, წვრილი ნაწლავის, პანკრეასის, თირკმლის, ენდომეტრიუმის და საკვერცხეების კიბო; HNPCC-თან არ ასოცირდება ფილტვისა და მკერდის კიბო (სურ. C-19).

HNPCC და განსაზღვრული გერმინაციული ხაზის უჯრედების მუტაციის მქონე ავადყოფებს აქვთ 90%-ზე მეტი რისკი ცხოვრების მანძილზე განვითარდეთ კოლორექტალური კიბო ან ერთ-ერთი მასთან ასოცირებული კიბო ან ორივე ერთად.

მართვა

ოჯახური ისტორია განსაზღვრავს HNPCC-ს; ავადმყოფებს არა აქვთ განმასხვავებელი ფიზიკური ნიშნები. მინიმალური კრიტერიუმები HNPCC-ს ჩასათვლელად არის კოლორექტალური კიბოს არსებობა ან სხვა HNPCC-ასოცირებული სიმსივნის არსებობა ოჯახის სამ წევრში, რომელთაგან ორი მაინც არის პირველი რიგის ნათესავი, ორ ან მეტ თაობაში, და კოლორექტალური კიბო ერთ დასნეულებულ პირში მაინც 50 წლის ასაკამდე. ამჟამად გამოიყენება სიმსივნის დნმ-ის ანალიზი MLH1 და MSH2 ცილებისადმი მიკროსატელიტურ არასტაბილურობისა და იმუნოჰისტოქიმიის გამოსავლენად HNPCC სკრინინგისათვის. HNPCC-ს ადრეული ამოცნობა აუცილებელია ეფექტური ჩარევისათვის; 25 წლის ასაკიდან პროქსიმალური კოლინჯის შესამოწმებელი კოლონოსკოპია სიცოცხლის მოსალოდნელ ხანგრძლივობას მრდის 13,5 წლით, ხოლო კოლინჯის პროფილაქტიკური ქირურგიული მოცილება 25 წლის ასაკში, მრდის სიცოცხლის მოსალოდნელ ხანგრძლივობას 15,6 წლით. ენდომეტრიული ბიოფსია და მუცლის ულტრაბგერითი სკანირება რისკის ქვეშ მყოფ ქალებისთვის არ აღმოჩნდა ეფექტური პრევენციული ზომა ამ მდგომარეობაში ნანახი სიმსივნოსნოს კიბოსთვის. იმ ოჯახებში, რომლისთვისაც დადგენილია ნებისმიერი გერმინაციულ მუტაციების მატარებლობა, დნმ-ის დაუწყვეტელობის რეპარაციული გენის მუტაციის იდენტიფიკაციისას განსაკუთრებული ყურადღება უნდა მიექცეს იმ ავადმყოფებს, რომლებიც ატარებენ მუტაციას, ხოლო HNPCC ოჯახებში, სადაც არ არის იდენტიფიცირებული გერმინაციული მუტაცია, მუტაციის არარსებობა არ გულისხმობს, თითქოს საჭირო არ იყოს პერიოდულად გამოკვლევების ჩატარება.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

დასავლეთში მოსახლეობის კოლორექტალური კიბოს განვითარების ემპირიული რისკი შეადგენს 5-6%-ს. რისკის მაჩვენებელი ძლიერ იცვლება ოჯახურ ანამნეზზე დამოკიდებულებით. ავადმყოფებს, რომლებსაც ჰყავთ კოლორექტალური კიბოთი დაავადებული პირველი რიგის ნათესავი, აქვთ 1,7-ის ტოლი შეფარდებითი რისკი; ეს რისკი 2,75-მდე იზრდება, თუ ორ ან მეტ პირველი რიგის ნათესავს ჰქონდა კოლორექტალური კიბო. თუ დაავადებული პირველი რიგის ნათესავს კოლორექტალური კიბო განუვითარდა 44 წლის ასაკამდე, შეფარდებითი რისკი იზრდება და 5-ზე მაღალ მნიშვნელობას იძენს. ამის საპირისპიროდ, ავადმყოფს დნმ-ის დაუწყვეტელობის რეპარაციული გენის გერმინაციული მუტაციით, აქვს 50%-იანი რისკი, რომ ეყოლება გერმინაციული მუტაციის მატარებელი ბავშვი. ასეთი მუტაციის მატარებელი თითოეული ბავშვი მთელი სიცოცხლის მანძილზე ატარებს კიბოს განვითარების დაახლოებით 90%-იან რისკს. 80%-იანი პენეტრანტობა იმის მანიშნებელია, რომ ასეთ ინდივიდებს საერთო პოპულაციურ ფონთან შედარებით მნიშვნელოვნად აქვთ მომატებული არა მხოლოდ კოლინჯის, არამედ სხვა სიმსივნეების (კუჭის, წვრილი ნაწლავის, პანკრეასის, თირკმლის, ენდომეტრიუმის და საკვერცხეების) განვითარების რისკი. პრენატალური დიაგნოზი საკმაოდ წინააღმდეგობრივია, მაგრამ სარწმუნოა, თუ მშობელში დადგენილია გერმინაციული მუტაცია. არასრული პენეტრანტობის და ცვალებადი ექსპრესიულობის გამო, შეუძლებელია წინდაწინ განსაზღვრო HNPCC-ს სიმძიმე და დაწყების პერიოდი, აგრეთვე მასთან დაკავშირებული კიბოს განვითარების ალბათობა.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. შეადარეთ სიმსივნის წარმოშობის მექანიზმები სხვადასხვა დარღვევის – ნუკლეოტიდის ექსციზიური რეპარაციის, ქრომოსომული არასტაბილურობისა და მიკროსატელიტური არასტაბილურობის – დროს.
2. როგორი კონსულტაცია უნდა გაეწიოს HNPCC ოჯახური ისტორიის მქონე ავადყოფს, თუ დნმ-ს დაუწყვეტელობის რეპარაციული გენის მუტაციების გენეტიკური დადებითია? უარყოფითია?
3. იმსჯელეთ HNPCC-ზე გენეტიკური ეთიკურობის შესახებ, როდესაც ამის სერიოზული საფუძველი არ არსებობს.

ლიტერატურა

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Lynch HT, de la Chapelle A: Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 348:919-932, 2003

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

20. ჰირშსპრუნგის დაავადება

(ნეიროკრისტოპათია)

აუტოსომურ-დომინანტური, აუტოსომურ-რეცესიული, პოლიგენური

გამომწვევი მიზეზები

- გენეტიკური ჰეტეროგენულობა
- არასრული პენეტრანტობა და ცვალებადი ექსპრესიულობა
- გენეტიკური მოდიფიკატორები
- სქესზე დამოკიდებული პენეტრანტობა

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- გამოვლენის ასაკი: ნეონატალურიდან მოწიფულობამდე
- ყაბზობა
- მუცლის ღრუს შებერვა
- ენტეროკოლიტი

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ს.ლ. და პ.ლ., ახალგაზრდა წყვილმა მიმართა გენეტიკურ კლინიკას, რათა განესაჯათ, როგორი იყო მათთვის რისკი, რომ მეორე ბავშვის გაჩენის შემთხვევაში ისიც იქნებოდა ჰირშსპრუნგის დაავადებით. მათი პირველი ქალიშვილი გრძელსეგმენტური ჰირშსპრუნგის დაავადებით დაიბადა და გაუკეთდა კოლინჯის აგანგლიური სეგმენტის ქირურგიული ამოკვეთა. გასინჯვისას და ანამნეზის გამოკითხვის შედეგად, ბავშვს არ აღენიშნებოდა დაავადების სხვა რაიმე სიმპტომი. ლედამ იცოდა, რომ მისი ძმა და ბიძა გარდაიცვალნენ ბავშვობის ასაკში ნაწლავების გაუვალობით. კონსულტანტ-გენეტიკოსმა აუხსნა, რომ მოკლესეგმენტური ჰირშსპრუნგის დაავადებისგან განსხვავებით გრძელსეგმენტური ჰირშსპრუნგის დაავადება აუტოსომურ-დომინანტური ხასიათისაა არასრული პენეტრანტობით და ხშირად გამოწვეულია RET გენის (რომელიც ტრანსფექციის დროს რეკონსტრუირდება) ხდება მუტაციით; ეს გენი უჯრედის ზედაპირზე არსებული თიროზინკინაზას რეცეპტორებს კოდირებს. შემდგომმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ ავადმყოფი ყოფონა და მისი დედა RET გენის მუტაციის ჰეტეროზიგოტული მატარებლები იყვნენ.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ჰირშსპრუნგის დაავადება (HSCR, MIM# 142623) თანდაყოლილი დაავადებაა, რომელსაც ახასიათებს პარასიმპათიკური განგლიური უჯრედების არარსებობა ნაწლავების სხვადასხვა სიგრძეზე ლორწოვანი გარსის და მიენტერულ წნულებში, (სურ. C-20); თუ აგანგლიური ზონა ვრცელდება ელენთის ნაკეციდან სწორი ნაწლავის მიგნითა სფინქტერამდე, მას ეწოდება გრძელი სეგმენტის დაავადება, მაშინ როცა აგანგლიური ზონას ელენთის ნაკეცის პროქსიმალურ და დისტალურ ნაწილებს შორის ეწოდება მოკლე სეგმენტის დაავადება. HSCR-ს, დაახლოებით, 70% ვითარდება, როგორც იზოლირებული ნიშანი, აქედან 12% უკავშირდება ქრომოსომულ ანომალიას, ხოლო 18% - მრავალობით თანდაყოლილ ანომალიებს.

იზოლირებული ან უსინდრომო HSCR არის პანეთნიკური, არასრულად პენეტრანტული, სქესზე დამოკიდებული დარღვევა, რომელსაც ახასიათებს ოჯახის შიგნით და ოჯახებს შორის ვარიაბელური ექსპრესიულობა. მისი სიხშირე ამიელებში შეადგენს 1,8 ყოველ 10000 ცოცხალდაბადებულში. გრძელსეგმენტური დაავადებას, მთლიანი კოლინჯის აგანგლიონოზის ჩათვლით, ჩვეულებრივ გამოიყოფენ, როგორც აუტოსომურ-დომინანტურ ფორმას, დაბალი პენეტრანტობით; მოკლესეგმენტურ დაავადებას, ჩვეულებრივ, ახასიათებს აუტოსომურ-რეცესიული ან პოლიგენური მემკვიდრეობა.

პათოგენეზი

ნაწლავის ნერვული სისტემის ფორმირება, ძირითადად, ხდება ცითმილი ნერვის განგლიონალური ფირფიტის უჯრედებიდან, რომელთა მიგრაცია ხდება კრანიოკაუდალურად, ორსულობის 5-12 კვირის განმავლობაში. ზოგი ნაწლავური ნეირონი მიგრირებს კრანიალურად საკრალური განგლიონარული ფირფიტიდან; მაგრამ, ამ უჯრედების სწორი მიგრაცია და დიფერენციაცია დამოკიდებულია ცითმილი ნერვის ნეირონარული ფირფიტების უჯრედების არსებობაზე.

HSCR წარმოიშობა უკანა ნაწლავში ცითმილი ნერვის განგლიონარული ფირფიტის უჯრედების კრანიოკაუდალური მიგრაციის ადგილ ადრე შეწყვეტით, რის გამოც ავადმყოფების ნაწლავის სუბლორწოვანი და კუნთოვანი შრეების წნულები არ შეიცავს პარასიმპათიკურ განგლიურ უჯრედებს. HSCR-ში ჩართული გენებია: RET, EDNRB, EDN3, GDNF და NRTN. თუ როგორ იწვევს მუტაციები ამ გენებში ცითმილი ნერვის განგლიონარული ფირფიტის უჯრედების კრანიოკაუდალური მიგრაციის დროზე ადრე შეჩერებას, გაურკვეველი რჩება. ნებისმიერ შემთხვევაში, განგლიური უჯრედების არარსებობა იწვევს პერისტალტიკის მოშლას და ამის გამო - ნაწლავების ობსტრუქციას.

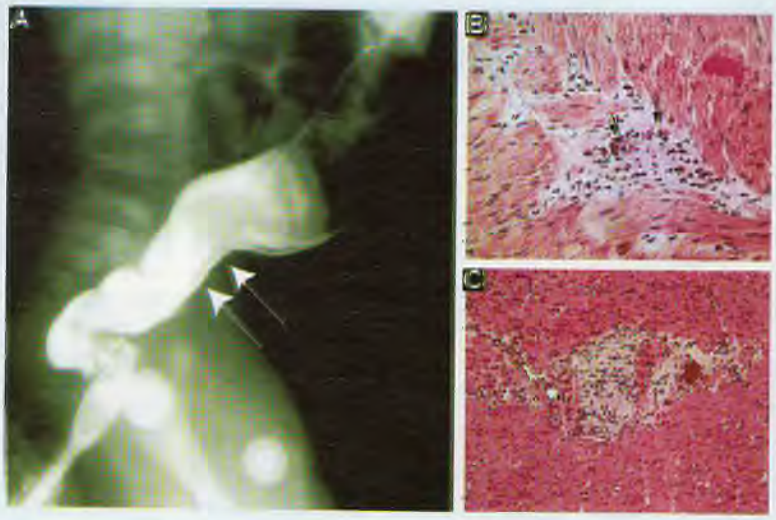
RET წარმოადგენს HSCR–ის მიმართ წინასწარგანწყობის განმსაზღვრელ მთავარ გენს. თითქმის ყველა ოჯახი, სადაც არის რამდენიმე ავადმყოფი, ავლენს RET ლოკუსთან შეჭიდულობას; მაგრამ RET-ის კოდურ თანამიმდევრობაში მუტაციების იდენტიფიკაცია შესაძლებელია ავადმყოფების დაახლოებით 50%-მი ოჯახური ჰირშსპრუნგის დაავადებით და 15-35% – იმ ავადმყოფებში, რომლებიც დაავადებულ არიან სპორადული ჰირშსპრუნგით. ამასთან, იმ ოჯახებში, სადაც ხდება მუტანტური RET ალელების დათიშვა, პენეტრანტობა მამაკაცების მხოლოდ 65%-ში და ქალების 45%-ში, აღინიშნება. ნაჩვენებია, რომ RET–ის ინტრონ-1-ში კონსერვირებული ენჰანსერების მსგავსი თანამიმდევრობის გავრცელებული ვარიანტი დაკავშირებულია HSCR–თან და განაპირობებს არასრულ პენეტრანტობას და სქესის მიხედვით განსხვავებას. ეს ვარიანტი ბევრად უფრო ხშირია აზიელებში თეთრკანიანებთან შედარებით, რაც აიხსნება პოპულაციური განსხვავებებით.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

HSCR ელინდება დაავადებულთა სიცოცხლის ადრეულ პერიოდში ნაწლავების მოტორიკის გაუარესებით, თუმცა ავადმყოფების 10-15% არ არის იდენტიფიცირებული ერთი წლის ასაკამდე. ავადმყოფების დაახლოებით 50-90%-ს არ შეუძლია დაცალოს სწორი ნაწლავის ღრუ დაბადებიდან პირველი 48 საათის განმავლობაში. ახალშობილობის პერიოდიდან ავადმყოფებს ეწყებათ ყაბზობა (68%), მუცლის შებერილობა (64%), ღებინება (37%), ზოგჯერ კი – დიარეა; ამ ავადმყოფების 40%-ს ახასიათებს მეკონიუმის შეფერხებით გამოყოფა.

არანამკურნალები ჰირშსპრუნგის დაავადება, ჩვეულებრივ, უბედურია. განავლის გაგარების შეფერხება საბოლოოდ იწვევს პროქსიმალური ნაწლავის გაფართოებას, ბრდის სანათურის შევიწროებას, ამცირებს სისხლის ნაკადს, აუარესებს ლორწოვან ბარიერს, იწვევს ბაქტერიების შეჭრას და ენტეროკოლიტს, HSCR-ის დადგენა ენტეროკოლიტის დაწყებამდე ძალზე მნიშვნელოვანი გართულებისა და სიკვდილიანობის შესამცირებლად.

HSCR-ს ხშირად ვლინდება, როგორც სინდრომის ან განვითარების მანკის კომპლექსის ნაწილი. ნეიროკრისტოპათია, HSCR არის იმ დაავადებების მთლიანობის ნაწილი, რომლებიც მოიცავს ნერვული განგლიონარული ფირფიტის წარმოშობის ქსოვილებს, როგორიცაა პერიფერიული ნეირონები, შვანის უჯრედები, მელანოციტები, კონოგრუნკული კარდიალური ქსოვილი და ენდოკრინული და პარაენდოკრინული ქსოვილები. ამ მთლიანობის ილუსტრაცია არის IV ტიპის ეაარდენბურგის სინდრომი, რომელიც ხასიათდება HSCR-ით, სიყრუით და ეპიდერმული მელანოციტების არარსებობით.



სურათი 8-20 ■ **A**, – დაუნის სინდრომიანი ლიერგამოხატული ყაბზობის ისტორიის მქონე 3 თვის ახალშობილის გამოკვლევა ბარიუმის რაქტალური შეყვანით. ყურადღება მიაქციეთ, ისრებით ნაჩვენებია დისტალური კოლინჯის შეკვეწროვება, გაფართოებულიდან შეკვეწროებულ კოლინჯზე გადასელით. ლორწოს ბიოფსიამ აჩვენა მიენტერული განგლიური უჯრედების არარსებობა, რაც ადასტურებს ჰირშსპრუნგის დაავადებას. **B**, ნორმალური კუჭ-ნაწლავის ბერეული კვანძი. **C**, ჰირშსპრუნგის დაავადებამ აგანგლიური დისტალური ნაწლავი. კუჭ-ნაწლავის განგლიური უჯრედები (B, ისრები) განლაგებულია ნორმალურად კუნთების გასწვრივი და ირგვლივი შრეების წნულში. (**A** courtesy of D. Goodman and S. Sargeant, Department of Radiology, Dartmouth University, Hanover, New Hampshire. **B** and **C** courtesy of Raj Kapur, Department of Pathology, University of Washington, Seattle.)

მართვა

HSCR-ის დიაგნოზი მოითხოვს, რომ დისტალურ სწორ ნაწლავში განგლიური უჯრედების არარსებობისას აღინიშნება დამახასიათებელი ჰისტოპათოლოგიური სურათი (სურ. C-20). ბიოფსიური მასალა ასეთი ტესტისთვის, ჩვეულებრივ, მიიღება სწორი ნაწლავის ლორწოსა და სუბლორწოვანი შრის ასპირაციული ბიოფსიებით.

HSCR-ის განსამღვრული მკურნალობა მოითხოვს ნაწლავის აგანგლიური სეგმენტის მოცილებას ან შუნტირებას. ქირურგიული პროცედურა, აგრეთვე, მოიცავს უფრო მეტად ინერვირებული ნაწლავის ანასტომოზს ანალურ სფინქტერამდე, და არა მუდმივ კოლოსტომიას. ქირურგიულად ნამკურნალევი ავადმყოფების პროგნოზი საზოგადოდ კარგია და ავადმყოფების უმეტესობა აღწევს გადარჩენას; თუმცა, რამდენიმე ავადმყოფს აქვს ოპერაციისშემდგომი პრობლემები, მათ შორის ენტეროკოლიტი, სტენოზები, ფოლაფსი, პერიანალური აბსცესები და შეუკავებლობა.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

არასინდრომული HSCR მამაკაცებში ქალებთან შედარებით პრევალირებს – 4:1 სიხშირით და ახასიათებს ვარიაბელური ექსპრესიულობა და არასრული პენეტრანტობა. HSCR-ის რეციდივის რისკი ოჯახებში დამოკიდებულია პრობანდის სქესზე, პრობანდში აგანგლიოზის გავრცელების არეალზე და სიბსის სქესზე (იხ. ცხრილი).

არასრული პენეტრანტობა და ვარიაბელური ექსპრესიულობა ნიშნავს პრენატალურ კონსულტაციას. მაშინაც კი, როდესაც ოჯახში იდენტიფიცირებულია მუტაცია, შეუძლებელია მოკლე- ან გრძელსეგმენტური HSCR-ის, არასინდრომული ან სინდრომული HSCR-ის წინასწარ განჭვრეტა. უფრო მეტიც, პრენატალური დიაგნოზი ისიც ართულებს, რომ არ არის შემუშავებული მოლეკულური ტესტირების, სათანადო მეთოდები.

ოჯახზე დამოკიდებული რეციდივის რისკი HSCR–იანი პრობანდის სიბსებში

პრობანდის სქესი	სიბსის სქესი	პრობანდის ფენოტიპი	რეციდივის რისკი
ქალბატონი	მამრობითი	გრძელსეგმენტური HSCR	17
		მოკლესეგმენტური HSCR	5
	მდედრობითი	გრძელსეგმენტური HSCR	13
		მოკლესეგმენტური HSCR	1
ბატონი	მამრობითი	გრძელსეგმენტური HSCR	33
		მოკლესეგმენტური HSCR	5
	მდედრობითი	გრძელსეგმენტური HSCR	9
		მოკლესეგმენტური HSCR	3

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. RET გენის მუტაციები კიდევ იწვევს მრავლობით ენდოკრინულ ნეოპლაზიას; ზოგადად, რით განსხვავდება ეს მუტაციები HSCR–ის დაავადების დროს ნანახი მუტაციებისგან? ზოგჯერ იმავე მუტაციებმა შეიძლება გამოიწვიოს როგორც HSCR, ისე მრავლობითი ენდოკრინული ნეოპლაზია; იმსჯელეთ და შეეცადეთ ახსნათ ეს მოვლენა.
2. იმსჯელეთ, როგორ შეუძლია სგოქასტიკურ, გენეტიკურ და გარემო ფაქტორებს გამოიწვიოს არასრული პენეტრანტობა და მოიყვანეთ თითოეულის მაგალითი.
3. ჰადადის სინდრომიც (თანდაყოლილი ცენტრალური ჰიპოვენტილაცია და HSCR), , დაკავშირებულია RET–ის, GDNF-ის და EDN3–ის მუტაციებთან. აღწერეთ HSCR-ისა და თანდაყოლილი ცენტრალური ჰიპოვენტილაციის განვითარების კავშირი და პათოლოგია.
4. ტრანსკრიფციის ფაქტორის, SOX10-ის მუტაციები იწვევს IV ტიპის ვაარდენბურგის სინდრომს და, დამატებით, ცენტრალური და პერიფერიული ნერვული სისტემის დემიელინიზაციას. ენდოთელინის მეტაბოლური გზის მუტაციები იწვევს HSCR-ს და IV ტიპის ვაარდენბურგის სინდრომს დემიელინიზაციის გარეშე. იმსჯელეთ, რაზე მიუთითებს ეს დაკვირვებები ამ სამი მეტაბოლური გზის კავშირის და მათ მიერ ნერვული განგლიონარული ფირფიტის უჯრედების რეგულაციის შესახებ.
5. შეადარეთ და დაუპირისპირეთ პოლიგენური მემკვიდრეობითობის სხვადასხვა ფორმები, როგორიცაა ადიტიური, მულტიპლიკაციური, შერეული მულტიპლიკაციური და ეპისტატიკური მემკვიდრეობითობა (იხ. Nature Genetic 31:11-12, 2002).

ლიტერატურა

Emison E, McCallion AS, Cashuk CS, et al: A common sex-dependent mutation in a RET enhancer underlies Hirschsprung disease risk. Nature 434:857-863, 2005.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

21. ჰოლოპროზენცეფალია (არასინდრომული ფორმა)

("ზღარბი სონიკის" მუტაცია)
აუტოსომურ-დომინანტური

გამოსაწვევი მიზეზები

- განვითარების მარეგულირებელი გენი
- გენეტიკური ჰეტეროგენულობა
- მღებარეობის ეფექტის მუტაციები
- არასრული პენეტრანტობა და ცვალებადი ექსპრესიულობა

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- გამოელინების ასაკი: პრენატალური
- ვენტრალური წინა ტვინის განუვითარებლობა
- სახის დისმორფიზმი
- განვითარების შეფერხება

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

37 წლის ფიზიკოსმა დ-მ, მეუღლესთან ერთად მიმართა გენეტიკურ კლინიკას. მათი პირველი ბავშვი დაბადებისთანავე დაიღუპა ჰოლოპროზენცეფალიით. ქალის ორსულობა გართულებების გარეშე მიმდინარეობდა, ასევე ნორმალური იყო ბავშვის კარიოტიპი. არც დ-ს და არც მის მეუღლეს არ ჰქონიათ ჯანმრთელობის რამე სერიოზული პრობლემა. ფიზიკოსი თავის დროზე ნაშეილები გახლდათ, მან არაფერი იცოდა საკუთარი ბიოლოგიური ოჯახის წევრების სამედიცინო ისტორიის შესახებ; რაც შეეხება მისი მეუღლის ოჯახურ ანამნეზს, ის არ მიანიშნებდა რამე სახის გენეტიკური დარღვევებზე. დ-ისა და მისი ცოლის საფუძვლიანმა შემოწმებამ აჩვენა, რომ ქმარს არ ქქონდა ზედა ბაგის ლაგამი და აღენიშნებოდა უმნიშვნელო ჰიპოგელორიზმი, თუმცა, სხვა დისმორფულ გამოვლინებებს ადგილი არ ქქონია. როგორც ექიმმა დ-ს აუხსნა, მისი ბავშვის ჰოლოპროზენცეფალია, თავად მისი ზედა ტუჩის ლაგამის არარსებობა და მცირე ჰიპოგელორიზმი, აუტოსომურ-დომინანტურ ჰოლოპროზენცეფალიაზე მიუთითებდა. შემდგომმა მოლეკულურმა შემოწმებამ დაადასტურა, რომ დ-ს ზღარბი სონიკის გენის (Sonic hedgehog gene (SHH)) მუტაცია ქქონდა.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ჰოლოპროზენცეფალია - (HPE, MIM#236100) 10000 – 12000 ახალშობილიდან ერთს აქვს; ის არის ადამიანის თავის ტვინის თანდაყოლილი დეფექტის ყველაზე გავრცელებული ფორმა და ზოგჯერ უფრო ხშირია, ვიდრე ვაეებში.

HPE-ის მიზეზი სხვადასხვაგვარია, მათ შორის, შეიძლება დაეახასიათოთ ქრომოსომული ან ერთეული გენის ცვლილება; მისი მიზეზი, ასევე, შეიძლება გახდეს დედის დიაბეტი და დედის კონტაქტი ქოლესტერინის დამაქვეითებელ აგენტებთან (სტატინებთან). დაავადება შესაძლოა, გამოვლინდეს როგორც ცალკე, იზოლირებული, ისე სხვადასხვა სინდრომის კომპლექსში შემავალი ფორმით. მაგალითად: სმიტ-ლემლი-ოპიეის სინდრომის შემთხვევაში. არასინდრომული საოჯახო HPE. მემკვიდრეობითი გადაცემისას ძირითადად აუტოსომურ-დომინანტურია, თუმცა, გარკვეულ შემთხვევაში ავლენს აუტოსომურ-რეცესიულ და X ქრომოსომასთან შეჭიდულ მემკვიდრეობას. მთლიანობაში, ჰოლოპროზენცეფალიის შემთხვევების დაახლოებით 25%-50% ქრომოსომულ ანომალიასთანაა დაკავშირებული: ქრომოსომული დარღვევების არაშემთხვევითი გადანაწილება, სულ მცირე, 12 სხვადასხვა HPE ლოკუსში იჩენს თავს, მათ შორის, შესაძლოა, შეეხვიოს 7q36, 13q33, 2q21, 18q11.3 და 21q22.3.

SHH, პირველი გენი, რომლის მუტაციაც იქნა იდენტიფიცირებული, ლოკალიზებულია 7q36-ში და იწვევს HPE-ს. SHH მუტაციების დაახლოებით 30-40% HPE-ს ოჯახურ არასინდრომულ აუტოსომურ-დომინანტურს დარღვევას მიეკუთვნება, არანაკლებ 5%-ისა – არასინდრომულ HPE-ს. აუტოსომურ-დომინანტურ არასინდრომულ HPE-ში ჩართულია სხვა გენებიც: ZIC2. მასზე მოდის HPE-ს შემთხვევათა 5%; SIX3 და TGIF, თითოეულზე 1.2%. ასევე გვხვდება PTCH, რომელიც იმეორებს მუტირებული სახით HPE-ში.

პათოგენეზი

SHH წარმოადგენს სეკრეტორულ სასიგნალო ცილას, რომელიც საჭიროა როგორც ძუძუმწოვრების, ისე მწერების ჩამოყალიბებისა ფორმირებისა და განვითარებისათვის (იხ. თავი 14).

ადამიანის SHH მუტაციები ფუნქციის დამკარგავი მუტაციების კლასს მიეკუთვნება. გარკვეული ციტოგენეტიკური ანომალიები, რომლებიც SHH-ის ექსპრესიაზე მოქმედებს, გრანსლოკაციებია, რომლებიც ხდება SHH-ის მაკოდირებელ უბანში და 15-დან 256-მდე კილობასს (kilobase)მოშორებულ ასეთ გრანსლოკაციებს დადებითი ეფექტის მუტაციებსაც უწოდებენ. ეს ნაიდან ისინი არ ცვლიან კოდირებულ თანმიმდევრობას, თუმცა აზიანებენ დამორჩილ რეგულატორულ ელემენტებს ან ქრომატინის სტრუქტურას. ორივეს ერთად, რის შედეგადაც ხდება SHH-ის ექსპრესიის ცვლილება.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

HPE-ს პროზენცეფალური დისფუნქციები უწყვეტია თანაბრად მძიმედ მიმდინარეობს და ძნელად განირჩევა, თუმცა, ჩვეულებრივ, იყოფა ქვეჯგუფებად, კერძოდ: ალობარული HPE (არ აღინიშნება ნახევარსფეროებსშორისი ნაპრალი); სემილობარული HPE (მცირედ უკანა ნახევარსფეროებსშორისი ნაპრალი) და ლობარული HPE (პარკუჭოვანი გაყოფა და თითქმის სრული ქერქული გაყოფა (ნახ. C-21)). ნორმალური კარიოტიპის მქონე HPE ავადმყოფების 63%-ს აღენიშნება ალობარული HPE, 28%-ს - სემილობალური HPE, ხოლო 9%-ს - ლობალური HPE. დანარჩენებს ზოგადად ახასიათებენ ცენტრალური ნერვული სისტემის დარღვევები (სიმახინჯეები - ანდიფერენცირებული თალამუსი, განუვითარებელი კორბიანი სხეული, ჰიპოპლასტიკური ყნოსვის ბოლქვები და გრაქტი, ჰიპოპლასტიკური მხედველობის ბორცვები და გრაქტი და ჰიპოფიზის დისგენეზია).

სახის დისმორფიზმის სპექტრი HPE-ში სხვადასხვა მასშტაბისა ელინდება – ციკლოპიიდან ჩვეულებრივ ფორმამდე და, ჩვეულებრივ, ცენტრალური ნერვული სისტემის აღნიშნული დისფუნქციის სიმძიმეს და სერიოზულობაზე მიუთითებს. HPE-თან ასოცირებული, მაგრამ არ დიაგნოსტიკური სახით, დისმორფოზული მახასიათებლები მოიცავს: ციკროცეფალიას ან მაკროცეფალიას, ანოფთალმს ან მიკროფთალმიას, ჰიპოგელორიზმს ან ჰიპერგელორიზმს; ასევე, ამ შემთხვევებში აღინიშნება დისმორფული ცხვირი, სახის ანომალიები, ენის დახეთქვა, ცალკეული საჭრელი კბილის წამოწევა და ზედა ბაგის ლაგამის არარსებობა.

შენელებული განვითარება თითქმის ყველა HPE ავადმყოფს ახასიათებს. შეფერხების სიმძიმე ცენტრალური ნერვული სისტემის დარღვევების სიმძიმეს უკავშირდება; სწორედ ამიგომაა, რომ გენის ნორმალური განვითარების შემთხვევაში, ადამიანს ნორმალური ინტელექტი ახასიათებს. შენელებულ განვითარებასთან ერთად, ავადმყოფს ხშირად აქვს კრუნჩხვები, გენის ლეროს დისფუნქცია და ძილის დარღვევები.

ქრომოსომული ანომალიისაგან თავისუფალ HPE ავადმყოფებს შორის გადარჩენის ალბათობა სახის ფენოტიპის სიმძიმეზე უკუპროპორციულია. ეთმოცეფალიით ან ციკლოპიით დაავადებული ავადმყოფები, ჩვეულებრივ, ერთი კვირა ცოცხლობენ, ალობალური HPE ავადმყოფების დაახლოებით, 50% - 4-5 თვის ასაკამდე იღუპება, 80% - ერთ წლამდე. იზოლირებული სემილობარული და ლობალური HPE ავადმყოფების 50% პირველ წელს იღუპებიან.

მართვა

დაბადებიდან პირველივე დღეებში აუცილებელია ავადმყოფობის სასწრაფო შემოწმება. მკურნალობა ძირითადად სიმპტომ-

ნახ. C-21 ■ ჰოლოპროზენცეფალია SHH მუტაციების მქონე ავადმყოფებში. **A**– მიკროცეფალია, ცხვირის ძვლის არარსებობა, შუა ხაზის პალატოსქიზისი და სემილობარული HPE. **B**- სემილობარული HPE, შედა ყბის აგენეზია, კურდღლის ტუჩი (შუა ხაზზე). **C** და **D** - სახის ზომიერი მონაცეფალი მძიმე სემილობარული HPE-ით, მაგნიტურ-რეზონანსულ გამოსახულებაზე. **E** და **F** - მიკროცეფალია, წინ წამოწეული (ამობურცული) თვალის ბუდეებით და შედა ყბის აგენეზია, კურდღლის ტუჩი (შუა ხაზზე) მძიმე სემილობალური HPE-ით მაგნიტურ-რეზონანსულ გამოსახულებაზე. **G** და **H** - მიკროცეფალია, ოკულარული ჰიპერტელორიზმი, მიჭყლეტილი ცხვირი და ფურძნობლად შესამჩნევი ქუთუთოები, სახის შუა ნაწილი, ტუჩზედა ღარის პიზოლაზია; ნორმალური აზროვნება, ტვინის ნორმალური მდგომარეობა მაგნიტურ-რეზონანსულ გამოსახულებაზე. ყველა ავადმყოფს აღენიშნება SHH მუტაცია. ამასთან, A და B ფოტოზე გამოსახულ ავადმყოფებს აღენიშნება TGIF მუტაციები, C ფოტოზე გამოსახულ ავადმყოფს ასევე აღენიშნება ZIC2-ის მუტაცია. TGIF მუტაციები ირიბად ამცირებს SHH ექსპრესიას. (Courtesy of M. Muenke, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. Modified by permission from Nanni L, Ming JE, Bocian M, et al: The mutational spectrum of the sonic hedgehog gene in holoprosencephaly: SHH mutations cause a significant portion of autosomal dominant holoprosencephaly. Hum Mol Genet 8:2479, 1999.)

ბერია და მხარდამჭერი, გარდა სამედიცინო მოვლისა, ავადმყოფების მკურნალობის ძირითად და მთავარ მხარეს წარმოადგენს ბრძოლა, რაშიც იგულისხმეება როგორც კონსულტაციების გაწევა და სათანადო მხარდაჭერის აღმოჩენა ავადმყოფთა მშობლებისათვის, ისე თავად HPE-ის გამომწვევი მიზეზის გამოყოფა.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

ეპიდემიოლოგიური თვალსაზრისით, HPE უკიდურესად ჰეტეროგენული და მისი ოჯახური რეციდივის რისკი დამოკიდებულია დაავადების თავდაპირველი მიზეზის დადგენაზე. დიაბეტით დაავადებულ ოჯახებზე HPE ბავშვის გაჩენის 1%-იანი რისკი მოდის. ციტოგენეტიკური ანომალიით დაავადებული ავადმყოფის მშობლების შემთხვევაში რეციდივის რისკი დამოკიდებულია იმაზე, აღენიშნება თუ არა ერთ-ერთ მშობელს ციტოგენეტიკური ანომალია, რაც, შესაძლოა, ემკვიდრეობოდეს ანომალიის წარმოშობის მიზეზი ავადმყოფებში. სინდრომული დაავადებული ავადმყოფის მშობლების შემთხვევაში, რისკი დამოკიდებულია თვით ამ სინდრომის გამეორების რისკზე. იმ შემთხვევაში, თუ ოჯახის წევრებს შორის არ არსებობს HPE ავადმყოფობის ისტორია ან არ აღინიშნება HPE-ის ციტოგენეტიკური ან სინდრომული მიზეზი, აუცილებელია მშობლებისა და ბავშვების საფუძვლიანი გამოკვლევა მათი, მიკროფორმების შესწავლის მიზნით, ასევე, HPE-სთან კავშირში მყოფი გარკვეული მახასიათებლების (მაგ.: ლაგამის არარსებობა ან ერთი შედა საჭრელი ტანი) დადგენისა და შესწავლის მიზნით. ნეგატიური ოჯახური ანამნეზის მქონე მშობლების შემთხვევაში HPE-ს მიზეზები მოცემული არ არის და არ არის HPE აუტოსომურ-დომინანტური ფენოტიპური ფორმები გამოელენილი, ემპირიული განმეორების რისკი, დაახლოებით, 4%-5%-მდე მერყეობს. მოგიერთ შემთხვევაში, ორი გენის მემკვიდრეობით შეიძლება აიხსნას გარკვეული SHH მუტაციების ღაქეითებული შეღწევადობა (პენეტრანტობა).

ამ შემთხვევაშიც, როდესაც სახეზეა HPE-ს აუტოსომურ-რეცესიული და X-შეჭიდული ფორმა, ოჯახთა უმრავლესობაში, რომელიც მემკვიდრეობითობის დადგენილი ფორმა აქვთ, ვლინდება აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობითობა. HPE-ს აუტოსომურ-დომინანტური ფორმის პენეტრანტობა, დაახლოებით, 70%-ს შეადგენს. HPE-ს აუტოსომურ-დომინანტური ფორმის მაგარებელში ბავშვის HPE-ს მძიმე ფორმით დაავადების რისკი 16%-დან 21%-მდე მერყეობს, მიკროფორმის შემთხვევაში – 13%-დან 14%-მდე. მატარებლის ფენოტიპი არ ინდივიდებს დაავადებული ბავშვის დაბადების რისკზე და არც ფენოტიპური გამოვლინების წინასწარი გამოცნობა შეიძლება. HPE-ს მოგიერთ მუტაციაზე შეიძლება მოლეკულური შემოწმება. მძიმე ფორმის HPE, მესაძლოა, აღმოჩენილ იქნას პრენატალური ულტრაბგერითი გამოკვლევის საფუძველზე, ფეხმძიმობის 16-დან მე-18 კვირამდე.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. რა ფაქტორებით შეიძლება აიხსნას SHH მუტაციების ექსპრესიის მრავალგვარობა და პენეტრანტობა სიმსუბუქეში?
2. განიხილეთ გენეტიკური დისფუნქციები სქესზე დამოკიდებულებით და მისი გამომწვევი მექანიზმი. მაგალითისთვის გათვალისწინეთ რეტის (Rett) სინდრომი, რათა მოახდინოთ სქესზე დამოკიდებული ნაყოფის ლეტალობის ილუსტრირება, ასევე, მოიშველიეთ პილიროსტენოზი შერეული სქესის ფაქტორის საილუსტრაციოდ დაავადებათა სიხშირის მიმართ და გენის იმემიური დაავადება ოჯახურ ჰიპერქოლესტერონემიაში, დაავადებათა სიმძიმის, სქესზე დამოკიდებულების საილუსტრაციოდ.
3. HPE-თან ასოცირებული მრავალი ლოკუსის გათვალისწინებით, განიხილეთ, რაგომ წარმოშობს ალენტურ ფენოგიპებს სხვადასხვა გენის მუტაცია.
4. იმის გათვალისწინებით, რომ GLI3 მონაწილეობს SHH-ის სასიგნალო გადაცემათა კასკადში, იმსჯელეთ, რაგომ არ წარმოშობს GLI3 ფუნქციის დაკარგვის მუტაცია იგივე ფენოგიპს, როგორსაც SHH-ის ფუნქციის დაკარგვის მუტაცია.
5. იმსჯელეთ გენის მორფოგენეზში ქოლესტერინის როლის შესახებ.

ლიტერატურა

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Ming JE, Muenke M: Multiple hits during early embryonic development: digenic diseases and holoprosencephaly. Am J Hum Genet 71:1017-1032, 2002.

Muenke M, Beachy PA: Holoprosencephaly. In Scriver CR, Beauder AL, Sly WS, et al (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 6203-6230.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

22. ჰანტინგტონის დაავადება

(HD მუტაცია)

აუტოსომურ-დომინანტური

გამომწვევი მიზეზები

- ტრიპლეტური განმეორებადობების ექსპანსია
- ახალი ნიშნის განმსაზღვრელი მუტაცია
- სქეს-სპეციფიკური ანტიციპაცია
- დაქვეითებული პენეტრანტობა და ვარიაბელური ექსპრესიულობა
- პრესიმპტომური კონსულტაცია

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: ბავშვობიდან ზრდასრულ ასაკამდე
- მოძრაობის დარღვევები
- კოგნიტური დარღვევები
- ფსიქიკური დარღვევები

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

მ.ჰ., 45 წლის მამაკაცი, თავდაპირველად შემოვიდა მეხსიერებისა და ყურადღების კონცენტრაციის შესუსტებით. მომდევნო წელს აღენიშნებოდა ენუბრივ განვითარების ჩამორჩენა და ხელის და ფეხის თითების, აგრეთვე სახის მიმიკური კუნთების უნებლიე მოძრაობები. მას გაცნობიერებული ჰქონდა თავისი მდგომარეობა და ამიტომ დეპრესიაში ჩავარდა. ადრე ის ჯანმრთელი იყო და არ ჰყავდა ნათესავები მსგავსი დაავადებით; მშობლები დაეღუპა ორმოცი წლის ასაკში ავტოკატასტროფაში. მ.ჰ.-ს ჰყავდა ერთი ჯანმრთელი ქალიშვილი. მრავალმხრივი გამოკვლევის შემდეგ, ნევროლოგმა მისი მდგომარეობა ჰანტინგტონის დაავადებად მიიჩნია. ჰანტინგტონის დაავადების დიაგნოზი დადასტურდა დნმ-ის ანალიზით, რომელმაც აჩვენა 43 CAG განმეორებადობების არსებობა მის ერთ HD ალელში (ნორმაში <26). მისი ქალიშვილის შემდგომმა პრესიმპტომურმა ტესტირებამ უჩვენა, რომ მასაც მემკვიდრეობით ჰქონდა მუტანტური HD ალელი (სურ. C-22). ორივემ მიიღო დეტალური კონსულტაცია.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ჰანტინგტონის დაავადება (HD, MIM# 143100) პენეთნიკური აუტოსომურ-დომინანტური, პროგრესული ნეიროდეგენერაციული დარღვევაა, რომელიც გამოწვეულია გენური მუტაციებით (იხ. თავი 12). დასავლეთევროპელებში HD-ს გავრცელება 3-7-ის ფარგლებშია 100000 მოსახლეზე, ხოლო იაპონელებში 100000 მოსახლეზე 0,1-0,38. გავრცელების ასეთი ვარიაციები ასახავს HD ალელის და ჰაპლოგიპის განაწილების ცვალებადობას, რაც ერთგვარ წინასწარგანწყობას ქმნის მუტაციებისთვის.

პათოგენეზი

HD გენის პროდუქტი, ჰანტინგტინი, ყველგან ექსპრესირდება. ჰანტინგტინის ფუნქცია დღემდე უცნობია.

დაავადების გამომწვევი მუტაციები HD-ს ეგზონში პოლიგლუტამინის მაკოდირებელი CAG განმეორების თანამიმდევრობის ექსპანსიის შედეგია. ნორმალურ HD ალელს აქვს 10-დან 26-მდე CAG განმეორებადობა მაშინ, როდესაც მუტანტ ალელებს აქვთ 36-ზე მეტი განმეორებადობა (იხ. თავი 12). ავადმყოფების, დაახლოებით 3%-ს უვითარდება HD ახალი CAG განმეორებადობების ექსპანსიის შედეგად; 97% მემკვიდრეობით იღებს მუტანტური HD ალელს დაავადებული მშობლისაგან. ახალი მუტანტური HD გენები წარმოიშობა პრემუტაციის ექსპანსიით (27-დან 35-მდე CAG განმეორებადობა) სრულ მუტაციამდე. ყველა აღწერილ ავადმყოფს მემკვიდრეობით მიღებული ჰქონდა ახალი სრული მუტაცია მისაგან.

როგორც ჩანს, ჰანტინგტინის პოლიგლუტამინური უბნის ექსპანსია მას ძლიერ საშიანო ახალ თვისებას ანიჭებს და აუცილებელია საკმარისი პირობაა HD-მსგავსი ფენოტიპის გამოსაწვევად გარდა ნეოსტრიატუმის დიფუზური, ძლიერი აგროფიისა, რომელიც HD-ს ნიშანია, მუტანტური ჰანტინგტინის გენის ექსპრესია იწვევს ნეირონების დისფუნქციას, ტვინის გენერალიზებულ აგროფიას, ნეიროგრანსმიტერების დონის ცვლილებას, ნეირონის ბირთვის და ციტოპლაზმის აგრეგატების აკუმულაციას; საბოლოოდ მუტანტური ჰანტინგტინის გენის ექსპრესია ნეირონის კვდომას განაპირობებს; მეორე მხრივ, სავარაუდოა, რომ კლინიკური სიმპტომები და ნეირონული დისფუნქცია წინ უსწრებს უჯრედშიდა აგრეგატების წარმოქმნას და ნეირონების სიკვდილს. მექანიზმი, რომლითაც ექსპანსირებული პოლიგლუტამინური უბნის ექსპრესია HD-ს იწვევს, უცნობია.

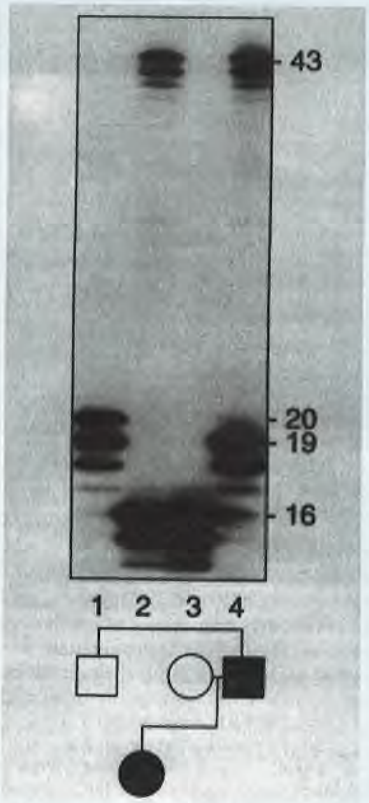
დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

ავადმყოფებში დაავადების დაწყების ასაკი CAG განმეორებადობების რიცხვის უკუპროპორციულია. ავადმყოფებს, რომლებიც ზრდასრულობაში ეწყებათ დაავადება, აქვთ 40-55 CAG განმეორება; ყმაწვილობაში, ჩვეულებრივ, აქვთ 60-ზე მეტი განმეორება (იხ. სურ. 7-27). ავადმყოფი 36-41 CAG განმეორებით აელენს დაქვეითებულ პენეტრანტობას; ანუ, მას შეიძლება განუვითარდეს ან არ განუვითარდეს HD მთელი ცხოვრების მანძილზე. გარდა დაავადების დაწყების ასაკისა განმეორებადობების რაოდენობა არ კორელირებს HD-ს სხვა ნიშნებთან.

მუტანტურ HD ალელებში CAG განმეორებების არასტაბილურობა და ექსპანსია ხშირად ანტიციპაციის შედეგია, ანუ მომავალ თაობებში დაავადება სულ უფრო ადრეული ასაკიდან იწყება. როგორც კი CAG განმეორებების რიცხვი გახდება 36 ან მეტი, CAG განმეორებების ექსპანსიის დიაპაზონი, ჩვეულებრივ იზრდება მამისაგან გადაცემის შემთხვევაში; ექსპანსიები დედისაგან გადაცემის შემთხვევაში ნაკლებად ხშირია და უფრო მოკლე. ეინაფერ CAG განმეორების დიაპაზონი უკუპროპორციულ კორელაციაშია დაავადების დაწყების ასაკთან პირებს, რომლებმაც მუტაცია მამისგან მიიღეს შემკვიდრეობით დაავადების ადრეული დაწყების რისკი აქვთ; მოშორდი ავადმყოფების დაახლოებით 80% მუტანტურ HD გენს მამისგან იღებს.

ავადმყოფთა დაახლოებით ერთ მესამედს აქვთ ფსიქიკური აშლილობები, ორ მესამედს – კოგნიტური და მოტორული დარღვევების კომბინაცია. ავადმყოფთა საშუალო ასაკი დაავადების გამოვლენისას 35-44 წელია; ავადმყოფთა დაახლოებით ერთ მეოთხედს HD უვითარდება 50 წლის ასაკის შემდეგ, ხოლო ერთ მეათედს - 20 წლის ასაკამდე. დიაგნოზის დასმის შემდეგ სიცოცხლის ხანგრძლივობა საშუალოდ 15-დან 18 წლამდეა, ხოლო დაცვალების საშუალო ასაკი 54-55 წელია.

HG ხასიათდება პროგრესული მოტორული, კოგნიტური და ფსიქიკური აშლილობებით. მოტორული დარღვევები მოიცავს როგორც ნებით, ისე უნებლიე მოძრაობას. თავდაპირველად, ეს თავ მოძრაობები მცირედ უშლის ხელს ყოველდღიურ აქტივობას. მაგრამ მოგვიანებით იწვევს შრომისუნარიანობის დაქვეითებას HD-ს პროგრესირებასთან ერთად. ქორეა, რომელიც შეიმჩნევა 90%-ში



სურათი C-22 ■ ჰანტინგტონის დაავადების მქონე ოჯახის [illegible] მუტაციის სეგრეგაციის ფოტოსურათი უჩვენებს HD გენის [illegible]-1-მი CAG განმეორებადობების ამპლიფიკაციით მიღებულ [illegible]ერაზული ჯაჭვური რეაქციის პროდუქტებს, საუთერნ-ბლოტ-[illegible] მეთოდის გამოყენებით. ყოველი ალელი წარმოშობს სრულ [illegible] საგრძის, აგრეთვე ორ ან მეტ მოკლე ფრაგმენტს, რომელიც [illegible]ეულია ტრიპლეტური განმეორებადობების არსებობით, რაც [illegible]ირობებს PCR-ის შეფერხებას. მიაქცეთ ყურადღება, რომ [illegible]ებულ მამას და მის ქალიშვილს, ორივეს აქვთ სრული მუტ-[illegible] ალელი (43 CAG განმეორებადობა) და ნორმალური ალელი [illegible]ამისად 19 და 16 განმეორებადობა). ქალიშვილის ჯანმრთელ [illegible] და მის ჯანმრთელ მამას, მამის მხრიდან, აქვთ HD ალელ-[illegible] CAG განმეორებების ნორმალური რიცხვი. (Courtesy of M. R. [illegible], University of British Columbia, Vancouver, Canada.)

[illegible] ავადმყოფში, ყველაზე გავრცელებული უნებლიე მოძრაობაა; [illegible] ახასიათებს არაგანმეორებადი, არაპერიოდული მკვრთომები, [illegible] დათრგუნვა ნებით შეუძლებელია. კოგნიტური დარ-[illegible] იწყება დაავადების მიმდინარეობის ადრეულ პერიოდში [illegible] ზოგავს შემეცნების ყველა ასპექტს; მეტყველების დარღვევა [illegible] ეყოთ ხდება, ვიდრე სხვა შემეცნებითი ფუნქციისა. ქცევის [illegible], რომელიც ყველაზრივ დაავადების გვიან პერიო-[illegible] ვითარდება, მოიცავს თავშეკავებლობას (დასინჰიბიცია), [illegible], აფეთქებას, აპათიას, სექსუალურ გადახრებს და გაბ-[illegible] მადას. ფსიქიკურმა გამოვლინებებმა, დაავადების ნებისმიერ დროს შეიძლება იჩინოს თავი, მასში შედის პიროვნული თვისებ-[illegible] შეცვლა, აფექტური ფსიქოზი და შიზოფრენია.

ბოლო სტადიებში, ავადმყოფს ყველაზრივ უვითარდება ასეთი [illegible] მოტორული დარღვევები, რომ მოლიანად დამოკიდებული [illegible] სხვებზე. მათ აგრეთვე აღენიშნებათ წონაში დაკლება, [illegible] დარღვევები, დეფეკაციის შეუკავებლობა და მუტიზმი. მათი [illegible] დარღვევები მცირდება დაავადების პროგრესირებასთან [illegible]ად.

მართვა

ამჟამად HD-ს წარმატებული მკურნალობა არ არსებობს. თერა-პია დაფუძნებულია მხარდაჭერასა და მრუნვაზე, ასევე ქცევითი და ნეიროლოგიური პრობლემების ფარმაკოლოგიურ კონტროლზე.

მემკვიდრეობის გადაცემის რისკი

HD-ს მქონე მშობლის ყოველ შვილს აქვს მუტანტური ალე-ლის მემკვიდრეობით მიღების 50%-იანი რისკი. გარდა არასრუ-ლი პენეტრანტობის მქონე ალელებისა (36-41 CAG განმეორება), ყველა შვილს, რომელიც მემკვიდრეობით მიიღებს HD მუტანტურ ალელს, განუვითარდება HD, თუ მათ სიცოცხლის ნორმალური ხანგრძლივობა ექნებათ.

პრემუტაციის მატარებელი მამების შვილებს აქვთ, დაახლოე-ბით, 3%-იანი რისკი მემკვიდრეობით მიიღონ HD-ს ისეთი ალელი, რომელშიც პრემუტაცია გადაიზრდება სრულ მუტაციაში. მაგრამ პრემუტაციის მატარებელ ყველა მამრობითი სქესის ადამიანს არ შეუძლია გადასცეს სრული მუტაცია.

არსებობს პრესიმპტომური და პრენატალური ტესტები HD გენის ეგზონ 1-ში CAG განმეორებადობების რიცხვის ანალიზისთ-ვის. პრესიმპტომური და პრენატალური ტესტირება პროგნოზის ტესტირების ფორმებია და ყველაზე მოსახერხებელია მას შემდეგ, რაც CAG ექსპანსია დადასტურდება ოჯახის დაავადებულ წევრში.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. ავადმყოფს HD ჰეტეროზიგოტული და ჰომოზიგოტური მუტა-ციებით აქვს HD-ს მსგავსი კლინიკური გამოვლინება, ხოლო თუ ინდივიდებს 4p ქრომოსომაზე HD-ს ერთი ალელის დე-ლეცია აქვთ მათი, ფენოტიპი ნორმალურია. როგორ ახსნით ამას?
2. ზოგიერთი გამოკვლევა აჩვენებს, რომ მამას, რომელსაც პრემუტაცია აქვს და ჰყავს დაავადებული შვილი, გაჩნია სრული მუტაციის გადაცემის უფრო მაღალი რისკი, ვიდრე მამას, რომელსაც პრემუტაცია აქვს და შვილები არ არიან დაავადებული. იმსჯელეთ HD მუტაციების გადაცემისადმი ამ წინასწარგანწყობის შესაძლო მექანიზმებზე.
3. HD პრემუტაციების ექსპანსია სრულ მუტაციებამდე ხდება მა-მაკაცის გერმინიალურ უჯრედებში, მაშინ, როდესაც FMR1-ის (ფრაგილური X- სინდრომი) პრემუტაციების ექსპანსია სრულ მუტაციებამდე – ქალის გერმინალურ უჯრედებში. იმსჯელეთ დაავადების გადაცემის სქესთან კავშირის შესა-ძლო მექანიზმზე.
4. საერთაშორისო დონეზე შეთანხმებით, რისკის ქვეშ მყოფ უსიმპტომო ბავშვებს ტესტირება HD მუტაციებზე არ უტარდებათ, რადგან ტესტირება ართმევს ბავშვს არჩევანს იცოდეს ან არ იცოდეს ამის შესახებ; ტესტირების შედეგები ბავშვს ოჯახურ და სოციალურ სტიგმატიზაციას უქმნის, და ტესტის შედეგებმა შეიძლება გავლენა მოახდინოს საგან-მანათლებლო და კარიერულ გადაწყვეტილებებზე. როდის იქნება მიზანშეწონილი მოხდეს რისკის ქვეშ მყოფი უსიმპ-ტომო ბავშვების ტესტირება? რა მიდწევებია აუცილებელი მედიცინაში, რომ მისაღები გახდეს ყველა რისკის ქვეშ მყო-ფი უსიმპტომო ბავშვის ტესტირება? (განიხილეთ ახლადშო-ბილების სკრინინგი).

ლიტერატურა

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

23. ინსულინ-დამოკიდებული შაქრიანი დიაბეტი

(კუნძულოვანი β უჯრედების აუტოიმუნური დარღვევა)

მულტიფაქტორული

გამომწვევი მიზეზები

- პოლიგენური დაავადება
- გამშვები (მაპროვოცირებელი) გარემო ფაქტორი
- წინასწარგანწყობის ალელი
- დამცველი ალელი

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: ბავშვობიდან მთელი მოზარდობის ასაკის განმავლობაში
- პოლიურია,პოლიდიფსია,პოლიფაგია
- ჰიპერგლიკემია
- კეტოზისი
- განლევა

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ფ.კ., 45 წლის მამა გვიან დაწყებული შაქრიანი დიაბეტის დიაგნოზით გაგზავნილ იქნა ენდოკრინოლოგიურ კლინიკაში კონსულტაციისათვის იმის თაობაზე, ექნებოდა თუ არა დიაბეტის რისკი მის შვილებს. ავადმყოფი 39 წლის ასაკში გლუკოზის მიმართ არაგოლერანტული გახდა (შაქრის მიღების შემდეგ სისხლში გლუკოზის ნორმალური დონის შენარჩუნების უუნარობა) და უმეტეს აღენიშნებოდა ჰიპერგლიკემია 45 წლის ასაკში. მას არ ჰქონია სხვა დაავადების ნიშნები ან ქირურგიული პრობლემები. ფიზიკური გასინჯვის მონაცემები ნორმის ფარგლებში იყო, გარდა მუცლის ზომიერი სიმსუქნისა: მისი სხეულის მასის ინდექსი [წონა კილოგრამებში /(სიმაღლე მეტრებში)^2] იყო 31,3 ჭარბი ცხიმიანობით, რომელიც უპირატესად წელის მიდამოში იყო განაწილებული. მას 5 შეილი ჰყავდა ორი სხვადასხვა პარტნიორისგან; თითო ბავშვს თითოეული კავშირიდან, 10 წლის ასაკამდე, განუვითარდა ინსულინზე დამოკიდებული შაქრიანი დიაბეტი (IDDM). მის დას განუვითარდა IDDM ბავშვობაში და სქესობრივი მომწიფების პერიოდში დიაბეტური კეტოაციდოზით დაიღუპა. გენეტიკოსმა აუხსნა მას, რომ მისი ოჯახის ისტორიის გათვალისწინებით, მასაც შესაძლებელია ჰქონდეს ვვიან გამოვლენილი ფორმის IDDM და, რომ ამჟამინდელი ინსულინ-დამოუკიდებული შაქრიანი დიაბეტი, სავარაუდოდ, IDDM-ის განვითარების წინაპირობა იყო. IDDM-ის განვითარების შესაძლო მიზეზებისა და პროგნოზირების ფაქტორების განსჯის შემდეგ ავადმყოფმა არჩია, რომ ის და მისი მცირეწლოვანი შვილები ჩართულიყვნენ IDDM-ის პრევენციის შემსწავლელ კვლევით პროგრამაში. ამ პროგრამის ფარგლებში, მას და მის შვილებს ჩაუტარდათ გენეტიკა ანტისხეულებზე. ავადმყოფს და მის ჯანმრთელ ქალიშვილს აღმოაჩნდათ პანკრეასის კუნძულების ანტისხეულების მაღალი ტიტრი; ქალიშვილს აგრეთვე დარღვეული ჰქონდა გლუკოზის მიმართ ტოლერანტობა, მაგრამ შემშილის დროს ჰიპერგლიკემია არ აღენიშნებოდა. კვლევის პროგრამის მიხედვით, ავადმყოფს და მის ქალიშვილს დაენიშნათ ინსულინის ინექციები დაბალი დოზით.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

IDDM (რომელსაც ზოგჯერ უწოდებენ I ტიპის დიაბეტს, IMI#222100), ჩვეულებრივ, გამოწვეულია პანკრეასის კუნძულოვანი β–უჯრედების აუტოიმუნური დაზიანებით. ამ აუტოიმუნური რეაქციის ჩართვა უცნობი მექანიზმით ხდება. კუნძულოვანი β– უჯრედების დაზიანება იწვევს ინსულინის უკმარისობას,რის შედეგად ინაბოლიზმის და კატაბოლიზმის რეგულაცია ირღვევა და განაპირობებს მეტაბოლურ ცვლილებებს, რომელიც სრულ შიმშილის დროს ნანახი ცვლილებების მსგავსია (სურ. C-23). ჩრდილოამერიკულ თეთრკანიანებში, IDDM-ს მეორე ადგილი უკავია ბავშვებში ყველაზე გავრცელებულ დაავადებებს შორის; მისი სიხშირე ასაკთან ერთად იზრდება – ერთი 1/2500-ში 5 წლის ასაკში და ერთი 1/300-ში 18 წლის ასაკში.

პათოგენეზი

IDDM, ჩვეულებრივ, გამოწვეულია გენეტიკური და არაგენეტიკური – გარემო ფაქტორებით (იხ. თავი 8) და იშვიათად გამოიწვევა მხოლოდ გარემოს ფაქტორებით ან მხოლოდ გენეტიკური მუტაციით. მიუხედავად იმისა, რომ IDDM-ის დაახლოებით 90% ისეთ ოჯახებზე მოდის, სადაც არ აღინიშნება დიაბეტის შემთხვევები, ის დაკვირვებები, რომლებიც ადასტურებს დაავადებების მიმართ გენეტიკურ წინასწარგანწყობას მოიცავს მონოზიგოტურ (33%-50%) და დიზიგოტურ გუნეებს (1%-14%) შორის განსხვავებას კონკორდანტობის მახედვით, ოჯახური შემთხვევების დაგროვებას, პოპულაციებს შორის განსხვავებას (იხ. თავი 8). ადამიანებში ნანახია 15-ზე მეტი გენეტიკური წინასწარგანწყობის ლოკუსი, თუმცა მათგან მხოლოდ რამდენიმეა იდენტიფიცირებული. დადგენილი ლოკუსებიდან ერთია HLA ლოკუსი, რომელიც პასუხისმგებელია დაავადების მიმართ გენეტიკური წინასწარგანწყობის შემთხვევათა 30-60%-ში. დაავადებული თეთრკანიანი ინდივიდების დაახლოებით 95%-ში ექსპრესირდება DR3 ან DR4 ალელი, ან ორივე ერთად, ამისგან განსხვავებით, აღნიშნული ალელები ექსპრესირდება ჯანმრთელ ინდიეიდების 50%-ში. ასეთი ასოციაციური კავშირი, სავარაუდოდ წარმოიქმნება არა იმიგომ, რომ DR3 და DR4 წინასწარგანწყობის ალელებია, არამედ იმიგომ, რომ DR და DQ შორის ხდება შეჭიდულობის წინასწორობის დარღვევა. DQβ1*0201 ალელი, რომელიც შეჭიდული არ არის DR3-თან, და DQβ1*0302 ალელი, რომელიც არ შეჭიდული არის DR4-თან, როგორც ჩანს, პირველადი წინასწარგანწყობის ალელებია. მათგან განსხვავებით, DQβ1*602, რომელიც DR2-ით ექსპრესირდება დამცავი ალელია; ანუ ის თრგუნავს წინასწარგანწყობის ალელის მოქმედებას, ორივეს არსებობის შემთხვევაში. DQβ1-ის ორივე წინასწარგანწყობის ალელს შეესაბამება ნეიტრალური ამინმჟავა 57-ე პოზიციაში, იმ დროს, როდესაც დამცავ ან ნეიტრალურ DQβ1 ალელებს 57-ე პოზიციაში შეესაბამება ასპარაგინის მჟავა. არაპოლარული ამინმჟავის ჩანაცვლება ასპარაგინის მჟავით ცვლის ანტიგენის DQ მოლეკულასთან დაკავშირების სპეციფიკურობას.

მონაცემები, რომელებიც ადასტურებს გარემო კომპონენტის როლს IDDM-ის გამოწვევაში გენეტიკური წინასწასწარგანწყობის მქონე ინდივიდებში მოიცავს მონოზიგოტურ გუნეების 50%-ზე ნაკლებ კონკორდანტობას, სეზონური ცვალებადობებს, დიაბეტის შემთხვევების ზრდას ბავშვებში, რომლებსაც დაბადებისას აღმოაჩნდათ წითურა. გარემოს მაპროვოცირებელ ფაქტორებში შედის ვირუსული ინფექციები და ხარის ალბუმინის მიმართ დაუცველობა აღრეულ ასაკში. ვირუსებისა და ხარის ალბუმინის ზეგავლენამ შეიძლება გამოიწვიოს β–უჯრედების აუტოიმუნური დაშლა მოლეკულური მიმიკრიით, ანუ ანტიგენური დეტერმინანტების განაწილებით β–უჯრედების ცილებსა და ვირუსს ან ხარის ალბუმინს შორის. ახლად დიაგნოსცირებული IDDM ავადმყოფების თითქმის 80-90%-ს აქვთ კუნძულოვანი უჯრედის საწინააღმდეგო ანტისხეულები. ეს ანტისხეულები გამოიცნობენ ციტოპლაზმურ და უჯრედის შეღაპირულ დეტერმინანტებს, როგორიცაა გლუტამინმჟავას დეკარბოქსილაზა, კარბოქსიპეპტიდაზა H, განგლიოზიდური ანტიგენები, კუნძულოვანი უჯრედის ანტიგენი 69 (ICA69), და ცილ-

ნახ. C-23 ინსულინდამოკიდებული შაქრიანი დიაბეტის მქონე 28 წლის მამაკაცი. A - ფოტო, პოლიდიპსიის და პოლიურიის გამოვლინებიდან 3 კვირის შემდეგ. B - ფოტო, 5 კგ-ით წონაში მომატების შემდეგ, ინსულინით თერაპიის დაწყებიდან 10 დღეში. (Modified from Oakley WG, Pyke DA, Taylor KW: Clinical Diabetes and Its Biochemical Basis. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1968, p 258, by permission. Photographic restoration courtesy of B. Moseley-Fernandini.)

ქიმიურ ფოსფატაზა. გლუტამინის მჟავას დეკარბოქსილაზას და ICA69-ს, შესაბამისად, აქვს საშიარო ანტიგენური დეტერმინატები ადამიანი-ვირუს B4-თან და ხარის შრატის ალბუმინთან.

ამრიგად, IDDM წარმოადგენს აუტოიმუნურ დაავადებას, თუმცა კუნძულოვანი უჯრედების აუტოანტისხეულების შუსტი როლი ეჭვქვეშაა. IDDM-ის აუტოიმუნური მექანიზმის სასარგებლოდ მეტყველებს, აგრეთვე, სხვა აუტოიმუნური დაავადებების გაზრდილი სიხშირე, კუნძულების მონობირთვული უჯრედოვანი ინფილტრატები და β-უჯრედების განმეორებითი დაშლა, მონოზიგოტური ტყუპების გრანსპლანტაციის შემდეგ. მეორე მხრივ, ორგვარი მონაცემი მიუთითებს, რომ პროგრესირება IDDM-მდე მოიცავს უფრო მეტს, ვიდრე აუტოანტისხეულების განვითარებაა. პირველი, მთლიანი პოპულაციის 1%-ზე ნაკლებს უვითარდებათ დიაბეტი, თუმცა 10%-ს აქვს კუნძულოვანი აუტოანტისხეულები; და მეორე, პირველი ხარისხის ნათესავებს და სასკოლო ასაკის ბავშვებს აქვთ რემისიის 6-7%% ხარისხი კუნძულოვანი უჯრედის ანტისხეულებისთვის.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

ინსულინის მარაგის დაკარგვა ხდება რამდენიმე წლიდან მრავალი წლის განმავლობაში. დარღვევის ყველაზე ადრეული ნიშანია კუნძულოვანი აუტოანტისხეულების განვითარება, როდესაც სისხლში გლუკოზის კონცენტრაცია, გლუკოზისადმი ტოლერანტობა (უნარი შეინარჩუნოს სისხლში გლუკოზის ნორმალური დონე შაქრის მიღების შემდეგ), და ინსულინის პასუხები გლუკოზაზე ნორმაშია. ამ პერიოდს მოსდევს გლუკოზის მიმართ ტოლერანტობის შემცირების ფაზა, მაგრამ შიმშილისას შენარჩუნებულია გლუკოზის ნორმალური კონცენტრაცია სისხლში. როდესაც β–უჯრედების დაკარგვა გრძელდება, საბოლოოდ ვითარდება შიმშილის ჰიპერგლიკემია, მაგრამ ჯერ კიდევ გამომუშავდება საკმარისი ინსულინი, კეტოზების გაზრდის თავიდან ასაცილებლად; ამ პერიოდში ავადმყოფებს აქვთ ინსულინდამოუკიდებელი შაქრიანი დიაბეტი. საბოლოოდ, ინსულინის პროდუქცია ეცემა კრიტიკული ზღურბლის ქვემოთ, და ავადმყოფები ხდებიან გარედან მიღებულ ინსულინზე დამოკიდებული და კეტოაციდოზისადმი არიან მიდრეკილი. ახალგაზრდა ავადმყოფებში, ჩვეულებრივ, ეს ფაზები უფრო სწრაფად პროგრესირებს, ვიდრე ასაკოვან ავადმყოფებში.

თუმცა, დიაბეტის მწვავე გართულებების კონტროლი შესაძლებელია ეგზოგენური ინსულინის შეყვანით, ენდოგენური ინსულინის გამომუშავების დაკარგვა მრავალ პრობლემას ქმნის, მათ შორისაა, ათეროსკლეროზი, პერიფერიული ნევროპათია, თირკმლის დაავადება, კატარაქტა, და რეტინოპათია. ავადმყოფების 50% საბოლოოდ იღუპება თირკმლის უკმარისობით. ამ გართულებების განვითარება და სიმძაფრე დაკავშირებულია გენეტიკურ ფონთან და მეტაბოლური კონტროლის დონესთან. სისხლში გლუკოზის დონის ინტენსიური კონტროლი გართულებების რისკს 35%-75%-ით ამცირებს.

მართვა

თუმცა პანკრეასის ან კუნძულის გადანერგვას შეუძლია განკურნოს IDDM, გადანერგვისთვის ქსოვილის სიმწირე და იმუნური რეაქციების დთრგუნვის გართულებები ზღუდავს ამ თერაპიას. ავადმყოფების მკურნალობა უპირატესად ითვალისწინებს სისხლში გლუკოზის დონის ინტენსიურ კონტროლს ეგზოგენური ინსულინის ინექციის საშუალებით.

კუნძულოვანი აუტოანტისხეულების განვითარებამ IDDM დაწყებამდე რამოდენიმე წლით ადრე, დასაბამი მისცა იმ კვლევების წარმოებას, რომელიც IDDM-ის პროგნოზისა და პრევენციის საშუალებას იძლევა. ზოგიერთ ავადმყოფში ინსულინის ან ნიკოტინამიდის შეყვანა აყოვნებს IDDM განვითარებას.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

IDDM-ის რისკი მოსახლეობაში დაახლოებით 1/300-ია. ერთი დაავადებული სიბსის არსებობისას რისკი იზრდება 1/14-მდე (1/6-მდე, თუ HLA იდენტურია; 1/20, თუ HLA ჰაპლოიდენტურია). რისკი იზრდება 1/6-მდე, როდესაც დაავადებული სიბსის გარდა არსებობს მეორე დაავადებული პირველი ხარისხის ნათესაური, და 1/3-მდე დაავადებული მონოზიგოტური ტყუპის შემთხვევაში. დაავადებული დედის შვილებს აქვთ 1/50დან 1/33-მდე IDDM განვითარების რისკი, მამაში, როდესაც დაავადებული მამის შვილებისთვის რისკის მაჩვენებელი ვარიირებს 1/25 – 1/16-მდე.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. იმსჯელეთ პოლიგენური დაავადებების გენეტიკური კომპონენტების იდენტიფიკაციის სიძნელეებზე.
2. როგორ შეიძლება HLA წინასწარგანწყობის ალელებმა იმოქმედონ დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობაზე, ხოლო დამცავმა ალელებმა – დაცვაზე?
3. იმსჯელეთ იმ მექანიზმებზე, რომლებიც საფუძვლად უდევს IDDM-ის პრევენციას ეგზოგენური ინსულინის ინექციებით.
4. შეადარეთ IDDM-იანი მამების და დედების რისკი. იმსჯელეთ დედის დიაბეტის ტერატოგენური რისკისა და მექანიზმების შესახებ.

ლიტერატურა

Alemzadeh R, Wyatt DT: Diabetes mellitus. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004, pp 1947-1972.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

24. საშვილოსნოსშიდა ზრდის შეზღუდვა

(ნაყოფის ანომალიური კარიოტიპი)

სპონტანური მუტაცია

გამომწვევი მიზეზები

- პრენატალური დიაგნოზი
- ულტრაბგერითი სკრინინგი
- ინტერსტიციული დელეცია
- ციტოგენეტიკური ანალიზი
- გენეტიკური კონსულტაცია
- ()ორსულობის გაგრძელების არჩევანი

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- გამოვლინების ასაკი: პრენატალური
- საშვილოსნოსშიდა ზრდის შეზღუდვა
- კეფის ნაოჭიანობა
- დისმორფული სახე

ანამნეზის მსგავსი და ფენოტიპური გამოვლინებები

ა.გ-ს, 26 წლის თეთრკანიან ქალს, მეორე ფეხმძიმობის დროს ჩაუტარდა, ნაყოფის დეტალური ანატომიური ულტრასონოგრაფული გამოკვლევა. ა.გ.-ს თქმით, მას ფეხმძიმობის პერიოდში არ მიუღია რამე სახის მედიკამენტი, ნარკოტიკული თუ ალკოჰოლური სასმელები; ორივე მშობლის ჯანმრთელობის მდგომარეობა დამაკმაყოფილებელი იყო. ნაყოფის ანატომიურმა გამოკვლევამ აჩვენა, რომ ბიომეტრიული პარამეტრებით ნაყოფი 17,5 კვირისა იყო. თუმცა, ულტრაბგერითი გამოკვლევის ჩატარების პირველი ტრიმესტრისა და პაციენტის ბოლო მენსტრუალური ციკლის თარიღის გათვალისწინებით აღმოჩნდა, რომ პაციენტი ფეხმძიმედ უნდა ყოფილიყო ორსულობის დაახლოებით 21-ე კვირაზე. ამ სხვაობის გამო გაჩნდა აზრი ნაყოფის საშვილოსნოსშიდა ზრდის შეზღუდვის შესახებ (IUGR). შემდგომმა გამოკვლევამ აჩვენა კეფის ნაოჭიანობის ზრდა – 6,1-დან 7,3 მმ-მდე. ნაყოფის ანეუპლოიდიის გაზრდილი რისკის გამო, წყვილს გაუწიეს სათანადო კონსულტაცია და ჩატარდა ამნიოცენტეზი. ქრომოსომული ანალიზის მონაცემების საფუძველზე გამოვლინდა ინტერსტიციალური 4p ქრომოსომის დელეცია 46,XX,del(4) (p.15.1; p.15.32) კარიოტიპით. მშობლის ქრომოსომები ნორმალური იყო. გენეტიკური კონსულტაციის გაელენის შემდეგ, წყვილმა გადაწყვიტა შეეწყვიტათ ორსულობა. აუტოფსიამ აჩვენა, რომ ზომის მიხედვით ნაყოფი შეესაბამებოდა 19-კვირიან ნაყოფს (თუმცა ვადებით იყო 22,5 კვირის); აქონდა ბილატერალური ეპიკანტუსი, მოკლე ქვედა კიდურები, დაბლა განლაგებული და უკან გადახრილი ყურები, ამოწეული ცხვირის ძგიდე და მიკროგნათია. კეფაზე დიდი ზომის კანის ნაკეცი.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

IUGR-ის დიაგნოზზე შემოწმების საჭიროება იქმნება, თუ ნაყოფის ან ახალშობილის წონა მე-10-ე პერცენტილის ქვეშეთაა (აშშ-ში ეს მაჩვენებელი დროული ახალშობილისათვის <2500 გ-ზე ნაკლებია) (სურ. C-24)). IUGR ახალშობილი უნდა განვასხვავოთ ნორმასთან შედარებით მცირე ზომის (SGA) ახალშობილისაგან, რომლის მცირე ზომა გამოწვეულია ფიზიოლოგიური მიზეზებით, როგორიცაა მშობლების ტანდაბლობა. პაგარა ნაყოფი ორსულობის დაახლოებით 7%-ში გვხვდება და რვიდან ყოველი მერვე ნამდვილად IUGR-ია.

IUGR, შეიძლება გამოიწვიოს უტეროპლაცენტურმა უკმარისობამ ნარკოტიკების ან ალკოჰოლის მიღებამ, თანდაყოლილმა ინფექციებმა ან გენეტიკური მიზნებით გამოწვეულმა ზრდის პოტენციალის შეზღუდვამ. თუ ზრდაში ჩამორჩენა გამოწვეულია ცალკეულ კვებით, ნაყოფს სხეულის დანარჩენ ნაწილებთან შედარებით თანაბარ ნაკლებად ჩამორჩება ზრდაში. IUGR-თან ასოცირდება რამდენიმე ქრომოსომული დარღვევა, ხოლო IUGR-ის აღრეული ან სიმეტრიული გამოვლინება ზრდის რისკს, რომ შეიძლება ჰქონდეს ნაყოფს ქრომოსომული ანომალია როგორიცაა მე-18 ქრომოსომის ტრისომია, ტრიპლოიდია, ლედისეული ურინპარეტული დისომია მე-7 ან მე-14 ქრომოსომის მიხედვით. პირველ ტრიმესტრში კეფის ნაკეცის ზომა 3 მმ-ზე მეტია (11-დან 14-კვირამდე), მეორე ტრიმესტრში ეს მაჩვენებელი 6 მმ-ს უტოლდება; თუ ნაკეცის ზომა ამ მაჩვენებელზე მაღალია, ჩნდება ეჭვი დაუნის სინდრომზე (იხ. სურ. 15-4). დაახლოებით ყოველი შეიდი ნაყოფიდან ერთი, რომელსაც მეორე ტრიმესტრში აქვს კეფის შესქელება, დგას დაუნის სინდრომის რისკის ქვეშ. ა.გ.-ის შემთხვევაში ნაყოფის ულტრაბგერითი კვლევის მონაცემებმა უფრო გაბარდა ანეუპლოიდიის ეჭვი და საბოლოოდ მოგვიყვანა 4p-ში მცირე ინტერსტიციალური დელეციის გამოვლენამდე რაც, სავარაუდოდ იყო ნაყოფის ანომალიის მიზეზი.

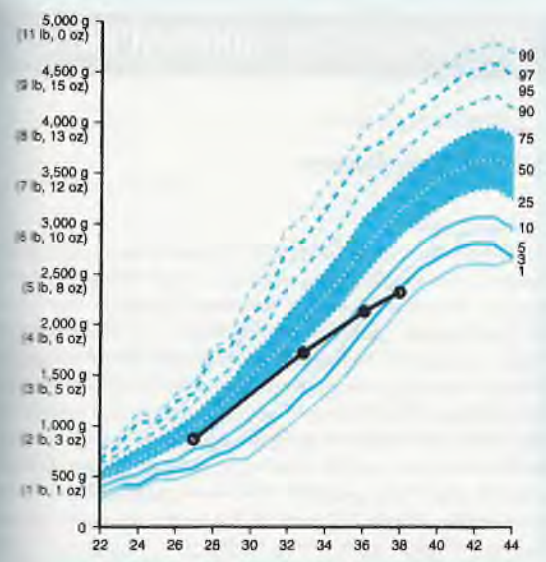
ამგვარი იშვიათი დელეციის ეტიოლოგია და სიხშირე შეუსწავლელია, განსაკუთრებით, მშობლების ნორმალური ქრომოსომების შემთხვევაში. De novo დელეციების უმეტესობის წარმომობას მეიოზს უკავშირებენ, თუმცა შესაძლოა, ის მიტოზის დროსაც წარმოიქმნას – გამეტოგენეზში, მეიოზამდე; ასე რომ, მშობელი ერთეულ გონადურ მოზაიკს წარმოადგენს. გონადური მოზაიციზმის დადგენა დიდი სიზუსტით ვერ ხერხდება მშობლების ფიბრობლასტური ან ლიმფობლასტური ტესტირებით; ამდენად, მომდევნო ორსულობის წყვილს სთავაზობენ პრენატალურ ტესტირებას.

პათოგენეზი

გაწყვეტები 46,XX,del(4) (p.15.1; p.15.32) იწვევს მე-4 ქრომოსომის მოკლე მხრის ღნმ-ის 14,5 მბ-იან დელეციას. ამ უბანში აღამიანის გენომის თანამიმდევრობის ანალიზი აადასტურებს, რომ აქ ლოკალიზებულია ცნობილი 47 ცილის მაკოდირებელი გენი, რომლებიც დელეციის შედეგად იკარგება; ამ გენებიდან ერთ-ერთის ან რამდენიმეს ჰაპლოუკმარისობა დიდი ალბათობით უნდა იყოს ნაყოფის ზემო აღწერილი ფენოტიპის მიზეზი.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

ყველა ფეხმძიმობას, მიუხედავად ოჯახური, სამედიცინო თუ ფეხმძიმობის ისტორიისა, ახლავს გონებრივი განუვითარებლობის ან თანდაყოლილი დეფექტის დაახლოებით 3%-დან 5%-მდე რისკი. მიუხედავად იმისა, რომ ზემოთ განხილულ მაგალითში წყვილი გაზრდილი რისკის წინაშე არ იდგა, მეორე ტრიმესტრში ულტრაბგერითმა გამოკვლევამ ნაყოფის ანეუპლოიდიის ეჭვი საგრძნობლად გაზარდა. ინტერსტიციალური დელეციის გამოვლენამ ნათელი მოჰფინა ულტრაბგერითი შემოწმების მონაცემებს. დელეციების უმეტესობა მე-4 ქრომოსომის მოკლე მხრის თანდაყოლილ დეფექტთან ასოცირდება. მაგ.: ვოლფ-პირშპორნის სინდრომი 4p-ის მიკროდელეციის შედეგია, რომელიც ვლინდება როგორც ფიზიკურ ანომალიებში, ისე გონებრივ ჩამორჩენილობაში. FISH-ანალიზმა ასეთ ნაყოფებში გამოავლინა ვოლფ-პირშპორნის სინდრომისთვის დამახასიათებელი სპეციფიკური უბნის თანამიმდევრობა 4p16.3 იყო მე-4 ქრომოსომის ორივე ასლზე და დელეცია ამ შემთხვევაში შეეხო უფრო პროქსიმალურ p15 ბენდს. ამ კერძო შემთხვევაში აუტოსომაში ქრომოსომული მასალის როგორც დანაკარგი, ისე ნამატი, უნდა მოიცავდეს როგორც ფიზიკური, ისე ნეიროლოგიური ხასიათის დარღვევებს, რომელთა სიმძიმის ხარისხის პროგნოზირება შეუძლებელია.



ნახაზი C-24 ■ მე-18 ქრომოსომის გრისომიის მაგარებელი ნაყოფის საშვილოსნოში ზრდის დიაგრამა – საშვილოსნოსშიდა და პოსტნატალური ზრდის ცხრილის სტანდარტებზე დაყრდნობით, რომლებიც გათვლილია აშშ-ის მოსახლეობის ორიეე სქესის (ნაჩვენებია ლურჯი ფერით) მონაცემთა გათვალისწინებით. ანეუპლოიდური ნაყოფის ზრდის ხაზი იწყება 27 კვირის ორსულობის მე-3 პერცენტილზე, შემდეგ გადაკვეთავს პერცენტილის ხაზებს – როგორც ნაჩვენებია – აღწევს კულმინაციას დაბადებისას – 38 კვირის ასაკში და ნაყოფის წონა მე-3 პერცენტილზე დაბალია. ნაყოფის წონა ფეხმძიმობის პერიოდში გამოითვლება სპეციალური ფორმულით, რომელიც ეყრდნობა ნაყოფის თავის ქალას ბიპარეტალური დიამეტრის პარიეტალური ძვლების, თავის გარშემოწერილობის, მუცლის გარშემოწერილობისა და ბარძაყის სიგრძის ულტრაბგერულ მონაცემებს. (Reproduced with permission from Peleg D, et al: Am Fam Physician 58:453-460, 466-467, 1998.)

მართვა

ქრომოსომული ანომალიის მკურნალობის რამე საშუალებები არ არსებობს. ჯერ არშობილ ბავშვთან დაკავშირებით ძირითადად დომინირებს ისეთი პრობლემები, როგორიცაა ნაყოფის გულგრავი ჩამორჩენილობის რისკი ან თანდაყოლილი დეფექტის განვითარება. ულტრაბგერითი ანომალიებისა და დადგენილი ქრომოსომული დარღვევების ფონზე ნათლად ჩანს, რომ ნაყოფი მძიმე შედეგების რეალური რისკის წინაშე დგას, რომელთა სიმძიმის ხარისხის პროგნოზირება ვერ ხერხდება. ასეთ შემთხვევაში წყვილს ურჩევენ დეტალურ კონსულტაციას და განიხილავენ ხელთ არსებულ ინფორმაციას, რომელშიც ფეხმძიმობის მოსალოდნელი შედეგის შუბგად განსაზღვრის შეუძლებლობაც მოიაზრება. ერთ-ერთი ალტერნატივაა ორსულობის გაგრძელება გაურკვეველი შედეგით, რომელშიც იგულისხმება ახალშობილის გაშვილება, ან – ფეხმძიმობის შეწყვეტა.

შემდგომი ულტრაბგერითი გამოკვლევებით შეიძლება შეფასდეს ნაყოფის ზრდა-განვითარების პროცესი. ხანგრძლივად პროგრესირებადი IUGR, საკმაოდ ცუდ პროგნოზს იძლევა. მეორე გრისტის ბოლოსთვის შესაძლებელი ხდება ისეთი კარდიალური დარღვევების დადგენა, რომელთაც დაბადებისთანავე სათანადო ინტენსიურ ჩარევა დასჭირდება. ნეონატოლოგების, დედათა და ბავშვთა სპეციალისტებთან სათანადო კონსულტაციებით შესაძლებელია მიღებულ იქნეს საჭირო ინფორმაცია იმის შესახებ, რა არის მოსალოდნელი მშობიარობისას და მშობიარობის შემდგომი განვითარებისას. მიღებული ინფორმაციის გათვალისწინებით, შესაძლებელი ხდება მშობიარობა საგანგებო პალატაში, რომელიც აღჭურვილია ნეონატალური ინტენსიური თერაპიის და ქირურგიის საშუალებებით.

შეერთებულ შტატებში დღეს კანონით დაშვებულია ორსულობის შეწყვეტა, მაგრამ ეს ყოველთვის არ შეიძლება. ფეხმძიმობის მეორე ტრიმესტრის ბოლოს აღნიშნული პროცედურა უნდა ჩატარდეს დილატაციის და ევაკუაციის გზით ან მშობიარობის დაჩქარებით (პროსტაგლანდინის ინდუქციით). ეს უკანასნელი, ჩვეულებრივ, არ კეთდება, თუ ფეხმძიმობის ვადა 24 კვირას აღემატება. პროსტაგლანდინური ინდუქციის შემთხვევაში, წყვილს ეძლევა აუტოფსიის შესაძლებლობა, მაგრამ თუ მანამდე უკვე ცნობილი იყო მძიმე ქრომოსომული ანომალიის არსებობის შესახებ, ეს, როგორც წესი, რამე ახალ, დამატებით ინფორმაციას არ იძლევა მომავალი ორსულობისას რისკის რეციდივზე ან პრენატალური შემოწმების საჭიროებაზე. ავადმყოფის მიერ ორსულობის შეწყვეტის შესახებ გადაწყვეტილების მიღების შემთხვევაში აუცილებელია გათვალისწინებული იქნეს ავადმყოფის ემოციური და ფიზიკური მდგომარეობაც. შეერთებულ შტატებში ორსულობის შეწყვეტისთვის დამღვევი ფედერალური მოსამსახურებისა და სამედიცინო დახმარების რეციპიენტებისათვის არ არის გათვალისწინებული; იშვიათ შემთხვევებში ის იფარება ჯანმრთელობის დამღვევის კერძო სამსახურების მიერ იმ შემთხვევაში თუ პრენატალური დიაგნოზით დგინდება ნაყოფის მძიმე დეფექტურობა. ხარჯები, შესაძლოა, რამდენიმე ათას დოლარს აღემატებოდეს, ამგვარი სახის ფინანსური ფაქტორი კი გარკვეულ გავლენას მოახდენს ინდივიდის მიერ სათანადო გადაწყვეტილების მიღებაზე.

ერთ-ერთი ალტერნატივაა, რომ მშობლებს სთავაზობენ ახალშობილის დატოვებას გაშვილების მიზნით იმ შემთხვევაში, თუ ისინი ჩათვლიან, რომ ფეხმძიმობის შეწყვეტა მიუღებელია, ან თუ ანომალიის გამოვლენა მოხდა ერთობ გვიან და ორსულობის შეწყვეტა აღარ შეიძლება.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

de novo დელეციების რეციდივის რისკი დაბალია, თუ არცერთ მშობელში არ ვლინდება გონადური მოზაიციზმი. პრენატალური შემოწმება – როგორიცაა ქორიონის ხაოს ნიმუშის გამოკვლევა ან ამნიოცენტეზი – შესაძლებელია და ხელმისაწვდომია მომავალი ორსულობის დროს, თუმცა ამ პროცედურის შედეგად ნაყოფის მოწყვეტის რისკი შესაძლებელია რეციდივისთვის გამოთვლილი არსებული ემპირიული რისკის ტოლი იყო.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. რა განსხვავებაა ამ ორ ტერმინს შორის – "ორსულობის ასაკისათვის პატარა" (SGA) და "საშვილოსნოსშიდა ზრდის შეზღუდვა" (IUGR)?
2. რა დადებითი და უარყოფითი შედეგები შეიძლება ჰქონდეს ამნიოცენტეზს 24 კვირიანი ორსულობის დროს, თუ კარიოტიპის მიხედვით სახეზეა IUGR და ამნიოცენტეზი აჩვენებს ქრომოსომულ ანომალიას, მაგრამ სოციალურ ნორმები და თავად ოჯახი არ დაუშვებს ფეხმძიმობის შეწყვეტას?

ლიტერატურა

Gardner RJM, Sutherland GR: Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 3rd ed, New York, Oxford University Press, 2004.

Sanders RC: Structural Fetal Abnormalities: The Total Picture, 2nd ed. St. Louis, Mosby, 2002

South ST, Corson VL, McMichael JL, et al: Prenatal detection of an interstitial deletion in 4p15 in a fetus with an increased nuchal skin fold measurement. Fetal Diagn Ther 20:58-63, 2005.

25. გახანგრძლივებული QT ინტერვალის სინდრომი

(გულის იონური არხის გენური მუტაცია)

აუტოსომურ-დომინანტური ან რეცესიული

გამოსაწვევი მიზეზები

- ლოკუსის ჰეტეროგენულობა
- არასრული პენეტრანტობა
- მკურნალობის მიმართ გენეტიკური წინასწარგანწყობა

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- **QTc** გახანგრძლივება (>470 მ/წმ კაცებში, >480 მ/წმ – ქალებში);
- ტაქიარითმია (torsades de pointes)
- სინკოპეს ეპიზოდები
- უეცარი სიკვდილი

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ა.ბ-მ, 30 წლის ახალგაზრდა ქალმა QT ინტერვალის გახანგრძლივების სინდრომით, მეუღლესთან ერთად მიმართა გენეტიკური კვლევის კლინიკას – ფეხმძიმობის მიმდინარეობის გამოსაკვლევად. წყვილს აინტერესებდა დედის ავადმყოფობის რეციდივის რისკი მომავალ შვილებში და ასევე სურდა გაეგო მათთვის ხელმისაწვდომი გენეტიკური შემოწმებისა და პრენატალური დიაგნოსტირების შესახებ საჭირო ინფორმაცია. ახალგაზრდა ქალს აინტერესებდა საკუთარი ჯანმრთელობის შესაძლო გაუარესების რისკის საკითხიც. ფარგლებიც ფეხმძიმობის პერიოდში. ავადმყოფს გახანგრძლივებული QT ინტერვალის სინდრომი ჯერ კიდევ 20 წლის ასაკში დაუსვეს მისი 15 წლის ძმის უეცარი დაღუპვის შემდეგ. მოლიანობაში, იგი ჯანმრთელი იყო – ნორმალური სმენით, არ ჰქონია არანაირი დისმორფული მახასიათებლები. მას არ ჰქონია გონების დაკარგვის არც ერთი შემთხვევა. შემდგომმა ელექტროკარდიოგრაფულმა კვლევამ დადასტურა დიაგნოზი. იგივე დიაგნოზი დაუსვეს მის მამას და მამიდას. მოლეკულური მეთოდის გამოყენებით გამოვლინდა მისეულ მუტაცია KCNH2-ში, რომელიც რომანო-უორდის (Romano-Ward)სინდრომით - LQT2 გიპის - დაავადებულ სხვა ოჯახებში იქნა მანამდე გამოვლენილი. თავდაპირველად ა.ბ.-ს დაუნიშნეს β-ბლოკატორი მკურნალობა, რომელსაც იგი აკრძალებდა, თუმცა, ბოლომდე ეფექტური არ იყო, გადაწყდა ჩასანერგი კარდიოგიმულატორ - დეფიბრილატორის გამოყენება ა.ბ.-თვის და ოჯახის სხვა, დაავადებული წევრებისთვის.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეთიოლოგია და სიხშირე

QT ინტერვალის გახანგრძლივების სინდრომი წარმოადგენს დაავადებათა ჰეტეროგენურ, პანეთნიკურ ჯგუფს, რომელიც გამოწვეულია გულის იონური არხების დეფექტით (იხ. ცხრილი). LQT დაავადების სიხშირეა 1/5000-დან 1/7000-მდე. გულის იონური არხების ხუთი ცნობილი გენის (KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1 და KCNE2) მუტაციები LQT დაავადებათა უმეტესობაზეა პასუხისმგებელი.

LQT სინდრომების გენეტიკური საფუძველი რთულია. უპირველესად, აღსანიშნავია ლოკუსური ჰეტეროგენულობა. LQT სინდრომებიდან ყველაზე გავრცელებულია აუტოსომური დომინანტური რომანო-უორდის (MIM# 192500) სინდრომი უპირატესად გამოწვეულია მუტაციებით ორ ლოკუსში - KCNQ1-სა და KCNH2-ში – რაშიც მონაწილეობს მესამე ლოკუსიც - SCN5A. მეორე, განსხვავებული მუტანტური ალელები იგივე ლოკუსში ორ, მკვეთრად გამოხატულ, LQT სინდრომში ვლინდება - რომანო-უორდის სინდრომსა და ჯერველისა და ლანგ-ნილსენის აუტოსომურ რეცესიულ სინდრომში (MIM# 220400).

პათოგენეზი

LQT სინდრომი გულის უჯრედებში რეპოლარიზაციის დეფექტის შედეგს წარმოადგენს. რეპოლარიზაცია, თავის მხრივ, მაკონტროლებელი პროცესია, რომელიც მოითხოვს შემავალი ნატრიუმის და გამომავალი კალიუმის დაბალანსებას. დაუბალანსებლობა იწვევს უჯრედების მოქმედების პოტენციალის ზრდას ან კლებას დროში, რაც იწვევს ელექტროკარდიოგრამაზე QT ინტერვალის შესაბამისად, გახანგრძლივებას ან შემოკლებას. LQT სინდრომის მეგი წილი გამოწვეულია ფუნქციის დაკარგვის მუტაციით იმ გენებში, რომლებიც ახდენენ სუბერთეულებისა და რეგულატორული ცილების კოდირებას კალიუმის არხებისათვის (გენებში, რომელიც დასახელებაც იწყება KCN-ით). ეს მუტაციები ამცირებს გამავალ რეპოლარიზაციურ დენს, რითაც მოქმედების პოტენციალი ხანგრძლივდება და მცირდება მომდევნო დეპოლარიზაციის ზღურბლი. LQT სინდრომის მატარებელ სხვა ავადმყოფებში ნატრიუმის არხის გენის, SCN5A-ის, ფუნქციის გაზრდის მუტაციები იწვევს შემავალი ნატრიუმის გაზრდას, რაც აისახება მოქმედების პოტენციალის და რეპოლარიზაციის ეფექტის ცვლილებაში.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

LQT სინდრომები ხასიათდება QT ინტერვალის გახანგრძლივებით და ელექტროკარდიოგრამაზე (სურ. C-25) T კბილის ნორმიდან გადახრით; აღნიშნული აერთიანებს ტაქიარითმიას და პარკუჭოვან ფიბრილაციას, რომელსაც ახასიათებს ამპლიტუდის ცვალებადობა და QRS კომპლექსის შემობრუნება. Torsade de pointes ასოცირდება QT ინტერვალის გახანგრძლივებასთან და, ძირითადად, წყდება სპონტანურად, თუმცა, შესაძლებელია შენარჩუნდეს და გაუარესდეს პარკუჭოვანი ფიბრილაციის დონემდე.

LQT სინდრომების უმეტეს შემთხვევაში რომანო-უორდის სინდროპეს სიმპტომი ყველაზე ხშირია კარდიალური არითმიის ან დიაგნოზის არარსებობის ან მკურნალობის უგულებელყოფის შემთხვევაში იგი, შესაძლოა, განმეორდეს და 10%-დან 15%-ამდე შემთხვევებში სიკვდილით დასრულდეს. თუმცა, ამ სინდრომით დაავადებული ავადმყოფების 30-50%-ში სინკოპეს სიმპტომი ადრესოდეს გამოვლინებულა. გულის შეტევები ყველაზე ხშირია 8-12 წლის ასაკიდან 20 წლამდე; რისკი დროთა გამავლობაში მცირდება. შეტევას, შესაძლოა, ადგილი ჰქონდეს ნებისმიერ ასაკში QT ინტერვალის გახანგრძლივებისას (იხ. ჩამონათვალი: http://www.qtdrugs.org). რომანო-უორდის სინდრომში კარდიალური დარღვევების არაფარმაკოლოგიური გამშვები მექანიზმები განსხვავებულია მათთან ასოცირებული გენების მიხედვით. LQT1 გამშვები მექანიზმი ტიპურ ადრენერგულ სტიმულს წარმოადგენს – ვარჯიშს და უეცარი ემოციების ჩათვლით. LQT2-ის მატარებელი პირთა რისკის წინაშე დგანან ვარჯიშის, დასვენების და ბგერითი სტიმულის დროს (მაგ.; მაღვიძარა საათის ან ტელეფონის ხმაზე). LQT3-ის მატარებელ პირებს აღენიშნებათ დასვენებისა და ძილის დროს გულის რითმის შენელება. გარდა ამისა, LQT1 შემთხვევაში სიმპტომატურ სახეს აგარებს 10 წლის ასაკამდე; LQT2 შემთხვევათა 10%-ში და, იმეიათად, LQT3 შემთხვევებში, სიმპტომები 10 წლის ასაკამდე იჩენს თავს. LQT5 იშვიათია, ამიტომ, მისი ფენოტიპი ცოტა და მახასიათებლები ნაკლებადაა ცნობილი.

LQT სიმპტომები აჩვენებს დაქვეითებულ პენეტრანტობას, რადგან ელექტროკარდიოგრაფიული ანომალიების, ისე სინკოპეს შემთხვევაში მხრივ. დაავადებულ პირთა 30%-ს შეიძლება აღენიშნებოდეს QT ინტერვალები, რომლებიც დადგენილ ზღვარს სცილდება. დარღვევების ექსპრესიულობის სახესხვაობებს შესაძლოა, ადგილი ჰქონდეს ოჯახებს შიგნით და ოჯახების შორის. დაქვეითებული პენეტრანტობა

ჩვეულებრივი გახანგრძლივებული QT ინტერვალის სინდრომები

ტიპი	გენი და ცილა	მდებარეობა	მემკვიდრეობის ტიპი	სინდრომი (MIM#)	ასოცირებული ფენოტიპები	გამომწვევი
LQT1	KCNQ1,	11p15.5	AD	რომანო-უორდი* (#1922500)	–	ვარჯიში, ემოციური სტრესი
	კალიუმის არხი		AR	ჯერველი და ლანგე-ნილსენი** (#220400)	თანდაყოლილი სიყრუე; არიტმიის პენეტრანტობა ჰეტეროზიგოტური მატარებლების 25%-ში	ვარჯიში, ემოციური სტრესი
LQT2	KCNQ2, კალიუმის არხი	7q35-q36	AD	რომანო-უორდი* (#1922500)	–	მოსვენება ან ძილი, ბგერითი სტიმულები, ემოციური სტრესი
LQT3	KCN5A V ტიპის ნატრიუმის არხები	3p21	AD	რომანო-უორდი* (#1922500)	–	მოსვენება ან ძილი
LQT5	KCNE1 კალიუმის არხი (KCNQ1-ის β-სუბერთ.	21q22.1- q22.2	AD	რომანო-უორდი* (#1922500)	–	?
			AR	ჯერველი და ლანგე-ნილსენი** (#220400)	თანდაყოლილი სიყრუეე	?
LQT6	KCNE2, (KCNQ2-ის β-სუბერთ.	21q22.1- q22.2	AD	რომანო-უორდი* (#1922500)	–	?

* LQT1 და LQT2 რომანო-უორდის სინდრომი ყველაზე გავრცელებულია, იგი 80%-ზე მეტ ავადმყოფში გვხვდება. ცნობილია 400-ზე მეტი მუტაცია.
**ჯერველისა და ლანგე-ნილსენის სინდრომი LQT ავადმყოფთა 3%-დან 5%-მდე გვხვდება.
[illegible]ებულია SM მოდელიდან, MH Lehmani: კარდიოგენური იონური არხის დეფექტით გამოწვეული QT ინტერვალის გახანგრძლივების სინდრომი: a [illegible] review. genet. med.: 8:143-155, 2006.

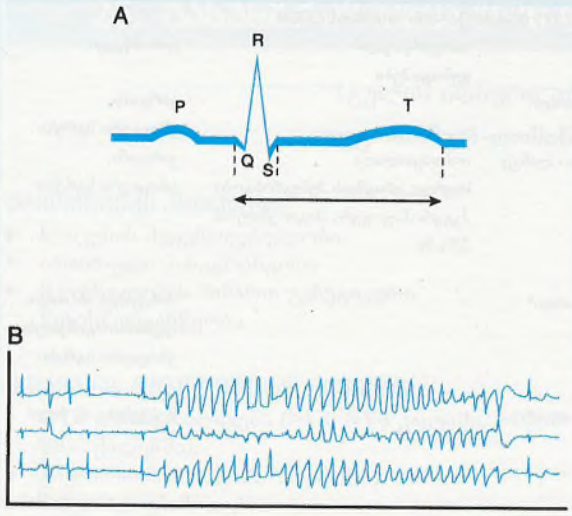
[illegible], ელექტროკარდიოგრაფიის გამოყენება ხშირად აუცილებელი [illegible]ა რისკის ქვეშ მყოფი ოჯახის წევრებისათვის მუსტი დიაგნოზის [illegible]ადგენად.
[illegible]ციონო შემოწმების შედეგად ირკვევა, რომ LQT სინდრო[illegible], შესაძლოა, ახლდეს სხვა დარღვევებიც. მაგ., ჯერველისა [illegible] ლანგე-ნილსენის სინდრომი (MIM# 220400) ხასიათდება თან[illegible]ოლილი სიყრუის და LQT სინდრომის ერთობლიობით. ეს აუ[illegible]ომური რეცესიული დაავადებაა, რომელიც გამოწვეულია ორი [illegible]ნიდან (KCNQ1 და KCNE1) ერთ-ერთის მუტაციით და მოიცავს [illegible]ოსომურ დომინანტურ რომანო-უორდის სინდრომს. ჯერველი[illegible] და ლანგე-ნილსენის სინდრომით დაავადებული ავადმყოფების [illegible]ეროზიგოტური ნათესავებს შეიძლება ჰქონდეთ ნორმალური [illegible], მაგრამ, მიუხედავად ამისა, LQT სინდრომის მიმართ მათი [illegible]კი 25%-ს შეადგენს.

მართვა

LQT სინდრომის მკურნალობის მიზანია სინკოპეს შეტევებისა [illegible] გულის გაჩერების პრევენცია. ოპტიმალური მკურნალობისათვის [illegible]�ია მოცემულ კონკრეტულ შემთხვევაზე პასუხისმგებელი გე[illegible] იდენტიფიცირება. მაგ.: β-ბლოკატორით თერაპია სიმპტომების [illegible]ვომამდე ყველაზე ეფექტურია LQT1-ში, მეტნაკლებად ეფექტური – LQT2-ში, ხოლო LQT3-ში მისი ეფექტურობა საკმაოდ შემცირებუ[illegible]ია. თერაპია ბეტა-ბლოკადით უნდა კონტროლდებოდეს და მონი[illegible]ორინგი აუცილებლად უნდა ხორციელდებოდეს ასაკის მიხედვით, [illegible]ომის რეგულირებით; განსაკუთრებული ყურადღება უნდა მიექცეს [illegible]ას, რომ არ მოხდეს საავადებულო დოზა გამოგოვება. შესაძლოა, [illegible]ჭირო გახდეს ელექტროკარდიოსტიმულატორის ჩანერგვა ბრადი[illegible]არდიით დაავადებულ პირთათვის; ასევე, შესაძლებელია, მიზან[illegible]წონილად ჩაითვალოს გარეგანი დეფიბრილატორების გამოყენება. [illegible]ასანერგი კარდიოვერტერ-დეფიბრილატორები, შესაძლოა, საჭირო გახდეს LQT3 ავადმყოფებისათვის ან LQT სინდრომის მატარებელი სხვა პირებისთვის, რომელთათვისაც β-ბლოკატორებით თერაპია პრობლემას წარმოადგენს – მაგ.: ასთმით, დიაბეტით დაავადებული ავადმყოფი, დეპრესიული ავადმყოფი ან პირი, რომელსაც ავადმყოფობის ისტორიაში გულის გაჩერების შემთხვევა აღენიშნებოდა. ისეთი სახის მკურნალობა, როგორიცაა ანტიდეპრესანტ ამიტრიპტილინის გამოყენება, ან ურეცეპტოდ გასაცემი გაციების საწინააღმდეგო მედიკამენტების მიღება თუ სოკოს საწინააღმდეგო სამკურნალო საშუალებების, ფლუკონაზოლის და კეტოკონაზოლის, მიღება თავიდან უნდა ავირიდოთ, ვინაიდან აღნიშნულმა საშუალებებმა, შესაძლოა, გამოიწვიოს QT ინტერვალის გახანგრძლივება ან სიმპათიკური ნერვული სისტემის ტონუსის გაზრდა. ასევე, თავი უნდა ავარიდოთ აქტიურ ვარჯიშს, ფიზიკურ, ემოციურ დატვირთვებს და, საერთოდ, ინტენსიურ ფიზიკურ მოძრაობას.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

რომანო-უორდის სინდრომის მატარებელი მშობლები ბავშვისათვის გენის მუტაციის მემკვიდერობით გადაცემის 50%-იანი რისკის წინაშე დგანან. de novo მუტაციის დაბალი მაჩვენებლის შემთხვევებში მშობელთა უმეტესობა დაავადებულია (თუმცა, შესაძლოა, მათ უსიმპტომობა ახასიათებდეთ). დეტალური ოჯახური ისტორია და ოჯახის წევრებში გულის საფუძვლიანი გამოკვლევა განსაკუთრებით დიდ დატვირთვას იძენს, რადგან მას სასიცოცხლო მნიშვნელობა აქვს. მშობელთა სიბსებში ჯერველისა და ლანგ-ნილსენის სინდრომის რეციდივის რისკი 25%-ია, როგორც ეს მოსალოდნელია აუტოსომური რეცესიული მდგომარეობისას. მხოლოდ LQT შეღწევადობა, როდესაც სახეზე არ არის სმენის დაკარგვა, ჯერველისა და ლანგ-ნილსენის სინდრომის ოჯახის ჰეტეროზიგიტულ მატარებლებში 25%-ს შეადგენს.



მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. ზოგიერთი გენეტიკური სინდრომი, დიაგნოსტიკის მიზნით, ეყრდნობა კლინიკურ დაკვირვებას – მაშინაც კი, როდესაც ხელმისაწვდომია მოლეკულური ტესტირების LQT დიაგნოზირებისათვის, რას მიმართავდით იმ ავადმყოფის შემთხვევაში, რომელსაც ოჯახურ ისტორიაში LQT აღენიშნება? რატომ?
2. იმსჯელეთ ტესტირების ჩატარების ეთიკურ მხარეებზე
3. თქვენ დაუსვით ბავშვს ჯერველისა და ლანგ-ნილსენის სინდრომის დიაგნოზი. რა სახის კონსულტაციას ჩაუტარებდით მის ოჯახს რეციდივის რისკის და ოჯახის სხვა წევრებზე დაკვირვების ორგანიზების თვალსაზრისით?

სურათი C-25 ■ **A.** QT ინტერვალის ხანგრძლივობის გაზომვა ელექტროკარდიოგრამის გამოყენებით. დიაგრამაზე ნაჩვენებია ჩვეულებრივი (ნორმალური) კარდიოგრამა P კბილით, რომელიც გამოხატავს წინაგულის აქტივაციას; მოცემულია, ასევე, QRS კომპლექსი, რომელიც პარკუჭის აქტივაციასა და პარკუჭის შეკუმშვას გამოხატავს; T კბილი ასახავს პარკუჭის რეპოლარიზაციას. QT ინტერვალი განისაზღვრება, როგორც მანძილი Q კბილის დასაწყისიდან T ტალღის დასასრულამდე. QT ინტერვალში გულის რიგმის მგრძნობელობის მონაცემის შემთხვევაში, ეს პარამეტრი უტოლდება გულისცემის რიტმს (როგორც ეს ასახულია გულისცემის R R ინტერვალში) და შეესაბამება QTc-ს. ორივე – QTc და QT – შეიძლება გამოისახოს წამის მეათასედში ან წამებში. (Modified with permission from Liu BA, Juurlink DN: Drugs and the QT interval-caveat doctor. N Engl J Med 351:1053-1056, 2004.) **B,** არითმია ხანგრძლივი QT სინდრომის დროს. სამი პარალელური – ერთდროული (და ერთმანეთისაგან გამიჯნული) ელექტროკარდიოგრაფული არხის ჩანაწერები ხანგრძლივი QT ინტერვალის მქონე ავადმყოფში - მუდმივად იცვლება პოლიმორფული პარკუჭოვანი ტაქიკარდია (torsades de pointes). Torsades de pointes-ს ადგილი შეიძლება ჰქონდეს სპონტანურად ან პარკუჭოვანი ფიბრილაციით და გულის მოქმედების გაჩერებით. (Modified from Chiang C, Roden DM: The long QT syndromes: genetic basis and clinical implications. J Am Coll Cardiol 36:1-12, 2000.)

ლიტერატურა

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Modell SM, Lehmann MH: The long QT syndrome family of cardiac ion channelopathies: a HuGE review. Genet Med 8:143-155, 2006.

Moss AJ, Kass RS: Long QT syndrome: from channels to cardiac arrhythmias. J Clin Invest 115:2018-2024, 2005.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

University of Arizona Center for Education and Research on Therapeutics, Arizona Health Sciences Center-listing of drugs of concern in patients with LQT because these drugs prolong the QT interval or increase the risk of ventricular tachycardia. *http://www.qtdrugs.org*

Wilde AAM, Bezzina CR: Genetics of cardiac arrhythmias. Heart 91:1352-1358, 2005

26. მარფანის სინდრომი

(FBN1 მუტაცია)

აუტოსომურ-დომინანტური

გამომწვევი მიზეზები

- დომინანტური უარყოფითი მუტაციები
- ვარიაბელური ექსპრესიულობა

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- ვლინდება მცირეწლოვან ბავშვებში
- განშაღალი; სხეულის პროპორციების დარღვევა
- ჩონჩხის სისტემის ანომალიები
- ბროლის ექტოპია
- მიგრალური სარქვლის პროლაფსი
- აორტის გაგანიერება და გარღვევა
- სპონტანური პნევმოთორაქსი
- გავა-წელის დურალური ექტაზია

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ჯ.ლ., 16 წლის ვაჟი, რომელიც სკოლის საკალათბურთო ნაკრების ვარსკვლავი იყო, გაგზავნილ იქნა გენეტიკურ კლინიკაში მარფანის სინდრომზე შესამოწმებლად. აღნაგობით ის ძალიან გავდა მამას, რომელიც იყო მაღალი, გამხდარი კაცი და დაილუპა დილით სიარულის დროს. ოჯახის დანარჩენ წევრებს არ აღენიშნებოდა ძვლოვანი სისტემის ანომალიები, უეცარი სიკვდილი, მხედველობის დაკარგვა ან თანდაყოლილი ანომალიები. ფიზიკური დათვალიერებისას ავადმყოფი იყო ასთენიური აღნაგობის, ჰქონდა თაღიანი სახა, ამოწეული გულმკერდი, არანორმალურად გრძელი თითები – არაქნოდაქტილია, მხრის სიგანის თანაფარდობა სიგრძესთან იყო 1:1, დიასტოლური შუილი, დაჭიმულობის ნიშნები მხრებსა და ბარძაყებზე. იგი გაგზავნილ იქნა ექოკარდიოგრაფიაზე, რომელმაც აჩვენა აორტის ბოლქვის გაგანიერება, აორტული რეგურგიტაციით. ოფთალმოლოგიურმა გამოკვლევებმა აჩვენა ფერადი გარსის ბილატერალური ნაწილის განლევა და ბროლის წინა ნაწილის დისპლაზია. ყოველივე ამის საფუძველზე, ექიმმა-გენეტიკოსმა აუხსნა ავადმყოფს და მის ღედას, რომ მას ჰქონდა მარფანის სინდრომი.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

მარფანის სინდრომი (MIM# 154700) არის შემაერთებელი ქსოვილის პანეთნიკური აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევა, რომელიც გამოწვეულია მუტაციით ფიბრილინ-1 გენში (FBN1,MIM#134797). მარფანის სინდრომის პოპულაციური სიხშირე მერყეობს 1/10000-დან 1/20000-მდე. ავადმყოფთა 25-35%-ს აქვს de novo მუტაციები. მუტაციები, რომლებიც იწვევს მარფანის სინდრომს, გაფანტულია გენის გასწვრივ, და ყოველი მუტაცია, ჩვეულებრივ, უნიკალურია თითოეული ოჯახისთვის.

პათოგენეზი

FBN1 კოდირებს ცილა ფიბრილინ-1-ს, უჯრედგარე მატრიქსის ფართოდ გავრცელებულ გლიკოპროტეინს. ფიბრილინ-1-ის პოლიმერიზაციით მიიღება მიკროფიბრილები, რომლებიც წარმოდგენილია ელასტიურ და არაელასტიურ ქსოვილებში, როგორიცაა: აორტის ადვენტიცია, წამწამოვანი სარტყელი და კანი.

მარფანის სინდრომის გამომწვევი მუტაციები არღვევს ფიბრილინ-1-ის სინთეზის პროცესს, პროცესინგს, სეკრეციას, პოლიმერიზაციას ან სტაბილურობას. ფიბრილინ-1 დაგროვების შესწავლამ და მათი ექსპრესიის გამოკვლევამ აჩვენა, რომ უჯრედულ კულტურებში იგი არის დომინანტურ-ნეგატიური პათოლოგია; მუტანტური ფიბრილინ-1-ის პროდუქტი იწვევს ნორმალური მიკროფიბრილების წარმოქმნის პროცესის ინჰიბირებას ან უჯრედგარე მიკროფიბრილების არასათანადო პროტეოლიზის სტიმულაციას.

უკანასკნელ დროს მარფანის სინდრომის თაგვის მოდელებზე ჩატარებული გამოკვლევების მონაცემები მიუთითებს, რომ ნორმალური ფიბრილინ-1-ის განახევრებული რაოდენობა არასაკმარისია მიკროფიბრილების ასაწყობად. ამრიგად, პაპლოუკმარისობამაც ასევე შეიძლება ხელი შეუწყოს დაავადების პათოგენეზს.

მარფანის სინდრომის გარდა, FBN1 მუტაციებს შეუძლია გამოიწვიოს სხვა სინდრომები, მათ შორის ნეონატალური მარფანის სინდრომი, იმოლირებული ცვლილებები ჩონჩხის ნიშნებში, თვალის ბროლის აუტოსომურ-დომინანტური ექტოპია და MASS ფენოტიპი (მარფანოიდური ნიშნები, მათ შორის მიგრალური სარქვლის პროლაფსი ან მიოპია, აორტის პათოლოგიასთან მოსაზღვრე და არაპროგრესული გაფართოება და ჩონჩხის და კანის არასპეციფიკური ნიშნები). საბოლოდ, ფენოტიპები მსგავსია ოჯახის შიგნით, თუმცა შეიძლება ძლიერ განსხვავებული იყოს ფენოტიპის გამოხატულების ხარისხი. დღეისთვის დადგენილი არ არის მკაფიოდ გამოხატული კორელაცია გენოტიპსა და ფენოტიპს შორის. ოჯახის შიგნით და ოჯახებს შორის ვარიაბელობა იმ ფაქტზე მიუთითებს, რომ გარემო და ეპიგენეტიკური ფაქტორები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ფენოტიპის განსაზღვრაში.

თაგვის მოდელებზე უკანასკნელ დროს მიღებული მონაცემები მიუთითებს, რომ ფიბრილინ-1 არ წარმოადგენს უბრალოდ სტრუქტურულ ცილას და რომ მარფანის სინდრომი ქსოვილების სტრუქტურული ფუნქციის ნაკლოვანებით არ არის გამოწვეული. უფრო სავარაუდოა, რომ ფიბრილინ-1-ის მიკროფიბრილების ნორმალურ პირობებში უკავშირდება ზრდის ფაქტორებს და ამცირებს მათ კონცენტრაციას და აქტივობას TGFβ-ის სუპეროჯახში. ფიბრილინ-1-ის დაკარგვა ზრდის თავისუფალი TGFβ-ის სიგნალს, რაც მნიშვნელოვნად უწყობს ხელს დარღვევას, რადგან TGFβ ანტაგონიზმი საკმარისია იმისთვის, რომ ცვლილებებისგან დაიცვას ფილტვები და სარქველები, რაც ნანახია ფიბრილინ-1-ის უკმარისობის მქონე თაგვებში.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

მარფანის სინდრომი მულტისისტემური დაავადებაა, რომელიც მოიცავს ჩონჩხის, მხედველობის, გულ-სისხლძარღვთა, პულმონარული, კანისა და თავის ტვინის მაგარი გარსის დარღვევებს. ძვლოვანი სისტემის ანომალიები მოიცავს არაპროპორციულ სიმაღლეს, არაქნოდაქტილიას, გულმკერდის ჩონჩხის დეფორმაციას, სქოლიოზს, სახსრების სისუსტეს და ვიწრო სახას. მხედველობის სისტემის ანომალიები – ბროლის გადაადგილება (სურ. C-26), ბრტყელი ფორმის სიგრძეში გაზრდილი თვალის კაკალი და ჰიპოპლასტიკური ფერადი გარსი. გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ანომალიებს წარმოადგენს მიგრალური სარქველის პროლაფსი, აორტის არაპროგრესირებადი რეგურგიტაცია და ასწორიეი აორტის დისექცია. სასუნთქი სისტემის ანომალიები მოიცავს სპონტანურ პნევმოთორაქსს, აპიკალურ ბუშტუკებს. კანის პათოლოგიებში გულისხმობს ატროფიულ სტრიებს და განმეორებად თიაქრებს. დურალურ ანომალიებს წარმოადგენს გავა-წელის ექტაზია.

მარფანის სინდრომის მრავალი ნიშანი ვითარდება ასაკთან ერთად. ჩონჩხის ანომალიები, როგორიცაა გულმკერდის დეფორმაცია და სქოლიოზი, უარესდება ძვალთა ზრდასთან ერთად. თვალის ბროლის არასრული ამოვარდნა ხშირად ჩანს ადრეულ ბავშვობაში, მაგრამ შეიძლება მისი პროგრესირება მოზრდილობაშიც. ბადურის ამრევება, გლაუკომა და კატარაქტები, მარფანის

სურათი C-26 ■ ბროლის ექტოპია. მარფანის სინდრომის მქონე ავადმყოფის მარცხენა თვალის სურათი ნაპრალიანი ნათურის [illegible] *-ით ნაჩვენებია თვალის ბროლის ცენტრი, რომელიც წანაცვლებულია ზევით ნაზალურად; ნორმაში ბროლი მდებარეობს თვალის გუგის ცენტრში. ისრებით მითითებულია ბროლის კიდეები, რომელიც ანომალიურად ჩანს თვალის გუგაზე. (Courtesy of A. V. [illegible], The Hospital for Sick Children and University of Toronto, Canada.)

სინდრომისას გახშირებულია. გულ-სისხლძარღვთა ანომალიები [illegible]ნდება მთელი სიცოცხლის განმავლობაში.

ნაადრევი სიკვდილის მიზეზები მარფანის სინდრომით დაავადებულებში არის გულის უკმარისობა, სარქველების რეგურგიტაცია და აორტის გაყოფა და გარღვევა. მას შემდეგ, რაც აორტის გაფართოების სამედიცინო და ქირურგიული მართვა გაუმჯობესდა, [illegible] გაუმჯობესდა გადარჩენის ხარისხიც. 1972-1993 წლებში, ასაკი, რომელშიც ავადმყოფთა 50%-ს უწინასწარმეტყველებდნენ სიცოცხლის გახანგრძლივებას, გაიზარდა 49-დან 74 წლამდე ქალებში, და 41-დან 70 წლამდე კაცებში.

მართვა

მარფანის სინდრომის განსაზღვრა ხდება განსაკუთრებული კლინიკური ნიშნების არსებობით. მისი დადასტურება გენეტიკურად FBN1 მუტაციების იდენტიფიცირებით ამჟამად არ არის მოსახერხებელი ალელის უკიდურესი ჰეტეროგენურობის გამო გამომწვევი მუტაციების იდენტიფიკაცია თითოეულ ოჯახში შრომატევადია და [illegible] იმიტომ, რომ არ არსებობს სარწმუნო კორელაცია გენოტიპსა და ფენოტიპს შორის. მუტაციური ანალიზი არასაკმარისად სპეციფიკურია მარფანის სინდრომისთვის, რითაც იზღუდება კლინიკური გამოყენების ხარისხი.

მარფანის სინდრომით დაავადებულთა განკურნების საშუალება არ არსებობს. ამის გამო, მკურნალობა მიმართულია პრევენციისა და სიმპტომების კონტროლისაკენ. ოფთალმოლოგიური მკურნალობა მოიცავს ხშირ დაკვირვებას, მიოპათიის კორექციას და ხშირად ბროლის გამოცელას. ორთოპედიული მკურნალობა მოიცავს სქოლიოზის გასწორებას ფიქსაციით ან ქირურგიული გზით. გულმკერდის კელის რეკონსტრუქცია ძირითადად კოსმეტიკურია. ფიზიკური თერაპია ან ორთოთიკა ახლენს სახსრების არასტაბილურობის კომპენსაციას. გულ-სისხლძარღვთა მკურნალობა ქირურგიული და სამედიცინო თერაპიის კომბინაციაა. სამედიცინო თერაპია გულისხმობს აორტის გაფართოების პროცესის შენელებას ან აღკვეთას გულცემის სიხშირის შემცირებით, სისხლის წნევის და პარკუჭის შეკუმშვის შემცირებას, β-ადრენობლოკატორების მეშვეობით, და კონტექტურ სპორტში, სპორტულ შეჯიბრში და იზომეტრულ ვარჯიშში მონაწილეობის შეზღუდვით. აორტის ბოლქვის პროფილაქტიკური შეკვეთა რეკომენდებულია მაშინ, როდესაც აორტის დილატაცია ან აორტის რეგურგიტაცია მწვავდება. ავადმყოფების უმრავლესობა ელოდ სარქველის შემნახველ აორტის ბოლქვის პროთეზს, რაც მათ ქრონიკული ანტიკოაგულაციის საჭიროებას აცილებს.

ფეხმძიმობასთან დაკავშირებულმა ჰემოდინამიკურმა ცვლილებებმა შეიძლება დააჩქაროს აორტის პროგრესული გადიდება ან გარღვევა. ცნობილია, რომ აორტის გარღვევა ფეხმძიმობასთან და მშობიარობასთან დაკავშირებული ჰორმონული, სისხლის მოცულობის და კარდიალური ცვლილებების შედეგია. ამჟამინდელი მონაცემები მიუთითებს, რომ არსებობს ფეხმძიმობის ბოლომდე მიტანის რისკი, თუ აორტის ბოქლვის ზომა 4 სმ-ზე მეტია. ქალებს შეუძლიათ ფეხმძიმობამდე ჩაიტარონ აორტის დამზოგავი სარქველის პროთეზირება.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

მარფანის სინდრომით დაავადებულ პირებს აქვთ 50%-იანი რისკი, რომ შეძლება შეეძინოთ მარფანის სინდრომიანი ბავშვი. იმ ოჯახებში, სადაც არის მარფანის სინდრომის შემთხვევები, რისკის ქვეშ მყოფი პირების გამოვლენა უნდა მოხდეს მუტაციის დეტექციით (იმ იშვიათ შემთხვევებში, როდესაც არის ეჭვი ამა თუ იმ მუტაციის მატარებლობაზე) ან შეჭიდულობის ანალიზით, თუ FBN1 ლოკუსთან მჭიდროდ დაკავშირებული მარკერები აშკარა კავშირს ავლენენ დაავადებასთან პრობანდის ოჯახში. პრენატალური დიაგნოსტიკა რეკომენდებულია მხოლოდ იმ ოჯახებისთვის, რომელთა მიმართ შესაძლებელია შეჭიდულობის კვლევა ან რომლებშიც FBN1 მუტაცია არის იდენტიფიცირებული.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. ჰომოცისტინურიას მარფანის სინდრომის მსგავსი ნიშნები ახასიათებს, რატომ? როგორ განვასხვავოთ ეს ორი დარღვევა სამედიცინო ანამნეზით? ფიზიკური გასინჯვით/? ბიოქიმიური ტესტირებით?
2. იმსჯელეთ შეჭიდულობის ანალიზით მიღებულ პრენატალურ დიაგნოზსა და იმ დიაგნოზს შორის განსხვავებაზე, რომელიც დასმულია "დაავადების გამომწვევი" მუტაციის იდენტიფიცირებით. რომელი ფაქტორები ახლენს გავლენას თითოეული დიაგნოზის სიზუსტეზე? როგორი ფორმით უნდა მივაწოდოთ ამგვარი ტესტის შედეგები მომავალ მშობლებს?
3. როგორი მუტაციებია დომინანტურ-ნეგატიური? რა არის ფუნქციის გაზრდის მუტაციები? შეადარეთ ეს ორი ტიპის მუტაცია ერთმანეთს. რატომ არის დომინანტურ-ნეგატიური მუტაციები ხშირი შემაერთებელი ქსოვილის დარღვევების დროს?
4. ვინმეს რომ მოესურვებინა დომინანტურ-უარყოფითი მუტაციებით გამოწვეული დარღვევის მკურნალობის კვლევის შექმნა, რატომ უნდა ხდებოდეს მკურნალობა მოლეკულურ დონეზე? რით განსხვავდება ასეთი თერაპია ფუნქციის დაკარგვის მუტაციებით გამოწვეული დაავადებების მკურნალობისგან?

ლიტერატურა

Dietz HC, Pyeritz RE: Marfan syndrome and related disorders. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 5287-5311.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Robinson PN, Arteaga-Solis E, Baldock C, et al: The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. J Med Genet 43:769-787, 2006.

27. მილერ-დეკერის სინდრომი

(17p13.3 ჰემიზიგოტური დელეცია)

ქრომოსომული

გამოვწვევი მიზეზები

- მიკროდელეციური სინდრომი
- მოსაზღვრე გენის დარღვევა
- ჰაპლოუკმარისობა

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- გამოვლენის ასაკი: პრენატალური
- ლისენცეფალიის I-ელი და მე-2 ტიპი
- სახის დისმორფიზმი
- მძიმე გონებრივი ჩამორჩენილობა
- პაროქსიზმი
- ნაადრევი სიკვდილი

აპგარ ქულის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ბ.ბ., 5 დღის ასაკის ახალშობილი ვაჟი, რომელიც დაიბადა ორსულობის 38-ე კვირას, მკვეთრად გამოხატული ჰიპოგონიისა და კვებასთან დაკავშირებული სიძნელეების გამო მოთავსებული იყო ნეონატალური განყოფილების ინტენსიური თერაპიის პალატაში. იგი დაიბადა გაურთულებელი ორსულობის შედეგად; ორსულობის მე-14 კვირაზე ნაყოფის ულტრაბგერითი გამოკვლევის და დედის სამშაგი გამოკვლევის შედეგები ორსულობის მე-16 კვირაზე ნორმალური იყო.

1. მონაცემები აპგარის სკალის მიხედვით, დაბადებიდან I წუთზე იყო 8 ქულა, ხოლო მე-5 წუთზე – 9. ბავშვის ოჯახის წევრებს არა აქვთ ვენეტიკური, ნეეროლოგიური ან თანდაყოლილი დაავადებების ანამნეზი. ფიზიკური გასინჯვისას, ბ.ბ.-ს აღენიშნებოდა ჰიპოგონია, მსუბუქად გამოხატული სახის დისპროპორცია, რაც გამოიხატებოდა ბიგემპორალური შევიწროებით, ცხვირის ფურგის ჩაზნექით, ცხვირის ნესტოების მცირე ზომებით და მიკროგნატიით. სხვა გადახრები არ აღინიშნებოდა. ლაბორატორიული გამოკვლევებით,

2. სისხლის პლაზმაში ელექტროლიტები, მეტაბოლური მაჩვენებლები და გესტი თანდაყოლილ ინფექციებზე ნორმალური იყო. ტვინის ულტრასონოგრამამ აჩვენა ჰიპოპლასტიკური კორძიანი სხეული, მსუბუქად გამოხატული პარკუჭების დილატაცია და გლუვზედაპირიანი ქერქი. ექიმ-გენეტიკოსის კონსულტაციით ჩატარდა ქრომოსომული ანალიზი, ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაციის (FISH) ტესტით LIS1 გენის გამოსაკვლევად (რომელიც ლოკალიზებულია 17p13.3-ში) და თავის ტვინის მაგნიტურ-რეზონანსული გამოკვლევით (MRI). MRI–მ უჩვენა ტვინის ქერქის გასქელება, სრული ცერებრული აგირია, მრავლობითი ცერებრული ჰეტეროტოპია, ჰიპოპლასტიკური კორძიანი სხეული, ნორმალური ნათხემი და ნორმალური ტვინის ღერო. ქრომოსომული ანალიზის შედეგები ნორმალური იყო (46, XY), მაგრამ FISH ტესტმა გამოაჟლინა LIS1-ის დელეცია მე-17 ქრომოსომაში. ამ მონაცემებზე დაყრდნობით, გენეტიკოსმა აუხსნა ბ.ბ.-ს მშობლებს, რომ მათ შვილს ჰქონდა მილერ-დეკერის სინდრომი (MDS). მშობლებმა უარი განაცხადეს შემდგომ გამოკვლევებზე და ბ.ბ. გარდაიცვალა 2 თვის ასაკში.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

მილერ-დეკერის სინდრომი (MDS, MIM#247200) მემკვიდრეული გენური სინდრომია,რომელსაც იწვევს 17p13.3 ლოკუსის ჰემიზიგოტური დელეცია; 17P138 განმეორებითი დელეციის მექანიზმი ჯერ არ არის გარკვეული,მაგრამ მას შეუძლია (სხვა მიკროდელეციის სინდრომების მსგავსად,იხ. თავი 6) გამოიწვიოს რეკომბინაციული ღნმ-ის დაბალი სიხშირის განმეორებად თანამიმდევრობებში. MDS იშვიათი გენეტიკური დარღვევაა და დაუდგენელი სიხშირით გვხვდება ყველა პოპულაციაში.

პათოგენეზი

50-ზე მეტი გენი იქნა კარტირებული MDS მე-17 ქრომოსომის 17p13.3 დელეციის უბანში,მაგრამ მხოლოდ LIS1 გენი (MIM# 601545) არის დაკავშირებული MDS-ის სპეციფიკურ ფენოტიპურ გამოვლინებასთან; LIS1-ს ჰემიზიგოტურობა იწვევს ლისენცეფალიას. LIS1 კოდირებს თრომბოციტების გამააქტივებელი ფაქტორის,აცეტილჰიდროლაზას,არაკატალიზური β–სუბერთეულის თავის ტვინის იზოფორმის (PAFAH). ა PAFAH ახდენს თრომბოციტების გამააქტივებელი ფაქტორის ჰიდროლიზს, ის არის ნეირონული მიგრაციის ინჰიბიტორი. PAFAH ასევე დაკავშირებულია მიკრომილაკებთან და მათ სტაბილიზაციასთან; წინასწარი გამოკვლევების შედეგად მიჩნეულია,რომ PAFAH,შესაძლოა,გარკვეულ როლს ასრულებდეს მიკრომილაკების რეორგანიზაციაში,რაც აუცილებელია ნეირონული მიგრაციისთვის.

მხოლოდ LIS1-ს ჰაპლოუკმარისობა არ იწვევს MDS–თან დაკავშირებულ სხვა დისმორფულ დარღვევებს. მუტაციები LIS1-ში იწვევს იზოლირებულ ლისენცეფალიის განვითარებას (MIM# 607432) ეს არის ლისენცეფალია დისმორფიზმის სხვა გამოვლინების გარეშე. რადგან MDS–ის მქონე ყველა ავადმყოფს აქვს სახის დისმორფული ნიშნები, ამ ტიპის დარღვევა გამოწვეული უნდა იყოს ერთი ან რამოდენიმე გენის ჰაპლოუკმარისობით MDS-ის სინდრომისთვის საერთო დელეციის ინტერვალში.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

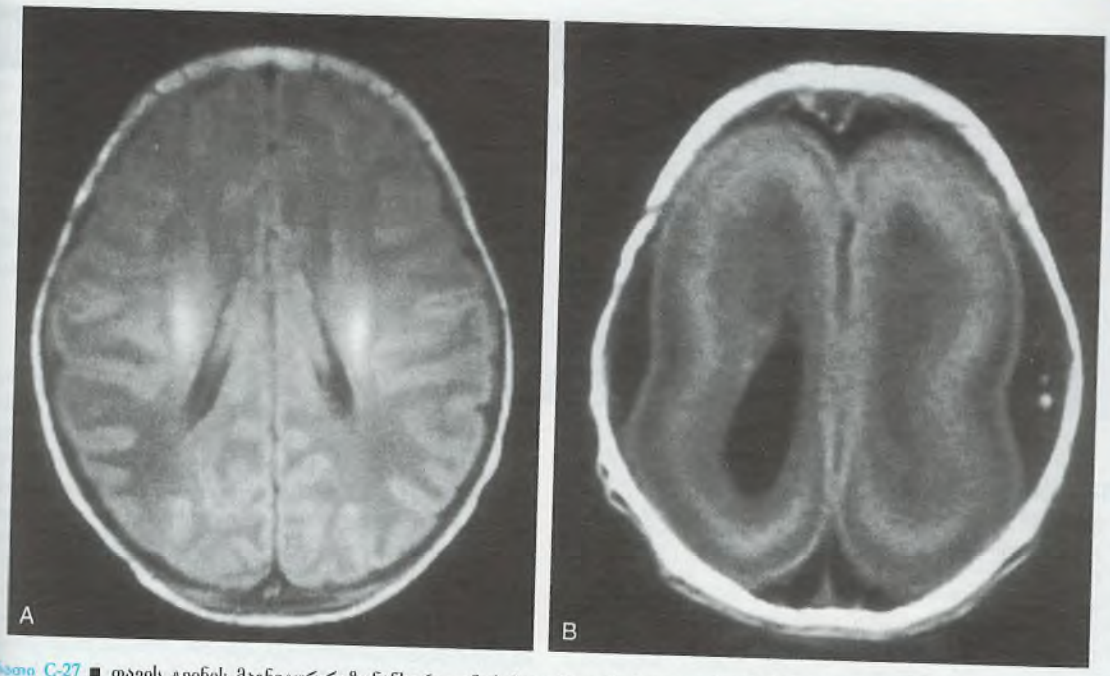
MDS-თვის დამახასიათებელია თავის ტვინის დისგენეზია,ჰიპოგონია, სახის დისმორფიზმი., ტვინის დისგენეზიისთვის დამახასიათებელი ლისენცეფალიის I ტიპი (სრული აგირია) ან მე-2 ტიპი (გაერცელებული აგირია რამდენიმე ღარით შუბლის ან კეფის პოლუსებზე), თავის ტვინის ქერქი შედგება 4 შრისგან, ნაცვლად 6-ისა,რუხი ნივთიერების ჰეტეროტოპიით და თეთრი ნივთიერების შემცირებით (იხ. თავი 14). ზოგიერთ ავადმყოფს ასევე აღენიშნება გულის განვითარების მანკები და ჭიპის თიაქარი.

MDS-ის მქონე ავადმყოფები ცუდად იკვებებიან და იბრდებიან ღიმილი, მზერის ხანმოკლე ფიქსაცია და არასპეციფიკური მოგრული პასუხი არის ის ერთადერთი შეძენილი უნარები,რომლებიც უვითარდება ამ ავადმყოფთა უმრავლესობას. გონებრივ დარღვევებთან ერთად ავადმყოფებს აღენიშნება ოპისტოგონუსი და გულყრები. თითქმის ყველა ავადმყოფი იღუპება 2 წლის ასაკამდე.

მართვა

ავადმყოფის სახის ნაკვთები და მაგნიტურ-რეზონანსული გამოკვლევა შედეგებით დადგენილი ლისენცეფალია ხშირად საჭიროა MDS სინდრომის დიაგნოზის დასადგენად (სურ. C-27). მაგრამ დიაგნოზის დასადასტურებლად საჭიროა ქრომოსომების ანალიზი დროს 17p13.3 უბნის დელეციის დადგენა FISH-ის LIS1 სპეციფიკურ ტესტით. ავადმყოფთა დაახლოებით 60%-ს აღენიშნება ხილული დელეცია MDS-თვის დამახასიათებელ კრიტიკულ უბანში.

ამჟამად, MDS განუკურნებელი დაავადებაა. მკურნალობა ძირითადად მიმართულია ცალკეული სიმპტომების მართვაზე ადრეოებით შემამსუბუქებელ ზრუნვაზე. პრაქტიკულად ყველა ავადმყოფს ესაჭიროება გულყრების მედიკამენტური მკურნალობა ასევე,ავადმყოფთა უმრავლესობას ესაჭიროება ნაზოგასტრალური ან გასტროსტომური ზონდის მეშვეობით კვება,რაც გამოწვეულია ბაძნელებული ყლაპვით და განმეორებითი ასპირაციით.



ნახატი C-27 ■ თავის ტვინის მაგნიტურ-რეზონანსული გამოსახულება ლისენცეფალიის არმქონე ჩვილში (A) და მილერ-დეკერის სინდრომით დაავადებულში (B). ყურადღება მიაქციეთ ტვინის ბლუე შედაპირს,გასქელებულ ქერქს და ტვინის კლასიკურ "რვიანის" ფორმას მილერ-დეკერის სინდრომით დაავადებულ ახალშობილში. (Courtesy of D. Chitayat, The Hospital for Sick Children and University of Toronto, Canada.)

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

ავადმყოფთა 80%-ს აღენიშნება de novo მიკროდელეცია 17p13.3 ლოკუსში, ხოლო 20%-ს აღენიშნება მემკვიდრეობითი დაავადება, რომელსაც ისინი იღებენ ბალანსირებული ქრომოსომული დელეციის მატარებელი მშობლებისგან. ბალანსირებული გენური ტრანსლოკაციის მატარებელი მშობლებისგან შვილებზე გადაცემის სიხშირის გამო,კარიოტიპი და FISH ტესტი LIS1–თვის, ორივე მშობელში უნდა იყოს გამოკვლეული. მშობელს,რომელიც 17p13.3 ტრანსლოკაციის მატარებელია,აქვს ოთხიდან ერთი შანსი,რომ ეყოლება დაავადებული შვილი (MDS ან dup17p) და პათოლოგიის ხასიათით ორსულობის შეწყვეტის ხუთიდან ერთი შანსი. ამის საპირისპიროდ,თუ მშობელს აქვს MDS, როგორც de novo დელეციის შედეგი, იმის რისკი, რომ მისი შვილები დაავადებული იქნებიან, უმნიშვნელოა.

მიუხედავად იმისა,რომ ტვინის დეფექტები MDS–ის დროს თავის ტვინის ქერქში ორსულობის მესამე და მეოთხე თვეზე ნეირონების არასრული მიგრაციის შედეგია, ლისენცეფალია არ ელინდება ადრე ფეხმძიმობამდე; მისი გამოვლენა ხდება ნაყოფის MRI–ით ან ულტრასონოგრაფიით. MDS–ის პრენატალური დიაგნოსტიკისთვის ტესტირებულია 17p13.3 დელეციის აღმოჩენა ქორიონის ხაოებში ან ამნიოციტებში.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. რუბენშტეინ-ტაიბის სინდრომი გამოწვეულია ან 16p13.3 დელეციით ან CREBBP ტრანსკრიფციის ფაქტორის მუტაციით. გამოიკვლიეთ და ერთმანეთს შეადარეთ განსხვავებები, რომლებიც არსებობს CREBBP და რუბენშტეინ-ტაიბის სინდრომს და LIS1-ის და MDS-ის ურთიერთდამოკიდებულებას შორის. რაგომ არის MDS გენური დელეციის სინდრომი, ხოლო რუბენშტეინ-ტაიბის სინდრომი – არა?
2. მე-17 ქრომოსომაში LIS1–ის ან X-ქრომოსომაში DCX–ის მუტაციები შემთხვევათა 75%-ში იწვევს იზოლირებული ლისენცეფალოპათიის განვითარებას. ოჯახური ანამნეზის და ტვინის MRI–ის რომელი მონაცემები იძლევა საშუალებას ერთმანეთისგან გავმიჯნოთ DCX სინდრომი და LIS1?
3. ორსულობის 30-ე კვირას ქალს ჩაუტარდა ნაყოფის ულტრაბგერითი გამოკვლევა, რომელმაც აჩვენა ლისენცეფალოპათიის არსებობა. ამასთან,ორსულობა მიმდინარეობდა გართულების გარეშე და ადრე ჩატარებული ულტრაბგერითი გამოკვლევები ნორმალური იყო. როგორ უნდა იყოს შეფასებული ეს მდგომარეობა? ჩამოაყალიბეთ თქვენი აზრი იმ შემთხვევისთვის,თუ ქალი ან მისი მეუღლე მოითხოვს 32-კვირიანი ორსულობის შეწყვეტას.

ლიტერატურა

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Kato M, Dobyns WB: Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. Hum Mol Genet 12(Spec No. 1):R89-96, 2003.

28. მიოკლონური ეპილეფსია წითელი "დაფლეთილი" ბოჭკოებით

(მიტოქონდრიული $tRNA^{lys}$ მუტაცია)

მიტოქონდრიული, დედისეული

გამომწვევი მიზეზები

- მიტოქონდრიული დნმ-ის მუტაცია
- რეპლიკაციური სეგრეგაცია
- ექსპრესიის ზღურბლი
- მუტაციის მაღალი სიხშირე
- მუტაციების ასაკობრივი დაგროვება
- ჰეტეროპლაზმია

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- გამოვლენის ასაკი: იწყება ბავშვობიდან და გრძელდება ზრდასრულ ასაკშიც
- მიოპათია
- დემენცია
- მიოკლონური გულყრები
- ატაქსია
- სიყრუე

აპალმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

რ.ს., 15 წლის ვაჟი, რომელსაც აღენიშნებოდა მიოკლონური ეპილეფსია, გაავზავნეს ნეიროფენეტიკურ კლინიკაში; მის ელექტროენცეფალოგრამაზე გამოისახებოდა ნელი გალღვების ჯგუფური და ეროვნული განმუხტვების კომპლექსები. გულყრების განეთიერებამდე ბიჭი თავს კარგად გრძნობდა და ნორმალურად ეთამაშებოდა. დაავადების მხრივ, ყურაღლებას იქცევს ოჯახური ანამნეზი დედის მხრიდან; კერძოდ, დედის ძმა 53 წლის ასაკში გარდაიცვალა მიოპათიით, დედას, რომელსაც პროგრესირებადი ჭკუასუსტობა აღენიშნებოდა, 37 წლის ასაკში გამოუვლინდა აგაქსია, ხოლო 80 წლის ასაკის ბებია დედის მხრიდან იყო ყრუ. ქქონდა დიაბეტი და თირკმლის პათოლოგიები. რ.ს-ს გამოკვლევისას აღმოაჩნდა: კუნთების განლევა და სისუსტე, მიოკლონუსი და აგაქსია. გამოკვლევის საწყის ეტაპზე გამოვლინდა ნეიროსენსორული სმენის დაკარგვა, ნერვის გამტარებლობის სიჩქარის შემცირება, სისხლისა და ზურგის ტვინის სითხეში ლაქტატის დონის იდანაი მომატება. ჩონჩხის კუნთების ბიოფსიის ნიმუშების მოლეკულური ტესტირებისას იდენტიფიცირებულ იქნა ანომალიური მიტოქონდრიები, არასაკმარისად შეღებილი ციტოქრომოქსიდაზა და "დაფლეთილი" ზედაპირის მქონე წითელი კუნთოვანი ბოჭკოები სუბსარკოლემური მიტოქონდრიებით, რომლებიც გომორის გრიქრომით წითლად იღებებოდა. მუტაციის მოლეკულურ დონეზე შესწავლის შემდეგ გაირკვა, რომ ასეთი იდენტიფიცირება, როგორც ჰეტეროპლაზმური მუტაცია მიტოქონდრიულ გენომში (8344G>A tRNA^{lys} გენი), რომელიც მიოკლონური ეპილეფსიის "დაფლეთილ" წითელ ბოჭკოებთან იყო დაკავშირებული (MERRF) კუნთის მიტოქონდრიული დნმ-ის 80%-ში. აპალმყოფის დედისგან, დედისგან და ბებიისგან აიღეს სისხლის ნიმუში, გამოიკვლიეს და დადგინეს, რომ ასეთი იყვნენ ამ მუტაციის მატარებლები. სიკვდილის შემდეგ, გაკვეთის შედეგად ბიძის კუნთებშიც აღმოჩენილ იქნა "დაფლეთილი" ბოჭკოები. ოჯახის წევრებს (რ.ს.-ის სიბსები და დედის სიბსები) ექიმმა განუმარტა, რომ ასეთი, მიუხედავად მათში სიმპტომების მანიფესტაციის სარისხისა, იყვნენ მიტოქონდრიული დნმ-ის (მიტ-დნმ) სამიანო მუტაციის მატარებლები, რომელიც გავლენას ახდენს ენერგეთ ფოსფორილებაზე. ოჯახის სხვა წევრებმა არ ისურვეს ტესტირება მუტაციაზე.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

MERRF (MIM#545000) იშვიათი პანეთნიკური დაავადებაა, რომელიც გამოწვეულია ტ-რნმ^{lys} გენის მუტაციებით მიტოქონდრიულ დნმ-ში. პაციენტების 90%-ზე მეტს აღენიშნება ამ გენში სამიდან ერთი მუტაცია: 8344G>A განაპირობებს შემთხვევათა 80%, ხოლო 8356T>C და 8363G>A, ერთად, დამატებით კიდევ განაპირობებს დაავადების შემთხვევათა 10%-ს (იხ. სურ. 12-28).

პათოგენეზი

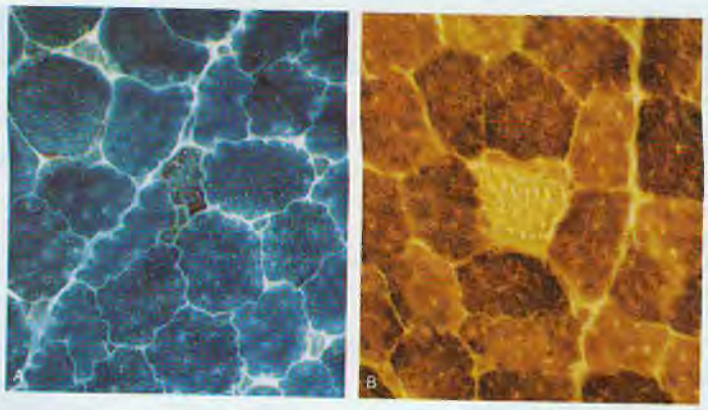
მიტოქონდრიაში წარმოიქმნება უჯრედული პროცესებისთვის საჭირო ენერგია ენერგეთი ფოსფორილირების პროცესში ადენინ-ინტრიფოსფატის პროდუცირების გზით. 5 ფერმენტული კომპლექსი (I-დან V-მდე) წარმართავს ენერგეთი ფოსფორილების პროცესებს. II ფერმენტული კომპლექსის გარდა, თითოეული კომპლექსის გარკვეული რაოდენობა კოდირებულია მიტ-დნმ-ში და ბირთვის გენომშიც. მიტ-დნმ კოდირებს 13 პოლიპეპტიდს ენერგეთი ფოსფორილირების კომპლექსებში,2 რ-რნმ-ს და 22 ტ-რნმ-ს (იხ. თავი 12).

MERRF-ის შემთხვევაში I და IV ფერმენტული კომპლექსების აქტივაციის დონე,ჩვეულებრივ,ძლიერ დაქვეითებულია. MERRF-თან დაკავშირებული ტ-რნმ^{lys} მუტაციები 50 - 60%-ით ამცირებს დაგვირთული ტ-რნმ^{lys}-ის შემცველობას მიტოქონდრიაში და აქვეითებს ტრანსლაციის ეფექტიანობას,რადგან შემთხვევათა 26%-ში მუტაციას შეიძლება გამოიწვიოს ტრანსლაციის შეწყვეტა ლიზინის ნებისმიერ კოდონთან. I და IV კომპლექსის კომპონენტების უმეტესობა მიტოქონდრიაში სინთეზირდება,ამიტომ ისინი ძლიერ დაზიანებულია.

იმის გამო,რომ თითოეული მიტოქონდრია მრავალ მიტ-დნმ-ს შეიცავს და თითოეული უჯრედი – მრავალ მიტოქონდრიას,ერთი უჯრედი შეიძლება შეიცავდეს ერთ ან მრავალ ნორმალურ ან ანომალიურ მიტ-დნმ-ს სხვადასხვა თანაფარდობით. მაშასადამე, MERRF ფენოტიპის გამოვლინება ნებისმიერ უჯრედში,ორგანოში თუ ინდივიდში, საბოლოო ჯამში,დამოკიდებულია ენერგეთი ფოსფორილირების უნარის დაქვეითებაზე. მძიმედ გამოხატული ფენოტიპის ექსპრესიის ზღურბლი დამოკიდებულია ენერგეთი პროცესების მოთხოვნა-მიწოდებას შორის ბალანსზე. ეს ზღურბლი ვარიირებს ინდივიდებს შორის,სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში,სხვადასხვა ორგანოსა და ქსოვილში.

MERRF ფენოტიპის ექსპრესიის ზღურბლი ცალკეულ ქსოვილში, რომელიც ჰეტეროპლაზმურია ტ-რნმ^{lys}-ის შემცველობის მიხედვით, შეიძლება გაიზარდოს ნორმალურ მიტ-დნმ-ში მუტაციების დაგროვების შედეგად ან მუტანტური მიტ-დნმ-ს შემცველობის გაზრდით. მიტ-დნმ-ს აქვს მუტაციების 10-ჯერ მაღალი სიხშირე ბირთვულ დნმ-თან შედარებით; ეს შესაძლოა გამოწვეული იყოს ენერგეტიკის თავისუფალი რადიკალების მაღალი კონცენტრაციით, რომელიც ენერგეთი ფოსფორილების შედეგად წარმოიქმნება დამცავი ჰისტონების არარსებობის და დნმ-ის არაეფექტური რეპარაციის ფონზე. რადგან მიტ-დნმ-ს არა აქვს ინტრონები,ჩვეულებრივ,შემთხვევითი მუტაციები აზიანებს მაკოდირებელ თანამიმდევრობებს. მუტაციების გაზრდილი სიხშირის შესაბამისად,ასაკთან ერთად თანდათან კლებულობს მიტოქონდრიების ეფექტიანობა და ენერგეთი ფოსფოლირილების აქტივობის რეზერვის შემცირების პარალელურად,საკარაუდოდ,იზრდება მეტაბოლური გზის დეფექტების გამოვლენა.

მუტანტური მიტ-დნმ-ის შემცველობის ზრდა შესაძლებელია გამოწვეულ იქნეს მემკვიდრეობითობის,მუტანტური მიტ-დნმ-ის უპირატესი რეპლიკაციის და სელექციის კომბინაციით. პირველი: ჰეტეროპლაზმური დედების შვილებში მიტ-დნმ-ის გენოტიპები ძლიერ განსხვავებული შემცველობით გვხვდება რეპლიკაციური სეგრეგაციის გამო,ანუ,ოოგონიური პოპულაციის ექსპანსიის დროს ხდება მიტოქონდრიების შემთხვევითი გადანაწილება უჯრედებში. განსაკუთრებით მნიშვნელოვან როლს აქ ასრულებს მიტოქონდრიული "გენეტიკური ბოთლის ყელის" (bottleneck) ეფექტი, რასაც ადგილი აქვს ოოგენეზის დროს. მეორე: როდესაც ჰეტეროპლაზმური უჯრედები განიცდიან მიტოზს, მიტ-დნმ-ის გენოტიპების შემცველობის



C-28 ■ ოთხთავა კუნთის ჰისტოლოგიური [illegible] A,მოდიფიცირებული გომორის გრიქრომით [illegible],რომელიც გვიჩვენებს "დაფლეთილ" წითელ [illegible] (გადიდება X525). B, ციტოქრომული ოქსიდა- [illegible] შეღებვა, რომელიც გვიჩვენებს ციტოქრომული [illegible]ამის არარსებობას კუნთის დაზიანებულ [illegible]ში, რაც მიტოქონდრიული დნმ-ის დეფექტის [illegible]ებელია (გადიდება X535). (Courtesy of Annette [illegible]baum, The Hospital for Sick Children, Toronto, Can-[illegible]

[illegible]ით, თანაუარდობა შეილეულ და ლედისეულ უჯრედებს შო- [illegible] [illegible]ლება რეპლიკაციური სეგრეგაციის გამო. მესამე: რადგან [illegible]-ის გენოტიპების რაოდენობრივი ცვლილება გაელენას [illegible] უჯრედის ფენოტიპზე, აქედან გამომდინარე, მიტ-დნმ არის [illegible] სელექციური ზემოქმედების ქვეშ; სელექციის ინტენსიობა [illegible]ებულია სხვადასხვა ქსოვილში და ერთ და იმავე ინდი- [illegible] სხვადასხვა ქსოვილში განაპირობებს განსხვავებული მიტ- [illegible]ის პოპულაციების წარმოშობას. ამრიგად,მიტ-დნმ-ის გადაცემა [illegible] უჯრედიდან უჯრედებში, ისე ერთი თაობიდან მეორეში, [illegible]ციური გენეტიკის კანონზომიერებებს ექვემდებარება.

ფენოტიპი და ბუნებრივი ისტორია

[illegible]ასიკური MERRF-ის ფენოტიპი მოიცავს მიოკლონურ ეპ- [illegible]ფსიას და მიტოქონდრიულ მიოპათიას, "დაფლეთილი" შედა- [illegible]ის მქონე წითელი კუნთოვანი ბოჭკოებით (სურ. C-28). ამ დაა- [illegible]ების შესწავლისას აღმოჩნდა,რომ ავადმყოფს აქვს გენის ღე- [illegible] ანომალური გამოწვეული პასუხები,სმენის სენსონეირონული [illegible]ვა,ატაქსია,თირკმლების დისფუნქცია,დიაბეტი,კარდიომიო- [illegible] და დემენცია. სიმპტომების გამოვლენა ხდება ბავშვობაში [illegible]ულ ასაკში და ჯანმრთელობის ფუარესება შეიძლება [illegible]ს ნელი ან სწრაფი ტემპით.

რადგან მიტ-დნმ-ის გენეტიკა ექვემდებარება რაოდენობრივ და [illegible]სტიკურ კანონზომიერებებს,დაავადებული ნათესავების კლინი- [illegible]ული ნიშნები ვარიირებს ხასიათის და სიმძიმის მიხედვით და არ [illegible]ნია გამოკვეთილი კლინიკური სურათი, თუ ბიოფსიის შედეგად [illegible]ებში არ აღმოჩნდა "დაფლეთილი" წითელი ბოჭკოები,ეს მაინც [illegible] გამორიცხავს MERRF-ის შესაძლებლობას. გენეალოგიური ანალიზ- [illegible] ჩანს,რომ ფენოტიპები,ძირითადად,კარგად კორელირებს ენერგი- [illegible] ფოსფორილირების დეფიციტის სიმძიმესთან. მაგრამ კორელაცია [illegible]ის კუნთში მუტანტური დნმ-ის პროცენტულ შემცველობასთან, [illegible]ებს მის შესაბამისობაში მოყვანას ასაკთან. ერთ საგვარტო- [illegible] ახალგაზრდას,რომელსაც ჩონჩხის კუნთებში ნორმალური მიტ- [illegible]ის შემცველობა 5%,ჰქონდა,აღენიშნებოდა მძიმე კლინიკური და [illegible]ქიმიური ფენოტიპი; სხვა ახალგაზრდებს,რომელთაც ნორმალური [illegible]-დნმ-ის შემცველობა 15% ჰქონდათ,ნორმალური ფენოტიპი ახა- [illegible]ებდათ; ასაკოვან პიროვნებას ნორმალური მიტ-დნმ-ის 16%-იანი [illegible]ველობით, ჰქონდა დაავადების მძიმე ფენოტიპური გამოვლინე- [illegible] ექსპრესიის ასეთი სურათი იმის მაუწყებელია,რომ ასაკთან ერ- [illegible] ხდება სიმპტომების პროგრესული დაგროვება, ენერგეტიკული ფოს- [illegible]ილების უნარი ვარდება ორგანოს ექსპრესიის მდურბლ ქვემოთ [illegible] ხდება ასაკზე დამოკიდებული ენერგეტიკული ფოსფორილების დაქვეითე- [illegible],რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სიმპტომ- [illegible] გამოვლენაში და პროგრესირებაში.

მართვა

მკურნალობა სიმპტომატური და პალიატიურია. სპეციფიკური [illegible]ეპიული კურსის ჩატარება ჯერჯერობით არ არსის შესაძლე- [illegible]ელი. ავადმყოფების უმრავლესობას მიეწოდება Q კოენზიმის [illegible] L-კარნიტინის დანამატები ენერგეტიკული ფოსფორილირების კომ- [illegible]ექსების აქტივობის ოპტიმიზაციისათვის.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

ავადმყოფი მამის მხრიდან დაავადების ნიშნების ბავშვებზე გა- დაცემის რისკი ნულის ტოლია,მხოლოდ მცირე გამონაკლისის გარ- და, რადგან ცნობილია, რომ მამისეული მიტ-დნმ მემკვიდრეობით არ გადაეცემა. ჯანმრთელი ან ავადმყოფი დედისაგან ბავშვებზე ნიშნის გადაცემის რისკი ძნელი განსასაზღვრია, რადგან MERRF მუტაციების დადგენა პრენატალური ტესტირებით და ბავშვებში დაავადების განმსაზღვრელი კრიტიკული პარამეტრების (რეპ- ლიკაციური სეგრეგაცია,ქსოვილების სელექცია და სომატური მიტ- დნმ-ის მუტაციები) წინასწარი პროგნოზირება შეუძლებელია.

გართულებულია ასევე რისკის ქვეშ მყოფი ოჯახის წევრების სისხლის ნიმუშების მოლეკულური მეთოდით გამოკვლევა ორი საერთო სირთულის გამო: პირველი, რეპლიკაციური სეგრეგაციით და ქსოვილების სელექციით მუტაციის დადგენა სისხლის ნიმუშში შეუძლებელია. აქედან გამომდინარე, ტესტის უარყოფითი შედეგი არ გამორიცხავს,რომ ოჯახის წევრები იყვნენ მიტ-დნმ-ის მუტაციე- ბის მატარებლები. მეორე: რეპლიკაციური სეგრეგაციის გამო,ტეს- ტის დადებითი შედეგი იმის მაუწყებელია,რომ სხვა ქსოვილები არ შეიცავენ მუტანტურ მიტ-დნმ-ს და დაავადებაც არ იქნება მძიმე.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. როგორ ხდება, რომ მუტანტურ მიტ-დნმ-ის მოლეკულას, რომელიც უჯრედში de novo წარმოიქმნება ასობით ნორ- მალურ მოლეკულასთან ერთად, იმდენად ძლიერი ეფექტი აქვს, რომ განაპირობებს დაავადების სიმპტომების განვითარებას?
2. როგორ შეუძლია მიტოქონდრიულ მუტაციებს, რომლებიც არღვევენ ენერგეტიკული ფოსფორილების პროცესს გაზარდოს მტ-დნმ მუტაციების სიხშირე?
3. როგორ შეუძლიათ მიტოქონდრიულ მუტაციებს, რომლებიც არღვევენ ენერგეტიკული ფოსფორილების პროცესს, დააჩქარონ დაბერების პროცესი?
4. ნაყოფში ენერგეტიკული პოტენციალი დაბალია და ენერგიის უმ- ეტესი ნაწილი მიიღება გლიკოლიზის შედეგად. როგორ მო- ქმედებს ეს საზიანო ენერგეტიკული ფოსფორილების მუტაციების პრენატალურ ექსპრესიაზე?

ლიტერატურა

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Taylor RW, Turnbull DM: Mitochondrial DNA mutations in human disease. Nat Rev Genet 6:389-402, 2005.

29. ნეიროფიბრომატოზი 1

(NF1 მუტაცია)

აუტოსომურ-დომინანტური

გამომწვევი მიზეზები

- ვარიაბელური ექსპრესიულობა
- ექსტრემალური პლეიოტროპია
- სიმსივნის სუპრესორი გენი
- ფუნქციის დაკარგვის მუტაციები
- ალელური ჰეტეროგენულობა
- De novo მუტაციები

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- გამოვლინების ასაკი: პრენატალურიდან გვიანდელ ბავშვობამდე
- რძიანი ყავის ფერი ლაქები
- წერტილოვანი პიგმენტური ლაქები იღლიის ქვეშ და საზარდულზე
- კანქვეშ ნეიროფიბრომები
- ლიშის კვანძები (iris hamartomas)
- თვალის გლიომა
- ძელის სპეციფიკური დაზიანება

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ლ.მ-ს., 2 წლის ვაჟს, სხეულზე აღენიშნებოდა ხუთი რძიანი ყავის ფერი ლაქა (რომელთაგან სამის დიამეტრი 5 მმ-ს აღემატებოდა). მას არ ჰქონდა დამატებითი წერტილოვანი, პიგმენტური ლაქები იღლიის ქვეშ და საზარდულში. არ აღენიშნებოდა ძელის დაზიანება და ნეიროფიბრომა. თითოეული მშობლის სამედიცინო გამოკვლევამ აჩვენა, რომ მათ არ აღენიშნებოდათ ნეიროფიბრომატოზისათვის დამახასიათებელი ლაქები. ფენოტიპოს-კონსულტანტმა მშობლებსა და პედიატრს აცნობა, რომ ლ.მ.-ის მონაცემები არ შეესაბამებოდა ნეიროფიბრომატოზის 1-ლი ტიპისთვის დამახასიათებულ კლინიკურ მაჩვენებლებს.

ლ.მ. გენეტიკური კვლევის კლინიკაში 5 წლის ასაკში დაბრუნდა. იმ დროისათვის მას ორივე თვალზე ლიშის კვანძები და რძიანი ყავის ფერი 12 ლაქა აღენიშნებოდა, ამ ლაქებიდან რვა ერთეულის დიამეტრი სულ მცირე, 5 მმ იყო. მას ასევე აღენიშნებოდა დამატებითი წერტილოვანი პიგმენტური ლაქები ორივე იღლიის ქვეშ. ლ.მ-ს დაუსვეს 1 ტიპის ნეიროფიბრომატოზის დიაგნოზი, მშობლებს კი აცნობეს, რომ მათ შვილს de novo მუტაცია აღენიშნებოდა და, აქედან გამომდინარე, მისი განმეორების რისკი დაბალი იქნებოდა, თუმცა მიუხედავად ამისა, ჯონადური მოზაიციზმი არ იყო გამორიცხული.

ლ.მ-ს მშობლებმა არ მოისურვეს არც ლ.მ-ს მოლეკულური ტესტირება და არც დედის მომდევნო ფეხმძიმობისას პრენატალური ტესტირება.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ნეიროფიბრომატოზი 1 (NF1, MIM#162200) წარმოადგენს პანეთნიკურ აუტოსომურ- დომინანტურ დაავადებას, რომლის სიმპტომებიც უმეტესად ვლინდება კანზე, თვალებში, ჩონჩხსა და ნერვულ სისტემაში. NF1 გამოწვეულია ნეიროფიბრომინის გენის NF1 მუტაციებით აღნიშნული დაავადება ვლინდება 3500 ინდივიდან ერთში. რის გამოც ეს დაავადება ყველაზე გავრცელებულია აუტოსომურ დომინანტურ გენეტიკურ დაავადებათა შორის. ავადმყოფთა დაახლოებით ნახევარს de novo მუტაციები აღენიშნება; NF1 გენის მუტაციის სიხშირე ერთ-ერთი ყველაზე მაღალია ადამიანის ცნობილ გენურ მუტაციებს შორის – იგი ყოველი 10000 დაბადებულიდან ერთ ახალშობილში ვლინდება. de novo მუტაციების დაახლოებით 80% მამის მხრიდან მოდის; მამის ასაკის ზეგავლენის დამადასტურებელი რაიმე ნიშანი მუტაციის ხარისხის ზრდაზე არ არის დადგენილი (იხ. თავი 9).

პათოგენეზი

NF1 დიდი ზომის გენია (350 კბ და 60 ეგზონი), იგი კოდირებს ნეიროფიბრომინს, ცილას, რომელიც თითქმის ყველა ქსოვილში ექსპრესირებს (განსაკუთრებით – თავის ტვინის, ზურგის ტვინისა და პერიფერიული ნერვული სისტემის ქსოვილებში). ფიქრობენ, რომ ნეიროფიბრომინი რამდენიმე უჯრედშიდა პროცესს არეგულირებს – Ras GTP-აზას აქტივაციის გზით; აქედან გამომდინარე, ის აკონტროლებს უჯრედების პროლიფერაციას და მოქმედებს როგორც სიმსივნის სუპრესორი.

NF1 გენში 500-ზე მეტი მუტაცია იქნა იდენტიფიცირებული; მათგან უმეტესობა თითოეული ოჯახისთვის უნიკალურია. კლინიკური გამოვლინებები გენის პროდუქტის ფუნქციის დაკარგვიდან გამომდინარეობს; მუტაციათა 80% ცილის რაოდენობის შემცირებას იწვევს. დაავადების გამომწვევი მუტაციის იდენტიფიცირება შესაძლებელია NF1-ის მქონე ინდივიდთა 95%-ზე მეტში.

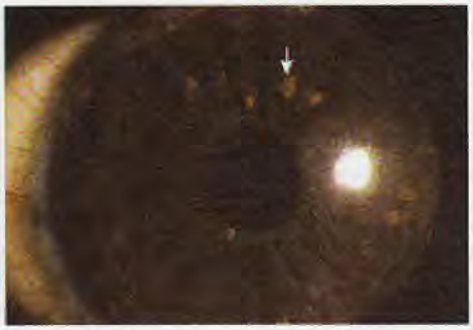
NF1 დიდი კლინიკური მრავალფეროვნებით ხასიათდება – როგორც ოჯახებს შორის, ისე თვით ოჯახებს შიგნით. აღნიშნული მრავალფეროვნება შესაძლოა, გამოწვეულ იქნას გენეტიკური, არაგენეტიკური ან შემთხვევითი ფაქტორების კომბინაციით. არ არის ცნობილი მკვეთრი გენოტიპურ-ფენოტიპური ურთიერთდამოკიდებულება, თუმცა, დიდი დელეციები უფრო გავრცელებულია NF1 ავადმყოფებში, რომელთაც ნერვულის სისტემის განვითარების სირთულეები აღენიშნებათ.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

NF1 ჰოლისისტემური დარღვევაა ნევროლოგიური, ძვალკუნთოვანი, ოფთალმოლოგიური და კანის ანომალიებით, რაც ნეოპლაზიის წინაპირობას წარმოადგენს (სურ. C-29). NF1-ს დიაგნოზის დასმა შეიძლება, თუ ინდივიდი შემდეგი კრიტერიუმებიდან ორ ან მეტ კრიტერიუმს აკმაყოფილებს: ექვსი და მეტი ერთეული რძიანი ყავის ფერი ლაქა, რომელთა დიამეტრი არანაკლებ 5 მმ-ია (პრეპუბერტატულ ასაკში) ან არანაკლებ 15 მმ დიამეტრით (პოსტპუბერტატულ ასაკში); ნებისმიერი ტიპის ორი ან მეტი ნეიროფიბრომა ან ერთი პლექსიფორმული ნეიროფიბრომა; წერტილოვანი პიგმენტური ლაქები იღლიის ქვეშ და საზარდულზე; ოპტიკური გლიომა; ორი ან მეტი ლიშის კვანძი, ძელის დამახასიათებელი ფენოტიპი (სფენოიდური დისპლაზია და გრძელი ძელის ზედა შრის ყალიბდება თანდართული ფესვდოართროზით ან მის გარეშე); პირველი რიგის ნათესაური კავშირი NF1 ავადმყოფთან.

NF1-ით დაავადებული თითქმის ყველა ინდივიდი (ოჯახური ანამნეზის მიუხედავად) რეა წლის ასაკისათვის აკმაყოფილებს კლინიკურ კრიტერიუმებს. NF1-ის მემკვიდრეობითი ფორმის შემთხვევაში ბავშვების იდენტიფიცირება, ჩვეულებრივ, პირველივე წელს ხდება, ვინაიდან დაბადების პირველ წელს ამ დაავადების ერთი მახასიათებელი თვისების გამოვლენაც საკმარისია.

მიუხედავად იმისა, რომ პენეტრანტობა, ძირითადად, სრულია, გამოვლინებები შეიძლება სხვადასხვაგვარი იყოს. თითქმის ყველა ინდივიდს აქვს მრავლობითი რძიანი ყავის ფერი ლაქები და ამ შემთხვევაში პიგმენტური ლაქიანობა ავადმყოფების 90%-ს აღენიშნება. NF1-ის მატარებელ ავადმყოფთა უმრავლესობას კანზე ან ფერად გარსში აქვს ლიშის კვანძები. მოზრდილებში ან ზრდასრულებში, ჩვეულებრივად გვხვდება რამდენიმე ნეიროფიბრომა. ნაკლებად არის გავრცელებული პლექსიფორმული ნეიროფიბრომა. ოკულარულ გამოვლინებებში



ფიგ. C-29 ■ ა) NF1-ის გამოვლინება კანზე – ასობით პატარა და საშუალო ზომის მოწითალო ფერის პაპილომური ნეიროფიბრომების და ორი დიდი ზომის რძიანი ყავისფერი ლაქის, ჩათვლით (მითითებულია ისრით). ბ) ფერადი გარსი – ნაჩვენებია რამდენიმე ლიშის კვანძი (ერთი გიპური კვანძი მითითებულია ისრით). (Courtesy of K. Yohay, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Md.)

ხშირია ოპტიკური გლიომა (რამაც შეიძლება გამოიწვიოს სიბრმავე) და ლიშის კვანძები ფერადი გარსში. ძვლებთან დაკავშირებით, ყველაზე სერიოზული დარღვევაა სქოლიოზი, ხერხემლის დისპლაზია, ფსევდოართროზი, გაძლიერებული ზრდა. ხშირია აგრეთვე პულმონალური, თირკმლის და ცერებრალური სისხლძრღვების სტენოზი და არტერიული წნევის გაზრდა. NF1-ის მქონე ბავშვებში (გარდა ნეიროფიბრომისა) გავრცელებულ ნეოპლაზიას წარმოადგენს ოპტიკური ნერვის გლიომა, თავის ტვინის სიმსივნე, ავთვისებიანი მიელოიდური ანომალია. NF1-ით დაავადებულ ბავშვთა დაახლოებით ნახევარი ყურადღების გაფანტვის ან დასწავლის უუნარობის რისკის წინაშე დგას, რაც მოზარდობის პერიოდშიც შენარჩუნდება.

ინდივიდებს, რომელთაც NF1-ის ნიშნები და მახასიათებლები სხეულის მხოლოდ ერთ, შემოფარგლულ ნაწილში აღენიშნებათ, შესაძლოა დაუსვან სეგმენტური (რეგიონული) NF1-ის დიაგნოზი. სეგმენტური NF1 წარმოადგენს კლინიკური მახასიათებლების უზვეული სახით გავრცელებას, რომელიც შემთხვევით ან NF1 გენის მუტაციის სომატური მოზაიციზმის გზით ხორციელდება.

მართვა

NF1 კლინიკური დიაგნოზია. მუტაციების იდენტიფიცირება მოცემულ ეტაპზე ტრადიციული ან რეგულარული სახით არ ხდება თავად გენის ზომისა და ალელების უკიდურესი პეტეროგენულობის გამო.

მიზნობრივი მკურნალობა ჯერჯერობით ხელმისაწვდომი არ არის; აქედან გამომდინარე, მკურნალობისას აქცენტი კეთდება სიმპტომურ მართვაზე. NF1-ით დაავადებულ ინდივიდებში მიმდინარე დაკვირვება უნდა მოიცავდეს ყოველწლიურ სამედიცინო შემოწმებას, რომელსაც NF1-ის სფეროში გარკვეული პირი აწარმოებს, ასევე, უნდა ჩატარდეს ყოველწლიური ოფთალმოლოგიური დაკვირვება ბავშვობის პერიოდში (ეს დაკვირვება გაცილებით უფრო ხშირი უნდა იყოს ბავშვობის პერიოდში, ვიდრე მოზრდილობისას), უნდა ხდებოდეს განვითარების მდგომარეობის რეგულარული შეფასება – ასევე ბავშვობის პერიოდში და სისხლის წნევის რეგულარული გაზომვა.

NF1-ით გამოწვეული დეფორმაციები დაავადების გამოვლენის ყველაზე მწვავე ფორმას წარმოადგენს. ცალკეული კანზედა ან კანქვეშა ნეიროფიბრომების მოცილება ქირურგიული ჩარევითაც შეიძლება - თუ ისინი სიმახინჯეს წარმოადგენს ან უხერხულ ზონაშია წარმოქმნილი. ასევე, ქირურგიული ჩარევა შესაძლებელია პლექსიფორმული ნეიროფიბრომისას, თუ იგი ზემოაღნიშნულ სიმახინჯეს ან რაიმე ხელისშემშლელ გარემოებას წარმოადგენს. თუმცა, აღნიშნული ნეოპლაზიების დროს ქირურგიული ჩარევა შეიძლება, პრობლემატურიც აღმოჩნდეს, ვინაიდან იგი ხშირ შემთხვევაში მჭიდროდაა დაკავშირებული ნერვებთან და იქმნება მოცემულ ადგილზე მოცილებული წარმონაქმნის ხელახლა განვითარების საშიშროება.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

NF1-ით დაავადებულ ინდივიდებში ბავშვის გაჩენისას მისი NF1-ით დაავადების რისკი 50%-ია; თუმცა, ამ დროს ბავშვს, შესაძლოა, სხვაგვარი თვისებები გამოუვლინდეს. იმ ოჯახებისთვის, რომელშიც NF1 გენის მუტაციის მიზეზ-შედეგობრივი საფუძველი დადგენილია ან ცნობილია მონაცემები მიზეზების შესახებ, პრენატალური დიაგნოზი პრობლემას არ წარმოადგენს. მიუხედავად იმისა, რომ პრენატალური დიაგნოზი სიზუსტით ხასიათდება, იგი დიდი ოდენობის პროგნოზული სახის ინფორმაციას არ იძლევა, რაც თავად დაავადების ფენოტიპის უკიდურესი მრავალგვარობით აიხსნება. მშობლები, რომელთაც არ აღენიშნებათ NF1, მაგრამ მათი ბავშვი NF1-ის გავლენას განიცდის, მომავალი ფეხმძიმობისას გარკვეულად მაინც დგანან რეციდივის რისკის წინაშე ჩანასახის უჯრედის შესაძლო მოზაიციზმის გამო, რაც ნაჩვენები იყო NF1-ში.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. რაგომ ახასიათებს NF1-ს ასეთი კლინიკური მრავალფეროვნება? რა ფაქტორებს შეუძლია მოახდინოს შეგავლენა ამ ფენოტიპზე?
2. რაგომ ითვლება NF1-ის პოზიტიური ოჯახური ისტორია ერთ-ერთ მთავარ დიაგნოსტიკურ კრიტერიუმად ამ პირობებისათვის, მაგრამ არ ითვლება სხვა აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებებისთვის?
3. განიხილეთ ოჯახის მაგალითი, რომელსაც სურს ჩაიგაროს NF1-ის პრენატალური ტესტირება იმის გამო, რომ ცნობილია ერთ-ერთ მშობლის მიერ მუტაციის მატარებლობის ფაქტი.
4. რა უნდა იყოს მოლეკულურ დონეზე მკურნალობის სამიზნე NF1-ის შემთხვევაში, რათა გამოავლინოთ ამ დაავადებისთვის დამახასიათებელი ფუნქციის დაკარგვის სპეციფიკური ადგილი? რით განსხვავდება ის სხვა, დომინანტურ-ნეგატიური მუტაციით გამოწვეული დაავადებისაგან?

ლიტერატურა

Ferner RE: Neurofibromatosis 1. Eur J Hum Genet 15:131-138, 2007.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. http://www.genetests.org

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM

30. არაინსულინ დამოკიდებული შაქრიანი დიაბეტი

(ინსულინის დეფიციტი და რეზისტენტობა)

(მულტიფაქტორული)

გამომწვევი მიზეზები

- პოლიგენური დაავადება
- გარემო მოდიფიკატორები
-

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- დაწყების ასაკი: ბავშვობიდან ზრდასრულ ასაკამდე
- ჰიპერგლიკემია
- ინსულინის შედარებითი უკმარისობა
- ინსულინისადმი რეზისტენტობა
- სიმსუქნე
- აკანტოკერატოდერმია

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

მ.ჰ., პიმას ინდიელთა ტომის წარმომადგენელს, 38 წლის ჯანმრთელ მამაკაცს, აინტერესებდა, ხომ არ ჰქონდა არაინსულინ დამოკიდებული შაქრიანი დიაბეტის (NIDDM) განვითარების რისკი. მის ორივე მშობელს ჰქონდა NIDDM; მამა გარდაიცვალა 60 წლის ასაკში გულის ინფარქტით, დედა კი – 55 წლის ასაკში თირკმლის უკმარისობით. მამის მხრიდან ბებიას და ბაბუას და ერთ უფროს დას, აგრეთვე ჰქონდათ NIDDM, მაგრამ მ.ჰ. და მისი უმცროსი და-ძმა არ იყვნენ დაავადებული. ფიზიკური გასინჯვით პაციენტს არ ჰქონდა რამე გადახრა, თუ არ ჩავთვლით ზომიერად გამოხატულ სიმსუქნეს; უმმაზე გლუკოზის დონე პაციენტის სისხლში ნორმალური იყო, ინსულინის დონე კი – მომატებული; გლუკოზის მიღების შემდეგ მისი დონე სისხლში საგრძნობლად მატულობდა. ეს მონაცემები შეესაბამებოდა NIDDM-თვის დამახასიათებელ მეტაბოლიზმის ადრეულ გამოვლინებებს. ექიმმა ურჩია პაციენტს შეეცვალა ცხოვრების სტილი, დაეკლო წონა და ფიზიკურად მეტად დაგვირთულიყო. მ.ჰ.-მ დაიწყო სამსახურში ველოსიპედით სიარული, მკვეთრად შემცდა ცხიმის მიღება და 10 კგ-ით დაიკლო წონაში, გლუკოზის მიმართ მისი გოლერანტობა და სისხლში ინსულინის დონე ნორმაში ჩადგა.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

შაქრიანი დიაბეტი (DM) ჰეტეროგენული დაავადებაა, რომელიც აერთიანებს I ტიპის და II ტიპის შაქრიან დიაბეტს (შესაბამისად, ინსულინდამოკიდებულ DM-ს, ანუ IDDM-ს და ინსულინდამოუკიდებელ, NIDDM-ს) (იხ. ცხრილი). NIDDM-ზე (MIM# 125853) მოდის დიაბეტის ყველა შემთხვევის 80%-90% და მისი სიხშირე ამერიკის შეერთებულ შტატებში შეადგენს ზრდასრული მოსახლეობის 6%-7%-ს, ჯერ კიდევ გაურკვეველი მიზეზების გამო, ეს დაავადება ძლიერ გავრცელებულია ამერიკის მკვიდრ მოსახლეობაში, მათ შორის არიზონაში მცხოვრებ პიმას ტომში, სადაც 35-40 წლის ასაკისთვის NIDDM-ის სიხშირე თითქმის 50%-ს აღწევს. NIDDM-ით დაავადებულთა დაახლოებით 5%-10%-ს დიაბეტი ეწყება სიმწიფის ასაკში (MODY< MIM#606391); 5%-10%-ს აქვს იშვიათი გენეტიკური დარღვევა და დანარჩენ 70%-85%-ს - "გიპური NIDDM", II ტიპის შაქრიანი დიაბეტის ფორმა, რომელიც ინსულინის უკმარისობის და რეზისტენტობის ფონზე მიმდინარეობს. გიპური NIDDN-ის მოლეკულური და გენეტიკური საფუძვლები ჯერ კიდევ ნაკლებადაა შესწავლილი.

პათოგენეზი

NIDDM ინსულინის სეკრეციის დარღვევისა და ინსულინის მოქმედებისადმი რეზისტენტულობის შედეგია. ნორმაში ინსულინის სეკრეცია, რომელიც სისხლში გლუკოზის მიწოდების შესაბამისად პორციებით ხდება, გლუკოზით დაგვირთვის შედეგად სეკრეციას წყვეტს. NIDDM პაციენტებში მნიშვნელოვნად ირღვევა ინსულინის რიგმული გამოყოფის მექანიზმი

შაქრიანი დიაბეტის I ტიპის და II ტიპის შედარება

მახასიათებელი	ტიპი 1 (NIDDM)	ტიპი 2 (NIDDM)
სქესი	ქალი=მამაკაცი	ქალი>მამაკაცი
დაავადების დაწყების ასაკი	ბავშვობა და მოზარდ. ასაკი	მოზარდობიდან ზრდასრულობამდე
ეთნიკური უპირატესობა	თეთრკანიანები	აფრიკული წარმომაყლობის-ამერიკელები,მექსიკური წარმომაყლობის ამერიკელები, ამერიკის მკვიდრი მოსახლეობა
კონკორდანტობა მონოზიგოტური ტყუპები	33%-50%	69%-90%
დიზიგოტური ტყუპები	1%-14%	24%-40%
ოჯახური ისტორია	ნაკლებად გავრცელებული	გავრცელებული
ავტოიმუნურობა	გავრცელებული	ნაკლებად გავრცელებული
სხეულის ჰაბიტუსი	ნორმალურიდან გამოფიტვამდე	სიმსუქნე
შავი აკანტოზი acanthosis nigricans	იშვიათი	გავრცელებული
პლაზმის ინსულინი	დაბალიდან - არარსებობამდე	ნორმიდან მომატებული
პლაზმის გლუკაგონი	კეტოაციდოზში	ჰიპერმოლარული კომა
ინსულინის თერაპია	რეაგირებს	რეზისტენტული ან რეაგირებს
ჰიპოგლიკემიის ორალური თერაპია	არ რეაგირებს	რეაგირებს

და გლუკოზით დაგვირთვაზე რეაქცია არაადექვატური ხდება; შესაბამისად, ძირითადი ინსულინის დონეც მატულობს, თუმცა ის მაინც დაბალია ამ პაციენტების ჰიპერგლიკემიის რეალურ სურათთან შედარებით.

NIDDM-ის განვითარებამდე სტაბილური ჰიპერგლიკემიისა და ჰიპერინსულინემიის პირობებში იწყება ციკლი, რომელსაც NIDDM-მდე მიეყვანართ. სტაბილური ჰიპერგლიკემია იწვევს ე.წ კუნძულების β–უჯრედების დესენსიბილიზაციას იმგვარად, რომ სისხლში არსებული გლუკოზის დონის შესაბამისი ინსულინის გამოყოფა აღარ ხდება; ჰიპერინსულინემიის დროს კი ინსულინის ქრონიკულად მაღალი დონე იწვევს ინსულინის რეცეპტორების დაუნ-რეგულაციას და ამით ზრდის ინსულინისადმი რეზისტენტობას. უფრო მეტიც, როდესაც ინსულინისადმი მგრძნობელობა ეცემა, იზრდება გლუკაგონის სეკრეცია, რაც შესაბამისად ზრდის ღვიძლის მიერ გლუკოზის გამოყოფას და ჰიპერგლიკემიას. ეს ციკლი, საბოლოოდ, NIDDM-ის განვითარებით სრულდება.

გიპური NIDDM, რომელსაც ამიერიდან NIDDM-ით მოვიხსენიებთ, გენეტიკური წინასწარგანწყობის და გარემო ფაქტორების კომბინირებული მოქმედების შედეგია. გამოკვლევები, რომლებიც გენეტიკური წინასწარგანწყობის მტკიცებულებად გამოდგება, მოიცავს მონოზიგოტური და დიზიგოტური ტყუპების კონკორდანტობას შორის სხვაობას, ოჯახურ კლასტერიზაციას და სხვადასხვა პოპულაციას შორის განსხვავებებს. ადამიანში ამ დაავადების მემკვიდრეობის მაგალითები მის კომპლექსურ ხასიათზე მიუთითებს. მიუხედავად იმისა, რომ სათანადო გენების იდენტიფიკაცია ადამიანში გართულებულია ასაკობრივი ფაქტორის, სქესის, ეთნიკურობის, ფიზიკური მდგომარეობის, კვების, მწეველობის, სიმსუქნის და ცხიმის განაწილების ხასიათის გამო, ამ საქმეში მიღწეულ იქნა გარკვეული წარმატებები. გენომის ფართომასშტაბურმა სკრინინგმა და ანალიზმა აჩვენა, რომ ინტრონში მოკლე განმეორების პოლიმორფიზმის TCF7L2 ალელი, რომელიც ტრანსკრიფციის ფაქტორს განსაზღვრავს, ისლანდიელებში NIDDM-თან ასოცირდება. ჰეტეროზიგოტებს (მოსახლეობის 38%) და ჰომოზიგოტებს (მოსახლეობის 7%) აქვთ NIDDM-ის გაზრდილი ფარდობითი რისკი, რაც, შესაბამისად, 1,5-ჯერ და 2,5-ჯერ აღე-

ბაგება სათანადო მაჩვენებლებს ალელის არამაგარებლებში. TCF7L2 ვარიანტით განპირობებული გაზრდილი რისკი გვხვდება დანიელებში და ამერიკელებშიც. NIDDM-ის განვითარების რისკი, რომელიც ამ ალელთან ასოცირდება, 21%-ის ტოლია. TCF7L2 კოდირებს გრანსკრიფციის ფაქტორს, რომელიც ჩართულია პორმონ გლუკაგონის აქტივაციაში. ეს უკანასკნელი ბრდის სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციას და ეწინააღმდეგება ინსულინის მოქმედებას, რომელიც მიმართულია სისხლში გლუკოზის დონის დაწევისკენ. ფინური და მექსიკური წარმომავლობის ამერიკელთა ჯგუფების სკრინინგის შედეგად იდენტიფიცირებულია წინასწარგანწყობის მეორე ვარიანტი - Pro12-Ala მუტაცია PPARG-ში, რომელიც, როგორც ჩანს, სპეციფიკურია ამ პოპულაციებისთვის და, საკარაულოდ, განაპირობებს მათში NIDDM-ის განვითარების 25%-იან რისკს. უფრო გავრცელებული პროლინის ალელისთვის სიხშირე 85%-ის ტოლია და იწვევს დიაბეტის რისკის ნაკლებ გაზრდას (1,25-ჯერ). PPARG ბირთვული ჰორმონის რეცეპტორის ოჯახის წევრია და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ადიპოციტების ფუნქციისა და დიფერენციაციის რეგულაციაში.

დაავადების განვითარებაში გარემოს კომპონენტის სასარგებლოდ მეტყველებს შემდეგი მაჩვენებლები: 100%-ზე დაბალი კონკორდანტობა მონოზიგოტურ ტყუპებში; ნიმნის გავრცელებით განპირობებული სხვაობა გენეტიკურად მსგავს პოპულაციებს შორის; განსხვავებული ცხოვრების წესზე, კვების დიეტაზე, სიმსუქნეზე, ორსულობაზე და ტერესზე დამოკიდებულებით. ექსპერიმენტულ მონაცემებზე დაყრდნობით შეიძლება დავასკვნათ, რომ გენეტიკური წინასწარგანწყობა განმაზღვრელია NIDDM-ის განვითარებაში, ხოლო გარემო ფაქტორები დიდ გავლენას ახდენს მის კლინიკურ გამოვლინებაზე.

დაავადების ეპიზოდი და განვითარების ისტორია

NIDDM, ჩვეულებრივ, ემართებათ საშუალო და მაღალი ასაკის ჭარბი წონის ადამიანებს, თუმცა დღითი დღე იზრდება დაავადებული ბავშვების და ახალგაზრდების რიცხვი, რაც წონის მატებას და მჯდომარე, უმოძრაო ცხოვრების წესს უკავშირდება.

NIDDM თანდათან ვითარდება და დიაგნოზი, როგორც წესი, დასმულია რუტინული გამოკვლევისას გლუკოზის აწეული დონის საფუძველზე. IDDM-საგან განსხვავებით NIDDM-ით დაავადებულ ინდივიდებს, ჩვეულებრივ, არ უვითარდებათ კეტოაციდოზი. საშოვადოდ, NIDDM-ის განვითარება იყოფა სამ კლინიკურ ფაზად. პირველი, ანალიზებში გლუკოზის კონცენტრაცია რჩება ნორმაში, სისხლში ინსულინის დონის აწევის შედეგად, რაც მიუთითებს, რომ ინსულინის მოქმედების სამიზნე ქსოვილები შეადარებით რეზისტენტული აღმოჩნდა ამ ჰორმონის ეფექტებისადმი. მეორე, ვითარდება ჭამის შემდგომი ჰიპერგლიკემია ინსულინის გაზრდილი კონცენტრაციის მიუხედავად. მესამე, ინსულინის სეკრეციის ტემპი იწვევს შიმშილის ჰიპერგლიკემიას და აშკარა დიაბეტს.

ჰიპერგლიკემიასთან ერთად, მეტაბოლური დისრეგულაცია, რაც კუნთოვანი β-უჯრედების დისფუნქციის და ინსულინის მიმართ რეზისტენტობის შედეგია, იწვევს ათეროსკლეროზს, პერიფერიულ ნევროპათიას, თირკმლის დაავადებას, კატარაქტებს და რეტინოპათიას (იხ. სურ. C-30). NIDDM ავადმყოფებში, ექვსიდან ერთს უვითარდება თირკმლის დაავადება ხოლო სგადი ან ესაჭიროება ქვეცა კიდურის ამპუტაცია მძიმე სისხლძარღვოვანი დაავადების გამო; ხუთიდან ერთი კარგავს მხედველობას რეტინოპათიის შედეგად. ასეთი გართულებების განვითარება გენეტიკურ ფაქტორს და მეტაბოლური კონტროლის ხარისხს უკავშირდება. ქრონიკულ ჰიპერგლიკემიაზე მონიტორინგი შესაძლებელია ჰემოგლობინის პროცენტული შემცველობის განსაზღვრით, რისი მოდიფიცირებაც ხდება გლიკოზილირებით და მას HbA_{1c}-ით გამოსახავენ. სისხლში გლუკოზის დონის ზუსტი კონტროლი HbA_{1c}-ის დონის მიხედვით, რომელიც თუ ახლოს იქნება ნორმასთან (<7%), ეს 35-75%-ით შეამცირებს გართულებების რისკს და რამდენიმე წლით ბრდის სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობას, რაც ასევე საშუალოდ 17 წელს შეადგენს დიაგნოზის დასმის მომენტიდან.

მართვა

წონის დაკარგვა, გაზრდილი ფიზიკური აქტივობა და კვების შეზღუდვა ხელს უწყობს NIDDM ფორმით დაავადებულებში ინსულინის მგრძნობელობის გაზრდას. სამწუხაროდ, ბევრ ავადმყოფს არ შეუძლია ან არ სურს შეიცვალოს ცხოვრების წესი, რისთვისაც მათ

სურ. C-30 ■ არაპროლიფერაციული დიაბეტური რეტინოპათია NIDDM-იან ინდივიდში. ყურადღებას იქცევს მრავლობითი ჰემორაგიული "წერტილები და ლაქები", ინტრარეტინული ეგზუდატის გაფანტული "ჰერის ნამცეცების" მსგავსი უბნები; მოჩანს რამდენიმე დატოგვილი ლაქა, რომელიც შალის ძაფს გვაგონებს (RA Lewis –ის ნებართვით, ბალტიმორის სამედიცინო კოლეჯი, პიუსტონი). tesy of K. Yohay, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Md.)

ესაჭიროებათ თვითკონტროლი და ორალური მედიკამენტოზური მკურნალობა ჰიპოგლიკემიური საშუალებებით. ასეთებია სულფონილშარდოვანა და ბიგუანიდები. მესამე კლასის აგენტი, თიაზოლიდინედიონები იწვევს რა PPARG-ის დაკავშირებას ინსულინთან ამცირებს ამ უკანასკნელის რეზისტენტობას. ასევე შეიძლება გამოყენებული იქნას მეოთხე კატეგორიის მედიკამენტები, α-გლუკოზიდაზას ინჰიბიტორები, რომლებიც აფერხებს ნაწლავის მიერ გლუკოზის შეწოვის პროცესს. თითოეული ამ კლასის წამალი აღიარებულია როგორც NIDDM-ის მონოთერაპიული საშუალება. თუ ისინი ვერ ვერ აჩერებენ დაავადების პროგრესირებას, მაშინ მიმართავენ სხვა კლასის საშუალებებს. ორალური ჰიპოგლიკემიური მედიკამენტები ისე ეფექტური არ არის, როგორც წონაში დაკლება, ფიზიკური აქტივობის გაზრდა, და ცვლილებები კვების რაციონში გლიკემიის გაკონტროლების მიზნით. ამის მისაღწევად და, რიგ შემთხვევებში, დიაბეტის გართულებათა რისკის შესამცირებლად მოგიერთ პაციენტს ესაჭიროება ეგზოგენური ინსულინის მიწოდება; მაგრამ ინსულინის თერაპიას მოსდევს ინსულინის რეზისტენტობის გაძლიერება ჰიპერინსულინემიის და ჭარბი წონის ხარჯზე.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

NIDDM-ის პოპულაციური რისკი მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული საკვლევ პოპულაციაზე; ბევრ პოპულაციაში დაავადების რისკი 1 – 5%-ია, ხოლო აშშ-ში – 6-7%-ს უტოლდება. თუ ინდივიდს ჰყავს ერთი დაავადებული სიბნი მისთვის დაავადების რისკი იზრდება 10%-მდე; დაავადებული სიბნის და პირველი ხარისხის ნათესავის შემთხვევაში რისკი უკვე 20%-ს შეადგენს; თუ ჰყავს დაავადებული მონოზიგოტი ტყუპისცალი რისკი შეადგენს 50% - 100%-ს. ამასთან, რადგან NIDDM-ის მოვიერთი ფორმა IDDM-ის წინამორბედი სტადიაა (იხ. თავი 23), NIDDM-ით დაავადებული შშობლების შვილებისთვის IDDM-ის განვითარების ემპირიული რისკი 1/10-ის ტოლია.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. რა გავლენა შეიძლება მქონდეს გენეტიკის მიღწევებს NIDDM-ით დაავადებული პირების მკურნალობაზე?
2. როგორი კონსულტაცია უნდა გაუწიოთ NIDDM-ის ოჯახური ისტორიის მქონე ოჯახების წევრებს, მათ შორის, ბავშვებს?
3. რა ფაქტორები უწყობს ხელს NIDDM-ის გავრცელებას?

ლიტერატურა

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Sladek R, Rocheleau G, Rung J, et al: A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. Nature 445:881-885, 2007.

31. ორნითინ ტრანსკარბამილაზას დეფიციტი

(OTC მუტაცია)

X-შეჭიდული

გამომწვევი მიზეზები

- თანდაყოლილი მეტაბოლური დარღვევა
- X ქრომოსომის ინაქტივაცია
- ნიშნის გამოვლენა ჰეტეროზიგოტებში
- ასიმპტომური მატარებლები
- გერმინაციული მუტაციის სიხშირე ბევრად მაღალია სპერმატოგენეზში ოოგენეზთან შედარებით

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- გამოვლინების ასაკი: ჰემიზიგოტურ მამაკაცებში ნულოვანი მუტაციით – ნეონატალური; ჰეტეროზიგოტულ ქალებში – ზოგჯერ აღინიშნება დაავადების მშობიარობისშემდგომი გამწვავება
- ჰიპერამონემია
- კომა

ანამნეზის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ჯ.ს. – 4 დღის ვაჟი სასწრაფო დახმარების კლინიკაში მიიყვანეს, რადგან გაღვიძება ახალშობილმა ვერ შესძლო. მშობლების თქმით, ბოლო 24 საათის განმავლობაში ბავშვს არ ჰქონდა მიღებული საკვები, ჰქონდა პირღებინება და ღრმა ლეთარგია. იგი 26 წლის ქალის პირველი შვილი იყო, დაიბადა 3 კგ წონით, ხოლო დედის ფეხმძიმობა ყოველგვარი გართულების გარეშე მიმდინარეობდა. სამედიცინო გამოკვლევამ აჩვენა ახალშობილში კომაგენური მდგომარეობა ჰიპერბილიეთი დისმორფიზმის გარეშე. თავდაპირველმა ლაბორატორიულმა შემოწმებამ გამოაღლინა სისხლში ამონიუმის გაზრდილი კონცენტრაცია – 900 მკმოლი (ნორმალურ ახალშობილში არის <75 მკმოლი), ასევე, მომატებული ვენური pH – 7.48-მდე, ბიკარბონატის ნორმალური და ანიონების დაბალი კონცენტრაცია. გაჩნდა ეჭვი შარდოვანას ციკლის დარღვევის შესახებ; ამგვარად, პლაზმის ამინმჟავების დონის დადგენა გადაუდებელ, სასწრაფო რეჟიმში მოხდა. გლუტამინი მომატებული იყო 1700 მკმოლამდე (ნორმა - <700), ციტრულინის დეტექცია ვერ ხერხდებოდა (ნორმა – 7-დან 34-მდე) (სურ. C-31). შარდის ანალიზის მაჩვენებელი ორგანული მჟავების მხრივ ნორმალური იყო; სამარდე სისტემაში ოროტის მჟავა (ვიტამინი B_c) კი ძალზე მაღალ დონეს აჩვენებდა. სამარდე სისტემის ასეთი მომატებული ოროტის მჟავა, ციტრულინის დაბალ მაჩვენებელთან ერთად, მიუთითებს ორნითინ ტრანსკარბამილაზის დეფიციტზე, რომელიც მუტაციათა ანალიზით დასტურდება.

ამის შემდეგ, გამოკითხეს ბავშვის დედა, რის შედეგადაც აღმოჩნდა, რომ იგი მთელი ცხოვრების მანძილზე ვერ იღებდა ცილას, ხოლო მისი ძმა გაურკვეველი მიზეზით დაბადებიდან პირველივე კვირას დაიღუპა. ჯ.ს.-ს დაუწყეს ნატრიუმის ბენზოატისა და ნატრიუმის ფენილაცეტატის ნარევის (ამონულის) ინტრავენური მიწოდება, არგინინ HCl-ის დამატებით. ბავშვი გადაიყვანეს ნეონატალური ჰემოდიალიზისათვის აღჭურვილ მესამე რანგის სამკურნალო ცენტრში. ცენტრში შეყვანისას ახალშობილის პლაზმაში ამონიუმის დონემ მიაღწია 700 მკმოლს. მშობლებს ჩაუტარდათ კონსულტაცია და განიმარტათ, რომ არსებობდა თავის ტვინის დაზიანების მაღალი რისკი. ასეთი ხარისხის ჰიპერამონიემიის გამო მშობლებმა არჩიეს ჰემოდიალიზის ჩატარება, რაც ჯაცილებით აღვილი გადასატანი იქნებოდა; ოთხი საათის შემდეგ, სისხლის ამონიუმი 200 მკმოლე ნაკლები იყო. ბავშვი მკურნალობის მანძილზე იმყოფებოდა ამონულზე, ინტრავენურ დექსტროზაზე და ინტრალიპიდებზე, სანამ ამონიუმის დონემ ნორმალურ მაჩვენებელს არ მიაღწია; ამ ეტაპიდან ბავშვი თანდათან გადაიყვანეს ცილების მეშლელის დიეტაზე, ტარდებოდა ჰიპერამონიემიის მონიტორინგი, განსაკუთრებით, ავადმყოფობის გამოვლინების დროს.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ორნითინ ტრანსკარბამილაზას (OTC) დეფიციტი (MIM# 311250) არის შარდოვანას წარმოქმნის (ორნითინის) ციკლის პანეთნიკური, X-შეჭიდული დარღვევა, გამოწვეული ორნითინ ტრანსკარბამილაზას (OTC-ს) მაკოდირებელი გენის მუტაციით.

პათოგენეზი

ორნითინ ტრანსკარბამილაზა შარდოვანას ციკლის ფერმენტია (სურ. C-31). შარდოვანას ციკლი ის მექანიზმია, რომელიც ნარჩენი აზოტის დეტოქსიკაციას და მოცილებას უზრუნველყოფს. ციკლში რომელიმე ფერმენტის (არგინაზას გარდა) სრული დეფიციტი ნეონატალურ პერიოდში იწვევს მძიმე ფორმის ჰიპერამონემიას. შარდოვანას ციკლის დეფექტის მატარებელი მშობლებისათვის არგინინი ხდება განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი ამინმჟავა (სურ. C-31). დედის სამეცნიერო სნოში მეტაბოლიზირდება ჭარბი აზოტი. ნარჩენი აზოტის პოსტნატალური დაგროვება განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია კატაბოლურ პერიოდში იწვევს გლუტამინისა და ალანინის (აზოტის ბუნებრივი რეზერვის) დონის აწევას, რის შედეგადაც მატულობს ამონიუმის იონების დონე. თუ პლაზმაში ამონიუმის დონე 200 მიკრომოლს გადააჭარბებს, ამან შეიძლება იმოქმედოს თავის ტვინზე. ამ ზემოქმედების ხარისხი სისხლში ამონიუმის და გლუტამინის მაღალ კონცენტრაციებს და კრიზისული მდგომარეობის ხანგრძლივობას უკავშირდება. ამდენად, უდიდესი მნიშვნელობა ენიჭება ავადმყოფის დროულ გამოვანას ასეთი მდგომარეობიდან.

მამაკაცები OTC გენის მიხედვით ჰემიზიგოტური არიან და, შესაბამისად, ამ გენის მუტაციები მათში სერიოზულ შედეგებს იწვევს. X-ქრომოსომის შემთხვევითი ინაქტივაციის გამო (იხ. თავი 6), ქალები მოზაიკური არიან OTC გენის მუტაციის მიხედვით და მათთვის დამახასიათებელია ფერმენტის ფუნქციონირების ფართო სპექტრი, რაც სხვადასხვა სიმძიმის კლინიკურ სურათში ასახავს. მდედრობითი სქესის ჰეტეროზიგოტი შეიძლება სრულიად ასიმპტომური იყოს და მას შეუძლია ნებისმიერი ოდენობით მიიღოს ცილა. ამის საპირისპიროდ, თუ ქალებში OTC-ის აქტივობის დაკარგვა საგრძნობია, მათ უნდა შეზღუდონ ცილა კვების რაციონში, რათა თავიდან აიცილონ სიმპტომური ჰიპერამონიემიის განმეორების რისკი.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

OTC სრული დეფიციტის მქონე მამრობითი სქესის წარმომადგენლები ნორმალური იბადებიან, მაგრამ მათ მალე ეწყებათ პირღებინება, ხდებიან ლეთარგიულები, ხოლო დაბადებიდან 48-ე და 72-ე საათს შორის პერიოდში ზოგჯერ აღინიშნებათ კომა. ღებინების გამო ორგანიზმი გაუწყლოებულია. მამრობითი სქესის ახალშობილი ნულოვანი მუტაციით, მკურნალობის გარეშე დაბადებიდან პირველივე კვირას იღუპება. მაშინაც კი, თუ OTC დეფიციტის შემთხვევაში ახალშობილს უტარდება ამონიუმის სასწრაფო მკურნალობა ჰიპერამონიემიის შეტევითი რეციდივის რისკი ძალზე მაღალია, ვინაიდან მძიმე ფორმის OTC დეფიციტზე სრულყოფილი კონტროლი საკმაოდ რთულია, მაშინაც კი, თუ ხდება ცილის შეზღუდვა და მკურნალობა, რომელიც ამონიუმი გადაიყვანს არატოქსიკურ მეტაბოლურ გზაზე(იხ. თავი მე-13). ჰიპერამონიემიის თითოეული შეტევისას ავადმყოფმა, შესაძლოა, მიიღოს თავის ტვინის დაზიანება ან დაიღუპოს მეტაბოლური დეკომპენსაციის დადგომიდან სულ რამდენიმე საათში.

ჩვეულებრივ, ზოგნები (ზოგჯერ ვაჟებიც – OTC ნაწილობრივი დეფიციტის შემთხვევაში) უსიმპტომო არიან ნეონატალურ პერიოდში, მაგრამ უვითარდებათ ჰიპერამონიემია სიცხის ფონზე მიმდინარე დაავადების დროს– მაგ.: გრიპის, ან ცილის

სურ. C-31 ■ შარდოვანას ციკლი. CPS I, კარბამოილფოსფატის სინთეტაზა I; CAP, კარბამოილფოსფატი; OTC, ორნითინ გრანსკარბამილაზა; AS, არგინინ-ქარვამჟავას სინთეტაზა; AL, არგინინქარვამჟავას ლიაზა.

ადამეტებული რაოდენობით მიღებისას. სხვა სახის კატაბოლური აშლილობები – ქირურგიული ჩარევა ან გრძელი ლულისებრი ძვლის მოტეხილობა – ასევე, შეიძლება გახდეს ჰიპერამონიემიის მიზეზი. ორივე სქესის წარმომადგენლები, თავის ტვინის დაზიანებისა და ენცეფალოპათიის ჩამორჩენილობის რისკის წინაშე დგანან.

OTC დეფიციტისა და კარბამოილფოსფატის სინთეტაზის დეფიციტის (სურ. C-31) გამოვლინება ახალშობილის სკრინინგის [illegible] ვერ ხერხდება. არანორმალური მეტაბოლიტები, რომლებიც შარდოვანას ციკლში ზოგიერთი ფერმენტის უკმარისობის გამო [illegible]ლება, შეიძლება გამოვლენილ იქნეს შრატის ამინმჟავების [illegible]ლემური მასის სპექტრომეტრიით (იხ. თავი მე-17).

მართვა

პლაზმაში ამონიუმის კონცენტრაცია ნებისმიერ დაავადებულ [illegible]ალშობილში უნდა გაიზომოს. შარდოვანას ციკლის დეფექტის [illegible]ვევათა უმრავლესობაში, შესაძლებელია დაავადების ხასიათის [illegible] ამინმჟავას რაოდენობის განსაზღვრა და დიაგნოსტიკა. OTC [illegible]ციტრულინის და კარბამოილფოსფატის სინთეტაზას დეფიციტს შორის [illegible]ობის დასადგენად, როდესაც ორივე შემთხვევა ციტრულინის [illegible]ან დაბალი მაჩვენებლით ან, საერთოდ, არარსებობით [illegible]ათდება, – საჭიროა გავზომოთ შარდის ორგანის მჟავა, ვინაიდან [illegible] უკანასკნელი აწეულია OTC დეფიციტის შემთხვევაში. ასევე, [illegible]შენელოვანია შარდის ორგანული მჟავების განსაზღვრა, რათა [illegible]ვრიცხოთ ორგანული აციდურია, რომელსაც ასევე შეიძლება [illegible]ელი ჰქონდეს ჰიპერამონიემიასთან ერთად ახალშობილის [illegible]ოდში. დიაგნოზის დადასტურებისათვის ხელმისაწვდომია [illegible]ლეკულური ტესტირებაც.

პირველ ჰიპერამონიემიის მატარებელმა ავადმყოფებმა უნდა [illegible]
 ოთხი მართულებით მკურნალობა: (1) 10%-იანი დექსტროზის [illegible]ავი დოზა, რათა შაქრის სახით მიწოდებულ იქნეს კალორიები [illegible]კონეოგენეზისათვის და, ამ გზით, შემცირდეს ენდოგენური [illegible]ების კატაბოლიზმი, ასევე, აღმოიფხვრას საკვები ცილის მიღება; (2) ინტრავენურად ამონუის, ნატრიუმის بენზოატისა და ნატრიუმის [illegible]ილაცეტატის ხსნარის შეყვანა – ორივე უზრუნველყოფს დამხმარე [illegible]ოპიას, შარდოვანას ციკლიდან ამოტის დამოუკიდებელი [illegible]ოლევნის ექსკრეციით (იხ. თავი მე-13); (3). ინტრავენურად არგინინ-[illegible]ს, შეყვანა აუცილებელი ამინმჟავის (არგინინის), აღვილვატური [illegible]ობის მიწოდების მიზნით, რაც ააქტივებს ნებისმიერ ნარჩენ [illegible]ერმენტს და შარდოვანას ციკლს უზრუნველყოფს სუბსტრატით; (4) თუ [illegible]ავადმყოფი არ პასუხობს დასახელებულ სამკურნალო საშუალებებზე, [illegible]ება ჰემოდიალიზი.

ქრონიკული საქმიანი მეურეობა მოითხოვს საკვები [illegible]ორიების ყურადღებიან კონტროლს და ცილისა და ორალური [illegible]ბეტირაგის კონტროლს. მაღალი დოზით ნახშირწყლების [illegible]ება იცავს ენდოგენურ ცილას გლუკონეოგენეზში დაშლისაგან; საკვები ცილის შეზღუდვა ამცირებს ამონიუმით დატვირთვას, რაც შარდოვანას ციკლის მეშვეობით დეტოქსიკაციას საჭიროებს. ფენილბუტირატი სწრაფად გარდაიქმნება ფენილაცეტატად, რაც ხელს უწყობს აზოტის გამოყოფას არა შარდოვანას ციკლზე დამოკიდებულებით. ოჯახებს სათანადო ტრენინგები უნდა ჩაუტარდეთ, რათა შეეძლონ ჰიპერამონიემიის ნიშნების, როგორიცაა გაღიზიანებადობა, პირღებინება და ძილიანობა, სწრაფად ამოცნობა და, შესაბამისად, საავადმყოფოში დაუყოვნებელი მოთავსება ინტრავენური მკურნალობის მიზნით.

მეტაბოლურ კონტროლთან დაკავშირებული სირთულეებისა და თავის ტვინის დაზიანებისა თუ მეტაბოლური დეკომპენსაციის დადგომიდან, რამდენიმე საათში დაღუპვის მაღალი რისკის გამო, მიზანშეწონილია ღვიძლის ტრანსპლანტაცია, რათა მოხდეს შარდოვანას ციკლის ფუნქციონირების მოწესრიგება რაც შეიძლება მალე, როგორც კი ავადმყოფი ამ პროცედურისთვის დამაკმაყოფილებელ წონას მიაღწევს (>10კგ).

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

OTC დეფიციტი მემკვიდრეობით გადაეცემა როგორც X-შეჭიდული დაავადება, რადგან დეფიციტი თითქმის ყოველთვის გენეტიკურად ლეტალურია, უნდა მოველოდეთ, რომ დაავადებული ჩვილების დედების უმეტესობა (სავარაუდოდ, დაახლოებით 67%) ნიშნის მატარებელია, რაზეც მე-7 თავშიც ესაუბრობდით. აღსანიშნავია, რომ OTC დეფიციტის მატარებელი ოჯახების კვლევის შედეგებით ფაქტობრივად დედების 90% მატარებელი აღმოჩნდა. თეორიულ და პრაქტიკულ მონაცემებს შორის ამგვარი განსხვავების მიზეზად უნდა დასახელდეს თეორიული დაშვება მამაკაცებში და ქალებში მუტაციების საერთო სიხშირის გოლობის შესახებ, რაც ამ ნიშნის შემთხვევაში არაკორექტულია. ფაქტობრივად, OTC გენის მუტაცია ბევრად უფრო ხშირია (თითქმის 50-ჯერ) მამრობითი სქესის გერმინაციულ უჯრედებში, ვიდრე მდედრობითი სქესის უჯრედებში. OTC დეფიციტის მატარებელი ვაჟების დედების უმეტესობა მატარებელია, რისი მიზეზიც არის მათ მიერ მამისეულ X ქრომოსომასთან ერთად ახალწარმოშობილი მუტაციის მემკვიდრეობით მიღება.

OTC დეფიციტის განმსაზღვრელი მუტანტური ალელის მატარებელი დედისგან ვაჟიშვილები მიიღებენ მუტანტურ ალელს და ავადდებიან, ხოლო ქალიშვილები იქნებიან მატარებლები. მათ შეიძლება ჰქონდეთ ან არ ქონდეთ დაავადების სიმპტომები, რაც დამოკიდებულია ღეიძლში X ქრომოსომის შემთხვევით ინაქტივაციაზე. იმ მამაკაცებს, რომლებსაც აქვთ OTC-ის ნაწილობრივი დეფიციტი, ყველა ქალიშვილი ეყოლებათ დაავადების მატარებელი, ვაჟები კი – ჯანმრთელი. თუ ოჯახში ცნობილია მუტაციის არსებობის ფაქტი, შესაძლებელია გენის დეგექცია პრენატალური ტესტირებით. პრენატალური დიაგნოსტირება OTC ფერმენტის ანალიზით პრაქტიკულად შეუძლებელია, რადგან ფერმენტის ექსპრესია არ ხდება ქორიონის ხაოს ან ამნიონის სითხის უჯრედებში.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. განიხილეთ ლაიონის ჰიპოთეზა და ახსენით ქალებში დაავადების გამოვლინებებს შორის განსხვავების მიზეზები.
2. რატომ არის არგინინი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი ამინმჟავა ამ დაავადების შემთხვევაში? არგინინი, ჩვეულებრივ, არ არის ადამიანში შეუცვლელი ამინმჟავა.
3. რომელ ორგანულ აციდურიას იწვევს ჰიპერამონიემია?

ლიტერატურა

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

ბიბ. ბ. ბ.

სურ. C-32 ■ ADPKD-თი დაავადებული ინდივიდის თირკმლის ჯანიანი ჭრილი. მოჩანს დიდი ზომის კისტები და ნორმალური თირკმლის პარენქიმის დესტრუქციის უბნები . (Courtesy of J. Rutledge, Department of Pathology, University of Washington, Seattle.).

აქვთ აორტის და სამსაგდულიანი სარქველის უკმარისობის გაზრდილი რისკი და დაახლოებით 25%-ს უვითარდება მიგრალური სარქველის პროლაფსი. კოლინჯის დივერტიკულები ყველაზე უავრცელებული ექსტრარენალური ანომალიებია. ADPKD-თან ასოცირებული დივერტიკულების პერფორაცია უფრო მოსალოდნელია, ვიდრე იმ დივერტიკულების, რომლებიც ნანახია ზოგადად ადამიანთა პოპულაციაში.

მართვა

ADPKD დიაგნოსტიკა ძირითადად ხდება ოჯახური ისტორიისა და ულტრაბგერითი გამოკვლევის საფუძველზე. ულტრაბგერითი გამოკვლევით თირკმლის კისტების გამოვლენის შემთხვევების სიხშირე, ასაკთან ერთად მატულობს. თუ ავადმყოფების 80%-90%-ს 20 წლის ასაკისთვის გამოუვლინდებათ კისტა, 30 წლის ასაკისთვის გამოვლენის მაჩვენებელი უკვე 100%-ია. საჭიროების შემთხვევაში, პრენატალური დიაგნოსტიკისთვის ან თირკმლის დონორის იდენტიფიკაციისთვის ზოგჯერ აუცილებელი ხდება დიაგნოზის დადასტურება შეჭიდულობის ან მუტაციის დეტექციით ოჯახებში.

ADPKD ავადმყოფების მკურნალობა მიმართული უნდა იყოს თირკმლის დაავადების პროგრესირების შენელების და მისი სიმპტომების მინიმუმამდე დაყვანისკენ. თირკმლის ფუნქციის შესანარჩუნებლად ტარდება ჰიპერტენზიის და საშარდე გზების ინფექციების ინტენსიური მკურნალობა, თირკმელების მასის გადიდებით გამოწვეული ტკივილის მოხსნა დრენაჟით და კისტების სკლეროთერაპიით.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

ავადმყოფების დაახლოებით 90%-ს აქვს ADPKD-ის ოჯახური ფორმა და მხოლოდ 10% არის გამოწვეული PDK-1 ან PDK-2-ის de novo მუტაციებით. ADPKD-ით დაავადებულები იმყოფებიან 50%-იანი რისკის ქვეშ, რომ ეყოლებათ ავადმყოფი შვილი. იმ შემთხვევაში, თუ მშობლებს ჰყავდათ ბავშვი, რომელსაც დაავადება ჯერ კიდევ მუცლადყოფნის პერიოდში დაეწყო, რისკი იმისა, რომ მომდევნო შვილიც მძიმე ფორმით იქნება დაავადებული, 25%-ს უტოლდება. ზოგადად, ცვალებადი ექსპრესიულობის გამო დაავადების სიმძიმის პროგნოზირება შეუძლებელია. იმ ოჯახებში, რომელთათვის დადგენილია მუტაცია ან რომელთა მიმართ შესაძლებელია შეჭიდულობის ანალიზის ჩატარება, რეციდივის რისკი ნაყოფის დნმ-ის ანალიზის საფუძველზე შეიძლება შეიცვალოს.

ADPKD-ის მქონე ავადმყოფების სიბსებს და მშობლებს, აგრეთვე, აქვთ დაავადების გაზრდილი რისკი. ოჯახის წევრების სკრინინგისთვის რეკომენდებულია თირკმლის ულტრასონოგრაფია.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. შეადარეთ ADPKD-ის დროს კისტის განვითარების მოლეკულური მექანიზმი ნეიროფიბრომების განვითარების მექანიზმს ნეიროფიბრომატოზის დროს.
2. ბევრ მენდელისეულ დაავადებას ახასიათებს ცვლადი ექსპრესიულობა, რაც ლოკუსის მოდიფიცირებით შეიძლება აიხსნას. როგორ შეიძლება ასეთი ლოკუსის იდენტიფიცირება?
3. რატომ ასოცირდება ADPKD ხშირად ტუბეროზულ სკლეროზთან? როგორ გამოიყენებთ ამას მოსაზღვრე გენის დელეციის სინდრომის საილუსტრაციოდ?
4. როგორ განვასხვავოთ ADPKD აუტოსომურ-რეცესიული პოლიკისტოზური თირკმლის დაავადებისგან?
5. შეჭიდულობის ანალიზი იმ ოჯახებში, სადაც არის დათიშვა ADPKD ნიშნის მიხედვით, ავადმყოფის გარდა, საჭიროებს ოჯახის სხვა წევრების მონაწილეობას. როგორ მოვიქცეთ, თუ ინდივიდებს, რომელთა გამოკვლევა აუცილებელია ანალიზისთვის, უარს აცხადებენ მასში მონაწილეობაზე?

ლიტერატურა

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Wilson PD: Polycystic kidney disease. N Engl J Med 350:151-164, 2004.

33. პრადერ-ვილის სინდრომი

(მამისეული წარმოშობის 15q11-q13 უბნის არარსებობა)

ქრომოსომული, უნიპარენტული (ერთი მშობლის) დისომია

გამომწვევი მიზეზები

- იმპრინტინგი
- ერთი მშობლის დისომია
- მიკროდელეცია
- რეკომბინაცია დნმ-ის განმეორებად თანამიმდევრობებს შორის

მთავარი შენიტიპური ნიშნები

- დაწყების ასაკი: ახალშობილობის
- ახალშობილის კვებასთან დაკავშირებული სიძნელეები
- ბავშვობის ჰიპერფაგია და სიმსუქნე
- ჰიპოგონია
- კოგნიტური განვითარების შეფერხება
- სტერილურობა
- დისმორფიზმი

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ჯ.ტ. დაიბადა ფეხმძიმობის 38 კვირის შემდეგ გაურთულებელი ფეხმძიმობისა და მშობიარობის შემდეგ იგი იყო მეორე შეილი მშობლებისა, რომლებიც ნათესავურ კავშირში არ იმყოფებოდნენ. დაბადებიდან მოკლე ხნის შემდეგ მშობლებმა და ძიძებმა შეამჩნიეს, რომ ახალშობილი ჰიპოგონური იყო და ცუდად იკვებებოდა. მის მშობლებს და უფროს დას კარგი ჯანმრთელობა ჰქონდათ; ოჯახის ისტორიაში არ აღინიშნებოდა ნერეკუნთოვანი, განვითარების, თანდაყოლილი ან კვებითი დარღვევები. სამედიცინო ჩანაწერებმა არ გამოავლინა კრუნჩხვები, ჰიპოქსიური ინსულტები, ინფექციები, კარდიალური ანომალიები ან სისხლში მაქრის ან ელექტროლიტების დარღვევები. გასინჯვისას ჯ.ტ-ს არ აღენიშნებოდა რესპირატორული დარღვევები ან დისმორფული ნიშნები, გარდა ჰიპოპლასტიკური სათესლისა და კრიპტორქიზმისა; მისი წონა და სიგრძე ფეხმძიმობის ასაკის შესაბამისი იყო; მას აღენიშნებოდა ძლიერი ჰიპოტონია ღეთარგიით, სუსტი გირლიი, მესუსტებული რეფლექსებით და ცუდი წოვით. შემდგომი გამოკვლევები მოიცავდა თანდაყოლილ ინფექციებსა და თანდაყოლილ ჰიპოთიროიდიზმზე ტესტირებას, გენის მაგნიტურ-რეზონანსულ გამოსახვას, სისხლში ამონიუმის, პლაზმაში ამინმჟავების და შარდში ორგანული მჟავების განსაზღვრას, ანალიზს ჰიპოთიროიდიზმზე და კარიოტიპირებას ფლუოროსცენტული in situ ჰიბრიდიზაციის (FISH) მეთოდით პრადერ-ვილის სინდრომისთვის დამახასიათებელი 15q11-q13 ლოკუსის იდენტიფიკაციის მიზნით (იხ. თავი 5). ყველა ტესტის შედეგი ნორმალური იყო, FISH ანალიზის შედეგის გარდა, რომელმაც გამოავლინა ქრომოსომის 15q11-q13 უბნის დელეცია. გენეტიკოსმა აუხსნა ჯ.ტ-ს მშობლებს, რომ ბავშვს ჰქონდა პრადერ-ვილის სინდრომი. ჯ.ტ-ის მშობლებმა განაცხადეს, რომ ვერ შეძლებდნენ შრომისუუნარო ბავშვის მოვლას და გააშვილეს.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

პრადერ-ვილის სინდრომი (PWS, MIM#176270) განვითარების პანეთნიკური დარღვევაა, გამოწვეული მამისეული ქრომოსომის 15q11-q13 უბნის გენების ექსპრესიის უნარის დაკარგვით, რაც რამდენიმე მექანიზმით ხორციელდება; ავადმყოფების დაახლოებით 70% ატარებს 15q11-q13 დელეციას, 25% – დედისეულ უნიპარენტულ დისომიას, 5%-ზე ნაკლებს აქვს მუტაციები იმპრინტინგის საკონტროლო ელემენტში და 1%-ზე ნაკლებს – ქრომოსომული ანომალია (იხ. თავი 5). PWS-ის შემთხვევათა სიხშირე ცოცხალშობილებში 1/10000 – 1/15000 ინტერვალში ვარიირებს.

პათოგენეზი

15q11-q13 უბანში ბევრი გენი განსხვავებულად ექსპრესირდება იმაზე დამოკიდებულებით, თუ რომელი მშობლისგან არის მიღებული ეს უბანი – მამისეულია თუ დედისეული. სხვა სიტყვებით, რომ ვთქვათ, ბევრი გენი რომელიც მამისეულ 15q11-q13 ქრომოსომულ უბანში ექსპრესირებს, არ ფუნქციონირებს დედისეულ 15q11-q13-ში და პირიქით – დედისეულ 15q11-q13-ში ლოკალიზებული მრავალი გენი არ ექსპრესირდება მამისეულ 15q11-q13-ში. გენის წარმომავლობაზე დამოკიდებული განსხვავებული ექსპრესიის მოელენა იმპრინტინგის სახელწოდებით არის ცნობილი (იხ. თავი 5 და 7). იმპრინტირებული გენების ექსპრესიის სათანადო დონეზე შესანარჩუნებლად აუცილებელია, რომ მოხდეს იმპრინტის ჩართვა გერმინაციული უჯრედების მეშვეობით; ეს ნიშნავს, რომ მამის იმპრინტები გადაერთვება დედის იმპრინტზე, რაც დედისეული გერმინაციული უჯრედებით ხორციელდება; ხოლო დედისეული იმპრინტი გადაერთვება მამისეულ იმპრინტზე მამის გერმინაციული უჯრედების მონაწილეობით. იმპრინტინგის მექანიზმის ჩართვის რეგულაციას უზრუნველყოფს იმპრინტინგის მაკონტროლებელი ელემენტი; მისი მართვა კი იმ ეპიგენეტიკური ცელილებებით ხორციელდება, რომლებიც დნმ-ის მეთილირების და ქრომატინის შეკვრა და რომლითაც ხდება გენის ექსპრესიის რეგულაცია.

მამაკაცის მეიოზის პროცესში წარმოშობილი 15q11-q13 დელეცია იწვევს PWS-ით დაავადებული ბავშვის დაბადებას, რადგან ეთარგება რა დელეციის მატარებელი სპერმატოზოიდიდან, ბავშვს დაკარგული ექნება გენები, რომლებიც აქტიურია მხოლოდ მამისგან მიღებულ 15q11-q13 უბანში. მექანიზმი, რომელიც საფუძვლად უდევს ამ დარღვევას, დელეცირებული უბნის მოსაზღვრე დაბალი სიხშირის განმეორებად თანმიმდევრობებს შორის განხორციელებული არაწორი რეკომბინაციის შედეგია (იხ. თავი 6). უფრო იშვიათად, მეტ კვიდრეობით მიღებული დელეცირებული უბნის მატარებლობა გვაძლევს ისეთ ავადმყოფობა, რომელიც არაბალანსირებულ კარიოტიპს იღებს ბალანსირებული ტრანსლოკაციის მატარებელი მშობლისგან.

მამაკაცის მეიოზის პროცესში დედის იმპრინტების წარუმატებელი გადართვა მამისაზე განაპირობებს PWS-ით დაავადებული ბავშვების დაბადებას, რადგან ბავშვს, რომელიც დედისეული წარმოშობის 15q11-q13-ით იმპრინტირებული სპერმატოზოიდიდან ვითარდება, არ ექნება იმ გენების ექსპრესიის უნარი, რომლებიც აქტიურია მხოლოდ მამისგან იმპრინტირებულ 15q11-q13-ში. იმპრინტინგის წარუმატებლობას განაპირობებს იმპრინტინგის საკონტროლო ელემენტში წარმოშობილი მუტაციები.

დედისეული ერთი მშობლის დისომიაც აგრეთვე იწვევს PWS-ს, რადგან ამ დროს ბავშვს აქვს ორი დედისეული, მაგრამ არცერთი მამისეული მე-15 ქრომოსომა. მიიჩნევენ, რომ დედისეული ერთი მშობლის დისომია ეითარდება როგორც ტრისომიის მეორადი გამოელინება, ანუ მამისეული მე-15 ქრომოსომა იკარგება განაყოფიერებულ კვერცხუჯრედიდან, რომელსაც აქვს მე-15 ქრომოსომის ტრისომია – დედისეული მე-15 ქრომოსომის გაუთიშველობის მეორადი შედეგი.

არსებული მონაცემების მიუხედავად, რომელთა მახედვით, მამის იმპრინტირებული 15q11-q13-ის დაკარგვა იწვევს PWS-ს, ამ უბანში იმპრინტირებული გენის იდენტიფიკაციის არაერთი შემთხვევის მიუხედავად, PWS-ის ზუსტი მიზეზი დაუდგენელი რჩება. ღღესდღეობით არ არსებობს მტკიცებულება იმისა, რომ PWS ერთი რომელიმე სპეციფიკური გენის მუტაციით გამოიწვევა.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

ახალშობილობის პერიოდში PWS ძლიერგამოხატული ჰიპოტონიის ფონზე მიმდინარეობს. აღინიშნება კვებასთან დაკავშირებული სიძნელეები და ჰიპოგონადიზმი კრიპტორქიზმთან ერთად. ჰიპოტონია დროთა განმავლობაში უმჯობესდება, თუმცა ზრდასრულობაში მსუბუქი ჰიპოტონია მაინც შეინიშნება. ჰიპოგონადიზმი, რომელიც ჰიპოთალამური წარმოშობისაა, არ უმჯობესდება ასაკთან ერთად და, ჩვეულებრივ, იწვევს დაგვიანებულ და არასრულ სქესობრივ მომწიფებას და უშვილობას. კვების სიძნელეები ჩვეულებრივ უმჯობესდება ცხოვრების პირველი წლის განმავლობაში და 1 და 6 წლის ასაკს შორის პაციენტებს უვითარდებათ ჰიპერფაგია და საკვების ძებნასთან დაკავშირებული ქცევითი რეაქციები (ბავშვის ძიება, დაგროვება და მოპარვა). ასეთი ქცევა და მეტაბოლიზმის დაქვეითება იწვევს შესამჩნევ სიმსუქნეს. სიმსუქნე არის ულობის ძირითადი მიზეზი გამოწვეული კარდიო-პულმონარული დაავადებებით და ინსულინდამოუკიდებელი (II ტიპის) შაქრიანი დიაბეტით. სიცოცხლის ხანგრძლივობა შეიძლება თითქმის ნორმალური იყოს, თუ თავიდან ავიცილებთ სიმსუქნეს.

PWS ბავშვების უმეტესობას აღენიშნება მოგორული, მეტყველებისა განვითარების და აგრეთვე მსუბუქი გონებრივი ჩამორჩენა (საშუალო IQ, 60-დან 80-მდე) და დასწავლის დაქვეითებული უნარი. მათ, აგრეთვე, აქვთ ქცევითი პრობლემები, მათ შორის გუნებაგუნწყობილების ცვლილების შეტევები, აკვიატებულ-იძულებითი დარღვევები და წესრიგის ცვლილებებისადმი ცუდი შეგუება. ასეთი ქცევითი პრობლემები გრძელდება ზრდასრულობაში და იწვევს უნარობას. ავადმყოფების დაახლოებით 5%-დან 10%–ს აგრეთვე უვითარდებათ ფსიქოზი, ადრეული ზრდასრულობის პერიოდში.

PWS-თან ასოცირებული სხვა ანომალიები მოიცავს მოკლე სხეულს, სქოლიოზს, ოსტეოპოროზს და დისმორფიზმს. დისმორფულ ნიშნებში შედის ვიწრო ბიფრონტალური დიამეტრი, ნუშის ფორმის თვალები, სამკუთხა პირი და პაგარა ხელ-ფეხი (სურ. C-33). ბევრ პაციენტს აღენიშნება აგრეთვე თმის, თვალების და კანის ჰიპოპიგმენტაცია.

მართვა

მიუხედავად იმისა, რომ ეჭვი აღნიშნული დაავადების მაგარეულობაზე ოჯახური ისტორიის და ფიზიკური ნიშნების საფუძველზე ჩნდება, PWS-ის დიაგნოზი დაისმება, თუ პაციენტს არ აღმოაჩნდება ჰაპლოეული იმპრინტირებული 15q11-q13 უბანი. მამის იმპრინტის დაკარგვა ელინდება დნმ-ანალიზით, საიდანაც ირკვევა, რომ იმპრინტირებული გენები მხოლოდ დედისეული მეთილირების ნიშანს ავლენენ. თუ დნმ-ის გამოკვლევით დადასტურდება PWS-ის დიაგნოზი, გენეტიკური კონსულტაციისთვის საჭიროა შემდგომი კარიოტიპული და 15q11-q13-ის FISH ანალიზის ჩატარება, რათა დადგინდეს PWS-ის წარმომაელობა (არის თუ არა ის გამოწვეული შემცვლელობით მიღებული ქრომოსომული ტრანსლოკაციით).

ამჟამად ჰიპერფაგიის სამკურნალო მედიკამენტები არ არსებობს; დიეტა და ვარჯიში ძირითადი საყრდენია სიმსუქნის გასაკონტროლებლად. ზრდის ჰორმონის მოქმედებას შეუძლია სიმაღლის ნორმალიზაცია და სხეულის მასის კორექცია. სასქესო ჰორმონების მოქმედება ხელს უწყობს მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარებას, მაგრამ ხშირად აუარესებს ქცევით პრობლემებს ბიჭაკეებში, და ქალებში ზრდის ინსულტის რისკს. ქცევის მართვა და სეროგონინის შეთვისების ინჰიბიტორები წარმოადგენს ველაზე ეფექტურ სამკურნალო საშუალებებს, რაც კი ამჟამად არსებობს ქცევითი დარღვევებისათვის. ზრდასრული ავადმყოფები ჩვეულებრივ ყველაზე უკეთ ასრულებენ სამუშაოს თავშესაფრებში (ჯგუფური სახლები) და სამუშაო გარემოში.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

ოჯახში PWS-ის რეციდივის რისკი მომავალ ბავშვებში მოლეკულურ მიზეზებს უკავშირდება. იმპრინტინგის დეფექტებისათვის ეს

სურ. C-33 ■ 12 თვის გოგონა პრადერ-ვილის სინდრომით. ყურადღება მიაქციეთ მისი თმის ფერს, ვიწრო ბიფრონტალურ დიამეტრს, ნუშის ფორმის თვალებს და პირის დახრილ ფორმას. აღინიშნება ჰიპერფაგია თანმხლები სიმსუქნით, რაც, ჩვეულებრივ, 2-6 წლის ასაკამდე არ ვლინდება (Courtesy of S. Heeger, University Hospitals of Cleveland.)

რისკი შეიძლება იყოს 50%-მდე, მაშინ, როდესაც 15q11-q13 დელეციისათვის, ან დედის ერთი მშობლის დისომიისათვის რეციდივის რისკი 1%-ზე ნაკლებია. თუ მშობელი ბალანსირებულ ტრანსლოკაციას ატარებს, ამ შემთხვევაში რეციდივის რისკი დამოკიდებულია დარღვევის ბუნებაზე და ზოგჯერ შეიძლება 25%-საც აღწევდეს; ამის საპირისპიროდ, PWS-ით დაავადებულ ყველა დღემდე ცნობილ ინდივიდს არაბალანსირებული ტრანსლოკაციით, ჰქონდა de novo ქრომოსომული დარღვევა, დაკავშირებული უბნების აღგილმდებარეობის ცვლილებებთან.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. ანგელმანის სინდრომიც 15q11-q13 იმპრინტინგის დეფექტების შედეგად ვითარდება. ერომანეთს შეადარეთ პრადერ-ვილის და ანგელმანის სინდრომის ფენოტიპები და მათი გამომწვევი მოლეკულური მექანიზმები.
2. როგორ შეიძლება იმპრინტინგით აიხსნას გრიპლოიდიასთან ასოცირებული ფენოტიპი?
3. ბექვიტ-ვიდემანის და რასელ-სილვერის სინდრომებიც ასევე გამოწვეულია იმპრინტირებული გენების ანომალიური ექსპრესიით. ახსენით ეს მოვლენა.
4. ჯ.ტ. გაამეილეს მისმა მშობლებმა. თუ შეიძლებოდა გენეტიკური კონსულტაციის სხვაგვარად წარმართვა? რა არის არამიმართული გენეტიკური კონსულტაცია?

ლიტერატურა

Eiholzer U, Whitman BY: A comprehensive team approach to the management of patients with Prader-Willi syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab 17:1153-1175, 2004.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

34. რეტინობლასტომა

(RB1 მუტაცია)

აუტოსომურ-დომინანტური

გამომწვევი მიზეზები

- სიმსივნის სუპრესორი გენი
- "ორჯერ დარტყმის" ჰიპოთეზა
- სომატური მუტაცია
- სიმსივნის მიმართ წინასწარგანწყობა
- უჯრედული ციკლის რეგულაცია
- ვარიაბელური ექსპრესიულობა

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- დაწყების ასაკი: ბავშვობის
- ლეიკოქორია
- სიელმე
- მხედველობის გაუარესება
- კონიუნქტივიტი

ჯ.ვ., ორი წლის ბოგინა, პედიატრის მიერ გაგზავნილ იქნა თვალის გამოსაკვლევად. მას ჰქონდა მარჯვენა თვალის სიელმე და ლეიკოქორია, თეთრი მასის ანარეკლი გუგას აძლევდა თეთრ ფერს (იხ. სურ. 16-5). მისი დედის თქმით, მას განუვითარდა მარჯვენა თვალის პროგრესული ეზოგროპია ერთი თვით ადრე პედიატრთან მიყვანამდე. იგი არ უჩიოდა მარჯვენა თვალის ტკივილს, შესიებას ან სიწითლეს. სხვა მხრივ ის ჯანმრთელი იყო, ჰყავდა ჯანმრთელი მშობლები და 4 თვის და; ოჯახის სხვა წევრებს არ ჰქონიათ მხედველობის დაავადება. ფიზიკური გასინჯვის მონაცემები ნორმაში იყო, გარდა ლეიკოქორიისა და სიელმისა. ოფთალმოლოგიური გამოკვლევით დადგინდა 8 დისკის დიამეტრის მქონე ბადურის ერთი სიმსივნე, რომელიც ყვითელი ხალის ახლოს იყო. თავის მაგნიტურ-რეზონანსური გამოსახულების მეთოდით ნაჩვენები იყო, რომ სიმსივნე არ ვრცელდებოდა თვალის კაჯლის გარეთ. მას დაენიშნა ქიმიოთერაპია, ადგილობრივ დასხივებასთან ერთად. ღნმ-ის ანალიზმა აჩვენა, რომ მას ჰქონდა გერმინაციული მუტაცია რეტინობლასტომის გენის (RB1) ერთ ალელში (C - T ტრანზიცია).

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

რეტინობლასტომა (MiM#180200) არის თვალის ბადურის ემბრიონული ნეოპლაზმა (სურ. C-34), რომელიც RB1 გენის ორივე ალელის გერმინაციული ან სომატური მუტაციის (ან ორივეს) შედეგია. ის გავრცელებულია მთელ მსოფლიოში 1/18000 – 1/30000 სიხშირით.

პათოგენეზი

რეტინობლასტომის ცილა (Rb) სიმსივნის სუპრესორია, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს პროლიფერირებადი უჯრედების უჯრედული ციკლის რეგულაციაში და დიფერენცირებული უჯრედების ციკლიდან გამოსვლაში. Rb ახორციელებს ამ ორ ფუნქციას, ტრანსკრიფციის სხვა ფაქტორების სეკვესტრაციის და ჰისტონების დეაცეტილირების, ანუ გენის "გაჩუმებასთან" დაკავშირებული ქრომატინის მოდიფიკაციის გზით.

რეტინობლასტომასთან ასოცირებული Rb1 მუტაციები ხდება გენის მაკოდირებელ უბანში და პრომოტორში. გენის მაკოდირებელ უბანში წარმოშობილი მუტაციები იწვევს Rb-ის დესტაბილიზაციას ან ხელს უშლის მის დაკავშირებას ჰისტონის დეაცეტილირებისათვის საჭირო ფერმენტთან. პრომოტორში წარმოშობილი მუტაციები კი ამცირებს ნორმალური Rb-ის ექსპრესიას.

რეტინობლასტომით დაავადებულ ავადმყოფთა 40% ატარებს Rb1-ის გერმინაციულ მუტაციას, მაგრამ მათგან მხოლოდ 10%-ს ჰყავს ოჯახში სხვა დაავადებული. Rb1 მუტაციები მოიცავს მე-13 ქრომოსომის 13q14 უბნის ციტოგენეტიკურ დარღვევებს, ერთი ფუძის ჩანაცვლებას და მცირე ინსერციებს ან დელეციებს. არსებობს მონაცემები, რომლის მიხედვით, ახალი გერმინაციული მუტაციების უმრავლესობა წარმოიშობა მამისეულ ალელში, ხოლო სომატური მუტაციები თანაბარი სიხშირით ჩნდება დედისეულ და მამისეულ ალელებში. მუტაციების თითქმის ნახევარი CpG დინუკლეოტიდებში წარმოიშობა. მუტირებული ალელის მემკვიდრეობით მიღების ან ერთ ალელში სომატური მუტაციის წარმოქმნის შემდეგ, უჯრედში დარჩენილი მეორე Rb1 ალელიც უნდა ჰკარგავდეს ფუნქციას ("მეორედ დარტყმა" "ორჯერ დარტყმის" ჰიპოთეზის" მიხედვით; იხ. თავი 16), რასაც მოჰყვება მისი უკონტროლო პროლიფერაცია და რეტინობლასტომის განვითარება. ფუნქციონირებადი მეორე ალელის დაკარგვის მიზეზი შეიძლება გახდეს ახალი მუტაცია, ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვა ან პრომოტორული CpG დინუკლეოტიდის ჰიპერმეთილირებამ; დელეციები და იზოდისომიები ძალზე ხშირია რეტინობლასტომის დროს. პრომოტორის ჰიპერმეთილირება კი იშვიათად ხდება.

რეტინობლასტომას, ჩვეულებრივ, გამოჰყოფენ, როგორც აუტოსომურ- დომინანტურ დარღვევას სრული პენეტრანტობით; თუმცა, გვხვდება ცნობები არასრული პენეტრანტობის მქონე ერთეული ოჯახების არსებობის შესახებ. ამ ოჯახებში იდენტიფიცირებული Rb1 დარღვევები მოიცავს მისენს მუტაციებს, დელეციებს ათვლის ჩარჩოში და პრომოტორის მუტაციებს. შედარებით გავრცელებული უმოქმედო Rb1 ალელისაგან განსხვავებით, აღნიშნული მუტაციები უნდა იწვევდეს ნარჩენი ფუნქციის მქონე ალელების წარმოშობას.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

ბილატერალური (ორმხრივი) რეტინობლასტომა ძირითადად ვლინდება ბავშვებში სიცოცხლის პირველივე წელს, ხოლო უნილატერალური (ცალმხრივი) დაავადება შედარებით გვიან იჩენს თავს და მისი სიხშირე მაქსიმუმს აღწევს 24-დან 30-ე თვეებს შორის პერიოდში. ავადმყოფების თითქმის 70%-ს აქვს რეტინობლასტომის უნილატერალური, 30%-ს კი – ბილატერალური ფორმა. ორმხრივი რეტინომაბლასტომის შემთხვევაში ავადმყოფებს აქვთ Rb1 მუტაციები, მაგრამ გერმინაციული მუტაციის მატარებელ ყველა ინდივიდს არ უვითარდება ბილატერალური დაავადება. დიაგნოზის დასმა 5 წლის ასაკამდე ხდება ავადმყოფთა 80-95%-ში. არანამკურნალები რეტინობლასტომა უპირობოდ ფატალურია, მაგრამ სათანადო თერაპიის პირობებში ავადმყოფების 80-90%-ზე მეტი გამოჯანმრთელდება დიაგნოზის დასმიდან 5 წლის შედეგ.

როგორც ეს მოსალოდნელი უნდა იყოს უჯრედული ციკლის მთავარი რეგულატორის მუტაციის შემთხვევაში, ავადმყოფებს გერმინაციული Rb1 მუტაციებით აქვთ მეორადი ნეოპლაზმების განვითარების მნიშვნელოვნად გაზრდილი რისკი, რომელიც კიდევ უფრო იზრდება ზოგიერთი გარემო ფაქტორების შეგავლენით, როგორიცაა პირველადი რეტინ-

ნახ. C-34 ■ რეტინობლასტომის მქონე ავადმყოფის ენუკლეირებული თვალის შუა ხაზის განივი ჭრილი. ყურადღება მიაქციეთ დიდი ზომის პირველად სიმსივნეს თვალის ბუდის უკანა ნაწილში და მინისებური სხეულის რამდენიმე ფოთრ ლაქას (მინისებური სხეულის ყავისფერი გაუფერულებული ადგილები ფიქსაციის არტეფაქტია) (Courtesy of R. L. Lewis, Baylor College of Medicine, Houston.).

ობლასტომის მკურნალობა რადიოთერაპიით. მეორადი ნეოპლაზმებიდან ყველაზე გავრცელებულია ოსტეოსარკომა, რბილი ქსოვილის სარკომა და მელანომები. არამემკვიდრული რეტინობლასტომის შემთხვევაში არ აღინიშნება მეორადი ავთვისებიანი ნეოპლაზმების სიხშირის ზრდა.

მართვა

დაავადების ადრეული გამოვლენა და მკურნალობა არსებითია ოპტიმალური შედეგისთვის. თერაპიის მიზანია განკურნოთ დაავადება და მაქსიმალურად შევინარჩუნოთ ხედველობა. მკურნალობა მორგებულია სიმსივნის ზომაზე და მეზობელი ქსოვილების ჩართვაზე. ინტრაოკულარული რეტინობლასტომას მკურნალობის არჩევანია: ენუკლეაცია, ტადასხვა სახის რადიოთერაპია, სინათლით კოაგულაცია და ქიმიოთერაპია.

თუ დაავადება უნილატერალურია, ავადმყოფს ესაჭიროება რეგულარული სამედიცინო შემოწმება დაუზიანებელ თვალში ახალი რეტინობლასტომების გამოვლენის მიზნით, რადგან სპორადულ შემთხვევათა 30% გამოწვეულია მემკვიდრეობით მიღებული ახალი გერმინაციული მუტაციით. ოჯახური გამოკვლევები, ჩვეულებრივ, 7 წლის ასაკამდე სავალდებულოა.

ავადმყოფზე ეფექტიანი დაკვირვებისთვის, მათ უნდა ეცოდინებოდეთ Rb1 გენში მუტაციების საიდენტიფიკაციო მოლეკულური ტესტირება. თავდაპირველად იკვლევენ სიმსივნის ნიმუშს, შემდეგ სხვა ქსოვილებს, მაგალითად, სისხლს, რათა განისაზღვროს, ხომ არ არის რომელიმე მუტაცია ინფორმაციული. უარყოფითი შედეგის შემთხვევაში, პაციენტი აღარ საჭიროებს ხშირ შემოწმებას.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

თუ მშობელს აქვს ორმხრივი რეტინობლასტომა და, აქედან გამომდინარე, უნდა ვიეარაუდოთ, რომ ატარებს გერმინაციულ მუტაციას, დაავადებული ბავშვის დაბადების ემპირიული რისკი იქნება 45%; ეს სიდიდე ასახავს მეორე სომატური მუტაციის (ანუ "მეორე დარტყმის") მაღალ ალბათობას მეორე Rb1 ალელში. თუ მშობელს აქვს ცალმხრივი რეტინობლასტომა, დაავადებული ბავშვის დაბადების ემპირიული რისკი იქნება 7-15%; ეს შეესაბამება გერმინაციული და სომატური მუტაციების თანაფარდობას უნილატერალური დაავადების მქონე ავადმყოფებში. ბავშვების თითქმის 90%, რომელთაც უვითარდებათ რეტინობლასტომა, არიას ოჯახის ერთადერთი დაავადებული წარმომადგენელი. საინტერესოა, რომ დაავადებული ბავშვების ჯანმრთელი მშობლების 1%-ს ჰქონდა, მაგრამ სპონტანურად გაუქრა რეტინობლასტომა, რაც დასტურდება ბადურის გამოკვლევით; ამდენად, ამ ოჯახებისათვის დაავადებული ბავშვის ყოლის რისკი 45%-ის ტოლია. იმავეათი გამონაკლისის გარდა, როდესაც ერთი მშობელი არის Rb1 მუტაციის არაპენეტრანტული მატარებელი, იმ ოჯახებში, სადაც არც ერთი მშობელი არ ავლენს რეტინობლასტომის ნიშნებს, დაავადების განმეორების რისკი მოგადადპოპულაციური რისკის მაჩვენებლის ეკვივალენტურია.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. რომელი სხვა დაავადებები ვითარდება კიდევ CpG დინუკლეოტიდებში მაღალი სიხშირის მუტაციების შედეგად? მუტაციის როგორი მექანიზმი მოქმედებს CpG დინუკლეოტიდებში? როგორ შეიძლება ავხსნათ CpG დინუკლეოტიდების მუტაციათა გაზრდილი სიხშირე მამის ასაკის ზრდასთან ერთად?
2. განსაზღვრეთ და ერთმანეთს შეადარეთ სიმსივნეების ტიპი და სიხშირე ლი-ფრაუმენის სინდრომის და რეტინობლასტომის დროს. Rb და p53, ორივე სიმსივნის სუპრესორი გენია; რაგომ ასოცირდება TP53 მუტაციები სხვა ფენოტიპებთან და არა RB1 მუტაციებთან?
3. განიხილეთ სომატური მუტაციებით გამოწვეული ოთხი დაავადება, რომლებიც ასახავს: ქრომოსომულ რეკომბინაციას, ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვას, გენის ამფლიფიკაციას და წერტილოვანი მუტაციების დაგროვებას.
4. SRY (იხ. თავი 6) და Rb გენები, ორივე მონაწილეობს განვითარების რეგულაციის პროცესში გენის ექსპრესიის მოდულაციის განპირობებული ქრომატინის სტრუქტურის მოდიფიკაციის გზით. შეადარეთ და იპოვეთ განსხვავებები ორი სხვადასხვა მექანიზმს შორის, რომელსაც თითოეული იყენებს ქრომატინის სტრუქტურის მოდიფიკაციისთვის.

ლიტერატურა

Balmer A, Zografos L, Munier F: Diagnosis and current management of retinoblastoma. Oncogene 25:5341-5349, 2006.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

35. რეტის სინდრომი

(MEPC2 გენის მუტაცია)

X-შეჭიდული დომინანტური

გამომწვევი მიზეზები

- ფუნქციის დაკარგვის მუტაცია
- არასრული პენეტრანტობა
- ვარიაბელური ექსპრესიულობა
- სქესზე დამოკიდებული ფენოტიპი

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- გამოვლენის ასაკი: ნეონატალურიდან ადრეული ბავშვობის ასაკამდე
- ნეიროგანვითარების რეგრესია
- ხელის განმეორებითი სტერეოტიპური მოძრაობა

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

3.ჯ-ს 18 თვის ასაკამდე ჰქონდა ნორმალური ზრდა და განვითარება. 24 თვის ასაკში დაეწყო თავის შენელებული ზრდა და მეტყველებითი და მოტორული უნარების პროგრესული დაკარგვა. მას დაეკარგა ხელის მიზანდასახული მოძრაობები და 30 თვისათვის განუვითარდა ხელის განმეორებადი შეკვრა. მას ასევე ჰქონდა მსუბუქი მიკროცეფალია, სხეულის ატაქსია, სიარულის აპრაქსია, ძლიერ გაუარესდა სიტყვებით ჯამოხატვის და გაგების უნარი. ოჯახის სხვა წევრებს ნევროლოგიური დაავადებები არ ჰქონიათ. ამ მონაცემების საფუძველზე ნევროლოგმა ივარაუდა რეტის სინდრომის არსებობა. ექიმმა ახსნა, რომ რეტის სინდრომი უმეტეს ავადმყოფებში არის მეთილ-CpG - დამაკავშირებელი ცილა 2-ის გენში (MECP2) მუტაციების შედეგი ავადმყოფებში და,რომ ამ მუტაციებზე ტესტირებას შეუძლია დიაგნოზის დადასტურება. შემდგომ ჰ.ჯ.-ს ტესტირებით იდენტიფიცირებულ იქნა ჰეტეროზიგოტური MECP2 მუტაცია; იგი აგარებდა 763C>T-ს ტრანსპოზიციას, რომელიც იწვევს Arg255Ter ჩელილებებს. არც ერთი მშობელი არ იყო ამ მუტაციის მგარებელი.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

რეტის სინდრომი (MIM#312750) არის პანეთნიკური X-შეჭიდული დომინანტური დარღვევა, რომელიც ჭარბობს ქალებში 1/10000 – 1/15000. დაავადება გამოწვეულია ფუნქციის დაკარგვის მუტაციებით MECP2 გენში. აღწერილია შემთხვევები,როდესაც რამდენიმე ვაჟს განვითარების ანომალიებით და ნევროლოგიური ხასიათის მძიმე დარღვევებით აღმოაჩნდათ მუტაციები, რომლებიც იწვევს MeCP2-ის ფუნქციის ნაწილობრივ დაკარგვას, მაგრამ მამაკაცებს არ უვითარდებათ ტიპური რეტის სინდრომი,თუ მათ არა აქვთ 47,XXY კარიოტიპი ან სომატური მოზაიციზმი. რამდენიმე ავადმყოფს ატიპური რეტის სინდრომით აქვს მუტაციები CDKL5 გენის ერთ ალელში,რომელიც ასევე შეჭიდულია X ქრომოსომასთან. CDKL5 არის გრეინინ/სერინის კინაზა,მაგრამ ცოტა რამ არის ცნობილი მისი ფუნქციის შესახებ.

პათოგენეზი

MECP2 კოდირებს ბირთვულ ცილას,რომელიც უკავშირდება მეთილირებულ დნმ-ს და მეთილირებული დნმ-ის უბნებში ამაგრებს ჰისტონის დეაცეტილაზას. MeCP2-ის ზუსტი ფუნქცია სრულად არ არის განსაზღვრული,მაგრამ ვარაუდობენ, რომ მისი მეშვეობით მეთილირებული დნმ-ის ამ უბნებში ხორციელდება გენების ტრანსკრიფციული "გაჩუმება" და ეპიგენეტიკური რეგულაცია. შესაბამისად, შეიძლება ვიწინასწარმეტყველოთ,რომ MeCP2-ის ფუნქციის მოშლა ან დაკარგვა,რომელიც ნანახია რეტის სინდრომის დროს,იწვევს გენების *არასათანადო აქტივაციას.*

რეტის სინდრომიანი ავადმყოფების გვინი პატარა ზომისაა,ქერქისა და ნათხემის ატროფიით,ნეირონების დაკარგვის გარეშე. ამიტომ რეტის სინდრომი არ არის ტიპური ნეიროდეგენერაციული დაავადება. ქერქის დიდ ნაწილში და პიპოკამპში რეტის სინდრომიანი ავადმყოფების ნეირონები უფრო პატარა ზომისაა და უფრო მჭიდროდ ჩალაგებული ვიდრე ნორმალური პირების და გააჩნიათ დენდრიტული განშტოებების გამარტივებული სახე. ეს დაკვირვებები მიუთითებს, რომ MeCP2 მნიშვნელოვანია უფრო ნეირონების ურთიერთქმედების დასადგენად და შესანარჩუნებლად, ვიდრე ნეირონების წინამორბედის პროლიფერაციისათვის ან ნეირონების ჩამოყალიბებისათვის.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

კლასიკური რეტის სინდრომი პროგრესული ნეიროგანვითარების დარღვევაა, რომელიც ხდება თითქმის მხოლოდ გოგონებში (სურ. C-35). როგორც ჩანს 6-დან 18 თვის ასაკამდე ნორმალური განვითარების შემდეგ, ავადმყოფებს ეწყებათ განვითარების შენელების და სტაგნაციის მოკლე პერიოდი თავის შენელებული ზრდით. შემდგომ ისინი სწრაფად კარგავენ მეტყველებას და შეძენილ მოტორულ უნარებს,კერძოდ ხელის მიზანდასახულ ხმარებას. დაავადების ხანგრძლივი მიმდინარეობისას,მათ უვითარდებათ ხელის სტერეოტიპური მოძრაობები,სუნთქვის არარეგულარობა,ატაქსია და კრუნჩხვები. ფსევდოსტაბილიზაციის მოკლე პერიოდის შემდეგ ჩვეულებრივ, სკოლამდელიდან ადრეულ სასკოლო წლების განმავლობაში ავადმყოფების მდგომარეობა უარესდება და ხდებიან გონებრივად ძლიერ ჩამორჩენილი და უვითარდებათ პროგრესული სპასტიკურობა,რიგიდობა და სქოლიოზი. ავადმყოფები ჩვეულებრივ ცოცხლობენ ბრდასრულობამდე, მაგრამ მათი სიცოცხლის ხანგრძლივობა მოკლეა აუხსნელ უეცარი სიკვდილის გახშირებული შემთხვევების გამო.

გარდა რეტის სინდრომისა,MECP2 მუტაციები იწვევს დაავადებათა უარითი სპექტრს როგორც ბიჭებში,ისე გოგონებში. გოგონებში დაავადების მიმდინარეობა შეიძლება იყოს მძიმე, როდესაც ავადმყოფები ვერასოდეს სწავლობენ ლაპარაკს მობრუნებას,ჯდომას ან სიარულს და უვითარდებათ მძიმე ეპილეფსია,და მსუბუქი,როდესაც ისინი ლაპარაკობენ,აქვთ კარგი საერთო მოტორული ფუნქცია, ასევე შედარებით კარგად შენარჩუნებული ხელის ფუნქცია. ბიჭების შორის დაავადება მოიცავს საშვილოსნოსშიგა სიკვდილს,თანდაყოლილ ენცეფალოპათიას,გონებრივ ჩამორჩენას სხვადასხვა ნევროლოგიური სიმპტომებით, ან მხოლოდ მსუბუქ გონებრივ ჩამორჩენასან. რეტის სინდრომი ნანახია მხოლოდ იმ ეაკებში,რომელთათვის დამახასიათებელია სომატური მოზაიციზმი MECP2-ის მიხედვით ან ზედმეტი X ქრომოსომის მატარებლობა.

მართვა

როდესაც კლინიკური ნიშნების საფუძველზე არსებობს ეჭვი რეტის სინდრომზე,მისი დადასტურება ჩვეულებრივ ხდება დნმ-ის ტესტით; მაგრამ ამჟამად არსებული ტესტი ავლენს MECP2-ის მუტაციებს ტიპური რეტის სინდრომიანი პაციენტების მხოლოდ

ნახ. C-35 ■ A – 5 წლისა და 3 თვის გოგონა რეტის სინდრომით, თითის წვერებზე სიარულის დამახასიათებელი ბანერით. (Courtesy of M. Segawa, Segawa Neurological Clinic for Children, Tokyo. Modified from Segawa M: Pathophysiology of Rett syndrome from the stand point of clinical characteristics. Brain Dev 23:S94-S98, 2001.)

80%-90%-ში. კლინიკური დიაგნოზის კრიტერიუმები, ტიპური რეტის სინდრომისათვის მოიცავს: ნორმალურ პრენატალურ და პერინატალურ პერიოდებს,დაბადებისას თავის ნორმალურ გარშემოწერილობას,6 თვის ასაკამდე შედარებით ნორმალურ განვითარებას, 6-48 თვის ასაკს შორის თავის ზრდის შენელებას,5-30 თვის ასაკისთვის შეძენილ ხელის ხმარების უნარების და მიზნობრივი ხელის მოძრაობების დაკარგვას და შემდეგში სტერეოტიპური ხელის მოძრაობების განვითარებას, ტანჯველების საშუალებით გამოხატვისა და გაგების გაუარესებას,ძლიერ ფსიქომოტორულ ჩამორჩენას,სიარულის აპრაქსიას და სხეულის ატაქსიას - 12-დან 48 თვის ასაკში.

ამჟამად რეტის სინდრომის განკურნების საშუალებები არ არსებობს და მკურნალობა ფოკუსირდება თანადგომაზე და სიმპტომურ თერაპიაზე. საერთოდ აღიარებული სამედიცინო თერაპია მოიცავს ანტიკონვულსანტების გამოყენებას კრუნჩხვებისთვის, სეროტონინის შეწოვის ინჰიბიტორებს დასაწყნარებლად,კარბიდოფას ან ლევოდოფას რიგიდულობისთვის და შელატონინს ძილის დარღვევის შესამსუბუქებლად. ოჯახს ხშირად აქვთ სოციალური შეგუების და ფსიქოლოგიური ადაპტაციის პრობლემები და ამიტომ უნდა მიეცეთ სხვა ოჯახებთან ურთიერთქმედების შესაძლებლობა თანადგომის ჯგუფების საშუალებით და საჭიროების შემთხვევაში უნდა გაიგზავნონ კონსულტაციის მისაღებად.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

რეტის სინდრომის დაახლოებით 99% სპორადულია; MECP2 მუტაციების უმეტესობა de novo მუტაციაა, თუმცა,იშვიათად,მუტაციები შეიძლება მემკვიდრეობით გადმოვიდეს მამაცო ან მსუბუქი ფორმით დაავადებული დედისგან, რომელსაც აქვს X ქრომოსომის ასიმეტრიული ინაქტივაცია. De novo მუტაციების, სულ მცირე, 70% წარმოიშობა მამის სპერმინაციულ უჯრედებში.

თუ წყვილს ჰყავს დაავადებული ბავშვი, მაგრამ MECP2 მუტაცია არ არის იდენტიფიცირებული რომელიმე მშობელში, დაავადების რისკი მომავალი სიბსებისთვის დაბალია, თუმცა მაინც აღემატება საერთო პოპულაციურ მაჩვენებელს, რაც გამოწვეულია გამოუვლენელი გერმინაციული მოზაიციზმის არსებობის შესაძლებლობით. ამის საპირისპიროდ, თუ დედა ატარებს დაავადების გამომწვევ MECP2 მუტაციას, მის ყველა ქალიშვილს და ვაჟიშვილს აქვს მუტაციის მემკვიდრეობით მიღების 50%-იანი რისკი; მაგრამ MECP2 მუტაციის მატარებელ ავადმყოფებში, გენოტიპსა და ფენოტიპს შორის სუსტი კორელაციის არსებობის პირობებში, ფაქტობრივად, შეუძლებელია წინასწარ განსაზღვრო ექნება თუ არა MECP2 მუტაციის მქონე მდედრობითი სქესის ნაყოფს რეტის სინდრომის კლასიკური ფორმა თუ MECP2-თან ასოცირებული რომელიმე სხვა დაავადება. ამის მსგავსად, მამრობითი სქესის ნაყოფში MECP2 მუტაციის იდენტიფიკაციის საფუძველზე შეუძლებელია იწინასწარმეტყველო ნაყოფის დაღუპვა მუცლადყოფნის პერიოდში, თანდაყოლილი ენცეფალოპათიას ან რომელიმე სხვა MECP2-თან ასოცირებულ დაავადება.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. MECP2 მდებარეობს X ქრომოსომაში. განსაჯეთ, როგორ შეიძლება ეს აისახოს ფენოტიპის ცვალებადობაზე, რომელიც დამახასიათებელია MECP2-ის მატარებელი ქალებისთვის. იმსჯელეთ, რით შეიძლება აიხსნას MECP2 მუტაციების მქონე მამაკაცების ნაკლები სიხშირე და დაავადების სიმძიმის მიხედვით განსხვავება ქალებსა და მამაკაცებში.
2. იმის გათვალისწინებით, რომ MeCP2 არის გენის ექსპრესიის ეპიგენეტიკური მედიატორი, იმსჯელეთ შესაძლო მოლეკულური მექანიზმების შესახებ, რომლის საშუალებითაც გენეტიკურ ფონს, გარემოს და სგოქასტიკურ ფაქტორებს შეუძლიათ გამოიწვიონ ფენოტიპური ცვალებადობა,ნანახი MECP2 მუტაციების მქონე მამაკაცებში.
3. რეტის სინდრომი არის ნერვული სისტემის განვითარების დარღვევა ნეიროლეგენერაციის გარეშე. შეიძლება თუ არა და რაგომ უნდა მოველოდეთ, რომ ნეიროდეგენერაციის არარსებობის პირობებში,ეს დაავადება უკეთ ან ნაკლებად დაემორჩილება მკურნალობას,ვიდრე ალცჰაიმერის ან პარკინსონის დაავადებები? ამ კონტექსტში იმსჯელეთ აგრეთვე რეტის სინდრომისთვის დამახასიათებელი ნერვული სისტემის განვითარების რეგრესიის შესაძლო მოლეკულური მექანიზმების შესახებ.
4. რა განსაზღვრავს დაავადებას – მოლეკულური მუტაცია,თუ კლინიკური ფენოტიპი?

ლიტერატურა

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Moretti P, Zoghbi HY: *MeCP2* dysfunction in Rett syndrome and related disorders. Curr Opin Genet Dev 16:276-281, 2006.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

36. სქესის შეცვლა

(SRY მუტაცია და ტრანსლოკაცია)

X-შეჭიდული ან ქრომოსომული

გამომწვევი მიზეზები

- სქესის შეცვლა
- განვითარების მარეგულირებელი გენი
- X და Y ქრომოსომების ფსევდოაუტოსომური უბნები
- რეკომბინაციის დარღვევა
- არასრული პენეტრანტობა
- ნაყოფიერების განმსაზღვრელი ლოკუსები

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- დაწყების ასაკი: პრენატალური
- სტერილურობა
- რედუცირებული მეორადი სასქესო ნიშნები
- ნორმალურად განვითარებული სასქესო ორგანოები

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოკვლევები

ქ-ნი რ., 36 წლის, ორსულად იყო პირველ ბავშვზე. ასაკიდან გამომდინარე, იყო ატარებდა ქრომოსომული ანომალიის მქონე ბავშვის გაჩენის რისკს; ამის გამო, რ-მ გადაწყვიტა გაეკეთებინა ამნიოცენტეზი და გამოეკვლია ნაყოფის კარიოტიპი; მას აღმოაჩნდა ნორმალური 46, XX ქრომოსომული ნაკრები.. მაგრამ ორსულობის მე-18 კვირას ემბრიონის ულტრაბგერითმა დათვალიერებამ გამოავლინა ნორმალური მამრობითი სქესის ნაყოფი; შემდგომმა დეტალურმა ულტრაბგერითმა გამოკვლევამ დადასტურა ნაყოფის მამრობითი სქესი. ქ-ნი რ. ჯანმრთელად გრძნობდა თავს ორსულობამდე და ორსულობის განმავლობაში; არ გადაუტანია ინფექციები და არ მიუღია წამლები. არც ქ-ნ რ-ს და არც მის პარტნიორს არ ჰქონიათ განვითარებული გენიტალიების, სტერილურობის ან თანდაყოლილი ანომალიის ოჯახური ანამნეზი. ნაყოფის განმეორებითმა ანალიზმა კვლავ აჩვენა ნორმალური 46, XX კარიოტიპი, მაგრამ ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაციის მეთოდის გამოყენებამ აჩვენა, რომ ერთ-ერთ X ქრომოსომაზე გადასული იყო Y ქრომოსომის სქესის განმსაზღვრელი გენის უბანი (SRY). ორსულობის 38-ე კვირას, ქ-მა რ-მ აღვილად, ფიზიოლოგიური მშობიარობით დაბადა ფენოტიპურად ნორმალური ვაჟი.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

სქესის რევერსია პანეთნიკური და გენეტიკურად ჰეტეროგენული მოვლენაა. სქესის შეცვლის მთავარი მიზეზებია: სრული გონადური დისგენეზია, წერგილოვანი მუტაციები, დელეციები ან SRY გენის შემცველი უბნის ტრანსლოკაციები (იხ. თავი 6). 46, XX-იანი მამაკაცების დაახლოებით 80%-ს სრული გონადური დისგენეზიით, აქვს SRY გენის ტრანსლოკაცია X ქრომოსომაზე, ხოლო 46, XY კარიოტიპის მქონე ქალებს სრული გონადური დისგენეზიით, SRY გენის მუტაცია ან დელეცია აქვთ შემთხვევათა 20-30%-ში. ანომალიის სიხშირე 46, XX მამაკაცებში და 46, XY ქალებში 1/20 000-ის ტოლია.

პათოგენეზი

SRY არის დნმ-თან ბმული ცილა, რომელიც დნმ-თან დაკავშირებისას ცვლის ქრომატინის სტრუქტურას, რაც იმის მაჩვენებელია, რომ SRY არეგულირებს გენის ექსპრესიას.

ადამიანის ნორმალური განვითარების პროცესში SRY აუცილებელია მამაკაცის სასქესო ორგანოების ფორმირებისთვის და მისი არარსებობის პირობებში ხდება ქალის სასქესო ორგანოების ჩამოყალიბება. დღეისათვის არ არის დადგენილი ზუსტი მექანიზმი, რომლითაც SRY მოქმედებს მამრობითი გენიტალიების განვითარებაზე, თუმცა ზოგიერთი დაკვირვების მონაცემებით, SRY იწვევს სათესლის განვითარების უარყოფითი რეგულატორის რეპრესიას.

XY გენოტიპის ქალებში იდენტიფიცირებული SRY მუტაციები იწვევს SRY-ის ფუნქციის დაკარგვას. XY ქალების 10-15%-ს აქვს SRY-ის დელეცია (SRY⁻ XY ქალები) ხოლო 10%-15%-ს – წერტილოვანი მუტაციები SRY-ში. წერტილოვანი მუტაციები აუარესებს დნმ-თან ცილის დაკავშირების უნარს ან ცვლის დნმ-ის კონფიგურაციას.

XX მამაკაცებში გამოვლენილია SRY-ის ტრანსლოკაცია Yp-დან Xp-ში (SRY⁺XX მამაკაცები; სურ. C-36). მამრობითი სქესის ადამიანებში მეიოზის პროცესში მიმდინარეობს ობლიგატური კროსინგოვერი Xp-სა და Yp-ს ფსევდოაუტოსომურ უბნებს შორის, რომელიც უზრუნველყოფს ქრომოსომების სათანადო სეგრეგაციას და X- და Y-ფსევდოაუტოსომურ უბნებს შორის თანამიმდევრობათა იდენტურობის შენარჩუნებას. ზოგჯერ ხდება რეკომბინაცია ცენტრომერულ და ფსევდოაუტოსომურ უბანს შორის, რასაც მოსდევს Yp-სპეციფიკური თანამიმდევრობების, მათ შორის SRY-ის გადატანა Xp-ზე (იხ. თავი 6).

SRY-ს გარდა, Y ქრომოსომა შეიცავს, სულ მცირე, 3 ლოკუსს (აზოოსპერმიული ფაქტორის ლოკუსებს – AZFa-, AZFb- და AZFc-ს), რომლებიც საჭიროა სპერმატოზოიდების ნორმალური განვითარებისთვის. ამ ლოკუსების არარსებობით ნაწილობრივად მაინც აიხსნება SRY⁺ XX მამაკაცების უნაყოფობა.

X ქრომოსომაც შეიცავს რამდენიმე ლოკუსს, რომლებიც საჭიროა საკვერცხის ფუნქციის შესანარჩუნებლად და ქალის შვილოსნობისთვის. ოოციტის განვითარებისთვის ერთი X ქრომოსომაა საჭირო, მაგრამ ოოციტების ნორმალურ მდგომარეობაში შესანარჩუნებლად აუცილებელია ორი X ქრომოსომა. ამ დაკვირვებების მიხედვით, XY-იანი ქალის ნაყოფს უვითარდება ოოციტები, მაგრამ მათ საკვერცხეებში ფოლიკულები დაბადების პერიოდისთვის ან დაბადებიდან ძალიან მალე განიცდის დეგენერაციას. შესაბამისად, XY ქალების უნაყოფობა მეორე X ქრომოსომის არარსებობით აიხსნება (იხ. თავი 6).

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

SRY⁺ XX მამაკაცებს აქვთ კლაინფელტერის სინდრომის (47, XXY) ბევრი ნიშან-თვისება, მათ შორის პიპოგონადიზმი, აზოოსპერმია, თესლგამომტანი მილაკების პიალინიზაცია და გინეკომასტია (მამაკაცის სარძევე ჯირკვლების გადიდება). ტესტოსტერონის დაქვეითებული გამომუშავების მიუხედავად, პაციენტების უმრავლესობას ბუნებრივად ეწყება სქესობრივი მომწიფება, მაგრამ სრული მასკულინიზაციისთვის მათ შეიძლება დასჭირდეთ ტესტოსტერონის დამატებით მიღება. კლაინფელტერის სინდრომის მქონე ინდივიდებისაგან განსხვავებით, 46, XX მამაკაცების უმეტესობა განადგურებულია, სხეულის ნორმალური პროპორციებით, ნორმალური ინტელექტით და სუსტად გამოხატული ფსიქოსოციალური დარღვევებით. ინდივიდები, რომელთა X ქრომოსომაზე გადატანილია Yp-ის დიდი ფრაგმენტი, ძლიერ ემსგავსებიან კლაინფელტერის სინდრომიან ავადმყოფებს.

SRY XY-იან ქალებს აქვთ სრული გონადური დისგენეზია და ჩვეულებრივ, საშუალოზე მაღალი არიან. ასეთ ავადმყოფებს აქვთ ტერნერის სინდრომის ფიზიკური ნიშნები მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ SRY-ის დელეცია დაკავშირებულია Yp-ის დიდი უბნის დელეციასთან. რადგან ასეთ ინდივიდებში გონადები მხოლოდ ჭიის სახითაა წარმოდგენილი, სქესობრივი მომწიფება მათში საბონტანურად არ იწყება.

ნახ. C-36 ■ SRY⁺ XX მამაკაცში t(X; Y) (p22.3; p.11.2) ტრანსლოკაციის მეტაფაზური ქრომოსომების სპეციფიკური ლოკუსის დეტექცია ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაციის მეთოდით. ქრომოსომები ალტერნატული შეღებვა DAPI-ით. SRY სინჯი წარმოადგენს ლოკუსისადმი სპეციფიკური თანამიმდევრობების ნარევს (წითელი). ქრომოსომა X-ის ცენტრომერა მონდირებულია იმ თანამიმდევრობებით, რომლებიც აკოდირებენ α-სატელიტურ დნმ-ს (მწვანე). ნორმალურ უჯრედებში, წითელი ნიშანი ჩანს მხოლოდ Y ქრომოსომაში. უჯრედებში, რომელთაც აქვთ t(X; Y)(p22,3; p11.2) ტრანსლოკაცია, წითელი ნიშანი მოჩანს ანომალიურ X ქრომოსომაში, ხოლო მწვანე ნიშანი – ორივე X ქრომოსომაში. (Courtesy of B. Bejani and L. Shaffer, Baylor College of Medicine, Houston.)

სრული პენეტრანტობის და შედარებით ერთგვაროვანი ექსპრესიულობისაგან განსხვავებით, რომელიც გვხვდება SRY-ის ტრანსლოკაციის ან დელეციის შემთხვევაში, SRY-ის წერტილოვანი მუტაციები არასრულ პენეტრანტობას და ვარიაბელურ ექსპრესიულობას აკლენს. SRY-ის წერტილოვანი მუტაციების მატარებლებს, ჩვეულებრივ, აქვთ სრული გონადური დისგენეზია, საშუალოზე განმაღალი არიან და მათში სპონტანურად არ ხდება მეორადი სასქესო ნიშნების ჩამოყალიბება; მაგრამ აღწერილია შემთხვევები, როდესაც SRY-ის რამდენიმე წერტილოვანი მუტაცია ერთ და იმავე ოჯახში დაკავშირებული იყო ქალის უნაყოფო ფენოტიპთან (სრული გონადური დისგენეზიით) და ფერტილური მამაკაცის ფენოტიპთან.

მართვა

სრული გონადური დისგენეზიის მქონე პაციენტებში სქესის რევერსიაზე დიაგნოსტირება გარდება იმ შემთხვევაში თუ არსებობს შუალობამობა ნაყოფის ულტრაბგერით გამოკვლევასა და ნაყოფის ორიგინის შორის, აგრეთვე მეორადი სასქესო ნიშნების სუსტი ან სრული განუვითარებლობის და უნაყოფობის შემთხვევაში. იმისათვის, რათა დავასაბუთოთ, რომ სქესის რევერსია მეორადია SRY-ს ექსპრესიის დარღვევის მიმართ, საჭიროა SRY-ის სათანადო ლოკუსების დემონსტრირება.

SRY⁺ XX მამაკაცებისთვის ანდროგენის დამატებით მიწოდება ეფექტიანია მასკულინიზაციისთვის, მაგრამ ამოოსპერმიის ნორმალობა ამჟამად შეუძლებელია. ანდროგენების მიღება ვერ ფარავს მათ ვერც გინეკომასტიისგან. თუ ეს უკანასკნელი ძლიერ გამოხატულია, იქმნება ქირურგიული ჩარევის აუცილებლობა.

SXY⁺ XY ქალებს და XY ქალებს, რომლებიც აგარებენ SRY-ის წერტილოვან მუტაციებს, უნიშნავენ ესტროგენულ თერაპიას დაახლოებით 14-15 წლის ასაკიდან, რათა ხელი შეუწყონ მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარებას. პაციენტებს დამატებით ენიშნებათ პროგესტერონით თერაპია, რათა გამოიწვიონ მენსტრუაცია პირველი ფიზიოლოგიური სისხლდენის დროს ან ესტროგენური თერაპიის დაწყებიდან მეორე წელს. ამასთანავე, გონადობლასტომის ჩამოყალიბების რისკის გამო, მიზანშეწონილია დისგენური გონადები ამოეკვეთოს მას შემდეგ, როდესაც დასრულდება ჩონჩხის ჩამოყალიბება.

გაურკვეველი გენიტალიების ყველა დარღვევის შემთხვევაში ან გენეტიკურ და ფენოტიპურ სქესს შორის შეუსაბამობის შემთხვევაში, ოჯახისა და პაციენტისათვის ძალიან მნიშვნელოვანია ფსიქოსოციალური მართვა და კონსულტაციები. ბევრ ოჯახს და პაციენტს უჭირს სამედიცინო მონაცემების გაგება და, ფსიქოსოციალური თვალსაზრისით, სათანადო შეგუება პათოლოგიასთან.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

De novo არასწორი რეკომბინაცია არის SRY⁺ XX ვაჟების და SRY⁻ XY გოგონების დაბადების ყველაზე ხშირი მიზეზი. ამდენად, წყვილების უმეტესობას, რომელთაც ჰყავთ დაავადებული ბავშვი, მომდევნო შვილებში ანომალიის მცირე ალბათობა აქვთ. თუმცა, იშვიათად, SRY⁺ XX მამაკაცები და SRY⁻ XY ქალები SRY-დელეციას ან ტრანსლოკაციას მემკვიდრეობით იღებენ მამისაგან, რომელსაც აქვს ბალანსირებული ტრანსლოკაცია Xp-სა და Yp-ს შორის. თუკი მამა არის ტრანსლოკაციის მატარებელი, ყველა ბავშვი იქნება ან SRY⁺ XX ვაჟი ან SRY⁻ XY გოგო. რადგან SRY⁺ XX მამაკაცები და SRY⁻ XY ქალები უპირობოდ სტერილური არიან, არ არსებობს იმის საფრთხე, რომ აღნიშნული დარღვევა მემკვიდრეობით გადაეცემა მომდევნო თაობას.

ქალების უმეტესობას XY გენოტიპით, რომლებიც აგარებენ წერტილოვან მუტაციებს SRY გენში, აქვს de novo მუტაციები. დაავადებული ბავშვის მშობლებში მცირეა იმის ალბათობა, რომ პრეცედენტი კიდევ განმეორდება; თუმცა, იმის გამო, რომ ზოგიერთ SRY მუტაციას აქვს არასრული პენეტრანტობა, ნორმალური ნაყოფიერი მამები შეიძლება აგარებდნენ SRY მუტაციებს, რომლებმაც შეიძლება გამოიწვიოს ან არ გამოიწვიოს სქესის რევერსია მათ XY გენოტიპის შვილებში.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. სხვა გენების მუტაციებმაც, როგორიცაა WT1, SOX9, SF-1, DAX-1, შეიძლება გამოიწვიოს სქესის რევერსია. შეადარეთ და განასხვავეთ ამ გენების მუტაციებით გამოწვეული ფენოტიპები იმ ფენოტიპებისგან, რომლებიც SRY-ის მუტაციებით არის განპირობებული.
2. SRY-ის წერტილოვანი მუტაციის კავშირი ერთი ოჯახის წევრი უნაყოფო ქალის და ნაყოფიერი მამაკაცის ფენოტიპებთან დაუშვებს, ერთი მხრივ, სტოქასტიკურ ცვალებადობას, რომელიც დამოკიდებულია SRY დაქვეითებულ აქტივობაზე და, მეორე მხრივ, სხვა ლოკუსის სეგრეგაციას, რომელიც ურთიერთქმედებს SRY-სთან. რატომ? როგორ შეიძლება ამ პრობლემის მოგვარება?
3. მუტაციები, რომლებიც მოქმედებს სტეროიდების სინთეზზე ან სტეროიდის რეაქტიულობაზე, ჩვეულებრივ, დაკავშირებულია ჩამოუყალიბებელ სასქესო ორგანოებთან; ხოლო SRY მუტაციები ძირითადად დაკავშირებულია რევერსირებულ, მაგრამ ჩამოყალიბებულ სასქესო ორგანოებთან. განსაჯეთ ამის მიზეზები.
4. განიხილეთ გენეტიკური, გონადური, ფენოტიპური და ფსიქიკური სქესი და თითოეულის მნიშვნელობა გენეტიკური კონსულტაციის გაწევისას.

ლიტერატურა

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Nikolova G, Vilain E: Mechanisms of disease: transcription factors in sex determination-relevance to human disorders of sex development. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2:231-238, 2006.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

37. ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია

(ბეტა-გლობინ Glu-6-Val-ის მუტაცია)

აუტოსომურ-რეცესიული ბელა

გამომწვეული მიზეზები

- ჰეტეროზიგოტების უპირატესობა
- ახალი თვისების განმსაზღვრელი მუტაცია
- გენეტიკური კომპაუნდი
- ალელის სიხშირეების ეთნიკური ცვალებადობა

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- გამოვლენის ასაკი: ბავშვობის
- ანემია
- ინფარქტი
- ასპლენია

ნამგლისებრუჯრედოვანი მუტაციის სიხშირე პალიფორნიის შტატის ახალშობილებში

ეთნიკური წარმომავლობა	Hb SS	Hb AS
აფრო-ამერიკელები	1/700	1/14
ინდოელები	0/1600	1/700
ლათინო ამერიკელები	1/46000	1/180
ახლო აღმოსავლეთის მკვიდრნი	0/22000	1/360
ინდიელები	1/17000	1/180
თეთრები	1/160000	1/600
აზიელები	0/200000	1/1300

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

კარიბიელმა წყვილმა თავისი 24 თვის ქალიშვილი, სვ., ბოლო 6 თვის განმავლობაში უკვე მეორედ მიიყვანა სასწრაფო დახმარების განყოფილებაში ტერფების შეშუპების გამო. ეს არ იყო გამოწვეული ანთებით, არც ინფექციით ან ტრავმით; ავადმყოფის ისტორიაში დაავადების სხვა ნიშნები არ აღინიშნებოდა. წინა ვიზიტის ანალიზები ნორმალური იყო, მხოლოდ ერთი დარღვევით: დაბალი ჰემოგლობინი და გადიდებული ელენთა. ახლანდელი ანალიზებიც ნორმაში იყო, ერთი დარღვევით: აქაც გადიდებული ელენთა და შეშუპებული ფეხები. ბავშვის ორივე მშობელს ჰყავდა სიბსები, რომლებიც გარდაიცვალნენ ბავშვობის ასაკში ინფექციით, მათ სხვა და-ძმას კი შესაძლო იყო ჰქონოდათ ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია, ამ ცნობების გათვალისწინებით, მკურნალმა ექიმმა ჰემოგლობინის ელექტროფორეზის საფუძველზე დასვა ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიის დიაგნოზი.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია (MIM#603903) არის აუტოსომურ-რეცესიული დაავადება, გამოწვეული ჰემოგლობინის β-სუბერთეულის გენის მისენს-მუტაციით, კერძოდ, მე-6 პოზიციაში გლუტამინის მჟავა ჩანაცვლებულია ვალინით. ეს დაავადება, ჩვეულებრივ, გამოწვეულია ნამგლისებრუჯრედოვანი მუტაციის ჰომოზიგოტურობით, თუმცა შეიძლება აგრეთვე გამოვლინდეს ნამგლისებური ალელის და C ჰემოგლობინის ან β-თალასემიის ალელის მიხედვით ჰეტეროზიგოტულ კომპაუნდშიც (იხ. თავი 11). ნამგლისებური უჯრედების დაავადების გავრცელების სიხშირე ძლიერ ვარიირებს პოპულაციებში მალარიის დაავადების გავრცელების სურათის პროპორციულად წარსულსა და აწმყოში. აღმოჩნდა, რომ ნამგლისებრუჯრედოვანი მუტაცია განაპირობებს მალარიისადმი რეზისტენტობას და, მაშასადამე, გადარჩენის უპირატესობას იმ პირებში, რომლებიც მუტაციის მიხედვით ჰეტეროზიგოტული არიან.

პათოგენეზი

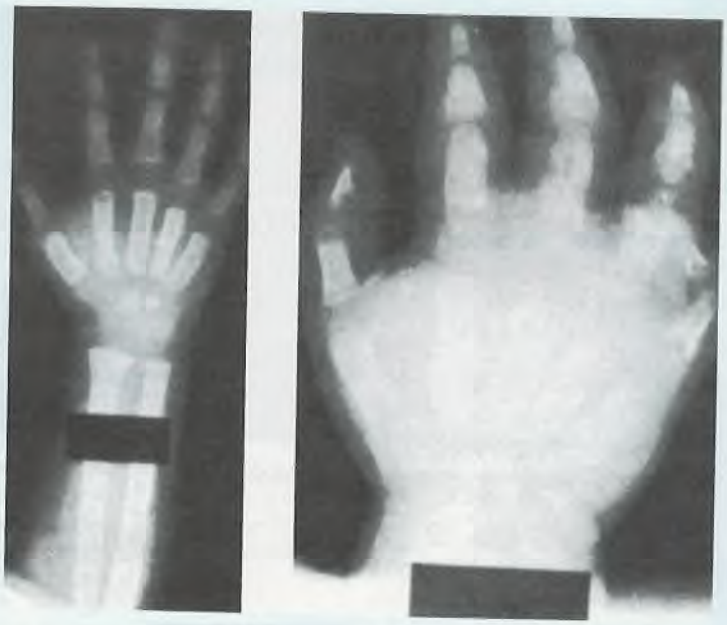
ჰემოგლობინი ოთხი სუბერთეულისაგან შედგება, ორი α-სუბერთეულის კოდირება ხდება მე-16 ქრომოსომის HBA-ს მიერ და ორი β-სუბერთეულის კოდირება – მე-11 ქრომოსომაში ლოკალიზებული HBB გენის მიერ (იხ. თავი 11). Glu6Val მუტაცია β-გლობინში ამცირებს უჟანგბადო ჰემოგლობინის ხსნადობას და იწვევს მასში არაელასტიური ბოჭკოვანი პოლიმერების ელანგისებური ბადის წარმოქმნას, რაც განაპირობებს სისხლის წითელი უჯრედის დეფორმაციას და ანიჭებს მას ნამგლის ფორმას (იხ. სურ. 11-5). ეს ნამგლისებური ერითროციტები ახშობს კაპილარებს და ხშირად ხდება ინფარქტის მიზეზი. თავდაპირველად, დაავადებულ სას ხდება ჰემოგლობინის პოლიმერის დაშლას და ერითროციტებს უბრუნდება ნორმალური ფორმა. თუ ეს მოვლენა – ნამგლისებური ფორმის მიღება და საწყის მდგომარეობაში დაბრუნება – კიდევ განმეორდება, ეს უკვე იწვევს შეუქცევადი ნამგლისებური უჯრედების წარმოქმნას, რომლებიც ელენთის მეშვეობით გამოიდევნებიან სისხლის მიმოქცევის ციკლიდან. ცირკულაციიდან ერითროციტების მოცილების სიჩქარე ჭარბობს ძვლის ტვინში მისი წარმოქმნის სიჩქარეს და ვითარდება ჰემოლიზური ანემია.

როგორც მე-11 თავში იყო განხილული, ალელური ჰეტეროგენულობა დამახასიათებელია უმეტესი მენდელისეული დარღვევათეის, განსაკუთრებით, ფუნქციის დაკარგვის მუტაციების შემთხვევაში. ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება მნიშვნელოვანი გამონაკლისია ამ წესიდან, რადგან ერთი სპეციფიკური მუტაცია განაპირობებს HbS-ის ახალ უნიკალურ თვისებებს. C ჰემოგლობინიც აგრეთვე ნაკლებად ხსნადია HbA-სთან შედარებით და აქვს ერითროციტებში კრისტალიზაციის ტენდენცია, რითაც ამცირებს კაპილარებში მათი დეფორმაციის უნარს და იწვევს ზომიერად გამოხატულ ჰემოლიზს; მაგრამ HbC-ს არ შეუძლია HbS-ის ჩხირისებური ფორმის პოლიმერის წარმოქმნა. გასაკვირი არ არის, რომ სხვა ახალი თვისების მუტაციებს, როგორიცაა, მაგალითად, აქროდროპლაზიის გამომწვევი FGFR3 მუტაციები, ხშირად მოკლებულია ალელურ ჰეტეროგენულობას, როდესაც ფენოტიპი დამოკიდებულია ცილის ფუნქციის სპეციფიკურ, უნიკალურ ცვლილებაზე.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების მქონე ავადმყოფის სიცოცხლის პირველი ორი წლის განმავლობაში უვითარდებათ ანემია, ზოგადი სისუსტე, სპლენომეგალია, ხშირი ინფექციები და დაქტილიტი (ხელ-ფეხის მტკივნეული შესიება კაპილარების დაბლოკვის გამო მცირე ზომის ძვლებში, როგორც ეს ჰქონდა ავადმყოფ კ.ჯ-ს (იხ. სურ. C-37). ბევრ ქსოვილში ვითარდება ვაზოოკლუზიური ინფარქტის შემთხვევები, რაც იწვევს მოულოდნელ შეტევებს: გულმკერდის მწვავე სინდრომს, თირკმლის კაპილარულ ნეკროზს, აუტოსპლენექტომიას, ფეხების დაწყლულებას, პრიაპიზმს, ძვლის ასეპტურ ნეკროზს, და მხედველობის დაკარგვას. ძვლის ვაზოოკლუზია იწვევს მტკივნეულ "კრიზს" და მკურნალობის გარეშე ეს მტკივნეული ეპიზოდები შეიძლება დღეების ან კვირების განმავლობაში გაგრძელდეს.

ინფარქტით და ან სხვა ფაქტორებით გამოწვეული ფუნქციური ასპლენია ზრდის ბაქტერიული ინფექციებისადმი (როგორიცაა პნევმოკოკური სეფსისი და სალმონელით გამოწვეული ოსტეომიელიტი) მგრძნობელობას. ინფექცია არის სიკვდილის ძირითადი მიზეზი ყველა ასაკში, თუმცა თირკმლის პროგრესული უკმარისობა და



ფერ. C-37 ■ მწვავე დაქტილიტი ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების მქონე ბავშვში. ბავშვის ხელის მტევნის რენტგენის სურათი დაქტილიტის დროს *(მარცხნივ)* და დაავადების დაწყებიდან 2 კვირის შემდეგ *(მარჯვნივ)*. ყურადღება მიაქციეთ ხელის დესტრუქციულ ცვლილებებს (From Nathan DG, Oski FA: Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia, WB Saunders Company, 1981.)

ულგვის უკმარისობა 40-50 წლის ასაკში აგრეთვე სიკვდილის ძირითად მიზეზად გვევლინება. ავადმყოფებს კიდევ გააჩნიათ სიცოცხლისთვის საშიში ჰიპოპლასტიკური ანემიის განვითარების მაღალი რისკი პარვოვირუსული ინფექციის შედეგად, რადგან პარვოვირუსული ინფექცია იწვევს ერითროპოეზის დროებით შეწყვეტას.

ამ მუტაციის მიხედვით ჰეტეროზიგოტებს (რომლებზეც ითქმის, რომ აქვთ ნამგლისებური უჯრედის ნიშნები), არ უვითარდებათ ანემია და, ჩვეულებრივ, კლინიკურად ჯანმრთელი არიან; მაგრამ, ძალური ჰიპოქსიის პირობებში (როგორიცაა მაღალ სიმაღლეებზე ასვლა) იმ ავადმყოფების ერითროციტებმა, რომლებსაც ნამგლისებური უჯრედების ნიშნები აქვთ, შეიძლება მიიღოს ნამგლისებური ფორმა და გამოიწვიოს ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების სიმპტომები.

მართვა

შეუძლებელია ზუსტად იწინასწარმეტყველო ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების მქონე ინდივიდისთვის ავადმყოფობის განვითარების სიმძიმე. მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნული დაავადების მოლეკულური საფუძველი გაცილებით უფრო ადრე იყო ცნობილი, ადრე სხვა მონოგენური დარღვევებით გამოწვეული დაავადებებისა, თანამედროვე თერაპია მხოლოდ სტაბილური მდგომარეობის შენარჩუნების ხელშეწყობისკენ არის მიმართული. არ არსებობს სპეციფიკური თერაპია, რომელიც ნამგლისებური უჯრედების წარმოშობის პროცესის in vivo პრევენციას ან რევერსიას უზრუნველყოფდა. ფოლატური ჰემოგლობინის შენარჩუნება ამსუბუქებს დაავადების მიმდინარეობას. ამჟამად გამოცდას გადის რამდენიმე ფარმაკოლოგიური საშუალება, რომლის მიზანია ჰემოგლობინის პოლიმერიზაციის გაზრდა ნაყოფში (იხ. თავი 13), რისი შეფასებაც ხდება ძიდროქსიურეის საშუალებით. მიუხედავად იმისა, რომ ამჟამად თერაპიას აქვს იმის პოტენციალი, რომ შეამსუბუქოს და ალბათ ალბათ აღნიშნული დაავადება (იხ. თავი 13), დღემდე ვერ იქნა დაფუძნებული წარმატება β–გლობინის გენის გადატანის საქმეში. ამჟამად, ალოგენური ძვლის ტვინის გრანსპლანტაცია რჩება ერთადერთი ხელმისაწვდომ სამუშაოებად, რითაც შესაძლებელია ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების მქონე ინდივიდის განკურნება.

ნაყოფხლის პირველი 6 თვის განმავლობაში სეფსისის გამო ლეტალობა ახალშობილთა 11%, რის გამოც, აშშ-ის მრავალ შტატში ტარებენ ახალშობილთა სკრინინგს ნამგლისებრუჯრედოვან დაავადებაზე ანტიბიოტიკური პროფილაქტიკური მკურნალობის დროულად დაწყების მიზნით; ანტიბიოტიკოთერაპია 5 წლის ასაკამდე გრძელდება (იხ. თავი 17).

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

რადგან ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევაა, დაავადებული ბავშვის მომავალ სიბსებს აქვთ ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების 25%-იანი და ნიშნის მატარებლობის 50%-იანი რისკი. ნაყოფის დნმ-ის შესწავლის საფუძველზე, რომელსაც გამოჰყოფენ ქორიონის ხაოებიდან ან ამნიოციტებიდან, მოლეკულური ანალიზის მეთოდებით შესაძლებელია ნამგლისებური უჯრედის მუტაციის პრენატალური დიაგნოსტიკა.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. რა უშლის ხელს ამ დაავადების მიმართ გენური თერაპიის მეთოდების წარმატებულ გამოყენებას?
2. დასახელეთ კიდევ ორი სხვა დაავადება, რომელიც შეიძლება ფართოდ გავრცელდეს ჰეტეროზიგოტების უპირატესობის გამო. რის საფუძველზე დაეუშვებთ ჰეტეროზიგოტების უპირატესობას ამ დაავადებების შემთხვევაში.
3. მიუხედავად ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების სიმძიმისა, მისი სიმწვავე ნაწილობრივ იმ ჰიპოლოტიპით განისაზღვრება, რომელსაც მუტაცია აქვს. როგორ შეუძლია ჰიპოლოტიპს გავლენა მოახდინოს დაავადების სიმწვავეზე?
4. გამოიყენეთ ცხრილში მოყვანილი სიხშირის მაჩვენებლები და განსაზღვრეთ რისკის მნიშვნელობა არამონათესავე აფრიკული წარმომავლობის წყვილისთვის, რომ მათ ეყოლებათ ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების მქონე ბავშვი? ნამგლისებური უჯრედების ნიშნის მატარებელი?

ლიტერატურა

Buchanan GR, DeBaun MR, Quinn CT, Steinberg MH: Hematology, the American Society of Hematology Education Program Book. Washington, DC, American Society of Hematology, 2004, pp 35-47.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Morris CR, Singer ST, Walters MC: Clinical hemoglobinopathies: iron, lungs and new blood. Curr Opin Hematol 13:407-418, 2006.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

38. თეი-საქსის დაავადება

(HEXA მუტაცია)

აუტოსომურ-რეცესიული

გამომწვევი მიზეზები

- ლიზოსომური დეპონირების დაავადება
- ალელის სიხშირის ეთნიკური ცვლილებები
- გენეტიკური დრეიფი
- ფსევდოდეფიციტი
- პოპულაციის სკრინინგი

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- დაწყების ასაკი: ჩვილობის ასაკიდან მრდასრულ ასაკამდე
- ნეიროდეგენერაცია
- ალუბლისფერი ლაქა ბადურაზე
- ფსიქოზი

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

რ.გ. და ს.ტ., აშკენაზი ებრაელების წყვილი, მიაკლინეს გენეტიკურ კლინიკაში თეი-საქსით დაავადებული ბავშვის გაჩენის რისკის დასადგენად. ს.ტ-ს ჰყავდა და, რომელიც ბავშვობაში დაიღუპა თეი-საქსის დაავადებით. რ.გ-ს ბიძა მამის მხრიდან იმყოფებოდა ფსიქიატრიულ კლინიკაში, თუმცა რ.გ-მ არ იცოდა ბიძის დიაგნოზი. რ.გ-მ და ს.ტ-მ აღრეულ ასაკში უარი თქვეს თეი-საქსის მატარებლობის სტატუსის დასადგენ სკრინინგში მონაწილეობაზე. ფერმენგის მატარებლობის გამოსავლენმა ტესტირებამ აჩვენა, რომ ორივეს უკიდურესად დაქვეითებული ჰქონდა A ჰექსოზამინიდაზას აქტივობა. შემდგომმა მოლეკულურმა ანალიზმა HEXA მუტაციებზე (რომელიც დომინირებს აშკენაზ ებრაელებში) დადასტურა, რომ ს.ტ. აგარებდა დაავადების გამომწვევ მუტაციას, ხოლო რ.გ-ს ჰქონდა მხოლოდ ალელის ფსევდოდეფიციტი; მას არ აღმოაჩნდა დაავადების გამომწვევი მუტაცია.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

თეი-საქსის დაავადება (MIM#272800), იგივე ინფანტილური GM_2 განგლიოზიდოზი, განგლიოზიდის კატაბოლიზმის პანეთნიკური აუტოსომურ- რეცესიული დარღვევაა, რომელიც A ჰექსოზამინიდაზას უკმარისობით გამოიწვევა (იხ. თავი 12). თუ არ ჩავთვლით დაავადების მწვავე ინფანტილურ დასაწყისს, A ჰექსოზამინიდაზას უკმარისობა იწვევს შედარებით მსუბუქი ფორმის დაავადებას, რომელიც მოზარდ ან მრდასრულ ასაკში იწყება.

A ჰექსოზამინიდაზას უკმარისობა ძლიერ ვარიირებს სხვადასხვა პოპულაციაში; თეი-საქსის დაავადების სიხშირე ჩრდილოამერიკელ ებრაელებში მერყეობს 1:3600-დან (აშკენაზებში) 1:360000-მდე (არააშკენაზ ებრაელებში). ფრანგული წარმომავლობის კანადელებში, ლუიზიანელ ფრანგულენოვან მოსახლეობაში და პენსილვანიელ ამიშებში თეი-საქსის სიხშირე ისეთივეა, როგორც აშკენაზ ებრაელებში. გაბრდილი სიხშირე მატარებლებში ამ ოთხ პოპულაციაში განპირობებულია გენების დრეიფით, თუმცა არ გამოირიცხება ჰეტეროზიგოტების უპირატესობაც (იხ. თავი 9).

პათოგენეზი

განგლიოზიდები წარმოადგენს ცერამიდულ ოლიგოსაქარიდებს, რომლებიც ნებისმიერი უჯრედის მემბრანულ ფედაპირზე გვხვდება, მაგრამ ყველაზე ჭარბად ისინი თავის გვინშია. განგლიოზიდები კონცენტრირებულია ნეირონების მემბრანულ ფედაპირზე, განსაკუთრებით დენდრიგებსა და აქსონურ დაბოლოებებში და ჩართულია რა უჯრედის დიფერენციაციისა და უჯრედთაშორის ურთიერთმედებებში, მოქმედებს როგორც სხვადასხვა გლიკოპროტეინულ ჰორმონისა და ბაქტერიული ტოქსინის რეცეფტორები.

A ჰექსოზამინიდაზა არის ორი სუბერთეულისაგან შედგენილი ლიზოსომური ფერმენტი, რომლის α–სუბერთეული კოდირებულია მე-15 ქრომოსომის HEXA გენით, ხოლო β–სუბერთეული – მე-15 ქრომოსომის HEXB გენით. აქტივატორი ცილის თანაობისას, A ჰექსოზამინიდაზა განგლიოზიდური GM2-დან აცილებს ტერმინალურ σ-გალაქტოზამინს. α–სუბერთეულის ან აქტივატორი ცილის მუტაციები იწვევს GM2-ის დაგროვებას ლიზოსომებში და, შესაბამისად, განაპირობებს ახალშობილი, მოზარდი ან მრდასრული ასაკისათვის ტიპური თეი-საქსის დაავადების განვითარებას. (β–სუბერთეულის მუტაცია იწვევს სანდჰოფის დაავადებას [MIM#268800]). მექანიზმი, რომლითაც GM2 განგლიოზიდის დაგროვება განსაზღვრავს ნეირონების კვდომას, ბოლომდე გარკვეული არ არის, თუმცა გოშეს დაავადებასთან ანალოგიით (იხ. თავი 13), ამ ნეიროპათოლოგიის განვითარებას შესაძლოა განსაზღვრავდეს GM2 განგლიოზიდის ტოქსიკური პროდუქტები.

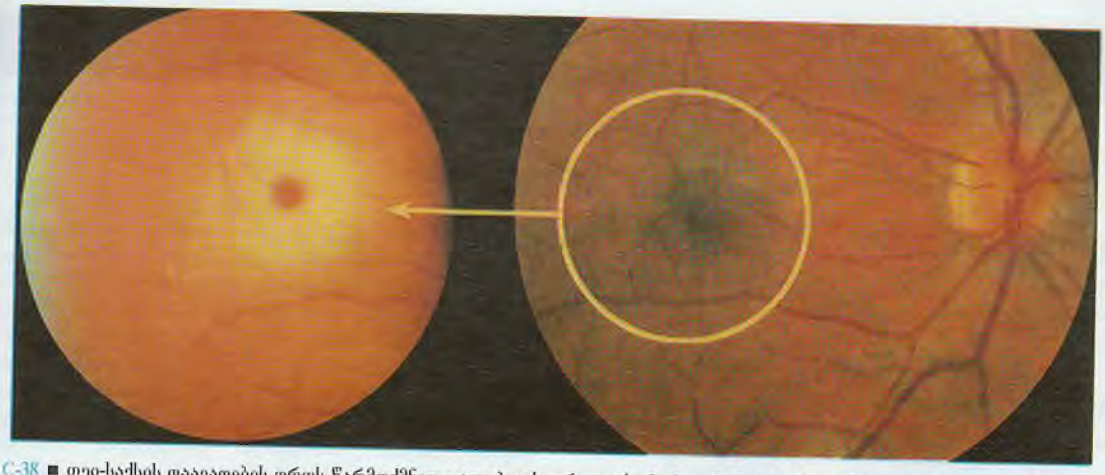
ნარჩენი A ჰექსოზამინიდაზას აქტივობის დონე უკუკორელაციურ დამოკიდებულებაშია დაავადების სიმძიმესთან. ავადმყოფებს GM2 განგლიოზიდის ინფანტილური დასაწყისით, აქვთ ორი ნულოვანი ალელი, ანუ მათ არ გააჩნიათ A ჰექსოზამინიდაზას ფერმენტული აქტივობა. ავადმყოფები, რომელთაც GM2 განგლიოზიდოზის მოზარდ ან მრდასრულ ასაკში დაეწყოთ, ჩვეულებრივ, არიან რთული ჰეტეროზიგოტები ნულოვანი HEXA ალელით და A ჰექსოზამინიდაზას დაბალი ნარჩენი აქტივობის განმსაზღვრელი ალელით.

დაავადების ფენოგიპი და განვითარების ისტორია

GM2 განგლიოზიდის ინფანტილურ განვითარებას თან ახლავს ნევროლოგიური ხასიათის დარღვევები, რომლებიც 3-6 თვის ასაკში იწყება და მუდმივად პროგრესირებს 2-დან 4 წლამდე, ლეტალურ დასასრულამდე. მოტორული განვითარება, ჩვეულებრივ, ერთ დონეზეა ან 8-10 წლიდან იწყებს რეგრესს და ეს პროცესი პროგრესულად მიმდინარეობს ორი წლის ასაკისთვის ნებითი მოძრაობის უნარის სრულ დაკარგვამდე. მხედველობის დაქვეითება იწყება პირველი წელს და სწრაფად პროგრესირებს. თვალის ფსკერის გასინჯვისას ის თითქმის ყოველთვის ასოცირდება "ალუბლისფერ ლაქასთან" (სურ. C-38). პირველი წლის ბოლოსთვის ვითარდება კრუნჩხვები და თანდათან პროგრესირებს. მდგომარეობის შემდგომი გაუარესება სიცოცხლის მეორე წელს იწვევს დამახასიათებელი დეცერებრულ პოზის ფორმირებას, ყლაპვის გაძნელებას, ძლიერ კრუნჩხვებს და ბოლოს, ურეაქციო ვეგეტატიურ მდგომარეობას.

ბავშვებში GM2 განგლიოზიდოზი ელინდება 2--4 წლის ასაკში და მიმდინარეობს ნევროლოგიური დარღვევებით, რომელიც ატაქსიით და კოორდინაციის დაკარგვით იწყება. ავადმყოფების უმეტესობას ალენიშნება სპასტიკურობა და კრუნჩხვები; 10-15 წლის ასაკისთვის უმეტესობას უვითარდება დეცერებრაციული რიგიდობა და ავადმყოფები ინარჩუნებენ მხოლოდ ვეგეტატიურ რეფლექსებს, რაც ხობოლოდ, მეორე ათწლეულში ლეტალური შედეგით მთავრდება. მხედველობა იკარგება, თუმცა თვალის გასინჯვისას შეიძლება არ ჩანდეს ალუბლისფერი ლაქა; ოპტიკური ატროფია და პიგმენტური რეტინიტი ვითარდება დაავადების გვიანდელ პერიოდში.

GM2 განგლიოზიდოზის დაწყება მრდასრულ ასაკში იწვევს მუსამჩნევ კლინიკურ ცვლილებას (ვითარდება პროგრესული დისტონია; ხდება ფურგის ტვინისა და ნათხემის გადაგვარება, მოტორული ნეირონების ცვლილება, ან ფსიქიკური დარღვევები). დაავადებული 40%-ს აქვს პროგრესული უსიქიკური გამოვლინებები დემენციის გარეშე. მხედველობა იშვიათად ირღვევა და ოფთალმოლოგიური გამოკვლევით ის, ჩვეულებრივ, ნორმის ფარგლებშია.



ფერ. C-38 ■ თეი-საქსის დაავადების დროს წარმოქმნილი ალუბლისფერი ლაქა. მარჯვენა სურათზე ნორმალური ბადურა, მოჩანს რკალი, რომელიც ჯარს ერტყმის ლაქას მხედველობის ნერვის ლატერალურად. მარცხენა სურათზე მოჩანს თეი-საქსით დაავადებული ბავშვის ლაქა. ნორმალურ ბადურას გარს ერტყმის ბადურის ყვითელი ხალი, რომელიც თეთრად მოჩანს ბადურის ნეირონებში GM_2-ის დაგროვების გამო. (Courtesy of A. V. Levin, The Hospital for Sick Children and University of Toronto, Canada.)

მართვა

GM2 განგლიოზიდოზის დიაგნოზი დაისმება შრატში ან სისხლის ლეიკოციტებში A ჰექსოზამინიდაზა აქტივობის ნაწილობრივი ან სრული დაქვეითების, აგრეთვე B ჰექსოზამინიდაზას აქტივობის ჯამრდის საფუძველზე. სადიაგნოსტიკოდ შეიძლება ასევე გამოიყენოთ HEXA გენის მუტაციის ანალიზი; მაგრამ უფრო ხშირად მას მიმართავენ მატარებლის სტატუსის დასადგენად და პრენატალური ტესტირებისათვის.

დღესდღეობით, შეუძლებელია თეი-საქსის დაავადების განკურნება, ამიგომ თერაპია ძირითადად სიმპტომურია და პალიატიურ შოვლას გულისხმობს. თითქმის ყველა ავადმყოფს ესაჭიროება ტრანზფუზიების მედიკამენტოზური მკურნალობა. ზრდასრულობის ასაკში დაწყებული GM2 განგლიოზიდოზიანი ფსიქიკური აშლილობის მქონე ავადმყოფები არ რეაგირებენ ფსიქოტროპული ან ანტიდეპრესანტული მედიკამენტების მიღებაზე.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

მომაკალი მშობლებისათვის, რომელთაც არა აქვთ GM2 განგლიოზიდოზის ოჯახური ისტორია, ამ დაავადების მქონე ბავშვის დაბადების ემპირიული რისკი დამოკიდებულია შესაბამის ეთნიკურ ჯგუფში GM2 განგლიოზიდოზის გავრცელების სიხშირეზე. ჩრდილოამერიკელების უმეტესობისთვის მატარებლობის ემპირიული რისკი არის დაახლოებით 1/250 – 1/300, ხოლო აშკენაზი ებრაელებისთვის ის დაახლოებით 1/30-ია. იმ წყვილებისთვის, რომელთა ორივე წევრი მატარებელია, GM_2 განგლიოზიდოზიანი ბავშვის დაბადების რისკი 1/4-ის ტოლია.

პრენატალური დიაგნოსტიკა ეყრდნობა ნაყოფის ქსოვილში HEXA მუტაციების ან A ჰექსოზამინიდაზას უკმარისობის იდენტიფიკაციას ქორიონულ ხაოებში ან ამნიოციტებში. დაავადებული ნაყოფის იდენტიფიკაცია HEXA მუტაციის ანალიზით, ჩვეულებრივ, მოითხოვს, რომ წინასწარ იყოს იდენტიფიცირებული ის მუტაციები, რომლებიც განაპირობებს GM_2 განგლიოზიდოზის ოჯახურ ფორმას.

მაღალი რისკის ქვეშ მყოფი მოსახლეობის სკრინინგმა მატარებლის გამოსავლენად და შემდგომმა პრევენციულმა ღონისძიებებმა თითქმის 90%-ით შეამცირა თეი-საქსის დაავადების შემთხვევათა სიხშირე აშკენაზ ებრაელებში (იხ. თავი 12 და 17). ასეთი სკრინინგი ტრადიციულად ტარდება შრატში ხელოვნური სუბსტრატით A ჰექსოზამინიდაზას აქტივობის განსაზღვრის გზით. მეორე მხრივ, ამ ფერმენტის ინაქტივაციასაც არ შეუძლია ერთმანეთისაგან განასხვაოს პათოლოგიური მუტაციები და ფსევდოდეფიციტური მდგომარეობა. ეს უკანასკნელი ხასიათდება ხელოვნური სუბსტრატის შესუსტებული და ბუნებრივი სუბსტრატის ნორმალური კატაბოლიზმით, ამიგომ მატარებლის სტატუსის ზუსტი განსაზღვრა შესაძლებელია მხოლოდ HEXA-ს მოლეკულური ანალიზით. HEXA გენში იდენტიფიცირებულია ორი ფსევდოუკმარისობის ალელი და 70-ზე მეტი პათოლოგიური მუტაცია. იმ აშკენაზ ებრაელებს შორის, რომლებიც პოზიტიური არიან ფერმენტის სკრინინგზე, 2% ჰეტეროზიგოტულია ფსევდოუკმარისობის ალელის მიხედვით, ხოლო 95-98% - ჰეტეროზიგოტულია სამიდან ერთი პათოლოგიური მუტაციის მიხედვით. მათგან ორი იწვევს ინფანტილური ასაკის, ერთი კი – ზრდასრული ასაკის GM_2 განგლიოზიდოზს (იხ. თავი 12). ამის საპირისპიროდ, არაებრაელ ამერიკელებში, რომლებიც პოზიტიური არიან ფერმენტის გამოსავლენი სკრინინგ-ტესტის შედეგის მიხედვით, 35% ჰეტეროზიგოტულია ფსევდოუკმარისობის ალელის მიხედვით.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. სხვა რომელი დაავადების სკრინინგს აძლევებს "ფსევდოუკმარისობა"?
2. დასახელეთ კიდევ ორი სხვა პათოლოგია, რომელიც აღლენს გენეტიკურ დრეიფს. რა არის გენეტიკური დრეიფი? რა არის მისი მიზეზი?
3. საჭიროა თუ არა მოსახლეობის სკრინინგი სხვა დაავადების მატარებლების გამოსავლენად?
4. რომელი დაავადებებია ზრდასრულობაში დაწყებული A ჰექსოზამინიდაზას უკმარისობის გენოკოპიები? განიხილეთ ფსიქიკური დარღვევები და ზრდასრულობაში დაწყებული ნეირონული ცეროიდული ლიპოფუქსინოზები. რომელი დაავადებებია ბავშვობაში დაწყებული A ჰექსოზამინიდაზას უკმარისობის გენოკოპიები? განიხილეთ GM_2 აქტივატორის მუტაციები. როგორ განასხვავებთ გენოკოპიებს და A ჰექსოზამინიდაზას უკმარისობას ერთმანეთისაგან?

ლიტერატურა

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Ross LF: Heterozygote carrier testing in high schools abroad: what are the lessons for the U.S.? J Law Med Ethics 34:753-764, 2006.

39. თალასემია

(α- ან β-გლობინის დეფიციტი)

აუტოსომურ–რეცესიული

გამომწვევი მიზეზები

- ჰეტეროზიგოტის უპირატესობა
- ალელური სიხშირის ეთნიკური ვარიაციები
- გენის დოზირება

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- დაწყების ასაკი: ბავშვობიდან
- ჰიპოქრომული მიკროციტული ანემია
- ჰეპატოსპლენომეგალია
- ექსტრამედულარული ჰემოპოეზი

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოკვლევები

ჯ.ბ., 25 წლის ჯანმრთელმა კანადელმა ქალმა მიაკითხა მეანს რუტინული პრენატალური შემოწმებისათვის. სისხლის სრულმა გამოკვლევამ უჩვენა მსუბუქი მიკროციტული ანემია (ჰემოგლობინი 98 g/L; საშუალო კორპუსკულური მოცულობა 75 m^3). ის იყო ეიეტნამელი, ხოლო მისი მეუღლე, ტ.ბ. იყო ბერძნული წარმომობის. ქალმა არ იცოდა სისხლის მაჩვენებლების დარღვევის შესახებ მისი ან მეუღლის ოჯახში. მიუხედავად ამისა, ჰემოგლობინის (Hb)-ს ელექტროფორეზმა აჩვენა ოდნავ აწეული HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) და HbF($\alpha_2\delta_2$), რაც მიუთითებდა, რომ ქალს β–თალასემიის ნიშნები ქონდა; მოლეკულურმა ტესტირებამ გამოავლინა ნონსენს–მუტაცია ერთ β–გლობინის ალელში და ხოლო α-გლობინის დელეციები არ აღინიშნა. გენეტიკურ კლინიკაში გენეტიკოსმა აუხსნა მათ, რომ β–თალასემიით ავადმყოფი ბავშვის დაბადების რისკი მაღალი იყო და შეადგენდა 25%-ს. პრენატალური დიაგნოზის გარჩევის შემდეგ, წყვილმა აირჩია ორსულობა ბოლომდე მიეყვანათ შემდგომი გამოკვლევის გარეშე.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

თალასემიები წარმოადგენს აუტოსომურ რეცესიულ ანემიებს, გამოწვეულს α-გლობინის ან β-გლობინის სინთეზის დეფიციტით. α-გლობინის შედარებითი უმარისობა იწვევს α-თალასემიას, ხოლო β-გლობინის შედარებითი უმარისობა - β-თალასემიას (იხ. თავი11).

თალასემია ყველაზე მეტად გავრცელებულია ხმელთაშუა ზღვის, შუა აღმოსავლეთის, ინდურ, ჩინურ და სამხრეთ–აღმოსავლეთ აზიის წარმოშობის პირებში. როგორც ჩანს, თალასემიები ევოლუციურად იმიგომ ჩამოყალიბდა, რომ ისინი ჰეტეროზიგოტს გაძლიერებენ უპირატესობას უზრუნველყოს მალარიისადმი რეზისტენტობა (იხ. თავი 9); ამიგომ, თალასემიის გავრცელება რომელიმე ეთნიკურ ჯგუფში ასახავს პოპულაციაზე, წარსულში ან აწმყოში, მალარიის შეგავლენას. α-თალასემიის ნიშნის გავრცელება 0,01%-ზე ნაკლებია იმ ზონების მაცხოვრებელთათვის, სადაც მალარია არ აღინიშნება, როგორიცაა ბრიგანეთი, ისლანდია და იაპონია, დაახლოებით 49% - წყნარი ოკეანის სამხრეთ–დასავლეთ კუნძულების ადგილობრივ მოსახლეობაში; Hb H დაავადება და ნაყოფის ჭარბწყლიანობა (hydrops fetalis) (იხ. ცხრილი) შემოიფარგლება ხმელთაშუა ზღვის და სამხრეთ-აღმოსავლეთ აზიით. β-თალასემიის ნიშნის შემთხვევაში სიხშირე 1-2%-ის ფარგლებშია აფრიკელებში და აფრო-ამერიკელებში, ხოლო სარდინიის ზოგიერთ სოფელში - 30%.

პათოგენეზი

თალასემია წარმოიშობა ჰემოგლობინის არაადეკვატური პროდუქციისა და გლობინის სუბერთეულების არადაბალანსებული დაგროვებით. ჰემოგლობინის არაადეკვატური წარმოქმნა იწვევს ჰიპოქრომიასა და მიკროციტოზს. გლობინის გაუწონასწორებელი დაგროვება იწვევს არაეფექტურ ერითროპოეზს და ჰემოლიზურ ანემიას. თალასემიის სიმძიმე α-გლობინისა და β-გლობინის პროდუქციას შორის ბალანსის დარღვევის ხარისხის პროპორციულია.

200-ზე მეტი სხვადასხვა მუტაცია დაკავშირებულია თალასემიასთან, თუმცა მხოლოდ რამდენიმე მუტაცია განაპირობებს თალასემიის შემთხვევათა უმეტესობას. α-გლობინის გენების დელეცია განაპირობებს თალასემიის 80%-85%-ს და დაახლოებით 15 მუტაცია განაპირობებს 90%-ზე მეტ β-თალასემიას. α-გლობინისა და β-გლობინის მუტაციების მოლეკულური შესწავლა მტკიცედ მიუთითებს, რომ სხვადასხვა მუტაციები დამოუკიდებლად წარმოიშვა სხვადასხვა პოპულაციებში და შემდეგ გადარჩევამ მიაღწია მაღალ სიხშირეს.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

α-გლობინის მუტაციები 4 კლინიკურ ჯგუფადაა დაყოფილი, რაც ასახავს α-გლობინის პროდუქციის დაქვეითებას (იხ. ცხრილი).

რომელიმე პოპულაციაში ნანახი ფენოტიპები ასახავს ამ პოპულაციაში α-გლობინის მუტაციების ბუნებას. ქრომოსომები α-გლობინის ორივე გენის მუტაციით ნანახია სამხრეთ-აღმოსავლეთ აზიასა და ხმელთაშუა ზღვის აუზში; ამიგომ Hb H დაავადება და ნაყოფის ჭარბწყლიანობა ჩვეულებრივ გვხვდება ამ პოპულაციებში და არ გვხვდება აფრიკელებში, რომელთაც ჩვეულებრივ აქვთ ქრომოსომები α-გლობინის მხოლოდ ერთი გენის მუტაციით.

β-გლობინის მუტაციებიც იყოფა კლინიკურ ჯგუფებად, რაც ასახავს β-გლობინის პროდუქციის დაქვეითებას. β-თალასემიის ნიშანი ასოცირდება β-გლობინის ერთ ალელში მუტაციასთან და დიდი ძირითადი β-თალასემია დაკავშირებულია მუტაციებთან β-გლობინის ორივე ალელში. ზოგადად, ავადმყოფებს β-თალასემიის

კორელაცია გენოტიპსა და ფენოტიპს შორის α-თალასემიის დროს

ფენოტიპი	ფუნქციური გლობინის გენების რაოდენობა	α-გლობინ/ β-გლობინის შეფარდება	α-გლობინის გენოტიპები	Hb H ჩართვები	გართულებები
ნორმალური	4	1	αα/αα	არც ერთი	არავითარი
ჩუმი მატარებელი	3	0.8	–α/αα ან – – /ααα	იშვიათად	არავითარი
α-თალა-სემიის ნიშანი	2	0.6	–α/–α ან —/αα	ბევრი	მსუბუქი ანემია
HbH დაავადება	1	0.3	—/–α	ბევრი	ზომიერი ანემია, სიყვითლე, ჰეპატოსპლენომეგალია, ნაღველში კენჭები, ინფექციისადმი გაბრდილი ამოვისებლობა, ფოლიუმის მეავის უკმარისობა
ნაყოფის ჭარბწყლიანობა	0	0.0	--/--	არსებობს	შეგუებითი გულის უკმარისობა, in utero, ან მალე დაბადების შემდეგ ფატალური

ნიშნით, აქვთ ზომიერი ჰიპოქრომულ-მიკროციტული ანემია, ძვლის ტვინის ზომიერი ერითროიდული ჰიპერპლაზია და, ზოგჯერ, ჰეპატოსპლენომეგალია; ისინი ჩვეულებრივ უსიმპტომო არიან. ავადმყოფებს, რომლებსაც დიდი β-თალასემია აქვთ, ახასიათებთ მძიმე ჰემოლიზური ანემია, როდესაც Hb F–ის პოსტნატალური პროდუქცია კლებულობს. ანემია და არაეფექტური ერითროპოეზი წვევს ზრდის დაგვიანებას, სიყვითლეს, ჰეპატოსპლენომეგალიას (ექსტრამედულარული ჰემოპოეზი) და ძვლის ტვინის მოცულობის გადიდებას (სურ. C-39). არანამკურნალევი ავადმყოფების დაახლოებით 80% იღუპება 5 წლამდე ასაკში. ავადმყოფები, რომლებსაც უტარდებოდათ მხოლოდ სისხლის გადასხმის თერაპია ან ჰემოქრომატოზი, იღუპებიან 30 წლის ასაკამდე, ხოლო ის ავადმყოფები, რომელთაც უტარდებოდათ ორივე – სისხლის გადასხმის ან რკინის ქელაციის თერაპია, ჩვეულებრივ ცოცხლობენ მესამე ათწლეულის შემდგომაც. რკინით გადატვირთვა, ხშირი გადასხმებისა და გაზრდილი ნაწლავური შეწოვის გამო, იწვევს კარდიალურ, ღვიძლის და ენდოკრინულ გართულებებს.

სურ. C-38 ■ არანამკურნალევი β-თალასემიით დაავადებული ბავშვის სახის გიპური გამომეტყველება. ყურადღება მიაქციეთ გამოწეულ ყვრიმალის ძვლებს და გამოწეულ შუბლ ყბას, რაც თავის და სახის ძვლის ტვინის ღრუს გაფართოების შედეგია (Courtesy of N. Olivieri, The Hospital for Sick Children and University of Toronto, Canada.)

მართვა

α– ან β-თალასემიაზე თავდაპირველი სკრინინგი ჩვეულებრივ გარდება ერითროციტური მაჩვენებლების განსაზღვრით. ავადმყოფებში, რომელთაც ანემია რკინის უკმარისობის გარეშე აქვთ, დასტურდება β–თალასემიის დიაგნოზი Hb A_2 ($\alpha_2\delta_2$) Hb F ($\alpha_2\gamma_2$)-ის (რომელიც შეიცავს β-გლობინის კლასტერისაგან განსხვავებულ γ– მსგავს გლობინის ჯაჭვებს) გაზრდილი დონით, ან დნმ-ის მუტაციის ანალიზით, ან ორივეთი ერთად. ამის საპირისპიროდ, α-თალასემიის ნიშანი არ ასოცირდება Hb A_2 Hb F-თან და დასტურდება დნმ–ის მუტაციის ანალიზით ან β–გლობინის და α–გლობინის მაღალი შეფარდების ჩვენებით.

Hb H დაავადების მკურნალობა უპირველესად გულისხმობს დახმარებით თერაპიას. იგი მოიცავს ფოლატების დამატებას, ოქსიდაციის უნარის მქონე წამლებისა და რკინისაგან თავის შეკავებას, ინფექციის მყისიერ მკურნალობას და აღექვატურ გადასხმას. სპლენექტომია იშვიათად არის საჭირო.

β-თალასემიის მკურნალობა მოიცავს სისხლის გადასხმებს, რკინის ხელაცვას, ინფექციის მყისიერ მკურნალობას და, ხშირად, სპლენექტომიას. ძვლის ტვინის გადანერგვა ამჟამად განკურნების ერთადერთი საშუალებაა. მიმდინარეობს ისეთი წამლების კლინიკური გამოცდა, რომლებიც გაზრდის ნაყოფში ჰემოგლობინის სინთეზისას და რომლებიც შეამსუბუქებს β-თალასემიას (მაგრამ არა α–თალასემიას)(იხ. თავი 13).

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

თუ თითოეულ მშობელს აქვს β-თალასემიის ნიშანი, წყვილს აქვს 25%-იანი რისკი ეყოლოს დიდი β-თალასემიით დაავადებული ბავშვი (ერითრობლასტომური ანემია) და 50%-იანი რისკი β-თალასემიის ნიშნით. თუ ერთ მშობელს აქვს β–თალასემიის ნიშანი და მეორეს α-გლობინის გენის გასამმაგება (ტრიპლიკაცია), ამ წყვილსაც ექნება 25%-იანი რისკი ეყოლოს ბავშვი დიდი β-თალასემიით.

α-თალასემიის ნიშნის მქონე მშობლებისთვის რისკი ეყოლოთ ბავშვი Hb H დაავადებით ან ნაყოფის ჭარბწყლიანობთ, დამოკიდებულია α-გლობინის მუტაციების ბუნებაზე. მშობლებს, რომლებსაც აქვთ α–თალასემიის ნიშანი, შეიძლება ჰქონდეთ ან –α/–α ან – – /αα გენოტიპი; ამიტომ მათ გენოტიპზე დამოკიდებულებით, ყველა მათ შვილს ექნება α-თალასემიის ნიშანი (–α/–α), ან მათ შეიძლება ჰქონდეთ 25%-იანი რისკი ეყოლოთ ბავშვი Hb H დაავადებით (–α/––) ან ნაყოფის ჭარბწყლიანობით (- -/- -).

α-და β-თალასემიისთვის პრენატალური დიაგნოზი შესაძლებელია ნაყოფის დნმ-ის მოლეკულური ანალიზის მეშვეობით, როგორც ქორიონული ხაოებიდან, ისე ამნიოციტებიდან. თალასემიის მოლეკულური პრენატალური დიაგნოზი ყველაზე ეფექტურია, თუ მუტაციები უკვე იდენტიფიცირებულია მატარებელ მშობლებში.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. მამას აქვს გენოტიპი ααα/α-, β/β და დედას აქვს αα/αα, β/–. თუ მათ შვილს აქვს გენოტიპი α/αα, β/–, ყველაზე მეტად რომელი ფენოტიპია მოსალოდნელი? რატომ? თუ ბავშვის გენოტიპი ααα/αα, β/–, რომელი ფენოტიპია ყველაზე მოსალოდნელი? რატომ?
2. როგორია α-გლობინის გენის დელეციის მოლეკულური მექანიზმები? α-გლობინის გენის ტრიპლიკაციის?
3. როგორ იცავს γ-გლობინის ექსპრესია β-თალასემიისგან?
4. აღწერეთ თალასემიის მატარებლის სკრინინგი. რომელ ეთნიკურ ჯგუფებს უნდა ჩაუტარდეთ მატარებლობის სკრინინგი? კლასიკურად დაბალი რისკის ეთნიკური ჯგუფების ინდივიდებს უნდა ჩაუტარდეთ სკრინინგი, თუ მათ პარტნიორს აქვს α– ან β–თალასემიის ნიშანი? განიხილეთ პოპულაციური ნარევი.
5. α-თალასემია ყველაზე გავრცელებული მონოგენური დარღვევაა მსოფლიოში. სამ მექანიზმს შეუძლია გაზარდოს მუტაციის სიხშირე რომელიმე პოპულაციაში: გადარჩევა, გენეტიკური დრიფი, და დამფუძნებლის ეფექტი. აღწერეთ თითოეული მექანიზმი და მიუთითეთ, რომ სელექცია განაპირობებს α-თალასემიის მაღალ სიხშირეს.

ლიტერატურა

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.or*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Orkin S, Nathan D: The thalassemias. In Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds): Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.

Quek L, Thein SL: Molecular therapies in beta-thalassaemia. Br J Haematol 136:353-365, 2007

(Courtesy of N. Olivieri, The Hospital for Sick Children and University of Toronto, Canada.)

40. თიოპურინ S-მეთილტრანსფერაზის უკმარისობა

(TPMT პოლიმორფიზმი)

აუტოსომურ – ნახევრადდომინანტური

გამომწვევი მიზეზები

- ფარმაკოგენეტიკა
- პერსონალიზირებული მედიკამენტები
- ავთვისებიანი სიმსივნე და იმუნოსუპრესორული ქიმიოთერაპია
- ეთნიკური ცვალებადობა

მთავარი უნოტიპური ნიშნები

- გამოელინების ასაკი: უკმარისობა წარმოდგენილია დაბადებისას; გამოელინებისათვის საჭიროა წამლის გამოყენება;
- მიელოსუპრესია;
- TPMT დეფიციტის მქონე ავადმყოფებში თავის ტვინის სიმსივნის და მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემიის გაზრდილი რისკი

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ჯ.ბ-ს 19 წლის ვაჟს, დიდი ხანია აწუხებს წყლულოვანი კოლიტი. რადგან ავადმყოფი არ ექვემდებარებოდა სტეროიდულ თერაპიას, ექიმმა გამოუწერა აზათიოპრინი სტანდარტული დოზით – 2.5მგ/კგ დღეში. რამდენიმე კვირის შემდეგ ჯ.ბ.-ს განუვითარდა მძიმე ლეიკოპენია. ექიმმა გამოიკვლია TPMT-ის აქტივობა მის ერითროციტებში, რაც ნორმის ფარგლებში აღმოჩნდა. ექიმმა გაიხსენა, რომ სამი კვირით ადრე ავადმყოფს გადაუსხეს ერითროციტების მასა. გადაწყდა, გამოეკვლიათ ჯ.ბ-ს TPMT გენოტიპი. აღმოჩნდა, რომ ჯ.ბ. გენოტიპურად კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტი იყო TPMT*2 და TPMT*3A ალელების მიხედვით. ამრიგად, ავადმყოფს აზათიოპრინის მიღება უნდა დაეწყო სტანდარტული დოზის 6-10%-ით და ასეთივე დოზით უნდა გაეგრძელებინა თერაპია.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

თიოპურინ მეთილტრანსფერაზა (TPMT) არის ფერმენტი, რომელიც პასუხისმგებელია S-მეთილირებაზე 6-მერკაპტოპურინის (6-MP) და 6-თიოგუანინის მეტაბოლიზმის II ფაზაში, რაც ის აქტიურობასიწვევს ამ ნაერთების ინაქტივაციას (იხ. თავი 18). აზათიოპრინი, რომელიც ზოგადად გამოიყენება როგორც იმუნოსუპრესორი, აქტიურდება 6-მერკაპტოპურინად გარდაქმნისას; ამდენად, მის მეტაბოლიზმზეც გავლენას ახდენს TPMT-ის აქტივობა. ეს აგენტები იმუნოსუპრესორებად გამოიყენება სხვადასხვა სისტემური ანთებითი დაავადებების დროს, მაგალითად, წითელი მგლურის შემთხვევაში. ისინი გამოიყენება აგრეთვე მკვრივისოლიდური სიმსივნური ტრანსპლანტაციის შეუთავსებლობის პრევენციისათვის. 6-MP მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემიის სტანდარტული მკურნალობის კომპონენტია; თეთრკანიანთა თითქმის 10%, სულ მცირე, ერთი შენელებული მეტაბოლიზმის გამომწვევი წარმმართველი ალელური სახესხვაობის მატარებელია, რასაც შეუძლია გამოიწვიოს ტოქსიკური მეტაბოლიტების ჭარბად დაგროვება; ეს, თავის მხრივ, იწვევს ფატალურ ჰემოპოეზურ ტოქსიკურობას (სურ. C-40). ყოველი 300 თეთრკანიანიდან ერთი ჰომოზიგოტურია იმ ალელის მიხედვით, რომელიც TPMT-ის მოქმედების სრულ დეფიციტს განაპირობებს. ამგვარი დეფიციტი, თუმცა გაცილებით ნაკლებგამოხატული, ახასიათებს სხვა ეთნიკურ ჯგუფებსაც.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

თიოპურინებით გამოწვეული ტოქსიკურობა პირველად გამოვლინილ იქნა ავადმყოფში, რომელიც მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემიის მკურნალობის მიზნით იღებდა 6-MP-ს. მიუხედავად იმისა, რომ ეს ავადმყოფები, რომლებსაც ჰქონდათ 6-MP ტოქსიკოზის სიფოცხლეთვის საშიში ლეიკოპენიის განვითარების რისკი მათ ყარკვეულ ნაწილს, რომელსაც არ განუვითარდა ტოქსიკოზი, აღენიშნებოდა ლეიკოზის ხანგრძლივი რემისიათ . მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემიით დაავადებულ TPMT-ის დეფიციტის მქონე ავადმყოფებს დასხივებით გამოწვეული თავის ტვინის სიმსივნის და ქიმიოთერაპიით გამოწვეული მწვავე მიელოგენური ლეიკემიის რისკი გაზრდილი აქვთ. ანალიზის თანახმად, TPMT გენში თხუთმეტი სხვადასხვა სახის მუტაციათანახმად დაკავშირებულია ერითროციტების დაქვეითებულ აქტივობასთან. TPMT*1 ველური ტიპის ალელია; TPMT*2 – მისენმუტაციაა, რომელიც იწვევს ალანინის ჩანაცვლებას პროლინით 80-ე კოდონში (Ala80Pro). ეს იშვიათი ალელია და ნანახია მხოლოდ თეთრკანიანებში. TPMT*3C ალელი განსაზღვრავს თიროზინის ცისტეინით ჩანაცვლებას 240-ე კოლონში. ეს დარღვევა ვვხვდება ევროპელ მოსახლეობის 14,8%-ში; ჩინელების, კორეელებისა და იაპონელების 2%-ში. აღნიშნული დარღვევა იშვიათია თეთრკანიანებში, რომელთა პრედომინანტური დეფიციტის ალელი არის TPMT*3A ალელი, რომელშეც მოდის დეფიშენსის ალელების 75%. TPMT*3A ალელს ორი – მდგომარეობაში აქვს ორი მუტაცია – Tyr240Cys მუტაცია და ალანინის ტრეონინით ჩანაცვლების მუტაცია 154-ე კოდონში (Ala154Thr). Ala154Thr მუტაცია ცალკე არ ვვხვდება და, სავარაუდოდ, ვვხვდება ქრომოსომაში, რომელიც უკვე აგებულია Tyr240Cys-ის მუტაციით ევროპული ქვეყნებიდან მიგრაციის პერიოდისთვის.

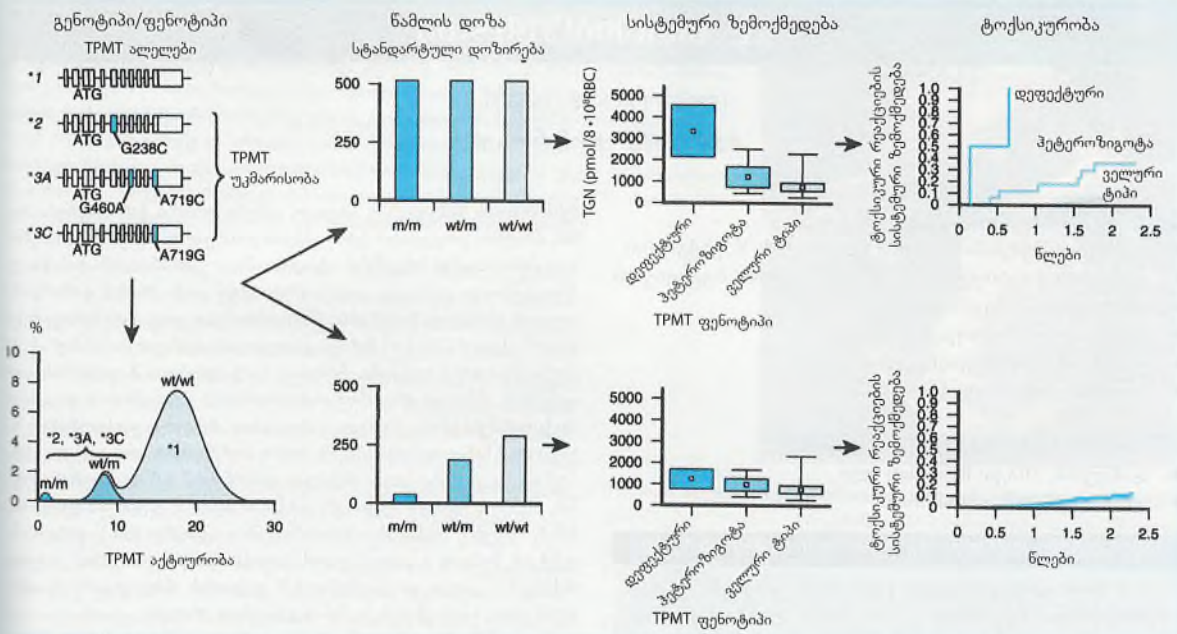
პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით TPMT მუტაციის ტესტირება შედეგის თვალსაზრისით, ძალიან მნიშვნელოვანია და დიდი სიზუსტით გამოირჩევა. ეს არ გვაძლევს საშუალებას თერაპიის დაწყებამდე განვსაზღვროთ პრეპარატების დასაშვები დოზები ტოქსიკოზის პრევენციის მიზნით. TPMT ტესტირება მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემიის მკურნალობაში სტანდარტული საშუალებაა და მოსახერხებელია ნაწლავური ანთებითი დაავადებების ანალიზისათვის. ვინაიდან TPMT აქტიურობა ერითროციტების მაჩვენებლებით იზომება, ავადმყოფებში ცრუ ხშირია ცრუ-ნეგატიური შედეგები ისეთ პაციენტებში, რომლებსაც ბოლო 3 თვის განმავლობაში ჩაუტარდათ გადასხმა. დნმ-ის ნიმუშის ტესტირება მუსტი დიაგნოსტირების საშუალებას იძლევა.

მართვა

TPMT სრული დეფიციტის მქონე ავადმყოფებმა თიოპურინის სამკურნალო საშუალებების სტანდარტული დოზა 6%-10%-მდე უნდა დაიყვანონ. ჰეტეროზიგოტულმა ავადმყოფებმა მკურნალობა უნდა დაიწყონ სრული დოზით, რომელიც 6 თვის განმავლობაში განახევრდება ან დაიყვანება იმ დოზამდე, სანამ არ გამოელინდება მიელოსუპრესია. TPMT პოლიმორფიზმი პერსონალიზებულ მედიცინაში ფარმაკოგენეტიკის კლინიკური მნიშვნელობის სანიმუშო მაგალითია (იხ. თავები 17- 18).

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

TPMT ალელების დეფიციტის მქონე თეთრკანიანი ინდივიდისთვის წინასწარი რისკი 10%-ია. სხვა ეთნიკურ ჯგუფებში იგი 2%-დან 5%-მდე მერყეობს. ვინაიდან ეს მარტივი ნახევრადდომინანტური ნიშანია, ჰეტეროზიგოტული ინდივიდის სიბსებს აქვთ 50%-იანი რისკი იმისა, რომ თვითონაც ჰეტეროზიგოტული იქნებიან. დეფიციტის მქონე ინდივიდის სიბსებისთვის დეფიციტურობის ნიშნის მატარებლობის რისკი 25%-, ხოლო ალბათობა იმისა, რომ ჰეტეროზიგოტული იქნებიან, მათთვის 50%-ის ტოლია.



სურ.: C-40 ■ თიოპურინ S-მეთილტრანსფერაზის (TPMT) გენეტიკური პოლიმორფიზმი და მისი როლი თიოპურინით მედიკამენტოზურ (აზათიოპრინით, მერკაპტოპურინით და თიოგუანინით) მკურნალობაში. მარცხენა სურათებზე გამოსახულია დომინანტური (TPMT მუტანტური ალელები, რომლებიც ადამიანში TPMT-ის აუტოსომურ ნახევრადდომინანტურ მემკვიდრეობითობას იწვევს. როგორც ეს ზედა თანდართული სამ სურათზეა ნაჩვენები, როდესაც ყველა ავადმყოფს ენიშნება მკურნალობა თიოპურინის ტრადიციული დოზით, TPMT ჰომოზიგოტური მუტანტი ავადმყოფების ორგანიზმში აკუმულირდება აქტიური თიოგუანინის ნუკლეოტიდების ათჯერ მაღალი (TGN) უჯრედული კონცენტრაცია ; ჰეტეროზიგოტულ ავადმყოფებში TGN კონცენტრაციის დონე 2-ჯერ იზრდება. ეს განსხვავებები ტოქსიკურობის სიხშირის შნიშვნელოვან მატებაში ვლინდება (მარჯვენა სურათი). როგორც ქვედა სამი პანელიდან ჩანს, როდესაც იყენებენ გენოგიპი-სპეციფიკურ დოზირების მეთოდს, მსგავსი უჯრედული TGN კონცენტრაციები მიიღწევა და სამივე TPMT ფენოტიპის მკურნალობა შეიძლება ისე, რომ არ გამოიწვევა მწვავე ტოქსიკურობა. შეფერილი სვეტები შეესაბამება მერკაპტოპურინის დოზებს, რომელთა მიღება დასაშვებია ჰემატოპოეზური ტოქსიკურობის მქონე პაციენტებისთვის.

ლიტერატურა

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMI*

Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE: Pharmacogenomics and individualized drug therapy. Annu Rev Med 57:119-137, 2006

Pui C-H, Relling MV, Downing JR: Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 350:1535-1548, 2004.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. VKORC1 პოლიმორფიზმებით აიხსნება ვარფარინის მეტაბოლიზმის მრავალგვარობა. დაასახელეთ რამდენიმე დაავადება, რომლის დროსაც იყენებენ ვარფარინით თერაპიას;
2. CYP გენებით კოდირებული P450 ფერმენტი მნიშვნელოვანია სამკურნალო საშუალებათა მეტაბოლიზმისათვის. რომელი CYP გენები მონაწილეობს იმ წამლების მეტაბოლიზმში, რომლებიც იწვევენ სეროტონინის კონცენტრაციის გაზრდას?
3. რატომ აქვს ადამიანს წამლების მეტაბოლიზმის განმსაზღვრელი გენები?
4. დაასახელეთ ამ გენების ეთნიკური ცვალებადობის მიზეზები.

41. თრომბოფილია

(FV და PROC მუტაციები)

აუტოსომურ-დომინანტური

გამომწვევი მიზეზები

- ფუნქციის შეძენის მუტაცია (ლეიდენის V ფაქტორი)
- ფუნქციის დაკარგვის მუტაცია (C–ცილის მუტაციები)
- არასრული პენეტრანტობა
- გენეტიკური მოდიფიკატორები
- ჰეტეროზიგოტის უპირატესობა
- დამფუძნებლის ეფექტი

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- დაწყების ასაკი: მრდასრული
- ღრმა ვენების თრომბოზი

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ჯ.ჯ. 45 წლის ფრანგულ-შეედური წარმოშობის ბიზნესმენს, უეცრად, თეთრეულეობაში ხანგრძლივი ურენის მეორე დღეს, გაუჭირდა სუნთქვის შეკავება. მას დაეწყო მარჯვენა ფეხის შეშუპება და სიწითლე. გამოკვლევამ აჩვენა მუხლქვეშა და თეძოს ვენების თრომბოზი და ფილტვის ემბოლია. ჯ.ჯ-ს ორივე მშობელს ჰქონდა ფეხის ვენების თრომბოზი, მისი და კი ორსულობის დროს გარდაიცვალა ფილტვის ემბოლიით. მისი ასაკის და ოჯახური ანამნეზის გათვალისწინებით აშკარა იყო, რომ პაციენტს ქონდა შემკვიდრეობითი მიდრეკილება თრომბოფილიისკენ; სკრინინგმა გამოაელინა, რომ ის იყო ლეიდენის V ფაქტორის მატარებელი. ოჯახის სხვა წევრების შემდგომმა გამოკვლევებმა გამოავლინა ანტითროზიგოტული მუტაცია ჯ.ჯ-ს მამაში, გარდაცვლილ დაში, და უფროს ჯანმრთელ ძმაში; მისი დედა, გარდაცვლილი და და ჯანმრთელი უფროსი და, ყველანი ჰეტეროზიგოტული აღმოჩნდნენ ფრეიმშიფტის მუტაციის (3363insC) მიხედვით PROC-ში – პროტეინ მაკოდირებელ გენში. ამრიგად, ჯ.ჯ. არის ორმაგი ჰეტეროზიგოტი ორი არაშეერწყმული გენის ორი ვარიანტის მიხედვით, რომლებიც თრომბოზისადმი წინასწარგანწყობას განსაზღვრავენ.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ვენური თრომბოზი (MIM#188050) პანეთნიკური მულტიფაქტორული დაავადებაა (იხ. თავი 8); მისი სიხშირე ასაკთან ერთად იზრდება და განსხვავებულია სხვადასხვა რასაში. შემთხვევათა სიხშირე დაბალია აზიელებსა და აფრიკელებში, შედარებით მაღალია თეთრკანიანებში. დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობა იწვევს შეგუბებას, ენდოთელიუმის დაზიანებას და ჰიპერკოაგულაციას. ცნობილი გენეტიკური ფაქტორები, რომლებსაც აგარებს დაავადებულთა 25%, არის კოაგულაციის ფაქტორის ინჰიბირების დეფექტები და კოლგის დაქვეითებული ლიზისი. ლეიდენის V ფაქტორი ვლინდება ვენური თრომბოზით დაავადებული პაციენტების 12%-ში, პროთრომბინული მუტაციები – 6–18%-ში, ხოლო ანგითრომბინი-III ან C ცილის ან S ცილის უკმარისობა – 5–15%-ში.

ლეიდენის V ფაქტორის, FV გენის Arg50Gln მუტაცია პრევალირებს ჯანმრთელ ევროპულ პოპულაციაში და 2-15%-ს შეადგენს; მუტაცია ყველაზე ხშირია შვედებსა და ბერძნებში და იშვიათია აზიელებსა და აფრიკელებში. ლეიდენის V ფაქტორი აშკარად წარმოიშვა თეთრკანიანი დამფუძნებლის მუტაციისგან მას შემდეგ, რაც მოხდა დიფერენციაცია აფრიკელებისა და აზიელებისაგან.

C ცილის დეფიციტი პანეთნიკური დარღვევაა 0,2–0,4%-იანი პრევალირებით. PROC მუტაციები, ჩვეულებრივ, ასოცირდება ნორმალური აქტივობის 55%-თან ან კიდევ უფრო ნაკლებია.

პათოგენეზი

კოაგულაციური სისტემა სისხლძარღვთა მთლიანობას უმრუნველყოფს სისხლის კოლგის წარმოქმნას და ინჰიბირებას შორის ნაგიფი ბალანსის შენარჩუნების საშუალებით; ამდენად, ვენური თრომბი წარმოიქმნება მაშინ, როდესაც კოაგულაცია უფრო ინტენსიურია, ვიდრე ანტიკოაგულაციური და ფიბრინოლიზურ სისტემების აქტივობა. შედეგების პროცესში მონაწილე პროტეაზები და ცილოვანი კოფაქტორები უნდა გააქტიურდნენ დაზიანების ადგილას იმისათვის, რომ წარმოქმნან ფიბრინული კოლგი და შემდეგ შეჩერდეს აქტივობა, რომ არ მოხდეს კოაგულაციის გავრცელება (იხ. სურ. 8-5). გააქტიურებული V ფაქტორი, რომელიც გააქტიურებული X ფაქტორის კოფაქტორია, აჩქარებს პროთრომბინის თრომბინად გარდაქმნას. V ფაქტორი ინაქტივირდება გაბაქტიურებული C პროტეინით, რომელიც გააქტიურებულ V ფაქტორს 3 ნაწილად შლის (Arg306, Arg506, Arg679). პირველად ადგილი აქვს Arg506 გახლეჩას, რომელიც აჩქარებს დანარჩენი 2 ნაწილის დანაწყვეტას; Arg506-ის გახლეჩა აქვეითებს გააქტიურებული V ფაქტორის ფუნქციას. მაშინ, როდესაც Arg306–ის – განაპირობებს გააქტიურებული V ფაქტორის ფუნქციის მოშლას. S ცილა, C ცილის კოფაქტორი, ერთდროულად კიდევ აჩქარებს C ცილით გააქტიურებული V ფაქტორის ინაქტივაციას და, ამავდროულად, ხელს უწყობს Arg306-ის გახლეჩის პროცესს.

ლეიდენის V ფაქტორის მუტაცია მოაცილებს გააქტიურებულ V ფაქტორის C ცილის პროტეოლიზის საიტს, რაც ანელებს გააქტიურებული V ფაქტორის ინაქტივაციას და წარმოშობს მიდრეკილებას თრომბოფილიისადმი. შედეგად, ლეიდენ V ფაქტორის მიმართ ჰომოზიგოტურ პაციენტებში თრომბოფილიის რისკი უფრო მაღალია, ამ პაციენტებში, რომლებიც ჰეტეროზიგოტულები და ჰომოზიგოტურები არიან ლეიდენ V ფაქტორის მიმართ, ვენური თრომბოზის რისკი მთელი სიცოცხლის განმავლობაში დაახლოებით 10-80%-ს შეადგენს.

C ცილის შემკვიდრული დეფიციტი წარმოიქმნება PROC-ში მაკოდირებელი და მარეგულირებელი ადგილმდებარეობის მუტაციის შედეგად. ბევრი მუტაცია სპორადულია, თუმცა, ზოგიერთი მათგანი, მაგალითად, ეს ფრანგულ-კანადური მუტაცია 3363insC, პოპულაციაში დამფუძნებლისგან ხდება. ლეიდენის V ფაქტორის ფუნქციის შეძენის მუტაციისგან განსხვავებით, PROC მუტაციები იწვევს C ცილის ფუნქციის მოშლას; C ცილის ფუნქციური დეფიციტი იწვევს გააქტიურებული შემადედებელი V და VIII ფაქტორების ინაქტივაციას და, წინაპირობას ქმნის, თრომბის ფორმირებისთვის. ორი მუტანტი PROC ალელის შემკვიდრეობით მიღება, როგორც წესი, ვლინდება ელეისებური პურპურას წარმოქმნით. ეს არის გავრცელებული ინტრავასკულარული კოაგულაციის ფორმა, ხშირად, დროული მკურნალობის გარეშე, სიკვდილით მთავრდება. ჰეტეროზიგოტული C ცილის მუტაციები განსაზღვრავს თრომბოფილიისადმი წინასწარგანწყობას და განაპირობებს ვენური თრომბოზის განვითარების 20-75%-იან რისკს.

ზოგადად, იმ ავადმყოფებისათვის, რომლებიც ჰეტეროზიგოტული არიან ლეიდენის V ფაქტორის ან PROC მუტაციის მიხედვით, ჰიპერკოაგულაციური მდგომარეობიდან ვენური თრომბოზის განვითარებისათვის საჭიროა, რომ მოხდეს გენეტიკური და გარემო ფაქტორების დამთხვევა. მაპროვოცირებელი გარემო ფაქტორებია ორსულობა, ორალური კონტრაცეპტივების მიღება, ქირურგიული ოპერაცია, ხანდაზმულობა, სიმსუქნე, უმოძრაობა და გულის დაავადებები. ზოგიერთი ასოცირებული გენეტიკური პათოლოგიებია კოაგულაციის სხვა დარღვევები, როგორიცაა კოაგულაციური ფაქტორების ინჰიბირება და კოლგის ლიზისის მოშლა.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

მიუხედავად იმისა, რომ თრომბი ნებისმიერ ვენაში შეიძლება განვითარდეს, უფრო ხშირად ის წარმოიქმნება დაზიანების ადგილებში, ღიდ ვენურ სისტემებში ან სარქველის ჯიბეებში. ფეხის თრომბი უფრო ხშირად დაკავშირებულია წვეთის ვენასთან, მაგრამ საშუალოდ შემთხვევათა 20%-ში პროქსიმალურ სისხლძარღვებშიც შეიძლება შეგვხვდეს. სიმპტომები და ნიშნები, რომლებიც წარმოიშვება ფეხის ღრმა ვენების თრომბოზის დროს, ჩვეულებრივ მოიცავს შესიებას, სიმხურვალეს, სიწითლეს, ტკივილს, შედარებული ვენების გაფართოებას და ვენური კოლატერალების გამოკვეთას. თუმცა, ბევრ პაციენტს სიმპტომები არა აქვს (სურ. C-41).

ნახ. C41 ■ 58 წლის მამაკაცის გულის მარჯვენა პარკუჭის აუგოუსის სურათი 2 მამაკაცმა გადაიგანა კისრის ლამინექტომია და დეკომპრესია. ის უწოდა მარჯვენა წვივის ტკივილს ოპერაციიდან 33 დღის შემდეგ და აღენიშნებოდა პომპანსის სიმპტომი. ვენურმა ულტრასონოგრაფიამ გამოავლინა თრომბი, რომელიც ვრცელდებოდა წვივის და მუხლქვეშა ვენებიდან ბარძაყის ვენამდე. მიუხედავად ჰეპარინით ჩატარებული ანტიკოაგულაციისა, ავადმყოფი ორი დღის შემდეგ ნახეს რეაქციების გარეშე და კანგბადის დაბალი გაჯერებით; ის არ რეაგირებდა კარდიოპულმონარულ რეანიმაციაზე და გარდაიცვალა. სიკვდილის შემდეგ გაკეთებამ უჩვენა თრომბოემბოლია მარჯვენა პარკუჭში, რომელიც ახშობდა ფილტვის არტერიას . (Courtesy of H. Meyerson and Robert Hoffman, Department of Pathology, Case Western Reserve University, Cleveland.)

ერთხელ წარმოქმნილ ვენურ თრომბს შეუძლია იმოძრაოს ვენამდე, სანამ არ დაახშობს სხვა ვენას ან არ წარმოქმნის ემბოლს. თრომბი შეიძლება გაქრეს ფიბრინოლიზის შედეგად ან მოხდეს მისი რეკანალიზაცია. ემბოლია სერიოზული და ხშირად სასიკვდილო გართულებაა, რადგან მას შეუძლია დაახშოს ფილტვის არტერიული სისტემა. ფილტვის ძალიან ემბოლია ხდება დაავადებულთა 5-20%-ში, რომელთაც თავიდან აღენიშნებოდათ ფეხის ღრმა ვენის თრომბოზი. მწვავე გართულებისაგან განსხვავებით, პროქსიმალური ვენების თრომბი ქრონიკულად აფერხებს ვენურ მიმოქცევას და იწვევს პოსტთრომბოზულ სინდრომს, რომელიც ხასიათდება ფეხის ტკივილით, შეშუპებით და კანის დაწყლულებით.

გამწვავების მწარე რისკის გამონაკლისების გარდა, დაავადების სიმპტომები, მიმდინარეობა და შედეგი PROC მუტაციის და ლეიდენ V ფაქტორის, მქონე პაციენტებისთვის, მსგავსებას ავლენს სხვა თრომბოფილიან პაციენტებთან. ზოგადად, არანამკურნალებ ავადმყოფებს, რომელთაც აქვთ პროქსიმალური ვენური თრომბოზი აქვთ, ვენური თრომბოზის რეციდივის 40%-იანი რისკი.

მართვა

წვივის ღრმა ვენური თრომბოზის დიაგნოზის დასმა ძნელია, რადგან ავადმყოფები ხშირად უსიმპტომო არიან და ტესტების უმეტესობა შედარებით არამგრძნობიარეა, ვიდრე თრომბი არ გავრცელდება წვივის ღრმა ვენების პროქსიმალურად. ღრმა ვენური თრომბოზის დიაგნოზისათვის ძირითადად გამოიყენება დუპლექსის ვენური ულტრასონოგრაფია; თრომბის გამოვლენა ხდება ან უშუალო დანახვით, ან ემპირიული დასკვნით, როდესაც ვენის კოლაფსი არ ხდება დაწოლის მანევრებით. დოპლერის ულტრაბგერითი გამოკვლევა ავლენს ვენაში დინების დარღვევებს.

ლეიდენის V ფაქტორის დიაგნოზი დაისმება უშუალოდ დნმ-ის ანალიზით, ან შეიძლება გაჩნდეს ეჭვი გააქტიურებული C ცილის ინჰიბიტენტობის საფუძველზე. C ცილის უკმარისობის დიაგნოზის დასმა შესაძლებელია C ცილის აქტივობის გაზომვით; PROC გენის ანალიზით იდენტიფიცირებულია PROC მუტაციები.

გადაუდებელი მკურნალობა ფოკუსირებულია თრომბის გავრცელებისა და გართულებების მინიმუმამდე დაყვანაზე, განსაკუთრებით ფილტვის ემბოლიის თავიდან ასაცილებლად. მასში შედის ანტიკოაგულაცია ან დაავადებული კიდურის მაღლა აწევა. შემდგომი თერაპია ანტიკოაგულანტურ პროფილაქტიკასთან ერთად კონცენტრირდება ვენური თრომბოზის რეციდივის პრევენციაზე, გამომწვევი ფაქტორების ამოცნობასა და მათი მოქმედების შემსუბუქებაზე. სამკურნალო რეკომენდაციები ამ ავადმყოფებისათვის, რომელთაც C პროტეინის უკმარისობა ან ლეიდენის V ფაქტორი აქვთ, გამუდმებით განიცდის სრულყოფას. ავადმყოფს უნდა ჩაუტარდეს საწყისი სტანდარტული თერაპია, 3 თვის განმავლობაში უნდა მოპყვეს ანტიკოაგულაციური თერაპია. არ არის გარკვეული, ერთი მუტანტური ალელის მქონე ავადმყოფს უნდა ჩაიტაროს თუ არა ხანგრძლივი, ანტიკოაგულაციური თერაპია მთელი სიცოცხლის მანძილზე, მაგრამ ხანგრძლივი ანტიკოაგულაცია, ალბათობრივ, ესაჭიროება იმ ავადმყოფებს, რომლებსაც ღრმა ვენური თრომბოზის მეორე ეპიზოდი აქვთ. ამის საპირისპიროდ, ლეიდენის V ფაქტორის მიხედვით ჰომოზიგოტურ ინდივიდებს, აგრეთვე მათ, რომლებიც ჰომოზიგოტური არიან სხვა მუტაციების მიხედვით ან არიან ერთგვაროვანი მაგარებლები (ჯ.ჯ-ის მსგავსად), პირველი ეპიზოდის შემდეგ უნიშნებათ ხანგრძლივი ანტიკოაგულაციური თერაპია.

ᲛᲣᲢᲐᲜᲢᲘᲡ ᲐᲚᲔᲚᲘᲡ ᲛᲔᲛᲙᲕᲘᲓᲠᲔᲝᲑᲘᲗ ᲒᲐᲓᲐᲪᲔᲛᲘᲡ ᲠᲘᲡᲙᲘ

ამ წესის თითოეულ ბავშვს, რომელთაგან ერთი მშობელი ჰეტეროზიგოტულია ლეიდენის V ფაქტორის მიხედვით, გააჩნია მუტანტი ალელის მემკვიდრეობით მიღების 50%-იანი რისკი. თუ დაავუმეებთ 10%-იან პენეტრანტობას, თითოეულ ბავშვს მთელი ცხოვრების მანძილზე ვენური თრომბოზის განვითარების 5%-იანი რისკი ექნება.

ყოველ ბავშვს, რომლის ერთი მშობელი ჰეტეროზიგოტულია PROC მუტაციის მიხედვით, ასევე აქვს მუტანტური ალელის მემკვიდრეობით მიღების 50%-იანი რისკი. C ცილის დეფიციტის პენეტრანტობის შეფასება 20%-75% ფარგლებშია; ამიტომ ყველა ბავშვს აქვს ვენური თრომბოზის განვითარების 10-38%-იანი მუდმივი რისკი.

არასრული პენეტრანტობის, ლეიდენის V ფაქტორის და ჰეტეროზიგოტული PROC მუტანტების ეფექტური თერაპიის გამო, პრენატალური დიაგნოსტიკური ტესტი რუტინულად არ გამოიყენება, გარდა ჰომოზიგოტური ან კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტული PROC მუტაციების შემთხვევისა. ჰომოზიგოტურობის ან PROC მუტაციებისადმი რთული ჰომოზიგოტურობის პრენატალური გამოვლენა სასარგებლოა დაავადების სიმძიმისა და სასწრაფო ნეონატალური მკურნალობის საჭიროების გამო.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. ორალური კონტრაცეპტული საშუალებების მოგვიერთმა გამოკვლევამ აჩვენა, რომ ასეთი წამლები ამცირებს პროგეინ S-ის დონეს სისხლში. როგორ შეიძლება ამან განაპირობოს მიდრეკილება თრომბოზისადმი? მოლეკულურ დონეზე, რაგომ არის მოსალოდნელი, რომ ამან შეიძლება გააძლიეროს ვენური თრომბოზის განვითარება იმ ქალებში, რომლებიც აგარებენ ლეიდენის V ფაქტორის მუტაციას? უნდა მიეცეთ თუ არა ასეთი ქალები კონტრაცეპტიულების ხმარებას? უნდა შემოწმდნენ თუ არა ქალები ლეიდენის V ფაქტორზე, ვიდრე დაიწყებენ ორალურ კონტრაცეპტივების მოხმარებას?
2. უსიმპტომო ნათესავების ტესტირება ლეიდენის V ფაქტორის მუტაციაზე ურთიერთგამოსარიცხავია. ის რომ აშკარად გამოსადეგი იყოს, რის საშუალებას მოგვცემდა პრესიმპტომური ტესტირება?
3. სისერეგიმი არის რისკის მნიშვნელობები, გამრავლებული რისკ-ფაქტორების თანაარსებობის მაჩვენებელზე. დაახასიათეთ ეს ლეიდენის V ფაქტორის და ცილა C-ს უკმარისობის შემთხვევაში (ჯ.ჯ-ის ოჯახი ამის მაგალითია); განიხილეთ ერთად ლეიდენის ფაქტორი და ორალური კონტრაცეპტივის გამოყენება. ლეიდენის V ფაქტორი და ჰიპერჰომოცისტინემია.
4. თვლება, რომ ლეიდენის V ფაქტორი აფერხებს მშობიარობის დროს სისხლდენას. როგორ მიგვიყვანს ეს ჰეტეროზიგოტულ უპირატესობამდე და პოპულაციაში ალელის მაღალი სიხშირის შენარჩუნებამდე?

ᲚᲘᲢᲔᲠᲐᲢᲣᲠᲐ

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Kyrle PA, Eichinger S: Deep vein thrombosis. Lancet 365:1163-1174, 2005.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

42. ტერნერის სინდრომი

(ქალის X მონოსომია)

ქრომოსომული

გამომწვევი მიზეზები

- პრენატალური გადარჩევა
- ჰაპლოუკმარისობა

მთავარი შენოტიპური ნიშნები

- გამოვლენის ასაკი: პრენატალური
- ტანდაბლობა
- საკვერცხეების დისგენეზია
- სქესობრივი მოუმწიფებლობა

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ლ.ვ., 14 წლის გოგონა გაიგზავნა ენდოკრინოლოგიურ კლინიკაში მეორადი სასქესო ნიშნების (მენზისის და სარძევე ჯირკვლების) განვითარებლობის გამო. დაბადებისას მცირე ზომის მიუხედავად, მას კარგი ჯანმრთელობა და ნორმალური ინტელექტი ჰქონდა. ოჯახის არც ერთ სხვა წევრს მსგავსი დარღვევა არ აღენიშნებოდა. გამოკვლევის შედეგები ნორმალური იყო, გარდა ტანდაბლობისა, ტანერის I სტადიის სქესობრივი განვითარების დონისა და ფართო გულმკერდზე ძლიერ დაშორებული ძუძუსთავებით. ტანდაბალი სხეულის და შეფერხებული ან არარსებული სქესობრივი განვითარების მიზეზების განხილვის შემდეგ, ექიმმა მოითხოვა ფოლიკულების მასტიმულირებელი ჰორმონის (FSH), ზრდის ჰორმონის (GH) დონის განსაზღვრა, ძვლების ასაკის შესწავლა და ქრომოსომული ანალიზი. ამ ტესტებმა აჩვენა ნორმალური GH-ის ნორმალური დონე, მომატებული FSH და ცელილება კარიოტიპში (45, X). ექიმმა აუხსნა ლ.ვ.-ს, რომ მას ჰქონდა ტერნერის სინდრომი. ლ.ვ.-ს დაენიშნა მკურნალობა ზრდის ჰორმონით სიმაღლეში ზრდის სტიმულაციისათვის; ერთი წლის შემდეგ მან დაიწყო ესტროგენითა და პროგესტერონით მკურნალობა მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარებისათვის.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ტერნერის სინდრომი (TS) არის პანეთნიკური დარღვევა, გამოწვეული ქალებში მეორე X ქრომოსომის სრული ან ნაწილობრივი არარსებობით. შემთხვევათა სიხშირეა 1/2000–1/5000, ცოცხლად დაბადებულ გოგონებში. TS შემთხვევათა დაახლოებით 50% ასოცირდება 45, X– კარიოტიპთან, 25%– მეორე X ქრომოსომის სტრუქტურულ ანომალიასთან და 25% 45, X მოზაიკურობასთან (იხ. თავი 6).–

X ქრომოსომის მონოსომია შეიძლება წარმოიშვას სასქესო ქრომოსომის ერთ-ერთ გამეტაში გადასვლის დარღვევით ან სასქესო ქრომოსომების დაკარგვით ზიგოტიდან ან ადრეული ემბრიონიდან. მამის სასქესო ქრომოსომის მამისეულ გამეტაში გადასვლის დარღვევა 45, X კარიოტიპის ყველაზე გავრცელებული მიზეზია; ავადმყოფების 70%-80%, რომელთაც აქვთ 45, X კარიოტიპი ჩასახული არიან სასქესო ქრომოსომას მოკლებული სპერმატოზოიდით. სასქესო ქრომოსომის დაკარგვა უჯრედიდან ემბრიონის განვითარების ადრეულ სტადიაზე არის 45, X მოზაიკურობის სავარაუდო მიზეზი.

პათოგენეზი

მექანიზმი, რომელიც იწვევს X ქრომოსომის მონოსომიას TS გოგონებში, ნაკლებად არის მესწავლილი. X ქრომოსომა შეიცავს მრავლობით ლოკუსებს, რომლებიც არ განიცდიან X ქრომოსომულ ინაქტივაციას (იხ. თავი 6.); აღმოჩნდა, რომ რამდენიმე მათგანი აუცილებელია საკვერცხეების შენარჩუნების და ქალის შეილოსნობისთვის. მიუხედავად იმისა, რომ ოოციტის განვითარებას ესაჭიროება მხოლოდ ერთადერთი X ქრომოსომა, ოოციტის შესანარჩუნებლად საჭიროა ორ X ქრომოსომის არსებობა. ამიტომ, მეორე X ქრომოსომის უქონლობის შემთხვევაში ოოციტები გადაგვარდება ნაყოფში და TS-იან ახალშობილებში და მათი საკვერცხეები ატროფირდება ბოჭკოვანი ქსოვილის ჭიმებად. TS-ის სხვა ნიშნების გენეტიკური საფუძვლები, როგორიცაა კისტური ჰიგრომა, ლიმფედემა, ფართო გულ-მკერდი, კბრდიალური ანომალიები, თირკმლის ანომალიები და სმენის დეფიციტი, არ არის დადგენილი. მაგრამ, სავარაუდოდ, ასახავს ერთი ან მეტი X-შეჭიდული გენის ჰაპლოუკმარისობას, რომელიც ქალებში ნორმაში არ განიცდის ინაქტივაციას.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

თუმცა 45, X ჩასახვები ყველა ფეხმძიმობისას 1%-2% შეადგენენ, 1%-ზე ნაკლები 45, X ჩასახვის შედეგად იბადება ცოცხალი ჩვილი. სუსტი ფენოტიპის გამო, რაც ნანახია TS ავადმყოფებში, ნაყოფის დაკარგვის ასეთი მაღალი სარისხი ყურადსაღებია და მიუთითებს, რომ მეორე სასქესო ქრომოსომა აუცილებელია ბავშვის მუცლადყოფნის შესანარჩუნებლად.

ყველა TS ავადმყოფს აქვს მოკლე სხეული და 90%-ზე მეტს - საკვერცხეების დისგენეზია. თუ საკვერცხეების დისგენეზია ძლიერია, ავადმყოფების მხოლოდ 10%-20%-ს აღენიშნება სპონტანური სქესობრივი მომწიფება (მკერდის ზრდა, ბოქვენის თმის ზრდა) და მხოლოდ 2%-5%-ს აქვს სპონტანური მენზისი. ბევრ ინდივიდს აქვს აყრეთვე ფიზიკური ანომალიები, როგორიცაა ფრთისებრი კისერი, თმის დაბალი ხაზი, განიერი მკერდი, გულის ანომალიები, თირკმლის ანომალიები, სმენის დეფიციტი, ხელ-ფეხის შეშუპება და დისპლაზიური ფრჩხილები. ავადმყოფების თითქმის 50%-ს აქვს აორტის ორსაგდულიანი სარქველი და, მაშასადამე, აორტის ბოლქვის დილატაციისა და გასკდომის გაზრდილი რისკი; თითქმის 60%-ს აქვს თირკმლების ანომალიები და დისფუნქციის გაზრდილი რისკი.

ავადმყოფების უმრავლესობა ნორმალური გონებრივი განვითარებისაა. გონებრივი სისუსტე, ჩვეულებრივ, X-ქრომოსომის სტრუქტურის დარღვევის მქონე ავადმყოფებს აღენიშნებათ. სოციალურად, TS ინდივიდები მორცხვები და გარიყულები არიან (იხ. თავი 6).

თანდაყოლილი ანომალიებით გამოწვეული გართულებების გარდა, TS-იან ქალებს ხშირად აღენიშნებათ ოსტეოპოროზის ნიშნები, თირეოიდიტი, I და II ტიპის შაქრიანი დიაბეტი, ნაწლავის ანთებითი დაავადება და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები. შაქრიანი დიაბეტის, თიროიდული დარღვევებისა და ნაწლავების ანთების მიზეზები უცნობია. ესტროგენის უკმარისობა, როგორც ჩანს, განაპირობებს ოსტეოპოროზს და ათეროსკლეროზის შემთხვევების სიხშირის ზრდას, გულის იშემიურ დაავადებას და ინსულინ შაქრიანი დიაბეტი აძლიერებს ესტროგენების გავლენას გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარებაზე.

მართვა

TS ავადმყოფის ტანის ზომის მეხუთე პერსენტილის ქვემოთ შეფერცირების შემთხვევაში, მას ჩვეულებრივ მკურნალობენ GH დანამატებით, ვიდრე ძვლის ასაკი 15 წელს მიაღწევდეს (სურ. C-42). სა-შუალოდ, ამგვარი მკურნალობა 10 სმ მატებას იძლევა; მაგრამ, თუ საბოლოო სიმაღლის გაუმჯობესება ნაკლებია, ტარდება შემდეგი

GH თერაპია. კონკურენტული ესტროგენური თერაპია ამცირებს GH ეფექტურობას.

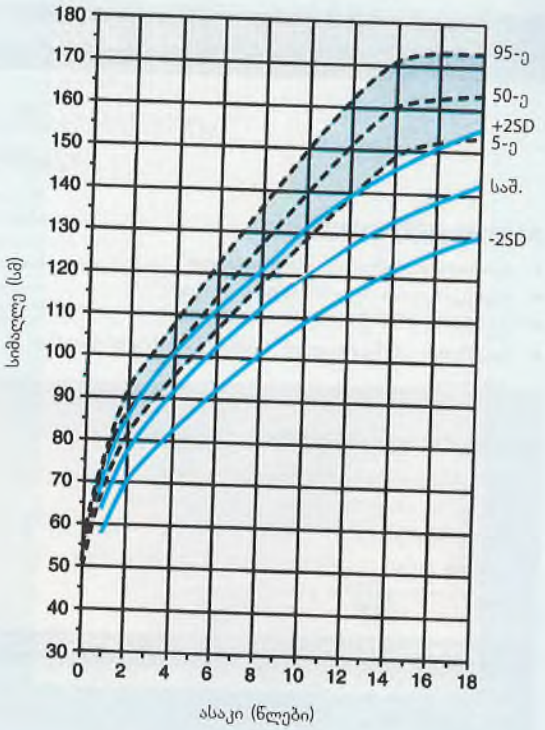
ესტროგენული თერაპია, ჩვეულებრივ, იწყება დაახლოებით 14-15 წლის ასაკიდან, რათა ხელი შეუწყოს მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარებას და შეამციროს ოსტეოპოროზის რისკი. რეჟიმს უპაგება პროგესტერონით მკურნალობა, მენზისის გამოსაწვევად ან პირველი ეგზინალური სისხლდენის დაწყებისას, ან ესტროგენით მკურნალობის მეორე წელს.

გარდა ამისა, სამედიცინო კონტროლი ჩვეულებრივ მოიცავს ეკოკარდიოგრაფიას აორტის ბოლქვის დილატაციის და გულის სარქველის დაავადების შესამოწმებლად, თირკმლის ულტრასონოგრაფიას, თირკმლის თანდაყოლილი ანომალიების გამოსავლენად და ალუკოზისადმი ტოლერანტობის ტესტს დიაბეტის გამოსავლენად.

იმ ავადმყოფებში, რომელთაც საკვერცხეების სრული დისგენეზია აქვთ, არ ხდება სპონტანური ოვულაცია ან ბავშვის ჩასახვა. ხანდრამ TS-ის მქონე ქალებს შეუძლიათ იყოლიონ შვილები in vitro განაყოფიერებით და კვერცხუჯრედის დონაციით, თუ მათ აღეკვატური გულ-სისხლძარღვთა და რენალური ფუნქცია აქვთ.

ᲛᲔᲛᲙᲕᲘᲓᲠᲔᲝᲑᲘᲗ ᲒᲐᲓᲐᲪᲔᲛᲘᲡ ᲠᲘᲡᲙᲘ

TS არ ასოცირდება დედის ან მამის ასაკთან. რამდენიმე ოჯახური რეციდივის არსებობის მიუხედავად, TS ჩვეულებრივ სპორადულია და მომავალი ფეხმძიმობის რეციდივის ემპირიული რისკი არ აღემატება ჩვეულებრივი პოპულაციის რისკს. თუ ნაყოფის ულტრაბგერითი მონაცემებით ეჭვი არსებობს TS არსებობაზე, ფოგორიცაა კისტური ჰიგრომა, დიაგნოზი უნდა დადასტურდეს ქორიონული ხაოების ან ამნიოციტების კარიოტიპირებით. ცნობილია ბოლოდ რამდენიმე ფეხმძიმობა სპონტანურად მენსტრუირებად TS ავადმყოფებში. შედეგად, მიღებულ შთამომავალში სამიდან ერის აღენიშნებოდა თანდაყოლილი ანომალიები, როგორიცაა გულის თანდაყოლილი დაავადება, დაუნის სინდრომი და spina bifida. თანდაყოლილი ანომალიების გაზრდილი რისკი შესაძლებელია განპირობებული იყოს მონაცემების უზუსტობით, რადგან TS-ის დროს ფეხმძიმობა უჩვეულოა. თუ გაზრდილი რისკის მონაცემი რეალურია, მაშინ მისი მიზეზი უცნობია.



სურ. C-42 ■ ზრდის მრუდები ნორმალურ (წყვეტილი ხაზები) და დაახლოებით 350 ტერნერის სინდრომიან გოგონაში (უწყვეტი ხაზები). არც ერთ პირს არ ჩატარებია ჰორმონული მკურნალობა . (Modified from Lyon AJ, Preece MA, Grant DB: Growth curve for girls with Turner syndrome. Arch Dis Child 60:932, 1985, by permission.)

შეორე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. ზოგიერთი დაკვირვება მიუთითებს, რომ ტერნერის სინდრომის მქონე ავადმყოფები, რომლებმაც X ქრომოსომა მემკვიდრეობით მამისგან მიიღეს, უფრო მეტად გადიან სამოგადოებაში და მათ აქვთ უკეთესი სოციალური აღაპტაცია, ვიდრე მათ, რომლებსაც დედისგან გადაეცათ X ქრომოსომა. რომელ მოლეკულურ მექანიზმებს შეუძლია ამის ახსნა?
2. X-ქრომოსომის მონოსომია არის ერთადერთი სიცოცხლისუნარიანი მონოსომია ადამიანებში. იმსჯელეთ შესაძლებელი მიზეზების შესახებ.
3. იმსჯელეთ ტერნერის სინდრომის მქონე ქალების შვილებში დაბადების დეფექტების მაღალი ხარისხის შესაძლო მიზეზებზე.
4. დედის მეიოზური გაუთიშველობა უფრო ხშირად იწვევს დაუნის სინდრომს, ხოლო მამის მეიოზური გაუთიშველობა იწვევს ტერნერის სინდრომს. იმსჯელეთ შესაძლო მიზეზებზე.
5. იმსჯელეთ ფსიქოსოციალური თანადგომისა და კონსულტაციის შესახებ, რაც შესაბამისი და აუცილებელია ტერნერის სინდრომის მქონე ავადმყოფებისათვის.

ᲚᲘᲢᲔᲠᲐᲢᲣᲠᲐ

Sybert VP, McCauley E: Turner's syndrome. N Engl J Med 351:1227-1238, 2004.

Saenger P: Turner's syndrome. N Engl J Med 335:1749-1754, 1996.

Zinn AR, Ross JL: Turner syndrome and haploinsufficiency. Curr Opin Genet Dev 8:322-327, 1998.

43. პიგმენტური ქსეროდერმა

(ნუკლეოტიდის ექსციზიური რეპარაციის დეფექტი)

აუტოსომურ-რეცესიული

გამოწვევი მიგნებები

- ვარიაბელური ექსპრესიულობა
- გენეტიკური ჰეტეროგენულობა
- გენეტიკური კომპლემენტარობა
- საერთო კონტროლის სიმსივნის სუპრესორი გენები

მთავარი ფენოტიპური ნიშნები

- გამოვლინების ასაკი: ბავშვობის
- ულტრაიისფერი სინათლის მიმართ მგრძნობელობა
- კანის კიბო
- ნევროლოგიური დისფუნქცია

ავადმყოფის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ვს., სამი წლის ვაჟი, მიიყვანეს დერმატოლოგიურ კლინიკაში მზის მიმართ მწვავე მგრძნობელობის და კანის ძლიერი ჭორფლიანობის გამო. მას ჰქონდა ფოტოფობია; ფიზიკური დათვალიერებით აღმოაჩნდა კონიუნქტივიტი და ძლიერგამოხატული პიგმენტაცია ჰქონდა სხეულის ღია ადგილებში. ბიჭუნა იყო იაპონელი, მისი მშობლები არ იყვნენ სისხლით ნათესაურები და ოჯახის სხვა წევრებს მსგავსი დაავადება არ ჰქონიათ. დერმატოლოგმა აუხსნა მათ, რომ პაციენტს ჰქონდა პიგმენტური ქსეროდერმის კლასიკური ნიშანი – "პერგამენტის მსგავსი" თხელი, ჰიპერპიგმენტირებული კანი. დიაგნოზის დასაზუსტებლად ბავშვს გაუკეთდა კანის ბიოფსია ფიბრობლასტებში დნმ-ის რეპარაციის და ულტრაიისფერ სხივებზე მგრძნობელობის შესაფასებლად. გენეტიკოსების შედეგებმა დაადასტურა პიგმენტური ქსეროდერმის დიაგნოზი. სათანადო პრევენციული ზომების მიუხედავად, ვს-ს 15 წლის ასაკში განვითარდა მეტასტაზური მელანომა და 2 წლის შემდეგ გარდაიცვალა. მის მშობლებს კიდევ ორი შვილი პყავდათ; არც ერთ მათგანს არ ჰქონია პიგმენტური ქსეროდერმა.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეპიდემიოლოგია და სიხშირე

პიგმენტური ქსეროდერმა (XP) არის პანეთნიკური აუტოსომურ-რეცესიული ჰეტეროგენული გენეტიკური დაავადება, გამოწვეული დნმ-ის რეპარაციის დარღვევით, რომელიც, თავის მხრივ, განაპირობებს ავადმყოფის მგრძნობელობის გაზრდას ულტრაიისფერი სხივებისადმი (იხ. ცხრილი). დაავადების სიხშირე აშშ-ში და ევროპაში 1/1000000-ია, ხოლო იაპონიაში – 1/100000.

პათოგენეზი

ულტრაიისფერი სხივებით დაზიანებული დნმ-ის რეპარაცია ხდება სამგზარი მექანიზმით: ექსციზიური რეპარაციის, პოსტრეპლიკაციური რეპარაციის და ფოტორეაქტივაციის საშუალებით. ექსციზიური რეპარაცია აღადგენს დნმ-ს ნუკლეოტიდის ან ფუძის ექსციზიური რეპარირების გზით. პოსტრეპლიკაციური რეპარაცია დაზიანების ტოლერანტული მექანიზმია, რომელიც დაზიანებული მატრიცის გასწვრივ დნმ-ის რეპლიკაციის საშუალებას იძლევა. ფოტორეაქტივაცია დაზიანებულ დნმ-ს ნორმალურ ქიმიურ მდგომარეობაში აბრუნებს გენეტიკური მასალის მოცილების ან გაცვლის გარეშე.

ნუკლეოტიდის ექსციზიური რეპარაცია რთული, მობილური პროცესია; მასში მონაწილეობს, სულ მცირე, 30 ცილა. ძირითადი პრინციპი მდგომარეობს დაზიანების მომცველი მცირე ზომის ერთ ძაფიანი დნმ-ის სეგმენტის ამოჭრაში და შემდგომ რეპარაციულ სინთეზში, რისთვისაც წარმოქმნილი ნაპრალის შესავსებად ბუნებრიცად გამოიყენება დნმ-ის ინტაქტური კომპლემენტარული ძაფი. ტრანსკრიბირებულ გენებში დნმ-ის დაზიანება იწვევს რნმ-პოლიმერაზა II-ის მოქმედების ბლოკირებას, რის საპასუხოდაც ხდება ექსციზიური რეპარაციის ინიციაცია (ტრანსკრიფციასთან დაკავშირებულ რეპარაცია). დანარჩენ გენომში და გენების არატრანსკრიბირებულ ძაფებში ნუკლეოტიდის ექსციზიური რეპარაციის კომპლექსი ამოიცნობს დაზიანებას დნმ-ის ფორმაშეცვლილ სტრუქტურალში (გენომის ყოვლისმომცველი რეპარაცია).

ზოგჯერ ნუკლეოტიდის ექსციზიური რეპარაცია ვერ აღადგენს დაზიანებას დნმ-ის რეპლიკაციამდე. დაზიანებები ინჰიბირებენ დნმ-ის რეპლიკაციის პროცესს. პოსტრეპლიკაციური რეპარაციის გვერდს უვლის დაზიანებას და აძლევს დნმ-ს სინთეზის გაგრძელების საშუალებას. დნმ-ის II პოლიმერაზის მეშვეობით ხდება დაზიანების შემცველი დნმ-ის რეპლიკაცია; თიმინის დიმერებით გამოწვეული დაზიანებების მიუხედავად, ის ეფექტიანად და ზუსტად სიზუსტით აკეთებს სინთეზს.

XP გამოწვეულია მუტაციებით, რომლებიც ამცირებენ ნუკლეოტიდის ექსციზიური რეპარაციის ყოვლისმომცველი გენომის რეპარაციის სუბმექანიზმს, აგრეთვე მუტაციებით, რომლებიც ამცირებენ პოსტრეპლიკაციური რეპარაციის მექანიზმს. მისგან განსხვავებით, კოკაინის სინდრომს, რომელიც XP-ის მსგავსი ბუნების პათოლოგიაა განაპირობებს მუტაციები, რომლებიც არღვევს ნუკლეოტიდის ექსციზიური რეპარაციის ტრანსკრიფციასთან დაკავშირებულ სუბმექანიზმს. XP და კოკაინის სინდრომი იყოფა 10 ბიოქიმიურ კომპლემენტაციის ჯგუფად; თითოეული ჯგუფი აერთიანებს ნუკლეოტიდის ექსციზიური რეპარაციის ან პოსტრეპლიკაციური რეპარაციის სხვადასხვა კომპონენტის მუტაციებს (იხ. ცხრილი).

გენომის ყოვლისმომცველი რეპარაციის ან პოსტრეპლიკაციური რეპარაციის უნარის შესუსტება ან სრული არარსებობა გულისხმობს საერთო კონტროლის ფუნქციის დაკარგვას. ეს უკანასკნელი საჭიროა გენომის მთლიანობის შესანარჩუნებლად და მისი მოშლა იწვევს ონკოგენური მუტაციების დაგროვებას (იხ. თავი 16). კანის ნეოპლაზმების მქონე XP ავადმყოფებს ონკოგენების და სიმსივნის სუპრესორი გენის მუტაციების უფრო მაღალი დონე აქვთ, ვიდრე სიმსივნურ ავადმყოფებს საერთო პოპულაციიდან; ამასთან, ეს მუტაციები მაღალსპეციფიკურია ულტრაიისფერი სხივების მიმართ.

დაავადების ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

XP ავადმყოფებს სიმპტომები 1-2 წლის ასაკში უვითარდებათ, თუმცა, დაავადებულთა დაახლოებით 5%-ში ავადმყოფობის დაწყების ასაკი 14 წლით განისაზღვრება. პირველი სიმპტომები ჩვეულებრივ, არის კანის დამწვრობა მზეზე, ფოტომგრძნობელობა, ჭორფლი და ფოტოფობია. კანის მუდმივი და საყრძალი დაზიანებები იწვევს მის ნაადრევ დაბერებას (გათხელებას, ნაოჭებას, სოლარულ წინწკლებს, ტელანგიექტაზიას), პრესიმენურ აქტინურ კერატოზებს, კეთილთვისებიან და ავთვისებიან ნეოპლაზმებს (სურ. C-43). დაავადებულთა თითქმის 45%-ს უვითარდება ბაბალური ან სკვამოზური უჯრედების კარცინომები (ან ორივე ერთად), დაახლოებით 5%-ს კი უვითარდება მელანომა. კარცინომების დაახლოებით 90% ულტრაიისფერი სხივების ყველაზე მეტი ზემოქმედების უბნებში – სახეზე, კისერზე, თავზე და ენის წვერზე – ვითარდება. პრევენციული ზომების შემოღებამდე

კომპლემენტაციის ჯგუფები XP-ში და მსგავსი გენების დარღვევებში

კომპლემენტაციის ჯგუფი	MIM#	გენი	პროცესი,რომელმაც განიცადა ცვლილება	ფენოტიპი
XPA	278700	XPA	დაზიანებული დნმ-ის ამოცნობა	XP
XPB	135510	ERCC3	დნმ-ის სპირალის გაშლა	XP-CS, TTD
XPC	2788720	XPC	დაზიანებული დნმ-ის ამოცნობა	XP
XPD	278730	ERCC2	დნმ სპირალის გაშლა	XP, TTD, XP-CS
XPE	278740	DDB2	დნმ დაზიანების ამოცნობა	XP
XPF	278760	ERCC4	ენდონუკლეაზა	XP
XPG	278780	ERCC5	ენდონუკლეაზა	XP, XP-cs
XPV	278750	POLH	დნმ-ის ფრაგმენტის სინთეზი	XP
CSA	216400	ERCC8	ტრანსკრიფციასთან დაკავშირებული რეპარაცია	CS
CSB	133540	ERCC6	ტრანსკრიფციასთან დაკავშირებული რეპარაცია	CS

CS, Cockayne syndrome; TTD trichothiodystrophy; XP-CS, combined XP and Cockayne syndrome phenotype.

კანის ნეოპლაზმების განვითარების საშუალო ასაკი იყო 8 წელი, ანუ ნეოპლაზმები ზოგადპოპულაციურ მაჩვენებელზე 50 წლით ადრე ვითარდებოდა, ხოლო სიხშირე 1000-ჯერ აღემატებოდა პოპულაციურ მაჩვენებელს.

კანის გარდა, ავადმყოფების 60-90%-ს უზიანდება თვალები; აღინიშნება ფოტოფობია, კონიუნქტივიტი, ბლეფარიტი, ექტოპია და ნეოპლაზია. ამ შემთხვევაშიც, ოკულარული დაზიანების და ნეოპლაზმების განაწილება შეესაბამება ულტრაიისფერი სხივების მოქმედებისადმი დაქვემდებარებულ უბნებს.

დაავადებულთა დაახლოებით 18%-ს აღენიშნება პროგრესული ნეირონული დეგენერაცია. ნიშნები მოიცავს ნეიროსენსორულ სმენას, გონებრივ ჩამორჩენილობას, სპასტიურობას, პიპორეფლექსიას ან არეფლექსიას, სევმენტურ დემიელინიზაციას, აგაქსიას, ქორეოათეტოზს და სუპრანუკლეალურ ოფთალმოპლეგიას. ნევროლოგიური სიმპტომების სიმძიმე, ჩვეულებრივ, ნუკლეოტიდის ექსციზიის რეპარაციის დეფიციტის ხარისხის პროპორციულია. ნეიროდეგენერაცია შესაძლოა გამოწვეული იყოს იმით, რომ ვერ ხერხდება ენდოგენურად წარმოშობილი ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების მიერ დაზიანებული დნმ-ის აღდგენა.

ნუკლეოტიდის ექსციზიური რეპარაცია ახლენს სხვა ბევრი ქიმიური კანცეროგენის მიერ დაზიანებული დნმ-ის კორექციასაც; ასეთი კანცეროგენებია, მაგალითად, სიგარეტის ბოლი, დამწვარი ხორცი და ცისპლატინი. ამის შედეგად, ინდივიდებში შინაგანი ნეოპლაზმების შემთხვევათა სიხშირე 10-20-ჯერ იზრდება, მათ შორისაა თავის ტვინის სიმსივნეები, ლეიკემია, ფილტვის სიმსივნე და კუჭ-ნაწლავის კარცინომები.

XP პაციენტების სიცოცხლის ხანგრძლივობა მოკლეა; პრევენციული ზომების მიუღებლობის შემთხვევაში, სიცოცხლის ხანგრძლივობა მათში თითქმის 30 წლით ნაკლებია, ვიდრე XP-ის არმქონე ინდივიდებში. მეტასტაზური მელანომა და სკვამოზურუჯრედოვანი კარცინომა სიკვდილის ყველაზე ხშირი მიზეზია.

CS – კოკაინის სინდრომი; TTD – ტრიქოთიოდისტროფია; XP-cs – კომბინირებული XP და კოკაინის სინდრომის ფენოტიპი

ორი მსგავსი დარღვევა – კოკაინის სინდრომი და ტრიქოთიოდისტროფია, აგრეთვე გამოწვეულია ულტრაიისფერი სხივებით განპირობებული დნმ-ის დაზიანების რეპარაციული უჯრედული მექანიზმის სხვა კომპონენტებში არსებული დეფექტებით. ორივეს ახასიათებს პოსტნატალური ზრდის შეფერხება, სუსტად განვითარებული კანქვეშა ქსოვილი, სახსრების კონტრაქტურა, ქალალდივით თხელი და სინათლის მიმართ მგრძნობიარე კანი, გონებრივი ჩამორჩენილობა და ნევროლოგიური დარღვევა. კოკაინის სინდრომიან ბავშვებს აღენიშნებათ აგრეთვე ბადურის გადაგვარება და სიყრუე; ტრიქოთიოდისტროფიულ ბავშვებს აქვთ იქთიოზი, დაზიანებული თმის ღერები და მტვრევადი ფრჩხილები. ამ ორი სინდრომის შემთხვევაში ავადმყოფები იშვიათად ცოცხლობენ ოც წელზე მეტს. საყურადღებოა, რომ ამ სინდრომებისთვის არ არის დამახასიათებელი კანის კიბოს მომატებული სიხშირე; მაგრამ, ზოგიერთ რეპარაციულ გენში წარმოშობილი დეფექტები (ERCC2, ERCC3 და ERCC5) იწვევს ფენოტიპებს, რომლებიც აერთიანებს XP-ის და კოკაინის სინდრომის ნიშნებს ან, ერთდროულად, XP-ის, კოკაინის სინდრომის და ტრიქოთიოდისტროფიის ნიშნებს (იხ. ცხრილი).

სურ. C-43 ■ კანზე და მხედველობაზე ასახული პიგმენტური ქსეროდერმია. ყურადღება მიაქციეთ ჭორფლიან პიპერპიგმენტაციას, პაპილომატოზურ და ვერუკოზულ კანის დაზიანებებს, კონიუნქტივიტს (Courtesy of M. L. Levy, Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital, Houston.)

მართვა

XP დიაგნოზი დასმება დნმ-ის რეპარაციის და ულტრაიისფერი სინათლისადმი მგრძნობელობის ფუნქციური ტესტების შედეგების საფუძველზე; ასეთი ტესტირება, ჩვეულებრივ, ტარდება კანის ფიბრობლასტების კულტურაზე. ამჟამად, XP-ასოცირებულ გენში მუტაციების იდენტიფიკაციის გზით დიაგნოზის დადასტურება კლინიკურად ხელმიუწვდომელია

XP ავადმყოფების მკურნალობა გულისხმობს მზის სხივების მოქმედებისათვის თავის არიდება, დამცავი ჩაცმულობა, მზისგან დამცავი ფიზიკური და ქიმიური საშუალებები. დღესდღეობით არ არსებობს XP-ს სამკურნალო რადიკალური საშუალებები.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

რადგან XP აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებაა, ბევრ ავადმყოფს არა აქვს ამ დაავადების ოჯახური შემთხვევები. მშობლებისთვის, რომელთაც უკვე ჰყავთ XP დაავადებული შვილი, მომავალ შვილებში XP-ის რისკი 1/4-ია. პრენატალური დიაგნოსცირება შესაძლებელია დნმ-ის რეპარაციის და ულტრაიისფერი სხივების მიმართ მგრძნობელობის ფუნქციური ტესტირებით კულტივირებულ ამნიოციტებში ან ქორიონული ხაოს უჯრედებში.

მცირე ჯგუფებთან სამუშაო სადისკუსიო საკითხები

1. განმარტეთ კომპლემენტაციის ჯგუფები და ახსენით, როგორ შეიძლება მათი გამოყენება დაავადების ბიოქიმიური საფუძვლების დასადგენად.
2. შეადარეთ და განსაზღვრეთ XP-ის და კოკაინის სინდრომის მსგავსი და განსხვავებული ნიშნები. რაგომ არ ასოცირდება კოკაინის სინდრომი ნეოპლაზიის გაზრდილ რისკთან?
3. XP პაციენტებს აქვთ კანის უჯრედების იმუნიტეტის დარღვევა. როგორ შეიძლება XP-თი დაავადებული ინდივიდების ულტრაიისფერი სხივებისადმი მაღალი მგრძნობელობით აიხსნას მათი იმუნოდეფიციტური მდგომარეობა? როგორ შეუძლია ამ იმუნოდეფიციტს ხელი შეუწყოს კიბოს განვითარებას?
4. ვერნერის სინდრომი, ბლუმის სინდრომი, XP, ატაქსია-ტელენგიექტაზია და ფანკონის ანემია გენომის არასტაბილურობის მემკვიდრეობითი დაავადებებია. რა მოლეკულური მექანიზმი უდევს საფუძვლად თითოეულ ამ დაავადებას? გენომური არასტაბილურობა რომელი ტიპები უკავშირდება თითოეულ ამ დაავადებას?

ლიტერატურა

de Boer J, Hoeijmakers JHJ: Nucleotide excision repair and human syndromes. Carcinogenesis 21:453-460, 2000.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

თავი 11

მოლეკულურ დაავადებათა კანონზომიერებები: ჰემოგლობინოპათიების მაგალითზე

მოლეკულური დაავადებები პათოლოგიათა ისეთ კატეგორიას მიეკუთვნება, რომელსაც ყოველთვის (მიუხედავად იმისა, მემკვიდრეობითია თუ შეძენილი) იწვევს მუტაციები. ამ თავში მიმოვიხილავთ მემკვიდრულ დაავადებათა ძირითად გენეტიკურ და ბიოქიმიურ მექანიზმებს, რომლებსაც ანომალიური ჰემოგლობინის, ე.წ. ჰემოგლობინოპათიის მაგალითებზე განვიხილავთ, ხოლო უფრო დეტალურად მე-12 თავში წარმოგიდგენთ იმ გენეტიკურ დაავადებებთან ერთად, რომლებიც მნიშვნელოვანია სამედიცინო გენეტიკის სფერო კანონზომიერებების საილუსტრაციოდ.

მოლეკულურ პათოლოგიათა ცოდნა აუცილებელია გენეტიკურ დაავადებათა რაციონალური თერაპიისთვის და საექიმო მეურვეობისთვის. უფრო მეტიც, ის გვეხმარება ორგანიზმის ნორმალური ფუნქციების შესახებ არსებული ცოდნის გაღრმავებაში. ფენოტიპის შესწავლა ცილების დონეზე, მათი ბიოქიმიისა და მეტაბოლიზმის ანალიზი **ბიოქიმიური გენეტიკის** კვლევის საგანს შეადგენს. გენეტიკური დაავადებების შემთხვევაში, მთავარი გენის დნმ-ში მომხდარ ცვლილებებს მოჰყვება გენის პროდუქტების – ინფორმაციული რნმ-ის (ი-რნმ-ის) და ცილის რაოდენობრივი ან ფუნქციური (ან ერთდროულად ორივეს) ცვლილებები. მონოგენური დაავადებები ძირითადად ასოცირდება მუტაციებთან, რომლებიც ცვლის ცილის ფუნქციას. ერთადერთი ცნობილი გამონაკლისი ამ წესიდან არის ზოგიერთი ტრანსპორტული რნმ-ის (ტ-რნმ-ის) მაკოდირებელი გენის მუტაცია მიტოქონდრიულ დნმ-ში. ეს იწვევს სერიოზულ ნევროლოგიურ დარღვევებს, რომლებიც თავის ტვინსა და კუნთებზე ასახება (იხ. თავი 12).

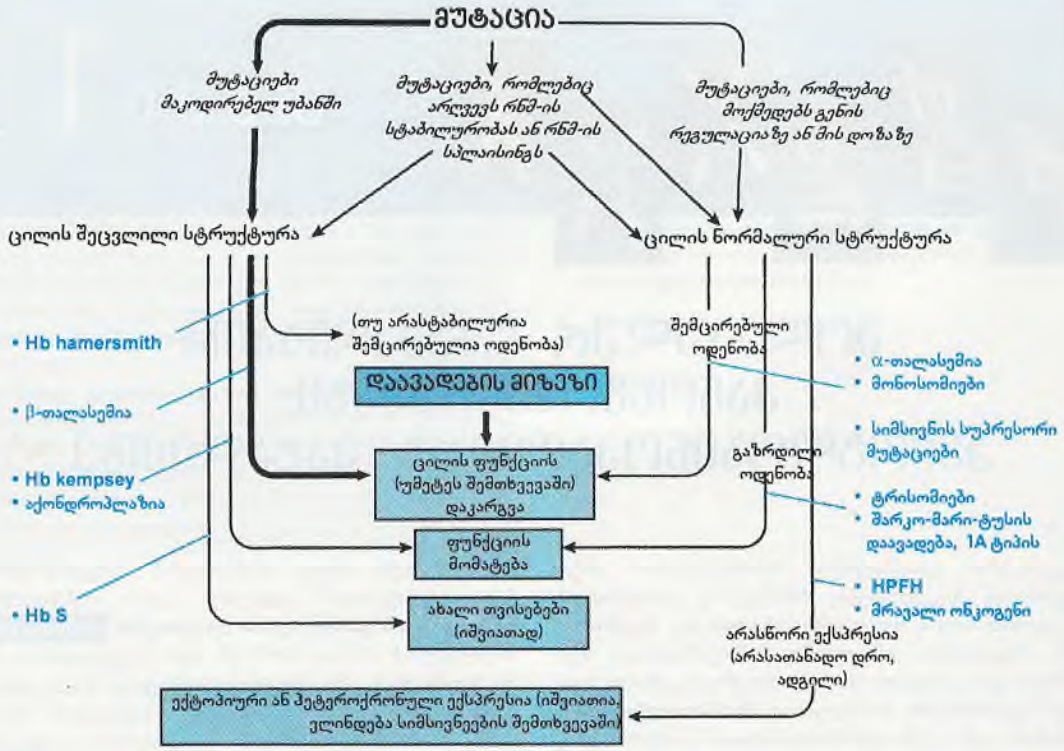
შეუძლებელია გავერკვეთ გენეტიკურ დაავადებათა პათოგენეზში, თუ არ გვეცოდინება გენის ფუნქციის ცვლილებით განპირობებული ძირითადი ბიოქიმიური დარღვევები. 2007 წლისთვის, OMIM ელექტრონულმა ჟურნალმა *"შენდელისეული მემკვიდრეობა ადამიანში"* გამოაქვეყნა 3900-ზე მეტი აუტოსომური და X-შეჭიდული დაავადების ნუსხა, რომლებიც მენდელისეული კანონზომიერებებით მემკვიდრეობს. მათგან 3310, ანუ 85%, გამოწვეულია მუტაციებით 1990 გენში და ყოველკვირეულად ხდება ახალ-ახალი გენების იდენტიფიკაცია. მიუხედავად ასეთი შთამბეჭდავი რიცხვისა, საყურადღებოა ის ფაქტი, რომ ჩვენი ცოდნა თითოეული გენეტიკური დაავადების პათოფიზიოლოგიის შესახებ ჯერ კიდევ არასრულია. მემკვიდრეობითი პათოლოგიებიდან ყველაზე უკეთ შესწავლილია **ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება** (შემთხვევა 37). მიუხედავად იმისა, რომ ეს იყო მკვლევართა მიერ 50 წლის წინ ამოცნობილი პირველი მოლეკულური პათოლოგია, ჩვენი ცოდნა ამ დაავადების შესახებ მაინც არასრულყოფილია. ყველაფრის მიუხედავად, სხვადასხვა ფენოტიპურ დონეზე (გენი, ცილა, უჯრედი, ქსოვილი, მთლიანი ორგანიზმი) გენეტიკური დაავადების გამოვლინების შესწავლამ არა მარტო უდიდესი ცოდნა შესძინა მედიცინას, არამედ, როგორც ამას მე-13 თავში განვიხილავთ, საფუძველი ჩაუყარა მემკვიდრეობითი დარღვევების პერსპექტიულ და იმედისმომცემ მკურნალობის მეთოდებს, მათ შორის ცილოვან და გენურ თერაპიას.

მუტაციის გავლენა ცილის ფუნქციაზე

ავადმყოფობის გამომწვევ მუტაციებს შესაძლოა ჰქონდეთ ოთხგვარი ეფექტი ცილის ფუნქციაზე. მათი გავლენის მექანიზმის ზოგადი სქემა მოცემულია მე-11.1 სურათზე. ყველაზე ხშირად მუტაციას შედეგად მოსდევს ცილის **ფუნქციის** დაკარგვა. სერიოზული შედეგები შეიძლება მოჰყვეს აგრეთვე მუტაციით გამოწვეულ ცილის **ფუნქციის ზრდას,** მუტანტური ცილის მიერ **ახალი თვისების შეძენას** და გენის ექსპრესიას არასათანადო დროს **(ჰეტეროქრონული ექსპრესია)** ან ადგილას **(ექტოპური ექსპრესია)**. ზოგჯერ გენის ჰეტეროქრონული და ექტოპური ექსპრესია ერთდროულად ხდება.

ფუნქციის დაკარგვის გამომწვევი მუტაციები

გენის ფუნქციის დაკარგვა შეიძლება გამოიწვიოს მაკოდირებელი ან მარეგულირებელი ელემენტების მუტაციამ, აგრეთვე განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი თანამიმდევრობების დელეციამ, ინსერციამ ან ადგილმდებარეობის შეცვლამ. გენის დოზის შემცირებით განპირობებული ფუნქციის დაკარგვა აღინიშნება:



სურ. 11-1 ▪ პათოლოგიის გამომწვევ მუტაციათა მექანიზმების ზოგადი სქემა. მუტაციებს მაკოდირებელ უბანში შედეგად მოჰყვება სტრუქტურულად შეცვლილი ცილების წარმოქმნა, რომელთაც დაკარგული ან მომატებული აქვთ ფუნქცია. მუტაციები არამაკოდირებელ უბანში ორ ტიპად იყოფა: 1. რომლებიც იწვევს ი-რნმ-ის სტაბილურობის ან სპლაისინგის ცვლილებას და 2. რომლებიც აზიანებს რეგულატორულ ელემენტებს ან ცილის გენის დოზას. მუტაციები რეგულატორულ ელემენტებში იწვევს ი-რნმ-ის რაოდენობის ზრდას, მოქმედებს ექსპრესიის დროზე და უჯრედების ტიპზე, რომელშიც ექსპრესირდება გენი. მუტაცია რომელიმე მაკოდირებელ უბანში ან რეგულატორულ დომენში ამცირებს წარმოქმნილი ცილის რაოდენობას. HPFH, ფეტალური ჰემოგლობინის თანდაყოლილი მდგრადობა.

α-თალასემიის (შემთხვევა 39) დროს (აქ ყველაზე ხშირია α-გლობინის გენების დელეცია) (განსჯა იხილეთ ქვემოთ); ქრომოსომის დაკარგვასთან დაკავშირებული ისეთი დაავადებების (შემთხვევა 24) დროს, როგორიცაა მონოსომიები, მაგ., **ტერნერის სინდრომი** (იხ. თავი 5 და 6; შემთხვევა 42) და შეძენილი სომატური მუტაციების (უფრო ხშირად, დელეციების) დროს, რომლებსაც ადგილი აქვს მრავალი ფორმის სიმსივნის (მათ შორის **რეტინობლასტომის**) (შემთხვევა 34) დროს ავთვისებიანი ზრდის სუპრესორულ გენებში. გენის დოზის შემცირებასთან ერთად, ფუნქციის სრული დაკარგვა შესაძლოა გამოიწვიოს ტერმინალური კოდონის ჩართვამ, რაც, თავის მხრივ, ნონსენს ან ათვლის ჩარჩოს გადაადგილების მუტაციებს უკავშირდება. მაკოდირებელ თანამიმდევრობაში მისენს და სხვა მუტაციებმა შეიძლება არასტაბილურობა შესძინოს ცილას, დაუკარგოს ფუნქცია ან შეასუსტოს ის. ყველა ზემოჩამოთვლილი მუტაციის საილუსტრაციოდ გამოდგება **β-თალასემიის** მაგალითი (შემთხვევა 39). ჰემოგლობინოპათიების ერთ-ერთი ფორმა, რომლისთვისაც დამახასიათებელია β-გლობინის (ერითროციტებში ჰემოგლობინის ერთ-ერთი უმთავრესი ცილის) დაქვეითებული შემცველობა. საფიქრებელია, რომ ფუნქციის დაკარგვასთან დაკავშირებული მუტაციით გამოწვეული დაავადების სიმძიმე უნდა უკავშირდებოდეს ფუნქციის დაკარგვის ხარისხს. მე-12 თავში განვიხილავთ ფერმენტის დეფექტით გამოწვეული სხვადასხვა ხარისხის ჰიპერფენილალანინემიის შემთხვევებს, რომლის ყველაზე მძიმე გამოვლინება **ფენილკეტონურიის** (FKU) სახელწოდებით არის ცნობილი (იხ. თავი 12).

ფუნქციის ზრდის გამომწვევი მუტაციები

მუტაციებს შეუძლია აგრეთვე შეცვალოს ბიოქიმიური ფენოტიპი ცილის ერთი ან მეტი ნორმალური ფუნქციის გაზრდის საშუალებით. ბიოლოგიურ სისტემაში ზრდა ყოველთვის არ ნიშნავს გაუმჯობესებას, მას შეუძლია დაავადებაც კი გამოიწვიოს. ფუნქციის გაზრდა შეიძლება განპირობებული იყოს ორი ფაქტორით: ცილის ჭარბი შემცველობით, რაც ცილის ან მისი შესაბამისი გენის ექსპრესიის გაძლიერებით მიიღწევა, და ცალკეული ცილის მოლეკულის უნარის გაზრდით — შეასრულოს ერთი ან მეტი ნორმალური ფუნქცია. დიაგნოზის დასმისას განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ამ სახის მუტაციით გამოწვეული დაავადებების ამოცნობა, რადგან მკურნალობა რადიკალურად განსხვავებული უნდა იყოს სხვა მიზეზებით გამოწვეული პათოლოგიების, მაგალითად, ფუნქციის დაკარგვით გამოწვეული დარღვევების მკურნალობისაგან. უფრო მეტიც, ფუნქციის გაზრდის მუტაციები ხშირად ხელ

ეწყობს დაზიანებული გენის ან ცილის ექსპრესიის რეგულაციის და ცილის ფუნქციის მოლეკულური მექანიზმის უკეთ გაგებას.

მუტაციები, რომლებიც იწვევს ცილის ერთი ნორმალური ფუნქციის გაძლიერებას. მაკოდირებელი გენის მუტაციამ ზოგჯერ შეიძლება გამოიწვიოს ცალკეული ცილის მოლეკულის უნარის გაზრდა იმ შემთხვევაშიც კი, თუ ეს საზიანოა ცილის სრულფასოვანი ფიზიოლოგიური აქტივობისათვის. კიდევ ერთხელ აღვნიშნავთ, რომ ამ ტიპის მუტაციებს შორის ყველაზე უკეთ შესწავლილია გლობინის გენების ისეთი მუტაციები, რომლებიც მოიცავს მისენს მუტაციებს, მაგ., **კემპსის ჰემოგლობინი.** ეს უკანასკნელი უნარჩუნებს ჰემოგლობინს ჟანგბადის მაღალი აფინურობის მდგომარეობას, რითაც იწვევს ქსოვილებისათვის ჟანგბადის მიწოდების შემცირებას. ამ ფენომენის კიდევ ერთი მაგალითია ჯუჯობის ფორმა – **აქონდროპლაზია** (შემთხვევა 11). ამ ტიპის მუტაციები, რომელიც განაპირობებს *ნორმალური* ფუნქციის გაზრდას, უნდა გადარჩიოთ ახალი თვისების გამომწვევი მუტაციებისგან (იხ. ქვემოთ), რასაც შედეგად მოსდევს მუტანტური ცილის მიერ სრულიად ახალი ფუნქციის შეძენა.

ნორმალური ცილის პროდუცირების გამაძლიერებელი მუტაციები. ზოგიერთი მუტაცია იწვევს ნორმალური ცილის სინთეზის გაზრდას უჯრედებში, რომელშიც ეს ცილა *ნორმალურ პირობებშიც არსებობს (ექტოპიური ექსპრესიისაგან* განსხვავებით). ამ ტიპის მუტაციების ყველაზე გავრცელებული ფორმა გამოწვეულია გენის დოზის გაზრდით ან ისეთი ქროსომური გენის სამი და მეტი ასლის არსებობით, რომელიც მთლიანი ქრომოსომის ან მისი ნაწილის დუბლიკაციის შედეგია, როგორც ეს **21-ე ქრომოსომის ტრისომიის (დაუნის სინდრომის;** იხ. მე-6 თავი) შემთხვევაში ხდება. ცალკეული გენის დოზის გაზრდა იწვევს სხვა მნიშვნელოვან დაავადებებს, როგორიცაა, მაგალითად ალცჰაიმერის დაავადება, განპირობებული ამილოიდის წინამორბედი ცილის (βAPP) გენის დუბლიკაციით (იხ. თავი 12), და პერიფერიულ ნერვულ დეგენერაციასთან დაკავშირებული **1A ტიპის შარკო-მარი-ტუსის** დაავადება (შემთხვევა 6), რომლის დროსაც დუბლიცირებულია მხოლოდ ერთი გენი – პერიფერიული მიელინის ცილის, PMP22-ის მაკოდირებელი გენი. სომატური მუტაციით განპირობებული გენის დოზის გაზრდა ხშირია სიმსივნურ უჯრედებში და გამოწვეულია მთლიანი ქრომოსომის ან მისი ფრაგმენტის ასლების რიცხვის გაზრდით, რაც უფრო სიმსივნის პროგრესირებას უწყობს ხელს, ვიდრე ინიციირებას (იხ. თავი 16).

ახალი თვისების შეძენასთან დაკავშირებული მუტაციები

ცნობილია ერთეული დაავადებები, რომელთათვისაც დამახასიათებელია ცილის მიერ ახალი თვისებების შეძენა, განპირობებული ცილაში ამინმჟავების თანამიმდევრობის ცვლილებით. ასეთი დარღვევის კლასიკური მაგალითია **ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება** (შემთხვევა 37) (განსჯა იხ. ქვემოთ), რომელიც იწვევს ერთი ამინმჟავას შეცვლა პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში. ეს არავითარ გავლენას *არ* ახდენს დეფექტური ჰემოგლობინის მიერ ჟანგბადის გადატანის უნარზე. უფრო მეტიც, ნორმალური ჰემოგლობინისგან განსხვავებით, დემოქსიგენაციის დროს ნამგლისებრი ჰემოგლობინის ჯაჭვები ერთიანდება პოლიმერული ძაფების წარმოსაქმნელად, ეს კი, თავის მხრივ, იწვევს ერითროციტების დეფორმაციას. ჰემოგლობინის სხვა მუტაციების შემთხვევაში მსგავსი პროცესები არ ყოფილა აღწერილი. ახალი თვისების შეძენასთან დაკავშირებული მუტაციები იშვიათია, რაც გასაკვირი არ არის, რადგან ამინმჟავების ჩანაცვლება უმეტესად ნეიტრალურია ან ზიანი მოაქვს ცილის ფუნქციის და სტაბილურობის თვალსაზრისით, რაც დარეგულირებულია ევოლუციის პროცესში. მხოლოდ იშვიათ მემთხვევაში მოაქვს მუტაციას ახალი პათოლოგიური ნიშან-თვისება.

ამა თუ იმ კლასში მუტაციის ცალკეული ტიპის სისტემატიზაციასთან დაკავშირებული სირთულე, რომელსაც ამ ქვეთავში განვიხილავთ, დემონსტრირებულია ახლახანს აღმოჩენილი მუტაციების ჯგუფით, რომელიც იწვევს **გაძლიერებულ გლიკოლიზს.** ამ ტიპის დარღვევებში ცვლილება მაკოდირებელ თანამიმდევრობაში ქმნის ახალ N-გლიკოლიზის უბანს მუტანტურ ცილაში, რაც *ახალ თვისებას* ანიჭებს მას; მაგრამ, გაძლიერებული გლიკოლიზი იწვევს მუტანტური ცილის *ფუნქციის დაკარგვას,* როგორც ეს გამოვლინდა ზოგიერთ ინდივიდში ინტერფერონის γ-რეცეპტორის R2 სუბერთეულის მუტაციით, რაც **მიკობაქტერიული ინფექციის მიმართ მენდელისეულ წინასწარგანწყობას** იწვევს (იხ. თავი 12).

გენის ჰეტეროქრონულ ან ექტოპურ ექსპრესიასთან დაკავშირებული მუტაციები

მუტაციების განსაკუთრებით საინტერესო და მნიშვნელოვან კლასს შეადგენს დარღვევები, რომლებიც ცვლის გენის რეგულატორულ უბანს და იწვევს გენის ექსპრესიის მექანიზმის ჩართვას არასათანადო დროს და ადგილას. სიმსივნე, ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული გენეტიკური დაავადება, ხშირად განპირობებულია უჯრედული პროლიფერაციის განმსაზღვრელი გენის ექსპრესიის დარღვევით. ასეთ გენებს **ონკოგენებს** უწოდებენ. უჯრედი, რომელშიც აღნიშნული გენი ნორმალურად არ ექსპრესირებს, წარმოქმნის ავთვისებიან ნეოპლაზიებს (იხ. თავი 16). ჰემოგლობინის რეგულატორულ ელემენტებში წარმოქმნილი მუტაციები ზრდასრულ ინდივიდში იწვევს γ-გლობინის გენის შეუჩერებელ ექსპრესიას, რაც ნორმალურ პირობებში მხოლოდ ნაყოფის განვითარებისთვის არის დამახასიათებელი, მაგრამ არა პოსტნატალური პერიოდისთვის. γ-გლობინის გენის ამგვარი მუტაციები განაპირობებს **ფეტალური ჰემოგლობინის მემკვიდრეობით მდგრადობას** (განხილვა იხ. ქვემოთ).

○ როგორ არღვევს მუტაციები ბიოლოგიურად ნორმალური ცილების ფორმირების პროცესს

ბიოლოგიურად აქტიური ცილის ფორმირებისთვის საჭირო რომ ინფორმაცია გენის ნუკლეოტიდური

ცხრილი 11-1

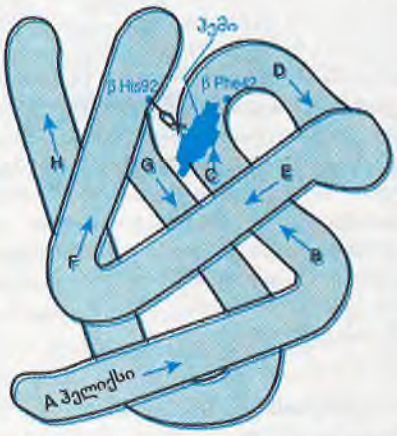
რვა საფეხური, რომელთა პროცესში წარმოშობილ მუტაციას შეუძლია დაარღვიოს ნორმალური ცილის პროდუქცია

საფეხური	დაავადების მაგალითი
↓ ტრანსკრიფცია	**თალასემიები,** გამოწვეული გლობინის ი-რნმ-ის დაქვეითებული პროდუცირებით ან პროდუქციის სრული შეწყვეტით, რაც, თავის მხრივ, გამოწვეულია გლობინის გენის რეგულატორული ან სპლაის-საიტების მუტაციებით
	უტალური ჰემოგლობინის თანდაყოლილი მდგრადობა, გამოწვეული γ-გლობინის ერთი ან მეტი გენის გაშრდილი პოსტნატალური ტრანსკრიფციით
↓ ტრანსლაცია	**თალასემიები** – ნონსენს ან ფრეიმშიფტ მუტაციებით გამოწვეული არაფუნქციონირებადი ან სწრაფად დეგრადირებული ი-რნმ-ებით
↓ პოლიპეპტიდის დახვევა	70-ზე მეტი **ჰემოგლობინოპათია**, განპირობებული ამინმჟავათა ჩანაცვლების ან დელეციის მატარებელი დეფექტური ჰემოგლობინით, რაც იწვევს არასტაბილური გლობინების ნაადრევ დეგრადაციას, მაგ., Hb Hammersmith
↓ პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაცია	**I-ჯერადული დაავადება**, ლიზოსომური დეპონირების დაავადება, გამოწვეული ლიზოსომური ფერმენტების მანოზას ნამთზე ფოსფატური ჯგუფის დამატების დარღვევით. მანოზა 6-ფოსფატის ნამთები საჭიროა ფერმენტების და ლიზოსომების დასაკავშირებლად
↓ მონომერების პოლომერულ ცილებად აწყობა	**არასრული ოსტეოგენეზის** გიპები, რომლის დროსაც ამინმჟავას ჩანაცვლება პროკოლაგენის სტრუქტურაში ხელს უშლის ნორმალური კოლაგენის სამმაგი სპირალის აწყობას
↓ პოლიპეპტიდის ან ჰოლომერის სუბუჯრედული ლოკალიზაცია	**ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიის მუტაციები** (კლასი 4), LDL-ის რეცეპტორის კარბოქსილის დაბოლოების მუტაციები, რომლებიც აფერხებს რეცეპტორის ლოკალიზაციას კლატრინით დაფარულ ღრმულებში და ახდენენ რეცეპტორის ლოკალიზაციას და მის შემდგომ გადამუშავებას უჯრედის ზედაპირზე
↓ კოფაქტორის ან პროთეტური ჯგუფის ქიმიური ბმით დაკავშირება პოლიპეპტიდთან	**ჰომოცისტეინურიის** გიპები, გამოწვეული კოფაქტორის (პირიდოქსალ-ფოსფატს) და ცისტათიონინის სინთეზის აპოენზიმს შორის სუსტი ქიმიური ბმით ან ბმის სრული უქონლობით
↓ ნორმალური რაოდენობით წარმოქმნილი, სათანადოდ დახვეული, აწყობილი და ლოკალიზებული ცილის ფუნქცია	დაავადებები, რომლის დროსაც მუტანტური ცილა ყოველმხრივ ნორმალურია, გარდა ერთი ნიშნისა – ერთი ამინმჟავას ჩანაცვლების გამო შეცვლილია მისი ერთ-ერთი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი ბიოლოგიური აქტივობა; მაგ. **Hb Kempsey**-ს შემთხვევაში დაზიანებული სუბერთეულის ურთიერთმოქმედება ტოვებს ჰემოგლობინს ჟანგბადის მაღალი აფინურობის მდგომარეობაში

თანამიმდევრობიდან ტრანსკრიბირდეს ი-რნმ-ზე და შემდეგ მოხდეს მისი ტრანსლაცია პოლიპეპტიდში. ეს უკანასკნელი შემდგომ გაივლის პროგრესირებადი მომწიფების სტადიებს (იხ. თავი 3). მუტაციებს შეუძლია გამოიწვიოს დარღვევები ამ სტადიებიდან ნებისმიერში (ცხრილი 11-1). მე-12 თავში განიხილება ჰემოგლობინოპათიების სხვადასხვა ფორმა, რომლებშიც აღინიშნება დარღვევები ამ პროცესის ხუთ სტადიაზე.

○ ჰემოგლობინის ფორმები

ადამიანის ჰემოგლობინის დარღვევებს, ანუ ჰემოგლობინოპათიებს, განსაკუთრებული ადგილი უკავია სამედიცინო გენეტიკაში რამდენიმე მიზეზის გამო. ისინი ადამიანში ყველაზე ფართოდ გავრცელებული მონოგენური დაავადებებია. მსოფლიო ჯანმრთელობის დაცვის ორგანიზაციის მონაცემებით, დედამიწის მოსახლეობის დაახლოებით 5% ატარებს ჰემოგლობინის კლინიკურად მნიშვნელოვანი დაავადების გამომწვევ გენებს. ამასთანავე, ჰემოგლობინი ერთ-ერთი პირველი ცილოვანი სტრუქტურაა, რომლის წარმოშობაც დადგენილია და ადამიანის გლობინის გენები დაავადებასთან ასოცირებული პირველი გენებია, რომელთა კლონირება მოხერხდა. ამ მიზეზების გამო მათი მოლეკულური და ბიოქიმიური პათოლოგია სხვა გენეტიკურ დაავადებებთან შედარებით უკეთ არის შესწავლილი. გლობინების კვლევამ ნათელი მოჰფინა ევოლუციის ბევრ საკითხს მოლეკულურ და პოპულაციურ დონეებზე. მათ მაგალითზე მოხერხდა განვითარების პროცესში გენის მოქმედების ამსახველი ერთგვარი მოდელის შექმნა. სანამ დეტალურად განვიხილავდეთ ჰემოგლობინოპათიებს, საჭიროდ მივიჩნიეთ მოკლედ გაგაცნოთ გლობინის გენების და ჰემოგლობინის ბიოლოგიის ნორმალური ასპექტები.



სურ. 11-2 ▪ ჰემოგლობინის სუბერთეულის სტრუქტურა. ყოველ სუბერთეულს აქვს რვა ჰელიკალური უბანი, რომლებიც აღნიშნულია A-H-ით. ნაჩვენებია ორი ყველაზე კარგად კონსერვირებული ამინმჟავა: His92, ჰისტიდინი, რომელთანაც ჰემის რკინა კოვალენტურად არის დაკავშირებული და Phe42-ფენილალანინი, სადაც β-გლობინის მოლეკულის ჰემის პორფირინი შეჭრილია დახვეული ცილის ჰემის "ბუდეში". იხ. განსჯა, სადაც Hb Hammersmith და Hb Hyde Park-ის შესაბამისად ჩაენაცვლა Phe42 და His92-ს β-გლობინის მოლეკულაში.

ჰემოგლობინის სტრუქტურა და ფუნქცია

ჰემოგლობინი წარმოადგენს ქანგბადის გადამტან ფუნქციას ხერხემლიანთა ერითროციტებში. ჰემოგლობინის მოლეკულა შეიცავს ოთხ სუბერთეულს – ორ α- და ორ β-ჯაჭვს. თითოეული სუბერთეული შედგება პოლიპეპტიდური ჯაჭვისაგან, გლობინის და ჰემის ე.წ. "პროთეზული" ჯგუფისაგან. ჰემი რკინის შემცველი პიგმენტია, რომელიც ქანგბადთან დაკავშირების შემდეგ ქანგბადის ტრანსპორტირების უნარს ანიჭებს ჰემოგლობინის მოლეკულას (სურ. 11-2).

ჰემოგლობინის მოლეკულა ორი წყვილი განსხვავებული პოლიპეპტიდური ჯაჭვისაგან შედგება. ზრდასრული ადამიანის ნორმალურ ჰემოგლობინში (ანუ ჰემოგლობინი, იგივე Hb A) გლობინის ჯაჭვებს აღნიშნავენ α და β სიმბოლოებით (β-გლობინის გენის სტრუქტურა აღწერილია მე-3 თავში). ოთხი ჯაჭვი ისეა აწყობილი და შისადაგებული ერთიმეორესთან, რომ წარმოქმნის დაახლოებით 64 500 მოლეკულური მასის მქონე გლობულარულ ტეტრამერს. Hb A სტრუქტურას შემოკლებით $\alpha_2\beta_2$-ით აღნიშნავენ. ეს ორი ტიპის ჯაჭვი ითვალისწინებს თანაბარი სიგრძისაა: α-ჯაჭვი შედგება 141, ხოლო β-ჯაჭვი – 146 ამინმჟავასაგან. ჯაჭვები ერთმანეთის მსგავსია ამინმჟავების თანამიმდევრობის (პირველადი სტრუქტურის) და სამგანზომილებიანი კონფიგურაციის (მეოთხეული სტრუქტურის; იხ. სურ. 11-2) მიხედვით.

გლობინის სტრუქტურის ძირითადი თავისებურებები უცვლელადაა შენარჩუნებული ევოლუციის პროცესში და მათ მთავარი მნიშვნელობა ენიჭება ჰემოგლობინოპათიების კვლევაში. უპირველეს ყოვლისა, ევოლუციამ შემოინახა პოლიპეპტიდ გლობინის *მესამეული სტრუქტურა*. ამჟღენად, ყველა გლობინს, ფაქტობრივად, აქვს შვიდი ან რვა (ეს დამოკიდებულია ჯაჭვის სახესხვაობაზე) სპირალური უბანი. მათგან განსხვავებით, ყველა გლობინში უცვლელად არის შენარჩუნებული მხოლოდ ორი ამინმჟავას ნაშთი, არ არის გასაკვირი, რომ ამ ამინმჟავებიდან ერთ-ერთის მუტაცია დაკავშირებული იყოს დაავადებასთან (იხ. სურ. 11-2).

ჰემოგლობინის სტრუქტურის შესწავლამ გვიჩვენა, რომ მუტაციების გარკვეული ჯგუფი, საკარაუდოდ, პათოგენური ბუნებისაა. სწორედ ამ მიზეზის გამო, მუტაცია, რომელიც ცვლის გლობინის კონფორმაციას, ჩაანაცვლებს ძლიერ კონსერვირებულ ამინმჟავას არაპოლარული ნაშთით, იწვევს ანორმალური გარსის ფორმირებას და გამოდევნის მოლეკულიდან წყალს, რასაც, საკარაუდოდ, შედეგად მოჰყვება ჰემოგლობინოპათიის განვითარება. სხვა ცილების მსგავსად, გლობინსაც აქვს "მგრძნობიარე" და "არამგრძნობიარე" უბნები. თუ მუტაცია ხდება "მგრძნობიარე" უბანში, ის აუცილებლად აისახება ცილის ფუნქციაზე.

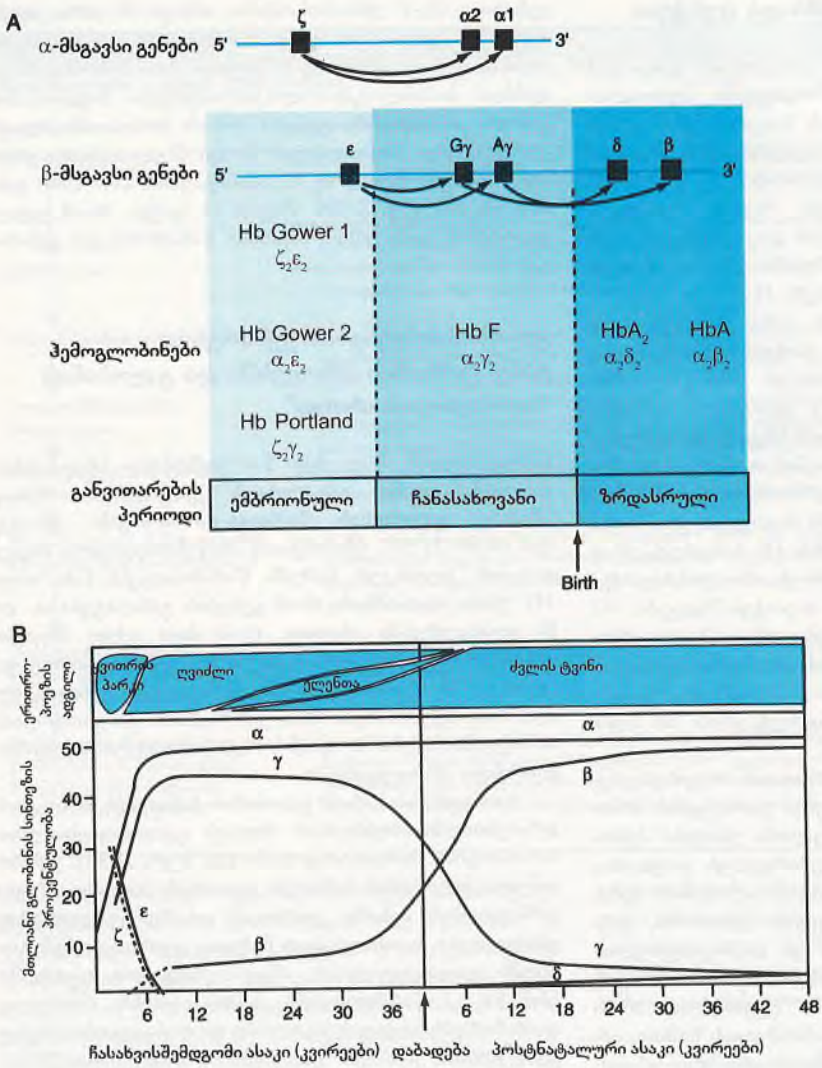
ადამიანის ჰემოგლობინის გენები. Hb A-ს გარდა, არსებობს ადამიანის ნორმალური ჰემოგლობინის კიდევ ხუთი სახესხვაობა. ყოველ მათგანს ტეტრამერული სტრუქტურა აქვს. Hb A-ს მსგავსად, ისინიც შეიცავენ ორ, α- ან α-ს მსგავს ჯაჭვს და ორ სხვა, არა α-ჯაჭვს (სურ. 11-3A). α- ან α-ს მსგავსი ჯაჭვების ერთეული კლასტერებად, ტანდემურადაა განლაგებული 16-ე ქრომოსომაში, ხოლო β- და β-ს მსგავსი ჯაჭვის გენები – მე-11 ქრომოსომაში. არსებობს ორი იდენტური α- გლობინის გენი, რომელთაც α_1 და α_2-ით აღნიშნავენ და ისინი მე-16 წყვილი ქრომოსომის სხვადასხვა ჰომოლოგშია ლოკალიზებული. β-გლობინის გენურ კომპლექსში გენებს შორის არსებობს ძლიერ გამოხატული ჰომოლოგია. β- და δ-გლობინები ერთმანეთისაგან მხოლოდ 10 ამინმჟავათი (146-დან) განსხვავდება. ეჭვს აღარ იწვევს ის ფაქტი, რომ ყველა გლობინის გენი ერთი საერთო წინამორბედი გენისაგან წარმოიშვა.

გლობინის გენების ექსპრესია განვითარების პროცესში და გლობინის "ჩართვა-გამორთვა"

განვითარების პროცესში წარმოშობილი სხვადასხვა გლობინის გენის ექსპრესიის ცვლილებები, რასაც ხშირად **გლობინის ჩართვა-გამორთვას** უწოდებენ (სურ. 11-3B), ექსპრესიის მოწესრიგებული რეგულაციის კლასიკურ ნიმუშს წარმოადგენს (იხ. თავი 14). უნდა აღინიშნოს, რომ გენების განლაგება α- და β- კლასტერებში ისეთია, რომ მათ აქვთ მსგავსი ტრანსკრიფციული ორიენტაცია და გენები თითოეულ კლასტერში ისეთი თანამიმდევრობითაა განლაგებული, რაც შეესაბამება მათ ექსპრესიას განვითარების პროცესში. ხდება α- და β-ს მსგავსი ჯაჭვების ექვიმოლარული პროდუცირება.

საინტერესოა, რომ გლობინის სინთეზის პროცესის დროებით ჩართვას თან ახლავს ცვლილებები ერითროპოეზის მიმდინარეობაში (იხ. სურ. 11-3B). ემბრიონული გლობინის სინთეზი ყვითრის პარკში იწყება ორსულობის მესამე კვირიდან და მერვე კვირამდე გრძელდება. დაახლოებით მეხუთე კვირიდან ჰემატოპოეზი გადანაცვლებას იწყებს ნაყოფის ღვიძლში. HbF ($\alpha_2\gamma_2$) წარმოადგენს ჰემოგლობინს, რომელიც დომინირებს ნაყოფის სტადიაზე და დაბადებისას შეადგენს ტოტალური ჰემოგლობინის დაახლოებით 70%-ს, ხოლო ზრდასრულ ასაკში HbF-ის წილი მთლიანი ჰემოგლობინის 1%-ზე ნაკლები რჩება.

მიუხედავად იმისა, რომ β-ჯაჭვების დეტექცია შესაძლებელია ორსულობის აღრეულ ეტაპზე, მათი სინთეზი მნიშვნელოვან დონეს მხოლოდ დაბადების დროისთვის აღწევს. 3 თვის ასაკისათვის ორგანიზმში არსებული ჰემოგლობინი თითქმის მთლიანად მოწიფული ასაკის შესაბამისი ჰემოგლობინის ტიპისაა – HbA. დაბადების შემდეგ გრძელდება δ-ჯაჭვის სინთეზიც, მაგრამ HbA_2 ($\alpha_2\gamma_2$) ზრდასრულ ასაკში მთლიანი ჰემოგლობინის არაუმეტეს 2%-ს შეადგენს. სამწუხაროდ, ზრდასრული ინდივიდების სისხლში არსებული δ-გლობინის (მაშასადამე, HbA_2-ის) და γ-გლობინის (HbF-ის) მცირე მოცულობა, რომელიც გვხვდება ნორმაში, არასაკმარისია β-გლობინის (მაშასადამე, HbA-ის) დაქვეითებული შემცველობის საკომპენსაციოდ, რაც β-თალასემიისთვისაა დამახასიათებელი (რასაც მოგვიანებით განვიხილავთ). შესაბამისად, გლობინის ჯაჭვის წარმოქმნის მარეგულირებელი მექანიზმების ცოდნას მომავალში დიდი თერაპიული მნიშვნელობა უნდა ჰქონდეს (იხ. თავი 13). მრავალი ტრანსკრიფციული ფაქტორი, რომლებიც აკონტროლებს გლობინის გენების ექსპრესიას, უკვე იდენტიფიცირებულია და პერსპექტივა იმისა, რომ მომავალში მკურნალობის



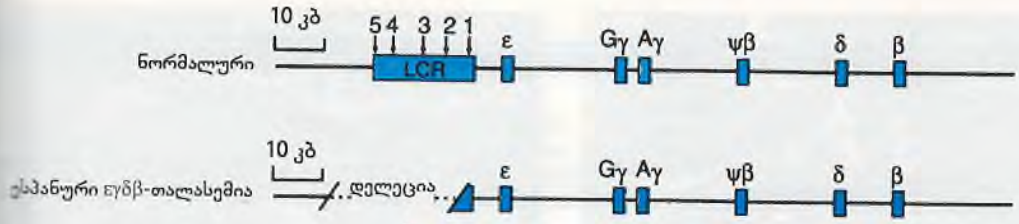
სურ. 11-3 ▪ **A**, ადამიანის გლობინის გენების და ჰემოგლობინების ორგანიზაცია, რომელიც არსებობს ადამიანის განვითარების ცალკეულ საფეხურზე. მოხრილი ისრები აღნიშნავენ გენის ექსპრესიის "ჩართვას" განვითარების პროცესში. **B**, ერითროპოეზი ადამიანის ნაყოფში და ახალშობილში. სქემაზე ნაჩვენებია ჰემოგლობინის სინთეზზე პასუხისმგებელი უჯრედების, ორგანოების და სინთეზირებული გლობინის ჯაჭვის მოქმედების საფეხურები. (**A** redrawn from Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW: Hemoglobin switching. In Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Leder P, Majerus PW [eds]: The Molecular Basis of Blood Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 1987. **B** redrawn from Wood WG: Haemoglobin synthesis during fetal development. Br Med Bull 32:282-287, 1976.)

გზით შესაძლებელი გახდება δ- და γ-გლობინის სინთეზის გაზრდა იმედისმომცემად გამოიყურება (იხ. თავი 13).

β-გლობინის გენის ექსპრესია განვითარების პროცესში: ლოკუსის მაკონტროლებელი უბანი

გლობინის გენების ექსპრესიის მაკონტროლებელ მექანიზმებში და სამედიცინო გენეტიკის სხვა საკითხებში გარკვევამ დიდად შეუწყო ხელი ჩვენ მიერ ნორმალური და პათოლოგიური ბიოლოგიური პროცესების უკეთ შეცნობას. β-გლობინის გენის ექსპრესია მხოლოდ ნაწილობრივ კონტროლირდება მოსაზღვრე დნმ-ის პრომოტორის და ორი ენჰანსერის მხრიდან (იხ. თავი 3). დამატებითი რეგულატორული ელემენტების არსებობა თავდაპირველად მაშინ ივარაუდეს, როდესაც გამოვლინდა იმ ავადმყოფთა უნიკალური ჯგუფი, რომელთაც β-გლობინის კლასტერში არ ჰქონდათ *არც ერთი* ექსპრესირებადი გენი, ხოლო საკუთრივ გენები (მათი ინდივიდუალური რეგულატორული ელემენტების ჩათვლით) ინტაქტური აღმოჩნდა. გაირკვა, რომ ამ ინდივიდებს ჰქონდათ დიდი ზომის (20 კბ-იანი) დელეციირებული დომენი β-გლობინის კომპლექსის მახლობლად (მათ წინ) **ლოკუსის მაკონტროლებელ უბანში (LCR),** რომელიც ε-გლობინის გენის წინ იწყება (სურ. 11-4). ამის შედეგად ავადმყოფს უვითარდებოდა თალასემიის ერთ-ერთი ფორმა – εγδβ-თალასემია, რომელსაც მოგვიანებით განვიხილავთ. აღმოჩნდა, რომ **LCR**-ის არსებობა აუცილებელია მე-11 ქრომოსომაში არსებული β-გლობინის კლასტერის ცალკეული გენის ექსპრესიისთვის (იხ. სურ. 11-3A).

LCR-ის ფუნქციონირებას განსაზღვრავს დნმ-აზას-ის მიმართ მაღალმგრძნობიარე ხუთი საიტი (იხ. სურ. 11-4), რომლებიც ლოკუსის ქრომატინს უნარჩუნებენ გახსნილ კონფიგურაციას, რათა ტრანსკრიფციულ ფაქტორებისთვის ხელმისაწვდომი იყოს რეგულატორული ელემენტები, რომლებიც, თავის მხრივ, განსაზღვრავს β-გლობინის კომპლექსის ცალკეული გენის ექსპრესიას (იხ. თავი 3). LCR, დნმ-თან ქიმიურ ბმით დაკავშირებულ ცილებთან ერთად, ურთიერთქმედებს ლოკუსის გენებთან ბირთვული კომპარტმენტის ფორმირების მიზნით. ამ უკანასკნელს **აქტი-**



ნახ. 11-4 ▪ β-გლობინის ლოკუსის კონტროლის უბანი (LCR). გახსნილი ქრომატინის ხუთიეე უბანი (ნაჩვენებია *ისრებით*) შეიცავს რამდენიმე კონსენსუსთან დაკავშირებულ საიგს, რომლებიც კოდირებს ერითროიდ-სპეციფიკური და უბიქვიტური ტრანსკრიფციის ფაქტორებს. LCR, რომელიც არეგულირებს გენის ექსპრესიას, მისი ზუსტი მექანიზმი არ არის ცნობილი. ნაჩვენებია LCR-ის დელეცია, რომელიც იწვევს εγδβ-თალასემიას; განხილვა მოცემულია ტექსტში. (Redrawn from Kazazian H H Jr, Antonarakis S: Molecular genetics of the globin genes. In Singer M, Berg P [eds]: Exploring Genetic Mechanisms. Sausalito, California, University Science Books, 1997.)

ეს ქრომატინის კონცენტრატორი (hub) ეწოდება. ამ კომპარტმენტში ადგილი აქვს β-გლობინის გენის ექსპრესიას. გენის ექსპრესიის შემდგომი "ჩართვა-გამორთვა", რომელიც განვითარების პროცესში ხდება β-გლობინის გენის კომპლექსის ხუთ წევრს შორის, უზრუნველყოფს კლასტერში სხვადასხვა გენთან ფიზიკური ქრომატინის კონცენტრატორის მიმდევრობით დაკავშირებიდან, რაც ზრდასრულებში მიიღწევა კონცენტრატორის გადაადგილებით კომპლექსის 5′-თან ლოკალიზებული უახლოესი გენიდან (ემბრიონულ სტადიაზე ექსპრესირებული ε-გლობინის გენიდან) δ- და β-გლობინის გენების მიმართულებით.

LCR-ს აქვს სამმაგი კლინიკური მნიშვნელობა. პირველი: როგორც ზემოთ უკვე აღვნიშნეთ, LCR-ის დელეციის მატარებელ ავადმყოფებში არ ხდება β-გლობინის კლასტერის გენების ექსპრესია: მეორე: LCR-ის კომპონენტები, სავარაუდოდ, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია β-გლობინის კლასტერის დარღვევათა გენური თერაპიისთვის. (იხ თავი 13); მესამე: იმ მოლეკულური მექანიზმების ღრმა ცოდნამ, რომლებიც საფუძველად უდევს გლობინის ამოქმედებას, შეიძლება რეალური გახადოს, მაგალითად, γ-გლობინის გენის ექსპრესიის ჩართვა β-თალასემიით დაავადებულ ინდივიდებში, რომელთაც აღენიშნებათ მძიმე დარღვევები β-გლობინის ექსპრესიაში. ეს იქნება β-თალასემიის მკურნალობის ერთ-ერთი პერსპექტიული და წარმატებული მიმართულება, ვინაიდან HbF ($\alpha_2\gamma_2$) წარმოადგენს მომრდილებში ჟანგბადის გადამტან ეფექტურ საშუალებას (იხ. თავი 13).

გენის დოზირება, ონტოგენეზი და კლინიკური დაავადებები

განსხვავებები გენების დოზირებაში (ოთხი α- და ორი β-გლობინის გენი დიპლოიდური გენომისათვის), აგრეთვე α- და β-გლობინის ონტოგენეზური ცვლილებები, მნიშვნელოვანია ჰემოგლობინოპათიის სხვადასხვა ფორმის პათოგენეზში გასარკვევად. მუტაციები β-გლობინის გენში უფრო ხშირად უნდა იწვევდეს დაავადებებს, ვინაიდან ერთეული მუტაცია აზიანებს β-ჯაჭვის 50%-ს, მაშინ როდესაც α-ჯაჭვის ერთეული მუტაცია აზიანებს მის მხოლოდ 25%-ს. მეორე მხრივ, β-გლობინის მუტაციები არ ვლინდება პრენატალურად, ვინაიდან დაბადებამდე β-მსგავსი მთავარი გლობინი არის γ-გლობინი და HbF დაბადების მომენტისათვის შეადგენს მთლიანი ჰემოგლობინის სამ მეოთხედს. რადგან ჩასახვიდან პირველი ექვსი თვის განმავლობაში α-ჯაჭვები წარმოადგენს მთელი ჰემოგლობინის ერთადერთ α-მსგავს კომპონენტებს, α-გლობინის მუტაციები იწვევს მძიმე დაავადებებს როგორც ნაყოფის სტადიაზე, ისე განვითარების პოსტნატალურ პერიოდში.

○ ჰემოგლობინოპათიები

ჰემოგლობინის მემკვიდრეობითი დარღვევები შეიძლება სამ დიდ ჯგუფად დაიყოს იმის მიხედვით, თუ რას იწვევენ ისინი: გლობინის ცილების ცვლილებას, მათი სინთეზის დარღვევას თუ განვითარების პროცესში გლობინების "ჩართვა-გამორთვის" მექანიზმის მოშლას.

1. **სტრუქტურული ვარიანტები** – გლობინის პოლიპეპტიდის ისეთი ცვლილება, რომელიც გავლენას არ ახდენს სინთეზის მაჩვენებლებზე;
2. **თალასემიები** – დაქვეითებულია (ან, უფრო იშვიათად, უკიდურესად არასტაბილურია) ერთი ან რამდენიმე გლობინის ჯაჭვის სინთეზი, რაც იწვევს α- და β-ჯაჭვებს შორის რაოდენობრივ დისბალანსს;
3. **ფეტალური ჰემოგლობინის მემკვიდრული მდგრადობა** – კლინიკურად სუსტად გამოხატული დაავადება, რომელიც საინტერესოა იმ თვალსაზრისით, რომ აფერხებს პერინატალურ გადართვას γ-დან β-გლობინის სინთეზზე.

ჰემოგლობინის სტრუქტურული ვარიანტები

ჰემოგლობინის ვარიანტების უმრავლესობა გლობინის სტრუქტურულ გენებში წარმოშობილი წერტილოვანი მუტაციების შედეგია, თუმცა რამდენიმე ცვლილებას საფუძვლად უდევს სხვა, შედარებით რთული მოლეკულური მექანიზმი. აღწერილია 400-ზე მეტი ანომალიური ჰემოგლობინი და მათგან თითქმის ნახევარი კლინიკურად მნიშვნელოვან დარღვევებს იწვევს. კლინიკური ფენოტიპის მიხედვით, ჰემოგლობინის სტრუქტურული ცვლილებები შეიძლება 3 კლასად დაიყოს (ცხრილი 11-2):

1. ცვლილებები, რომლებიც იწვევს **ჰემოლიზურ ანემიას**. მუტანტური ჰემოგლობინის უდიდესი

ცხრილი 11-2

ჰემოგლობინის სტრუქტურული ვარიანტების ძირითადი კლასები

ვარიანტის კლასი*	მუტაციის მოლეკულური საფუძველი	ცვლილება პოლიპეპტიდში	მუტაციის პაოფიზიოლოგიური ეფექტი	მემკვიდ-რეობა
ჰემოლიზური ანემიის გამომწვევი ვარიანტები				
ახალი ფიზიკური თვისებების მატარებელი ჰემოგლობინი				
Hb S	ერთი ნუკლეოტიდის ჩანაცვლება	β-ჯაჭვი: Glu6Val	დეოქსიგენაციის შედეგად წარმოქმნილი Hb S განიცდის პოლიმერიზაციას → ნამგლისებური უჯრედები → სისხლძარღვის სანათურის დაცობა და ჰემოლიზი	AR
Hb C	ერთი ნუკლეოტიდის ჩანაცვლება	β-ჯაჭვი: Glu6Lys	ოქსიგენაციის შედეგად წარმოქმნილი Hb C midrekiceba aqvsdaკრისტალებისაკენ → ნაკლები დეფორმაციის უნარის მქონე უჯრედები → ზომიერად გამოხატული ჰემოლიზი Hb S/ Hb C კომპაუნდით გამოწვეული დაავადება ჰგავს ზომიერად გამოხატულ ნამგლისებრუჯრედოვან დაავადებას.	AR
არასტაბილური ჰემოგლობინი				
Hb Hammersmith	ერთეული ნუკლეოტიდის ჩანაცვლება	β-ჯაჭვი: Phe42Ser	არასტაბილური Hb → Hb-ის გამოლექვა → ჰემოლიზი; აგრეთვე O_2-ის დაბალი აფინურობა	AD
ჰემოგლობინი ჟანგბადის ტრანსპორტის ცვლილებებით				
Hb Hyde Park (Hb M)	ერთეული ნუკლეოტიდის ჩანაცვლება	β-ჯაჭვი: His92Tyr	ჩანაცვლება რეზისტენტულს ხდის დაჟანგული ჰემის რკინას მეტჰემოგლობინის რედუქტაზას მიმართ → Hb M, რომელსაც არა აქვს ჟანგბადის გადატანის უნარი → ციანოზი (ასიმპტომური)	AD
Hb Kempsey	ერთეული ნუკლეოტიდის ჩანაცვლება	β-ჯაჭვი: Asp99Asn	ჩანაცვლება უნარჩუნებს Hb-ს ჟანგბადის მაღალაფინურობის სტრუქტურას → ნაკლები ჟანგბადის მიწოდება ქსოვილებში → პოლიციტემია	AD
თალასემიის ფენოტიპის მქონე ვარიანტები†				
Hb E	ერთეული ნუკლეოტიდის ჩანაცვლება	β-ჯაჭვი: Glu26Lys	მუტაცია → ანომალიური Hb და სინთეზის შემცირება (რნმ-ის სპლაისინგის დარღვევა) → ზომიერად გამოხატული თალასემია (იხ. სურ. 11-14)	AR

* ხშირად ჰემოგლობინის ვარიანტებს არქმევენ იმ ქალაქის სახელს, საიდანაც არის წარმოშობით პირველად აღწერილი ამ დაავადების მატარებელი ავადმყოფი

† დამატებითი β-ჯაჭვის სტრუქტურული ვარიანტები, რომლებიც იწვევენ β-თალასემიას ,წარმოდგენილია 11-4 ცხრილში

AD, აუტოსომურ-დომინანტური; AR, აუტოსომურ-რეცესიული

Hb M, მეტჰემოგლობინი; იხ. ტექსტი.

უმრავლესობა, რომელიც იწვევს ჰემოლიზურ ანემიას, არღვევს ჰემოგლობინის ტეტრამერის სტაბილურობას; მაგრამ, მათგან განსხვავებით, ჰემოლიზთან დაკავშირებული ორი საყოველთაოდ გავრცელებული ვარიანტი – ნამგლისებური უჯრედების გლობინი და HbC სრულიადაც არ არის – არასტაბილური, პირიქით, ისინი დიდ სიმტკიცეს ანიჭებს მუტანტური გლობინის ცილებს.

2. მუტანტები **ჟანგბადის ტრანსპორტის ცვლილებით,** გამოწვეული ჟანგბადის აფინურობის გაზრდილი ან დაქვეითებული უნარით ან მეტჰემოგლობინის ფორმირებით (მეტჰემოგლობინი გლობინის ისეთი ფორმაა, რომელსაც არ გააჩნია ოქსიგენაციის შექცევადი უნარი).
3. მაკოდირებელ უბანში წარმოშობილი მუტაციებით განპირობებული ვარიანტები, რომლებიც გლობინის პოლიპეპტიდის დაქვეითებული შემცველობის გამო იწვევს **თალასემიას**. ასეთი მუტაციების უმეტესობა მოქმედებს ი-რნმ-ის ან ცილის სინთეზის მაჩვენებლებზე. ზოგიერთი იშვიათი ვარიანტი იწვევს ჰემოგლობინის მონომერის სტაბილურობის დარღვევას და ეს არასტაბილურობა გაცილებით უფრო ძლიერად არის გამოხატული, ვიდრე ჰემოლიზური ანემიის შემთხვევაში.

ამ თავში აღწერილი სტრუქტურული მუტანტების ყურადღებას იქცევს მათი ფართოდ გავრცელების გამო ან იმით რომ ისინი წარმოაჩენს მუტაციების განსაკუთრებით მნიშვნელოვან და ვარიირებულ ბიოქიმიურ და კლინიკურ შედეგებს.

ჰემოლიზური ანემიები

ჰემოგლობინი ახალი ფიზიკური თვისებებით: ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება. ნამგლისებრუჯრედების ჰემოგლობინი (HbS) ჰემოგლობინის პირველი დეფექტური ფორმაა, რომელიც გამოვლინეს და მას უდიდესი კლინიკური მნიშვნელობა აქვს. დაავადება განპირობებულია მხოლოდ ერთი ნუკლეოტიდის ცვლილებით კოდონში. კერძოდ,

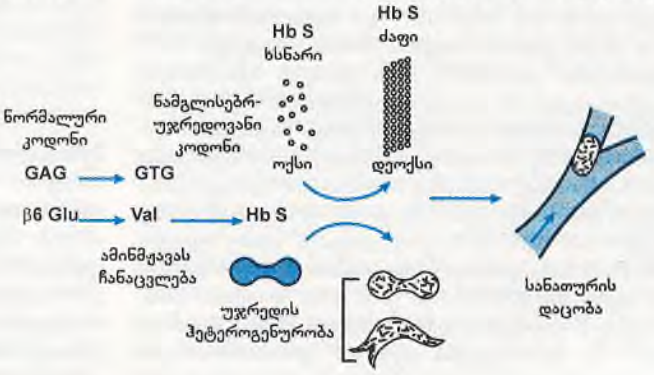
სურ. 11-5 ▪ ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების მქონე ავადმყოფის ერითროციტების ელექტრონული მიკროფოტოგრაფია. ქანგბადით გაჯერებული უჯრედები მრგვალი ფორმისაა (*მარცხნივ*). უჯრედები ნამგლისებრ ფორმას იღებენ მხოლოდ ქანგბადო პირობებში (*მარჯვნივ*). (From Kaul DK, Fabry ME, Windisch P, et al: Erythrocytes in sickle cell anemia are heterogeneous in their rheological and hemodynamic characteristics. J Clin Invest 72:22, 1983.)

მეექვსე პოზიციაში გლუტამინის მჟავა ჩანაცვლებულია ვალინით (GAC→GTG; Glu6Val; იხ. ცხრილი 11-2). აღნიშნული მუტაცია ჰომოზიგოტურ მდგომარეობაში იწვევს **ნამგლისებრუჯრედოვან დაავადებას** (შემთხვევა 37), სერიოზულ დარღვევას, რომელიც მსოფლიოს ზოგიერთ ნაწილშია გავრცელებული. დაავადებას აქვს დამახასიათებელი გეოგრაფიული განაწილება: ყველაზე ხშირად ვლინდება ეკვატორულ აფრიკაში, ხოლო ყველაზე იშვიათად – ხმელთაშუაზღვისპირეთში, ინდოეთში და იმ ქვეყნებში, სადაც განსაკუთრებით მაღალია მიგრაცია აღნიშნული რეგიონებიდან. დაახლოებით, ყოველი 600 აფრიკული წარმოშობის ამერიკელიდან ერთი ამ პათოლოგიით იბადება, რაც ხშირად მთავრდება ლეტალური შედეგით ადრეულ ასაკშივე, თუმცა თანდათანობით სულ უფრო ხშირად აწევენ ლეტალური შედეგის გადავადებას.

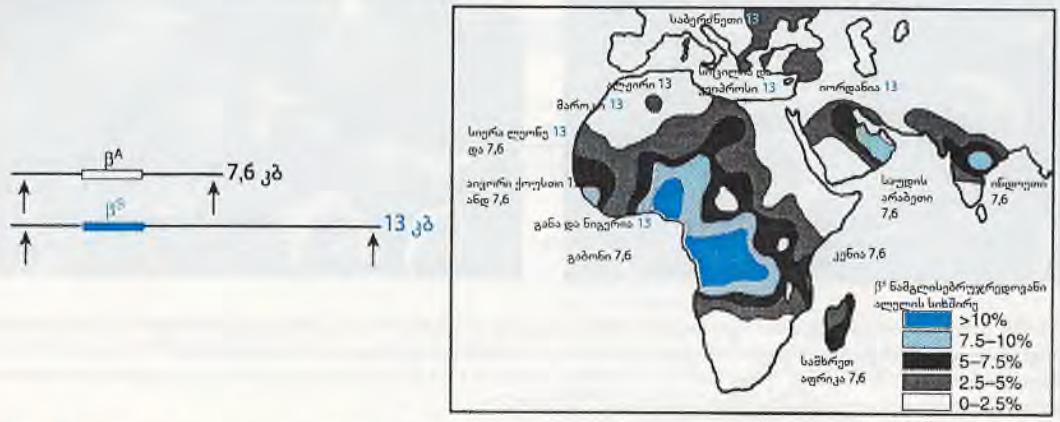
კლინიკური მახასიათებლები. ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია მძიმე აუტოსომურ-რეცესიული ჰემოლიზური დაავადებაა, რომლის დროსაც ქანგბადის დაბალი შემცველობის პირობებში ერითროციტები იცვლება და იღებს ნამგლისებრ ფორმას (იხ. სურ. 11-5). ჰეტეროზიგოტური ინდივიდები, რომლებსაც აქვთ **ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების ნიშნები,** კლინიკურად ჯანმრთელი არიან, მაგრამ in vitro ქანგბადის დაბალი წნევის პირობებში მათი ერითროციტები დეფორმაციას განიცდიან და ნამგლის ფორმას იღებენ. In vivo ასეთი პირობების შექმნის შესაძლებლობა მინიმალურია, მაგრამ, მიუხედავად ამისა, ჰეტეროზიგოტები ელენთის ინფარქტის გარკვეული რისკის ქვეშ არიან, განსაკუთრებით სარისკოა მათთვის თვითმფრინავით ფრენა დიდ სიმაღლეზე, სალონში არსებული დაქვეითებული დაბალი წნევის პირობებში. აღნიშნული დაავადების მიმართ ჰეტეროზიგოტი ინდივიდები შეადგენენ აფრიკული წარმოშობის ამერიკელთა 8 პროცენტს, ხოლო ისეთ რეგიონებში, სადაც გენის სიხშირე მაღალია (მაგალითად, დასავლეთ და ცენტრალურ აფრიკაში), ახალშობილთა 25 პროცენტი ჰეტეროზიგოტია.

HbS-ის მოლეკულური პათოლოგია. 1956 წელს ინგრემმა აღმოაჩინა, რომ ნამგლისებური ჰემოგლობინის ანომალია გამოწვეულია ჰემოგლობინის მოლეკულის β-ჯაჭვში 146-დან ერთი ამინმჟავის ცვლილებით. ნამგლისებრი ანემიის ყველა კლინიკური გამოვლინება არის β-გლობინის გენში გამოწვეული ერთი ცვლილების შედეგი. ამ აღმოჩენით პირველად მოხდა იმის დემონსტრირება, რომ *ნებისმიერ ორგანიზმში* სტრუქტურული გენის მუტაციამ შესაძლოა გამოიწვიოს ამინმჟავას შეცვლა შესაბამის ცილაში. რადგან HbS-ის დარღვევა ხდება β-ჯაჭვში, ნამგლისებრუჯრედული ჰემოგლობინის ფორმულა შემდეგნაირად გამოისახება: $\alpha_2^A\beta_2^S$ ან, უფრო ზუსტად, $\alpha_2^A\beta_2^S$ 331 ჰეტეროზიგოტს ექნება ორი სახის ჰემოგლობინის ნარევი, A და S შეჯამებული სახით ეს ასე ჩაიწერება : $\alpha_2^A\beta_2^A$, $\alpha_2^A\beta_2^S$ ან როგორც ჰიბრიდული ჰემოგლობინის ტეტრამერი, ის შესაძლებელია გამოისახოს ასე: $\alpha_2^A\beta^A\beta^S$.

ნამგლისებრი ფორმა და მისი შედეგები. ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების მოლეკულური და უჯრედული პათოლოგია შეჯამებული სახით მოცემულია სურათ 11-6-ზე. ჰემოგლობინის მოლეკულები,



სურ. 11-6 ▪ ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების პათოგენეზი. (Redrawn from Ingram V: Sickle cell disease: molecular and cellular pathogenesis. In Bunn HF, Forget BG [eds]: Hemoglobin: Molecular, Genetic, and Clinical Aspects. Philadelphia, WB Saunders, 1986.)



სურ. 11-7 ▪ *Hpa*I რესტრიქციული ფრაგმენტის სიგრძივი პოლიმორფიზმი, რომელიც ესაზღვრება β^S გენს და ნამგლისებრუჯრედოვანი გენის გეოგრაფიული განაწილება 7.6 კბ და 13 კბ სიგრძის *Hpa*I ფრაგმენტთან კორელაციაში. 13 კბ ფრაგმენტთან დაკავშირებული მუტაცია წარმოიშვა დასავლეთ აფრიკაში და გავრცელდა აქედან. 7.6 კბ ფრაგმენტთან დაკავშირებული მუტაცია დამოუკიდებლად წარმოიშვა, სავარაუდოდ, მრავალ კერაში. (From Kan YW: Hemoglobin abnormalities: molecular and evolutionary studies. Harvey Lect 76:75-93, 1980-1981.)

რომლებიც მუტანტურ β-სუბერთეულს შეიცავს, ნორმალურია და მათ შეუძლიათ შეასრულონ უმთავრესი ფუნქცია – მიიერთონ ჟანგბადი (თუ მათ არ განუცდიათ პოლიმერიზაცია, რაზეც მოგვიანებით ვისაუბრებთ), მაგრამ სისხლის დეზოქსიგენაციის შემდეგ მათი ხსნადობა ნორმალური ჰემოგლობინისთვის დამახასიათებელი ხსნადობის მხოლოდ ერთი მეხუთედია. S დეზოქსიჰემოგლობინის შედარებითი უხსნადობა არის ის ფიზიკური მიზეზი, რაც უჯრედებს ნამგლის ფორმას ანიჭებს. ჟანგბადის დაბალი შემცველობის პირობებში სახეცვლილი ჰემოგლობინის მოლეკულები ერთიანდება ჩხირისებრი ფორმის პოლიმერებად ან ფიბრილებად, რაც ფორმას უცვლის ერითროციტებს. ფორმაშეცვლილ ერითროციტებს უფრო ნაკლები დეფორმაციის უნარი აქვს ნორმალურთან შედარებით და ამიტომ, ნორმალურისგან განსხვავებით, არ შეუძლია კაპილარებში გაძვრომა. შესაბამისად, ისინი იწვევენ სისხლის ნაკადის ბლოკირებას და ლოკალურ იშემიას.

HbS მუტაციის წარმოშობის მრავლობითი მიზეზები. აფრიკული წარმომავლობის ინდივიდთა უმეტესობაში ნორმალური β-გლობინის გენი დნმ-ის 7,6 კბ-იანი რესტრიქციული ფრაგმენტის შემადგენლობაში შედის (სურ. 11.7). ამის საპირისპიროდ, ნამგლისებრი გლობინის ალელს ხშირად ნახულობენ 13კბ-იან ფრაგმენტში აფრიკის ზოგიერთ ნაწილში, მაგალითად, განის პოპულაციაში (იხ. სურ. 11.7) და აფრიკული წარმოშობის ამერიკელთა თითქმის 70%-ში. ის ფაქტი, რომ ნამგლისებრი გლობინის გენი ესოდენ მჭიდროდაა დაკავშირებული 13 კბ-იან ფრაგმენტთან, შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევის კარგი მაგალითია (ეს საკითხი ჩვენ მე-10 თავში განვიხილეთ). აფრიკის სხვა რეგიონებში (მაგ., კენიაში) ნამგლისებრუჯრედოვანი მუტაცია, როგორც წესი, 7,6კბ-იან ფრაგმენტს უკავშირდება (იხ. სურ. 11-7). ყოველივე ეს იმაზე მეტყველებს, რომ ნამგლისებრუჯრედოვანი მუტაცია დასავლეთ აფრიკაში წარმოიშვა ერთ-ერთ ქრომოსომაში, რომელიც β-გლობინის გენს შეიცავდა 13 კბ-იან ფრაგმენტში და ეს მოვლენა ყველგან ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად მოხდა. ნამგლისებრუჯრედოვანი გენი ჰეტეროზიგოტურ ინდივიდებს მალარიის მიმართ მდგრადობას ანიჭებს. სწორედ ამით აიხსნება ის ფაქტი, რომ გენმა განსაკუთრებით მაღალ სიხშირეს მალარიის გავრცელების კერებში მიაღწია (იხ. მე-9 თავი).

ჰემოგლობინის ახალი ფიზიკური თვისებები: **HbC** იყო ჰემოგლობინის რიგით მეორე იდენტიფიცირებული ვარიანტი და, HbS-ის მსგავსად, აქაც β-ჯაჭვის მე-6 პოზიციაში გლუტამინის მჟავა შეიცვალა ლიზინით (Glu6Lys, იხ. ცხრილი 11-2). HbC ნაკლებად ხსნადია HbA-სთან შედარებით და, ამდენად, ერითროციტებში, დაკრისტალების მიდრეკილება აქვს, რის გამოც ამცირებს მათი დეფორმაციის უნარს და იწვევს სუსტად გამოხატულ ჰემოლიზს.

β^C ალელი ხშირია დასავლეთ აფრიკაში და ამ რეგიონში მოსახლე ადამიანთა შთამომავლებში (აფრიკული წარმოშობის ამერიკელთა 1% ატარებს β^S ალელს). აქედან გამომდინარე, არცთუ იშვიათად შეხვდებით HbC-ს მქონე ინდივიდებს, რომლებიც ატარებენ β^S ალელს ან თალასემიის ალელს β-გლობინის მეორე ლოკუსში. პირებს, რომლებიც **კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტები** არიან β^C და β^S მუტაციების მიხედვით (რაც იწვევს HbSC დაავადებას), აქვთ ჰემოლიზური დარღვევა, რომელსაც უფრო სუსტი გამოვლინება ახასიათებს ნამგლისებრუჯრედოვან ანემიასთან შედარებით და მატარებლებს შესაძლოა არ ჰქონდეთ რამე კლინიკურად გამოხატული ცვლილება, სანამ დაავადება მოულოდნელად არ გართულდება სისხლძარღვის სანათურის დაცობის გამო, რაც განსაკუთრებით ხშირია ბაღურაში.

ჰემოგლობინის არასტაბილური ფორმები. არასტაბილური ჰემოგლობინის წარმოშობა ძირითადად განპირობებულია წერტილოვანი მუტაციებით, რაც იწვევს ჰემოგლობინის ტეტრამერის დენატურაციას. დენატურირებული გლობინის ტეტრამერი უხსნადია, გამოილექება და წარმოქმნის ჩანართებს (ჰაინცის სხეულებს), რომლებიც, ამბიანებს რა ერითროციტების მემბრანებს, იწვევს ჰემოლიზს. ჰემოგლობინის *ტეტრამერების* არასტაბილურობას განაპირობებ

ასევე მიდრეკილება დენატურაციისადმი და საშიანო ბალანსის სხეულების ჩანართების წარმოშობისადმი. ეს საკმაოდ ცნობილი მოვლენაა იშვიათი ვარიანტების არსებობასთან შედარებით, რაც იწვევს გლობინის *ინსტაბილურის* დესტაბილიზაციას ისეთი ხარისხით, რომ ტეტრამერების წარმოქმნა აღარ ხდება ძელის ტვინში ერითროციტების წინამორბედ უჯრედებში, რასაც შედეგად მოსდევს ჯაჭვის დისბალანსი და, საბოლოოდ, თალასემიის განვითარება (იხ. ქვემოთ).

არასტაბილურ **ჰემოგლობინ ჰამერსმიტში (Hb Hammersmith)** ამინმჟავას ჩანაცვლება (β-ჯაჭვი: Pro42Ser; იხ. ცხრილი 11-2) განსაკუთრებით საყურადღებოა, რადგან ჩანაცვლებული ფენილალანინის ნაშთი ერთ-ერთია იმ ორი ამინმჟავადან, რომელიც ყველა გლობინის შემადგენლობაშია შემორჩენილი (იხ. სურ. 11-2). ამდენად, სრულიად ნათელია, რომ მისი ჩანაცვლება სხვა ამინმჟავათი გამოიწვევს სერიოზულ დარღვევებს. ფენილალანინის დიდი ზომის მოლეკულის როლი იმით განისაზღვრება, რომ მისი მეშვეობით ხდება ჰემის "ჩართვა β-გლობინში სათანადო ადგილას. ფენილალანინის შეცვლა სერინით, ამ უკანასკნელის უფრო მცირე ზომის გამო წარმოშობს ნაპრალს გლობინის მოლეკულაში, რის შედეგადაც ხდება ჰემის ამოვარდნა თავისი "ბუდიდან". გარდა ამისა, რომ ჰემოგლობინი ჰამერსმიტი არასტაბილურობას ანიჭებს ჰემოგლობინის მოლეკულას, მას ახასიათებს ჟანგბადის დაბალი აფინურობა, რაც განაპირობებს ციანოზს.

ჟანგბადის ტრანსპორტის უნარის დარღვევის ვარიანტები

მუტაციები, რომლებიც ცვლის ჰემოგლობინის მიერ ჟანგბადის გადატანის უნარს, იშვიათია, მაგრამ მაინც ამსახურებს ყურადღებას, რადგან მათ მაგალითზე ნათლად ჩანს, თუ როგორ შეუძლია მუტაციას შეასუსტოს ცილის ფუნქციები (ამ შემთხვევაში, დაკავშირებული ჟანგბადის მიერთებასთან და გამოთავისუფლებასთან) ისე, რომ არ იმოქმედოს სხვა თვისებებზე. მაგალითად, მუტაციები, რომლებსაც ქვემოთ განვიხილავთ, სუსტად ან სრულიად არ მოქმედებს ჰემოგლობინის სტაბილურობაზე.

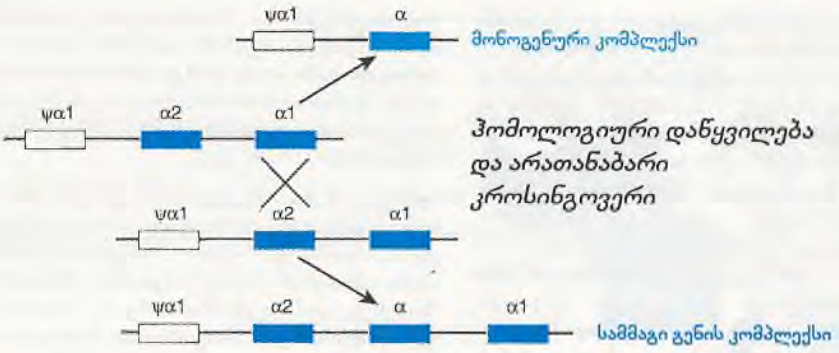
ჰეტჰემოგლობინი. ოქსიჰემოგლობინი ჰემოგლობინის ასეთი ფორმაა, რომელსაც შეუძლია შექცევადი ოქსიგენაცია; მისი ჰემის რკინა აღდგენილ (ორვალენტიანი რკინის) მდგომარეობაშია. ჰემის რკინას შეუძლია სპონტანური დაჟანგვის გზით გარდაიქმნას სამვალენტიან ფორმად, რომლის შედეგად წარმოქმნილ მეტჰემოგლობინის მოლეკულას უკვე აღარ ექნება შექცევადი დაჟანგვის უნარი. თუ სისხლში დაგროვდება მეტჰემოგლობინის მნიშვნელოვანი კონცენტრაცია, განვითარდება ციანოზი. ჰემის რკინის შენარჩუნებას აღდგენილ მდგომარეობაში უზრუნველყოფს ფერმენტი მეტჰემოგლობინ-რედუქტაზა. ზოგიერთ მუტანტურ გლობინში (α- ან β-ფორმაში) ჩანაცვლებები ჰემის "ბუდის" რეგიონში მოქმედებს ჰემა-გლობინის კავშირზე და რკინას ანიჭებს რედუქტაზის მოქმედებისადმი მიმართ მდგრადობას. მიუხედავად იმისა, რომ ამ მუტანტური ჰემოგლობინების მიმართ ჰეტეროზიგოტური ინდივიდები ციანოზური არიან, მუტანტური ალელის მატარებლობა ასიმპტომურია მათში. ჰომოზიგოტურობა, სავარაუდოდ, ლეტალური უნდა იყოს. β-ჯაჭვის მეტჰემოგლობინის ერთი მაგალითია **ჰემოგლობინი ჰაიდ პარკი (Hb Hyde Park)** (იხ. ცხრილი 11-2სურათზე), რომელშიც ცილის შეუცვლელი კომპონენტი ჰისტიდინი (იხ. His92 11-2-ზე) ჩანაცვლებულია თიროზინით (His 92 Tyr).

ჰემოგლობინი შეცვლილი ჟანგბადის აფინურობით. მუტაციები, რომლებიც ჟანგბადის აფინურობას ეხება, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, რადგან ისინი ახდენენ სუბერთეულთა ურთიერთქმედების მნიშვნელობის დემონსტრირებას ისეთი მულტიმერული ცილისათვის, როგორიცაა ჰემოგლობინი. HbA-ს ტეტრამერში $\alpha_1 : \beta_2$ ურთიერთკავშირი თითქმის უცვლელად შენარჩუნდა მთელი ევოლუციის განმავლობაში, რადგან ეს ურთიერთკავშირი მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს ჯაჭვების ურთიერთმოძრაობას, როდესაც ჰემოგლობინის მოლეკულა დაჟანგული ფორმიდან გადადის დაუჟანგავ ფორმაში. წინასწარი ვარაუდით, ამინმჟავას ნაშთების ჩანაცვლებას **ჰემოგლობინ კემპსიში (Hb Kempsey)** უნდა მოჰყვეს სერიოზული პათოლოგიური შედეგები, რადგან ამ ცვლილების გამო აღარ ხდება ჯაჭვებს შორის ჟანგბადთან დაკავშირებული მოლეკულების გადაადგილება (იხ. ცხრილი 11-2). ამ ორ მუტანტურ ცილაში აღინიშნება სტრუქტურული და კლინიკური დარღვევები. მუტაცია Hb Kempsey-ში (β-ჯაჭვში Asp99Asn) იწვევს ჰემოგლობინის "დატყვევებას" შესუსტებულ მდგომარეობაში, რომლისთვისაც დამახასიათებელია ჟანგბადის მაღალი აფინურობა, დაკავშირებული პოლიციტემიასთან (იგივე ერითროციტოზთან).

თალასემია: გლობინის ჯაჭვის სინთეზის დისბალანსი

ადამიანის მონოგენურ დაავადებებს შორის ყველაზე უფრო გავრცელებული დარღვევაა თალასემია, ჰემოგლობინის სინთეზის დაავადებათა ჰეტეროგენული ჯგუფი, რომლის დროსაც წარმოშობილი მუტაციები აქვეითებს α- ან β-გლობინის ჯაჭვების სინთეზს ან სტაბილურობას და, შესაბამისად, იწვევს **α-თალასემიას** ან **β-თალასემიას**. ამ დარღვევის შედეგად წარმოშობილი დისბალანსი α : β ჯაჭვების თანაფარდობაში საფუძველად უდევს ავადმყოფობის პათოფიზიოლოგიას. ჯაჭვი, რომელიც ნორმალური სიხშირით პროდუცირდება, სჭარბობს მეორეს. თუ არ არის კომპლემენტური ჯაჭვი ტეტრამერის წარმოსაქმნელად, ჭარბი ნორმალური ჯაჭვები საბოლოო ჯამში უჯრედში ილექება, აზიანებს მემბრანას და იწვევს ერითროციტების ნაადრევ დესტრუქციას. ჰემოგლობინის სინთეზის დეფექტი ჰიპოქრომული, მიკროციტური ანემიის მიზეზიც ხდება.

სიტყვა "თალასემია წარმოდგება" ბერძნული სიტყვისაგან (thalassa-ბერძნ. ზღვა), რაც მისი პირველად მოჩენის ადგილას – ხმელთაშუაზღვისპირეთის მოსახლეობაში გამოვლენილ შემთხვევას უკავშირდება. თალასემიის ორივე (α- და β-) ფორმა დიდი სიხშირით გვხვდება ბევრ პოპულაციაში, თუმცა α-თალასემიის შემთხვევები პრევალირებს და შედარებით ფართოდაა გავრცელებული. თალასემიის ასეთი სიხშირე მალარიის მიმართ მდგრადობას უკავშირდება, რომელიც თალასემიის მატარებლებს აქვთ და ის ნამგლისებური



სურ. 11-8 ▪ მექანიზმი, რომელიც საფუძვლად უდევს α-თალასემიის ყველაზე უფრო გავრცელებულ ფორმას – გამოწვეულ ქრომოსომაში ორიდან ერთ-ერთი α-გლობინის გენის დელეციით. არასწორი განლაგება ერთმანეთის მიმართ, ჰომოლოგების დაწყვილება და რეკომბინაცია ერთი ქრომოსომის α1 გენსა და ჰომოლოგიური ქრომოსომის α2 გენს შორის იწვევს ერთი α გენის დელეციას. (Redrawn from Orkin SH: Disorders of hemoglobin synthesis: the thalassemias. In Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Leder P, Majerus PW [eds]: The Molecular Basis of Blood Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 1987, pp 106-126.)

ჰემოგლობინის გენის მიხედვით ჰეტეროზიგოტების უპირატესობის მაგალითის ანალოგიურია (იხ. თავი 9). თალასემიის სპეციფიკური განაწილება ახასიათებს "ძველი მსოფლიოს" (აღმოსავლეთ ნახევარსფეროს) ქვეყნებს ხმელთაშუაზღვისპირეთში, შუა აღმოსავლეთში, აფრიკისა და ინდოეთის ნაწილში, და აზიაში. მსოფლიოს ბევრ ქვეყანაში თალასემიის მატარებელთა რიცხვი საკმაოდ მაღალია და ეს სერიოზულ პრობლემებს ქმნის დიფერენციალური დიაგნოზის დასმისას რკინა-დეფიციტურ ანემიასთან და ხშირად საჭირო ხდება ჰომოზიგოტურობის დეტექცია პრენატალური დიაგნოსცირების დროს.

კლინიკური თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია ის მოსაზრება, რომ ორივე ტიპის თალასემიის შემთხვევაში, აგრეთვე ჰემოგლობინის სტრუქტურის დარღვევების დროს, ალელები უნდა თანაარსებობდეს ინდივიდებში. ამის შედეგია, რომ ერთ და იმავე გენის სხვადასხვა ალელი ან სხვადასხვა გლობინის გენების მუტანტური ალელები ურთიერთქმედებენ ერთმანეთთან, რასაც განსაკუთრებული კლინიკური მნიშვნელობა აქვს. წინამდებარე თავის ბოლოს, ჩარჩოში ჩასმულ ტექსტში, წარმოდგენილია ასეთი ურთიერთქმედების მოკლე მიმოხილვა.

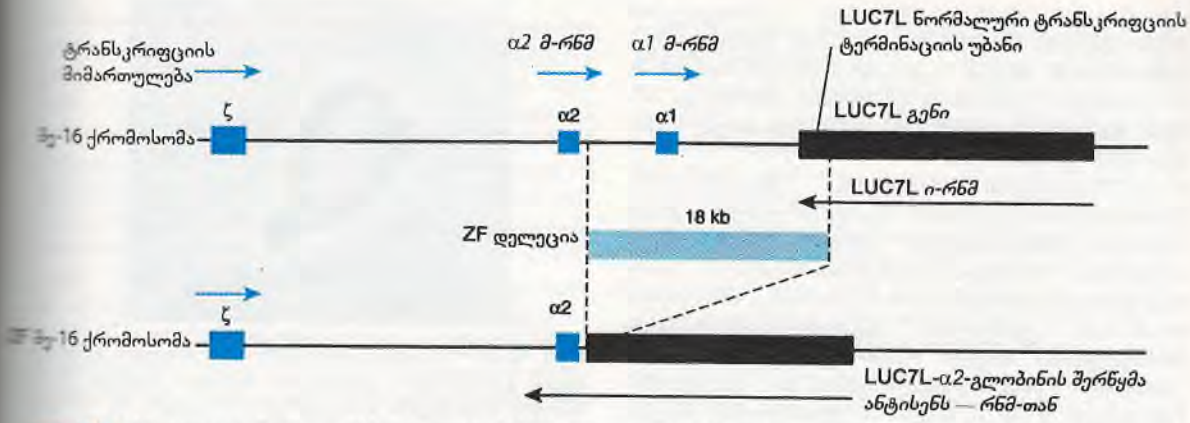
α-თალასემიები

α-გლობინის პროდუცირების გენეტიკური დარღვევები გავლენას ახდენს *ორივე* – ფეტალურ და მოზრდილთა ჰემოგლობინზე (იხ. სურ. 11-3), რაც იწვევს პრენატალურ და პოსტნატალურ დაავადებებს. α-გლობინის ჯაჭვების არარსებობის შემთხვევაში, რომელთანაც, ჩვეულებრივ, β-გლობინის კლასტერის ჯაჭვებია დაკავშირებული და წარმოქმნის ჰომოტეტრამერულ ჰემოგლობინს. γ_4-ის შემცველი ჰემოგლობინი ცნობილია Hb Bart's (ბარტსის ჰემოგლობინის) სახელწოდებით, β_4-იანი ტეტრამერი კი – HbH-ის სახელწოდებით. რადგან ჰემოგლობინის ამ ფორმებიდან არც ერთს არ გააჩნია ნორმალურ პირობებში ჟანგბადის გამოთავისუფლების უნარი, ისინი არაეფექტური ჟანგბადის გადამტანებია. შესაბამისად, ახალშობილები, რომელთაც აქვთ α-თალასემიის მწვავე ფორმა და HbBart's მაღალი შემცველობა, მუცლადყოფნის პერიოდში ჰიპოქსიის პირობებში არიან და დაბადებისას აღენიშნებათ სითხის გენერალიზებული კუმულაციისა ასეთ მდგომარეობას **ნაყოფის წყალმანკს (hydrops fetalis)** უწოდებენ. სუსტად გამოხატული თალასემიის შემთხვევაში ანემია ვითარდება ერითროციტებში HbH-ის თანდათანობითი დალექვის გამო, რაც მოაკლებულ ერითროციტებში განაპირობებს ჩანართების ფორმირებას, ხოლო ელენთაში ამ ჩანართების მოცილება აზიანებს უჯრედებს და მათ ნაადრევ დესტრუქციას იწვევს.

დელეციები α-გლობინის გენებში. α-თალასემიის ყველაზე გავრცელებული ფორმები დელეციებითაა გამოწვეული. α-ჯაჭვის მუტანტებში (მაგრამ არა β-ჯაჭვში) ამ ტიპის დარღვევის მაღალი სიხშირის მიზეზი გამოვლინდა ამ გენებისა და მათი ლოკალური ქრომოსომული გარემოს ურთიერთშედარებით (იხ. სურ. 11-3). მე-16 ქრომოსომული წყვილიდან ერთ-ერთი შეიცავს არა მხოლოდ ორ იდენტურ α-გენს, არამედ მსგავსია ორი α-გენის მიმდებარე ინტრონული თანამიმდევრობებიც.

ჰომოლოგთა ტანდემური უბნების წყობა α-გენებში და მათ მიმდებარე უბნებში განაპირობებს α-გენების არასწორ განთავსებას ერთმანეთის პირისპირ, რაც გამოწვეულია ჰომოლოგიური დაწყვილებით და შემდგომი რეკომბინაციით ერთი ქრომოსომის α_1 გენის დომენსა და მეორე ქრომოსომის α_2 გენის შესაბამის რეგიონს შორის (სურ. 11-8). ასეთი ინტერპრეტაციის საფუძველს გვაძლევს მონაცემები ჯანმრთელი ინდივიდების მცირერიცხოვანი ჯგუფების არსებობის შესახებ, რომელთაც აქვთ ტრიპლიცირებული α-გენის კომპლექსი. დელეციები და სხვა სახის ცვლილებები ერთ, ორ, სამ ან ოთხსავე გენში შესაბამისად, იწვევს მძიმე ჰემატოლოგიურ დარღვევებს (ცხრილი 11-3)

მიუხედავად იმისა, რომ α-თალასემია მთელ მსოფლიოშია გავრცელებული, მისი ჰომოზიგოტური დელეციის ტიპის გავრცელების არეალი, რაც ნაყოფის წყალმანკის განვითარებას იწვევს, სამხრეთ-აღმოსავლეთ აზიით შემოიფარგლება. ამ გენების დიდი სიხშირე აღნიშნულ პოპულაციაში (ზოგიერთ რეგიონში ის 15%-მდე აღწევს) შეიძლება აიხსნას დელეციის ბუნებით. α-თალასემიის ნიშანს განსაზღვრავს ორი ნორმალური და ორი მუტანტური α-გენის მატარე-



სურ. 11-9 ▪ ZF დელეცია, რომელიც იწვევს α-თალასემიას. ZF დელეცია *LUC7L* გენს მოაცილებს 3' დაბოლოებას, მათ შორის ტრანსკრიფციის ტერმინაციის უბანს, რაც იწვევს LUC7L ი-რნმ-საგან და ანტისენს α2-გლობინის რნმ-საგან შემდგარი მუტანტური რნმ-ის ჰიბრიდის ფორმირებას. ანტისენს-რნმ შეიცავს თანამიმდევრობებს, რომლებიც შეესაბამება α2-გლობინ CpG კუნძულს. ანტისენსის ტრანსკრიფცია მუდმივად უკავშირდება α2-გლობინის CpG კუნძულის მეთილირებას და α2-გლობინის გენის ექსპრესიის "გაჩუმებას". (Based a figure provided by D. R. Higgs, University of Oxford, Cambridge, England.)

ლობა. ორი α-გენის დაკარგვა შეიძლება განპირობებული იყოს ორი გენოტიპიდან ერთ-ერთით (–α/–α ან – –/αα). ეს უკანასკნელი შედარებით ხშირად გვხვდება სამხრეთ-აღმოსავლეთ აზიელებში და მათმა შთამომავლებმა შეიძლება შემდგომში მიიღონ ორი – – /– – ქრომოსომა. სხვა ჯგუფებში α-თალასემიის ნიშანი შედეგია –α/–α გენოტიპისა, რომლისგანაც, ფაქტობრივად, არ არსებობს hydrops fetalis-ის ფენოტიპის მემკვიდრეობით გადაცემის შესაძლებლობა.

გარდა α-თალასემიის მუტაციებისა, რომელსაც შედეგად მოსდევს α-გენის per se დელეცია, აღმოჩნდა, რომ მხოლოდ α-გლობინის კომპლექსის LCR-ის დელეციის გამომწვევი მუტაციები (იხ. სურ. 11-3A) ასევეროულად იწვევს α-თალასემიასაც. ფაქტობრივად, ამ მუტაციების შესწავლით პირველად მოხერხდა ასეთი რეგულატორული ელემენტების არსებობის დამტკიცება.

α-თალასემიის სხვა ფორმები. α-თალასემიის სხვა ფორმები ახლახანს აღწერილი დელეციის გენოტიპებთან შედარებით ძალზე იშვიათია და, შესაბამისად, ამის გამო ნაკლებად მნიშვნელოვანი; მაგრამ, ამასთანავე, α-თალასემიის ორი სხვა ფორმა ნათელს ჰფენს ამ მეტად მნიშვნელოვანი დაავადების მექანიზმებს. პირველ შემთხვევაში α-თალასემიას იწვევს მუტაცია – ZF დელეცია, ამას შედეგად მოსდევს ანტისენს-რნმ-ს ტრანსკრიფცია, რომელიც "აჩუმებს" α2-გლობინის გენს. მეორე შემთხვევაში **ATR-X სინდრომი**, ორივე α-თალასემია და სინდრომული გონებაჩამორჩენილობა, გამოწვეულია X-შეჭიდული ATRX გენის მუტაციებით. ეს გენი კოდირებს ქრომატინის რემოდელირების (რეკონსტრუირების) გამომწვევ ცილას, რომელიც საჭიროა α-გლობინის კომპლექსის ნორმალური ექსპრესიისთვის.

α-თალასემიის ნიშნის მატარებელი ოჯახის წარმომადგენელ ორ დაავადებულ ინდივიდში აღწერილია უნიკალური დელეციის შემთხვევა (მას უწოდეს α-ZT დელეცია იმ ოჯახის წევრის სახელის მიხედვით, რომელშიც პირველად გამოავლინეს აღნიშნული დარღვევა). დელეციის შედეგად იკარგება α1-გლობინის გენი და მისი მეზობელი 18 კბ-იან თანამიმდევრობათა უბანი (სურ. 11-9). მნიშვნელოვანია, რომ დელეცირებული უბნები აგრეთვე მოიცავდა LUC7L გენის ნორმალური ტრანსკრიფციის ტერმინაციის საიტს, რომელიც მდებარეობს უშუალოდ 3'-თან, α-გლობინის გენის კომპლექსთან, მაგრამ ის ტრანსკრიბირდება α-გლობინის გენების საპირისპირო ძაფიდან. (LUC7L ცილა წარმოადგენს U1 მცირე ბირთვული რიბონუკლეარული ცილის კომპლექსის აქტიურად ექსპრესირებულ კომპონენტს, რომელიც არავითარ როლს არ თამაშობს ამ ოჯახში α-თალასემიის განვითარებაში.)

α-ZF დელეციის მატარებლებში არ ხდებოდა α2-გლობინის გენის ექსპრესია, მიუხედავად იმისა, რომ გენი მასთან ახლომდებარე თუ დაცილებული ყველა *cis*-რეგულატორული ელემენტით რჩებოდა ინტაქტური. α2-გლობინის გენის "გაჩუმება" განპირობებულია შეკვეცილი LUC7L გენისაგან ანტისენს-რნმ-ის წარმოშობით, რნმ-ის, რომელსაც დაკარგული აქვს ნორმალური ტერმინაციის უნარი; ნაცვლად ამისა, ის გადაჭიმულია α-ZF-მაკონტროლებელი უბნიდან

ცხრილი 11-3

α-თალასემიის გენოტიპების კლინიკური მდგომარეობა

კლინიკური მდგომარეობა	ფუნქციური α გენების რაოდენობა	α გლობინის გენის გენოტიპი	α-ჯაჭვის წარმოქმნა
ნორმალური	4	αα/αα	100%
უსიმპტომო მატარებელი	3	αα/α–	75%
α-თალასემიის ნიშნები (სუსტად გამოხატული ანემია,მიკროციტოზი)	2	α–/α– ან αα/– –	50%
Hb H (β_4) დაავადება (საშუალო სიმძიმის ჰემოლიზური ანემია)	1	α–/– –	25%
ნაყოფის წყალმანკი ან ჰომოზიგოტური α-თალასემია (Hb Bart's: γ_4)	0	– –/– –	0%

α2-გლობინის CpG კუნძულამდე. α-ZF-დელეციის მატარებლებში LUC7L - α2-გლობინის შერწყმა ანტისენს-რნმ-თან იწვევს დელეცირებულ ქრომოსომაში α2-გლობინის გენის მიერ ექსპრესიის უნარის დაკარგვას, რაც α2-გლობინის CpG კუნძულის სრულ მეთილირებას უკავშირდება.

α-ZF-დელეციის მატარებელ ანტისენს-რნმ-ს პათოლოგიურ აქტივობას ადარებენ ველური ტიპის ანტისენს-ტრანსკრიპტების გენის "გამაჩუმებელ" აქტივობას, რომელიც დამახასიათებელია ნორმალური განვითარებისთვის. მაგალითად, ნაჩვენებია, რომ CpG კუნძულების ანტისენს-ტრანსკრიპტები მონაწილეობს მთელი რიგი დედისეული იმპრინტირებული გენების მეთილირებასა და "გაჩუმებაში" (იხ. თავები 6 და 7), ხოლო X ქრომოსომის ინაქტივაციის ლოკუსის, XIST-ის, ანტისენს-ტრანსკრიპტები მონაწილეობს X ქრომოსომის ინაქტივაციაში (იხ. თავი 6). დაავადების მოლეკულური საფუძვლების კვლევითი სამუშაოები კვლავ გრძელდება და უნდა მოველოდეთ, რომ მუტაციით გამოწვეული პათოგენური ანტისენს - რნმ-ების სხვა მაგალითები უეჭველად იქნება იდენტიფიცირებული.

მუტაციები ATRX ქრომატინის რეკონსტრუქციის გამომწვევ ცილაში. α-თალასემიის ყველა ზემოთ აღწერილ კლასში, α-გლობინის გენების მუტაციებით ან მათ *cis*-მდგომარეობაში მოქმედი თანამიმდევრობებით აიხსნება α-გლობინის სინთეზის დაქვეითება. ამის საპირისპიროდ, α-თალასემიის ერთი ტიპი, ATRX გენის მუტაციებით განპირობებული ATRX სინდრომი, იწვევს ქრომატინის მარეკონსტრუირებელი ცილის ATRXს აქტივობის, ანუ ექსპრესიის დაქვეითებას. აღნიშნული ცილა *trans*-მდგომარეობაში ფუნქციონირებს და იწვევს α-გლობინის გენების აქტივაციას.

თავდაპირველად ATRX სინდრომი უნიკალურ დარღვევად მიაჩნდათ, რადგან HbH (β_4 ტეტრამერი), გამოვლენილი სამ ჩრდილო-ევროპული წარმომავლობის ოჯახში, უჩვეულო მოვლენა იყო ევროპული წარმომავლობის ინდივიდებში. გარდა ამისა, ყველა დაავადებული პირი იყო მამრობითი სქესის და ამავდროულად ჰქონდათ მძიმე ფორმით გამოხატული X-შეჭიდული გონებრივი ჩამორჩენილობა და მთელი რიგი სხვა დეფექტები, მათ შორის: დამახასიათებელი სახის ნაკეთებ, ჩონჩხის დეფექტები და შარდ-სასქესო სისტემის ანომალიები. ფენოტიპური ნიშნების ასეთი მრავალფეროვნება გვკარნახობს, რომ α-გლობინის გენების გარდა, ATRX კიდევ ახდენს მრავალი სხვა გენის ექსპრესიის რეგულაციასაც, თუმცა ეს სამიზნე გენები ამჟამად ჯერ კიდევ არ არის გამოვლენილი.

მიუხედავად იმისა, რომ ATRX მოქმედების ზუსტი მექანიზმი გაურკვეველია, დადგენილია, რომ ის ქრომატინის რეკონსტრუირების გამომწვევ ცილებს უკავშირდება, რომლებიც დიდ და მრავალი ცილის მომცველ კომპლექსებში ფუნქციონირებენ და იწვევენ ცვლილებებს დნმ-ის ტოპოლოგიაში. ეს ტოპოლოგიური ცვლილებები ხელს უწყობს რეკონსტრუირებული ნუკლეოსომური მდგომარეობის ჩამოყალიბებას. დნმ-ის მეთილირების სურათის დარღვევები ATRX სინდრომის მქონე ინდივიდებში იმაზე მიუთითებს, რომ ATRX-ის გამოსაწვევად საჭიროა გენომის გარკვეულ დომენებში მოხდეს ან შენარჩუნდეს მეთილირებული მდგომარეობა, გამოწვეული, სავარაუდოდ, მეთილაგას სათანადო საიტებთან შეღწევის უნარის მოდულირების გზით. ეს აღმოჩენა საყურადღებოა იმის გამო, რომ მუტაციები გენში, რომელიც კოდირებს სხვა ქრომატინის რეკონსტრუირების გამომწვევ ცილას, იწვევს **რეტის სინდრომს** (შეთხვევა 35) მეთილირებული დნმ-ის რეგიონის გენების ეპიგენეტიკური რეგულაციის მოშლით, რაც საბოლოო ჯამში იწვევს ნერვული სისტემის განვითარების რეგრესს.

სურ. 11-10 ▪ β–თალასემიის დროს β–ჯაჭვების არარსებობის პათოლოგიის ვიზუალური სურათი: ზედმეტი ნორმალური α–ჯაჭვების დალექვა ერითროციტში და ჰაინცის სხეულის ფორმირება. β–თალასემიით დაავადებული ჰომოზიგოტი ინდივიდის ელენთის უჯრედების ნაცხის დროებითი პრეპარატი ფაზური მიკროსკოპიის მეთოდით შესწავლამ გამოავლინა α–ჯაჭვის ჩანართი სხეულაკი (*ისარი*) "ცრემლის წვეთის" ფორმის ერითროციტებში. რეტიკულოენდოთელური უჯრედები მოაცილებენ ასეთ ჩანართებს ერითროციტებს, ამიანებენ რა უჯრედის მემბრანას და იწვევენ უჯრედის ნაადრევ დესტრუქციას. (From Nathan DG: Thalassemia. N Engl J Med 286:586-594, 1972.)

α-ZF-დელეციის მატარებელ ანტისენს-რნმ-ს ზემოქმედება α-ZF-ის ლოკუსზე ATRX-ის ინაქტივაციის გზით, ეს ეფექტი ATRX-ის ინაქტივაციის ეფექტის ანალოგიურია. ATRX-ის ინაქტივაციის ეფექტი α-ZF-ის ლოკუსზე,

ზის ბალანსის დარღვევას მოსდევს ჭარბი α-ჯაჭვების გამოლექვამ; ის საპირისპიროდ, β-ჯაჭვი მნიშვნელოვანია მხოლოდ პოსტნატალურ პერიოდში (იხ. სურ. 11-3). β-თალასემია არ ვლინდება დაბადებიდან პირველი რამდენიმე თვის განმავლობაში, სანამ არ მოხდება γ-გლობინის ჩანაცვლება β-გლობინით და არ შემცირდება ზრდასრულთა ჰემოგლობინის, HbA-ს, სინთეზი. ჭარბი α-ჯაჭვები უხსნადია, ისინი გამოილექება ერითროციტებსა და მათ წინამორბედ უჯრედებში (სურ. 11-10) და იწვევს ერითროციტების დაშლას. ამ პროცესის გამო ერითროპოეზი არაეფექტურია. რადგან δ-გენი ინტაქტურია, HbA_2-ის პროდუცირება გრძელდება და, ფაქტობრივად, HbA_2-ის დონის აწევა β-თალასემიის მქონე ჰეტეროზიგოტებისათვის დამახასიათებელი უნიკალური თვისებაა. ასევე იზრდება HbF-ის დონეც, არა იმიტომ, რომ ხდება დაბადებისას "გამორთული" γ-გლობინის გენის ექსპრესიის რეაქტივაცია, არამედ იმის გამო, რომ ხდება HbF-ის შემცველ მოზრდილთა ერითროციტების მცირე პოპულაციის შერჩევითი გადარჩენა.

α-თალასემიისაგან განსხვავებით, β-თალასემია, ჩვეულებრივ, უფრო ხშირად გამოწვეულია ერთი ფუძე წყვილის ჩანაცვლებით, მაგრამ არა დელეციებით. არსებობს β-თალასემიების იმდენი სახის მუტაცია, რომ ინდივიდი, რომელიც დაავადების ორ ალელს ატარებს, უფრო მოსალოდნელია, რომ იქნება **გენეტიკური კომპაუნდი** და არა ჰომოზიგოტი ერთი ალელის მიხედვით. ავადმყოფთა უმეტესობას, რომელიც ატარებს β-თალასემიის ორ ალელს, აღენიშნება **დიდი თალასემია**, დაავადება, რომელსაც ახასიათებს ანემიის მძიმე ფორმა და მთელი სიცოცხლის მანძილზე ესაჭიროება მუდმივი სამედიცინო მეთვალყურეობა. როდესაც β-თალასემიის ალელები იწვევს β-გლობინის პროდუცირებას მინიმალური ოდენობით (იმდენად მცირე ოდენობით, რომ ვერ ხდება HbA-ს ფორმირება), ამ მდგომარეობას β^0-თალასემიას უწოდებენ. თუ ხერხდება HbA-ს დეტექცია, ამბობენ, რომ ავადმყოფს აქვს β^+-თალასემია. მიუხედავად იმისა, რომ დაავადების სიმძიმე დამოკიდებულია არსებული ორი ალელის კომბინირებულ ეფექტზე, ავადმყოფები ძალზე იშვიათად აღწევენ ზრდასრულ ასაკს.

ახალშობილებს, β-თალასემიის მიხედვით ჰომოზიგოტებს, პოსტნატალური HbF პროდუცირების შემცირების გამო 2 წლამდე ასაკში უვითარდებათ ანემია. პერიფერიული სისხლის წითელი უჯრედები ჰიპოქრომულია და აქვთ ცვალებადი ზომა და ფორმა. ამჟამად თალასემიის მკურნალობა ეფუძნება ანემიის კორექციას და ძვლის ტვინის ექსპანსიას, რაც სისხლის ტრანსფუზიით და შემდგომში ხელატური პრეპარატების მეშვეობით რკინის აკუმულაციის გზით მიიღწევა.

ცხრილი 11-4

მარტივი β-თალასემიის მოლეკულური საფუძვლები

ტიპი	მაგალითი	ფენოტიპი	დაავადების შემთხვევების მომცველი პოპულაცია
<u>დელეციები*</u>			
β-გლობინის გენის დელეციები	619 ფუძეთა წყვილის დელეცია	β^0	ინდოელები
<u>დეფექტური ი-რნმ-ის სინთეზი</u>			
რნმ-ის სპლაისინგის დეფექტები (იხ. სურ. 11-14)	ინტრონი-1-ის ანომალური აქცეპტორული საიტი: AG → GG	β^0	შავკანიანები
პრომოტორის მუტაციები	მუტაციები ATA ბოქსში −31 −30 −29 −28 −31 −30 −29 −28 A T A A → G T A A	β^+	იაპონელები
რნმ-ის ანომალიური კეპირების საიტი	A → C ტრანსვერსია ი-რნმ-ის კეპ-საიტში	β^+	აზიელები
პოლიადენილაციის სიგნალის დეფექტები	AATAAA → AACAAA	β^+	შავკანიანები
<u>არაფუნქციონირებადი ი-რნმ-ები</u>			
ნონსენს მუტაციები	კოდონი 39 gln → stop CAG → UAG	β^0	ხმელთაშუაზღვისპირეთი (განსაკუთრებით სარდინია)
ფრეიმშიფტ (ათვლის ჩარჩოს გადანაცვლების) მუტაციები	კოდონი 16 (1 ფუძეთა წყვილის დელეცია) ნორმალური trp gly lys val asn 15 16 17 18 19 UGG GGC AAG GUG AAC UGG GCA AGG UGA მუტანტური trp ala arg stop	β^0	ინდოელები
<u>ტრანსლირებული უბნის მუტაციები, რომლებიც აბრკოლებს ცვლის სპლაისინგს*</u>			
ნონსინმური მუტაციები	კოდონი 24 gly → gly GGU → GGA	β^0	შავკანიანი

ერთი სხვა ჰემოგლობინის სტრუქტურული ვარიანტი, რომელიც იწვევს β-თალასემიას მოცემულია მე-11-2 ცხრილზე.

Derived in part from Weatherall DJ, Clegg JB, Higgs DR, Wood WG: The hemoglobinopathies. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995, pp 3417-3484; and Orkin SH: Disorders of hemoglobin synthesis: the thalassemias. In Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Leder P, Majerus PW (eds): The Molecular Basis of Blood Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 1987, pp 106-126.

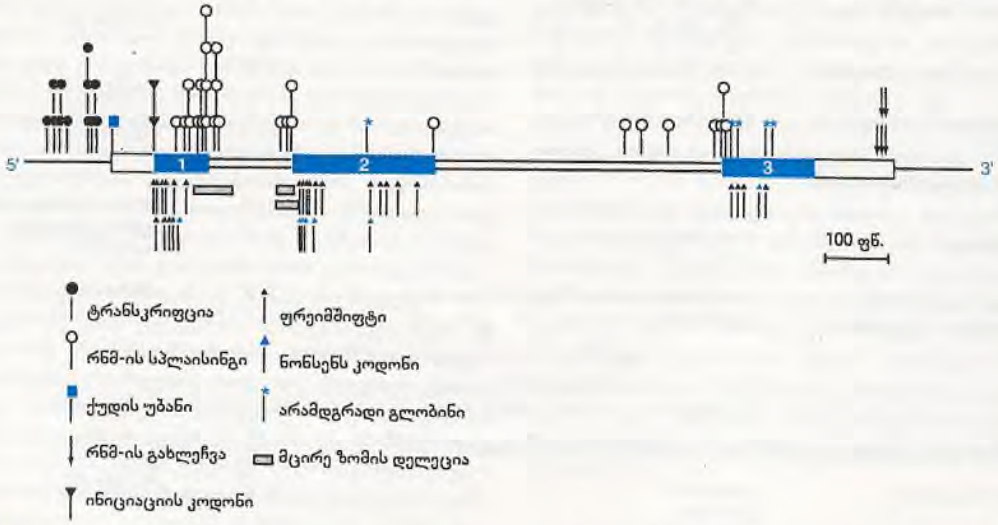
ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაცია ეფექტურია, მაგრამ ეს შესაძლებელია მხოლოდ ოჯახის წევრებს შორის HLA-ს მიხედვით შეთავსებადი დონორის არსებობის შემთხვევაში.

β-თალასემიის ერთი ალელის მატარებლები კლინიკურად ჯანმრთელი არიან. მათზე ამბობენ, რომ აქვთ **მცირე თალასემია**. ასეთ ინდივიდებს აქვთ ჰიპოქრომული, მიკროციტული ერითროციტები და სუსტად გამოხატული ანემია, რაც, თავდაპირველად, დიაგნოზის დასმისას, ხშირად ეშლებათ რკინადეფიციტურ ანემიაში. მცირე თალასემიის დიაგნოზის სიზუსტე შეიძლება გადამოწმდეს ჰემოგლობინის ელექტროფორეზით, რაც, ჩვეულებრივ, ამეღავნებს HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) შემცველობის დონის გაზრდას.

β-თალასემია, კომპლექსური თალასემიები და ფეტალური ჰემოგლობინის მემკვიდრეობითი მდგრადობა. თითქმის ყველა მუტაცია, მიმართული ი-რნმ-ის ან ცილის სინთეზის დაქვეითებისკენ, შეიძლება განისაზღვროს როგორც β-თალასემიის გამომწვევი მიზეზი. ისეთი გენეტიკური დარღვევების მიმოხილვა, რომელთაც ქვემოთ გთავაზობთ, უფრო იმ ზოგადი მუტაციური მექანიზმების განსჯა იქნება, მსოფლიოს ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული და მძიმე გენეტიკური დაავადების მოლეკულურ საფუძვლებს რომ ეხება. β-გლობინის კომპლექსის მუტაციებს ორ დიდ ჯგუფად ყოფენ, რომელთაც განსხვავებული კლინიკური გამოვლინება აქვთ. დარღვევათა ერთი დიდი ჯგუფი, რომელიც ავადმყოფების უდიდესი უმრავლესობისთვისაა დამახასიათებელი, იწვევს β-გლობინის პროდუქციის დაქვეითებას, რის შედეგადაც ვითარდება **მცირე β-თალასემია**. მუტაციების მეორე ჯგუფი მოიცავს დიდი ზომის დელეციებს და იწვევს **კომპლექსურ თალასემიას**, რომლის დროსაც ადგილი აქვს β-გლობინის გენის და კიდევ ერთი ან მეტი სხვა გენის – ან LCR-ის – დაკარგვას β-გლობინის კლასტერიდან. ზოგჯერ დელეციები β-გლობინის კლასტერში იწვევს არა თალასემიას, არამედ ძალზე უჩვეულო ფენოტიპის დაავადებას – **ფეტალური ჰემოგლობინის მემკვიდრეობით მდგრადობას** (ანუ – γ გლობინის გენის ექსპრესიის შენარჩუნებას მთელი სიცოცხლის მანძილზე).

მარტივი β-თალასემიის მოლეკულური საფუძვლები. მარტივ β-თალასემიას მრავალი სახის მოლეკულური დარღვევა იწვევს. ისინი ძირითადად წერტილოვანი მუტაციებია β-გლობინის გენში (ცხრილი 11-4 და სურ. 11-11). β-გლობინის დელეციის ერთადერთი ტიპი, რომელიც საერთოა ადამიანების ყველა რასის წარმომადგენლებში, არის 619 ფუძეთა წყვილის შემცველი 3' დაბოლოების დელეცია, რომელიც გავრცელებულია ინდოელებში (იხ. ცხრილი 11-4). მუტაციათა უმრავლესობა, რომლებიც β-თალასემიას უდევს საფუძვლად, იწვევს β-გლობინის ი-რნმ-ის რაოდენობის შემცირებას და მოიცავს რნმ-ის სპლაისინგ-მუტანტებს (ყველაზე უფრო ხშირად), ი-რნმ-ის კეპირების ან "კუდის დამატების" მუტანტებს, აგრეთვე ათვლის ჩარჩოს გადაადგილების (ფრეიმშიფტის) ან ნონსენს-მუტაციებს, რომლებსაც გენის მაკოდირებელ უბანში შემოაქვთ ნაადრევი ტერმინაციის კოდონები. ჰემოგლობინის რამდენიმე სტრუქტურული ვარიანტი მოწმედებს β-გლობინის ი-რნმ-ის პროცესინგზეც, როგორც ეს ნაჩვენებია Hb E-ს მაგალითზე (მას ქვემოთ განვიხილავთ).

რნმ-ის სპლაისინგის მუტაციები. β-თალასემიით დაავადებული ინდივიდების უმრავლესობა, რომელსაც აქვს β-გლობინის ი-რნმ-ის დაქვეითებული შეცველობა, ამავდროულად ატარებს რნმ-სპლაისინგის დარღვევებს. დღეისათვის ამ ტიპის ორ ათეულზე მეტი ცვლილებაა აღწერილი და მათი კომბინირებული კლინიკური სურათი ძლიერ არის გამოხატული. ეს არის ხილული მუტაციები, რადგან მათი ეფექტი სპლაისინგზე კომპლექსურია. მუტანტური ი-რნმ-ის კვლევამ დიდი წვლილი შეიტანა ნორმალური რნმ-პროცესინგის შესახებ ჩვენი ცოდნის გაფართოებაში.

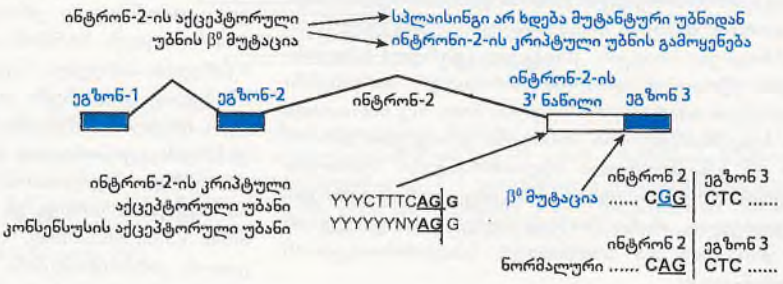


სურ. 11-11 ▪ დამახასიათებელი წერტილოვანი მუტაცია, რომელიც იწვევს β–თალასემიას. ყურადღება მიაქციეთ მუტაციების განაწილებას გენში და იმ ფაქტს, რომ მუტაციები ფაქტობრივად ყველა პროცესს არღვევენ, რომელიც საჭიროა ნორმალური β-გლობინის წარმოსაქმნელად. მარტივ β–თალასემიასთან დაკავშირებულია β-გლობინის 100-ზე მეტი წერტილოვანი მუტაცია. (Redrawn from Kazazian HH: The thalassemia syndromes: molecular basis and prenatal diagnosis in 1990. Semin Hematol 27:209-228, 1990.)

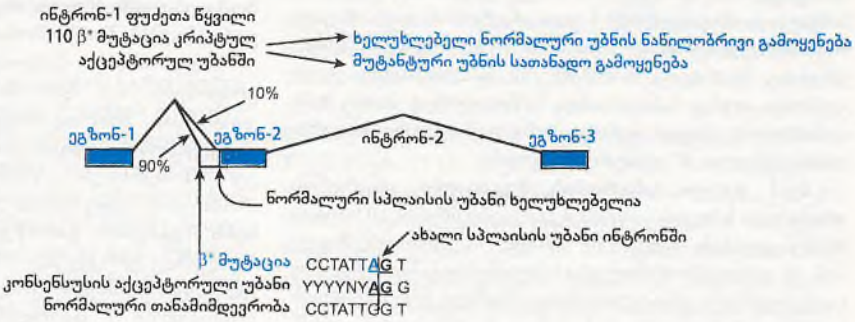
სურ. 11-12 • მუტაციათა მაგალითები, რომლებიც ანერებენ β-გლობინის გენის ნორმალურ სპლაისინგს. A, ნორმალური სპლაისინგის სურათი. B, ინტრონ-2-ის მუტაცია (IVS2-2A>G) ნორმალური სპლაისის აქცეპტორულ უბანში ანერებს ნორმალურ სპლაისინგს. ეს მუტაცია უკავშირდება ინტრონ-2-ში აქცეპტორული უბნის ჩართვას. კრიპტული უბანი ზუსტად მიესადაგება კონსენსუსის აქცეპტორულ სპლაის-თანამიმდევრობას (სადაც Y არის პირიმიდინი, T ან C). რადგან ეგზონი-3 იზრდება ზომაში 5'-დაბოლოებაზე ინტრონ-2-ის თანამიმდევრობათა "ჩართვის" გამო, ამ მუტანტური გენისგან წარმოქმნილ ანომალიურ ალტერნატიულად სპლაისირებულ mრნმ-ს დაკარგული ექნება შესაბამისი "ღია" წაკითხვის ჩარჩო და ვეღარ აკოდირებს β-გლობინს. C, ინტრონ 1-ის მუტაცია (G>A ინტრონ-1-ის 110-ე ფუძეთა წყვილში) ააქტივებს კრიპტულ აქცეპტორულ უბანს, წარმოქმნის რა AG დინუკლეოტიდს და ზრდის საიტისა და კონსენსუს-აქცეპტორული თანამიმდევრობის მსგავსებას. შედეგად, წარმოქმნილი mრნმ-ის გლობინი დაგრძელებულია (19 დამატებითი ნუკლეოტიდით) ეგზონ-2-ის 5' მხარეს; ნაადრევი stop-კოდონი ხვდება ტრანსკრიპტში. მიიღება A β^+ თალასემიის ფენოტიპი, რადგან კვლავ გამოიყენება სათანადო აქცეპტორული საიტი, თუმცა მხოლოდ ველური ტიპისათვის დამახასიათებელი პროდუქტის 10%-ით. D, HbE ფენოტიპის დროს, მისენს მუტაცია (Glu26Lys) 1-ელი ეგზონის 26-ე კოდონში ააქტივებს კრიპტული დონორის სპლაისაიტის 25-ე კოდონს, რომელიც ეფექტურად კონკურირებს დონორის ნორმალურ უბანთან. mრნმ-ის უმეტესობა განიცდის პროცესინგს შესაბამისი უბნიდან, რის შედეგად ყალიბდება საშუალო სიმძიმის β^+ თალასემია.

A ნორმალური სპლაისინგის სურათი

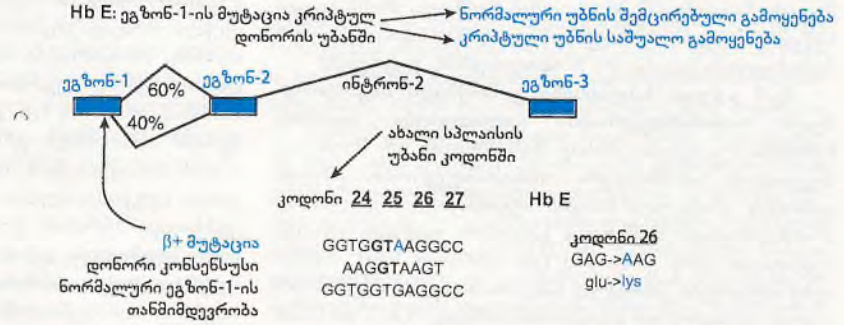
B მუტაცია, რომელიც არღვევს ნორმალური სპლაისის აქცეპტორულ უბანს და ააქტივებს კრიპტულ უბანს



C მუტაცია, რომელიც ქმნის ახალ სპლაისის აქცეპტორულ უბანს ინტრონში



D მუტაცია, რომელიც ზრდის კრიპტული სპლაისის დონორის უბანს ეზონში



(ამის შესახებ მე-3 თავში ვსაუბრობდით). შეერთების დეფექტებს სამ ჯგუფად ყოფენ (სურ. 11-12), რასაც საფუძვლად უდევს მუტაციის ლოკალიზაცია პირველად ი-რნმ-ში.

1-ელი ჯგუფი. მუტაციები სპლაისის მეზობელ წერტილებში. ეს ჯგუფი მოიცავს მუტაციებს ინტრონის 5'-დონორული და 3'-აქცეპტორული შეერთების მიმდებარე წერტილებში ან ამ წერტილების მიმდებარე ე.წ. კონსენსუს-თანამიმდევრობებში. 5' ინტრონის დონორულ საიტში კონსერვირებული GT დინუკლეოტიდის და 3'-ინტრონის აქცეპტორულ საიტში AG-ის ბუნების განსაკუთრებულ მნიშვნელობაზე (იხ. მე-3 თავი) მეტყველებს ის ფაქტი, რომ ამ დინუკლეოტიდთა მუტაციების გამო ნორმალური სპლაისინგი აღარ ხდება (იხ. სურ. 11-12B). ნორმალური აქცეპტორული საიტის ინაქტივაცია გამოავლენს რნმ-ის წინამორბედში სხვა აქცეპტორის მსგავსი თანამიმდევრობების როლს. ამ ალტერნატიულ საიტებს **კრიპტულ (ფარულ) სპლაის-საიტებს** უწოდებენ, რადგან ნორმალურ პირობებში სპლაისინგის აპარატი არ იყენებს მათ, თუ ძირითადი საიტი ხელმისაწვდომია მისთვის. კრიპტული დონორული ან აქცეპტორული სპლაის-საიტები შეიძლება შეგვხვდეს როგორც ეგზონებში, ისე ინტრონებში და, შესაძლებელია, ისინი მოქმედებდნენ ცალ-ცალკე ან სხვა კრიპტულ და ნორმალურ სპლაის-საიტებთან კონკურენციაში.

დონორული ან აქცეპტორული დინუკლეოტიდების მიმდებარე კონსენსუს-თანამიმდევრობების მნიშვნელობა კარგად ჩანს მუტაციების მოქმედების მიხედვით. მაგალითად, 1-ელი ინტრონის დონორული თანამიმდევრობის მე-5 ან მე-6 ნუკლეოტიდის ჩანაცვლებით მცირდება ნორმალური სპლაისინგის ეფექტურობა, თუმცა სპლაისინგი ნაწილობრივ მაინც მიმდინარეობს. ასეთი ფენოტიპური გამოვლინება დამახასიათებელია β^+-თალასემიისთვის.

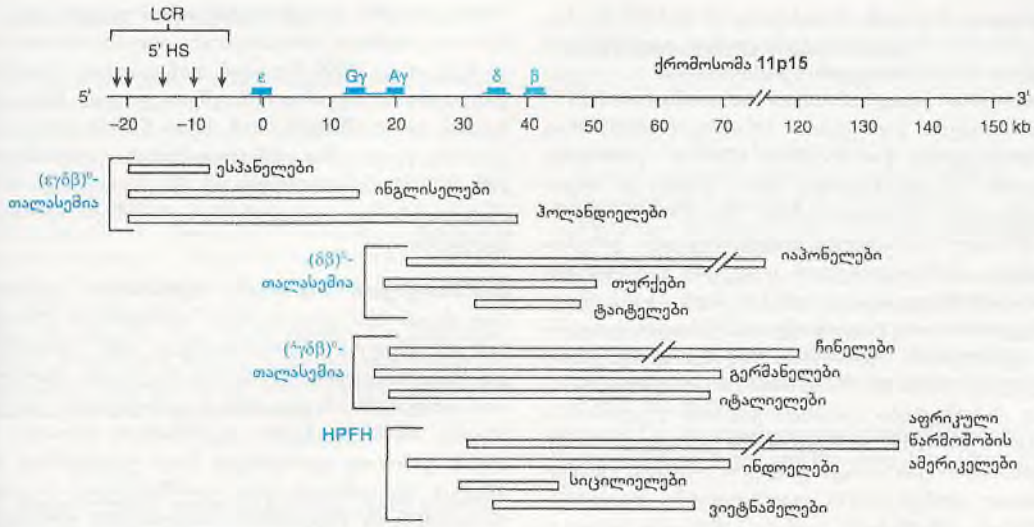
მე-2 ჯგუფი. ინტრონის მუტაციები. ინტრონის კრიპტული სპლაის-საიტის მუტაციები ბრდის ამ საიტის მნიშვნელობას, რადგან ის შესაძლოა უფრო დაემსგავსოს ან გახდეს ნორმალური სპლაის-საიტის იდენტური. გააქტივებული კრიპტული საიტი შემდეგ კონკურირებს ნორმალურ საიტთან, რის გამოც ნორმალური ი-რნმ-ის დონე მცირდება. ეს მიიღწევა სათანადო საიტებიდან სპლაისინგის შემცირებით, ნორმალური საიტი კი სრულიად ინტაქტური რჩება (იხ. სურ. 11-12C). კრიპტული სპლაის-საიტის მუტაციები ხშირად იწვევს ინფორმაციის "გაჟონვას", რაც იმას ნიშნავს, რომ ხდება ნაწილობრივ ნორმალური საიტის ჩართვაც და ასეთ შემთხვევაში ვლინდება β^+-თალასემიის ფენოტიპი.

მე-3 ჯგუფი. სპლაისინგზე მოქმედი მაკოდირებელი თანამიმდევრობის ცვლილებები. ათვლის ჩარჩოს მუტაციები, რასაც შეუძლია ან არ შეუძლია შეცვალოს ამინმჟავური თანამიმდევრობა, იწვევს ეგზონის კრიპტული საიტის აქტივაციას. მაგალითად, β^+-თალასემიის საშუალო სიმძიმის ფორმას იწვევს მუტაციები 24-ე კოდონში (იხ. ცხრილი 11-4), რომელიც ააქტივებს კრიპტულ სპლაის-საიტებს, მაგრამ არ ცვლის კოდირებულ ამინმჟავას. ორივე – GGT და GGA – წარმოადგენს გლიცინის კოდს [იხ. ცხრილი 3-1]; ეს არის **სინონიმური მუტაციის** მაგალითი, რომელიც ეფექტის თვალსაზრისით არ არის ნეიტრალური. HbE-ის სტრუქტურული ვარიანტი (იხ. ქვემოთ) იმის მაჩვენებელია, თუ როგორ შეუძლია ერთეულ მუტაციას გამოიწვიოს როგორც სპლაისინგის დეფექტი, ისე მაკოდირებელი თანამიმდევრობის ცვლილება (სურ. 11-12D).

არაფუნქციური ი-რნმ-ები. ზოგიერთი ი-რნმ არ ფუნქციონირებს, რადგან არ შეუძლია წარმართოს სრული პოლიპეპტიდის სინთეზი სტოპ-კოდონში წარმოქმნილი მუტაციის გამო. აღნიშნული მუტაცია იწვევს ტრანსლაციის ნაადრევ ტერმინაციას. β-თალასემიის გამომწვევი ორი მუტაცია ამინჯგუფიან დაბოლოებაზე არის ასეთი ცვლილების მაგალითი და მოცემულია მე-11-4 ცხრილში. ერთ-ერთ მათგანში (Gln39Stop) ტრანსლაციის დარღვევა განპირობებულია ერთეული ნუკლეოტიდის ჩანაცვლებით, რომელიც წარმოშობს ნონსენს მუტაციას; მეორე შემთხვევაში კი მიიღება **ფრეიმშიფტ (ათვლის ჩარჩოს გადაადგილების) მუტაცია,** გამოწვეული ერთეული ფუძე წყვილის დელეციით ათვლის ჩარჩოს თანამიმდეერობაში, კერძოდ, იკარგება პირველი ნუკლეოტიდი მე-16 კოდონიდან, რომელიც კოდირებს გლიცინს; წარმოქმნილ მუტანტურ ათვლის ჩარჩოში ნაადრევი სტოპ-კოდონი წინუსწრებს ტერმინაციის ნორმალურ სიგნალს. რადგან არ იქმნება β-გლობინი, არაფუნქციონირებადი ი-რნმ-ის მუტაციის ორივე ეს ტიპი იწვევს β^0-თალასემიას. ამის საპირისპიროდ, როდესაც ფრეიმშიფტი ხდება ცილის კარბოქსილიანი დაბოლოების სიახლოვეს, ეს შესაძლებელს ხდის, რომ ი-რნმ-ის უმეტესობის ტრანსლაცია წარიმართოს ნორმალურად ან წარმოიქმნას დაგრძელებული გლობინის ჯაჭვი, რასაც შედეგად მოჰყვება არა β^0-თალასემია, არამედ ჰემოგლობინის ვარიანტების წარმოშობა.

β-გლობინის პოლიპეპტიდის შემკვეთ ნონსენს კოდონებს, და მათ შორის ზემოთ ნახსენებ ორ კოდონსაც, ხშირად მივყავართ მუტანტური ი-რნმ-ის შემცველობის შემცირებისკენ. მართლაც, შესაძლოა ვერ მოხერხდეს ი-რნმ-ის დეტექცია. მექანიზმები, რომლებიც საფუძვლად უდევს ამ ფენომენს, ე.წ. **ნონსენს მუტაციით გამოწვეული ი-რნმ-ის დაქვეითება,** ბოლომდე გარკვეული არ არის, მაგრამ ის შემოფარგლულია ნონსენს კოდონებით, რომლებიც ლოკალიზებულია 5' დაბოლოების ბოლო ეგზონ-ეგზონის შეერთების ადგილიდან არანაკლებ 50 ფუძე წყვილის დაშორებით.

ბეტა-გლობინის ი-რნმ-ის კეპირების და "კუდის დამატების" (tailing) დეფექტები. β^+-თალასემიის ორი მუტაცია ნათელს ჰფენს ი-რნმ-ის პოსტტრანსკრიპციული მოდიფიკაციის იმ განსაკუთრებულ მნიშვნელობას, როგორიცაა რნმ-ის კეპირება უკიდურეს 5' დაბოლოებაზე (კეპ-საიტთან) და პოლიადენილაცია ი-რნმ 3' ბოლოზე (იხ. ცხრილი 11-4). ერთ-ერთ ავადმყოფს აღმოაჩნდა ტრანსვერსიის ტიპის დარღვევა – A-ის ჩანაცვლება C-ით ი-რნმ-ის პირველი ნუკლეოტიდის (ეუკარიოტული ი-რნმ-ის შემთხვევათა 90%-ში კეპ-საიტი პურინის ფუძეა). ამ მუტაციამ შესაძლოა ხელი შეუშალოს კეპირებას, რის გამოც რნმ განიცდის დეგრადაციას. ი-რნმ-ის ფერმენტული დაჭრის შემდეგ ხდება პოლიადენილიზაცია და დანაწევრების საიტის სიგნალი AAUAAA-ს ეუკარიოტული ი-რნმ-ის უმეტესობაში 3' ბოლოსთან ჩნდება. ავადმყოფში, რომელშიც ჩანაცვლების მუტაციის გამო შეიცვალა სასიგნალო თანამიმდევრობა და გახდა AACAAA, წარმოიქმნა მხოლოდ β-გლობინის ი-რნმ-ის მცირე ფრაქცია.



სურ. 11-13 • εγδβ-თალასემიის, δβ-თალასემიის, ^γδβ-თალასემიის დელეციათა ზომები და ლოკალიზაცია და HPFH მუტაციები. შენიშნეთ, რომ ლოკუსის კონტროლის უბნის (LCR) დელეციები აჩერებს ყველა გენის ექსპრესიას β-გლობინის კლასტერში. δβ-თალასემიის და ^γδβ-თალასემიის გამომწვევი დელეციები და HPFH გადაფარავენ ერთმანეთს (იხ. ტექსტი). HPFH, ფეტალური ჰემოგლობინის მემკვიდრეობითი მდგრადობა, HS, ჰიპერმგრძნობიარე უბნები. (Redrawn from Stamatoyannopoulos G, Grosveld F: Hemoglobin switching. In Stamatoyannopoulos G, Majerus PW, Perlmutter RM, Varmus H [eds]: The Molecular Basis of Blood Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 2001.)

რომელიც ნორმაში პოლიადენილირებული იყო.

ჰემოგლობინის ვარიანტები თალასემიის ფენოტიპებით

ჰემოგლობინი. HbE არის β-გლობინის სტრუქტურული ვარიანტი (Glu26Lys), რომელიც β-ჯაჭვის შემცირებული ოდენობით სინთეზის გამო იწვევს თალასემიას. ალბათ, მსოფლიოში ყველაზე უფრო გავრცელებული სტრუქტურულად ანომალიური ჰემოგლობინია, ძალიან ხშირია სამხრეთ-აღმოსავლეთ აზიაში, სადაც, სულ მცირე, 1 მლნ ჰომოზიგოტი და 30 მლნ ჰეტეროზიგოტი ცხოვრობს. ეს ალელი განსაკუთრებული მნიშვნელობისაა რამდენიმე მიზეზის გამო: მისი სიხშირის, ასევე β-გლობინის მუტანტებთან ურთიერთქმედების და რნმ-ის სპლაისინგზე გავლენის გამო (იხ. ცხრილი 11-2). მიუხედავად იმისა, რომ HbE ჰომოზიგოტი ასიმპტომური ავადმყოფია მხოლოდ ზომიერად გამოხატული ანემიით, იმ ინდივიდებს, რომლებიც გენეტიკური კომპაუნდები არიან HbE მუტაციით და მრავალგვარი β-თალასემიის ალელებით, აქვთ ანომალიური ფენოტიპი, განპირობებული სხვა ალელების ძლიერი გავლენით. HbE არის მაკოდირებელი თანამიმდევრობის მუტაციის კიდევ ერთი მაგალითი, რომელიც აგრეთვე მოქმედებს სპლაისინგზე ფარული სპლაის-საიტის აქტივაციის გზით (სურ. 11-12D).

კომპლექსური თალასემიები და ფეტალური ჰემოგლობინის მემკვიდრეობითი მდგრადობა

დიდი ზომის დელეციები, რომლებიც იწვევს **კომპლექსურ თალასემიებს**, ქრომოსომას აცილებს β-გლობინის გენს ერთ ან მეტ სხვა გენთან ერთად – ან ლოკუსის კონტროლის უბანს (LCR-ს) – β-გლობინის კლასტერიდან. ამრიგად, დავადებულ ინდივიდებს აქვთ β-გლობინის დაქვეითებული ექსპრესია და ერთი ან მეტი სხვა β-მსგავსი ჯაჭვი. ასეთი დარღვევის აღსანიშნავად გამოყენებულია დელეცირებული გენების სახელწოდება, მაგალითად, δβ⁰-თალასემია, ^γδβ⁰-თალასემია და ა.შ. β-გლობინის დელეციათა ლოკუსის კონტროლის უბანი იწყება β-გლობინის გენების კლასტერის წინ 50-100კბ დაშორებით და სხვადასხვა მანძილზე ვრცელდება სხვადასხვა სიდიდის უბნების, 3'-კენ (სურ. 11-13). მიუხედავად იმისა, რომ ზოგიერთი ასეთი დელეცია (როგორიცაა ლათინურ ამერიკელებს შორის გავრცელებული ფორმა) β-გლობინის ლოკუსის მიმდებარე ყველა გენს ან ზოგიერთ მათგანს სრულიად ინტაქტურს ტოვებს, მთლიანად აჩერებს კლასტერის ექსპრესიას, რასაც εγδβ-თალასემიის განვითარება მოჰყვება. ასეთი მუტაციები დემონსტრირებაა იმისა, რომ β-გლობინის გენური კლასტერის გენის ექსპრესია მთლიანად LCR-ზეა დამოკიდებული (იხ. სურ. 11-4).

სამედიცინო მნიშვნელობა აქვს β-გლობინის გენის დიდი კლასტერის დელეციათა მეორე ჯგუფსაც, რომელშიც ინტაქტური რჩება γ-გენების ერთი ან რამდენიმე წევრი (ასეთია, მაგალითად, ინგლისური წარმომავლობის ამერიკელებში გავრცელებული დელეცია, იხ. სურ. 11-13). ამ მუტაციათა მაგარებელ ავადმყოფებს აქვთ ორი შესაძლო კლინიკური გამოვლინებიდან ერთ-ერთი, დამოკიდებული დელეციის ფორმაზე: δβ⁰-თალასემია ან მემკვიდრეობით ფეტალური ჰემოგლობინის მდგრადობა (HPFH). ეს უკანასკნელი სუსტადაა გამოხატული და განპირობებულია პრენატალურ პერიოდში γ-დან β-გლობინის სინთეზზე გადართვის დარღვევით. ჰომოზიგოტები ერთ-ერთი ამ დარღვევის მიხედვით სიცოცხლისუნარიანები არიან, რადგან დარჩენილი γ გენი ან გენები აქტიური რჩება დაბადების შემდეგ და არ ხდება მათი გამორთვა დაბადებისთანავე, როგორც ეს ჯანმრთელ ორგანიზმში გვეხდება.

ამას შედეგად მოსდევს პოსტნატალურად HbF-ის (α_2 და γ_2) სინთეზის მაღალი ინტენსივობით გაგრძელება და ამ გზით HbA-ს ერთგვარი კომპენსაცია.

კლინიკური თვალსაზრისით არასაზიანო HPFH განპირობებულია γ-ჯაჭვების პროდუცირებით, რაც ჰეტეროზიგოტებში წარმოქმნის HbF-ის გაზრდილ მოცულობას (17-დან 35%-მდე HbF), ვიდრე ეს საერთოდ გვხვდება $\beta\beta^0$ თალასემიის ჰეტეროზიგოტებში (5-დან 18%-მდე HbF). ხდება დელეციირებული უბნების გადაფარვა – $\beta\beta^0$-თალასემიის დელეცია გადაფარავს HPFH-ის გამომწვევ დელეციებს (იხ. სურ. 11-15). ამდენად, გაუგებარია, თუ რატომ აქვთ HPFH ავადმყოფებს γ-გენის ექსპრესიის შედარებით მაღალი დონე. ერთი შესაძლებელი ახსნა ის არის, რომ HPFH დელეციების შედეგად ენჰანსერები დაუახლოვდებიან γ-გლობინის გენებს (იხ. სურ. 11-13). იმ მექანიზმში გარკვევა, რომელიც განაპირობებს პოსტნატალური γ-გენის ექსპრესიის მაღალ დონეს HPFH ავადმყოფებში, დაგვეხმარება HbF-ის ექსპრესიის დონის გაზრდაში β-თალასემიით დაავადებულებში. ასეთი ჩართვის გამოყენება შესაძლებელია ამ დაავადების მკურნალობაში (იხ. თავი 13).

აღწერილია HPFH-ით დაავადების რამდენიმე შემთხვევა, როდესაც ავადმყოფებს აღენიშნებოდათ ერთეული ფუძე წყვილის ჩანაცვლება $^A\gamma$ ან $^G\gamma$ გენების რეგულატორული უბნის შემოთ. მაგალითად, ბერძნულად $^A\gamma$HBFH ნიშნავს, რომ G ჩაენაცვლება A-ს $^A\gamma$ გენის 5' უბნის CCAAT ბოქსში (პრომოტორულ ელემენტში; იხ თავი 3). ეს მუტაციები, სავარაუდოდ, ცვლის მარეგულირებელი (დნმ-თან ქიმიური ბმით დაკავშირებული) ცილების აფინურობას, რაც საჭიროა γ- გენის პოსტნატალური ექსპრესიისათვის. ინდივიდები, რომელთაც არ გააჩნიათ HBFH-დელეციები, კლინიკურად ნორმალური არიან; მათი გენეტიკური მდგომარეობა მეღავნდება შემთხვევით, სხვა მიზნით ჩატარებული ჰემატოლოგიური გამოკვლევების დროს.

საზოგადო ჯანდაცვის ღონისძიებები, მიმართული თალასემიის პრევენციისკენ

ფართომასშტაბური პოპულაციური სკრინინგი. თალასემიის მრავალი ფორმის მძიმე კლინიკური სურათი და გავრცელების დიდი სიხშირე საზოგადოების სერიოზულ შეშფოთებას იწვევს. მხოლოდ ტაილანდის მაგალითით თუ ვიმსჯელებთ, მსოფლიოს ჯანდაცვის ორგანიზაციის მონაცემებით, თალასემიის მძიმე ფორმით დაავადებულია ნახევრიდან სამ მეოთხედამდე მილიონი ტაილანდელი ბავშვი. იმისათვის, რომ შემცირდეს მსოფლიოს ზოგიერთ ნაწილში დაავადების გავრცელების ესოდენ მაღალი სიხშირე, შემუშავებულია და წარმატებით მოქმედებს თალასემიის კონტროლის პროგრამები; მაგალითად, მას შემდეგ, რაც პროგრამის ფარგლებში მოსახლეობასთან და ჯანდაცვის მუშაკებთან ჩატარდა საგანმანათლებო ღონისძიებები, ხმელთაშუაზღისპირეთში დაავადებულ ახალშობილთა სიხშირე 90%-ით შემცირდა. 1975 წელს სარდინიაში ამოქმედდა ნებაყოფლობითი სკრინინგის პროგრამა, რომლის მიზანი იყო ისეთი ოჯახების ტესტირება, სადაც დაავადების მატარებელი ერთი წყვილი მაინც იყო იდენტიფიცირებული. რისკ-ჯგუფის ოჯახებში დაავადების მატარებელთა დეტექციის და პრენატალური დიაგნოსტირების შედეგად (იხ. თავი 15) თალასემიით დაავადებულ ახალშობილთა რიცხვი შემცირდა (1999 წლიდან დაწყებული), წელიწადში 100 ბავშვით, ანუ თითო ბავშვით ყოველ 250 დაბადებულზე. აღსანიშნავია, რომ ასეთი წარმატებული შედეგები მიღწეულ იქნა კუნძულის მოსახლეობის მხოლოდ 11%-ის სკრინინგის შედეგად (ეს შეადგენდა 100 000 ინდივიდს), რაც ადასტურებს სკრინინგის სტრატეგიის ეფექტურობას.

ნორმირებული ოჯახური სკრინინგი. განვითარებად ქვეყნებში თალასემიის სკრინინგის პროგრამების ამოქმედება დაკავშირებული იყო ეკონომიკურ და მატერიალური ბაზის უქონლობის პრობლემებთან. ახლახანს პაკისტანში ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ ეფექტური სკრინინგის მეთოდი შეიძლება ფართოდ დაინერგოს სხვა ქვეყნებშიც, სადაც ხშირია ახლონათესაური ქორწინებები. პაკისტანში რავალპინდის რეგიონში β-თალასემია ვლინდებოდა მხოლოდ ოჯახების სპეციფიკურ ჯგუფში. 10 მრავალწევრიანი ოჯახის გამოკვლევაში თითქმის 600 ინდივიდი მონაწილეობდა და დადგინდა, რომ 8%-ს შეიძლებოდა ყოფილიყო წყვილები, რომელთაგანაც, ორიეე იყო დაავადების მატარებელი მაშინ, როდესაც ამ 10 ოჯახიდან გარეთ რისკის მატარებელი არც ერთი წყვილი არ ყოფილა გამოვლენილი 350 შემთხვევით შერჩეულ ორსულ ქალებში და მათ მეუღლეებში. ყველა რისკის მატარებელს მიაწოდეს სათანადო ინფორმაცია და ურჩიეს, რომ თავი შეეკავებინა მომდევნო ორსულობისაგან, თუ უკვე პყავდათ ორი ან მეტი ჯანმრთელი შვილი; ხოლო ისეთ წყვილებს, რომლებსაც სულ არ პყავდათ ან ჰყავდათ მხოლოდ ერთი ჯანმრთელი შვილი, მიეცათ რჩევა – ჩაეტარებინათ პრენატალური დიაგნოსტიკა. მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნული პროგრამის გრძელვადიანი შედეგები მოლოდინში გამოჩნდება, უნდა ვივარაუდოთ, რომ ამ სახის მრავალწლიანი ოჯახური სკრინინგი დიდ სარგებლობას მოუტანს რეცესიული დაავადებების კონტროლის საქმეს მსოფლიოს ისეთ ქვეყნებში, სადაც არსებობს ახლონათესაური ქორწინებების ტრადიცია. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ახლონათესაური ქორწინების გამო, დაავადების გენის ვარიანტები შემოფარგლება ოჯახებით და დაავადებული ბავშვი არის ერთგვარი მარკერი ამ დაავადების მიმართ მაღალი რისკის მატარებელი ჯგუფისათვის.

მატარებელთა ტესტირების და პრენატალური დიაგნოსტიკის პროგრამების ამუშავება, რომლებიც მიმართულია თალასემიის გამოვლენისკენ, საჭიროებს არა მხოლოდ საზოგადოების და ექიმების განათლებას, არამედ, აგრეთვე კარგად აღჭურვილი ცენტრალური ლაბორატორიების შექმნას და მოსახლეობის თანხმობის მიღწევას, რომ მათ ნებაყოფლობითი გაიარონ სკრინინგი, როდესაც საერთო პოპულაციური პროგრამები, მიმართული თალასემიის კონტროლისაკენ გაცილებით იაფი ჯდება, ვიდრე დაავადებულ ინდივიდთა მრავალრიცხოვანი პოპულაციის მოვლის ხარჯებია მთელი სიცოცხლის განმავლობაში. გაუმართლებელია მთავრობის ან ექიმების მხრიდან ნებისმიერი მცდელობა – მეწოლა მოახდინონ პოპულაციაზე, რასაც თავიდანვე უნდა მოვერიდოთ და პატივი ვცეთ ყოველი საზოგადოების კულტურულ და რელიგიურ ტრადიციებს.

ძირითადი ლიტერატურა

Bunn FH: Human hemoglobins: sickle hemoglobin and other mutants. In Stamatoyannopoulos G, Majerus PW, Perlmutter RM, Varmus H (eds): The Molecular Basis of Blood Diseases, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, pp 227-273.

Rachmilewitz E, Rund D: Beta-thalassemia. N Engl J Med 353:1135-1146, 2005.

Stamatoyannopoulos G, Grosveld F: Hemoglobin switching. In Stamatoyannopoulos G, Majerus PW, Perlmutter RM, Varmus H (eds): The Molecular Basis of Blood Diseases, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, pp 135-182.

Weatherall DJ, Clegg JB, Higgs DR, Wood WG: The hemoglobinopathies. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 4571-4636.

სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ

Ahmed S, Saleem M, Modell B, Petrou M: Screening extended families for genetic hemoglobin disorders in Pakistan. N Engl J Med 347:1162-1168, 2002.

Gibbons RJ, Higgs DR: Molecular-clinical spectrum of the ATR-X syndrome. Am J Med Genet 97:204-212, 2000.

Gibbons RJ, Pellagatti A, Garrick D, et al: Identification of acquired somatic mutations in the gene encoding chromatin-remodeling factor ATRX in the α-thalassemia myelodysplasia syndrome (ATMDS). Nat Genet 34:446-449, 2003.

Ingram VM: Specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell anemia hemoglobin. Nature 178:792-794, 1956.

Patrinos GP, de Krom M, de Boer E, et al: Multiple interactions between regulatory regions are required to stabilize an active chromatin hub. Genes Dev 18:1495-1509, 2004.

Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells IG: Sickle cell anemia, a molecular disease. Science 110:543-548, 1949.

Tufarelli C, Sloane Stanley JA, Garrick D, et al: Transcription of antisense RNA leading to gene silencing and methylation as a novel cause of human genetic disease. Nat Genet 34:157-165, 2003.

Vogt G, Chapgier A, Yang K, et al: Gains of glycosylation comprise an unexpectedly large group of pathogenic mutations. Nat Genet 37:692-700, 2005.

Weatherall DJ: The thalassemias: the role of molecular genetics in an evolving global health problem. Am J Hum Genet 74:385-392, 2004.

ვებგვერდები

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. http://www.ncbi.nim.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM

The Globin Gene Server (including a Hemoglobin Mutation database). http://globin.cse.psu.edu

სავარჯიშოები

1. ბავშვი იღუპება წყალმანკით. შეადგინეთ მატარებელი მშობლების საგვარტომო გენოტიპების მითითებით, რომელიც ახალშობილში თალასემიის განვითარების გენეტიკური საფუძველია. ახსენით, რატომ არ უნდა მოველოდეთ, რომ β-თალასემიით ნიშნის მატარებელ მელანგზიელ წყვილს, რომელიც იმავე ჰემატოლოგიურ კლინიკაში იმყოფება, შეიძლება ჰყავდეს იმავე სახის დაავადებული ბავშვი.

2. რატომ ხდება, რომ β-თალასემიით ავადმყოფებში შემთხვევათა უმეტესობა გენეტიკური ხასიათისაა? რა შემთხვევაში ჩნდება ეჭვი, რომ β-თალასემიის მქონე ავადმყოფი ატარებს ორ იდენტურ β-გლობინის ალელს?

3. ტონის, ახალგაბრდა იტალიელ ვაჟს, აღმოაჩნდა საშუალო სიმძიმის β-თალასემია, რომლის დროსაც ჰემოგლობინის კონცენტრაცია შეადგენს 7 გ/დლ-ს (ნორმალური დონე არის 10-13 გ/დლ). მისი რეტიკულოციტის რნმ-ის ნიმუერნ ბლოტინგმა მოულოდნელად აჩვენა α-რნმ-ის სამი β-გლობინის ბენდი, რომელთაგან ერთი ნორმალური ზომის იყო, მეორე – შედარებით დიდი, ხოლო მესამე – ნორმალურზე მცირე.
რომელი მუტაციის მექანიზმითაა გამოწვეული სამი ბენდის არსებობა, როგორც ეს ნაჩვენებია β-თალასემიით ავადმყოფის შემთხვევაში? ის ფაქტი, რომ *ამ* შემთხვევაში ანემია საშუალო სიმძიმითაა გამოხატული, ნორმალური β-გლობინის α-რნმ-ის მნიშვნელოვანი ოდენობის არსებობაზე მიუთითებს. მუტაციების როგორი ტიპებით შეიძლება იყოს გამოწვეული ასეთი შემთხვევა?

4. მამაკაცი ჰეტეროზიგოტურია HbM (Saskatoon) მიხედვით. ეს არის ჰემოგლობინოპათია, რომლის დროსაც ნორმალური ამინმჟავა His ჩანაცვლდება Tyr-ით β-ჯაჭვის 63-ე პოზიციაში. ამ მამაკაცის მეუღლე არის ჰეტეროზიგოტური HB M boston-ის მიხედვით, რომლის დროსაც His ჩანაცვლდება Tyr-ით β-ჯაჭვის 58-ე პოზიციაში. ჰეტეროზიგოტურობა ამ მუტანტური ალელიდან რომელიმეს მიხედვით იწვევს მეტჰემოგლობინემიას. აღწერეთ მათი შეილების შესაძლო გენოტიპები და ფენოტიპები.

5. ბავშვს ჰყავს ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების მაგარებელი ბიძა მამის მხრიდან და დეიდა; მის არც ერთ მშობელს არა აქვს ეს დაავადება. როგორია ალბათობა, რომ ამ ბავშვს ექნება ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება?

6. ქალს აქვს ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების ნიშნები, ხოლო მისი მეუღლე არის ჰეტეროზიგოტური Hb C-ს მიმართ. როგორია ალბათობა, რომ მათ ბავშვს არ ექნება ანომალიური ჰემოგლობინი?

7. დააკავშირეთ ერთმანეთთან:

____ კომპლექსური β-თალასემია	1. Hb A
____ β°-თალასემია	2. სამი
____ Hb H დაავადების დროს დაკარგულია α-გლობინის ზოგიერთი გენის ორი განსხვავებული მუტანტური ალელი ერთ ლოკუსში	3. β-თალასემია
____ ATRX სინდრომი	4. α-თალასემია
____ უხსნადი β-ჯაჭვები	5. β-ჯაჭვის გაძლიერებული ექსპრესიის მაღალი დონე
____ Hb Bart's მქონე ჰიდროფობიურად დაავადებულ ნაყოფს აკლია α-გლობინის ზოგიერთი გენი	6. α-თალასემიის ნიშანი
____ ლოკუსის კონტროლის უბანი	7. ჰეტეროზიგოტი კომპაუნდი
____ α– α– გენოტიპი	8. დელეციურებული δβ გენები
____ გაზრდილი Hb A_2	9. ოთხი
	10. გონებრივი ჩამორჩენილობა

8. მუტაციები არამაკოდირებელ თანამიმდევრობებში ცვლის წარმოქმნილი ცილის მოლეკულების რაოდენობას, ამასთანავე, ყოველ ცილის მოლეკულას აქვს ნორმალური ამინმჟავების თანამიმდევრობა. მოიყვანეთ ამ წესიდან გადახვევის რამდენიმე მაგალითი და აღწერეთ, როგორ ხდება ამინმჟავას თანამიმდევრობის ასეთი ცვლილებები.

9. როგორ ახსნით იმ ფაქტს, რომ თალასემიის კონტროლის ისეთი პროგრამების შედეგად, როგორიცაა, მაგალითად, წარმატებული პროგრამა სარდინიაში, თალასემიის მძიმე ფორმით დაავადებულ ახალშობილთა რაოდენობა მაინც არ დადის ნულამდე? მაგალითად, სარდინიაში, 1999-2002 წწ. ორიდან ხუთამდე თალასემიის მძიმე ფორმით დაავადებული ბავშვი დაიბადა.

თავი 12

გენეტიკური დაავადებების მოლეკულური, ბიოქიმიური და უჯრედული საფუძვლები

გენეტიკური დაავადებების მოლეკულურ და ბიოქიმიურ საფუძვლებს, რომელთა განხილვა წინა თავში დავიწყეთ ჰემოგლობინოპათიების მაგალითზე, აქ უფრო განვრცობილი სახით წარმოგიდგენთ, გამდიდრებულს სხვა ცილების დეფექტების და მათი შესაბამისი დაავადებების მაგალითებით. მე-11 თავში ჩვენ ზოგადად გავეცანით იმ ძირითად მექანიზმებს, რომელთა მეშვეობითაც დაავადების გამომწვევი მუტაციები იწვევს პათოლოგიის განვითარებას (იხ. სურ. 11-1), მოკლედ მიმოვიხილეთ საფეხურები, რომელთაც მუტაცია გაივლის ცილის სინთეზის დარღვევამდე ან ფუნქციის მოშლამდე (იხ. ცხრ. მე-11-1). ასეთი მონახაზები წარმოდგენას გვიქმნის ზოგადად ყველა გენეტიკური დაავადების პათოგენეზზე. მიუხედავად იმისა, რომ ჰემოგლობინოპათიების მაგალითზე გენეტიკოსებმა ბევრი რამ შეიტყვეს გენეტიკურ დაავადებათა განმსაზღვრელ მექანიზმებზე, ცილის სხვა კლასებში წარმოშობილი მუტაციები, რომლებიც ხშირად ხდება უჯრედის ან ორგანოს ფუნქციის შეწყვეტის მიზეზი, განსხვავდება ჰემოგლობინოპათიების შემთხვევებისაგან.

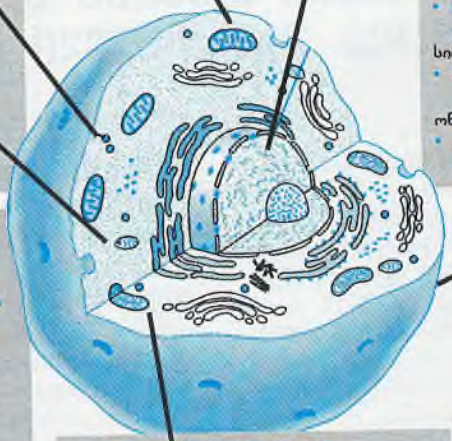
დაავადების მექანიზმების საილუსტრაციოდ აქ ძირითადად განვიხილავთ კარგად ცნობილ ისეთ დაავადებებს, როგორიცაა **ფენილკეტონურია (PKU), კისტური ფიბროზი (CF), ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემია, დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია (DMD) და ალცჰაიმერის დაავადება (AD)**. ზოგიერთი მაგალითი საკმაოდ გავრცელებულ დარღვევებსაც მოიცავს, რადგან ისინი ყველაზე უკეთ გამოხატავენ სპეციფიკურ კანონზომიერებებს. განსახილველად შერჩეული დარღვევების მნიშვნელობა ცხადი გახდება, თუ გავიხსენებთ, რომ იდენტიფიცირებულია 1900-ზე მეტი მონოგენური დარღვევა. შეუძლებელია დაიხსომო ყველი დაავადების მოლეკულური პათოლოგია და პათოფიზიოლოგია ან, თუნდაც, ცალკეული დაავადების ბიოქიმიური კატეგორია. ამასთანავე, არსებობს 2500-ზე მეტი სავარაუდო თუ დადგენილი მონოგენური დაავადება (რომელთა გენური დეფექტის რაობა ჯერ კიდევ გასარკვევია) და ადამიანის გენომის 25000-ზე ნაკლებით მეტი გენი, რომელთა მონაცემები მონოგენურ და გენეტიკურად კომპლექსურ დაავადებებთან კავშირის შესახებ უახლოეს ათწლეულებში გახდება ცნობილი.

○ ცილების სხვადასხვა კლასის მუტაციებით განპირობებული დაავადებები

ცილები გასაოცრად ბევრ ფუნქციას ასრულებს, რომელთაგან ზოგიერთი მოგვყავს მე-12-1 სურათზე. მუტაციებს, ფაქტობრივად, შეუძლია გამოიწვიოს გენეტიკური დარღვევას ცილათა ნებისმიერ ფუნქციურ კლასში. აღიარება იმისა, რომ დაავადება გამოწვეულია გარკვეული კლასის ცილაში წარმოქმნილი დარღვევის შედეგად, ხშირად სასარგებლოა დაავადების პათოგენეზის და მემკვიდრეობის საკითხებში გასარკვევად და თერაპიის კურსის შესარჩევად. წინამდებარე თავში აღვწერთ მნიშვნელოვან გენეტიკურ დაავადებებს, რომელთა დროსაც ზიანდება მრავალი ცილა მე-12-1 სურათზე წარმოდგენილი ჯგუფებიდან. ამ სურათზე წარმოდგენილი ჩამონათვალიდან ბევრი სხვა ცილა, აგრეთვე მათთან ასოცირებული დაავადებები, განხილული იქნება შემთხვევათა კვლევის ამსახველ ქვეთავში.

"შიდამეურნეობის" ცილები, სპეციალიზებული ცილები და გენეტიკური დაავადება

ექსპრესიის ხასიათის მიხედვით ცილები შეიძლება ორ დიდ კლასად დაიყოს: "შიდამეურნეობის" ცილებად, რომლებიც ფაქტობრივად ყველა უჯრედში გვხვდება და ფუნდამენტურ როლს ასრულებს უჯრედის სტრუქტურისა და ფუნქციის შენარჩუნების საქმეში, და ქსოვილსპეციფიკურ სპეციალიზებულ ცილებად, რომლებიც მხოლოდ ერთი ან შეზღუდული რაოდენობის ტიპის უჯრედებში პროდუცირდება და აქვთ უნიკალური ფუნქციები, რომლებიც მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს იმ უჯრედის ინდივიდუალობას, სადაც ისინი ექსპრესირდება. უმაღლესი ეუკარიოტების, მათ შორის ადამიანის, ქსოვილთა უმეტესობაში ექსპრესირებს 10000-დან 15000-მდე გენი. ერთ ქსოვილში გამოვლენილი ი-რნმ-ის ნიმუშების დაახლოებით 90% ზოგადად სხვა ქსოვილებშიც გვხვდება, სადაც ისინი საზიარო "შიდამეურნეობის" ცილებს კოდირებს.



ᲝᲠᲒᲐᲜᲔᲚᲔᲑᲘ

მიტოქონდრია

ჟანგვითი ფოსფორილირება
- ელექტრონული ტრანსპორტის ჯაჭვის ND1 ცილა
  - ლებერის თანდაყოლილი მხედველობითი ნეიროპათია

მიტოქონდრიული ცილების ტრანსლაცია
- ტ-რნმ^Lys
  MELAS
- 12S რნმ
  სენსორული ნეირონებით გამოწვეული სიყრუე

პეროქსისომები

პეროქსისომის ბიოგენეზი
- 8 ცილა
  - ცელვეგერის სინდრომი

ლიზოსომები

ლიზოსომური ცილები
- A ჰექსოზამინიდაზა
  - თეი-საქსის დაავადება
- α-L-იდურონიდაზას დეფიციტი
  - ჰურლერის სინდრომი

ᲑᲘᲠᲗᲕᲘ

განვითარების ტრანსკრიფციის ფაქტორები
- Pax6
  - ანირიდია

გენომის მთლიანობა
- BRCA1, BRCA2
  - მკერდის სიმსივნე
- დნმ-ის დაუწყვილებლობის რეპარაციის ცილები
  თანდაყოლილი არაპოლიპოზური მსხვილი ნაწლავის სიმსივნე

რნმ-ის ტრანსლაციის რეგულაცია
- FMRP (რნმ-დაკავშირებული ტრანლაციის სუპრესორი)
  ფრაგილური X სინდრომი

ქრომატინთან დაკავშირებული ცილები
- MeCP2 (ტრანსკრიფციის დათრგუნვა)
  - რეტის სინდრომი

სიმსივნის სუპრესორები
- Rb ცილა
  რეტინობლასტომა

ონკოგენები
- BCR-Abl ონკოგენი
  - ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემია

ᲣᲯᲠᲔᲓᲒᲐᲠᲔ ᲪᲘᲚᲔᲑᲘ

ტრანსპორტი
- β-გლობინი
  - ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება
  - β-თალასემია

მორფოგენები
- Sonic hedhehog
  - ჰოლოპროსენცეფალია

პროტეაზას ინჰიბირება
- α1-ანტიტრიფსინი
  - ემფიზემა, ღვიძლის დაავადება

ჰემოსტაზი
- VIII ფაქტორი
  - A ჰემოფილია

ჰორმონები
- ინსულინი
  - მუ-2 ტიპის შაქრიანი დიაბეტის იშვიათი ფორმები

უჯრედგარე მატრიქსი
- 1-ელი ტიპის კოლაგენი
  - არასრული ოსტეოგენეზი

ანთება, საპასუხო რეაქცია ინფექციაზე
- H ფაქტორის კომპლემენტი
  - ასაკზე-დამოკიდებული მაკულარული დეგენერაცია

ᲪᲘᲢᲝᲞᲚᲐᲖᲛᲐ

მეტაბოლური ფერმენტები
- ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზა
  PAH
- აცეტილ-CoA-დეჰიდროგენაზა
  - ᲛᲪᲗ კომბინირებული იმუნოდეფიციტი

ციტოჩონჩხი
- დისტროფინი
  - დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია

ᲣᲯᲠᲔᲓᲘᲡ ᲖᲔᲓᲐ�პᲘᲠᲘ

ჰორმონის რეცეპტორები
- ანდროგენის რეცეპტორი
  - ანდროგენის მიმართ უგრძნობლობა

ზრდის ფაქტორის რეცეპტორები
- FGFR3 რეცეპტორი
  - აქონდროპლაზია

მეტაბოლური რეცეპტორები
- LDL რეცეპტორი
  - ჰიპერქოლესტერინემია

იონთა ტრანსპორტი
- CFTR
  - კისტური ფიბროზი

ანტიგენის პრეზენტაცია
- HLA ლოკუსი DQβ1
  - I ტიპის შაქრიანი დიაბეტი

სურ. 12-1 ▪ ძლიერი გენეტიკური კომპონენტის შემცველი, დაავადებებთან ასოცირებული ცილათა კლასების ნიმუშები (მათი უმეტესობა მონოგენურია) და უჯრედის ნაწილები, სადაც ეს ცილები ფუნქციონირებენ ნორმალურ პირობებში.

დარჩენილი 10% კოდირებს ქსოვილისათვის დამახასიათებელ სპეციალიზებულ ცილებს. იმ ქსოვილების ცოდნა, რომლებშიც ესა თუ ის ცილა ექსპრესირდება და თანაც დიდი რაოდენობით, ხშირად გვეხმარება დაავადების პათოგენეზში უკეთ გასარკვევად.

ორი ფართო მნიშვნელობის განმოგადებული დასკვნაც შეიძლება გამოვიტანოთ იმ ურთიერთდამოკიდებულებიდან, ცილის ექსპრესიის საიტსა და პათოლოგიის საიტს შორის რომ არსებობს. პირველ ყოვლისა, ქსოვილსპეციფიკური ცილის მუტაცია ყველაზე ხშირად განაპირობებს დაავადებას, რომელიც ამ ქსოვილით შემოიფარგლება, თუმცა შესაძლებელია მას დამატებით კიდევ ჰქონდეს მეორადი ეფექტები სხვა ქსოვილებზეც. მიუხედავად ამისა, ზოგჯერ გენეტიკური დაავადების შემთხვევაში შეუძლებელია წინასწარ განჭვრიტო ურთიერთკავშირის არსებობა ცილის ექსპრესიისა და პათოლოგიის საიტებს შორის. მაგალითად, მუტაციამ ქსოვილსპეციფიკურ ცილაში შესაძლოა თავდაპირველად გამოიწვიოს კლინიკური დარღვევები ისეთ უჯრედებსა და ორგანოებში, სადაც ცილა სრულიად არ ექსპრესირდება; ირონიულად თუ ვიტყვით, ქსოვილი, რომელიც ექსპრესირებს მუტანტურ ცილას, თავად დაცულია მისგან და, დასაშვებია პათოლოგიისაგან სრულიად დაუზიანებელიც კი გადარჩეს. ამ სიტუაციის საილუსტრაციოდ კარგი მაგალითია **ფენილკეტონურია,** რაზეც ქვემოთ ვისაუბრებთ. ფენილკეტონურიას განაპირობებს ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზას არააქტიური მდგომარეობა ღვიძლში. მაშინ როდესაც თავის ტვინი (რომელშიც ეს ფერმენტი არ გამომუშავდება), ზიანდება სისხლში ფენილალანინის მაღალი შემცველობის გამო, რაც ღვიძლში ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზას არარსებობით არის გამოწვეული. შესაბამისად, არასწორი იქნება იმის თქმა გადაჭრით, თითქოს პათოლოგიური ცელილები

ცხრილი 12-1

გენეტიკურ დაავადებასთან ასოცირებული ჰეტეროგენურობის სხვადასხვაგვარი ტიპი

ჰეტეროგენურობის ტიპები	განსაზღვრება	მაგალითები
გენეტიკური ჰეტეროგენურობა		
ალელური ჰეტეროგენურობა	ერთზე მეტი ალელი ლოკუსში	β-თალასემიის მუტაციები β-გლობინში ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზას მუტაციები PKU-ს დროს არასრული ოსტეოგენეზის პერინატალური ლეტალური ფორმა (III გიპი), გამოწვეული მუტაციებით α1 კოლაგენის გენში
ლოკუსის ჰეტეროგენურობა	სპეციფიკური კლინიკური ფენოტიპი, დაკავშირებული ერთზე მეტ ლოკუსთან	ბიოფტერინის მეტაბოლიზმის დეფექტები, რომლებიც იწვევს ჰიპერფენილალანინემიას
კლინიკური ან ფენოტიპური ჰეტეროგენურობა	ერთზე მეტი ფენოტიპი, დაკავშირებული ერთეული ლოკუსის მუტაციებთან	ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზას მუტაციები, რომლებიც იწვევს PKU-ს, PKU-ს სახესხვაობას ან არა-PKU წარმომობის ჰიპერფენილალანინემიას α-L-იდურონიდაზას მუტაციები, რომლებიც იწვევს ჰარლერის სინდრომს ან შეიეს სინდრომს

ამა თუ იმ ორგანოში გამოწვეულია გენის მუტაციით, რომელიც მხოლოდ განსაზღვრულ ორგანოში ექსპრესირებს.

მეორე: "შიდამეურნეობის" ცილები, მათი განსაზღვრებიდან გამომდინარე, ექსპრესირდება უმეტეს ან ყველა ქსოვილში. ამის მიუხედავად, მუტაცია, რომელიც აღნიშნულ გენებს ეხება, ძალზე იშვიათად იწვევს პათოლოგიურ ცვლილებებს ყველა ქსოვილში. მუტაციები გენებში, რომლებიც ძირითადია ყველა ქსოვილისათვის, მაგალითად, აქტინის ან დნმ-პოლიმერაზას გენებში, შეუთავსებელია ცოცხალშობადობასთან). უფრო ხშირად "შიდამეურნეობის" ცილის მუტაციათა კლინიკური ეფექტები ერთი ან რამდენიმე ქსოვილით შემოიფარგლება. არსებობს, სულ მცირე, ორი მიზეზი სხვადასხვა ქსოვილზე მუტაციის შეზღუდული მოქმედების ასახსნელად. ზოგიერთ შემთხვევაში, დასაშვებია, იყოს ერთგვარი **გენეტიკური ინფორმაციის სიჭარბე**, მდგომარეობა, რომლის დროსაც გენები ურთიერთგადამფარავი ბიოლოგიური აქტივობით ექსპრესირდება ქსოვილში და იწვევს მუტანტური გენის ფუნქციის დათრგუნვას, რომლის აქტივობა სუბკლინიკურ დონემდე დაიყვანება. ამის საპირისპიროდ, სპეციფიკური ქსოვილი შესაძლოა მაინც დაზიანდეს. ეს ის ქსოვილებია, სადაც აღნიშნული ცილა ჭარბადაა და აქ სპეციალიზებულ ფუნქციას ასრულებს. როგორც ზოგვიანებით ვნახავთ, აღნიშნულ სიტუაციას კარგად ასახავს **თეი-საქსის დაავადება**; ამ დარღვევის დროს მუტანტური ფერმენტი A ჰექსოზამინიდაზა, პრაქტიკულად, ნებისმიერ ქსოვილში ექსპრესირდება, ხოლო მისი არარსებობა იწვევს ფაგალურ ნეიროდეგენერაციას სხვა არა ნეირონული უჯრედები კი დაუზიანებელი რჩება.

გენოტიპისა და ფენოტიპის ურთიერთდამოკიდებულება გენეტიკური დაავადების შემთხვევაში

შემკვიდრეობით დაავადებისთვის დამახასიათებელი კლინიკური ფენოტიპის ცვალებადობა შეიძლება განპირობებული იყოს გენეტიკური ცვალებადობის სამი ფორმიდან ერთ-ერთით: ალელური ჰეტეროგენურობით, ლოკუსის ჰეტეროგენურობით ან გენ-მოდიფიკატორის ეფექტით.

ალელური ჰეტეროგენურობა. როგორც ეს მე-7 თავში შევიტყვეთ, გენეტიკური ჰეტეროგენურობის ყველაზე ხშირი მიზეზია მრავალობითი ალელების არსებობა ლოკუსში. ასეთ მდგომარეობას ალელური ჰეტეროგენურობა (ცხრ. 12-1) ეწოდება. მრავალი მაგალითიდან ჩანს, რომ სპეციფიკურ ალელსა და სპეციფიკურ ფენოტიპს შორის არსებობს აშკარად გამოხატული **გენოტიპ-ფენოტიპის** კორელაცია. კლინიკურ ფენოტიპზე ალელური ჰეტეროგენურობის გავლენას ყველაზე ხშირად იმ ფაქტით ხსნიან, რომ უფრო მეტად **ნარჩენი ფუნქციების** განმსაზღვრელი ალელები ხშირად დაკავშირებულია დაავადებასთან ასოცირებული ძირითადი ფენოტიპის ზომიერად გამოხატულ ფორმასთან; მაგრამ სხვა მაგალითებში ალელები განსაზღვრავს ცილის ზოგიერთ ნარჩენ ფუნქციას და ისინი დაკავშირებულია ფენოტიპების სრული ნაკრებიდან მხოლოდ ერთ ან მათ მცირერიცხოვან ჯგუფთან, როგორც ეს აღმოჩნდა ნულოვანი ალელების შემთხვევაში. ასეთი სიტუაციები შედარებით ხშირია კისტური ფიბროზის მთავარი გენის (CTFR) ზოგიერთი ვარიანტის შემთხვევაში; აღნიშნული ვარიანტები იწვევს **თესლგამომტანი მილაკის თანდაყოლილ განუვითარებლობას,** მაგრამ ამ დროს არ აღინიშნება კისტური ფიბროზის სხვა დანარჩენი გამოვლინება (იხ. ქვემოთ).

მეორე ახსნა ფენოტიპის ალელდამოკიდებული ვარიირებისა ის არის, რომ ფენოტიპის ცვალებადობა შესაძლოა ასახველეს ცილის სპეციფიკურ ფუნქციას, რომელიც ყველაზე მეტად ზიანდება მუტაციის გამო. ასეთ გარემოებაში ზოგიერთი ალელი შეიძლება დაკავშირებული აღმოჩნდეს ძლიერ განსხვავებულ ფენოტიპთან. სწორედ ამგვარი სიტუაციის კარგი მაგალითია **ჰემოგლობინი კემფსი (Hb Kempsey),** β-გლობინის ალელი, რომელიც უნარჩუნებს ჰემოგლობინს ჟანგბადის მაღალი აფინურობის სტრუქტურას (იხ. ცხრ. მე-11-2). ეს იწვევს პოლიციტემიას, რადგან დაქვეითებულია ჟანგბადის მიწოდება პერიფერიაზე სისხლწარმომშობი სისტემის მიერ სიტუაციის არასწორი ინტერპრეტაციის და, შესაბამისად, ერითროციტების არასათანადო ოდენობით პროდუცირების გამო. სპეციფიკური ფენოტიპები, როგორიცაა პოლიციტემია **Hb Kempsey**-ის შემთხვევაში, ხშირად იმდენად განსხვავებულია მძიმე ფორმის, ფუნქციის დაკარგვის განმსაზღვრელ ალელებზე დამოკიდებული ფენოტიპე-

ცხრილი 12-2

ჰიპერფენილალანინემიების ლოკუსის ჰეტეროგენურობა

ბიოქიმიური დეფექტი	შემთხვევების რაოდენობა/10^6 დაბადებულზე	დაზიანებული ცილა	გენის ადგილმდებარეობა	მემკვიდრულობა	მკურნალობა
მუტაციები ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზას მაკოდირებელ გენში					
კლასიკური PKU	5-350	PAH	12q24.1	AR	დიეტა ფენილალანინის დაბალი შემცველობით*
PKU-ს ვარიანტი	კლასიკურ PKU-ზე ნაკლები	PAH	12q24.1	AR	დიეტა ფენილალანინის დაბალი შემცველობით (ნაკლებად მკაცრი დიეტა იმასთან შედარებით, რაც საჭიროა PKU-ს მკურნალობისთვის*)
არა-PKU-ს წარმოშობის ჰიპერფენილალანინემია	15-75	PAH	12q24.1	AR	დიეტა არ არის საჭირო; ან ნაკლებად მკაცრი დიეტა ფენილალანინის დაბალი შემცველობით*
ტეტრაჰიდრობიოპტერინის მეტაბოლიზმის ფერმენტთა მაკოდირებელი გენების მუტაციები					
BH_4-ის დაქვეითებული სინთეზი	1-2	PCD	10q22	AR	ფენილალანინის დაბალი შემცველობის დიეტა + L-დოფა, 5-HT, კარბიდოფა
		DHPR	4p15.31	AR	ფენილალანინის დაბალი შემცველობის დიეტა + L-დოფა, 5-HT, კარბიდოფა + ფოლიუმის მჟავა
BH_4-ის დაქვეითებული სინთეზი	იშვიათი	GTP-CH	14q22	AR	ფენილალანინის დაბალი შემცველობის დიეტა + L-დოფა, 5-HT, კარბიდოფა + ფოლიუმის მჟავა + BH_4-ის ფარმაკოლოგიური დოზა
		6-PTS	11q22.3-23.3	AR	იგივეა, რაც GTP-CH-ის შემთხვევაში

* BH_4-ის დამატებამ შესაძლოა გაზარდოს PAH-ის აქტიურობა ამ სამ ჯგუფში გაერთიანებულ ზოგიერთ ავადმყოფში.

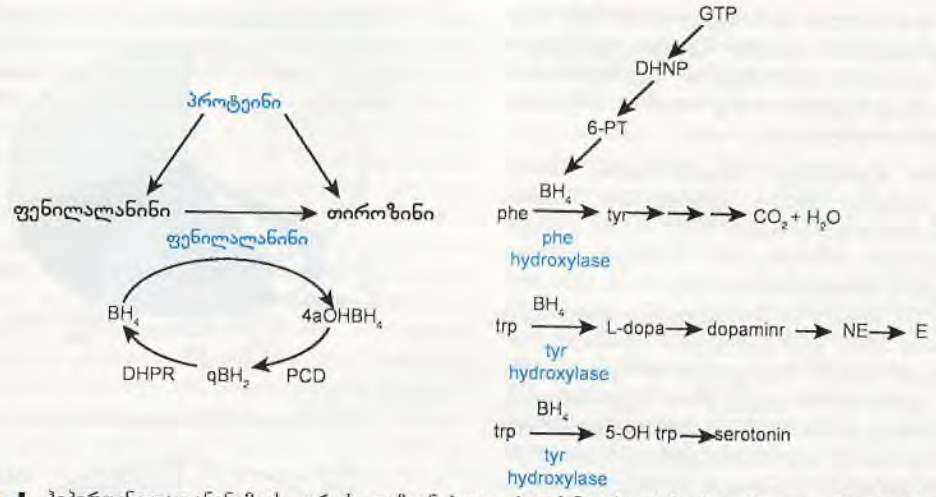
AR, აუტოსომურ-რეცესიული; BH_4, ტეტრაჰიდრობიოპტერინი; DHPR = დიჰიდროპტერიდინ-რედუქტაზა; GTP-CH = გუანოზინ ტრიფოსფატის ციკლოჰიდროლაზა; 5 HT = 5-ჰიდროქსიტრიფტოფანი; PAH = ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზა; PCD = პროტეინ 4-α-კარბინოლამინ-დეჰიდრატაზა; PKU = ფენილკეტონურია; 6-PTS = 6-პირუვოილ-ტეტრაჰიდროპტერინ-სინთაზა.

ბისაგან (მაგ., გლობინის ჯაჭვების ძლიერ შემცირებული პროდუცირებით განპირობებული თალასემია), რომ კლინიკური პერსპექტივიდან გამომდინარე, არ გვაქვს საფუძველი ვამტკიცოთ, თითქოს დაავადება იმავე ცილის მუტაციებით იყოს გამოწვეული.

ბოლოს, უნდა აღინიშნოს, რომ ხშირად ვერ ხერხდება ცილაში წარმოქმნილი სპეციფიკური მუტაციის ბიოქიმიური და კლინიკური შედეგების წინასწარ განსაზღვრა. მაგალითად, არავის ძალუძს წინდაწინ განსაზღვროს, რომ ალელი, ყველაზე ხშირად ასოცირებული **α_1-ანტიტრიფსინის (α_1AT) დეფიციტთან** (Z ალელი), იწვევს ღვიძლის დაზიანებას, რადგან მუტაციის გამო ჰეპატოციტებში ცილა წარმოქმნის შიდაუჯრედულ აგრეგატებს (იხ. ქვემოთ). გარდა ამისა, თუმცა იშვიათად, მაგრამ დაავადება შესაძლოა დაკავშირებული იყოს მხოლოდ ერთ ან რამდენიმე ალელთან, რის კლასიკური მაგალითიც არის ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება; ეს დარღვევა ვლინდება მხოლოდ იმ შემთხვევაში, როდესაც Glu6-Val მუტაცია გვხვდება, სულ მცირე, ერთ β-გლობინის ალელში. სხვა ალელები შეიძლება იწვევდეს სხვა, მაგრამ არა ნამგლისებრუჯრედოვან დაავადებას, როგორც ეს მე-11 თავში ვნახეთ.

ლოკუსის ჰეტეროგენურობა. გენეტიკური ჰეტეროგენურობა წარმოიშობა ისეთ ვითარებაშიც, როდესაც სპეციფიკურ კლინიკურ მდგომარეობასთან დაკავშირებულია ერთზე მეტი ლოკუსი. ასეთ სიტუაციას **ლოკუსის ჰეტეროგენურობას** უწოდებენ (იხ. ცხრ. 12-1 და თავი 7). აღნიშნული ფენომენის საილუსტრაციოდ გამოდგება მაგალითი, რომლის მიხედვითაც, მუტაციებს 5 გენიდან ერთ-ერთში შეუძლია გამოიწვიოს ჰიპერფენილალანინემია (ცხრ. 12-2). მას შემდეგ, რაც დადასტურდება ლოკუსის ჰეტეროგენურობა, ცალკეული გენის და მასთან ასოცირებული ფენოტიპის დეტალური ურთიერთშედარების გზით ხშირად აღმოჩნდება ხოლმე, რომ ფენოტიპი სრულიადაც არ არის ისეთი ჰომოგენური, როგორც ამას მანამდე ვარაუდობდნენ.

გენ-მოდიფიკატორები. ზოგჯერ ისეც ხდება, რომ გენოტიპ-ფენოტიპის უაღრესად მტკიცე კავშირები დარღვეულია გარკვეული ტიპის ავადმყოფებში, ასეთი ფენოტიპური ცვალებადობა შეიძლება მივაწეროთ გარემო ფაქტორებს ან სხვა გენების, ე.წ. გენ-მოდიფიკატორების აქტივობას (იხ. თავი 8). დღესდღეობით ადამიანის მონოგენური დაავადებებისათვის იდენტიფიცირებულია გენ-მოდიფიკატორების მცირერიცხოვანი ჯგუფი. კარგად შესწავლილი გენ-მოდიფიკატორების ერთ-ერთი მაგალითია β-თალასემიით დაავადებული ჰომოზიგოტი ავადმყოფების მდგომარეობის გაუმჯობესება, რომლებსაც მემკვიდრეობით აქვთ მიღებული α-თალასემიის ალელიც. ამ შემთხვევაში ეს უკანასკნელი მოქმედებს როგორც გენ-მოდიფიკატორი. β-თალასემიის მიხედვით ჰომოზიგოტ ინდივიდებში დაავადება ზოგჯერ ნაკლები სიმძიმით ვლინდება. β-თალასემიისთვის დამახასიათებელი გლობინის ჯაჭვის სინთეზის დისბალანსი, გამოწვეული α-ჯაჭვების შედარებითი სიჭარბით, განიცდის ნაწილობლივ კორექციას α-თალასემიის მუტაციით გამოწვეული α-ჯაჭვის პროდუქციის შემცირების საშუალებით. სხვა მაგალითში, **კისტური ფიბროზით** დაავადებულ ინდივიდებს, რომლებიც ჰომოზიგოტური არიან ფართოდ გავრცელებული მუტაციის მიხედვით, აქვთ ფილტვის დაავადების ძლიერ ვარირებული გამოვლინება, რაც, ნაწილობრივ მაინც, ერთი გენ-მოდიფიკატორის აქტივობითაა განპირობებული.



სურ. 12-2 ▪ ჰიპერფენილალანინემიის დროს დაზიანებული ბიოქიმიური ჯაჭვები. BH_4, ტეტრა-ჰიდრო-ბიოფტერინი; $4aOHBH_4$, 4α ჰიდროქსი-ტეტრაჰიდრო-ბიოფტერინი; qBH_2, ქვინინოიდ-დიჰიდრობიოფტერინი, ჰიდროქსილაციის რეაქციის ქანგვითი პროდუქტი, რომელიც BH_4-მდე აღდგება დიჰიდროპტერიდინ-რედუქტაზით (DHPR); PCD, ფტერინ-4α-კარბინოლამინ-დეჰიდრატაზა; phe, ფენილალანინი; tyr, თიროზინი, trp, ტრიფტოფანი; GTP, გუანოზინტრიფოსფატი; DHNP, დიჰიდრონეოპტერინ-ტრიფოსფატი; 6-PT, 6-პირუვოილ-ტეტრაჰიდროპტერინი; L-dopa, L-დიჰიდროქსიფენილალანინი; NE, ნორეპინეფრინი; E, ეპინეფრინი; 5-OH trp, 5-ჰიდროქსიტრიფტოფანი.

ფერმენტებთან დაკავშირებული დაავადებები

ფერმენტები ბიოლოგიური კატალიზატორებია, რომლებიც მაღალეფექტურად წარმართავს სუბსტრატის პროდუქტად გარდაქმნის პროცესს. არსებობს სუბსტრატთა მრავალრიცხოვანი ნაირსახეობა, რომლებზეც მოქმედებს ფერმენტები. ამის დამადასტურებელია ის ფაქტი, რომ ადამიანის გენომი მოიცავს 5000-ზე მეტ ფერმენტის მაკოდირებელ გენს. აქედან გამომდინარე, სრულიადაც არ არის გასაკვირი, რომ ადამიანში აღწერილია ასობით ფერმენტის დეფექტი, ე.წ. ენზიმოპათია. თავდაპირველად განვიხილავთ მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევების ერთ-ერთ ყველაზე ცნობილ ჯგუფს – ჰიპერფენილალანინემიას, რომელსაც იწვევს ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზას აქტივობის დაქვეითება. აქვე მოკლედ აღვწერთ კიდევ რამდენიმე მნიშვნელოვანი ფერმენტის დეფექტს. დასკვნაში შეჯამებული სახით წარმოგიდგენთ ენზიმოპათიების ზოგად პათოფიზიოლოგიურ ნიშნებს.

ამინოაციდოპათიები

ჰიპერფენილალანინემიები

დარღვევები, რომლებიც იწვევს სისხლში ფენილალანინის დონის მომატებას, რაც განსაკუთრებით დამახასიათებელია ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზას დეფიციტისათვის, იგივე ფენილკეტონურიისთვის, ასახავს ბიოქიმიური გენეტიკის თითქმის ყველა კანონზომიერებას ფერმენტის დეფექტთან მიმართებაში. ჰიპერფენილალანინემიის გამომწვევი ბიოქიმიური ფაქტორები ილუსტრირებულია მე-12-2 სურათზე; მე-12-2 ცხრილში კი წარმოდგენილია დაავადებასთან ასოცირებული მუტაციები ჰიპერფენილალანინემიის ხუთ ლოკუსში. ყველა გენეტიკური დარღვევა, დაკავშირებული ფენილალანინის მეტაბოლიზმთან, განპირობებულია ფუნქციის დაკარგვის მუტაციებით ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზას (PAH) გენში ან გენებში, რომლებიც განსაზღვრავს მისი კოფაქტორის, ტეტრა-ჰიდრობიოპტერინის (BH_4) სინთეზს ან მის ხელახლა ჩართვას რეაქციებში.

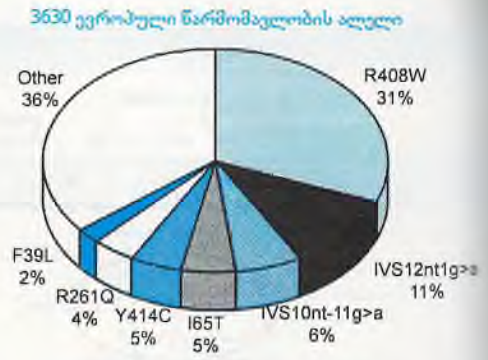
ფენილკეტონურია. ფენილკეტონურიის კლასიკური ფორმა (PKU) კრებსითი ცნებაა, რომელიც აერთიანებს მეტაბოლიზმის თანდაყოლილ დარღვევებს. ეს არის PAH-ის მაკოდირებელი გენის მუტაციით გამოწვეული აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევა, რომელიც ფენილალანინის კატაბოლიზმს უკავშირდება. PAH არის ფენილალანინის თიროზინში გადამყვანი ფერმენტი (იხ. სურ. 12-2 და ცხრ. 12-2). 1934 წელს, ფოლინგის მიერ აღმოჩენილი PKU იყო ადამიანში გონებრივი ჩამორჩენილობის გამომწვევი პირველი გენეტიკური დეფექტი. ავადმყოფს არა აქვს ფენილალანინის დაშლის უნარი, რის გამოც აღნიშნული ამინმჟავა გროვდება ორგანიზმის თხევად გარემოში. ჰიპერფენილალანინემია დამაზიანებლად მოქმედებს განვითარების პროცესში მყოფ ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე აღრეული ბავშვობის ასაკში და აფერხებს თავის ტვინის ნორმალურ ფუნქციონირებას. ტოტალური ფენილალანინის მცირე ფრაქცია მეტაბოლიზმის ალტერნატიულ გზას დაადგება, ის დიდი ოდენობით პროდუცირებს ფენილპიროყურძნისმჟავას (კეტომჟავას და მის ნაერთს, საიდანაც წარმოდგება დაავადების სახელწოდება) და სხვა მინორულ მეტაბოლიტებს, რომლებიც გამოიყოფა შარდში. გასაკვირია, რომ მიუხედავად ფერმენტული დეფექტის გამოვლენის დროიდან გასული ათწლეულებისა, დღესაც ზუსტად არ არის ცნობილი ის ნევროპათოლოგიური მექანიზმი, რომლის მოქმედებითაც ჭარბი ფენილალანინი აზიანებს თავის ტვინს. კლასიკური PKU-ს შემთხვევაში მეტაბოლური ბლოკირებით გამოწვეული ნევროლოგიური დარღვევების თავიდან აცილება ნაწილობრივ შეიძლება კვების დიეტით, რომელიც გამორიცხავს ფენილალანინის დაგროვებას. PKU-ს მკურნალობა პარადიგმაა ბევრი ისეთი მეტაბოლური დაავადების

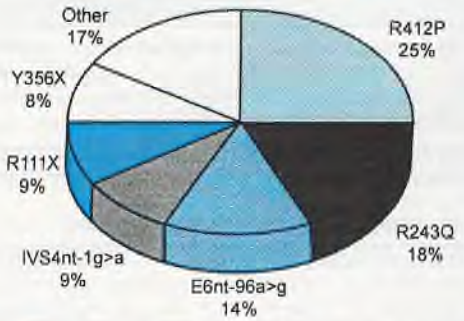
სამკურნალოდ, რომელთა გამოსაყენებლობა შესაძლებელია მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდეს ფერმენტის სუბსტრატის და მისი დერივატების აკუმულირების პრევენციით. ეს კონცეფცია დაწვრილებით განხილული იქნება მე-13 თავში.

ახალშობილთა სკრინინგი. ახალშობილთა პოპულაციური სკრინინგი PKU-ს გამოვლენის მიზნით მთელ მსოფლიოშია დანერგილი. PKU ისეთი გენეტიკური პათოლოგიის პროტოტიპია, რომლის მიმართ გამართლებულია ახალშობილთა მასობრივი სკრინინგი (იხ. თავი 17); ზოგიერთ პოპულაციაში დაავადება უფრო ფართოდ არის გავრცელებული (დაახლოებით 1/2900 ცოცხლადშობილი). სიცოცხლის ადრეულ ეტაპზე დაწყებული მკურნალობა ეფექტურია; მკურნალობის გარეშე კი გარდაუვალია მძიმედ გამოხატული გონებრივი ჩამორჩენილობა. სკრინინგი დაბადებიდან რამდენიმე დღეში ტარდება. ქუსლიდან აღებული სისხლის რამდენიმე წვეთს შეაშრობენ ფილტრის ქაღალდით და ამ უკანასკნელს გადაგზავნიან ცენტრალურ ლაბორატორიაში სისხლში ფენილალანინის დონის განსაზღვრის მიზნით. ადრე სისხლის სინჯების აღება ხდებოდა მანამდე, სანამ ახალშობილი დატოვებდა კლინიკას. იმის გამო, რომ შემცირდა მშობიარობის შემდგომ დედებისა და ახალშობილების ჰოსპიტალში დაყოვნების დროის პერიოდი, ცვლილება განიცადა სკრინინგის პრაქტიკულმა მხარემ. რეკომენდებულია, რომ ახალშობილთა ტესტირება არ ჩატარდეს პირველი 24 საათის განმავლობაში, რადგან PKU-ს შემთხვევაში ფენილალანინის დონის მომატება იწყება დაბადებიდან პირველი რამდენიმე დღის განმავლობაში. დადებითი პასუხის შემთხვევაში სასწრაფოდ უნდა იქნეს მიღებული სათანადო ზომები, რადგან პოსტნატალურ პერიოდში მკურნალობის დაწყების ოთხკვირიანმა დაგვიანებამ შესაძლოა მნიშვნელოვანი გავლენა იქონიოს მკურნალობის ეფექტურობაზე, რასაც მძიმე შედეგები მოჰყვება PKU-თი დაავადებული ინდივიდების ინტელექტუალური განვითარების თვალსაზრისით.

ფენილკეტონურიის არაკლასიკური ფორმა და ჰიპერფენილალანინემია, რომელიც არ არის დაკავშირებული ფენილკეტონურიასთან. თუ გავითვალისწინებთ, რომ PKU გამოწვეულია PAH-ის "მოჩვენებითი" არააქტიურობით (კონტროლთან შედარებით აქტივობა დაქვეითებულია დაახლოებით 1%-ით), ნაკლებად მძიმე ფენოტიპები, რომლებიც Non-PKU ჰიპერფენილალანინემიის და PKU-ს სახესხვაობის სახელწოდებითაა ცნობილი (იხ. ცხ. მე-12-2), ვითარდება ისეთ შემთხვევებში, როდესაც მუტანტური PAH ფერმენტი ავლენს ნარჩენ აქტივობას.

Non-PKU ჰიპერფენილალანინემია განისაზღვრება პლაზმაში ფენილალანინის კონცენტრაციის შემცირებით – 1 მილიმოლზე ნაკლები შემცველობით, რაც ავადმყოფის მიერ დიეტის დაცვით მიიღწევა. ჰიპერფენილალანინემიის ასეთი დონე მხოლოდ ათჯერ აღემატება ნორმალურს და უფრო დაბალია, ვიდრე კლასიკური PKU-ს შემთხვევაში (>1მმოლი). ფენილალანინის შემცველობის ზომიერი გაზრდა Non-PKU ჰიპერფენილალანინემიის დროს ნაკლებად აზიანებს თავის ტვინს ან შეიძლება მას ჰქონდეს ძალიან სუსტი ეფექტი კონცენტრაციის უმნიშვნელო მატების შემთხვევაში (<0,4 მმოლი). დაავადებული ინდივიდები ექიმის მეთვალყურეობის ქვეშ იმყოფებიან მხოლოდ იმის გამო, რომ მათ დაუსვეს ასეთი დიაგნოზი ახალშობილთა სკრინინგის დროს. მათი ნორმალური ფენოტიპი პლაზმაში ფენილალანინის ე.წ. "უსაფრთხო დონის" კარგი მაგალითია კლასიკური PKU-ს მკურნალობისას. ეს მაჩვენებელი არის ავადმყოფისათვის დასაშვები ფენილალანინის შემცველობის ზედა ზღვარი. **ფენილკეტონურიის არაკლასიკური ფორმა** ისეთი კატეგორიაა, რომელიც აერთიანებს ფენილალანინის მიმართ ტოლერანტულ ავადმყოფებს კლასიკური PKU-სა და Non-PKU ჰიპერფენილალანინემიას შორის შუალედური პოზიციით. ასეთი ავადმყოფებისთვის აუცილებელია კვების რაციონიდან ფენილალანინის ამოღება, მაგრამ მათი დიეტა ნაკლებად მკაცრია, ვიდრე კლასიკური PKU-ს მქონე ავადმყოფებისას. ამ სამი კლინიკური ფენოტიპის კავშირი PAH გენის მუტაციებთან კლინიკური ჰეტეროგენურობის კარგი ნიმუშია (იხ. ცხრ. 12-1).





სურ. 12-3 ▪ *PAH* მუტაციების ბუნება და თავისებურებები ევროპული და აზიური (ჩინეთი, კორეა, იაპონია) წარმომავლობის პოპულაციებში. გამოყენებულია ამინმჟავას ერთსიმბოლოიანი კოდი (იხ. ცხრ. 3-1), ხოლო მუტაციების ნომენკლატურა შეესაბამება მე-9 თავში მოყვანილ ნომენკლატურას. (Derived from Nowacki PM, Byck S, Prevost L, Scriver CR: PAH mutation analysis consortium database: 1997. Prototype for relational locus-specific mutation databases. Nucl Acids Res 26:220-225, 1998, by permission of Oxford University Press.)

ჰიპერფენილალანინემიები: ალელური და ლოკუსური ჰეტეროგენურობა

ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზას გენის მოლეკულური დეფექტები. PAH ლოკუსის გასაოცარი ალელური ჰე-

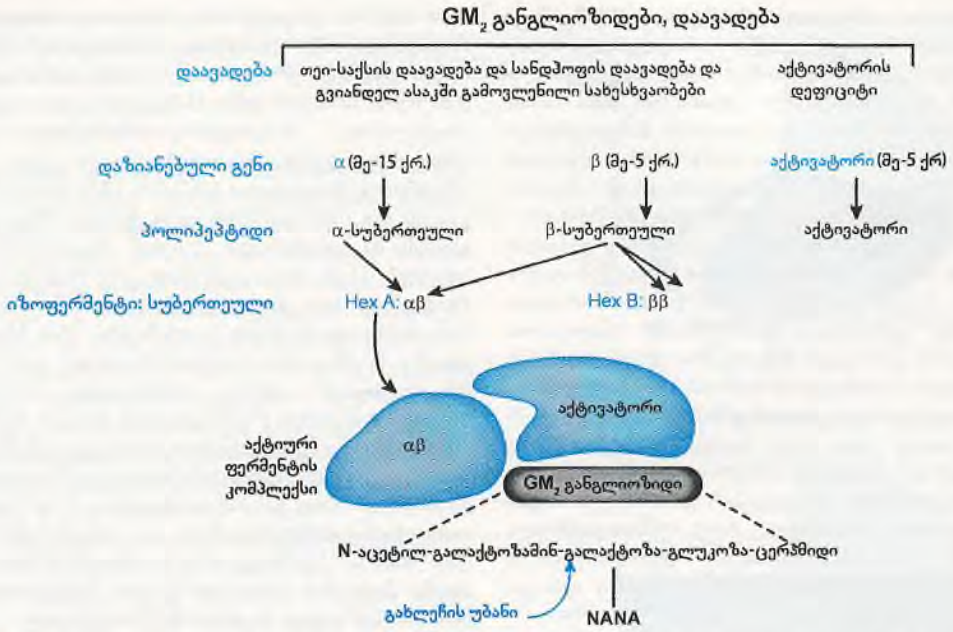
ტეროგენურობა – მსოფლიო მასშტაბით 400-ზე მეტი განსხვავებული მუტაცია – იქნა გამოვლენილი ავადმყოფებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ ჰიპერფენილალანინემია, დაკავშირებული კლასიკურ PKU-სთან, არაკლასიკურ PKU-სთან და Non-PKU ჰიპერფენილალანინემიასთან (იხ. ცხრილი 12-2). PAH ალელების უდიდესი უმრავლესობა ინდივიდუალურად იშვიათი მუტაციებია, რომლებიც გავლენას ახდენს PAH-ის – ფერმენტულ აქტივობაზე და იწვევს ჰიპერფენილალანინემიას, თუმცა აღმოჩენილ იქნა ნაკლებად გაურკვეველი სუსტი გამოვლინების პოლიმორფული ვარიანტებიც. ევროპული წარმოშობის ინდივიდთა პოპულაციებში ცნობილი მუტანტური ქრომოსომების ორი მესამედის შემთხვევაში დამიანება გამოწვეულია ექვსი სხვადასხვა მუტაციით (სურ. 12-3). უნდა აღინიშნოს, რომ კიდევ ექვსი სხვა მუტაცია იწვევს 80%-ზე ოდნავ მეტ PAH მუტაციას აზიურ პოპულაციებში (იხ. სურ. 12-3). დანარჩენი დაავადების გამომწვევი მუტაციები იშვიათია. იმისათვის, რომ ზემოაღნიშნული ინფორმაცია საზოგადოებისათვის ხელმისაწვდომი ყოფილიყო, საერთაშორისო კონსორციუმმა განავითარა PAH მონაცემთა ბაზა.

ყველა სხვა პოპულაციას შორის PAH მუტანტური პოპულაცია გენეტიკური ჰეტეროგენურობით გამოირჩევა. ახასიათებთ რა ლოკუსში ალელური ჰეტეროგენურობის მაღალი დონე, პოპულაციათა უმეტესობაში PKU-ით დაავადებული ინდივიდები **კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტებს** წარმოადგენენ (ანუ ასინი ატარებენ დაავადების გამომწვევ ორ განსხვავებულ ალელს). ეს აღმოჩენა სრულად შეესაბამება PAH დეფექტების შემთხვევაში გამოვლენილ ფერმენტულ და ფენოტიპურ ჰეტეროგენურობას (იხ. სურ. 12-1). ადრე ფიქრობდნენ, რომ PAH გენოტიპის ცოდნა საკმარისი იყო ფენოტიპის დეტალების განსაზღვრისათვის, მაგრამ მოლოდინი არ გამართლდა, თუმცა დადგინდა მრავალობითი კორელაციის არსებობა PAH გენოტიპსა და ბიოქიმიურ ფენოტიპს შორის. ზოგადად, მუტაციები, რომლებიც იწვევს ულიმინაციას ან მნიშვნელოვნად ამცირებს PAH ფერმენტის აქტივობას, იწვევს კლასიკურ PKU-ს მაშინ, როდესაც ფერმენტის ნარჩენი აქტივობის გამაძლიერებელი მუტაციები დაკავშირებულია სუსტად გამოხატულ ფენოტიპებთან. ზოგიერთი მუტაცია ჰომოზიგოტურ ავადმყოფებში დაკავშირებულია კლასიკური PKU-დან Non-PKU ჰიპერფენილალანინემიამდე ინტერვალში რანჟირებულ ფენოტიპებთან. ამრიგად, დღესდღეობით უკვე ცნობილია, რომ სხვა არაიდენტიფიცირებული ბიოლოგიური ცვლადი სიდიდეები – მათ შორის, რასაკვირველია, გენ-მოდიფიკატორებიც – ქმნიან ფენოტიპურ ვარიაციებს, რომლებიც სპეციფიკური გენოტიპების შემთხვევაში ვლინდება. ეს დაკვირვება, რომელიც ამჟამად უკვე აღიარებულია, როგორც მონოგენურ დაავადებათა საერთო ნიშანი, აღასტურებს იმ ფაქტს, რომ PKU-ს მსგავსი მონოგენური ნიშნებიც კი არ არის გენეტიკურად მარტივი დარღვევები.

ტეტრაჰიდრობიოფტერინის მეტაბოლიზმის დეფექტები თავდაპირველად მიაჩნდათ, რომ მემკვიდრეობით ჰიპერფენილალანინემიის შემთხვევაში ბავშვებს ჰქონდათ PAH-ის პირველადი დეფექტი. ამჟამად დადგენილია, რომ ავადმყოფების 1-3%-ს აქვს ნორმალური PAH გენი და ჰიპერფენილალანინემია მათში გამოწვეულია PAH-ის კოფაქტორის, BH_4-ის ფორმირებაში ან რეციკლირებაში მონაწილე რამდენიმე განსხვავებული გენიდან ერთ-ერთის გენეტიკური დეფექტით (იხ. სურ. 12-2 და ცხრ. 12-2). ცალკეული ფენოტიპის (მაგალითად, ჰიპერფენილალანინემიის) კავშირი სხვადასხვა გენის მუტაციებთან ლოკუსის ჰეტეროგენურობის მაგალითია (იხ. ცხრ. 12-1). როგორც PAH ცილის და ბიოფტერინის კოფაქტორის მეტაბოლური გზების მაკოდირებელი გენების მუტაციებმა აჩვენა (იხ. სურ. 12-2), ისეთი გენებით კოდირებული ცილები, რომლებიც ლოკუსის ჰეტეროგენურობას ამეკავნებენ, ძირითადად ერთი ბიოქიმიური გზის სხვადასხვა ეტაპზე მოქმედებენ. თავდაპირველად გამოვალინეს BH_2-დეფიციტის მქონე ავადმყოფები, რომლებსაც, მიუხედავად იმისა, რომ იცავდნენ დიეტას ფენილალანინის დაბალი შემცველობით, ადრეულ ასაკშივე განუვითარდათ ნევროლოგიური დარღვევები. ასეთი შედეგი ნაწილობრივ განპირობებულია ორი ფერმენტის თიროქსინ-ჰიდროქსილაზას და ტრიფტოფან-ჰიდროქსილაზას BH_4 კოფაქტორის მოთხოვნილებით. ორივე ჰიდროქსილაზას განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს მონოამინერგული ნეიროტრანსმიტერების – დოფას, ნორეპინეფრინის, ეპინეფრინის და სეროტონინის – სინთეზისათვის (იხ. სურ. მე-12-2). BH_4-დეფიციტის მქონე ავადმყოფებს აღენიშნებათ დეფექტი გუანიზინ ტრიფოსფატიდან BH_4-ის ბიოსინთეზის ან BH_4-ის რეგენერაციის ერთ-ერთ ეტაპზე (იხ. სურ. 12-2). კლასიკური PKU-ს მსგავსად, ეს დარღვევებიც მემკვიდრეობითია როგორც აუტოსომურ-რეცესიული ნიშნები.

ძალზე მნიშვნელოვანია ერთმანეთისგან განვასხვაოთ BH4-მეტაბოლიზმის დეფექტის მქონე ავადმყოფები და PAH-მუტაციების მატარებელი პირები, რადგან მათი მკურნალობის მეთოდები ძლიერ განსხვავდება ერთმანეთისგან. პირველი: BH_4-დეფექტის მატარებელ ინდივიდებში PAH ფერმენტი ნორმალურია, მისი აქტივობა შეიძლება აღდგეს, თუ ავადმყოფს მიეწოდება BH_4-ის მაღალი დოზები ორალურად და ამ გზით მის პლაზმაში აღადგენენ ფენილალანინის ნორმალურ დონეს. აქედან გამომდინარე, BH_4-ის მეტაბოლიზმის დეფექტის მატარებელთა დიეტაში დასაშვებია ფენილალანინის მკაცრი შეზღუდვა, რადგან მისი აღდგენა შესაძლებელია და ზოგიერთ ასეთ ავადმყოფს შეუძლია შემდგომ გადავიდეს ნორმალურ, ფენილალანინით შეუზღუდავ კვებაზე. მეორე: უნდა ეცადოთ და ავადმყოფის თავის ტვინში მოვახდინოთ ნეიროტრანსმიტერების ნორმალიზაცია, რაც თიროზინ-ჰიდროქსილაზას და ტრიფტოფან-ჰიდროქსილაზას პროდუქტების (შესაბამისად, L-დოფას და 5-ჰიდროქსიტრიფტოფანის) მიღებით მიიღწევა (იხ. სურ. 12-2 და ცხრ. 12-2). სწორედ ამ მიზეზის გამო, ყველა ჰიპერფენილალანინემიის მქონე ახალშობილმა უნდა გაიაროს სკრინინგი, რომ დადგინდეს, არის თუ არა ჰიპერფენილალანინემია მათში BH_4-ის დარღვევის შედეგი.

ტეტრაჰიდრობიოფტერინის რეაქტიულობა PAH მუტაციების საპასუხოდ. ჰიპერფენილალანინემიით დაავადებული ბევრი ინდივიდი, რომელთაც აქვთ საკუთრივ PAH გენის მუტაცია და არა PAH-ის კოფაქტორის – BH_4-ის მეტაბოლიზმის დარღვევა, BH_4-ის მაღალი ორალური დოზის მიღებისას უფრო მეტად რეაგირებს პლაზმაში ფენილალანინის დონის მკვეთრი დაქვეითებით. ეს ავადმყოფთა ის ჯგუფია, რომელთაც



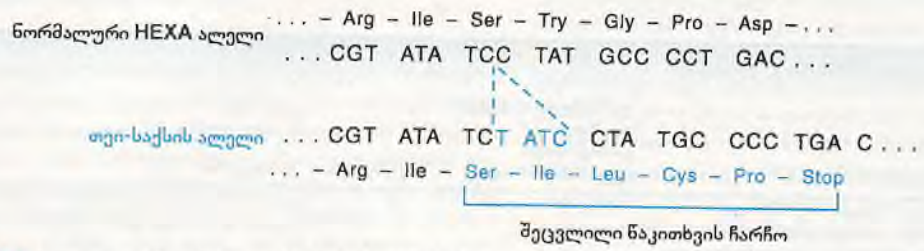
სურ. 12-4 ▪ A ჰექსოამინაზას აქტივობისთვის საჭირო სამი გენის შემცველი სისტემა და დაავადებები, გამოწვეული ცალკეული გენების დეფექტით. აქტივატორი ცილის ფუნქცია ისაა, რომ დაუკავშირდეს განგლიოზიდის სუბსტრატს და მიაწოდოს იგი ფერმენტს. NANA, *N*-აცეტილ-ნეირამინის მჟავა. (Modified from Sandhoff K, Conzelmann E, Neufeld EF, et al: The GM$_2$ gangliosidoses. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D [eds]: The Metabolic Bases of Inherited Disease, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 1989, pp 1807-1839.)

აქვთ მნიშვნელოვანი ნარჩენი PAH აქტივობა (ანუ PKU-ს არაკლასიკური ფორმით და Non-PKU ჰიპერ-ფენილალანინემიით ავადმყოფები), თუმცა რეაგირების უნარი აქვთ კლასიკური PKU-ს ფორმით დაავადებულ ინდივიდებსაც. ნარჩენი PAH აქტივობის არსებობა სრულიადაც არ ნიშნავს იმას, თითქოს პლაზმური ფენილალანინის დონის ცვლილება გამოეწვიოს BH_4-ის მიღებას. უფრო მოსალოდნელია, რომ BH_4-ის რეაქტიულობის ხარისხი დამოკიდებული იქნება ცალკეული მუტანტური PAH ცილის სპეციფიკურ ფუნქციებზე, რომლებიც ალელურ ჰეტეროგენურობას ასახავს და საფუძვლად უდევს PAH მუტაციებს. BH_4-ის დამატებით მიღებამ სასიკეთო შედეგი გამოიღო, რაშიც ერთი ან მეტი მექანიზმი მონაწილეობდა და რომლის ეფექტი გამომდინარეობს იმ შედეგიდან, რაც PAH მუტაციის აპოფერმენტთან კოფაქტორის გაზრდილი მოცულობის კონტაქტში შესვლამ გამოიწვია. აღნიშნული მექანიზმები მოიცავს მუტანტური ფერმენტების სტაბილიზაციას, ფერმენტების დაცვას უჯრედის მხრიდან მათი დეგრადაციისაგან; იზრდება კოფაქტორების მიწოდება ფერმენტებისათვის, რომლებიც BH_4-ის მიმართ დაბალი აფინურობით ხასიათდება; აღინიშნება კიდევ სხვა სასარგებლო გავლენა ფერმენტების კინეტიკურ და კატალიზურ თვისებებზე. კოფაქტორის გაზრდილი მოცულობის მიწოდება არის ის ძირითადი სტრატეგია, რომელიც გამოყენებული უნდა იქნეს ფერმენტთა მეტაბოლიზმის მრავალი თანდაყოლილი დარღვევის სამკურნალოდ, რასაც დეტალურად მე-13 თავში განვიხილავთ.

დედისეული ფენილკეტონურია. ზოგადად, PKU-ს წარმატებული მკურნალობის შემთხვევაში დაავადებული ჰომოზიგოტი ინდივიდები დამოუკიდებელ ცხოვრებას ეწევიან და აქვთ თითქმის ნორმალური პერსპექტივა იყოლიონ შვილები. აღრე ფენილკეტონურიით დაავადებულ ბავშვებს ყრმობის ასაკშივე უხსნიდნენ ფენილალანინით შეზღუდულ დიეტას იმ მოტივით (რაც არამართებული გამოდგა), თითქოს ფენილალანინის დონის აწევა ზიანს აღარ მიაყენებდა მომწიფებულ ნერვულ სისტემას. შესაბამისად, აღმოჩნდა, რომ PKU-ით დაავადებულ დედებს, რომლებიც არ მკურნალობენ, თითქმის ყოველთვის ჰყავთ დაავადებული შვილები. მათი უმეტესობა გონებრივად ჩამორჩენილია; ბევრ მათგანს აქვს მიკროცეფალია, აღენიშნება ზრდის შეფერხება და თანდაყოლილი სიმახინჯე, განსაკუთრებით, გულის მანკი. როგორც ამას მენდელისეული მემკვიდრეობითობის კანონზომიერებები გვასწავლის, ყველა ეს ბავშვი ჰეტეროზიგოტია. ამდენად, მათი დეფექტები განპირობებულია არა მათი გენეტიკური კონსტიტუციით, არამედ დედის სისხლის მიმოქცევის სისტემაში ფენილალანინის მაღალი კონცენტრაციის ძლიერი ტერატოგენური ეფექტით. შესაბამისად, PKU-ით დაავადებულ ქალებს, რომლებიც დააპირებენ იყოლიონ შვილები, კატეგორიულად მოვუწოდებთ ორსულობამდე დაიწყონ ფენილალანინით შეზღუდული კვების დიეტის დაცვა.

ლიზოსომური დეპონირების დაავადებები

ლიზოსომები მემბრანით შემოსაზღვრული ორგანოდებია, რომლებიც მრავალგვარ ბიომაკრომოლეკულის დეგრადაციაში მონაწილე ჰიდროლიზურ ფერმენტებს შეიცავს. ამ ჰიდროლაზების გენეტიკური დეფექტები იწვევს ლიზოსომაში მათი სუბსტრატის დაგროვებას, რასაც შედეგად მოსდევს უჯრედის ფუნქციის მოშლა და, საბოლოოდ, უჯრედის კვდომა. სუბსტრატის თანდათანობითი დაგროვება არის ამ დაავადებისათვის



სურ. 12-5 ▪ ოთხფუძიანი ინსერცია (TACT) A ჰექსოზამინიდაზას გენში თეი-საქსის დაავადების დროს, რომელიც იწვევს ფრეიმშიფტ მუტაციას. აღნიშნული მუტაცია თეი-საქსის დაავადების ძირითადი მიზეზია აშკენაზის ებრაელებში (იხ. ცხრ. 12-3). ვერ ხერხდება ბაკშვობის ასაკში გამოვლენილი ფერმენტების სრული დეფიციტის გამომწვევი hex A ცილის მუტაციის დეტექცია.

დამახასიათებელი უნიფიცირებული კლინიკური ნიშანი – შეუნელებელი პროგრესია. უმრავლეს შემთხვევაში სუბსტრატის დაგროვება კლინიკურად დაზიანებული ქსოვილების ან ორგანოების მასის მატებაში ვლინდება. როდესაც ზიანდება თავის ტვინი, რაც ხშირია ამ დაავადების დროს, ვითარდება ნეიროდეგენერაციის სურათი. უშუალოდ კლინიკური სურათით ხშირად შესაძლებელია სწორი დიაგნოზის დასმა და დეპონირების დაავადების კლასის განსაზღვრაც, თუ ამ დროს არ აღინიშნება რამე სპეციფიკური დარღვევა. აღწერილია ლიზოსომური ჰიდროლაზის ან ლიზოსომური მემბრანული ტრანსპორტის დეფიციტის 50-ზე მეტი ფორმა. თითქმის ყველა მათგანი აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობით ხასიათდება. ბოლო პერიოდამდე მიაჩნდათ, რომ აღნიშნული დაავადებები არ ემორჩილებოდა მკურნალობას; მაგრამ **ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპიის** (იხ. თავი 13) დანერგვამ მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა გრძელვადიანი პროგნოზი ამ ფორმებიდან რომელიმეთი დაავადების შემთხვევაში.

თეი-საქსის დაავადება

თეი-საქსის დაავადება (შემთხვევა 38) არის ჰეტეროგენური ლიზოსომური დეპონირების დაავადებათა ჯგუფის ერთ-ერთი ფორმა, GM_2 განგლიოზიდოზი, რომელიც სპინგოლიპიდის, GM_2 განგლიოზიდის დაშლის უუნარობის შედეგად ვითარდება (სურ. 12-4). ბიოქიმიურად ამ დარღვევის დროს აღინიშნება A ჰექსოზამინიდაზას (hex A-ს) მნიშვნელოვანი დეფიციტი. მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნული ფერმენტი ყველგან გვხვდება, ამ დარღვევას აქვს განმხოლოებული კლინიკური მოქმედება თავის ტვინზე – GM_2 განგლიოზიდის სინთეზის ძირითად უბანზე. კატალიზური აქტივობის მქონე hexA სამი გენისაგან შედგენილი სისტემის პროდუქტია (იხ. სურ. 12-4). ეს გენები (შესაბამისად, HEX A და HEX B გენები) კოდირებს ფერმენტის α- და β-სუბერთეულებს და ცილა-აქტივატორს, რომელიც უნდა დაუკავშირდეს სუბსტრატს და ფერმენტს, სანამ ფერმენტი ჩამოაცილებდეს განგლიოზიდს ტერმინალური N-აცეტილ-β-გალაქტოზამინის ნაშთს.

ამ სამ გენში წარმოქმნილი დეფექტების კლინიკური გამოხატულების ურთიერთგარჩევა შეუძლებელია, მაგრამ მათი დიფერენცირება დასაშვებია ფერმენტული ანალიზით. HEXA-ში წარმოშობილი მუტაცია მოქმედებს α- სუბერთეულზე და არღვევს hexA ფერმენტის აქტივობას, რაც იწვევს თეი-საქსის დაავადების (ან hexA დეფიციტის შედარებით მსუბუქი ფორმის) განვითარებას. თეი-საქსის დაავადების გამომწვევი ალელები განაპირობებს α-სუბერთეულის ი-რნმ-ის და hexA აქტივობის მნიშვნელოვან დაქვეითებას (ცხრ. 12-3). HEX B გენის ან ცილა-აქტივატორის მაკოდირებელი გენის დეფექტები არღვევს როგორც hexA-ს, ისე hex B-ს აქტივობას და, შესაბამისად, იწვევს სენდჰოფის დაავადებას და ცილა-აქტივატორის დეფიციტს (რაც ძალზე იშვიათია).

თეი-საქსის დაავადების კლინიკური მიმდინარეობა განსაკუთრებით მძიმეა. დაავადებული ახალშობილები დაბადებიდან პირველი 3-6 თვის განმავლობაში ნორმალურად გამოიყურებიან, შემდეგ კი თანდათანობით უვითარდებათ პროგრესული ნევროლოგიური დარღვევები და 2-4 წლის ასაკისთვის ისინი იღუპებიან. ნერვული უჯრედების კვდომის ეფექტი შეიძლება გამოჩნდეს ბადურაში ალუბლისფერი ლაქების სახით, რაც წარმოადგენს წითელ ცენტრალურ ღრმულს, გარშემორტყმულს ღია ფერის მაკულით. ამის საპირისპი-

ცხრილი 12-3

A ჰექსოზამინიდაზას ალელების ბუნება და სიხშირე აშკენაზის ებრაელების და სხვა პოპულაციებში

მუტაცია	ეფექტი გენის პროდუქტზე	გამოთვლილი სიხშირე აშკენაზის ებრაელებში	სიხშირე არააშკენაზ პოპულაციაში	პომოზიგოტური ფენოტიპი
+TATC ინსერცია (მუ-11 ეგზონი); იხ. სურ. 12-5	ნაადრევი სტოპ-კოდონი	80%	16%-20%	თეი-საქსის დაავადება
IVS-12 ეგზონის სპლაისი გადაბმა: G > C	დეფექტური ი-რნმ-ის სპლაისინგი	10-15%	<1%	თეი-საქსის დაავადება
Gly 269 Ser + ანომალიური სპლაისინგი	< 3% ნარჩენი აქტივობა	2-3%	<1%	ზრდასრული ასაკის GM2 განგლიოზიდოზი
ფენოდეფიციტური ალელები	~20% ნარჩენი აქტივობა	<1%	43%	ნორმალური

Derived largely from Triggs-Raine BL, Feigenbaum ASJ, Natowicz M, et al: Screening for carriers of Tay-Sachs disease among Ashkenazi Jews. N Engl J Med 326:12, 1990; and Gravel RA, Clarke JTR, Kaback MM, et al: The GM2 gangliosidoses. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995, pp 2839-2879.

ცხრილი 12-4

მიკროპოლისაქარიდოზის მაგალითები

სინდრომი	კლინიკური ნიშნები	ფერმენტის დეფექტი: დაგროვილი/ გამოყოფილი მუკოპოსაქარიდი	გენეტიკა	კომენტარი
ჰარლერი	ადრეული დიაგნოზი (<18 თვე), რქოვანას დაბურვა,ჩონჩხის ცვლილებები,ჰეპატოსპლენომეგალია, სახის უხეში ნაკვთები,ლეტალობა 10 წლამდე ასაკში	α-1-ილურონიდაზა	AR	განპირობებულია ფერმენტის აქტივობის ძლიერ დამთრგუნველი ალელით
შეიე	ავადმყოფობა ვლინდება 5 წლის ასაკიდან,ნორმალური ინტელექტი და სიცოცხლის ხანგრძლივობა, რქოვანას დაბურვა,გულის სარქველების დაზიანება	α-1-ილურონიდაზა	AR	საკარაუდოდ გამოწვეულია ალელებით, რომლებიც ნარჩენ აქტივობას ანიჭებენ ფერმენტებს
ჰანტერი	ჰგავს ჰარლერის სინდრომს,მაგრამ პროგრესირებს შედარებით ნელა	იდურონატ-სულფატაზა	XR	შედარებით სუსტად გამოხატული ფენოტიპი ცენტრალური ნერვული სისტემის ვარიაბელური დაავადებებით

AR, აუტოსომურ-რეცესიული; XR, X-შეჭიდული-რეცესიული.

Modified from Neufeld EF, Muenzer J: The mucopolysaccharidoses. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Molecular and Metabolic Basis of Inherited Disease, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995, pp 2465-2494.

როდ, HEX A ალელები, დაკავშირებული გარკვეულ ნარჩენ აქტივობასთან, იწვევს ნევროლოგიური დარღვევების გვიან განვითარებას, ხოლო ალელების ფსევდოდეფიციტის შემთხვევაში (რასაც მოგვიანებით განვიხილავთ) სრულიად არ იწვევს დაავადებას. პათოლოგიის გვიან განვითარების შემთხვევაში შედარებით ნაკლებად გამოხატული დისფუნქცია და ატაქსია გამოწვეულია ზურგის ტვინისა და ნათხემის დეგენერაციით, მაგრამ, ახალშობილთა ფორმისაგან განსხვავებით, მხედველობა და ინტელექტი ამ დროს ნორმალურია, თუმცა ავადმყოფთა ერთ მესამედს უვითარდება ფსიქოზი.

პოპულაციური გენეტიკა. მრავალი მონოგენური დაავადების შემთხვევაში ზოგიერთი ალელი არათანაბრად არის განაწილებული პოპულაციებში: უფრო ხშირია ზოგიერთში და შედარებით იშვიათად გვხვდება სხვებში (იხ. მე-9 თავი). ეს შეეხება თეი-საქსის დაავადებასაც, რომლის დროსაც სამი ალელი გვხვდება აშკენაზის ებრაელთა 99%-ში, მაშინ როდესაც ამ პოპულაციისათვის იშვიათია ორი სხვა ალელი, რომლებიც ჭარბადაა წარმოდგენილი (ალელთა საერთო რაოდენობის თითქმის 50%-ით) სხვა პოპულაციებში (იხ. ცხრ. 12-3). დაახლოებით 27-დან 1 აშკენაზის ებრაელი ატარებს თეი-საქსის ალელს და დაავადებულ ახალშობილთა სიხშირე აქ 100-ჯერ მაღალია საერთო პოპულაციურ მაჩვენებელთან შედარებით. ეს შეიძლება აიხსნას დამფუძნებლის ეფექტით ან ჰეტეროზიგოტების უპირატესობით. მატარებელთა უმეტესობას ექნება სამი გავრცელებული ალელიდან ერთი.

Hex A ფსევდოდეფიციტის ალელები და მათი კლინიკური მნიშვნელობა. აშკენაზის ებრაელთა პოპულაციაში თეი-საქსის მატარებელთა სკრინინგის შედეგად მოულოდნელად გაირკვა, რომ არსებობს Hex A ალელთა უნიკალური კლასი – ფსევდოდეფიციტის ალელები. როგორც მათი სახელწოდებიდან ჩანს, ფსევდოდეფიციტის ორ ალელს აქვს კლინიკურად სუსტი გამოვლინება. ის ინდივიდები, რომლებსაც სკრინინგ-ტესტით დაუდგინდათ ფსევდოდეფიციტი, გენეტიკური კომპაუნდები არიან ერთ ქრომოსომაში ფსევდოდეფიციტური ალელების და მეორე ქრომოსომაში თეი-საქსის მუტაციის მიხედვით. მათ აქვთ Hex A აქტივობის დაბალი დონე (საკონტროლო ინდივიდთა ლეიკოციტების სათანადო მაჩვენებლის დაახლოებით 20%), რაც ნიშნავს, რომ შესაძლებელია თავის ტვინში GM_2 განგლიოზიდის სუბსტრატის დაგროვების თავიდან აცილება. HexA ფსევდოდეფიციტის ალელები მნიშვნელოვანია ორი თვალსაზრისით. პირველი: ისინი ართულებს პრენატალური დიაგნოსტიკის შედეგებს, რადგან დასაშვებია ფსევდოდეფიციტიანი ნაყოფის, როგორც დაავადებულის, არასწორი დიაგნოსცირება; უფრო ზოგადად კი: სხვა გენეტიკურ დაავადებათა მიმართ ჩატარებულმა სკრინინგ-პროგრამებმაც, HexA ფსევდოდეფიციტის ალელების მსგავსად, შეიძლება კიდევ გამოავლინოს სხვა ლოკუსებში არსებული შესაბამისი ალელები, რაც ხელს შეუწყობს ინდივიდთა მდგომარეობის უკეთ შეფასებას.

სურ. 12-6 • ჰურლერის სინდრომით დაავადებული ბავშვი. დამახასიათებელი სახის უხეში ნაკვთებით. 5 წლის ასაკში მისი სიმაღლე 3 წლის ასაკის ბავშვის სიმაღლეს შეესაბამება. (From Smith DW: Recognizable Patterns of Human Malformation, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1982.)

მუკოპოლისაქარიდოზები

მუკოპოლისაქარიდები, ანუ გლიკოზამინოგლიკანები, წარმოადგენს პოლისაქარიდულ ჯაჭვებს, რომლებიც შემაერთებელი ქსოვილის უჯრედებში სინთეზირდება და შედის მრავალი ნორმალური ქსოვილის შემადგენლობაში. ისინი გრძელი დისაქარიდული განმეორებადი ერთეულებისაგან შედგება, რომლის ორი კომპონენტი – შაქრის მოლეკულა – განსაზღვრავს გლიკოზამინოგლიკანის თვისებებს. ამ მაკრომოლეკულათა დეგრადაცია მიმდინარეობს ლიზოსომებში. ჯაჭვის ბოლოზე ხდება მონოსაქარიდის ერთეულების თანდათანობითი ჩამოცილება, რასაც წარმართავს მონოსაქარიდის და ქიმიური ბმის მიმართ სპეციფიკური ფერმენტი. ამრიგად, ნებისმიერი ერთი გლიკოზამინოგლიკანის დეგრადაციისათვის საჭირო ფერმენტთა მთელი სერია, მაგრამ ხშირად ერთზე მეტი გლიკოზამინოგლიკანის კატაბოლიზმში მონაწილეობს მხოლოდ ერთი ფერმენტი.

მუკოპოლისაქარიდოზები დეპონირების (დაგროვების) დაავადებათა ჰეტეროგენული ჯგუფია და აერთიანებს ათზე მეტ პათოლოგიას, რომლის დროსაც ლიზოსომებში აკუმულირდება მუკოპოლისაქარიდები მათი დეგრადაციისთვის საჭირო ერთ-ერთი ფერმენტის დეფიციტის გამო. სპეციფიკური მუკოპოლისაქარიდოზების შემთხვევაში შესაძლოა დაგროვდეს ერთი ან მეტი გლიკოზამინოგლიკანი, თუ მათ კატაბოლიზმს ახორციელებს დეფექტური ფერმენტი. დაუშლელი გლიკოზამინოგლიკანები ჩნდება შარდში, სადაც მათი გამოვლენა შესაძლებელია სკრინინგის ტესტებით.

თავდაპირველად განსაზღვრეს მუკოპოლისაქარიდოზის ორი ფორმა: X-შეჭიდული რეცესიული **ჰანტერის სინდრომი** და შედარებით მძიმე **ჰარლერის სინდრომი** (ცხრ. 12-4) და ორივე ამ დაავადებას უწოდეს გარგოილიზმი ავადმყოფთათვის დამახასიათებელი სახის გამოშეტყველების გამო (სურ. 12-6). დაავადებული ბავშვები ყონებრივად ჩამორჩენილი არიან, აქვთ ჩონჩხის განვითარების ანომალიები, არიან ტანდაბალი და დამატებით აელენენ მთელ რიგ ანომალიებს, რომელთა ჩამონათვალი მოცემულია მე-12-4 ცხრილში.

ჰარლერის სინდრომს იწვევს α-L-იდუნორიდაზას შწვავე დეფიციტი. ადრე ფიქრობდნენ, რომ კლინიკურად გამოხატული დარღვევა, **შეიეს სინდრომი**, მოიცავდა სხვადასხვა ლოკუსს. ასე იმიტომ ეგონათ, რომ სინდრომს ჰქონდა გაცილებით სუსტად გამოხატული ფენოტიპი; მაგრამ გაირკვა, რომ შეიეს და ჰარლერის სინდრომები ალელურია და შეიეს სინდრომის გამომწვევი α-L-იდუნორიდაზას მუტაციები, დაკავშირებულია შედარებით მაღალ ნარჩენ აქტივობასთან.

აუტოსომური ჰარლერის და X-შეჭიდული ჰანტერის სინდრომების მემკვიდრულობის განსხვავებული სურათი იმაზე მიუთითებს, რომ ისინი გამოწვეულია სხვადასხვა გენის მუტაციებით. განსხვავება ვლინდება უჯრედულ კულტურაშიც. მიუხედავად იმისა, რომ თითოეული ამ ფორმის შემთხვევაში ავადმყოფს უჯრედულ კულტურალურ არეში უგროვდება მუკოპოლისაჭარიდები, ამ დარღვევის კორექტირება შესაძლებელია ერთსა და იმავე საკულტივაციო ჭურჭელში ორივე უჯრედული ტიპის თანაკულტივირების შემთხვევაში. კორექციას იწვევს α-L-იდუნორიდაზადეფიციტური ჰარლერის სინდრომის ფიბრობლასტების მიერ ჰანტერის სინდრომიანი ინდივიდის ფიბრობლასტებიდან გამოთავისუფლებული α-L-იდუნორიდაზას შეთვისება; საპირისპირო ფენომენი ვლინდება კულტივირებულ ჰანტერის სინდრომის უჯრედებში. ეს მარტივი ექსპერიმენტი იქცა მტკიცე არგუმენტად იმ მტკიცებულებისთვის, რომ ამ ორი დაავადების შემთხვევაში სხვადასხვა ცილებია დაზიანებული. შემთხვევას, როდესაც ერთი მუტანტის გენომურ პროდუქტს შეუძლია გამოასწოროს მეორე მუტანტის ბიოქიმიური დეფექტი, **გენეტიკურ კომპლემენტაციას** უწოდებენ, ხოლო გამოკვლევებს, რომლებიც მიმართულია გენეტიკური კომპლემენტაციის არსებობის გამოვლენისაკენ, კომპლემენტაციური ანალიზი ეწოდება.

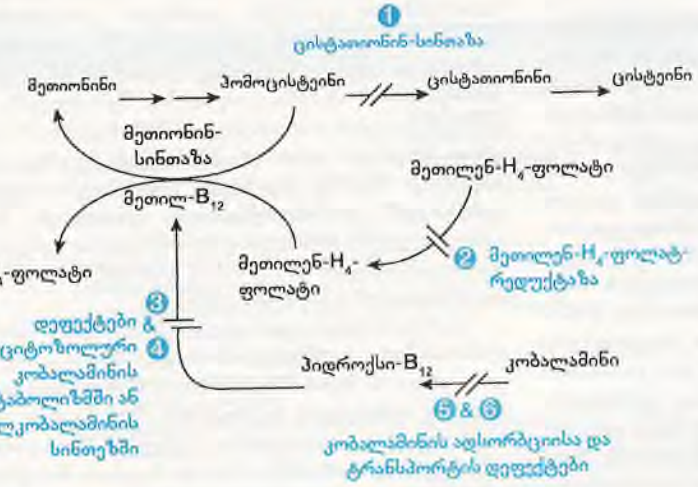
უჯრედის უნარი უჯრედგარე სითხიდან შეითვისოს ლიზოსომური ფერმენტი, რომელიც მას აკლია, არის ერთ-ერთი ის მექანიზმი, რომლის მეშვეობითაც ნორმალური ფერმენტის სეკრეტორი უჯრედების ტრანსპლანტაციას დეპონირების დაავადების მქონე ინდივიდში შეუძლია გამოასწოროს ან შეავსოს ბიოქიმიური დეფექტი სხეულის ყველა ნაწილში. ძალზე შთამბეჭდავია ის თერაპიული ეფექტი, რომელიც მუკოპოლისაქარიდოზით დაავადებულ ზოგიერთ ავადმყოფს, მათ შორის ჰარლერის სინდრომის მქონე ინდივიდებს, მოუტანა ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციამ (იხ. მე-13 თავი). უჯრედების უნარი – უჯრედგარე სითხიდან შეითვისონ ლიზოსომური ფერმენტები, გახდა სათანადო ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპიის წინაპირობა ასეთი ტიპის მრავალი დაავადებისთვის. ამგვარი სტრატეგიის მაღალეფექტურობა არაერთ შემთხვევაში დადასტურებულა (იხ. მე-13 თავი).

პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციით განპირობებული ცვლილებები ცილის ფუნქციაში

გლიკოზილირების უნარის დაკარგვა: I-უჯრედული დაავადება

როგორ აღწევს ცილები თავის ლოკალიზაციის ადგილს უჯრედში? ბევრ ცილას თავის პირველად ამინმჟავურ თანამიმდევრობაში ჩაწერილი აქვს ინფორმაცია, რომელიც მას "კარნახობს" სუბუჯრედულ ადგილსამყოფელს. ზოგიერთი ცილის ადგილს განსაზღვრავს პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციები. ეს დამახასიათებელია მეავე ჰიდროლაზებისათვის, რომლებიც აღმოჩნდა ლიზოსომებში, მაგრამ უჯრედული ტრანსპორტირების ასეთი ფორმა **I-უჯრედული დაავადების** აღმოჩენამდე არ იყო ცნობილი. აღნიშნული პათოლოგია წარმოადგენს აუტოსომურ-რეცესიული ლიზოსომური დეპონირების დაავადების მძიმე ფორმას, რომელიც ადრეულ 1970-იან წლებში გამოიკვლიეს. დაავადებას აქვს ფენოტიპური გამოვლინების ვარიაბელობა, რომელიც შეეხება სახის დამახასიათებელ ნიშნებს, ჩონჩხის ცვლილებებს, ძლიერ ჩამორჩენას ზრდაში და ყონებრივ ჩამორჩენილობას. დაავადებული ბავშვები, ჩვეულებრივ, 5-7 წლამდე ცოცხლობენ. I-უჯრედული დაავადების მატარებელ ინდივიდთა კანის კულტივირებული ფიბრობლასტები შეიცავს მრავალრიცხოვან შეცვლილ ლიზოსომას ან ჩანართებს ციტოპლაზმაში (ამის გამო უწოდებენ მათ ჩანართიან (inclusion), ანუ I-უჯრედებს).

I-უჯრედული დაავადების შემთხვევაში ლიზოსო-



სურ. 12-7 ▪ ჰომოცისტინურიის გამომწვევი გენეტიკური დეფექტების ექვსი ტიპი: (1) კლასიკური ჰომოცისტინურია, გამოწვეულია დეფექტური ცისტათიონინ-სინთაზით. (2) მეთილენ-H_4-ფოლატ-რედუქტაზას დეფექტები, მეთილ-H_4-ფოლატის ნაკლებობა არღვევს მეთიონინ-სინთაზას ფუნქციას. (3) რამდენიმე განსხვავებული დეფექტი კობალამინების უჯრედშიდა მეტაბოლიზმში იწვევს მეთილკობალამინის (მეთილ-B_{12}-ის) სინთეზის და, შესაბამისად, მეთიონინ-სინთაზას ფუნქციის მეორად დაქვეითებას. (4) ზოგიერთი დარღვევა პირდაპირ მოქმედებს მეთილკობალამინის ფორმირებაზე. (5) კობალამინის ნაწლავური ადსორბცია დარღვეული აქვს ზოგიერთ ავადმყოფს. (6) ზოგიერთ ავადმყოფს აქვს დეფექტები უჯრედგარე მთავარ სატრანსპორტო ცილაში, II ტრანსკობალამინში, ჰიდროქსი-B_{12}-ში, ჰიდროქსიკობალამინში.

მური მეავე ჰიდროლაზები ჭარბად გვხვდება სხეულის სითხეში, ხოლო მათი შემცველობა მკვეთრად არის დაქვეითებული უჯრედშიდა გარემოში. ასეთი უჩვეულო მდგომარეობა იმით აიხსნება, რომ ლიზოსომური ჰიდროლაზები დეფექტურია ასეთ ავადმყოფებში და ეს დარღვევა მეორეულია პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციის მიმართ. ტიპური ჰიდროლაზა წარმოადგენს გლიკოპროტეინს, რომლის შაქრის კომპონენტი შეიცავს მანოზას ნაშთს, მათი ნაწილი ფოსფორილირებულია. ძირითადად სწორედ მანოზა-6-ფოსფატური ნაშთები ამოიცნობს უჯრედული და ლიზოსომური მემბრანების შედაპირზე არსებულ რეცეპტორებს. I-უჯრედული დაავადებისთვის დამახასიათებელია იმ ფერმენტის დეფექტი, რომელმაც ფოსფატური ჯგუფი უნდა გადაიტანოს მანოზას ნაშთთან. ის ფაქტი, რომ აღნიშნული დაავადების დროს მრავალი ფერმენტი შეიძლება იყოს დაზიანებული, ამ ავადმყოფებში კლინიკური დარღვევების მრავალგვარობაზე მიუთითებს.

გლიკოზილირების გამაძლიერებელი მუტაციები: ახალი (დეფექტური) გლიკოზილირების საიტების შექმნა

ცილის გლიკოზილირებისგან განსხვავებით, რომლის მაგალითსაც I-უჯრედული დაავადება წარმოადგენს, ნაჩვენები იყო მისენსმუტაციების გასაოცრად მაღალი შემცველობა (~1,5%), რაც ადამიანებში იწვევს დაავადებას და, შესაძლოა, უკავშირდებოდეს N-გლიკოზილირების გაძლიერებას. ეს, თავის მხრივ, გამოწვეულია მუტანტურ ცილებში N-გლიკოზილირების საიტების განახლებულ წყობასთან. ახალი საიტები, ფაქტობრივად, ცვლის მუტანტური ცილის გლიკოზილირების პროცესს, რასაც მოსდევს პათოგენური შედეგები. აღნიშნული დარღვევები გამოვლენილი იყო იშვიათ აუტოსომურ-რეცესიულ დარღვევათა შესწავლისას და მას **მიკობაქტერიული დაავადების მიმართ მენდელისეული წინასწარგანწყობა** უწოდეს (MSMD). MSMD-ს მატარებელ ინდივიდებს შესაძლოა ჰქონდეთ დარღვევები მთელ რიგ გენებში, მათ შორის ინტერფერონის რეცეპტორულ გენებშიც, რომლებიც არეგულირებს ინფექციისაგან თავდაცვის ფუნქციას. ამას შედეგად მოსდევს წინასწარგანწყობის ზრდა გავრცელებული ინფექციების, კერძოდ, ზომიერად ვირულენტური მიკობაქტერიების (მაგალითად, კალმეტ-გერენის ბაცილის – Bacillus Calmette-Guerin, BCG) ან არატუბერკულოზურ გარემოში გავრცელებული ბაქტერიების მიმართ, რომლებიც ნორმალურ პირობებში არ იწვევენ დაავადებას. BCG-ს მთელ მსოფლიოში იყენებენ ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო ვაქცინაციისათვის. MSMD-თი დაავადებულ ინდივიდთა მცირე ჯგუფში დაავადებას იწვევს γ-ინტერფერონის მე-2 რეცეპტორის (IFNGR2) გენში წარმოშობილი მისენსმუტაცია. ის ქმნის N-გლიკოზილირების ახალ საიტებს მუტანტურ IFNGR2 ცილაში. ეს ახალი საიტები განაპირობებს უჩვეულოდ დიდი და ძლიერ გლიკოზილირებული რეცეპტორის სინთეზს. მუტანტური რეცეპტორები აღწევს უჯრედის შედაპირს, მაგრამ ვერ უპასუხებს γ-ინტერფერონს. რადგან ახალი ნახშირწყლების ჯაჭვების მოცილება აღადგენს უჯრედის რეაქციის უნარს რეცეპტორის ფუნქციის დაკარგვა უფრო გაძლიერებულ გლიკოზილირებას უნდა მივაწეროთ, ვიდრე დაავადების გამომწვევი მისენსმუტაციების სხვა მოქმედებას. აღმოჩნდა, რომ გლიკოზილირების გამაძლიერებელი მუტაციები დამატებით იწვევს ცილის ფუნქციის დაკარგვას ზოგიერთი სხვა მონოგენური დაავადების შემთხვევაშიც.

ადამიანის გენური მუტაციების მონაცემთა ბაზის ანალიზმა (იხ. URL ამ თავის ბოლოს დართულ დამოწმებული ლიტერატურის სიაში) აჩვენა, რომ ის მისენს მუტაციები, რომლებსაც, სავარაუდოდ, უნდა გამოეწვია N-გლიკოზილირების გაძლიერება, ჭარბად არის წარმოდგენილი სხვა მისენსმუტაციებს შორის. რის საფუძველზეც ივარაუდეს, რომ მემკვიდრეობითი პათოლოგიები სწორედ ამგვარი მუტაციებიდან წარმოიშობა. მოსალოდნელია, რომ პათოგენური O-გლიკოზილირების გამაძლიერებელი მუტაციებიც. ამის საპირისპიროდ, მუტაციები, რომლებიც იწვევს N-გლიკოზილირების უნარის დაკარგვას, ადამიანის გენური მუტაციების მონაცემთა ბაზაში მცირე რაოდენობითაა წარმოდგენილი, რის საფუძველზეც დავუშვებთ, რომ J-უჯრედული დაავადებისაგან განსხვავებით, გლიკოზილირების ყველა შემთხვევას არ გააჩნია განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი როლი ცილის ფუნქციისათვის. და ბოლოს, შეცვლილი პოლისაქარიდების ჩამოცილებამ ფუნქცია აღუდგინა მუტანტურ

IFNGR2 2 ცილებს, დაკავშირებულს MSMD-სთან. ეს იმედს გვისახავს, რომ ამ ტიპის დაავადებათა მკურნალობა შესაძლებელი იქნება ქიმიოთერაპიით, რომელიც მიმართული იქნება გაძლიერებული გლიკოზილირების დათრგუნვისაკენ.

ცილის ფუნქციის დაკარგვა, გამოწვეული ქიმიური ბმის დარღვევით ან კოფაქტორების მეტაბოლიზმით

ზოგიერთი ცილა ბიოლოგიურ აქტივობას იძენს მხოლოდ კოფაქტორთან დაკავშირების შემდეგ. ამის მაგალითია ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზას დაკავშირება ტეტრაჰიდრობიოფტერინთან ზემოთ განხილულ შემთხვევაში. ცნობილია აგრეთვე ისეთი მუტაციებიც, რომლებიც შეეხება კოფაქტორის მიერთებას, სინთეზს, ტრანსპორტირებას ან ცილიდან მის ჩამოცილებას (თუკი ქიმიური ბმა ლიგანდასთან კოვალენტურია). ბევრი ასეთი მუტანტური ცილისთვის ნივთიერებათა შიდაუჯრედულ კონცენტრაციაში კოფაქტორის დონის მომატება ხშირად ქმნის წინაპირობას მუტანტური ცილის ნარჩენი აქტივობის ნაწილობრივ აღდგენისთვის, მაგალითად, მუტანტური ცილის სტაბილურობის ზრდის ხარჯზე. შესაბამისად, ამ სახის ფერმენტული დეფექტები გენეტიკურ დარღვევათა ისეთ ჯგუფს მიეკუთვნება, რომლებიც ყველაზე უკეთ ექვემდებარება ბიოქიმიურ თერაპიას, რადგან კოფაქტორი ან მისი

••• ფერმენტთა დეფიციტი და დაავადებები: ძირითადი დებულებები

მოყვანილი დებულებები ფუნდამენტურია ენზიმოპათიების კვლევისა და მკურნალობისათვის

- **ფერმენტოპათიები თითქმის ყოველთვის რეცესიულია** (იხ. თავი 7).

როგორც წესი, ფერმენტების უმეტესობა წარმოიქმნება ბიოქიმიური რეაქციებისათვის საჭირო აუცილებელ მინიმუმზე მეტი ოდენობით, ისე რომ ჰეტეროზიგოტები, რომელთაც აქვთ 50%-მდე ნარჩენი აქტივობა კლინიკურად ნორმალური არიან. ფაქტობრივად, ბევრ ფერმენტს შეუძლია შეინარჩუნოს სუბსტრატისა და პროდუქტის დონის ნორმალური დონე 10%-ზე დაბალი აქტივობის პირობებშიც (მაგ; A ჰექსოამინაზას შემთხვევაში). გამონაკლისია პორფირინის სინთეზისათვის საჭირო ფერმენტები (მწვავე პერიოდული პორფირიის შესახებ იხ. ქვემოთ, ძირითად ტექსტში).

- **სუბსტრატის აკუმულაცია თუ პროდუქტის უკმარისობა**

რადგან ფერმენტის დანიშნულებაა გარდაქმნას სუბსტრატი პროდუქტად, ენზიმოპათიების ყველა პათოფიზიოლოგიური შედეგი დაიყვანება სუბსტრატის აკუმულაციამდე, პროდუქტის უკმარისობამდე ან ამ ორის რომელიმე კომბინაციამდე (სურ. 12-8).

- **დიფუზიის უარიანი სუბსტრატები მაკრომოლეკულური წინააღმდეგ**

ფერმენტთა დეფექტების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი განსხვავება იმაშია, რომ ზოგჯერ სუბსტრატი «მცირე ზომის» მოლეკულაა, მაგალითად, ფენილალანინი და სხეულის სითხით ადვილად ვრცელდება ორგანიზმში დიფუზიის ან ტრანსპორტის გზით განსხვავებით ისეთი დარღვევებისგან, სადაც სუბსტრატი მაკრომოლეკულაა მაგალითად, მუკოპოლისაქარიდი, რომელიც რჩება უჯრედში ან მის ორგანელებში. მაკრომოლეკულური დაავადებების შემთხვევაში პათოლოგია არ სცილდება ამ ქსოვილს, სადაც დაგროვილია სუბსტრატი, ხოლო მცირე ზომის მოლეკულურ დაავადებათა კერა ხშირად არაპროგნოზირებადია, რადგან აუთვისებელი სუბსტრატი ან მისი დერივატი მთელ ორგანიზმში შეიძლება გავრცელდეს და დააზიანოს უჯრედები, რომლებსაც ნორმალურ პირობებში, როგორც წესი, კავშირი არა აქვთ დაზიანებულ ფერმენტთან.

- **მრავალობითი ცილის აქტივობის დაკარგვა**

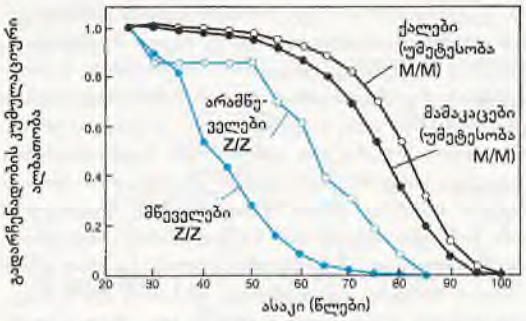
მონოგენური დარღვევის მქონე ავადმყოფს შესაძლოა დაკარგული ჰქონდეს ერთზე მეტი ფერმენტის ფუნქცია. არსებობს ამის გამომწვევი რამდენიმე მექანიზმი: ფერმენტები შეიძლება ერთსა და იმავე კოფაქტორს იყენებდნენ (მაგ., BH_4 უკმარისობის შემთხვევაში); ფერმენტებს

სურ. 12-8 • მეტაბოლური გზის მოდელი, რომელზეც ჩანს, რომ ფერმენტის ნაკლებობის პოტენციური ეფექტები შესაძლოა მოიცავდეს: სუბსტრატის (S) ან მისი დერივატივების (S_1, S_2, S_3) აკუმულაციას და პროდუქტის (P) ან მისგან შემდგარი ნაერთების (P_1, P_2) ნაკლებობას. ზოგიერთ შემთხვევაში სუბსტრატის დერივატივები მეორეხარისხოვან მეტაბოლიტებს წარმოადგენს, რომლებიც სუბსრატის აკუმულაციის გაზრდისას წარმოიქმნება (მაგ., ფენილპირუვატი ფენილკეტონურიის დროს).

მესაძლოა ჰქონდეთ საერთო სუბერთეული, აქტივაციის, პროცესინგის ან სტაბილიზაციისთვის საჭირო ცილა (მაგ., $G_{s\alpha}$ განგლიოზიდოზის დროს); ცილები შეიძლება გადამუშავდეს საერთო მამოდიფიცირებელი ფერმენტით, ხოლო მისი არარსებობის შემთხვევაში ფერმენტი ინაქტივირებული რჩება ან ფერხდება მისი შეღწევა ორგანელებში (მაგ.; I-უჯრედული დაავადების დროს დარღვეულია მანოზა-6-ფოსფატის დაკავშირება ბევრ ლიზოსომურ ფერმენტთან, რის გამოც უჯრედები ვერ ამოიცნობენ ფერმენტებს და, შესაბამისად, ველარ შეჰყავთ ისინი უჯრედში); ფერმენტების ჯგუფი შესაძლოა არ არსებობდეს ან არაეფექტური იყოს იმ შემთხვევაში, თუ ორგანელა, რომელიც, როგორც წესი, შეიცავს ამ ფერმენტებს, ანომალიურია ან საერთოდ არ ფორმირდება (მაგ., პეროქსისომის ბიოგენეზის დარღვევების დროს).

- **ფენოტიპური ჰომოლოგია**

ფერმენტოპათიით გამოწვეული პათოლოგიური და კლინიკური ნიშნები ხშირად საერთოა დაავადებებისთვის, რომლებიც გამოწვეულია იმავე ტიპის მეტაბოლიზმში ჩართული სხვა ფერმენტების უკმარისობით (მაგ; მუკოპოლისაქარიდოზის შემთხვევაში). იგივე ითქმის ფენოგიპებზეც, რომლებიც ფერმენტის ნაწილობრივი ან სრული დეფექტით გამოიწვევა. ნაწილობრივ დარღვევებს ხშირად თან სდევს ისეთი კლინიკური ანომალიები, რომლებიც სრული დეფექტების დროსაც ვეხვდება; თუმცა, შესაძლოა, ამ ორი დაავადების ეტიოლოგიური კავშირი თავიდანვე თვალშისაცემი არ იყოს. მაგალითად, პერინის ცილის ჰიდროქსანთინ-გუანინ-ფოსფორიბოზილტრანსფერაზის ნაწილობრივი უკმარისობა იწვევს მხოლოდ შარდის მჟავას შემცველობის გაზრდას სისხლში (ჰიპერურიკემიას), მაშინ როდესაც ამ ფერმენტის სრული უკმარისობა ჰიპერურიკემიასთან ერთად განაპირობებს ისეთ მძიმე ნევროლოგიურ დაავადებას – ლეშ-ნაიანის სინდრომს, რომელიც ძლიერ ჰგავს ცერებრალურ დამბლას.



სურ. 12-9 ▪ თამბაქოს მწეველობის გაელენა α_1-ანტიტრიფსინის დეფიციტის მქონე ავადმყოფთა გადარჩენადობაზე. მრუდები აჩვენებს გადარჩენადობის ჯამურ ალბათობას α_1-ანტიტრიფსინის დეფიციტის მატარებელი და არამატარებელი მწეველების ტარკვეულ ასაკობრივ ჯგუფებში. (Redrawn from Larson C: Natural history and life expectancy in severe α_1-antitrypsin deficiency, PiZ. Acta Med Scand 204:345-351, 1978.)

წინამორბედი ხშირად წყალში ხსნადი ვიტამინია და მისი ჭარბად მიღება დასაშვებია.

ჰომოცისტინურია, გამოწვეული ცისტათიონინის სინთეზის დეფიციტით: კოფაქტორთან დაკავშირების უნარის დაქვეითება

ცისტათიონის სინთეზის დეფიციტით განპირობებული **ჰომოცისტინურია** (სურ. 12-7) იყო ამინოაციდოპათიის ერთ-ერთი პირველი გამოვლენილი ფორმა. ამ აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების კლინიკური ფენოტიპი ხშირად უკიდურესად მძიმეა. ყველაზე ტიპური ნიშნები მოიცავს თვალის ბროლის დისლოკაციას, გონებრივ ჩამორჩენილობას, ოსტეოპოროზს, ძვლების დაგრძელებას და ვენებისა და არტერიების თრომბოემბოლიას, ანუ ფენოტიპს, რომელიც ძლიერ ჰგავს და შეიძლება შეგვეშალოს შემაერთებელქსოვილოვან პათოლოგიაში – **მარფანის სინდრომში** (შეშოხვევა 26). ფიქრობენ, რომ ჰომოცისტეინის დაგროვება არის ძირითადი დარღვევა ბევრი, თუ არა ყველა, პათოლოგიური პროცესის დროს.

ჰომოცისტინურია იყო პირველი გენეტიკური დაავადება, რომლისთვისაც დადგინდა მისი დამოკიდებულება ვიტამინზე; პირიდოქსალ-ფოსფატი არის ფერმენტის კოფაქტორი და დიდი ოდენობით პირიდოქსინის მიღება, ჩვეულებრივ, აუმჯობესებს ბიოქიმიური დარღვევით გამოწვეულ დაავადებას (იხ. მე-13 თავი). ბევრ ავადმყოფს პიროდოქსალ ფოსფატის მუტანტური ფერმენტის აფინურობა დაქვეითებული აქვს, რაც იმის მანიშნებელია, რომ ცილის კონფორმაციული ცვლილება გავლენას ახდენს კოფაქტორთან ქიმიური ბმით დაკავშირებაზე.

დარღვევები, განპირობებული კოფაქტორთა მეტაბოლიზმის დეფექტებით

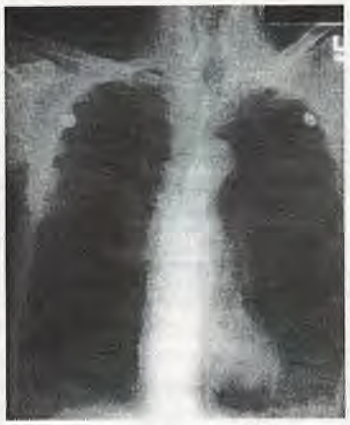
ზოგჯერ კოფაქტორი ხელმიუწვდომელია ფერმენტისათვის. ცილის ფუნქციის დაკარგვა მეორადია აღნიშნული დარღვევის მიმართ. ამ ტიპის დარღვევის საილუსტრაციოდ გამოდგება დიეტით გამოწვეული ვიტამინების დეფიციტი – B_{12} ვიტამინის (კობალამინის) ნაკლებობა, რაც იწვევს ანემიას და ნევროლოგიურ დაავადებას, აგრეთვე D ვიტამიანის ნაკლებობით გამოწვეული რაქიტი. ეს დაავადებები შეძენილია, მაგრამ, ამავდროულად, ვიტამინების მეტაბოლიზმზე მოქმედი მემკვიდრეობით დარღვევები იწვევს დაავადებებს. გასაკვირი არ არის, რომ ვიტამინის კოფაქტორებთან ასოცირებული შეძენილი და მემკვიდრეობით დაავადების ფენოტიპები ხშირად ურთიერთგადამფარავია. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, შეძენილი ვიტამინური დეფიციტი შესაძლოა იყოს გენეტიკური დაავადების ნაწილობრივი ან სრული **ფენოკოპია**. ამრიგად, ვეგეტარიანელებს მიდრეკილება აქვთ B_{12} ვიტამინის ნაკლებობისადმი და, თუ მათ შეექმნებათ B_{12} ვიტამინის დეფიციტი, გამოუვლინდებათ ჰომოცისტინურიის მსგავსი ბიოქიმიური დარღვევები; ჰომოცისტინურია კი იწვევს მუტაციები სხვადასხვა გენში, რომლებიც არღვევს B_{12} ვიტამინის კოფაქტორის მეთილკობალამინის მიწოდებას ფერმენტ მეთიონინ-სინთაზასთან (იხ. სურ. 12-17).

მეთიონინ-სინთაზა ახდენს ჰომოცისტეინის რემეთილირებას და წარმოქმნის მეთიონინის (იხ. სურ. 12-7). მეთიონინ-სინთაზას მიერ აქტივობის დაკარგვას მოსდევს ჰომოცისტინურიის განვითარება. B_{12} ვიტამინის (იგივე კობალამინის) ტრანსპორტის უნარის ან მეტაბოლიზმის მრავლობითი მემკვიდრეობით დარღვევის გამო მეთილკობალამინი ნაკლებად მისაწვდომი ხდება და არღვევს (მეორადი ეფექტით) მეთიონინ-სინთაზას აქტივობას. B_{12} ვიტამინის მეტაბოლიზმის ზოგიერთი მემკვიდრეობით დეფექტი ამცირებს კობალამინის ნაწლავურ აღსორბციას ან მის ტრანსპორტს სხვა უჯრედებში, სხვები არღვევენ კობალამინის მეტაბოლიზმის გარკვეულ ეტაპებს (იხ. სურ. 12-7). დარღვევათა კლინიკური გამოვლინება ვარიირებულია, მაგრამ მოიცავს მეგალობლასტურ ანემიას და შეფერხებას ბრდა-განვითარებაში. ყველა ეს დაავადება არის აუტოსომურ-რეცესიული და B_{12} ვიტამინის მაღალი დოზებით მიღება ნაწილობრივ ან სრულად კურნავს ავადმყოფებს.

α1-ანტიტრიფსინის დეფიციტი: ფერმენტის ინჰიბიტორის მუტაციები

α_1-ანტიტრიფსინის (α_1AT) დეფიციტი სერიოზული აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევაა, რომელიც ფილტვის ქრონიკული დაავადების (ემფიზემის) რისკს და ღვიძლის ციროზს უკავშირდება (სურ. 12-9). α_1AT ცილა მიეკუთვნება პროტეაზას ინჰიბიტორების ოჯახს – სერინ-პროტეაზას ინჰიბიტორებს ანუ სერპინებს. მიუხედავად სახელწოდებისა და დამოუკიდებლად იმისა, რომ α_1AT ინჰიბირებს პროტეაზების ფართო სპექტრს, α_1AT-ის უმთავრესი დანიშნულებაა მაინც ელასტაზასთან ქიმიური ბმის წარმოქმნით და მისი ინჰიბირებით განისაზღვრება (ელასტაზა ქვეთ სასუნთქ გზებში გამოიყოფა ნეიტროფილებიდან).

თეთრკანიან მოსახლეობაში α_1AT დეფიციტი ალბ ნიშნება დაახლოებით 5000-დან 1-ს, 2% კი მატარებელია. α_1AT-ის ათობით ალელი დაკავშირებულია ფილტვის და ღვიძლის დაავადებებთან, მაგრამ შედარ



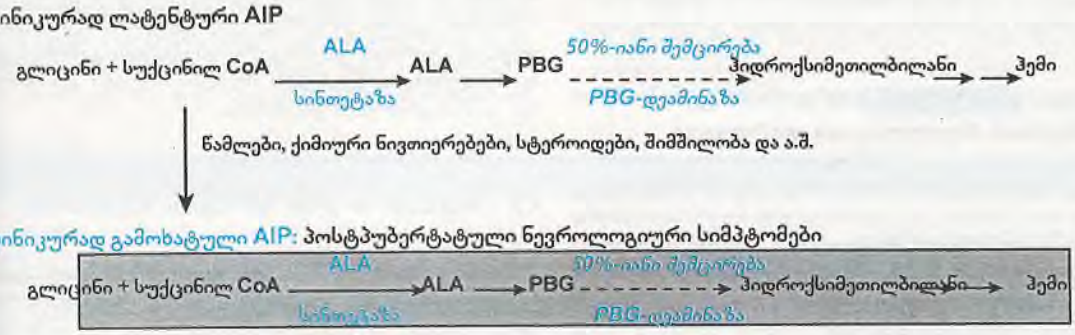
სურ. 12-10 ▪ *α1AT* გენის ორი Z ალელის მატარებელი ინდივიდის მკერდის რადიოგრაფიული სურათი პოსტერანტერიულ სიბრტყეში; კარგად ჩანს ემფიზემისათვის დამახასიათებელი ფილტვის ქსოვილის დაჭიმულობა და გამჭვირვალობა (From Stoller JK, Aboussouan LS: α_1-Antitrypsin deficiency. Lancet 365:2225-2236, 2005.)

ით გავრცელებულია მხოლოდ Z ალელი (GLu342Lys). Z ალელის შედარებით მაღალი სიხშირის მიზეზი ფეთრკანიან ინდივიდთა პოპულაციებში უცნობია, მაგრამ დნმ-ის ჰაპლოტიპების ანალიზის საფუძველზე ვარაუდობენ, რომ ის წარმოიშვა და გავრცელდა ჩრდილოეთ ევროპაში. იწვევს რა ფილტვის ემფიზემას, α_1AT-ს დეფიციტი საზოგადო ჯანდაცვის სერიოზული პრობლემაა. მხოლოდ მარტო შეერთებულ შტატებში 60000-მდე ადამიანია დაავადებულია.

α_1AT ჯენი უმთავრესად ღვიძლში ექსპრესირდება და ნორმაში ხდება α_1AT-ს სეკრეცია პლაზმაში. Z/Z ჰომოზიგოტების დაახლოებით 17%-ს აქვს ნეონატალური სიყვითლე და მათ დაახლოებით 20%-ს შემდგომში უვითარდება ციროზი. Z ალელთან ასოცირებული ღვიძლის დაავადება, სავარაუდოდ, დაკავშირებულია მუტანტური ცილის ახალ თვისებასთან – აგრეგაციის და ჰეპატოციტების ხორკლიან ენდოპლაზმურ ბადეზე დაგროვების ტენდენციასთან. Z ცილის აგრეგაციის მოლეკულური საფუძველი ცილის სტრუქტურულ ცვლილებათა შედეგიდან გამომდინარეობს, რაც მუტანტური α_1AT-ის გრძელი, მძივისებური პოლიმერების ფორმირებას იწვევს. ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების შემთხვევაში, β-გლობინის მუტაციის მსგავსად (იხ. თავი 11), α_1AT Z ალელიც ტიპური მაგალითია მუტაციისა, რომელიც ახალ თვისებას ანიჭებს ცილას (ორივე შემთხვევაში ეს თვისება არის მიდრეკილება აგრეგაციის მიმართ) (იხ. სურ. 11-1).

Z ალელის ჰომოზიგოტურობასთან ასოცირებული დაავადებები – ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია და α_1AT-ს დეფიციტი, **კონფორმაციულ დაავადებათა** მაგალითია. მემკვიდრეობით კონფორმაციული დაავადებები მაშინ ვლინდება, როდესაც მუტაცია იმდენად უცვლის ცილას ფორმას ან ზომას, რომ ანიჭებს მას თავისსაირ ცილასთან დაკავშირების და ქსოვილში გამოლექვის უნარს. α_1AT დეფიციტის პირობებში მუტანტური ცილის ზოგიერთი ფრაქცია სწორად არის დახვეული. აღსანიშნავია, რომ ყველა კონფორმაციული დაავადება არ არის მონოგენური, როგორც ეს ნაჩვენებია, მაგალითად, ალცჰაიმერის არაოჯახური ფორმის ან პრიონის დაავადების შემთხვევაში (ალცჰაიმერის დაავადება ქვემოთ იქნება განხილული).

α_1AT დეფიციტის გამომწვევ Z ალელთან ასოცირებული ფილტვის დაავადება განპირობებულია ელასტაზას და α_1AT-ს შორის ნორმალური წონასწორობის დარღვევით, რაც ხელს უწყობს ელასტინის პროგრესულ დეგრადაციას ალვეოლების კედელში (სურ. 12-10). ელასტაზასა და α_1AT-ის წონასწორობის დარღვევა ორი მექანიზმითაა გამოწვეული. პირველი არის Z-მუტირებული ცილის სეკრეციის ბლოკირება ღვიძლში. მიუხედავად იმისა, რომ ბლოკირება არასრულია, ის მძიმეა და Z/Z ავადმყოფების პლაზმა შეიცავს α_1AT-ს ნორმალური კონცენტრაციის მხოლოდ 15%-ს; მეორე: Z მუტაციის შემთხვევაში α_1AT-ს აქვს ნორმალური α_1AT ცილისთვის დამახასიათებელი ნეიტროფილური ელასტაზას ინჰიბირების მხოლოდ 20%-იანი უნარი. ზოგიერთი ავადმყოფის სამკურნალოდ იყენებენ ნორმალური α_1AT-ს ინფუზიას პლაზმაში α_1AT დონის აწევის და ელასტაზა : α_1AT წონასწორობის აღდგენის მიზნით. ცილის ჩანაცვლებით მკურნალობის სტრატეგია კლინიკურად წარმატებული გამოდგა ამგვარი



სურ. 12-11 ▪ მწვავე პერიოდული პორფირიის (AIP) პათოგენეზი. პორფობილინოგენის (PBG) დონე AIP-ის მქონე კლინიკურად ლატენტურ ან კლინიკურად დაავადებულ ავადმყოფებში საკონტროლო დონის დაახლოებით ნახევარია. როდესაც ღვიძლის δ-ამინოლევულინური მჟავას (ALA) სინთეზი მომატებულია მაგარებლებში სხვადასხვა აგენტის (მაგ. წამლების, ქიმიური ნივთიერებების) მოქმედების გამო, ALA-ის და PBG-ის სინთეზი იმრდება. ნარჩენი PBG-დეამინაზა დაფიქსირებული (საკონტროლო მაჩვენებლის დაახლოებით 50%-იანი) აქტივობით ხასიათდება, ხოლო ALA-ის და PBG-ის აკუმულაცია იწვევს დაავადების კლინიკურ ყამოვლინებას. (Redrawn from Kappas A, Sassa S, Galbraith RA, Nordmann Y: The porphyrias. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D [eds]: The Metabolic Bases of Inherited Disease, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 1989, pp 1305-1365.)

გენეტიკური დარღვევის მქონე ინდივიდებში. ამ საკითხის განხილვას მე-13 თავში გთავაზობთ.

α_1-ანტიტრიფსინის დეფიციტი, როგორც ეკოგენეტიკური დაავადება

მიუხედავად იმისა, რომ α_1AT დეფიციტის მქონე ინდივიდებში ფილტვისა და ღვიძლის დაავადებები ძლიერ ვარიირებს და ჯერჯერობით ვერ ხერხდება გენ- მოდიფიკატორების იდენტიფიცირება, უკვე დადგენილია ზოგიერთი გარემო ფაქტორის თუმცა ვარიირებული, მაგრამ ძალზე მნიშვნელოვანი გავლენა ემფიზემის შესაძლო განვითარებაზე. ასეთი ფაქტორია, მაგალითად, თამბაქოს კვამლი. Z/Z გენოტიპის მქონე არამწეველ ინდივიდებს შეიძლება პქონდეთ დაახლოებით 60%-იანი მოსალოდნელობა, რომ მიაღწევენ 60-წლიან ასაკს, ხოლო იმავე გენოტიპის მქონე მწველებს – მხოლოდ 10%-იანი შანსი (იხ. სურ. 12-9). მწეველობის ფაქტორის გავლენის ერთ-ერთი მოლეკულური ახსნა ისაა, რომ α_1AT-ს აქტიური საიტი (358-ე პოზიციაში არსებულ მეთიონინთან) აქტიურად იჟანგება ორმხრივი მოქმედებით – სიგარეტის კვამლის და ანთებით პროცესებში ჩართული უჯრედების ზეგავლენით, რაც 2000-ჯერ ამცირებს მის აფინურობას ელასტაზასთან.

ეკოგენეტიკის დარგი შეისწავლის გარემო ფაქტორებსა და სხვადასხვა ადამიანის გენოტიპს შორის ურთიერთმოქმედებას, როგორც ეს α_1AT-ის დეფიციტის მაგალითზე ვნახეთ. სამედიცინო გენეტიკის ეს მიმართულება მომავალში, ალბათ, სულ უფრო მეტ მნიშვნელობას შეიძენს, რადგან გენოტიპების იდენტიფიცირება საშუალებას იძლევა წინასწარ განისაზღვროს დაავადების განვითარების რისკი გარკვეული გარემო აგენტების (მაგ; წამლების, საკვების, სამრეწველო ქიმიური ნივთიერებების ან ვირუსების) თანაობისას. გარდა ამისა, გენეტიკური ცვალებადობა, რომელიც თავისთავად არ იწვევს დაავადებას, მნიშვნელოვანი კვლევის ობიექტია არამენდელისეულ დარღვევებში გენეტიკური კომპონენტის როლის განსაზღვრისათვის, მაგალითად, შაქრიანი დიაბეტის შემთხვევაში (იხ. მე-8 თავი). დღესდღეობით, ეკოგენეტიკაში ყველაზე ინტენსიურად განვითარებადი მიმართულებაა ფარმაკოგენეტიკა, რომელსაც მე-18 თავში განვიხილავთ.

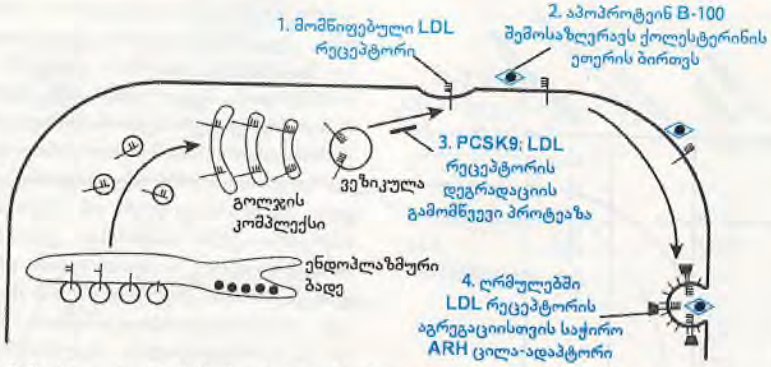
მწვავე პერიოდული პორფირია: გენის ექსპრესიის რეგულაციის დარღვევა

მწვავე პერიოდული პორფირია აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებაა, დაკავშირებული ნეეროლოგიური ფუნქციის პერიოდულ მოშლასთან. მწვავე პერიოდული პორფირიის ძირითადი დარღვევა პორფობილინოგენ-დეამინაზას დეფიციტს უკავშირდება, ფერმენტის, რომელიც ჰემის ბიოსინთეზის ციკლში მონაწილეობს (სურ. 12-11); როგორც ქვემოთ ვნახავთ, პათოფიზიოლოგიურ ნიშნებს კიდევ განსაზღვრავს ჰემის სინთეზის მაკონტროლებელი გენების რეგულაციის მოშლა. მწვავე პერიოდული პორფირიით დაავადებულ ყველა ინდივიდს, როგორც კლინიკურად ლატენტური (ავადმყოფთა 90%-ში სწორედ ეს ფორმა გვხვდება და ეს დაავადება მთელი სიცოცხლის მანძილზე გრძელდება), ისე კლინიკურად გამოხატული (ასეთი ავადმყოფები საერთო რაოდენობის დაახლოებით 10%-ს შეადგენენ) ფორმების შემთხვევაში, თითქმის 50%-ით აქვს დაქვეითებული პორფობილინოგენ-დეამინაზას ფერმენტული აქტივობა და ეს ნიშანი აუტოსომურ-დომინანტურად მემკვიდრეობითია (იხ. მე-7 თავი).

ავადმყოფობა კლინიკურად ვლინდება ისეთ შემთხვევაში, როდესაც ღვიძლის უჯრედებში კლებულობს ჰემის კონცენტრაცია. მისი მაპროვოცირებელი ფაქტორებია ნარკოტიკები (ყველაზე ძლიერი ეფექტი აქვს ბარბიტურატებს და ამ თვალსაზრისით, მწვავე პერიოდული პორფირია ფარმაკოგენეტიკურ დაავადებებსაც შეიძლება მივაკუთნოთ; იხ. მე-18 თავი), ზოგიერთი სტეროიდული ჰორმონი (დაავადება კლინიკურად იშვიათად ვლინდება პუბერტატულ ასაკამდე და მენოპაუზის შემდეგ) და კატაბოლური მდგომარეობები, მათ შორის, წონის დასაგდები კვებითი დიეტები, სნეულებები, ქირურგიული ოპერაციები. მაპროვოცირებელი ფაქტორების გავლენით იზრდება P450 ციტოქრომების – ჰემას შემცველი ღვიძლის ცილების სინთეზი (რომლის შესახებ მე-18 თავში ვისაუბრებთ). შემდეგ ამას მოსდევს ჰემას უჯრედული დონის მკვეთრი ვარდნა და მცირდება ჰემას მაინჰიბირებელი მოქმედება δ-ამინლევულინის მჟავას სინთაზაზე, რაც ერთგვარი სიჩქარის შემზღუდავი სტადიაა ჰემას სინთეზის ციკლში (იხ. სურ. 12-11). სინთაზას გაზრდილი ექსპრესია ორივე – ტრანსკრიფციული და ტრანსლაციური მექანიზმით მიიღწევა. ამრიგად, ჰემას შედარებითი დეფიციტი, გამოწვეული პორფობილინოგენ-დეამინაზას დონის დაქვეითებით და შემდეგ ჰემას შემცირება განაპირობებს სინთაზას შემცველობის მეორეულ ზრდას ისეთ დონეებამდე, რომლებიც სცდება ნორმალურ საზღვრებს. განახევრებული აქტივობის პორფობილინოგენ-დეამინაზა სათანადოდ ვეღარ ებრძვის მეტაბოლურ ნარჩენებს. ამ ფაქტით კარგად აიხსნება დაავადების კლინიკური გამოვლინების დომინანტური და ეპიზოდური ხასიათი. ნერვული სისტემის დაავადების პათოგენეზი გაურკვეველია, მაგრამ შესაძლოა მასში ჩართული იყოს პორფირინის წინამორბედი δ-ამინლევულინის მჟავა და პორფობილინოგენი (იხ. სურ. 12-11). პერიფერიული, ავტონომიური და ცენტრალური ნერვული სისტემის ყველა ნაწილი დაზიანებულია, ხოლო დარღვევათა კლინიკური გამოვლინებები – მრავალგვარი. ეს დარღვევა მედიცინაში ერთ-ერთი ყველაზე ფართო კლინიკური სპექტრით გამოხატული დაავადებაა, დაწყებული მუცლის მწვავე ტკივილით და დამთავრებული ფსიქოზით.

○ რეცეპტორული ცილების დეფექტები

გოლდსტეინისა და ბრაუნის მიერ 1974 წელს აღმოჩენილი დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (low-density lipoprotein; LDL) იდენტიფიკაციას მალე მოჰყვა რეცეპტორულ მოლეკულათა დეფექტებით გამოწვეულ დაავადებათა კლასის გამოვლენა. აღნიშნული რეცეპტორი, როგორც პოლიპეპტიდი, დაზიანებული იყო ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიის ყველაზე უფრო გავრცელებული ფორმის დროს. ეს დარღვევა, რომელიც ძლიერ ზრდის მიოკარდიუმის ინფარქტის რისკს, ხასიათდება პლაზმური ქოლესტერინის დონის ამაღლებით. ეს უკანასკნელი LDL-ს, ქოლესტერინის



სურ. 12-12 ▪ ოჯახურ ჰიპერქოლესტერინემიასთან დაკავშირებული ოთხი ცილა. LDL რეცეპტორი უკავშირდება აპოპროტეინ B-100-ს. აპოპროტეინ B-100-ის LDL რეცეპტორის შემაკავშირებელი დომენის მუტაცია ასუსტებს LDL-სა და მის რეცეპტორს შორის კავშირს ციკლიდან LDL ქოლესტერინის გამოთიშვის გზით. LDL რეცეპტორ-აპოპროტეინ B-100 კომპლექსის აგრეგაცია კლატრინით ამოფენილ ღრმულებში საჭიროებს ARH ადაპტორის ცილას, რომელიც აკავშირებს რეცეპტორს ღრმულის უჯრედშიდა სისტემასთან. ARH ცილაში ჰომოზიგოტური მუტაციები აფერხებს LDL-LDL რეცეპტორთა კომპლექსის ინტერნალიზაციას, რაც, თავის მხრივ, ხელს უშლის LDL-ის კლირენსს. PCSK9 პროტეაზას მოქმედება იწვევს LDL რეცეპტორის დეგრადაციას (იხ. ტექსტი).

ადამტან ძირითად პლაზმურ ცილას გადააქვს. გოლდსტეინისა და ბრაუნის აღმოჩენამ ნათელი მოჰფინა ნორმალური ქოლესტერინის მეტაბოლიზმს და, მოგვიანებით, მთელი უჯრედის ზედაპირული რეცეპტორების ბიოლოგიას. LDL რეცეპტორის დეფიციტი რეცეპტორის დეფექტებით გამოწვეულ დარღვევათა მთელი სერიის ერთ-ერთი ფორმაა.

ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემია: გენეტიკური ჰიპერლიპიდემია

ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემია მეტაბოლური დარღვევების ჯგუფს მიეკუთვნება, რომელიც პლაზმური ლიპიდების (ქოლესტერინის, ტრიგლიცერიდების ან ორივესი ერთად) და სპეციფიკური პლაზმური ლიპოპროტეინების მომატებული დონით ხასიათდება. გამოვლენილია სხვა მონოგენური ჰიპერლიპოპროტეინემიების ფორმებიც, თითოეული განსხვავებული ბიოქიმიური და კლინიკური ფენოტიპით.

LDL რეცეპტორის მუტაციების გარდა, დარღვევები აღმოჩნდა კიდევ სამ სხვა გენში, რომლებიც ასევე იწვევენ ოჯახურ ჰიპერქოლესტერინემიას (სურ. 12-12 და ცხრ. 12-5). აღსანიშნავია, რომ ოთხივე გენი, ასოცირებული ოჯახურ ჰიპერქოლესტერინემიასთან, იწვევს LDL რეცეპტორის ან LDL ლიგანდის ცილოვანი კომპონენტის, აპოპროტეინ B-100-ის ფუნქციის დათრგუნვას ან დონის შემცირებას უჯრედის ზედაპირზე. შესაბამისად, არაფერია გასაკვირი იმაში, რომ იმ ინდივიდთა კლინიკური ფენოტიპები, რომლებიც ამ ოთხი გენის მუტაციას ატარებენ, ძნელად განირჩევა ერთმანეთისაგან. მისი განსაკუთრებული მნიშვნელობის გამო, აქ განვიხილავთ ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიის მაგალითს, რომელიც LDL რეცეპტორის მუტაციითაა განპირობებული; ვიმსჯელებთ აგრეთვე მუტაციებზე PCSK9 პროტეაზას გენში; მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნული გენის ზოგიერთი მუტაცია იწვევს ჰიპერქოლისტერინემიას, PCSK9 უფრო მეტად იმითაა საინტერესო, რომ მისი რამდენიმე გავრცელებული ვარიანტი დაბლა სწევს პლაზმის ქოლესტერინის დონეს პოპულაციაში, რაც მნიშვნელოვან როლს თამაშობს გულის კორონარული დაავადებისაგან დაცვის საქმეში.

LDL რეცეპტორის მუტაციებით განპირობებული ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემია

LDL რეცეპტორის მაკოდირებელი გენის მუტაციები ოჯახური ჰიპერქოლისტერინემიის ყველაზე ხშირი მიზეზია (იხ. ცხრილი 12-5) შემთხვევა 14. ეს რეცეპ-

ცხრილი 12-5

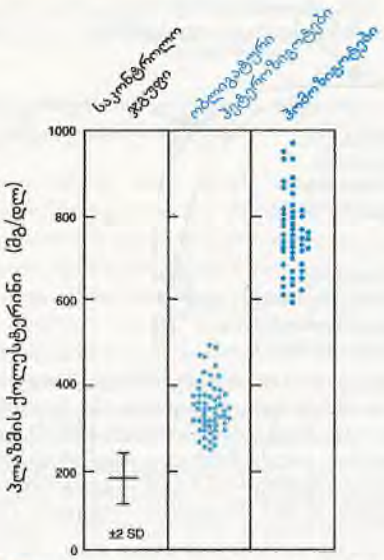
ოჯახურ ჰიპერქოლესტერინემიასთან ასოცირებული ოთხი გენი

მუტანტური გენის პროდუქტი	მემკვიდრეობითობის ტიპი	გავრცელება	დაავადების გამომწვევი მუტაციების ეფექტი	ტიპური LDL ქოლესტერინის დონე (ნორმალურ ზრდასრულებში: ~120 მგ/დლ)
LDL რეცეპტორი	აუტოსომურ-დომინანტური	ჰეტეროზიგოტები: 1/500 ჰომოზიგოტები:1/მლნ	ფუნქციის დაკარგვა	ჰეტეროზიგოტები: 350 მგ/დლ ჰომოზიგოტები: 700 მგ/დლ
აპოპროტეინი B-100	აუტოსომურ-დომინანტური	ჰეტეროზიგოტები:1/1000* ჰომოზიგოტები: 1/მლნ*	ფუნქციის დაკარგვა	ჰეტეროზიგოტები: 270 მგ/დლ ჰომოზიგოტები: 320 მგ/დლ
ARH ადაპტორი ცილა	აუტოსომურ-დომინანტური	ძალიან იშვიათია†	ფუნქციის დაკარგვა	ჰომოზიგოტები: 470 მგ/დლ
PCSK9 პროტეაზა	აუტოსომურ-დომინანტური	ძალიან იშვიათია	ფუნქციის დაკარგვა	ჰეტეროზიგოტები: 225 მგ/დლ

* უპირატესად ევროპული წარმომავლობის ინდივიდებში

† უპირატესად იტალიური და შუა აღმოსავლეთის წარმომავლობის ადამიანებში

Partly modified from Goldstein JL, Brown MS: The cholesterol quartet. Science 292:1310-1312, 2001



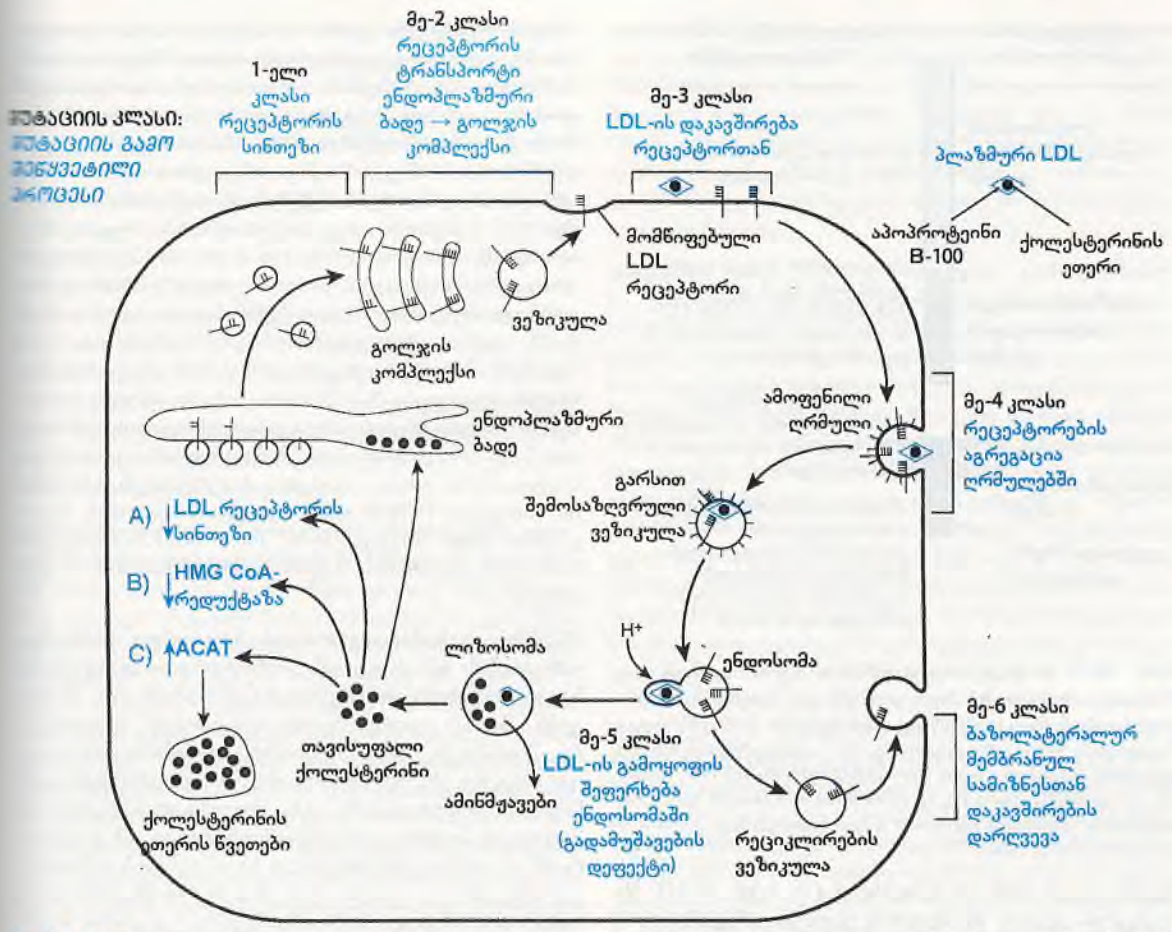
სურ. 12-13 ▪ გენების დოზები დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (LDL) ნაკლებობის პირობებში: პლაზმის საერთო ქოლესტერინის დონეთა განაწილება LDL-რეცეპტორის დეფიციტის მქონე 49 ჰომოზიგოტურ ავადმყოფში, მათ შშობლებში (ობლიგატურ ჰეტეროზიგოტებში) და ჯანმრთელ საკონტროლო ინდივიდებში. Redrawn from Goldstein JL, Brown MS: Familial hypercholesterolemia. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D [eds]: The Metabolic Bases of Inherited Disease, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 1989, pp 1215-1250.)

ტორი წარმოადგენს უჯრედის ზედაპირულ ცილას, რომელიც LDL-ს უკავშირდება და შეჰყავს ის უჯრედში. როგორც ჰეტეროზიგოტებს, ისე ჰომოზიგოტებს, ადრეულ ასაკშივე უვითარდებათ გულის დაავადება, რის მიზეზიც არის ათერომები (კორონარულ არტერიებში გამოლექილი LDL-წარმომავლობის ქოლესტერინი), ქსანტომები (ქოლესტერინის გამოლექვა კანში და მყესებში; იხ. სურ. 7-13) და arcus corneae (ქოლესტერინის გამოლექვა რქოვანას პერიფერიაზე). საფუძვლიანად შესწავლილია მხოლოდ მცირერიცხოვანი დაავადებები, სადაც პათოლოგიური პროცესის მიმდინარეობა, ცალკეულ ინდივიდებსა და პოპულაციაში ლოკუსის დაზიანებიდან დაწყებული ამ დაზიანების შედეგებით. დამთავრებული, დეტალურად არის გამოკვლეული.

გენეტიკა. LDL რეცეპტორის მუტაციით განპირობებული ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემია მემკვიდრეობითია როგორც აუტოსომური ნახევრადდომინანტური ნიშანი. ცნობილია ორივე ფენოტიპი – ჰომოზიგოტურიც და ჰეტეროზიგოტურიც; აშკარად არის გამოხატული გენის დოზის ეფექტიც. ჰეტეროზიგოტებისაგან განსხვავებით, ჰომოზიგოტებში ავადმყოფობა შედარებით ადრე ვლინდება და გაცილებით მძიმედ მიმდინარეობს (იხ. სურ. 7-13), რაც გამოწვეულია LDL რეცეპტორების რაოდენობის ძლიერი შემცირებით და პლაზმაში ქოლესტერინის დონის ძლიერი მომატებით (სურ. 12-13). ჰომოზიგოტებს ბავშვობის ასაკში შესაძლოა განუვითარდეთ გულის კორონარული დაავადების მძიმე კლინიკური ფორმა და მხოლოდ ზოგიერთი მათგანი ცოცხლობს ოც წელზე მეტხანს. დაავადების ჰეტეროზიგოტური ფორმა, რომლის პოპულაციური სიხშირეა დაახლოებით 1:500, ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული მონოგენური დარღვევაა ადამიანებში. ჰეტეროზიგოტებს ქოლესტერინის შემცველობა პლაზმაში თითქმის ორჯერ აქვთ მომატებული ნორმასთან შედარებით (იხ. სურ. 12-13). ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიის მემკვიდრეობით ბუნებიდან გამომდინარე, მნიშვნელოვანია, რომ დიაგნოზის დასმა ხდებოდეს LDL რეცეპტორების დეფექტის მიხედვით ჰეტეროზიგოტურ იმ ინდივიდებში, რომლებმაც მიოკარდიული ინფარქტი გადაიტანეს. მიუხედავად ამისა, საერთო პოპულაციაში ყოველი 20 ინდივიდიდან პლაზმაში ქოლესტერინის მაღალი შემცველობით და ჰიპერლიპოპროტეინემიის ნიშნებით (როგორც ეს LDL-რეცეპტორის ჰეტეროზიგოტური დეფიციტის შემთხვევაში გვხვდება), მხოლოდ 1-ს აღმოაჩნდა ჰიპერქოლესტერინემიის ოჯახური ფორმა; ასეთ ავადმყოფთა უმეტესობას აქვს მულტიფაქტორული წარმოშობის ჰიპერქოლესტერინემიის დაუდგენელი ფორმა (იხ. მე-8 თავი).

ქოლესტერინის "მიტაცება" LDL რეცეპტორის მიერ. ნორმალური უჯრედები ორი გზით მოიპოვებენ ქოლესტერინს: de novo სინთეზით და პლაზმურ ეგზოგენურ ქოლესტერინთან LDL-ის დაკავშირებით. ამ პროცესში მონაწილეობს LDL-რეცეპტორი, რომელიც ამოცნობს B-100 აპოპროტეინს – LDL-ის შემადგენლობაში შემავალ ცილოვან ნაწილს. LDL რეცეპტორები უჯრედის ზედაპირზე ლოკალიზებულია ინვაგინაციებში (გარსიან ღრმულებში), რომლებიც ამოფენილია ცილა კლატრინით (სურ. 12-12). რეცეპტორთან ბმული LDL ხვდება უჯრედში გარსიანი ღრმულების ენდოციტოზის გზით, რომლებიც შემდეგ ლიზოსომებად გადაიქცევა. აქ LDL განიცდის ჰიდროლიზს და გამოათავისუფლებს თავისუფალ ქოლესტერინს. შიდაუჯრედული ქოლესტერინის დონის გაზრდა ხელს უშლის ეგზოგენურ ქოლესტერინის ფორმირებას სინთეზური პროცესების სიჩქარის სუპრესორი ფერმენტის (3-ჰიდროქსილ-3-მეთილგლუტარილ-A კოფერმენტ-რედუქტაზას) მეშვეობით. ქოლესტერინმა, რომელიც საჭირო არ არის უჯრედული მეტაბოლიზმის ან მემბრანული სინთეზისათვის, შესაძლოა ხელახლა განიცადოს რეეთერიფიკაცია და შენარჩუნდეს ქოლესტერინის ეთერის სახით. ამ პროცესის სტიმულაცია აცილ-A-კოფერმენტ-ქოლესტერინ-აცილტრანსფერაზის აქტივაციით მიიღწევა. ქოლესტერინის შიდაუჯრედული დონის მომატება აგრეთვე იწვევს რეცეპტორის სინთეზის დაქვეითებას (იხ. სურ. 12-14).

LDL რეცეპტორის მუტაციათა კლასები. LDL რეცეპტორის გენში 700-ზე მეტი სხვადასხვა მუტაცია იდენტიფიცირებული, რომლებიც მოიცავს თანამიმდევრობათა ცვლილებებს მთელი გენის გასწვრივ (ხშირად გაურკვეველია თანამიმდევრობათა ყველა ეს ვარიანტი ნამდვილად პათოგენურია, თუ მათგან ზოგიერთი ნორმალურია, მაგრამ რამე ფენოტიპურ გამოვლინების გარეშე). ალელების უმრავლესობა ერთნუკლეოტიდიანი ჩანაცვლებებით ან დელეციებითაა გამოწვეული; ადგილმდებარეობის შეცვლასთან დაკავშირებული სტრუქტურული დარღვევებით აიხსნება პოპულაციათა უმრავლესობაში LDL რეცეპტორული ალელის მუტაციათა მხოლოდ 2-10%. მომწყვეტ LDL რეცეპტორს აქვს განსხვავებული ფუნქციური ხუთი სტრუქტურული დომენი (სურ. 12-15). რეცეპტორზე მუტაციის ეფექტის ანალიზი თითოეულ დომენში

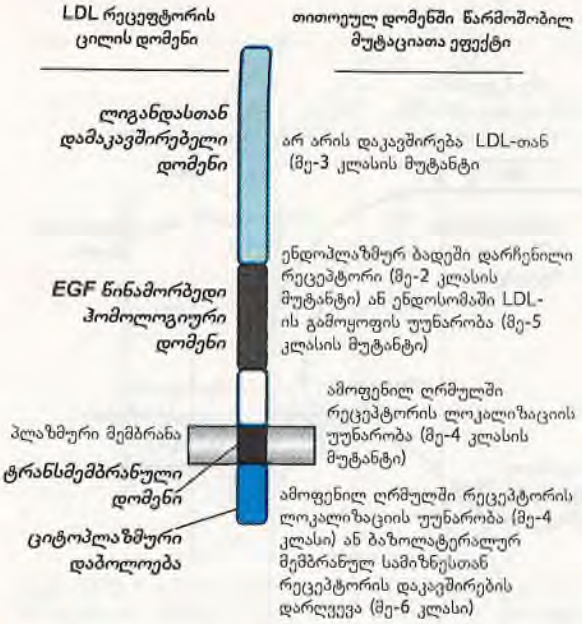


სურ. 12-14 ▪ უჯრედის ბიოლოგია და LDL რეცეპტორისა და მის ფუნქციაზე მოქმედი ექვსი კლასის მუტაციის ბიოქიმიური როლი. ენდოპლაზმურ ბადეში სინთეზირებული რეცეპტორი გადაიგანება გოლჯის აპარატში და შემდეგ უჯრედის ზედაპირზე. ნორმალური რეცეპტორები ლოკალიზებულია კლაგრინით ამოფენილ ღრმულებში, რომლებიც განიცდიან ინვაგინაციას, წარმოქმნიან გარსით დაფარულ ვეზიკულებს, ხოლო შემდეგ – ენდოსომებს, ლიზოსომის წინამორბედ სტრუქტურებს. ნორმალურ პირობებში არ ხდება თავისუფალი ქოლესტერინის უჯრედშიდა აკუმულაცია, რადგან თავისუფალი ქოლესტერინის ზრდა (A) იწვევს LDL- რეცეპტორის ფორმირების დაქვეითებას, (B) ამცირებს de novo ქოლესტერინის სინთეზს და (C) ზრდის ქოლესტერინის ეთერის დაგროვებას. მუტანტის თითოეული კლასის ბიოქიმიური ფენოტიპი განხილულია ტექსტში. ACAT, აცილ-კოენზიმ A: ქოლესტერინ-აცილტრანსფერაზა; HMG CoA რედუქტაზა, 3-ჰიდროქსი-3-მეთილგლუტარილ-კოენზიმ A - რედუქტაზა. (Modified from Brown MS, Goldstein JL: The LDL receptor and HMG-CoA reductase-two membrane molecules that regulate cholesterol homeostasis. Curr Top Cell Regul 26:3-15, 1985.)

მნიშვნელოვნად გვეხმარება ცალკეული დომენების ფუნქციის განსაზღვრაში. ასეთი კვლევები აღასტურებს გენეტიკური ანალიზის მნიშვნელოვან როლს ცილის სტრუქტურასა და ფუნქციას შორის ურთიერთდამოკიდებულების გარკვევაში.

დაავადებულ ინდივიდთა კულტივირებული ფიბრობლასტები გამოიყენეს მუტანტური რეცეპტორების და უჯრედული ქოლესტერინის მეტაბოლიზმის დარღვევების დასახასიათებლად. LDL რეცეპტორის გენის მუტაციები შეიძლება დავაჯგუფოთ ექვს კლასად, რაც დამოკიდებულია იმაზე, თუ რომელ საფეხურზე მოხდა რეცეპტორის ნორმალური უჯრედული "საქმიანობის" შეწყვეტა მუტაციის გამო (იხ. სურ. 12-14). I კლასის მუტაციები ნულოვანი ალელებია, რომლებიც ხელს უშლის ისეთი რეცეპტორის სინთეზს, რომელთა გამოვლენა შეიძლება დეტექციის გზით; ეს კლასი აერთიანებს აღნიშნულ ლოკუსში ყველაზე მეტად გავრცელებული დაავადების გამომწვევ მუტაციებს. დანარჩენ ექვსი კლასში რეცეპტორი ნორმალურად სინთეზირდება, მაგრამ მისი ფუნქცია დაქვეითებულია.

მე-2, მე-4 და მე-6 კლასებში მუტაციები (იხ. სურ. 12-14) განსაზღვრავს პოლიპეპტიდის თვისებებს, რომლებიც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მისი სუბუჯრედული ლოკალიზაციისათვის. შედარებით ფართოდ გავრცელებულ მეორე კლასის მუტაციებს უწოდებენ ტრანსპორტ-დეფიციტურს, რადგან LDL რეცეპტორები მათი სინთეზის საიტებში აკუმულირდება ენდოპლაზმურ ბადეში, ნაცვლად იმისა, რომ ტრანსპორტირდეს გოლჯის კომპლექსში. მიაჩნიათ, რომ ეს ალელები ხელს უშლის ცილის ნორმლურ დახვევას, რაც აბრკოლებს ენდოპლაზმური ბადიდან მათ გასვლას. მე-3 კლასის მუტანტური რეცეპტორი მიაღწევს უჯრედის ზედაპირს, მაგრამ არ გააჩნია უნარი ქიმიური ბმით დაუკავშირდეს LDL-ს (იხ. სურ. 12-14). ამ ალელთა გამო მკვლევარები ვერ ახერხებენ LDL-თან ბმული დომენების იდენტიფიცირებას (იხ. სურ. 12-15). მე-4 კლასის მუტაციები ხელს უშლის რეცეპტორის ლოკალიზაციას გარსიან ღრმულებში და, შესაბამისად, ვერ



სურ. 12-15 ▪ LDL რეცეპტორული გენის სტრუქტურა, რომელიც ასახავს მის ხუთ დომენს და ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიის გამომწვევი, დომენებში წარმოშობილი მუტაციების ეფექტს რეცეპტორზე, EGF, ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი. (Based on a figure from Hobbs HH, Russell DW, Brown MS, Goldstein JL: The LDL receptor locus and familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. Annu Rev Genet 24:133-170, 1990.)

ხდება ბმული LDL-ის შეთვისება (იხ. სურ. 12-14). ეს მუტაციები ცელის ან ადგილს უცვლის რეცეპტორის კარბოქსილიან დაბოლოებაზე არსებულ ციტოპლაზმურ დომენს, რაც იმის მაუწყებელია, რომ სწორედ ეს უბანი განსაზღვრავს რეცეპტორის გადასვლას გარსიან ღრმულებში. მე-5 კლასის მუტაციები წარმოშობს რეციკლირების დეფექტის მატარებელ ალელებს (იხ. სურ. 12-14). რეცეპტორის რეციკლირებისათვის საჭიროა, რომ ენდოსომაში მოხდეს კავშირის გათიშვა მასა და მასთან ბმულ LDL-ს შორის. მუტაციები, რომლებიც შეეხება ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის წინამორბედ ჰომოლოგიურ დომენს (იხ. სურ. 12-15), აბრკოლებს LDL-ლიგანდის გამოთავისუფლებას. აღნიშნულ დარღვევას შედეგად მოსდევს რეცეპტორის დეგრადაცია, რაც, სავარაუდოდ, გამოწვეულია იმით, რომ რეცეპტორს აღარ შეუძლია დაუბრუნდეს უჯრედის ზედაპირს.

PCSK9 პროტეაზა და მისი კავშირი LDL ქოლესტერინთან

როგორც აღმოჩნდა, ფუნქციის გამაძლიერებელი მისენს მუტაციები გენში, რომელიც PCSK9 პროტეაზას მაკოდირებელ გენშია, იშვიათად იწვევს ოჯახურ ჰიპერქოლესტერინემიის აუტოსომურ დომინანტურ ფორმას. ექსპერიმენტულმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ PCSK9 პროტეაზას ზრდა LDL რეცეპტორების დეგრადაციას იწვევს (თუმცა არაა ცნობილი, არის თუ არა ეს რეცეპტორები ფერმენტის პირდაპირი სამიზნე), რის საშუალებითაც რეგულირდება რეცეპტორების დონე ჰეპატოციტებში (იხ. სურ. 12-12). ამრიგად, პროტეაზა მოქმედებს, როგორც რეცეპტორის დონის დამწევი რეგულატორული მექანიზმი და იცავს ორგანიზმს ჭარბი ქოლესტერინისაგან. აღმოჩნდა, რომ ოჯახურ ჰიპერქოლესტერინემიასთან ასოცირებული მისენს მუტაციები PCSK9 პროტეაზაში, იწვევს დაავადების განვითარებას პროტეაზას აქტივობის გაზრდის და LDL რეცეპტორების შემცველობის უკიდურესი დაქვეითების გზით. ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიის ინდუქცია PCSK9 გენში ფუნქციის გაზრდის მუტაციებით იმის მაუწყებელია, რომ PCSK9 პროტეაზა LDL ქოლესტერინის მეტაბოლიზმის მთავარი რეგულატორია.

PCSK9-ს თანამიმდევრობათა ზოგიერთი ვარიანტი ორგანიზმს იცავს გულის კორონარული დაავადებისაგან. ოჯახურ ჰიპერქოლესტერინემიას და PCSK9 გენს შორის კორელაციის არსებობის საფუძველზე მიიჩნევენ, რომ საზიარო თანამიმდევრობათა ვარიანტები PCSK9-ში შესაძლოა უკავშირდებოდეს საერთო პოპულაციაში LDL ქოლესტერინის ძალიან მაღალ ან დაბალ დონეებს (მიუხედავად იმ ფაქტისა, რომ არ არის გამოვლენილი სხვა გენების საზიარო ვარიანტების – მათ შორის, ჰიპერქოლესტერინემიასთან ასოცირებული სამი სხვა გენის – კავშირი საერთო პოპულაციაში პლაზმური ქოლესტერინის დონის ცვალებადობასთან). მნიშვნელოვანია, რომ PCSK9 თანამიმდევრობათა რამდენიმე ვარიანტი მჭიდრო კავშირში აღმოჩნდა პლაზმური LDL ქოლესტერინის დაბალ შემცველობასთან (ცხრილი 12-6). მაგალითად, ამერიკის შავკანიან პოპულაციაში LDL რეცეპტორების უაღრესად დაბალი შემცველობის პირობებში აღმოჩნდა PCSK9-ის ერთეული ნონსენს ვარიანტები მთლიანი პოპულაციის 2,6%-ში; რომელიმე ამ ვარიანტის არსებობა დაკავშირებულია LDL ქოლესტერინის საშუალო მნიშვნელობის 40%-იან შემცირებასთან. ქოლესტერინის შემცველობის ასეთ დაქვეითებას მძლავრი დამცველობითი ეფექტი აქვს კორონარული არტერიული დაავადებისაგან, რის რისკიც ამ დროს თითქმის 90%-ით მცირდება; ნონსენსმუტაციის მატარებელ შავკანიანთა მხოლოდ 1%-ს განუვითარდა კორონარული არტერიული დაავადება კვლევის 15-წლიანი პერიოდის განმავლობაში იმ ინდივიდებისაგან განსხვავებით, რომლებიც არ ატარებდნენ არცერთ ზემოაღნიშნულ მუტაციას და შეადგენდნენ

ცხრილი 12-6

დაბალ LDL ქოლესტერინის დონეებთან ასოცირებული გავრცელებული *PCSK9* ვარიანტები

თანამიმდევრობის ვარიანტი	ჰეტეროზიგოტების პოპულაციური სიხშირე	LDL ქოლესტერინის შემცირება საშუალოდ	გავლენა გულის კორონარულ დაავადებათა სიხშირეზე
Tyr142Stop ან Cys679Stop	შავკანიანი ამერიკელები: 2.6%	28% (38 მგ/dL)	90%-ით შემცირება
Arg46Leu	თეთრკანიანები: 3.2%	15% (20 მგ/dL)	50%-ით შემცირება

Derived from Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs H: Sequence variants in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med 354:1264-1272, 2006.

დაავადებულთა თითქმის 10%-ს. კიდევ ერთი ალელი (Arg46Leu) იყო ძლიერ გავრცელებული თეთრკანიან მოსახლეობაში (ინდივიდთა 3,2%-ში). იგი ავლენდა უცნაურ ეფექტს – ქოლესტერინის დონის 15%-იანი რედუქციის ფონზე 50%-ით იყო შემცირებული გულის კორონარულ დაავადებათა სიხშირე. ამ აღმოჩენებს უდიდესი მნიშვნელობა აქვს საზოგადო ჯანდაცვისათვის, რადგან, როგორც ირკვევა, ზომიერი, მაგრამ ხანგრძლივი დროით ქოლესტერინის დონის შემცირება პლაზმაში (20-დან 40მგ/დლ-მდე) მნიშვნელოვნად აშცირებს მოსახლეობაში გულის კორონარულ დაავადებათა სიხშირეს. და ბოლოს, უნდა ითქვას, რომ აქ განხილული მონაცემები აშკარა მაგალითია იმისა, თუ როგორ შეიძლება იშვიათი გენეტიკური დარღვევების შესწავლამ მიგვიყვანოს გავრცელებული გენეტიკურად კომპლექსური დაავადებების გენეტიკური მიზეზების ახლებურ ხედვამდე.

ათეროსკლეროზული "ფოლაქების" პათოგენეზი ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიის მემთხვევაში. მიუხედავად იმისა, რომ 30 წელზე მეტი გავიდა მას შემდეგ, რაც დაიწყეს რეცეპტორების ბიოლოგიის კვლევები და გამოაელინეს ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიის მოლეკულური დეფექტები, ჯერ კიდევ არ არის გარკვეული ის მექანიზმები, რომლებიც LDL დონის აწევის გამო ხელს უწყობს არტერიებში ათეროსკლეროზული "ფოლაქების" წარმოქმნას. ჰომოზიგოტებში უჯრედგარე სითხე ჭარბი LDL-ისაგან იწმინდება ალტერნატიული "გამწმენდი" რეცეპტორებით, რომლებიც მაკროფაგების უჯრედულ ზედაპირზე გვხვდება. მაკროფაგების in vitro გამოკვლევამ აჩვენა, რომ ჭარბი ქოლესტერინი რჩება ეთერის მცირე წვეთების სახით, რაც ქაფისებურ ფერს ანიჭებს უჯრედებს და დამახასიათებელია ქსანთომებისა და ათეროსკლეროზული ფოლაქებისათვის, თუმცა დღესდღეობით არ არის გამოვლენილი მსგავსი ფერათი in vivo სისტემაში.

საბოლოოდ, აღვნიშნავთ, რომ ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიის ბიოქიმიური საფუძვლების შესწავლამ მნიშვნელოვანი გავლენა იქონია სპორადული ჰიპერქოლესტერინემიის გავრცელებული ფორმების მკურნალობაზე, კერძოდ, სტატინის კლასის პრეპარატების შექმნის გზით ქოლესტერინის de novo ბიოსინთეზის ინჰიბირებაზე (იხ. მე-13 თავი).

○ ტრანსპორტის დეფექტები

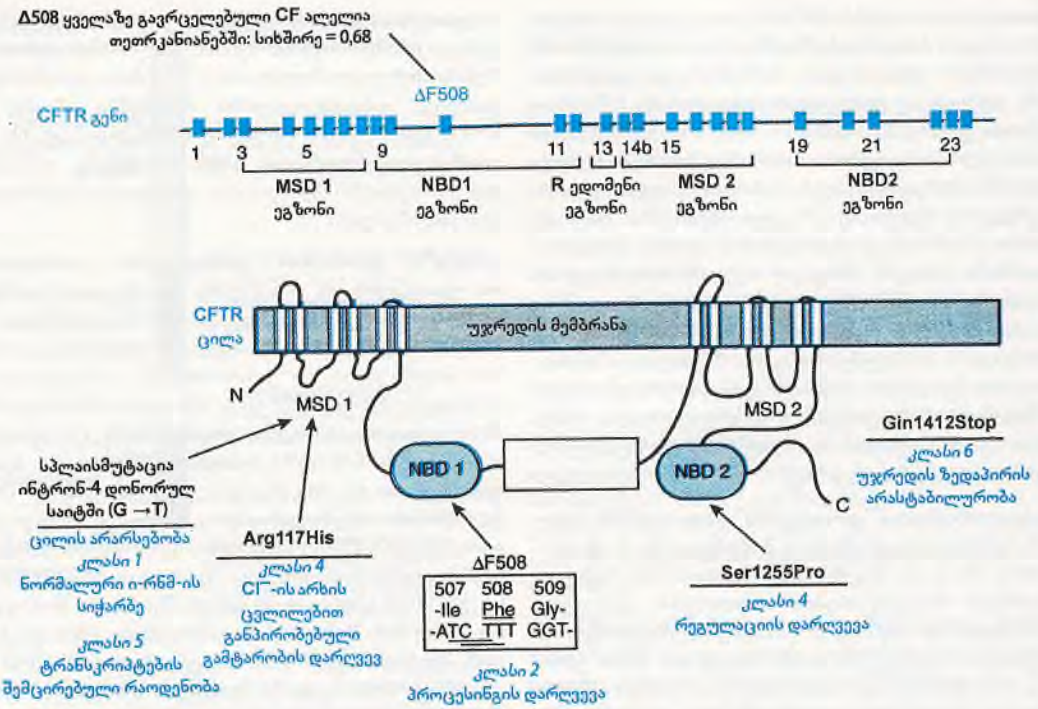
კისტური ფიბროზი

1960-ანი წლებიდან დაწყებული, კისტური ფიბროზი (CF) ვიზუალურად ყველაზე უფრო გამოკვეთილი დაავადებაა ადამიანის ყველა სხვა მონოგენურ დაავადებას შორის (იხ. შემთხვევა 10). თეთრკანიან მოსახლეობაში ის ყველაზე უფრო გავრცელებული ფატალური აუტოსომურ-რეცესიული გენეტიკური დარღვევაა თეთრკანიან ბავშვებში, რომლის სიხშირე დაბადებისას შეადგენს 1:2500-ს, ხოლო მატარებელთა სიხშირე – 1:25-ს. CF გენის (მას CFTR-ს უწოდებენ, რაც ნიშნავს CF ტრანსმემბრანულ რეგულატორს) პოზიციური კლონირება 1989 წელს და მასზე 3 წლით ადრე დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის გენის გამოყოფა იყო დაავადების გენების იდენტიფიკაციაში მოლეკულური გენეტიკის მეთოდების შესაძლებლობათა დემონსტრირების პირველი მაგალითი. CF გენის კლონირებიდან მალევე, ფიზიოლოგიურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ CFTR გენით კოდირებული ცილა წარმოადგენს რეგულირებული ქლორიდის არხს, რომელიც დაზიანებული ეპითელური უჯრედების აპიკალურ მემბრანებშია ლოკალიზებული.

კისტური ფიბროზის ფენოტიპური გამოვლინებები. ფილტვები და პანკრეასის ჯირკვალი ძირითადი ორგანოებია, რომელთაც აზიანებს აღნიშნული დაავადება, მაგრამ მისი მთავარი სადიაგნოსტიკო ნიშანია ნატრიუმისა და ქლორიდების კონცენტრაციების მომატება ეხოფლში (რასაც მშობელი ხშირად ამჩნევს ახალშობილის პირველი კოცნიდანვე). CF ავადმყოფთა უდიდეს ნაწილში დიაგნოზი შეიძლება დასვას ფილტვებისა და პანკრეასის გამოკვლევის და ოფლში ქლორიდის შემცველობის გაზრდის საფუძველზე. ავადმყოფთა 2%-ზე ნაკლებს აქვს ოფლში ქლორიდის ნორმალური შემცველობა, მიუხედავად ტიპური კლინიკური სურათისა. ასეთ დროს შეიძლება მოლეკულური ანალიზის მეთოდების გამოყენება იმის გასარკვევად, შეიცავს თუ არა CFTR გენი მუტაციას.

CF-ის შემთხვევაში ფილტვის დაავადება ვითარდება სქელი სეკრეტების და ინფექციის რეციდივის შედეგად. თავდაპირველად აღინიშნება ფილტვის ქრონიკული დახშობა, მოგვიანებით კი ვითარდება ბრონქოექტაზია. ფილტვის დაავადების ინტენსიური მკურნალობით შესაძლებელია სიცოცხლის გახანგრძლივება, თუმცა საბოლოოდ ავადმყოფი მაინც იღუპება ფილტვის დაავადების და ინფექციის შედეგად. დღესდღეობით დაავადებულთა თითქმის ნახევარი აღწევს 33 წლამდე ასაკს. კლინიკური მკურნალობის კურსი კერძო შეთხვევებში განსხვავებულია. პანკრეასის დეფექტი CF-ით დაავადებისას იწვევს საჭმლის მოუნელებლობის სინდრომს, რაც კუჭქვეშა ჯირკვლის ფერმენტების (ლიპაზის, ტრიფსინის, ქემოტრიფსინის) დეფიციტური სეკრეციითაა განპირობებული. ნორმალური მონელება და კვება მნიშვნელოვნად აღდგება პანკრეასის ფერმენტის დამატებით. CF-ით დაავადებულ პირთა 5-10%-ს პანკრეასის ეგზოკრინული ნარჩენი ფუნქცია საკმარისად კარგი აქვს ნორმალური მონელებისათვის და ამას უწოდებენ პანკრეასის დაავადების კომპენსირებულ ფორმას. უფრო მეტიც, CF ავადმყოფები, რომლებსაც აქვთ კომპენსირებული ფორმის ნიშნები, უკეთესად იზრდებიან და აქვთ უკეთესი პროგნოზი პანკრეასის არაკომპენსირებულ ფორმასთან შედარებით. კუჭქვეშა ჯირკვლის დაავადების კლინიკური ჰეტეროგენურობა, ნაწილობრივ მაინც, განპირობებულია ალელეური ჰეტეროგენურობით, როგორც ამას ქვემოთ ვნახავთ.

CF-ით დაავადებულებს შორის ბევრი სხვა ფენოტიპიც გვხვდება. მაგალითად, პოსტნატალური ქვედა ნაწლავური ტრაქტის დახშობა (**მეკონიუმის ბლოკადა – meconium ileus**) აქვს CF-ით დაავადებული ახალშობილების 10-20%-ს. ასეთი ნიშნის არსებობისას აუცილებელია გამოირიცხოს CF-ის დიაგნოზი. ხშირია გენიტალური ტრაქტის დაზიანებაც. მიუხედავად იმისა, რომ ქალებში ფერტილობა რამდენადმე დაქვეითებულია, CF-ით დაავადებული მამაკაცების 95%-ზე მეტი უნაყოფოა თესლის გამომტანი სადინრის უქონლობის



სურ. 12-16 ▪ CFTR გენის სტრუქტურა და CFTR ცილის სქემატური გამოსახულება. ნაჩვენებია სპეციალურად შერჩეული მუტაციები. სქემაზე არ არის გამოსახული ცილის ეგზონები, ინტრონები და ცილის დომენები. MSD, მემბრანასთან დაკავშირებული დომენი; NBD, ნუკლეოტიდთან დამაკავშირებელი დომენი; R-დომენი, რეგულატორული დომენი. TCT ან CTT დელეციის შედეგად მიღებული Δ508 Ile კოდონს ცვლის ATT-ით და იწვევს Phe კოდონის დელეციას. (Based on Zielinski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. Respiration 67:117-133, 2000.)

გამო. ასეთ ფენოტიპს **თესლის გამომტანი სადინრის თანდაყოლილ ბილატერალურ უქონლობას (CBAVD)** უწოდებენ. ალელური ჰეტეროგენურობის ამ მაგალითში, რომელიც ნაწილობრივ ვლინდება ფენოტიპურად, ზოგიერთ უნაყოფო მამაკაც, რომელიც სხვა მხრივ თავს ჯანმრთელად გრძნობს (ანუ მას არა აქვს ფილტვის ან კუჭქვეშა ჯირკვლის რამე დაავადება), აქვს სპეციფიკური მუტანტური ალელებით განპირობებული CBAVD. ამის მსგავსად, ინდივიდები, რომლებსაც აქვთ **იდიოპათიური ქრონიკული პანკრეატიტი**, ატარებენ CFTR გენის მუტაციას, მაგრამ მოკლებული არიან CF-ის სხვა კლინიკურ გამოვლინებებს.

CFTR გენი და ცილა. CF-თან დაკავშირებული CFTR გენი, რომელიც 7q31 ქრომოსომაშია, დნმ-ის დაახლოებით 190კბ-იან მონაკვეთზე ვრცელდება; 27 ეგზონის მომცველი მაკოდირებელი უბანი, სავარაუდოდ, უნდა კოდირებდეს დიდ, 170 კილოდალტონის ზომის ინტეგრალურ მემბრანულ ცილას (სურ. 12-16). ფუნქციიდან გამომდინარე, CFTR-ით კოდირებულ ცილას CF ტრანსმემბრანული გადაცემის რეგულატორს (CFTR-ს) უწოდებენ. მისი სავარაუდო წარმოსახვითი სტრუქტურა იმის მანიშნებელია, რომ ის მიეკუთვნება საგრანსპორტო ცილების ე.წ. ABC-ის (ATP [ადენოზინ-ტრიფოსფატთან] ბმულ შეჭიდული ლოკუსების ჯგუფის) ოჯახს. სულ მცირე, 18 ABC საგრანსპორტო ცილა მონაწილეობს მენდელისეული დარღვევების და კომპლექსური ნიშნების ფენოტიპებში.

CFTR-ის ქლორიდის არხს აქვს ხუთი დომენი, რომლებიც მე-12-16 სურათზეა გამოსახული: ორი მემბრანული დომენი ექვსი ტრანსმემბრანული თანამიმდევრობით; (ATP)- თან ნუკლეოტიდ ბმული ორი დომენი და რეგულატორული დომენი მრავლობითი ფოსფორილების საიტებით. ცალკეული დომენის მნიშვნელობა თითოეულ მათგანში CF-ის გამომწვევი მისენს მუტაციების იდენტიფიკაციით დასტურდება (იხ. სურ. 12-16). ქლორიდის არხის ფორები ფორმირდება 12 ტრანსმემბრანული სეგმენტით. ATP ქიმიური ბმული არის დაკავშირებული და ჰიდროლიზებულია ნუკლეოტიდთან ბმული დომენებით, გამოთავისუფლებული ენერგია კი ხმარდება არხის გახსნა-დახურვას. არხის რეგულაციაში გარკვეულ თამაშობს როლს რეგულატორული დომენის ფოსფორილირებაც.

კისტური ფიბროზის პათოფიზიოლოგია. CF განპირობებულია ეპითელურ აპიკალურ მემბრანებში სითხის და ელექტროლიტის ტრანსპორტის დარღვევით. ეს დეფექტი მოიცავს კუჭქვეშა ჯირკვლის, ნაწლავეურ, ჰეპატობილიალურ და მამაკაცის გენიტალურ ტრაქტს. ფიზიოლოგიური დარღვევები განსაკუთრებით კარგად არის გამოხატული საოფლე ჯირკვლების ანომალიაში. CFTR ფუნქციის დაკარგვა ნიშნავს იმას, რომ საოფლე ჯირკვლის სადინარში არ ხდება ქლორიდის რეადსორბცია, რაც იწვევს ელექტროქიმიური გრადიენტის დაწევას. ნორმალურ პირობებში აღნიშნული გრადიენტი განაპირობებს ნატრიუმის შესვლას უჯრედში აპიკალური მემბრანის გავლით. დეფექტი, თავის მხრივ, განაპირობებს ქლორიდისა და ნატრიუმის შემცველობის გაზრდას. CFTR ცილით განპირობებული ელექტროლიტის ტრანსპორტის დარღვევის გავლენა

ულექტროლიტურ ტრანსპორტზე დეტალურად არის შესწავლილი სუნთქვით სისტემაში და პანკრეასის ეპითელიუმში. ფილტვში ნატრიუმის გაძლიერებული ადსორბცია და დაქვეითებული ქლორიდის სეკრეცია იწვევს შესქელებული ლორწოს დაგროვებას სასუნთქ გზებში, რის გამოც, ფილტვის ლორწოვანი შრე წებოვანი ხდება, ხელს უშლის ამოხველებას; სასუნთქი გზები ვერ იწმინდება ლორწოსაგან (რასაც ნორმალურ პირობებში ახდენს წამწამოვანი ეპითელიუმი) და იქმნება ხელსაყრელი კერა *Pseudomonas aeruginosa*-სათვის, რაც CF-ის შემთხვევაში.

კისტური ფიბროზის გენეტიკა

CFTR პოლიპეპტიდის მუტაციები. პირველი იდენტიფიცირებული CF მუტაცია იყო ფენილალანინის ნაშთის დელეცია 508-ე პოზიციის (ΔF508) პირველ ATP-ბმულ ხვეულში (NBD1; იხ. სურათი 12-16), რომელიც ადამიანებში ყველაზე უფრო გავრცელებული დარღვევაა. ის განაპირობებს CF ალელების წარმოშობას თეთრკანიანი მოსახლეობის თითქმის 70%-ში. ამ პოპულაციებში კიდევ მხოლოდ შვიდი სხვა მუტაცია გვხვდება 0,5%-ზე მაღალი სიხშირით, დანარჩენი კი იშვიათობაა. ყველა ტიპის მუტაცია უკვე იდენტიფიცირებულია და დარღვევათა ყველაზე დიდი ჯგუფი (თითქმის ნახევარი) აღმოჩნდა მისეს ჩანაცვლება, დანარჩენს შეადგენს სხვა სახის წერტილოვანი მუტაციები და 1%-ზე ნაკლებს – გენომური აგგილმდებარეობის ცვლილებები. მიუხედავად იმისა, რომ CF გენის თანამიმდევრობათა 1200-ზე მეტი ვარიანტი დაავადებებთან ასოცირდება, მათ შორის მისეს მუტაციების ფაქტობრივი წილი მაინც დაუდგენელია, რადგან დღესდღეობით ფუნქციური ანალიზი ჩაუტარდა მხოლოდ მცირე ნაწილს.

მიუხედავად იმისა, რომ CF მუტაციების უმეტესობასთან დაკავშირებული ბიოქიმიური დარღვევები დღემდე არ არის ცნობილი, შესწავლილია ცილის ფუნქციის დარღვევის ოთხი ძირითადი მექანიზმი. ალელები, რომლებიც ფუნქციის მოშლის ექვს კლასთანაა დაკავშირებული, გამოსახულია მე-12-16 სურათზე. I-ელი კლასის მუტაციები აერთიანებს დეფექტებს ცილის პროდუცირების პროცესში; ასეთია, მაგალითად, ნაადრევი stop-კოდონებით ან მუტაციებით გამოწვეული არასტაბილური რნმ-ის მოლეკულების წარმოშობის გამომწვევი დარღვევები, რადგან CFTR გლიკოლიზირებული მემბრანული ცილაა, მისი პროცესინგი უნდა ხდებოდეს ენდოპლაზმურ ბადესა და გოლჯის აპარატში, სადაც მან უნდა განიცადოს გლიკოლიზირება და სეკრეტირდეს; მე-2 კლასის მუტაციებს იწვევს ცილის პროცესინგის დეფექტი, დაკავშირებული ცილის არასწორ აწყობასთან. ΔF508 ამ კლასის ტიპური შემთხვევაა; ეს მუტანტური ცილა ნორმალურად ვერ აეწყობა იმისათვის, რომ შეძლოს ენდოპლაზმური ბადიდან გამოსვლა. ΔF508 მუტანტური ცილის ფენოტიპი კომპლექსურია, რადგან ცილა დამატებით კიდევ ამეღავნებს მის სტაბილურობასთან და აქტივაციასთან დაკავშირებულ დეფექტებს.

ნუკლეოტიდთან ბმული და რეგულატორული დომენების ძირითად ფუნქციებს (იხ. სურ. 12-16) კარგად წარმოაჩენს CF-გამომწვევი მუტაციები, რომლებიც ცილის რეგულაციის მოშლას განაპირობებს (მე-3 კლასის მუტაციები). მე-4 კლასის მუტაციები მემბრანულ დომენებს შეეხება და, აქედან გამომდინარე, განსაზღვრავს ქლორიდის გამტარებლობის დარღვევას. მე-5 კლასის მუტაციები იწვევს CFTR ტრანსკრიპტთა რაოდენობის შემცირებას. მე-6 კლასის მუტანტური ცილები ნორმალურად სინთეზირდება, მაგრამ ისინი არასტაბილურია უჯრედის ზედაპირზე.

CF გენოკოპია: მუტაციები ეპითელური უჯრედების ნატრიუმის არხის SCNN1-ის გენში. მიუხედავად იმისა, რომ CFTR ერთადერთი გენია, რომელიც CF-ის კლასიკურ ფორმასთან არის დაკავშირებული, აღმოჩნდა რამდენიმე ოჯახი დაავადების არაკლასიკური გამოვლინებით (მათ შორის CF-ის მსგავსი ფილტვის ინფექციებით, ნაკლებად მძიმე ნაწლავური დაავადებებით, ქლორიდის გაზრდილი შემცველობით ოფლში), რომლებიც ატარებენ მუტაციას ეპითელურ უჯრედებში ნატრიუმის არხის მაკოდირებელ SCNN1 გენში. ეს აღმოჩენა ადასტურებს იმ მოსაზრებას, რომ არსებობს ფუნქციური ურთიერთკავშირი SCNN1 ცილასა და ეპითელური უჯრედების ნატრიუმის არხს შორის. მისი მთავარი კლინიკური მნიშვნელობა არის დემონსტრირება იმისა, რომ ავადმყოფები CD-ის არაკლასიკური ფორმით აელენენ ლოკუსის ჰეტეროგენურობას და CFTR მუტაციების არარსებობის შემთხვევაში, ანომალიათა მიზეზები SCNN1-ში უნდა ვეძიოთ.

გენოტიპ-ფენოტიპის კორელაცია კისტური ფიბროზის დროს. რადგან CF-ის კლასიკური ფორმის მქონე ყველა ავადმყოფი ატარებს მუტაციას CF გენში, ამ დაავადების კლინიკური ჰეტეროგენურობა გამოწვეული უნდა იყოს ალელური ჰეტეროგენურობით, სხვა მამოდიფიცირებელი ლოკუსების ეფექტით ან არაგენეტიკური ფაქტორებით. CF-ით დაავადებულთა გენეტიკურმა და კლინიკურმა გამოკვლევამ ორი ზოგადი კანონზომიერება გამოავლინა. პირველი: CFTR გენოტიპის მიხედვით შესაძლებელია წინასწარ განისაზღვროს პანკრეასის ეგზოკრინული ფუნქცია. მაგალითად, გავრცელებული ΔF508-მუტაციის ან ნულოვანი ალელების (როგორიცაა, მაგ; ნაადრევი stop-კოდონები) მიხედვით, ჰომოზიგოტურ ინდივიდებს ძირითადად აღენიშნებათ პანკრეასის უკმარისობა; მეორე მხრივ, ის ალელები, რომლებიც კოდირებს ნაწილობრივ ფუნქციონირებადი CFTR ცილის სინთეზს (მაგალითად, განპირობებულს Arg117His მუტაციით) (იხ. სურ. 12-16), განსაზღვრავს მიდრეკილებას პანკრეასის უკმარისობისაკენ. მეორე: CFTR-ის გენოტიპის მიხედვით ძნელია შეაფასო ფილტვის დაავადების სიმძიმის ხარისხი; მაგალითად, ფილტვის დაავადება ვარიირებულია ΔF508 მუტაციის მიხედვით ჰომოზიგოტ ავადმყოფებში. გენოტიპ-ფენოტიპის ასეთი კორელაციური დამოკიდებულება ფილტვის დაავადების შემთხვევაში გაუგებარია. უკვე გამოყვეს CF მოდიფიკატორული გენი, რომელიც კოდირებს ტრანსფორმაციის გამომწვევ ზრდის ფაქტორს – β1(TGFβ1)-ს. TGFβ1-ის ორი ვარიანტი დაკავშირებული აღმოჩნდა CF ფილტვის დაავადების მძიმე ფორმასთან. თუ ეს არგუმენტი – დამაჯერებელია, ის დაგვეხმარება ჩავწვდეთ პათოლოგიურ მექანიზმებს, რომლებიც საფუძვლად უდევს ფილტვის დაავადებას და მოვიძიოთ ეფექტური თერაპიული საშუალებები.

კისტური ფიბროზის გენის გავრცელება პოპულაციებში. ამჟამად შეუძლებელია აიხსნას CFTR-ის მუტანტუ-

სურ. 12-17 ▪ დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიით დაავადებულ 8 წლის ბიჭის წვივის კუნთების ფსევდოჰიპერტროფია, განპირობებული ნორმალური კუნთოვანი ქსოვილის ჩანაცვლებით შემაერთებელი ქსოვილითა და ცხიმით (Courtesy of R. H. A. Haslam, The Hospital for Sick Children, Toronto.)

რი ალელის ესოდენ მაღალი სიხშირე, რაც თეთრკანიან მოსახლეობაში 1:50-ს უტოლდება (იხ. მე-9 თავი). დაავადება გაცილებით იშვიათია არათეთრკანიან პოპულაციებში, თუმცა ის გვხვდება ამერიკის მკვიდრ მოსახლეობაში, აფრიკული წარმომავლობის ამერიკელებში და აზიელებში (დაახლოებით 1 შემთხვევა ჰავაიელთა და აზიელთა 90000 შთამომავალზე). ΔF508 ალელი ერთადერთია, რომელიც, ფაქტობრივად, გავრცელებულია თეთრკანიანთა ყველა პოპულაციაში. თეთრკანიანების ჰაპლოტიპის ანალიზის შედეგები იმაზე მიუთითებს, რომ ΔF508 ალელი ერთი წინამორბედისაგან უნდა წარმოშობილიყო. მუტანტურ ალელთა საერთო სიმრავლეში ამ ალელის სიხშირე მნიშვნელოვნად ვარიირებს ევროპულ პოპულაციებს შორის – დაახლოებით 88%-დან დანიაში, 45%-მდე სამხრეთ იტალიაში.

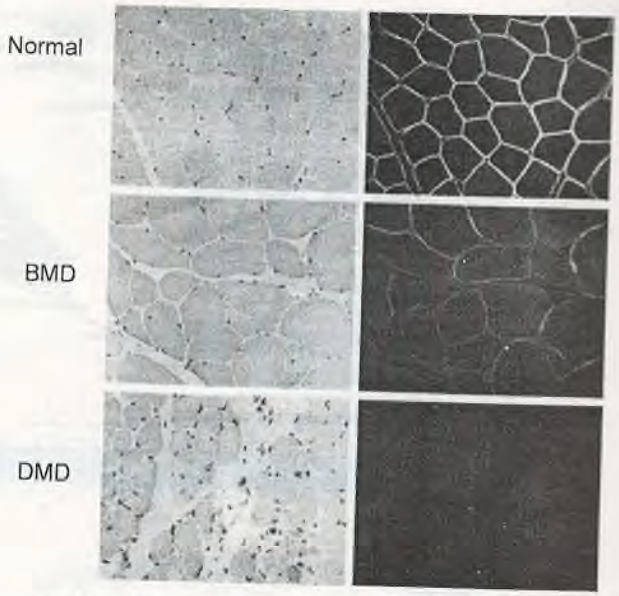
იმ მოსახლეობაში, სადაც ΔF508 ალელის პროცენტული შემცველობა მუტანტური ალელების საერთო რაოდენობის დაახლოებით 70%-ია, ავადმყოფთა 50% ჰომოზიგოტურია ΔF508 ალელის მიხედვით; მოსახლეობის კიდევ 40% გენეტიკური კომპაუნდია ΔF508 გენოტიპის და ერთი მუტანტური ალელის მიხედვით. ამასთანავე, CF მუტაციის მატარებელთა დაახლოებით 70% დამატებით შეიცავს ΔF508 მუტაციასაც. თუ მხედველობაში არ მივიღებთ ΔF508-ს, CF მუტაციის სხვა ფორმები CFTR ლოკუსში იშვიათობაა, თუმცა გარკვეულ პოპულაციებში შესაძლებელია გავრცელებული იყოს სხვა ალელებიც.

პოპულაციური სკრინინგი. პრობლემური საკითხები, მათ შორის CF-თან დაკავშირებით, რომლებიც დაავადების პოპულაციურმა სკრინინგმა წამოჭრა, განხილული იქნება მე-17 თავში. ამჟამად CF აკმაკოფილებს ახალშობილთა სკრინინგის პროგრამის კრიტერიუმების უმეტესობას, გარდა ერთი გაურკვეველი საკითხისა – რამდენად მნიშვნელოვანი დადებითი ეფექტი ექნება დაავადებულ ახალშობილთა ადრეულ გამოვლენას გრძელვადიან პროგნოზზე. მიუხედავად ამისა, ადრეული დიაგნოსტიკის დადებითი შედეგები (მაგალითად, კვების პროცესის გაუმჯობესება პანკრეასის ფერმენტების დამატებით) მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს ახალშობილთა სკრინინგპროგრამების ფართოდ გამოყენებას; თუმცა საყოველთაოდ მიღებულია, რომ მატარებელთა მიმართ სკრინინგი არ ჩატარდეს, თუ მუტაციების წარმატებული დეტექცია არ აღემატება შემთხვევათა, სულ მცირე, 90%-იან მაჩვენებელს (დღევანდელი მონაცემებით ეს 85%-ია). მეუღლეების პოპულაციური სკრინინგი ამერიკის შეერთებულ შტატებში უკვე რამდენიმე წელია ტარდება კერძო სამედიცინო სამსახურების დონეზე, სახელმწიფო პროგრამა აქ ჯერ არ ამოქმედებულა.

ავადმყოფთა ოჯახების გენეტიკური ანალიზი და პრენატალური დიაგნოსტიკა. ΔF508 ალელის მაღალი სიხშირე მოსახერხებელია სადიაგნოსტიკოდ, როდესაც დნმ-დიაგნოსტიკა უტარდებათ CF დაავადების მქონე ინდივიდებს ოჯახური ისტორიის გარეშე. სამედიცინო გენეტიკის ამერიკული კოლეჯის მიერ შემოთავაზებული ΔF508 ალელის იდენტიფიკაცია სხვა 22 ნაკლებად გავრცელებული, მაგრამ არა იშვიათი მუტაციის პანელთან კომბინაციით ტარდება, იგი შეიძლება გამოვიყენოთ ოჯახის წევრების (მაგალითად, ახალშობილების ან სიბსების) მდგომარეობის შეფასებისთვის და დაავადების მატარებლობის დეტექციისათვის; შესაძლებელია მისი გამოყენება პრენატალურ დიაგნოსტიკაშიც. CF მუტაციების შესახებ სხვადასხვა პოპულაციაში დაგროვებულმა მრავალრიცხოვანმა მონაცემებმა განაპირობა ის, რომ მუტაციის პირდაპირი დეტექცია დღეს უკვე გენეტიკური ანალიზის ერთ-ერთი ალტერნატიული მეთოდი გახდა. როდესაც არ არის დადგენილი სპეციფიკური მუტაციის არსებობის ფაქტი, შეჭიდული ანალიზი იძლევა ზუსტი დიაგნოსცირების შესაძლებლობას, ფაქტობრივად, ყველა ოჯახში.

10-12- კვირიანი მაღალი რისკის (1:4) მატარებელ ნაყოფებისთვის რეკომენდებულია ქორიონის ხაჭოს ბიოფსიით აღებული საანალიზო ქსოვილის პრენატალური დიაგნოსცირება დნმ-ანალიზის მეთოდით (იხ. თავი 15). პრენატალური დიაგნოსტიკაში გამოყენებული ბიოქიმიური მეთოდები, რომლებიც ეყრდნობოდა ამნიოტური სითხის ნაწლავური ფერმენტების (მაგ. ნაწლავის მაალკილირებელ ფოსფატაზას) მაჩვენებლებს, ხშირად იძლეოდა ცრუ პოზიტიურ შედეგებს და ამჟამად აღარ გამოიყენება.

მოლეკულური გენეტიკა და კისტური ფიბროზის მკურნალობა. დღესდღეობით CF-ის მკურნალობა ძირითადად მიმართულია ფილტვების ინფექციასთან ბრძოლისკენ და კვების გაუმჯობესებისაკენ. მოლეკულური პათოგენეზის უკეთ შესწავლა ხელს შეუწყობს ისეთი ფარმაკოლოგიური საშუალებების შექმნას, რომლებიც უშუალოდ ანომალიური ბიოქიმიური ფენოტიპის კორექციას მოახდენენ. ამის საპირისპიროდ, გენების გადატანაზე დაფუძნებული თერაპიის მეთოდები, შესაძლოა, ეფექტური გამოდგეს CF-ის მიმართ, თუმცა ეს გარკვეულ სირთულეებთან იქნება დაკავშირებული. CF-ის მკურნალობის პერსპექტივებზე მე-13 თავში ვისაუბრებთ.



სურ. 12-18 ▪ დისტროფინის გენის მუტაციების ეფექტის საილუსტრაციო მიკროსკოპული ვიზუალიზაცია ბეკერის კუნთოვანი დისტროფიით (BMD) და დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიით (DMD) დაავადებულ პაციენტებში. მარცხენა სვეტი, კუნთის შელებვა ჰემატოქსილინით და ეოზინით. მარჯვენა სვეტი, დისტროფინის ანტისხეულების მიმართ სპეციფიკური იმუნოფლუორესცენტული მიკროსკოპული შელებვა. ყურადღება მიაქციეთ მიოციტის ტუბრანის მიმართ დისტროფინის მდებარეობას ნორმალურ კუნთში, დისტროფინის შემცირებულ რაოდენობას BMD კუნთში და დისტროფინის სრულ უქონლობას DMD კუნთის მიოციტებში. მიოციტებს შორის არსებული შემაერთებელი ქსოვილის შემცველობა მომატებულია DMD კუნთში. (Courtesy of K. Arahata, National Institute of Neuroscience, Tokyo.)

○ სტრუქტურულ ცილათა დარღვევები

დიუშენის და ბეკერის კუნთოვანი დისტროფია: დისტროფინის დეფექტები

ბისგური ფიბროზის მსგავსად, **დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიაც (DMD)** დიდი ხანია იპყრობს საზოგადოების და სამედიცინო დარგის მესვეურთა ყურადღებას, რადგან ის არის მძიმე, შედარებით გავრცელებული, დღესდღეობით განუკურნებელი და პროგრესირებადი სნეულება (შემთხვევა 12). ამ X-შეჭიდული დაავადების დეფექტური გენის გამოყოფამ და მისი პროდუქტის – ცილა დისტროფინის დახასიათებამ (ცილის სახელწოდება დისტროფიასთან მისი კავშირიდან მომდინარეობს) დაავადების სიღრმეებში ჩაგვახედა, რამაც

ცხრილი 12-7

მუტაციათა მექანიზმები დიუშენის ან ბეკერის კუნთოვანი დისტროფიის დროს

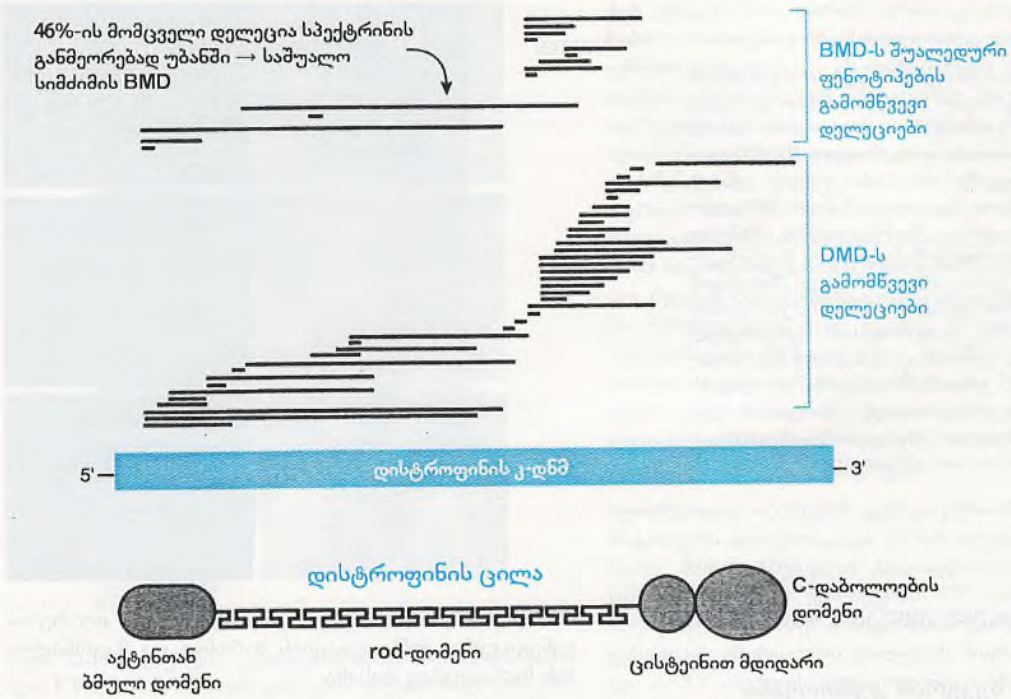
მოლეკულური ან გენეტიკური დეფექტი	სიხშირე	ფენოტიპი
დაავადებულ მამაკაცებში:		
გენური დელეცია (I ეგზონი მთელ გენზე)	"60%	DMD ან BMD
წერტილოვანი მუტაციები	"34%	DMD ან BMD
გენის ნაწილობრივი დუბლიკაცია	"6%	DMD ან BMD
მოსაზღვრე გენის დელეცია	იშვიათი	DMD + სხვა ფენოტიპები, დამოკიდებული სხვა დელეცირებულ გენებზე
დაავადებულ ქალებში:		
არამემთხვევითი X-ინაქტივაცია	იშვიათი	DMD
ტერნერის სინდრომი (45, X)	იშვიათი	DMD
X; აუტოსომური ტრანსლოკაცია	იშვიათი	DMD

BMD = ბეკერის კუნთოვანი დისტროფია; DMD = დუშენის კუნთოვანი დისტროფია.

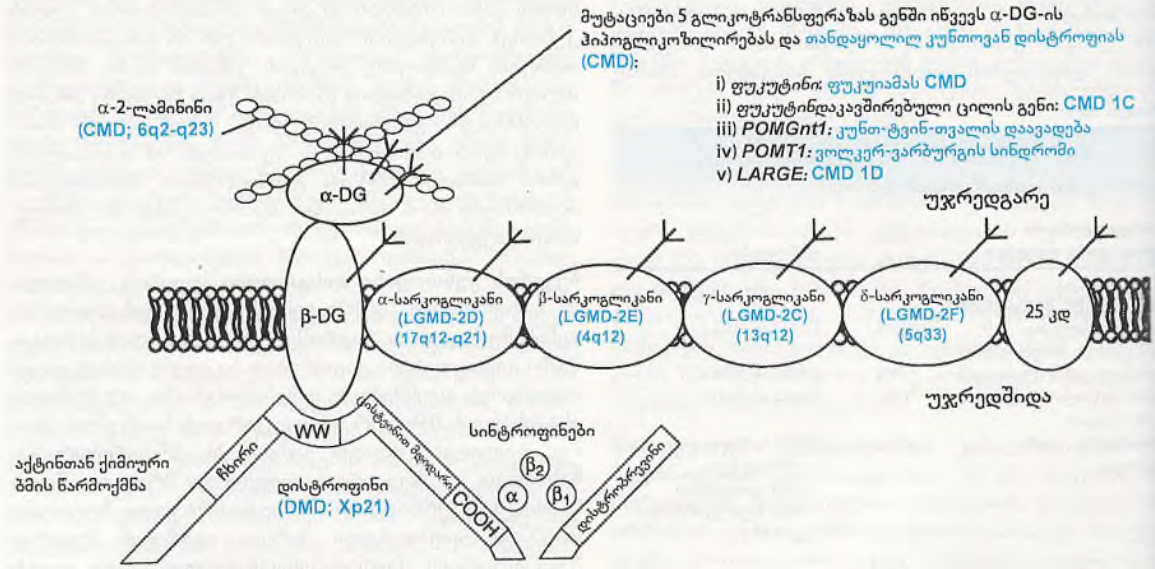
მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა შესაბამისი ოჯახების გენეტიკური კონსულტაციის ხარისხი და მკურნალობის სტრატეგიაც დასახა.

დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის კლინიკური ფენოტიპი. დაავადებული ვაჟები ნორმალურად ვითარდებიან დაბადებიდან პირველი ორი წლის განმავლობაში, მაგრამ შემდეგ (3-დან 5 წლამდე ასაკში) ეწყებათ კუნთების სისუსტე კიბეზე ასვლისას ან მჯდომარე პოზიციიდან წამოდგომისას (სურ. 12-17). 12 წლის ასაკიდან ბავშვი ინვალიდის სავარძელს ეჯაჭვება და იშვიათად ცოცხლობს 20 წელზე მეტს. ავადმყოფები იღუპებიან სუნთქვის შეჩერების ან გულის უკმარისობის გამო (რადგან ამ დროს დაზიანებულია გულის კუნთიც). დაავადების პრეკლინიკურ ან განვითარების ადრეულ სტადიებზე კრეატინ კინაზას დონე შრატში ძლიერ მომატებულია (ნორმის ზედა ზღვარზე 50-ჯერ და 100-ჯერ გაზრდილი), რაც გამოწვეულია მისი გამოყოფით დაზიანებული კუნთიდან. ამ დაავადების დროს ზიანდება თავის ტვინიც; ასეთ შემთხვევაში აღინიშნება IQ-ს ზომიერი, დაახლოებით 20 ერთეულით დაქვეითება.

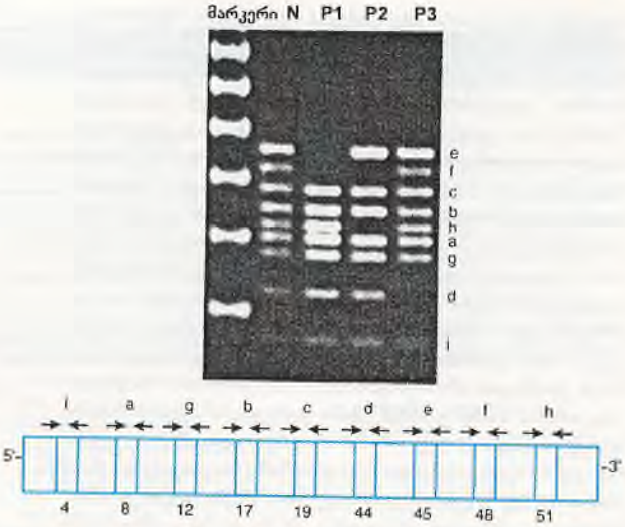
ბეკერის კუნთოვანი დისტროფია. ბეკერის კუნთოვანი დისტროფიაც (BMD) გამოწვეულია დისტროფინის გენის მუტაციებით, მაგრამ ბეკერის ალელის ფენოტიპური გამოვლინება გაცილებით ნაკლებგამოხატულია. ავადმყოფს დაესმება ბეკერის დიაგნოზი, თუ 16 წლის ასაკისათვის მას ჯერ არ დაუკარგავს სიარულის უნარი. დაავადება ძლიერ ვარიირებს პროგრესირების სასიათით და ზოგიერთი ავადმყოფი მრავალი წლის მანძილზე მკურნალობს ამბოლატორიულად. ზოგადად, BMD-თი დაავადებული პირები ატარებენ მუტირებულ ალელებს, მაგრამ შენარჩუნებული აქვთ ცილის "წაკითხვის ჩარჩო" და, შესაბამისად, მათ ორგანიზმში გამომუშავდება დისტროფინი, მაგრამ შემცირებული ოდენობით. ავადმყოფის კუნთებში დისტროფინის არსებობა შეიძლება განისაზღვროს ვესტერნ-ბლოტინგის (იხ სურ. 4-13) და იმუნოფლორესცენციის (სურ. 12-18; იხ. აგრეთვე სურ. 7-16) მეთოდებით. ამის საპირისპიროდ, ამ ორი მეთოდით გამოკვლეული DMD ავადმყოფის ნიმუშებში აღინიშნება დისტროფინის



სურ. 12-19 ▪ დისტროფინის ცილის მთლიანი სიგრძის გამოსახულება შესაბამისი კ-დნმ-ით და დელეციების განაწილების სურათი ბეკერის კუნთოვანი დისტროფიით (BMD) და დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიით (DMD) დაავადებულებში. აქტინთან ბმული დომენი აკავშირებს ცილას ფილამენტური აქტინის ციტოჩონჩხთან. სავარაუდოდ, rod-დომენი მოქმედებს როგორც სპეისერი N- და C-დაბოლოების დომენებს შორის. ცისტეინით მდიდარი დომენი უზრუნველყოფს ორ ცილას შორის ურთიერთკავშირს. C-დაბოლოების დომენი, რომელიც დაკავშირებულია დიდ ტრანსმემბრანულ გლიკოპროტეინულ კომპლექსთან (იხ. სურ. 20-20), კიდევ აღმოჩნდა სამ დისტროფინთან დაკავშირებულ ცილაში (DRP-ში): უტროფინში (DRP-1-ში), DRP-2-ში და დისტრობრევინში. ცილის დომენები სქემაზე არ არის გამოსახული.



სურ. 12-20 ▪ კუნთში დისტროფინი უჯრედგარე მატრიქსს (ლამინინს) აკავშირებს აქტინის ციტოჩონჩხთან. დისტროფინი ურთიერთქმედებს მულტიმერულ კომპლექსთან, რომელიც შედგება დისტროგლიკანებისგან (DG), სარკოგლიკანებისგან, სინტროფინებისა და დისტრობრევინისგან. α,β-დისტროგლიკანის კომპლექსი ლამინინისა და აგრინის რეცეპტორია უჯრედგარე მატრიქსში. სარკოგლიკანის კომპლექსის ფუნქცია გაურკვეველია, მაგრამ იგი განუყოფელია კუნთის ფუნქციისაგან. მუტაციები სარკოგლიკანში ნანახია კიდურების სარტყლის კუნთოვანი დისტროფიის (LGMD) 2C, 2D, 2E და 2F ტიპების დროს. მუტაციები მე-2 ტიპის ლამინინში (მეროზინში) იწვევს თანდაყოლილ კუნთოვან დისტროფიას (CMD-ს). დატოტვილი სტრუქტურები გამოსახავს გლიკანებს. დისტროფინის WW დომენი არის ტრიფტოფანით მდიდარი ცილის დამაკავშირებელი ფრაგმენტი.



სურ. 12-21 • დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის დიაგნოსტირება მოიცავს დელეციებისა და დუბლიკაციების სკრინინგს მულტიპლექსური პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის (PCR) გამოყენებით. პრაიმერების წყვილების გამოყენებით (ისრების წყვილი), რომლებიც ამპლიფიცირებს გენის სხვადასხვა უბანს (a-დან i-მდე) ერთი რეაქციის ფარგლებში, იკვლევენ პაციენტის დნმ-ის აბერანტულ ან დაკარგულ ბენდებს გელ-ელექტროფორეზის საშუალებით. მეორე ხაზზე ნაჩვენებია PCR-ის პროდუქტი, მიღებული ნორმალური ინდივიდიდან (N), რაც მიუთითებს შესაბამისი ეგზონების არსებობაზე. პირველ ავადმყოფს (P1 სვეტი) არ გააჩნია e და f ბენდები, რაც 45-ე – 48-ე ეგზონის მომცველი დელეციების არსებობაზე მიუთითებს. მეორე ავადმყოფს (P2 სვეტი) არ გააჩნია f და h ბენდები, რაც 48-ე – 51-ე ეგზონების დელეციების მაუწყებელია. მესამე ავადმყოფს (P3 სვეტი) არ გააჩნია d ბენდი და, მაშასადამე, მას აქვს 44-ე ეგზონის დელეცია. (Courtesy of P. N. Ray, The Hospital for Sick Children, Toronto.)

ძალიან მცირე შემცველობა ან სრული უქონლობა.

დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის და ბეკერის კუნთოვანი დისტროფიის გენეტიკა

მემკვიდრეობობა. DMD-ის გავრცელების სიხშირე არის 1 შემთხვევა 3300 ახალშობილ ვაჟზე, მუტაციის სიხშირე 10^{-4}-ის ტოლია, რაც გაცილებით მეტია, ვიდრე უმრავლესი გენეტიკური დაავადების შემთხვევაში. ფაქტობრივად, თუ ჩავთვლით, რომ წარმოქმნილი სპერმატოზოიდების რაოდენობა დღეში დაახლოებით 8×10^7-ის ტოლია, მაშინ ნორმალური მამაკაცი DMD გენში ახალი მუტაციის მატარებელ სპერმატოზოიდს გამოიმუშავებს ყოველ 10-11 წამში! მე-7 თავში ჩვენ წარმოგიდგინეთ DMD, როგორც ტიპური X-თან შეჭიდული რეცესიული დარღვევა, ლეტალურ მამრობითი სქესის ინდივიდებში ისე, რომ შემთხვევათა ერთი მესამედი, სავარაუდოდ, გამოწვეულია ახალწარმოქმნილი მუტაციებით, ხოლო ორ მესამედს ჰყავს მუტანტური ალელის მატარებელი დედა (იხ. აგრეთვე მე-19 თავი). ალელის მატარებელი ქალების უდიდეს უმრავლესობას არა აქვს გამოხატული კლინიკური ნიშნები, თუმცა მათ დაახლოებით 70%-ს ოდნავ მოშალებული აქვს კრეატინ-კინაზას შემცველობა შრატში. X ქრომოსომის ინაქტივაციის შემთხვევითი ხასიათიდან გამომდინარე (იხ. მე-7 თავი), მდედრობითი სქესის ზოგიერთ ჰეტეროზიგოტში, ნორმალური X ქრომოსომა, როგორც ჩანს, ინაქტივირებულია უჯრედების დიდ ნაწილში; ბრდასრული მატარებელი ქალების თითქმის 19%-ს აქვს მეტ-ნაკლებად გამოხატული კუნთების სისუსტე, ხოლო 8%-ს – კარდიომიოპათიის სიცოცხლისათვის სახიფათო ფორმა და პროქსიმალური კუნთების დისტროფია. აღწერილია ქალების DMD-თი დაავადების იშვიათი შემთხვევები (ცხრილი 12-7); ზოგიერთ მათგანს აქვს Xაუტოსომის ტრანსლოკაციები (იხ. მე-6 თავი), სხვებს – მხოლოდ ერთი X ქრომოსომა (ტერნერის სინდრომი) DMD-ის მუტაციით დარჩენილ ქრომოსომაში; იშვიათ ჯგუფს შეადგენენ ჰეტეროზიგოტური მონოზიგოტური ტყუპებიც.

BMD-თი აიხსნება ამ ლოკუსის მუტაციათა თითქმის 15%. მნიშვნელოვანი გენეტიკური განსხვავება ალელურ ფენოტიპებს შორის ის არის, რომ, თუ DMD გენეტიკურად ლეტალურია, BMD-ს შემთხვევაში მამაკაცთა რეპროდუქციული შემგუებლობა (fitness) საკმაოდ მაღალია (ნორმალური მაჩვენებლის 70%-მდე აღწევს). ამდენად, მათ შეუძლიათ მემკვიდრეობით გადასცენ მუტანტური ალელი თავიანთ ქალიშვილებს. შესაბამისად, BMD-ს უდიდესი ნაწილი მემკვიდრეობითია და მცირე ნაწილი (მხოლოდ დაახლოებით 10%) შეადგენს ახალწარმოქმნილ მუტაციებს.

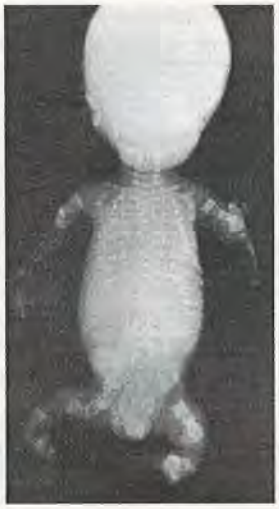
DMD გენი და მისი პროდუქტი. DMD გენის ყველაზე დამახასიათებელი ნიშანია მისი დიდი ზომა, რომელიც 2300 კბ-ით განისაზღვრება, ანუ მოიცავს X ქრომოსომის 1,5%-ს. ეს დიდი გენი, 1-ელი ტიპის ნეიროფიბრომატოზის (NF1) გამომწვევი გენის მსგავსად, ერთ-ერთი უდიდესი გენია, რომელიც კი ცნობილია სხვადასხვა სახეობაში. ამდენად, მისი მუტაციის მაღალი სიხშირე შეიძლება ნაწილობრივ იმით აიხსნას, რომ აღნიშნული ლოკუსი დიდი სამიზნეა მუტაციისათვის. DMD გენი სტრუქტულად კომპლექსურია, შეიცავს 79 ეგზონს, 7 ქსოვილსპეციფიკურ პრომოტორს და დიფერენციულ სპლაისინგის უბნებს, რომლებიც ქმნის ქსოვილსპეციფიკურ, განვითარების შესაბამისად რეგულირებულ იზოფორმებს. კუნთში, დაავადების მთავარ კერაში, დიდი ზომის (14კბ-იანი) დისტროფინის ტრანსკრიპტი კოდირებს უზარმაზარ, 427 კილოდალტონის ზომის ცილას (სურ. 12-19). დაავადების კლინიკური ფენოტიპის გამოვლინების შესაბამისად, ეს ცილა ყველაზე ჭარბად ჩონჩხის და გულის კუნთებში გამომუშავდება, გვხვდება თავის ტვინშიც, თუმცა ქსოვილთა უმრავლესობა ექსპრესირებს დისტროფინის, სულ მცირე, ერთ იზოფორმას.

დისტროფინი სტრუქტურული ცილაა, რომელიც სიმტკიცეს ანიჭებს დიდ ცილოვან კომპლექსს უჯრედის მემბრანაზე. დისტროფინის ცილოვანი კომპლექსი პოლიპეპტიდების "თანავარსკვლავედს" გვაგონებს. ის გენეტიკურად განპირობებულ კუნთოვან დისტროფიასთან არის დაკავშირებული (სურ. 12-20). ამ კომპლექსის შედგენილობა შესაძლოა მნიშვნელოვნად ვარიირებდეს ცილების იზოფორმებზე დამოკიდებულებით; მათ შორისაა დისტროფინის და მასში შემავალი სხვა კომპონენტების (განსაკუთრებით სარკოგლიკანების) იზოფორმებიც. დისტროფინის კომპლექსი რამდენიმე

მთავარ ფუნქციას ასრულებს. პირველი: ფიქრობენ, რომ მისი როლი არსებითია კუნთის გარსის მთლიანობის შენარჩუნებაში; მისი მეშვეობით აქტინის ციტოჩონჩხი უკავშირდება ექსტრაუჯრედულ მატრიქსს. მეორე: ის აუცილებელია კომპლექსში ცილების სათანადო ადგილმდებარეობის დასაკავებლად ისე, რომ მათ შეძლონ ნორმალური ფუნქციონირება. მაგალითად, დისტროფინის კომპლექსი საჭიროა განვითარების პროცესში ნერვულ-კუნთოვანი შეერთების ადგილას აცეტილქოლინის კლასტერების წარმოსაქმნელად. კომპლექსი კიდევ შეიძლება შეიცავდეს იონურ არხებს და სასიგნალო მოლეკულებს, რაც ბადებს ეჭვს, რომ კომპლექსი მონაწილეობს უჯრედის მიერ სხვა უჯრედის ან სუბსტრატის ამოცნობაში. მიუხედავად იმისა, რომ კომპლექსში შემავალი ბევრი ცილის ფუნქცია ჯერ კიდევ არ არის ცნობილი, მათი კავშირი კუნთოვან დაავადებებთან იმაზე მიუთითებს, რომ ისინი დისტროფინის კომპლექსის ძირითადი კომპონენტებია. ამრიგად, როგორც ეს მე-12-20 სურათიდან ჩანს, ზოგიერთი ცილის მუტაცია დისტროფინის გლიკოპროტეინულ კომპლექსში განსაზღვრავს კუნთოვანი დისტროფიის სხვადასხვა ფორმას: დიუშენის მსგავს აუტოსომურ-რეცესიულ ფორმას, კიდურის სარტყლის და სხვა კუნთოვან დისტროფიებს.

დისტროფინის კომპლექსის პოსტ ტრანსლაციური მოდიფიკაცია. განსაკუთრებულ ყურადღებას იპყრობს ხუთი დაავადება, გამოწვეული გლიკოზილტრანსფერაზას მუტაციებით, რომლის ფუნქციის დაკარგვას შედეგად მოსდევს α-დისტროგლიკანის პიპოგლიკოლიზი (იხ. სურ. 12-20). ის ფაქტი, რომ ერთი სხვა პოლიპეპტიდის პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციისათვის საჭიროა ხუთი სახის ცილა, მიუთითებს უმეტესი ცილების ნორმალური ფუნქციონირებისათვის პოსტ ტრანსლაციური მოდიფიკაციების მნიშვნელობაზე, ხოლო α-დისტროგლიკანის შემთხვევაში მაანიშნებს გლიკოზილირების განსაკუთრებულ ბუნებაზე.

დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის და ბეკერის კუნთოვანი დისტროფიის მოლეკულური ანალიზი. DMD-ს შემთხვევაში დელეციები ავადმყოფებში ყველაზე ფართოდ გავრცელებული მოლეკულური დარღვევაა (გვხვდება ალელთა 60%-ში) (სურ. 12-21; იხ. აგრეთვე სურ. 12-9 და ცხრ. 12-7). გენში დელეციების განაწილებას არაშემთხვევითი ხასიათი აქვს; ისინი გროვდება გენის ერთ უბანში, 5' მხარეს ან ცენტრალურ რეგიონში (იხ. სურ. 12-19). ცენტრალურ უბანში დელეციის წარმოშობის მექანიზმი უცნობია; სავარაუდოდ, ის შეეხება დნმ-ის მესამეულ სტრუქტურას და, ზოგჯერ, რეკომბინაციას Alu განმეორებად თანამიმდევრობებს შორის (იხ. თავი 2) დიდი ზომის ცენტრალურ ინტრონებში. წერტილოვანი მუტაციები ალელების დაახლოებით მესამედს მოიცავს და გენში მათ განაწილებას შემთხვევითი ხასიათი აქვს.



სურ. 12-22 ▪ Osteogenesis imperfecta-ს პერინატალური ლეტალური ფორმით (II ტიპით) დაავადებული, ვადამდელი მშობიარობის შედეგად დაბადებული (26-კვირიანი) ბავშვის რენტგენოგრაფიული სურათი. თავის ქალა შედარებით დიდია, არამინერალიზებული და რბილი – პალპაციით გაბინჯვისას. მცირე ზომის გულმკერდის ყაფაზი, ხელების და ფეხების გრძელი ძვლები დამოკლებულია და დეფორმირებული, ხერხემლის მალები – გაბრტყელებული. ყველა ძვალი ნაკლებმინერალიზებულია. (Courtesy of T. Costa, The Hospital for Sick Children, Toronto.)

მოლეკულური გენეტიკის მეთოდების კლინიკური გამოყენება კუნთოვანი დისტროფიის მიმართ

პრენატალური დიაგნოზი და მატარებელთა დეტექცია. თანამედროვე მოლეკულური ტექნოლოგიების გამოყენებით შესაძლებელია DMD-ს ოჯახური ისტორიის მქონე ალელის მატარებელთა ზუსტი დეტექცია და პრენატალური დიაგნოსტიკა. ოჯახების 60-70%-ში, რომლებშიც მუტაცია გამოწვეულია დელეციით ან დუბლიკაციით, დეფექტის არსებობა – არარსებობა შეიძლება დადგინდეს ნაყოფის დნმ-ის გამოკვლევით, რისთვისაც მიმართავენ მარტივ ან რაოდენობრივ მულტიპლექსური პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის ანალიზს (იხ. სურ. 12-21). ზოგიერთ ოჯახში წერტილოვანი მუტაციების იდენტიფიკაცია შესაძლებელია მაკოდირებელი და ინტრონ-ეგზონის მოსაზღვრე უბნების სექვენირებით. DMD გენის დიდი ზომის გამო მისი სექვენირება საკმაოდ ძვირადღირებული და ხანგრძლივი პროცედურაა, მაგრამ ავტომატიზირებული სექვენირების მეთოდი ეკონომიურად მოსახერხებელი სამედიცინო ტესტია. იმ ოჯახებში, რომლებშიც პირდაპირი ანალიზით ვერ ხერხდება მუტაციის იდენტიფიკაცია, პრენატალური დიაგნოსცირებისათვის იყენებენ შეჭიდულ მარკერებს (იხ. მე-19 თავი). მეთოდის სიზუსტე 95%-ის ტოლია. მთავარი დაბრკოლება, რასაც მატარებელთა დეტექციის და პრენატალური დიაგნოსცირების შემთხვევაში აწყდებიან, ის არის, რომ აღნიშნული მეთოდების გამოყენების არეალი შემოიფარგლება DMD-ს ოჯახური ისტორიის მატარებლობით. რადგან დარღვევა ძალიან ხშირად ახალი მუტაციის შედეგია და მეღავნდება მატარებელი ოჯახების მხოლოდ მცირე ჯგუფში, დიუშენის ფორმით დაავადებული ვაჟების დაახლოებით 80% ისეთ ოჯახებში იბადება, რომლებშიც არ ყოფილა აღნიშნული დაავადების შემთხვევები (იხ. მე-7 თავი). ამრიგად, DMD-ს შემთხვევათა სიხშირის მნიშვნელოვანი კლება მოსალოდნელი არ არის, სანამ არ შეიმუშავებენ უნივერსალურ პრენატალური სკრინინგის მეთოდს აღნიშნული დაავადების გამოსავლენად.

ცხრილი 12-8

არასრული ოსტეოგენეზის სხვადასხვა ტიპის გენეტიკური, ბიოქიმიური და მოლეკულური ნიშან-თვისებები შეჯამებული სახით

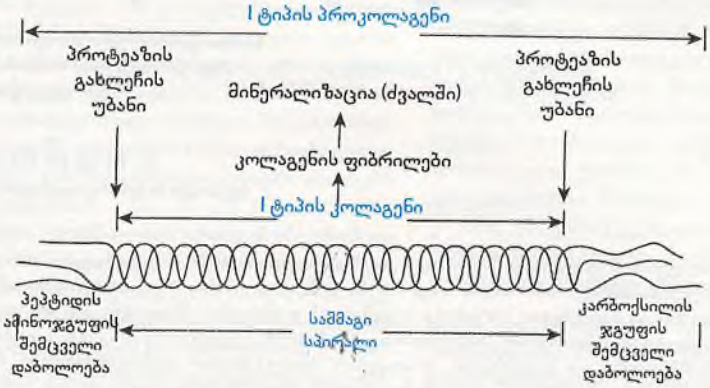
ტიპი	ფენოტიპი	მემკვიდ-რეობით	ბიოქიმიური დეფექტი	გენის დეფექტი
I ტიპის კოლაგენის პროდუქციის* დარღვევა				
I	**სუსტად გამოხატული:** ლურჯი სკლერები, მყიფე, მაგრამ არადეფორმირებული ძვლები	აუტოსომურ-დომინანტური	საერთოა: კოლაგენი მთლიანად ნორმალურია (წარმოებულია ნორმალური ალელით), მაგრამ რაოდენობა არის განახევრებული	საერთოა: ნულოვანი ალელები, რომლებიც ასუსტებს პრო-α1 (I) ჯაჭვის პროდუქციას, მსგავსად იმ დეფექტებისა, რომლებიც ხელს უშლის ი-რნმ-ის სინთეზს
I ტიპის კოლაგენის სტრუქტურული დეფექტები				
II	**პერინატალური სიკვდილიანობა:** ჩონჩხის მძიმე ანომალიები (სიმყიფე, დეფორმაციები), მუქი სკლერები, ცოცხლობს ერთ თვემდე (იხ. სურ. 12-22)	აუტოსომურ-დომინანტური (ახალი მუტაცია)	საერთოა: დეფექტური კოლაგენის მოლეკულების პროდუქცია, გამოწვეული გლიცინის ჩანაცვლებით ცილის C-ტერმინალური ნაწილისაკენ მიმართული ტრიპლო-ჰელიკალური დომენის Gly-x-y-ში (იხ. სურ. 12-25)	საერთოა: ჩონჩხში მისენს მუტაციები α1- და α2-ჯაჭვების გლიცინის კოდონებში
III	**პროგრესული დეფორმაცია:** მოტეხილობები, ხშირად დაბადებისთანავე; ძვლების პროგრესული დეფორმაცია, ზრდის შეფერხება, ლურჯი სკლერები	აუტოსომურ-დომინანტური	დეფექტური კოლაგენის მოლეკულები: გლიცინის ჩანაცვლებები ცილის მოლეკულის სამმაგ სპირალში (იხ. სურ. 12-25)	მისენს მუტაციები α1- და α2- ჯაჭვების გლიცინის კოდონებში
IV	**ნორმალური სკლერები, დეფორმაცია:** სუსტად ან ზომიერად გამოხატული ძვლის დეფორმაცია, ტანდაბლობა, მოტეხილობები	აუტოსომურ-დომინანტური	დეფექტური კოლაგენის მოლეკულები: გლიცინის მრავალჯერადი ჩანაცვლება სამმაგ სპირალში ცილის მოლეკულის გასწვრივ	საერთოა: სმენის მუტაციები α1- და α2- ჯაჭვების გლიცინის კოდონებში

*რამდენიმე ავადმყოფს I ტიპის დაავადებით გლიცინი ჩანაცვლებული აქვს I ტიპის კოლაგენის ჯაჭვებიდან ერთ-ერთში (იხ. სურ. 12-25). ამ ვითარებაში შემთხვევები აუტოსომურ-რეცესიულია.

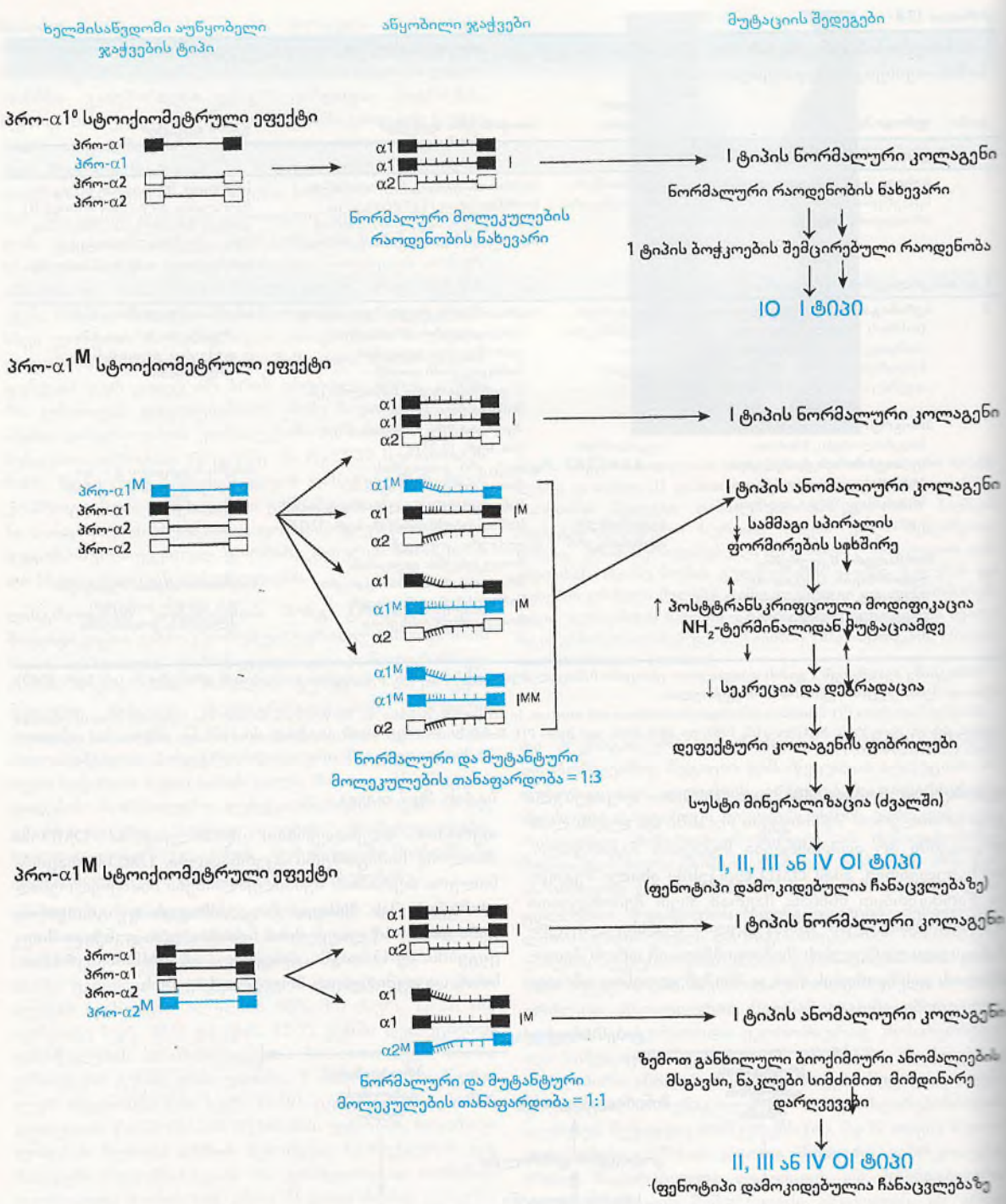
Modified from Byers PH: Disorders of collagen biosynthesis and structure. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic Basis of Inherited Disease, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 1989, pp 2805-2842; and Byers PH: Brittle bones-fragile molecules: disorders of collagen structure and expression. Trends Genet 6:293-300, 1990.

დედისეული მოზაიციზმი. თუ DMD-თი დავადებული ვაჟი ერთადერთი შემთხვევაა ოჯახში და დედას ლიმფოციტებში არ აღმოაჩნდება მუტაციის მატარებლობა, ჩვეულებრივ, ამას DMD ლოკუსში ახალი მუტაციის წარმოშობით ხსნიან; მაგრამ ასეთ შემთხვევათა 5-15%-ში დაავადება გამოწვეულია დედისეული გერმინაციული უჯრედების მოზაიციზმით. ამ დროს პათოლოგიის განმეორების რისკი მნიშვნელოვნად იზრდება (იხ. მე-7 თავი).

თერაპია. დღესდღეობით შესაძლებელია DMD-ის მხოლოდ სიმპტომური მკურნალობა. DMD-ს რაციონალური თერაპიის შესაძლებლობები მნიშვნელოვნად გაიზარდა მას შემდეგ, რაც გამოყვეს დისტროფინის გენი და შეისწავლეს მისი ნორმალური ფუნქცია მიოციტებში. მე-13 თავში განვიხილავთ DMD-ს თერაპიასთან დაკავშირებულ ზოგიერთ საკითხს.



სურ. 12-23 ▪ I ტიპის პროკოლაგენის სტრუქტურა. ყოველი კოლაგენის ჯაჭვი აწყობილია როგორც პროკოლაგენის სამმაგი სპირალი და გამოიყოფა უჯრედგარე სივრცეში. ამინო- და კარბოქსილის ჯგუფის დაბოლოების დომენები იხლიჩება უჯრედგარეთ და წარმოქმნის კოლაგენს; მომწიფებული კოლაგენის ბოჭკოები აეწყობა და შემდეგ მინერალიზდება ძვალში. მენიშნეთ, რომ I ტიპის პროკოლაგენი შედგება ორი პრო-α1(I) და ერთი პრო-α2(I) ჯაჭვისაგან. (Redrawn from Byers PH: Disorders of collagen biosynthesis and structure. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D [eds]: The Metabolic Bases of Inherited Disease, 6th ed. New York, McGraw-Hill, pp. 2805-2842, 1989.)



სურ. 12-24 ▪ I ტიპის პროკოლაგენის მუტანტების ძირითადი კლასების პათოგენეზი. 1-ელი სვეტი: პროკოლაგენის ჯაჭვები, რომელთაგანაც შესაძლებელია სამმაგი სპირალის აწყობა. მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს ორი α1 და ორი α2 კოლაგენის გენი/გენომი (როგორც ეს ნაჩვენებია მარცხენა სვეტში), α1 კოლაგენის მოლეკულები პროდუცირდება ორჯერ მეტად α2 კოლაგენის მოლეკულებთან შედარებით (ნაჩვენებია ცენტრალურ სვეტში). მე-2 სვეტი: I ტიპის პროკოლაგენის სტოიქიომეტრიის გავლენა ნორმალური და დეფექტური კოლაგენის მოლეკულების თანაფარდობაზე, რომელიც მიიღება პრო-α1 ჯაჭვის შემცველი მუტანტებისა და პრო-α2 ჯაჭვის მუტაციების შეფარდებით. მცირე ზომის ვერტიკალური ხაზები ცალკეული პროკოლაგენის ჯაჭვზე აღნიშნავს პოსტტრანსლაციურ მოდიფიკაციებს (იხ. ტექსტი). მე-3 სვეტი: მუტაციების გავლენა კოლაგენის ბიოქიმიურ პროცესინგზე. პრო-$\alpha1^{M}$; პრო-α1 ჯაჭვი მისეულ მუტაციით; პრო-$\alpha2^{M}$; პრო-α2 ჯაჭვი მისეული მუტაციით; პრო-$\alpha1^{0}$; პრო-α1 ჯაჭვის ნულოვანი ალელი.

არასრული ოსტეოგენეზი: მუტაციები კოლაგენის სტრუქტურულ გენებში

არასრული ოსტეოგენეზი (OI) მემკვიდრეობით დარღვევათა ისეთი ჯგუფია, რომელიც ხელს უწყობს ძვლების სიმყიფის ზრდას, ხშირია მოტეხილობები (შცირე ტრავმის შედეგადაც კი) და ჩონჩხის დეფორმაციები (სურ. 12-22). აღინიშნება კლინიკური ნიშნების მნიშვნელოვანი ვარიირება – დაწყებული ლეტალურიპერინატალურიფორმიდან,დამთავრებული მოტეხილობების სიხშირის უმნიშვნელო მატებით. მე-12-8 ცხრილში მოცემულია ოთხი ძირითადი ფენოტიპი. დაავადებულ ინდივიდთა დაახლოებით 90%-ს აქვს ორი გენის – COL1A1- და COL1A2-ის მუტაცია, რომლებიც კოდირებს I ტიპის კოლაგენის, ძვლის მთავარი ცილის ჯაჭვებს. კლინიკური ჰეტეროგენურობა, ნაწილობრივ მაინც, შეიძლება აიხსნას ლოკუსური და ალელური ჰეტეროგენურობით; ფენოტიპები ვარიირებს იმის მიხედვით, თუ I ტიპის პროკოლაგენის რომელი ჯაჭვია დაზიანებული, აგრეთვე როგორია ლოკუსში მუტაციის ტიპი და ლოკალიზაცია. ამასთანავე, სხვა გენეტიკური ლოკუსები ესაზღვრება სხვადასხვა ფორმით წარმოდგენილ მთავარ მუტაციებს. დაავადების ყველა ფორმის შემთხვევათა კომბინირებული სიხშირეა 1:15000.

ნორმალური კოლაგენის სტრუქტურა და არასრული ოსტეოგენეზი. OI-ის პათოგენეზში გასარკვევად მნიშვნელოვანი იქნება, თუ ჯერ წარმოვაჩენთ როლს, რომელსაც ნორმალური I ტიპის კოლაგენი ასრულებს ორგანიზმში. I ტიპის კოლაგენი ძვლების და სხვა უბროზული ქსოვილების მთავარი სტრუქტურული ცილაა. I ტიპის პროკოლაგენის მოლეკულა შედგება ორი პროα1(I) ჯაჭვისაგან (რომლებიც მე-17 ქრომოსომის COL1A1 გენის მიერ კოდირდება) და მათი მაგალითი ერთი პროα2(I) ჯაჭვისაგან (რომელიც კოდირებულია მე-7 ქრომოსომის COL1A2 გენის მიერ) (სურათი 12-23).

ცილები, რომლებიც კოლაგენის მსგავსად, შედგება სუბერთეულებისაგან, ხშირად განიცდის მუტაციებს, რომლებიც, ცვლის რა სუბერთეულების შედაპირს, ხელს უშლის მათ ურთიერთდაკავშირებას. სამსპირალიანი კოლაგენი შედგება 338 ტანდემურად დაწყობილი Gly-X-Y' განმეორადობებისაგან. გლიცინი ყველაზე მცირე ზომის ამინმჟავაა, რომელიც ერთადერთი ნაშთია – საკმარისად კომპაქტური იმისათვის, რომ დაიკავოს სპირალის ღერძული პოზიცია. შესაბამისად, მუტაციები, რომლებიც გლიცინის ნაშთით ჩაანაცვლებენ სხვა ნაშთებს, განსაკუთრებით ძლიერ აზიანებს სპირალურ სტრუქტურას.

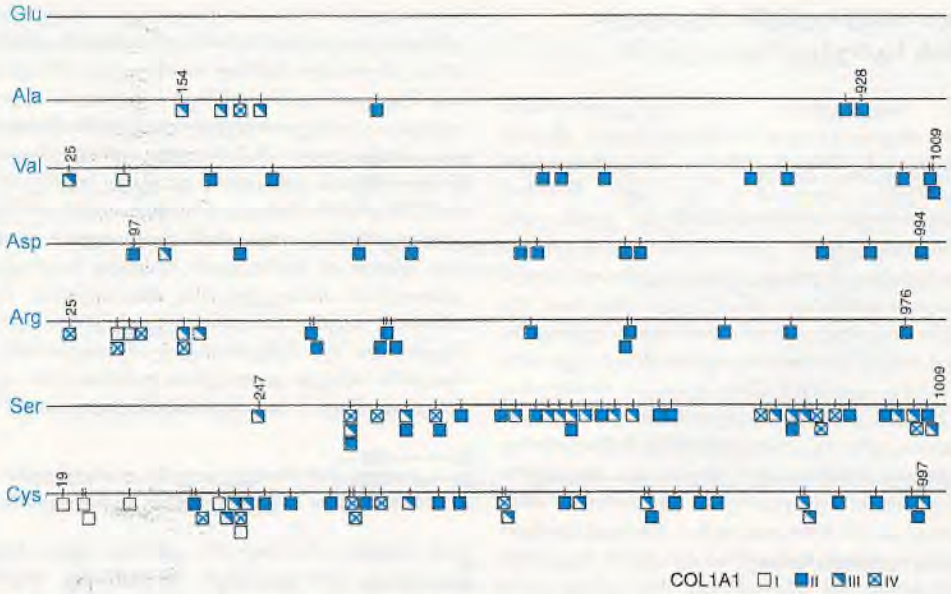
პროკოლაგენის მომწიფების რამდენიმე ნიშანი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია OI-ის პათოფიზიოლოგიისათვის. პირველი: ცალკეული პროα – ჯაჭვების აწყობა სამ სპირალიან სტრუქტურად (ტრიმერად) იწყება კარბოქსილის ჯგუფის დაბოლოებიდან და სამმაგი სპირალის ფორმირება გრძელდება ამინჯგუფის მიმართულებით. შესაბამისად, მუტაციები, რომლებიც ცვლის ნაშთებს სპირალური დომენის კარბოქსილიანი დაბოლოების მხარეს, უფრო საზიანოა, რადგან უფრო ადრე იწვევს სამმაგი სპირალის ფორმირების შეწყვეტას (სურ. 12-24). მეორე: პროკოლაგენის პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაცია (მაგალითად, პროლინის ან ლიზინის ჰიდროქსილირება; გლიკოზილირება) გრძელდება ჯაჭვის ნებისმიერ ნაწილში, რომელიც არ არის აწყობილი სამმაგ სპირალად. ამრიგად, როდესაც მუტაციის გამო სამმაგი სპირალის აწყობა შენელებულია, ჯაჭვების აუწყობელი, დაზიანებული უბნისკენ ამინჯგუფით მიმართული ფრაგმენტები ძლიერ მოდიფიკაციას განიცდიან და მათი სეკრეცია უჯრედგარე სივრცეში შენელდება. ასეთი ძლიერი მოდიფიკაცია აფერხებს კოლაგენის ფიბრილების ფორმირებასაც. ყველა ამ დარღვევის შედეგად სეკრეტირებული კოლაგენის მოლეკულების რაოდენობა მცირდება, ამასთან, ბევრი მათგანი დეფექტურია. სტრუქტურაშეცვლილი და შემცირებული რაოდენობის ჯაჭვები ძვლებში იწვევს კოლაგენის ფიბრილების დეფექტურ მინერალიზაციას (იხ. სურ. 12-22).

კოლაგენის მოლეკულური დარღვევები არასრული ოსტეოგენეზის შემთხვევაში

I-ის მქონე ინდივიდებში 800-ზე მეტი სხვადასხვა მუტაციაა გამოვლენილი, რომლებიც მოქმედებს I ტიპის კოლაგენის სინთეზზე და სტრუქტურაზე. ამ დაავადების კლინიკური ჰეტეროგენურობა კიდევ უფრო მეტად არის გამოსატული მოლეკულურ დონეზე (იხ. ცხრ. 12-8). მუტაციები ორ ძირითად კლასად იყოფა: ისინი, რომლებიც იწვევს I ტიპის კოლაგენის მოცულობის შემცირებას და მუტაციები, რომლებიც ცვლის უკვე აწყობილი მოლეკულების სტრუქტურას. გარკვეული მნიშვნელობით, დღეს უკვე შესაძლებელია მოლეკულური დეფექტის სპეციფიკური ტიპიდან გამომდინარე ფენოტიპის წინასწარი განსაზღვრა (სურ. 12-25).

I ტიპი: I ტიპის კოლაგენის დაქვეითებული პროდუქცია. I ტიპის OI-ის მქონე ინდივიდების უმეტესობა ატარებს მუტაციებს, რომლებიც განაპირობებს უჯრედების მიერ I ტიპის პროკოლაგენის პროდუცირებას ნორმალური ოდენობის განახევრებული მოცულობით. ამ მუტაციათა უმეტესობას შედეგად მოსდევს ნაადრევი ტერმინაციის კოდონების წარმოშობა ერთ COL1A1 ალელში, რაც ამ ალელის შესაბამის ი-რნმ-ს ძლიერ არასტაბილურობას ანიჭებს. რადგან I ტიპის პროკოლაგენის მოლეკულებმა უნდა წარმოქმნას ორი პროα1(I) ჯაჭვი, ი-რნმ-ის განახევრება იწვევს I ტიპის პროკოლაგენის მოლეკულების ნორმალური რაოდენობის განახევრებას, მიუხედავად ამ მოლეკულების ნორმალური სტრუქტურისა (იხ. სურ. 12-23). მისგან მუტაციების შედეგად განვითარდება OI-ის სუსტად გამოხატული ფორმა იმ შემთხვევაში, თუ ამინმჟავას ცვლილება მოხდება ამინჯგუფიან ტერმინალურ უბანში. ეს გამოწვეულია იმით, რომ ჩანაცვლება ამ უბანში, სავარაუდოდ, ნაკლებად საზიანო უნდა იყოს კოლაგენის აწყობის პროცესისათვის (იხ. სურ. 12-25).

II, III და IV ტიპები: სტრუქტურულად დეფექტური კოლაგენები. OI-ის II, III და IV ტიპის ფენოტიპები განპირობებულია მუტაციებით სტრუქტურულად შეცვლილ პროα1 ჯაჭვებში (იხ. სურ. 12-24 და 12-25); ჩანაცვლების ტიპის მუტაციებს პროα2 ჯაჭვში აქვს შედარებითი ეფექტი. ავადმყოფთა უმეტესობას სამმაგ სპირალში გლიცინი ჩანაცვლებული აქვს შედარებით დიდი ზომის ნაშთით. ყველა ქვემოჩამოთვლილი ფაქტორი – დაზიანებული კოლაგენის ტიპი, ჩანაც-



სურ. 12-25 ▪ I ტიპის კოლაგენის პრო-α1 ჯაჭვში ჩანაცვლების ფენოტიპური ეფექტი. I, II, III და IV ასახავს არასრულ ოსტეოგენეზის I-IV ტიპებს. ციფრები კოლაგენის მოლეკულების თავზე აღნიშნავს გლიცინის ნაშთებს, რომლებიც ჩანაცვლდა ხაზის მარცხნივ აღნიშნული ამინმჟავიათი. შენიშნეთ, რომ ჩანაცვლების ფენოტიპური ეფექტი კარბოქსილის დაბოლოებასთან (*მარჯვნივ*) კიდევ დამოკიდებულია იმ ნაშთის ბუნებაზე, რომელიც ჩაენაცვლება გლიცინს. (Redrawn from Byers PH: Brittle bones-fragile molecules: disorders of collagen structure and expression. Trends Genet 6:293-300, 1990.)

ვლების ადგილი და ჩანაცვლებული ნაშთის ბუნება – მნიშვნელოვანი ფენოტიპური დეტერმინანტია, მაგრამ, სავარაუდოდ, მაინც შეიძლება მოხდეს სპეციფიკური ჩანაცვლების საფუძველზე წარმოქმნილი ფენოტიპის ერთგვარი განზოგადება. ამრიგად, ჩანაცვლება პროα1(I) ჯაჭვში უფრო ხშირად გვხვდება III და IV ტიპის OI-ის მქონე ინდივიდებში და ისინი ხშირად ლეტალურია. ამ ჯგუფებიდან რომელიმეში გლიცინის (ნეიტრალური ნაშთის) შეცვლა ასპარაგინით (მჟავური ნაშთით), ჩვეულებრივ, ძლიერ საზიანოა და უფრო ხშირად დაკავშირებულია მძიმე (II ტიპის) ფენოტიპთან (იხ. სურ. 12-25). ზოგჯერ სპეციფიკური ჩანაცვლება ერთზე მეტ ფენოტიპს უკავშირდება. ასეთი შედეგი, როგორც ჩანს, ასახავს ამ მონოგენურ დარღვევაზე მძლავრი გენ-მოდიფიკატორების გავლენას.

არასრული ოსტეოგენეზის ახალი ფორმები, რომლებიც არ გამომდინარეობს კოლაგენის მუტაციებიდან

ბოლო რამდენიმე წლის განმავლობაში OI-ის კიდევ სამი ფორმა იქნება გამოვლენილი (V, VI და VII ტიპები), რომლებიც არ არის დაკავშირებული I ტიპის კოლაგენის გენების მუტაციებთან. მიუხედავად იმისა, რომ არ არის იდენტიფიცირებული ამ ფორმების გამომწვევი გენები, VII ტიპის OI-ის ლოკუსი უკვე კარტირებულია მე-3 ქრომოსომის მოკლე მხარში და, ცნობილია, რომ ის მემკვიდრეობით გადაეცემა როგორც რეცესიული ნიშანი. დანარჩენი ფორმები დომინანტურად მემკვიდრეობითია და ავადმყოფს აქვს გამოკვეთილი კლინიკური გამოხატულება ან ძვლების დაავადება, მაგრამ მთლიანობაში დაავადება არასრული ოსტეოგენეზის IV ტიპის მსგავსია.

არასრული ოსტეოგენეზის გენეტიკა

OI-ის გამომწვევი I ტიპის კოლაგენის გენების მუტაციათა უმეტესობა დომინანტურად მოქმედებს და მხოლოდ ერთეულ მუტაციებს აქვს რეცესიული ხასიათი. მათთვის დამახასიათებელი ბიოქიმიური დეფექტების საფუძველზე გამოვლენილია, სულ მცირე, რამდენიმე მექანიზმი მაინც, რომელთა მიხედვითაც ერთი მოლეკულის მუტაციური ცვლილებით მიიღება მემკვიდრეობითობის სხვადასხვა სურათი. თუ განვაზოგადებთ, ეს დაავადება გენეტიკური კომპლექსურობის კარგი მაგალითია, რომელიც იმ შემთხვევაში მიიღება, თუ მუტაცია ცვლის სტრუქტურულ ცილებს, განსაკუთრებით მათ, რომლებიც მრავალობითი განსხვავებული სუბერთეულისაგან შედგება.

I ტიპის OI-ის ზომიერად გამოხატული ფენოტიპი და დომინანტური მემკვიდრეობა არ ეწინააღმდეგება იმ ფაქტს, რომ, მიუხედავად მოლეკულების განახევრებული რაოდენობისა, ისინი ინარჩუნებენ ნორმალურ თვისებებს (იხ. სურ. 12-24). სტრუქტურულად დეფექტური პროα1(I) ჯაჭვების პროდუცირების შედარებით მძიმე შედეგები (იმ მდგომარეობასთან შედარებით, როდესაც სრულიად არ ხდება ჯაჭვების სინთეზი) ნაწილობრივ ასახავს I ტიპის კოლაგენის სტექიომეტრიას, რომელიც ორ პროα1(I) ჯაჭვს და ერთ პროα2 ჯაჭვს შეიცავს (იხ. სურათი 12-24). შესაბამისად, თუ პროα1(I) ჯაჭვების ნახევარი დეფექტურია, I ტიპის ოთხი მოლეკულიდან სამს აქვს, სულ მცირე, ერთი ანომალიური ჯაჭვი მაინც; ამის საპირისპიროდ, თუ პროα2(I) ჯაჭვების ნახევარი დეფექტურია, ორი მოლეკულიდან ერთი დაზიანებული იქნება. ისეთი მუტაციები, როგორიცაა მე-12-24 სურათზე გამოსახული პროα1(I) მისენს ალელი (პროα1^{M}), წარმოადგენს **დომინანტურ ნეგატიურ ალელებს**, რადგან ისინი ამცირებს ორივე ნორმალური ჯაჭვის – პროα1

– და პროα2 ჯაჭვების როლს. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, მუტანტური ალელის ეფექტი ამპლიფიცირდება კოლაგენის მოლეკულის პოლიმერაზული ბუნების გამო. აქედან გამომდინარე, დომინანტური მემკვიდრეობის ისეთი დაავადების შემთხვევაში, როგორიცაა OI, ფაქტობრივად ჯობია ატარებდე მუტაციას, რომელიც არ ქმნის გენურ პროდუქტს, ვიდრე მუტაციას, რომელიც იწვევს ანომალიური გენური პროდუქტის წარმოქმნას.

მიუხედავად იმისა, რომ სტრუქტურულად შეცვლილი პროα2 ჯაჭვების წარმომშობი მუტაციები ორჯერ ამცირებს ნორმალური I ტიპის კოლაგენის მოლეკულების რაოდენობას (სტრუქტურულად ანომალიური პროα1 ჯაჭვებისაგან განსხვავებით, რომლებიც სამ მეოთხედს შეადგენს; იხ. სურ. 12-24), ასეთი შემცირება მაინც საკმარისია ზოგიერთი მუტაციისათვის მძიმე პერინატალური ფენოტიპის გამოსაწვევად (იხ. ცხრ. 12-8). II ტიპის OI-ის პერინატალური ლეტალური ფორმის მქონე ნაყოფთა უმეტესობა ატარებს ახალ დომინანტურ მუტაციას და, შესაბამისად, ოჯახში ასეთი შემთხვევის განმეორების რისკი, სავარაუდოდ, ძალიან დაბალი უნდა იყოს; მაგრამ შემთხვევით შერჩეული ოჯახების სიბსებში ზოგჯერ გვხვდება OI-ის ორი და მეტი შემთხვევა. ასეთი რეციდივები, ჩვეულებრივ, გამოწვეულია მშობლისეული გერმინაციული უჯრედების მოზაიციზმით (იხ. საგვარტომო სურ. 7-24 სურათზე). არ არსებობს II ტიპის OI-ის აუტოსომურ-რეცესიულ ფორმათა არსებობის არგუმენტირებული დასაბუთება, თუმცა აღწერილია III ტიპის რეცესიული OI-ის რამდენიმე შემთხვევა.

საექიმო კლინიკური მეურვეობა და პრენატალური დიაგნოსტიკა. თუ ავადმყოფის მოლეკულური დეფექტის განსაზღვრა ხელმისაწვდომია, OI-ის გენოტიპსა და ფენოტიპს შორის კორელაციის შესახებ ცოდნის დაგროვება იძლევა იმის საშუალებას, რომ შეტანაკლებად მოხდეს დაავადების ბუნებრივი ისტორიის პარაუდით შედგენა და, კიდევ, დემონსტრირება იმისა, რომ შთამომაელებს დეფექტი მემკვიდრეობით მიუღიათ აუტოსომურ-დომინანტური ფორმით დაავადებული მშობლისგან; არადაავადებული მშობლისაგან (გერმინაციული უჯრედების მოზაიციზმის შემთხვევაა; ორი არადაავადებული, მაგრამ ჰეტეროზიგოტური მშობლისაგან (აუტოსომურ-რეცესიული ფორმა) ან, თუკი არსებობს დასაბუთება, რომ დეფექტი ახალწარმოქმნილი მუტაციის შედეგია, არსებობს საშუალებები ზუსტად გამოვთვალოთ რეციდივის რისკი. პერინატალური ლეტალური ფორმის II ტიპის OI-ის პრენატალური დიაგნოზი შეიძლება დაისვას ორსულობის მეორე ტრიმესტრში ულტრასონოგრაფიაზე თაეის ქალისა და კიდურების სიგრძის გაზომვის საფუძველზე. რისკფაქტორის შემცველ ორსულობათა შემთხვევაში პრენატალური დიაგნოსტიკა საჭიროებს კოლაგენის ანალიზს, რომელიც ქორიონის ხაოს ბიოფტატის კულტივირებული უჯრედების მიერ სინთეზირდება; ალტერნატიული საშუალებაა ამ ოჯახში ადრე იდენტიფიცირებული მუტაციის პირდაპირი ანალიზის მეთოდი.

მიუხედავად იმისა, რომ OI-ის მკურნალობა მხოლოდ მოგადსამედიცინო და ქირურგიული საშუალებებით შემოიფარგლებოდა, სიტუაცია უკეთესობისაკენ შეიცვალა მას შემდეგ, რაც აღმოაჩინეს ბიოფოსფონატები—წამლების ახალი კლასი, რომელიც ზოგიერთ ავადმყოფში ამცირებს ძვლის რეზორბციას და ზრდის ძვლის სიმკვრივეს. განსაკუთრებული მნიშვნელობის დასკვნების გაკეთება ჯერ ნაადრევია იმასთან დაკავშირებით, იწვევს თუ არა ბიოფოსფონატები OI-ის შემთხვევაში მოტეხილობათა სიმძიმის და სიხშირის მაჩვენებლების შემცირებას. ეს საკითხი ამჟამად შეისწავლება და იმედისმომცემ პერსპექტივას გვისახავს.

○ ნეიროლეგენერაციული დარღვევები

ალცჰაიმერის დაავადება

ჯერ კიდევ გაურკვეველი რჩებოდა ის ბიოქიმიური მექანიზმები, რომლებიც საფუძვლად უდევს ზრდასრულ ასაკში გამოვლენილ თითქმის ყველა ნეიროდეგენერაციულ დაავადებას. მათგან ყველაზე გავრცელებულია **ალცჰაიმერის დაავადება** (AD) (მეშოხვევა 3). AD ძირითადად ორმოცდაათ-ოთხმოცი წლის ასაკში ვლინდება. მაგრამ არსებობს მონოგენური ფორმებიც, რომლებიც ხშირად ადრევე იჩენს თავს, ზოგჯერ ოცი წლის ასაკშიც კი. AD-ს კლინიკური სურათი ხასიათდება მეხსიერების და უმაღლესი კოგნიტური ფუნქციების პროგრესული გაუარესებით, მათ შორის მსჯელობის და ქცევის თავისებურებების ჩამოყალიბებით. ეს დარღვევები თავის ტვინის ქერქის და ჰიპოკამპუსის სპეციფიკურ უბნებში მიმდინარე ნეირონების დეგენერაციის პროცესის გამოხატულებაა. განვითარებულ ქვეყნებში ვვხვდება ადამიანთა თითქმის 1,4%-ში და მხოლოდ ამერიკის შეერთებულ შტატებში ამ დაავადებით გამოწვეული სიკვდილიანობის შემთხვევათა რიცხვი წელიწადში 100 000-ს აღწევს.

ალცჰაიმერის დაავადების გენეტიკა. AD ავადმყოფთა I რიგის ნათესავები ატარებენ 38%-იან იმ რისკს, რომ 85 წლის ასაკისთვის გამოუვლინდებათ ეს დაავადება. შესაბამისად, როგორც ჩანს, ოჯახური აგრეგაციის შემთხვევათა უმეტესობას აქვს კომპლექსური გენეტიკური მნიშვნელობა (იხ. მე-8 თავი). ასეთი შედეგი შეიძლება გამოწვეული იყოს სხვადასხვა მიზეზით ერთი ან რამდენიმე არასრული პენეტრანტობის დამოუკიდებლად მოქმედი გენით, რომლებიც დამოუკიდებლად ურთიერთქმედებენ. მრავლობითი ურთიერთმოქმედი გენებით ან გენეტიკური და გარემო ფაქტორების სპეციფიკური კომბინაციებით. ავადმყოფების 7-10%-ს აქვს AD-ს მონოგენური მაღალპენეტრანტული ფორმა, რომელსაც მემკვიდრეობით ილებენ, როგორც აუტოსომურ-დომინანტურ ნიშანს. 1990-იან წლებში მოხდა AD-სთან ასოცირებული ოთხი გენის იდენტიფიკაცია (ცხრ. 12-9). მათგან სამის (რომლებიც კოდირებს β-ამილოიდის წინამორბედ ცილას (βAPP-ს), 1 პრესენილინს და 2 პრესენილინს) მუტაციები იწვევს AD-ს აუტოსომურ-დომინანტურ ფორმას. მეოთხე გენი, APOE, კოდირებს E აპოლიპოპროტეინს – რამდენიმე პლაზმური ლიპოპროტეინის ცილოვან კომპონენტს. APOE-ს მუტაციები დაკავშირებული არ არის მონოგენურ AD-სთან. APOE-ს ε4 ალელი ზომიერად ზრდის წინასწარგანწყობას AD-ს არაოჯახური ფორმის მიმართ და, ზოგიერთი მონოგენური ფორმის შემთხვევაში, გავლენას ახდენს დაავადების განვითარების დაწყების ასაკზე (იხ. ქვემოთ).

ცხრილი 12-9

ალცჰაიმერის დაავადების მიმართ მემკვიდრულ წინასწარგანწყობასთან ასოცირებული გენები და ცილები

გენი	ცილის ნიშან-თვისებები	ნორმალური ფუნქცია	როლი FAD-ში	გენის ლოკალიზაცია	FAD-ის პროცენტულობა	მემკვიდრეულობის ტიპი
APP	ამილოიდის წინამორბედი ცილა (βAPP): ტრანსმემბრანული ცილა, აღმოჩენილი ენდოსომებში, ლიზოსომებში, ენდოპლაზმურ ბადეში და გოლჯის აპარატში. ნორმაში, βAPP განიცდის ენდოპროტეოლიზურ დახლეჩას ტრანსმემბრანული დომენის შიგნით ისე, რომ ძალიან მცირე რაოდენობით წარმოიქმნება β-ამილოიდის პეპტიდი (Aβ)	არ არის ცნობილი	β-ამილოიდური პეპტიდი (Aβ) სიბერის "ფოლაქებია". Aβ-ს გაზრდილი პროდუქცია, განსაკუთრებით $Aβ_{42}$ ფორმით,მთავარი პათოგენური გამოვლენებაა. FAD-ში 10-ზე მეტი მუტაცია.	21	1-2%	AD
PSEN1	1-ელი პრესენილინი (PS1): 5-10 მემბრანასთან დაკავშირებული დომენის ცილა, რომელიც გვხვდება მრავალი ტიპის უჯრედში თავის ტვინში და ტვინის გარეთ.	არ არის ცნობილი,მაგრამ საჭიროა βAPP-ს γ-სეკრეტაზული დახლეჩისთვის	შესაძლოა მონაწილეობდეს βAPP-ის და მისი დერივატი ცილების ანომალიურ გახლეჩაში 42-ე პოზიციაში. ალცჰაიმერის დაავადების დროს ნანახია 100-ზე მეტი მუტაცია.	14q24.3	50%	AD
PSEN2	პრესენილინის 2 (PS2): PS1-ის მსგავსი სტრუქტურა. ექსპრესიის მაქსიმუმი არის თავის ტვინის გარეთ	არ არის ცნობილი, ალბათ PS1-ის მსგავსია	იდენტიფიცირებულია არანაკლებ 5 მისენს-მუტაცია	1q42.1	1-2%	AD
APOE	აპოლიპოპროტეინი E (ApoE): რამდენიმე პლაზმის ლიპოპროტეინის (მაგ VLDL) ცილოვანი კომპონენტი. ApoE-ს ი-რნმ არ ტრანსკრიპირდება ნეირონებში; ხდება ცილის იმპორტი უჯრედგარე სივრციდან ციტოპლაზმაში	ნორმალური ფუნქცია ნეირონებში უცნობია. ტვინის გარეთ ApoE მონაწილეობს ლიპიდების ტრანსპორტში ქსოვილებსა და უჯრედებს შორის. ფუნქციის დაკარგვა იწვევს ჰიპერლიპოპროტეინემიის ერთ ფორმას (III ტიპი)	ალცჰაიმერის დაავადებისადმი წინასწარგანწყობის გენი (იხ. ცხ. 12-10). ApoE სიბერის "ფოლაქების" კომპონენტს წარმოადგენს	19q13	გამოუსადეგარი	იხ. ცხრილი 12-10

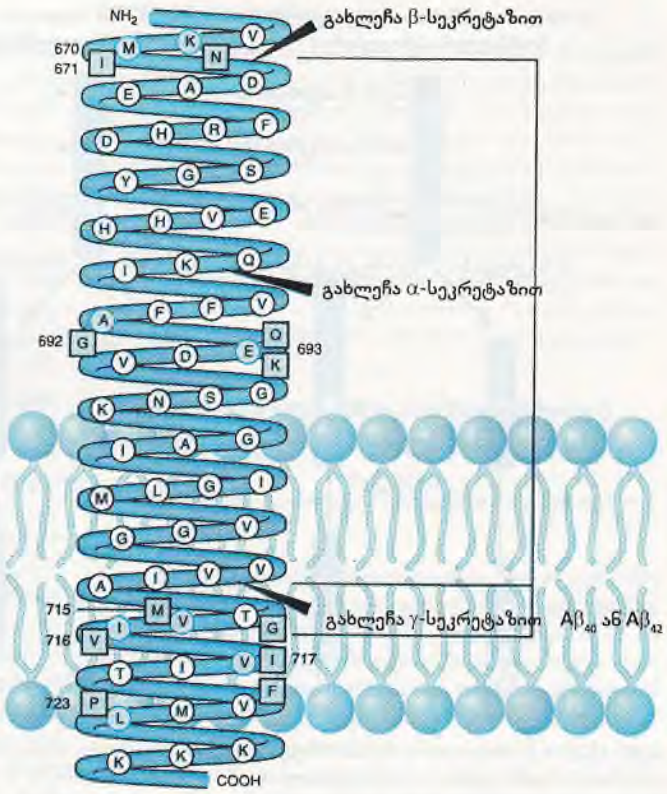
AD, აუტოსომურ-დომინანტური; **ოად**, ოჯახური ალცჰაიმერის დაავადება; VLDL, უკიდურესად დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი

Data derived from St. George Hyslop PH, et al: Alzheimer's disease and the fronto-temporal dementias: diseases with cerebral deposition of fibrillar proteins. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2000; and Martin JB: Molecular basis of the neurodegenerative disorders. N Engl J Med 340:1970-1980, 1999.

AD-სთან დაკავშირებული ოთხი გენის იდენტიფიკაციამ არა მხოლოდ ხელი შეუწყო მონოგენური AD-ს პათოგენეზში დეტალურ გარკვევას, არამედ, როგორც ეს ხშირად ხდება სამედიცინო გენეტიკაში, დაგვანახა უფრო გავრცელებული ფორმის – არაოჯახური, იგივე "სპორადული" AD-ს – განმსაზღვრელი მექანიზმებიც. βAPP-ის ერთი პროტეოლიზური პროდუქტის, Aβ-პეპტიდის, ჭარბი ექსპრესია AD-ს პათოგენეზის ცენტრალური ფაქტორი აღმოჩნდა და, დღესდღეობით უკვე ხელმისაწვდომი ექსპერიმენტული მონაცემების საფუძველზე მიიჩნევენ, რომ ყველა კომპონენტი – βAPP, პრესენილინ-1 და პრესენილინ-2 ცილები უშუალოდ მონაწილეობს AD-ს პათოგენეზში.

ალცჰაიმერის დაავადების პათოგენეზი: β-ამილოიდის ცილა და გამოლექილი ტაუ ცილა. AD-ს ყველაზე სერიოზული პათოლოგიური გამოვლინება არის თავის ტვინში ორი ფიბრილარული ცილის – β-ამილოიდური პეპტიდის (Aβ-ის) და tau-ცილის გამოლექვა. Aβ პეპტიდი წარმოშობილია შედარებით დიდი ზომის βAPP ცილისაგან (იხ. ცხრ. 12-9), როგორც ამას ქვემოთ განვიხილავთ, და ვლინდება AD-თი დაავადებულის თავის ტვინის უჯრედგარე სივრცეში გარეუჯრედული ამილოიდური ან ხანდაზმულებში სიბერით გამოწვეული ფოლაქების სახით. ამილოიდური ფოლაქები, Aβ პეპტიდის გარდა, შეიცავს სხვა ცილებსაც. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია E აპოლიპოპროტეინი (იხ. ცხრ. 12-9). ტაუ არის მიკროტუბულთან დაკავშირებული ცილა, რომელიც ჭარბად ექსპრესირდება თავის ტვინის ნეირონებში.

ჰიპერფოსფორილირებული ფორმები შედგება ნეიროფიბრილური წნულისაგან, რომლებიც, გარეუჯრედული ამილოიდური ხლართებისაგან განსხვავებით, აღმოჩენილია AD ნეირონების შიდაუჯრედულ

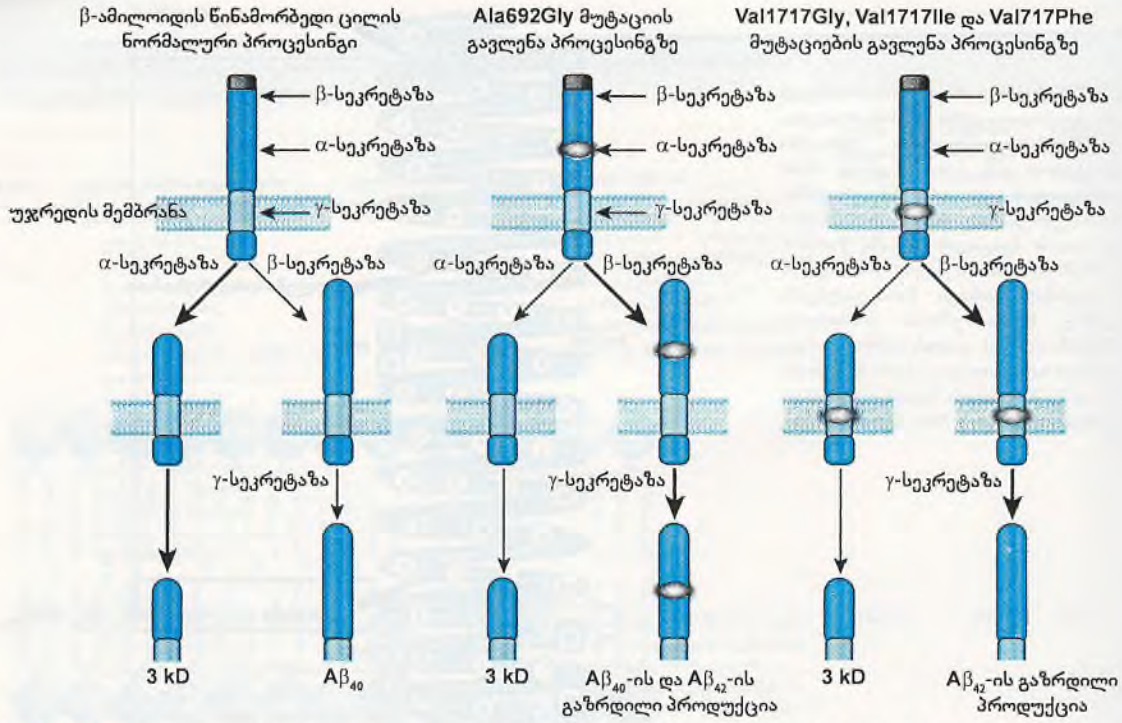


სურ. 12-26 ▪ ამილოიდის წინამორბედი ცილის ტოპოლოგიური გამოსახულება, მისი არაამილოიდოგენური გახლეჩა α-სეკრეტაზით და, სავარაუდოდ, მისი ალტერნატიული გახლეჩა β-სეკრეტაზითა და γ-სეკრეტაზით ამილოიდოგენური β-ამილოიდის პეპტიდის (Aβ-ის) წარმოქმნის მიზნით. ამინმჟავები (ჩასმულია კვარდატებში) ასახავს ჩანაცვლებებს, რომლებიც ხელს უშლის β-ამილოიდის წინამორბედი ცილის პროცესინგს. Reproduced with permission from Nussbaum RL, Ellis CE: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. N Engl J Med 348:1356-1364, 2003.)

ნეირცეში. ნორმალურ პირობებში ტაუ ცილა ხელს უწყობს მიკროტუბულების აწყობას და მისი სიმტკიცის შენარჩუნებას, აგრეთვე ფოსფორილირებით გამოწვეული დაქვეითებული ფუნქციების გაუმჯობესებას. მიუხედავად იმისა, რომ tau-ს ნეიროფიბრილარული ხლართების ფორმირება, სავარაუდოდ, AD-ში ნეირონული დეგენერაციის ერთ-ერთი მიზეზია, TAU გენის მუტაციები უკავშირდება არა AD-ს, არამედ დემენციის სხვა, აუტოსომურ-დომინანტურ ფორმას — ფრონტოტემპორალურ დემენციას.

ამილოიდის წინარმობედი ცილა დასაბამს აძლევს — β- ამილოიდის პეპტიდს. βAPP-ის და მისი შესაბამისი გენის ძირითადი ნიშან-თვისებები შეჯამებული სახით მოცემულია მე-12- 9 ცხრილში. βAPP არის ტრანსმემბრანული ცილა, რომელიც შეიძლება ჩაერთოს სამგვარ პროტეოლიზურ მეტაბოლურ ცვლაში, რაც დამოკიდებულია სამი სხვადასხვა პროტეაზას აქტივობაზე; ესენია: α-სეკრეტაზა და β-სეკრეტაზა, უჯრედის ზედაპირული პროტეაზები და კიდევ α-სეკრეტეზა, ატიპური პროტეაზა, რომელიც ხლეჩს მემბრანულ ცილებს მათ ტრანსმემბრანულ დომენებში (სურ. 12-26). βAPP-ს დაახლოებით 90%-ის პრედომინანტური მეტაბოლური გზა მდგომარეობს α-სეკრეტაზით მათ დახლეჩაში. (იხ. სურ. 12-27). ეს მოვლენა წინ უსწრებს Aβ-ის ფორმირებას, რადგან α-სეკრეტაზით βAPP-ს დახლეჩა მიმდინარეობს Aβ პეპტიდის დომენში (იხ. სურ. 12-26). βAPP-ის დანარჩენი 10% დაიხლიჩა β- და α-სეკრეტაზებით და ფორმირდება არატოქსიკური $Aβ_{40}$ ან $Aβ_{42}$ პეპტიდი. ეს უკანასკნელი, სავარაუდოდ, ნეიროტოქსიკური აქტივობის პეპტიდია. ეს მოსაზრება იქიდან გამომდინარეობს, რომ $Aβ_{42}$ პეპტიდი გაცილებით ფიბრილოგენურია, ვიდრე მისი ანალოგი $Aβ_{40}$ პეპტიდი, ამის გამო, AD წარმოგვიდგება, როგორც α1AT დეფიციტური დაავადების კონფორმაციული ანალოგი (იხ. ზემოთ განხილული მაგალითი). ნორმალურ პირობებში პროდუცირდება $Aβ_{40}$ პეპტიდის მცირე რაოდენობა და ფაქტორები, რომლებიც განსაზღვრავს $Aβ_{40}$-ის თუ $Aβ_{42}$-ის პროდუცირება უნდა მოხდეს სეკრეტაზით დახლეჩის შედეგად, ბოლომდე გარკვეული არ არის. მონოგენური AD განპირობებულია βAPP-ის მაკოდირებელ გენში წარმოშობილი მუტაციით, კერძოდ, ხდება მისენს ჩანაცვლება βAPP-ის მაკოდირებელ გენში. მიუხედავად ამისა, βAPP-ს გენის ზოგიერთი მუტაცია შერჩევითად ზრდის $Aβ_{42}$-ის პეპტიდის პროდუქციას. ასეთი ზრდა იწვევს ნეიროტოქსიკური $Aβ_{42}$-ის აკუმულირებას, რაც, როგორც ჩანს, ცენტრალური პათოგენური ნიშანია AD ნებისმიერი ფორმის შემთხვევაში, იქნება ის მონოგენური თუ სპორადული. ამ მოდელს სრულად ეთანხმება ის ფაქტი, რომ დაუნის სინდრომიან ავადმყოფებს, რომლებიც ატარებენ βAPP გენის 3 ასლს (ეს გენი არის 21-ე ქრომოსომაში), ჩვეულებრივ, 40 წლის ასაკისათვის უვითარდებათ AD-ის ნეეროპათოლოგიური ცვლილებები. უფრო მეტიც, მუტაციები პრესენილინ-1 და პრესენილინ-2 AD-ის გენებში (იხ. ცხრ. 12-9 და სურ. 12-27) აგრეთვე იწვევს $Aβ_{42}$-ის პროდუქციის გაზრდას. საყურადღებოა, რომ ნეიროტოქსიკური $Aβ_{42}$ პეპტიდის შემცველობა იზრდება βAPP-ის, პრესენილინ-1 და პრესენილინ-2 გენების მუტაციის მატარებელ ინდივიდთა შრატში და კულტივირებულ უჯრედულ სისტემებში. მუტანტური βAPP-ის პრესენილინ-1 და პრესენილინ-2 გენების ექსპრესია იწვევს $Aβ_{42}$-ის პეპტიდის პროდუქციის 2-10 ჯერ გაზრდას.

პრესენილინ-1 და პრესენილინ-2 გენები პრესენილინ-1 და პრესენილინ-2 მაკოდირებელი გენები იდენტიფი-



სურ. 12-27 • β-ამილოიდის წინამორბედი ცილის ნორმალური პროცესინგი და ოჯახურ ალცჰაიმერის დაავადებასთან ასოცირებული βAAP გენის მისენს მუტაციების გავლენა პროცესინგზე. ნაცრისფერი ოვალური ფიგურები შეესაბამება მისენს მუტაციების ლოკალიზაციას. (Reproduced, with permission from Nussbaum RL, Ellis CE: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. N Engl J Med 348:1356-1364, 2003.)

კაცია მოხდა აუტოსომურ-დომინანტური AD-ს მატარებელ ოჯახებში, რისთვისაც გამოიყენეს პოზიციური კლონირების მეთოდები. პრესენილინ-1 საჭიროა βAPP დერივატების α- სეკრეტაზით დახლეჩისათვის. მართლაც, არსებობს მონაცემები, რომლებიც მიუთითებს, რომ პრესენილინ-1 წარმოადგენს α-სეკრეტაზის განსაკუთრებით მნიშვნელოვან კოფაქტორულ ცილას. AD-სთან დაკავშირებულ პრესენილ-1-ის მუტაციები ჯერჯერობით უცნობი მექანიზმებით იწვევს $Aß_{42}$ პეპტიდის პროდუქციის ზრდას. ცილა პრესენილინ-2 თანამიმდევრობათა 60%-ით პრესენილინ-1ის იდენტურია, რაც გვაძლევს საფუძველს ვივარაუდოთ, რომ ამ 2 პოლიპეპტიდს აქვს ურთიერთდაკავშირებული ფუნქციები. პრესენილინ-1 და პრესენილინ – 2 გენების მუტაციებს შორის მთავარი განსხვავება ისაა, რომ ისინი სხვადასხვა ასაკში ვლინდება და ეს ასაკი ძლიერ ვარიირებს (პრესენილინ 1-ის შემთხვევაში 35-დან 60 წლამდე; პრესენილინ2-ის შემთხვევაში – 40-დან 85 წლამდე). ამასთანავე, ერთ ოჯახში 80 წლის ასაკის ერთ-ერთმა წევრმა, რომელიც იყო პრეზენილ-2 მუტაციის ასიმპტომური მატარებელი, მემკვიდრეობითი დაავადება გადასცა შთამომავლებს. ასეთი ცვალებადობის საფუძველი ნაწილობრივ განისაზღვრება APOE ε4 ალელების რაოდენობით (იხ. ცხრ. 12-9 და ქვემოთ მოცემული განხილვა), რომლებსაც ატრებენ პრესენილინ2-ის მუტაციის მქონე ინდივიდები; ორი ε4 ალელის მატარებლობა უკავშირდება დაავადების გამოვლინებას უფრო ადრეულ ასაკში ერთი ალელის მატარებლობასთან შედარებით. ხოლო ერთი ε4 ალელი იწვევს დაავადების უფრო ადრე გამოვლენას სხვა

ცხრილი 12-10

ამინმჟავათა ჩანაცვლებები, რომლებიც საფუძვლად უდევს E აპოლიპოპროტეინი-ს სამ ყველაზე ხშირ პოლიმორფიზმს

ალელი	ε2	ε3	ε4
112-ე ნაშთი	Cys	Cys	Arg
158-ე ნაშთი	Cys	Arg	Arg
სიხშირე თეთრკანიანთა პოპულაციებში	10%	65%	25%
სიხშირე ალცჰაიმერის დაავადების მქონე ინდივიდებში	2%	58%	40%
გავლენა ალცჰაიმერის დაავადებაზე	დამცველობითი	არ არის ცნობილი	ალცჰაიმერის დაავადების 30%-50%-იანი გენეტიკური რისკი

ეს ციფრები გამოთვლილია იმ განსხვავებათა საფუძველზე, რომლებიც არსებობს ალელთა სიხშირეებს შორის; ეს მაჩვენებელი ვარიირებს საკონტროლო პოპულაციაში ეთნიკური ნიშნის, ხოლო AD ინდივიდებში ასაკის, სქესის და ეთნიკური ნიშნის მიხედვით

Data derived from St. George Hyslop PH, et al: Alzheimer's disease and the fronto-temporal dementias: diseases with cerebral deposition of fibrillar proteins. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2000, and P.H. St. George Hyslop, personal communication.

APOE ალელებთან შედარებით.

APOE გენი – ალცჰაიმერის დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობის განმსაზღვრელი ლოკუსი APOE გენის ერთი ალელი ε4 არის AD-ს განვითარების განმსაზღვრელი მთავარი რისკ-ფაქტორი. APOE-ს როლი, როგორც AD-ს მიმართ წინასწარგანწყობის ლოკუსისა, თავდაპირველად გამოვლინდა ოთხი ერთმანეთისგან დამოუკიდებელი შემთხვევის საფუძველზე: ოჯახში, სადაც იყო AD-ს არაერთი შემთხვევა დაავადების გვიანი გამოვლენით, ჩატარდა შეჭიდულობის ანალიზი და აღმოჩნდა AD ავადმყოფებთან ε4 ალელის კავშირის მაღალი მაჩვენებელი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ამ აღმოჩენამ APOE ცილა წარმოაჩინა როგორც AD-ს ამილოიდური ფოლაქების კომპონენტი და გამოააშკარავა ქიმიური ბმის არსებობა E აპოლიპროტეინს და Aß პეპტიდს შორის (ცხრ. 12-10). ε4 ალელი ჭარბად გვხვდება AD ავადმყოფებში (~40% საერთო-პოპულაციურ ~15%-თან შედარებით) და დაკავშირებულია AD-ის ნაადრევ გამოვლინებასთან (ε4-ის ალელის მიხედვით ჰომოზიგოტებში AD-ის გამოვლენა დაახლოებით 10-15 წლით ადრე იწყება საერთო პოპულაციურ მაჩვენებელთან შედარებით). ამასთანავე, ε4 ალელსა და დაავადებას შორის არის დოზა დამოკიდებული კავშირი. ε4-ის ორი ასლის არსებობა განსაზღვრავს AD-ის ადრეულ გამოვლინებას (იგულისხმება დაავადების განვითარება 70 წლამდე ასაკში) ერთი ასლის მატარებლობასთან შედარებით (იგულისხმება AD გამოვლინება 70 წლის ზევით) (იხ. სურ 8-7 და ცხრ. 8-7). ამის საპირისპიროდ, ε2 ალელს აქვს დამცველობითი ეფექტი და, შესაბამისად, უფრო გავრცელებულია ხანდაზმულ ინდივიდებში, რომლებიც არ არიან დაავადებული AD-თი (ცხრ. 12-10). მართალია, არ არის ცნობილი მექანიზმები, რომლებიც საფუძვლად უდევს ზეგავლენას, მაგრამ ვარაუდობენ, რომ E აპოლიპროტეინის პოლიმორფიზმებს შესაძლოა ერკვეული გავლენა ჰქონდეს ßAPP-ის პროცესინგზე და AD-ის შემთხვევაში თავის ტვინში არსებული ამილოიდური ფოლაქების სიმკვრივეზე. მაგალითად, იმ თაგვების თავის ტვინში, რომლებსაც არ გააჩნიათ E აპოლიპროტეინი, აღინიშნება Aß პეპტიდის მნიშვნელოვანი რედუქცია. აღნიშნული პეპტიდი წარმოიშობა ოჯახურ AD-სთან ასოცირებული ßAPP-ის მუტანტური ალელიდან. გვთავაზობენ სხვა მექანიზმებსაც, მათ შორის ე.წ. დაზიანების საპასუხო სახეცვლილ მექანიზმს, რაც გამომდინარეობს იმ ფაქტიდან, რომ დაზიანების და რეპარაციის შედეგად ხდება APOE-ს რეგულაციის გაძლიერება. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ APOE ε4 ალელი არ არის AD-ის გაზრდილ რისკთან დაკავშირებული ერთადერთი ალელი. ამ ინდივიდებს, რომლებიც ატარებენ ε4 ალელებს, აქვთ ნევროლოგიური თვალსაზრისით უფრო ცუდი პროგნოზი თავის ტრავმის, სისხლჩაქცევის, ინსულტის შემთხვევაში მიუხედავად იმისა, რომ APOE-ს ε4 ალელის მატარებლებს აქვთ აშკარად მომატებული რისკი AD-ის განვითარების მიმართ. დღესდღეობით არ არსებობს დასაბუთება ჯანმრთელ ინდივიდებში ამ ალელის მატარებლობაზე სკრინინგის ჩატარების მიზანშეწონილობისათვის: ასეთ ტესტირებას აქვს პოზიტიური და ნეგატიური პროგნოზული ღირებულება და, შესაბამისად, AD-ს განვითარების მომავალ რისკთან დაკავშირებული საკითხები კვლავ ბუნდოვანი რჩება (იხ. მე-17 თავი).

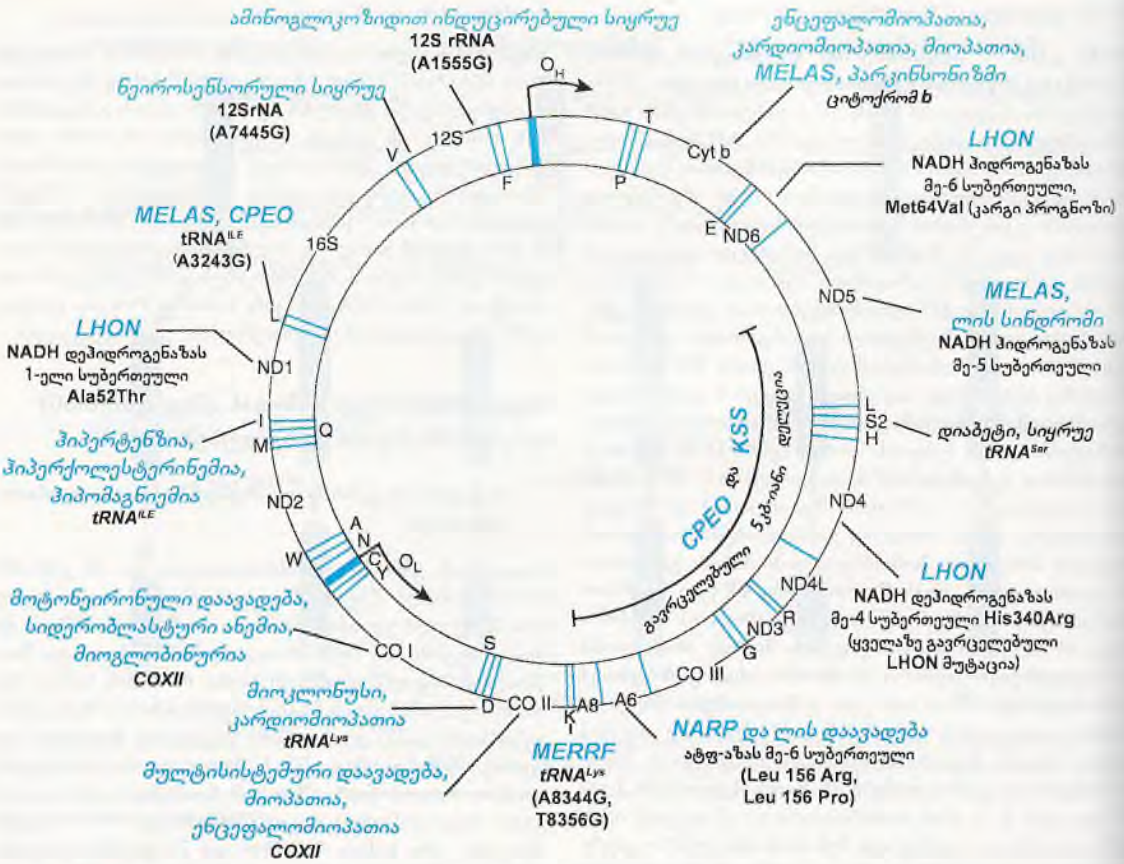
სხვა AD გენები სტატისტიკური ანალიზის მონაცემებით, არსებობს კიდევ 4-8 გენი, რომლებსაც შეუძლიათ მნიშვნელოვანი გავლენა იქონიონ AD-ის განვითარების რისკზე. ეს გენები დღეისათვის არ არის იდენტიფიცირებული. ამასთანავე, დაავადება-კონტროლის ერთეულმა გამოკვლევებმა წარმოაჩინა AD-სთან დაკავშირებული კანდიდატი გენების გრძელი სია (>100), მაგრამ მხოლოდ ძალზე მცირე მათგანის შედეგების გამეორება მოხერხდა სხვა გამოკვლევებში და, ამდენად, მათი როლი AD-ის მიმართ რისკის გენეტიკურ სპეციფიკაციაში ჯერჯერობით გაურკვეველია.

მიტოქონდრიულ დნმ-თან (მიტ-დნმ-თან) დაკავშირებული დაავადებები.

მიტ-დნმ-ის გენომი და მიტ-დნმ-ის დაავადებათა გენეტიკა.

მიტ-დნმ-ის გენომის მახასიათებლები და ამ გენომში წარმოშობილი მუტაციებით გამოწვეული დაავადებების მემკვიდრულობის ნიშნები აღწერილია მე-2 და მე-7 თავებში. აქ ჩვენ მხოლოდ მიმოვიხილავთ მათ. წრიული მიტ-დნმ-ის ქრომოსომა, რომლის ზომაა 16,5 კბ, ლოკალიზებულია მიტოქონდრიებში და შეიცავს 37 გენს (სურ. 12-28). უჯრედების უმეტესობა შეიცავს, სულ მცირე, 1000-მდე მიტ-დნმ-ის მოლეკულას, რომლებიც ასობით მიტოქონდრიაშია განაწილებული და თითოეული მიტოქონდრია მიტ-დნმ-ის მრავალობით ასლებს შეიცავს. ორი სახის რ-რნმ-ის და 22 ტრანსპორტული რნმ-ის გარდა მიტ-დნმ კოდირებს კიდევ 13 ცილას, რომლებიც ჟანგვითი ფოსფოლირების სუბერთეულებს წარმოადგენს. მიტ-დნმ-ის მუტაციები შესაძლებელია მემკვიდრეობით გადაეცეს შთამომავლებს დედის ხაზით (იხ. მე-7 თავი) ან შეძენილ იქნეს როგორც ახალი სომატური მუტაცია. ჟანგვითი ფოსფორილირების კომპლექსში შემავალი დანარჩენი 74 პოლიპეპტიდი ბირთვული გენომით კოდირდება, რომელიც მთლიანობაში 1500-მდე მიტოქონდრიულ ცილას კოდირებს. ამრიგად, ჟანგვით ფოსფორილირებასთან დაკავშირებული პათოლოგიები გამოწვეული არ არის მიტოქონდრიული გენომის მუტაციებით, რომლებიც ჟანგვითი ფოსფორილირების კომპონენტებს კოდირებს. უფრო მეტიც, ბირთვული გენომი კოდირებს მიტ-დნმ-ის შენარჩუნებისა და ექსპრესიისთვის საჭირო 200-მდე ფაქტორს, რომლებიც კიდევ გამოიყენება ჟანგვითი ფოსფორილირების ცილის კომპლექსის ასაწყობად. ბევრ ასეთ ბირთვულ გენში წარმოშობილი მუტაციები იწვევს აგრეთვე დარღვევებს მიტ-დნმ-ის დაავადებისათვის დამახასიათებელი ფენოტიპური გამოვლინებებით. ამასთან, რასაკვირველია, მემკვიდრეობითობის ხასიათი ისეთივეა, როგორც ეს აქვს ბირთვული გენომის მუტაციებს.

მიტ-დნმ-ის მუტაციებით გამოწვეული დაავადებები აელენს მიტოქონდრიული ქრომოსომების სამი ნიშნით განპირობებულ მემკვიდრეობითობის დამახასიათებელ სურათს: რეპლიკაციურ სეგრეგაციას, ჰომოპლაზმიას და ჰეტეროპლაზმიასა და დედისეულ მემკვიდრეობითობას (ეს საკითხები უფრო დეტალურად მე-7 თავშია განხილული). **რეპლიკაციური სეგრეგაცია** ეყრდნობა იმ ფაქტს, რომ თითოეული

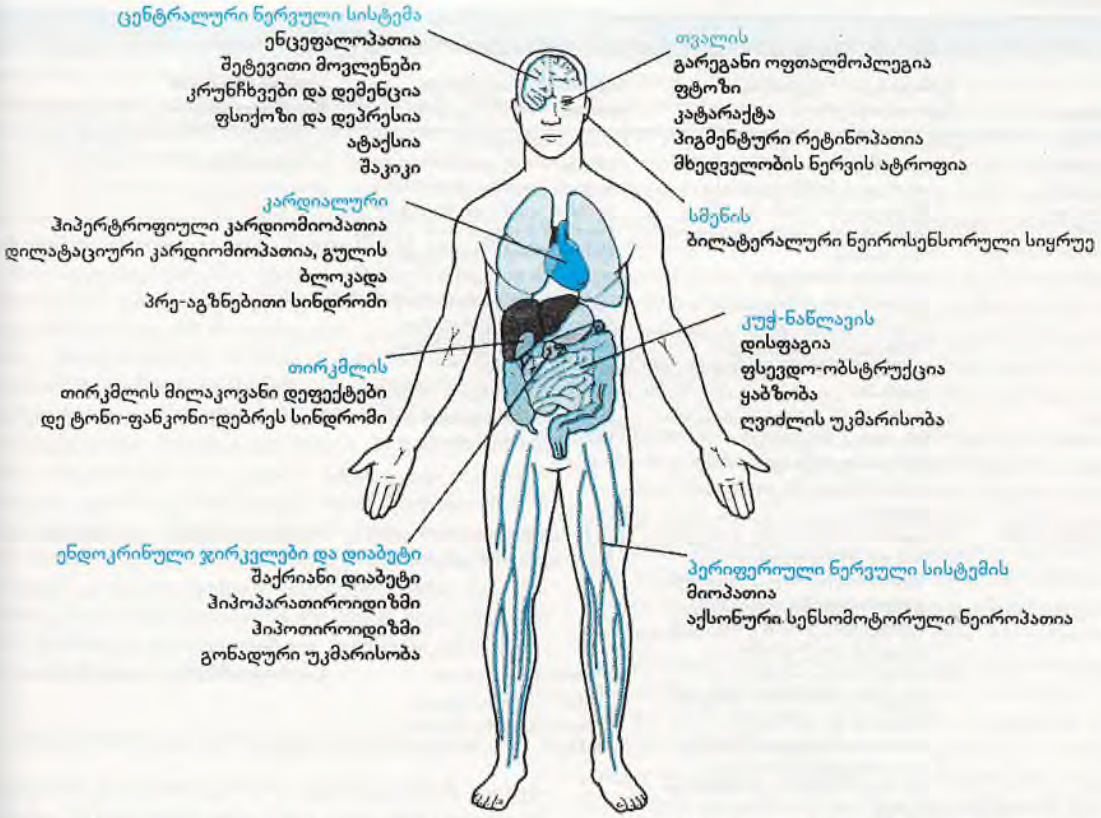


სურ. 12-28 ▪ დაავადების გამომწვევი მუტაციები და დელეციები ადამიანის მიტ-დნმ-ის გენომში ნაჩვენებია გენების ლოკალიზაციასთან კავშირში, რომლებიც კოდირებენ 22 ტ-რნმ-ს, 2რ-რნმ-ს და ექვსითი ფოსფორილირების კომპლექსის 13 ცილას. მითითებულია სპეციფიკური პრედომინანტური ალელები და მხოლოდ ფენოტიპთან ან ფენოტიპით განსაზღვრულ გარკვეულ ნიშნებთან ასოცირებული ალელები. O_H და O_L შეესაბამება დნმ-ის ორი ძაფის რეპლიკაციის სასტარტო წერტილებს; 12S, 12S რიბოსომული რნმ; 16S, 16S რიბოსომული რნმ. თითოეული ტ-რნმ ლოკალიზაცია აღნიშნულია მისი შესაბამისი ამინმჟავის ერთი კოდური სიმბოლოთი. მიტ-დნმ-ით კოდირებული 13 ექვსითი ფოსფორილირების პოლიპეპტიდი შეიცავს 1 კომპლექსის კომპონენტებს: NADH დეჰიდროგენაზა (ND1, ND2, ND3, ND4, ND4L, ND5 და ND6); III კომპლექსი: ციტოქრომ *b* (cyt *b*); IV კომპლექსი: ციტოქრომ c ოქსიდაზა I ან Cyt *c* (COI, COII, COIII); და V კომპლექსი: ატფ-აზა 6 და 8 (A-6, A-8). ამ სქემაში გამოყენებული დაავადებების აბრევიატურები (მაგ. MELAS, MERRF) განმარტებულია მე-12-11 ცხრილში. (Modified in part from Shoffner JM, Wallace DC: Oxidative phosphorylation disease. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D [eds]: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995. The location of some of the disorders is taken from DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial respiratory-chain diseases. N Engl J Med 348:2656-2568, 2003.)

მიტ-დნმ-ის მრავლობითი ასლი რეპლიცირებს უჯრედში და შემთხვევით განაწილდება ახალსინთეზირებულ მიტოქონდრიებში, რომლებიც, თავის მხრივ, ასევე შემთხვევით ნაწილდება შვილეულ უჯრედებში. **ჰომოპლაზმია** შეესაბამება სიტუაციას, როდესაც უჯრედი შეიცავს ნორმალური მიტ-დნმ-ის ან მუტანტური მიტ-დნმ-ის წმინდა პოპულაციებს, ხოლო **ჰეტეროპლაზმია** აღწერს უჯრედში მუტანტური და ნორმალური მიტ-დნმ-ის მოლეკულების ნარევის არსებობას. ამრიგად, მიტ-დნმ-ის მუტაციასთან ასოცირებული ფენოტიპი დამოკიდებული იქნება ამა თუ იმ ქსოვილის უჯრედებში ნორმალური და მუტანტური მიტ-დნმ-ის თანაფარდობაზე (იხ. სურ. 7-34). აქედან გამომდინარე, შეიძლება დავასკვნათ, რომ მიტოქონდრიული დარღვევები ზოგადად დაქვეითებული პენეტრანტობით ხასიათდება. მიტ-დნმ-ის **დედისეული მემკვიდრეობა** ასახავს ფაქტს, როდესაც სპერმატოზოიდების მიტოქონდრიები ისე ელიმინირდება ემბრიონიდან, რომ ამ უკანასკნელის მიტ-დნმ თითქმის ყოველთვის მთლიანად დედისგან არის მემკვიდრეობით მიღებული; აღწერილია ერთადერთი შემთხვევა, როდესაც მიტ-დნმ-ის დაავადება ნაყოფმა მემკვიდრეობით მიიღო მამისაგან.

მიტ-დნმ-ის მუტაციები და დაავადებები

მიტ-დნმ-ის პირველი პათოგენური მუტაციები იდენტიფიცირებულია ადრეულ 1990-იან წლებში. მოულოდნელი და ჯერაც აუხსნელია ის ფაქტი, რომ მიტ-დნმ-ის გენომი მუტირებს თითქმის ათჯერ მაღალი სიხშირით ბირთვულ დნმ-თან შედარებით. მიტ-დნმ-ის მუტაციებით გამოწვეული კლინიკური დაავადებები მრავალფეროვნებით გამოირჩევა (სურ. 12-29), თუმცა მათში პრედომინირებს ნერვ-კუნთოვანი დაავადებები. მიტ-დნმ-ში 100-ზე მეტი მუტაციაა იდენტიფიცირებული, დაკავშირებული ადგილმდებარეობის ცვლილებასთან, და 100-მდე სხვადასხვა წერტილოვანი მუტაცია



ნახ. 12-29 ▪ მიტოქონდრიული დნმ-ის მუტაციებთან დაკავშირებული დაზიანებული ქსოვილების სპექტრი და მუტაციათა კლინიკური ფენოტიპები. (Modified from Chinnery PF, Turnbull DM: Mitochondrial DNA and disease. Lancet 354:SI17-SI21, 1999.)

მიტ-დნმ-ის მუტაციების სიჭარბე აღწერილია, სულ მცირე, თეთრკანიანთა ერთ პოპულაციაში, სადაც ის ტოლი იყო 1:8000 – გამოხატული მუტაციები და მათთან ასოცირებული დაავადებები მოცემულია მე-12-11 ცხრილში. მიტ-დნმ-ში იდენტიფიცირებულია 3 ტიპის მუტაცია: (1) მისენს მუტაციები იმ გენთა მაკოდირებელ უბნებში, რომლებიც ცვლის ქანგვითი ფოსფოლირების აქტიობას; (2) წერტილოვანი მუტაციები ტ-რნმ ან რ-რნმ-ის გენებში, რომლებიც თრგუნავს მიტოქონდრიული ცილების სინთეზს; და (3) ადგილმდებარეობის ცვლილებები, რომლებიც წარმოშობს მიტ-დნმ-ს მოლეკულის დელეციებს და დუბლიკაციებს. მიტ-დნმ-ის დელეციები, დაკავშირებული დაავადებებთან, თავისი წარმოშობით ძირითადად სომატურია, თუმცა რიგ შემთხვევებში მათი მცირე ნაწილი მემკვიდრეობითაც გადაეცემა.

ჰეტეროპლაზმია მიტოქონდრიული დნმ-ის დარღვევებს ანიჭებს სამ სხვა თვისებას, რომელიც მნიშვნელოვანია მათი პათოგენეზისათვის. პირველი: მიტ-დნმ-ის დელეცირებული მოლეკულების, მიტ-დნმ-ის მუტაციების ყველაზე გავრცელებული კლასის შთამომავლებში გადაცემის რისკი ძალზე დაბალია; ასეთი დაბალი რისკის გამოწვევის მექანიზმი ქვემოთ იქნება განხილული. ამის საპირისპიროდ, ქალები, რომლებიც ჰეტეროპლაზმური მიტ-დნმ-ის წერტილოვან მუტაციებს ან მიტ-დნმ-ის დუბლიკაციებს ატარებენ, ჩვეულებრივ, ზოგიერთ მუტანტურ მიტ-დნმ-ს გადაცემენ თავიანთ შთამომავლებს. მეორე: მიტ-დნმ-ს მოლეკულების გარკვეული რაოდენობა თითოეულ ოოციტში განიცდის რედუქციას მანამდე, სანამ დაიწყებოდეს მათი შემდგომი ამპლიფიკაცია და არ მიაღწევს უზარმაზარ, ტოტალურ რიცხვს, რომელიც მომწიფებულ ოოციტებს ახასიათებს. მიტ-დნმ-ის ასეთ შეკვეცას და შემდგომ ამპლიფიკაციას ოოგენეზში უწოდებენ **მიტოქონდრიული გენეტიკური "ბოთლის ყელის" ეფექტს**. აქედან გამომდინარე, მუტანტური მიტ-დნმ-ის მოლეკულების პროცენტული მაჩვენებლების ვარიირება, რომელიც ვლინდება მიტ-დნმ-ის მუტაციის მატარებელი დედის შთამომავლებში, ნაწილობრივ მაინც აიხსნება ოოგენეზის განმავლობაში მიტ-დნმ-ის მხოლოდ ნაწილის გამოვლენით. მესამე: ჰეტეროპლაზმიის ხარისხის ვარიირების მიუხედავად, რომელიც გამოწვეულია "ბოთლის ყელის" ეფექტით, მიტ-დნმ-ის მუტანტური მოლეკულების დიდი რაოდენობით, ასლების მქონე დედები ატარებენ უფრო მაღალ რისკს, რომ ეყოლებათ კლინიკურად დაავადებული შვილები, ვიდრე ისინი, რომლებიც მცირე რაოდენობით შეიცავენ მუტანტური მიტ-დნმ-ის მოლეკულებს, როგორც ეს მოსალოდნელი იყო მიტ-დნმ-ის მოლეკულების შემთხვევით შერჩეული ნიმუშების "ბოთლის ყელის" ეფექტიდან გამომდინარე. მიუხედავად ამისა, ის ქალებიც, რომლებიც მცირე რაოდენობით შეიცავენ პათოგენურ მიტ-დნმ-ის მოლეკულებს, ატარებენ ავადმყოფი შვილის ყოლის გარკვეულ რისკს, რადგან "ბოთლის ყელის" ეფექტი გულისხმობს "დაგროვებას" და შემდგომ "ექსპანსიას", რასაც შემთხვევითი ხასიათი აქვს და შეეხება მუტანტური მიტ-დნმ-ის იშვიათ ნიმუშებსაც.

ცხრილი 12-11

მიტოქონდრიული დნმ-ის მუტაციებით გამოწვეული დარღვევების ტიპური მაგალითები

დაავადება	ფენოტიპები – მეტწილად ნევროლოგიური	მიტ-დნმ-ის მოლეკულის ყველაზე ხშირი მუტაცია	ჰომოპლაზმური ან ჰეტეროპლაზმური	მემკვიდრეობით
ლებერის მემკვიდრული ოპტიკური ნეიროპათია (LHON)	ოპტიკური ნერვის ატროფიით გამოწვეული სიბრმავე; ადრეული მომწიფების ასაკში; მხედველობის ნაწილობრივი აღდგენა, რაც დამოკიდებულია მუტაციაზე. ძლიერ გამოხატული სქესობრივი განსხვავება. მატარებელ კაცებში მხედველობის დაკარგვა ვეხვდება ~50%-ში, ქალებში კი ~10%-ში	11778A>G ჩანაცვლება ელექტრონის ტრანსპორტული ჯაჭვის I კომპლექსის ND4 სუბერთეულში; ეს მუტაცია, სხვა ორ მუტაციასთან ერთად, განაპირობებს შემთხვევათა 90%-ს; 14459>A, ND1 სუბერთეულში არის ყველაზე მძიმე მუტაცია, ნაკლებად გამოხატული სქესობრივი განსხვავებებით	მეტწილად ჰომოპლაზმური	დედისეული
NARP	ნეიროპათია, ატაქსია, პიგმენტური რეტინიტი; შეფერხება განვითარებაში, ჯონებრივი ჩამორჩენილობა, ლაქტატ-აციდოზი	ატფ-აზას სუბერთეული-6 გენის წერტილოვანი მუტაციები	ჰეტეროპლაზმური	დედისეული
ლის სინდრომი	ჰიპოტონიით მიმდინარე ადრეული ასაკის პროგრესული ნეიროდეგენერაცია, შეფერხება განვითარებაში, ოპტიკური ნერვის ატროფია და სასუნთქი სისტემის ანომალიები	ატფ-აზას სუბერთეული-6 გენის წერტილოვანი მუტაციები	ჰეტეროპლაზმური	დედისეული
MELAS	მიოპათია, მიტოქონდრიული ენცეფალომიოპათია, ლაქტატ-აციდოზი და ეპიზოდური ხასიათის შეტევები; შეიძლება გამომჟღავნდეს მხოლოდ დიაბეტი მაქრიანი ფორმით და სიყრუე	წერტილოვანი მუტაცია ტ-რნმ$^{Leu(UUR)}$-ში,მუტაცია hotspot, ყველაზე ხშირია 3243A>G	ჰეტეროპლაზმური	დედისეული
MERRF (**შემთხვევა 28**)	მიოკლონური ეპილეფსია დაწყვეტილი წითელი ფიბრილებით კუნთებში, ატაქსია, სენსო-ნეირონული სიყრუე, დემენცია	წერტილოვანი მუტაცია ტ-რნმ^{Lys}-ში,, ყველაზე ხშირია 8344A>G	ჰეტეროპლაზმური	დედისეული
სიყრუე	პროგრესული ნეიროსენსორული სიყრუე, რომელიც ხშირად გამოწვეულია ამინოგლიკოზიდის ანტიბიოტიკებით; არასინდრომული სენსო-ნეირონული სიყრუე	1555A>G მუტაცია 12S რ-რნმ გენში 7445A>G მუტაცია 12S რ-რნმ გენში	ჰომოპლაზმური ჰომოპლაზმური	დედისეული დედისეული
ქრონიკული პროგრესული გარეგანი ოფთალმოპლეგია (CPEO)	ექსტრაოკულარული კუნთების პროგრესული სისუსტე, ფტოზი	გავრცელებული MELAS წერტილოვანი მუტაცია ტ-რნმ$^{Leu(UUR)}$-ში; დიდი ზომის KSS-ის მსგავსი დელეციები	ჰეტეროპლაზმური	დედისეულია წერტილოვანი მუტაციის შემთხვევაში, სპორადული დელეციებით
პერსონის სინდრომი	პანკრეასის უკმარისობა, პანციტოპენია, ლაქტური აციდოზი, KSS in second decade/ დაახლოებით ორმოცდაათი წლის შემდეგ	დიდი ზომის დელეციები	ჰეტეროპლაზმური	ძირითადად სპორადული, განპირობებული სომატური მუტაციებით
კერნს-საირის სინდრომი (KSS)	პროგრესული მიოპათია, ადრეული ასაკის პროგრესული გარეგანი ოფთალმოპლეგია, კარდიომიოპათია, გულის ბლოკადა, ფტოზი, ბადურის პიგმენტაცია, ატაქსია, დიაბეტი	~5 კბ დიდი ზომის დელეცია (იხ. სურ. 12-28)	ჰეტეროპლაზმური	ძირითადად, სპორადული, განპირობებული სომატური მუტაციებით

მიტ-დნმ-ის დელეციები და დაავადებები. მიტ-დნმ-ით გამოწვეულ დაავადებათა უმეტესობისათვის ჩვეული დედისეული მემკვიდრეობითობისაგან განსხვავებით, **კერნს – სეიერის სინდრომის** და **პირსონის სინდრომის** შემთხვევათა უმეტესობა განპირობებულია სპორადული სომატური მუტაციებით;

მხოლოდ შემთხვევათა 5% არის გამოწვეული დედისაგან მემკვიდრეობით მიღებული დელეციებით. ტრანსმისიის ესოდენ დაბალი სიხშირის მიზეზი გაურკვეველია, თუმცა შესაძლოა ეს მარტივად ასახავდეს იმ ფაქტს, რომ იმ ქალებს, რომელთა სასქესო უჯრედები დიდი რაოდენობით შეიცავს დელეცირებულ მიტ-დნმ-ს, აქვთ მძიმე ფენოტიპური გამოხატულება (**კერნს-საირის სინდრომი**) და რეპროდუქციის ძლიერ

შეზღუდული უნარი.

მიტ-დნმ-ის დელეციების, როგორც დაავადების გამომწვევი დარღვევების მნიშვნელობა ახლახანს დადგინდა აღმოჩენით, რომ სომატური მიტ-დნმ-ის დელეციები ვრცელდება შავი სუბსტანციის დოფამინერგულ ნეირონებში, როგორც ჯანმრთელ მოხუცებში, ისე **პარკინსონის დაავადების** მქონე ინდივიდებში (მათში შესაძლოა გეხედებოდეს უფრო მაღალი სიხშირით). დელეციები, რომლებიც ხდება ჯანმრთელი მოხუცების ინდივიდუალურ ნეირონებში და პარკინსონით დაავადებულებში, უნიკალური აღმოჩნდა, რაც მიუთითებს ცალკეულ უჯრედებში წარმომობილი სხვადასხვა მიტ-დნმ-ის დელეციის კლონურ ექსპანსიაზე. ეს აღმოჩენები იმის მაუწყებელია, რომ დაბერებისას მიტ-დნმ-ის სომატური დელეციები შავი სუბსტანციის დოფამინერგენული ნეირონების დაკარგვის მნიშვნელოვანი მიზეზია და ზრდის შესაძლებლობას, რომ პარკინსონის დაავადების გავრცელებული სპორადული ფორმა გამოწვეული იყოს ნორმალურთან შედარებით მიტ-დნმ-ის დელეცირებული მოლეკულების მაღალი შემცველობით შავ სუბსტანციაში, რასაც მოსდევს ენერგეტიკული ფოსფორილირების უფრო ძლიერი დათრგუნვა. დღესდღეობით ჯერ კიდევ ბოლომდე არ არის გახსნილი დელეციების და კლონური ექსპანსიების გამომწვევი მექანიზმები

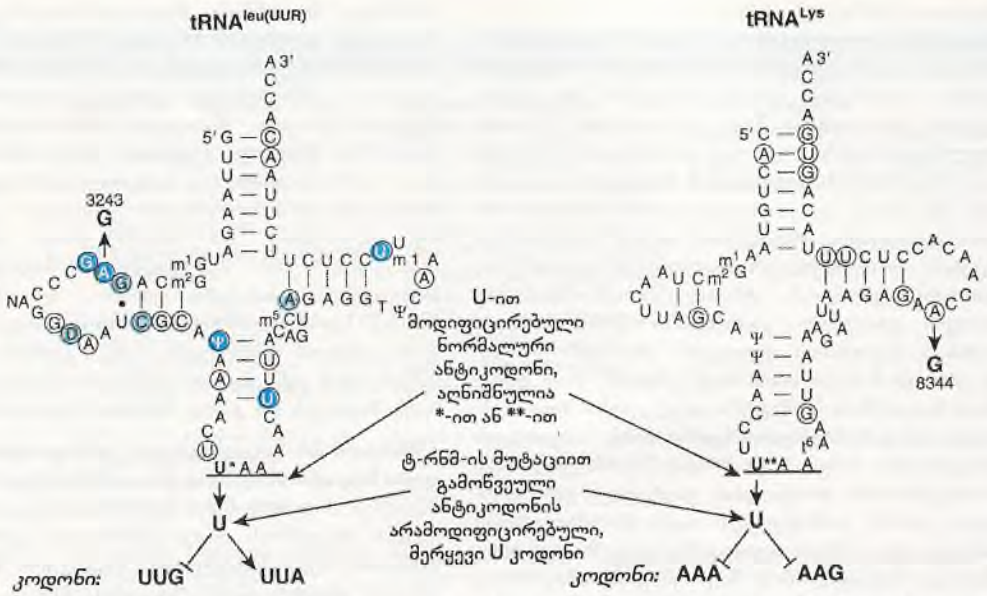
მიტოქონდრიულ დარღვევათა ფენოტიპები

ენერგეტიკული ფოსფორილირება და მიტ-დნმ-ის დაავადებები. მიტოქონდრიული მუტაციები ძირითადად იმ ჭეშმარიტებს ამჟღავნებს, რომლებიც დამოკიდებულია ატფ-ურ ენერგეტიკულ ფოსფორილირებაზე მეტაბოლიზმისათვის საჭირო ენერგიაზე თავისი მაღალი მოთხოვნილების დასაკმაყოფილებლად. ასეთი ფენოტიპური თავისებურება წარმოაჩენს ენერგეტიკული ფოსფორილირების კომპლექსის ცენტრალურ როლს უჯრედული ენერგიის პროდუცირებაში. აქედან გამომდინარე, მიტ-დნმ-ის დაავადებისათვის დამახასიათებელია ატფ-ის შემცირებული პროდუქცია და ეს, სავარაუდოდ, საფუძვლად უდევს უჯრედების ფუნქციის მოშლასა და კვდომას მიტ-დნმ-ის ცვლილებით განპირობებული დაავადებების დროს. მტკიცებულება იმისა, რომ სხვა მექანიზმები (და არა დაქვეითებული ენერგიის პროდუქცია) მონაწილეობს მიტ-დნმ-ის დაავადებებისა პათოგენეზში, არაპირდაპირია და მოკლებულია არგუმენტირებულ დასაბუთებას, მაგრამ რეაქტიული ჟანგბადის სახესხვაობის როგორც ენერგეტიკული ფოსფორილირების არაძირითადი პროდუქტის წარმოშობას, შესაძლოა, ასევე დიდი მნიშვნელობა ჰქონდეს მიტ-დნმ-ის დარღვევების პათოლოგიისათვის. მონაცემები მიუთითებს, რომ არსებობს მიტ-დნმ-ის ჰეტეროპლაზმიასთან დაკავშირებული **ფენოტიპური ზღურბლის ეფექტი**, კრიტიკული ზღურბლი საშიანო მუტაციათა მატარებელი მიტ-დნმ-ის მოლეკულების წილში, რაც განსაკუთრებით მაღალი უნდა იყოს დამიანებული ქსოვილის უჯრედებში დაავადების კლინიკურ გამოვლინებამდე. აღმოჩნდა, რომ ზღურბლი დაახლოებით 80%-ია მიტ-დნმ-ის დელეციებით განპირობებული დაავადებების შემთხვევაში, იმ დროს, როდესაც სხვა ტიპის მუტაციებით განპირობებული დაავადების შემთხვევაში მაჩვენებელი 90%-ის ტოლია.

ნერვულ-კუნთოვანი სისტემა ყველაზე ხშირი სამიზნეა მიტ-დნმ-ის მუტაციებისათვის, რომელთა შედეგები ვლინდება ენცეფალოპათიის, მიოპათიის, ატაქსიის, ბადურის დეგენერაციისა და გარეგანი ოკულარული კუნთების მიერ ფუნქციის დაკარგვის სახით. მიტოქონდრიული მიოპათია ხასიათდება უსწორმასწორო წითელი (კუნთის) ბოჭკოების არსებობით, დამახასიათებელი ჰისტოლოგიური ფენოტიპით, რომელიც განპირობებულია კუნთოვან ფიბრილებში სტრუქტურულად და ბიოქიმიურად ანომალიური მიტოქონდრიების შემცველობით. მიტოქონდრიული დაავადებების სპექტრი ფართოა და, როგორც ეს მე-12-29 სურათიდან ჩანს, შეიძლება მოიცავდეს ღვიძლის ფუნქციის დარღვევას, ძელის ტვინის დაზიანებას, პანკრეასის კუნძულების უჯრედთა დეფიციტს და დიაბეტს, სიყრუეს და კიდევ მრავალ სხვა დარღვევას.

აუხსნელი და მოულოდნელი ფენოტიპური ცვალებადობა მიტ-დნმ-ის დაავადებათა შემთხვევაში. ჰეტეროპლაზმია, როგორც წესი, დამახასიათებელია თითქმის ყველა მიტ-დნმ-ის დაავადებისათვის. გამონაკლისია ლებერის მემკვიდრეობითი ოპტიკური ნეიროპათია (LHON; იხ. ცხრ. 12-11), რაც უმთავრესად ჰომოპლაზმურია. ჰეტეროპლაზმიას, რომელიც იწვევს მუტანტური მიტ-დნმ-ის გაუთვალისწინებელი და ვარიირებული ფრაქციის არსებობას ნებისმიერ სპეციალიზებულ ქსოვილში, ძირითადად აქვს პლეიოტროპული ეფექტი და განსაზღვრავს მიტ-დნმ-ის მუტაციების ვარიირებულ ექსპრესიულობას (იხ. ცხრ.12-11). ამრიგად, ცალკე აღებული, სპეციფიკური მუტანტური მიტ-დნმ შესაძლოა დაკავშირებულ იყოს დიაბეტთან და სიყრუესთან ოჯახის ერთ წევრში და მძიმე ენცეფალოპათიასთან თანმხლები მაღალი ტემპერატურით იმავე ოჯახის სხვა წევრში. ამგვარი ვარიირების კიდევ ერთი მაგალითია მიტ-დნმ-ის ყველაზე უფრო გავრცელებული მუტაცია – 3243 A>G ჩანაცვლება ტრანსპორტული რნმ-ის გენში ტ-რნმ$^{leu(UUR)}$. 3243 A>G ჩანაცვლება ყველაზე ხშირად უკავშირდება ფენოტიპს, რომელიც MELAS-ის სახელწოდებით არის ცნობილი. ეს არის აკრონიმი, რომელიც წარმოდგება დაავადების ინგლისური სახელწოდებიდან – „მიტოქონდრიული ენცეფალომიოპათია ლაქტური აციდოზით და შეტევითი ხასიათის ეპიზოდური მოვლენებით". (იხ. სურ. 12-28 და ცხრილი 12-11). მიუხედავად ამისა, ზოგიერთ ოჯახში აღნიშნული მუტაცია უპირობოდ იწვევს დიაბეტს და სიყრუეს, მაშინ როდესაც სხვებში ის დაკავშირებულია **ქრონიკულ პროგრესულ გარეგან ოფთალმოპლეგიასთან** (იხ. ცხრ. 12-11); კიდევ სხვა შემთხვევაში გვხვდებიან კარდიომიოპათიით ან მიოპათიით დაავადებული ინდივიდები. გარდა ამისა, შაქრიანი დიაბეტის მცირე წილი (<1%) საერთო პოპულაციაში, განსაკუთრებით იაპონელებში, 3243 A>G ჩანაცვლებას უნდა მივაწეროთ.

მუტაციები მიტოქონდრიული გენომის ტ-რნმ-ის და რ-რნმ-ის გენებში. მუტაციები მიტ-დნმ-ის არაცილამაკოდირებელ ტ-რნმ-ის და რ-რნმ-ის გენებში ზოგადად მნიშვნელოვანია, რადგან ისინი აშკარა ილუსტრირებაა იმისა, რომ ყველა დაავადების გამომწვევი მუტაცია ადამიანში უკავშირდება მხოლოდ იმ გენებს, რომლებიც ცილებს კოდირებს. მიტ-დნმ-ის 22 ტ-რნმ-ის გენიდან 20-ში 90%-ზე მეტი პათოგენური მუტაციაა იდენტიფიცირებული და ისინი ადამიანში ენერგეტიკული ფოსფორილირების ანომალიათა გამომწვევი ყველაზე



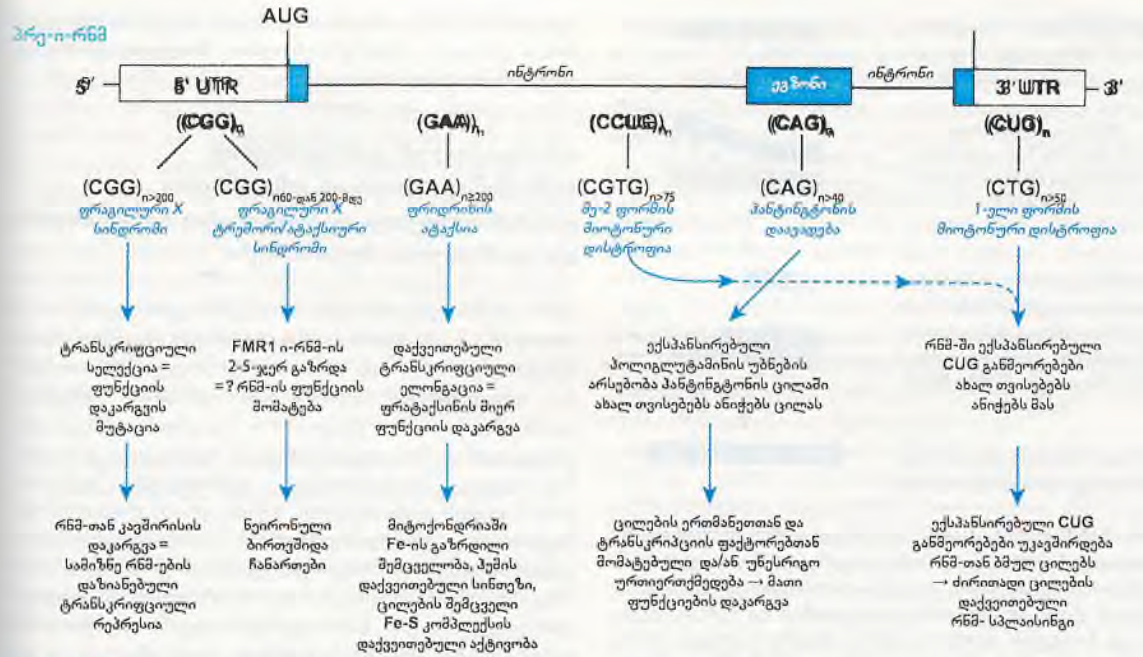
სურ. 12-30 ▪ მიტ-დნმ-ის გენომის ორი ტ-რნმ-ის მეორეული სტრუქტურა – ტ-რნმ$^{leu(UUR)}$ და ტ-რნმ^{lys} ხშირად ზიანდება მუტაციებით. ტ-რნმ$^{leu(UUR)}$-ის "მერყევი ბუნების" ფუძე, რომელიც განიცდის ერთი მოდიფიკაციას, აღნიშნულია ერთი ვარსკვლავით, ხოლო ტ-რნმ^{lys}, რომელიც ორჯერ განიცდის მოდიფიკაციას, აღნიშნულია ორი ვარსკვლავით. ნაჩვენებია ყველაზე ხშირი მუტაციები ტ-რნმ$^{leu(UUR)}$-ში 3243-ე პოზიციაზე და ტ-რნმ^{lys} 8344-ე პოზიციაზე. მრგვალ წრეებში გამოსახულია ის ფუძეები, რომლებიც განიცდის პათოგენურ მუტაციებს. ზოგიერთი მუტაცია ტ-რნმ$^{leu(UUR)}$-ში (მუქი ლურჯი) ხელს უშლის მერყევი ფუძის მოდიფიკაციას და იწვევს MELAS ფენოტიპს. სხვა მუტაციები (ცისფერი), რომლებიც არ უშლის ხელს მერყევი ფუძის მოდიფიკაციას, იწვევს მხოლოდ მიოპათიას. ანალოგიური გამოკვლევა. სხვა ფუძეების მიმართ არ ჩატარებულა (უფერო რგოლები). არამოდიფიცირებული მერყევი ფუძეები ტ-რნმ$^{leu(UUR)}$-ის ანტიკოდონში ხელს უშლის ლეიცინის UUG კოდონის დეკოდირებას და ამცირებს UUG კოდონის დეკოდირების ეფექტურობას, ხოლო ტ-რნმ^{lys}-ში მერყევი მოდიფიკაციების დაკარგვა აქვეითებს ორივე ლიზინის კოდონის, AAA და AAG, დეკოდირებას. (Modified from Shoubridge EA, Sasarman F: Mitochondrial translation and human disease. In Mathews MB, Sonenberg N, Hershey JWB [eds]: Translational Control in Biology and Medicine. Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2007.)

ხშირი მიზეზია (იხ. სურ. 12-28 და ცხრ.– 12-11). წარმოშობილი ფენოტიპები ძირითადად მიტ-დნმ-ის დეფექტებთანაა დაკავშირებული. ტ-რნმ-ის მრავალგვარ მუტაციას შორის ყველაზე 18 ჩანაცვლება ტ-რნმ$^{lei(UUR)}$ გენში და ზოგიერთი მათგანი განაპირობებს MELAS-ს, მსგავსად 3243 A > G მუტაციისა, ხოლო სხვები, რომლებიც არ იწვევს ამ ტიპის მუტაციას, ძირითადად დაკავშირებულია მიოპათიასთან. ანალოგიურად, ზოგიერთი ჩანაცვლება 12S ტ-რნმ-ის გენში, ჰომოპლაზმიის შემთხვევაში იწვევს სენსორულ-ნეირონულ სიყრუეს ამინოგლიკოზიდური ანტიბიოტიკოთერაპიის საპასუხოდ (იხ. სურ. 12-28).

MELAS-თან დაკავშირებული ტ-რნმ$^{lei(UUR)}$ გენში წარმოშობილი მუტაციების სხვადასხვა ეფექტის შესწავლა და მისი შედარება მხოლოდ მიოპათიის გამომწვევ მუტაციებთან გარკვეული ხარისხით ხსნის იმ ურთიერთკავშირს, რომელიც არსებობს გენოტიპსა და ფენოტიპს შორის მიტ-დნმ-ით განპირობებული დაავადებათა შემთხვევაში. აღმოჩნდა, რომ ტ-რნმ$^{lei(UUR)}$ გენის მუტაციებიდან ბევრი, MELAS-ის გამომწვევი მუტაცია გაურკველი მექანიზმით იწვევს ტ-რნმ-ში U-ფუძის ბიოქიმიურ მოდიფიკაციას, მაშინ როდესაც მხოლოდ მიოპათიის გამომწვევი ჩანაცვლებები ხელს არ უშლის ე.წ მერყევი ფუძის მოდიფიკაციას (სურ. 12-30). მერყევი ფუძე ბევრ კოდონში გვხვდება მესამე პოზიციაში. ეს სახელწოდება მან იმის გამო მიიღო, რომ იჩენს ტოლერანტობას არასწორი დაწყვილების მიმართ. ფუძე მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კოდონის ამოცნობაში და კოდონ–ანტიკოდონის ერთმანეთთან დაკავშირებაში; ბიოქიმიური მოდიფიკაციების არარსებობის პირობებში არამოდიფიცირებული „არამტკიცე ბუნების" ფუძის შემცველი ანტიკოდონი კარგავს უნარს– მოახდინოს ზოგიერთი კოდონის დეკოდირება (იხ. სურ. 12-30).

დღესდღეობით ცნობილია ბირთვული გენომის რნმ-ის გენის მუტაციის მხოლოდ ერთი მაგალითი. ალელური მუტაციები RMRP გენში, რომელიც კოდირებს რიბონუკლეოპროტეინ – ენდორიბონუკლეაზის რნ-აზას MRP-ს არატრანსლირებულ რნმ-ის სუბერთეულს, იწვევს ტანდაბლობასთან ასოცირებულ სამ განსხვავებულ სინდრომს, მათ შორის აუტოსომურ-რეცესიულ დარღვევას – **ხრტილის ჰიპოპლაზიას**.

მიტოქონდრიულ და ბირთვულ გენომებს შორის ურთიერთქმედება. რადგან ორივე გენომი, ბირთვული და მიტოქონდრიული, გარკვეულ როლს ასრულებს პოლიპეპტიდების ჟანგვით ფოსფორილირებაში, გასაკვირი არაფერია იმაში, რომ ბირთვული გენების მუტაციებთან დაკავშირებული ფენოტიპების გარდა მიტ-დნმ-ის მუტაციებით განპირობებული ფენოტიპებისაგან ხშირად სავსებით შესაძლებელია. გარდა ამისა, მიტ-დნმ-ს ხუმრობით უწოდებენ „ბირთვული დნმ-ის მონას", რადგან მიტ-დნმ თავისი რეპლიკაციის და მთლიანობის შესარჩუნებლად საჭიროებს ბირთვული გენომით კოდირებულ მრავალ ცილას. გენეტიკურმა პრაქტიკულმა დასაბუთებამ ნათელი მოჰფინა ბირთვულ და მიტ-დნმ-ის გენომებს შორის ურთიერ-

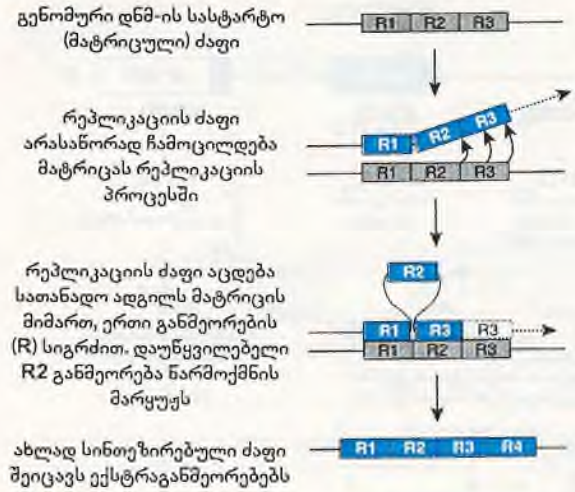


სურ. 12-31 ▪ ტრინუკლეოტიდურ განმეორებათა ექსპანსიების ადგილმდებარეობა და ხუთი განმეორებადი ტრინუკლეოტიდით გამოწვეულ დაავადებაში თითოეული ტრინუკლეოტიდის მიმდევრობა, გამოსახული პრე-ი-რნმ-ის განზოგადებულ სქემატურ გამოსახულებაზე. ნაჩვენებია აგრეთვე დაზიანებული გენის დნმ-ის თანამიმდევრობაში დაავადებასთან ასოცირებულ განმეორებათა მინიმალური რიცხვი. აქვე ნაჩვენებია ექსპანსიის ეფექტი მუტანტურ რნმ-მე ან ცილაზე. (ნაწილობრივ გამოყენებულია ჯონ ფილიპს III-ის (John A. Phillips III, Vanderbilt University) გამოუქვეყნებელი სქემა).

დამოკიდებულების ბუნებას. ამ ურთიერთკავშირის პირველი მტკიცებულება იყო მიტ-დნმ-ში **აუტოსომების გზით გადაცემული დელეციების სინდრომი**, რომლის ფენოტიპი ქრონიკულ პროგრესულ გარეგან ოფთალმოპლეგიას ჰგავს (იხ. ცხრ. 12-11). აღნიშნულ ფენოტიპს უკავშირდება, სულ მცირე, ორი გენის მუტაცია. ცილა, რომელიც ერთ-ერთი ასეთი მუტანტური გენით კოდირდება, უცნაური სახელწოდებითაა ცნობილი – „კაშკაშა ცილა" (Twinkle), აღმოჩნდა, რომ ერთ-ერთი ამ გენით კოდირებული ცილა არის დნმ-ის პრაიმაზა, ან ჰელიკაზა. მეორე გენის პროდუქტი არის მიტოქონდრიულ-სპეციფიკური დნმ-პოლიმერაზა, რომლის ფუნქციის დაკარგვა უკავშირდება როგორც დომინანტური ასე რეცესიულ მრავლობითი დელეციის სინდრომებს.

მეორე აუტოსომური დარღვევა, **მიტ-დნმ-ის „განლევის" სინდრომი**, გამოწვეულია ბირთვული ექვსიულ გენიდან ერთ-ერთის მუტაციით (რომელიც, როგორც ირკვევა, გვხდება დაავადებული ინდივიდების მხოლოდ მცირერიცხოვან ჯგუფში), რასაც შედეგად მოსდევს სხვადასხვა ქსოვილში მიტ-დნმ-ის ასლების რიცხვის შემცირება (როგორც ცალკეულ მიტოქონდრიებში, ასე მთლიანად უჯრედში). ზოგიერთი დაზიანებული გენი კოდირებს ცილას, რომელიც საჭიროა მიტოქონდრიაში ნუკლეოტიდთა ჯგუფების შესანარჩუნებლად ან ნუკლეოტიდების სათანადო მეტაბოლიზირების უზრუნველსაყოფად. მაგალითად, ორივე ფენოტიპი, მიოპათიური და ჰეპატოცერებრალური, გამოწვეულია იმ გენთა მუტაციებით, რომლებიც მიტოქონდრიულ თიმიდინ-კინაზას და დეზოქსი-გუანოზინ-კინაზას კოდირებს. კიდევ ერთი დარღვევა, **მიტოქონდრიული ენცეფალომიოპათია,** თიმიდინ-ფოსფორილაზას მუტაციებით გამოიწვევა, რომელიც, არ არის მიტოქონდრიული ცილა, თუმცა როგორც ჩანს, მაინც განსაკუთრებით მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მიტოქონდრიული ნუკლეოტიდური ნაკრების მთლიანობის დაცვაში. გარდა იმ სარგებლობისა, რაც ამ იშვიათი დაავადებების დეტალურმა შესწავლამ მოუტანა ბიოლოგიას, დაზიანებული გენების იდენტიფიკაცია ზოგიერთ შემთხვევაში ეხმარება გენეტიკურ კონსულტაციასა და პრენატალურ დიაგნოსტიკას; ზოგჯერ ის მკურნალობის საშუალებებსაც კი გვკარნახობს. მაგალითად, სისხლში თიმიდინის დონე მნიშვნელოვნად არის გაზრდილი თიმიდინ-ფოსფორილაზას დეფიციტის პირობებში, რის საფუძველზეც დავუშვებთ, რომ თიმიდინის დონის დაქვეითებას შესაძლოა ჰქონდეს გარკვეული თერაპიული მნიშვნელობა.

ბირთვულ გენებს შეუძლია მიტ-დნმ-ით განპირობებულ დაავადებათა ფენოტიპის მოდიფიცირება. მიუხედავად იმისა, რომ ჰეტეროპლაზმია მიტ-დნმ-ის დაავადებებში ფენოტიპური ცვალებადობის უმთავრესი მიზეზია, გარკვეულ როლს სხვა დამატებითი ფაქტორებიც უნდა თამაშობდეს, მათ შორის ბირთვული ლოკუსების გენები. ასეთი ფაქტორების არსებობის დამადასტურებელი მტკიცე დასაბუთებაა ის ფაქტი, რომ LHON-თან დაკავშირებული მუტაციების მატარებელ ოჯახებში მუტაციები ძირითადად ჰომოპლაზმურია (და, შესაბამისად, ფენოტიპური ცვალებადობა არ აიხსნება ჰეტეროპლაზმიით). LHON ფენოტიპურად ვლინდება როგორც ცენტრალური მხედველობის სწრაფად და მტკიცენეულოდ მიმდინარე ბილატერალური დაკარგვის პროცესი, რაც გამოწვეულია ახალგაზრდებში ოპტიკური ნერვის ატროფიით. (იხ. ცხრ. 12-11 და სურ. 12-28). მუტაციის ტიპზე დამოკიდებულებით, ხშირად შესაძლებელია მხედველობის რამდენადმე აღდგენა, მაგრამ პათოგენური მექა-



სურ. 12-32 ▪ "აცდენილი" დაუწყვილებლობის მექანიზმი, რომელიც, სავარაუდოდ, ხაზს უსვამს არასტაბილურ განმეორებათა ექსპანსიას, როგორიცაა, მაგალითად, $(CAG)_n$ განმეორებები პანტინგტონის დაავადების და ბურგის ტვინისა და ნათხემის ატაქსიის დროს. ინსერცია ხდება მაშინ, როდესაც ახალსინთეზირებული ძაფი არასწორად გამოეყოფა მატრიცულ ძაფს რეპლიკაციური სინთეზის მიმდინარეობისას თუ ახალი ძაფი რეასოცირებს მატრიცულ ძაფთან, ის შესაძლოა აცდეს მიმდევრობას. როდესაც დნმ-ის სინთეზი განახლდება, არასწორად განლაგებული მოლეკულები უკვე შეიცავენ განმეორების ერთ ან რამდენიმე ზედმეტ ასლს (ეს დამოკიდებულია განმეორებათა აცდენილი ასლების რაოდენობაზე).

ნიშნები, რომლებიც იწვევს ოპტიკური ნერვის დაზიანებას, გაურკვეველია. დაავადებული ინდივიდები შეიძლება იყვნენ ორივე სქესის წარმომადგენლები, მაგრამ მამაკაცებში აღინიშნება დაავადების პენეტრანტობის გასაოცარი და აუხსნელი ზრდა; LHON მუტაციის მატარებელი მამაკაცების თითქმის 50%-ს და ქალების მხოლოდ 10%-ს უვითარდება ავადმყოფობის სიმპტომები. აღმოჩნდა, რომ პენეტრანტობის ცვლილებებს და მამაკაცებში დაავადების ფენოტიპის გაუარესებას განაპირობებს ქრომოსომის მოკლე მხრის ჰაპლოტიპი. ჯერ კიდევ არ არის იდენტიფიცირებული გენი, რომელიც მოთავსებულია ამ ბირთვული კოდირების მოდიფიკატორულ ლოკუსში, მაგრამ დადგენილია, რომ ის შედის X ქრომოსომულ ჰაპლოტიპში, რომელიც გავრცელებულია (და, სავარაუდოდ, ძველი დროიდან არსებობს) საერთო პოპულაციაში. როდესაც ეს ვარიანტი მემკვიდრეობით გადაეცემა ინდივიდს, რომელსაც მემკვიდრეობით აქვს მიღებული LHON მიტოქონდრიული დნმ-ის მუტაცია პრაქტიკულად ჯანმრთელი დედისგან, ფენოტიპი ძირეულად იცვლება. მაგალითად, მამაკაცები, რომლებიც ატარებენ სახეცვლილ, მაგრამ ისეთ ალელს, რომელიც არ არის დაკავშირებული LHON ყველაზე მძიმე ფენოტიპურ გამოვლინებასთან (იხ. ცხრ 12-11), ატარებენ მხედველობის დაკარგვის 35-ჯერ გაზრდილ რისკს, თუკი აქვთ X-შეჭიდული ჰაპლოტიპი. ამ დაკვირვებას აქვს განზოგადებული მნიშვნელობა, რადგან ადასტურებს მოსაზრებას, რომლის თანახმადაც მონოგენური დაავადებების მოდიფიკატორული ლოკუსების იდენტიფიკაცია რეალურად შესაძლებელია და X-შეჭიდული ლოკუსი სწორედ ადამიანის გენის დღეისათვის ცნობილი ესოდენ მცირერიცხოვანი მოდიფიკატორების ერთ-ერთი მაგალითია.

არასტაბილურ განმეორებად თანამიმდევრობათა ექსპანსიით განპირობებული დაავადებები: ბიოქიმიური და უჯრედული მექანიზმები

მე-7 თავში განვიხილეთ არასტაბილური განმეორებადობის ექსპანსიით განპირობებულ დაავადებათა მემკვიდრეობითობის ხასიათი. ეს ჯგუფი აერთიანებდა თითქმის 20 დაავადებას. ამასთან, აქცენტი კეთდებოდა ამ უნიკალური ჯგუფის უწყვეტ გენეტიკურ ნიშან-თვისებებზე. ეს თვისებები მოიცავს მუტაციათა არასტაბილურ **დინამიკურ** ბუნებას, გამოწვეულს დაზიანებული გენის ტრანსკრიბირებულ რეგიონში განმეორებადი თანამიმდევრობების ექსპანსიით, როგორიცაა გლუტამინის კოდონი (CAG) პანტინგტონის დაავადების და ნეიროდეგენერაციული დარღვევების, ე.წ. **სპინოცერებრალური ატაქსიების** შემთხვევაში (რომელთათვისაც დადგენილია, სულ მცირე, ცხრა ლოკუსი), აგრეთვე ტრინუკლეოტიდები რნმ-ის არაკოდირებულ რეგიონებში, მათ შორის CGG ფრაგილური X სინდრომის დროს, GAA – ფრიდრიხის ატაქსიის და CTG – I-ელი ფორმის მიოტონური დისტროფიის შემთხვევაში (სურ. 12-31; იხ. ცხრ. 7-3).

მიუხედავად იმისა, რომ საწყის ნუკლეოტიდურ განმეორებებთან დაკავშირებულია ყველა ცნობილი დაავადება, რომლებსაც ქვემოთ აღვწერთ, ყოველი მათგანი განპირობებულია სამი ნუკლეოტიდის ექსპანსიით. გამოვლინდა ისეთი დაავადებებიც, რომლებიც გამოწვეული აღმოჩნდა უფრო გრძელი განმეორებადობის ექსპანსიით. ასეთია, მაგალითად, ტეტრანუკლეოტიდის (CCTG) გავრცელება **მე-2 ფორმის მიოტონური დისტროფიის** შემთხვევაში (რომელიც არის I-ელი ფორმის მიოტონური დისტროფიის გენოკოპია) და პენტანუკლეოტიდის (ATTCT) ექსპანსია ბურგის ტვინისა და ნათხემის ატროფიის მე-10 ფორმის დროს. რადგან დაზიანებული გენი გადაეცემა თაობიდან თაობას, განმეორებადობათა რიცხვი იზრდება ისეთ ხარისხამდე, რომ იძენს პათოგენურობას და საბოლოო ჯამში იწვევს ნორმალური გენის ექსპანსიისა და ფუნქციის შეფერხებას. თაობებში განმეორებადობათა ექსპანსიით აიხსნება მოვლენა, რომელიც **ანტიციპაციის** სახელით არის ცნობილი და რომელიც გულისხმობს ოჯახში მემკვიდრეობით გადაცემული დაავადების გამოვლენას მშობელთან შედარებით უფრო ადრეულ ასაკში. ყველაზე ხშირად გვთავაზობენ ამ მოვლენის ბიოქიმიური მექანიზმის ამგვარ ახსნას: ექსპანსიას საფუძვლად უდევს არასტაბილურ განმეორებად თანამიმდევრობათა არასწორი დაწყვილება (სურ. 12-32). უნდა აღინიშნოს, რომ განმეორებადობათა ექსპანსია, როგორც ჩანს, ხდება ისეთ პროლიფერირებად უჯრედებში, როგორიცაა სპერმატოგონიები (მეიოზის მიმდინარეობისას) და არაპროლიფერირებად სომატურ უჯრედებში, მაგალითად, ნეირონებში. შესაბამისად, ექსპანსია შეიძლება მოხდეს დნმ-ის რეპლიკაციის პროცესში (როგორც ეს ნაჩვენებია 12-32 სურათზე) და გენომის მთლიანობის აღდგენის

(ანუ დნმ-ის რეპარაციის) პროცესში, რაც დამოკიდებულია დაავადების ტიპზე.

მე-7 თავში განხილული იყო ჰანტინგტონის დაავადების, ფრაგილური X-სინდრომის, მიოტონური დისტროფიის და ფრიდრიხის ატაქსიისათვის დამახასიათებელი კლინიკური ფენოტიპები. გაურკვეველ მიზეზთა გამო არასტაბილური განმეორებადობის ექსპანსიით განპირობებული დაავადებები ძირითადად ნეეროლოგიური ხასიათისაა; კლინიკური გამოხატულებებია ატაქსია, კოგნიტური დეფექტები, დემენცია, ნისტაგმია, პარკინსონიზმი და კუნთების სპასტიკურობა. მიუხედავად ამისა, ზოგჯერ ჩართულია სხვა სისტემებიც, როგორც ამას ქვემოთ განხილული ზოგიერთი დაავადების მაგალითზე ენახავთ.

არასტაბილური განმეორებადობის ექსპანსიით განპირობებულ დაავადებათა პათოგენეზი

არასტაბილური განმეორებადობის ექსპანსიის დაავადებები მრავალფეროვანია პათოგენური მექანიზმების თვალსაზრისით და ისინი შეიძლება დაიყოს სამ კლასად:

- **1-ელი კლასი: დაავადებები, განპირობებული არამაკოდირებელ განმეორებადობათა ექსპანსიით, რომლებიც იწვევს ცილის ფუნქციის დაკარგვას** დაზიანებული გენიდან პრე-რნმ-ის ტრანსკრიფციის შეფერხების გამო. მაგალითები: ფრაგილური X-სინდრომი და ფრიდრიხის ატაქსია.
- **მე-2 კლასი: დარღვევები, გამოწვეული არამაკოდირებელ განმეორებადობათა ექსპანსიით, რომელიც ახალ თვისებებს ანიჭებს** რნმ-ს. მაგალითები: მიოტონური დისტროფიის 1-ელი და მე-2 ფორმა, ფრაგილურ X-თან დაკავშირებული ტრემორის/ატაქსიის სინდრომი.
- **მე-3 კლასი: დარღვევები, გამოწვეული კოდონის განმეორებადობათა ექსპანსიით** (როგორიცაა CAG გლუტამინის შემთხვევაში), რაც ახალ თვისებებს ანიჭებს დაზიანებულ ცილას. მაგალითები: ჰანტინგტონის დაავადება, ზურგის ტვინისა და ნათხემის ატაქსია.

1-ელი კლასი: დაავადებები, განპირობებული არამაკოდირებელ განმეორებადობათა ექსპანსიით, რომლებიც იწვევს ცილის ფუნქციის დაკარგვას

ფრაგილური X სინდრომი. X-შეჭიდული ფრაგილური X სინდრომის დროს (შემთხვევა 15) CGG განმეორებადობათა ექსპანსია ორას ასლამდე FMR1 გენის 5′ UTR-ში იწვევს პრომოტორში ციტოზინის ძლიერ შეთილირებას და დნმ-ის ეპიგენეტიკურ მოდიფიკაციას, რასაც მოსდევს გენის ტრანსკრიფციის შეჩერება (იხ. სურ. 12-31). აქედან გამომდინარე, FMRP ცილის ნორმალური ფუნქციის დაკარგვის გამო ვითარდება ინტელექტუალური ჩამორჩენილობა, ქვეითდება დასწავლის უნარი, ვლინდება აგრეთვე კლინიკური ფენოტიპის ანომალიური ნეეროლოგიური ხასიათის ნიშნები, მათ შორის მაკროორქიდიზმი და შემაერთებელი ქსოვილის დისპლაზია. FMRP არის რნმ-თან ქიმიური ბმით დაკავშირებული ცილა, რომელიც პოლირიბოსომებთან ასოციაციაში იწვევს აღნიშნული რნმ-დან ცილების ტრანსლაციის სუპრესიას. ეს სამიზნეები შედის ციტოზინჩხის სტრუქტურის შედგენილობაში, ჩართულია სინაფსურ ტრანსმისიაში, ნეირონების ფორმირებაში და ყველა ამ პროცესის დარღვევას მოჰყვება ინტელექტუალური ჩამორჩენილობა და დასწავლის უნარის დეფექტების განვითარება, რაც დამახასიათებელია ფრაგილური X სინდრომით დაავადებული ინდივიდებისათვის; მაგალითად, FMPR, როგორც ირკვევა, არეგულირებს სინაფსების ფორმირებისათვის საჭირო ცილების ტრანსლაციას, რადგან X სინდრომის მატარებელ ინდივიდებს თავის ტვინში აქვთ მკვრივი, უნეეულოდ გრძელი, მოუმწიფებელი დენდრიტული მორჩები, სადაც ლოკალიზებულია FMRP, რომლის ერთ-ერთი დანიშნულებაა სინაფსური პლასტიკურობის რეგულაცია, ანუ სინაფსური კავშირების სიმტკიცის შეცვლის უნარი. ამ პროცესს განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს დასწავლისა და მეხსიერებისათვის.

ფრიდრიხის ატაქსია. ფრიდრიხის ატაქსია არის ზურგის ტვინისა და ნათხემის ატაქსიის ყველაზე გავრცელებული მემკვიდრეობითი ფორმა, რომელიც შედარებით ხშირია ევროპელებში, მუა აზიელებსა და ინდოელებში, სადაც გვხვდება 2-4/100 000 სიხშირით. ეს არის აუტოსომურ-რეცესიული დაავადება, რასაც თან ახლავს კარდიომიოპათია და მე-2 ტიპის დიაბეტი. დაავადება გამოწვეულია FRDA გენის პირველ ინტრონში განმეორებადობის 200-დან 1700-მდე ასლის ექსპანსიით (იხ. სურ. 12-31). რაც მეტია განმეორებადობათა რიცხვი, მით უფრო მძიმეა დაავადება. ფრაგილური X სინდრომის მსგავსად, ექსპანსია ირღვევა გენის ფუნქციას, ამ შემთხვევაში ტრანსკრიფციის ელონგაციის ინჰიბირების გზით. ფრიდრიხის ატაქსიის მოლეკულური პათოგენეზი მდგომარეობს დაზიანებული ცილის, ფრატაქსინის მიერ ნორმალური ფუნქციის დაკარგვაში, მიუხედავად იმისა, რომ ეს ფუნქციები ზუსტად არ არის განსაზღვრული, სავარაუდოდ, მათი როლი მდგომარეობს რკინასთან ცილის დაკავშირებაში, რაც აუცილებელი ფაქტორია ჰემის ფორმირებისათვის და Fe-S კლასტერების სინთეზისა და შენარჩუნებისთვის (რკინისა და ჟანგბადის კომბინაცია, რომელიც ვლინდება ზოგიერთ ცილაში, განსაკუთრებით ოქსიდორედუქტაზებში. ასეთია ელექტრონული ტრანსპორტის ჯაჭვის I-IV კომპლექსები, დაკავშირებული მიტოქონდრიული გენომის ზოგიერთ ზემოთ განხილულ დაავადებასთან). შესაბამისად, ფრატაქსინის აქტივობის დაკარგვა დაკავშირებულია მიტოქონდრიული რკინის დონის მატებასთან, რაც აფერხებს ჰემის სინთეზს (საინტერესოა, რომ ეს არ ხდება ერითროციტებში) და აქვეითებს Fe-S შემცველი ცილების (მათ შორის მიტოქონდრიული რესპირატორული ტრანსპორტის ჯაჭვის I-III კომპლექსების) აქტივობას.

მე-2 კლასი: არამაკოდირებელი განმეორებადობის ექსპანსიით გამოწვეული დარღვევები, რომლებიც ახალ თვისებებს ანიჭებს რნმ-ს

მიოტონური დისტროფია. მიოტონური დისტროფიის 1-ელი ფორმა (DM1) არის აუტოსომურ-დომინანტური დაავადება არასტაბილურ განმეორებათა ექსპანსიით განპირობებულ დარღვევებს შორის ყველაზე უფრო ძლიერ გამოხატული პლეიოტროპული ფენოტიპით. მიოტონიასთან ერთად, დაავადებისათვის დამახასიათებელია კუნთების სისუსტე და განლევა, გულის კუნთის შეკუმშვის დარღვევები, სათესლე ჯირკვლების ატროფია, ინსულინის მიმართ რეზისტენტულობა

და კატარაქტა; გვხვდება ვონებრივი ჩამორჩენილობის თანდაყოლილი ფორმებიც. დაავადებას იწვევს CTG-ის ექსპანსია პროტეინ-კინაზას მაკოდირებელი DMPK გენის 3' UTR-ში (იხ. სურ. 12-31). მიოტონური დისტროფიის მე-2 ფორმა (DM2) აუტოსომურ-დომინანტური ნიშანია და აქვს ბევრი საერთო კლინიკური ნიშანი DM-1-თან, გარდა ერთისა – მას არ გააჩნია ნიმნის თანდაყოლილი გამოხატულება. DM2 განპირობებულია CCTG ტეტრანუკლეოტიდის ექსპანსიით ZFN9 (zinc finger protein 9) ცილის მაკოდირებელი გენის პირველ ინტრონში (იხ. სურ. 12-31). DM1 და DM2 ფენოტიპების გასაოცარი მსგავსება გვაფიქრებინებს, რომ მათ საერთო პათოგენეზი უნდა ჰქონდეთ. რადგან არასტაბილური ექსპანსიები ხდება არამონათესავე ცილების მაკოდირებელი ორი სხვადასხვა გენის არამაკოდირებელ უბანში, უნდა ვივარაუდოთ, რომ CUG ტრინუკლეოტიდის ექსპანსია საფუძვლად უდევს პათოგენურ პროცესებს, რომელიც რნმ-ის მონაწილეობით მიმდინარეობს.

როგორია მექანიზმი, რომლის მეშვეობითაც CUG ტრინუკლეოტიდის შემცველი დიდი ზომის მონაკვეთები გენის არამაკოდირებელ რეგიონში იწვევს DM-1-ის და DM-2-ის ფენოტიპებს? როგორც ჩანს, პათოგენეზს განაპირობებს ქიმიური ბმები CUG-ს თანამიმდევრობებსა და რნმ-დაკავშირებულ ცილებს შორის. ამის გამო, აღნიშნული დაავადებებისათვის დამახასიათებელი პლეიოტროპია შესაძლოა ასახავდეს რნმ-ბმული ცილების დიდ სერიას, რომლებსაც ქიმიური ბმით უკავშირდება CUG განმეორებადობები. ამ უკანასკნელთა სიჭარბით „დათრგუნული" რნმ-თან ბმული ცილები, თავის მხრივ, წარმოადგენს სპლაისინგის რეგულატორებს; მართლაც, ნაჩვენებია, რომ DM1-ის შემთხვევაში სპლაისინგი განიცდის ცვლილებებს, რომლებიც მოიცავს გულის კუნთის T-ტროპონინს (რომელიც, სავარაუდოდ, დაკავშირებულია გულის კუნთის დაზიანებასთან) და ინსულინის რეცეპტორს (შესაძლოა, ამით აიხსნას ინსულინის მიმართ მდგრადობა). მიუხედავად იმისა, რომ ჩვენი ცოდნა პროცესებზე, რომლებიც საფუძვლად უდევს DM1-ს და DM2-ს, ჯერ კიდევ არ არის სრული ამ პათოლოგიათა მოლეკულური დეტალების შესწავლა იმედს გვისახავს, რომ მომავალში შესაძლებელია განვითარდეს რაციონალური თერაპია მცირე ზომის მოლეკულებით.

ფრაგილურ X-თან დაკავშირებული ტრემორი/ატაქსიის სინდრომი უნდა აღინიშნოს, რომ დაავადების პათოგენეზი ინდივიდებში, რომლებიც FMR1 გენში ატარებენ კლინიკურად გამოხატული **ფრაგილური X ტრემორი/ატაქსიის სინდრომის (FXTAS)** განმსაზღვრელ 60-დან 200-მდე განმეორებადობას, სრულიად განსხვავებულია საკუთრივ ფრაგილური X სინდრომისაგან. მიუხედავად იმისა, რომ დაქვეითებული ტრანსლაციური ეფექტურობა აფერხებს FXPAS-ში FMRP ცილის ექსპრესიას, ასეთი რედუქცია ვერ ჩაითვლება დაავადების გამომწვევ მიზეზად, რადგან მამაკაცებს, რომლებსაც აქვთ სრულად გამოხატული მუტაციები და, ფაქტობრივად, მთლიანად აქვთ დაკარგული FMR-1 გენის ფუნქცია, არასოდეს უვითარდებათ FXTAS. არსებული მონაცემების საფუძველზე უნდა ვიფარაუდოთ, რომ FXPAS-ს იწვევს დაავადებულებში FMR-1 გენის ი-რნმ-ის 2-5-ჯერ მომატებული დონე, რაც ფუნქციის გამაძლიერებელ მუტაციას წარმოადგენს. ასეთი პათოგენური რნმ განსაზღვრავს ინტრაბირთვული ნეირონული ჩანართების ფორმირებას, რაც დაავადების დამახასიათებელი უჯრედული ნიშანია.

მე-3 კლასი: დარღვევები, გამოწვეული კოდონის განმეორებადობათა ექსპანსიით

ჰანტინგტონის დაავადება. ჰანტინგტონის დაავადება არის აუტოსომურ-დომინანტური ნეიროდეგენერაციული დარღვევა, დაკავშირებული ქორეასთან, ათეტოზთან, კოგნიტური უნარის დაკარგვასთან და ფსიქიატრიულ დარღვევებთან (შემთხვევა 22). პათოლოგიურ პროცესს იწვევს HD გენში CAG კოდონის 40-ზე მეტი განმეორებადობის მომცველი ექსპანსია, რომლის შედეგადაც წარმოიქმნება მუტანტური ცილა ჰანტინგტინი პოლიგლუტამინის გრძელი მონაკვეთით. აღმოჩნდა, რომ მუტანტური ცილები განვრცობილი პოლიგლუტამინის თანამიმდევრობებით წარმოადგენს ახალი თვისებების მატარებელ მუტანტებს (იხ. მე-11 თავი), ექსპანსიის შედეგად წარმოქმნილი მონაკვეთები ახალ თვისებებს ანიჭებს ცილას და ეს თვისებები აზიანებს ნეირონების სპეციფიკურ ჯგუფებს, რასაც შედეგად მოსდევს უნიკალური ტოქსიკური მექანიზმებით განპირობებული ნეიროდეგენერაცია. დაავადების ყველაზე ნიშანდობლივი უჯრედული თვისება არის მასში მუტანტური ცილის აგრეგატების და ბირთვის ჩანართებში კლასტერებად წარმოდგენილი სხვა პოლიპეპტიდების არსებობა. სავარაუდოდ, აგრეგატები წარმოიქმნება პოლიგლუტამინის ექსპანსიით გამოწვეული ჰანტინგტინის არასწორად დახვევის საპასუხოდ ნორმალური უჯრედული რეაქციის შედეგად. გასაოცარია, მაგრამ ასეთი ჩანართების ფორმირება პრაქტიკულად უფრო დამცველობითი და არა პათოგენური ხასიათისაა.

მიუხედავად იმისა, რომ დღესდღეობით ხელთ არ გვაქვს ჰანტინგტინში პოლიგლუტამინის ექსპანსიით გამოწვეული ნეირონების კვდომის უნიფიცირებული მოდელი, ახლახანს გამოვლინდა მუტანტური ჰანტინგტინის არააგრეგირებული, ხსნადი ფორმა, რომელიც განიხილება როგორც პათოგენეზის ცენტრალური წერტილი. პოლიგლუტამინის მონაკვეთს ტოქსიკური ეფექტი აქვს მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ ის მოთავსებულია თავის ბუნებრივ „მასპინძელ" ცილაში (ანუ ამ შემთხვევაში, ჰანტინგტინში). მაგალითად, ნეიროდეგენერაციის ინდუქცია არ ხდება ჰანტინგტინის ისეთი ფრაგმენტით, რომელიც მხოლოდ პოლიგლუტამინის მონაკვეთისა და მისი მოსაზღვრე თანამიმდევრობისაგან შედგება. მტკიცებულებათა სერია მიუთითებს მუტანტური პოლიგლუტამინის მონაკვეთის და რიგი ტრანსკრიფციული რეგულატორების, მათ შორის TATA-ბოქსთან დაკავშირებული ცილის, ურთიერთმოქმედებაზე (იხ. მე-3 თავი). შემდგომი ცვლილებები ცილების ტრანსკრიფციაში შესაძლოა იყოს პათოლოგიური პროცესის ცენტრალური ფაქტორი. როგორც ჩანს, მსგავსი პროცესები უდევს საფუძველად ზურგის ტვინისა და ნათხემის ატაქსიასაც, რომლის ყველა ფორმას CAG ექსპანსია განაპირობებს.

მიუხედავად ჩვენ მიერ მიღწეული მნიშვნელოვანი პროგრესისა არასტაბილური განმეორებადობების ექსპანსიასთან დაკავშირებული დაავადებების პათოლოგიის მოლეკულური საფუძვლების შესწავლის საქმეში, ჩვენ ჯერ მხოლოდ ამ მნიშვნელოვან დაავადებათა პათოგენური კომპლექსურობის კვლევის სათავეებთან ვდგავართ. ცხადია, ამ დაავადებათა შესწავლა ცხოველურ მოდელებზე მნიშვნელო-

ნად გაამდიდრებს ჩვენს ცოდნას, ხოლო დეტალებში გარკვევა უეჭველად მიგვიყვანს ისეთი თერაპიული საშუალებების შემუშავებამდე, რომლითაც უახლოეს მომავალში შესაძლებელი იქნება ამ ნელა პროგრესირებად დაავადებათა პრევენცია ან პათოგენეზის რევერსია.

○ ძირითადი ლიტერატურა

Cooper DN, Krawczak M: Human Gene Mutation. Oxford, England, Bios Scientific Publishers, 1993.

Lupski JR, Stankiewicz P (eds): Genomic Disorders: The Genomic Basis of Disease. Totowa, NJ, Humana Press, 2006.

McKusick VA: Online Mendelian Inheritance in Man: Catalogs of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive, and X-linked Phenotypes. Available at < http://www3.ncbi.nlm.nih.gov>.

Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001.

Strachan T, Read AP: Human Molecular Genetics, 3rd ed. New York, Garland Science, 2004.

○ სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ

Blau N, Erlandsen H: The metabolic and molecular bases of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. Mol Genet Metab 82:101-111, 2004.

Byers PH: Disorders of collagen biosynthesis and structure. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 5241-5286.

Carrell RW, Lomas DA: Conformational disease. Lancet 350:134-138, 1997.

Chan DC: Mitochondria: dynamic organelles in disease, aging, and development. Cell 125:1241-1252, 2006.

Chillon M, Casals T, Mercier B, et al: Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. N Engl J Med 332:1475-1480, 1995.

Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs H: Sequence variants in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med 354:1264-1272, 2006.

Crowther DC, Belorgey D, Miranda E, et al: Practical genetics: α1-antitrypsin deficiency and the serinopathies. Eur J Hum Genet 12:167-172, 2004.

Cox DW: α1-Antitrypsin deficiency. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. McGraw-Hill, New York, 2001, pp 5559-5586.

DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial respiratory-chain diseases. N Engl J Med 349:1293-1294, 2003.

Drumm ML, Konstat MW, Schluchter MD, et al: Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. N Engl J Med 353:1443-1453, 2005.

Gatchel JR, Zoghbi HY: Diseases of unstable repeat expansion: mechanisms and common principles. Nat Rev Gen 6:743-755, 2005.

Goldstein JL, Brown MS: Molecular medicine: the cholesterol quartet. Science 292:1310-1312, 2001.

Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS: Familial hypercholesterolemia. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 2863-2914.

Lapidos KA, Kakkar R, McNally EM: The dystrophin glycoprotein complex. Circulation 94:1023-1031, 2004.

Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, et al: Risk of dementia among relatives of Alzheimer disease patients in the MIRAGE study: what is in store for the oldest old? Neurology 46:641, 1996.

Manfredi G: mtDNA clock runs out for dopaminergic neurons. Nat Genet 38:507-508, 2006.

Montau AC, Roschinger W, Habich M, et al: Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. N Engl J Med 347:2122-2132, 2002.

Nussbaum RL, Ellis CE: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. N Engl J Med 348:1356-1364, 2003.

Pearson CE, Edamura KN, Cleary JD: Repeat instability: mechanisms of dynamic mutations. Nat Rev Genet 6:729-755, 2005.

Rogaeva E, Kawarai T, St. George-Hyslop P: Genetic complexity of Alzheimer's disease: successes and challenges. J Alzheimers Dis 9(Suppl):381-387, 2006

Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ: Cystic fibrosis. N Engl J Med 352:1992-2001, 2005.

Schwartz M, Vissing J: Paternal inheritance of mitochondrial DNA. N Engl J Med 347:576-580, 2002.

Scriver CR, Kaufman S: The hyperphenylalaninemias: phenylalanine hydroxylase deficiency. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 1667-1724.

Scriver CR, Waters PJ: Monogenic traits are not simple: lessons from phenylketonuria. Trends Genet 15:267-272, 1999.

Sheridan MB, Fong P, Groman JD, et al: Mutations in the beta-subunit of the epithelial Na+ channel in patients with a cystic fibrosis-like syndrome. Hum Mol Genet 14:3493-3498, 2005.

St. George-Hyslop PH, Farrer LA, Goedert M: Alzheimer's disease and the fronto-temporal dementias: diseases with cerebral deposition of fibrillar proteins. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 5875-5902.

Stoller JK, Aboussouan LS: α1-Antitrypsin deficiency. Lancet 365:2225-2236, 2005.

Tall AR: Protease variant, LDL, and coronary heart disease. N Engl J Med 354:1310-1312, 2006.

Taylor RW, Turnbull DM: Mitochondrial DNA mutations in human disease. Nat Rev Genet 6:389-402, 2005.

Wallace DC, Lott MT, Brown MD, Kerstann K: Mitochondria and neuro-ophthalmologic diseases. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 2425-2512.

Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting GR: Cystic fibrosis. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 5121-5188.

Worton R: Muscular dystrophies: diseases of the dystrophin-glycoprotein complex. Science 270:755-756, 2000.

Worton RG, Molnan MJ, Brais B, Karpati G: The muscular dystrophies. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 5493-5524.

Zielinski J: Genotype and phenotype in cystic fibrosis. Respiration 67:117-133, 2000.

Zielinski J, Corey M, Rozmahel R, et al: Detection of a cystic fibrosis modifier locus for meconium ileus on human chromosome 19q13. Nat Genet 22:128-129, 1999.

○ ვებგვერდები

Mutation Databases

The Human Gene Mutation Database. *http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php*

Collagen mutation database. *http://www.le.ac.uk/genetics/collagen/*

Cystic fibrosis and CFTR gene mutation database. *http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/*

Human mitochondrial genome database. *http://www.gen.emory.edu/mitomap.html*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Phenylalanine hydroxylase mutation database. *http://www.pahdb.mcgill.ca*

სავარჯიშოები

1. LDL რეცეპტორის ლოკუსის ერთი მუტანტური ალელი (რომელიც იწვევს ოჯახურ ჰიპერქოლესტერინემიას) კოდირებს ელონგირებულ ცილას. აღნიშნული ცილა დაახლოებით 50000 დალტონით გრძელია ნორმალურ, 120000 დალტონის სიგრძის რეცეპტორზე. მიუთითეთ, სულ მცირე, სამი მექანიზმი, რითაც შეიძლება აიხსნას ეს ანომალია. დაახლოებით რამდენი ზედმეტი ნუკლეოტიდის ტრანსლაცია იქნება საჭირო იმისათვის, რომ გამოიწვიოთ ცილის დაგრძელება 50000 დალტონით?

2. CF გენის მაკოდირებელი უბნის ნუკლეოტიდების ცვლილებათა განხილვისას ჩვენ აღვნიშნეთ, რომ ზოგიერთი აქამდე აღმოჩენილი ცვლილება (მისგან ცვლილებები) მხოლოდ "საკარაუდო" მიზეზია დაავადების გამოსაწვევად. რა კრიტერიუმები უნდა შესრულდეს მანამდე, სანამ შევიტყობდეთ, რომ ნუკლეოტიდის ცვლილება ნამდვილად პათოგენურია და, რომ ეს არ არის უმნიშვნელო პოლიმორფიზმი?

3. 2 წლის ჯონს აქვს ბრდაში ჩამორჩენა. გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ, CF-ის კლინიკური ნიშნების მიუხედავად, ქლორიდის კონცენტრაცია მის ოფლში ნორმალურია. კისტური ფიბროზის შემთხვევაში ოფლი ნორმალური შედგენილობისაა 2%-ზე ნაკლებ შემთხვევაში. მის პედიატრს და მშობლებს უნდათ იცოდნენ, შესაძლებელია თუ არა დნმ-ის ანალიზით მუსგად დასვას CF-ის დიაგნოზი:

   ა) საჭიროა თუ არა ჩატარდეს დნმ-ის ანალიზი ამ შემთხვევაში? მოკლედ აღწერეთ CF-ის დიაგნოსტირებისთვის საჭირო დნმ-ის ანალიზის საფუძვლები.

   ბ) თუ ბავშვს დაუდასტურდა CF, როგორი იქნება იმის ალბათობა, რომ იგი ჰომოზიგოტური იქნება ΔF508 მუტაციის მახედვით? (დაუშვით, რომ შესაძლებელი იქნება CF მუტაციის 85%-ის დეტექცია და, რომ მშობლები არიან ჩრდილოეთ ევროპიდან, სადაც ΔF508 ალელის სიხშირეა 0.07).

   გ) თუ ბავშვს არა აქვს ΔF508 მუტაცია, ეწინააღმდეგება თუ არა ეს დიაგნოზს? ახსენით.

4. ჯეიმსი ერთადერთი ბავშვია ოჯახში, რომელიც დაავადებულია DMD-ით. მას ჰყავს ერთი დაავადებული ძმა, ჯო. დნმ-ის ანალიზმა აჩვენა, რომ ჯეიმსი ატარებს დელეციას DMD გენში და ჯოსაც მემკვიდრეობით მიღებული აქვს იგივე გენი დედისეული X ქრომოსომიდან, ოღონდ დელეციის გარეშე. რა სახის გენეტიკურ კონსულტაციას შესთავაზებდით მშობლებს DMD-ს რეციდივის შესაძლებლობასთან დაკავშირებით მომავალი ორსულობის შემთხვევაში?

5. DMD-ს აქვს მაღალი მუტაციური სიხშირე, მაგრამ არ ავლენს ეთნიკურ ვარიერებას. გამოიყენეთ თქვენი ცოდნა DMD-ის გენისა და გენეტიკის შესახებ და ახსენით, რატომ არის ეს დაავადება თანაბრად გავრცელებული ყველა პოპულაციაში.

6. ახსენით, არასრული ოსტეოგენეზის მქონე პაციენტებში მისგან მუტაცია I ტიპის კოლაგენის სამმაგ სპირალში გლიცინის პოზიციაში რატომ შემოიფარგლება მხოლოდ რამდენიმე ამინმჟავის ნაშთით (Ala, Ser, Cys, Arg, Val, Asp).

7. გლუკოზა-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას (G6PD) კოდირებს X-შეჭიდული გენი. G6PD ფუნქციის დაკარგვის მუტაციებმა შესაძლოა გამოიწვიოს ჰემოლიზი ზოგიერთი წამლის, პარკოსნის და სხვა ნივთიერების მეგავლენით (იხ. მე 18 თავი). პემოლიზური სისხლის წითელი უჯრედების ელექტროფორეზმა აჩვენა, რომ ზოგიერთ ქალს აქვს ორი G6PD ბენდი, ხოლო მამაკაცებში ვლინდება მხოლოდ ერთი ბენდი. ახსენით ეს დაკვირვება და აფრიკული წამომავლობის ამერიკელ ქალში გამოვლენილი ორი ბენდის შესაძლო პათოლოგიური და გენეტიკური მნიშვნელობა.

8. 2 წლის ბავშვი, რომლის მშობლებიც არიან ბიძაშვილ-მამიდაშვილი, გაურკვეველი მიზეზით ჩამორჩება ზრდა-განვითარებაში. სხვადასხვა ბიოქიმიური პარამეტრის გამოკვლევამ აჩვენა, რომ მას აქვს ოთხი ლიზოსომური ფერმენტის დეფიციტი. ახსენით, როგორ შეუძლია ერთ აუტოსომურ-რეცესიულ მუტაციას გამოიწვიოს ოთხი ფერმენტის ფუნქციის დაკარგვა. თუ დაუშვებთ, რომ ბავშვს აქვს გენეტიკური დარღვევა, რატომ არის უფრო მოსალოდნელი, რომ მას ექნება აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევა?

9. ნეგატური დომინანტური ალელის ეფექტი იმ ზოგადი მექანიზმის თვალსაჩინო გამოხატულებაა, რომლის მეშვეობითაც ცილის მუტაცია იწვევს დომინანტურ მემკვიდრეობით დაავადებას. კიდევ რომელი სხვა მექანიზმი არის ხშირად დაკავშირებული დომინანტურობასთან, რომელიც შეეხება მულტიმერული ცილების სუბერთეულების მაკოდირებელ გენებს?

10. მუტაციების კლინიკური ეფექტები შიდამეურნეობის ცილაში ხშირად ერთი ან რამდენიმე ქსოვილით შემოიფარგლება; ეს ხშირად ის ქსოვილებია, სადაც აღნიშნული ცილა ჭარბადაა წარმოდგენილი და ასრულებს სპეციფიკურ ფუნქციას. მოიძიეთ და განსაჯეთ მსგავსი მაგალითები და ახსენით მიზეზები.

11. გენეტიკური დაავადების დროს ხშირად ვერ ხერხდება ცილის ექსპრესიის საიგსა და პათოლოგიური ცვლილების საიგს შორის კავშირის პროგნოზირება. გარდა ამისა, პათოლოგია არ ვლინდება ქსოვილში, რომელსაც არ გააჩნია მუტანტური ცილა. მოიყვანეთ და განხილეთ ზემოთ აღწერილი ფენომენის მაგალითები.

12. Arg 247 Trp და Arg 249 Trp არის hcx A-ს ორი ფსევდოდეფიციტური ალელი. რა არის საკარაუდო მიზეზი იმისა, რომ ამ ალელების მისგან ჩანაცვლებები ესოდენ ახლოსაა ცილაში ერთმანეთთან?

13. რაგომ არის, რომ ფუნქციის გაძლიერების მუტაციები თითქმის ყოველთვის მისგან მუტაციებია, როგორც ეს ვნახეთ ჰიპერქოლესტერინემიის გამომწვევი აუტოსომურ-დომინანტური PCSK9 მუტაციის მაგალითზე.

14. საკარაუდოდ, როგორ ახსნით ამ ენზიმის ებრაელებში თეი-საქსის დაავადების სამი პრედომინანტური ალელის არსებობას? რამდენად შეესაბამება მათი არსებობა და თეი-საქსის დაავადების შედარებით მაღალი სიხშირე საკვლევ პოპულაციაში ჰეტეროზიგოტთა უპირატესობის ან დამაარსებლის ეფექტის ჰიპოთეზას?

15. მოიფიქრეთ და შემოგვთავაზეთ მოლეკულური თერაპიის ისეთი მეთოდი, რომელიც შეასუსტებს მიოტონური დისტროფიის 1-ელი და მე-2 ფორმის დროს რნმ-ებში CUG ექსპანსიის ეფექტს რნმ-დამაკავშირებელი ცილის CUG განმეორებებთან კავშირების შესუსტების გზით. განიხილეთ თქვენ მიერ მოწოდებული თერაპიული მეთოდის ზოგიერთი შესაძლო არასასურველი ეფექტი.

თავი 13

გენეტიკურ დაავადებათა მკურნალობა

გენეტიკურ დაავადებათა კვლევა მოლეკულურ დონეზე, რაზეც ჩვენ მე-11 და მე-12 თავებში ვსაუბრობდით, რაციონალური თერაპიის ქვაკუთხედია. მომავალ ათწლეულებში ადამიანის გენომის თანამიმდევრობისა და ადამიანის გენების სტრუქტურის ცოდნას მოლეკულური ბიოლოგიის მიღწევებთან ერთად, ცილების ინჟინერიასა და ბიოინჟინერიას უდიდესი გავლენა ექნება გენეტიკურ და, ზოგადად, დაავადებების მკურნალობაზე. ამ თავში განვიხილავთ ამჟამად გამოყენებულ გენეტიკურ დაავადებათა საწინააღმდეგო თერაპიულ საშუალებებს, გაგაცნობთ ახალ სტრატეგიებს, რომლებიც, თუმცა ჯერ კიდევ კვლევის პროცესშია, მაგრამ მომავალში ალბათ ფართოდ დაინერგება სამედიცინო თერაპიაში; ყურადღებას გავამახვილებთ ისეთ სამკურნალო საშუალებებზე, რომლებიც შედარებით ნათლად წარმოაჩენს მედიცინის საკითხების მიმართ გენეტიკურ მიდგომას.

გენეტიკურ დაავადებათა მკურნალობის მიზანია სული შეუწყოს დაავადების შედეგების აღმოფხვრას და შედგომარეობის გაუმჯობესებას არა მხოლოდ ცალკეულ ავადმყოფში, არამედ მისი ოჯახის წევრებშიც. ამასთან, ოჯახი ინფორმირებული უნდა იყოს ოჯახის სხვა წევრებში დაავადების მიმართ გარკვეული რისკის არსებობის შესახებ. ეს პასუხისმგებლობა, რომელიც გენეტიკურ კონსულტირებას უკავშირდება, მემკვიდრეული პათოლოგიების მკურნალობის უმთავრესი კომპონენტია და მას ცალკე განვიხილავთ მე-19 თავში.

ისეთი მონოგენური დაავადებების მკურნალობა, რომლებიც დაკავშირებულია ფუნქციის დაკარგვის მუტაციებთან, მიმართულია დეფექტური ფერმენტის ჩანაცვლებისკენ, მისი ფუნქციის გაუმჯობესების ან ფერმენტის ნაკლებობით გამოწვეული შედეგების მინიმუმამდე შემცირებისკენ. დეფექტური ცილის ჩანაცვლება შეიძლება უშუალოდ ნორმალური ცილის მიწოდებით, უჯრედებისა და ორგანოების ტრანსპლანტაციით ან გენური თერაპიის მეთოდებით. გენური თერაპია, ფაქტობრივად, მალე გახდება ზოგიერთი (ან ალბათ ყველა) მონოგენური დაავადების მკურნალობის უმთავრესი იარაღი, უსაფრთხო და ეფექტური; მაგრამ ამ შემთხვევაშიც კი, თუ მოხერხდება ნორმალური გენის ასლების გადატანა ავადმყოფში, ოჯახს და ექიმს არაერთ თაობას, გამუდმებით დასჭირდება გენეტიკური კონსულტაციის მიღება, ტესტირების გავლა მეგარებლობაზე და პრენატალური დიაგნოსტირება.

მოლეკულური მედიცინის ეპოქა ბევრს გვპირდება გენეტიკური დაავადებების მკურნალობის მხრივ და ბოლოს პერსპექტივები მართლაც ამაღელვებელი და შთამბეჭდავია, როგორც ამას წინამდებარე თავში აღწერილი ბოლო 5 წლის მნიშვნელოვანი წარმატებებიდან შეიტყობთ. ეს მიღწევები მოიცავს გენური თერაპიის პირველ წარმატებულ შედეგს, სპეციფიკური გენეტიკური დაავადების – მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტის განკურნებას; გენის ექსპრესიით მანიპულირების შესაძლებლობას, რისთვისაც იყენებენ სრულიად უსაფრთხო ნუკლეოტიდურ ანალოგებს (ამ აღმოჩენას განსაკუთრებით დიდი მნიშვნელობა ჰქონდა ჰემოგლობინოპათიების, მსოფლიო მასშტაბით ყველაზე ფართოდ გავრცელებული მონოგენური დაავადებების მკურნალობისათვის) და ფერმენტის ჩანაცვლებით თერაპიას, რაც ისეთ დაავადებათა კლინიკური გამოვლინებების პრევენციის საშუალებას იძლევა, რომლებიც ადრე ლეტალურ პათოლოგიებად ითვლებოდა. ერთ-ერთ ასეთ პათოლოგიად ლიზოსომური დეპონირების დაავადება უნდა დავასახელოთ.

❍ გენეტიკურ დაავადებათა მკურნალობის თანამედროვე მიღწევები

კომპლექსური გენეტიკური დაავადებები

მულტიფაქტორულ დაავადებათა უმეტესობისათვის (იხ. თავი 8), რომლებიც უპირატესად მოზარდ ან ზრდასრულ ასაკში ვლინდება, თითქმის შეუსწავლელია გარემოსა და გენეტიკური კომპონენტების ეტიოლოგიური მნიშვნელობა. თუ ცნობილია გარემო ფაქტორთა როლი დაავადების გამოწვევაში, იქმნება მკურნალობაში ეფექტური ჩარევის პერსპექტივა, რადგან ხშირად შესაძლებელია ჩვენი სურვილის მიხედვით ვცვალოთ ორგანიზმის უნარი დაექვემდებაროს გარეგანი ფაქტორების ზემოქმედებას. ზოგიერთი მათგანის (მაგალითად, სამკურნალო საშუალებების, ცხოვრების ან კვების სტილის) გავლენა უფრო ძლიერია კომპლექსურ, ვიდრე მონოგენურ გენეტიკურ დაავადებათა მართვაზე. მწეველობა ისეთი გარეგანი ფაქტორია, რომელსაც თავი უნდა მოარიდოს ყველა ინდივიდმა, რომელსაც აქვს ასაკზე დამოკიდებული მაკულარული დეგენერაცია ან ემფიზემა. სიგარეტის ბოლი ეანგავს განსაკუთრებით მნიშვნელოვან მეთიონინის ნაშთს α1-ანტიტრიფსინის (α1AT) აქტიურ საიტში, რითაც თითქმის 2000-ჯერ აქვეითებს მის უნარს – მოახდინოს ელასტაზას ინჰიბირება. ამის შედეგად, იქმნება ერთ-ერთი პათოლოგიის, მემკვიდრეული α1AT-ის დეფიციტის ხელოვნური ფენოკოპიური სურათი (თავი 12).

მიუხედავად იმისა, რომ კომპლექსურ გენეტიკურ დაავადებათა შემთხვევების უმეტესობა მეტ-ნაკლებად ექვემდებარება თერაპიულ ან ქირურგიულ მკურნალობას, ეს საშუალებები ვერ ჩაითვლება

ცხრილი 13-1

ინსულინის ინტენსიური ჩანაცვლებითი თერაპიის კურსის ეფექტი I ტიპის შაქრიანი დიაბეტის გართულების სამ გავრცელებულ ფორმაზე

	სიხშირე/100 პაციენტი-წელი		
	მკურნალობის ტრადიციული მეთოდი	ინტენსიური მკურნალობა	რისკის შემცირება
რეტინოპათია	4.7	1.2	76%
ალბუმინურია	3.4	2.2	34%
ნეიროპათია	9.8	3.1	69%

From the Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329:977-986, 1993. Modified from Scriver CR, Treacy EP: Is there treatment for "genetic" disease? Mol Genet Metab 68:93-102, 1999.

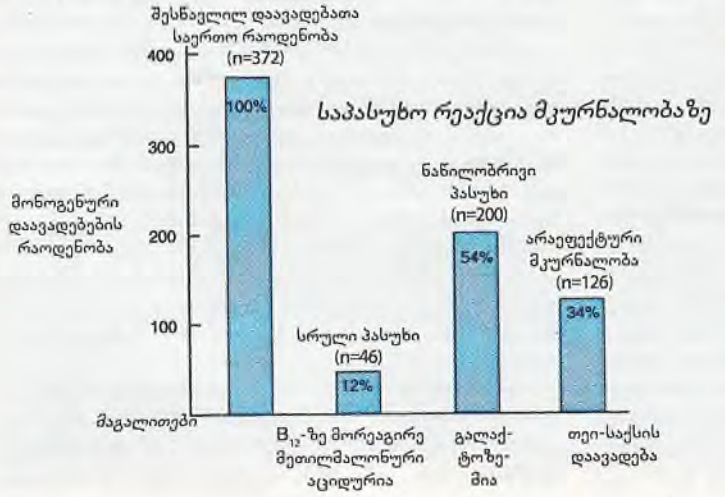
"გენეტიკურ" მეთოდებად. კომპლექსური დაავადებების ტიპური მაგალითია შაქრიანი დიაბეტის I ფორმა, რომლის მიმართ სტანდარტული სამედიცინო თერაპიული მიდგომა მართლაც მაღალეფექტიანია. ამ დაავადების შემთხვევაში ინსულინის ჩანაცვლებითი თერაპია მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს მკურნალობის შედეგებს (ცხრილი 13-1). მოსალოდნელია, რომ წარმატებული უნდა იყოს მულტიფაქტორული დაავადებების ქირურგიული მკურნალობაც. მაგალითად, სამი სტრუქტურული ანომალია (გულის თანდაყოლილი მანკები, გაპობილი ტუჩი და სასა და პილორული სტენოზი) აქვს ცოცხლადშობილთა საერთო რაოდენობის თითქმის 1,5%-ს, რაც გენეტიკური დაავადებების მქონე ყველა ახალშობილის დაახლოებით 30%-ს შეადგენს. ამ ავადმყოფების თითქმის ნახევარს აქვს ანომალიის განკურნებადი (ერთი ოპერაციით) ფენოტიპური მოდიფიკაციის ფორმა; მაშასადამე, განკურნება შესაძლებელია გენეტიკურად განპირობებული დარღვევის მატარებელ ახალშობილთა არანაკლებ 10-15%-ში. ყველასათვის ცნობილია, რომ მემკვიდრული დაავადებების მკურნალობა ხშირად არ არის წარმატებული, მაგრამ ზოგჯერ ის მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს დაავადებულთა ცხოვრების ხარისხს.

მონოგენური დაავადებები

მონოგენურ დაავადებათა მკურნალობის საქმეში ამჟამად მიღწეული მნიშვნელოვანი პროგრესის მიუხედავად, რომლის მოწმე არაერთგზის ვყოფილვართ, ის მაინც საჭიროებს შემდგომ სრულყოფას. მასშტაბურმა, 372-მდე მენდელისეული დაავადების მომცველმა გამოკვლევამ აჩვენა, რომ თერაპიის სრული ეფექტურობა შემთხვევათა 12%-ში მიიღწევა, ნაწილობრივი ეფექტურობა – 54%-ში, ხოლო ავადმყოფთა 34%-ს მკურნალობამ არანაირი შედეგი არ მოუტანა (სურ. 13-1). იმედს გვისახავს ერთი დაკვირვება – მკურნალობა კიდევ უფრო წარმატებული იქნება, თუ გვეცოდინება ძირეული ბიოქიმიური დეფექტი. მაგალითად, ერთ-ერთი გამოკვლევის შედეგებით, მკურნალობის შემდეგ სიცოცხლის ხანგრძლივობა მონოგენური დაავადების მატარებელთა მხოლოდ 15%-ში გაიზარდა, მაშინ, როდესაც, ავადმყოფების ერთ-ერთ ქვეჯგუფში, რომელიც 65 სხვადასხვა თანდაყოლილ დარღვევას აერთიანებდა და რომელთათვის ცნობილი იყო ამ დარღვევების გამომწვევი მიზეზები, წარმატება მიღწეულ იქნა დაავადებულთა 32%-ში; მაჩვენებელთა მსგავსი ზრდა ნანახია სხვა ფენოტიპური მახასიათებლების მიხედვითაც. მათ შორის ზრდის, გონებრივი განვითარების და სოციალური ადაპტაციის მაჩვენებლებით. ამრიგად, კვლევა, რომელიც მიმართულია მემკვიდრულ დაავადებათა გენეტიკური და ბიოქიმიური საფუძვლების გარკვევისკენ, მნიშვნელოვანი დატვირთვა აქვს კლინიკური გამოსავლიანობის თვალსაზრისით.

გენეტიკური დაავადებების მკურნალობის წარმატებლობის გამომწვევ მრავალ ფაქტორთა შორის დღესდღეობით გამოვყოფდით შემდეგს:

1. **იდენტიფიცირებული არ არის გენი ან გაურკვეველია დაავადების პათოგენეზი.** მუტანტური ლოკუსი არ არის ცნობილი გენეტიკური დაავადებების შემთხვევათა 50%-ში; თუმცა, მაშინაც კი, როდესაც გენი იდენტიფიცირებულია, ჩვენი ცოდნა პათოფიზიოლოგიური მექანიზმის შესახებ არასრულია. მაგალითად, მრავალწლიანი გამოკვლევების მიუხედავად, ცოტა რამ არის ცნობილი იმ მექანიზმის შესახებ, რომლის საშუალებით ფენილკეტონურიის (PKU) შემთხვევაში, ფენილალანინის მომატებული დონე აფერხებს თავის ტვინის განვითარებასა და ფუნქციონირებას (იხ. თავი 12).
2. **ნაყოფის ანომალიათა პრედიაგნოსტიკური პროგნოზირება.** ზოგიერთი მუტაცია განვითარ-



სურ. 13-1 ▪ 372 გენეტიკური დაავადების მკურნალობის შედეგები (შეფასებული გამოკითხვის საფუძველზე), რომელთათვის განსაზღვრულია დაზიანებული გენი ან ბიოქიმიური ფუნქცია და რომლის ანალიზისათვის საჭირო ინფორმაცია ხელმისაწვდომი იყო 1999 წელს. მაშინდელ შედეგებთან შედარებით განკურნებად დაავადებათა წილი გაზრდილი იქნება ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპიის ან ზოგიერთი სხვა წარმატებული თერაპიული მეთოდის გამოყენების გამო. B_{12}-სადმი მგრძნობიარე მეთილმალონური აციდურია და თეი-საქსის დაავადება განხილულია მე-12 თავში, ხოლო გალაქტოზემია აღწერილია წინამდებარე თავში. (Modified from Scriver CR, Treacy EP: Is there treatment for "genetic" disease? Mol Genet Metab 68:93-102, 1999.)

ცხრილი 13-2

მემკვიდრული და თანდაყოლილი დარღვევების პრენატალური მკურნალობის მაგალითები

პრენატალური მედიკამენტური მკურნალობა		პრენატალური ქირურგიული მკურნალობა	
დაავადება	**მკურნალობა**	**დაავადება**	**მკურნალობა**
ბიოტინიდაზას ნაკლებობა	დედისეული ბიოტინის მიწოდება	ურეთრის სარქველების დეფექტით გამოწვეული მარდვის გართულება,→ ჰიდრონეფროზი	კანში გამავალი კათეტერი ან ვაზიკოსტომია
B_{12} უიტამინის მიმართ მგრძნობიარე მეთილმალონური აციდურია	დედისეული კობალამინის მიწოდება	დიაფრაგმის თიაქარი →ფილტვის ჰიპოპლაზია	ჩანასახის ტრაქეის ოკლუზია ბალონით*
თანდაყოლილი თირკმლის ჰიპერპლაზია	დექსამეტაზონი, კორტიზოლის ანალოგი*	ტრანსფუზიის სინდრომი ტყუპებში → ვასკულარული გაეთნება → ნაყოფის წყალშანკი	პლაცენტური სისხლძარღვების ფეტოსკოპური ლაზერული ამოკვეთა

* ექსპერიმენტული თერაპია, ამჟამად ჯერ კიდევ გადის გამოცდას

ბის ადრეულ სტადიაზე ვლინდება და ხანდახან ის ჯერ კიდევ დიაგნოსცირებამდე იწვევს შეუქცევად პათოლოგიურ ცვლილებებს. ზოგჯერ შესაძლებელია ამის წინასწარ განსაზღვრა, თუკი ცნობილია გენეტიკური დაავადების ოჯახური ანამნეზი ან თუ მატარებლობის სკრინინგი გამოაელენს მეულლეების მიერ რისკის მატარებლობას. ასეთ შემთხვევებში ზოგჯერ დასაშვებია პრენატალური მკურნალობა თერაპიული და ქირურგიული მეთოდებით; პრენატალური მკურნალობის მაგალითები მოყვანილია მე-13-2 ცხრილში.

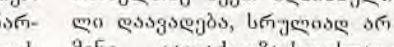
3. **მძიმე ფენოტიპები ნაკლებად ექვემდებარება მკურნალობას**. ის დაავადებები, რომლებიც ადრეულ ასაკში ვლინდება, როგორც წესი, მძიმედ მიმდინარეობს და ნაკლებად ექვემდებარება მკურნალობას. ამის ერთ-ერთი მიზეზი ისაა, რომ მუტაციის გამო მძიმე ავადმყოფებში ხშირად სრულიად არ სინთეზირდება კოდირებული ცილა ან ზოგჯერ ისინი შეიცავენ ძლიერ მუტირებულ ცილას, რომელიც მოკლებულია ნარჩენ აქტივობასაც კი; ნაკლებსაზიანო მუტაციის შემთხვევაში, ცილას შესაძლოა ჰქონდეს ნარჩენი ფუნქცია. ასეთ შემთხვევაში, თერაპიული ეფექტის მისაღწევად ზოგჯერ ფუნქციის უმნიშვნელო გაძლიერებაც კი საკმარისია, რის შესახებაც ქვემოთ ვიმსჯელებთ.

გენეტიკური დაავადების მკურნალობისას გასათვალისწინებელი საკითხები

განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მკურნალობის გრძელვადიანი პროგნოზი

გენეტიკური დაავადების შემთხვევაში მეტად, ვიდრე მედიცინასთან დაკავშირებულ სხვა საკითხებთან მიმართებაში, მკურნალობა, რომელიც თავდაპირველად შეფასდა, როგორც წარმატებული, შეიძლება საბოლოოდ არაეფექტიანი აღმოჩნდეს. არსებობს ამ პრობლემასთან დაკავშირებული, სულ მცირე, სამი საკითხი. პირველი: თავდაპირველად წარმატებულად მიჩნეული მკურნალობა ხანგრძლივი დაკვირვების პროცესში შესაძლოა ნაწილობრივ არაადექვატური აღმოჩნდეს. მაგალითად, მიუხედავად იმისა, რომ ფენილკეტონურიით დაავადებულ ბავშვებს, რომელთაც დროულად ჩაუტარდათ მკურნალობა, აქვთ ნორმალური (ან თითქმის ნორმალური) ინტელექტის მაჩვენებელი (IQ) (იხ. ქვემოთ), ხშირად ისინი მაინც ამჟღავნებენ დასწავლასთან დაკავშირებულ და ქცევით დარღვევებს, რაც წლების შემდგომ მათ აკადემიურ მოსწრებაზე აისახება.

მეორე: ერთი ორგანოს პათოლოგიური ცვლილებების წარმატებულ მკურნალობას შესაძლოა მოჰყვეს სრულიად მოულოდნელი პრობლემების წარმოშობა ისეთ ქსოვილებში, რომელთა მონაწილეობის შესახებ პათოლოგიურ პროცესებში მანამდე არაფერი იყო ცნობილი, რადგან ავადმყოფები ადრევე იღუპებოდნენ. გვიან გამომჟღავნებულ ნიშნებს თერაპიის დაწყების შემდგომი მრავალწლიანი დაკვირვება სჭირდება. ამ მოსაზრების საილუსტრაციოდ გამოდგება ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევით მიმდინარე კარგად ცნობილი დაავადება – **გალაქტოზემია**. იგი გამოწვეულია უუნარობით – მოახდინოს გალაქტოზის, ლაქტოზის (რძის შაქრის) შემადგენლობაში შემავალი მონოსაქარიდის მეტაბოლიზმი. ის ინდივიდები, რომელთაც აქვთ აღნიშნული აუტოსომურ-რეცესიული დაავადება, სრულიად არ გამოიმუშავებენ ფერმენტ გალაქტოზა-1-ფოსფატ-ურიდილტრანსფერაზას (GALT), რომელიც ნორმალურ პირობებში აკატალიზებს გალაქტოზა-1-ფოსტატის გარდაქმნას ურიდინდიფოსფოგალაქტოზად (UDPG-ად):



$$\text{გალაქტოზა-1-ფოსტატი} \xrightarrow{GALT} UDPG$$

როგორც წესი, გალაქტოზემიით დაავადებული ახალშობილები დაბადებისას ნორმალური არიან, მაგრამ ზედის რძის მიღებიდან ძალიან მალე ეწყებათ კუჭ-ნაწლავთან დაკავშირებული პრობლემები, უვითარდებათ ღვიძლის ციროზი და კატარაქტა. თუ დროულად არ მოხდა პათოლოგიის ამოცნობა, გალაქტოზემია განაპირობებს მძიმე გონებრივ ჩამორჩენილობას და ხშირად ლეტალური შედეგით მთავრდება. მიუხედავად იმისა, რომ კვების რაციონიდან რძის ამოღება აფერხებს GALT-ის უქონლობით გამოწვეულ უარყოფით შედეგებს, PKU-ს მსგავსად, აქაც, სათანადოდ ნამკურნალევ ავადმყოფებში მაინც იჩენს ხოლმე თავს სწავლასთან დაკავშირებული პრობლემები. ამასთან, ალექვატური მკურნალობის მიუხედავად, გალაქტოზემიით დაავადებულ ქალთა უმეტესობას აქვს გარკვეული პრობლემები საკვერცხეების განვითარებასთან დაკავშირებით; როგორც ჩანს, ეს გამოწვეულია გალაქტოზის მიერ ორგანიზმის ხანგრძლივი ინტოქსიკაციით.

ანალოგიური დარღვევის კიდევ ერთი მაგალითია მემკვიდრული რეტინობლასტომა (შემთხვევა 34), გამოწვეული **რეტინობლასტომის (*RB1*)** გენის

ტერმინაციული მუტაციით (იხ. თავი 16). ავადმყოფებს, რომელთაც წარმატებით მკურნალობენ თვალის სიმსივნეზე სიცოცხლის პირველ წლებში, აქვთ მომატებული რისკი, რომ ათი წლის ასაკიდან განუვითარდებათ ავთვისებიანი ნეოპლაზმა – ოსტეოსარკომა. ალბათ "ბედის ირონიაა", რომ წარმატებული მკურნალობა, მიმართული ავადმყოფის სიცოცხლის გახანგრძლივებისკენ, ხელს უწყობს ძირითადი დეფექტის ახალ კლინიკურ გამოვლინებას.

და ბოლოს, თერაპიას, რომელსაც თავიდან არ ახლავს გვერდითი მოვლენები, მოგვიანებით შესაძლოა მოჰყვეს სერიოზული გართულებები. მაგალითად, სისხლის შედედების ფაქტორის გადასხმა ჰემოფილიის დროს (შემთხვევა 18), ზოგჯერ იწვევს ანტისხეულების გამომუშავებას გადასხმული ცილის მიმართ, ხოლო სისხლის გადასხმამ თალასემიით დაავადებულ ადამიანებში (შემთხვევა 39) შეიძლება გამოიწვიოს რკინის ჭარბი დაგროვება ორგანიზმში, რომლის სამკურნალოდ აუცილებელი ხდება რკინის ქელატის წარმომქმნელი აგენტების – დეფერიპრონის და დეფეროქსამინის მიღება (ამ საკითხს მოგვიანებით განვიხილავთ).

გენეტიკური ჰეტეროგენურობა და მკურნალობა

მონოგენური დეფექტების წარმატებული მკურნალობისთვის საჭირო ზუსტი დიაგნოზის დასმა; როგორც წესი, აუცილებელი ხდება არა მხოლოდ დაზიანებული ლოკუსის, არამედ ლოკუსში ალელების კონკრეტული კლასის განსაზღვრაც. ამდენად, მხოლოდ იმის დადგენა, აქვს თუ არა ადამიანს კლინიკურად გამოხატული ჰიპერფენილალანინემია, საკმარისი არ არის; საჭიროა იმის განისაზღვრაც – არის თუ არა ჰიპერფენილალანინემია განპირობებული საკუთრივ ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას (PAH) გენის მუტაციით თუ მას იწვევს იმ გენებიდან ერთ-ერთის მუტაცია, რომლებიც კოდირებს ტეტრაჰიდრობიოპტერინის (BH4), PAH-ის კოფაქტორის სინთეზისათვის საჭირო ფერმენტებს; როგორც ამას მე-12 თავში აღვნიშნავდით, ეს არსებითი მნიშვნელობის საკითხია, რადგან სხვადასხვა გენის მუტაციით განპირობებული დაავადება რადიკალურად განსხვავებულ მკურნალობას მოითხოვს. თუ დარღვევის მიზეზი PAH გენის მუტაციაა, მაშინ უნდა დადგინდეს – იწვევს თუ არა კონკრეტული ალელი მუტანტური ფერმენტის ფორმირებას, რომლის გააქტივება შეიძლება განაპირობოს BH4 კოფაქტორის მაღალი დოზით მიღებამ (შესაძლოა, ეს მკურნალობის უალტერნატივო საშუალება აღმოჩნდეს) ან არ ჰქონდეს ეფექტი (ამ შემთხვევაში უმჯობესი იქნება ფენილალანინის შეზღუდვა კვების რაციონში).

ალელურ ჰეტეროგენურობასთან დაკავშირებით თავს იჩენს დამატებითი თერაპიული სიძნელეები. ზოგიერთი ალელი წარმოქმნის მცირე ოდენობით ცილას, რომელსაც მხოლოდ ნარჩენი ფუნქცია აქვს. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, სტრატეგია, მიმართული კონკრეტული ფუნქციის მქონე ალელის ექსპრესიის გაზრდისკენ ან სტაბილურობის შენარჩუნებისკენ, შესაძლოა ეფექტიანი იყოს ბიოქიმიური დეფექტის კორექციისათვის. ამისგან განსხვავებით, წარმატებულ შედეგს ვერ მივაღწევთ ნარჩენი ფუნქციის მატარებელი მუტანტური ცილის ოდენობის გაზრდით.

მკურნალობის სტრატეგიები

გენეტიკური დაავადების მკურნალობა შესაძლებელია სხვადასხვა დონეზე, სხვადასხვა საფეხურზე ისე, რომ არ შევეხოთ მუტანტურ გენს (სურ. 13-2). ამ თავის შემაჯამებელ ნაწილში აღვწერთ გამოყენებულ ან შემოთავაზებულ რაციონალური მკურნალობის საშუალებებს თითოეული ეტაპისათვის. აქ წარმოდგენილი სამკურნალო მეთოდები არ არის ურთიერთგამომრიცხავი, თუმცა გენური თერაპია შესაძლოა ჩანაცვლოს მკურნალობის ყველა სხვა მეთოდს. მე-13-3 ცხრილში მოგვყავს სხვადასხვა სტრატეგიის გამოყენების სიხშირის მაჩვენებლები იმ დაავადებებისთვის, რომელთათვის დადგენილია ბიოქიმიური ან გენეტიკური დეფექტი.

გენეტიკურ დაავადებათა მკურნალობისას მნიშვნელოვანია განსაკუთრებული ყურადღება მიექცეს ავადმყოფისთვის სათანადო ინფორმაციის მიწოდების საკითხს – არა მხოლოდ იმიტომ, რომ ავადმყოფმა უკეთ გააცნობიეროს თავისი მდგომარეობა და საკუთარი "გენეტიკური ტვირთი", არამედ კიდევ იმიტომ, რათა მან იცოდეს რამდენად ექვემდებარება დაავადება მკურნალობას, რომელიც მას გარკვეულ დისკომფორტს უქმნის და შესაძლოა მთელი სიცოცხლის მანძილზე გრძელდებოდეს.

კლინიკურ ფენოტიპზე ორიენტირებული მკურნალობა

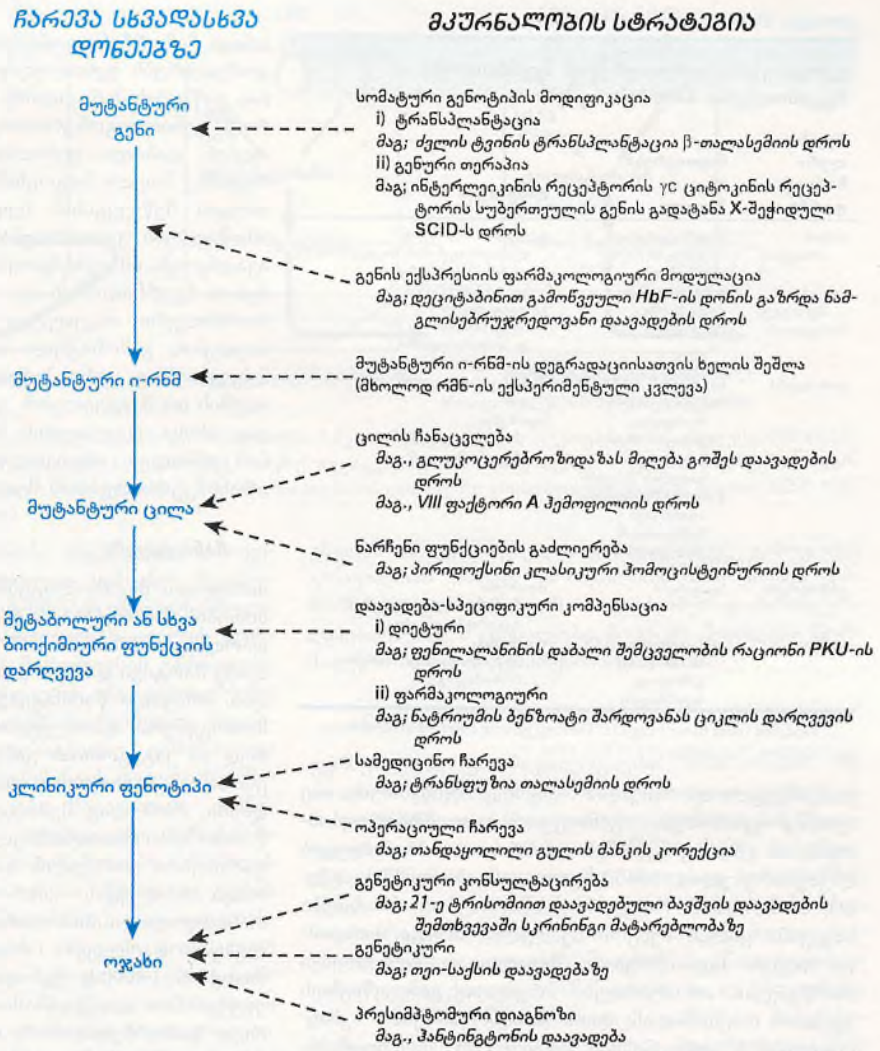
მკურნალობა კლინიკური ფენოტიპის დონეზე (იხ. სურ. 13-2) მოიცავს ყველა სახის თერაპიულ და ქირურგიულ ჩარევას, რომლებიც ვერ ჩაითვლება გენეტიკურ დაავადებათა მკურნალობის უნიფიცირებულ საშუალებად. ხშირად ისინი მკურნალობის ერთადერთი მისაღები ვარიანტია, ზოგჯერ სავსებით საკმარისი დაავადების წარმატებული მკურნალობისთვის.

მეტაბოლური დარღვევების მკურნალობა

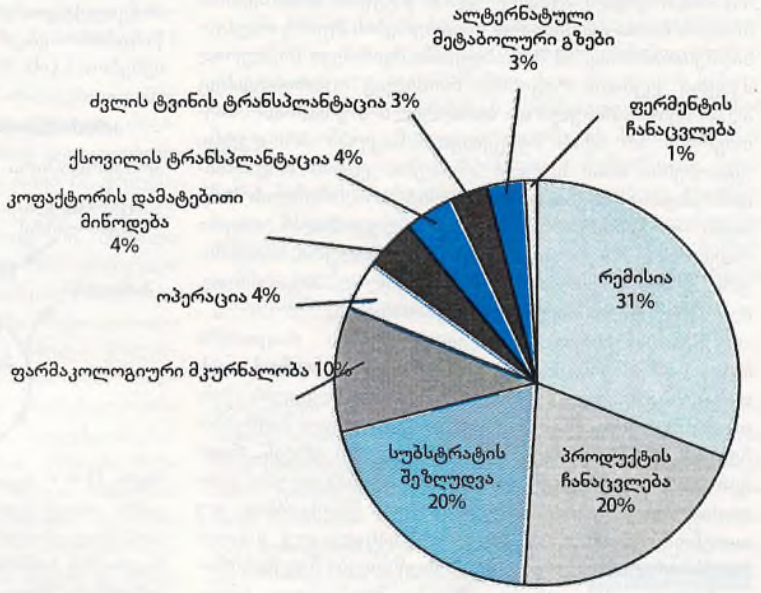
გენეტიკური დაავადების სამკურნალო სპეციფიკური მეთოდებიდან ყველაზე წარმატებულია მეტაბოლური დარღვევების კორექცია. უმთავრესი სტრატეგიები, რომლებსაც მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევების მკურნალობის მიზნით იყენებენ, მოცემულია მე-13-3 ცხრილის ჩამონათვალში. მე-18 თავში აღწერილია წამლებისა და ქიმიური ნაერთების ის ალტერნატული საშუალებები, რითაც შეუძლიათ ისარგებლონ ფარმაკოგენეტიკური დარღვევების (მაგალითად, გლუკოზო-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას დეფიციტის) მქონე ავადმყოფებმა.

კვების რაციონის შეზღუდვა

კვების რაციონის შეზღუდვა გენეტიკურ დაავადებათა მკურნალობის ერთ-ერთი უძველესი და ყველაზე ეფექტიანი მეთოდია. ამ გზით დღეს უკვე შესაძლებელია ათობით ლოკუსის მომცველი სხვადასხვა დაავადების მართვა. ასეთი მიდგომის უპირატესობას მისი მაღალეფექტიანობა განსაზღვრავს; ხოლო ნაკლი ის არის, რომ იგი, ჩვეულებრივ, საჭიროებს მკაცრი და ხელოვნური დიეტის დაცვას მთელი სიცოცხლის განმავლობაში. დიეტური შეზღუდვები ხშირად ძალიან



სურ. 13-2 ▪ გენეტიკური დაავადებების მკურნალობა სხვადასხვა დონეზე შესაბამისი მკურნალობის სტრატეგიით. თითოეული დონისთვის მოყვანილია შესაბამისი დაავადების მაგალითი, რომლის განხილვა მოცემულია ტექსტში. თერაპიის ყველა ჩამოთვლილი მეთოდი გამოიყენება კლინიკაში მსოფლიოს მრავალ ცენტრში, ამ შემთხვევების გარდა, სადაც არის თანდართული შენიშვნა (Modified from Valle D: Genetic disease: an overview of current therapy. Hosp Pract 22:167-182, 1987.)



სურ. 13-3 ▪ ამჟამად გამოყენებული 372 მეტაბოლური დარღვევის სამკურნალო თერაპიული და მართვის სტრატეგიათა სიხშირე (წარმოდგენილია დაავადებათა იგივე ჯგუფი, რომლებიც იყო მე-13-1 სურათზე). თუ დაავადებას, მაგალითად, ორგვარი მეთოდით მკურნალობენ, მაშინ გამოითვლიან თითოეულის წილს მკურნალობის საერთო პროცესში (From Scriver CR, Treacy EP: Is there treatment for "genetic" disease? Mol Genet Metab 68:93-102, 1999.)

ცხრილი 13-3

გენეტიკური დაავადებების მკურნალობა მეტაბოლური მანიპულაციებით

მეტაბოლური ჩარევის ფორმა	ნივთიერება ან მეთოდი	დაავადება
თავის არიდება	ანგიმალარიული მელიკამენტები	გლუკოზა-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას ნაკლებობა
	იზონიაზიდი	ნელი აცეტილატორები
დიეტური შეზღუდვა	ფენილალანინი	ფენილკეტონურია
	გალაქტოზა	გალაქტოზემია
ჩანაცვლება	თიროქსინი	თანდაყოლილი ჰიპოთიროიდიზმი
	ბიოტინი	ბიოტინიდაზის ნაკლებობა
გამოდევნა	ნატრიუმის ბენზოატი	შარდოვანას ციკლის დარღვევები
	სალიცილ რეზისები, რომლებიც ქიმიური ბმით იკავშირებს ნაღვლის მჟავებს	ოჯახური ჰიპოქოლესტერინემია ჰეტეროზიგოტები
	წამლები,რომლებიც აფერხებენ ნაწლავიდან ქოლესტერინის შეწოვას	
ინჰიბირება	სტატინები	ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემია ჰეტეროზიგოტები
დაშლა	LDL-აფერეზია (LDL-ის პირდაპირი გამოყოფა პლაზმიდან)	ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემია ჰომოზიგოტები

Modified from Rosenberg LE: Treating genetic diseases: lessons from three children. Pediatr Res 27:S10-S16, 1990.

დამქანცველი და რთულია როგორც ოჯახისთვის, ისე ავადმყოფებისათვის, განსაკუთრებით მოზარდებისთვის. ამ გზით განკურნებადი მრავალი პათოლოგია დაკავშირებულია ამინმჟავათა კატაბოლიზმის გზების მოშლასთან, რის გამოც ხშირად საჭირო ხდება საკვებში ცილის მკაცრი შეზღუდვა; თუმცა ძირითადი საკვები ნივთიერებები, მაგალითად, შეუცვლელი ამინმჟავები, არ შეიძლება სრულიად გამოირიცხოს კვებითი რაციონიდან; მათი მოხმარება უნდა აკმაყოფილებდეს ორგანიზმის ანაბოლურ მოთხოვნებს. სუსტად გამოხატული ფერმენტული დეფექტის (მაგალითად, დაქვეითებული ექსპრესიის მუტანტური ალელების) მატარებელი ავადმყოფების ჯგუფმა, დასაშვებია, მიიღოს მათთვის საზიანო ნივთიერების მცირე ოდენობა; შესაბამისად, ამ შემთხვევაში შეირჩევა ნაკლებად მკაცრი კვებითი რაციონი, რომელიც ოჯახისთვისაც აღარ იქნება რთული და დამღლელი. თუ საზიანო ნივთიერება არ არის შეუცვლელი საკვები პროდუქტი, უმჯობესია მისი სრული ამოღება კვების რაციონიდან. ასეთია, მაგალითად, გალაქტოზა, რომლის სინთეზს ორგანიზმი აწარმოებს გლუკოზიდან ისეთი ოდენობით, რაც აუცილებელია ნორმალური ბიოქიმიური პროცესების დასაკმაყოფილებლად, მაგალითად, მუკოპოლისაქარიდების სინთეზისათვის.

ფენილალანინის შეზღუდვა კვების რაციონში დიდად ამცირებს კლასიკური ფენილკეტონურიისთვის დამახასიათებელ ნევროლოგიურ დარღვევებს (იხ. თავი 12). ფენიკლეტონურიით დაავადებული ბავშვები, ჩვეულებრივ, დაბადებისას ნორმალური არიან, რადგან დედის ფერმენტი იცავს მათ პრენატალური განვითარების პერიოდში. მკურნალობა ეფექტიანია, თუ დიაგნოზი დასმულია დაბადებისთანავე. თუ სიცოცხლის პირველ თვეებში ბავშვს მიეწოდება ჩვეულებრივი საკვები, მას განუვითარდება შეუქცევადი გონებრივი ჩამორჩენილობა, რომლის ხარისხი პირდაპირ კორელირებს ფენილალანით ღარიბი საკვების მიღების დაწყების პერიოდთან. ამჟამად რეკომენდებულია, რომ ფენილკეტონურიით დაავადებული ადამიანები იყვნენ დაბალი ფენილალანინის შემცველ კვებით რეჟიმზე მთელი სიცოცხლის განმავლობაში, რადგან დიეტის შეწყვეტისას ნევროლოგიური და ქცევითი ანომალიები უვითარდება ბევრ (თუმცა, არა ყველას) ავადმყოფს. იმ ავადმყოფებსაც კი, რომლებიც გამუდმებით მკურნალობენ და IQ ტესტით დაუდგინდებათ ნორმალური ინტელექტი, მაინც აღენიშნებათ მეტნაკლებად გამოხატული ნეიროფიზიოლოგიური დარღვევები (მაგ. კონცეპტუალური, ვიზუალურ-სივრცითი აღქმის და მეტყველების უნარის დეფიციტი). მიუხედავად ამისა, დაავადების მკურნალობის შედეგიანობა ნამკურნალებ ინდივიდებში გაცილებით უკეთესია არანამკურნალებთან შედარებით.

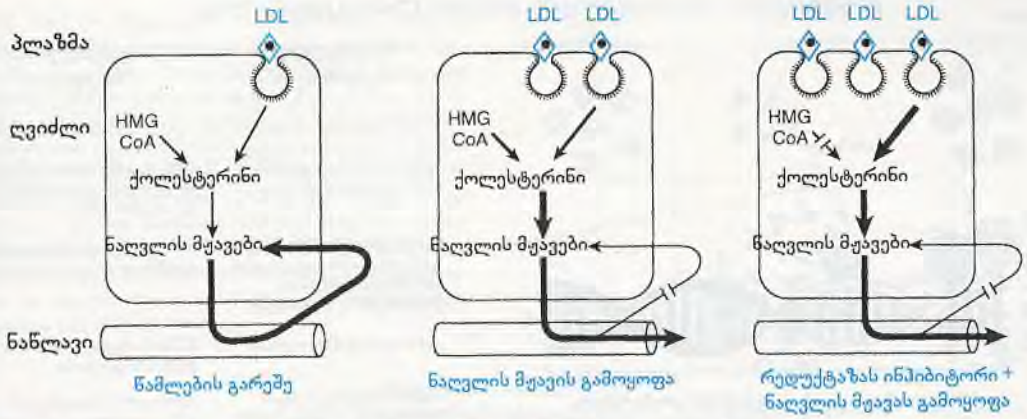
ჩანაცვლება

ძირითადი მეტაბოლიტების, კოფაქტორების ან ჰორმონების მიწოდება, რომელთა დეფიციტი გენეტიკური დარღვევით არის განპირობებული, მკურნალობის ყველაზე მარტივი და საყოველთაოდ აღიარებული მეთოდია. მრავალი წარმატებული სტრატეგია, რომელსაც მონოგენური დარღვევების მიმართ იყენებენ, სწორედ ამ კატეგორიას განეკუთვნება. ამის ერთ-ერთი ცნობილი მაგალითია **თანდაყოლილი ჰიპოთიროიდიზმი,** რომელიც შემთხვევათა 10-15% მონოგენური წარმოშობისაა. აღნიშნული დაავადება გამოწვეულია ფარისებრი ჯირკვლის დარღვევებით ან მისი ძირითადი პროდუქტის – თიროქსინის დეფიციტით. რადგან თანდაყოლილი ჰიპოთიროიდიზმი ფართოდ გავრცელებული დარღვევაა (ახალშობილებში მისი სიხშირე თითქმის 1/4000-ს უტოლდება), ხოლო მკურნალობა ეფექტიანია. დაავადებასთან დაკავშირებული გონებრივი ჩამორჩენილობის თავიდან აცილების მიზნით მრავალ ქვეყანაში ტარდება გეგმიური ნეონატალური სკრინინგი, რომლის საფუძველზე მკურნალობის დაწყება შესაძლებელია დაბადებისთანავე. ეს მძიმე ინტელექტუალური დეფექტების თავიდან აცილების წინაპირობაა, რაც, სხვა შემთხვევაში, გარდაუვალი იქნებოდა (იხ. თავი 17).

არაპირდაპირი თერაპია

არაპირდაპირი თერაპია გულისხმობს იმ ალტერ-

სურ. 13-4 ▪ მეტაბოლიტის გამოდევნის მეთოდი. ამ მაგალითში, ამიაკი ეურ გამოიყოფა შარდოვანას ციკლით მაგ. მონაწილე ერთ-ერთი ფერმენტის გენეტიკური დეფექტის გამო. ნატრიუმის ბენზოატის შეყვანა ამიაკს გარდაქმნის გლიცინად, დანარჩენი აზოტი კი შემდგომ ჰიპურატის სახით გამოიყოფა.



სურ. 13-5 • ნაღვლის მჟავასთან ბმული ფისის და 3-ჰიდროქსი-3-მეთილგლუტარილის A კოფაქტორის რედუქტაზას (HMG CoA რედუქტაზა) ინჰიბირების დასაბუთება ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიით დაავადებული ჰეტეროზიგოტების მკურნალობის მაგალითზე. (From Brown MS, Goldstein JL: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 232:4, 1986. Copyright by the Nobel Foundation.)

ნატული მეტაბოლური გზების ინტენსიურ გამოყენებას, რომლებიც მიმართულია საზიანო მეტაბოლიტის კონცენტრაციის შემცირებისკენ. აღნიშნული მეთოდით სარგებლობენ **შარდოვანას ციკლის დარღვევების** დროს (სურ. 13-4). შარდოვანას გამოყოფის ციკლი მოიცავს ნეიროტოქსიკური აქტივობის მქონე ამიაკის შარდოვანად გარდაქმნას, რომელიც მეტაბოლიზმის საბოლოო, ნაკლებსაზიანო გამოსაყოფი პროდუქტია. თუ ეს ციკლი ფერმენტის დეფექტის გამო შეფერხდა, როგორც ეს ხდება, მაგალითად, **ორნიტინ ტრანსკარბამილაზის დეფიციტის** პირობებში (შემთხვევა 31), ვითარდება ჰიპერამონიემია, რომლის კონტროლი შესაძლებელი იქნება მხოლოდ კვების რეჟიმის დაცვით (ისიც ნაწილობრივ), რაც ითვალისწინებს ცილების შეზღუდვას. ამიაკის ნორმალურ დონემდე დაყვანა შეიძლება შემოვლითი გზით, სარეზერვო მეტაბოლური გზების ამოქმედებით, რომლის პროცესში სინთეზირდება არამავნე ნივთიერებები. მაგალითად, ნატრიუმის ბენზოატის ჭარბად მიღება იწვევს მის დაკავშირებას გლიცინთან და ჰიპურატის წარმოქმნას, რომელიც შარდში გამოიყოფა (იხ. სურ. 13-4). ამდენად, იზრდება გლიცინის სინთეზი და წარმოქმნილი გლიცინის ყოველ ერთ მოლზე იხარჯება 1 მოლი ამიაკი.

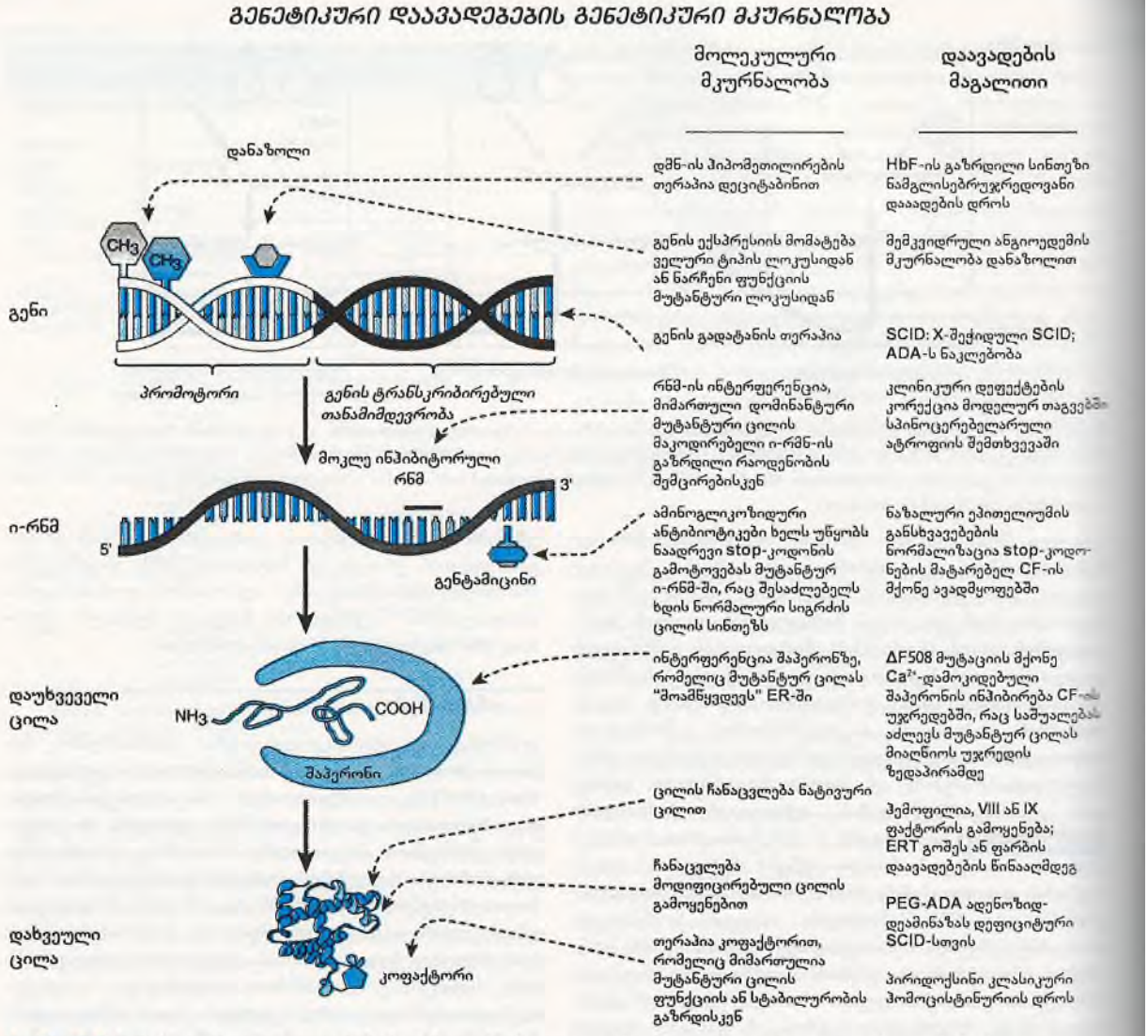
მკურნალობის მსგავსი მიდგომა წარმატებით გამოიყენება ქოლესტერინის დონის შესამცირებლად, ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიის ფორმით დაავადებულ ჰეტეროზიგოტებში (შემთხვევა 14) (იხ. თავი 12) ქოლესტერინის მომატებული ფრაქციის მოსაცილებლად ნაღვლის მჟავას სინთეზის გზით. ნორმალური, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის რეცეპტორის ერთეული გენი შეიძლება სტიმულირდეს ამ ავადმყოფებში, რათა მათ გამოიმუშაონ მეტი ჰეპატორეცეპტორები დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინთან (LDL) ბმული ქოლესტერინისთვის (იხ. სურ. 13-5). ასეთი მეთოდით მიიღწევა ქოლესტერინის შემცველობის მნიშვნელოვანი შემცირება პლაზმაში, რადგან LDL რეცეპტორების საშუალებით, საერთო ქოლესტერინის 70%-ის შეთვისება ხდება ღვიძლშივე. ნაღვლის მჟავას სინთეზის ეაზრდა მიიღწევა ე.წ. არააბსორბირებადი ფისებით, როგორიცაა ქოლესტერამინი, ორალური პრეპარატი. ის ნაწლავებში უკავშირდება ნაღვლის მჟავას და ხელს უწყობს ამ უკანასკნელის გაძლიერებულ გამოყოფას განავალთან ერთად. ეს მაგალითი ხაზს უსვამს ერთ მნიშვნელოვან პრინციპს: აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებების მკურნალობა ზოგჯერ შეიძლება ნორმალური ალელის ექსპრესიის გაზრდით.

ინჰიბირება

ფერმენტების ფარმაკოლოგიური ინჰიბირების მეთოდს ზოგჯერ იყენებენ თანდაყოლილი დარღვევებით გამოწვეული მეტაბოლური ანომალიების მოდიფიცირებისთვის. ეს კარგად ჩანს ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიის მაგალითზე, როდესაც ორგანიზმის განტვირთვა ქოლესტერინისაგან მიიღწევა მისი სხვა ნივთიერებებად გარდაქმნის ან ფიზიკური მოცილების გზით: ღვიძლი ცდილობს შეივსოს მიუწოდებლობით გამოწვეული ქოლესტერინის დეფიციტი და აძლიერებს მის სინთეზს. შესაბამისად, ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიით დაავადებული ჰეტეროზიგოტების მკურნალობა უფრო ეფექტური იქნება, თუ ერთბაშად მოხდება ღვიძლის ქოლესტერინის სინთეზის ინჰიბირება სტატინით. სტატინები წარმოადგენს წამლების კლასს, რომლებიც 3-ჰიდროქსი-3-მეთილგლუტარილის კოფერმენტ A რედუქტაზას მძლავრი ინჰიბიტორებია; ეს უკანასკნელი, თავის მხრივ, ქოლესტერინის სინთეზის შემაკავებელ ფერმენტს წარმოადგენს. სტატინის მაღალი დოზები, ჩვეულებრივ, იწვევს პლაზმაში LDL ქოლესტერინის დონის 40-60%-იან შემცირებას. ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიით დაავადებულ ჰეტეროზიგოტ ინდივიდებში, რომლებიც სტატინს ქოლესტერამინთან ერთად იღებენ (იხ. სურ. 13-5) მიიღწევა სინერგიზმის ეფექტი და შეიძლება მოხდეს ქოლესტერინის კონცენტრაციის კიდევ უფრო მეტად შემცირება.

გამოდევნა

გენეტიკურ დაავადებებს, რომელთათვის დამახასიათებელია საზიანო ნაერთების დაგროვება, ხშირად მკურნალობენ ორგანიზმიდან ამ ნაერთების პირდაპირი გამოდევნის გზით. ამის მაგალითია ფლებოტომიის მეთოდით ჭარბი რკინის გამოდევნა ორგანიზმიდან **ჰემოქრომატოზით** დაავადებულ ინდივიდებში მათი მდგომარეობის შემსუბუქების მიზნით (შემთხვევა 17).



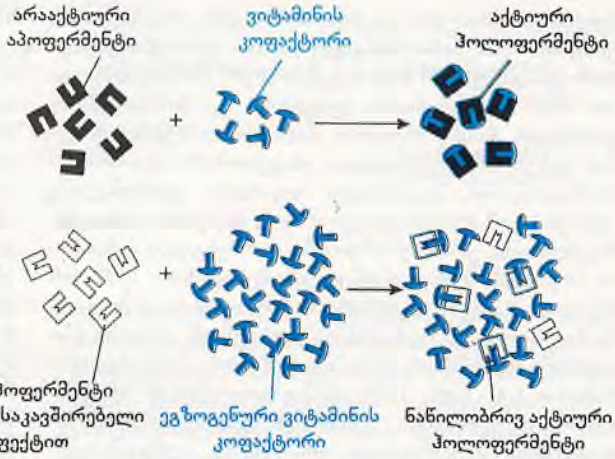
სურ. 13-6 ▪ მემკვიდრული დაავადების მკურნალობა მოლეკულური მეთოდებით. მოლეკულური თერაპიის თითოეული მეთოდი განხილულია ტექსტში. ADA, ადენოზინ დეამინაზა; CF, კისტური ფიბროზი; ER, ენდოპლაზმური ბადე; ERT, ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია; PEG, პოლიეთილენ გლიკოლი; SCID, მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტი.

❍ დაავადებათა მკურნალობა მოლეკულური მეთოდებით

უკანასკნელი ათწლეულის განმავლობაში მონოგენური დაავადებების მოლეკულური პათოფიზიოლოგიის შესახებ ჩვენი ცოდნის გაზრდას თან მოჰყვა მოლეკულური თერაპიის საშუალებებისათვის სერიოზული ხელშეწყობა, რამაც მნიშვნელოვანი გავლენა იქონია ასეთი დაავადებების მატარებელი ინდივიდების მდგომარეობაზე. მე-13-6 სურათზე გამოსახულია მონოგენური დაავადებების მოლეკულური თერაპიის ზოგადი პრინციპები. აქ განვიხილავთ მკურნალობის თითოეულ ამ მეთოდს, რომლებიც წარმოუდგენელიც კი იყო ათიოდე წლის წინ. ეს მოლეკულური მეთოდები მნიშვნელოვანი პარადიგმის მხოლოდ ერთ ასპექტს გამოხატავს, რომელიც **მოლეკულური მედიცინის** კონცეფციის ქვეშ ერთიანდება. მოლეკულური მედიცინა ზოგადი ცნებაა, რომელსაც ადრე იყენებდნენ დაავადების დიაგნოზის, პრევენციისა და მკურნალობის დასახასიათებლად და იგი დაავადების ეტიოლოგიისა და პათოგენეზის მოლეკულური მექანიზმების ცოდნას ეყრდნობოდა.

მკურნალობა ცილების დონეზე

ხშირ შემთხვევებში, მუტანტური ცილის პროდუქტის წარმოქმნის პირობებში, დასაშვებია მისი ფუნქციის გაზრდის ინდუქცია. მაგალითად, ზოგიერთი მუტანტური პოლიპეპტიდის აქტივობის გაზრდა შესაძლებელია გაძლიერდეს მათი "დახვევის" უნარის გასწორებით ისე, რომ მოხერხდეს მათთვის დამახასიათებელი მესამეული და მეოთხეული სტრუქტურების ფორმირება. ზოგჯერ შესაძლებელია ნარჩენი ფუნქციის მქონე მუტანტური ცილის სტაბილურობის ფუნქციის გაძლიერება. ამის საპირისპიროდ, დასაშვებია ცალკეული ანომალიური ცილის მოლეკულის ნარჩენი ქმედითუნარიანობის გაზრდა. **ენზიმოპათიების** შემთხვევაში ამ მეთოდით მიღწეული ფუნქციის გაუჯობესება, როგორც წესი, ძალზე უმნიშვნელოა და



ნახ. 13-7 ▪ მუტანტური აპოფერმენტის პასუხის მექანიზმი მისი კოფაქტორის მაღალი დოზებით შეყვანაზე. ვიტამინზე მოპასუხე ფერმენტის დეფექტი ხშირად განპირობებულია ისეთი მუტაციებით, რომლებიც ამცირებს ცილა-ფერმენტის (აპოფერმენტის) აფინურობას (ზემოთ) მისი აქტივაციისათვის საჭირო კოფაქტორის მიმართ. კოფაქტორის მაღალი კონცენტრაციის პირობებში, რაც გამოწვეულია დიდი ოდენობით – დღიურ ნორმაზე 500-ჯერ მაღალი დოზის მიღებით, მუტანტური ფერმენტი იძენს მცირე აქტივობას და აღადგენს ბიოქიმიურ დეფექტს. (Redrawn from Valle D: Genetic disease: an overview of current therapy. Hosp Pract 22:167-182, 1987.)

ულ რამდენიმე პროცენტის ფარგლებში ვარიირებს, თუმცა ზოგჯერ ეს მცირედიც საკმარისია ბიოქიმიური ჰომეოსტაზის აღსადგენად. რა თქმა უნდა, მკურნალობის ასეთი სტრატეგია არ გამოდგება ისეთი მუტაციების მიმართ, რომლებიც ხელს უშლის ფუნქციის მატარებელი ნებისმიერი ცილის სინთეზს.

მუტანტური ცილის ფუნქციის გაძლიერება მცირე ზომის მოლეკულების გამოყენებაზე დაფუძნებული თერაპიით

მცირე ზომის მოლეკულები ნაერთების ისეთი კლასია, რომელთა მოლეკულური წონა რამდენიმე ასეულიდან რამდენიმე ათასამდეა. როგორც წესი, მათ ქიმიური სინთეზის გზით აწარმოებენ ორგანული ქიმიის დარგის სპეციალისტები ან გამოყოფენ ბუნებრივი წყაროებიდან. მცირე ზომის მოლეკულებს მიეკუთვნება ვიტამინები, არაპეპტიდური ჰორმონები და დღეს ხმარებული წამლების უმეტესობა. გასულ საუკუნეში დაგროვდა დიდძალი ფარმაკოლოგიური ინფორმაცია წამლების შეთვისების, მეტაბოლიზმის, ექსკრეციისა და ფიზიოლოგიური მოქმედების შესახებ, რაც ძირითადად, მცირე ზომის მოლეკულათა მოქმედების და ბიოლოგიური აქტივობის გამოკვლევათა შედეგებს ეყრდნობოდა.

ვიტამინის მოქმედების მიმართ მგრძნობიარე თანდაყოლილი მეტაბოლური დარღვევები. ზოგიერთი მეტაბოლური დაავადებისთვის დამახასიათებელი ბიოქიმიური ანომალიები შეიძლება რეაგირებდეს (ზოგჯერ ძლიერადაც) მუტაციის გამო დაზიანებული ფერმენტის ვიტამინური კოფაქტორის ჭარბ მიწოდებაზე (ცხრილი 13-4). ფაქტობრივად, ვიტამინის მიღებაზე მორეაგირე თანდაყოლილი დარღვევები აერთიანებს გენეტიკურ დაავადებებს, რომლებიც ყველაზე ხშირად ექვემდებარება წარმატებულ მკურნალობას. უნდა აღინიშნოს, რომ გამოყენებული ვიტამინები სრულიად არატოქსიკურია, რაც იძლევა იმის საშუალებას, რომ ავადმყოფმა ისინი 100-ჯერ და 500-ჯერ უფრო მაღალი დოზით მიიღოს, ვიდრე ეს შესაძლე-

ცხრილი 13-4

გენეტიკური დაავადების მკურნალობა მუტანტური ცილის დონეზე

სტრატეგია	მაგალითი	მდგომარეობა
მუტანტური ცილის ფუნქციის გაზრდა		
კოფაქტორის გამოყენება ფერმენტის აქტივობის გაზრდის მიზნით	პირიდოქსინ-მგრძნობიარე ჰომოცისტინურია	კოფაქტორის მიმართ მგრძნობიარე აკადმყოფთა 50%-ის ნებაყოფლობით მკურნალობა
მკურნალობა მცირე ზომის მოლეკულებით, რათა შესაძლებელი გახდეს მუტანტური პოლიპეპტიდების ნორმალური დახვევა	კურკუმინი კისტური ფიბროზის ΔF508 მუტაციისთვის	საცდელი: წარმატებულია თაგვის ცხოველურ მოდელში
ამინოგლიკოზიდური ანტიბიოტიკები, რომლებიც ხელს უწყობენ გრანსლაციის პროცესში მუტანტურ stop-კოდონზე «გადახტომას»	გენტამიცინი CFTR stop-კოდონის მუტაციების მატარებელ კისტური ფიბროზით დაავადებულ ავადმყოფებში	საცდელი: წარმატებულია stop- მუტაციების მატარებელ კისტური ფიბროზით დაავადებულ ინდივიდებში ცხვირის ეპითელური იონური გრანსპორტის დეფექტის მკურნალობისას
ცილის დამატებით მიწოდება		
უჯრედგარე ცილის ჩანაცვლება	VIII ფაქტორი A ჰემოფილიის დროს α1-ანტიგრიფსინი α1AT დეფიციტის დროს	კარგად დადგენილი,ეფექტური დადგენილი: ინტრავენური ინფუზია შრატში და ფილტვებში დონის აწევის მიზნით; ბევრი ავადმყოფისათვის სასარგებლოა კლინიკური და ბიოქიმიური თვალსაზრისით; აეროზოლით მკურნალობა შეიძლება მთლიანად ჩაენაცვლოს ინტრავენურ ინფუზიას
უჯრედშიდა ცილის ჩანაცვლება უჯრედგარე ცილით	პოლიეთილენ-გლიკოლ-მოდიფიცირებული აღენოზინ-დეამინაზა (PEG-ADA) ADA-ს დეფიციტის დროს	კარგად დადგენილი,უსაფრთხო და ეფექტური, მაგრამ ძვირადღირებული
უჯრედშიდა ცილების ჩანაცვლება: უჯრედი,როგორც სამიზნე	მოდიფიცირებული გლუკოცერებროზიდაზა გოშეს დაავადების დროს	დადგენილი; ბიოქიმიური და კლინიკური თვალსაზრისით ეფექტური; ძვირადღირებული

ბელია ნორმალური კვების პირობებში. მაგალითად, ცისტათიონინ სინთაზას დეფიციტით განპირობებული **ჰომოცისტინურიის** შემთხვევაში (სურ. 13-7) ავადმყოფთა 50% პირიდოქსინის (ვიტამინი B_6, პირიდოქსალ ფოსფატის წინამორბედის) მაღალი დოზებით მიღებას პასუხობს ავადმყოფთა უმეტესობაში პლაზმიდან ჰომოცისტინის დაკარგვით. ღვიძლის ფერმენტული აქტივობა ამ დროს მხოლოდ რამდენჯერმე იზრდება. მაგალითად, ერთ ავადმყოფში ფერმენტული აქტივობა საკონტროლო მაჩვენებლის შესაბამისი 1,5%-დან მხოლოდ 4,5%-მდე გაიზარდა. პირიდოქსალფოსფატის მომატებული კონცენტრაცია თრგუნავს მუტანტური ფერმენტის შემცირებულ აფინურობას კოფაქტორის მიმართ (იხ. სურ. 13-7) ან სტაბილურობას ანიჭებს მუტანტურ ფერმენტს. ნებისმიერ შემთხვევაში, პირიდოქსინით მკურნალობა არსებითად აუმჯობესებს დაავადების კლინიკურ მიმდინარეობას ამ კატეგორიის ავადმყოფებში. დაავადებულები, რომლებიც არ ექვემდებარებიან მკურნალობას, არ გააჩნიათ ცისტათიონინ სინთაზას ნარჩენი აქტივობა და შესაბამისად, ვერ აძლიერებენ მის ფუნქციას.

მცირე ზომის მოლეკულები აძლიერებს მუტანტური პოლიპეპტიდების დახვევას. მრავალი მუტაცია განაპირობებს მუტანტური პოლიპეპტიდების ნორმალური დახვევის უნარის დარღვევას. მოსალოდნელი იყო, რომ დახვევის დეფექტის კორექციას ხშირ შემთხვევაში უნდა გამოეწვია მუტანტური ცილის მიერ ნორმალური ფუნქციის აღდგენა. უკანასკნელ ათწლეულში ფართოდ გავრცელდა მოსაზრება, რომ მცირე ზომის მოლეკულების შეყვანა გადაჭრიდა ცილის დახვევის დეფექტის პრობლემას. ასეთი მუტაციის მატარებელი ცილები ნორმალურად ვერ გაიელიან ენდოპლაზმურ ბადეს და "იჭედებიან" მასში, რის გამოც განიცდიან დეგრადაციას. ამგვარი მუტაციის ყველაზე ცნობილი მაგალითი, ალბათ, არის **კისტური ფიბროზის** ცილის ΔF508 მუტაცია (შემთხვევა 10) (იხ. თავი 12). მუტანტური ΔF508 პოლიპეპტიდი ამოიცნობა კალციუმ-დამოკიდებული ცილა-შაპერონის მიერ, რჩება ენდოპლაზმურ ბადეში და აქვე დეგრადირდება (იხ. სურ. 13-6). გასაოცარი შედეგები იქნა მიღებული ΔF508 მუტაციის მატარებელ თაგვებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტში; კერძოდ, მოხერხდა ამ დეფექტის კორექცია კურკუმინის შეყვანით; ამ ნივთიერებას გამოყოფენ კურკუმადან, რომელიც დარიჩინის სანელებლის შედგენლობაში შემავალი არატოქსიკური ნაერთების ნარევია. კურკუმინი იწვევს კალციუმის გუმბოს მოქმედების ინჰიბირებას ენდოპლაზმურ ბადეში, რაც განპირობებულია მუტანტური ΔF508 ცილის მიერ კალციუმ-დამოკიდებულ შაპერონთან დაკავშირების უნარის დაკარგვით. კურკუმინით ნამკურნალები თაგვების ნაწლავის და ცხვირის ეპითელიუმში მოხდა ქლორის ტრანსპორტის ნორმალიზაცია და, შესაბამისად, საგრძნობლად გაიზარდა ცხოველთა გადარჩენადობის მაჩვენებელი. ამჟამად იკეკმება ამ თიოქოს უნებელი თერაპიის კლინიკური გამოცდის სამუშაოები; მხედველობაში რომ არც მივიღოთ უკვე მიღწეული წარმატებები, ზემოთ მოყვანილი მაგალითიდანაც ნათლად ჩანს, თუ რა დიდია მცირე ზომის მოლეკულური თერაპიის პოტენციალი მუტანტური ცილის დონეზე მონოგენური დაავადებების მკურნალობის საქმეში.

თერაპია მცირე ზომის მოლეკულებით შესაძლებელს ხდის stop-კოდონების გამოტოვებას. ნონსენს მუტაციები ადამიანის გენომის ფართოდ გავრცელებული დეფექტების კლასს განეკუთვნება (ისინი მუტაციების საერთო სიხშირის თითქმის 11%-ს შეადგენს). მაგალითად, კისტური ფიბროზით დაავადებული აშკენაზებრაელების 60% ატარებს ნაადრევი stop-კოდონის (მაგ., Arg553Stop) შემცველ ერთ *CFTR* ალელს მაინც. ამინოგლიკოზიდური ანტიბიოტიკების, მაგალითად, ფართოდ ხმარებული გენტამიცინის მოქმედება ხელს უწყობს ცილის ტრანსლაციურ აპარატს "გამოტოვოს" ნაადრევი stop-კოდონი და მის ნაცვლად არასწორად ჩართოს stop-კოდონის მსგავსი კოდონის შესაბამისი ამინმჟავა. ამის შედეგად, Arg553Stop გარდაიქმნება, მაგალითად, 553Tyr-ად და მიიღება თითქმის ნორმალური ფუნქციების მქონე CFTR პეპტიდი. კისტური ფიბროზით დაავადებულ ავადმყოფებში, რომლებიც ატარებენ ნაადრევი stop-კოდონის მუტაციას, გენტამიცინის მოქმედებით ხდება ცხვირის ეპითელიუმის უჯრედების ნორმალიზაცია; იზრდება CFTR ცილის შემცველობა, რომელიც მიეწოდება ცხვირის ეპითელიუ-რუჯრედოვან შეღაპირს. ჯერ კიდევ გასარკვევია, თუ რამდენ ხანს შენარჩუნდება კლინიკური მდგომარეობის გაუმჯობესება ტოქსიკური ნიშნების გამოვლენის გარეშე. მიუხედავად ყველაფრისა, ნონსენს მუტაციების გავრცელების მაღალი სიხშირის გამო, ავადმყოფები, რომლებიც ატარებენ ასეთ მუტანტურ ალელებს, მაინც "მოიგებენ" ამ მიმართულების განვითარების და უფრო ფართოდ დანერგვის შემთხვევაში. შესაბამისად, ლაბორატორიებსა და ფარმაცევტულ კომპანიებში ამჟამად აქტიურად შეისწავლება მრავალი მცირე ზომის მოლეკულა. კვლევები მიმართულია ახალი არატოქსიკური ნაერთების გამოსავლენად, რომელთაც ექნება stop-კოდონების გამოტოვების უნარი.

ცილების დამატებითი მიწოდება

ცილების დამატებითი მიწოდებით განპირობებული დღემდე ცნობილი მკურნალობის ძირითადი ფორმები ჩამოთვლილია მე-13-4 ცხრილში. ამ მეთოდს, როგორც რუტინულ თერაპიულ საშუალებას, მხოლოდ რამდენიმე დაავადების შემთხვევაში მიმართავენ და ის მოიცავს ცილებს, რომელთა აქტივობის მთავარი უბანი პლაზმაში ან უჯრედგარე სითხეშია. ცილების დამატებითი მიწოდებით მკურნალობის ერთ-ერთი თვალსაჩინო მაგალითია სისხლდენის პრევენცია ან შეჩერება **ჰემოფილიით** დაავადებულებში (შემთხვევა 18), რომელთაც გადაუსხამენ VIII ფაქტორით გაჯერებული პლაზმის ფრაქციებს. წლების მანძილზე ამ დაავადების მკურნალობის მიმართ დაგროვილი გამოცდილება გვკარნახობს ახალი სტრატეგიების შემუშავების აუცილებლობას, რომლითაც უნდა მოხდეს ტრადიციული მეთოდების ჩანაცვლება. პრობლემები შეეხება ცილის საჭირო ოდენობით მოპოვებასთან დაკავშირებულ სირთულეებს და მეთოდის მაღალი არჯიანობას, რაც აფერხებს ყველა დაავადებულის მკურნალობას ცილების პერიოდული, სათანადო სიხშირით შეყვანის გზით. მკურნალობის ინტენსივობა ცილის ნახევარდაშლის პერიოდზეა დამოკიდებული, რაც ცილა VIII ფაქტორის შემთხვევაში 8-10 საათის ტოლია. გასათვალისწინებელია საძნელეები, რომლებიც ზოგიერთ ავადმყოფში გამანეიტრალებელი ანტისხეულების ფორმირებას (გვხვდება კლასიკური

სურ. 13-8 • ადენოზინ დეამინაზა (ADA) იწვევს ადენოზინის ინოზინად და დეზოქსიადენოზინის დეზოქსიგუანოზინად გარდაქმნას. ADA-ს დეფიციტის პირობებში დეზოქსიადენოზინის დაგროვება ლიმფოციტებში ლიმფოტოქსიკურია. კლავს რა უჯრედებს დნმ-ის რეპლიკაციაზე და უჯრედის დაყოფაზე ზემოქმედების გზით, ის იწვევს მძიმე კომბინირებულ იმუნოდეფიციტს (SCID).

ჰემოფილიის შემთხვევების 5%-ში), აგრეთვე უცხო სხეულებით, განსაკუთრებით ვირუსებით (ჰეპატიტის ან ადამიანის იმუნოდეფიციტური ვირუსით) ცილის დაბინძურების რისკს უკავშირდება.

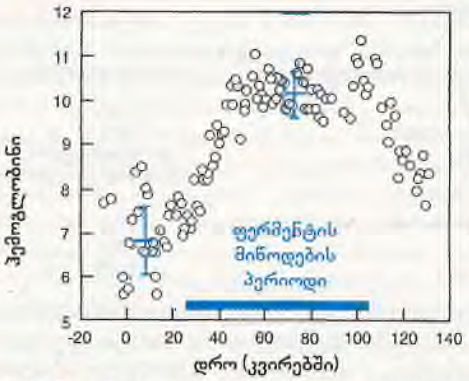
უჯრედგარეთა ცილის დამატებითი მიწოდება: α_1-ანტიტრიპსინის დეფიციტი. მარტო ჩრდილოეთ ამერიკაში α_1-ანტიტრიფსინის დეფიციტის მატარებელი 40000-მდე ადამიანია რეგისტრირებული; α1AT-ნაკლებობა ზრდასრულ ადამიანთა პოპულაციაში ნაადრევი სიკვდილიანობის მნიშვნელოვანი მიზეზია. თამბაქოს მოწევაზე უარის თქმასთან ერთად, რაზეც ზემოთ ვსაუბრობდით, მკურნალობის მიზანია წონასწორობის აღდგენა ელასტაზასა და α1AT-ს შორის, რაც α1AT-ის ფილტვის ეპითელუმში და ქსოვილურ სითხეში მიწოდების გზით მიიღწევა. ადამიანებში α1AT-ის გადასხმა შეიძლება მოხდეს ინტრავენურად ისეთი დოზით, რომელიც საკმარისი იქნება ქსოვილურ სითხეში α1AT-ის კონცენტრაციის სათანადო მაინპიბირებელ დონეზე შესანარჩუნებლად ერთი კვირის ან უფრო ხანგრძლივი დროის განმავლობაში. კლინიკურად მნიშვნელოვანი ეფექტი მიიღეს მხოლოდ ისეთ ავადმყოფებში, რომელთაც მკურნალობამდე აღენიშნებოდათ ფილტვის ფუნქციის საშუალო სიმძიმის (ნორმალურთან შედარებით 30%-65%-ით დაქვეითებული) დარღვევა; უფრო მძიმედ დაავადებულებში კი მკურნალობას არ ჰქონდა ეფექტი – მას არ გამოუწვევია ფილტვის ფუნქციის დაკარგვის პროცესის შენელება. ამჟამად განიხილება მკურნალობის კიდევ ერთი მეთოდი, რაც ითვალისწინებს α1AT-ის შეყვანას უშუალოდ ფილტვებში აეროზოლური ინჰალაციის გზით. ეს მეთოდი უფრო საინტერესოდ გვესახება იმ მოსაზრებით, რომ ის ინტრავენურად შესაყვანი α1AT-ის დოზის მხოლოდ 10%-ს მოითხოვს. მიუხედავად იმედისმომცემი შედეგებისა, შემოთავაზებული მკურნალობის სტრატეგიები კიდევ უფრო დეტალურ გამოკვლევას საჭიროებს, რომელიც მოიცავს პლაცებო-კონტროლის, ავადმყოფთა შემთხვევითი ჯგუფების, დაფარული ან შენიღბული კვლევების ჩატარების აუცილებლობას, რაც საშუალებას მოგვცემს დავასაბუთოთ მათი ეფექტიანობა ფილტვის დაავადების მკურნალობის თუ პრევენციის საქმეში.

ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია: უჯრედშიდა ფერმენტის დამატებითი მიწოდება უჯრედგარეთა სივრცეში

ადენოზინ დეამინაზას ნაკლებობა. ადენოზინ დეამინაზა (ADA) პურინის მეტაბოლიზმში მონაწილე განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი ფერმენტია, რომელიც წარმართავს ადენოზინის ინოზინად და დეზოქსიადენოზინის – დეზოქსიინოზინად დეამინირების კატალიზს (სურ. 13-8). ADA-ს დეფიციტით განპირობებული პათოლოგიური მდგომარეობა, რომელიც აუტოსომურ-რეცესიულ დაავადებაა, გამოწვეულია ლიმფოციტებში ტოქსიკური პურინების აკუმულაციით, განსაკუთრებით დეზოქსიადენოზინის დაგროვებით. ამის გამო ხდება უჯრედული (T-უჯრედების) და ჰუმორული (B-უჯრედების) იმუნური პასუხების სრული დათრგუნვა; ADA-ს ნაკლებობა **მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტის** ერთ-ერთი მიზეზია. არანამკურნალები ავადმყოფები ინფექციისგან იღუპებიან სიცოცხლის პირველივე წლებში. როგორც მოგვიანებით ვნახავთ, ADA-ს დეფიციტის მკურნალობამ გენური თერაპიით გარკვეული შედეგი მოიტანა; თუმცა, მკურნალობის ალტერნატულ მეთოდად კვლავ რჩება ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაცია HLA-ს მიხედვით სრული ქსოვილშეთავსების დონორისაგან. სათანადო დონორის არარსებობის შემთხვევაში კი ეფექტურია ხარიდან გამოყოფილი ADA ფერმენტის შეყვანა.

მოდიფიცირებული ადენოზინ დეამინაზა. მრავალი მოსაზრებით, ხარიდან გამოყოფილ ინერტულ პოლიმერთან – პოლიეთილენ გლიკოლთან (PEG-თან) კოვალენტური ბმით დაკავშირებული მოდიფიცირებული ADA-ს გადასხმა უფრო წარმატებული გამოდგა არამოდიფიცირებულ ფერმენტთან შედარებით. ჯერ ერთი, ის გამანეიტრალებელი ანტისხეულის საპასუხო რეაქციას პლაზმაში იწვევს PEG-ADA ავადმყოფთა ძალიან მცირერიცხოვან ჯგუფში; მეორე: მოდიფიცირებული ფერმენტი რჩება ქსოვილურ სითხეში, სადაც მას შეუძლია დაშალოს ტოქსიკური პურინები; მესამე: PEG-ADA-ს ნახევარდაშლის პერიოდი პლაზმაში 3–6 დღეს შეადგენს, ბევრად მეტს არამოდიფიცირებულ ADA-სთან შედარებით, რაც წინასწარ იყო ნავარაუდევი ცხოველებზე მიღებული შედეგების მიხედვით. PEG-ADA-ს ჩანაცვლებითი თერაპია თითქმის მთლიანად ასწორებს პურინების მეტაბოლიზმის დარღვევებს. მიუხედავად იმისა, რომ PEG-ADA სრულად ვერ აღადგენს იმუნურ ფუნქციას (ავადმყოფთა უმეტესობას კვლავ რჩება T-ლიმფოპენია), მიიღწევა იმუნური დაცვის და, შესაბამისად, მდგომარეობის საგრძნობი კლინიკური გაუმჯობესება. ასეთი მკურნალობის ეფექტიანობა, თუ ის მთელი სიცოცხლის მანძილზე გრძელდება, ჯერ კიდევ საჭიროებს დასაბუთებას, მაგრამ მაინც ასეთი მიდგომა დღეს უკვე მნიშვნელოვან თერაპიულ სტრატეგიას წარმოადგენს.

PEG-ADA-ს გამოყენებისას გამოვლენილია შემდეგი ძირითადი კანონზომიერებები: (1) შესაძლებელია ცილების შეცვლა ქიმიური გზით მათი, როგორც ფარმაკოლოგიური რეაგენტების, ეფექტის გაუმჯობესების მიზნით და (2) უჯრედის შიგნით არსებული ფერმენტი შეიძლება ეფექტიანი იყოს უჯრედგარეთა სივრცეშიც, თუ მისი სუბსტრატი წონასწორობაშია უჯრედგარეთა



სურ. 13-9 ▪ მოდიფიცირებული გლუკოცერებროზიდაზას ყოველკვირეული ინტრავენური გადასხმის ეფექტი ჰემოგლობინის კონცენტრაციაზე ბავშვში, რომელსაც აქვს გოშეს დაავადება ნეეროლოგიური დარღვევების გარეშე. 1000-ზე მეტი ავადმყოფის საპასუხო რეაქციის ანალიზი მიუთითებს, რომ ეს პასუხი არამუმთხვევითია და დამახასიათებელია დაავადებისთვის. ბავშვის მკურნალობა დაიწყეს 4 წლის ასაკიდან და ის გრძელდებოდა 18 თვის განმავლობაში. თერაპიას შედეგად მოჰყვა სისხლში თრომბოციტების რაოდენობის გაზრდა და რენტგენულ სურათზე ძვლის დეფექტის გასწორება. ინფუზიის შეწყვეტისთანავე ჰემატოლოგიური პარამეტრები დაუბრუნდა მკურნალობამდელ დონეს (Redrawn from Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, et al: Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. Proc Natl Acad Sci USA 87:1913-1916, 1990.)

სითხესთან და თუ მის პროდუქტს შეუძლია შეაღწიოს იმ უჯრედებში, რომელშიც იქმნება ამის საჭიროება. როგორც მომდევნო ქვეთავში ვნახავთ, მოდიფიცირებული სტრატეგია შეიძლება იმ ცილებმეც განვავრცოთ, რომლებიც მხოლოდ უჯრედის შიგნით მოქმედებენ, თუ ცილას მიზანმიმართულად მივმართავთ სპეციფიკურ უჯრედის ტიპზე.

ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია: უჯრედშიდა ფერმენტის "მიზნობრივი" მიწოდება

ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია (ERT) ამჟამად უკვე მკურნალობის დამკვიდრებული ფორმაა ორი ლიზოსომური დეპონირების დაავადებისთვის – გოშესა და ფაბრის დაავადებებისთვის; გარდა ამისა, ამჟამად გამოცდას გადის კიდევ ექვსი ლიზოსომური დეპონირების დაავადება. ERT-ის მეთოდით მკურნალობა დღესდღეობით იზღუდება ორი მიზეზის გამო. პირველი: ცხოველებზე ჩატარებული გამოკვლევებით დადგინდა, რომ ინფუზიით შეყვანილი ფერმენტის მცირე რაოდენობას შეუძლია ჰემატოენცეფალური ბარიერის გავლა, რაც ბრსებითია ამ დაავადებების შემთხვევაში ისეთი ფორმების ეფექტიანი მკურნალობისთვის, რომლის დროსაც ზიანდება თავის ტვინი (მაგალითად, გოშეს დაავადების შემთხვევაში, ნეეროლოგიური დეგენერაცია ავადმყოფთა უმცირესობაში); მეორე: PEG-ADA-ს მსგავსად, ERT პროცედურაც ძვირადღირებულია. ჩვენ აქ განვიხილავთ ERT-ის მიღწევებს ფაბრის დაავადების – X-შეჭიდული დარღვევის მკურნალობის შემთხვევაში. ეს დარღვევა იწვევს ოცდაათ-ორმოც წელს გადაცილებული არანამკურნალები მამაკაცების ნაადრევ სიკვდილს.

გოშეს დაავადება. სპეციფიკურ უჯრედზე და ამ უჯრედის გარკვეულ უჯრედშიდა კომპარტმენტზე პოლიპეპტიდის დამიზნების შესაძლებლობა ნაჩვენებია გოშეს დაავადების მაგალითზე. ეს პათოლოგია უკავშირდება ლიზოსომური დეპონირების დეფექტს და ძლიერ გავრცელებულია აშკენაზის ებრაელებში (1/450), სხვა პოპულაციებში კი სიხშირე ვარიირებს 1/40000-დან 1/100000-მდე. აღნიშნული აუტოსომურ-რეცესიული დაავადება გამოწვეულია ფერმენტ გლუკოცერებროზიდაზას ნაკლებობით. მისი სუბსტრატი გლუკოცერებროზიდი რთული ლიპიდია, რომელიც ნორმალურ პირობებში ლიზოსომაში განიცდის დეგრადაციას. ავადმყოფობის განვითარებას იწვევს გლუკოცერებროზიდაზას აკუმულაცია, განსაკუთრებით რეტიკულოენდოთელური სისტემის მაკროფაგების ლიზოსომებში, რასაც მოსდევს ღვიძლისა და ელენთის გადიდება. გარდა ამისა, ძვლის ტვინი თანდათანობით ჩანაცვლდება ლიპიდებით დატვირთული მაკროფაგებით ("გოშეს უჯრედებით"), რომლებიც საბოლოოდ იწვევს ერითროციტებისა და თრომბოციტების პროდუქციის დარღვევას, რაც ანემიის და თრომბოციტოპენიის სახით ვლინდება. ძვლის დაშლას მოყვება ეპიზოდური ტკივილები, ოსტეონეკროზი და ჯანმრთელობის მდგომარეობის მნიშვნელოვანი გაუარესება.

გლუკოცერებროზიდაზას ჩანაცვლებისას, გოშეს დაავადების შემთხვევაში მთავარი პრობლემებია, ერთი მხრივ, გარკვეული ტიპის უჯრედის "მიზანში ამოღება" და, მეორე მხრივ, სპეციფიკურ უჯრედშიდა სტრუქტურაზე დამიზნება. ამ შემთხვევაში სამიზნედ იყენებენ მაკროკროფაგებს და ლიზოსომებს. გოშეს დაავადება საუცხოო მოდელია ცილების დამიზნების საილუსტრაციოდ რამდენიმე მიზეზის გამო. პირველი: რადგან ავადმყოფთა უმრავლესობაში ცენტრალური ნერვული სისტემა არ მონაწილეობს პათოლოგიურ პროცესებში, ფერმენტი მიეწოდება მხოლოდ პერიფერიულ რეტიკულოენდოთელურ სისტემას; მეორე: დღეს არსებული ერთადერთი ალტერნატიული თერაპია არის ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაცია, რომელიც შედარებით მაღალ რისკთანაა დაკავშირებული; მესამე: ადამიანის ფერმენტი გასუფთავებული ფორმით იოლად ხელმისაწვდომია როგორც პლაცენტიდან, ისე რეკომბინანტული ფორმით კულტივირებული უჯრედების სეკრეტიდან; და ბოლოს: მაკროფაგის ბიოლოგია საკმაოდ კარგადაა შესწავლილი, რაც საშუალებას იძლევა შემუშავდეს ე.წ. ფერმენტზე დამიზნების სტრატეგია.

ამჟამად, მთელ მსოფლიოში 2500-მდე ადამიანი გოშეს დაავადებით გადის გლუკოცერებროზიდაზათი მკურნალობის კურსს და ეს თერაპია განსაკუთრებით წარმატებულია კლინიკური თვალსაზრისით. ჰემოგლობინის დონის ზრდის მაჩვენებელი, 1000 პაციენტზე გაანგარიშებით, ნაჩვენებია მე-13-8 სურათზე. ასეთი თერაპიული კურსი იწვევს გადიდებული ღვიძლისა და ელენთის ზომის შემცირებას და თრომბოციტების რაოდენობის მომატებას, დაჩქარებს ზრდის პროცესს და აუმჯობესებს დაავადებისათვის დამახასიათებელ ჩონჩხის დეფექტებს. წარმატება დამოკიდებულია ნახშირწყლების მოდიფიკაციაზე, რომელიც, ჩვეულებრივთან ახლავს ამ გლიკოპროტეინების კორექციას: ტერმინალური შაქრები სცილდება და გამოაჩენს ცენტრალურ α-მანოზილის ნაშთებს. გამოვლენილი მანოზური შაქრები "მიზანში ამოიღებენ" მაკროფაგის ფერმენტულ პლაზმურ მემბრანაზე, მანოზას რეცეპტორის საშუალებით. დაუკავშირდება რა მას ქიმიურად, ხდება

ცხრილი 13-5

მკურნალობა გენომის ან მისი ექსპრესის მოდიფიკაციის გზით

მოდიფიკაციის ტიპი	მაგალითი	მდგომარეობა
გენის ექსპრესიის ფარმაკოლოგიური მოდულაცია	დეეიტაბინით თერაპია γ–გლობინის (და შესაბამისად, HbF-ის) სინთეზის სტიმულაციის მიზნით ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიის და β-თალასემიის შემთხვევაში	საცდელი
რნმ-ის ინტერფერენცია (RNAi) ტოქსიკური ან დომინანტური ნეგატიური ეფექტის ცილის სიჭარბის შესამცირებლად	RNAi გენური თერაპია, მიმართული პოლიგლუტამინით ინდუცირებული ნეიროდეგენერაციის დათრგუნვისაკენ სპინოცერებელური ატაქსიის თაგვის ცხოველურ მოდელში	ექსპერიმენტული
სომატური გენოტიპის ნაწილობრივი მოდულაცია:		
ტრანსპლანტაციით	ძელის ტვინის ტრანსპლანტაცია β-თალასემიის დროს	მკურნალობისათვის საჭიროა შესაბამისი დონორი HLA-ს მიხედვით; საბოლოო შედეგი კარგია
	ძელის ტვინის ტრანსპლანტაცია დეპონირების დაავადებების" დროს, მაგ. პარლერის სინდრომი	მიღწეულია საუცხოო შედეგები ზოგიერთი დაავადების დროს, იმ შემთხვევებშიც კი, როდესაც დაავადების შედეგად ზიანდება თავის ტვინი; ასეთია პარლერის სინდრომი
	ჭიპლარის სისხლის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია პრესიმპრომური ერბეს და პარლერის სინდრომების დროს	საუცხოო შედეგები ამ ორი დაავადების დროს
	ღვიძლის ტრანსპლანტაცია α_1-ანტიტრიფსინის ნაკლებობის დროს	80%-იანი გადარჩენადობა 5 წლის განმავლობაში ღვიძლის გენეტიკური დაავადების შემთხვევაში
გენის გადატანით სომატურ უჯრედებში	X-შეჭიდული მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტი	პირველი გამოცდის დროს გამოხატული განკურნება 9 ავადმყოფში, მათგან სამს განუვითარდა ლეიკემიის მსგავსი დაავადება; მეორე გამოცდის დროს განიკურნა 4 ავადმყოფი, ამ დროს არ განვითარებულა ავთვისებიანი დაავადება
	მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტი, გამოწვეული ადენოზინ-დეამინაზას დეფიციტით	გამოხატული განკურნება 2 ავადმყოფში, რომელთაც არ ჰქონიათ რამე გართულება

ფერმენტის "ინტერნალიზაცია" და ის გადადის ლიზოსომაში. ასეთი სტრატეგია ადასტურებს უჯრედშიდა ფერმენტის დამიზნების შესაძლებლობას ფიზიოლოგიურად მისი შესაფერისი ადგილის მიმართ კლინიკურად მნიშვნელოვანი ეფექტის გამოსაწვევად.

გენის ექსპრესიის მოდულაცია

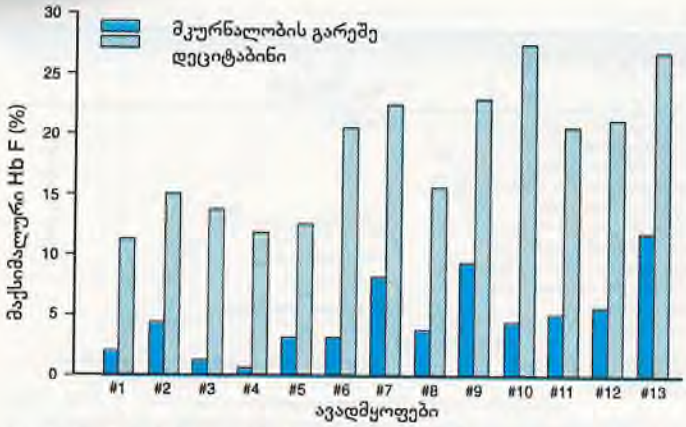
ათიოდე წლის წინ ვერავინ წარმოიდგენდა, რომ გენეტიკურ დაავადებათა მკურნალობა შესაძლებელი იქნებოდა გენის ექსპრესიის მოდულაციის გამომწვევი წამლებით; მაგრამ გენური ექსპრესიის ნორმალური და პათოლოგიური საფუძვლების ღრმად შესწავლამ ამგვარი მიდგომა რეალობად აქცია. მკურნალობის ეს სტრატეგია მომავალში კიდევ უფრო გავრცელდება და მეტ პოპულარობას შეიძენს, რადგან ჩვენი ცოდნა გენის ექსპრესიის და ამ პროცესით მანიპულირების საშუალებებზე დღითიდღე იზრდება.

გენის ექსპრესიის გაძლიერება ინტაქტური ან მუტანტური ლოკუსიდან

თერაპიული ეფექტის მიღწევა შესაძლებელია საინფორმაციო რნმ-ის ოდენობის გაზრდით დომინანტურ დაავადებასთან ასოცირებული ინტაქტური (ველური ტიპის) ან მუტანტური ლოკუსიდან, თუ მუტანტურ ცილას შენარჩუნებული აქვს რამე ფუნქცია (ცხრილი 13-5). ამგვარი თერაპია გამოიყენება იშვიათი, მაგრამ პოტენციურად ფატალური დაავადებების მიმართ, როგორიცაა მაგალითად, **მემკვიდრული ანგიოედემა;** ეს არის აუტოსომურ-დომინანტური დაავადება, გამოწვეული კომპლემენტი-1 (C1) ესთერაზას ინჰიბიტორის მაკოდირებელი გენის მუტაციით. ავადმყოფებს აქვთ სხვადასხვა სიმძიმის ეპიზოდური შეშუპებები სუბლორწოვან და კანქვეშა შრეებში. დაავადების შემოტევები, რომლებიც მოიცავს ზედა სასუნთქ გზებს, შესაძლოა ფატალური აღმოჩნდეს მათი სწრაფი და მოულოდნელი განვითარების გამო. ხანგრძლივი პროფილაქტიკისათვის ხშირად ხმარობენ ატენუირებულ ანდროგენებს. მაგალითად, დანაზოლი მნიშვნელოვნად ზრდის C1 ინჰიბიტორის საინფორმაციო რნმ-ის ოდენობას როგორც ნორმალურ, ისე მუტანტურ ლოკუსებში. ავადმყოფთა უმრავლესობაში სერიოზული შემოტევების სიხშირე მნიშვნელოვნად მცირდება, თუმცა ანდროგენის ხანგრძლივი მიღებისას ავადმყოფი არ არის დაზღვეული გვერდითი მოვლენების განვითარებისაგან.

გენის ექსპრესიის გაზრდა ლოკუსიდან, რომელიც დაზიანებული არ არის დაავადებისაგან

ნორმალური გენის ექსპრესიის გაზრდაც ზემოაღწერილის მსგავსი თერაპიული სტრატეგიაა, რომლის მეშვეობით ხდება სხვა ლოკუსში წარმოშობილი მუტაციის ეფექტის კომპენსაცია. ასეთი მიდგომა დიდ იმედს გვისახავს ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების (შემთხვევა 37) და β-თალასემიის (შემთხვევა 39) მკურნალობის თვალსაზრისით. მათ საწინააღმდეგოდ იყენებენ **დნმ-ის ჰიპომეთილირების** გამომწვევ აგენტებს ფეტალური ჰემოგლობინის (HbF) დონის ასამაღლებლად; ზრდასრულ ადამიანებში HbF ჰემოგლობინის საერთო რაოდენობის 1%-ს შეადგენს. ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების დროს ვითარდება ანემია, ერითროციტები კი ნამგლისებური ფორმის უჯრედებად გარდაიქმნება (იხ. თავი 11 და შემთხვევა 37). HbF



სურ. 13-10 • ციტოზინის ანალოგის, დნმ-ის ჰიპომეთილირების აგენტის, დეციტაბინის გავლენა F ჰემოგლობინის (Hb F) პროცენტულ შემცველობაზე ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების მქონე 13 პაციენტში არანამკურნალები ავადმყოფების Hb F-ის მაჩვენებლებთან შედარებით. ყურადღება მიაქციეთ ავადმყოფთა Hb F-ის ვარიაბელობის ხარისხს იმ ინდივიდებში, რომელთაც არ ჩატარებიათ რამე მკურნალობა. ყველა პაციენტს ჰქონდა Hb F-ის მომატებული დონე დეციტაბინით მკურნალობის პერიოდში (Modified from Saunthararajah Y, Lavelle D, Deisseroth J: DNA hypomethylating reagents and sickle cell disease. Br J Haematol 126:629-636, 2004.)

($\alpha_2\gamma_2$)-ის დონის ამაღლება სასიკეთოა ავადმყოფისათვის, რადგან HbF ეანგბადის საუცხოო გადამტანია პოსტნატალურ პერიოდში და, ამასთანავე, HbF-ით ხდება დეგოქსიჰემოგლობინ S-ის პოლიმერიზაციის ინჰიბირებაც.

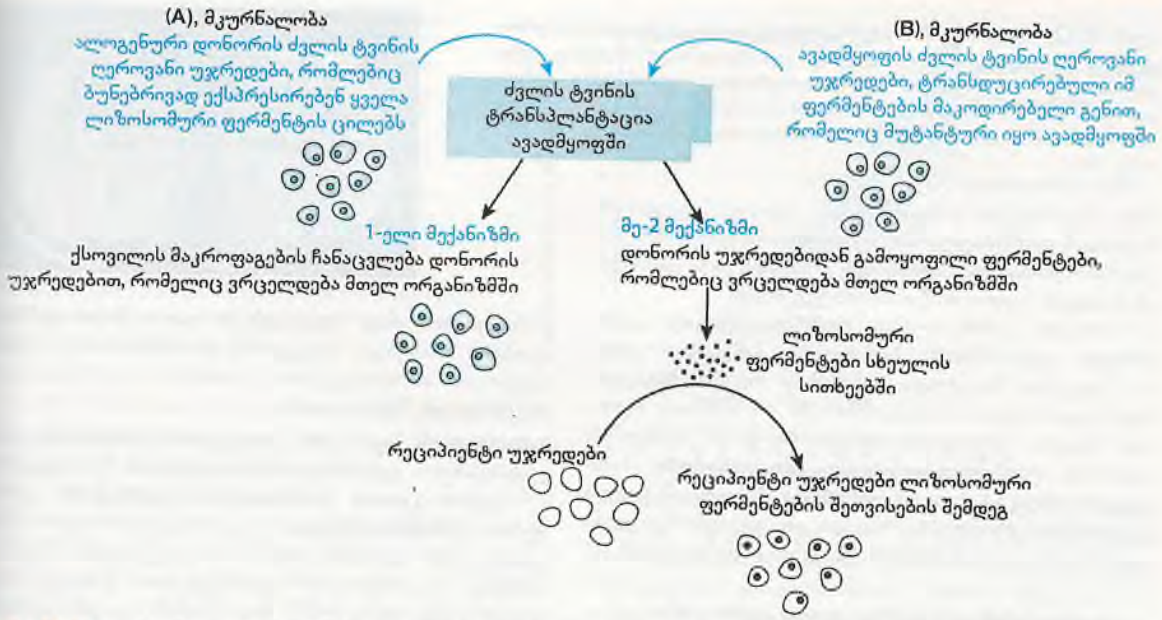
γ-გლობინის გენის ექსპრესიის პოსტნატალური დაქვეითება, რაც დამახასიათებელია ნორმალური მდგომარეობისათვის, ნაწილობრივ მაინც CpG ნაშთების მეთილირებით არის გამოწვეული (იხ. თავი 5) გენის 5' პრომოტორულ უბანში. პრომოტორის მეთილირების ინჰიბირება შესაძლებელია თუ ციტიდინის ნაცვლად მისი რომელიმე ანალოგი, მაგალითად, დეციტაბინი (5-აზა-2'-დეზოქსიციტიდინი) დაუკავშირდება დნმ-ს. მეთილირების ინჰიბირება γ-გლობინის გენში ექსპრესიის მნიშვნელოვან ზრდას უკავშირდება და, შესაბამისად, დამოკიდებულია სისხლში HbF-ის შემცველობაზე. დეციტაბინით ნამკურნალებ ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების მქონე ინდივიდებს აღმოაჩნდათ HbF-ის დონის ისეთი საგრძნობი ზრდა (სურ. 13-10), რომ ამან მნიშვნელოვანი გავლენა იქონია ავადმყოფობის მიმდინარეობაზე და სიკვდილიანობის მაჩვენებელზე. ამჟამად დეციტაბინი აქტიურად შეისწავლება არა მხოლოდ ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების, არამედ β-თალასემიის მკურნალობის მიზნითაც, რადგან HbF-ის დონის მომატებას დადებითი ეფექტი აქვს ჰემოგლობინოპათიების შემთხვევაშიც.

დომინანტური მუტანტური გენის პროდუქტის ექსპრესიის შემცირება: რნმ-ის ინტერფერენცია

ზოგიერთი თანდაყოლილი დომინანტური დაავადების შემთხვევაში პათოლოგიური ცვლილებების მიზეზი შეიძლება იყოს, ერთი მხრივ, გენის პროდუქტის გამომუშავება, რომელიც შესაძლოა ტოქსიკური იყოს უჯრედისათვის (როგორც ეს ხდება არამდგრადი განმეორებადობის ექსპანსიასთან დაკავშირებული დაავადებების, მაგალითად ჰანტინგტონის დაავადების დროს) (მეშთხვევა 22) ან, მეორე მხრივ, ნორმალური ცილის ინტაქტური ალელის დაქვეითებული აქტივობა (როგორც ეს ხდება ზოგიერთი ანომალიური კოლაგენის ჯაჭვის დომინანტურ-ნეგატიური ეფექტის შემთხვევაში არასრული ოსტეოგენეზის ზოგიერთი ფორმის დროს) (იხ. თავი 12). ორივე შემთხვევაში, მკურნალობის მიზანს წარმოადგენს მუტანტური ცილის მოცულობის შემცირება ისე, რომ არ დაირღვეს ცილის პროდუქცია ნორმალური ალელიდან. ერთი მაგალითი იმისა, თუ როგორ შეიძლება მივაღწიოთ ამ მიზანს, არის ახალი ტექნოლოგია, ე.წ. **რნმ-ის ინტერფერენცია (RNA-i).** RNA-i ტექნოლოგიის გამოყენებით იწვევენ სპეციფიკური სამიზნე რნმ-ის დეგრადაციას, მაგალითად მუტანტური ჰანტინგტონის ცილის მაკოდირებელ რნმ-ის დეგრადაციას ჰანტინგტინის დაავადების დროს. მეთოდის არსი ასეთია: რნმ-ის მოკლე მოლეკულები, რომლებიც სამიზნე რნმ-ის სპეციფიკურ თანამიმდევრობებს შეესაბამება, შეჰყავთ უჯრედში (იხ. სურ. 13-6), მაგალითად, ვირუსული გადამტანით (განხილული იქნება მოგვიანებით). ინტერფერენციული რნმ-ის ძაფები დაუკავშირდება სამიზნე რნმ-ს და იწყებს მის დეგრადაციას. თუმცა RNA-i -ის მეთოდი ჯერ კიდევ განვითარების სტადიაზეა, მაგრამ უნდა ითქვას, რომ ცხოველურ მოდელებზე მიღებულია შთამბეჭდავი შედეგები ზოგიერთი მონოგენური დაავადებისათვის დამახასიათებელი პათოლოგიური ცვლილებების მკურნალობის თვალსაზრისით. მიღებული შედეგები ნათლად წარმოაჩენს ამ ტექნოლოგიის პოტენციალს ადამიანის მრავალი დაავადების სამკურნალოდ.

ტრანსპლანტაციით გამოწვეული სომატური გენომის მოდიფიკაცია

ტრანსპლანტირებული უჯრედები ინარჩუნებენ დონორის გენოტიპს და, შესაბამისად, ტრანსპლანტაცია შეიძლება განვიხილოთ, როგორც გენების გადატანის თერაპიული საშუალება, რადგან იგი იწვევს სომატური გენომის მოდიფიკაციას. რეციპიენტის გენომში ყველა დანარჩენ უჯრედში უცვლელი რჩება, რითაც აიხსნება რეციპიენტის მოზაიკურობა. არსებობს ორი მთავარი ჩვენება ტრანსპლანტაციის მეთოდით გენეტიკური დაავადების მკურნალობისთვის. პირველი: უჯრედების ან ორგანოების ტრანსპლანტაცია ხდება იმ მიზნით, რომ ავადმყოფში, რომელიც ატარებს გენურ მუტაციას, შეიგანონ ამ გენის ველური ტიპის ასლები. ირონიულად შეიძლება ითქვას, რომ ზოგჯერ ჯანსაღ ორგანოს მოაცილებენ იმის გამო, რომ მისი ბიოქიმიური ფუნქციის მოშლა დაზიანებს სხვა ქსოვილს. ამის მაგალითია ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიის ჰომოზიგოტური მდგომარეობა, რომლის დროს ღვიძლის ტრანსპლანტაცია ეფექტიანია, თუმცა შეიცავს მაღალ რისკ-ფაქტორს. რადგან სულ უფრო აქტიურად გამოიყენება ნაწილობრივი ტრანსპლანტაციის მეთოდი და გენის გადატანის თერაპიაც წარმატებულია, მთელი ორგანოს გადანერგვას სულ უფრო იშვიათად მიმართავენ. მეორე და უფრო გავრცელებული ჩვენება ტრანსპლანტაციისათვის არის უჯრედ



სურ. 13-11 ▪ ორი მთავარი მექანიზმი, რომლითაც ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციას ან გენის გადატანას ძვლის ტვინში შეუძლია შეამციროს სუბსტრატის აკუმულაცია ლიზოსომური დეპონირების დაავადებების დროს. მკურნალობის ნებისმიერი მეთოდის შემთხვევაში – ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაცია ალოგენური დონორიდან (A) ან ავადმყოფის საკუთარი ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების გენეტიკური კორექცია გენის გადატანით (B) – ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების უჯრედულ თაობებში, რომლებიც ახლა უკვე ექსპრესირებენ შესაბამის ლიზოსომურ ფერმენტს და ვითარდებიან, რათა გააყართოვონ ავადმყოფის მონოციტურ-მაკროფაგური სისტემა (1-ელი მექანიზმი). გარდა ამისა, ლიზოსომური ფერმენტები გამოიყოფა დონორული წარმოშობის ძვლის ტვინის უჯრედებიდან ან ავადმყოფის გენეტიკურად მოდიფიცირებული ძვლის ტვინის უჯრედებიდან და შემდგომ ფერმენტის დეფიციტის მქონე უჯრედები შეითვისებენ ამ ფერმენტებს გარეუჯრედული სითხიდან (მე-2 მექანიზმი).

ჩანაცვლება, რათა მოხდეს გენეტიკური დაავადებით გამოწვეული დაზიანებული ორგანოს ერთგვარი კომპენსაცია. მაგალითად, ღვიძლის შემთხვევაში, როდესაც α1AT დეფიციტის გამო ღვიძლი ხდება ციროზული. გენეტიკურ დაავადებათა მკურნალობაში ტრანსპლანტაციის მეთოდის გამოყენების ზოგიერთი მაგალითი მოყვანილია მე-13-5 ცხრილში.

ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია

ღეროვანი უჯრედები თვითგანახლებადი უჯრედებია, რომელთაც ახასიათებს ორი თავისებურება: (1) მათ შეუძლიათ in vivo გარდაიქმნან ქსოვილის დიფერენცირებულ უჯრედებად და (2) აქვთ თვითგანახლების, ანუ ახალი ღეროვანი უჯრედების ფორმირების უნარი. ჩანასახის ღეროვანი უჯრედები, რომლებიც დასაბამს აძლევს მთლიან ორგანიზმს, მე-14 თავში იქნება განხილული. დღესდღეობით დაავადებათა მკურნალობა ჩანასახის ღეროვანი უჯრედებით მეცნიერული, ეთიკური და პოლიტიკური დავის საგანს წარმოადგენს; თუმცა, თუკი შესაძლებელი იქნება ღეროვანი უჯრედების დიფერენცირება ისეთი ტიპის უჯრედებად, რომელთაც შემდგომ გამოიყენებდნენ დაავადებით გამოწვეული დაზიანებული უჯრედების შესავსებად ან ჩასანაცვლებლად, დასაშვებია, შეიცვალოს საზოგადოების დამოკიდებულება მკურნალობის ასეთი მეთოდის მიმართ.

ბირთვის ტრანსპლანტაცია

ბირთვის ტრანსპლანტაცია (მას კიდევ ბირთვის გადანერგვას ან კლონირებას უწოდებენ) ახალი ტექნოლოგიაა, რომელსაც უდიდესი პოტენციალი აქვს რეგენერაციული მედიცინისათვის; თუმცა, მასთან დაკავშირებული ეთიკური პრობლემების გამო, ამ ტექნოლოგიის გამოყენებაც სერიოზული საკამათო თემაა. ბირთვის ტრანსპლანტაცია გულისხმობს ზრდასრული დონორის სომატური უჯრედის დიპლოიდური ბირთვის გადანერგვას, მაგალითად, კანის ფიბრობლასტის ბირთვის გადანერგვას ოოციტის ციტოპლაზმაში (ე.ი. კვერცხუჯრედში„ რომელსაც მოცილებული აქვს ბირთვი) კლონირებული ჩანასახის შესაქმნელად.

თერაპიული კლონირება გულისხმობს ბირთვის ტრანსპლანტაციის შედეგად მიღებული ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების გამოყენებას კულტურაში ორგანიზმის დიფერენცირებული უჯრედების მისაღებად. ამ ტექნოლოგიით შექმნილი უჯრედები გენეტიკურად არის დონორი ბირთვის იდენტური; ამიტომ შესაძლებელია მათი გამოყენება უჯრედული ტრანსპლანტაციისათვის ისე, რომ არ არსებობს იმუნური უარყოფის რამე საფრთხე. თერაპიული კლონირების შედეგად მიღებული უჯრედებით შესაძლებელი იქნება ადამიანის მრავალი, როგორც მონოგენური, ისე კომპლექსური დაავადების მკურნალობა. ცხოველურ მოდელებზე ჩატარებული ექსპერიმენტული კვლევები იმედისმომცემია: დადგინდა, რომ თერაპიულ კლონირებას ბევრი დაავადების კორექტირება შეუძლია.

ზემოთქმულის მიუხედავად, ამ ტექნოლოგიის გამოყენება დღესდღეობით ფერხდება მრავალი მიზეზის გამო. ჯერ ერთი, ამ მეთოდის პრაქტიკული გამოყენება ბიოლოგიურად სერიოზულად არის შეზღუდული და ამის ერთ-ერთი მიზეზი ის არის, რომ კლონირებულ უჯრედებში გენურ ექსპრესიას ხში-

სურ. 13-12 • ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციის გავლენა თავის ტვინის თეთრი ნივთიერების ანომალიებზე ავადმყოფში, რომელსაც აქვს გლობოიდური უჯრედების ლეიკოდისტროფიის გვიანდელი განვითარების ფორმა. (From Krivit W, Shapiro EG, Peters C, et al: Hematopoietic stem-cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy. N Engl J Med 338:1119-1126, 1998.)

რად აბერანტული ხასიათი აქვს. მეორე: მიუხედავად მეთოდის თერაპიული სარგებლიანობისა, თერაპიული კლონირებისათვის ადამიანის ემბრიონების გამოყენების იდეას ბევრი მოწინააღმდეგე ჰყავს.

ამისგან განსხვავებით, **რეპროდუქციული კლონირება** გულისხმობს ბირთვების ტრანსპლანტაციის შედეგად მიღებული ჩანასახის რეიმპლანტაციას სროგატი დედის საშვილოსნოში იმ მიზნით, რათა მას მიეცეს საშუალება განვითარდეს იმ დონორის კლონად, რომლისგანაც გამოყვეს სომატური ბირთვი. რეპროდუქციული კლონირება მსოფლიოს ყველა ქვეყანაში იკრძალება, რადგან ის დაკავშირებულია ადამიანის კლონის შექმნის ეთიკურ პრობლემთან.

დონორებისაგან გამოყოფილი ღეროვანი უჯრედები

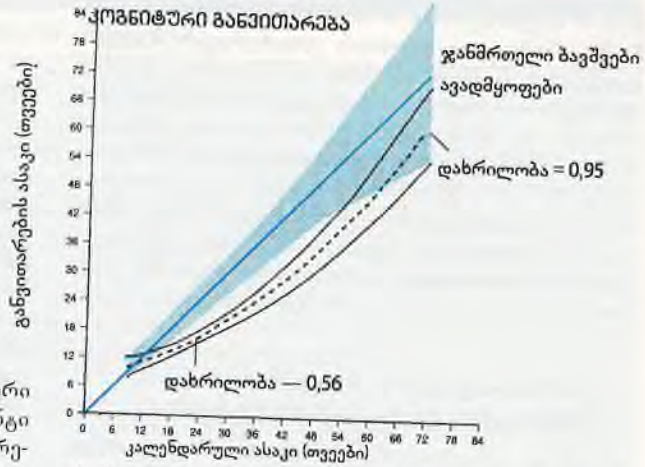
ამჟამად კლინიკურ პრაქტიკაში გამოიყენება ღეროვანი უჯრედების მხოლოდ ორი ტიპი: **ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედები**, რომელთაც შეუძლიათ აღადგინონ სისხლის სისტემა ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციის შემდეგ, და **რქოვანას ღეროვანი უჯრედები**, რომელთაც იყენებენ თვალის რქოვანას ეპითელიუმის რეგენერაციისთვის. დიდია მოლოდინი იმისა, რომ მომავალში სხვა ტიპის ღეროვან უჯრედებსაც გამოიყენებენ კლინიკაში, რადგან ღეროვანი უჯრედების შესწავლა ბიოსამედიცინო გამოკვლევების ყველაზე სწრაფად მზარდ და პერსპექტიულ დარგს წარმოადგენს. ღეროვანი უჯრედები ნანახია ზრდასრული ადამიანის და ცხოველის მრავალ ქსოვილში, მათ შორის, კანსა და თავის ტვინში; მეცნიერებს იმედი აქვთ, რომ ღეროვან უჯრედებს ექნება შესაბამისი უჯრედული ტიპის დაზიანებული ან დაკარგული ქსოვილის რეგენერაციის უნარი. მიუხედავად იმისა, რომ ხშირია მკურნალობის ამ მეთოდის მნიშვნელობის გაზვიადების შემთხვევები, ოპტიმმი, რომელიც ღეროვანი უჯრედების თერაპიის შორსმიმავალ პერსპექტივებს უკავშირდება, არ არის საფუძველს მოკლებული.

ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია ისეთი დაავადებების შემთხვევაში, რომლებიც არ უკავშირდება დეპონირებას. გარდა იმისა, რომ ღეროვანი უჯრედები ფართოდ გამოიყენება სიმსივნის მკურნალობის საქმეში, ჰემოპოეზური ტრანსპლანტაცია ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების გამოყენებით მკურნალობის ალტერნატული მეთოდია მთელი რიგი მონოგენური იმუნოდეფიციტური დაავადებების, მათ შორის, მძიმე კომბინირებული დეფიციტის დროს. ამ მეთოდის მნიშვნელობა გენეტიკურ დაავადებათა მართვაში ზოგადად ჯერ კიდევ გაურკვეველია და საჭიროებს დაზუსტებას. მაგალითად, საუცხოო შედეგები იქნა მიღებული β-თალასემიით დაავადებული 16 წლამდე ასაკის ავადმყოფებისათვის ძვლის ტვინის გადანერგვით მკურნალობის დროს. მიუხედავად ამისა, ყველა იმ დაავადების მკურნალობის შედეგი, რომელთა მიმართ შესაძლებელია ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციის მეთოდის გამოყენება, უნდა შეფასდეს მრავალი წლის განმავლობაში მიღებულ შედეგებზე დაყრდნობით და უნდა ხდებოდეს ამ მონაცემების შედარება სხვა მეთოდებით მიღებულ შედეგებთან.

ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია ლიზოსომური დეპონირების დაავადებების შემთხვევაში

ძვლის ტვინის ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია. ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია ეფექტიანია ლიზოსომური დეპონირების დარღვევათა კორექციისთვის მრავალ ქსოვილში, მათ შორის, თავის ტვინში. ამ პროცესის ამსახველი ორი მექანიზმი მოცემულია მე-13-11 სურათზე. პირველის მიხედვით, ტრანსპლანტირებული უჯრედები ლიზოსომური ფერმენტების წყაროს წარმოადგენს და შესაძლებელია მათი გადატანა სხვა უჯრედებში უჯრედგარეთა სითხის მეშვეობით, როგორც ეს ჰარლერის და ჰანტერის სინდრომით დაავადებულ ინდივიდთა უჯრედების ერთდროული კულტივირების აღრეულ ექსპერიმენტებში იყო ნაჩვენები (იხ. თავი 12). ძვლის ტვინიდან წარმოშობილი უჯრედები სხეულის მთლიანი უჯრედული მასის დაახლოებით 10%-ს შეადგენს. შესაბამისად, საგრძნობი იქნება ამ უჯრედების მიერ გამომუშავებული ფერმენტების მოცულობაც. მეორე: მონონუკლეური ფაგოციტური სისტემა ბევრ (და, შესაძლოა, ყველა), ქსოვილში წარმოშობილია ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედებისაგან; ამდენად, ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციის შემთხვევაში, ეს სისტემა დონორისეული წარმოშობის იქნება და გავრცელდება მთელ სხეულში. განსაკუთრებით უნდა აღინიშნოს თავის ტვინის პერივასკულარული მიკროგლიის უჯრედები, რომელთა ძვლის ტვინისეული წარმომავლობით ნაწილობრივ აიხსნება ნერვული სისტემის იმ დარღვევათა კორექციის შესაძლებლობა, რომლებიც თან ახლავს ზოგიერთ დეპონირების დაავადებას და რომელთა მიმართ იყენებენ ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციის მეთოდს. ასეთია, მაგალითად, კრაბეს დაავადება, რომელსაც მოგვიანებით განვიხილავთ.

ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაცია აუმჯობესებს ან ამცირებს მრავალი ლიზოსომური დეპონირების დაავადებისათვის დამახასიათებელ ვისცერალურ დარღვევებს, რომლებიც გვხვდება, მაგალითად, გოშეს დაავადების შემთხვევაში. ნანახია აგრეთვე ღვიძლის, ელენთის და გულის ზომების შედარებითი ნორმალიზაცია ან შემცირება ჰარლერის სინდრომის დროს. ზედა სასუნთქი გზების დახშობისას, სახსრების მობილურობის შეზღუდვის და რქოვანას დაბურვის დროს კი მიიღწევა მდგომარეობის საგრძნობი გაუმჯობესება. ტრანსპლანტაციის შედეგი ყველაზე წარმატებული აღმოჩნდა დაავადების ნეეროლოგიურ კომპონენტზე მოქმედების თვალსაზრისით. იმ ბავშვებს, რომელ-



სურ. 13-13 • ნეიროკოგნიტური განვითარების დონის შენარჩუნება ჭიპლარის სისხლის ტრანსპლანტაციით ნამკურნალებ პარლერის სინდრომიან ბავშვებში. სქემაზე ურთიერთთან არის შედარებული ნამკურნალები და ჯანმრთელი ბავშვების კოგნიტური უნარის ზრდის ტრუდები, რომლებიც გასაშუალოებულ მნიშვნელობებს შეესაბამება. წვრილი შავი ხაზები შეესაბამება 95%-იან სარწმუნოობის ინტერვალს ავადმყოფებში, რომელთაც ჩაუტარდათ ტრანსპლანტაცია. (From Staba SL, Escolar ML, Poe M, et al: Cord-blood transplantation from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. N Engl J Med 350: 1960-1969, 2004.)

თაც ტრანსპლანტაციამდე განვითარების ნორმალური მაჩვენებლები ჰქონდათ და "მიიღეს" ტრანსპლანტანტი ადრეულ (24 თვემდე) ასაკში, კოგნიტური განვითარება ტრანსპლანტაციის შემდეგაც გააგრძელეს; სხვა შემთხვევაში ბავშვები კარგავდნენ გონებრივი განვითარების უნარს. აღმოჩნდა, რომ დონორის ძვლის ტვინში ელინდება გენის დოზის ეფექტი; იმ ბავშვებს, რომლებიც უჯრედებს ნორმალური ჰომოზიგოტი დონორისაგან იღებენ, უფრო მეტი შანსი აქვთ, რომ ექნებათ სრულიად ნორმალური ინტელექტი, ვიდრე ჰეტეროზიგოტ დონორთა უჯრედების რეციპიენტებს.

ლიზოსომური დეპონირების დაავადების თანმხლები ნეეროლოგიური პათოლოგიის მკურნალობის თვალსაზრისით, კიდევ უფრო შთამბეჭდავი შედეგები გამოიწვია ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციამ ავადმყოფებში, რომელთაც ჰქონდათ **გლობოიდური უჯრედების ლეიკოდისტროფიის** (ანუ **კრაბეს დაავადების**) გვიანდელ ასაკში გამოვლენილი ფორმა. დაავადებას მათში იწვევს ფერმენტ გალაქტოცერებროზიდაზას ნაკლებობა, რომლის კლინიკური გამოვლინება 0,5-3 წლამდე ასაკში იწყება. ამ დაავადებას ახასიათებს ცენტრალური და პერიფერიული მიელინის დეგენერაცია, კუნთის სპასტიკურობა, დემენცია და პერიფერიული ნევროპათია. ტრანსპლანტაციის შემდეგ რეციპიენტებში შეინიშნება არა მხოლოდ ავადმყოფობის შეჩერების ნიშნები, არამედ მიიღწევა მდგომარეობის რეალური გაუმჯობესება ან ისეთი დარღვევების ნორმალიზაციაც კი, როგორიცაა ტრემორი, ატაქსია, არაკოორდინირებული მოტორიკა და სხვ. საინტერესოა, რომ ამ ავადმყოფებში თეთრი ნივთიერების სტრუქტურული დეფექტები ხშირად შექცევადი ხდება მკურნალობის შემდეგ (სურ. 13-12).

პლაცენტის ჭიპლარის სისხლიდან გამოყოფილი ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია. აღმოჩნდა, რომ პლაცენტის ჭიპლარის სისხლი ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედების მდიდარი წყაროა და ის უკვე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს გენეტიკური დაავადებების მკურნალობაზე. ჭიპლარის სისხლის ამ მიზნით გამოყენებას სამი ძირითადი უპირატესობა აქვს ძვლის ტვინთან შედარებით. პირველი: რეციპიენტები უფრო ტოლერანტული არიან ქსოვილშეთავსებადი პლაცენტური ჭიპლარის სისხლის მიმართ, ვიდრე სხვა ალოგენური დონორის უჯრედების მიმართ. ამდენად, "ჩანერგვა" ხდება იმ შემთხვევაშიც კი, თუ სამი HLA ანტიგენი, ქსოვილშეთავსების მთავარი კომპლექსის მიერ კოდირებული უჯრედის ზედაპირული მარკერები (იხ. თავი 9), დონორსა და რეციპიენტში არ შეესაბამება ერთმანეთს. მეორე უპირატესობა ის არის, რომ პლაცენტური სისხლი იოლად ხელმისაწვდომია და ქსოვილშეთავსების არარსებობის პირობებში, დონორის უჯრედებს აქვთ მომატებული ტოლერანტობა; ერთად აღებული, ეს ფაქტორები ძალიან ზრდის ნებისმიერი რეციპიენტისათვის პოტენციური დონორის მოძიების შანსს. ამას განსაკუთრებით დიდი მნიშვნელობა აქვს იმ ავადმყოფებისათვის, რომლებიც მცირერიცხოვან ეთნიკურ ჯგუფებს მიეკუთვნებიან და, შესაბამისად, აქვთ სათანადო დონორის მოძიების შეზღუდული შესაძლებლობა; მესამე: ტრანსპლანტატიდან მასპინძელში დაავადების გადატანის რისკი მნიშვნელოვნად მცირდება პლაცენტის სისხლის უჯრედების შემთხვევაში.

ჰარლერის სინდრომის მკურნალობისას (სურ. 13-13) არამონათესავე დონორის ჭიპლარის სისხლის ტრანსპლანტაცია ისევე ეფექტურია, როგორც საგანგებოდ შერჩეული დონორის ძვლის ტვინის გადანერგვისას. კრაბეს დაავადების ნეონატალური ფორმის შემთხვევაში ჭიპლარის სისხლის გადასხმას განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს, რადგან კოგნიტური განვითარების შენარჩუნება შესაძლებელია მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ ტრანსპლანტაცია პაციენტს გაუკეთდება ადრეულ ასაკშივე (უმჯობესია სიცოცხლის პირველი 45 დღის განმავლობაში), როდესაც მას ჯერ კიდევ არა აქვს ავადმყოფობის სიმპტომები. რადგან თერაპიის შესაძლებლობები კრაბეს ნეონატალური დაავადებისთვის ესოდენ შეზღუდულია, ჭიპლარის სისხლის ხელმისაწვდომობა და ღეროვანი უჯრედების ეფექტურობა, გადასანერგი ძვლის ტვინის დონორის მოძიების რთული და ხანგრძლივი მცდელობისაგან განსხვავებით, მეთოდის დიდ თერაპიულ უპირატესობაზე მიანიშნებს.

ღვიძლის ტრანსპლანტაცია

ღვიძლის მოგიერთი მეტაბოლური დაავადების შემთხვევაში ორგანოს ტრანსპლანტაცია მკურნალობის ერთადერთი საშუალებაა. მაგალითად, ღვიძლის ქრონიკული დაავადების მკურნალობა, რომელიც კისტურ ფიბროზთან ან α1AT-ს დეფიციტთან არის დაკავშირებული, შეიძლება მხოლოდ ღვიძლის ტრანსპლანტაციის გზით და ბავშვებში სწორედ ამ ორ დარღვევაზე მოდის ღვიძლის გადანერგვის შემთხვევათა უმეტესი წილი. ამჟამად ღვიძლის ტრანსპლანტაციას მიმართავენ 20-მდე სახის გენეტიკური დაავადების

დროს. დღესდღეობით იმ ბავშვების საერთო რაოდენობა, რომელთაც ღვიძლის გადანერგვის შედეგად გადალახეს სიცოცხლის 5-წლიანი ზღვარი, 70-85%-ს შეადგენს. თითქმის ყველა ამ ავადმყოფის ცხოვრების ხარისხი მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა და მოხდა იმ სპეციფიკური მეტაბოლური დარღვევების კორექცია, რამაც განაპირობა ტრანსპლანტაციის აუცილებლობა; იმ დარღვევების ფონზე (როგორიცაა, მაგალითად, α1AT-ის დეფიციტი), ღვიძლის ჯანსაღი ქსოვილის გადანერგვა აღადგენს ავადმყოფის ზრდის და ნორმალური სქესობრივი განვითარების უნარს.

ტრანსპლანტაციასთან დაკავშირებული პრობლემები და მომავლის პერსპექტივა

არსებობს ორი მთავარი პრობლემა, რაც აფერხებს ტრანსპლანტაციის მეთოდის უფრო ფართო გამოყენებას. პირველი: სიკვდილიანობის მაჩვენებელი ტრანსპლანტაციის შემდეგ მაინც მაღალია და აუცილებელი ინდუცირებული იმუნოსუპრესიის ფონზე თანდართული ინფექციებით გამოწვეული ავადობაც მნიშვნელოვან პრობლემად რჩება. ტრანსპლანტაციური კვლევების საბოლოო მიზანია მივაღწიოთ გადანერგვას იმუნოსუპრესიის გარეშე. ეს მიზანი თითქოს უკვე მოახლოებულია; ამის დადასტურება არის ჭიპლარის სისხლის ტრანსპლანტატის მიმართ რეციპიენტის გაზრდილი ტოლერანტობა ძვლის ტვინიდან გამოყოფილ დონორულ უჯრედებთან შედარებით. ეს ნათელი მაგალითია ამ სფეროში მიღწეული წარმატებებისა. იმუნოდეპრესიასთან ერთად, არსებობს კიდევ მეორე პრობლემა – გადასანერგი ორგანოების მოწოდების შეზღუდულობა (ერთადერთი გამონაკლისია ჭიპლარის სისხლი); მაგალითად, მხოლოდ ამერიკის შეერთებულ შტატებში ყოველწლიურად 4000-დან 5000-მდე ღვიძლის ტრანსპლანტაცია არის საჭირო. გარდა ამისა, ტრანსპლანტირებულ ორგანოებს შენარჩუნებული უნდა ჰქონდეთ ნორმალური ფუნქციონირების უნარი მთელი სიცოცხლის განმავლობაში.

ამ სირთულეების გადაწყვეტის ერთ-ერთი საშუალებაა ღეროვანი უჯრედებისა და გენური თერაპიის მეთოდების კომბინირებული გამოყენება. ამ შემთხვევაში ახდენენ ავადმყოფის საკუთარი ღეროვანი უჯრედების in vitro კულტივირებას, მათ ტრანსფექციას სათანადო გენებით გენური თერაპიის მეთოდების გამოყენებით და შემდეგ მათ დაბრუნებას ავადმყოფის დაზიანებულ ქსოვილში გენეტიკურად აღდგენილი უჯრედების ახალი პოპულაციების წარმოსაქმნელად. ღეროვანი უჯრედების იდენტიფიკაცია ზრდასრული ადამიანის სხვადასხვა ქსოვილში და გენების გადატანის თანამედროვე მიღწევები იმედს გვისახავს, რომ ეს სტრატეგია წარმატებული იქნება.

გენური თერაპია

რეკომბინანტული დნმ-ის მეთოდმა (იხ. თავი 4) შესაძლებელი გახადა გენეტიკურ დაავადებათა კორექცია ყველაზე ძირეულ – გენურ დონეზე. გენური თერაპია გულისხმობს გენის შეყვანას უჯრედში თერაპიული ეფექტის მიღწევის მიზნით. ფუნქციის დაკარგვის მუტაციის მატარებელი პაციენტისათვის სათანადო გენის ფუნქციური ასლების შეყვანა იწვევს რეცესიის უნარიანი მუტანტური ფენოტიპის კორექციას.

რეალურად, ეს მარტივი და უკვე რამდენიმე ათეული წლის განმავლობაში არსებული კონცეფცია, მოულოდნელად ძალიან რთული განსახორციელებელი აღმოჩნდა, მაგრამ პირველი წარმატებები ადამიანის გენურ თერაპიაში უკვე მიღწეულია – მოხერხდა ბავშვებში **მწვავე კომბინირებული იმუნოდეფიციტის** ორი ფორმის ხანგრძლივი (>5 წელი) კორექცია. ამ ქვეთავში მიმოვიხილავთ გენების გადატანის შესაძლებლობათა პერსპექტივას და მოსალოდნელ დაბრკოლებებს ადამიანის გენეტიკური დაავადებების მკურნალობის საქმეში. ის მინიმალური მოთხოვნები, რომლებიც საჭიროა გენეტიკურ დაავადებათა მკურნალობისთვის წარმოდგენილია მომდევნო გვერდზე, ჩარჩოში მოცემულ ტექსტში.

მოგადი შეხედულება გენური თერაპიის შესახებ

გენური თერაპიის მიზანია მიაღწიოს ავადმყოფის ჯანმრთელობის მდგომარეობის გაუმჯობესებას მუტანტური ფენოტიპის კორექციის გზით. ამისათვის საჭიროა ნორმალური გენის შეყვანა შესაბამის სომატურ უჯრედებში. თუ გამორიცხავთ ეთიკურ და ტექნიკურ სიძნელეებს, არასასურველია და არც არის იმის საჭიროება, რომ ავადმყოფის გერმინაციულ უჯრედებში გენეტიკური დაავადების მკურნალობის მიზნით შეტანილ იქნეს რამე ცვლილება. ნებისმიერი მცდელობა მოვახდინოთ გენის ნორმალური ასლის ინტეგრირება გერმინაციულ უჯრედებში (ან განაყოფიერებულ კვერცხუჯრედში) ატარებს ახალი მუტაციის ინდუცირების გარკვეულ რისკს.

გენის გადატანა სომატურ უჯრედებში ქვემოთ ჩამოთვლილი სამი ამოცანიდან ერთ-ერთს ემსახურება (იხ. სურ. 13-14). პირველი: გენურ თერაპიას შეუძლია მუტანტური გენის კომპენსაცია, თუ მუტაცია დაკავშირებულია ფუნქციის დაკარგვასთან. ამ შემთხვევაში, ნორმალური ფუნქციის მატარებელი გენის ასლების შეყვანა უჯრედში აღადგენს რეცესიის უნარიან ფენოტიპს, მაგალითად, ფენილალანინის გაზრდილ დონეს ფენილკეტონურიის შემთხვევაში (ავადმყოფის მუტანტური გენი ან გენები თავის ადგილას რჩება ორგანიზმში). ამ მაგალითებში, არა აქვს მნიშვნელობა ჩაერთვება თუ არა გადატანილი გენი უჯრედის გენომში. ზოგიერთ, სიცოცხლის ხანგრძლივობით გამორჩეულ უჯრედულ ტიპებში სტაბილური გრძელვადიანი ექსპრესიისათვის შეიძლება აუცილებელი არ იყოს გადატანილი გენის ინტეგრაცია მასპინძლის გენომში. მაგალითად, თუ ტრანსფერირებული დნმ სტაბილიზდება **ეპისომის** სახით (ეს არის მდგრადი, ბირთვული, მაგრამ არაქრომოსომული დნმ-ის მოლეკულა, როგორიცაა, ადენოვირუსული ვექტორი, მასზე ქვემოთ ვისაუბრებთ) და სამიზნე უჯრედები "ღეგრძელობით" გამოირჩევა (მაგ., ნეირონები, მიოციტები, ჰეპატოციტები), ასეთ შემთხვევაში ექსპრესია შესაძლებელია ინტეგრაციის გარეშეც. იმისათვის რომ გენმა იმოქმედოს ახალ ადგილას, გადატანილი გენის პროდუქტს უნდა ჰქონდეს სამუშაობა მიაღწიოს სათანადო კოფაქტორებთან ან სხვა სათანადო მოლეკულებთან, რასაც არსებითი მნიშვნელობა აქვს ამ გენის ფუნქციონირებისათვის. მაგალითად, ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზას უნდა მიეწოდებოდეს მისი კოფაქტორი BH_4 (იხ. მე-12 თავი). ავადმყოფს იგი დამატებით მიეწოდება ორალურად, თუ ფერმენტი შეყვანილ

••• მეჭიდულობის და ასოციაციური მეთოდების შედარება

- **მოლეკულური ეფექტის განსაზღვრა**

  უნდა განისაზღვროს დაზიანებული გენის ან დარღვევის ბიოქიმიური საფუძველი

- **გენის ფუნქციური ასლი**

  ხელმისაწვდომი უნდა იყოს გენის კომპლემენტარული დნმ-ის (კ-დნმ-ის) კლონი ან საკუთრივ გენი. თუ გენი ან კ-დნმ ძალიან დიდია ვექტორის შესაქმნელად, შესაძლებელია გენის ფუნქციური ვარიანტის გამოყენება, რომელსაც მოაცილებენ ნაკლებად მნიშვნელოვან კომპონენტებს ზომაში შემცირების მიზნით.

- **პათოფიზიოლოგიური მექანიზმის ცოდნა**

  ჩვენი ცოდნა დაავადების პათოფიზიოლოგიური მექანიზმის შესახებ საკმარისი უნდა იყოს იმისათვის,რომ სწორად განვსაზღვროთ როგორ ეფექტს გამოიწვევს გენის გადატანა: გაუმჯობესებს მდგომარეობას, შეაჩერებს პროცესს თუ გამოიწვევს განსაკუთრებით მნიშვნელოვან ფენოტიპურ ანომალიების რევერსიას. ფუნქციის დაკარგვის მუტაციები საჭიროებს ჩანაცვლებას ფუნქციური გენით; დომინანტური ნეგატიური ალელით გამოწვეული დაავადების შემთხვევაში უმჯობესია მუტანტური გენის ან მისი პროდუქტების ინაქტივირება.

- **რისკისა და სარგებლიანობის თანაფარდობა**

  უნდა განისაზღვროს დაავადების სიმძიმის ხარისხი და რისკისა და სარგებლიანობის თანაფარდობა და შედარდეს სხვა,ალტერნატული თერაპიის მაჩვენებლებს.

- **გადატანილი გენების რეგულატორული კომპონენტები**

  ზოგიერთი დაავადების შემთხვევაში არაარსებითია, სხვებში კი განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს გენის ექსპრესიის ზუსტ რეგულაციას. მაგალითად, თალასემიის დროს ტრანსფერირებული გენის სუპერექსპრესიამ შეიძლება გამოიწვიოს გლობინის ჯაჭვების ბალანსის დარღვევა ერითროციტებში, ხოლო ექსპრესიის დაბალი დონე არაეფექტური იქნება. ზოგიერთი ენზიმოპათიის დროს,ნორმალური ექსპრესიის შემთხვევაში დასაშვებია რამდენიმე პროცენტს ჰქონდეს თერაპიული ეფექტი, ხოლო ექსპრესიის უჩვეულოდ მაღალ დონეს არ ჰქონდეს საზიანო ეფექტი.

- **სათანადო სამიზნე უჯრედი**

  იდეალურ პირობებში სამიზნე უჯრედი ხანგრძლივად უნდა ინარჩუნებდეს სიცოცხლისუნარიანობას; ჰქონდეს კარგი რეპლიკაციის უნარი in vivo; მოსახერხებელი უნდა იყოს გენის პირდაპირი გადანერგვისთვის ან,თერაპიული შედეგის მისაღწევადსხვა შემთხვევაში,უნდა შეიძლებოდეს ორგანიზმის უზრუნველყოფა გენის ასლების საკმარისი რაოდენობით (მაგ.,სისხლის ნაკადით). გენური თერაპიის შედეგის გასაუმჯობესებლად, ხშირად თავდაპირველად ახდენენ სამიზნე უჯრედის in vitro კულტივირებას; ასეთ შემთხვევაში, შესაძლებელია რეციპიენტი უჯრედების საკმარისი რაოდენობით შეყვანა პაციენტში და შემდგომ მათი ინტეგრირება შესაბამის ორგანოში.

- **ეფექტურობისა და უსაფრთხოების მყარი გარანტია**

  კულტივირებული უჯრედებისა და ცხოველების შესწავლამ აჩვენა, თუ რაოდენ მნიშვნელოვანია, რომ ვექტორისა და გენის კონსტრუქცია ერთდროულად ეფექტურიც იყოს და უსაფრთხოც. იდეალური იქნებოდა პრეცედენტი, რომელითაც მოვახდენთ გენური თერაპიის ეფექტურობისა და კეთილსაიმედოობის დემონსტრირებას დიდი ზომის ცხოველურ გენეტიკურ მოდელზე. ამჟამად, დიდი ზომის ცხოველური მოდელები არსებობს მხოლოდ რამდენიმე მოსოგენური დაავადებისთვის. ყველაზე უფრო ხელმისაწვდომია გენეტიკური ინჟინერიის მეთოდებით შექმნილი ან სპონტანურად,მუტაციის გზით წარმოშობილი თაგვების მოდელური ხაზები.

- **გენურ თერაპიაზე შეთანხმების იურიდიული მხარე**

  მნიშვნელოვანია პროტოკოლის განხილვა და ინსტიტუციონალური განხილვის საბჭოს თანხმობა. მრავალ ქვეყანაში გენური თერაპიის მეთოდების გამოცდა ადამიანზე კვლავ რჩება სახელმწიფოებრივ დავის საგნად რჩება.

ჰქონდა ძვლის ტვინის ან კუნთის უჯრედებში, სადაც BH_4 ნორმალურ პირობებში არ სინთეზირდება.

მეორე: გენურ თერაპიას მიმართავენ ისეთი დომინანტური მუტანტური გენის ჩანაცვლების ან ინაქტივაციის მიზნით, რომლის ანომალიური პროდუქტი იწვევს დომინანტურ დაავადებას. ჰანტინგტონის დაავადების შემთხვევაში ცდილობენ ჩაანაცვლონ დაავადების გამომწვევი გენი, რომელიც შეიცავს CAG ექსპანსირებულ განმეორებადობებს ან საკუთრივ CAG-ს ექსპანსიის უღიღეს ნაწილს. ალტერნატიულად, შესაძლოა უფრო ადვილი იყოს მუტანტური რნმ-ის დეგრადაციის გამოწვევა, ვიდრე მისი მაკოდირებელი გენის გამოყოფა. მაგალითად, მუტანტური ი-რნმ-ის სელექციური დეგრადაცია, რომელიც კოდირებს დომინანტურ ნეგატიურ პროα1 (I) კოლაგენს, არასრული ოსტეოგენეზის გამომწვევ ცილას (იხ. თავი 12), შეძლებს შეამციროს ამ დაავადებისათვის დამახასიათებელი ძვლების დეფექტები. თერაპიული გენები, რომლებიც კოდირებს მცირე ზომის დამთრგუნველი რნმ-ის მოლეკულებს, რაზეც ზემოთ ესაუბრობდით, შეიძლება გამოყენებულ იქნეს მხოლოდ მუტანტური ალელის შესაბამისი ი-რნმ-ს დეგრადაციისთვის, რაც ლაბორატორიულ კვლევებშიც გამოჩნდა.

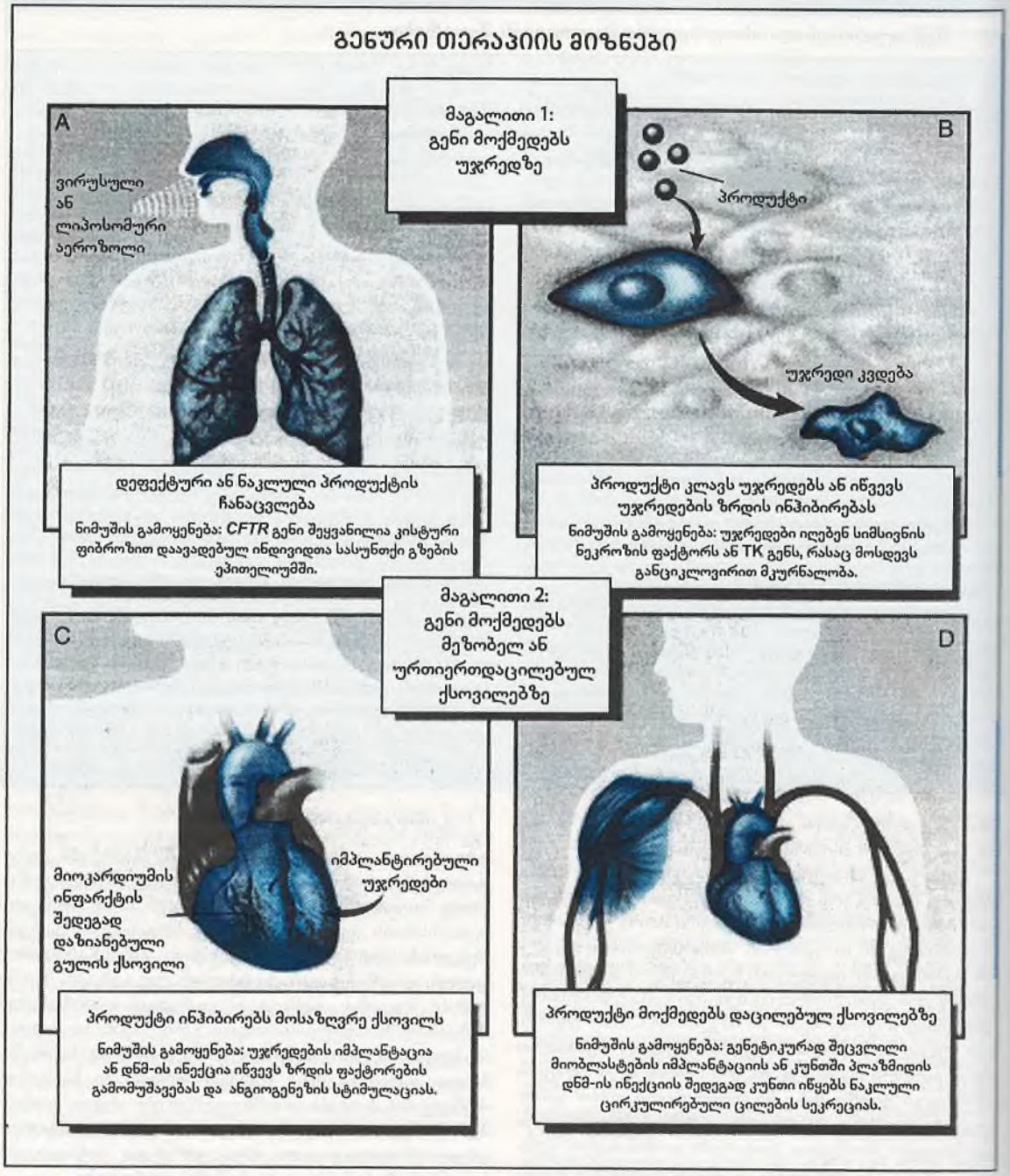
საბოლოოდ, გენური თერაპია შეიძლება ყველაზე ფართოდ გამოყენებული საშუალება გახდეს ფარმაკოლოგიური ეფექტის მისაღწევად. სიმსივნიანი ავადმყოფები ალბათ დიდ სარგებლობას მიიღებენ ასეთი მიდგომისაგან (იხ. სურ. 13-14 B-დან D-მდე).

გენის გადატანის მეთოდები

სათანადოდ კონსტრუირებული გენი შეიძლება გადატალი იქნეს სამიზნე უჯრედებში ერთი ან ორი ძირითადი მეთოდის გამოყენებით (იხ. სურ. 13-15). პირველი გულისხმობს გენის ex vivo (ე.ი. ორგანიზმის გარეთ) შეყვანას უჯრედებში, რომლებსაც წინასწარ გამოყოფენ ავადმყოფიდან და ზრდიან კულტურაში; მათში გენის შეყვანის შემდეგ ამ უჯრედებს დააბრუნებენ ორგანიზმში. მეორე მეთოდით, გენი უშუალოდ, in vivo, შეჰყავთ იმ ქსოვილში ან გარეუჯრედულ სითხეში, სადაც საჭიროა მისი ფუნქციონირება და საიდანაც შემდეგ მას მიიღებს სამიზნე უჯრედები. ასეთი "დამიზნება", ჩვეულებრივ, მიიღწევა ვირუსული ვექტორის ისეთი მოდიფიკაციით, რომ ვირუსულ ნაწილაკებს დაუკავშირდნენ მხოლოდ სამიზნე უჯრედები.

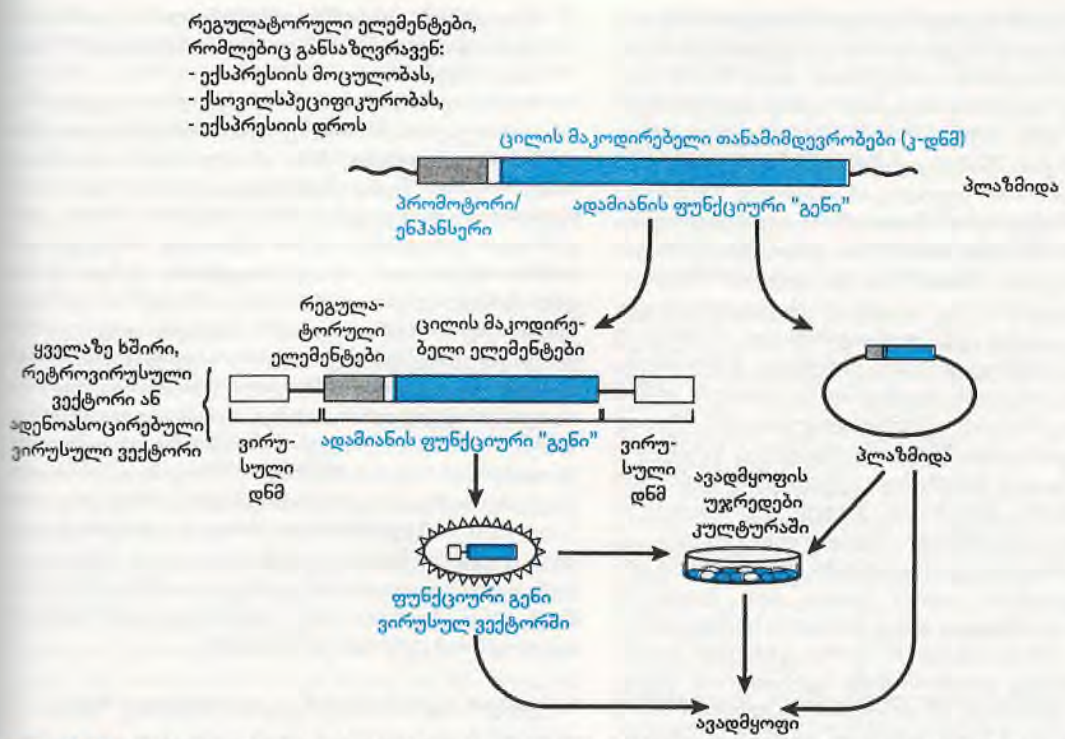
სამიზნე უჯრედი

იდეალურ სამიზნეს წარმოადგენს ღეროვანი (თვითრეპლიკაციის უნარის მქონე) ან წინამორბედი უჯრედები შემდგომი რეპლიკაციის პოტენციით. ღეროვან უჯრედებში გენის შეყვანას შეიძლება მოყვეს მისი ექსპრესია შვილეული უჯრედების დიდ პოპულაციაში. დღესდღეობით ძვლის ტვინი ერთადერთი ქსოვილია, რომლის ღეროვანი და წინამორბედი უჯრედები შეიძლება წარმატებით იქნეს გამოყენებული, როგორც გადატანილი გენების რეციპიენტი. გენეტიკურად მოდიფიცირებული ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები



სურ. 13-14 ▪ გენური თერაპიის ოთხი ტიპი. შენიშნეთ, რომ წარმოდგენილი ნიმუშებს საფუძველად უდევს თეორიული დაშვება. ადამიანის მიმართ გენური თერაპია დარღვევების კორექციის მიზნით დღესდღეობით გამოყენებულია შემდეგი დაავადებების დროს: მწვავე იმუნოდეფიციტის ორი ფორმის, X-შეჯიღული იმუნოდეფიციტის და ადენოზინ დეამინაზას დეფიციტის შემთხვევებში. თითოეული მათგანი წარმოადგენს (A) დეფექტური ან არასრული პროდუქტის ჩანაცვლების მაგალითს (იხ. ტექსტი). *CFRT* არის კისტური ფიბროზის ტრანსმემბრანული გამტარობის რეგულატორული გენი. *TK* სიმბოლოთი აღნიშნულია ჰერპესის თიმიდინ კინაზა, რომელიც უჯრედებს ანიჭებს მგრძნობელობას განციკლოვირის მიმართ. (From Blau HM, Springer ML: Gene therapy-a novel form of drug delivery. N Engl J Med 333:1204-1207, 1995.)

გამოიყენება მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტის ორი ფორმის სამკურნალოდ, რაზეც ქვემოთ ვისაუბრებთ. მათი გამოყენება შეიძლება ისეთი დაავადებების მიმართ, სადაც დაზიანებულია სისხლის უჯრედები, მაგალითად, თალასემიის და ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების შემთხვევაში. გარდა ამისა, გენეტიკურად მოდიფიცირებული ძვლის ტვინი შეიძლება გამოყენებულ იქნეს ისეთი დაავადებების მიმართაც, რომლებიც არ მოიცავს სისხლის სისტემას. ასეთია, მაგალითად, ფენილკეტონურია. ფერმენტის სუბსტრა-



სურ. 13-15 ▪ ავადმყოფში გენის გადატანის ორი უმთავრესი სტრატეგია. გენეტიკური დაავადების მქონე ავადმყოფების მიმართ უფრო ხშირად გამოიყენება მეთოდი, რომელიც გულისხმობს სათანადო კ-დნმ-ის შემცველი ვირუსული ვექტორის შექმნას და დნმ-ის შეყვანას უშუალოდ ავადმყოფში ან ავადმყოფიდან გამოყოფილ უჯრედების კულტურაში; კულტივირებულ უჯრედებს ტრანსფერირებული კ-დნმ-ით ისევ აბრუნებენ ორგანიზმში. გენის გადასატანად ზოგჯერ გამოიყენება პლაზმიდა.

ტი მიეწოდება ძვლის ტვინს და იქიდან გამოიტანება შესაბამისი პროდუქტი. გენის გადატანის თერაპია სისხლის ღეროვან უჯრედებში ასევე ეფექტიანი უნდა იყოს ისეთი დარღვევების სამკურნალოდ, როგორიცაა დეპონირების დაავადებები. მათ მიმართ გამოყენებული ძვლის ტვინის გადანერგვის ოპერაცია წარმატებული აღმოჩნდა, რაზეც ზემოთ ვსაუბრობდით.

თუ სამიზნე უჯრედს არ შეუძლია ინტენსიური დაყოფა კულტურაში, რათა შემდეგ მოხდეს ამ უჯრედების რეიმპლანტაცია ავადმყოფში ან, თუკი მას არ გააჩნია ღეროვანი ან წინამორბედი უჯრედები, რომელთა იდენტიფიცირება შესაძლებელია, მაშინ უნდა ვეძიოთ თერაპიის სხვა საშუალებები. მაგალითად, ჰეპატოციტები ადვილად შეიძლება გამოვზარდოთ პირველად კულტურაში, შევიტანოთ მათში სათანადო გენი და ისევ დავაბრუნოთ ცხოველურ ორგანიზმში. გენის გადასატანად მოსახერხებელი სამიზნე უჯრედებია ენდოთელური უჯრედები, რადგან ამ უჯრედებით ამოფენილია სისხლძარღვის კედლები; ენდოთელურ უჯრედებში ექსპრესირებული გენის ცილოვანი პროდუქტი ხვდება ცირკულირებად სისხლში და მის მოქმედებას სისტემური ეფექტი აქვს. ზემოთქმულიდან შემდეგი ლოგიკური დასკვნა შეიძლება გამოვიტანოთ: იმ უჯრედების რაოდენობა, რომლებშიც საჭიროა გენის გადატანა, შეიძლება ძალიან დიდი იყოს. მაგალითად, ფენილკეტონურიის შემთხვევაში, ღვიძლის უჯრედების რიცხვი, რომელშიც ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას გენი უნდა იქნეს გადატანილი, ჰეპატოციტების მთლიანი მასის 5%-ს შეადგენს და 10^{10}-მდე უჯრედს მოიცავს (თუ დავუშვებთ, რომ გადატანილი გენის ექსპრესიის დონე ველური ტიპის მაჩვენებელს უტოლდება).

დნმ-ის გადატანა უჯრედებში: ვირუსული ვექტორები

იდეალურ შემთხვევაში, გენურ თერაპიაში გამოსაყენებელი ვექტორი უნდა იყოს უსაფრთხო, იოლად დასამზადებელი და სათანადო სამიზნე ქსოვილში ადვილად შესაყვანი. ამასთანავე, მას უნდა ახასიათებდეს ჩვენთვის საინტერესო გენის ხარისხიანი და ხანგრძლივი ექსპრესიის უნარი. დღესდღეობით არ არსებობს ვექტორი – ვირუსული თუ არავირუსული წარმოშობის, რომელიც დააკმაყოფილებდა ყველა ამ კრიტერიუმს. მართლაც, ცალკე აღებული, არცერთი ვექტორი არ გამოდგება ყველა სახის გენური თერაპიისთვის (იხ. სურ. 13-12), საჭირო ხდება ვექტორების შერჩევა. აქ მოკლედ მიმოვიხილავთ სამ ყველაზე ფართოდ გავრცელებულ ვირუსული ვექტორების ჯგუფს, რომლებსაც გამოიყენენ **რეტროვირუსებისგან, ადენოვირუსებისგან და ადენოასოციირებული ვირუსებისგან**. ვირუსული ვექტორების მთავარი უპირატესობა ის არის, რომ მათ, ფაქტობრივად, შეუძლიათ სამიზნე პოპულაციის ნებისმიერ უჯრედში შეღწევა.

ვექტორების ყველაზე ფართოდ გამოყენებულ კლასს იღებენ რეტროვირუსებისაგან, ანუ რნმ-შემცველი მარტივი ვირუსებისაგან, რომლებიც მხოლოდ სამ სტრუქტურულ გენს ატარებენ. ამ გენებს მოაცილებენ და ჩაანაცვლებენ გადასატანი თერაპიული გენით (იხ. სურ. 13-15). დღეს არსებული რეტროვირუსული ვექტორები ისეა შექმნილი, რომ მათ ვერ შეძლონ რეპლიკაცია. ამ ვირუსების კიდევ სხვა დადებითი თვისებები ის არის, რომ: ისინი არატოქსიკურია უჯრედისთვის; ვირუსული დნმ-ის ასლები (ტრანსფერირებული გენებით), რომელთა ინტეგრირება ხდება მასპინძლის

გენომში, ძალიან მცირერიცხოვანია; ინტეგრირებული დნმ სტაბილურია; რეტროვირუსულ ვექტორებს შეუძლია დაიგიოს დნმ-ის დამატებითი, დიდი ზომის სეგმენტები (8კბ-მდე), რაც სავსებით აკმაყოფილებს ბევრ გადასატან გენს (თუმცა არა ყველას). რეტროვირუსული ვექტორების მნიშვნელოვანი ნაკლი ის არის, რომ ვირუსულ დნმ-ს არ შეუძლია არადაყოფად მასპინძელ უჯრედში ინტეგრაცია – მისი სამიზნე უჯრედები უნდა იყოფოდნენ. სწორედ ამ მიზეზის გამო ვერ ხერხდება მათი გამოყენება მთელ რიგ ქსოვილებში (მაგალითად, ნეირონებში); მაგრამ არსებობს რეტროვირუსების ერთი კლასი, ე.წ. **ლენტივირუსები**, რომლებიც ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსსაც აერთიანებს; ამ კლასის ვირუსებს შეუძლიათ მოახდინონ დნმ-ის ინტეგრაცია მრავალ ძნელად დაყოფად ან არადაყოფად უჯრედში, მათ შორის ნეირონებშიც. წინასწარი ექსპერიმენტული სამუშაოები იმედს გვისახავს, რომ ეს ვექტორები შესაძლოა გახდეს ნევროლოგიურ დარღვევათა სამკურნალო ეფექტიანი საშუალება.

ადენოასოცირებულ ვირუსებს არ ახლავს ყვერდითი მოვლენები; უფრო მეტიც, მათ შეუძლიათ დაყოფადი და არადაყოფადი უჯრედების ინფიცირება; შეიძლება არსებობდნენ როგორც ეპისომის სახით, ისე მასპინძლის ქრომოსომაში სტაბილურად ინტეგრირებული ფორმით; ამ ვირუსების ნაკლოვანი მხარე კი ის არის, რომ დღეს არსებულ ადენოასოცირებულ ვირუსულ ვექტორებს შეუძლიათ დაიგიონ მხოლოდ 5 კბ-მდე ჩანართები.

ადენოვირუსულ ვექტორებს ის უპირატესობა აქვთ, რომ მათი მიღება შესაძლებელია მაღალი ტიტრით; მათ შეუძლიათ განსხვავებული უჯრედების ფართო სპექტრის ინფიცირება და 30-35 კბ-მდე ზომის ჩანართების აკომოდაცია; მაგრამ ახლახანს მათ გამოყენებას გენურ თერაპიაში შედეგად მოჰყვა ავადმყოფის სიკვდილი, გამოწვეული ძლიერი იმუნური რეაქციით. შესაბამისად, ეს ფაქტი იმაზე მიუთითებს, რომ გენური თერაპიის სამედიცინო პრაქტიკაში გამოყენების საკითხი ჯერ კიდევ შესასწავლია.

დნმ-ის გადატანა უჯრედებში: არავირუსული ვექტორები

არავირუსული ვექტორების გამოყენება მომხიბლავი პერსპექტივაა, რადგან არ ატარებს ვირუსული ვექტორების გამოყენებასთან დაკავშირებულ რამე ბიოლოგიურ რისკს (მაგ., ვირუსული დაბინძურების საფრთხეს). ამჟამად შექმნილია და შემდგომ დამუშავებას გადის არავირუსული ვექტორების ოთხი ძირითადი ტიპი:

1. **გაშიშვლებული დნმ,** მაგალითად, რეგულატორული ელემენტების შემცველი კ-დნმ პლაზმიდაში ან მცირე ზომის ინტერფერენციული რნმ;
2. **დნმ, "ჩალაგებული" ლიპოსომებში,** ორმაგი ლიპიდური შრით შემოსაზღვრულ კაფსულაში, რომელიც შეიცავს წყლის მასას;
3. **ცილა-დნმ-ის კონიუგატები,** სადაც დნმ დაკავშირებულია ცილასთან, მაგალითად, უჯრედული ზედაპირის რეცეპტორთან, რაც აადვილებს კომპლექსის შეღწევას უჯრედში ან სუბუჯრედულ კომპარტმენტში.
4. **ხელოვნური ქრომოსომები,** რომლებშიც ბუნებრივი ქრომოსომის მინიმალური ფუნქციური კომპონენტები (იხ. თავი 3) კომბინირებულია კ-დნმ-თან ან საკვლევ გენთან სათანადო რეგულატორული ელემენტებით.

მიუხედავად იმისა, რომ არავირუსული ვექტორების გამოყენებას მართლაც დიდი პერსპექტივა აქვს ის შესაძლებლობები, რაც ამ მეთოდით მიიღწევა, მთლიანობაში მაინც შეზღუდულია. ძირითადი დაბრკოლება გამოწვეულია ორი მიზეზით: ასეთი ვექტორებით გადატანილ დნმ-ს ადვილად "მიიტაცებენ" ლიზოსომები, სადაც ის დეგრადირდება. გარდა ამისა, დნმ, რომელიც გადაურჩება ასეთ "ხვედრს", უარყოფილი იქნება ბირთვის მიერ. ამასთან, ყოველ არავირუსულ სისტემას აქვს თავისი სპეციფიკური პრობლემები. მაგალითად, გაშიშვლებული დნმ-ის შეყვანა ძლიერ არაეფექტურია, თუმცა ის სასარგებლო იქნებოდა, რომ შეიძლებოდეს მისი პირდაპირი შეყვანა ქსოვილში ან საჭირო რომ იყოს მხოლოდ ტრანზიციის ეფექტის მიღწევა (მაგ., ავთვისებიანი სიმსივნური დაავადებების სამკურნალოდ). ამრიგად, არავირუსული ვექტორების დამზადების ტექნოლოგია და ბიოლოგია ჯერ კიდევ განვითარების აღრეულ ეტაპზეა იმისთვის, რომ განისაზღვროს მათი ჭეშმარიტი პერსპექტივა დაავადების მკურნალობის საქმეში.

გენურ თერაპიასთან დაკავშირებული რისკი

გენური თერაპიის გამოყენება ადამიანის დაავადებების მკურნალობის მიზნით შეიცავს როგორც აშკარად გამოხატულ, ისე თეორიულ რისკს, რომელიც სამ ტიპისაა:

ვექტორის შეყვანით გამოწვეული თუ ვექტორი-დაავადების კომბინაციით განპირობებული გვერდითი მოვლენები. მრავალ სავარაუდო გართულებას შორის უმთავრესია ის, რომელიც უკავშირდება ავადმყოფის უარყოფით რეაქციას გადანერგილი გენის ვექტორზე. ასეთი პრობლემები აუცილებლად გასათვალისწინებელია ცხოველებზე და ადამიანებზე ჩატარებული წინასწარი გამოკვლევების პროცესში. ცნობილია ერთი ავადმყოფის გარდაცვალების ფაქტი შეყვანილი ადენოვირუსული ვექტორის საწინააღმდეგოდ განვითარებული უარყოფითი იმუნური რეაქციის გამო. კიდევ ერთი დამამძიმებელი გარემოება ის არის, რომ იმუნურმა პასუხმა გამოიწვია კატაბოლური რეაქცია ამ ინდივიდში. რადგან მისი გენეტიკური დაავადება შარდის ციკლის დეფექტს უკავშირდებოდა, მან ვერ გადაიტანა ასეთი კატაბოლური დარღვევა. ეს სამწუხარო ფაქტი გაკვეთილი უნდა იყოს მკურნალი ექიმებისათვის, რომელთაც სათანადო ვექტორის შერჩევისას მართებთ გაითვალისწინონ სპეციფიკური დაავადების პათოფიზიოლოგიური ნიშნები; ამ შემთხვევაში კატაბოლიზმის მხრივ ტოლერანტული ავადმყოფი გადაურჩებოდა ადენოვირუსის მიმართ იმუნურ პასუხს.

ავთვისებიანი ნეოპლაზიის გამომწვევი ინსერციული მუტაგენეზი. მეორე პრობლემა ინსერციულ მუტაგენეზს უკავშირდება, კერძოდ, იმის საშიშროებას, რომ ინტეგრირების შემდეგ გადანერგილი გენი გამოიწვევს პროტოონკოგენის აქტივაციას ან გათიშავს სიმსივნის სუპრესორ გენს, რითაც სათავეს დაუდებს მალიგნიზაციის პროცესს (იხ. თავი 16). ონკოგენის ექსპრესია ნაკლებად არის მოსალოდნელი დღეს ხმარებული ვირუსული ვექტორების პირობებში, რომლებიც ისეა კონსტრუირებული, რომ მინიმუმამდე

დაყვანილი მათი პრომოტორების უნარი გამოიწვიონ მიმდებარე უბანში ლოკალიზებული მასპინძელი გენების ექსპრესია. სიმსივნის სუპრესორი გენების ინსერციული ინაქტივაცია, სავარაუდოდ, იშვიათია. ამდენად, რისკის გაწევა მართებულია ისეთი დაავადებების შემთხვევაში, რომელთათვის არ არსებობს თერაპიული ალტერნატივა. გენურმა თერაპიამ ზოგიერთ ავადმყოფში გამოამჟღავნა მოულოდნელი ონკოგენური აქტივობა, დაკავშირებული ლიმფოპროლიფერაციის დარღვევასთან. ეს ინდივიდები გენური თერაპიის მეთოდით მკურნალობდნენ X-შეჭიდულ ძძიმე კომბინირებულ იმუნოდეფიციტს, რომელსაც ქვემოთ განვიხილავთ. აღმოჩნდა, რომ ტრანსგენმა მათში გამოიწვია ავთვისებიანი ზრდის პროვოცირება. შესაბამისად, გადატანილი გენის ბიოლოგიური აქტიურობა, როდესაც ის ექსპრესირებს ექტოპიური ქრომოსომული ლოკალიზაციის პირობებში და "ამოვარდნილია" ბიოლოგიური კონტექსტიდან, სრულად უნდა იყოს გათვალისწინებული მკურნალობის პროცესში.

ძირითადი გენის ინსერციული ინაქტივაცია. მესამე რისკ-ფაქტორი ასოცირდება ინსერციული ინაქტივაციით გამოწვეულ სასიცოცხლო მნიშვნელობის გენის შესაძლო დაზიანებასთან. ასეთი ლეტალური მუტაციები იშვიათია, ხოლო თუკი ხდება, კლავს მხოლოდ ერთეულ უჯრედებს. ინტეგრაციის საიტის "შერჩევა" ვირუსული ვექტორის მიერ მეტნაკლებად შემთხვევითია. რეტროვირუსები უპირატესად გენების 5'ბოლოზე ერთვებიან. ძალიან მცირეა რისკი იმისა, რომ სხვადასხვა უჯრედში ზუსტად ერთი და იგივე გენი დაზიანდება. მაგალითად, ინდივიდუალური უჯრედული ტიპების უმეტესობაში 10000-მდე გენი ექსპრესირებს. გამონაკლისია გერმინაციული უჯრედები, რომლებშიც ვექტორის ინსერციამ შეიძლება გამოიწვიოს დომინანტური დაავადების განმსაზღვრელი მუტაცია. ასეთი შემთხვევები, სავარაუდოდ, ძალზე იშვიათი იქნება და რისკის გაწევა ამ შემთხვევაში გამართლებულია, რადგან ძნელია მოიძიო სრულიად უსაფრთხო საშუალებები და შეაფასო გენური თერაპიის მნიშვნელობა იმ ავადმყოფებისთვის, რომელთაც ამოწურული აქვთ გადარჩენის ყველა სხვა რესურსი. უფრო მეტიც, გერმინაციული მოდიფიკაციის პრობლემა, დაკავშირებული ავადმყოფობის მკურნალობასთან არ შემოიფარგლება მხოლოდ გენური თერაპიით. მაგალითად, ქიმიოთერაპიული საშუალებებით ავთვისებიანი სიმსივნეების მკურნალობისას გამოიყენება მედიკამენტები, რომლებიც მუტაგენურია, მაგრამ მიუხედავად ამისა, ამ რისკის გაწევა მისაღებია თერაპიული სარგებლიანობის გამო.

ეთიკური საკითხები

ისევე როგორც ნებისმიერი ახალშემოღებული სამკურნალო მეთოდი, ავადმყოფებში გენის გადატანის სამუშაოებიც მოითხოვს კარგად გააზრებას. აუცილებელია, რომ ის იყოს მარეგულირებელი სააგენტოებისა და საავადმყოფოს ეთიკური კომიტეტების უმკაცრესი კონტროლის საგანი. ფაქტობრივად, ყველა სამთავრობო და რელიგიური სააგენტო, რომელიც განიხილავს წინადადებებს ადამიანის გენური თერაპიის გამოყენების შესახებ, ეთანხმება ამ მეთოდის დანერგვას გენეტიკური დაავადებების სამკურნალოდ. იმ წინააღმდეგობისაგან განსხვავებით, რომელიც ხედება გერმინაციულ უჯრედებში გენების გადატანის სამუშაოებს, სომატური გენური თერაპია წამოჭრის უმნიშვნელო სადავო ეთიკურ საკითხებს, რაც, ჩვეულებრივ, არ ხდება ხოლმე სხვა ახალი თერაპიული საშუალებების შემოღებისას (მაგ., რომელიმე ახალი ანტისიმსივნური პრეპარატის დანერგვისას).

დაავადებები, რომელთა მიმართ გამართლებულია ან, სავარაუდოდ, გამართლებული იქნება გენური თერაპიის მეთოდის გამოყენება

გარდა ორი ძძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტური დაავადებისა (SCID), რომელთა მკურნალობა წარმატებული აღმოჩნდა გენური თერაპიით, ამ მეთოდის გამოყენება, ალბათ, შეიძლება სხვა მონოგენური დაავადებების სამკურნალოდაც. ეს დაავადებებია რქოვანას დეგენერაცია; ჰემოპოეზური დარღვევები (მათ შორის, ჰემოფილია და თალასემია); ღვიძლის ცილებთან დაკავშირებული მოქმედი დარღვევები (მაგალითად, PKU, შარდის ციკლის დაღვევები, ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემია და α1AT დეფიციტი). ქვემოთ აღწერილია კიდევ ორი სხვა სერიომული პათოლოგიის მიმართ გენური თერაპიის გამოყენების შესაძლებლობები.

X-შეჭიდული SCID. ძძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტური დაავადებები დაავადებათა იმ ჯგუფს შეადგენს, რომლებიც გამოწვეულია მუტაციებით ლიმფოციტების მომწიფების განმსაზღვრელ გენებში. მკურნალობის გარეშე დაავადებული ინდივიდები მალე იღუპებიან იმის გამო, რომ მოკლებული არიან ფუნქციურად აქტიურ B და T ლიმფოციტებს. როგორც წესი, ისინი ადრეულ ასაკშივე იღუპებიან რომელიმე ინფექციის შედეგად. ავადმყოფობის ერთ-ერთი ფორმა, X-შეჭიდული SCID, გამოწვეულია მუტაციებით X-შეჭიდულ გენში, რომელიც კოდირებს ინტერლეიკინის γc-ციტოკინის რეცეპტორის სუბერთეულს. რეცეპტორის ნაკლებობა იწვევს T- და ბუნებრივი ქილერი-ლიმფოციტების ზრდის, გადარჩენადობისა და დიფერენცირების უნარის ბლოკირებას. გენური თერაპიის კვლევებისათვის არჩევანი ამ დაავადებაზე შეაჩერეს ორი პრინციპული მიზეზის გამო. პირველი: ძვლის ტვინის გადანერგვით შესაძლებელია დაავადებისაგან განკურნება, რაც იმის მანიშნებელია, რომ ლიმფოციტებში γc-ციტოკინის რეცეპტორის ექსპრესიის აღდგენა ზოგჯერ შექცევით ხასიათს ანიჭებს პათოფიზიოლოგიურ პროცესებს. მეორე: როგორც მიაჩნდათ, ტრანსფერირებული გენის მატარებელ უჯრედებს გადარჩენის მეტი შანსი აქვთ არატრანსდუცირებულთან შედარებით (იმ უჯრედებს, რომლებშიც შეყვანილია ვირუსული ვექტორი, "ტრანსდუცირებულს" უწოდებენ).

X-შეჭიდული ძძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტის მკურნალობის შედეგები მართლაც შთამბეჭდავი ჩანდა, რაც 2000 წელს დიდი წარმატებით დაგვირგვინდა – პირველად მოხდა გენეტიკური დაავადების მატარებელი ავადმყოფის განკურნება გენური თერაპიის მეთოდით. მეთოდის ვარგისიანობა შემდეგ კიდევ 8 ავადმყოფის განკურნების ფაქტმა დაადასტურა. ავადმყოფების ძვლის ტვინის ღეროვან უჯრედებს ზრდიდნენ კულტურაში (ex vivo) რეტროვირუსულ ვექტორთან ერთად, რომელიც ექსპრესირებდა γc სუბერთეულის კ-დნმ-ს. გენი გადაიტანეს ტრანსდუცირებულ უჯრედებში. ტრანსდუცირებულმა

ცხრილი 13-6

სამი დაავადება გენური თერაპიის განსაკუთრებული პერსპექტივით

დაავადება	დაავადებული გენი	მოსაზრებები
B ჰემოფილია	IX ფაქტორი	ბოლო დროს მეთოდის გამოცდამ ადამიანებზე იმედისმომცემი შედეგი გამოიღო; გამოიყენეს ადენოასოცირებული ვირუსის (AVV) ვექტორი, რომელიც მიეწოდა ღვიძლს და გამოიწვია IX ფაქტორის თერაპიული დონის გამომუშავება, მაგრამ ვირუსულ კაპსიდზე T-უჯრედების საპასუხო რეაქციამ რამდენიმე კვირის შემდეგ გამოიწვია ექსპრესიის შეჩერება. ეარაუდობენ, რომ იმ ავადმყოფებს, რომელთაც წინასწარ აქვთ იმუნიტეტი AVV-ს მიმართ, არ განუვითარდებათ ასეთი იმუნური პასუხი.
ლებერის თანდაყოლილი ამაუროზი (სიბრმავე), აღრეულ ასაკში გამოვლენილი ფოტორეცეპტორის დეგენერაცია	10-ზე მეტი გენის მუტაცია განსაზღვრავს ასეთ ფენოტიპს, მაგრამ ამჟამად განსაკუთრებით ინტენსიურად შეისწავლება RPE65	RPE65 ცილა საჭიროა რეტინოიდების (A ვიტამინის მეტაბოლიტები) გადამუშავებისათვის ფოტორეცეპტორებად. გენური თერაპიის მეშვეობით, რომელშიც გამოიყენეს ადენო-ასოცირებული ვირუსის პროდუქტი, ძაღლებს, რომლებსაც ქქონდათ RPE65 მუტაციები, ბადურაში ვექტორის ერთი დოზის შეყვანის შემდეგ არანაკლებ 6 წლით აღუდგათ მხედველობა. არ შეინიშნებოდა არანაირი გვერდითი ეფექტი. მეთოდი ამჟამად ეგზის კლინიკურ გამოცდას ადამიანზე.
დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია	დისტროფინი	ამ შემთხვევაში წარმატებას ხელს უშლის კ-დნმ-ის დიდი ზომა და წინააღმდეგობა, რომელიც უკავშირდება გენის შეყვანას მრავალრიცხოვან მიოციტებში თერაპიული მიზნის მისაღწევად. მინიჯენი, რომელიც მოკლებულია მრავალ მაღალი სიხშირის გამნეორებადობას დისტროფინის cod- ზომენში (იხ. სურ. 12-19), ფუნქციურად აქტიურია და შესაძლოა დაგვეხმაროს პირველი პრობლემის გადალახვაში.

T- და ბუნებრივმა ქილერმა უჯრედებმა წარმოქმნეს პოპულაციები ნამკურნალები ავადმყოფის სისხლში. T უჯრედები ნორმალურ აქტივობას ავლენდნენ კულტურაშიც. მეორე მხრივ, დაბალი იყო ტრანსდუცირებული B უჯრედების სიხშირე. მიუხედავად ამისა, მიიღეს შრატის იმუნოგლობულინის და ანტისხეულების ადექვატური მაჩვენებლები. რაც ყველაზე მნიშვნელოვანია, მოხდა ავადმყოფთა კლინიკური მდგომარეობის ძირეული გაუმჯობესება, ისინი განთავისუფლდნენ დიარეასგან და კანის პათოლოგიური ცვლილებებისგან, აღდგა ნორმალური ზრდა-განვითარების უნარი.

ესოდენ წარმატებული შედეგების მიუხედავად, სამ ნამკურნალებ პაციენტს განუვითარდა ლეიკემიის მსგავსი ფორმა ძლიერ გამოხატული ლიმფოციტოზით. ფიქრობენ, რომ ორი ავადმყოფის შემთხვევაში, ნაწილობრივ მაინც, ავთვისებიანი დაავადება განვითარდა მე-11 ქრომოსომაში ლოკალიზებულ *LOM2* ლოკუსში რეტროვირუსული ვექტორის ჩართვის გამო, რასაც მოჰყვა მონოკლონური T უჯრედების პოპულაციაში *LOM2* ტრანსკრიფტის აბერანტული ექსპრესია. აღსანიშნავია, რომ უფრო ადრე გამოვლენილ იქნა T უჯრედოვან ლეიკემიაში *LOM2* გენის მონაწილეობის ფაქტი, რის საფუძველზეც ივარაუდეს, რომ რეტროვირუსულმა ჩართვამ გამოიწვია ავადმყოფებში ლიმფოპროლიფერაციული პროცესები. X-შეჭიდულ SCID-ზე ჩატარებული გენური თერაპიის მეორე მცდელობისას, ნამკურნალები 10 ავადმყოფიდან არცერთს არ განუვითარდა ლეიკემიური გართულებები. დღეისთვის არ არის დადგენილი, ნამდვილად არსებობს თუ არა ჭეშმარიტი განსხვავება ამ ორ შედეგს შორის, თუ იგი უბრალოდ გამოწვეულია ნამკურნალები ავადმყოფების მცირერიცხოვნობით. დასაშვებია, განსხვავებები პირველი და მეორე ცდის პროტოკოლებში აიხსნას განსხვავებებით ვექტორის დიზაინში და უჯრედების ტრანსდუქციისათვის გამოყენებულ მეთოდებში, რამაც განაპირობა ლიმფოპროლიფერაციის არარსებობა ავადმყოფთა მეორე ჯგუფში.

ეს პირველი მცდელობები ასახავს გენური თერაპიის უდიდეს პოტენციურ მესაძლებლობებს თანდაყოლილი დაავადებების მკურნალობის საქმეში, თუმცა X-შეჭიდული SCID-ის გენური თერაპიის დღევანდელი სტრატეგიები და ტექნიკური საშუალებები კვლავაც განხილვის პროცესშია. ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია რჩება მკურნალობის არჩევით მეთოდად X-შეჭიდული SCID-ის მქონე ავადმყოფებისთვის, რომელთაც გაუმართლათ და მოიძებნა იდენტური HLA-დონორი. იმ პირებს, რომელთაც არ ჰყავთ შესაფერისი დონორები, სთავაზობენ ჰაპლოიდენტური ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების გადანერგვას და თუ ჰაპლოიდენტური ტრანსპლანტაციის მცდელობაც უშედეგო აღმოჩნდება, რეგერვში კიდევ არის გენის ჩანერგვის მეთოდი.

ადენოზინ დეამინაზას დეფიციტით გამოწვეული SCID გენური თერაპიის კვლევებისათვის ამ დაავადების შერჩევა განსაზღვრა იმ გარემოებამ, რომ მკურნალობის კურსის დროს PEG-ADA-ს შეყვანამ მათში გამოიწვია სასურველი ეფექტი (რაზეც ზემოთ ვსაუბრობდით), რომელიც X-შეჭიდული SCID-ის შემთხვევაში მიღებული შედეგის ანალოგიური იყო; ტრანსდუცირებულ უჯრედებს ჰქონდათ უფრო მაღალი გადარჩენადობის უნარი ინტაქტურთან შედარებით. ერთ წარმატებულ ექსპერიმენტში მოახდინეს ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების გადატანა ex vivo რეტროვირუსულ ვექტორით, რომელიც ექსპრესირებდა ADA კ-დნმ-ს. ტრანსდუცირებული უჯრედები შეიყვანეს ავადმყოფებში, რომელთაც ნაწილობრივ მოცილებული ჰქონდათ ძვლის ტვინი, რომ ორგანიზმში უკეთ ჩანერგილიყვნენ გენ-მოდიფიცირებული ძვლის ტვინი. შედეგად, ორმა ბავშვმა მიიღო ADA-ტრანსდუცირებული უჯრედებით შემცველი ტრანსპლანტანტი, რომელთაც აშკარა უპირატესობა ჰქონდათ არანამკურნალებ უჯრედებთან შედარებით. გადანერგილი ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედები დიფერენცირდნენ მრავალობით ლიმფოციტურ თაობებად, რამაც გამოიწვია მათი რაოდენობის გაზრდა, იმუნიტეტის გაუმჯობესება და ლიმფოციტებში ტოქსიკური დეზოქსინუკლეოტიდების დონის დაკლება (იხ. სურ. 13-8). ხანგრძლივმა დაკვირვებამ აჩვენა, რომ მკურნალობის ეს მეთოდი ეფექტიანი და უსაფრთხოა. კერძოდ, ჯერჯერობით არ არსებობს მონაცემები ნამკურნალები ლიმფოციტების ლეიკემიური ტრანსფორმაციის შესახებ, თუმცა საჭიროა უფრო მეტი ავადმყოფის გამოცდა, რათა დადასტურდეს, რომ კვლევის წარმატებული შედეგი არ უნდა აიხსნას საწყის ეტაპზე გამოკვლეული პირების მცირერიცხოვნობით.

გენური თერაპიის მომავალი. აღრეული კლინიკური გამოკვლევები და ცხოველებზე ჩატარებული ცდები

ამაზე მიუთითებს, რომ კიდევ ორი სხვა დაავადება – IX ფაქტორის დეფიციტით გამოწვეული B ჰემოფილია და ფოტორეცეპტორის დეგენერაციის ადრეული ფორმა, ლებერის თანდაყოლილი ამავროზი – შეიძლება დაექვემდებაროს გენურ თერაპიას (ცხრილი 13-6); ამჟამად ინტენსიურად შეისწავლება ბევრი სხვა დაავადებაც. ერთ-ერთი პათოლოგია, რომელიც მოიცავს რამდენიმე პრობლემურ საკითხს, არის დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია (იხ. ცხრილი 13-6).

2007 წელს მსოფლიო მასშტაბით ჩატარდა გენური თერაპიის 1200-მდე კლინიკური გამოცდა, რათა შეფასებულიყო ამ საოცრად იმედისმომცემი ტექნოლოგიების უსაფრთხოება და ეფექტიანობა. მიუხედავად ამისა, ჯერ კიდევ ძალაშია, ჯანმრთელობის ეროვნული ინსტიტუტების კომისიათა დასკვნა გენური თერაპიის სტატუსისა და პერსპექტივების შესახებ, რომელიც 1995 წელს მიიღეს. დასკვნაში წერია: პროგრესი ამ დარგში ნელი იყო, კვლევისას ყოველთვის არ კეთდებოდა სწორი აქცენტები და ეფექტიანობის მოლოდინიც ხშირად გადამეტებულად ფასდებოდა. კომისიამ მაინც დაასკვნა, რომ ჯერ კიდევ გადასალახავი მრავალი დაბრკოლების მიუხედავად, გენური თერაპია წარმატებული იქნება ბევრი დაავადების მკურნალობის საქმეში. უკანასკნელ წლებში მიღწეული წარმატებები ადამიანებში SCID-ის გენური თერაპიით მკურნალობისას გვავსებს ოპტიმიზმით, მიუხედავად იმისა, რომ ხსენებულ მეთოდს აქვს სერიოზული ონკოგენური პოტენცია. იმედს გამოვთქვამთ, რომ უახლოეს ათწლეულებში მონოგენური და გენეტიკურად კომპლექსური დაავადებების გენური თერაპია სერიოზულ ცელილებებს შეიტანს მრავალი დაავადების მართვის საქმეში, რომელიც თანაბრად შეეხება გავრცელებულ და იშვიათ დაავადებებს.

○ ძირითადი ლიტერატურა

Copelan EA: Hematopoietic stem-cell transplantation. N Engl J Med 354:1813-1826, 2006.

Hayes A, Costa T, Scriver CR, Childs B: The effect of mendelian disease on human health. II: Response to treatment. Am J Med Genet 21:243-255, 1985.

Hochelinger K, Jaenisch R: Nuclear transplantation, embryonic stem cells, and the potential for cell therapy. N Engl J Med 349:275-286, 2003.

Körbling M, Estrov Z: Adult stem cells for tissue repair-a new therapeutic concept? N Engl J Med 349:570-582, 2003.

O'Connor TP, Crystal RG: Genetic medicines: treatment strategies for hereditary disorders. Nat Rev Genet 7:261-276, 2006.

Thomas CR, Ehrhardt A, Kay MA: Progress and problems with the use of viral vectors for gene therapy. Nat Rev Genet 4:346-358, 2003.

Treacy EP, Childs B, Scriver CR: Response to treatment in hereditary metabolic disease: 1993 survey and 10-year comparison. Am J Hum Genet 56:359-367, 1995.

Treacy EP, Valle D, Scriver CR: Treatment of genetic disease. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001.

Weissman IL: Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities. Science 287:1442-1446, 2000.

○ სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ

Acland GM, Aguirre GD, Ray J, et al: Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. Nat Genet 28:92-95, 2001.

Acland GM, Aguirre GD, Bennett J, et al: Long-term restoration of rod and cone vision by single dose rAAV-mediated gene transfer to the retina in a canine model of childhood blindness. Mol Ther 12:1072-1082, 2005.

Aiuti A, Slavin S, Aker M, et al: Correction of ADA-SCID by stem cell gene therapy combined with nonmyeloablative conditioning. Science 296:2410-2413, 2002.

Cavazzana-Calvo M, Lagresle C, Hacein-Bey-Abina S, Fischer A: Gene therapy for severe combined immunodeficiency. Annu Rev Med 56:585-602, 2005.

Chan B, Wara D, Hershfield MS, et al: Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immunodeficiency (SCID). Clin Immunol 117:133-143, 2005.

Desnick RJ: Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. J Inherit Metab Dis 27:385-410, 2004.

Gaspar HB, Parsley KL, Howe S, et al: Gene therapy of X-linked severe combined immunodeficiency by use of a pseudotyped gammaretroviral vector. Lancet 364:2181-2187, 2004.

Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS: Familial hypercholesterolemia. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001.

High K: The risks of germline gene transfer. Hastings Center Rep 33:3, 2003.

Hollon T: Researchers and regulators reflect on first gene therapy death. Nat Med 6:6, 2000.

Kelly DA: Current results of evolving indications for liver transplantation in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 27:214-221, 1998.

Krivit W, Shapiro EG, Peters C, et al: Hematopoietic stem cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy. N Engl J Med 338:1119-1126, 1998.

Lukacs GL, Durie PR: Pharmacologic approaches to correcting the basic defect in cystic fibrosis. N Engl J Med 349:1401-1404, 2003.

Manno CS, Arruda VR, Pierce GF, et al: Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-factor IX and limitations imposed by the host immune response. Nat Med 12:342-347, 2006.

Muenzer J, Fisher A: Advances in the treatment of mucopolysaccharidosis type 1. N Engl J Med 350:1932-1934, 2004.

Pellegrini G: Changing the cell source in cell therapy. N Engl J Med 351:1170-1172, 2004.

Sandhaus RA: α1-Antitrypsin deficiency: new and emerging treatments for α1-antitrypsin deficiency. Thorax 59:904-909, 2004.

Saunthararajah Y, Lavelle D, DeSimone J: DNA hypomethylating reagents and sickle cell disease. Br J Haematol 126: 629-636, 2004.

Schrier SL, Angelucci E: New strategies in the treatment of the thalassemias. Annu Rev Med 56:157-171, 2005.

Scriver CR, Kaufman S: The hyperphenylalaninemias: phenylalanine hydroxylase deficiency. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001.

Staba SL, Escolar ML, Poe M, et al: Cord-blood transplantation from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. N Engl J Med 350:1960-1969, 2004.

Starzl TE, Demetris AJ: Liver transplantation: a 31-year perspective. Part I. Curr Probl Surg 27:49-116, 1990.

Stevenson M: Therapeutic potential of RNA interference. N Engl J Med 351:1772-1777, 2004.

Stuart MJ, Nagel RL: Sickle cell disease. Lancet 364:1343-1360, 2004.

Weinberg KI: Early use of drastic therapy. N Engl J Med 352:214-2126, 2005.

Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, et al: Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. Am J Med 113:112-119, 2002.

Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, et al: Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. Am J Hum Genet 75:65-74, 2004.

Xia H, Mao Q, Eliason SL, et al: RNAi suppresses polyglutamine-induced neurodegeneration in a model of spinocerebellar ataxia. Nat Med 10:816-820, 2004.

Zeitlin P: Can curcumin cure cystic fibrosis? N Engl J Med 351:606-608, 2004.

○ ვებგვერდები

Clinical Trials in Human Gene Transfer. *http://www.genetis.od.nih.gov/Contents/GC_home.asp*

Gene Therapy Clinical Trials Worldwide. *http://www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical*

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). *www.nebi.nlm.nih.gov/entrez/query.fgi?db=OMIM*

სავარჯიშოები

1. X-შეჭიდული ქრონიკული გრანულომატოზი (CGD) იშვიათი დაავადებაა. მისთვის დამახასიათებელია ორგანიზმის თავდაცვისუნარიანობის მოშლა და ამით განპირობებული მძიმე, განმეორებითი და ხშირად სასიკვდილო პიოგენური ინფექციები, რომლებიც ბავშვობის ასაკიდანვე იჩენს ხოლმე თავს. X-შეჭიდული CGD ლოკუსი კოდირებს ოქსიდაზას კომპონენტს, *b*-ციტოქრომის მძიმე ჯაჭვს, რომელიც ფაგოციტებში წარმოქმნის ბეკანეს. γ-ინტერფერონი (IFN-γ) აძლიერებს ნორმალური ფაგოციტების ოქსიდაციურ აქტივობას, რის გამოც ის შეეკავებათ X-შეჭიდული CGD-ით დაავადებულ ვაჟებში ფერმენტის აქტივობის გაზრდის მიზნით. მკურნალობის დაწყებამდე, შედარებით მსუბუქი ფორმით დაავადებული ზოგიერთი ავადმყოფის ფაგოციტებში შეინიშნებოდა ოქსიდაციური პროცესების მცირე, მაგრამ შესამჩნევი გაძლიერება მძიმედ დაავადებულთაგან განსხვავებით; ეს ფაქტი იმაზე მეტყველებს, რომ გაზრდილ აქტივობას ნაკლებად მძიმე ავადმყოფებში იწვევს დაზიანებული ლოკუსიდან *b*-ციტოქრომის მომატებული პროდუქცია. IFN-γ ზრდის მათში *b*-ციტოქრომის შემცველობას და სუპეროქსიდაზას წარმოქმნას და ხელს უწყობს *Staphylococcus aureus*-ის განადგურებას გრანულოციტებში. დარწმუნებით შეიძლება ითქვას, რომ IFN-γ-ის ეფექტი ასოცირებს *b*-ციტოქრომის ჯაჭვის მომატებულ შემცველობასთან. სავარაუდოდ, დაავადებულებში *b*-ციტოქრომის პოლიპეპტიდი არასრულად ფუნქციონირებდა და ნარჩენი ფუნქციის ექსპრესიის გაზრდამ ნაწილობრივ გამოასწორა ფიზიოლოგიური დეფექტი. აღწერეთ გენეტიკური განსხვავებები, რითაც შეიძლება აიხსნას ის ფაქტი, რომ X-შეჭიდული CGD-ის მქონე ზოგიერთი ავადმყოფი in vitro რეაგირებს INF-γ-ზე, ხოლო სხვები – არა.

2. განსაზღვრეთ რა შეზღუდვები არსებობს ისეთი ცილების მიმართ, რომელთა გამოყენება შეიძლება გარეუჯრედულ ჩანაცვლებით თერაპიაში, როგორც ეს გამოსახულია PEG-ADA-ს მაგალითზე. რაგომ არ არის მართებული ამ მეთოდის გამოყენება ფენილალანინ-დეჰიდროქსილაზას დეფიციტის მიმართ? ჰარლერის სინდრომის დროს? ლეშ-ნაიანის სინდრომის დროს? თეი-საქსის დაავადება მხოლოდ ღვიძლის დაზიანების რომ იწვევდეს, გამოსადეგი იქნებოდა თუ არა მკურნალობის ამ მეთოდის გამოყენება? თუ არა, რაგომ?

3. რონდა, 3 წლის ბოგონა, დაავადებულია ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიით, რომელსაც იწვევს დელეცია გენის 5′ ბოლოზე. მუტაციის შედეგად ოთოეულმა ალელმა დაკარგა პრომოტორი და პირველი ორი ეგზონი. (რონდას მშობლები ბიძაშვილ-მამიდაშვილი არიან). კონსულტაციაზე თქვენ განუმარტეთთ მშობლებს, რომ რონდას წლობით დასჭირდებოდა პლაზმის გადასხმის თერაპია 1-2 კვირაში ერთხელ. კლინიკაში ისინი შეხვდნენ სხვა ოჯახს, რომლის წარმომადგენელ 5 წლის ვაჟს ჰქონდა იგივე დაავადება. მას უტარდებოდა მედიკამენტური მკურნალობა, რომელიც შედეგიანი აღმოჩნდა. რონდას მშობლებს აინტერესებთ, რაგომ არ შესთავაზეს მათ ქალაშვილს მკურნალობის ანალოგიური ფარმაკოლოგიური მეთოდი. ახსენით.

4. სავარაუდოდ, რა სახის მუტაცია ექნებათ ჰომოცისტინურიით დაავადებულ ავადმყოფებს, რომლებიც არ რეაგირებენ პირიდოქსინის (B_6 ვიტამინის) მაღალ დოზაზე (1000 მგ/დღეში)? როგორ ახსნით იმ ფაქტს, რომ B_6 ვიტამინის ერთ და იმავე დოზით მკურნალობისას ტომი სრულად რეაგირებს ვიტამინზე, მის ბიძაშვილს, ალანს კი პლაზმური ჰომოცისტინის დონე მხოლოდ ნაწილობრივ შეუმცირდა?

5. თქვენ ახლახანს გაუკეთეთ კლონირება ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას გენს და გსურთ დაუყოვნებლივ გამოიყენოთ იგი PKU-თი დაავადებულ ადამიანთა მკურნალობისთვის. თქვენი მიდგომის არსი იმაში მდგომარეობს, რომ კულტურაში გამომაზრდოთ ავადმყოფის უჯრედები, შეიყვანოთ მათში გენის ფუნქციური ვარიანტი და დააბრუნოთ უჯრედები ავადმყოფში.
(ა) დსმ-ის რომელი კომპონენტები დაგჭირდებათ იმისათვის, რომ შექმნათ ფუნქციური ცილა ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზა გენის გადაგანის ექსპერიმენტში?
(ბ) რომელ ქსოვილებს აირჩევდით ფერმენტის ექსპრესიისათვის და რაგომ? როგორი გავლენა ექნებოდა თქვენს გადაწყვეტილებას გენის კონსტრუქციაზე?
(გ) თქვენ შეგაქვთ თქვენივე შექმნილი გენის ვარიანტი ფიბრობლასტებში, რომლებიც კულტივირებულია ავადმყოფის კანის ბიოფსიის ნიმუშიდან. ნორზერნ-ბლოტინგმა აჩვენა, რომ m-რნმ ნორმალური ოდენობითაა და მოლეკულის ზომაც ნორმალურია. მიუხედავად ამისა, უჯრედებში ვერ ხერხდება ცილა ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას დეტექცია. ტრანსფორირებულ გენში მომხდარი რა სახის დარღვევებით შეიძლება აიხსნას ეს მონაცემები?
(დ) თქვენ მოგაგვარეთ (გ)-ში დასმულ საკითხთან დაკავშირებული ყველა პრობლემა, მაგრამ კულტივირებულ უჯრედებში გენის ახალი ვარიანტის შეყვანისას აღმოაჩინეთ მათში ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას სიჭარბე. უჯრედების ფიქსაციის შემდეგ ფერმენტის ანალიზმა აჩვენა, რომ მისი აქტივობა ნორმალური იყო (იგულისხმება, ყველა საჭირო კოპაქტორების არსებობის შემთხვევაში). როდესაც კულტურაში გაზრდილ უჯრედს დაამატეთ ^{3}H-ით მონიშნული ფენილალანინი, არ წარმოიქმნა ^{3}H-ით მონიშნული თიროზინი (ამის საპირისპიროდ, ღვიძლის კულტივირებული უჯრედები ასეთ შემთხვევაში დიდი ოდენობით წარმოქმნიან ^{3}H-ით მონიშნულ თიროზინს). რა იქნება ^{3}H-ით მონიშნული თიროზინის წარმოქმნის შეფერხების ყველაზე სარწმუნო ახსნა? როგორი გავლენა ექნება ამ მონაცემებს თქვენს მიერ ავადმყოფების სამკურნალოდ შემუშავებული გენური თერაპიის მეთოდზე?
(ე) თქვენ შეიმუშავეთ მეთოდი, რომლის მიხედვით თქვენს მიერ შექმნილი გენის ფუნქციური ვარიანტი პირდაპირ შეგყავთ მრავალრიცხოვან ჰეპატოციტებში ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას დეფიციტის მქონე ავადმყოფებში. მოულოდნელად აღმოაჩინეთ, რომ ავადმყოფებს, რომელთა ფაგოციტებში მკურნალობის დაწყებამდე აღინიშნებოდა არააქტიური ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზას ჰომოდიმერის დიდი რაოდენობა, აქვთ იმაზე დაბალი ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზას ფერმენტული აქტივობა, ვიდრე ავადმყოფებს, რომლებშიც მკურნალობამდე ვერ ხერხდებოდა პოლიპეპტიდ ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას დეტექცია. როგორ ახსნით ამ შედეგს? როგორ გადაწყვეტთ ამ პრობლემას?

6. ავადმყოფის მუტანტური გენის ორივე ალელი იწვევს ნარჩენი ფუნქციის მქონე ცილის წარმოქმნას შედარებით მცირე რაოდენობით. რომელ თერაპიულ მეთოდებს მიმართავდით ასეთ სიტუაციაში?

7. ავადმყოფს აქვს დომინანტური დაავადება, განპირობებული ნაადრევი stop-კოდონის მუტაციით. დაზიანებული უჯრედის იმუნობლოტმა დადასტურა მუტანტური ცილების არარსებობის ფაქტი. ავადმყოფს მკურნალობენ გენტამიცინით, რომელიც ხელს უწყობს ნაადრევი stop-კოდონის გამოტოვებას და ნორმალური სიგრძის ცილის სინთეზს; ამას მკურნალობის შემდეგ წაგარებული განმეორებითი იმუნობლოტის ანალიზიც დადასტურებს. მიუხედავად ამისა, ვერ ხერხდება ცილის ფუნქციაზე დეტექცია. საკარაუდოდ, რითი შეიძლება აიხსნას ასეთი საკალალო შედეგი?

თავი 14

განვითარების გენეტიკა და თანდაყოლილი მანკები

განვითარების გენეტიკის ცოდნას, რომელიც საშვილოსნოში ადამიანის ნორმალური განვითარების პროცესებზე პასუხისმგებელ მექანიზმებსაც მოიცავს, არსებითი მნიშვნელობა აქვს პრაქტიკოსი ექიმისათვის, რომელიც ეძიებს თანდაყოლილი მანკების მატარებელი ინდივიდების დიაგნოსცირების ახალ, რაციონალურ საშუალებებს. ზუსტი დიაგნოზის საფუძველზე პრაქტიკოს ექიმს შეუძლია დაავადების პროგნოზირება, საშუალება ეძლევა შეიმუშაოს საექიმო მეურვეობის საკითხთან დაკავშირებული რეკომენდაციები, ზუსტად განსაზღვროს და ინფორმაცია მიაწოდოს ავადმყოფი ბავშვის მშობლებსა და ნათესავებს განმეორებითი შემთხვევის რისკის შესახებ. წინამდებარე თავში მიმოვიხილავთ მედიცინის დარგს, რომელიც თანდაყოლილ დარღვევებს და ემბრიოლოგიური განვითარების ძირითად მექანიზმებს უკავშირდება; ზოგიერთი მექანიზმის ასახსნელად მაგალითებსაც განვიხილავთ დეტალურად; შემდეგ აღვწერთ თანდაყოლილ დარღვევათა ცალკეულ შემთხვევებს, რომლებიც ამ პროცესების მოშლის შედეგად ვითარდება და, ბოლოს, შევეცდებით წარმოვაჩინოთ განვითარების ბიოლოგიის მნიშვნელობა პრენატალური დიაგნოსტიკისა (იხ. თავი 15) და რეგენერაციულ მედიცინაში ღეროვანი უჯრედული თერაპიის დასანერგავად (იხ. თავი 13).

❍ განვითარების ბიოლოგია მედიცინაში

საზოგადოებრივი ჯანდაცვა თანდაყოლილი დეფექტების წინააღმდეგ

დიდია თანდაყოლილი დეფექტების მნიშვნელობა მედიცინისთვის. უახლესი სტატისტიკური მონაცემებით, 2002 წელს ახალშობილთა სიკვდილიანობის მაჩვენებლის 20%-ზე მეტი თანდაყოლილი დეფექტებით იყო გამოწვეული. ეს არის ანომალიები (ხშირად დარღვევებს ანომალიებად მოიხსენიებენ), რომლებიც დაბადებიდანვე გამოხატულია ორგანოების თუ სხვა სტრუქტურების განვითარების დეფექტების სახით. ახალშობილთა სიკვდილიანობის კიდევ 20%-ის მიზეზი შესაძლოა ვადამდელ მშობიარობას უკავშირდებოდეს, რომელიც დედისა და ნაყოფის განვითარებისათვის საჭირო არასათანადო გარემო პირობებით აიხსნება. აქედან გამომდინარე, ახალშობილთა სიკვდილიანობის თითქმის ნახევარი ნორმალური განვითარების პროცესების დარღვევითაა გამოწვეული. სიკვდილიანობის გარდა, თანდაყოლილი ანომალიები ხშირად გახანგრძლივებული დაავადებების, ფსიქიკურ განვითარებაში ჩამორჩენის და სხვა დისფუნქციური მოვლენების გამომწვევი მთავარი მიზეზია, რაც უარყოფითად მოქმედებს დაავადებულ ინდივიდთა პროდუქტიულობაზე.

უდავოდ დიდია განვითარების ანომალიების ზეგავლენა საზოგადოებრივ ჯანდაცვაზე. უდიდესი მნიშვნელობა ენიჭება გენეტიკურ კონსულტაციებსა და პრენატალურ დიაგნოსტიკას, რომლის საფუძველზეც მომავალ მშობელს შეუძლია გააკეთოს არჩევანი ფეხმძიმობის შენარჩუნების თუ შეწყვეტის სასარგებლოდ, ხოლო იმ მშობლებს, რომლებიც სერიოზული რისკის წინაშე დგანან, რომ მათ შთამომავლებს შესაძლოა ჰქონდეთ თანდაყოლილი მანკები, ეხმარება მაქსიმალურად გაზარდონ ჯანმრთელი შვილის ყოლის შანსი (იხ. თავი 15). ამ მხრივ, უდიდესი სიფრთხილე მართებთ ექიმებს და ჯანმრთელობის სფეროში დასაქმებულ სხვა პირებს, რათა საზოგადო ჯანდაცვის მთავარი მიზანი, მიმართული დაავადებათა სიხშირის შემცირებისკენ, არ დაიყვანონ მხოლოდ ფეხმძიმობის ნებაყოფლობით შეწყვეტის გზით თანდაყოლილი ანომალიების მატარებელი ბავშვების დაბადების პრევენციამდე. თანდაყოლილ დარღვევათა პირველადი პრევენცია სხვა საშუალებებითაც მიიღწევა; მაგალითად, რეკომენდაციით პრენატალურ პერიოდში ფოლიუმის მჟავას დამატებითი მიღების შესახებ, რაც მნიშვნელოვნად ამცირებს ნერვული მილის დეფექტების შემთხვევათა სიხშირეს; კიდევ სხვა საშუალებაა საზოგადოებრივი ჯანდაცვის სამსახურების მიერ ჩატარებული კამპანიები ორსულობის პერიოდში ალკოჰოლის მიღების წინააღმდეგ ტერატოგენული ეფექტის პრევენციის მიზნით, რაც საზოგადო ჯანდაცვის ასევე წარმატებული მეთოდებია; ისინი მიმართულია თანდაყოლილი დეფექტების აღკვეთისაკენ, არ საჭიროებს არც პრენატალურ დიაგნოზს და არც ხელოვნური აბორტის თაობაზე გადაწყვეტილების მიღებას.

კლინიკური დისმორფოლოგია

დისმორფოლოგია არის სწავლება თანდაყოლილი დარღვევების შესახებ, რომელიც იკვლევს ახალშო-

სურ. 14-1 ▪ პოლიდაქტილიისა და სინდაქტილიის სიმახინჯეები. **A,** ინსერციული პოლიდაქტილია. ამ შემთხვევაში ავადმყოფს აღენიშნება ჰეპტადაქტილია ხელის ცენტრალურ სხივში თითის ინსერციით და დამატებითი პოსტაქსიალური თითით. ტიპურ შემთხვევაში ეს სიმახინჯე დაკავშირებულია მესამე და მეოთხე თითების ხელის ნების ძვლების შერწყმასთან. ტიპურადინსერციული პოლიდაქტილია დამახასიათებელია პალისტერ-ჰოლის სინდრომით დაავადებული ინდივიდებისათვის. **B,** პოსტაქსიალური პოლიდაქტილია, რომლისთვისაც დამახასიათებელია მძიმე ფორმის, მეორე თითიდან ნეკამდე სინდაქტილია. სიმახინჯის ეს ფორმა დადასტურდა გრეგის ცეფალოპოლისინდაქტილიის სინდრომით დაავადებულ ინდივიდებში. (Images courtesy of Dr. Leslie Biesecker, Bethesda, Maryland.)

ბილის სხეულის ერთი ან რამდენიმე ნაწილის ფორმის ცვლილებას. დისმორფოლოგი მკვლევარის მიზანია განსაზღვროს ანომალიური გენებისა და გარემო, არაგენეტიკური ფაქტორების წვლილი თანდაყოლილ დარღვევებში. დისმორფოლოგთა კლინიკური მიზნებია ბავშვებისათვის თანდაყოლილი მანკების დიაგნოზის დასმა, მათთვის შემდგომი დეტალური დიაგნოსტიკური გამოკვლევების შეთავაზება, მოსალოდნელი შედეგების პროგნოზირება, მოსალოდნელი გართულებების შემთხვევაში მკურნალობის გეგმის შემუშავება არსებული მანკების შესახებ, ავადმყოფის ოჯახის ინფორმირება და დაავადების შესაძლო განმეორების რისკის თაობაზე ოჯახის წევრებისა და ნათესავების გაფრთხილება. ამ მრავალმხრივი და საპასუხისმგებლო მიზნების მისაღწევად ექიმ-კლინიცისტმა მონაცემები უნდა მოიპოვოს უშუალოდ პაციენტისაგან, მოიძიოს ოჯახური ანამნეზი და გაეცნოს საკითხთან დაკავშირებით გამოქვეყნებულ კლინიკურ თუ ფუნდამენტურ სამეცნიერო ლიტერატურას. დისმორფოლოგები მჭიდროდ თანამშრომლობენ პედიატრიული ქირურგიის, ნევროლოგიის, რეაბილიტაციური მედიცინის სპეციალისტებთან და მონათესავე სამედიცინო დარგების მუშაკებთან, რათა სათანადო დახმარება აღმოუჩინონ სერიოზული თანდაყოლილი მანკების მატარებელ ბავშვებს.

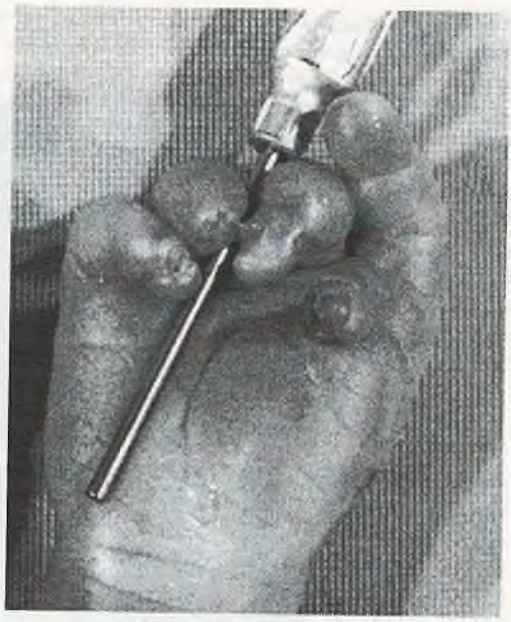
მანკები, დეფორმაციები და დესტრუქციები

დისმორფოლოგები თანდაყოლილ დარღვევებს სამ ძირითად კატეგორიად ყოფენ. ესენია: **მანკები (სიმახინჯეები), დეფორმაციები** და **დესტრუქციები**. გაგაცნობთ განსხვავებას ამ სამ კატეგორიას შორის სამი თანდაყოლილი დარღვევის მაგალითზე, რომლებიც კიდურებს შეეხება.

მანკები განვითარების პროცესში მოქმედი ერთი ან მეტი გენეტიკური პროგრამის დარღვევის შედეგად ვითარდება. მანკის მაგალითია დამატებითი თითების არსებობა, რომელიც **გრეგის ცეფალოპოლისინდაქტილიის** სახელითაა ცნობილი (მას ამავე თავში, ქვემოთ განვიხილავთ). გრეგის ცეფალოპოლისინდაქტილია (სურ. 14-1) გამოწვეულია ფუნქციის დაკარგვის მუტაციით ტრანსკრიფციული ფაქტორის გენში, GLI3-ში. აღნიშნული გენი ტრანსკრიფციული ფაქტორებისა და სასიგნალო მოლეკულების კომპლექსური ქსელის ერთ-ერთი კომპონენტია, რომელთა ურთიერთქმედება განაპირობებს ადამიანის ზედა კიდურის ჩანასახის დისტალური ბოლოებიდან ხუთთითიანი ხელის მტევნის განვითარებას. რადგან მანკები შიდაგენური დარღვევების მიზეზით წარმოიშობა, ჯანსაღ ნაყოფში ეს გენები სპეციფიკურად წარმართავენ განვითარების საფეხურებს ან პროგრამათა სერიებს და, რადგან ასეთი პროგრამები ემბრიონისა თუ ნაყოფის სხვადასხვა ნაწილში განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე გამოიყენება, სხეულის ერთი ნაწილის მანკი ხშირად, მაგრამ არა ყოველთვის, დაკავშირებულია სხეულის რომელიმე სხვა ნაწილის დამახინჯებასთან.

მანკებისაგან განსხვავებით, დეფორმაციები გარეგანი ფაქტორების მოქმედებით გამოიწვევა, რაც განვითარების პერიოდში ფიზიკურად აისახება ნაყოფზე. დეფორმაციები განსაკუთრებით ხშირია ნაყოფის განვითარების მეორე ტრიმესტრში, როდესაც ნაყოფი უკვე საშვილოსნოს გარსშია მოთავსებული და ზღუდავს მის მოძრაობას. მაგალითად, კიდურების სახსრების კონტრაქტურა, ე.წ. **ართროგრიპოზი** თავის ქალის განვითარების დეფორმაციასთან კომბინაციაში ზღუდავს ნაყოფს; ის ხშირად გამოწვეულია ტყუპი ან სამი ბავშვის ჩასახვით, ზოგჯერ – ამნიონის სითხის ხანგრძლივი დენადობით (გაჟონვით) (სურ. 14-2). დაბადებისას გამოვლენილ დეფორმაციათა უმეტესობა შესაძლოა თავისთავად გასწორდეს, ზოგჯერ ბავშვს მკურნალობენ გარეგანი საფიქსაციო დანადგარით, მაპროვოცირებელი ფაქტორის ეფექტის რევერსიის მიზნით.

თანდაყოლილი დეფექტების მესამე კატეგორიის შემთხვევაში დესტრუქციებს იწვევს ნაყოფის ნორმალური და, თავისი განსაკუთრებული მნიშვნელობის გამო, შეუცვლელი ქსოვილის დაშლა. დესტრუქციათა მკურნალობა გაცილებით რთულია, ვიდრე დეფორმაციებისა, რადგან ისინი ნორმალური ქსოვილის ფაქტობრივ დაკარგვასთანაა დაკავშირებული. დესტრუქციები შეიძლება გამოიწვიოს სისხლძარღვოვანმა უკმარისობამ, ტრავმამ ან ტერატოგენებმა. ამ ტიპის დარღვევათა ერთ-ერთი მაგალითია **ამნიონის დესტრუქცია,** ამნიონის ქსოვილთან დაკავშირებული



სურ. 14-2 ▪ დეფორმაცია, რომელიც ცნობილია თანდაყოლილი ართროგრიპოზის სახელწოდებით. დადასტურდა ე.წ. ამიოპლაზიის პირობებში. სახეზეა მრავალმხრივი, სიმეტრიულად შეერთებული კონტრაქტურები, გამოწვეული ოლიგოჰიდრამნიონის მიზეზით გართულებული ფეხმძიმობით, ნაყოფში კუნთების განვითარების ანომალიით. გონებრივი განვითარების მაჩვენებლები ნორმალურია და ორთოპედიული რეაბილიტაცია ხშირად წარმატებულია. (Image courtesy of Judith Hall, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada.)

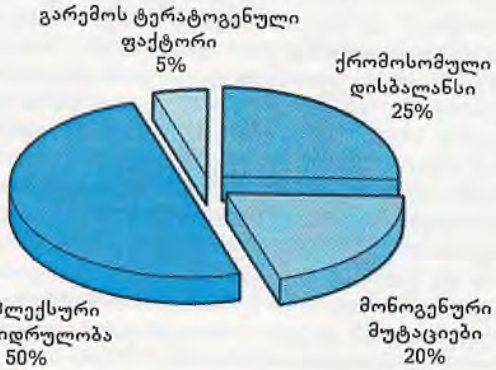
სურ. 14-3 ▪ კიდურის დაშლის ეს ანომალია დაკავშირებულია ამნიონის ჭიმთან. როგორც ჩანს, 26-კვირიანი ნაყოფის ცერი თითქმის სრულად ატროფირებულია, დარჩენილია მხოლოდ მცირე ზომის ნაწილი. მესამე თითზე და ნეკზე შესაბამისად აღინიშნება შუა და დისტალური ფალანგების მორგოლილი ჭიმები. მეოთხე თითის დისტალური ნაწილი ამპუტირებულია და მის წვერზე მიმაგრებულია ამნიონის მცირე ზომის ფრაგმენტი. (Image courtesy of Dr. Mason Barr, Jr., University of Michigan, Ann Arbor, Michigan.)

ნაყოფის კიდურის ნაწილობრივი ამპუტაცია. კლინიკურად ამნიონის დესტრუქციას ამოიცნობენ თითის ნაწილობრივი არათანაბარი ამპუტაციის სურათით, რასაც თან ახლავს მორგოლილი ჭიმები (სურ. 14-3).

მანკების, დეფორმაციებისა და დესტრუქციების პათოფიზიოლოგიური კონცეფცია ერთგვარი კლინიკური მეგზურია თანდაყოლილი დარღვევების გამოვლინების, დიაგნოსტიკისა და მკურნალობისას, თუმცა ზოგჯერ ხდება ამ დარღვევათა ურთიერთგადაფარვა. მაგალითად, სისხლძარღვებთან დაკავშირებულმა მანკებმა შეიძლება გამოიწვიოს დისტალური სტრუქტურების რღვევა და შარდ-სასქესო სისტემის ანომალიები, რომლებიც, თავის მხრივ, იწვევს რა ოლიგოჰიდრამნიოზს, განაპირობებს ნაყოფის დეფორმაციას. ამრიგად, თანდაყოლილი დარღვევების ამგვარი "ბუკეტი" შესაძლოა ცალკეულ ინდივიდებში მანკების, დეფორმაციებისა და დესტრუქციების კომბინაციით იყოს წარმოდგენილი.

გენეტიკური და გარემო მიზეზებით გამოწვეული მანკები

მანკების გამოწვევის მიზეზები მრავალგვარია (სურ. 14-4). მათი 25% მოდის ქრომოსომულ დისბალანსზე, რომელთაგან ყველაზე გავრცელებულია 21-ე, მე-18 და მე-13 ქრომოსომების აუტოსომური ტრისომიები (იხ. თავი 6). ამას გარდა, კიდევ 20% გამოწვეულია ერთეული გენების მუტაციებით. ზოგიერთი მანკი მემკვიდრეობით გადადის აუტოსომურ-დომინანტური სახით. ასეთია, მაგალითად, **აქონდროპლაზია,** ანუ **ვაარდენბურგის სინდრომი.** მუხედავად იმისა, რომ, თანდაყოლილი დეფექტის მქონე მრავალი ჰეტეროზიგოტი ატარებს ახალ მუტაციებს, იგი იმდენად მძიმეა, რომ ლეტალურია გენეტიკურად და ამიტომ ხშირად ერთეულ, იზოლირებულ შემთხვევას წარმოადგენს ოჯახში (იხ. თავი 7). მანკებთან ასოცირებული სხვა სინდრომები მემკვიდრეობით გადაეცემა როგორც აუტოსომური (**სმიტ-ლემლი-ოპიცის სინდრომი**) ან X-შეჭიდული რეცესიული ნიშანი (**ლოუის სინდრომი**). თანდაყოლილი დარღვევების დაახლოებით 50%-ის მიზეზი გაურკვეველია, თუმცა დადგენილია, რომ ისინი შედარებით მაღალი სიხშირით მეორდება დაავადებული ბავშვების ოჯახებში საშუალო პოპულაციურ სიხშირესთან შედარებით და, რომ ისინი მულტიფაქ-



სურ. 14-4 ▪ თანდაყოლილ ანომალიებში მონოგენური დეფექტების, ქრომოსომული დარღვევებისა და ტერატოგენების როლის პროცენტული თანაფარდობა.

ტორულ დაავადებებს მიეკუთვნება (იხ. თავი 8). ეს კატეგორია მოიცავს ადვილად ამოსაცნობ ისეთ თანდაყოლილ დეფექტებს, როგორიცაა გაპობილი („კურდღლის") ტუჩი გაპობილი სასის („მგლის ხახის") თანხლებით ან მის გარეშე, ასევე გულის თანდაყოლილი მანკები. განვითარების მანკების დარჩენილი 5% კი, სავარაუდოდ, წარმოიშობა გარემომცველი აგენტების წამლების, ინფექციების, ქიმიური ნივთიერებების ან რადიაციის ზემოქმედების შედეგად. მათ **ტერატოგენებს** უწოდებენ (წარმოდგება ბერძნული სიტყვიდან და ნიშნავს „სიმახინჯის გამომწვევს"), რადგან აქვთ თანდაყოლილი დეფექტების გამოწვევის უნარი (განხილულია ქვემოთ).

პლეიოტროპია: სინდრომები და შედეგები

თანდაყოლილი დარღვევების შესწავლისას კლინიცისტი დისმორფოლოგები ყოველთვის ცდილობენ ახსნან **პლეიოტროპიის** ფენომენი (იხ. თავი 7). თანდაყოლილ დეფექტებს პლეიოტროპული გამოვლინება აქვს იმ შემთხვევაში, თუ ცალკეული აგენტი ემბრიონის სხვადასხვა ნაწილში იწვევს ანომალიებს ერთ ან რამდენიმე ორგანოთა სისტემაში ან მრავლობით სტრუქტურებში, რომლებიც მუცლადყოფნის სხვადასხვა პერიოდში ვითარდება. სიმახინჯის გამომწვევი აგენტი შეიძლება იყოს მუტანტური გენიც და ტერატოგენიც. პლეიოტროპული თანდაყოლილი დეფექტი ორი განსხვავებული გზით წარმოიშობა, რაც დამოკიდებულია იმაზე, თუ რა მექანიზმით ანხორციელებს აგენტი თავის მოქმედებას: თუ გამომწვევი აგენტი ერთდროულად იწვევს მრავალრიცხოვან ანომალიას, დარღვევათა ამგვარ ერთობლიობას **სინდრომს** უწოდებენ; მაგრამ იმ შემთხვევაში, თუ მუტანტური გენი ან ტერატოგენი აზიანებს მხოლოდ ერთეულ ორგანოთა სისტემას, რასაც მოსდევს ამ სისტემის მოშლა და, აქედან გამომდინარე, პლეიოტროპული დარღვევების მთელი კასკადი, როგორც მეორადი ეფექტი, ასეთ შემთხვევაში მანკები უკვე განიხილება, როგორც **შედეგი.**

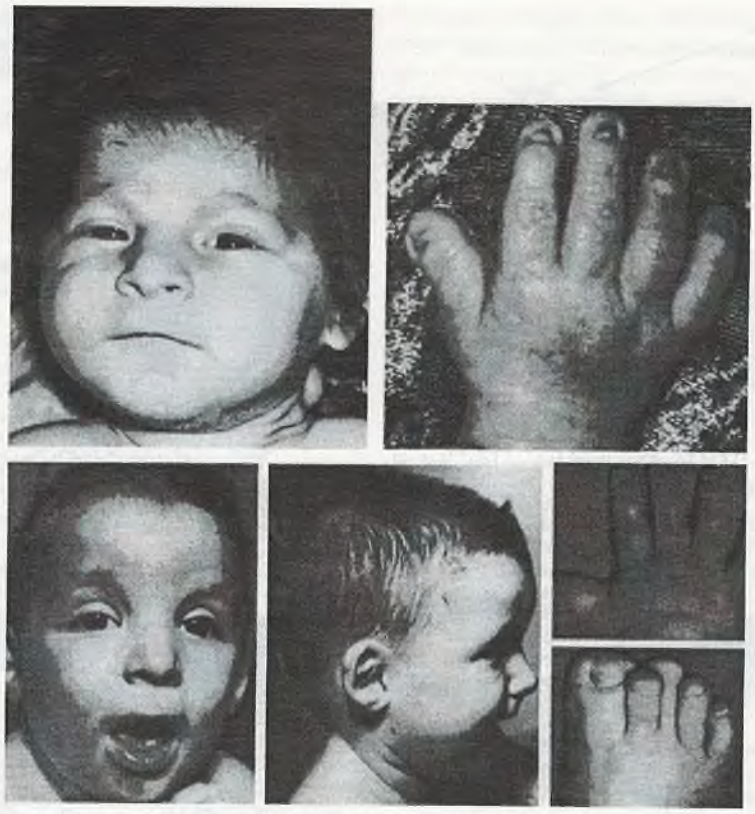
აუტოსომურ-დომინანტური **ბრანქიო-ოტო-რენალური დისპლაზიის სინდრომი** პლეიოტროპული სინდრომის ერთ-ერთი მაგალითია. უკვე დიდი ხანია ცნობილია, რომ ბრანქიალური რკალის მქონე ადამიანებს, რომლებსაც აქვთ ყურისა და კისრის სტრუქტურათა დეფექტი, გამოწვეული განვითარების პერიოდის ანომალიებით, ამავდროულად აღენიშნებათ თირკმლის ანომალიის მაღალი რისკი. მაგალითად, ბრანქიო-ოტო-რენალური დისპლაზიის სინდრომი იწვევს გარეთა ყურისა და ლოკოკინის განვითარების ანომალიას, კისტებისა და ფისტულების წარმოშობას კისრის არეში, თირკმლის დისპლაზიას და თირკმლის შემკრები სადინრის დეფექტებს. ამ კავშირების მექანიზმი იმაში მდგომარეობს, რომ მასში მონაწილეობს ძუძუმწოვრებში ყურისა და თირკმლის განვითარებასთან დაკავშირებული კონსერვირებული გენების და ცილების ნაკრები. სინდრომის განვითარება იწყება ერთ-ერთ ასეთ გენში, EYA1-ში წარმოშობილი მუტაციის გამო. ეს გენი კოდირებს ცილა ფოსფატაზას, რომელიც ფუნქციონირებს ორივე ორგანოს – ყურისა და თირკმლის განვითარების პროცესში. ანალოგიური შემთხვევაა **რუბინშტეინ-ტეიბის სინდრომი,** რომელსაც იწვევს ტრანსკრიფციული კოაქტივატორის ფუნქციის დაკარგვა; ტრანსკრიფცია ირღვევა იმ გენთა მრავალრიცხოვან ჯგუფში, რომელთა ნორმალური ექსპრესია დამოკიდებულია ტრანსკრიფციულ კომპლექსში კოაქტივატორის არსებობაზე (სურ. 14-5).

მგლის ხახა და მცირე ზომის ქვედა ყბა (მანდიბულა), რასაც **რობინის შედეგს** უწოდებენ (სურ. 14-6), გამოწვეულია მანდიბულას ზრდის შეფერხებით მეცხრე კვირამდე ორსულობის პერიოდში. ენა განთავსებულია შედარებით უკან და ხელს უშლის სასის ნაკეცების (palate shelves) ნორმალურად დახურვას, რასაც მოსდევს მგლის ხახის ჩამოყალიბება. ზოგჯერ რობინი შეიძლება იყოს გაურკვეველი მიზეზით გამოწვეული დეფექტის იზოლირებული თანდაყოლილი შემთხვევა ან, ტყუპების შემთხვევაში, ანომალია შეიძლება გამოიწვიოს მანდიბულის განვითარების პერიოდში საშვილოსნოში ტყუპისცალთან ფიზიკურმა შეჯახებამ. ასეთივე ფენოტიპი შეიძლება ჰქონდეს **სტიკლერის სინდრომსაც.** ამ დროს მუტაცია ხდება გენში, რომელიც კოდირებს კოლაგენის სუბერთეულს, რის გამოც ყალიბდება უჩვეულოდ მცირე ზომის მანდიბულა განვითარების ბევრ სხვა ანომალიასთან ერთად, რომელიც მოიცავს სხეულის აღნაგობის, სახსრებისა და თვალების დეფექტებს. რობინის შედეგი სტიკლერის სინდრომში მართლაც შედეგია, რადგან მუტანტური კოლაგენის გენი თავისთავად არ იწვევს სასის არასრულ დახურვას. პალატოსქიზისი წარმოადგენს ყბის განვითარების პირველადი დეფექტის მეორად გამოვლინებას. როგორიც არ უნდა იყოს მიზეზი, რობინის შედეგები, რომელიც გამოწვეულია პალატოსქიზისით, უნდა განვასხვავოთ ჭეშმარიტი პირველადი პალატოსქიზისისგან, რომელიც სხვა მიზეზითაა განპირობებული, აქვს განსხვავებული პროგნოზი და ვრცელდება ბავშვის ოჯახის წევრებზეც. დისმორფოლოგიისა და განვითარების გენეტიკის პრინციპების ცოდნა აუცილებელია ცალკეულ შემთხვევებში სათანადო დიაგნოზის დასმისთვის; უნდა გვახსოვდეს, რომ აუცილებელია დარღვევის პირველად მიზეზებში გარკვევა, რადგან სწორედ მას უკავშირდება დაავადების პროგნოზი.

ზემოთ მოყვანილი (და კიდევ ბევრი სხვა) მაგალითი ერთხელ კიდევ ადასტურებს, რომ დისმორფოლოგიის კლინიკური პრაქტიკა ემყარება განვითარების ბიოლოგიის ძირითად ფუნდამენტურ მეცნიერებას. სწორედ ამიტომ, პრაქტიკოსი ექიმისათვის აუცილებელია განვითარების ბიოლოგიის ძირითადი კანონზომიერებების ცოდნა; იგი უნდა ერკვეოდეს იმ საშუალებებსა და მეტაბოლურ გზებში, რომელთა მეშვეობითაც გენის ფუნქციის დარღვევა აისახება ინდივიდის განვითარების პროცესზე და ენებს მას.

○ განვითარების ბიოლოგიის შესავალი

განვითარების ბიოლოგიის ამოცანაა პასუხი გასცეს ერთ უნიფიცირებულ შეკითხვას: როგორ შეუძლია ერთეულ უჯრედს გადაიქცეს ზრდასრულ ორგანიზმად? ადამიანში ასეთი ტრანსფორმაცია ყოველთვის ხდება განვითარების პროცესში ერთეული განაყოფიერებული კვერცხუჯრედიდან 10^{13}-დან 10^{14}-მდე უჯრედის ჩამოყალიბების პროცესში, რომელიც მოიცავს რამდენიმე ასეულ ადვილად გასარჩევ უჯრედულ ტიპს და ათობით ქსოვილს. ეს პროცესი უნდა მიმდ-



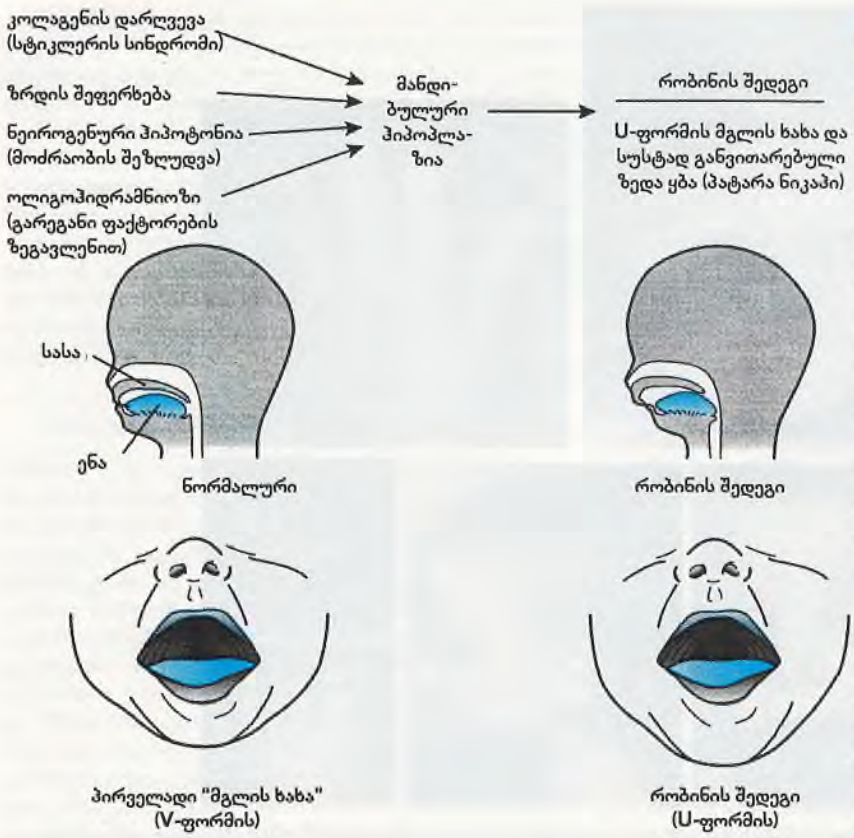
სურ. 14-5 ▪ რუბინშტეინ-ტაიბის სინდრომის გამომწვევი ფუნქციის დაკარგვის მუტაციები ტრანსკრიფციულ კოაქტივატორში. აღინიშნება ლოკუსის ჰეტეროგენურობა, რომლის დროსაც მუტაციამ ორი, ერთმანეთთან მჭიდროდ დაკავშირებული კოაქტივატორი გენიდან (CBP- და EP300-დან) ერთ-ერთში შეიძლება გამოიწვიოს მაღალვარიაბელური პლეიოტროპული სინდრომი, რომელიც მოიცავს გონებრივ განუვითარებლობას, ბრტყელ ცერს და დიდ – ფეხის თითებს, სახის თავისებურ გამომეტყველებას და გულის თანდაყოლილ მანკს. (Reprinted with permission from Jones KL: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. Philadelphia, WB Saunders, 1998.)

ნარეობდეს რეალურ და პროგნოზირებად პირობებში, დროის განსაზღვრულ მონაკვეთში.

განვითარების ბიოლოგიის ფესვები ემბრიოლოგიაშია, რომელიც, თავის მხრივ, ეფუძნება განვითარებად ორგანიზმზე დაკვირვებისა და ქირურგიული მანიპულაციის შედეგებს. მე-19 საუკუნეში და მე-20 საუკუნის დასაწყისში ამფიბიებსა და ფრინველების იმ დროისათვის აღვილად ხელმისაწვდომ ჩანასახებზე ჩატარებული ემბრიოლოგიური კვლევების შედეგად დაადგინეს, რომ ემბრიონი წარმოიქმნება ერთი ცალკეული უჯრედიდან და გაიცლის განვითარების მრავალრიცხოვან ფუნდამენტურ პროცესს. ბევრად უფრო გვიან, მოლეკულური ბიოლოგიისა და გენეტიკის მიღწევების დანერგვამ ემბრიოლოგიაში, მოახდინა ამ დარგის ტრანსფორმირება და საშუალება მისცა მეცნიერებს განვითარების პროცესების შესასწავლად ჩაეტარებინათ მასზე გარკვეული მანიპულაციები და გამოეყენებინათ მძლავრი ბიოქიმიური და მოლეკულური ტექნოლოგიები.

განვითარება და ევოლუცია

განვითარების ბიოლოგიის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი საკითხია ევოლუციასთან დაკავშირებული პროცესების შესწავლა. განვითარების აღრეულ სტადიაში მრავალი სახეობის ემბრიონი ერთმანეთის მსგავსია. განვითარების პროგრესირების კვალდაკვალ, სახეობათა შორის საერთო ნიშნები თანდათანობით გარდაიქმნება უფრო სპეციალიზებულ ნიშნებად, რომლებსაც საერთო აქვთ შედარებით მცირერიცხოვან, მაგრამ ახლომდგომ სახეობებთან. ახლონათესაური ემბრიოლოგიური ნიშნების ურთიერთშედარება ევოლუციურად ურთიერთდაკავშირებულ ორგანიზმებში გვიჩვენებს, რომ ცხოველთა ცალკეული ჯგუფებისათვის (მაგალითად, პრიმატებისთვის) დამახასიათებელი განვითარების სპეციფიკური ნიშნების (მაგალითად, თითების) აღნაგობა ეფუძნება ცხოველთა დიდი ჯგუფისთვის (ძუძუმწოვრებისთვის) დამახასიათებელ ნაკლებად სპეციფიკურ ნიშნებს, რომლებიც, თავის მხრივ, უკავშირდება ცხოველთა დიდ ჯგუფებში (ხერხემლიანებში) გამოვლენილ სტრუქტურებს. **ჰომოლოგიური** ეწოდება სხვადასხვა ორგანიზმის სტრუქტურებს, თუ ისინი განვითარებულია საერთო წინაპრის სტრუქტურებიდან (სურ. 14-7). სურ. 14-7-ზე გამოსახულია წინა კიდურების მაგალითები: ოთხი სახეობის განსხვავებულ მემკვიდრეობით ხაზს მათ საერთო წინაპრამდე მივყავართ. ოთხსავე სახეობას აქვს საერთო ნიშანი – ფუნქციური წინაკიდური. ოთხივე სახეობას საერთო აქვს მოლეკულური განვითარების მექანიზმი, რომლის საფუძველზეც შეიქმნა კიდურების სტრუქტურა.



სურ. 14-6 ▪ რობინის შედეგი. სხვადასხვა პირველად ანომალიას შესაძლოა მოჰყვეს მანდიბულას (ქვედა ყბის) ზრდის შეფერხება. ამ დროს ხდება ენის ადგილმდებარეობის ცვლილება – განთავსებულია უკან და ხელს უშლის სასის დახურვას, რაც, თავის მხრივ, განაპირობებს პატარა ნიკაპის და U-ფორმის გაპობილი სასის ("მგლის ხახის") განვითარებას. დეფექტი მოიცავს რბილ სასას და გრძელდება მაგარ სასაში. ამის საპირისპიროდ, პირველადი გაპობილი სასა, გამოწვეული ზედა ყბის ალვეოლური გამონაზარდების დაუხურაობით, არის სიმახინჯე, რომელიც იწყება ზედა ყბის წინა ნაწილში, ვრცელდება უკან, ჯერ მაგარი სასის და შემდგომ რბილის სასის მიდამოებში; სასა ხშირად U-ის ფორმისაა. თუ რობინის შედეგის მქონე ბავშვებში პატარა ნიკაპის პირველადი მიზეზი გარეგანი დეფორმაციაა (მაგალითად, ამნიონის სითხის ნაკლებობა ორსულობის პერიოდში – ოლიგოჰიდრომნიოზის), მაშინ ქვედა ყბის განვითარება ხშირად პოსტნატალურ პერიოდში ფერხდება. (Adapted in modified form from Wolpert L: Principles of Development. New York, Oxford University Press, 2002.)

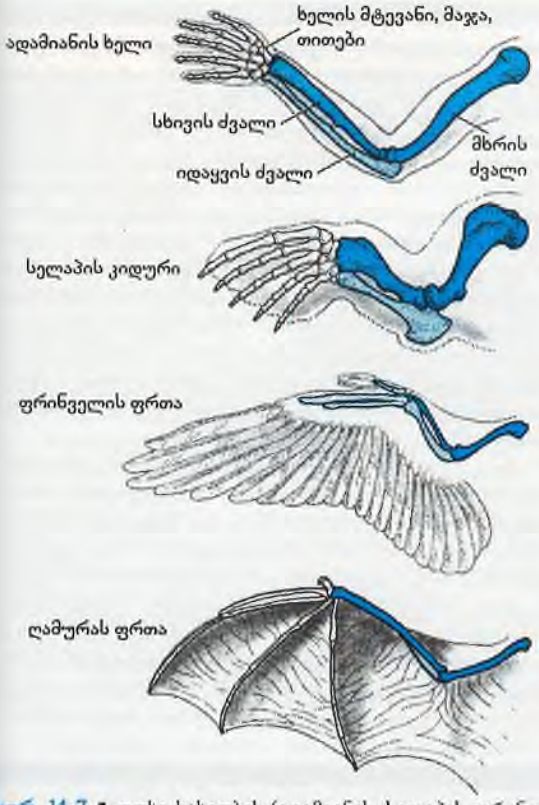
ნებისმიერი მსგავსება მხოლოდ ჰომოლოგიით არ აიხსნება; ევოლუციური სწავლება **ანალოგიური** სტრუქტურების არსებობასაც აღიარებს. ისინი ურთიერთმსგავსია, მაგრამ ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად, განსხვავებული გზებით წარმოიშობა და არ შეუძლია მიგვიყვანოს ამ სტრუქტურის მატარებელ საერთო წინაპრამდე. ნაკლებად სავარაუდოა, რომ ანალოგიური სტრუქტურების წარმოქმნის მოლეკულური გზები ევოლუციური თვალსაზრისით კონსერვირებული იყოს. სურ. 14-7-ზე ნაჩვენებია ევოლუციის პროცესში დამოუკიდებლად წარმოშობილი ღამურას და ფრინველის ფრთის აგებულების ნიმუშები, რომლებიც ხელს უწყობს მათ მოძრაობას ჰაერში. ამ ორი ორგანიზმის ევოლუციური განვითარება არ გამორიცხავს საერთო წინაპრის არსებობას პრიმიტიული ფრთისმაგვარი სტრუქტურით, რომელიც ღამურებმაც და ფრინველებმაც მემკვიდრეობით მიიღეს და შემდგომში განვითარეს ფრთები;. მეორე მხრივ, კარგად ჩანს, რომ ფრინველებში კიდურების უკანა მხარის გაფართოებამ განაპირობა ფრთის ფორმირება; ღამურებში კი ფრთების განვითარება მოხდა მათი წინა კიდურების თითების გაშლის და სინდაქტილიური ქსოვილით მათი შეერთების შედეგად. ამ შემთხვევას **კონვერგენციული ევოლუცია** ეწოდება.

განვითარების პროცესების ევოლუციური კონსერვაცია განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ადამიანის განვითარების შესწავლის საქმეში, რადგან ამგვარი კვლევების დიდი უმრავლესობა ვერ ტარდება ადამიანებზე გარკვეულ ეთიკურ მიზეზთა გამო (იხ. თავი 20). ამრიგად, განვითარებაზე დაკვირვების მიზნით მეცნიერები იყენებენ ცხოველურ მოდელებს, რათა შეისწავლონ ნორმალური ან ანომალიური განვითარების პროცესები. მიღებული შედეგების ადამიანზე განზოგადების შესაძლებლობა მთლიანად დამოკიდებულია განვითარების მექანიზმებისა და ჰომოლოგიური სტრუქტურების ევოლუციურ კონსერვაციაზე.

○ გენები და გარემო ფაქტორები განვითარების პროცესში

განვითარების გენეტიკა

განვითარებას საფუძვლად უდევს გენების ურთიერთქმედება უჯრედულ და გარემო სიგნალებთან. ამ პროცესში ჩართული გენური პროდუქტები მოიცავს ტრანსკრიფციულ რეგულატორებს – დიფუზიის უნარის მქონე ფაქტორებს, რომლებიც ურთიერთქმედებენ უჯრედებთან და წარმართავენ მათ განვითარებას სპეციფიკური გზებით, ამ ფაქტორთა რეცეპტორებს, სტრუქტურულ ცილებს, უჯრედშორის სასიგნალო მოლეკულებს. ამიტომ სრულიადაც არ არის გასაკვირი, რომ ადამიანში განვითარების დარღვევათა უმეტესობა გამოწვეულია გენომური, ქრომოსომული ან გენური მუტაციებით. მიუხედავად იმისა, რომ გენომი აშკარად ინფორმაციის უმთავრესი წყაროა, რომელიც აკონტროლებს ადამიანის განვითარებას და ახდენს



სურ. 14-7 ▪ ოთხი სახეობის (ადამიანის, სელაპის, ფრინველის და ღამურას) ზედა კიდურის სქემატური სურათი; მიუხედავად ადამიანის ზედა კიდურის (მხრისა და ხელის მტევნის), სელაპის ფარფლის, ფრინველის და ღამურას ფრთების გარეგნული სახესხვაობისა, მათი ძვლოვანი სტრუქტურების და ფუნქციონირების მსგავსება ოთხსავე სახეობაში ამყარებს წინა კიდურის ჰომოლოგიას. ამის საპირისპიროდ, ფრინველის და ღამურას გარეგნულად მსგავსი ფრთები ანალოგიურია, მაგრამ მათ არ გააჩნიათ ჰომოლოგიური სტრუქტურები. მიუხედავად იმისა, რომ ორივე მათგანი ფრთებს იყენებს ფრენისათვის, მათი აღნაგობა ძლიერ განსხვავებულია და ისინი ევოლუციურად არ განვითარებულა საერთო წინაპრების ფრთისმაგვარი სტრუქტურებიდან. (Reprinted with permission from Gilbert SF: Developmental Biology, 7th ed. Sunderland, Mass, Sinauer Associates, 2003, p 15.)

ამ პროცესის სპეციფიკაციას, მაინც გენების როლი განვითარებაში ხშირად შეფასებულია შეცდომით და მას "დეტალური გეგმის ორიგინალს" უწოდებენ. სინამდვილეში გენომს არაფერი აქვს საერთო არქიტექტურულ სამუშაო ნახაზთან, რომელიც სპეციფიკურად განსაზღვრავს, თუ როგორ უნდა აეწყოს ეს მასალა და რა ზომების უნდა იყოს საბოლოო პროდუქტი; გენომი არ არის საბოლოო ფორმის სიტყვა-სიტყვითი აღწერა, რომელსაც ყველა ემბრიონული თუ ნაყოფის სტრუქტურა იზიარებს. უფრო მართებული იქნება, თუ ვიტყვით, რომ გენომი ზუსტად განსაზღვრავს ცილებისა და არამაკოდირებელი რიბონუკლეინის მჟავას (რნმ-ს) ურთიერთქმედებას (იხ. თავი 3), რაც განაპირობებს ზრდის, მიგრაციის, დიფერენცირების და აპოპტოზის პროცესებს და ეს ყოველივე საბოლოოდ იძლევა სტრუქტურების სწორად ფორმირების ალბათობის მაღალ ხარისხს. ამგვარად, მაგალითისათვის შეიძლება ითქვას, რომ არ არსებობს გენეტიკური ინსტრუქციები, რომელთა მიხედვითაც თითის ფალანგები მიიღებენ ქვიშის საათის მოყვანილობას ან თვალები – სფერულ ფორმას. ეს ფორმები წარმოიქმნება თავისთავად, როგორც განვითარების პროცესების შედეგი და ფორმირდება სათანადო სტრუქტურის უჯრედები, ქსოვილები და ორგანოები.

ალბათობა

მიუხედავად იმისა, რომ გენები წარმოადგენს განვითარების პირველად რეგულატორებს, აქ გარკვეულ როლს სხვა პროცესებიც უნდა ასრულებდნენ. ის ფაქტი, რომ გენომით ხდება განვითარების რეგულაცია, მაგრამ არა დეტერმინაცია, კიდევ ერთხელ უსვამს ხაზს იმ მნიშვნელოვან როლს, რომელსაც ალბათობის ფაქტორი შეიძლება ასრულებდეს ნორმალურ განვითარებაში. მაგალითად, თაგვში ფორმინის გენის მუტაცია იწვევს **თირკმლის აპლაზიას** მუტანტური გენის მატარებელთა მხოლოდ 20%-ში, იმ შემთხვევაშიც კი, როდესაც მუტაციის მატარებლად ინბრედული ხაზის ცხოველები გვევლინებიან. თუ გავიხსენებთ, რომ ინბრედული ხაზის თაგვები გენეტიკურად იდენტური არიან გენომის დანარჩენი ლოკუსების მიხედვითაც, იმავე ფორმინის მუტაციის 20%-იანი პენეტრანტობა თაგვებში თირკმლის აგენეზისის შემთხვევაში არ შეიძლება აიხსნას სხვადასხვა გენის მოდიფიცირებული ვარიანტებით. ამის ნაცვლად, ამგვარი ფენომენის ყველაზე ოპტიმალური ახსნა იქნებოდა ის, რომ ფორმინის მუტაცია, სავარაუდოდ, ცვლის განვითარების ზოგიერთი პროცესის წონასწორულ მდგომარეობას, რადგან ზრდის იმის ალბათობას, რომ მოხდა თირკმლის აპლაზიის გამომწვევი ზღურბლის გადალახვა. ამდენად, ფორმინის მუტაცია ყოველთვის არ გამოიწვევს თირკმლის აპლაზიას, თუმცა ზოგჯერ ხდება ასეთი შემთხვევები, მაგრამ არც დანარჩენი გენომი და არც არაგენეტიკური ფაქტორები არ არიან პასუხისმგებელი დეფექტის განვითარებაზე ცხოველთა ამ მცირერიცხოვან ჯგუფში. ალბათობის პროცესები ქმნის ინდივიდთაშორისი ვარიაციების მდიდარ წყაროს, რომელიც ყოველთვის არ განსაზღვრავს ნორმალურ განვითარებას. ამრიგად, განვითარებისას ისე არ ხდება, რომ "აღარ რჩებოდეს რამე შანსი".

გარემო ფაქტორები

როგორც უკვე აღინიშნა, უჯრედების და ქსოვილების ლოკალური გარემო მთავარ როლს ასრულებს ნორმალური განვითარების უზრუნველყოფაში; ამიტომ გასაკვირი არ არის, თუ წამლები ან სხვა აგენტები, რომლებიც შემოდის გარემოდან, შეიძლება აღმოჩნდეს ტერატოგენური, რადგან ისინი ხშირად აზიანებს გენთა მოქმედების მედიატორ მოლეკულებს. ტერატოგენების მექანიზმის იდენტიფიკაცია უდავოდ მნიშვნელოვანია არა მხოლოდ კლინიკური მედიცინის და საზოგადოებრივი ჯანდაცვისათვის, არამედ ფუნდამენტური მეცნიერებისთვისაც; ტერატოგენებით გამოწვეული თანდაყოლილი დარღვევების დეტალებში გარკვევა შესაძლებლობას იძლევა ამოვიცნოთ განვითარების ის გზები, რომლებსაც შეეხო დარღვევა და გამოიწვია დეფექტის ჩამოყალიბება.

განვითარების პროცესში მოქმედი მოლეკულუ-

რი და უჯრედული პროცესები ხშირად უნიკალურია და ზრდასრულ ასაკში წყდება. სერიოზული თანდაყოლილი დარღვევების გამომწვევ ტერატოგენებს ზრდასრულ ავადმყოფებში, შესაძლოა, სრულიად არ ჰქონდეს ან ჰქონდეს ძალზე მცირე გვერდითი ეფექტები, რადგან ეს მეტაბოლური გზები აქ მეტად აღარ ფუნქციონირებს ან უკვე სულ სხვა მიზანს ემსახურება. ამის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი მაგალითია **ნაყოფის რეტინოიდული სინდრომი,** რომელიც იმ ორსული ქალების ნაყოფებში ვლინდება, რომლებიც ფეხმძიმობისას ღებულობდნენ პრეპარატ იზოტრეტინოინს. იზოტრეტინოინი ორალური რეტინოიდია, რომელსაც რეგულარულად იღებენ კანის ცხიმოვანი ჯირკვლების ანთების სამკურნალოდ. ორსულობის პერიოდში მისი მიღება იწვევს მძიმე თანდაყოლილ დეფექტებს, რადგან ავლენს ენდოგენური რეტინოის მეავას მსგავს მოქმედებას. ეს ნივთიერება განვითარებად ემბრიონსა და ნაყოფს ქსოვილებში დიფუზიის გზით იჭრება, ურთიერთქმედებს უჯრედებთან და "კარნახობს" მათ შემდგომი განვითარების გზებს.

სხვადასხვა ტერატოგენი ხშირად იწვევს ძალზე სპეციფიკურ თანდაყოლილ დეფექტებს; მათი ზემოქმედების დროს რისკი მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული ტერატოგენის მოქმედების ხარისხზე და ორსულობის იმ ვადებში მის მიმართ სხვადასხვა ქსოვილის მგრძნობელობაზე. ერთ-ერთ თვალსაჩინო მაგალითს წარმოადგენს **ტალიდომიდის სინდრომი.** ტალიდომიდს, ტკივილგამაყუჩებელ სედატიურ საშუალებას, ფართოდ იყენებდნენ 1950-იან წლებში. მოგვიანებით გაირკვა, რომ ფეხმძიმობის მე-4-დან მე-8 კვირამდე შუალედში ზემოქმედებისას ის ხშირად იწვევდა ნაყოფის კიდურების ანომალიებს, რადგან კიდურების განვითარებისას საკმაოდ ძლიერ გავლენას ახდენდა სისხლძარღვთა სისტემაზე. მეორე მაგალითს წარმოადგენს **ნაყოფის ალკოჰოლური სინდრომი.** ალკოჰოლი, რომელიც ზემოქმედებს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე, იწვევს განსაკუთრებული ხასიათის თანდაყოლილ დარღვევებს, რადგან ის გაცილებით უფრო ტოქსიკურია განვითარებადი ტვინისათვის და სხვა ქსოვილებთან შედარებით უფრო ღრმად აღწევს განვითარებად თავის ტვინში, ტვინის კოლოფისა და სახის სტრუქტურებში.

ზოგიერთი ტერატოგენი, როგორიცაა, მაგალითად, რენტგენის სხივები, ასევე მუტაგენურია. ძირითადი სხვაობა ტერატოგენსა და მუტაგენს შორის იმაში მდგომარეობს, რომ მუტაგენი აზიანებს გენეტიკურ მასალას, იწვევს რა მის მემკვიდრეობით ცვლილებებს, მაშინ როდესაც ტერატოგენი უშუალოდ და ხანმოკლედ ზემოქმედებს ემბრიონული ქსოვილის განვითარებაზე. ამრიგად, ნაყოფზე მუტაგენურ ზემოქმედებას შეუძლია გაზარდოს თანდაყოლილი ან სხვა დარღვევის (მაგალითად, ავთვისებიანი სიმსივ-

••• ადამიანის განვითარების ბიოლოგიის ძირითადი კონცეფციები და ტერმინოლოგია

ბლასტოცისტი: მორულას მომდევნო ეტაპი **ემბრიოგენეზში,** რომელშიც უჯრედები მორულას გარე ზედაპირზე გამოყოფენ სითხეს და ქმნიან სითხით სავსე შიდა ღრუს უჯრედების გამოცალკევებული ჯგუფით, **შიდაუჯრედული მასით.** ბლასტოცისტის გარეთა უჯრედები წარმოქმნიან **ქორიონს,** პლაცენტის ნაწილს და გარსს, რომელშიც ვითარდება ნაყოფი; **შიდაუჯრედული მასა** გადაიქცევა საკუთრივ **ნაყოფად** (იხ. სურ. 14-10).

ქიმერა: ჩანასახი, რომელიც შედგება ორი ან მეტი გენოტიპურად ურთიერთგანსხვავებული უჯრედული ხაზისაგან. **მოზაიკურის** საპირისპირო ცნება.

ქორიონი: ბლასტოცისტის გარეთა უჯრედებისგან წარმოქმნილი მემბრანა, რომელიც აგრძელებს პლაცენტის და იმ პარკის გარეთა შრის შექმნას, რომელშიც ვითარდება ნაყოფი.

დეტერმინაცია: განვითარების სტადია, რომელშიც უჯრედები შეუქცევადად იწყებენ რომელიმე სპეციფიკური ქსოვილის ფორმირებას.

დიქორიონული ტყუპები: მონოზიგოტური ტყუპები, რომლებიც წარმოიშობიან ჩანასახის ორ ნაწილად გახლეჩის შედეგად ბლასტოცისტის ფორმირებამდე, რის შედეგადაც ვითარდება ორი, ერთმანეთისგან დამოუკიდებელი ბლასტოცისტი.

დიფერენცირება: უჯრედის მიერ გარკვეული უჯრედის ტიპისთვის ან ქსოვილისთვის სპეციფიკური ახალი თვისებების შეძენა.

ექტოდერმა: პირველადი ემბრიონის **ჩანასახოვანი შრე,** რომელიც დასაბამს აძლევს ნერვულ სისტემას და კანს.

ემბრიონი: ადამიანის ორგანიზმის განვითარების ეტაპი განაყოფიერებიდან ორსულობის მე-9 კვირამდე, როდესაც ხდება პლაცენტური და ჩანასახოვანი ქსოვილების დაცალკევება. **მორფოგენეზის** დროს ხდება ძირითადი სტრუქტურების და სხეულის აგებულების გეგმის შემუშავება; ეს სტადია მთავრდება **ორგანოგენეზით.**

ემბრიოგენეზი: ემბრიონის განვითარება

ჩანასახოვანი ღეროვანი უჯრედები: შიდაუჯრედული მასისაგან წარმოქმნილი უჯრედები, რომლებსაც სათანადო პირობებში შეუძლია დიფერენცირება ჩანასახის ნებისმიერი ტიპის უჯრედად და ქსოვილად და სრულყოფილი, ნორმალური ნაყოფის ფორმირება.

ენდოდერმა: პირველადი ემბრიონული **ჩანასახოვანი შრე,** რომელიც დასაბამს აძლევს მრავალ შინაგან ორგანოს და საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის ამომფენ ეპითელიუმს.

ეპიბლასტი: შიდაუჯრედული მასის ნაწილი, საიდანაც ვითარდება ემბრიონის დამახასიათებელი ნიშნები.

უჯრედის მეტაბოლური გზა: უჯრედის საბოლოო დანიშნულება მისი განვითარების გზაზე.

ნაყოფი: ადამიანის განვითარების სტადია ორსულობის მე-9 კვირიდან დაბადებამდე. ამის შემდეგ იწყება ორგანოების ზრდა და მომწიფება.

გასტრულაცია: უშუალოდ იმპლანტაციის შემდგომი განვითარების სტადია, რომლის განმავლობაშიც უჯრედები **შიდაუჯრედული მასიდან** თავად ტრანსფორმირდებიან **სამ ჩანასახოვან შრედ. რეგულაციური განვითარება** წყდება გასტრულაციის დაწყებისთანავე.

ჩანასახოვანი შრეები: უჯრედების სამი განსხვავებული შრე, რომელიც წარმოიქმნება შიდა უჯრედულ მასაში **ექტოდერმა, მეზოდერმა** და **ენდოდერმა,** რომლებიც ჩანასახში მკვეთრად განსხვავებულ ქსოვილებად ვითარდება.

ჰიპობლასტი: შიდა უჯრედული მასის ნაწილი, რომელიც ხელს უწყობს ნაყოფის გარსების (ამნიონის) წარმოქმნას.

შიდაუჯრედული მასა: მორულას შიგნით არსებული უჯრედების ჯგუფი, რომლის დანიშნულებაა **ნაყოფის** წარმოქმნა.

მეზოდერმა: პირველადი ემბრიონული **ჩანასახოვანი შრე,** რომელიც დასაბამს აძლევს შემაერთებელ ქსოვილს, კუნთებს, ძვლებს, სისხლძარღვთა სისტემას, ლიმფურ და ჰემოპოეზის სისტემებს.

••• ადამიანის განვითარების ბიოლოგიის ძირითადი კონცეფციები და ტერმინოლოგია

მონოამნიონური ტყუპები: მონოზიგოტური ტყუპები, რომლებიც წარმოიშობიან შიდაუჯრედული მასის (ეპიბლასტის) ნაწილის გახლეჩის შედეგად, მაგრამ არა შიდაუჯრედული მასის იმ ნაწილისა, სადაც ყალიბდება ამნიონური გარსები (პიპობლასტი).

მონოქორიონული ტყუპები: მონოზიგოტური ტყუპები, რომლებიც წარმოიშობიან შიდაუჯრედული მასის (ეპიბლასტის) გახლეჩის შედეგად ისე, რომ არ ხდება **ბლასტოცისტის** გარეთ არსებული უჯრედების გახლეჩა.

მონოზიგოტური ტყუპები: ტყუპები, რომლებიც წარმოიშობიან ერთი განაყოფიერებული კვერცხუჯრედიდან გახლეჩის შედეგად ემბრიოგენეზის განმავლობაში, ზიგოტის პირველ უჯრედულ გაყოფასა და გასტრულაციას შორის დროის ინტერვალში.

მორფოგენი: ემბრიონის გარკვეულ რეგიონში უჯრედების მიერ პროდუცირებული ნივთიერება, რომელიც ამ უჯრედებიდან ემბრიონის ქსოვილების გაველით დიფუნდირებს კონცენტრაციის გრადიენტის წარმოსაქმნელად. უჯრედები, რომლებიც განიცდიან **სპეციფიკაციას** და შემდეგ **დეტერმინაციას** სხვადასხვა მეტაბოლურ გზას დაადგებიან, რაც დამოკიდებულია მორფოგენის კონცენტრაციაზე.

მორფოგენეზი: სხვადასხვა სტრუქტურის ფორმირება ემბრიოგენეზის პროცესში.

მორულა: ზიგოტის ოთხი უჯრედული გაყოფის შედეგად წარმოქმნილი 16 უჯრედისგან შედგენილი კომპაქტური ბურთულა.

მოზაიკური: ინდივიდი, რომელიც ერთი განაყოფიერებული კვერცხუჯრედიდან ვითარდება, მაგრამ ჩასახვის შემდეგ წარმოშობილი მუტაცია იწვევს ორი ან მეტი გენოტიპის უჯრედების ჩამოყალიბებას. **ქიმერის** საპირისპირო ცნება.

მოზაიკური განვითარება: განვითარების ეტაპი, როდესაც ემბრიონის ნაწილის მოცილება უკვე ხელს უშლის ჩანასახის ნორმალურ განვითარებას.

მულტიპოტენტური ღეროვანი უჯრედი: ღეროვან უჯრედს აქვს როგორც თვითგანახლების, ისე მრავალი სხვადასხვა ტიპის უჯრედად განვითარების უნარი ქსოვილში, მაგრამ არა მთელ ორგანიზმში. მათ ხშირად უწოდებენ ზრდასრულ ღეროვან ან ქსოვილის წინამორბედ უჯრედებს.

ორგანოგენეზი: ინდივიდუალური ორგანოების წამოქმნა ემბრიოგენეზის პროცესში.

წინამორბედი უჯრედი: უჯრედი, რომელიც გადის განვითარების მეტაბოლურ გზას დიფერენცირებულ უჯრედად ჩამოყალიბების პროცესში.

რეგულაციური განვითარება: განვითარების ეტაპი, რომლის განმავლობაში უჯრედები ჯერ კიდევ არაა ღრმად დეტერმინირებული და ემბრიონის ნაწილის მოცილების შემდეგ დარჩენილი უჯრედები ანარჩენებენ უნარს წარმოქმნან სრულყოფილი ორგანიზმი.

სპეციფიკაცია: დიფერენციაციის სტადია, რომელზეც უჯრედები იძენენ ცალკეული ქსოვილისთვის დამახასიათებელ სპეციალიზებულ ნიშნებს, თუმცა ჯერ კიდევ რჩებიან გარემო ფაქტორების მეგავლენის ქვეშ და შეუძლიათ სხვადასხვა ტიპის უჯრედად ან ქსოვილად განვითარება.

ღეროვანი უჯრედი: უჯრედი, რომელსაც შენარჩუნებული აქვს უნარი – წარმოქმნას სხვა ღეროვანი უჯრედი (თვითგანახლების უნარი) და განიცადოს დიფერენციაცია სხვა სპეციალიზებულ უჯრედად ქსოვილში ან მთელ ორგანიზმში.

ტოტიპოტენტური უჯრედი: აღრეული **ღეროვანი უჯრედი**, რომელსაც შეუძლია როგორც თვითგანახლება, ისე ნებისმიერ უჯრედად გადაქცევა ნებისმიერ ქსოვილში. **ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები** ტოტიპოტენტურია.

ზიგოტა: განაყოფიერებული კვერცხუჯრედი, **ემბრიოგენეზის** პირველი საფეხური.

ნის) წარმოქმნის რისკი, რომელსაც ადამიანი მთელი სიცოცხლის მანძილზე ატარებს და შთამომავლობასაც კი გადასცემს. რაც შეეხება ტერატოგენის მეგავლენას, ის თანდაყოლილი დეფექტის რისკს ზრდის მხოლოდ მიმდინარე და არა შემდგომი ორსულობების დროს.

○ განვითარების ბიოლოგიის ძირითადი კონცეფციები

ემბრიოლოგიური განვითარების მიმოხილვა

განვითარების ბიოლოგიას თავისი ძირითადი კონცეფციები და ტერმინოლოგია აქვს, რაც, შესაძლოა, ერთგვარად უჩვეულო ან უცხო იყოს გენეტიკის შემსწავლელი სტუდენტისათვის. სწორედ ამ მიზნით შოგაწოდებთ წინამდებარე ტექსტში გამოყენებული ძირითადი ცნებების განმარტებას (იხ. ცხრილი):

განვითარების უჯრედული პროცესები

განვითარების პროცესში უჯრედები იყოფა (განიცდის **პროლიფერაციას**), იძენს ახალ ფუნქციებს ან სტრუქტურებს (განიცდის **დიფერენციაციას**), გადაადგილდება ემბრიონში (**მიგრირებს**) და ექვემდებარება დაპროგრამებულ უჯრედულ კვდომას (**აპოპტოზს**). ეს ოთხი ძირითადი უჯრედული პროცესი სხვადასხვა კომბინაციით და სხვადასხვა გზით ხორციელდება, რაც უზრუნველყოფს **ზრდას** და **მორფოგენეზს** (სიტყვასიტყვითი მნიშვნელობით, "ფორმის შექმნას"), რის შედეგადაც ყალიბდება ნორმალური ზომისა და ფორმის ჩანასახი, რომელიც შეიცავს შესაბამისი ზომის, ფორმის და ლოკალიზაციის ორგანოებს, აგრეთვე, ნორმალური აგებულების, სტრუქტურისა და ფუნქციის მატარებელ ქსოვილებსა და უჯრედებს.

მიუხედავად იმისა, რომ ზრდა იმდენად თვალსაჩინო პროცესია, რომ თითქოს არც უნდა იყოს განხილვის თემა, მისი რეგულაცია ძუძუმწოვრების განვითარების პროცესში უდიდესი სიფრთხილით მიმდინარეობს, ხოლო არარეგულირებული ზრდა დამღუპველია. ორგანიზმში უჯრედთა რიცხვის უბრალო გაორმაგება (უჯრედის გაყოფის ერთი დამატებითი რაუნდი – ჰიპერპლაზია) ან უჯრედების ზომის გაორმაგება (ჰიპერტროფია), როგორც წესი, ფატალურია. სხეულის ნაწილების ზრდის რეგულაციის დარღვევას შეუძლია გამოიწვიოს მძიმე დეფორმაცია ან ფუნქციის მოშლა, მაგალითად, ჰემიჰიპერპლაზია ან სხვა სახის დარღვევა – ცალკეული სეგმენტების მეტისმეტი ზრდა (სურ. 14-8). უფრო მეტიც, ზრდის გაძლიერებულმა დიფერენციულმა რეგულაციამ შესაძლოა ქსოვილის ან ორგანოს ფორმის ცვლილებაც კი გამოიწვიოს.

განვითარებადი ორგანიზმის მორფოგენეზში მრა-

სურ. 14-8 ▪ გრდის რეგულაციის დარღვევის კლინიკური შედეგები. ავადმყოფის ტერფი სხეულის მცირე ნაწილის **თანდაყოლილი სეგმენტური ჰიპერტროფიით;** მოიცავს მხოლოდ ფეხის რამდენიმე თითს. ჰიპერტროფიის ეს ნიმუში სპეციფიკურია და გამოწვეულია განვითარების რეგულაციის დარღვევით. სხეულის ეს სწრაფად მზარდი ნაწილი პოსტნატალურ პერიოდში უკვე დანარჩენი სხეულის ნაწილების პროპორციულად ვითარდება. აქ წარმოდგენილ ჰიპერტროფიულ ქსოვილებში უჯრედების რაოდენობა, სავარაუდოდ, გაორმაგებულია. (Image courtesy of Dr. Leslie Biesecker, Bethesda, Maryland.)

ვალი მექანიზმია ჩართული, მათ შორის: დიფერენციული ბრდა, დიფერენციაცია, რეგულირებული აპოპტოზი და უჯრედთა მიგრაცია. გარკვეულ კონტექსტში მორფოგენემს ხმარობენ როგორც ზოგად ცნებას განვითარების ნებისმიერი ფორმის დასახასიათებლად, თუმცა ფორმალურად ეს არასწორია, რადგან გამოხატავს ნორმალური ფორმის და ფუნქციის ქსოვილის თუ ორგანოს წარმოქმნისაკენ მიმართულ ბრდის პროცესს. აქ განხილული მორფოგენეზიც სწორედ ამას გულისხმობს.

ადამიანის ემბრიოგენეზი

ჩვენს წიგნში ადამიანის განვითარების აღწერილობა განაყოფიერებით იწყება და რომელიც მე-2 თავის ბოლოშია მოცემული. განაყოფიერების შემდეგ ჩანასახი გაივლის უჯრედულ დაყოფათა სერიებს ბრდის პროცესის გარეშე, რასაც დანაწევრება ეწოდება. ყოველი განაყოფიერებული კვერცხუჯრედი ოთხჯერ იყოფა და მე-3 დღისთვის წარმოიქმნება უკვე 16-უჯრედიანი მორულა (სურ. 14-9). მე-4 დღეს ემბრიონი გარდაიქმნება **ბლასტოცისტად**, რომელშიც ის უჯრედები, რომლებმაც უნდა წარმოქმნან პლაცენტა, ქმნიან კედელს; კედლის შიგნით არსებული უჯრედები კი, რომელთაც უნდა წარმოქმნან ემბრიონი, გროვდებიან ერთ მხარეს ე.წ. **შიდა უჯრედული მასის** სახით. ამ ეტაპზე ემბრიონი პირველად და აშკარად იძენს პოლარობას – წარმოიქმნება ასიმეტრიის ღერძი, რომელიც შიდაუჯრედულ მასას (რომელთა უდიდესი ნაწილი აგრძელებს ბრდასრული ორგანიზმის ფორმირებას) გამოყოფს ემბრიონული ქსოვილებისგან, რომლებიც შემდგომში გააგრძელებენ ქორიონისა და ექსტრაემბრიონული (პლაცენტის და სხვა) ქსოვილების ფორმირებას (სურ. 14-10). ამის შემდეგ, შიდაუჯრედული მასა კიდევ იყოფა **ეპიბლასტად**, რომელიც წარმოქმნის საკუთრივ ემბრიონს, და **ჰიპობლასტად**, რომელიც წარმოქმნის ამნიონის გარსს.

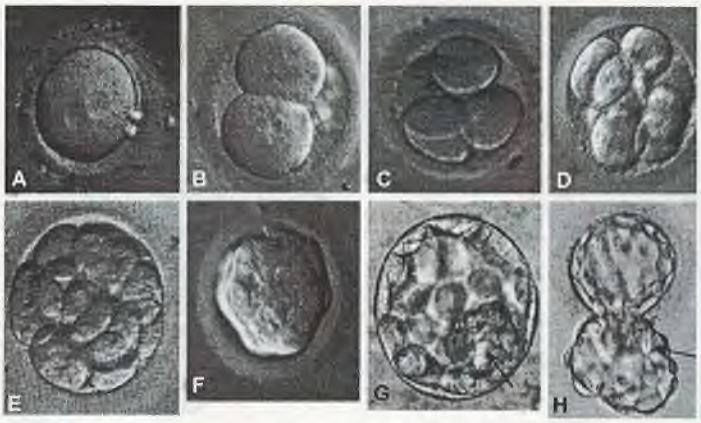
განაყოფიერებიდან მე-7 – მე-12 დღემდე ინტერვალში ჩანასახი იმპლანტირდება საშვილოსნოს ენდომეტრიულ კედელში. იმპლანტაციას მოსდევს გასტრულაცია, რომლის დროსაც უჯრედები თვითონ გადანაწილდებიან სამი უჯრედული განყოფილებისაგან შემდგარ სტრუქტურაში, ე.წ. **ჩანასახოვან შრეებში**. მათში შედის მეზოდერმა, ექტოდერმა და ენდოდერმა. სამი ჩანასახოვანი შრე დასაბამს აძლევს სხვადასხვა სტრუქტურას. ენდოდერმული წარმოშობის უჯრედები ქმნის ორგანიზმის შინაგან ორგანოებს; იგი აერთიანებს უჯრედებს, რომლითაც ამოფენილია ნაწლავის სანათური, სასუნთქი სისტემის საპაერო გზები და სხვა მსგავსი სტრუქტურები. მეზოდერმული შრე დასაბამს აძლევს ორგანიზმში თირკმლების, გულის, სისხლძარღვების სტრუქტურული ან საყრდენი ფუნქციის მატარებელი ნაწილების ფორმირებას. ძვლები და კუნთები თითქმის მთლიანად მეზოდერმული წარმოშობისაა და აქვს ორი ძირითადი ფუნქცია: სტრუქტურის (ქმნის ფიზიკურ საყრდენს) და ჰემოპოეზური სისტემის აუცილებელი ფიზიკური და კვებითი უზრუნველყოფის ფუნქციები. ექტოდერმა დასაბამს აძლევს ცენტრალურ და პერიფერიულ ნერვულ სისტემას და კანს.

განვითარების მომდევნო უმთავრესი სტადიები მოიცავს ნერვული სისტემის ჩამოყალიბების დაწყებას, სხეულის ძირითადი ღერძის წარმოქმნას და შემდგომ **ორგანოგენეზს**, რომელიც 4-დან 8 კვირამდე გრძელდება. ყველა ორგანოს ადგილმდებარეობა და ძირითადი აგებულება უკვე განსაზღვრულია და მათი სრული განვითარებისთვის აუცილებელი უჯრედული კომპონენტებიც უკვე ადგილზეა.

განვითარების **ნაყოფის ფაზა** ზოგადად მოიცავს 9-დან 40 კვირამდე პერიოდს და თავდაპირველად შეეხება ძირითად ორგანოთა კომპონენტების შემდგომ დიფერენცირებას და მომწიფებას. ზოგიერთი ორგანოს სისტემის განვითარება დაბადების შემდეგაც გრძელდება. მაგალითად, თავის ტვინისათვის დამახასიათებელია საფუძვლიანი პოსტნატალური განვითარება, ხოლო კიდურებისათვის – ეპიფიზური ბრდა, რომელიც საბოლოოდ მხოლოდ სქესობრივი მომწიფების ასაკში დასრულდება.

გერმინაციული უჯრედი: გენეტიკური ინფორმაციის გადამცემი

სომატური ქსოვილების ბრდისა და დიფერენციაციის გარდა, ორგანიზმმა ზუსტად უნდა განსაზღვროს, თუ რომელი უჯრედები გააგრძელებს მომწიფებული ბრდასრული ორგანიზმის გამეტებად ჩამოყალიბებას. ამ დანიშნულებას ასრულებს გერმინაციული უჯრედების ჯგუფი. როგორც ეს უკვე აღვწერეთ მე-2-ე თავში, ეს ფუნქცია "დაეკისრება" გერმინაციული უჯრედების ჯგუფისაგან შედგენილ სეგმენტს, რომელმაც უნდა გაიაროს გამეტოგენეზი და მეიოზი, რათა სახეობებმა მიიღონ და გადასცენ შთამომავლობას თავიანთი გენეტიკური კომპლექტი, ხელი შეუწყონ ქრომოსომების რეკომბინაციას და შემთხვევით შეთანაწყო-



სურ. 14-9 ▪ ადამიანის განვითარება განაყოფიერებული კვერცხუჯრედის შუაზე გაყოფით იწყება. **A,** ახალგანაყოფიერებული კვერცხუჯრედი ორი პრონუკლეუსითა და პოლარული სხეულით. **B,** ორუჯრედიანი ემბრიონი განაყოფიერების 1-ელ დღეს. **C,** ოთხუჯრედიანი ემბრიონი მე-2 დღეს; **D,** რვაუჯრედიანი ემბრიონი მე-3 დღეს. **E,** 16-უჯრედიანი ემბრიონი მე-3 დღის ბოლოს, ამას შემდგომ მოსდევს კომპაქტიზაცია და ამ პერიოდიდან ემბრიონი უკვე მორულას სახელით მოიხსენიება (**F,** მე-4 დღე). **G,** გამოსახულია ბლასტოცისტის ფორმირება მე-5 დღეს, ისრით ნაჩვენებია შიდაუჯრედული მასა. ბოლოს, ემბრიონის გამოსვლა (ნაჩვენებია ისრით) zona pellucida-დან **(H). (Reproduced, with permission, from Ogilvie CM, Braude PR, Scriven PN: Preimplantation diagnosis-an overview. J Histochem Cytochem 53:255-260, 2005.)**

ბას. ამასთანავე, სქესის სპეციფიკური ეპიგენეტიკური გამოვლენა, რომელიც საჭიროებს გარკვეულ გენებს, უნდა რეგულირდებოდეს გერმინაციული უჯრედების სეგმენტში (იხ. თავი 5 და 7).

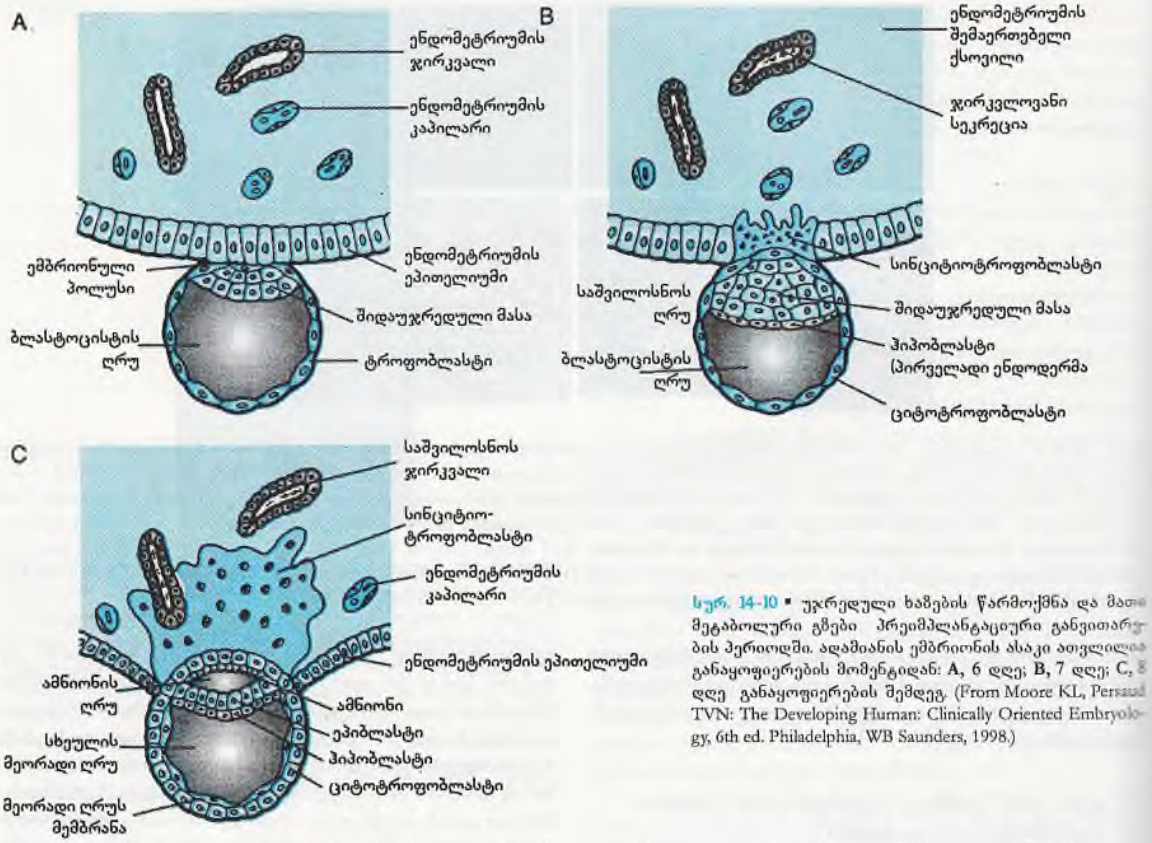
ღეროვანი უჯრედი: რეგენერაციის უნარის შენარჩუნება ქსოვილებში

განვითარებისათვის საჭირო დიფერენციაციის სპეციფიკურ პროგრამასთან ერთად, ორგანიზმმა ასევე უნდა შეინარჩუნოს ქსოვილსპეციფიკური **ღეროვანი უჯრედები**, რომლებსაც ზრდასრულ ორგანიზმში მთელი სიცოცხლის განმავლობაში შეუძლია დიფერენცირებულ უჯრედთა რეგენერაცია. ამის საუკეთესო მაგალითია ამგვარი უჯრედების არსებობა ჰემოპოეზურ სისტემაში. ზრდასრულ ორგანიზმში ბირთვიანი (10^{11}-დან 10^{12}-მდე) ჰემოპოეზური უჯრედებიდან 10^4-10^5-მდე უჯრედს აქვს უნარი – მთელი სიცოცხლის განმავლობაში წარმოშვას ნებისმიერი, უფრო სპეციალიზებული სისხლის უჯრედი. შესაძლებელია ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტირება სხვა ადამიანში და მისი ჰემოპოეზური სისტემის სრული აღდგენა (იხ. თავი 13). ურთიერთმოქმედი გენური პროდუქტების სისტემა უზრუნველყოფს ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედების საჭირო მოცულობის შენარჩუნებას. ამგვარი რეგულატორებით მიიღწევა წონასწორობა თვითრეპლიკაციის გზით წარმოშობილ ღეროვან უჯრედებსა და მათ წინამორბედ უჯრედებს შორის, რაც განაპირობებს ჰემოპოეზურ სისტემაში ნაირგვარი მომწიფებული უჯრედის განვითარებას (სურ. 14-11).

○ უჯრედის მეტაბოლური გზა, სპეციფიკაცია და დეტერმინაცია

როდესაც არადიფერენცირებული უჯრედი განიცდის დიფერენციაციას, ამ პროცესში იგი გაიელის განსხვავებული საფეხურების სერიათა მთელ რიგს, რომლის განმავლობაშიც ავლენს სხვადასხვა ფუნქციას ან ნიშანს, სანამ არ დაასრულებს ჩამოყალიბებას. ამას (წინამორბედი უჯრედის გარდაქმნას ერითროციტად, კერატოციტად ან კარდიალურ მიოციტად) **უჯრედის მეტაბოლური გზა** ეწოდება. განვითარებად ორგანიზმში ეს ნიშნები მოცემულ უჯრედულ ტიპებს შორის არა მარტო განსხვავებულია, არამედ დროთა განმავლობაში იცვლება კიდეც. დიფერენციაციის ადრეულ ეტაპზე უჯრედი განიცდის **სპეციფიკაციას,** რომლის დროსაც იგი იძენს სპეციფიკურ ნიშნებს, მაგრამ გარემოს ზეგავლენა მასზე (სასიგნალო მოლეკულების, პოზიციური ინფორმაციის საშუალებით) ჯერ კიდევ მნიშვნელოვანია; მას ჯერ კიდევ შეუძლია შეუცვალოს უჯრედს საბოლოო მეტაბოლური გზა. ეს გარეგანი სიგნალები თავდაპირველად მოდის მეზობელი უჯრედებისაგან პირდაპირი უჯრედშორისი კონტაქტის გზით ან უჯრედის ზედაპირი იღებს მათ ხსნადი სუბსტანციებიდან, რომელიც შეიცავს პოზიციურ ინფორმაციასაც იმის შესახებ, თუ რა ადგილმდებარეობა უკავია უჯრედს სხვადასხვა **მორფოგენის** გრადიენტში. საბოლოოდ, უჯრედი ან შეუქცევადი სახით შეიძენს მისთვის დამახასიათებელ ნიშნებს, ან, ასევე შეუქცევადად, მას დაეკისრება ასეთი ნიშნების შეძენა (ამ მოვლენას **დეტერმინაციას** უწოდებენ). ყველა უჯრედი, გერმინაციული და ღეროვანი, უჯრედული ჯგუფების გარდა, განიცდის სპეციფიკაციას და დეტერმინაციას მათი საბოლოო მეტაბოლური გზის ჩამოყალიბებამდე.

სპეციფიკაცია და დეტერმინაცია მოიცავს უჯრედის სტაბილური ფენოტიპის თანდათანობით ფორმირებას გენური ექსპრესიის გზით, რაც სპეციფიკურია თითოეული უჯრედის გარკვეული მეტაბოლური გზისთვის – ნერვული უჯრედები ქმნის სინაფსურ ცილებს, მაგრამ არ შეუძლია წარმოქმნას ჰემოგლობინი, მაშინ როდესაც ერითროციტები არ ქმნის სინაპსურ ცილებს, მაგრამ წარმოქმნის ჰემოგლობინს. ლიმფოციტების წინამორბედი უჯრედების გარდა, რომლებშიც ხდება დნმ-ის გადაჯგუფება T-უჯრედული რეცეპტორებისა და იმუნოგლობულინის გენებში (იხ. თავი 3), გარკვეული გენის ექსპრესიის პროფილი, რომე-



სურ. 14-10 ▪ უჯრედული ხაჭების წარმოქმნა და მათი მეტაბოლური გზები პრეიმპლანტაციური განვითარების პერიოდში. ადამიანის ემბრიონის ასაკი ათვლილია განაყოფიერების მომენტიდან: **A**, 6 დღე; **B**, 7 დღე; **C**, 8 დღე განაყოფიერების შემდეგ. (From Moore KL, Persaud TVN: The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998.)

ლიც პასუხისმგებელია დიფერენცირებული უჯრედის ფენოტიპზე, არ არის დნმ-ის თანამიმდევრობაში პერმანენტულ ცვლილებათა შედეგი – გენის ექსპრესია ისეთი **ეპიგენეტიკური** ცვლილებებით რეგულირდება, როგორიცაა სტაბილური ტრანსკრიფციული კომპლექსების წარმოშობა, ჰისტონების მოდიფიკაცია და დნმ-ის მეთილირება ქრომატინში (იხ. თავი 3). გენის ექსპრესიის ეპიგენეტიკური კონტროლი პასუხისმგებელია განვითარების პლასტიკურობის დაკარგვაზე, რასაც მოგვიანებით განვიხილავთ.

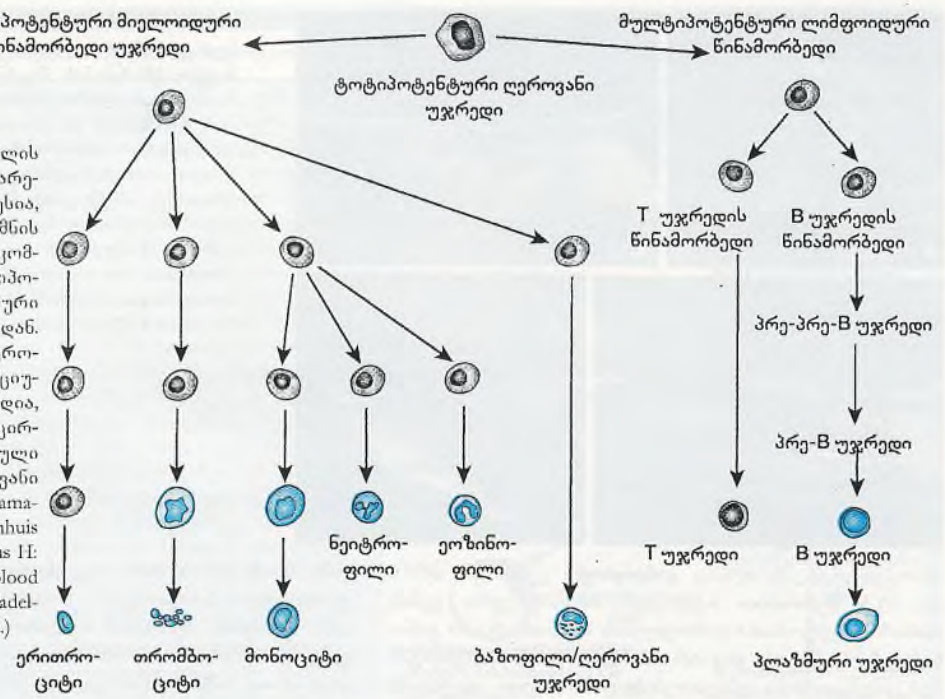
რეგულაციური და მოზაიკური განვითარება

განვითარების ადრეულ ეტაპზე უჯრედები ფუნქციური თვალსაზრისით ერთნაირია და ექვემდებარება სპეციფიკურ დინამიკურ პროცესებს; ეს ფენომენი ცნობილია, როგორც **რეგულაციური** განვითარება. ამ ეტაპზე, ემბრიონის რომელიმე ნაწილის მოცილების ან მოკვეთის შემთხვევაში, დარჩენილ ანალოგიურ უჯრედებს შეუძლია მისი კომპენსაცია. ამის საპირისპიროდ, განვითარების უფრო გვიან ეტაპზე, თითოეულ უჯრედს ემბრიონის ზოგიერთ ნაწილში აქვს მკაფიოდ განსაზღვრული მეტაბოლური გზა და ამ შემთხვევაში ემბრიონი მხოლოდ გარეგნულად ჩანს ჰომოგენური. ეს გარემოება **მოზაიკური განვითარების** სახელითაა ცნობილი. ამ შემთხვევაში ჩანასახის ნაწილის დაკარგვას შეუძლია გამოიწვიოს იმ საბოლოო სტრუქტურის განუვითარებლობა, რაც "ევალებოდა" დაკარგულ უჯრედებს. ამრიგად, ემბრიონის განვითარებასთან ერთად თანდათანობით მცირდება განვითარების პლასტიკურობა.

რეგულაციური განვითარება და ტყუპების წარმოშობა

ადრეული განვითარება რომ რეგულირებადი პროცესია, ეს ნაჩვენებია ემბრიოლოგიური ექსპერიმენტებით და დადასტურებულია კლინიკური გამოკვლევებით. იდენტური **(მონოზიგოტური)** ტყუპები წარმოადგენენ იმის ექსპერიმენტულ დადასტურებას, რომ ადრეული განვითარება ბუნებრივად რეგულირდება. იდენტური ტყუპების ყველაზე გავრცელებული ტიპი წარმოიშობა განვითარების პირველი კვირის მეორე ნახევარში, როდესაც ხდება შიდაუჯრედული მასის შუაზე გაყოფა ("გახლეჩა") და თითოეული ნახევარი იწყებს განვითარებას ნორმალური ნაყოფის ჩამოსაყალიბებლად (სურ. 14-12). ამ სტადიაში ემბრიონი ნაწილობრივ მაინც რომ რეგულირდებოდეს მოზაიკური განვითარების პრინციპით, ტყუპები მხოლოდ ნაწილობრივ განვითარდებოდნენ და ექნებოდათ კომპლემენტარული ნაწილები; მაგრამ ეს ნამდვილად არ არის ტიპური შემთხვევა, რადგან ტყუპები ძირითადად სრულიად ნორმალური განვითარების ინდივიდები არიან და საბოლოოდ, პრენატალური და პოსტნატალური ზრდის შედეგად აღწევენ ნორმალურ ზომებს.

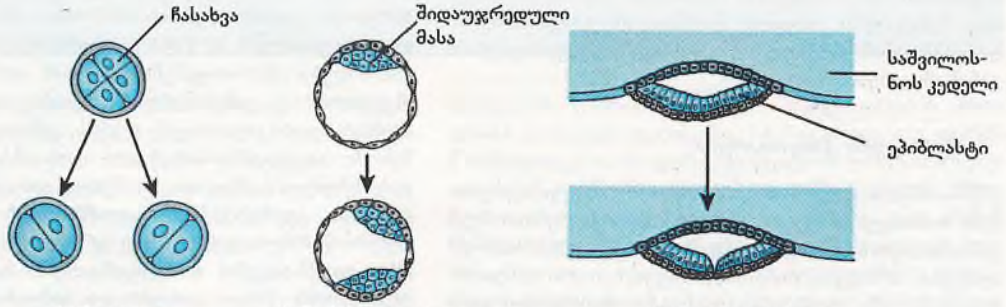
მონოზიგოტური ტყუპების სხვადასხვა ფორმა ვლინდება რეგულაციური განვითარების სხვადასხვა ეტაპზე. **დიქორიონული ტყუპები** ვითარდებიან ოთხუჯრედიანი ჩანასახის შუაზე გაყოფის შედეგად. **მონოქორიონული ტყუპები** ვითარდებიან შიდა უჯრედული მასის გაყოფით. **მონოამნიონური ტყუპები** კიდევ უფრო გვიანდელი გაყოფის შედეგია; ამ შემთხვევაში შუაზე გაყოფა ხდება ორშრიან ჩანასახში, [illegible] ლიც შემდგომში წარმოქმნის ორ [illegible]



სურ. 14-11 ▪ სისხლის უჯრედების განვითარება უწყვეტი პროცესია, რომელიც წარმოქმნის უჯრედების სრულ კომპლექტს ერთი ტოტიპოტენტური ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედიდან. ეს ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედი "ფუნქციური" ღეროვანი უჯრედია, რომელიც დიფერენცირდება უფრო პრიმიტიული მეზოდერმული ღეროვანი უჯრედიდან. (From Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Majerus PW, Varmus H: The Molecular Basis of Blood Diseases, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1987.)

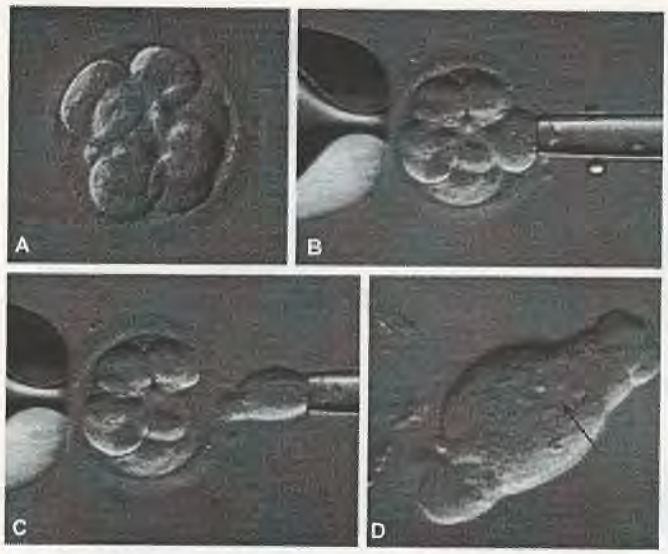
ემბრიონს, მაგრამ მხოლოდ ერთ ექსტრაემბრიონულ (არაჩანასახოვან) კომპარტმენტს, საიდანაც მოგვიანებით ერთი ამნიონი ყალიბდება. ტყუპების ყველა განხილული შემთხვევა გვიჩვენებს, რომ ამ უჯრედულ პოპულაციებს შეუძლია საკუთარი განვითარების რეპროგრამირება სრულყოფილი ემბრიონის ფორმირებისთვის იმ უჯრედებისაგან, რომელთაც იმ შემთხვევაშიც კი, თუ მათი გაყოფა არ მოხდა, უნარი შესწევთ მონაწილეობა მიიღონ ემბრიონის მხოლოდ ნაწილის ფორმირებაში.

პრეიმპლანტაციური დიაგნოსტიკის ტექნოლოგიის მიღწევების დანერგვამ გვიჩვენა, რომ ადამიანის ადრეული განვითარებაც რეგულირდება. ამ მეთოდის გამოყენებისას მომავალი მშობლებისგან იღებენ მდედრობით და მამრობით გამეტებს და ახდენენ in vitro განაყოფიერებას (სურ. 14-13). როდესაც ეს განაყოფიერებული ემბრიონი გახდება რვაუჯრედიანი (მესამე დღეს), განვითარებად ბლასტოცისტს ბიოფსიის მიკრონემსებით მოაცილებენ რამდენიმე უჯრედს. მკვეთრად გამოხატული ბირთვიანი იზოლირებული უჯრედი, შეისწავლება FISH ანალიზის მეთოდით შესაძლო ანეუპლოიდიის გამოსავლენად. ამის ალტერნატიული



დროის ათვლა (დღეები ჩასახვის შემდეგ)	0 - 3	4 - 7	>7 დღეზე
სიხშირე	35%	65%	იშვიათი

სურ. 14-12 ▪ პლაცენტური მემბრანების განლაგება მონოზიგოტურ ტყუპებში დამოკიდებულია ტყუპების წარმოშობის პერიოდზე. დიქორიონული ტყუპები ვითარდებიან მთლიანი ემბრიონის სრული გაყოფით, რაც იწვევს ყველა ექსტრაემბრიონული ქსოვილის გაორმაგებას. მონოქორიონული დიამნიოტური ტყუპები წარმოიშობიან შიდაუჯრედული მასის გაყოფით ბლასტოცისტის სტადიაში. მონოამნიოტური ტყუპების წარმოქმნა ხდება ეპიბლასტის, და არა ჰიპობლასტის გაყოფით.



სურ. 14-13 • ბლასტომერების ბიოფსია ადამიანის ემბრიონის შუაზე გაყოფის სტადიაში: **A,** რვაუჯრედიანი ემბრიონი განაყოფიერებიდან მე-3 დღეს; **B,** ემბრიონი დამჭერ პიპეტზე (მარცხნივ) – ბიოფსიური პიპეტით (მარჯვნივ) – zona pellucida-ს დარღვევა. **C,** ბლასტომერის მოცილება (შეწოვით); **D,** ბლასტომერის მოცილება (ბიოფსიით), მკაფიოდ მოჩანს ერთეული ბირთვი (ნაჩვენებია ისრით). (Reproduced, with permission, from Ogilvie CM, Braude PR, Scriven PN: Preimplantation diagnosis-an overview. J Histochem Cytochem 53:255-260, 2005.)

პროცედურაა, როდესაც გამოყოფენ გენომურ დნმ-ს და PCR მეთოდით იკვლევენ სპეციფიკური გენის თანამიმდევრობათა გამოვლენის მიზნით, რათა განისაზღვროს, მიიღო თუ არა ჩანასახმა მშობლებისგან მემკვიდრეობითი დაავადების გამომწვევი ალელები (იხ. თავი 4). ამ ნიშნით შეიძლება გადაირჩეს ისეთი ემბრიონები, რომლებიც დანარჩენ შვიდ ჯანმრთელ უჯრედს შეიცავენ და იმპლანტაციისათვის გადაიტანენ დედის ორგანიზმში. ჩანასახის უნარი – აღდგეს რვა უჯრედიდან ერთ-ერთი ბიოფსიის შემდეგ, დამახასიათებელია რეგულაციური განვითარებისათვის. თუ დავუშვებთ, რომ ბიოფსიის გზით მოცილებული უჯრედების დატოვების შემთხვევაში ისინი სხეულის ცალკეულ ნაწილად ან სეგმენტად განვითარდებოდნენ (ანუ მათი განვითარება წარიმართებოდა მოზაიკური ფორმით), შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ სხეულის ეს ნაწილი ან არ იარსებებს ზრდასრულ ინდივიდში, ან იქნება დეფექტური. ემბრიონს აქვს კომპენსატორული მექანიზმი იმ უჯრედების ჩასანაცვლებლად, რომლებიც შემდეგომში იწყებენ ნორმალურ განვითარებას და ეს მექანიზმი მათ მეზობლად მდებარე უჯრედებით განისაზღვრება.

მოზაიკური განვითარება

ემბრიონული განვითარება, ზოგადად, რეგულაციურიდან მოზაიკურ განვითარებაში გადადის. ზემოთ ჩვენ განვიხილეთ ნორმალური იდენტური ტყუპების ჩამოყალიბების პროცესი, როგორც რეგულაციური განვითარების ნიმუში; თუმცა მოგვიანებით, **შეზრდილი ტყუპების წარმოშობის** შესწავლამ აჩვენა, რომ ჩანასახი გადის მოზაიკურ განვითარებასაც, რადგან შეზრდილი ტყუპების შემთხვევაში ხდება ემბრიონის დანაწევრება და ორ ნაყოფს აქვს საბიარო სხეულის ნაწილები და ორგანოები. ეს გამოწვეულია იმით, რომ ემბრიონის შუაზე გაყოფა აქ ხდება დაგვიანებით, რეგულაციურიდან მოზაიკურ განვითარებაზე გადასვლის შემდეგ. საინტერესოა, რომ ზოგიერთი სახეობის ზრდასრულ წარმომადგენელში (ადამიანის გარდა) სპეციფიკური ქსოვილების ამოკვეთამ შესაძლოა არ შეაფერხოს განვითარება. მაგალითად, ზრდასრულ სალამანდრას შესწევს უნარი, კუდის მთლიანად მოკვეთის შემთხვევაში მოახდინოს მისი რეგენერაცია. როგორც ჩანს, უჯრედული პოპულაციის დარჩენილ ნაწილს შეუძლია ტრავმის შემდგომ ხელახლა "ჩართოს" კუდის განვითარების პროგრამა. ბიოლოგიის განვითარების ერთ-ერთი მიზანი სწორედ ეს არის – ღრმად შეისწავლოს ეს პროცესი სხვა სახეობებში, რათა შეძლოს მისი დანერგვა ადამიანის რეგენერაციულ სამედიცინო პრაქტიკაში.

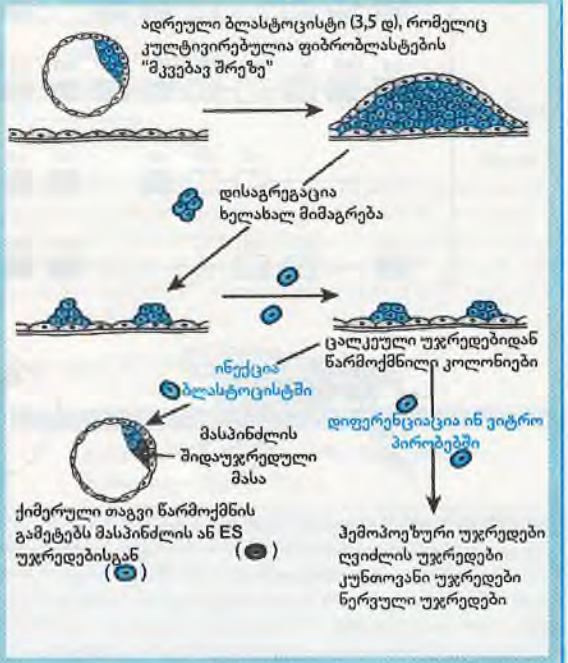
ღერძის სპეციფიკაცია და ნიშნების ფორმირება

განვითარებადი ორგანიზმის უმნიშვნელოვანეს ფუნქციას წარმოადგენს ემბრიონული სტრუქტურების სივრცობრივი ურთიერთდამოკიდებულების განსაზღვრა. ადრეული განვითარების სტადიაზე ორგანიზმმა უნდა განსაზღვროს სხეულის ზოგიერთი სეგმენტისა და ორგანოს ორიენტაცია. .მაგალითად, თავის მდებარეობა კუდის ღერძის მიმართ, რასაც **კრანიალურ-კაუდალურ** ან **წინა – უკანა** ღერძს უწოდებენ, ყალიბდება ემბრიოგენეზის ძალიან ადრეულ ეტაპზე (ჩვეულებრივ, განვითარების გვიანდელ ეტაპზე მას როსტრალურ-კაუდალურ ღერძს უწოდებენ) და იგი შესაძლოა დეტერმინირებული იყოს იმ სპერმატოზოიდის შესვლის პოზიციით, რომელიც განაყოფიერებისას ერწყმის კვერცხუჯრედს. **დორსალურ-ვენტრალური** ღერძი წარმოადგენს კიდევ ერთ განზომილებას, და აქაც დორსალური და ვენტრალური სტრუქტურების ურთიერთმოქმედი ცილები და სასიგნალო მეტაბოლური გზები განსაზღვრავს დორსალურ და ვენტრალურ სტრუქტურებს. hedgehog-ის მორფოგენი (მას ქვემოთ განვიხილავთ) მონაწილეობს ზურგის ტვინის გასწვრივი დორსალურ-ვენტრალური ღერძის დადგენაში. ბოლოს კი ხდება **მარცხენა-მარჯვენა** ღერძების დადგენა. მარცხენა-მარჯვენა ღერძების არსებობა აუცილებელია საკუთრივ გულის პოზიციის დასაკავებლად და შინაგანი ორგანოების სათანადო განთავსებისათვის მუცლის ღრუში; მაგალითად, დარღვევა X ქრომოსომასთან შეჭიდულ ZIC3 გენში, რომელიც ჩართულია მარცხენა-მარჯვენა ღერძების დეტერმინაციაში, იწვევს გულის კუნთის და შინაგანი ორგანო-

••• ადამიანის განვითარების ბიოლოგიის ძირითადი კონცეფციები და ტერმინოლოგია

ცნობილია, რომ შიდაუჯრედული მასის უჯრედებს შესწევთ უნარი – განავითაროს სხეულის ნებისმიერი ქსოვილი. საეჭვოა, რომ ეს კანონზომიერება ვრცელდებოდეს ადამიანზე. მაგრამ დანამდვილებით ითქმის თაგვებზე. შიდაუჯრედული მასის უჯრედების განვითარების სრული პოტენციალი თაგვებში წარმოადგენს **ემბრიონული ღეროვანი უჯრედის** ტექნოლოგიის ექსპერიმენტული დარგის საფუძველს. აღნიშნულ ტექნოლოგიას გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება ადამიანის გენეტიკური დაავადებებისთვის ცხოველური მოდელების შესაქმნელად (სურ. 14-14). ამ ტექნოლოგიის მიხედვით, თაგვის შიდაუჯრედული მასის უჯრედები იზრდება კულტურაში, როგორც ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები და ექვემდებარება ისეთ გენეტიკურ მანიპულაციებს, როგორიცაა რომელიმე მუტაციის გამოწვევა სპეციფიკურ გენში. შემდგომში ხდება ამ უჯრედების ინექცია სხვა თაგვის აღრეული განვითარების ემბრიონის შიდაუჯრედულ მასაში; მუტირებული უჯრედები ერთვება რეციპიენტი ემბრიონის შიდაუჯრედულ მასაში, ზეგანაყენებას ახდენს ამ ემბრიონის მრავალ ქსოვილზე და ხელს უწყობს **ქიმერის** (ორი სხვადასხვა წყაროდან ერთ ემბრიონში თავმოყრილი უჯრედების) ფორმირებას. თუკი მუტირებულ უჯრედებს შეეყვანენ ქიმერული ცხოველების გერმინაციულ უჯრედულ ხაზებში, ამ ცხოველთა შთამომავლებს შეეძლებათ მემკვიდრეობით მიიღონ ინჟინერიის გზით მიღებული მუტაციები. რეციპიენტი ემბრიონის უნარი – აიგანოს ამ ტოტიპოტენტური, არასპეციფიკური უჯრედების ჩართვა, რომლებიც შემდგომში განიცდიან სპეციფიკაციას და შეუძლიათ ნებისმიერი ქსოვილის ფორმირება ცოცხალ თაგვში, არის რეგულაციური განვითარების საპირისპირო უნარი (როდესაც ემბრიონს შეუძლია აიგანოს ზოგიერთი უჯრედის მოცილება).

ადამიანის ღეროვანი უჯრედები (HSC), რომლებსაც გამოიყოფენ გამოუყენებელი განაყოფიერებული ემბრიონისგან, არის როგორც ინტენსიური კვლევის, ისე სხვადასხვა ეთიკური მოსაზრების კონფლიქტის საგანი. მიუხედავად იმისა, რომ HSC-ის გამოყენება ადამიანის ორგანიზმის კლონირების მიზნით საყოველთაოდ აღიარებულია არაეთიკურ პროცედურად და ყველგან იკრძალება კანონით, თანამედროვე კვლევები ძირითადად მიმართულია შზდან ცალკეული ტიპის უჯრედების შექმნისაკენ დაზიანებული ქსოვილებისა და ორგანოების აღდგენის მიზნით, რაც რეგენერაციული მედიცინის ძირითადი მიზანია.

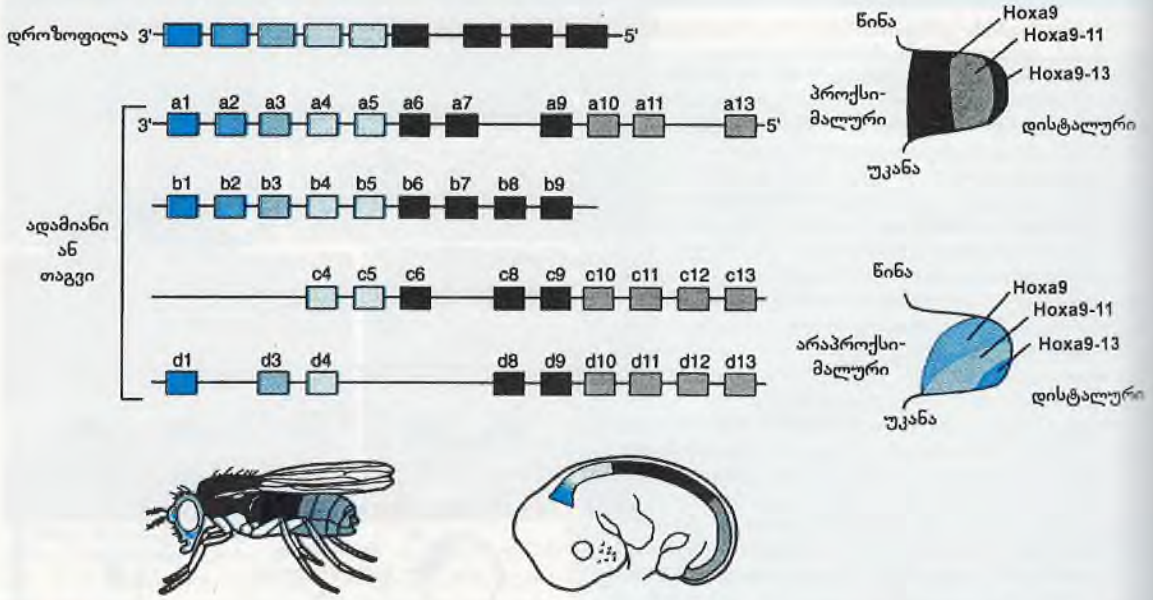


სურ. 14-14 ▪ ემბრიონული ღეროვანი (Embryonic stem – ES) უჯრედები, რომლებიც წარმოიქმნება უშუალოდ შიდაუჯრედული მასიდან ან პრიმიტიული ექტოდერმიდან; ხშირად ისინი ეუპლოიდურია და შეიძლება მათი შეყვანა გერმინაციულ უჯრედულ ხაზებში. კულტივირებული ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები დიფერენცირდება ინ ვიტრო და შეუძლია დასაბამი მისცეს ნაირგვარ დიფერენცირებულ უჯრედულ ტიპებს.

ების პოზიციის ცვლილებას (**situs inversus**-ს), რომლის დროსაც გულმკერდსა და მუცლის ღრუში აღინიშნება შინაგანი ორგანოების არასწორი განლაგება.

სამი ღერძი, რომლის სპეციფიკაციაც აუცილებლად უნდა მოხდეს მთლიანად ემბრიონში, ასევე საჭიროებს სპეციფიკაციას კიდურების განვითარების აღრეულ ეტაპზე. ორგანიზმმა კიდურებში ზუსტად უნდა განსაზღვროს პროქსიმალურ-დისტალური (მხრებიდან თითის დაბოლოებამდე), წინა და უკანა (ცერა თითიდან მეხუთე თითამდე) და დორსალურ-ვენტრალური ღერძები (ხელის ზურგიდან ხელისგულამდე). უჯრედულ დონეზე ცალკეული უჯრედები კიდევ ვითარდება ისეთ პოლარობის ღერძამდე, როგორიცაა, მაგალითად, თირკმლის პროქსიმალური მილაკების უჯრედების ბაზალურ-აპიკალური ღერძები ან ნეირონებში აქსონების და დენდრიტების დეტერმინაცია. ამრიგად, ღერძების სპეციფიკაცია მთლიან ემბრიონში, კიდურებსა და უჯრედებში, განვითარების ფუნდამენტური პროცესია.

თავიდან განისაზღვრება ორგანიზმის ღერძები, შემდგომში ემბრიონს ნიშნების განვითარების პროგრამა გადააქვს ღერძებზე. სქემატურად, თუ ღერძს წარმოვიდგენთ, როგორც უჯრედების განუვითარებული მასის გასწვრივ გაკვლებულ ხაზს, რომლის ერთი ბოლო უნდა იყოს თავი, ხოლო მეორე – კუდი, მაშინ ნიშნების ფორმირება იქნება ემბრიონის დაყოფა სეგმენტებად და ამ სეგმენტების იდენტიფიცირება, როგორიცაა თავის, გულ-მკერდის, მუცლის და ა.შ. სეგმენტების იდენტიფიკაცია. HOX გენები (იხ. ქვემოთ) უდიდეს როლს ასრულებს იმ სხვადასხვა სტრუქტურის განსაზღვრაში, რომლებიც ვითარდება წინა და უკანა ღერძების გასწვრივ. ნიშნების სპეციფიკაციის პროგრამის საბოლოო შედეგი გულისხმობს, რომ უჯრედების ან უჯრედთა ჯგუფების იდენტურობის განსაზღვრა თავიდანვე დაკავშირებულია მათ ადგილმდებარეობასთან ორგანიზმში. ამ იდენტურობას შემდგომში უჯრედები მიერ გამოიყენებენ, როგორც ერთგვარ მინიშნებას (ინსტრუქტაჟს), რათა ზუსტად განისაზღვროს შემდგომი განვითარება.



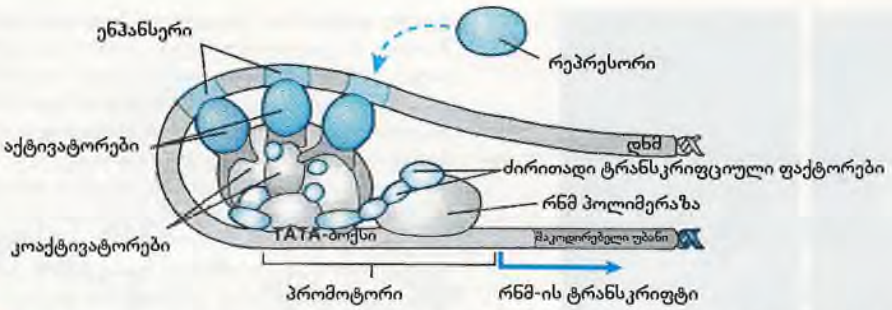
სურ. 14-15 ▪ *HOX* გენების მოქმედება და განლაგება. ხერხემლიანების და უხერხემლოების საერთო წინაპრების *HOX* გენების კლასტერი ძუძუმწოვრებში გაოთხმაგდა, ხოლო წინაპრის კლასტერის ცალკეული წევრები დაიკარგა. *HOX* გენების კომბინაცია, რომელიც განვითარებად ემბრიონში ექსპრესირებდა წინა-უკანა ღერძის მოსაზღვრე რეგიონში, გამოირჩევა განვითარების უნიკალური მეტაბოლური გზით (კოდები შეფერილია ბუზში და ადამიანის ემბრიონში). განვითარებად კიდურებში *(ზემოთ, მარჯვნივ) HOXA* და *HOXD* გენების განსხვავებული კომბინაციები ექსპრესირდება მომიჯნავე ზონებში, რაც ადგილებს განვითარების მეტაბოლური გზის შერჩევას პროქსიმალურ-დისტალური და წინა-უკანა ღერძების გასწვრივ. (From Wolpert L, Beddington R, Brockes J, et al: Principles of Development. New York, Oxford University Press, 1998. Copyright 1998 Oxford University Press.)

ნიშნების ჩამოყალიბება და HOX გენური სისტემა

ჰომეობოქსის (HOX) გენურ სისტემას, რომელიც პირველად აღწერეს ხილის ბუზში *დროზოფილაში* (*Drosophila melanogaster*), განვითარების ბიოლოგიაში ხშირად განიხილავენ, როგორც პარადიგმას. ამ გენებს HOX სახელწოდებით მოიხსენიებენ, რადგან მათ მიერ კოდირებული ცილები ტრანსკრიფციული ფაქტორებია, რომლებიც შეიცავს კონსერვირებულ, დნმ-თან ქიმიური ბმით დაკავშირებულ ჰომეოდომენს. (ჰომეოდომენის მაკოდირებელი გენის სეგმენტს ეწოდება ჰომეობოქსი – *homeobox*, რის გამოც გენის ამ ოჯახმა მიიღო სახელწოდება HOX). ცხოველთა მრავალ სახეობას აქვს HOX გენები და ამ გენთა მიერ კოდირებული ჰომეოდომენები ერთმანეთის მსგავსია; თუმცა სხვადასხვა სახეობა განსხვავებული რაოდენობის HOX გენებს შეიცავს, მაგალითად, ხილის ბუზი შეიცავს 8, ადამიანი კი – 40-მდე HOX-ს. ადამიანის 40 HOX გენი ქმნის ოთხ კლასტერს – A, B, C და D ჯგუფებს ოთხ სხვადასხვა ქრომოსომაში. სახეობათა კლასტერებში კონსერვირებულია ინდივიდუალური გენების თანამიმდევრობა. ადამიანის HOX გენური კლასტერები წარმოიშობა გენთა დუბლიკაციის სერიების გზით (სურ. 14-15). თავდაპირველად, საწყისი მემკვიდრული HOX გენების გაორმაგება ხდებოდა ცალკეული ქრომოსომების ტანდემურ წყობაში. ამ HOX გენების ცალკეული ნაკრებების შემდგომი გაორმაგება და ახალი ნაკრების გადანაცვლება (რელოკაცია) გენომში დასრულდა ოთხი არაშეჭიდული HOX გენური კლასტერის წარმოშობით ადამიანში (და სხვა ძუძუმწოვრებში); ეს კლასტერებია: HOXA, HOXB, HOXC და HOXD.

ემბრიონის გარკვეულ უბნებში ლოკალიზებულია უჯრედების მცირე ჯგუფები HOX გენების ექსპრესიის უნიკალური კომბინაციებით, რაც ხელს უწყობს ამ უბნების განვითარების მეტაბოლური გზების განსაზღვრას. ბუმბებში ცალკეული HOX გენების კლასტერიდან ხდება HOX გენების სპეციფიკურ კომბინაციათა ექსპრესია სხეულის წინა-უკანა ღერძის გასწვრივ. ამ მექანიზმით რეგულირდება გენის ექსპრესიის ხასიათი და, შესაბამისად, სხვადასხვა ორგანოს განვითარება (იხ. სურ. 14-15). ძუძუმწოვრები ანალოგიური ფუნქციის შესასრულებლად იყენებენ HOX გენებს სხვადასხვა კლასტერიდან. აღრეულ ეტაპზე, მთელ ემბრიონში HOX ტრანსკრიფციული ფაქტორები შუსტად განსაზღვრავს წინა-უკანა ღერძებს: მაგალითად, HOXA და HOXB კლასტერები მოქმედებს როსტრალურ-კაუდალური ღერძის გასწვრივ და განსაზღვრავს ინდივიდუალური ხერხემლის მალების და სომიტების იდენტურობას. განვითარების შედარებით გვიანდელ ეტაპზე HOXA და HOXD კლასტერები განსაზღვრავს რეგიონულ იდენტურობას განვითარებადი კიდურის ღერძის გასწვრივ.

HOX გენის ექსპრესიის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ასპექტია ის, რომ კლასტერში გენების განლაგება შეესაბამება ჩანასახში იმ უბნის ადგილმდებარეობას, სადაც გენი ექსპრესირებს, და დროს, როდესაც ეს გენი ექსპრესირებს (იხ. სურ. 14-15). სხვა სიტყვებით, რომ ვთქვათ, ჯგუფში HOX გენის ადგილმდებარეობა პირდაპირაა დაკავშირებული როგორც ექსპრესიის დროსთან, ისე ექსპრესიის ადგილთან ემბრიონში წინა-უკანა ღერძის გასწვრივ. მაგალითად, HOXB



სურ. 14-16 ▪ ძირითადი ტრანსკრიფციული ფაქტორები (გამოსახულია ლურჯად) და რნმ-პოლიმერაზა, ქიმიური ბმით დაკავშირებული ცის-თანამიმდევრობებთან რნმ-ის ტრანსკრიფციის სასტარტო საიტის მიმდებარე უბანში; ზოგადად, ამ ცის-მდგომარეობაში მოქმედ თანამიმდევრობებს პრომოტორს უწოდებენ. დისტალური ენჰანსერი ან საილენსერი ქიმიური ბმით უკავშირდება სპეციალიზებულ და ქსოვილ-სპეციფიკურ ტრანსკრიფციულ ფაქტორებს. კოაქტივატორი ცილები ხელს უწყობს სპეციალიზებული და ძირითადი ტრანსკრიფციული ფაქტორების ბიოქიმიურ ურთიერთქმედებას. (From Tjian R: Molecular machines that control genes. Sci Am 272:54-61, 1995.)

გენურ კლასტერში თავდაპირველად ექსპრესირდება გენები ემბრიონის წინა ნაწილში კლასტერის ერთ-ერთ ბოლოზე; დანარჩენი გენების თანამიმდევრობა კლასტერში მათი ექსპრესიის მიმდევრობას შეესაბამება და ეს მიმდევრობა დაცულია როგორც წინა-უკანა ღერძის გასწვრივ მათი ადგილმდებარეობის, ისე ექსპრესიის დროის შესაბამისად. მიუხედავად იმისა, რომ გენების ასეთი ორგანიზაცია სრულიად უჩვეულოა და ვერ ჩაითვლება გენომში გენის ორგანიზაციის განზოგადებულ თვისებად (იხ. თავი 3), მსგავსი ფენომენი დადასტურდა ადამიანის კიდევ ერთ გენურ ოჯახში – გლობინის გენების კლასტერში, რომელიც განვითარების მიხედვით რეგულირდება (იხ. თავი 11).

HOX გენის ოჯახი წარმოაჩენს განვითარების ბიოლოგიისა და ევოლუციის რამდენიმე მნიშვნელოვან პრინციპს. პირველი: ემბრიონში გენების ერთ-ერთ ჯგუფში გენები ერთად ფუნქციონირებენ, რათა შეასრულონ მსგავსი ძირითადი ფუნქციები ემბრიონის განვითარების სხვადასხვა დროს და სხვადასხვა ადგილზე. მეორე: ჰომოლოგიური სტრუქტურები წარმოიქმნება საერთო ევოლუციური წინამორბედებისგან წარმოშობილი ჰომოლოგიური ტრანსკრიფციული ფაქტორების დაგროვების გზით. მაგალითად, ბუზებს და ძუძუმწოვრებს აქვთ სხეულის მსგავსი გეგმა (თავი ტორსის წინ არის, კიდურები გამოდის ტორსისაგან, კარდიორესპირატორული ორგანოები განლაგებულია საჭმლის მომნელებელი ორგანოების წინ), ამასთან, სხეულის გეგმა განსაზღვრება გენების იმ ერთობლიობით, რომლებმაც საერთო ევოლუციურ წინამორბედებში განვლეს მსგავსი გზა. მესამე: HOX გენი საუცხოო გენომურ ორგანიზაციას ავლენს კლასტერში და მისი ასეთი მაღალორგანიზებული მდგომარეობა განვითარების პროცესში კორელირებს გენის ფუნქციასთან.

○ განვითარების უჯრედული და მოლეკულური მექანიზმები

ამ ქვეთავში განვიხილავთ განვითარების რეგულაციის ძირითად უჯრედულ და მოლეკულურ მექანიზმებს (იხ. ჩარჩო). ყოველ მექანიზმს თან ერთვის ადამიანში მისი დარღვევით გამოწვეული თანდაყოლილი დეფექტის ან დაავადების მოკლე აღწერილობა.

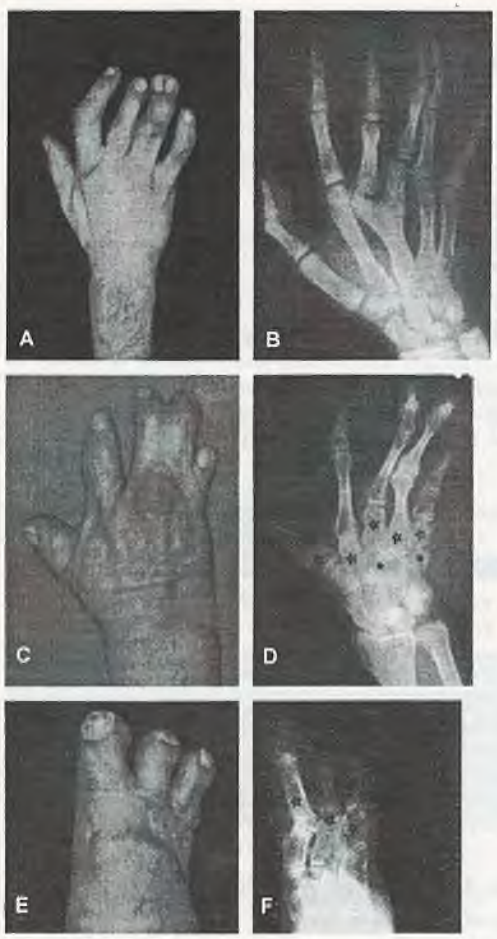
••• განვითარების პროცესში მოქმედი ძირითადი მექანიზმები

- გენის რეგულაცია ტრანსკრიფციული ფაქტორების მეშვეობით
- უჯრედის ფორმის და პოლარობის ინდუქცია
- უჯრედის ფორმის და პოლარობის ინდუქცია
- უჯრედის გადაადგილება
- უჯრედის დაპროგრამებული კვდომა

გენის რეგულაცია ტრანსკრიფციული ფაქტორების მეშვეობით

ტრანსკრიფციული ფაქტორები აკონტროლებს განვითარებას სხვა გენების ექსპრესიის გაკონტროლების გზით. ამ გენებიდან ზოგიერთი თავადაც ტრანსკრიპციულ ფაქტორს წარმოადგენს. ტრანსკრიფციული ფაქტორების იმ ჯგუფებს, რომლებიც ერთობლივად ფუნქციონირებს, **ტრანსკრიფციულ რეგულატორულ მოდულებს** უწოდებენ და მათი ფუნქციური ანალიზი განვითარების გენეტიკის ერთ-ერთი უმთავრესი ამოცანაა. ზოგიერთი ტრანსკრიპციული ფაქტორი ააქტიურებს სამიზნე გენებს, სხვები თრგუნავს მათ; ზოგიერთს აქვს ერთდროულად როგორც გამააქტივებელი, ისე დამთრგუნველი ფუნქცია (ესენი ე.წ. ბიფუნქციური ტრანსკრიფციული ფაქტორებია). რეგულატორული მოდულები სხვადასხვა ადგილას და სხვადასხვა დროს იწვევს ტრანსკრიფციული ფაქტორების სხვადასხვა კომბინაციის ექსპრესიას და ამ გზით აკონტროლებს განვითარებას; ეს არის განვითარების სივრცობრივ-დროითი რეგულაცია. წარმართავს რა განსხვავებულ გენთა ექსპრესიას სივრცესა და დროში, ზოგიერთი ტრანსკრიფციული რეგულატორული მოდული ჩანასახის განვითარების ცენტრალურ ელემენტად გვევლინება.

ტრანსკრიფციული რეგულატორული კომპლექსი შედგება ურთიერთდაკავშირებული, მრავალრიცხოვანი ძირითადი და სპეციფიკური ტრანსკრიპციული ფაქტორისაგან, რომლებიც სელექციის უნარს ანიჭებს ტრანსკრიფციულ კომპლექსს (სურ. 14-16). ტრანსკრი-



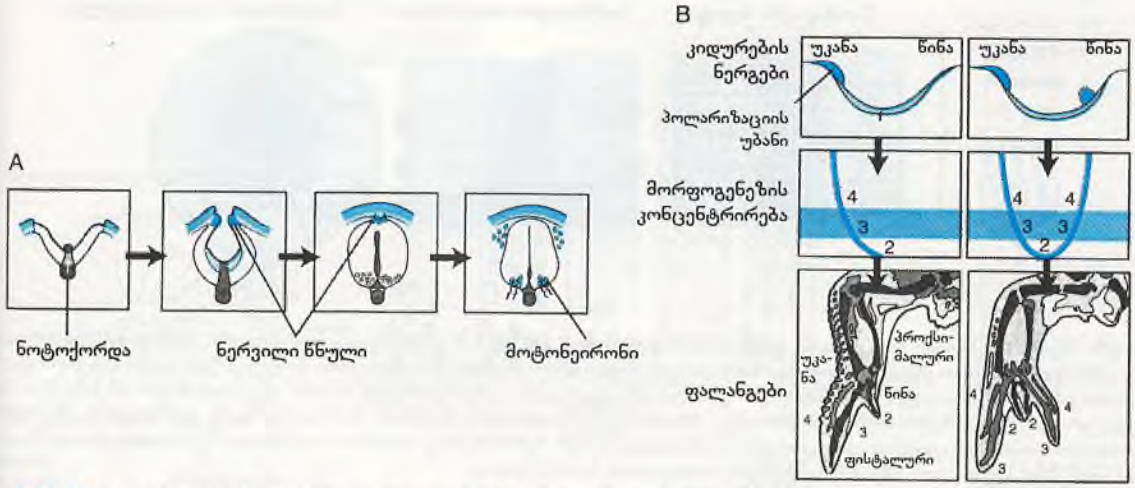
სურ. 14-17 ▪ *HOX13*-ში ფუნქციის გაძლიერების გამომწვევი იშვიათი მუტაცია წარმოქმნის ლეფექტურ ცილას, რომელსაც აქვს ნეგატიური დომინანტური ეფექტი. ფოტო- და რენტგენის სურათებზე გამოსახულია სინპოლიდაქტილიის ფენოტიპი. **A** და **B**, *HOX13* მუტაციის მიხედვით ჰეტეროზიგოტური ინდივიდის ხელის მტევანი და მისი რენტგენოგრაფია. აღინიშნება III ნების ძვლის განტოტვა და ამით განპირობებული დამატებითი IIIa თითი. თითებს შორის სინდაქტილია ნაწილობრივ გასწორდა III და IIIa-IV მონაკვეთის ქირურგიული ოპერაციის შედეგად. **C** და **D**, *HOX13* მუტაციის მიხედვით ჰომოზიგოტური ინდივიდის ხელის მტევანი და მისი რენტგენოგრაფია. აღინიშნება III, IV თითების და ძვლების სინდაქტილია და ერთი საერთო სახსარი; ნების ცერის, II, III თითების და ნეკის ძვლები გრანსფორმირებულია და ემსგავსება მტევნის მოკლე ძვლებს (სურათზე აღნიშნულია ვარსკვლავებით); ორი დამატებითი მაჯის ძვალი (აღნიშნულია მცირე ვარსკვლავებით) და მოკლე მეორე ფალანგები. სხივის, იდაყვის და მაჯის პროქსიმალური ძვლები ნორმალურია. **E** და **F**, იმავე ჰომოზიგოტური ინდივიდის ტერფი და მისი რენტგენოგრაფია. აღინიშნება წინატერფის შედარებით ნორმალური ზომის I ძვალი, წინატერფის მცირე ზომის II ძვალი, ხოლო III, IV და V წინატერფის ძვლები ჩანაცვლებულია ერთი წინატერფის ძვლით (აღნიშნულია ვარსკვლავებით). (Reprinted with permission from Muragaki Y, Mundlos S, Upton J, Olsen B: Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in HOXD13. Science 272:548-551, 1996. Copyright 1996, American Association for the Advancement of Science.)

ფციულ ფაქტორთა უმეტესობა მთლიანი გენომის მასშტაბით ზოგადად ვლინდება ათასობით ტრანსკრიპციულ კომპლექსში და თითოეული მათგანის როლი განვითარების პროცესში არსებითი, მაგრამ არასპეციფიკურია. სპეციფიკური ტრანსკრიფციული ფაქტორები მონაწილეობს აგრეთვე ტრანსკრიფციული ფაქტორის კომპლექსების წარმოქმნაში, მაგრამ მხოლოდ განსაკუთრებულ უჯრედებში ან განვითარების განსაკუთრებულ პერიოდში. შესაბამისად, გენის ექსპრესიის რეგულაცია განვითარების პროცესების სრულყოფილად გაკონტროლების საშუალებას იძლევა.

ნორმალურ განვითარებაში ტრანსკრიფციული ფაქტორების მნიშვნელობა კარგად ჩანს HOXD13-ის უჩვეულო მუტაციების მაგალითზე, რომლებიც იწვევს **სინპოლიდაქტილიას**. არასრული დომინირების ჰეტეროზიგოტებს აქვთ ფალანგთაშორისი აპკები და დამატებითი თითები ხელებსა და ფეხებზე. ჰომოზიგოტურობა იშვიათია, მაგრამ ასეთ ინდივიდებს ანალოგიური, თუმცა უფრო მძიმედ გამოხატული ანომალიები და ძვლის სიმახინჯეები აღენიშნებათ ხელის მტევნის, მაჯის, ტერფის და კოჭის ძვლებში (სურ. 14-17). სინპოლიდაქტილიის გამომწვევი მუტაციები განპირობებულია ცილის ამინო- ტერმინალურ დომენში პოლიალანინის ტრაქტის ექსპანსიით; ნორმალურ ცილაში 15 ალანინია, მაშინ, როდესაც მუტანტური ცილა 22-დან 24-მდე ალანინს შეიცავს. ჰეტეროზიგოტურობას HOXD13-ის მუტაციის მიხედვით, რომელიც ფუნქციის დაკარგვას უკავშირდება, სუსტი ზეგავლენა აქვს კიდურების განვითარებაზე. დამახასიათებელია რუდიმენტული დამატებითი თითის ფალანგის არსებობა ტერფის ცერა და მეორე თითის, აგრეთვე მეოთხე თითსა და ნეკს შორის. პოლიალანინის ექსპანსიამ, რომელიც იწვევს სინპოლიდაქტილიას, შესაძლებელია იმოქმედოს ფუნქციის გაძლიერების მექანიზმით (იხ. თავი 11). მიუხედავად მექანიზმის სიზუსტისა, ასეთი სურათი იმის მაუწყებელია, რომ HOX გენების ძირითადი ფუნქცია მდგომარეობს განვითარების მიმდინარეობისას სპეციფიკური სხეულის ღერძების გასწვრივ რეგიონული იდენტურობის განსაზღვრაში.

მორფოგენები და სიგნალის გადაცემა უჯრედიდან უჯრედში

განვითარების პროცესების ერთ-ერთი დამახასიათებელი თავისებურება ისაა, რომ უჯრედებს შეუძლიათ ერთმანეთთან ურთიერთობა, რითაც განაპირობებენ ქსოვილებისა და უჯრედების ქვეტიპებისთვის დამახასიათებელ განაწილებას სივრცეში. უჯრედებს შორის ასეთი კავშირურთიერთობა ხორციელდება სასიგნალო მექანიზმებით. უჯრედშორისი კომუნიკაციის ეს სისტემა ძირითადად შედგება უჯრედის ზედაპირის რეცეპტორის და მასთან დაკავშირებული მოლეკულისგან, ე.წ. **ლიგანდისაგან**. ლიგანდებთან დაკავშირებული რეცეპტორები გადასცემს სიგნალებს უჯრედშიდა სასიგნალო გზებით. ლიგანდ-რეცეპტორის წყვილის ერთ-ერთ ნიმუშია ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორები და მათი რეცეპტორები. ადამიანში ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორის გენების მქონე ოჯახის 23 წევრია ცნობილი, რომელთა უმრავლესობას განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს განვითარების პროცესში. ფიბრობლასტთა ზრდის ფაქტორები

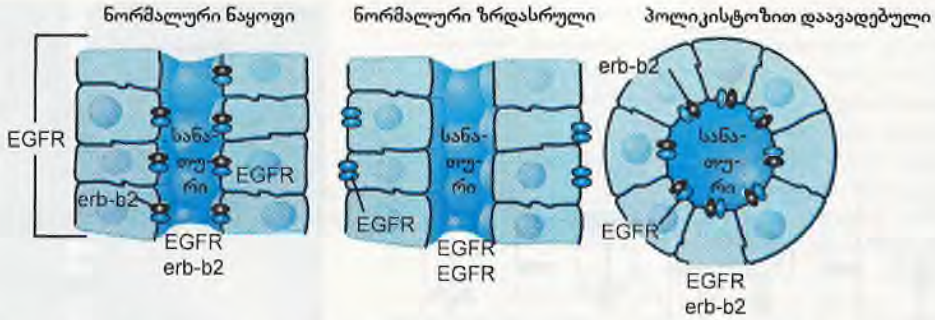


სურ. 14-18 ▪ A, განვითარებადი ნერვული მილის განივი ჭრილი. ნოტოქორდიდან გამოყოფილი sonic hedgehog ცილა დიფუზიის გზით ხვდება ზემოთ, განვითარებადი ნერვული მილის ვენტრალურ ნაწილში. *(სურათზე შეფერილია მუქ ნაცრისფრად)*; ცილის მაღალი კონცენტრაციები ქორდის ზემოთ განაპირობებს საყრდენი ფირფიტის წარმოქმნას, მაშინ როდესაც დაბალი კონცენტრაციები ქორდის ლატერალურად წარმოშობს მოტორულ ნეირონებს. ნერვული მილის ზემოთ, დორსალურად, ექტოდერმა გამოაყოფს ძვლის მორფოგენურ ცილებს, რომლებიც ხელს უწყობს ნერვული მილის გამონაზარდის განვითარებას დორსალურ ბოლოსთან მილის დახურვისას (შეფერილია მუქ ლურჯად). (From Lumsden A, Graham A: Neural patterning: a forward role for hedgehog. Curr Biol 5:1347-1350, 1995. Copyright 1995, Elsevier Science.) **B,** Sonic hedgehog-ის ცილის მორფოგენეტიკური მოქმედება კიდურის ჩანასახების ჩამოყალიბების დროს. SHH გამოიყოფა პოლარიზებული აქტიურობის უბნიდან (B სურათზე მაპოლარიზებელი ზონა შეფერილია) უკანა კიდურის ჩანასახებში და წარმოქმნის გრადიენტს (გრდიენტის უმაღლესი დონე შეესაბამება 4-ს, რომელიც მცირდება 2-მდე). მუტაციების ან ტრანსპლანტაციის ექსპერიმენტების შედეგად წინა კიდურის ჩანასახებში იქმნება ექტოპური მაპოლარიზებელი უბანი, რომელიც იწვევს უკანა კიდურის ელემენტების დუბლიკაციას. (From Wolpert L, Beddington R, Brockes J, et al: Principles of Development. New York, Oxford University Press, 1998. Copyright 1998, Oxford University Press.)

ინარჩუნებს ლიგანდებს თირეოზინკინაზური რეცეპტორებისთვის. ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორების დარღვევები იწვევს დაავადება **აქონდროპლაზიას** შემთხვევა 1 (თავი 7) და გარკვეულ სინდრომებს, რომლებიც, თავის მხრივ, განაპირობებს თავის ქალიწა და სახის განვითარების ანომალიებს – **კრანიოსინოსტოზებს**, გამოწვეულს თავის ქალის ნაკერების ნაადრევი შეერთებით.

განვითარების მორფოგენის ერთ-ერთი თვალსაჩინო მაგალითია **hedgehog**, რომელიც პირველად აღწერეს დროზოფილაში და ეს სახელი უწოდეს ეპიდერმული ჯაგრის ორიენტაციის ცვლილების გამო. Hedgehog-ის გამომწვევი ცილის დიფუზიის გამო იქმნება გრადიენტი, რომელშიც ცილების განსხვავებული კონცენტრაციები განსაზღვრავს გარემომცველი უჯრედების მეტაბოლური გზების სხვადასხვაობას. ადამიანებში, დროზოფილის hedgehog-ის რამდენიმე გენი დამატებით კიდევ კოდირებს განვითარების მორფოგენებს; ერთ-ერთი ასეთი გენის მაგალითია Sonic hedgehog (SHH). მიუხედავად იმისა, რომ დროზოფილაში hedgehog-ის გენის მიერ კონტროლირებული სპეციფიკური პროგრამები ძლიერ განსხვავდება ძუძუმწოვრებში მისი ანალოგის მიერ კონტროლირებული ანალოგიური პროგრამებისგან, მათი საფუძველი და მოლეკულური მექანიზმები მსგავსია. მაგალითად, ნოტოქორდის SHH ცილის სეკრეცია ქორდის და განვითარებადი ნერვული მილის საყრდენი ფირფიტის მეშვეობით წარმოშობს გრადიენტს, რომელიც იწვევს სხვადასხვა ტიპის უჯრედებისა და ქსოვილების ფორმირებას თავისა და ზურგის ტვინის განვითარების პერიოდში (სურ. 14-18A). SHH აგრეთვე პროდუცირდება კიდურის ჩანასახის უჯრედების მცირე ჯგუფის მიერ, ე.წ. **პოლარიზებული აქტივობის ზონის** შესაქმნელად, რომელიც განსაზღვრავს კიდურებზე თითე-

სურ. 14-19 ▪ *SHH* მუტაციის ვარიაბელური ექსპრესიულობა. დედა და ქალიშვილი ერთი და იგივე მისენს *SHH* მუტაციის მატარებელია, მაგრამ შვილს დაავადება უფრო მძიმედ აქვს გამოხატული, აღენიშნება მიკროცეფალია, ტვინის განვითარების დარღვევა, ჰიპოტელორიზმი და გაპობილი სასა, მაშინ როდესაც მუტაციის ერთადერთი გამოვლინება დედაში არის ერთი ცენტრალური ზედა საჭრელი კბილის არსებობა. (From Roessler E, Belloni E, Gaudenz K, et al: Mutations in the human Sonic hedgehog gene cause holoprosencephaly. Nat Genet 14:357-360, 1996. Copyright 1996, Macmillan Ltd.)



სურ. 14-20 ▪ ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის (EGFR) პოლარიზაცია ნორმალური ნაყოფის, ზრდასრული, ჯანმრთელი და თირკმლის პოლიკისტოზით დაავადებული ინდივიდების ეპითელიუმში. ნაყოფის უჯრედები და თირკმლის პოლიკისტოზით დაავადებული ინდივიდის ეპითელური უჯრედები ექსპრესირებენ EGFR ჰეტეროდიმერს და erb-b2-ს აპიკალურ უჯრედულ მემბრანებზე. ჯანმრთელ, ზრდასრულ ინდივიდებში EGFR-ის ჰომოდიმერული კომპლექსის ექსპრესია მიმდინარეობს მილაკოვანი ეპითელიუმის ბაზოლატერალურ მემბრანებზე. (Modified from Wilson PD: Polycystic kidney disease. N Engl J Med 350:151-164, 2004. Copyright 2004, Massachusetts Medical Society.)

ბის ასიმეტრიულ სურათს (სურ. 14-18B).

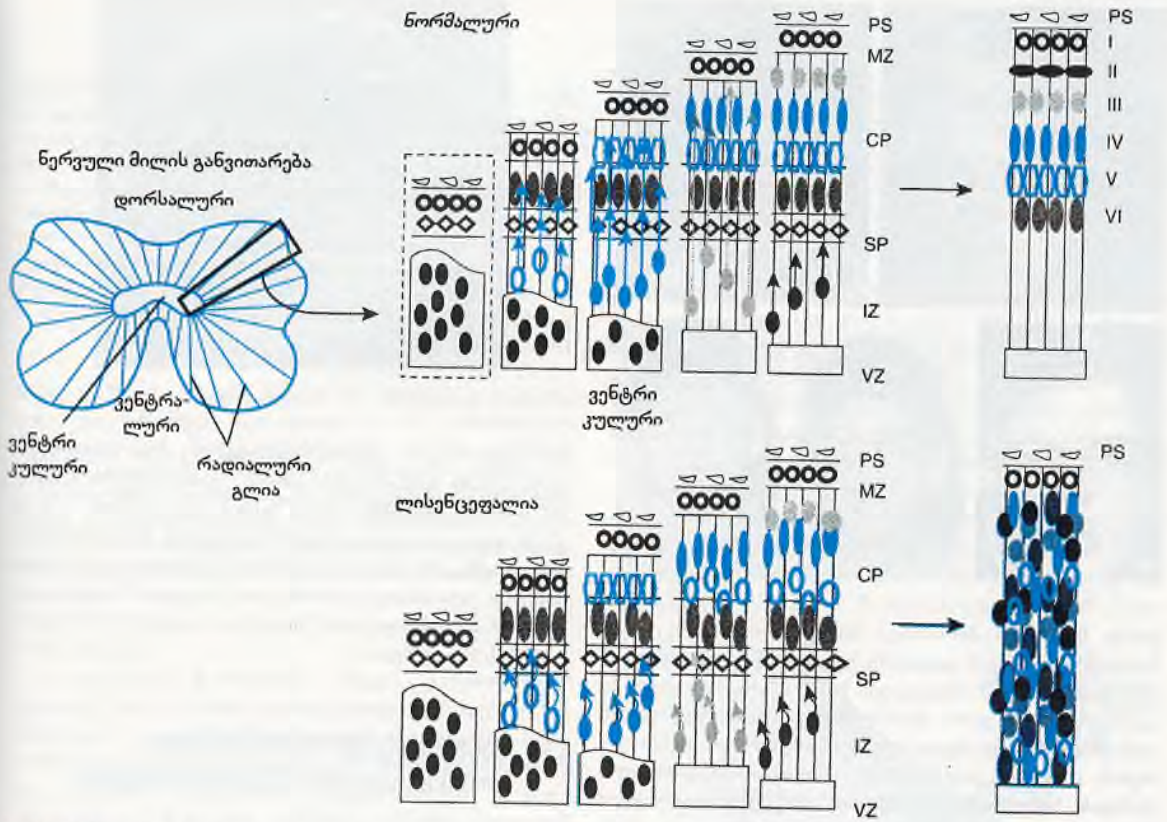
ადამიანებში SHH გენის ინაქტივაციის გამომწვევი მუტაციები განაპირობებს თანდაყოლილ დეფექტებს, რომლებიც, შესაძლებელია, კიდეც გადაეცეს მემკვიდრეობით როგორც აუტოსომურ-დომინანტური ნიშანი. ეს იმის მაუწყებელია, რომ გენის ექსპრესიის 50%-იანი რედუქცია საკმარისია ანომალიური ფენოტიპის განვითარებისთვის, რაც, სავარაუდოდ, გამოწვეულია hedgehog-ის ცილის გრადიენტის ცვლილებით. დაავადებულ ინდივიდებში, ჩვეულებისამებრ, ვლინდება **ჰოლოპროზენცეფალია,** ანუ სახის შუა ნაწილის და წინა ტვინის განუვითარებლობა; ვითარდება კურდღლის ტუჩი, მგლის ხახა, ჰიპოტელორიზმი (თვალების ძალიან ახლო განლაგება); თუმცა, ზოგჯერ კლინიკური ნიშნები სუსტი და შეუმჩნეველია; მაგალითად, ერთი საჭრელი კბილის არსებობა ან კორძიანი სხეულის ნაწილობრივი განუვითარებლობა (სურ. 14-19). იმის გამო, რომ ერთდაიმავე ოჯახის წევრებს შორის აღინიშნება ნიშნების ვარიირებული ექსპრესიულობა, ნაკლებსავარაუდოა, რომ ისინი გამოწვეული იყოს სხვადასხვა მუტაციით; ეს უფრო ან სხვა ლოკუსში არსებული მოდიფიკატორული გენების მოქმედების გამოხატულება უნდა იყოს, ან შემთხვევითობის, ან ორივესი ერთად.

უჯრედის ფორმა და ორგანიზაცია

უჯრედებმა თავიანთ მიკროგარემოში თავად უნდა იპოვონ საკუთარი ადგილი და განსაზღვრონ პოლარულობა. მაგალითად, თირკმლის ეპითელური უჯრედები ხსნადი ნივთიერებების რეადსორბციისთვის უნდა დაექვემდებარონ დიფერენციულ განვითარებას მათი ორგანელების აპიკალური და ბაზალური განლაგების მიხედვით. უჯრედის მიერ პოლარობის შეძენა, შეიძლება მივიჩნიოთ ღერძის დეტერმინაციად უჯრედულ დონეზე, რომელიც ზემოთ განვიხილეთ მთლიანი ემბრიონის განვითარების კონტექსტში. ნორმალურ პირობებში თირკმლის თითოეული მილაკოვანი უჯრედი ზედაპირზე გამოიმუშავებს ფილამენტურ სტრუქტურას, რომელიც პირველადი წამწამის სახელწოდებით არის ცნობილი. პირველადი წამწამი გამიზნულია განვითარებადი თირკმლის მილაკებში სითხის დინების შესაგრძნობად და უჯრედის სიგნალის გადასაცემად, რათა პროლიფერაციის და პოლარიზაციის მიმდინარეობა შეჩერდეს სათანადო დროს. **თირკმლის პოლიკისტოზური დაავადება** (შემთხვევა 32) გამოწვეულია პირველადი წამწამის ორი ცილოვანი კომპონენტიდან, პოლიცისტინ-1 და პოლიცისტინ-2-დან ერთ-ერთის ფუნქციის დაკარგვით, რის გამოც უჯრედი ვეღარ შეიგრძნობს სითხის ნაკადს. ამის შედეგად უჯრედები აგრძელებენ პროლიფერაციას და აღარ ექვემდებარებიან პოლარიზაციის სათანადო განვითარების პროგრამას, რომელიც კარნახობს მათ დაყოფის დასრულებას. ამ პირობებში უჯრედები აელენენ ზოგიერთი ცილის პოლარიზებულ ექსპრესიას ტუბულარული ეპითელური უჯრედების აპიკალურ ან ბაზალურ ნაწილში (სურ. 14-20). უჯრედების შეუჩერებელი დაყოფა იწვევს სითხით სავსე კისტების ფორმირებას, რომლებიც ამოფენილია თირკმლის მილაკოვანი უჯრედებით. ჩვენ მიერ განხილული ანომალიების მეტი წილი გამოწვეულია წინამორბედი უჯრედების უუნარობით – სათანადოდ უპასუხონ მათ გარემოში შემოსულ ქიმიურ სიგნალებს – ზრდის ფაქტორებს ან მორფოგენებს. ზრდასრული ადამიანის თირკმლის პოლიკისტოზური დაავადება ქსოვილების დაზიანების მაგალითია, რომელიც წარმოადგენს თირკმლის მილაკოვანი წინამორბედი უჯრედების ფუნქციის მოშლის შედეგს: ისინი კარგავენ უნარს – უპასუხონ ფიზიკურ სიგნალებს საკუთარ გარემოში.

უჯრედთა მიგრაცია

უჯრედების დაპროგრამებულ გადაადგილებას გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს განვითარებისათვის და ეს არსად ისეთი მნიშვნელოვანი არ არის, როგორც ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში. ცენტრალური ნერვული სისტემა ვითარდება ნერვული მილიდან, უჯრედებისაგან წარმოქმნილი ცილინდრული სტრუქტურიდან, რომელიც ყალიბდება ემბრიოგენეზის მე-4–მე-5 კვირას. თავიდან ნერვული მილი წარმოდგენილია მხოლოდ რამდენიმე უჯრედული შრით. ნერვული ღეროს უჯრედები, რომლებიც ქმნიან პარკუჭის უჯრედულ შრეს, ესაზღვრებიან პარკუჭს, იყოფიან და წარმოშობენ ნერვული ღეროს ახალ უჯრედებს და სპეციალიზებულ ნეირონის წინამორბედ უჯრედებს, რომლებიც შემდეგში მიგრირებენ ტვინის რბილი გარსის



სურ. 14-21 ▪ ნეირონული მიგრაციის როლი თავის ტვინის ქერქის ნორმალურ განვითარებაში და დეფექტური მიგრაცია LIS1 მუტაციის მატარებელ ლისენცეფალიით დაავადებულ ჰეტეროზიგოტურ ინდივიდებში. *ზემოთ:* სხივური ანათალი აღებულია ნორმალურად განვითარებადი ნერვული მილიდან, სადაც გამოსახულია წინამორბედი უჯრედები ვენტრიკულურ ზონაში (VZ). ეს უჯრედები იყოფა, დიფერენცირდება პოსტმიტოზურ უჯრედებად და სხივურად მიგრირებს გლიის მიერ წარმოქმნილ საყრდენზე. უჯრედები, რომლებიც მიგრირებს და ქმნის სხვადასხვა ქერქულ შრეს, სხვადასხვა ფერით და ფორმითაა წარმოდგენილი: IZ – შუალედური ზონა; SP – ქვედა ფირფიტა; CP – ქერქული ფირფიტა; MZ – მარგინალური ზონა; PS – ტვინის გარსის ზედაპირი. ნორმალური ქერქის ექვსი, ნათლად გამოხატული შრე (მოლეკულური, გარეთა გრანულარული, გარეთა პირამიდული, შიდა გრანულარული, შიდა პირამიდული, მრავალფორმიანი), რომლებიც იკავებს ქერქული ფირფიტის უბანს, მონიშნულია I-დან VI-მდე. *ქვემოთ:* აბერანტული მიგრაცია და ქერქის ნორმალური განვითარების დარღვევა ლიზენცეფალიის დროს. (Diagram modified from Gupta A, Tsai L-H, Wynshaw-Boris A: Life is a journey: a genetic look at neocortical development. Nat Rev Genet 3:342-355, 2002.)

მიმართულებით, გლიური უჯრედებით წარმოდგენილი რადიალური საყრდენის გასწვრივ. ცენტრალური ნერვული სისტემა იქმნება ასეთი ნეირონული წინამორბედების მიგრაციის ტალღებით. ნეირონები, რომლებიც ქმნიან ქერქის შიდა შრეებს, მიგრირებენ განვითარების უფრო ადრეულ ეტაპზე და ნეირონების ყოველი მომდევნო ტალღა გაივლის მანამდე განთავსებული უჯრედების შიდა შრეში მომდევნო გარეთა შრის შესაქმნელად. (სურ. 14-21).

ლისენცეფალია ("გლუვი ტვინი") თავის ტვინის განვითარების მძიმე ანომალიაა, რომელიც იწვევს მძიმე გონებრივ ჩამორჩენილობას. განვითარების აღნიშნული დეფექტი წარმოადგენს **მილერ-დიკერის სინდრომის** (შემოხვევა 27) ერთ-ერთ კომპონენტს, რომელსაც იწვევს 17p-ში ლოკალიზებული გენის დელეცია, განპირობებული სინდრომით და მოიცავს LIS1 გენის ერთ ასლს. როდესაც LIS1 ფუნქცია იკარგება, აღარ ხდება ქერქის ნეირონების მიგრაციის პროგრესული ტალღების წარმოქმნა. შედეგად ვიღებთ გასქელებულ, მრავალრიცხოვანი უჯრედების შემცველ თავის ტვინის ქერქს გაურკვეველი უჯრედული შრეებით და არასაკმარისად განვითარებული ხვეულებით, რის გამოც თავის ტვინის ზედაპირი გლუვი ხდება.

აქ აღწერილ ნეირონების მიგრაციასთან ერთად, უჯრედების მიგრაციის კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი მაგალითი მოიცავს ნერვულ გამონაზარდებს, უჯრედების პოპულაციას, რომელიც წარმოიქმნება განვითარებადი ნერვული მილის დორსოლატერალური ნაწილიდან (იხ. სურ. 14-18). ნერვული გამონაზარდის უჯრედებს შეუძლია მიგრირება ნერვული მილის დორსალურ და ლატერალურ ზედაპირზე მათი წარმოშობის ადგილიდან საკმაოდ მოშორებული ისეთი უბნებისკენ, როგორიცაა სახის ვენტრალური ნაწილი, ყური, გული, ნაწლავები და ბევრი სხვა ქსოვილი, მათ შორის, კანი, სადაც ისინი დიფერენცირდება პიგმენტურ მელანოციტებად. ნაწლავის უჯრედების პოპულაცია ნერვული გამონაზარდის წინამორბედების მეშვეობით დასაბამს აძლევს ნაწლავების ავტონომიურ ინერვაციას; მიგრაციის დარღვევა იწვევს მსხვილი ნაწლავის აგანგლიოზს, რაც **ჰირშსპრუნგის დაავადების სახით** ვლინდება (შემოხვევა 20). ჰირშსპრუნგის დაავადების გენეტიკა კომპლექსურია (იხ. თავი 8),

სურ. 14-22 ▪ I ტიპის ვაარდენბურგის სინდრომით დაავადებულები. **A**, თმის წინა თეთრი კულულის მქონე დედა და ქალიშვილი. **B**, 10 წლის ბიჭი თანდაყოლილი სიყრუით და თეთრი თმის კულულით. **C**, ძმები, ერთ-ერთი მათგანი ყრუ. მათ არა აქვთ თმის წინა თეთრი კულული, სამაგიეროდ, მარჯვნივ გამოსახულ ბიჭს აქვს თვალის ჰეტეროქრომატული ფერადი გარსები. მუტაციები *PAX3* გენში, რომლებიც კოდირებს ნერვული ქედის განვითარებაში მონაწილე ტრანსკრიფციულ ფაქტორებს, იწვევს I ტიპის ვაარდენბურგის სინდრომს. (From Jones KL: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. Philadelphia, WB Saunders, 1998.)

მასში მრავალი ძირითადი სასიგნალო მოლეკულაა ჩართული. მათგან ყველაზე უკეთ შესწავლილია RET პროტოონკოგენი. მუტაციები RET პროტოონკოგენში იდენტიფიცირებულია ჰირშსპრუნგით დაავადებულთა თითქმის 50%-ში. ნერვული გამონაზარდის განვითარების დეფექტი კიდევ ერთი მაგალითია **ვაარდენბურგის სინდრომის** სახელით ცნობილი თანდაყოლილ დარღვევათა ჯგუფი, რომელიც მოიცავს კანის და თმის პიგმენტაციის დარღვევას, თვალის ფერადი გარსის შეფერილობის შეცვლას და სწორი ნაწლავის ინერვაციის დარღვევას (სურ. 14-22). ეს სინდრომი, სულ მცირე, ოთხი განსხვავებული ტრანსკრიფციული ფაქტორის მუტაციით შეიძლება იყოს გამოწვეული, თითოეული მათგანი ნერვული გამონაზარდის განვითარების ანომალიურ ცვლილებებში გამოიხატება.

უჯრედების დაპროგრამებული კვდომა

უჯრედების დაპროგრამებული კვდომა განსაკუთრებული მნიშვნელობის ფუნქციაა ონტოგენეზში და აუცილებელი საფეხურია მრავალი სტრუქტურის მორფოლოგიური განვითარებისთვის. იგი გვხვდება ყველგან, სადაც ქსოვილები საჭიროებენ რემოდელირებას მორფოგენეზის პროცესში, მაგალითად, ინდივიდუალური თითის ფალანგების დაცალკევებისას, ანალური და **ქოანის** მემბრანების პერფორაციის დროს ან კიდევ საშოსა და საშვილოსნოს ერთმანეთთან დასაკავშირებლად. უჯრედების დაპროგრამებული კვდომის ერთ-ერთი ძირითადი ფორმაა **აპოპტოზი**. თაგვების Foxp1 გენში ფუნქციის დაკარგვასთან დაკავშირებული მუტაციების შესწავლამ ცხადყო, რომ აპოპტოზი საჭიროა იმ ქსოვილების რემოდელირებისათვის, რომლებიც ქმნიან პარკუჭთა ძგიდის და კარდიალური გამომავალი სადინრის (**ენდოკარდიუმის შრეების**) ნაწილს, რაც თავიდანვე განაპირობებს აორტისა და ფილტვის სისხლძარღვების ნორმალურ ლოკალიზაციას. ვარაუდობენ, რომ ადამიანში აპოპტოზის დეფექტები შესაძლოა საფუძვლად დაედოს გულის თანდაყოლილი დაავადებების მოგიერთ ისეთ ფორმას (იხ. თავი 8), როგორიცაა გულის კონოტრუნკული დეფექტები დიჯორჯის სინდრომის დროს, გამოწვეული 22q11-ში ლოკალიზებული TBX1 გენის დელეციით. აპოპტოზს ადგილი აქვს იმუნური სისტემის განვითარების პერიოდშიც, როდესაც საჭირო ა ლიმფოციტთა ისეთ ხაზების ელიმინაცია, რომლებიც "საკუთარ თავს უტევენ" და ამ საშუალებით მიიღწევა აუტოიმუნური დაავადების პრევენცია.

○ განვითარების მექანიზმების ურთიერთქმედება ემბრიოგენეზში

ემბრიოგენეზი საჭიროებს განვითარების მრავალფეროვანი პროცესის კოორდინირებას. ეს პროცესებია პროლიფერაცია, დიფერენციაცია, მიგრაცია და აპოპტოზი, რომლებიც გარკვეულ როლს ასრულებენ განვითარებაში. მაგალითად, მრავალი პროცესი უნდა მოხდეს მეზოდერმის მასიდან გულის ფორმირებისთვის ან ნეიროექტოდერმის შრიდან ზურგის ტვინის წარმოქმნისთვის. იმის გასარკვევად, თუ როგორ ურთიერთქმედებენ ეს პროცესები და როგორ მოქმედებენ ერთად, განვითარების პროცესების შემსწავლელი ბიოლოგები, როგორც წესი, ემბრიოგენეზს იკვლევენ ისეთ მოდელურ ორგანიზმებში, როგორიცაა ჭიები, ბუზები ან თაგვები. საცდელი გაცილებით ადვილად მანიპულირებადი ნიმუშებით გამოვლენილი ძირითადი პრინციპები შემდგომში შეიძლება გამოვიყენოთ ადამიანის ორგანიზმში განვითარების პროცესების შესაცნობად.

კიდური, როგორც ორგანოგენეზის მოდელი

ხერხემლიანების კიდური განვითარების პროცესის შედარებით მარტივი და კარგად შესწავლილი მაგალითია. არანაირი გენომური სპეციფიკაცია არ განუცდია ადამიანის ხელს, რომელიც დაახლოებით 1 მეტრი სიგრძისაა, შეიცავს ერთ პროქსიმალურ, ორ წინა კიდურის და 27 ხელის მტევნის ძვალს. სამაგიეროდ, კიდურები გადის რეგულირებული პროცესების მთელ სერიას, რომლებიც სპეციფიკურად ეითარდება სამი ღერძის – პროქსიმალურ-დისტალური, დორსოვენტრალური და წინა-უკანა ღერძების გასწვრივ

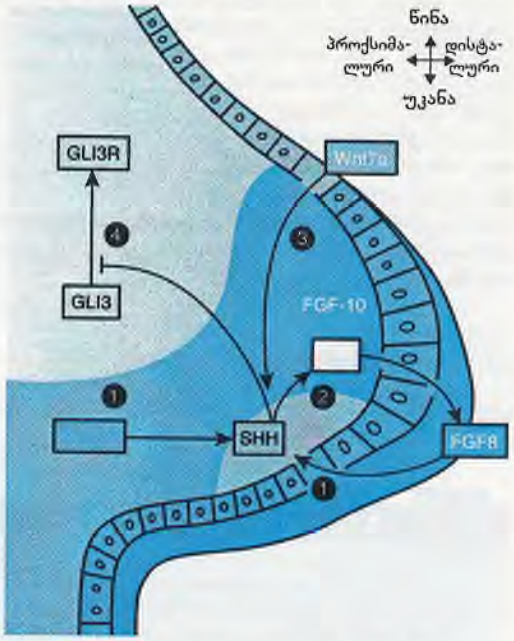
სურ. 14-23 • ადამიანის 4-კვირიანი ემბრიონის სკანირებულ ელექტრონულ მიკროფოტოსურათზე გამოსახულია წინა კიდურების ადრეული ჩანასახები; მოჩანს კიდურების სპეციფიკაციის სამი ღერძი: Do-V, დორსალურ-ვენტრალური (დორსალური გამოდის ფოტოს სიბრტყიდან, ვენტრალური შედის ფოტოს სიბრტყეში); Px-Di – პროქსიმალურ-დისტალური; A-Po – წინა-უკანა ღერძი. (From Carlson BM: Human Embryology and Developmental Biology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2004.)

(სურ. 14-23).

კიდურების წარმოქმნა იწყება განვითარების მეოთხე კვირას, პროლიფერირებადი უჯრედების შვერილიდან – **კიდურის ჩანასახიდან** – ადამიანის ჩანასახის მეზოდერმის ლატერალურ მხარეზე. თითოეული კიდურის ჩანასახის ლოკალიზაციის ადგილი ემბრიონის წინა-უკანა ღერძის გასწვრივ (თავიდან კუდის ღერძისკენ) დაკავშირებულია სპეციფიკური ტრანსკრიფციული ფაქტორის ექსპრესიასთან: Tbx4 უკანა კიდურებისთვის და Tbx5- წინა კიდურებისთვის, რომელთა ექსპრესია გამოწვეულია ფიბრობლასტური ზრდის ფაქტორის ლიგანდების ნაირგვარი კომბინაციით. ამრიგად, კიდურის ჩანასახის ზრდის საწყისი პროლიფერაციული პროცესი აქტიურდება ზრდის ფაქტორებისა და ტრანსკრიფციული ფაქტორების მეშვეობით.

თავდაპირველად გამოიზრდება კიდურის ჩანასახი და შემდეგ ხდება კიდურის პროქსიმალურ-დისტალური ღერძის ლატერალური გაფართოება (იხ. სურ. 14-18B). კიდურის პროქსიმულ-დისტალური გაფართოება ყველაზე აშკარად გამოხატული პროცესია, დანარჩენი ორი ღერძი კი ყალიბდება კიდურების ჩანასახების გამოზრდის შემდეგ. წინა-უკანა ღერძი ჩნდება ჩანასახის გამოზრდისთანავე; გამოჩნდება ცერი, რომელსაც წინა კიდურის სტრუქტურად მიიჩნევენ, რადგან კიდურის ნაპირზეა მოთავსებული და მიმართულია სხეულის ზედა ნაწილისაკენ. მეხუთე თითი უკანა სტრუქტურაა, რადგან კიდურის ჩანასახის იმ ბოლოზეა მოთავსებული, რომელიც სხეულის ქვედა ნაწილისკენაა ორიენტირებული. კიდურის ფორმირების პროცესში hedgehog-ის მორფოგენი (SHH) ვლინდება განვითარებადი კიდურის ჩანასახის უკანა მხარეს და მისი ექსპრესიის ხარისხი განსაზღვრავს გრადიენტს, რომელიც კიდურების განვითარების დროს, პირველ რიგში, პასუხისმგებელია წინა-უკანა ღერძის ჩამოყალიბებაზე (იხ. სურ. 14-18B). კიდურის წინა-უკანა ღერძის დეფექტები იწვევს ზედმეტთითიანობას ან ხდება განვითარებადი თითების არასრულყოფილი დაცალკავება – სინდაქტილია. ამ დროს დორსოვენტრალური ღერძი უკვე ჩამოყალიბებულია და ის განსაზღვრავს ხელისგულისა და ფეხისგულის განვითარებას ხელის და ფეხის ვენტრალურ მხარეს.

მოლეკულური განვითარების ბიოლოგიის სფეროში არსებული ცოდნის გამოყენებით უკვე შესაძლებელია იმ მექანიზმებში გარკვევა, რომლებიც საფუძვლად უდევს თანდაყოლილ დარღვევათა სინდრომებს ადამიანში. ასეთია, მაგალითად, მუტაცია ტრანსკრიფციული ფაქტორის GLI3 გენში, რომელიც იწვევს განვითარების ანომალიასთან დაკავშირებულ ორ პლეიოტროპულ სინდრომს – **გრეიგის ცეფალოპოლისინდაქტილიის სინდრომს** (GCPS-ს) და **პალისტერ-ჰოლის სინდრომს**. ორივე დაავადება მოიცავს კიდურების, ცენტრალური ნერვული სისტემის, თავის ქალისა და სახის, სასუნთქი გზებისა და შარდ-სასქესო სისტემის ანომალიათა სხვადასხვა კომბინაციას, რაც გამოწვეულია GLI3-ის ორი სხვადასხვა ვარიანტის, GLI3-ის და GLI3R-ის ბალანსის დარღვევით, როგორც ეს ნაჩვენებია სურ. 14-24-ზე. GLI3 არის SHH-ის სასიგნალო გზის ნაწილი. SHH სიგნალები ძირითადად უჯრედის ზედაპირული რეცეპტორებით გადაიცემა, რომელთა კოდირება ხდება PTCH1-ად წოდებული გენის მიერ. მუტა-



სურ. 14-24 • კიდურების ჩანასახების წინა-უკანა და პროქსიმალურ-დისტალური ღერძებისა და მისი მოლეკულური კომპონენტების სქემატური დიაგრამა. დიაგრამაზე წინა ნაწილი გამოსახულია ზემოთ, დისტალური – მარჯვნივ. SHH ექსპრესია მიმდინარეობს უკანა კიდურის ჩანასახის მაპოლარიზებელი აქტივობის ზონაში, ხოლო SHH აქტიურდება *dHand* გენით. SHH ინჰიბირებს GLI3 ტრანსკრიფციული უპაქტორის გარდაქმნას GLI3R-ად კიდურის ჩანასახის წინა რეგიონებში, თუმცა SHH აქტიურობა არ ვრცელდება ჩანასახის უკანა რეგიონებში. SHH-ის არარსებობა შესაძლებელს ხდის GLI3-ის ტრანსფორმაციას GLI3R-ად (ტრანსკრიფციულ რეპრესორად) წინა კიდურის ჩანასახში. ამ მექანიზმით, კიდურების ჩანასახების წინა-უკანა ღერძები ყალიბდება, როგორც GLI3R-ის საწინააღმდეგო GLI3 გრადიენტი. (Modified from Gilbert SF: Developmental Biology, 7th ed. Sunderland, Mass, Sinauer Associates, 2003, p 538.)

ციები PTCH1-ში იწვევს **ნევოიდური ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის,** იგივე გორლინის სინდრომს. ის მოიცავს თავის ქალისა და სახის დეფექტებს, იშვიათად – პოლიდაქტილიასაც, რომელიც GCPS-ის დროს გამოვლენილი დეფექტის მსგავსია, მაგრამ გორლინის სინდრომის შემთხვევაში დამატებით კიდევ ვლინდება დენტალური კისტები და მიდრეკილება ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომისადმი. გორლინის სინდრომის და GCPS-ის ანალიზის შედეგად ირკვევა, რომ ამ ორ დარღვევას აქვს საერთო ფენოტიპური გამოვლინება სწორედ იმიტომ, რომ გენები, რომლებიც განიცდიან მუტაციას, გადაიფარებიან განვითარების საერთო გენეტიკურ გზაზე. SHH-ის სასიგნალო გზაზე არის კიდევ მესამე დამაკავშირებელი ცილა – CREB, იგივე CBP. ეს არის GLI3-ის ტრანსკრიფციული ფაქტორის ტრანსკრიფციული კოაქტივატორი. მუტაციები CBP-ში იწვევს **რუბენშტეინ-ტაიბის** სინდრომის განვითარებას, რომელსაც ბევრი რამ აქვს საერთო GCPS-სა და გორლინის სინდრომების ფენოტიპურ გამოვლინებასთან.

ამ ფენომენთან დაკავშირებული კიდევ ბევრი სხვა მაგალითის მოყვანა შეიძლება, მაგრამ ერთი რამ უნდა აღინიშნოს ხაზგასმით – გენები განვითარების პროცესების პირველადი რეგულატორებია. მათ მიერ პროდუცირებული ცილები ფუნქციონირებს განვითარების გენეტიკურ გზაზე და სწორედ ეს გზები გამოიყენება მთელი რიგი ორგანოთა სისტემების განვითარებისას. გენის ფუნქციის მოლეკულური საფუძვლების ცოდნა, როგორ არის ეს ფუნქციები ორგანიზებული მოდულებში, როგორია ანომალიების კორელაციური კავშირი მანკებთან და პლეიოტროპულ სინდრომებთან – ესაა საკითხები, რომლებიც ადამიანის თანდაყოლილ დარღვევათა თანამედროვე კლინიკური საშუალებების ძიების გზების საფუძველს შეადგენს.

○ ᲫᲘᲠᲘᲗᲐᲓᲘ ᲚᲘᲢᲔᲠᲐᲢᲣᲠᲐ

Carlson BM: Human Embryology and Developmental Biology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2004.

Dye FJ: Dictionary of Developmental Biology and Embryology. New York, Wiley-Liss, 2002.

Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris AJ (eds): Inborn Errors of Development: The Molecular Basis of Clinical Disorders of Morphogenesis. New York, Oxford University Press, 2004.

Gilbert SF: Developmental Biology, 7th ed. Sunderland, Mass, Sinauer Associates, 2003.

Wolpert L, Beddington R, Jessell T, et al: Principles of Development, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2002.

○ ᲡᲠᲣᲚᲘ ᲡᲠᲣᲚᲘ ᲚᲘᲢᲔᲠᲐᲢᲣᲠᲐ ᲪᲐᲚᲙᲔᲣᲚᲘ ᲗᲔᲛᲘᲡ ᲘᲠᲒᲕᲚᲘᲗ

Anderson RN, Smith BL: Deaths: leading causes for 2002. Natl Vital Stat Rep 53:1-89, 2005.

Biesecker LG: What you can learn from one gene: GLI3. J Med Genet 43:465-469, 2006.

Davies JA, Fisher CE: Genes and proteins in renal development. Exp Nephrol 10:102-113, 2002.

Gilbert SF, Opitz JM, Raff RA: Resynthesizing evolutionary and developmental biology. Dev Biol 173:357-372, 1996.

Kato M, Dobyns WB: Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. Hum Mol Genet 12(Spec No 1):R89-R96, 2003.

Mirkes PE: 2001 Warkany Lecture: To die or not to die, the role of apoptosis in normal and abnormal mammalian development. Teratology 65:228-239, 2002.

Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, et al: Spina bifida. Lancet 364:1885-1895, 2004.

Ogilvie CM, Braude PR, Scriven PN: Preimplantation diagnosis-an overview. J Histochem Cytochem 53:255-260, 2005.

Sells JM, Jaffe KM, Hall JG: Amyoplasia, the most common type of arthrogryposis: the potential for good outcome. Pediatrics 97:225-231, 1996.

○ ᲕᲔᲑᲒᲕᲔᲠᲓᲔᲑᲘ

GeneReviews. *http://www.geneclinics.org/* Website for reviews of many disorders mentioned in this chapter including: Gorlin syndrome, Greig cephalopolysyndactyly syndrome, Hirschsprung disease, Lowe syndrome, Pallister-Hall syndrome, Rubenstein-Taybi syndrome, Smith-Lemli-Opitz syndrome, Stickler syndrome, velocardiofacial (DiGeorge) syndrome, Waardenberg syndrome.

ᲡᲐᲕᲐᲠᲯᲘᲨᲝᲔᲑᲘ

1. რა განსხვავებაა რეგულაციურ და მოზაიკურ განვითარებას შორის? რა მნიშვნელობა აქვს განვითარების ამ ორ ეტაპს რეპროდუქციული გენეტიკისა და პრენატალური დიაგნოსტიკისთვის?

2. დააწყვილეთ მარცხენა სვეტში მოცემული განსაზღვრებები მარჯვენა სვეტში მოცემულ ცნებებთან:

ა) იმპრინტინგის გაქრობა ემბრიონის	1. ტოტიპოტენტურობა ჩანასახოვანი უჯრედების
ბ) ადგილმდებარეობაზე დამოკიდებული განვითარება	2. მორფოგენი განვითარების პროცესში
გ) რეგულაციური განვითარება	3. ეპიგენეტიკური რეგულაცია გენის ექსპრესიის
დ) ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები	4. მონობიოტური ტყუპები

3. დააწყვილეთ მარცხენა სვეტში მოცემული ცნებები მარჯვენა სვეტში მოცემულ ცნებებთან:

ა) ამნიონის ჭიმი	1. U-ფორმის მგლის ხახა
ბ) პოლიდაქტილია	2. ტალიდომიდი
გ) ამნიონურ სითხესთან დაკავშირებული დარღვევა	3. GLI3 მუტაცია
დ) კიდურის რედუქცია	4. დაშლა
ე) რობინის შელეგი	5. დეფორმაცია

4. რა ტიპის დიპლოიდური უჯრედი არ გამოდგება ბირთვის დონორად ცხოველის კლონირების ექსპერიმენტში და რატომ?

5. **განხილვისთვის:** რატომ იწვევს ტრანსკრიფციის ფაქტორების ზოგიერთი მუტაცია განვითარების დარღვევებს პეტერიმბიგოტურ მდგომარეობაშიც კი?

თავი 15

პრენატალური დიაგნოსტიკა

პრენატალური დიაგნოსტიკის ისტორია 1966 წლიდან იწყება, როდესაც სტილმა და ბრეგმა პირველად აჩვენეს, რომ ნაყოფის ქრომოსომული კონსტიტუცია შეიძლება განისაზღვროს ამნიონური სითხიდან გამოყოფილი და კულტივირებული უჯრედების ანალიზით. ამ დროისთვის უკვე კარგად იყო ცნობილი კორელაცია დედის ასაკსა და დაუნის სინდრომინი ბავშვის დაბადების მომატებულ რისკს შორის; შესაბამისად, სტილისა და ბრეგის აღმოჩენამ განსაზღვრა პრენატალური დიაგნოსტიკის, როგორც ახალი სამედიცინო სამსახურის, ჩამოყალიბების მიზანშეწონილობა. სპეციფიკური გენეტიკური დარღვევების გამოვლენის მიზნით. ამ თავში შემოგთავაზებთ პრენატალური დიაგნოსტიკის შესაძლებლობების, მეთოდოლოგიის და ხელშემშლელი ფაქტორების დეტალურ განხილვას.

ზოგჯერ მეუღლეები მიმართავენ პრენატალურ დიაგნოსტიკას, რადგან ოჯახური ანამნეზიდან გამომდინარე ან ნიშნის მატარებლობაზე ტესტირების შედეგების მიხედვით, მათ იციან, რომ სპეციფიკური გენეტიკური დარღვევის მქონე ბავშვის დაბადების მაღალ რისკის მატარებლები არიან. სხვა შემთხვევაში პრენატალური დიაგნოსტიკა უკავშირდება დედის ასაკს ან რუტინული პრენატალური სკრინინგის შედეგს, როგორც ეს ხდება აუტოსომური (მაგ., 21-ე ქრომოსომის) ტრისომიების ან ნერვული მილის განვითარების დეფექტის შემთხვევაში. პრენატალური დიაგნოსტიკის უმთავრესი მიზანია ორსულობის პერიოდში წყვილების ინფორმირება თანდაყოლილი დეფექტის ან გენეტიკური დარღვევის არსებობის შესახებ და სათანადო ინფორმაციის მიწოდება შესაძლო მკურნალობის სტრატეგიაზე. სპეციფიკური თანდაყოლილი დეფექტის მქონე ბავშვის დაბადების რისკის მატარებელი წყვილები, რომელთაც სურთ იყოლიონ შვილები, სარგებლობენ პრენატალური დიაგნოსტიკის სამსახურით, რადგან იციან, რომ ტესტირება დაადასტურებს ნაყოფში დარღვევის არსებობის ან არარსებობის ფაქტს. ბევრ მაღალი რისკის ქვეშ მყოფ წყვილს ჰყავს ჯანმრთელი შვილები, რადგან სარგებლობს პრენატალური დიაგნოსტიკით და, უარეს შემთხვევაში, შეუძლია შეწყვიტოს არასასურველი ფეხმძიმობა. პრენატალური ტესტირების კეთილსაიმედო შედეგი ამშვიდებს პაციენტს, უხსნის მას შფოთვას. ეს განსაკუთრებით ეხება მაღალი რისკის ჯგუფებს. პრენატალური დიაგნოსცირება აძლევს ექიმებს საშუალებას დაგეგმონ გენეტიკური დარღვევის ან თანდაყოლილი დეფექტის მქონე ნაყოფის პრენატალური მკურნალობა; ხოლო თუ ეს ხელმიუწვდომელია, იმის შესაძლებლობა მაინც არსებობს, რომ მოხდეს ოჯახის ფსიქოლოგიური მომზადება ფეხმძიმობის, მშობიარობისა და პოსტნატალური მოვლის თვალსაზრისით.

❍ ჩვენებები პრენატალური დიაგნოსცირებისათვის ინვაზიური ტესტირებით

არსებობს საყოველთაოდ მიღებული ჩვენებები ინვაზიური მეთოდებით პრენატალური ტესტირების ჩასატარებლად; ეს მეთოდებია **ქორიონის ხაოს ნიმუშის აღება** (CVS) და **ამნიოცენტეზი** (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი). აღიარებულია, რომ მთავარი ჩვენება პრენატალური დიაგნოსტიკისათვის არის **დედის მაღალი ასაკი**. სტატისტიკური მონაცემებით, ჩრდილოეთ ამერიკასა და დასავლეთ ევროპაში 35 წელს გადაცილებული ორსული ქალების ნახევარზე მეტი ნაყოფის კარიოტიპირებისათვის მიმართავს პრენატალური დიაგნოსტიკის ისეთ მეთოდებს, როგორიცაა ქორიონის ხაოს ნიმუშის აღება ან ამნიოცენტეზი. აშშ-ში სამართალდამცავები ექიმს სამსახურებრივ გულგრილობად უთვლიან, თუ იგი ასაკოვან ქალს არ შესთავაზებს პრენატალურ დიაგნოსტიკას. არსებობს კიდევ 600-ზე მეტი გენეტიკური დარღვევა, რომელთა გამო რისკის ქვეშ მყოფ წყვილებს სთავაზობენ პრენატალურ ტესტირებას. ამნიოცენტეზის ან ქორიონის ხაოს ნიმუშის პრენატალური გამოკვლევის ჩვენებები გულისხმობს, რომ ასეთი ტესტირება უნდა ჩატარდეს იმ შემთხვევაში, თუ დეფექტის არსებობის ალბათობა აღემატება აღნიშნული პროცედურით გამოწვეულ შესაძლო გართულებათა ალბათობას.

ასაკოვანი დედები გამოკვლევას იტარებენ, რათა თავი დაიზღვიონ **დაუნის სინდრომით** დაავადებული ბავშვის გაჩენისაგან (იხ. თავი 6). მიუხედავად იმისა, რომ პრენატალური დიაგნოსტიკა ხელმისაწვდომია ყველასათვის, ხშირად დაუნის სინდრომით დაავადებული ნაყოფების გამოვლენა ვერ ხერხდება პრენატალურად, რადგან ორსულობები, მათ შორის დაუნის სინდრომიანი ნაყოფის შემთხვევაში, ძირითადად გვხვდება 35 წლამდე ასაკის ან უფრო ახალგაზრდა ქალებში, რომელთათვის დაუნის სინდრომის მატარებელი ნაყოფის განვითარების რისკი უფრო დაბალია, ვიდრე 35 წელს გადაცილებულ დედებში (ცხრილი 15-1). ამდენად, ახალგაზრდა ასაკის გამო მათთვის **ინვაზიური** შემოწმება – ამნიოცენტეზი ან ქორიონის ხაოს ნიმუშის აღება, მიზანშეწონილი არ არის. 35 წელზე

••• ძირითადი ჩვენებები პრენატალური დიაგნოსტიკისათვის ინვაზიური მეთოდის გამოყენებით

- **დედის ასაკი**

პრენატალური გენეტიკის ცენტრები განსხვავებულად საზღვრავენ დედის მომატებულ ასაკს, თუმცა, როგორც წესი, ის 35 წელზე მაღალი ასაკით განსაზღვრება. ამგვარი ასაკობრივი ზღვარი შეირჩა იმის გამო,რომ ამ შემთხვევაში ნაყოფისათვის ქრომოსომული დარღვევის მატარებლობის რისკი უტოლდება ამნიოცენტეზით განპირობებულ ნაყოფის მოწყვეტის რისკს (1~250) (იხ. ცხრილი 15-1).

- **წინა ორსულობის შედეგად დაბადებული ბავშვის მიერ de novo ქრომოსომული ანეუპლოიდიის მატარებლობა**

მიუხედავად იმისა, რომ ქრომოსომული ანეუპლოიდიის მატარებელი ბავშვის მშობლებს შეიძლება ჰქონდეთ ნორმალური ქრომოსომები, ზოგჯერ ისინი მაინც ატარებენ ქრომოსომული დეფექტის მქონე ბავშვის დაბადების რისკს. მაგალითად, თუ 30 წლის ქალს ჰყავს დაუნის სინდრომიანი შვილი, მისთვის რომელიმე ქრომოსომული დარღვევის რეციდივის რისკი დაახლოებით 1/100-ია (შესაბამისი პოპულაციური რისკი 1/390-ის ტოლია). გაზრდილი რისკის ერთ-ერთი შესაძლო ახსნა იქნება მშობლის მოზაიციზმი,თუმცა ამის მექანიზმი უმეტეს შემთხვევებში არ არის ცნობილი.

- **ერთ-ერთი მშობლის მიერ სტრუქტურული ქრომოსომული დარღვევის მატარებლობა**

ბავშვის მიერ ქრომოსომული დარღვევის მატარებლობა ვარიირებს დარღვევის ტიპის და მშობლისეული წარმომავლობის მიხედვით. მაქსიმალური, 100%-იანი რისკი დაუნის სინდრომის მიმართ არსებობს მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ რომელიმე მშობელი ატარებს 21q21q რობერტსონულ ტრანსლოკაციას ან იზოქრომოსომას (იხ. თავი 6).

- **ოჯახური ანამნეზი გენეტიკური დარღვევის შესახებ, რომლის დიაგნოსცირება შეიძლება ბიოქიმიური ან დნმ-ის ანალიზით**

ამ ჯგუფის დარღვევათა უმეტესობა გამოწვეულია მონოგენური დარღვევებით,რომელთა განმეორების რისკი 25-50%-ია. შემთხვევები,სადაც მშობლები,როგორც მატარებლები, დიაგნოსცირებული იყვნენ პოპულაციური სკრინინგ-ტესტით, ასევე მიეკუთვნებიან ამ კატეგორიას. სანამ დნმ-ის ანალიზი ყველასათვის ხელმისაწვდომი გახდებოდა, ბიოქიმიური დეფექტების იდენტიფიცირება შეიძლებოდა მხოლოდ პრენატალურად. მაგრამ დნმ-ის ანალიზის მეთოდების შემუშავებამ ძლიერ გაზარდა მათი რიცხვი. პრენატალური დიაგნოსტიკისთვის განსაკუთრებით პრობლემურია მიტოქონდრიული დარღვევების გამოვლენა.

- **ოჯახური ანამნეზი X-შეჭიდული დარღვევის შესახებ, რომლის მიმართ არ არსებობს რამე სპეციფიკური პრენატალური სადიაგნოსტიკო ტესტი**

თუკი არ არსებობს ალტერნატული მეთოდი,X-შეჭიდული დარღვევის მატარებელი ბავშვის მშობლებს მომდევნო ორსულობისას შეუძლიათ განსაზღვრონ ნაყოფის სქესი, რათა გადაწყვიტონ ორსულობის გაგრძელება ან ტერმინაცია, რადგან რეციდივის რისკი თითქმის 25%-ია. X-შეჭიდული დარღვევებისთვის, როგორიცაა, მაგალითად, დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია, A და B ჰემოფილია, რომელთა პრენატალური დიაგნოსტიკა შესაძლებელია დნმ-ის ანალიზით, თავდაპირველად განსაზღვრავენ ნაყოფის სქესს და დნმ-ის ანალიზს შემდეგ ატარებენ იმ შემთხვევაში, თუ ნაყოფი მამრობითი სქესისაა. ზემოაღნიშნული სიტუაციებიდან რომელიმეში შეიძლება მიზანშეწონილი იყოს **პრეიმპლანტაციური გენეტიკური დიაგნოსცირება** (იხ. ტექსტი),რის საფუძველზეც საშვილოსნოში ხდება მხოლოდ იმ ემბრიონების იმპლანტაცია,რომლებსაც არა აქვთ აღნიშნული დარღვევა.

- **ნერვული მილის დეფექტის მატარებლობის რისკი**

ნერვული მილის დეფექტის მქონე ავადმყოფების პირველი რიგის ნათესავები (ზოგიერთ ცენტრებში კი მეორე რიგის ნათესავებიც) გამოკვლეულ ინდა იყვნენ ამნიოცენტეზით ანალოგიური დეფექტის მატარებელი ბავშვის დაბადების გაზრდილი რისკის გამო (იხ. ცხრილი 8-9); ამჟამად შესაძლებელია ღია ნერვული მილის მრავალი დეფექტის დეტექცია არაინვაზიური მეთოდებით, რაზეც ქვემოთ ვისაუბრებთ.

- **დედის შრატის სკრინინგი და ულტრაბგერითი გამოკვლევა**

თუ დედის შრატის სკრინინგის და ნაყოფის ულტრაბგერითი გამოკვლევის რუტინული მეთოდების საფუძველზე ვარაუდობენ ნაყოფის ანომალიების არსებობას, რეკომენდებულია გენეტიკური ანალიზის და შემდგომი ტესტირების ჩატარება.

ახალგაზრდა დედებისთვის ამჟამად რეკომენდებულია ორსულობის დიაგნოსცირება ახალი, **არაინვაზიური** მეთოდებით, რომლებიც არ არის დაკავშირებული რამე რისკთან. ასეთი არაინვაზიური ტესტირება გულისხმობს **დედისეული შრატის სკრინინგს** პირველ და მეორე ტრიმესტრში ულტრასონოგრაფიულ გამოკვლევასთან ერთად რიგი თანდაყოლილი დარღვევების, განსაკუთრებით დაუნის სინდრომის (ან სხვა აუტოსომური ტრისომიის) და ნერვული მილის დეფექტების (NTD-ს) მქონე ნაყოფების გამოსავლენად; სკრინინგის ტესტების აღწერილობა მოცემულია ქვემოთ. მიუხედავად ზემოთქმულისა, ინვაზიური პრენატალური დიაგნოსტიკის მეთოდებს არ იყენებენ ნაყოფის ყველა შესაძლო ანომალიის გამოსავლენად. მას მიმართავენ მხოლოდ ისეთ შემთხვევაში, თუ ნაყოფს აქვს (ან შესაძლოა აქვს) რაღაც მიზეზით განპირობებული მაღალი რისკი. ეს მიზეზი შეიძლება იყოს დედის ასაკი, ოჯახური ანამნეზი, სკრინინგის პოზიტიური შედეგი ან სხვა რისკ-ფაქტორები.

○ პრენატალური დიაგნოსტიკის მეთოდები

მე-15-2 ცხრილში წარმოდგენილია პრენატალურ დიაგნოსტიკაში გამოყენებული ინვაზიური და არაინვაზიური მეთოდები. ორივე მათგანი, ამნიოცენტეზი და ქორიონის ხაოს ნიმუშის აღება, ინვაზიური პროცედურებია, რომლებიც ნაყოფის "მოწყვეტის" მცირე რისკს უკავშირდება. ამდენად, ამნიოცენტეზი ან ქორიონის ხაოს ნიმუშის გამოყენება ორსული ქალების მხოლოდ მცირე ნაწილში ხდება, კერძოდ, მათში, ვინც პასუხობს ზემოჩამოთვლილ პრენატალურ სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმებს. ამის საპირისპიროდ, დედის შრატის სკრინინგი (მას ქვემოთ განვიხილავთ)ან ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევა (სკანირება) შეიძლება გამოყენებული იყოს ნაყოფის შესაფასებლად დაბალი და მაღალი რისკის მატარებელ ორსულებში, რადგან ეს ორივე მეთოდი არაინვაზიურია და საფრთხეს არ უქმნის ნაყოფს. დედის შრატის სკრინინგის (MSS)

ცხრილი 15-1

დაუნის სინდრომის სიხშირე ცოცხლადშობილებში და ნაყოფებში, დედის ასაკზე დამოკიდებულებით*

დედის ასაკი (წლები)	დაბადებისას	ამნიოცენტეზით გამოვლენილი (16 კვირა)	ქორიონული ხაოს ნიმუშის გამოკვლევით გამოვლენილი (9-11 კვირა)
15-19	1/1250	---	---
20-24	1/1400	---	---
25-29	1/1100	---	---
30	1/900	---	---
31	1/900	---	---
32	1/750	---	---
33	1/625	1/420	1/370
34	1/500	1/333	1/250
35	1/385	1/250	1/250
36	1/300	1/200	1/275
37	1/225	1/150	1/175
38	1/175	1/115	1/115
39	1/140	1/90	1/90
40	1/100	1/70	1/80
41	1/80	1/50	1/50
42	1/65	1/40	1/30
43	1/50	1/30	1/25
44	1/40	1/25	1/25
45 და ზემოთ	1/25	1/20	1/15

* მონაცემები დამრგვალებული და მიახლოებითია
Data from Benn PA, Hsu LYF: Prenatal diagnosis of chromosome abnormalities through amniocentesis. In Milunsky A: Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention, and Treatment, 5th ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 2004; and Gardner RJM, Sutherland GR: Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 2003.

საშუალებით შესაძლებელია NTD-ს დეფექტების ზოგიერთი ქრომოსომული ანომალიის (მათ შორის, დაუნის სინდრომის) და სხვა დარღვევების იდენტიფიცირება, რაზეც ამავე თავში, ქვემოთ ვისაუბრებთ. ულტრასონოგრაფიას მრავალმხრივი გამოყენება აქვს სამეანო გენეტიკაში ორსულობის ასაკის და ნაყოფის ზრდის შესაფასებლად, ნაყოფის აუტოსომურ ტრისომიებთან ასოცირებული სპეციფიკური ანომალიების მაღალი სიშუსტით გამოსავლენად, რომლებიც მთელი რიგი მორფოლოგიური ანომალიების დიაგნოსცირების საშუალებას იძლევა და რომელთა უმეტესობა გენეტიკური წარმოშობისაა; ყოველივე ეს შესაძლებელია ფესვმძიმობის ადრეულ სტადიაზე (იხ. ქვემოთ).

ინვაზიური ტესტირება

ამნიოცენტეზი

ამნიოცენტეზი ეწოდება პროცედურას, რომლის დროს ამნიონის გარსში შეპყავთ ნემსი და შპრიცის საშუალებით, ტრანსაბდომინალურად, ახდენენ ამნიონური სითხის ნიმუშის აღებას (სურ. 15–1A). ამნიონური სითხე შეიცავს ნაყოფის უჯრედებს, რომელთა კულტივაცია ხდება სადიაგნოსტიკო ტესტირების მიზნით. ამნიოცენტეზამდე, ორსულს, როგორც წესი, უტარდება ულტრასონოგრაფიული სკანირება, რის საფუძველზეც დგინდება ნაყოფის სიცოცხლისუნარიანობა, მუცლადყოფნის ასაკი (ნაყოფის თხემის ჭვლების დიამეტრის და ბარძაყის სიგრძის მიხედვით), ნაყოფების რაოდენობა, ამნიონური სითხის მოცულობა, ნაყოფის ანატომიური აგებულება და ნაყოფისა და პლაცენტის პოზიცია, რათა შეარჩიონ ოპტიმალური საინექციო უბანი. ამნიოცენტეზი ტარდება ამბულატორიულად, ორსულობის მე-15 – მე-16 კვირას, რომელსაც აითვლიან ბოლო მენსტრუაციული ციკლის პირველი დღიდან; თუმცა, ზოგიერთ ცენტრებში პროცედურა 10-14 კვირას ტარდება, მაგრამ ამ შემთხვევაში იზრდება გართულებათა რისკი (იხ. ქვემოთ). ამასთანავე, ამნიონური სითხე შეიძლება გამოყენებულ იქნეს ნაყოფის ქრომოსომული ანალიზისთვის და **α-ფეტოპროტეინის** (AFP) კონცენტრაციის განსასაზღვრავად ღია ნერვული მილის დეფექტის დეტექციისთვის. α-ფეტოპროტეინი, იგივე ნაყოფის გლიკოპროტეინი, ძირითადად ღვიძლში გამომუშავდება, გადადის ნაყოფის სისხლის მიმოქცევის სისტემაში და თირკმელების გაელით ნაყოფის შარდით ხვდება ამნიონურ სითხეში. α-ფეტოპროტეინი დედის სისხლის ნაკადში მოხვედრამდე გაივლის პლაცენტას, ამნიონურ გარსებს და დედისა და ნაყოფის სისხლის მიმოქცევის სისტემას. ამდენად, ის შეიძლება განისაზღვროს ამნიონურ სითხეში ან დედის შრატში. ორივე ანალიზი მეტად ინფორმაციულია პრენატალურ დიაგნოსტიკაში, განსაკუთრებით, ღია NTD-ის რისკის განსასაზღვრავად, თუმცა მას სხვა მიზნითაც იყენებენ (იხ. ქვემოთ).

α-ფეტოპროტეინის კონცენტრაცია იზომება შედარებით მარტივი და იაფი იმუნოანალიზის მეთოდით, რომლის გამოყენება შეიძლება ამნიონური სითხის ნებისმიერ სინჯში, მიუხედავად ამნიოცენტეზის სპეციფიკური ჩვენებებისა. ამნიონური სითხის AFP-ის (AFAFP) მოცულობის შესაფასებლად ხდება მისი დონის შედარება ნორმალურ მღვრულ მაჩვენებელთან, რომელიც დადგენილია ორსულობის ყოველი ასაკისათვის. თუ AFAFP-ის დონე მომატებულია, უნდა გაირკვეს, ღია NTD-ის შემთხვევის გარდა, თუ არსებობს ამის გამომწვევი სხვა მიზეზი. ამნიონურ სითხეში α-ფეტოპროტეინის უკიდურესად მაღალი კონცენტრაციის გამომწვევი პოტენციური ფაქტორების ჩამონათვალი მოცემულია მე-18-3 ცხრილში. თუ AFAFP-ის ანალიზი გამოიყენება ულტრასონოგრაფიულ სკანირებასთან ერთად, ორსულობის მე-18-19 კვირას ვლინდება spina bifida-ს მქონე ნაყოფების დაახლოებით 99% და ანენცეფალიის დეფექტის მატარებელი პრაქტიკულად ყველა ნაყოფი.

ორსულობის მე-15-16 კვირას შუატრიმესტრულ ამნიოცენტეზთან დაკავშირებული მთავარი გართულება 1600-დან 1 შემთხვევაში არის ნაყოფის დაკარგვის რისკი, რომელიც დაახლოებით 1-2%-ით მეტია, ვიდრე

ცხრილი 15-2

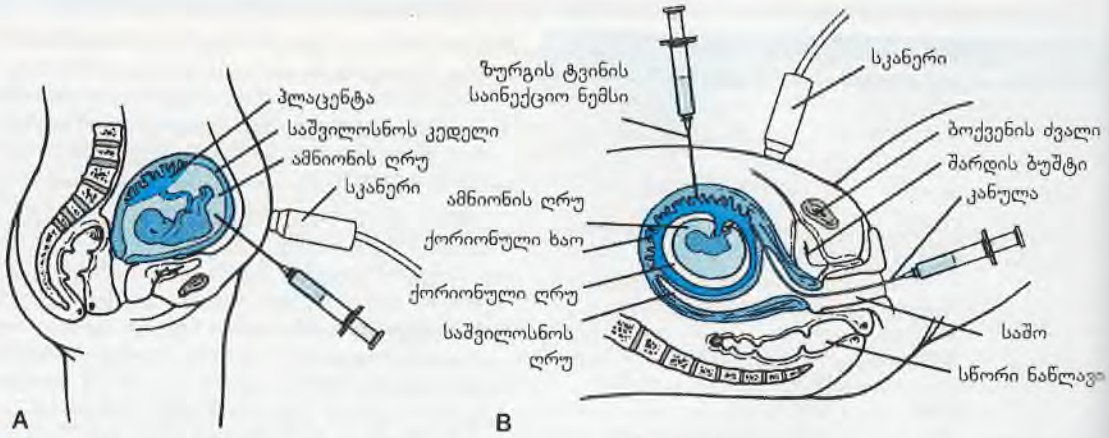
პრენატალური დიაგნოსტიკის და სკრინინგის მეთოდები

<u>ინვაზიური ტესტირება</u>

- ამნიოცენტეზი
- ქორიონული ხაოს ნიმუშის აღება
- კორდოცენტეზი
- პრეიმპლანტაციური გენეტიკური დიაგნოსტიკა

<u>არაინვაზიური ტესტირება</u>

- დედის შრატში α-ფეტოპროტეინის შესწავლა
- დედის შრატის სკრინინგი
- ულტრასონოგრაფია
- დედის ორგანიზმში ცირკულირებელი ემბრიონული უჯრედების გამოყოფა



სურ. 15-1 ■ A, ამნიოცენტეზი. ამნიონის ღრუში შედიან ნემსით ტრანსაბდომინალურად და იღებენ ამნიონურ სითხეს (ჩვეულებრივ, დაახლოებით, 20 მლ ოდენობით) დიაგნოსტიკისათვის (მაგ. ქრომოსომების შესწავლისთვის, ფერმენტების შეფასების ან დნმ-ის ანალიზისთვის). ულტრასონოგრაფია რუტინულად გარდება პროცედურის წინ ან მის შემდეგ. B, ქორიონული ხაოს ნიმუში. ნაჩვენებია ორი ალტერნატიული მიდგომა: ტრანსცერვიკალური: (დრეკადი კანულის მეშვეობით) და ტრანსაბდომინალური (ბურგის ტვინის საინექციო ნემსის მეშვეობით). მეთოდის წარმატება და უსაფრთხოება ორივე მეთოდის დროს ემყარება ულტრაბგერითი გამოსახულების გამოყენებას. (From Moore KL, Persaud TVN: The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998.)

ზოგადად, ორსულობის ამ ეტაპზე. სხვა გართულებები - ამნიონური სითხის გაჟონვა, ინფექციის შეჭრა და ნემსით ნაყოფის დაზიანება იშვიათია. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ამნიოცენტეზი უნდა შესრულდეს არაუადრეს 10-14 კვირისა. ერთ-ერთ გამოკვლევაში, რომელშიც ადარებდნენ ადრეული და შუატრიმესტრული ამნიოცენტეზის შედეგებს ნაყოფის უსაფრთხოების თვალსაზრისით, აღმოჩნდა, რომ ადრეული ამნიოცენტეზის დროს სპონტანური აბორტების რისკი 3-ჯერ გაიზარდა. ადრეული ამნიოცენტეზის დროს ხშირი იყო სანაყოფე სითხის გაჟონვის შემთხვევები. ერთადერთი თანდაყოლილი ანომალია, რომლის სიხშირის ზრდაც შეინიშნებოდა ამ გამოკვლევის შემდეგ, იყო talipes equinovarus ("აკვნის ძირის"ფორმის) ტერფების შემთხვევათა სიხშირის 1,3%-მდე გაზრდა, მაშინ, როდესაც ამგვარი ანომალიის რისკი პოპულაციაში, ჩვეულებრივ, 0,1%-დან 0,3%-მდეა (რისკის მაჩვენებელი არ იზრდება შუატრიმესტრული ამნიოცენტეზის

ცხრილი 15-3

ამნიონური სითხის α-ფეტოპროტეინის დონის ზრდის მიზეზები, გარდა NTD-სა

ნაყოფის სისხლის დაბინძურება
ნაყოფის სიკვდილი
ტყუპი ნაყოფი
ნაყოფის ანომალიები, მათ შორის ემბრიონის თიაქარი, თანდაყოლილი ნეფროზის ერთ-ერთი ფორმა და სხვ.
ამნიონურ სითხეში AFP-ის ნორმალური შემცველობის ცვალებადობა, გამოწვეული დაუდგენელი მიზეზებით.
ცრუ-პოზიტიური ზრდა, გამოწვეული ორსულობის ასაკის არასწორი შეფასებით. რადგან AFP-ის კონცენტრაცია აღწევს უმაღლეს მაჩვენებელს ორსულობის მე-14 კვირას და 10-15%-ით მცირდება ორსულობის ყოველ მომდევნო კვირას, AFP-ის მომატებული დონე ორსულობის მე-12–მე-14 კვირას დადასტურდება იმ შემთხვევაში, თუ 16-კვირიან ორსულობად მიჩნეულ არასწორ მაჩვენებლებს შევადარებთ ორსულობის მე-16 კვირის ნორმალურ მაჩვენებლებს.

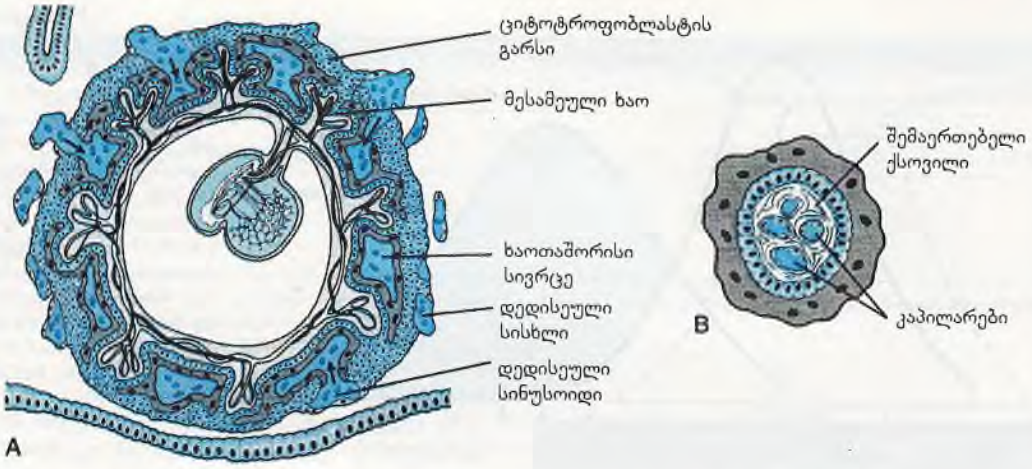
შენიშვნა: AFAFP-ის გაზრდილი დონის გამომწვევი ზოგიერთი მიზეზი შეძლება დადასტურის ულტრასონოგრაფიულმა გამოკვლევამ.

დროს). შემთხვევების ზრდა აღინიშნება უმთავრესად ორსულობის მე-13 კვირას გაკეთებული ამნიოცენტეზის დროს, რაც შეიძლება იმით იყოს გამოწვეული, რომ ორსულობის ასეთ ადრეულ ეტაპზე ამნიონური სითხე მცირე რაოდენობითაა.

რა მიზნითაც არ უნდა ტარდებოდეს ამნიოცენტეზი, AFP-ს კონცენტრაცია ამნიონურ სითხეში და ამნიონური სითხის უჯრედების კარიოტიპები უნდა შემოწმდეს ღია NTD-ს არსებობაზე და ქრომოსომულ ანომალიებზე; შესაბამისად, სხვა ტესტები ტარდება სპეციფიკური ჩვენებების შემთხვევაში.

ქორიონის ხაოს ნიმუშების გამოკვლევა

ქორიონის ხაოს ნიმუშების (CVS) გამოკვლევა მოიცავს ქორიონის ხაოს უბნიდან ქსოვილების ბიოფსიას ტრანსცერვიკალურად ან ტრანსაბდომინალურად. ჩვეულებრივ, ის ტარდება ორსულობის მე-10-12 კვირას შორის პერიოდში (სურ. 15-1B). ქორიონის ხაოების განვითარების ადრეული სტადიის მოკლე მიმოხილვა დაგვეხმარება CVS-ის მეთოდის არსის უკეთ გაგებაში (სურ. 15-2). ხაოები წარმოიქმნება ტროფობლასტისგან, ბლასტოცისტის ექსტრაემბრიონული ნაწილისგან. იმპლანტაციის პერიოდში ტროფობლასტი დიფერენცირდება ციტოტროფობლასტად და სინციტიოტროფობლასტად. სინციტიოტროფობლასტი ჩაიზრდება საშვილოსნოს კედელში და საბოლოოდ წარმოქმნის ლაკუნებს, რომელშიც გროვდება დედის სისხლი. მეორე კვირის ბოლოს, ციტოტროფობლასტის უჯრედების პროლიფერაციის შედეგად, ფორმირდება **პირველადი ქორიონული ხაოები**, რომლებიც მალე იწყებს გადგომას, მათში ჩაიზრდება მეზენქიმა და წარმოქმნის ღერძს, რომლის ფორმირება განსაზღვრავს **მეორად ხაოებს**. კაპილარების ქსელი ვითარდება მეზენქიმურ ღერძში და ჩამოყალიბებას იწყებს სისხლის მიმოქცევის სისტემა: ახლა ხაოებს უკვე **მესამეულ ხაოებს** უწოდებენ. მესამეული ხაოები ფართოდ განიტოტება და მერვე კვირის ბოლოს მთლიანად ფარავს ქორიონ



სურ. 15-2 ■ მესამეული ქორიონული ხაოს და პლაცენტის განვითარება. A, იმპლანტირებული 21 დღის ემბრიონის და პლაცენტის განივკვეთის დიაგრამა. B, მესამეული ხაოს განივკვეთი, სადაც ნაჩვენებია სისხლის მიმოქცევის სისტემის ჩამოყალიბება მეზენქიმის ღერძში (კორში), ციტოტროფობლასტი და სინციტიოტროფობლსტი. (From Moore KL: The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

ნის გარსის მედაპირს (წარმოიქმნება ე.წ. chorion frondosum). ამის შემდეგ ქორიონის ერთი ნაწილი გარდაიქმნება **გლუვ ქორიონად (chorion laeve)**, რადგან ამ უბანში ხაოები განიცდის დეგენერაციას. პრენატალურ დიაგნოსტიკაში გამოიყენება მესამეულ ხაოთა ნიმუშები, რომლებიც აღებულია chorion frondosum-დან და შედგება მეზენქიმის ღერძისგან, ციტოტროფობლასტისგან და სინციტიოტროფობლასტის გარეთა შრისგან.

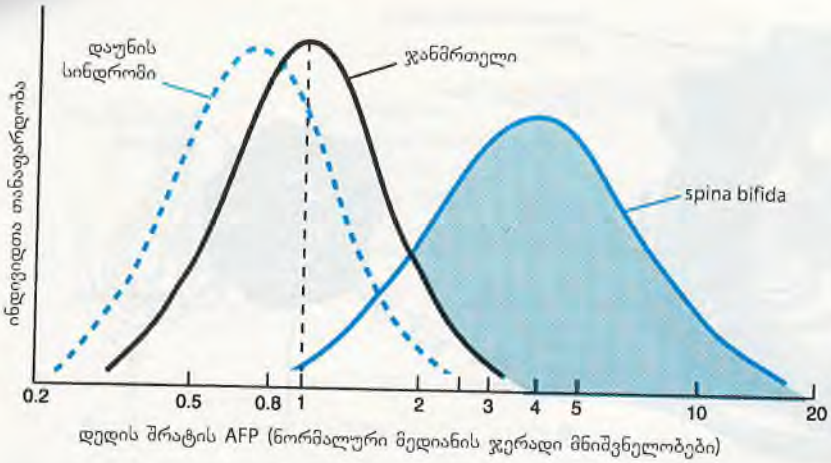
ორსულობის შუატრიმესტრულ ამნიოცენტეზთან შედარებით, CVS-ის უპირატესობა ის არის, რომ მისი შედეგები ხელმისაწვდომია ორსულობის ადრეულ ვადებში, ნაყოფის დიაგნოზი ცნობილი ხდება უკვე პირველ ტრიმესტრში და, სათანადო არჩევანის შემთხვევაში, შესაძლებელია ორსულობის შეწყვეტა ამბულატორიულ პირობებში. ამ ეტაპზე α-ფეტოპროტეინის შემოწმება ვერ ხერხდება (ეს შესაძლებელია მე-15-16 კვირას, ამნიოცენტეზის ჩატარების ვადებში), ორსულობის დაახლოებით მე-16 კვირას უნდა ჩატარდეს დედისეული შრატის სკრინინგი ღია NTD-ის გამოსავლენად. ამნიოცენტეზის მსგავსად, ულტრასონოგრაფიულ სკანირებაც CVS-მდე ტარდება, რათა შეირჩეს უკეთესი მეთოდი ნაყოფის ნიმუშის ასაღებად. CVS-ით გამოწვეული ნაყოფის დაზიანების რისკი 1%-ით აღემატება 7-დან 12 კვირამდე ორსულობის ვადაში სპონტანური აბორტების სიხშირის მაჩვენებელს (2–5%-ს). მიუხედავად იმისა, რომ თავდაპირველად აცხადებდნენ, თითქოს CVS-ის შემდეგ მატულობდა თანდაყოლილი დეფექტების, განსაკუთრებით, კიდურების დეფორმაციათა სიხშირე, გამოცდილი ექიმების მიერ 10-კვირიან ორსულებზე ჩატარებულმა გამოკვლევათა სერიებმა არ დაადასტურა ეს ფაქტი. ქრომოსომული ანალიზის ხარისხი აქ ისეთივე წარმატებულია, როგორც ამნიოცენტეზის შემთხვევაში (სიზუსტის მაჩვენებელი 99%-ზე მაღალია). თუმცა, CVS-ის სინჯების თითქმის 2% გაურკვეველ შედეგს იძლევა, რაც ქრომოსომული მოზაიციზმითაა გამოწვეული (ეს გულისხმობს ჭეშმარიტ და ფსევდომოზაიციზმს, იხ. ქვემოთ); ამგვარ სიტუაციებში, ამნიოცენტეზი რეკომენდებულია იმისათვის, რათა დადგინდეს, აგარებს თუ არა ნაყოფი ქრომოსომულ ანომალიას.

დედის Rh-იმუნიზაციის თავიდან ასაცილებლად (იხ. თავი 9), ნებისმიერი ინვაზიური პროცედურის შემდეგ (ამნიოცენტეზისა და CVS-ის ჩათვლით) უარყოფითი რეზუსის მქონე ქალებში შეჰყავთ Rh-იმუნოგლობულინი.

არაინვაზიური ტესტირება

სკრინინგი ნერვული მილის დეფექტების გამოსავლენად

რადგან NTD-ის მქონე ახალშობილთა 95% ისეთ ოჯახებში იბადება, რომელთა ანამნეზში არ აღრიცხულა ამგვარი დარღვევა, სამედიცინო პრაქტიკაში იყენებენ შედარებით მარტივ სკრინინგის ტესტს – არაინვაზიურ MSAFP-ს, რომელიც პრენატალური დიაგნოსტიკის, პრევენციისა და მართვის მნიშვნელოვანი იარაღია. თუ ნაყოფს აქვს ღია NTD, დედისეულ შრატში და ამნიონურ სითხეში AFP-ს კონცენტრაცია ნორმაზე მაღალია. ეს დაკვირვება საფუძველად დაედო ღია NTD-ების დასადგენად MSAFP-ის გამოძვის, როგორც სკრინინგის ტესტის, გამოყენებას ორსულობის მე-16 კვირას. არსებობს მნიშვნელოვანი გადაფარვა MSAFP-ის კონცენტრაციათა ნორმალურ დიაპაზონს და ღია NTD-სათვის დამახასიათებელ კონცენტრაციებს შორის (იხ. სურ. 15-3). MSAFP-ის მომატებული დონე ორსულებში ვერ ჩაითვლება ღია NTD-ის სპეციფიკურ მახასიათებლად; ის შეიძლება გამოიწვიოს ბევრმა სხვა მიზეზმაც, რომელთა დიფერენცირება ღია NTD-საგან შეიძლება ნაყოფის ულტრასონოგრაფიით (ცხრილი 15-4). MSAFP-ის ნაკლი კიდევ ის არის, რომ მეთოდი არ არის საკმარისად მგრძნობიარე. თუ გაზრდილ კონცენტრაციად მივიჩნევთ საშუალო კონცენტრაციის ორჯერად მრდას, გამოთვლებით ჩანს, რომ ღია NTD-ების მქონე ნაყოფების 20% გამოუვლენელი დარჩება. თუ ტესტის მგრძნობელობას გავაუმჯობესებთ ნორმალური დიაპაზონის შეკვეცით, მაშინ ეს მოხდება მეთოდის სპეციფიკურობის შემცირების ხარჯზე.



სურ. 15-3 ■ დედის შრატის ალფა-ფეტოპროტეინის (AFP-ის) კონცენტრაცია, გამოხატული მედიანის ჯერადი მნიშვნელობებით ნორმალურ ჩანასახებში, ნერვული მილის დეფექტების მქონე და დაუნის სინდრომიან ჩანასახებში. (Redrawn from Wald NJ, Cuckle HS: Recent advances in screening for neural tube defects and Down syndrome. In Rodeck C [ed]: Prenatal Diagnosis. London, Bailliére Tindall, 1987, pp 649-676.)

MSAFP-ის ანალიზისა და დეტალური დიაგნოსტიკური ულტრასონოგრაფიის კომბინირებული გამოყენება (განხილვა იხ. ქვემოთ) სიზუსტით უახლოვდება ღია NTD-ების გამოსავლენად AFAFP-სა და ულტრასონოგრაფიის სიზუსტეს. იმის გამო, რომ MSAFP-ის ანალიზი არ არის ინვაზიური, ბევრ ცენტრში ამჯობინებენ მის ჩატარებას ტესტირების სხვა არაინვაზიურ ფორმასთან, ულტრასონოგრაფიასთან ერთად. ამდენად, NTD-ების მქონე პაციენტთა პირველ და მეორე რიგის ან უფრო შორეულ ნათესავებს ამნიოცენტეზის ნაცვლად შეიძლება ჩაუტარდეთ MSAFP-ის ანალიზი (მე-16 კვირას), შემდეგ კი დეტალური ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევა (მე-18 კვირას).

ნერვული მილის დეფექტების პრევენცია

ფოლიუმის მჟავის მიღება ჩასახვამდე (მაგ., სულ მცირე, 1 თვით ადრე და ორსულობის პირველი ტრიმესტრის განმავლობაში), თითქმის 75%-ით ამცირებს NTD-ის შემთხვევათა სიხშირეს (იხ. თავი 8). ფოლიუმის მჟავის ჩასახვამდე მიღების დროს შეინიშნება აგრეთვე ოროფაციალური გაპობილი სასის სიხშირის შემცირება 40%-ით. ფოლიუმის მჟავის რეკომენდებული დოზა იზრდება NTD-ის აშკარა რისკის შემთხვევაში (მაგ., ქალს ეძლევა უფრო დიდი დოზა, თუ ოჯახური ანამნეზიდან გამომდინარე, არსებობს გარკვეული რისკ-ფაქტორი).

ცხრილი 15-4

დედის შრატის α-ფეტოპროტეინის დონის ზრდის მიზეზები

ორსულობის ასაკი გამოთვლილზე უფრო მაღალია	ეგეა-კეფუსუნის ტერატომა
spina bifida	თირკმლის ანომალიები
ანენცეფალია	შარდის შეკავება
კანის თანდაყოლილი დეფექტები	პოლიკისტური თირკმელი
პილონიდური კისტები	თირკმლის უქონლობა
მუცლის ფარის დეფექტები	თანდაყოლილი ნეფროზი
კუჭ-ნაწლავის დეფექტები	არასრული ოსტეოგენეზი
ბლოკადა	მცირე წონა დაბადებისას
ღეიძლის ნეკროზი	ოლიგოჰიდრამნიოზი
კლოაკის ექსტროფია	მრავლობითი ორსულობა
კისტური ჰიგრომა	დედის მცირე წონა

Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, et al: Williams Obstetrics, 20th ed. Stamford, Connecticut, Appleton & Lange, 1997, p 972.

MSAFP-ისა და ულტრასონოგრაფიის გამოყენება დაუნის სინდრომის და სხვა ანეუპლოიდიური დარღვევების სკრინინგისათვის

ამნიოცენტეზის ან CVS-ის გზით ნაყოფის ინვაზიური ტესტირებისას მთავარ ჩვენებას წარმოადგენს დედის ასაკით განპირობებული ქრომოსომული ანეუპლოიდიის გაზრდილი რისკი. სამწუხაროდ, უმთავრესი აუტოსომური ტრისომიების, მათ შორის 21-ე ტრისომიის (დაუნის სინდრომის) მქონე ბავშვების 70%-ზე მეტი იბადება ოჯახებში, სადაც დედის ასაკი არ აღემატება 35 წელს. ამ ასაკის ქალებისათვის არ არის ჩვენება ინვაზიური ტესტირების ჩატარებაზე და, ჩვეულებრივ, არც ხდება ამის შეთავაზება. ამ პრობლემის გადაჭრის პერსპექტივა წარმოშვა მოულოდნელმა აღმოჩენამ, როდესაც მეორე ტრიმესტრში NTD-ის გამოვლენის მიზნით ჩატარებული სკრინინგის ტესტმა გამოავლინა MSAFP-ის დაქვეითებული დონე მრავალ ორსულში, რომელთაც მოგვიანებით აღმოაჩნდათ აუტოსომური ტრისომიის, კერძოდ, 21-ე ქრომოსომის ტრისომიის მქონე ნაყოფის მატარებლობა. მხოლოდ MSAFP-ს, ცალკე აღებულს, აქვს დიდი გადაფარვა ნორმალურ ორსულობასა და დაუნის სინდრომიან ორსულობას შორის, რაც საეჭვოს ხდის სკრინინგისთვის მის ვარგისიანობას (იხ. სურ. 15-3). დღეისათვის შექმნილია დედის შრატის ცილების მარკერების კომპლექტი, რომელსაც სპეციალურ ულტრასონოგრაფიულ მაჩვენებლებთან ერთად აქვს სკრინინგისათვის აუცილებელი მგრძნობელობა და სპეციფიკა. ეს კომპლექტები რეკომენდებულია არაინვაზიური სკრინინგისთვის ორსულობის პირველ და მეორე ტრიმესტრებში, განურჩევლად დედის ასაკისა.

სკრინინგი პირველ ტრიმესტრში სრულდება გესტაციის მე-11 და მე-13 კვირას შორის პერიოდში. ის ემყარება (1) დედის შრატში გარკვეულ ნივთიერებათა დონეების რაოდენობრივ გაზომვას და (2) ნაყოფის კისრის მიდამოში კანქვეშა შეშუპების ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევას. ნივთიერებები, რომლებიც იზომება დედის შრატში არის **ორსულობასთან დაკავშირებული პლაზმური A ცილა** (PAPP-A) და ჰორმონი **ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი** (hCG), ადამიანის ტოტალური ქორიონული გონადოტროპინი ან მისი თავისუფალი β - სუბერთეული

ცხრილი 15-5

პარამეტრების ზრდა და დაქვეითება, გამოყენებული პირველი და მეორე ტრიმესტრის სკრინინგის ტესტებში

	პირველი ტრიმესტრის სკრინი				მეორე ტრიმესტრის სკრინი		
	კეფის გამჭვირვალობა	PAPP-A	თავისუფალი β-hCG	uE_3	AFP	თავისუფალი β-hCG	A ინჰიბინი
ტრისომია 21	↑	↓	↑	↓	↓	↑	↑
ტრისომია 18	↑	↓	↓	↓	↓	↓	---
ტრისომია 13	↑	↓	↓	↓	↓	↓	---
ნერვული მილის დეფექტი	---	---	---	---	↑	---	---

AFP, α–ფეტოპროტეინი; β-hCG, ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის β სუბერთეული; PAPP-A, ორსულობასთან დაკავშირებული A პლაზმური ცილა; uE_3 არაკონიუგირებული ესტრიოლი.

PAPP-A-ის მოცულობა ნორმაზე დაბალია ყველა ტრისომიის შემთხვევაში; hCG (ან თავისუფალი β-hCG) კი მომატებულია 21-ე ქრომოსომის ტრისომიის დროს, მაგრამ დაქვეითებულია სხვა ტრისომიების შემთხვევაში (ცხრილი 15-5).

ტრისომიებზე ჩატარებული სკრინინგისას გამოყენებული პირველადი ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევით პირველ ტრიმესტრში ვლინდება პათოლოგიურად ჭარბი სითხის დაგროვება კისრის რბილ ქსოვილში. არაექოგენური სივრცე კანსა და რბილ ქსოვილს შორის, რომელიც ფარავს ხერხემლის დორსალურ ნაწილს ზურგის მხარეს, ე.წ. **კეფის გამჭვირვალობა,** შეშუპების გამო მომატებულია პირველ ტრიმესტრში (10-დან 14 კვირამდე), რაც ჩვეული მოვლენაა 21-ე, მე-13 და მე-18 ტრისომიების, ასევე 45,X შემთხვევებში (სურ. 15-4). კეფის გამჭვირვალობა უნდა შეფასდეს ორსულობის ასაკის გათვალისწინებით, რადგან ის განსხვავდება სხვადასხვა ასაკის ნაყოფში. კეფის გამჭვირვალობა გესტაციის მე-11 კვირას საშუალოდ 0,12 სმ-ია და 0,15 სმ – ორსულობის მე-14 კვირას. კეფის ნახევრადგამჭვირვალობა უნდა შეაფასოს კვალიფიციურმა ოპერატორმა, რომელსაც გავლილი აქვს სპეციალური ტრენინგი ულტრასონოგრაფიაში და რომელიც მუდმივად იმაღლებს კვალიფიკაციას მონიტორინგში. ზემოაღნიშნული სამი პარამეტრის გადახრა ნორმიდან ისეა შერჩეული, რომ მცდარმა შედეგებმა არ გადააჭარბოს 5%-ს. ამდენად, პირველ ტრიმესტრში ჩატარებული სკრინინგის მგრძნობელობა დაახლოებით 84%ს შეადგენს (ცხრილი 15-6).

მეორე ტრიმესტრში ჩატარებული სკრინინგი, ჩვეულებრივ, ტარდება დედის შრატში არსებული სამი ნივთიერების – MSAFP-ის, β-hCG-ის და **არაკონიუგირებული) ესტრიოლის** – გაზომვით. ტესტების ამ კომპლექსს უწოდებენ ტრიპლოსკრინს – **სამმაგ სკრინს**. ზოგიერთი ლაბორატორია ამჯობინებს განსაზღვროს **ოთხმაგი სკრინი**, რომელიც მოიცავს სამმაგ სკრინს და დამატებით მეოთხე ნივთიერების, **A ინჰიბინის** გაზომვას. ამ ნივთიერებათა შემცველობა ნორმაზე დაბალია ყველა ტრისომიაში, გარდა თავისუფალი β-hCG-ის (რომელიც 21-ე ტრისომიაში მომატებულია, მაგრამ დაქვეითებულია სხვა ტრისომიებში) და A-ინჰიბინისა (რომელიც მომატებულია 21-ე ტრისომიაში და მნიშვნელოვნადაა დაქვეითებული სხვა ტრისომიებში) (იხ. ცხრილი 15-5). მეორე ტრიმესტრის სამმაგი და ოთხმაგი სკრინები, შესაბამისად, უზრუნველყოფს აუტოსომური ტრისომიების შემთხვევათა 72%-ისა და 81%-ის გამოვლენას (იხ. სურ. 15-6). არაკონიუგირებული ესტრიოლის კონცენტრაცია

A

B

სურ. 15-4 ■ კეფის გამჭვირვალობის მაჩვენებლები ჩანასახის მე-11 კვირას. გამჭვირვალე კეფა მუქი ფერისაა, არაექოგენური ზონა კანქვეშ ჩანასახის ულტრასონოგრაფიულ "საგიტალურ ჭრილში", აღნიშნულია ორი + ნიშნით, რომლებიც ერთმანეთთან წყვეტილი ხაზით არის დაკავშირებული. A, 0,12 სმ ზომის კეფის ნახევრადგამჭვირვალობა ნორმალურ 11-კვირიან ნაყოფში, რაც შეესაბამება ნორმას ორსულობის ამ პერიოდისათვის. B, მომატებული 0,59სმ სიდიდის კეფის ნახევრადგამჭვირვალობა, რაც შეესაბამება დაახლოებით 20 სტანდარტულ გადახრას საშუალოდან. ეს მაჩვენებლები შეესაბამება დაუნის სინდრომის პარამეტრებს. (Courtesy of Evelyn M. Karson, Bethesda, Maryland.)

ცხრილი 15-6

აუტოსომური ტრისომიების სკრინინგ – ტესტების მგრძნობიარობა და ცრუ პოზიტიურობის სიხშირე

სკრინინგის ტესტი	სენსიტიურობა 21-ე ტრისომიის მიმართ	ცრუ დადებითი სიხშირე
პირველი ტრიმესტრი		
PAPP-A, h-CG და NT	84%	5%
მეორე ტრიმესტრი		
სამმაგი სკრინინგი	72%	5%
ოთხმაგი სკრინინგი	81%	5%
თანამიმდევრობათა საფეხურებრივი ტესტირება	95%	5%

PAPP-A, ორსულობასთან დაკავშირებული A პლაზმური ცილა; h-CG, ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი; NT, კეფის ნახევრადგამჭვირვალობა

Data from Reddy UM, Mennuti MT: Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. Obstet Gynecol 107:167-173, 2006.

შემცირებულია მწეველ ქალებში და ნაყოფის მოუმწიფებლობის შემთხვევაშიც; უკიდურესად დაბალი დონეები შეიძლება მიანიშნებდეს სტეროიდის სულფატაზას დეფიციტზე, ანუ სმიტ-ლემლი-ოპიცის სინდრომზე.

პირველ და მეორე ტრიმესტრში სკრინინგის მგრძნობელობიდან და სპეციფიკიდან გამომდინარე, მეანებმა შეიმუშავეს პირველი და მეორე ტრიმესტრის ტესტირების შედეგების ერთიანი შეჯერებული სტრატეგია, რათა გაეზარდათ აუტოსომური ტრისომიების, განსაკუთრებით 21-ე ტრისომიის, გამოვლენისუნარიანობა. ასეთი სტრატეგია პირველ ტრიმესტრში ჩატარებული შემოწმების საფუძველზე, რისკის ქვეშ მყოფ წყვილებს სთავაზობს ინვაზიური ტესტირების არჩევანს ადრეულ ეტაპზე. ყველაზე აღიარებული მეთოდის არსი მდგომარეობს პირველ და მეორე ტრიმესტრში ჩატარებული სკრინინგით გამოვლენილი რისკის თანამიმდევრულ კომბინირებულ შეფასებაში. ეტაპობრივად, ჯერ ხდება ისეთ წყვილების იდენტიფიცირება, რომლებიც „სკრინ-დადებითი" არიან დაუნის სინდრომის მიმართ, თუ ულტრაბგერითი შემოწმება დაადასტურებს ნაყოფის ასაკს და გამოთვლილი რისკი დაემთხვევა ან მეტი აღმოჩნდება 35 წლის ასაკის ქალისთვის გამოთვლილ რისკის მაჩვენებელს. ამ შემთხვევაში წყვილს სთავაზობენ ინვაზიურ პრენატალურ ტესტირებას, რადგან აუტოსომური ტრისომიის რისკი მათთვის უახლოვდება ასაკოვანი დედებისთვის დადგენილ ზღვრულ მაჩვენებელს.

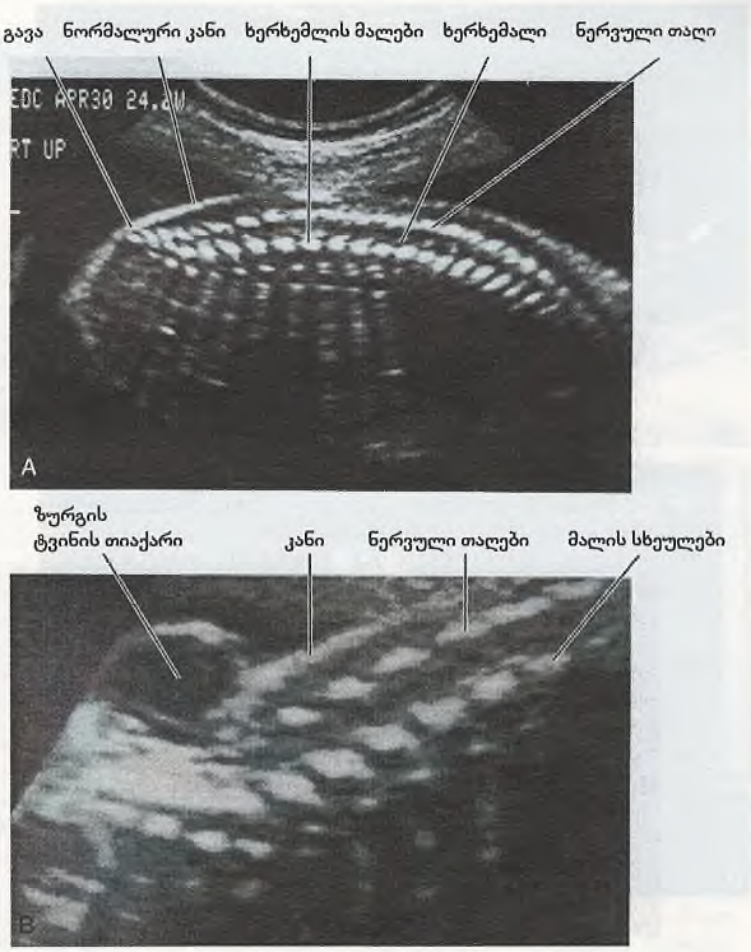
დანარჩენ წყვილებს, რომლებიც ნაკლები რისკის წინაშე აღმოჩნებიან, სთავაზობენ შემოწმებას მეორე ტრიმესტრში და პირველ და მეორე ტრიმესტრში ჩატარებული კვლევის შედეგებთან შეჯერების საფუძველზე არკვევენ, რამდენად მიზანშეწონილია ინვაზიური გამოკვლევა. ამგვარი სტრატეგიით ვლინდება დაუნის სინდრომის შემთხვევების 95%, არასწორი შედეგები მიიღება მხოლოდ შემთხვევათა 5%-ში. ამჟამად მიმდინარეობს ალტერნატიული სტრატეგიის შემუშავება, მიმართული სკრინინგის ტესტების რიცხოვნობის და ხარჯების შემცირებისკენ. მაგალითად, აქტიურად მიმდინარეობს დამატებითი ულტრასონოგრაფიული მეთოდის შემუშავება 21-ე ქრომოსომის ტრისომიის გამოსავლენად, რომელიც ეფუძნება ცხვირის ძვლის განვითარებლობას ნაყოფში. 21-ე ტრისომიის მქონე ნაყოფების სამ მეოთხედში ვერ ხერხდება ცხვირის ძვლის ულტრასონოგრაფიული დეტექცია გესტაციის მე-11-14 კვირას. ამ კრიტერიუმებმა – ცხვირის ძვლის უქონლობამ კეფის გაზრდილ ნახევრადგამჭვირვალობასთან ერთად – შეიძლება გააადვილოს დაუნის სინდრომის პრენატალური სპეციფიკური ტესტირება, რაც გააერთიანებს კეფის ნახევრადგამჭვირვალობის და პირველი ტრიმესტრის ბიოქიმიური მარკერების კრიტერიუმებს.

როგორც მედიცინაში გამოყენებული ნებისმიერი სკრინინგის შემთხვევაში, წყვილებისთვის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია იცოდნენ, რომ დედის შრატის მარკერებისა და ულტრაბგერითი სკანირების მეშვეობით ტრისომიების სკრინინგი არ არის აბსოლუტურად ზუსტი დიაგნოსტიკური მეთოდი. არანაკლებ მნიშვნელოვანია, რომ ქალებმა, რომელთა სკრინინგის ტესტის შედეგები „უარყოფითია", იცოდნენ, რომ მათ მაინც აქვთ დაუნის სინდრომის, სხვა აუტოსომური ტრისომიის ან NTD-ის მქონე ბავშვის დაბადების რისკი, თუმცა ეს რისკი მინიმალურია.

ულტრასონოგრაფიული პრენატალური დიაგნოსტიკა

მაღალმგრძნობიარე და სათანადო დროს ჩატარებული სკანირება სულ უფრო მნიშვნელოვანი იარაღი ხდება, ერთი მხრივ, ნაყოფის ასაკის, მრავალნაყოფიანი ორსულობების და ნაყოფის სიცოცხლისუნარიანობის განსასაზღვრავად და, მეორე მხრივ, სხვადასხვა მორფოლოგიური ანომალიის გამოსავლენად (სურ. 15-5 და 15-6). მისი გამოყენება შუა ტრიმესტრშიც შეიძლება ნაყოფის სქესის ზედმიწევნითი სიზუსტით დასადგენად. ტრანსაბდომინალური ულტრასონოგრაფიის ტრადიციული მეთოდის ნაცვლად, დღეს სულ უფრო ხშირად მიმართავენ ტრანსვაგინალურ ულტრასონოგრაფიას ნაყოფის ასაკისა და ორსულობის ზუსტი ვადის დასადგენად, ხოლო პირველ ტრიმესტრში ზოგიერთი მძიმე ანომალიის – ანენცეფალიის, მენინგომიელოცელეს (სურ. 15-5) და კისტური ჰიგრომის (ცხრილი 15-7) ტიპების გამოსავლენად. ამრიგად, დღეისთვის უკვე შესაძლებელია მრავალი დეფექტის გამოვლენა, პირველ რიგში, რუტინული ულტრასონოგრაფიის საშუალებით, თუნდაც ოჯახის ანამნეზი არ მიანიშნებდეს მომატებულ რისკზე. დღეს უკვე აღარ არსებობს ეჭვი, თითქოს ულტრასონოგრაფია მავნე იყოს ნაყოფისთვის ან დედისთვის.

ნაყოფის მთელი რიგი ანომალიები, რომელთა გამოვლენა შესაძლებელია ულტრასონოგრაფიით, ქრომოსომულ ანეუპლოიდიას უკავშირდება. რამდენიმე გავრცელებული ანომალია, რომელთა დეტექცია შეიძლება ულტრაბგერითი გამოკვლევით, ტიპურად ასოცირდება 21-ე, მე-18 ან მე-13 ქრომოსომის ტრისომიასთან, 45,X-თან და მრავალ სხვა ანომალიურ კარიოტიპთან (ცხრილი 15-8). ეს დარღვევები ერთეულ შემთხვევებში შეიძლება შეგვხვდეს ნორმალური ქრომოსომული ნაკრების მქონე ნაყოფებშიც. მე-15-8 ცხრილში ნაჩვენებია რომელი ქრომოსომული დარღვევები ჭარბობს ნაყოფში, რომელსაც ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევით დაუდგინდა ერთი რომელიმე დეფექტი და რომელი დარღვევები გვხვდება



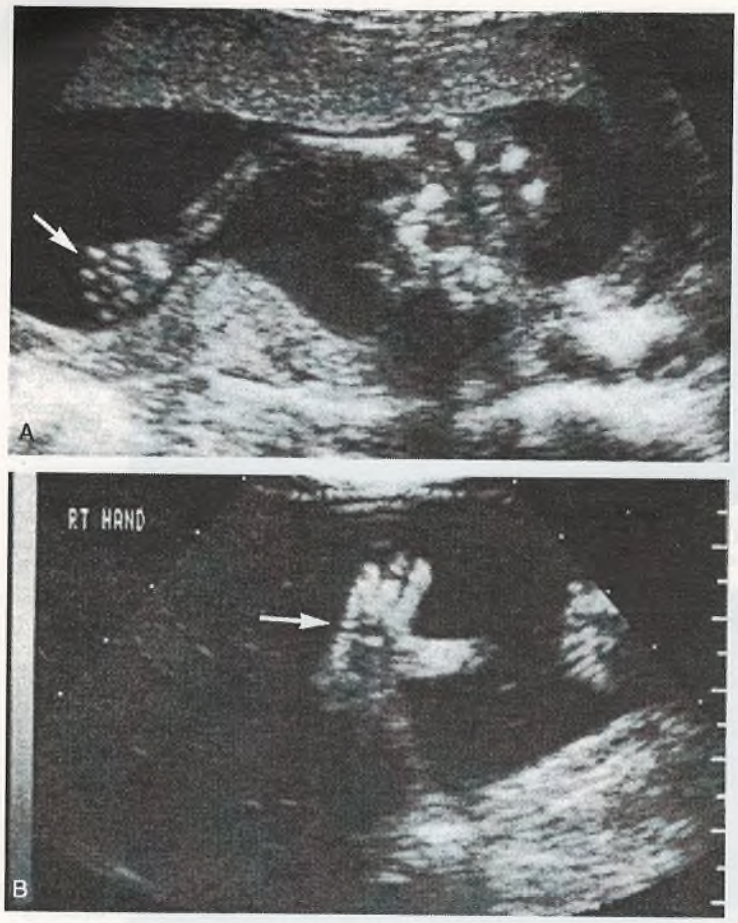
სურ. 15-5 ■ ზურგის ტვინის არხის და ნერვული მილის ულტრასონოგრაფიული სურათი. A, ნორმალური ჩანასახი ორსულობის 24-ე კვირას; სიგრძივი შუა ხედი, მარცხნივ გამოსახულია გავის, მარჯვნივ – ხერხემლის გულმკერდის განყოფილება. ყურადღება მიაქციეთ თეთრი ფერის ექოს ორ პარალელურ სვეტს, რომლებიც შეესაბამება ნერვულ თაღებს. ექოზე აგრეთვე ნაჩვენებია ხერხემლის მალების სხეულები და ინტაქტური კანი. B, ნერვული მილის დეფექტის მქონე ნაყოფი, რომელსაც აქვს აშკარად გამოხატული ზურგის ტვინის თიაქარი. შეადარეთ სურ. 8-8-ს. (Courtesy of A. Toi, Toronto General Hospital, Toronto, Canada.)

უპირატესად მრავლობითი ანომალიების მქონე ნაყოფებში. ძლიერ იზრდება ქრომოსომულ დარღვევათა ალბათობაც, ხოლო ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევით გამოვლენილი დარღვევა მრავალ დარღვევათაგან მხოლოდ ერთია.

პრენატალური ულტრასონოგრაფია და მონოგენური დარღვევები

თუ დნმ-ტესტირება შესაძლებელია, მაგრამ სისხლის ან ქსოვილის ნიმუში გამოუსადეგარია დნმ-ის ან ცილის შესასწავლად, პრენატალური დიაგნოსცირებისათვის მოგჯერ შეიძლება მოსახერხებელი იყოს ულტრასონოგრაფია. მაგალითად, სურათზე 15-6B ნაჩვენებია ულტრაბგერითი შემოწმებისას გამოვლენილი ანომალიური ხელის მტევანი ორსულში, რომელიც ატარებს **ჰოლტ-ორამის სინდრომის** 50%-იან რისკ-ფაქტორს. ეს არის აუტოსომურ- დომინანტური დარღვევა, რომელსაც ახასიათებს გულის თანდაყოლილი დაავადება ხელის მტევნის ანომალიებთან ერთად.

ულტრასონოგრაფიის გამოყენება იმ შემთხვევაშიც შეიძლება, თუ ანამნეზში არ არის საკმარისი მონაცემები ან ლაბორატორიული გამოკვლევის შედეგები, რომლებიც დაადასტურებდა ნაყოფის მიერ გარკვეული გენეტიკური დარღვევის რისკის მატარებლობის ფაქტს, თუმცა მშობლებს გარკვეული მოსაზრების გამო აქვთ ასეთი ეჭვი. მაგალითად, 16 კვირის ორსულმა, რომლის წინა ორსულობა მკვდრადშობადობით დასრულდა, შეიძლება განაცხადოს, თითქოს ნაყოფს ჰქონდა ძვლების სერიოზული დეფექტის – II ტიპის არასრული ოსტეოგენეზის ნიშნები (იხ. თავი 12), მაგრამ ქსოვილთა ნიმუშები არ შემონახულა. II ტიპის არასრულ ოსტეოგენეზს, როგორც წესი, იწვევს ახალი დომინანტური მუტაცია, რომლის განმეორებით წარმოშობის ემპირიული რისკი 6%-ია და რომელიც გერმინაციული უჯრედების მოზაიციზმიდან გამომდინარეობს. მიუხედავად ამისა, ოჯახების თითქმის 5%-ში დაავადება შეიძლება მემკვიდრეობით გადაეცეს აუტოსომურ-რეცესიული გზით და მისი განმეორების რისკი 25%-ს შეადგენდეს. რადგან მიმდინარე ორსულობისას ამ ქალს აქვს დეფექტის განმეორების რისკი, ეს პირდაპირი ჩვენებაა დიაგნოსტიკური ულტრასონოგრაფიისათვის. თუ გამოკვლევა აჩვენებს, რომ ნაყოფი ნორმალურია და არა აქვს გამოხატული ანომალია, პასუხი დამაიმედებელი იქნება, ხოლო თუ ნაყოფს აღმოაჩნდება მრავლობითი მოტეხილობები, ეს იმაზე მიანიშნებს, რომ დარჩენილ ვადაში საჭიროა სპეციალური ღონისძიებები ორსულობის წარმართვისათვის. ზოგიერთი ლაბორატორია მზად არის ასეთ სიტუაციებში ჩაატაროს კოლაგენის ტესტირება, თუ წყვილი გადაწყვეტს აღრეული ინვაზიური გამოკვლევის ჩატარებას.



სურ. 15-6 ■ ხელის მტევნის ულტრასონოგრამები (**ნაჩვენებია ისრით**). A, ნორმალური ნაყოფი. B, ჰოლთ-ორამის სინდრომიანი ნაყოფი, რომელსაც აქვს აუტოსომურ-დომინანტური დეფექტი გულის თანდაყოლილი მანკებით (ხშირად წინაგულების ძგიდის დეფექტით) და კიდურების მრავალგვარი ანომალიებით, რომლებიც გამოწვეულია მუტაციებით *TBX5* ტრანსკრიფციის ფაქტორის გენში. ყურადღება მიაქციეთ, რომ ჩანასახს აქვს მხოლოდ სამი თითი და ცერი. ცერს აქვს ანომალიური ფორმა (დიდი ზომისაა და სქელი) და მდებარეობა. (Courtesy of A. Toi, Toronto General Hospital, Toronto, Canada.)

ცხრილი 15-7

დეფექტების მაგალითები, რომელთა დიაგნოსცირება ან გამორიცხვა შესაძლებელია პრენატალური ულტრასონოგრაფიით

<u>მონოგენური დაავადებები</u>

პოლიპროზენცეფალია (პაგაუს სინდრომი)

თირკმლის პოლიკისტური დაავადება ახალშობილებში

მეკელ-გრუბერის სინდრომი (აუტოსომურ-რეცესიული დაავადება რომელსაც თან ახლავს თავის ტვინის თიაქარი, პოლიდაქტილია და პოლიკისტური თირკმელი)

ფრინსის სინდრომი (აუტოსომურ-რეცესიული დაავადება, რომელიც ხშირად მთავრდება პრენატალური სიკვდილიანობით, თან ახლავს სახის, დიაფრაგმის, კიდურების, მარდსასქესო სისტემის და ცენტრალური ნერვული სისტემის დეფექტები)

<u>დაავადებები, რომლებიც მიჩნეულია მულტიფაქტორულად</u>

გაპობილი ("კურდღლის")ტუჩი და სახის სხვა სიმახინჯეები

"აკვნის ძირის" ფორმის ტერფები

გულის თანდაყოლილი მანკები

ნერვული მილის დეფექტები

<u>ანომალიები, რომლებიც მიუთითებს სინდრომზე</u>

ანომალიური გენიტალიები

კისტური ჰიგრომა

პოლიდაქტილია

ჩანასახის თიაქარი

სხივის ძვლის დეფექტები

ცხრილი 15-8

ქრომოსომული დარღვევები, რომლებიც პრევალირებს ჩანასახებში, რომელთაც სონოგრაფიული გამოკვლევით დაუდგინდათ ერთეული და მრავლობითი ანომალიები

	ანომალური კარიოტიპი (%)	
ანომალია	*ერთეული დარღვევა*	*მრავლობითი დარღვევები*
ვენტრიკულომეგალია	2	17
ქოროიდული წნულის კისტები	1	48
კისტური ჰიგრომა	52	71
კეფის შეშუპება	19	45
დიაფრაგმის თიაქარი	2	49
გულის მანკები	16	66
თორმეტგოჯას ატრეზია	38	64
ჭიპის თიაქარი	8	46
თირკმლის ანომალიები	3	24

Modified from Snijders RJM, Nicolaides KH: Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects. New York, Parthenon, 1996

ცხრილი 15-9

*** ჩვენებები ნაყოფის ექოკარდიოგრაფიული გამოკვლევისათვის**

ლედისეული ჩვენებები გამოკვლევისათვის (გულის თანდაყოლილი დაავადების რისკი, %-ში)
დედის დაავადება
ინსულინდამოკიდებული დიაბეტი (3-5%)
ფენილკეტონურია (15%)
ტერატოგენის ზემოქმედება
ტალიდომიდი (10%, თუ შეუგალენა მოხდა ჩასახვიდან 20-36 დღის შემდეგ)
ფენიტოინი (2-3%)
ალკოჰოლი (25% ჩანასახის ალკოჰოლური სინდრომისშემთხვევაში)
დედის გულის თანდაყოლილი მანკით (პათოლოგიათა უმეტესობის 510%)
ცელილებები დედისეული სამმაგი სკრინინგის შედეგებში

ჩანასახის ჩვენებები გამოკვლევისათვის
ცელილებები ულტრაბგერით მაჩვენებლებში
არითმია
ქრომოსომული დარღვევები
კეფის შესქელება
ჩანასახის წყალმანკი

ოჯახური ჩვენებები გამოკვლევისათვის
ფენდელისეული სინდრომები (ტუბეროზული სკლეროზი, ნოონანის სინდრომი, ველოკარდიოფაციალური სინდრომი, პოლტ-ორამის სინდრომი, ვილიამსის სინდრომი
ჰამის დაავადება გულის თანდაყოლილი მანკით(2-5%)
დაავადებული ბავშვი ოჯახში (2-4%ეს უფრო მაღალი მაჩვენებელი ზოგიერთი დარღვევის შემთხვევაში).

* ეს არის არასრული სია; ამასთან, არის განსხვავება სხვადასხვა ცენტრის მაჩვენებლებში.

პრენატალური ულტრასონოგრაფია და მულტიფაქტორული დარღვევები

ცალკეული ანომალია, რომელიც შეიძლება განმეორდეს ოჯახებში და რომელსაც მიაწერენ მემკვიდრეობის მულტიფაქტორულ ხასიათს (იხ. ცხრილი 15-7), შეიძლება მოიცავდეს ნერვული მილის მრავლობით დეფექტებს (სურ. 15-5), ზოგიერთ ცენტრში ნაყოფის იმ ორსულებს, რომლებიც გულის თანდაყოლილი დეფექტების არსებობის გარკვეულ რისკს ატარებენ, დამატებით სთავაზობენ ექოკარდიოგრაფიულ გამოკვლევას (იხ. ცხრილი 15-9).

ნაყოფის სქესის განსაზღვრა. ფეხმძიმობის მე-15 კვირიდან ნაყოფის სქესის დასადგენად სარგებლობენ ულტრაბგერითი გამოკვლევით. ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია X-შეჭიდული რეცესიული დარღვევების (მაგ., ჰემოფილიის) პრენატალური დიაგნოსცირებისას მომატებული რისკის მქონე ქალებში. წყვილი თვითონ გადაწყვეტს, გააგრძელოს თუ არა გამოკვლევა ინვაზიური ტესტირებით, თუ ულტრასონოგრაფია გამოავლენს მდედრობითი (და, შესაბამისად, არადაავადებული) ნაყოფის მატარებლობას.

ულტრასონოგრაფიაში გამოყენებული აპარატურა და მეთოდიკა სადღეისოდ საშუალებას იძლევა რუტინული მეთოდით გამოვლინდეს მრავალი დეფექტი და მანკი. რუტინული ულტრაბგერითი კვლევით დადასტურებული ან საეჭვოდ დეფექტის შესაფასებლად შეიძლება ჩატარდეს სამ- და ოთხგანზომილებიანი დეტალური ულტრასონოგრაფიული ანალიზიც კი. ამასთან, კონსულტირებისა და შემდგომი გამოკვლევის მიზნით, ორსულმა უნდა გაიაროს კლინიკურ-გენეტიკური ან პერინატალური შემოწმება. ნორმალური ნაყოფის შემთხვევაში მშობლები მშვიდდებიან, ხოლო ანომალიური ნაყოფის შემთხვევაში წყვილი ირჩევს – დაიწყოს მკურნალობა ორსულობის და მშობიარობის ნორმალური წარმართვისათვის თუ შეწყვიტოს ორსულობა.

❍ ლაბორატორიული გამოკვლევები

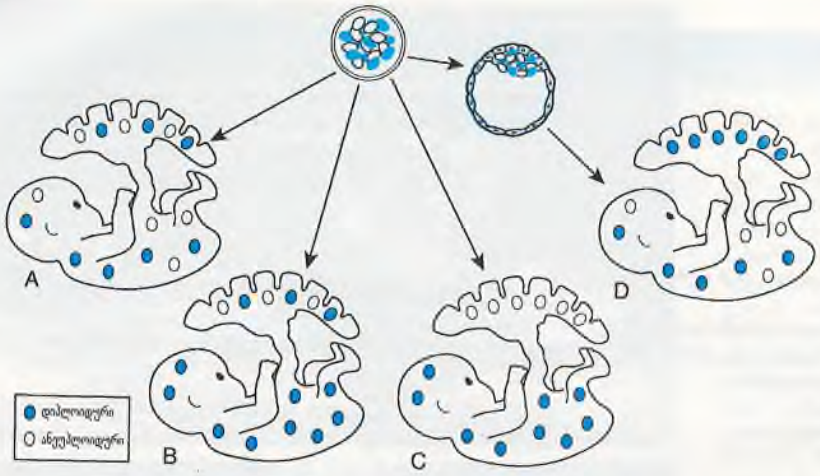
ციტოგენეტიკა პრენატალურ დიაგნოსტიკაში

ამნიოცენტეზის ან CVS-ის საშუალებით მიღებული ნაყოფის უჯრედები გამოიყენება როგორც კარიოტიპირებისათვის, ისე ბიოქიმიური ან დნმ-ანალიზისათვის. კულტივირება და შემდგომი ქრომოსომული ანალიზი 7-10 დღეს საჭიროებს, თუმცა, ქორიონის ხაოს უჯრედების კარიოტიპირება მოკლევადიანი ინკუბაციის შემდეგაც შეიძლება; მოკლევადიანი ინკუბაცია სწრაფად იძლევა შედეგს, მაგრამ შედარებით უხარისხოა და არასათანადო მგრძნობელობის გამო დეტალური ანალიზის ჩატარება შეუძლებელია. ბევრი ლაბორატორია იყენებს ორივე მეთოდს, მაგრამ თუ ერთ მეთოდზე უნდა შეჩერდეს არჩევანი, ხშირად მეზენქიმური უჯრედების გრძელვადიან კულტივირებას ამჯობინებენ.

ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაცია (FISH) (იხ. თავები 4 და 5) ყველაზე ხშირად ანეუპლოიდიების (მე-13, მე-18, 21-ე, X- და Y-თვის) გამოსავლენად გამოიყენება; ამ მეთოდით შესაძლებელია დაკვირვება ნაყოფის უჯრედების ინტერფაზულ ბირთვებზეც, რომლებსაც ამნიოცენტეზით ან CVS-ის მეშვეობით გამოყოფენ. სწრაფი პრენატალური ციტოგენეტიკური ანალიზის ეს მეთოდი 1-2 დღეს საჭიროებს და მას მიმართავენ იმ შემთხვევაში, როდესაც საჭიროა ნაყოფის სწრაფი შემოწმება ანეუპლოიდურობაზე.

ულტრასონოგრაფიის შემდგომი ქრომოსომული ანალიზი

ულტრასონოგრაფიული მეთოდით გამოვლენილი ზოგიერთი დეფექტი ქრომოსომულ დარღვევებთან არის დაკავშირებული. ჭიპლარიდან შპრიცის საშუალებით (**კორდოცენტეზით**) აღებული ამნიონური სითხის, ქორიონის ხაოების თუ ნაყოფის სისხლის უჯრედების კარიოტიპირებით შესაძლებელია გადამოწმდეს ულტრასონოგრაფიული ანალიზის შედეგები. ქრომოსომული ანომალიები უმთავრესად გვხვდება მრავლობითი მანკების არსებობისას (იხ. ცხრილი 15-8). ნაყოფების კარიოტიპირება ხშირად ადასტურებს აუტოსომური ტრისომიების (21-ე, 18-ე, და მე-13), 45,X-ის (ტერნერის სინდრომის) და არაბალანსირებული სტრუქტურული ანომალიების არსებობას. კისტური ჰიგრომა 45,X კარიოტიპზე მიანიშნებს, თუმცა, შესაძლოა იყოს დაუნის სინდრომი ან მე-18 ქრომოსომის ტრისომიის გამოვლინებაც. ასევე დასაშვებია, ნაყოფს აღმოაჩნდეს ნორმალური კარიოტიპიც. ამრიგად, სწორი დიაგნოზის დასმისთვის რეკომენდებულია სრული ქრომოსომული გამოკვლევის ჩატარება.



სურ. 15-7 ■ მოზაიციზმის სხვადასხვა ტიპი, რომელთა გამოვლენა შესაძლებელია პრენატალური დიაგნოსტიკით. A, გენერალიზებული მოზაიციზმი, მოიცავს ნაყოფს და პლაცენტას. B, შეზღუდული პლაცენტური მოზაიციზმი ნორმალური და ანომალიური უჯრედული ხაზებით. C, შეზღუდული პლაცენტური მოზაიციზმი მხოლოდ ანომალიური უჯრედული ხაზით. D, მხოლოდ ემბრიონის მოზაიციზმი.
(Modified from Kalousek DK: Current topic: confined placental mosaicism and intrauterine fetal development. Placenta 15: 219-230, 1994.)

პრენატალურ ქრომოსომულ ანალიზთან დაკავშირებული პრობლემური საკითხები

მოზაიციზმი. მოზაიციზმის დროს ინდივიდში ან ქსოვილის ნიმუშში არსებობს უჯრედების ორი ან მეტი ხაზი ქრომოსომათა განსხვავებული რიცხვით. ნაყოფის უჯრედებში მოზაიციზმის გამოვლენისას შესაძლოა წარმოიშვას ანალიზის შედეგის ინტერპრეტაციის სირთულე. კერძოდ, არის თუ არა ნაყოფი ნამდვილად მოზაიკური და რამდენად მნიშვნელოვანია კლინიკურად ეს აშკარად გამოხატული მოზაიციზმი.

ციტოგენეტიკოსები ამნიონურ სითხეში ან ქორიონის ხაოს ნიმუშების უჯრედულ კულტურებში განასხვავებენ მოზაიციზმის სამ დონეს:

1. **ჭეშმარიტ მოზაიციზმს** — ვლინდება მრავლობით კოლონიებში, რომლებიც სხვადასხვა საწყისი კულტურიდან ვითარდება. პოსტნატალური გამოკვლევებით დასტურდება, რომ ჭეშმარიტი მოზაიციზმი კულტურაში დაკავშირებულია ნაყოფის ჭეშმარიტი მოზაიციზმის მაღალ რისკთან. მიუხედავად ამისა, ასეთი დარღვევის ალბათობა მაინც ვარიირებს სხვადასხვა პირობებში; მაგალითად, ძალზე იშვიათად დასტურდება ქრომოსომათა სტრუქტურული აბერაციების მოზაიციზმი;
2. **ფსევდომოზაიციზმს** — უჩვეულო კარიოტიპს, რომელიც მხოლოდ ერთ უჯრედში ჩანს და მას შეიძლება არც მიექცეს ყურადღება.
3. **მოზაიციზმს**, რომელიც მოიცავს მხოლოდ ცალკეული საწყისი კულტურის რამდენიმე უჯრედს ან უჯრედთა კოლონიებს. მისი ინტერპრეტაცია რთულია, მაგრამ ზოგადად ითვლება, რომ ის გამოიწვევა ფსევდომოზაიციზმით, რომელიც კულტურაში წარმოიშვა.

დედის უჯრედების დაბინძურებით შეიძლება აიხსნას აშკარად გამოხატული მოზაიციზმის ზოგიერთი შემთხვევა, სადაც წარმოდგენილია როგორც XX, ისე XY უჯრედული კოლონიები. ეს უფრო დამახასიათებელია გრძელვადიანი CVS -, ვიდრე ამნიონური სითხის უჯრედული კულტურებისთვის, რაც ქორიონულ ხაოებსა და დედის ქსოვილს შორის მჭიდრო კონტაქტის შედეგია (იხ. სურ. 15-2). დედის უჯრედებით დაბინძურების რისკის მინიმუმამდე დასაყვანად, ქორიონის ხაოების სინჯში არსებული ნებისმიერი ნაშალი მასალა ყურადღებით უნდა შემოწმდეს და მოცილდეს, მიუხედავად იმისა, რომ ქორიონის ხაოების ყველაზე ფრთხილი შემოწმებაც კი ბოლომდე ვერ ასუფთავებს ნიმუშს ყველა დედისეული უჯრედისაგან. როცა არსებობს ეჭვი, რომ მოხდა დედის უჯრედებით დაბინძურება, მაგრამ ეს ვერ დასტურდება (მაგ., დნმ-ის გენოტიპირებით, პოლიმორფიზმიდან გამომდინარე), რეკომენდებულია ხელმეორე ქრომოსომული ანალიზის ჩატარება ამნიოცენტეზით.

10-11 კვირიან ორსულთა დაახლოებით 2%-ში CVS კვლევის დროს ვლინდება შეუსაბამობა კარიოტიპებს შორის ციტოტროფობლასტში, ხაოს სტრომასა და ნაყოფში. მოზაიციზმი ზოგჯერ გვხვდება პლაცენტაში, მაგრამ არ არის ნაყოფში. ასეთ მდგომარეობას უწოდებენ **პლაცენტის მოზაიციზმს** (სურ. 15-7). დროდადრო **პლაცენტური მოზაიციზმი** ვლინდება ნორმალურ და ტრისომიულ უჯრედულ ხაზებთან ერთად. ასეთ შემთხვევაში ცოცხლადშობილ ბავშვს ან ნაყოფს აქვს არამოზაიკური მე-13 ან მე-18 ტრისომია; ნორმალური კარიოტიპის შემცველი პლაცენტური უჯრედების წილი 12%-დან 100%-მდე ინტერვალში მერყეობს. ასეთი სურათის შემთხვევაში დავუშვებთ, რომ როდესაც ზიგოტა ტრისომულია, ნორმალური პლაცენტური უჯრედების ხაზი ტრისომიულ ჩანასახს მუცლადყოფნის პერიოდში გადარჩენის შანსს ანიჭებს, რაც პოსტზიგოტურად ჩამოყალიბებული ციტოტროფობლასტის წინამორბედ უჯრედებში დამატებითი ქრომოსომის დაკარგვით მიიღწევა.

პლაცენტის მოზაიციზმი ნებისმიერი ქრომოსომის მიხედვით, განსაკუთრებით ხშირად კი მე-15 ქრომოსომის ტრისომიის შემთხვევაში, ქმნის იმის დამატებით საშიშროებას, რომ ნაყოფის დიპლოიდურობა გამოიწვეული იქნება **ტრისომიულობის დაკარგვით**. ეს ტერმინი გულისხმობს ზედმეტი ქრომოსომის პო-

სტგიგოტურად დაკარგვას, რაც, ალბათ ნაყოფის სიცოცხლისუნარიანობას განაპირობებს. თუ ნაყოფს შენარჩუნებული აქვს ერთ-ერთი მშობლისგან მიღებული მე-15 ქრომოსომის ორი ასლი, შედეგად მიიღება **უნიპარენტალური დისომია** (იხ. თავი 5). იმის გამო, რომ მე-15 ქრომოსომაში ზოგიერთი გენი იმპრინტირებულია, ამ ქრომოსომის უნიპარენტალური დისომია უნდა გამოირიცხოს, რადგან დედისგან მიღებული მე-15 ქრომოსომის ორი ასლი იწვევს პრადერ-ვილის სინდრომს, ხოლო მამისგან მიღებული ორი ასლი –ანგელმანის სინდრომს (იხ. თავი 5).

მოზაიციზმის დადასტურება და ინტერპრეტირება გენეტიკური კონსულტირების ყველაზე რთული საკითხია პრენატალურ დიაგნოსტიკაში, რადგან დღეისთვის საკმარისად არ მოგვეპოვება მოზაიციზმის საკვლევი კლინიკური მასალა; მოზაიციზმი კი მრგვალვარი შეიძლება იყოს. შემდგომი გამოკვლევები (ამნიოცენტეზი, რასაც მოსდევს CVS, ან კორდოცენტეზი შემდგომი ამნიოცენტეზით) და სამედიცინო ლიტერატურა გვეხმარება დიაგნოზის დასმაში, თუმცა ინტერპრეტაციები ხშირად მაინც ბუნდოვანი რჩება. სიტუაციაში გასარკვევად ულტრასონოგრაფიული სკანირებაც გვეხმარება: თუ ემბრიონის ზრდა-განვითარება ნორმალურად მიმდინარეობს და თანდაყოლილი ანომალიები არ ჩანს, ეს ჩვენს დასკვნას დამაჯერებლობას მატებს.

აუცილებელია მშობლების წინასწარი ინფორმირება ნაყოფის შესაძლო მოზაიციზმზე და ამგვარი შედეგის არცთუ ზუსტ ინტერპრეტაციაზე. დაბადების შემდეგ ყველანაირად უნდა ვეცადოთ გადავამოწმოთ ნებისმიერი ქრომოსომული ანომალიის შემთხვევა, რისი ეჭვიც გაჩნდა პრენატალური გამოკვლევის საფუძველზე. ორსულობის შეწყვეტის შემთხვევაში საჭიროა შემოწმდეს ნაყოფის ქსოვილები. მოზაიციზმის არსებობის ან არარსებობის ფაქტის დადასტურება დაგვეხმარება მკურნალობის პროცესში, აგრეთვე წყვილისათვის ან ოჯახის სხვა წევრებისთვის გენეტიკური კონსულტაციის გაწევის დროს.

უჯრედული კულტურის ზრდის შეფერხება. ანომალიური ნაყოფის შემთხვევაში წყვილებს ეძლევათ არჩევანის გაკეთების საშუალება ფეხმძიმობის გაგრძელების ან შეწყვეტის საკითხთან დაკავშირებით. მათ რაც შეიძლება მალე უნდა მიიღონ ინფორმაცია ნაყოფის ქრომოსომული ნაკრების შესახებ; პრენატალური დიაგნოსტიკა მოითხოვს გარკვეულ დროის პერიოდს; წარმოიშობა უჯრედული კულტურის განვითარების პრობლემაც. საბედნიეროდ, კულტურის წარუმატებელი ზრდა იშვიათია. თუ CVS კულტურა ცუდად იზრდება, შეიძლება გავიმეოროთ ქრომოსომული ანალიზი ამნიოცენტეზით. თუ ამნიონური სითხის უჯრედების კულტურაც არ იზრდება, მაშინ ორსულს სთავაზობენ ნაყოფის ასაკის გათვალისწინებით კიდევ ერთხელ გაიმეოროს ერთ-ერთი პროცედურა – ამნიოცენტეზი ან კორდოცენტეზი.

მოულოდნელი დარღვევები. ზოგჯერ პრენატალური ქრომოსომული ანალიზი, რომელიც ტარდება წინასწარ ნავარაუდევი ანეუპლოიდიის დეტექციის მიზნით, გამოაჟენს ხოლმე უჩვეულო ქრომოსომულ დარღვევას: მაგალითად, ქრომოსომათა რიცხვი შეიძლება

ცხრილი 15-10

მეტაბოლური დარღვევების მაგალითები, რომელთა დიაგნოსცირება ხდება ფერმენტების ან დნმ-ის ანალიზით ქორიონული ხაოს ან კულტივირებული ამნიონური სითხის უჯრედებში

<u>ამინომჟავების და ორგანული მჟავების დარღვევით გამოწვეული დაავადებები</u>
- ფენილკეტონურია
- ჰომოცისტინურია
- ნეკერჩხლის სიროფისებრი მარდის დაავადება
- მეთილმალონური აციდემია
- პროპიონური აციდემია

<u>ნახშირწყლების ცვლის დარღვევები</u>
- გალაქტოზემია
- გლიკოგენის დაგროვების დარღვევით მიმდინარე დაავადებები, II, III, IV ტიპები

<u>ქოლესტერინისა და სტეროიდების მეტაბოლიზმის დარღვევები</u>
- სმიტ-ლემლი-ოპიცის სინდრომი
- X-შეჭიდული იქტიოზი

<u>ლიზოსომური დარღვევები</u>
- ჰარლერის სინდრომი
- კრაბეს დაავადება
- ნიმან-პიკის დაავადება
- თეი-საქსის დაავადება

<u>ლიპოლიზის მეტაბოლიზმის დარღვევები</u>
- მენკეის სინდრომი

<u>პეროქსისომული დარღვევები</u>
- ქონდროდისპლაზია (chondroplasia punctata)
- ცელვეგერის სინდრომი
- X-შეჭიდული ადრენოლეიკოდისტროფია

<u>პურინის და პირიმიდინის ცვლის დარღვევები</u>
- ადენოზინ დეამინაზას ნაკლებობა

<u>სხვადასხვა</u>
- ლოუის ოკულოცერებრორენალური სინდრომი

იყოს ნორმალური, მაგრამ ნაყოფს აღმოაჩნდეს რომელიმე ცნობილი დარღვევა (მაგალითად, მე-9 ქრომოსომის პერიცენტრული ინვერსია), ქრომოსომული უბნების ადგილმდებარეობის ცვლილებასთან დაკავშირებული იშვიათი აბერაციები ან მარკერული ქრომოსომები (იხ. თავი 5). ასეთ შემთხვევაში, მხოლოდ ნაყოფის მასალით ვერ შეფასდება ამ დარღვევათა მნიშვნელობა, საჭირო ხდება მშობლების კარიოტიპის შესწავლაც. უნდა მოხდეს ორივე მშობლის კარიოტიპირება იმის დასადგენად, ნაყოფში ნანახი ანომალია de novo მუტაციაა, თუ მემკვიდრეობითი. არაბალანსირებულმა ან de novo სტრუქტურულმა ცვლილებებმა შეიძლება გამოიწვიოს ნაყოფის სერიოზული ანომალიები. თუ ერთი მშობელი ქრომოსომული უბნის ადგილმდებარეობის სტრუქტურული ცვლილების მატარებელია, რაც ნაყოფში არაბალანსირებული ფორმით ჩანს, ამას ემბრიონისთვის შეიძლება სერიოზული შედეგი ჰქონდეს. მეორე მხრივ, თუ ასეთი დარღვევა გამოუვლინდება ფენოტიპურად ნორმალურ ერთ-ერთ მშობელს, ეს შესაძლოა იყოს უვნებელი ცვლილება რამე საზიანო შედეგის გარეშე. მათგან გამონაკლისია უნიპარენტალური დისომიის შესაძლებლობა გე-

ნომის იმ რეგიონში, რომელიც იმპრინტირებულ გენებს შეიცავს (სურ. 5-14). ამ სიტუაციაში მდებარეობის ცვლილებასთან დაკავშირებულმა მემკვიდრეობითმა ბალანსირებულმა აბერაციამ შეიძლება გამოიწვიოს ნაყოფის სერიოზული ანომალიები. ასეთი შესაძლებლობა გამოირიცხება, თუ მშობელს, რომელიც ნაყოფს გადასცემს აღნიშნულ ბალანსირებულ დარღვევას, თვითონ ეს მუტაცია მიღებული აქვს მისივე სქესის მშობლისაგან.

მეტაბოლურ დარღვევათა ბიოქიმიური ანალიზი

ნივთიერებათა ცვლის 100-ზე მეტი დარღვევის და რამდენიმე იშვიათი დაავადების დიაგნოსტიკა შესაძლებელია პრენატალურად, ქორიონის ხაოს ქსოვილების თუ კულტივირებული ამნიონური სითხის უჯრედების ანალიზით (ცხრილი 15-10). მეტაბოლური დარღვევები ზოგადად პოპულაციაში თუმცა იშვიათია, მაგრამ ამ დარღვევებს აქვს რეციდივის მაღალი რისკი (25% სიბსებში, რადგან ისინი, როგორც წესი, აუტოსომურ-რეცესიულია). ამ დაავადებების იშვიათობის გამო, პრენატალური დიაგნოსტიკისათვის განსაკუთრებულ მნიშვნელობას იძენს ლაბორატორიული ტესტირების შედეგები; სასურველია წყვილებმა მიმართონ სპეციალიზებულ ცენტრებს. თუ არსებობს ამის საშუალება, კულტივირებული ქსოვილის კვლევის ნაცვლად, უმჯობესია ჩატარდეს უშუალოდ ქორიონის ხაოს ქსოვილის ბიოქიმიური ანალიზი, რაც თავიდან აგვაცილებს კულტურის "დაბინძურებას" დედისეული უჯრედებით და, აქედან გამომდინარე, შედეგების არასწორ ინტერპრეტაციას. სასურველია ჩატარდეს პრობანდის კულტივირებული უჯრედის ხაზის გამოკვლევა იმისთვის, რომ ლაბორატორიულად დადასტურდეს პრობანდში ბიოქიმიური დარღვევის არსებობა მანამდე, სანამ ჩატარდებოდეს რისკის ქვეშ მყოფი ორსულის CVS-ის ან ამნიონური სითხის უჯრედების ანალიზი.

ზოგჯერ ბიოქიმიურ ტესტებს ერთი მნიშვნელოვანი უპირატესობა აქვს დნმ-ის ანალიზთან შედარებით: მართალია, დნმ-ის ანალიზით შესაძლებელია მუტაციის ზუსტი დეტექცია, მაგრამ ის ეხება კონკრეტულ მუტაციას და არაფერს გვამცნობს იმავე ლოკუსის სხვა ალელებზე. ბიოქიმიური შემოწმებისას კი ვლინდება ანომალიები, გამოწვეული ნებისმიერი მუტანტური ალელით, რომელიც მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ცილის ფუნქციონირებაზე. ბიოქიმიური გამოკვლევისას ეს უპირატესობა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ისეთი დარღვევების მიმართ, რომლებიც ალელების მაღალი პეტეროგენურობით ან ახალი მუტაციების მაღალი შემცველობით ხასიათდება.

დნმ-ის ანალიზი

მრავალრიცხოვანი დარღვევები, რომელთა პრენატალური დეტექცია წინათ ვერ ხერხდებოდა, ახლა შეიძლება ამოვიცნოთ დნმ-ის ანალიზით. დნმ-ის ანალიზისათვის შეიძლება მოვახდინოთ ჩვენთვის საინტერესო მუტაციის პირდაპირი დეტექცია ან გამოვიყენოთ მასთან მჭიდროდ დაკავშირებული მარკერები. ნებისმიერი მეთოდიკა, რომელსაც გამოიყენებენ მუტაციის პირდაპირი სკრინინგისათვის (იხ. თავი 4), გამოსადეგია პრენატალური დიაგნოსტირებისთვისაც. ამჟამად შესაძლებელია მთელი რიგი დარღვევების დიაგნოსტირება, ხოლო ანალიზის სიზუსტე და ეფექტურობა უფრო და უფრო იზრდება. ახალი ტექნოლოგიების დანერგვასთან ერთად ვითარდება ახალი პრინციპები ახალი მუტაციების დახასიათების და დამატებითი გენეტიკური დარღვევების კარტირების კვალდაკვალ.

თუ ეს შესაძლებელია, ცალკეული მუტაციის გამოსავლენად უპირატესობა მაინც პირდაპირ მეთოდებს უნდა მივანიჭოთ, რადგან მუტაციათა სპექტრი ვარიირებს როგორც ცალკეულ დაავადებებს, ისე რასობრივ და ეთნიკურ ჯგუფებს შორის. დნმ-ის ანალიზი პრენატალურ დიაგნოსტიკაში მაღალსპეციალიზებულ მეთოდად რჩება, გარდა შედარებით ხშირი დაავადებების შემთხვევებისა, როგორიცაა კისტური ფიბროზი და ფრაგილური X სინდრომი; სპეციფიკურ სადიაგნოსტიკო ლაბორატორიებში მუშავდება ექსპერტიზის საკითხები ისეთ გენეტიკურ დარღვევებთან დაკავშირებით, რომლებიც ხშირია სამედიცინო პრაქტიკაში. დიაგნოსტირების სიზუსტის ხარისხი თითქმის 100%-ია, თუ შესაძლებელია მუტაციის პირდაპირი გამოვლენა; თუმცა, როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, თუ დარღვევა ავადმყოფში გამოწვეულია არა იმ მუტაციით, რომელსაც წინდაწინ ვვარაუდობდით, დნმ-ის ანალიზი სხვა მუტაციას ვერ გამოავლენს. უფრო მეტიც, დნმ-ის ანალიზით პრენატალურმა დიაგნოსტირებამ შეიძლება ზუსტად ვერ "იწინასწარმეტყველოს" დაზიანების კლინიკური სურათი. მაგალითად, I ტიპის ნეიროფიბრომატოზში სპეციფიკურ მუტაციას ოჯახის ერთ წევრში შეიძლება ჰქონდეს მწვავე კლინიკური გამოვლინება, ხოლო შედარებით მსუბუქი — ოჯახის სხვა წევრებში.

როდესაც დნმ-დიაგნოსტირების პირდაპირი მეთოდების გამოყენება შეუძლებელია ან, გაუმართლებელია პრაქტიკული თვალსაზრისით, შეიძლება გამოვიყენოთ არაპირდაპირი მიდგომა — გენეტიკური შეჭიდულობის ანალიზი. თუ ხელმისაწვდომი იქნება სათანადო დნმ-მარკერები, დიაგნოზის სიზუსტე დამოკიდებული იქნება იმაზე, თუ რამდენად ძლიერია შეჭიდულობა მარკერებსა და დაავადების გამომწვევ გენს შორის და რამდენად სრულყოფილი და ინფორმაციულია ოჯახის კვლევის მონაცემები (იხ. თავი 19).

მრავალი დაავადების დიაგნოსტირება პრენატალურად ჯერ კიდევ შეუძლებელია, მაგრამ ყოველთვიურად იზრდება იმ დარღვევათა სია, რომელთა პრენატალური დიაგნოსტიკა შესაძლებელია ბიოქიმიური ტესტირებით ან დნმ-ანალიზით. 2007 წლის დასაწყისისათვის, 735-მდე გენეტიკური დარღვევა იყო აღნუსხული გენეტიკური ტესტირების ლაბორატორიების მონაცემთა ბაზაში — Gene Tests, რომელთა გამოვლენა შესაძლებელია პრენატალურად. სამედიცინო პრაქტიკაში გენეტიკური კლინიკების როლი დღითიდღე იზრდება და ამჟამად ისინი პრენატალური ინფორმაციის ძირითადად წყაროს წარმოადგენს.

მიტოქონდრიული დარღვევები (იხ. თავები 7 და 12), რომლებიც მიტოქონდრიულ დნმ-ში არსებული მუტაციების შედეგია, განსაკუთრებით რთულია პრენატალური კონსულტირების თვალსაზრისით, რადგან მუტაციები თითქმის ყოველთვის ჰეტეროპლაზმურია და ძნელია წინდაწინ განსაზღვრო, დეფექტური მიტოქონდრიული გენომის რომელ ნაწილს მიიღებს ნაყოფი მემკვიდრეობით. მიუხედავად იმისა, რომ გაურკვე-

ულია იმ ჰეტეროპლაზმურობის ხარისხი, რომელიც ნაყოფს შეიძლება გადაეცეს დედისგან, CVS-ით ან ამნიოცენტეზით მოპოვებულ ნაყოფის ნიმუშში დნმ-ის ანალიზი ასახავს ნაყოფის ჰეტეროპლაზმურობის მთლიან სურათს და, ამდენად, ის უნდა იყოს ნაყოფში პათოგენური მიტოქონდრიული მუტაციების სანდო ინდიკატორი.

❍ პრენატალურ დიაგნოსტიკაში გამოყენებული ახალი ტექნოლოგიები

პრეიმპლანტაციური გენეტიკური დიაგნოსტიკა

პრეიმპლანტაციური გენეტიკური დიაგნოსტიკა იყენებს მოლეკულურ ან ციტოგენეტიკურ მეთოდებს in vitro განაყოფიერებისას სპეციფიკური გენეტიკური დარღვევების არამატარებელი ემბრიონების შერჩევის მიზნით, რათა შემდგომ მოხდეს მათი შეყვანა საშვილოსნოში. ასეთ მეთოდს მიმართავენ ის წყვილები, რომლებშიც ხშირია სპონტანური აბორტი და რომლებიც ატარებენ შთამომაველებში სპეციფიკური გენეტიკური დარღვევის ან ანეუპლოიდიის არსებობის მნიშვნელოვან რისკს. დიაგნოსცირების ეს მეთოდი ემყარება მიკრომანიპულაციური ტექნიკის გამოყენებას პოლარული სხეულაკის (იხ. თავი 2) გამოყოფის მიზნით ან ერთეული უჯრედის ბიოფსიას in vitro განაყოფიერების შედეგად განვითარებული 6-8-უჯრედიანი ემბრიონიდან. პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის გამოყენებით ჩატარებული მოლეკულური ანალიზის საფუძველზე მოხდა მთელი რიგი მონოგენური დარღვევების დიაგნოსცირება დიდი სიზუსტით; ბოლო დროს არაერთი ქრომოსომული ანომალიის გამოვლენა მოხდა ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაციის (FISH) მეთოდითაც (იხ. თავები 4 და 5). in vitro განაყოფიერების შემდეგ ჩატარებული მოლეკულური და ქრომოსომული ანალიზის საფუძველზე საშვილოსნოში გადაიტანენ იმ ემბრიონებს, რომელთაც არ აღმოაჩნდებათ გენეტიკური ანომალია. სადღეისოდ მსოფლიოში ჩატარებულია უკვე 7000-ზე მეტი პრეიმპლანტაციური გენეტიკური ანალიზი, რის შედეგადაც დაბადებულია 1000-ზე მეტი ჯანმრთელი ახალშობილი; აღნიშნულ ტექნოლოგიებთან დაკავშირებით ამჟამად არსებული მონაცემების საფუძველზე შეიძლება ითქვას, რომ ის ემბრიონები, რომლებიც დაზიანდნენ ბიოფსიის გამო, თავისთავად ელიმინირდებიან. უნდა ითქვას, რომ ასეთმა პრაქტიკამ წარმოშვა ეთიკური ხასიათის პრობლემები, რადგან, როგორც ზოგიერთი მიიჩნევს, ეს პროცედურა ხელოვნურ აბორტს ჰგავს.

სკრინინგი, მიმართული სეგმენტური დუბლიკაციების ან დელეციების გამოსავლენად

ციტოგენეტიკური ანალიზის მიზანი – გამოავლინოს ქრომოსომის დელეციის ან დუბლიკაციის შემთხვევები, შეზღუდულია მიკროსკოპიის გამო, რაც დაკავშირებულია ბენდირებული ქრომოსომების გარჩევადობის ხარისხთან (იხ. თავი 5). 1-2 მეგაბაიტზე მცირე ზომის ცვლილებები, ჩვეულებრივ, არ მოჩანს მიკროსკოპში. შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაციის მეთოდმა (იხ. თავი 4) კვლევითი ლაბორატორიებიდან კლინიკაში გადაინაცვლა და მას იყენებენ, როგორც დაავადებული ინდივიდების საკვლევად, ისე პრენატალური დიაგნოსცირებისთვის. საჭიროა მეტი ვიცოდეთ ასლების პოლიმორფიზმის ნორმალური ვარიანტების შესახებ (იხ. თავი 9), რათა შევძლოთ CVS-დან ან ამნიოცენტეზიდან მიღებულ დნმ-ს ნიმუშებში გამოვავლინოთ მოსალოდნელი ცვლილებები, ანუ დავადგინოთ – ნორმალურია ეს ვარიანტები, თუ ისინი განსაზღვრავენ კლინიკურად მნიშვნელოვან პათოლოგიურ ცვლილებებს.

❍ გენეტიკური დაავადების პრენატალური პრევენცია და მართვა

დაავადების პრევენცია ორსულობის ტერმინაციის გზით

უმრავლეს შემთხვევებში პრენატალური დიაგნოსტიკის მონაცემები ნორმალურია და მშობლები მშვიდდებიან, რომ მათი პატარა ჯანმრთელი იქნება; მაგრამ, სამწუხაროდ, ზოგჯერ ნაყოფს შეიძლება აღმოაჩნდეს სერიოზული გენეტიკური დეფექტი. რადგან დარღვევების უმეტესობისათვის არ არსებობს ეფექტური პრენატალური თერაპია, მშობლებმა შესაძლოა გადაწყვიტონ ორსულობის ხელოვნური შეწყვეტა. დღესდღეობით აბორტის საკითხი ერთ-ერთი ყველაზე მწვავედ დებატირებული თემაა. ზოგიერთ ქვეყანაში მოქმედებს აბორტის იურიდიული შეზღუდვის კანონი. მიუხედავად ამისა, ხელოვნური აბორტების სიხშირე მაინც მაღალია. პრენატალური დიაგნოზის საფუძველზე გაკეთებული აბორტის შემთხვევებზე მოდის ძალიან მცირე წილი აბორტების საერთო რიცხვიდან. ორსულობის შეწყვეტის ლეგალური ნებართვის გარეშე პრენატალურ დიაგნოსტიკას არ ექნებოდა განვითარების პერსპექტივა და ვერ ჩამოყალიბდებოდა ისეთი მნიშვნელობის სამედიცინო მიმართულებად, როგორიც დღეს არის.

ზოგიერთი ორსული, რომელიც არ ფიქრობს ორსულობის შეწყვეტას, მიმართავს პრენატალურ დიაგნოსტიკას იმისთვის, რომ არ სურს იყოს გაურკვეველ მდგომარეობაში და სათანადო დიაგნოზის შემთხვევაში დამშვიდდეს ან მოემზადოს გენეტიკური დარღვევის მატარებელი ბავშვის მისაღებად. საკითხავია, რამდენად სწორია მისი გადაწყვეტილება, რადგან ინვაზიური მეთოდები ნაყოფის მოწყვეტის გარკვეულ რისკთანაა დაკავშირებული; და მაინც, ინვაზიური მეთოდით პრენატალური დიაგნოსცირება სულ უფრო ხშირად გამოიყენება პრაქტიკაში, რადგან ნაყოფის მოწყვეტის რისკი ძალზე დაბალია და ბევრ სამედიცინო ცენტრში მიიჩნევენ, რომ მშობლებს უნდა ჰქონდეთ ინფორმაცია ნაყოფის შესახებ. მათ შეეძლებათ გამოიყენონ ეს ინფორმაცია ფსიქოლოგიური მომზადებისთვის, ასევე მშობიარობის პროცესის სწორად წარმართვისათვის ახალშობილი ბავშვის სასარგებლოდ.

პოპულაციურ დონეზე, პრენატალურმა დიაგნოსცირებამ, ხელოვნური აბორტის არჩევანის უფლებასთან ერთად, მნიშვნელოვნად შეამცირა ზოგიერთი სერიოზული დარღვევის, კერძოდ, β - თალასემიის (იხ. თავი 11) და თეი-საქსის დაავადების (იხ. თავი 12) სიხშირე გარკვეულ პოპულაციურ ჯგუფებში. 8%-ით შემცირდა

დაუნის სინდრომიანი ბავშვების შობადობის მაჩვენებელი შეერთებულ შტატებში 35 წლამდე ასაკის ქალებში დედის შრატისა და ულტრაბგერითი სკრინინგის ჩატარების და, საჭიროების შემთხვევაში, შემდგომი CVS-ის ან ამნიოცენტეზის შედეგად.

პრენატალური დიაგნოსტიკრების საკითხი უნდა გადაწყვეტოს არა მოსახლეობამ, არამედ უშუალოდ ოჯახმა. სერიოზული ანომალიის მქონე ბავშვის გაჩენის რისკის წინაშე მდგომმა მშობლებმა შეიძლება გადაწყვეტონ ბავშვის გაჩენა, თუ წინასწარ ეცოდინებოდათ, რომ შეუძლიათ წინდაწინ დაადგინონ – აქვს თუ არა ნაყოფს ანომალია, რასაც სხვა შემთხვევაში არ გარისკავდნენ. პოპულაციის დონეზე კი არსებობს თეორიული შესაძლებლობა, რომ მიუღერთი საზიანო გენის სიხშირე შეიძლება გაიზარდოს მოსახლეობაში, თუ წყვილები დაკარგული ჰომოზიგოტების კომპენსაციას მოახდენენ სხვა ბავშვების გაჩენით, რომელთათვის ალბათობა იმისა, რომ ჰეტეროზიგოტური იქნებიან, ორი შესამედის ტოლია.

პრენატალური მკურნალობა

იშვიათ შემთხვევებში პრენატალური დიაგნოსტირება, მიმართული სერიოზული თანდაყოლილი დეფექტების ან გენეტიკური დარღვევების მატარებლობის რისკის წინაშე მყოფი ნაყოფების გამოსაცლელად, შეიძლება გამოყენებულ იქნას იმისათვის, რათა დაბადებამდე მოხდეს მათი მკურნალობა (იხ. თავი 13). ყველაზე წარმატებულია მეტაბოლურ დარღვევათა პრენატალური მკურნალობა, რისთვისაც გამოიყენება დედის მედიკამენტური თერაპია. ამის ერთ-ერთი მაგალითია დედის მკურნალობა გლუკოკორტიკოიდებით თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზიის რისკის ქვეშ მყოფი ნაყოფის შემთხვევაში, ეს ექსპერიმენტული თერაპიაა, მიმართული ფსევდოპერმაფროდიტიზმის თავიდან ასაცილებლად (იხ. თავი 6) და ნაყოფის განვითარების გასაუმჯობესებლად. იმ ნაყოფებს, რომლებსაც აქვთ ვიტამინ B_{12}-ის მიმართ მგრძნობიარე მეთილმალონიური აციდემია, წარმატებით მკურნალობენ ორსულობის პერიოდში ვიტამინის მიწოდებით. აღწერილია ქირურგიული ჩარევის შემთხვევებიც (იხ. ცხრილი 13-2). მაგალითად, ნაყოფში შარდსადინარის დახშობა შეიძლება გამოვლინდეს ნაყოფის ულტრაბგერითი გამოკვლევით. თუ არ ჩატარდება დროული მკურნალობა, შარდის გამომუშავება თანდათანობით შემცირდება, რაც გამოიწვევს მწვავე ოლიგოჰიდრამნიონს და ფილტვების განვითარების შეფერხებას (პოტერის სინდრომს). დახშული შარდსადინარის გახსნამ შუნტირების მეთოდით შეიძლება თავიდან აიცილოს ნაყოფს განვითარების პროცესში მყოფი ფილტვების შეუქცევადი ანომალია და გააუმჯობესოს თირკმლის პოსტნატალური ფუნქციონირება. ენდოსკოპიური დაკვირვების ქვეშ შუნტების შეყვანა კანქვეშ უფრო ნაკლებ საზიანოა, ვიდრე ენდოსკოპიის მეთოდის გამოყენება, რაც, თავის მხრივ, ნაკლებად იწვევს გართულებებს ღია ჰისტეროტომიასთან შედარებით. დასასრულ, არის მონაცემები ძვლის ტვინის წარმატებული პრენატალური ტრანსპლანტაციის შესახებ ნაყოფების მცირერიცხოვან ჯგუფში, რომელთაც პრენატალური შემოწმებისას მუტაციის დეტექციის პირდაპირი მეთოდით დადგინდათ მწვავე კომბინირებული იმუნოდეფიციტი. წარმატებული აღმოჩნდა ძვლის ტვინის გადანერგვა ჰაპლოიდენტური დონორისგან (მაგ. მშობლისგან). ის უფრო წარმატებით აღადგენს იმუნიტეტს, როდესაც სრულდება პრენატალურად, ვიდრე პოსტნატალურად, თუმცა ამ პროცედურას თან ახლავს გარკვეული რისკი და საჭიროა მეტი გამოცდილება იმისათვის, რათა სათანადოდ შეფასდეს მეთოდის სარგებლიანობისა და რისკის მნიშვნელობები.

○ გენეტიკური კონსულტაცია და პრენატალური დიაგნოსტიკა

გენეტიკოს-კონსულტანტების უმეტესობის პრაქტიკული საქმიანობა პრენატალურ დიაგნოსტიკას უკავშირდება. ხელმისაწვდომი ტესტების მრავალგვარობის გამო შექმნილი კომპლექსური პრენატალური დიაგნოსტიკის საკონსულტაციო სამსახური მომსახურების ფართო სპექტრს მოიცავს და აერთიანებს ისეთ სამსახურებს, როგორიცაა: გარკვევა ტესტების კომპლექსურობის სურათში (მათ შორის, სკრინინგისა და დიაგნოსტიკურ ტესტებს შორის განსხვავებაში); ოჯახური კვლევის საფუძველზე სათანადო ტესტის შერჩევა; შედეგების ინტერპრეტაცია პიროვნული, ეთიკური და რელიგიური ფაქტორების გათვალისწინებით, რაც არსებითია ოჯახის მიერ გადაწყვეტილების მიღებისას. პრენატალური დიაგნოსტირების პროგრამაში მონაწილე კვალიფიციურმა პერსონალმა (ექიმმა, ექთანი და გენეტიკოს-კონსულტანტი) უნდა მოიპოვოს ოჯახის შუსტი ანამნეზი და დაადგინოს, ოჯახის ისტორიიდან ან ეთნიკური კუთვნილებიდან გამომდინარეობს არ არსებობს სხვა გენეტიკური პრობლემების საფრთხე, რომელზეც ადრე არ ჰქონიათ ეჭვი. ეთნიკური კუთვნილება, ოჯახის ანამნეზის მიუხედავად, შეიძლება პრენატალურ დიაგნოსტირებამდე მშობლების გამოკვლევის აუცილებლობაზე მიგვანიშნებდეს. მაგალითად, ნებისმიერი მიზეზის გამო მოსული წყვილისათვის უნდა განვიხილოთ აუტოსომურ-რეცესიულ დარღვევებზე შემოწმების მიზანშეწონილობა მათი ეთნიკური კუთვნილების გათვალისწინებით. ასეთი დარღვევებია: თალასემია – ხმელთაშუაზღვისპირეთისა და აზიის მოსახლეობაში; ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია – აფრიკელებში ან აფრიკული წარმოშობის ამერიკელებში; თეი-საქსის დაავადება, კანავანის დაავადება, კისტური ფიბროზი, მემკვიდრეობითი უგეტატიური დისტროფია, C ჯგუფის ფანკონის ანემია, ფოშეს დაავადება და A და B ტიპის ნიმან-პიკის დაავადება აშკენაზი ებრაელების წყვილის ნაყოფებში.

მშობლებს, რომელთაც ასაკის გამო სურთ ჩაიტარონ პრენატალური დიაგნოსტირება პირველ და მეორე ტრიმესტრში, სკრინინგისას ანომალიის გამოვლენის შემთხვევაში, ოჯახის ანამნეზიდან გამომდინარე ან ეთნიკური წარმომავლობის საფუძველზე, სურთ მოიპოვონ ინფორმაცია საკუთარი მდგომარეობის შესახებ, რაც იქნება პრენატალური გამოკვლევის ჩატარების ან მასზე უარის თქმის წინაპირობა. პრენატალური დიაგნოსტირების კანდიდატთა გენეტიკურმა კონსულტაციამ, ჩვეულებრივ, უნდა შეაფასოს: ნაყოფის დაზიანების რისკი; სპეციფიკური პრობლემა და მისგან გამომდინარე შესაძლო შედეგები; გამოსაყენებელი პროცედურების რისკი და ნაკლოვანი მხარე

ები. მან უნდა გაითვალისწინოს შედეგების მიღებამდე საჭირო დროის ხანგრძლივობა და განმეორებითი ტესტირების შესაძლო აუცილებლობა წარუმატებელი ჯამოკვლევის შემთხვევაში. ამასთან, წყვილი ინფორმირებული უნდა იყოს იმის თაობაზე, რომ შედეგების ინტერპრეტირება ზოგჯერ რთულია და შეიძლება საჭირო გახდეს შემდგომი შემოწმება და კონსულტაციები (და რომ ამ შემთხვევაშიც კი შესაძლოა შედეგები ზუსტი არ იყოს).

პრენატალური დიაგნოსტირებისას ანომალიის გამოვლენის შემთხვევაში, როდესაც ორსულობის შეწყვეტა არასასურველი შედეგის თავიდან აცილების ერთადერთი გამოსავალია, მშობლების არჩევანი სერიოზული მსჯელობის საგანი უნდა იყოს. რაც მთავარია, მშობლებმა უნდა გააცნობიერონ, რომ პრენატალური დიაგნოსტირება მათ არ ავალდებულებს ორსულობის შეწყვეტას ანომალიის გამოვლენის შემთხვევაში. პრენატალური დიაგნოსტირების მიზანია დაადგინოს, აქვს თუ არა ნაყოფს რამე დარღვევა. დეფექტიანი ნაყოფის დიაგნოსტირება მშობლებს იმის შესაძლებლობას მაინც მისცემს, რომ ემოციურად და საექიმო მეურვეობის თვალსაზრისით მოემზადონ დარღვევის მაგარებელი ახალშობილის მისაღებად.

○ ძირითადი ლიტერატურა

Benn PA, Hsu LYF: Prenatal diagnosis of chromosome abnormalities through amniocentesis. In Milunsky A: Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention, and Treatment, 5th ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 2004.

Dimmick JE, Kalousek DK: Developmental Pathology of the Embryo and Fetus. Philadelphia, JB Lippincott, 1992.

Gardner RJM, Sutherland GR: Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 2003.

○ სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ

ACOG Practice Bulletin #77: Screening for fetal chromosomal abnormalities. Obstet Gynecol 109:217-228, 2007.

Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, et al: Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. Obstet Gynecol 108:1067-1072, 2006.

Evans MI, Wapner RJ: Invasive prenatal diagnostic procedures 2005. Semin Perinatol 29:215-218, 2005.

Friedman AH, Kleinman CS, Copel JA: Diagnosis of cardiac defects: where we've been, where we are and where we're going. Prenat Diagn 22:280-284, 2002.

Handyside AH, Scriven PN, Ogilvie CM: The future of preimplantation genetic diagnosis. Hum Reprod Suppl 14:249-255, 1998.

Kuliev A, Verlinsky Y: Preimplantation diagnosis: a realistic option for assisted reproduction and genetic practice. Curr Opin Obstet Gynecol 17:179-183, 2005.

Muench MO: In utero transplantation: baby steps towards an effective therapy. Bone Marrow Transplant 35:537-547, 2005.

O'Brien B, Bianchi DW: Fetal therapy for single gene disorders. Clin Obstet Gynecol 48:885-896, 2005.

Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, et al: Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. Ultrasound Obstet Gynecol 22:36-39, 2003.

Reddy UM, Mennutti MT: Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening. Obstet Gynecol 107:167-173, 2006.

Snijders RJM, Nicolaides KH: Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects. New York, Parthenon, 1996.

The Canadian Early and Midtrimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group: Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. Lancet 351: 242-247, 1998.

Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, et al: Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. BMJ 334:464-469, 2007.

○ ვებგვერდები

GeneTests: *http://www.genetests.org/* A U.S. government-supported website (copyright, University of Washington) maintained by the University of Washington providing information on testing laboratories as well as educational material on genetic testing, including prenatal diagnosis.

New York Online Access to Health (NOAH). *http://www.noah-health.org/en/search/health.html* A joint effort by the City University of New York, the Metropolitan New York Library Council, the New York Academy of Medicine, and the New York Public Library to provide health information online. Includes information on prenatal diagnosis from the March of Dimes Birth Defects Foundation.

სავარჯიშოები

1. ტერმინები დააწყვილეთ ქვემოთ მოყვანილი შესაბამის განსაზღვრებებთან
   ა) Rh იმუნოგლობულინი
   ბ) ორსულობის მე-10 კვირა
   გ) კორდოცენტეზი
   დ) მოზაიციზმი
   ე) ორსულობის მე-16 კვირა
   ვ) α-ფეტოპროტეინი დედის შრატში
   ზ) ანეუპლოიდია
   თ) კისტური ჰიგრომა
   ი) ქორიონული ხაო
   ლ) ამნიონური სითხე
   ---- ნაყოფის სისხლის აღების მეთოდი კარიოტიპირებისათვის
   ---- ჩვეული ვადა ამნიოცენტეზისათვის
   ---- გარკვეული ნივთიერების მომატებული დონე, რაც მიუთითებს ნაყოფის ნერვული ღეროს დეფექტზე
   ---- შეიცავს ნაყოფის უჯრედებს, რომლებიც მრავალღებიან კულტურაში
   ---- პრენატალური დიაგნოსტირების უმთავრესი ციტოგენეტიკური პრობლემა
   ---- ულტრასონოგრაფიის დიაგნოზი სავარაუდოდ მიანიშნებს ტერნერის სინდრომზე
   ---- რისკი იზრდება დედის ასაკთან ერთად
   ---- ჩვეული ვადა CVS-ისთვის
   ---- მიღებულია ექსტრაემბრიონული ქსოვილიდან
   ---- იყენებენ Rh-უარყოფით ქალებში იმუნიზაციისაგან მათ დასაცავად

2. წყვილს ჰყავს დაუნის სინდრომით დაავადებული ბავშვი, რომელსაც დედისგან მემკვიდრეობით აქვს მიღებული 21q21q ტრანსლოკაცია. დაეხმარება თუ არა პრენატალური დიაგნოსტიკა წყვილს მომდევნო ორსულობის შემთხვევაში? ახსენით.

3. ქორიონის ხაოს ნიმუშიდან კულტივირებულ უჯრედებში იკვეთება ორი უჯრედული ხაზი: 46,XX და 46,XY. ნიშნავს თუ არა ეს ერთმნიშვნელოვნად, რომ ნაყოფი არის დეფექტური? ახსენით.

4. რომელ ორი სახის მნიშვნელოვან ინფორმაციას აჩვენებს (მაგრამ ვერ დაამტკიცებს) ნაყოფის შესახებ დედის შრატში ნანახი α-ფეტოპროტეინი, აღამიანის ქორიონული გონადოტროპინი და არაკონიუგირებული ესტრიოლი ორსულობის მეორე ტრიმესტრში?

5. წყვილმა მოითხოვა გენეტიკურ კონსულტირება, რადგან ჰქონდათ სპონტანური აბორტის შემთხვევა პირველი ორსულობის პირველ ტრიმესტრში.
   ა. როგორია ორსულობის შეწყვეტის (აბორტის) წილი პირველ ტრიმესტრში ორსულობის შეწყვეტის საერთო რაოდენობაში?
   ბ. რომელი გენეტიკური ანომალია გვხვდება ყველაზე ხშირად ასეთ დროს?
   გ. იმ შემთხვევაში, თუ არ არის სხვა ჩვენება, უნდა შესთავაზონ თუ არა წყვილს პრენატალური დიაგნოსტიკა მომდევნო ორსულობისას?

6. ახალგაზრდა ქალმა პირველი ორსულობის დროს კონსულტაციისთვის მიმართა გენეტიკოსს. მის გარდაცვლილ ძმას ჰქონდა დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია (DMD). ქალის გარდაცვლილი ძმა იყო მისი ოჯახის ერთადერთი DMD-ის მქონე წევრი. ქალს ჩატარებული აქვს ბიოქიმიური ანალიზი, რომელმაც გამოავლინა კრეატინკინაზას მომატებული დონე. რაც მიუთითებს, რომ იგი არის დაავადების მატარებელი.

   სამწუხაროდ, ქალის ძმას არ ჩატარებია დნმ-ის რამე გამოკვლევა, რომ ენახათ, თუ რა სახის მუტაციას ატარებდა იგი *DMD* გენში. მოლეკულური ანალიზის შედეგად ქალს დაუდგინდა ჰეტეროზიგოტურობა მიკროსატელიტური მარკერის მიხედვით (*A1A2*), რომელიც მტკიცედ არის შეჭიდული *DMD* გენთან. ქალის ნათესავებიდან მოხერხდა მხოლოდ მისი დედ-მამის გამოკვლევა.
   ა. შესაძლებელია თუ არა დადგინდეს მუტაციის ფაზა ქალში მხოლოდ მისი შშობლების ანალიზზე დაყრდნობით?
   ბ. შეიძლება თუ არა ამ ინფორმაციის გამოყენება ქალის ორსულობის დიაგნოსტირებისათვის?
   გ. კიდევ რა სახის მოლეკულური გამოკვლევა შეიძლება ჩაუტარდეს ნაყოფს?

7. განიხილეთ ქვემოთ მოყვანილი დიაგნოსტიკური პროცედურების დადებითი და უარყოფითი მხარეები და ჩამოთვალეთ დაავადებათა გიპები, რომლის დროსაც ნაჩვენებია (ან არ არის ნაჩვენები) შემდეგი პროცედურების ჩატარება: ამნიოცენტეზი, CVS, დედის შრატის სკრინინგი ორსულობის პირველ სემესტრში.

8. დავუშვათ, 35 წელს გადაცილებულ ორსულ ქალებში დაუნის სინდრომის სიხშირე არის 1/1600. გაითვალისწინეთ დაავადების პრენატალური დეტექციისთვის საჭირო შემდეგი ორი პრინციპი:
   - ყველა ორსულ ქალს 35 წლამდე სთავაზობენ CVS-ს ან ამნიოცენტეზს
   - ყველა ორსულმა ქალმა უნდა გაიაროს სკრინინგი შემდეგი თანამიმდევრობით: ყველა ქალი მონაწილეობს პირველ ტრიმესტრში PAPP-A, hCG და კეფის გამჭვირვალობის სკრინინგში. სენსიტიურობა არის 84%, აქედან ცრუ-დადებითი პასუხის სიხშირე - 5%. დადებითი პასუხის მქონე ყველა ქალი იკვეთებს CVS-ს. უარყოფითი პასუხის მქონე ქალებს ხელმეორედ უტარებენ სკრინინგს მეორე ტრიმესტრში დედის შრატის ოთხმაგი სკრინინგით, რომლის სენსიტიურობა არის 81% და ცრუ-დადებითი პასუხის სიხშირე - 5%. დადებითი პასუხის შემთხვევაში ყველა ქალს სთავაზობენ და ყველა იტარებს ამნიოცენტეზს.

   დავუშვათ, 35 წლამდე ასაკის 600000 ქალი არის ორსულად. მაშინ:
   ა. რამდენი CVS-ის პროცედურის ან ამნიოცენტეზის ჩატარება იქნება საჭირო ამ ორი სტრატეგიის გათვალისწინებით?
   ბ. დაავადებული ნაყოფების თეორიულად მოსალოდნელი საერთო რაოდენობის რა წილის დეტექცია მოხდება ამ ორი სტრატეგიის გამოყენებით? რომელი ნაწილის გამოვლენა ვერ მოხდება?
   გ. რამდენი CVS-ის პროცედურის ან ამნიოცენტეზის ჩატარება იქნება საჭირო, რათა მოხდეს დაუნის სინდრომიანი ნაყოფის დეტექცია ამ ორი სტრატეგიის მეშვეობით?

თავი 16

სიმსივნის გენეტიკა და გენომიკა

ავთვისებიანი სიმსივნე ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული და მძიმე დაავადებაა კლინიკურ მედიცინაში. სტატისტიკური მონაცემების მიხედვით, სიმსივნეებთან რამე ფორმით შეხება მოსახლეობის ერთ მესამედზე მეტს ჰქონია და სწორედ ამ სნეულებაზე მოდის სიკვდილიანობის შემთხვევათა 20%-ზე მეტი. განვითარებულ ქვეყნებში სამედიცინო სამსახურზე გამოყოფილი მთლიანი თანხის 10%-ზე მეტი აღნიშნულ დაავადებებზე იხარჯება. მიუხედავად ამისა, სიმსივნე ფატალური შედეგით მთავრდება, თუკი არ მოხდა მისი მკურნალობა. ავადმყოფის გადასარჩენად განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია დაავადების აღრეული დიაგნოსტიკა და მკურნალობის დროული დაწყება; სიმსივნეთა კვლევის ძირითადი მიზანია დაავადების მაღალ რისკ-ჯგუფში შემავალი პირების გამოვლენა ჯერ კიდევ მანამდე, სანამ სნეულება განვითარდებოდეს.

თავისი ბუნებით კიბო გენეტიკური დაავადებაა. პირველი: ამ თავში შეეცდებით აღვწეროთ, თუ როგორ ხდება ამის დემონსტრირება მოლეკულურ-გენეტიკური მეთოდებით; ვისაუბრებთ სიმსივნური ბრდის ინიციაციაში მონაწილე გენებზე და იმ მექანიზმებზე, რომლებიც აღნიშნული გენების ფუნქციის მოშლის შემთხვევაში იწვევს დაავადების განვითარებას; მეორე: მიმოვიხილავთ ზოგიერთი მემკვიდრული სიმსივნის სინდრომს და შეეცდებით წარმოვაჩინოთ, თუ როგორ გვეხმარება პათოგენეზის შინაგანი მექანიზმების დეტალური ცოდნა სიმსივნის ყველაზე გავრცელებულ, სპორადულ ფორმათა საფუძვლების გაგებაში; განვიხილავთ იმ პრობლემურ საკითხებს, რომლებსაც აღნიშნული ფორმები აყენებს სამედიცინო გენეტიკის წინაშე; მესამე: ვიხილავთ, თუ როგორ შეცვალა გენეტიკამ და გენომიკამ ჩვენი წარმოდგენა სიმსივნის გამომწვევ მიზეზებზე, მისი დიაგნოსტირებისა და მკურნალობის საშუალებებზე. გენომიკა, განსაკუთრებით სიმსივნური უჯრედის გენომის სეგმენტების დელეციის და დუბლიკაციის იდენტიფიკაცია, გენების ექსპრესიის და მუტაციების მრავალმხრივი ანალიზი, ჭეშმარიტად ცელის სიმსივნის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის მეთოდებს.

სიმსივნე არ არის დაავადების ამსახველი განყენებული ცნება, ის უფრო კრებსითი სახელია, რომელსაც იყენებენ **ნეოპლაზიის** შედარებით ვირულენტური ფორმების აღსანიშნავად. ნეოპლაზია დაავადების პროცესია, რომლისთვისაც დამახასიათებელია უჯრედების უკონტროლო პროლიფერაცია, ეს კი, თავის მხრივ, იწვევს სიმსივნის (**ნეოპლაზმის**) განვითარებას. იმისათვის, რომ ნეოპლაზმა ჩაითვალოს ავთვისებიან სიმსივნედ, იგი უნდა ატარებდეს **მალიგნიზაციის** ნიშნებს; ეს გულისხმობს, რომ სიმსივნის ბრდა აღარ უნდა ექვემდებარებოდეს კონტროლს, უნდა შეეძლოს ინვაზია მეზობელ ქსოვილებში ან გავრცელება სხეულის სხვა, სიმსივნის კერიდან დაცილებულ უბნებში (ამ პროცესს **მეტასტაზირება** ეწოდება) ან ორივე ერთად. სიმსივნე, რომელიც არ შეიჭრება მეზობელ ქსოვილებში და არ წარმოქმნის მეტასტაზებს, არ არის ავთვისებიანი. მას **კეთილთვისებიან** სიმსივნეს უწოდებენ, თუმცა მათი ზომა და ლოკალიზაცია სრულიადაც არ არის სასიკეთო ავადმყოფისათვის. არსებობს ავთვისებიანი სიმსივნის სამი ძირითადი ფორმა: **სარკომა,** როდესაც სიმსივნე წარმოიშობა მეზენქიმურ ქსოვილში, როგორიცაა ძვლები, კუნთები, შემაერთებელი ან ნერვული სისტემის ქსოვილი; **კარცინომა,** რომელიც წარმოიშობა ეპითელურ ქსოვილში როგორიცაა ნაწლავის ამომფენი უჯრედები, ბრონქები, სარძევე ჯირკვლის სადინრები და **ჰემოპოეზური** და **ლიმფოიდური** მალიგნიზებული ნეოპლაზმები რომლის მაგალითებია ლეიკემია და ლიმფომა; ისინი ძვლის ტვინის, ლიმფური სისტემის და პერიფერიული სისხლის მეშვეობით ვრცელდება ორგანიზმში. თითოეულ ამ ჯგუფში სიმსივნეების კლასიფიცირებას ახდენენ ლოკალიზაციის, ქსოვილის ტიპის, ჰისტოლოგიური სურათის და მალიგნიზაციის ხარისხის მიხედვით.

○ ავთვისებიანი სიმსივნის გენეტიკური საფუძველი

ნეოპლაზია არის უჯრედების ანომალიური აკუმულაცია, რომელიც ხდება უჯრედულ პროლიფერაციასა და უჯრედულ "ცვეთას" შორის ბალანსის დარღვევის გამო. უჯრედულ ციკლში ჩართული უჯრედები პროლიფერირებენ და განიცდიან მიტოზს. უჯრედების "ცვეთა", გამოწვეული მათი დაპროგრამებული კვდომით (იხ. თავი 14), ათავისუფლებს ქსოვილებს არასასურველი უჯრედებისაგან (სურ. 16-1).

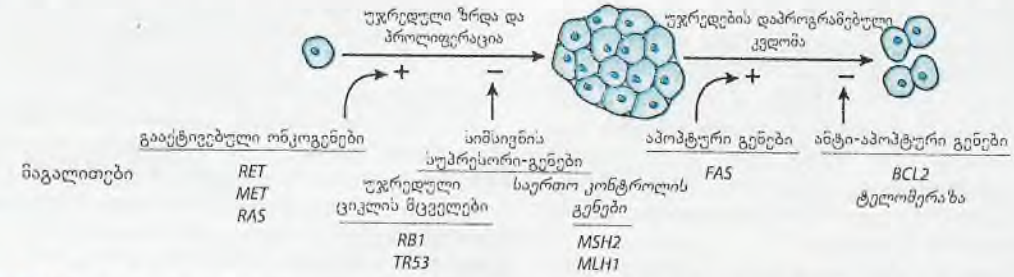
ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებას (**ონკოგენეზს**) იწვევს მუტაციები გენების მრავალრიცხოვანი მწყობრი ჯგუფებიდან ერთ-ერთ ან რამდენიმე გენში, რომლებიც უჯრედის ბრდას ან დაპროგრამებულ კვდომას არეგულირებს. როდესაც სიმსივნე ვითარდება **მემკვიდრული სიმსივნის სინდრომის** გამო, პირველადი სიმსიენის გამომწვევი მუტაცია მემკვიდრეობით გადაეცემა გერმინაციული უჯრედების მეშვეობით, რის გამოც მას უკვე ატარებს სხეულის ყველა უჯრედი. სიმსივნეების უმეტესობა **სპორადულია,** რადგან მუტაცია წარმოიშობა ერთეულ სომატურ უჯრედში, რომელიც იყოფა და დასაბამს აძლევს სიმსივნეს. გასაკვირი არაფერია იმაში, რომ სომატურ მუტაციებს შეუძლია გამოიწვიოს ავთვისებიანი სიმსივნური ბრდა. უჯრედულ დაყოფათა უზარმაზარი რიცხვია საჭირო იმისათვის, რომ ერთუჯრედიანი ზიგოტიდან წარმოიქმნას ბრდასრული ორ-

••• ავთვისებიანი სიმსივნის გენეტიკური საფუძველი

- მიუხედავად იმისა, ავთვისებიანი სიმსივნე სპორადულია, როგორც **სომატური მუტაციის** შედეგი, თუ ოჯახის მრავალ წევრში ჩნდება, როგორც მემკვიდრული ნიშანი, ის მაინც გენეტიკური დაავადებაა.
- გენები, რომელთა მუტაციები იწვევს სიმსივნეს, წარმოადგენს ორ განსხვავებულ კატეგორიას: **ონკოგენები და სიმსივნის სუპრესორი-გენები (TSG)**. თავის მხრივ, სიმსივნის სუპრესორი-გენებია **"უჯრედული ციკლის მცველები"** ან **"საერთო კონტროლის გენები"** (სურ. 16-1).
- **ონკოგენი** პროტო-ონკოგენის მუტანტური ალელია, ნორმალური ცილა-მაკოდირებელი გენების ელები, რომელიც ხელს უწყობს უჯრედის ზრდას და გადარჩენას. ონკოგენები ძალიანდენს ავთვისებიას ტრანსფორმაციას უჯრედის პროლიფერაციის სტიმულაციის ან აპოპტოზის ინჰიბირების გზით. ონკოგენები კოდირებს ცილებს მათ შორისაა:
  - უჯრედების პროლიფერაციის სახიფათალი ცილები
  - ტრანსკრიპციის ფაქტორები, რომლებიც აკონტროლებს უჯრედის ზრდის ხელშემწყობი გენების ექსპრესიას
  - უჯრედთა დაპროგრამებული კვდომის პროცესის ინჰიბიტორები
- **უჯრედული ციკლის მცველი (TSG) გენები** აკონტროლებს უჯრედის ზრდას. უჯრედული ციკლის მცველი გენები იწვევს სიმსივნის განვითარების ბლოკირებას უჯრედული ციკლის ხაკონტროლო-გამშვებ პუნქტებში მათი გასვლის რეგულაციით (იხ. თავი 2) ან უჯრედის დაპროგრამებული კვდომისათვის ხელშეწყობის და, აქედან გამომდინარე, უჯრედის გაყოფის და გადარჩენის კონტროლირების გზით. ფუნქციის დაკარგვის მუტაციები უჯრედული ციკლის მცველ გენებში იწვევს უჯრედების აკუმულაციას, რაც ალარ უმორჩილდება კონტროლს. უჯრედული ციკლის მცველი გენები კოდირებს:
  - უჯრედული ციკლის ხაკონტროლო-გამშვები პუნქტის ძრაველგვარ რეგულატორებს
  - უჯრედთა დაპროგრამებული კვდომის მედიატორებს
- **საერთო კონტროლის (TSG) გენები** იცავს გენომის მთლიანობას. საერთო კონტროლის გენების მიერ ფუნქციის დაკარგვა განაპირობებს მუტაციების აკუმულაციას ონკოგენებში და უჯრედული ციკლის მცველ გენებში, რომელთა ერთობლიობა განაპირობებს სიმსივნის ინიციაციას და განვითარებას. საერთო კონტროლის გენები კოდირებს:
  - მუტაციების დეტექციისა და რეპარაციაზე პასუხისმგებელ ცილებს
  - ცილებს, რომლებიც მონაწილეობს მიტოზის ძაფდანაყოფობას ქრომოსომების ნორმალურ დაგადგენებში
  - დაპროგრამებული უჯრედული კვდომის მექანიზმის კომპონენტებს
- **სიმსივნის ინიციაცია.** სხეულისა სიმსივნე ეფექტიანი ცელილება იწვევს **ავთვისებიანი სიმსივნის ინიციაციას.** ის მოიცავს მუტაციებს, რომელიც:
  - ფუნქციის გაძლიერების გამოიწვევი მუტაციები, მათ შორის ჯვის ამსლა ფაქტია, წერტილოვანი მუტაციები და ქრომოსომის მუტაციები, რომლებსაც ქრომოონკოგენის ერთი ალელი გადაკეთებს ონკოგენში.
  - ქრომოსომული ტრანსლოკაციები, რომლებიც იწვევს ჯვნების ექსპრესიას ან დარღვევას ან წარმოქმნის ქიმერულ გენებს, რომლებიც კოდირებს ახალი ფუნქციური თვისებების მატარებელ ცილებს
  - ორივე ალელის მიერ ფუნქციის დაკარგვას ან დომინანტურ-ნეგატიურ მუტაციას TSG გენის ერთ ალელში.
- **სიმსივნის პროგრესირება.** ერთხელ ინიცირებული ავთვისებიანი სიმსივნე ვითარდება ახალ-ახალი ფენოტიპური დარღვევის დაგროვების შედეგად, რაც საერთო კონტროლის გენების მუტაციების ან ეპიგენეტიკური "გამორთვის" გამოხდება. ეს გენები კოდირებს უჯრედულ სტრუქტურებს, რომლებიც ალაგებენ დამოკიდებულ ტონს და ეხმარებიან ციტოგენეტიკური მდგრადობის შენარჩუნებას. ფენოტიპური დარღვევის შედეგად ხდება იმ მცველი გენების ექსპრესია, რაც ხელს უწყობს ანაკლარაზიას და სიმსივნის გავრცელებას ლოკალური ინვაზიებისა და დაცილებულ ადგილებში მეტასტაზირების გზით.

განიზმი დაახლოებით 10^{14} უჯრედით. თუ გამოვთვლით, აღმოჩნდება, რომ ყოველ დაყოფაზე დნმ-ის ერთ ფუძე წყვილზე მოდის 10^{-10} რეპლიკაციის შეცდომა და 10^{15} უჯრედული გაყოფის შემთხვევაში, რამდენიც გამოთვლილია, რომ "განიცადა" ბრძანრულმა ინდივიდმა, მხოლოდ რეპლიკაციურ შეცდომებს ორგანიზმის ყველა უჯრედში შედეგად მოჰყვება დნმ-ის ათასობით ახალი მუტაცია გენომში. გენომური და ქრომოსომული მუტაციები ემატება მუტაციურ ტვირთს. გენები, რომლებიც მუტირებულია სიმსივნეში, ჩვეულებრივ, არ ხდება სხვა

გენებთან შედარებით უფრო მუტაბელური. რასაკვირველია, მრავალი მუტაცია ხდება სომატურ უჯრედებში და იწვევს ერთ რომელიმე უჯრედში ფუნქციის დაკარგვას ან მის კვდომას, მაგრამ ამას არა აქვს ფენოტიპური გამოვლინება, რადგან ერთი უჯრედის დაკარგვა "დაიფარება" სხვა მრავალრიცხოვანი ნორმალური უჯრედით ორგანოსა და ქსოვილში. ის, რაც ონკოგენურ მუტაციებს განასხვავებს სხვა მუტაციებისაგან, არის მათი უნარი, თუნდაც ერთეულ შემთხვევებში მიანიჭონ მუტანტურ უჯრედს სიცოცხლისთვის სახიფათო



სურ. 16-1 • ონკოგენების მექანიზმის ზოგადი სქემა, რომელიც მოიცავს პროტო-ონკოგენების აქტივაციას, სიმსივნის სუპრესორი-გენების მუტაციას ან აქტივაციას, ანტიაპოპტოზური გენების აქტივაციას ან პროაპოპტოზური გენების დაკარგვას. იმ გენთა ეფექტს, რომლებიც იწვევს პროცესის გაძლიერებას, აღნიშნავენ "+"-ით, ხოლო პროცესის დამორგუნავი გენების ეფექტს "-" ნიშნით. უჯრედების დაყოფის და პროლიფერაციის აქტივაციას ახდენს პროტო-ონკოგენთა პროდუქტები. ზოგიერთი სიმსივნის სუპრესორი-გენები უშუალოდ არეგულირებენ პროტო-ონკოგენის ფუნქციას ("*უჯრედული ციკლის მცველები*"), სხვები არაპირდაპირ მოქმედებენ – ხელს უწყობენ გენომის მთლიანობის შენარჩუნებას და ასწორებენ დნმ-ის რეპლიკაციისა და უჯრედის დაყოფის დროს წარმოქმნილ მუტაციებს ("*საერთო კონტროლის გენები*"). ანტიაპოპტოზური გენის აქტივაციის გამო ხდება ჭარბი უჯრედების დაგროვება. ანალოგიური ეფექტი აქვს აპოპტოზური გენების ფუნქციის დაკარგვას. ონკოგენებისა და ანტიაპოპტოზური გენების აქტივაცია დომინანტური ხასიათისაა და საჭიროებს მხოლოდ ერთი მუტანტური ალელის არსებობას. სიმსივნის სუპრესორი-გენების მოქმედების ხასიათი რეცესიულია; როდესაც მუტირებულია ან დაკარგულია ორივე ალელი, უჯრედების ზრდა უმართავი ხდება ან ირღვევა გენომის მთლიანობა. პროაპოპტოზური გენი იკარგება იმ შემთხვევაში, თუ დაიკარგება ორივე ალელი ან თუ ერთ-ერთ ალელში მოხდება დომინანტურ-ნეგატიური მუტაცია.

დაავადებად განვითარების თვისება.

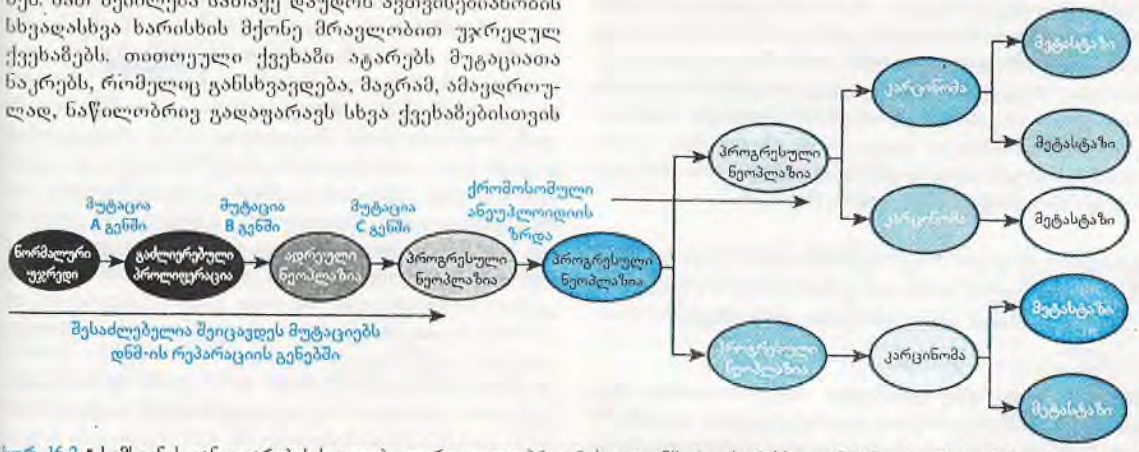
სიმსივნესთან დაკავშირებული გენების ნაკრები ისეთ გენებსაც აერთიანებს, რომლებიც ტრანსკრიბირდება **არამაკოდირებელ რნმ**-ად. საიდანაც შემდეგ რეგულატორული **მიკრო-რნმ (miRNA)** წარმოიქმნება (იხ. თავი 3). ადამიანის გენომში, სულ მცირე, 250-მდე მიკრო-რნმ არსებობს, რომლებიც ახდენს მათი სამიზნე ცილა-მაკოდირებელი გენების ექსპრესიის ინჰიბირებას ორიდან ერთ-ერთი მექანიზმით: მათ სამიზნეთა ი-რნმ-ის მოლეკულათა დეგრადაციის გამოწვევით ან ტრანსლაციის ბლოკირებით. სიმსივნურ ქსოვილებში მიკრო-რნმ-ის დაახლოებით 10% ჭარბად ან ძალიან მცირე ოდენობით ექსპრესირდება. მათ **ონკომირებს** უწოდებენ. მიკრო-რნმ-ის 100-ჯერ მომატებული ექსპრესიის მაგალითია miR-21 **მრავალფორმიანი გლიობლასტომა**, თავის ტვინის სიმსივნის უკიდურესად აგრესიული ფორმა. ზოგიერთი მიკრო-რნმ-ის ჭარბ ექსპრესიას შეუძლია გამოიწვიოს სიმსივნის სუპრესორი გენების სამიზნეთა ექსპრესიის დათრგუნვა მაშინ, როდესაც სხვა შემთხვევებში მიკრო-რნმ-ის ფუნქციის დაკარგვა ჭარბი ექსპრესიის საშუალებას აძლევს მათ მიერ რეგულირებულ ონკოგენებს. იმის გამო, რომ თითოეულ მიკრო-რნმ-ს შეუძლია 200-მდე სხვადასხვა გენის სამიზნის რეგულაცია, მის ჭარბ ექსპრესიას ან ფუნქციის დაკარგვას შეიძლება ჰქონდეს ძლიერი ონკოგენური ეფექტი, რადგან ის მრავალი გენის რეგულაციის დარღვევაში აისახება.

სიმსივნის შემდგომი განვითარება ხდება ან დამატებითი გენეტიკური დარღვევების დაგროვების გზით, რაც განპირობებულია დაზიანებული დნმ-ის რეპარაციის უჯრედული მექანიზმის მაკოდირებელ გენებში წარმოქმნილი მუტაციებით ან უჯრედი ინარჩუნებს ციტოგენეტიკურ სტაბილურობას (სურ. 16-2). ამ გენების დაზიანება იწვევს მუტაციათა მთელი კასკადის ამოქმედებას, რომელიც მოიცავს უჯრედული პროლიფერაციის და დნმ-ის დაზიანებული უბნის რეპარაციის მაკონტროლებელ გენებს. ნეოპლასტური უჯრედების საწყისი კლონი ამ გზით გადაიქცევა გენეტიკურად არასტაბილური უჯრედების ერთგვარ რეზერვუარად, რომელსაც **სიმსივნის ღეროვან უჯრედებს** უწოდებენ. მათ შეიძლება სათავე დაუდონ ავთვისებიანობის სხვადასხვა ხარისხის მქონე მრავალობით უჯრედულ ქვეხაზებს. თითოეული ქვეხაზი ატარებს მუტაციათა ნაკრებს, რომელიც განსხვავდება, მაგრამ, ამავდროულად, ნაწილობრივ უადაფარავს სხვა ქვეხაზებისთვის დამახასიათებელ მუტაციებს. ამ თვალსაზრისით, სიმსივნე ჭეშმარიტად "გენეტიკური" დაავადებაა, ხოლო მუტაციები ცენტრალურ როლს ასრულებენ სიმსივნის ეტიოლოგიასა და პროგრესირებაში.

მე-16-2 სურათზე წარმოდგენილია მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის შემთხვევა (ამის შესახებ ამავე თავში, ქვემოთ ვისაუბრებთ). ეს არის მრავალი, თუ არა უმეტესი, სიმსივნეების განვითარების სტადიების ამსახველი განზოგადებული მოდელი, სადაც აქცენტი გაკეთებულია სწორედ იმ გენეტიკურ ცვლილებებზე, რამეც გვსურდა მიგვეპყრო თქვენი ყურადღება წინამდებარე თავში.

სიმსივნის ოჯახური ფორმები

სიმსივნის ბევრი ფორმა შედარებით უფრო ხშირია დაავადებული პირის ნათესავებში, ვიდრე მოგადად პოპულაციაში. მათ შორისაა 50-მდე პათოლოგია, რომლებიც მენდელისეული მემკვიდრეობით ხასიათდება და ატარებს სიმსივნის განვითარების მაღალ რისკს აურეთვე 100-მდე მენდელისეული დარღვევა, რომელთა ჩამონათვალი მოცემულია *Online Inheritance in Man* ელექტრონულ ვერსიაში; ყველა ეს დარღვევა იწვევს სიმსივნის მიმართ წინასწარგანწყობას (ცხრილები 3, 13, 19 და 34). ფართომასშტაბიანმა ეპიდემიოლოგიურმა კვლევამ აჩვენა, რომ ზოგიერთი ოჯახი ატარებს სიმსივნის განვითარების საშუალოზე მაღალ რისკს ისეთ შემთხვევებშიც კი, როდესაც სიმსივნე არ მემკვიდრეობს მენდელისეული კანონზომიერებით. მაგალითად, სიმსივნეების უმეტესობაში სიხშირე 2-3-ჯერ არის მომატებული პრობანდის პირველი რიგის ნათესავებში, რაც იმის მაუწყებელია, რომ სიმსივნის ბევრი ფორმა კომპლექსური დაავადებაა, რომელთა ინდუცირებაში მონაწილეობს როგორც გენეტიკური, ისე გარემო ფაქტორები (იხ. თავი 8). ამდენად, სიმსივნის ოჯახური ისტორია (ანამნეზი, ავადმყოფობის შემთხვევები პირველი და მეორე რიგის ნათესავებში) ერთგვარი მინიშნება უნდა იყოს ექიმისათვის, რომ ავადმყოფი შეიძლება ატარებდეს სიმსივნის განვითარების გარკვეულ რისკს.



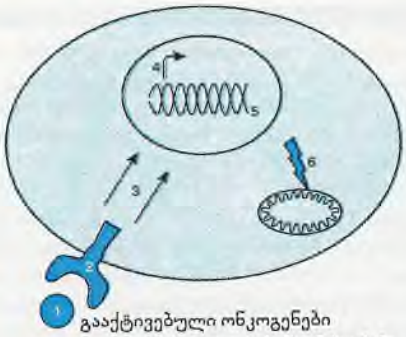
სურ. 16-2 • სიმსივნის განვითარების სტადიები. დარღვევათა პროგრესულად მზარდი ხარისხი კავშირშია ქრომოსომებიდან სიმსივნის სუპრესორი გენების თანდათანობით დაკარგვასთან და პროტო-ონკოგენების აქტივაციასთან, რასაც რიგ შემთხვევაში თან ახლავს დნმ-ის რეპარაციის დარღვევაც. მაგალითად, სპორადული სიმსივნე, რომელიც დნმ-ის რეპარაციის დეფექტის ფონზე ვითარდება, უფრო იშვიათია რეპარაციის დარღვევის გარეშე მიმდინარე სიმსივნეებთან შედარებით, მაგრამ თუ ასეთი დარღვევა არსებობს, მაშინ სიმსივნის განვითარება სხვა გზით, წარიმართება, თუმცა საბოლოო შედეგი აქაც მალიგნიზაციაა. მრავალობითი ხაზები, რომლებიც განსხვავებულ მუტაციურ სპექტრს და ეპიგენეტიკურ ცვლილებებს ატარებს, განსაკუთრებით მეტასტაზის შემთხვევაში ელინდება.

მიუხედავად იმისა, რომ სიმსივნის განვითარების მიმართ ძლიერ გამოხატული მემკვიდრული წინასწარგანწყობის მქონე ინდივიდები სიმსივნიანი ავადმყოფების საერთო რაოდენობის მხოლოდ 5%-ს შეადგენენ, დაავადების გენეტიკური საფუძვლების კვლევას მაინც უდიდესი მნიშვნელობა ენიჭება როგორც კლინიკური, ისე ზოგადად, სიმსივნის ბუნების უკეთ შესწავლის საქმეში. პირველი: იმ პირებს, რომლებსაც ოჯახური ანამნეზის მიხედვით აქვთ სიმსივნის მიმართ მაღალი მემკვიდრული წინასწარგანწყობა, რაც უმეტეს შემთხვევებში ერთეული გენის მუტაციითაა განპირობებული, სთავაზობენ ტესტირებას და გენეტიკური კონსულტაციის გავლას. ტესტირების შედეგების საფუძველზე დაყრდნობით ზოგიერთ მათგანს უნიშნავენ ინტენსიურ მონიტორინგს და თერაპიის კურსს. მეორე: როგორც ეს ბევრი სხვა გავრცელებული დაავადების შემთხვევაში ხდება ხოლმე, დაავადების მემკვიდრული ფორმების შესწავლა გვეხმარება გავერკვევთ დაავადებათა ზოგად მექანიზმებში, რაც მნიშვნელოვნად სცილდება იშვიათ მემკვიდრულ დაავადებებთან დაკავშირებულ საკითხებს.

○ ONKOGENEBI

ონკოგენი არის მუტანტური გენი, რომლის მეცვლილ ფუნქციას ან ექსპრესიას მოსდევს უჯრედის დაყოფისა და პროლიფერაციის სტიმულაციის დარღვევა. მუტაცია შეიძლება იყოს ფუნქციის გაძლიერების აქტივაციის გამომწვევი ცვლილება თვით ონკოგენის მაკოდირებელ თანამიმდევრობაში, მისი რეგულატორული ელემენტების მუტაცია ან გენის ასლების შემცველობის გაზრდის ცვლილება გენომში, რაც განაპირობებს ონკოგენის პროდუქტის არარეგულირებულ ჰეტეროქრონულ ან ექტოპიურ ფუნქციას (იხ. თავი 11). უჯრედულ დონეზე ონკოგენებს აქვს დომინანტური გამოვლინება; ეს ნიშნავს, რომ გააქტივებული ან მეექსპრესირებული ერთეული მუტანტური ალელის მატარებლობა საკმარისია იმისათვის, რომ უჯრედის ნორმალური ფენოტიპი ავთვისებიანი ფენოტიპით შეიცვალოს.

გააქტივებული ონკოგენები კოდირებს ცილებს, რომლებიც მეტაბოლური გზების მრავალ ეტაპზე მოქმედებს და აკონტროლებს უჯრედების ზრდას. ისინი მოიცავს უჯრედის დაყოფის მასტიმულირებელ ფაქტორებს; რეცეპტორებს და ციტოპლაზმურ ცილებს, რომლებიც იღებს და გარდაქმნის მიღებულ სიგნალებს; ტრანსკრიპციულ ფაქტორებს, რომლებიც პასუხობს სიგნალებს და ცილებს და ხელს უშლის უჯრედების დაპროგრამებულ კვდომას (სურ. 16-3).



გააქტივებული ონკოგენები

კლასი	მაგალითი	სიმსივნის ტიპები
1. ზრდის ფაქტორები	Sis	გლიომა
2. რეცეპტორი თიროზინ კინაზა	Ret	მრავალობითი ენდოკრინული ადენომატოზი-2
3. ციტოპლაზმური ციტოზინ კინაზა	Abl	ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემია
სიგნალის გადაცემა G ცილის მიერ	K-Ras2	პანკრეასის კიბო
ფოსფოინოზიტად 3-კინაზა,	PTEN	მკერდის კიბო, გლიომა
4. ტრანსკრიფციის ფაქტორები	Myc	ბარკიტის ლიმფომა
5. ტელომერაზა	Telomerase	მრავალი
6. ანტიაპოპტოზური ცილები	Bcl2	ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემია

სურათი 16-3 • სხვადასხვა კლასის ონკოგენებით სიმსივნის გამოწვევის მექანიზმი. არარეგულირებული ზრდის სასიგნალო ფაქტორი შეიძლება იყოს მუტაციები გენებში, რომლებიც კოდირებს თავად ზრდის ფაქტორებს (1), მათ რეცეპტორებს (2) ან უჯრედშიდა სასიგნალო მეტაბოლურ გზებს (3). ზრდის ფაქტორთა სამიზნეები მოიცავს ტრანსკრიფციის ფაქტორებს (4), რომელთა ექსპრესია შეიძლება გახდეს არარეგულირებადი. ტელომერაზამ (5) და ანტიაპოპტოზურმა ცილებმა, რომლებიც მოქმედებს მიტოქონდრიებზე (6), შესაძლოა შეაფერხოს უჯრედის კვდომა და გამოიწვიოს სიმსივნის წარმოშობა.

გააქტივებული ონკოგენები და მემკვიდრული სიმსივნური სინდრომები

მრავლობითი ენდოკრინული ადენომატოზი, მე-2 ტიპი

მრავლობითი ენდოკრინული ადენომატოზის მე-2 ტიპის (MEN2) შედარებით გავრცელებული A ვარიანტი არის აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევა, რომლისთვისაც დამახასიათებელია ფარისებრი ჯირკვლის მედულარული კარცინომის მაღალი სიხშირე. ის ხშირად, მაგრამ არა ყოველთვის, დაკავშირებულია ფეოქრომოციტომასთან, კეთილთვისებიან პარათირეოიდულ ადენომასთან ან ორივესთან ერთად. შედარებით იშვიათია პოლიენდოკრინული ადენომატოზის B ვარიანტი (MEN2B), რომელსაც სიმსივნესთან ერთად თან ახლავს ნერვული ბოჭკოების გახევება და კეთილთვისებიანი **ნევრომების** განვითარება პირის ღრუსა და ტუჩის ლორწოვან გარსზე.

MEN2-ის გამომწვევი მუტაციები RET გენშია ლოკალიზებული. აღნიშნული გენი კოდირებს რეცეპტორულ თიროზინ-კინაზას, რომელიც ორი ლიგანდის – ყლიური უჯრედული ხაზიდან წარმოქმნილი ზრდის ფაქტორისა და ნეურტურინის რეცეპტორს წარმოადგენს. RET გენი სწორედ ის გენია, რომელიც ე.წ. ჰირშსპრუნგის დაავადებასთან არის დაკავშირებული (შემთხვევა 20) (იხ. თავი 8). თიროზინ-კინაზას რეცეპტორები გარდაქმნიან გარეგან სიგნალს, რისი მაგალითიც არის რეცეპტორის დაკავშირება ლიგანდასთან დიმერიზაციისა და კონფორმაციული ცვლილების გზით. კონფორმაციული ცვლილებების გამო რეცეპტორში გააქტივდება სათანადო კინაზა, რომელიც შემდეგ ახდენს სხვა უჯრედული ცილების ფოსფორილირებას. ამ მექანიზმით ირთვება ცვლილებათა მთელი კასკადი ცილის ცილასთან და დნმ-ის – ცილასთან ურთიერთმოქმედების, აგრეთვე ცილების ფერმენტული აქტივაციის პროცესში. ჰირშსპრუნგის დაავადების დროს RET გენში აღმოჩენილი *ფუნქციის დაკარგვის* მუტაციისაგან განსხვავებით, MEN2A- და MEN2B-ის შემთხვევაში RET მუტაციები სპეციფიკურ წერტილოვან მუტაციებს წარმოადგენს, რომლებიც *აქტივებს* რეცეპტორს, რათა გამოიწვიოს ამ რეცეპტორის მიერ თიროზინის ფოსფორილირება ლიგანდასთან ქიმიური ბმის არარსებობის პირობებშიც. კინდივიდები, რომლებიც მემკვიდრეობით იღებენ RET

ცხრილი 16-1

პროტო-ონკოგენების აქტივაციის მექანიზმები

მექანიზმი	გააქტივებული გენის ტიპი	შედეგი
რეგულატორული მუტაცია	მრდის ფაქტორის გენები	გამრდილი ექსპრესია
სტრუქტურული მუტაცია	მრდის ფაქტორის რეცეპტორები, სიგნალის გადამცემი ცილები	ქმნის ავტონომიური ექსპრესიის შესაძლებლობას
ტრანსლოკაცია,რეტროვირუსული ინსერცია,გენის ამპლიფიკაცია	ტრანსკრიფციის ფაქტორები	ჭარბი ექსპრესია
რეგულატორული მუტაცია,ტრანსლოკაცია,რეტროვირუსული ინსერცია	ონკომირები	ჭარბი ექსპრესია,არეგულირებს (გააქტივებს) სიმსივნის სუპრესორ გენებს
დელეცია,ინაქტივაციის გამომწვევი მუტაცია	ონკომირები	ექსპრესიის დაკარგვა,არეგულირებს (თრგუნავს) ონკოგენებს

From Miller DM, Blume S, Borst M, et al: Oncogenes, malignant transformation, and modern medicine. Am J Med Sci 300:59-69, 1990; and Esquela A, Slack FJ: Oncomirs-microRNAs with a role in cancer. Nat Rev Cancer 6:259-269, 2006.

გენის გამააქტივებელ მუტაციას, იმყოფებიან ფარისებრი ჯირკვლის მედულარული კარცინომის განვითარების თითქმის 60%-იანი რისკის ქვეშ. უფრო მგრძნობიარე ტესტური მაჩვენებლები (როგორიცაა სისხლში თიროკალციტონინის, ან შარდში კატექოლამინების შემცველობა ფეოქრომოციტომის დროს) შეცელილი აქვს MEN2-ის მიხედვით ჰეტეროზიგოტულ ინდივიდთა 90%-ზე მეტს.

მრავლობითი ენდოკრინული აღენომატოზის მე-2 ტიპის და მემკვიდრული პაპილარული რენალური კარცინომის კლონური ბუნება და ქსოვილსპეციფიკურობა

მედულარული თირეოიდული კარცინომის მემკვიდრული ბუნებიდან გამომდინარე, ჩვენთვის ცნობილია, რომ სიმსივნის გამომწვევი მიზეზი RET გენის მუტაციებია. მიუხედავად ამისა, ფარისებრი ჯირკვლის ყველა პარაფოლიკულური უჯრედი არ იძენს ავთვისებიანობას, რაც იმის მაჩვენებელია, რომ მხოლოდ ონკოგენების არსებობა არასაკმარისი პირობაა დაავადების განვითარებისთვის. ცნობილია, რომ სიმსივნის წარმოშობისას სხვა გენომური და ქრომოსომული მუტაციებიც ხდება, როგორიცაა 1-ელი ქრომოსომის მოკლე მხრის ფრაგმენტის დაკარგვა MEN2A-ში მედულარული თირეოიდული კარცინომის შემთხვევაში. ეს დარღვევა ინდივიდუალური უჯრედების გენომის მრავლობით საიტებში ხდება, თითოეული უჯრედი იყოფა და ვითარდება სიმსივნე, რომელიც დასაბამს იღებს ერთი უჯრედიდან, რის გამოც ამბობენ, რომ სიმსივნე **კლონური** წარმოშობისაა.

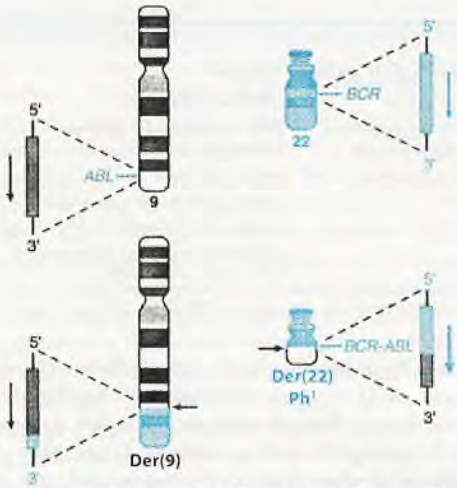
RET გენი სხეულის მრავალ ქსოვილში ექსპრესირებს. ის აუცილებელია ემბრიონში ავტონომიური განგლიებისა და თირკმელების ნორმალური განვითარებისათვის. სრულიად გაუგებარია, თუ რატომ იწვევს გერმინაციული უჯრედებში ამ პროტო-ონკოგენში გამააქტივებელი მუტაციები სპეციფიკური სიმსივნის განვითარებას დამახასიათებელი ჰისტოლოგიური სურათით, რომელიც მხოლოდ სპეციფიკურ ქსოვილებს მოიცავს, ხოლო სხვა ქსოვილებში, რომლებშიც ასევე ექსპრესირებს ონკოგენი, სიმსივნე არ ვითარდება.

აქტივირებული ონკოგენები სპორადული სიმსივნის შემთხვევაში

გააქტივებული ონკოგენების აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრულობით გამოწვეული სიმსივნური სინდრომების აღმოჩენამდე დიდი ხნით ადრე სპორადულ სიმსივნეებში იდენტიფიცირებულ იქნა მრავალი მუტირებული ონკოგენი, მათ შორის RET და MET ონკოგენებიც. მეცნიერების მიერ აღმოჩენილი ერთ-ერთი პირველი გააქტივებული ონკოგენი იყო მუტანტური RAS გენი, რომელიც შარდის ბუშტის სიმსივნის უჯრედული ხაზიდან გამოყვეს. RAS კოდირებს **G-ცილების** დიდი ოჯახის ერთ-ერთ ცილას, რომელიც ქიმიური ბმით არის დაკავშირებული გუანოზინ-ტრიფოსფატთან (GTP-თან). G-ცილები მოქმედებს როგორც მოლეკულური "ჩამრთველ-გამომრთველი" და უკავშირდება რა GTP-ს, ააქტივებს ან ინჰიბირებს მის მოლეკულებს, შემდეგ კი, როდესაც ბმული GTP დაიშლება გუანიზინდიფოსფატად, RAS გენი იწყებს საკუთარი აქტივობის გამოელენას. ეს ხორციელდება შიდაუჯრედული GTP-აზას ფერმენტული აქტივობით. უნდა აღინიშნოს, რომ გააქტივებული ონკოგენი და მისი ნორმალური ღუბლიკატი პროტო-ონკოგენი მხოლოდ ერთი წყვილი აზოტოვანი ფუძით განსხვავდება ერთმანეთისგან. ცელილებამ – წერტილოვანმა მუტაციამ სიმსივნურ სომატურ უჯრედში – გამოიწვია ანომალიური Ras ცილის სინთეზი, რომელსაც, თავის მხრივ, შეეძლო გამუდმებული სიგნალის მიწოდება ბმული GTP-ის არარსებობის პირობებშიც კი, და უჯრედული ხაზის მრდის სტიმულაცია, რაც მას ავთვისებიან სიმსივნედ გადააქცევდა. RAS წერტილოვანი მუტაცია ნანახია მრავალგვარ სიმსივნეებში და ექსპერიმენტულად დადასტურებულია, რომ ბევრი ცნობილი კანცეროგენისათვის ის წარმოადგენს მუტაციის ერთგვარ სამიზნეს. ეს აღმოჩენა კიდევ ერთხელ უსვამს ხაზს RAS-გენის როლის მნიშვნელობას სიმსივნის ფორმირებაში. ცნობისათვის, დღესდღეობით აღამიანის 50-ზე მეტი ონკოგენი და მათი შესაბამისი 50-მდე პროტო-ონკოგენია იდენტიფიცირებული. აღმოჩნდა, რომ ამ პროტოონკოგენებიდან მხოლოდ რამდენიმე გვხვდება სხვა მემკვიდრული სიმსივნური სინდრომების შემთხვევაში.

ქრომოსომული ტრანსლოკაციით გამოწვეული ონკოგენების აქტივაცია

ონკოგენების წარმოშობა ყოველთვის არ უკავშირდება დნმ-ის მუტაციას. ზოგიერთ შემთხვევაში პროტო-ონკოგენის აქტივაცია ხდება ქრომოსომული მუტაციით, ჩვეულებრივ, ტრანსლოკაციით (ცხრილი 16-1). აღწერილია 40-ზე მეტი ონკოგენური ქრომოსომული ტრანსლოკაცია, უმეტესად სპორადული ლეიკემიები და ლიმფომები, აგრეთვე მოგიერთი სახის შემაერთებელქსოვილოვანი სარკომა. რიგ შემთხვევებში ტრანსლოკაციური წყვეტები ხდება ორი გენის ინტრონში, რასაც მოსდევს მათი შეერთება და ერთი ლეუქტური გენის წარმოქმნა, რომელიც კოდირებს ქიმერულ ცილას ახალი ონკოგენური თვისებებით. ყველაზე კარგად ცნობილი მაგალითია ტრანსლოკა-



სურათი 16-4 • t(9;22)(q3+;q11) ტრანსლოკაციის შედეგად წარმოქმნილი ფილადელფიური ქრომოსომა. ფილადელფიური ქრომოსომა (Ph') არის 22-ე ქრომოსომის დერივაგი. მან თავისი გრძელი მხრის ნაწილი გაცვალა 9q უბანთან, რომელიც *ABL* ონკოგენს შეიცავდა. ქიმერული *BCR-ABL* გენის წარმოქმნა ფილადელფიურ ქრომოსომაში განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი ფაქტორია ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემიის განვითარებისთვის.

ცია მე-9 და 22-ე ქრომოსომებს შორის, რომელიც გვხვდება ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემიის დროს (სურ. 16-4) [ცხრილი 8]. სხვა შემთხვევებში, ტრანსლოკაცია ააქტივებს ონკოგენს, უცვლის რა მას ადგილმდებარეობას და განათავსებს მძლავრი, კონსტიტუციური პრომოტორის გვერდით, რომელიც სხვა გენს ეკუთვნის. ტრანსლოკაციის კიდევ ორი კარგად ცნობილი მაგალითი შეეხება ბარკიტის ლიმფომას, რომლისთვისაც დამახასიათებელია მე-8 და მე-14 ქრომოსომებს შორის ტრანსლოკაცია, და B-უჯრედულ ლიმფომას, რომლის დროსაც ტრანსლოკაციურ აბერაციაში მონაწილეობს მე-18 ქრომოსომა.

ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემია. ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემიისათვის დამახასიათებელია ციტოგენეტიკური დარღვევა – ე.წ. ფილადელფიური ქრომოსომის (Ph') მაგარებლობა, რომელიც მე-9 და 22-ე ქრომოსომებს შორის ტრანსლოკაციის შედეგს წარმოადგენს [ცხრილი 8]. ტრანსლოკაციის გამო პროტო-ონკოგენი ABL თიროზინკინაზას გენი, გადაიგანება მისი ნორმალური ლოკალიზაციის ადგილიდან (9q-დან) "გაწყვეტის კლასტერის უბანში" გენ BCR-თან (22q-ში ლოკალიზებული ამ გენის ფუნქცია,ღლემდე გაურკვეველი რჩება). ამ ორი გენის (BCR და ABL) თანამიმდევრობათა დაახლოების გამო იწყება ქიმერული ცილის სინთეზი, რომელიც სიგრძით აღემატება ნორმალურ Abl პროტეინს და ახასიათებს თიროზინ-კინაზას მომატებული აქტივობა. ქიმერული გენით კოდირებული ახალი ცილის თიროზინ-კინაზას მომატებული აქტივობა არის სწორედ ქრონიკული ლეიკემიის გამომწვევი მთავარი მიზეზი. ბოლო დროს განავითარეს ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემიის საწინააღმდეგო ახალი, მაღალეფექტური მედიკამენტური სამკურნალო საშუალება, იმატინიბი, რომელიც მიმართულია თიროზინ-კინაზას აქტივობის ინჰიბირებისაკენ.

ბარკიტის ლიმფომა. ბარკიტის ლიმფომა არის ყბის B-უჯრედული სიმსივნე, რომელსაც უჩვეულო გეოგრაფიული განაწილება აქვს მსოფლიოში. ეკვატორულ აფრიკაში სიმსივნეების ყველაზე გავრცელებული ფორმაა ბავშვებში, სხვაგან კი იშვიათად გვხვდება. ამ ტიპის სიმსივნეთა უმეტესობაში ადგილი აქვს MYC პროტო-ონკოგენის ტრანსლოკაციას ქრომოსომაში მისი ნორმალური ლოკალიზაციის ადგილიდან (8q24-დან) ისეთ უბანში, რომელიც ძლიერ დაცილებულია იმუნოგლობულინის მძიმე ჯაჭვის ლოკუსიდან. ეს უკანასკნელი მოთავსებულია მე-14 ქრომოსომაში – 14q32. ციტოგენეტიკურად დარღვევა ვლინდება მკაფიოდ გამოხატული ბალანსირებული 8:14 ტრანსლოკაციის სახით. სავარაუდოდ, ტრანსლოკაციის გამო ხდება ენჰანსერის ან სხვა ტრანსკრიფციის გამააქტივებელი თანამიმდევრობების (ჩვეულებრივ, ისინი ასოცირებულია იმუნოგლობულინის გენებთან) გადატანა MYC გენის სიახლოვეს. ამ ჰიპოთეზის გასამყარებლად არსებობს ცნობები, რომ ბარკიტის ლიმფომის შემთხვევაში ვლინდება ტრანსლოკაციები, რომლებიც შეეხება 22-ე ან მე-2 ქრომოსომაში ლოკალიზებული იმუნოგლობულინის მსუბუქ ჯაჭვის მაკოდირებელი გენების გადატანას MYC გენის სიახლოვეს (იხ. ცხრილი 16-2). ორივე შემთხვევაში ამ ტრანსლოკაციებს აქვს აშკარად გამოხატული ეფექტი MYC გენზე, რაც იწვევს მათ არარეგულირებულ ექსპრესიას და უჯრედების უკონტროლო ზრდას. Myc ცილის ფუნქცია ჯერ კიდევ არ არის ბოლომდე გარკვეული, როგორც ჩანს, ის უნდა იყოს მძლავრი ეფექტის მქონე ტრანსკრიფციის ფაქტორი, რომელიც იწვევს უჯრედების პროლიფერაციაზე და ტელომერაზას ექსპრესიაზე მოქმედი მთელი რიგი გენების ექსპრესიის აქტივაციას (განსჯა იხ. ქვემოთ).

ფოლიკულური B-უჯრედული ლიმფომა. აპოპტოზი, ანუ უჯრედების დაპროგრამებული კვდომა, ნორმალური უჯრედული პროცესია, რომლის დროსაც უჯრედები, სტერეოტიპური გამოთქმა რომ ვიხმაროთ,

ცხრილი 16-2

ადამიანის ზოგიერთი ავთვისებიანი სიმსივნისათვის დამახასიათებელი ქრომოსომული ტრანსლოკაციები

ნეოპლაზმა	ქრომოსომის ტრანსლოკაცია	შემთხვევები %	დამიანებული პროგონკოგენი
ბარკიტის ლიმფომა	t(8;14)(q24;q32)	80%	
	t(8;22)(q24;q11)	15%	*MYC*
	t(2;8)(q11;q24)	5%	
ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემია	t(9;22)(q34;q11)	90% - 95%	*BCR-ABL*
მწვავე ლიმფოციტური ლეიკემია	t(9;22)(q34;q11)	10%-15%	*BCR-ABL*
მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემია	t(1;19)(q23;q13)	3% - 6%	*TCF3-PBX1*
მწვავე პრომიელოციტური ლეიკემია	t(15;17)(q22;q11)	~95%	*RARA-PML*
ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემია	t(11;14)(q13;q32)	10% - 30%	*BCL-1*
ფოლიკულური ლიმფომა	t(14;18)(q32;q21)	~100%	*BCL-2*

Based on Croce CM: Role of chromosome translocations in human neoplasia. Cell 49:155-156, 1987; Park M, van de Woude GF: Oncogenes: genes associated with neoplastic disease. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 1989, pp 251-276; Nourse J, Mellentin JD, Galili N, et al: Chromosomal translocation t(1;19) results in synthesis of a homeobox fusion mRNA that codes for a potential chimeric transcription factor. Cell 60:535-545, 1990; and Borrow J, Goddard AD, Sheer D, Solomon E: Molecular analysis of acute promyelocytic leukemia breakpoint cluster region on chromosome 17. Science 249:1577-1580, 1990.

"ჩადიან თვითმკვლელობას". ამ მოვლენისათვის დამახასიათებელია უჯრედული დნმ-ის ფრაგმენტაცია და კასპაზების სახელით ცნობილი ცისტეინ-პროტეაზების ოჯახის შიდაუჯრედული აქტივაცია. აპოპტოზი უმნიშვნელოვანეს როლს თამაშობს ნორმალური განვითარების პროცესში; განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მისი როლი იმუნური სისტემის ჩამოყალიბებაში, რომლის დროსაც იქმნება მოუმწიფებელი ლიმფოციტების უაღრესად დიდი რაოდენობით განადგურების აუცილებლობა, რათა ორგანიზმი დაცული იყოს საკუთარ ანტიგენებზე რეაგირების უნარიანი უჯრედების რეაქციისაგან. ლიმფოციტთა თაობებში ანტიაპოპტოზური ცილის გადაჭარბებულმა ექსპრესიამ შეიძლება გამოიწვიოს ლიმფოციტთა პოპულაციების ფართო ექსპანსია, რასაც გარკვეული წვლილი შეაქვს ლიმფომის პათოგენეზში.

სიმსივნეებთან ასოცირებული პირველი აპოპტოზური გენი იდენტიფიცირებულ იქნა სპორადულ B-უჯრედულ ლიმფომაში. აღმოჩნდა, რომ თითქმის ყველა ფოლიკულური ტიპის B-უჯრედულ ლიმფომაში ხდება 18q21-ში ლოკალიზებული გენის - BCL2-ის აქტივაცია, რაც ქრომოსომული ტრანსლოკაციით t(14;18) გამოიწვევა. ტრანსლოკაციის გამო გენი იცვლის აღგილმდებარეობას და იმუნოგლობულინის მძიმე ჯაჭვის განმსაზღვრელი გენის (ლოკალიზებულია 14q32-ში) მძლაერი პრომოტორისა და ენჰანსერის გვერდით განთავსდება. BCL2-გენით კოდირებული ცილა B-უჯრედებზე ძლიერი ანტი-აპოპტოზური ეფექტის მქონე მიტოქონდრიულ შიდამემბრანულ ცილას წარმოადგენს. ამ გენის უჩვეულო, ჯახანურძლიერებულ ექსპრესიას, რაც იმუნოგლობულინის პრომოტორის მოქმედებითაა გამოწვეული, შედეგად მოჰყვება B-უჯრედების მასიური ექსპანსია არა მათი გაძლიერებული პროლიფერაციის, არამედ აპოპტოზის ნორმალური მიმდინარეობის ინჰიბირების გამო.

ტელომერაზა, როგორც ონკოგენი

ონკოგენების კიდევ ერთი ტიპი არის **ტელომერაზას** მაკოდირებელი გენი რევერს-ტრანსკრიპტაზა, რომელიც საჭიროა ქრომოსომათა ბოლოებზე ტელომერული კომპონენტის, ჰექსამერული განმეორებადობის – TTTAGG-ის სინთეზისათვის. ტელომერაზა საჭიროა, რადგან დნმ-ის ნორმალური ნახევრადკონსერვატული რეპლიკაციის პროცესში (თავი 2) დნმ-პოლიმერაზა, რომელსაც ნუკლეოტიდების დამოკლება შეუძლია მხოლოდ 3' დაბოლოებაზე, ვერ ახერხებს მწარდი ძაფის სრულ სინთეზს მაგრიცული ძაფის 3' ბოლოდან დაცილებულ უბნებში. ადამიანის ჯერმინაციულ და ემბრიონულ უჯრედებში ტელომერა შეიცავს დაახლოებით 15კბ სიგრძის განმეორებადობებს. უჯრედების დიფერენციაციის პროცესში ტელომერაზას ფუნქცია თანდათან სუსტდება და ტელომერები მოკლდება ყველა სომატურ ქსოვილში, რაც გამოწვეულია მაღალი პროლიფერაციული აქტივობის მქონე უჯრედების შემცველ ქსოვილებში, რომლებმაც უნდა განიცადონ თვითგანახლება. ასეთია, მაგალითად, ძვლის ტვინი. ტელომერაზას ფუნქციის დაკარგვასთან ერთად ტელომერები მოკლდება; კერძოდ, ყოველი დაყოფის შემდეგ იკარგება ტელომერული განმეორებადი დნმ-ის დაახლოებით 35 ფუძეთა წყვილი. ასობით უჯრედული დაყოფის შემდეგ ქრომოსომათა ბოლოები დაზიანდება. თავის მხრივ, დნმ-ის დაზიანება გამოიწვევს უჯრედების დაყოფის შეწყვეტას და ისინი გადავლენ უჯრედული ციკლის G_0-ფაზაში; საბოლოოდ, უჯრედები განიცდიან აპოპტოზს. ამ პროცესისაგან განსხვავებით, ტელომერაზას ექსპრესია შენარჩუნებულია მრავალი სიმსივნის დროს, რაც სიმსივნურ უჯრედებს ანიჭებს განუსაზღვრელი პროლიფერაციის უნარს. მოჯერ ქრომოსომული ან გენომური მუტაციები უშუალოდ მოქმედებს ტელომერაზას გენზე და იწვევს მის აქტივაციას; სხვა შემთხვევაში ტელომერაზა შეიძლება იყოს ერთი იმ მრავალ გენთაგან, რომლის ექსპრესია იცვლება ტრანსფორმაციის გამომწვევი ონკოგენის, MYC-ის აქტივობის გამო.

ტელომერაზას მუდმივი ექსპრესია არ ახასიათებს ადამიანის ყველა სიმსივნეს. ფიქრობენ, რომ ტელომერაზას გამუდმებული ექსპრესია სიმსივნის ინიციაციის კი არ იწვევს, არამედ სიმსივნურ უჯრედებს უნარჩუნებს სიცოცხლისუნარიანობას მიუხედავად მათი განუსაზღვრელი დაყოფისა. დამოუკიდებლად იმისა, თუ როდის გამოვლინდება ხელახლა ტელომერაზას აქტივობა სიმსივნეში, ამ აქტივობის არსებობას ამჟამად იყენებენ, როგორც მგრძნობიარე სადიაგნოსტიკო საშუალებას მცირე ზომის სიმსივნის ნიმუშებში, მაგალითად, სისხლის სინჯებში, ბიოფსიით მიღებულ უჯრედებში ან ასპირაციის გზით მიღებულ მასალაში. უფრო მეტიც, ტელომერაზას როლიდან გამომდინარე, რომელსაც ის უჯრედული პროლიფერაციის გაზრდაში ასრულებს, ტელომერაზას ინჰიბირება ამჟამად აქტიურად შეისწავლება, როგორც სიმსივნის სამკურნალო ახალი სტრატეგია.

○ სიმსივნის სუპრესორი გენები

მიუხედავად იმისა, რომ ონკოგენებით კოდირებული ცილები ხელს უწყობს სიმსივნის განვითარებას, მუტაციები სიმსივნის სუპრესორ გენებში (TSC-ში) იწვევს მალიგნიზაციას. კერძოდ, აქ ფუნქციონირებას წყვეტს გენის ორივე ალელი. სიმსივნის სუპრესორი გენები მაღალი ჰეტეროგენურობით გამოირჩევა. ზოგიერთი მათგანი სიმსივნის ჭეშმარიტი სუპრესორია იმ გაგებით, რომ აკონტროლებს რა უჯრედების ერთმანეთთან კონტაქტს, უშუალოდ არის ჩართული უჯრედული ციკლის რეგულაციის და ზრდის ინჰიბირების პროცესებში. ამ გიპის სიმსივნის სუპრესორ გენებს "უჯრედული ციკლის მცველებს" უწოდებენ, ისინი *უშუალოდ* თვითონ არეგულირებენ უჯრედების ზრდის მიმდინარეობას. სხვა გენებს "საერთო კონტროლის გენებს" უწოდებენ. მათი ფუნქცია დაზიანებული დნმ-ის რეპარაციით და გენომის ერთიანობის შენარჩუნებით განისაზღვრება. გენის ორივე ალელის დაკარგვა, რომლებიც ჩართული არიან დნმ-ის დაზიანების რეპარაციაში, *არაპირდაპირ* იწვევს სიმსივნის წარმოშობას, რადგან ხელს უწყობს მეორადი, დამატებითი მუტაციების დაგროვებას პროტო-ონკოგენებში ან სიმსივნის სხვა სუპრესორულ გენებში. მრავალი სიმსივნის სუპრესორი იქნა გამოყოფილი და იდენტიფიცირებული (ცხრილი 16-3). რადგან თავისი ბუნებით აღნიშნული გენები და მათი პროდუქტები სიმსივნისაგან დამცავი სტრუქტურებია, იმედი უნდა ვიქონიოთ, რომ მათი ძირეული გამოკვლევა საბოლოოდ ანტისიმსივნური თერაპიის მაღალგანვითარებული მეთოდების შემუშავებამდე მიგვიყვანს.

ცხრილი 16-3

ზოგიერთი სიმსივნის სუპრესორი გენი

გენი	გენის პროდუქტი და სავარაუდო ფუნქცია	დაავადებები გენის დაზიანებით: ოჯახური	დაავადებები გენის დაზიანებით: სპორადული
უჯრედული ციკლის მცველები			
RB1	p110 უჯრედული ციკლის რეგულაცია	რეტინობლასტომა	რეტინობლასტომა,მცირეუჯრედული ფილტვის კარცინომა,ძვლის სიმსივნე
TP53	p53 უჯრედული ციკლის რეგულაცია	ლი-ფრაუმენის სინდრომი	ფილტვის კიბო,ძვლის სიმსივნე და სხვ.
INK	INK – რეგულატორი ამცირებს უჯრედის გადარჩენადობას ნეტრინის ლიგანდებიდან გადარჩენის სიგნალის არარსებობის შემთხვევაში	არ არის ცნობილი	მსხვილი და სწორი ნაწლავის სიმსივნე
UNC5C	Unc5 ქმნის ციტოპლაზმის ფუნქციის კომპლექსის ნაწილს APC-ით, რომელიც ნორმაში ინჰიბირებს სასხლეტრლეების განვითარების ინდუქციას ენუნბადან გარეშოში	ფონ ჰიპელ-ლინდაუს სინდრომი	თირკმლის პარენქიმული უჯრედების კარცინომა
საერთო კონტროლის გენები			
BRCA1, BRCA2	Brca1, Brca2 ქრომოსომების რეპარაცია ორმაგ სპირალიანის დნმ-ის გაწყვეტების საპასუხოდ	მკერდისა და საკვერცხის სიმსივნის ოჯახური ფორმები	მკერდის სიმსივნე,საკვერცხის სიმსივნე
MLH1, MSH2	Mlh1, Msh2 ასწორებენ დნმ-ის ასაფებს შორის არასწორად დაწყვილებულ ნუკლეოტიდებს	სწორი ნაწლავის მემკვიდრული არაპოლიპოზური სიმსივნე	მსხვილი და სწორი ნაწლავის სიმსივნე

სიმსივნის გამოწვევა "ორჯერ დარტყმით"

ის, რომ სიმსივნის სუპრესორ გენებში არსებული მუტაციები იწვევს სიმსივნის განვითარებას, თავდაპირველად ჯერ კიდევ 1960-იან წლებში ივარაუდეს სიმსივნის მემკვიდრული და სპორადული ფორმების არსებობის ასახსნელად. გამოითქვა მოსაზრება, რომ მემკვიდრული, ბავშვობის ასაკისთვის დამახასიათებელი სიმსივნის – **რეტინობლასტომის** ინიციაცია შეიძლება მოხდეს იმ შემთხვევაში, თუ სიმსივნის პრევენციისთვის აუცილებელი სუპრესორი რეტინობლასტომის გენის გერმინაციული მუტაციის მიხედვით ჰეტეროზიგოტულ ინდივიდში უჯრედი განიცდის მეორე, სომატურ მუტაციას, რომლის შედეგად ინაქტივირდება მეორე ალელი, ინდივიდი ხდება სუპრესორ გენში ფუნქციის დაკარგვის მუტაციის მიხედვით ჰომოზიგოტი; უჯრედი კი, რომლის ორივე ალელს დაკარგული აქვს ფუნქცია, სათავეს დაუდებს სიმსივნის განვითარებას. სიმსივნის სუპრესორი გენის ორივე ალელის დაკარგვა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ბევრი გავრცელებული სპორადული სიმსივნის შემთხვევაშიც, ოღონდ, ამ შემთხვევაში ორივე ალელი ინაქტივირებულია ერთდროულად უჯრედში ორჯერ მომხდარი სომატური ცვლილების გამო.

ამჟამად ასეთი "ორჯერ დარტყმის" მოდელი საყოველთაოდ არის აღიარებული ბევრი ოჯახური სიმსივნის მიმართ, მათ შორისაა: ნაწლავის პოლიპოზის და მკერდის სიმსივნის ოჯახური ფორმები, ნეიროფიბრომატოზი (ტიპი 1, NF1), მსხვილი ნაწლავის არაპოლიპოზური მემკვიდრული კარცინომა და ლი-ფრაუმენის სახელით ცნობილი ოჯახური სიმსივნის სინდრომის იშვიათი ფორმა. ყველა ამ სინდრომის დროს სულაც არაა აუცილებელი "მეორე დარტყმა" ნორმალურ ალელზე, იყოს მუტაცია: დნმ-ის მეთილირებით გამოწვეული გენის "გაჩუმება", გამოწვეული **ეპიგენეტიკური ცვლილებებით**, რაც ჩაკეტილი ქრომატინის კონფიგურაციით მიიღწევა და დნმ-თან ტრანსკრიპციული ფაქტორების შეღწევის გაძნელებას უკავშირდება, მნიშვნელოვანი ალტერნატიული მექანიზმი აღმოჩნდა სიმსივნის სუპრესორი გენის მიერ ფუნქციის დაკარგვის ასახსნელად (იხ. თავები 3 და 5). რადგან მეთილირებით განპირობებული გენის ფუნქციის შეცვლა მიტოზის გზით სტაბილურად გადაეცემა უჯრედულ თაობებს, მისი მოქმედება ჰგავს მუტაციას; ეინაიდან საკუთრივ დნმ-ში ამ დროს არ აღირიცხება დარღვევები, ამიტომ ის უფრო ეპიგენეტიკური ცვლილებაა, ვიდრე გენეტიკური. გენის ექსპრესიის ეპიგენეტიკური "გაჩუმება" ნორმალური მოვლენაა და ის კარგად ხსნის ისეთ შემთხვევებს, როგორიცაა X-ქრომოსომის ინაქტივაცია (იხ. თავები 6 და 7), გენომური იმპრინტინგი (იხ. თავი 5 და 7) და გენის ექსპრესიის სპეციალიზებული "რეპერტუარის" რეგულაცია განვითარების პროცესში და სპეციფიკური ქსოვილების შენარჩუნება დიფერენცირებულ მდგომარეობაში.

უჯრედული ციკლის მცველი გენები და აუტოსომურ-დომინანტური სიმსივნური სინდრომები

რეტინობლასტომა

რეტინობლასტომა, სიმსივნის სუპრესორი-გენის მუტაციით გამოწვეული დაავადების ერთგვარი პროტოტიპი, წარმოადგენს ბადურის ავთვისებიანი სიმსივნის იშვიათ ფორმას ჩვილებში. მისი პოპულაციური სიხშირე 20000 ახალშობილზე 1-ის ტოლია (სურ. 16-5) (ზეზიბავეა 34). რეტინობლასტომის დიაგნოზის დასმას, ჩვეულებრივ, მოსდევს ხოლმე დაზიანებული თვალის ამოღება, თუმცა ადრეულ ასაკში გამოვლენილი მცირე ზომის სიმსივნეების მკურნალობა შესაძლებელია ლოკალური თერაპიით ისე, რომ შენარჩუნდეს მხედველობა.

რეტინობლასტომის შემთხვევათა თითქმის 40% მემკვიდრულია. ამ დროს ბავშვი გერმინაციული უჯრედიდან მემკვიდრეობით იღებს ერთ მუტანტურ ალელს, რომელიც რეტინობლასტომის (RB1) ლოკუსშია მოთავსებული. ბადურის ერთეულ უჯრედში წარმოშობილი მუტაცია ან სხვა სახის ცვლილება ხდება იმის მიზეზი, რომ ნორმალური ალელი კარგავს ფუნქციას, რაც ინიციირებს სიმსივნის განვითარებას (სურ. 16-8). პრიმორდიალური რეტინობლასტების მრავალრიცხოვნების და მათი სწრაფი პროლიფერაციის უნ-

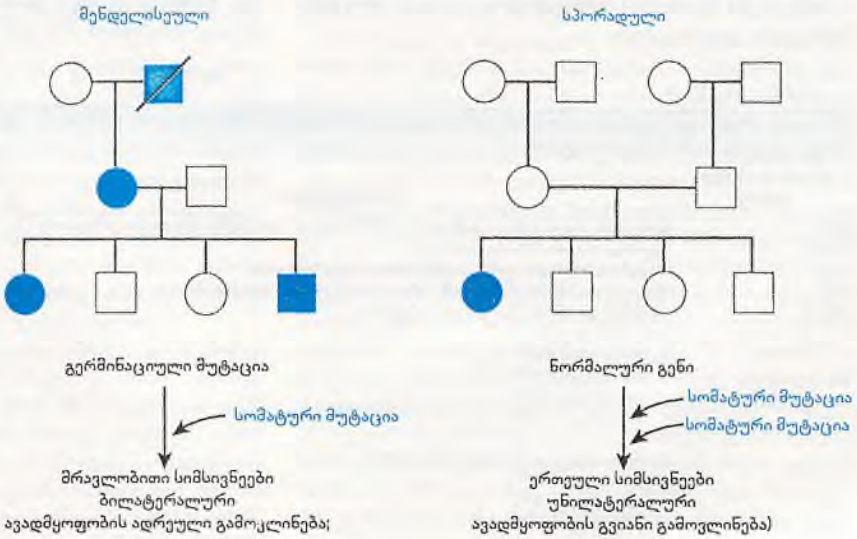
სურათი 16-5 ▪ რეტინობლასტომით დაავადებული გოგონა. დაზიანებულ თვალში ჩანს თეთრი ანარეკლი, რომელიც სიმსივნის ზედაპირიდან არეკლილი სინათლის სხივია. (Photograph courtesy of B. L. Gallie, The Hospital for Sick Children, Toronto.)

არის გამო, ეს დარღვევა მემკვიდრეობით გადეცემა, როგორც დომინანტური ნიშანი. შესაბამისად, დიდია ალბათობა იმისა, რომ სომატური მუტაცია მოხდეს ერთ ან რამდენიმე რეტინობლასტში, მათი რიცხვი კი 10^6-ს აღემატება. ამრიგად, ჰეტეროზიგოტ ინდივიდებში ხშირია მრავლობითი სიმსივნეები; მაღალია აგრეთვე ორივე თვალის დაზიანების შემთხვევათა სიხშირე. მეორე მხრივ, მიუხედავად იმისა, რომ დაავადების პენეტრანტობა მაღალია, ის მაინც არ არის 100%-იანი, რადგან "მეორედ დარტყმის" ხდომილება მაინც შემთხვევითი მოვლენაა.

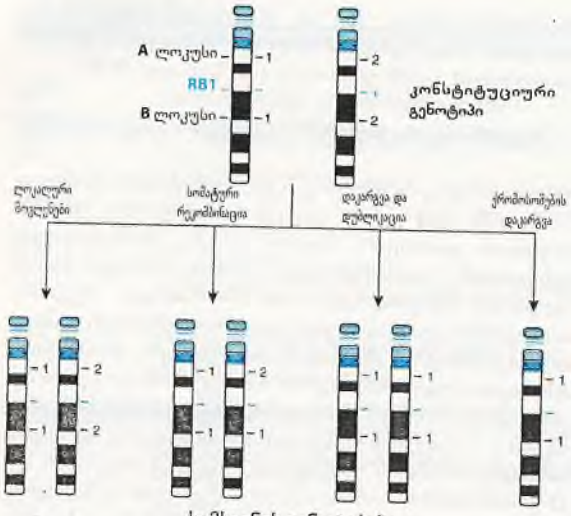
რეტინობლასტომის შემთხვევათა დანარჩენი 60% არამემკვიდრულია (ანუ სპორადულია). ასეთ შემთხვევებში *ორივე* RB1 ალელი თვალის ბადურის ერთეულ უჯრედში ინაქტივირებულია ერთმანეთისაგან დამოუკიდებელი სომატური მუტაციების გამო. რადგან ასეთი მოვლენა იშვიათია, როგორც წესი, უფრო ხშირია ერთეული კლონური სიმსივნის (უნილატერალური რეტინობლასტომის) შემთხვევები. უნილატერალური ბლასტომის მქონე ავადმყოფთა 15%-ს აქვს მემკვიდრული ფორმა, მაგრამ, შემთხვევის წყალობით, სიმსივნე მხოლოდ ერთ თვალში ვითარდება. კიდევ ერთი განსხვავება მემკვიდრულ და სპორადულ სიმსივნეებს შორის ის არის, რომ სპორადული ფორმის განვითარების დაწყებისას საშუალო ასაკი ადრეული ბავშვობის ასაკია, ანუ ის ახალშობილობასთან მეოდარებით (რაც მემკვიდრული ფორმისთვისაა დამახასიათებელი) გვიან ვლინდება (იხ. სურათი 16-6).

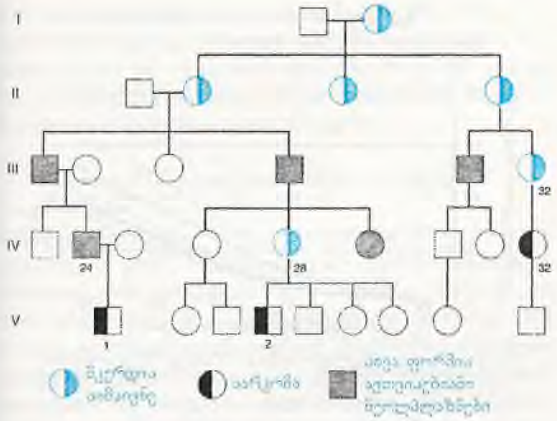
ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვა

გენეტიკოსები, რომლებიც იკვლევდნენ დნმ-ის პოლიმორფიზმს RB1 გენის ლოკუსის მიმდებარე უბანში, მივიდნენ გასაოცარ, მაგრამ ძალზე მნიშვნელოვან გენეტიკურ აღმოჩენამდე. ისინი სწავლობდნენ ალელებს მემკვიდრული და სპორადული რეტინობლასტომით დაავადებული ავადმყოფებისაგან გამოყოფილ სიმსივნურ ქსოვილში. ინდივიდებს, რომელთაც ჰქონდათ რეტინობლასტომა და ჰეტეროზიგოტული იყვნენ არასიმსივნურ ქსოვილში (მაგალითად, ლეიკოციტებში), ალელების შემცველობის მიხედვით, ჰქონდათ სიმსივნე, რომლის უჯრედები შეიცავდა ალელებს მე-13 ქრომოსომის ჰომოლოგიური წყვილიდან მხოლოდ ერთში, რაც იმის მაუწყებელია, რომ მოხდა **ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვა (LOH)** გენის ლოკუსის მიმდებარე უბანში. ოჯახური ფორმების შემთხვევაში, მე-13 ქრომოსომის მარკერები შენარჩუნებული იყო გენომში და ისინი "ეფექტ-განცდილი" მშობლისაგან (ანუ იმ მშობლისაგან, რომელიც ატარებდა მუტანტურ RB1 ალელს) მემკვიდრეობით გადაეცემოდა თაობებს. ეს ნიშნავს, რომ ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვა იყო დარჩენილი ალელით განპირობებული "მეორე დარტყმა". ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვა შესაძლოა იყოს ინტერსტიციალური დელეციის შედეგი, თუმცა არსებობს მისი გამომწვევი სხვა მექანიზმებიც, მაგალითად, მიტოზური რეკომბინაცია ან განურიდებლობა (სურ. 16-7). ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვა მუტაციის ყველაზე გავრცელებული მექანიზმია, რომლის მიხედვით, ჰეტეროზიგოტებში ხდება დარჩენილი ნორმალური RB1 ალელის დესტრუქცია. იქ, სადაც LOH არ ვლინდება, "მეორედ დარტყმა" არის ხოლმე მეორე სომატური გენური მუტაცია ან, იშვიათ შემთხვევებში, არამუტირებული ალელის მეთილირებით გამოწვეული ტრანსკრიპციული ინაქტივაცია. ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვა სხვა სიმსივნეებსაც ახასიათებს; ის ორნაირი ბუნებისაა – მემკვიდრული და სპორადული და მას ხშირად სიმსივნის სუპრესორი გენის არსებობას



სურათი 16-6 ▪ სიმსივნეების მენდელისეული და სპორადული ფორმების ურთიერთშედარება რეტინობლასტომის და მსხვილი ნაწლავის ოჯახური პოლიპოზის მაგალითზე. სომატური მუტაციების წარმოქმნის მექანიზმები მოცემულია მე-16-7 სურათზე (ახსნა იხ. ტექსტში).


A ლოკუსი
RB1
B ლოკუსი
1
1
2
2
კონსტიტუციური
გენოტიპი
ლოკალური
მუტაციები
სომატური
რეკომბინაცია
დაკარგვა და
დუბლიკაცია
ქრომოსომების
დაკარგვა
1
2
1
2
1
2
1
1
1



სურათი 16-8 • ლი-ფრაუმენის სინდრომის საგვარტომო, სადაც გვხვდება მკერდის სიმსივნის, სარკომის და სხვა ტიპის ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევები. მითითებულია ასაკი დიაგნოზის დასმის პერიოდში. (Redrawn from Li FP: Cancer families: human models of susceptibility to neoplasia-the Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture. Cancer Res 48:5381-5386, 1988.)

ლი-ფრაუმენის სინდრომი

არსებობს იშვიათი "ოჯახები სიმსივნის ანამნეზით", რომლებშიც აღინიშნება სიმსივნეთა სხვადასხვა ფორმის მრავალობითი შემთხვევები (მათ შორის, ძვლის და რბილი შემაერთებელი ქსოვილის სარკომა, მკერდის სიმსივნე, თავის ტვინის სიმსივნეები, ლეიკემია და ადრენოკორტიკალური კარცინომა) და რომლებიც ოჯახის დაავადებულ წევრებში ადრეულ ასაკშივე ვლინდება. ისინი მემკვიდრეობს აუტოსომურ-დომინანტური ტიპით (სურ. 16-8) და მათი ძლიერ ვარიაბელური ფენოტიპი ცნობილია **ლი-ფრაუმენის სინდრომის** (LFS). სახელწოდებით. რადგან სიმსივნის სუპრესორი-გენი TP53, რომელიც კოდირებს p53 ცილას, ხოლო ეს უკანასკნელი არააქტიურია LFS-ის დროს გამოვლენილი სიმსივნეების მრავალი სპორადული ფორმის შემთხვევაში, TP53 გენი მიჩნეულ იქნა კანდიდატ გენად, რომელიც სხვადასხვა დარღვევას იწვევდა LFS-ის დროს. LFS-ის მატარებელი რამდენიმე ოჯახის დნმ-ის ანალიზმა ცხადყო, რომ ამ ოჯახების 70%-ზე მეტში დაავადებული ოჯახის წევრები ატარებენ TP53 გენის მუტანტურ ფორმას, როგორც გერმინაციულ-უჯრედოვან მუტაციას. ამრიგად, LFS არის სიმსივნეების ერთ-ერთი ექსტრემალური ფორმა, რომელიც გვხვდება როგორც სპორადული, ისე ოჯახური ფორმით. როგორც ეს ზემოთ უკვე განვიხილეთ რეტინობლასტომის მაგალითზე, ორიდან ერთი მუტაცია, რომელიც TP53 გენის ინაქტივაციისათვის არის საჭირო, ხდება სიმსივნის ოჯახური ფორმის დროს, მაშინ, როდესაც სპორადულ შემთხვევაში ორივე მუტაცია სპონტანურ მოვლენას უკავშირდება.

ცილა p53 დნმ-თან ქიმიური ბმით დაკავშირებული ცილაა, რომელიც, როგორც ჩანს, დნმ-ის დაზიანებაზე უჯრედული პასუხის მნიშვნელოვან კომპონენტს წარმოადგენს. ერთი მხრივ, ცილა p53 არის ტრანსკრიფციული ფაქტორი, რომელიც ააქტიურებს უჯრედული დაყოფის შეჩერებაში მონაწილე გენებს და აძლევს უჯრედს დნმ-ის რეპარაციის საშუალებას. როგორც ირკვევა, აღნიშნული ცილა კიდევ მონაწილეობს რეპარაციის უუნარო უჯრედების აპოპტოზის ინდუქციაში. შესაბამისად, P53-ის მიერ ფუნქციის დაკარგვას შედეგად მოსდევს ის, რომ დაზიანებული დნმ-ის შემცველი უჯრედები გადარჩება, იყოფა და ხელს უწყობს პოტენციურად ონკოგენური მუტაციების გამრავლებას. ამდენად, TP53 გენიც აგრეთვე შეიძლება მივიჩნიოთ უჯრედული ციკლის მცველ სიმსივნის სუპრესორ გენად.

ნეიროფიბრომატოზი, ტიპი 1 (NF1)

NF1 ყველაზე გავრცელებული აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებაა, რომელიც, უპირველეს ყოვლისა, მოქმედებს პერიფერიულ ნერვულ სისტემაზე და რომლისთვისაც ხშირად დამახასიათებელია მრავალობითი ნეიროფიბრომების განვითარება სხეულზე (ფენოტიპი 29) (იხ. თავი 7). ზოგიერთი იშვიათი ავთვისებიანი ნეოპლაზმები გაზრდილი სიხშირით გვხვდება NF1-ით დაავადებულ პირთა მცირერიცხოვან ჯგუფში. ეს ავთვისებიანი ნეოპლაზმები მოიცავს: ნეიროფიბროსარკომას, ასტროციტომას, შვანის უჯრედების კარცინომას და ქრონიკული მიელოგენური ლეიკოზის ბავშვებისათვის დამახასიათებელ ფორმას, რაც უკიდურესად იშვიათია ავადმყოფებში, რომლებსაც არა აქვთ NF1.

გენთა შეჭიდულობის ოჯახური კვლევების საფუძველზე NF1 გენი კარტირებულ იქნა მე-17 ქრომოსომის გრძელი მხრის პროქსიმალურ უბანში და შემდგომში კლონირებულ იქნა პოზიციური კლონირების მეთოდების გამოყენებით, რომლებზეც მე-8 თავში ვსაუბრობდით. NF1 გენის თანამიმდევრობისა და მის მიერ კოდირებული პროდუქტის ყამოკვლევის შედეგად გამოვლინდა მნიშვნელოვანი ჰომოლოგიის არსებობა ცილებთან, რომლებიც იწვევენ RAS ონკოგენის პროდუქტის – GTP-აზას აქტივაციას. ეს აღმოჩენა გვაფიქრებინებს, რომ ნორმალური NF1 პროდუქტი ურთიერთქმედებს RAS გენური ოჯახის წევრთან ნორმალური უჯრედის პროლიფერაციული აქტივობის დარეგულირების მიზნით. NF1 მუტანტურმა გენმა შესაძლოა ვეღარ გააკონტროლოს ნორმალური უჯრედის ზრდა, რასაც ნეიროფიბრომის განვითარება, უჯრედების ზრდის პროცესების დარღვევა და სიმსივნის ფორმირება მოჰყვება შედეგად.

ამ მოდელის საფუძველზე გამოვთქვამთ ვარაუდს, რომ NF1 უნდა იყოს სიმსივნის სუპრესორი-გენი. სხვა დომინანტური სუპრესორი გენური მუტაციების ანალოგიით შეიძლება ასევე ვივარაუდოთ, რომ დარჩენილი ნორმალური ალელის დაკარგვამ ან ინაქტივაციამ NF1-ის ლოკუსში შესაძლოა გამოიწვიოს სიმსივნის განვითარება ნეიროფიბრომით დაავადებულ ავადმყოფში. ზოგჯერ, მაგრამ არა ყოველთვის, შვანის უჯრედოვანი ავთვისებიანი სიმსივნეების და იუვენილური მიელოგენური ლეიკემიის შემთხვევებში ნანახი იქნა NF1 ნორმალური ალელის ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვა შერჩევითად (LOH – Loss of Heterozygosity) სიმსივნურ ქსოვილში, რასაც ადგილი არ ჰქონია მიმდებარე ჯანსაღ ქსოვილებში. ნორმალური NF1 გენის ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვა ზოგიერთ სიმსივნეში სრულიადაც არ ამცირებს სხვა გენებში მომხდარი მრავალობითი მუტაციების როლს, რომელთაც უჯრედების არაკონტროლირებად ზრდამდე მიეყვანართ (იხ. სურ. 16-2).

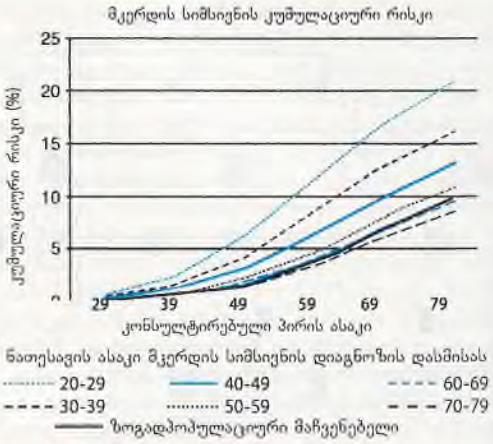
საერთო კონტროლის გენები აუტოსომურ-დომინანტური სიმსივნის სინდრომების შემთხვევაში

BRCA1 და BRCA2 მუტაციებით განპირობებული მკერდის სიმსივნის ოჯახური ფორმები

მკერდის სიმსივნე ფართოდ არის გავრცელებული. ჩრდილოეთ ამერიკასა და დასავლეთ ევროპაში მაცხოვრებელ ქალთა პოპულაციურ-ეპიდემიოლოგიურმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ მათი 9% აგარებს მკერდის სიმსივნის განვითარების რისკს. დიდი ხანია აღიარებულია, რომ მკერდის სიმსივნეს აქვს აშკარად გამოხატული გენეტიკური კომპონენტი. ქალებში მკერდის სიმსივნის განვითარების რისკი 3-ჯერ იზრდება, თუ პრობანდის პირველი რიგის ერთ რომელიმე ნათესავს აქვს სიმსივნის ეს ფორმა და 10-ჯერ იზრდება, თუ დაავადებულია ერთზე მეტი ნათესავი. სიმსივნის ამგვარი ოჯახური ფორმით დაავადების საფრთხე კიდევ უფრო მაღალია, თუ სიმსივნის გამოვლენის პერიოდში ნათესაების ასაკი არ აღემატება 40 წელს (სურ. 16-9). მიუხედავად იმისა, რომ მკერდის სიმსივნის შემთხვევათა თითქმის 20%-ს აქვს მნიშვნელოვანი გენეტიკური კომპონენტი როგორც პოლიგენური, ან მემკვიდრული მულტიფაქტორული მოდის ნაწილი (იხ. თავი 8), არკვევა, რომ შემთხვევათა მხოლოდ მცირე ნაწილს საფუძვლად უდევს დომინანტური წინასწარგანწყობა დაავადების მიმართ, რომელიც მენდელისეული კანონზომიერებებით მემკვიდრეობს. ასეთ ოჯახებს, სპორადული ფორმებისაგან განსხვავებით, აქვთ სიმსივნის მახასიათებელი საერთო ნიშნები: მრავლობითი სიმსივნის მატარებელი პირების არსებობა ოჯახის წევრთა შორის, ავადმყოფობის ადრეულ ასაკში გამოვლენის შემთხვევები და ბილატერალური ფორმების მაღალი სიხშირე.

გენეტიკური შეჭიდულობის მოვლენის შესწავლამ ისეთ ოჯახებში, სადაც რეგისტრირებული იყო მკერდის სიმსივნის ახალგაზრდა ასაკში განვითარების შემთხვევები, მეცნიერები მიიყვანა აღმოჩენამდე – მკერდის სიმსივნის განვითარების მიმართ წინასწარგანწყობას ხელს უწყობს ორი გენის მუტაცია – მე-17 ქრომოსომაში, 17q21 უბანში ლოკალიზებული BRCA1-ის და 13q12.3-ში არსებული BRCA2-ის (ფენომენი 5). ეს ორი ლოკუსი პასუხისმგებელია მკერდის სიმსივნის ოჯახური აუტოსომურ-დომინანტური შემთხვევების 1/2-ზე და 1/3-ზე (შესაბამისად), მთლიანად მოსახლეობაში კი მკერდის სიმსივნით დაავადების შემთხვევათა მხოლოდ 5%-ზე. ორივე გენისათვის დღესდღეობით უკვე განსაზღვრულია მრავალი მუტანტური ალელი, რომლებიც შეგანილია კატალოგებში. BRCA1 და BRCA2 გენების მუტაციები ასევე ასოცირებენ საკვერცხის სიმსივნის განვითარების რისკთან ჰეტეროზიგოტ ქალებში; მუტაციები BRCA2 –ში (მაგრამ არა BRCA1-ში), 10-20% სიხშირით იწვევენ მკერდის სიმსივნის განვითარებას მამაკაცებში, რაც არცთუ ხშირია გამოთვლებით, ამ ფორმით ავადდება მამაკაცების 0,1%-ზე ნაკლები.

BRCA1 და BRCA2 გენთა პროდუქტები ბირთვულ ცილებს წარმოადგენენ, რომლებიც შედიან ერთდაიმავე მულტიპროტეინის კომპლექსის შემადგენლობაში. კომპლექსი მონაწილეობს დნმ-ის ორმაგი წყვეტის საპასუხო რეაქციაში, რაც დაუზიანებელ უჯრედში, ჩვეულებრივ, ხდება ჰომოლოგიური რეკომბინაციის დროს, ხოლო დაზიანებისას ის გამოიწვევა დნმ-ის სტრუქტურის რღვევის საპასუხოდ. როგორც ამას უნდა მოველოდეთ ნებისმიერი სიმსივნის სუპრესორი გენისაგან (და ეს მართალია ასევ BRCA1 და BRCA2 მუტანტური გენების შემთხვევაშიც), სიმსივნური ქსოვილი კარგავს ჰეტეროზიგოტულობას, რადგან ის მოკლებულია ნორმალურ ალელს.



სურათი 16-9 • მკერდის სიმსივნის განვითარების რისკის მაჩვენებლები. კუმულაციური რისკის დამოკიდებულება კონსულტირებული ქალის ასაკთან, რომლის პირველი რიგის ნათესავს აქვს მკერდის სიმსივნე. კონსულტირებული პირისათვის დაავადების რისკი პირდაპირპროპორციულად იზრდება მისი ასაკის მატებასთან ერთად და პირველი რიგის ნათესავის იმ ასაკობრივი მაჩვენებლის უკუპროპორციულია, რომელიც მისთვის მკერდის სიმსივნის დიაგნოზის დასმის პერიოდს შეესაბამება. (Modified from Claus EB, Risch N, Thompson WD: Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. Cancer 73:643-651, 1994)

BRCA1 და BRCA2 მუტაციების პენეტრანტობა. თანამედროვე კვლევების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ამოცანაა მკერდის სიმსივნის განვითარების რისკის მქონე ქალების პრესიმპტომატური დეტექცია ოჯახური ფორმების დროს და სპორადულ შემთხვევებში (რისკის არსებობას ზემოაღნიშნული გენების მატარებლობას უკავშირებენ). ზოგადად, ავადმყოფის მკურნალობის სტრატეგიის შემუშავებასა და გენეტიკური კონსულტაციის გაწევაში ექიმს დიდად დეხმარება იმის პროგნოზირება, თუ როგორია BRCA1 და BRCA2 გარკვეული მუტაციების მატარებელი ავადმყოფებისათვის მკერდის სიმსივნის განვითარების ასაკობრივი რისკი საერთო-პოპულაციურ რისკთან შედარებით (სურ. 16-10). ადრეულ ნაშრომებში ავტორები მიუთითებდნენ 70 წლის ასაკში სიმსივნის წარმოშობის 80%-იან რისკზე BRCA1 და BRCA2 მუტაციათა მიხედვით ჰეტეროზიგოტულ ქალებში. ეს რიცხვი ეურდნობოდა სიმსივნის განვითარების რისკის გამოთვლებს ნათესავ ქალებში ისეთ ოჯახებში, სადაც აღწერილი იყო კიბოთი დაავადების მრავლობითი შემთხვევები. აღნიშნული მონაცემები იმის მაუწყებელია, რომ BRCA1 და BRCA2 მუტაციებს აქვთ მაღალი პენეტრანტობა მუტაციათა მატარებლებში. როცა რისკის ანალიზიური გამოთვლები ჩააგარეს პოპულაციაში, სადაც BRCA1 და BRCA2 მუტაციათა მატარებელი ქალები არ ყოფილან წინასწარ იდენტიფიცირებული, აღმოჩნდა, რომ რისკი შედარებით დაბალი იყო და 70-წლიან ინდივიდთა ჯგუფში 45-60% ინტერვალში ვარიირებდა. შედეგებს შორის ასეთი შეუსაბამობა იმით აიხსნება, რომ ოჯახები, სადაც სიმსივნით დაავადების მრავლობითი შემთხვევებია აღრიცხული, მუტანტური ალელების მაღალი პენეტრანტობით ხასიათდებიან, ხოლო ქალებში, რომელთა იდენტიფიცირება მხოლოდ პოპულაციური

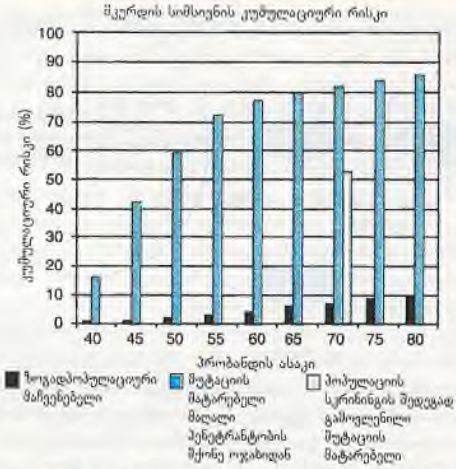
სკრინინგის გამო მოხდა, და არა "ოჯახური ანამნეზის" გამო, სხვა გენეტიკური და გარემო ფაქტორები მოქმედებენ და სწორედ ისინი განსაზღვრავენ BRCA1 და BRCA2 გენების მუტაციათა პენეტრანტობას ამ ალელთა მიხედვით ჰეტეროზიგოტულ ქალებში.

მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის ოჯახური ფორმები

ნაწლავური პოლიპოზის ოჯახური ფორმა. კოლორექტალური კიბო – მსხვილი და სწორი ნაწლავის ეპითელიუმის ავთვისებიანი სიმსივნე – სიმსივნეთა ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ფორმაა. მხოლოდ აშშ-ში ყოველწლიურად 150 000-მდე ინდივიდი ავადდება ამ ფორმით. მასზე მოდის მთლიანად სიმსივნეების შემთხვევათა დაახლოებით 15%. მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის ერთ-ერთი აუტოსომურ-დომინანტური ფორმაა **ოჯახური ნაწლავური პოლიპოზი** (FAP) [ცხრილი 13] და მისი ერთი ნაკლებად გავრცელებული ვარიანტი – **გარდნერის სინდრომი.** ნაწლავური პოლიპოზის ოჯახური ფორმის პოპულაციური სიხშირე დაახლოებით არის 1 : 10 000. ის ასევე ცნობილია ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზის სახელწოდებით.

ოჯახური ნაწლავური პოლიპოზის გამომწვევი მუტაციის მიხედვით ჰეტეროზიგოტ ინდივიდებს უვითარდებათ მრავალრიცხოვანი ადენომატოზური პოლიპები, რომელთაც ახასიათებთ კეთილთვისებიანი ზრდა. სიცოცხლის პირველი ორი ათწლეულის განმავლობაში ისინი ვითარდება მსხვილ ნაწლავში. მოუვიანებით, თითქმის ყოველთვის, ერთი ან რამდენიმე პოლიპი იძენს ავთვისებიანობას. მსხვილი ნაწლავის სეგმენტის ამოკვეთა (კოლექტომია) ავთვისებიანი სიმსივნის პრევენციის ეფექტური საშუალებაა. რადგან ეს დაავადება აუტოსომურ-დომინანტურ ხასიათს ატარებს, უნდა ხდებოდეს დაავადებულ პირთა ნათესავების პერიოდული გამოკვლევა კოლონოსკოპის მეშვეობით. აღნიშნულ დაავადებაზე პასუხისმგებელია გენი APC, რომელიც პოზიციური კლონირების მეთოდით გამოყვეს მას შემდეგ, რაც მოახდინეს დაავადების ლოკუსის კარტირება მე-5 ქრომოსომის გრძელ მხარზე (5q), რისთვისაც ისარგებლეს ორი მეთოდით – ავადმყოფ პირთა ოჯახის წევრებში გენეტიკური შეჭიდულობის შესწავლის (იხ. თავი 10) და ნაწლავის სიმსივნურ ქსოვილში ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვის მოვლენაზე დაკვირვების გზით. გარდნერის სინდრომსაც APC გენის მუტაცია იწვევს და, შესაბამისად, ალელურია ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზის მიმართ. გარდნერის სინდრომით დაავადებულ პირებს ტრანსფორმირებულ ადენომატოზურ პოლიპებთან ერთად, აქვთ სხვა ანომალიებიც, მათ შორის, ყბის ოსტეომა და ფიბროიდები, რომლებიც ბადმინალური კედლის კუნთებიდან განვითარებულ სიმსივნეებს წარმოადგენს. მიუხედავად იმისა, რომ FAP ფენოტიპი და გარდნერის ფენოტიპი, როგორც ჩანს შეჯერებულია ოჯახებში, ამჟამად არ არის ცნობილი, რატომ ხდება, რომ APC მუტაციას მატარებელ ზოგიერთ ავადმყოფს უვითარდება FAP, სხვებს კი – გარდნერის სინდრომი.

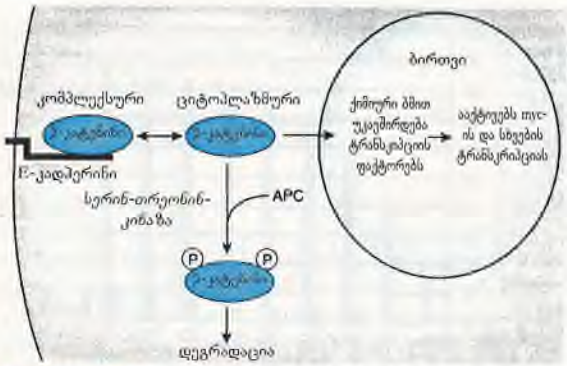
APC გენი კოდირებს ციტოპლაზმურ ცილას, რომელიც ბიფუნქციური ცილის – β-კატენინის რეგულატორია. β-კატენინი ორგვარ ფუნქციას ასრულებს: იგი აკავშირებს ტრანსმემბრანული უჯრედული ადჰეზიის მოლეკულების ციტოპლაზმურ ნაწილს (მაგ. კადჰერინს) და ციტოჩონჩხს, და მოქმედებს როგორც ტრანსკრიფციის აქტივატორი (სურ. 16-11). ნორმალურ პირობებში, როდესაც



სურათი 16-10 • მკერდის სიმსივნის განვითარების ასაკზე დამოკიდებული კუმულაციური რისკი ქალებში, რომლებიც ატარებენ BRCA1 და BRCA2 მუტაციებს. რისკის გამოსათვლელად გამოყენებულია მუტაციის მიმართ მაღალპენეტრანტული ოჯახების მონაცემები (მუქი ლურჯი სვეტები). რისკის მაჩვენებელს ადარებენ მკერდის სიმსივნის განვითარების ზოგადპოპულაციურ რისკის მაჩვენებელს (ღია ლურჯი სვეტები) და 70 წლის ასაკისათვის გამოთვლილ რისკს (>52%) BRCA1 ან BRCA2 მუტაციების მატარებელ ქალებში, რომელთა იდენტიფიკაციას ახდენენ მოსახლეობის გამოკითხვის საფუძველზე (იხ. ტექსტი). (Modified from King MC, Rowell S, Love SM: Inherited breast and ovarian cancer. What are the risks? What are the choices? JAMA 269:1975-1980, 1993; Ford D, Easton DF, Stratton M, et al: Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 62:676-689, 1998; and Brody LC, Biesecker BB: Breast cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. Medicine [Baltimore] 77:208-226, 1998.)

მსხვილი ნაწლავის ეპითელური შრე დაუმიანებელია და არ არის უჯრედული პროლიფერაციის რამე საჭიროება, β-კატენინის უმეტესი წილი შედის ცილოვან კომპლექსში E-კადჰერინთან. APC ახდენს ფოსფორილირების ინდუცირებას, რასაც მოსდევს დაუკავშირებელი β-კატენინის დეგრადაცია. ამ გზით მიიღწევა თავისუფალი β-კატენინის დაბალი დონის შენარჩუნება უჯრედში. APC-ის დაკარგვა იწვევს თავისუფალი ციტოპლაზმური β-კატენინის ჭარბ დაგროვებას, რომელიც ბირთვში ტრანსლოცირდება და ააქტივებს უჯრედული პროლიფერაციის გენების ტრანსკრიფციას, მათ შორის MYC გენისა (ეს სწორედ ის გენია რომლის ჭარბი ექსპრესია ხდება ბარკიტის ლიმფომის დროს). ამდენად, APC უჯრედული ციკლის მცველ სიმსივნის სუპრესორ გენს წარმოადგენს.

მსხვილი ნაწლავის მემკვიდრული არაპოლიპოზური სიმსივნე. შემთხვევათა დაახლოებით 2-4% ოჯახური სიმსივნის სინდრომების ჯგუფს – **მსხვილი ნაწლავის მემკვიდრულ არაპოლიპოზურ სიმსივნეებს** (HNPCC) მიეკუთვნება [ცხრილი 13]. როდესაც სიმსივნე უვითარდება ზრდასრულ ასაკს მიღწეულ მამაკაცებს, რომელთაც არა აქვთ ადენომატოზური პოლიპები, ამბობენ, რომ საქმე გვაქვს მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის აუტოსომურ-დომინანტურ მემკვიდრეობასთან. მუტანტური HNPCC-გენის მიხედვით ჰეტეროზიგოტი მამაკაცები ატარებენ დაახლოებით 90%-იან რისკ-ფაქტორს, რომ მომავალში, ოღესმე, მათ განუვითარდებათ მსხვილი ნაწლავის სიმსივნე. ჰეტეროზიგოტ ქალებში ასეთი რისკი შედარებით დაბალია (დაახლოებით 70%), მაგრამ, სანაცვლოდ, მათ აქვთ ენდომეტრიუმის სიმსივნის განვითარების 40%-იანი საშიშროება. გარდა ამისა,



სურათი 16-11 ▪ APC გენის პროდუქტისა და β-კატენინის ურთიერთმოქმედების სქემატური დიაგრამა. β-კატენინი წარმოქმნის კომპლექსს უჯრედის ადჰეზიის მოლეკულასთან – E-კადჰერინთან. β-კატენინი თავისუფალი ფორმითაც არსებობს ციტოპლაზმაში, სადაც ის წარმოადგენს სამიზნეს APC გენის პროდუქტისათვის, რომელიც მის დეგრადაციას გამოიწვევს სერინ-/ტრეონინ-კინაზით ფოსფორილირების გამო ან გადაცა ბირთვში და გამოიწვევს ონკოგენური გენების (მაგალითად, *MYC*-გენის) აქტივაციას.

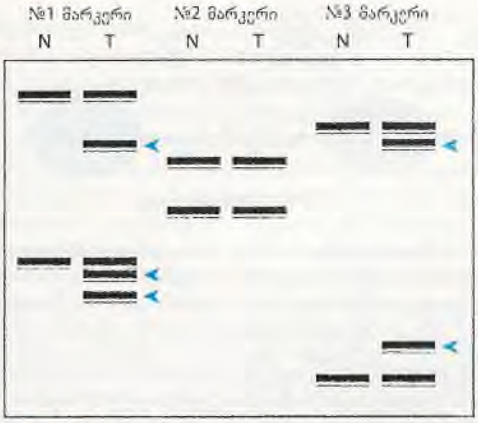
დამატებით კიდევ არსებობს სანაღვლე (ბილიარული) ან სამარდე (ურინარული) გზებისა და საკვერცხის სიმსივნის განვითარების 10-20%-იანი რისკი.

მსხვილი ნაწლავის მემკვიდრული არაპოლიპოზური სიმსივნეები (HNPCC) შეადგენს ჯგუფს, რომელიც აერთიანებს ხუთ ოჯახურ ფორმას (HNPCC1-დან HNPCC5-მდე). სიმსივნის განვითარებას იწვევს მუტაციები დნმ-ის რეპარაციასთან დაკავშირებული ხუთი გენიდან ერთ-ერთში. ეს გენები აკონტროლებს დნმ-ის ფრაგმენტის რეპარაციას, რომლის დროსაც შეასწორებს დნმ-ის აზოტოვან ფუძეებს (A-ს შეცვლის T-თი, C-ს – G-თი). მიუხედავად იმისა, რომ ხუთივე ეს გენი ჩართულია HNPCC-ში სხვადასხვა ოჯახში, MLH, MSH2 და MSH6 ერთად პასუხისმგებელია HNPCC-ის შემთხვევათა უმეტესობაზე, ხოლო დანარჩენები გამოვლენილია მხოლოდ რამდენიმე ძალზე იშვიათ ავადმყოფში და, როგორც წესი, ასოცირდება აზოტოვანი ფუძეების არასწორი დაწყვილების რეპარაციის უნარის დაქვეითებასთან. HNPCC გენები სიმსივნის სუპრესორი გენების ერთგვარ პროტეიპს წარმოადგენს.

სიმსივნის სუპრესორი სხვა გენების მსგავსად, HNPCC-სათვის აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობის სურათი შემდეგნაირად იკვეთება: მას შემდეგ, რაც სომატური უჯრედი მემკვიდრეობით მიიღებს ერთ მუტანტურ ალელს, ზოგჯერ ხდება, რომ ამას მოყვება მეორე ნორმალური ალელის მუტაცია ან ინაქტივაცია. უჯრედულ დონეზე იმ უჯრედის ფენოტიპი, რომელიც მოკლებულია HNPCC-ში შემავალი რომელიმე გენის ორივე ალელს, გამოირჩევა წერტილოვანი მუტაციების სიმრავლით და მარგინალ განმეორებადი თანამიმდევრობების შემცველი დნმ-ის სეგმენტების, როგორიცაა (A)n ან მიკროსატელიტის პოლიმორფიზმები, გენომის გასწვრივ განაწილებით (იხ. თავი 9). მიკროსატელიტურ დნმ-ში ხშირია არასწორი დაწყვილების შემთხვევები, რაც, სავარაუდოდ, გამოწვეულია იმ გარემოებით, რომ აქ გაცილებით მეტია ალბათობა იმისა, რომ მატრიცულ ძაფზე სინთეზის დროს მოხდეს წყვილების ურთიერთაცდენა, ვიდრე მოკლე ტანდემური დნმ-ის განმეორებადობების სინთეზის შემთხვევაში. ასეთი არასტაბილურობა, რასაც **რეპლიკაციური შეცდომის მიხედვით პოზიტიურ** (ან RER+) ფენოტიპს უწოდებენ, გაცილებით ხშირია ისეთ უჯრედებში, რომლებიც მოკლებული არიან იმ რეპარაციული გენის ორივე ალელს, რომელმაც არასწორი დაწყვილების შეცდომა უნდა გაასწოროს. **RER+** ფენოტიპის ამოცნობა ადვილია: სიმსივნური უჯრედის დნმ-ში ის მოჩანს, როგორც მიკროსატელიტური პოლიმორფიზმის სამი, ოთხი და მეტი ალელი (სურათი 16-12). გამოთვლილია, რომ ის უჯრედები, რომლებიც მოკლებული არიან დაუწყვილებლობის რეპარაციის გენების ორივე ასლს, შეიძლება ატარებდნენ 100 000-მდე მუტაციას მთლიანად გენომში არსებულ მარგინ განმეორებადობებში. ონკოგენური მუტაციები, რომლებიც მეორადია განმეორებადობების არასტაბილურობის მიმართ, დასაშვებია მოხდეს ნებისმიერი რაოდენობის გენებში: სულ ცოტა, ორი ასეთი გენი უკვე გამოყოფილი და დახასიათებულია. ერთი მათგანია *APC*, რომლის ნორმალური ფუნქცია და როლი ოჯახურ ადენომატოზურ პოლიპოზში უკვე აღვწერეთ შემოთ; მეორე მათგანი კი არის გენი, რომელიც კოდირებს მატრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორის ბეტა-რეცეპტორ-II-ს (TGF-βII-ს). TGF-βII-ს (სერინ/ტრეონინ-კინაზას) აქვს ზრდის მაკონტროლებელი აქტივობა, რასაც ის აღწევს სასიგნალო მოლეკულების ფოსფორილირებით. მის შემადგენლობაში შედის 10 ადენინის მომცველი თანამიმდევრობა, რომელიც ლიმინის 3 მოლეკულას კოდირებს. RER+ უჯრედებში ძალზე ხშირია ერთი ან რამდენიმე ადენინის დელეცია გენის ორივე ალელში, რაც იწვევს ფრეიმშიფტს (წაკითხვის ჩარჩოს გადაადგილებას) და რეცეპტორის მიერ ფუნქციის დაკარგვას. განმეორების არასტაბილურობას შეუძლია კიდევ უფრო გაზარდოს მუტაციათა რიცხვი, რაც, საბოლოო ჯამში ავთვისებიანობას შესძენს ნორმალურ უჯრედს და გადააქცევს მას მეტასტაზურ სიმსივნურ უჯრედად.

საერთო კონტროლის გენები აუტოსომურ-რეცესიული ქრომოსომული არასტაბილურობის სინდრომების დროს

როგორც ეს მოსალოდნელია იმ მნიშვნელოვანი როლიდან, რომელსაც დნმ-ის რეპლიკაციის და რეპარაციის ფერმენტები ასრულებს მუტაციის კონტროლის და პრევენციის საქმეში, რეპარაციული ფერმენტების ფუნქციის შემცველელ მემკვიდრულ დარღვევებს შეუძლია მიგვიყვანოს ყველა სახის, მათ შორის სიმსივნის გამომწვევი მუტაციის სიხშირის გაზრდამდე. აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევები, როგორიცაა **პიგმენტური ქსეროდერმა** (სურათი 43), **ატაქსია ტელეანგიექტაზია, ფანკონის ანემია** და **ბლუმის სინდრომი** დაკავშირებულია ნორმალური დნმ-ის რეპარაციასა და რეპარაციასთან დაკავშირებული ცილის ფუნქციის დაკარგვის მუტაციასთან. ამრიგად, გენები, რომლებიც დეფექტურია ქრომოსომული არასტაბილურობის სინდრომების შემთხვევებში, უნდა განვიხილოთ, როგორც საერთო კონტროლის სუპრესორი გენები. ასეთი ავადმყოფები ატარებენ ქრომოსომული და გენური მუტაციების მაღალ სიხშირეს და, აქედან გამომდინარე, სხვადასხვა ტიპის სიმსივნის მნიშვნელოვნად გაზრდილ რისკს. განსაკუთრებით მაღალია ლეიკემიის სიხშირე ან, როგორც ეს პიგმენტური ქსეროდერმის შემთხვევაში ხდება, კანის კიბოს განვითარების საშიშროება კანის იმ უბნებში, რომლებშიც განიცადა მზის სხივების ექსპოზიცია. გარდა უკიდურესი აუცილებლობის შემთხვევებისა, დაუშვებელია რადიოგრაფიის მეთოდების გამოყენება კლინიკაში ატაქ-



სურათი 16-12 • სამი განსხვავებული მიკროსატელიტის პოლიმორფული მარკერის გელ-ელექტროფორეზი ნორმალურ (N) და სიმსივნურ (T) ნიმუშებში. სიმსივნის ნიმუში აღებულ იქნა *MSH2* მუტაციის და მიკროსატელიტური არასტაბილურობის მქონე ავადმყოფიდან. მიუხედავად იმისა, რომ მარკერი #2 არ ავლენს რაიმე განსხვავებას ნორმალურ და სიმსივნურ უჯრედებს შორის, #1 და #3 მარკერებთან გენოტიპირება ავლენს დამატებით – ნორმალური ქსოვილის ალელზე მცირე ან უფრო დიდი ზომის ალელებს (ღერჯი ისრები).

ტელეანგიექტაზიით, ფანკონის ანემიით ან ბლუმის სინდრომით დაავადებული ავადმყოფების მიმართ, ხოლო პიგმენტური ქსეროდერმით დაავადებულები მზის სინათლესაც კი უნდა მოერიდონ.

მიუხედავად იმისა, რომ ქრომოსომული არასტაბილურობის სინდრომები იშვიათი აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევებია, აღნიშნულ გენთა დეფექტის მიხედვით ჰეტეროზიგოტი ინდივიდების სიხშირე დაავადებულთა სიხშირეზე გაცილებით მეტია და ისინიც, შესაძლოა უნდა გაერთიანდნენ მალიგნიზაციის მაღალი რისკის ჯგუფში. მაგალითად, ფანკონის ანემია, რომლის დროსაც ჰომოზიგოტებს აქვთ მთელი რიგი თანდაყოლილი ანომალიები, დაკავშირებული ძვლის ტვინის დაზიანებასთან, ლეიკემიასთან და თავისა და კისრის სქვამოზური უჯრედების კარცინომასთან, წარმოადგენს ქრომოსომული არასტაბილობის სინდრომს, რომელიც განპირობებულია დნმ-ის და ქრომოსომების რეპარაციის, სულ მცირე, რვა სხვადასხვა ლოკუსით. ფანკონის ანემიის ამ ლოკუსებიდან ერთ-ერთი აღმოჩნდა შემკვიდრული სიმსივნის ცნობილი გენი BRCA2. ამის მსგავსად, ატაქსია-ტელეანგიექტაზიის მუტაციის მიხედვით ჰეტეროზიგოტულ ქალებს აქვთ მკერდის სიმსივნის განვითარების ორჯერ გაზრდილი რისკი საკონტროლო ინდივიდებთან შედარებით და 50 წლამდე ასაკში დაავადების ხუთჯერ მომატებული რისკი. ამრიგად, ქრომოსომის არასტაბილობის სინდრომების მიხედვით ჰეტეროზიგოტული ინდივიდების წილი მნიშვნელოვანია სიმსივნის განვითარების მიმართ გაზრდილი რისკის მატარებელ ინდივიდებს შორის.

უჯრედული ციკლის მცველი და საერთო კონტროლის გენების ფუნქცია სპორადული სიმსივნეების შემთხვევაში

TP53 და RB1 სპორადულ სიმსივნეებში

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ლი-ფრაუმენის სინდრომი იშვიათ ოჯახურ სინდრომებს მიეკუთვნება და გამოწვეულია შემკვიდრული გერმინაციული მუტაციით TP53 გენში. აღმოჩნდა, რომ ფუნქციის დაკარგვის სომატური მუტაცია TP53 გენის ორივე ალელში სპორადულ სიმსივნეებში ნანახი ყველაზე გავრცელებული დარღვევაა (ცხრილი 16-3). სპორადულ სიმსივნეებში ხშირია TP53 გენის მუტაციები ან მე-17 ქრომოსომის მოკლე მხრის p13.1-ბენდის დელეციები, რომელიც შეეხება TP53 გენის ლოკუსს. ამ დარღვევათა შემცველი სპორადული სიმსივნეების სპექტრი ფართოა და მოიცავს მკერდის, საკვერცხის, შარდის ბუშტის, საშვილოსნოს ყელის, საყლაპავი მილის, კოლორექტალური, კანის და ფილტვის სიმსივნეებს, თავის ტვინის გლიობლასტომას, ოსტეოგენურ სარკომას და ღვიძლის უჯრედების კარცინომას.

რეტინობლასტომის RB1 გენი ხშირად არის მუტირებული მრავალი სიმსივნის, მათ შორის, მკერდის სიმსივნის შემთხვევაშიც. მაგალითად, ადამიანის მკერდის სიმსივნეებში ნანახი 13q14LOH დაკავშირებულია სიმსივნურ ქსოვილებში RB1-ის ი-რნმ-ის დაკარგვასთან. სხვა სიმსივნეების დროს RB1 გენი ინტაქტურია და მისი ი-რნმ-ის შემცველობა თითქმის უახლოვდება ნორმალურ დონეს, თუმცა მაინც, ამ დროს აღინიშნება p110 RB1 ცილის დეფიციტი. ეს სურათი შეიძლება აიხსნას იმით, რომ RB1-ს რეგულაცია შესაძლოა დაქვეითებული იყოს ონკომირ miR-106*a*-ს ჭარბი ექსპრესიის ფონზე. RB1-ის ი-რნმ წარმოადგენს სამიზნეს და იწვევს მისი ტრანსლაციის ბლოკირებას. ამგვარად, miR-106*a* შეიძლება იყოს ონკოგენი, რომელიც საკუთარ ეფექტს ავლენს P110RB1 ცილის მაკოდირებელი TSG-ის ექსპრესიის დაქვეითების გზით.

BRCA1 და BRCA2 სპორადული მკერდის და საკვერცხის სიმსივნეების დროს

მკერდის სიმსივნის ოჯახურ შემთხვევებში BRCA1 და BRCA2-ის მუტაციათა მატარებელი ინდივიდების სიმსივნურ ქსოვილებში ნორმალური ალელის შემცველი LOH-ის არსებობა განამტკიცებს იმ აზრს, რომ აღნიშნული გენები სიმსივნის სუპრესორ გენებს მიეკუთვნება. მიუხედავად ამისა, მკერდის სიმსივნის სპორადული ფორმის შემთხვევაში BRCA1 ან BRCA2-ის ერთი ალელი დაკარგულია სიმსივნეების შემთხვევათა თითქმის ნახევარში. ამასთანავე, მაშინაც კი, როდესაც ერთი ალელი მუტირებულია, ჰეტეროზიგოტულობას არ კარგავს დარჩენილი ალელი. დაქვეითებული ექსპრესია შესაძლოა უკავშირდებოდეს ეპიგენეტიკურ ცვლილებებს, როგორიცაა პრომოტორის მეთილირება ან ცვლილებები გენების სპლაისინგის მიმდინარეობაში. ამრიგად, TSG-ების დაქვეითებულ ექსპრესიას მნიშვნელოვანი როლი შეუძლია ითამაშოს სპორადული მკერდის სიმსივნის პათოგენეზში მუტაციისა და დაქვეითებული ექსპრესიის კომბინირებით.

მკერდის სიმსივნის სპორადული ფორმით დაავადებულ პირთა სიმსივნურ და ნორმალურ ქსოვილებში LOH-ის სკანირებისთვის გამოიყენეს შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაციის მოდიფიცირებული მეთოდი მათი ურთიერთშედარების მიზნით. LOH აღმოჩნდა მთელ რიგ ქრომოსომულ რეგიონებში, მათ შორის 1p, 3p, 11p, 13q, 16q და 17p-ში, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ უნდა არსებობდეს მრავალი გენი, რომლებიც მნიშვნელოვანია მკერდის სიმსივნის პროგრესირებისათვის. დადგენილია მე-17 ქრომოსომის მოკლე მხარზე არსებული გენის რაობა, სავარაუდოდ ის არის TP53, სხვა გენები კი ჯერ არ არის იდენტიფიცირებული.

სურათი 16-13 ▪ მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის განვითარების სტადიები, სიმსივნის განვითარების შედარებით განმოგადებული მოლელი (იხ. სურ. 16-2). დარღვევათა მმარდი ხარისხი, რასაც თან ახლავს სიმსივნის სუპრესორი გენების თანდათანობითი დაკარგვა რამდენიმე ქრომოსომიდან და RAS-პროტოონკოგენის აქტივაცია დაუწყვილებლობის რეპარაციის თანმხლები დეფექტით ან მის გარეშე. მოვლენათა თანამიმდევრობა ხშირად, მაგრამ არა ყოველთვის, ისეთია როგორც ეს სურათზეა გამოსახული. მაგალითად, სპორადული სიმსივნე დაუწყვილებლობის რეპარაციის დარღვევით გაცილებით იშვიათია, ვიდრე სპორადული სიმსივნე დაუწყვილებლობის რეპარაციის დეფექტის გარეშე; მაგრამ თუ ასეთი დეფექტი არსებობს, ის მიმდინარეობს განსხვავებული, მაგრამ პარალელური გზით და მისი საბოლოო შედეგია ავთვისებიანი სიმსივნის ტერმინალური სტადია.

მემკვიდრული არაპოლიპოზური მსხვილი ნაწლავის სიმსივნე და ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზის გენები მსხვილი ნაწლავის სპორადული სიმსივნის მემთხვევაში

განსხვავებით BRCA1 და BRCA2-საგან, რომლებიც მკერდის სიმსივნის სპორადული ფორმის მემთხვევაში შედარებით იშვიათად გვხვდება მუტანტური ფორმით, მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის ოჯახურ ფორმაზე პასუხისმგებელი გენები აქტიურადაა ჩართული მსხვილი ნაწლავის სპორადული სიმსივნის განვითარების პროცესშიც. ეს გენებია: MLH1, MSH2 და APC (სურ. 16-15). არაოჯახური ფორმის ადენომატოზური პოლიპების მქონე ინდივიდთა თითქმის 70%-ში დადასტურდა სიმსივნის განვითარების "ორჯერ დარტყმის" მოდელის მართებულობა, რაზეც მიუთითებდა ის ფაქტი, რომ ადენომაში (მაგრამ არა მის გარემომცველ ნორმალურ ქსოვილებში) დაკარგული აღმოჩნდა APC გენის ორივე ალელი. დანარჩენ 30%-ს APC გენის ორივე ასლი ნორმალური ჰქონდა, მაგრამ მათ ნახევარს აღმოაჩნდა β-კატენინის გენის მუტაცია, რომელიც იწვევდა β-კატენინის ფოსფორილირების ბლოკირებას და მის დეგრადაციას. ამის მსგავსად, ინდივიდთა 70%-ს, რომელთაც არ გააჩნდათ მემკვიდრული არაპოლიპოზური მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის ოჯახური ანამნეზი, მაგრამ ჰქონდათ RER+ ფენოტიპი და მასთან დაკავშირებული ერთი ან მეტი დაუწყვილებლობის რეპარაციის გენების ორივე ალელის მუტაცია (ან ალელები ტრანსკრიპციულად "გაჩუმებული" ჰქონდათ), აღმოაჩნდათ მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის სპორადული ფორმა. RAS გენური ოჯახის (KRAS-ის) ერთი წევრის გასააქტივებელი მუტაცია, ისევე როგორც TP53-ის ორივე ასლის დაკარგვა, ხშირია მსხვილი ნაწლავის სპორადული სიმსივნის შემთხვევაშიც. მე-18 ქრომოსომის 18q21 უბანში ლოკალიზებული გენის (DCC გენის) ექსპრესიის უნარის დაკარგვა გამოვლინდა მსხვილი და სწორი ნაწლავის სიმსივნის შემთხვევათა დაახლოებით 70%-ში. აღნიშნული გენი კოდირებს იმ მოლეკულათა რეცეპტორს, რომლებიც აქსონების ფუნქციონირებასთან არის დაკავშირებული ნერვული სისტემის ნორმალური განვითარების პროცესში. მსხვილი ნაწლავის სპორადული სიმსივნის შემთხვევათა კიდევ 15%-ში მუტირებულია SMAD+ გენი, რაც იწვევს TGFβ II-რეცეპტორის სასიგნალო ფუნქციის მოშლას.

მსხვილი ნაწლავის სპორადული სიმსივნეების უმეტესობას არა აქვს RER+ ფენოტიპი. ამ დროს უფრო ხშირია ქრომოსომული და გენომური მუტაციები, რაც ორძაფიანი წყვეტის რეპარაციის დეფექტის ან მიტოზში ქრომოსომების არასწორი დაცილებით არის გამოწვეული. პირველი მათგანი განაპირობებს ქრომოსომულ ტრანსლოკაციებს, ხოლო მეორე – ქრომოსომათა გენურიდებლობას და ანეუპლოიდიას. თუ შევაჯამებთ, შეიძლება დავასკვნათ, რომ არსებობს მრავალი სამუალება, რომლებსაც შეუძლია გამოიწვიოს უჯრედის გაყოფისა და ზრდის რეგულაციის მოშლა, ხოლო კიდევ უფრო მეტი ჯერ კიდევ აღმოსაჩენი და შესასწავლია.

მემკვიდრული სიმსივნის გამომწვევ გერმინაციულ მუტაციათა ტესტირება

BRCA1-ის და BRCA2-ის ტესტირება

BRCA1-ში ან BRCA2-ში წარმოშობილი გერმინაციული მუტაციების იდენტიფიკაცია მკერდის სიმსივნიან ავადმყოფებში განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია პრობანდის შვილებისათვის, სიბნელისა და ნათესავებისთვის გენეტიკური კონსულტაციის გაწევისას, რომლის დროსაც უნდა მოხდეს მათთვის სიმსივნის განვითარების რისკის შეფასება. ტესტირება მნიშვნელოვანია თვით ავადმყოფის მკურნალობისათვისაც. მაგალითად, თუ ქალს, რომელსაც ქირურგიული გზით ამოკვეთილი აქვს სარძევე ჯირკვლის სიმსივნე და ტესტირებით აღმოჩნდება, რომ იგი არის BRCA1 მუტაციის მატარებელი, მან შესაძლოა გადაწყვიტოს ჯანსაღი სარძევე ჯირკვლის პროფილაქტიკური მასტერექტომია ან ერთდროული ბილატერალური ოოფორექტომია ორჯერადი ოპერაციისა და დამატებითი ანესთეზიისათვის თავის არიდების მიზნით. მიუხედავად ამისა, პროცენტული წილი მკერდის სიმსივნიანი ქალების საერთო რიცხვიდან, რომელთა დაავადება გამოწვეულია BRCA1 ან BRCA2 გერმინაციული მუტაციებით, მცირეა და შემთხვევით შერჩეულ პოპულაციაში (ანუ, როდესაც საკვლევ პირთა შერჩევა არ ხდება მკერდის ან საკვერცხის სიმსივნის ოჯახური ანამნეზის ან დაავადების გამომეღავნების პერიოდში ავადმყოფის ასაკის საფუძველზე) 1-დან 3%-მდე ინტერვალში ვარიირებს. 50 წელზე დაბალი ასაკის ქალებში, რომელთაც აქვთ საკვერცხის ან მკერდის სიმსივნე (განსაკუთრებით, თუ ჰყავთ რომელიმე მამაკაცი ნათესავი მკერდის სიმსივნის იშვიათი დაავადებით), გაცილებით მაღალია გერმინაციული მუტაციების სიხშირე და ეს მაჩვენებელი დამოკიდებულია იმაზე, თუ რამდენად ახლოა ნათესაური კავშირი საკვლევ პირსა და დაავადებულს შორის. იმის გამო, რომ ესოდენ გრძელი გენების სექვენირება ძვირადღირებული პროცედურაა და თანაც არ არის დადგენილი - არის თუ არა გენებში ფუძეთა

თანამიმდევრობის ცვლილებების შემცველი ყველა ვარიანტი პათოგენური, პრაქტიკულად გაუმართლებელია, რომ ყველა ქალმა ჩაიტაროს გენური სექვენირება BRCA1 და BRCA2 მუტაციების დეტექციის მიზნით.

გენეტიკოს-კონსულტანტებმა და ონკოლოგებმა დაამუშავეს და განავითარეს კლინიკური კრიტერიუმები, რომელთა საფუძველზე ისინი სთავაზობენ მკერდის სიმსივნიან ავადმყოფებს სპეციალურ ინდივიდუალურ კონსულტაციას, თითოეული პაციენტისათვის მისი მდგომარეობის გათვალისწინებით. ხელმისაწვდომია ინდივიდუალური კონსულტაციების მრავალი მეთოდი. ერთი გავრცელებული მეთოდი იყენებს კლინიკურ და გენეტიკურ ცვლად სიდიდეებს, როგორიცაა დაავადების დაწყების ასაკი, მკერდის ან საკვერცხის სიმსივნის ოჯახური ანამნეზი და BRCA1-ის ან BRCA2-ის გერმინაციული მუტაციის მატარებლობა მკერდის სიმსივნიან ავადმყოფებში და ამის საფუძველზე, სთავაზობს საკვლევ პირს BRCA1-ის ან BRCA2-ის სექვენირებას. გარდა ამისა, დაავადების ალბათობის გამოთვლისას, შეიძლება გათვალისწინებულ იქნეს აეთვისებებიანი სიმსივნის ქსოვილის ბიოუტატში ესტროგენული რეცეპტორის და HER2 ონკოგენის ექსპრესიაც. ეს მეთოდი დღეს ფართოდ გამოიყენება პროგნოზის შესაფასებლად. აღნიშნული მარკერები მნიშვნელოვანია იმდენად, რამდენადაც BRCA1 მუტაციის მატარებლებში (წინასწარი მონაცემებით, ეს არ ეხება BRCA2 მუტაციის მატარებლებს) უფრო ხშირია შემთხვევები, როდესაც სიმსივნეებს არ გააჩნია მარკერები, რომლებიც საკმაოდ ხშირია მკერდის სიმსივნის სპორადული ფორმის შემთხვევაში. დღესდღეობით საყოველთაოდ არის მიღებული BRCA1-ის ან BRCA2-ის მუტაციის მატარებლობის შეფასების შემდეგი ზღვრული ნორმა: თუ გამოთვლილი ალბათობა 1/10-ზე მეტი აღმოჩნდება BRCA1-ის ან BRCA2-ის მუტაციის მატარებელში, ეს იქნება ჩვენება იმისათვის, რომ საკვლევ პირს ჩაუტარდეს BRCA1-ის ან BRCA2-ის სექვენირება; მიუხედავად ამისა, ასეთ გადაწყვეტილებას თავად პაციენტი იღებს მკურნალი ექიმის რჩევის საფუძველზე.

განსხვავებული სიტუაციაა მამაკაცებში მკერდის სიმსივნის განვითარების შემთხვევაში. ასეთი მოვლენა 100-ჯერ უფრო იშვიათია ქალებთან შედარებით, მაგრამ თუ ეს მოხდა, გერმინაციული მუტაციების სიხშირე მკერდის სიმსივნის გამომწვევ გენებში, კერძოდ BRCA2-ში, 16%-ის ტოლია. ამრიგად, მკერდის სიმსივნის მქონე ყველა პრობანდი მამაკაცი BRCA1 ან BRCA2 გენების სექვენირების "კანდიდატია" ისევე, როგორც მათი ყველა პირველი რიგის ნათესავი იმ შემთხვევაში, თუ ვერ ხერხდება დნმ-ის სინჯის აღება პრობანდისაგან. მუტაციის აღმოჩენა პრობანდში ან მის პირველი რიგის რომელიმე ნათესავში იმის მაუწყებელია, რომ მუტაციის გამოსავლენი ტესტირება უნდა ჩაუტარდეს ოჯახის ყველა დანარჩენ წევრსაც.

HNPCC გერმინაციული მუტაციების ტესტირება

ოჯახური ანამნეზის გაუთვალისწინებლად, შემთხვევითი წესით შერჩეული მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის მქონე ავადმყოფთა მხოლოდ 4% ატარებს მუტაციას დაუწყვეტლობის რეპარაციის განმსაზღვრელი სამი გენიდან ერთ-ერთში. ეს გენებია: MLH1, MSH2 და MSH6. მკერდის სიმსივნის სპორადული ფორმის შემთხვევის მსგავსად, გენეტიკოსებს უწევთ იმის დასაბუთება, თუ რამდენად მიზანშეწონილია დაუწყვეტლობის რეპარაციული გენების სექვენირების ჩატარება მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის მქონე თითოეული ავადმყოფისათვის და გადაწონის თუ არა ანალიზის მაღალ ხარჯებს და დაბალგამოსადეგიანობას ასეთი მუტაციის გამოვლენის მნიშვნელობა, რაც მას აქვს ავადმყოფის ოჯახის წევრებისათვის. ისეთი კლინიკური ფაქტორები, როგორიცაა: ავადმყოფობის გამოვლენის ადრეული ასაკი (50 წლამდე); სიმსივნის ლოკალიზაცია მსხვილი ნაწლავის პროქსიმალურ ნაწილში; სიმსივნის სხვა, მეორადი კერის არსებობა; მსხვილი და სწორი ნაწლავის ან სხვა სიმსივნეების ოჯახური ანამნეზი (განსაკუთრებით, ენდომეტრიუმის კიბოს შემთხვევაში) და სიმსივნეები მათ ახალგაზრდა, 50 წელზე დაბალი ასაკის ნათესავებში – ყოველივე ეს ძალიან ზრდის იმის ალბათობას, რომ მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის მატარებელი ინდივიდი შეიძლება ატარებდეს დაუწყვეტლობის რეპარაციის გენის მუტაციას. სიმსივნური ქსოვილის მოლეკულური გამოკვლევა, რომელიც მიმართულია RER+ ფენოტიპის გამოსავლენად (როგორც ეს ამავე თავში, ზემოთ განვიხილეთ) ან MLH1, MSH2 ან MSH6 ცილების უქონლობის მიზეზის ძიებისაკენ, რისთვისაც იყენებენ სიმსივნურ ქსოვილში ანტისხეულის შეღებვის მეთოდს, ასევე ზრდის იმის ალბათობას, რომ მსხვილი და სწორი ნაწლავის სიმსივნიანი ავადმყოფი შეიძლება ატარებდეს დაუწყვეტლობის რეპარაციის მუტაციას. კლინიკური და მოლეკულური კრიტერიუმების კომბინირებით ამ ტიპის სიმსივნური ავადმყოფების საერთო რაოდენობიდან გამოიყოფა მცირე ქვეჯგუფი (~4%), რომელთათვის დაუწყვეტლობის რეპარაციის მუტაციის მატარებლობის ალბათობა 80%-ის ტოლია. ამ პირთა მიმართ სექვენირების ჩატარების რეკომენდირება ნამდვილად გამართლებულია; თუმცა თანხის დაზოგვის ყველა მსგავსი მცდელობის ანალოგიურად, რომლებიც მიმართულია გამოსაკვლევ პირთა რიცხვის შემცირებისკენ, რათა გაიზარდოს სექვენირების პოზიტიური შედეგის მქონე ავადმყოფთა რაოდენობრივი მაჩვენებელი, აქაც "იკარგება" და ვერ ხერხდება ბევრი ისეთი ავადმყოფის (თითქმის 20%-ის) გამოვლენა, რომლებიც ატარებენ გერმინაციულ, დაუწყვეტლობის რეპარაციასთან დაკავშირებულ მუტაციებს.

ლიმფომის მემკვიდრული ფორმა, გამოწვეული პრო-აპოპტოზური სიმსივნის სუპრესორი გენების ექსპრესიის დაკარგვით

აუტოიმუნური ლიმფოპროლიფერაციული სინდრომი

აუტოიმუნური ლიმფოპროლიფერაციული სინდრომი იშვიათი აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებაა, რომლისთვისაც დამახასიათებელია მასიური ლიმფადენოპათია, სპლენომეგალია (განსაკუთრებით ბავშვებში) და აუტოიმუნური მდგომარეობა, კერძოდ, ანტისხეულ-დამოკიდებული თრომბოციტოპენია ან ჰემოლიზური ანემია. მიუხედავად იმისა, რომ სინდრომის ძირითადი გამოვლინება აუტოიმუნურ ნიშნებს უკავშირდება, აღნიშნული დაავადების დროს ასევე ხშირია B-უჯრედული ლიმფომისა და ჰოჯკინის ლიმფომის (ლიმფოგრანულემატოზის) მაღალი (შესაბამისად, 14-ჯერ და 50-ჯერ გაზრდილი) სიხშირე.

აუტოიმუნური ლიმფოპროლიფერაციული სინდრომის შემთხვევაში დარღვეულია ლიმფოციტების აპოპტოზის მექანიზმი, რაც გამოწვეულია fas-რეცეპტორისა და მისი ლიგანდის დაზიანებით. აპოპტოზი უჯრედების "თვითმკვლელობის" პროცესია, რომელიც დამახასიათებელია ნორმალური მდგომარეობისთვის. ამ დროს მიტოქონდრიათა მემბრანებში ჩნდება ფორები, საიდანაც გამოსვლას იწყებს მიტოქონდრიაში არსებული ცილები და კალციუმი. ამას მოჰყვება შიდაუჯრედული პროტეაზების აქტივაცია, დნმ-ის ფრაგმენტაცია და უჯრედის კვდომა. ორივე – როგორც Fas, ისე Fas-ლიგანდა წარმოადგენს ჰომოტრიმერს. დომინანტურ-ნეგატიური მუტაცია (იხ. თავი 12) ამ მოლეკულების მაკოდირებელი რომელიმე გენის ერთ ალელში იწვევს რეცეპტორის ან მისი ლიგანდის ფუნქციის დაკარგვას. საბოლოო ჯამში, იქმნება აპოპტოზური სიგნალის დეფიციტი და მოუმწიფებელი T-ლიმფოციტების მასიური ექსპანსია. მოუმწიფებელი T-ლიმფოციტები "ორმაგად ნეგატიური" უჯრედებია (მათ არ გააჩნია არც T-ჰელპერის [T4] და არც T-სუპრესორის [T8] უჯრედული ზედაპირული მარკერები). ამჟამად ჯერ კიდევ არ არის ზუსტად განსაზღვრული, თუ როგორ იწვევს T-ლიმფოციტებში აპოპტოზის დარღვევა სხვადასხვა სახის ლიმფომის განვითარებას. შესაძლოა, ეს უკავშირდებოდეს იმ უჯრედების რაოდენობის მნიშვნელოვნად გაზრდას, რომლებიც მუტაციათა სამიზნეს წარმოადგენს, რის გამოც, შესაბამისად, იზრდება მათი ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის რისკიც.

ციტოგენეტიკური ცვლილებები სიმსივნეების დროს

ანეუპლოიდია და ანეუსომია

როგორც უკვე აღვნიშნეთ მე-5 თავში, ციტოგენეტიკური ცვლილებები სიმსივნისათვის დამახასიათებელი სპეციფიკური ნიშანია, განსაკუთრებით სიმსივნის განვითარების გვიან და შედარებით ავთვისებიან ან ინვაზიურ სტადიებზე. ფიქრობენ, რომ სიმსივნის პროგრესირებისას ხდება იმ გენების დაზიანება, რომლებიც უზრუნველყოფს ქრომოსომების სტაბილურობისა და მთლიანობის დაცვას, აკონტროლებს მიტომური გაყოფის მიმდინარეობის სიმუსტეს.

სიმსივნის პროგრესირების პირველი ციტოგენეტიკური კვლევები ლეიკემიებზე ტარდებოდა, რადგან მაშინ ჯერ კიდევ არ იყო შემუშავებული სიმსივნური უჯრედების კულტივირების და კარიოტიპირების სტანდარტული მეთოდები. როდესაც ქრონიკული მიელოლეიკოზი, რომლისთვისაც დამახასიათებელია 9;22 ფილადელფიური ქრომოსომის არსებობა, ქრონიკულიდან გადადის მძიმე, სიცოცხლისათვის სახიფათო ბლასტური კრიზისის ფაზაში, შესაძლოა წარმოიშვას კიდევ სხვა, დამატებითი ციტოგენეტიკური დარღვევებიც, მათ შორის, რაოდენობრივ-სტრუქტურული ცვლილებები, როგორიცაა 9;22 ტრანსლოკაციური ქრომოსომის მეორე ასლის ან მე-17 ქრომოსომის გრძელი მხრის (17q) იზოქრომოსომის წარმოშობა. ლეიკემიის სხვა ფორმებისათვის, დააჯადების ეტაპის სტადიაზე, სხვა ქრომოსომათშორისი ტრანსლოკაციებია დამახასიათებელი.

ამ უკანასკნელთა მიმართ გამოყენებულმა სპექტრული კარიოტიპირების მეთოდმა (იხ. მე-4 და მე-5 თავები) გამოავლინა გაცილებით მრავალრიცხოვანი დარღვევების არსებობა, ვიდრე ამის საშუალებას იძლეოდა მანამდე არსებული კარიოტიპირებისა და ქრომოსომათა იდენტიფიკაციის მეთოდი ბენდირების ტექნოლოგიების გამოყენებით (სურ. 5-C, იხ. ფერადი ჩანართი). მოგვიანებით დარღვევებს სიმსივნურ სინჯებში შემთხვევითი ხასიათი აქვს და ისინი შეიძლება იყოს იშვიათი აბერაციები, სხვა ცვლილებები კი ხშირად მეორდება ერთდაიმავე ჰისტოლოგიური ტიპის სიმსივნეებში. ეს გვაფიქრებინებს, რომ აღნიშნული მუტაციები რაღაც ფორმით დაკავშირებული არიან მალიგნიზაციის პროცესთან. ზოგიერთი ცვლილება მხოლოდ მეტასტაზირებულ სიმსივნეში გვხვდება და არ არის სიმსივნის პირველად კერაში. სიმსივნეების კვლევა ფოკუსირებულია ამ დარღვევათა ციტოგენეტიკურ და მოლეკულურ იდენტიფიკაციაზე. ბევრი ანომალიისათვის უკვე დადგენილია მათი კავშირი პროტო-ონკოგენებთან ან სიმსივნის სუპრესორ გენებთან და, სავარაუდოდ, გამოწვეულია პროტო-ონკოგენის გაძლიერებული ექსპრესიით ან სიმსივნის სუპრესორი გენის უმოქმედობით.

გენის ამპლიფიკაცია

ტრანსლოკაციებთან და გენის ადგილმდებარეობის სხვა ცვლილებებთან ერთად, სიმსივნეებში ნანახია კიდევ ერთი ციტოგენეტიკური აბერაცია – **გენის ამპლიფიკაცია,** ფენომენი, რომელიც გულისხმობს უჯრედის გენომის ფრაგმენტის მრავალობითი ასლების წარმოშობას. გენის ამპლიფიკაცია მრავალი ტიპის სიმსივნისათვის არის დამახასიათებელი, მათ შორის ნეირობლასტომისათვის, თავისა და კისრის სქვამოზური უჯრედული კარცინომისთვის, მსხვილი და სწორი ნაწლავის სიმსივნისა და თავის ტვინის ავთვისებიანი გლიობლასტომისათვის. დნმ-ის ამპლიფიცირებულ სეგმენტებს ადვილად განსაზღვრავენ შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაციის მეთოდით და რეგინული ქრომოსომული ანალიზისას ისინი ელინდება როგორც ორი ტიპის ციტოგენეტიკური ცვლილება: **გაორმაგებული უმცირესი** (ძალიან პატარა ზომის დამატებითი) **ქრომოსომები** და **ჰომოგენურად ღებვადი უბნები.** ეს უკანასკნელი ნორმალურად არ იღებება ბენდირების მეთოდით და შეიცავს გარკვეული დნმ-ის სეგმენტის მრავალობით ამპლიფიცირებულ ასლებს. ჯერჯერობით ცოტა რამ არის ცნობილი დამატებითი მინიქრომოსომებისა და ჰომოგენურად ღებვადი უბნების წარმოშობის შესახებ, სამაგიეროდ, დანამდვილებით არის დადგენილი, რომ ამპლიფიცირებული უბნები მოიცავს პროტო-ონკოგენების დამატებით ასლებს, როგორიცაა Myc-, Ras-ის და ეპითელური ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის მაკოდირებელი გენები, რომლებიც იწვევს უჯრედების ზრდის სტიმულირებას ან აპოპტოზის ბლოკირებას, ან ორივეს ერთად. მაგალითად, MYCN პროტო-ონკოგენის ამპლიფიკაცია, რომელიც კოდირებს ნორმალურ N-Myc-ს, მნიშვნელოვანი კლინიკური ინდიკატორია ბავშვებში **ნეირობლასტომის** განვითარების პროგნოზირებისათვის. ნეირობლასტომის გვიან სტადიაზე, შემთხვევათა 40%-ში MYCN ამპლიფიცირებულია 200-ჯერ და მეტჯერ. ინტენსიური მკურნალობის მიუხედავად, ავადმყოფთა მხოლოდ 30% აღწევს 3 წლამდე ასაკს. ამის საპირისპიროდ, MYCN-ამპლიფიკაცია გამოვლენილია ნეირობლასტომის ადრეული სტადიის მხოლოდ 4%-ში და აქ პირველი 3 წლის განმავლობაში ცოცხალი გადარჩება ავადმყოფთა 90%. ქიმიოთერაპიული პრეპარატების "სამიზნის" მაკოდირებელი გენების ამპლიფიკაცია, როგორც მექანიზმი, მონაწილეობს წამლის მიმართ რეზისტენტობის განვითარებაში იმ ავადმყოფებში, რომელთაც გავლილი აქვთ ქიმიოთერაპიის კურსი

სიმსივნის პროგრესირება

ოჯახური სიმსივნის სინდრომის შემთხვევაში მემკვიდრეობის ხასიათის თავისებურება იმაში მდგომარეობს, რომ გერმინაციული უჯრედებიდან მემკვიდრეობით მიღებულ ერთი გენის დეფექტს, მაგალითად პროტონკოგენის გააქტივებას ან ფუნქციის დაკარგვას * თმG*-ის მიერ, შეუძლია გამოიწვიოს მრავალსაფეხურიანი პროცესის ინიციაცია, რაც სიმსივნის ფორმირებით დამთავრდება. თუ უჯრედი კლინიკურად გამოხატულ ავთვისებიან ნეოპლაზმად ჩამოყალიბდება, მაშინ ეს დამატებით კიდევ მოითხოვს გარკვეული საფეხურების გაელას (იხ. სურ. 16-2). სპორადული სიმსივნეები, ერთი შეხედვით, შესაძლოა უფრო მძიმე ფორმებს წააგავდეს; აქ თითქოს გამოირიცხება დაავადების განვითარების საფეხურების გამოტოვება; თუმცა მოგიერთი გენი, რომელიც მემკვიდრული სიმსივნური სინდრომების განვითარებას განსაზღვრავს, მუტირებული სახით გვხვდება სპორადული სიმსივნეების შემთხვევაშიც. მათ გარდა, უკვე კლინიკურად გამოხატულ სიმსივნეებში ბევრი სხვა დარღვევაც აღმოჩნდა ციტოგენეტიკური მუტაციების და ეპიგენეტიკური ცვლილებების სახით. შესაბამისად, ხშირად ძნელია განსაზღვრო ამ ცვლილებათა რიგითობა და დაადგინო, რომელმა მათგანმა გამოიწვია მალიგნიზაციის პროგოცირება; მაგრამ, როგორიც არ უნდა იყოს გამშვები მექანიზმი, ჩამოყალიბებამდე სიმსივნე გაიელის მუტანტური და ეპიგენეტიკური ცვლილებების მრავლობით ეტაპებს, რომლებიც ამიანებს და არღვევს გენომის მთლიანობას; გენეტიკური ცვლილებები თანდათანობით მატულობს, გამოიწვევა ანეუპლოიდია და კიდევ უფრო ირღვევა უჯრედული ზრდის კონტროლი. ეს ცვლილებები ასინქრონულად მიმდინარეობს სხვადასხვა ნეოპლაზმურ უჯრედში. მოგიერთ მალიგნიზირებულ უჯრედში ცვლილებები შემთხვევით ხასიათს ატარებს, წარმოიშობა განსხვავებული სიმსივნური ქვეხაზები; მათგან ისეთები, რომლებსაც ზრდისა და გადარჩენის მეტი უნარი აქვთ, გაბატონებულ მდგომარეობას იკავებენ. ამ პროცესში განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია სიმსივნის მოსაზღვრე ნორმალური ქსოვილების როლი. მათი საშუალებით ხდება სისხლის მიწოდება სიმსივნისათვის და კვება. ტრანსფორმირებულ უჯრედებს შეუძლიათ მოსწყდენ სიმსივნურ კერას და მეტასტაზირება განიცადონ სხეულის სხვა ნაწილებში. ამავდროულად, სიმსივნის შემომსაზღვრელი ქსოვილები ერთგვარ ფარს უქმნიან და იცავენ სიმსივნეს იმუნური შემოტევისაგან. ამრიგად, სიმსივნის განვითარება კომპლექსური პროცესია: კომპლექსურია როგორც სიმსივნის შიგნით მიმდინარე პროცესები, ისე მისი ურთიერთობა მის მოსაზღვრე ნორმალურ ქსოვილებთან.

გამოყენებითი გენომიკა და სიმსივნის ინდივიდუალიზებული თერაპია

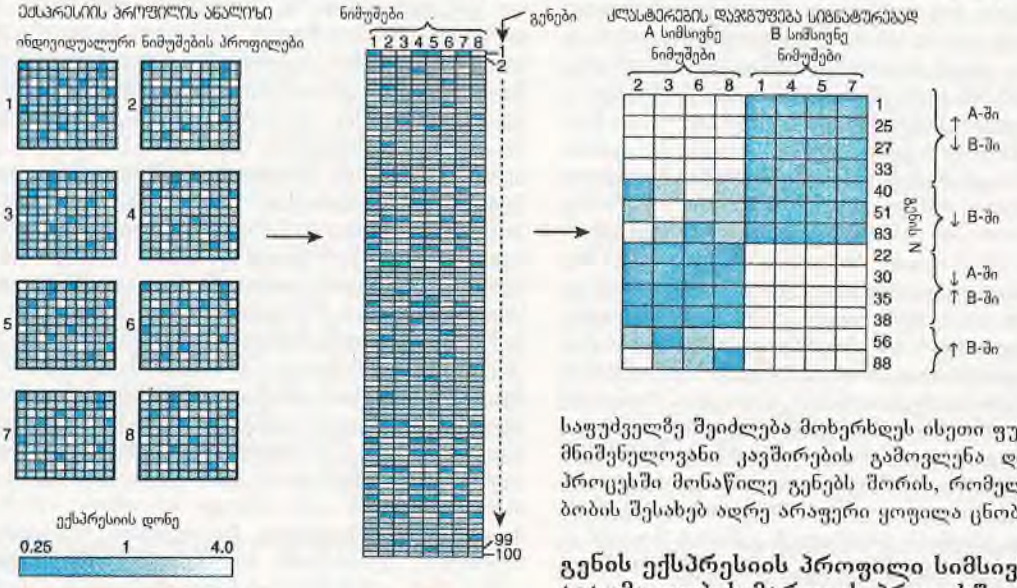
გენომიკა დღეს უკვე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს სიმსივნის დიაგნოსტიკის სიზუსტესა და თერაპიის ოპტიმიზაციაზე. წინამდებარე ქვეთავში განვიხილავთ ახალ გენომურ მეთოდს, ე.წ. **ექსპრესიის პროფილის** (მონახაზის) **ანალიზს,** რომლითაც ხელმძღვანელობენ სიმსივნის დიაგნოსცირებისა და მკურნალობის პროცესში.

გენების ექსპრესიის პროფილის ანალიზი და მათი დაჯგუფება კლასტერებად სიგნატურის შექმნის მიზნით

წარმოვიდგინოთ, რომ გვაქვს სხვადასხვა სიმსივნის ქსოვილთა ნიმუშები და გვსურს შევიმუშავოთ ისეთი მეთოდი, რომელიც მომავალში საშუალებას მოგვცემს ერთმანეთისგან განვასხვავოთ ამ ტიპის სიმსივნეთა ნიმუშები. როგორც მე-4 თავში აღვწერეთ, შედარებითი ჰიბრიდიზაციის მეთოდით სტანდარტული ნიმუშის შესაბამის ნებისმიერი ქსოვილის ნიმუშში შესაძლებელია ერთდროულად გაიზომოს ი-რნმ-ის ექსპრესიის დონე ადამიანის ყველა, 25000-ვე გენში. ი-რნმ-ის ექსპრესიის შეფასება გულისხმობს ე.წ. **გენის ექსპრესიის პროფილს,** რომელიც სპეციფიკურია ამ ნიმუშისთვის. მე-16-14 სურათზე გამოსახულია ჰიპოთეტური იდეალიზირებული სიტუაცია, სადაც სულ 8 ნიმუშია წარმოდგენილი, ორი სახის (*A* და *B*) სიმსივნის ოთხ-ოთხი სინჯი, რომლებიც 100-მდე განსხვავებული გენის პროფილს მოიცავს. ექსპრესიის აღნიშნული პროფილი, რომელიც ამ ნიმუშთა ექსპრესიის ცხრილებიდან მიიღება, ძალზე მნიშვნელოვანია და შედგება ექსპრესიის ამსახველი 800 მაჩვენებლისაგან. რეალურ სიტუაციაში, ექსპერიმენტის შედეგად მიღებული ექსპრესიის პროფილის ანალიზისას ადამიანის ყველა გენის ექსპრესიის შესწავლისთვის შეიძლება ასობით ნიმუშის გამოკვლევა. ამ დროს სწრაფად მიიღება განუსაზღვრელი რაოდენობის მონაცემები, რომლებიც ექსპრესიის მილიონობით მაჩვენებელს აერთიანებს. ამ მონაცემების დახარისხება და ანალიზი არსებითი ხასიათის ინფორმაციის მოსაპოვებლად უაღრესად დიდმნიშვნელოვანი და ძალზე პერსპექტიული საკითხია, რამაც განაპირობა მაღალგანვითარებული სტატისტიკური და ბიოსაინფორმაციო საშუალებების განვითარება. ამ საშუალებათა გამოყენებით შეგვიძლია ისე დავახარისხოთ მონაცემები, რომ შეიძლებოდეს ისეთი გენების ჯგუფების გამოყოფა, რომელთა ექსპრესია კორელირებს ერთმანეთთან, ანუ, სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ერთდროულად იზრდება ან კლებულობს ნიმუშში. გენების დაჯგუფებას მათი ექსპრესიის ხასიათის მიხედვით მათი **კლასტერებად დაჯგუფება** ეწოდება.

შემდეგ იკელევენ გენის ექსპრესიის კლასტერებს, რათა განსაზღვრონ ნიმუშის მახასიათებლებთან მათი კორელაციური კავშირი. მაგალითად, პროფილის ანალიზმა შეიძლება აჩვენოს, რომ გენების რომელიღაც კლასტერი ექსპრესიის მსგავსი პროფილით უფრო ხშირად გვხვდება *A*-, მაგრამ არა *B* სიმსივნის ნიმუშში მაშინ, როდესაც გენთა სხვა კლასტერი მასთან დაკავშირებული ექსპრესიის პროფილით, პირიქით, უფრო ხშირია *B* სიმსივნის ნიმუშში, მაგრამ არ გვხვდება *A*-ში. გენების იმ კლასტერებს, რომელთა ექსპრესია კორელირებს ერთმანეთთან და ნიმუშების გარკვეულ ნაკრებთან, შეადგენს ამ ნიმუშების მახასიათებელ **ექსპრესიის სიგნატურას** (ერთგვარ "ხელწერას"). ჰიპოთეტურ პროფილებში, რომლებიც მე-16-14 სურათზეა გამოსახული, მოგიერთი გენი ავლენს კორელირებულ ექსპრესიას, რომელიც *A* სიმსივნის სიგნატურად ჩაითვლება; *B* სიმსივნეს კი აქვს ისეთი სიგნატურა, რომელიც მიიღება ამ 100 გენის სხვადასხვა ქვეჯგუფის კორელირებული ექსპრესიის შედეგად.

სურათი 16-14 • იდეალიზირებული გენის ექსპრესიის პროფილის ანალიზის სქემატური გამოსახულება რვა ნიმუშის და 100 გენის ექსპერიმენტის მაგალითზე. მარცხნივ: ზოგადი სტანდარტის შესაბამისი რვა სხვადასხვა სინჯის შედარებითი ჰიბრიდიზაციისთვის გამოყენებული გენთა თანამიმდევრობების ინდივიდუალური ცხრილები. გამოსახული შუშის ან სილიკონის ჩიპებზე. მუქი ლერწი აღნიშნავს დაქვეითებულ ექსპრესიას კონტროლთან შედარებით, თეთრით აღნიშნულია გაზრდილი ექსპრესია, ხოლო ღია ლერწი მეესაბამება ნორმალურ ექსპრესიას. (ამ სქემაზე ლერწი და თეთრი ფერები გამოხატავს მხოლოდ შემცირებულ ან გაზრდილ ექსპრესიას, მაშინ, როდესაც რეალურ ექსპერიმენტში იქნებოდა რაოდენობრივი განსხვავებები ინტენსივობის მაჩვენებლებში, რაც სხვადასხვა სიმუქის ფერებით გამოისახებოდა). შუაში: ექსპრესიის 800-ვე მაჩვენებელი ისეა მოწოდებული, რომ ყოველი გენის ფარდობითი ექსპრესია, 1-დან 100-მდე, დალაგებულია ვერტიკალურ სვეტში ცალკეული ნიმუშის ნომერქვეშ. მარჯვნივ: კლასტერების დაჯგუფება სიგნატურად მოიცავს მხოლოდ იმ 13 გენს, რომლებიც ავლენს კორელაციას ნიმუშების ქვეჯგუფებთან. ზოგიერთ გენს აქვს რეციპროკული (მაღალი-დაბალი) ექსპრესია ორი ფორმის სიმსივნეში, სხვები კი ავლენენ კორელაციურ ზრდას ან შემცირებას სიმსივნის მხოლოდ ერთ ფორმაში, მაგრამ არ ავლენენ მეორეში.



გენის სიგნატურის პრაქტიკული გამოყენება

გენის ექსპრესიის პროფილთა გამოყენება სიმსივნეების დასახასიათებლად შეიძლება მოსახერხებელი იყოს ბევრი მიმართულებით. პირველ ყოვლისა, ისინი გვანიჭებს ჩვენ მეტ შესაძლებლობას ერთმანეთისგან გავარჩიოთ სხვადასხვა სიმსივნე გაცილებით მძლავრი საშუალებებით, რომლებიც შეაესებენ სტანდარტულ კრიტერიუმებს და რომლითაც სარგებლობენ პათოლოგები სიმსივნეების დახასიათებისას. ეს კრიტერიუმებია: ჰისტოლოგიური სურათი, ციტოგენეტიკური მარკერები და სპეციფიკური მარკერული ცილების ექსპრესია. პირველ ეტაპზე სიმსივნის თითოეული ტიპისთვის დადგინდება განმასხვავებელი სიგნატურები (მაგალითად, *A* სიმსივნეს ექნება თავისი, *B* სიმსივნეს – საკუთარი სიგნატურა და სხვ.), ამის შემდეგ, *უცნობი* სიმსივნის ნიმუშების ექსპრესიის სურათებს შეადარებენ *A* და *B* სიმსივნეების ექსპრესიის სიგნატურებს და ახდენენ მათ კლასიფიცირებას A-ს მსგავს, B-ს მსგავს, ან ორივესგან განსხვავებულ, სიმსივნეებად. მათი დაჯგუფება დამოკიდებულია იმაზე, თუ რამდენად კარგად მიესადაგება მათი ექსპრესიის პროფილები A-ს და B-ს "ხელწერას". მეორე: შეიძლება აღმოჩნდეს, რომ სხვადასხვა სიგნატურა კორელირებს პროგნოზის, თერაპიის საპასუხო რეაქციის ან რომელიმე სხვა საინტერესო შედეგის კლინიკურ გამოსაელიანობასთან. თუ ეს დასაბუთებულია, ასეთი სიგნატურები გამოყენებული უნდა იქნეს ახალდიაგნოსცირებული ავადმყოფის თერაპიული მკურნალობის მართვაში. და ბოლოს, ფუნდამენტური გამოკვლევისათვის, კლასტერებად დაჯგუფების საფუძველზე შეიძლება მოხერხდეს ისეთი ფუნქციურად მნიშვნელოვანი კავშირების გამოვლენა დაავადების პროცესში მონაწილე გენებს შორის, რომელთა არსებობის შესახებ ადრე არაფერი ყოფილა ცნობილი.

გენის ექსპრესიის პროფილი სიმსივნური ავადმყოფების მართვის პროცესში

გენური ექსპრესიის პროფილი ლიმფომის დიაგნოზის შემთხვევაში

ბარკიტის ლიმფომა არის ექსპრესიის პროფილის ერთ-ერთი მაგალითი, რომლის მიხედვით შესაძლებელია სიმსივნეების მსგავს ტიპებს შორის განსხვავების გამოვლენა, რაც ძალზე მნიშვნელოვანია, რადგან სიმსივნის ეს ფორმები განსხვავებულ მკურნალობას საჭიროებს. ბარკიტის ლიმფომა იშვიათი, მაგრამ ძლიერ აგრესიული B-უჯრედული ლიმფომის მაგალითია, რაზეც ჩვენ ამ თავში, ზემოთ ვსაუბრობდით, რადგან ის დაკავშირებულია t(8;14) ტრანსლოკაციასთან და ამით გამოწვეულ MYC ონკოგენის რეგულაციის დარღვევასთან. შედარებით გავრცელებული და ნაკლებად აგრესიული ფორმაა **დიფუზური დიდი B-უჯრედული ლიმფომა**. ზემოაღნიშნული ორი ფორმის გარჩევა შესაძლებელია ჰისტოლოგიური სურათით, უჯრედის ზედაპირული ცილების ექსპრესიით და t(8;14) ტრანსლოკაციით, მაგრამ ეს პარამეტრები ვერ იქნება ზუსტად შესაფასებელი მაჩვენებლები. ბარკიტის ლიმფომისა და დიფუზიური გიგანტური B-უჯრედული ლიმფომის დიფერენციალური დიაგნოზი უაღრესად მნიშვნელოვანია, რადგან ბარკეტის ლიმფომა საჭიროებს უფრო მკაცრ ქიმიოთერაპიულ რეჟიმს, რომელიც თავზურგტვინის სითხის მკურნალობასაც უნდა მოიცავდეს.

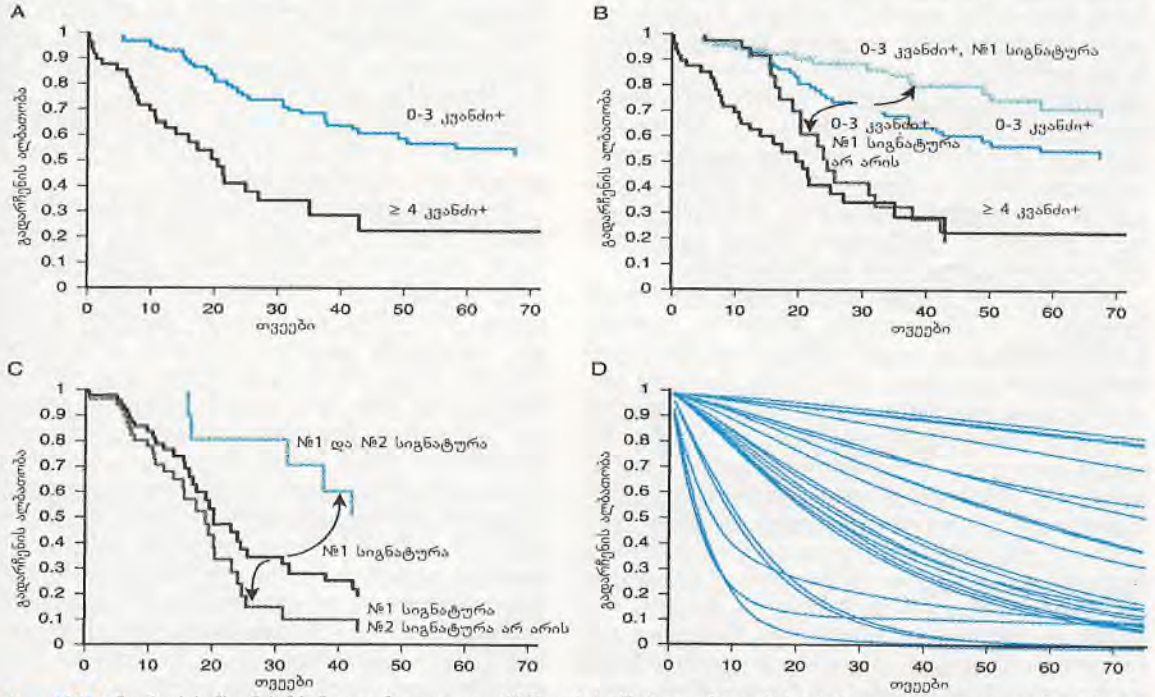
ერთ-ერთ რეტროსპექტულ გამოკვლევაში ჩაატარეს ექსპრესიის პროფილის ანალიზი 35 B-უჯრედული ლიმფომის ნიმუშზე; მათ შორის 29 ნიმუში კლასიფიცირებული იყო, როგორც დიფუზური დიდი B-უჯრედული ლიმფომა, ხოლო ექვსი ნიმუშის კლასიფიცირება ვერ

მოხერხდა ექსპერტ-პათოლოგთა ჯგუფის მიერ ჰისტოლოგიურ სურათზე, უჯრედის ზედაპირული ცილების შესწავლის და ციტოგენეტიკური ანალიზის საფუძველზე. გენის ექსპრესიის პროფილის ანალიზმა აჩვენა, რომ 35 ავადმყოფიდან ცხრას დიფუზური დიდი B-უჯრედული ლიმფომის დიაგნოზით, სინამდვილეში ჰქონდათ ბარკიტის ლიმფომისთვის დამახასიათებელი სიგნატურა და მათ ესაჭიროებოდათ განსხვავებული მკურნალობა; ქიმიოთერაპიის შედეგები რეტროსპექტულ გამოკვლევაში ხელმისაწვდომი აღმოჩნდა ამ ცხრა ავადმყოფიდან შვიდ შემთხვევაში; ხუთ მათგანს ჩატარებული ჰქონდა ქიმიოთერაპიის კურსი, რომელიც გათვალისწინებული იყო დიფუზური დიდი B-უჯრედული ლიმფომის მქონე ავადმყოფების მიმართ და მათგან ვერც ერთმა ვერ იცოცხლა 2 წელზე მეტხანს. ორს ჩაუტარდა ბარკიტის ლიმფომის შესაბამისი ქიმიო-თერაპიული მკურნალობა და ერთმა მათგანმა 5 წელზე მეტი იცოცხლა. მართალია, ეს რიცხობრივი მაჩვენებლები მცირეა შედეგების განზოგადებისთვის, მაგრამ მაინც, ეს გამოკვლევა იმის მაჩვენებელია, რომ გენის ექსპრესიის სიგნატურების გამოყენება უნდა გახდეს პრიორიტეტული ლიმფომის ამ ორი ფორმის დიფერენციალურ დიაგნოზში ადრე გამოყენებულ სხვა მეთოდებთან მიმართებაში, რათა დავრწმუნდეთ, რომ მომავალში ავადმყოფებს დაესმებათ სწორი დიაგნოზი და დაენიშნებათ სათანადო, ყველაზე ეფექტური მკურნალობა.

გენის ექსპრესიის პროფილის ანალიზი და მკერდის სიმსივნის პროგნოზი

მკერდის სიმსივნის შემთხვევაში ავადმყოფისთვის სათანადო თერაპიის კურსის შერჩევა ექიმისათვის რთულია, რადგან ხშირია რეციდივები, რომელთა პროგნოზირება ძნელია. ცალკეული ავადმყოფის შემთხვევაში რაც უფრო დეტალურად ხდება სიმსივნის გამოკვლევა რეციდივის რისკის და მეტასტაზირების პოტენციის ჩათვლით, მით უფრო ადვილად აკეთებს ექიმი სწორ არჩევანს ქირურგიული და ქიმიოთერაპიული მკურნალობის კურსის მეტნაკლებად აგრესიულ მეთოდებს შორის. მიუხედავად იმისა, რომ ესტროგენის რეცეპტორების უქონლობა და მეტასტაზური სიმსივნის არსებობა ლიმფურ კვანძებში ცუდი პროგნოზის და სიცოცხლის ვადის შემცირების მაუწყებელი ფაქტორებია, წინასწარი პროგნოზი მაინც არ არის ზუსტი. ექსპრესიის პროფილის ანალიზი ახალ პერსპექტივებს სახავს მკერდის სიმსივნის მეთოდის არჩევისას სწორი გადაწყვეტილების მიღების თვალსაზრისით.

158 მკერდის კიბოთი დაავადებულ ავადმყოფზე ჩატარდა რეტროსპექტული გამოკვლევა. მონაცემები მათი კლინიკური მდგომარეობის შედეგების და სიცოცხლის ხანგრძლივობის შესახებ უკვე ცნობილი იყო და ადვილი აღმოჩნდა მათი დაყოფა ორ ჯგუფად იღლიისქვეშა კვანძების მდგომარეობის საფუძველზე იმ ფაქტის



სურათი 16-15 ▪ მკერდის სიმსივნის მქონე ავადმყოფთა გადარჩენადობის ამსახველი მრუდები/survival curves of breast cancer patients. **A**, დაავადების კლინიკური გამოსავლიანობა ავადმყოფებში, რომელთაც აღმოაჩნდათ 0-3 კვანძი და 4-ზე მეტი კვანძი იღლიაში. Clinical outcome *in patients with 0 to 3 positive axillary nodes versus 4 or more positive nodes.* ***B**, ექსპრესიის პროფილის სიგნატურა, აღნიშნული #1-ით, კორელირებს* კლინიკურ გამოსავლიანობასთან; იღლიაში 0-3+ კვანძის მქონე ავადმყოფები დაიყო ორ ჯგუფად – გადარჩენადობის უკეთესი და უარესი მაჩვენებლებით. **C**, სიგნატურა #1-ის ავადმყოფები შეიძლება დაიყოს ასევე ორ ჯგუფად: რომელთაც #1-თან ერთად აქვთ #2 სიგნატურაც და რომელთაც არა აქვთ ეს სიგნატურა/Patients with signature #1 could be partitioned as to outcome into those who also had signature and those who did not. **D**, პერსონალიზებულ პროფილში შეიძლება მოხდეს კვანძის მდგომარეობის, ესტროგენის რეცეპტორის მდგომარეობისა და მრავალობითი გენის ექსპრესიის სიგნატურათა კომბინირება, რომელიც კორელირებს თითოეული ავადმყოფის გადარჩენადობასთან, როგორც ეს ნაჩვენებია ავადმყოფის გადარჩენადობის მრუდზე (ლურჯი) /Node status, estrogen receftor status, and multiple gene expression signatures could be combined into a highly personalized profile that correlated well with survival of each individual patient, as represented by her own unique survival curve (in blue). (Modified from Pittman J, Huang H, Dressman H, et al: Integrated modeling of clinical and gene expression information for personalized prediction of disease outcomes. Proc Natl Acad Sci USA 101:8431-8436, 2004.).

გათვალისწინებით, რომ კვანძების მცირერიცხოვნება განსაზღვრავდა სიცოცხლის მაღალ ხანგრძლივობას (სურ. 16-15). ექსპრესიის პროფილის ანალიზის საფუძველზე განსაზღვრეს სიგნატურა, რომელიც კარგად კორელირებდა ავადმყოფობის ცნობილ შედეგთან. როდესაც გაანალიზეს გენის ექსპრესიის მონაცემები, აღმოჩნდა, რომ სიგნატურა № 1 კორელირებდა იმ ავადმყოფების კლინიკურ გამოსავლიანობასთან, რომელთაც ჰქონდათ 0 – 3 კვანძი. ავადმყოფთა ამ ჯგუფში კიდევ გამოიყოფოდა ინდივიდები მეტი ან ნაკლები გადარჩენის უნარიანობით. შესაძლებელია ასევე სიგნატურების კომბინირება ერთმანეთთან და ამის საფუძველზე განსაზღვრა იმისა, თუ რომელ შემთხვევაში იზრდება ან მცირდება სიცოცხლის ხანგრძლივობა. მაგალითად, № 1 სიგნატურის ავადმყოფები შეიძლება დაიყოს ისეთებად, რომელთაც ამავდროულად აქვთ № 2 სიგნატურაც და რომელთაც არ გააჩნიათ ის. საბოლოოდ, კვანძის მდგომარეობას, ესტროგენის რეცეპტორის მდგომარეობას და გენის ექსპრესიის სიგნატურას ერთმანეთთან კომბინაციაში შეუძლია მოგვცეს პროფილი, რომელიც კორელირებს ცალკეულ ინდივიდუალური ავადმყოფის გადარჩენადობასთან.

იმედი უნდა ვიქონიოთ, რომ ამ სახის გამოკვლევები საშუალებას მისცემს კლინიცისტებს წარმატებით გამოიყენონ ამგვარი კლინიკური კომბინაციები და გენის ექსპრესიის მონაცემები იმ პაციენტების მიმართ, რომელთაც ახლახანს დაესვათ მკერდის სიმსივნის დიაგნოზი, რათა გააკეთონ უკეთესი პროგნოზი და განსაზღვრონ სათანადო თერაპიული კურსის ინტენსივობა. ასეთი მიდგომა, როგორც ჩანს, ზრდის გადარჩენის შანსს იმ ავადმყოფებში, რომლებსაც აქვთ ცუდი პროგნოზი და სთავაზობენ ყველაზე უფრო აგრესიულ რადიო- და ქიმიოთერაპიას. ამის მსგავსად, უკეთესი პროგნოზის სიგნატურის აღმოჩენამ შესაძლოა დაიცვას ეს ავადმყოფები სასტიკი თერაპიული საშუალებების გამოყენების საფრთხისაგან.

ის ფაქტი, რომ პრაქტიკულად ყოველი ავადმყოფის შემთხვევაში ინდივიდუალური პროგნოზი შეიძლება უკავშირდებოდეს კლინიკური ნიშნების და ექსპრესიის სიგნატურების გარკვეულ კომბინაციას, შეიძლება გადაჭარბებულად აფასებდეს ამ მეთოდის მნიშვნელობას. გასათვალისწინებელია, რომ სიმსივნე უნიკალური დარღვევაა თითოეული ინდივიდის შემთხვევაში. ჰეტეროგენურობის არსებობა იმ ავადმყოფებს შორის, რომლებსაც აქვთ ერთ და იმავე სიმსივნის დიაგნოზი, გასაკვირი არ უნდა იყოს, თუ გავითვალისწინებთ ზემოთქმულს. ყოველი ავადმყოფი უნიკალურია იმ გენეტიკური ვარიანტების მიხედვით, რომელსაც ის ატარებს, მათ შორის იმ ვარიანტების მიხედვითაც, რომლებიც განსაზღვრავს, თუ როგორ განვითარდება მასში სიმსივნე და როგორი იქნება ორგანიზმის რეაქცია ამაზე. უფრო მეტიც, სიმსივნის კლონური განვითარება გულისხმობს, რომ შემთხვევითი მუტაციური და ეპიგენეტიკური მოვლენები, სავარაუდოდ, განსხვავებული და უნიკალური კომბინაციებით იქნება წარმოდგენილი თითოეული სიმსივნური ავადმყოფის შემთხვევაში.

არამაკოდირებელი რნმ-ის ექსპრესიის პროფილი

სიმსივნეებში ექსპრესიის პროფილის ანალიზისათვის ღლემდე გამოიყენებოდა ცილა-მაკოდირებელი გენების ცხრილები, მაგრამ გაჩნდა მეტად საინტერესო მონაცემები, რომელთა მიხედვით, *არამაკოდირებელი* რნმ-ის ექსპრესია არანაკლებ ინფორმაციულია (თუ უფრო მეტად არა) სიმსივნეთა ტიპების კლასიფიკაციისთვის. ასეთი გენების შემცველობა გენომში გაცილებით ნაკლებია, რაც კომპლექსური ცხრილების გამარტივების საშუალებას იძლევა. უფრო მეტიც, სიმსივნის ზოგიერთი ფორმის კლასიფიცირება ცილა-მაკოდირებელი ტრანსკრიპტების ექსპრესიის პროფილის ანალიზის საფუძველზე გართულებულია მათი არადიფერენცირებულობის გამო; მათი კლასიფიცირება შესაძლებელია არამაკოდირებელი რნმ-ის ექსპრესიის სიგნატურის საფუძველზე.

○ სიმსივნე და გარემო

წინამდებარე თავში ხაზგასმით აღვნიშნავდით, რომ სიმსივნე გენეტიკური დაავადებაა. ეს შეეხება სპორადულ სიმსივნეებსაც, რომლებიც ონკოგენებში და TSG-ში წარმოშობილი მუტაციების შედეგად ვითარდება. ამ დებულებასთან სრულიადაც არ მოდის წინააღმდეგობაში ის ფაქტი, რომ გარემო პირობებიც ასევე გარკვეულ როლს თამაშობს კანცეროგენეზში. გარემოს ზემოქმედების ქვეშ ჩვენ ვგულისხმობთ სხვადასხვა ტიპის აგენტების ფართო სპექტრისადმი დაქვემდებარებულობას. ეს აგენტებია: საკვები, ბუნებრივი თუ ხელოვნური რადიაცია, ქიმიური ნივთიერებები და ვირუსები. სიმსივნის განვითარების რისკი მნიშვნელოვნად ვარიირებს სხვადასხვა პოპულაციაში და პოპულაციის შიგნით სხვადასხვა გარემოში. მაგალითად, კუჭის კიბო თითქმის სამჯერ უფრო ხშირია იაპონიაში მცხოვრებ იაპონელებში, ვიდრე იმ იაპონელებში, რომლებიც პავაიზე ან ლოს ანჯელესში სახლობენ.

ზოგიერთ შემთხვევაში გარემოს ფაქტორები მოქმედებს როგორც მუტაგენები, რომლებიც იწვევს სომატურ მუტაციებს და, თავის მხრივ, პასუხისმგებელია კანცეროგენეზზე. იმ გამოთვლების მიხედვით, რომლებიც პიროსიმასა და ნაგასაკის ატომური დაბომბვის საფუძველზე გაკეთდა, სიმსივნის განვითარების 75%-იანი რისკი გარემო ფაქტორებით უნდა იყოს განპირობებული. სხვა შემთხვევებში არსებობს გარკვეული კორელაცია ზოგიერთი აგენტის ზემოქმედებასა და სიმსივნის რისკს შორის, როგორიცაა, მაგალითად, უარყოფითი კორელაციური ურთიერთდამოკიდებულება საკვებთან ერთად უჯრედისის მიღებასა და მსხვილი ნაწლავის სიმსივნეს შორის. გარემოში არსებული სხვადასხვა ფაქტორის მოქმედების ბუნების განსაზღვრა, მათი დადებითი თუ უარყოფითი გავლენის დადგენა სიმსივნის განვითარების მაჩვენებელზე, მათი ექსპოზიციით გამოწვეული დამატებითი რისკის შეფასება და მოსახლეობის დაცვის გზების მოძიება ჯანმრთელობის დაცვის სისტემის სერიოზული ბრუნვის საგანს წარმოადგენს.

რადიაცია

ცნობილია, რომ მაიონიზებელი რადიაცია მნიშვნელოვნად ზრდის სიმსივნის განვითარების რისკს. პიროსიმასა და ნაგასაკის ატომური დაბომბვის შემდეგ გადარჩენილებისა და სხვა სხივური რადიაციგანცდილი მოსახლეობის მონაცემებზე დაყრდნობით შეიძლება ითქვას, რომ რადიაციის გამოხატულება ხანგრძლივი ლატენტური პერიოდით ხასიათდება:

ლეიკემიები ვლინდება 5-წლიანი პერიოდის შემდეგ, სიმსივნის ზოგიერთი ფორმა კი 40 წლის შემდეგ იჩენს თავს. დაავადების რისკი დამოკიდებულია ასაკზე და მაქსიმალურია 10 წლამდე ასაკის ბავშვებში და ხანდაზმულებში. როგორც მემოთ აღვნიშნეთ, რადიაცია უფრო მეტად საშიშია იმ პირთათვის, ვისაც აქვს დნმ-ის რეპარაციის უნარის თანდაყოლილი დეფექტი. ნებისმიერი ადამიანი განიცდის მაიონიზებელი რადიაციის სხვადასხვა დოზის მემოქმედებას გარემოში არსებული რადიაციული ფონის (ეს ფონი დიდად ეარიერებს სხვადასხვა ადგილებში), სამედიცინო გამოკვლევების თუ ბირთვული ენერგიის მოხმარების გამო. სამწუხაროდ, ჯერ კიდევ ბევრი რამ რჩება ბუნდოვანი იმასთან დაკავშირებით, თუ რამდენად მნიშვნელოვანია რადიაციის, განსაკუთრებით დაბალი დოზის დასხივების გავლენა სიმსივნის განვითარების რისკზე.

ქიმიური კანცეროგენები

ქიმიურ ნაერთთა კანცეროგენული ეფექტის მიმართ ინტერესი ჯერ კიდევ მე-18 საუკუნეში გაჩნდა, როდესაც შენიშნეს რომ სკროტალური სიმსივნის შემთხვევათა რიცხვი განსაკუთრებით მაღალი იყო ბუხრის მილების ახალგაზრდა მწმენდავებში. დღეს უკვე მრავალი ქიმიური კანცეროგენია გამოვლენილი. ესენია: თამბაქო, სხვადასხვა საკვები კომპონენტი, სამრეწველო კანცეროგენები და ტოქსიკური ნარჩენები. ხშირად, ძნელია დაასაბუთო სიმსივნის გამოწვევის რისკის არსებობა მათ მოქმედებაში, მაგრამ ერთი რამ ცხადია – ყველა კლინიცისტი უნდა ფლობდეს ამ თემის ირგვლივ გარკვეულ ცოდნას და უნდა შეეძლოს ერთმანეთისაგან განასხვავოს უკვე დადგენილი ფაქტები და გაურკვეველი, ჯერ კიდევ საკამათო საკითხები.

ზუსტი მოლეკულური მექანიზმები, რომლითაც ქიმიურ კანცეროგენთა უმეტესობა იწვევს სიმსივნის განვითარებას, ჯერ კიდევ რჩება ინტენსიური კვლევის ობიექტად. ერთ-ერთი თვალსაჩინო მაგალითი, თუ როგორ იწვევს ქიმიური კანცეროგენი სიმსივნის განვითარებას, არის **ღვიძლის კარცინომა**, რომელიც გავრცელების სიხშირით სიმსივნეებს შორის მეხუთე ადგილზეა მსოფლიოში. ღვიძლის კარცინომა მაღალი სიხშირით გვხვდება მრავალ ქვეყანაში, ის აფლატოქსინ B1-ის, პოტენციური კანცეროგენის მიღებითაა გამოწვეული. ეს ნივთიერება დამბებულ მიწის თხილში პროდუცირდება. აღმოჩნდა, რომ აფლატოქსინს შეუძლია გარკვეული ფუძის შეცვლა TP53 TSG-ში, კერძოდ, ის იწვევს თიმინის ტრანსვერსიას გუანინით 249-ე კოდონში, რაც განსაზღვრავს არგინინის კოდონის შეცვლას სერინით განსაკუთრებით მნიშვნელოვან P53 ცილაში, რაზეც ზემოთ ვისაუბრეთ ღი-ფრაუმენის სინდრომთან დაკავშირებულ საკითხების განხილვისას. ეს მუტაცია ნანახია ღვიძლის კარცინომის ავადმყოფთა თითქმის ნახევარში, სადაც აღინიშნება საკვები პროდუქტების დაბინძურება აფლატოქსინით, მაგრამ სიმსივნის ეს ფორმა არ გვხვდება ავადმყოფებში, რომლებსაც ნაკლები შეხება აქვს აფლატოქსინის შემცველ პროდუქტებთან. Arg 248 Ser მუტაცია p53-ში იწვევს ჰეპატოციტების ზრდას, აფერხებს ამ პროცესის კონტროლს და აპოპტოზს, რომელიც დაკავშირებულია ველური ტიპის p53-თან. TP53-ის ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვა ღვიძლის კარცინომაში ასოცირებს სიმსივნის შედარებით აგრესიულ ფორმასთან. მიუხედავად იმისა, რომ ცალკე აღებულ აფლატოქსინი B1-ს შეუძლია გამოიწვიოს ღვიძლის კარცინომა, ის ამავდროულად სინერგისტულად მოქმედებს ქრონიკული ჰეპატიტის B და C ინფექციებთან.

შედარებით რთულია სიტუაცია, როდესაც ორგანიზმი განიცდის ქიმიური ნივთიერებების კომპლექსური ნარევის ზემოქმედებას, რომელთაგან ბევრი აღიარებულია კანცეროგენად და მუტაგენად და ნანახია სიგარეტის ბოლში. არსებობს მასშტაბური ეპიდემიოლოგიური კვლევის შედეგები, რომელთა მიხედვით, სიგარეტის ბოლი ზრდის ფილტვისა და ხორხის, აგრეთვე სხვა ფორმების კიბოს განვითარების რისკს. სიგარეტის ბოლი შეიცავს პოლიციკლურ ნახშირწყალბადებს, რომლებიც მაღალრეაქტიულ ეპოქსიდებად გარდაიქმნება. ეს უკანასკნელი დნმ-ის უშუალო დაზიანების გზით იწვევს მუტაციებს. ამჟამად შეისწავლება ამ ნაერთთა მნიშვნელობა და მოქმედების მექანიზმი კანცეროგენეზის პროცესში,

სიგარეტის მწეველობასთან დაკავშირებით კიდევ ერთი კითხვა ჩნდება: რატომ ხდება, რომ ფილტვის კიბო ემართება მხოლოდ ზოგიერთ მწეველს? სიმსივნის განვითარება და მწეველობა გარემოს და გენეტიკური ფაქტორების ურთიერთქმედების მნიშვნელოვანი ნიმუშია, რომელიც ზრდის ან ამცირებს ქიმიურ ნაერთთა კანცეროგენურ ეფექტს. ფერმენტი **არილ-ჰიდროკარბონ-ჰიდროქსილაზა** (AHH) არის ცილა, რომელიც მონაწილეობს პოლიციკლური ნახშირწყალბადების მეტაბოლიზმში და გვხდება, მაგალითად, თამბაქოს ბოლში. AHH-ს ეპოქსიდურ ფორმაში გადაყავს ნახშირწყალბადები, რაც აადვილებს მათ გამოყოფას ორგანიზმიდან, მაგრამ, ამაღლროულად, ეს ნივთიერება კანცეროგენია. AHH-ს აქტიურობა კოდირებულია ციტოქრომი-P450 გენების CYP1 გენური ოჯახით (იხ. თავი 18). CYP1A1 გენის ერთი კარგად შესწავლილი გენეტიკური პოლიმორფიზმი დაკავშირებულია ფილტვის სიმსივნის მიმართ წინასწარგანწყობასთან. CYP1A1 გენი ექვემდებარება სიგარეტის ბოლის ზემოქმედებას, მაგრამ ინდუცირება ვარიირებს პოპულაციაში CYP1A1 ლოკუსში სხვადასხვა ალელების შემცველობის გამო. ადამიანები, რომლებიც ატარებენ "მაღალი ინდუცირებულობის" ალელს, განსაკუთრებით მწეველები, როგორც ჩანს, ატარებენ ფილტვის კიბოს გაზრდილ რისკს. მეორე მხრივ, ჰომოზიგოტებს რეცესიული "დაბალი ინდუცირებულობის" ალელით, ნაკლებსავარაუდოა, რომ განუვითარდებათ ფილტვის სიმსივნე და ამის მიზეზი ის უნდა იყოს, რომ მათი AHH ნაკლებად ეფექტურია ნახშირწყალბადების მაღალრეაქტიულ კანცეროგენებად გარდაქმნის თვალსაზრისით. პოპულაციაში CYP1A1 გენი ავლენს პოლიმორფულობას, რასაც მოსდევს ნორმალურ პოპულაციაში ნახშირწყალბადის მეტაბოლიზმის არათანაბარი გავრცელება. მესამე პოლიმორფული ციტოქრომი P450-ის გენი CYP2D6 ასევე დაკავშირებულია ფილტვის სიმსივნის მიმართ წინასწარგანწყობასთან. CYP2D6-ის აქტიურობის დაქვეითება აღინიშნება ადამიანთა მცირერიცხოვან ჯგუფში, რომლებიც ჰომოზიგოტური არიან CYP2D6 გენის დაქვეითებული აქტიურობის ალელის მიხედვით. ასეთი ინდივიდები რეზისტენტული არიან სიგარეტის ბოლის და წარმოებაში გამოყენებული კანცეროგენების (მაგალითად, აზბესტის ან პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადების) პოტენციური კანცეროგენული ეფექტის მიმართ. ადამიანებს ნორმალური და გაძლიერებული მეტაბოლიზმით 4-ჯერ აქვთ მომატებული ფილტვის კიბოთი დაავადების რისკი იმ ინდივიდებთან შედარებით, რომლებსაც

შენელებული მეტაბოლიზმი ახასიათებთ. ეს რისკი 18-ჯერ იზრდება ადამიანებში, რომლებსაც სისტემატური შეხება აქვთ ფილტვის სიმსივნის გამომწვევ აგენტებთან. მსგავსი კორელაცია გამოვლენილია აგრეთვე შარდის ბუშტის სიმსივნესთან მიმართებაში.

მიუხედავად იმისა, რომ ჯერ კიდევ დასადგენია ნორმალურ პოპულაციაში სიმსივნის მიმართ განსხვავებული წინასწარგანწყობის გენეტიკური და ბიოქიმიური საფუძვლები, მათ დიდი მნიშვნელობა უნდა ჰქონდეს საზოგადოებრივი ჯანდაცვისთვის. სწორედ ამ მიმართულებით კვლევა გაგვიყვანს ალბათ საბოლოოდ იმ გზაზე, რომელიც სიმსივნის განვითარების მიმართ შედარებით მაღალი გენეტიკური რისკის მატარებელი ინდივიდების იდენტიფიკაციის საშუალებას მოგვცემს.

○ ძირითადი ლიტერატურა

Mitelman F: Catalogue of Chromosome Aberrations in Cancer, 6th ed [on CD-ROM]. New York, John Wiley & Sons, 1998.

Offit K: Clinical Cancer Genetics: Risk Counseling and Management. New York, Wiley-Liss, 1998.

Schneider L: Counseling about Cancer, 2nd ed. New York, Wiley-Liss, 2002.

Vogelstein B, Kinzler KW: The Genetic Basis of Human Cancer, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2002.

Vogelstein B, Kinzler KW: Cancer genes and the pathways they control. Nat Med 10:789-799, 2004.

Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, et al: Environmental and chemical carcinogenesis. Semin Cancer Biol 14:473-486, 2004.

○ სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ

Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, et al: Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. N Engl J Med 354:2715-2763, 2006.

Chen C-Z: MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors. N Engl J Med 353:1768-1771, 2005.

Dave S, Fu K, Wright GW, et al: Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. N Engl J Med 354:2431-2442, 2006.

Esquela-Kerscher A, Slack FJ: Oncomirs-microRNAs with a role in cancer. Nat Rev Cancer 6:259-269, 2006.

Esteller M: Cancer epigenetics: DNA methylation and chromatin alterations in human cancer. Adv Exp Med Biol 532:39-49, 2003.

Greenman C, Stephens P, Smith R, et al: Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. Nature 446:153-158, 2007.

James PA, Doherty R, Harris M, et al: Optimal selection of individuals for BRCA mutation testing: a comparison of available methods. J Clin Oncol 24:707-715, 2006.

Jones PA, Laird PW: Cancer epigenetics comes of age. Nat Genet 21:163-167, 1999.

Knudson AG: Hereditary cancer: two hits revisited. J Cancer Res Clin Oncol 122:135-140, 1996.

Kops GJP, Weaver BAA, Cleveland DW: On the road to cancer: aneuploidy and the mitotic checkpoint. Nat Rev Cancer 5:773-785, 2005.

Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ, Talpaz M: Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. Ann Intern Med 138:819-830, 2003.

Lu J, Getz G, Miska E, et al: MicroRNA expression profiles classify human cancers. Nature 435:834-838, 2005.

Michor F, Iwasa Y, Nowak MA: Dynamics of cancer progression. Nat Rev Cancer 4:197-205, 2004.

Nanda R, Schumm LP, Cummings S, et al: Genetic testing in an ethnically diverse cohort of high-risk women. JAMA 294:1925-1933, 2006.

Parsons DW, Wang T-L, Samuels Y, et al: Colorectal cancer: mutations in a signalling pathway. Nature 436:792, 2005.

Pittman J, Huang E, Dressman H, et al: Integrated modeling of clinical and gene expression information for personalized prediction of disease outcomes. Proc Natl Acad Sci USA 101:8431-8436, 2004.

Shay JW, Wright WE: Telomerase therapeutics for cancer: challenges and new directions. Nat Rev Drug Discov 5:577-584, 2006.

Sjöblom T, Jones S, Wood LD, et al: The Consensus Coding Sequences of Human Breast and Colorectal Cancers. Science 314:268-274, 2006.

Staib F, Hussain SP, Hofseth LJ: TP53 and liver carcinogenesis. Hum Mutat 21:201-216, 2003.

Witt E, Ashworth A: D-Day for BRCA2. Science 297:534, 2002.

სავარჯიშოები

1. რეტინობლასტომით დაავადებულ პირს ცალ თვალში აქვს სიმსივნე, მეორე თვალი კი სალი აქვს. როგორ დაადგინეთ, სპორადულია თუ მემკვიდრეული მისი ეს დაავადება? როგორ გენეტიკურ კონსულტაციას შესთავაზებთ პაციენტს? რა სახის ინფორმაცია უნდა ჰქონდეთ მშობლებს, სანამ გადაწყვეტდნენ კიდევ იყოლიონ შვილი?
2. გახსოვთ და დასაბუთეთ მიზეზები, რითაც აიხსნება ის ფაქტი, რომ მსხვილი და სწორი ნაწლავის სიმსივნე ელინდება ბრძანარულ ასაკში, რეტინობლასტომა კი – ბავშვებში.
3. სიმსივნის მრავალი ფორმისათვის დამახასიათებელია მუ-17 ქრომოსომის გრძელი მხრის იზოქრომოსომა. რით ახსნით ამ უფაქტს?
4. ფანკონის ანემიის მქონე ბავშვებში ხშირია კიდურების დეფექტი. რა სპეციფიკური საკითხები წამოიჭრება განსახილველად იმ შემთხვევაში, თუ განხდება ქირურგიული ჩარევის საჭიროება?
5. ვანდას, რომლის დასაც აქვს მკერდის სიმსივნის პრემენოპაუზური ბილატერალური ფორმა, აქვს მკერდის სიმსივნის განვითარების უფრო მაღალი რისკ-ფაქტორი, ვიდრე ვილმას, რომლის დასაც აქვს პრემენოპაუზური მკერდის სიმსივნე მხოლოდ ერთ სარძევე ჯირკვალში. ამასთან, ორივე, ვანდაც და ვილმაც, იმყოფებიან უფრო მაღალი რისკის ქვეშ, ვიდრე ვინი, რომელსაც აქვს სრულიად ნეგატიური ოჯახური ანამნეზი. განსაჯე, რა მნიშვნელობა აქვს მოლეკულურ გენეტიკურ ტესტირებას ამ ქალებისათვის. როგორი იქნება მკერდის სიმსივნის განვითარების რისკი მათში, თუ პათოგენური BRCA1 ან BRCA2 მუტაცია აღმოაჩნდება მის რომელიმე დაავადებულ ნათესავს? თუ არცერთ ნათესავს არ აღმოაჩნდება მუტაცია?
6. რომელ თეორიას მეშოკვეთავამბედით იმის ასახსნელად, თუ რატომ არის ასე მცირერიცხოვანი გაფაქტიეებული ონკოგენებით გამოწვეული აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეული სიმსივნის სინდრომები, მაშინ, როდესაც ხშირია TSG-ში გერმინალიული მუტაციით გამოწვეული სიმსივნეები?

თავი 17

პერსონალიზებული გენეტიკური მედიცინა

ას წელიწადზე მეტი გავიდა მას შემდეგ, რაც ბრიტანელმა ექიმმა და მკვლევარმა არჩიბალდ გაროდმა მემკვიდრეობითობის მენდელისეული კანონები გამოიყენა ადამიანის დაავადებების მიმართ და მედიცინაში შემოიტანა ცნება: **მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევები**, რითაც, ფაქტობრივად, საფუძველი ჩაუყარა ბიოქიმიურ გენეტიკას, როგორც დარგს. ამ ცნებაში გაროდი უფრო მეტს გულისხმობდა, ვიდრე უჩვეულო ბიოქიმიურ ცვლილებებს, რომლებიც დამახასიათებელია შუალედური მეტაბოლური დარღვევების მატარებელი ინდივიდებისთვის. გაროდმა იწინასწარმეტყველა ქიმიური ინდივიდუალიზმის არსებობა ამ სიტყვის ყველაზე ფართო მნიშვნელობით, რაც გულისხმობს ყოველივე იმას, რითაც ჩვენ ერთმანეთისაგან განვსხვავდებით – ინდივიდუალური გენეტიკური კონსტიტუციით განპირობებულ ჯანმრთელობის მდგომარეობას და დაავადებების მიმართ წინასწარგანწყობას. აი, რას წერდა გაროდი 1902 წელს:

> *... ფაქტორები, რომლებიც გვანიჭებს ჩვენ წინასწარგანწყობას ან იმუნიტეტს დაავადებათა მიმართ, მემკვიდრეობითია. ის შეეხება ჩვენს ნაგიფ ქიმიურ სტრუქტურას და, უფრო მეტიც, მოლეკულათა ჯგუფებს, რომლებიც სწორედ იმ ქრომოსომების შემადგენლობაში შედის, საიდანაც ჩვენ წარმოვიშვით.*

ახლა, ას წელიწადზე მეტი ხნის შემდეგ, ადამიანის გენეტიკის ერაში, ჩვენ უკვე ვაქვს ყველა საშუალება შევაფასოთ ინდივიდის გენოტიპი ყველა სათანადო ლოკუსში და დავახასიათოთ ადამიანის უნიკალური "ქიმიური ინდივიდუალობის" გენეტიკური საფუძველი. როდესაც გვეცოდინება თითოეული ინდივიდის გენეტიკური ვარიანტები, რომლებიც განსაზღვრავს მისი ჯანმრთელობის მდგომარეობას, დაავადების თავიდან აცილების ან მკურნალობის თავისებურებებს და შეეძლებთ ამ ცოდნის, როგორც სამედიცინო მომსახურების ერთ-ერთი რუტინული დეტალის, გამოყენებას მნიშვნელოვანი კლინიკური გადაწყვეტილებების მიღებისას, მაშინ შეგვეძლება იმის თქმა, რომ უკვე შევედით **პერსონალიზებული გენეტიკური მედიცინის** ერაში. ეს არის ადამიანის გენომის პროექტის ერთ-ერთი უმთავრესი მიზანი, თუმცა პერსონალიზებული გენეტიკური მედიცინა. ფართო გაგებით, მაინც ცალკეულ ავადმყოფებზე ორიენტირებული სამედიცინო მომსახურების მხოლოდ ერთი კომპონენტია. ავადმყოფის მკურნალი ექიმი დიაგნოზის დასმისას ამავდროულად ითვალისწინებს ინდივიდის განვითარების ისტორიას, საცხოვრებელი გარემო ფაქტორების მემოქმედებას და სოციალურ წარსულს; იგი კონსულტაციას უწევს ავადმყოფს, ურჩევს პრევენციული ზომების მიღებას, უწევს საექიმო მეურვეობას და მკურნალობს მას.

წინა თავში, რომელშიც სიმსივნის გენეტიკას განვიხილავდით, ჩვენ აღვწერეთ ის უახლესი მძლავრი გენომური ტექნოლოგიები, რომლებიც განსაზღვრავს, თუ რომელი მუტაცია ან პოლიმორფიზმის ფორმა გვხვდება სიმსივნეებში და როგორია რნმ-ის ექსპრესიის სურათი. სწორედ ეს მონაცემები გამოიყენება ამჟამად სიმსივნის მოლეკულური დახასიათებისას (იხ. თავი 16). ეს ინფორმაცია აღასტურებს ასეთი მიდგომის სისწორეს სიმსივნური ავადმყოფის ინდივიდუალურ თერაპიასა და მკურნალობის კურსის წარმართვაში და არის ნიმუში იმ დარგის პრაქტიკული გამოყენებისა, რასაც **გენომური მედიცინა** შეგვიძლია ვუწოდოთ. წინამდებარე თავში მოვიყვანთ სამედიცინო მომსახურების სფეროში გენეტიკისა და გენომიკის ინდივიდუალიზებული გამოყენების სხვა მაგალითებსაც, რომლებიც ასიმპტომური ინდივიდების სკრინინგს შეეხება და მიმართულია დაავადებათა მიმართ წინასწარგანწყობის გამოსაელენად, გაგაცნობთ აგრეთვე ამ ცოდნის გამოყენებას ჯანდაცვის სამსახურის გასაუმჯობესებლად. პირველ ყოვლისა, აღვწერთ, თუ როგორ უნდა გამოვიყენოთ ოჯახის ანამნეზი დაავადების რისკის შესაფასებლად და ასიმპტომური ინდივიდებისათვის პრევენციული თუ თერაპიული ღონისძიებების შესამუშავებლად; მეორეც, აქვე განვიხილავთ პოპულაციური სკრინინგის საკითხებს და შევეხებით გენეტიკური სკრინინგის ერთ-ერთ უძველეს მეთოდს – ანომალიების დეტექციას პრევენტაბელურ დაავადებათა მაღალი რისკ-ჯგუფის ახალშობილებში; და ბოლოს, ვიმსჯელებთ მხოლოდ გენოტიპით განპირობებული გენეტიკური წინასწარგანწყობის მქონე ავადმყოფთა გენეტიკური სკრინინგის საკითხებზე, მიმოვიხილავთ გენეტიკური ეპიდემიოლოგიის ზოგიერთ კონცეფციას და მეთოდს, რომლებიც საყოველთაოდ გამოიყენება დაავადების მიმართ განწყობილი გენოტიპების სკრინინგის შეფასებისას.

○ ოჯახური ანამნეზი, როგორც პერსონალიზებული გენეტიკური მედიცინის ნაწილი

ექიმები უკვე დიდი ხანია იყენებენ პრაქტიკულ საქმიანობაში პერსონალიზებული გენეტიკური მედიცინის საშუალებებს ოჯახის ისტორიის მონაცემების შეგროვების და კლინიკური გადაწყვეტილების მიღების დროს. ეჭვგარეშეა ოჯახური ანამნეზის უდიდესი მნიშვნელობა მონოგენური დაავადებების შემთხვევაში. მენდელისეული მემკვიდრეობის პრინციპებზე

••• ოჯახური ანამნეზი და რისკის შეფასება

მაღალი რისკი

- ადრეულ ასაკში განვითარებული დაავადება პირველი რიგის ნათესავში
- ადრეულ ასაკში განვითარებული დაავადება მეორე რიგის ნათესავში (ეს შეეხება მხოლოდ კორონალურ არტერიულ დაავადებას)
- ორი დაავადებული პირველი რიგის ნათესავი
- ერთი პირველი რიგის ნათესავი გვიან განვითარებული ან დაფარული დაავადებით და ერთი მეორე რიგის ნათესავი ადრეულ ასაკში განვითარებული იმავე ტიპის დაავადებით
- ორი მეორე რიგის ნათესავი დედის ან მამის მხრიდან, თუ ერთ-ერთ მათგანს მაინც აქვს ადრეულ ასაკში განვითარებული დაავადება
- სამი ან მეტი დაავადებული ნათესავი დედის ან მამის მხრიდან
- "საშუალო რისკის" ოჯახური ანამნეზის არსებობა საგვარტომოს ორივე მხარეს

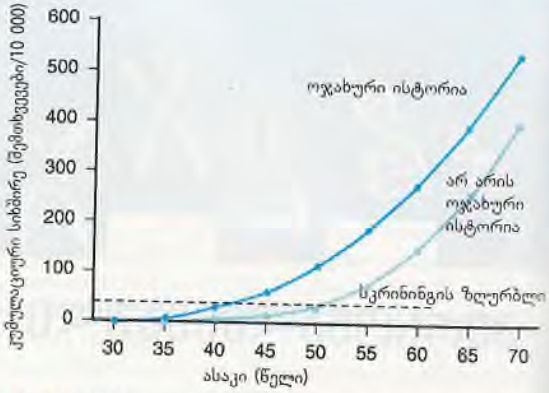
მომიერი რისკი

- ერთი პირველი რიგის ნათესავი გვიან განვითარებული ან დაფარული დაავადებით
- ორი მეორე რიგის ნათესავი იმავე ტიპის გვიან განვითარებული ან დაფარული დაავადებით

საშუალო რისკი

- არ არიან დაავადებული ნათესავები
- მხოლოდ ერთი დაავადებული მეორე რიგის ნათესავი საგვარტომოს ერთ ან ორივე მხარეს
- ოჯახური ანამნეზი უბურკვეველია
- ნაშვილები პირი უურკვეველი ოჯახური ანამნეზით

From Scheuner MT, et al: Am J Med Genet 71:315-324, 1997; quoted in Yoon PW, et al: Genet Med 4:304-310, 2002.



სურ. 17-1 • მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის კუმულაციური სიხშირის (10 000 ინდივიდში) ასაკზე დამოკიდებულების გრაფიკი დაავადების ოჯახური ისტორიის მქონე და არმქონე ადამიანებისთვის. (Data from Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al: A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 331:1669-1674, 1994.)

დაყრდნობით გენეტიკოსები ავადმყოფის ნათესავებს აწვდიან სათანადო ინფორმაციას მათ მიერ დაავადების განვითარების რისკის მატარებლობის შესახებ (იხ. თავი 19). ოჯახური ანამნეზი მნიშვნელოვანია აგრეთვე კომპლექსური დაავადების მიმართ რისკ-ფაქტორის შეფასებისას, რაზეც ჩვენ მე-8 თავში ვსაუბრობდით და არა მარტო იქ – ეს თემა გასდევს წიგნის მთელ შინაარსს. რადგან ინდივიდი ატარებს ოჯახის წევრებთან საერთო გენებს, ნათესავების სამედიცინო ისტორია გენეტიკური წინასწარგანწყობის ერთგვარ ინდიკატორსაც წარმოადგენს, რომელიც კლინიცისტს აწვდის ინფორმაციას, თუ როგორი გავლენა შეიძლება ჰქონდეს ინდივიდის გენეტიკურ კონსტიტუციას მის ჯანმრთელობაზე. უფრო მეტიც, ოჯახის წევრები ხშირად საერთო გარემო პირობებში ცხოვრობენ, აქვთ ერთნაირი კვების რაციონი და ცხოვრების წესი. ამდენად, ნათესავების გამოკვლევით ჩვენ ერთდროულად ვიღებთ ინფორმაციას როგორც საერთო გენების, ისე საერთო გარემო ფაქტორების შესახებ, რომლებიც ურთიერთმოქმედების გზით იწვევენ კომპლექსური მემკვიდრეობითობის ნიშნების მქონე დაავადებებს. თუ ინდივიდს ჰყავს პირველი რიგის ნათესავი მოზრდილთა ასაკისთვის დამახასიათებელი პათოლოგიით, მაგალითად, კარდიოვასკულარული დაავადებით, ოსტეოპოროზით ან ასთმით, მისი რისკი დაავადების მიმართ 2-3-ჯერ იზრდება საერთო პოპულაციურ მაჩვენებელთან შედარებით. ამას უწოდებენ საშუალო პოპულაციური მაჩვენებლის მიმართ მიერად გაზრდილ რისკს (იხ. ქვემოთ ჩარჩოში მოცემული ტექსტი). როგორც მე-8 თავში აღვნიშნავდით, რაც უფრო მეტი ავადმყოფობის კომპლექსური ნიშნის მატარებელი პირველი რიგის ნათესავი ჰყავს ინდივიდს და რაც უფრო ადრეულ ასაკში ეწყებათ მათ დაავადების გამოვლენა, მით უფრო "დატვირთულია" ავადმყოფის ოჯახი წინასწარგანწყობის გენებით და ზემოქმედი გარემო ფაქტორებით და, ამდენად, ოჯახური ანამნეზიდან გამომდინარე, დაავადების რისკი ავადმყოფისათვის მნიშვნელოვნად იზრდება. მაგალითად, მამაკაცს, რომლის ოჯახში პირველი რიგის ნათესავი სამი მამაკაცი დაავადებულია წინამდებარე ჯირკვლის სიმსივნით, 11-ჯერ უფრო მაღალი რისკის მაჩვენებელი აქვს, რომ განუვითარდება სიმსივნის ეს ფორმა, ვიდრე მამაკაცს, რომლის ოჯახის არც ერთ წევრს არა აქვს წინამდებარე ჯირკვლის სიმსივნე.

მას შემდეგ, რაც ინდივიდს ოჯახის ანამნეზზე დაყრდნობით დაუდგენენ მაღალი რისკ-ფაქტორის მატარებლობას, მისთვის შეიძლება შემუშავდეს სამედიცინო მომსახურების ინდივიდუალური პროგრამა. მაგალითად, განვიხილოთ ორი ინდივიდი ღრმა ვენების თრომბოზით. ერთ-ერთი მათგანის ოჯახურ ანამნეზში არის გაურკვეული ეტიოლოგიის ვენური თრომბოზით დაავადების შემთხვევა 50 წელზე ნაკლები ასაკის ნათესავში. მეორე ავადმყოფს კი ოჯახურ ანამნეზში არა აქვს კოაგულაციის რამე დარღვევა. ამ ორ ავადმყოფს უნდა ჩაუტარდეს მკურნალობის განსხვავებული კურსი ლეიდენის ფაქტორის ან პროთრომბინის 20210G>A და ანტიკოაგულაციური თერაპიის მაჩვენებლებზე დაყრდნობით (იხ. თავი 8). ამის მსგავსად, მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის ოჯახური ანამნეზი საკმარისია იმისათვის, რომ ოჯახის 40 წელზე მაღალი ასაკის წევრებს, ჩაუტარდეთ მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის სკრინინგი. სიმსივნის სკრინინგი ტარდება შედარებით აპრობირებული სკრინინგ-მეთოდებით 40 წლის ასაკიდან, 10 წლით უფრო ადრე, ვიდრე ეს ტარდება პოპულაციის სკრინინგის შემთხვევაში. ასე იმიტომ ხდება, რომ 40 წლის ინდივიდისთვის, რომლის რისკი ისეთივეა, როგორიც 50 წლის ნეგატიური ოჯახური ისტორიის მქონე პირისათვის (სურ. 17-1), რისკი კიდევ უფრო იზრდება, თუ ოჯახში დაავადების ორი ან მეტი შემთხვევაა.

სამწუხაროდ, ოჯახურ ანამნეზს სათანადო ყურადღება არ ექცევა კლინიკურ მედიცინაში. ექიმების ერთ-ერთი გამოკითხვისას აღმოჩნდა, რომ მათი მხოლოდ ნახევარი ინტერესდებოდა ახალი პაციენტის ოჯახის ისტორიით და მხოლოდ ერთი მეოთხედი – მეორადი პაციენტის ოჯახური მონაცემებით. ექიმის მიერ გამოკვლეული ცხრა ავადმყოფიდან მხოლოდ ერთს აღმოაჩნდა საგვარტომო ნუსხა, გამოსახული საავადმყოფო ბარათზე. სხვა გამოკითხვის მონაცემებით, რომელიც ასევე ჯანდაცვის მართვის საკითხების კვლევის მიზნით ჩატარდა, გამოკვლეულ ავადმყოფთა ორ მესამედში იგნორირებული აღმოჩნდა ის ფაქტორი, რომ ავადმყოფს ჰყავდა ერთი ან რამდენიმე პირველი რიგის დაავადებული ნათესავი, რაც იმაზე მიანიშნებს, რომ იგი მაღალი რისკ-ჯგუფის წარმომადგენელი იყო ერთ-ერთი ბრდასრული ასაკისთვის დამახასიათებელი კომპლექსური მემკვიდრული პათოლოგიის მიმართ. ალბათ, მიზანშეწონილი იქნება კიდევ ერთხელ გავიმეოროთ 1-ელ თავში ჩვენს მიერ ციტირებული ფრაზა, რომელიც ცნობილ პედიატრს და გენეტიკოსს ბარტონ ჩაილდსს ეკუთვნის: "თუკი ვერ მოიპოვებ კარგ ოჯახურ ანამნეზს, ეს უკვე ცუდი მედიცინაა".

თუ გამოვრიცხავთ მონოზიგოტურ ტყუპებს, რასაკვირველია, არავის აქვს ყველა გენი საზიარო რომელიმე ნათესავთან. ამდენად, ოჯახური ანამნეზი არაპირდაპირი საშუალებაა, რომლის საფუძველზეც გენეტიკური ვარიანტების კომბინაციების მიხედვით შესაძლებელია შეფასდეს საკვლევი პირის დაავადების განვითარების რისკი. ამავდროულად, ოჯახური ანამნეზი წარმოადგენს წინასწარგანწყობის არამგრძნობიარე ინდიკატორს, რადგან ის დამოკიდებულია აშკარად გამოხატული დაავადების შემთხვევებზე. მოშავლის ამოცანაა, ოჯახური ანამნეზისაგან დამოუკიდებლად, ტარდებოდეს პოპულაციური სკრინინგი იმ ცვლილებების გამოსავლენად, რომლებიც ინდივიდთა ჯანმრთელობის ან ავადმყოფობის მდგომარეობას შეესაბამება და ამ ინფორმაციაზე დაყრდნობით შეფასდეს რისკ-ფაქტორების მნიშვნელობები. ყოველივე ეს ხელს შეუწყობს ცალკეული ინდივიდების და მისი ოჯახის წევრების ჯანმრთელობის დაცვის ღონისძიებათა გაუმჯობესებას. აუცილებელია წარმოვაჩინოთ ის ფაქტი, რომ გენეტიკური რისკ-ფაქტორები ინდივიდუალური ავადმყოფების დაავადების ფაქტობრივი რისკის ნამდვილი ინდიკატორებია და, აქედან გამომდინარე, უნდა გავაცნობიეროთ, თუ როგორი სარგებლობის მოტანა შეუძლია ასეთი ინფორმაციის ფლობას ჯანდაცვის სამსახურებისათვის.

○ გენეტიკური სკრინინგი პოპულაციებში

გენეტიკური სკრინინგი პოპულაციური კვლევის მეთოდია, რომელიც მიზნად ისახავს გენეტიკური დაავადების მიმართ გაზრდილი წინასწარგანწყობის მქონე, ანუ რისკ-ფაქტორის მატარებელი პირების გამოვლენას. სკრინინგი პოპულაციის დონეზე არ უნდა აგვერიოს ოჯახური ისტორიის საფუძველზე შერჩეული პირების ტესტირებაში დაავადებაზე ან ნიშნის მატარებლობაზე. პოპულაციური სკრინინგის მიზანია საკვლევი პოპულაციის *ყველა* წევრის გამოკვლევა, განურჩევლად ოჯახური ანამნეზისა. გენეტიკური სკრინინგი ჯანმრთელობის დაცვის ღონისძიებაა და ის სულ უფრო მეტ მნიშვნელობას იძენს, რაც უფრო მეტი და უკეთესი სკრინინგ-ტესტი ხდება ხელმისაწვდომი დაავადების მიმართ გენეტიკური წინასწარგანწყობის გამოსავლენად.

ტესტის კლინიკური დასაბუთება და გამოსადეგობა

ჯანმრთელობის შენარჩუნებისა და დაავადების განვითარებაში გენეტიკური წვლილის განსაზღვრას განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება დაავადების ეტიოლოგიისა და პათოგენეზის გამოსაკვლევად და თერაპიული "სამიზნის" შესარჩევად, მაგრამ სამედიცინო პრაქტიკაში ინდივიდთა შერჩევა ავადმყოფობის მიმართ გაზრდილი წინასწარგანწყობის სკრინინგისათვის დამოკიდებულია ტესტის კლინიკურ მახასიათებელზე და კლინიკურ გამოსადეგობაზე. კლინიკური დასაბუთება არის მაჩვენებელი, რომელიც გამოსახავს, თუ რამდენად ხშირია ტესტის შედეგზე დაყრდნობით სწორად ნავარაუდები ავადმყოფობის განვითარების შესაძლებლობები. ტესტის კლინიკური გამოსადეგობა კი შეესაბამება ხარისხის მაჩვენებელს, რომელიც გამოხატავს ინდივიდის მკურნალობის მიმდინარეობაში შეტანილ ცვლილებებს, რომლებმაც გააუმჯობესა მკურნალობის როგორც სამედიცინო, ისე ეკონომიური გამოსავლიანობა. კლინიკური გამოსადეგობის მაჩვენებელი შეიძლება განისაზღვროს როგორც ინდივიდისათვის, ისე სკრინინგის პროგრამაში ჩართული პოპულაციისათვის.

გენეტიკურ **დაავადებასთან ასოციაცია** არის ის ურთიერთდამოკიდებულება, რომელიც არსებობს წინასწარგანწყობის განმსაზღვრელ ან დამცველობით გენოტიპსა და დაავადების ფენოტიპს შორის. წინასწარგანწყობა ან დამცველობითი გენოტიპი განისაზღვრება ალელის არსებობით (ჰეტეროზიგოტებში ან ჰომოზიგოტებში); მხოლოდ ჰომოზიგოტური გენოტიპით; ჰაპლოტიპით, რომელიც შეიცავს მეზობელი ლოკუსების ალელებს და მრავლობით არაშეჭიდულ ლოკუსებში გენოტიპთა კომბინაციებს. თუ ვივარაუდებთ, რომ ამჟამად გამოყენებული გენოტიპის განსაზღვრის ტესტი სწორად აფასებს ცალკეული ტესტირებული ინდივიდის გენოტიპს (ტესტის **ანალიზური დასაბუთება**), კლინიკური დასაბუთება გამოხატავს, თუ რამდენად ზუსტად შეესაბამება გენოტიპი ფენოტიპურ სურათს და, პირიქით. კლინიკური დასაბუთება დამოკიდებულია იმაზე, თუ რამდენად მგრძნობიარე და სპეციფიკურია გამოყენებული ტესტი ფენოტიპის მიმართ, ანუ ცრუ-ნეგატიურობის და ცრუპოზიტიურობის ხარისხზე. ინდივიდუალურ ავადმყოფთან უშუალო კონტაქტის დროს პერსონალიზებული გენეტიკური მედიცინის მიმდევარი პრაქტიკოსი ექიმი, რომელიც არ კმაყოფილდება მხოლოდ ინფორმაციით ტესტის მგრძნობიარობასა და სპეციფიკურობაზე, მიიჩნევს, რომ კლინიკური დასაბუთება კიდევ საჭიროებს იმის გარკვევას, თუ რამდენად ინფორმაციულია ცალკე აღებული გენოტიპის მაჩვენებლები (ოჯახური ანამნეზის გაუთვალისწინებლად) იმის დასადგენად – იმყოფება თუ არა ავადმყოფი გარკვეული დაავადების განვითარების რისკის ქვეშ. ამის გარკვევას ვახდენთ საკვლევი დაავადების **დადებითი პროგნოზირების** და **ნეგატიური პროგნოზირების სიდიდის** საფუძველზე. ზოგიერთ შემოჩამოთვლილ ფაქტორს შორის ურთიერთდამოკიდებულება კარგად ჩანს 2X2 ცხრილში.

ტესტის პროგნოზული ღირებულების განსაზღვრა

	დაავადება		
გენოტიპი	**დაავადებული**	**ჯანმრთელი**	**სულ**
წინასწარგანწყობის გენოტიპი არის	a*	b	a + b
წინასწარგანწყობის გენოტიპი არ არის	c	d	c + d
სულ	a + c	b + d	a + b + c + d = N

წინასწარგანწყობის გენოტიპის სიხშირე = (a + b)/N

დაავადების გავრცელება = (a + c)/N (როგორც შემთხვევით ნიმუშებში, ისე სრული პოპულაციის გამოკვლევისას)

ფარდობითი რისკის მაჩვენებელი:

$$RRR = \frac{\text{დაავადების გავრცელება წინასწარგანწყობის გენოტიპის მქონე მატარებლებში}}{\text{დაავადების გავრცელება წინასწარგანწყობის გენოტიპის მქონე არამატარებლებში}} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

მგრძნობიარობა: დაავადების მქონე ინდივიდების წილი, რომელთაც აქვთ წინასწარგანწყობის გენოტიპი = a/(a +c)

სპეციფიკურობა: ჯანმრთელი ინდივიდების წილი, რომელთაც არა აქვთ წინასწარგანწყობის გენოტიპი = d/(b+d)

დადებითი პროგნოზის სიდიდე: წინასწარგანწყობის გენოტიპის მქონე ინდივიდების თანაფარდობა, რომლებსაც აქვთ ან მოგვიანებით განუვითარდებათ კონკრეტული დაავადება = a/(a +b)

უარყოფითი პროგნოზის სიდიდე: წინასწარგანწყობის გენოტიპის არამატარებელი ინდივიდების თანაფარდობა, რომლებსაც არა აქვთ და არ განუვითარდებათ კონკრეტული დაავადება = d/(c +d)

* a, b და c-ს მნიშვნელობები მიღებულია პოპულაციის შემთხვევით შერჩეული ნიმუშებიდან, რომლებიც იყოფა წინასწარგანწყობის გენოტიპის მატარებელი და არამატარებელი გენოტიპების რაოდენობაზე. შემდგომში ახდენენ გრძელვადიან დაკვირვებას მოგიერთ მათგანზე, რაც დამოკიდებულია იმაზე, თუ რომელი კვლევა ტარდება მასზე – ჯვარედინი კვეთის თუ კოპორტული ანალიზი) (იხ. შემდგომ ქვეთავებში).

ახალშობილთა სკრინინგი

არსებობს პოპულაციური სკრინინგის სახელმწიფო პროგრამები, რომლებიც ტარდება ახალშობილებში პრესიმპტომური დაავადებული ბავშვების გამოვლენის მიზნით. ეს ღონისძიება იმიტომ ტარდება, რომ მოგიერთი დაავადების შემთხვევაში დროულად დაწყებულ მკურნალობას შეუძლია ინდივიდს თავიდან აიცილოს დაავადება ან შეასუსტოს ავადმყოფობით გამოწვეული შედეგები (იხ. ცხრილი 17-1). ახალშობილთა სკრინინგის შემთხვევაში არ ხდება დაავადების რისკის შეფასება უშუალოდ გენოტიპის გამოკვლევის საფუძველზე. რისკის არსებობაზე მიანიშნებს ახალშობილთა სისხლში მოგიერთი მეტაბოლიტის უჩვეულოდ მაღალი დონე, რაც ასიმპტომურია ახალშობილებში,

ცხრილი 17-1

მოგიერთი დაავადება, რომელის დროსაც გამოიყენება ახალშობილთა სკრინინგი

დაავადება	სიხშირე (100000 ახალშობილზე)*
თანდაყოლილი სიყრუე	200
ნამყლისებრუჯრედოვანი დაავადება	47
პიპოთიროიდიზმი	28
ფენილკეტონურია	3
თანდაყოლილი თირკმელზედა ჯირკვლის პიპერპლაზია	2
გალაქტოზემია	2
ნეკერჩხლის სიროფისებრი შარდის დაავადება	≤1
ჰომოცისტინურია	≤1
ბიოთინიდაზას ნაკლებობა	≤1

* მიახლოებითი სიდიდეები აშშ-სათვის

••• ახალშობილთა სკრინინგის ეფექტური პროგრამის ზოგადი კრიტერიუმები

ანალიზური დასაბუთება

- ხელმისაწვდომია სწრაფი და ეკონომიური ლაბორატორიული ტესტირება,რომელიც გამოაელენს სათანადო მეტაბოლიტს

კლინიკური დასაბუთება

- ლაბორატორიული ტესტი მაღალმგრძნობიარე (არ არის ცრუნეგატიური) და საკმარისად სპეციფიკურია (ცრუპოზიტიურობის დაბალი მაჩვენებლით) მაღალია პოზიტიური პროგნოზის სიდიდე

კლინიკური გამოსადეგობა

- ხელმისაწვდომია მკურნალობა
- ავადმყოფობის სიმპტომების გამოჩენამდე დაწყებული დროული მკურნალობით შესაძლებელია დაავადების შემსუბუქება ან თავიდან აცილება
- რეგისტული დაკვირვებით და ფიზიკური ნიშნებით ვერ ხერხდება დარღვევის გამოვლენა ახალშობილებში – საჭიროა მათი ტესტირება
- დაავადება ხშირია და საკმაოდ სერიოზული იმისათვის, რომ გაამართლოს სკრინინგის ხარჯები, რაც ნიშნავს, რომ სკრინინგი მომგებიანია
- საზოგადო ჯანდაცვის სისტემის ინფრასტრუქტურა საკმარისი სიმაღლეზეა იმისათვის, რომ შეატყობინოს ახალშობილის მშობლებს და მკურნალ ექიმებს სკრინინგის ტესტის შედეგები, დამატებითი ტესტირებით დადასტუროს სკრინინგის შედეგები და დაავადებული უზრუნველყოს ეფექტური მკურნალობით და კონსულტაციით

მაგრამ ისინი იმყოფებიან დაავადების განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ. სკრინინგისათვის შეარჩევენ ხოლმე ისეთ მეტაბოლიტებს, რომლებიც ხასიათდება მაღალი ანალიზური დასაბუთების მაჩვენებლებით იმ გენოტიპისათვის, რომელსაც აქვს მომავალში სერიოზული მეტაბოლური დარღვევების განვითარების დადებითი პროგნოზის მაღალი მაჩვენებელი. დაავადების განმსაზღვრელი გენოტიპის დეტექციისათვის ასეთი ბიოქიმიური კვლევების გამოყენების პარადიგმიდან გამონაკლისია ჰიპოთიროიდიზმის და სმენის უნარის დარღვევასთან დაკავშირებული სკრინინგ-პროგრამები, რომელთა შემთხვევაში თვით ფენოტიპი განსაზღვრავს სკრინინგის და ექიმთა ჩარევის აუცილებლობას (იხ. ქვემოთ).

ზოგადად გენეტიკურ სკრინინგთან დაკავშირებული მრავალი საკითხი კარგადაა გაშუქებული ახალშობილთა სკრინინგის სახელმწიფო პროგრამებში. კერძო შემთხვევებში ახალშობილთა სკრინინგის ჩატარების საფუძველიანობა იმით ფასდება, თუ რამდენად შეესაბამება გარემოება სტანდარტულ კრიტერიუმებს. ეს უკანასკნელი გულისხმობს ანალიზურ და კლინიკურ დასაბუთებას და კლინიკურ გამოსადეგობას (იხ. ჩარჩო). ტესტის შედეგების კლინიკური დასაბუთება ძალზე მნიშვნელოვანია შემდეგი მიზეზების გამო: ცრუპოზიტიური შედეგები მშობლების უსაფუძვლო შეშფოთებას იწვევს და, ამასთან, ზრდის პროგრამის ხარჯებს – ასეთ შემთხვევაში საჭირო ხდება ახალშობილთა ხელახალი ტესტირება დიაგნოზის შესამოწმებლად. ცრუნეგატიური შედეგები მიანის მომტანია საკუთრივ სკრინინგ-პროგრამისათვის და ეჭვქვეშ აყენებს მის მიზანშეწონილობას. ის კრიტერიუმი, რომელიც მოითხოვს, რომ საზოგადო ჯანდაცვის სისტემის ინფრასტრუქტურამ უნდა შეძლოს ზრუნვა სკრინინგის შედეგად გამოვლენილ ახალშობილებზე, ხშირად ყურა-

ცხრილი 17-2

განდევნური მასობრივი სპექტრომეტრიით გამოვლენილი დაავადებები

დაავადება	ნივთიერებები მომატებული შემცველობით
ამინოაციდემია	
ფენილკეტონურია	ფენილალანინი და თიროზინი
ნეკერჩხლის სიროფისებრი შარდის დაავადება	ლეიცინი და იზოლეიცინი
ჰომოცისტინურია	მეთიონინი
ციტრულინემია	ციტრულინი
არგინინოსუქცინური აციდურია	არგინინოსუქცინის მჟავა
პეპტიდურესალური თიროზინემია	მეთიონინი და თიროზინი
ორგანული აციდემია	შესაბამისი აცილკარნიტინის მეტაბოლიტები
პროპიონური აციდემია	
მეთილმალონური აციდემია	
იზოვალერიული აციდემია	
იზოლირებული 3-მეთილკროტონილგლიცინემია	
გლუტარული აციდემია (I ტიპი)	
მიტოქონდრიული აცეტოაცეტილ-CoA თიოლაზას დეფიციტი	
ჰიდროქსიმეთილგლუტარული აციდემია	
მრავლობითი CoA კარბოქსილაზას დეფიციტი	
ცხიმოვანი მჟავების ჟანგვითი პროცესების დარღვევა	შესაბამისი აცილკარნიტინის მეტაბოლიტები
მოკლე ჯაჭვის აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტი	
მოკლე ჯაჭვის ჰიდროქსილ-აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტი	
საშუალო ჯაჭვის აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტი	
ძალიან გრძელი ჯაჭვის აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტი	
გრძელი ჯაჭვის აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას და ტრიფუნქციური ცილის დეფიციტი	
გლუტარული აციდემია (II ტიპი)	
კარნიტინის პალმოთოილტრანსფერაზა II-ის დეფიციტი	

American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Test and Technology Transfer Committee Working Group: Tandem mass spectrometry in newborn screening. Genet Med 2:267-269, 2000.

ღღების მიღმა რჩება სკრინინგის კლინიკურ გამოსადეგობასთან დაკავშირებით მოწყობილ განხილვებში, მაგრამ ეს აუცილებლად უნდა იყოს გათვალისწინებული მოცემულ გარემოებაში სკრინინგის ჩატარების მიზანშეწონილობის შესახებ გადაწყვეტილების მიღებისას. ასეთი სიტუაციის ტიპური შემთხვევა, რომელიც ყველა ზემოჩამოთვლილ კრიტერიუმს აკმაყოფილებს, არის **ფენილკეტონურია** (იხ. თავი 12). უკვე მრავალი წელია ამერიკის შეერთებული შტატების ყველა შტატში, კანადის პროვინციებში და თითქმის ყველა განვითარებულ ქვეყანაში ახალშობილთა სკრინინგი ფენილკეტონურიაზე და ფენილალანინემიის სხვა ფორმებზე ტარდება დაბადებისთანავე სპეციალურ ფილტრზე დაწვეთებულ სისხლში ფენილალანინის მომატებული შემცველობის განსაზღვრის მეთოდით. სკრინინგის პოზიტიური პასუხის შემთხვევაში ზუსტი დიაგნოზის დასასმელად ბავშვს უტარდება დამატებითი გამოკვლევები და ავადობის დადასტურების შემთხვევაში ახალშობილს ენიშნება ფენილალანინით შემღუდული დიეტა გონებრივი ჩამორჩენილობის შეუქცევადი პროცესის თავიდან აცილების მიზნით.

კიდევ ორი დაავადება, რომლებიც სკრინინგის ერთგვარ "სამიზნეს"წარმოადგენს, არის **თანდაყოლილი სიყრუე და თანდაყოლილი ჰიპერთირეოიდიზმი.** სმენის დაკარგვაზე ახალშობილთა სკრინინგის ჩატარება მანდატირებულია აშშ-ის 37 შტატში და კანადის 3 პროვინციაში. თანდაყოლილი სიყრუის შემთხვევათა თითქმის ნახევარი მონოგენური დეფექტებითაა გამოწვეული (შემთხვევა 11). ახალშობილებს, რომელთაც სკრინინგის შედეგად გამოუვლინდებათ თანდაყოლილი სიყრუე, აღრეული ასაკიდანვე ასწავლიან "ნიშნებით ლაპარაკს" და სხვა საკომუნიკაციო საშუალებებს, რათა გააუმჯობესონ მათი მეტყველების უნარი (რაც ხანგრძლივი პროცესია) და მაქსიმალურად დაეხმარონ ბავშვებს ინტელექტუალური განვითარების თვალსაზრისით; სკრინინგი თანდაყოლილ ჰიპერთირეოიდიზმზე – დაავადებაზე, რომელიც გენეტიკურია შემთხვევათა 10-15%-ში, მაგრამ კარგად ექვემდებარება მკურნალობას, საყოველთაოა ამერიკის შეერთებულ შტატებსა და კანადაში და ტანერგილია კიდევ ბევრ სხვა ქვეყანაში. ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონის ჩანაცვლების თერაპია, თუ ის აღრეული ბავშვობის ასაკიდანვე იწყება, სრულიად აარიდებს ბავშვს მძიმე და შეუქცევად გონებრივ ჩამორჩენილობას, რასაც იწვევს თანდაყოლილი ჰიპოთირეოიდიზმი. ამრიგად, ორივე დაავადება – ჰიპოთირეოიდიზმი და სიყრუე სრულად უპასუხებს ახალშობილთა სკრინინგის კრიტერიუმებს.

რიგი სხვა დარღვევებისა, როგორიცაა გალაქტოზემია, ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება (შემთხვევა 37), ბიოტინიდაზას დეფიციტი და თირკმელზედა ჯირკვლის თანდაყოლილი ჰიპერპლაზია, ნეონატალური სკრინინგის პროგრამების ნაწილია ბევრ (ან უმეტეს) შტატში და პროვინციაში, მაგრამ არა ყველგან. თუ მთელი შეერთებული შტატების მასშტაბით განვავრცობთ, ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება გაცილებით ხშირია, ვიდრე ფენილკეტონურია. ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიის გენოტიპის მქონე ასიმპტომური ახალშობილების გამოვლენა არის წინაპირობა იმისა, რომ გატარდება დროული დაცვითი ღონისძიებები მათი სიცოცხლისათვის საშიში ბაქტერიული სეფსისის წინააღმდეგ მანამ, სანამ ის თავს იჩენდეს. ამის გამო ყველგან, გარდა რვა შტატისა, აფრიკული წარმომავლობის ამერიკელთა პოპულაციებში ტარდება ახალშობილების რუტინული სკრინინგი ნამგლისებრუჯრედოვან დაავადებაზე. არჩევანი იმისა, თუ ახალშობილების რომელი დარღვევები უნდა იყოს სკრინინგის სამიზნე, განსხვავებულია სხვადასხვა შტატში და დღესაც ჯანდაცვის სახელმწიფო სააგენტოების დავის საკითხად რჩება.

ტანდემური მასის სპექტროსკოპია

მრავალი წლის განმავლობაში ახალშობილთა სკრინინგი უმეტეს შემთხვევაში ტარდებოდა მოცემული სიტუაციისათვის სპეციფიკური ტესტით. მაგალითად, ფენილკეტონურიაზე შემოწმება ეფუძნებოდა მიკრობულ ან ქიმიურ ანალიზს ფენილალანინის მომატებულ შემცველობაზე. სიტუაცია რადიკალურად შეიცვალა ბოლო ათწლეულის განმავლობაში ახალი ტექნოლოგიის ტანდემური მასის სპექტრომეტრიის (TMS-ის) დანერგვასთან ერთად. ამ მეთოდით შესაძლებელია, ერთი მხრივ, ახალშობილის სისხლის წვეთის ზუსტი და სწრაფი გამოკვლევა ფენილალანინის მომატებულ შემცველობაზე მინიმალური ცრუპოზიტიური გამოსავლიანობით ტესტირების ძველ ტრადიციულ მეთოდებთან შედარებით. მეორე მხრივ, შეიძლება რამდენიმე ათეული სხვა ბიოქიმიური დარღვევის ერთდროული დეტექციაც, რომელთაგან ზოგიერთის დეტექცია ინდივიდუალური ტესტებით ხდებოდა (ცხრილი 17-2). მაგალითად, მრავალ შტატში იყენებდნენ სპეციფიკურ ინდივიდუალურ ტესტებს მეთიონინის დონის მატების სკრინინგისათვის ჰომოცისტინურიის გამოვლენის მიზნით. აღნიშნულ დაავადებას იწვევს ცისტათიონინ-β-სინთეტაზას ნაკლებობა (იხ. თავი 12). ინდივიდუალურ ტესტებს იყენებდნენ აგრეთვე "დატოტვილჯაჭვიანი" ამინმჟავების გამოვლენის მიზნით ნეკერჩხლის სიროფისებრი შარდის სინდრომზე სკრინინგის დროს. TMS-ანალიზით ფენილალანინის შემცველობაზე ამავდროულად შესაძლებელია მომატებული მეთიონინის ან დატოტვილი ამინმჟავების დეტექციაც. მიუხედავად ასეთი შესაძლებლობებისა, TMS ვერ ჩაანაცვლებს დაავადების მიმართ სპეციფიკურ ტესტურ მეთოდებს სხვა დაავადებების მიმართ, რომლებიც ახლახანს ჩართეს ახალშობილთა სკრინინგ-პროგრამაში. შემუშავდა გალაქტოზემიის, ბიოტინიდაზას დეფიციტის, თირკმელზედა ჯირკვლის თანდაყოლილი ჰიპერპლაზიის და ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების სკრინინგ-პროგრამები.

TMS მოსახერხებელია აგრეთვე ახალშობილის ზოგიერთი ისეთი დაავადების სკრინინგისათვის, რომელიც, თუმცა პასუხობს სათანადო კრიტერიუმებს, მაგრამ იმ პერიოდში იმ რეგიონში არ ტარდება ახალშობილთა სკრინინგის შესაბამისი სახელმწიფო პროგრამა. მაგალითად, **აცილ-კოA-დეჰიდროგენაზას მოკლე ჯაჭვის დეფიციტი (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase – MCAD)** არის ცხიმოვანი მჟავას ენერგეტიკული პროცესის დარღვევა, რომელიც, ჩვეულებრივ, ასიმპტომურია და კლინიკურად ვლინდება მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ ავადმყოფს უვითარდება კატაბოლური დარღვევები. MCAD-ის დეფიციტის დროულმა გამოვლენამ დაბადებისთანავე შესაძლოა სიცოცხლე შეუნარჩუნოს ახალშობილს, რადგან ამ დარღვევის გამო ახალშობილები და ბავშვები ადრეულ ასაკში იმყოფებიან სიცოცხლისათვის საშიში ჰიპოგლიკემიის განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ, რასაც კატაბოლური სტრესი (მაგალითად, ვირუსული ინფექცია) იწვევს. MCAD-ის მქონე იმ ბავშვების თითქმის ერთი მეთხუთმეტედი, რომელთაც არა აქვთ დასმული დიაგნოზი, მაშინვე იღუპება, როგორც კი აღმოჩნდება ჰიპოგლიკემიურ მდგომარეობაში; მაგრამ, თუ მათ დროულად უმკურნალებენ, შესაძლებელია მეტაბოლური დარღვევის წარმატებით მართვა. MCAD-ის დეფიციტის შემთხვევაში სკრინინგის მთავარი მიზანია სიფრთხილისა და სიფხიზლისკენ მოუწოდოს დაავადებული ბავშვის მშობლებს და მათ მეკურნალ ექიმებს, რათა ისინი მუდმივ მზადყოფნაში იყვნენ, რომ დაიცვან მეტაბოლიზმის კომპენსირებული მდგომარეობა. შეტევებს შორის პერიოდში ბავშვები პრაქტიკულად ჯანმრთელი არიან და არ საჭიროებენ რეგულარულ ყოველდღიურ მკურნალობას. ერთადერთი, რის დაცვაც აუცილებელია მათთვის, არის კვების ნორმალური რეჟიმი (მათთვის დაუშვებელია შიმშილი).

მიუხედავად იმისა, რომ ახალშობილთა სკრინინგისათვის TMS-ის გამოყენებას ახლავს ნაკლოვანი მხარეებიც, მას აქვს მრავალი სხვა დადებითი მხარეც. გარდა იმისა, რომ TMS უზრუნველყოფს ბევრი ისეთი პათოლოგიის სწრაფ ტესტირებას, რომელთა მიმართ ტარდება სკრინინგი ან საჭიროა სკრინინგის შედეგების გადამოწმება TMS-ის საშუალებით ხდება აგრეთვე თანდაყოლილი არამემკვიდრეობით დარღვევების მქონე ახალშობილების გამოვლენაც. მაგალითად, შეიძლება მეთილმალონური აციდემიით დაავადებული ბავშვების დეტექციაც, რაც გათვალისწინებული არ არის ხოლმე სკრინინგ-პროგრამებში შემთხვევათა იშვიათობის და, შესაბამისად, თერაპიის კურსის სირთულის გამო, დიაგნოზის არსებობა კი თავიდან ააცილებდა ავადმყოფს პროგრესულ ნევროლოგიურ დარღვევებს. TMS გამოავლენს ისეთ სახეცვლილ მეტაბოლიტებსაც, რომელთა ზეგავლენა ჯანმრთელობის მდგომარეობაზე ჯერჯერობით არ არის გარკვეული. მაგალითად, მოკლე ჯაჭვის **აცილ-კოA-დეჰიდროგენაზას (chort-chain acyl-CoA dehidrogenase – SCAD-ის)** დეფიციტი, რომელიც ცხიმოვანი მჟავას დაჟანგვის დარღვევის კიდევ ერთი მაგალითია, უფრო ხშირად ასიმპტომურად მიმდინარეობს, თუმცა ზოგიერთ ავადმყოფს შეიძლება დროდადრო აღენიშნებოდეს ჰიპოგლიკემია. ამრიგად, ალბათობა იმისა, რომ TMS ტესტით SCAD-ის სკრინინგზე დადებითი შედეგის შემთხვევაში ბავშვს ექნება ჰიპოგლიკემიის სიმპტომები, ძალიან დაბალია. ისმის კითხვა: რამდენად გამართლებულია სკრინინგებით მიღებული პოზიტიური პასუხის ნეგატიური შედეგების შესახებ მშობლების ინფორმირება და მათი შეშფოთება, თუ ახალშობილთა უდიდესი უმრავლესობა სრულიადაც არ საჭიროებს რამე განსაკუთრებულ მოპყრობას, რადგან, მიუხედავად ტესტის პოზიტიური შედეგისა, მათ არასოდეს გამოუვლინდებათ ავადმყოფობის სიმპტომები? ამრიგად, TMS-ით გამოვლენილი ყველა დარღვევა ყოველთვის არ შეესაბამება ახალშობილთა სკრინინგის კრიტერიუმებს. ჯანდაცვის ზოგიერთი ექსპერტის აზრით, მშობლებს და ექიმებს უნდა მივაწოდოთ ინფორმაცია არა ყველა მეტაბოლიტის შესახებ, არამედ მხოლოდ იმ დარღვევებზე, რაც მნიშვნელოვანია კლინიკური თვალსაზრისით. სხვები არ იზიარებენ ამ აზრს და მიიჩნევენ, რომ მშობლები და ექიმები ინფორმირებული უნდა იყვნენ თავიანთი შვილების ნებისმიერ მეტაბოლურ დარღვევაზე, რომელიც გამოავლინა სკრინინგმა, მიუხედავად იმისა, უპასუხებს თუ არა დარღვევა ახალშობილთა სკრინინგის სტანდარტულ კრიტერიუმებს. ის ავადმყოფები, რომელთაც აღმოაჩნდებათ კლინიკურად უმნიშვნელო გადახრა ნორმიდან, უნდა იყვნენ დაკვირვების ქვეშ. ყველა ბუმოჩამოთვლილი მიზეზის გამო, TMS ტესტის გამოყენება ახალშობილთა სკრინინგისათვის ჯერ კიდევ დებატების საგნად რჩება.

პრენატალური სკრინინგი

ნაყოფის სტადიაში ძირითადად იყენებენ პოპულაციური სკრინინგის ორ ტესტს: ქრომოსომულ ანალიზს ასაკოვანი დედების შემთხვევაში და დედის სისხლის

შრატში ალფა-ფეტოპროტეინის განსაზღვრას, იგივე ტრიპლო-სკრინინგს ნერვული მილის დეფექტების და ქრომოსომული ანეუპლოიდიის გამოსაელენად. ეს თემა პრენატალური დიაგნოსტიკის კონტექსტში განხილულია მე-15 თავში. სადავო რჩება ერთი საკითხი: თუ დედის ასაკის გამო ხდება ნაყოფის შემოწმება ქრომოსომულ ანომალიაზე და დედა მიდის ინვაზიურ პრენატალურ დიაგნოსცირებასთან დაკავშირებულ რისკზე, რატომ არ უნდა შედიოდეს სკრინინგის პროგრამაში აღებულ სანაყოფე სითხეში ალფა-ფეტოპროტეინების დონის განსაზღვრა (იხ. თავი 15), მთლიანი გენომის გამოკვლევა შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაციის მეთოდით (რაც იძლევა სუბმიკროსკოპული დელეციების გამოვლენის საშუალებას) (თავი 4), კისტური ფიბროზის მუტაციის სკრინინგი (იხ. თავი 12 და შემთხვევა 10) ან სხვა გავრცელებულ ანომალიებზე შემოწმება.

დაავადების მიმართ გენეტიკური წინასწარგანწყობის სკრინინგი

გენეტიკური ეპიდემიოლოგია

დავადებების რისკ-ფაქტორების ეპიდემიოლოგიური კვლევები დიდად არის დამოკიდებული პოპულაციურ სკრინინგზე, რომელიც აფასებს დაავადების გავრცელების, ანუ მოქმედების, არეალს და განსაზღვრავს – ატარებენ თუ არა დაავადებული და ჯანმრთელი ინდივიდები რამე რისკ-ფაქტორს (გენეტიკურს, განპირობებულს გარემო ფაქტორებით, სოციალურს და სხვ). **გენეტიკური ეპიდემიოლოგია** არკვევს, როგორია გენოტიპებისა და გარემო ფაქტორების ურთიერთქმედების გავლენა დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობის მრდაზე ან კლებაზე. ეპიდემიოლოგიური კვლევები ზოგადად სამი განსხვავებული სტრატეგიით ტარდება: დაავადება-კონტროლის, ჯვარედინი კვეთის და კოჰორტული ანალიზის მეთოდებით (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

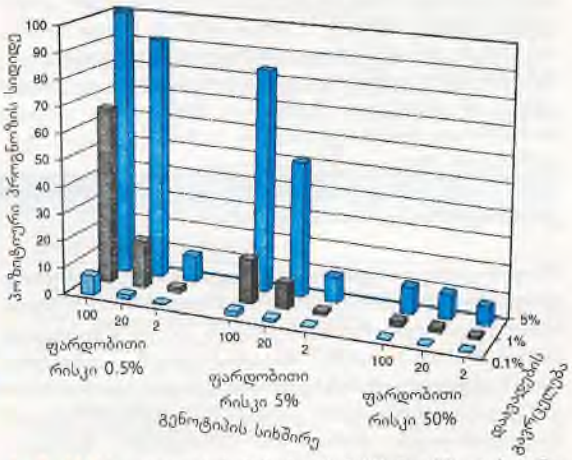
••• გენეტიკურ ეპიდემიოლოგიაში გამოყენებული სტრატეგიები

- **დაავადება-კონტროლი:** შეარჩევენ დაავადებულ და ჯანმრთელ ინდივიდებს, გაგანსაზღვრავენ და ერთმანეთს აღარებენ ორ ჯგუფში გაერთიანებულ მათ გენოტიპებს და ინდივიდებზე მოქმედ გარემო ფაქტორებს
- **ჯვარედინი კვეთის სტრატეგია:** შეარჩევენ შემთხვევითი პოპულაციის ნიმუშს და დაყოფენ ავადმყოფების და ჯანმრთელების ჯგუფებად, განსაზღვრავენ და ერთმანეთს აღარებენ მათ გენოტიპებს და გარემო პირობებს
- **კოჰორტული ანალიზი:** შეარჩევენ პოპულაციის ნიმუშს და ერთხანს აკვირდებიან ვის განუვითარდება დაავადება და ვის არა. შემდეგ შეისწავლიან მათ გენოტიპებს, მათზე მოქმედ გარემო ფაქტორებს და აღარებენ ერთმანეთს. კოჰორტული ჯგუფი შეიძლება შემთხვევითი ან მიზანშიმართულად შეირჩეს მსგავსი გენოტიპის ან გარემო პირობების მიხედვით

კოჰორტული და ჯვარედინი კვეთის კვლევებით ხდება არა მხოლოდ ინფორმაციის მოპოვება სხვადასხვა გენოტიპის ფარდობითი რისკის შესახებ, არამედ დამატებით გვაწვდის ინფორმაციას დაავადების გავრცელებაზე და საკვლევი გენოტიპების სიხშირეზე (თუ მასალის აღება პოპულაციაში შემთხვევით ხასიათის ატარებს). შემთხვევითი შერჩეული კოჰორტის კვლევა არის ყველაზე ზუსტი და სრულყოფილი მეთოდი იმ ფენოტიპების მიმართ, რომლებიც გვიან ვლინდება და მეტი დრო და შანსი აქვს, რომ ხდებოდეს მათი დროული დეტექცია, მაგრამ ეს მეთოდი გაცილებით ძვირია და განვრცობილია დროში. ჯვარედინი კვეთის გამოკვლევები ვერ აღრიცხავს ავადმყოფობის ყველა შემთხვევას. ჯერ ერთი, თუ დაავადება მაღალი ლეტალობით ხასიათდება, რისკ-ფაქტორის მატარებელი დაავადებული ბევრი ინდივიდი სტატისტიკურად აღურიცხავი რჩება. თუკი დაავადება აელენს ასაკზე დამოკიდებულ პენეტრანტობას, ის ავადმყოფები, რომლებიც ატარებენ რისკ-ფაქტორს, ფაქტობრივად არ ხვდებიან ავადმყოფთა კატეგორიაში. მეორე მხრივ, დაავადება-კონტროლის გამოკვლევები საშუალებას აძლევს მკვლევარებს ეფექტურად გამოავლინონ ის ინდივიდები, განსაკუთრებით, იშვიათი ფენოტიპის მქონე ადამიანები, რომელთა ჯვარედინი კვეთის ან კოჰორტული ანალიზისთვის საჭირო იქნებოდა მრავლობითი შემთხვევების გამოკვლევა. მიუხედავად ამისა, თუ გამოკვლევა არ ეფუძნება დაავადებული ინდივიდების სრულყოფილ გამოელენას, როგორი სიზუსტითაც ეს ხდება მოსახლეობის აღწერისას და პოპულაციური კვლევის პროგრამაში, ან თუ გამოყენებულია ნიმუშების შერჩევის შემთხვევითი სქემა, დაავადება-კონტროლის სტრატეგია ვერ მოიპოვებს ინფორმაციას პოპულაციაში დაავადების გავრცელების შესახებ.

დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობის ტესტირება გენოტიპზე დაფუძნებული მეთოდით

გენოტიპის პოზიტიური პროგნოზირების სიდიდე, რომელიც განსაზღვრავს მიდრეკილებას გარკვეული დაავადების მიმართ, დამოკიდებულია პოპულაციაში ამ გენოტიპის სიხშირეზე, დაავადების განვითარების ფარდობით რისკზე, რომელიც ვარიირებს სხვადასხვა გენოტიპისათვის, და დაავადების გავრცელების ხასიათზე. მე-17-2 სურათზე გამოსახულია პოზიტიური პროგნოზის



სურ. 17-2 • დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობის გენოტიპის თეორიული პოზიტიური პროგნოზის სიდიდის გამოთვლა გენოტიპის სიხშირის, დაავადების გავრცელებისა და ფარდობითი რისკის მაჩვენებლების საფუძველზე.

მნიშვნელობები გენოტიპების სიხშირეების მითითებით, დაწყებული 0,5%-დან (იშვიათი ფორმა) და დამთავრებული 50%-ით (გავრცელებული ფორმა), რაც გამოხატავს გენოტიპების ფარდობით რისკს. რისკის მნიშვნელობები ვარიირებს დაბლიდან (2-ჯერ გაზრდილიდან) მაღლისკენ (100-ჯერ გაზრდილ სიდიდემდე) მაშინ, როდესაც დაავადების გავრცელება იცვლება შედარებით იშვიათიდან (0,1%დან) უფრო გავრცელებულ შემთხვევამდე (5%მდე). როგორც ეს მე-17-2 სურათიდან ჩანს, პროგნოზის თვალსაზრისით დაავადების განვითარების ტესტის ღირებულება აშკარად იზრდება, თუ ის ეხება შედარებით იშვიათი წინასწარგანწყობის გენოტიპს, რაც ინდივიდს უფრო მაღალ რისკს ანიჭებს იმ ინდივიდებთან შედარებით, რომელთაც განსხვავებული გენოტიპი აქვთ. აშკარაა საპირისპირო სურათიც: გავრცელებული გენოტიპის ტესტირება, რომელიც ინდივიდს ზომიერ წინასწარგანწყობას ანიჭებს დაავადების მიმართ, პროგნოზის თვალსაზრისით ნაკლებღირებულია.

გთავაზობთ 2X2 ცხრილით (იხ. ზემოთ, ამავე თავში) სარგებლობის მაგალითს, რომელიც წარმოაჩენს წინასწარგანწყობის გენების როლს ერთ-ერთი გავრცელებული დაავადების **კოლორექტალური** სიმსივნის შემთხვევაში. ქვემოთ, ჩარჩოში, მოცემულია მონაცემები პოპულაციურ კვლევაზე დაფუძნებული კოლორექტალური სიმსივნის რისკის შესახებ, რაც განპირობებულია APC გენის პოლიმორფული ვარიანტით (იხ. თავი 16 და (შემობეჭდვა 13)). ეს მუტაცია იწვევს 1307-ე პოზიციაში იზოლეიცინის შეცვლას ლიზინით (Ile1307Lys-ით). აშკენაზის ებრაელებში ამ ვარიანტის ალელური სიხშირე დაახლოებით 3,1%-ის ტოლია, რაც ნიშნავს, რომ 15-დან 1 ინდივიდი არის მოცემული ალელის მიხედვით ჰომოზიგოტი ან ჰეტეროზიგოტი. მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის სიხშირე ავადმყოფთა ამ ჯგუფში 1%-ია. ეს ვარიანტი, რაც აშკენაზის ებრაელთა პოპულაციის დაახლოებით 6%-ში გვხვდება, 2,4-ჯერ ზრდის მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის განვითარების რისკს ალელის არამატარებლებთან შედარებით, რაც მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორია და მთლიანად ამ პოპულაციაში მსხვილი ნაწლავის სიმსივნეთა 9% სწორედ ალელის მოქმედების ეფექტს უკავშირდება. დაბალი პოზიტიური პროგნოზის სიდიდე (2%) ნიშნავს, რომ ინდივიდი, რომლის პასუხი ტესტზე პოზიტიურია ამ ალელისათვის, ატარებს კოლორექტალური სიმსივნის განვითარების მხოლოდ 2%-იან რისკს. ეს სკრინინგი კოჰორტული რომ ყოფილიყო, შესაძლებელი იქნებოდა დიდი სიზუსტით ალგვერიცხა ყველა ის ინდივიდი, რომელსაც მომავალში განვითარდებოდა კოლორექტალური სიმსივნე, ხოლო პენეტრანტობა მხოლოდ 2% იქნებოდა.

კლინიკური გამოსადეგობა

როგორ გადავთარგმნოთ სამედიცინო პრაქტიკის ენაზე დადებითი პროგნოზის სიდიდის 2%-იანი მაჩვენებელი ავადმყოფისთვის, რომლის ტესტის პასუხი დადებითია APC Ile1307 Lys ალელზე? მხოლოდ ტესტის კლინიკური დასაბუთება არ არის საკმარისი დაავადებასთან ასოცირებული გენოტიპების ტესტის მაჩვენებლის სრული შეფასებისათვის. პოზიტიური პროგნოზის სიდიდის აბსოლუტური მაჩვენებელი არ მიუთითებს იმას, თუ რამდენად ღირებულია ტესტირება. ტესტის შეფასება უნდა ხდებოდეს კლინიკურ გამოსადეგობასთან მიმართებაში; ეს ნიშნავს, რომ საჭიროა განისაზღვროს

APC გენის Ile1307Lys ალელი და მსხვილი ნაწლავის სიმსივნე

	მსხვილი ნაწლავის სიმსივნე		
გენოტიპი	დაავადებული	ჯანმრთელი	სულ
Lys1307	7	310	317
Ile1307	38	4142	4180
სულ	45	4452	4497

- ფარდობითი რისკის კოეფიციენტი = RRR

$$= \frac{\text{დაავადების გავრცელება ალელის მატარებლებში}}{\text{დაავადების გავრცელება არამატარებლებში}}$$

$$= \frac{7/317}{38/4180} = 2{,}4$$

- მგრძნობელობა: სწორი ნაწლავის სიმსივნიანი ინდივიდების წილი,რომელთაც აქვთ სათანადო ალელი = 7/45 = 16%
- სპეციფიკურობა: ინდივიდების წილი, რომელთაც არა აქვთ სათანადო ალელი = 4142/4452 = 93%
- დადებითი პროგნოზის სიდიდე: ალელის მატარებელი ინდივიდების წილი, რომელთაც განუვითარდათ სწორი ნაწლავის სიმსივნე = 7/317 = 2%
- უარყოფითი პროგნოზის სიდიდე: ალელის არამატარებელი ინდივიდების წილი, რომელთაც არ განუვითარდათ სწორი ნაწლავის სიმსივნე = 99%

Data from Woodage T, King SM, Wacholder, et al. Nat Genet 20:62-65 1998

– ექნება თუ არა ტესტის შედეგებს რამე გავლენა ჯანმრთელობის დაცვაზე; უფრო ზუსტად, როგორ აისახება ყოველივე ეს ცალკეულ შემთხვევებში ავადმყოფის მოვლაზე ან ჯანდაცვის ზომებზე, თუ ამგვარი სკრინინგი იგეგმებოდა მხოლოდ როგორც რუტინული სამედიცინო დახმარების ნაწილი?

სკრინინგის ტესტის კლინიკური გამოსადეგობა ბევრ ფაქტორზეა დამოკიდებული. ერთი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი ფაქტორია ჯანმრთელობის დაცვის ეკონომიურობა – არის თუ არა სკრინინგი მომგებიანი? გადაწონის თუ არა მოსახლეობის ჯანმრთელობის მდგომარეობის გაუმჯობესება ტესტირების ხარჯებს? თუ შეამცირებს სამედიცინო დახმარების ხარჯვით ნაწილს ინვალიდობის და შრომისუუნარობის მაჩვენებლების შემცირების სანაცვლოდ? აშკენაზის ებრაელებში APCIle1307Lys ალელის სკრინინგის მაგალითზე ტესტირების მოგიერთი სახის გამოსადეგობა იმაზე მიუთითებს, რომ არსებობს საჭიროება მსხვილი ნაწლავის სიმსივნეზე დაწესდეს ზედამხედველობის განსაკუთრებული რეჟიმი, კერძოდ, მიზანშეწონილია უფრო ხშირი სკრინინგი ან სხვადასხვა მეთოდის გამოყენება. სკრინინგის მეთოდები (ფარული სისხლდენის ყამო განავალში შერეული სისხლის ტესტირება, სიგმოიდოსკოპია, სრული კოლონოსკოპია) განსხვავებულია ხარჯების, მგრძნობიარობის, სპეციფიკურობის და უსაფრთხოების მხრივ. ამდენად, თუ როგორი იქნება გადაწყვეტილება, რომელი რეჟიმი დაწესდება, საკმაოდ მნიშვნელოვანია ავადმყოფის ჯანმრთელობის დაცვის თუ მთლიანად ჯანდაცვის სამსახურის ხარჯების თვალსაზრისით.

ყოველთვის ვერ ხერხდება ნათლად დემონსტრირება იმისა, თუ როგორ გაუმჯობესდა ტესტირების შედეგად ჯანდაცვის სამსახურის მაჩვენებლები. მაგალითად, თეთრკანიან მოსახლეობაში 200-250 ინდივიდიდან 1 ჰომოზიგოტია HFE გენში Cys282Tyr-ის მუტაციის მიხედვით, რაც დაკავშირებულია **მემკვიდრულ ჰემოქრომატოზთან** – რკინის ჭარბი შემცველობის დაავადებასთან,

რაც ფარულად, თანდათანობით აზიანებს ღვიძლს და ხელს უწყობს ციროზის განვითარებას **შემთხვევა 17**. მსუბუქი მკურნალობით, რეგულარული ფლებოტომიით და სისხლის გამოშვებით ცდილობენ ორგანიზმში რკინის შემცველობის დაწევას რითაც შესაძლებელია ციროზის თავიდან აცილება. ამ დაავადებისადმი წინასწარგანწყობის გენოტიპი საკმაოდ გავრცელებულია და Cys 282 Tyr-ის მიხედვით ჰომოზიგოტური ინდივიდების 60-80%-ში ბიოქიმიური ანალიზი მიუთითებს ორგანიზმში რკინის ჭარბ დაგროვებაზე. აქედან გამომდინარე, მიზანშეწონილია სკრინინგის ჩატარება ასიმპტომური ინდივიდების ამოცნობის მიზნით, რომლებიც შემდეგ გაიელიან დამატებით ტესტირებას და, თუ დიაგნოზი დადასტურდება, ავადმყოფს დაუწესებენ რეგულარულ ფლებოტომიას, რაც სავსებით მისაღები და მცირე დანახარჯებთან დაკავშირებული ეფექტური საშუალებაა. მაგრამ Cys282Tyr-ალელის მიხედვით ჰომოზიგოტური ინდივიდების უმრავლესობა კლინიკურად ასიმპტომური რჩება. ამიტომ არგუმენტი, რომ ღვიძლის დაავადების თავიდან ასაცილებლად HFE გენის ტესტირების პოზიტიური, წინასწარ ნავარაუდები სიდიდე მემკვიდრული ჰემოქრომატოზის შემთხვევაში ძალიან დაბალია და, შესაბამისად, არგუმენტი იმისათვის, რომ ჩატარდეს პოპულაციური სკრინინგი, არ იქნება საკმარისი. ყველაფრის მიუხედავად, ამ ასიმპტომურ ინდივიდთაგან ბევრს ღვიძლის ბიოფსიის შედეგად დაუდგენენ ხოლმე ღვიძლის ლატენტურ ფიბროზს და ციროზს, რაც იმის მაჩვენებელია, რომ Cys282Tyr-ჰომოზიგოტები შესაძლოა მაინც იყვნენ ღვიძლის დაავადების განვითარების უფრო მაღალი რისკის მატარებლები, ვიდრე ამას აღრე ფიქრობდნენ. ამრიგად, ზოგიერთს მიაჩნია, რომ პოპულაციური სკრინინგი მაინც საჭიროა, რათა მოხდეს იმ ინდივიდების ამოცნობა, რომლებიც სისტემაგურ ფლებოტომიას საჭიროებენ. ასეთი პოპულაციური სკრინინგის გამოსადეგობის საკითხი ჯერ კიდევ დავის საგანია და საჭიროა გაგრძელდეს კვლევები, რათა განისაზღვროს დაავადების ბუნებრივი ისტორია, აგრეთვე ბიოფტატში გამოვლენილი ღვიძლის ლატენტური ფიბროზის და ციროზის მიზეზი, დადგინდეს, ხომ არ არის ეს მძიმე პროგრესული დაავადების საწყისი სტადია!

არსებობს ტესტირების სხვა პოზიტიური და ნეგატიური გამოსავალიც, რომლებიც თავისი ბუნებით, ფსიქოლოგიურ და ეკონომიურ ფაქტორებთან შედარებით, რთული შესაფასებელია. მაგალითად, დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობის გენოტიპის ტესტის დადებითი შედეგის შემთხვევაში, ერთი მხრივ, ავადმყოფები შეიტყობენ, რომ აგარებენ გარკვეულ რისკ-ფაქტორს და ისინი იღებენ სერიოზულ გაფაფხილებას ცხოვრების წესის შეცვლასთან დაკავშირებით. მეორე მხრივ, ეს მათთვის და მათი ნათესავებისათვის მძიმე ფსიქოლოგიური სტრესის ან ფატალიზმის ერთგვარი განცდაა. ასეთ ინდივიდებს შორის კი მრავალად არიან ისეთები, რომლებსაც, ტესტის პოზიტიური შედეგების მიუხედავად, შესაძლოა არასოდეს განუვითარდეთ დაავადება. ის ავადმყოფები, რომლებსაც აქვთ ცრუნეგატიური პასუხი ტესტზე, შეიძლება ტყუილუბრალოდ იყვნენ თავდაჯერებული.

APOE-ტესტირება **ალცჰაიმერის დაავადებაზე (AD)** (იხ. მე-12 თავი და **შემთხვევა 3**) პერსონალიზებულ მედიცინაში გამოყენებითი გენეტიკის ტესტირების კლინიკური დასაბუთების და კლინიკური გამოსადეგობის კარგი მაგალითია. როგორც ეს მე-8 თავში განვიხილეთ, APOE გენის ε4-ალელის მიხედვით ჰეტეროზიგოტები AD-ს განვითარების მომატებული რისკის ერთგვარ ზღურბლზე იმყოფებიან. მათში AD-ს განვითარება 10 -15 წლით უფრო ადრე იწყება, ვიდრე APOE ε4 ალელის მიხედვით ნეგატიურ ინდივიდებში.

APOE ε4/ ε4 ჰომოზიგოტებს **AD**-ს განვითარების 20-ჯერ მომატებული რისკი აქვთ, რადგან მათში დაავადება 20- 30 წლით უფრო ადრე იწყება. APOE ტესტირება ε4 ალელზე არ არის რეკომენდებული *ასიმპტომურ* ინდივიდებში, მაგრამ ზოგიერთი ექიმი მაინც ატარებს ტესტირებას დემენციის ნიშნების მქონე ინდივიდების შესაფასებლად. ასეთი ტესტირების ორივე მაჩვენებლის (კლინიკური დასაბუთების და კლინიკური გამოსადეგობის) ანალიზი, რომელიც მოიცავს უსიმპტომო და სიმპტომიანი ინდივიდებისათვის გამოთვლილ პოზიტიურ წინასწარ ნავარაუდებ სიდიდეს, იძლევა პასუხს აქ წამოჭრილ კითხვებზე (ცხრილი 17-3).

როგორც 65-74 წლამდე უსიმპტომო ადამიანებისათვის განსაზღვრული დადებითი წინასწარ ნავარაუდები სიდიდეებიდან ჩანს, ერთეული ε4 ალელის მატარებლობა ძალზე სუსტი პირობაა იმისათვის, რომ გამოთვალოთ AD-ს განვითარების ალბათობა, მიუხედავად იმისა, რომ ასეთ ინდივიდებს 3-ჯერ აქვთ გაზრდილი რისკი დაავადების მიმართ, რასაც ε4 ალელის მატარებლობა ანიჭებს ინდივიდს. ორი ε4 ალელის შემთხვევაშიც კი, რაც პოპულაციაში შემთხვევათა დაახლოებით 1,5%-ში ხდება და რაც რისკის 20-ჯერ გაზრდასთანაა დაკავშირებული ε4 ალელის არამატარებელ გენოტიპებთან შედარებით, AD-ს განვითარების ალბათობა მაინც ¼- მე ნაკლებია. შედარებით ახალგაზრდა უსიმპ-

ცხრილი 17-3

ალცჰაიმერის დაავადების *APOE* პოპულაციური სკრინინგის და დიაგნოსტიკური ტესტირების კლინიკური მნიშვნელობა და გამოსადეგობა

	პოპულაციური სკრინინგი	**დიაგნოსტიკური ტესტირება**
კლინიკური დასაბუთება	65-74 წლის ასიმპტომური ინდივიდები AD-ს პოპულაციური გავრცელება = 3% PPV მოცემული ε2/ε4- ან ε3/ε4-თვის = 6% PPV მოცემული ε4/ε4-თვის = 23%	65-74 წლის ინდივიდები დემენციის სიმპტომებით დემენციის მქონე პაციენტების თანაფარდობა AD-სთან = ~60% PPV მოცემული ε2/ε4- ან ε3/ε4-თვის = ~75% PPV მოცემული ε4/ε4-თვის = 98%
კლინიკური გამოსადეგობა	დაავადების პრევენცია ვერ ხერხდება სამედიცინო ჩარევით ε4 ალელების მქონე ადამიანების უმეტესობას, რომელთაც საკარაულოდ არ განუვითარდებათ AD, აქვთ ფიზიოლოგიური მოშლილობა, ცრუ თავის დაიმედება იმ ადამიანთა მხრიდან, რომელთაც არა აქვთ ε4 ალელები	იმრლება ეჭვი სხვა, პოტენციურად განკურნებადი დემენციის შემთხვევაზე არასაჭირო ტესტირების გაუქმება

დადებითი ვარაუდის მნიშვნელობის (PPV) გამოთვლა ეყრდნობა ალცჰაიმერის დაავადების (AD) პოპულაციურ გავრცელებას 65-74 წლის ინდივიდების 3%-ში, ალელთა სიხშირე ε4 ალელის მიმართ თეთრკანიანებში შეესაბამება 10%-15%-ს, ფარდობითი რისკი დაახლოებით 3-ის ტოლია ერთი ε4 ალელისთვის და 20-ის ორი ε4 ალელისათვის.

ტომო ინდივიდებში დადებითი პროგნოზის სიდიდე კიდევ უფრო დაბალია. ამრიგად, ინდივიდთა უმრავლესობას, რომლებიც APOE ტესტირების საფუძველზე იყვნენ იდენტიფიცირებული, როგორც მაღალი რისკ-ჯგუფის წარმომადგენლები, AD არ განუვითარდებათ. უფრო მეტიც, ინდივიდმა თუნდაც იცოდეს, რომ ატარებს AD განვითარების მაღალ რისკ-ფაქტორს, იგი ვერ მიიღებს რამე პრევენციულ ან თერაპიულ ზომებს და ტესტის პასუხს მხოლოდ ის შედეგი მოყვება, რომ ეს პირი იღებს მნიშვნელოვან ემოციურ და ფსიქოლოგიურ სტრესს. როდესაც ტესტს აქვს დაბალი პოზიტიური პროგნოზული სიდიდე და კლინიკურად გამოუსადეგარია, უკვე გასაგებია, თუ რაგომ არ არის ტესტირების ჩატარება მიზანშეწონილი უსიმპტომო ინდივიდებისათვის, რაზეც ზემოთ, მე-8 თავში ვსაუბრობდით.

მეორე მხრივ, იმ ინდივიდებს, რომლებიც უკვე ავლენენ დემენციის ნიშნებს, უკვე აქვთ AD-ს განვითარების მაღალი ალბათობა. APOE ტესტირების გამოყენება მათ მიმართ შესაძლოა გამართლებული იყოს ზუსტი დიაგნოზის დასასმელად – არის ეს AD თუ დემენციის რამე სხვა ფორმა – დიაგნოზი უსათუოდ საჭიროებს დაზუსტებას. დამატებითი APOE ტესტირება გამართლებულია იმ მოგვიანებით, რომ ავადმყოფს აქვს თუნდაც მინიმალური შანსი, რომ აშკარად გამოხატული დემენცია მასში შესაძლოა არ იყოს დაკავშირებული ისეთ "ვერაგ" და უკურნებელ სენთან, როგორიცაა AD; ის შეიძლება იყოს ისეთი ფორმა, რომელიც ექვემდებარება მკურნალობას. ამ მცირედი შანსის არსებობა ამართლებს დამატებითი დიაგნოსტირების ხარჯებს.

ბალანსი სარგებლიანობასა და ხარჯებს შორის პერსონალიზებული გენეტიკური მედიცინის თითოეული კომპონენტისათვის ნათლად უნდა იყოს გამოკვეთილი და, ამასთან, მუდმივად უნდა ხდებოდეს მისი გადამოწმება. ასეთი მუდმივი ხელახალი შეფასების საჭიროება აშკარაა: წარმოიდგინეთ, როგორ შეიცვლება APOE-ს ტესტირების მიმართ გამოთქმული რეკომენდაციები, მიუხედავად ამ ტესტის დაბალი პოზიტიური პროგნოზის სიდიდისა, თუკი მომავალში აღმოაჩენენ დაბალ რისკთან დაკავშირებულ იაფ სამედიცინო მკურნალობის საშუალებებს, მიმართულს დემენციის პრევენციისაკენ.

ჰეტეროზიგოტების სკრინინგი

ახალშობილებში გენეტიკური დაავადებების ან ავადმყოფებში გენეტიკური წინასწარგანწყობის სკრინინგისაგან განსხვავებით, მენდელისეული დაავადებების მატარებელთა სკრინინგის ძირითადი მიზანია გამოავლინოს ის ინდივიდები, რომლებიც თვითონ ჯანმრთელი არიან, მაგრამ ატარებენ მნიშვნელოვან (25%-იან რისკს, რომ ყოლებათ აუტოსომურ-რეცესიული ან X-შეჭიდული დაავადების მქონე შვილები. ჰეტეროზიგოტების სკრინინგის დებულებები ჩამოყალიბებულია ჩარჩოში აქვე, მოცემულ ტექსტში.

ჰეტეროზიგოტი მატარებლების გამოვლენაზე ორიენტირებული თანამედროვე პროგრამები განსაკუთრებული ყურადღებით ეკიდება გარკვეული ეთნიკური ჯგუფების გამოკვლევებს, რომლებშიც მაღალი სიხშირით გვხვდება მუტანტური ალელები. ჰეტეროზიგოტების სკრინინგი ნებაყოფლობითია და იკვლევს იმ ინდივიდებს, რომლებიც თვითონ მიიჩნევენ თავს მაღალი რისკის მატარებელი ეთნიკური ჯგუფის წარმომადგენლებად. ჰეტეროზიგოტების სკრინინგი ინტენსიურად მიმდინარეობს ზოგიერთი დაავადების შემთხვევაში, ესენია: თეი-საქსის დაავადება (შემთხვევა 38) (ეს მეთოდი მატარებელთა სკრინინგის მსგავსია) (იხ. თავი 12), გოშეს დაავადება და აშკენაზის ებრაელთა პოპულაციაში კანავანის დაავადება. ნამყლისებრუჯრედოვანი დაავადება (შემთხვევა 37) ჩრდილო ამერიკის აფრიკული წარმოშობის ამერიკელ მოსახლეობაში, β-თალასემია (შემთხვევა 39) მაღალი გავრცელების ადგილებში, განსაკუთრებით კვიპროსსა და სარდინიაში ან პაკისტანში ახლონათესავური ქორწინების შედეგად შექმნილ ოჯახებში (იხ. თავი 16).

მეთოდი, რომელიც საშუალებას იძლევა ერთდროულად, ერთ პროცედურაში მოხდეს გენის მრავალი მუტანტური ალელის დეტექცია (მულტიპლექსტესტირება), შესაძლებელს ხდის ჩატარდეს ჰეტეროზიგოტთა სკრინინგი კისტურ ფიბროზზე. ამ დროს ინდივიდებს გამოიკვლევენ CFTR გენის მუტაციის მატარებლობაზე (იხ. თავი 12-) (შემთხვევა 10). CFTR მატარებლების სკრინინგისათვის მუტანტური ალელების პირდაპირმა დეტექციამ აჩვენა, რომ მრავალ პოპულაციაში აღინიშნება უაღრესად ფართო ალელური ჰეტეროგენურობა მუტანტურ ალელებს შორის და სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფში გვხვდება მნიშვნელოვანი განსხვავება მუტანტურ ალელებს შორის. მაგალითად, ამ ეთნიკური ჯგუფის ტესტირებას, რომელიც იყენებს 23 მუტაციის (ΔF508 და 22 სხვა არაესპანური წარმოშობის თეთრკანიანებში ყველაზე უფრო გავრცელებული მუტაციის) შემცველ ფუძეთა პანელს, შემოთავაზებულს სამედიცინო გენეტიკის ამერიკული კოლეჯის მიერ, შეუძლია ყველა მუტაციის 88%-ის დადგენა. შესაბამისად, რისკ-ჯგუფის წარმომადგენელი წყვილების (როდესაც ორივე პარტნიორი ჰეტეროზიგოტია) 80%-ის იდენტიფიკაცია. ალელების დამატება პანელში მეტ-ნაკლებად ცვლის ტესტის მგრძნობიარობას არაესპანური წარმოშობის თეთრკანიანებში. სხვა პოპულაციებში – ესპანური წარმოშობის თეთრკანიანებში, აზიელებში და აფრიკული წარმოშობის ამერიკელებში მუტანტური ალელების სიხშირე და განაწილება საკმაოდ ვარიირებს. 23 ალელიანი პანელი მოახდენს 72% ესპანური, 64% აფრიკული და 49% აზიური წარმოშობის ამერიკელთა დეტექციას. ამ პოპულაციებისათვის საჭიროა ეთნიკური თვალსაზრისით უფრო სპეციფიკური, გაფართოებული პანელი. ამრიგად, მრავალი დიაგნოსტიკური ლაბორატორია სარგებლობს მუტაციების პანელით, რომლითაც ახდენენ ΔF508 მუტაციის და კიდევ ოთხი ათეული მუტანტური ალელის ტესტირებას. ამისგან განსხვავებით, აშკენაზის ებრაელ

••• ჰეტეროზიგოტების სკრინინგის პროგრამების კრიტერიუმები

- მაღალია მატარებელთა სიხშირე, გარკვეულ პოპულაციაში მაინც ხელმისაწვდომია— ძალიან დაბალი ცრუნეგატიური და ცრუპოზიტიური მაჩვენებლების მქონე იაფი და სარწმუნო ტესტი
- ხელმისაწვდომია – გენეტიკური კონსულტაციები ჰეტეროზიგოტებად იდენტიფიცირებული წყვილებისათვის
- ხელმისაწვდომია – პრენატალური დიაგნოსტირება სკრინინგისათვის გამიზნული პოპულაციის მიერ პროგრამის აღიარება და ნებაყოფლობითი თანხმობა მასში მონაწილეობაზე.

ლებში მხოლოდ 5 მუტაციაზე ჩატარებული ტესტირება ავლენს მატარებელთა 94%-ს.

მატარებელთა სკრინინგის გავლენა გენეტიკური დაავადებების შემთხვევათა სიხშირის დაქვეითებაზე შეიძლება შთამბეჭდავი იყოს. მაგალითად, მატარებელთა სკრინინგი თეი-საქსის დაავადებაზე აშკენაზის ებრაელთა პოპულაციაში რეგულარულად ტარდება 1969 წლიდან. სკრინინგს მოსდევს პრენატალური დიაგნოსტირება, რაც ამ ეთნიკურ ჯგუფში 65%-85%-ით ამცირებს თეი-საქსის დაავადების შემთხვევათა სიხშირეს. ამის მსგავსად, β-თალასემიის პრევენცის მიზნით მატარებელთა დეტექცია და პრენატალური დიაგნოსტირება ტარდება კვიპროსსა და სარდინიაში, რამაც თითქმის ისეთივე შედეგები გამოიღო. ამის საპირისპიროდ, აშშ-ში იყო მცდელობა ჩაეტარებინათ ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების მატარებელთა სკრინინგი აფრიკული წარმოშობის ამერიკელებს შორის, მაგრამ შედეგები ნაკლებად ეფექტიანი აღმოჩნდა და დღემდე მას უმნიშვნელო გავლენა აქვს დაავადების გავრცელებაზე.

ეს წარმატებული სკრინინგ-პროგრამები თეი-საქსის დაავადების და β- თალასემიის მიმართ და შედარებით წარუმატებელი შედეგი ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიის შემთხვევაში მიუთითებს იმ ღონისძიებების დიდ მნიშვნელობაზე, რაც საზოგადოებისათვის კონსულტაციის გაწევას და სათანადო ცოდნის მიწოდებას გულისხმობს. პროგრამის ეფექტიანობის უზრუნველსაყოფად კი არსებითი მნიშვნელობა აქვს იმას, რომ გენეტიკური კონსულტაციები და პრენატალური დიაგნოსტირება ხელმისაწვდომი იყოს ხალხისათვის.

○ ძირითადი ლიტერატურა

Guttmacher AE, Collins FS, Carmona RH: The family history-more important than ever. N Engl J Med 351:2333-2336, 2004.

Snyderman R, Langheier J: Prospective health care: the second transformation of medicine. Genome Biol 7:104, 2006.

○ სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ

Acheson LS, Wiesner GL, Zyzanski SJ, et al: Family history-taking in community family practice: implications for genetic screening. Genet Med 2:180-185, 2000.

American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Test and Technology Transfer Committee Working Group: Tandem mass spectrometry in newborn screening. Genet Med 2:267-269, 2000.

Chace DH, Kalas TA, Naylor EW: Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. Clin Chem 49:1797-1817, 2003.

Feuchtbaum L, Lorey F, Faulkner L, et al: California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. Pediatrics 117:S261-S269, 2006.

Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al: A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 331:1669-1674, 1994.

Garrod A: The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. Lancet 2:1616-1620, 1902.

Khoury MJ, McCabe LL, McCabe ERW: Population screening in the age of genomic medicine. N Engl J Med 348:50-58, 2003.

Marteau TM, Lerman C: Genetic risk and behavior change. Br Med J 322:1056-1059, 2001.

Powell LW, Dixon, JL, Ramm GA, et al: Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. Arch Intern Med 166:294-301, 2006.

Scheuner MT, Wang SJ, Raffel LJ, et al: Family history: a comprehensive genetic risk assessment method for the chronic conditions of adulthood. Am J Med Genet 71:315-324, 1997.

Schwartz RS: Racial profiling in medical research. N Engl J Med 344:1392-1393, 2001.

Yoon PW, Scheuner MT, Peterson-Oehlke KL, et al: Can family history be used as a tool for public health and preventive medicine? Genet Med 4:304-310, 2002.

○ ვებგვერდები

Gwinn M, Khoury MJ: Epidemiology. 2001. *http://www.cdc.gov/genomics/training/books/genpractice.htm*

American College of Medical Genetics: Technical Standards and Guidelines for CFTR Mutation Testing, 2006 edition. *http://www.acmg.net/Pages/ACMG_Activities/stds-2002/cf.htm*

სავარჯიშოები

1. 1000000 ევროპელისგან შემდგარი პოპულაციის ნიმუშში იდიოპათიური ცერებრალური ვენური თრომბოზით (iCVT) დაავადებულია 18 ადამიანი, რაც შეესაბამება დაავადების გავრცელების თეორიულად მოსალოდნელ სიხშირეს 1-2/100000. ყველა ქალი ტესტირებული იყო V ფაქტორ-ლეიდენზე (FVL). დავუშვათ, რომ ალელთა სიხშირე FVL-ის მიმართ არის 2,5%. რამდენი ჰომოზიგოტი და რამდენი ჰეტეროზიგოტი იქნება მოცემულ 1000000 წევრიან პოპულაციაში ჰარდი-ვაინბერგის კანონის მიხედვით?
   დაავადებულ ინდივიდთა შორის FVL-ის მიმართ ჰეტეროზიგოტული იყო ორი ადამიანი, ხოლო ჰომოზიგოტური – ერთი. შეადგინეთ 3 x 2 ცხრილი, რომელიც ასახავს ურთიერთდამოკიდებულებას ჰომოზიგოტური FVL-ის გენოტიპს, ჰეტეროზიგოტული FVL-ის გენოტიპსა და ველური ტიპის iCVT-ის გენოტიპს შორის.
   როგორია iCVT-ის ფარდობითი რისკი FVL ჰეტეროზიგოტებში ველური ტიპის გენოტიპთან შედარებით? როგორია რისკი FVL ჰომოზიგოტებში ველური ტიპის გენოტიპთან შედარებით? როგორია FVL ალელების დადებითი ტესტირების მგრძნობიარობა ერთ-ერთი ან ორივე iCVT-ის მიმართ? და ბოლოს, სავარაუდოდ, როგორია FVL-ის მიმართ ჰომოზიგოტურობის დადებითი მნიშვნელობა? ჰეტეროზიგოტულობის?
2. 100000 ევროპელი ქალისაგან შემდგარი პოპულაციის ნიმუშში, რომლებიც იღებდნენ ორალურ კონტრაცეპტივებს, 100 ქალს აღმოაჩნდა ქვედა კიდურების ღრმა ვენების თრომბოზი (DVT), რაც შეესაბამება დაავადების გავრცელების თეორიულად მოსალოდნელ სიხშირეს 1/1000. დავუშვათ, რომ ალელთა სიხშირე FVL-ის მიმართ არის 2,5%, მაშინ რამდენი ჰომოზიგოტი და რამდენი ჰეტეროზიგოტი იქნება მოცემულ 100000 წევრიან პოპულაციაში ჰარდი-ვაინბერგის კანონის მიხედვით?
   დაავადებულ ინდივიდთა შორის, FVL-ის მიმართ ჰომოზიგოტური იყო 58 ადამიანი, ხოლო ჰეტეროზიგოტული – 3. შეადგინეთ 3 x 2 ცხრილი, რომელიც ასახავს ურთიერთდამოკიდებულებას ჰომოზიგოტური FVL-ის გენოტიპს, ჰეტეროზიგოტული FVL-ის გენოტიპსა და ველური ტიპის ქვედა კიდურების DVT-ის გენოტიპებს შორის.
   როგორია DVT-ის რისკი FVL ჰეტეროზიგოტებში, რომლებიც იყენებენ ორალურ კონტრაცეპტივებს, ველური ტიპის გენოტიპთან შედარებით? როგორია რისკი FVL ჰომოზიგოტებში ველური ტიპის გენოტიპთან შედარებით? როგორია FVL ალელების დადებითი ტესტირების მგრძნობიარობა ერთ-ერთი ან ორივე DVT-ის მიმართ? *და ბოლოს, სავარაუდოდ, როგორია FVL-ის მიმართ ჰომოზიგოტურობის დადებითი მნიშვნელობა ორალური კონტრაცეპტივების მიღების დროს? ჰეტეროზიგოტულობის?*
3. რას მოიმოქმედებთ, თუ ფენილკეტონურიის სკრინინგის ტესტის პასუხი დადებითია? Guthrie-ს ტესტი ბაქტერიების ინჰიბირების ანალიზი ფილტრის ქაღალდზე დაწვეთებულ ნიმუშში.
4. ახალშობილთა სკრინინგი ნამგლისებრუჯრედოვან დაავადებაზე ტარდება ჰემოგლობინის ელექტროფორეზის მეშვეობით, რომელიც დაცალკევებს A და S ჰემოგლობინს. შესაძლებელია ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების მუტაციის მიმართ ჰომოზიგოტი და ჰეტეროზიგოტი ადამიანების იდენტიფიკაცია. რა სარგებლობა შეიძლება ჰქონდეს ტესტირების შედეგს? როგორია საზიანო შედეგი?

თავი 18

ფარმაკოგენეტიკა და ფარმაგენომიკა

მე-17 თავში ჩვენ აღვწერეთ პერსონალიზებული გენეტიკური მედიცინა, როგორც ინდივიდუალური ავადმყოფის გენოტიპზე "მორგებული" სამედიცინო სამსახური, მიმართული ავადმყოფობის გართულებათა შემცირების და მკურნალობის შედეგების გაუმჯობესებისკენ. ერთ-ერთი სფერო, რომელშიც პერსონალიზებული გენეტიკური მედიცინა შეიძლება ნაწილობრივ ჩაენაცვლოს ტრადიციულ მედიცინას, სავარაუდოდ, იქნება ფარმაკოგენეტიკაზე დაფუძნებული მედიკამენტური მკურნალობა. ფარმაკოგენეტიკა არის სწავლება წამლების მიმართ განსხვავებულ პასუხზე, რაც განპირობებულია იმ გენთა ალელური ცვალებადობით, რომლებიც გავლენას ახდენს წამლების მეტაბოლიზმზე, ეფექტურობასა და ტოქსიკურობაზე. მხოლოდ ამერიკის შეერთებულ შტატებში წელიწადში მილიარდამდე დასახელების წამლის მილიარდზე მეტი დოზის რეცეპტი გამოიწერება 10000-ზე მეტი დაავადების სამკურნალოდ. ხშირად მიუთითებენ შემდეგ სტატისტიკურ მონაცემზე: ყოველწლიურად შეერთებულ შტატებში უარყოფითი რეაქცია წამალზე აქვს 2000000-ზე მეტ ავადმყოფს, რაც, დამატებით, სიკვდილის 100000-ზდე შემთხვევას განაპირობებს. გენეტიკური პროფილის ისეთი სამედიცინო დარგის განვითარება, რომელსაც ექნება ტოქსიკურობის და წამალზე უარყოფითი რეაქციის კეთილგონიერულად პროგნოზირების უნარი, უეჭველად დიდად დაეხმარება თერაპევტებს წამლის, თუ წამლის სათანადო დოზის შერჩევაში, რომლის მიმართ ავადმყოფს არ ექნება უარყოფითი რეაქციის რამე რისკი და რომელიც ყველაზე მეტად დაეხმარება – სწორად შეარჩიოს დოზა ადექვატური თერაპიისთვის და მინიმუმამდე დაიყვანოს გართულებათა შესაძლებლობა. პერსონალიზებული მედიცინის სხვა ასპექტების მსგავსად, ასეთი ტესტირების ღირებულების შესაბამისი ეფექტურობა იმ შემთხვევაში მიიღწევა, თუ ის სამედიცინო სამსახურის შემადგენელ ნაწილად გადაიქცევა.

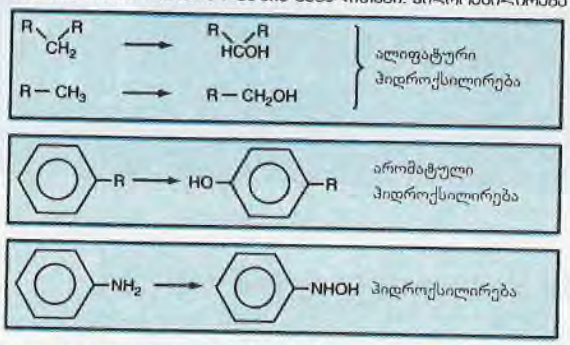
ფარმაკოგენეტიკა წამლის საპასუხო რეაქციათა ინდივიდუალურ ცვალებადობებს შეისწავლის ორი მიმართულებით. პირველი მიმართულება შეეხება **ფარმაკოკინეტიკურ** ცვალებადობებს, რაც გულისხმობს სხეულის მიერ წამლების ადსორბციის, ტრანსპორტის, მეტაბოლიზმის და გამოყოფის (ან მათი მეტაბოლიტების გამოყოფის) სიჩქარეს. ფარმაკოკინეტიკური ცვალებადობის მაგალითები, რომლებსაც ამ თავში განვიხილავთ, მოიცავს ციტოქრომი-P450-ის პოლიმორფულ ალელებს, რომლებიც არააქტიურს ხდის კოდეინს ან იწვევს გაძლიერებულ სისხლდენას ვარფარინით თერაპიის შემთხვევაში; აგრეთვე გლუკურონილტრანსფერაზას ან თიოპურინ-მეთილტრანსფერაზას ალელურ სახესხვაობებს, რომლებიც ზრდის ქიმიოთერაპიული აგენტების, მათ შორის კამპტოთეცინის (იგივე ირინოტეკანის) და 6-მერკაპტოპურინის ტოქსიკურობას. მეორე გზა არის ცვალებადობა, რომელიც გაელენას ახდენს წამლის **ფარმაკოდინამიკაზე**. ეს გულისხმობს იმ გენეტიკურ მიზეზებს, რომლებიც იწვევს წამალზე პასუხის ვარიაბელობას, განპირობებულს წამლის სამიზნის (მათ შორის რეცეპტორების, ფერმენტების ან მეტაბოლური გზების) ალელური ცვალებადობით. ფარმაკოდინამიკური ცვალებადობის მაგალითები, რომლებსაც ამ თავში განვიხილავთ, მოიცავს გოგირდშემცველი წამლებით ინდუცირებულ ჰემოლიზურ ანემიას ფერმენტ გლუკოზო-6-ფოსფატ დეჰიდროგენაზას დეფიციტის მქონე ავადმყოფებში (შემთხვევა 16) აგრეთვე იმ სირთულეებს, რომლებსაც ექიმები აწყდებიან ისეთი პაციენტების მდგომარეობის სტაბილიზაციის საქმეში, რომელთაც აქვთ ვარფარინის სამიზნის სხვადასხვა ხარისხის ცვლილებათა გამომწვევი ალელები და იღებენ ამ პრეპარატის – K ვიტამინის ეპოქსიდის რეცეპტორის 1 კომპლექსის განსხვავებულ თერაპიულ დოზებს. ამრიგად, შეიძლება ითქვას, რომ ფარმაკოგენეტიკა მოიცავს ყველა იმ გენეტიკურად განპირობებულ ცვალებადობას, რომელიც ეხება საპასუხო რეაქციას წამალზე, იქნება ეს ეფექტიანობა თუ ტოქსიკურობა.

❍ რისკის შესახებ ინფორმაციის გამოყენება ჯანდაცვის სრულყოფისათვის: ფარმაკოგენეტიკა

ფარმაკოკინეტიკური პასუხის ცვალებადობა

წამლის მეტაბოლიზმის I ფაზის ცვალებადობა: ციტოქრომი -P450

ადამიანის ციტოქრომი-P450-ის ცილები შეადგენს დიდ, 56 სხვადასხვა ფუნქციური ფერმენტის მომცველ ოჯახს, რომელთაგან თითოეული სხვადასხვა CYP გენითაა კოდირებული. ყველა ციტოქრომი-P450 წარმოადგენს ღვიძლში არსებულ რკინაშემცველ ცილას; ჰემის შემადგენლობაში შემავალი Fe^{+2} ანიჭებს მას უნარს მიიღოს ელექტრონები ელექტრონის დონორებისაგან, მაგალითად, NADPH-სგან და გამოიყენოს ისინი მთელი რიგი რეაქციების კატალიზისათვის. ყველაზე გავრცელებული რეაქციაა მოლეკულური ჟანგბადის (O_2-ის) შემადგენლობაში შემავალი ჟანგბადის ერთი



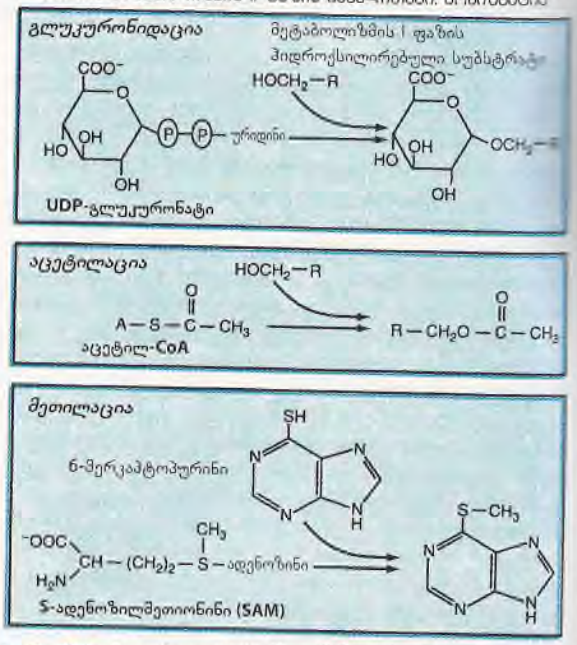
სურ. 18-1 • ციტოქრომ-P450 ფერმენტის მიერ ჩატარებული ტიპური ჰიდროქსილირების რეაქცია მეტაბოლიზმის I ფაზაში

ატომის დამატება ნახშირბადის, აზოტის ან ჟოჟირდის ატომებისათვის. ბევრი წამლისათვის ციტოქრომი-P450-ის აქტივობა განისაზღვრება მოლეკულაში ჰიდროქსილის ჯგუფის დამატებით, რაც წამლის მეტაბოლიზმის **I ფაზის** ტიპური საფეხურია. ამ დროს ახლენენ უფრო პოლარული ჯგუფის შეყვანას ნაერთში, რათა მას გაუადვილდეს გვერდითი ჯაჭვის შემოერთება (სურ. 18-1). I ფაზაში ჰიდროქსილის ჯგუფის დაკავშირება მისაერთებელ ადგილს ამზადებს შაქრისთვის ან აცეტილის ჯგუფისათვის, რომელთა დაკავშირება წამალთან, ამ უკანასკნელს ანიჭებს დეტოქსიკაციის უნარს და უადვილებს ორგანიზმიდან გამოყოფას. ამას წამლის მეტაბოლიზმის **I ფაზა** ეწოდება (სურ.18-2).

ციტოქრომი-P450-ის ცილები 20 ოჯახადაა დაჯგუფებული – ამინმჟავური თანამიმდევრობების ჰომოლოგიის საფუძველზე. ამ ოჯახებიდან სამი – CYP1, CYP2 და CYP3 – მოიცავს მრავალგვარ სუბსტრატზე მოქმედ და სხეულში გარედან შემოსული ნივთიერებების **(ქსენობიოტიკების)** ფართო სპექტრის ფერმენტებს, მათ შორის წამლებსაც, რომლებიც მონაწილეობს მეტაბოლიზმში. ექვსი გენი (CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 და CYP3A4) განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ფარმაკოგენეტიკისათვის, რადგან კოდირებს ექვს ფერმენტს, პასუხისმგებელს ფართოდ გამოყენებული წამლების საერთო რაოდენობის 90%-ზე მეტის მეტაბოლიზმზე I ფაზაში (სურ. 18-3). CYP3A4, ცალკე აღებული, ჩართულია კლინიკურ მედიცინაში გამოყენებული ყველა წამლის 40%-ზე მეტის მეტაბოლიზმში. უფრო მეტიც, გენთა უმრავლესობა მაღალპოლიმორფულია ისეთი ალელების მიხედვით, რომელთა აქტივობას მართლაც აქვს ფუნქციური შედეგები, რაც იმაში გამოიხატება, თუ როგორ დაემორჩილება ინდივიდი წამლებით თერაპიას (ცხრილი 18-1). CYP ალელებს შეუძლია გამოიწვიოს ფერმენტული აქტივობის დაკარგვა, დაქვეითება ან გაძლიერება და ამ გზით იმოქმედოს წამლების მეტაბოლიზმზე. მაგალითად, CYP2D6 არის ძირითადი ციტოქრომი 70-მდე დასახელების წამლის მეტაბოლიზმის I ფაზაში. CYP2D6 გენს აქვს 26 ალელი, რომლებიც განსაზღვრავს წამლების მეტაბოლურ აქტივობას და ეს ალელები კლასიფიცირდება მეტაბოლიზმის დაქვეითების, დაკარგვის ან გაძლიერების გამომწვევ ალელებად (იხ. ჩარჩო). მაგალითად, მუტაციები იწვევს აღნიშნული ციტოქრომის აქტივობის შემცირებას; სპლაისინგისა და "ჩარჩოს გადაადგილების" მუტაციების შედეგია ისეთი ალელების წარმოშობა, რომლებსაც სრულიად დაკარგული აქვთ აქტივობა. ამის საპირისპიროდ, CYP2D6*1XN ალელი, ფაქტობრივად, წარმოადგენს ასლების რაოდენობის მიხედვით პოლიმორფული ალელების სერიას (სადაც CYP2D გენი ერთ ქრომოსომაში სამი, ოთხი და მეტი ასლითაა წარმოდგენილი). უნდა ვივარაუდოთ, რომ ამგვარი ასლების რიცხვის პოლიმორფიზმი წარმოქმნის ფერმენტთა მაღალ დონეებს. არსებობს კიდევ ათობით ალელი, რომლებიც არ მოქმედებს ცილის ფუნქციაზე და, ამდენად, მათ მიიჩნევენ ველური ტიპის ალელებად. ალელთა ამ ოთხი კლასის სხვადასხვა კომბინაცია წარმოშობს რაოდენობრივ განსხვავებებს მეტაბოლურ აქტივობაში, თუმცა ზოგიერთი კომბინაცია ძალზე იშვიათია და ნაკლებადაა შესწავლილი. ზოგადად, არსებობს სამი ძირითადი ფენოტიპი: **ნორმალური, სუსტი** და **ულტრასწრაფი** მეტაბოლიზმის მქონე ინდივიდები (სურ. 18-4).

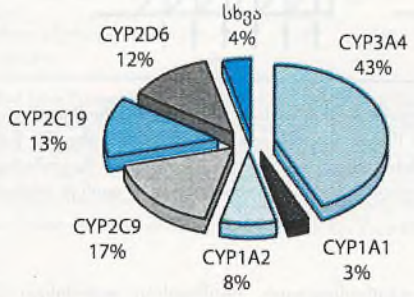
სუსტი მეტაბოლიზმის მქონე ინდივიდები დგანან წამლების ტოქსიკური დონეების დაგროვების რისკის წინაშე. ულტრასწრაფი მეტაბოლიზმის მქონენი იმყოფებიან სხვა რისკის წინაშე, რომ სისხლში დარჩენილი წამლის დოზა არაადექვატურია მკურნალობის თვალსაზრისით და ვერ მოუტანს მათ სასურველ თერაპიულ ეფექტს (იხ. სურ. 18-4).

ციტოქრომი-P450 ფერმენტების მნიშვნელობა მხოლოდ წამლის დეტოქსიფიკაციის უნარით არ შემოიფარგლება. ეს ფერმენტები მონაწილეობს წამლების აქტივაციის პროცესში. მაგალითად, კოდეინი სუსტი ნარკოტიკული პრეპერატია, რომლის ანალგეტიკური ეფექტი ძირითადად გამოიწვევა მისი უნარით – გარდაიქმნას მორფინად, 10-ჯერ უფრო ძლიერი ბიოაქტივობის ანალგეტიკში. ამგვარი კონვერსია CYP2D6-ით ხორციელდება. ისეთი ინდივიდები, რომლებსაც



სურ. 18-2 • კონიუგაციის II ფაზის ტიპური რეაქციები, მიმართული წამლის ინაქტივაციისა და ექსკრეციისათვის საჭირო წამლის ხსნადი მეტაბოლიტების წარმოქმნისკენ.

მეტაბოლური აქტივობის მქონე ინდივიდთა ფენოტიპები,რომლებიც ჩნდებიან *CYP2D6* ალელების სხვადასხვა კომბინაციებიდან					
		ალელი ერთ ქრომოსომაზე			
		ველური ტიპი	*შემცირებული*	*უქონლობა*	*გაზრდილი*
ალელი მე-2 ქრომოსომაზე	*ველური ტიპი*	ნორმალური			
	დაქვეითება	ნორმალური	სუსტი		
	უქონლობა	ნორმალური	სუსტი	სუსტი	
	გაზრდა	ულტრასწრაფი	---	---	---



სურ. 18-3 ▪ ინდივიდუალური ციტოქრომი – P450 ფერმენტის მნიშვნელობა წამლის I ფაზის მეტაბოლიზმში. (Modified with permission from Guengerich F: Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity. AAPS J 8:E101-E111, 2006.)

სუსტი მეტაბოლიზმი ახასიათებთ, ატარებენ CYP2D6-ის ფუნქციადაკარგულ ალელებს. მათ არ შეუძლიათ კოდეინის გარდაქმნა მორფინად, ამიტომ წამლის თერაპიული ეფექტი მათში მინიმალურია. მათგან განსხვავებით, ულტრასწრაფი მეტაბოლიზმის უნარის მქონე ინდივიდები კოდეინის დაბალი დოზების შემთხვევაშიც კი განიცდიან სწრაფ ინტოქსიკაციას.

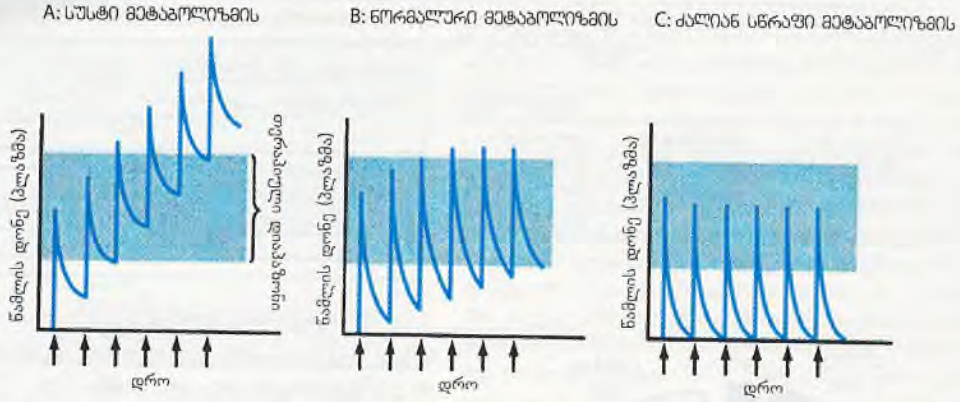
სუსტი და ულტრასწრაფი მეტაბოლიზმის უნარიან ინდივიდებს აქვთ კიდევ ერთი გართულება პერსონალიზებული გენეტიკური მედიცინის თვალსაზრისით, რაც მნიშვნელოვანია და უნდა გაითვალისწინოს გამოყენებითმა ფარმაკოგენეტიკამ. ეს არის განსხვავება პოპულაციებს შორის ციტოქრომი-P450-ის მრავალ ალელთა სიხშირის მიხედვით (ცხრილი 18-2). მაგალითად, CYP2D6-ის მიმართ შენელებული მეტაბოლიზმის უნარის ფენოტიპი, რომელიც, ჩვეულებრივ, თეთრკანიანებში გვხვდება 14-დან 1 შემთხვევაში, იშვიათია აზიელებში და თითქმის არ გვხვდება ამერიკის და წყნარი ოკეანის კუნძულების აბორიგენ

ცხრილი 18-1

წამლის მეტაბოლიზმში ჩართული პოლიმორფული ციტოქრომი- 450-ის გენები

ოჯახი	გენი	ფუნქციურად მნიშვნელოვანი ალელები*	მეტაბოლიზირებული წამლები (შერჩევით)
CYP1	*CYP1A2*	↑ და ↓ აქტიურობის ალელები	კოფეინი პროპრანოლოლი
CYP2	*CYP2C9*	↑,↓ და 0 აქტიურობის ალელები	ანგიოტენზინ II რეცეპტორის ბლოკატორები არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო წამლები მეტრონიდაზოლი ორალური პიპოგლიკემიკები ვარფარინი
	CYP2C19	↓ და 0 აქტიურობის ალელები	ანტიეპილეპტიკები ანტიდეპრესანტები აგზნების საწინააღმდეგო პრეპარატები
	CYP2D6	↑,↓ და 0 აქტიურობის ალელები	ანტიარითმიული საშუალებები ანტიდეპრესანტები ანტიფსიქოტიკები β-აღრენერგული ბლოკატორები ნარკოტიკული ანალგეტიკები
CYP3	*CYP3A4*	↑,↓ და 0 აქტიურობის ალელები	აცეტამინოფენი სოკოს საწინააღმდეგო პრეპარატები კოკაინი კოდეინი ციკლოსპორინ A დიაზეპამი ერითრომიცინი ქოლესტეროლ-დამწეები სტატინები ტაქსოლი ვარფარინი

*↑ ერთი ან მეტი ალელი გაზრდილი აქტიურობით; *↓ ერთი ან მეტი ალელი შემცირებული აქტიურობით; 0, არააქტიური ერთი ან მეტი ალელი.



სურ. 18-4 ▪ შრატში წამლის დონე მისი განმეორებითი მიღების შემთხვევაში (*ისრები*) სამ ინდივიდში, რომელთაც აქვთ წამლის მეტაბოლიზმის განსხვავებული ფენოტიპური პროფილი. A, სუსტი მეტაბოლური აქტივობის მქონე ახდენს წამლის დაგროვებას ტოქსიკურ დონემდე. B, ნორმალური მეტაბოლური აქტივობის ინდივიდი, აღწევს სტაბილურ მდგომარეობას თერაპიულ დიაპაზონში. C, ძალიან სწრაფი მეტაბოლური აქტივობის ინდივიდი, ვერ ინარჩუნებს შრატის დონეს თერაპიულ დიაპაზონში.

მოსახლეობაში. ამის მსგავსად, სუსტი მეტაბოლიზმის ალელები CYP2C19 ლოკუსში გასაოცარ ეთნიკურ ვარიაბელობას ავლენენ: შენელებული მეტაბოლიზმი ახასიათებს თეთრკანიანთა მხოლოდ 3%-ს, ხოლო აზიური წარმომავლობის ინდივიდებში ეს მაჩვენებელი თითქმის 16%-ია.

ცვალებადობა მეტაბოლიზმის მე-2 ფაზაში.

გლუკურონიდაციის პოლიმორფიზმი და კამპტოთეცინის ტოქსიკურობა. პირველი ფაზის მეტაბოლიზმი, რომელიც ციტოქრომი-P450 ფერმენტების მეშვეობით ხორციელდება, არ არის მეტაბოლიზმის ერთადერთი სტადია, რომლის დროსაც ალელური ცვალებადობა განაპირობებს ინდივიდუალურ ცვალებადობას იმის მიხედვით, თუ როგორ მეტაბოლიზდება წამლები. მეტაბოლიზმის მეორე ფაზის მაკოდირებელი გენებიც ასევე პოლიმორფულია ფუნქციურად და დამატებით კიდევ განსაზღვრავს ინდივიდებს შორის ვარიაბელობას. მე-2 ფაზის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი მეტაბოლური გზა

ცხრილი 18-2

სუსტი მეტაბოლური აქტივობის მქონე CYP2D6 და CYP2C19 –ის სიხშირე სხვადასხვა პოპულაციურ ჯგუფებში

პოპულაციის ეთნიკური წარმომავლობა	სუსტი მეტაბოლური აქტივობის მქონე ინდივიდების პოპულაციური სიხშირე (%)	
	CYP2D6	*CYP2C19*
სუბ-საჰარის აფრიკელები	3.4	4.0
ამერიკელი ინდიელები	0	2
აზიელები	0.5	15.7
თეთრკანიანები	7.2	2.9
შუა აღმოსავლელები, ჩრდილო აფრიკის წარმომავლობის ინდიელები	1.5	2.0
წყნარი ოკეანის კუნძულების მკვიდრნი	0	13.6

Data from Burroughs VJ, Maxey RW, Levy RA: Racial and ethnic differences in response to medicines: towards individualized pharmaceutical treatment. J Natl Med Assoc 94(Suppl):1-26, 2002.

არის გლუკურონიდაცია, რომელსაც ფერმენტი UDP-გლიკოზილტრანსფერაზა (იხ. სურ. 18-2) წარმართავს. ეს არის ნაღველში ბილირუბინის ექსკრეციის ნორმალური მეტაბოლური გზა. ირინოტეკანი (იგივე კამპტოთეცინი) მცენარეული ალკალოიდია, რომლის აქტიურ მეტაბოლიტს (ეთილ-10-ჰიდროქსი-კამპტოთეცინს) აქვს ანტისიმსივნური თვისებები, რადგან იგი იწვევს ფერმენტ დნმ-ტოპოიზომერაზას ინჰიბირებას (ეს უკანასკნელი დნმ-ის რეპლიკაციისათვის აუცილებელი ფერმენტია). უმეტესი ქიმიოთერაპიული აგენტების მსგავსად, ამ ალკალოიდსაც აქვს პოტენციური უნარი, რომ იყოს მაღალტოქსიკური. კამპტოთეცინის შემთხვევაში მკურნალობა ხშირად გართულებულია ძვლის ტვინისა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მიმართ მისი ტოქსიკურობის გამო. UGT1A1 კოდირებს გლუკორონატ-ტრანსფერაზას, რომელიც იწვევს 7-ეთილ-10-ჰიდროქსი-კამპტოთეცინის) გლუკორონიდაციას, ეს უკანასკნელი კი შემდეგ ნაღველში ექსკრეტირდება. UGT1A1 პრომოტორის TATAA ბოქსში არის A (TA)nTAA განდემური განმეორებადობების ვარიაბელური რიცხვის პოლიმორფიზმი (იხ. თავი 3). ნორმალურ ალელს (UGT1A1*1) აქვს ექვსი TA განმეორებადობა, მაშინ როდესაც 28-ე ალელს (UGT1A1*28)-ს, რომელიც ყველაზე გავრცელებული ვარიანტია, აქვს შვიდი განმეორებადობა და იწვევს გენის ტრანსკრიფციის და ფერმენტის დონის დაქვეითებას. ბევრ პოპულაციაში იშვიათი ალელები 5-ასლიანი განმეორებადობებით იწვევს ტრანსკრიფციის ზრდას, მაშინ, როდესაც სხვები 8-ასლიანი განმეორებადობით მნიშვნელოვნად აქვეითებს მას. (UGT1A1*28) ალელი ხშირია მსოფლიოს უმეტეს ეთნიკურ ჯგუფებში. იმ ავადმყოფთა მიმართ ჩატარებულმა დაავადება-კონტროლის გამოკვლევებმა, რომლებიც იღებენ კამპტოთეცინს, გამოავლინა ქიმიოთერაპიით გამოწვეული 3-5-ჯერ გაზრდილი ტოქსიკურობის ფარდობითი რისკი UGT1A1*28-ის მიხედვით ჰომოზიგოტურ ინდივიდებში. გაზრდილი რისკის ქვეშ დასაშვებია იმყოფებოდნენ ჰეტეროზიგოტებიც.

N-აცეტილტრანსფერაზას პოლიმორფიზმი და ტუბერკულოზის თერაპია იზონიაზიდით. წამლების მეტაბოლიზმის მეორე ფაზაში მეორე მნიშვნელოვანი გზა არის აცეტილირება. აცეტილირების ფარმაკოკინეტი-

ცხრილი 18-3

UGT1A1 გენოტიპის სიხშირე სხვადასხვა პოპულაციურ ჯგუფებში

რეგიონი/ქვეყანა	*UGT1A1* გენოტიპის სიხშირე (%)		
	*1/*1	*1/*28	*28/*28
სუბ-საქარის აფრიკა	30	36	34
სამხრეთ აზია	80	19	1
ჩინეთი	78	20	2
ევროპა	44	47	9
ინდოეთის ნახევარკუნძული	29	49	22
წყნარი ოკეანე (პაპუა ახალი გვინეა)	97	3	0
სამხრეთ ამერიკის ამერიკელი ინდიელები	33	18	7

Data from Premawardhena A, Fisher CA, Liu YT, et al: The global distribution of length polymorphisms of the promoters of the glucuronosyltransferase 1 gene (UGT1A1): hematologic and evolutionary implications. Blood Cells Mol Dis 31:98-101, 2003; and Adegoke OJ, Shu XO, Gao YT, et al: Genetic polymorphisms in uridine diphospho-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) and risk of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 85:239-245, 2004.

კური პოლიმორფიზმი პირველად ნახეს ავადმყოფებში, რომლებიც გადიოდნენ ტუბერკულოზის იზონიაზიდით თერაპიის სამკურნალო კურსს და რომელთა ორგანიზმში წამლები შედარებით ნელა ინაქტივირდებოდა, იმ ავადმყოფებთან შედარებით, რომელთაც ჰქონდათ გვერდითი მოვლენები. მათ აღმოაჩნდათ პერიფერიული ნეიროპათიისა და ძელის ტვინის სუპრესიის მაღალი სიხშირე. ამის საპირისპიროდ, სწრაფ "აცეტილატორებში", რომლებიც გადიოდნენ იზონიაზიდით თერაპიის ერთკვირიან კურსს, უშედეგო მკურნალობის მაჩვენებელი უფრო მაღალი იყო. ფენოტიპი, რომელიც ავლენს ნელ ან სწრაფ ინაქტივაციას, ძირითადად განპირობებულია N-აცეტილტრანსფერაზას გენის ალელური სახესხვაობით – NAT2-ით. ნელ აცეტილატორებს ღვიძლში აღენიშნებათ N –აცეტილტრანსფერაზას შემცველობის მნიშვნელოვანი დაქვეითება და ამ ლოკუსში ისინი ჰომოზიგოტური არიან რეცესიული ალელების მიხედვით. სწრაფი ინაქტივატორები ნორმალური ჰომოზიგოტები არიან და იმყოფებიან გაზრდილი რისკის ქვეშ, რომ ვერ შეინარჩუნებენ წამლის თერაპიულ დოზას, თუ მას მიიღებენ კვირაში ერთხელ. ნელი აცეტილატორების სიხშირე ძლიერ ვარიირებს სხვადასხვა პოპულაციურ ჯგუფში (ცხრილი 18-4).

გარდა იმისა, რომ იწვევს იზონიაზიდის ინაქტივაციას, აცეტილატორების ფენოტიპი კიდევ გავლენას ახდენს სხვა წამლების და ქსენობიოტიკების ფართო

ცხრილი 18-4

ნელი აცეტილატორის ფენოტიპის სიხშირე

პოპულაცია	სიხშირე (%)
სუბ-საქარის აფრიკელი და აფრიკული	51
წარმოშობის ამერიკელი	58
თეთრკანიანი	22
ჩინელი	10
იაპონელი	6
ინუიტი//ესკიმოსი	

Data from Burroughs VJ, Maxey RW, Levy RA: Racial and ethnic differences in response to medicines: towards individualized pharmaceutical treatment. J Natl Med Assoc 94(Suppl):1-26, 2002.

სპექტრის მიმართ განწყობაზე. სწრაფი აცეტილატორები ჰიდრალაზინის უფრო მაღალ დოზებს საჭიროებენ ჰიპერტენზიის დონის კონტროლისათვის და დაფსონის მაღალ დოზას კეთრის ან სხვა ინფექციურ დაავადებების სამკურნალოდ; და პირიქით, ნელი აცეტილატორები არიან რისკის ქვეშ რომ განუვითარდებათ წამლით ინდუცირებული სისტემური წითელი მგლურას მსგავსი სინდრომი ჰიდრალაზინის მოხმარების პერიოდში და აგრეთვე სულფონამიდით ინდუცირებული იდიოსინკრაზიის გვერდითი მოვლენები.

თიოპურინ-მეთილტრანსფერაზას პოლიმორფიზმი და 6-მერკაპტოპურინის ეფექტიანობა. წამლების მეტაბოლიზმში პოლიმორფიზმის კლინიკური მნიშვნელობის სადემონსტრაციოდ მოვიყვანთ კიდევ ერთ მაგალითს წამლების, 6-მერკაპტოპურინის და 6-თიოგუანინის გამოყენებას ბავშვებში ლეიკემიის მკურნალობის და იმუნოსუპრესიის მიზნით (შემთხვევა 40). ამ წამლების დეტოქსიკაცია ხდება მათზე მეთილის ჯგუფის მიერთებით, რასაც ფერმენტი თიოპურინ-მეთილტრანსფერაზა წარმართავს, ეს უკანასკნელი კი TPMT გენით კოდირდება (იხ. სურ. 18-2). ცნობილია სამი მისეს მუტაცია, რომელიც იწვევს ფერმენტის დესტაბილიზაციას, შემდეგ კი მის სწრაფ დეგრადაციას. ერთად აღებული, თეთრკანიანი მოსახლეობის 10% ჰეტეროზიგოტია და აქვს ამ გენის ნაწილობრივი დეფიციტი. აფრიკისა და აზიის მოსახლეობაში ჰეტეროზიგოტების სიხშირე ამ მაჩვენებლის თითქმის ნახევარია. ნაწილობრივი დეფიციტის პირობებში მეტაბოლიზმი შენელებულია, რაც ზრდის წამლების ეფექტიანობას ან - ტოქსიკურობას, რაც გამოყენებულ დოზაზეა დამოკიდებული. მაგალითად, ლეიკემიით დაავადებულ 800 ბავშვზე ჩატარებულმა გამოკვლევამ აჩვენა, რომ TPMT-ის დეფიციტის მიხედვით ჰეტეროზიგოტულ ავადმყოფებში 6-მერკაპტოპურინის სტანდარტული დოზით მკურნალობა გაცილებით ეფექტური იყო ნორმალური ალელების მატარებელ ბავშვებთან შედარებით; მკურნალობის მაჩვენებელი პირველ შემთხვევაში 9%-ია,ხოლო აავადმყოფთა მეორე ჯგუფში – 23%-ის ტოლი აღმოჩნდა; შედეგებს აფასებდნენ იმის მიხედვით, თუ რამდენ ბავშვს ჰქონდა ავადმყოფობის რეციდივის მინიმალური ნიშნები (რასაც განსაზღვრავდნენ მკურნალობის კურსის გავლის შემდეგ ლეიკემია-სპეციფიკური გენური მუტაციის მატარებელი უჯრედების შეფარდებით ამავე უჯრედების მაჩვენებელთან მკურნალობამდე, რაც 1/10000-ზე ნაკლები აღმოჩნდა).

ქოლინესთერაზას პოლიმორფიზმი და გახანგრძლივებული პოსტოპერაციული დამბლა. განვიხილოთ წამლების მეტაბოლიზმზე მოქმედი ფარმაკოკინეტიკური პოლიმორფიზმის კიდევ ერთი, ბოლო მაგალითი შრატში ქოლინესთერაზას შემცველობის ვარიაბელობა, რაც, თავის მხრივ, იწვევს გახანგრძლივებულ პოსტოპერაციულ დამბლას ქირურგიული ოპერაციის მსვლელობისას გამოყენებული დამადამბლავებელი აგენტის, სუქცინილქოლინის მოქმედების შედეგად. ნორმალურ პირობებში სუქცინილქოლინი განიცდის ჰიდროლიზს შრატის ფერმენტის ბუტირილქოლინესთერაზას მოქმედებით და ეს პროცესი იწვევს სუქცილინქოლინის კონცენტრაციის შემცირებას. ჰიდროლიზის ინტენსივობას დაიანგარიშებენ, ავადმყოფისათვის მიწოდებული საშუალო დოზის მიხედვით.

ქოლინესთერაზას აქტივობას პლაზმაში განსაზღვრავს BCHE გენის ორი კოდომინანტური ალელი, რომლებიც კოდირებს ფერმენტ ბუტირილქოლინესთერაზას. ამ ალელებს გამოსახავენ ნიშნებით: (U) – ჩვეულებრივი და (A) – ატიპური ალელი; ატიპური ალელი წარმოშობილია მისენს მუტაციის შედეგად (Asp70gly). ქოლინესთერაზას დეფიციტს, ჩვეულებრივ, განაპირობებს ჰომოზიგოტურობა A ალელის მიხედვით; ჰომოზიგოტებში პროდუცირებული ფერმენტი თვისობრივად შეცვლილია და დაქვეითებული აქვს აქტივობა ნორმალურ ფერმენტთან შედარებით. ევროპის მოსახლეობაში 33000-დან ერთი ადამიანი ჰომოზიგოტურია ატიპური ქოლინესთერაზას ალელის მიხედვით; ჩრდილოეთ ამერიკაში მოსახლე ინუიტებში ფერმენტის დეფიციტურობა, განპირობებული ჰომოზიგოტური ალელებით, ამ მაჩვენებელზე 10-ჯერ მაღალია. არ გააჩნიათ რა სუქცინილქოლინის ნორმალური ხარისხით დეგრადაციის უნარი, ჰომოზიგოტები უჩვეულოდ რეაგირებენ მის ხანგრძლივ მოხმარებაზე; კერძოდ, წამალი იწვევს კუნთების დამბლას, რაც ოპერაციის შემდეგ ერთ ან რამდენიმე საათს გრძელდება და იქმნება ხელოვნური რესპირატორული დახმარების აღმოჩენის საჭიროება.

ქოლინესთერაზას დეფიციტის განსაზღვრა არ შედის პრესინთეზური შეფასების ტუგმაში, რომელიც მხოლოდ იმ შემთხვევაში ტარდება, თუ ავადმყოფს ან მისი ოჯახის წევრებს ადრე ჰქონდათ ოპერაციის შემდგომი გახანგრძლივებული ვენტილაციის საჭიროება, რაზეც ისინი მიაპყრობენ ექიმის ყურადღებას. ის, რომ ქოლინესთერაზას ტესტირება არ არის რუტინული პროცედურა, ნათელი მაგალითია იმისა, თუ რატომ არის პერსონალიზებულ მედიცინაში გენეტიკური ტესტირება დამოკიდებული ტესტის არა მხოლოდ კლინიკურ მართებულობაზე (ანუ მის დადებით პროგნოზულ ღირებულებაზე), არამედ ტესტირების ხარჯებზე და სარგებლიანობაზე). საკამათოა ერთი საკითხი: გენეტიკურ ტესტირებას დააწესებენ იმ შემთხვევაში, თუ 3300 ინდივიდის რუტინული ტესტირების ხარჯებს "გადაწონის" ერთადერთი რისკქვეშ მყოფი ინდივიდის ადრეული გამოვლინების მნიშვნელოვნება. საჭირო იქნება იმის დასაბუთება, რომ წინააღმდეგ შემთხვევაში, გვიან დასმული დიაგნოზის და ოპერაციის შემდგომი გახანგრძლივებული ასფიქსიის პირობებში, როდესაც იქმნება ფილტვების დამატებითი ვენტილაციის საჭიროება, ავადმყოფს ექნება სერიოზული და განუკურნებელი ოპერაციისშემდგომი გართულებები.

ფარმაკოდინამიკური პასუხის ცვალებადობა

გლუკოზო-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას დეფიციტი და ჰემოლიზური ანემია

გლუკოზო-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას (G6PD) დეფიციტი, რომელიც ყველგან არსებული X-შეჭიდული ფერმენტია, ადამიანებში ყველაზე უფრო გავრცელებული დაავადების გამომწვევ ფერმენტულ დეფექტს წარმოადგენს, რომელიც, გამოთვლების თანახმად, მსოფლიო მასშტაბით აქვს 400 მილიონამდე ადამიანს; აფრიკული წარმოშობის ამერიკელ მამაკაცთა 10% G6PD-დეფიციტურია და კლინიკურად განწყობილია წამლით გამოწვეული ჰემოლიზის მიმართ (ჰემოზიგოტა 16) აღწერილია G6PD-დეფიციტის 400-ზე მეტი ვარიანტი და, როგორც ირკვევა, ამ ფერმენტის დეფიციტი გენეტიკურად ერთ-ერთი ყველაზე ჰეტეროგენური დარღვევაა დღემდე ცნობილ დარღვევებს შორის. მოლეკულურ დონეზე შესწავლილია 70-ზე მეტი ვარიანტი და, ერთის გარდა, ყველა დაკავშირებულია წერტილოვან მუტაციასთან. გამონაკლისია მხოლოდ ჩარჩოსშიდა დელეციები მცირერიცხოვან კოდონებში. G6PD ვარიანტების მაღალი გენური სიხშირე ზოგიერთ პოპულაციაში უნდა ასახავდეს იმ ფაქტს, რომ G6PD-დეფიციტის არსებობა მაგალითად, ნამგლისებური უჯრედების ჰემოგლობინის და თალასემიის შემთხვევაში, ანიჭებს ინდივიდს გარკვეულ მდგრადობას მალარიის მიმართ (იხ. მე-9 თავი). ამ ენზიმოპათიებს თავდაპირველად ყურადღება მიაქციეს მაშინ, როდესაც აღმოაჩინეს ანტიმალარიული პრეპარატი პრიმაქვინი, რომელიც ზოგიერთ აფრიკული წარმოშობის ამერიკელ მამაკაცში იწვევდა ჰემოლიზურ ანემიას, მოგვიანებით კი მათ დაუდგინდათ G6PD-ის დეფიციტი.

წამლით ინდუცირებული ჰემოლიზის მექანიზმი კარგადაა შესწავლილი. G6PD-ის მიერ წარმართული ფერმენტული რეაქციის ერთ-ერთი პროდუქტი, ნიკოდინამიდ-ადენინ-დინუკლეოგიდ-ფოსფატი (NADPH) ერითროციტებში აღმდგენი ექვივალენტების ძირითადი წყაროა. ის იცავს უჯრედებს ოქსიდაციური დაზიანებისაგან, რომელსაც განიცდის უჯრედი დაყანგული ფორმიდან გლუტათიონის აღდგენისას. G6PD - დეფიციტის პირობებში, ოქსიდანტური აქტივობის პრეპარატები, მათ შორის პრიმაქვინიც, ათავისუფლებს უჯრედს აღდგენილი გლუტათიონისაგან და შემდგომი ოქსიდაციური მოქმედება უკვე იწვევს ჰემოლიზს. ანალოგიური ეფექტი ახასიათებს სულფამიდურ ანტიბიოტიკებს, სულფონებს (მათ შორის, დაფსონს), ნაფტალინს (ჩრჩილის საწინააღმდეგო პრეპარატს) და კიდევ ზოგიერთ სხვა პრეპარატს.

უძველესი დროიდან ხმელთაშუაზღვისპირა ქვეყნებში ცნობილია დაავადება ფაბიზმი, ჰემოლიზური ანემიის მძიმე ფორმა, რომელსაც იწვევს ბარდის *vicia faba*-ს მიღება. ფაბიზმი განპირობებულია G6PD-ის მწვავე დეფიციტით. ფერმენტის დეფექტის გამო უჯრედები მგრძნობიარე ხდებიან fabas პარკებში შემავალი ოქსიდანტების მიმართ. (პითაგორა, ძველი ბერძენი მათემატიკოსი, მიუთითებდა თავის მოწაფეებს იმ საფრთხეზე, რომელსაც თითქოსდა იწვევდა ამ პარკსანი მცენარის მიღება). ისეთ რეგიონებში, სადაც არის აღნიშნული ფერმენტის მწვავე დეფიციტი, გამოწვეული სათანადო ალელის გავრცელების მაღალი სიხშირით, ბარდა ნეონატალური იყვითლისა და თანდაყოლილი არასფეროციტური ჰემოლიზური ანემიის გამომწვევი მთავარი მიზეზია.

ავთვისებიანი ჰიპერთერმია

ავთვისებიანი ჰიპერთერმია არის აუტომოსურ-დომინანტური დარღვევა, რომელსაც შეიძლება ჰქონდეს მძიმე გვერდითი მოვლენები ბევრი საყოველთაოდ გამოყენებული საინჰალაციო ანესთეტიკის (მაგ., ჰალოთანის) და დეპოლარიზაციის გამომწვევი კუნთის რელაქსანტების (მაგ., სუქცილქოლინის) მიმართ. ანესთეზიიდან ხანმოკლე პერიოდის შემდეგ ავადმყოფს აღენიშნება ტემპერატურის უაზრდა სიცოცხლისათვის სახიფათო დონემდე, კუნთების უნებური კონტრაქცია და თანხმლები ჰიპერკატაბოლიზმი. დაავადების მთა-

ვარი ფიზიოლოგიური დარღვევა არის კუნთის სარკოპლაზმაში იონიზებული კალციუმის დონის აწევა, რასაც მოსდევს კუნთების რიგიდულობა, სხეულის ტემპერატურის მატება, სწრაფი ლიზისი (რაბდომიოლიზისი) და სხვა დარღვევები. ეს მდგომარეობა ანესთეზიის შედეგად გამოწვეული სიკვდილიანობის შემთხვევათა ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი (თუ არა მთავარი) მიზეზია. ასეთ დარღვევათა სიხშირე 1/50000-ია ზრდასრულ ადამიანში, რომლებმაც გაიარეს ანესთეზიის კურსი. გაურკვეველი მიზეზების გამო ბავშვებში ეს მაჩვენებელი 10-ჯერ უფრო მაღალია.

ავთვისებიანი ჰიპერთერმია ყველაზე ხშირად ასოცირდება RYR1 გენის მუტაციებთან. აღნიშნული გენი ნორმალურ მდგომარეობაში კოდირებს კალციუმის იონების შიდაუჯრედულ არხებს. მაგრამ ამ გენის მუტაციით აიხსნება ავთვისებიანი ჰიპერთერმიის შემთხვევათა მხოლოდ 50%. ამჟამად იდენტიფიცირებულია კიდევ ხუთი სხვა ლოკუსი. ერთ-ერთი მათგანია CACNL1A3 გენი, რომელიც დიჰიდროპირიდინ-მგრძნობიარე კალციუმის არხის α-სუბერთეულს კოდირებს. დღემდე გაურკვეველი რჩება, რატომ იწვევს კუნთებში აღმოჩენილი RYR1 ან CACNL1A3-ის მუტაციებით განპირობებული კალციუმის გადაადგილების დარღვევა კუნთების მგრძნობელობის გაზრდას საინჰალაციო ანესთეტიკების და კუნთის რელაქსანტების მიმართ, რაც ავთვისებიანი ჰიპერთერმიის განვითარების წინაპირობაა.

ცხადია, აუცილებელია გამაფრთხილებელი ზომების მიღება რისკის ქვეშ მყოფი ადამიანებისათვის ანესთეზიის მიცემის წინ. ნატრიუმის დანტროლინი ეფექტური საშუალებაა, რომელიც თავიდან აიცილებს ან მოუხსნის ავადმყოფს მოულოდნელი შეტევით გამოწვეული პასუხის სიმწვავეს და, ამ შემთხვევაში, დასაშვებია რისკის ქვეშ მყოფი ავადმყოფებისათვის ალტერნატული ანესთეტიკის მიცემა.

გენეტიკური ცვალებადობა ფარმაკოკინეტიკასა და ფარმაკოდინამიკაში: ვარფარინ – თერაპია

ანტიკოაგულანტი ვარფარინი ორალური მედიკამენტია, რომელიც ფართოდ გამოიყენება თრომბოემბოლიის პრევენციის მიზნით. მისი მოქმედების მექანიზმი მიმართულია ფერმენტის, **K ვიტამინის ეპოქსიდ-რედუქტაზას I კომპლექსის** (VKORC1 გენით კოდირებული) ნაერთის ბლოკირებაში. აღნიშნული ფერმენტი აღადგენს K ვიტამინს ისეთ მდგომარეობამდე, რომ ვიტამინს შეუძლია ხელახლა შევიდეს ციკლში და ჩაერთოს კოაგულაციის ფაქტორის ბიოსინთეზში. K ვიტამინი II, VII, IX, და X კოაგულაციის ფაქტორების გლუტამინის მეავას გვერდითი ჯაჭვის კარბოქსილირების ძირითადი კოფაქტორია. ეს არის პოსტ-ტრანსლაციური მოდიფიკაცია, რომელიც საჭიროა შედედების კასკადში ამ შედედების ფაქტორთა ბიოაქტივობისათვის.

ყოველწლიურად მხოლოდ შეერთებულ შტატებში 20000000-მე მეტ ავადმყოფს უნიშნავენ ვარფარინით მკურნალობის კურსს. სხვადასხვა სამეცნიერო წყაროდან მიღებული ინფორმაციით, იმ ინდივიდებს შორის, რომლებიც გადიან თერაპიას ვარფარინით, სისხლდენის ფატალური შემთხვევების სიხშირე 0,1%-დან 1%-მდე გაიზარდა, ხოლო სერიოზული სისხლდენა ჰქონდა ავადმყოფთა 0,5%-6,5%-ს. ამრიგად, რეკომენდებულია მუდმივი კონტროლი ანტიკოაგულაციის მაჩვენებელზე, სისხლის რეგულარული ანალიზის გზით, რათა თრომბოემბოლიის გამორიცხვის მიზნით დავრწმუნდეთ, რომ სისხლის გახანგრძლივებული შედედების დრო რჩება თერაპიულად დასაშვები ნორმის ფარგლებში.

ვარფარინის თერაპიული დოზის დადგენა ვართულებულია როგორც გენეტიკური, ისე გარემო ფაქტორების მიზეზით. დიეტას და მედიკამენტებს შეუძლია შეცვალოს K ვიტამინის მისალები დოზა, იქნება ის საკვები პროდუქტებით მიღებული, თუ მსხვილი ნაწლავის ფლორის მიერ სინთეზირებული K ვიტამინი. ბევრი სამედიცინო საშუალება, რომელიც აბრკოლებს ვარფარინის პირველი ფაზის მეტაბოლიზმს, ასევე შეიძლება გაელენას ახდენდეს დოზაზე, რომელიც საჭიროა თერაპევტულ (ანუ ნორმის) ფარგლებში დასარჩენად. სისხლდენის რისკი განსაკუთრებით მაღალია მკურნალობის დაწყებიდან პირველი რამდენიმე თვის განმავლობაში, სანამ ხდება დოზის დაზუსტება პაციენტის კოაგულაციურ მაჩვენებელზე დაკვირვების საშუალებით, დიეტისა და წამლების ურთიერთქმედების გარდა, ვარფარინის მიმართ ინდივიდუალური პასუხის ვარიაბელობა კიდევ დიდად არის დამოკიდებული გენეტიკურ ფაქტორზე, რომელიც ვარფარინის მეტაბოლიზმისა და მისი ბიოლოგიური სამიზნის პოლიმორფიზმით განისაზღვრება.

ვარფარინის ყველაზე აქტიური მეტაბოლიტი გაიელის დეტოქსიფიკაციის I ფაზას CYP2C9-ის საშუალებით, იმ ალელთა აგრეგაციის სიხშირე, რომლებიც CYP2C9-ის დეფიციტს განაპირობებს, 20%-ია ოთრკანიანებში, ამერიკის შავკანკანიან მოსახლეობაში სიხშირე მხოლოდ 3,5%-ია და 2%-ზე ნაკლებია აზიელებში. დეფიციტის განმსაზღვრელი ალელების მიხედვით ჰეტეროზიგოტებს, საშუალოდ, ვარფარინის 20%-ით დაბალი დოზა სჭირდებათ ანტიკოაგულაციის მაჩვენებლის ნორმის ფარგლებში შესანარჩუნებლად. ავადმყოფის CYP2C9 გენოტიპის გათვალისწინებამ დოზის შერჩევისას შეიძლება შეამოკლოს დროის პერიოდი თერაპიის დაწყებიდან პრეპარატის სტაბილური დოზის რეჟიმზე გადასვლამდე.

ზემოაღნიშნულის მიუხედავად, ვარფარინით თერაპიაში CYP2C9 ვარიანტების როლი გენეტიკური ვარიაბელობის მნიშვნელობის მხოლოდ ნახევრით განისაზღვრება. დამატებით ვარიაბელობას წარმოშობს კიდევ ალელთა ვარიანტები ვარფარინის სამიზნეში, VKORC1 ფერმენტში. VKORC1 გენში არამაკოდირებელი ერთეული ნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმების საერთო ალელების გამოყენების საფუძველზე შესაძლებელია ჰაპლოტიპების ორი დიდი ოჯახის, A და B ოჯახების განსაზღვრა, რომლებიც მნიშვნელოვნად განსხვავდება ერთმანეთისაგან ვარფარინის დოზის მიხედვით, რომელიც საჭიროა სათანადო ანტიკოაგულატორული ეფექტის მისაღწევად და შესანარჩუნებლად. ერთ- ერთ გამოკვლევაში ჰომოზიგოტ A/A ინდივიდებს ამ მიზნით სჭირდებოდათ 3,2 მგ/დღეში, B/ B ინდივიდებს – 6,1 მგ/დღეში, ხოლო ჰეტეროზიგოტულ A/B ინდივიდებს – შუალედური დოზები – 4,4მგ/დღეში. მექანიზმი, რომლის მიხედვითაც ჰაპლოტიპები ვარფარინის მიმართ განსხვავებულ მგრძნობიარობას ანიჭებენ ინდივიდს, არ არის ბოლომდე გარკვეული, თუმცა დადგენილია, რომ B ჰაპლოტიპი ანიჭებს ინდივიდებს VKORC1 გენის ი-რნმ-ის დონის 3-ჯერ გაზრდის უნარს. თუ დავუშვებთ,

რომ ფერმენტის დონეები ი-რნმ-ის დონეებს შეესაბამება, ი-რნმ-ის შემცველობის 3-ჯერ გაზრდა გამოიწვევს შესაბამისად ტრანსლირებული ფერმენტის მოცულობის 3-ჯერ გაზრდას. შესაბამისად ვარფარინი მეტი დოზით იქნება საჭირო K ვიტამინის რეციკლირების ისეთივე ხარისხით ბლოკირების მისაღწევად.

სხვადასხვა VKORC1 ჰაპლოტიპის სიხშირე მნიშვნელოვნად განსხვავდება ერთმანეთისაგან სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფში; ყველაზე მკრძნობიარე, A ჰაპლოტიპი, გეხვდება თეთრკანიან ამერიკელთა 33%-ში, აზიელთა 89%-ში და შავკანიანთა 14%-ში. შესაძლოა პოლიმორფიზმით აიხსნას ის უცნაური ფაქტი, რომ აზიური წარმომავლობის ადამიანები მეტ მკრძნობელობას იჩენენ ვარფარინის დაბალი დოზის მიმართ, ვიდრე აფრიკული ან ევროპული წარმოშობის პირები.

CYP2C9 და VKORC1 გენოტიპების კომბინირებული მოქმედებით აიხსნება ვარფარინის დოზის მიმართ მომთხოვნელობის ინდივიდთაშორისი ვარიაბელობის თითქმის ნახევარი. ეს დოზა საჭიროა ანტიკოაგულაციის ეფექტის შესანარჩუნებლად. CYP2C9 დაქვეითებული აქტივობის ალელების და VKORC1 ალელების მიხედვით ჰომოზიგოტები ვარფარინის იმ დოზის ერთ მეხუთედს ან ერთ მეექვსედს საჭიროებენ, რომელიც ესაჭიროებათ ჰომოზიგოტებს ნორმალური CYP2C9 ალელების და VKORC1B ალელების მიხედვით სათანადო თერაპიული ეფექტის მისაღწევად.

კარდიოთორაქსის გართულების გენეტიკური რისკი

ამერიკის შეერთებულ შტატებში ქირურგიული ავადმყოფების საერთო რაოდენობის თითქმის 3%-ს უვითარდება კარდიოვასკულარული გართულებები, რაც ქირურგიულ ოპერაციებზე ყოველწლიურად გამოყოფილ 400 მილიარდდოლარიან სარჯს კიდევ 25 მილიარდით ზრდის. მაგალითად, კორონარული არტერიის შუნტირების ქირურგიული ოპერაციის პოსტოპერაციული გართულებები, მათ შორის, გახანგრძლივებული სისხლდენა, გულის კუნთის დაზიანება, გადანერგვის უშედეგო ოპერაცია და ინფარქტი ყველაზე ხშირი გართულებებია, რომელთა წინასწარ განჭვრეტა ძნელია ავადმყოფთა ისეთ კლინიკურ მაჩვენებლებზე დაყრდნობით, როგორიცაა ასაკი, წონა, დიაბეტის ან სხვა დაავადებების მატარებლობა. მიუხედავად ამისა, პოსტოპერაციული გართულებების გამომწვევ ლოკუსებში ავადმყოფის გენოტიპის შესახებ ინფორმაციის შეჯერებით მის კლინიკურ მონაცემებთან, ქირურგები და ანესთეზიოლოგები ცდილობენ პერსონალიზებული მედიცინის მეთოდების დანერგვას მკურნალობის შედეგების გასაუმჯობესებლად. ეს მათ აგრეთვე ეხმარება ქირურგიულ ჩარევამდე უკეთ შეარჩიონ საოპერაციო ავადმყოფები და გააუმჯობესონ ოპერაციის შედეგები.. აქ წარმოდგენილი ორი მაგალითი გვიჩვენებს, თუ რა სარგებლობა შეიძლება მოუტანოს ექიმს ამგვარი ინფორმაციის ფლობამ. შვიდი ლოკუსის პოლიმორფული ალელები, მათ შორის ისეთებიც, რომლებიც კოდირებენ ზედაპირულ გლიკოპროტეინებს, რომელთაგან ზოგიერთი დაკავშირებულია სისხლის ფირფიტების (თრომბოციტების) აგრეგაციასთან, სხვები კი ჩართულია კოაგულაციის კასკადში, აღმოჩნდა, რომ აგარებენ პოსტოპერაციული სისხლდენის გაზრდილ რიკს. მეორე მაგალითის მიხედვით, პოსტოპერაციული გულის ინფარქტი 3-ჯერ მომატებული სიხშირით გვხვდება იმ ავადმყოფებში, რომლებიც ორ ლოკუსში აგარებენ ანთებით პროცესებთან დაკავშირებულ ალელთა გარკვეულ კომბინაციას **C-რეაქტიულ ცილასთან** და **ინტერლეიკინ-6-თან**. კერძოდ, ინსულტის მაღალი რისკი აღინიშნებოდა მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ ინდივიდი აგარებდა ორივე ალელს. ხანგრძლივი და დეტალური გამოკვლევების ჩატარება იქნება კიდევ საჭირო, სანამ მკვლევარები ამოიცნობენ პოლიმორფულ ვარიანტებს და დაასაბუთებენ სათანადო პოზიტიური პროგნოზის ღირებულებასა და კლინიკურ გამოსადეგობას სკრინინგის ხარჯების გასამართლებლად, საკითხის დადებითად გადაწყვეტის შემთხვევაში, სკრინინგი ჩაუტარდება 40 000 000-ზე ამერიკელს. ეს რიცხვი შეესაბამება იმ ინდივიდთა რაოდენობას, რომელსაც აშშ-ში ყოველწლიურად უტარდება რამე სახის ქირურგიული ოპერაცია.

○ ფარმაკოგენომიკა

ფარმაკოგენომიკა, რომელიც გულისხმობს გენომურ მიდგომას ფარმაკოგენეტიკის პრობლემებისადმი, შეისწავლის გავრცელებული გენეტიკური ვარიანტების ერთობლიობას მედიკამენტური თერაპიის გამოსავლიანობაზე მათი გავლენის მიზნით. ინდივიდუალური გენებისა და მათი ვარიანტების ანალიზის ნაცვლად, რომელიც იკვლევს მათ გავლენას ფარმაკოკინეტიკურ და ფარმაკოგენეტიკურ პროცესებზე, ამჟამად მიმდინარეობს მრავალრიცხოვან პოლიმორფულ ლოკუსებში არსებული ალელების ნაკრებების (ერთეული ნუკლეოტიდისა და მათი ასლების რიცხვის პოლიმორფიზმები; იხ.თავი 9). ამ სამუშაოს მიზანია ისეთ ავადმყოფთა ურთიერთგარჩევა, რომლებზეც სამკურნალო წამლებმა იმოქმედეს სასარგებლოდ ან საზიანოდ, არ არის აუცილებელი მედიწევნით ვიცოდეთ წამლის მეტაბოლიზმის სპეციფიკა ან სხვადასხვა ალელის მოდულაციური გავლენა წამლების პასუხზე. თუ ასეთი გენოტიპური პროფილი საკმარისი იქნება დადებითი პროგნოზისთვის, ავადმყოფებმა, რომლებიც იმყოფებიან საზიანო პასუხის გაზრდილი რისკის ქვეშ, შესაძლოა აღარ გამოიყენონ პოტენციურად საშიში მედიკამენტები. ამავდროულად, იგივე მედიკამენტი შეიძლება უსაფრთხოდ დაენიშნოს ისეთ ავადმყოფს, რომელსაც არ გააჩნია რისკის პროფილი. ამის მსგავსად, შესაძლებელია დავადგინოთ გენოტიპური პროფილი, რომლის საშუალებითაც მოხდება ისეთი ინდივიდების გარჩევა ერთმანეთისაგან, რომლებიც დადებითად რეაგირებენ მოცემული წამლით ჩატარებულ თერაპიის კურსზე და რომლებშიც წამალს არ გამოუწვევია დადებითი ეფექტი. კიდევ ერთხელ გვსურს აღვნიშნოთ, რომ გენოტიპური პროფილი საკმარისად მაღალი დადებითი პროგნოზის სიდიდით შეიძლებოდა გამოგვეყენებინა ინდივიდისათვის ჩასატარებელი მკურნალობის კურსის ეფექტიანობის წინასწარ განსაზღვრის მიზნით წამლის მოხმარების დაწყებამდე, აგრეთვე იმ ინდივიდთა გამოსავლენად, რომელთაც წარმატებული მკურნალობისათვის ესაჭიროებათ უფრო ინტენსიური კურსის ჩატარება და მონიტორინგი. ვიმედოვნებთ, რომ გენომური მიდგომა ფარმაკოგენეტიკის საკითხებისადმი მომავალში უფრო მეტ მნიშვნელობას შეიძენს პერსონალიზებული გენეტიკური მედიცინისათვის.

○ ეთნიკურობის და რასობრივი კუთვნილების როლი პერსონალიზებულ მედიცინაში

წამლით მკურნალობაზე რეაქციის მიხედვით რასობრივი და ეთნიკური განსხვავებების არსებობა კარგად ცნობილი ფენომენია. ამ მოვლენის ყველაზე მარტივი ახსნა ის იქნებოდა, თუ წამალზე პასუხის მიხედვით ჯგუფებს შორის ყველა განსხვავებას მიეაწერდით რამდენიმე მთავარი გენის ფუნქციურ თანამიმდევრობებში ალელთა სიხშირეებს შორის განსხვავებებს იმის გათვალისწინებით, რომ სწორედ ეს გენები მონაწილეობენ წამლით თერაპიის ფარმაკოდინამიკურ ასპექტებში. თუმცა, ეს ფენომენი ასე მარტივად არ აიხსნება. საპასუხო რეაქცია წამალზე კომპლექსური ნიშან-თვისებაა. წამალმა შეიძლება მიიღწიოს თავის ეფექტს პირდაპირი მოქმედებით ან უფრო აქტიური მეტაბოლიტების მეშვეობით, რომელთა მეტაბოლიზმი შემდეგ სხვადასხვა სამიზნეზე იმოქმედებს. ამრიგად, ვარიანტები ერთზე მეტ ლოკუსში ურთიერთქმედებენ და შედიან სინერგულ ან ანტაგონისტურ ურთიერთკავშირში რათა გაზარდონ ან შეამცირონ წამლის ეფექტი ან გაზარდონ მისი ტოქსიკური გვერდითი მოვლენები. შესაძლოა აუცილებელი გახდეს დეტალური ფარმაკოგენეტიკური მეთოდის შემუშავება მანამდე, სანამ მოვახდენდეთ ტესტირებას მართლაც მაღალი დადებითი პროგნოზის ღირებულებით. უფრო მეტიც, ისევე როგორც ყველა კომპლექსური მემკვიდრეობის შემთხვევაში, აქაც აუცილებელია გავითვალისწინოთ გარემო ფაქტორების გავლენა. წამლისმიმართ განსხვავებული პასუხი შესაძლოა განპირობებული იყოს განსხვავებული კვების რეჟიმით, პარალელურად სხვა მედიკამენტების მიღებით, იმ მექანიზმებით, რომლებიც საფუძველად უდევს დაავადების მიმდინარეობას, ცხოვრების სტილით ან სოციალური ფაქტორებით, რომლებიც განსხვავებულია სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფში.

გამომდინარე იქიდან, რომ სხვადასხვა ეთნიკური წარმომავლობის ან რასობრივი ჯგუფის წარმომადგენლები განსხვავებულად რეაგირებენ მედიკამენტურ მკურნალობაზე, დღესდღეობით ძლიერი დებატებია იმის გარშემო, მიზანშეწონილი იქნება თუ არა, რომ ექიმებმა ავადმყოფს დაუნიშნონ ესა თუ ის წამალი მათი ეთნიკური წარმომავლობის და რასობრივი ნიშნების გათვალისწინებით. ერთი გახმაურებული ექსპერიმენტის დროს, რომელიც სწავლობდა გარკვეული მედიკამენტით თეთრკანიანი და შავკანიანი ამერიკელების მკურნალობას გულის თანდაყოლილი უკმარისობის შემთხვევაში, აღმოჩნდა, რომ შავკანიანი ამერიკელები ნაკლებად რეაგირებდნენ ანგიოტენზინის გარდამქმნელი ცილის ინჰიბიტორზე – ენალაპრილზე და თეთრკანიან ამერიკელებთან შედარებით უკეთ რეაგირებდნენ ნიტრატით – იზოსორბიდ დინიტრატით და ანტიჰიპერტენზიული ჰიდრალაზინით კომბინირებულ მკურნალობაზე. ისმის კითხვა: როგორი ზეგავლენა აქვს ეთნიკურ განსხვავებას ვარიანტული ალელების განსხვავებულ სიხშირეზე, რომელიც განაპირობებს ამ წამლების ფარმაკოკინეტიკურ და ფარმაკოდინამიკურ ეფექტს? ეთნიკური და რასობრივი განსხვავებები ნამდვილ გენეტიკურ განსხვავებათა ანარეკლია, რომელიც წამლებით მკურნალობის შემთხვევაში ელინდება მაგალითად, ერთი ექსპერიმენტის დროს ინდივიდები, რომ სხვადასხვა გეოგრაფიული რეგიონიდან ბრმად (გეოგრაფიული წარმომავლობის გაუთვალისწინებლად) დაჯგუფეს ოთხ პოპულაციად იმის მიხედვით, თუ რამდენ საერთო ალელს შეიცავდნენ ისინი 39 აუტოსომურ და X-შეჭიდულ მიკროსატელიტურ პოლიმორფულ ლოკუსში. როდესაც შეისწავლეს ექვსი პოლიმორფული წამლის მეტაბოლიზმის ლოკუსთა ჯგუფები, მათ შორის ამავე თავში განხილული ოთხი ლოკუსიც (CYP1A2, CYP2C19, NAT2 და CYP2D6), აღმოჩნდა, რომ ერთ და და იმავე გეოგრაფიული წარმომავლობის ადამიანებში ნაკლები აქტივობის მქონე ალელების სიშირე მართლაც მსგავსი იყო; მაგრამ დაქვეითებული აქტივობის ალელთა სიხშირე *გაცილებით* უფრო მსგავსი აღმოჩნდა იმ ინდივიდებში, რომლებსაც გააჩნდათ მეტი საერთო ალელი მიკროსატელიტურ მარკერში. ამრიგად, გეოგრაფიული ნიშანი არ აღმოჩნდა ისეთი სასარგებლო საშუალება, როგორც გენეტიკური ანალიზი იმ განსხვავებათა კვლევისას, რომლებიც საფუძვლად უდევს წამლის მეტაბოლიზმში ჩართული გენების ფუნქციონალურ ალელთა სიხშირეების განსხვავებას.

იმ შემთხვევაშიც კი, როდესაც ეთნიკური თუ რასობრივი ნიშნები ხელს უშლის სამედიცინო თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი გენეტიკის ცვალებადობის გამოვლენას, რის გამოც სადავო რჩება ასეთი სახის კვლევების ჩატარების მართებულობა. ვფიქრობთ, რომ მათ მაინც შეუძლიათ დაეხმარონ ექიმებს არა ავადმყოფის გენეტიკური კონსულტაციის შეფასებისათვის, არამედ იმის გამო, რომ დაგვეხმარება ავადმყოფზე მოქმედი სხვა მნიშვნელოვანი ფაქტორების გამოვლენაში; ესენია: სოციალური და კულტურული ფაქტორები, კვების სტილი, დისკრიმინაციის და სოციალური უთანაბრობის გავლენა და სხვა. საბოლოოდ შეიძლება ითქვას, რომ პერსონალიზებული მედიცინის მიზანია "მოარგოს" თერაპია ინდივიდუალურ ავადმყოფს, გამომდინარე არა მისი გენეტიკური კონსტიტუციიდან ან მოქმედი გარემო ფაქტორებიდან, რომლებიც მის ფიზიკურ მდგომარეობაზე მოქმედებენ, არამედ ყველაზე ზუსტი პროგნოზის უნარიანი ტესტირების გამოყენებით, რომელიც ორიენტირებული იქნება ავადმყოფის, როგორც ინდივიდის, ოჯახის წევრის, ფართო გაგებით, სამოგადოების წარმომადგენლის ნიშნებზე, რათა მივაგნოთ საუკეთესო პრევენციულ და თერაპიულ საშუალებებს.

○ ძირითადი ლიტერატურა

Burroughs VJ, Maxey RW, Levy RA: Racial and ethnic differences in response to medicines: towards individualized pharmaceutical treatment. J Natl Med Assoc 94(Suppl):1-26, 2002.

Need AC, Motulsky AG, Goldstein DB: Priorities and standards in pharmacogenetic research. Nat Genet 37:671-681, 2005.

Sadee W, Dai Z: Pharmacogenetics/genomics and personalized medicine. Hum Mol Genet 14:R207-R214, 2005.

Shastry BS: Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. Pharmacogenomics J 6:16-21, 2006.

Xie HG, Kim RB, Wood AJ, Stein CM: Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. Annu Rev Pharmacol Toxicol 41:815-850, 2001.

სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ

American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation: Practice advisory for preanesthesia evaluation. Anesthesiology 96:485-496, 2002.

Burchard EG, Ziv E, Coyle N, et al: The importance of race and ethnic background in biomedical research and clinical practice. N Engl J Med 348:1170-1175, 2003.

Cooper RS, Kaufman JS, Ward R: Race and genomics. N Engl J Med 348:1166-1170, 2003.

Exner DV, Dries DL, Domanski MJ, et al: Lesser response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy in black as compared with white patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med 344:1351-1357, 2001.

Guengerich FP: Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity. AAPS J 8:E101-E111, 2006.

Haga SB, Burke W: Using pharmacogenetics to improve drug safety and efficacy [commentary]. JAMA 291:2869-2871, 2004.

Marsh S, McLeod HL: Pharmacogenetics of irinotecan toxicity. Pharmacogenomics 5:835-843, 2004.

Podgoreanu MV, Schwinn AD: New paradigms in cardiovascular medicine. Emerging technologies and practices: perioperative genomics. J Am Coll Cardiol 46:1965-1977, 2005.

Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF: Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. N Engl J Med 352:2285-2293, 2005.

Voora D, Eby C, Linder W, et al: Prospective dosing of warfarin based on cytochrome P-450 2C9 genotype. Thromb Haemost 93:700-705, 2005.

Wang L, Weinshilboum R: Thiopurine S-methyltransferase pharmacogenetics: insights, challenges and future directions. Oncogene 25:1629-1638, 2006.

Wilson JF, Weale ME, Smith AC, et al: Population genetic structure of variable drug response. Nat Genet 29:265-269, 2001.

ვებგვერდები

Nelson D: Cytochrome P450s in humans. 2003. http://drnelson.utmem.edu/P450lect.html

საშაურ ᲧᲘᲨᲝᲔᲑᲘ

1. ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზი (TEN) და სტევენს-ჯონსონის სინდრომი (SJS) არის ორი ერთმანეთთან დაკავშირებული სიცოცხლისათვის საშიში კანის რეაქცია, რომელიც გავრცელებულია ჩინეთის მოსახლეობაში (ყოველი 100000 ადამიანიდან ერთში). ეს დაავადებები ძირითადად განპირობებულია ანტიეპილეფსიური წამლის, კარბამაზეპინის, გამოყენებით და ხასიათდება სიკვდილიანობის მაღალი დონით –შემთხვევათა 30%-50% (TEN) და 5%-15% (SJS). ნანახი იქნა, რომ ინდივიდები, რომლებსაც ჰქონდათ ეს მძიმე ალერგიული რეაქცია ატარებდნენ კონკრეტულ MHC I-ლი კლასის ალელს, *HLA B*1502*-ს რომელიც გავრცელებულია ჩინეთის მოსახლეობის 8,6%-ში. 145 ავადმყოფის რეტროსპექტული კოჰორტული გამოკვლევის დროს, რომლებიც ღებულობდნენ კარბამაზეპინს, 44 ავადმყოფს განუვითარდა TEN ან SJS; მათგან ყველა იყო *HLA B*1502* ალელის მატარებელი. იმ ავადმყოფთაგან, რომელთაც არ განუვითარდათ არანაირი რეაქცია წამლის მიღების შედეგად, მხოლოდ სამს აღმოაჩნდა *HLA B*1502* *პოზიტიური*. როგორია ამ ალელის სენსიტიურობა, სპეციფიკურობა და დადებითი პროგნოზის ღირებულება TEN-ის ან SJS-ის მიმართ იმ ავადმყოფებში, რომლებიც ღებულობდნენ კარბამაზეპინს?

2. 1997 წელს, ახალგაზრდა სტუდენტი გოგონა უეცრად გარდაიცვალა კარდიალური არითმიით, როდესაც შუადამისას მისი კოლეჯის საერთო საცხოვრებელში დაირეკა სახანძრო განგაშის მაუწყებელი ზარი. რამდენიმე ხნით ადრე გოგონას კოლეჯის ექიმმა დაუნიშნა ორალური ანტიჰისტამინური პრეპარატი, ტერფენადინი, ჭინჭრის ციების სამკურნალოდ. მისმა მშობლებმა თქვეს, რომ გოგონა ყოველ დილას ღებულობდა წამალს საუზმესთან ერთად, რომელიც შედგებოდა გრეიპფრუტის წვენისგან, ტოსტისაგან და კოფეინის მაღალი შემცველობის ყავისაგან. ერთადერთი წამალი, რომელსაც გოგონა ღებულობდა ტერფენადინის გარდა, იყო ორალური პრეპარატი იტრაკონაზოლი, რომელიც მას დაენიშნა თავის მშობლიურ ქალაქში ფეხის თითის სოკოს სამკურნალოდ. ტერფენადინი ამოღებულ იქნა აშშ-ის ბაზრიდან 1998 წელს.

მოიძიეთ ლიტერატურა ტერფენადინით გამოწვეული უეცარი კარდიალური სიკვდილის შემთხვევების შესახებ. გაითვალისწინეთ ის გენეტიკური და გარემო ფაქტორები, რომლებიც შესაძლოა იყოს ახალგაზრდა ქალის სიკვდილის გამომწვევი მიზეზი.

თავი 19

გენეტიკური კონსულტაცია და რისკის შეფასება

კლინიკური გენეტიკა გულისხმობს თანდაყოლილი დაავადებების დიაგნოსტიკას და სწავლობს ამ დაავადებათა სამედიცინო, სოციალურ და ფსიქოლოგიურ ასპექტებს. მედიცინის ნებისმიერ დარგში განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია სწორი დიაგნოსტიკა და ადექვატური მკურნალობა, რაც აუცილებლად უნდა მოიცავდეს ავადმყოფისათვის და მისი ოჯახის წევრებისათვის დაავადების ბუნების და მისი შედეგების ახსნას. მაგრამ, თუ კი არსებობს ეჭვი დაავადების მემკვიდრულ ხასიათზე დამატებით ჩნდება სხვა პრობლემაც: საჭიროა თუ არა ოჯახის წევრების ინფორმირება მათი დაავადების რისკის და მდგომარეობის კორექციის საშუალებებზე. თუ გენეტიკური დაავადების უნიკალური თვისება არის მისი განმეორების ტენდენცია ოჯახში, გენეტიკური კონსულტაციის ასევე უნიკალური ასპექტია ყურადღების კონცენტრირება არა მარტო ავადმყოფზე, არამედ მისი ოჯახის არსებულ და მომავალ წევრებზე.

გენეტიკური კონსულტაცია მხოლოდ ინფორმაციის მიწოდებით და დაავადების რისკის გამოთვლით არ შემოიფარგლება. მისი მთავარი დანიშნულება უფრო მეტად კვლევა და კომუნიკაციის საკითხების შესწავლაა. ამ თვალსაზრისით წინა პლანზე გამოდის ოჯახში არსებული გენეტიკური დაავადების რთული ფსიქოლოგიური საკითხების განსაზღვრა და ანალიზი. გენეტიკოსებს და გენეტიკოს კონსულტანტებს შეუძლიათ დახმარების გაწევა, თავისი წვლილის შეტანა დაავადების პრევენციისა და მართვის საკითხებში, ავადმყოფთა უბრუნველყოფა შესაფერისი ვიწრო დარგის სპეციალისტებით და ფსიქოლოგიური კონსულტაციების ჩატარება მათთვის, რათა დაეხმარონ ადამიანებს მიიღონ და შეეგუონ ოჯახში დაავადების არსებობის ფაქტს და მისგან გამომდინარე შედეგებს. ექიმ-გენეტიკოსებს ხშირად სხვა სპეციალისტებიც მიმართავენ. უფრო წარმატებული გენეტიკური კონსულტაცია მიიღწევა გარკვეული დროის განმავლობაში ოჯახთან პერიოდული კონტაქტის შემთხვევაში, რადგან სამედიცინო და სოციალური საკითხები თანდათანობით სულ უფრო მნიშვნელოვან ადგილს იკავებს დაავადებულ პირთა ცხოვრებაში (იხ. ჩარჩო).

❍ გენეტიკური კონსულტირების პროცესი

ჩვენებები გენეტიკური კონსულტაციის გასაწევად

მე–19-1 ცხრილში მოცემულია ჩამონათვალი შემთხვევებისა, რომლის დროსაც ადამიანები მიმართავენ გენეტიკურ კონსულტაციას. ხშირად ეს საკონსულტაციო პირები არიან პოტენციური ან უკვე დადგენილი დაავადების მატარებელი ბავშვის მშობლები, თუმცა საკონსულტაციო პირი შეიძლება იყოს მრდასრული ადამიანიც, რომელიც თავად არის დაავადებული ან დაავადებულის ნათესავია. გენეტიკური კონსულტირება პრენატალური გამოკვლევის (იხ. თავი 15), გენეტიკური ტესტირებისა და სკრინინგ–პროგრამების ინტეგრალური ნაწილია (განხილულია მე-17 თავში).

სამედიცინო მომსახურების დადგენილი სტანდარტებით ექიმ-გენეტიკოსმა უნდა მოიპოვოს ისტორია, რომელიც შეიცავს ინფორმაციას ოჯახური და ეთნიკური წარმომავლობის შესახებ, მისცეს რჩევები ავადმყოფებს მათი მდგომარეობის და მათი ნათესავების გენეტიკური რისკის შესახებ, ჩვენების შესაბამისად შესთავაზოს საკონსულტაციო პირს გენეტიკური ტესტირების ან პრენატალური დიაგნოსტიკის ჩატარება და განუმარტოს დაავადების რისკის შესამცირებელი სხვადასხვა სამკურნალო მეთოდის შესაძლებლობები. მიუხედავად იმისა, რომ შინაარსიდან გამომდინარე გენეტიკური კონსულტაცია უნდა იყოს პერსონალიზებული, უნდა ითვალისწინებდეს თითოეული პაციენტის საჭიროებას და მდგომარეობას, მაინც შესაძლებელია საერთო პრინციპების შემუშავება (ცხრილი 19-2). ზოგადად მიღებულია, რომ ავადმყოფებს *არ კარნახობენ, თუ* როგორი გადაწყვეტილება უნდა მიიღონ მათ სხვადასხვა გამოკვლევის და მკურნალობის მეთოდის არჩევისას, არამედ აწვდიან მათ ინფორმაციას და ეხმარებიან გადაწყვეტილების მიღებაში, რომელიც ყველაზე სწორია ავადმყოფებისთვის, საკონსულტაციო პირებისა და მათი ოჯახებისთვის. გენეტიკური კონსულტაციის, ამგვარ მიდგომას უწოდებენ არა-

ცხრილი 19-1

ხშირი ჩვენებები გენეტიკური კონსულტაციისთვის

- შვილი, წინა ორსულობის ნაყოფი, რომელსაც ჰქონდა მრავალობითი თანდაყოლილი ანომალიები, გონებრივი ჩამორჩენილობა ან ერთეული თანდაყოლილი დარღვევა, როგორიცაა, ნერეული მილის დეფექტი გაპობილი ტუჩი ან სასა
- თანდაყოლილი დაავადების ოჯახური ანამნეზი, მათ შორის, კისტური ფიბროზი, ფრაგილური X ქრომოსომის სინდრომი ან დიაბეტი
- პრენატალური დიაგნოსტიკა დედის ასაკის ან სხვა მიზეზის გამო
- ახლონათესაური ქორწინება
- ტერატოგენების (ქიმიკატების, მედიკამენტების ან ალკოჰოლის) ზემოქმედება
- ჩვეული აბორტები ან უნაყოფობა
- ახალგამოვლენილი ანომალია ან გენეტიკური დაავადება
- გენეტიკური ტესტირების ჩატარებამდე ან შედეგების მიღების შემდეგ, განსაკუთრებით, თუ ტესტირება ტარდება გვიანდელი გამოვლინების დაავადებებზე, როგორიცაა სიმსივნე ან ნევროლოგიური დაავადება
- ახალშობილის ტესტირების შემდგომი პროცედურა, მაგ., PKU-ის შემთხვევაში; ჰეტეროზიოტების სკრინინგის ტესტი, მაგალითად, თეი-საქსის დაავადების დროს; პირველი ან მეორე ტრიმესტრის დედის შრატის სკრინინგი ან ანომალიური ნაყოფის ულტრაბგერითი გამოკვლევა

მიმართულ **კონსულტაციას**, რომელიც ემსახურება პრენატალური კონსულტირების გაწევას და რომლის უმთავრესი პრინციპია პაციენტი სცეს წყვილის ინდივიდუალურ უფლებას თვითონ მიიღოს რეპროდუქციულ საკითხებთან დაკავშირებული გადაწყვეტილება ყოველგვარი ზეწოლის გარეშე.

დაავადების განმეორების რისკის მართვა ოჯახებში

მრავალი ოჯახი ითხოვს გენეტიკურ კონსულტაციას, რათა დაადგინოს მემკვიდრული დაავადების რისკი მათი შვილებისთვის და შეიტყოს თუ რა საშუალებები არსებობს დღესდღეობით გენეტიკური დაავადების რისკის შესამცირებლად. მიუხედავად იმისა, რომ ოჯახებს ხშირად სთავაზობენ პრენატალურ დიაგნოსტიკას, ის ვერ ჩაითვლება შთამომავლებში გენეტიკურ პრობლემათა გადაწყვეტის უნივერსალურ მეთოდად. არსებობს რიგი დაავადებები, რომელთათვის პრენატალური დიაგნოსტიკა ხელმიუწვდომელია; ზოგჯერ კი ამ გამოკვლევის ჩატარების შესაძლებლობა არსებობს, მაგრამ მშობლები თვითონ აცხადებენ უარს პრენატალურ გამოკვლევაზე, რადგან მიუღებლად მიაჩნიათ ეს მეთოდი. ოჯახში დაავადების განმეორების თავიდან ასაცილებელი ღონისძიებები გულისხმობს შემდეგს:

- ხშირად, გენეტიკური ლაბორატორიული ტესტირება (კარიოტიპირება, ბიოქიმიური ანალიზი ან დნმ-ის ანალიზი) დაარწმუნებს გენეტიკური დაავადების ანამნეზის მქონე მშობლებს, რომ მათ *არა აქვთ* გენეტიკური დაავადების მქონე შვილის ყოლის მომატებული რისკი; სხვა შემთხვევებში, ასეთი ტესტები ადგენს, რომ მეუღლეებს *აქვთ* გაზრდილი რისკი. გენეტიკური კონსულტაცია მოწოდებულია ტესტირებამდე და მის შემდეგ, დაეხმაროს საკონსულტაციო პირებს მიიღონ სწორი ინფორმაცია და აქედან გამომდინარე, მიიღონ აღექვატური გადაწყვეტილება ამგვარი ტესტირების ჩატარების თაობაზე და, ბოლოს, გაეცნობიერონ და სწორად გამოიყენონ ამგვარი ტესტირების შედეგად მოპოვებული ინფორმაცია.
- თუ მშობლებს არ სურთ მეტი შვილის ყოლა ან საერთოდ არ უნდათ იყოლიონ შვილი, მათ შეუძლიათ აირჩიონ **კონტრაცეფცია** ან **სტერილიზაცია**; ამისათვის კი მათ შესაძლოა დასჭირდეთ ინფორმაცია საჭირო პროცედურებზე ან სათანადო ექიმთან მიმართვის თაობაზე.
- იმ წყვილისთვის, რომელსაც სურს ჰყავდეს ერთი ან რამდენიმე ბავშვი, შეიძლება მისაღები იყოს ბავშვის შვილად აყვანა.
- **ხელოვნური განაყოფიერება**, მიზანშეწონილია, თუ მამას აქვს აუტოსომურ-დომინანტური ან X-შეჭიდული დეფექტის მქონე გენი ან მემკვიდრეული ქრომოსომული დარღვევა; მაგრამ ეს მეთოდი არ არის მიზანშეწონილი იმ შემთხვევაში, თუ დედა აგარებს დეფექტს. ხელოვნური ინსემინაცია გამართლებულია, თუ ორივე მშობელი არის აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევის მატარებელი. თუ დედას აქვს აუტოსომურ-დომინანტური დეფექტი ან არის X-შეჭიდული დაავადების მატარებელი, მაშინ მართებული იქნება **დონორის კვერცხუჯრედის** in vitro განაყოფიერება. ნებისმიერ შემთხვევაში, სპერმატოზოიდის ან კვერცხუჯრედის დონორის გენეტიკური კონსულტაცია და შესაბამისი გენეტიკური ტესტირება აღნიშნული პროცესის განუყოფელ ნაწილს შეადგენს.
- ზოგიერთი დარღვევის დროს, ემბრიონის დნმ-ის ანალიზი შეიძლება ჩატარდეს პრეიმპლანტაციურ პერიოდში, in vitro განაყოფიერების შედეგად მიღებული ემბრიონის ერთი უჯრედის მიმართ კვლევის პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის მეთოდის გამოყენებით (იხ. თავი 4 და 15). წყვილებისთვის, ანომალიური ემბრიონის იმპლანტაციაზე უარის თქმა უფრო ადვილი უნდა იყოს, ვიდრე ხელოვნური აბორტი ორსულობის გვიანდელ პერიოდში.

თუ მშობლები გადაწყვეტენ ორსულობის შეწყვეტას, გენეტიკური კონსულტაციის სამსახურმა სათანადო ინფორმაცია უნდა მიაწოდოს წყვილს მათი გადაწყვეტილების შესახებ; ორსულობის შეწყვეტიდან რამდენიმე თვის განმავლობაში კი აუცილებელია პერიოდული შეხვედრები საკონსულტაციო პირთან ან სატელეფონო საუბრები მასთან.

ცხრილი 19-2

დაავადების მართვა გენეტიკური კონსულტაციით

- ინფორმაციის შეგროვება ოჯახის ანამნეზი (კითხვარი) სამედიცინო ისტორია ტესტები ან შეფასების დამატებითი საშუალებები
- შეფასება ფიზიკური გამოკვლევა ლაბორატორიული და რენტგენოგრაფიული გამოკვლევა დიაგნოზის შემოწმება ან დადგენა – თუ შესაძლებელია
- კონსულტირება დარღვევის ბუნება და შედეგი
- რეციდივის რისკი შემდგომი ან სამომავლო ტესტების ჩატარების შესაძლებლობა
- გადაწყვეტილების მიღება მიმართვა სხვა სპეციალისტებისთვის, ჯანმრთელობის ორგანიზაციებისთვის, მხარდამჭერი ჯგუფებისთვის
- კლინიკური გამოკვლევის გაგძელება, განსაკუთრებით, თუ დიაგნოზი არ არის დასმული
- ფსიქოსოციალური მხარდაჭერა

••• გენეტიკური კონსულტირება და რისკის შეფასება

გენეტიკური კონსულტირების მიზანია ინფორმაციით დეხმაროს ოჯახებს, რომელთაც ჰყავთ თანდაყოლილი დეფექტის ან გენეტიკური დაავადების მქონე ოჯახის წევრი ან არიან ასეთი რისკის ქვეშ. გენეტიკური კონსულტირება ეხმარება ოჯახებს ან ინდივიდებს, რომ:

- გააცნობიერონ ფაქტები, მათ შორის დიაგნოზი, დაავადების შესაძლო მიმდინარეობა და მართვის შესაძლებლობები;
- გაიგონ თუ როგორია მემკვიდრეობითობის ფაქტორის როლი დაავადების განვითარების და რეციდივის შემთხვევაში ავადმყოფებისათვის და მათი ოჯახის წევრებისათვის;
- გაიგონ რეციდივის რისკის მართვის შესაძლებლობები;
- განსაზღვრონ თუ როგორია მემკვიდრული დაავადების ან რისკის მაგარებლობის გავლენა ადამიანის ღირსებაზე, რწმენაზე, მიზნებსა და ურთიერთობებზე;
- თავად აირჩიონ მოქმედების სტრატეგია, რომელიც უკეთ მიესადაგება მათი რისკის მაჩვენებლებს, ოჯახის მიზნებს და მათ ეთიკურ თუ რელიგიურ ნორმებს და
- შეიმუშაონ დაავადებასთან ან მის რისკთან შეგუების ოპტიმალური ვარიანტი, გაუწიონ ოჯახის წევრებს გენეტიკური კონსულტაცია და, საჭიროების შემთხვევაში, მიაელინონ ისინი შესაბამის სპეციალისტებთან სოციალური მომსახურების დაწესებულებებში, აგრეთვე ოჯახებისა და ავადმყოფების მხარდამჭერ ჯგუფებში.

ფსიქოლოგიური ასპექტები

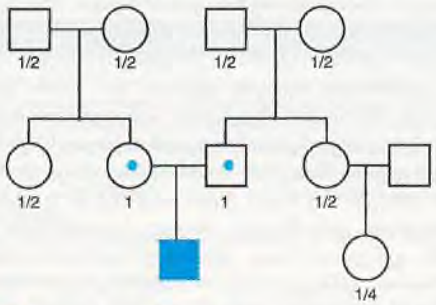
ავადმყოფები და მათი ოჯახის ის წევრები, რომელთაც აქვთ გენეტიკური დაავადების რისკი ან დაავადებული არიან რომელიმე გენეტიკური პათოლოგიით, იმყოფებიან გარკვეული ემოციური ან სოციალური ზეწოლის ქვეშ. თუმცა ეს არაგენეტიკური დაავადებებისთვისაც არის დამახასიათებელი, ზოგიერთმა შესაძლოა მიიღოს მძიმე ფსიქოლოგიური სტრესი, გამოწვეული მოსალოდნელი დაავადების შიშით, შეიძლება იგი თავს დამნაშავედ გრძნობდეს ან არ იცის როგორი გადაწყვეტილება მიიღოს რეპროდუქციასთან დაკავშირებით. ბევრს შესწევს საკმარისი ძალა მარტო გაუმკლავდეს პრობლემებს; მათ ურჩევნიათ შეიტყონ არასასიამოვნო ამბები, ვიდრე არაფერი იცოდნენ; ისინი თვითონ იღებენ გადაწყვეტილებებს ზუსტი და სრული ინფორმაციის საფუძველზე. სხვებს მეტი თანადგომა სჭირდებათ და ზოგჯერ ფსიქოთერაპევტსაც კი მიმართავენ. გენეტიკური კონსულტაციის ფსიქოლოგიური ასპექტები სცილდება ამ წიგნის ფარგლებს, თუმცა ამ თავის ბოლოში დართული ლიტერატურის სიაში მითითებულია რამდენიმე წყარო, სადაც კარგად არის გაშუქებული ეს მნიშვნელოვანი საკითხი.

გენეტიკური კონსულტანტები

წარსულში გენეტიკურ კონსულტაციას, როგორც წესი, წარმართავდა ექიმ-თერაპევტი და ეს იყო ავადმყოფისა და მისი ოჯახის მკურნალობის ნაწილი. გენეტიკური კონსულტირება დღესაც არის სამედიცინო გენეტიკის მნიშვნელოვანი კომპონენტი. მას შემდეგ, რაც გაღრმავდა ჩვენი ცოდნა გენეტიკის დარგში და დაიხვეწა ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის მეთოდები, გაიზარდა ავადმყოფებისა და მათი ოჯახის წევრების მხრიდან სამედიცინო განათლების და გენეტიკურ დაავადებებებთან დაკავშირებულ საკითხებზე კონსულტაციის მიღების მოთხოვნილებაც, ეს საშუალებას აძლევს ოჯახებს უკეთ გაერკვნენ გენეტიკური დაავადებით გამოწვეულ რთულ საკითხებში. კლინიკური გენეტიკა, სხვა კლინიკურ დისციპლინებთან შედარებით, განსაკუთრებით ხანგრძლივ მომზადებას საჭიროებს, რადგან პაციენტთან უშუალო ურთიერთობის გარდა ის საჭიროებს საკითხის საფუძვლიან თეორიულ ცოდნას და ავადმყოფებზე დაკვირვებით შეძენილ გამოცდილებას. გენეტიკური საკონსულტაციო სამსახურები სულ უფრო იუსება **გენეტიკოსი კონსულტანტებით** – კვალიფიციური პროფესიონალებით, რომელთაც სპეციალური ტრენინგი აქვთ გავლილი გენეტიკაში და კონსულტირებაში; აგრეთვე **ექთანი გენეტიკოსებით** (საშუალო კვალიფიკაციის სპეციალისტებით), რომლებიც ექიმ-თერაპევტებთან ერთად შეადგენენ ჯანდაცვის სამსახურის ერთიან გუნდს. აშშ-სა და კანადაში გენეტიკური კონსულტაცია ავტონომიური სამედიცინო პროფესიაა, რომელსაც ჰყავს საკუთარი მმართველი საბჭო (გენეტიკოს-კონსულტანტთა ამერიკული და კანადური საბჭოები) რომლის დახმარებით აწარმოებს მომზადების პროგრამების აკრედიტაციას და პრაქტიკანტთა სერტიფიცირებას. გენეტიკის დარგში პროფესიული მუშაობის გამოცდილების მქონე ექთნების აკრედიტაციას კი აწარმოებს დამოუკიდებელი სააკრედიტაციო კომისია.

გენეტიკოს-კონსულტანტთა და ექთან-გენეტიკოსთა როლი განმსაზღვრელია კლინიკურ გენეტიკაში: ისინი გენეტიკური პრობლემების კვლევისა და მართვის მრავალ საკითხში მონაწილეობენ. ხშირად გენეტიკოსი-კონსულტანტი არის ავადმყოფისთვის კლინიკური გენეტიკის სამსახურებთან შეხების პირველი საფეხური. იგი პირადად უწევს გენეტიკურ კონსულტაციას გამოსაკვლევ პირებს, ეხმარება მათ გაუმკლავდნენ კონსულტაციის დროს წარმოქმნილ მრავალ ფიზიოლოგიურ თუ სოციალურ პრობლემას, ხოლო კლინიკური გამოკვლევებისა და ოფიციალური კონსულტაციის დასრულების შემდეგ აგრძელებს ავადმყოფისა და მისი ოჯახის დახმარებას სათანადო ინფორმაციის მიწოდებით. კონსულტანტები ჩართული არიან აგრეთვე გენეტიკური ტესტირების პროცესში, რადგან მათ ახლო ურთიერთობა აქვთ სხვა დარგის ექიმებთან, დიაგნოსტიკურ ლაბორატორიებთან და საკონსულტაცია პირის ოჯახებთან. მათი პროფესიული გამოცდილება და განათლება კლინიკური ლაბორატორიებისათვის ფასდაუდებელია, რადგან გენეტიკური ტესტირების პასუხების განმარტება ავადმყოფისათვის და სხვა დარგის ექიმებისათვის ხშირად საჭიროებს როგორც გენეტიკისა და გენომიკის სრულყოფილ ცოდნას, ისე ადამიანებთან ურთიერთობის უნარს.

კონსულტანტები გენეტიკური დაავადების ან თანდაყოლილი დარღვევის მატარებელ პირებს და მათი ოჯახის წევრებს ხშირად აგზავნიან **მხარდამჭერ ჯგუფებში**. ეს ორგანიზაციები, ფოკუსირებული ერთ რომელიმე კონკრეტულ დაავადებაზე ან დაავადებათა ჯგუფზე, ეხმარებიან ანალოგიური პრობლემების წინა-



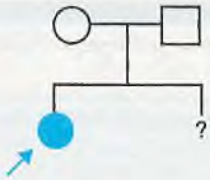
სურ. 19-1 ▪ აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების ისტორიის მქონე ოჯახის საგვარტომო. თითოეული სიმბოლოს ქვეშ მითითებულია ნიშნის მატარებლობის ალბათობა.

შე მდგომ ადამიანებს/ოჯახებს გამოცდილების გაზიარების გზით, ეხმარებიან ავადმყოფობასთან დაკავშირებული ყოველდღიური ყოფითი პრობლემების მოგვარებაში, აცნობენ დაავადების მკურნალობის ან პრევენციის შესახებ ახალ მონაცემებს და ამ დაავადების ირგვლივ წარმოებულ გამოკვლევათა პერსპექტივებს. ბევრ მხარდამჭერ ჯგუფს აქვს საკუთარი ინტერნეტ-გვერდი და ელექტრონული ე.წ."სასაუბრო ოთახები" (chat rooms) რომელთა მეშვეობით ავადმყოფები და მათი ახლობლები უზიარებენ ერთმანეთს ინფორმაციას, აძლევენ რჩევებს, უსვამენ და პასუხობენ შეკითხვებს და იღებენ ემოციურ მხარდაჭერას, რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მათთვის. მსგავსი ორგანიზაციები ფუნქციონირებს მსოფლიოს მრავალ ქვეყანაში. აშშ-ში არსებობს გენეტიკური ალიანსი, რომელიც აერთიანებს ავადმყოფებისა და ოჯახების მხარდამჭერ ჯგუფებს და კოორდინაციას უწევს ინდივიდუალური ჯგუფების საქმიანობას.

○ რეციდივის რისკის განსაზღვრა

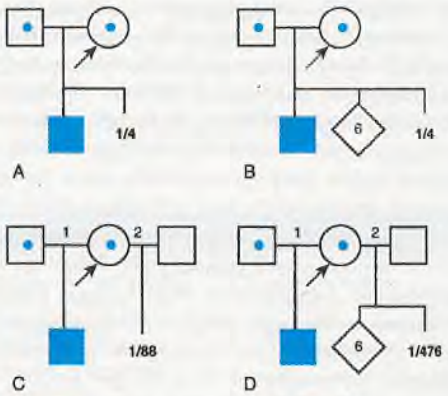
გენეტიკური კონსულტაციის ერთ-ერთ მთავარი საზრუნავია დაავადების რეციდივის რისკის შეფასება. ის ეყრდნობა შესასწავლი დაავადების გენეტიკური ბუნების ცოდნას და საკონსულტაციო ოჯახის გენეალოგიურ მონაცემებს. ოჯახის წევრი, რომლისთვისაც საზღვრავენ გენეტიკური დაავადების რისკს ხშირად არის ხოლმე პრობანდის ნათესავი, მაგალითად, დაავადებული ბავშვის სიბსი ან დაავადებული ზრდასრული ადამიანის შვილი ან მომავალი შვილი. ზოგიერთ ოჯახში, განსაკუთრებით ეს ეხება აუტოსომურ-დომინანტურ ან X-შეჭიდულ ნიშნებს დაავადების მატარებელ ოჯახში შესაძლოა აუცილებელი გახდეს რისკის განსაზღვრა უფრო შორეული ნათესავებისთვისაც.

როდესაც ცნობილია დაავადების მონოგენური მემკვიდრული ბუნება, მისი განმეორების რისკი კონკრეტული ოჯახის წევრებისთვის გამოითვლება კლასიკურ მენდელისეულ პრინციპებზე დაყრდნობით (სურ. 19-1; აგრეთვე იხ. თავი 7). მეორე მხრივ, რისკის გამოთვლა რთულდება დაქვეითებული პენეტრანტობის და ვარიაბელური ექსპრესიის პირობებში ან თუ დაავადება გამოწვეულია ახალი მუტაციით, როგორც ეს ხშირად ხდება X-შეჭიდული და აუტოსომურ-დომინანტური დაავადების შემთხვევაში. ლაბორატორიული ტესტები ორაზროვანი პასუხებით კიდევ უფრო ართულებს მდგომარეობას. ასეთ პირობებში დასაშვებია მენდელისეული რისკის მნიშვნელობის მოდიფიცირება საგვარტომოსთვის **პირობითი ალბათობის** გამოყენებით (იხ. ქვემოთ), რაც ითვალისწინებს ოჯახის შესახებ ინფორმაციას, რომელიც ზრდის ან ამცირებს მენდელისეულ რისკს, რაც საფუძვლად უდევს დაავადებას.



სურ. 19-2 ▪ ემპირიული რისკის შეფასება გენეტიკურ კონსულტაციისათვის. ოჯახში, რომელსაც არ ჰქონია დაავადების შემთხვევა დაიბადა მულტიფაქტორული ან ქრომოსომული დარღვევის მატარებელი ბავშვი. როგორი იქნება დაავადების რეციდივის რისკი? თუ ბავშვს აქვს spina bifida, მომდევნო ბავშვისთვის ემპირიული რისკი, დაახლოებით 4% იქნება (იხ. თავი 8). თუ ბავშვს აქვს დაუნის სინდრომი 21-ე ტრისომიის კარიოტიპის რეციდივი, მაშინ ემპირიული რისკი დაახლოებით 1% იქნება, თუმცა შეიძლება ეს მაჩვენებელი უფრო მაღალიც იყოს, თუ ერთ-ერთი მშობელი არის რობერტსონული 21-ე ქრომოსომის მომცველი ტრანსლოკაციის მატარებელი (იხ. თავი 6).

მონოგენური დაავადებებისაგან განსხვავებით, ქრომოსომული დარღვევების და კომპლექსური ნიშან-თვისებების მემკვიდრეობის განმსაზღვრელი მექანიზმების უმეტესობა არ არის ცნობილი და რეციდივის რისკის გამოთვლები ადრინდელ გამოცდილებას ეყრდნობა (სურ. 19-2). რისკის შეფასების მიმართ ასეთი მიდგომა გამართლებულია იმ შემთხვევაში, თუ ოჯახებში დაავადების რეციდივის სიხშირის შესახებ



სურ. 19-3 ▪ საგვარტომო ნუსხები, რომლებიც ასახავს აუტოსომურ-რეცესიულ მემკვიდრულობას რეციდივის განსხვავებული რისკის მაჩვენებლებით. A და B, მშობლების გენოტიპები ცნობილია. C, საკონსულტაციო პირის მეორე მეუღლისთვის გენოტიპს გამოთვლიან პოპულაციაში მატარებელთა სიხშირის მიხედვით. D, სავარაუდო გენოტიპი მოდიფიკაციას განიცდის დამატებითი გენეალოგიური ინფორმაციის მოპოვების კვალდაკვალ. ისრებით მითითებულია საკონსულტაციო პირები. რიცხვები გამოხატავს რეციდივის რისკს საკონსულტაციო პირის მომდევნო ორსულობისთვის.

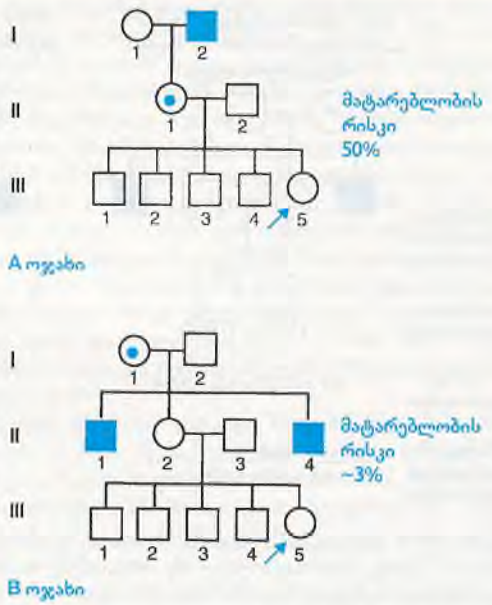
მონაცემები სრულია და ამასთან თუ ფენოტიპიც არ არის ჰეტეროგენული; მაგრამ, თუ კონკრეტულ ფენოტიპს არა აქვს დადგენილი რისკი ან გამოწვეულია სხვადასხვა სიხშირის და ძლიერ განსხვავებული რისკის მატარებელი მრავალგვარი მიზეზით, რეციდივის რისკის შეფასება დიდ სიფრთხილეს მოითხოვს. მომდევნო ქვეთავში განხილულია რეციდივის რისკის შეფასება ზოგიერთი ტიპური, მარტივი და გართულებული კლინიკური შემთხვევის დროს.

რისკის შეფასება მენდელის კანონების მიხედვით ზუსტად განსაზღვრული გენოტიპების შემთხვევაში

რისკის შეფასება ყველაზე ადვილია ისეთ ოჯახებში, სადაც ცნობილია ოჯახის თითოეული წევრის გენოტიპი ან შესაძლებელია მათი გამოთვლა. მაგალითად, თუ ცნობილია, რომ მამაკაციც და ქალიც აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების ჰეტეროზიგოტული მატარებლები არიან, მაშინ რისკი იმისა, რომ ამ წყვილის რომელიმე შვილი დაავადებული იქნება, ანუ ალბათობა იმისა, რომ ყოველი ნაყოფი მიიღებს ორ მუტანტურ ალელს, ერთი მეოთხედი იქნება (სურ. 19-3A). მაშინაც კი, როდესაც წყვილს ჰყავს ერთი დაავადებული და მის შემდეგ მიმდევრობით შეძენილი 6 ჯანმრთელი შვილი (სურ. 19-3B), მერვე, მეცხრე ან მეათე ორსულობის შემთხვევაშიც, დაავადებული ბავშვის დაბადების რისკი მაინც ერთი მეოთხედი იქნება.

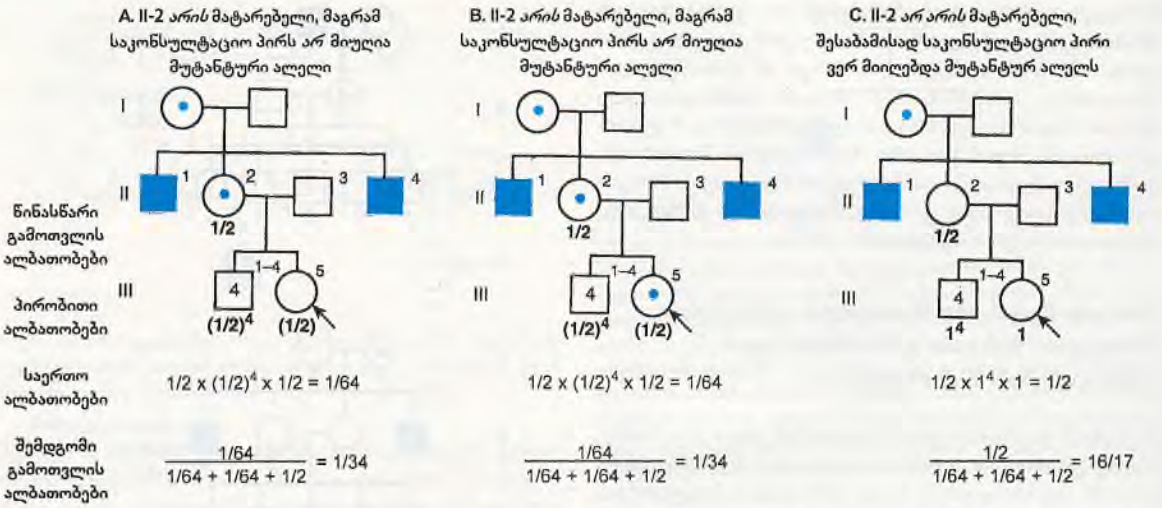
რისკის შეფასება პირობითი ალბათობით, თუ დასაშვებია ალტერნატიული გენოტიპების არსებობა

ზემოთ აღწერილი მარტივი სიტუაციებისაგან განსხვავებით, ზოგჯერ ისეც ხდება, რომ შესაბამისი ინდივიდების გენოტიპები *ზუსტად* არ არის ცნობილი; იმაზე დამოკიდებულებით, არის თუ არა საკონსულტაციო პირი დაავადების გამომწვევი გენის ანომალიური ალელის მატარებელი, რეციდივის რისკი მნიშვნელოვნად განსხვავებული იქნება. მაგალითად, ალბათობა, რომ ქალს, რომლის შესახებ მისი პირველი ქორწინებიდან შევიტყვეთ, რომ არის კისტური ფიბროზის (CF) ნიშნის მატარებელი, შეიძლება შეეძინოს დაავადებული შვილი, დამოკიდებულია იმაზე, არის თუ არა მისი მეორე ქმარი აღნიშნული დაავადების ალელის მატარებელი (სურ. 19-3C). ალბათობა იმისა, რომ ამ ქალის პარტნიორი დაავადების გამომწვევი ალელის მატარებელი იქნება დამოკიდებულია მის ეთნიკურ წარმომავლობაზე (იხ. თავი 9). ზოგადად, თეთრკანიან მოსახლეობაში ეს ალბათობა 1/22-ის ტოლია. ამრიგად, ალბათობა იმისა, რომ დადგენილ მატარებელსა და მის სისხლით არამონათესავე პარტნიორს პირველი შვილი დაავადებული ეყოლებათ, ტოლია 1/22x1/4=1/88 (დაახლოებით 1,1%-ის), იმის ალბათობა, რომ ორივე მატარებელი მშობლის შვილი ჰომოზიგოტი ან შერეული ჰეტეროზიგოტი იქნება მუტანტური CF ალელის მიხედვით, 1/4-ია. თუ ქმარი არ არის დაავადების ნიშნის მატარებელი, მაშინ ავადმყოფი შვილის ყოლის ალბათობა 0 იქნება; მაგრამ, დავუშვათ, ვერ ხერხდება ქმრის მატარებლობის დადგენა პირდაპირი



სურ. 19-4 ▪ მოდიფიცირებული რისკის შეფასება გენეტიკური კონსულტირებისას. ორი საკონსულტაციო პირი სხვადასხვა ოჯახებიდან ატარებს A ჰემოფილიით დაავადებული ბავშვის ყოლის რისკს. A ოჯახში, საკონსულტაციო პირის დედა არის ობლიგატური ჰეტეროზიგოტი; B ოჯახში საკონსულტაციო პირის დედა შესაძლოა იყოს ან არ იყოს მატარებელი. ბეიზის ანალიზის გამოყენება ამცირებს მატარებლობის რისკს მხოლოდ 3%-მდე საკონსულტაციო პირისათვის B ოჯახში, მაგრამ არა A ოჯახში. მოდიფიცირებული რისკის მიზეზების გასარკვევად იხილეთ ტექსტი.

გზით. ამ შემთხვევაში, თუ გავითვალისწინებთ მამაკაცის ეთნიკურ წარმომავლობას და იმ ფაქტს, რომ მისი ოჯახის ანამნეზში არ არის CF შემთხვევები, იმის ალბათობა, რომ იგი იქნება მატარებელი, 1/22-ია; თუმცა, ეს მონაცემი ნაკლებად სანდოა საკვლევი პირის შესახებ მწირი ინფორმაციის გამო. მე-19-3C სურათის მიხედვით, რაც უფრო დიდია, მოსალოდნელობა იმისა, რომ მამაკაცი (რომელიც შეიძლება *იყოს* ან *არ იყოს* მუტანტური გენის მატარებელი) გადასცემს მუტანტურ ალელს თავის შვილს და ეს მაინც არ ხდება, მით მცირდება იმის შესაძლებლობა, რომ იგი ალელის მატარებელია. ამრიგად, თუ საკონსულტაციოდ მოვა წყვილი, რომელსაც ჰყავს ექვსი შვილი და მათგან ერთი არის დაავადებული (სურ. 19-3D), ინტუიციურად უნდა ვიფარაუდოთ, რომ ალბათობა ქმრის მიერ ნიშნის მატარებლობაზე 1/22-ზე ნაკლები იქნება. თუ გამოთვლა ეყრდნობა მხოლოდ მატარებლობის პოპულაციური სიხშირის მონაცემებს, ამ შემთხვევაში, ვიყენებთ პირობით ალბათობას (რომელიც კიდევ ცნობილია, როგორც **ბეისის ანალიზი,** რომელიც ემყარება 1763 წელს გამოქვეყნებულ ბეისის ალბათობის თეორემას ალბათობის შესახებ); ჩვენს ხელთ არსებულ ინფორმაციაზე დაყრდნობით, უნდა ითქვას, რომ ეს მეთოდი უფრო სარწმუნოა, ვიდრე საგვარტომოს *გენოტიპური* ინფორმაცია, რათა შეუფასდეს ორი ან მეტი ალტერნატული *გენოტიპური* შესაძლებლობის ფარდობითი ალბათობა და განისაზღვროს რისკი. მე-19-3D სურათის მიხედვით, იმის ალბათობა, რომ მეორე ქმარი მატარებელი იქნება, არის 1/119-ის ტოლია, ხოლო



სურ. 19-5 ▪ პირობითი ალბათობა, რომელიც გამოიყენება მატარებლობის რისკის შესაფასებლად საკონსულტაციო პირისათვის ჰემოფილიის მატარებელ ოჯახში, სადაც მატარებლობის წინასწარი გამოთვლის ალბათობა განისაზღვრება მენდელისეული მემკვიდრეობის საფუძველზე იმ პირის გენოტიპის მიხედვით, რომელიც საგვარტომოს დასაწყისშია გამოსახული. გენეტიკურ კანონზომიერებებზე დამყარებული რისკის ამგვარი შეფასებები კიდევ შეიძლება შეიცვალოს ოჯახის ანამნეზიდან მიღებული ინფორმაციის, მატარებლების გამოვლენის, ტესტირების (ან მოლეკულურ-გენეტიკური მეთოდების გათვალისწინებით, რომლებიც გამოიყენება დაავადებულ ვაჟში მუტაციის პირდაპირი მეთოდით გამოვლენისთვის) და ბეიზის მეთოდის გამოყენებით. A-C, სამი ურთიერთგამომრიცხავი სიტუაცია, რომლითაც შეიძლება აიხსნას მემკვიდრეობის ხასიათი.

ალბათობა, რომ წყვილს ეყოლება CF-ით დაავადებული შვილი იქნება 1/476 ნაცვლად 1/88-ისა, როგორც ეს გამოთვლილი იყო მე-19-3C შემთხვევისათვის. შემდგომ ქვეთავში მოგვყავს ბეისის ანალიზის რამდენიმე მაგალითი გენეალოგიურ გამოკვლევაში რისკის შეფასებისათვის.

პირობითი ალბათობა

იმისთვის, რომ განვსაზღვროთ ბეისის ანალიზის მნიშვნელობა, განვიხილოთ მე–19-4 სურათზე გამოსახული საგვარტომოები. A ოჯახში დედა II-1 არის X-შეჭიდული A ჰემოფილიის **ობლიგატური მატარებელი**, რადგან მას ჰყავდა დაავადებული მამა. ალბათობა, რომ დედა გადასცემს თავის შვილს A ჰემოფილიის მუტანტური VIII ფაქტორის (*F8*) ალელს 1/2-ია, ხოლო ის გარემოება, რომ მას უკვე ჰყავს ოთხი ჯანმრთელი შვილი *არ ამცირებს* რისკს. მაშასადამე, ალბათობა, რომ საკონსულტაციო პირი (III-5) მუტანტური (*F8*) ალელის მატარებელია, 1/2-ს უტოლდება, გამომდინარე იმ ფაქტიდან, რომ დედა არის ზუსტად დადგენილი მატარებელის შვილი.

მიუხედავად ზემოაღნიშნულისა, B ოჯახში საკონსულტაციო პირის დედა (II-2 ინდივიდი) შეიძლება იყოს ან არ იყოს მატარებელი, რაც დამოკიდებულია იმაზე, მიიღო თუ არა მან მუტანტური ალელი I-1 დედისგან. თუ III-5 არის ერთადერთი შვილი დედისათვის, მაშინ III-5-ის ალბათობა იყოს ნიშნის მატარებელი, იქნება 1/2 (დედის მატარებლობის რისკი) x 1/2 (დედისგან მუტანტური ალელის მიღების რისკი) = 1/4. რადგან ჩვენ არ შეგვიძლია პირდაპირ შევამოწმოთ III-5 მუტანტური ალელის მატარებლობაზე, დაზუსტებით ვერ ვიტყვით, არის თუ არა იგი მატარებელი; თუმცა, ის ფაქტი, რომ III-5-ს ჰყავს ოთხი ჯანმრთელი ძმა, მნიშვნელოვანია, რადგან II-2-ის ყოველი ვაჟიშვილისთვის ჯანმრთელობის ალბათობა მხოლოდ 1/2 იქნებოდა, II- რომ 2 იყოს მატარებელი; მაშინ დანამდვილებით ვიტყვით, რომ მისი ვაჟიშვილები ჯანმრთელი იქნებიან, ხოლო თუ II-2 *არ არის* მატარებელი; (ალბათობა = 1). თითოეული ვაჟის გაჩენისას, უფაქტობრივად, ხდება II-2-ის სტატუსის შემოწმება მატარებლობაზე, რაც გულისხმობს, რომ მას აქვს 50%-იანი რისკი, რომ ეყოლება დაავადებული ვაჟიშვილი. ოთხი ჯანმრთელი ვაჟის ყოლა შესაძლოა იმაზე მიუთითებდეს, რომ მათი დედა არ არის მატარებელი. ბეისის ანალიზი უშვებს, რომ გათვალისწინებულ იქნეს ამ სახის არაპირდაპირი ინფორმაციაც, რათა დავადგინოთ, არის თუ არა II-2 მატარებელი; ეს კი გარკვეული ხარისხით ცვლის საკონსულტაციო პირის რისკის მაჩვენებელს – იყოს მატარებელი და ჰყავდეს დაავადებული შვილი. როგორც ამას მომდევნო ქვეთავში შევიტყობთ, ამგვარად ეს რისკი 25%-ზე გაცილებით დაბალია.

შესაძლო ვარიანტების განსაზღვრა

იმისთვის, რომ რისკის შესაფასებლად გამოვიდეთ მოცემული სიტუაციიდან, ვიყენებთ ბეისის ალბათობის გამოთვლის მეთოდს. პირველად ჩამოვწერთ *ყველა* შესაძლო ალტერნატიულ გენოტიპს, რომელიც შეიძლება შეგვხვდეს საგვარტომოს მიხედვით შერჩეული სათანადო ინდივიდებში (სურ. 19-5). ამ შემთხვევაში, მივიღებთ სამ შესაძლო ვარიანტს, რომელთაგან თითოეული ასახავს ალტერნატიული გენოტიპების კომბინაციებს:

- A. II-2 *არის* მატარებელი, ხოლო საკონსულტაციო პირი *არ არის მატარებელი.*
- B. II-2 და საკონსულტაციო პირი, *ორივე* მატარებელია.
- C. II-2 *არ არის* მატარებელი, რაც გულისხმობს, რომ არც საკონსულტაციო პირი არ არის მატა-

რებელი, რადგან ამ შემთხვევაში არ არსებობს მუტანტური ალელი.

რატომ არ დავუშვებთ, რომ საკონსულტაციო პირი მატარებელია, თუნდაც II-2 არ იყოს მატარებელი? ჩვენ არ განვიხილეთ ეს ვარიანტი, რადგან ამ შემთხვევაში ერთ ოჯახში უნდა მომხდარიყო *ორი* მუტაცია ერთ გენში: ერთი, რომელიც მემკვიდრეობით მიიღო პრობანდმა და მეორე, ახალი მუტაცია თვით საკონსულტაციო პირში. ასეთი ვარიანტი იმდენად იშვიათია, რომ თავისუფლად შეიძლება მისი იგნორირება.

თავდაპირველად, შევადგენთ საგვარტომო ნუსხის სამ შესაძლო ვარიანტს (იხ. სურ. 19-5) და გამოვიყენეთ II-2 ინდივიდის ალბათობას – მატარებლობაზე. ეს იქნება **წინასწარ ნავარაუდევი ალბათობა**, რადგან ის, უბრალოდ, დამოკიდებულია ალბათობაზე, რომ მან მემკვიდრეობით მიიღო მუტანტური ალელი დადგენილი მატარებელი დედისგან, (I-1)-სგან და ამასთან, თუ დავეყრდნობით მის „რეპროდუქციულ" ისტორიას ალელს არ განუცდია მოდიფიკაცია.

შემდეგ, ჩამოვწერთ ყველა იმ შესაძლო ალბათობას რომლის მიხედვით ინდივიდები, III-1-დან III-4-ის ჩათვლით, ჯანმრთელი იქნებიან სამივე შესაძლო ვარიანტის პირობებში. ეს ალბათობები განსხვავდება ერთმანეთისგან და დამოკიდებულია იმაზე, არის თუ არა II-2 მატარებელი. თუ იგი მატარებელია (A და B სიტუაციები), მაშინ ალბათობა, რომ ინდივიდები III-1-დან III-4-ის ჩათვლით **ყველანი იქნებიან ჯანმრთელი** არის ალბათობა, რომ არცერთ მათგანს მემკვიდრეობით არ მიუღია მუტანტური *F8* ალელი II-2-ისგან, 1/2-ია ყოველი ვაჟიშვილისთვის და $(1/2)^4$ ოთხივესთვის. მიუხედავად იმისა, რომ C ვარიანტში II-2 არ არის მატარებელი, იმის ალბათობა, რომ მისი ოთხივე ვაჟი ჯანმრთელი იქნება, 1-ის ტოლია, რადგან II-2-ს არა აქვს მუტანტური *F8* ალელი, რომელსაც ის გადასცემდა თავის შვილებს. მათ **პირობით ალბათობებს უწოდებენ**, რადგან მათი მნიშვნელობა დამოკიდებულია პირობაზე, არის თუ არა II-2 მატარებელი.

ანალოგიურად განისაზღვრება იმის ალბათობა, რომ საკონსულტაციო პირი (III-5) არის მატარებელი. A სიტუაციაში, მას არა აქვს მიღებული მუტანტური ალელი მატარებელი დედისგან, რისი ალბათობაც არის 1/2. B სიტუაციაში, მან მემკვიდრეობით მიიღო მუტანტური ალელი (ალბათობა = 1/2). C სიტუაციაში დედა არ არის მატარებელი. ამიტომ III-5-სთვის შანსი იმისა, რომ თეითონაც არ იქნება მატარებელი – 100%-ია. გავამრავლოთ ერთმანეთზე წინასწარი და პირობითი ალბათობები რათა მივიღოთ საერთო **ალბათობები**, თითოეული სიტუაციისათვის – A-B და C -სთვის.

ბოლოს ჩვენ განვსაზღვრავთ, ერთად აღებული, საერთო ალბათობის რა *წილია* წარმოდგენილი სამივე სიტუაციის დროს – მას ეწოდება შემდგომი **ალბათობა**. რადგან III-5 არის საკონსულტაციო პირი, რომელსაც სურს იცოდეს თავისი მატარებლობის რისკი, ჩვენ გვჭირდება B სიტუაციის შემდგომი ალბათობის დაანგარიშება, რომელიც უდრის:

$$\frac{1/64}{1/64 + 1/64 + 1/2} = 1/34 = \sim 3\%$$

თუ გვსურს II-2-ისათვის განსაზღვროთ ალბათობა, არის თუ არა იგი მატარებელი, უნდა შევკრიბოთ A და B სიტუაციების შემდგომი ალბათობები, საღაც იგი არის მატარებელი, რათა განვსაზღვროთ მატარებლობის ალბათობა, რომელიც ტოლია 1/17=~6%. II-2-ისგან B ოჯახში დაბადებული ყოველი მომდევნო ჯანმრთელი შვილისთვის ალბათობა იმისა, რომ III-5 იქნება მატარებელი ნულის ტოლია, რადგან საერთო ალბათობა და, შესაბამისად, შემდგომი ალბათობაც, რომ II-2 იქნება მატარებელი, შეიცვლება. ასევე, თუ III-5-ს ჰყავს ჯანმრთელი ვაჟიშვილები, მისი მატარებლობის რისკიც, ბეისის გამოთვლებით კლებულობს; თუმცა, იმ შემთხვევაში, თუ II-2-ს ჰყავს დაავადებული შვილი, მაშინ ისიც თავისთავად გამოდის მატარებელი და III-5-ისთვის რისკი გახდება 1/2. ამის მსგავსად, თუ III-5-ს ჰყავს დაავადებული შვილი, მაშინ ისიც იქნება მატარებელი და ბეისის ანალიზის ჩატარება აღარ იქნება საჭირო.

ბეისის ანალიზი უბრალო სტატისტიკურ მანევრს წააგავს, თუმცა, ის საშუალებას აძლევს გენეტიკოს კონსულტანტებს რიცხვებით გამოსახონ ის, რაც ინტუიციის დონეზე გამომდინარეობს საგვარტომოს ანალიზიდან: ის ფაქტი, რომ საკონსულტაციო პირს ჰყავს ოთხი ჯანმრთელი ძმა, განამტკიცებს მოსაზრებას, რომ მისი დედა არ არის მატარებელი. მას შემდეგ, რაც ანალიზი დასრულდება, ჩვენ შევძლებთ გამოვიყენოთ III-5-ის მატარებლობის საბოლოო რისკის

••• წინასწარი ალბათობა, რომ პოპულაციაში მდედრობითი სქესის ინდივიდი იქნება X-შეჭიდული ლეტალური დაავადების მატარებელი

დავუშვათ, რომ *H* არის X-შეჭიდული ლეტალური დაავადების მდედრობითი სქესის მატარებლების პოპულაციური სიხშირე, რომ *H* არის კონსტანტა თაობიდან თაობაში.

დავუშვათ, მუტაციის სიხშირე მოცემულ X-შეჭიდულ ლოკუსში სებისმიერი გამეტისთვის = μ. დავუშვათ, რომ μ ერთნაირია მამაკაცებსა და ქალებში. მუტაციის სიხშირე μ არის მცირე მნიშვნელობის რიცხვი, რომელიც მერყეობს 10^{-4}-დან 10^{-6}-მდე ინტერვალში (იხ. თავი 9).

მაშინ არსებობს სამი ურთიერთგამომრიცხავი ვარიანტი იმისა, რომ მდედრობითი სქესის ნებისმიერი აღმიანი იქნება მატარებელი:

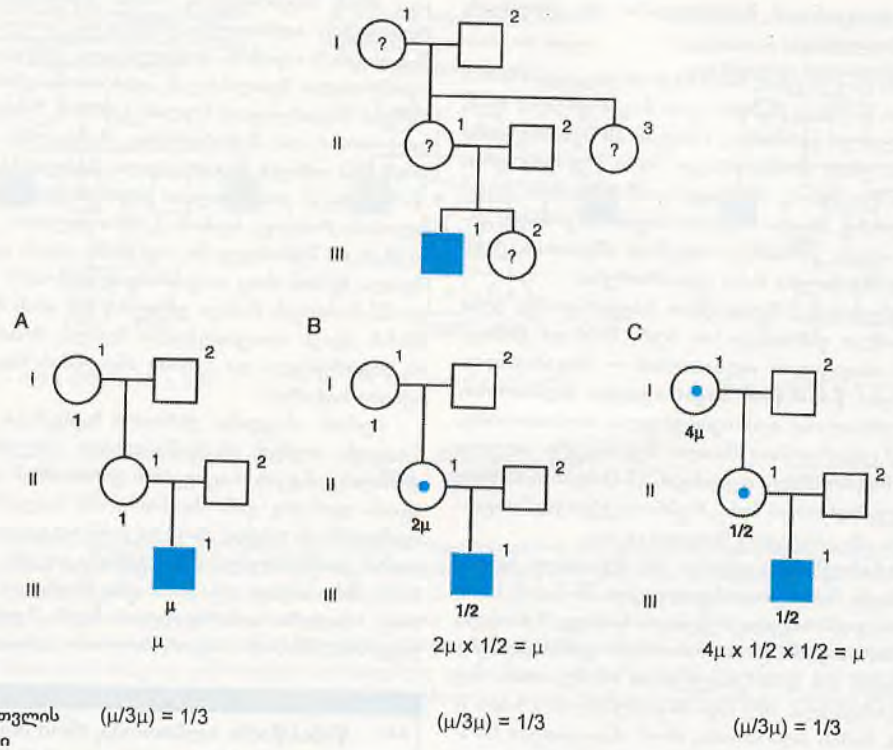
1. მან მემკვიდრეობით მიიღო მუტანტური ალელი მატარებელი დედისგან = 1/2 x *H*.
   ან
2. მას აქვს ახალწარმოშობილი მუტანტური ალელი დედისგან მიღებულ X ქრომოსომაში = μ.
   ან
3. მას აქვს ახალწარმოშობილი მუტანტური ალელი მამისგან მიღებულ X ქრომოსომაში = μ.

იმის ალბათობა, რომ ქალი იქნება მატარებელი, უდრის ჯამს, რისთვისაც უნდა შეკრიბოს დედისგან მემკვიდრეობით მიღებული მუტაციის ალბათობა და დედისგან ან მამისგან მიღებული ახალი მუტაციის მიღების ალბათობები.

$$H = (1/2 \times H) + \mu + \mu = H/2 + 2\mu$$

H-ის განსაზღვრის დროს ალბათობა, რომ პოპულაციიდან შემთხვევით შერჩეული ქალი იქნება კონკრეტული X-შეჭიდული დაავადების მატარებელი = 4μ. გვითვალისწინეთ, რომ 4μ-ის ნახევარი, 2μ, არის ალბათობა, რომ მისი მატარებლობა განპირობებულია მემკვიდრეული ფაქტორებით, დანარჩენი 2μ კი – ახალი მუტაციით განპირობებული მატარებლობაა.

იმის ალბათობა, რომ პოპულაციაში შემთხვევით შერჩეული ქალი *არ იქნება* მატარებელი, არის $1 - 4\mu \approx 1$ (რადგან μ ძალიან მცირე რიცხვია).



სურ. 19-6 ▪ პირობითი ალბათობა, რომელიც გამოიყენება მატარებელობის რისკის დასადგენად ქალებში, რომელთა ოჯახებში არის X-შეჭიდული გენეტიკურად ლეტალური დაავადება, სადაც მატარებლობის წინასწარი გამოთვლის ალბათობა უნდა გამოითვალოს იმის გათვალისწინებით, რომ მატარებლობის სიხშირე არ იცვლება თაობიდან თაობაში და, რომ მუტაციათა სიხშირე ერთნაირია მამაკაცებში და ქალებში. **ზემოთ**, X-შეჭიდული გენეტიკურად ლეტალური დაავადების მატარებელი ოჯახის საგვარტომო. **ქვემოთ**, სამი ურთიერთგამომრიცხავი სიტუაცია, რითაც შეიძლება აიხსნას საგვარტომო. A, პრობანდი ატარებს ახალ მუტაციას. B, პრობანდის დედა ატარებს ახალ მუტაციას. C, პრობანდის დედამ მიიღო მუტაცია მისი მატარებელი დედისაგან, ანუ პრობანდის ბებიისაგან.

მაჩვენებელი გენეტიკური კონსულტირებისათვის. იმის ალბათობა, რომ პირველ შვილს ექნება A ჰემოფილია, არის 1/34 x 1/4, ანუ 1%-ზე ნაკლები. ეს რისკი გაცილებით დაბალია წინასწარ ნავარაუდევ ალბათობაზე, რომელიც გამოთვლილი იყო მისი ძმების გენეტიკური მონაცემების გაუთვალისწინებლად.

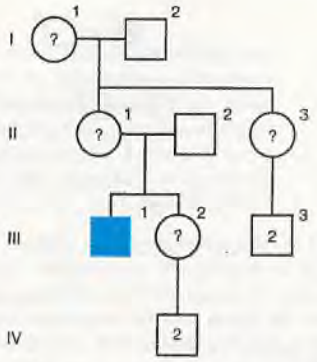
პირობითი ალბათობა X-შეჭიდული ლეტალური დაავადებებისთვის

რადგან ნებისმიერი მძიმე ფორმის X-შეჭიდული დაავადება ვლინდება ჰემიზიგოტურ მამაკაცებში, ასეთი დაავადების იზოლირებული შემთხვევა (ოჯახური ანამნეზის არარსებობის პირობებში) შეიძლება ასახავდეს ახალწარმოშობილ გენურ მუტაციას (როდესაც დედა არ არის მატარებელი) ან მუტანტური ალელის მემკვიდრეობით მიღების ფაქტს ჯანმრთელი მატარებელი დედისგან (თუ უგულვებელვყოფთ დედაში მუტაციის მოზაიციზმის უმნიშვნელო, მაგრამ მაინც რეალურ შესაძლებლობას). რეციდივის რისკის გამოთვლისათვის უნდა ვიცოდეთ, როგორია იმის ალბათობა, რომ დედა იქნება მატარებელი. ბეისის მეთოდის გამოყენება შეიძლება X-შეჭიდული ლეტალური დაავადების შესაფასებლად, როგორიცაა, მაგალითად, დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია (DMD) და ორნიტინ ტრანსკარბამილაზას დეფიციტი.

განვიხილოთ ისეთი ოჯახური შემთხვევა, როდესაც არსებობს DMD-ის განვითარების რისკი (სურ. 19-6), საკონსულტაციო პირს, III-2-ს, სურს იცოდეს თავისი მატარებლობის რისკი. არსებობს სამი შესაძლო ვარიანტი, სადაც ოჯახს ექნება რისკის ერთმანეთისგან ძლიერ განსხვავებული მაჩვენებლები:

- A. III-1-ის მდგომარეობა შეიძლება იყოს ახალი მუტაციის შედეგი. ამ შემთხვევაში, მის დას და დეიდას არ ექნებათ დაავადების მატარებლობის მაღალი რისკი.
- B. ვაჟიშვილის დედა, II-1 არის მატარებელი, მაგრამ დედის მდგომარეობა ახალი მუტაციის შედეგია. ამ შემთხვევაში მის დას, (III-2)-ს აქვს მატარებლობის 1/2-იანი რისკი, თუმცა დეიდა არ იქნება მატარებელი, რადგან ბებია, I-1, არ არის მატარებელი.
- C. ვაჟიშვილის დედა მატარებელია, რომელმაც მიიღო მუტანტური ალელი თავისი მატარებელი დედისგან (I-1–სგან). ამ შემთხვევაში ყველა მდედრობითი სქესის ნათესავს ექნება მატარებლობის 1/2-იანი ან 1/4-იანი რისკი.

როგორ უნდა გამოვიყენოთ პირობითი ალბათობა მატარებლობის რისკის დასადგენად ოჯახში III-1-ის მდედრობითი სქესის ნათესავებისთვის? თუ ჩვენ ისე გამოვთვლით, როგორც ეს გავაკეთეთ ჰემოფილიის შემთხვევაში, (იხ. სურ. 19-4), მაშინ როგორი უნდა იყოს წინასწარ ნავარაუდევი ალბათობა, რომ



სურ. 19-7 ▪ ოჯახი, რომელიც გამოსახულია სურ. 19-6-ზე, მაგრამ აქ დაემატა ინფორმაცია; საგვარტომოში არიან ჯანმრთელი მამაკაცები, რომელთა გათვალისწინება საჭიროა საგვარტომოში ქალების მატარებლობის რისკის მნიშვნელობათა მოდიფიცირებისათვის.

I-1 ინდივიდი იქნება მატარებელი? ჰემოფილიით დაავადებული ოჯახისგან განსხვავებით, ამ შემთხვევაში ჩვენ არ გაგვაჩნია ინფორმაცია საგვარტომოს შესახებ, საიდანაც გამოვითვლიდით წინასწარ ალბათობებს. თუმცა, შეგვიძლია გავაკეთოთ ზოგიერთი მარტივი დაშვება, რათა განვსაზღვროთ წინასწარი ალბათობა (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი):

ახლა ჩვენ შეგვიძლია გამოვიყენოთ 4μ-ის მნიშვნელობა, როგორც წინასწარი ალბათობა, რომ ქალი არის X-შეჭიდული ლეტალური დაავადების მატარებელი (იხ. სურ. 19-6). II-1-ის მატარებლობის ალბათობის გამოანგარიშებისთვის ჩვენ მხედველობაში არ ვიღებთ II-3 და III-2-ის მდედრობითი სქესის ნათესავებს, რადგან არ გაგვაჩნია ინფორმაცია მათ შესახებ (როგორიცაა ფენოტიპი, ლაბორატორიული ტესტირება ან რეპროდუქციული ისტორია), რის საფუძველზეც განვსაზღვრავდით, არის თუ არა II-1 მატარებელი.

- A შემთხვევაში, III-1 ატარებს ახალწარმოშობილ მუტაციას μ ალბათობით. არც დედა და არც მისი ბებია არ არიან მუტაციის მატარებლები. ალბათობა თითოეულისთვის არის 1 – 4μ ≈ 1. საერთო ალბათობა კი ტოლია μ x 1 x 1 = μ.
- C შემთხვევაში, I-1 და II-1 ინდივიდები არიან მატარებლები. როგორც ეს ახსნილი იყო ჩარჩოში მოთავსებულ ტექსტში, იმის ალბათობა, რომ I-1 იქნება მატარებელი, ტოლია 4μ წინასწარი ალბათობისა. იმისათვის, რომ II-2 იყოს მატარებელი, მას (ქალს) მიღებული უნდა ჰქონდეს მუტანტური ალელი თავისი დედისგან, რომლისთვისაც ალბათობაც არის 1/2. გარდა ამისა, შანსი, რომ II-1-მა გადასცეს მუტანტური ალელი მის დაავადებულ შვილს აგრეთვე 1/2-ია. მაშასადამე, საერთო ალბათობა იქნება 4μ x 1/2 x 1/2 = μ.
- B შემთხვევაში, I-1 მატარებელი არ არის; მაშასადამე, II-1-ს უნდა ჰქონდეს დედისეული ან მამისეული ახლად წარმოშობილი მუტაცია. იმის ალბათობა, რომ ქალი იქნება ახალი მუტაციის მატარებელი, არის μ + μ = 2μ (და არა 4μ), რადგან B შემთხვევაში ჩვენ ხაზგასმით აღვნიშნავთ, რომ I-1 არ არის მატარებელი. მაშასადამე, საერთო ალბათობა იქნება 2μ x 1/2 = μ.

ახლა უკვე ადვილია შემდგომი ალბათობების გამოთვლა, რომელიც 1/3-ს შეადგენს ყოველი A, B და C შემთხვევისათვის. დაავადებული ვაჟისთვის ალბათობა, რომ იგი არის ახალი მუტაციის მატარებელი (A შემთხვევა), 1/3-ის ტოლია მაშინ, როდესაც მისი დედა მატარებელია, როგორც ეს განხილულია B და C შემთხვევაში; შესაბამისად, დედის შანსი იყოს მატარებელი, არის 1/3 + 1/3 = 2/3. ბებია, I-1, არის მატარებელი მხოლოდ C შემთხვევაში და, მაშასადამე, მისი შანსი იყოს მატარებელი – 1/3-ია.

ამ მონაცემებზე დაყრდნობით, ჩვენ შეგვიძლია გამოვთვალოთ მატარებლობის რისკი მდედრობითი სქესის II-3 და III-2 ნათესავებისათვის. III-2-სთვის რისკი, რომ იქნება მატარებელი, არის 1/2 x [შანსი იმისა, რომ II-1 არის მატარებელი] = 1/2 x 2/3 = 1/3. II-3-ისთვის რისკი, რომ იქნება მატარებელი, არის 1/2 x [შანსი იმისა, რომ I-1 არის მატარებელი] = 1/2 x 1/3 = 1/6. ყველა გამოთვლის დროს ჩვენ უგულებელვყოფთ სასქესო უჯრედების მოზაიციზმის მცირე, მაგრამ რეალურ შესაძლებლობას (იხ. თავი 7).

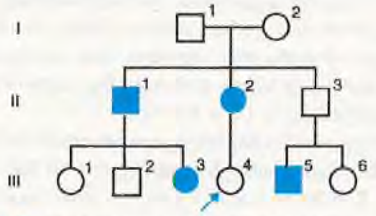
პირობითი ალბათობების გამოთვლა ამ მეთოდით სანდოა, თუმცა ძალიან დიდ დროს მოითხოვს, როდესაც იქმნება ბევრი ინდივიდის გენოტიპის დადგენის საჭიროება, რადგან საგვარტომოს შემთხვევათა რიცხვი იზრდება ყოველი ინდივიდის დამატებისას. მაგალითად, დავუშვათ, რომ სურ. 19-6-ზე მოყვანილ საგვარტომოში II-3-ს და III-2-ს, ორივეს ჰყავს ორ-ორი ჯანმრთელი ვაჟიშვილი (სურ. 19-7). ამ შემთხვევაში ჩნდება დამატებითი ფენოტიპური მონაცემები (ჯანმრთელი ვაჟიშვილები), ამ ინდივიდებისათვის უნდა გამოვთვალოთ მატარებლობის რისკი. განსახილველ შემთხვევათა რაოდენობაც სამიდან შვიდამდე გაიზრდება; სურ. 19-6-ზე აღწერილი B შემთხვევა იყოფა B1 და B2 შემთხვევებად, რაც დამოკიდებულია იმაზე, მიიღო თუ არა III-2-მა მუტანტური ალელები დედი-

ცხრილი 19-3

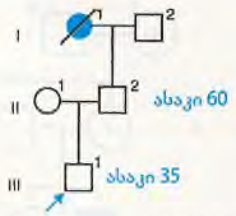
პირობითი ალბათობის გამოთვლა მე-19-7 სურათისთვის

	მდედრობითი სქესის მატარებლების მდგომარეობა				
სიტუაცია	I-1	II-1	II-3	III-2	საერთო ალბათობები
A	არა	არა	არა	არა	μ
B1	არა	დიახ (ახალი მუტაცია)	არა	არა	{2μ x 1/2} x [1] x [1/2] = μ/2
B2	არა	დიახ (ახალი მუტაცია)	არა	დიახ	{2μ x 1/2} x [1] x [1/2 x (1/2)²] = μ/8
C1	დიახ	დიახ	არა	არა	{4μ x 1/2 x 1/2} x [1/2] x[1/2] = μ/4
C2	დიახ	დიახ	დიახ	არა	{4μ x 1/2 x 1/2} x [1/2 x (1/2)²] x [1/2] = μ/16
C3	დიახ	დიახ	არა	დიახ	{4μ x 1/2 x 1/2} x [1/2] x [1/2 x (1/2)²] = μ/16
C4	დიახ	დიახ	დიახ	დიახ	{4μ x 1/2 x 1/2} x [1/2 x (1/2)²] x [1/2 x (1/2)²] = μ/16

* საერთო ალბათობები საგვარტომოს ძირითადი წარმომადგენლებისთვის (I-1, II-1 და III-1)-სთვის მოცემულია დიდ ფრჩხილებში {}, ალბათობები II-3 და III-2 ინდივიდებისათვის = კვადრატულ ფრჩხილებში [ ]. იხ. სურათი 19-7.



სურ. 19-8 ▪ გაპობილი ხელის მტევნის დეფორმაციის მატარებელი ოჯახის საგვარტომო. ზოგიერთი ინდივიდი არაპენეტრანტულია.



სურ. 19-10 ▪ ასაკდამოკიდებული რისკის მაჩვენებლები პარკინსონის დომინანტური დაავადების გენეტიკური კონსულტირებისას. ის ფაქტი, რომ საკონსულტაციო პირის მამა უსიმპტომოა 60 წლის ასაკში, ამცირებს საკონსულტაციო პირისათვის გენის მატარებლობის საბოლოო რისკს 12,5%-მდე. ის, რომ თავად საკონსულტაციო პირი არის უსიმპტომო, უმნიშვნელოდ ამცირებს რისკს, ვინაიდან ამ დაავადების განმაპირობებელი მუტანტური ალელის მატარებელ ავადმყოფთა უმეტესობა უსიმპტომოა 35 წლის ასაკში.

სგან, ხოლო C შემთხვევა კი იყოფა ოთხ შესაძლო ვარიანტად (C1 – C4), რაც აგრეთვე დამოკიდებულია იმაზე, მიიღეს თუ არა II-3-მა და III-3-მა მუტანტური ალელი თავიანთი დედებისგან (ცხრილი 19-3).

ამ სახის დამატებითი ინფორმაციის გათვალისწინებით, ალბათობა იმისა, რომ III-2 არის მატარებელი, ახლა უკვე იქნება შემდგომი B2, C3 და C4 = 13/129 = ~10%. რისკი. პრაქტიკული გამოცდილების დაგროვების კვალდაკვალ, ალბათობათა გამოთვლა ცხრილების მონაცემებზე დაყრდნობით გაცილებით უფრო სწრაფად მოხდება, რადგან აღარ იქნება საჭირო ინდივიდების გენეალოგიური გამოკვლევა.

დაავადებები არასრული პენეტრანტობით

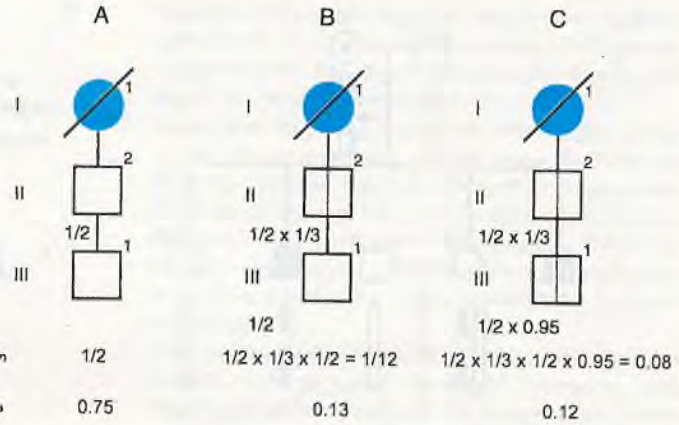
იმისათვის, რომ შევაფასოთ არასრული პენეტრანტობის მქონე დაავადებათა განმეორების რისკი, აუცილებელია გავითვალისწინოთ ალბათობა იმისა, რომ ნორმალური ადამიანი შესაძლოა იყოს მუტანტური გენის მატარებელი. მე-19-8 სურათზე ნაჩვენებია **გაპობილი ხელის მტევნის** ნიშნის მემკვიდრეობა ოჯახში. ეს არის არასრული პენეტრანტობის მქონე აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევა, რომელიც განხილული იყო მე-7 თავში. პენეტრანტობის განსაზღვრა შესაძლებელია ორი მეთოდით: საგვარტომოს მონაცემებზე დაყრდნობით, თუ კი ის საკმარისად მოცულობითია ან ლიტერატურაში აღწერილი საგვარტომოების ანალიზის საფუძველზე. ჩვენს მაგალითში გვაქვს 70%-იანი მაჩვენებელი. ეს ნიშნავს, რომ დეფორმირებული ხელის მტევნის გამომწვევი მუტაციის მიხედვით ჰეტეროზიგოტი ადამიანისათვის შანსი *იმისა, რომ* ფენოტიპურად არ გამოავლენს ნიშანს 30%.-ის ტოლია. საგვარტომოში გამოსახულია რამდენიმე ოჯახის წევრი, რომლებიც ატარებენ მუტანტურ გენს, მაგრამ არ ამჟღავნებენ ნიშანს (ანუ, რომლებშიც დეფექტი არ არის პენეტრანტული): I-1 ან I-2 (იმ შემთხვევაში, თუ ვუშვებთ, რომ საქმე არ გვაქვს სომატურ ან გერმინაციულ მოზაიციზმთან) და II-3. სხვა ჯანმრთელი ოჯახის წევრები შესაძლოა არ ატარებდნენ მუტანტურ გენს.

სურ. 19-9 ▪ მატარებლობის რისკის პირობითი ალბათობის გამოთვლა სურ. 19-8-ზე წარმოდგენილ საკონსულტაციო პირში. არსებობს ორი შესაძლო ვარიანტი: იგი არის (B) ან არ არის (A) მატარებელი. იმის გამო, რომ საკონსულტაციო პირში არ ვლინდება ფენოტიპი, მისი მატარებლობის რისკიც შემცირებულია წინასწარი გამოთვლის ალბათობის 1/2-დან 3/13-მდე (23%).

თუ ჩვენთვის ცნობილი დაავადებული ჰეტეროზიგოტი ინდივიდის ქალიშვილი, III-4, არის საკონსულტაციო პირი, მას შეიძლება მიღებული არ ჰქონდეს მუტანტური გენი დაავადებული დედისგან ან შეიძლება მიიღო ეს გენი, მაგრამ ფენოტიპურად არ მჟღავნდება, რადგან ამ დაავადების პენეტრანტობა არასრულია (სურ. 19-9). A შემთხვევაში III-4 რომ არ არის მატარებელი, წინასწარი გამოთვლის ალბათობა 1/2-ის ტოლია. თუკი ის არ არის მუტანტური ალელის მატარებელი, ბუნებრივია, მას არ ექნება სათანადო ფენოტიპი და მისი საერთო ალბათობაც 1/2 იქნება. B შემთხვევაში III-4 არის მატარებელი, რისი წინასწარი ალბათობაც ასევე 1/2-ია. ამ შემთხვევაში, ჩვენ უნდა ვისარგებლოთ პირობითი ალბათობით და დავუშვათ, რომ ის არის მატარებელი, მაგრამ არ ავლენს ფენოტიპს, რისი ალბათობაც 1 იქნება. პენეტრანტობა = 1–0,7 = 0,3; ასე რომ, B შემთხვევაში საერთო ალბათობა იქნება 1/2 x 0,3 = 0,15. მაშასადამე, შემდგომი გამოთვლილი ალბათობა, რომ III-4 არის მატარებელი, ფენოტიპის ექსპრესიის გარეშე, იქნება 3/13 = ~23%.

დაავადებები, რომლებიც ვლინდება გვიანდელ ასაკში

მრავალი აუტოსომურ-დომინანტური დაავადება გვიანდელ ასაკში ვლინდება და ხშირად ეს ასაკი სცილდება მათ რეპროდუქციულ ასაკს. ამიტომ, გენეტიკური კონსულტაციის გაწევისას ხშირად ისმის კითხვა, არის თუ არა აუტოსომურ-დომინანტური დაავადების განვითარების რისკის ქვეშ მყოფი რეპროდუქციული ასაკის



სურ. 19-11 ▪ სამი შემთხვევა, რომლებიც ეხება სურ. 19-10-ზე გამოსახული პარკინსონის დაავადების საგვარტომოს. II-2 ინდივიდი არის არაპენეტრანტული მატარებელი (სიმბოლო ვერტიკალური ხაზით) B და C შემთხვევებში. III-1 ინდივიდი არის არაპენეტრანტული მატარებელი C შემთხვევაში.

ადამიანი კონკრეტული გენის მატარებელი. ასეთი დაავადების ერთ-ერთი მაგალითია **პარკინსონის დაავადების** (PD) იშვიათი ოჯახური ფორმა, რომლის მემკვიდრეობითი გადაცემა ხდება აუტოსომურ-დომინანტურ ხასიათით.

განვიხილოთ დომინანტური PD-ის საგვარტომო ნუსხა მე-19-10 სურათზე, სადაც საკონსულტაციო პირი არის უსიმპტომო 35 წლის მამაკაცი, რომელსაც სურს გაიგოს, განუვითარდება თუ არა მას PD. მისი წინასწარი რისკი, რომ *PD* გენი მიღებული აქვს დაავადებული ბებიისაგან არის 1/4. იმის გათვალისწინებით, რომ დაავადების ამ იშვიათი ფორმის მქონე ადამიანთა მხოლოდ 5% ავლენს სიმპტომებს ამ ასაკში, სავარაუდოდ, საკონსულტაციო პირიც არ გამოავლენს დაავადების ნიშნებს იმ შემთხვევაშიც კი, თუ მას მემკვიდრეობით ექნება მიღებული მუტანტური ალელი. ამ საგვარტომოში უფრო ყურადსაღებია ის ფაქტი, რომ საკონსულტაციო პირი, 60 წლის მამა (II-2), ასევე უსიმპტომოა; ეს ის ასაკია, როდესაც აღნიშნული ფორმის PD-ის მქონე ადამიანთა ორ მესამედს უკვე უნვითარდება სიმპტომები, ერთ მესამედს კი – არა.

როგორც ეს მე-19-11 სურათზე ნაჩვენებია, არსებობს სამი შესაძლო ვარიანტი:

- საკონსულტაციო პირის მამას არ მიუღია მუტანტური ალელი და, შესაბამისად, ის არ არის დაავადების განვითარების რისკის ქვეშ.
- საკონსულტაციო პირის მამამ მიიღო მუტანტური ალელი და უსიმპტომოა 60 წლის ასაკში, მაგრამ საკონსულტაციო პირს მუტანტური ალელი არ მიუღია.
- საკონსულტაციო პირის მამამ მიიღო მუტანტური ალელი, მაგრამ უსიმპტომოა. საკონსულტაციო პირმა მიიღო ალელი მამისგან და უსიმპტომოა 35 წლის ასაკში.

იმის ალბათობა, რომ მამა იქნება მუტანტური ალელის მატარებელი (B და C ვარიანტები), 25%-ის ტოლია; იმის ალბათობა, რომ საკონსულტაციო პირს ჰქონდეს მუტანტური ალელი (მხოლოდ C ვარიანტი) არის 12%. გენეტიკური კონსულტირებისას რეციდივის რისკის შეფასება საჭიროებს ზუსტ, ხანგრძლივ კონტროლს. თუ, მაგალითად, საკონსულტაციო პირს ან მის მამას დაეწყებათ PD-ის სიმპტომების განვითარება, მათი რისკის მაჩვენებლებიც მნიშვნელოვნად შეიცვლება.

მოლეკულური გენეტიკის მეთოდების გამოყენება რეციდივის რისკის შესაფასებლად

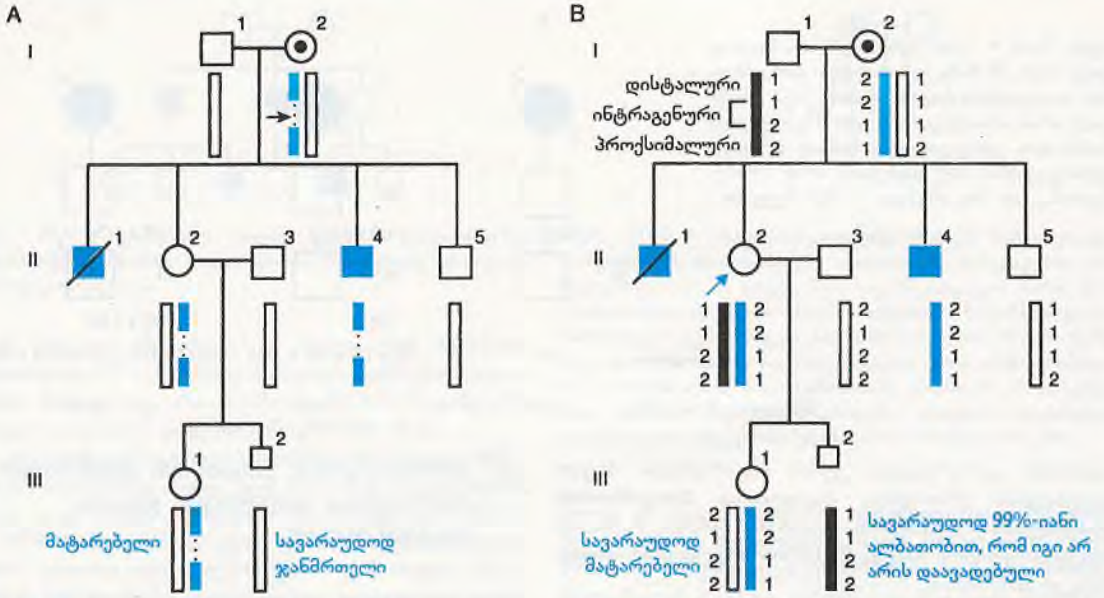
ამჟამად მრავალი დაავადების გამომწვევი გენის აღმოჩენა შესაძლებელია დნმ-ის ანალიზით მატარებელ და დაავადებულ ადამიანებში. ეს უდიდესი მიღწევაა მატარებელთა დადგენისა და პრენატალური დიაგნოსტიკის საქმეში, რაც საშუალებას იძლევა ხშირად 100%-იანი სიზუსტით დავადგინოთ გარკვეული გენის არსებობა ან არარსებობა.

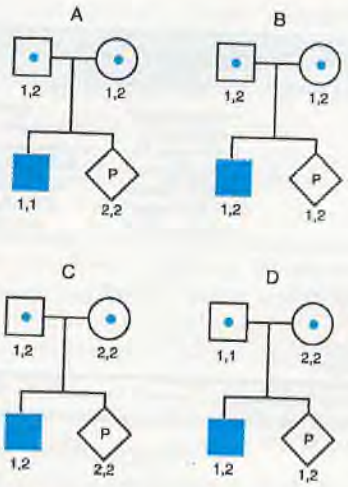
არის რისკის დადგენის ორი ძირითადი გზა, რისთვისაც იყენებენ დნმ-ის ანალიზს. პირველი მეთოდი გულისხმობს **მუტაციის პირდაპირ აღმოჩენას** ავადმყოფის ან ოჯახის სხვა წევრის გენომურ დნმ-ში. მეთოდები, როგორიცაა პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია, რომელსაც მოჰყვება სექვენირება, ან ალელსპეციფიკური ოლიგონუკლეოტიდური (ASO) მეთოდები, სწრაფი და ზუსტია; ამ გამოკვლევებში გამოიყენებენ ადვილად მოსაპოვებელ ქსოვილებს, როგორიცაა ლოყის ანაფხეკი ან სისხლის ნიმუში (იხ. თავი 4). რასაკვირველია, პირდაპირი მეთოდების გამოყენება შესაძლებელია მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ ცნობილია კონკრეტული დაავადების გამომწვევი გენი ან (ASO-ს შემთხვევაში) მუტაცია (ან მუტაციები). მეორე მეთოდი გულისხმობს **ფლანკირებული მარკერების** გამოყენებას, რომლებიც **მჭიდროდ არის დაკავშირებული** დაავადების ლოკუსთან (იხ. თავი 10).

მუტაციების პირდაპირი დეტექცია

დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია

DMD-ით დაავადებულ ავადმყოფთა 60%-ს აქვს გენური დელეციები და კიდევ 6% ატარებს დუბლიკაციებს (იხ. თავი 12). წარსულში, საუზერნ-ბლოტინგში იყენებდნენ ზონდს, რომელიც ამოიცნობდა რესტრიქციის ფრაგმენტს, რომელიც, თავის მხრივ, უკავშირდებოდა დნმ-ის ორ სეგმენტს დელეციის ან დუბლიკაციის ორივე მხარეს. ელინდებოდა ნორმალურ ფრაგმენტთან შედარებით ზომაშეცვლილი ფრაგმენტები, რომლებიც დელეციის ან დუბლიკაციის უტყუარ სადიაგნოსტიკო ნიშნებს წარმოადგენენ, მაგრამ სათანადო ზონდის მოძიება შესაბამისი კავშირების წარმოსაქმნელად


A
I
II
III
1
2
3
4
5
მატარებელი
სავარაუდოდ ჯანმრთელი
B
I
II
III
დისტალური
ინტრაგენური
პროქსიმალური
1 1 2 2
2 2 1 1
1 1 1 2
1 1 2 2
2 2 1 1
1 1 1 2
2 1 2 1
2 2 1 1
2 1 2 2
2 2 1 1
1 1 1 2
2 1 2 1
2 2 1 1
1 1 2 2



სურ. 19-13 ▪ β-ულობინის ლოკუსში პოლიმორფიზმის მქონე β-თალასემიის მოლეკულური დიაგნოზის მაგალითები მეორე ორსულობის შემთხვევაში (P). წყვილს ჰყავს β-თალასემიით დაავადებული ერთი შვილი. იმის ალბათობა, რომ პოლიმორფულ მარკერსა და მუტაციას შორის მოხდება რეკომბინაცია, უმნიშვნელოა. A, ფაზის დადგენა ოჯახში შესაძლებელია დაავადებული სიბსის მონაცემების საფუძველზე, შესაძლებელია აგრეთვე ნაყოფისათვის დიაგნოზის დასმა. B, ოჯახში ფაზის დადგენა ვერ ხერხდება და დიაგნოსცირებაც შეუძლებელია, რადგან ნაყოფი შესაძლოა იყოს დაავადებული (50%) ან ჯანმრთელი (50%). C, ოჯახში ფაზის დადგენა სრულად ვერ ხერხდება ორივე მშობელში, თუმცა შესაძლებელია დიაგნოზის დასმა, რომ ნაყოფი არის ჯანმრთელი, მაგრამ ის შესაძლოა იყოს β-თალასემიის ნიშნის მატარებელი. D, ოჯახში შეუძლებელია დიაგნოზის დასმა; ოჯახური ინფორმაცია არასაკმარისია.

კურ ჯგუფებში, მაგრამ, იქ უფრო ხშირია სხვა ტიპის მუტაციები სხვა უბნებში. მას შემდეგ, რაც ავადმყოფებში იდენტიფიცირებულ იქნა სხვა სახის მუტაციებიც, ლაბორატორიებმა დაიწყეს მუტაციის სადეტექციო ტესტების ახალ-ახალი "პაკეტების" შემოთავაზება, რომელთა საშუალებით შესაძლებელია პოპულაციაში მრავალი ფართოდ გავრცელებული მუტაციის იდენტიფიცირება. პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია და ოლიგონუკლეოტიდური ჰიბრიდიზაციის მეთოდები, რომლებიც სპეციფიკურია ცალკეული მუტაციისთვის, წარმატებით გამოიყენება ჰეტეროზიგოტი მატარებლებისა და ჰომოზიგოტი დაავადებული ნაყოფების ადეილად და სწრაფად გამოელენისათვის. იმ მცირერიცხოვან ოჯახებში, რომელთათვის არ არის დადგენილი მუტაციები, შესაძლებელია შეჭიდულობის ანალიზის ჩატარება დნმ-ის მარკერების გამოყენებით, რომლებიც ძლიერშეჭიდულია CF ლოკუსთან.

შეჭიდული მარკერების გამოყენება მოლეკულურ დიაგნოსტიკაში

გენეტიკური დაავადებების გამომწვევი მუტაციების პირდაპირი დეტექცია ყოველთვის არ არის შესაძლებელი შემდეგი მიზეზების გამო:

1. ზოგიერთ დაავადებას, როგორიცაა, მაგალითად, დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია (DMD), I ტიპის ნეიროფიბრომატოზი (NF1) და არასრული ოსტეოგენეზი (OI), აქვს ძლიერი ალელური ჰეტეროგენულობა. ზოგჯერ, საჭირო ფართომასშტაბიანი სექვენირების ჩატარება პრობანდში მუტანტური ხდება ალელის აღმოსაჩენად.
2. ალელური ჰეტეროგენულობის პრობლემა კიდევ უფრო რთულდება, თუ გენები დიდი ზომისაა და მრავალ ეგზონს შეიცავს, როგორც, მაგალითად, DMD-ში დისტროფინის, NF1-ში ნეიროფიბრომატინის და OI-ში I კოლაგენის შემთხვევაში. მისენს და ნონსენს მუტაციები განსაკუთრებით ძნელი გამოსავლენია მუტანტური გენის პირდაპირი სექვენირების გარეშე.
3. იმის გამო, რომ მიმდინარე ორსულობისას დრო ძლიერ შეზღუდულია, შეიძლება სრულად ვერ ჩატარდეს ფართომასშტაბიანი სექვენირება, რომლის მიზანია მუტანტური ალელის აღმოჩენა და ამ ინფორმაციის გამოყენება პრენატალურ დიაგნოსტიკაში.

მუტაციის შეჭიდულობის დეტექციის მეთოდი *არაპირდაპირია*. ამ დროს არ ხდება საკუთრივ მუტანტური ალელის დეტექცია, არამედ, გამოიყენებენ შეჭიდულ მარკერებს, რომლებიც დაავადების ლოკუსთან ფლანკირებენ, იმ გენის აღმოჩენამდე, რომელიც, ოჯახის საგვარტომოს მიხედვით, ატარებს დაავადების გამომწვევ მუტაციას. მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნული მეთოდი არაპირდაპირია, ის ეფექტიანი იქნება, თუ პასუხობს შემდეგ მოთხოვნებს:

1. მუტაცია და მარკერი მჭიდროდ არიან ურთიერთშეჭიდული; ამდენად, რეკომბინაცია ნაკლებად სავარაუდოა;
2. ოჯახი "ინფორმატიულია"; ეს ნიშნავს, რომ ხელმისაწვდომია კვლევისთვის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი ოჯახის წევრები რომლებიც ჰეტეროზიგოტული არიან მარკერების მიხედვით;
3. შეჭიდულობის ფაზა ცნობილია ან შესაძლებელია მისი წინასწარ დადგენა;
4. რეკომბინაცია არ მოჰყოლია მარკერებისა და დაავადების გამომწვევი გენის დაკავშირებას. თუ რეკომბინაცია მოხდება დაავადების გამომწვევ ლოკუსში, სადმე მტკიცედ შეჭიდული ფლანკირებული მარკერების სიახლოვეს, ეს მარკერები "გაუმხელენ" დიაგნოსტიკოსს კროსინგოვერის უაქტს და, შესაბამისად, მიღებულ შედეგებს ვერ ჩავთვლით სარწმუნოდ.

მცირე ზომის გენებისთვის, როგორიცაა, მაგალითად, β-ულობინი, გენის შიგნით არსებულ შეჭიდულ მარკერს აქვს გენშიდა მუტაციასთან რეკომბინაციის უმნიშვნელო სიხშირე, თუმცა ასეთი ძლიერშეჭიდული მარკერის შემთხვევაშიც კი, განმსაზღვრელი მაინც ოჯახური ინფორმაციაა, საიდანაც შევიტყობთ შეჭიდულობის ფაზას, რათა ჩავატაროთ არაპირდაპირი მოლეკულური დიაგნოსცირება შეჭიდული მარკერებით (სურ. 19-13).

გენეტიკურად შეჭიდული მარკერების გამოყენებაზე დაფუძნებული დიაგნოზის სიზუსტე მნიშვნელოვნად გაიზრდება, თუ გამოვიყენებთ დაავადების გამომწვევი გენის მოსაზღვრე ორ ინფორმატულ გენეტიკურ მარკერს. ამ შემთხვევაში არასწორი დიაგნოზის ალბათობა მცირდება, რადგან არასწორ დიაგნოზს მივიღებთ მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ *ორჯერ მოხდება* კროსინგოვერი – თითო-თითო დაა-

ვადების გამომწვევი გენის ორივე მხარეს. ადამიანის გენომის პროექტის კიდევ ერთი სასიკეთო შედეგი ის არის, რომ დღეს უკვე ხელმისაწვდომია დაავადების გამომწვევი ნებისმიერი საკვლევი გენის მოსაზღვრე შეჭიდული მარკერი.

შეჭიდულობის ანალიზი დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის დროს

წარმოსახვითი DMD-ის საგვარტომო ნუსხა, რომელიც ნაჩვენებია სურ. 19-12B-ზე, ასახავს შეჭიდული მარკერების გამოყენებას მატარებლის დადგენის და ნაყოფის პრენატალური დიაგნოსტირების მიზნით. ამ ოჯახში ბებია დედის მხრიდან, I-2, დაავადების გამომწვევი დარღვევის აშკარა მატარებელია, რისი ვარაუდის საფუძველსაც გვაძლევს ის ფაქტი, რომ მას ჰყავს ორი დაავადებული ვაჟიშვილი; მაგრამ არ არის ცნობილი, თუ რომელ მუტაციას ატარებს იგი. მაგრამ ბებიისგან შეგვიძლია მივიღოთ ინფორმაცია დნმ-ის მარკერების შესახებ, რომლებიც *DMD* გენს ესაზღვრებიან აგრეთვე, ამ დიდი ზომის გენის შიგნით არსებული ორიდან ერთ-ერთი მარკერის შესახებ. შეჭიდულობის ფაზის დადგენა ბებიაში შესაძლებელია, თუ დავეყრდნობით მისი ორი ცოცხალი შვილის, II-4-ის და II-5-ის მონაცემებს, რადგან ნებისმიერ ფაზას, გარდა მე-9-12B სურათზე გამოსახული ფაზისა, ესაჭიროება ორი რეკომბინაციული მოვლენის ხდომილება (ანუ შეიოზები, რომელიც გახდებოდა მისი ორი ვაჟის დაბადების წინაპირობა). საკონსულტაციო პირს, II-2-ს, თავისი ძმის მსგავსად, მიღებული აქვს იგივე დედისეული ჰაპლოტიპი. ცნობილია მათი მამის, I-1-ის მარკერები და გვაქვს ინფორმაცია ქალის ოთხივე მარკერზე. ქალის შეჭიდულობის ფაზა მუსტად არის ცნობილი და შეუძლია თუ არა მას მუტანტური ალელის მემკვიდრეობით გადაცემა, შეიძლება დადგინდეს შეჭიდულ მარკერებზე დაკვირვებით. რეკომბინაციის რისკი, რომელიც არსებობს საკონსულტაციო პირში განხორციელებული მეიოზის დროს, 2%-ის ტოლია, რასაც აუცილებლად უნდა მიექცეს ყურადღება, როდესაც საქმე გვაქვს ისეთი დიდი ზომის გენთან, როგორიცაა დისტროფინი. რეკომბინაციის დეტექცია აღვილია, რადგან ბავშვი მემკვიდრეობით მიიღებს როგორც დედისეული *DMD* გენის ნაწილს (ამ შეგთხვევაში ყოველთვის არ ხდება მუტაციის გადაცემა), ისე მამისეული *DMD* გენის ნაწილს. რადგან ცნობილია საკონსულტაციო პირის მეუღლის მარკერები, შესაძლებელია იმის წინასწარი განსაზღვრა, რომ საკონსულტაციო პირის ქალიშვილს, III-1-ს, მიღებული აქვს მუტანტური *DMD* გენი და, მაშასადამე, არის მატარებელი.

○ რეციდივი ემპირიული რისკი

კონსულტაცია კომპლექსური დაავადებების შემთხვევაში

გენეტიკოს კონსულტანტებს ხშირად საქმე აქვთ ისეთ დარღვევებთან, რომლებიც არ არის გამოწვეული მხოლოდ ერთი გენით. ამდენად, საკონსულტაციო პირებს ხშირად უწევთ შემოწმება კომპლექსურ

ცხრილი 19-4

თანდაყოლილი დეფექტების სიხშირე არამონათესავე და I რიგის ბიძაშვილთა შვილებში

	თანდაყოლილი დეფექტების სიხშირე მონათესავე წყვილის პირველ შვილში (1000 შემთხვევაზე გაანგარიშებით)	ნებისმიერი თანდაყოლილი დეფექტის რეციდივის სიხშირე მონათესავე შშობლების მოზდეგნო შვილებში (1000 შემთხვევაზე გაანგარიშებით)
პირველი რიგის ბიძაშვილების ქორწინება	36	68
არანათესავური ქორწინება	15	30

Data from Stoltenberg C, Magnus P, Skrondal A, Lie RT: Consanguinity and recurrence risk of birth defects: a population-based study. Am J Med Genet 82:424–428, 1999

დაავადებებზე, რომელებსაც აქვთ მყარი გენეტიკური კომპონენტი და ახასიათებთ ოჯახური აგრეგაცია; ასეთი დაავადებებია გაპობილი ტუჩი და სასა (ე.წ. "კურდღლის ტუჩი" და "მგლის ხახა") გულის თანდაყოლილი მანკი, ზურგის ტვინის თიაქარი, ფსიქიატრიული დაავადებები და კორონარული არტერიული დაავადება (იხ. თავი 8). ასეთი დარღვევების დროს, რეციდივის რისკი დაავადებული ინდივიდების პირველი რიგის ნათესავებში შეიძლება გაიზარდოს პოპულაციურ სიხშირესთან შედარებით, თუმცა არა ისეთ დონემდე, როგორც ეს ხდება აუტოსომურ-დომინანტური ან აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევების დროს. ასეთ შემთხვევაში, რეციდივის რისკის შეფასება ხდება ემპირიულად – შეისწავლიან დაავადებული ოჯახების მაქსიმალურ რაოდენობას და აღრიცხავენ დაავადების ხელმეორედ გამოვლენის სიხშირეს. აღწერილი განსაზღვრული რეციდივის სიხშირეს უწოდებენ **რეციდივის ემპირიულ რისკს**.

გენეტიკოს კონსულტანტებს სიფრთხილე მართებთ კონკრეტული ოჯახების მიმართ ემპირიული რისკის გამოყენების დროს. პირველი: ემპირიული მონაცემები, ჩვეულებრივ, გასაშუალოებულია მაშინ, როდესაც უეჭველია, რომ ერთ ჯგუფში გაერთიანებულ ჰეტეროგენულ დაავადებებს მემკვიდრულობის განსხვავებული მექანიზმები აქვთ. ნებისმიერ ოჯახში რეციდივის ჭეშმარიტი რისკი შესაძლოა სამუალოზე მაღალი ან დაბალი იყოს; მეორე: ემპირიული რისკის შეფასებისას სარგებლობენ ოჯახური ანამნეზით, რათა გამოითვალონ მომავალში დაავადების განვითარების ალბათობა. თუ დაავადების გამომწვევი ბიოლოგიური მიზეზები იცვლება დროთა განმავლობაში, წარსულის მონაცემებზე დაყრდნობა მომავალი რისკის გამოსათვლელად არ იქნება სარწმუნო; და, ბოლოს, მონაცემები, რომლებიც მიღებულია ერთი გარკვეული პოპულაციიდან ან ეთნიკური ჯგუფიდან, სოციოეკონომიკური კლასიდან ან ტერიტორიულად ერთად დასახლებული ჯგუფიდან, შესაძლოა არ იყოს მუსტი სხვა წარმომავლობის ინდივიდისთვის. მიუხედავად ამისა, ამგვარი მონაცემები მაინც სასარგებლოა გენეტიკოს-კონსულტანტებისათვის და ეხმარება მათ კომპლექსური მემკვიდრულობის მქონე დაავადებათა რეციდივის რისკის შეფასებაში.

მაგალითად, ნერვული მილის დეფექტები (ზურგის ტვინის თიაქარი და ანენცეფალია) აშშ-ის პოპულაციაში გვხვდება ახალშობილთა 3%-ში, მაგრამ

თუ წყვილს პყავს ნერვული მილის დეფექტის მქონე შვილი, ალბათობა იმისა, რომ მათ მომდევნო შვილსაც იგივე დეფექტი ექნება უკვე 4%-ის ტოლია (13-ჯერ მაღალი; იხ. ცხრილი 8-9). თუ გამოთვლით რისკის მაჩვენებელს სხვადასხვა სქესისთვის, მიღებული შედეგები კიდევ უფრო გასაოცარია: ნერვული მილის დეფექტის მქონე ბოგონას დისთვის იმის ალბათობა, რომ მასაც ექნება ნერვული მილის დეფექტი, 6%-ია. ნერვული მილის დეფექტის მქონე ინდიელის მეორე ხარისხის ნათესავისთვის კერძოდ, ძმისშვილისთვის (ბოგონასთვის ან ვაჟისთვის) ასეთი დეფექტის ალბათობა არის 1,7%; თუმცა, ჩასახვამდე ან ორსულობის პერიოდში ფოლატების მიღება მნიშვნელოვნად ამცირებს რეციდივის რისკს (იხ. თავი 8).

გენეტიკური კონსულტირება ახლონათესაური ქორწინების შემთხვევაში

მონათესავე წყვილები ხშირად საჭიროებენ გენეტიკურ კონსულტაციას შვილების გაჩენამდე, რადგან ამ დროს გენეტიკურ დაავადებათა განვითარების რისკი მომატებულია. ისეთ ოჯახებში, სადაც არ არის აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების შემთხვევები, ახლონათესაური ქორწინების შედეგად დაბადებული ბავშვებისათვის დაავადების რისკის შესაფასებლად იყენებენ ემპირიული რისკის მონაცემებს – პოპულაციაში დეიდაშვილების, ბიძაშვილების ან ბიძაშვილმამიდაშვილის ქორწინების შედეგად დაბადებული თანდაყოლილი დეფექტის მქონე ბავშვების სიხშირეს ადარებენ არანათესაური ქორწინების შედეგად დაბადებულ ბავშვების შესაბამის მაჩვენებლებს (ცხრილი 19-4).

ეს შედეგები გვაწვდის ინფორმაციას ემპირიული რისკის მაჩვენებლებზე პირველი რიგის ბიძაშვილების კონსულტაციის შემთხვევაში. მიუხედავად იმისა, რომ ანომალიური შთამომავლების ფარდობითი რისკი შედარებით მაღალია მონათესავე მშობლებში, ეს სიდიდე მაინც მცირე სიდიდეა: პირველი რიგის ბიძაშვილებისთვის, ის ნებისმიერი ანომალიის ზოგადი რისკის მაჩვენებლის (1,5%-3%-ის) გაორმაგებული სიდიდეა. გაზრდილი რისკი არ ეხება მხოლოდ მონოგენურ აუტოსომურ-რეცესიულ დაავადებებს, არამედ ვრცელდება კომპლექსურ მემკვიდრულ დაავადებებზეც. თუმცა, ნებისმიერი წყვილი (მიუხედავად იმისა, ახლონათესაურია თუ არა ქორწინება), რომელსაც ჰყავს თანდაყოლილი დეფექტის მქონე შვილი, ატარებს გაზრდილ რისკს, რომ შემდგომი ორსულობის შედეგად შეიძლება შეეძინოს დაავადებული ბავშვი.

○ ძირითადი ლიტერატურა

Baker DL, Schuette JL, Uhlmann WR: A Guide to Genetic Counseling. New York, Wiley, 1998.

Harper PS: Practical Genetic Counseling, 6th ed. Oxford, England, Butterworth-Heinemann Medical, 2001.

Kessler S: Genetic Counseling: Psychological Dimensions. London, Academic Press, 1979.

Mahowald MB, Verp MS, Anderson RR: Genetic counseling: clinical and ethical challenges. Annu Rev Genet 32:547-549, 1998.

Weil J: Psychosocial Genetic Counseling. New York Oxford University Press, 2000.

Young ID: Introduction to Risk Calculation in Genetic Counseling, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 1999.

○ სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ

Gardner RJM, Sutherland GR: Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 2003.

Hodge SE: A simple, unified approach to bayesian risk calculations. J Genet Counsel 7:235-262, 1998.

Stoltenberg C, Magnus P, Skrondal A, Lie RT: Consanguinity and recurrence risk of birth defects: a population-based study. Am J Med Genet 82:424-428, 1999.

○ ვებგვერდები

Genetic Alliance. http://www.geneticalliance.org/ An international organization of consumers, professionals, laboratories, hospitals, companies, and not-for-profit foundations dedicated to improving the life of people affected by genetic disease.

GeneClinics. http://www.geneclinics.org/ A website supported by the Federal government and maintained by the University of Washington and Seattle Children's Hospital, providing information on diagnosis, management, and counseling for specific disorders.

National Society of Genetic Counselors. http://www.nsgc.org/ The organization in the United States representing the genetic counseling profession. Links to useful websites relevant to genetic counseling.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM Online database of human genes and genetic diseases maintained by the Johns Hopkins University School of Medicine and supported by the National Library of Medicine, National Institutes of Health.

საშარჯიშოები

1. თქვენთან საკონსულტაციოდ მოვიდა წყვილი, დოროთი და დევიდი, რომელთაც ეიამბეს შემდეგი ისტორია: დოროთის პაპას დედის მხრიდან, ბრიუსს, ჰქონდა თანდაყოლილი ქათმის სიბრმავე. ეს დაავადება აღენიშნებოდა აგრეთვე ბრიუსის ბიძას დედის მხრიდან, არტურს; სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ოჯახის ანამნეზში გამოკვეთილია X-შეჭიდულობა. (არსებობს კიდევ აუტოსომურ-დომინანტური ფორმის შესაძლებლობაც) გაურკვეველია, აქვს თუ არა ეს დაავადება ბრიუსის დედას. დოროთის და დევიდს ჰყავთ სამი ჯანმრთელი შვილი: ქალიშვილი ელზა და ორი ვაჟი, ედუარდი და ელიოტი. ელზა აპირებს შვილების გაჩენას უახლოეს მომავალში. დოროთის კი უერ გადაუწყვეტია, უთხრას თუ არა თავის შვილს, ელზას, რომ იგი შესაძლოა არის მხედველობის დაავადების მატარებელი. შეადგინეთ ოჯახის სავარჯიშო ნუსხა და უპასუხეთ შემდეგ შეკითხვებს:
   ა. როგორია ალბათობა, რომ ელზა ჰეტეროზიგოტია?
   ბ. თფთალმოლოგმა უფრო დეტალურად შეისწავლა ოჯახის ანამნეზი,, და დასკვნა, რომ დაავადება არის არა X-შეჭიდული, არამედ აუტოსომურ-დომინანტური. არ არის ცნობები იმის შესახებ, ჰქონდა თუ არა დოროთის დედას, სესილის, ეს დაავადება. ამ მონაცემებზე დაყრდნობით, როგორი იქნება

სავარჯიშოები

ალბათობა, რომ ელმა ჰეტეროზიგოტია?

2. ნათანი, რომელიც გარდაცვლილია, იყო ოჯახის ერთადერთი წევრი, რომელსაც ჰქონდა DMD. მას დარჩა ორი და – ნორმა (რომელსაც ჰყავს ქალიშვილი ოლივე) და ნესი (ამ უკანასკნელს ჰყავს ქალიშვილი ოდეტი). ნათანის დედას, მოლის, ჰყავს ორი და – მოდი და მართა. მართას ჰყავს ორი ჯანმრთელი ვაჟი და ორი ქალიშვილი, ნორა და ნელი. მოლს ჰყავს ერთი ქალიშვილი – ნაომი. გამოკვლევა მაგარებლობაზე არცერთ ოჯახის წევრზე არ ჩატარებულა, რადგან არ იყო ცნობილი დაავადებული ბიჭის გარდაცვალების მიზეზი.

ა. შეადგინეთ ოჯახის საგვარტომო ნუსხა და ამ თავში მოყვანილი ინფორმაციის გამოყენებით ყველა ზემოთ ნახსენები ქალისთვის დაიანგარიშეთ შემდგომი გამოთვლის რისკი.

ბ. მოლეკულური დიაგნოსტიკის ლაბორატორიების უმრავლესობაში პრენატალური დიაგნოსტიკისთვის დნმ-ის ანალიზის მეთოდს მხოლოდ იმ შემთხვევაში მიმართავენ, თუ ქალისთვის რისკი იმისა, რომ ეყოლება DMD-ით დაავადებული ბავშვი 2%-ზე მეტია. ზემოთ დასახელებული ქალებიდან, რომლებს არ ჩაუტარდებათ დნმ-ის ანალიზი?

3. 1984 წელს, უელსის ერთ-ერთ სოფელში ქალმა მიმდევრობით გააჩინა 13 ვაჟი და ბოლოს, ერთი ყოფონა. როგორია ალბათობა იმისა, რომ 13 მიმდევრული ორსულობიდან ყველა ვაჟი დაიბადება. როგორია ალბათობა იმისა, რომ 13 მიმდევრული ორსულობიდან ყველა იქნება ერთ და იმავე სქესის? როგორია ალბათობა იმისა, რომ 13 ვაჟის დაბადების შემდეგ მე-14 ბავშვიც იქნება ვაჟი?

4. დავუშვათ, რომ *H* არის *A* ჰემოფილიის მაგარებლების სიხშირე პოპულაციაში. *A* ჰემოფილიის სიხშირე მამაკაცებში (I) უდრის დაავადების არამაგარებელი დედის *F8* გენში ახალი მუტაციის წარმოშობის ალბათობას (μ) *პლიუს* ალბათობა იმისა, რომ იგი მემკვიდრეობით იყო მიღებული მაგარებელი დედისგან, როგორც უკვე არსებული მუტაცია (1/2 x *H*). ამრიგად, I = μ + 1/2 X *H*. *H* არის მაგარებლის ალბათობა მიიღოს მუტაცია დაავადებული მამისგან (*I* x *f*) *პლიუს* მამისეული ახალწარმოშობილი მუტაციის ალბათობა (μ), *პლიუს* ახალი მუტაციის მიღების ალბათობა დედისგან (μ) და *პლიუს* მისი მიღების ალბათობა მაგარებელი დედისგან (1/2 x *H*). ამ ოთხი ალბათობის ჯამი მოგვცემს: *H* = (*I* x *f*) + μ + μ + (1/2)H.

ა. თუ *A* ჰემოფილიას აქვს შემგუებლობა (*f*), რომელიც უდრის ~0,07-ს, ეს ნიშნავს, რომ ჰემოფილიით დაავადებულებს ჰყავთ იმდენივე შთამომავალი, რამდენიც საკონტროლო ინდივიდებს. როგორი იქნება დაავადებული მამაკაცების სიხშირე? მაგარებელი ქალების სისხლში? თუ ქალს ჰყავს ვაჟი, რომელსაც აქვს *A* ჰემოფილიის არაოჯახური ფორმა, როგორი იქნება ქალისთვის რისკი, რომ იგი იქნება მაგარებელი? როგორია იმის ალბათობა, რომ მისი მეორე ვაჟიც დაავადებული იქნება *A* ჰემოფილიით?

ბ. DMD-სთვის *f* = 0. როგორია დაავადებული მამაკაცების სიხშირე პოპულაციაში? მაგარებელი ქალების სიხშირე?

გ. მიიჩნევენ, რომ ფერების სიბრმავეს აქვს ნორმალური შემგუებლობა (*f* = 1). როგორია მაგარებელი ქალების სიხშირე პოპულაციაში, თუ ფერების სიბრმავით დაავადებული მამაკაცების სიხშირე პოპულაციაში 8%-ია?

5. ირას და მარგის, ორივეს, ჰყავთ კისტური ფიბროზით (CF) დაავადებული და-ძმა.

ა. როგორია მათთვის რისკი, რომ აგარებენ ამ დაავადებას?

ბ. როგორია იმის რისკი, რომ პირველი ორსულობის ნაყოფს ექნება CF?

გ. მათ უკვე ჰყავთ სამი ჯანმრთელი შვილი და უნდათ გაიგონ, როგორია ალბათობა, რომ მომდევნო შვილი იქნება დაავადებული. გამოიყენეთ ბეიზის ანალიზი და იმის გათვალისწინებით, რომ მათ უკვე ჰყავთ სამი ჯანმრთელი შვილი, გამოთვალეთ დაავადების რისკი მეოთხე შვილისთვის.

6. თქვენთან კონსულტაციაზე მოვიდა მიოტონური დისტროფიით დაავადებული 30 წლის ქალი. მის 14 წლის ვაჟს ჯერჯერობით არ აღენიშნება დაავადების რამე სიმპტომი, მაგრამ სურს გაიგოს, განუვითარდება თუ არა მის შვილს ეს აუტოსომურ-დომინანტური დაავადება მოგვიანებით. ამ მუტანტური გენის მაგარებელი ინდივიდების ნახევარი უსიმპტომოა 14 წლის ასაკამდე. როგორია ალბათობა, რომ ბიჭს საბოლოოდ მაინც განუვითარდება მიოტონური დისტროფია? უნდა ჩაუტარდეს თუ არა ბავშვს მიოტონური დისტროფიის გენის განმეორებათა თანამიმდევრობების ანალიზი?

7. თქვენს კლინიკაში მოვიდა წყვილი, 7 თვის ვაჟით, რომელიც დაბადებიდანვე ზომიერად ჩამორჩებოდა ზრდაში. ცოლ-ქმარს სურეილი აქვს კიდევ იყოლიოს შვილები და აინტერესებს, არის თუ არა ეს დაავადება გენეტიკური?

ა. არის თუ არა ეს შესაძლებელი და თუ არის, მემკვიდრეობის რომელი ტიპი მიუსადაგება ამ შემთხვევას?

ბ. ოჯახის ანამნეზის დეტალურად შესწავლის შედეგად გაირკვა, რომ ორივე მშობელი წარმოშობით ჩრდილო იტალიის ერთი პატარა სოფლიდანაა. როგორი მნიშვნელობა ექნება ამ ფაქტს შემთხვევის შეფასებისას?

გ. თქვენ კიდევ შეიტყვეთ, რომ დედას ჰყავს ორი და და ხუთი ძმა. ორივე და ჰყავს გონებრივად ჩამორჩენილი შვილები. როგორი გავლენა ექნება ამ ფაქტს შემთხვევის შეფასებაზე?

8. თქვენ მოხსენებით გამოდიხართ ნეიროფიბრომატოზით დაავადებულთა ასოციაციის კრებაზე. 32 წლის ქალი, რომელიც ძმიშვილ არის დაავადებული აცხადებს, რომ იგი არ აგარებს რისკს, რომ გადასცემს დაავადებას თავის შვილებს, რადგან მისი მშობლები ჯანმრთელი არიან და მისი ნეიროფიბრომატოზის მიზეზი ახალი მუტაციაა. შეაფასეთ ეს შემთხვევა.

9. მაგარებლობის რისკის გამოთვლის ალგერენატული მეთოდი III-2-თვის, რომელიც გამოსახულია მე-19-7 სურათზე, გულისხმობს საგვარტომო ნუსხის დაყოფას რამდენიმე ნაწილად და გამოთვლების ჩატარებას საფეხურებრივად; ეს მეთოდი ცნობილია, როგორც **მოდელური საკონსულტაციო პირის** კვლევის მეთოდი. ნაცვლად იმისა, რომ საგვარტომოს შვიდივე წევრისთვის გამოვთვალოთ საერთო ალბათობა იმ შიზნით, რომ განვსაზღვროთ შემდგომი გამოთვლის ალბათობა III-2-ისთვის, რომ იგი არის მაგარებელი. ჩვენ არ ვითვალისწინებთ III-2-ის და მისი ორი შვილის მონაცემებს, ვიყენებთ II-1 ინდივიდს როგორც მოდელურ საკონსულტაციო პირს და გამოვითვლით II-1-ის მაგარებლობის რისკს *III-2-ის მიერ მოწოდებული პირობითი ინფორმაციის გამოყენების გარეშე.* შემდეგ, როდესაც უკვე გვეცოდინება II-1-ის მაგარებლობის რისკი, დავაგენთ წინასწარი გამოთვლის ალბათობას, რომ III-2 არის მაგარებელი, შემდეგ კი გამოვითვლით რისკს იმ პირობით, რომ მას ჰყავს ორი ჯანმრთელი ვაჟი. შეადარეთ III-2-ის მაგარებლობის რისკს, რომელიც გამოთვლილია მოდელური საკონსულტაციო პირის მეთოდით და მე-19-3 ცხრილში გამოყენებული სრული მეთოდით. როგორია მაგარებლობის რისკი II-1-თვის? როგორ ხდება მოდელური საკონსულტაციო პირის მეთოდით გამოთვლილი რისკის მაჩვენებლის შედარება მე-19-3 ცხრილში მოცემული, სრული მეთოდით გამოთვლილი რისკის მაჩვენებელთან?

თავი 20

ეთიკური პრობლემები სამედიცინო გენეტიკაში

დიდია სამედიცინო გენეტიკის გავლენა მედიცინის სხვადასხვა მიმართულებაზე. ადამიანის გენომის პროექტმა მოგვიტანა ცოდნა, რომელიც მომავალში ისეთივე რევოლუციურ ცვლილებებს გამოიწვევს კლინიკურ მედიცინაში, როგორც ეს ადრე გამოიწვია იმ კანონზომიერებათა დემონსტრირებამ, რომლის მიხედვით, ერთი და იგივე ქიმიური კანონები განაგებენ რეაქციებს სინჯარაში და სხეულის უჯრედებში. ყოველი ჩვენგანის – ჯანმრთელობის დარგის მომავალი სპეციალისტების თუ, ფართო გაგებით, საზოგადოების თითოეული წევრის – ამოცანაა უზრუნველყოს ადამიანის გენეტიკის მიღწევებისა და ტექნოლოგიების პასუხისმგებლური, სამართლიანი და ჰუმანური გამოყენება.

მედიცინაში ეთიკური საკითხების განხილვისას ხშირად იკვეთება ოთხი კარდინალური პრინციპი; ესენია: **პიროვნების თავისუფალი ნება** (პაციენტს უნდა ეცემდეთ ინდივიდის უფლებას, თავისუფლად აკონტროლებდეს თავისი ჯანმრთელობის დაცვის სფეროს და ფლობდეს სამედიცინო ხასიათის ინფორმაციას; **სარგებლობის მოტანა მისთვის**; ჩვენი მხრიდან **ზიანის მიუყენებლობა** (primum non nocere – "უპირველეს ყოვლისა, არ ავნო") და **სამართლიანი დამოკიდებულება** ავადმყოფის მიმართ (გარანტია იმისა, რომ ყოველ პაციენტს მკურნალობენ თანაბარი ძალისხმევით და სამართლიანად). თუ ამ პრინციპებს შორის გაჩნდება წინააღმდეგობა, მაშინვე თავს წამოჭყოფს რთული ეთიკური პრობლემები. ეთიკის დარგის მესვეურთა როლი, რომლებიც არეგულირებენ ურთიერთობას საზოგადოებას და სამედიცინო გენეტიკას შორის, იმით განისაზღვრება, რომ კარგად აწონ-დაწონონ და დაარეგულირონ კონფლიქტური მოთხოვნები, თუ თითოეული ეს მოთხოვნა სამართლიანია იმდენად, რამდენადაც ეყრდნობა ერთ ან რამდენიმე ზემოაღნიშნულ კარდინალურ პრინციპს.

❍ ეთიკური დილემა სამედიცინო გენეტიკაში

ამ ნაწილში ჩვენ ყურადღებას გავამახვილებთ სამედიცინო გენეტიკაში წამოჭრილ ეთიკური ხასიათის ზოგიერთ პრობლემაზე, რომლებიც, სავარაუდოდ, კიდევ უფრო გართულდება და უფრო კომპლექსური გახდება გენეტიკისა და გენომური კვლევების გაფართოებასთან ერთად, ამ საკითხთა ირგვლივ ჩვენი ცოდნის გაღრმავების კვალდაკვალ (ცხრილი 20-1). აქ განხილული საკითხების ჩამონათვალი არასრულია და ზოგჯერ ურთიერთდამოკიდებული.

ეთიკური დილემა გენეტიკური ტესტირების დროს

პრენატალური გენეტიკური გამოკვლევა

გენეტიკოსებს ხშირად მიმართავენ თხოვნით, დაეხმარონ წყვილებს პრენატალური დიაგნოსტიკისა და რეპროდუქციის დამხმარე ტექნოლოგიური საშუალებებით, რათა თავიდან იქნეს აცილებული სერიოზული მემკვიდრული პათოლოგიის მატარებელი ბავშვის დაბადება. ზოგიერთი მემკვიდრული დაავადების მიმართ პრენატალური დიაგნოსტიკის გამოყენების მართებულობა სადავო რჩება, განსაკუთრებით მაშინ, თუ დიაგნოზი ხელოვნური აბორტის გადაწყვეტილების მიღებით მთავრდება. ეს ეხება დარღვევებს, რომლებიც, თეი-საქსის დაავადებისაგან (შემთხვევა 38) განსხვავებით, არ არის უკურნებელი და არ იწვევს ახალშობილის სიკვდილს. უნარშეზღუდული, ეონებრივად ჩამორჩენილი და სმენაჩლუნგი ადამიანებისა და მათი ოჯახის წევრების საზოგადოებაში კვლავ გრძელდება დავა იმასთან დაკავშირებით, თუ რამდენად მიზანშეწონილია პრენატალური დიაგნოსტიკა და ხელოვნური აბორტი ამ დარღვევების დროს. ეთიკური დილემა სწორედ იმის მცდელობაა, რომ როგორმე დააბალანსოს, ერთი მხრივ, მშობლების დამოუკიდებელი არჩევანის უფლება საკუთარ რეპროდუქციასთან დაკავშირებით გადაწყვეტილების მიღებისას და, მეორე მხრივ, განსაზღვროს, რამდენად სამართლიანია სიცოცხლესთან თავსებადი დეფექტის მატარებელი შრომისუუნარო ნაყოფის მოცილება თავად ნაყოფის მიმართ და, ზოგადად, უნარშეზღუდული ან სმენაჩლუნგი ადამიანების საზოგადოების მიმართ.

ეთიკური დილემის წინაშე წყვილი დგება იმ შემთხვევაშიც, თუ ქალი გადაწყვეტს პრენატალური დიაგნოსცირების ჩატარებას (რომელიც ნაყოფისთვის გარკვეულ რისკთან არის დაკავშირებული) მაშინ, როდესაც არ არსებობს წინასწარი ჩვენება რომელიმე დაავადების ან დეფექტის არსებობაზე. პრენატალური დიაგნოსტიკის მოტივაცია შეიძლება იყოს მშობლე-

ცხრილი 20-1

სამედიცინო გენეტიკის მთავარი ეთიკური და სტრატეგიული პრობლემები

გენეტიკური ტესტირება
- პრენატალური დიაგნოსტიკა განსაკუთრებით ეხება არაკლინიკურ და სქესთან შეჭიდულ ნიშნებს
- ზრდასრული ასაკის უსიმპტომო ინდივიდთა ტესტირება გვიანდელი ასაკის დაავადებათა გენოტიპებზე
- უსიმპტომო ბავშვების ტესტირება გვიანდელი ასაკის დაავადებათა გენოტიპებზე

გენეტიკური ინფორმაციის ხელმეუხებლობა
- ექიმის ვალდებულება და უფლებამოსილება

გენეტიკური ინფორმაციის არასწორად გამოყენება
- სამსახურეობრივი დისკრიმინაცია, გამომდინარე დაქირავებული პირის გენოტიპიდან
- დისკრიმინაცია სიცოცხლის და ჯანმრთელობის დაზღვევის დროს, გამომდინარე ინდივიდის გენოტიპიდან

გენეტიკური სკრინინგი
- სტიგმატიზაცია
- ხელმეუხებლობა
- ზეწოლა

ბის სურვილი – შეიტყონ ნაყოფის სქესი ან თავიდან აიცილონ რამე მსუბუქი დაავადების ან კოსმეტიკური დეფექტის რეციდივის რისკი. კერძოდ, საკმაოდ ხშირია ნაყოფების გადარჩევა სქესის ნიშნით მაშინაც კი, როდესაც ნაყოფი არ ატარებს სქესზე დამოკიდებული ნიშნის ან X-შეჭიდული დაავადების რისკს. გენეტიკის დარგის ბევრი სპეციალისტი შეშფოთებულია იმ ფაქტის გამო, რომ წყვილები მიმართავენ რეპროდუქციის მრავალგვარ საშუალებებს, როგორიცაა, მაგალითად, ხელოვნური განაყოფიერება და ბლასტომერის ბიოფსია ან სქესის პრენატალური განსაზღვრა და ხელოვნური აბორტი, რათა პირადი სურვილის მიხედვით დაბალანსონ ბავშვების სქესი ოჯახში იმის მიხედვით, თუ რომელ სქესს ენიჭება უპირატესობა მათ საზოგადოებაში მიღებული სხვადასხვა სოციალური თუ ეკონომიკური ფაქტორებს გამო.

მომავალში ალბათ მოხდება სპეციფიკური ალელებისა და გენების იდენტიფიკაცია, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან ისეთ ნიშან-თვისებებზე, როგორიცაა ინტელექტი, პიროვნული თვისებები, აღნაგობა და სხვა ფიზიკური ნიშნები. იქნება თუ არა ასეთი არასამედიცინო მნიშვნელობის კრიტერიუმების განსაზღვრა საკმარისი ჩვენება პრენატალური დიაგნოსტიკისათვის?! დღესდღეობით ბევრი მშობელი ძალისხმევას არ იშურებს იმისთვის, რომ გაიუმჯობესოს *გარემო* პირობები, პყავდეს ჯანმრთელი და ყოველმხრივ წარმატებული შვილები. მათ შეიძლება იმის სურვილიც დაებადოთ, რომ სრულყონ თავიანთი შვილების *გენეტიკური* ნიშნები. სხვებს მიაჩნიათ, რომ სასურველი გენების პრენატალური სელექცია არაპუმანური ქმედებაა და მიმართულია მშობლების მიერ შვილების, როგორც მოდური საგნის, შერჩევისაკენ. კიდევ ერთხელ უნდა ითქვას, რომ ეთიკური დილემა ჩნდება იქ, სადაც არის რეპროდუქციულ საკითხებთან დაკავშირებით მშობლების გადაწყვეტილების დარეგულირების საჭიროება. რამდენად გამართლებულია ორსულობის შეწყვეტა, ისეთ შემთხვევაში, როდესაც ნაყოფს აქვს მხოლოდ კოსმეტიკური დეფექტი, ატარებს მშობლისთვის არასასურველ ალელს ან მისი სქესი "არასასურველია" მათთვის. აქვს თუ არა ექიმს, ერთი მხრივ, პასუხისმგებლობა და, მეორე მხრივ, უფლებამოსილება მშობლების ნაცვლად გადაწყვიტოს – არის თუ არა დაავადება იმდენად სერიოზული, რომ გამართლებული იყოს პრენატალური დიაგნოსტიკა და ხელოვნური აბორტი თუ პირიქით, დეხმაროს რეპროდუქციას.

გენეტიკოსები კვლავ ვერ თანხმდებიან თუ *სად* უნდა გადიოდეს და, საერთოდ, უნდა გადიოდეს თუ არა გამყოფი ზღვარი კრიტერიუმებთან, რომელთა ჩვენებით გამართლებული იქნება პრენატალური დიაგნოსტიკა.

დაავადებისადმი წინასწარგანწყობის გენეტიკური ტესტირება

სამედიცინო გენეტიკის კიდევ ერთი მიმართულება, სადაც ხშირად წამოიჭრება ეთიკური დილემა, არის უსიმპტომო ადამიანთა გენეტიკური ტესტირება მოლეკულური მეთოდებით ისეთ დაავადებებზე, რომლებიც შეიძლება განვითარდეს სიცოცხლის გვიანდელ პერიოდში. ამ კონტექსტში, ტესტირებისას განმსაზღვრელია პიროვნების თავისუფალი არჩევანის პატივისცემის ეთიკური ასპექტები. სპექტრის ერთ მხარეზეა გვიანდელი გამოვლინების და მაღალი პენეტრანტობის ნევროლოგიური დაავადებები, როგორიცაა ჰანტინგტონის დაავადება (იხ. თავი 12 და **შემთხვევა 22**). ასეთ დაავადებათა დროს მუტანტური ალელის მატარებელი ინდივიდები შეიძლება უსიმპტომო იყვნენ, თუმცა სიცოცხლის გვიანდელ პერიოდში მათ აუცილებლად განუვითარდებათ ლეტალური დაავადება, რომლის მკურნალობაც დღესდღეობით შეუძლებელია. სასარგებლო იქნება თუ პირიქით, ზიანის მომტანი, ტესტირების შედეგების წინდაწინ გაგება ამ უსიმპტომო ადამიანებისათვის? მარტივი პასუხი ამ კითხვაზე არ არსებობს. გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ ჰანტინგტონის დაავადების რისკქვეშ მყოფთა ნაწილი ამჯობინებს, არ ჩაიტაროს ტესტირება და არაფერი იცოდეს რისკის შესახებ, ხოლო სხვები არჩევენ ტესტირებას. მას, ვინც გადაწყვეტს გამოკვლევის ჩატარებას და ექნება ტესტის დადებითი პასუხი, შეიძლება განუვითარდეს ხანმოკლე ან, იშვიათ შემთხვევებში, ღრმა დეპრესია; თუმცა, შესაძლოა ისეც მოხდეს, რომ მათ ეს ინფორმაცია თავისთვის სასარგებლოდ გამოიყენონ; მაგალითად, მიიღონ სათანადო გადაწყვეტილება ქორწინებასთან ან სამსახურებრივ საქმიანობასთან დაკავშირებით. ადამიანები, რომელთაც გაიარეს ტესტირება და არ აღმოაჩნდათ ტრინუკლეოტიდური ექსპანსიის ალელი, შვებას გრძნობენ, თუმცა შესაძლოა ჰქონდეთ უარყოფითი ემოციური განცდაც, ერთგვარი უხერხულობა იმის გამო, რომ თვითონ აღარ არიან იმ დაავადების რისკის ქვეშ, რომლითაც შესაძლოა დაავადდნენ მათი ახლო ნათესავები. ნებისმიერ შემთხვევაში, გადაწყვეტილება ტესტირების ჩატარებაზე ძალიან პირადულია და ადამიანმა ის უნდა მიიღოს მხოლოდ მას შემდეგ, რაც ღრმად გააანალიზებს საკითხს ექიმ-გენეტიკოსთან ერთად.

არის თუ არა გენეტიკური ტესტირება გამართლებული იმ შემთხვევაში, თუ ტესტირება ავლენს დაავადების მიმართ მხოლოდ წინასწარგანწყობას, რაც სრულიადაც არ ნიშნავს, რომ ის აუცილებელად იჩენს თავს სიცოცხლის გვიანდელ პერიოდში ისეთი მძიმე

ნეეროლოგიური დაავადებების შემთხვევაში, რომელთა მკურნალობა საღღეისოდ ვერ ხერხდება; ასეთია, მაგალითად, ტესტირება *APOE* ε4 ალელის მატარებლობაზე ალცჰაიმერის დაავადების დროს (იხ. თავი 17 და **შემთხვევა 3**) რა მოხდება, თუ ტესტირების შედეგად გამოელინდება ისეთი დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობა, რომლის მკურნალობა შესაძლებელია ადრეული სტადიაზე? მაგალითად, აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრული მკერდის სიმსივნის შემთხვევაში BRCA1 ან BRCA2 გენებში მუტაციის მატარებელ ინდივიდებს აქვთ მკერდის ან საშვილოსნოს სიმსივნის განვითარების 40-90%-იანი რისკი (იხ. თავი 16 და **შემთხვევა 5**). ჰეტეროზიგოტული მატარებლების იდენტიფიკაცია შეიძლება სასარგებლო იყოს, რადგან მათ ეძლევათ შესაძლებლობა, ჩაიტარონ რეტინული გამოკვლევები, იყვნენ მუდმივი დაკვირვების ქვეშ ან გაიკეთონ მასტექტომია თუ ოვარიექტომია. ამასთან, ეს ადამიანები აცნობიერებენ, რომ აღნიშნული პროცედურა მხოლოდ შეამცირებს, მაგრამ არ აღმოფხვრის სიმსივნის განვითარების რისკს. კარგი იქნებოდა კონტროლი და პრევენციული ზომები უკეთ ყოფილიყო განსაზღვრული, როგორც ეს არის ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზის დროს, როდესაც პროფილაქტიკური კოლექტომია აღიარებული და ეფექტური პრევენციული საშუალებაა (იხ. თავი 16 და **შემთხვევა 13**). წინასწარგანწყობის გენების მუტაციათა ტესტირებისას ადამიანებს ხშირად უჩნდებათ ფსიქოლოგიური პრობლემები, განიცდიან სტიგმატიზაციას საზოგადოებაში და ერთგვარ დისკრიმინაციას სიცოცხლის დაზღვევის თუ შრომითი დასაქმების სამსახურებში (იხ. ქვემოთ). ასეთ სიტუაციაში როგორ დაბალანსდება ავადმყოფის თავისუფალი არჩევანის უფლება; დამოუკიდებლობა; ექიმის ვალდებულება, არ ავნოს მას და ექიმის სურვილი – აღკვეთოს დაავადება ან უმკურნალოს მას.

ყველა გენეტიკოსი ერთსულოვანია იმაში, რომ გადაწყვეტილების მიღება ტესტირების ჩატარება-არჩატარებაზე, არ უნდა ხდებოდეს ერთპიროვნულად და გაუცნობიერებლად. პაციენტმა უნდა მიიღოს კარგად გააზრებული გადაწყვეტილება ყველა მონაცემის გაანალიზებით, რომელიც ეხება დაავადების რისკს, მის სიმძიმეს, პრევენციული და თერაპიული ზომების ეფექტიანობას და ტესტირების პროცედურის შესაძლო საზიანო შედეგებს.

უსიმპტომო ბავშვების გენეტიკური ტესტირება

როდესაც გენეტიკური ტესტირება ეხება ბავშვებს, თაყვ იჩენს დამატებითი ეთიკური პრობლემები, რადგან ამ დროს აუცილებელია ბიოეთიკის ფუნდამენტური პრინციპების დაცვა, როგორც ბავშვების, ისე მათი მშობლების მიმართ. მშობლის სურვილი, ტესტირება ჩაუტაროს შვილს, რამდენიმე მიზეზით აიხსნება. უსიმპტომო ბავშვების ტესტირება წინასწარგანწყობის ალელის მატარებლობაზე შესაძლოა სასარგებლო იყოს ინდივიდისთვის და სიცოცხლისთვის მნიშვნელოვანიც; განსაკუთრებით, თუ სამედიცინო ჩარევა ამცირებს ლეტალური შედეგის რისკს ან იწვევს სიცოცხლის ხანგრძლივობის გაზრდას. ამის ერთ-ერთი მაგალითია **აცილ დეჰიდროგენაზას შუალედური ჯაჭვის დეფიციტის** მქონე ბავშვის უსიმპტომო სიბნეების ტესტირება ამ დაავადებაზე (იხ. თავი 17). ზოგიერთი მიიჩნევს, რომ ისეთ შემთხვევაშიც კი, თუ არ არსებობს დაავადების პრევენციის ან მკურნალობის საშუალება, მშობელმა მაინც უნდა გაუმხილოს შვილს ტესტის შედეგები და მოამზადოს იგი სიცოცხლისათვის სახიფათო დაავადების განვითარების მიმართ მომავალში. ეს ინფორმაცია დაეხმარება მშობლებს ოჯახის დაგეგმვაშიც. გასათვალისწინებელია ისიც, რომ ბავშვების ტესტირებას შეიძლება მოჰყვეს ისეთივე ფსიქოლოგიური ზიანი, სტიგმატიზაცია და დისკრიმინაცია დაზღვევის თუ დასაქმების სამსახურებში, როგორც ზრდასრულთა ტესტირების დროს (იხ. ქვემოთ). ბავშვების თავისუფალი არჩევანი – მიიღონ სათანადო გადაწყვეტილება თავიანთი გენეტიკური კონსტიტუციის საკითხებთან დაკავშირებით და მშობლების სურვილი, ქქონდეთ სათანადო ინფორმაცია საკუთარ შვილზე, ასევე საჭიროებს დარეგულირებას.

იმავე საკითხთან დაკავშირებული კიდევ ერთი პრობლემა მაშინ ჩნდება, როდესაც ხდება ბავშვების ტესტირება ისეთ დაავადებებზე, რომლებიც საფრთხეს არ უქმნის მათ ჯანმრთელობას, მაგრამ ზრდის რისკს, რომ მათი შთამომავლები იქნებიან დაავადებული. ამ შემთხვევაშიც, ხშირად სადავო რჩება ბავშვების თავისუფალი არჩევანის აღიარება ისეთ საკითხებთან დაკავშირებით, რომლებიც მათ შვილოსნობას ეხება. აქ განსაკუთრებულ დატვირთვას იძენს მშობლების როლი: მათ უნდა შეამზადონ შვილები იმ რთული გადაწყვეტილების მისაღებად თუ რისკის გასაწევად, რომელთანაც მოუწევთ შეხვედრა მომავალში, შვილოსნობის ასაკში.

ბიოეთიკის დარგის სპეციალისტთა უმეტესობა მიიჩნევს, რომ თუ მკურნალობას შედეგი არ მოაქვს პაციენტისთვის, მაშინ უსიმპტომო ბავშვების გენეტიკური ტესტირება ისეთ დაავადებაზე, რომელიც მათ სავარაუდოდ, ონტოგენეზის გვიანდელ პერიოდში განუვითარდებათ ან მათი შემოწმება ამ დაავადების გენის მატარებლობაზე, უნდა ხდებოდეს მხოლოდ იმ ასაკში, როდესაც ბავშვი საკმარისად დიდია იმისათვის, რომ თავად მიიღოს გადაწყვეტილება ტესტირების მიზანშეწონილობაზე.

გენეტიკური ინფორმაციის ხელშეუხებლობა

ექიმის ვალდებულება და უფლებამოსილება

ავადმყოფის თავისუფალი ნების ერთ-ერთი გამოხატულებაა მისი სურვილი საკუთარი სამედიცინო ინფორმაციის კონფიდენციალურობის დაცვის შესახებ, რაც გულისხმობს ავადმყოფის უფლებას, თავად მიიღოს გადაწყვეტილება პირადი ინფორმაციის სხვებისთვის გაზიარების თაობაზე. გენეტიკა უფრო მეტად, ვიდრე მედიცინის რომელიმე სხვა პრაქტიკული დარგი, ინტერესდება არა მხოლოდ ავადმყოფით, არამედ მისი ოჯახითაც. სამედიცინო გენეტიკაში შეიძლება წარმოიშვას სერიოზული ეთიკური და სამართლებრივი დილემა, როდესაც ავადმყოფი ითხოვს, რომ გენეტიკური ინფორმაცია რომელიც მის მდგომარეობას შეეხება, კონფიდენციალურად იყოს დაცული. ეს ექიმს არ აძლევს უფლებას შეატყობინოს ოჯახის სხვა წევრებს მათი დაავადების რისკის შესახებ იმ შემთხვევაშიც კი, როდესაც ასეთი ინფორმაცია, სავარაუდოდ, სასარგებლოა მათთვის და მათი შთამომავლებისათვის (იხ. ჩარჩო). არის თუ არა ექიმი-გენეტიკოსი ამ სიტუა-

••• ექიმის ვალდებულება და უფლებამოსილება: ავადმყოფის თავისუფალი ნება და პირადული ხელშეუხებლობა თუ სხვებისთვის ზიანის მიყენების პრევენცია

აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევის მქონე 40 წლის ქალი გადის ტესტირებას და აღმოჩნდება, რომ მას აქვს სპეციფიკური მუტანტური გენი, რომელიც სავარაუდოდ, დაკავშირებულია ამ დარღვევასთან. იგი გადაწყვეტს გაუმხილოს ეს ამბავი თავის გოგონას, რომელიც გარდამავალ ასაკშია, მაგრამ არაფერი უთხრას თავის ნახევარსიბლინგებს (რომლებიც მის მამას შეეძინა მეორე ქორწინებიდან), დაფარაოს მათგან, რომ ისინი აღნიშნული დაავადების რისკის ქვეშ იმყოფებიან და უსაჭიროებათ ტესტირება. როგორ უნდა მოიქცეს ექიმი – უნდა დაარღვიოს თუ არა მან თავისი პაციენტის პირადი ინფორმაციის დაცვის უფლება, თუ დაარღვიოს თავისი მეორე პრინციპი, რომელიც მას ავალდებულებს ზიანი არ მიაყენოს ავადმყოფის ნათესავებს მათ მიერ დაავადების მატარებლობის რისკის დაფარვის გამო?

ბევრი კითხვა იბადება ამ საკითხთან დაკავშირებით, როდესაც ავადმყოფის დიაგნოზის დაფარვით საფრთხე ემუქრება მის ნათესავებს.

დაავადების კლინიკასთან დაკავშირებული შეკითხვები

- როგორია დარღვევის კლინიკა და არის თუ არა ის დამოკიდებული ასაკზე? რამდენად სერიოზულია დარღვევა? როგორია დარღვევის შედეგი – იწვევს დებილიზმს თუ საფრთხეს უქმნის ავადმყოფს სიცოცხლეს? რამდენად ვარიაბელურია მისი ექსპრესიულობა? არსებობს თუ არა შესაძლებლობა, რომ ექიმის ჩარევით შემცირდეს დაავადების რისკი ან მოხდეს მისი სრული პრევენცია? ეკუთვნის თუ არა ეს დაავადება კატეგორიას, რომელთა იდენტიფიკაცია სიმპტომური გამოვლინების გამო შესაძლებელია რუტინული მეთოდებით, რათა დროულად მოხდეს მათ მიმართ პრევენციული ან თერაპიული ზომების გატარება?
- ავადმყოფის ნახევარსიბლინგებისთვის რისკი 50%-ია ან უმნიშვნელოა, რაც დამოკიდებულია იმაზე, თუ რომელი მშობლისგან მიიღო ავადმყოფმა მუტანტური ალელი მემკვიდრეობით. როგორია ოჯახური ანამნეზი, რა არის ცნობილი იმ მშობლის შესახებ, რომელიც საერთო ჰყავთ ავადმყოფს და მის ნახევარ და-ძმას? ცოცხალია თუ არა ავადმყოფის დედა და თუ არის შესაძლებელი მისი ტესტირება?

საკონსულტაციო შეკითხვები

- იყო თუ არა პაციენტი ტესტირებისას გაფრთხილებული, რომ ტესტის შედეგებს შეიძლება გაელენა ჰქონდეს ოჯახის სხვა წევრებზე? იყო თუ არა იგი ინფორმირებული, რომ შეიძლება საჭირო ყოფილიყო მისი ნათესავების გაფრთხილება?
- რა არის ინფორმაციის დაფარვის მიზეზი? ხომ არ არის ოჯახის წევრებს შორის მოუგვარებელი საკითხები, უსიამოვნება მათ შორის, მშობლის მიერ ოჯახის მიტოვებით გამოწვეული წყენა ან გაუცხოება, რაც იწვევს ფსიქოლოგიურ ტრავმას?
- არიან თუ არა ოჯახის დანარჩენი წევრები უკვე ინფორმირებული ამ მემკვიდრული დაავადებების რისკის არსებობის თაობაზე და თუ აქვთ მათ მიღებული კარგად გაცნობიერებული გადაწყვეტილება საკუთარ ტესტირებასთან დაკავშირებით? ხომ არ აღიქმება ექიმის გაფრთხილება მათ მიერ, როგორც ფსიქოლოგიური ზიანის მომტანი ინფორმაცია, თუ გაკვირვებით ხედებიან ამ ცნობას?

კანონმდებლობასთან დაკავშირებული და პრაქტიკული ხასიათის შეკითხვები

- აქვს თუ არა ექიმს საჭირო ინფორმაცია თითოეულ ნახევრსიბლინგთან პაციენტისაგან დამოკიდებული ურთიერთობის დასამყარებლად?
- შეუძლია თუ არა ექიმს წინასწარ, ტესტირებამდე მიიღოს პაციენტისაგან სიტყვიერი ან ფორმალური თანხმობა, რომ საჭიროების შემთხვევაში იგი მიაწოდებს ინფორმაციას თავის და-ძმას? ასეთი ნებართვის გამოთხოვა ხომ არ აღიქმება ავადმყოფის მხრიდან ძალადობრივ ქმედებად, რაც გადააფიქრებინებს მას ჩაიტაროს ტესტირების ჩატარება, რომელიც აუცილებელია მისთვის და მისი შვილებისათვის?
- როგორი სამუალებები შეიძლება გამოიყენოს ექიმმა ნათესავების გასაფრთხილებლად? საკმარისი იქნება თუ არა მისი მხრიდან ფორმალური წერილის შედგენა, რომელშიც მისი პაციენტი მინიმალურ ინფორმაციას გაუმეღავნებს თავის ნათესავებს მოსალოდნელი რისკის თაობაზე?

ციაში ვალდებული ანგარიში გაუწიოს ავადმყოფის თავისუფალ ნებას და დაფაროს ინფორმაცია, თუკი ის, ამავდროულად, ვალდებულია გააფრთხილოს ოჯახის სხვა წევრები. თუ ეს ასეა, აქვს თუ არა უფლება ექიმს ურჩიოს ავადმყოფს, რათა მან თავად მიაწოდოს ნათესავებს სათანადო ინფორმაცია ან, აქვს თუ არა ექიმს უფლება, თვითონ, პაციენტთან შეუთანხმლებლად მიაწოდოს ეს ინფორმაცია მის ნათესავებს?!

ჯანმრთელობის საერთაშორისო ორგანიზაციები, ეროვნული სამედიცინო დაზღვევის ცალკეული სამსახურები და სამედიცინო პროფესიული ორგანიზაციები ხშირად ერთსულოვანი არ არიან აღნიშნულ საკითხთან მიმართებაში. უფრო მეტიც, ამერიკის შეერთებულ შტატებში ზოგიერთი შტატის სასამართლო პროცესების საპროცედურო უფლებები არ შეესაბამება საკანონმდებლო და მარეგულირებელ მანდატებს; განსაკუთრებით ხშირად მოდის ისინი წინააღმდეგობაში სამედიცინო დამღვევის უსაფრთხოების და ანგარიშგების აქტის (HIPAA) კონფიდენციალურობის დაცვის წესთან.

ამერიკის შეერთებულ შტატებში არაერთი სასამართლო პროცესი ჩატარებულა, სადაც განიხილებოდა საკითხი – ჰქონდა თუ არა ექიმს უფლება დაერღვია პაციენტის უფლება კონფიდენციალურობის დაცვის წესის შესახებ, მაგრამ ეს პროცესები არ ეხებოდა გენეტიკურ დაავადებებს. 1976 წელს, კალიფორნიის უზენაესმა სასამართლომ მოისმინა საქმე *ტარასოვი კალიფორნიის უნივერსიტეტის ხელმძღვანელობის წინააღმდეგ* და დაადგინა, რომ ბრალდებული, ექიმი-ფსიქიატრი პასუხისმგებელი იყო ერთი ახალგაზრდა ქალის სიკვდილზე, რადგან მან არ მიიღო სათანადო ზომები და არ გააფრთხილა მსხვერპლი და საპოლიციო სამსახურები იმის შესახებ, რომ მის ერთ პაციენტს განზრახული ჰქონდა ამ ქალის მოკვლა. მოსამართლეების თქმით, ეს სიტუაცია არაფრით განსხვავდებოდა შემთხვევისაგან, როდესაც ექიმები

ვალდებული არიან დაიცვან გადამდები სენით შეპყრობილ პირებთან კონტაქტში მყოფი ადამიანები და შეატყობინონ მათ, რომ ეს პირი დაავადებულია, თუნდაც ეს უკანასკნელი ამის წინააღმდეგი იყოს. რაც შეეხება გენეტიკის სფეროს, ნიუ ჯერსში *ფუერ პაკის საკუთრების წინააღმდეგ* საქმის მოსმენისას სამი წევრით წარმოდგენილმა სასამართლო კოლეგიამ ექიმს მიანიჭა მანდატი გაეფრთხილებინა ადენომატოზური პოლიპოზის ოჯახური ფორმით დაავადებული მამაკაცის ქალიშვილი, რომ იგი მსხვილი ნაწლავის კიბოს განვითარების რისკის ქვეშ იმყოფებოდა. მოსამართლეებმა დაადგინეს, რომ "ამ შემთხვევაში არ არსებობს არსებითი სხვაობა გენეტიკურ საშიშროებასა და ინფექციის გადადების ან ფიზიკური ზიანის მიყენების საშიშროებას შორის." მათ ისიც განაცხადეს, რომ ნათესავების გაფრთხილების შესახებ ვალდებულებაში არ იგულისხმებოდა, მხოლოდ ის, რომ ექიმი ამცნობს პაციენტს დაავადების მემკვიდრულ ბუნებას და ურჩევს ნათესავების ინფორმირებას ამის თაობაზე.

მეორე მხრივ, HIPAA აქტი ადგენს, რომ აუცილებელია ავადმყოფის თანხმობა მისი სამედიცინო ინფორმაციის, მათ შორის გენეტიკური ტესტირების შედეგების გავრცელებასთან დაკავშირებით და აწესებს სისხლის სამართლის სანქციებსა და სამოქალაქო ჯარიმებს ავადმყოფის თანხმობის გარეშე ასეთი ინფორმაციის გამხელისთვის; თუმცა, არსებობს გამონაკლისებიც, როდესაც ინფორმაციის გამჟღავნება ნებადართულია გარკვეული, "სახელმწიფოსათვის პრიორიტეტული მიზეზების" გამო. გამონაკლისებს შორის ერთ-ერთია სერიოზული საფრთხის არსებობა სხვა ადამიანის ჯანმრთელობის ან უსაფრთხოებისათვის. HIPAA-ის აქტის მიხედვით, ექიმს შეუძლია პაციენტის ჯანმრთელობის შესახებ ინფორმაცია გაუმხილოს სხვა ადამიანს ან ორგანიზაციას იმ პირის ჩათვლით, ვისაც პაციენტი უქმნის საფრთხეს, ისე, რომ არ ჩააყენოს თავისი პაციენტი საქმის კურსში, მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ თვლის, რომ მის მიერ გამხელილი ინფორმაციის გავრცელება აღკვეთს პიროვნების ან საზოგადოების წინაშე მდგარ საშიშროებას.

მიუხედავად იმისა, რომ ექიმი-გენეტიკოსი ყველაზე უკეთ ერკვევა პაციენტის დაავადებაში, მის ოჯახურ ანამნეზსა და ოჯახის წევრთა რისკის საკითხებში, ავადმყოფის სამედიცინო ინფორმაციასთან დაკავშირებული პრობლემების წარმოშობის შემთხვევაში, რეკომენდებულია იურისტის და ბიოეთიკის ექსპერტის კონსულტაცია.

გენეტიკური ინფორმაციის გამოყენება დასაქმების და დაზღვევის სამსახურების მიერ

მესამე მნიშვნელოვანი ეთიკური ასპექტი პიროვნების თავისუფალი ნების პაგიისცემასთან ერთად, არის სამართლიანობის დაცვა – მოთხოვნა, რომ ყოველ ადამიანს ჰქონდეს თანაბარი უფლება ისარგებლოს სამედიცინო გენეტიკის მიღწევებით. დასაქმების და დაზღვევის ერთ-ერთ მთავარ პრობლემას წარმოადგენს სამართლიანობის დაცვა გენეტიკური ინფორმაციის გამოყენებასთან დაკავშირებით. რამდენად მართებულია იმ ადამიანთა გამორჩევა, რომელთაც აღმოაჩნდებათ გენეტიკური წინასწარგანწყობა ამა თუ იმ დაავადების მიმართ?

უნდა ჰქონდეს თუ არა დამქირავებელს დასაქირავებელი პერსონალის შესახებ გენეტიკური ინფორმაცია?! უნდა შეირჩეს თუ არა პერსონალი ჯანმრთელობის ნიშნით (ვინც უფრო ჯანმრთელია, სავარაუდოდ, ნაკლებად გაიცდენს სამსახურს); კერძოდ, გრძელდება დავა იმის თაობაზე, რომ მცირე ბიზნეს-კომპანიისთვის, რომელიც თვითონვე აფინანსებს მასში მომუშავე პერსონალის ჯანდაცვის მომსახურებას, ხელმისაწვდომი უნდა იყოს ასეთი ინფორმაცია; ეს დაეხმარება კომპანიას მიიღოს გადაწყვეტილება მომუშავე პერსონალის დაქირავებასთან დაკავშირებით, რათა მომავალში სერიოზული ზარალი არ მიაყენოს მთელი კომპანიის ჯანდაცვის სამსახურს იმის გამო, რომ მასში დასაქმებული პერსონალიდან რომელიმეს შეიძლება გვიანდელ ასაკში გამოუვლინდეს რომელიმე სერიოზული დაავადება.

რაც შეეხება დაზღვევის სფეროს, სადაზღვევო კომპანიიები მოითხოვენ დაუკანონდეთ უფლება კლიენტების გენეტიკური სტატუსის შესახებ. სიცოცხლის დაზღვევის კომპანიები პრემიუმის ოდენობის განსაზღვრისას ეყრდნობიან სპეციალური სადაზღვევო ცხრილების მონაცემებს, რომლებშიც შეტანილია ასაკზე დამოკიდებული გადარჩენადობის პოპულაციური მაჩვენებლები. პრემიუმები ვერ ანაზღაურებს ისეთი კლიენტის ხარჯებს, რომელმაც იცის დაავადების მიმართ თავისი გაზრდილი რისკის შესახებ, მაგრამ ფარავს ამ ინფორმაციას და აფორმებს კომპანიასთან ხელშეკრულებას სიცოცხლის გრძელვადიან დაზღვევაზე. ასეთ პრაქტიკას **საზიანო სელექცია** ეწოდება. საზიანო სელექცია ფართოდ გავრცელებული რომ ყოფილიყო, პრემიუმები გაიზრდებოდა და უკვე მთელ პოპულაციას მოუწევდა გაზრდილი გადასახადების გადახდა უმცირესობის სასარგებლოდ. სავარაუდოდ, ერთ-ერთი კვლევის დროს, როდესაც ამოწმებდნენ *APOE* ε4 ალელის მატარებლობას უსიმპტომო ადამიანებში, აღმოჩნდა, რომ ის პირები, ვინც გამოთქვეს სურვილი გაეგოთ ტესტირების პოზიტიური პასუხი, ექვსჯერ უფრო ხშირად იძენდნენ გრძელვადიანი დაზღვევის პოლისს იმ პირებთან შედარებით, რომლებმაც არ მოისურვეს გაეგოთ თავიანთი შედეგი *APOE*-ის გენოტიპთან დაკავშირებით. ამჟამად ძალზე მწირია მონაცემები სადაზღვევო კომპანიების გენეტიკური ტესტირების შედეგებით გამოწვეულ დისკრიმინაციულ ქმედებაზე. მიუხედავად ამისა, ასეთი დისკრიმინაციის შიშმა და უარყოფითმა შედეგებმა იმ ადამიანებზე, რომელთაც ჩაიგარეს გენეტიკური ტესტირება განაპირობა გენეტიკური ინფორმაციის გამოყენების აკრძალვა სიცოცხლის დაზღვევის სამსახურების მიერ. მაგალითად, დიდ ბრიტანეთში სადაზღვევო კომპანიები ნებაყოფლობით დათანხმდნენ ფართო მორატორიუმს სადაზღვევო კომპანიებში გენეტიკური ინფორმაციის გამოყენების თაობაზე, გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც საქმე ეხებოდა განსაკუთრებით დიდ თანხებს ან პანტინტონის დაავადების შემთხვევას, რომლის დროსაც კლიენტი ვალდებულია გაამჟღავნოს ტესტირების დადებითი პასუხი.

ჯანმრთელობის დაზღვევის ხელმისაწვდომობა ისეთი ადამიანებისთვის, რომლებიც დაავადებისადმი წინასწარგანწყობის ალელებს ატარებენ, კიდევ ერთი პრობლემაა საზოგადოებაში, სადაც არ ხდება ჯანმრთელობის დაცვის ხარჯების სრული დაფარვა. მაგალითად, ამერიკის შეერთებულ შტატებში სადაზ-

ღვევი კომპანიები, ჩვეულებრივ, აგროვებენ მონაცემებს დასაზღვევი პირის ოჯახურ ანამნეზზე და მწეველობაზე; მოითხოვენ აგრეთვე არტერიული წნევის; შრატში ქოლესტერინის, ხოლო შარდში გლუკოზის შემცველობის ანალიზის მონაცემებს და აღნიშნული მონაცემების საფუძველზე განსაზღვრავენ სიცოცხლის დაზღვევის პრემიუმის ტარიფებს. სადაზღვევო კომპანიები იმასაც მოითხოვენ, რომ მათთვის ხელმისაწვდომი იყოს ტესტირების პასუხები დაავადებისადმი წინასწარგანწყობის გენების მატარებლობაზეც და, თუ იქნება განსხვავება ინდივიდის გენეტიკურ კონსტიტუციასა და ანამნეზის მონაცემებს ან ფენოტიპურ მახასიათებლებს შორის, იცოდნენ ამის შესახებ. ბევრი შეიძლება არ დაგეეთანხმოს, მაგრამ განსხვავება ნამდვილად არსებობს ზოგიერთ ფენოტიპურად გამოხატულ დაავადებას (როგორიცაა, მაგალითად, ჰიპერტენზია, ჰიპერქოლესტერინემია და შაქრიანი დიაბეტი და ამ დაავადებისადმი წინასწარგანწყობის ალელების, მაგალითად *BRCA1* გენის მუტაციების (იხ. თავი 16) და *APOE ε4* ალელების (იხ. თავი 8 და 17), მატარებლობას შორის, რამაც შესაძლოა არასოდეს გამოიწვიოს დაავადების გამოვლინება მატარებლებში. ზოგიერთი შტატის ან ფედერალური კანონები კრძალავს დისკრიმინაციას სადაზღვევო კომპანიების მხრიდან, რომლებიც ჯანრთელობის დაზღვევას გენეტიკური ინფორმაციის საფუძველზე აწარმოებენ. მაგალითად, HIPAA-ის აქტში განმარტებულია, რომ გენეტიკური წინასწარგანწყობა, დაავადების დიაგნოზის გარეშე არ უნდა განიხილებოდეს, როგორც დაავადების წინაპირობდი, რომლის საფუძველზე კანონი არ დაუშვებს კლიენტისათვის უარის თქმას ხარჯების დაფარვაზე ან პრემიუმის გაზრდას. ეს ნორმები იცავს შეერთებული შტატების მოსახლეობის თითქმის 70%-ის ინტერესებს, რომელთა დაზღვევის ხარჯებს ფარავს მსხვილი დამქირავებლების მიერ შემოთავაზებული ან სახელმწიფო დაფინანსების ჯანდაცვის გეგმები (Medicare და Medicaid), თუმცა შეერთებული შტატების მოსახლეობის 5-10% თვითონ იხდის დაზღვევის საფასურს. ისეთ საზოგადოებებში, სადაც არსებობს უნივერსალური ჯანდაცვის სამსახურები, გენეტიკური ტესტირების შედეგების გავლენა სიცოცხლის დაზღვევაზე უკვე აღარ წარმოადგენს სერიოზულ პრობლემას.

გენეტიკური სკრინინგი და ეთიკური დილემა

გენეტიკური სკრინინგის საბოლოო მიზანია საზოგადოებრივი ჯანდაცვის სრულყოფა, თუმცა მას შეიძლება მოჰყვეს უარყოფითი შედეგებიც. გენეტიკური ტესტირების მსგავსად, სკრინინგით გამოვლენილმა დარღვევებმა შეიძლება მიგვიყვანოს სტიგმატიზაციამდე, უარყოფით ფსიქოლოგიურ შედეგებამდე ან დისკრიმინაციამდე დასაქმების სამსახურებსა და სადაზღვევო კომპანიებში. დამატებითი, სპეციფიკური ხასიათის პრობლემები ჩნდება სკრინინგის პრობლემებთან დაკავშირებითაც. რადგან გენეტიკური სკრინინგი ტარდება ადამიანთა მრავალრიცხოვან ჯგუფებზე, შესაბამისად, გენეტიკურ ტესტირებასთან შედარებით, შეგია იმის საშიშროება, რომ სკრინინგი ნაკლებად პასუხობს უმაღლეს სტანდარტებს და მის ჩასატარებლად საჭირო ხდება ერთგვარი ძალდატანებაც. ადამიანის *უფლება*, არაფერი იცოდეს მის მიერ საზიანო გენების მატარებლობაზე, შეიძლება ხელყოფილ იქნას ფართომასშტაბიანი სკრინინგ–პროგრამების ჩატარებისას. ხშირად შეშფოთების მიზეზი ისიც ხდება, რომ უკანონოდ წარმოებს გენეტიკური სკრინინგის შედეგად დაგროვილი მონაცემთა ბაზების გამოყენება. მაგალითად, ისმის კითხვა, ვის აქვს უფლება ისარგებლოს სკრინინგის მონაცემთა ბაზით ან როგორ გავაკონტროლოთ, რომ საანალიზო ნიმუშებს, მაგალითად დნმ-ს, არ გამოიყენებენ სხვა დანიშნულებით. ცხადია, ეს საკითხები გათვალსწინებული უნდა იქნეს სკრინინგის პროგრამების დაგეგმვისას, უნდა გადაიხედოს ეთიკის საკითხებიც, რათა დავრწმუნდეთ, რომ ჩვენი ინტერესები არ ეწინააღმდეგება მათ და მიღებულია უსაფრთხოების სათანადო ზომები.

○ ევგენიკის და დისგენიკის გავლენა სამედიცინო გენეტიკაზე

ევგენიკის პრობლემა

ტერმინი **ევგენიკა**, ფრენსის გალტონმა, დარვინის ბიძაშვილმა შემოიღო 1883 წელს. ის ნიშნავს პოპულაციის გაუმჯობესებას მასში შემავალი "საუკეთესო" ინდივიდების შეუღლების გზით. უძველესი დროიდან ამ პრინციპით ხდებოდა მცენარეების და ცხოველების სელექცია. მე-19 საუკუნის ბოლოს გალტონმა და მისმა თანამოაზრეებმა დაიწყეს ადამიანთა გასაუმჯობესებელი სელექციური შეუღლების იდეის პროპაგანდა, რითაც საფუძველი ჩაეყარა ე.წ. ევგენიკის მიმდინარეობას, რომელმაც ფართო მხარდაჭერა პპოვა მომდევნო ნახევარი საუკუნის მანძილზე. ევგენიკური მიმდინარეობა პროპაგანდას უწევდა იდეალური ადამიანის შექმნას გარკვეული ტიპის ადამიანების დაწყვილების გზით სოციალური, ეთნიკური და ეკონომიკური ინტერესების გათვალისწინებით, რაც ანტიემიგრანტული და რასისტური იდეებით საზრდოობდა. რასაც ჩვენ ამჟამად განათლების დეფიციტს ვუწოდებთ, ისინი ოჯახურ "ჭკუასუსტობად" მიიჩნევდნენ; რასაც ჩვენ ამჟამად სიღატაკეს ეუწოდებთ, ევგენიკის მესვეურები "სიზარმაცეს" უწოდებდნენ. იმ დროს არასწორად ხდებოდა თანდაყოლილი ნიშან-თვისებების შეფასება და არასწორად განისაზღვრებოდა მემკვიდრული ნიშნები, რადგან მათი უმეტესობა ადამიანში კომპლექსურია თავისი მემკვიდრული ბუნებით და მუდმივად განიცდის გარემო ფაქტორების ზეგავლენას. მიუხედავად იმისა, რომ გასული საუკუნის შუა წლებში მრავალმა მეცნიერმა მხარი დაუჭირა ევგენიკის პროგრამის თეორიულ და პრაქტიკულ განვითარებას, ევგენიკის იდეამ სრული კრახი განიცადა, როდესაც ნაცისტურმა გერმანიამ ის ადამიანების მასობრივ მკელელობათა გასამართლებლად გამოიყენა. ისიც უნდა ითქვას, რომ მე-20 საუკუნის პირველ ნახევარში, ჩრდილოეთ ამერიკასა და ევროპაში სპეციალურ სამკურნალო დაწესებულებებში ათავსებდნენ შეურაცხადი და გონებრივად ჩამორჩენილ ადამიანებს და ძალდატანებით ახდენდენ მათ სტერილიზაციას ევგენიკის მხარდამჭერი სახელმწიფო კანონმდებლობის შესაბამისად და ეს პრაქტიკა ნაცისტური რეჟიმის

დამხობის შემდეგაც მრავალი წლის განმავლობაში გრძელდებოდა.

გენეტიკური კონსულტირება და ევგენიკა

გენეტიკური კონსულტირება, მიმართული ავადმყოფების და მათი ოჯახების დახმარებისკენ, რათა მათ შეძლონ უკეთ გაუმკლავდნენ გენეტიკური დაავადებით გამოწვეულ ტკივილსა და ტანჯვას, არ უნდა გავაიგივოთ ევგენიკის მიზანთან, რომელიც პოპულაციაში გენეტიკური დაავადებების ან საზიანო ალელების შემცირებას გულისხმობს. ავადმყოფებს და მათი ოჯახის წევრებს ესაჭიროებათ ხელშეწყობა, რათა მათ შეძლონ დამოუკიდებლად გადაწყვიტონ რეპროდუქციასთან დაკავშირებული საკითხები (იხ. თავი 19). ძალდაუტანებლობა იმას გულისხმობს, რომ პიროვნების თავისუფალი ნება და ხელშეუხებლობა უპირველესია და არ უნდა ეწირებოდეს საზოგადოებაში გენეტიკური ტვირთის შემცირების ან გენურ ნაკრებთა გაუმჯობესების თეორიულ მიზანს, რომელიც ნაცისტური დოქტრინის ამსახველ ტოტალიტარულ ცნებას წარმოადგენს. ზოგიერთი ფიქრობს, რომ ჭეშმარიტად ძალდაუტანებელი კონსულტაცია ძნელად მისაღწევი მითია, რადგან ხშირად ექიმ-გენეტიკოსს პირადული დამოკიდებულება აქვს საკითხის მიმართ. იდეალური, ძალდაუტანებელი კონსულტაციის შექმნასთან და ეთიკურ პრინციპებთან დაკავშირებული პრობლემების სირთულის მიუხედავად, სარგებლობის მოტანა, სამართლიანობა და ზიანის მიუყენებლობა იყო და კვლავ რჩება გენეტიკური კონსულტაციის მთავარ პრობლემად, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც საქმე ეხება ადამიანების მიერ საკუთარ რეპროდუქციულ საკითხებთან დაკავშირებული გადაწყვეტილების მიღებას.

დისგენიკის პრობლემა

ევგენიკის საპირისპირო ცნება არის **დისგენიკა**, რომელიც ასახავს სამედიცინო ჩარევით გამოწვეული პოპულაციის ჯანმრთელობის ზოგადი მაჩვენებლის გაუარესებას, რასაც მოჰყვება საზიანო ალელების დაგროვება მოსახლეობაში. ამ თვალსაზრისით ძნელია წინასწარ განსაზღვრო, როგორი გრძელვადიანი გავლენა ექნება ამ ქმედებას გენთა სიხშირეზე და გენეტიკური დაავადებების გავრცელებაზე.

ცალკეული გენის დეფექტით გამოწვეული ზოგიერთი დაავადების შემთხვევაში, სამედიცინო გენეტიკურ ჩარევას შეიძლება მართლაც ჰქონდეს დისგენური ეფექტი გარკვეული გენოტიპის მიმართ სელექციის შემცირების გზით, რაც, თავის მხრივ, გამოიწვევს საზიანო გენების და, შესაბამისად, დაავადებათა სიხშირის გაზრდას. ამგვარი სელექციის შედეგები განსაკუთრებით საგრძნობია აუტოსომურ-დომინანტური და X-შეჭიდული დაავადებების შემთხვევაში, ვიდრე აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებების დროს; ამგვარი მუტანტური ალელების უმეტესობა აკუმულირდება ჰეტეროზიგოტ მატარებლებში. თეორიული გამოთვლებით, მაგალითად, დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიით დაავადებული ყველა ადამიანი რომ განიკურნებოდეს, მაშინ ამ დაავადების სიხშირე მკვეთრად გაიზრდებოდა, რადგან დაავადებული მამაკაცების *DMD* გენები მემკვიდრეობით გადაეცემოდა მის ყველა ქალიშვილს. გენების ასეთი მემკვიდრული გადაცემა საგრძნობლად გაზრდიდა მატარებლების სიხშირეს პოპულაციაში. ამის საპირისპიროდ, კისტური ფიბროზით დაავადებული ყველა ადამიანი რომ გადარჩებოდეს და გამრავლდებოდეს, დაავადების გავრცელების სიხშირე მომავალი 200 წლის განმავლობაში უმნიშვნელოდ გაიზრდებოდა — 1:2000-დან 1:1550-მდე. მე-8 თავში განხილული ფართოდ გავრცელებული მულტიფაქტორული გენეტიკური დაავადებები იმ შემთხვევაშიც შეიძლება გახშირდეს, თუ გამოერიცხავთ გადარჩევას; თუმცა, სავარაუდოდ, აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევების მსგავსად, წინასწარგანწყობის ალელებიც გავრცელდება ჯანმრთელ ინდივიდებში. შესაბამისად, დაავადებულ ინდივიდთა რეპროდუქციას უმნიშვნელო გავლენა ექნება წინასწარგანწყობის ალელთა სიხშირეზე.

იმასთან დაკავშირებით, რომ ფართოდ გავრცელდა პრენატალური დიაგნოსტიკა (იხ. თავი 15), ნაყოფის გენეტიკური დეფექტის შემთხვევაში მშობელი ხშირად ილებს გადაწყვეტილებას შეწყვიტოს ორსულობა, რასაც, საბოლოო ჯამში, ამ დაავადების საერთო სიხშირის შემცირებისკენ მივყავართ. ისეთი პათოლოგიის შემთხვევაში, როგორიცაა ჰანტინგტონის დაავადება, პრენატალურ დიაგნისტიკას და ორსულობის შეწყვეტას მნიშვნელოვანი გავლენა ექნება ამ დაავადების გამომწვევი გენის გავრცელების სიხშირეზე. სხვა მძიმე X-შეჭიდული ან აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევების დროს შესაძლებელია მოხდეს გენების სიხშირის ერთგვარი შემცირება, მაგრამ დაავადება კვლავ და კვლავ განმეორდება ახალი მუტაციების წარმოშობის გამო. აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევების შემთხვევაში, გავლენა მუტანტური ალელის და შესაბამისად, დაავადების სიხშირეზე და ყველა დაავადებული ჰომოზიგოტის ბუნებრივი აბორტის მაჩვენებელზე, იქნება დაბალი, რადგან ამ ალელთა უმეტესობას ფარულად აგარებენ ჰეტეროზიგოტები.

ერთ-ერთი თეორიული ხასიათის პრობლემას წარმოადგენს გენეტიკური მიზეზებით გამოწვეული შეწყვეტილი ორსულობა, რასაც მოსდევს **რეპროდუქციული კომპენსაცია** – დამატებით იბადებიან ჯანმრთელი ბავშვები, რომელთაგან ბევრი აატარებს საზიანო ალელებს. ხშირად X-შეჭიდული დაავადების დროს მშობლებს მიუღიათ გადაწყვეტილება შეეწყვიტათ ორსულობა, თუ ნაყოფი მამრობითი სქესის იყო; მიუხედავად იმისა, რომ მდედრობითი სქესის ნაყოფი არ უნდა ყოფილიყო დეფექტური, ის ამ საზიანო გენის მატარებელი იქნებოდა. რეპროდუქციულ კომპენსაციას აქვს გენეტიკური დაავადებების სიხშირის გაზრდის პოტენციურად გრძელვადიანი შედეგები, რაც დეფექტის მქონე ბავშვის "დაკარგვას" გულისხმობს.

○ გენეტიკა მედიცინაში

მე-20 საუკუნის მეორე ნახევარი ისტორიაში ჩაიწერება, როგორც ეპოქა, რომელიც დაიწყო მენდელის მემკვიდრეობის კანონების ხელახალი აღმოჩენით და დანერგვით ადამიანის ბიოლოგიასა და მედიცინაში; ამას შემდგომში მოჰყვა დნმ-ის აღმოჩენა და მისი როლის შესწავლა მემკვიდრეობითობაში, რაც საბო-

ლოდ ადამიანის გენომის პროექტით დაგვირგვინდა. 21-ე საუკუნის დასაწყისში, ჩვენ უკვე გვაქვს სრული ინფორმაცია ადამიანის, როგორც სახეობის, დნმ-ის ნუკლეოტიდების თანამიმდევრობაზე, ჩვენი ცოდნა მუტაციების და დნმ-ის თანმიმდევრობების და ასლების რიცხვის შესახებ, პოლიმორფული ვარიანტების იდენტიფიკაცია და დახასიათება უნდა გახდეს წინაპირობა იმისა, რომ სხვადასხვა დაავადებას ან დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობას ცვალებადობასთან კავშირში განიხილავენ. ასეთი ცოდნა უდიდეს შესაძლებლობებს მოგვანიჭებს და, ამავდროულად, უდიდეს პასუხისმგებლობას დაგვაკისრებს. და, ბოლოს, **გენეტიკა მედიცინაში** არ არის მხოლოდ განყენებული ცნება, არამედ მოწოდებულია იყოს ავადმყოფთა მდგომარეობის გაუმჯობესების, ტკივილის შემსუბუქების და მათთვის პიროვნული ღირსების დაბრუნების გარანტი.

○ ძირითადი ლიტერატურა

Beauchamp TL, Childress JF: Principles of Biomedical Ethics, 5th ed. New York, Oxford University Press, 2001.

Kevles D: In the Name of Eugenics: Genetics and the Uses of Human Heredity. Cambridge, Mass, Harvard University Press, 1995.

○ სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ

Birn A-E, Molina N: In the name of public health. Am J Public Health 95:1095-1097, 2005.

Godard B, Hurlimann T, Letendre M, et al: Guidelines for disclosing genetic information to family members: from development to use. Fam Cancer 5:103-116, 2006.

Greely HT: Banning genetic discrimination. N Engl J Med 353:865-867, 2005.

Harper PS: Genetic testing, life insurance, and adverse selection. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 352:1063-1066, 1997.

Lapham EV, Kozma C, Weiss JO: Genetic discrimination: perspectives of consumers. Science 274:621-624, 1996.

Mahowald MB, Verp MS, Anderson RR: Genetic counseling: clinical and ethical challenges. Annu Rev Genet 32:547-549, 1998.

Mayor S: UK insurers postpone using predictive genetic testing until 2011. BMJ 330:617, 2005.

Nowlan W: A rational view of insurance and genetic discrimination. Science 297:195-196, 2002.

Offit K, Groeger E, Turner S: The "duty to warn" a patient's family members about hereditary disease risks. JAMA 292:1469-1473, 2004.

Ossa DF, Towse A: Should genetic information be made available to insurers? Eur J Health Econom 5:116-121, 2004.

Pokorski RJ: Insurance underwriting in the genetic era. Am J Hum Genet 60:205-216, 1997.

Rothenberg KH, Terry SF: Before it's too late-addressing fear of genetic information. Science 297:196-197, 2002.

Sankar P: Genetic privacy. Annu Rev Med 54:393-407, 2003.

Zick CD, Mathews CJ. Roberts JS, et al: Genetic testing for Alzheimer's disease and its impact on insurance purchasing behavior. Health Affairs 24:483-490, 2005.

○ ვებგვერდები

Websites of the American Society of Human Genetics, the American College of Medical Genetics, the National Society of Genetic Counselors, and the National Human Genome Research Institute all carry policy statements on various aspects of medical genetics:

http://www.faseb.org/genetics/ashg/ashgmenu.htm

http://www.acmg.net

http://www.nsgc.org/

http://www.nhgri.nih.gov/ELSI/

სავარჯიშოები

1. წყვილი, რომელსაც ჰყავს ორი შვილი, მიმართავს გენეტიკურ კონსულტაციას, რადგან მათ უმცროს, 12 წლის ვაჟს, დარღვეული აქვს მოძრაობის უნარი და მშობლებს ურჩიეს მისი შემოწმება ჰანტინგტონის დაავადების იუვენილურ ფორმაზე (იხ. **შემთხვევა 22**). ოჯახის მიმართ რა ეთიკური საკითხები უნდა იყოს გათვალისწინებული გამოკვლევის დროს?

2. 40000 შემთხვევით შერჩეულ, ერთმანეთის მიყოლებით დაბადებულ ახალშობილზე ჩატარდა გამოკვლევა, რომლის მიზანი იყო X ქრომოსომის რაოდენობისა და Y ქრომოსომის არსებობის დადგენა. შეისწავლეს სასქესო ქრომოსომების კარიოტიპის კორელაცია სქესთან, რომლის განსაზღვრა ხდებოდა სამშობიაროში ვიზუალური შემოწმებით. პროექტის მიზანი იყო დაკვირვება სასქესო ქრომოსომის დეფექტის მქონე ბავშვებზე (იხ. თავი 6), რომელთაც შემდგომ შესაძლოა ჰქონოდათ განვითარების დარღვევები. როგორია ეთიკური მოსაზრება აღნიშნულ პროექტთან დაკავშირებით?

3. განიხილეთ შემთხვევა, რომელიც აღწერილია ქვეთავში *ექიმის ვალდებულება და უფლებამოსილება*. ჩარჩოში მოცემულ ტექსტში და წამოაყალიბეთ თქვენი, როგორც გენეტიკოსი კონსულტანტის მოქმედების გეგმა იმ შემთხვევაში, ეს დაავადება რომ ყოფილიყო: მკერდის და საშვილოსნოს მემკვიდრული სიმსივნე, რომელსაც იწვევს *BRCA1*-ის მუტაცია (იხ. თავი 16 და **შემთხვევა 5**), ავთვისებიანი ჰიპერთერმია, გამოწვეული *RYR1*-ის (რიანოდინის რეცეპტორის) მუტაციით (იხ. თავი 18); ადრეული გამოვლინების, ოჯახური ალცჰაიმერის დაავადება, გამოწვეული *PSEN1* (პრესელინ 1-ის) მუტაციით (იხ. თავი 12 და **შემთხვევა 3**), ნეიროფიბრომატოზი, გამოწვეული *NF1* მუტაციით (იხ. თავი 7 და **შემთხვევა 29**) ან მე-2 ტიპის შაქრიანი დიაბეტი (იხ. **შემთხვევა 30**).

ტერმინების განმარტება

ადამიანის გენომის პროექტი – საერთაშორისო კვლევის პროექტი, რომელიც 1990-2003 წლებში განხორციელდა; ამ პროექტის შედეგად მოხდა ადამიანის გენომის და მრავალი მოდელური გენომის სექვენირება.

აკროცენტრული – ქრომოსომის ტიპი, რომლის ცენტრომერა ახლოსაა ერთ-ერთ დაბოლოებასთან. ადამიანის აკროცენტრული ქრომოსომები (მე-13, მე-14, მე-15, 21-ე და 22-ე), რომლებსაც აქვთ სატელიტიანი მოკლე მხრები, ატარებენ რიბოსომული რნმ-ის გენებს.

ალელი – მოცემულ ლოკუსში გენის ან დნმ-ის თანამიმდევრობის ერთ-ერთი ალტერნატული ფორმა.

ალელ-სპეციფიკური ოლიგონუკლეოტიდი – სინთეზირებული ოლიგონუკლეოტიდის ზონდი, რომელიც ზუსტად შეესაბამება დნმ-ის გარკვეულ თანამიმდევრობას და ერთადერთი ფუძით განსხვავებული ალელების დიფერენცირების საშუალებას იძლევა.

ალელთა ურთიერთგამორიცხვა – იმუნოგენეტიკური დაკვირვების შედეგი, რომლის თანახმად, ერთეულ უჯრედში მშობლისეული ალელური წყვილიდან იმუნოგლობულინის მოლეკულის თითოეული H- და L-ჯაჭვისთვის მხოლოდ ერთი ექსპრესირდება.

ალელური ჰეტეროგენულობა – პოპულაციაში, ერთ ლოკუსში, შეიძლება არსებობდეს განსხვავებული მუტანტური ალელების სერია. ინდივიდში ერთნაირი ან მსგავსი ფენოტიპები ხშირად განპირობებულია განსხვავებული მუტანტური ალელებით და არა ერთი ლოკუსის იდენტური ალელებით.

ალფა-ფეტოპროტეინი – ნაყოფის გლიკოპროტეინი, რომელიც გამოიყოფა ამნიონურ სითხეში და ნაყოფის ზოგიერთი დარღვევის შემთხვევაში (განსაკუთრებით ნერვული მილის დეფექტის დროს) უჩვეულოდ მაღალ კონცენტრაციებს აღწევს ამნიონურ სითხეში (და დედის შრატში).

ალოგენური – იხმარება ტრანსპლანტაციასთან დაკავშირებით, ერთ და იმავე სახეობის, მაგრამ განსხვავებული ანტიგენების მატარებელი ინდივიდების (ან ქსოვილების) მიმართ.

ამნიოცენტეზი – პრენატალური დიაგნოსტიკისთვის ამნიონური სითხის აღების პროცედურა; ამნიონის სითხე შეიცავს ნაყოფის უჯრედებს, რომელთა კულტივირებას ახდენენ ანალიზისთვის. ამნიონიდან შპრიცით იღებენ სითხეს მას შემდეგ, რაც მუცლის ფარის და საშვილოსნოს კედლის გავლით შეიყვანენ მასში ღრუიან ნემსს.

ამპლიფიკაცია – 1. მოლეკულურ ბიოლოგიაში, დნმ-ის თანამიმდევრობის მრავალი ასლის წარმოქმნა. 2. ციტოგენეტიკაში, ამპლიფიკაცია აღნიშნავს თანამიმდევრობის მრავალ ასლს გენომში, რომელთა დეტექცია შესაძლებელია შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაციის მეთოდით.

ანალიზური დასაბუთება – იხმარება კლინიკურ-ლაბორატორიული ტესტის მიმართ; აფასებს ამ ტესტის შედეგების სანდოობას, ანუ გასაანალიზებელი ობიექტის შეფასების სიზუსტეს.

ანეუპლოიდია – ქრომოსომათა ნებისმიერი რაოდენობა, რომელიც ზუსტად არ შეესაბამება ჰაპლოიდური ნაკრების ჯერად რიცხვს. ადამიანებში ანეუპლოიდიის ყველაზე გავრცელებული ფორმებია *ტრისომია* (ზედმეტი ქრომოსომის არსებობა) და *მონოსომია* (ერთი ქრომოსომის ნაკლებობა).

ანომალიები – თანდაყოლილი დეფექტები, გამოწვეული მანკებით (სიმახინჯეებით), დეფორმაციებით და დესტრუქციებით.

ანტიციპაცია – ერთი ოჯახის თაობებში ზოგიერთი დაავადების განვითარების ასაკის პროგრესული გაახალგაზრდავება და სიმძიმის ზრდა. ანტიციპაციას განაპირობებს დაავადების გამომწვევ გენში არამდგრად განმეორებათა რიცხვის ექსპანსია.

ანტიკოდონი – ი-რნმ-ის კოდონის კომპლემენტარული რნმ-ის სამფუძიანი ერთეული.

აპოპტოზი – უჯრედების დაპროგრამებული კვდომა, რომლისთვისაც დამახასიათებელია მიტოქონდრიის დაშლის და ქრომატინის დეგრადაციის სტერეოტიპული სურათი.

არამაკოდირებელი ძაფი – იხ. დნმ-ის უშინაარსო ძაფი.

არამდგრადი განმეორებადობების ექსპანსიის დარღვევები – დაავადებები, რომლებიც ვითარდება მაშინ, როდესაც გენი შეიცავს რამდენიმე ნუკლეოტიდისაგან შემდგარ ტანდემურად განმეორებად ერთეულებს, რომელთა რაოდენობა იზრდება, გასცდება ზღურბლს და ხელს უშლის ამ გენის ექსპრესიას ან ფუნქციას. უფრო ხშირად, ექსპანსირებული ნუკლეოტიდის ერთეული შეიცავს სამ ნუკლეოტიდს (*ტრიპლეტის განმეორების ექსპანსია*), მაგალითად, CAG ჰანტიქტონის დაავადების ან CGG ფრაგილური X-სინდრომის შემთხვევაში.

არამოდელური შეჭიდულობის ანალიზი – შეჭიდულობის ანალიზი, რომელიც არ დაუშვებს მემკვიდრულობის მოდის არსებობას. ანალიზის ეს ფორმა ეფუძნება მონათესავე

ინდივიდთა ლოკუსებში დაავადებასთან ასოცირებული საზიარო ალელების განსაზღვრას. სწავლობენ ამ ინდივიდების რომელიმე ლოკუსში ჭარბი საზიარო ალელების არსებობა-არარსებობის მაჩვენებლის გადახრას თეორიულად მოსალოდნელ, შემთხვევითობაზე დაფუძნებული სიდიდიდან. ამ მეთოდს კიდევ უწოდებენ *არა-პარამეტრულ შეჭიდულობის ანალიზს.*

არასრული დომინანტური – ნიშანი, რომელიც მემკვიდრეობით არის მიღებული როგორც დომინანტური ნიშანი, მაგრამ უფრო მძიმედაა გამოხატული ჰომოზიგოტებში, ვიდრე ჰეტეროზიგოტებში (სინონიმი: ნახევრადდომინანტური).

ასლების რიცხვის ვარიანტი (CNV) – ცვალებადობა დნმ-ის თანამიმდევრობაში, რომელიც განისაზღვრება დნმ-ის სეგმენტის არსებობით ან არარსებობით; იგი ვარიირებს 200 ფწ-დან 2 მგბ-მდე. ასლების რიცხვის ვარიანტებს შესაძლოა აგრეთვე ჰქონდეთ ალელები, რომლებიც წარმოადგენენ დნმ-ის სეგმენტის ორ, სამ, ოთხ ან მეტ ტანდემურ დუბლიკაციას. თუ ვარიანტს აქვს ალელი >1%, სიხშირით, მას უწოდებენ ასლების რიცხვის პოლიმორფიზმს (CNP-ს).

ასოციაცია – 1. გენეტიკურ ეპიდემიოლოგიაში შეესაბამება სიტუაციას, როდესაც კონკრეტული ალელი მეტი ან ნაკლები სიხშირით გვხვდება დაავადებულ ინდივიდთა ჯგუფში, ვიდრე ეს მოსალოდნელია ალელთა საერთო სიხშირის მიხედვით პოპულაციაში, რომელსაც დაავადებული ინდივიდები ეკუთვნიან. არ უნდა აგვერიოს *შეჭიდულობაში* 2. დისმორფოლოგიაში შეესაბამება უცნობი ეტიოლოგიისა და პათოგენეზის ანომალიათა ჯგუფს, რომლებიც უფრო ხშირად გვხვდება ერთად, ვიდრე ეს მოსალოდნელია შემთხვევითობაზე დაფუძნებულ სიტუაციაში.

აუტოიმუნური დარღვევა – დაავადება, რომლის დროს დარღვეულია იმუნური პასუხი, რომელიც, სავარაუდოდ, მიმართულია საკუთარი ქსოვილების ანტიგენების საწინააღმდეგოდ; მიიჩნევენ, რომ აუტოიმუნური დარღვევა, უკავშირდება იმუნური პასუხის ცვალებადობას, რაც იმუნური პასუხის გენების პოლიმორფიზმიდან გამომდინარეობს.

აუტოლოგიური – აღნიშნავს ერთი და იგივე ცხოველის ქსოვილის გადანერგვას სხეულის ერთი ნაწილიდან მეორეში. ამ ტერმინს კიდევ ხმარობენ იმ ავთვისებიანი და ნორმალური უჯრედების მიმართ, რომლებიც ინდივიდის ორგანიზმში წარმოიშობა.

აუტოსომა – ნებისმიერი ბირთვული ქრომოსომა სასქესო ქრომოსომების გარდა; 22 წყვილია ადამიანის კარიოტიპში. დაავადება, გამოწვეული აუტოსომურ გენში ან გენთა წყვილში წარმოშობილი მუტაციით, შეესაბამება *აუტოსომურ მემკვიდრეობას.*

აქცეპტორის სპლაის-საიტი – საზღვარი ინტრონის 3' დაბოლოებას და მომდევნო ეგზონის 5' დაბოლოებას შორის. სხვაგვარად უწოდებენ *3' სპლაის-საიტს.*

ახალი თვისების მქონე მუტაციები – მუტაცია, რომელიც ახალ თვისებას ანიჭებს ცილას.

ბალანსირებული პოლიმორფიზმი – პოლიმორფიზმი, რომელიც შენარჩუნებულია პოპულაციაში და განპირობებულია ჰეტეროზიგოტების უპირატესობით; ეს ხელს უწყობს ალელებს, მათ შორის ჰომოზიგოტურ მდგომარეობაში მყოფ საზიანო ალელებსაც კი, გავრცელდეს და შედარებით მაღალი სიხშირით შენარჩუნდეს პოპულაციაში.

ბარის სხეულაკი – სასქესო ქრომატინი, რომელიც გვხვდება ქალის სომატურ უჯრედებში, შეესაბამება არააქტიურ X ქრომოსომას.

ბაქტერიული ხელოვნური ქრომოსომები (BACs) – ვექტორები, რომლებსაც შეუძლია გადაიტანოს ადამიანის კლონირებული დნმ-ის 100-300 კბ-იანი მონაკვეთი; მრავლდება ბაქტერიაში; გამოიყენება გენების მაღალი სიზუსტით კარტირებისათვის და დნმ-ის სექვენირებისათვის.

ბეიზის ანალიზი – მათემატიკური მეთოდი, რომელიც გამოიყენება გენეტიკურ კონსულტაციაში რეციდივის რისკის შესაფასებლად.

ბენდირება – ქრომოსომების შეღებვის მეთოდი, რომელიც საშუალებას იძლევა გავარჩიოთ ინდივიდუალური ქრომოსომები და ამოვიცნოთ სტრუქტურული დარღვევები. იხ. C - ბენდირება, G - ბენდირება, Q - ბენდირება და R - ბენდირება ტექსტში.

ბიბლიოთეკა – მოლეკულურ ბიოლოგიაში, რეკომბინანტული კლონების კოლექცია, რომელიც შეიცავს ქსოვილის დნმ-ის ან რნმ-ის (ან კ-დნმ-ის) ნიმუშებს.

ბივალენტი – ურთიერთდაკავშირებული ჰომოლოგიური ქრომოსომების წყვილი, გვხვდება პირველი მეიოზური გაყოფის მეტაფაზაში.

ბინომიალური ექსპანსია – ორი ალტერნატული ჯგუფის არსებობა, ერთი p, მეორე კი $1 - p = q$ ალბათობით, p და q კომბინაციათა სავარაუდო სიხშირე n ცდების სერიაში არის $(p + q)^n$.

ბიოინფორმატიკა – ბიოლოგიური და ექსპერიმენტული მონაცემების გამოთვლითი ანალიზი და დაცვა, რომელიც ფართოდ გამოიყენება გენომურ და პროტეომურ კვლევებში.

ბლასტოცისტი – ადრეული ემბრიოგენეზის სტადია, რომელშიც განაყოფიერებული კვერცხუჯრედიდან განვითარებული სანყისი უჯრედების გროვა (მორულა) გამოჰყოფს სითხეს და წარმოიქმნება სითხით სავსე შინაგანი სიღრუე, რომელშიც გამოიკვეთება უჯრედების გამოცალკევებული ჯგუფი – *უჯრედშიდა მასა.*

ბუშტნამქერი (ქორიონადენომა) – პლაცენტის ანომალია, როდესაც ის გადაიქცევა ყურძნის მტევნისმაგვარი ქსოვილების გროვად, რომელსაც ჰიდატიური კისტა ეწოდება. ეს ხდება ქორიონის ხაოების ზრდის გამო, რომლის დროსაც ეპითელიუმი განიცდის პროლიფერაციას, ხოლო სტრომა წარმოქმნის კისტოზურ სიღრუეს. *სრული ნევუსის* შემთხვევაში კარიოტიპი არის **46**, XX და შეიცავს სპერმატოზოიდის დუბლიცირებულ ქრომოსომას დედისეული ქრომოსომების

გარეშე. *პარციალური ნევუსი* არის ტროპლოიდური, ჩვეულებრივ, დამატებითი მამისეული ქრომოსომული ნაკრებით.

გამეტა – რეპროდუქციული უჯრედი (კვერცხუჯრედი ან სპერმატოზოიდი) ჰაპლოიდური ქრომოსომული ნაკრებით.

განვითარების პროგრამა – პროცესი, რომელსაც მისდევს ემბრიონის ყოველი უჯრედი სრულ ფორმირებამდე.

გაუთიშველობა – I მეიოზში წარმოშობილი დარღვევა ქრომოსომული წყვილის ორი წევრის დაცალკავებისას ან II მეიოზის ან მიტოზის დროს ქრომოსომის ორი ქრომატიდის განურიდებლობა, რის შედეგადაც ერთ შვილეულ უჯრედში აღმოჩნდება ორი, ხოლო მეორეში – არცერთი ქრომოსომა.

„გაჩუმებული" ალელი – ნუტანტური ალალი, რომელიც არ გააჩნია ფენოტიპურ ეფექტს.

გენების დინება – გენების თანდათანობითი დიფუზია ერთი პოპულაციიდან მეორეში ბარიერების გადალახვით. ბარიერი შეიძლება იყოს როგორც ფიზიკური, ისე კულტურასთან დაკავშირებული ფაქტორი, ხოლო მისი გარღვევა შესაძლებელია მიგრაციით ან შერევით.

გენეტიკურად ლეტალური – მუტანტური ალელი ან გენეტიკურად დეტერმინირებული ნიშანი, რომელიც იწვევს რეპროდუქციული ფუნქციის დაკარგვას, თუმცა ის ყოველთვის არ არის დაკავშირებული რეპროდუქციამდელ სიკვდილთან.

გენეტიკური – გენებით განსაზღვრული; არ უნდა შეგეშალოთ *თანდაყოლილში*.

გენეტიკური დარღვევა – დეფექტი, რომელიც ნაწილობრივ ან მთლიანად გამოწვეულია გენის დაზიანებით.

გენეტიკური დრეიფი – ალელთა სიხშირის შემთხვევითი ფლუქტუაცია მცირერიცხოვან პოპულაციებში.

გენეტიკური ეპიდემიოლოგია – საზოგადოებრივი ჯანდაცვის კვლევითი მიმართულება, რომელიც სწავლობს პოპულაციაში გენეტიკური ცვალებადობის გავლენას დაავადების სიხშირეზე, გავრცელებაზე და ეტიოლოგიაზე.

გენეტიკური კოდი – ფუძეთა 64 ტრიპლეტი, რომლებიც ახდენს ცნობილი 20 ამინმჟავას სპეციფიკაციას ცილებში (იხ. ცხრილი 3-1).

გენეტიკური კომპლემენტარობა – გარკვეულ ლოკუსში ერთი მუტანტური ალელის უნარი აღადგინოს დაკარგული ფუნქცია იმავე ან სხვა ლოკუსის სხვა ალელთან კავშირში, რაც იმის მაუწყებელია, რომ მუტაციები არაიდენტურია.

გენეტიკური კონსულტირება – ინფორმაციის მიწოდება და დახმარება ინდივიდებისთვის და მათი ოჯახებისათვის, რომლებიც იმყოფებიან გენეტიკური დაავადების განვითარების რისკის ქვეშ; ამ დროს ავადმყოფებს მიეწოდება ინფორმაცია დაავადების შედეგების, მისი განვითარების ან გადაცემის, აგრეთვე პრევენციისა და მდგომარეობის გაუმჯობესების შესახებ.

გენეტიკური მარკერი – ლოკუსი, რომელიც შეიცავს ადვილად ამოსაცნობ ალელებს და რომელსაც იყენებენ გენეტიკურ კვლევებში. ეს შეიძლება იყოს გენი, რესტრიქციის საიტი ან დნმ-ის ნებისმიერი მახასიათებელი, რომელიც საშუალებას იძლევა ერთმანეთისაგან გავარჩიოთ ლოკუსის (ან მისი პროდუქტის) სხვადასხვა ვარიანტი და დავაკვირდეთ მათ განაწილებას ოჯახებში.

გენეტიკური რუკა – გენების ურთიერთგანლაგება ქრომოსომებში, რისი გამოვლენაც ხდება შეჭიდულობის ანალიზით. შედარებისთვის იხ. *ფიზიკური რუკა*.

გენეტიკური სკრინინგი პოპულაციაში – სპეციფიკური დაავადების განვითარების ან მისი სხვებისთვის გადაცემის რისკის მატარებელი ინდივიდების ტესტირება.

გენეტიკური ტვირთი – მუტანტური გენებით გამოწვეული სიკვდილის და დაავადების შემთხვევათა ჯამური სიდიდე.

გენეტიკური ჰეტეროგენულობა – ერთნაირი ან მსგავსი ფენოტიპების წარმოქმნა განსხვავებული გენეტიკური მექანიზმებით. იხ. *ალელური ჰეტეროგენულობა, კლინიკური ჰეტეროგენულობა, ლოკუსის ჰეტეროგენულობა*.

გენთაშორისი (ინტერგენური) დნმ – უცნობი ფუნქციის მატარებელი არატრანსკრიბირებადი დნმ, რომელიც გენომის ტოტალური დნმ-ის დიდ ნაწილს შეადგენს.

გენთაშორისი (ინტერგენური) კომპლემენტაცია – სხვადასხვა გენის მუტაციით განპირობებული მსგავსი ფენოტიპების მქონე ავადმყოფების უჯრედების უნარი, მოახდინონ ურთიერთკორექცია.

გენი – მემკვიდრულობის ერთეული; მოლეკულური განმარტებით, ქრომოსომული დნმ-ის თანამიმდევრობა, რომელიც საჭიროა ფუნქციური პროდუქტის შესაქმნელად.

გენი-გარემოს ურთიერთქმედება – ერთი ან რამდენიმე ლოკუსის ალელების და მულტიფაქტორულ დაავადებათა გამომწვევი არაგენეტიკური ფაქტორების, მაგალითად, გარემო ფაქტორების ან შემთხვევითი მოვლენების კომბინირებული მოქმედება.

გენის დოზა – კონკრეტული გენის ასლების რაოდენობა გენომში.

გენოკოპია – გენოტიპი, რომელიც განაპირობებს განსხვავებული გენოტიპით დეტერმინირებული მსგავსი ფენოტიპის განვითარებას.

გენომი – დნმ-ის სრული თანამიმდევრობა, რომელიც მოიცავს მთლიან გენეტიკურ ინფორმაციას გამეტის, ინდივიდის, პოპულაციის ან სახეობის შესახებ.

გენომიკა – გენეტიკის დარგი, რომელიც სწავლობს გენომის სტრუქტურულ და ფუნქციურ მახასიათებლებს.

გენომური დნმ – გენის ან გენის სეგმენტის ქრომოსომული დნმ-ის თანამიმდევრობა, რომელიც მოიცავს არამაკოდირებელი და მაკოდირებელი უბნების დნმ-ის თანამიმდევრობებს; აგრეთვე, უშუალოდ უჯრედებიდან ან ქრომოსომებიდან გამოყოფილი დნმ და მთლიანად ამ დნმ-ის ან მისი ნაწილის კლონირებული ასლები.

გენომური მედიცინა – პრაქტიკული მედიცინის მიმართულება, რომელიც ეყრდნობა ფართომასშტაბურ გენომურ ინფორმაციას, როგორიცაა ექსპრესიის პროფილირება სიმსივნეების დასახასიათებლად ან შედეგების პროგნოზირებისთვის; ვარიანტების გენოტიპირება წამლის მეტაბოლიზმში მონაწილე გენებში; აქტივობა, მიმართული ინდივიდისთვის სწორი თერაპიული დოზის შერჩევისკენ; სხვადასხვა ცილის ბიომარკერების ანალიზი თერაპიის მონიტორინგისთვის და რეპროდუქციის შესახებ პრონოზული ინფორმაციის მიწოდება პრესიმპტომური ინდივიდებისთვის.

გენოტიპი – 1. ინდივიდის გენეტიკური კონსტიტუცია, რომელიც განსხვავდება ფენოტიპისაგან. 2. უფრო კონკრეტულად, ერთი ლოკუსის ალელები.

გენოფონდი – მოცემულ ლოკუსში ან, უფრო ფართო მნიშვნელობით, პოპულაციის ყველა ლოკუსში არსებული ყველა ალელი.

გენური თერაპია (გენის გადატანის თერაპია) – დაავადების მკურნალობა დნმ-ის თანამიმდევრობების შეყვანის გზით, რასაც მოსდევს თერაპიული ეფექტი.

გენური ოჯახი – გენთა ნაკრები, რომელიც შეიცავს ურთიერთდაკავშირებულ ეგზონებს, რაც იმის მაჩვენებელია, რომ გენები წარმოიშვნენ წინამორბედი გენებისაგან დუბლიკაციის და შემდგომი დივერგენციის შედეგად.

გენური რუკა – გენების სპეციფიკური განაწილება ქრომოსომებში.

გერმინაციული მოზაიციზმი – ერთი ან რამდენიმე განსხვავებული ტიპის გერმინაციული უჯრედების არსებობა ინდივიდში, გამოწვეული გერმინაციული უჯრედების პროლიფერაციის და დიფერენციაციის პროცესში წარმოშობილი მუტაციებით.

გერმინაციული უჯრედები – უჯრედული ხაზი, საიდანაც ვითარდება გამეტები.

გლობინის გადართვა –გლობინის სხვადასხვა გენის ექსპრესიის ცვლილება ონტოგენეზის პროცესში.

დაავადება - კონტროლის კვლევა — ეპიდემიოლოგიური მეთოდი, როდესაც დაავადებულ ავადმყოფს (შემთხვევას) ადარებენ სათანადოდ შერჩეულ ჯანმრთელ ინდივიდს (საკონტროლოს) სავარაუდო რისკ-ფაქტორების გათვალისწინებით.

დამფუძნებლის ეფექტი – მუტანტური ალელის მაღალი სიხშირე პოპულაციაში, რომელიც დასაბამს იღებს წინაპრების მცირე ჯგუფისგან, რომელთაგან ერთი ან რამდენიმე ინდივიდი იყო მუტანტური ალელის მატარებელი.

დაუწყვილებლობა - მუტაციური მექანიზმი, რომელიც მოქმედებს დნმ-ის რეპლიკაციის პროცესში იმ თანამიმდევრობების რეპლიკაციის დროს, რომლებიც შეიცავენ ერთ ან რამდენიმე ნუკლეოტიდს, რომელშიც ერთ ძაფში არსებული განმეორებები არასწორად უწყვილდება კომპლემენტარული ძაფის მსგავს განმეორებადობებს; ამას შედეგად მოსდევს დელეციების წარმოშობა და განმეორებადობათა ექსპანსია.

დაწყვილება (შეუღლება) – შეესაბამება ორ სხვადასხვა, მაგრამ სინტენიური ლოკუსის ორი ალელის ფაზას, სადაც ერთ-ერთი ლოკუსის ერთი ალელი იმავე ქრომოსომაშია, რომელშიც მეორე ლოკუსის მეორე ალელი. იხ. ფაზა და დაცალკავება.

დაჯგუფება – მშობლისეული ქრომოსომების სხვადასხვა კომბინაციის შემთხვევითი განანილება გამეტებში. არაალელური გენები ერომანეთისაგან დამოუკიდებლად ჯგუფდებიან, გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც ისინი შეჭიდულია.

დედისეული მემკვიდრულობა – გენეტიკური ინფორმაციის გადაცემა მხოლოდ დედის ხაზით.

დედისეული შრატის სკრინინგი – ლაბორატორიული ტესტირება, რომელიც ემყარება გარკვეული ნივთიერებების, მათ შორის ალფა-პროტეინის, ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის და თავისუფალი ესტრიოლის დონის განსაზღვრას ორსული ქალის სისხლში ზოგიერთი ტრისომიის ან ნერვული მილის დეფექტის მქონე ნაყოფის სკრინინგის მიზნით.

დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა - იხ. *დნმ*

დელეცია – დნმ-ის თანამიმდევრობის დაკარგვა ქრომოსომიდან. დელეცირებული დნმ შეიძლება იყოს სხვადასხვა სიგრძის – დაწყებული ერთი ფუძით და ქრომოსომის დიდი ფრაგმენტით დამთავრებული.

დენატურაცია (დნმ-ის) – დნმ-ის კონვერსია ორძაფიანიდან ერთძაფიან სტრუქტურად, რაც, როგორც წესი, დნმ-ის გაცხელებით მიიღწევა, მაღალი ტემპერატურა იწვევს დაწყვილებულ ფუძეებს შორის ქიმიური ბმის დარღვევას.

დესტრუქცია – ქსოვილის დაშლით განპირობებული თანდაყოლილი დეფექტი. ის შესაძლოა გამოწვეული იყოს სისხლძარღვის ოკლუზიით, ტერატოგენით ან დაზიანებით გამოწვეული ამნიონის გარსის მთლიანობის დარღვევით.

დეტერმინაცია – განვითარების პროგრამის მეორე ფაზა, რომელშიც უჯრედი თავისი განვითარების პროგრამას მიუხედავად იმისა, იქნება თუ არა ტრანსპლანტირებული ჩანასახის სხვა ნაწილში.

დეფორმაციული სინდრომი – დისმორფული ნიშნების თვალსაჩინო გამოვლინება, გამოწვეული გარეგანი ფაქტორებით, როლებიც ზემოქმედებენ ნაყოფზე მუცლადყოფნის პერიოდში.

დიზიგოტური ტყუპები – ორი სხვადასხვა კვერცხუჯრედის განაყოფიერების გზით წარმოშობილი ტყუპები.

დიპლოიდური – ქრომოსომების რიცხვი სომატური უჯრედების უმეტესობაში, რომელიც ორჯერ აღემატება გამეტების ქრომოსომულ რიცხვს. ადამიანებში ქრომოსომების დიპლოიდური რაოდენობა არის 46.

დისკორდანტობა – მდგომარეობა, როდესაც (1) წყვილიდან ერთს აქვს გარკვეული თვისობრივი ნიშანი, ხოლო მეორეს – არა ან (2) ნათესავებში რაოდენობრივი ნიშნის მნიშვნელობებს განაწილების რიგში ურთიერთსაპირისპირო პოლუსები უკავია. იხ. *კონკორდანტობა*.

დისმორფიზმი – განვითარების მორფოლოგიური ანომალიები, რომელებიც თან ახლავს გენეტიკური ან გარემო ფაქტორებით განპირობებულ მრავალ სინდრომს.

დისომია – იხ. *უნიპარენტული დისომია*.

დისქრონული ექსპრესია – გენის ექსპრესიის დარღვევა გარკვეულ მომენტში.

დიფერენციაცია – პროცესი, რომლის განმავლობაში უჯრედი იძენს გენების და ცილების ექსრესიის ქსოვილსპეციფიკურობას და დამახასიათებელ ფენოტიპს.

დიქტიონემა – პირველი მეიოზური გაყოფის ფაზა, რომელშიც რჩება ადამიანის ოოციტი ნაყოფის განვითარების გვიანდელი სტადიიდან ოვულაციამდე.

დიცენტრული – სტრუქტურული დარღვევის შემცველი ქრომოსომა ორი ცენტრომერით.

დნმ (დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა) – მოლეკულა, რომელიც კოდირებს ცოცხალი ორგანიზმების სტრუქტურისა და ფუნქციის განმსაზღვრელ გენებს და უზრუნველყოფს გენეტიკური ინფორმაციის გადაცემას თაობებში.

დნმ ლიგაზა – ფერმენტი, რომელიც წარმოქმნის ფოსფოდიეთერულ ბმებს დნმ-ის ორი ძაფის დეზოქსირიბოზას ღერძებს შორის. იხ. *ლიგაცია*.

დნმ-ის ანტისენს ("უშინაარსო") ძაფი – დნმ-ის არამაკოდირებელი ძაფი, რომელიც i-რნმ-ის კომპლემენტურია და გამოიყენება მატრიცად რნმ-ის სინთეზისათვის. სხვაგვარად კიდევ *ტრანსკრიბირებულ ძაფს* უწოდებენ.

დნმ-ის მეთილირება – ეუკარიოტებში, მეთილის ნაშთის დამატება დნმ-ში ციტოზინის ფუძის პირიმიდინის მე-5 პოზიციაში, რის შედეგადაც წარმოიქმნება მეთილციტოზინი.

დნმ-პოლიმერაზა – ფერმენტი, რომელსაც შეუძლია დნმ-ის ახალი ძაფის სინთეზი, რისთვისაც მატრიცად იყენებს ადრე სინთეზირებული დნმ-ის ძაფს.

დოზის კომპენსაცია – X-ინაქტივაციის შედეგი, როდესაც X-შეჭიდული გენის ორი ასლით წარმოქმნილი პროდუქტის ოდენობა ქალებში უთანაბრდება მამაკაცებში ერთი გენის პროდუქტის ოდენობას. იხ. *X-ინაქტივაცია*.

დომენი – ცილაში ამინმჟავური თანამიმდევრობის უბანი, რომელსაც აქვს კონკრეტული ფუნქცია.

დომინანტური – ნიშანი დომინანტურია, თუ ფენოტიპურად ექსპრესირდება ჰეტეროზიგოტებში. თუ ალელთა ვარიანტების მიხედვით ჰეტეროზიგოტებს და ჰომოზიგოტებს აქვთ ერთნაირი ფენოტიპი, მაშინ დაავადება არის *წმინდად* დომინანტური (რაც იშვიათობაა ადამიანის გენეტიკაში). თუ ჰომოზიგოტებს აქვთ უფრო ძლიერგამოხატული ფენოტიპი, ვიდრე ჰეტეროზიგოტებს, დაავადება განისაზღვრება როგორც *ნახევრადდომინანტური* ან *არასარულად დომინანტური*.

დომინანტურ-ნეგატიური – დაავადების გამომწვევი ალელი ან ამგვარი ალელით განპირობებული ეფექტი, რომელიც არღვევს უჯრედში ველური ტიპის ალელის ფუნქციას.

დონორის სპლაის-საიტი – საზღვარი ეგზონის 3' დაბოლოებასა და მეზობელ ინტრონის 5' დაბოლოებას შორის. სხვაგვარად კიდევ უწოდებენ *5' სპლაის-საიტს*.

ეგზონი – გენის ტრანსკრიბირებული უბანი, რომელსაც შეცავს მომწიფებული ინფორმაციული რნმ.

ევგენიკა – სასურველი ნიშნის გავრცელების ზრდა პოპულაციაში შესაბამის ლოკუსებში საზიანო ალელების სიხშირის შემცირებით, რაც კონტროლირებულ, შერჩევითი დაწყვილების გზით უნდა მოხდეს. მისი საპირისპიროა *დისგენიკა*.

ეკოგენეტიკური დარღვევა – დარღვევა, რომელსაც იწვევს სპეციფიკური დაავადების მიმართ გენეტიკური წინასწარგანწყობის და გარემო ფაქტორების ურთიერთქმედება.

ემბრიონული ღეროვანი უჯრედი – უჯრედშიდა მასაში შემავალი უჯრედი, რომელსაც აქვს კულტურაში თვითგანახლების უნარი, ხოლო ბლასტოცისტის უჯრედშიდა მასაში დაბრუნების შემთხვევაში შეუძლია წარმოშვას ემბრიონის ნებისმიერი ქსოვილის ახალი პოპულაციები.

ემპირიული რისკი – ადამიანის გენეტიკაში ალბათობა იმისა, რომ ოჯახური ნიშანი გამოვლინდება ოჯახის რომელიმე წევრში; ემყარება დაავადებული და ჯანმრთელი ინდივიდების ფიქსირებულ რაოდენობას ოჯახებში და არა დაავადების გამომწვევი მექანიზმების ცოდნას.

ენტოდერმა – ადრეული ემბრიონის სამიდან ერთი პირველადი *ჩანასახოვანი შრე*. დასაბამს აძლევს ნაწლავებს, ღვიძლს და შარდ-სასქესო სისტემის ნაწილს.

ენზიმოპათია – მეტაბოლური დარღვევა, გამოწვეული სპეციფიკური ფერმენტის ნაკლებობით ან დეფექტით.

ენჰანსერი – დნმ-ის თანამიმდევრობა, რომელიც მოქმედებს *cis* მდგომარეობაში (ანუ ერთ და იმავე ქრომოსომაში), რათა გაზარდოს გენის ტრანსკრიფციის დონე. ენჰანსერი შეიძლება მდებარეობდეს გენის წინ ან უკან, იყოს ისეთივე ან საპირისპირო ორიენტაციის.

ეპიგენეტიკური – ტერმინი გულისხმობს ყველა იმ ფაქტორს, რომელიც მოქმედებს გენის ფუნქციაზე, მაგრამ, ამასთან, არ იწვევს ცვლილებებს გენოტიპში. ტიპური ეპიგენეტიკური ფაქტორები იწვევს ცვლილებებს დნმ-ის მეთილირებაში, ქრომატინის სტრუქტურაში, ჰისტონის მოდიფიკაციებში და ტრანსკრიფციის ფაქტორის დაკავშირებაში, რასაც მოსდევს გენომის სტრუქტურის ცვლილება; ეს კი აისახება გენის ექსპრესიაზე პირველადი დნმ-ის სტრუქტურის ცვლილების გარეშე.

ეპისომა – დნმ-ის ელემენტი, რომელსაც შეუძლია იარსებოს ციტოპლაზმაში როგორც დამოუკიდებლად რეპლიცირებადმა თანამიმდევრობამ ან ინტეგრირდეს ქრომოსომულ დნმ-ში. გენურ თერაპიაში გამოყენებული ადენო-ასოცირებული ვირუსული ვექტორები წარმოადგენენ ეპისომებს, რომლებიც დიდი ხნის განმავლობაში არსებობს ციტოპლაზმაში და იშვიათად განიცდის ინსერციას ბირთვულ გენომში.

ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმი (SNP) – ერთი ფუძის ცვალებადობით განსაზღვრული დნმ-ის თანამიმდევრობის პოლიმორფიზმი.

ეუკარიოტი – ერთუჯრედიანი ან მრავალუჯრედიანი ორგანიზმი, რომლის უჯრედებს აქვთ მემბრანით გარშემორტყმული ბირთვი და სპეციალიზაციის სხვა მახასიათებლები. იხ. *პროკარიოტი*.

ეუპლოიდური – ქრომოსომათა ნებისმიერი რაოდენობა, რომელიც ზუსტად იმ რიცხვის ჯერადია, რომელსაც შეიცავს ჰაპლოიდური გამეტა. სომატურ უჯრედთა უმეტესობა არის დიპლოიდური (2n). შეადარეთ *ანეუპლოიდურს*.

ეუქრომატინი – ქრომატინის ძირითადი კომპონენტი. ღიად ილებება G-ბენდირების მეთოდით, განიცდის დეკონდენსაციას და სუსტად ღებვადი ხდება ინტერფაზის დროს. შეადარეთ *ჰეტეროქტომატინს*.

ექსპრესიის პროფილი – ი-რნმ-ის რაოდენობრივი შეფასება უჯრედში, ნორმალურ ან სიმსივნურ ქსოვილში; ხშირად იხმარება უჯრედის, ქსოვილის ან სიმსივნის დასახასიათებლად სხვა უჯრედის, ქსოვილის ან სიმსივნის ექსპრესიის პროფილთან შედარების მიზნით.

ექსპრესიის ვექტორი - კლონირების ვექტორი, რომელიც შექმნილია კლონირებული დნმ-ის ჩანართის ტრანსკრიფციის და ტრანსლაციის უზრუნველსაყოფად ისე, რომ ვექტორის მატარებელი მასპინძელი უჯრედი პროდუცირებდეს ჩანართის მიერ კოდირებულ ცილას. იხ. *ვექტორი*

ექსპრესიულობა – ფენოტიპური ნიშნის გამოვლენის ხარისხი.

ექსპრესიულობა – გენეტიკური დეფექტის ექსპრესიის ფარგლები. თუ ექსპრესიულობა ვარიაბელურია, ნიშანი შეიძლება მერყეობდეს ზომიერიდან ძლიერგამოხატულ მდგომარეობამდე, თუმცა ის გარკვეული ხარისხით ყოველთვის ექსპრესირდება სათანადო გენოტიპის მქონე ინდივიდებში. შეადარეთ *პენეტრანტობას*.

ექტოდერმა – ადრეული ემბრიონის სამიდან ერთი პირველადი *ჩანასახოვანი შრე*; განვითარებას იწყებს როგორც ყვითრის პარკიდან ყველაზე უფრო დაშორებული შრე და დასაბამს აძლევს ნერვულ სისტემას, კანს და ნერვული ქედის წანაზარდებს – კრანიოფაციალურ სტრუქტურებს და მელანოციტებს.

ექტოპიური ექსპრესია – გენის ექსპრესია ისეთ ადგილებში, სადაც ის არ ექსპრესირებს ნორმალურ პირობებში.

ველური ტიპი – ტერმინი, რომელიც გამოიყენება ნორმალური ალელის (ხშირად აღნიშნავენ + სიმბოლოთი) ან ნორმალური ფენოტიპის აღსანიშნავად.

ვესტერნ-ბლოტინგი – საუზერნ-ბლოტინგის ანალოგიური მეთოდი. გამოიყენება ცილების დეტექციისათვის, ჩვეულებრივ, იმუნოლოგიურ ანალიზში.

ვექტორი – მოლეკულურ გენეტიკაში, დნმ-ის მოლეკულა კლონირებული გენით ან დნმ-ის ფრაგმენტით, რომელსაც აქვს სპეციფიკურ მასპინძელში რეპლიკაციის უნარი და ამგვარად, ახდენს კლონირებული დნმ-ის სეგმენტის რეპლიკაციასაც. ვექტორები მოიცავს პლაზმიდებს, ლამბდა ბაქტერიოფაგს, კოსმიდებს და როგორც ბაქტერიულ, ისე საფუვრის ხელოვნურ ქრომოსომებს.

ზიანის მოტანა სხვებისთვის - საქციელი, რომელსაც ზიანი მოაქვს სხვებისათვის. სხვებისათვის ვნების მიუყენებლობა ეთიკის ერთ-ერთი კარდინალური პრინციპია. იხ. *სარგებლობის მოტანა*.

ზიგოტა – განაყოფიერებული კვერცხუჯრედი.

ზიგოტურობა – ზიგოტების რიცხვი, საიდანაც მრავლობითი ნაყოფები ვითარდება. მაგალითად, ტყუპები შეიძლება იყვნენ მონოზიგოტური ან დიზიგოტური. იმის გასარკვევად, მონოზიგოტურია თუ დიზიგოტური ტყუპი, საჭიროა დავადგინოთ მისი ზიგოტურობა.

თავისუფალი ბოლოს (tag-ის) ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმები (SNPs) – პოპულაციაში გენომური უბნის SNP-ებს შორის შერჩეული პოლიმორფიზმები, რომლებსაც დარღვეული აქვთ ურთიერთშეჭიდულობის წონასწორობა. თავისუფალი ბოლოს ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმები მოსახერხებელია საკვლევად, რადგან ისინი შეადგენენ SNP-ების მინიმალურ ნაკრებს; მათი ალელები ქმნიან ჰაპლოტიპებს, რომლებიც შეიძლება მოიცავდნენ იმ რეგიონის ყველა გავრცელებულ ჰაპლოტიპს. იხ. *ჰაპლოტიპების რუკა*.

თანდაყოლილი – დაბადებიდანავე გამოვლენილი; ყოველთვის არ არის გენეტიკური.

თანდაყოლილი დეფექტი – დაბადებიდანავე გამოხატული დეფექტი, ყოველთვის არ არის გენეტიკური.

თუთიასთან ბმული ცილები - ტრანსკრიპციის ცილა-ფაქტორების ერთი ჯგუფი, რომელიც მოიცავს მარყუჟის ფორმის ტანდემურად განმეორებად სეგმენტებს, რომლებიც წარმოქმნის ბმებს თუთიის ატომებთან.

იზოდისომია – იხ. *უნიპარენტული დისომია*.

იზოლატი – სუბპოპულაცია, რომელშიც შეუღლება ხდება მხოლოდ და მხოლოდ (ან ძალიან ხშირად) ერთ და იმავე სუბპოპულაციის წევრებს შორის.

იზოლირებული შემთხვევა – ინდივიდი, რომელიც ერთადერთია თავის სანათესაოში, რომელსაც აქვს შემთხვევითი ან აბალწარმოშობილი მუტაციით განპირობებული გენეტიკური დაავადება.

იზოქრომოსომა – ანომალიური ქრომოსომა, რომლის ერთი მხარი დუბლიცირებულია (და ქმნის ორ ერთნაირი სიგრძის მხარს, ერთნაირი ლოკუსებით, ოღონდ საპირისპირო მიმდევრობით) ხოლო მეორე მხარი იკარგება.

იმპრინტინგი – ალელების განსხვავებული ექსპრესია, რომელიც დამოკიდებულია მშობლისეულ წარმომავლობაზე. მაგალითისათვის, ტექსტში იხ. *პრადერ ვილის სინდრომი* და *ანგელმანის სინდრომი*.

იმუნოგლობინის გენის სუპეროჯახი – ევოლუციურად ურთიერთდაკავშირებული გენების ოჯახი, რომელიც შედგება ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენის (HLA-ს) I და II კლასის გენებისაგან, იმუნოგლობულინის, T-უჯრედული რეცეფტორის და სხვა უჯრედის ზედაპირული მოლეკულების მაკოდირებელი გენებისაგან.

ინბრიდინგი – ახლო ნათესავების შეუღლება. ახლო ნათესავების შთამომავალზე ამბობენ, რომ ის *ინბრედულია*. (ზოგიერთი მიიჩნევს, რომ ტერმინი *ინბრიდინგის* ხმარება ადამიანის პოპულაციის მიმართ დამამცირებელია).

ინბრიდინგის კოეფიციენტი (F) – ალბათობა იმისა, რომ ლოკუსის მიხედვით ჰომოზიგოტურმა ინდივიდმა ერთი წინაპრისაგან მიიღო ორივე ალელი (ანუ ალელები *შთამომავლობის მიხედვით იდენტურია*).

ინდელი – პოლიმორფიზმი, რომელიც განისაზღვრება დნმ-ის სეგმენტის არსებობით ან არარსებობით, რომლის სიდიდე მერყეობს ერთი ფუძე წყვილიდან რამდენიმე ასეულ ფუძეთა წყვილამდე. აერთიანებს მარტივ ინდელებს, მიკროსატელიტურ და მინისატელიტურ პოლიმორფიზმებს.

ინდივიდუალიზაცია – ინდივიდების შერჩევის მეთოდი გენეტიკურ კვლევაში მათ ჩასართავად.

ინდუქცია – ემბრიონის ერთი ნაწილის მეტაბოლური გზის დეტერმინაცია მეორე, ჩვეულებრივ, მეზობელი უბნიდან გამომავალი გარეუჯრედული სიგნალებით.

ინვერსია – ქრომოსომის სეგმენტის შეტრიალება. თუ ცენტრომერა მონაწილეობს ინვერსიაში, მაშინ ინვერსია არის *პერიცენტრული*; თუ არ მონაწილეობს – *პარაცენტრული*.

ინსერცია – ქრომოსომული დარღვევა, რომლის დროს ხდება ერთი მოლეკულის დნმ-ის სეგმენტის ჩასმა მეორე ქრომოსომაში.

ინტერფაზა – უჯრედული ციკლის ფაზა ორ თანამიმდევრულ მიტოზს შორის.

ინტრონი – გენის სეგმენტი, რომელიც თავდაპირველად ტრანსკრიბირდება, მაგრამ შემდეგ მოცილდება პირველადი რნმ-ის ტრანსკრიფტს მის ორსავე მხარეს არსებული თანამიმდევრობების (ეგზონების) ერთმანეთთან სპლაისინგის გზით.

ინფორმაციული (ი-რნმ) – გენის შესაბამისი დნმ-ის მონაკვეთიდან ტრანსკრიბირებული რნმ, რომელიც განსაზღვრავს კოდირებულ პოლიპეპტიდში ამინმჟავების თანამიმდევრობას.

კარიოტიპი – ინდივიდის ქრომოსომების ნაკრები. ამ ტერმინს კიდევ ხმარობენ ინდივიდის სისტემატიზირებული და რანჟირებული ქრომოსომების მიკროფოტოსურათის მიმართ.

კარიოტიპირება – სისტემატიზირებული და რანჟირებული ქრომოსომების მიკროფოტოგრაფიული სურათის მომზადების პროცესი.

კბ (კილობასი) – 1000 ფუძისაგან შედგენილი ერთეული დნმ-ის ან რნმ-ის თანამიმდევრობა.

კ-დნმ – იხ. კომპლემენტარული დნმ.

კეპი – მოდიფიცირებული ნუკლეოტიდი, რომელიც ემატება მზარდი ი-რნმ-ის ჯაჭვს 5' დაბოლოებაზე; იგი საჭიროა ი-რნმ-ის ნორმალური პროცესინგის, სტაბილურობისა და ტრანსლაციისთვის.

კეფის გამჭირვალობა – ულტრასონოგრაფიული სურათი, რომელიც გამოსახავს ექოგენურ სივრცეს, კანის ხაზსა და რბილ ქსოვილს შორის, რომლითაც ამოფენილია ხერხემლის კისრის ნაწილი ნაყოფის კისრის კანქვეშა ქსოვილში. დაკავშირებულია ნაყოფის ანეუპლოიდურობასთან.

კინეტოქორი – ცენტრომერასთან მდებარე სტრუქტურა, რომელზეც ემაგრება თითისტარას ძაფები.

კლინიკური გამოსადეგობა – ტერმინი გამოიყენება კლინიკურ-ლაბორატორიულ ტესტის მიმართ და გამოხატავს ამ ტესტის ეფექტიანობას პაციენტის სამედიცინო მომსახურების თვალსაზრისით.

კლინიკური დასაბუთება – ტერმინი გამოიყენება კლინიკურ - ლაბორატორიული ტესტის მიმართ და გამოხატავს ამ ტესტის შესაძლებლობას – გამოავლინოს ის დაავადება, რა მიზნითაც შემუშავდა ეს ტესტი.

კლინიკური ჰეტეროგენულობა – ტერმინი, რომელიც ასახავს კლინიკურად განსხვავებული ფენოტიპების არსებობას, რომლებიც განპირობებულია ერთ და იმავე გენში წარმოშობილი მუტაციებით.

კლონი – 1. უჯრედის ხაზი, რომელიც დასაბამს იღებს ერთი საწყისი დიპლოიდური უჯრედიდან. 2. მოლეკულურ ბიოლოგიაში, რეკომბინანტული დნმ-ის მოლეკულა, რომელიც შეიცავს გენს ან ჩვენთვის საინტერესო დნმ-ის თანამიმდევრობას.

კლონირება – ემბრიოლოგიაში უჯრედული ხაზის წარმოქმნა, სადაც უჯრედები ერთმანეთთან მეზობლად მდებარეობენ.

კლონური განვითარება – თანამიმდევრული გენეტიკური ცვლილებების მრავალსაფეხურიანი პროცესი, რომელიც მიმდინარეობს განვითარებადი სიმსივნური უჯრედების პოპულაციაში.

კოდის გადაგვარება – გენეტიკური კოდზე ითქმის, რომ ის გადაგვარდა, რადგან 20 ცნობილი ამინმჟავადან უმეტესობა კოდირდება ერთზე მეტი კოდონით.

კოდომინანტური – თუ წყვილის ორივე ალელი ექსპრესირდება ჰეტეროზიგოტულ მდგომარეობაში, მაშინ ალელები (ან მათ მიერ დეტერმინირებული ნიშნები, ან ორივე) კოდომინანტურია.

კოდონი – დნმ-ის ან რნმ-ის მოლეკულის სამფუძიანი ტრიპლეტი, რომელიც ერთ სპეციფიკურ ამინმჟავას შეესაბამება.

კოლინეარობა – გენში დნმ-ის (ან მისგან ტრანსკრიბირებული რნმ-ის) ფუძეთა თანამიმდევრობასა და შესაბამისი პოლიპეპტიდის ამინმჟავას თანამიმდევრობას შორის შესაბამისობა.

კომიტირება – ემბრიონული უჯრედის ტრანზიცია მულტიპოტენტური მდგომარეობიდან სპეციფიკურ ფორმამდე.

კომპაუნდი (კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტი) – ინდივიდი ან გენოტიპი ორი განსხვავებული მუტანტური ალელით ერთ და იმავე ლოკუსში. არ უნდა შეგვეშალოს *ჰომოზიგოტში*, რომელიც ატარებს ორ მუტანტურ ალელს.

კომპლემენტარობა – დნმ-ში ფუძეთა დაწყვილების კომპლემენტარული ბუნება.

კომპლემენტაცია – ორი განსხვავებული გენეტიკური დეფექტის მქონე ავადმყოფების უჯრედების უნარი გამოასწორონ დეფექტი თანაარსებობისას, საიდანაც ჩანს, რომ დეფექტები არ არის იდენტური. კომპლემენტაცია შეიძლება იყოს გენთაშორისი ან გენშიდა.

კომპლემენტარული დნმ (კ-დნმ) – დნმ, რომელიც სინთეზირებულია ინფორმაციული რნმ-ის მატრიციდან ფერმენტ უკუტრანსკრიფტაზას მოქმედებით. შედარებისთვის იხ. *გენომური დნმ.*

კომპლექსური მემკვიდრეობა – მემკვიდრეობის არამენდელიესეული ფორმა. ჩვეულებრივ, კომპლექსური მემკვიდრეობით განსაზღვრულ ნიშანს იწვევენ რამდენიმე ლოკუსის ალელები გარემო ფაქტორებთან კომბინაციაში.

კონკორდანტობა –ახასიათებს ინდივიდთა წყვილს, რომლის (1) ორივე წევრს აქვს გარკვეული თვისობრივი ნიშანი ან (2) ორივეს აქვს რაოდენობრივი ნიშნის მსგავსი სიდიდეები.

კორდოცენტეზი – პროცედურა, რომელსაც იყენებენ პრენატალურ დიაგნოსტიკაში ნაყოფის სისხლის უშუალოდ პლაცენტიდან ასაღებად.

კორელაცია – სტატისტიკური მეთოდი; პოზიტიური კორელაცია არის იმ შემთხვევაში, თუ სრულდება პირობა: რაც უფრო დიდია პირველი მნიშვნელობა წყვილში, მით მეტია მეორე მნიშვნელობა. ნეგატიური კორელაცია ამის საპირისპიროა, ანუ რაც უფრო დიდია პირველი მნიშვნელობა, მით ნაკლებია მეორე მნიშვნელობა.

კორელაციის კოეფიციენტი (*r*) – კორელაციის საზომი, რომელიც ვარირებს 1-დან (კარგად გამოხატული პოზიტიური კორელაციის დროს) -1-მდე კარგად გამოხატული ნეგატიური კორელაციის დროს. კორელაციის არარსებობის შემთხვევაში 0-ის ტოლია.

კოფაქტორის მიმართ მგრძნობიარე დაავადება – გენეტიკური დაავადება, რომლის დროსაც სპეციფიკური ბიოქიმიური დარღვევა, რომელიც შეეხება ერთ მუტანტურ ცილას (როგორც წესი, ფერმენტს) სწორდება მუტანტური ცილის სპეციფიკური კოფაქტორის ფარმაკოლოგიური დოზით (მაგ. ვიტამინ B_6-მგრძნობიარე ჰომოცისტინურია).

კრიპტული (ფარული) სპლაის–საიტი – დნმ-ის თანამიმდევრობა, რომელიც შესაბამისი სპლაის საიტის მსგავსია, მაგრამ არ გამოიყენება ნორმაში, არამედ ისეთ შემთხვევებში, როდესაც ნორმალური სპლაის-საიტი იცვლება მუტაციის გამო ან როდესაც მუტაცია კრიპტულ საიტში ზრდის მის გამოყენებას სპლაისინგის მექანიზმის მიერ; მას შეიძლება შეიცავდეს მაკოდირებელი ან არამაკოდირებელი თანამიმდევრობა.

კროსინგოვერი – სეგმენტების რეციპროკული გაცვლა ჰომოლოგიური ქრომოსომების ქრომატიდებს შორის, რომელიც დამახასიათებელია პირველი მეიოზური გაყოფის პროფაზისათვის. იხ. აგრეთვე *რეკომბინაცია.* არათანაბარი კროსინგოვერი ხდება ერომანეთის პირისპირ არასწორად განლაგებულ ქრომატიდებს შორის და იწვევს რეკომბინაციული უბნის დუბლიკაციას ერთ ქრომატიდაში და დელეციას – მეორეში; ასეთი მექანიზმი მუტაციის ხშირი მიზეზია.

ლაიონიზაცია – ამ ტერმინს იყენებენ X-ინაქტივაციის მოვლენის დასახასიათებლად, რომელიც პირველად აღწერა გენეტიკოსმა მერი ლაიონმა. იხ. *X ინაქტივაცია.*

ლიგაცია – მოლეკულურ ბიოლოგიაში, ორი ორჯაჭვიანი დნმ-ის მოლეკულის შეერთების პროცესი რეკომბინანტული დნმ-ის მოლეკულის შესაქმნელად, რომელიც ფერმენტ დნმ-ლიგაზას მონაწილეობით ხორციელდება ფოსფოდიეთერული ბმების წარმოქმნით.

ლოკოსური ჰეტეროგენულობა –მუტაციების შედეგად იდენტური ფენოტიპების წარმოქმნა ორ ან მეტ განსხვავებულ ლოკუსში.

ლოკუსი – გენის ლოკალიზაციის ადგილი ქრომოსომაში. ლოკუსი შეიძლება დაიკავოს გენის (ალელების) სხვადასხვა ფორმამ.

ლოკუსის კონტროლის უბანი – დნმ-ის დომენი, რომელიც სტრუქტურული გენის კლასტერის გარეთ მდებარეობს

და პასუხისმგებელია კლასტერის ფარგლებში გენების საერთანადო ექსპრესიაზე.

მაკოდირებელი ძაფი – ორძაფიან დნმ-ში ძაფი, რომელსაც აქვს ისეთივე 5' – 3'-ის შინაარსი (და თანამიმდევრობა, გარდა ი-რნმ-ისა, სადაც U ჩაენაცვლება T-ს) როგორც ი-რნმ-ს. მაკოდირებელი ძაფი არის ის ძაფი, რომელიც არ ტრანსკრიბირდება რნმ-პოლიმერაზით. მას სხვაგვარად "შინაარსიან" ძაფს უწოდებენ.

მაკონტროლებელი უბანი – უჯრედული ციკლის უბნები, როგორც წესი, G_1-დან S-ში ან G_2-დან M ფაზაში გადასვლის ადგილებში, სადაც უჯრედი განსაზღვრავს, გაგრძელდეს თუ არა ციკლის მომდევნო სტადია.

მამაკაციდან მამაკაცზე ნიშნის გადაცემა – ნიშნის მემკვიდრეობის ტიპი, რომელიც გადადის მამიდან მის ყველა ვაჟიშვილზე, მაგრამ არცერთ ქალიშვილზე (სხვაგვარად უწოდებენ *ჰოლანდრულ* მემკვიდრეობას).

მანკის (სიმახინჯის) სინდრომი – ადვილად ამოსაცნობი, დისმორფული ნიშან-თვისებები, გამოწვეული რომელიმე ერთი მიზეზით – გენეტიკური ან გარემო ფაქტორით.

მარყუჟები – ქრომატინის მოწესრიგებული კონფიგურაცია, რომელიც წარმოდგენილია სოლენოიდებად და მიმაგრებულია ქრომოსომის "ღერძთან". მას მიიჩნევენ ქრომოსომის სტრუქტურულ და ფუნქციურ ერთეულად.

მასპინძელი – მოლეკულურ გენეტიკაში, ორგანიზმი, რომელშიც შეიტანენ რეკომბინანტული დნმ-ის მოლეკულას; მასპინძელი ხშირად არის *Escherichia coli* ან საფუარი.

მატარებელი – ინდივიდი, რომელიც ჰეტეროზიგოტულია კონკრეტული მუტანტური ალელის მიხედვით. ტერმინი გამოიყენება იმ ინდივიდების მიმართ, რომლებიც ჰეტეროზიგოტული არიან აუტოსომურ-რეცესიული ალელების მიხედვით, X-შეჭიდული ალელების მიხედვით ჰეტეროზიგოტი ქალების, ან უფრო იშვიათად, აუტოსომურ-დომინანტური ალელის მიხედვით ჰეტეროზიგოტი ინდივიდების მიმართ, რომლებიც ატარებენ, მაგრამ არ ექსპრესირებენ ამ ალელს (მაგ. ჰანტინგტონის დაავადების ალელის მიხედვით ჰეტეროზიგოტული ადამიანები პრესიმპტომურ ფაზაში).

მგბ (მეგაბასი) – გენომურ დნმ-ში 1000000 ფუძის ან ფუძეთა წყვილის შესაბამისი ერთეული.

მგრძნობელობა – სადიაგნოსტიკო ტესტებში, ტესტის პოზიტიური შედეგების და დაავადების შემთხვევათა თანხვედრის სიხშირე.

მეზოდერმა – ადრეული ემბრიონის შუა ჩანასახოვანი შრე; ეს უჯრედები დასაბამს აძლევენ ძვლებს, კუნთებს, შემაერთებელ ქსოვილს, გულს, ჰემოპოეზურ სისტემას, თირკმლებს და სხვა ორგანოებს.

მეიოზი – სასქესო უჯრედებისთვის დამახასიათებელი გაყოფის ტიპი, რომლის საშუალებით დიპლოიდური უჯრედებიდან წარმოიქმნება ჰაპლოიდური ქრომოსომული რიცხვის შემცველი გამეტები. ხდება ორი მეიოზურ გაყოფა: I მეიოზი და II მეიოზი. ქრომოსომათა რიცხვის რედუქციას ადგილი აქვს I მეიოზის დროს.

მემკვიდრეობითობა (h^2) – ფენოტიპურ მრავალფეროვნებაში გენოტიპების სხვადასხვაობით განპირობებული რაოდენობრივი ნიშნების წილი. განიხილება, როგორც რაოდენობრივ ნიშანზე მოქმედი მემკვიდრული ფაქტორის წილის სტატისტიკური შეფასება.

მენდელისეული – მემკვიდრეობის ტიპი, რომელიც მისდევს მენდელის კლასიკურ კანონებს: აუტოსომურ-დომინანტური, აუტოსომურ-რეცესიული და X-თან შეჭიდული. იხ. *მონოგენური დარღვევები*.

მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევები – გენეტიკურად დეტერმინირებული ბიოქიმიური დარღვევა, რომლის დროს სპეციფიკური ცილის დეფექტი აფერხებს მეტაბოლიზმს, რასაც შეიძლება მოჰყვეს პათოლოგიური შედეგები.

მეტასტაზი – ავთვისებიანი უჯრედების გავრცელება სხეულის სხვა უბნებში.

მეტაფაზა – მიტოზის ან მეიოზის ფაზა, რომლის დროსაც ქრომოსომები აღწევენ მაქსიმალურ კონდენსაციას და თითისტარას ძაფებთან დაკავშირების შემდეგ უჯრედის ეკვატორის გასწვრივ დამწკრივდებიან. ქრომოსომების შესწავლა ყველაზე მოსახერხებელია ამ სტადიაზე.

მეტაცენტრული – ქრომოსომის ტიპი ცენტრომერის ცენტრული მდებარეობით და თითქმის თანაბარი სიგრძის მხრებით.

მეტჰემოგლობინი – ჰემოგლობინის დაჟანგული ფორმა, რომელიც ძირითადად შეიცავს სამვალენტიან რკინას (და არა ორვალენტიანს) და, შესაბამისად, არ შეუძლია ჟანგბადის მიერთება.

მთავარი ქსოვილშეთავსების კომპლექსი (MHC) – 6p ქრომოსომის კომპლექსური ლოკუსი, რომელიც აერთიანებს მაღალპოლიმორფულ ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენის (HLA) გენებს.

მიკრო-არეი – მინიატურული "ჩიპი", დამზადებული, პლასტმასის ან სილიკონისაგან, რომელზეც ინდივიდუალურად აწვეთებენ მრავალი განსხვავებულ ნუკლეინის მჟავას ნიმუშებს. იხ. აგრეთვე *CGH, ექსპრესიის პროფილი*.

მიკროდელეცია – ქრომოსომული დელეცია, რომელიც არ მოჩანს მიკროსკოპში მისი უაღრესად მცირე ზომის გამო. იხ. აგრეთვე *მოსაზღვრე გენის სინდრომი*.

მიკრო-რნმ – არამაკოდირებელი რნმ-ის მოლეკულების განსაკუთრებული კლასი, რომელიც პროცესინგის შედეგად წარმოშობს მოკლე ინტერფერენციულ რნმ-ებს (si-RNA), დაახლოებით 22 ნუკლეოტიდის სიგრძის ორჯაჭვიან რნმ-ის მოლეკულებს, რომლებიც მოქმედებენ ი-რნმ-ის სტაბილურობაზე ან ტრანსლაციიის პროცესზე. si-RNM მონაწილეობს გენის რეგულაციაში განვითარების და დიფერენციაციის დროს.

მინისატელიტი – იხ. *VNTR.*

მიკროსატელიტური მარკერი – იხ. *მოკლე ტანდემური განმეორებადობის პოლიმორფიზმი (STRP).*

მისენს მუტაცია – მუტაცია, რომლის შედეგად ერთი ამინმჟავის სპეციფიკური კოდონი იცვლება სხვა ამინმჟავის სპეციფიკური კოდონით.

მიტოქონდრიული "ბოთლის ყელის" ეფექტი – ოოგენეზის სტადია, რომლის დროს ოოცოტის წიანმორბედი მიტოქონდრიების საერთო რაოდენობიდან მხოლოდ მცირე ნაწილი გადაეცემა შვილეულ უჯრედებს; ეს მნიშვნელოვნად ცვლის შვილეული უჯრედების მიერ მემკვიდრეობით მიღებული მუტანტური და ველური ტიპის მიტოქონდრიების თანაფარდობას.

მიტოქონდრიული დნმ – მიტოქონდრიის რგოლურ ქრომოსომაში ლოკალიზებული დნმ (მიტ-დნმ). ყოველ უჯრედში არსებობს მიტოქონდრიული დნმ-ის მრავალი ასლი, რომელიც დედისეული წარმოშობისაა.

მიტოქონდრიული მემკვიდრულობა – მიტოქონდრიულ გენომში კოდირებული ნიშნის გადაცემა. რადგან მიტოქონდრიული გენომი გადაეცემა მხოლოდ დედის მხრიდან, მიტოქონდრიული მემკვიდრულობა მხოლოდ დედისეულია.

მიტოზი – უჯრედის ჩვეული გაყოფის პროცესი, რომლის შედეგად წარმოიქმნება საწყისი უჯრედის გენეტიკურად იდენტური ორი უჯრედი.

მოდიფიკატორი გენი – გენი, რომელიც ცვლის არაალელურ გენში წარმოშობილი მუტაციებით განპირობებულ ფენოტიპს.

მოზაიკური – ინდივიდი ან ქსოვილი, რომელიც შეიცავს ერთი ზიგოტიდან წარმოშობილ, სულ მცირე, ორ უჯრედულ ხაზს, რომლებიც გენოტიპით ან კარიოტიპით განსხვავდებიან ერთმანეთისგან. არ უნდა შეგვეშალოს *ქიმერაში.*

მოზაიკური განვითარება – ემბრიოლოგიური განვითარება, რომლის დროსაც ემბრიონის განსხვავებული უბნები გარემომცველი ქსოვილებისაგან დამოუკიდებლად ვითარდებიან. იხ. *რეგულატორული განვითარება.*

მოკლე ტანდემურ განმეორებათა პოლიმორფიზმი (STRP) – პოლიმორფული ლოკუსი, რომელიც მოიცავს ტანდემურად განმეორებადი ბინუკლეოტიდების, ტრინუკლოტიდების ან ტრინუკლეოტიდების ცვალებად რიცხვს – (TG)n' (CAA)n ან (GATA)n; ამ ერთეულების განსხვავებული რაოდენობა შეადგენს სხვადასხვა ალელს. მათ კიდევ უწოდებენ *მიკროსატელიტურ მარკერებს.*

მოლეკულური კლონირება – დნმ-ის თანამიმდევრობის გადატანა მიკროორგანიზმის ერთეულ უჯრედში, რასაც მოსდევს ამ მიკროორგანიზმების კულტივირება ანალიზისათვის საჭირო დნმ-ის ნიმუშების დიდი ოდენობით მისაღებად.

მონოგენური დარღვევა - ერთი ლოკუსის ერთი ან წყვილი მუტანტური ალელით გამოწვეული დარღვევა.

მონოსომია – ქრომოსომული ნაკრები, რომლის ერთ ქრომოსომულ წყვილს აკლია ერთი ქრომოსომა, როგორც ეს ხდება 45,X ტერნერის სინდრომის შემთხვევაში.

მონოზიგოტური ტყუპები – ერთი ზიგოტიდან განვითარებული და, მაშასადამე, გენეტიკურად იდენტური ტყუპები. მათ კიდევ *იდენტური ტყუპებსაც უწოდებენ.*

მორფოგენეზი – პროცესი, რომლის დროსაც უჯრედის ფორმის, ადჰეზიის და რაოდენობის ცვლილებები იწვევს სამგანზომილებიანი სტრუქტურის ფორმირებას.

მორფოგენი – განვითარების პროცესში ორგანიზმის ლოკალურ უბანში პროდუცირებული ნივთიერება, რომელიც დიფუზიის გზით გამოდის გარეთ და ქმნის კონცენტრაციის გრადიენტს, რის საფუძველზეც უჯრედები ორი ან მეტი სპეციფიკური განვითარების გზიდან ერთ-ერთს დაადგებიან.

მულტიპლექსური ტესტირება – ლაბორატორიული მეთოდი, რომელიც ერთ ნიმუშზე ერთდროულად მრავალი განსხვავებული ტესტის ჩატარების საშუალებას იძლევა.

მულტიპოტენტური – აღნიშნავს ემბრიონალურ უჯრედს, რომელიც დასაბამს აძლევს დიფერენცირებული ქსოვილების ან სტრუქტურების სხვადასხვა ტიპს, რაც მისი მდებარეობით და გარემო ფაქტორების მოქმედებით აიხსნება.

მულტიფაქტორული მემკვიდრულობა – არამენდელისეული მემკვიდრულობის ტიპი, რომელიც ვლინდება მრავალობითი გენეტიკური და გარემო ფაქტორების კომბინაციით განპირობებულ ნიშნებში. კიდევ უწოდებენ *კომპლექსურ მემკვიდრულობას.*

მუტაციის კოეფიციენტი – მუტაციის სიხშირე მოცემულ ლოკუსში, რომელიც შეესაბამება ექსპრესირებული მუტაციების რიცხვს ერთი გამეტის (ან ერთი თაობის, რაც, ფაქტობრივად, ერთი და იგივეა) ერთ ლოკუსში.

მუტაგენი – აგენტი, რომელიც იწვევს ცვლილებებს დნმ-ში და ამით ზრდის სპონტანური მუტაციების სიხშირეს.

მუტანტი – მუტაციის შედეგად შეცვლილი გენი; კიდევ გამოიყენება მუტანტური გენის მატარებელი ორგანიზმის აღსანიშნავად (მაგრამ არ იხმარება ადამიანის მიმართ).

მშობლიური ტრანსმისიიდან გადახრა – ფენომენი, ნანახი არამდგრადი განმეორებების ექსპანსიის მუტაციების მემკვიდრეობის შემთხვევაში, სადაც განმეორების ექსპანსიებს ადგილი აქვს იმ შემთხვევებში, როდესაც მუტაციის გადაცემა ხდება მხოლოდ ერთი მშობლის მიერ.

მხარი P1. ქრომოსომის მოკლე მხარი (ფრანგული სიტყვიდან *petite).* 2.პოპულაციურ გენეტიკაში, წყვილი ალელიდან შედარებით ფართოდ გავრცელებული ალელის სიხშირე 3. ბიოქიმიაში, ცილის აბრევიატურა (მაგ. p53 არის 53-კდ ცილა).

ნათესაობის ხარისხი – საგვარტომოში მანძილი ორ ინდივიდს შორის. პირველი რიგის ნათესავები არიან მშობლები, სიბ-

სები და შვილები. მეორე რიგის ნათესავები არიან ბიძები, დეიდები და მამიდები, ბიძაშვილები, დეიდაშვილები და მამიდაშვილები, ბებია-ბაბუები და შვილიშვილები.

ნაყოფის ფაზა – საშვილოსნოსშიდა განვითარების პერიოდი მე-9-დან მე-40 კვირამდე.

ნეგატიური პროგნოზირების სიდიდე – დაავადების კლინიკურ გამოკვლევებთან დაკავშირებით, ტესტის ნეგატიური პასუხი ნიშნავს, რომ ინდივიდს არა აქვს ან არ განუვითარდება დაავადება.

ნეოპლაზია – ანომალიური ზრდა, გამოწვეული ნორმალურ უჯრედულ პროლიფერაციასა და ნორმალურ უჯრედულ "ცვეთას" შორის წონასწორობის დარღვევით. შეიძლება იყოს კეთილთვისებიანი ან ავთვისებიანი (კიბო).

ნიმუში – ზონდი მოლეკულურ განატიკაში, დნმ-ის ან რნმ-ის მონიშნული თანამიმდევრობა, რომელიც გამოიყენება კომპლემენტარული თანამიმდევრობის დეტექციისათვის მოლეკულური ჰიბრიდიზაციის მეთოდში; აგრეთვე რეაგენტი, რომელსაც შეუძლია ამოიცნოს სასურველი კლონი დნმ-ისა და რნმ-ის მრავალი თანამიმდევრობის ნარევში.

ნოზერნ ბლოტინგი – საუზერნ- ბლოტინგის ანალოგიური მეთოდი, რომელიც კომპლემენტარული დნმ-ის ზონდთან ჰიბრიდიზაციის გზით ახდენს რნმ-ის მოლეკულების დეტექციას.

ნონსენს მუტაცია ერთი ფუძის ჩანაცვლება დნმ-ში, რომლის შედეგად წარმოქმნება ჯაჭვის ტერმინაციის კოდონი.

ნუკლეინის მჟავის ჰიბრიდიზაცია – იხ. ჰიბრიდიზაცია

ნუკლეოსომა – ქრომატინის პირველადი სტრუქტურული ერთეული, რომელიც შედგება დნმ-ის 146 ფუძე წყვილისაგან, რომელიც თავის მხრივ ორჯერ ეხვევა რვა ჰისტონის მოლეკულისაგან წარმოქმნილ ბირთვს.

ნუკლეოტიდი – მოლეკულა, რომელიც შედგება აზოტოვანი ფუძის, 5–ნახშირბადიანი შაქრის და ფოსფატური ჯგუფისაგან. ნუკლეინის მჟავა არის მრავალი ნუკლეოტიდის პოლიმერი.

ნულოვანი ალელი –ალელი, რომელიც იწვევს გენის პროდუქტის არარსებობას ან ამ პროდუქტის ფუნქციის სრულ დაკარგვას.

ობლიგატური ჰეტეროზიგოტი – ინდივიდი, რომელიც შეიძლება იყოს კლინიკურად ჯანმრთელი, მაგრამ მისი საგვარტომოდან გამომდინარე, უნდა ატარებდეს სპეციფიკურ მუტანტურ ალელს.

ოლიგონუკლეოტიდი – დნმ-ის მოკლე მოლეკულა (ჩვეულებრივ, 8-დან 50-მდე ფუძეთა წყვილი), რომლის სინთეზსაც ახდენენ პოლიმერაზულ ჯაჭვურ რეაქციაში გამოსაყენებელი ზონდის დასამზადებლად.

ონკოგენი – სიმსივნის განვითარებაზე პასუხისმგებელი დომინანტური გენი. ონკოგენების მუტაციამ, ჭარბმა ექსპრესიამ ან ამპლიფიკაციამ სომატურ უჯრედებში შესაძლოა გამოიწვიოს ნეოპლაზმური ტრანსფორმაცია. შეადარეთ *პროტო-ონკოგენებს* და *სიმსივნის-სუპრესორ გენებს*.

ონტოგენეზი – ორგანიზმის განვითარების ისტორია.

ორთოლოგური – აღნიშნავს სხვადასხვა სახეობის გენებს, რომლებიც მსგავსია დნმ-ის თანამიმდევრობებით და, კიდევ, კოდირებენ იგივე ფუნქციების მატარებელ ცილებს – ყოველ შემთხვევაში ბიოქიმიურ დონეზე ნაინც – ყველა სახეობაში. ორთოლოგური გენები წარმოიშვნენ საერთო წინაპრის ერთ და იმავე გენიდან. შეადარეთ *პარალოგურს*.

ორმაგი ჰეტეროზიგოტი – ინდივიდი, რომელიც ჰეტეროზიგოტულია ორი განსხვავებული ლოკუსიდან თითოეულის მიხედვით. შეადარეთ *კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტს*.

"ორჯერ დარტყმის" მოდელი – ჰიპოთეზა, რომლის მიხედვით, სიმსივნის ზოგიერთი ფორმის ინიციაცია შეიძლება უკავშირდებოდეს ერთ უჯრედში სიმსივნის სუპრესორი გენის ორივე ალელის ინაქტივაციას.

ოჯახური – ნებისმიერი ნიშანი, რომელიც უფრო ხშირია დაავადებული ინდივიდის ნათესავებში, ვიდრე საერთო პოპულაციაში მიუხედავად იმისა, დაავადება გენეტიკურია თუ გარემო ფაქტორებით არის განპირობებული, თუ ორივე მიზეზით.

პალინდრომი – მოლეკულურ ბიოლოგიაში, ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობა, რომელშიც დნმ-ის სეგმენტის ერთი ძაფის 5^1 და 3^1 თანამიმდევრობა იგივეა, როგორც მის კომპლემენტარულ ძაფში. რესტრიქციული ფერმენტების საიტები, როგორც წესი, პალინდრომებია.

პარალოგური – პარალოგური აღნიშნავს ერთ სახეობის ორ ან მეტ გენს, რომელთაც აქვთ დნმ-ის მსგავსი თანამიმდევრობა და, სავარაუდოდ, კოდირებენ მსგავს, შესაძლოა ურთიერთგადამფარავ, მაგრამ არა იდენტური ფუნქციების მქონე ცილებს. ფიქრობენ, რომ პარალოგიური გენები წარმოიშვნენ საერთო წინაპრის საზიარო გენიდან. მაგალითად, ალფა- და ბეტა-გლობინის გენები.

პენეტრანტობა – დაავადების გამომწვევი გენოტიპის მატარებელი ინდივიდების წილი, რომლებსაც აქვთ დაავადების რამე ნიშანი ან სიმპტომი. შეადარეთ *ექსპრესიულობას*.

პირველადი სტრუქტურა – პოლიპეპტიდში ამინმჟავათა თანამიმდევრობა.

პირველადი ტრანსკრიფტი – გენის საწყისი, არაპროცესირებული რნმ-ტრანსკრიფტი, რომელიც სწორხაზოვნად იმეორებს გენომურ დნმ-ს და შეიცავს როგორც ინტრონებს, ისე ეგზონებს.

პირველადი ჭიმი – იხ. *ცენტრომერა*.

პირობითი ალბათობა – 1. ბეიზის ანალიზში, შეესაბამება უკვე მიღებული შედეგის ალბათობას იმის გათვალისწინებით,

რომ საკონსულტაციო პირს აქვს გარკვეული გენოტიპი. წინასწარი და პირობითი ალბათობებიდან გამომდინარეობს საერთო ალბათობა. 2. უფრო ზოგადად, *ბეიზის ანალიზის სინონიმი.*

პლაზმიდა – დამოუკიდებლად რეპლიცირებადი, ექსტრაქრომოსომული რგოლური დნმ-ის მოლეკულები ბაქტერიაში ან საფუარში, რომელიც მოლეკულურ ბიოლოგიაში გამოიყენება დნმ-ის კლონირებული სეგმენტების ვექტორებად.

პლეიოტროპია – ერთი ალელის ან ალელური წყვილის მრავალობითი ფენოტიპური გამოვლინება. ტერმინი განსაკუთრებით მაშინ გამოიყენება, როდესაც ეფექტებს შორის კავშირი არც ისე თვალსაჩინოა.

პოზიციური კლონირება – გენის მოლეკულური კლონირება მისი რუკაზე მდებარეობის გათვალისწინების საფუძველზე, როდესაც წინასწარ არაფერია ცნობილი გენის პროდუქტის შესახებ.

პოზიტიური პროგნოზის ღირებულება – დაავადების კლინიკურ ტესტირებასთან დაკავშირებით, ხარისხი, რომელიც მიუთითებს, თუ რამდენად სანდოა შედეგი, რომ ტესტირების დადებითი პასუხის შემთხვევაში პაციენტს აქვს ან მომავალში განუვითარდება დაავადება.

პოლიადელინიზაციის საიტი – მომწიფებული ი-რნმ-ის სინთეზის საიტი, სადაც 20-200 ადენოზინის ნაშთის (პოლი-A კუდის) თანამიმდევრობა ემატება რნმ-ის ტრანსკრიფციის 3^1 დაბოლოებას, რითაც ხელს უწყობს მის გამოსვლას ბირთვიდან და უზრუნველყოფს მისი სტაბილურობის დაცვას.

პოლიგენური – მემკვიდრულობა, რომელიც განისაზღვრება სხვადასხვა ლოკუსებში მდებარე მრავალი გენით, რომელთაც ახასიათებთ სუმარული მოქმედება; არ უნდა შეგვეშალოს *მულტიფაქტორული მემკვიდრებისაგან.*

პოლიმერიზაციის ჯაჭვური რეაქცია (PCR) – მოლეკულურ-გენეტიკური მანიპულაცია, რომლის მეშვეობით დნმ-ის ან რნმ-ის მოკლე თანამიმდევრობა ამპლიფიცირდება დიდი ოდენობით ორი ფლანკირებული ოლიგონუკლეოტიდის პრაიმერის მეშვეობით, რომლებიც გამოიყენება პრაიმერის გაგრძელების განმეორებად ციკლებში და დნმ-პოლიმერაზის მეშვეობით დნმ-ის სინთეზის დროს.

პოლიმორფიზმი – ორი ან მეტი ალტერნატიული გენოტიპის ერთდროული არსებობა პოპულაციაში, როდესაც თითოეული მათგანის სიხშირე აღემატება სიხშირეს, რომელიც განმეორებითი მუტაციის შემთხვევაში იქნებოდა. მიიჩნევენ, რომ ლოკუსი პოლიმორფულია იმ შემთხვევაში, თუ უფრო იშვიათი ალელის სიხშირე არის 0,01-ია, რაც ნიშნავს, რომ ჰეტეროზიგოტების სიხშირე იქნება არანაკლებ 0,02-სა. ნებისმიერი ალელი, რომელიც გეხვდება ამაზე უფრო დაბალი სიხშირით *იშვიათი ვარიანტია.*

პოლიპლოიდი – ძირითადი ჰაპლოიდური ქრომოსომის რიცხვის ნებისმიერი ჯერადი რიცხვი, დიპლოიდურის გარდა: 3n, 4n და ა.შ.

პრაიმერი – მოკლე ოლიგონუკლეოტიდი, რომელიც შექმნილია ერთძაფიანი დნმ-ის მატრიცასთან ჰიბრიდიზაციისთვის და წარმოშობს თავისუფალი დნმ-ის ბოლოს; ამ თავისუფალ ბოლოზე დნმ-პოლიმერაზას შეუძლია მიუმატოს ფუძეები და წარმოქმნას მატრიცის კომპლემენტარული დნმ.

პრეიმპლანტაციური დიაგნოზი – პრენატალური დიაგნოზის სახესხვაობა, როდესაც უჯრედს მოაცილებენ in vitro განაყოფიერებულ მრავალუჯრედიან ემბრიონს და იკვლევენ დაავადების გამომწვევი მუტაციის მატარებლობაზე.

პრემუტაცია – არამდგრადი განმეორებების დარღვევებში (მაგ., ფრაგილური X სინდრომის შემთხვევაში) განმეორებათა რიცხვის ზომიერი ექსპანსია, რომელიც მეიოზის დროს კიდევ უფრო იზრდება და იწვევს ლეტალურ დარღვევებს ნაყოფში. პრემუტაცია შესაძლოა იყოს ასიმპტომური, მაგ., ჰანტინგტონის დაავადების დროს, ან შესაძლოა იყოს დაკავშირებული კონკრეტულ სინდრომთან, როგორიცაა *ფრაგილური X–ასოცირებული ტრემორ/ატაქსიური სინდროში* ინდივიდებში, რომელთაც აქვთ FMR1 გენის ტრიპლეტის განმეორების ექსპანსიები პრემუტაციურ დონეზე.

პრობანდი – ოჯახის დაავადებული წევრი, ვისი მიზეზითაც დაიწყეს ოჯახის გამოკვლევა. მას კიდევ უწოდებენ საკვლევ პირს.

პროკარიოტი – მარტივი ერთუჯრედიანი ორგანიზმი, როგორიცაა მაგ., ბაქტერია, რომელსაც არ გააჩნია ბირთვი *იხ. ეუკარიოტი.*

პრომოტორი – დნმ-ის თანამიმდევრობა, რომელიც მდებარეობს გენის 5^1 ბოლოზე, საიდანაც იწყება ტრანსკრიფცია.

პროტეომი – დროის გარკვეულ მონაკვეთში უჯრედში, ქსოვილსა და ორგანიზმში არსებული ყველა ცილის ერთობლიობა. შეადარეთ *ტრანსკრიფტომას,* რომელიც წარმოადგენს რნმ-ის ყველა ტრანსკრიფტის ერთობლიობას და გენომს – დნმ-ის ყველა თანამიმდევრობას.

პროტეომიკა – ბიოქიმიის დარგი, რომელიც ახდენს მოცემულ უჯრედში ან ქსოვილში არსებული ყველა ცილის სტრუქტურისა და ფუნქციის ანალიზს და დახარისხებას.

პროტო-ონკოგენი – ნორმალური გენი, რომელიც გარკვეულწილად მონაწილეობს უჯრედის დაყოფაში ან მის პროლიფერაციაში და რომელიც შესაძლოა გააქტივდეს მუტაციით ან სხვა რაიმე მექანიზმით და გარდაიქმნას ონკოგენად.

პროფაზა – უჯრედის დაყოფის პირველი ფაზა, რომლის დროსაც შესაძლებელია ქრომოსომების, როგორც დისკრეტული სტრუქტურების, ვიზუალიზაცია; იწყება ქრომოსომების გასქელება და დამოკლება. პირველი მეიოზური დაყოფის პროფაზა კიდევ ხასიათდება ჰომოლოგიური ქრომოსომების დაწყვილებით.

საგვარტომო – სამედიცინო გენეტიკაში, მემკვიდრული ნიშნის ოჯახური ანამნეზი ან ოჯახური ისტორიის სქემა, რომელზეც აღნიშნულია ოჯახის წევრები, მათი კავშირი პრობანდთან, აგრეთვე მათი მდგომარეობა (სტატუსი) გარკვეულ ნიშანთან მიმართებაში.

საგვარტომოს დაავადებული წევრის კვლევის მეთოდი – შეჭიდულობის ანალიზის არამოდელური მეთოდი, რომელიც რეგულარულად აფასებს, რამდენად უფრო ხშირად აქვთ დაავადებულ ნათესავებს საზიარო ალელები ლოკუსში, ვიდრე ეს მოსალოდნელია მათ შორის მხოლოდ ოჯახური კავშირების გათვალისწინებით. თუ ნათესავები სიბსები არიან, მაშინ ამ მეთოდს შეჭიდულობის ანალიზის *დაავადებული სიბსების მეთოდს* უწოდებენ.

საერთო კონტროლის გენები – სიმსივნის სუპრესორი გენები, რომლებიც არაპირდაპირ მონაწილეობენ უჯრედული პროლიფერაციის გაკონტროლების პროცესში დაზიანებული დნმ-ია რეპარაციის და გენომის ერთიანობის შენარჩუნების გზით; ამით ისინი იცავენ პროტოონკოგენებს და უჯრედული ციკლის მცველ სიმსივნის სუპრესორ გენებს მუტაციებისაგან, რომლებსაც შეუძლია გამოიწვიოს სიმსივნის განვითარება.

საზიანო სელექცია – ამ ტერმინს იყენებენ დაზღვევის სამსახურებში ისეთი ვითარების დასახასიათებლად, როდესაც კომპანიას შედარებით მაღალი გასავალი აქვს ისეთი კლიენტების მომსახურებისას, რომლებსაც აქვთ დაავადების, ინვალიდობის ან ლეტალური პათოლოგიის გაზრდილი რისკი, იციან ამის შესახებ, მაგრამ ფარავენ ინფორმაციას. შესაბამისად, იქმნება დისპროპორცია მაღალი და დაბალი რისკის მქონე ინდივიდების მომსახურების ხარჯებს შორის; სადაზღვევო პრემიუმები, რომლის დაწესებისას დაზღვევის სამსახურები ეყრდნობიან რისკის საერთო პოპულაციურ მაჩვენებლებს, კლიენტთა მომსახურების ხარჯების არაადექვატურია.

საზიარო გენის სინდრომი – სინდრომი, რომლის მიზეზია ქრომოსომული დნმ-ის *მიკროდელეცია* და რომელიც ვრცელდება ორ ან მეტ ზიარ ლოკუსებზე. მას კიდევ *სეგმენტურ ანეუსომიას* უწოდებენ.

საილენსერი – თანამიმდევრობა, რომელიც მოქმედებს cis-მდგომარეობაში (ანუ იმავე ქრომოსომაზე) და თრგუნავს ახლომდებარე გენის ტრანსკრიპციას. საილენსერი შეიძლება იყოს გენის წინ ან მის შემდეგ, ჰქონდეს ისეთივე ან საპირისპირო მიმართულება (განსხვავებით *ენჰანსერებისაგან*).

საკვლევი პირი (პრობანდი) – გენეტიკური დარღვევის მატარებელი ოჯახის წევრი, ვისი მიზეზითაც ტარდება გენეალოგიური ანალიზი.

საკონსულტაციო პირი – ტერმინი გამოიყენება გენეტიკურ კონსულტაციაში; ადამიანი, რომელიც მიმართავს გენეტიკოს – კონსულტატს გენეტიკური ინფორმაციის მისაღებად.

სამმაგი სტრუქტურა – სამგანზომილებიანი კონფიგურაცია.

სანათესაო – ოჯახი, ფართო მნიშვნელობით.

სარგებლობის მოტანა – ეთიკური პრინციპი, რომელიც გულისხმობს სხვა ადამიანის სასიკეთო ქცევას.

სასქესო ქრომატინი – იხ. ბარის სხეულაკი.

სასქესო ქრომოსომები – X და Y ქრომოსომები.

სატრანსპორტო რნმ – იხ. რნმ.

საუზერნ-ბლოტინგი - ინგლისელი ბიოქიმიკოსის, Ed. Southcern-ის მიერ შემუშავებული მეთოდი, რომლის მიხედვით, თავდაირველად, სპეციალურ ფილტრებზე გადააქვთ დნმ. აქ ხდება მისი დაჭრა ფერმენტებით და შემდეგ კი გატარება გელ-ელექტროფორეზის აპარატში დნმ-ის ფრაგმენტების ზომის მიხედვით დასაცალკევებლად. შემდეგ შეიძლება ფილტრზე დარჩენილი სპეციფიკური დნმ-ის მოლეკულების დეტექცია მონიშნულ ზონდებთან ჰიბრიდიზაციის გზით.

სეგმენტური ანეუსომია – ქრომოსომული წყვილის ერთი ქრომოსომიდან მცირე სეგმენტის დაკარგვა, რის გამოც ამ სეგმენტის შესაბამისი გენები ჰომოლოგიურ ქრომოსომაზე ჰემიზიგოტურ მდგომარეობაში აღმოჩნდებიან. იხ. აგრეთვე *მოსაზღვრე გენის სინდრომი*.

სეგმენტური დუბლიკაცია – იხ. *სეგმენტური ანეუსომია*

სეგრეგაცია – გენეტიკაში, ჰომოლოგიური ქრომოსომების დაცალკავება მეიოზის პროცესში.

სეგრეგაციული ანალიზი – სტატისტიკური მეთოდი, რომელიც შეაფასებს ოჯახებში ინდივიდების ფენოტიპებს ნიშნის ან დაავადების მემკვიდრულობის მოდის განსაზღვრის მიზნით.

სელექცია –- პოპულაციურ გენეტიკაში იმ ძალთა მოქმედება, რომლებიც განსაზღვრავს პოპულაციაში გენოტიპის შედარებით შემგუებლობას და ამგვარად გავლენას ახდენს გენის სიხშირეზე.

სენტიმორგანი – ქრომოსომაში გენებს შორის მანძილი; სახელწოდება წარმოსდგება თომას ჰანტ მორგანის სახელისაგან. ორი ლოკუსი დაშორებულია ერთმანეთისგან 1 სენტიმორგანით, თუ მათ შორის რეკომბინაცია ვლინდება მეიოზის შემთხვევათა 1%-ში.

სიბსები – ყველა და-ძმა ოჯახში.

სიბსი – ძმა ან და.

სიმსივნის სუპრესორი გენი – უჯრედის პროლიფერაციის რეგულაციაში მონაწილე გენი. რეცესიული მუტაციებმა შეიძლება გამოიწვიონ სიმსივნის განვითარება, როგორც ეს ხდება რეტინობლასტომის გენის ან p53 გენის შემთხვევაში. შეადარეთ *ონკოგენს*.

სინაფსი – დაწყვილებული ჰომოლოგიური ქრომოსომების ძლიერ დაახლოება პირველი მეიოზური გაყოფის პროფაზაში.

სინდრომი – თავისებური დამახასიათებელი ნიშნების მქონე ანომალიები, რომლებსაც, სავარაუდოდ, უნდა აკავშირებდეს საერთო გამომწვევი მიზეზები.

სინპოლიდაქტილია – ხელის მტევნების და ფეხის ტერფების თანდაყოლილი დეფექტი, რომლისთვისაც დამახასიათე-

ბელია ზედმეტთითიანობა და მოსაზღვრე ფალანგების შეზრდა.

სინტენია – ერთ და იმავე ქრომოსომაში ორი და მეტი გენური ლოკუსის ფიზიკური თანაარსებობა დამოუკიდებლად იმისა, არიან თუ არა ისინი შეჭიდული.

სისხლით მონათესავენი – პირები, რომლებიც საერთო წინაპრისგან წარმოიშვნენ.

სისხლის ჯგუფი – ფენოტიპი, რომელსაც განაპირობებს გენეტიკურად დეტერმინირებული სისხლის ერითროციტული ანტიგენები. ის ანტიგენები, რომლებიც წარმოქმნილია ალელურ გენთა ნაკრებებით შეადგენა სისხლის ჯგუფების სისტემას.

სოლენოიდი – ნუკლეოსომების კომპაქტიზებული მწკრივებისაგან აგებული ფიბრილა, რომელიც წარმოქმნის ქრომატინის ორგანიზაციის ფუნდამენტურ ერთეულს.

სომატური მუტაცია – მუტაცია, რომელიც ხდება სომატურ (არა გერმინაციულ) უჯრედებში.

სომატური რეკონსტრუირება – დნმ-ის თანმიმდევრობათა გადალაგება (გადანაწილება) ქრომოსომებში ან ლიმფოციტების წინამორბედ უჯრედებში.

სპლაისინგი – სპლაისინგი ამოჭრის ინტრონებს და ერთმანეთთან გადააბამეს ეგზონებს პირველადი ტრანსკრიფტიდან მომწიფებული ი-რნმ-ის წარმოსაქმნელად.

სპორადული – სამედიცინო გენეტიკაში, დაავადება, რომელიც არ არის მშობლისეული დაავადების გამომწვევი ალელის მემკვიდრეობის შედეგი. ხშირად გამოწვეულია ახალი გერმინაციული ან სომატური მუტაციით.

სტრატიფიკაცია – სიტუაცია, როდესაც პოპულაციაში შემავალი ერთი ქვეჯგუფის წარმომადგენლებს არ შეუძლიათ სხვა ქვეჯგუფის წარმომადგენლებთან თავისუფალი და შემთხვევითი დაწყვილება.

სტრუქტურული ცილა – ცილა, რომელიც სტრუქტურულ როლს ასრულებს ორგანიზმში. ასეთია, მაგალითად, კოლაგენი.

სტრუქტურული გენი – გენი, რომელიც კოდირებს რომელიმე სახის რნმ-ს ან ცილოვან პროდუქტს.

სუბმეტაცენტრული – ქრომოსომის ტიპი განსხვავებული სიგრძის მხრებით.

სქესით შეზღუდული – ნიშან-თვისება, რომელიც მხოლოდ ერთი სქესისთვისაა დამახასიათებელი და არ გვხვდება მეორეში, მიუხედავად იმისა, რომ ამ ნიშნის განმსაზღვრელი გენი არ არის X-შეჭიდული.

სქესთან-შეჭიდული – მოძველებული ტერმინი X-შეჭიდულისათვის, ახლა ის ნაკლებად გამოიყენება.

სქესზე დამოკიდებული – ნიშან-თვისება, რომელიც არ არის X-შეჭიდული, მაგრამ განსხვავებული სიხშირით და ხარისხით ვლინდება მამაკაცებში და ქალებში.

ტანდემური განმეორებადობები – ერთი და იმავე (ან მსგავსი) დნმ-ის თანამიმდევრობის ორი ან მეტი ასლი, რომელიც ქრომოსომის გასწვრივ განლაგებულია "თავი-ბოლოს" პრინციპით.

ტელომერა – თითოეული ქრომოსომის მხრის დაბოლოება. ადამიანის ტელომერები ბოლოვდება (TTAGGG) თანამიმდევრობის ტანდემური ასლებით, რომლებიც საჭიროა ქრომოსომის ბოლოების სათანადო რეპლიკაციისთვის.

ტელომერაზა – რიბონუკლეოპროტეინის რევერს-ტრანსკრიფტაზა, რომელიც მატრიცად იყენებს საკუთარ რნმ-ს, რათა დაამატოს ტელომერებს სახეობა-სპეციფიკური ჰექსამერები (ადამიანის შემთხვევაში, TTAGGG).

ტელოფაზა – უჯრედის გაყოფის სტადია, რომელიც იწყება იმის შემდეგ, რაც გაყოფადი უჯრედის შვილეული ქრომატიდები მიაღწევენ პოლუსებს და გრძელდება, სანამ ორი შვილეული უჯრედი არ მიიღებს ინტერფაზული უჯრედის სახეს.

ტერატოგენი – აგენტი, რომელიც იწვევს თანდაყოლილ სიმახინჯეებს ან მათი სიხშირის გაზრდას.

ტერმინალური კოდონი – სამი კოდონიდან (UAG, UAA და UGA) ერთი, რომელიც ამთავრებს პოლიპეპტიდის სინთეზს. სხვაგვარად მას *stop-კოდონს* უწოდებენ. (იხ. ცხრილი 3-1).

ტრანზიციის მუტაცია – ერთი პურინის ჩანაცვლება მეორე პურინით, ან ერთი პირიმიდინის ჩანაცვლება მეორე პირიმიდინით.

ტრანს- – გამოხატავს ორ ჰომოლოგიურ ქრომოსომაში ერთმანეთის გარდიგარდმო მდებარე ორი თანამიმდევრობის ურთიერთდამოკიდებულებას ან ცილასა და ქრომოსომის ლოკუსს შორის ურთიერთმოქმედებას. სიტყვასიტყვით ნიშნავს "გარდიგარდმოს". შეადარეთ *cis*-ს.

ტრანსკრიფცია – უჯრედის ბირთვში ერთძაფიანი რნმ-ის მოლეკულის სინთეზი დნმ-ის მატრიციდან, რომელიც რნმ-პოლიმერაზათი კატალიზდება.

ტრანსკრიფციის ფაქტორი – ცილების ერთ-ერთი დიდი კლასი, რომელიც ახდენს ტრანსკრიფციის რეგულაციას სხვა ტრანსკრიფციულ ფაქტორებთან და რნმ-პოლიმერაზასთან დიდი კომპლექსების წარმოქმნის გზით, რომლებიც ქიმიური ბმით უკავშირდებიან გენების რეგულატორულ უბნებს და ხელს უწყობენ ან ინჰიბირებენ ტრანსკრიფციის პროცესს.

ტრანსლაცია – პოლიპეპტიდის სინთეზი ი-რნმ-ის მატრიციდან.

ტრანსლოკაცია – ერთი ქრომოსომის სეგმენტის გადატანა მეორე ქრომოსომაზე. თუ ორი არაჰომოლოგიური ქრომოსომა ერთმანეთს უცვლის უბნებს, ტრანსლოკაცია იქნება *რეცი-*

პროკული. იხ. აგრეთვე *რობერტსონული ტრანსლოკაცია.*

ტრანსვერსია – მუტაცია, გამოწვეული პურინის პირიმიდინით ჩანაცვლებით ან, პირიქით.

ტრანსფორმაცია – ზოგიერთი უჯრედული ხაზის, მათ შორის სიმსივნურის, in vitro დამახასიათებელი მოვლენა – კულტურაში განუსაზღვრელი ზრდის უნარი. უფრო ზოგადად, in vivo პროცესი, რომლის დროს ქსოვილის ნორმალური უჯრედი სიმსივნურ უჯრედად გარდაიქმნება.

ტრიპლოიდური – თითოეული ქრომოსომის სამი ასლის შემცველი უჯრედი ან ასეთი უჯრედების მქონე ინდივიდი.

ტრისომია – მდგომარეობა, როდესაც მოცემული ქრომოსომა ჩვეულებრივი წყვილის ნაცვლად, სამი ასლითაა წარმოდგენილი, როგორც ამას ადგილი აქვს 21-ე ქრომოსომის ტრისომიის (დაუნის სინდრომის) შემთხვევაში.

ტ-რნმ – სატრანსპორტო რნმ; იხ. *რნმ.*

ტყუპების ანალიზი – ფენოტიპის ან ნიშნის მიხედვით კონკორდანტული თუ არაკონკორდანტული ტყუპების არამოდელური შეჭიდულობის ანალიზის ფორმა; მთელი გენომის მასშტაბით ხდება ლოკუსების კვლევა საზიარო ალელების გამოვლენის მიზნით და მათი შედარება თეორიულად მოსალოდნელ 50%-იან საშუალო მაჩვენებელთან.

ულტრასონოგრაფია – მეთოდი, რომელშიც სხეულის შინაგანი ორგანოების გამოსაკვლევად გამოიყენება მაღალი სიხშირის ბგერითი ტალღები; მოსახერხებელია პრენატალურ დიაგნოსტიკაში.

უნიპარენტული დისომია – კარიოტიპში სპეციფიკური ქრომოსომის ორი ასლის არსებობა, როდესაც ორივე მათგანი მემკვიდრეობით არის მიღებული ერთი მშობლისგან, ხოლო მეორე მშობლის ისეთივე ქრომოსომა სრულიად არ გვხვდება. თუ სახეზეა ერთი მშობლისეული წყვილის ორივე ჰომოლოგი, ასეთ მდგომარეობას **ჰეტეროდისომიას** უწოდებენ. თუ ერთი მშობლისეული ქრომოსომის ჰომოლოგი დუბლიცირებული სახითაა წარმოდგენილი, მაშინ ამ მოვლენას **იზოდისომია** ეწოდება. იხ. *პრადერ-ვილის სინდრომი* და *ანგელმანის სინდრომი* ტექსტში.

უნიკალური თანამიმდევრობის დნმ – დნმ-ის ტიპი, რომელიც გენომის უმთავრეს ნაწილს შეადგენს.

უჯრედის მეტაბოლური გზა – უჯრედის მიერ საბოლოო ჩამოყალიბებამდე განვლილი განვითარების გზა. ემბრიონული *მეტაბოლური გზის რუკა* წარმოადგენს ემბრიონის ყველა ნაწილის მეტაბოლური გზის სრულ, დეტალურ აღწერილობას.

უჯრედშიდა მასა – ძუძუმწოვრების ემბრიონის პრეიმპლანტაციური უჯრედების მცირე ჯგუფი, რომელიც იმპლანტაციის შემდეგ გადაიქცევა პრიმიტიულ ექტოდერმად (ან ეპიბლასტად), რაც შემდგომ დასაბამს აძლევს ემბრიონს (და არა პლაცენტას).

უჯრედული ციკლი – ორ თანამიმდევრულ მიტოზურ დაყოფას შორის პერიოდი, რომელიც აღწერილია ტექსტში. შედგება G_1, S, G_2 და M სტადიებისგან.

უჯრედული ციკლის მცველი გენები (Gatekeeper genes) – სიმსივნის სუპრესორი გენები, რომლებიც უშუალოდ არეგულირებენ უჯრედის პროლიფერაციას.

ფაზა – ორი სინტენიური ლოკუსის მიხედვით ჰეტეროზიგოტ ინდივიდში გამოსახავს, თუ პირველი და მეორე ლოკუსის რომელი ალელებია ერთ და იმავე ქრომოსომაში. შეადარეთ *დაწყვილებას.*

ფარდობითი რისკი – იმ ინდივიდებს Odds-ის მნიშვნელობებს, რომლებსაც საზიარო აქვთ გარკვეული ფაქტორი (მაგ. გენოტიპი, გარემო პირობები ან წამალი), განუვითარდეთ დაავადება ან რომელიმე ნიშანი, ადარებენ ინდივიდების Odds-ის მნიშვნელობებს, რომლებიც მოკლებული არიან აღნიშნულ ფაქტორს. იმ ინდივიდებისათვის, რომლებიც ატარებენ ფაქტორს Odds-ის მნიშვნელობა, რომ ისინი დაავადებული იქნებიან =a/b. იმ ინდივიდებისათვის, რომლებიც მოკლებული არიან აღნიშნულ ფაქტორს მათთვის Odds-ის მნიშვნელობა, რომ დაავადებული იქნებიან =c/d; ფარდობითი რისკი = (a/b)/(c/d)=ad/bc. [ზუსტად რომ ვთქვათ, ფარდობითი რისკის ასეთი განსაზღვრება იგივეა, რაც **დაავადების** ფარდობითი რისკი. ტრადიციული ფარდობითი რისკი, რომელსაც ეპიდემიოლოგიაში იყენებენ, არის **ექსპოზიციის** ფარდობითი რისკი, რომელიც ერთმანეთს ადარებს იმ მნიშვნელობებს, რომ კონკრეტული დაავადებით შეპყრობილი ინდივიდები განიცდიდნენ გარკვეული ფაქტორის ზემოქმედებას = (a/c); ამ სიდიდეს ადარებენ რისკის თანაფარდობას, რომ ჯანმრთელმა ინდივიდებმა განიცადეს აღნიშნული ფაქტორის ზემოქმედება, რაც = (b/d), ასეთ შემთხვევაში ფარდობითი რისკი = (a/c) (b/d). ყურადღება მიაქციეთ, რომ ორივე ფორმულაში, მიღებული შედეგი = ad/bc. დაავადების ფარდობითი რისკის ფორმულის გამოყენება გვეხმარება, არითმეტიკულად გამოვსახოთ, რომ დაავადების ფარდობითი რისკი ახლოს დგას შედარებითი რისკის თანაფარდობასთან, როდესაც დაავადება იშვიათია (c<<d და a<<b). იხ. *შეფარდებითი რისკი.*

ფარმაკოგენეტიკა – ბიოქიმიური გენეტიკის დარგი, რომელიც შეისწავლის გენეტიკური ცვალებადობის გავლენას წამლის პასუხსა და მეტაბოლიზმზე.

ფარმაკოგენომიკა – გენომური ინფორმაციის ან მეთოდების გამოყენება ფარმაკოგენეტიკური პრობლემების გადასაჭრელად.

ფარმაკოდინამიკა – წამლის ან მისი მეტაბოლიტების ზეგავლენა ფიზიოლოგიურ ფუნქციაზე და მეტაბოლურ ჯაჭვებზე.

ფარმაკოკინეტიკა – ინტენსივობა, რომლითაც ორგანიზმი ადსორბირებს, გადაიტანს და გამოჰყოფს წამალს ან მის მეტაბოლიტებს.

ფენოკოპია – სპეციფიკური გენოტიპით განსაზღვრულ ფენოტიპს მიმსგავსებული ფენოტიპი, რომელსაც განაპირო-

ბებს ნორმალური გენოტიპისა და გარემო ფაქტორების ურთიერთმოქმედება.

ფენოტიპი – ინდივიდში გამოვლენილი ბიოქიმიური, ფიზიოლოგიური და მორფოლოგიური მახასიათებლები, რომლებიც განისაზღვრება მისი გენოტიპით და იმ გარემოთი, სადაც ის ექსპრესირებს. უფრო ვიწრო გაგებით, ანომალიები, გამოწვეულია გარკვეული მუტანტური გენის მიერ.

ფეტოსკოპია – ჩანასახზე პირდაპირი ვიზუალური დაკვირვების მეთოდი.

ფიზიკური რუკა - რუკა, რომელზეც ასახულია გენების და მარკერების თანამიმდევრობა ქრომოსომის გასწვრივ და მათი დაშორებები ციტოგენეტიკური ბენდებიდან ან ფუძეთა წყვილებიდან. ფიზიკურ კარტირებას ატარებენ არა შეჭიდულობის ანალიზის მონაცემებით, არამედ შემდეგი მეთოდებით: რადიაციული ჰიბრიდული კარტირება, ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაცია (FISH) და ნუკლეოტიდთა სექვენირება.

ფილადელფიური ქრომოსომა (PH¹) - სტრუქტურულად ანომალიური 22-ე ქრომოსომა, რომელიც ძალზე ხშირია ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემიით დაავადებული ავადმყოფების ძვლის ტვინის უჯრედებში. დარღვევა წარმოადგენს რეციპროკულ ტრანსლოკაციას 22q-ს და 9q-ს დისტალურ ნაწილებს შორის.

ფლანკირებული თანამიმდევრობა – გენის უბანი, რომელიც წინ მდებარეობს ან მოსდევს ტრანსკრიბირებულ უბანს.

ფრაგილური საიტი – არაღებვადი უბანი მეტაფაზურ ქრომოსომაში, როგორიცაა, მაგალითად, ფრაგილური Xq27 უბანი ფრაგილური X ქრომოსომის სინდრომის შემთხვევაში.

ფრეიმშიფტ-მუტაცია – დელეციის ან ინსერციის ტიპის დარღვევა, რომელიც არ არის სამი ფუძე წყვილის ჯერადი და, ამდენად, ინვევს გენის ათვლის ჩარჩოს წანაცვლებას.

ფსევდოაუტოსომური უბანი – X- ან Y ქრომოსომის სეგმენტი, რომელიც მდებარეობს შესაბამისი p და q მხრების ყველაზე დისტალურ ნაწილში, სადაც მამრობითი სქესის უჯრედების მეიოზის დროს ადგილი აქვს კროსინგოვერს. ნიშნები, რომლებიც გამოწვეულია ფსევდო-აუტოსომურ ლოკუსებში მდებარე ალელებით გადაეცემა შთამომავლობით როგორც აუტოსომური ნიშნები, მიუხედავად იმისა, რომ ეს ლოკუსები მდებარეობს სასქესო ქრომოსომებში.

ფსევდოგენი –1.გენური ოჯახის არააქტიური გენი, რომელიც წარმოშობილია წინაპრის აქტიური გენის მუტაციით და მდებარეობს ქრომოსომის იმავე უბანში, სადაც მდებარეობს მისი ფუნქციური ანალოგი *(არაპროცესირებული ფსევდოგენი)* 2. ი–რნმ-დან გადაწერილი დნმ-ასლი, რომელიც მიიღება რეტროტრანსპოზიციით და ხდება მისი შემთხვევითი ჩართვა გენომში (*პროცესირებული ფსევდოგენი*). პროცესირებული ფსევდოგენები თითქმის არასოდეს არიან ფუნქციური.

ფსევდოდეფიციტური ალელი –კლინიკურად კეთილთვისებიანი ალელია, რომელსაც დაქვეითებული აქვს ფუნქციური აქტივობა in vitro ანალიზის მიხედვით, თუმცა in vivo აქვს საკმარისი აქტივობა ჰაპლოუკმარისობის პრევენციისთვის.

ფსევდომოზაიციზმი – ერთეული ციტოგენეტიკურად ანომალიური უჯრედის გამოვლენა ქორიონული ხაოს ნიმუშის ან ამნიოცენტეზის ციტოგენეტიკური ანალიზის დროს. როგორც წესი მას მიიჩნევენ არტეფაქტად და არ ანიჭებენ კლინიკურ მნიშვნელობას.

ფუნქციის დაკარგვის მუტაცია – მუტაცია, რომელიც დაკავშირებულია ცილის ერთი ან რამდენიმე ნორმალური ფუნქციის დაქვეითებასთან ან სრულ დაკარგვასთან.

ფუნქციის გაძლიერების მუტაცია – მუტაცია, დაკავშირებული ცილის ერთი ან რამდენიმე ნორმალური ფუნქციის ზრდასთან. არ უნდა შეგვეშალოს *ახალი ნიშნის გამომწვევ მუტაციაში.*

ფუძეთა წყვილი – კომპლემენტური ნუკლეოტიდური ფუძეების წყვილი, გვხვდება ორძაფიან დნმ-ში. ხმარობენ როგორც დნმ-ის მიმდევრობის სიგრძის საზომ ერთეულს.

ქიაზმა – პირდაპირი მნიშვნელობით, ჯვარედინი. ტერმინი გამოხატავს ჰომოლოგიურ ქრომოსომებში ქრომატიდული ძაფების გადაჯვარედინებას, რომელიც მოჩანს პირველი მეიოზური გაყოფის დიპლონემაში. როგორც მიიჩნევენ, ქიაზმები ასახავს ქრომოსომული მასალის გაცვლას (კროსინგოვერს) ქრომოსომული წყვილის წევრებს შორის.

ქიმერა – ინდივიდი, რომელიც შედგება ორი გენეტიკურად განსხვავებული ზიგოტიდან წარმოშობილი უჯრედებისაგან. ადამიანებში *სისხლის ჯგუფის ქიმერები* მიიღება საშვილოსნოში დიზიგოტური ტყუპების მიერ ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ურთიერთგაცვლის შედეგად; *დისპერმიული ქიმერები* ძალზე იშვიათია და მიიღება ერთ ინდივიდში ორი ზიგოტის შერწყმის შედეგად. ქიმერიზმი ყოველთვის თან ახლავს ტრანსპლანტაციას.

ქიმიური ინდივიდუალობა – ტერმინი, რომელიც დაამკვიდრა არჩიბალდ გაროდმა ინდივიდის ბიოქიმიურ შენებაში ბუნებრივად წარმოშობილი განსხვავებების აღსანიშნავად.

ქორიონის ხაოს ნიმუშის აღება (CVS) – პროცედურა, რომელიც გამოიყენება პრენატალურ დიაგნოსტიკაში ორსულობის მე-8 – მე-10 კვირას. ანალიზისათვის საჭირო ნაყოფის ქსოვილის აღება ხდება ქორიონის ხაოდან ტრანსცერვიკალურად ან ტრანსაბდომინალურად ულტრასონოგრაფიული კონტროლის ქვეშ.

ქრომატიდები – ქრომატინის ორი პარალელური ძაფი, რომლებიც შეკავშირდებიან ცენტრომერის უბანში და დნმ-ის სინთეზის შემდეგ წარმოქმნიან ქრომოსომას;

ქრომატინი – დნმ-ისა და ცილების კომპლექსი, რომლისგანაც შედგება ქრომოსომები. იხ. აგრეთვე *ნუკლეოსომა.*

ქრომოსომა – უჯრედის ბირთვის ძაფისებური სტრუქტურა; შედგება ქრომატინისაგან და ატარებს გენეტიკურ ინფორმაციას (დნმ-ს).

ქრომოსომათა განბნევა – დაყოფადი უჯრედის ქრომოსომების ნაკრები, როგორი სახითაც ის მოჩანს მოკროსკოპში მეტაფაზის ან პრომეტაფაზის სტადიაზე.

ქრომოსომის შესაღები ზონდი – მრავალი ლოკუსის მომცველი ზონდი, შექმნილი ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაციისათვის (FISH-თვის), რომელიც ჰიბრიდიზირებს მხოლოდ ერთ კონკრეტულ ქრომოსომასთან ან ქრომოსომის მხართან.

ქრომოსომული დარღვევა – კლინიკური მდგომარეობა, გამოწვეული ქრომოსომის ანომალიური კონსტიტუციით, რომელიც მოიცავს ქრომოსომული მასალის დუბლიკაციას, დაკარგვას ან გადაჯგუფებას.

ქრომოსომული თანამგზავრი – ქრომატინის მცირე მასა აკროცენტრული ქრომოსომის თითოეული ქრომატიდის მოკლე მხრის ბოლოზე, რომელიც შეიცავს რიბოსომული რნმ-ის გენებს. არ უნდა შეგვეშალოს *სატელიტურ დნმ-ში.*

ქრომოსომული მუტაცია – გენეტიკური მასალის ცვლილება ქრომოსომულ დონეზე.

ქრომოსომული სეგრეგაცია – ქრომოსომების ან ქრომატიდების დაცალკევება უჯრედის გაყოფის დროს ისე, რომ თითოეული შვილეული უჯრედი იღებს ქრომოსომების თანაბარ რაოდენობას.

ქსოვილშეთავსება – მასპინძელი იღებს გარკვეულ ტრანსპლანტანტს მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ იგი არის ქსოვილშეთავსებადი, ანუ, თუ ტრანსპლანტანტი არ შეიცავს მასპინძლისთვის უცხო ანტიგენებს.

ღეროვანი უჯრედი - უჯრედის ტიპი, რომელსაც შეუძლია როგორც თვითგანახლება, ისე პროლიფერაცია და დიფერენციაციაც.

ღია წაკითხვის ჩარჩო – ინტერვალი ცილის მაკოდირებელი ნუკლეოტიდის თანამიმდევრობის სასტარტო და stop-კოდონებს შორის.

შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაცია (CGH) – ფლუორესცენტული ჰიბრიდიზაციის მეთოდი, რომელიც გამოიყენება ორი განსხვავებული დნმ-ის ნიმუშის ურთიერთშედარებისათვის დნმ-ის გარკვეული სეგმენტის ან სეგმენტების შემცველობის მიხედვით. CGH მეთოდის გამოყენება შესაძლებელია მეტაფაზური ქრომოსომების ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაციის (FISH-ის) ან მრავლობითი დნმ-ის ფრაგმენტების *CGH არეზე* ჰიბრიდიზაციისათვის.

შეზღუდული პლაცენტური მოზაიციზმი – მოზაიციზმი პლაცენტიდან აღებული ქორიონული *ხაოს* ნიმუშში, რომელიც არა აქვს თვით ნაყოფს.

შემგუებულობა (*Fitness* - *ფაქტორი*) – შემდეგი თაობისთვის გენების გადაცემის ალბათობა პოპულაციის საერთო ალბათობასთან შედარებით.

შერჩევითი შეუღლება – პარტნიორის შერჩევა გარკვეული გენოტიპისთვის უპირატესობის მინიჭების გამო, ანუ, არაშემთხვევითი დაწყვილება. როგორც წესი პოზიტიურია (უპირატესობა ენიჭება იგივე გენოტიპის მქონე პარტნიორს), უფრო იშვიათად, ნეგატიურია (უპირატესობა ენიჭება განსხვავებული გენოტიპის მატარებელ ინდივიდს).

შერჩეული ჯგუფის კვლევის შედეგებიდან გადახრა – გადახრა, რომელიც არსებობს იმ შესაძლებლობებს შორის, რომ, ერთ შემთხვევაში, მოხდება დაავადებული ინდივიდების დაავადებული ნათესავების გამოვლენა, მეორე შემთხვევაში კი – ჯანმრთელი ინდივიდების დაავადებული ნათესავების გამოვლენა. ეს ხშირად იწვევს ცდომილებას ოჯახურ გამოკვლევებში.

შესაბამისი თანამიმდევრობა – გენების ან ცილების იდეალიზებული თანამიმდევრობა, სადაც ყოველი ფუძე ან ამინმჟავას ნაშთი შეესაბამება თანამიმდევრობას, რომელიც მრავალი თანამიმდევრობის შედარებისას ყველაზე ხშირად ვლინდება ამ პოზიციაში; მაგალითად, შესაბამისი თანამიმდევრობა სპლაის-დონორისათვის ან აქცეპტორული უბნებისათვის.

შესაღები ზონდი – იხ. *ქრომოსომის შეღებვის ზონდი.*

შეჭიდულობა – გენები ერთსა და იმავე ქრომოსომაში *შეჭიდულია* იმ შემთხვევაში, თუ მათი ტრანსმისია მეიოზის დროს ერთად ხდება გაცილებით უფრო ხშირად, ვიდრე ეს მოსალოდნელია შემთხვევითი მოვლენის დროს. შეადარეთ *სინტენიას.*

შეჭიდულობის ანალიზი – სტატისტიკური მეთოდი, როდესაც შეისწავლიან მშობლების და შვილების გენოტიპებს და ფენოტიპებს, რათა განსაზღვრონ – ხდება თუ არა ორი ან მეტი ლოკუსის დამოუკიდებელი განაწილება, თუ ისინი ავლენენ შეჭიდულობას მეიოზის პროცესში.

შეჭიდულობის მოდელური ანალიზი – შეჭიდულობის ანალიზი, რომელიც ემყარება დაშვებას, რომ თუ ორ ლოკუსს შორის ხდება კროსინგოვერი, უნდა არსებობდეს მემკვიდრულობის გარკვეული მოდა. ამ მეთოდს მიმართავენ, როდესაც სურთ შეაფასონ ორ ლოკუსს შორის რეკომბინაციის სიხშირე. სხვაგვარად მას უწოდებენ *პარამეტრულ შეჭიდულობის ანალიზს.*

შეჭიდულობის რუკა – ქრომოსომული რუკა, რომელიც ასახავს გენების და დნმ-ის მარკერების ურთიერთგანლაგებას ქრომოსომაში; მას ადგენენ შეჭიდულობის ანალიზით.

შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევა – ალელთა სპეციფიკური კომბინაციების არსებობა განაყოფიერების ფაზის დროს ორ ან მეტ შეჭიდულ ლოკუსში, მით უფრო ხშირია, ვიდრე ეს მოსალოდნელია პოპულაციაში შემთხვევითობაზე დამყარებულ ალელთა სიხშირის შემთხვევაში.

შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევის ბლოკი – პოლიმორფული მარკერების ერთობლიობა, რომელთა ალელებს დარღვეული აქვთ ერთმანეთის მიმართ წონასწორობა. ჩვეულებრივ, ის მოიცავს რამდენიმე კილობასიდან რამდენიმე ათეული კილობასი სიგრძის გენომის უბანს.

შვილეულ ქრომატიდთაშორისი გაცვლები - დნმ-ის სეგმენტების გაცვლა შვილეულ ქრომატიდებს შორის ოთხ ძაფიან სტადიაზე მეიოზში ან მიტოზში. მათი სიხშირე განსაკუთრებით მაღალია ბლუმის სინდრომის მქონე ავადმყოფებში.

შვილეული ქრომოსომები – ორი ინდივიდუალური ქრომოსომა, რომლებიც ფორმირდება უჯრედის გაყოფის ანაფაზის სტადიაზე, როდესაც ქრომოსომის შემადგენელი ქრომატიდული წყვილი დაცალკევდება ცენტრომერის უბანში.

შიდამეურნეობის (housekeeping) გენები – გენები, რომლებიც, ფაქტობრივად, უმეტეს ან თითქმის ყველა უჯრედში ექსპრესირდება, რადგან მათი პროდუქტები ძირითად ფუნქციებს ასრულებენ უჯრედში.

შიდამეურნეობის (housekeeping) ცილები – ცილები, რომლებიც თითქმის ყველა უჯრედში ექსპრესირდება და რომელთა ფუნქციები უზრუნველყოფს უჯრედის სტრუქტურისა და ფუნქციის შენარჩუნებას.

შინაარსიანი ძაფი – იხ. *მაკოდირებელი ძაფი.*

შუალედური თანამიმდევრობა – იხ. *ინტრონი.*

ჩანართი – მოლეკულურ ბიოლოგიაში, ვექტორში კლონირებული უცხო დნმ-ის ფრაგმენტი.

ჩანასახოვანი შრე – უჯრედების სამი შრიდან (*ექტოდერმა, მეზოდერმა* და *ენტოდერმა)* ერთი, რომელიც ვითარდება უჯრედშიდა მასიდან და ჩანასახის სხვადასხვა ქსოვილად ყალიბდება.

ჩარჩოსშიდა დელეცია – დელეცია, რომელიც არ არღვევს გენის ნორმალურ ათვლის ჩარჩოს.

ცენტრომერა – ქრომოსომის პირველადი ჭიმი; უბანი, სადაც შეკავშირებული არიან შვილეული ქრომატიდები და სადაც ფორმირდება კინეტოქორი; განაპირობებს ქრომოსომების ნორმალურ სეგრეგაციას მიტოზსა და მეიოზში.

ცენტროსომები – უჯრედის ცენტრის წყვილი, რომელიც განაპირობებს მიტოზური თითისტარას მიკროტუბულების ფორმირებას; მოჩანს დაყოფადი უჯრედის პოლუსებზე გვიან პროფაზაში.

ცის- – გამოხატავს ერთი და იმავე ქრომოსომის ორ მიმდევრობას შორის ურთიერთკავშირს, რაც სიტყვა-სიტყვით ნიშნავს "უახლოეს მხარეს".

ციტოგენეტიკა –სწავლება ქრომოსომების შესახებ.

ციტოტროფობლასტი – ნაყოფის ქორიონული ხაოს უჯრედები, რომელთა ნიმუშებს იყენებენ კარიოტიპირებისათვის და დნმ-ის ანალიზისთვის.

წარმოშობით იდენტური – ოჯახის ორი წევრი, რომელთაც ლოკუსში აქვთ საერთო წინაპრისგან მემკვიდრეობით მიღებული ერთი და იგივე ალელი ან ალელები.

წერტილოვანი მიკროფრაგმენტები – ძალიან მცირე ზომის დამატებითი ქრომოსომული ფრაგმენტები; გენის ამპლიფიკაციის ერთ-ერთი ფორმა.

წერტილოვანი მუტაცია – ერთი ნუკლეოტიდის ფუძეთა წყვილის ცვლილება დნმ-ში.

ხაზი – უჯრედის თაობა, როდესაც ექსპერიმენტის მსვლელობისას უჯრედს ისე მონიშნავენ, რომ შესაძლებელი იყოს მისგან წარმოშობილი ყველა უჯრედის იდენტიფიკაცია.

ჯაჭვის ტერმინაციის მუტაცია – მუტაცია, რომელიც წარმოშობს stop კოდონს, და, შესაბამისად, აღარ ხდება პოლიპეპტიდური ჯაჭვის შემდგომი სინთეზი.

ჰაპლოიდური – ნორმალური გამეტის ქრომოსომების რიცხვი, სადაც ყოველი ქრომოსომული წყვილი მხოლოდ ერთი წევრითაა წარმოდგენილი.

ჰაპლოტიპების რუკა (Hap Map) – ჰაპლოტიპების ნაკრები, რომელიც *tag* ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმებით განისაზღვრება; განაწილებულია მთელ გენომში და გამოიყენება ასოციაციური კვლევებისათვის.

ჰაპლოტიპი – შეწყვილებული ალელების ჯგუფი ძლიერშეჭიდულ ლოკუსებში, რომელიც მემკვიდრეობით მიიღება როგორც ერთი ერთეული.

ჰაპლოუკმარისობა – გენეტიკური დაავადების მიზეზი, რომლის დროსაც ნორმალური ალელის არსებობა არასაკმარისი პირობაა დაავადების პრევენციისთვის, რადგან მეორე ალელი ატარებს ფუნქციის დაკარგვის მუტაციას.

ჰარდი-ვაინბერგის კანონი – კანონი, რომელიც ალელთა სიხშირეს გენოტიპის სიხშირესთან აკავშირებს; პოპულაციურ გენეტიკაში იყენებენ ალელების და ჰეტეროზიგოტების სიხშირის განსაზღვრისათვის, როდესაც ცნობილია დაავადების სიხშირე.

ჰემიზიგოტური – ინდივიდის გენოტიპის აღმნიშვნელი ტერმინი, რომელიც ასახავს ქრომოსომის ან ქრომოსომული სეგმენტის ერთ ცალად (ორის ნაცვლად) წარმოდგენილ მდგომარეობას. უმეტესად შეეხება X-შეჭიდულ გენებს მამაკაცში, თუმცა შეიძლება გამოვიყენოთ ქრომოსომის ნებისმიერი სეგმენტის გენების მიმართ, რომლებიც დელეცირებულია ჰომოლოგიურ ქრომოსომაში.

ჰეტერეგენულობა - იხ. *ალელური ჰეტეროგენულობა, კლინიკური ჰეტეროგენულობა, გენეტიკური ჰეტეროგენულობა* და *ლოკუსის ჰეტეროგენულობა.*

ჰეტეროდისომია - იხ. *უნიპარენტული დისომია.*

ჰეტეროზიგოტული – ინდივიდი ან გენოტიპი, რომელსაც აქვს ორი განსხვავებული ალელი ჰომოლოგიური ქრომოსომული წყვილის სათანადო ლოკუსში.

ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვა (LOH) – ნორმალური ალელის დაკარგვა ქრომოსომული წყვილის ერთ-ერთი ქრომოსო-

მის უბნიდან, რაც ჰომოლოგიური ქრომოსომის დეფექტურ ალელს აძლევს კლინიკური გამოვლენის საშუალებას; ხშირია რეტინობლასტომის, მკერდის და სხვა სიმსივნის სუპრესორი გენის მუტაციით განპირობებული სიმსივნეების შემთხვევაში.

ჰეტეროზიგოტულობის გამოვლინება – შეჭიდული დარღვევის მიხედვით ჰეტეროზიგოტი ქალი, რომელშიც, არაშემთხვევითი X-ინაქტივაციის გამო, ნიშანი კლინიკურად ვლინდება თითქმის ისეთივე სიმძიმით, როგორც ეს ხდება ჰემიზიგოტურ დაავადებულ მამაკაცებში.

ჰეტერომორფიზმი – ქრომოსომის ნორმალური მორფოლოგიური ვარიანტი ან ნორმალური შეღებვის უნარის მქონე ვარიანტი.

ჰეტეროპლაზმია – რამდენიმე სახის მიტოქონდრიული დნმ-ის არსებობა ერთი ინდივიდის მიტოქონდრიებში. შეადარეთ *ჰომოპლაზმიას.*

ჰეტეროპლოიდური – ქრომოსომათა ნებისმიერი რიცხვი ნაკრებში, რომელიც არ შეესაბამება მის ნორმალურ რაოდენობას.

ჰეტეროქრომატინი – მუქად ღებვადი ქრომატინი უჯრედის ციკლის ყველა სტადიაზე, მათ შორის ინტერფაზაშიც. როგორც წესი, ის გვიან რეპლიცირებადი და გენეტიკურად არააქტიურია. სატელიტურ დნმ-ს, რომელიც ლოკალიზებულია ცენტრომერებში, აკროცენტრული ქრომოსომების მოკლე მხრებში და 1qh, 9qh, 16qh და Yqh ქრომოსომებში მიიჩნევენ *კონსტიტუციურ ჰეტეროქრომატინად,* ხოლო არააქტიური X ქრომოსომის სატელიტურ დნმ-ს *ფაკულტატურ ჰეტეროქრომატინს* უწოდებენ.

ჰიბრიდიზაცია – 1. მოლეკულურ ბიოლოგიაში ორი კომპლემენტარული ერთჯაჭვიანი ნუკლეინის მჟავის მოლეკულების ურთიერთდაკავშირება ფუძეთა დაწყვილების წესის მიხედვით. 2. სომატური უჯრედების გენეტიკაში, ორი სხვადასხვა ორგანიზმის სომატური უჯრედის შერწყმა ჰიბრიდული უჯრედის შესაქმნელად, რომელიც აერთიანებს ორივე მშობლისეული უჯრედის გენეტიკურ ინფორმაციას.

ჰისტონები – ქრომოსომაში დნმ-თან ასოცირებული ცილები, რომლებიც მდიდარია ძირითადი ამინმჟავებით (ლიზინით ან არგინინით) და, ფაქტობრივად, უცვლელად არის შემონახული ეუკარიოტების ევოლუციის პროცესში.

ჰისტონური კოდი – ჰისტონური ვარიანტების და პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციების ნიმუში, რომელიც განსაზღვრავს ქრომატინის სპეციფიკურ თვისებებს; თავის მხრივ, ის დაკავშირებულია ეპიგენეტიკასთან და დიფერენციალურ გენურ ექსპრესიასთან.

ჰოლოენზიმი – ფუნქციური ნაერთი, წარმოქმნილი აპოფერმენტისა და მისი შესაბამისი კოფერმენტის დაკავშირების გზით.

ჰომეობოქსი გენი – კონსერვირებულ, 180 ფუძეთა წყვილის შემცველ გენის მაკოდირებელ უბანს *ჰომეობოქსი* ეწოდება. ეს უბანი კოდირებს *ჰომეოდომენად* წოდებული ცილის ფრაგმენტს. ჰომეოდომენის 60 ამინმჟავას ნაშთი ქიმიური ბმით არის დაკავშირებული დნმ-თან და სხვა ჰომეოდომენის ცილების ანალოგიურად, ჩართულია განვითარებაში მონაწილე გენების ტრანსკრიფციულ რეგულაციაში.

ჰომოგენურად ღებვადი უბნები – ქრომოსომული უბნები, რომლებიც თანაბრად იღებება და წარმოდგენილია დნმ-ის სეგმენტის ამპლიფიცირებული ასლებით.

ჰომოზიგოტა (ჰომოზიგოტური) – ინდივიდი ან გენოტიპი, რომელსაც აქვს იდენტური ალელები ჰომოლოგიური ქრომოსომული წყვილის მოცემულ ლოკუსში.

ჰომოლოგიური გენები (ჰომოლოგიური) – ერთი ან სხვადასხვა სახეობის გენები, რომელთაც მთლიანობაში აქვთ დნმ-ის მსგავსი თანამიმდევრობები; მათ, თავის მხრივ, შესაძლოა ჰქონდეთ ერთმანეთთან დაკავშირებული ბიოქიმიური ფუნქციები და წარმოშობილი იყვნენ საერთო წინამორბედი გენისგან. ორთოლოგიური და პარალოგური შეადგენენ გენები ჰომოლოგიური გენების ტიპს, თუმცა მათი მნიშვნელობა უფრო შეზღუდულია.

ჰომოლოგიური ქრომოსომები (ჰომოლოგიური) – ქრომოსომათა წყვილი, რომელთაგან ერთი ქრომოსომა მამისეულია და მეორე დედისეული. ისინი წყვილდებიან I მეიოზის დროს, განიცდიან კროსინგოვერს და დაცილდებიან ერთმანეთს მეიოზის I ანაფაზაში. მოკროსკოპში ჰომოლოგიური ქრომოსომები ერთნაირი ზომის და ფორმის სტრუქტურებად მოჩანს და ერთნაირ ლოკუსებს შეიცავენ. გამონაკლისია ორი სასქესო ქრომოსომა მამაკაცებში (X და Y), რომლებიც მხოლოდ ნაწილობრივ არიან ერთმანეთის ჰომოლოგიური. იხ. *ფსევდოაუტოსომური უბანი.*

ჰომოპლაზმია – მხოლოდ ერთი ტიპის მიტოქონდრიული დნმ-ის არსებობა ინდივიდის მიტოქონდრიებში. შეადარეთ *ჰეტეროპლაზმიას.*

***Alu* განმეორების თანამიმდევრობა** – ადამიანის გენომში დნმ-ის თითქმის 10% შედგება 1000000-მდე დისპერსიული, ერთმანეთთან დაკავშირებული მიმდევრობების ნაკრებისაგან, რომელთაგან თითოეულის სიგრძე დაახლოებით 300 ფუძეთა წყვილით განისაზღვრება; სახელწოდება წარმოსდგება მათი შესაბამისი რესტრიქციული *Alu* ფერმენტის სახელიდან.

CG (ან **CpG**) **კუნძული** – გენომის რომელიმე უბანი, რომელიც შეიცავს 5′-CG-3′ ნუკლეოტიდური მიმდევრობის უჩვეულოდ მაღალ კონცენტრაციას. ხშირად დაკავშირებულია გენების პრომოტორულ უბნებთან, კერძოდ, შიდამეურნეობის გენებთან.

CGH – *იხ. შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაცია*

CGH-არეი – შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაცია, რომლის დროს ხდება ჰიბრიდიზაცია თხელ ფირფიტასთან ("ჩიპთან"), რომელიც დამზადებულია შუშისგან, პლასტმასისგან ან სილიკონისგან და მასზე სათითაოდ აწვეთებენ სხვადასხვა ნუკლეინის მჟავის მრავალრიცხოვან ნიმუშებს.

CNP – იხ. ასლების რიცხვის ვარიანტი

CNV - იხ. ასლების რიცხვის ვარიანტი

FISH - ფლორესცენტული in situ ჰიბრიდაზცია – იხ. *in situ ჰიბრიდიზაცია*

in situ ჰიბრიდიზაცია – გენის ან დნმ-ის სეგმენტის კარტირება ქრომოსომულ პრეპარატზე მოლეკულური ჰიბრიდიზაციის მეთოდით; ზონდად გამოიყენება მონიშნული დნმ-ის თანამიმდევრობები, რომლებიც შეესაბამება გენის ან დნმ-ის სეგმენტს, რომლის კარტირებაც უნდა მოხდეს. როგორც წესი, იყენებენ ფლუორესცენტულად მონიშნულ ზონდებს. ამ შემთხვევაში მეთოდს უწოდებენ ფლუორესცენტულ in situ ჰიბრიდიზაციას.

in vitro განაყოფიერება – რეპროდუქციასთან დაკავშირებული პროცედურა, რომლის დროს კვერცხუჯრედის განაყოფიერება სპერმატოზოიდით ხდება ქსოვილურ კულტურაში; შემდეგ განაყოფიერებულ კვერცხუჯრედებს დააბრუნებენ საშვილოსნოში, სადაც მოხდება მათი იმპლანტაცია.

L1 ოჯახი –იხ. LINE თანამიმდევრობები

LINE თანამიმდევრობა – განმეორებადი დნმ-ის კლასი, რომელიც შედგება გრძელი ინტერსპერსული ბირთვული ელემენტებისაგან, რომელთა სიგრძე არ აღემატება 6 კბ-ს; გენომში იგი ასობით ათასი ასლის სახით გვხვდება.

Lod score – სტატისტიკური მეთოდი, რომლის მეშვეობით ხდება გენეტიკური მარკერის მონაცემების ტესტირება ოჯახებში, რათა დადგინდეს, არის თუ არა ორი ლოკუსი შეჭიდული ერთმანეთთან. Lod score არის [*l*ogarithm] *od*d-ის ლოგარითმი, შეჭიდულობის სასარგებლოდ. თუ Lod score-ის მნიშვნელობა 3-ის ტოლია, მაშინ დაშვება შეჭიდულობის არსებობაზე მართებულია; ხოლო თუ Lod score -2-ია, მაშინ ლოკუსები არ არის შეჭიდული.

Odds – ალბათობების ან რისკის მნიშვნელობების თანაფარდობა. ხშირად გამოსახავენ წილადით, რომელიც შეესაბამება რამე მოვლენის ხდომილების ალბათობის შეფარდებას იმავე მოვლენის არახდომილების ალბათობასთან; ეს სიდიდე ვარირებს 0-დან უსასრულობამდე.

	დაავადებული	ჯანმრთელი	სულ
არის ფაქტორი	a	b	a+b
არ არის ფაქტორი	c	d	c+d
სულ	a+c	b+d	a+b+c+d

PACs (P1 ხელოვნური ქრომოსომები) – ვექტორები, რომელთაც შეუძლიათ 100-300 კბ დნმ-ის ჩანართების კლონირება; გამოიყენება მაღალი რეზოლუციის კარტირებაში და გენის სექვენირებაში.

PCR – იხ. *პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია.*

SKY - იხ. სპექტრული კარიოტიპირება.

SNP - იხ. *ერთეული ნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმი.*

Stop-კოდონი - იხ. ტერმინაციული კოდონი.

TATA-ბოქსი – მრავალი გენის პრომოტორული უბნის თანამიმდევრობა, რომელიც ლოკალიზებულია ტრანსკრიფციის სასტარტო საიტის წინ და 25 ფუძეთა წყვილით არის მისგან დაცილებული.

T-უჯრედული ანტიგენის რეცეფტორი (TCR) – გენეტიკურად კოდირებული რეცეფტორი T-ლიმფოციტების ზედაპირზე, რომელიც სპეციფიკურად ამოიცნობს ანტიგენის მოლეკულებს.

VNTR (ტანდემური განმეორებების ვარიაბელური რიცხვი) – დნმ-ის პოლიმორფიზმის ტიპი, შექმნილი დნმ-ის მოკლე თანმიმდევრობების მრავლობითი ასლების ტანდემური წყობით. მაღალპოლიმორფულია, გამოიყენება შეჭიდულობის კვლევებში და დნმ-ის "დაქტილოსკოპიაში" მამობის დასადგენად, აგრეთვე სასამართლო მედიცინაში.

X; აუტოსომის ტრანსლოკაცია – რეციპროკული ტრანსლოკაცია X ქრომოსომასა და აუტოსომას შორის.

X-ინაქტივაცია – მდედრობითი სქესის ძუძუმწოვრების სომატურ უჯრედებში ერთი X ქრომოსომის გენების ინაქტივაცია, რომელიც ხდება ემბრიოგენეზის ადრეულ სტადიაზე, დაახლოებით იმპლანტაციის პერიოდში. იხ. *ლაიონიზაცია.*

X-შეჭიდული – X-ქრომოსომის ლოკუსებში აღელთა განსხვავებული მემკვიდრეობის სურათი; ეს ლოკუსები არ განიცდის რეკომბინაციას (კროსინგოვერს) მამრობით ინდივიდებში მიმდინარე მეიოზის დროს.

Y-შეჭიდული – Y ქრომოსომის გენები ან ამ გენებით დეტერმინირებული ნიშან-თვისებები. ასეთი გენებზე ამბობენ, რომ ისინი Y-შეჭიდულია.

პრობლემების პასუხები

თავი 2 ადამიანის გენომი და მემკვიდრულობის ქრომოსომული საფუძვლები

1. (ა) *A* და *a*. ბ). ა). პირველი მეიოზური გაყოფის დროს. ბ). მეორე მეიოზური გაყოფის დროს.
2. მეიოზური გაუთიშველობა.
3. $(1/2)^{23}$ x $(1/2)^{23}$; თქვენ იქნებოდით ქალი.
4. (ა) 23; 46. (ბ) 23; 23. (გ) განაყოფიერების დროს; შემდეგი უჯრედული ციკლის S ფაზის დროს.
5. 1-ლი ქრომოსომა, ~9 გენი/მბ; მე-13 ქრომოსომა, ~3-4 გენი/მბ; მე-18 ქრომოსომა, ~4 გენი/მბ; მე-19 ქრომოსომა, ~19 გენი/მბ; 21–ე ქრომოსომა, ~5 გენი/მბ; 22-ე ქრომოსომა, ~10 გენები/მბ. გენების უფრო მაღალი სიმკვრივის გამო, მოსალოდნელია, რომ მე-19 ქრომოსომის ანომალიას ექნება უფრო დიდი ზეგავლენა ფენოტიპზე, ვიდრე მე-18 ქრომოსომის ანომალიას. მსგავსად, 22-ე ქრომოსომის დეფექტები უფრო საზიანო იქნება, ვიდრე 21-ე ქრომოსომის.

თავი 3 ადამიანის გენომი: გენების სტრუქტურა და ფუნქცია

1. არსებობს გენეტიკური კოდის გადაგვარებით განპირობებული რამდენიმე შესაძლო თანამიმდევრობა. ორძაფიანი დნმ-ის ერთ-ერთი შესაძლო თანამიმდევრობა არის
   5'AAA AGA CAT CAT TAT CTA 3'
   3'TTT TCT GTA GTA ATA GAT 5'
   რნმ-პოლიმერაზა "კითხულობს" ქვედა(3'-დან 5'-ის მიმართულებით) ძაფს. მიღებული m-რნმ-ის თანამიმდევრობა იქნება: 5'AAA AGA CAU CAU UAU CUA 3'.

   მუტანტები ავლენენ შემდეგი სახის მუტაციებს:
   - მუტანტი 1: ერთი ნუკლეოტიდის ჩანაცვლება მეხუთე კოდონში; მაგალითად, UAU → UGU.
   - მუტანტი 2: ფრეიმშიფტ მუტაცია, დელეცია მეორე კოდონის პირველ ნუკლეოტიდში.
   - მუტანტი 3: ფრეიმშიფტ მუტაცია, G-ს ინსერცია პირველ და მეორე კოდონებს შორის.
   - მუტანტი 4: სამი კოდონის ჩარჩოსშიდა დელეცია (ცხრა ნუკლეოტიდი), რომელიც იწყება მესამე ფუძე წყვილიდან.
2. ადამიანის გენომის თანამიმდევრობა შედგება დაახლოებით 3 მილიარდი ნუკლეოტიდისაგან, რომლებიც ორგანიზებული არიან ადამიანის 24 ტიპის ქრომოსომაში. ქრომოსომები შეიცავენ ქრომატინს, რომელიც შედგება ნუკლეოსომებისაგან. ქრომოსომები შეიცავენ G ბენდებს, რომლებიც შეიცავენ დნმ-ის რამდენიმე ათას კილობას წყვილს (ან რამდენიმე მილიონ ფუძეთა წყვილს) და ასობით გენს; გენები (როგორც წესი) თავის მხრივ შეიცავენ ინტრონებს და ეგზონებს. ეგზონები წარმოადგენენ კოდონების სერიას, რომელთაგან თითოეულის სიგრძე არის სამი ფუძეთა წყვილის ტოლი. ყოველი გენი შეიცავს პრომოტორს მის 5' ბოლოზე, რომელიც მიმართავს გენის ტრანსკრიფციას შესაბამის პირობებში.
3. პრომოტორის მუტაციას შეუძლია შეაჩეროს გენის ტრანსკრიფცია. მაინიცირებელი კოდონის მუტაცია აფერხებს ნორმალური ტრანსლაციის პროცესს. მუტაციები სპლაის საიტებში ხელს უშლის რნმ-ის სპლაისინგის ნორმალურ პროცესს და იწვევს ანომალიური ი-რნმ-ის წარმოქმნას. 1 ფწ-ის დელეციამ მაკოდირებელ თანამიმდევრობაში შესაძლოა გამოიწვიოს ფრეიმშიფტ მუტაცია და, შესაბამისად, შეცვლის იმ ჩარჩოს, სადაც ხდება გენეტიკური კოდის წაკითხვა; ეს გამოიწვევს კოდირებული ამინმჟავების და, შესაბამისად, ცილის თანამიმდევრობის შეცვლას (იხ. მაგალითები მე-11 თავში). მუტაცია "stop" კოდონში განაპირობებს ტრანსლაციის გაგრძელებას ტრანსლაციის ნორმალურ ზღვარს მიღმა, ამგვარად ხდება ახალი მუტანტური ამინმჟავების დამატება კოდირებული ცილის ბოლოზე.
4. მუტაციამ ინტრონებში შეიძლება გავლენა იქონიოს რნმ-ის სპლაისინგზე და გამოიწვიოს ანომალიურად შეერთებული ი-რნმ-ის წარმოქმნა (იხ. თავი 11). *Alu* ან L1 თანამიმდევრობები შეიძლება ჩართული იყვნენ განმეორებათა სხვადასხვა ასლებს შორის ანომალიურ რეკომბინაციებში და შესაბამისად, იწვევდნენ გენების დელეციას ან გადაწყობას. L1 განმეორებებს შეუძლიათ აგრეთვე აქტიურად გადაადგილება გენომში და ინსერცია ფუნქციურ გენში, აფერხებენ რა ამით მის ნორმალურ ფუნქციონირებას. ლოკუსის მაკონტროლებელი რეგიონები გავლენას ახდენს გენების ნორმალურ ექსპრესიაზე დროსა და სივრცეში; ლოკუსის მაკონტროლებელი უბნის დელეციამ შეიძლება გამოიწვიოს გენის ნორმალური ექსპრესიის შეწყვეტა (იხ. თავი 11). როგორც წესი, ფსევდოგენები არიან გენების არაფუნქციური ასლები; ასე რომ, უმეტეს შემთხვევებში, ფსევდოგენების მუტაციები არ იწვევენ დაავადებებს.
5. რნმ-ის სპლაისინგის დროს წარმოიქმნება მომწიფებული რნმ პირველადი რნმ-ის ტრანსკრიპტიდან ეგზონური რნმ-ის სეგმენტების კომბინაციის და რნმ-ის ინტრონის შესაბამისი ფრაგმენტის ელიმინაციის გზით. რნმ-ის სპლაისინგი წარმოადგენს კრიტიკულ საფეხურს ორგანიზმის ყველა ქსოვილში გენის ნორმალური ექსპრესიისთვის და მოქმედებს რნმ-ის დონეზე. მაშასადამე, გენომური დნმ უცვლელი რჩება. ამისგან განსხვავებით, სომატური რეკონსტრუირების დროს ხდება გენომური დნმ-ის სეგმენტების ხელახალი რეკონსტრუირება რათა ელიმინირდნენ გარკვეული თანამიმდევრობები და წარმოქმნან "მომწიფებული" გენები ლიმფოციტის წინამორბედი უჯრედის განვითარების დროს, რაც წარმოადგენს იმუნოგლობულინის გენერაციის და T-უჯრედების

რეცეპტორთა მრავალფეროვნების ნორმალური პროცესის ნაწილს. სომატური რეკონსტრუირება წარმოადგენს მაღალსპეციალიზირებულ პროცესს, რომელიც სპეციფიკურია მხოლოდ ამ გენებისათვის და გარკვეული უჯრედული ტიპისათვის.

თავი 4 ადამიანის მოლეკულური გენეტიკის კვლევის იარაღები

1. (ა) ქორიონული ხაოს ან ამნიონური სითხის უჯრედების ნიმუში აღებული დნმ-ის საუზერნ-ბლოტინგის ან პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის (PCR) მეთოდით. ნებისმიერ შემთხვევაში დაუყოვნებლივ უნდა ჩატარდეს სხვა ლოკუსის საუზერნ-ბლოტინგი და PCR-ანალიზი, რათა დავრწმუნდეთ, რომ მიზეზი, თუ რატომ ვერ მოხდა ჰიბრიდიზაციის სიგნალის (საუზერნ ბლოტინგი) ან ამპლიფიცირებული პროდუქტის (PCR) მიღება, გამოწვეულია დელეციით და არა დნმ-ის ნიმუშის ტექნიკური სირთულით ან გაუმართაობით.
(ბ) ნოზერნ ბლოტინგი ან რაოდენობრივი PCR.
(გ) მრავალ ლაბორატორიაში ტარდება სეგმენტის ამპლიფიკაცია და მისი შემდგომი სექვენირება. ამის ალტერნატივა არის PCR-ის პროდუქტის ალელ-სპეციფიკური ოლიგონუკლეოტიდური ანალიზი, რომელიც მოიცავს შეცვლილ ფუძეთა წყვილის შემცველ დნმ-ის სეგმენტს; ან თუ ფუძის ცვლილება ფარავს ან შლის რესტრიქციული ფერმენტის ამომცნობ უბანს, თქვენ შეგიძლიათ გამოიყენოთ PCR-პროდუქტის რესტრიქციული დაჭრა, რომელიც მოიცავს მუტაციის შემცველ საიტს, რათა განსაზღვროთ არის თუ არა მუტაცია.
2. PCR-ის მთავარი უპირატესობა არის ის, რომ ანალიზისათვის საჭიროა გაცილებით ნაკლები დნმ, ვიდრე საუზერნ-ბლოტინგის დროს. ყველაფერთან ერთად, PCR გაცილებით სწრაფი და იაფია. ამ მეთოდის შესაძლო ნაკლად შეიძლება ჩაითვალოს ის, რომ PCR-ს შეუძლია "დაინახოს" გენომური დნმ-ის მხოლოდ შედარებით მოკლე მონაკვეთები (ყოველ ნიმუშში), მაშინ როდესაც საუზერნ ბლოტინგის დროს ხდება მთლიანი გენის "შესწავლა". მაგრამ PCR უფრო მგრძნობიარეა უცხო დნმ-ით დაბინძურებისადმი. უნდა ითქვას, რომ ბიოქიმიურ მეთოდთან შედარებით PCR გაცილებით უფრო სწრაფია. თუმცა, ბიოქიმიური მეთოდი საშუალებას გვაძლევს დავინახოთ მუტაციები ლოკუსში (უცნობი მუტაციების ჩათვლით, რომლებიც აფერხებს ფერმენტების აქტივობას), PCR-ის გამოყენება უფრო მართებულია სპეციფიკური, ნაცნობი მუტაციების შესასწავლად.
3. ყველა, ერითროციტების ჯარდა. ეინაიდან, PCR-ის ჩატარების დროს შრატის ნიმუშში შეიძლება ინახოს დაზიანებული ლეიკოციტების დნმ, რადგან PCR არის ძალიან მგრძნობიარე.
4. გარკვეულ დაავადებაზე პასუხისმგებელი გენის დადგენისათვის შეიძლება ალელური და ლოკუსის ჰეტეროგენულობის განსაზღვრა; წარმოადგენს სწრაფ მეთოდს დიაგნოსტირებისა და გენეტიკური კონსულტაციისათვის; განსაზღვრავს დაავადების მოლეკულურ საფუძველს ფართო ლაბორატორიული გამოკვლევების საფუძველზე; შეიძლება გამოყენებულ იქნას გენის ჩანაცვლებითი თერაპიის მიზნით; გამოკვეთს ფიზიოლოგიურ გზას, რომლის მანიპულაციაც შესაძლებელია მედიკამენტებით ან კვების რაციონით, შესაბამისად შესაძლებელი გახდება დაავადებულის მდგომარეობის გაუმჯობესება ან პრევენცია.
5. (ა) A C > T ტრანზიცია, რომელსაც გადაჰყავს არგინინის კოდონი სტოპ-კოდონში, რაც თავის მხრივ იწვევს ვადამდელ ტერმინაციას.
(ბ) შესაძლებელია მე-2, მე-3 და მე-4 ოლიგონუკლეოტიდების გამოყენება. I-ლი ოლიგონუკლეოტიდი სპეციფიკურია მუტანტური თანამიმდევრობის მიმართ, მაგრამ დაუწყვილებლობა ნორმალურ თანამიმდევრობასთან მოხდება შემდეგი ნუკლეოტიდიდან ბოლო ნუკლეოტიდამდე. ძალზე ძნელია მიაღწიო ოლიგონუკლეოტიდების მდგრად ჰიბრიდიზაციას მუტანტურ, შეცვლილ თანამიმდევრობასთან. მე-2 ოლიგონუკლეოტიდი სპეციფიკურია ნორმალური თანამიმდევრობის მიმართ. მუტანტური ფუძის ცენტრში მოთავსებით ადვილია ისეთი მდგომარეობის მიღწევა, რომლის დროსაც ოლიგონუკლეოტიდი შექმნის მდგრად დუპლექსს ნორმალურ თანამიმდევრობასთან (და არა მუტანტურთან). მე-3 ოლიგონუკლეოტიდი სპეციფიკურია მუტანტური თანამიმდევრობის მიმართ და წარმოადგენს შესანიშნავ დისკრიმინატორს მუტანტურ და ნორმალურ თანამიმდევრობებს შორის. მე-4 ოლიგონუკლეოტიდი სპეციფიკურია მუტანტური თანამიმდევრობის მიმართ, მაგრამ მისი ჰიბრიდიზაცია მოხდება კომპლემენტარულ ძაფთან, რომელიც აქ არის მითითებული; იგი წარმოადგენს შესანიშნავ განმასხვავებელს მუტანტურ და ნორმალურ თანამიმდევრობებს შორის. მე-5 ოლიგონუკლეოტიდი მეტად მოკლეა იმისათვის, რომ დასაშვები იყოს განსხვავება მუტანტურ და ნორმალურ თანამიმდევრობებს შორის.

თავი 5 კლინიკური ციტოგენეტიკის პრინციპები

1. (ა) ორმოცდაექვსი ქრომოსომა, მამაკაცი; ერთ-ერთ მე-18 ქრომოსომას გრძელი მხარი ნორმალურთან შედარებით მოკლე აქვს.
(ბ) იმასათვის, რომ დავადგინოთ არის თუ არა ანომალია de novo, თუ მიღებულია მემკვიდრეობით ბალანსირებული მატარებელი მშობლისაგან.
(გ) ორმოცდაექვსი ქრომოსომა, მამაკაცი, მხოლოდ ერთი ნორმალური მე-7 და ერთი ნორმალური მე-18 ქრომოსომა, დამატებით რეციპროკული ტრანსლოკაცია მე-7 და მე-18 ქრომოსომებს შორის. ეს არის ბალანსირებული კარიოტიპი. მეიოზური დაწყვილების და სეგრეგაციისთვის, იხილეთ ტექსტი, განსაკუთრებით სურ. 5-12.
(დ) del(18q) ქრომოსომა არის der(18) ტრანსლოკაციური ქრომოსომა, 18pter → 18q12::7q35 → 7qter. ბიჭის კარიოტიპი არის არაბალანსირებული; იგი არის მონოსომური მე-18 ქრომოსომის დისტალური გრძელი მხრის და მე-7 ქრომოსომის დისტალური გრძელი მხრის მიმართ ტრისომული. თუ გვეცოდინება გენების რაოდენობა მე-7 და მე-18 ქრომოსომებში (იხ. სურ. 2-8), ჩვენ შეეძლებთ იმის წინასწარმეტყველებას, რომ ბიჭი არის მონოსომური მე-18 ქრომოსომის დაახლოებით 100 გენის მიხედვით და ტრისომული მე-7 ქრომოსომის

დაახლოებით 100 გენის მიხედვით.

2. (ა) დაახლოებით 95%.
(ბ) რისკი არ არის გაზრდილი, მაგრამ შესაძლებელია პრენატალური დიაგნოსტირების შეთავაზება.
3. პოსტზიგოტური გაუთიშველობა ადრეული მიტოზური დაყოფის დროს. თუმცა კლინიკური სურათის ზუსტი წინასწარმეტყველება შეუძლებელია, სავარაუდოა, რომ იგი ნაკლებად იქნება დაავადებული, ვიდრე არამოზაიკური 21-ე ტრისომიის მქონე ბავშვი.
4. (ა) ანომალიური ფენოტიპი, თუ მარკერი არის განსაკუთრებულად პატარა და ახდენს მხოლოდ ცენტრომერული თანმიმდევრობების რესტრიქციას. გამეტები შესაძლოა იყოს ნორმალური ან ანომალიური; არის პრენატალური დიაგნოსტირების ჩვენება.
(ბ) ანომალიური ფენოტიპი (ტრისომია 13, იხ. თავი 6); ვერ გამრავლდება.
(გ) ანომალიური ფენოტიპი პრობანდში და შთამომავლობის დაახლოებით 50%.
(დ) ნორმალური ფენოტიპი, მაგრამ არსებობს არაბალანსირებული შთამომავლობის მოცემის რისკი (იხ. ტექსტი).
(ე) ნორმალური ფენოტიპი, თუმცა არსებობს არაბალანსირებული შთამომავლობის მოცემის რისკი, რაც დამოკიდებულია ინვერტირებული სეგმენტის ზომაზე (იხ. ტექსტი).
5. (ა) არ არის ჩვენება.
(ბ) არის ჩვენება ჩანასახის კარიოტიპირების, განსაკუთრებით კი 21-ე ქრომოსომის ტრისომიის რისკის დროს.
(გ) არის ჩვენება ბავშვის კარიოტიპირების, რათა ინახოს არის ეს 21-ე ქრომოსომის ტრისომია თუ ტრანსლოკაციური დაუნის სინდრომი. იმ შემთხვევაში, თუ ეს არის ტრანსლოკაცია, მაშინ არის ჩვენება მშობლების კარიოტიპირებაზე.
(დ) არ არის ჩვენება, გარდა იმ შემთხვევისა, თუ სხვა კლინიკური მონაცემები არ მიუთითებენ მიმღებარე გენის სინდრომზე (იხ. თავი 6).
(ე) არის ჩვენება ვაჟებში კარიოტიპირების ჩატარების, რათა გამოირიცხოს დელეცია ან სხვა რომელიმე ქრომოსომული დაავადება. თუკი კლინიკური მაჩვენებლები მიუთითებენ გონებრივ ჩამორჩენილობაზე, რომლის მიზეზიც არის ფრაგილური X ქრომოსომა, მაშინ არის ჩვენება დნმ-ის სპეციფიკური დიაგნოსტიკური ტესტის გაკეთებაზე.
6. (ა) X ქრომოსომის პარაცენტრული ინვერსია, Xq21 და Xq26 ბენდებს შორის, განისაზღვრება კარიოტიპირებით.
(ბ) კარიოტიპირებით განსაზღვრული 1p-ს ტერმინალური დელეციის მქონე ქალი.
(გ) მე-15 ქრომოსომის q11.2 ბენდში დელეციის მქონე ქალი, რომელიც in situ ჰიბრიდიზაციით, *SNRPN* გენისა და *D15S10* ლოკუსის ზონდებით განისაზღვრება.
(დ) ქალი, რომელსაც აქვს მე-15 ქრომოსომის ინტერსტიციალური დელეცია, q11 და q13 ბენდებს შორის, გამოვლენილი კარიოტიპირებით. In situ ჰიბრიდიზაციის ანალიზი *SNRPN* გენისა და *D15S10* ლოკუსის ზონდების გამოყენებით აღასტურებს 15q11.2-ის თანამიმდევრობების დელეციას.
(ე) ქალი, რომელსაც აქვს თანამიმდევრობების დელეცია 1q36.3 ბენდში, დადგენილია არეი CGH ანალიზით, სამი BAC ზონდით.
(ვ) მამაკაცი, რომელსაც აქვს დუბლიცირებული თანამიმდევრობები Xq28-ში, განსაზღვრულია in situ ჰიბრიდიზაციით *MECP2* გენის ზონდის გამოყენებით.
(ზ) ზედმეტი მარკერული ქრომოსომის მქონე მამაკაცი, რომელიც განსაზღვრულია კარიოტიპირებით. მარკერი იდენტიფიცირებული იყო როგორც r(8) ქრომოსომა in situ ჰიბრიდიზაციის მეთოდით D8Z1-ის ზონდით ცენტრომერაზე.
(თ) დაუნის სინდრომის მქონე ქალი; კარიოტიპირებით დადგინდა, რომ მას ორი ნორმალური 21-ე ქრომოსომების გარდა აქვს 13q;21q რობერტსონული ტრანსლოკაცია.
(ი) კარიოტიპირებით დადგინდა, რომ გარდა ერთი ნორმალური 21-ე ქრომოსომისა (და ერთი ნორმალური მე-13 ქრომოსომისა) 13q;21q რობერტსონული ტრანსლოკაციის მქონე მამაკაცი არის სავარაუდოდ ნორმალური მატარებელი.
7. სურ. 5-5: ზემოთ, 46,XX arr cgh 1-22(#BACs) × 2,X(#BACs) × 2,Y(#BACs)0; ქვემოთ, 47,XY, + 18 arr cgh 18(BAC სახელები) × 3.

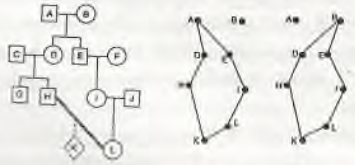
სურ. 5-9: **A,** arr cgh 12p(BAC სახელი ← BAC სახელი) × 3; **B,** arr cgh 1p36.2(BAC სახელები) × 1; **C,** arr cgh 7q22(BAC სახელები) × 1.

თავი 6 კლინიკური ციტოგენეტიკა: აუტოსომური და სასქესო ქრომოსომების დარღვევები

1. თეორიულად შესაძლებელია X და XX გამეტების თანაბარი პროპორციით არსებობა; მოსალოდნელია XX, XY, XXX და XXY შთამომავლობა (25% თითოეული). სინამდვილეში, XXX ქალებს, როგორც წესი, ჰყავთ ნორმალური ქრომოსომული ნაკრების მქონე შვილები, XX და XY, რაც გულისხმობს, რომ XX გამეტები იმყოფებიან არახელსაყრელ მდგომარეობაში ან დაკარგულია.
2. (ა) იმის დასადგენად, არის თუ არა ამ გოგონაში X-შეჭიდული რეცესიული დაავადება ქრომოსომული დეფექტის შედეგი (როგორიცაა მაგალითად X ქრომოსომა; აუტოსომის ტრანსლოკაცია ან 45,X ტერნერის სინდრომი); აგრეთვე ამ დაავადების (როგორიცაა, არამგრძნობიარობა ანდროგენის მიმართ) არსებობა, განაპირობებს, რომ XY ინდივიდი იქნება ფენოტიპურად მდედრობითი სქესის; ჰომოზიგოტური ან არაშემთხვევითი X-ინაქტივირებული ქრომოსომის მატარებელი – 46,XX ინდივიდებში. იხილეთ ტექსტი.
(ბ) გაყოფის დროს სავარაუდოდ ხდება A ჰემოფილიის გენის (*F8*) ერთი ასლის გახლეჩა; ნორმალური X ქრომოსომა, თუ ჩვეულებრივ არის ტრანსლოკაციის ტიპის, შერჩევითად ინაქტივირდება უმეტეს ან ყველა უჯრედში. იხ. სურ. 6-16.
3. არა. X შეიძლება იყოს მხოლოდ II მეიოზური გაუთიშველობის შედეგი მამაკაცებში, მაშინ როდესაც XX შეიძლება იყოს გაუთიშველობის შედეგი I მეიოზური გაყოფის დროს მამაკაცებში ან ნებისმიერი ზემოთ ჩამოთვლილი გაყოფის შედეგი ქალებში.
4. Y ქრომოსომის შემადგენელი სქესის განმსაზღვრელი უბნის (და *SRY* გენის) შემცველი ტრან-

სლოკაცია X ქრომოსომაზე ან აუტოსომაზე.

5. 46,XY; ანდროგენ-არამგრძნობიარე (ტესტიკულური ფემინიზაცია); დედა ან შვილი შეიძლება იყოს ახალი – de novo მუტაციის შედეგი, მაგრამ თუ დედა არის ჰეტეროზიგოტული, მაშინ მიესადაგება ჩვეულებრივი X-შეჭიდული რისკები.
6. 46,XX; აუტოსომურ-რეცესიული; პრენატალური დიაგნოსტიკა შესაძლებელია; საჭიროა კლინიკური დაკვირვება ნეონატალურ პერიოდში, რათა განისაზღვროს სქესი და მარილების დაკარგვით გამოწვეული კრიზისის თავიდან ასაცილებლად.
7. (ა) არც ერთი; მიიჩნევა, რომ ყველა აკროცენტრული ქრომოსომის მოკლე მხარი არის იდენტური და შეიცავს რ-რნმ-ის გენების მრავლობით ასლებს.
(ბ) არცერთი, თუ დელეცია მოიცავს მხოლოდ ჰეტეროქრომატინს (Yq12). უფრო პროქსიმალურმა დელეციამ შესაძლოა გამოიწვიოს გენების დელეცია, რომლებიც მნიშვნელოვანია სპერმატოგენეზის პროცესში (იხ. სურ. 6-10).
(გ) კრი დუ ჩეტ-ის სინდრომი, დაავადების სიმძიმე დამოკიდებულია დელეცირებული დნმ-ის ზომაზე (იხ. სურ. 6-7B).
(დ) ტერნერის სინდრომის ზოგიერთი ნიშანი, მაგრამ სიმაღლე ნორმალურია; Xq ქრომოსომა არჩეითად ინაქტივირებულია ყველა უჯრედში (იმის გათვალისწინებით, რომ X-ინაქტივაციის ცენტრი არ არის დელეცირებული); შესაბამისად, ასეთი დელეციის პოტენციური სიმძიმეც იქნება შემცირებული. გენომის სხვადასხვა ნაწილები შეიცავენ სხვადასხვა სიმკვრივის გენებს. მაშასადამე, სხვადასხვა ქრომოსომაზე დნმ-ის ერთი და იგივე რაოდენობის დელეციის დროს შეიძლება მოხდეს გენების სრულიად განსხვავებული რაოდენობის წაშლა, რაც გამოიწვევს სხვადასხვა ფენოტიპურ გამოვლინებებს (იხ. სურ. 2-8).
8. სადისკუსიო საკითხია. იხილეთ ტექსტი შესაძლო ახსნისათვის.
9. (ა) ხშირად აღნიშნულია რისკის 1%, მაგრამ ეს რისკი არ არის მოსახლეობის ასაკობრივ რისკზე მეტი.
(ბ) ასაკზე დამოკიდებული რისკი 1%-ზე მეტია.
(გ) რისკი არ არის გაზრდილი, თუ დაუნის სინდრომით დაავადებული ქალის ბიძაშვილს აქვს 21-ე ქრომოსომის ტრისომია; მაგრამ თუ ბიძაშვილი არის რობერტსონული ტრანსლოკაციის მატარებელი, მაშინ საკონსულტაციო პირი შესაძლოა იყოს მატარებელი და იგი იქნება მაღალი რისკის ქვეშ.
(დ) 10-15%; იხილეთ ტექსტი.
(ე) მხოლოდ რამდენიმე პროცენტი; იხილეთ ტექსტი. ქალის ასაკთან დაკავშირებული რისკი შესაბამისია.
10. 46,XX,rob(21;21)(q10;q10) ან 46,XX,der(21;21)(q10;q10). (არ არის აუცილებელი +21-ზე კარიოტიპირება, ვინაიდან 46 ქრომოსომა ნიშნავს, რომ მას ტრანსლოცირებულთან ერთად უნდა ჰქონდეს ნორმალური 21-ე ქრომოსომა).



თავი 7 მონოგენური მემკვიდრეობა

1. (ბ) აუტოსომურ-რეცესიული; 1/4.
(გ) კალვინი და კეიტი არიან ობლიგატური ჰეტეროზიგოტები. რადგან ცნობილია, რომ კალვინი და კეიტი არიან ბიძაშვილები, დიდია იმის ალბათობა, რომ მათ ორივემ მიიღო მუტანტური ალელი მათი საერთო ბებია-ბაბუის შთამომავლების – ბეტი და ბარბარასაგან. ამიტომ შესაძლებელია, რომ ბეტი და ბარბარა იყვნენ მატარებლები, თუმცა ჯანმრთელები. თეორიულად დასაშვებია, რომ კეიტს მიეღო მისი CF-ის ალელი ბობისგან, ხოლო კეელვინს კი მისი მამისგან, ანუ ბარბარას ქმრისგან. დნმ-ზე დაფუძნებული მატარებლობის ტესტი ზუსტად უპასუხებდა ამ შეკითხვას.
2. (ა) ჰეტეროზიგოტულია ორივე ლოკუსში; მაგალითად, *A/a B/b*.
(ბ) მშობლები (ჯილბერტი და ყიზელი, ჰორაციო და ჰეიდი) ყველანი არიან ჰომოზიგოტურები მემკვიდრული სიყრუის *ერთი და იმავე* რეცესიული ალელის მიხედვით.
3. ცვალებადი ექსპრესიულობა–d; მშობლისეული დისომია–i; ახლონათესაური ქორწინება–j; ინბრიდინგი–c; X-შეჭიდული დომინანტური მემკვიდრეობა–g; ახალი მუტაცია–e; ალელური ჰეტეროგენურობა–h; ჰეტეროგენურობა ლოკუსის–a; ჰომოზიგოტურობა აუტოსომურ-დომინანტური ნიშნის მიხედვით–b; პლეიოტროპია–f.
4. (ბ) ისინი არიან ჰომოზიგოტურები.
(გ) 100%; ფაქტიურად ნული, თუ ელიზას პარტნიორი არ არის დაავადებული.
(დ) 50%; ფაქტიურად ნული, თუ ენიდის პარტნიორი არ არის დაავადებული.
5. შესაძლებელია ყველა (გ)-ს გარდა, რომელიც ნაკლებად სავარაუდოა, თუ მშობლები სრულიად ჯანმრთელები არიან.
6. (ა) ახალი მუტაცია. (ბ) მუტაციის სიხშირე.
(გ) მუტაციის სიხშირე. (დ) 50%.
7. საკონსულტაციო პირი და მისი პარტნიორი არიან პირველი რიგის ნათესავები. ინბრიდინგის კოეფიციენტის, F, გამოთვლის უმარტივესი გზა ამდაგვარ მარტივ საგვარტომო ნუსხაში არის ე.წ. "ბილიკი"-ს მეთოდი; რომლის მიხედვით შეიძლება განვსაზღვროთ ალელის გადაცემის ყველა შესაძლო გზა საერთო წინაპრიდან იმ ინდივიდს მიმართ, რომლის ინბრიდინგის კოეფიციენტი უნდა გამოვითვალოთ.
ამ საგვარტომოზე მოცემულია ყველა შესაბამისი ინდივიდის გზა (იხ. ქვემოთ მოყვანილი სურათი). ყოველი გზა, რომელიც უკავშირდება ერთმანეთს არის ახლონათესაური გზა. არის ორი ჩაკეტილი წრე: A-D-H-K-L-I-E-A და B-D-H-K-L-I-E-B. F-ის გამოსათვლელად დაითვალეთ ყველა "წერტილი" (წერტილები, რომლებიც აღნიშნავს ყოველ ინდივიდს) ყოველ ჩაკეტილ წრეზე, დაითვალეთ ყოველი წერტილი მხოლოდ ერთხელ. აღნიშნეთ იგი n-ით. ამ ჩაკეტილი წრით განპირობებული ინბრიდინგის კოეფიციენტი არის $(1/2)^{n-1}$. ასე რომ, ამ მაგალითში A-D-H-K-L-I-E-A წრე შეიცავს 7 უნიკალურ წერ-

ტილს, n = 7. შეაჯამეთ თითოეული წრის კოეფიციენტი ერთადაღებული, რათა იპოვოთ F. მაშინ, საგვარტომო ნუსხა იქნება
$(1/2)^{n-1} = (1/2)^6 = 1/64$ A-D-H-K-L-I-E-A წრისათვის
$(1/2)^{n-1} = (1/2)^6 = 1/64$ B-D-H-K-L-I-E-B წრისათვის
და F = 1/32

8. AD ყველაზე მეტად საეჭვოა. ვერტიკალური ტრანსმისია, მათ შორის მამაკაციდან მამაკაცზე, თაობიდან თაობაში, მამაკაცები და ქალები დაავადებული არიან.

AR და XR შესაძლებელია, თუმცა ნაკლებსარწმუნო. AR-სთვის საჭიროა, რომ I და II თაობებში ორი დაავადებული ინდივიდის ორივე მეუღლე იყოს მატარებელი, რაც ნაკლებმოსალოდნელია, ერთი გენეტიკური იზოლატის წარმომავლობის შემთხვევის გარდა (რეცესიული დაავადების ე. წ. ფსევდოდომინანტური მემკვიდრეობა, რაც გამოწვეულია პოპულაციაში მატარებლების მაღალი სიხშირით). XR-ისთვის საჭიროა, რომ იგივე ორი ქალი იყოს მატარებელი და ის, რომ, III თაობის დაავადებული ქალის X ინაქტივაცია იყოს უჩვეულო, მაშინ როდესაც II თაობაში არცერთი ქალი (რომლებიც აგრეთვე არიან ობლიგატური მატარებლები) არ არის დაავადებული.

მიტოქონდრიული და XD მემკვიდრეობა შეუთავსებელია. არსებობს გადაცემა მამაკაციდან მამაკაცზე, რომელიც გამორიცხავს მემკვიდრეობის ამ ორივე მოდელს. დამატებით, არსებობენ დაავადებული მამაკაცების მდედრობითი სქესის შთამომაელები, რომლებიც არ არიან დაავადებულები.

თავი 8 კოვალენტური მემკვიდრეობით გამოწვეული ზოგიერთი დაავადება

1. (ა) აუტოსომურ-დომინანტური, დაქვეითებული პენეტრანტობით. ეს რომ ყოფილიყო ჭეშმარიტად მულტიფაქტორული, შორეული ნათესავების რისკი თითქმის განახევრდებოდა. (ბ) დომინანტური დაავადების დროს, როდესაც ადამიანს ჰყავს ორი დაავადებული შვილი, თქვენ არ უნდა მოელოდეთ რისკის გაზრდას, მულტიფაქტორული მემკვიდრეობის დროს რისკი იქნება გაზრდილი ორი დაავადებული შვილის გაჩენის შემდეგ, ვიდრე მხოლოდ ერთი დაავადებული შვილის გაჩენის შემდეგ, ვინაიდან ორი დაავადებული ბავშვის შემთხვევაში მეტია იმის ალბათობა, რომ მშობლები ატარებდნენ წინასწარგანწყობის ალელების მნიშვნელოვან რაოდენობას სხვადასხვა ლოკუსში; იხილეთ ტექსტი.
2. X-შეჭიდულობა უარყოფს დაავადების მამაკაციდან მამაკაცზე გადაცემას; შეიძლება აგრეთვე ინახოს მულტიფაქტორული მემკვიდრეობის სხვა კრიტერიუმებიც, რომლებიც მოყვანილია ტექსტში.
3. მულტიფაქტორული მემკვიდრეობისგან განსხვავებით, აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობის დროს მშობელი თითქმის არასოდეს არ არის დაავადებული, გარდა იმ შემთხვევისა, როდესაც ოჯახები მოდიან ინბრედული პოპულაციიდან, სადაც შესაძლოა ადგილი პქონდეს "ფსევდოდომინანტურ" მემკვიდრეობას; სხვა კრიტერიუმებისთვის იხილეთ ტექსტი.

თავი 9 გენეტიკური ცვალებადობა ინდივიდებში და პოპულაციებში: მუტაცია და პოლიმორფიზმი

1. თუ ჩავთვლით, რომ 20 წელი არის ერთი თაობა, 41 მუტაცია/9 მილიონი ალელის/12 თაობაზე = ~2,3 x 10^{-6} მუტაციას/თაობაზე ანირიდის ლოკუსში. ჩვენი გაანგარიშება ეყრდნობა იმ მონაცემებს, რომ მოცემული შემთხვევები არის ახალი მუტაციის შედეგი და დაავადება სრულად პენეტრანტულია, რომ ყველა ახალი მუტანტი ცოცხლადშობილია (რაც დადგენილია) და რომ არის მხოლოდ ერთი ლოკუსი, რომლის მუტაციამაც შეიძლება გამოიწვიოს ანირიდია. თუ არის მრავალობითი ლოკუსი, მაშინ დაავადების მოსალოდნელი სიხშირე იქნება ძალიან მაღალი. თუ ზოგიერთი მუტაცია არ არის დადგენილი (პენეტრანტობის დაქვეითების ან მუცლადყოფნის პერიოდში სიკვდილის გამო), მაშინ დაავადების მოსალოდნელი სიხშირე იქნება ძალიან დაბალი.
2. ალბათობა იმისა, რომ დედა იყოს ჰეტეროზიგოტი, ძალიან მაღალია, ვინაიდან მას X ქრომოსომის ახალი მუტაცია მამისაგან აქვს მიღებული. როგორც თქვენ ნახავთ მე-19 თავის დასაწყისში, თუ მამაკაცისა და ქალის მუტაციათა სიხშირე თანაბარია X-შეჭიდული გენეტიკურად ლეტალური დაავადების დროს, მაშინ მოსალოდნელი იქნება, რომ დაავადებულ იზოლირებულ მამაკაცთა დედების ორი მესამედი იქნება მატარებელი. თუმცა, თუ წერტილოვანი მუტაციები უფრო ხშირია მამრობითი სქესის სასქესო უჯრედებში, ქალის ალბათობა, რომ იქნება მატარებელი >90%.
3. ამის განსაზღვრის ერთ-ერთი გზა არის ის, რომ შევაბრუნოთ შეკითხვა და ვკითხოთ, ინდივიდების რა წილი იქნებიან *ჰომოზიგოტურები*. მაშინ, ჰეტეროზიგოტების რაოდენობა იქნება 1-ს გამოკლებული ჰომოზიგოტების რაოდენობა. ყოველი ალელისთვის, ჰომოზიგოტების სიხშირე იქნება 0.20 X 0.20, ან 0.04. ასე რომ, 5 X 0.04, ან ინდივიდების 20% იქნებიან ჰომოზიგოტური 1 ალელის მიხედვით *ან მე- 2* ალელის მიხედვით *ან* ... მე-5 ალელის მიმართ. მაშასადამე, ინდივიდების 80% იქნება ჰეტეროზიგოტული ამ ლოკუსში.
4. დიახ; უფრო მაღალია შემდეგომი ორსულობების დროს; დაავადების პრევენცია შესაძლებელია ანტისხეულების გამოყენებით Rh-D-ს (RhoGAM)-ის მიმართ, რათა დედის სისხლი გაიწმინდოს Rh-დადებითი სისხლის უჯრედებისაგან, მანამ ისინი გამოიწვევენ პირველად იმუნურ პასუხს; თუ მამაკაცი არის Rh-უარყოფითი, მაშინ ბავშვიც იქნება Rh-უარყოფითი და არ ექნება ჰემოლიზური დაავადება.
5. $q = 0{,}26$, $p = 0{,}74$, $p^2 = 0{,}55$, $2pq = 0{,}38$, $q^2 = 0{,}07$.
დედის *Rh-I–* გენოტიპის სიხშირე = 7%.
მამის სიხშირე – *Rh+I+* = 55%. *Rh+/-*
მამის სიხშირე = 38%.

პირველი ორსულობა:

Rh-I- დედის და *Rh+I+* მამის ყველა შეუღლების დროს მგრძნობიარეა = 0,07 × 0,55 = 3.8%.

Rh-I– დედის და *Rh+I–* მამის შეუღლების დროს ნახევარი მგრძნობიარეა = 0,07×0,38×½ = 1,3%.

სულ სენსიტიზაციის რისკის ქვეშ იმყოფება=5,1%.

მეორე ორსულობა:

მგრძნობიარე *Rh-I-* დედის და მამის *Rh+I+ დროს* ყველა მეორე ორსულობები არის Rh შეუთავსებლობის რისკის ქვეშ = 3,8%.

მგრძნობიარე *Rh-I-* დედის და *Rh+I-* მამის შემთხვევაში ორსულობათა ნახევარი იქნება Rh შეუთავსებლობის რისკის ქვეშ = 1,3% ×½= 0,65%.

სულ შეუთავსებლობის რისკის ქვეშ იმყოფება = 4,45%.

6. (ა) a, 0,1; A, 0,9. (ბ) იგივე. (გ) $(0,18)^2$.
7. (ა) 0,02.
   (ბ) $(0,04)^2$ ან დაახლოებით 1 600-ში (ჰომოზიგოტები ვერ მრავლდებიან).
   (გ) 0,0004. (დ) 1/4.
8. მხოლოდ (დ) იმყოფება წონასწორობის მდგომარეობაში. გადარჩეა ხდება კონკრეტული გენოტიპის ან მის წინააღმდეგ; არაშემთხვევითი შეჯვარება; ახალი მიგრაცია.
9. (ა) ალბათობა იმისა, რომ ები იყოს მატარებელი არის 2/3. ალბათობა იმისა, რომ ენდრიუ იყოს მატარებელი არის 1/150. მაშასადამე, ალბათობა იმისა, რომ მათ გაუჩნდეთ დაავადებული ბავშვი არის 2/3 x 1/150 x 1/4, ან 1/900.
   (ბ) 2/3 x 1/4 x 1/4 = 1/24.
   (გ) 2/3 x 1/22 x 1/4 = 1/132; 2/3 x 1/4 x 1/4 = 1/24.
10. (ა) ლანდუზ დეკერინის კუნთოვანი დისტროფია: q = 1/50.000.$2pq$ = 1/25.000. ფრიდრიხის ატაქსია: q = 1/158, $2pq$ = 1/79. დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია არის X-შეჭიდული რეცესიული დაავადება და მეტწილად მამაკაცებში გვხვდება, ამიტომ ჩვენ არ ვითვალისწინებთ იმ ქალებს, რომლებიც იშვიათად ავადდებიან ამ დაავადებით. თუ იგი გვხვდება პოპულაციაში 1/25000 სიხშირით, მაშინ, იმის გათვალისწინებით, რომ პოპულაციის ნახევარი არიან მამაკაცები, დაავადების სიხშირე მამაკაცებში იქნება 1/12500, ამგვარად q = 1/12,500, $2pq$ = 1/6,250.
    (ბ) აუტოსომურ-დომინანტური და X-შეჭიდული დაავადებები სწრაფად გაიზრდებოდა ერთი თაობის ფარგლებში და მიაღწევდა ახალ წონასწორობას. გახშირდებოდა აგრეთვე აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებებიც, თუმცა ძალიან ნელა, რადგან მუტანტური ალელების უმეტესობა არ განიცდიდა გადარჩევას.
11. დაახლოებით 1/26 და 1/316.

თავი 10 ადამიანის გენების კარტირება და დაავადების გენების იდენტიფიკაცია

1. HD და MNS ლოკუსები მდებარეობენ მე-4 ქრომოსომაზე ერთმანეთისგან მოშორებით და ისინი არ არიან დაკავშირებული ერთმანეთთან, თუმცაღა კი არიან სინტენიური.
2. LOD score-ის მნიშვნელობები მიუთითებს იმაზე, რომ ეს პოლიმორფიზმი მჭიდრო კავშირშია თირკმლის პოლიკისტოზური დაავადების გენთან. LOD score-ის მნიშვნელობა მაქსიმუმ (25.85-ს) აღწევს 5 cM-ის შემთხვევაში. ამ ზომის სეგმენტებისათვის შეჭიდულობის ალბათობის თანაფარდობა არაშეჭიდულობის ალბათობასთან $10^{25,85}$-ით გამოისახება (ანუ თითქმის ტოლია 10^{26}:1). მეორე კვლევის დროს მიღებული მონაცემები უჩვენებს, რომ არ არის შეჭიდულობა დაავადების გენსა და ამ ოჯახის პოლიმორფიზმს შორის. მაშასადამე, ამ დაავადების შემთხვევაში ადგილი აქვს გენეტიკურ ჰეტეროგენულობას და ინფორმაცია მათი შეჭიდულობის თაობაზე შეიძლება გამოყენებულ იქნას სადიაგნოსტიკოდ მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ ამ კონკრეტულ ოჯახში დადასტურებულია დაავადების შეჭიდულობა პოლიმორფიზმთან.
3. ყოველი მშობელი, რომელსაც აქვს კატარაქტა, ამავდროულად ინფორმატულია γ-კრისტალინის ლოკუსის მიხედვით, ანუ არის ჰეტეროზიგოტული ამ ლოკუსის პოლიმორფული ალელისთვის. ფაზა ცნობილი გახდა IV-7 და IV-8 ინდივიდების შემოწმების შემდეგ, რადგანაც ამ ორმა ინდივიდმა მამისგან მიიღო, როგორც კატარაქტის ალელი, ისე A ალელი γ-კრისტალინის ლოკუსში (თუმცა გითვალისწინეთ, რომ ჩვენ არ ვიცით როგორია მამის ფაზა უბრალო შემოწმებით). ჩვენ არ ვიცით ფაზა IV-3 ან IV-4 ინდივიდებში, რადგან ჩვენთვის უცნობია მიიღეს თუ არა მათ კატარაქტის მუტაცია *A* და *B* ალელთან ერთად γ-კრისტალინის ლოკუსში დედისგან. ფაზა აგრეთვე ცნობილია V-1, V-2, V-6 და V-7 ინდივიდებისთვის. კატარაქტა თითქოს და გამოიყოფა "A" ჰაპლოტიპთან ერთად. ისინი არ არიან კროსოვერები. საჭიროა სრული LOD score ანალიზის ჩატარება. დამატებით, საჭიროა თვით γ-კრისტალინის გენის შესწავლა მუტაციაზე დაავადებულ ადამიანებში, რადგან მეტად სავარაუდოა, რომ ამ გენის მუტაციამ გამოიწვიოს კატარაქტა.
4. (ა) სავარაუდოდ, დედის ფაზა არის *B/WAS* დაავადებული ბიჭის გენოტიპის მიხედვით. ამ ფაზის განსაზღვრა შესაძლებელია მხოლოდ 95% სიზუსტით, რადგან დანარჩენი 5% არის ალბათობა, რომ კროსინგოვერი მოხდა მეიოზის დროს, რამაც გამოიწვია დაავადებული ვაჟის დაბადება. ამ ინფორმაციაზე დაყრდნობით, ალბათობა იმისა, რომ მამრობითი სქესის ჩანასახი იყოს *ჯანმრთელი* არის (0,95 x 0,95) + (0,05 x 0,05) = 0,9045.
   (ბ) ეს გასაოცარი შედეგი (იმ შემთხვევაში, თუ მამა იგივეა) მიუთითებს, რომ დედას მიღებული აქვს *A* ალელი (და *WAS* ალელი) საკუთარი დედისგან და მისი ფაზა არის *A/WAS*, და არა *B/WAS*. მაშასადამე, მეიოზის დროს მოხდა კროსინგოვერი, რამაც გამოიწვია დაავადებული ვაჟის დაბადება. ამის დასამტკიცებლად, უნდა შევისწავლოთ X ქრომოსომის ორივე მხარის პოლიმორფიზმი, რათა დავრწმუნდეთ, რომ სეგრეგაციის ნიმუში მდგრადია კროსინგოვერის დროს. ამ ახალ ინფორმაციაზე დაყრდნობით, ალბათობა იმისა, რომ ჩანასახი იყოს *დაავადებული* მიმდინარე ორსულობის დროს არის 95%.
5. სპეციფიკური გენის აღმოჩენა, ზუსტი დნმ-ტესტირებით, პრენატალური დიაგნოსტირებით ჩათვლით და ამ გენის მატარებელთა შესაძლო დეტექცია შესაძლებელია უმეტესი ოჯახებისათვის. დიუშენის და ბეკერის დისტროფიის გამომწვევი ალელური ვარიაციების ცოდნა საშუალებას გვაძლევს უკეთ წარვმართოთ დაავადების მკურნალობის მართვისა და კონსულტირების პროცესები. ცილებისა და დისტროფინის ურთიერთქმედების მუდმივი შესწავლის შედეგად გამოვლინდა კუნთის სრულიად ახალი ცილები, რომლებიც ატარებენ მუტაციებს

სხვა ტიპის კუნთოვანი დისტროფიების დროს (განსაკუთრებით კიდურის და სარტყლის ტიპის, რომელთა ეტიოლოგია მათი დისტროფინთან ურთიერთმედების აღმოჩენამდე არ იყო ცნობილი (იხ. თავი 12). გენის აღმოჩენამ აგრეთვე გამოიწვია გენური ჩანაცვლების, როგორც მკურნალობის მეთოდის დანერგვა. *NOD2* ვარიანტები ნაკლებად ინფორმატიულია დიაგნოსტიკური თვალსაზრისით, რადგანაც წინასწარგანწყობის გენის ვარიანტის არსებობის შემთხვევაში ყოველთვის არ ვითარდება კრონის დაავადება. მაგალითად, კრონის დაავადებაზე ეჭვმიტანილი ავადმყოფი ყოველთვის არ არის *NOD2* ვარიანტის მატარებელი. *NOD2*-ის შემდგომი შესწავლა საშუალებას მოგვცემს გავაღრმავოთ ჩვენი ცოდნა ამ დაავადების პათოგენეზის შესახებ და შევიმუშავოთ მკურნალობის ახალი მეთოდები

6. რისკის განსაზღვრა არის მხოლოდ გაზომვებზე დაფუძნებული შეფასებები, რომლებიც უცნობია. მნიშვნელოვანია აგრეთვე გავითვალისწინოთ ის ფაქტი, რომ სხვადასხვა გენების წვლილი AMD-ს განვითარებაში შესაძლოა იყოს მნიშვნელოვნად განსხვავებული სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფში და განსხვავებულ პირობებში; ამიტომ არ შეიძლება მივუსადაგოთ თეორიანი პოპულაციის კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემები მსოფლიოს სხვა პოპულაციებს.

თავი 11 მოლეკულურ დაავადებათა კანონზომიერებები: ჰემოგლობინოპათიების მაგალითზე

1. საგვარტომო უნდა მოიცავდეს შემდეგ ინფორმაციას: ნაყოფის წყალმანკი არის α ჯაჭვების სრული უქონლობის შედეგი. ორივე მშობელს უნდა ჰქონდეს αα/- - გენოტიპი. α-გენოტიპი ხშირია ზოგიერთ პოპულაციებში, მელანეზიელების ჩათვლით. ამ გენოტიპის მქონე მშობლები ვერ გადასცემენ ასეთ - -/- - გენოტიპს შვილებს.
2. იზოლირებული პოპულაციების გარდა, β-თალასემიით დაავადებული პაციენტები ხშირად არიან გენეტიკური კომპაუნდები, ვინაიდან იმ პოპულაციებში, სადაც ხშირია β-თალასემია, არსებობს მრავალი ალელი. იზოლირებულ პოპულაციებში ალბათობა იმისა, რომ პაციენტი იყოს ჭეშმარიტი ჰომოზიგოტი ერთი ალელის მიმართ მეტია, ვიდრე ისეთ პოპულაციაში, სადაც იშვიათია თალასემია. უკანასკნელ ჯგუფში მოსალოდნელია მეტი "კერძო მუტაციების" არსებობა (რომლებიც ნანახია მხოლოდ საგვარტომოში). უფრო სავარაუდოა, რომ ავადმყოფს ჰქონდეს იდენტური ალელები, თუკი იგი ეკუთვნის გეოგრაფიულად იზოლირებულ პოპულაციას, სადაც ერთი ან რამდენიმე ალელი გვხვდება მაღალი სიხშირით, ანდა თუ მისი მშობლები არიან ნათესავები. იხილეთ ტექსტი მე-7 თავში.
3. სამი ბენდი რნმ-ბლოტზე შესაძლოა უჩვენებდეს სხვა შესაძლებლობებს შორის, იმას რომ: (ა) ერთი ალელი წარმოქმნის ორ მ-რნმ-ს, სადაც ერთი ნორმალური ზომისაა და მეორე ანომალიური, და მეორე ალელი წარმოქმნის ერთ ანომალიური ზომის მ-რნმ-ს; (ბ) ორივე ალელი ქმნის ნორმალური და ანომალიური ზომის ტრანსკრიპტებს, მაგრამ აბერანტული ტრანსკრიპტები სხვადასხვა ზომის არიან; ან (გ) ერთი ალელი წარმოქმნის სამ სხვადასხვა ზომის მ-რნმ-ს და მეორე ალელი საერთოდ არ წარმოქმნის ტრანსკრიპტებს.

   (გ) ვარიანტი ნაკლებად სავარაუდოა და ალბათ შეუძლებელიც კი. ერთი ალელის ორი მ-რნმ შეიძლება იყოს სპლაისინგის დეფექტის შედეგი, რომელიც შესაძლებელს ხდის ნორმალური მ-რნმ-ის წარმოქმნას, თუმცა შემცირებული ეფექტურობით; ეს იწვევს მეორე ანომალიური ზომის ტრანსკრიპტის სინთეზს, რომელიც არის ინტრონების გაერთიანების ან მ-რნმ-დან ეგზონების თანამიმდევრობების დაკარგვის მიზეზი მ-რნმ-ში. ამ შემთხვევაში, სხვა ანომალიური ბენდი მიიღება სხვა ალელიდან. სხვა ალელის უფრო დიდი ბენდის მიზეზი შესაძლოა იყოს სპლაისინგის დეფექტი ან ინსერცია, მაშინ როცა უფრო პატარა ბენდის წარმოქმნის მიზეზი შეიძლება იყოს სპლაისინგის დეფექტი ან დელეცია. Hb E გამოწვეულია ალელით, რომლიდანაც წარმოიქმნება ნორმალური და მოკლე ტრანსკრიპტები (იხ. სურ. 11-12); ნორმალური მ-რნმ წარმოქმნის მ-რმნ-ის საერთო β-გლობინის დაახლოებით 40% და იწვევს მხოლოდ სუსტ ანემიას.
4. ეს ორი მუტაცია მოქმედებს გლობინის განსხვავებულ ჯაჭვებზე. შთამომავალთა 1/4 არის ნორმალური, 1/4 Hb M სასკატუნის ჰეტეროზიგოტები მეტჰემოგლობინემიით, 1/4 Hb M ბოსტონის ჰეტეროზიგოტები მეტჰემოგლობინემიით და 1/4 ორმაგი ჰეტეროზიგოტები ჰემოგლობინის ოთხი ტიპით: ნორმალური, Hb M-ის ორივე ტიპი და ორივე ჯაჭვის ანომალიის მქონე ტიპი. ორმაგ ჰეტეროზიგოტებში კლინიკური შედეგები უცნობია – სავარაუდოდ იგი უფრო მძიმე ფორმის მეტჰემოგლობინემიაა.
5. 2/3 x 2/3 x 1/4 = 1/9.
6. 1/4.
7. 8, 1, 2, 7, 10, 4, 9, 5, 6, და 3.
8. ამ კანონს შესაძლოა ჰქონდეს რამდენიმე გამონაკლისი, მაგალითად სპლაის საიტის მუტაციებიდან, რომლებიც იწვევენ შეცდომებს ეგზონის სპლაისინგის დროს. ეგზონი შეიძლება ამოვარდეს მ-რნმ-დან, რაც გამოიწვევს ცილის თანამიმდევრობის ჩარჩოსშიდა დელეციას ან ცვლილებებს წაკითხვის ჩარჩოში. ეს კი, თავის მხრივ, გამოიწვევს სხვა ამინომჟავების ჩართვას ცილის თანამიმდევრობაში.
9. ასეთი ბავშვების მშობელთა დაახლოებით ორმა მესამედმა არ იცოდნენ თალასემიის ან მისი პრევენციის პროგრამის შესახებ. დაახლოებით 20%-მა უარი თქვა აბორტზე, ხოლო ცრუ მამობა კი დადგინდა შემთხვევათა 13%-ში.

თავი 12 გენეტიკური დაავადებების მოლეკულური, ბიოქიმიური და უჯრედული საფუძვლები

1. მუტანტური ცილის არსებობა, რომელიც არის 50კილოდალტონით მეტი ნორმალურ პოლიპეპტიდთან შედარებით, შესაძლოა ავხსნათ მუტაციის სამი ტიპის არსებობით:

   მუტაცია ნორმალურ stop კოდონში, რომელიც განაპირობებს ტრანსლაციის გაგრძელებას.

   სპლაის მუტაცია, რომლის მიზეზიც არის ინტრონების თანამიმდევრობათა ჩართვა მაკოდი-

რებელ უბანში. იმისათვის რომ მოხდეს დამატებითი 50 kD-ის ტრანსლაცია, ინტრონს უნდა ჰქონდეს ოპტიმალური სიგრძე; შესაბამისად, ინტრონების თანამიმდევრობები არ უნდა შეიცავდნენ თავისუფალ stop კოდონებს.

ინსერცია მაკოდირებელ თანამიმდევრობაში წაკითხვის ღია ჩარჩოთი.

მუტაციის სამივე ჩამოთვლილი ტიპის შემთხვევაში, თუკი ამინომჟავას საშუალო მოლეკულური მასა იქნება დაახლოებით 100, ცილას მიემატება დაახლოებით 500 ზედმეტი ნარჩენი. ხუთასი ამინმჟავა იქნება კოდირებული 1500 ნუკლეოტიდით.

2. ნუკლეოტიდურ ჩანაცვლებას, რომელიც ცვლის ერთი ამინმჟავას ნაშთს მეორეთი უნდა ერქვას *სავარაუდოდ პათოგენური მუტაცია* და შესაძლოა, *პოლიმორფიზმიც*, გარდა იმ შემთხვევებისა როდესაც: (ა) ის უჩვენებს ცილის ფუნქციურ ნიმუშში, რომ ცვლილება მოქმედებს ავადმყოფის ფენოტიპის შესატყვის ფუნქციაზე. დამატებითი ფუნქციური ანალიზით ნაჩვენებია, რომ ნუკლეოტიდების ცვლილება ნანახია *მხოლოდ* მუტანტურ ქრომოსომებში, რომელთა იდენტიფიცირება შესაძლებელია პაპლოტიპის ანალიზით ავადმყოფთა და მათი მშობლების პოპულაციაში და არა იგივე პოპულაციის ნორმალურ ქრომოსომებში. ფაქტი, რომ ნუკლეოტიდთა ცვლილება საკმაოდ იშვიათი მოვლენაა ნორმალურ პოპულაციაში, ხოლო მუტანტურ პოპულაციაში კი მისი სიხშირე მაღალია, გვაფიქრებინებს, თუმცა არ ამტკიცებს, რომ ჩანაცვლება არის პათოგენური მუტაცია.

3. თუ ჯონს აქვს კისტური ფიბროზი (CF), ალბათობა იმისა, რომ მას ჰქონდეს ზემოთ აღწერილი მუტაცია, რომლის დეტექციაც შესაძლებელია დნმ-ის ანალიზით, არის 0.85 x 0.85, ანუ 70%. მისი მშობლები არიან ჩრდილოეთ ევროპიდან; მაშასადამე, ალბათობა იმისა, რომ იგი არის ჰომოზიგოტი ΔF508 მუტაციის მიმართ არის 0.7 x 0.7, ან 50%, რადგან ჩრდილო ევროპაში CF-ის მატარებლების დაახლოებით 70%-ს აქვთ ეს მუტაცია. თუ მას არა აქვს ΔF508 მუტაცია, მას შესაძლოა მაინც ჰქონდეს CF, რადგან ალელთა დაახლოებით 30%-ში (ჩრდილო ევროპის პოპულაციაში) არ არის ΔF508 მუტაცია. დნმ-ის ანალიზი CF-ის დროს მოიცავს შემდეგ საფეხურებს: (ა) ΔF508 მუტაციის პირდაპირ მოძებნას; თუ იგი არის, (ბ) სხვა შესაძლო მუტაციების მოძებნას, რომლებიც ხშირია გარკვეულ პოპულაციაში; (გ) შემდეგ, უკვე ჰაპლოტიპის მონაცემებზე დაყრდნობით, უნდა მოიძებნოს სხვა მუტაციები; (დ) თუ მუტაციის მოძებნის ყველა მცდელობა წარუმატებელია (ან თუ დრო არ გვაძლევს ამის საშუალებას), მაშინ უნდა ჩავატაროთ შეჭიდულობის ანალიზი პოლიმორფული დნმ-ის მარკერებზე, რომლებიც მჭიდროდ არიან დაკავშირებულები CF-თან.

4. ჯეიმსს შესაძლოა ჰქონდეს ახალი მუტაცია X ქრომოსომაში, რადგან ჯომ მიიღო იგივე X ქრომოსომა დედისგან და არც დედის და არც ჯოს შემთხვევაში აღგილი არ ჰქონია დელეციას. თუ ეს ასეა, მაშინ განმეორების რისკი არ იქნება. მაგრამ შესაძლებელია, რომ დედა იყოს მოზაიკური და მისი მოზაიციზმი მოიცავდეს გერმინაციულ უჯრედს. ამ შემთხვევაში, მუტანტური X ქრომოსომა უეჭველად გადაეცემა მეორე ვაჟს ან მატარებელ გოგოს. ასეთ შემთხვევათა 5-15%-ის დედისეული გერმინაციული უჯრედის მოზაიციზმის მედეგია. ამ შემთხვევაში არსებობს რეალური რისკი იმისა, რომ მუტანტური X ქრომოსომა გადაეცეს მეორე ვაჟს ან მატარებელ ქალიშვილს. მაშასადამე, მამრობითი სქესის შთამომავლობაში რისკი იქნება განახევრებული, რადგან ალბათობა იმისა, რომ ვაჟი მიიღებს მუტანტურ X ქრომოსომას არის: 1/2 x 5%-დან 15%-მდე = 2,5%-დან 7.5%-მდე.

5. DMD არის კლასიკური X-შეჭიდული რეცესიული დაავადება, რომელიც ლეტალურია მამაკაცებისათვის, ამ დროს შემთხვევათა 1/3 მოდის ახალ მუტაციებზე. სავარაუდოდ, მუტაციის მაღალი სიხშირე ამ ლოკუსში განპირობებულია გენის დიდი ზომით (ე. ი. იგი წარმოადგენს მუტაციისათვის ფართო სამიზნეს). ავადმყოფის ეთნიკურ წარმომავლობას გავლენა არა აქვს არც ერთ ზემოთ ჩამოთვლილ ფენომენზე.

6. კოლაგენის მუტანტებში გლიცინის მაგივრად ამინომჟავათა მცირე რაოდენობის ჩანაცვლება ასახავს გენეტიკური კოდის ბუნებას. ერთეული ნუკლეოტიდის ჩანაცვლება გლიცინის კოდონების სამ პოზიციაზე დასაბამს აძლევს მისენს მუტაციების ძალიან მცირე რიცხვს. იხ. ცხრილი 3-1.

7. სისხლის წითელი უჯრედების ლიზისის პროდუქტი ელექტროფორეზის დროს (იხ. თავი 8) G6PD-ის ორი ბენდი მიუთითებს, რომ ქალს აქვს განსხვავებული *G6PD* ალელი თითოეულ X ქრომოსომაში და რომ თითოეული ალელი ექსპრესირდება მისი სისხლის წითელი უჯრედების პოპულაციაში. თუმცა, არც ერთი ცალკეული უჯრედი არ ახდენს ორივე ალელის ექსპრესიას X ინაქტივაციის გამო. მამაკაცებს აქვთ მხოლოდ ერთი X ქრომოსომა და შესაბამისად, მხოლოდ ერთი *G6PD* ალელი ექსპრესირდება. ორი ბენდის მქონე ქალს კი შესაძლოა ჰქონდეს ორი ნორმალური ალელი განსხვავებული ელექტროფორეზული ძვრადობით – ერთი ნორმალური ალელი და ერთი მუტანტური ალელი განსხვავებული ელექტროფორეზული ძვრადობით, ან ორი მუტანტური ალელი განსხვავებული ელექტროფორეზული ძვრადობით. რადგანაც ორი, ხშირად ნაკლოვანი ალელი (*A'* და *B'*) ისევე მიგრირებს ერთსა და იმავე პოზიციაზე, როგორც ორი ნორმალური აქტივობის ალელი (*A* და *B*), ნაკლებ სავარაუდოა, რომ ქალს ჰქონდეს ორივე დეფიციტური ალელი ორივე ლოკუსში. ამის გარდა, ფერმენტის აქტივობის გამომვის გარეშე ჩვენ ვერ შევძლებთ ვიმსჯელოთ ორი ბენდის შესაძლო პათოლოგიურ მნიშვნელობაზე. თუ რომელიმე ალელს აქვს დაბალი აქტივობა, მაშინ ქალი იქნება ჰემოლიზის რისკის ქვეშ და X ინაქტივაცია გამოიწვევს მაღალი აქტივობის ალელის ინაქტივაციას.

8. მე-12 თავში მოცემულ ჩარჩოში, რომლის სათაური არის "ფერმენტული ნაკლოვანებები და დაავადებები" ჩამოთვლილია მრავლობითი ალელების აქტივობის დაკარგვის შესაძლო მიზეზები: მათ შეიძლება ჰქონდეთ საერთო კოფაქტორი, რომლის სინთეზი ან ტრანსპორტი არის დეფექტური; მათ შეიძლება ჰქონდეთ მუტანტური გენით კოდირებული საერთო სუბერთეული; მათ შეიძლება

იმოქმედეთონ საერთო ფერმენტზე, რომლის აქტივობა გადამწყვეტია მათი აქტიურ მდგომარეობაში გადასაყვანად; ნორმალურ პირობებში კი ისინი შეიძლება იმყოფებოდნენ ერთსა და იმავე ორგანოიდში და ამ ორგანოიდის ბიოლოგიური პროცესის დეფექტმა შეიძლება იმოქმედოს ოთხივე ფერმენტზე. მაგალითად, შესაძლოა არ მოხდეს მათი ნორმალური შეტანა ორგანოიდში და ამიტომ მათი დეგრადაცია შესაძლოა მოხდეს ციტოპლაზმაში. თითქმის ყველა ფერმენტოპათია არის რეცესიული (იხილეთ ტექსტი), ხოლო გენთა უმეტესობა არის აუტოსომური.

9. პაპლოუკმარისობა. მაშასადამე, მოგიერთ შემთხვევაში საჭირო ხდება ორივე ალელის მოქმედება, რათა მოხდეს დაავადების პრევენციისათვის საჭირო საკმარისი რაოდენობის ცილის წარმოქმნა. პაპლოუკმარისობის მაგალითია დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (LDL) რეცეპტორის უკმარისობა ჰეტეროზიგოტ მატარებლებში.
10. ამ მდგომარეობას კარგად ასახავს მიტ-დნმ-ის ან ბირთვული გენომის მუტაციებით გამოწვეული დაავადებები, რომლებიც აზიანებენ ენერგეტიკული ფოსფორილირების კომპლექსის ფუნქციას. თითქმის ყველა უჯრედს აქვს მიტოქონდრია და, მაშასადამე, ენერგეტიკული ფოსფორილირებას ადგილი აქვს თითქმის ყველა უჯრედში; საყურადღებოა, რომ ენერგეტიკული ფოსფორილირების დეფექტით გამოწვეული ფენოტიპები აზიანებენ მხოლოდ ორგანოთა სუბერთეულს, კერძოდ კი ნერვ-კუნთოვან სისტემას, რომელიც საჭიროებს გაზრდილ ენერგეტიკულ მოთხოვნილებებს.
11. ერთი მაგალითია ფენილკეტონურია, რომლის დროსაც მძიმე გონებრივი ჩამორჩენილობა გამოწვეულია ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას ნაკლებობით, რომელიც არ არის თავის ტვინში, არამედ ნანახია მხოლოდ ღვიძლსა და თირკმელებში, ანუ იმ ორგანოებში, რომლებიც პრაქტიკულად არ მიანდება ამ დაავადების დროს. მეორე მაგალითია ჰიპერქოლესტერინემია, რომელიც გამოწვეულია LDL-ის რეცეპტორის ნაკლოვანებით. მიუხედავად იმისა, რომ LDL-ის რეცეპტორი ნანახია მრავალი ტიპის უჯრედში, მხოლოდ ღვიძლის უჯრედებში არსებული LDL-ის რეცეპტორის ნაკლოვანება იწვევს LDL-ქოლესტერინის დონის გაზრდას სისხლში.
12. არსებობს ამ ალელების ორი დამახასიათებელი ნიშან-თვისება: მათ მიერ კოდირებული hex A-ს აქტივობა მცირდება იმისათვის, რომ მოხდეს მათი დეტექცია სკრინინგის დროს (როდესაც მეორე ალელი არის ჩვეულებრივ თეი-საქსის მუტაცია პრაქტიკულად დაკარგული აქტივობით); და მიუხედავად ამისა, მათი hex A-ს აქტივობა ადექვატურია, რათა თავიდან ავიცილოთ ბუნებრივი სუბსტრატის (GM_2 განგლიოზიდი) დაგროვება. hex A-ს ცილაში არსებობს რამდენიმე ჩანაცვლება, რომლებიც მხოლოდ ოდნავ ამცირებს აქტიურობას (ე. ი. ცილის შემდგომი დეფორმაციის გარეშე), მაშასადამე, 247 და 297 ნაშთების უბნები სავარაუდოდ შედარებით მდგრადია ჩანაცვლებათა მიმართ, ყოველ შემთხვევაში Trp და Arg მიმართ. სავარაუდოა, რომ ჩანაცვლებები, რომლებიც უფრო მეტად ცვლიან ამ ნაშთების დამუხტვას ან მასას, წარმოადგენენ დაავადების გამომწვევ ალელებს.
13. ფუნქციის გაძლიერების მუტაცია იწვევს ველური ტიპის ცილის აქტივობის უჩვეულო გაზრდას. შესაბამისად, ცილისა და მისი ფუნქციური დომენების საერთო მთლიანობა უნდა რჩებოდეს ინტაქტური იმის და მიუხედავად, რომ ადგილი აქვს ფუნქციის გაძლიერების მუტაციას. დამატებით, რა თქმა უნდა, მუტაცია უნდა ადასტურებდეს ფუნქციის გაძლიერებას. შესაბამისად, იმისათვის, რომ დადასტურდეს ფუნქციის გაძლიერება, მუტაციამ კი არ უნდა შეცვალოს ცილის ნორმალური ფუნქციონირება, არამედ უნდა გააძლიეროს იგი. ყველა სახის მუტაცია (ე. ი. დელეციები, ინსერციები) მისენს მუტაციების გარდა ძლიერ აზიანებს ცილის სტრუქტურას.
14. როგორც ეს განხილული იყო მე-9 თავში, აშკენაზის პოპულაციაში თეი-საქსის დაავადების გამომწვევ ალელთა სამი ფართოდ გავრცელებული ტიპის არსებობა სავარაუდოდ გამოწვეული უნდა იყოს ჰეტეროზიგოტების უპირატესობით ან გენეტიკური დრეიფით (რომლის ერთ-ერთი ფორმა არის დამფუძნებლის ეფექტი). ამ ალელთა მაღალი სიხშირე შესაძლოა აგრეთვე გამოწვეული იყოს გენების გადინებით; თუმცა, ამ სამი ფართოდ გავრცელებული მუტაციის პოპულაციური წარმოშობა არ არის დადგენილი, რაც ამ ახსნას კიდევ უფრო ნაკლებ სავარაუდოს ხდის (იმ შემთხვევისგან განსხვავებით, რომლის დროსაც არსებობს ფენილკეტონურიის ალელების კელტური წარმომავლობის მტკიცებულებები).
15. მიოგონური დისტროფიის ორი ფორმა ხასიათდება რნმ-ში CUG ტრინუკლეოტიდის ექსპანსიით, რომელიც, სავარაუდოდ, იწვევს რნმ-ით განპირობებულ პათოგენეზს. ამ მოდელის მიხედვით CUG განმეორებათა მომატებული რაოდენობა უკავშირდება რნმ-ის დამაკავშირებელი ცილის ნორმაზე მეტ რაოდენობას, მათ შორის სპლაისინგის რეგულატორებს, რაც თავის მხრივ ტოვებს უჯრედს ამ სამი უმნიშვნელოვანესი ცილის გარეშე. მკურნალობის ერთი მეთოდი გულისხმობს ასეთი კავშირის აღკვეთას. ამის მიღწევა შესაძლებელია გენის გადატანის გამოყენებით (იხ. თავი 13). ვირუსული ვექტორის შეყვანით ისინი იწვევს GAC ტრინუკლეოტიდურ განმეორებების ექსპრესიას, რომელიც რნმ-ში დაუკავშირდება CUG განმეორებებს და აფერხებს რნმ-დამაკავშირებელი ცილის დაკავშირებას CUG განმეორებებთან. თუმცა, თავად GAC განმეორებათა შემცველი მოლეკულების ძალიან დიდი რაოდენობით ექსპრესიას შესაძლოა ჰქონდეს არასასურველი გვერდითი მოვლენები, მათ შორის CUG კოდონებთან კავშირი, რომლებიც აკოდირებენ რა ლეიცინს, იწვევს მათი ტრანსლაციის შეჩერებას.

თავი 13 გენეტიკურ დაავადებათა მკურნალობა

1. ავადმყოფებს, რომლებიც არ რეაგირებენ IFN-γ-ზე შეიძლება ჰქონდეთ ისეთი მუტაცია, რომელიც ძლიერ აზიანებს ფუნქციური გენის პროდუქტის სინთეზს. ავადმყოფებს, რომლებიც რეაგირებენ შესაძლოა ჰქონდეთ გენის რეგულატორული უბნის მუტაცია. ამ მუტაციათა ეფექტების ნეიტრალიზაცია შესაძლებელია INF-γ-ის მართვით. ეს მუტაციები შესაძლოა წარმოიშვა დნმ-ის დამაკავშირებელ

უბანში, რომელიც პასუხობს INF (ინტერფერონის) სტიმულს ან სხვა რომელიმე რეგულატორულ ელემენტში, რომელიც მონაწილეობს INF-γ-ის საპასუხო რეაქციაში. შეიძლება ისეც მოხდეს, რომ ავადმყოფები, რომლებიც რეაგირებენ შეიძლება წარმოქმნან დეფექტური ციტოქრომ-*b* პოლიპეპტიდი, რომელსაც შენარჩუნებული აქვს ნარჩენი ფუნქციის დაბალი დონე. ამ მუტანტური ცილის უფრო მეტი რაოდენობით წარმოქმნა INF-γ-ის საპასუხოდ შედარებით ნაკლებად, მაგრამ მაინც მნიშვნელოვნად მრდის ეანგვით აქტივობას.

2. ფერმენტი, რომელიც ნორმაში მოქმედებს უჯრედის მიგნით, შესაძლოა განარცოს ფუნქციონირება უჯრედგარეთა სივრცეშიც იმ შემთხვევაში, თუ სუბსტრატი წონასწორობის მდგომარეობაში იქნება უჯრედის მიგნით და გარეთ ან თუ პროდუქტი მეორეხარისხოვანია უჯრედის მიგნით. მაშასადამე, ფერმენტებს სუბსტრატებით და პროდუქტებს, რომლებიც ვერ აკმაყოფილებენ ამ კრიტერიუმებს, არ იყენებენ ამ მიზნით. ეს მიდგომა შესაძლოა ვერ გამოიყენოთ ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას შემთხვევაში, რადგან მას ესაჭიროება ტეტრაჰიდრობიოპტერინი. თუმცა, ტეტრაჰიდრობიოპტერინს რომ შეეძლოს ფერმენტის ირგვლივ არსებული პოლიეთილენ გლიკოლის შრეში თავისუფლად გახსნა, მისი გამოყენება შესაძლებელი გახდებოდა. ამ მიდგომის გამოყენება არ არის მართებული სხვადასხვა ნივთიერების დაგროვებით მიმდინარე დაავადებების დროს, რადგან ფერმენტის სუბსტრატი კავდება ლიზოსომაში. ლეშ-ნაიანის სინდრომის დროს ძირითადი პათოლოგიური პროცესი მიმდინარეობს თავის ტვინში, ხოლო უჯრედგარე სითხეში მყოფ ფერმენტს არ შეუძლია გადალახოს ტვინის სისხლძარღვოვანი ბარიერი. თეი-საქსის მკურნალობა არ შეიძლება წარიმართოს ამ გზით, რადგან ამ დროს ლიზოსომური სუბსტრატი არ არის ხსნადი.

3. მუტაციები, რომლებსაც რონდა ატარებს, აფერხებს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (LDL) რეცეფტორთა წარმოქმნას. მაშასადამე, ნაღვლის მჟავას და წამლის (მაგ. ლოვასტატინი) კომბინაცია ქოლესტერინის სინთეზის შეკავების გზით ვერ გაზრდის LDL რეცეპტორების წარმოქმნას. ვაჟს უნდა ჰქონდეს ერთი ან ორი მუტანტური ალელი, რომელიც წარმოქმნის ნარჩენი ფუნქციების მქონე რეცეფტორს, ხოლო ამ მუტანტური რეცეფტორების გაზრდილი ექსპრესია ჰეპატოციტების ზედაპირზე შეამცირებს პლაზმურ LDL-დაკავშირებულ ქოლესტერინს.

4. ავადმყოფებს, რომლებიც არ რეაგირებენ შესაძლოა ჰქონდეთ ისეთი ალელები, რომლებიც არ წარმოქმნიან არანაირ ცილას, ისინი სხვა გზით ამცირებენ უჯრედული ცილის სიჭარბეს (ე.ი. ქმნიან არამდგრად ცილას) ან ცილის სრუქტურა ისე ირღვევა, რომ მისი პირიდოქსილ-ფოსფატური ბმის ადგილი არ არის აფინური კოფაქტორის მიმართ მაღალი კონცენტრაციების დროსაც კი. შეკითხვის მეორე ნაწილის პასუხი ვერ იქნება პირდაპირი. ჩვენი პასუხი ეყრდნობა იმ საერთო ფაქტს, რომ იშვიათი აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებების მქონე პაციენტთა უმეტესობას აქვს ორი სხვადასხვა ალელი, რაც გულისხმობს, რომ გენში არ არის მუტაციის "ცხელი წერტილი"; პაციენტები არიან წარმოშობილი ერთი "დამაარსებლიდან" და რომ ისინი არ მიეკუთვნებიან რომელიმე ეთნიკურ ჯგუფს, რომელშიც დაავადება გვხვდება მაღალი სიხშირით. აქედან გამომდინარე, ტომს აქვს ორი "მორეაგირე" ალელი; ერთი და იგივე რეცესიული დაავადების მქონე პირველი რიგის ბიძაშვილებს აქვთ ერთი საერთო ალელი; ამიტომ ალანს და ტომს ექნებათ ერთი "არამორეაგირე" და მეორე "მორეაგირე" ალელი, რომელიც კოფაქტორზე უფრო სუსტად რეაგირებს.

5. (ა) თქვენ გჭირდებათ ორივე: პრომოტორი, რომლის მეშვეობითაც თქვენს მიერ აღებულ სამიზნე ქსოვილში მოხდება ი-რნმ-ის სინთეზი სათანადო რაოდენობით და ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას კ-დნმ. სინამდვილეში, თქვენ აგრეთვე გესაჭიროებათ ვექტორი, რომელიც მიიტანს "გენს" უჯრედში, თუმცა სახელმძღვანელოს ტექსტში ეს საკითხი სათანადოდ არ არის განხილული.

(ბ) საკარაუდოდ ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას "გენი" იქნება ეფექტური ნებისმიერ ქსოვილში, რომელსაც აქვს კარგი სისხლის მომარაგება ფენილალანინის მიწოდებისათვის და რომელსაც აქვს ფერმენტის კოფაქტორის, ტეტრაჰიდრობიოპტერინის სათანადო წყარო. პრომოტორს უნდა ჰქონდეს ტრანსკიფციის წარმართვის უნარი მკურნალობისათვის შერჩეულ სამიზნე ქსოვილში.

(გ) ნებისმიერი მუტაცია, რომელიც მნიშვნელოვნად ამცირებს ცილის რაოდენობას უჯრედში, მაგრამ არა აქვს ეფექტი ტრანსკრიფციაზე. ეს ჯგუფი მოიცავს იმ მუტაციებს, რომლებიც აზიანებენ ტრანსლაციას ან ცილებს მეტად არასტაბილურს ხდიან. თალასემიები მოიცავენ ყველა ჩამოთვლილი სახის ტიპებს.

(დ) ღვიძლის უჯრედებს შეუძლიათ ტეტრაჰიდრობიოპტერინის წარმოქმნა, მაშინ როდესაც სხვა უჯრედებს ეს არ ძალუძთ. გენის სამიზნე უჯრედს უნდა შეეძლოს ამ კოფაქტორის წარმოქმნა; სხვა შემთხვევაში ფერმენტი ვერ იქნება ფუნქციური გარდა იმ შემთხვევისა, თუ არ მოხდა კოფაქტორის დიდი ოდენობით მიღება.

(ე) საკარაუდოდ, ადამიანის ფენილალანინ ჰიდროქსილაზა არსებობს ჰომოდიმერის ან ჰომოტრიმერის სახით. იმ ავადმყოფებში, რომელთა ალელებიც წარმოქმნიან მუტანტურ პოლიპეპტიდს ეს ალელები აელენენ დომინანტურ უარყოფით ეფექტს გადატანილი გენის პროდუქტზე. ამ ეფექტის გადალახვა შესაძლებელია ისეთი გენის შექმნით, რომელიც წარმოქმნის უფრო მეტ ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას ცილას (ამგვარად ხსნის რა მუტანტური პოლიპეპტიდის ეფექტს) ან გენი უნდა გადაიტანოთ ისეთ უჯრედში, სადაც ნორმაში არ ექსპრესირდება ფენილალანინ ჰიდროქსილაზა და შესაბამისად, არ ექნება დომინანტური უარყოფითი ეფექტი.

6. უნდა განიხილოთ მუტაციის ისეთი სახეები, რომლებიც აქვეითებს ცილის სიჭარბეს, მაგრამ დაკავშირებულია ნარჩენ ფუნქციასთან. ასეთი მუტაციების ერთი კლასი აქვეითებს ი-რნმ-ის ნარჩენებს, თუმცა არ ცვლის ცილის თანამიმდევრობას (ე.ი. თითოეული ცილის მოლეკულა ახორციელებს მის ნორმალურ აქტივობას, მაგრამ ისინი მცირერიც-

ხოვანი მოლეკულებია). ამ ტიპის მუტაციები უნდა მოიცავდეს ენჰანსერს ან პრომოტორის მუტაციებს, სპლაის მუტაციებს, ან სხვებს, რომლებიც ახდენენ მ-რნმ-ის დესტაბილიზაციას. ამ შემთხვევაში, უნდა განიხილოთ ისეთი სტრატეგიები, რომლებიც გაზრდიან ნორმალური ალელის და შესაძლოა აგრეთვე მუტანტური ალელის ექსპრესიას, როგორც ეს იყო მემკვიდრული ანგიოედემიის შემთხვევაში, როცა დანაგოლის შეყვანა გრდიდა ორივე – გარეული-ტიპის და მუტანტური ალელების პროდუქტის ექსპრესიას. ასეთი მუტაციების მეორე კლასს განეკუთვნება ის მუტაციები, რომლებშიც მაკოდირებელი თანამიმდევრობა ახდენს ცილის დესტაბილიზებას, მაგრამ ჯერ კიდევ აქვს ნარჩენი ფუნქცია. აქ შესაძლოა მიმართოთ ისეთ თერაპიულ მეთოდს, რომელიც მუტანტური ცილის სტაბილურობას ან ფუნქციას გაზრდის. მაგალითად, თუ დაზიანებულ ცილას აქვს კოფაქტორი, შესაძლოა მისი რაოდენობის გაზრდის მართვით უზრუნველყოთ ასეთი არასასურველი გვერდითი ეფექტების არარსებობა.

7. გენტამიცინი აადვილებს ნაადრევი stop-კოდონის გამოტოვებას, რაც განაპირობებს ტრანსლაციურ აპარატში გამოტოვებული ამინომჟავას ჩართვას ისეთი კოდონის საშუალებით, რომელიც შეესაბამება მუტანტურ ტერმინაციულ კოდონს. თუმცა ეს მკურნალობა შესაძლებელს ხდის ნორმალური ზომის ცილის სინთეზს ამინომჟავა, რომელიც არის ჩანაცვლებული ნაადრევი stop-კოდონის ადგილას, შესაძლებელია არ არის აუცილებლი მუტანტური ცილის ნორმალური ფოლდინგის, პროცესინგის ან ფუნქციისთვის მიუხედავად იმისა, რომ ეს ამინომჟავა, არის ნორმალურ პოზიციაში.

თავი 14 განვითარების გენეტიკა და თანდაყოლილი მანკები

1. დეტერმინაციამდე ემბრიონს შეუძლია დაკარგოს ერთი ან მეტი უჯრედი, ხოლო დეტერმინირებული უჯრედები განიცდიან სპეციფიკაციას და შესაბამისად ეითარდებიან სრულ ემბრიონად. თუმცა, მას შემდეგ რაც მოხდება უჯრედების დეტერმინაცია, აგგილი აქვს მოზაიკურ განვითარებას – ემბრიონული ქსოვილი განაგრძობს მისი განვითარების პროგრამას მიუხედავად იმისა, თუ რა მოხდება ემბრიონის სხვა ნაწილებში. რეგულატორული განვითარება ნიშნავს იმას, რომ პრეიმპლანტაციური დიაგნოზის დასმისას ემბრიონული უჯრედი შესაძლებელია მოვაშოროთ ბლასტომერის ბიოფსიით, ემბრიონის დანარჩენი ნაწილის დაზიანების გარეშე.
2. ა-3, ბ-2, გ-4, დ-1.
3. ა-4, ბ-3, გ-5, დ-2, ე-1.
4. მრდასრული ან მომწიფებული T ან B უჯრედები, რომლებმაც სომატურად გადააწყვეს თავიანთი T უჯრედების რეცეპტორები ან იმუნოგლობულინის ლოკუსები არ უნდა იქნას გამოყენებული. ეს ცვლილება არ არის ეპიგენეტიკური; იგი წარმოადგენს თავად დნმ-ის თანამიდევრობის მუდმივ ცვლილებას. მომწიფებულ T ან B უჯრედების ერთეული ბირთვიდან მიღებულ ცხოველებს არ შეუძლიათ სათანადო ფართო იმუნური პასუხის გაცემა.
5. შეადარეთ რეგულაციასთან დაკავშირებული საკითხები მარტივად მიმდინარე ბიოქიმიურ რეაქციას. გაითვალისწინეთ ტრანსკრიფციის ფაქტორების დომინანტურ ნეგატიური ეფექტი, განსაკუთრებით, ამ ფაქტორების (დნმ-დაკავშირების და აქტივაციის დომენები) ხშირად გამოხატული ორგვარი ბუნება.

თავი 15 პრენატალური დიაგნოსტიკა

1. c, e, f, i და j, d, h, g, b, i (და ნაწილობრივ j), და a.
2. არა, ბავშვს შეიძლება ჰქონდეს მხოლოდ დაუნის სინდრომი ან 21-ე ქრომოსომის მონოსომია, რომელიც თითქმის ყოველთვის სასიკვდილოა. მაშასადამე, მათ უნდა მიიღონ კონსულტაცია და გაითვალისწინონ შვილის გაჩენის სხვა ალტერნატივები.
3. არ არის აუცილებელი; შესაძლოა მიზეში იყოს ნიმუშის დაბინძურება დედისეული უჯრედებით.
4. როგორც წესი, დედის შრატის ალფა-ფეტოპროტეინის (MSAFP) დონე აწეულია, როდესაც ნაყოფს აქვს ღია ნერვული მილის დეფექტი. ჩვეულებრივ, MSAFP-ის და ესტრიოლის დონე შემცირებულია, ხოლო ადამიანის ქორიონული გონადოტროფინის დონე აწეული, როდესაც ნაყოფს აქვს დაუნის სინდრომი
5. (ა) დაახლოებით 15% (იხ. ცხრილი 5-5).
   (ბ) არანაკლებ 50% არის ქრომოსომულად ანომალიური.
   (გ) არა, ჩვენება პრენატალური დიაგნოსტიკისა და მშობლების კარიოტიპირებისთვის არის სამი ასეთი აბორტის შემთხვევა (თუმცა ზოგიერთი ექიმი გვირჩევს ჩავატაროთ ტესტირება მეორე აბორტის შემდეგ), თუ რა თქმა უნდა არ არის სხვა ჩვენება, როგორიცაა, მაგალითად, დედის ასაკი.
6. (ა) დიახ. ფაზის დადგენა ხდება მამის გამოკვლევის საშუალებით, რომელმაც გადასცა ნორმალური X ქრომოსომა ქალიშვილს, საკონსულტაციო პირს.
   (ბ) დიახ. მამრობითი სქესის ნაყოფი, რომელიც დედის მხრიდან ბაბუის *DMD*-სთან შეჭიდულ ალელს მიიღებს, იქნება ჯანმრთელი. თუ მამრობითი სქესის ნაყოფი დედისაგან მიიღებს *DMD-სთან* შეჭიდულ ალელს – იქნება დაავადებული. ეს, რა თქმა უნდა, არ გულისხმობს რეკომბინაციას გადმოცემულ ქრომოსომაში.
   (გ) დელეციის ანალიზი, რომლის მიზანია ერთ-ერთი ფართოდ გავრცელებული დელეციური მუტაციის ნახვა.
7. სადისკუსიო საკითხი. გაითვალისწინეთ ტესტირების თითოეული ფორმის მგრძნობელობა და სპეციფიკურობა, პრენატალური დიაგნოსტიკის ფსიქოლოგიური ასპექტები და სხვადასხვა ვადეებში ორსულობის შეწყვეტასთან დაკავშირებული საკითხები; აგრეთვე ამ ორი ინვაზიური მეთოდის გართულებათა რისკი.
8. 600000 ქალი, 1000 ანომალიური ორსულობა.
   გაითვალისწინეთ, რომ ყველა თანახმაა მიიღოს მონაწილეობა რუტინულ სკრინინგში. 1000 ჭეშმარიტი დადებითიდან, პირველი ტრიმესტრის სკრინინგის შედეგად ვლინდება 840 მაღალი რისკის მქონე ქალი "პოზიტიური" მაჩვენებლით; (84%), რომლებმაც გაიარეს CVS; 160 არის დაბალი

რისკის ქვეშ და ისინი გადიან მეორე ტრიმესტრის სკრინინგს. ამ 160-დან, 130 (81%) არის დადებითი და იტარებს ამნიოცენტეზს; ნახულობენ დაავადებულ ნაყოფს; 30 დაავადებულს შეუწყდა ორსულობა.

პირველი ტრიმესტრის სკრინინგის შედეგად გამოვლენილი 599000 ჯანმრთელი ცრუ-პოზიტიურებიდან 29,950 პოზიტიურს ესაჭიროება CVS. დანარჩენი 569,050 არის დაბალი რისკის ქვეშ და იტარებენ მეორე ტრიმესტრის სკრინინგს. მეორე ტრიმესტრის სკრინინგის შედეგად თქვენ მიიღეთ 28,452 დადებითი, რომელთაც ჩაიტარეს ამნიოცენტეზი; დანარჩენი 540,598 ჯანმრთელი ორსული არის მშვიდად.

და ბოლოს, სექვენირებული სკრინინგის დროს, 1000-დან (97%) თქვენ აღმოაჩენთ 970-ს და გამოტოვებთ 30-ს (3%) თქვენ ჩაატარებთ 970 ინვაზიურ ტესტირებას დაავადებულ ორსულებში და ამავდროულად 29959 + 28452 = 58402 ინვაზიურ ტესტირებას ჯანმრთელ ორსულებში.

თქვენ ჩაატარებთ 62 ინვაზიურ ტესტირებას, იმისათვის, რომ აღმოაჩინოთ ყოველი დაავადებული ორსული.

ეს შეიძლება შევადაროთ იმ სიტუაციას, თუ თქვენ შესთავაზებდით ინვაზიურ ტესტირებას ყველას. ამ სიტუაციიდან გამომდინარე, თქვენ გამოგრჩებათ დაავადებულთა გარკვეული ნაწილი. აღებული, რომ ყოფილიყო 97% (რაც სავარაუდოდ არ მოხდება ინვაზიური ტესტირების დროს), საერთო ჯამში, თქვენ ჩაატარებდით 582000 ინვაზიურ ტესტირებას, რათა გეპოვნათ 970 დაავადებული ორსული. თქვენ გამოგრჩებოდათ იგივე 30 დაავადებული ორსული, რომელიც გამოგრჩათ სექვენირებული ტესტირების დროს, მაგრამ დაგჭირდებოდათ 10-ჯერ მეტი ინვაზიური ტესტირების ჩატარება დეტექციის იგივე სიხშირის დასაღწევად.

თავი 16 სიმსივნის გენეტიკა და გენომიკა

1. ოჯახის ისტორია, ორივე მშობლის ბადურის საფუძვლიანი გამოკვლევა, ციტოგენეტიკური ანალიზი იმ შემთხვევაში თუ სიმსივნე დაკავშირებულია სხვა დარღვევებთან, მუტაციის იდენტიფიკაცია. რისკის ქვეშ მყოფ მშობლებს უნდა მისცეთ რჩევა და აუხსნათ, რომ მათი მომავალი შვილი გაჩენისთანავე და დაბადების შემდეგაც გარკვეული დროის მანძილზე ხშირად უნდა შემოწმდეს, რათა სიმსივნის განვითარების შემთხვევაში, მოხდეს მისი ადრეული დიაგნოსტიკა და დროული მკურნალობა. მშობლებმა უნდა იცოდნენ, რომ დაავადების რისკი შენარჩუნებული იქნება მომავალი ორსულობების დროსაც, რომ შესაძლებელია პრენატალური დიაგნოსტიკის ჩატარება და გარკვევა, თუ როგორი გავლენა ექნება დაავადებას განმეორების შემთხვევაში.
2. კოლორექტალურ სიმსივნეს თან ახლავს რამდენიმე გენის რიგი თანამიმდევრული მუტაცია; ამ პროცესს კი უფრო მეტი დრო სჭირდება, ვიდრე ერთ (მემკვიდრეობის შემთხვევაში) ან ორ (თუ სპორადულია) მუტაციას რეტინობლასტომის გენში. ასაკი ასევე შეიძლება გავლენას ახდენდეს სწორი ნაწლავის უჯრედებში და რეტინობლასტებში უჯრედთა დაყოფის რაოდენობას, დროს და სიხშირეს.
3. i(17q) შემცველი უჯრედული ხაზი მონოსომურია 17p-ს მიმართ და ტრისომულია 17q-ს მიმართ. ასე რომ, იზოქრომოსომის ჩამოყალიბება იწვევს ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვას 17q-ზე განლაგებული გენების მიხედვით. ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, თუ ერთი ან მეტი სიმსივნის სუპრესორი გენი (როგორიცაა *TP53*) არის 17p-ში. დამატებითი პროტოონკოგენები კარტირებულია 17q-ზე. შესაძლოა, რომ მათი დოზის მომატება ანიჭებს i(17q)-ს შემცველ უჯრედებს ზრდის უპირატესობას.
4. მთავარი პრობლემა არის რადიაციული სხივებისაგან მაქსიმალური თავდაცვა, რადგან ბავშვებს, რომლებსაც აქვთ ეს გენეტიკური დეფექტი, სიმსივნის განვითარების მაღალი რისკი აქვთ.
5. მიუხედავად იმისა, რომ მკერდის სიმსივნეთა უმეტესობა (>95%) მულტიფაქტორულია, არსებობს ორი ცნობილი გენი (*BRCA1* და *BRCA2*) და სულ მცირე, ერთი საეჭვო ლოკუსი (*BRCA3*), რომელთა მუტაციები იწვევს ბილატერალურ აუტოსომურ-დომინანტურ პრემენოპაუზურ სიმსივნეს. ემპირიული რისკის მაჩვენებლები შეესაბამება საერთო მულტიფაქტორულ მოდელს, რომელსაც ემატება დაავადების დომინანტური ფორმები შემცირებული პენეტრანტობით. მთელი სიცოცხლის განმავლობაში რეგულარულად შესაძლებელია იტარებდნენ მუტაციის პირდაპირ დეტექციას, თუ ამას მოისურვებენ ვანდას და ვილმას ოჯახების პრობანდები და იმ შემთხვევაში, თუ გამოვლინდება მუტაცია *BRCA1* და *BRCA2*-ში, მაშინ მათ ნათესავებსაც უნდა შესთავაზონ კიბოს რისკის გამოთვლის პირდაპირი ტესტი.
6. სავარაუდოა, რომ მრავალი გააქტივებული ონკოგენი, თუ ის მემკვიდრეობით მიღებულია გერმინაციული უჯრედებიდან, ხელს შეუშლის ნორმალურ განვითარებას და იქნება სიცოცხლესთან შეუთავსებელი. არსებობს რამდენიმე იშვიათი გამონაკლისი, როგორიცაა *RET* მუტაციების აქტივაცია MEN2-ში და *MET* მუტაციების აქტივაცია მემკვიდრეობითი პაპილარული თირკმლის სიმსივნის დროს. ამ გააქტივებულ ონკოგენებს აქვთ ქსოვილ-სპეციფიკური ონკოგენური მოქმედება. ინდივიდებში სიმსივნის ზემოთ ნახსენები სპეციფიკური ფორმების განვითარების მიზეზი არ არის ცნობილი, რომელთაც მიიღეს ამ ონკოგენების გერმინაციული მუტაციები, ამ მოვლენის ერთი სავარაუდო ახსნა შესაძლოა იყოს ის, რომ სხეულის უმეტეს ქსოვილებში ექსპრესირებული გენები ანეიგრალებენ ამ გამააქტივებელი მუტაციების ეფექტს. შედეგად, ადგილი აქვს ნორმალურ განვითარებას და ონკოგენური ეფექტის სუპრესიას ჰეტეროზიგოტათა უმეტეს ქსოვილებში.

თავი 17 პერსონალიზებული გენეტიკური მედიცინა

1

ილიოპათიური ცერებრული ვენების თრომბოზი (ICVT) და ლეიდენის V ფაქტორი (FVL)			
	iCVT		
გენოტიპი	*დაავადებული*	*ჯანმრთელი*	*სულ*
პოზიზიგოტური FVL	1	624	625
ჰეტეროზიგოტული FVL	2	48748	48750
ველური გიპის	15	950610	950625
სულ	18	999982	1000000

თქვენ ვარაუდობთ 625 FVL ჰომოზიგოტს და 48750 ჰეტეროზიგოტს.

ფარდობითი რისკი iCVT FVL ჰომოზიგოტებში = (1/625)/(15/950,625) = ~101.

ფარდობითი რისკი iCVT FVL ჰეტეროზიგოტებში = (2/48,750)/(15/950,625) = ~3.

ტესტირების შედეგად ერთი ან ორივე FVL ალელის მიხედვით დადებითი პასუხის მგრძნობელობა = 3/18 = 17%.

ჰომოზიგოტების დადებითი სავარაუდო სიდიდე = 1/625 = 0.16%.

ჰეტეროზიგოტების დადებითი სავარაუდო სიდიდე = 2/48,748 = 0.004%.

თუმცა ფარდობითი რისკი მომატებულია FVL-ის დროს, განსაკუთრებით კი მაშინ, როდესაც ინდივიდი ალელების მიხედვით ჰომოზიგოტურია, თავად დაავადება ძალიან იშვიათია და შესაბამისად PPV დაბალია.

2. **ფეხების ღრმა ვენების თრომბოზი (DVT), ორალური კონტრაცეპტივების (OC) გამოყენება და V ფაქტორი ლეიდენი (FVL)**

	DVT		
გენოტიპი	*დაავადებული*	*ჯანმრთელი*	*სულ*
ჰომოზიგოტური FVL	3	59	62
ჰეტეროზიგოლური FVL	58	4,825	4,875
ველური ტიპის	39	95,025	95,063
სულ	100	99,000	100,000

თქვენ ვარაუდობთ ~62 FVL ჰომოზიგოტს და 4875 ჰეტეროზიგოტს.

DVT-ს ფარდობითი რისკი FVL ჰომოზიგოტებში, რომლებიც ღებულობენ OC = ~118.

DVT-ს ფარდობითი რისკი FVL ჰეტეროზიგოტებში, რომლებიც ღებულობენ OC = ~30.

ტესტირების შედეგად ერთი ან ორივე FVL ალელის მიმართ დადებითი პასუხის არსებობის სენსიტიურობა = 62%.

ჰომოზიგოტების დადებითი სავარაუდო სიდიდე = 3/62 = ~5%.

ჰეტეროზიგოტების დადებითი სავარაუდო სიდიდე = 58/4,875 = 1.2%.

ყურადღება მიაქციეთ, რომ DVT უფრო ხშირია, ვიდრე იდიოპათიური ცერებრალური ვენების თრომბოზი, რომელიც განხილული იყო I-ელ შეკითხვაში; მაშინ როდესაც ჰომოზიგოტების ფარდობითი რისკი მსგავსი სიდიდისაა (101 და 118). ასე რომ ჰომოზიგოტთა ტესტირების PPV არის შესაბამისად გაცილებით მაღალი, თუმცა მხოლოდ 5%-ია.

3. თავდაპირველად თქვენ უნდა აუხსნათ მშობლებს, რომ ტესტი არის რუტინული მანიპულაცია, რომელიც უტარდება ყველა ახალშობილს და, რომ მისი პასუხები, ისევე როგორც სხვა სკრინინგების დროს მიღებული პასუხები ხშირად ცრუ-პოზიტიურია. მშობლებს აგრეთვე უნდა უთხრათ, რომ ტესტირების პასუხი შესაძლოა იყოს ჭეშმარიტად პოზიტიური, და თუ ეს ასეა, საჭიროა უფრო ნატიფი და ზუსტი ტესტის ჩატარება სათანადო დიაგნოზის დასასმელად, რათა გავიგოთ თუ რა სახის მკურნალობის ჩატარება იქნება საჭირო შემდგომში. ბავშვი უნდა გაისინჯოს რაც შეიძლება მალე და მოვიპოვით შესაბამისი ნიმუშები, რათა დამტკიცდეს ფენილალანინის მომატებული დონე და დავადგინოთ აქვს თუ არა ბავშვს ფენილკეტონურიის კლასიკური ან სხვა ტიპი, ან ჰიპერფენილალანინემია და აგრეთვე უნდა ჩატარდეს ტესტირება ტეტრაბიოპტერინის მეტაბოლიზმის ანომალიებზე. დიაგნოზის დასმის შემდეგ ინიშნება ფენილალანინით შეზღუდული კვების რაციონი, რაც დასწევს სისხლში ფენილალანინის დონეს ტოქსიკურზე ქვემოთ (>300 μმოლ/ლ). შემდგომში უნდა მოხდეს ბავშვის გასინჯვა, რომ დადგინდეს მისი კვების რაციონი, რათა გავაკონტროლოთ ფენილალანინის დონე.

4. კითხვები, რომლებიც უნდა გაითვალისწინოთ თქვენი პასუხის ჩამოყალიბების დროს არის შემდეგი:

განიხილეთ დაავადების პრევენციის უპირატესობები, როდესაც ცნობილია ახალშობილის გენოტიპი γ-გლობინის ლიკუსში. დაგვეხმარება თუ არა გენოტიპის ცოდნა პნევმოკოკური სეფსისის პრევენციაში? ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიის სხვა გართულებების თავიდან აცილებაში?

შეადარეთ ერთმანეთს ნამგლისებრუჯრედოვანი სკრინინგისა და თეი-საქსის მატარებლობის სკრინინგის დანერგვა საზოგადოების მონაწილეობასთან და მართვასთან დაკავშირებით. გაითვალისწინეთ ისტორიული გარემოება, როდესაც დაინერგა სკრინინგი და აფრიკული წარმომავლობის ამერიკელთა მონაწილეობა ტესტირების დაგეგმარებასა და დანერგვაში.

განასხვავეთ *SS* ჰომოზიგოტები და *AS* ჰეტეროზიგოტები. რა ზიანი შეიძლება მოჰყვეს *SS* და *AS* ინდივიდების იდენტიფიკაციას? რას გეუბნებათ *SS* და *AS* ახალშობილის იდენტიფიკაცია მისი მშობლების და მათი მომავალი შვილების გენეტიკური რისკის შესახებ?

თავი 18 ფარმაკოგენეტიკა და ფარმაკოგენომიკა

1.

	კარბამაზეპინ-ინდუცირებული ტენ ან სჯს		
HLA B*1502 ალელი	ტენ ან სჯს		
არის	*დაავადებული*	*ჯანმრთელი*	*სულ*
+	44	3	47
-	0	98	98
სულ	44	101	145

მგრძნობელობა = 44/44 = 100%.

სპეციფიკურობა = 98/101 = 97%.

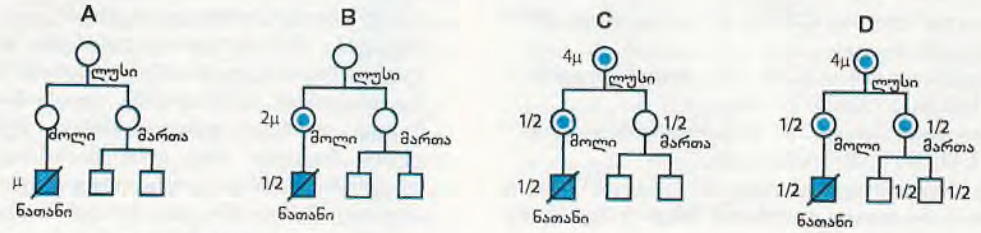
დადებითი სავარაუდო სიდიდე = 44/47 = 94%.

2. ტერფენადინი აკავებს HERG კარდიო-სპეციფიკურ კალიუმის არხებს, რომელთაც კოდირებს *KCNH2*.

KCNH2-ის მაკოდირებელი ნაწილის მრავალი ალელი დაკავშირებულია QT ინტერვალის გახანგრძლივებასთან, რომელიც ელექტროკარდიოგრაფზე აისახება; QT ინტერვალის გახანგრძლივება ასოცირებულია უეცარ სიკვდილთან.

ტერფენადინი მეტაბოლიზდება ციტოქრომ P450-ის CYP3A4 ფერმენტით, რომელსაც აქვს დაქვეითებულ მეტაბოლიზმთან დაკავშირებული მრავალი ალელი.

იტრაკონაზოლი წარმოადგენს სოკოს საწინააღმდეგო საშუალებას, რომელიც აკავებს CYP3A4 ციტოქრომს და ზრდის სისხლის შრატში მედიკამენტების დონეს, რომლებიც მეტაბოლიზდება მოცემული ციტოქრომით.



წინასწარი
ნათანის ახალი მუტაცია = μ

საერთო = μ

წინასწარი
მოლის ახალი მუტაცია = 2μ

პირობითად
ნათანი მიიღებს = 1/2

საერთო = 2μ/2=μ

წინასწარი
ლუსი არის მატარებელი = 4μ

პირობითად
მოლი მიიღებს = 1/2
ნათანი მიიღებს = 1/2
მართა არ მიიღებს = 1/2

საერთო = 4μ/8=μ/2

წინასწარი
ლუსი არის მატარებელი = 4μ

პირობითად
მოლი მიიღებს = 1/2
ნათანი მიიღებს = 1/2
მართა მიიღებს = 1/2
ორი ჯანმრთელი ვაჟი = 1/2 x 1/2

საერთო = 4μ/32=μ/8

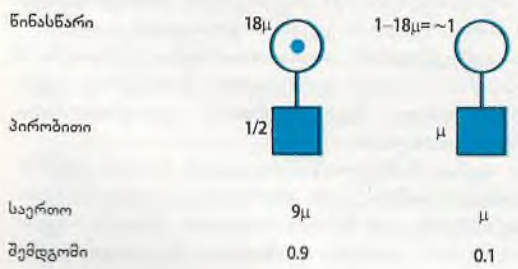
მე-2 კითხვისთვის, თავი 19.

გრეიფრუტის წვენი შეიცავს ბუნებრივ ნივთიერებებს, ფურანოკუმარინებს, რომლებიც CYP3A4-თან ერთად მოქმედებენ მრავალი წამლის, მათ შორის ტერფენადინის მეტაბოლიზმზე.

კოფეინი არ მონაწილეობს, რადგან იგი ნაკლებ ზეგავლენას ახდენს CYP3A4-ზე, რომელსაც აქვს მხოლოდ ძალიან მცირე გავლენა კოფეინის მეტაბოლიზმზე. კოფეინის უმეტესი ნაწილი მეტაბოლიზდება CYP1A2-ით.

თავი 19 გენეტიკური კონსულტაცია და რისკის შეფასება

1. (ა) წინასწარ ნავარაუდევი, 1/4; შემდგომი რისკი (ორი ნორმალური ძმა), 1/10.
   (ბ) ნული, გარდა იმ შემთხვევისა, როდესაც აუტოსომურ-დომინანტური ფორმა არ არის პენეტრანტული; ამ შემთხვევაში ძალიან მცირეა იმის ალბათობა, რომ სესილი, დოროთი და ელზა იქნებიან არაპენეტრანტული მატარებლები. პენეტრანტობის ცოდნის გარეშე ჩვენ ვერ შეეძლებთ ელზას ჰეტეროზიგოტულობის ზუსტი რისკის გამოთვლას.
2. (ა) გაამახვილეთ ყურადღება, რათა შესძლოთ სავარაუდოდ გამოთვალოთ მატარებლობის რისკი იმ ქალებში, რომელთა შესახებ არსებობს მნიშვნელოვანი ინფორმაციები. ესენი არიან: ლუსი, რომელსაც ჰყავს ერთი დაავადებული და ორი ჯანმრთელი შვილიშვილი ვაჟი; ლუსის ქალიშვილი მოლი, რომელსაც ჰყავს დაავადებული ვაჟი; და მართა, რომელსაც ჰყავს ორი ჯანმრთელი ვაჟი. მაუდისგან არა გვაქვს ჩვენთვის საჭირო ინფორმაცია, რადგან მას არა ჰყავს ვაჟები. ააგეთ მოკლე საგვარტომო ნუსხა (იხილეთ ილუსტრაცია) და გამოთვალეთ ყველა შესაძლო ალბათობა.



სურ. A-ზე. ნათანის აქვს ახალი მუტაცია μ ალბათობით.

სურ. B-ზე. მოლის აქვს ახალი მუტაცია, მაგრამ რადგან ლუსი *არ არის* მატარებელი, მოლი შეიძლება იყოს ახალი მუტაციის მხოლოდ მატარებელი და ეს მუტაცია არ იქნება მემკვიდრეობითი; წინასწარ ნავარაუდები ალბათობა მუტაციისა მასში არის 2μ (*და არა 4μ*), რადგან სავარაუდოდ ახალ მუტაციას ადგილი აქვს მოლის დედისეულ ან მამისეულ X ქრომოსომაში.

სურ. C. ლუსი არის მატარებელი. როგორც ეს ამ თავის ჩარჩოში არსებულ მონაცემებშია აღწერილი, სადაც გამოთვლილია ნებისმიერი ქალის X-შეჭიდული ლეტალური დაავადების მატარებლობის ალბათობა, ლუსის სავარაუდო ალბათობა = 4μ. მოლის მიღებული აქვს მუტანტური გენი, მაგრამ მართას არა; ამიტომ იმის ალბათობა, რომ მართას ორივე ბიჭი იყოს ჯანმრთელი არსებითად ერთის ტოლია.

სურ. D. ლუსი და მოლი მატარებლები არიან, მართაც ასევე მატარებელია, მაგრამ მას მუტანტური გენი თავისი ორ ვაჟისათვის არ გადაუცია.

(ჩვენ აღარ განვიხილეთ მატარებლობის სხვა კომბინაციები, რადგან ისინი ნაკლებად მოსალოდნელია. მაგალითად, იმის ალბათობა, რომ ლუსი არის მუტაციის მატარებელი, ხოლო მოლის კი არ მიუღია მუტაცია ლუსისაგან და ის, რომ შემდგომში ნათანს აქვს *სხვა* ახალი მუტაცია, არის ძალიან უმნიშვნელო, რადგან ასეთი შემთხვევის საერთო ალბათობა მოითხოვს *ორ* ახალ მუტაციას და შეიძლება შეიცავდეს μ^2 საერთო ალბათობაში, მაგრამ ეს იმდენად მცირეა, რომ მან რამე გავლენა არ უნდა იქონიოს შემდგომი ალბათობის მაჩვენებელზე).

პირობითი ალბათობების გამოთვლა შესაძლებელია სხვადასხვა საერთო ალბათობებიდან.

მოლი არის მატარებელი B, C და D სიტუაციებში, ამიტომ იმის ალბათობა, რომ იგი იყოს მატარებელი არის 13/21.

მსგავსად ამისა, მოლის დედა ლუსი, 5/21; ნორმა და ნენსი, 13/42; ოლივი და ოდეტი, 13/84; მართა, 1/21; ნორა და ნელი, 1/42; მაუდი, 5/42; ნაომი, 5/84.

(ბ) ქალს უნდა ჰქონდეს მატარებლობის 8%, ასეთ შემთხვევაში დაავადებული ვაჟის ყოლის რისკი იქნება 2%, მაშასადამე, მართა, ნორა და ნელი არ იქნებიან პრენატალური დიაგნოზის კანდიდატები დნმ-ის ანალიზით, რადგან მათი მატარებლობის რისკი არის 8%-ზე ნაკლები.

3. $(1/2)^{13}$ – 13 ცოცხლადშობილი ვაჟისათვის .

$(1/2)^{13}X2$ – 13 ცოცხლადშობილი ერთნაირი სქესის ბავშვისათვის. (2 აღნიშნავს 13 ცოცხლადშობილ ბიჭს *ან* ცოცხლადშობილ გოგოს, ალბათობას ნებისმიერი ბავშვის დაბადებისთვის.)

1/2. ბიჭის დაბადების ალბათობა არის 1/2 ყოველ ორსულობის დროს, მიუხედავად იმისა, თუ რამდენი ბიჭი დაიბადა მანამდე (თუ გავითვალისწინებთ, რომ აღგილი აქვს უშუალო ქრომოსომულ სეგრეგაციას არ აღინიშნება ანომალია სქესობრივ განვითარებაში, რომელიც შეცვლიდა X და Y ქრომოსომათა 50% – 50% სეგრეგაციას სპერმატოგენეზის დროს და მშობელი არ ატარებს სქეს-სპეციფიკურ ლეტალურ გენს).

4. (ა) გამოიყენეთ პირველი განტოლება, $I = \mu + 1/2H$, რათა განსაზღვროთ H და ჩაანაცვლეთ იგი H-თვის მეორე განტოლებაში, $H = 2\mu + 1/2H + If$. I-ის ამოხსნა, $I = 3\mu/(1 - f)$. f-ის 0,7-ით ჩანაცვლება მოგვცემს:

დაავადებული მამაკაცების სიხშირე, $I = 10\ \mu$

მატარებელი ქალების სიხშირე, $H = 18\ \mu$

ალბათობა იმისა, რომ შემდგომი ვაჟიც იყოს დაავადებული არის $\frac{1}{2} \times 0.9 = 0.45$.

(ბ) ჩაანაცვლეთ $f = 0$ განტოლებაში და თქვენ მიიღებთ $I = 3\ \mu$ და $H = 4\ \mu$.

(გ) 0,147.

5. (ა) წინასწარი რისკი იმისა, რომ ირა ან მარჯი არიან კისტური ფიბროზის მატარებლები არის 2/3; მაშასადამე, ალბათობა იმისა, რომ ორივეა მატარებელი არის $2/3 \times 2/3 = 4/9$.

(ბ) რისკი იმისა, რომ მათ ეყოლოთ დაავადებული შვილი ნებისმიერი ორსულობის დროს არის $1/4 \times 4/9 = 1/9$.

(გ) ჩატარდა ბეისის ანალიზი.

	ორივე მატარებელი	არცერთი მატარებელი
წინასწარი	4/9	5/9
პირობითი (3 ნორმალური ბავშვი)	$(3/4)^3$	1
საერთო	4/9X(3/4)3=3/16=.19	5/9 = .56
შემდგომი	.19/(.19 + .56) = 1/4	.56/.75 = –3/4

მაშასადამე, ალბათობა იმისა, რომ ირას და მარჯის შემდეგი შვილი იყოს დაავადებული არის $1/4 \times 1/4 = 1/16$.

6. წინასწარი ალბათობა, რომ ბავშვი იყოს მატარებელი მუტანტური მიოტონური დისტროფიის გენისა არის 1/2. თუ ჩვენ დავუშვებთ, რომ დაავადება ასიმპტომურად მიმდინარეობს ალბათობა 1/2-ია მიუხედავად იმისა, რომ იგი არის მუტანტური გენის მატარებელი ალბათობა იმისა, რომ იგი შეიძლება იყოს ასიმპტომური და თან ამ გენის მატარებელიც 1/3-ის ტოლია. ტესტირება რთული განსახორციელებელია. მრავალს მიაჩნია, რომ ასიმპტომური ბავშვების შემოწმება განუკურნებელ დაავადებაზე, რომელიც ვლინდება გვიან ასაკში, არ არის მართებული, რადგან მათ თავად უნდა მიიღონ ეს გადაწყვეტილება (იხ. თავი 20).

7. (ა) დიახ; უნდა გავითვალისწინოთ როგორც აუტოსომურ-რეცესიული, აუტოსომურ-დომინანტური (ახალი მუტაცია), X-შეჭიდული რეცესიული, მულტიფაქტორული მემკვიდრეობა და ქრომოსომული დარღვევები, ასევე არაგენეტიკური ფაქტორები, როგორიცაა ტერატოგენური ზეგავლენა პრენატალურ პერიოდში და საშვილოსნოსშიდა ინფექცია. წყვილის რისკის სწორი შეფასებისათვის საჭიროა ფიზიკური გამოკვლევა და ლაბორატორიული ტესტირება.

(ბ) ეს ბრდის ეჭვს, რომ დაავადება არის აუტოსომურ-რეცესიული, თუმცა ახლონათესაური ქორწინების შესაძლებლობაც ვერ ჩაითვლება აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობის მტკიცებულებად; კარგად უნდა შევისწავლოთ ამ დაავადების ყველა სხვა დანარჩენი გამომწვევი მიზეზიც.

(გ) ეს ფაქტი ამტკიცებს იმ მოსაზრებას, რომ პრობლემას უნდა ჰქონდეს გენეტიკური ახსნა. გენეალოგიური სურათი შეესაბამება აუტოსომურ-რეცესიულ მემკვიდრეობას მხოლოდ მაშინ, თუ დის ქმარი არის იგივე დეფექტის მატარებელი (თუ დაუშვებთ, რომ სიძე არის იგივე სოფლიდან). უნდა გავითვალისწინოთ X-შეჭიდული რეცესიული მემკვიდრეობა (კერძოდ მაშინ, თუ დაავადებული ბავშვები არიან მამრობითი სქესის) ან ქრომოსომული დეფექტი (როდესაც დაავადებული ბავშვების დედებს აქვთ ბალანსირებული ტრანსლოკაცია და მათ დაავადებულ შვილებს აქვთ არაბალანსირებული კარიოტიპები). დედას და მის ვაჟს წინასწარ უნდა ჩაუტარდეს გენეტიკური გამოკვლევა, როგორიცაა კარიოტიპირება და ფრაგილური X ქრომოსომის სინდრომი.

8. ქალს ესაჭიროება გენეტიკური კონსულტაცია. მისი რისკი გადასცეს მუტანტური *NF1* გენი შვილებს არის 1/2. ფაქტი, რომ იგი ატარებს ახალ მუტაციას მხოლოდ ამცირებს განმეორებითობის რისკს მის ოჯახში.

9. დავუშვათ, რომ II-1 ქალი მოდელური საკონსულტაციო პირია. გენეალოგიური კვლევის მთელი ინფორმაციის გამოყენებით, III-2 და მისი ორი ჯანმრთელი ქალიშვილის გარდა, II-1-ის მატარებლობის რისკი განხილულია 19-3 ცხრილის B, C1 და C2 სიტუაციაში; ამ შემთხვევაში შემდგომი ალბათობა არის 13/21.

მოდელური საკონსულტაციო პირის მეთოდის პირველი საფეხური

	მდედრობითი სქესის მატარებელის სტატუსი			
სიტუაცია	*I-1*	*II-1*	*II-3*	*შერწყმული ალბათობები*
A	არა	არა	არა	[(cub)1 ×1×μ}=μ
B	არა	დიახ (ახა-ლი მუტაცია)	არა	[(cub)1 ×2μ×½}=μ
C1	დიახ		არა	[(cub)4 μ×½×½} ×[½]=μ/2
C2	დიახ	დიახ დიახ	დიახ	[(cub)4 μ×½×½} ×[½ ×(½)²] =μ/8

ამ გამოთვლებზე დაყრდნობით შესაძლებელია წინასწარი ალბათობის გამოთვლა, რომ III-2 არის მატარებელი (მისი ორი ჯანმრთელი ვაჟის გათვალისწინების გარეშე). იგი უდრის მისი დედის, II-1, მატარებლობის ½-ს, რომელიც არის ½ × 13/21 = 13/42; აპრიორული ალბათობა იმისა, რომ იგი არ არის მატარებელი არის 1 – (13/42) = 29/42 (იხ. ცხრილი 19-3). შემდგომში ჩვენ ვიყენებთ პირობითი ალბათობის სხვა რგოლს, რათა ვნახოთ, თუ რა გავლენა აქვს III-2-ს ორ ჯანმრთელ ვაჟზე, იმისათვის, რომ განვსაზღვროთ III-2-ის მატარებლობის შემდგომი რისკი.

მოდელური საკონსულტაციო პირის მეთოდის მეორე საფეხური

	მდედრობითი სქესის მატარებელის სტატუსი	
სიტუაცია	*III-2*	საერთო ალბათობები
A	არა	29/42
B	დიახ	13/42 ×(½)²

შემდგომი ალბათობა, რომ III-2 არის მატარებელი მისი ორი ჯანმრთელი ვაჟის გათვალისწინებით, არის 13/129 ისევე, როგორც ეს ცხრილ 19-3-შია ნაჩვენები.

ზოგიერთი მიიჩნევს, რომ მოდელური საკონსულტაციო პირის მეთოდი არის უფრო სწრაფი, ვიდრე ყოველისმომცველი სხვა მიდგომა, თუმცა მისი გამოყენებისას შეიძლება დაშვებულ იქნას შეცდომები გამოთვლის დროს. თუმცა უნდა ავღნიშნოთ, რომ მოდელური საკონსულტაციო პირის მეთოდი გვაძლევს სწორ პასუხს მხოლოდ III-2-სთვის და არა საგვარტომოს სხვა ქალებისათვის. მაგალითად, 13/21 (62%) მატარებლობის რისკი ინდივიდუალურად II-1 თვის, რომელიც გამოთვლილია ორსაფეხურიანი მოდელური საკონსულტაციო პირის მეთოდის პირველ საფეხურზე III-2 ინდივიდის ინფორმაციის გამოყენების გარეშე, სინამდვილეში არასწორია. II-1-ის სწორი პასუხი არის ყველა სიტუაციის შემდგომი ალბათობები, გარდა 19-3 ცხრილის A სიტუაციისა, რომელიც უტოლდება 65/129 (50%). (ჩვენ მადლობას ვუხდით სუზან ჰოჯს კოლუმბიის უნივერსიტეტიდან ამ პრობლემის მოდელური საკონსულტაციის პირის მეთოდის რეკომენდირებისთვის.)

თავი 20 ეთიკური პრობლემები სამედიცინო გენეტიკაში

1. ვაჟს აქვს დაავადების სიმპტომები და ოჯახს აინტერესებს დიაგნოზი, მას პირველად უნდა ჩაუტარდეს ტესტირება განუკურნებელი დაავადებაზე. ეს არ არის იგივე სიტუაცია, რომელიც აღწერილია მე-19 თავის მე-7 სავარჯიშოში, სადაც ბავშვს არ აღენიშნებოდა რამე სიმპტომი და მას მაინც ჩაუტარდა ტესტირება მიოტონურ დისტროფიაზე. რადგანაც ბავშვის ჰანტინგტონით დაავადების მიზეზი მეტწილად არის ერთ-ერთი მშობლის, უმეტესად მამისეული, ტრიპლეტის განმეორებადობების ექსპანსიის შედეგი, ბავშვში თვალსაჩინო ექსპანსიის აღმოჩენა გვაფიქრებინებს იმაზე, რომ ერთ-ერთი მშობელი, ალბათ მამა, არის მომატებული განმეორებადობების მატარებელი, რომელიც სავარაუდოდ გამოიწვევს ჰანტინგტონის დაავადების გვიან გამოვლენას. მაშასადამე ხშირად, ბავშვის გამოკვლევის დროს ხდება მშობლის რისკის გამოაშკარავება. ამიტომ, გამოკვლევა უნდა ჩატარდეს მას შემდეგ, რაც მშობლებისგან მიიღებთ თანხმობას. სხვა საკითხები განხილვისათვის: თუ ერთ-ერთი მშობელი არის *DH* გენის მატარებელი, რას გააკეთებთ რომ გამოიკვლიოთ უფროსი სიბსი, რომელსაც არ აღენიშნება დაავადების რამე სიმპტომი? ორივე მშობელი ასიმპტომურია; თუ, არცერთი მშობელი არ ატარებს ექსპანსიურ *DH* ალელს, მაშინ შეიძლება თუ არა, რომ სიმპტომური შვილი ატარებდეს ექსპანსიურ ალელს?
2. იმისათვის რომ სკრინინგი იყოს გამართლებული, თქვენ მუსტად უნდა ჩამოაყალიბოთ, მისი დადებითი და უარყოფითი მხარეები და დადებითმა უნდა გადაწონოს უარყოფითი. უნდა გაითვალისწინოთ პიროვნების თავისუფალი არჩევანის უფლებაც, ვინაიდან ოჯახის გადაწყვეტილება გაიგოს, აქვს თუ არა მათ შვილს რაიმე ქრომოსომული ანომალია, შესაძლებელია არ ეთანხმებოდეს მომავალში მათი მრდასრული შვილის მოსაზრებას, ჩაიტაროს გამოკვლევა. ზოგიერთ ადამიანებში დასწავლის და ქცევის ანომალიები გვხვდება სასქესო ქრომოსომების ანომალიებთან ერთად; შესაძლებელია მშობლების ინფორმირება ამ მოვლენის შესახებ, მათი სათანადო განათლება და ფსიქოლოგიური მომზადება დაავადების ძირითადი ნიშნების სრულ გამოვლენამდე იყოს უფრო მართებული და სიკეთის მომტანი. თუმცა, არსებობს მეორე მოსაზრებაც, რომ მშობლების ინფორმირება მომავალში დაავადების განვითარების თაობაზე შესაძლოა გაზრდის ბავშვის პრობლემებს, რადგან ამ დროს იცვლება მშობლების დამოკიდებულება შვილის მიმართ. ქვემოთ მოყვანილია ამ საკითხთან დაკავშირებული ლიტერატურა, რომელიც საინტერესო და ინფორმაციული იქნება მკითხველისათვის:

Bender BG, Harmon RJ, Linden MG, Robinson A: Psychosocial adaptation of 39 adolescents with sex chromosome abnormalities. Pediatrics 96(pt 1):302-308, 1995.

Puck MH: Some considerations bearing on the doctrine of self-fulfilling prophecy in sex chromosome aneuploidy. Am J Med Genet 9:129-137, 1981.

Robinson A, Bender BG, Borelli JB, et al: Sex chromosomal aneuploidy: prospective and longitudinal studies. Birth Defects Orig Artic Ser 22:23-71, 1986.

3. თქვენ უნდა გაითვალისწინოთ, რომ ინფორმაციის დამალვამ შესაძლოა შეუქმნას "სერიოზული საფრთხე სხვა ადამიანის ჯანმრთელობას ან უსაფრთხოებას." შეეცადეთ, სხვადასხვა დარღვევების შემთხვევაში განსაზღვროთ რამდენად სერიოზულია საფრთხე და რამდენად ეფექტური იქნება ნებისმიერი ჩარევა, თუ ნათესავი ინფორმირებული იქნება ამ რისკის შესახებ.

ინდექსი

ა

ABO სისხლის სისტემა, 187-188, 187ც
აბორტი
ხელოვნური, დაავადების პრევენციისათვის, 457
სპონტანური, ქრომოსომული ანომალიების დროს, სიხშირე, 76-77
ადამიანის გენომი, 5, 6ს, 6-13, 25-38
ქრომოსომები, იხ. ქრომოსომები
დნმ-ის სტრუქტურა, 7, 7ს-8ს
გენის ექსპრესია, 30-36, 31ს, 34ს
ცვალებადობა, შესაბამისობა მედიცინასთან, 39
გენის კარტირება. იხ. გენის კარტირება
გენის ორგანიზაცია და სტრუქტურა, 28-30, 29ს
გენის რეგულაცია და გენომის აქტივობის ცვლილებები, 36-38
ინფორმაციული შენება, 25-26, 26ს, 27ს
მეიოზის დროს, 20ჩ
ორგანიზაცია, 10, 12ც, 12-13
ცვალებადობა, 116
ადამიანის გენური მუტაციების მონაცემთა ბაზა, 356-357
ადამიანის გენომის პროექტი, 1, 25, 28
გენომის მონაცემთა ბაზის რესურსები, 47
გენომის შედარებითი ჰიბრიდიზაცია,, 64ს, 64-65
დნმ-ის სექვენირება, 52-55
ადამიანის იმუნოდეფიციტური ვირუსი, რეზისტენტობა, გენეტიკური ფაქტორები, 193, 193ც
ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენი, 190-192, 190ს
ასოცირებული დაავადებები, 191-192, 191ც
ქსოვილთა ტრანსპლანტაცია, 192
ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი, პრენატალურ სკრინინგში, 448-449, 449ც
ადენინი, 7, 7ს
ადენო-ასოცირებული ვირუსები, როგორც გენური თერაპიის ვექტორები, 414, 415, 416
ადენოვირუსები, როგორც გენური თერაპიის ვექტორები, 410, 414
ადენოზინ-დეამინაზას დეფიციტი მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტით გამოწვეული, გენური თერაპია, 418, 416, 417
მკურნალობა, 418
ადრენალური ჰიპერპლაზია, თანდაყოლილი, 111, 111ს
ახალშობილთა სკრინინგი, 488
მთავარი ქსოვილშეთავსებულობის კომპლექსი 190, 192, 188, 190ც,
ალელები 189,
ავთვისებიანი სიმსივნეები, 461. იხ. სიმსივნე, სპეციფიკური ავთვისებიანი სიმსივნეები
ავთვისებიანი სიმსივნეები, 461-484. *იხ. აგრეთვე სპეციფიკური ტიპები და უბნები.*
გარემო, 482-484
რადიაცია, 483
ქიმიური კანცეროგენები, 483-484
ავთვისებიანი სიმსივნეები (გაგრძელება)
გენეტიკური საფუძველი, 461-464, 462ჩ, 462ს, 463ს
ინიციაცია, 462ჩ
მკურნალობა, გენის ექსპრესია და ინდივიდუალიზაცია, 479-482, 480ს
ონკოგენები, 46ს, 464-467
აქტივირებული, მემკვიდრული კიბოს სინდრომების დროს, 464-465
სპორადული სიმსივნეების დროს, 465-467
ოჯახური ფორმები, 463-464
საფეხურები ევოლუციაში, 463, 463ს
სიმსივნის პროგრესია, 462ჩ, 479
სიმსივნის სუპრესორი გენები, 462ჩ, 467-470, 468ც
სპორადული, 461-462
ციტოგენეტიკური ანალიზი, 83
ციტოგენეტიკა, 5, 82-83
სიმსივნის გამოწვევა "ორჯერ დარტყმით" 468
ავთვისებიანი ჰიპერთერმია, 502-503
ავტონომია, 523
რესპექტული, ინდივიდუალური
α-ZF დელეცია, 335-356, 335ს
აზოოსპერმია, 101, 96ც
აზოოსპერმიის ფაქტორი, 101
ათეროსკლეროზი
გენეტიკური და გარემო ფაქტორები, 172, 172ს
ფოლაქები, პათოგენეზი, ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემია, 365
აივ, რეზისტენტობა, გენეტიკური ფაქტორები, 193, 193ც
აკროცენტრული ქრომოსომები, 61
ალბათობა
განვითარების, 425
პირობითი, 511ს, 511-512
საერთო, 513
შემდგომი, 512-513
წინასწარ ნავარაუდევი, 513, 513ჩ
ალელები, 2, 7. *იხ. აგრეთვე სპეციფიკური ალელები კოდომინანტური, 119*
დომინანტურ-ნეგატიური, 376
ველური ტიპის, 116
იგივე ქრომოსომების ლოკუსებში, დამოუკიდებელი დაჯგუფება, 209, 210ს
კოდომინანტური, 119
მუტანტური, 116
საერთო, ნათესავებში, 153-154, 154ს, 154ც
სეგრეგაცია, 20ჩ
სხვადასხვა ქრომოსომების ლოკუსებში დამოუკიდებელი დაჯგუფება, 208-209, 209ს
ჰეტეროგენულობა, ფენოტიპური ვარიანტები, 347ს, 347-348
ალელთა ურთიერთგამორიცხვა, 38
ალელური ჰეტეროგენულობა, 122-123
ალელსპეციფიკური ოლიგონუკლეოტიდური ზონდები, 49-50, 51ს, 53ჩ
ალტერნატული სეგრეგაცია, 75
ალფა-გლობინის გენები, დელეციები, 333, 334ს, 335, 335ს
ალფა-გლობინის/ბეტა გლობინის დეფიციტი, 312-313
ალფა-თალასემია, 324, 333-336
დელეციები ალფა-გლობინის გენებში, 334, 334ს, 335ც, 336
მიელოდისპლაზია, 336
ფორმები, 335-336, 335ს
ალფა-სატელიტური დნმ, 12
ალფა-ფეტოპროტეინი
ამნიონურ სითხეში, 445, 446ც
დედის შრატში, 445
დაუნის სინდრომის დროს, 448ს, 448-450
ნერვული მილის დეფექტის დროს, 447-448, 448ს, 448ც
პრენატალური გაზომვა, 445-446, 446ც
პრენატალური, ნერვული მილის დეფექტები, 168
ალფა,-ანტიტრიფსინის დეფიციტი, 348, 358-360, 359ს
ეკოგენური დაავადება, 360
პოპულაციური სხვაობები გავრცელებაში, გენის სიხშირეში და ჰეტეროზიგოტთა სიხშირეში, 201ც
მკურნალობა, 403
ალცჰაიმერის დაავადება, 236-237, 378-381
გარემო ფაქტორები, 165-167, 165ც
გენეტიკა, 166-168, 165ც, 377-381
გენეტიკა,
ამილოიდის პრეკურსორი გენის, 378-379, 378ც, 379ს, 380ს
APOE გენის, 165ც, 167-168, 379-381, 380ც
პრესენილინ-1 და -2 გენების, 378
წინასწარგანწყობა, 379-381, 380ც
ეტიოლოგია და გავრცელება, 236
მართვა, 237
მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 237
პათოგენეზი, 236, 379
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 236-237
წინასწარგანწყობაზე ტესტირება, 492-493
ამინოაციდოპათიები, 349-351
ჰიპერფენილალანინემია, 349-351, 349ს
ამიოპლაზია, 421ს
ამნიონის დესტრუქცია, 420, 421ს
ამნიონური სითხე
ალფა-ფეტოპროტეინი, 445, 446ც
ინტერფაზული უჯრედები, ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაცია, 88ს
ბეტა-ამილოიდის პეპტიდი, ალცჰაიმერის დროს, 378
ამილოიდის წინამორბედი ცილა, 379, 378ც, 379ს, 380ს
ამნიოცენტეზი, 443, 444-446, 446ს, 446ც
ანალიზური დასაბუთება, 487
ანალოგიური სტრუქტურები, 423-424
ანაფაზა
მეიოზის, 19
მიტოზის, 15
ანგელმანის სინდრომი, 96ც
გენომური იმპრინტინგი, 77-81, 79ს, 80ც, 137, 103

ანდროგენ შეუგრძნებლობის სინდრომი, 112, 112ს
  გავრცელება, 105ს
ანემია. *იხ. აგრეთვე ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება.*
  ფანკონის, საერთო კონტროლის გენები, 474
  ჰემოლიზური, 330, 330-332
    გლუკოზო-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას დეფიციტი, 502
ანენცეფალია, გენეტიკური და გარემო ფაქტორები, 166-169, 167ს
ანეუპლოიდია, 65, 67ს, 67-68, 68ს, 86ს, 87ს, 175. *იხ. აგრეთვე სპეციფიკური დარღვევები.*
  სიმსივნის დროს, 478
  პრენატალურ სკრინინგში, 448-450
ანეუსომია
  სიმსივნის დროს, 478
  სეგმენტური, 146
ანირიდია, მუტაციის სიხშირე, 181ც
ანკილოზური სპონდილიტი, HLA ალელები, 190-191, 191ც
  ნინა — უკანა ღერძი 432
ანტიკოდონები, 32
ანტისენს დნმ, 31
ანტიციპაცია, 141-146, 389
აპერტის სინდრომი, მუტაცია, 183,
აპოპროტეინი B-100,
  ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემია, 363ც
აპოპტოზი, 14, 428, 440
  ფოლიკულური B-უჯრედული ლიმფომის დროს, 466
არათანაბარი კროსინგოვერი, 180, 180ს
არაკონიუგირებული ესტრიოლი, პრენატალურ სკრინინგში, 449, 449ც
არამაკოდირებელი რნმ(ები), 463
  ექსპრესიის პროფილის ანალიზი, 482
არამაკოდირებელი რნმ-ის გენები, 30
არამოდელური ანუ არაპარამეტრული შეჭიდულობის ანალიზი, 222-223
არამოდელური შეჭიდულობის ანალიზი, 222-223
არამონათესავე ოჯახის წევრები, როგორც საკონტროლო ინდივიდები, 154
არაპროცესირებული ფსევდოგენები, 30
არარეკომბინანტული ქრომოსომები, 209
არასინდრომული გახლეჩილი/გაპობილი ტუჩი/სასა, 169, 170
არასრულად დომინანტური დაავადება, 119
არასრული ოსტეოგენეზი, 137
  ახალი ფორმები, 376
  გენეტიკა, 375-376
  გერმინაციული მოზაიციზმი, 137-138, 137ს
  კლინიკური მეურვეობა, 377
  კოლაგენის მოლეკულური დარღვევები, 375, 376ს
  კოლაგენის სტრუქტურული გენები, 375-377, 372ს-374ს, 373ც
  პრენატალური დიაგნოსტიკა, 377
არასტაბილური განმეორებადობების ექსპანსია, 140-146, 140ც, 141ს
  ფრაგილური X სინდრომი, 141, 142, 142ს, 143ს
  ფრიდრიხის ატაქსია, 140ც, 142-145
  მიოტონური დისტროფია, 144, 143ს
  პოლიგლუტამინის დარღვევები, 142
  ჰანტინგტონის დაავადება, 140ც, 140-141, 141ს
  ზურგისა და მოგრძო ტვინის დაზიანებით გამოწვეული კუნთოვანი ატროფია 142
  მსგავსება და განსხვავებები დაავადებებს შორის, 144
არაშეჭიდული ლოკუსები, 212
არილ-ჰიდროკარბონ-ჰიდროქსილაზა, 483
ართრიტი, რევმატოიდული
  HLA ალელები, 191ც
  ოვენილური, HLA ალელები, 191ც
ართროგრიპოზი, 420, 421ს
ასაკობრივი მაკულარული დეგენერაცია, 223-235
  ეტიოლოგია და გავრცელება, 234
  მართვა, 235
  მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 235
ასაკობრივი მაკულარული დეგენერაცია (გაგრძელება)
  პათოგენეზი, 234
  პოზიციური კლონირება გენომის კვლევის ასოციაციური მეთოდით, 228-229
  ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 234-12
ასიმეტრიული ინაქტივაცია, 134
ასოციაციური ანალიზი, 207, 222-226
  შეჭიდულობის ანალიზთან შედარება, 226ჩ
  ასოციაციური კვლევის ძლიერი და სუსტი მხარეები, 224-225
ატაქსია
  სპინოცერებრალური, "აცდენილი" დაუწყვილებლობის მექანიზმი, 389, 388ს
  ფრაგილურ X ქრომოსომასთან ასოცირებული ტრემორის/ატაქსიის სინდრომი, 391
    პათოგენეზი, 389
  ფრიდრიხის, 140ც, 142-145, 387, 387ს
    პათოგენეზი, 390
ატაქსია-ტელეანგიექტაზია, საერთო კონტროლის გენები, 474
აუტიზმი, ფარდობითი რისკის მაჩვენებელი, 153ც
აუტოიმუნური დარღვევები, 191
  აუტოიმუნური ლიმფოპროლიფერაციული სინდრომი, 477
აუტოსომები, 6, 118
აუტოსომური გადაცემის დელეციები მიტ-დნმ-ში, 388
აუტოსომური დარღვევები, 89-98. *იხ. აგრეთვე სპეციფიკური დარღვევები.*
  დელეციის სინდრომები, 95
  დომინანტური, 128-129, 128ს
    უჯრედული ციკლის მცველი სიმსივნის სუპრესორი გენები, 468-471
    არასრული დომინანტური, 129, 128ს
    ახალი მუტაციები, 128-129
    სქესით შეზღუდული ფენოტიპი, 130, 129ს, 130ს
  გენომური, 96-98, 96ც, 94ს, 95ს, 96ს
  რეცესიული, 123-126
    გენის სიხშირე, 124
    ქრომოსომის არასტაბილურობის სინდრომები, როგორც საერთო კონტროლის - სიმსივნის სუპრესორი გენები, 475
    ახლონათესაური ქორწინება, 125ც, 123-127, 124ს, 125
    ინბრიდინგი, 126-127
    სისხლით ნათესაობა, 124-126, 124ს, 125ს, 125ც
    ჰარდი-ვაინბერგის კანონი, 194
    ახალი მუტაციები, 126
    პოზიციური კლონირება მოდულური შეჭიდულობის კარტირების მეთოდით, 226-227
    იშვიათი დარღვევები, გენეტიკურ იზოლატებში, 127
    სქესით განპირობებული, 124
  დომინანტური, 128-129, 128ს
    საერთო კონტროლის გენები - სიმსივნის სუპრესორი გენები, 474
აუტოსომური მემკვიდრეობა, 122-129
  დომინანტური, 126-129, 127ს, 130ჩ
  რეცესიული, 122-126, 123ს
აქონდროპლაზია, 129, 128ს, 232-233
  გერმინაციული მოზაიციზმი, 136
  ეტიოლოგია და გავრცელება, 232
  მართვა, 232-233
  მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 233
  მუტაცია, 183
    სიხშირე, 180, 181, 181ც
  პათოგენეზი, 232
  უჯრედიდან უჯრედზე სიგნალის გადაცემა, 436
  ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 232
აფლატოქსინი, ჰეპატოცელულარული კარცინომა, 483
  აქტიური ქრომატინი hub, 329
ახალი თვისების შეძენასთან დაკავშირებული მუტაციები, 325
ახალი ფუნქციის მუტაციები, 325
ახლონათესაური ქორწინება, 117, 124ს, 124-125
  ჯამური კოეფიციენტი, 126, 125ს, 125ც
  რეცედივის ემპირიული რისკი, გენეტიკური კონსულტაცია, 520-521
  ჰარდი-ვაინბერგის კანონი, 196-197
ახალშობილები
  სიკვდილი, ქრომოსომული ანალიზი, 60
  სკრინინგი, 448ც, 488-491
    ფენილკეტონურიაზე, 349, 489
    ტანდემური მასის სპექტროსკოპია, 489ც, 490
  ჰემოლიზური დაავადება, 189

ბ

ბარკიტის ლიმფომა
  დიაგნოზი, გენის ექსპრესია, 480-481
  ქრომოსომული ტრანსლოკაცია, 466ც, 466-467
ბაქტერიის ხელოვნური ქრომოსომების ბიბლიოთეკები, 45
ბაქტერიის ხელოვნური ქრომოსომების ვექტორები, 45
ბეისის ანალიზი, 511
ბეკერის კუნთოვანი დისტროფია, 368-372
  კლინიკური ფენოტიპი, 368, 369ს
  მემკვიდრულობა, 368
ბერგი, პოლ, 25
ბეტა თალასემია, 324, 333, 336ს, 336-341
  ჰემოგლობინის ვარიანტები თალასემიის ფენოტიპებით, 341
  კომპლექსური, 338
  მარტივი, 338
    მოლეკულური საფუძველი, 338, 337ც, 338ს, 340
ბეტა-თალასემიის ჰომოზიგოტები, 347
ბეტა-გლობინ-Glu6Val მუტაცია, 308-309
ბეტა-გლობინის გენი. *იხ. ბეტა-გლობინის გენის ექსპრესია.*
ბეტა-გლობინის მ-რნმ, კეპინგის და *"კუდის დამატების" დეფექტები,* **340**
ბექვით-ვიდემანის სინდრომი, 79, 238-241
  განმეორებითობის რისკი, 239
  ეტიოლოგია და გავრცელება, 238
  მართვა, 239
  მომატებული რისკი, დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიები, 239
  პათოგენეზი, 238-239
  ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 239
ბიბლიოთეკის სკრინინგი, 47, 47ს
ბიოქიმიური გენეტიკა, 323
ბიოთინიდაზას დეფიციტი, ახალშობილთა სკრინინგი, 489
ბიოქიმიური ესეები, პრენატალური, მეტაბოლური დაავადებების დროს, 455ც, 455-456
ბიპოლარული დაავადება
  გენეტიკური და გარემო ფაქტორები, 171ც, 171-172
  ფარდობითი რისკის მაჩვენებელი, 153ც
ბირთვის ტრანსპლანტაცია, სომატური გენომის მოდიფიკაცია 407-408
ბირთვული მჟავის ჰიბრიდიზაციის ზონდები, ბიბლიოთეკის სკრინინგი, 47, 47ს
ბლასტოცისტ(ებ)ი, 428
  განმარტება, 426
ბლუმის სინდრომი, საერთო კონტროლის გენები, 475
ბრაქიო-ოტო-რენალური დისპლაზიის სინდრომები, 422

გ

გადაგვარებული გენეტიკური კოდი, 31
გამოდევნა, მეტაბოლური ანომალიების მკურნალობისათვის. 399

გადარჩევა
  დომინანტური დაავადებების შემთხვევაში, 197-198,
  ჰარდი-ვაინბერგის კანონი, 197-199
  რეცესიული დარღვევების შემთხვევაში, 197
    X-შეჭიდული, 198-200
გადახრა
  შერჩეული ჯგუფის შედეგებიდან, დაავადება – კონტროლის კვლევაში, 153
  ფაქტის გახსენებასთან დაკავშირებით, დაავადება – კონტროლის კვლევაში, 153
გალაქტოზემია
  ახალშობილთა სკრინინგი, 488
  მკურნალობა, 395
გალტონი, ფრენსის, 528
გამეტები, 13
გამეტოგენეზი, 20-22, 21ს, 22ს
განაყოფიერება, 22
  in vitro, პრეიმპლანტაციური გენეტიკური დიაგნოსტიკა, 431-432, 432ს, 457, 508
განგლიოზიდოზი, GM_2. იხ. თეი-საქსის დაავადება
განვითარება
  მოზაიკური, 430, 432
  რეგულაციური, ტყუპების წარმოშობა, 430-431, 431ს, 432ს, 433
განვითარების დარღვევები, ქრომოსომის ანალიზი, 60
განვითარების ბიოლოგია, 419-442
  უჯრედის მეტაბოლური გზა, სპეციფიკაცია და დეტერმინაცია, 429-432
    მოზაიკური განვითარება, 432
    რეგულატორული და მოზაიკური განვითარება, 430
    რეგულატორული განვითარება და ტყუპების წარმოშობა, 430-431, 431ს, 432ს, 433
  განვითარების მექანიზმების ურთიერთქმედება ემბრიოგენეზის დროს, 440-442
  კიდურები, როგორც ორგანოგენეზის მოდელი, 440-442, 441ª
  უჯრედური და მოლეკულური მექანიზმები, 435-440
    უჯრედთა მიგრაცია, 438-440, 439ს, 440ს
    უჯრედის ფორმა და ორგანიზაცია, 437-438, 438ს
    გენის რეგულაცია ტრანსკრიფციული ფაქტორებით, 435-436, 435ს, 436ს
    მორფოგენები და სიგნალის გადაცემა უჯრედიდან უჯრედში, 436-438, 436ს
    უჯრედების დაპროგრამებული კვდომა, 440
  განვითარების პროცესები, 424-426
    ალბათობა, 425
    გარემო ფაქტორები, 425-426
  ევოლუცია, 422-424, 425ს
  ემბრიონული განვითარება, 426-429
    ადამიანი, 427-428, 429ს, 430ს
    გერმინაციული უჯრედები, 428
    უჯრედული პროცესების დროს, 427, 428ს
    ღეროვანი უჯრედები, 428-429, 431ს
  კლინიკური დისმორფოლოგია, 419-422
    გენეტიკური და გარემო ფაქტორებით გამოწვეული მანკები, 421-422, 421ს
    მანკები, დეფორმაციები და დესტრუქციები, 420-421, 421ს
    პლეიოტროპია, 422, 423, 424ს
  საზოგადოებრივი ჯანდაცვა თანდაყოლილი დეფექტების ნინაღმდეგ
    ძირითადი კონცეფციები, 426-427
    ღერძის სპეციფიკაცია და ნიშნების ფორმირება, 432-433
    HOX გენური სისტემა, 434-435, 434ს

განმეორებათა ექსპანსიები, არამდგრადი, ექსპანსიით გამოწვეული დაავადებები, 387ს, 388, 388ს
  პათოგენეზი, 389-390
განმეორებადი დნმ, 10, 12-13
  დაავადება, 13
განსხვავებული რიცხვის ტანდემური განმეორებები (VNTR), 185ს, 186, 186ს
გამოსადეგობა
  ანალიზური, 487
  კლინიკური, 487
გამოსაკვლევი პირი 117ს, 118
გამოხატული ნიშნების მქონე ჰეტეროზიგოტი 132,133
გაორმაგებული უმცირესი ზომის დამატებითი ქრომოსომა, 478
გაპობილი ტუჩი/სასა, 169, 169ც
  არასინდრომული, 169
  სინდრომული, 169-170, 169ც
გარდნერის სინდრომი, პასუხისმგებელი გენები, 437-474
გარემო ფაქტორები
  ალცჰაიმერის დაავადების დროს, 166, 166ც
  ანენცეფალიის დროს, 168-169, 167ს
  ათეროსკლეროზის დროს, 173, 173ს
  ბიპოლარული დაავადებების დროს, 171ც, 171-172
  სიმსივნის დროს, 482-484
    ქიმიური კანცეროგენები, 483-484
    რადიაცია, 482-483
  მანკების მიზეზები, 221ს, 421-422
  გულის თანდაყოლილი დაავადებების დროს 170-171, 170ს, 170ც
  კისტური ფიბროზის დროს, 159-160
  კორონალური არტერიების დაავადების დროს, 172-173, 172ს
  განვითარების დროს, 425-427
  გენისა და გარემოს ურთიერთქმედება, 151
  ჰირშპრუნგის დაავადების დროს, 163-164, 163ს
  ფსიქიკური დაავადების დროს. 171-172, 171ც
  მულტიფაქტორული დაავადებები იხ. მულტიფაქტორული დარღვევები
  ნერვული მილის დეფექტის დროს, 168-169, 167ს
  შიზოფრენიის დროს, 171-172, 171ც
  მონოგენური დარღვევების დროს, 159-160
  spina bifda-ს დროს, 168-169, 167ს
  ტყუპების შესწავლის დროს, 154-156
  1-ელი ტიპის შაქრიანი დიაბეტის დროს, 164-166
გაროდი, არჩიბალდი, 485
გასტრულაცია, განმარტება, 426
გაუსის განაწილება, 156, 156ს
გაფანტული სკლეროზი
  დაავადების შემთხვევათა კვლევა, 153
  HLA ალელები, 191ც
  ფარდობითი რისკის მაჩვენებელი, 153ც
გაშიშვლებული დნმ, 414
გაძლიერებული გლიკოლიზი, 325
G-ბენდირება, 16, 16ს 61
G_0 ფაზა უჯრედის ციკლის, 13
G_1 ფაზა უჯრედის ციკლის, 13-14, 14ს
G_2 ფაზა უჯრედის ციკლის, 14, 14ს
G ცილები, 465,
გაუთიმეველობა, 67-68, 68ს
გენის პლეიოტროპული ექსპრესია, 116
გენ(ებ)ი, 5. იხ. აგრეთვე სპეციფიკური გენები
  განვითარება, 424-425
  ძირითადი ინსერციული ინაქტივაცია, 415
  სიხშირე, 124
  მიკრო-რნმ, 30
  მოდიფიკატორი, 151
    ფენოტიპური ცვალებადობა, 348
  მოლეკულური განმარტება, 28
  ბირთვული, მიტ-დნმ-ით განპირობებულ დაავადებათა ფენოტიპის მოდიფიცირება, 387-388
  სტრუქტურა და ორგანიზაცია, 28-30, 29ს
  პრომოტორული უბანი, 28
  რნმ, არამაკოდირებელი, 30
  სიგნატურა, 479-480
  ერთეული გენის მემკვიდრეობა. იხ. მონოგენური მემკვიდრეობა
  სტრუქტურა, 28
გენ(ებ)ი (გაგრძელება)
  ტრანსკრიფცია, 30-31
  ცვალებადობა, 116
  Y-შეჭიდული, სპერმატოგენეზის დროს, 101
გენების დინება, 200-201, 200ს
  ჰარდი-ვაინბერგის კანონი, 199, 200ს
გენეტიკა
  გამოყენება, 1-2
  ბიოქიმიური, 323
  მომავლის პერსპექტივა, 2
  როგორც სამედიცინო სპეციალობა, 1-2
  სხვა სამედიცინო დარგებში, 1-2
გენეტიკა მედიცინაში, 529-530
გენეტიკოსი კონსულტანტები, 509
გენეტიკურად ლეტალური, 130, 199
გენეტიკური დაავადებები. იხ. აგრეთვე ქრომოსომული დარღვევები, მულტიფაქტორული მემკვიდრეობა, მონოგენური დარღვევები, სპეციფიკური დარღვევები
გენეტიკური დრეიფი
  დამფუძნებლის ეფექტი, 202, 203, 202ს
  ჰეტეროზიგოტთა უპირატესობა, 202, 203-205
  მცირერიცხოვან პოპულაციებში, ჰარდი-ვაინბერგის კანონი, 197-198
გენეტიკური ეპიდემიოლოგია, 159, 491ჩ, 491
გენეტიკური ინფორმაციის სიჭარბე, 347
გენეტიკური იზოლატები, იშვიათი რეცესიული დარღვევები, 127
გენეტიკური კოდი, 27, 31-32
  გადაგვარებული, 31
გენეტიკური კომპლემენტაცია, 355
გენეტიკური კონსულტირება, 507-509, 509ჩ
  კომპლექსური დაავადებების დროს, 519-520
  ახლონათესაური კავშირის დროს, 520, 520ც
  ვალდებულება გაფრთხილების შესახებ, 526ჩ
  მულტიფაქტორული ნიშნების მქონე ოჯახების, 173-174ჩ
  ჩვენებები, 507-508, 508ც
  პრენატალური დიაგნოსტიკისთვის, 458
  პროვაიდერები, 509
  ფსიქოლოგიური ასპექტები, 508-6509
  განმეორებითობის რისკი, 508
  არაბალანსირებული კარიოტიპებისათვის, 65ჩ
გენეტიკური მარკერები, 208
გენეტიკური მრავალფეროვნება, ადამიანების, 183-184
  გენეტიკური პოლიმორფიზმის კონცეფცია, 183-184
გენეტიკური პოლიმორფიზმი. იხ. პოლიმორფიზმები. პოპულაციების გენეტიკა
  გენეტიკური რუკები, 212-213 213ს
  განსხვავებები სქესის მიხედვით, 213
გენეტიკური სკრინინგი, 487-491
  კლინიკური დასაბუთება და გამოსადეგობა, 487
  ეთიკური დილემები, 527-528
  გენეტიკური წინასწარგანწყობის დაავადების მიმართ, 491-495
    გენოტიპზე დაფუძნებული, 491ს, 491-492
    კლინიკური გამოსადეგობა, 492-494
    გენეტიკური ეპიდემიოლოგია, 491ჩ, 491
    ჰეტეროზიგოტების სკრინინგი, 494ჩ, 494-495
  კლონების ბიბლიოთეკების, 46, 47ს
    ნუკლეინის მჟავების ჰიბრიდიზაციით, 46, 47ს
  ახალშობილების, 488ც, 488-490
    ფენილკეტონურიაზე, 350, 489
    ტანდემური მასის სპექტროსკოპია, 489ც,490
  პოპულაციური, კისტური ფიბროზის. 368
  პრენატალური, 490-491
    ანუპლოიდებზე, 448-451, 449ს, 451ს, 450ც
    ანეუპლოიურობის, 448-451
    დელეციებზე, 457
    დაუნის სინდრომზე, 448-451, 449ს, 449ც, 450ც
    დუბლიკაციებზე, 457

გენეტიკური სკრინინგი (გაგრძელება)
ადამიანის გონადოტროპულ ჰორმონზე, 448, 449ც
ინჰიბინ A, 449, 449ც
ნერვული მილის დეფექტებზე, 447-448, 448ს, 448ც
ორსულობასთან დაკავშირებული პლაზმური ცილა A, 448, 449ც
ულტრასონოგრაფია, 450, 449ს, 450ს
არაკონიუგირებული ესტრიოლი, 449, 449ც
გენეტიკური ტესტირება
უსიმპტომო ბავშვების, 525
ეთიკური საკითხები, 523-525
დაავადების წინასწარგანწყობაზე, 524-525
პრენატალური, 523-524
გენეტიკური ჰეტეროგენულობა, 122
მკურნალობა, 396
გენის გარემოსთან ურთიერთქმედება, 151
გენის ამპლიფიკაცია, სიმსივნის დროს, 478
გენის ანალიზი, , 5-6
გენის დოზა, ჰემოგლობინოპათიები, 329
გენის ექსპრესია, 30-36, 31ს. იხ. აგრეთვე სპეციფიკური გენები
დომინანტური მუტანტური გენის პროდუქტის ექსპრესიის შემცირება, 406
ექტოპური, მასთან დაკავშირებული მუტაციები, 325
β-გლობინის გენის, 33ს, 34ს, 33-36
ჰეტეროქრონული, მასთან დაკავშირებული მუტაციები, 325
ტრანსკრიფციის ინიციაცია, 33-35
გაზრდა ლოკუსიდან, რომელიც დაზიანებული არ არის დაავადებისაგან, 405-406, 406ს
მოდულაცია, თერაპიული, 405
პლეიოტროპული, 116
პოლიადენილაცია, 36
პოსტ-ტრანსლაციური პროცესინგი, 32-33
პროფილი, სიმსივნური ავადმყოფების მართვაში, 480-482, 481ს
რეგულაცია, დარღვევის დროს, 359ს, 360
რნმ-ის სპლაისინგი, 35-36
ალტერნატული, 36
ტრანსკრიფცია, 30-31
ინიციაცია, 33-35
მიტოქონდრიული გენომის, 33
ტრანსლაცია და გენეტიკური კოდი, 31-32, 32ც
ცვლილებები გენის რეგულაციაში, 36-38
კავშირი მედიცინასთან, 39
X-შეჭიდული გენების, X-ინაქტივაცია 131-134, 132ს
გენის ექსპრესიის პროფილი, სიმსივნური ავადმყოფების მართვაში, 480-482, 481ს
გენის გენთან ურთიერთქმედება, 151
გენის იდენტიფიკაცია, 226-229
აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების პოზიციური კლონირება მოდელური შეჭიდულობის კარტირებით, 226-227
კომპლექსური დაავადების პოზიციური კლონირება გენომის კვლევის ასოციაციური მეთოდით, 228-229
არამოდელური შეჭიდულობის კარტირებით, 227-228
გენის კარტირება, 5, 207-229
კომპლექსური ნიშნების, 222-226
დაავადების ასოციაცია, 223-225
მთლიანი გენომის მომცველი ასოციაციები და ჰაპლოტიპების რუკა, 225
ძლიერი და სუსტი მხარეები, 224-225
არამოდელური შეჭიდულობის ანალიზისთვის, 222-223
თვისობრივი ნიშნების, 222-223
რაოდენობრივი ნიშნების, 223
ნელილი სამედიცინო გენეტიკაში, 208ჩ
გენის იდენტიფიკაცია, 226-229
აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების პოზიციური კლონირება მოდელური
გენის კარტირება (გაგრძელება)
შეჭიდულობის კარტირებით, 226-227
კომპლექსური დაავადების პოზიციური კლონირება გენომის კვლევის ასოციაციური მეთოდით, 228-229
კომპლექსური დაავადების პოზიციური კლონირება არამოდელური შეჭიდულობის კარტირებით, 227-228
ჰაპლოტიპების რუკა, 215-217, 217ს, 218ს
დამოუკიდებელი განაწილება და ჰომოლოგიური რეკომბინაცია მეიოზში, 209ს, 208-209
სხვადასხვა ქრომოსომის ლოკუსებში მდებარე ალელებისა, 208-209, 209ს
ერთ და იმავე ქრომოსომის ლოკუსებში, როდესაც კროსინგოვერს ადგილი აქვს ყოველი მეიოზის დროს, 209, 210ს
შეჭიდულობის ანალიზით, 217-221
განსაზღვრა, არის თუ არა ორი ლოკუსი შეჭიდული, 217-220
ფაზის როლი, 220-221
შეჭიდულობის წონასწორობა და ნონასწორობის დარღვევა, 213-215, 214ს- 216ს
რეკომბინაციის სიხშირე, 209, 211-212
გენეტიკური და ფიზიკური რუკები, 212-213, 213ს
ჰეტეროზიგოტულობის და ფაზის ეფექტი რეკომბინაციის შემთხვევათა დეტექციაზე, 210-211, 211ს, 212ს
შეჭიდულობის და რეკომბინაციის სიხშირე, 211-212
რეკომბინაციის სიხშირე, როგორც ორ ლოკუსს შორის მანძილის საზომი, 209-210, 211ს
გენის მუტაციები. იხ. მუტაცია(ები)
გენის რეგულაცია, ტრანსკრიფციის ფაქტორებით, 435-436, 435ს, 436ს
გენის სუპეროჯახები, 30
გენოფონდი ჰიპოთეტური 193
გენოკოპიები, 152
გენომ(ებ)ი
ცვლილებები აქტიუობაში, 36-38
ალელთა ურთიერთგამორიცხვა, 38
იმუნოგლობულინები და T-უჯრედების მრავალფეროვნება, 36-38, 37ს
ჰაპლოტიპების რუკა, 215-217, 217ს, 218ს
ადამიანი. იხ. ადამიანის გენომი
მიტოქონდრიული, ურთიერთქმედება ბირთვულ გენომთან, 386-387
მუტაციები, დაავადებები, 152ც
ბირთვული ურთიერთქმედება მიტოქონდრიულ გენომთან, 386-387
ტრანსკრიფცია, 27, 30-31
სომატური, მოდიფიკაციებისა, ტანსპლანტაციით. იხ. ტრანსპლანტაცია
გენომის შედარებითი არეი ჰიბრიდიზაცია, 56, 186
გენომის შედარებითი ჰიბრიდიზაცია, 55-56, 56ს, 64ს, 64-65
არეი, 56
ციტოგენეტიკა, 64ს, 64-65
გენომის მონაცემთა ბაზის რესურსები, 47
გენომის მუტაციები, 175
სიხშირე, 176ც
წარმოშობა, 176
გენომის სკანირება, 222-223
გენომური არეი, 66ც
გენომური ბიბლიოთეკები, 45ს, 45
გენომური დარღვევები, 96ც, 96-98
გენომური ჰიბრიდიზაცია, შედარებითი, 55-56, 56ს
გენომური იმპრინტინგი, 38, 77-81, 78ს, 79ს
ანგელმანის სინდრომი, მაგალითისთვის, 78-79, 80ს, 80ც,
პრადერ-ვილის სინდრომი, მაგალითისთვის, 78-79, 80ს, 80ც, 88ს
გამოწვეული უჩვეულო მემკვიდრეობის მაგალითები, 139-140, 138ს, 138ც, 319ს
გენოტიპი
კორელაცია ფენოტიპთან, 122, 347-348
განმარტება, 116
მასთან დაკავშირებული ფენოტიპი, 347-348
დაფუძნებული წინასწარგანწყობის ტესტირებაზე, 491ს, 491-492
გენური ოჯახები, 28-30
გენური თერაპია, 410-417
დაავადებები, რომელთა მიმართ გამარილებულია გენური თერაპია,415-417
მთავარი მოთხოვნები, 411 ჩ
ეთიკური საკითხები, 415
მომავალი, 416-417, 416ც
გენის გადატანის სტრატეგიები, 411, 413ს
ზოგადი შეხედულება, 410-411, 412ს
რისკი, 414-415
სამიზნე უჯრედები, 411, 413
ვექტორები
არავირუსული, 414
ვირუსული, 413-414
გერმინაციული უჯრედი: გენეტიკური ინფორმაციის გადამცემი, 428
გერმინაციული, 6
გერმინაციული მოზაიციზმი, 137, 137ს, 138
გვიანი ორსულობა, ციტოგენეტიკური შესწავლა, 60
გიმზით შენდირების მეთოდი, 61
გლიკოზირება
მომატება, 325, 355-356
დაკარგვა, 355-356
გლიობლასტომა, ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვა, 470ც
β-გლობინის გენის ექსპრესია, 33, 33ს, 34ს, 35-36
განვითარების პროცესში, 327-329, 329ს
ტრანსკრიფციის ინიციაცია, 33
პოლიადენილაცია, 36
რნმ-ის სპლაისინგი, 35-36
α-გლობინის გენები, დელეციები, 334, 334ს, 335, 335ც
გლობინის გენების ექსპრესია განვითარების პროცესში, 327
β-გლობინის გენის Glu6Val მუტაცია, 308-309
გლობინის გენების ექსპრესია, "ჩართვა-გამორთვა", 327, 328ს
α-გლობინის/ β-გლობინის ნაკლებობა, 312-313
გლობოიდური უჯრედების ლეიკოდისტროფია, მკურნალობა, 408ს, 409
β-გლობინის მ-რნმ, კეპინგის და "კუდის დამატების" დეფექტები, 340
გლუვი ქორიონი, 447
გლუკოზო-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას ნაკლებობა, 264-265
ეტიოლოგია და გავრცელება, 264
ჰემოლიზური ანემია, 502
მართვა, 265
პათოგენეზი, 264
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 264-265
გლუკურონიდაცია, პოლიმორფიზმი, კამპტოტეცინის ტოქსიკურობა, 500
GNAS გენი, 138ც, 139, 140
გონადა(ები), ემბრიოლოგია, 39-100, 100ს
გონადური განვითარება, დარღვევები, 109ც, 109-112, 110ც
გონადური დისგენეზია, 109-110
გოშეს დაავადება, მკურნალობა, 404-405, 405ს
G6PD გენი, 264-265
GJB2 გენი, 254-255
გრეივსის დაავადება, HLA ალელები, 191ც
გრიგის ცეფალოპოლისინდაქტილია, 420, 420ს,
გრძელი ინტერპერსული ბირთვული ელემენტის ოჯახი, 13
გრძელი ინტერსპერსული ბირთვული ელემენტის თანამიმდევრობა, 180
გუანინი, 7, 7ს
გულის დაავადება
თანდაყოლილი
გენეტიკური და გარემო ფაქტორები, 169-170, 170ს, 170ც

გულის დაავადება (გაგრძელება)
დაცვა, PCSK9-ს თანამიმდევრობათაA ვარიანტებით, 364, 364ც, 365
სიხშირე, 452ც
გულის თანდაყოლილი დაავადება გენეტიკური და გარემო ფაქტორები, 169-170, 170ს, 170ც
დაცვა, PCSK9 პროტეაზას თანამიმდევრობის ვარიანტებით, 363-366, 364ც

დ

დაავადების დაწყების ასაკი, 120-121
გვიანი, პირობითი ალბათობა ასეთი დაავადებების დროს, **516, 517ს**
დაავადების ასოციაცია, 223-225
მთლიანი გენომის მომცველი ასოციაციები და ჰაპლოტიპის რუკა, 225-226
დაავადების კონკორდანტობა. *იხ. კონკორდანტობა.*
დაავადების შემცველი ჰაპლოტიპი, 215ს, 216
დაავადებული სიბსის მეთოდი, 221-223
დაავადების მდგომარეობა, ფენოტიპის მოლეკულური დახასიათება57
დადებითი პროგნოზირების და ნეგატიური პროგნოზირების სიდიდე, 487
დადებითი პროგნოზირების სიდიდე, 487
დამბლა, 501-502
დამბლა, პოსტოპერაციული, ქოლინესთერაზას პოლიმორფიზმი, 501-502
დამოუკიდებული განაწილება და ჰომოლოგიური რეკომბინაცია მეიოზის დროს, 208ს, 208-209
სხვადასხვა ქრომოსომის ლოკუსებში მდებარე ალელები, 208-209, 209ს
ერთი და იმავე ქროსომის ლოკუსებში მდებარე ალელები, როდესაც ხდება ქროსინგოვერი ყოველი მეიოზის დროს, 209, 210ს
დამფუძნებლის ეფექტი,202, 203, 202ს
დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიები. *იხ. აგრეთვე სპეციფიკური ტექნოლოგიები. გაზრდილი რისკი, ბეკვით-ვიდემანის სინდრომის,* **239**
დასაქმება, გენეტიკური ინფორმაციის გამოყენება 527
დაუნი, ლანგდონი, 89
დაუნის სინდრომი, 67, 67ს, 84, 89-94, 90ს, 325
დაავადების განმეორების რისკი, 93-94
ეტიოლოგია, 93
მოზაიკური, 92-93
ნაწილობრივი ტრისომია 21-ე ქრომოსომის, 93
პრენატალური და პოსტნატალური სიცოცხლისუნარიანობა, 90-91
რისკი, 93
რობერტსონული ტრანსლოკაცია, 91-92, 92ს
ფენოტიპი, 90, 91ს
ქრომოსომები, 91-93
21q21q ტრანსლოკაცია, 92
დაწყვილებული, "შეჭიდული", 210
დედისეული წარმოშობა, 66ც
დელეციები, 70-71, 87ს, 88ს, 177ჩ
დელეციის სინდრომები, 95
დნმ-ის თანამიმდევრობის, 179-180
მცირე ზომის, 179, 181ჩ
პრენატალური სკრინინგის დროს, 457
ქრომოსომული, 69-70, 87ს, 88ს
ინტერსტიციული, 69ს 70
ცენტრომერია, 66ც
დელეციის სინდრომები, 95
დენის დრაშის სინდრომი, 111
დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა. *იხ.* **დნმ.**
დერივატული ქრომოსომები, 66ც
დესტრუქციები, 420, 421ს
დეტერმინაცია, 427, 429-433
განმარტება, 426
დეფიშენსი, ნაკლებობა, ქრომოსომული სეგმენტებისა, რომელიც იწვევს პარაცენტრულ ინვერსიებს, **73**
დეფორმაციები, 420, 421ს
დიაბეტი შაქრიანი I ტიპის (ინსულინ-დამოკიდებული), **278-279**
გენეტიკური და გარემო ფაქტორები, 164-165
ეტიოლოგია და გავრცელება, 278
მართვა, 278-279
მემკვიდრეობითი გადაცემის რისკი, 279
ფარდობითი რისკის მაჩვენებელი, 153ც
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 279
ალელები, 191ც
II ტიპის (ინსულინ-დამოუკიდებელი), 164, 294-295 M
ეტიოლოგია და გავრცელება, 294
მართვა, 295
მემკვიდრეობითი გადაცემის რისკი, 295
პათოგენეზი, 294-295
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 295
ალელები, 191ც
დიაკინეზი, 18
დიაპაზონი, ნორმალური, 157
დიაფრაგმის თიაქარი, პრევალირება 452,452ც
დიზიგოტური ტყუპები, 154
გენეტიკური და გარემო ფაქტორების როლი 154
დინამიკური მუტაციები, 180
დიპლოიდური უჯრედები, 13
დიპლონემა, 18
დისგენიკა, 528-529
დისკორდანტობა, დაავადების მიმართ, 152
დისმორფოლოგია, კლინიკური, 422-422
დისომია, უნიპარენტული, 78
დისპერსია, 156, 156ს
დისქონდროსტეოზი, 136, 135ს
დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია, 256-257, 369-372
კლინიკური ფენოტიპი, 369, 368ს
მუტაციის პირდაპირი დეტექცია, 517, 518ს
DMD გენი და მისი პროდუქტი, 368-369, 369ს, 371
მოლეკულური ანალიზი, 372, 371ს
დისტროფინის კომპლექსის პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაცია, 372
გენური თერაპია, 410
გერმინაციული მოზაიციზმი, 137
დედისეული მოზაიციზმი, 373
ეტიოლოგია და გავრცელება, 256
თერაპია, 372
მართვა, 257
მემკვიდრეობა, 368, 369ც
რისკი, 257
მუტაციის სიხშირე, 182-183, 181ც
პათოგენეზი, 256
პრენატალური დიაგნოსტიკა და მატარებლების დეტექცია, 372-373
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 256-257
მამაკაცებში, 256
ქალებში, 256-257
შემგუებლობა, 136
შეჭიდულობის ანალიზი, 520
X-ინაქტივაცია, 131, 131ს
დიფერენციაცია, 427
განმარტება, 426
დიქორიონული ტყუპები, 430
განმარტება, 426
დიცენტრული ქრომოსომები, 66ც, 71
დი-ჯორჯის სინდრომი, 66ც, 97-98, 171, 98ს
უჯრედების დაპროგრამებული კვდომა, 440
ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაცია, 87ს
შიზოფრენია, 171
დნმ
ადამიანის კარიოტიპი, 15-16
ალელ-სპეციფიკური ოლიგონუკლეოტიდური ზონდები, 48-49, 51ს, 53ჩ
ანტისენსი (არამაკოდირებელი), 31
განმეორებადი, 10, 12-13
დაავადება, 13
გენომის შედარებითი ჰიბრიდიზაცია, 55-56, 56ს
დნმ (გაგრძელება)
დაზიანება, გენის მუტაციები, 176
ერთი ასლი (ენიკალური), 10, 12
ვექტორები, 43-45
განმარტება, 43
ექსპრესიის ვექტორები, 46
პლაზმიდები, 44-45
თანამიმდევრობის დელეციები, 179-180
თანამიმდევრობის ინსერციები, 179-180
ინფორმაციული კავშირი რნმ-სა და ცილებს შორის, 26-27
კლონირება. *იხ.* კლონები; კლონირება.
კომპლემენტარული
განმარტება, 42
ბიბლიოთეკები 45, 46ს
ლიპოსომებში ჩალაგებული, 414
მიტოქონდრიული. *იხ.* მიტ-დნმ.
პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია, 50-52, 52ს
პოლიმორფიზმი
ერთ ნუკლეოტიდში, 185
ინსერცია-დელეციის, 185-186
პოლიმორფიზმი ასლთა რიცხვში, 186
მიკროსატელიტებში, 185, 185ს
მინისატელიტებში, 185ს, 185-186, 186ს
რეკომბინანტული, 4, 42
რეპლიკაციის დასაწყისი, 14
საუზერნ-ბლოტინგი, 48, 49ს, 50ს
სენსი (მაკოდირებელი), 31
სინთეზი
მეიოზში, 16
უჯრედის სასიცოცხლო ციკლში, 13-14, 14ს
სტრუქტურა, 7-8, 7ს, 9ს
უჯრედებში გადატანა: არავირუსული ვექტორების, 414
ფსეუდოგენები, 30
ფუძეები, 7, 7ს, 8ს
ქრომატინი, 8-10
შიშველი, 414
დნმ-ის ანალიზი, პრენატალური, 456
დნმ-ის ბიბლიოთეკები, 45-47
განმარტება, 42
გენომური, 45ს, 45-46
კ-დნმ, 46, 46ს
სკრინინგი, 47, 47ს
დნმ-ის თანამიმდევრობები, ინდივიდუალური, მოლეკულური გენეტიკის მეთოდები, 41-47, 43ს
ბიბლიოთეკები, 45-47
გენომური, 45ს, 45-46
კომპლემენტური დნმ-ის ბიბლიოთეკები, 46, 46ს
სკრინინგი, 47, 47ს
გენომის მონაცემთა ბაზა, 47-48
ვექტორები, 43-45
მოლეკულური კლონირება, 41
პლაზმიდები, 44-45
რესტრიქციული ფერმენტები, 41, 43, 43ს
დნმ-ის "თითის ანაბეჭდი" 186
დნმ-ის დაუწყვილებლობის რეპარაციის გენი, 270-271
დნმ-ის რეპლიკაციის შეცდომები, გენის მუტაციები, 176-177
დნმ-ის სექვენირება, 41
გენომის მონაცემთა ბაზა, 47
ბიბლიოთეკები, 47
კომპლემენტარული დნმ-ის ბიბლიოთეკები
გენომი, 45
სკრინინგი, 47
მოლეკულური კლონირება,41
ფერმენტი, 41
ვექტორები, 43
პლაზმიდები, 44
დნმ-ის სექვენირების ანალიზი, 53
დნმ-ის ჰიპომეთილირება, 405-406
დნმ-ლიგაზა, 42, 43

დომინანტური დაავადებები
აუტოსომური. იხ. აუტოსომურ-დომინანტური.
სელექცია, 197-199, 198ც
დომინანტური მემკვიდრეობა, 118, 119
აუტოსომური, 126-127, 128ს, 131ჩ
დომინანტური-ნეგატიური ალელები, 375
დონორი კვერცხუჯრედი, გენეტიკური დაავადებების განმეორებადობის თავიდან აცილების მიზნით, 508
დუბლიკაციები
პრენატალური სკრინინგი, 457
ქრომოსომათა სეგმენტების, რაც იწვევს ჰეტეროცენტრულ ინვერსიებს, 73
ქრომოსომების, 72
ფრაგილური უბნები, 66ც
DMPK გენი, 144, 145

ე

ეგზონები, 28
ევგენიკა, 529
ევოლუცია
კონვერგენციული, 424
განვითარება, 423-424, 425ს
ეთიკური პრობლემები, 523-530
დისგენიკა, 529
ევგენიკა, 529
გენური თერაპიის დროს, 415
გენეტიკური სკრინინგის დროს, 528
გენეტიკური ტესტირება 523-525
უსიმპტომო ბავშვების, 525
დაავადებისადმი წინასწარგანწყობის, 524-525
პრენატალური, 523-524
პრინციპები, 523
გენეტიკური ინფორმაციის ხელშეუხებლობა, 525-527
ვალდებულება და ნებართვა გაფრთხილების შესახებ, 525-527, 526ჩ
გენეტიკური ინფორმაციის გამოყენება დასაქმების და დაზღვევის სამსახურების მიერ, 527-528
ეთნიკურობა
განსხვავებები გენეტიკურ დაავადებათა სიხშირეში, 201-205, 201ც
გენეტიკური დრეიფი, 203
ჰეტეროზიგოტების უპირატესობა, 203-205
პერსონალიზებულ მედიცინაში, 505
ეკოგენეტიკა, 360
ელის-ვან კრეველდის სინდრომი, 202ს, 203
ემბრიოგენეზი
განმარტება, 427
ადამიანის, 427-428, 429ს, 430ს
განვითარების მექანიზმების ურთიერთქმედება, 440-442
ემბრიოლოგია, რეპროდუქციული სისტემის, 99-100, 100ს
ემბრიონი, განმარტება, 426
ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების განმარტება, 427, 427ჩ
ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების ტექნოლოგია, 433, 433ს
ემპირიული რისკის მაჩვენებლები, 151
ენცეფალომიოპათია, კუჭნაწლავური, მიტოქონდრიული, 387
ენტოდერმა, 426, 428,
განმარტება, 426ჩ
ემპირიულად მიღებული რისკის მაჩვენებლები, 151-152
ენდოკარდიუმის შრეები, 440
ენდონუკლეაზები, რესტრიქცია, 41,43,45ს
განმარტება, 42
ენდოკარდიუმის შრეები, 440
ენდონუკლეაზები, რესტრიქციული, 41, 43, 42ს
განმარტება, 41-43
ენჰანსერები, 28, 35
ენზიმოპათიები, 400-401
ენცეფალომიოპათია, გასტროინტესტინალური, მიტოქონდრიული, 386
ეპიგენეტიკა, 77
ეპიგენეტიკური ცვლილებები, 430, 468
ეპილეფსია, მიოკლონური, 290-291
ეტიოლოგია და გავრცელება, 290
მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 291
მართვა, 291
პათოგენეზი, 290-291
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 291
ეპისომები, 410
ესტროლი, არაკონიუგირებული, პრენატალური სკრინინგის დროს, 449, 450ც
ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმები, 185
Tag, მთლიანი გენომის ასოციაციები და ჰაპლოტიპების რუკა, 225
ერთ ცალად წარმოდგენილი დნმ, 10
ეუკარიოტი, 26-27
ეუპლოიდიური, 65
ექთანი გენეტიკოსები, 509
ექოკარდიოგრაფია, ნაყოფის, 453, 453ს
ექსპანსია, 140-142
ექსპრესიის სიგნატურა 85ს, 479
გამოყენება, 480
ექსპრესიის ვექტორები, 46
ექსპრესიულობა, 119-121, 119ს-121ს
ვარიაბელური, 120
ექტოდერმა, 428
განმარტება, 426

ვ

VHL გენი, 468ც
VKORC1 გენი, 503
WT1 გენი, 111
ვაარდენბურგის სინდრომი, 440, 440ს
ვაინბერგი, ვილჰელმი, 194
ვალდებულება და უფლებამოსილება, ექიმის, 525-527, 526ჩ
ვაჟების ნაადრევი სქესობრივი მომწიფება 130-131, 129ს, 130ს.
ვარფარინ-თერაპია, გენეტიკური ცვალებადობა ფარმაკოკინეტიკასა და ფარმაკოდინამიკაში, 503-504
ვარიაბელური ექსპრესიულობა, 120
ვარიანტ(ები), 64
იშვიათი, 184
ვარიანტები ალელების, 116
ველოკარდიოფაციალური სინდრომი, 96ც, 97, 171, 170ს
ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაცია, 87ს
უჯრედების დაპროგრამებული კვდომა, 440
შიზოფრენია, 171
ველური ტიპის ალელები, 116
ველური ტიპის ლოკუსები, რომლებიც ზრდიან გენის ექსპრესიას, 404, 405ც
ვენტრიკულომეგალია, პრევალირება, 452ც
ვენური თრომბოზი, 161-162, 161ს
ვექტორები, 43-44
განმარტება, 42
ექსპრესია, 46
გენური თერაპიისათვის
გვერდითი მოვლენები, 414
არავირუსული, 414
ვირუსული, 413-414
პლაზმიდები, 44
ვესტერნ-ბლოტი, განმარტება, 42
ვესტერნ-ბლოტის ანალიზი, 57-58, 57ს
ვილიამსის სინდრომი, 96ც
ვირუსული ვექტორები, 413-414
ვიტამინ D-ს მიმართ რეზისტენტული, ჰიპოფოსფატური რაქიტი, 134-135

ზ

ზედმეტი ქრომოსომები, 71
ზიანის მიუყენებლობა, 523
ზიგონემა, 17, 20ს
ზიგოტა, 13, 22
განმარტება, 427
ზონდები
განმარტება, 42
ნუკლეინის მჟავების ჰიბრიდიზაცია, ბიბლიოთეკების სკრინინგი, 46, 47ს
ქრომოსომების "შელებვა", 55
ზრდა-განვითარება, 427
ზრდის და განვითარების პრობლემები , ქრომოსომული ანალიზი, 60
ზურგის ტვინისა და მოგრძო ტვინის დაზიანებით გამოწვეული კუნთოვანი ატროფია, 143

თ

თავისუფალ შეჯვარებაზე მოქმედი ფაქტორები, ჰარდი-ვაინბერგის კანონის მიხედვით, 196
თალასემია, 312-313, 329, 333-342, 329
კომპლექსური, 338, 341, 341ს
ეტიოლოგია და გავრცელება, 312
მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 313
მართვა, 313
პათოგენეზი, 312
ფენოტიპი და გავრცელების ისტორია, 312-313
საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ღონისძიებები, მიმართული თალასემიის
პრევენციისაკენ, 342
α-თალასემია, 324, 333-336
α-გლობინის გენის დელეციები, 334, 334ს, 335, 335ც
ფორმები, 334-335, 335ს
მასთან დაკავშირებული მიელოდისპლაზია, 336
β-თალასემია, 324, 33, 335, 336-340
კომპლექსური, 338
მარტივი, 338
მოლეკულური საფუძვლები, 338, 337ც, 338ს, 340
ჰემოგლობინის ვარიანტები თალასემიის ფენოტიპებით, 341
თანდაყოლილი დეფექტების მნიშვნელობა საზოგადოებრივ ჯანდაცვაში, 419
თამბაქოს მოწევა, კანცეროგენეზი, 483
თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზია, 111, 111ს
ახალშობილთა სკრინინგი, 488
მთავარი ქსოვილშეთავსებობის კომპლექსი, 189
HLA ალელები, 191, 191ც
თანდაყოლილი ანომალიები
დარღვევები, 420, 420ს
მანკები, 420, 420ს
მულტიფაქტორული, 166ც, 168-170
საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ზეგავლენა, 419
თანდაყოლილი ბილატერალური, თესლის გამომტანი სადინარის უქონლობა 365
თანდაყოლილი დარღვევები/დაავადებები, 121
თანდაყოლილი მიოტონური დისტროფია, 141-144, 143ს
თანდაყოლილი ჰიპოთიროიდიზმი, მკურნალობა, 398
თანხმობა, 156
ზიანის მიუყენლობა 523
ნებაყოფლობითი, 156
პოპულაციურ კვლევაზე დამყარებული, 156
შერჩეული ჯგუფის შედეგებიდან გადახრა დაავადება – კონტროლის კვლევაში, 153
TGFBR2 გენი, 475
თეი-საქსის დაავადება, 127, 310-311, 347, 352ს, 353-354, 353ც
გენებისა და ჰეტეროზიგოტების სიხშირეები სხვადასხვა პოპულაციაში, 201ც
ეტიოლოგია და გავრცელება, 310
ინბრიდინგი, 197
კარიოტიპი და განვითარების ისტორია, 310
მართვა, 310-311
მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 311
პათოგენეზი, 310

თეი-საქსის დაავადება (გაგრძელება)
პოპულაციური გენეტიკა, 354, 353ც
hex A ფსევდოდეფიციტის ალელები, 354
თესლგამომტანი სადინარი
თანდაყოლილი განუვითარებლობა, 347
თანდაყოლილი ბილატერალური განუვითარებლობა, 366
თვისობრივი ნიშნები, მულტიფაქტორული დარღვევების დროს, 152-153
კონკორდანტობის და დისკორდანტობის, 152
ოჯახური აგრეგაციის შეფასება, 152-153, 153ც
თირკმლის პოლიკისტოზური დაავადება, 438
აუტოსომურ-დომინანტური, 298-299
ეტიოლოგია და გავრცელება, 298
მართვა, 298-299
მემკვიდრეობითი გადაცემის რისკი, 299
პათოგენეზი, 298
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 298
1-ელი ტიპის მუტაციის სიხშირე, 181ც
თიროზინემია, I ტიპის, დამფუძნებლის ეფექტი, 202-203
თიროზინემია, I ტიპი, დამაარსებლის ეფექტი, 201
თორმეტგოჯა ნაწლავის ატრეზია, 90

ი

ი-რნმ, 27, 27ს
ბეტა-გლობინი, კეპირების და "კუდის დამატების" დეფექტი ,340
არაფუნქციური, 340
ნონსენს-მუტაციით განპირობებული,178
წაკითხვის ჩარჩო, 32
სინთეზი, 27
ტრანსლაცია, 30, 31-32
განმარტება, 426
პრენატალური დიაგნოსტიკა. იხ. პრენატალური დიაგნოსტიკა
პრენატალური მკურნალობა, 458-459
სქესის განსაზღვრა, 453
იდენტურობა წარმომავლობის მიხედვით, 125ს, 126
იდიოპათიური ცერებრული ვენების თრომბოზი, 161
იდურონატ-სულფატაზას დეფიციტი, 134
იმუნოდეფიციტი, მძიმე კომბინირებული, 403, 410
ადენოზინ-დეამინაზას დეფიციტით გამოწვეული, გენური თერაპია, 405ც, 416
X-შეჭიდული, გენური თერაპია, 415-416
იმუნოგლობულინები, სომატური რეკონსტრუირება 36-38, 37ს
იმპრინტინგის ცენტრი, 77
In situ ჰიბრიდიზაცია, 66ც
In vitro განაყოფიერება, პრეიმპლანტაციური გენეტიკური დაგნოზი, 431, 433ს, 457
მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი შეცდომები, ვიტამინის მიმართ მგრძნობიარე, მკურნალობა, 395ც, 401, 401ს, 401ც
ინბრიდინგი, 125-126
კოეფიციენტი, 125
ჰარდი-ვაინბერგის კანონი, 194-197
ინიციაცია, დნმ-ის რეპლიკაცია, 14
A ინჰიბინი, პრენატალურ სკრინინგში, 449, 449ც
ინჰიბირება, ანომალური მეტაბოლიზმით მიმდინარე დაავადებებში, 399
ინსერცია(ებ), 177ჩ
დნმ-ის თანმიმდევრობების, 179-180
მცირე ზომის, 179-181ჩ
განმარტება, 75
ინსერცია-დელეციის პოლიმორფიზმები, 184-185
ასლთა რიცხვის პოლიმორფიზმები, 186
მიკროსატელიტები, 185, 185ს
მინისატელიტები, 185ს, 185-186, 186ს
ინტერლეიკინ-6, 504
ინტერფაზა, 8, 13
ფლუორესცენტრული in situ ჰიბრიდიზაცია, 87ს
ინტრონ(ებ)ი, 28
ინტრონის მუტაციები, 340
იზოქრომოსომები, 66ც, 71
იზოდისომია, 78
იზოლატ(ებ)ი, 127, 197
იზოლირებული შემთხვევა, 118
იზონოზიდური თერაპია, N-აცეტილტრანსფერაზას პოლიმორფიზმი, 500-501, 501ც
იუვენილური რევმატოიდული ართრიტი, HLA ალელები, 191ც
იშვიათი ვარიანტები, 184

კ

კამპტომელიანი დისპლაზია, 110
კამპტოთეკინის ტოქსიკურობა, გლუკურონიდაცია. პოლიმორფიზმი, 500, 501ც
კანის ქსანთომები, ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიის დროს, 128, 128ს
კარიოტიპ(ებ)ი, 5
ადამიანის, 15-16, 17ს-18
არაბალანსირებული კარიოტიპები ცოცხლადშობილებში: კონსულტაციის ზოგადი სახელმძღვანელო პრინციპი, 65ჩ
კარიოტიპის ანალიზი, 59-60
კარდიალური იონური არხის გენის მუტაციები, 282-284
კარდიოთორაქსის გართულების გენეტიკური რისკი, 504
კარცინომები, 461
კატის თვალის სინდრომი, 96ც, 98
კ-დნმ
განმარტება, 42
ბიბლიოთეკები, 46, 46ს
კეთილთვისებიანი სიმსივნეები, 461
კერნს-საირის სინდრომი, 383, 384ც
კეფის გამქვირვალობა 449, 449ს
კეფის შეშუპება, პრევალირება, 452ც
კვადრივალენტური წარმონაქმნები, 74ს, 74-75
კვების რაციონის შეზღუდვა, მეტაბოლური ანომალიების მკურნალობისათვის, 396, 398
კვერცხუჯრედი, 21
დონორი, გენეტიკური დაავადების განმეორებითობის თავიდან ასაცილებლად, 508
კვერცხუჯრედი , 22
დონორის, დაავადების განმეორების რისკის თავიდან აცილება, 508
კიდური, როგორც ონკოგენეზის მოდელი, 440-442, 441ს
კიდურის ჩანასახი 441
კისტური ფიბროზი, 79, 81, 122, 124, 252-253, 347ს, 365-368
ავადმყოფთა ოჯახების გენეტიკური ანალიზი, 368
გენეტიკა, 367-368
გენოტიპის და ფენოტიპის კორელაცია, 366
მუტაციები CFTR ჰაპლოტიპებში, 365-366
ეპითელური ნატრიუმის არხების SCNN1 გენის მუტაცია, 367
CFTR პოპულაციებში, 367
გენეტიკური და გარემო მოდიფიკატორები, 159
ეტიოლოგია და გავრცელება, 252
მართვა, 253
მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 253
მკურნალობა, 368
მუტაციის პირდაპირი აღმოჩენა, 517
პათოფიზიოლოგია, 366
პოპულაციის სკრინინგი, 367
გენისა და ჰეტეროზიგოტების სიხშირე სხვადასხვა პოპულაციაში, 201ც
პოზიციური კლონირება მოდელური შეჭიდულობის კარტირების მეთოდით, 226-227
პრენატალური დიაგნოსტიკა, 368
ფენოტიპები, 252-253, 365
შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევა, 227
CFTR გენი და ცილა, 366, 366ს
კისტური ჰიგრომა, გავრცელება, 452ც
კლაინფელტერის სინდრომი, 81, 106ს, 106-107
გრძელვადიანი დაკვირვება, 106ც
გავრცელება, 105ც
კლინიკური გამოსადეგობა, 487
კლინიკური დასაბუთება, 487
კლინიკური დისმორფოლოგია, 419-422
მალფორმაციები, დეფორმაციები და გარემო მიზეზები, 42ოს, 420-421, 421ს
პლეიოტროპია, 422, 423, 424ს
მანკების (სიმახინჯეების) გენეტიკური და გარემო ფაქტორები, 421ს, 420-422
უჯრედული და მოლეკულური მექანიზმები, 434-439
გენის რეგულაცია ტრანსკრიფციის ფაქტორებით, 435, 435ს, 436ს
მორფოგენები და უჯრედიდან უჯრედზე სიგნალის გადაცემა, 435-437, 437ს
უჯრედების მიგრაცია, 438-439, 439ს, 440ს
უჯრედის ფორმა და ორგანიზაცია, 437-438, 438ს
უჯრედის დაპროგრამებული კვდომა, 439
ტერმინოლოგია, 426-427
ძირითადი კონცეფციები, 426-427
კლინიკური ჰეტეროგენულობა, 122
კლონები, 41
ბიბლიოთეკები, 44-47
ბიბლიოთეკების სკრინინგი ნუკლეინის მჟავეების ჰიბრიდიზაციით, 47, 47ს
გენომური, 45ს, 45-46
კომპლემენტური დნმ-ის ბიბლიოთეკები, 45, 46ს
სკრინინგი, 47, 47ს
განმარტება, 42
ოლიგონუკლეოტიდი, 47
კლონირება
მოლეკულური, 41, 43ს
პოზიციური, 208
აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების, მოდელზე დამყარებული შეჭიდულობის კარტირებით, 226-227
კომპლექსური დაავადებების, ფართო გენომური ასოციაციით, 228-229
პოზიციური, არამოდელური შეჭიდულობის ანალიზით, 227-228
რეპროდუქციული, 407-408
თერაპიული, 406
კოდომინანტური ალელები, 119
კოდონები, 31-32, 32ც
თანმიმდევრობათა ექსპანსიებით გამოწვეული დაავადები, 388-390
კოლაგენი
მოლეკულური ანომალიებისა, არასრული ოსტეოგენეზის დროს, 375, 376ს
სტრუქტურული გენები, არასრული ოსტეოგენეზის დროს, 372-373, 372ს-374ს, 373ც, 375-377
I ტიპი, შემცირებული წარმოქმნა, არასრული ოსტეოგენეზის დროს, 375
II, III და IV ტიპები, არასრული ოსტეოგენეზის დროს, 375
კოლიტი, წყლულოვანი, პოზიციური კლონირება არამოდელური შეჭიდულობის კარტირების მეთოდით, 227-228
კოლორექტალური კარცინომა, ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვა, 470ც
კომპაუნდ-ჰეტეროზიგოტები, 116, 332
ფენილკეტონურიის დროს, 351
კომპლემენტაცის ანალიზი, 355
კომპლემენტარული დნმ
განმარტება, 42
ბიბლიოთეკები, 46, 46ს
კომპლექსური მემკვიდრულობა. *იხ. მულტიფაქტორული დარღვევები, მულტიფაქტორული მემკვიდრულობა.*
კომპლექსური ნიშნები, გენების კარტირების არამოდელური შეჭიდულობის ანალიზისათვის, 222-223
თვისობრივი ნიშნების, 222-223
რაოდენობრივი ნიშნების, 223
კონვერგენტული ევოლუცია, 424

კონკორდანტობა, 152
  დიზიგოტურ და მონოზიგოტურ ტყუპებში, 155, 155ც
  მონოზიგოტურ ტყუპებში, 155
  ნათესავებში, 153-154, 154ს, 154ც
  ცალ-ცალკე გაზრდილ ტყუპებში, 155
კონოტრუნკალის ანომალური სახე, *იხ. გენოკარდიოფაციალური სინდრომი,* **97-98**
კონსტიტუციური ჰეტეროქრომატინი, 62
კონსულტირება. *იხ.* **გენეტიკური კონსულტირება.**
კონტრაცეფცია, გენეტიკური დაავადებების განმეორების თავიდან აცილების მიზნით, 508
კონფორმაციული დაავადება, 359
კორელაცია
  კოეფიციენტი, 157ც, 157-158
  უარყოფითი, 157
  დადებითი, 157
  რაოდენობრივი ნიშნების, 157
კორელაციის კოეფიციენტი, 157
კორონარული არტერიების დაავადება, გენეტიკური და გარემო ფაქტორები, 172, 172ს
კოფაქტორები
  ქიმიური ბმის დარღვევა, 357, 356ს
  მეტაბოლიზმის ანომალიები, 357-358
კრაბის დაავადება, მკურნალობა, 408, 409
კრანიო-კაუდალური ღერძი, 432
კრანიოსინოსტოზები
  სიგნალის გადაცემა უჯრედიდან უჯრედში, 436-437
  მუტაცია, 183
კრი დუ ჩეტის სინდრომი, 95, 96ს
კრიკი, ფრენსის, 7
კრიპტული სპლაისის უბნები, 339
კრიტიკული ინტერვალი, 223
კრონის დაავადება, 250-251
  ეტიოლოგია და გავრცელება, 250
  მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 251
  მართვა, 251
  პათოგენეზი, 250
  პოზიციური კლონირება, არამოდელური შეჭიდულობის კარტირებით, 227-228
  ფარდობითობის რისკის მაჩვენებელი, 153ც
  ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 251
კროსინგოვერი, 17, 20ჩ
  არათანაბარი, 180, 180ს
კროუზონის სინდრომი, მუტაცია, 183
კუნთოვანი დისტროფია
  ბეკერის, 369-372
    კლინიკური ფენოტიპი, 369-370, 370ს
    მემკვიდრულობა, 371-372
  დიუშენის, 256-257
    შემგუებლობა, 136
    გერმინაციული მოზაიციზმი, 137
    X ქრომოსომის ინაქტივაცია 131-132, 132ს
  ოკულოფარინგული, 141
კუჭნაწლავური ენცეფალომიოპათია, მიტოქონდრიული, 387

ლ

LCGR გენი, 129, 129ს, 130ს
LD ბლოკები, 216-217
LOD რეცეპტორი, მუტაციები, ოჯახური
ლებერის თანდაყოლილი ამაურობა, გენური თერაპია, 416ც
ლებერის მემკვიდრული მხედველობითი ნეიროპათია, 146, 147ს, 384
ლეიგის სინდრომი, 384ც
ლენტივირუსები, როგორც გენური თერაპიის ვექტორები, 414
ლეპტოტენი, 17
ლეიკემია. *იხ.* **აგრეთვე ლეიკემიის სპეციფიკური ტიპები.**
ლი-ფრაუმენის სინდრომი, სიმსივნის სუპრესორი გენები, 471ს, 471-472
ლიგანდები, 436
ლიგაცია, განმარტება, 42
LINE ოჯახი, 13
LINE თანამიმდევრობა, 180
ლიპოსომები, დნმ "ჩალაგებულია", 414
ლისენცეფალია, 439
ლოკუს(ებ)ი
  რეკომბინაციის სიხშირე, როგორც ორ ლოკუსს შორის მანძილის საზომი
  ერთეული, 209, 211, 211ს
  ჰეტეროგენულობა, ფენოტიპის ვარიაცია, 348, 347ც
  დამოუკიდებული განაწილება და ჰომოლოგიური რეკომბინაცია, 208ს, 208-209
  სხვადასხვა ქრომოსომის ლოკუსებში მდებარე ალელები, 208-209, 209ს
  ერთი და იმავე ქრომოსომის ლოკუსებში მდებარე ალელები, როდესაც კროსინგოვერს აქვს ადგილი ყოველი მეიოზის დროს, 209, 210ს
  მუტანტური, რომელიც ზრდის გენის ექსპრესიას, 405, 406ს
  დაუზიანებელი, რომელიც ზრდის გენის ექსპრესიას, 405, 406ს
  ძლიერ შეჭიდული, 211
  არაშეჭიდული, 211
  ველური ტიპის, რომელიც ზრდის გენის ექსპრესიას, 405, 406ს
  მანძილი რუკაზე ორ ლოკუსს შორის,
ლოკუსის მაკონტროლებელი უბანი, 28, 35, 327-329, 329ს
ლოკუსის ჰეტეროგენულობა, 122
LOD score *მეთოდი,* **212, 218-223**
  არაპარამეტრული, 223
  პარამეტრული, 219
ლოუის სინდრომი, 421
LUCZL გენი, 335, 335ს
ლიმფობლასტური უჯრედის ხაზები, ციტოგენეტიკური ანალიზისთვის, 60
ლიმფური აუთვისებიანი ნეოპლაზმები, 411
ლიმფომ(ებ)ი
  B-უჯრედული
    დიფუზია, დიაგნოზი, გენის ექსპრესიის პროფილირება, 480-481
    ფოლიკულური, ქრომოსომული ტრანსლოკაციით, 466ც, 467
  ბარკიტის 466
    ქრომოსომული ტრანსლოკაცია, 466ც, 466-467
    დიაგნოზი, გენის ექსპრესიის პროფილი, 480-481
    მემკვიდრული პროპოპტური სიმსივნის სუპრესორი გენების ექსპრესიის დაკარგვა, 478
ლიზოსომური დეპონირების დაავადებები, 352-355
  თეი-საქსის დაავადება. *იხ.* **თეი-საქსის დაავადება**
  მკურნალობა, 407-409
    ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედის ტრანსპლანტაციით, 407ს, 407-408, 408ს
    პლაცენტის ჭიპლარის ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციით 408-409, 409ს

მ

მაკკუსიკი, ვიქტორი, 115
მალარია, ჰეტეროზიგოტების უპირატესობა, 203-204
მამიდან ვაჟიშვილზე ნიშნის გადაცემა, 134
მამისეული წარმომავლობის, 66ც
მამრობითი ფსევდოჰერმაფროდიტიზმი, 111-112, 112ს
მანიაკურ-დეპრესიული დაავადება, ფარდობითი რისკი, 153ც
მანკები, 420, სიმახინჯეები 420ს
  გენეტიკური და გარემო მიზეზები, 421ს, 421-422
მანოზასთან დაკავშირებული ლექტინი, ცისტური ფიბროზი, 160
მარფანის სინდრომი, 286-287
  ეტიოლოგია და პათოგენეზი, 286
  მემკვიდრეობითი გადაცემის რისკი, 287
  მართვა, 287
  პათოგენეზი, 286
  ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 286
მარკერული ქრომოსომები, 66ც, 71
მარყუჟები, სოლენოიდების, 9
მასპინძელი, განმარტება, 42
მატრანსფორმირებული B-ზრდის ფაქტორი, კისტური ფიბროზი, 159-160
მაღალდისკორდანტული სიბსების მეთოდი, 223
მაღალი რეზოლუციის ბენდირება, 62, 63ს
მდედრობითი ფსევდოჰერმაფროდიტიზმი, 111-112, 111ს
მედულობლასტომა, კარიოტიპის სტრუქტურული ანალიზი, 86ს
5-მეთილციტოზინი, 77
მეიოზი, 16-20, 18ს
  სამედიცინო მნიშვნელობა, 22-23
  ციტოკინეზი, 19-20, 20ს
  პირველი დაყოფა (I მეიოზი)17-19
    ანაფაზა, 19
    მეტაფაზა, 18-19
    პროფაზა, 17-18
    ტელოფაზა, 19
  ქრომოსომების შესწავლა ადამიანის მეიოზში, 81-82
  მეიოზის გენეტიკური შედეგები, 20ჩ
  დამოუკიდებელი განაწილება და ჰომოლოგიური რეკომბინაცია, 208ს, 208-209
    სხვადასხვა ქრომოსომის ლოკუსებში მდებარე ალელები, 208-209, 209ს
    ალელები ერთი და იმავე ქრომოსომის ლოკუსებში და კროსინგოვერი, 209, 210ს
  ინფორმაციული, 213
  მეორე დაყოფა (II მეიოზი), 19
  მეიოზური კროსინგოვერი, 17, 20ჩ
MELAS, 384ც, 385
MEN
  2A ტიპის, 123, 183
  2B ტიპის, 123, 183
მეკონიუმის ბლოკადა, 365
მემკვიდრული ანგიოედემა, მკურნალობა, 405
მემკვიდრეობითობა, 158
  მაჩვენებლის გამოთვლა ტყუპთა მეთოდით, 158
  შესწავლა, 159
მემკვიდრული ანგიოედემა, მკურნალობა, 405
მემკვიდრული არაპოლიპოზური კოლორექტალური სიმსივნე, 270-271
  გერმინაციულ მუტაციათა ტესტირება, 476-477
  ეტიოლოგია და გავრცელება, 270
  მართვა, 271
  მემკვიდრულობით გადაცემის რისკი, 271
  პათოგენეზი, 270
  საერთო კონტროლის გენები, 473-475, 475ს
  ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 270-271
მემკვიდრული სიმსივნის სინდრომები, 461, 463-464. *იხ.* **აგრეთვე სპეციფიკური სინდრომები**
  გააქტივებული ონკოგენები, 464-465
მემკვიდრული ჰემოქრომატოზი, 266-267
  ეტიოლოგია და გავრცელება, 266
  მართვა, 266-267
  მემკვიდრულობით გადაცემის რისკი, 267
  პათოგენეზი, 266
  ტესტირება წინასწარგანწყობაზე, 493
მენდელი, გრეგორი, 115
მენდელისეული დაავადებები, ციტოგენეტიკა, 82, 82ს
მენდელისეული მემკვიდრეობა ადამიანში (მაკუსიკი), 115, 323

მენდელისეული მემკვიდრულობა. იხ. ერთეული გენის მემკვიდრულობა
მენდელისეული წინასწარგანწყობა მიკობაქტერიული დაავადებების მიმართ, 325, 356
მეორადი ალბათობა, 512-513
მეორე რიგის ნათესავები, 117ს, 118
მეორადი სპერმატოციტები, 21ს
მეორადი ქორიონული ხაო, 446
6-მერკაპტოპურინი, პოლიმორფიზმი, ეფექტიანობა 501
მესამეული ქორიონული ხაო, 446
მეტაბოლური ანომალიები
ვიტამინის მოქმედების მიმართ მგრძნობიარე თანდაყოლილი მეტაბოლური დარღვევები, მკურნალობა, 401-402, 401ს, 401ც
პრენატალური დიაგნოსტიკა, ბიოქიმიური ანალიზი, 455ც, 456-457
მკურნალობა, 396, 398ც, 397ს 398-399
გამოდევნა, 399
დიეტური შეზღუდვები , 396, 398
გამოყოფა, 398ს, 398-399, 399ს
ინჰიბირება, 399
ჩანაცვლება, 398
მეტაცენტრული ქრომოსომა, 61
მეტაფაზა, 59
მეიოზის, 18-19
მიტოზის, 15
მეტასტაზები, 461
მეტჰემოგლობინები, 333
მეთიონინ-სინთაზა, აქტივობის დაკარგვა, 358
მეზოდერმა, 426, 428
განმარტება 426
მეზონეფრული სადინრები, განვითარება, 100
მესამე რიგის ნათესავები, 117ს, 118
მეტაბოლური ანომალიების არაპირდაპირი თერაპია, 398ს, 396-399, 399ს
მთავარი ქსოვილშეთავსებულობის კომპლექსი, 188ს, 164-192, 189, 189ს
I კლასი, 189
II კლასი, 189
დიბბეტი შაქრიანი, I ტიპი, 164 153ც
მიელოდისპლაზია, ასოცირებული α-თალასემიასთან, 336
მიგრაცია, 428
მიკობაქტერიული ინფექციის მიმართ მენდელისეული წინასწარგანწყობა, 325, 356
მიკროარე, განმარტება, 42
მიკროარეის ტექნოლოგია, 55, 85ს
მიკრო-რნმ, 463
მიკრო-რნმ-ის გენები, 30
მიკროსატელიტები, 186, 185ს
მილერ-დიკერის სინდრომი, 288-289, 439
ეტიოლოგია და გავრცელება, 288
მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 288-289
მართვა, 288
პათოგენეზი, 288
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 288
მინისატელიტები, 185ს, 186, 186ს
მიოკლონური ეპილეფსია, 290-291
ეტიოლოგია და გავრცელება, 290
მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 291
მართვა, 291
პათოგენეზი, 290-291
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 291
მიოტონური დისტროფია, 140ც, 144, 143ს
არასტაბილური განმეორებადობების ექსპანსია და ტრინუკლეოტიდური თანამიმდევრობა, 387, 387ს, 388
თანდაყოლილი, 141, 140ც
პათოგენეზი, 389
პოპულაციური განსხვავებები გავრცელებაში, გენის სიხშირეში და ჰეტეროზიგოტების სიხშირეში, 201ს
მისენს მუტაციები, 178
მიტ-დნმ
დელეციები, აუტოსომური გადაცემის, 387
დაავადებები, 381-388
გენეტიკური, 381-388
მიტ-დნმ (გაგრძელება)
მიტ-დნმ-ის მუტაციების, 382-385, 383ს, 384ც
ფენოტიპები, 383, 385-388
ურთიერთქმედება მიტოქონდრიულ და ბირთვულ გენომებს შორის, 386-387
ბირთვული გენით მოდიფიკაცია, 387-388
მუტაციები მიტოქონდრიული გენომის ტ-რნმ-ისა და რ-რნმ-ის გენებში, 385-386, 386ს
ჯანგვითი ფოსფორილირება, 382, 385
აუბანელი და მოულოდნელი, 385
დედისეული მემკვიდრულობა, 147, 146ს
მიტ-დნმ-ის დედისეული მემკვიდრულობა, 147
მიტ-დნმ-ის დაავადებები, 381
მიტ-დნმ-ის განლევის სინდრომი, 387
მიტოქონდრიული დარღვევები, პრენატალური დიაგნოსტიკა, 456-457
მიტოქონდრიული დნმ. იხ. მიტ-დნმ.
მიტოქონდრიული გენეტიკური "ბოთლის ყელის" ეფექტი 147, 383
მიტოქონდრიული გენომი, 146-148
ჰომოპლაზმია და ჰეტეროპლაზმია,147
მუტაციები, დაავადებების დედისეული მემკვიდრულობა, 146-147, 146ს
რეპლიკაციური სეგრეგაცია, 147
ტრანსკრიფცია, 33
მიტოქონდრიული კუჭნანლაავური ენცეფალომიოპათია, 386
მიტოქონდრიული მემკვიდრულობა 146-148
დახასიათება, 148ჩ
ჰომოპლაზმია და ჰეტეროპლაზმია, 147
მიტ-დნმ-ის დედისეული მემკვიდრულობა, 147, 146ს
მიტოქონდრიული გენომი, 146-148
რეპლიკაციური სეგრეგაცია, 147
მიტოქონდრიული ქრომოსომა, 10
მიტოზი, 14-15, 15ს
სამედიცინო მნიშვნელობა, 22-23
ფაზები, 14-15
მიტოზური თითისტარა, 14
მკერდის სიმსივნე
დიაგნოზი, 481ს, 482
ოჯახური ფორმები
საერთო კონტროლის გენები, 472ს, 472-473, 473ს
გამოწვეული BRCA1/BRCA2 მუტაციებით, 472ს, 472-473, 473ს
გერმინაციული მუტაციების ტესტირება, 477
მემკვიდრეობა, 242-243
ეტიოლოგია და სიხშირე, 242
მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 243
მართვა, 243
პათოგენეზი, 242
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 242
უჯრედული ციკლის მცველი და საერთო კონტროლის გენების ფუნქციის დაკარგვა, 476
ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვა, 470ც
მკვდრადშობადობა, ქრომოსომული ანალიზი, 60
მკურნალობა, 393-417
თანამედროვე მიღწევები 393-395
კომპლექსური გენეტიკური დაავადებები, 393-394, 394ც
მონოგენური დაავადებები, 394ს, 394-395, 395ც
კლინიკურ ფენოტიპზე ორიენტირებული, 396
გენეტიკური ჰეტეროგენულობა, 396
გრძელვადიანი, 395-396
მეტაბოლური დარღვევები, 396, 398ც, 398-399
გამოდევნა, 399
კვების რაციონის შეზღუდვა, 396, 398
არაპირდაპირი თერაპია, 398ს, 398-399, 399ს
ინჰიბირება, 399
ჩანაცვლება, 398
მოლეკულური, 400-417, 400ს
მკურნალობა (გაგრძელება)
გენური თერაპია, იხ. გენური თერაპია
ცილების დონეზე, 400-405
ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია, 403-405
ცილის დამატებითი მინოდება, 402
მკურნალობა მცირე ზომის მოლეკულებით და გენეტიკური ცილის მომატებული ფუნქციის პრევენცია, 400-402
გენის ექსპრესიის მოდულაცია, 405-406
ტრანსპლანტაცია, 406-410
ღვიძლის, 409
ბირთვის, 407-408
პრობლემები და მომავლის პერსპექტივა, 410
ღეროვანი უჯრედები, 408-409
პრენატალური, 458
მნიშვნელობა, დაავადების ასოციაციის, 224
მოდიფიკატორი გენები, 151
ფენოტიპური ცვალებადობა, 348
მოზაიციზმი, 75-76, 136-137, 137ს
მბოლოდ ემბრიონის მოზაიციზმი, 454ს
მოზაიკური დაუნის სინდრომი, 92
გენერალიზებული, აზიანებს ნაყოფს და პლაცენტას, 454ს
გერმინაციული 137, 137ს
რომელიც მოიცავს რამდენიმე უჯრედს ან უჯრედთა ჯგუფებს, 454
პლაცენტური მოზაიციზმი 81, 454, 454ს
პრენატალური ციტოგენეტიკური დიაგნოსტიკა, 454-456, 454ს
ფსევდომოზაიციზმი, 454
სომატური, 137
ქეშმარიტი, 454
მოზაიკური განვითარება, 430, 432
განმარტება, 427
მოზაიკური, განმარტება 427
მოკლე ჯაჭვის აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფექტი, 490
მოლეკულური ციტოგენეტიკა, 63
მოლეკულური ფენოტიპები, 57
მოლეკულური გენეტიკის შესაძლებლობები, 41-58
ინდივიდუალური დნმ-ის და რნმ-ის თანამიმდევრობათა ანალიზი, 41-48, 43ს
გენომის მონაცემთა ბაზის რესურსები, 47
ბიბლიოთეკები, 44-47
კომპლემენტარული დნმ-ის ბიბლიოთეკები, 45, 46ს
გენომური, 45ს, 45
სკრინინგი, 46-47, 47ს
მოლეკულური კლონირება, 41
რესტრიქციული ფერმენტები, 41-43, 44ს
ვექტორები, 43-44
ექსპრესიის ვექტორები, 46
პლაზმიდები, 44
დნმ-ის თანმიმდევრობის ანალიზი, 52-54, 54ს
ნუკლეინის მჟავის ანალიზის მეთოდები, 47-50
ალელ-სპეციფიკური ოლიგონუკლეოტიდური ზონდები, 48-51, 51ს, 53ჩ
ნოზერნ(რნმ)-ბლოტინგი, 50
საუზერნ-ბლოტინგი, 48, 49ს, 50ს
პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია, 50-52, 52ს
რაოდენობრივი, 52, 53ს
ფლუორესცენტულად მონიშნული ნუკლეოტიდების ციფრული გამოსახულების გამოყენება, 54-57
გენომური მედარებითი ჰიბრიდიზაცია, 55-56, 56ს
ქრომოსომების ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაცია, 55
რნმ-ის ექსპრესის არეი, 56-57
ცილების ვესტერნ-ბლოტის ანალიზი, 57-58, 57ს
მოლეკულური კლონირება, 41, 43ს

მოლეკულური მედიცინა, 400-417, 400ს. *იხ. აგრეთვე მკურნალობა, მოლეკულური.*
მონოამნიონური ტყუპები, 430
  განმარტება, 427
მონოგენური დარღვევები, 2, 116
  გენეტიკური და გარემო მოდიფიკატორები, 159-160
  მკურნალობა, 394ს, 394-395, 395ც
  ულტრასონოგრაფიული პრენატალური დიაგნოსტირება, 451
მონოგენური მემკვიდრეობა, 115-148. *იხ. აგრეთვე მონოგენური დარღვევები*
  აუტოსომური, 118
  მსგავსი დაავადებები, 146
  დომინანტური, 118, 119
  ოჯახური ისტორია, როგორც პერსონალიზებული მედიცინის კვლევის საგანი, 148
  გენოტიპი, 116
    კორელაცია გენოტიპსა და ფენოტიპს შორის, 122-123
  მენდელისეული, აუტოსომური ტიპი. იხ. აუტოსომური
  მოზაიციზმი. იხ. მოზაიციზმი
  მიტოქონდრიული გენომის მუტაციებით გამოწვეული დაავადებების დედისეული მემკვიდრეობა, 146-148
  საგვარტომო ნუსხა, 116, 117ს, 118
    შედეგებზე მოქმედი ფაქტორები, 119-122
    დაავადების დაწყების ასაკი, 121-122
    პენეტრანტობა და ექსპრესიულობა, 119-121, 119ს-121ს
    იმპრინტინგი, 139-140
      გენომური იმპრინტინგით განპირობებული უჩვეულო მემკვიდრეობის მაგალითები, 139-140, 138ს, 139ს, 138ც
  ფენოტიპი, 116
    კორელაცია გენოტიპსა და ფენოტიპს შორის, 122-123
  ფსევდოაუტოსომური, 136, 135ს
  რეცესიული, 119
  არასტაბილური განმეორებადობების სურათი, 139-146, 140ც
    ფრაგილური X სინდრომი, 144, 142ს, 143ს
    ფრიდრიხის ატაქსია, 140ც, 145
    მიოტონური დისტროფია, 144-145, 143ს
    პოლიგლუტამინის დარღვევები, 142-143
  არასტაბილური განმეორებადობა, დარღვევათა მსგავსება და განსხვავება, 145
  გენების ცვალებადობა, 116
  X-შეჭიდული. იხ. X-შეჭიდული მემკვიდრეობა
მონოგენური მუტაციები, დაავადებების სიხშირე, 152ც
მონოზიგოტური ტყუპები, 153, 426
  განმარტება, 427
  გენეტიკური და გარემო ფაქტორების გავლენის შესწავლა ტყუპების მეთოდით, 154-156
მონომერები, ჰემოგლობინის, 330
მონოსომია 11q, ნანილობრივი, ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაცია, 87ს
მონოსომია, 67

მონოქორიონული ტყუპები, 430
  განმარტება, 427
მონღოლოიდური, 90. იხ. აგრეთვე დაუნის სინდრომი.
მორფოგენ(ები), 429
  უჯრედიდან უჯრედზე სიგნალის გადაცემა, 436-438, 437ს
  განმარტება, 427
მორფოგენები და უჯრედიდან უჯრედზე სიგნალის გადაცემა, 436-438, 436ს
მორფოგენეზი, 426, 427-428
  განმარტება, 427
მორულა, 428
  განმარტება, 427
მოსაზღვრე გენის სინდრომი, 96, 146, 179
მოსაზღვრე-1 სეგრეგაცია, 75
მოსაზღვრე-2 სეგრეგაცია, 75
მრავლობითი ენდოკრინული ადენომატოზი, მე-2 ტიპი, 464-465
  კლონური ბუნება და ქსოვილსპეციფიკურობა, 465
მრავლობითი ენდოკრინული ნეოპლაზია
  ტიპი 2a, 122, 183
  ტიპი 2b, 122, 183
მუკოპოლისაქარიდოზი, 354ს, 354ც, 354

მულტიფაქტორული (კომპლექსური) მემკვიდრეობა, 2, 125. იხ. აგრეთვე მულტიფაქტორული დარღვევები
  დახასიათება, 159ჩ
  დაავადების სიხშირე, 152ც
  გენეტიკური კონსულტირება, 173-174ჩ
მულტიფაქტორული დარღვევები, *იხ. აგრეთვე სპეციფიკური დაავადებები* **151-174, 152ც**
  თანდაყოლილი, 166ც, 168-170
  მაგალითები, ცნობილი გამომწვევი გენეტიკური და გარემო ფაქტორებით, 160-174
  შეზღუდვები შესწავლის დროს, 159
  პოზიციური კლონირება
    გენომის კვლევის ასოციაციური მეთოდი, 228-229
    არამოდელური შეჭიდულობის კარტირებით, 227-228
  პრენატალური დიაგნოზი, ულტრასონოგრაფია, 450-453
  თვისობრივი ნიშნების გენეტიკური ანალიზი, 152-153
    კორკონდანტობისა და დისკორკონდანტობის, 152
    ოჯახური აგრეგაციის გაზომვა, 152-153, 153ც
  რაოდენობრივი ნიშნების გენეტიკური ანალიზი, 156-159
    ოჯახური აგრეგაცია, 157ს, 157-158
    მემკვიდრეობითობა, 158-159
    ნორმალური განაწილება, 156, 156ს
    ნორმალური დიაპაზონი, 156
  რეციდივის რისკი, გენეტიკური კონსულტაციისას, 520-521
  გენების და გარემოს ფარდობითი როლი
    კონკორდანტობასა და ნათესავების მიერ საზიარო
    ალელების მატარებლობაში, 153-154, 154ს, 154ც
    დეტერმინაცია, 153-156
    ტყუპების კვლევა, 154-156
    არამონათესავე ოჯახის წევრები, როგორც საკონტროლო ინდივიდები, 154
  მკურნალობა, 393-394, 394ც
მულტიფაქტორული მემკვიდრეობა, მონოგენური დარღვევები, სპეციფიკური დარღვევები
  კლასიფიკაცია, 2-3
მულტიგენური ეფექტი, 151
მულტიპლექსა-ტესტირება, 494
მულტიპოტენტური უჯრედები, განმარტება, 427
მულტიფორმული გლიობლასტომა, 463
მუტაგენები, 176
მუტანტური ალელის მატარებლები, 116
  სიხშირე, 123-124
მუტანტური ალელები, 116
მუტანტური გენის პროდუქტის ექსპრესიის შემცირება, 406
მუტანტური ლოკუსიდან გენის ექსპრესიის გაძლიერება 405
მუტაცია(ები), 175-178. *იხ. აგრეთვე სპეციფიური მუტაციები*
  კიბო, 461-464
  ქრომოსომა, 175
    სიხშირე, 176ც
    წარმომავლობა, 176
  განმარტება, 116
  დელეციები, 177ჩ
  დეტექცია პირდაპირი, 516-518
მუტაცია(ები) (გაგრძელება)
  დინამიკური, 180, 388
  შემგუებლობა, 118
  აუტოსომური-დომინანტური დარღვევების დროს, 130
  ფრეიმშიფტი, 179
  სიხშირე, 176ც
  გენი, 176
    სიხშირე 176ც
    წარმომავლობა, 176-177, 177ს
  გენომი 175
    სიხშირე 176ც
    წარმომავლობა, 176
  ავთვისებიან ნეოპლაზიის გამომწვევი ინაღრციული მუტაგენეზი, 414-415
  ინსერციები, 177ჩ
  ინტრონი, 340
  მისენსი, 178
  მოლეკულური ანალიზი, 53ჩ
  ახალი
    აუტოსომური დაავადებების დროს, 127
    აუტოსომურ-დომინანტურ მემკვიდრეობაში, 129-130
    X-შეჭიდული დაავადებების დროს, 135
  ნომენკლატურა, 180, 181ჩ
  ნონსენს (ჯაჭვის ტერმინაცია), 178
  წარმომავლობა, 176-177, 177ს
  წერტილოვანი (ნუკლეოტიდის ჩანაცვლება), 177ჩ
    ჯაჭვის ტერმინაცის მუტაციები, 178
    მუტაციის "ცხელი წერტილები", 178-179
    მისენს მუტაციები, 178
    რნმ-ის პროცესინგის მუტაციები, 178
  ცილის ფუნქცია, 323-325, 324ს
    ფუნქციის მატება, 324-325
    ფუნქციის დაკარგვა, 323-324
    გენის ჰეტეროქრონულ ან ექტოპურ ექსპრესიასთან დაკავშირებული მუტაციები, 325
    ახალი თვისებების შეძენასთან დაკავშირებული მუტაციები, 325
  სიხშირე
    შეფასება ადამიანში, 180-182, 181ც
    განსხვავება სქესის მიხედვით, 182ს, 182-183
  რნმ-ის პროცესინგი, 178
  სელექცია, ჰარდი-ვაინბერგის კანონი, 198-201
  შერჩევითად ნეიტრალური, 183
  სომატური, 176
  სპლაისინგის მუტაციები 338
  სინონიმური, 340
მუტაციები სპლაისის მეზობელ წერტილებში, 340
მუტაციის "ცხელი წერტილები", 178-179
მუტაციების პირდაპირი აღმოჩენა, 517-518
მშობლის ეფექტი, 77-81
  ბუშტნამქერის ციტოგენეტიკა და საკვერცხეების ტერატომები, 81
  გენომური იმპრინტინგი, 77-81, 78ს, 79ს
  შეზღუდული პლაცენტური მოზაიციზმი, 81
მშობლიური ტრანსმისიის წესიდან გადახრა, 141
მცირეუჯრედული ფილტვის კარცინომა, ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვა, 470ც
მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტი, 403, 410
  გამოწვეული ადენოზინ-დეამინაზას დეფიციტით, გენური თერაპია, 416
  X-შეჭიდული, გენური თერაპია, 415-416
მწეველობა, კანცეროგენეზი, 483
მხედველობის ნეიროპათია, მემკვიდრული, ლებერის, 147, 149ს, 384ც
მწვავე პერიოდული პორფირია, 359ს, 359-360
მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემია, ქრომოსომული ტრანსლოკაციის დროს, 466ც
მწვავე მიელოგენური ლეიკემია, ქრომოსომული ტრანსლოკაციის დროს, 466ც
MBL 2 გენი, გენეტიკური და გარემო მოდიფიკატორები, 160
MECP2 გენი, 135, 304-305, 346ს.

MERRF, 290-291, 382ს, 384ც
ეტიოლოგია და გავრცელება, 290
მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 291
მართვა, 291
პათოგენეზი, 290-291
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 291
MET ონკოგენი, 465
MHC იხ. მთავარი ქსოვილთშეთავსებულობის კომპლექსი
MLH გენი, 474
MLH1 გენი, 270-271, 476
MLH1/MSH2 გენები, 468ც
MSH2 გენი, 474, 476
MSH6 გენი, 474
MYCN გენი, 478

ნ

ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება, 122, 308-309, 323, 325, 330-331, 488
ეტიოლოგია და გავრცელება, 308
კლინიკური მახასიათებელები, 330-331
მართვა, 309
მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 309
მოლეკულური პათოლოგია, 331
HbS მუტაციის წარმომობა, 331-332, 332ს
ნამგლისებური ფორმა და მისი შედეგები, 331, 331ს
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 308
ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების ნიშნები, 331
NARP სინდრომი, 384ც
ნარკოლეფსია, HLA ალელები, 191ც
ნაყოფი
ნაყოფის ალკოჰოლური სინდრომი, 426
ნაყოფის ფაზა, განვითარების, 428
ნაყოფის რეტინოიდული სინდრომი, 426
ნაყოფის უჯრედები, ციტოგენეტიკური ანალიზი-სათვის, 60
ნახევრადდომინანტური დაავადება, 119,127ს
ნებართვა გაფრთხილების შესახებ, 525-527
ნეგატიური პროგნოზირების სიდიდე, 487
ნეკერჩხლის სიროფისებრი შარდის დაავადება, ახალშობილთა სკრინინგი, 488-489
ნევოიდური ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის სინდრომი, 442
ნევრომა, მრავლობითი ენდოკრინული ადენომატოზის დროს, მე-2 ტიპის, 464
ნეირობლასტომა, 478
ნეიროდეგენერაციული დარღვევები, 377-390
ალცჰაიმერის დაავადებები, იხ. ალცჰაიმერის დაავადება
არასტაბილურ განმეორებად თანმიმდევრობათა ექსპანსიით განპირობებული დაავადებები, 387ს, 388-390, 388ს
პათოგენეზი, 389-391
მიტ-დნმ-ის. იხ. მიტ-დნმ-ის დაავადებები.
ნეიროფიბრომატოზი
სეგმენტური, 137
I ტიპი, 292-293
ეტიოლოგია და გავრცელება, 292
მართვა, 293
მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 293
მუტაციის სიხშირე, 180-181, 181ც
პათოგენეზი, 292
პენეტრანტობა და ექსპრესიულობა, 119ს, 119-120, 120ს
უჯრედული ციკლის მცველი-სიმსივნის სუპრესორი გენები, 474
სომატური მოზაიციზმი, 137
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 292-293
ნეიროქრისტოპათია, 272-273
ეტიოლოგია და გავრცელება, 272
მართვა, 272-273
მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 273
პათოგენეზი, 272
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 272
ნეოცენტრომერები, 71
ნეონატები, იხ. ახალშობილებში
ნეოპლაზია, 461. იხ. აგრეთვე სიმსივნე
ქრომოსომული ანალიზი, 60
ავთვისებიანი, რომელსაც იწვევს ინსერციული მეტაპლაზია, 414-415
ნერვული მილის დეფექტები
ფოლიუმის მჟავა, 168
პრენატალური სკრინინგი, 447-448, 448ს, 448ც
პრევენცია, 169, 448
ნიშნების ჩამოყალიბება, 434-435, 434ს
NOD2 გენი, 250-252
კლონირება, 227-228
ნოზერნ-ბლოტინგი, 50
განმარტება, 42
ნონსენს კოდონები (იხ. stop-კოდონები), 32
ნონსენს მუტაციები, 178
ნონსენს-მუტაციით გამოწვეული n-რნმ-ის დაზიანება, 178, 340
ნორმალური განაწილება, 156, 156ს
ნორმალური დიაპაზონი, 157
ნუზალური ედემა, გავრცელება, 452ც
ნუკლეინის მჟავის ჰიბრიდიზაციის ზონდები, ბიბლიოთეკების სკრინინგი, 46, 47, 47ს
ნუკლეინის მჟავები, როგორც გენეტიკური ანალიზის საშუალება, 47-50
ალელსპეციფიკური ოლიგონუკლეოტიდური ზონდები, 48-50, 51ს, 53ჩ
ნოზერნ (რნმ) ბლოტინგი, 50
საუზერნ-ბლოტინგი, 48, 49ს, 50ს
ნუკლეინის მჟავები, როგორც გენეტიკური ანალიზის საშუალება, **48-50**
ალელსპეციფიკური ალიგონუკლეოტიდის ზონდები, 49-50, 51ს, 53ჩ
ნოზერნ (რნმ) ბლოთინგი, 50
საუზერნ ბლოთინგი, 48, 49ს, 50ს
ნუკლეოსომები, 8-9
ნუკლეოტიდის ჩანაცვლებები, 177ჩ
მისენს მუტაციები, 178
მუტაციის "ცხელი წერტილები", 178-179
რნმ-ს პროცესინგის მუტაციები, 178
ჯაჭვის ტერმინაციის მუტაციები, 178
ნუკლეოტიდის ჩანაცვლებები, 177ჩ
ჯაჭვის ტერმინაციის მუტაციები, 178
მუტაციის "ცხელი წერტილები", 178-179
მისენს მუტაციები, 178
რნმ-ს პროცესინგის მუტაციები, 178
NF1 გენი, 120, 120ს, 292-293

ო

ოთხმაგი სკრინი, 449
ოკულოფარინგული კუნთოვანი დისტროფია, 141
ოლბრაითის მემკვიდრული ოსტეოდისტროფია, გენომური იმპრინტინგი, 139-138, 138ს.
ოლიგონუკლეოტიდ(ებ)ი, ოლიგონუკლეოტიდური კლონები, 47
განმარტება, 42
მიკროარეი, 85ს
ოლიგონუკლეოტიდური ზონდები, ალელსპეციფიკური, 48-49, 51ს, 53ს
ონკოგენები, 325, 462ჩ, 464ს, 464-467
აქტივირებული
აქტივაცია ქრომოსომული ტრანსლოკაციით, 465ც, 465-467, 466ს, 466ც
მემკვიდრული სიმსივნური სინდრომების დროს, 464-465
სპორადული სიმსივნის დროს, 465-468
ტელომერაზა, 466
ონკოგენეზი, 461
ონტოგენეზი, ჰემოგლობინოპათიები, 329
ონკომირები, 463
ოოგენეზი, 21-22, 22ს
ოოციტები, პირველადი, 21-22
ორგანოგენეზი, 428
განმარტება, 427
კიდური, როგორც ორგანოგენეზის მოდელი, 440-442, 441ს
ორგანოს ტრანსპლანტაცია, HLA ალელები, 191-192
ორმაგი სპირალი, დნმ-ის, 9, 8ს, 9ს
ორნითინის ტრანსკარბამილაზას დეფიციტი, 296, 297
ეტიოლოგია და გავრცელება, 296
მართვა, 297
მემკვიდრეობითი გადაცემის რისკი, 297
პათოგენეზი, 296
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 296-297
ორსულობა
გეიანდელი ორსულობა, ქრომოსომული ანალიზი, 60
დაავადების პრევენცია ორსულობის ტერმინაციის გზით, 457
ორსულობასთან დაკავშირებული პლაზმური ცილა A, პრენატალური სკრინინგის დროს, 448-449, 449ც
OTC გენი, 296-297
ოსტეოსარკომა(ები), ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვა, 470ც
ოჯახის ისტორია
კლინიკური ჩვენებები ქრომოსომული ანალიზის ჩასატარებლად, 60
პერსონალიზებული გენეტიკური მედიცინა, 148, 485-487, 486ჩ, 486ს
პოზიტიური, 153
ოჯახის პოზიტიური ანამნეზი, 153
ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი, 258-259.
საერთო კონტროლის გენები, 475-476
ეტიოლოგია და გავრცელება, 258
მემკვიდრეობითი გადაცემის რისკი, 259
მართვა, 259
პათოგენეზი, 258
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 258-259
ოჯახური აგრეგაცია
დაავადების, 152
გაზომვა, 152-153, 153ც
რაოდენობრივი ნიშნების, 156ს, 156
შეზღუდულობა, 159
ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემია, 128-129, 128ს, 260-261, 361-365, 361ს, 361ც
ათეროსკლეროზული "ფოლაქები" პათოგენეზი, 365
კორონარული არტერიული დაავადება, 172-173
ეტიოლოგია და გავრცელება, 260
მემკვიდრეობითი გადაცემის რისკი, 261
LDL რეცეფტორის მუტაციები, 360-365
ქოლესტერინის "მიტაცება", 362, 361ს
კლასები, 362-364, 363ს
გენეტიკა, 362, 362ს
მართვა, 261, 398-399, 399ს
პათოგენეზი, 260
PCSK9 პროტეაზა, 364-365
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 260-261
პოპულაციური განსხვავებები, გენებისა და ჰეტეროზიგოტების სიხშირეების მიხედვით, 201ც
ოჯახური ნაწლავური პოლიპოზი
საერთო კონტროლის გენები, 473-474, 474ს
ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვა, 470ც

პ

პალინდრომები, 43
პალისტერ-კილიანის სინდრომი, 71
პალისტერ-ჰოლის სინდრომი, 441
პარამეზონეფრული სადინრები, განვითარება, 100
პარაცენტრული ქრომოსომის ინვერსიები, 72-73
პარკინსონის დაავადება, 385
პაქინემა, 17, 19ს
პენეტრანტობა, 119-121, 119ს-121ს
არასრული, მაკოდირებელი ალბათობა დარღვევების დროს, 515-516, 516ს
დაქვეითებული, 120

პერიცენტრული ქრომოსომული ინვერსიები, 72, 73ს
პერსონალიზებული გენეტიკური მედიცინა, 485-495
გენეტიკური სკრინინგი, 487-491
კლინიკური დასაბუთება და გამოსადეგობა, 487
ახალშობილთა, 488ც, 488-491
პრენატალური, 490
ეთნიკურობა და რასა, 504-505
ოჯახური ანამნეზი, 485-487, 486ს
სკრინინგი, დაავადების მიმართ გენეტიკური წინასწარგანწყობის, 491-495
გენოტიპზე დაფუძნებული, 491ს 491-492
კლინიკური გამოსადეგობა, 492-494
გენეტიკური ეპიდემიოლოგია, 491ჩ, 491
ჰეტეროზიგოტთა სკრინინგი, 494ჩ, 494-495
პერსონის სინდრომი, 384ც
პიგმენტური ქსეროდერმა, 320-321
საერთო კონტროლის გენები, 474-475
ეტიოლოგია და გავრცელება, 320
მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 321
მართვა, 321
პათოგენეზი, 320
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 320-321
პირადულობა, გენეტიკური ინფორმაციის, 525-527
ვალდებულება და ნებართვა გაფრთხილების შესახებ, 525-527, 526ჩ
ინფორმაციის გამოყენება სადაზღვეოებისა და დასაქმების მიერ, 527
პირველადი ოოციტები, 21
პირველადი სპერმატოციტები, 21
პირველადი ქორიონული ხაოები, 446
პირველადი ჭიმი, 15
პირველი რიგის ნათესავები, 118, 117ს
პირიმიდინები, 7, 7ს
პირობითი ალბათობა, 511ს, 512
არასრული პენეტრანტობა დაავადებულ ინდივიდებში, 516, 516ს
გვიანდელ ასაკში გამოვლენილი დაავადებები, 516, 517ს
X-შეჭიდულ ლეტალურ დაავადებისთვის, 514ს, 514-515, 515ს, 515ც
PKD1/PKD2 გენები, 298-299
პლაზმიდები, ვექტორებად გამოყენებული, 44
პლაცენტის ჭიპლარის სისხლიდან გამოყოფილი ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია, ლიზოსომური დეპონირების დაავადების დროს, 409, 409ს
პლაცენტური არტერიული თრომბოზი, 162
პლაცენტური მოზაიციზმი, შეზღუდული 81
პლეიოტროპია, 422, 423ს, 424ს
PMP22 გენი, 244-245
პოზიციური კლონირება, 208
აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევის პოზიციური კლონირება მოდელური შეჭიდულობის კარტირების მეთოდით, 226-227
კომპლექსური დაავადების პოზიციური კლონირება
არამოდელური შეჭიდულობის კარტირების მეთოდით, 227-228
გენომის კვლევის ასოციაციური მეთოდით, 228-229
პოზიტიური კორელაცია, 157
პოლიადენილაცია, 36
პოლიგენური ეფექტები, 151
პოლიგლუტამინის დარღვევები, 142-143
ზურგის ტვინის და მოგრძო ტვინის დარღვევებით განპირობებული კუნთოვანი ატროფია, 143
პენტინგტონის დაავადება, 140ც, 142-143, 141ც
პოლიდაქტილია, 420, 420ს
პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია, 41, 50-51, 52ს
განმარტება, 42
რაოდენობრივი, 52, 53ს
პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია (გაგრძელება)
განმარტება, 42
უკუტრანსკრიპტაზა, 51
პოლიმორფიზმები, 116, 183-184
N-აცეტილტრანსფერაზა, იზონიაზიდით თერაპია, 500-501, 501ც
ქოლინესთერაზა, გახანგრძლივებული ფოსტოპერაციული დამბლა, 501-502
დნმ-ში
ინსერცია-დელეციები, 185-187
ასლის რიცხვის პოლიმორფიზმები, 186
მიკროსატელიტები, 186, 185ს
მინისატელიტები, 185ს, 186-187, 186ს
ერთეული ნუკლეოტიდი, 185
გლუკურონიდაციაში, კამპტოთეცინის ტოქსიკურობა, 500, 501ც
პოპულაციებში. იხ. პოპულაციური გენეტიკა
ციტებში, მემკვიდრული ვარიაციები, 187-192
სისხლის ჯგუფები, 187-188
მთავარი ქსოვილშეთავსების კომპლექსი, 188ს, 189-192, 189ს
თიოპურინ-მეთილტრანსფერაზას პოლიმორფიზმი და 6-მერკაპტოპურინის ეფექტიანობა, 501
პოლიმორფიზმების ასლის რაოდენობა, 64, 186
პოლარიზებული აქტივობის ზონა, 437, 437ს
პოპულაციური გენეტიკა, 193-201
აივ რეზისტენტობა, 193-194, 193ს
CFTR გენის, 367-368
ეთნიკური განსხვავებები გენეტიკურ დაავადებათა სიხშირეში, 201-205, 201ც
გენეტიკური დრეიფი, 203
დამფუძნებლის ეფექტი, 203, 202ს
ჰეტეროზიგოტათა უპირატესობა, 101-104
თეი-საქსის დაავადების, 353, 353ს
ჰარდი-ვაინბერგის კანონი, 194-195, 194ც
აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებები, 195
X-შეჭიდული დაავადებების მიმართ, 195-196, 195ც
ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობის ხელშემშლელი ფაქტორები 196-201
პოპულაციის სტრატიფიკაცია, 225
მთლიანი გენომის მოშცველი ასოციაციები და ჰაპლოტიპების რუკა, 225-226
პრადერ-უილის სინდრომი, 96ც, 300-301
გენომური იმპრინტინგი, 78-79, 80ს, 80ც, 88ს, 137
ეტიოლოგია და გავრცელება, 300
მართვა, 301
მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 301
პათოგენეზი, 300
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 300-301
პრაიმერები, პოლიმერაზული ჯაჭვის რეაქციისთვის, განმარტება, 42
პრევენცია, გენეტიკური დაავადების, 457
პრეიმპლანტაციური დიაგნოსტიკა, 431-432, 432ს, 433, 457, 508
პრემუტაციები, 143
პრენატალური დიაგნოსტიკა, 5, 443-459
ბიოქიმიური ანალიზი, 455ც, 456
კისტოზური ფიბროზის, 367-368
ციტოგენეტიკისათვის, 453-457
დნმ-ის ანალიზისათვის, 456
გენეტიკური კონსულტირებისათვის, 458. იხ. აგრეთვე გენეტიკური კონსულტირება
მეთოდები, 444-453, 445ც
ინვაზიური, 443-447, 444ჩ, 445ც
ჩვენებები, 443-444, 444ჩ, 445ც
არაინვაზიური, 447-453
ულტრასონოგრაფია და მულტიფაქტორული დარღვევები, 453
ნერვული მილის დეფექტების, 168
პრეიმპლანტაციური გენეტიკური დიაგნოსტიკა, 431-432, 432ს, 433, 457, 508
გენეტიკური დაავადების პრენატალური პრევენცია და მართვა, 457-458
პრენატალური დიაგნოსტიკა (გაგრძელება)
რისკი, 445-446
სკრინინგის ტესტები
ანეუპლოიდიაზე, 448-450, 449ს, 451ს, 450ც
ნერვული მილის დეფექტების გამოსაყენებლად, 447-448, 448ს, 448ც
სეგმენტური დუბლიკაციების ან დელეციების გამოსაყენებლად, 457
მონოგენური დარღვევები და ულტრასონოგრაფია, 451
ულტრასონოგრაფიული, 450, 451ს, 452ს, 452ც
პრენატალური მკურნალობა, 457
პრესენილინ-1 და პრესენილინ-2 გენები, ალცჰაიმერის დაავადების დროს, 379-380
პრობანდი, 118, 117ს
პროთრომბინის გენი, 161
პროლიფერაცია, 427
პრომეტაფაზა, მიტოზი, 14-15
პრომეტაფაზური ბენდირება, 62, 63ს
პრომოტორული უბანი, 28
პრონუკლეუსი, 22
პროპოზიტი, 118, 117ს
PROC გენი, 316-317
პროსტატის კიბო, ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვა, 470ც
პათოგენეზი, 308
პოპულაციური განსხვავებები გავრცელებაში, გენის სიხშირეში და ჰეტეროზიგოტთა სიხშირეში, 201ც
პროტეომა, 25
პროტო-ონკოგენები, 462ჩ
პროფაზა
I მეიოზის, 17-18
მიტოზის, 14
პროცესირებული ფსეუდოგენები, 30
PCR. იხ. პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია
PCSK9 პროტეაზა
დაცვა გულის კორონარული დაავადებებისაგან, 364-365, 364ც
ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემია, 361ც, 364-365
პურინები, 7, 7ს
ყანგბადის ტრანსპორტი, შეცვლილი ჰემოგლობინის ვარიანტები, 329-330

რ

რადიაციასთან ასოცირებული კიბო, 482-483
RAS ონკოგენები, 465
RAS პროტო-ონკოგენი, 476ს
რაოდენობრივი ნიშნები, მულტიფაქტორული დარღვევების, 156-159
მემკვიდრეობითობა, 158-159
ნორმალური განაწილება, 156, 156ს
ნორმალური დიაპაზონი, 157
ოჯახური აგრეგაციის, 157ს, 157-158
რაოდენობრივი პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია (PCR), 52, 53ს
განმარტება, 42
რაოდენობრივი ფენოტიპი, 156, 156ს
რასობრივი, პერსონალიზებულ მედიცინაში, 505
R-ბენდირება (შეღებვა), 61ს, 61-62, 62ს
RB1 გენი, 302-303, 468ც, 468-470, 475
რგოლური ქრომოსომები, 66ც, 71
5α-რედუქტაზა, 112
რეგულაციური განვითარება, 430
განმარტება, 427
ტყუპების წარმოშობა, 430-431, 431ს, 432ს, 432
რეგულატორული ელემენტები, 28
რეიტერის სინდრომი, HLA ალელები, 191ც
რევმატოიდული ართრიტები
HLA ალელები, 191ც
იუვენილური, HLA ალელები, 191ც
რეკომბინანტული ქრომოსომები, 209, 210ს
რეკომბინანტული დნმ, 43

რეკომბინაცია, 17
გამოწვეული დელეციებით ან დუბლიკაციებით, 179-180, 180ჩ,184ც.
HapMap, 215, 217
ჰომოლოგიური, დამოუკიდებელი განანილება, 208ს, 208-209
რეკომბინაციის სიხშირე, 209, 211-217, 216ს
გენეტიკური რუკები და ფიზიკური რუკები, 212-213, 213ს
ჰეტეროზიგოტურობის და ფაზის ეფექტი რეკომბინაციის დეტექციაზე, 210, 211ს, 211-212, 212ს
შეჭიდულობის და რეკომბინაციის სიხშირე, 211
რეკომბინაციის სიხშირე, როგორც ორ ლოკუსს შორის მანძილის გაზომვის ერთეული, 209, 211, 211ს
დაავადების განმეორების რისკის განსაზღვრა, 510-516, 510ს
მოლეკულური გენეტიკის გამოყენება, 517-519
მუტაციების პირდაპირი დეტექცია, 517-518
შეჭიდული მარკერები, 519-520, 518ს
როდესაც შესაძლებელია ალტერნატული გენოტიპები, 511-516
როდესაც ცნობილია გენოტიპი, 511, 510ს
ემპირიული რისკი, 520-521
კომპლექსური დარღვევების, 520, 520ს
ახლონათესაური კავშირის, 520, 520ც
რისკის მართვა, 508
რენალური კარცინომა, პაპილარული, მემკვიდრული, კლონური და ქსოვილსპეციფიკურობა, 465
რეპლიკაციური სეგრეგაცია, 145ს, 147, 381
რეპროდუქციული კლონირება, 408
რეპროდუქციული კომპენსაცია, 529
რეპროდუქციული სისტემა, ემბრიოლოგიის, 99-100, 100ს
RER, ფენოტიპი, 474-475
რესტრიქციული ენდონუკლეაზები, 41, 43, 43ს, 44, 45ს.
განმარტება, 42ჩ
რესტრიქციული ფერმენტები, 41, 43, 43ს, 44
RET გენი, 162-163, 163ს, 469, 465
რეტინობლასტომა(ები), 302-303, 324, 468, 468ც
ეტიოლოგია და გავრცელება, 302
სომატური სუპრესორი გენები, 468, 469, 469ს
მემკვიდრულობით გადაცემის რისკი, 303
ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა, 469-471, 470ს, 470ც
მართვა, 302-303, 395
მუტაციის სიხშირე, 302
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 302
რეტრო-ტრანსპოზიცია, 30
რეტროვირუსები, როგორც გენური თერაპიის ვექტორები, 413-414
რეტის სინდრომი, 134ს, 134-135, 304-305
ეტიოლოგია და გავრცელება, 304
მემკვიდრულობით გადაცემის რისკი, 305
ჰეტეროზიგოტურობის ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა, 469-471, 470ს, 470ც
მართვა, 304-305 396
პათოგენეზი, 304
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 304
რეცეპტორული ცილები, დეფექტები, 360-365
რეცესიული დარღვევები
აუტოსომური. იხ. აუტოსომური დარღვევები, რეცესიული
გადარჩევა, 198
X-შეჭიდული, 200
რეცესიული მემკვიდრეობა, 119
აუტოსომური. იხ. აუტოსომური მემკვიდრულობა, რეცესიული
X-შეჭიდული დარღვევები, 132-134, 133ჩ, 132ს
დაავადებული ჰომოზიგოტი ქალები, 133
რეცესიული მემკვიდრულობა, 118-119
აუტოსომური. იხ. აუტოსომური მემკვიდრულობა, რეცესიული
X-შეჭიდული დარღვევებია, 131-133, 132ჩ, 132ს
დაავადებულ ჰომოლოგიურ ქალებში, 132
გამოხატული ნიშნის მქონე ჰეტეროზიგოტები და დაუბალანსებელი ინაქტივაცია X-შეჭიდული დაავადების დროს, 132-133
რეციპროკული ტრანსლოკაცია, 66ც, 74-75
Rh სისტემა, 188
რიბონუკლეინის მჟავა. იხ. რნმ
რიბოსომული რნმ, 27, 27ს
რისკის განსაზღვრა, 509ჩ
რისკის მაჩვენებლები, ემპირიული, 151-152
რისკის მაჩვენებელი, ნათესავებში, 224
რნმ, 27
ინფორმაციული კავშირი დნმ-სა და ცილებს შორის, 27-28
ინფორმაციული. იხ. ი-რნმ
არამაკოდირებელი, 30
ექსპრესიის პროფილი, 482
ნოზერინ-ბლოტინგი, 42ჩ, 50
რიბოსომული, 27, 27ს
სპლაისინგი, 35-36
ალტერნატიული, 36
მნიშვნელოვანი სამედიცინო თვალსაზრისით, 36
სტრუქტურა, 27, 27ს
სინთეზი, 27
ტრანსკრიფცია, 30-31
გადატანა, 27,
რნმ-ის ექსპრესიის არეი, 56-57
კლინიკური გამოყენება, 57
რნმ-ის ინტერფერენცია, 405ც
რნმ-ის პროცესინგის მუტაციები, 178
რნმ-ის თანმიმდევრობათა ანალიზი, 41-48,
გენომის მონაცემთა ბაზის რესურსები, 47
ბიბლიოთეკები, 44-47
კომპლემენტური დნმ-ის ბიბლიოთეკები, 46, 46ს
გენომური, 45ს, 45-46
სკრინინგი, 46, 47,
მოლეკულური კლონირება, 41
რესტრიქციული ფერმენტები, 41, 43, 44ს
ვექტორები, 43-45, 45ს
პლაზმიდები, 44-45
რნმ-ის სპლაისინგი, 30, 31ს
მუტაციები, ß-თალასემიის დროს, 337-338, 339ს
რნმ-შემცველი ვირუსები, როგორც გენური თერაპიის ვექტორები, 413-414
რობერტსონული ტრანსლოკაციები, 66ც, 69ს, 72, 75
დაუნის სინდრომი დროს, 91-92, 92ს
რობინის შედეგი, 422, 424ს
რ-რნმ, 27, 27ს
რუბინშტეინ-ტაიბის სინდრომი, 422, 423, 423ს, 442
რქოვანას ღეროვანი უჯრედები, 408
RYR1 გენი, 503

ს
საგვარტომო ნუსხა, 116, 117ს, 118
სურათი, 119-121
დაავადების დაწყების ასაკი, 121-122
პენეტრანტობა და ექსპრესიულობა, 119-121, 119ს-121ს
სამედიცინო ისტორია, 148
უჩვეულო მემკვიდრეობის მაგალითები, გამოწვეული გენომური იმპრინტინგით, 139-140, 138ს, 138ც, 319ს
ფაზის განსაზღვრა, 220-221
ცნობილი და უცნობი ფაზით, შეჭიდულობის ანალიზი, 220ს, 220-221, 221ც
ცნობილი ფაზით, 221
საგვარტომოს დაავადებული წევრის შესწავლის მეთოდი, 221-222
საგვარტომო ცნობილი ფაზით, 221
სადაზღვევო სამსახურში გენეტიკური ინფორმაციის გამოყენება, 527
საერთო ალბათობები, 512
საზიარო ალელები, 153
სათესლე ჯირკვლის განმსაზღვრელი გენი, 100, 101ს
საილენსერები, 28
საკვერცხის სიმსივნე
მემკვიდრული, 242-243
ეტიოლოგია და გავრცელება, 242
მართვა, 243
მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 243
პათოგენეზი, 242
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 242
უჯრედული ციკლის მცველი და საერთო კონტროლის გენების ფუნქციის დაკარგვა, 476
საკვერცხეების ტერატომები, ციტოგენეტიკა, 81
საკვერცხის ფუნქციის ნაადრევი დაკარგვა, 111
საკვერცხის ფუნქციის ნაადრევი დაკარგვა, 111, 144
საკონსულტაციო პირი, 116, 117ს, 120
საკონტროლო ინდივიდი, ოჯახის არანათესავი წევრი, 154
საკონტროლო უბნები, 14
სამედიცინო დაზღვევის უსაფრთხოების და ანგარიშგების აქტი, 525, 526
სამიზნე უჯრედი, გენური თერაპიისთვის, 411, 413
სამმაგი სკრინი, 449-450
სანათესაო, 117ს, 118, 120
სარგებლობის მოტანა, 523
სასქესო ქრომოსომები, 6, 98-109. *იხ. აგრეთვე X ქრომოსომა; Y ქრომოსომა.*
ციტოგენეტიკური ანომალიები, 105ც, 105-110, 109ც, 1110ც
ფსევდოაუტოსომური უბანი, 99
სქესის დეტერმინაცია, 98-99
საუზერნ-ბლოტი, 48, 49, 50ს
განმარტება, 42
საშვილოსნოსშიდა ზრდის შეზღუდვა, 280-281
ეტიოლოგია და გავრცელება, 280
მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 281
მართვა, 280-181
პათოგენეზი, 280
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 280
საშუალო ჯაჭვის acil-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტი, 489-490
სეგმენტური ანეუსომია, 87ს, 88ს, 96, 96ც, 146
სეგმენტური დუბლიკაციები, 13
პრენატალური დიაგნოსტიკა, 457
სეგმენტური ნეიროფიბრომატოზი, 137
სეგრეგაცია, რეპლიკაციური, 145, 381
სენსი, DNS, 31
სენტიმორგანი, 212-213
სიბსები, 116, 117ს
სიდიდე 156. 156ც
სიმსივნე, იხ. აგრეთვე სპეციფიკური ტიპები და საიტები, 461-484
ციტოგენეტიკური ანალიზი, 83
ციტოგენეტიკა, 5, 82-83
გარემო და, 482-484
ქიმიური კანცეროგენების, 483-484
რადიაცია, 483
ოჯახური, 463-464
გენეტიკური საფუძველი, 461-464, 462ჩ, 462ს, 463ს
ინიციაცია, 462ჩ
ონკოგენები და, 46ს, 464-467, 464ს
გააქტივირებული მემკვიდრული სიმსივნის სინდრომების დროს, 464-465
სპორადულ სიმსივნეში, 465-467
სპორადული, 461-462
განვითარების სტადიები, 463, 463ს
მკურნალობა, გენის ექსპრესიის პროფილი და კლასტერინგი ინდივიდუალიზაციისას, 479-482, 480ს
სიმსიენის პროგრესირება, 462ჩ, 479

სიმსივნის გამოწვევა "ორჯერ დარტყმით", 468
სიმსივნის ინიციაცია, 462ჩ
სიმსივნის სუპრესორი გენები, 462ჩ, 467-478, 468ც
საერთო კონტროლის გენები, 462ჩ, 462ს, 468ც
აუტოსომურ-დომინანტური სიმსივნის სინდრომების შემთხვევაში, 472-475
აუტოსომურ-რეცესიული ქრომოსომული არასტაბილურობის სინდრომების დროს, 474-475
დაკარგვა, სპორადული სიმსივნეების შემთხვევაში, 475-476
ციტოგენეტიკური ცვლილებები, 478
პრო-აპოპტოზური, ლიმფომის მემკვიდრეული ფორმა, ექსპრესიის დაკარგვით, 477-478
სიმსივნის გამოწვევა "ორჯერ დარტყმით", 468
ტესტირება, მემკვიდრეული სიმსივნის გამომწვევ გერმინაციულ მუტაციათა, 476-477
უჯრედული ციკლის მცველები, 462ჩ, 462ს, 468ც
აუტოსომურ-დომინანტური სიმსივნის სინდრომები, 468-471
დაკარგვა, სპორადული სიმსივნეების შემთხვევაში, 475-476
სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები, 463
სინაფსისი, 17
სინაფტონემალური კომპლექსი, 17, 19ს
სინდაქტილია, 420, 420ს
სინდრომი, განმარტება, 422
სინდრომული გაპობილი ტუჩი/სასა, 169-170, 169ც
სინონიმური მუტაციები, 340
სინპოლიდაქტილია, 436, 436ს
სისხლის ჯგუფის ანტიგენები, 187-188
ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადება, 189
ABO სისტემა, 187ც, 187-188
Rh სისტემა, 188
სიყრუე, 384ც
თანდაყოლილი, ახალშობილთა სკრინინგი, 488ც, 489
მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 255
არასინდრომული, 254-255
ეტიოლოგია და გავრცელება, 254
მართვა, 254-255
პათოგენეზი, 254
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 254
სიყრუე. *იხ. სმენის დაკარგვა.*
სმიტ-ლემლი-ოპიცის სინდრომი, 421-422
სმიტ-მაგენის სინდრომი, 96ც, 97
სოლენოიდები, 9
სომატური მოზაიციზმი, 137
სომატური მუტაციები, 176
სომატური რეკონსტრუირება, 36-38, 37ს
სომატური უჯრედები, 6, 6ს
sonic ზღარბის მუტაცია, 274-275
სოტოს სინდრომი, 96ც
SOX9 გენი, 110
სპერმატიდა, 21
სპერმატოგენეზი, 20-21, 21ს
Y-შეჭიდული გენები, 101
სპერმატოგონიუმი, 20
სპერმატოზოიდი, 20
ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაცია, 86ს
ქრომოსომული ანომალიები, უნაყოფობის დროს, 82
სპერმატოციტები
მეორე რიგის, 21
პირველადი, 21
სპექტრული კარიოტიპირება, 55, 85ს
სპეციალიზებული ცილები, 345-347
სპეციფიკაცია, 429-432
განმარტება, 427
spina bifida, გენეტიკური და გარემო ფაქტორები, 168-169, 167ს
სპინოცერებრალური ატაქსია, აცდენილი დაუწყვილებლობის მექანიზმი, 388, 388ს
სპინოცერებრალური ატროფიები, 388
სპონტანური აბორტები, ქრომოსომული ანომალიები, გავრცელება, 76-77
სპორადული სიმსივნე, 461-462
აქტივირებული ონკოგენები, 465-467
აქტივაცია ქრომოსომული ტრანსლოკაციით, 465ც, 465-467, 466ს, 466ც
ტელომერაზა, როგორც ონკოგენი, 467
უჯრედული ციკლის მცველი და საერთო კონტროლის გენების ფუნქცია, 475-476
სპორადული, უჯრედული ციკლის მცველი და საერთო კონტროლის გენების ექსპრესიის უნარის დაკარგვა, 476ს, 476-477
სპორადული შემთხვევა, 118
SRY გენი, 100, 101ს, 306-307
სტანდარტული გადახრა, 156, 156ს
სტერილიზაცია, განმეორებადობის თავიდან აცილების მიზნით, 508
სტიკლერის სინდრომი, 422
stop-კოდონები, 32
მცირე ზომის მოლეკულური თერაპია, 402
სტრატიფიკაცია, ჰარდი-უაინბერგის კანონი, 196-197
სტრუქტურულად ანომალიური ექსტრაქრომოსომა, 71
სუბმეტაცენტრული ქრომოსომები, 61
SUP. *იხ. ერთი ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმი*
სქესი
აუტოსომურ-რეცესიულ დაავადებაზე ზეგავლენა, 123
განსაზღვრა
ქრომოსომული საფუძული, 98-99
ჩანასახის, 453ც
სქესობრივი განსხვავებები
რუკაზე მანძილი, 313
მუტაციის სიხშირეებში, 182ც, 182-183
სქესის შეცვლა, 306-307
ეტიოლოგია და გავრცელება, 306
მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 307
მართვა, 307
პათოგენეზი, 306
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 306-307
სქესით შეზღუდული ფენოტიპები, აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებების შემთხვევაში, 129ს, 130ს, 130
სქესშეცვლილი, 46,XY ქალები, 110
სქესობრივი განვითარება, დარღვევები, 109ც, 109-112, 110ც
სწორი ნანლავის სიმსივნე. *იხ. აგრეთვე კოლორექტალური კარცინომა; ოჯახური სწორი ნანლავის პოლიპოზი, მემკვიდრეული არაპოლიპოზური კოლორექტალური სიმსივნე,*
სპორადული, უჯრედული ციკლის მცველი და საერთო კონტროლის დენების ექსპრესიის უნარის დაკარგვა, 476ს, 476-477
SHOX გენი, 135

ტ

ტანდემური მასის სპექტროსკოპია, 489ც, 490
ტარასოვი კალიფორნიის უნივერსიტეტის ხელმძღვანელობის წინააღმდეგ, 526-527
TATA ბოქსი, 35
ტაუ ცილა, ალცჰაიმერის დაავადების დროს, 378-379
ტელომერა, 14, 14ს, 66ც
ტელომერაზა, 467, 462ს
ტელოფაზა, მიტოზის, 15
ტელოცენტრული ქრომოსომები, 62
ტერატომა საკვერცხის, ციტოგენეტიკა, 81
ტერმინალური, 66ც, 70, 88ს
ტერნერის სინდრომი, 67, 82, 108ს, 108-110, 318-319
ეტიოლოგია და გავრცელება, 105ც, 318
თანამიმდევრული დაკვირვება, 106ც
მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 319
მართვა, 318-319
პათოგენეზი, 318
ფენოტიპი და გავრცელების ისტორია, 318
ტესტიკულარული ფემინიზაცია, 112, 112ს
გავრცელება, 105ც
ტეტრადები, 17
ტეტრამერები, ჰემოგლობინის, 332-333
ტეტრაპლოიდია, 65, 67
ტეტრაჰიდრობიოფტერინი, მეტაბოლიზმი, დეფექტები, ჰიპერფენილალანინემიის დროს, 351
ტრანზიციები, 178-179
ტრანსვერსია, 178
ტრანსკრიფციის ფაქტორები, 30, 35
გენის რეგულაცია, 435, 435ს, 436ს
ტრანსკრიფციული რეგულატორული მოდულები, 435
ტრანსლაცია, 27, 27ს
გენეტიკური კოდი, 31-32, 32ც
ცილების პოსტტრანსლაციური პროცესინგი, 32-33
ტრანსლოკაცია, 66ც
რეციპროკული, 66ც, 74-75
რობერტსონული, 66ც, 72, 75
21q21q ტრანსლოკაცია, დაუნის სინდრომის დროს, 92
ტრანსპლანტაცია, სომატური გენომის მოდიფიკაცია, 406-410
ღვიძლის ტრანსპლანტაცია, 409-410
ბირთვის ტრანსპლანტაცია, 407-408
პრობლემები და მომავლის პერსპექტივა, 410
ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია, 407, 408-409
ტრანსპორტის დეფექტები, 365-368. იხ. აგრეთვე კისტური ფიბროზი
ტრანსპორტული რნმ, 27, 27ს
ტრინუკლეოტიდური განმეორებადობების დარღვევები, 183. იხ. აგრეთვე არამდგრადი განმეორების ექსპანსიები
ტრისომია
მე-13 ქრომოსომის, 89, 94-95, 95ს
მე-16 ქრომოსომის, 82
მე-18 ქრომოსომის, 64ს, 67, 89, 94, 94ს
21-ე ქრომოსომის, იხ. დაუნის სინდრომი
პრენატალური დიაგნოსტიკა, 443-444, 445ც
პრენატალური სკრინინგი, 448-450, 449, 449ც, 450
ტრისომია, 67
ტრისომია 3p, ნანილობრივი ფლუორესცენტრული in situ ჰიბრიდიზაცია, 87ს
X-ტრისომია, 108
თანამიმდევრული დაკვირვება, 106ც
სიხშირე, 105ც
ტრისომიულობის დაკარგვა, 454
ტ-რნმ, 27, 27ს
მიტოქონდრიულ გენომში, 382ს, 383ს
მიტოქონდრიულ დარღვევებში, 384ს, 385
ტყუპი(ები)
შეზრდილი, 432
დიქორიონული, 430
განმარტება, 426
დიზიგოტური, 154
დაავადების გენეტიკური და გარემო ფაქტორების როლი დაავადების განვითარებაში და, 154-156
მონოამნიონური, 430
განმარტება, 427
მონოქორიონული, 430
განმარტება, 427
მონოზიგოტური, 153, 426
განმარტება, 427
დაავადების გენეტიკური და გარემო ფაქტორების როლი დაავადების განვითარებაში და, 154-156

ტყუპი(ები) (გაგრძელება)
რეგულაციური განვითარება, 430-431, 431ს, 432ს, 433
ტყუპების შესწავლა
მემკვიდრეობითობის მაჩვენებლის გამოთვლა, 158
დაავადების გენეტიკური და გარემო ფაქტორების როლი დაავადების განვითარებაში, 154-156
T-უჯრედები, იმუნოგლობულინების სომატური რეკონსტრუირება, 36-38, 37ს

უ

უარყოფითი კორელაცია, 157
უნაყოფობასთან დაკავშირებული პრობლემები, ქრომოსომული ანალიზი, 60
უოტსონი, ჯეიმსი, 7
უჯრედების დაპროგრამებული კვდომა, 440
უჯრედის გაყოფა, 13-20. *იხ. აგრეთვე მეიოზი; მიტოზი.*
ადამიანის კარიოტიპი, 15-16, 16ს-17ს
უჯრედული ციკლი, 13-14, 14ს
უჯრედის მეტაბოლური გზა, 429-432
განმარტება, 426
უჯრედთა მიგრაცია, 438-439, 439ს,
უჯრედის სიკვდილი, დაპროგრამებული, 440
უჯრედის ფორმა და ორგანიზაცია, 437-438, 438ს
უჯრედული ციკლი, 13-14, 14ს

ფ

F8/F9 გენები, 268-269
FISH, 55, 63ს, 63-64, 85ს-88ს
FMR1 გენი, 146, 262-263
FMRP ცილა, 389
FOXL2 გენი, 111
FRDA გენი, 145
FV გენი, 316-317
ფაზა, რეკომბინაციის დეტექცია, 211ს, 210-213, 212ს
ფაიფერის სინდრომი, მუტაცია, 183
ფალანგთაშორისი აპკები, 436, 436ს
ფანკონის ანემია, კონტროლის გენები, 474-475
ფარდობითი რისკი, 224
ფარმაკოგენეტიკა, 497-504
კარდიოთორაქსის გართულებების გენეტიკური რისკი, 504
ცვალებადობა ფარმაკოკინეტიკურ და ფარმაკოდინამიკურ პასუხებში, 502-503
ცვალებადობა ფარმაკოდინამიკურ პასუხებში, 502
აუთვისებიანი ჰიპერთერმია, 502
გლუკოზო-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას დეფიციტი და ჰემოლიზური ანემია, 502
ცვალებადობა ფარმაკოკინეტიკურ პასუხებში, 497-502
ციტოქრომი p450, 497-500, 498ს-500ს, 499ც
მეტაბოლიზმის II ფაზაში, 500-502
ფარმაკოგენომიკა, 504
ფარმაკოდინამიკა, 497
გენეტიკური ცვალებადობა ფარმაკოკინეტიკასა და ფარმაკოდინამიკაში, 503-504
ცვალებადობა ფარმაკოდინამიკურ პასუხებში, 502
აუთვისებიანი ჰიპერთერმია, 502
გლუკოზო-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას დეფიციტი და ჰემოლიზური ანემია, 502
ფარმაკოკინეტიკური, 497
ცვალებადობა ფარმაკოკინეტიკურ და ფარმაკოდინამიკურ პასუხებში, 502-503
ცვალებადობა ფარმაკოკინეტიკურ პასუხებში, 497-502
ციტოქრომი p450, 497-500, 498ს-500, 499ც
მეტაბოლიზმის II ფაზაში, 500-502
ფაქტის გახსენებასთან დაკავშირებული გადახრა, 153
ფაქტორი V ლეიდენი
ტესტირება, საყოველთაოდ აღიარებული ჩვენებები, 162ჩ
ვენური თრომბოზი, 161-162, 161ს
ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზას გენი, მოლეკულური დეფექტები ჰიპერფენილალანინემიის დროს, 350ს, 350-351
ფენილკეტონურია, 324, 346-347
აბალშობილთა სკრინინგი, 350, 488
დედისეული, 352
ვარიანტი, 350
ზოგიერთი აუტოსომური დარღვევის შემთხვევების, გენებისა და ჰეტეროზიგოტების სიხშირეები სხვადასხვა პოპულაციაში, 201ც
კლასიკური, 349
კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტები, 351
მუტაციის გამომწვევი, 197
ტეტრაჰიდრობიოფტერინის მეტაბოლიზმის დეფექტები, 351
ჰარდი-ვაინბერგის კანონი, 194
ფენოკოპიები, 152, 358
ფენოტიპები, 2. იხ. აგრეთვე სპეციფიკური დაავადებები
განმარტება, 116
გენოტიპთან კორელაცია, 122-123
გენოტიპის დამოკიდებულება ფენოტიპზე, 347-348ვ
კლინიკურ ფენოტიპზე ორიენტირებული მკურნალობა, 396
მოლეკულური, 57
რეპლიკაციური შეცდომის მიხედვით პოზიტიური, 474
სქესით შეზღუდული, აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებების დროს, 130, 129ს, 130ს
ფენოტიპური დისპერსია, 156, 156ს
ფენოტიპური ზღურბლის ეფექტი, 385
ფენოტიპური ჰეტეროგენულობა, 123
ფერმენტები
დაავადებები, 349-360, 357ჩ, 356ს
მნვავე პერიოდული პორფირია, 359ს, 360
ცვლილებები ცილის ფუნქციაში, განპირობებული პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციით, 355-356
ამინოაციდოპათიები, 349-352
α_1-ანტიტრიფსინის დეფიციტი, 358ს, 358-360, 359ს
ცილის ფუნქციის დაკარგვა, გამოწვეული ქიმიური ბმის დარღვევით ან კოფაქტორების მეტაბოლიზმით, 357-358
ლიზოსომური დეპონირების დაავადებები, 352-355
ინჰიბირება, მეტაბოლური ანომალიების სამკურნალოდ, 399
ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია, 403-404
ლიზოსომური დეპონირების დაავადებების დროს, 353
ფეტალური ჰემოგლობინი, მემკვიდრეობითი მდგომარეობა, 338
ფეტალური ჰემოგლობინის მემკვიდრეობითი მდგრადობა, 338
ფიბრობლასტები, ციტოგენეტიკური ანალიზისათვის, 60
ფილადელფიური ქრომოსომა, 466
FKU. *იხ. ფენილკეტონურია*
ფლუორესცენტრული in situ ჰიბრიდიზაცია, 55, 63ს, 63-64, 85ს-88ს
ფლუორესცენტულად მონიშნული ნუკლეოტიდები, ციფრული გამოსახულებით, 54-56
შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაცია, 55-56, 56ს
ქრომოსომების ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაცია, 55
რნმ-ის ექსპრესიის არეი, 56-57
ფოლიუმის მჟავა დეფიციტი დედის ორგანიზმში და ნერვული მილის დეფექტები, 168
ფორმინის გენი, 425
ფოსფორილირება, ფანგვითი, მიტ-დნმ-ის დაავადებები, 385
ფრაგილური საიტები, 62
ქრომოსომის დუბლიკაციები, 66ც
ფრაგილური X ქრომოსომის სინდრომის დროს, 142ს
ფრაგილური X ქრომოსომასთან ასოცირებული ტრანზორის/ატაქსიის სინდრომი, 144
პათოგენეზი, 389
ფრაგილური X-ქრომოსომის სინდრომი, 62, 134, 142ს, 262-263, 287, 387ს
ეტიოლოგია და გავრცელება, 262
მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 263
ნართვა, 263
მუტაცია, 180
პათოგენეზი, 262, 389
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 262-263
მბიმე ფორმის,141, 140ც
ფრაზიერის სინდრომი, 111
ფრეიმშიფტ-მუტაცია, 179
ფრიდრიხის ატაქსია, 140ც, 145, 388, 387ს
პათოგენეზი, 389
ფსევდოაუტოსომური ლოკუსები, 118
ფსევდოაუტოსომური მემკვიდრეობა, 136, 135ს
ფსევდოაუტოსომური რეგიონი, სასქესო ქრომოსომების, 99
ფსევდოგენები, 30
არაპროცესირებული, 30
პროცესირებული, 30
ფსევდოდიცენტრული ქრომოსომები, 72
ფსევდომოზაიციზმი, 75-76
ფსევდოპერმაფროტიზმი,
მამრობითი, 112, 112ს
მდედრობითი, 111-112, 111ს
ფსევდოჰიპოპარათაიროიდიზმი
გენომური იმპრინტინგი, 139-140, 138ც
1a ტიპის, გენომური იმპრინტინგი, 139, 138ს, 138ც
1b ტიპის, გენომური იმპრინტინგი, 138ც, 140, 138ს
ფსევდო-ფსევდოჰიპოპარათირეოიდიზმი, გენომური იმპრინტინგი, 139
ფსიქიკური დაავადებები, გენეტიკური და გარემო ფაქტორები, 171-172, 171ც
ფსორიაზი, HLA ალელები, 191ც
ფუნქციონალურ მეტაბოლური გზები, 57

ქ

ქიაზმა, 18
ქიმერა, 433
განმარტება, 426
ქიმიური ინდივიდუალობა, 187, 485
ქიმიური კანცეროგენები, 483-484
ქოლესტერინი, „მიტაცება" LDL რეცეფტორით, 361-362, 363ს
ქოლინესთერაზას პოლიმორფიზმი, პროლონგირებული პოსტოპერაციული დამბლა, 501-502
ქოროიდერმია, დამფუძნებლის ეფექტი, 203, 202ს
ქორიონი, განმარტება, 426
ქორიონის გარსის ზედაპირი (frondosum), 447
ქორიონი, გლუვი 447
ქორიონის ხაოს ნიმუში, 443, 444-445, 446-447, 447ს
ქოროიდული ნნულის კისტები, გავრცელება, 452ც
ქრომატიდები, შვილეული, 14, 14ს
ქრომატინი, 7-8
ქრომოსომები, 5. *იხ. აგრეთვე ქრომოსომული ანომალიები.*
აკროცენტრული, 61
არარეკომბინანტული, 209
დელეციები, 70, 87ს, 88ს
ინტერსტიციული, 70
დერივატული, 66ც

ქრომოსომები (გაგრძელება)
დიცენტრული, 66ც, 72
დუპლიკაციები, 70
ფრაგილური უბანი, 66ც
იდენტიფიკაციის მეთოდები, 60-63
მაღალსიხშიროვანი ბენდირება, 62, 63ს
ფრაგილური საიტები, 62-63
C-ბენდირება, 61,
G-ბენდირება, 61, 61ს, 62ს
Q-ბენდირება, 61
R-ბენდირება, 61-62
ინვერსიები, 66ც, 72ს, 72-73, 73ს
პარაცენტრული, 72-73
პერიცენტრული, 73, 73ს
ინაერციები, 66ც, 75
კარიოტიპი, 15-16, 16ს-17ს
მარკერი, 66ც, 71
მეიოზში, ციტოგენეტიკური კვლევები, 81-82
მეტაცენტრული, 61
მიტოქონდრიული, 10
მუტაციები, 175
სიხშირე, 176ც
წარმოშობა 176
მბრები, 15
ორგანიზაცია,7-10, 9ს, 11ს
რიცხვი
ანომალიები, 65, 67-68
ანეუპლოიდია, 67ს, 67-68, 68ს
ტეტრაპლოიდია, 67
რედუქცია, 20ჩ
რეკომბინანტული, 209, 210ს
რგოლური, 66ც, 71
სასქესო. *იხ.* სასქესო ქრომოსომები; X ქრომოსომა; Y ქრომოსომა.
სტრუქტურული ანომალიები, ზედმეტი, 72
სუბმეტაცენტრული, 61
ტელოცენტრული, 62
ტრანსლოკაციები, 74ს, 74-75
სიმსივნის დროს, 462ჩ
ონკოგენების აქტივაციის გამომწვევი, 465ც, 465-467, 466ს, 466ც
ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაცია, 55, 63ს, 63, 85ს-88ს
ფსევდოდიცენტრული, 72
შვილეული, 15, 14ს
ხელოვნური, 414
ჰომოლოგიური, 6
სორტირების შემთხვევითი ხასიათი, 20ჩ
ქრომოსომათა ანალიზი
გამოყენება, 5
ქრომოსომათა არასტაბილურობის სინდრომები, 82, 82ს
ქრომოსომის განბნევა, 15, 16ს
ქრომოსომის სეგრეგაცია, 14
ქრომოსომის q მხარი, 15
ქრომოსომული ანომალიები, 2, 65, 65ც, 66ც, 67-77
აბრევიატურა, 66ც
ქრომოსომათა რიცხვის, 65, 67-68
ანეუპლოიდია, 67ს, 67-68, 68ს
ტეტრაპლოიდია, 65, 67
ქრომოსომათა სტრუქტურის, 68-75, 69ს
ბალანსირებული ცვლილებები, 69, 72-75
ინვერსიები, 66ც, 72ს, 72-73, 73ს
ტრანსლოკაციები, 74ს, 74-75
არაბალანსირებული ცვლილებები, 69-72, 70ს, 87ს
დელეციები, 70, 87ს, 88ს
დიცენტრული ქრომოსომები, 72
დუბლიკაციები, 70
იზოქრომოსომები, 71-72
მარკერული და რგოლური ქრომოსომები, 71
ოჯახის ისტორია, ქრომოსომული ანალიზი, 60
სიხშირე, 76ც, 76-77, 77ც
სპონტანური აბორტების დროს, 76-77
ცოცხლადშობილებში, 76
მოზაიციზმი, 75-76
ქოლინესთერაზას პოლიმორფიზმი და გახანგრძლივებული პოსტოპერაციული წინასწარგანწყობა, გენეტიკური დაავადების მიმართ გენეტიკური ტესტირება, 524-525
ქრომოსომის p მხარი, 15
ქრომოსომული ტრანსლოკაცია, 466ც
Y ქრომოსომა, 6, 99ს, 99
რეპროდუქციული სისტემის ემბრიოლოგია, 99-100, 100ს
სპერმატოგენეზი, 101
სათესლის განმსაზღვრელი გენი, 100-101, 101ს
X-ქრომოსომა, 6, 101-105
ინაქტივაცია, 101-105, 102ს, 102ც, 103ჩ, 103ს, 131-132, 131ს
არაშემთხვევითი, 104ს, 104-105
X-ინაქტივაციის ცენტრი და XIST გენი, 104
XX მამაკაცები, 100, 101ს
გავრცელება, 105ც
XY ქალები, 100, 101ს
გავრცელება, 105ც
Y ქრომოსომა, 6, 99ს, 99
რეპროდუქციული სისტემის ემბრიოლოგია, 99-100, 100ს
სპერმატოგენეზი, 101
სათესლის განმსაზღვრელი გენი, 100-101, 101ს
X-ინაქტივაცია, 101-105, 102ს, 102ც, 103ჩ, 103ს, 131-132, 131ს
არაშემთხვევითი, 104ს, 104-105
ასიმეტრიული, 134
დაუბალანსებელი, 133-134
X-ინაქტივაციის ცენტრი და XIST გენი, 103
X-ინაქტივაციის ცენტრი, 104
XIST გენი, 104
X-შეჭიდული დაავადებების, 132, 133ს,
დახასიათება, 133-135, 133ჩ
მამრობითი სქესის ლეტალობა, 134ს, 135
Q-შეღებვა, 61
ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემია, ქრომოსომული ტრანსლოკაციის დროს, 466ც
ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემია, 248-249
ეტიოლოგია და სიხშირე, 248
მართვა, 249
მემკვიდრულობით გადაცემის რისკი, 249
პათოგენეზი, 248
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 248-249
ქრომოსომული ტრანსლოკაციების დროს, 466, 466ც
ქრონიკული პროგრესული გარე ოფთალმოპლეგია, 384ც, 385

ღ

ღეროვანი უჯრედები
განმარტება, 427
რეგენერაციული უნარის შენარჩუნება ქსოვილებში, 429, 431ს
ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია
დაავადებები, რომლებიც არ უკავშირდება დეპონირებას, 408
ლიზოსომური დეპონირების დაავადების მუმთხვევაში, 408-409
პლაცენტის ჭიპლარის სისხლიდან გამოყოფილი უჯრედების, 409, 409ს
სომატური გენომის მოდიფიკაცია, 406, 408-409
ძვლის ტვინის ჰემოპოეზური, 407ს, 408-409,408ს
ღრძის სპეციფიკაცია, 432-433
ღრმა ვენების თრომბოზი (DVT), 162, 161ს
ღვიძლის კარცინომა, აფლატოქსინი, 483
ღვიძლის ტრანსპლანტაცია, სომატური გენომის მოდიფიკაცია, 409

შ

შარდოვანას ციკლის დარღვევები, მკურნალობა, 398, 398ს
შარკო-მარი-თუსის დაავადება, 96ც, 97
1-ული ტიპის ეტიოლოგია და სიხშირე, 244
მართვა, 245
მემკვიდრულობით გადაცემის რისკი, 245
პათოგენეზი, 244
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 244-245
შეზრდილი ტყუპები, 432
შეზღუდული პლაცენტური მოზაიციზმი, 81, 454, 454ს
შემგუებლობა (fitness), 130, 199
შემთხვევათა კვლევა საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით, ოჯახური აგრეგაციის, 153
შემთხვევა-კონტროლი, 153
შეიეს სინდრომი, 354ც, 354-355
შემოკლებები, სიმბოლოებისათვის, 66ც
შემთხვევითი სორტირება, ჰომოლოგების, 20ჩ
შერჩევითი შეჯვარება, ჰარდი-ვაინბერგის კანონი, 194,197
X შეჭიდული გონებრივი ჩამორჩენილობა. 105
X-შეჭიდული დარღვევები *იხ. აგრეთვე სპეციფიკური დარღვევები*
დომინანტური მემკვიდრულობა, 132, 133ს, 134-135
დახასიათება, 135ჩ
მამრობითი სქესის ლეტალობით, 134ს, 135
ჰარდი-ვაინბერგის კანონი, 195-196, 195ც
ლეტალური მაკოდირებელი ალბთაობა, 514ს, 514-515, 515ს, 515ც
ახალი მუტაცია 135-136
რეცესიული, მუტაციასა და გადარჩევას შორის წონასწორობა, 200
რეცესიული მემკვიდრულობა, 132-134, 133ჩ, 133ც
X-შეჭიდული გონებრივი ჩამორჩენილობა, 105
X-შეჭიდული მემკვიდრეობა, 118, 130-135
X-ინაქტივაცია, 131-132, 131ს
X-შეჭიდული, D ვიტამინის მიმართ რეზისტენტული, ჰიპოფოსფატური რაქიტი, 134-135
შეჭიდულობა, რეკომბინაციის სიხშირე, 212
შეჭიდულობის ანალიზი, 207, 217-222
ასოციაციური მეთოდების შედარება, 226ჩ
ორი ლოკუსის შეჭიდულობის განსაზღვრა, 217-220
დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის დროს, 519
გენის იდენტიფიკაცია, 226-228
აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევის პოზიციური კლონირება მოდელური
შეჭიდულობის კარტირებით, 226-227
კომპლექსური დაავადებების პოზიციური კლონირება,
ასოციაციით, 228-229
არამოდელური შეჭიდულობის კარტირებით, 227-228
მოდელზე დამყარებული (პარამეტრული), მენდელისეული ნიშნების
შეჭიდულობის ანალიზი, 219-220, 219ჩ
არამოდელური (არაპარამეტრული), კომპლექსური დაავადების ნიშნების
შეჭიდულობის ანალიზი 222ჩ, 222-223
თვისობრივი ნიშნების, 222-223
რაოდენობრივი ნიშნების, 223
ფაზა, 220-222
საგვარტომოები ცნობილი და უცნობი ფაზებით, 220ს, 220-221, 221ჩ
შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევა 191, 213-216, 214ს-216ს
კისტური ფიბროზი დროს, 227
LD ბლოკები, 216-217
გაზომვა, 216
შეჭიდულობის წონასწორობა 213-216, 214ს
შეჭიდულობის მარკერები, მოლეკულურ დიაგნოსტიკაში, 518-519, 519ს

შვილეული ქრომოსომები, 15, 15ს
შვილეული ქრომატიდები, 14, 14ს
შვილეული ქრომატიდების გაცვლა, 82, 82ს
შიდამეურნეობის ცილები, 345-347
შიდაუჯრედული მასა, 426ჩ, 428
ბლასტოცისტა, 426, 428
შიზოაფექტური დარღვევა, 172
შიზოფრენია
გენეტიკური და გარემო ფაქტორები, 1760-171, 171ც
ფარდობითი რისკის მაჩვენებელი, 153ც
ვალოკარდიოფაციალური სინდრომი, 146, 171 , 98ს

ჩ

ჩაილდსი, ბარტონი, 487
ჩანასახოვანი შრეები, 428
განმარტება, 426ჩ, 427

ც

ცელიაკის დაავადება, HLA ალელები, 191ც
ცენტრომერები, 12, 14, 14ს
მდებარეობა, 61-62
ცენტროსომები, 14-15
ცერებრალური ვენის თრომბოზი,161
ცისტათიონინის სინთეზის დეფიციტი, 358, 356ს
ციტოგენეტიკა. *იხ. ციტოგენეტიკა.*
ციტოგენეტიკა, 5, 59-83
გენომის შედარებითი ჰიბრიდიზაცის დროს, 55, 62ს, 64
კლინიკური ჩვენებები ქრომოსომული ანალიზის ჩასატარებლად, 60
სიმსივნის დროს, 5, 83
ქრომოსომული ანომალიები, 65, 65ს, 66ც, 67-77. იხ. აგრეთვე ქრომოსომული ანომალიები
ქრომოსომული იდენტიფიკაციის მეთოდები, 60-63
მაღალი რეზოლუციის ბენდირება, 62, 63ს
ფრაგილური საიტები, 62-63
C-ბენდირება, 61,
G-ბენდირება, 61, 61ს, 62ს
Q-ბენდირება, 61
R-ბენდირება, 61-62,
მენდელისეული დაავადებების დროს, 82, 82ს
მოლეკულური, 63
მშობლის ეფექტი, 77-81
გენომური იმპრინტინგი, 77-81, 78ს, 79ს
შეზღუდული პლაცენტური მოზაიციზმი, 81
ბუშტნამქერის და საკვერცხის ტერატომის ციტოგენეტიკა, 81
ქრომოსომების შესწავლა მეიოზის დროს, 81-82
ქრომოსომული ანომალიების დროს, 65, 65ც, 66ც, 67-76. *იხ. აგრეთვე* ქრომოსომული ანომალიები.
პრენატალური დიაგნოსტიკის დროს, 453-455
პრობლემები, 453-455
ულტრასონოგრაფიის შემდეგ, 453
ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაციის დროს, 55, 63ს, 63-64
ციტოკინეზი, 15
ციტოქრომ-P450, ფარმაკოკინეტიკური პასუხის განსხვავებები, **498-500, 498ს-499ს, 499ც**
ციტოზინი, 7, 7ს
ცოცხლადშობადობა 76
ქრომოსომული ანომალიების სიხშირე, 76
დაუნის სინდრომის დროს, 90-91
არაბალანსირებული კარიოტიპი ცოცხლადშობილებში: კონსულტაციის
ზოგადი სახელმძღვანელო პრინციპი, 65ჩ
ცილა(ები)
დამატებითი მიწოდება, 402
მუტაციები, რომლებიც არღვევენ ბიოლოგიურად ნორმალური ცილების ფორმირებას, 325, 326ც
ცილა(ები) (გაგრძელება)
C-რეაქტიული, 504
ფუნქცია. *იხ.* ცილის ფუნქცია.
G-ცილები, 465
შიდამეურნეობის, 345-347
ინფორმაციული კავშირები რნმ-სა და დნმ-ს შორის, 27
მუტანტური ცილის ფუნქციის გაძლიერება, მცირე ზომის მოლეკულების გამოყენებაზე დაფუძნებული თერაპიით, 401-402
პოლიმორფიზმები, მემკვიდრული ვარიაციები, 187-192
სისხლის ჯგუფები, 187-188
მთავარი ქსოვილშეთავსების კომპლექსი, 188ს; 189-192, 189ს
პოსტტრანსლაციური პროცესინგი, 32
რეცეპტორის დეფექტები, 360-365
ჰიპერქოლესტერინემია, 361-365, 361ს, 361ც
სპეციალიზებული 345-347
სტრუქტურული დარღვევები, 369-377
დისტროფინის დარღვევები (დეფექტები), 369-374
კოლაგენის სტრუქტურულ გენებში, 375, 372ს-374ს, 373ც, 375-377
ვესტერნ-ბლოტინგის ანალიზი, 57, 57ს
ცილა-დნმ-ის კონიუგატები, 414
ცილის ფუნქცია
შეცვლილი
განპირობებული პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციით, 355-357
გლიკოზილირების გამაძლიერებელი მუტაციები, 356-357
გლიკოზილირების უნარის დაკარგვა, 355
დაკარგვა
განპირობებული კოფაქტორთა მეტაბოლიზმის დეფექტებით, 358
გამოწვეული ქიმიური ბმის დარღვევით ან კოფაქტორების მეტაბოლიზმით, 357-358
მუტაციები, 323-325
ახალი თვისების, 325
მუტაციები, დაკავშირებული
გენის პეტროქრონულ ან ექტოპურ ექსპრესიასთან, 325
ფუნქციის მომატება, 324-325
ფუნქციის დაკარგვა, 323-324
ცილის ღერძი, 9
CARD15 გენის კლონირება, 227-228

ძ

ძვლის ტვინი, ციტოგენეტიკური ანალიზისათვის, 60
ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაცია, HLA ალელები, 192

წ

წაკითხვის ჩარჩო, 32
წამლის მეტაბოლიზმი
ნორმალური, სუსტი და ულტრასწრაფი, 498, 500ს
I ფაზა, 497, 498ს
ვარიაციები, 497-500, 498ს-500ს, 499ც
II ფაზა
ვარიაციები, 500-502
წანაცვლებით გამოწვეული დაუწყვილებლობა, 141
წერტილოვანი მუტაციები, 177ჩ
მისენს მუტაციები, 178
მუტაციის "ცხელი წერტილები" 178-179
რნმ-ის პროცესინგის მუტაციები, 178
ჯაჭვის ტერმინაციის მუტაციები, 178
წინამორბედი უჯრედი, განმარტება, 427
[illegible]
[illegible]
[illegible]

ფ

ფიპის თიაქარი, პრეკლამფსია, 452ც

ხ

ხანგრძლივი QT სინდრომი, 282-285
ეტიოლოგია და გავრცელება, 282
მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 283
მართვა, 283
პათოგენეზი, 282
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 282-283
ხელის მტევანის დეფორმაცია (გაპობილი მტევანი), პენეტრანტობა და ექსპრესიულობა, 121, 120ს
ხელოვნური ქრომოსომები, 414
ხელოვნური განაყოფიერება, გენეტიკური დაავადების განმეორების თავიდან აცილების მიზნით, 508
ხრტილის ჰიპოპლაზია, 386

ჯ

ჯაჭვის ტერმინაციის მუტაციები, 178

ჰ

Hb C, 300ც, 332
Hb E, 330ც, 341
Hb Hammersmith, 330ც, 333
Hb Hide Park, 330ც, 333
Hb Kempsey, 325, 330ც, 333, 347
Hb S 328ც
მოლეკულური პათოლოგია, 331
წარმოშობა, 332, 332ს
HD გენი, 276-277
ჰანტერის სინდრომი, 133, 354ც, 354-355
ჰანტინქტონის დაავადება, 140ც, 140-141, 141ს, 276-277, 387, 387ს
აცდენილი დაუწყვილებლობის მექანიზმი, 388, 388ს
ეტიოლოგია და გავრცელება, 276
მართვა, 277
მემკვიდრულობით გადაცემის რისკი, 277
მუტაცია, 180
პათოგენეზი, 276, 389-390
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 276-277
ჰაპლოიდური უჯრედები, 13
ჰაპლოშეუთავსებლობა, 70
ჰაპლოტიპ(ებ)ი, 116, 190ს
ჰაპლოტიპის რუქები (HapMaps), 215, 218ს
ფართო გენომური, ასოციაციური ანალიზით, 225-226
ჰარდი-ვაინბერგის კანონი ფერების - ნითელი და მწვანე - განურჩევლობის დროს, **194-195, 195ც**
ჰარდი, ჯეფრი, 193
ჰარდი-ვაინბერგის კანონი, 193ჩ, 195-199
აუტოსომური-რეცესიული დაავადების დროს, 195
ხელშემშლელი ფაქტორები, 196
პოპულაციებში თავისუფალ შეჯვარებაზე მოქმედი ფაქტორები, 196-197
გადახრები ალელების მუდმივი სიხშირიდან, 197-201

ჰარდი-ვაინბერგის კანონი (გაგრძელება)
X-შეჭიდული დაავადებების დროს, 194-195, 195ც
ჰარლერის სინდრომი, 354ს, 354ც, 355
ჰემატოპოეზური ავთვისებიანი ნეოპლაზმები, 461, 466ც
ჰემოგლობინი
გლობინის გენების ექსპრესია განვითარების პროცესში და გლობინის "ჩართვა-გამორთვა" , 327, 328ს
ß-გლობინის გენის ექსპრესია განვითარების პროცესში 328-329, 329ს
ფეტალური, მემკვიდრული მდგრადობა, 337
გენის დოზირება, ონტოგენეზი და კლინიკური დაავადებები, 329
Hb C, 330ც, 332
Hb E, 330ც, 340
Nb პაიდ პარკი, 330ც, 333
Hb კემპსი, 325, 330ც, 333, 347
ადამიანის ჰემოგლობინის გენები, 327, 328ს
მონოსომები, 332
ახალი ფიზიკური შესაძლებლობები, 330-332
ნამგლისებული უჯრედები, 329-330ც
მოლეკულური პათოლოგიებისა, 331
წარმომავლობა, 331-332, 332ს
სტრუქტურა და ფუნქცია, 326ს, 326-327
მკურნალობა, 332
არამდგრადი, 332
ჰემოგლობინოპათია, 329-343
გენის დოზირება, ონტოგენეზი და კლინიკური დაავადებები, 329
ჰემოგლობინის სტრუქტურული ვარიანტები, 329-333, 330ც
თალასემიის ფენოტიპის დროს. იხ. თალასემია
ჟანგბადის ტრანსპორტის უნარის დარღვევის ვარიანტები, 333
ჰემოლიზურ ანემიებში, 330-333
ჰეტეროზიგოტების უპირატესობა, 203-205
თალასემია. იხ. თალასემია
ჰემოზიგოტურობა, 116
X-შეჭიდული მემკვიდრულობა, 131
ჰემოლიზური ანემიები, 329-333
გლუკოზო-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას დეფიციტი, 502
ჰემოლიზური დაავადება ახალშობილებში, 189
ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედები, 407
ძელის ტვინიდან, ტრანსპლანტაცია, 407ს, 407-408, 408ს
პლაცენტის ჭიპლარის სისხლიდან გამოყოფილი ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია, 409, 409ს
ჰემოფილია, 268-269
ეტიოლოგია და გავრცელება, 268
მართვა, 269
მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი, 269
პათოგენეზი, 268
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 268-269
ფიტნესი, 135
ჰემოფილია A, 132-133
მუტაციების სიხშირე, 181ც
ჩანასახოვანი მოზაიციზმი, 138
ჰემოფილია B
გენური თერაპია, 416ც
გერმინაციული მოზაიციზმი, 138
მუტაცია, 183
მუტაციების სიხშირე, 181ც
ჰემოქრომატოზი, 124
მემკვიდრული
ეტიოლოგია და გავრცელება, 266
მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი 267
მართვა, 266-267
პათოგენეზი, 266
წინასწარგანწყობაზე ტესტირება, 492
HLA ალელები, 191, 191ც, 192
მთავარი ქსოვილთშეთავსების კომპლექსი, 189
მკურნალობა, 399
ჰერმაფროდიტიზმი, 110
ჰეტეროგენურობა
ალელური, 122
კლინიკური (ფენოტიპური), 122
ლოკუსის, 122
ჰეტეროდისომია, 78
ჰეტეროზიგოტ(ებ)ი, 116
გამოხატული ნიშნების მქონე, 132, 133-134
კომპაუნდი, 116, 332
ჰეტეროზიგოტების სკრინინგი, 494ჩ, 494-495
ჰეტეროზიგოტების უპირატესობა, 202, 203-205
დრეიფი, 204-205
მალარია, 204
ჰემოგლობინოპათიები, 204-205
ჰეტეროზიგოტულობა, 116
დაკარგვა, 469-470, 470ს, 470ც
რეკომბინაცია დეტექცია, 211ს, 210-211, 212ს
ჰეტერომორფიზმები, 61
ჰეტეროპლაზმია, 382
მიტოქონდრიული, 145-148
ჰეტეროპლოიდია, 65
ჰეტეროქრომატინი, კონსტიტუციური, 62
Hex A ფსევდოდეფიციტური ალელები, 354
HEXA გენები, 310-311
ჰიბრიდიზაცია, განმარტება, 42
ჰიბრიდიზაციის სახეები, 66ც
ჰიდატიური ხაზები
ნაყოფის წყალმანკი, 334
პარციალური, 67, 81
ტოტალური (ბუშტნამქერი), 81
ციტოგენეტიკა, 81
HIPAA, 526, 527
ჰიპერლიპოპროტეინემია, 361.. იხ. აგრეთვე ოჯახური
ჰიპერორნითინემია (gyrate atrophy), ატროფიით, 203
ჰიპერფენილალანინემია, 349-352, 349ს
ვარიანტი, 350
ლოკუსის ჰეტეროგენურობა, 348, 348ც
ტეტრაჰიდრობიოფტერინის მეტაბოლიზმის დეფექტები, 351
ჰიპერფენილალანინემია (გაგრძელება)
ფენილალანინის ჰიდროქსილაზას გენი, მოლეკულური დეფექტები, 350ს, 350-352
ფენილკეტონურია, 349-350
ფენილკეტონურიის არაკლასიკური ფორმა, 350
ჰიპერქოლესტერინემია
ჰიპერქოლესტერინემია, ოჯახურ. იხ. ჰიპერქოლესტერინემია ჰიპოთიროიდიზმი
ახალშობილთა სკრინინგი, 488
თანდაყოლილი მკურნალობა, 398
ჰიპოფოსფატური რაქიტი, X-შეჭიდული (ვიტამინ D რეზისტენტული), 135
ჰირშსპრუნგის დაავადება, 123, 227-273, 439
გენეტიკური და გარემო ფაქტორები, 162-163, 163ს
ეტიოლოგია და გავრცელება, 272
მართვა, 273-273
მემკვიდრეობითი გადაცემის რისკი, 273
პათოგენეზი, 272
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 272
ჰისტონური კოდი, 9, 77
HLA, 190-192, 191ც
ასოცირებული დაავადები, 191, 191ც
ქსოვილთა ტრანსპლანტაცია, 192
HLA-DR3 გენი, შაქრიანი დიაბეტი, I ტიპი, 164
ჰოლოპროზენცეფალია, 274-275, 438, 437ს
ეტიოლოგია და გავრცელება, 274
მართვა, 274
მემკვიდრეობითი გადაცემის რისკი, 275
პათოგენეზი, 274
ფენოტიპი და განვითარების ისტორია, 274
ჰომეობოქსის გენი
სინპოლიდაქტილია, 436, 436ს
ჩამოყალიბება, 434-435, 434ს
ჰომოგენურად ღებვადი უბნები, 478
ჰომოზიგოტურობა, 116
ჰომოლოგები, 6
ჰომოლოგების სორტირება, 20ჩ
ჰომოლოგიური რეკომბინაცია, დამოუკიდებელი განაწილება, 209ს, 208
ერთი და იმავე ქრომოსომაზე, როდესაც კროსინგოვერს ადგილი აქვს ყოველი მეიოზის დროს, 209, 210ს
სხვადასხვა ქრომოსომის ლოკუსებში ალელების დამოუკიდებელი დაჯგუფება, 208-209, 209ს
ჰომოლოგიური სტრუქტურები, 423, 425ს
ჰომოლოგიური ქრომოსომები, 6
ჰომოლოგების სორტირების შემთხვევითი განაწილება, 20ჩ
ჰომოპლაზმია, მიტოქონდრიული, 147
ჰომოცისტინურია, 358, 356ს
ახალშობილთა სკრინინგი, 488
მკურნალობა, 402, 401ს
HOX გენი
ნიშნების ჩამოყალიბება, 434-435, 434ს
სინპოლიდაქტილია, 436, 436ს
HFE გენი, 123, 266

შენიშვნა: გვერდის აღმნიშვნელი ციფრის შემდეგ მოყვანილი ასო "ჩ" აღნიშნავს ჩარჩოს; ასო "ს" — სურათს; ასო "ც" — ცხრილს.