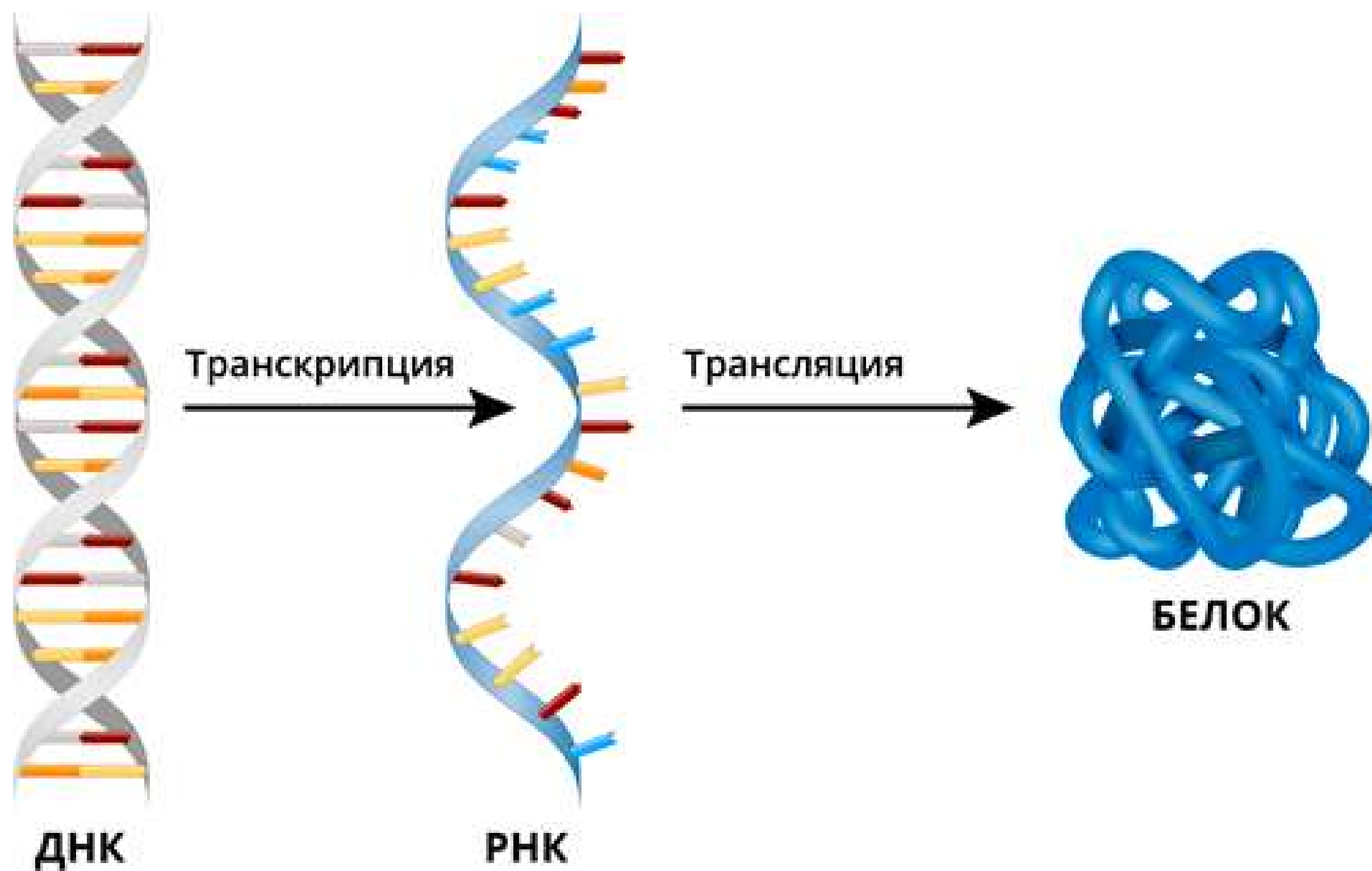




# Л5. Концепция персонифицированной медицины: ОМИКСНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

*Габидинова Гульназ Фаезовна, ассистент кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО  
«Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*

# Вспомним основы



# Ген и мутация

- **Ген** - это участок молекулы ДНК, кодирующий первичную структуру белков и РНК
- **Мутация** - стойкое изменение нуклеотидной последовательности ДНК

# Полиморфизм

- Полиморфизм - это феномен существования генов, модификации ДНК, определяющие генетическое разнообразие.

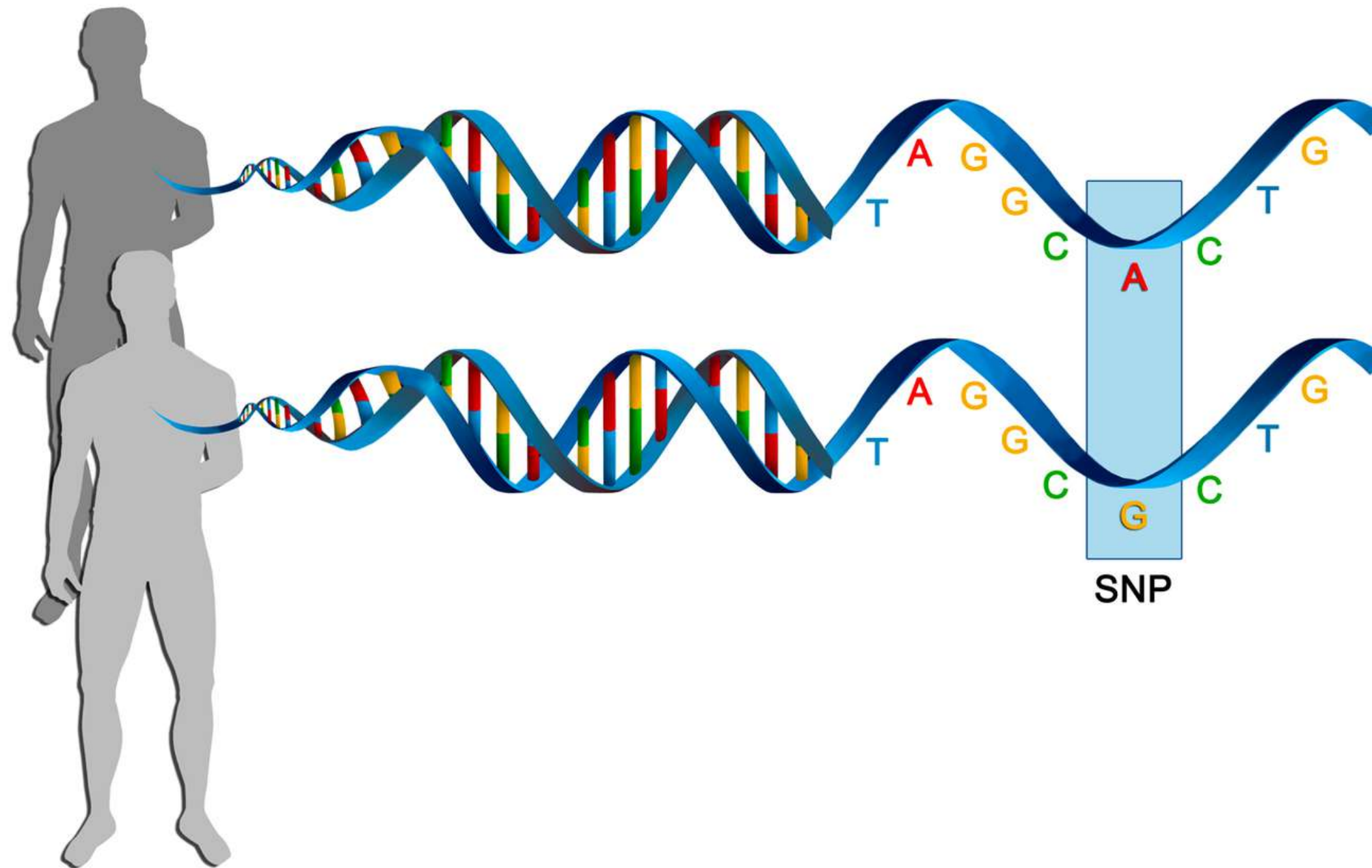
## **Различия мутаций и полиморфизмов:**

- полиморфизмы встречаются чаще
- полиморфизмы приводят к появлению белков с несколько измененными физико-химическими свойствами; мутации выключают работу гена ("минус эффект") либо приводят к избытку белкового продукта ("плюс эффект") либо приводят к появлению аномального белка
- полиморфизмы проявляют себя менее очевидно (предрасположенности)

# Полиморфизм

*Отличие между мутациями и полиморфизмом довольно условно: когда один из вариантов нуклеотидных последовательностей участка ДНК выявляется более чем у 1 % людей в популяции и не приводит к развитию заболевания, это называется полиморфизмом, если же менее 1 % или с высокой вероятностью приводит к болезни — мутацией.*

# Однонуклеотидный полиморфизм



# Факторы, провоцирующие болезни

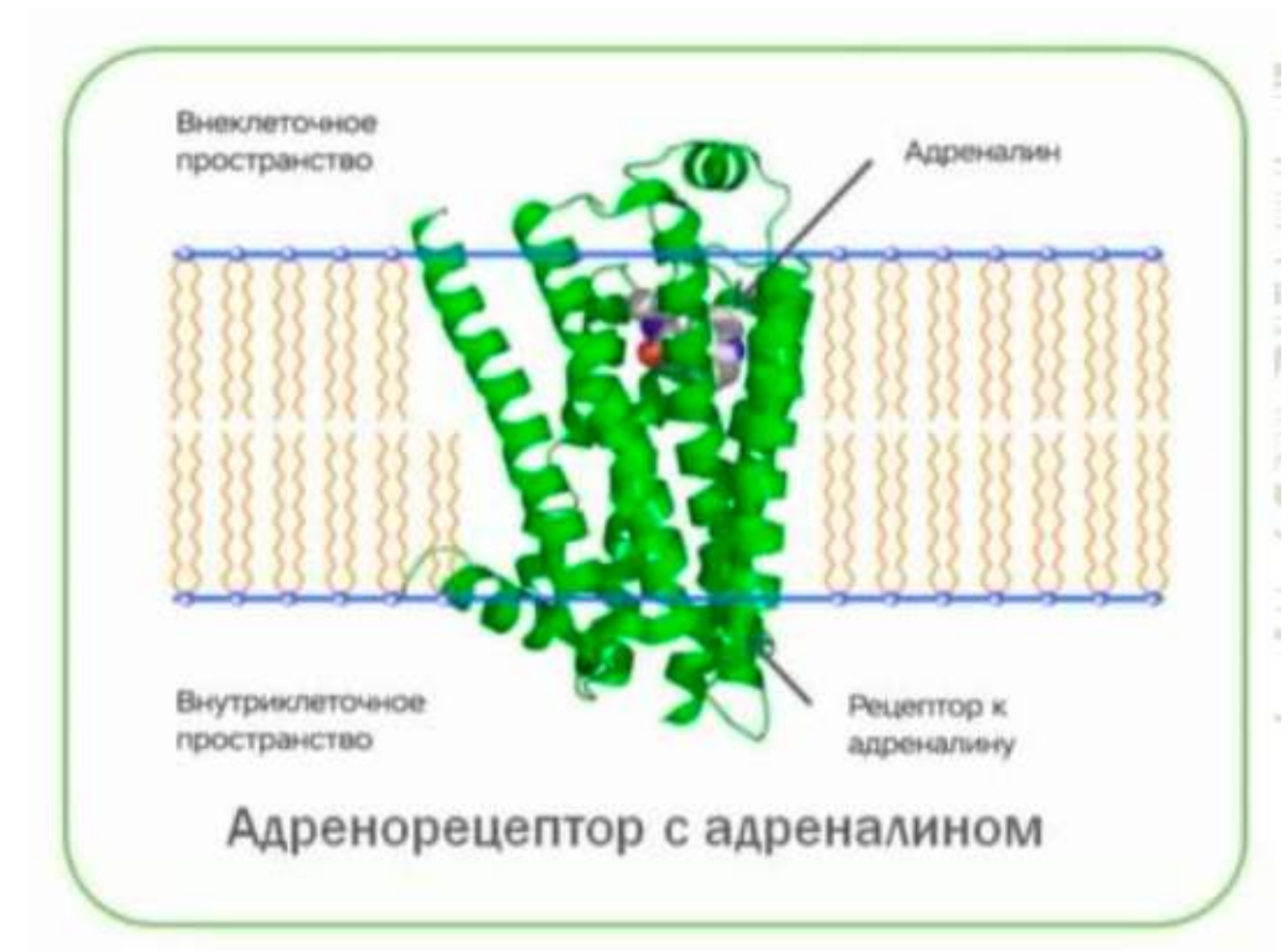


В основе мультифакториальных заболеваний лежит взаимодействие факторов наследственности и среды

# Ген ADRB2 - адренорецептор $\beta$ 2 типа

Кодирует **бета-2 адренергический рецептор** - ионный белковый канал цитоплазматической мембраны клетки, имеющий высокую степень сродства к адреналину и обеспечивающий повышение или снижение метаболической активности иннервируемой ткани или органа.

**Активация ADRB2 вызывает увеличение интенсивности гликогенолиза.**



# Ген ADRB2 - адренорецептор $\beta$ 2 типа

**ФУНКЦИЯ:** взаимодействие с адреналином, активация клеточных процессов, распад гликогена, вазодилатация

**ПОЛИМОРФИЗМ:** rs1042714 (C/G)

**ЗАМЕНА:** Gln27Glu (кодирующая часть) - замена глутамина на глутамат в 27 положении

# Ген ADRB2 - адренорецептор $\beta$ 2 типа

***C/C (33%) - высокая скорость распада гликогена (3-4 часа)***

Рекомендовано: сбалансированная диета + активный образ жизни.  
Сложные углеводы можно в любое время суток.

***C/G (52%) - снижение скорости распада гликогена (4-5 часов)***

Рекомендовано: низкоуглеводная диета + аэробная нагрузка.  
Сложные углеводы вечером нельзя, простые - только утром.

***G/G (15%) - низкая скорость распада гликогена (6-7 часов)***

Рекомендовано: низкоуглеводная диета + интервальная аэробная нагрузка. Сложные углеводы вечером нельзя, простые - утром.

# Ген MC4R - меланокортикотропный рецептор

**ФУНКЦИЯ:** регуляция пищевого и сексуального поведения. Ожирение. Отвечает за подавление чувства голода.

**ПОЛИМОРФИЗМ:** rs17782313 (T/C)

**ЗАМЕНА:** 60183864T>C (энхансер)

# Ген MC4R

***T/T (58%) - потребление энергии не увеличено (чувство голода после начала приема пищи проходит быстро)***

Рекомендовано: диетическая коррекция не требуется

***T/C (36%) - усилено чувство голода (чувство голода проходит медленно)***

Рекомендовано: необходим контроль потребляемой пищи. Принимать пищу очень медленно, каждые 3-4 часа

***C/C (6%) - усилено чувство голода (чувство голода проходит медленно)***

Рекомендовано: необходим контроль потребляемой пищи. Принимать пищу очень медленно, каждые 3-4 часа

# Ген ApoE - аполипопротеин E3

**ФУНКЦИЯ:** кодирует белок-переносчик жиров из кровотока в печень, жир и мозг. Транспорт жиров, холестерина, жирорастворимых витаминов, входит в состав хиломикронов и ЛПОНП, синтезируется в печени и мозге.

**ПОЛИМОРФИЗМ:** rs7412, rs429358

**ВАРИАНТЫ:** ApoE3 - cys130, arg176 (норма)

ApoE2 - cys130, cys176

ApoE4 - arg130, arg176

# Ген ApoE

***E3/E3 (65%) - процесс утилизации жиров в норме***

Рекомендовано: диетическая коррекция не требуется

***E2/E2 (0,7%); E3/E2 (9%) - нарушение транспорта жиров, увеличение ЛПНП, увеличение риска ССЗ, но усиливается транспорт липидов в мозг (протективный в отношении болезни Альцгеймера)***

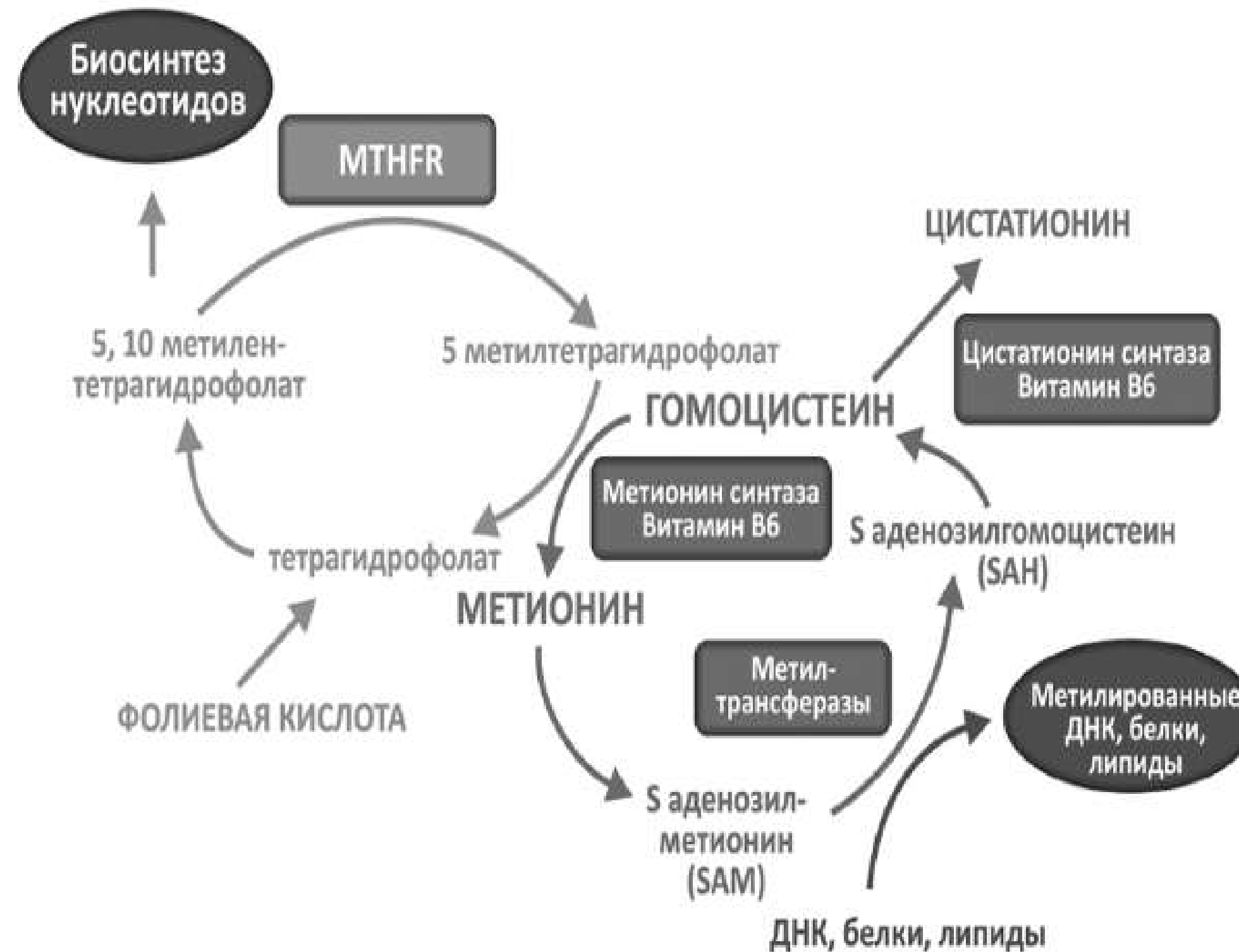
Рекомендовано: снижение доли насыщенных жиров, омега-6, быстрых углеводов; обязательна поддержка омега-3

***E4/E4 (1,2%); E3/E4 (21%) - нарушение транспорта липидов в мозг, увеличен риск болезни Альцгеймера***

***E2/E4 (3,1%) - снижены риски БА, повышены риски атеросклероза***

Рекомендовано: употребление омега-3, защита мозга от травм, исключение трансжиров, не допускать углеводы вечером

# Метаболизм витамина В9



# Ген MTHFR - метилентетрагидрофолатредуктаза

**ФУНКЦИЯ:** участвует в превращении гомоцистеина в метионин при наличии кофакторов витамина B6 и B12 и субстрата - фолиевой кислоты  
Влияет на признаки: уровень гомоцистеина, метаболизм фолатов, дефект нервной трубки при беременности, тромбоз, атеросклероз, артериальная гипертензия

**ПОЛИМОРФИЗМ:** rs1801133

**ЗАМЕНА:** Ala222Val

# Ген MTHFR

## ***C/C (49%) - высокая активность фермента***

Рекомендовано: диета, богатая фолатами; витамин B9 может поступать как в виде фолиевой кислоты, так и в виде метилфолата

## ***C/T (43%) - активность фермента снижена, фактор риска гипергомоцистеинемии***

Рекомендовано: прием витамина B9 в виде метилфолата (5-метилтетрагидрофолата, метафолина)

## ***T/T (8%) - активность фермента резко снижена, фактор риска гипергомоцистеинемии, необходим контроль уровня гомоцистеина***

Рекомендовано: прием витамина B9 в виде метилфолата

# Витамин В9

|                  |       |
|------------------|-------|
| Исследуемые гены | MTHFR |
| Ваш генотип      | C/T   |
| Эффект           | ⊕ ⊖   |



## Для чего нужен

Витамин В9 (фолиевая кислота) – водорастворимый витамин, необходимый для правильного развития, роста и деления клеток в организме, играет важную роль в обмене веществ. Участвует в синтезе ДНК и некоторых нейромедиаторов. Защищает клетки и сосуды. Прием фолиевой кислоты во время беременности влияет на формирование нервной системы плода и снижает риск пороков развития.



## Как проявляется авитаминоз

Нарушаются процессы кроветворения, что может быть фактором развития мегалобластной анемии. В некоторых случаях дефицит витамина В9 вызывает кровоточивость десен, кишечника и поражение органов пищеварения (стоматит, гастрит, энтерит). Нехватка фолиевой кислоты опасна для беременных с точки зрения невынашивания, плацентарной недостаточности, врожденных патологий плода (дефектов нервной трубки, анэнцефалии, гидроцефалии, задержки умственного развития). Кроме того, подавляется активность иммунных реакций к возбудителям вирусной природы.

# Результат

Риск развития гомоцистеинемии



Метаболизм фолиевой кислоты



## Заключение

Генетический анализ показал, что у вас повышен риск развития гипергомоцистеинемии, связанный с активностью фермента метилентетрагидрофолатредуктазы. Повышены риски сердечно-сосудистых нарушений и неврологических заболеваний. Возможно развитие дефицита витамина B9 по причине медленной конверсии фолиевой кислоты в активную форму в виде 5-метилентетрагидрофолата.



### Признаки дефицита витамина B9

Задержка полового развития  
Болезни сосудов, различные новообразования  
Гастрит, энтерит  
Нарушение течения беременности, патологии плода,  
снижение фертильности

### Признаки избытка витамина B9

Авитаминоз витамина B12  
Перепады настроения, повышенная возбудимость  
Ухудшение работы почек  
Нарушения внутриутробного развития



## Рекомендации по питанию

Поскольку у вас обнаружена генетическая склонность к нарушению фолатного обмена, вам желателен дополнительный курсовой прием витамина B9, который должен быть представлен двумя формами - фолатом и 5-метилентетрагидрофолатом, в дозах, назначенных специалистом\*. Регулярно употребляйте продукты, богатые витамином фолатами: темно-зеленые листовые овощи (шпинат, салат-латук, спаржа), свеклу, морковь, брюссельскую капусту, брокколи, томатный сок, дрожжи, печень, яичный желток, сыр, дыню, абрикосы, тыкву, авокадо. Помните, что недостаток поступления витамина B9 в организм в вашем случае может повышать риск тромбозов, атеросклероза\*.

## Дополнительно

Вам желательно контролировать уровень гомоцистеина в крови. Также желательно периодически сдавать анализы на содержание фолиевой кислоты, витаминов B6 и B12\*. Особенно контроль уровня гомоцистеина и витаминов важен при беременности. Есть вероятность повышенного тромбообразования, следите за состоянием сосудов, периодически делая УЗИ сосудов нижних конечностей, ангиографию и другие обследования по назначению врача\*.

# Геном человека

- **1990 год** - начало проекта "Геном человека"
- **2000 год** - опубликован черновик проекта
- **2003 год** - расшифрован геном человека (85%, кроме некоторых повторяющихся некодирующих фрагментов)
- **2022 год** - полное секвенирование генома человека

# Триумф незнания

- Точное количество генов в геноме человека неизвестно: предположительно, около 20-25 тысяч
- 90% научных работ посвящены всего десяти процентам (около 2000) генов человека
- Примерно четверть генов в нашем геноме (5400) вообще никогда не удостоились ни единой научной работы
- В 1991 году, на старте проекта «Геном человека», было идентифицировано около 16% человеческих генов. В 2015 году те же самые гены по-прежнему оставались героями половины всех научных статей

И вдобавок ко всему этому...

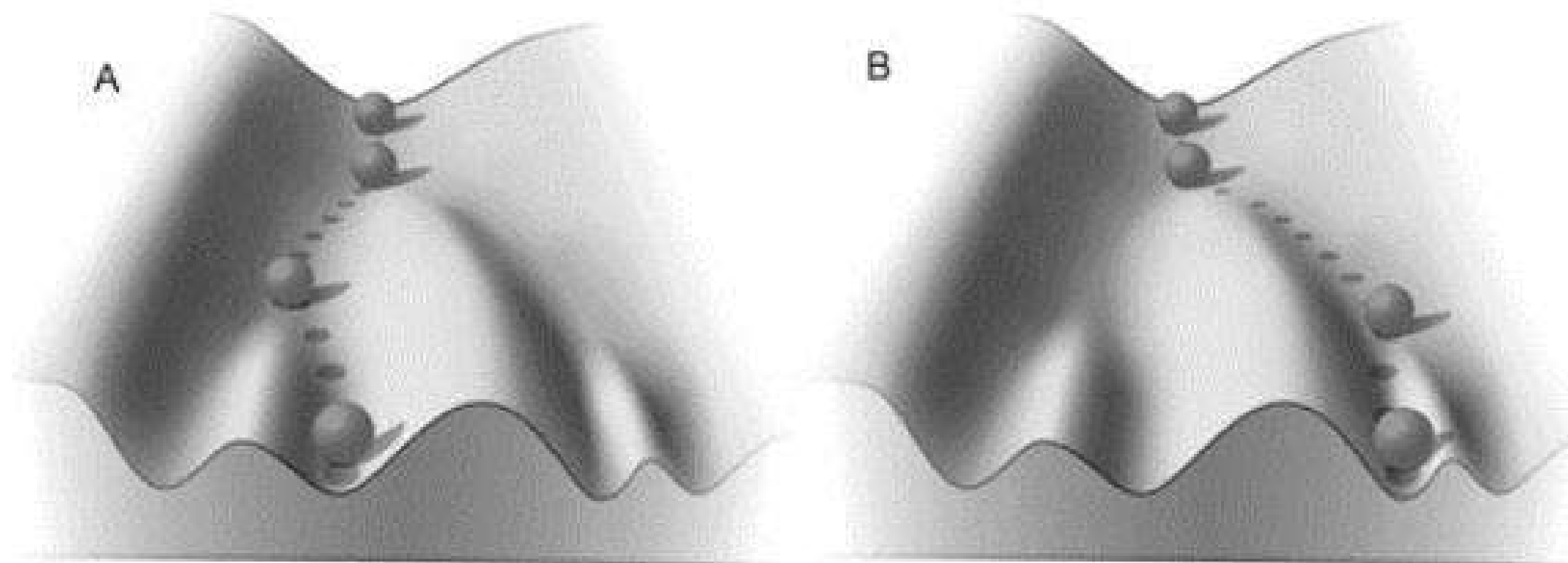
## ***ЭПИГЕНЕТИКА***

*"над генетикой"*

- изучает изменения активности генов, при которых первичная структура ДНК остается прежней.

# Эпигенетический ландшафт

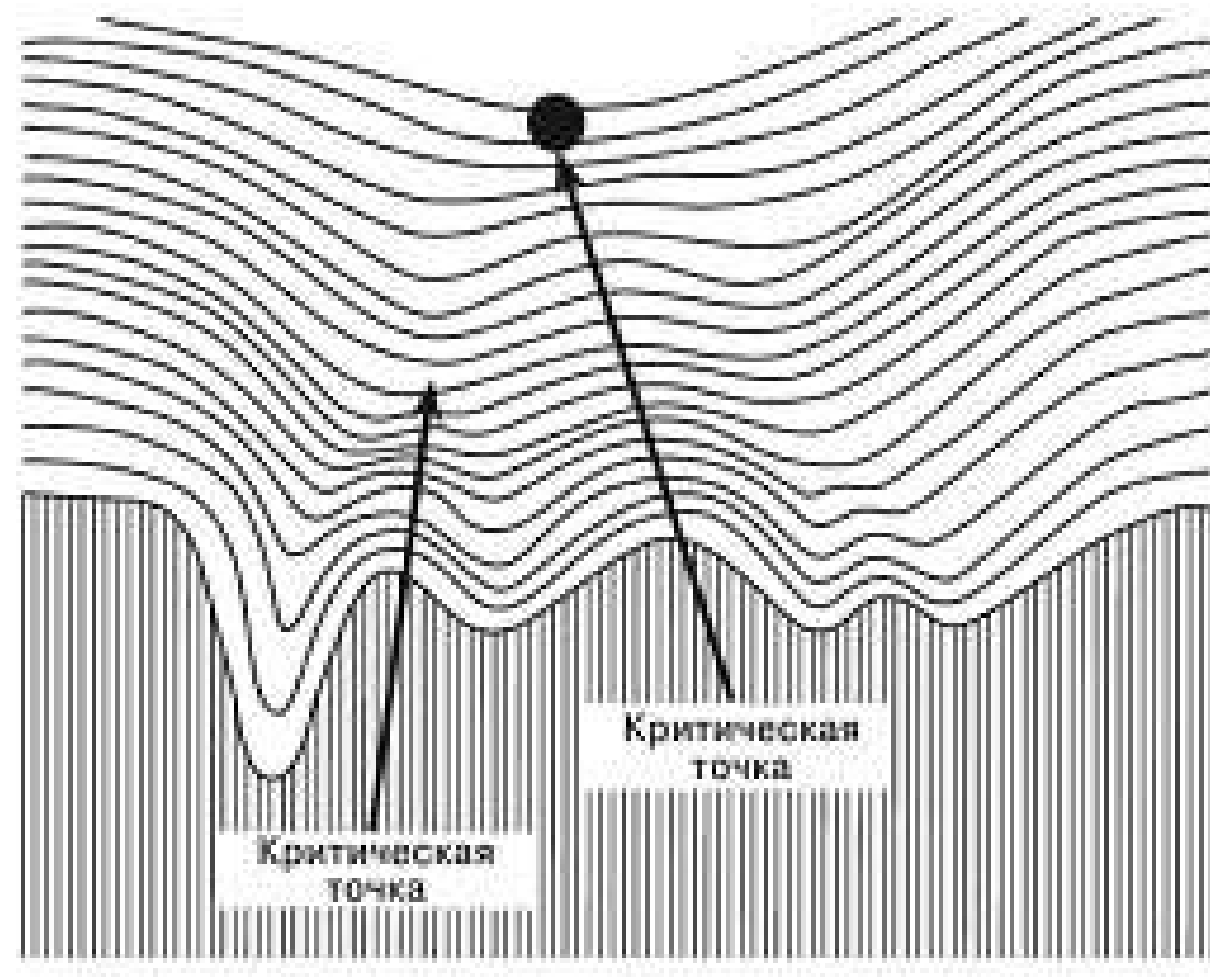
Все клетки в начале тотипотентны (способны дать начало любому типу клеток организма); с течением времени происходит дифференцировка, и расхождение свойств обусловлено различными паттернами экспрессии генов



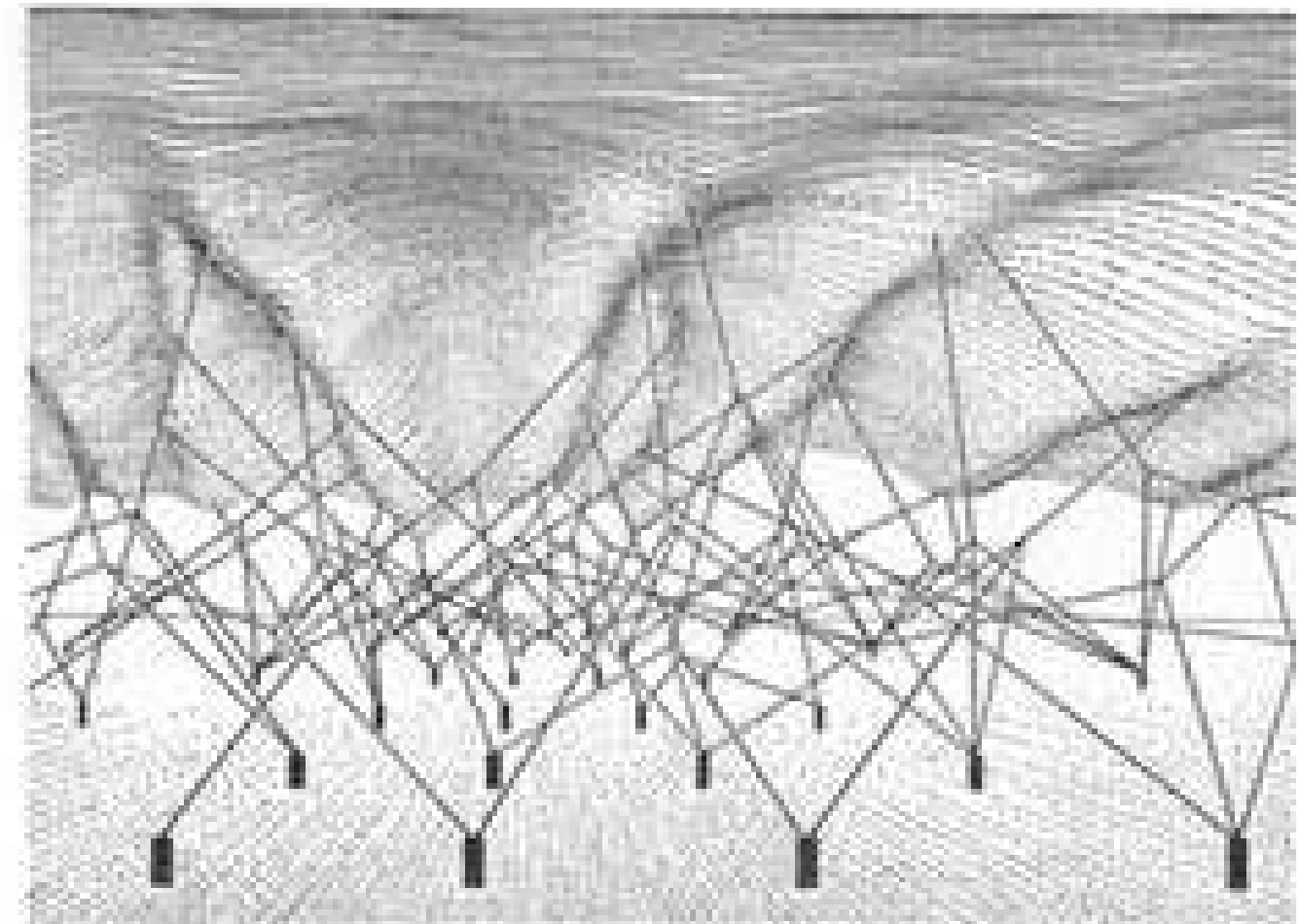
# Эпигенетический ландшафт

- Развивающийся организм – это шар, который может катиться, следуя различным «вариациям» своего развития.
- Ландшафт накладывает некоторые ограничения на траекторию движения шара по мере того, как он спускается с возвышенности.
- Фактор из внешней среды может повлиять на изменение курса шара, тем самым спровоцировав попадание шара в более глубокую впадину, из которой не так легко выбраться.

# Эпигенетический ландшафт



Критические точки эпигенетического ландшафта, аналогия с шаром: 2 возможных траектории



Варианты развития событий

# Эксперимент - агути



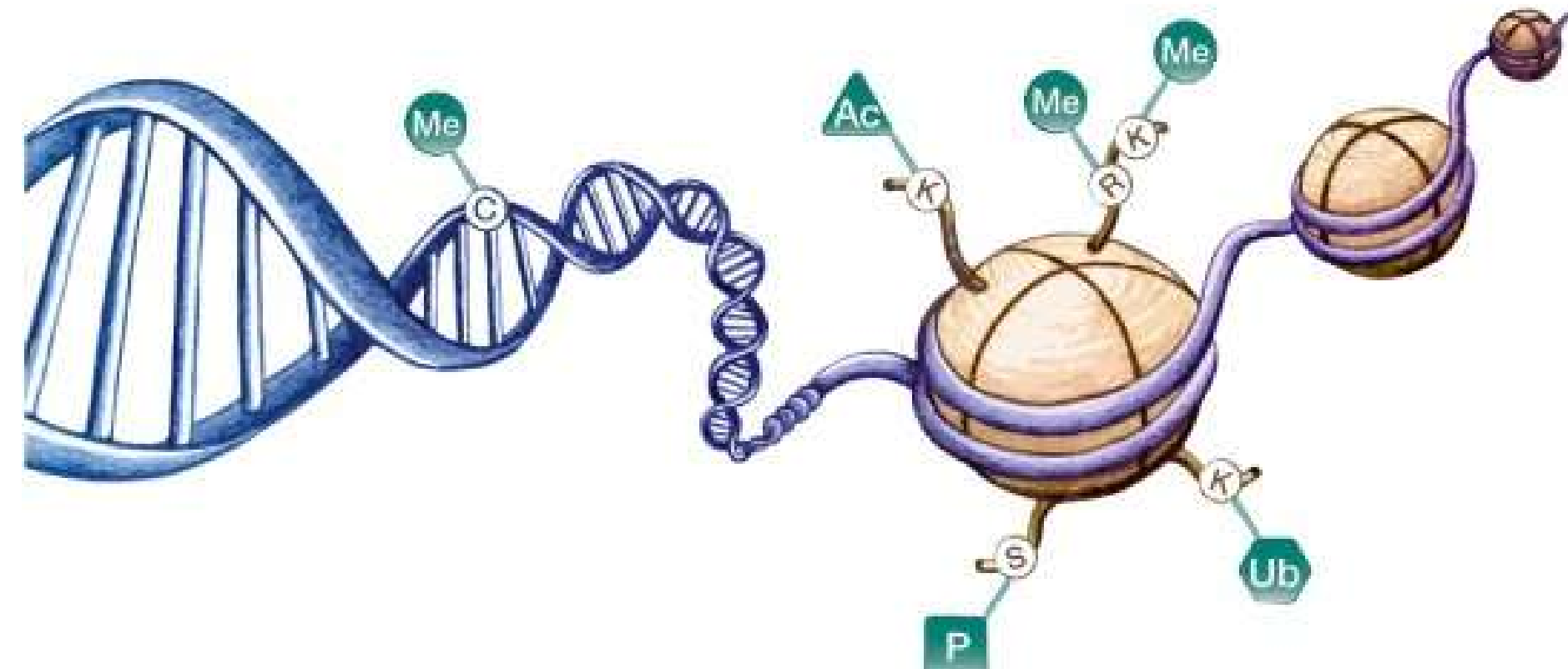
- обычным мышам был встроен искусственный ген, из-за чего они рождались желтыми и со склонностью к ожирению (мыши агути)
- в корм беременным мышам стали добавлять фолиевую кислоту, витамин B12, холин и метионин, и в результате появилось нормальное потомство

**Фолиевая кислота, витамин B12 и метионин - поставщики метильных групп. Выяснилось, что метилирование дефектного гена снижает его активность**

# Эпигенетика

**Эпигенетические механизмы:** метилирование ДНК, гистоновый код (модификации гистонов — ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и т. д.), «замалчивание» генов малыми РНК

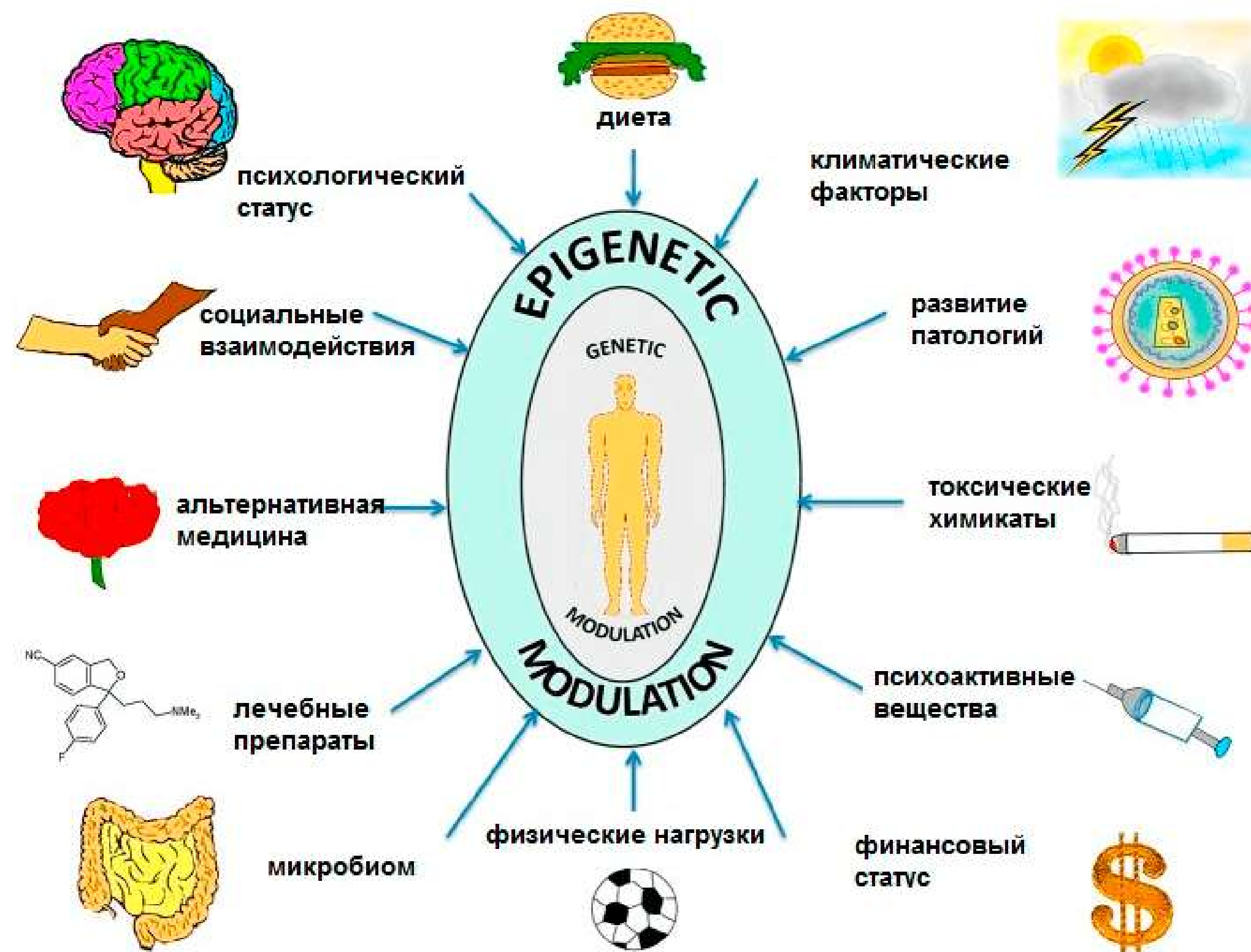
**Метилирование ДНК** осуществляется ДНК-метилтрансферазой по основанию цитозин в CpG-островках в промоторах генов. Метилирование подавляет экспрессию генов, а деметилирование активирует транскрипцию генов.



Наследуются ли эпигенетические  
паттерны?

Да, наследуются.

# Что влияет на эпигеном?



# Эндокринные разрушители

**Бисфенол А** - отвердитель при изготовлении пластмасс (содержится в пластиковой таре, жестяных банках консервов и напитков, стоматологических пломбах)

*Неблагоприятные последствия:* бисфенол А способен изменять профиль метилирования эмбриона, из-за чего во взрослом возрасте повышается риск развития ожирения, диабета, нарушений репродукций, а также может влиять на функции мозга и поведение

# Зеленый чай

***Эпигаллокатехин-3-галлат (содержится в зеленом чае)*** - может деметилировать гены-супрессоры опухолевого роста, активируя их

Таким образом, регулярное употребление зеленого чая может снижать риск онкозаболеваний

# Геном и эпигеном

**Геном** - совокупность всех генов организма

**Эпигеном** - множество молекулярных меток, регулирующих активность генов, но не изменяющих первичную структуру ДНК

# Омиксные технологии

- Транскриптом - это совокупность всех молекул РНК, которые синтезируются в клетке, в каком-то органе или ткани.
- Протеом - совокупность всех белков в клетке/органе/ткани.
- Метаболом - совокупность небольших молекул-метаболитов, которые можно найти в клетке, ткани или целом организме.

# Транскриптомика

Для определения РНК используются технологии микрочипов и высокопроизводительного секвенирования.

- В клинике данные транскриптомики могут быть использованы, например, для дифференцировки разных типов рака, требующих разных схем терапии.
- Сообщается о применении подходов транскриптомики в связи с сердечно-сосудистыми, ревматическими, неврологическими заболеваниями.

# Протеомика

2010 г. - проект "Протеом человека"; планируется создание протеомной карты человека, включающей все белки.

**Протеомика - приоритетная область для выявления биомаркеров**

- "протеомный штрих-код" - персонализированная клиническая диагностика на основании общего белкового профиля



**Геномика**  
Что может случиться?



**Транскриптомика**  
Что происходит?

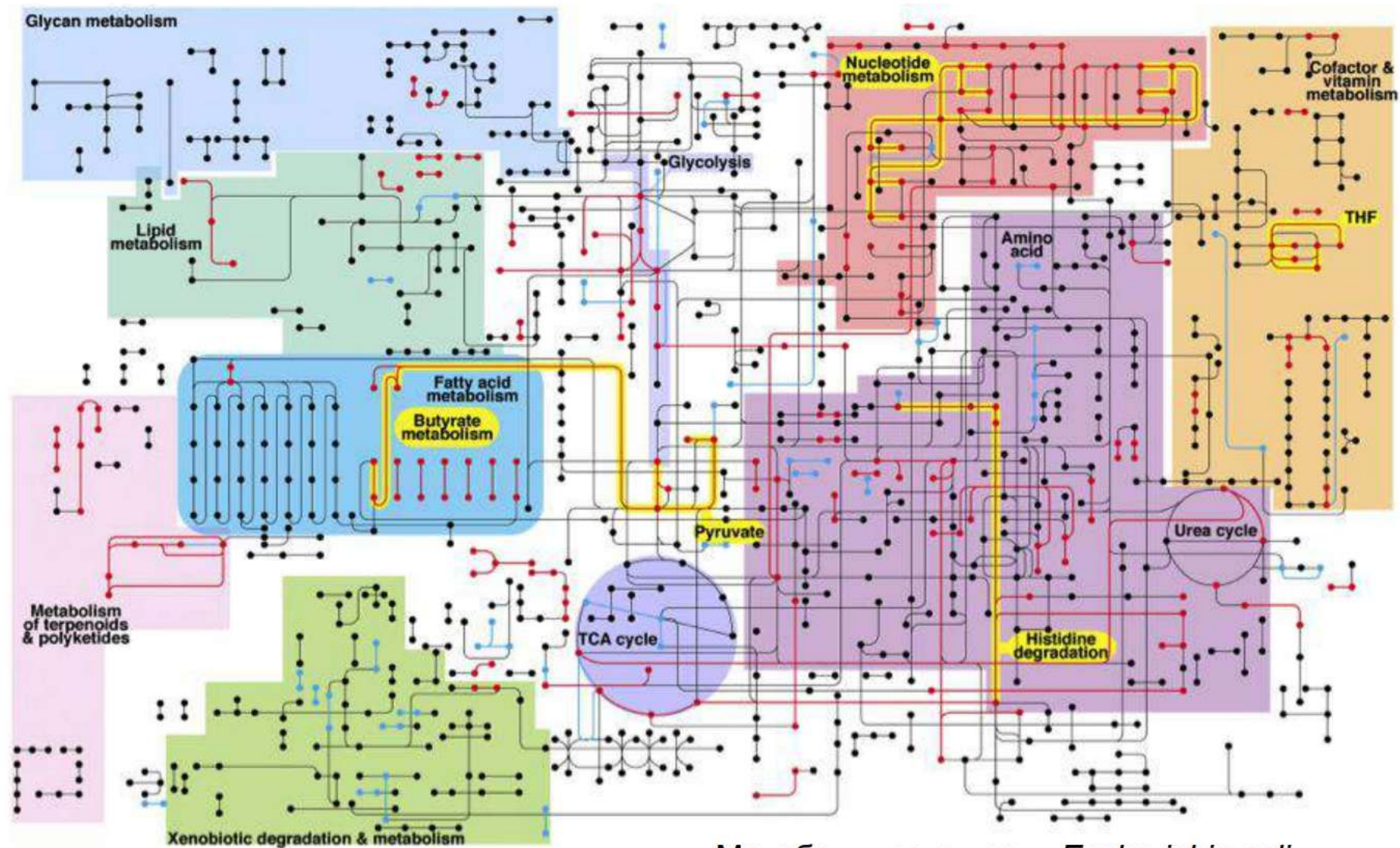


**Протеомика**  
Как это происходит?



**Метабономика**  
Что случилось?

# Омиксные данные

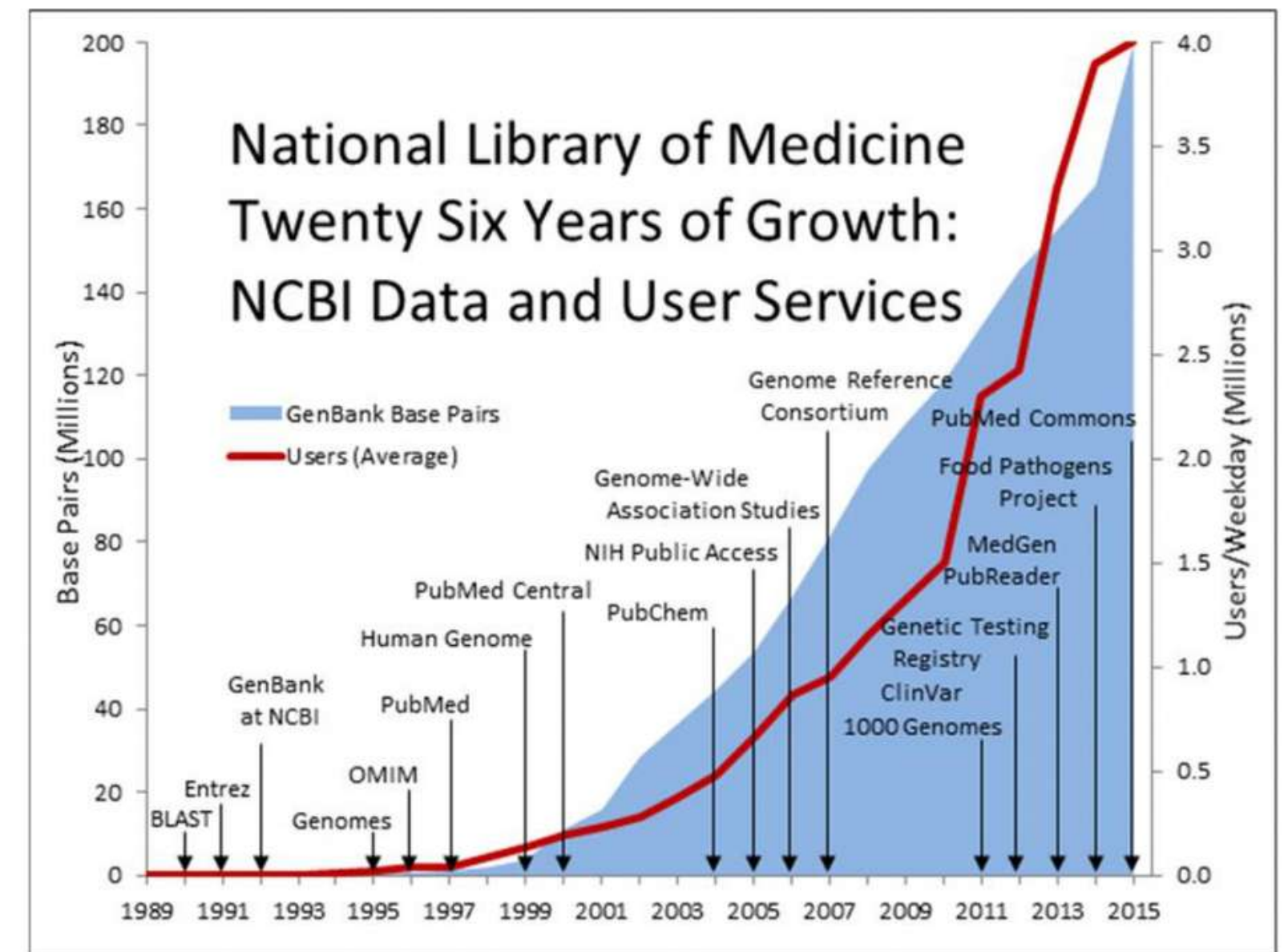


Метаболическая сеть *Escherichia coli*

# Омиксные данные

- Омиксные данные = Big Data ("большие данные")

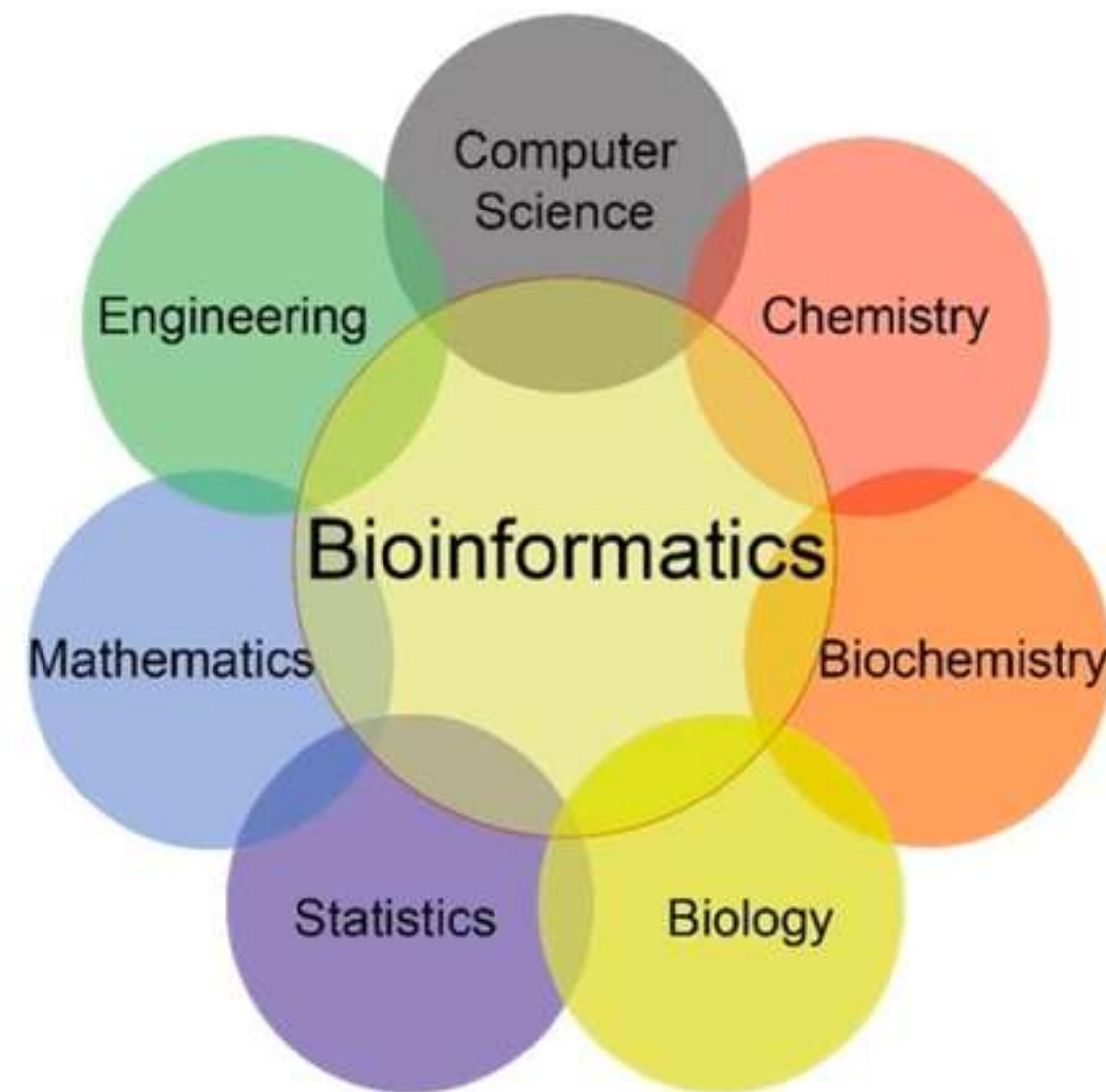
Количество данных в биологии и медицине растет экспоненциальными темпами



Динамика числа пользователей и объема данных (NCBI GenBank)

# Биоинформатика и Data Science

Биоинформатика - изучение информационных процессов в биотических системах.



# Дополнительные ссылки

- Бесплатные курсы - Stepik
- Курсы от Blastim ("Статистика, R и анализ данных", "Python и Linux для биоинформатиков")
- Институт Биоинформатики - курсы, переподготовка/магистратура

## Книги:

- Петер Шпорк. Читая между строк ДНК
- И.Б.Фефилова. Антивозрастная медицина. Современная энциклопедия