

ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

**ԼԻՐ ԹՈՄԱՍ, ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ ՏԻԳՐԱՆ,
ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ ԳԱԼԻՆԱ**

**ՄԱՐԴՈՒ
ԳԵՆԵՏԻԿԱՅԻ
ՀԻՄՈՒՆՔՆԵՐԸ**

**ԵՐԵՎԱՆ
ԵՊՀ ՀՐԱՏԱՐԱԿԶՈՒԹՅՈՒՆ
2020**

ՀՏԳ- 575
ԳՄԴ 28.04
L 640

*Հրատարակության է երաշխավորել ԵՊՀ կենսաբանության
ֆակուլտետի գիտական խորհուրդը:*

Խմբագիր՝

ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ, կենսաբանական գիտությունների դոկտոր,
պրոֆեսոր Ռ. Մ. Հարությունյան

Գրախոսներ՝

բժշկական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր
Է. Մ. Համբարձումյան
կենսաբանական գիտությունների դոկտոր
Ա. Ա. Առաքելյան

Հեղինակներ՝

Լիբ Թոմաս – Յենայի համալսարանական կլինիկա, Ֆրիդրիխ Շիլլերի անվան
համալսարան, Մարդու գենետիկայի ինստիտուտ, Ամ Կլինիկում 1,
D-07747 Յենա, Գերմանիա

Հարությունյան Տիգրան – Երևանի պետական համալսարան, Գենետիկայի և
բջջաբանության ամբիոն, Ալեք Մանուկյան 1, 0025 Երևան, Հայաստան

Հովհաննիսյան Գալինա – Երևանի պետական համալսարան, Գենետիկայի և
բջջաբանության ամբիոն, Ալեք Մանուկյան 1, 0025 Երևան, Հայաստան

L 640 **Մարդու գենետիկայի հիմունքները**/Լիբ Թոմաս, Հարությունյան Տիգ-
րան, Հովհաննիսյան Գալինա: -Եր., ԵՊՀ հրատ., 2020, 172 էջ:

Ձեռնարկում հանրամատչելի կերպով ներկայացվում է մաս գենետիկական խորհրդատվության անհրաժեշտության և դրա իրականացման նախադրյալների մասին տեղեկատվությունը, ինչն այսօր խիստ արդիական է Հայաստանի համար: Քննարկվում են մարդու բջիջներում գենոմի խմբագրման աշխատանքները, իրականացվող կլինիկական փորձարկումները, դրանց հեռանկարներն ու մարդու մոտ կիրառման էթիկայի խնդիրները:

Ձեռնարկը հասցեագրված է կենսաբանական և բժշկական մասնագիտությամբ ուսանողներին, ինչպես նաև մասնագետներին և առհասարակ մարդու գենետիկայով հետաքրքրվող անձանց:

ՀՏԳ 575
ԳՄԴ 28.04

ISBN 978-5-8084-2437-1

© ԵՊՀ հրատ., 2020

© Լիբ Թ., Հարությունյան Տ., Հովհաննիսյան Գ., 2020

Բովանդակություն

Նախաբան.....	5
1. ՄԱՐԴՈՒԹՅԱՆ ԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ՍԱՀՄԱՆՈՒՄԸ.....	6
2. ՄԱՐԴՈՒԹՅԱՆ ԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ԶԱՐԳԱՅՄԱՆ ՊԱՏՄՈՒԹՅՈՒՆԸ.....	8
2.1. ՆԱԽԱՄԵՆԴԵԼՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ.....	8
2.2. ՄԵՆԴԵԼՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ.....	9
2.3. ՄԵՆԴԵԼՅԱՆ ՕՐԵՆՔՆԵՐԻ ՎԵՐԱԲԱՅԱՀԱՅՏՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ.....	9
2.4. ԴԱՍԱԿԱՆ ԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ.....	10
2.5. ԳԵՆՈՍՏԻԿԱԿԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ.....	12
2.6. ԷՊԻԳԵՆՈՍԻԿԱՆ ՀԵՏԳԵՆՈՍՏԻԿԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ.....	14
3. ՄԱՐԴՈՒԹՅԱՆ ԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ԶՈՐՍ «Մ»-ԵՐԸ.....	15
3.1. ՄԵՆԴԵԼԻ ՕՐԵՆՔՆԵՐԸ.....	15
3.2. ՄԻՏՈՋ.....	16
3.3. ՄԵՅՈՋ.....	17
3.4. ՄՈՒՏԱՅԻՆԵՐ.....	18
4. ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ.....	19
4.1. ՏՈՀՄԱԲԱՆԱԿԱՆ ԾԱՌԻ ՎԵՐԼՈՒԹՅՈՒՆ.....	19
4.2. ԺԱՌԱՆԳԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍԱԿՆԵՐԸ.....	21
4.2.1. ՄԵՆԴԵԼՅԱՆ ԺԱՌԱՆԳԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ.....	22
4.2.2. ՈՉ ՄԵՆԴԵԼՅԱՆ ԺԱՌԱՆԳԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ.....	34
4.3. ԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ԽՈՐՀՐԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆ.....	49
5. ԲԶՋԱԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ.....	53
5.1. ԲՐՈՍՏՈՍՈՒՄԻՆ ՊԱՏՐԱՍՏՈՒԿՆԵՐԻ ՍՏԱՑՈՒՄԸ.....	55
5.2. ԴԱՍԱԿԱՆ ԲԶՋԱԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ.....	56
5.3. ԲՐՈՍՏՈՍՈՒՄՆԵՐԻ ՆԵՐԿԱՄԱՆ ՄԵԹՈԴՆԵՐ.....	60
5.4. ՄԱՐԴՈՒԹՅԱՆ ԲՐՈՍՏՈՍՈՒՄՆԵՐԻ ԱՆՎԱՆԱԿԱՐԳՈՒՄ.....	60
6. ՊՐԵՆԱՏԱԼ ԲԶՋԱԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ԱԽՏՈՐՈՇՈՒՄ.....	67
6.1. ԻՆՎԱԶԻՎ ԹԵՍԵՐ.....	68
6.2. ՈՉ ԻՆՎԱԶԻՎ ԹԵՍԵՐ.....	69
6.3. ԱՐՏԱՍՏՐԱՆԱՅԻՆ ԲԵՂԱՆԱՎՈՐՈՒՄ, ԻՐԱՎԱԿԱՆ ԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՄՆԵՐԸ.....	71
6.4. ՀՂԻՈՒԹՅԱՆ ԻՆՔՆԱԲԵՐԱԿԱՆ ԸՆԴՀԱՏՈՒՄ.....	73
7. ՊՈՍՆԱՏԱԼ ԲԶՋԱԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ԱԽՏՈՐՈՇՈՒՄ.....	75
7.1. ԲԶՋԱԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ԹԵՍԱՎՈՐՄԱՆ ՑՈՒՅՈՒՄՆԵՐԸ ԵՎ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՎՈՂ ՆՄՈՒՇՆԵՐԸ.....	75
7.2. ԲՐՈՍՏՈՍՈՒՄԻՆ ԱԲԵՈՒՑԻԱՆԵՐԻ ՏԵՍԱԿՆԵՐԸ.....	75
7.3. ԱՆԷՈՒՊԼՈՒԴԻԱՅԻՆ ՊԱՅՄԱՆԱՎՈՐՎԱԾ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇՆԵՐ.....	79
7.4. ԴԱՍԱԿԱՆ ԲԶՋԱԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ԱՄՓՈՓՈՒՄ.....	83
8. ՄՈԼԵԿՈՒԼԱՅԻՆ ԲԶՋԱԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ.....	85
8.1. FISH-ՁՈՒԴԵՐ.....	86
8.2. FISH-ՁՈՒԴԵՐԻ ՊԱՏՐԱՍՏՈՒՄ.....	89

8.3. FISH-ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՕՔՅԵԿՏՆԵՐԸ	90
8.4. FISH ՄԵԹՈԴԻ ԿԻՐԱՌՈՒՄԸ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԳԵՆԵՏԻԿԱՅՈՒՄ	91
8.5. FISH ՄԵԹՈԴԻ ԿԻՐԱՌՈՒՄԸ ԳԵՆԵՐԻ ԶԱՐՏԵԶԱՎՈՐՄԱՆ ՀԱՄԱՐ	92
8.6. FISH ՄԵԹՈԴԻ ԿԻՐԱՌՈՒՄԸ ԿԱՐԻՈՏԻՊԻ ԷՎՈԼՅՈՒՑԻԱՅԻՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՄԱՆ ՀԱՄԱՐ	92
8.7. FISH ՄԵԹՈԴԻ ԿԻՐԱՌՈՒՄԸ ՔՐՈՄՈՍՈՄՆԵՐԻ ՏԱՐԱԾԱԿԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՄԱՐ	92
8.8. FISH ՄԵԹՈԴԻ ԿԻՐԱՌՈՒՄԸ ԴՆԹ ԿՐԿՆՈՂՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԹՎԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՄԱՐ	95
9. ՈՒՌՈՒՑՔՆԵՐԻ (ԲԶԶԱ)ԳԵՆԵՏԻԿԱՆ	97
9.1. ՊՐՈՏՈՐՈՆԿԱԳԵՆԵՐ ԵՎ ՕՆԿԱԳԵՆԵՐ	98
9.2. ՈՒՌՈՒՑՔԱՅԻՆ ՍՈՒՊՐԵՍՈՐ ԳԵՆԵՐ	99
9.3. ՄՈՒՏԱՏՈՐ ԳԵՆԵՐ/ՈՒՊՐԱՅԻԱՅԻ ԳԵՆԵՐ	100
9.4. ԱՐՅԱՆ ԶԱՂՅԵՂ (ԼԵՅԿԵՄԻԱ)	100
9.5. ԶԱՂՅԵՂԻ ԱՌԱՋԱՅՄԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ	102
9.6. ԺԱՌԱՆԳԱԿԱՆ ԶԱՂՅԵՂԻ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇՆԵՐ	106
9.7. ՔՐՈՄՈՍՈՄԱՅԻՆ ԱՆԿԱՅՈՒՆՈՒԹՅԱՆ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇՆԵՐ	109
9.8. ՔՐՈՄՈՍՐԻՓՄԻՍ	117
10. ՄՈԼԵԿՈՒԼԱՅԻՆ ԳԵՆԵՏԻԿԱ	120
10.1. ՊԼԻՄԵՐԱԶԱՅԻՆ ՇՂԹԱՅԱԿԱՆ ՌԵԱԿՑԻԱ	120
10.2. ԲԼՈԹԻՆԳ	124
10.3. ԴՆԹ ՍԵՔՎԵՆԱՎՈՐՈՒՄ	126
10.4. ԴՆԹ-ՉԻՊԵՐԻ ՄԵԹՈԴՆԵՐ	129
10.5. ՄՈԼԵԿՈՒԼԱՅԻՆ-ԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ԱԽՏՈՐՈՇՈՒՄ	131
11. ՄԻԿՐՈԴԵԼԵՑԻԱՆԵՐԻ ԵՎ ՄԻԿՐՈԴՈՒՊԼԻԿԱՅԻԱՆԵՐԻ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇՆԵՐ	132
12. ԳԵՆԵՐԻ ՀԱՅՏՆԱԲԵՐՈՒՄ ԵՎ ՆԿԱՐԱԳՐՈՒՄ	136
13. ՄՈՒՏԱԳԵՆԵԶ	139
14. ՏԵՌԱՏՈԼՈԳԻԱ	147
15. ԳԵՆԱՅԻՆ ԹԵՐԱՊԻԱ	150
15.1. ԶԱՂՅԵՂԻ ԳԵՆԱՅԻՆ ԹԵՐԱՊԻԱ	153
16. ԷՊԻԳԵՆԵՏԻԿԱ	156
17. ՊՈՊՈՒԼՅԱՅԻՆ ԳԵՆԵՏԻԿԱ	160
17.1. ՀԱՅԵՐԻ ԷԹՆՈԳԵՆԵՏԻԿԱՆ	167
18. ԱՄՓՈՓՈՒՄ	169
19. ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ	170

Նախաբան

«Մարդու գենետիկայի հիմունքները» ձեռնարկի ստեղծումը հիմնված է ԵՊՀ կենսաբանության ֆակուլտետի գենետիկայի և բջջաբանության ամբիոնի ու Յենայի (Գերմանիա) մարդու գենետիկայի ինստիտուտի մոլեկուլային բջջագենետիկայի լաբորատորիայի միջև գրեթե երկու տասնամյակ տևող համագործակցության և ընկերության վրա: Ձեռնարկը ծանոթացնում է մարդու գենետիկայի զարգացման պատմությանը, ոլորտի հիմնական ուղղություններին, ինչպես նաև դրանց գիտական և կիրառական հնարավորություններին: «Մարդու գենետիկայի հիմունքները» ձեռնարկում ամփոփվում են նաև Յենայում մոլեկուլային բժշկության մագիստրոսական ծրագրի շրջանակներում ընթերցվող որոշ դասախոսություններ: Այս դասախոսությունների մի մասն ընթերցվում է նաև Գենետիկայի և բջջաբանության ամբիոնի մասնագետների կողմից ինչպես Յենայում, այնպես էլ ԵՊՀ-ում:

Ձեռնարկում հանրամատչելի կերպով ներկայացվում է նաև գենետիկական խորհրդատվության անհրաժեշտության և դրա իրականացման նախադրյալների մասին տեղեկատվությունը, ինչն այսօր խիստ արդիական է Հայաստանի համար: Քննարկվում են մարդու բջիջներում գենոմի խմբագրման աշխատանքները, իրականացվող կլինիկական փորձարկումները, դրանց հեռանկարներն ու մարդու մոտ կիրառման էթիկայի խնդիրները:

Ձեռնարկը հասցեագրված է կենսաբանական և բժշկական մասնագիտությամբ ուսանողներին, ինչպես նաև մասնագետներին և առհասարակ մարդու գենետիկայով հետաքրքրվող անձանց:

Հեղինակներ

1. Մարդու գենետիկայի սահմանումը

«Մարդու գենետիկան» ներառում է հետևյալ ուղղությունները.

- գենետիկական նյութի կառուցվածքը,
- գենետիկական ինֆորմացիայի պահպանումը, մշակումն ու փոխանցումը,
- գենետիկական ախտորոշումը (պրենատալ, պոստնատալ, ուռուցքների և այլն),
- ուռուցքների առաջացումն ու զարգացումը,
- գենետիկական խորհրդատվությունը,
- համախտանիշների ուսումնասիրումը,
- մեթոդների մշակումն ու կիրառումը,
- պոպուլյացիոն գենետիկան,
- մուտագենեզը,
- տեռատոլոգիան,
- (գենային) թերապիան,
- էպիգենետիկան,
- միջավայրի ազդեցությունը ժառանգականության վրա և այլն:

Մարդու գենետիկական հատկությունները կարող են նպաստել ինչպես պարզ վիրուսային վարակների (օրինակ՝ ընդհանուր մրսածություն), այնպես էլ ձեռքբերովի (օրինակ՝ քաղցկեղ) և ժառանգական հիվանդությունների (օրինակ՝ մոնոգեն հիվանդություններ) նկատմամբ անհատական զգայնության, իսկ որոշ դեպքերում՝ նաև կայունության զարգացմանը: Երբեմն «մարդու գենետիկան» սահմանվում է որպես բացառապես բժշկական մասնագիտություն, որը կիրառվում է գենետիկական խորհրդատվության ժամանակ բժիշկների կամ գենետիկ-խորհրդատուների կողմից: Ավելի լայն ըմբռնմամբ «մարդու գենետիկան», բժշկական խնդիրներից բացի, ներառում է նաև մարդու ժառանգականության տարբեր հիմնահարցեր:

Ընդհանուր առմամբ բարդ է գտնել «մարդու գենետիկայի» ամփոփիչ սահմանում, քանի որ այն ներառում է նաև քաղաքական և տնտեսական խնդիրներ: «Գերմաներեն կլինիկական բառարանում» (*Pschyrembel, de Gruyter, Berlin, 1998*) «մարդու գենետիկան» ներկայացված է որպես բժշկական և գենետիկական մասնագիտություն, որն

ընդգրկում է մարդու ժառանգման օրինաչափությունների ուսումնասիրումը, գենետիկական հիվանդությունների պատճառների և դրանց կանխարգելման կամ բուժման մեթոդների մշակումը:

2. Մարդու գենետիկայի զարգացման պատմությունը

Մարդկանց միջև ժառանգական տարբերությունների մասին նախագիտական պատկերացումների սկիզբը դրվել է Հին Հունաստանում, որտեղ առաջ քաշվեց հատկանիշների ժառանգման առաջին տեսությունը՝ պանգենեզը: Մարդու գենետիկայի զարգացման պատմությունը բաժանվում է մի քանի պատմական փուլերի:

2.1. Նախամենդելյան ժամանակաշրջան

Ք.ա.~500-ական թթ.: Հույն փիլիսոփա Անաքսագորասը մշակել է նախածագման տեսությունը. էմբրիոնը նախաձևավորվում է հայրական սերմում, գոյություն ունեն արական և իգական սերմեր, որոնք տեղակայվում են տարբեր սերմնարաններում:

Ք.ա. ~350-ական թթ.: Հույն փիլիսոփա Արիստոտելը պնդում էր, որ միայն սերմնահեղուկն է պարունակում մարդու ստեղծման համար կարևոր գործոնները, իգական օրգանիզմն անհրաժեշտ է միայն էմբրիոնի սնուցման համար:

Ք.ա. ~40-ական թթ.: Հռոմեացի փիլիսոփա Լուկրեցիուսի «*Բնության երևույթների էությունը*» (*De rerum natura*) գրքում նշվում է. «Ձվակները նման են իրենց ծնողներին և/կամ իրենց նախնիներին: Դրա պատճառն այն է, որ ծնողները կամ նախնիներն իրենց մարմնում ունեն անվերջ քանակությամբ ատոմների խառնուրդներ, որոնք ժառանգվում են հայրերից և նախահայրերից իրենց զավակներին»:

Հին դարերից մինչև միջնադար: Առաջ է քաշվում արիոգենեզի տեսությունը: Ենթադրվում է, որ որոշ հիվանդություններ, ինչպիսիք են ժանտախտն ու խոլերան, առաջանում են վատ հոտ ունեցող օղից: Այլ հիվանդություններից էր մաս մալարիան (խտալերեն՝ mala aria – վատ օդ): Կային նաև այլ ենթադրություններ, ըստ որոնց՝ ճանճերն առաջանում են հին պանրից, տիգերը՝ քրտինքից, իսկ կարիճները, կրետները և մկները՝ փառղ մսից:

~1600-ական թթ.: Մշակվում են առաջին մանրադիտակները, 1665 թ. բացահայտվում է բուսական բջիջը, որը դիտարկվում է որպես կյանքի գոյության միավոր:

1861 թ. Լուի Պաստյորը ցույց է տալիս, որ եռացված կաթում չեն առաջանում բակտերիաներ (*Omne vivum ex vivo – կյանքն առաջանում է միայն կյանքից*):

2.2. Մենդելյան ժամանակաշրջան

1854-1866 թթ.: Օգոստինյան քահանա Գրեգոր Յոհանես Մենդելը (1822-1884 թթ.) փորձեր է կատարում ոլոռի վրա և բացահայտում ժամանակակիցության կամ մենդելյան երեք օրենքները: Սակայն տպագրված հոդվածը լայն տարածում չի գտնում գիտական հանրության շրջանակում:

1859 թ.: Զարլզ Դարվինը տպագրում է «Տեսակների առաջացումը բնական ընտրությամբ» գիրքը: Դարվինն ընթերցում է Մենդելի տպագրած հոդվածը, սակայն չի տեսնում կապն իր բացահայտման հետ:

1869 թ.: Ֆրիդրիխ Միշերը կորիզից անջատում է քրոմատինի հիմնական բաղադրիչ հանդիսացող թթվային հատկությամբ միացություն:

1879 թ.: Վալտեր Ֆլեմինգը՝ բջջագենետիկայի հիմնադիրը, կիրառում է «քրոմատին» և «միտոզ» տերմինները՝ հիմնվելով մանրադիտակային հետազոտությունների վրա:

1883 թ.: Ֆրենսիս Գալտոնն (Զարլզ Դարվինի զարմիկը) առաջարկում է «մարդկանց ռասայի կատարելագործում» հասարակության և պետության կողմից որոշակի գործողությունների միջոցով: Նա եվգենիկայի հիմնադիրն է:

1888 թ.: Հենրիխ Վիլհելմ Վալդեյերն առաջարկում է գործածել «քրոմոսոմ» (ներկվող մարմնիկ) բառը:

2.3. Մենդելյան օրենքների վերաբացահայտման ժամանակաշրջան

1900 թ.: Կառլ Կոռենսը, Էրիխ Ֆոն Չերմակը և Հուգո դե Վրիզը վերաբացահայտում են Մենդելյան օրենքները:

Դե Վրիզը *Solanaceae* ցեղի բույսերի մոտ բացահայտում է, որ նոր ֆենոտիպ կարող է դրսևորվել գենում պատահական փոփոխության արդյունքում և այս երևույթը կոչում է մուտացիա (լատիներեն՝ *mutatio* – փոփոխություն):

1902/1903 թթ.: Վալտեր Սատտոնն ու Թեոդոր Բովերին առաջարկում են հատկանիշների ժառանգման քրոմոսոմային տեսությունը, համաձայն որի՝ Մենդելյան «ժառանգականության գործոնները» տեղակայված են քրոմոսոմներում:

Սատտոնը բացահայտել է նաև քրոմոսոմների «կրճատող կրկնապատկման»՝ մեյոզի կենսաբանական նշանակությունը, որը նկարագրվել էր 1883 թ. Էդուարդ Յոզեֆ Լուի-Մարի վան Բենեդենի կողմից:

1905 թ.: Վիլյամ Բեյթսոնը կիրառում է «գենետիկա» տերմինը:

1909 թ.: Վիլիելմ Յոհանսենը ներկայացնում է գենի՝ որպես հատկանիշների ժառանգական ինֆորմացիայի կրիչի մասին միտքը և մշակում «ֆենոտիպ» ու «գենոտիպ» հասկացությունները:

1910 թ.: Թոմաս Հանք Մորգանը կրկնում է Մենդելի փորձերը *Drosophila melanogaster* պտղաճանճի մոտ: Այս մոդելային օրգանիզմը համապատասխանում էր տարբեր գեներով և դրանց համակցություններով պայմանավորված ֆենոտիպային դրսևորումների ուսումնասիրման համար: Նա ցույց տվեց, որ գեները «շարված են քրոմոսոմներում հոլունքների պես»: Մորգանը մշակում է գեների քարտեզավորման մեթոդը *Drosophila* պտղաճանճի մոտ: Այսպիսով՝ գենետիկական քարտեզներում հեռավորության միավորը նրա պատվին կոչվում է սանտի-Մորգան (սՄ):

2.4. Դասական գենետիկայի ժամանակաշրջան

1914 թ.: Թեոդոր Բովերին մշակում է քաղցկեղների առաջացման և զարգացման քրոմոսոմային տեսությունը, որի հիմնական դրույթները հետագայում հաստատվեցին:

1915-1945 թթ.: ԱՄՆ-ում և Եվրոպայում սկսվում են մտավոր հետամնացությամբ անձանց հարկադրված ստերիլիզացման ծրագրեր՝ առանց ճշգրիտ պատկերացում ունենալու գենի մասին՝ հիմնվելով Գալտոնի եվգենիկայի գաղափարների վրա: Ադոլֆ Հիտլերը «Իմ պայքարը» (Mein Kampf) գիրքը գրելիս 1924-1925 թթ. ոգեշնչված էր Գալտոնի գաղափարներով:

1921 թ.: Թեոֆիլուս Փեյնթերը «Science» գիտական ամսագրում տպագրում է առաջին հոդվածը, որտեղ ցույց է տալիս, որ մարդիկ ունեն 48 քրոմոսոմ, ինչպես մյուս խոշոր, մարդանման կապիկները:

1941 թ.: Էդվարդ Թեյթումն ու Ջորջ Բիլլը ապացուցում են, որ գենետիկ կոդավորում են սպիտակուցներ, այսպես առաջ քաշվեց «մեկ գեն՝ մեկ սպիտակուց» գաղափարը:

1944 թ.: Թեոդոր Էյվերին և համահեղինակներն իրականացնում են *Pneumococcus* բակտերիայի մոտ տրանսֆորմացիայի փորձ: Նրանք եզրակացնում են, որ ԴՆԹ-ն, այլ ոչ թե սպիտակուցներն են գենետիկական ինֆորմացիայի կրողը:

1949 թ.: Էրվին Չարգաֆը բացահայտում է, որ ադենոզինն ու քիմիկը, ցիտոզինն ու գուանինը ԴՆԹ-ում առկա են 1:1 հարաբերությամբ: Սակայն նա չընկալեց այս երևույթի կենսաբանական նշանակությունը:

1951 թ.: Ռոզալինդ Ֆրանկլինն ու Մորիս Ուիլկինսը ստանում են ԴՆԹ բյուրեղների ռենտգենյան պատկերները՝ մոտենալով ԴՆԹ կառուցվածքի բացահայտմանը:

1952 թ.: Տաո Հսուն հաստատում է Փեյնթերի 1921 թ. կատարված եզրակացությունը, ըստ որի՝ մարդիկ ունեն 48 քրոմոսոմ: Դա սխալ էր, սակայն հարկ է նշել, որ Հսուն առաջինն է, որը ներդրել է քրոմոսոմների պատրաստման ժամանակ հիպոտոնիկ լուծույթով բջիջների մշակումը, ինչը կարևոր առաջընթաց էր:

1953 թ.: Հիմնվելով Ֆրանկլինի և Ուիլկինսի տվյալների վրա՝ Ջեյմս Ուոթսոնը և Ֆրենսիս Կրիկը մշակում են ԴՆԹ երկպարույր կառուցվածքային մոդելը:

1956 թ.: Ջո Հան Թիլոն և Ալբերտ Լևանը ցույց են տալիս, որ մարդիկ ունեն 46, այլ ոչ թե 48 քրոմոսոմ: Սա մարդու ուռուցքների և ժառանգական հիվանդությունների բջջագենետիկական ախտորոշման սկիզբն է: Մինչ 1965 թվականը մշակվում են քրոմոսոմների ստացման ստանդարտ մեթոդներ:

1957 թ.: Ֆրենսիս Կրիկը ձևակերպում է մոլեկուլային կենսաբանության «առանցքային դոգման». գենետիկական ինֆորմացիան ԴՆԹ-ից փոխանցվում է ՌՆԹ-ի միջոցով և դրսևորվում սպիտակուցի տեսքով:

1958 թ.: Մեթյու Մեզելսոնն ու Ֆրանկլին Սթալն ապացուցում են ԴՆԹ կիսակոնսերվատիվ կրկնապատկան մեխանիզմը:

1965 թ.: Մարշալ Նիրենբերգը բացահայտում է գենետիկական կոդը. երեք նուկլեոտիդային հիմք կոդավորում է մեկ ամինաթթու (տրիպլետային կոդ):

1968-1971 թթ.: Մինչև 1960-ական թթ. ավարտը քրոմոսոմների ուսումնասիրման համար կիրառվում էին ներկման միայն երեք մեթոդ՝

Ֆյուզենի, Օրցեիմի կամ Գիմզայի մեթոդները: 1968 թ. Լոր Ջեքը մշակում է քրոմոսոմային բենդավորման՝ շերտավոր ներկման մեթոդը (Չ-բենդավորում): 1971 թ. դոկտոր Սիբրայթը մշակում է G-բենդավորման մեթոդը, ինչի շնորհիվ հնարավոր է դառնում ուսումնասիրել ներքրոմոսոմային և միջքրոմոսոմային խաթարումները:

2.5. Գենոմիկայի ժամանակաշրջան

1969 թ.: Մարի Լու Պարոյուի և Ջոզեֆ Գալի կողմից մշակվում է ռադիոակտիվ *in situ* հիբրիդիզացման մեթոդը (տե՛ս https://www.youtube.com/watch?v=OvSdfRe_qAI):

1973 թ.: Սթենլի Կոհենը և Հերբերտ Բոյերը բակտերիալ բջջի մեջ ներմուծում են օտարածին ԴՆԹ, ինչը սկիզբ է դնում գենային տեխնոլոգիաների ժամանակաշրջանին:

1983 թ.: Քերի Մյուլլիսը մշակում է պոլիմերազային շղթայական ռեակցիան (ՊՇՌ), որի համար 1993 թ. ստանում է Նոբելյան մրցանակ:

1984 թ.: Ալեք Ջեֆրիսը պատահաբար բացահայտում է, որ մալոլիկ տարբերվում են միմյանցից ԴՆԹ միկրոսատելիտային հաջորդականություներով (2-6 նուկլեոտիդ երկարությամբ) և մշակում է «գենետիկական մատնահետքերի» մեթոդը:

1986-1988 թթ.: Դեն Փինքելը և համահեղինակները մարդու քրոմոսոմների ուսումնասիրման համար մշակում են ոչ ռադիոակտիվ ֆլյուորեսցենտ *in situ* հիբրիդիզացման (անգլերեն՝ fluorescence *in situ* hybridization – FISH) մեթոդը:

1992 թ.: Օլլի Կալիոնինեմիի և համահեղինակների կողմից մշակվում է համեմատական գենոմային հիբրիդիզացիայի մեթոդը (անգլերեն՝ comparative genomic hybridization – CGH), իսկ 2002 թ. ստեղծվում է ԴՆԹ-չիպերի վրա հիմնված տարբերակը (անգլերեն՝ array CGH կամ aCGH):

1996 թ.: Սիլասյել Շփեյքերի և համահեղինակների կողմից ներկայացվում է Multiplex-FISH (M-FISH) մեթոդը, զուգահեռաբար էվելին Շրյոկը տպագրում է սպեկտրալ կարիոտիպավորման վերաբերյալ առաջին հոդվածը: Երկու մեթոդներն էլ բույլ են տալիս հայտնաբերել բարդ քրոմոսոմային խաթարումները FISH մեթոդով՝ ներկելով մարդու բոլոր քրոմոսոմները տարբեր ֆլյուորոքրոմների համակցությամբ ստացվող 24 գույներով:

1992-2010 թթ.: Մշակվում են FISH մեթոդի տարբեր տեսակներ, որոնք թույլ են տալիս բացահայտել ներքրոնոսոմային աբեռացիաները:

1995 թ.: Քրեյգ Վենտերն առաջին անգամ սեքվենավորում է *Haemophilus influenzae* բակտերիայի ամբողջ գենոմը:

1997 թ.: Առաջին անգամ ամբողջությամբ սեքվենավորվում է էուկարիոտ օրգանիզմի՝ *Saccharomyces cerevisiae* գենոմը:

1997 թ.: Յան Վիլմութը հաջողությամբ կլոնավորում է հասուն կենդանուն՝ Դոլլի ոչխարին:

1998 թ.: Սեքվենավորվում է լայնորեն կիրառվող մոդելային օրգանիզմ՝ *Caenorhabditis elegans* նեմատոդի գենոմը:

2000 թ.: Ամբողջությամբ սեքվենավորվում են *Arabidopsis thaliana* բույսի և *Drosophila melanogaster* պտղածանձի գենոմները:

2001 թ.: *Nature* և *Science* գիտական հանդեսներում հրապարակվում են «Մարդու գենոմ» ծրագրի (Human Genome Project – HUGO) շրջանակներում և Քրեյգ Վենտերի լաբորատորիայում (*Celera Genomics*) իրականացված մարդու գենոմի առաջին ամբողջական սեքվենավորման արդյունքները:

2000-2010 թթ.: Մարդու գենետիկայում կիրառվող հիմնական մեթոդը aCGH-ն է, որի միջոցով մարդու գենոմում բացահայտվում են հարյուրավոր էուքրոմատինային ԴՆԹ կրկնողությունների թվի փոփոխություններ (անգլերեն՝ copy number variant – CNV), որոնց կենսաբանական նշանակությունը հայտնի չէր:

2010 թ.: Քրեյգ Վենտերի լաբորատորիայում վերստեղծվում է առաջին սինթետիկ օրգանիզմը՝ *Mycoplasma mycoides* բակտերիան:

2012-2015 թթ.: Մշակվում է գենոմի խմբագրման նոր տեխնոլոգիա՝ CRISPR-Cas9 համակարգը, որը Շուքրատ Միտալիպովն առաջին անգամ կիրառում է մարդու էմբրիոնում *MYBPC3* գենի մուտացիայի շտկման նպատակով:

2010-2020 թթ.: Մոլեկուլային կենսաբանության հիմնական մեթոդը դառնում է հաջորդ սերնդի սեքվենավորումը:

2.6. Էպիգենոմիկա. Հետգենոմային ժամանակաշրջան

1990-2019 թթ.: Լ. Հ. Լոմեյը և ուրիշներ թերսնուցմամբ տառապող ծնողների սերունդներում բացահայտեցին կայուն էպիգենետիկական փոփոխություններ: Այսպիսով՝ էպիգենետիկան սկիզբ տվեց գենետիկական մեխանիզմների նոր ընկալմանը:

1990-2019 թթ.: Ջոն Գուրդենը հաջողությամբ իրականացնում է կորիզի փոխապատվաստում և բջիջների վերածրագրավորում:

2010-2019 թթ.: **Ենթադրություն.** *Էպիգենետիկական փոփոխությունները (ներառյալ միկրոՌՆԹ-ի մակարդակում) կարող են հանդիսանալ էվոլյուցիայի ընթացքում հարմարվողականության նախնական փուլը: Այս փոփոխությունները «ինչ-որ կերպ» կայունանում են և պահպանվում ԴՆԹ-ում:*

2016-2019 թթ.: Հայտնաբերվում են բազմաթիվ միկրոՌՆԹ-ներ և այլ ՌՆԹ-ներ: Վերանում է «անկարևոր ԴՆԹ»-ի (junk-DNA) գաղափարը:

2015-2018 թթ.: Չինացի գիտնականները պնդում են, որ գենետիկորեն խմբագրել են նորածին գույգերի գենոմները CRISPR-Cas9 համակարգի միջոցով՝ երեխաներին հայրական ՉԻԱՀ-ի վարակից պաշտպանելու համար: Այդ աշխատանքը ենթարկվում է սուր քննադատության, իսկ գիտական ղեկավարը՝ Հե Յգյանկույը դատապարտվում է երեք տարվա ազատազերկման և տուգանվում 430 հազ. ԱՄՆ դոլարի չափով:

3. Մարդու գենետիկայի չորս «Մ»-երը

Մարդու գենետիկայի ուսումնասիրությունների առանցքը կազմում են Մենդելի օրենքները, միտոզը, մեյոզը և մուտագիաները:

3.1. Մենդելի օրենքները

Գրեգոր Յոհան Մենդելը (1822-1884 թթ.) Օգոստինյան վանական է, ֆիզիկոս, որը չափազանց հետաքրքրված էր օդերևութաբանությամբ, մեղվապահությամբ և ժառանգականության օրինաչափություններով:

Վիեննայում ուսուցանել է ֆիզիկա պրոֆեսոր Քրիստիան Դոպլերի (Դոպլերի էֆեկտ) դեկավարությամբ: Հետագայում մեծ դժվարությամբ դարձել է ֆիզիկայի ուսուցիչ Բռնոյի վանքում:

Մենդելին հաջողվել է ուսումնասիրել հատկանիշների ժառանգականությունը կարմիր կամ սպիտակ ծաղիկներ ունեցող, դեղին կամ կանաչ սերմերով ոլոռի մոտ (ընդհանուր առմամբ ուսումնասիրել է 6 անկախ հատկանիշ):

Մենդելի հետազոտություններից բխում են հետևյալ գաղափարները.

- հատկանիշները ժառանգվում են գեների միջոցով,
- գեները ներկայացված են զույգերով՝ ալելներով: Դրանք կարող են լինել ռեցեսիվ (*a*) և դոմինանտ (*A*),
- ծնողական առանձնյակներից յուրաքանչյուրը հաջորդ սերնդին փոխանցում է իր ալելներից մեկը: Ալելների ժառանգումը տեղի է ունենում պատահականության սկզբունքով ($1/2$),
- ֆենոտիպը որոշվում է երկու ալելներով (գենոտիպ)՝ դոմինանտ ալելի ֆենոտիպային գերակշռմամբ: Ռեցեսիվ ալելը կարող է ազդել ֆենոտիպի վրա գենոտիպում երկու օրինակով համոդիպելու դեպքում:

Օրենք 1: Միակերպության օրենք

Հոմոզիգոտ առանձնյակների սերունդը նման է երկու ծնողական առանձնյակի: Դոմինանտ-ռեցեսիվ ժառանգականության դեպքում սերնդի մոտ դրսևորվում են դոմինանտ ալելով ծնողական առանձնյակի

հատկանիշները: Ռեցեսիվ ալելներն առկա են գենոտիպում, սակայն չեն դրսևորվում այս սերնդի մոտ:

Օրենք 2: Գեների անկախ բաշխման օրենք

Հետերոզիգոտ առանձնյակների սերունդները միակերպ չեն. առաջանում են ֆենոտիպորեն տարբերվող առանձնյակներ՝ որոշակի հաճախականությամբ.

- դոմինանտ-ռեցեսիվ հատկանիշներ՝ 3:1 հարաբերությամբ,
- միջանկյալ ժառանգում՝ 1:2:1 հարաբերությամբ:

Օրենք 3: Հադկանիշների ճեղքավորման օրենք

Մենդելը, խաչասերելով մաս մի քանի հատկանիշներով տարբերվող բույսերի ծնողական առանձնյակներ, բացահայտեց, որ այդ հատկանիշների տարբեր համակցությունները (օրինակ՝ սերմի գույնը և ձևը) կարող են դրսևորվել միևնույն սերնդի մոտ: Դա հնարավոր էր միայն այն դեպքում, եթե այս հատկանիշները միմյանց հետ կապված չէին, այսինքն՝ գտնվում էին տարբեր քրոմոսոմներում: Այսպիսով՝ առանց իմանալու քրոմոսոմների կամ գեների բնույթի մասին Մենդելը կանխատեսեց և ապացուցեց երկուսի գոյությունը:

Հիմնվելով Մենդելի օրենքների վրա՝ տարբերում են հատկանիշների ժառանգման երկու հիմնական տեսակ՝ **մենդելյան և ոչ մենդելյան** (Գլուխ 4.2.):

3.2. Միտոզ

Միտոզը՝ բջջի կամ կորիզի կիսումը, բացահայտվել է 1835 թ. (Հյուգո ֆոն Մոլ) կանաչ ջրիմուռների մոտ, ինչի վրա հիմնված է Ռուդոլֆ Վիրխովի «յուրաքանչյուր կենդանի բջիջ առաջանում է միայն կենդանի բջջից» (լատիներեն՝ *Omnis cellula e cellula*) հայտնի արտահայտությունը: Հետագայում Լուի Պաստյորը սահմանել է. «Կյանքը կարող է առաջանալ միայն կյանքից» (լատիներեն՝ *Omne vivum ex vivo*):

Միտոզը (հունարեն – μέτος՝ թել) կորիզի բաժանման գործընթացն է եուկարիոտ բջիջներում (մաս կարիոկիներ): Ինտերֆազում ԴՆԹ-ն և քրոմոսոմները կրկնապատկվում են, հետևաբար միտոզից հետո դուստր բջիջները կրում են միատեսակ (իդենտիկ) քրոմոսոմային գույգեր:

Մարդու մարմնի բջիջների ընդհանուր թիվը կազմում է մոտ 37 տրիլիոն: Որպես կանոն, բջջագենետիկական ախտորոշման ժամանակ ու-

սումնասիրվում է բոլոր բջիջների մոտ 0.0000000000037%-ը, ինչի հետևանքով հաճախ թերագնահատվում են մոզաիկ դեպքերը:

3.3. Մեյոզ

Մեյոզը (հունարեն՝ *meiosis* – կրճատել, պակասեցնել) բջջի բաժանման յուրահատուկ մեխանիզմ է, որի արդյունքում քրոմոսոմների դիպլոիդ թիվը կրկնակի կրճատվում է՝ դառնալով հապլոիդ, և ձևավորվում են գամետներ: Տեղի է ունենում նաև մայրական և հայրական գենոմների միջև ռեկոմբինացիա: Տարբերում են մեյոզի բաժանման I և II փուլերը, որի արդյունքում մեկ բջջից առաջանում են ծնողական բջջից գենետիկորեն տարբերվող չորս գամետներ: Մեյոզի ընթացքում յուրաքանչյուր քրոմոսոմ ունի մվագագույնը մեկ քիսզմ (հոմոլոգ քրոմոսոմների միջև սպիտակուցային կառույց, որն ապահովում է քրոսինգովերի իրականացումը):

Մեյոզի ընթացքում արական և իգական գամետները ձևավորվում են տարբեր կերպ: Իգական օրգանիզմում օոցիտները տասնամյակներ շարունակ կարող են մնալ մեյոզի I փուլում: Մեռահասուն օրգանիզմում մեյոզի I փուլն ավարտվում է օվուլյացիայից մեկ օր առաջ, ձևավորվում է երկրորդային օոցիտ: Մեյոզի I փուլի ավարտից հետո անմիջապես ակտիվանում է Cdk1 կինազն, որն արգելակում է նախառեպլիկացիոն կոմպլեքսների ձևավորումը, հետևաբար՝ ԴՆԹ ռեպլիկացիան: Օվուլյացիայից հետո երկրորդային օոցիտը ձերբակալվում է մեյոզի II փուլի մետաֆազում և ավարտում ցիկլը միայն բեղմնավորման դեպքում, մինչդեռ արական օրգանիզմում սպերմատոգոնիդները ձևավորվում են շարունակաբար *de novo*: Այսպիսով՝ քրոմոսոմների տարամիտման խաթարումներ առավել հաճախ հանդիպում են (տարեց) կանանց գամետներում, իսկ կետային մուտացիաները՝ (տարեց) տղամարդկանց մոտ:

3.4. Մուտացիաներ

Գեներտիկայում «մուտացիա» տերմինն առաջին անգամ կիրառել է Հուգո դե Վրիզը: Մուտացիաները պայմանավորված են բջջում ԴՆԹ նուկլեոտիդային հաջորդականության փոփոխությամբ կամ քրոմոսոմային խաթարումներով:

Մուտացիաները, փոփոխելով ԴՆԹ-ում կոդավորված գեներտիկական ինֆորմացիան, կարող են հանգեցնել ֆենոտիպի փոփոխությանը: Տարբերում են սեռական (կարող են ժառանգվել) և սոմատիկ (սահմանափակվում են տվյալ օրգանիզմով) բջիջների մուտացիաներ, գենոմային (պոլիպլոիդիա, քրոմոսոմների տրիսոմիաներ, մոնոսոմիաներ), քրոմոսոմային (դելեցիա, դուպլիկացիա, տրանսլոկացիա, ինսերցիա, ինվերսիա) և գենային մուտացիաներ (բջջագեներտիկորեն անտեսանելի դելեցիա, դուպլիկացիա, տրանսլոկացիա, ինսերցիա, ինվերսիա, ինչպես նաև եռնուկլեոտիդային էքսպանսիաներ): Ըստ մուտացիայի առաջացման բնույթի՝ տարբերում են սպոնտան և մակածված մուտացիաներ: Սպոնտան մուտացիաները կարող են առաջանալ ԴՆԹ ռեպլիկացիայի սխալների, նուկլեոտիդային հիմքերի դեպուրինացման կամ դեպիրիմիդինացման, սահող շղթայի սխալ գոյգավորման արդյունքում, ինչպես նաև տրանսպոզիզիաների հետևանքով: Յուրաքանչյուր օր մարդու յուրաքանչյուր բջջում տեղի են ունենում սպոնտան դեպուրինացման 2.000-10.000 դեպքեր:

Մակածված մուտացիաներն առաջանում են մուտագենների և/կամ գենաթույների ազդեցությամբ, որոնք բաժանվում են երեք հիմնական խմբի՝ ֆիզիկական (օրինակ՝ ճառագայթում), քիմիական (օրինակ՝ միկոտոքսիններ) և կենսաբանական (օրինակ՝ միտոքոնդրիումային ԴՆԹ ինսերցիաները):

Մուտացիաները գենոմի կայուն փոփոխություններն են, որոնք կարող են առաջացնել հիվանդություններ կամ ֆենոտիպային տարբերություններ՝ պոլիմորֆիզմներ (օրինակ՝ կպած կամ ազատ ականջախեցի, Դարվինի թմբիկը, «այրիի» կատարը, «հիչհայքերի» բութ մատ, լեզուն օղակաձև ծալելու հատկությունը; Գլուխ 16): Պոլիմորֆիզմը սահմանվում է որպես ԴՆԹ հաջորդականության փոփոխություն, որը հանդիպում է պոպուլյացիայում 1 % (պայմանական արժեք) կամ ավելի բարձր հաճախականությամբ: Եթե պոպուլյացիայում պոլիմորֆիզմը հանդիպում է բարձր հաճախականությամբ, ապա այն ունի չեզոք կամ

դրական նշանակություն: Հետաքրքիր է, որ մեկ նուկլեոտիդի փոփոխությամբ որոշ պոլիմորֆիզմներ կարող են դաավել նաև հիվանդություն առաջացնող մուտացիաների շարքին՝ կախված գենոտիպից և պոպուլյացիայից (օրինակ՝ մանգաղաբջջային անեմիան):

Բոլոր վերը նշված երևույթների հիմքում ընկած է ԴՆԹ-ում նուկլեոտիդների հաջորդականության փոփոխությունը, որը հանգեցնում է տարբեր ալելների ձևավորմանը:

4. Բժշկական գենետիկա

Բժշկական գենետիկան ուղղված է գենետիկական հիմք ունեցող հիվանդությունների ճշգրիտ ախտորոշմանը: Նախնական ախտորոշումն իրականացվում է ֆենոտիպի՝ կլինիկական ախտանիշների (հունարեն՝ *kline* – մահճակալ և *geneá* – առաջացած) վերլուծության հիման վրա:

Բժիշկը վերլուծում է հիվանդի գանգատները, ախտորոշում է հիվանդությունը, որի վրա էլ հիմնվում է բուժումը: Բոլոր փուլերում որոշումները կայացվում են բժշկի կողմից: Սակայն երբ հիվանդը դիմում է բժիշկ-գենետիկի, ապա հիվանդության գենետիկական պատճառները փնտրվում են հիվանդի հետ միասին: Գենետիկական խորհրդատվության ընթացքում հիվանդը տեղեկացվում է սեփական հիվանդության գենետիկական պատճառների մասին, և, ի վերջո, նա ինքն է որոշում իր հիվանդության բուժմանն առնչվող գործողությունները: Այստեղ բժիշկ-գենետիկը որոշում է, թե ինչ գենետիկական թեստեր պետք է կիրառվեն տվյալ հիվանդության ախտորոշման համար և առաջարկում դրանք հիվանդին: Առաջին փուլում իրականացվում է տոհմաբանական ծառի վերլուծություն:

4.1. Տոհմաբանական ծառի վերլուծություն

Հիվանդի տոհմաբանական ծառը կառուցվում է նրա հետ խորհրդակցության միջոցով՝ քննելով ընտանեկան պատմությունը:

- Վերլուծվում են ազգականների միջև կապերը:
- Ինչպիսի՞ ախտանշաններ կամ հիվանդություններ են հայտնի:
- Ո՞ր տարիքում են մահացել տարբեր ազգականները և այլն:

Հարկ է նշել, որ տոհմաբանական ծառի «կմախքը» կառուցվում է ֆենոտիպի հիման վրա: Գենոտիպի վրա հիմնված տոհմաբանական ծառը կարող է կառուցվել միայն համապատասխան բջջագենետիկական կամ մոլեկուլային վերլուծությունից հետո:

Հիմնվելով տոհմաբանական ծառի վրա՝ կարելի է հաշվարկել հիվանդության կրկնության կամ հետագա հանդիպման ռիսկ, ուստի անհրաժեշտ է.

→ գենետիկական խորհրդատվության ընթացքում տոհմաբանական ծառի կառուցում,

→ նվազագույնը մինչև 3 սերունդների մասին տեղեկություն:

Որքան մեծ լինի տոհմաբանական ծառը, այն այնքան ավելի շատ տեղեկատվություն կպարունակի:

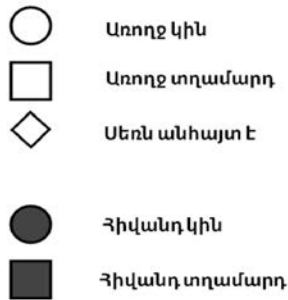
Ընդհանրացնելով՝ կարելի է ասել, որ գենետիկական խորհրդատվությունն անհրաժեշտ է ժառանգական հիվանդության պատճառի՝ գենի բացահայտման համար: Գենը կարող է լինել դոմինանտ, ռեցեսիվ, կամ էլ կոդոմինանտ (օրինակ՝ մարդու արյան խմբերը կոդավորող ալելները): Ավելի լավ պատկերացնելու համար, թե ինչպես են երկու ծնողների տարբեր ալելներ համակցվում սերնդի մոտ, կառուցում են Պենետի ցանցը (եթե աուտոսոմ-դոմինանտ հատկանիշ է՝ $aa =$ առողջ; $Aa =$ հիվանդ):

հայրական մայրական	a	a
A	aa	aa
A	Aa	Aa

Պենետի աղյուսակ՝ մեկ գենի երկու ալելների համար: Այն կարող է ավելի բարդ լինել, եթե ներգրավված են մի քանի գեներ և ալելներ, օրինակ՝ բազմագեն ժառանգման դեպքում (Գլուխ 4.2.2.բ):

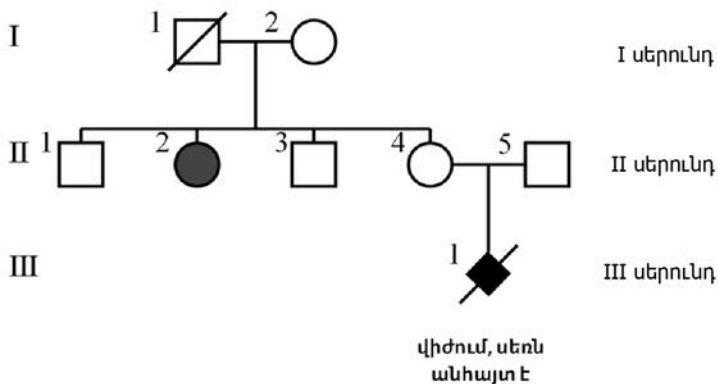
Ուսումնասիրվող գեները կարող են տեղակայված լինել մարդու 22 աուտոսոմ քրոմոսոմների կամ սեռական քրոմոսոմների վրա: Այսպիսով՝ տարբերում են նաև աուտոսոմային և գոնոսոմային ժառանգականություն:

Տոհմաբանական ծառի կառուցման նպատակով կիրառվում են տարբեր նշաններ: Դատարկ օղակ՝ իգական սեռի համար, դատարկ քառակուսին՝ արական, ռոմբաձև՝ անհայտ սեռի դեպքում, ներկված օղակ կամ ներկված քառակուսի՝ հիվանդի համար և այլն (նկար 1):



Նկար 1. Տոհմաբանական ծառի կառուցման համար կիրառվող հիմնական նշաններ

Նկար 2-ում պատկերված է երեք սերունդների վերլուծությամբ տոհմաբանական ծառի օրինակ:



Նկար 2. 3 սերնդից կազմված տոհմաբանական ծառ:
I/1 և III/1 անհատները հիվանդ են:

Տոհմաբանական ծառի վերլուծությունը մանրամասնորեն ներկայացված է «Մարդու գենետիկայի մեթոդներ» (Զալինյան, Կիրակոսյան, 2014) գրքում:

4.2. Ժառանգականության տեսակները

Դեռևս հին դարերից հայտնի էր, որ ժառանգական հիվանդությունը կարող է առկա լինել ընտանիքում, սակայն ծնողներից չփոխանցվել

իրենց երեխաներին: Ավելի լավ պատկերացնելու համար, թե ինչպես է դա տեղի ունենում, ժառանգական հիվանդությունները դասակարգվում են երկու խոշոր խմբում՝ մենդելյան և ոչ մենդելյան, որոնցից յուրաքանչյուրը համապատասխանաբար ներառում է հինգ և չորս ենթախումբ:

4.2.1. Մենդելյան ժառանգականություն

ա) Աուտոսոմ-դոմինանտ

Նկարագրիչներ

+ Հիվանդ անհատները հաջորդում են միմյանց յուրաքանչյուր սերնդում:

+ Հիվանդությունը հանդիպում է և՛ կանանց, և՛ տղամարդկանց մոտ:

+ Եթե տոհմաբանական ծառում որևէ մեկի մոտ բացակայում են հիվանդության ֆենոտիպային դրսևորումները, ապա տվյալ անհատը և իր երեխաները (բարձր հավանականությամբ) առողջ կլինեն:

+ Հիվանդ անհատի մոտ տվյալ հիվանդությամբ տառապող երեխայի ծնվելու հավանականությունը կազմում է 50 %:

+ Հիվանդությունն առաջանում է աուտոսոմ քրոմոսոմում (քրոմոսոմներ՝ #1-#22) տեղակայված գենի մուտացիայի պատճառով:

+ Եթե հիվանդությունը դրսևորվել է ֆենոտիպում, ապա գենոտիպը կլինի Aa կամ AA (AA գենոտիպի դեպքում հիվանդությունը դրսևորվում է ավելի վաղ և բարդ ախտանիշներով՝ համեմատած Aa-ի հետ):

+ Մուտացիայի ենթարկված գենը դոմինանտում է նորմալ տարբերակին:

Չափանիշ 1. Տոհմաբանական ծառում հիվանդի ծնողներից մեկը պարտադիր հիվանդ է տվյալ հիվանդությամբ:

Բացառություններ

1) Առողջ ծնողների գամետներում նոր մուտացիայի առաջացում:

2) Պենետրանտությունը կազմում է <100 %, օրինակ՝ պենետրանտության 80 %-ի դեպքում հիվանդությունը ֆենոտիպորեն կդրսևորվի տվյալ մուտացիան կրողների միայն 80%-ի մոտ, գենը կրողը չունի ֆենոտիպային դրսևորում, սակայն դրսևորվում է սերնդի մոտ:

3) Մինչև ախտանիշների դրսևորումը (օրինակ՝ Հանթինգթոնի հիվանդություն) մահանալու հետևանքով անհմարին է պնդել՝ արդյոք տվյալ անհատը հիվանդ էր, թե ոչ:

4) Փոփոխական էքսպրեսիվություն. ընտանիքում հիվանդությունը դրսևորվում է ոչ լիարժեք կերպով, որի դեպքում առանց ախտանիշների հիվանդը կարող է փոխանցել հիվանդությունը հաջորդ սերնդին՝ բոլոր ախտանիշների դրսևորումներով:

Չափանիշ 2. Հիվանդ անհատի յուրաքանչյուր երեխայի մոտ հիվանդությունը կարող է դրսևորվել 50 % հավանականությամբ:

Բացառություններ

- Տե՛ս 1/2՝ պենետրանտություն:

Չափանիշ 3. Ֆենոտիպորեն նորմալ ընտանիքի անդամները չեն փոխանցում մուտացիայի ենթարկված գեներ:

Բացառություններ

- Տե՛ս 1/1՝ նոր մուտացիա:

- Տե՛ս 1/2՝ պենետրանտություն:

- Տե՛ս 1/3՝ մահ:

- Տե՛ս 1/4՝ թույլ դրսևորում:

- Ծնողի մոտ գոնադային մոզաիկություն:

Չափանիշ 4. Կամայք և տղամարդիկ հիվանդանում են միևնույն հաճախականությամբ:

Բացառություններ

Որպես կանոն, բացակայում են:

Սակայն ֆենոտիպի ձևավորմանը մասնակցում են բազմաթիվ գեներ (**Գլուխ 17**), հետևաբար ֆենոտիպում երբեք չի հանդիպում 100 % նմանություն ո՛չ անհատների և ո՛չ էլ սեռերի միջև:

Օրինակ 1: 2-րդ տիպի հիպերխոլեստերինեմիա

Լիպիդների մետաբոլիզմի խաթարմամբ պայմանավորված հիվանդություն, որի դեպքում հիվանդների մոտ բարձրանում է արյան խոլեստերինի մակարդակը (>200 մգ/դլ): Հիվանդությունն առաջանում է ցածր

խտությամբ լիպոպրոտեինի ընկալիչը կողավորող գենի մուտացիայի արդյունքում (քրոմոսոմ 19q13.2): Հետերոզիգոտների մոտ արյան մեջ ցածր խտությամբ լիպոպրոտեինների կոնցենտրացիան կազմում է 270-550 մգ/դլ, իսկ հոմոզիգոտների մոտ՝ 650-1000 մգ/դլ:

Ախտանիշները մաշկում ճարպի կուտակումներն են, ինչը հանգեցնում է քսանթոմոմասս և մի շարք այլ հիվանդությունների առաջացմանը: Հիվանդների մոտ բարձր է սիրտանոթային համակարգի հիվանդությունների զարգացման հավանականությունը: Հանդիպում է 1:500 (Aa) և 1:1.000.000 (AA) հաճախականությամբ:

Օրինակ 2: Ախոնդրոպլազիա

Ախոնդրոպլազիան հանգեցնում է անհամաչափ թզուկության, հատկապես ախտահարվում են երկար ոսկրերը: *FGFR3* (ֆիբրոբլաստների աճի գործոնի ընկալիչ 3) գենի (քրոմոսոմ 4p16.3) մուտացիան արգելակում է խոնդրոցիտների բաժանումը և հանգեցնում աճառային հյուսվածքի զարգացման խաթարումների: Հիվանդներն ունենում են 120-148 սմ հասակ՝ կանգնած վիճակում: Հանդիպում է 1:40.000 հաճախականությամբ:

Օրինակ 3: Հանթինգթոնի հիվանդություն (նախկինում Սուրբ Վիլյուսի պար)

Հանթինգթոնի հիվանդությունը նեյրոդեգեներատիվ անբուժելի հիվանդություն է, որի առաջին ախտանիշները դրսևորվում են 30-ից մինչև 60 տարեկան հասակում, իսկ մահն առաջանում է ~15 տարի անց: Ախտանիշները ներառում են ատաքսիա և հոգեկան խանգարումներ: Ինչպես բնորոշ է ատոտոմ-դոմինանտ հիվանդություններին, հոմոզիգոտների մոտ առաջին ախտանիշները դրսևորվում են ավելի վաղ և սուր, քան հետերոզիգոտների մոտ: Պեմետրամտությունը կազմում է 100 %՝ հանթինգթին գենի մուտացիայի դեպքում (քրոմոսոմ 4p16.3): Հանդիպում է 1:20.000 հաճախականությամբ:

Օրինակ 4: 1-ին տրիպի նեյրոֆիբրոմատոզ կամ Ռեկլիինգհաուզենի հիվանդություն

Նեյրոֆիբրոմին գենի մուտացիան 17q11.2 քրոմոսոմում հանգեցնում է մաշկում և նյարդային համակարգում տարբեր ախտանիշների դրսևորմանը: Նոր մուտացիաների առաջացման հաճախականությունը խիստ բարձր է, քանի որ մեծ գեն է (350 կնգ): Հիվանդների մաշկի վրա

հանդիպում են բաց շագանակագույն պիգմենտավորումներ (Café-au-lait), մաշկի բարորակ ուռուցքներ, ինչպես նաև նեյրոֆիբրոմաներ (Շվանի բջիջների ուռուցքներ): Էքսպրեսիան կարող է լինել խիստ փոփոխական, հանդիպում է 1:3.000 հաճախականությամբ:

բ) Աուտոսոմ-ռեցեսիվ

Նկարագրիչներ

+ Առաջին սերնդում երկու ծնողներն առողջ են, սակայն հետեզոզի-գոտ են՝ ըստ որոշակի գենի մուտացիայի առկայության:

+ Երկրորդ սերնդում հիվանդության դրսևորման հավանականու-թյունը կազմում է 25 %:

+ Հետեզոզիգոտները հանդիպում են 66.7 % հավանականությամբ, հետևաբար սերնդի 2/3-ը առողջ կլինի:

+ Հիվանդությունն առաջանում է աուտոսոմային քրոմոսոմում տե-ղակայված գենի մուտացիայի պատճառով:

+ Հիվանդությունը ֆենոտիպորեն դրսևորվում է միայն գենի հոմո-զիգոտ (aa) կրողների մոտ:

+ Նորմալ գենը (A) դոմինանտում է հիվանդություն առաջացնող գենի տարբերակի նկատմամբ (a):

Չափանիշ 1. Հիվանդները չեն հանդիպում հաջորդ երկու սերունդնե-րում:

Բացառություններ

- 1) Մոտ ազգակցական ամուսնություն:
- 2) Հիվանդությունը հոմոզիգոտ կրողների մոտ թույլ է դրսևորվում (թույլ էքսպրեսիվություն):
- 3) Պոպուլյացիայում ալելային հաճախականությունը բարձր է, հետևաբար կարող է առաջանալ փսևոդ-դոմինանտություն 1/2-ի հետ միասին:

Չափանիշ 2. Կանայք և տղամարդիկ հիվանդանում են նույն հաճախա-կանությամբ:

Բացառություններ

Որպես կանոն, բացակայում են, սակայն պետք է նկատի ունենալ պենետրանտությունն ու էքսպրեսիվությունը:

Հասիանիշ 3. Առողջ, բայց հետերոզիգոտ ծնողների երեխաների մոտ հիվանդության դրսևորման հավանականությունը կազմում է 25 %:

Հասիանիշ 4. Մոտ ազգակցական ամուսնությունների դեպքում աուտոսոմ-ռեցեսիվ հիվանդության դրսևորման հավանականությունը բարձրանում է:

Բացառությունները երկու չասիանիշների դեպքում

1) Կարող է հանդիպել ավելի հաճախ, քան սպասվում է պոպուլյացիայում հետերոզիգոտների հանդիպման բարձր հաճախականության դեպքում, օրինակ՝ մուտանտ գենի հանդիպման հաճախականությունը $>1:100$ (այստեղ պոպուլյացիոն ռիսկը՝ $q^2=1:10.000$):

Օրինակներ

- Ֆենիլկետոնուրիա – թուրքերի մոտ,
- β -թալասեմիա – միջերկրածովյան երկրներում,
- Թայ-Սաքսի հիվանդություն – աշքենազի հրեաների մոտ,
- մանգոլաթջջային անեմիա – աֆրիկացիների կամ աֆրոամերիկացիների մոտ $\rightarrow$ ռեզիստենտություն մալարիայի հարուցչի նկատմամբ,
- ցիստիկ ֆիբրոզ – սպիտակամորթների մոտ (միջին Եվրոպա) $\rightarrow$ ռեզիստենտություն խոլերայի նկատմամբ,
- Էլիս վան Կրեվելդի համախտանիշ – Փենսիլվանիայի (ԱՄՆ) համշենների մոտ (Գլուխ 16):

Առաջին զարմիկների միջև ամուսնության դեպքում հիվանդությամբ տառապող երեխայի ծնվելու հավանականությունը մոտ 6 անգամ բարձր է: Գերմանիայում մոտ ազգակցական ամուսնությունները հանդիպում են 0.1-0.3%, Թուրքիայի հարավում՝ 28 % հաճախականությամբ:

Ի՞նչ է համակցված հետերոզիգոտությունը:

Եթե աուտոսոմ-ռեցեսիվ հիվանդությունն առաջացել է երկու ալելներում միևնույն մուտացիայի հետևանքով, ապա այդ ալելները հոմոլոգ են միմյանց նկատմամբ: Եթե երկու ալելներում առկա են երկու տարբեր մուտացիաներ, որն ուղեկցվում է հիվանդության դրսևորմամբ, դա կոչվում է համատեղված հետերոզիգոտություն: Ֆենիլկետոնուրիայի կամ

ցիստիկ ֆիբրոզի ժամանակ այս երևույթն էականորեն ազդում է ֆենո-
տիպի վրա:

Օրինակ 1: Ֆենիլկետոնուրիա

Ֆենիլկետոնուրիան առաջանում է *PAH* (*ֆենիլալանին հիդրօքսի-
լազ*) գենի մուտացիայի հետևանքով (քրոմոսոմ 12q23.2), որի ժամանակ
ֆենիլալանինն կենսափոխարկումը խաթարվում է: Այն կուտակվում է և
վերափոխվում ֆենիլպիրովատի, ֆենիլացետատի, ֆենիլլակտատի,
ինչն էլ հանգեցնում է սուր մտավոր հետամնացության և ցնցումների:
Ախտորոշումն իրականացվում է մեզում ֆենիլկետոնի հայտնաբերմամբ
կամ պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի միջոցով:

Բուժումը: Սպիտակուցների ցածր քանակությամբ սննդի օգտա-
գործում ողջ կյանքի ընթացքում: Հանդիպում է 1:8.000 հաճախականու-
թյամբ:

Օրինակ 2: Մուկովիսցիդոզ (լապիմներեն mucus – լորձ, viscidus – կաշտոն/մածուցիկ) կամ ցիստիկ ֆիբրոզ

Հիվանդությունն առաջանում է *CFTR* (*ցիստիկ ֆիբրոզի տրանս-
մեմբրանային հաղորդականության կարգավորիչ*, քրոմոսոմ 7q31.2)
գենի մուտացիայի հետևանքով, ինչը հանգեցնում է քլոր-իոնական ան-
ցուղիների կառուցվածքային փոփոխության և արտազատական գեղձե-
րի բարձր մածուցիկությամբ արտազատուկի առաջացմանը: Ներկա-
յումս նկարագրված է *CFTR* գենի գրեթե 1.000 մուտացիա:

Առողջ մարդկանց մոտ *CFTR* գենը կոդավորում է քլոր-իոնական
անցուղու սպիտակուց, որի միջոցով Cl^- իոնները դուրս են բերվում
բջջից, որից հետո բջջից դուրս է գալիս մաս ջուրը, քանի որ արտա-
բջջային միջավայրում բարձրանում է աղերի կոնցենտրացիան: Ֆիստիկ
ֆիբրոզով տառապող երեխաների թոքերում կուտակվում է մածուցիկ
լորձ, որը հանգեցնում է քրոնիկ հազի, հաճախակի առաջացող թոքային
ինֆեկցիաների կամ սուր թոքաբորբի: Արտազատուկները բակտերիա-
ների և վիրուսների համար բիոտոպ են: Ֆիստիկ ֆիբրոզով տառապող
նորածիմների 10 %-ի մոտ առաջանում է աղիների խցանում (*meconium
ileus*): Ֆիստիկ ֆիբրոզի ավելի թույլ ախտանիշներով տեսակները
գլխավորապես առաջացնում են արական անպտություն: Հիվանդու-
թյան հանդիպման հաճախականությունը տարբեր է մարդկանց տար-
բեր պոպուլյացիաներում: Եվրոպայում հանդիպում է 1:2.000 (հետերո-

զիգոտներն ունեն առավելություն), աֆրիկացիների մոտ՝ 1:17.000, իսկ ասիական երկրներում՝ 1:90.000 հաճախականությամբ:

Օրինակ 3: Ժառանգական հեմոքրոմաթոզ

Ժառանգական հեմոքրոմաթոզը նկարագրվում է աղիների կողմից սննդում պարունակվող երկաթի գերկլանմամբ, ինչի հետևանքով օրգանիզմում բարձրանում է երկաթի ընդհանուր կոնցենտրացիան: Հաճախ հանդիպող ախտանշաններն են հոգնածությունը, հոդերի և ոսկրերի ցավը, լյարդի ցիրոզը և սրտային անբավարարությունը: Հեմոքրոմաթոզի երկարատև ազդեցությունն այս օրգանների վրա կարող է հանգեցնել մահվան համապատասխան բուժման բացակայության դեպքում (հիվանդության պատճառ կարող են լինել հիմնից ավել գեների մուտացիաներ): Բուժման նպատակով կիրառվում է թերապևտիկ ֆլեբոտոմիա (արյան հեռացում արյունատար համակարգից վենեսեկցիայի ճանապարհով):

Հիվանդությունը եվրոպական պոպուլյացիայում հանդիպում է 5-10 % հաճախականությամբ:

Օրինակ 4: Կալոնություն ՄԻԱՎ-ի նկատմամբ

CCR5-*դելուա* 32 մուտացիան (C-C քեմոկինային ընկալիչ 5, քրոմոսոմ #3) հանգեցնում է ինֆեկցիոն հիվանդությունների նկատմամբ կալոնության: Ենթադրվում է, որ այս մուտացիան ծագել և տարածվել է եվրոպական պոպուլյացիայում կարմրուկի ազդեցությամբ դրական ընտրության շնորհիվ: Եվրոպացիաների միայն 14 %-ն է կրում ռեցեսիվ մուտացիան, *Aa* հետերոզիգոտ կրողները մասնակիորեն ռեզիստենտ են ՉԻԱՀ/ՄԻԱՎ-ի նկատմամբ, իսկ *aa* կրողները՝ ամբողջությամբ: Հարկ է նշել, որ որոշ հոմոզիգոտ մուտացիա կրողների մոտ գրանցվել է ՄԻԱՎ:

զ) X և Y քրոմոսոմների մասին

X քրոմոսոմ

1890 թ. Հերման Հենքինգը *Pyrrhocoris* ցեղի միջատների սերմնաբանների բջիջներում բացահայտեց մնացած քրոմոսոմներից տարբերվող մի օբյեկտ (այն չէր մասնակցում մեյոզին), որը կոչեց X գործոն, քանի որ հայտնի չէր դրա էությունը: Հետագայում ցույց տրվեց, որ այս քրոմոսոմը պայմանավորում է սեռը, և X կոչվեց մարդու մեծ գոնոսոմը:

- X քրոմոսոմում տեղակայված է 1000-ից ավել սպիտակուց կոդավորող գեն:

- Հայտնաբերված են ավելի քան 100 հիվանդություններ՝ կապված X քրոմոսոմի հետ:

Y քրոմոսոմ

Y քրոմոսոմը բացահայտվել է Նետի Մարիա Սթիվենսի կողմից 1905 թ. և ստացել իր անվանումը՝ ելնելով նրանից, որ Y-ը հաջորդում է X-ին:

- Այստեղ տեղակայված է մոտ 400 գեն:
- Բացի սպերմատոզենզի խաթարման հետ կապված պաթոլոգիաներից՝ Y քրոմոսոմի հետ կապված այլ գենետիկական հիվանդություններ չեն նկարագրվել:

Նույնիսկ եթե Ջեննի Գրեյվզը ճիշտ լիներ, և Y քրոմոսոմն անհետանար 5-10 միլիոն տարվա ընթացքում (*Nature* 2002; 415:963), արական և իգական սեռերը գոյություն կունենան: Դրա օրինակն է *Ellobius* կուրամուկը, որի արուների մոտ բացակայում են Y քրոմոսոմն ու *SRY* գենը (*Chromosome Res* 2012; 20:191-9):

դ) X-շղթայակցված ռեցեսիվ հիվանդություններ

Նկարագրիչներ

+ Տոհմաբանական ծառի առաջին սերնդի կնոջ X քրոմոսոմի գենոմում առկա է ռեցեսիվ մուտացիա (x):

+ X քրոմոսոմը (x) փոխանցվում է արական և իգական սեռի սերունդներին 50 % հավանականությամբ:

+ Տղաների 50 %-ին փոխանցվում է մուտացիան և ունենում ֆենոտիպային դրսևորում:

+ Աղջիկների 50 %-ին փոխանցվում է մուտացիա կրող X քրոմոսոմը (x) և մեկ նորմալ X քրոմոսոմ (X):

+ Հիվանդության պատճառ հանդիսացող գենը գտնվում է X քրոմոսոմում:

+ Հիվանդության պատճառ հանդիսացող գենը ռեցեսիվ է:

+ Մուտացված գենը ֆենոտիպորեն դրսևորվում է հոմոզիգոտ կամ կամ կամ հեմիզիգոտ տղամարդկանց մոտ (ներառյալ Տերների հիվանդությունը):

+ Հարկ է նկատի ունենալ նաև Լիոնիզացիայի երևույթը (Գլուխ 17):

Չափանիշներն այսպեղ նման են նկարագրիչներին, բացառությամբ միայն X քրոմոսոմի ինակտիվացման լիոնիզացիայի ազդեցությունը:

Օրինակ 1: Կարմիր-կանաչ գունային կուրություն (դիսքրոմատոֆիա)

Դիսքրոմատոֆիան առաջանում է ցանցաթաղանթում օփսին պիգմենտը կոդավորող գեների (*OPNILW* կամ *OPNIMW*, Xq28) մուտացիայի հետևանքով: Գենի մասնակի ակտիվության հետևանքով տղաների մոտ առաջանում է կարմիր-կանաչ կուրություն: Աղջիկների մոտ հիվանդությունը դրսևորվում է երկու X քրոմոսոմներում *OPNILW* կամ *OPNIMW* գեների մուտացիայի հետևանքով: Եվրոպայում արական սեռի ներկայացուցիչների ~8 %-ը այս հիվանդության կրող է՝ 1:1.000 հաճախականությամբ:

Օրինակ 2: Հեմոֆիլիա A (հոմոարեն *αιμα* հեմա – արյուն և *φίλος* ֆիլոս – սիրելի, ընկեր)

Բավականին հայտնի օրինակ է ռուսական Ռոմանովների կայսերական ընտանիքի վերջին թագավորի որդին, որը հեմոֆիլիա A-ի կրող Անգլիայի Վիկտորիա թագուհու սերունդներից մեկն էր:

Հիվանդությունն առաջանում է արյան մակարդման գործոն VIII-ը կոդավորող գենի (քրոմոսոմ Xq28) մուտացիայի հետևանքով (հայտնի են ավելի քան 1300 մուտացիաներ), որն էլ հանգեցնում է կոագուլոպաթիայի: Մուտացիայի հետևանքով վնասված արյունատար անոթներում արյան մակարդելիությունն ընթանում է շատ դանդաղ կամ չի մակարդվում: Հնարավոր են նաև սպոնտան արյունահոսություններ, որոնք կարող են տեղի ունենալ առանց տեսանելի վնասվածքների առկայության, ինչն ունենում է մահացու ելք: Արական սեռի մոտ հիվանդության հանդիպման հաճախականությունը կազմում է 1:5.000 մինչև 1:10.000:

Օրինակ 3: Դյուշենի մկանային դիստրոֆիա

Դյուշենի մկանային դիստրոֆիան (ԴՄԴ) առաջանում է մարդու գենոմում ամենամեծ գենի (*)՝ դիստրոֆինի (քրոմոսոմ Xp21.2) մուտացիայի հետևանքով: Երեխաների մոտ հիվանդությունը սկսվում է դրսևորվել ստորին վերջույթներում, իսկ հասուն տարիքում ավարտվում է հիվանդի մահով, քանի որ ախտահարվում են սիրտն ու թոքերը:

ԴՄԴ-ի ժամանակ դիտվում են մկանային ֆիբրիլների վնասվածքներ, ինչի հետևանքով մկանային ֆերմենտ կրեատին կինազի մակարդակը բարձրանում է, մկանային բջիջները փոխարինվում են ճարպային բջիջներով՝ ադիպոցիտներով:

Հիվանդությունը հանդիպում է 1:5.000 հաճախականությամբ:

Բեկեր-Կիների մկանային դիստրոֆիա

Բեկեր-Կիների մկանային դիստրոֆիան առաջանում է դիստրոֆին գենի (բրոմոսոմ Xp21.2) մեկ այլ մուտացիայի հետևանքով, որի դեպքում մուտացիան առաջանում է գենի ծայրային հատվածում, և արդյունքում ձևավորվում է ավելի կարճ սպիտակուց, մինչդեռ ԴՄԴ-ի դեպքում ֆունկցիոնալ ակտիվությամբ սպիտակուցը լիովին բացակայում է: Բեկեր-Կիների հիվանդությունը սկսվում է նույն կերպ, ինչ ԴՄԴ-ն, սակայն ավելի ուշ և, որպես կանոն, մահացու ելք չի ունենում:

Հիվանդությունը հանդիպում է 1:60.000 հաճախականությամբ:

* Դիստրոֆին սպիտակուցը կոդավորող գենի երկարությունը կազմում է 2.4 միլիոն նուկլեոտիդային զույգ (նզ) և ունի 79 էքզոն: Դիստրոֆին սպիտակուցը ստեղծում է սարկոլեմի և մկանային բջիջների բջջակմախքի միջև կապը, որը կարճացած է լինում Բեկեր-Կիների հիվանդության և բացակայում է ԴՄԴ-ի ժամանակ:

ե) X-շղթայակցված դոմինանտ հիվանդություններ

Նկարագրիչներ

+ Դոմինանտ մուտացիա կրող գենը գտնվում է տոհմաբանական ծառի առաջին սերնդի կնոջ X բրոմոսոմում (X):

+ X բրոմոսոմը (X) փոխանցվում է արական և իգական սեռերի սերունդներին 50 % դեպքերում, ինչը նշանակում է, որ սերունդների տղաների և աղջիկների 50 %-ը հիվանդ են:

+ Հիվանդ տղամարդու աղջիկները պարտադիր կրում են հիվանդության պատճառ հանդիսացող գենը:

+ Հիվանդ տղամարդու որդիներն առողջ են, քանի որ ժառանգում են Y բրոմոսոմը:

+ Հիվանդության պատճառ հանդիսացող գենը գտնվում է X բրոմոսոմում:

+ Հիվանդության պատճառ հանդիսացող գենը դոմինանտ է:

+ Ֆենոտիպորեն արտահայտվում է հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ կանանց և հեմիզիգոտ տղամարդկանց մոտ:

Չափանիշ 1. Հիվանդ տղամարդը կարող է ունենալ միայն հիվանդ աղջիկներ և առողջ տղաներ:

Չափանիշ 2. Հիվանդ կնոջ արական և իգական սեռի առողջ սերունդների ծնվելու հավանականությունը կազմում է 50 %:

Չափանիշ 3. Տեսականորեն կանայք հիվանդանում են կրկնակի ավելի հաճախ, քան տղամարդիկ: Առողջ X քրոմոսոմի Lխոնի էֆեկտի շնորհիվ իգական սեռի սերունդների մեծ մասի մոտ ախտանիշներն ավելի թույլ են արտահայտվում:

Չափանիշ 4. Հեմիզիգոտությունն արական սեռի և հոմոզիգոտությունն իգական սեռի մոտ կարող է ունենալ լետալ ելք:

Բացառություններ չկան:

Օրինակ 1: Բլոխ-Չուլցբերգերի պիգմենտային ինկոնգրինենթիա (անպահուրյուն)

IKBKG (կորիզային գործոն կապալա-B կինազի կարգավորիչ ենթամիավորի արգելակիչ) գենի (քրոմոսոմ Xq28) մուտացիայի հետևանքով առաջանում է Բլոխ-Չուլցբերգերի հիվանդությունը: Ախտանիշները ներառում են մաշկի պիգմենտավորման խաթարում, եղունգների, մազերի և ատամների աճի խանգարումներ և դիսմորֆիզմ, կենտրոնական նյարդային համակարգի խանգարումները հանգեցնում են կուրության և ցնցումների: Թգուկությունն (դվորֆիզմ) առաջանում է Lխոնիզացիայի և ակտիվ X քրոմոսոմում մուտացիայի կրող բջիջների մասնակի մահվան արդյունքում:

Հիվանդության հանդիպման հաճախականությունը (իգական սեռի մոտ) կազմում է 1:10.000:

Դիտվում է գինեկոտրոպիայի երևույթը. գործնականում հիվանդ արական սեռի սերունդները բացակայում են պրենատալ փուլում մահվան պատճառով:

Օրինակ 2: D-վիպրամինի նկատմամբ կայուն ռիկեց (X-շղթայակցված հիպոֆոսֆատեմիա)

Ֆոսֆատային-կարգավորիչ էնդոպեպտիդազ (PHEX) գենի (քրոմոսոմ Xp22.1) մուտացիայի արդյունքում զարգանում է D վիտամինով բուժման նկատմամբ կայուն ռիկեց (ռախիտ) կամ հիպոֆոսֆատեմիա: Հիվանդության արդյունքում երիկամներում ֆոսֆատների հետներծծում տեղի չի ունենում և հեռացվում է օրգանիզմից, որն էլ հանգեցնում է ոսկրային հյուսվածքի զարգացման խաթարումների: Հիվանդների մոտ դիտվում են ոսկրերի ցավ, կոտրվածքներ, աճի խանգարումներ:

Բուժման նպատակով կիրառվում են ֆոսֆատային միացություններ և կալցիտրիոլ, երբեմն՝ վիրահատություններ:

Հիվանդությունը հանդիպում է 1:25.000 հաճախականությամբ, դիտվում է գինեկոտրոպիայի երևույթը. իգական սեռի մոտ հանդիպում է կրկնակի ավելի հաճախ ($\text{♀} : \text{♂} = 2:1$):

**զ) Y-շղթայակցված (հոլանդրիան) հիվանդություններ
Նկարագրիչներ**

+ Մուտացիա կրող գենը տեղակայված է Y քրոմոսոմում:

+ Y քրոմոսոմը 100 % հաճախականությամբ փոխանցվում է արական սեռի սերնդին:

+ Հիվանդությունը դրսևորվում է արական սեռի 100 %-ի մոտ և չի դրսևորվում իգական սեռի սերունդներում:

Չափանիշ 1. Հիվանդության պատճառ հանդիսացող գենը տեղակայված է Y քրոմոսոմում:

Չափանիշ 2. Հիվանդ են միայն արական սեռի սերունդները:

Չափանիշ 3. Հատկանիշը փոխանցվում է հորից միայն որդուն:

Բացառություններ չկան:

Օրինակ 1: AZF լոկուսի (Yq11.2) մուտացիաները

Y քրոմոսոմում տեղակայված գեների մուտացիաները գլխավորապես հանգեցնում են անպտղության, որոնք ներկայումս կարող են փոխանցվել ICSI-ի (*) ճանապարհով: AZF (Azoospermia-factor) լոկուսի

մուտացիաները (գլխավորապես՝ միկրոդեղեցիաներ) հանգեցնում են ազոոսպերմիայի (էյակուլյատում սպերմատոզոիդների բացակայություն) կամ սուր օլիգոզոոսպերմիայի (սպերմատոզոիդների ցածր կոնցենտրացիա), ինչն անհնարին է դարձնում բնական ճանապարհով հղիանալը:

*** Սպերմատոզոիդի ներցիտոպլազմային ներարկումը** (անգլերեն՝ Intracytoplasmic Sperm Injection – ICSI) արտամարմնային բեղմնավորման մեթոդներից մեկն է, որի ժամանակ սննդամիջավայրում գտնվող ձվաբջջի մեջ *in vitro* պայմաններում միկրոասեղի միջոցով ներարկում են սպերմատոզոիդը:

4.2.2. Ոչ մենդելյան ժառանգականություն

ա) Միտոքոնդրիումային

Միտոքոնդրիումները.

- Էուկարիոտ բջջի օրգանոիդներ են:
- Ունեն էլիփսաձև կառուցվածք, կրկնակի թաղանթ և 2-4 մկմ x 1 մկմ չափ:
- Մասնակցում են β -օքսիդացմանը, օրնիտինային և Կրեբսի ցիկլերին:
- Ունեն ներքին թաղանթ, որտեղ տեղակայված են շնչառական շղթայի սպիտակուցները:
- Ձևավորվել են էնդոսիմբիոզի տեսության համաձայն (Լին Մարգուլիս, 1967 թ.) (*), ռեպլիկացիան կախված չէ բջջային ցիկլից, ունեն տրանսլյացիայի համակարգ, տրիպլետային կոդ (տարբերվում է կորիզային գենոմից) և տրանսլյացիայի համար 22 տարբեր փՌՆԹ-ներ:
- Ունեն սեփական օղակաձև ԴՆԹ-ն (մտԴՆԹ), որը կազմված է 16.569 նգ, պարունակում է 37 գեն, ԴՆԹ 97 %-ը կոդավորող հաջորդականություններ են:

*** Հեարսթրիք Է:** Էնդոսիմբիոզի տեսությունն առաջին անգամ ներկայացվել է գերմանացի բուսաբան Անդրեաս Շիմփերի կողմից 1883 թ.՝ բույսերի քլորոպլաստների նկարագրության ժամանակ, որի հիման վրա

1905-1910 թթ. ռուս բուսաբան Կոնստանտին Մերեշկովսկին առաջարկել է միտոքոնդրիումների սիմբիոզենեզի տեսությունը: 1967 թ. ամերիկացի էվոլյուցիոն կենսաբան Լին Մարգուլիսը (հոդվածում՝ Լ. Սագան) տպագրեց *"On the Origin of Mitosing Cells"* (*J Theor Biol.* 1967 Mar;14(3):255-74) հոդվածը 15 հանդեսների կողմից մերժվելուց հետո: Համաձայն այս տեսության՝ «միտոզի էվոլյուցիայի ընթացքում ֆոտոսինթետիկ պլաստիդները (սկիզբ են առնում պրոկարիոտներից) սիմբիոզի ճանապարհով կլանվել են որոշ ամեոբոֆլագելատների կողմից, ինչի արդյունքում ձևավորվել են էուկարիոտ ջրիմուռները և կանաչ բույսերը»:

Բջջում, կախված հյուսվածքի տեսակից, կարող է գտնվել 10-500 միտոքոնդրիում, որոնցից յուրաքանչյուրը պարունակում է 3-6 մտԴՆԹ-ներ: Հասուն օոցիտը պարունակում է 50.000-100.000 միտոքոնդրիում, իսկ սպերմատոզոիդը՝ 22-75: Միտոքոնդրիումների նշված քանակների տատանումները պայմանավորված են դրանց հաճախակի առաջացող միաձուլմամբ (fusion) և կիսմամբ (fission): Բջջի բաժանման ժամանակ միտոքոնդրիումները բաշխվում են դուստր բջիջներում պատահականության սկզբունքով: Առաջացած դուստր բջիջներում միտոքոնդրիումները սկսում են կիսվել: Կիսումների ընթացքում կարող են կուտակվել պատահական մուտացիաներ, որոնք պայմանավորում են հետերոպլազմիան: Միտոքոնդրիումային հիվանդությունները դրսևորվում են այն դեպքում, երբ վնասակար մուտացիա կրող միտոքոնդրիումների թիվը հասնում է «սահմանային էքսպրեսիայի» մակարդակը (տվյալ օրգանի կենսագործունեության համար անբավարար ԱԵՖ մակարդակ):

Միտոքոնդրիումային հիվանդությունների պատճառ հանդիսացող գեն(եր)ը գտնվում են մտԴՆԹ-ում, ոչ թե բջջի կորիզում:

Նկարագրիչներ

+ Առաջին սերնդի կինը օոցիտի միջոցով փոխանցում է մուտացիա կրող միտոքոնդրիումներն իր բոլոր սերունդներին:

+ Մուտացիա կրող միտոքոնդրիումները փոխանցվում են հաջորդ սերնդին միայն իգական սեռի սերունդների միջոցով:

Չափանիշ 1. Հիվանդ տղամարդու սերունդները չեն կրում տվյալ հիվանդությունը:

Բացառություններ

1) Հազվադեպ սպերմատոզոիդի միջոցով մուտացիա կրող միտոքոնդրիումը կարող է ներթափանցել օոցիտ, հետևաբար հիվանդությունը խիստ հազվադեպ է փոխանցվում արական սեռի միջոցով: Այս դեպքում հոմոպլազմիայի փոխարենն դրսևորվում է հետերոպլազմիա. հիվանդ անհատի մոտ հանդիպում են տարբեր միտոքոնդրիումային գենոտիպեր:

Չափանիշ 2. Հիվանդությունը դրսևորվում է հիվանդ կնոջ բոլոր սերունդների մոտ:

Չափանիշ 3. Միտոքոնդրիումային հիվանդությունների դեպքում գլխավորապես ախտարահում են գլխուղեղը, մկանները, սիրտը, լյարդը, երիկամներն ու ենթաստամոքսային գեղձի ներզատական ֆունկցիա իրականացնող բջիջները, քանի որ այս հյուսվածքներում օքսիդատիվ ֆոսֆորիլացման ռեակցիաներն առավել ակտիվ են ընթանում:

Չափանիշ 4. Հիվանդության ծանրության աստիճանը և ախտանիշները կախված են մուտացիայի տեսակից, յուրաքանչյուր բջջում և հյուսվածքում մուտացիա կրող միտոքոնդրիումների քանակից:

Բացառություններ (չափանիշներ 2-4) չկան:

Օրինակ 1: Էնցեֆալոմիոպարիաներ (ավելի քան 10 տիպի)

Այս հիվանդությունները դանդաղ են զարգանում, առաջանում են մկանային թուլություն, կաթնաթթվային ացիդոզ: Դրսևորվում են կենտրոնական նյարդային համակարգի ախտահարման տարբեր ախտանիշներ (ներառյալ՝ ատաքսիա, ցնցումներ և ֆակուլտատիվ մտավոր դեգրադացում, տետոկական նյարդի ատրոֆիա, ցանցաթաղանթի պիզմենտների դեգրադացում, դեգեներատիվ նեյրոպարիաներ, ներզատական համակարգի խաթարումներ, կարդիոմիոպարիաներ) և զարգացման վաղ փուլերում՝ թզուկություն:

Օրինակ 2: Լեբերի ժառանգական օպտիկական նեյրոպարիա

Հիվանդությունը կոչվել է դոկտոր Թեոդոր Լեբերի անունով (1840-1917 թթ.): Հիվանդության ժամանակ մտԴՆԹ-ում կետային մուտա-

ցիայի հետևանքով (հայտնի են երեքը) դիտվում է տեսողական նյարդի ատրոֆիա կամ դեգեներացում:

Դիտվում է անդրոտրոպիայի երևույթ. հիվանդությունը հանդիպում է արական սեռի մոտ հինգ անգամ ավելի հաճախ ($\text{♂} : \text{♀} = 5:1$):

Հիվանդության նախնական փուլում զարգանում է կարմիր և կանաչ գույների կենտրոնական սկոտոմա (տեսողական դաշտի ախտահարում), այնուհետև՝ տեսողության լրիվ կորուստ:

Հիվանդությունը դրսևորվում է 20-40 տարեկան հասակում, կենտրոնական տեսողության կորուստն աստիճանաբար զարգանում է առաջին 2 տարիների ընթացքում, այնուհետև տեղի է ունենում տեսողության ժամանակավոր վերականգնում:

Օրինակ 3: Մայրական ժառանգմամբ դիաբետ և խլություն

Հիվանդությունն առաջանում է մտԴՆԹ 3243 դիրքում Ա/Գ տրանզիցիայի պատճառով, որի հետևանքով զարգանում է պրոգրեսիվ երկկողմանի խլություն, այնուհետև՝ դիաբետ: Մուտացիան հանդիպում է նորածինների 0.14 %-ի, իսկ դիաբետով տառապող հիվանդների 0.2-3 %-ի մոտ: Հիվանդների 8 %-ի մոտ դիտվում է կետոացիդոզ (արյան մեջ կետոնների մակարդակի բարձրացում), իսկ 80 % դեպքերում՝ ցանցաթաղանթի վնասում, հաճախ դիտվում է մարմնի զանգվածի նվազում: Առավել հաճախ վնասվում են բարձր մետաբոլիկ ակտիվությամբ օրգանները (կմախքային մկաններ, սրտամկան, երիկամ և գլխուղեղ), ինչը կարող է հանգեցնել մկանային ցավերի, ստամոքսաղիքային ուղու խանգարումների, մեֆրոպաթիայի, կարդիոմիոպաթիայի և նյարդահոգեբանական ախտանիշների զարգացմանը: Հիվանդությունն առավել հաճախ դրսևորվում է 37-38 տարեկան հասակում:

Կետային մուտացիան առաջանում է *MTTL1* գենում, որը կոդավորում է լեյցինային փՌՆԹ, տեղի է ունենում փՌՆԹ դիմերիզացիա և ԱԵՖ սինթեզի ընկճում: Ենթաստամոքսային գեղձի B-բջջերում ԱԵՖ/ԱԴՖ ճշգրիտ քանակն անհրաժեշտ է ինսուլինի ձերբագատումը կարգավորող $K_{(ԱԵՖ)}$ անցուղու բացման և փակման համար: Մուտացիայի արդյունքում հիվանդների մոտ դիտվում է ինսուլինի ցածր մակարդակ, որի հետևանքով զարգանում է դիաբետ:

Ենթադրվում է, որ խլության առաջացման պատճառը մուտացիայի հետևանքով կոխլեար համակարգում ձայնի փոխանցմանը մասնակցող իոնային պոպմպերի թերֆունկցիան է (ԱԵՖ թերսինթեզ):

բ) Բազմագործոն և/կամ պոլիգեն հիվանդություններ

Բազմագործոն հիվանդություններն առաջանում են մի շարք գեների (հետերոգենիա) և/կամ միջավայրի գործոնների համակցության պայմաններում: Ժառանգականության տեսակն այս դեպքում շատ ավելի բարդ է ժառանգական այլ հիվանդությունների համեմատությամբ: Սակայն հիվանդի սերնդի մոտ միևնույն հիվանդության առաջացման հավանականությունը շատ ավելի ցածր է: Բացահայտված են բազմագործոն հիվանդությունների առաջացմանը նպաստող շրջակա միջավայրի առավել կարևոր գործոնները, այդ թվում՝ սննդակարգը (ճարպակալում և սրտային անբավարարություն), ճառագայթում կամ քիմիական գործոններ (քաղցկեղի դեպքում) կամ բույսերի ծաղկափոշին (ատոպիայի դեպքում):

Նկարագրիչներ

+ Առավել հաճախ հանդիպող գենետիկական հիվանդություններն են:

+ Հիվանդության առաջացմանը մասնակցում են բազմաթիվ գեներ:

+ Հնարավոր են հանդիպման հաճախականության մի քանի տարբերակներ:

+ Շրջակա միջավայրի գործոնները նպաստում են հիվանդության առաջացմանը և զարգացմանը:

+ Գենետիկական առանձնահատկությունները միայն հիվանդության առաջացման «սկզբնակետ» են:

Քանի որ բազմագործոն հիվանդությունների ժառանգականության տեսակի որոշումը խիստ բարդ է, գոյություն ունեն սահմանափակ թվով չափանիշներ այս հիվանդությունների նկարագրման համար և սակավաթիվ ու տարբեր բացատրություններ, որոնք այստեղ չեն նշվում:

Չափանիշ 1. Հիվանդությունը կրկնվում է ընտանիքում, սակայն բացակայում է մոնոգեն հիվանդություններին բնորոշ օրինաչափ դրսևորումը: Հանդիպում է նաև մոնոգեն հիվանդության դրսևորումների «կրկնօրինակում» (օրինակ՝ լսողության ժառանգական կորուստ):

Չափանիշ 2. Հիվանդ անհատի առաջին աստիճանի ազգականների մոտ հիվանդության առաջացման հավանականությունն ավելի բարձր է՝ համեմատած նորմալ պոպուլյացիայի հետ: Որքան ավելի ցածր է ռիսկը նորմալ պոպուլյացիայի համար, այնքան ավելի բարձր է առաջին աստիճանի ազգականների համար:

Չափանիշ 3. Հիվանդ անհատի երկրորդ աստիճանի ազգականների մոտ հիվանդության առաջացման հավանականությունն ավելի ցածր է, քիչ հավանական՝ հեռավոր ազգականների համար:

Չափանիշ 4. Առաջին երեխայի հիվանդ լինելու դեպքում բարձրանում է հաջորդ երեխայի մոտ միևնույն հիվանդության հանդիպման ռիսկը, եթե այդ հիվանդությամբ տառապում են ընտանիքի անդամներից մեկից ավելին:

Օրինակ: Միևնույն ընտանիքում երկու երեխայի մոտ հանդիպում է երկատված քիմք, ուստի հաջորդ երեխայի մոտ հիվանդության հանդիպման ռիսկը կազմում է ~10 %:

Չափանիշ 5. Որքան ավելի սուր են ախտանիշներն առաջին երեխայի մոտ, այնքան ավելի հավանական է դրանց առաջացումը երկրորդ երեխայի մոտ:

Օրինակ: Եթե առաջին երեխայի մոտ առկա է քիմքի բիլատերալ երկատում, ապա հաջորդ երեխայի մոտ միակողմանի երկատման ռիսկը կազմում է 6 %: Եթե երկրորդ երեխայի մոտ չի դիտվում քիմքի բիլատերալ երկատում, ապա հաջորդ երեխայի մոտ հիվանդության առաջացման ռիսկը կազմում է 2 %:

Չափանիշ 6. Եթե հիվանդը պատկանում է տվյալ հիվանդությամբ առավել հազվադեպ հիվանդացող սեռին, ապա նրա սերնդի մոտ հիվանդության դրսևորման ռիսկն ավելի բարձր է լինում (Կարտերի էֆեկտ):

Օրինակ: Պիլորիկ ստեղծող (ՊՍ – ստամոքսի և բարակ աղիքի միացման հատվածի լուսանցքի նեղացում) գլխավորապես դիտվում է արական սեռի երեխաների մոտ, քանի որ արական սեռի մոտ այդ հատկանիշի դրսևորմանը մասնակցում են քիչ թվով գեներ: Վիճակագրորեն արական սեռի կողմից հաջորդ սերնդին փոխանցվում է այդ հիվանդությանը մասնակցող գեների սակավաթիվ մասը, հետևաբար վերջիններիս մոտ ՊՍ զարգացման ռիսկը ցածր է:

Իգական սեռի մոտ ՊՍ զարգացման համար անհրաժեշտ է ավելի մեծ թվով գեների ներգրավվածություն: Հետևաբար ՊՍ-ով տառապող կնոջ երեխաներին հիվանդության առաջացմանը մասնակցող գեների փոխանցման ու հիվանդության առաջացման ռիսկն ավելի բարձր է:

ՊՍ զարգացման ռիսկը ՊՍ-ով տառապող
տղամարդկանց. աղջիկների մոտ՝ 2.4 %,
տղաների մոտ՝ 5.5 %,

կանանց. աղջիկների մոտ՝ 7.3 %,
տղաների մոտ՝ 19.4 %:

Չափանիշ 7. Եթե կոնկրդանտության (երկվորյակների մոտ տրված հատկանիշի դրսևորման հավանականությունը) հաճախականությունը երկզիգոտ երկվորյակների մոտ փոքր է 50 %-ից, ապա հատկանիշը չի կարող լինել աուտոսոմ-դոմինանտ: Եթե փոքր է 25 %-ից, ապա չի հանդիսանում աուտոսոմ-ռեցեսիվ, հետևաբար հատկանիշը պոլիգեն կամ բազմագործոն է:

Օրինակ: 2-րդ տիպի դիաբետի (մասն` «տարիքային դիաբետ») ժամանակ մոնոգիգոտ երկվորյակների մոտ կոնկրդանտությունը կազմում է 100 %, իսկ երկզիգոտ երկվորյակների մոտ՝ ~10 %:

Չափանիշ 8. Որքան մոտ է ծնողների ազգակցական կապը, այնքան ավելի բարձր է սերնդի մոտ պոլիգեն հիվանդության առաջացման ռիսկը:

Օրինակ 1: Սրտի կաթված կարող է առաջանալ հիվանդի մոտ 2-րդ տիպի դիաբետի, ճարպակալման, հիպերտոնիայի և սակավ ֆիզիկական ակտիվության համակցության դեպքում:

Օրինակ 2: Պոլիգեն բնածին արատների թվին են դասվում՝ քիմքի երկատումը, սրտի բնածին արատները, ծուռթաթությունը, նյարդային խողովակի զարգացման խաթարումները, անէնցեֆալիան, օմֆալոցելը (որովայնի խոռչի որոշ օրգաններ գտնվում են մարմնից դուրս):

Օրինակ 3: Հաճախ հանդիպող հիվանդություններ, ինչպիսիք են դիաբետը, շիզոֆրենիան, հիպերտոնիան, ցնցումները, ռևմատոիդ արթրիտը, Մորբուս Կրոնի հիվանդությունը, նույնպես պոլիգեն են:

Օրինակ 4: Գաուսյան բաշխմամբ ֆենոտիպային հատկանիշները, ինչպիսիք են ինտելեկտը, մարմնի չափը, մազերի գույնը, արյան ճնշումը, մարմնի զանգվածը և այլն, բնութագրվում են բազմագործոն ժառանգականությամբ: Պոլիգեն ժառանգականությունն ու միջավայրի գործոններն ազդում են պոպուլյացիայում ֆենոտիպի դրսևորման վրա, ուստի ժամանակի ընթացքում կարող են առաջանալ բաշխման տատանումներ: Որքան մեծ թվով գեններ են ներգրավված տվյալ հատկանիշի դրսևորման մեջ, այնքան ավելի հավանական է Գաուսյան (նաև նորմալ) բաշխման համապատասխանությունը: Հիվանդության դեպքում հատկանիշը ֆենոտիպորեն դրսևորվում է, եթե որևիցե գործոն գտնվում է նորմայից դուրս (Գաուսյան կորի վերին կամ ստորին 3 %-ը): Այս դեպքում առաջանում է անոմալիա, օրինակ՝ ռադիոթերապիայի նկատմամբ զերգզայնությունն ու կայունությունը:

Բազմագործոն հատկանիշների դեպքում էմպիրիկ արժեքները պետք է որոշվեն յուրաքանչյուր հատկանիշի համար:

Երբ համեմատում են երկու առանձնյակ՝ ըստ որոշակի հատկանիշների, կարելի է որոշել կորելյացիայի գործակիցը: 0 գործակիցը ցույց է տալիս կորելյացիայի բացակայություն, իսկ 1-ը՝ 100 % կորելյացիա հատկանիշների միջև: Այսպիսի տարբերությունների գենետիկական պատճառը, որպես կանոն, եզակի մուլիետիկային պոլիմորֆիզմները կամ SNPs (սնիփեր) են: Վերջապես, բազմագործոն հատկանիշները կարևոր նշանակություն ունեն դեղամիջոցների նկատմամբ գենետիկորեն պայմանավորված անհատական ռեակցիաների ձևավորման համար:

գ) Գենոմային իմփրինթինգ

Իմփրինթինգը առանձին գեների էքսպրեսիայի կախվածությունն է տվյալ ալելը կրող քրոմոսոմի ծնողական ծագումից (մայրական կամ հայրական):

Իմփրինթինգի հայտնի օրինակներ են տիգոնն (արու վագրի և էգ առյուծի հիբրիդ) ու լիգերը (արու առյուծի և էգ վագրի հիբրիդ):

Առաջին աուտոսոմ իմփրինթինգային գեները բացահայտվել են 1990-ական թվականներին: Ներկայումս հայտնի են ~100 իմփրինթինգի գեներ:

Նկարագրիչներ

+ Հիմքը ԴՆԹ էպիգենետիկական փոփոխություններն են (օրինակ՝ մեթիլացումը հանգեցնում է գեների ինակտիվացման, դեմեթիլացումը՝ ակտիվացման):

+ Իմփրինթինգի սայթերը ձևավորվում են ծնողական սեռական բջիջների զարգացման ընթացքում:

+ Կարող են առաջանալ կլինիկական խնդիրներ միածնողական դիսոմիայի (ՄԾԴ; անգլերեն՝ uniparental disomy – UPD) հետևանքով:

ՄԾԴ-ն առաջանում է այն օրգանիզմում, որը ժառանգում է երկու քրոմոսոմը կամ քրոմոսոմի հատվածը միայն մեկ ծնողից, միջդեռ մյուս ծնողի քրոմոսոմը բացակայում է: ՄԾԴ երևույթը կանխատեսվել էր պրոֆ. Էրիկ Էնգելի կողմից 1980 թ., սակայն առաջին հիվանդի մասին գիտական հրապարակումը կատարվել է 1987 թ.: Ներկայումս հայտնի են >3.600 ՄԾԴ դեպքեր:

Հանդիպման հաճախականությունը կազմում է 1:5.000:

ՄԾԴ-ն կարող է հանդիպել սեզմենտային կամ ամբողջական քրոմոսոմային տեսքով: Տարբերում են նաև իզոդիսոմիային և հետերոդիսոմիային ՄԾԴ-ներ, որոնք կարող են հանգեցնել իմփրինթինգային հիվանդությունների: Սակայն իզոդիսոմիային ՄԾԴ-ն առաջանում է, երբ սերունդը ժառանգում է մեկ ծնողի կրկնապատկված քրոմոսոմը: Միջդեռ հետերոդիսոմիային ՄԾԴ-ի դեպքում ժառանգվում է մեկ ծնողի հոմոլոգ քրոմոսոմների զույգը: Ուստի միայն իզոդիսոմիային ՄԾԴ-ի դեպքում են դրսևորվում ռեցեսիվ գեներով պայմանավորված հատկանիշները:

Հանդիպում են նաև նորմալ կարիոտիպով գենոմային ՄԾԴ-ներ: Եթե առկա է միայն արական իմփրինթ (օրինակ՝ ամբողջական հիդա-

տիղ կամ կեղծ հղիություն, առաջանում է ԴՆԹ չպարունակող ձվաբջջի բեղմնավորման արդյունքում)․ զարգանում է նորմալ ընկերք, սակայն ոչ թե էմբրիոնը։ Եթե առկա է լինում միայն իզակյան իմփրինթ, ապա ընկերքը գրեթե չի զարգանում, մինչդեռ էմբրիոնը ձևավորվում է։ Վերջինս կարող է հանգեցնել ձվարանների տեռատոմայի, որի ժամանակ առաջացած ցիստի խոռոչում կարող են հայտնաբերվել այլ հյուսվածքներ՝ մազեր, ատամներ, ոսկրեր, նյարդային բջիջներ և այլն։ Պատճառն այն է, որ տեռատոման առաջանում է տոտիպոտենտ բջջից, որը կարող է սկիզբ տալ ցանկացած հյուսվածքի։ Հայրական և մայրական ՄԾԴ-ների կենսաբանական էֆեկտների միջև տարբերությունը կարելի է բացատրել էմբրիոնի զարգացման համար ծնողական գենոմների էվոլյուցիոն նշանակության տարբերություններով։ Համաձայն այս մոտեցման՝ մայրական գենոմի համար առավել «ցանկալի» է մի քանի էմբրիոնի զարգացումը, և կենսաբանական գոծընթացներն ուղղված են լինում էմբրիոնի զարգացմանը՝ պահպանելով սննդային ռեսուրսներն իր սեփական օրգանիզմի համար։ Հայրական գենոմի համար առավել «ցանկալի» է էմբրիոնի սնուցումը, ինչը հակադարձում է մայրական օրգանիզմի պահանջներին՝ նպաստելով ընկերքի զարգացմանը։

Հարկ է նշել, որ երկու մայրական և մեկ հայրական գենոմներ կրող տրիպլոիդ գենոմը ՄԾԴ-ի օրինակ չէ։ Մարդկանց մոտ տրիպլոիդ էմբրիոնները մահանում են (բացառությամբ մոզաիկ դեպքերի), սակայն տրիպլոիդիան կամ տետրապլոիդիան հաճախ են հանդիպում ձկների, երկկենցաղների, սողունների կամ բույսերի մոտ։

ՄԾԴ-ն բացահայտվել է մարդու բոլոր քրոմոսոմների համար, սակայն առավել հաճախ դիտվում է ՄԾԴ(15), որի պատճառը բացահայտված չէ։ ՄԾԴ-ի վեաբերյալ մանրամասին տեղեկատվություն կարելի է գտնել հետևյալ էլեկտրոնային հղումով՝ <http://upd-tl.com/upd.html>:

ՄԾԴ-ով պայմանավորված հիվանդություններն են .

- UPD(6)pat անցողիկ կամ ժամանակավոր նեոնատալ դիաբետ,
- UPD(7)mat Սիլվեր-Ռասելի համախտանիշ,
- UPD(7)pat Բեկվիտ-Վիդեմանի համախտանիշ,
- UPD(11)pat Բեկվիտ-Վիդեմանի համախտանիշ,
- UPD(11)mat Սիլվեր-Ռասելի համախտանիշ,
- UPD(14)mat Թեմփելի համախտանիշ,
- UPD(14)pat Կազամայի համախտանիշ,

- UPD(15)mat Պրադեր-Վիլլիի համախտանիշ (*),
- UPD(15)pat Անգելմանի համախտանիշ (*),
- UPD(20)mat Ներարգանդային զարգացման խաթարում,
- UPD(20)pat Փսևդոհիպոպարաֆրոլիդիզմ:

* pat – paternal, mat – maternal; 15q11.2 քրոմոսոմային լոկուսում միկրո-դելեցիաները նույնպես կարող են հանգեցնել Անգելմանի կամ Պրադեր-Վիլլիի համախտանիշների զարգացմանը, ինչը պայմանավորված է իմփրինթինգի խաթարմամբ:

Օրինակ 1: Պրադեր-Վիլլիի համախտանիշ

Պրադեր-Վիլլիի համախտանիշով տառապող նորածինների մոտ դիտվում են մկանային հիպոտոնիա, կերակրման խնդիրներ, ավելի հասուն տարիքում այս հիվանդներն ունենում են անհագուրդ սովի զգացողություն և տառապում են ճարպակալմամբ: Դիտվում է նաև միջին աստիճանի մտավոր հետամնացություն, թզուկություն, փոքր ձեռքեր և ոտքեր, հիպոգոնադիզմ, հիպոֆրեոլիդիզմ և այլն: Որոշ հիվանդների մոտ հանդիպում են նաև ստամոքսաղիքային ուղու խաթարումներ՝ ստամոքսի դիլատացիա, աղիքի պատի վնասում:

Պրադեր-Վիլլիի համախտանիշի լոկուսն ունի 5-6 մեգա նգ (Մնգ) երկարություն: Առողջ օրգանիզմում մայրական 15q11.2 քրոմոսոմային լոկուսում գտնվող գեները էպիգենետիկորեն լեցված են: Հիվանդությամբ առաջանում է 15q11.2 քրոմոսոմային լոկուսում տեղակայված հայրական գեների էքսպրեսիայի բացակայության պատճառով, որն առաջանում է դելեցիայի (65-75 % դեպքեր) կամ մայրական ՄԾԴ-ի (20-30 % դեպքեր) հետևանքով (ժառանգվում են մայրական հոմոլոգ #15 քրոմոսոմները): Հիվանդությունը հազվադեպ կարող է առաջանալ տրանսլոկացիայի կամ իմփրինթինգը կարգավորող գենոմային լոկուսում մուտացիայի հետևանքով: Դելեցիա կրող հիվանդների մոտ դիտվում են նաև մազերի, աչքերի և մաշկի հիպոպիգմենտավորում (*OCA2* գենի դելեցիա):

15q11.2 քրոմոսոմային լոկուսում տեղակայված են մի շարք գեներ, այդ թվում՝ կորիզակային ՌՆԹ-ներ կոդավորող գեներ՝ *SNORD115* (48 կրկնօրինակ) և *SNORD116* (29 կրկնօրինակ): *SNORD116*-ը գլխավորապես էքսպրեսիայի է ենթարկվում գլխուղեղում, սակայն բացակայում է Պրադեր-Վիլլիի համախտանիշով հիվանդների մոտ: Պրադեր-Վիլլիի համախտանիշի մկների մոդելում, որոնց մոտ *SNORD116*-ը ենթարկված

է դելեցիայի, դիտվում են մարդու մման ախտանիշներ, ինչն ապացուցում է *SNORD116*-ի կապը հիվանդության հետ: Ենթադրվում է, որ *SNORD116*-ը կարող է մասնակցել ալտերնատիվ սփլալսինգին: Այնուամենայնիվ, մարդու մոտ դեռ չեն հայտնաբերվել այնպիսի գենային մուտացիաներ, որոնք լիովին կբացատրեին Պրադեր-Վիլիի համախտանիշին բնորոշ ֆենոտիպային բոլոր դրսևորումները: Հիվանդության համդիպման հաճախականությունը կազմում է 1:10.000:

Օրինակ 2: Անգելմանի համախտանիշ

Անգելմանի համախտանիշը կոչվում է նաև «ուրախ տիկնիկի համախտանիշ», քանի որ հիվանդները ծիծաղում են առանց պատճառի և մշտապես ունենում են լավ տրամադրություն: Միևնույն ժամանակ տառապում են սուր մտավոր հետամնացությամբ, խոսքի բացակայությամբ, չկանոնակարգված քայլվածքով, ցնցումներով և միկրոցեֆալիայով:

Առողջ օրգանիզմում հայրական 15q11.2 քրոմոսոմային լոկուսում գտնվող ուրիքվիտին լիգազի (*UBE3A*) գենն էպիգենետիկորեն լեցվում է և գործում է միայն մայրական ալելը: Հիվանդությունը գլխավորապես առաջանում է գլխուղեղի բջիջներում մայրական ալելում ~4 Մնգ դելեցիայի (70 % դեպքերում) կամ գենային մուտացիայի (11 % դեպքերում) արդյունքում: Առավել հաճախ մուտացիան հանդիսանում է *de novo*, այլ ոչ թե ժառանգվում: Անգելմանի համախտանիշը կարող է առաջանալ նաև, երբ ժառանգվում է միայն հայրական 15-րդ քրոմոսոմը: Անգելմանի համախտանիշով հիվանդների 10-15 % դեպքերում հիվանդության առաջացման պատճառը մնում է անհայտ: Դա կարող է պայմանավորված լինել այլ գենային և քրոմոսոմային մուտացիաներով: Որոշ դեպքերում դիտվում է նաև *OCA2* գենի դելեցիա, որի արդյունքում հիվանդներն ունենում են մազերի, աչքերի և մաշկի հիպոպիգմենտավորում:

Սկների մոդելում, որոնց մոտ բացակայում է *UBE3A* մայրական գենը, դիտվում են հիպոկամպալ հիշողության խաթարումներ:

Հիվանդության հանդիպման հաճախականությունը կազմում է 1:16.000:

ՄԾԳ ուսումնասիրության նոր արդյունքներ

- Որոշ հետազոտություններում ցույց է տրվել ICSI արտամարմնային բեղմնավորման և իմփրինթինգային խաթարումների մակարդակի բարձրացման միջև կապ:

+Հատուկ դեպքերում եռնուկլեոտիդային հաջորդականությունների էքսպանսիան տեղի է ունենում ամպլիֆիկացիայի ճանապարհով, հետևաբար հիվանդության ախտանիշները դրսևորվում են ավելի վաղ և սուր կերպով, ինչը սպասելի է: Սա առավել հաճախակի հանդիպող խնդիր է, երբ հիվանդությունը փոխանցվում է «մեծ տարիք» ունեցող հոր կողմից:

+Մարդու գենոմում կրկնվող հաջորդականությունները հաճախ են հանդիպում և ստեղծում նախապայման մուտացիաների առաջացման համար, քանի որ բջջի բաժանման ժամանակ խաթարվում է հոմոլոգ քրոմոսոմների միջև քրոսինգովերը: Այս հիվանդություններին բնորոշ է գամետոգենեզի ընթացքում կրկնվող հաջորդականությունների թվի ավելացումը կամ դեկցիան:

1991 թվականից սկսած՝ հայտնաբերվել են, այսպես կոչված, «դինամիկ մուտացիաները», ինչպես նաև դրանց հետ կապված եռնուկլեոտիդային հաջորդականություններն ու ֆրազիլ սայթերը: Այս «դինամիկ մուտացիաները» (դոմինանտ կամ ռեցեսիվ) հանդիպում են գեների կոդավորող հատվածում կամ դրանցից դուրս և առաջացնում նյարդային համակարգի սուր հիվանդություններ մուկլեոտիդային կրկնողությունների թվի ավելացման հետևանքով:

Օրինակ: Ֆրազիլ X քրոմոսոմի համախտանիշ (*FRAXA*), միոտոնիկ դիստրոֆիա, Հանթինգթոնի հիվանդություն, նեյրոդեգեներատիվ այլ հիվանդություններ (սպինոցերեբելյար ատաքսիա՝ SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17) և Ֆրիդշեյխսի ատաքսիա (*FRDA*):

Եռնուկլեոտիդային կրկնողությունների էքսպանսիայով պայմանավորված հիվանդություններն ունեն որոշակի ընդհանրություններ.

- գլխավորապես առաջանում է CAG կոդոնի կրկնողությունների ավելացում (պոլիգլյուտամին):
- նորմալ ալելներն ունենում են 27-35 CAG կրկնողություններ,
- գոյություն ունի «սահմանային կամ նախամուտացիոն» փուլ, երբ CAG կրկնողությունների թիվը կազմում է 36-39, կրողները երկար ժամանակ կամ ամբողջ կյանքի ընթացքում կարող են առողջ լինել:
- հայտնի են ~12 եռնուկլեոտիդային հիվանդություններ՝

→ 1-ին տիպ: Եռնուկլեոտիդային կրկնողությունը կոդավորող հաջորդականության մասն է:

→ 2-րդ տիպ: Եռնուկլեոտիլային կրկնությունը գտնվում է գենի կողավորող հաջորդականությանը մոտ:

Օրինակ 1: Հանքինգթոնի հիվանդություն

Հիվանդությունն առաջանում է 4p16 քրոմոսոմում տեղակայված հանքինգթին՝ *HTT* (*IT15*, *HD*) գենի մուտացիայի արդյունքում, որն ունի ~180 կնգ երկարություն և 67 էքզոն (*CAG* էքսպանսիան առաջանում է առաջին էքզոնում): Հանքինգթին սպիտակուցի ֆունկցիան հայտնի չէ. այն հայտնաբերվում է բոլոր հյուսվածքներում, դրա բացակայությունը մկների մոտ հանգեցնում է էմբրիոնալ մահվան: Առողջ մարդկանց մոտ *CAG* հաջորդականությունը կրկնվում է 7-35 անգամ, *CAG* >40 դեպքում զարգանում են հիվանդությանը բնորոշ ախտանիշները: Մուտացիայի արդյունքում առաջանում է երկար պոլիգլյուտամինային սպիտակուց, որի ագրեգացիաները խաթարում են աքսոնային տրանսպորտը, տրանսկրիպցիան, տրանսլյացիան, միտոքոնդրիումների և սինապսների ֆունկցիաները: Հանքինգթոնի հիվանդության ժամանակ առաջանում է մկանային դիստոնիա, դժվարությամբ է յուրացվում նոր ինֆորմացիան, խնդրի լուծման վրա կենտրոնանալու, առաջնային և երկրորդային խնդիրները տարբերելու անունակություն, դրսևորվում են իմպուլսիվ պահվածք և հոգեկան խաթարումներ: Մահն առաջանում է հիվանդության ախտորոշումից 10-30 տարվա ընթացքում:

HTT գենում *CAG* կրկնություններն անկայուն են: Նորմալ ալելը կայուն է առողջ պոպուլյացիայի >99.9 % դեպքերում: Հիվանդների մոտ *HTT* ալելը դրսևորում է անկայունություն ~80% դեպքերում, այսպես՝
ձվաբջիջներում՝ + 0.4 *CAG* / մեյոզ,
սպերմատոգոնիդներում՝ + 9 *CAG* / մեյոզ:

Սա կոչվում է գենետիկական անտիսիպացիա, որի ժամանակ յուրաքանչյուր հաջորդ սերնդում հիվանդության ախտանիշները ի հայտ են գալիս ավելի վաղ տարիքում և սուր ֆենոտիպով:

Որքան շատ է կրկնությունների քանակը, այնքան ավելի վաղ են դրսևորվում հիվանդության ախտանիշները: Կրկնությունները կարող են ավելանալ կամ ենթարկվել դելեցիայի՝ ԴՆԹ ռեկոմբինացիայի, ռեպլիկացիայի կամ ռեպարացիայի ժամանակ:

Հանքինգթոնի հիվանդության 5-10 % դեպքերում ախտանիշները դրսևորվում են 20 տարեկանից փոքր հասակում (Գլուխ 4.2.1.ա):

Օրինակ 2: Ֆրագիլ X քրոմոսոմի համախառնիչ

Ֆրագիլ X քրոմոսոմի համախառնիչը ժառանգական մտավոր հետամնացության առավել հաճախ հանդիպող տեսակ է: Մտավոր հետամնացությամբ տղամարդկանց 2-8 %-ը ախտորոշվում է այս հիվանդությամբ: CGG եռնուկլեոտիդային կրկնողությունների թվի ավելացումը դիտվում է Xq27.3 քրոմոսոմի *FMR1* գենում, որն ունի ~39 կնգ երկարություն և 17 էքզոն:

- նորմալ տարբերակ՝ մինչև 50 կրկնողություն,
- նախամուտացիա՝ 50-200 կրկնողություն,
- մուտացիա՝ >230-2.000 կրկնողություններ:

FMR1 գենը կոդավորում է FMRP սպիտակուցը, որն առավել հաճախ հայտնաբերվում է գլխուղեղում: *FMR1* գենի մուտացիայով մկների մոդելում բացահայտվել է, որ FMRP սպիտակուցի թերսինթեզը հանգեցնում է սինապսային ճկունության կորստի: Յույց է տրվել, որ FMRP սպիտակուցը կարող է կապվել մՌՆԹ-ների հետ և կարգավորել տրանսկրիպցիան:

Հիվանդության ախտանիշներն են՝ միջին և ծանր աստիճանի մտավոր հետամնացություն, ուշադրության պակաս, գերակտիվություն, աուտիզմ, դիսմորֆիզմ (երկարացած դեմք՝ արտահայտված կզակով, մեծ և ցցված ականջներ) և հետպուբերտացիոն մակրոօրբիդիզմ:

Կանանց մոտ այս մուտացիան կարող է հանգեցնել վաղ անպտղության սակավաթիվ ֆոլիկուլների ձևավորման պատճառով:

Հիվանդության հանդիպման հաճախականությունը տղամարդկանց մոտ կազմում է 1:4.000, իսկ կանանց մոտ՝ 1:8.000:

4.3. Գենետիկական խորհրդատվություն

Գենետիկական խորհրդատվությունն ու քրոմոսոմային վերլուծությունը մարդու գենետիկայի կարևորագույն ուղղություններն են:

Որոշման են գենետիկական խորհրդատվությանը դիմելու պատճառները: Դրանք կարող են լինել մի քանիսը.

- ընտանիքի պլանավորման նպատակով (օրինակ՝ ընտանիքում գենետիկական հիվանդության առկայություն),
- գույզի մոտ անպտղության առկայություն,
- արտամարմնային (in vitro) բեղմնավորում,

- հղիության ընթացքում որոշ թեստերի ցուցումներ (օրինակ՝ սոնոգրաֆիան),
- հիվանդ երեխայի ծնունդով պայմանավորված խորհրդատվության կարիք,
- հղիության արհեստական ընդհատում/վիժում, վաղաժամ ծննդաբերություն և խորհրդատվության կարիք,
- ժառանգական քաղցկեղներ (օրինակ՝ աղիքի քաղցկեղ, կրծքագեղձի քաղցկեղ),
- պրոգնոստիկ ախտորոշում (օրինակ՝ Հանֆինգթոնի հիվանդություն, Ֆրիդրիխի ատաքսիա):

Գենետիկական խորհրդատվության սկզբունքները

Գենետիկական խորհրդատվության նպատակն է դարձնել հիվանդին սեփական առողջական խնդրի «մասնագետ», քանի որ խորհրդատվության դիմած անձը ինքնուրույն պետք է կայացնի իր բուժմանն առնչվող որոշումները, ուստի գենետիկական խորհրդատվությունը.

- բաց է և անաչառ,
- պարտադրող չէ,
- կամավոր է գիտակցված համաձայնության պայմաններում,
- կարող է ընդհատվել ցանկացած պահի, եթե խորհրդատվությունը դիմած անձը չի ցանկանում տեղեկացված լինել,
- արգելում է խորհրդատուին փոխանակվել տեղեկատվությամբ այլ անձանց հետ, նույնիսկ եթե հիվանդի ազգականների համար կա ռիսկի գործոն,
- մման չէ բժշկի և հիվանդի միջև «սովորական» խորհրդատվության, կարող է տևել 45-90 րոպե և ներառել մի քանի խորհրդատվություններ,
- պետք է իրականացվի հիվանդի համար հասկանալի կերպով և ներկայացվի խնդրին առնչվող արդի տեղեկատվություն,
- ներառում է գրավոր ամփոփագիր, որը տրվում է հիվանդին:

Ի՞նչ է ներառում գենետիկական խորհրդատվությունը:

- Ճշգրտվում են հիվանդի հարցերը և խորհրդատվության նպատակը:
- Կատարվում է տոհմաբանական ծառում սեփական և ընտանեկան անամնեզի վերլուծություն:

Տոհմաբանական ծառի վերլուծության ժամանակ կարող են առաջ գալ անորոշություններ.

- գենի պլեյոտրոպության հետևանքով (հետաքրքրող գենն ազդում է մեկից ավելի հատկանիշների վրա, օրինակ՝ Դյուշենի մկանային դիստրոֆիան կամ Բեկերի մկանային դիստրոֆիան),
- նախնիի վաղաժամ մահ/որդեգրում/այլ հայր,
- ցածր պենետրանտություն (օրինակ՝ հեմոքրոմատոզ),
- փոփոխական էքսպրեսիվություն (I տիպի նեյրոֆիբրոմատոզ),
- գենետիկական անտիսիպացիա (օրինակ՝ Հանթինգթոնի հիվանդություն, միոտոնիկ դիստրոֆիա),
- նոր մուտացիա (օրինակ՝ I տիպի նեյրոֆիբրոմատոզ, ախոնդրոպլազիա),
- սեռական բջիջների մոզաիկություն (օրինակ՝ փխրուն ոսկրերի հիվանդություն – *osteogenesis imperfecta*),
- խմբիմբինգ,
- բազմագենային ժառանգականություն (օրինակ՝ լսողության կորուստ):
- Բժշկի կողմից հիվանդության ուսումնասիրում՝ վերլուծելով հասանելի տեղեկատվությունը, հատկապես՝ բժշկական հաշվետվությունները:
- Հիվանդության մասին տեղեկատվության տրամադրում՝ նկատի ունենալով.
 - հատուկ գենետիկական ռիսկերի գնահատումը,
 - ընդհանուր գենետիկական ռիսկերի վերաբերյալ խորհրդատվությունը,
 - հիվանդի առողջության, կյանքի և ընտանիքի պլանավորման համար ստացված տեղեկատվության նշանակության վերաբերյալ խորհրդատվությունը:
- Հավանականությունների գնահատում:

Գենետիկական խորհրդատվությանը հաճախ դիմում են հետևյալ հիվանդությունների դեպքում:

Ժառանգական քաղցկեղներ

Սերնդի մոտ ուռուցքները, ինչպիսին է կրծքագեղձի քաղցկեղը, կարող են առաջանալ ծնողների սեռական բջիջներում օնկոգենների կամ սուպրեսոր գենների մուտացիայի հետևանքով: Գենետիկական խորհրդատվությունը թույլ է տալիս բացահայտել տոհմաբանական ծառում այսպիսի մուտացիաներ կրողներին (Գլուխ 9.6.):

Մտավոր հետամնացություն

Արևմտյան երկրներում մտավոր հետամնացությամբ և/կամ դիս-մորֆիզմով երեխայի ծնվելու ռիսկը կազմում է 2-4 %: Բացի խնդրի առաջացման պատճառից՝ ծնողները ցանկանում են իմանալ հիվանդության կրկնման հավանականության, ինչպես նաև վաղ փուլում բուժման հնարավորությունների մասին: Համապատասխան դեպքերում ծնողներին առաջարկվում է անցնել գենետիկական հետազոտություն և գենետիկական խորհրդատվություն:

Արական անպտղություն

Անպտղությունը հղիության բացակայությունն է մեկ տարվա ընթացքում չպաշտպանված սեռական հարաբերություններ ունենալու դեպքում:

Անպտղությունն ախտորոշվում է գույգերի 15 %-ի մոտ, որոնցից 4 %-ն անբուժելի է: Անպտղության դեպքերի ~50 %-ը պայմանավորված է արական գործոնով, որոնցից 30 %-ի մոտ հիվանդության պատճառը գենետիկական խաթարումն է: Առավել հաճախ հանդիպում են օլիգոգոսպերմիայով (սպերմատոգոնիդների կոնցենտրացիան <15 մլն/մլ) կամ ագոսպերմիայով (էյակուլյատում սպերմատոգոնիդների բացակայություն) տառապող հիվանդներ: Անպտղության գենետիկական պատճառներից առավել հաճախ են հանդիպում Կլայնֆելտերի համախտանիշը (Գլուխ 7.2.), AZF լոկուսի միկրոդելեցիաները (Գլուխ 4.2.1.գ), CFTR գենի մուտացիաները (Գլուխ 4.2.1.բ), անդրոգենային ընկալիչ կոդավորող գենի մուտացիաները և այլն:

Կլինիկական գենետիկայի վերաբերյալ օգտակար տեղեկատվություն պարունակող էլեկտրոնային տեղեկատվարաններ.

- Pubmed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- OMIM: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
- HGQN: <http://www.hgqn.org/>
- EuroGenTest: <http://www.eurogentest.org/>
- GeneReviews: <http://www.geneclinics.org/>
- Genome Browser:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/gdv/>
<http://genome.ucsc.edu/>
<http://www.ensembl.org/index.html>

5. Բջջագենետիկա

Բջջագենետիկան ուսումնասիրում է քրոմոսոմները և դրանց կառուցվածքը: Առաջին բջջագենետիկական ուսումնասիրություններն իրականացվել են բույսերի մոտ: Հիմնական օբյեկտը տխի արմատային մազիկների բջիջներն էին, որոնցում հեշտությամբ ուսումնասիրում են միտոզի տարբեր փուլերը: Մեյոզի ուսումնասիրման համար կիրառվում էին միջատների սեռական բջիջները:

Հսկա պոլիտեն (բազմաթելանի) քրոմոսոմները կարելի է տեսնել տարբեր միջատների թրթուրների թթագեղձերի բջիջներում: Պոլիտեն քրոմոսոմներն առաջանում են էնդոռեդուպլիկացիայի բազմակի ցիկլերի արդյունքում (շարունակաբար կրկնվում են G1 և S փուլերը), որոնց չի հաջորդում ցիտոպլազմայի կիսումը: Օրինակ՝ *Drosophila* պտղաճանճի մոտ մեկ հսկա քրոմոսոմը բաղկացած է էնդոմիտոզի արդյունքում ձևավորված 1024 քրոմատիդից: Արդյունքում հարյուրավոր անգամ ամպլիֆիկացվում են գեները, և բազմակի ավելանում է համապատասխան սպիտակուցների քանակը բջիջներում: Օրինակ՝ *Drosophila* պտղաճանճի թրթուրի թթագեղձերում պոլիտեն քրոմոսոմների առաջացման շնորհիվ սինթեզվում է մեծ քանակությամբ ադիեզիվ մուկոպրոտեին հարսնյակավորումից առաջ:

Միջատների պոլիտեն քրոմոսոմներում տարբերում են սև և մոխրագույն բենդեր և բաց՝ միջբենդային հատվածներ, ինչը պայմանավորված է ԴՆԹ փաթեթավորման մակարդակով: *Drosophila* պտղաճանճի մոտ բենդերի թիվը կարող է հասնել 3.500-5.000: Էուքրոմատինը պարունակում է ~120 Մճ և 14.000 գեն:

Հսկա քրոմոսոմների մեկ այլ տեսակ են երկկենցաղների և թռչունների օոցիտներում հանդիպող լամայի խոզանակի տիպի քրոմոսոմները: Այս քրոմոսոմները 30 անգամ ավելի մեծ են, քան այս կենդանիների նորմալ քրոմոսոմները: Այս քրոմոսոմներում ԴՆԹ-ն գտնվում է ապափաթեթավորված վիճակում, որի հետևանքով ձևավորվում են լամայի խոզանակի տիպի քրոմոսոմները և քրոմոսոմի ողջ երկայնքով տեղի է ունենում ՌՆԹ ակտիվ տրանսկրիպցիա: Հետաքրքիր է, որ երկկենցաղների ձվաբջջի մեջ ներարկված մարդու քրոմոսոմները նույնպես կարող են վերածվել լամայի խոզանակի տիպի քրոմոսոմների:

Քրոմոսոմների թիվը տարբեր օրգանիզմներում

Յուրաքանչյուր տեսակի համար բնորոշ է քրոմոսոմների որոշակի թիվ.
(2n)

<i>Homo sapiens</i> (մարդ)	46
<i>Gorilla gorilla</i> (գորիլա և այլ մեծ կապիկներ)	48
<i>Zea mays</i> (եգիպտացորեն)	20
<i>Oryza sativa</i> (բրինձ)	42
<i>Ascaris megalocephala</i> (կլոր որդ)	2
<i>Stylonychia mytilus</i> (միաբջիջ նախակենդանի)	~300
<i>Gallus gallus domesticus</i> (հավ)	78
<i>Drosophila melanogaster</i> (պտղաճանճ)	8
<i>Lysandra atlantica</i> (թիթեռ)	446
<i>Felis catus</i> (կատու)	38

Մարդու քրոմոսոմները

Մարդու օրգանիզմը կազմված է ~37 տրիվիոն բջջից, յուրաքանչյուրում՝ 46 քրոմոսոմ։ Քրոմոսոմի կառուցվածքի 1/3 մասը կազմում է ԴՆԹ-ն, 1/3-ը՝ հիստոնային և 1/3 ոչ հիստոնային սպիտակուցները։ ԴՆԹ-ն կազմված է ~3.2 միլիարդ նուկլեոտիդային զույգերից, ~19.900-22.000 սպիտակուց կոդավորող գենից (թիվը գրականության մեջ կարող է փոփոխվել ժամանակի ընթացքում), ~80.000 ՌՆԹ կոդավորող հաջորդականություններից (չհաշված փոքր ՌՆԹ-ները) և կոդավորում է ~100.000 սպիտակուց։ ԴՆԹ 146 նգ 1.75 պտույտով փաթաթված է նուկլեոսոմի (առանցքային հիստոնների՝ H2A, 2B, H3, և H4, իսկ H1 լինքերային հիստոնը կայունացնում է ԴՆԹ կապն առանցքային հիստոնների հետ) շուրջը։ Յուրաքանչյուր բջջում ԴՆԹ երկարությունը կազմում է 2մ, որը բաժանված է 46 մասի։ Եթե բջջի լիներ թեմիսի գնդակի չափ, ապա ԴՆԹ երկարությունը կկազմեր 40 կմ։ Մարդու գենոմի ~1.5-3 %-ն է հանդիսանում սպիտակուց կոդավորող, մնացած մասը կազմում են կարգավորիչ գործառույթ կատարող ՌՆԹ-ներ կոդավորող հաջորդականություններ և տարբեր չափ ունեցող կրկնողություններ։ Ուստի ներկայումս «աղբային ԴՆԹ» (junk DNA) հասկացությունը արդիական չէ։

Հարկ է նշել, որ յուրաքանչյուր սոմատիկ բջջում առկա է 10-500 մի-տոքոնդրիում, որոնցից յուրաքանչյուրը կրում է օղակաձև ԴՆԹ 3-6 կրկնօրինակ։

ՄտԴՆԹ 16.569 նուկլեոտիդային հաջորդականության տառերը կարելի է տպել DINA4 ձևաչափով 5.5 էջի վրա, բակտերիալ ԴՆԹ 3.000.000 տառը՝ 1.000 էջ ունեցող գրքում, իսկ մարդու գենոմը տպագրելու համար անհրաժեշտ է 1.000 էջ ունեցող 1000 գրքից կազմված գրադարան:

5.1. Քրոմոսոմային պատրաստուկների ստացումը

Տեսականորեն մարդու քրոմոսոմները կարելի է ստանալ ցանկացած կենդանի ու բաժանվող բջջից, սակայն պետք է հիշել, որ քրոմոսոմները տեսանելի են միայն միտոզի փուլում, որը կազմում է բաժանվող բջջի ցիկլի տևողության 1/16-րդ մասը: Հյուսվածքների մեծ մասի մոտ բջիջները գտնվում են բջջային ցիկլի G0 փուլում (չեն բաժանվում):

Քրոմոսոմների պատրաստուկների ստացման համար առավել հաճախ կիրառվում են հետևյալ հյուսվածքները՝

- ծայրամասային կամ պորտալարի արյունը (*),
- մաշկի ֆիբրոբլաստներ,
- ամնիոնային հեղուկ,
- խորիոնային թավիկներ,
- ընկերք,
- քաղցկեղային բջիջներ:

** Առողջ մարդու արյան բջիջները չեն կիսվում, ուստի քրոմոսոմների սրացման համար T-լիմֆոցիտների կիսումը սպիտակացվում է ֆիտոհեմագլյուտինինով (լոբուց սրացվող լեկոցիտային սպիտակուց՝ միտոգեն գործոն):*

Քրոմոսոմների պատրաստուկները ստացվում են հետևյալ փուլերով.

1. Կենդանի բջիջները կուլտիվացվում են ստանդարտ սննդամիջավայրում (օրինակ՝ RPMI-1640):
2. Բջիջներն աճեցվում են 3-14 օր, իսկ երբեմն՝ 21 օր 37°C և 5% CO₂ պայմաններում:
3. Ֆիքսումից 1-2 ժամ առաջ ավելացվում է կոլխիցինը կամ կոլցեմիդը՝ բաժանման իլիկի արգելակման նպատակով:

4. Բջիջները մշակվում են KCl-ի հիպոտոնիկ լուծույթով՝ քրոմոսոմները միմյանցից առանձնացնելու համար:
5. Բջիջները ֆիքսվում են մեթանոլ/քացախաթթվի լուծույթով (3:1 ըստ ծավալի, Կարնոյի ֆիքսատոր), ինչի ժամանակ բջիջները մահանում են և սուսպենզիան կարելի է պահել մի քանի տարի:
6. Բջջային սուսպենզիան կաթեցվում է սառը առարկայակիր ապակու վրա: Ապակու մակերեսից առաջինը գոլորշիանում է մեթանոլը՝ թողնելով հիգրոսկոպ քացախաթթուն: Դրա շնորհիվ ջրի մոլեկուլները կլանվում են մթնոլորտից, քրոմոսոմներն ուռչում և տարածվում են առարկայակիր ապակու վրա: Քացախաթթվից հետո գոլորշիանում է ջուրը:
7. Տրիպսինով մշակումը թույլ է տալիս քրոմոսոմներից հեռացնել սպիտակուցների մի մասը, ընդ որում, տրանսկրիպցիոն բարձր ակտիվությամբ հատվածներում ավելի շատ սպիտակուցներ են քայքայվում, քան ինակտիվ հատվածներում:
8. Գիմզայով ներկումից և լվացումից հետո տեսանելի են դառնում յուրաքանչյուր քրոմոսոմին բնորոշ մուգ (հետերոքրոմատին) և բաց (էուքրոմատին) շերտերը՝ բենդերը: Ինակտիվ կամ հետերոքրոմատինային հատվածները ներկվում են ավելի մուգ, քանի որ այս բենդերում սպիտակուցների ու ԴՆԹ խտությունն ավելի բարձր է, և ԴՆԹ-ն գտնվում է գերփաթեթավորված մակարդակում:

5.2. Դասական բջջագենետիկա

Բջջագենետիկան ուսումնասիրում է քրոմոսոմները, դրանց կառուցվածքային և քանակական փոփոխությունները՝ հիմնվելով քրոմոսոմների չափի, բենդերի բաշխման և ցենտրոմերի դիրքի վրա:

Տարբերում են տեղային և կետային ցենտրոմերներ: Տեղային ցենտրոմերները պարունակում են մեծ քանակությամբ ԴՆԹ և գտնվում են հետերոքրոմատինային վիճակում: Կետային ցենտրոմերներն ավելի փոքր են և կոմպակտ, խմորասնկերի մոտ այն ունի 125 մգ երկարություն և պարունակում է կինետոխորի հիմնական սպիտակուցների հետ փոխազդեցության համար երկու կոնսերվատիվ հաջորդականություն: Այստեղ տեղակայված է մեկ ցենտրոմերային մուկլեոսոմ, որի հետ փոխազդում է բաժանման իլիկի մեկ միկրոխտրովակ:

Մարդու քրոմոսոմների ցենտրոմերային հատվածում ԴՆԹ-ն փոխազդում է ցենտրոմերային հիստոնի՝ CENP-A (*D. melanogaster* պտղաճանճի մոտ՝ CID) սպիտակուցի հետ, որը նուկլեոսոմի կառուցվածքում փոխարինում է հիստոն H3-ին և անհրաժեշտ է կինետոխորի հետ փոխազդեցության համար:

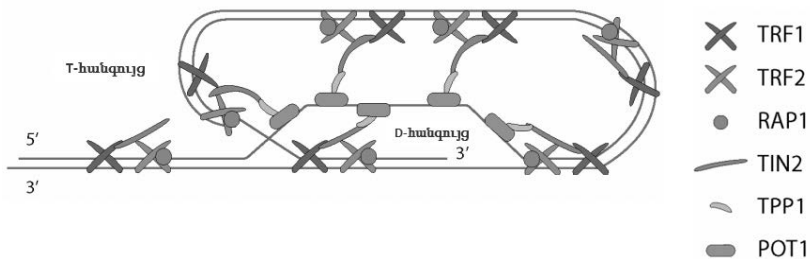
Մարդու քրոմոսոմներում ցենտրոմերը (տեղային ցենտրոմեր) կարող է ունենալ կենտրոնական կամ պերիֆերիկ տեղայնացում: Քրոմոսոմի երկայնքով, ցենտրոմերի դիրքից կախված, տարբերում են մետացենտրիկ (կենտրոնական դիրք), սուբմետացենտրիկ (կենտրոնից շեղված) և ակրոցենտրիկ (ծայրային հատվածին մոտ) քրոմոսոմներ: Յուրաքանչյուր քրոմոսոմ ունի մաս կարճ՝ p (ֆրանսերեն՝ petit – փոքր), և երկար՝ q (որպես p տառի հայելային արտապատկեր) ուսեր:

Ցենտրոմերային հատվածների մոտ կարող են լինել մաս կրկնվող հաջորդականություններից կազմված հետերոքրոմատինային տեղամասեր (առավել տեսանելի են #1, #9 և #16 քրոմոսոմներում և Y քրոմոսոմի q ուսի ծայրային հատվածում): Հետերոքրոմատինի տարբեր տեսակներ ձևավորում են ակրոցենտրիկ քրոմոսոմների p ուսերը (#13, #14, #15, #21 և #22 քրոմոսոմներ), որտեղ գտնվում է կորիզակի ձևավորման տեղամասը (NOR): Ակրոցենտրիկ քրոմոսոմների p ուսերը գրեթե իդենտիկ են, չեն կողավորում սպիտակուց և յուրաքանչյուր բջջում առկա են 10 օրինակով: Դրա շնորհիվ այս հաջորդականությունների հետերոմորֆիզմները չեն առաջացնում բացասական ֆենոտիպային դրսևորումները:

Այսպիսով՝ p ուսի տարբեր փոփոխություններ կարելի է հայտնաբերել գրեթե յուրաքանչյուր անձի մոտ: Հարկ է նշել, որ ակրոցենտրիկ քրոմոսոմների p ուսերը կոչվում են մաս սատելիտային կամ արբանյակային, ինչը չպետք է շփոթել սատելիտային ԴՆԹ-ի հետ, որը կազմված է ալֆոիդ կրկնողություններից:

Քրոմոսոմների p և q ուսերի ծայրային հատվածներում գտնվում են թելոմերային (հունարեն՝ τέλος – ծայրային, μέρος – հատված) հաջորդականությունները: Առաջին անգամ հայտնաբերվել են Բարբարա ՄաքԲիմբոքի և Հերման Մալլերի կողմից 1930-ական թթ. ընթացքում: Թելոմերային հատվածները կանխում են քրոմոսոմների միաձուլումը, բջիջների վաղաժամ ծերացումը, պահպանում են գենոմային կայունությունը: Կաթնասունների թելոմերային հատվածը բաղկացած է հազարավոր TTAGGG կրկնողություններից, որոնք մարդու մոտ կարող են հասնել 9-15 կնգ երկարության երկշղթա հատվածում և մի քանի հա-

րյուր մուկլեոտիդի երկարության՝ միաշղթա ծայրային հատվածում: Հետաքրքիր է, որ թելոմերների երկարությունները կարող են տարբերվել հոմոլոգ քրոմոսոմների, ինչպես նաև ոչ հոմոլոգ քրոմոսոմների միջև: Օրինակ՝ 17p քրոմոսոմային ուսի թելոմերի երկարությունը, որպես կանոն, ավելի կարճ է, քան մյուս քրոմոսոմներինը: Թելոմերների ծայրային 3՝ հատվածը Գ-հարուստ, 35-600 մուկլեոտիդ երկարությամբ միաշղթա ԴՆԹ է, որին միանում է թելոմերազ ֆերմենտը: Գ-հարուստ միաշղթանի հատվածը պտտվում է հետ՝ դեպի քրոմոսոմը, և առաջացնում T-հանգույցը, որը պաշտպանում է քրոմոսոմի ծայրային հատվածը: T-հանգույցի կառուցվածքը պահպանվում է շելտերինային կոմպլեքսի միջոցով, որը ներկայացված է 6 սպիտակուցներով: TRF1 և TRF2 շելտերինային սպիտակուցները փոխազդում են թելոմերի երկշղթա հատվածի հետ, իսկ POT1-ը՝ միաշղթա հատվածի հետ: Մյուս երեք սպիտակուցներն (RAP1, TIN2, TPP1) առաջացնում են սպիտակուց-սպիտակուց կապեր (նկար 3):



Նկար 3. Թելոմերի կառուցվածքը, որը պահպանվում է 6 շելտերինային սպիտակուցների միջոցով (*Int J Mol. Sci.* 2018;19(1). pii: E294):

Բջջի յուրաքանչյուր բաժանման արդյունքում թելոմերների երկարությունը կարճանում է ՌՆԹ-պրայմերի մուկլեոտիդային երկարությամբ համապատասխան հատվածի չափով: Քաղցկեղային և բնային բջիջներում այդ կորուստը վերականգնվում է թելոմերազ ֆերմենտի միջոցով: Հետաքրքիր է, որ բարձրագույն կրթություն և բարձր IQ ունեցողների թելոմերների երկարությունը գերազանցում է միայն դպրոցական կրթություն և ցածր IQ ունեցողներին:

Մարդու ցենոտիպները.

- քրոմոսոմի այն հատվածներն են, որոնց միանում է բաժանման իլիկի համակարգը միտոզի ժամանակ,
- կրում են ալֆոլիդ ԴՆԹ երկար հատվածներ (մինչև մի քանի միլիոն նգ). ալֆա սատելիտային ԴՆԹ-ն հարուստ է ԱԹ հաջորդականություններով, որոնց 171 նգ-երի հազարավոր կրկնողություններից կազմված են ցենոտիպները:

Մարդու թելոմերները.

- կայունացնում են քրոմոսոմների կառուցվածքը՝ կանխելով քրոմոսոմների միաձուլումը,
- ապահովում են ռեպլիկացիան (գրեթե) առանց ԴՆԹ կորստի,
- կանխում են բջջի սեփական ԴՆԹ դեգրադացումը,
- բարձր հաճախականությամբ կրկնվող հաջորդականություններ են և կազմված են 5'-TTAGGG-3' կրկնողություններից: Բջջի յուրաքանչյուր բաժանման հետևանքով քրոմոսոմների 5' ծայրերի ԴՆԹ-ի հետ մնացող շղթան կորցնում է 50-100 թելոմերային նուկլեոտիդ, քանի որ բացակայում է ՌՆԹ պրայմերի մատրիցան Օկազակիի հաջորդ հատվածի միացման համար: Թելոմերային հաջորդականությունները կարող են վերականգնվել թելոմերազ ֆերմենտի միջոցով, որը ստմառիկ բջիջների հիմնական մասում գտնվում է ինակտիվ վիճակում: Այսպիսով՝ մարդու ֆիբրոբլաստները բջջային կուլտուրայում կարող են կիսվել 60 անգամ, որից հետո դառնում են սենեսենտ կամ ծերացած: Այս երևույթը կոչվում է Հեյֆլիկի սահման կամ լիմիտ, որը կապված է թելոմերների երկարության հետ:

1921 թ. Նոբելյան մրցանակակիր Ալեքսիս Կարելը պնդում էր, որ մարդու նորմալ բջիջները բջջային կուլտուրայում անմահ են *per se*, և եթե բջիջները մահանում են, ապա դրա պատճառը հետազոտողի սխալն է: Լեոնարդ Հեյֆլիկի՝ 1961 թ. (բազմաթիվ մերժումներից հետո) տպագրված հոդվածում նկարագրվում էր, որ մարդու մաշկից ստացված բջիջները 50 բջջային ցիկլից հետո դառնում են սենեսենտ և մահանում: Քանի որ ստացված արդյունքները չէին համոզում գիտական հանրությանը, Հեյֆլիկն ուղարկում է բջջային կուլտուրաները տարբեր լաբորատորիաներ և կանխատեսում բջիջների մահվան ժամանակը: Բազմաթիվ լաբորատորիաներում ստացված և վերաբառադրվող նոր տվյալ-

ների շնորհիվ աստիճանաբար ընդունվեց Հեյֆլիկի տեսությունը, և հիմնդրված մերժվեց:

5.3. Քրոմոսոմների ներկման մեթոդներ

Քրոմոսոմների ամբողջական ներկման համար կիրառվում են Գիմզայի կամ օրցեինի ներկանյութերը: Առաջին անգամ քրոմոսոմների բենդավորման մեթոդը մշակվել է Լոու Ջեքի կողմից 1960-ական թվականներին և կոչվում է Չ-բենդավորում (quinacrine - ֆլուորեսցենտ ներկ):

Ներկայումս լայնորեն կիրառվում են՝

- GTG (G-bands by trypsin using Giemsa) բենդավորում. G-բենդավորում՝ տրիպսինով և Գիմզայի ներկանյութով մշակելուց հետո, որի ժամանակ մուգ գույնով ներկվում են քրոմոսոմների AT հարուստ հատվածները:
- R-բենդավորում (անգլերեն՝ reverse – հակադարձ). R-բենդավորումը G-բենդավորման հակադարձ տարբերակն է, որի ժամանակ մուգ գույնով ներկվում են քրոմոսոմների GC հարուստ հատվածները:
- CBG (G-bands by Barium hydroxide using Giemsa) բենդավորում. C-բենդերի ստացում բարիումի հիդրօքսիդով և Գիմզայի ներկանյութով մշակելուց հետո, որը կիրառվում է հետերոքրոմատինային հատվածները (օրինակ՝ ցենտրոմերները) ուսումնասիրելու նպատակով:
- NOR (nucleolus organiser regions) բենդավորում. ներկվում են կորիզակի ձևավորման տեղամասերն ակրոցենտրիկ քրոմոսոմներում:

5.4. Մարդու քրոմոսոմների անվանակարգում

Մարդու 46 քրոմոսոմները խմբավորվում են ըստ իրենց չափերի. ամենամեծը #1 քրոմոսոմն է, իսկ ամենափոքրը՝ #22-ը (#21-րդ քրոմոսոմն ամենափոքրն է, սակայն այս սխալը մինչ այսօր չի ուղղվել): Քրոմոսոմների ամբողջական հավաքը կոչվում է կարիոտիպ, որտեղ քրոմոսոմները դասակարգվում են համապատասխան խմբերում (նկար 4):

Քրոմոսոմների խմբերն են.

խումբ A` #1-#3 (մեծ մետացենտրիկներ),

խումբ B` #4-#5 (մեծ սուբմետացենտրիկներ),

խումբ C` #6-#12 (միջին չափի սուբմետացենտրիկներ),

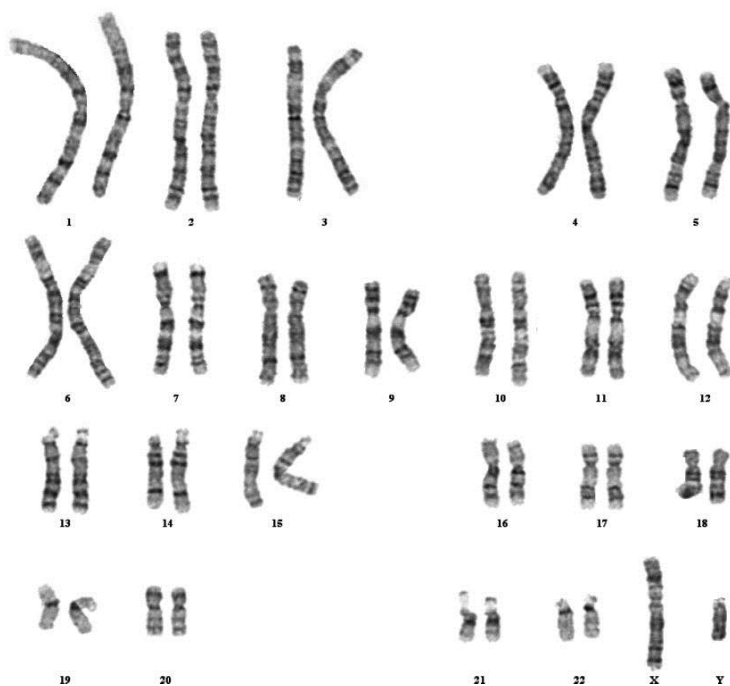
խումբ D` #13-#15 (միջին չափի ակրոցենտրիկներ),

խումբ E` #16-#18 (համեմատաբար փոքր (սուբ)մետացենտրիկներ),

խումբ F` #19-#20 (փոքր մետացենտրիկներ),

խումբ G` #21-#22 (փոքր ակրոցենտրիկներ),

գոնոսոմներ` X և Y:



Նկար 4. Մարդու կարիոտիպը՝ ներկված G-բենդավորման միջոցով

(The Principles of Clinical Cytogenetics. 2013; pp 23-49):

Մարդու քրոմոսոմների բջջագենետիկական դասակարգումը, քրոմոսոմների նորմալ կառուցվածքը, քրոմոսոմների իդիոգրամները և բենդավորումը, հապավումներն ու նշանները, քրոմոսոմների քանակական և կառուցվածքային խաթարումների տեսակներն ու դրանց նկարա-

գրման կարգը ներկայացված են International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) ուղեցույցում:

Քջագենետիկայում հաճախ կիրառվող տերմիններ

Քրոմոսոմային բեռը քրոմոսոմի հատված է, որը տարբերվում է հարևան հատվածից մուգ կամ բաց գույնով: Տարբերում են բենդի մոխրագույն գունավորման հինգ երանգներ: Բենդերը համարակալվում են յուրաքանչյուր քրոմոսոմային ուսում ցենտրոմերից դեպի թելոմեր ուղղությամբ. ցենտրոմերը նշանակվում է p10 կամ q10: Բենդերն իրենց հերթին բաժանվում են ենթաբենդերի: Օրինակ՝ մարդու բջջագենետիկական քարտեզի վրա CFTR գենը գտնվում է 7q31.2 տեղամասում, ինչը նշանակում է, որ գենը տեղակայված է 7-րդ քրոմոսոմի երկար ուսի 3-րդ բենդի 1-ին ենթաբենդի 2-րդ ենթաբենդում:

ISCN-ում նշված քրոմոսոմային բենդերը ծառայում են քարտեզավորման և անվանակարգման նպատակին և չեն արտահայտում բենդերի բաժանման կենսաբանությունը (տե՛ս *Mol Cytogenet* 2009;2:4): Մեկ քրոմոսոմային բենդը հավասար է 5-10 Մնգ: G-դրական բենդերը AT-հարուստ և ուշ ռեպլիկացվող հատվածներ են, որոնք պարունակում են քիչ թվով գեներ, իսկ G-բացասական բենդերը GC-հարուստ, վաղ ռեպլիկացվող և գեներով հարուստ հատվածներ են:

Հավելյալ տերմիններ

Տեղանիշը յուրահատուկ բենդ է, որի միջոցով հեշտությամբ կարելի է տարբերել նորմալ քրոմոսոմը:

Տեղամասը երկու տեղանիշների միջև գտնվող հատվածն է:

ISCN-ի կանոնները

Ինչպես արդեն նշվեց, ISCN-ը սահմանում է կարիոտիպի նկարագրման կարգը:

1. Կարիոտիպի բանաձևում սկզբում տրվում է քրոմոսոմների ընդհանուր քանակը, որից հետո դրվում է ստորակետ, և գրվում մուտացիային մասնակցող սեռական քրոմոսոմը, եթե այդպիսին կա: Օրինակներ՝

46,XX (նորմալ կին),

46,XY (նորմալ տղամարդ),

47,XX,+21 (հիվանդ կին, տրիսոմիա #21):

2. Սեռական քրոմոսոմների խաթարումները նշվում են աուտոսոմներից առաջ, աուտոսոմները նշվում են թվաբանական կարգով՝ անկախ խաթարման տեսակից, խաթարումներն առանձնացվում են ստորակետով:
 Օրինակ՝ 47,XX,t(X;13)(q27;q12),inv(10)(p13q22),+21
(իզական սեռի անհատ, տրիսոմիա #21, տրանսլոկացիա X և #13, պերիցենտրիկ ինվերսիա #10 քրոմոսոմում: Xq27, 13q12, 10p13 և 10p22 քրոմոսոմներում կրրվածքների առաջացման լոկուսներն են):
3. Քրոմոսոմային խաթարման տեսակը նշելուց հետո վնասված քրոմոսոմը գրվում է փակագծերում՝
 inv(2) – *ինվերսիա,*
 del(4) – *դելեցիա,*
 r(18) – *օղակաձև քրոմոսոմ:*
4. Միջակայքերով նշվում են մոզաիկների մոտ կլոնների թիվը:
 Օրինակ՝ mos 45,X[10]/46,XX[5]
(իզական սեռի անհատ, ուսումնասիրվել է 15 բջիջ, որոնցից 10-ը պարունակում է Տեղների համախառնիչին բնորոշ կարիոտիպ, իսկ 5-ը՝ նորմալ: Քիմերների դեպքում mos-ի փոխարեն նշվում է chi):
5. Կան բազմաթիվ այլ կանոններ և հապավումներ, օրինակ՝ pat = հայրական, mat = մայրական, dn = de novo և այլն (տե՛ս ISCN-ի տպագրված տարբերակը):

Մոզաիկներ և քիմերներ

Երբեմն նորմալ բջիջների կուլտիվացիայի ժամանակ կարող են հայտնաբերվել մոզաիկ բջիջներ, որոնք առաջանում են կուլտիվացման կամ քրոմոսոմային պատրաստուկների մշակման ընթացքում: Ուստի հարկավոր է տարբերել իրական մոզաիցիզմը փսևդոմոզաիցիզմից:

Մոզաիկներ

- Առաջանում են գիգոտի ձևավորումից հետո:
- Միևնույն անհատի տարբեր հյուսվածքներում մոզաիկ բջիջների տոկոսը կարող է տարբերվել: Ուստի եթե մեկ հյուսվածքում հայտնաբերվում է մոզաիցիզմ, այն կարող է դրսևորվել ֆենոտի-

պում, սակայն դրսևորումը չպետք է լինի պակաս ծանր, քան սպասվում էր:

- Երբեմն արագ բաժանվող հյուսվածքում աբեռացիա կրող բջիջները վերանում են կյանքի ընթացքում:
- Մոզաիկների հաճախականությունը կազմում է $>2:1.000$ նորածինների մոտ:
- Տարբերում են տմատիկ և գոնադային մոզաիկներ, կարող են հանդիպել համակցություններ:
- Նորմալ կանայք մոզաիկներ են՝ ըստ X քրոմոսոմի, քանի որ X քրոմոսոմներից մեկը պատահականության սկզբունքով ինակտիվանում է (Գլուխ 17):
- Քաղցկեղով հիվանդները մոզաիկներ են, քանի որ կրում են նվազագույնը երկու տարբեր գենոմներ:
- Հյուսվածքների մոզաիկության հավանականությունը բարձրանում է մարդու տարիքին զուգընթաց, քանի որ ծերացման ընթացքում օրգանիզմում կուտակվում են մուտացիաներ կրող և քրոմոսոմային անկայունությամբ բջիջները:

Քիմերներ

Քիմերները տարբերվում են մոզաիկներից իրենց առաջացման մեխանիզմով.

- արգանդում երկու կամ ավելի գիգոտների միաձուլման հետևանքով առաջանում է մեկ առանձնյակ, որը կազմված է լինում միմյանցից տարբերվող գենոտիպով բջիջներից,
- ոսկրածուծի հետերոլոգ փոխպատվաստման արդյունքում ռեցիպիենտը դառնում է արհեստական քիմեր (հեմատոպոետիկ շարքի և մարմնի մյուս բջիջների գենետիկական ինֆորմացիան տարբերվում է),
- հղի յուրաքանչյուր կին քիմեր է, քանի որ տարբեր հյուսվածքներում պարունակվում են էմբրիոնի մնացորդային բջիջներ:

Հետերոմորֆիզմներ

ISCN-ի անվանակարգումը թույլ է տալիս նկարագրել նաև հետերոմորֆիզմները: Հետերոմորֆիզմների մասին մանրամասները, ինչպես նաև >400 հետերոքրոմատիմային և էուքրոմատիմային տարբերակների մասին տվյալներին կարելի է ծանոթանալ <http://ssmc-tl.com/HMs.html> կայքում:

Դրանց հայտնաբերումն ու նկարագրումը կարևոր են բջջագենետիկական ախտորոշման համար, քանի որ մի շարք հետերոմորֆիզմի տարբերակներ կարող են նմանացվել կլինիկական նշանակություն ունեցող քրոմոսոմային աբեռացիաներին: Բացի այդ՝ սատելիտային խաթարումները և ֆրագիլ սայթերը երբեմն դասակարգվում են որպես հետերոմորֆիզմներ:

Ֆրագիլ սայթերը մետաֆազային քրոմոսոմներում աբրոմատիկ հատվածներ կամ խզվածքներ են, որոնք առաջանում են ԴՆԹ ռեպլիկացիայի խաթարումների հետևանքով: Քրոմոսոմներում գեմեր (ռեպլիկացիայի արգելակման հետևանքով առաջացող չներկվող հատվածներ) կարելի է մակածել բջիջներն աֆիդիկոլինով մշակելուց կամ ճառագայթումից հետո *in vitro*: Սպոնտան գեմերը հազվադեպ են հանդիպում, նրանց կարելի է հայտնաբերել՝ վերլուծելով 10.000 բջիջ: Այնուամենայնիվ, դրանք խիստ հետաքրքիր են, քանի որ կարևոր նշանակություն ունեն էվոլյուցիայում և քաղցկեղի ու կլինիկական այլ դեպքերում դիտվող քրոմոսոմային վնասվածքների առաջացման համար:

Ըստ հանդիպման հաճախականության՝ տարբերում են հաճախ և հազվադեպ հանդիպող ֆրագիլ սայթեր: Հազվադեպ հանդիպող ֆրագիլ սայթերը ($\leq 5\%$ պոպուլյացիայի) մակածվում են միայն բրոմդեզոքսիուրիդինով (CG-հարուստ սայթեր) և ֆլաքթով (AT-հարուստ սայթեր): Հաճախ հանդիպող ֆրագիլ սայթեր կարելի է մակածել աֆիդիկոլինի, 5-ազացիտիդինի և դիստամիցին-A-ի միջոցով: Ֆրագիլ սայթերի անվանակարգման ժամանակ գրվում է FRA, որից հետո՝ քրոմոսոմի համարը և անվանակարգման մեջ դիրքը որոշող տառը, օրինակ՝ FRA1A: Մարդու քրոմոսոմներում նկարագրվել է 125 ֆրագիլ սայթ, որտեղ գենետիկական անկայունությունը հանգեցնում է օնկոգենների և օնկոսուպրեսորների էքսպրեսիայի խաթարման օնկոգենեզի ինիցիացիայի նախնական փուլում: Քաղցկեղին բնորոշ գենոմային լոկուսներում տրանսլոկացիաները, դելեցիաները և ներքրոմոսոմային վերախմբավորումներն առաջանում են, երբ բջիջները *in vitro* պայմաններում մշակվում են ֆրագիլ սայթեր մակածող գործոններով: Այս սայթերում տեղի են ունենում նաև գենոմային անկայունությանը նպաստող էպիգենետիկական փոփոխություններ՝ հիստոնների հիպոացետիլացում և մեթիլացում: Օրինակ՝ FRA16D ֆրագիլ սայթում գտնվող *WWOX* օնկոսուպրեսորի մեթիլացումը կորելացվում է կրծքագեղձի, շագանակագեղձի և ձվարանների քաղցկեղների զարգացման հետ: Ֆրագիլ սայթերում տեղակայված են

նաև միկրոՌՆԹ-ներ կողավորող գեներ, որոնք մասնակցում են բջիջների մահվան և մետաբոլիզմի կարգավորմանը (օրինակ՝ miR-218-1 և miR-218-2): Ֆրագիլ սայթերում գտնվում է 4921 սպիտակուց կողավորող և 917 միկրոՌՆԹ կողավորող գեն: Սպիտակուց կողավորող գեներից 3669-ը կապված են տարբեր հիվանդությունների զարգացման հետ: Առավել շատ ֆրագիլ սայթեր գտնվում են #1 (13), #2 (13) և #7 (11) քրոմոսոմներում, ֆրագիլ սայթերում առավել մեծ թվով գեներ (1091) և միկրոՌՆԹ-ներ (193) տեղակայված են #19 քրոմոսոմում:

6. Պրենատալ բջջագենետիկական ախտորոշում

Համաձայն 1980-ական թվականների տվյալների՝ պտղի համար ինվազիվ պրենատալ ախտորոշման ժամանակ պտուղը կորցնելու ռիսկը կազմում էր 0.3-0.5 %: Հիմնվելով այս տվյալների վրա՝ սահմանվեց «մայրական տարիքային ռիսկ» հասկացությունը, որի համաձայն՝ ինվազիվ պրենատալ ախտորոշման հետևանքով երեխային կորցնելու հավանականությունն ավելի ցածր է, քան 21-րդ քրոմոսոմի տրիսոմիայով երեխա ունենալը: Ուստի 35 տարեկանից բարձր կանանց ցուցված էր ինվազիվ պրենատալ հետազոտությունը: Ներկայումս, ինվազիվ պրենատալ ախտորոշմամբ պայմանավորված, պտղի համար ռիսկը կազմում է 0.03-0.05%, երբեմն մույնիսկ պնդում են, որ այսօր իրական ռիսկ գոյություն չունի: Այնուամենայնիվ, 35-ից բարձր տարիքի կանայք դեռևս համարվում են մայրանալու համար բարձր տարիք ունեցողներ, ինչը, իհարկե, հնացած պատկերացում է:

Հարկ է նշել, որ մոր հղիանալու տարիքին գուզընթաց բարձրանում է նաև անէուպլոիդիայի առաջացման ռիսկը պտղի մոտ, հատկապես, եթե նախկինում գրանցվել է անէուպլոիդիայով ծնունդ կամ ծնողներից մեկը հավասարակշռված Ռոբերթսոնյան տրանսլոկացիայի կրող է: 21-րդ քրոմոսոմի տրիսոմիայով (Դաունի համախտանիշ) երեխայի ծնվելու ռիսկը ծննդաբերող մոր տարբեր տարիքային խմբերում կազմում է (տե՛ս աղյուսակը)։

Ծննդաբերող մոր տարիքը	#21 քրոմոսոմի տրիսոմիայի ռիսկը	Քրոմոսոմային այլ խաթարումների ռիսկը
20	1:1480	1:525
25	1:1340	1:475
30	1:940	1:384
35	1:353	1:178
40	1:85	1:62
45	1:35	1:18

Carlson L. and Vora N. Obstet Gynecol Clin North Am. 2017;44(2):245-256.

Ներկայումս մշակվել են նաև ոչ ինվազիվ թեստեր, որոնք թույլ են տալիս կանխատեսել ռիսկերը և բացարձակապես ոչ մի վտանգ չեն ներկայացնում պտղի համար: Հարկ է նշել, որ ոչ ինվազիվ թեստավոր-

ման ժամանակ պտղին վնաս չի հասցվում, կամ պտղից ուղղակիորեն ասեղով մնուշ չի վերցվում: Հղի կնոջից արյուն վերցնելը չի համարվում «ինվազիվ»:

Պրենապալ բջջագենետիկական ախտորոշման ցուցումներն են.

- մոր բարձր տարիքը (>35 -ից),
- առաջին եռամսյակում կենսաքիմիական և սոնոգրաֆիկ շեղումներ,
- եռակի կամ բազմակի մարկերների ցուցանիշների շեղումներ,
- հոգեբանական պատճառներ,
- քրոմոսոմային արեռացիաներով նախկին հղիություն,
- դրական ընտանեկան անամնեզ (օրինակ՝ Դաունի համախտանիշ):

6.1. Ինվազիվ թեստեր

+ Խորիոնային թավիկների բիոպսիա

- Իրականացվում է 9-12 շաբաթական հղիության ժամանակահատվածում:
- Բիոպսիան իրականացվում է սոնոգրաֆիայի միջոցով վերահսկողության պայմաններում (մնուշառվում է ~ 15 մգ հյուսվածք):
- 16-32 բջջային փուլում սաղմը ձևավորվում է միայն մեկ բջջից, իսկ մնացած բջիջներից առաջանում է ամնիոնն ու տրոֆոբլաստների շերտը (= ընկերքը, ներառյալ խորիոնային թավիկները): Ուստի մոզաիկության ժամանակ, որը հայտնաբերվում է 2 % դեպքերում, սաղմն ու ընկերքի բջիջներն ունենում են տարբեր գենոտիպեր:
- Խորիոնային թավիկների բիոպսիայից հետո քրոմոսոմային պատրաստուկներ կարելի է ստանալ առանց բջիջները կուլտիվացնելու, արդյունքները պատրաստ են լինում մեկ օրից: Այսպիսի մուշներում քրոմոսոմները կարճ են, և կառուցվածքային վնասվածքները կարող են բաց թողնվել:
- Ավելի բարձր որակ ունեցող քրոմոսոմային պատրաստուկներ ստանալու նպատակով բիոպսիայի միջոցով ստացված բջիջները կուլտիվացվում են 2-3 շաբաթ:

+ Ամնիոցենտեզ

- Ամնիոցենտեզն իրականացվում է 14-20 շաբաթական հղիության ընթացքում:
- Ամնիոտիկ հեղուկը (~17մլ) նմուշառվում է սոնոգրաֆիայի միջոցով վերահսկողության պայմաններում:
- Ամնիոտիկ հեղուկը պարունակում է պտղի միզապարկի, մաշկի և աղիների բջիջներ:
- Քրոմոսոմային պատրաստուկներ կարելի է ստանալ նվազագույնը 2 շաբաթ կուլտիվացումից հետո:
- Այսպիսով՝ մոլեկուլային բջջագենետիկական կամ մոլեկուլային գենետիկական վերլուծության հիման վրա կատարվում է հավելյալ ախտորոշում՝ #13, #18, #21, X և Y քրոմոսոմների անէուպլոիդիաները բացառելու համար:

+ Կորիոցենտեզ

- Կորիոցենտեզ (պտղի պորտալարից արյան նմուշառում) կարելի է իրականացնել հղիության 20-րդ շաբաթից հետո:
- Սոնոգրաֆիայի միջոցով վերահսկողության պայմաններում պտղի պորտալարից վերցվում է 2մլ արյուն:
- Քրոմոսոմային պատրաստուկները ստացվում են նորմալ լիմֆոցիտների կուլտուրայից 3 օր անց (Գլուխ 5.1.):
- Որպես կանոն, կորիոցենտեզն իրականացվում է պտղի մոտ հավանական գենետիկական խաթարումների առկայության բարձր ռիսկի դեպքում:

6.2. Ոչ ինվազիվ թեստեր

+ Սոնոգրաֆիա

Պտղի զարգացման վերաբերյալ տեղեկատվության հիմնական մասը ստացվում է ուլտրաձայնային հետազոտության հիման վրա: Գերմանիայում սոնոգրաֆիայի երեք հետազոտությունները ստանդարտ պրենատալ թեստերի մի մասն են:

+ Առաջին եռամսյակային թեստավորում

Առաջին եռամսյակում սոնոգրաֆիային զուգահեռ իրականացվում է նաև մայրական արյան կենսաքիմիական հետազոտություն (β-HCG և

PAPP-A) և մոր տարիքային ռիսկի գնահատում: Պատղի զարգացման ամոնալիաների 95 % դեպքերը կարելի է հայտնաբերել այս մոտեցմամբ:

+ **Եռակի քեսարն (նաև՝ Քեթերինգի քեսար)** իրականացվում է հղիության երկրորդ եռամսյակում, սակայն օժտված է ավելի պակաս կանխորոշիչ հատկությամբ: Այս քեստերը հիմնված են մոր արյան մեջ ալֆա-ֆետոպրոտեինի (արտադրվում է սաղմի լյարդում), մարդու խորիոնային գոնադոտրոպինի (արտադրվում է ընկերքի բջիջների կողմից) և էստրիոլի (արտադրվում է ընկերքի բջիջների կողմից) քանակների գնահատման վրա: Երբեմն որպես օժանդակ քեստ կիրառվում է նաև ինհիբին A-ի մակարդակի գնահատման քեստը: Եռակի քեստի կեղծ-դրական արդյունքների հավանականությունը կազմում է 5 %: Դրական պատասխանը վկայում է պտղի մոտ քրոմոսոմային խաթարման (օրինակ՝ Դաունի համախտանիշ) առկայության բարձր ռիսկի մասին:

+ **Մայրական արյան մեջ պարունակվող կորիզավոր էրիթրոցիտները** բացառապես առաջանում են պտղից հղիության ընթացքում: Այս բջիջները ոչ ինվազիվ պրենատալ ախտորոշման համար արժեքավոր կենսաբանական նյութ են, սակայն դրանց քանակը խիստ ցածր է (~5-10 բջիջ՝ 20 մլ արյան մեջ), և ներկայումս բացակայում են այս բջիջների անջատման արդյունավետ մեթոդներ: Շրջանառվող կորիզավոր էրիթրոցիտներն առավել հաճախ հանդիպում են հղիության առաջին և երկրորդ եռամսյակների ընթացքում՝ ընկերքի անոթներում, որոնց թիվը նվազում է հղիության վերջին ամիսների ընթացքում: Յուրյց է տրվել, որ մոր մոտ դիաբետի առկայության դեպքում բարձրանում է շրջանառվող կորիզավոր էրիթրոցիտների քանակը, ինչը պայմանավորված է հիպերինսուլինեմիայի հեմոպոետիկ ազդեցությամբ: Հետաքրքիր է, որ պտղի մոտ հիպօքսիայի դեպքում բարձրանում է մոր արյան մեջ կորիզավոր էրիթրոցիտների քանակը, որի պատճառը, սակայն դեռևս չի բացահայտվել:

+ **Պրդի ազատ ԴՆԹ-ն** մայրական արյան մեջ գլխավորապես ուսումնասիրվում է հաջորդ սերնդի սեքվենավորման միջոցով և լայնորեն կիրառվում է պրենատալ ախտորոշման նպատակով: Այս մոտեցման առավելությունն այն է, որ հղիության վաղ փուլերում (7-10 շաբաթ) մոր արյան մեջ կարելի է հայտնաբերել պտղի ազատ ԴՆԹ-ն (~200 նգ երկարությամբ), որն առաջանում է տրոֆոբլաստներից: Այն կիրառվում

է #13, #18 և #21 քրոմոսոմների տրիսոմիաների հայտնաբերման և պտղի սեռի որոշման նպատակով: Կարելի է հայտնաբերել նաև միկրոդելեցիաներն ու կետային մուտացիաները: Արդյունավետությունը տարբեր հիվանդությունների դեպքում կարող է տարբերվել:

Հիմնական թերություններ

1. Քանի որ ազատ ԴՆԹ-ն առաջանում է ընկերքի տրոֆոբլաստներից, 2 % դեպքերում հայտնաբերվում է նորմալ կարիոտիպ ընկերքի բջիջներում, սակայն պտղի մոտ առկա է լինում տրիսոմիա, կամ ընկերքի բջիջներում հայտնաբերվում է տրիսոմիա, որը բացակայում է պտղի մոտ (Գլուխ 6.1.):

2. Մինչև 6 % դեպքերում անհնարին է լինում իրականացնել ոչ ինվազիվ պրենատալ ախտորոշում մոր արյան մեջ ընկերքային կամ պտղի ազատ ԴՆԹ ցածր քանակի պատճառով: Ճարպակալմամբ տառապող մայրերի դեպքում այս ցուցանիշը կարող է հասնել մինչև 10 %-ի: Թեստը տևում է 1-2 շաբաթ, և արդյունքների բացակայության դեպքում առաջարկվում է թեստի անվճար կրկնում, որը նույնպես տևում է 1-2 շաբաթ: Կրկին տվյալների բացակայության դեպքում հիվանդը կորցնում է 4 շաբաթ:

3. Ոչ ինվազիվ թեստեր իրականացնողները հաճախ շահարկում են ինվազիվ թեստերի ռիսկերը՝ հին տվյալների մեջբերմամբ:

4. Ոչ ինվազիվ թեստերի համար վճարում է դիմողը. Կենտրոնական Եվրոպայում արժեքը կազմում է 250 €, Հարավային Եվրոպայում և Ամերիկայում՝ 600 € կամ ավելի:

6.3. Արտամարմնային բեղմնավորում. իրավական կարգավորումները

Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության սահմանմամբ անպտղությունը գոյգի երեխա ունենալու անկարողությունն է 12 ամիս չպաշտպանված սեռական հարաբերություններ ունենալու պայմաններում: Հիվանդության բուժման նպատակով կիրառվում են օժանդակ վերարտադրողականության մեթոդներ՝ in vitro բեղմնավորում (անգլերեն՝ in vitro fertilization – IVF) կամ ICSI (սպերմատոզոիդի ներցիտոպլազմային ներարկում): IVF իրականացման նպատակով սպերմատոզոիդները տեղադրվում են ձվաբջջի հետ միևնույն սննդամիջա-

վայրում՝ Պետրիի թասիկի մեջ, որտեղ սպերմատոզոիդը բեղմնավորում է ձվաբջիջը: Այս մեթոդն առավել հաճախ կիրառվում է ֆալոպիան փողերի անանցանելիությամբ պայմանավորված իգական անպտղության բուժման նպատակով: ICSI իրականացման ժամանակ սպերմատոզոիդը միկրոասեղի միջոցով ներարկվում է *in vitro* պայմաններում գտնվող ձվաբջիջի մեջ: ICSI-ն առավել հաճախ կիրառվում է արական անպտղության բուժման համար, երբ սպերմայի ցուցանիշները նորմայի սահմաններից ցածր են:

Անպտղության, ինչպես նաև ընտանիքում ժառանգական հիվանդության առկայության դեպքում գույզին խորհուրդ է տրվում իրականացնել նախաիմպլանտացիոն գենետիկական ախտորոշում (անգլերեն՝ *preimplantation genetic diagnosis – PGD*): Օժանդակ վերարտադրողականության միջոցով բեղմնավորումից հետո, որն առավել հաճախ կատարվում է ICSI-ի ճանապարհով, PGD-ն կարելի է կատարել էմբրիոնի տոտիպոտենտ մեկ բջջում կամ IVF-ի իրականացումից առաջ՝ բևեռային մարմնիկի մակարդակում:

PGD-ն և պրենատալ ախտորոշման իրավական խնդիրները յուրաքանչյուր երկրում կարգավորվում են համապատասխան օրենքներով: Օրինակ՝ Բրազիլիայում արգելվում են ինվազիվ պրենատալ ախտորոշումն ու հղիության բժշկական ընդհատումը, սակայն PGD-ն կարելի է իրականացնել: Գերմանիայում PGD-ն և պրենատալ ախտորոշումը կարգավորվում են օրենքի միջոցով, հղիության բժշկական ընդհատումը կարգավորում է §218 հոդվածով, որին զուգահեռ գործում է պտղի պաշտպանման օրենքը: §218 հոդվածը թույլ է տալիս հղիության բժշկական ընդհատում մինչև 12 շաբաթական հղիության դեպքում հղի կնոջ դիմումի և որակավորված բժշկական հաստատությունում խորհրդատվության անցկացման վերաբերյալ գրավոր փաստաթղթի հիման վրա: Հղիության բժշկական ընդհատում մինչև 22 շաբաթական հղիության դեպքում կարելի է իրականացնել, եթե հղիությունը սպառնում է կնոջ առողջությանը, առաջացել է հանցանքի հետևանքով, կամ պրենատալ ախտորոշման արդյունքում պտղի մոտ բացահայտվել են քրոմոսոմային խաթարումներ:

Հայաստանում հղիության բժշկական ընդհատման վերաբերյալ օրենքն ընդունվել է 1955 թ., որի համաձայն՝ հղիությունը կարելի է ընդհատել մինչև 12 շաբաթական փուլում, հատուկ դեպքերում՝ 12-22 շաբաթական փուլում: 2016 թվականից Հայաստանում գործում է սեռի հիման

վրա կամ ընտրողական հղիության ընդհատումն արգելող օրենքը, որը կանխում է տարեկան մոտ 1400 իգական սեռի սաղմերի ընտրողական ոչնչացումը:

Գերմանիայում բոլոր տեսակի գենետիկական ախտորոշումները կարգավորվում են «գենետիկական ախտորոշման օրենքով»: Այս օրենքի համաձայն՝

- գենետիկական ախտորոշում չի կարող իրականացվել առանց հիվանդի գրավոր համաձայնության, որը պետք է առկա լինի թեստավորումն իրականացնող լաբորատորիայում,
- միայն պատասխանատու բժիշկն է իրավասու տրամադրել հիվանդին գենետիկական թեստավորման արդյունքները,
- հիվանդից նմուշառված կենսաբանական նյութը պետք է ոչնչացվի ախտորոշումից հետո,
- հիվանդի վերաբերյալ տեղեկությունները պետք է պահվեն մինչև 10 տարի, որից հետո ոչնչացվում են,
- արգելվում է առաջարկել պրենատալ ախտորոշում ուշ դրսևորվող հիվանդությունների դեպքում:

6.4. Հղիության ինքնաբերական ընդհատում

Հղիության ինքնաբերական ընդհատումը կամ վիժումը հաճախ հանդիպող երևույթ է (15-30 %): Վիժումների մեծ մասը (~80 %) առաջանում են վաղաժամ և հաճախ մինչ հղիության հաստատվելը:

Անէուպլոիդիաները հայտնաբերվում են բեղմնավորման վաղ փուլերում 30 %, իսկ առաջին եռամսյակում 10 % սաղմերի մոտ, և 0.6 % նորածինների մոտ: Չվաքցիջների 20 %-ում և սպերմատոգոնիդների 10 %-ում նույնպես հայտնաբերվում են անէուպլոիդիաներ:

Անէուպլոիդիաները կարող են պայմանավորված լինել մարդու 24 քրոմոսոմներից յուրաքանչյուրով: Սակայն գեներով հարուստ քրոմոսոմների, ինչպիսիք են՝ #1 և #19 քրոմոսոմները, անէուպլոիդիաները խիստ հազվադեպ են և/կամ հանգեցնում են վիժումների՝ սաղմի զարգացման մի քանի բջջային փուլում:

Հարկավոր է հիշել, որ սակավաթիվ գեներով քրոմոսոմների և սեռական քրոմոսոմների տրիսոմիաները և X քրոմոսոմի մոնոսոմիան կենսունակ են: Սակայն այս էմբրիոնների մի մասը (օրինակ՝ տրիսոմիա 21) նույնպես հեռացվում են վիժումների տեսքով:

Թեև վիժումների պատճառ կարող են հանդիսանալ սաղմի և ընկեր-
քի իմունոլոգիական և կառուցվածքային խաթարումները, այնուամե-
նայնիվ գենետիկական պատճառները գերակշռողն են:

Վիժումների 2-5 %-ը կրկնվող են (ավելի քան 3 վիժում մեկ գույգի
մոտ մինչև հղիության 20-րդ շաբաթը): Այս դեպքում հաջորդ հղիության
ընթացքում վիժման կրկնվելու ռիսկն ավելի բարձր է: Առաջին հղիու-
թյան վիժումից հետո երկրորդ վիժման ռիսկը կազմում է 15 %, երկրորդ
և երրորդ վիժումներից հետո ռիսկը կազմում է համապատասխանաբար
25 % և 30-45 %: Կրկնվող վիժումների դեպքում գույգից որևիցե մեկի
մոտ վիժման պատճառ հանդիսացող քրոմոսոմային խաթարման (օրի-
նակ՝ տրանսլոկացիա) առկայության հավանականությունը կազմում է
3-8 %, ինչը 6 անգամ ավելի բարձր է՝ համեմատած նորմալ պոպուլյա-
ցիայի հետ:

Հղիության վաղ փուլերում վիժման ժամանակ սաղմի հյուսվածքնե-
րում հայտնաբերվում են տարատեսակ քրոմոսոմային խաթարումներ,
մինչդեռ ուշ փուլերի վիժումները գլխավորապես պայմանավորված են
լինում #13, #18 և #21 քրոմոսոմների տրիսոմիաներով: Պտղի մոտ սրտի
զարկերի առաջացումից հետո անէուպլոիդիայի ռիսկը կազմում է <5 %:
Հայտնի է, որ քրոմոսոմների տարամիտման խաթարումներն առավել
հազվադեպ են արական գամետներում, սակայն XXY և XYY սեռական
քրոմոսոմների տրիսոմիաների հիմնական մասը պայմանավորված են
հայրական գամետներում տարամիտման խաթարմամբ: Կրկնվող վի-
ժումներով գույգերի մոտ սեռական քրոմոսոմների դիսոմիայով սպերմա-
տոգոնիդներն առավել հաճախ են հանդիպում՝ համեմատած ստուգիչ
խմբի հետ: Սեռական և #18 ու #21 քրոմոսոմների դիսոմիայով սպերմա-
տոգոնիդներն առավել հաճախ հանդիպում են օլիգոսպեռնոտեռատո-
գոսպերմիայով տառապող հիվանդների մոտ՝ համեմատած նորմո-
գոսպերմիայով տղամարդկանց հետ:

Կրկնվող վիժումների հաճախականությունն ավելի բարձր է մոտ
ազգակցական ամուսնությունների դեպքում: Ցույց է տրվել դրական կո-
րելյացիա կրկնվող վիժումների դեպքում հավասարակշռված քրոմոսո-
մային խաթարումների հաճախականության և մոտ ազգակցական
ամուսնությունների միջև:

7. Պոստնատալ բջջագենետիկական ախտորոշում

7.1. Բջջագենետիկական թեստավորման ցուցումները և ուսումնասիրվող նմուշները

Պոստնատալ բջջագենետիկական ախտորոշումն իրականացվում է ծայրամասային արյան (Գլուխ 5.1.), մաշկի ֆիբրոբլաստների կամ վիրահատական այլ նմուշների կիրառմամբ:

Ցրոմոսոմներ քրոմոսոմների ուսումնասիրման համար.

նորածինների և երեխաների մոյլ՝

- պրենատալ և պոստնատալ աճի խաթարումներ,
- մտավոր հետամնացություն,
- բազմակի (նվազագույնը՝ 3) դիսմորֆիզմներ,

դեռահասաների և հասուն անհատների մոյլ՝

- երկրորդային սեռական հատկանիշների բացակայություն,
- անպտղություն,
- կրկնվող սպոնտան վիժումներ,
- չարորակ հիվանդություններ:

7.2. Քրոմոսոմային արեռացիաների տեսակները

Կառուցվածքային արեռացիաներ

(Ենթա)քրոմոսոմային խաթարումները կարող են պայմանավորված լինել տարբեր կառուցվածքային փոփոխություններով:

Տարբերում են հավասարակշռված և չհավասարակշռված քրոմոսոմային արեռացիաներ:

Հավասարակշռված արեռացիաներ

+ ***Ինվերսիաներ*** (պերիցենտրիկ կամ պարացենտրիկ) [հաճախականությունը՝ 1.3:10.000]: Մեյոզի ժամանակ կարող է առաջանալ ինվերսիոն օղակ, որի հետևանքով էլ՝ դելեցիաներ և դուպլիկացիաներ: Մարդկանց մոտ առավել հաճախ հանդիպում է պերիցենտրիկ ինվերսիան՝ inv(9)(p12q13), որը, որպես կանոն, չի ունենում ֆենոտիպային դրսևորում: Տարբեր էթնիկական խմբերում կատարված պրենատալ հետազոտությունների արդյունքում բացահայտվել է, որ 9-րդ քրոմոսոմի ինվեր-

սիան սևամորթների մոտ հանդիպում է 3.57 %, լատինական ազգությունների մոտ՝ 2.42 %, սպիտակամորթների մոտ՝ 0.73 %, ասիական ազգերի մոտ՝ 0.26 % հաճախականությամբ: Հետաքրքիր է, որ իգական սեռի սաղմերում հանդիպման հաճախականությունը 7 անգամ ավելի բարձր է, քան արական սեռի մոտ: Յույց է տրվել, որ 9-րդ քրոմոսոմի պերիցենտրիկ ինվերսիան կարող է հանդիսանալ առաջնային անպտղության պատճառ:

+ Ինսերցիաներ (ներքրոմոսոմային կամ միջքրոմոսոմային) [հաճախականությունը՝ որոշված չէ]: Ներքրոմոսոմային ինսերցիաները խիստ հազվադեպ են հանդիպում և ներկայումս նկարագրվել են միայն 30 ընտանիքներում: Ներքրոմոսոմային ինսերցիաները լինում են պարացենտրիկ (նույն քրոմոսոմային ուսում) և պերիցենտրիկ (նույն քրոմոսոմի մյուս ուսում): Կախված ցենտրոմերի նկատմամբ դիրքից՝ ինսերցիաները կարող են լինել ուղիղ կամ հակադարձ: Միջքրոմոսոմային ինսերցիաները պատկանում են բարդ քրոմոսոմային խաթարումների շարքին, քանի որ առաջանում են երկու և ավելի քրոմոսոմային վնասվածքներ: Հավասարակշռված խաթարման դեպքում կրողի մոտ կլինիկական խնդիրներ չեն առաջանում, սակայն մեյոզի ժամանակ նորմալ քույր քրոմատիդի հետ քրոսինգովերի հետևանքով կարող են առաջանալ դուպլիկացիաներ կամ դելեցիաներ: Ինսերցիաները կարող են ունենալ բացասական ազդեցություն, քանի որ առաջացնում են կոդոմի ընթերցման շրջանակի խաթարում:

+ Տրանսլոկացիաներ (ներառյալ Ռոբերթսոնյան տրանսլոկացիաները) [հաճախականությունը՝ 1:700]: Որպես կանոն, հավասարակշռված տրանսլոկացիաները չեն ունենում ֆենոտիպային դրսևորում կրողի մոտ, սակայն սերնդի մոտ կարող են առաջանալ չհավասարակշռված քրոմոսոմային խաթարումներ՝ 2:2, 3:1 կամ 4:0 բաշխմամբ: Բացահայտվել է, որ անպտղության ռիսկը հավաստիորեն ավելի բարձր է Ռոբերթսոնյան տրանսլոկացիա կրող գույգերի մոտ՝ համեմատած ստուգիչ խմբի հետ:

Բոլոր հավասարակշռված քրոմոսոմային աբեռացիաները կարող են հանգեցնել սերնդի մոտ միաձնողական դիսոմիայի (Գլուխ 4.2.2.с): Քանի որ նշված բոլոր հավասարակշռված քրոմոսոմային խաթարումների ժամանակ ԴՆԹ-ում առաջանում են խզումներ, դրա հետևանքով կարող է խախտվել գենի ամբողջականությունը, ինչը հաճախ դիտվում է քաղցկեղի ժամանակ:

Չհավասարակշռված արեռացիաներ

+ Դելեցիաներ (տերմինալ կամ ինտերստիցիալ) [հաճախականությունը՝ 1:10.000]: Հայտնի են ~200 միկրոդելեցիաների համախտանիշներ (*) (Գլուխ 11): Առավել հաճախ հանդիպում են 4p (Վուլֆ-Հիրշհորնի համախտանիշ), 5p (Cri-du-chat – կատվի մկավոց համախտանիշ) դելեցիաների, ինչպես նաև Պրադեր-Վիլլիի և Անգելմանի համախտանիշները: Հետաքրքիր խումբ են կազմում սուրբթերմերային լոկուսներում առաջացող (միկրո)դելեցիաները, որոնք, որպես կանոն, հանգեցնում են մտավոր հետամնացության և բնածին արատների զարգացման:

+ Դուալիկացիաներ (ուլիդ կամ տանդեմային և հետադարձ) [հաճախականությունը՝ 1:25.000]: Հայտնի են ~80 միկրոդուալիկացիաների համախտանիշներ (*) (Գլուխ 11): Դուալիկացված հատվածը կարող է տեղակայվել ելային հաջորդականությանը կից, ինչպես նաև տվյալ քրոմոսոմի կամ մեկ այլ քրոմոսոմի որևիցե հատվածում: Դուալիկացիաները մոլեկուլային էվոլյուցիայի ընթացքում նոր գեների առաջացման հիմնական ճանապարհն են: Հետաքրքիր է, որ սերունդների ընթացքում դուալիկացված գեները կուտակում են ավելի մեծ թվով մուտացիաներ՝ համեմատած մեկ օրինակով ներկայացված գեների հետ, ինչի արդյունքում տեղի է ունենում նեոֆունկցիոնալիզացում (նոր ֆունկցիայի ձեռքբերում): Դրա օրինակ է Անտարկտիդայում տարածված ձկների մոտ հակասառցային հատկանիշի ձեռքբերումը սիալաթթվային սինթազ գենի դուալիկացիայի և մուտացիայի արդյունքում:

+ Օղակաձև քրոմոսոմներ [հաճախականությունը՝ որոշված չէ, խիստ հազվադեպ են]: Առաջանում են քրոմոսոմի ծայրերի վնասվելու և հետագայում միաձուլվելու արդյունքում: Առավել հաճախ օղակաձև քրոմոսոմներ դիտվում են ճառագայթման արդյունքում, սակայն կարող են առաջանալ նաև սպոնտան ճանապարհով: Օղակաձև քրոմոսոմներ նկարագրվել են բոլոր քրոմոսոմների դեպքում, անկայուն խաթարումներ են, որոնք կարող են լինել ժառանգական կամ սպորադիկ (de novo): Սերնդի մոտ կարող են դիտվել մտավոր հետամնացություն, կարճահասակություն, միկրոցեֆալիա, վարքագծի խնդիրներ: Ախտանիշների սրությունը կախված է նաև մոզաիկության աստիճանից:

+ Փոքր-երկրորդային մարկեր քրոմոսոմներ [հաճախականությունը՝ 3:10.000]: Հավելյալ քրոմոսոմներ են, որոնք կարող են առաջանալ ցանկացած քրոմոսոմից: Ներկայումս փոքր-երկրորդային մարկեր քրոմոսոմները հայտնաբերված են 3 մլն մարդկանց մոտ, որոնցից 30 %-ի

մոտ հանդիպում են քրոմոսոմային խաթարումներ: Գրեթե 70 % դեպքերում մարկեր քրոմոսոմները de novo մուտացիաներ են, 20 % դեպքերում ժառանգվում են մորից, իսկ 10 % դեպքերում՝ հորից: Մարկեր քրոմոսոմներ հայտնաբերվում են կատվի աչք համախտանիշի, Էմանուելի, Պալիստեր-Կիլիանի, Տերների և այլ համախտանիշների ժամանակ: Մարկեր քրոմոսոմների ~86 %-ն առաջանում է ակրոցենտրիկ քրոմոսոմներից:

+ Իզոքրոմոսոմներ [համախառնությունը՝ որոշված չէ, խիստ հազվադեպ են] (*): Իզոքրոմոսոմները կազմված են միմյանց հայելային արտապատկերը հանդիսացող քրոմոսոմային ուսերից: Տերների համախտանիշի 15 % դեպքերում հիվանդությունն առաջանում է X իզոքրոմոսոմի ձևավորման արդյունքում, որը կազմված է լինում երկու q ուսերից:

* Այս աբեռացիաները կարող են առաջանալ նաև չհավասարակշռված տրանսլոկացիաների, ինսերցիաների և ինվերսիաների արդյունքում:

Չհավասարակշռված քրոմոսոմային աբեռացիաների բացասական ազդեցությունները կարող են պայմանավորված լինել.

1. դոզայի էֆեկտով (օրինակ՝ X քրոմոսոմի վրա աուտոսոմային քրոմոսոմի հատվածի տրանսլոկացիան և ընտրողական ինակտիվացումը, ինչպես նաև 1q12 լոկուսի տրանսլոկացիան այլ քրոմոսոմի վրա, ինչը հանգեցնում է հետերոքրոմատինիզացման),

2. գենի ամբողջականության խաթարմամբ (խզումներ),

3. իմփրինքինգով,

4. գենի դիրքի էֆեկտով, որն առաջանում է փոփոխված գենետիկական միջավայրի ազդեցությամբ (օրինակ՝ Ֆիլադելֆյան քրոմոսոմը):

Քանակական աբեռացիաներ

Անեուպոիդիայի տեսակներն են.

Նուլիսոմիա (քրոմոսոմային գույգի բացակայություն, մարդկանց մոտ առաջացնում է բջջի մահ):

Մոնոսոմիա (քրոմոսոմի կորուստ, օրինակ՝ Տերների համախտանիշը):

Տրիսոմիա (քրոմոսոմային գույգի փոխարեն առկա է երեք քրոմոսոմ):

Լուպտիդիայի տեսակներն են.

Մոնոպտիդիա

(մարդու մոտ՝ սպերմատոզոիդներն ու ձվաբջիջները, բնության մեջ՝ արու կրետները),

Դիպտիդիա

(մարդու մոտ՝ նորմալ սոմատիկ բջիջներ),

Պոլիպտիդիա

(3n, 4n, և այլն – ուռուցքային բջիջներ):

Անէուպտիդիաներ հանդիպում են նորածինների 0.6 %-ի մոտ: Առավել հաճախ հավելյալ քրոմոսոմն ունենում է մայրական ծագում (տե՛ս աղյուսակը):

Քրոմոսոմային ա- բեռացիա	Հայրական ծագում [%]	Մայրական ծագում [%]
տրիսոմիա 13	15	85
տրիսոմիա 18	5	95
տրիսոմիա 21	10	90
45,X	80	20
47,XXX	5	95
47,XXY	45	55
47,XYY	100	0

Անէուպտիդիաների ժամանակ հավելյալ կամ բացակայող քրոմոսոմի ծնողական ծագումը:

7.3. Անէուպտիդիայով պայմանավորված համախտանիշներ

X քրոմոսոմի մոնոսոմիա (Տերների համախտանիշ)

[Հաճախականությունը՝ 1:2.500]:

Տերների համախտանիշով տառապող հիվանդներին բնորոշ են կար-
ճահասակությունը, պարանոցի կողքային հատվածներում մաշկային
ծալքերի առկայությունը, դաշտանային ցիկլի բացակայությունը, ան-
պտղությունը: Հիվանդության քրոմոսոմային պատճառը բացահայտվել
է 1959 թ. Չ. Ֆորդի կողմից: 45,X կարիոտիպով 98 % դեպքերում առա-
ջանում է վաղ վիժում, ուստի ծնվածների մեծամասնության մոտ արե-
ռացիան առաջանում է հետզիգոտային փուլում, և նրանք մոզաիկներ
են՝ կրելով նաև նորմալ կարիոտիպով բջիջներ: Եթե Տերների համախ-
տանիշով տառապող կնոջ գոնադներում 46,XX կարիոտիպով բջջային

պոպուլյացիան կազմում է մեծամասնություն, այդպիսի կանայք կարող են լինել ֆերտիլ: Տերների համախտանիշի 6 % դեպքերում սաղմը ի սկզբանե կրում է 46,XY կարիոտիպ: Այդպիսի հիվանդների 20 %-ի մոտ գոնադային հյուսվածքում կարող է առաջանալ գոնադոբլաստոմա (գոնադային բջիջներից կազմված մորագոյացություն): Քիչ են հանդիպում նաև արական Տերների համախտանիշով հիվանդներ՝ 45,X/46,XY մոզաիկ կարիոտիպով (խառը գոնադային դիսգենեզիա):

Տերների համախտանիշով հիվանդների մոտ հաճախ զարգանում են միջին ականջի իմֆեկցիաներ (քրոնիկ օտիտ), հատկապես վաղ տարիքում: Նկարագրվել են նաև սիրտանոթային և իմունային համակարգերի խաթարումներ:

Տերների համախտանիշով հիվանդների ~75-80 % դեպքերում մորմալ X քրոմոսոմն ունենում է մայրական ծագում, ընդ որում, X քրոմոսոմի ծնողական ծագումը կարող է ազդել վարքագծի և բուժման ելքի վրա: Հայրական ծագում ունեցող (45,Xpat) հիվանդները սոցիալապես ավելի լավ են հարմարված և ավելի հեշտությամբ են յուրացնում խոսքը, քան մայրական ծագում ունեցող (45,Xmat) հիվանդները: Դա թույլ է տալիս ենթադրել, որ X քրոմոսոմում տեղակայված է իմփրինթինգային տեղամաս, որտեղ գեների էքսպրեսիան տեղի է ունենում ծնողներից միայն մեկի X քրոմոսոմից: Սակայն իզական օրգանիզմում երկու X քրոմոսոմներից մեկի ինակտիվացումը տեղի է ունենում պատահական սկզբունքով, ինչն անհրաժեշտ է նկատի ունենալ իմփրինթինգային լոկուսի առկայությունը քննարկելիս:

Եռակի X-ի համախտանիշ («սուպերկին», 47,XXX)

[Հաճախականությունը՝ 1:1.000]:

Հաճախ այսպիսի կարիոտիպով կանայք չեն բացահայտվում ակտանիշների սակավության կամ բացակայության պատճառով: Սակայն 3-ից ավել X քրոմոսոմների առկայության դեպքում դիտվում է մտավոր հետամնացություն ակտիվ փսևոդատոսոմային տեղամասերի (Գլուխ 17) առկայության պատճառով:

Կլայնֆելդերի համախտանիշ (47,XXY)

[Հաճախականությունը՝ 1:700]:

47,XXY կարիոտիպով հիվանդների մոտ դիտվում է սոմատոմեգալիա (միջինում ~10 սմ-ով ավելի բարձրահասակ են ընտանիքի մյուս անդամներից), հիպոգոնադիզմ (թերզարգացած արտաքին սեռական օր-

գաններ), կանացի տիպի մազակալում, մարմնի ձև և ճարպի բաշխում, անպտղություն (ագոռսպերմիա):

Հիվանդության ախտորոշման դեպքում անհրաժեշտ է.

- (հետ)սեռական զարգացման ընթացքում հորմոնների փոխարինման թերապիա,
- օստեոպորոզի դեմ դեղամիջոցների օգտագործում,
- մինչև 30 տարեկան հասակը կատարել սերմնարանների բիոփսիա՝ նորմալ սպերմատոգոնիդների բացահայտման և ICSI իրականացման համար, ուստի այս հիվանդները կարող են ունենալ երեխաներ:

21-րդ քրոմոսոմի պրիսոմիա (Դաունի համախտանիշ)

Առաջին անգամ նկարագրվել է բրիտանացի բժիշկ Ջոն Լենգդոն Դաունի կողմից (1828-1896 թթ.):

Պրենատալ կլինիկական ախտանիշներն են՝

- սաղմի օձիքային տարածության լայնացումը,
- քթի ոսկրերի ուշ զարգացումը,
- սրտի արատը:

Պոստնատալ կլինիկական ախտանիշներն են՝

- կլոր դեմքը և աչքերի էպիկանթալ հյուսվածքի առկայությունը,
- ափի սիմիան ծալքի առկայությունը,
- ոտքի 1-ին և 2-րդ մատների միջև լայն տարածության առկայությունը,
- հնարավոր է մանկական լեյկեմիան,
- Ալցհեյմերի հիվանդություն ~35 տարեկանում,
- կյանքի կարճ տևողությունը,
- IQ 25-50,
- արական անպտղությունը:

Ներկայումս ստանդարտ պրենատալ ախտորոշում իրականացնող երկրներում Դաունի համախտանիշով տառապող երեխաներ ծնվում են 5-10 % դեպքերում: 30-45 տարիքային խմբի կանանց մոտ 21-րդ քրոմոսոմի տրիսոմիայով երեխայի ծնվելու ռիսկը կտրուկ բարձրանում է համապատասխանաբար ~1 %-ից մինչև ~35 %: Հետագայում այդ ռիսկը գրեթե չի մեծանում և մնում է միևնույն մակարդակում: Ենթադրվում է, որ մայրական տարիքի էֆեկտի պատճառով մեյոզի փուլում օոցիտների եր-

կար ժամանակ գտնվելն է: Իգական սեռի սաղմում բջիջներն անցնում են 1-ին մեյոզը և տասնամյակներով պահպանվում այդ փուլում, մինչդեռ արական սեռի մոտ սպերմատոգոնների մեյոզը տևում է ավելի կարճ (մինչ հասունացումը):

Տրիսոմիաներն ավելի հաճախ են հանդիպում արևմտյան երկրներում, որտեղ մայրամալու տարիքն աստիճանաբար շեղվում է 20-ական տարիքային խմբից դեպի 30-ական կամ նույնիսկ 40-ական խմբերը:

Բջջագենետիկորեն տարբերում են Դ-աուռնի համախտանիշի երեք տարբերակներ, որոնք կարելի է հայտնաբերել G-բենդավորման կամ մոլեկուլային բջջագենետիկայի մեթոդներով.

+ առավել հաճախ հանդիպում է ազատ 21-րդ քրոմոսոմի տրիսոմիան (դեպքերի 95 %), որն առաջանում է մեյոզի ընթացքում քրոմոսոմների տարամիտման խաթարման արդյունքում,

+ տրանսլոկացված 21-րդ քրոմոսոմի տրիսոմիան (դեպքերի 4%) (*),

+ և 21-րդ քրոմոսոմի տրիսոմիայի մոզաիկ տարբերակը (դեպքերի 1 %), որն առաջանում է միտոզի ընթացքում քրոմոսոմների տարամիտման խաթարման արդյունքում,

+ Նաև խիստ հազվադեպ հանդիպում են հիվանդներ, որոնց մոտ առկա է «Դ-աուռնի համախտանիշի համար անհրաժեշտ տեղամասի» դուպլիկացիա (21q22.2):

* Տրանսլոկացիոն տրիսոմիան առավել հաճախ առաջանում է Ռ-բերքսոնյան տրանսլոկացիայի արդյունքում՝ t(14;21)(q10;q10), որն առավել հաճախ է հանդիպում: t(14;21) տրանսլոկացիան բարձրացնում է նաև 14-րդ քրոմոսոմի միածնողական դիսոմիայի հավանականությունը:

Խիստ հազվադեպ հանդիպում է նաև 45,XN,t(21;21)(q10;q10) կարիոտիպը, որի դեպքում կրողը կարող է ունենալ միայն Դ-աուռնի համախտանիշով հիվանդ երեխա: Սակայն մեկ ընտանիքում, որտեղ բացահայտվել է t(21;21)(q10;q10) տրանսլոկացիան, և զբաղեցվել են >10 վիժումներ, ծնվել է երեխա 46,XN կարիոտիպով սաղմի մոնոսոմիկ «փրկման» շնորհիվ: Սա կրկին ապացուցում է Սթիվեն Սփիլբերգի «Jurassic Park» ֆիլմից հայտնի արտահայտությունը. «Կյանքը միշտ գտնում է իր ելքը»...:

Տրիսոմիա 13 (Պատառուի համախաբանիչ) և տրիսոմիա 18 (Էդվարդսի համախաբանիչ)

Երկու համախտանիշների առաջին նկարագրությունը տրվել է 1960 թ.: Այս համախտանիշներով տառապող հիվանդների մոտ ախտանիշներն ավելի սուր են, քան 21-րդ քրոմոսոմի տրիսոմիայի դեպքում: Այս հիվանդները տառապում են գլխուղեղի և նյարդային համակարգի, տեսողական, լսողական, հոտառական, շնչառական, սիրտանոթային, մկանային և սեռական համակարգերի մի շարք խաթարումներով: Հիվանդների հիմնական մասի կյանքի տևողությունը կազմում է 10-14 օր, 18-20 %-ի մոտ՝ 3 ամիս, իսկ 8-10 %-ի մոտ՝ մինչև մեկ տարի կամ ավելի: Պատառուի և Էդվարդսի համախտանիշներով երեխայի ծնվելու հավանականությունը կորելացվում է մոր բարձր տարիքի հետ: Եթե ծնողներից մեկը տրանսլոկացված տարբերակի կրող չէ, ալոպլաի գույգի մոտ Պատառուի կամ Էդվարդսի համախտանիշներով երեխայի ծնվելու հավանականությունը կազմում է ~1 %:

7.4. Դասական բջջագենետիկա. ամփոփում

Քրոմոսոմային վերլուծությունը թույլ է տալիս ուսումնասիրել մարդու գենոմն առանձին բջիջների մակարդակում, որի թույլտվությունը կազմում է 5-10 Մճգ: Հետևաբար դասական բջջագենետիկան թույլ է տալիս բացահայտել միայն խոշոր և մանրադիտակի տակ տեսանելի քրոմոսոմային աբեռացիաները:

Չեն բացահայտվում.

- ենթամանրադիտակային փոփոխությունները,
- ԴՆԹ հաջորդականությունների փոփոխությունները,
- էպիգենետիկական փոփոխությունները (ՄԾԴ),
- գենետիկական պատճառներով չպայմանավորված խաթարումները (Գլուխ 14):

Բջջագենետիկական խաթարումներին վերաբերող էլեկտրոնային օգտակար հղումներ

- <http://ssmc-tl.com> (heteromorphisms, marker chromosomes, uniparental disomy in connection with chromosomal changes)
- <http://www.cydas.org/index.html> to control karyograms

- <https://decipher.sanger.ac.uk/application/> collected many chromosomal aberrations
- <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman> summarizes all described tumor cytogenetic aberrations
- <http://www.kumc.edu/gec/prof/cytogene.html> - overview on a collection of cytogenetic related web pages.

8. Մոլեկուլային բջջագենետիկա

Մոլեկուլային բջջագենետիկան ներառում է մոլեկուլային կենսաբանության և բջջագենետիկայի մեթոդները, որոնց տարբեր համակցությունները թույլ են տալիս ուսումնասիրել ենթամանրադիտակային քրոմոսոմային խաթարումները, քրոմոսոմների էվոլյուցիան, ինչպես նաև առանձին բջիջներում քարտեզավորել գեները: Մոլեկուլային բջջագենետիկայի զարգացման սկզբնական փուլերում կիրառվում էին երկու հիմնական մեթոդներ՝ պրայմերով միջնորդված *in situ* հիբրիդիզացիան (անգլերեն՝ *primed in situ labeling – PRINS*) և ֆլյուորեսցենտ *in situ* հիբրիդիզացիան (անգլերեն՝ *fluorescence in situ hybridization – FISH*): Այսօր PRINS մեթոդն օգտագործվում է սակավաթիվ լաբորատորիաներում, իսկ FISH մեթոդը կիրառվում է արենատալ, պոստնատալ քաղցկեղների ախտորոշման (ներառյալ հյուսվածքների պարաֆինային կտրվածքները), ինչպես նաև գիտական տարբեր նպատակներով:

Համեմատական գենոմային հիբրիդիզացիան (ՀԳՀ) մշակվել է որպես FISH մեթոդի տարատեսակ, որի հիման վրա հետազայում մշակվել է չիպ-ՀԳՀ-ն (Գլուխ 10.4.): ՀԳՀ մեթոդը հիմնված է հետևյալ սկզբունքի վրա. հիվանդի ամբողջական գենոմային ԴՆԹ-ն (ներկվում է կանաչ ֆլյուորոքրոմով) նորմալ ստուգիչի (ներկվում է կարմիր ֆլյուորոքրոմով) հետ միասին հիբրիդիզացվում են նորմալ մետաֆազի հետ: Հավասար քանակով կարմիր և կանաչ ֆլյուորոքրոմների վերադրումից առաջանում է դեղին գույնը: Եթե հիվանդի մոտ առկա է 21-րդ քրոմոսոմի տրիսոմիա, ապա կանաչ գույնի գոնդերի քանակը կգերակշռի: Եթե հիվանդը արական սեռի է, իսկ ստուգիչը՝ իգական, ստուգիչի X քրոմոսոմի ավել լինելու հետևանքով կգերակշռի կարմիր գույնը, հետևաբար X քրոմոսոմը դեղինի փոխարեն կլինի կարմրավուն: ՀԳՀ-ի միջոցով վերլուծվող հիվանդի ԴՆԹ-ում ամպլիֆիկացիաները կբացահայտվեն որպես կանաչ, իսկ դեղեցիաները՝ կարմիր ֆլյուորոքրոմի ավելցուկով: Քանի որ քրոմոսոմների վերլուծության վրա հիմնված ՀԳՀ թույլտվությունը կազմում է 5-10 Մճգ, մշակվել է չիպ-ՀԳՀ մեթոդը, որի թույլտվությունը շատ ավելի բարձր է: ՀԳՀ-ն հաճախ կիրառվում է ուռուցքային բջիջներում խոշոր դեղեցիաների և դուալիկացիաների հայտնաբերման նպատակով, իսկ չիպ-ՀԳՀ-ն՝ մտավոր թերզարգացածությամբ հիվանդների և նորմալ մարդկանց կարիոտիպի ուսումնասիրման ժամանակ:

ՀԳՀ-ն ու չիպ-ՀԳՀ-ն ունեն մի քանի սահմանափակումներ.

(1) աբեռացիան պետք է հանդիպի փորձանմուշի 20-50 % բջիջներում,

(2) կարելի է բացահայտել միայն չհավասարակշռված խաթարումները,

(3) թույլ չի տալիս բացահայտել պոլիպլոիդիան,

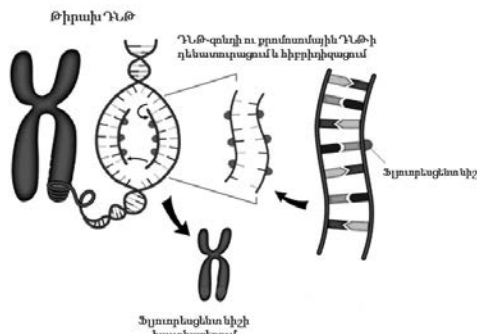
(4) թույլ չի տալիս ուսումնասիրել հետերոքրոմատինային հատվածները,

(5) չիպ-ՀԳՀ-ի կիրառման ժամանակ կարելի է ուսումնասիրել միայն այն քրոմոսոմային հատվածները, որոնք առկա են չիպի վրա:

Բացառությամբ ՀԳՀ-ի և չիպ-ՀԳՀ-ի՝ բջջագենետիկական բոլոր մեթոդները կիրառվում են առանձին բջիջների մակարդակում, ինչի շնորհիվ հնարավոր է դառնում բացահայտել մոզայիկ տարբերակները: Ի տարբերություն դասական բջջագենետիկայի՝ FISH մեթոդը թույլ է տալիս ուսումնասիրել նաև ինտերֆազային կորիզները (Գլուխ 8.3.):

8.1. FISH-զոնդեր

FISH մեթոդի իրականացման նպատակով կիրառվում են ԴՆԹ կամ պեպտիդ-նուկլեինաթթվային (անգլերեն՝ PNA) զոնդեր: ԴՆԹ զոնդը գենոմի որոշակի հաջորդականությանը կոմպլեմենտար միաշղթանի ԴՆԹ հաջորդականություն է, որին միացած է ֆլուորոքրոմ: Ուստի ԴՆԹ զոնդի ճշգրիտ հիբրիդիզացիայի հավանականությունը կախված է կոմպլեմենտարության աստիճանից (նկար 5):



Նկար 5. Ֆլուորեսցենտ in situ հիբրիդիզացիայի սխեման (*American Journal of Neuroradiology* March 2007, 28 (3) 406-410):

Ներկայումս մշակվել են մասն ՌՆԹ զոնդեր, որոնք թույլ են տալիս բացահայտել կոմպլեմենտար ՌՆԹ-ները բջիջներում և հյուսվածքային կտրվածքներում, հետևաբար գնահատել գեների էքսպրեսիան: Չոնդերը կարող են պատրաստվել մոլեկուլային-գենետիկական ճանապարհով կամ էլ ձեռք բերվել ստանդարտ կոմերցիոն զոնդերի տեսքով:

Տարբերում են մի քանի տեսակի ԴՆԹ զոնդեր.

- *Լոկուս-սպեցիֆիկ զոնդեր* (LSP, զոնդի չափը՝ նվազագույնը 20 կնգ, առավելագույնը՝ մի քանի Մնգ): Ներկայումս LSP զոնդերը ստանում են բակտերիաների արհեստական քրոմոսոմներում (BAC) կլոնավորած սպեցիֆիկ ԴՆԹ հաջորդականություններից: Բացի այդ՝ կիրառվում են մասն պլազմիդներ, կոսմիդներ, P1-կլոններ կամ խմորասնկերի արհեստական քրոմոսոմներ (YAC), որոնք ստացվում են մոլեկուլային-գենետիկական կլոնավորման ճանապարհով: Լոկուս-սպեցիֆիկ զոնդերը կիրառվում են գեների դելեցիաների, ամպլիֆիկացիաների, տրանսլուկացիաների, ինչպես մասն քրոմոսոմում գենի տեղակայման հայտնաբերման նպատակով:

- *Կրկնողություններից կազմված կամ ալֆոիդ զոնդերը* (զոնդի չափը՝ 6 նգ-ից մինչև ~171 նգ) կարող են օգտագործվել քրոմոսոմների ցենտրոմերային հատվածների (100-ից մինչև 10.000 անգամ կրկնվող ~171 նգ չափ ունեցող հաջորդականություններ՝ սատելիտային ԴՆԹ, կամ թելոմերային հաջորդականությունների ներկման նպատակով (Գլուխ 5.2.): Այսպիսի զոնդերը կլոնավորված են լինում պլազմիդներում կամ էլ պեպտիդ-նուկլեինաթթվային տիպի են: Ալֆոիդ կամ ցենտրոմերային զոնդերը կիրառվում են քրոմոսոմների թիվը որոշելու նպատակով, իսկ LSP զոնդերի հետ համակցումը թույլ է տալիս տարբերել գենային և քրոմոսոմային դելեցիաները:

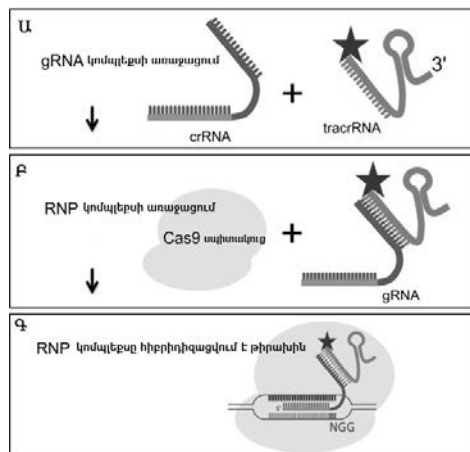
- *Ամբողջական-քրոմոսոմային զոնդերը* (WCP) պատրաստվում են քրոմոսոմների հոսքային տարանջատման (նման է բջիջների հոսքային տարանջատմանը) կամ քրոմոսոմների միկրոդիսեկցիայի մեթոդներով (*): WCP զոնդերը ավելի փոքր զոնդերի համակցումներ են, որոնցից յուրաքանչյուրը հիբրիդիզացվում է տվյալ քրոմոսոմի տարբեր հատվածներին: Այսպիսի զոնդերը կիրառվում են սպոնտան և մուտագեններով (օրինակ՝ ճառագայթմամբ) մակածված տրանսլուկացիաների բացահայտման նպատակով: Ներկայումս մշակվել է յուրաքանչյուր քրոմոսոմին բնորոշ գույնով ներկման համար M-FISH մեթոդը: Այդ նպատակով յուրաքանչյուր քրոմոսոմ հիբրիդիզացվում է մի քանի զոնդերի

համակցության հետ, որոնք ունեն տարբեր ֆյուրոդոքսոմներ: Հինգ առանձին ֆյուրոդոքսոմների տարբեր համակցությունների շնորհիվ հնարավոր է լինում ներկել մարդու բոլոր քրոմոսոմներն իրենց համապատասխան գույնով: Այս մեթոդի վրա հիմնված է սպեկտրալ կարիոտիպավորումը:

- *Մասնակի-քրոմոսոմային գոնդերը* (PCP) պատրաստվում են միայն քրոմոսոմների միկրոդիսեկցիայի միջոցով (*):

* Միկրոդիսեկցիայի ժամանակ առանձնացվում են ուսումնասիրվող քրոմոսոմի հատվածին համապատասխան ԴՆԹ պիկոգրամներ, ինչն ամպլիֆիկացվում է ՊՇՌ-ի միջոցով: ՊՇՌ-ի ընթացքում ամպլիֆիկացվում է փորձանոթում առկա ամբողջ ԴՆԹ-ն, ինչը հնարավոր է DOP-ՊՇՌ իրականացման շնորհիվ (կիրառվում են ոչ սպեցիֆիկ պրայմերներ):

- *CRISPR-FISH գոնդերը* թույլ են տալիս իրականացնել FISH մեթոդն առանց ԴՆԹ/քրոմոսոմների ջերմային դեմատուրացիայի: Այդ նպատակով կիրառվում են ֆյուրոդոքսոմ կրող տրանսակտիվացնող-CRISPR ասոցացված ՌՆԹ-ին միաձուլված ուղեկցող ՌՆԹ-ներ, որոնք ուղղորդում են dCas9 սպիտակուցը դեպի ԴՆԹ կոմպլեմենտար հատվածը: dCas9-ն առաջացնում է ԴՆԹ ապապարուրում և ՌՆԹ հիբրիդիզացիա (նկար 6):



Նկար 6. CRISPR-FISH գոնդի ստացում և ԴՆԹ-ի հետ հիբրիդիզացում: (Ա) Ուղեկցող ՌՆԹ-ի (gRNA) սինթեզ՝ ֆյուրոդոքսոմ կրող տրանսակտիվացնող ՌՆԹ-ի (tracrRNA) հետ միացման արդյունքում, (Բ) որին միանում է Cas9 սպիտակուցն ու (Գ) հիբրիդիզացվում ԴՆԹ-ին (*New Phytol.* 2019;222(3):1652-1661):

Հիմնվելով կիրառվող զոնդերի և քրոմոսոմների մշակման տարատեսակների վրա՝ տարբերում են FISH մեթոդի մի քանի մոդիֆիկացիաներ:

- *Ֆայեր-FISH*-ը թույլ է տալիս բազմակի անգամ բարձրացնել մեթոդի զգայնությունը և նույնականացնել մինչև հազար նուկլեոտիդային երկարություն ունեցող հատվածները: Այդ նպատակով ինտերֆազային քրոմոսոմները կցվում են առարկայակիր ապակույն այնպես, որ ունեման երկարաձգված ձև, ինչը ստացվում է քրոմոսոմների կառուցվածքում հիստոնային սպիտակուցների ամբողջական քայքայման ճանապարհով:

- *Քանակական FISH* մեթոդը գլխավորապես կիրառվում է թելոմերների երկարության մոլեկուլային-բջջագենետիկական ուսումնասիրման ժամանակ: Այդ նպատակով կիրառվում են PNA զոնդեր և համակարգչային ծրագիր: Այս մեթոդի մոդիֆիկացված տարբերակը կիրառվում է նաև ԴՆԹ կրկնողությունների թվի սպոնտան և մակածված փոփոխությունների գնահատման համար:

- *Հոսքային FISH* մեթոդն իրականացվում է հոսքային ցիտոմետրի կիրառմամբ, որը թույլ է տալիս ուսումնասիրել քրոմոսոմների և ԴՆԹ կրկնողությունների թվի փոփոխությունները բջջային պոպուլյացիաներում:

8.2. FISH-զոնդերի պատրաստում

Մարդու քրոմոսոմների ուսումնասիրման համար մշակվել են տարբեր ֆլյուորոքրոմոմներով ներկված ստանդարտ FISH զոնդեր: Հակառակ դեպքում զոնդերը կարելի է ներկել դիզօքսիգենինով կամ բիոտինով (հապտեններ), որոնք հայտնաբերվում են ֆլյուորոքրոմին կցված համապատասխան հակամարմիններով: Կորիզային գենոմի ԴՆԹ նմուշները ստացվում են BAC-երի գրադարանից կամ քրոմոսոմների միկրոդիսեկցիայի ճանապարհով: Արտակորիզային գենոմի (միտոքոնդրիոմային ԴՆԹ) FISH-զոնդերի պատրաստման նպատակով միտոքոնդրիոմներից անջատվում է ԴՆԹ-ն, որն ամպլիֆիկացվում է պրայմերների հավաքածուներով կամ սպեցիֆիկ պրայմերների զույգով, այնուհետև նիշավորվում հապտենի կամ ֆլյուորոքրոմի միջոցով: Այս մոտեցումը կիրառելի է գենոմի ցանկացած հաջորդականության նկատմամբ, սակայն առավել արդյունավետ է քիչ թվով կրկնողություններ պարունակող

ԴՆԹ հատվածների համար: ԴՆԹ զոնդերին կարելի է կցել ֆլյուորոֆորում կամ հապտեն երկու մեթոդով:

1. ՊՇՌ իրականացման ժամանակ թիմիդին եռֆոսֆատը (dTTP) փոխարինվում է հապտենին կցված նուկլեոտիդով:

2. Նիք-տրանսլյացիայի միջոցով՝ կիրառելով ԴՆԹ միաշղթա վնասվածքներ (անգլերեն՝ nicks) առաջացնող ԴՆԹազ: ԴՆԹ-պոլիմերազը կիրառում է առաջացած միաշղթա վնասվածքները ԴՆԹ-ին միանալու համար: ԴՆԹ-պոլիմերազն ունի էքզոնուկլեազային և էնդոնուկլեազային ակտիվություն, որը ԴՆԹ կոմպլեմենտար շղթային միացնում է ֆլյուորոֆորումին կցված նուկլեոտիդներ:

8.3. FISH-ախտորոշման կենսաբանական օբյեկտները

FISH-ախտորոշում կարելի է իրականացնել արյան, ոսկրածուծի կամ ֆիբրոբլաստների մետաֆազային և/կամ ինտերֆազային բջջային սուսպենզիաների կիրառմամբ: Կարող են կիրառվել նաև ինտերֆազային կորիզներ ունեցող ցանկացած հյուսվածքային կտրվածքներ, օրինակ՝ պարաֆինապատ հյուսվածքների մուշներ, կրիոֆիքսացիայով ստացված մուշներ, բերանի խոռոչի լորձաթաղանթից և մեզից անջատված բջիջներ, մազարմատների բջիջներ և այլն:

Կիրառվում են նաև ամնիոնի ինտերֆազային բջիջները, ինչը թույլ է տալիս ստանալ արդյունքները 12-24 ժամվա ընթացքում: Ներկայումս երկրորդ եռամսյակում առավել հաճախ հանդիպող քանակական քրոմոսոմային արեռացիաների հայտնաբերման համար կիրառում են ինչպես FISH մեթոդը, այնպես էլ այլ մոլեկուլային-գենետիկական մեթոդներ:

Ինտերֆազային FISH-ը ստանդարտ մոտեցում է քաղցկեղների մոլեկուլային-բջջագենետիկական ախտորոշման համար, որի միջոցով գնահատում են օնկոսուպրեսոր գեների դելեցիաները, օնկոգենների ամպլիֆիկացիաները և/կամ տրանսլոկացիաները, ինչպես նաև ոսկրածուծի փոխպատվաստման արդյունքները (Գլուխ 9):

8.4. FISH մեթոդի կիրառումը բժշկական գենետիկայում

Դասական բջջագենետիկայի արդյունքները կարելի է գնահատել և հաստատել FISH մեթոդով: GTG-բենդավորման միջոցով ստացված նորմալ կարիոտիպում FISH մեթոդով կարելի է բացահայտել միկրոդելեցիաները (Գլուխ 11) և նկարագրել դերեվատիվ կամ մարկերային քրոմոսոմները:

Մարկերային քրոմոսոմի բացահայտման նպատակով կիրառվում է multiplex-FISH կամ սպեկտրալ կարիոտիպավորումը: Այդ նպատակով մարդու 24 WCP զոնդերը ներկվում են հինգ ֆլյուորոքրոմների տարբեր համակցություններով, որի արդյունքում ստանում են յուրաքանչյուր քրոմոսոմի համար բնորոշ փսևոգունավորում: Քրոմոսոմների կտրվածքների ավելի մանրամասն ուսումնասիրման նպատակով մշակվել են FISH-բենդավորման տարբեր մոտեցումներ (օրինակ՝ multicolor banding) և լոկուս-սպեցիֆիկ զոնդեր (*Expert Rev Mol Diagn* 2013; 13:251-255):

Առանձին խումբ են կազմում փոքր երկրորդային-մարկեր քրոմոսոմ (անգլերեն՝ small supernumerary marker chromosomes – sSMCs) կրող հիվանդները, ինչը կարելի է ուսումնասիրել համապատասխան FISH մեթոդով (տե՛ս <http://ssmc-tl.com/Start.html>): sSMC-ով պայմանավորված հիվանդությունները պատկանում են հազվադեպ հիվանդությունների շարքին, քանի որ ամբողջ աշխարհում այս երևույթը՝ sSMC, բացահայտվել է միայն ~3 միլիոն մարդու մոտ, որոնցից ընդամենը ~1 միլիոնի մոտ է դրսևորվել հիվանդության տեսքով (*Expert Rev Mol Diagn* 2009;9: 317-24): sSMC-ի գենետիկական նկարագրման ժամանակ անհրաժեշտ է պատասխանել հետևյալ հարցերին.

- ո՞ր քրոմոսոմից է առաջացել sSMC-ն,
- արդյո՞ք կրում է էուքրոմատիմային նյութ,
- de novo մուտացիա՞ է,
- արդյո՞ք առկա է միածնողական դիսոմիա sSMC-ի նորմալ քույր քրոմոսոմներում,
- արդյո՞ք մոզաիկ տարբերակ է:

8.5. FISH մեթոդի կիրառումը գեների քարտեզավորման համար

«Մարդու գենոմ» ծրագրի իրականացումը թույլ տվեց քրոմոսոմներում քարտեզավորել մարդու գեների մեծ մասը: Սակայն բազմաթիվ գեներ դեռևս լիարժեքորեն չեն քարտեզավորվել: Այստեղ FISH մեթոդն ունի խիստ կարևոր նշանակություն, քանի որ հաջորդ սերնդի սեքվենավորման արդյունքների ճշգրիտ վերլուծությունը պահանջում է մոլեկուլային-բջջագենետիկական տվյալների զուգահեռ կիրառում (*Cell* 2015; 163:1527-1538):

8.6. FISH մեթոդի կիրառումը կարիոտիպի էվոլյուցիայի ուսումնասիրման համար

Տարբեր տեսակների գենոմների հիբրիդիզացիան թույլ է տալիս ուսումնասիրել կարիոտիպի և կենդանի օրգանիզմների էվոլյուցիան: Մարդն ունի 46 քրոմոսոմ, մինչդեռ շիմպանզեն, գորիլան և օրանգուտանը՝ 48: Կարիոտիպի այսպիսի տարբերությունը պայմանավորված է նրանով, որ մարդու 2-րդ քրոմոսոմն առաջացել է մարդու և մեծ կապիկների ընդհանուր նախնու երկու քրոմոսոմների միաձուլման արդյունքում:

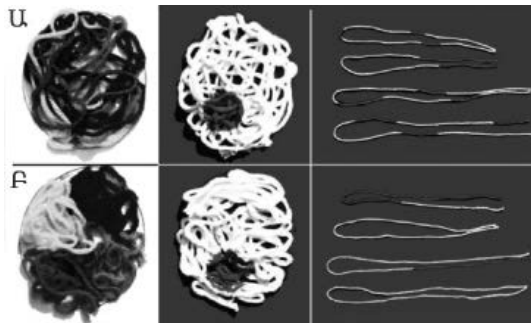
FISH մեթոդի կիրառմամբ ցույց է տրվել նաև, որ էվոլյուցիոն առումով կոնսերվատիվ ԴՆԹ խզումների կետերը 70 %-ով համընկնում են քրոմոսոմների ֆրազիլ հատվածների հետ:

8.7. FISH մեթոդի կիրառումը քրոմոսոմների տարածական ուսումնասիրության համար

«Քրոմոսոմային տարածքներ» տերմինն առաջին անգամ կիրառել է Թ. Բովերին 1909 թ.՝ ուսումնասիրելով ասկարիդի բլաստոմերներում քրոմոսոմների դասավորությունը: Սակայն քրոմոսոմային տարածքների մասին առաջին մոդելն առաջարկվել էր դեռ Կ. Ռաբլի կողմից 1885 թ., որի համաձայն՝ յուրաքանչյուր քրոմոսոմի ԴՆԹ-ն կորիզում զբաղեցնում է որոշակի ծավալ և վերածածկվում է միայն իր անմիջական հարևան քրոմոսոմների հետ («քրոմոսոմային համբույր»): Երկրորդ մո-

դելը ենթադրում էր, որ տարբեր քրոմոսոմների ԴՆԹ շղթաները կորիզում ունեն պատահական դասավորվածություն, հետևաբար ունեն խառը կծիկի տեսք («սպագետիկ» մոդել):

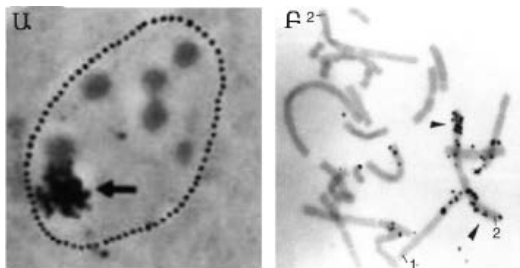
1980-ական թթ. գերմանացի գիտնականներ Թ. Կրեմերն ու իր եղբայրը՝ Ք. Կրեմերը, փորձարկեցին քրոմոսոմային տարածքների մոդելների համապատասխանությունը: Եթե կորիզում քրոմոսոմները զբաղեցնում են սահմանափակ ծավալ, ապա այդպիսի ծավալի նիշավորումը կազդի սակավաթիվ, մինչև մոտ դասավորված քրոմոսոմների վրա: Մյուս կողմից, եթե քրոմոսոմները կորիզում դասավորված են խառը կծիկի տեսքով, կորիզի փոքր ծավալի նիշավորումը կազդի մեծ թվով քրոմոսոմների վրա, քանի որ բազմաթիվ տարբեր քրոմոսոմների թելիկները կանցնեն նիշավորված հատվածով (նկար 7):



Նկար 7. Կորիզում քրոմոսոմների տարածական դասավորվածության մոդելները: (U) Խառը կծիկի տեսքով դասավորված քրոմոսոմների նիշավորումն ազդում է տարբեր քրոմոսոմների վրա, (F) մինչդեռ սահմանափակ ծավալ զբաղեցնելու դեպքում նիշավորումն ազդում է սակավաթիվ քրոմոսոմային հատվածների վրա (*Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;2(3):a003889):

Փորձնական ապացույցներ ստանալու համար մշակվեց լազեր, որը կարող էր ճառագայթել ուլտրամանուշակագույն ճառագայթներով ($\lambda = 257 \text{ nm}$) G1 փուլում գտնվող բջիջների կորիզի փոքր հատված: Ճառագայթման արդյունքում առաջանում էին ԴՆԹ վնասվածքներ, որոնց ռեպարացիայի արդյունքում ռադիոակտիվ նիշ կրող նուկլեոտիդները ներկառուցվում էին ԴՆԹ շղթաների մեջ: Այնուհետև միտոզի փուլում գտնվող քրոմոսոմներն ուսումնասիրում էին ավտոռադիոգրաֆիայի միջոցով (նկար 8): Այսպես բացահայտվեց, որ միկրոճառագայթումը վնասում է քրոմոսոմների սակավաթիվ մասը, հետևաբար Թ. Բովերիի են-

թաղրությունը կորիզում հատակ քրոմոսոմային տարածքների գոյության մասին ճիշտ էր:



Նկար 8. Միկրոճառագայթված CHO բջջի կորիզը և քրոմոսոմները: (Ա) Սլաքով ցույց է տրված կորիզի միկրոճառագայթման հատվածը (Բ) քրոմոսոմներ 1 և 2 ճառագայթումից 40 ժամ անց, քրոմոսոմների վնասված հատվածները ռեպարացիայի աղյուրներում ներկվում են մուգ գույնով (*Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;2(3):a003889):

Ուղղակի ճանապարհով քրոմոսոմների տարածական կառուցվածքը կարելի է ուսումնասիրել միայն FISH մեթոդով 3D պայմաններում գտնվող կորիզներում: Այսպես, ցույց է տրվել, որ բջջային ցիկլի ընթացքում քրոմոսոմները պահպանում են իրենց հիմնական կառուցվածքը, ինչպես նաև կորիզում քրոմոսոմների տարածական դասավորվածության և տարբեր հիվանդությունների (օրինակ՝ 2q37-դելեցիոն համախտանիշ) միջև կապը (*EMBO J* 2018; 37: e96257): Ուստի կորիզում քրոմոսոմների եռաչափ դասավորվածությունը պետք է դիտարկել որպես գեների էքսպրեսիայի էպիգենետիկական կարգավորման մեխանիզմներից մեկը: Մարդու սպերմատոգոնիոնների կորիզում քրոմոսոմների տարածական դիրքը նկարագրվել է ԵՊՀ գենետիկայի և բջջաբանության ամբիոնի ու Յենայի մարդու գենետիկայի ինստիտուտի միջև համագործակցության շրջանակում (*Mol Cytogenet.* 2008;1:25): Հեղինակները կիրառել են բազմազույն քրոմոսոմային բենդավորման ու 3D FISH-ի համադրություն և առաջին անգամ նկարագրել մարդու բոլոր քրոմոսոմների եռաչափ դիրքը սպերմատոգոնիոնների կորիզում: Կորիզում քրոմոսոմների զբաղեցրած տարածությունները պայմանավորված են երկու հիմնական սկզբունքով.

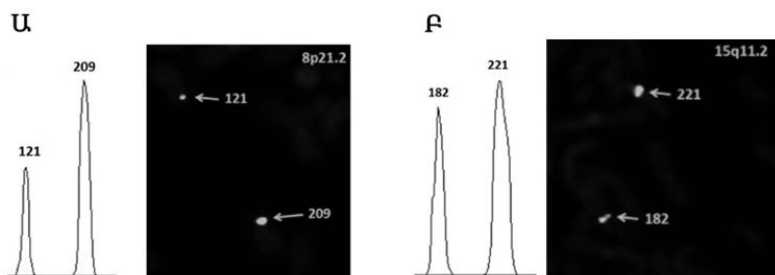
- քրոմոսոմների դասավորվածությունը՝ ելնելով դրանց չափից (մեն քրոմոսոմները դասավորված են կորիզի պերիֆերիկ հատվածում, փոքր քրոմոսոմները՝ կենտրոնում),

- քրոմոսոմներում գեների խտությունից (գեներով հարուստ քրոմոսոմները գտնվում են կենտրոնում, իսկ գեներով աղքատ քրոմոսոմները՝ պերիֆերիայում):

Էվոլյուցիոն ճնշման պայմաններում այս դասավորվածությունը կարող է փոփոխվել: Օրինակ՝ բացահայտվել է, որ գիշերային կենսակերպ վարող կաթնասունների հետմիտոքային ցուպիկավոր ֆոտոընկալիչներում էուքրոմատինը գլխավորապես դասավորված է լինում կորիզի ծայրամասային հատվածներում, մինչդեռ հետերոքրոմատինն ունի կենտրոնական դասավորվածություն (*Genetika* 2010;46:1159-1163):

8.8. FISH մեթոդի կիրառումը ԴՆԹ կրկնողությունների թվի փոփոխության ուսումնասիրության համար

2004 թ. երկու անկախ գիտական խմբերի կողմից հրապարակվեցին տվյալներ այն մասին, որ առողջ մարդկանց գենոմներում առկա են ԴՆԹ կրկնողությունների թվի փոփոխություններ՝ CNV-ներ: Գենոմային հիբրիդիզացիայի մեթոդների հետագա զարգացումը թույլ տվեց բացահայտել, որ CNV-ները կազմում են մարդու գենոմի 4.5-9.5 %-ը և պոլիմորֆիզմների ու տարբեր հիվանդությունների պատճառ են: 2008 թ. Յենայի (Գերմանիա) մարդու գենետիկայի ինստիտուտի մոլեկուլային բջջագենետիկայի լաբորատորիայում Weise և համահեղինակների կողմից մշակվեց POD-FISH մեթոդը, որը թույլ է տալիս նկարագրել CNV-ները մարդու առանձին բջիջներում, ինչպես նաև դրանց հաճախականությունը (*Int J Mol Med.* 2008;21(2):189-200): Այդ նպատակով կիրառվում են CNV-ների համար սպեցիֆիկ BAC-զոնդեր: Հետագայում ԵՊՀ գենետիկայի և բջջաբանության ամբիոնի հետ համատեղ մշակվեց մականավոր CNV-ների ուսումնասիրման մոլեկուլային-բջջագենետիկական ստանդարտ մոտեցում (*Mol Cytogenet.* 2019;12:18.) (նկար 9):



Նկար 9. Աֆլատոքսին B1-ով մակաձված CNV-ների ուսումնասիրում (Ա) 8p21.2 և (Բ) 15q11.2 քրոմոսոմային լոկուսներում POD-FISH մեթոդով (*Mol Cytogenet.* 2015;8:25):

Մակաձված CNV-ները բացահայտելու նպատակով ստուգիչ և մուտագենով մշակված տարբերակներում վերլուծում են նվազագույնը 50 մետաֆազային թիթեղներ: BAC-զոնդերի ֆլյուորեսցենցիայի ինտենսիվությունները չափվում են ImageJ ծրագրի միջոցով: Ստացված տվյալները թույլ են տալիս գնահատել CNV-ների երկարության փոփոխությունները:

9. Ուռուցքների (բջջա)գենետիկան

Ուռուցքների (բջջա)գենետիկայի զարգացման հիմքը մի քանի կարևոր հայտնագործություններ են.

1879 թ. – ուռուցքային բջիջներում միտոզի խաթարումների հայտնաբերում,

1914 թ. – Թեոդոր Բովերիի կողմից ուռուցքների զարգացման քրոմոսոմային տեսության ձևակերպում,

1947 թ. – ուռուցքային բջջային գծերում բջջագենետիկական փոփոխությունների նկարագրում,

1960 թ. – Ֆիլադելֆյան քրոմոսոմի նույնականացում քրոնիկ միելոլեյկոզով հիվանդների մոտ,

1962 թ. – արտաքրոմոսոմային ամալիֆիկացված ԴՆԹ (double minutes) հայտնաբերում ուռուցքային բջիջներում,

1978 թ. – հոմոգեն ներկվող հատվածների բացահայտում:

Քանի որ ուռուցքային բջիջները դժվարությամբ են աճում բջջային կուլտուրայում, դրանց հատկությունների վերաբերյալ գիտելիքների հիմնական մասը ստացվել են բջջային գծերից: Այս բջջային գծերը կուլտիվացման երկար տարիների ընթացքում սկսել են փոփոխվել և այժմ տարբերվում են սկզբնական ուռուցքի բջիջներից: Քանի որ ուռուցքների հիմնական մասը հայտնաբերվում է մի քանի տարիների աճից հետո, դրանք արդեն ձեռք են բերած լինում մի շարք գենետիկական խաթարումներ: Ուստի հիվանդությունն առաջացնող առաջնային պատճառի հայտնաբերումը բավականին բարդանում է: Ուռուցքները բաժանվում են երկու խմբի՝ բարորակ (առանց ինվազիվ աճի) և չարորակ (ինվազիվ աճ, մետաստազավորում):

Ուռուցքների դասական տեսության համաձայն՝ բջիջներում աստիճանաբար առաջանում են մեկական մուտացիաներ, որոնք տալիս են ընտրողական առավելություն աճի համար: Որքան շատ մուտացիաներ են կուտակվում, այնքան բարձրանում է քաղցկեղի հավանականությունը: Քաղցկեղային բջիջներն ունեն նաև ավելի բարձր մետաբոլիկ ակտիվություն՝ համեմատած նորմալ բջիջների հետ, որոնք կուտակում են հավելյալ՝ առավելություն ընձեռող հատկանիշներ և աստիճանաբար դառնում ուռուցքներ: Այս տեսությունը սահմանվել է Բերթ Վոգելշտայնի կողմից և կոչվում է Վոգելշտայնի մոդել:

Քաղցկեղի հանգեցնող մուտացիաները օնկոգենների ակտիվացման (նորմալ բջիջների աճի և զարգացման համար պատասխանատու գեներ), քաղցկեղային սուպրեսոր գենների անջատման և քանակական քրոմոսոմային խաթարումների (ԴՆԹ ռեպարացիայի և գենոմի կայունությունն ապահովող գենների մուտացիայի հետևանքով) համակցություն են: Վերջերս քրոմոտրիփսիսը՝ քրոմոսոմների մեկանգամյա ջախջախումն ու վերակառուցումը, առաջարկվել է որպես ուռուցքների զարգացման բջջագենետիկական նոր մեխանիզմ (*Trends Cell Biol* 2017; 27:917-930): Այսպիսով՝ բացահայտվեց, որ օնկոգենեզի ընթացքում քրոմոսոմային մուտացիաներն առաջանում են ոչ միայն աստիճանաբար, այլև մեկանգամյա իրադարձության արդյունքում:

9.1. Պրոտոօնկոգեններ և օնկոգեններ

Պրոտոօնկոգենները կարգավորում են նորմալ բջջային ցիկլը (ներառյալ բջիջների բաժանումը), բջիջների մահվան ուղիները, մեծ մասը մարդու նորմալ բջիջներում ակտիվ է էմբրիոնալ զարգացման ընթացքում: Հաճախ պրոտոօնկոգեններում առաջանում են ակտիվացնող մուտացիաներ (անգլերեն՝ gain of function): Եթե մուտացիայի ենթարկված ալելը մակածում է բջջի բաժանում, ապա այն «դոմինանտ մուտացիա» է (օնկոգեն):

Կոնստիտուցիոն օնկոգենային մուտացիաները, որպես կանոն, բջջի համար ունենում են լետալ ելք: Ուստի մմանատիպ մուտացիայով պայմանավորված ժառանգական քաղցկեղները, համախտանիշներն ու հիվանդությունները սակավաթիվ են: Օրինակ՝

- *RET*-գենի մուտացիան հանգեցնում է 2-րդ տիպի էնդոկրին գեոպլազիայի,
- *RAF* գենի մուտացիան առաջացնում է կարդիոդիմամաշկային համախտանիշ, որի ժամանակ վնասվում է սրտամկանը, առաջանում են դիսմորֆիզմներ և մաշկի ու մազերի վնասում,
- *h-RAS* գենի մուտացիան առաջացնում է Կոստելոյի համախտանիշ,
- *TP53* գենի մուտացիան հանգեցնում է Լի-Ֆրաումենի համախտանիշի զարգացմանը:

Գոյություն ունեն օնկոգենների առաջացման երեք հիմնական մեխանիզմներ՝

- պրոտոօնկոգենում (կամ կարգավորիչ լոկուսում) կետային մուտացիայի, դելեցիայի կամ ինսերցիայի առաջացում, որը հանգեցնում է գենի գերակտիվ էքսպրեսիայի կամ կարգավորման կորստի,
- պրոտոօնկոգենի տրանսլոկացիան ակտիվ պրոմոտորի մոտ, որը հանգեցնում է գենի գերէքսպրեսիայի կամ առաջանում է նոր ֆունկցիա ունեցող միաձուլված գեն,
- պրոտոօնկոգենի ամպլիֆիկացիան՝ որպես քրոմոսոմի հոմոգեն ներկվող հատված կամ արտաքրոմոսոմային ԴՆԹ:

Առաջին օնկոգենը հայտնաբերվել է քաղցկեղածին ռետրովիրուսներում 1911 թ. Փեյթոն Ռաուսի կողմից, ինչի համար 1966 թ. արժանացել է Նոբելյան մրցանակի: Ռաուսը հավերի սարկոմայից անջատել էր ֆիլտրատ, որն առողջ հավերին ներարկելիս առաջացնում էր ուռուցքներ: Բջջային տրանսֆորմացիա առաջացնող գործոնը Ռաուսի սարկոմայի վիրուսն էր (RSV): Հետագայում Նոբելյան մրցանակակիրներ Մ. Բիշոփն ու Հ. Վարմուսը բացահայտեցին, որ Ռաուսի սարկոմայի վիրուսի տրանսֆորմացնող գենը՝ *src*-ն, ունի բջջային ծակում: Ուստի տարբերում են *v*-օնկոգեններ (*v-onc* – վիրուսային) և *c*-օնկոգեններ (*c-onc* – բջջային):

9.2. Ուռուցքային սուպրեսոր գեներ

Քանի դեռ ուռուցքների սուպրեսոր գեները գտնվում են ֆունկցիոնալ վիճակում, դրանք ճնշում են բջիջների պրոլիֆերացիան: Այս գեները կարող են ինակտիվանալ մուտացիայի հետևանքով (անգլերեն՝ *loss of function*): Սակայն քաղցկեղն առաջանում է սուպրեսոր գենների երկու ալելների մուտացիայի և դրանց ինակտիվացման արդյունքում: Դա կարելի է դիտարկել որպես «ռեցեսիվ մուտացիա» (Կնուդսոնի մոդել):

Օնկոսուպրեսորներում կոնստիտուցիոնալ մուտացիաները կարող են հանգեցնել ժառանգական քաղցկեղի համախտանիշների զարգացմանը: Օնկոսուպրեսորային գենների խմբին են պատկանում «գրպանային սպիտակուցներ» կոդավորող գեները՝ *RB1*, *p107* և *p130*: *RB1* գենի երկու ալելների մուտացիայի հետևանքով վաղ տարիքում առաջանում է ռետինոբլաստոմա: Այս երևույթը բացահայտվել էր դեռևս 1950-ական թթ. և հաստատեց Կնուդսոնի երկու մուտացիաների մոդելը: *pRb* սպի-

տակուցը բջջային ցիկլը կարգավորող սպիտակուցներից մեկն է, որն արգելափակում է բջիջը G1-S փուլում՝ կապվելով E2F տրանսկրիպցիայի ակտիվատոր գործոնների հետ: Ցիկլին D-CDK4/6 և ցիկլին E-CDK2 սպիտակուցային համակարգերի կողմից ֆոսֆորիլացվելու արդյունքում pRb-ն չի կարողանում փոխազդել E2F տրանսկրիպցիայի գործոնի հետ, ինչի հետևանքով բջիջներն անցնում են G1-ից S փուլ: *RB1* գենի մուտացիայի արդյունքում չի սինթեզվում pRb սպիտակուցը, ինչի արդյունքում բջիջները սկսում են անկանոն կերպով բաժանվել:

9.3. Մուտատոր գեներ/ռեպարացիայի գեներ

Մուտատոր գեները մասնակցում են ԴՆԹ ռեպարացիային, հետևաբար պահպանում են գենոմի ամբողջականությունը: Այս գեներում առաջացող մուտացիաները գլխավորապես ինակտիվացնող կամ «ռեցեսիվ» տիպի են: Ռեպարացիային մասնակցող գեներում (օրինակ՝ *BRCA1/2*) ինակտիվացնող մուտացիաները բարձրացնում են պրոտոօնկոգեններում և օնկոսուպրեսորներում մուտացիաների առաջացման հավանականությունը: Ժառանգական քաղցկեղի համախտանիշները կարող են առաջանալ այս գեների մուտացիայի արդյունքում (տե՛ս 9.1.-ը, *TP53*): Ժառանգական քաղցկեղի առաջացման պատճառներից են *BRCA1/2* գեների մուտացիաները (~1800 մուտացիա): Այս գեները մասնակցում են ԴՆԹ երկշղթա վնասվածքների հոմոլոգիական ռեպարացիային, որոնց ժառանգական մուտացիան բարձրացնում է կրկնազեղծի քաղցկեղի առաջացման ռիսկը 50-80 %, իսկ արգանդի վզիկի քաղցկեղի ռիսկը՝ 30-50 %: Ներկայումս մի շարք երկրներում իրականացվում է *BRCA1/2* գեների անվճար վերլուծություն բարձր ռիսկային խմբում գտնվող մարդկանց մոտ, ինչը բույլ է տալիս համապատասխանաբար նվազեցնել կրծքագեղձի և արգանդի վզիկի քաղցկեղների ռիսկը 95 % և 80 %:

9.4. Արյան քաղցկեղ (լեյկեմիա)

Լեյկեմիան կարելի է բաժանել չորս հիմնական խմբի՝

- սուր միելոիդ լեյկեմիա (ՍՄԼ),
- քրոնիկ միելոիդ լեյկեմիա (ՔՄԼ),
- սուր լիմֆատիկ լեյկեմիա (ՍԼԼ),

- քրոնիկ լիմֆատիկ լեյկեմիա (ՔԼԼ):

Ներկայումս տարբերում են արյան քաղցկեղի բազմաթիվ ենթախմբեր գլխավորապես քաղցկեղային բջիջներում *de novo* բջջազեննտիկական խաթարումների հիման վրա: Ենթախմբերի վերաբերյալ մանրամասն տեղեկատվություն կարելի է գտնել հետևյալ հղումով՝ <http://atlasgeneticsoncology.org/index.html>:

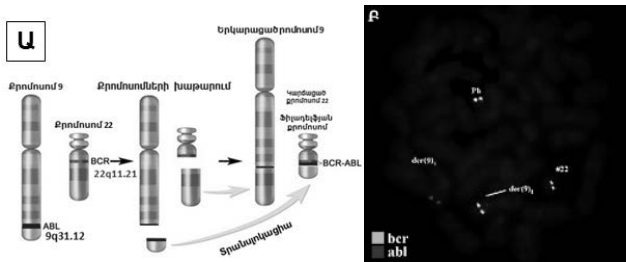
Քրոնիկ միելոիդ լեյկեմիա (ՔՄԼ)

Առավել լավ ուսումնասիրված և նկարագրված լեյկեմիայի տեսակը ՔՄԼ-ն է, որի բուժման բացակայության դեպքում տարբերում են զարգացման 3 փուլ՝

- քրոնիկ կայուն,
- աքսելերացիայի կամ տրանսմիսիայի,
- բլաստային կամ տերմինալ:

Հաճախականությունը կազմում է տարեկան 1-2 նոր հիվանդ՝ 100.000 մարդկանցից: Առավել հաճախ հանդիպում է 50-60 տարեկան անձանց մոտ և կազմում է բոլոր ախտորոշված լեյկոզների 20 %-ը: Հիվանդանալու հավանականությունը բարձրացնող գործոններից են իոնիզացնող ճառագայթումը, բենզենը, ալկիլացնող մոտազենները և/կամ ցիտոստատիկ միացությունները: ՔՄԼ-ով տառապող հիվանդների 95% -ի մոտ հայտնաբերվում է 9 և 22 քրոմոսոմների միջև հավասարակշռված տրանսլոկացիայի արդյունքում ձևավորվող Ֆիլադելֆյան քրոմոսոմը: 9-րդ քրոմոսոմում տեղակայված է *ABL1* գենը, իսկ 22-րդ քրոմոսոմում՝ *BCR* գենը: Տրանսլոկացիայի արդյունքում ձևավորվում են երկարացած #9 և կարճացած #22 (Ֆիլադելֆյան կամ Ph) քրոմոսոմներ (նկար 10): Ընդ որում, #22 քրոմոսոմում ձևավորվում է *BCR-ABL* քիմերային օնկոգենը, որը կոդավորում է կոնստիտուտիվ էքսպրեսիայի ենթարկվող թիրոզին կինազային ակտիվությամբ սպիտակուց: Կախված *BCR* գենում կտրվածքի առաջացման և *ABL1* գենի միաձուլման հատվածից՝ տարբերում են p185, p210 և p230 սպիտակուցները: *BCR-ABL* թիրոզին կինազն իրականացնում է աուտոֆոսֆորիլացում, ինչի շնորհիվ ակտիվորեն փոխազդում է ցիտոպլազմայում բջջային ցիկլը կարգավորող սպիտակուցների SH2-խմբերի հետ: Այս սպիտակուցների խմբին են պատկանում միտոգեն-ակտիվացվող պրոտեին կինազը (MAPK), ինչի հետևանքով բջիջները սկսում են անկառավարելի կերպով կիսվել և սկիզբ տալիս քաղցկեղային բջիջների կլոններին:

Բուժման մեթոդներն են ոսկրածուծի փոխպատվաստումը կամ Գլիվեկ (Իմատինիբ) դեղամիջոցի կիրառումը: Վերջինս թիրախային կերպով արգելակում է t(9;22)-ի արդյունքում ձևավորված *BCR-ABL* քիմերային թիրոզին կինազը:



Նկար 10. (Ա) Ֆիլադելֆիան քրոմոսոմի առաջացման սխեման և (Բ) FISH մեթոդով դրա հայտնաբերումը (<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/philadelphia-chromosome>; *Mol Cytogenet.* 2015;8:59):

9.5. Քաղցկեղի առաջացման տեսությունները

Գոյություն ունեն քաղցկեղի առաջացման բազմաթիվ տեսություններ (հումորալ, բլաստոմայի, քրոնիկ բորբոքային, տրոֆոբլաստային, դասական, քաղցկեղային բնային բջիջների և այլն), որոնցից առանձնացնում են երկու հիմնականը՝ էպիգենետիկական և գենետիկական: Վերջինս բաժանվում է գենային և գենոմային ենթախմբերի, որտեղ տարբերում են ժառանգական և ձեռքբերովի տեսակները:

Քաղցկեղի առաջացման մասին տեսությունների, դրանց առավելությունների ու թերությունների և մի շարք այլ հարցեր մանրամասնորեն նկարագրված են Հենրի Հենզի «*Debating cancer, The paradox in cancer research*» գրքում, որից մի քանի հատվածներ քննարկվում են այս գլխում:

Քաղցկեղի մասին տեսությունը պետք է բացատրի բոլոր այն հատկանիշները, որոնք հանդիպում են քաղցկեղի ախտորոշման ժամանակ: Այն պետք է բացատրի կանցերոգենեզի համար անհրաժեշտ ժամանակահատվածը, քրոմոսոմային անկայունությունը և քաղցկեղի այլ հատկանիշները, ինչպիսիք են դեղամիջոցների նկատմամբ կայունությունն ու Վաբբուրգի էֆեկտը:

Վարբուրգի էֆեկտն այն է, որ աերոբ պայմաններում քաղցկեղային բջիջներում էներգիայի սինթեզն իրականանում է գլիկոլիզի ճանապարհով, որի արդյունքում ձևավորվում է կաթնաթթու, մինչդեռ նորմալ բջիջների հիմնական մասը նախընտրում է օքսիդատիվ ֆոսֆորիլացման ուղին՝ միտոքոնդրիումների միջոցով: Չարորակ, արագ աճող ուռուցքային բջիջներում գլիկոլիզի ակտիվությունը ~200 անգամ ավելի բարձր է՝ համեմատած այդ բջիջների նորմալ հյուսվածքի հետ, ինչը դիտվում է նույնիսկ թթվածնի հասանելիության պայմաններում: Վարբուրգի էֆեկտի վրա է հիմնված պոզիտրոնային էմիսիոն տոմոգրաֆիան, որի դեպքում օրգանիզմ են ներարկում ռադիոակտիվ գլյուկոզի անալոգ՝ ֆլյուորոդեզօքսիգլյուկոզ: Վերջինս կլանվում է քաղցկեղային բջիջների կողմից ավելի ակտիվորեն՝ համեմատած նորմալ հյուսվածքների հետ, ինչը թույլ է տալիս հայտնաբերել մետաստազները:

2002 թ. կատարված լայնածավալ հետազոտության արդյունքում հեղինակները եկել են հետևյալ եզրակացության. «*Քաղցկեղային բջիջներում սահմանափակ քվոլ գենետիկական և կենսաքիմիական դերերն ինսուլինների բացահայտման փոխարեն մարդու քաղցկեղային բջիջների վերլուծությունը հանգեցրեց այդպիսի գործոններից բաղկացած բարդ ցանցի բացահայտմանը*» (Hahn WC, Weinberg RA. *N Engl J Med* 2002; 347:1593-1603):

Այս եզրահանգումը կատարվել է հետևյալ արդյունքների հիման վրա.

- վերլուծվել են 10.000 ուռուցքներ,
- հայտնաբերվել են 10 միլիոն մուտացիաներ, ինչը նշանակում է միջինում 1000 մուտացիայի առկայություն յուրաքանչյուր ուռուցքում:

Հարկավոր է նաև նկատի ունենալ, որ քաղցկեղային բջիջներում բացահայտվող ոչ բոլոր (էպի)մուտացիաներն ունեն կլինիկական նշանակություն:

Դեյվիդ Ռազնիկը նշում է, որ ուռուցքներում դիտվող բազմաթիվ ֆենոտիպային փոփոխություններն անհնարին է բացատրել միայն գենային մակարդակում:

«*Մկների գենների գրեթե 99 %-ն ունի հոմոլոգ մարդու գենոմում: 96 % դեպքերում հոմոլոգ գենը գրնվում է մարդու գենոմի միևնույն կոնսերվատիվ հատվածում*»: (Mouse Genome Sequencing Consortium. *Nature* 2002; 420:520)

Այլ կերպ ասած՝ էվոլյուցիան տեղի է ունեցել ոչ թե կետային մուտացիաների, այլ գենոմային դուալիկացիաների, գենոմի վերախմբավորման և ԴՆԹ կրկնողությունների թվի փոփոխության հաշվին: Այս գաղափարը կիրառելի է մաս ուռուցքների նկատմամբ:

Քաղցկեղի դեմ դեղամիջոցների սինթեզման աշխատանքներում միլիոնավոր մկների օգտագործման պատճառը մարդու և մկների գենոմների բարձր նմանությունն է: Այնուամենայնիվ, կրծողների մոդելներում ստացված տվյալներն ի վերջո հանգեցրել են որոշ դեղերի մշակման անհաջողության և մարդկանց մոտ տոքսիկ էֆեկտների առաջացման, ինչը հանգեցնում է «գարմանալի» եզրակացության, որ մկները մարդ չեն:

Ընդհանուր առմամբ Ռ-ազնիկն ու համահեղինակները պնդում են, որ գենոմային անկայունությամբ և սպիտակուցների գերսինթեզով են պայմանավորված քաղցկեղային հետևյալ ֆենոտիպերը՝

- ուռուցքին բնորոշ հակաժինների առաջացումը,
- ինվազիան ապահովող և կոնտակտային արգելակումը խաթարող սպիտակուցների բարձր ակտիվությամբ սինթեզը,
- Վարքուրգի էֆեկտը,
- քաղցկեղի պրոգրեսիայի և դեղերի նկատմամբ կայունությունն ապահովող քրոմոսոմային անկայունությունը,
- և կանցերոգենեզի զարգացման տևողությունը:

Սպոնտան, ժառանգական հիվանդությունների և քաղցկեղի ժառանգական համախտանիշների ախտորոշման տվյալները հաստատում են, որ մուտացիաները բարձրացնում են ուռուցքների առաջացման մախահակվածությունը (Գլուխ 9.6.): Այս եզրահանգումները բխում են քաղցկեղների առաջացման անէուպլոիդիայի և պանանէուպլոիդիայի տեսություններից, սակայն չեն բացատրում քրոմոսոմային անկայունության մախապատճառները: Նախապայմաններից մեկը կարող են լինել մուտատորային մուտացիաները, որոնք բարձրացնում են գենետիկական խաթարումների հավանականությունը: Քաղցկեղային բջիջները, որոնք կրում են այդպիսի մուտացիաներ, դրսևորում են մուտատորային ֆենոտիպ: Այսպիսի փոփոխությունները հանգեցնում են բարորակ և չարորակ ուռուցքների առաջացմանը, վերջիններս կուտակում են գենետիկական և էպիգենետիկական հավելյալ խաթարումներ:

Կանցերոգենեզում առանցքային նշանակություն ունեցող գեները բաժանվում են երեք հիմնական խմբի՝

- բարձր պենետրանտությամբ գեներ,
- միջին պենետրանտությամբ գեներ,
- ցածր պենետրանտությամբ գեներ:

Բարձր պենետրանտությամբ գեների մուտացիաները գլխավորապես պայմանավորում են տարիքից կախված քաղցկեղի առաջացման ռիսկը: Այս մուտացիաները քիչ են հանդիպում նորմալ պոպուլյացիայում, խիստ կարևոր են քաղցկեղի առաջացման համար, ինչի շնորհիվ կիրառվում են որպես կանցերոգենեզի ռիսկի գենետիկական մարկերներ: Այդպիսի գեներ են՝ *RB1*, *TP53*, *APC*, *WT-1*, *BRCA1*, *BRCA2*, և *HMSH2*:

Միջին պենետրանտության գեները նկարագրվել են միայն կրծքագեղձի քաղցկեղի դեպքում: Այս խմբի գեներում (օրինակ՝ *CHEK2*, *RAD50*, *ATM*) մուտացիաները 4 անգամ բարձրացնում են կրծքագեղձի քաղցկեղի առաջացման ռիսկը՝ համեմատած նման մուտացիաներ չունեցող պոպուլյացիայի հետ:

Ցածր պենետրանտությամբ գեները կողավորում են քաղցկեղի երկրորդային հատկանիշները՝ ԴՆԹ ռեպարացիան, անգիոգենեզը կամ քսենոբիոտիկների նկատմամբ կայունությունը պայմանավորող սպիտակուցներ: Այս գեներում մուտացիաները ստեղծում են անհատականացված բուժման հիմքը:

Ուռուցքների առաջացմանն առնչվող ձեռքբերովի սոմատիկ մուտացիաները.

- զարգանում են անհատի կյանքի ընթացքում,
- կարող են բջջի համար լինել չեզոք, որոշ մուտացիաներ՝ հանգեցնել սենեսենսի (բջջային ծերացման) կամ ապոպտոզի,
- կարող են բերել սպորադիկ ուռուցքների առաջացմանը,
- չեն փոխանցվում հաջորդ սերնդին և չեն հանդիպում բոլոր բջիջներում:
- չեն առաջացնում ժառանգական հիվանդություններ:

Ուռուցքների առաջացմանն առնչվող սեռական բջիջների ժառանգական մուտացիաները.

- առկա են լինում կամ առաջանում են սեռական բջիջներում,
- կարող են փոխանցվել հաջորդ սերունդներին,
- առկա են լինում սերնդի բոլոր բջիջներում,

- կարող են պայմանավորել բազմագործոն հիվանդությունների նկատմամբ նախահակվածությունը:

Վերջին տարիներին կանցեռոգենեզում նկարագրվել է նոր մեխանիզմ՝ նումայտոգենեզ, որը պայմանավորված է կորիզային գեոմոմում միտոքոնդրիումային ԴՆԹ de novo ինտեգրացիայով:

9.6. Ժառանգական քաղցկեղի համախտանիշներ

Ժառանգական քաղցկեղի համախտանիշներն առաջանում են սեռական բջիջներում մեկ օնկոգենի, մեկ օնկոսուպրեսորի կամ մեկ մուտատոր գենի մուտացիայի արդյունքում: Այս համախտանիշների զարգացմանը մասնակցող գեները 100 % դեպքերում պայմանավորում են մաս սպորադիկ քաղցկեղների զարգացումը:

Ժառանգական քաղցկեղի համախտանիշները խիստ հազվադեպ են, որոնց դեպքում տվյալ ընտանիքի անդամների մոտ ուռուցքներն առաջանում են ավելի վաղ, քան նույն տիպի ուռուցքներն ընդհանուր պոպուլյացիայում:

Միևնույն անհատի մոտ միաժամանակ և բազմիցս կարող են առաջանալ մեկից ավելի առաջնային ուռուցքներ:

Ժառանգական քաղցկեղի համախտանիշների մեծ մասը ժառանգվում են ատոտոսոմ-դոմինանտ կերպով, որի դեպքում հիվանդի առաջին աստիճանի հարազատների (ծնող, երեխա, այլ ազգական) մոտ առկա է հիվանդության պատճառ հանդիսացող մուտացիան կրելու 50 % ռիսկ:

Օրինակ 1: Հասարակիքի քաղցկեղ (ՀԱԲ)

ՀԱԲ-ը տղամարդկանց և կանանց մոտ 3-րդ ամենահաճախ հանդիպող քաղցկեղն է: Գերմանիայում յուրաքանչյուր տարի գրանցվում է ~60.000, իսկ Հայաստանում՝ ~1000 նոր հիվանդ, որոնցից մեծ մասի մոտ հիվանդությունը բազմագործոն ազդեցության հետևանք է: Ուստի 94 %-ը սպորադիկ դեպքեր են:

ՀԱԲ-ի 1 % դեպքերում հիվանդությունն առաջանում է #5 քրոմոսոմում գտնվող APC գենի մուտացիայի արդյունքում, որը հանգեցնում է Գարդների համախտանիշի: APC գենը բազմաֆունկցիոնալ օնկոսուպրեսոր է, որը կարգավորում է բջջային ադիեզիային մասնակցող սպիտակուցների՝ β-կատենինի և E-կադերինի կոնցենտրացիան բջջում՝ փոխադրելով դեստրուկցիայի կոմպլեքսի սպիտակուցների հետ: Հետևա-

բար կարգավորում է բջիջների բազմացումը, միգրացիան հյուսվածքի սահմաններում, ինչպես նաև փոխազդեցությունը արտաբջջային մատրիքի և հարևան բջիջների հետ: Ընտանեկան ադենոմատոզ պոլիպոզով հիվանդների ընտանիքներում նկարագրվել է APC գենի ավելի քան 700 մուտացիա, որոնցից մեծ մասը հանգեցնում է կարճ, ոչ ֆունկցիոնալ սպիտակուցի առաջացմանը: APC գենի ինակտիվացնող մուտացիայով անձանց մոտ հաստ աղիքի քաղցկեղի առաջացման հավանականությունը մինչև 40 տարեկան հասակը կազմում է 100 %: ՀԱԲ-ի այլ ժառանգական դեպքերի 1-4 %-ի մոտ զարգանում են պոլիպներ (Փոյգ-Յեգերի, Քաուդենի համախտանիշներ): Եվս 2-5 %-ի մոտ առաջանում է ժառանգական ոչ պոլիպային ՀԱԲ կամ Լինչի համախտանիշ:

Սպորադիկ ՀԱԲ-ի մեծ մասը ադենոկարցինոմաներ են (գեղձային էպիթելի քաղցկեղներ) և հանդիպում են 50 տարեկանից բարձր անձանց մոտ (առավել հաճախ 70-80 տարեկանում): Ռիսկի գործոն են սննդային թելիկներով աղքատ և ճարպերով հարուստ սննդակարգը, ինչպես նաև աղիքային քրոնիկ բորբոքային հիվանդությունները:

Ժառանգական ՀԱԲ-ի պոլիպային տարբերակի դեպքում խիստ հավանական են սեռական բջիջներում APC, LKB1, PTEN, MAD4 (աուտոսոմ-դոմինանտ) և MUTYH (աուտոսոմ-ռեցեսիվ) գեների մուտացիաներ:

APC գենի մուտացիայով պայմանավորված Գարդների համախտանիշի դեպքում բուժման բացակայությունը հանգեցնում է հետևյալ կլինիկական ընթացքին.

Զարգացման փուլ	Միջին տարիք [տարի]	Տևողություն [տարի]
առաջին պոլիպներ	16	5-38
առաջին ախտանշաններ	29	2-73
հիվանդության ախտորոշում	33	5-73
քաղցկեղի ախտորոշում	36	17-67
մահ քաղցկեղից	40	26-78

Առանց պոլիպների ժառանգական ՀԱԲ-ի դեպքերի մեծ մասը կազմում են Լինչի համախտանիշով տառապող հիվանդներ: Այս դեպքում, բացի հաստ աղիքից, ուռուցքներ առաջանում են արգանդում (43-60 %

դեպքերում), ստամոքսում (13-19 %), ձվարաններում (9-12 %), միզապարկում (3-10 %), բարակ աղիքում (1-4 %) և այլ օրգաններում: Ժառանգական ոչ պոլիպային ՀԱԲ-ի ~75 % և սպորադիկ ոչ պոլիպային ՀԱԲ-ի ~15 % դեպքերում դիտվում են միսմատչ ռեպարացիայի գեների մուտացիաներ, >90 % դեպքերում մուտացիաներն առաջանում են *MLH1* և *MSH2* գեներում: Այս գեների թիրախն են գենոմի կրկնվող հատվածները/միկրոսատելիտները, ուստի ուռուցքային հյուսվածքին բնորոշ է միկրոսատելիտային անկայունությունը: Պատճառն այն է, որ *MLH1* և *MSH2* գեները կոդավորում են մարդու բջիջներում ԴՆԹ միսմատչ ռեպարացիային մասնակցող յոթ հիմնական սպիտակուցներից երկուսը: *MLH1* գենի մուտացիաների հետևանքով յուրաքանչյուր բջջային բաժանման արդյունքում կուտակվում են սպոնտան մուտացիաները: Միսմատչ մուտացիաների չվերականգնման դեպքում բջիջներում բարձրանում է միկրոսատելիտային անկայունության հաճախականությունը, և ստանում են մուտատորային ֆենոտիպ: *MLH1* գենի որոշ մուտացիաներ հանգեցնում են Թարքոտի և Մուիր-Տորրեի համախտանիշների զարգացմանը, որոնց դեպքում հիվանդների մոտ համապատասխանաբար դիտվում են մաս գլիոբլաստոմաներ և մաշկի ուռուցքներ:

Օրինակ 2: Կրծքագեղձի քաղցկեղ

Կրծքագեղձի քաղցկեղը կանանց մոտ ամենահաճախ հանդիպող քաղցկեղի տեսակն է (կանանց 10 %-ն իրենց կյանքի ընթացքում հիվանդանում են այս քաղցկեղով): Կրծքագեղձի քաղցկեղի ավելի քան 5 %-ը պայմանավորված է գենետիկական նախատրամադրվածությամբ, որոնց 50 %-ի մոտ հանդիպում են *BRCA1* կամ *BRCA2* գեների մուտացիաներ: Ներկայումս համապատասխանաբար նկարագրվել է *BRCA1* և *BRCA2* գեների 1800 և 2000 մուտացիա: Պոպուլյացիայում այս մուտացիաների հաճախականությունը կազմում է 1:500 մինչև 1:1.000: Յույց է տրվել, որ Ճապոնիայում *BRCA1* գենի մուտացիան հանդիպում է 2.6 % հաճախականությամբ, մինչդեռ ԱՄՆ-ում՝ 11.1 %: *BRCA1* և *BRCA2* գեները մասնակցում են ԴՆԹ ռեպարացիային և բջջային ցիկլի կարգավորմանը: Բացահայտված են բազմաթիվ այլ գեներ, որոնք մասնակցում են կրծքագեղձի քաղցկեղի, այդ թվում՝ ժառանգական տիպի զարգացմանը:

Ժառանգական կրծքագեղձի քաղցկեղին բնորոշ են հետևյալ առանձնահատկությունները .

- + առաջանում է մինչև մենոպաուզան,
- + կապված է ձվարանների քաղցկեղի հետ,
- + կարող է լինել բիւատերալ,
- + կարող է կապված լինել այլ ուռուցքների հետ:

Ժառանգական կրծքագեղձի քաղցկեղի դեպքում արական սեռի սերունդների մոտ նույնպես խորհուրդ է տրվում ուսումնասիրել *BRCA1* կամ *BRCA2* գեներում մուտացիաների առկայությունը, քանի որ նրանց մոտ բարձր է շագանակագեղձի քաղցկեղի հավանականությունը:

Այլ օրինակներ՝ Ռեյրինոբրլաստոմա, Վիլմսի ուռուցք (նեֆրոբլաստոմա):

Ախտորոշման գործընթացը ժառանգական քաղցկեղի բոլոր դեպքերում շատ հաճախ երկարատև է և բարդ: Սակայն այն ունի մի շարք դրական հետևանքներ.

- մուտացիա կրողների բացահայտում, որոնք կարող են չներառվել քաղցկեղի սքրինինգի ծրագրում: Դա ունենում է դրական հոգեբանական ազդեցություն, քանի որ չկա վախ, որ այս անձանց երեխան ապագայում կարող է տառապել տվյալ հիվանդությամբ,

- տոհմաբանական ծառում մուտացիա կրող այլ անձանց բացահայտում, ինչի շնորհիվ միայն մուտացիա կրողներն են ներգրավվում քաղցկեղի սքրինինգի ծրագրում և անցնում կանխարգելիչ գործընթացներ,

- հայտնաբերված մուտացիան կարող է ազդել թերապիայի արդյունավետության վրա: Օրինակ՝ *BRCA1/2* գեներում մուտացիա կրող և մետաստազավորված կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդներն ավելի էֆեկտիվորեն են բուժվում ցիսպլատինով և կարբոպլատինով: Հիմնվելով մուտացիայի տեսակի վրա՝ ընտրվում են համապատասխան կանխարգելիչ գործողություններ:

9.7. Քրոմոսոմային անկայունության համախտանիշներ

Քրոմոսոմային անկայունության կամ քրոմոսոմային վնասվածքների համախտանիշները գլխավորապես աուտոսոմ-ռեցեսիվ հիվանդություններ են, որոնք առաջանում են ԴՆԹ ռեպարացիայի համակարգերի խաթարման հետևանքով: Սրանք կլինիկորեն հետերոգեն հիվանդություններ են, որոնց միավորում է բջջագենետիկական խաթարումների

բարձր հաճախականությունը: Դիտվում են մաս բջիջների դանդաղ աճ in vitro պայմաններում և սպոնտան քրոմոսոմային անկայունության բարձր մակարդակ, ուստի այս հիվանդների մոտ հաճախ առաջանում են տարբեր նորագոյացություններ:

Դասական քրոմոսոմային անկայունության համախտանիշներ՝

- ատաքսիա տելանգիեկտազիա,
- Բլումի համախտանիշ,
- Ֆանկոնիի անեմիա:

Հազվադեպ հանդիպող քրոմոսոմային անկայունության համախտանիշներ՝

- Նայմեգենի համախտանիշ,
- ICF համախտանիշ,
- Վերների համախտանիշ,
- պիգմենտային քսերոդերմա,
- Ռոքմունդ-Թոմսոնի համախտանիշ,
- Կոկեյնի համախտանիշ,
- Շվախմանի համախտանիշ,
- սկլերոդերմիա,
- պիգմենտային ինկոնֆիգենթիա,
- Ռոբերթսի համախտանիշ (*),
- բնածին դիսկերատոզ (*):

* Այս համախտանիշները պայմանավորված չեն ԴՆԹ ռեպարացիայի խաթարումներով, սակայն դիտվում են բարձր հաճախականությամբ քրոմոսոմային խաթարումներ:

Արաքսիա տելանգիեկտազիա կամ Լուի-Բարի համախտանիշ

[Հաճախականությունը՝ 1:60.000]:

Առավել հաճախ դիտվում է մոտ ազգակցական ամուսնության արդյունքում ծնված երեխաների մոտ: Հիվանդների մոտ առաջին տելանգիեկտազիաները (արյունատար անոթների լայնացում) դիտվում են 3-5 տարեկան հասակում՝ դիմային հատվածում և վերջույթներում: Նաև տառապում են իմունային համակարգի անբավարարությամբ և պրոգրեսիվ ուղեղիկային ատաքսիայով՝ սկսած 2 տարեկանից: Երբեմն դիտվում է մտավոր հետամնացություն և չարորակ ուռուցքների, հատկապես լիմֆոբլաստոմաների, առաջացման բարձր ռիսկ: Վերջինս հետերոզիգոտների մոտ 5 անգամ ավելի բարձր է՝ համեմատած նորմալ պոպու-

լյացիայի հետ: Հանդիպում են նաև վերարտադրողական ֆունկցիայի խաթարումներ: Բնորոշ են #7, #11 և #14 քրոմոսոմների մասնակցությամբ տարբեր վերախմբավորումներ և բարձր հաճախականությամբ քրոմոսոմային անկայունություն: Դիտվում է նաև բլեոմիցինի և իոնիզացնող ճառագայթման նկատմամբ գերզգայնություն, ուստի այս հիվանդների մոտ ուռուցքների բուժումը ճառագայթմամբ խիստ արդյունավետ է լինում: Հիվանդների կյանքի միջին տևողությունը կազմում է ~25 տարի, սակայն դիտվում են տատանումներ լայն սահմաններում:

Հիվանդությունն առաջանում է ԴՆԹ ռեպարացիային մասնակցող սերին/թրեոնին-պրոտեինկինազ կոդավորող *ATM* (11q22-q23) գենի մուտացիայի արդյունքում: Այն կազմված է 69 էքզոնից, որոնք բաշխված են 150 կնգ երկարությամբ ԴՆԹ հատվածում: Մասնակցում է ԴՆԹ երկշղթա վնասվածքների վերականգնմանը, բջջային ցիկլի չեքփոփոքների ակտիվացմանը և ԴՆԹ վնասվածքներով պայմանավորված ապոպտոզի կարգավորմանը: *ATM* սպիտակուցը գլխավորապես հանդիպում է կորիզում: Գենի պրոքսիմալ, կենտրոնական և դիստալ հատվածներում ինսերցիաների և դելեցիաների արդյունքում առաջանում են մոնսենս, միսենս ու ընթերցման շրջանակի տեղաշարժման մուտացիաներ: Հանդիպում են նաև համատեղված հետերոզիգոտությամբ հիվանդներ: *ATM* գենի մուտացիաների արդյունքում գլխավորապես առաջանում են կարճացած սպիտակուցներ, որոնք խիստ անկայուն են: Այսպիսի հիվանդները կոչվում են ատիպիկ, որոնց մոտ հիվանդության ախտանիշները դրսևորվում են ավելի ուշ, իսկ հիվանդության զարգացումն ունենում է համեմատաբար դանդաղ ընթացք:

Բլումի համախտանիշ

[Հաճախականությունը՝ 1:90.000]:

Բլումի համախտանիշով տառապող հիվանդների 1/3-ը ծնվում են մոտ ազգակցական ամուսնության արդյունքում, իսկ ընտանիքների 1/3-ը աշխենագի հրեաներ են: Բլումի համախտանիշով տառապող հիվանդների մոտ դիտվում են պրենատալ և պոստնատալ կարճահասակություն, միկրոցեֆալիա, իմունային համակարգի խաթարումներ և դիմային հատվածում մազանոթների լայնացմամբ էրիթեմա (հաճախ ունենում է քիթեռի տեսք): Այս հիվանդներն ունենում են բարձր ֆոտոզգայնություն և մաշկի տարբեր հատվածներում բաց շագանակագույն պիգմենտավորում (*Café-au-lait*), ինչպես նաև չարորակ նորագոյացություն-

ների առաջացման բարձր ռիսկ և տարբեր բարդությամբ անպտղություն: Հաճախ զարգանում են լիմֆոմաներ, լեյկեմիաներ և ստամոքս-աղիքային ուղղու ուռուցքներ: Կյանքի միջին տևողությունը կազմում է ~27 տարի:

Բլումի համախտանիշն առաջանում է RecQ հեղիկազ կոդավորող *BLM* գենի (15q26.1) մուտացիայի արդյունքում: *BLM* գենը կազմված է 4437 նուկլեոտիդից, որի կոդավորած սպիտակուցը գլխավորապես հայտնաբերվում է կորիզում և պայմանավորում է Հոլիդեյի խաչվածքների տարրալուծումը, հետևաբար նվազեցնում է քրոմատիդների միջև փախանակությունների հաճախականությունը: Ներկայումս նկարագրվել է *BLM* գենի 80 մուտացիա, որոնց արդյունքում առաջանում է սպիտակուցի տրանսլյացիայի վաղաժամ արգելակում (հիպոմորֆ մուտացիա), կամ էլ վնասվում են կոնսերվատիվ հեղիկազային դոմենի կամ դրա հետ կապված սպիտակուցային դոմենները: Դրա արդյունքում նորմալ և մուտագենով (կամ ռեպլիկացիայի արգելակիչով) մշակված բջիջներում բարձրանում է ռեպլիկացիայի պատառաքողների ինիցիացիայի հատվածներն ու դրանց ընդհանուր խտությունը: Բջջագենետիկական վերլուծության ժամանակ դիտվում են քրոմոսոմային քվադրի-ռադիալներ, որոնք ձևավորվում են քրոմոսոմային վնասվածքների առաջացումից հետո հոմոլոգ քրոմոսոմների միջև քրոմատիդային փոխանակության արդյունքում: Նորմալ բջիջներում քույր-քրոմատիդային փոխանակության հաճախականությունը կազմում է 6-10, մինչդեռ Բլումի համախտանիշով հիվանդների մոտ այն 10-15 անգամ ավելի հաճախ է:

Նայմեգենի համախտանիշ

[Հաճախականությունը՝ 1:100.000, խիստ հազվադեպ է]:

Աուտոսոմ-ռեցեսիվ հիվանդություն է, որը գլխավորապես հանդիպում է սլավոնական ազգերի մոտ, մասնավորապես Չեխիայում, Լեհաստանում, Ռուսաստանում և Ուկրաինայում: Գրականության մեջ նկարագրվել է Նայմեգենի համախտանիշով 150 հիվանդ, սակայն ազգային առողջապահական տեղեկադարաններում նրանց թիվն աստճանաբար ավելանում է ախտորոշման մեթոդների կատարելագործման շնորհիվ: Նայմեգենի համախտանիշով տառապող հիվանդներն ունենում են աճի պրենատալ և պոստնատալ խաթարումներ, միկրոցեֆալիա, գանգաղիմային դիսմորֆիզմ, մտավոր հետամնացություն և իմունային խաթարումներ, ինչպես նաև չարորակ նորագոյացություններ և

գերզգայնություն ճառագայթման նկատմամբ: Քրոմոսոմների ստացումն այս հիվանդներից բավականին բարդ է T-լիմֆոցիտների ցածր միտոտիկ ակտիվության պատճառով: Առանձին բջիջներում հայտնաբերվում են բազմաթիվ կառուցվածքային քրոմոսոմային խաբարումներ, որոնցից առավել հաճախը #7 և #14 քրոմոսոմների տրանսլոկացիաներն են:

Հիվանդությունն առաջանում է ԴՆԹ ռեպարացիային մասնակցող միքրին սպիտակուցը կոդավորող *NBN* (8q21.3) գենի մուտացիայի արդյունքում: *NBN* գենն ունի ~51 կնգ երկարություն և 20 էքզոն: ԴՆԹ վնասվածքների առկայության դեպքում միքրին սպիտակուցն արգելակում է բջջային ցիկլը S փուլում, փոխազդում է FANCD2 սպիտակուցի հետ և ակտիվացնում ԴՆԹ ռեպարացիայի BRCA1/2 ուղին: Դա բացատրում է նաև *NBN* գենի մուտացիայի արդյունքում քաղցկեղների բարձր հաճախականությունը:

Կորիզում միքրինը գտնվում է MRN սպիտակուցային կոմպլեքսի կազմում (*Mre11-Rad50-nibrin*): Իոնիզացնող ճառագայթման արդյունքում ինակտիվ ATM-կինազը փոխազդում է MRN կոմպլեքսի հետ, առաջանում են ATM-ի ատոտոֆոսֆորիլացում և դիմերիզացիա: Տեղափոխվելով կորիզ՝ ԴՆԹ երկշղթա վնասվածքների հատվածում միքրինը ֆոսֆորիլացվում է γ -H2AX հիստոնը: Այս սպիտակուցային կոմպլեքսը ճանաչվում է ԴՆԹ ռեպարացիային մասնակցող այլ սպիտակուցների կողմից, որոնց հետ փոխազդեցությունը նպաստում է ԴՆԹ կառուցվածքի վերականգնմանը: Նիքրինը մասնակցում է նաև ապոպտոզին և տելոմերային կայունության ապահովմանը:

ICF (Immune defect, Centromere-instability, Facial dysmorphism) համախապանիշ

[Հաճախականությունը հայտնի չէ, խիստ հազվադեպ է]:

ICF հիվանդները տառապում են իմունոգլոբուլինների ցածր մակարդակի պատճառով սուր իմունային անբավարարությամբ և մահանում մորմալ մարդկանց համար անվտանգ ինֆեկցիաներից: Դիտվում են նաև դիմային դիսմորֆիզմներ, մտավոր հետամնացություն և մարմնի տարբեր հատվածների թերզարգացածություն:

Բջջագենետիկորեն այս հիվանդներին բնորոշ են #1, #9 և #16 քրոմոսոմների պերիցենտրոմերային հետերոքրոմատինի դենկոնդենսացում, քրոմոսոմի ամբողջական ուսի դելեցիա, բազմառադիալ քրոմոսոմներ և այլն: Առավել հաճախ հանդիպում են ICF1 հիվանդները (*DNMT3B*

գենի (20q11.21) մուտացիա), սակայն նկարագրված են մաս ICF համախտանիշի 3 այլ տեսակներ՝ ICF2 (*ZBTB24* գենի մուտացիա), ICF3 (*CDCA7* գենի մուտացիա) և ICF4 (*HELLS* գենի մուտացիա):

Ռոբերթսի համախտանիշ

[Հաճախականությունը հայտնի չէ, խիստ հազվադեպ է]:

Աուտոսոմ-ռեցեսիվ հիվանդություն է: Ռոբերթսի համախտանիշով տառապող հիվանդների մոտ դիտվում են վերջույթների և մարմնի աճի պրենատալ և պոստնատալ խաթարումներ, գանգադիմային դիսմորֆիզմներ, հոդերի խախտումներ, ինչպես մաս կարող են առաջանալ սրտի, երիկամների և սեռական օրգանների զարգացման խաթարումներ: Բջջագենետիկական վերլուծության ժամանակ բացահայտվում է բնորոշ քույր քրոմատիդների վաղաժամ տարամիտում:

Հիվանդությունն առաջանում է ցենտրոմերային կոհեզիոն կողավորող *ESCO2* գենի (8p21.1) մուտացիայի արդյունքում: Ներկայումս հայտնի են ավելի քան 30 մուտացիաներ: *ESCO2* գենը կոդավորում է ացետիլ տրանսֆերազ, որը փոխազդում է քրոմատիդների հետ կապված կոհեզիոնային սպիտակուցների հետ: Կոհեզիոնի Smc3 ենթամիավորի ացետիլացումը կայունացնում է բջջային ցիկլի S փուլում կոհեզիոնի կապը քրոմատիդների ցենտրոմերային հատվածում: *ESCO2* գենի մուտացիայի արդյունքում քրոմատիդների միջև կապը թուլանում է, ինչը Ռոբերթսի համախտանիշի առաջացման պատճառ է:

Ֆանկոնիի անեմիա

[Հաճախականությունը՝ 1:40.000]:

Աուտոսոմ-ռեցեսիվ հիվանդությունը է սակայն 2 % դեպքերում կարող է ժառանգվել X-շղթայակցված կերպով, ինչը նշանակում է, որ մուտացիա կրող կանանց մոտ կա 50 % հավանականությամբ հիվանդ տղա երեխա ծնվելու ռիսկ: Ֆանկոնիի անեմիայով տառապող հիվանդների մոտ դիտվում են պանցիտոպենիա (էրիթրոցիտների, լեյկոցիտների և թրոմբոցիտների թերաքտադրություն) և ոսկրածուծի բջիջների զարգացման խաթարում, ռադիալ անոմալիաներ (բոթ մատի բացակայություն), պրենատալ և պոստնատալ կարճահասակություն, միկրոցեֆալիա, սրտի զարգացման խաթարումներ, Café-au-lait տիպի պիգմենտներ, մաս կարող է զարգանալ լեյկեմիա: Մինչև 40 տարեկան հասակը հիվանդների 98 %-ի մոտ առաջանում են արյունաբանական տարբեր

տիպի խաթարումներ: Առավել հաճախ հանդիպում է աշքենագի հրեաների մոտ:

Բջջագենետիկական մակարդակում բնորոշ են բարձր հաճախականությամբ քրոմոսոմային աբեռացիաները և քրոմատիդային փոխանակումները, ինչի արդյունքում առաջանում են տրիռադիալ և քվադրիռադիալ դիցենտրիկ քրոմոսոմներ: Քրոմոսոմային վնասվածքների մակարդակը կարելի է բարձրացնել դիէպօսիբութանով բջիջների մշակման արդյունքում:

Հիվանդությունն առաջանում է ԴՆԹ կայունությունն ապահովող սպիտակուցներ կոդավորող ~20 գեների մուտացիաների արդյունքում:

Պիգմենտային քսերոդերմա

[Հաճախականությունը կախված է պոպուլյացիայից]:

Պիգմենտային քսերոդերմա հիվանդությամբ տառապողները խիստ զգայուն են արևի լույսի նկատմամբ: Մաշկի քաղցկեղի առաջացման հավանականությունը 2.000 անգամ ավելի բարձր է՝ համեմատած նորմալ պոպուլյացիայի հետ, մաս արյան և քաղցկեղային բջիջներում դիտվում է քրոմոսոմային վնասվածքների բարձր մակարդակ: Հիվանդների 20 %-ի մոտ հանդիպում են մաս նյարդային խանգարումներ: Մաշկի քաղցկեղի պատճառով այս հիվանդները մահանում են բավականին վաղ տարիքում: Առաջին բարորակ ուռուցքներն առաջանում են ~9 տարեկան հասակում, իսկ մաշկի քաղցկեղ՝ ~22 տարեկանում: Հիվանդության հանդիպման հաճախականությունը տարբեր պոպուլյացիաներում տարբեր է. ԱՄՆ և Եվրոպա՝ 1:1.000.000, Հյուսիսային Աֆրիկա՝ 1:50.000, Ճապոնիա՝ 1:22.000, իսկ հաճախադեպը՝ 1:5.000, բացահայտվել է Կոմորիան կղզիների բնակիչների մոտ, որտեղ հաճախ են մոտ ազգակցական ամուսնությունները:

Հիվանդության պատճառը մուկլեոտիդների էքսցիզիոն ռեպարացիայի գեների մուտացիաներն են (7-9 գեն), ինչը հանգեցնում է ուլտրամանուշակագույն ճառագայթների կողմից մակածված C/T կամ CC/TT տրանզիցիայի ռեպարացիայի խաթարմանը:

Վերների համախառնիշ (հասուն պրոգերիա)

[Հաճախականությունը Ճապոնիայում և Սարդինիայում՝ 1:50.000, այլ պոպուլյացիաներում հայտնի չէ, խիստ հազվադեպ է]:

Վերների համախառնիշով հիվանդները մինչ սեռական հասունությունն ունենում են նորմալ զարգացում: Սկսած 30 տարեկան հասակից՝

դիտվում է աճի դանդաղում, մաշկի ատրոֆիա, ենթամաշկային ճարպի կորուստ, մազերի սպիտակում և մազաթափություն: Այս փուլում հիվանդներն ունենում են 60-80 տարեկան անձին բնորոշ տեսք, մահանում են գլխավորապես սիրտանոթային հիվանդություններից կամ քաղցկեղից մինչ 50 տարին լրանալը:

Բջջագենետիկական վերլուծությունը ցույց է տվել քրոմոսոմային անկայունության բարձր մակարդակ: Հիվանդությունն առաջանում է *WRN RecQ*-ման հեղիկազ կոդավորող *WRN* գենի (8p12) մուտացիայի հետևանքով: *WRN* գենը կազմված է 38 էքզոնից և ունի ~144.5 կնգ երկարություն:

RecQ հեղիկազները գործում են ԴՆԹ երկշղթա վնասվածքների ռեպարացիայի և ռեպլիկացիայի ժամանակ: Wrn հեղիկազը ԱԵՖ-կախյալ սպիտակուց է, որը դրսևորում է մասն էքզոնուկլեազային ակտիվություն: Wrn-ը փոխազդում է ԴՆԹ-պրոտեին կինազների և Ku70/80 սպիտակուցային կոմպլեքսի հետ ԴՆԹ երկշղթա վնասվածքի առաջացման հատվածում, հետևաբար կարգավորում է ոչ հոմոլոգիական ծայրերի կցման ռեպարացիան: Wrn-ը փոխազդում է մասն X4L4 լիգազի հետ, ինչի շնորհիվ դրսևորվում է Wrn-ի էքզոնուկլեազային ակտիվությունը: Ներկայումս հայտնի են *WRN* գենի ~70 հիվանդություն առաջացնող մուտացիաներ, որոնց մեծ մասն առաջացնում է զրոյական ալելներ՝ սպիտակուցի լրիվ բացակայությամբ:

Բնածին դիսկերապոզ

[Հաճախականությունը հայտնի չէ, խիստ հազվադեպ է]:

Բնածին դիսկերատոզով հիվանդների մոտ դիտվում են վերին և ստորին վերջույթների մատների եղունգների դիստրոֆիաներ: Հանդիպում են մասն մաշկի պիգմենտավորման փոփոխություններ, հատկապես պարանոցի և կրծքավանդակի հատվածներում, ինչպես մասն բերանի խոռոչում սպիտակ հետքեր՝ լեյկոպլակիաներ: Այս հիվանդների մոտ բարձր են կյանքին սպառնացող հիվանդությունների առաջացման հավանականությունը (լեյկեմիա կամ թոքային ֆիբրոզ), ոսկրածուծի ֆունկցիայի խաթարումները (օրինակ՝ էրիթրոցիտների արտադրության խանգարումներ): Արական սեռի մոտ հանդիպում է երեք անգամ ավելի հաճախ (մասամբ X-շղթայակցված է):

Բջջագենետիկական վերլուծությունը ցույց է տվել քրոմոսոմային անկայունության բարձր մակարդակ:

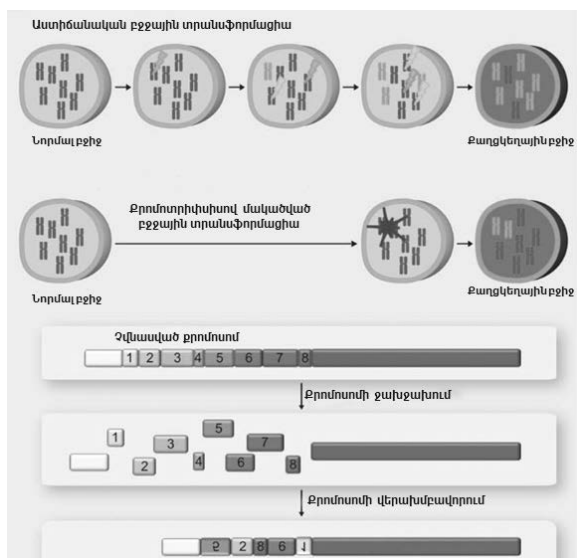
Հիվանդների 50 %-ի մոտ հայտնաբերվում են թելոմերների կայունությունն ապահովող *TERC* (քրոմոսոմ #3), *TERT* (քրոմոսոմ #5), *TINF2* (քրոմոսոմ #14) կամ *DKC1* (X քրոմոսոմ) գեների մուտացիաներ: *TERC* գենը կոդավորում է հTR ենթամիավորը՝ ՌՆԹ-ի մոլեկուլ, որը մատրիցա է թելոմերազի համար: *TERT* գենը կոդավորում է հTERT թելոմերազի հետադարձ տրանսկրիպտազ կատալիտիկ ենթամիավորը: հTR և հTERT ենթամիավորները կայունացվում են *DKC1* գենով կոդավորվող դիսկերին սպիտակուցի հետ փոխազդեցության շնորհիվ: Շելտերինային կոմպլեքսը պահպանում է թելոմերային հաջորդականությունները բջջի ռեպարացիոն համակարգերից, որոնք կարող են ճանաչել քրոմոսոմներում միաշղթա հատվածները և իրականացնել դրանց կցում կամ էլ ինիցիացնել ապոպտոզ: *TINF2* գենը կոդավորում է շելտերինային կոմպլեքսի կազմի մեջ մտնող 6 սպիտակուցներից մեկը՝ TEF1-փոխազդող կորիզային գործոն 2 սպիտակուցը: Հետևաբար բնածին դիսկերատոգով տառապող հիվանդների մոտ դիտվում է թելոմերների կարճացում, ինչը հատկապես դրսևորվում է ակտիվ բազմացող բջիջներում:

Աղյուսակում ներկայացված են քրոմոսոմային անկայունությամբ պայմանավորված համախտանիշները և դրանց կապը քաղցկեղների հետ.

Համախտանիշ	Բնորոշ քաղցկեղները
Բլումի համախտանիշ	ՍՄԼ, ոչ Հոջկինյան լիմֆոմա, հաստ աղիքի և մաշկի քաղցկեղ
Ֆանկոնիի անեմիա	ՍՄԼ; միելոդիսպլազիա, հաստ աղիքի և թոքերի քաղցկեղ
Ատաքսիա տելանգիեկտազիա	ՍԼԼ, ոչ Հոջկինյան և Հոջկինյան լիմֆոմա, հաստ աղիքի քաղցկեղ

9.8. Քրոմոտրիփսիս

Քրոմոտրիփսիսը (հունարեն՝ thripsis – ջախջախում) քրոմոսոմի կառուցվածքային խաթարում է, որի ժամանակ տվյալ քրոմոսոմի հազարավոր հատվածներ մասնատվում են և վերախմբավորվում պատահական հերթականությամբ և դիրքով մեկանգամյա ջախջախիչ իրադարձության արդյունքում (նկար 11):



Նկար 11. Աստիճանական և քրոմոտրիփիսիսով մակածված բջջային տրանսֆորմացիա
(*Int J Cancer*. 2016;138(10):2322-33):

Առաջին անգամ բացահայտվել է 2011 թ. ԲԼԼ հիվանդի 4-րդ քրոմոսոմում սերվենավորման միջոցով (*Cell*, 144 (1), 2011; pp. 27-40): Քրոմոտրիփիսիսը նկարագրվել է ոչ միայն քաղցկեղային բջիջներում, այլև սեռական բջիջներում, մասնավորապես զարգացման խաթարումներ ունեցող հիվանդություններով մարդկանց մոտ: Ավելին, քրոմոսոմների ջախջախիչ վերախմբավորումներ բացահայտվել են ոչ միայն մարդու, այլև *C. elegans* որդերի, *Arabidopsis thaliana* մոդելային բույսի, խաղողի (*Vitis vinifera*), միաբջիջ օրգանիզմների մոտ, ինչը թույլ է տալիս ենթադրել, որ քրոմոտրիփիսիսը կարող է հիմք հանդիսանալ գենետիկական փոփոխականության համար: 2013 թ. Բորբելն ու Քեմբլն առաջարկեցին հետևյալ չափանիշները քրոմոտրիփիսիսի և աստիճանաբար կուտակվող ԴՆԹ վերախմբավորումների տարբերակման համար .

1. Քրոմոտրիփիսիսի ենթարկված գենոմային պրոֆիլին բնորոշ է ԴՆԹ վնասվածքների կլաստերային պատկերը: Այս կլաստերացումը պայմանավորված է միմյանց մոտ դասավորված քրոմոսոմային լոկուսների վնասվածքներով, որոնց սահմանակցում են ինտակտ քրոմոսոմային մեծ հատվածներ:

2. Քրոմոտրիփսիսի ենթարկված գենոմային որոշ հատվածներում առաջանում են CNV-ներ, սակայն դրանք տատանվում են միայն երկու (հազվադեպ երեք) CNV-ների սահմաններում:

3. Քրոմոտրիփսիսի արդյունքում կարող են դելեցիայի ենթարկվել քրոմոսոմային խոշոր հատվածներ: Դրա արդյունքում քրոմոտրիփսիսային քրոմոսոմներում դիտվում է հետերոզիգոտության կորստի և պահպանման միմյանց հաջորդող հատվածների պատկեր:

4. Քրոմոտրիփսիսն առաջանում է գլխավորապես ծնողական քրոմոսոմներից միայն մեկում:

5. Քրոմոսոմային հատվածները միանում են պատահական հաջորդականությամբ և դիրքով:

6. Քրոմոտրիփսիսից հետո յուրաքանչյուր հատված պահպանվում է կամ ենթարկվում դելեցիայի:

Քրոմոտրիփսիսային ԴՆԹ կտրվածքները սահմանակցում են մաս կետային մուտացիաների կլաստերներին, որոնք կոչվում են կատեգիս (հունարեն՝ kataegis – ամպրոպ): Ենթադրվում է, որ այս կլաստերներն առաջանում են ցիտոզինի դեզամինացման արդյունքում և գլխավորապես հանդիպում են գենոմում կառուցվածքային վերախմբավորումներ կրող լոկուսներին մոտ: Քրոմոտրիփսիսի արդյունքում առաջացող վերախմբավորումների քրոմոսոմային ծագումը բացահայտելու նպատակով կիրառվում է սպեկտրալ կարիոտիպավորում կամ FISH վերլուծությունը: Այս մեթոդները թույլ են տալիս վերլուծել քրոմոսոմային վերախմբավորումները առանձին բջիջների մակարդակում, հետևաբար կարելի է պարզել ուռուցքների հետերոգենության աստիճանը: Հետաքրքիր է, որ քրոմոսոմները տարբերվում են քրոմոտրիփսիսի հաճախականությամբ: 2014 թ. 22.347 քաղցկեղների գենոմների ուսումնասիրության արդյունքում բացահայտվել է, որ առավել հաճախ քրոմոտրիփսիսն առաջանում է #8, #11, #12 և #17 քրոմոսոմներում: Սուր միելոիդ լեյկեմիայի դեպքում քրոմոտրիփսիսը դիտվել է գրեթե բոլոր քրոմոսոմներում, որոնցից առավել հաճախը վնասվում էր 7-րդ քրոմոսոմը:

Քրոմոտրիփսիս կարող է առաջանալ կորիզային գենոմում միկրոկորիզների վերախմբագրմամբ թելոմերների կարճանալու արդյունքում: Ներկայումս ակտիվորեն ուսումնասիրվում են բազմաթիվ քաղցկեղներ քրոմոտրիփսիսի մոլեկուլային պատճառների բացահայտման նպատակով:

10. Մոլեկուլային գենետիկա

Մոլեկուլային գենետիկայի հիմնական մեթոդներն են՝

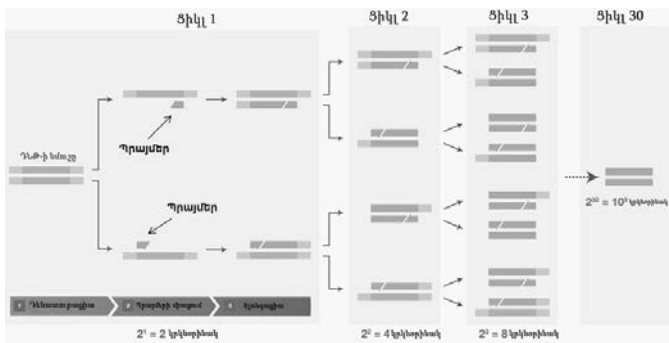
- ՊՇՌ- (PCR),
- Սաուզերն և նորթերն բլոթ,
- սեքվենավորում,
- չիպերի մեթոդներ:

10.1. Պոլիմերազային շղթայական ռեակցիա

Պոլիմերազային շղթայական ռեակցիան (ՊՇՌ-) ԴՆԹ որոշակի հատվածի in vitro ամպլիֆիկացումն է, որը մշակվել է Քերի Մյուլլիսի կողմից 1983 թ., ինչի համար նա 1993 թ. ստացել է Նոբելյան մրցանակ:

Որոշակի ջերմաստիճանային պայմաններում դենատուրացիայի, պրայմերների միացման և ամպլիֆիկացիայի ~30 ցիկլերի կրկնման արդյունքում սինթեզվում է ԴՆԹ համապատասխան հատվածի $\sim 10^9$ (2^{30}) կրկնօրինակ (նկար 12): Այստեղ որոշիչ դեր է խաղում ջերմակայուն ԴՆԹ-պոլիմերազ՝ TAQ-պոլիմերազը, որն անջատվել է *Thermus aquaticus* բակտերիայից: ՊՇՌ-ն բաղկացած է 4 հիմնական փուլից.

- ինիցիալիզացիա կամ պոլիմերազի ակտիվացում,
- դենատուրացիա,
- պրայմերների միացում,
- էլոնգացիա:



Նկար 12. ԴՆԹ հետազոտվող հատվածի ամպլիֆիկացում ՊՇՌ-ի միջոցով (<https://www.thermofisher.com>):

Ինիցիալիզացիայի փուլում տեղի է ունենում պոլիմերազի ակտիվացում 95-98°C ջերմաստիճանում 1-10 րոպե: Այնուհետև 30-40 ցիկլերի ընթացքում կատարվում է ԴՆԹ դենատուրացում 95-98°C, 15-30 վայրկյան, պրայմերների միացում՝ 50-64°C, 20-40 վայրկյան և էլոնգացիա կամ սինթեզ՝ 72-80°C: Էլոնգացիայի փուլում տեղի է ունենում պոլիմերազի կողմից ԴՆԹ շղթայի սինթեզ կոմպլեմենտար շղթայի հիման վրա: Բարձր ջերմաստիճանի շնորհիվ նվազում է ոչ սպեցիֆիկ պրայմեր/մատրիցա փոխազդեցության հավանականությունը: Այս փուլի տևողությունը կախված է նրանից, թե ինչ երկարությամբ ԴՆԹ հատված է անհրաժեշտ ամպլիֆիկացնել: Որպես կանոն, ԴՆԹ-պոլիմերազը կցում է 1.000 նուկլեոտիդ 1 րոպեում: Ցիկլերի ավարտից հետո կատարվում է վերջնական էլոնգացիան 70-74°C (1-10 րոպե) և սառեցումը մինչև 4°C: Ներկայումս մշակվել են այս մեթոդի բազմաթիվ տարբերակներ, որոնք կիրառվում են գիտական և ախտորոշման նպատակներով:

Առաջին մոդիֆիկացիաներից էր ռեստրիկցիոն հատվածների երկարության պոլիմորֆիզմի վերլուծությունը (անգլերեն՝ RFLP – restriction fragment length polymorphism analysis): Այս մոտեցումը կիրառվում է կետային մուտացիաներով պայմանավորված պոլիմորֆիզմների բացահայտման համար: Այդ նպատակով ամպլիֆիկացվում է ԴՆԹ հետաքրքրող հատվածը, որը հետագայում կտրատվում է ռեստրիկցիայի ֆերմենտով: Այն դեպքում, երբ A ալելում առկա է ռեստրիկցիայի ֆերմենտի ճանաչման հատված, որը բացակայում է B ալելում, դրանք կարելի է տարբերակել RFLP ՊՇՌ-ի և հել-էլեկտրոֆորեզի միջոցով: Այս մոտեցումը կիրառվում է, օրինակ, Մազդեբուրգում (Գերմանիա) Դյուշենի մկանային դիստրոֆիայի ախտորոշման համար:

ԴՆԹ հատվածները, որոնց ճշգրիտ ամպլիֆիկացիան բարդ է, ենթարկվում են երկփուլանի կամ ներդրված ՊՇՌ-ի (անգլերեն՝ nested PCR), որի ժամանակ կիրառվում են երկու զույգ պրայմերներ: Առաջին փուլում ամպլիֆիկացվում է հետաքրքրող հաջորդականությունն ընդգրկող ԴՆԹ մեծ հատված: Երկրորդ փուլում կիրառվում է պրայմերների զույգ, որոնք ստացված ամպլիկոնից ամպլիֆիկացնում են անհրաժեշտ ավելի փոքր հատվածը:

Բազմակի կցումից կախյալ զոնդների ամպլիֆիկացիան (անգլերեն՝ MLPA – Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) համեմատաբար նոր մոտեցում է, որը լայնորեն կիրառվում է գենետիկական ախտորոշման նպատակով: Զուգահեռաբար կարող են կիրառվել տարբեր թի-

րախների համար նախատեսված բազմակի պրայմերներ (5-40 գույգ), որոնք կցված են լինում օլիգոնուկլեոտիդային զոնդին ու ներդիր ԴՆԹ-ին, և ՊՇՌ վերջնական փուլում ձևավորվում է 5-40 ամպլիկոն: Մինչ ՊՇՌ իրականացումը կիսազոնդների գույգը (~50-75 նգ, երկարությունը կախված է ներդիր ԴՆԹ երկարությունից) հիբրիդիզացվում է ԴՆԹ թիրախ հաջորդականությանը: Կիսազոնդների գույգը հիբրիդիզացվում է ԴՆԹ-ին այնպես, որ դրանց միջև լինի 1 նուկլեոտիդի չափ բաց հատված: Հիբրիդիզացիայի փուլից հետո իրականացվում է կիսազոնդների կցում կամ լիզացիա, որի արդյունքում ձևավորվում է 100-150 նգ ունեցող ամբողջական զոնդ, որը պարունակում է R և F պրայմերներին կոմպլեմենտար հաջորդականություններ: Ամպլիֆիկացիան հնարավոր է իրականացնել միայն լիզացիայի և ամբողջական զոնդի ձևավորումից հետո: Ընդ որում, ամպլիֆիկացվում է ոչ թե թիրախ ԴՆԹ-ն, ինչպես ստանդարտ ՊՇՌ-ի դեպքում, այլ ձևավորված զոնդը: Պրայմերներից մեկը կրում է ֆլյուորեսցենտ միջ, ինչի շնորհիվ ամպլիֆիկացված հատվածները կարող են մույնականացվել կապիլյար էլեկտրոֆորեզի միջոցով: Այսպիսով՝ կարելի է բացահայտել դելեցիաները, դուպլիկացիաները և մույնիսկ կետային մուտացիաները: Երբեմն հնարավոր է կեղծ-դրական արդյունքների ստացում երկալելային ամպլիֆիկացիայի խաթարման դեպքում (անգլերեն՝ allelic dropout), որի ժամանակ մեկ կամ երկու ալելները չեն ամպլիֆիկացվում:

Իրական ժամանակում ՊՇՌ-ն (իժ-ՊՇՌ կամ քանակական ՊՇՌ) մնան է ստանդարտ ՊՇՌ-ին, որի դեպքում, սակայն, կարելի է քանակապես հաշվարկել ամպլիֆիկացված ԴՆԹ-ն իրական ժամանակում: Զանակական վերլուծությունն իրականացվում է ՊՇՌ-ի ընթացքում ֆլյուորեսցենցիայի չափման հիման վրա, ինչը կատարվում է ռեակցիայի լոգարիթմական փուլում: Ֆլյուորեսցենցիայի մակարդակն ուղիղ համեմատական է ՊՇՌ արգասիքների քանակին: Արդյունքները ստացվում են ՊՇՌ իրականացման ընթացքում, մինչդեռ ստանդարտ ՊՇՌ-ի դեպքում հետաքրքրող հաջորդականության առկայությունը կամ բացակայությունը փորձանմուշում կարելի է վերլուծել ռեակցիայի ավարտից և ՊՇՌ արգասիքի ժել-էլեկտրոֆորեզից հետո: Իժ-ՊՇՌ արդյունքների գնահատման նպատակով կիրառվում են ֆլյուորեսցենտ միշավորման երկու հիմնական եղանակներ.

1. ոչ սպեցիֆիկ ֆլյուորեսցենտ ներկեր (օրինակ՝ SYBRGreen), որոնք իմտերկալացվում են ցանկացած երկշղթանի ԴՆԹ մոլեկուլի հետ

(նաև պրայմերների դիմերների): Ներկերը ֆլյուորեսցենսում են միայն ԴՆԹ-ի հետ փոխազդեցության դեպքում, ուստի ԴՆԹ քանակի ավելացումը բարձրացում է ֆլյուորեսցենցիայի ինտենսիվությունը: Յուրաքանչյուր ցիկլից հետո ֆոտոդեկալիչները վերլուծում են ֆլյուորեսցենցիայի ինտենսիվությունը փորձանմուշում:

2. Ուսումնասիրվող ԴՆԹ հաջորդականության համար սպեցիֆիկ և ֆլյուորեսցենս միջ կրող օլիգոնուկլեոտիդային զոնդեր, որոնք կարելի է հայտնաբերել միայն իրենց կոմպլեմենտար հատվածի հետ հիբրիդիզացիայի դեպքում: Այս զոնդերի մի ծայրում գտնվում է ֆլյուորեսցենս միջը, մինչդեռ հակադարձ ծայրում տեղակայված է ֆլյուորեսցենցիան կլանող մոլեկուլը: *Tag* պոլիմերազի էքզոնուկլեազային ակտիվության շնորհիվ ֆլյուորոքրոմն ու ֆլյուորեսցենցիան կլանող մոլեկուլները միմյանցից հեռացվում են, ինչի հետևանքով ֆոտոդեկալիչները կարողանում են մույնականացնել առաջացած ֆլյուորեսցենցիան: Նման մոտեցումը բազմակի անգամ բարձրացնում է մեթոդի սպեցիֆիկությունը, քանի որ կարելի է կիրառել նաև այլ երկշղթա մոլեկուլների առկայության դեպքում: Տարբեր գույնի ֆլյուորոքրոմների կիրառմամբ կարելի է վերլուծել մի քանի թիրախների ամպլիֆիկացիան:

Իժ-ՊՇՈ-ն լայնորեն կիրառվում է գեների էքսպրեսիայի վերլուծության նպատակով: Այս դեպքում իրականացվում է հետադարձ տրանսկրիպցիայով իժ-ՊՇՈ-: Բջջից անջատվում է ՌՆԹ-ն, որից ստանում են կոմպլեմենտար ԴՆԹ-ն (cDNA) հետադարձ տրանսկրիպցիայի միջոցով: Այնուհետև կիրառվում են հետազոտվող ԴՆԹ հատվածի համար սպեցիֆիկ պրայմերներ: ԶՄԼ-ի ռեմիսիայի դեպքում իժ-ՊՇՈ-ն կիրառվում է BCR-ABL օնկոգենի քանակական վերլուծության համար:

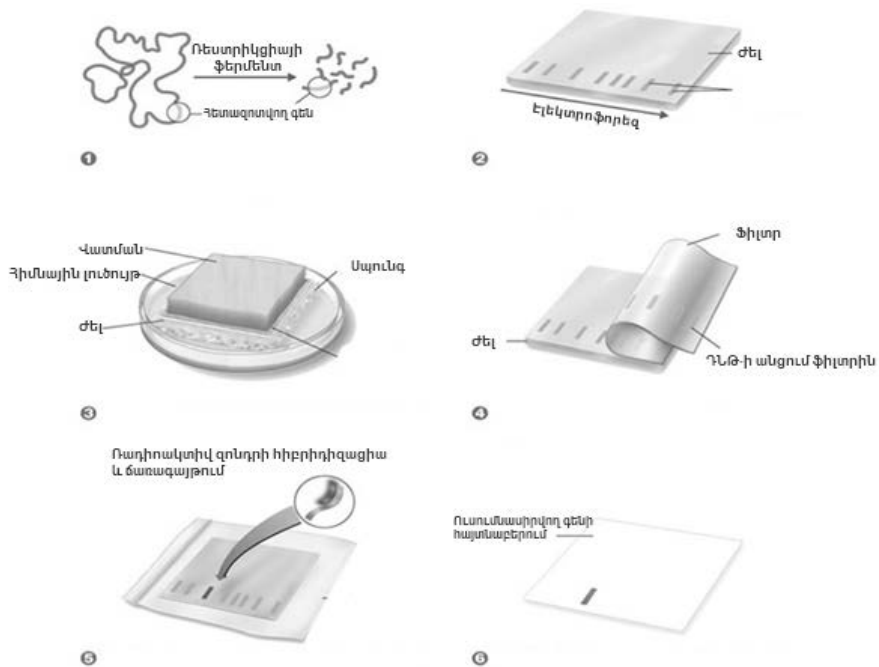
ՊՇՈ-ն կիրառվում է միկրոսատելիտային վերլուծության ժամանակ: Միկրոսատելիտները կազմում են մարդու գենոմի 0.2-0.5 %-ը (առավել հաճախ՝ (CA)ⁿ երկնուկլեոտիդային կրկնողություններ) և խիստ փոփոխական են տարբեր մարդկանց, մույնիսկ հոմոլոգ քրոմոսոմների միջև: Մարդու գենոմում երկնուկլեոտիդային միկրոսատելիտային հաջորդականությունները կազմում են 50.000-100.000 մոկլեոտիդ: Միկրոսատելիտային վերլուծությունը կիրառվում է հայրության թեստավորման և ՄԾԴ հայտնաբերման համար, ինչպես նաև դատաբժկական փորձաքննության, հյուսվածքների փոխպատվաստման, գեների քարտեզավորման և այլ նպատակներով:

Թվային ՊՇՌ-ն կիրառվում է «հեղուկ բիոպատատի» վերլուծության համար: Թվային ՊՇՌ-ն ԴՆԹ քանակական վերլուծության ավելի ճշգրիտ և վերարտադրելի մեթոդ է՝ համեմատած իժ-ՊՇՌ-ի հետ: Ստանդարտ ՊՇՌ-ի ժամանակ ռեակցիան տեղի է ունենում մոուլի ամբողջ ծավալում, մինչդեռ թվային ՊՇՌ-ի դեպքում ուսումնասիրվող մոուլը բաշխվում է մանոկաթիլների, և ռեակցիան տեղի է ունենում դրանցից յուրաքանչյուրում: Ընդ որում, գենետիկական նյութը բաշխվում է պատահական սկզբունքով. մանոկաթիլներում առկա են լինում ԴՆԹ թիրախային և ոչ թիրախային հատվածները: Քանի որ ՊՇՌ-ն ընթանում է այն մանոկաթիլներում, որտեղ առկա է ուսումնասիրվող ԴՆԹ հատվածը, մոուլի մոսթրացումը նպաստում է կողմնակի ազդանշանների նվազմանը (քարծրանում է իրական ազդանշան/կեղծ ազդանշան հարաբերակցությունը): Այս մեթոդը թույլ է տալիս հայտնաբերել ԴՆԹ նվազագույն քանակները, որոնք անհնարին է բացահայտել այլ մեթոդներով: Թվային ՊՇՌ-ն հաճախ կիրառվում է հաջորդ սերնդի սերվենավորման նպատակով մոուլների ամպլիֆիկացիայի, ԴՆԹ կրկնությունների թվի, հազվադեպ հանդիպող մուտացիաների կամ ալելների վերլուծության նպատակով:

10.2. Բլոթինգ

Բլոթինգը կրիչի (նիտրոցելյուլոզային կամ նեյլոնային մեմբրան) վրա սպիտակուցների, ԴՆԹ կամ ՌՆԹ տեղափոխման մեթոդն է: Որպես կանոն, կատարվում է ժել-էլեկտրոֆորեզից հետո ժելից բլոթինգային մեմբրանի վրա մոուլների տեղափոխման նպատակով: Բլոթինգից հետո տեղափոխված մոուլները կարելի է վիզուալիզացնել տարբեր մեթոդներով:

Սաուդերն բլոթինգը մշակվել է 1975 թ. անգլիացի գիտնական Էդվին Սելլոր Սաուդերնի կողմից: Մեթոդի իրականացման համար բջջից անջատվում է կորիզային ԴՆԹ-ն և կտրատվում ռեստրիկցիայի ֆերմենտներով: Կտրատված ԴՆԹ-ն ենթարկվում է ժել-էլեկտրոֆորեզի, դեմատուրացվում հիմնային պայմաններում, որից հետո կատարվում է բլոթինգ նիտրոցելյուլոզային մեմբրանի վրա: Նախկինում կիրառվում էին ռադիոակտիվ ԴՆԹ-գոնդեր մեմբրանին հիբրիդիզացնելու նպատակով (նկար 13):



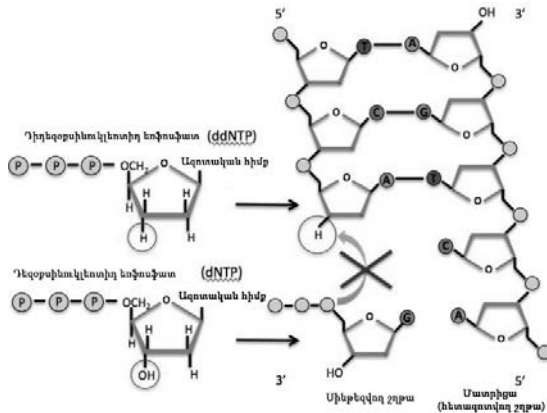
Նկար 13. Սաուզերն բլոթինգի սխեման (<https://www.biologyexams4u.com/2013/>):

Ներկայումս բլոթինգի վերլուծությունն իրականացվում է ոչ ռադիոակտիվ զոնդերի կիրառմամբ: Այսպես կարելի է հայտնաբերել ալելային տարբերակները, ներառյալ կետային մուտացիաները, քանի որ դրանք ունենում են տարբեր չափ և առանձնանում են էլեկտրոֆորեզի ժամանակ: Ներկայումս Սաուզերն բլոթինգը հազվադեպ է կիրառվում ախտորոշման նպատակով:

Նշված մեթոդի մոդիֆիկացիան, որը թույլ է տալիս ԴՆԹ-ի փոխաբերն հայտնաբերել *Ռ-ՆԹ*-ի մոլեկուլները, կոչվում է *նորթերն* բլոթինգ, իսկ *սպիրակուցների* հայտնաբերման ժամանակ կիրառվող մեթոդը՝ *վեսթերն* բլոթինգ: Ներկայումս մշակվել են *խսթերն* և *սաուրվեսթերն* բլոթինգի մեթոդները, որոնք համապատասխանաբար կիրառվում են *սպիրակուցների հետրորանալյազիոն վերլուծության* և *ԴՆԹ-ի հետ կապված սպիրակուցների* բացահայտման նպատակով:

10.3. ԴՆԹ սեքվենավորում

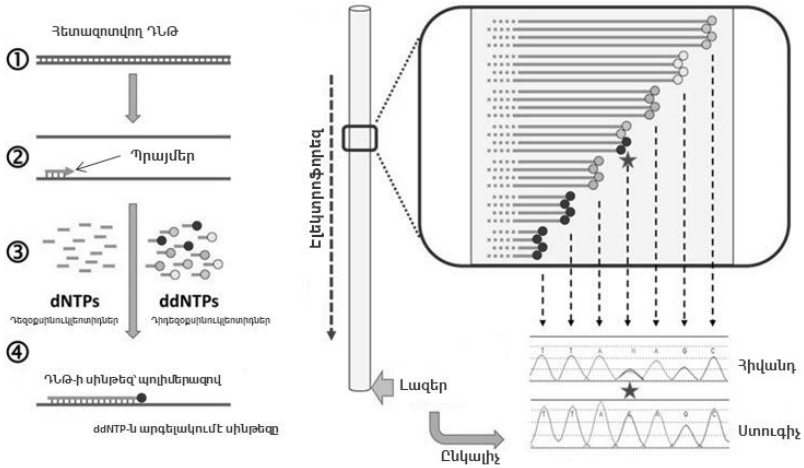
ԴՆԹ սեքվենավորումը հետազոտվող ԴՆԹ մոլեկուլի նուկլեոտիդային հաջորդականության վերլուծությունն է: Սեքվենավորումն իրականացվում է ըստ Սենգերի մեթոդի և կամ հաջորդ սերմնի սեքվենավորմամբ: Սենգերի սեքվենավորումը կատարվում է շղթայի տերմինացիայով և թույլ է տալիս վերլուծել մինչև 500 նուկլեոտիդ մեկ ընթերցմամբ: Այս նպատակով կիրառվում են դիդեօքսինուկլեոտիդ տրիֆոսֆատներ (ddNTP - ddATP, ddGTP, ddCTP կամ ddTTP), որոնք չունեն 3'-OH ծայրեր, ինչի հետևանքով ԴՆԹ-պոլիմերազը չի կարողանում միացնել հաջորդ նուկլեոտիդը և ԴՆԹ շղթայի սինթեզն ավարտվում է (նկար 14):



Նկար 14. Դիդեօքսինուկլեոտիդի միացումը ԴՆԹ-ին և ռեակցիայի արգելակման գծապատկեր (Rachel Ann McGovern, 2015):

Ավտոմատացված սեքվենավորման ընթացքում նուկլեոտիդների նույնականացման համար ddNTP-ներին կցվում են ֆլյուորոֆորմներ կամ ռադիակտիվ միջեր: Հետազոտվող ԴՆԹ նմուշը բաժանվում է չորս առանձին ռեակցիաների համար նախատեսված փորձանոթներում, որոնցից յուրաքանչյուրը պարունակում է ԴՆԹ-պոլիմերազ, դեօքսինուկլեոտիդներ և ddNTP-ներից որևիցե մեկը: Որպես կանոն, ddNTP-ների կոնցենտրացիան 100 անգամ ավելի ցածր է լինում՝ համեմատած համապատասխան դեօքսինուկլեոտիդների հետ: Առաջացած ԴՆԹ հատվածներն ենթարկվում են ջերմային դենատուրացման և բաժան-

վում էլեկտրոֆորեզի ժելում՝ իրենց չափերին համապատասխան (նկար 15):



Նկար 15. ԴՆԹ սեքվենավորումն ըստ Սենգերի (*Essays in Biochemistry*. 2018;62(5):643-723):

Հաջորդ սերնդի սեքվենավորումը թույլ է տալիս ընթերցել մի քանի գենոմներ միևնույն փորձի ընթացքում, սակայն ընթերցվում են ԴՆԹ կարճ հատվածներ (մինչև 50 նուկլեոտիդ): Հաջորդ սերնդի սեքվենավորման նպատակով ամբողջական գենոմը կտրատվում է փոքր հատվածների, որոնք վերլուծվում են գուգահեռաբար, ինչը զգալիորեն բարձրացնում է մեթոդի արդյունավետությունը: Հաջորդ սերնդի սեքվենավորումը ավելի մատչելի մոտեցում է մեծ թվով գենների սեքվենավորման ժամանակ՝ համեմատած Սենգերի մեթոդով սեքվենավորման հետ: Հաջորդ սերնդի սեքվենավորումը լայնորեն կիրառվում է տարբեր հիվանդությունների գենետիկական ախտորոշման նպատակով:

- Գենների խմբային սեքվենավորում (panel sequencing)

Այս մեթոդի կիրառմամբ, կախված առաջադրված խնդրից, սեքվենավորման պանելների միջոցով գուգահեռաբար վերլուծվում են տասնյակ կամ հարյուրավոր գեններ: Սեքվենավորման այսպիսի մոտեցումը խիստ արդյունավետ է հիվանդության հետ կապված ԴՆԹ հաջորդականությունների բացահայտման համար: Նման հաջորդականություններ կարելի է բացահայտել մասնամոլեկուլային գենոմի կամ էքզոմի սեքվենավորման միջոցով, սակայն դրանք բավարար չեն, եթե.

- անհրաժեշտ է կատարել բարձր խորությամբ (բազմակի ընթերցմամբ) սեքվենավորում,
- գեներում, ինտրոններում կամ ինտրոն/էքզոն սահմանային հատվածներում հանդիպում են SNP-եր, որոնց հայտնաբերման համար էքզոնային զոնդեր չեն մշակված,
- անհրաժեշտ է լինում գեների խմբերում հայտնաբերել տարատեսակներ,
- թիրախը առանձին գեներ են, այլ ոչ թե ամբողջ էքզոմը,
- ԴՆԹ փոփոխությունները հաճախ գտնվում են ամբողջական էքզոմի սեքվենավորման թիրախից դուրս, և այս մոտեցումը դառնում է ոչ կիրառելի առանձին գեների կամ դրանց խմբերի հավաստի սեքվենավորման համար:

Օրինակ՝ Յենայում (Գերմանիա) կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների գենետիկական ախտորոշման նպատակով սեքվենավորվում են 45 գեներ: Որպես կանոն, քաղցկեղների սեքվենավորման համար նախատեսված պլանելները ներառում են ~3000 գեն:

- Ոչ ինվազիվ պրենատալ ախտորոշում

Ոչ ինվազիվ պրենատալ ախտորոշումն իրականացվում է հաջորդ սերնդի սեքվենավորման միջոցով, որի ժամանակ հետազոտվում է մոր արյան մեջ ազատ սաղմնային ԴՆԹ-ն (ընկերքի բջիջների ԴՆԹ-ն) (Գլուխ 6.2.):

Երբեմն այս մեթոդի կիրառմամբ պատահականության սկզբունքով բացահայտվում են մոր մոտ ուռուցքների առկայությունը, ինչի հիման վրա ստեղծվել է «հեղուկ բիոփսիայի» մեթոդը:

- Հեղուկ բիոփսիա

Չնայած նրան, որ ազատ ուռուցքային ԴՆԹ-ն մարդու արյան պլազմայում բացահայտվել էր դեռևս 1977 թ., դրա նշանակությունն ախտորոշման համար ցույց է տրվել 2015 թ.: Շրջանառվող ԴՆԹ-ն 160-200 նգ ունեցող ԴՆԹ հատվածներ են, որոնք սկիզբ են առնում ապոպտոզով մահացող բջիջներից:

Հեղուկ բիոփսիայի մեթոդը կիրառվում է քաղցկեղի առաջնային ախտորոշման համար, եթե ուռուցքային հյուսվածքի նմուշառումն անհնարին է քաղցկեղի բուժման էֆեկտիվության գնահատման և ռիսկային խմբերի սրբինինգի նպատակով (Լինչի համախտանիշ, *BRCAl/2*

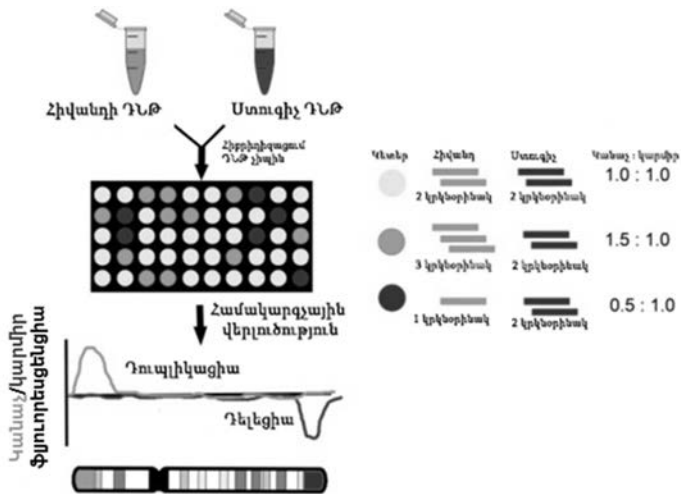
գեներում մուտացիա կրողները), սրտամկանի վնասվածքների դեպքում (շրջանառվող էնդոթելային բջիջներ), ինչպես նաև նախաձննդային ախտորոշման նպատակով: Աթերոսկլերոզի դեպքում կենսամարկեր է արյան մեջ պրոտոպորֆիրին IX գործոնը: Հեղուկ բիոփսիայի ճանապարհով կարելի է հայտնաբերել ուռուցքներում տեղի ունեցող վաղ փոփոխությունները, որոնք տեսանկարահանող մեթոդների կիրառման հնարավոր կլինելու բացահայտել ամիսներ և նույնիսկ տարիներ անց: Հետևաբար կարելի է հայտնաբերել ուռուցքները դրանց զարգացման վաղ փուլերում, կատարել մշտադիտարկում և ժամանակին բացահայտել ռեգիստրացիայի մուտացիաները:

Արյան մեջ շրջանառվող ԴՆԹ քանակը կորելացվում է ուռուցքային բջիջների պրոլիֆերացիայի ու ապոպտոզի հետ և տատանվում տարբեր ուռուցքների դեպքում:

Շրջանառվող ուռուցքային ԴՆԹ քանակը կարող է տատանվել 0.01-90 %-ի սահմաններում, կարելի է հայտնաբերել քաղցկեղների նախնական զարգացման 50 % և մետաստազավորվող քաղցկեղների 100 % դեպքերում: Հեղուկ բիոփսիայի մեթոդը բավականին ճշգրիտ մոտեցում է և թույլ է տալիս ամբողջությամբ վերլուծել քաղցկեղի հետերոգեն գենոտիպը մեկ փորձում (տե՛ս, օրինակ, *J Thorac Dis. 2018, 10(Suppl 14):S1645-S1651; Digestion. 2019,99:39-45*):

10.4. ԴՆԹ-չիպերի մեթոդներ

Չիպ-ՀԳՀ մեթոդի էությունը բացատրվել է Գլուխ 8-ում: Մշակվել են չիպ-ՀԳՀ մի շարք տարբերակներ՝ հիմնված օլիգոնուկլեոտիդների կամ սնիփերի վրա: Երկու մոտեցումներն էլ թույլ են տալիս վերլուծել ԴՆԹ կրկնությունների թվի փոփոխությունները՝ CNV-ները (անգլերեն՝ copy number variation): Չիպ-ՀԳՀ մշակումից հետո գրեթե բոլոր հիվանդների մոլուցներում հայտնաբերվեցին CNV-ների բազմաթիվ տարբերակներ: Մեթոդի էությունը հակիրճ ներկայացված է նկար 16-ում: Պարզվեց, որ այս փոփոխությունների մի մասը գենետիկական պոլիմորֆիզմի պատճառ է, ինչի հիման վրա CNV-ները դասակարգվում են երեք խմբում՝ 1. հիվանդություն առաջացնող, 2. անհայտ նշանակության տարբերակ և 3. բարորակ կամ ոչ պաթոգեն:



Նկար 16. Չիպ-ՀԳՀ մեթոդի սկզբունքը: Հիվանդի և առողջ ստուգիչի բջիջներից անջատված ԴՆԹ-ները ներկվում են կանաչ և կարմիր ֆլուորոքրոմներով, խառնվում միմյանց հավասար քանակով և հիբրիդիզացվում ԴՆԹ-չիպին: CNV-ները հայտնաբերվում են կանաչ և կարմիր ֆլուորեսցենցիայի մակարդակների տարբերությունների հիման վրա (*J Clin Med. 2014; 3(2):663-78*):

2500 առողջ մարդկանց մոտ ուսումնասիրության արդյունքում յուրաքանչյուր անձի մոտ բացահայտվել են ~540 կնգ ընդհանուր երկարությամբ CNV հաջորդականություններ.

- 65-80 %-ի մոտ CNV >100 կնգ,
- 5-10 %-ի մոտ CNV >500 կնգ,
- 1 %-ի մոտ CNV ~1 Մնգ:

(*Am J Hum Genet 2009;84:148-161*)

Քաղցկեղով ավելի քան 3400 հիվանդների 23.082 գեներում CNV-ների վերլուծության հիման վրա մշակվել է համակարգչային վերլուծության մոտեցում, որը թույլ է տալիս 75 % ճշգրտությամբ նույնականացնել քաղցկեղի տարբեր տեսակներ (կրծքագեղձի, հաստ և ուղիղ աղիքի, գլխուղեղաստամա, երիկամների, ձվարանների, էնդոմետրիալ քաղցկեղների)՝ հիմնվելով դրանցում 19 գենների CNV-ների հաճախականության վրա (*Biochim. Biophys. Acta 2016, 1860(11):Part B, 2750-2755*):

10.5. Մոլեկուլային-գենետիկական ախտորոշում

Յուրաքանչյուր տիպի մոլեկուլային ախտորոշում կարելի է բաժանել երկու խմբի՝ անուղղակի և ուղղակի:

Անուղղակի մոլեկուլացումները կիրառվում են, երբ հիվանդության պատճառ հանդիսացող գենն անհայտ է, կամ դրա չափը խիստ մեծ է վերլուծության համար: Այդ նպատակով ուսումնասիրվում են մարկերները: Մարկերները ԴՆԹ այնպիսի հատվածներ են, որոնք գրեթե միշտ տեղակայված են լինում հիվանդության պատճառ հանդիսացող գենին մոտ: Այս դեպքում հաճախ կիրառվում է տոհմաբանական մեթոդը: Եթե մարկերները գտնվում են համապատասխան գենին մոտ, ապա ժառանգվում են միասին և կոչվում են շղթայակցված: Եթե ուսումնասիրվող անհատը կրում է շղթայակցված մարկերները, ապա խիստ հավանական է, որ կունենա նաև հիվանդության պատճառ հանդիսացող գենը: Այս հետազոտությունները հաճախ կոչվում են նաև շղթայակցման կամ գենետիկական քարտեզավորման ուսումնասիրություններ: Մշակվել են ԴՆԹ-գոմոլեր, որոնք կիրառվում են անուղղակի ախտորոշման նպատակով: Հետաքրքիր է, որ քանի դեռ հիվանդության պատճառ հանդիսացող գենը հայտնի չէ, այդպիսի «մարկերները» կարող են տեղակայվել հետաքրքրող գենում: Ներկայումս այս մոտեցումը հազվադեպ է կիրառվում:

Ուղղակի մոլեկուլացումները, որոնք կիրառվում են մոնոգեն հիվանդությունների մեծ մասի դեպքում, թույլ են տալիս ուսումնասիրել համապատասխան գենը կամ տվյալ գենի մուտացիան:

Այս մոտեցման օրինակ է յուրաքանչյուր ախտորոշման տեսակը, որի դեպքում վերլուծվում են հիվանդությունը պայմանավորող գեները, ներառյալ միկրոդելեցիաների/-դուպլիկացիաների համախտանիշները, որոնք հիմնված են գեների դուգայի վրա:

11. Միկրոդեֆեցիաների և միկրոդուպլիկացիաների համախտանիշներ

Գենոմային հիվանդությունները կամ միկրոդեֆեցիաների ու միկրոդուպլիկացիաների համախտանիշները (ՄԴԴ) հիվանդությունների մի խումբ է, որը տարբերվում է «Մենդելյան հիվանդություններից», քանի որ պայմանավորված է ոչ թե կետային մուտացիաներով, այլ ավելի մեծ՝ գենոմային փոփոխություններով: Նախկինում այս հիվանդությունները կոչվում էին «հարակից գենային համախտանիշներ», որոնք գլխավորապես հանդիպում էին մտավոր հետամնացությամբ հիվանդների մոտ (*J Histochem Cytochem.* 2012, 60(5):346-58): Այս հիվանդություններն առաջանում են CNV-ների պատճառով, որոնք քրոմոսոմային բեմոպորման միջոցով անհնարին է տեսնել: Դրանց չափերը տատանվում են 0.5-5 Մնգ սահմաններում, հետևաբար ենթամանրադիտակային բջջագենետիկական փոփոխություններ են: Ենթադրվում էր, որ միկրոդեֆեցիաների ու միկրոդուպլիկացիաների համախտանիշների պատճառ հանդիսացող գեներից միայն մեկն է դոզայից կախված և պայմանավորում հիվանդությանը բնորոշ ախտանիշների առաջացումը:

Ներկայումս նկարագրված են ~200 միկրոդեֆեցիաների և ~80 միկրոդուպլիկացիաների համախտանիշներ: Տեսականորեն յուրաքանչյուր միկրոդեֆեցիոն համախտանիշի դեպքում պետք է լինի համապատասխան հետադարձ՝ միկրոդուպլիկացիայի համախտանիշ: Ուստի պետք է լինեին 120 այլ միկրոդուպլիկացիայի համախտանիշներ: Յուրյե է տրված, որ մարդու գենոմում դեֆեցիաներն ունենում են ավելի բացասական էֆեկտներ, քան դուպլիկացիաները: Հետևաբար պոպուլյացիայում առկա են անհատներ, որոնք կրում են 120 տարբեր տիպի միկրոդուպլիկացիաներ, սակայն կլինիկական նշաններ չունեն կամ դրանք թույլ են դրսևորված: Նման երևույթ դիտվում է նաև քրոմոսոմային մակարդակում. տրիսոմիաները կամ երկրորդական մարկերային քրոմոսոմներն ավելի հաճախ են հանդիպում, մինչդեռ աուտոսոմ քրոմոսոմների դեֆեցիաները հանգեցնում են բջջի/գիգոտի մահվան:

Միկրոդեֆեցիաների և միկրոդուպլիկացիաների համախտանիշները գլխավորապես ախտորոշվում են մոլեկուլային բջջագենետիկայի մեթոդների կիրառմամբ: Այս մուտացիաներն առավել հաճախ հանդիպում են 7q11.23, 15q11-q13, 16p11.2, 17p11.2, և 22q11.2 լոկուսներում և առա-

ջանում են քրոմոսոմների որոշակի հատվածներում, որոնք կոչվում են «hot spots»:

ՄԴԴ առաջացումը

ՄԴԴ-ները կարող են առաջանալ տարբեր մեխանիզմներով.

- (1) Մարդու գենոմում՝ մի քանի տասնյակ հազար հաջորդականությամբ մեկ ԴՆԹ որոշ հատվածներ (0.5-5 Մնգ) սահմանակցում են հոմոլոգ, փոքր թվով կրկնություններ ունեցող յուրօրինակ հաջորդականություններին: Սահմանակցող հաջորդականությունները մեյոզի ընթացքում անհավասարաչափ քրոսինգովների համար թիրախներ են: Ենթադրվում է, որ մյուս կառուցվածքն ընկած է էվոլյուցիայի և պոլիմորֆիզմների հիմքում:

Այդպիսի հաջորդականություններին սահմանակցող ~200 ԴՆԹ հատվածներ ներառում են դոզայից կախված գեներ: Հետաքրքիր է, որ մարդու գենների մեծ մասը կախված չէ դոզայից, ուստի հանդիպում են միայն ~200 ԴՆԹ հատվածներ, որոնք հանգեցնում են ՄԴԴ-ների առաջացմանը:

- (2) ՄԴԴ-ն կարող է առաջանալ ոչ հոմոլոգ տեղամասերի չհավասարակշռված քրոսինգովների հետևանքով, որը հաճախ տեղի է ունենում միևնույն գենների ընտանիքների ԴՆԹ հատվածների միջև: Այդպիսի օրինակ է հոտառական ընկալիչի գենների ընտանիքը, որը մասնակցում է Վոլֆ-Հիրշհորնի համախտանիշի զարգացմանը:
- (3) Ծնողական քրոմոսոմներում սուբմանրադիտակային ինվերսիաների պատճառով մեյոզի ընթացքում կարող են առաջանալ ինվերսիոն օղակներ մինչև 20 % դեպքերում (*Mol Cytogenet* 2018,11:20):

Հետաքրքիր է, որ ՄԴԴ-ով տառապող հիվանդների ~40 %-ի մոտ հայտնաբերվում են CNV-ներ, որոնք առկա են մաս առողջ ծնողներից մեկի մոտ: Գոյություն ունեն մի քանի հիպոթեզներ, որոնք բացատրում են այս երևույթը:

- Միկրոդելեցիա կրող քրոմոսոմային տեղամասին համապատասխան հոմոլոգ քրոմոսոմում հիվանդությունը պայմանավորող գենը կարող է ենթարկվել մուտացիայի:

- Երկու մուտացիաների մոդելը ենթադրում է, որ հիվանդը կրում է երկու՝ հայրական և մայրական CNV-ներ, մինչդեռ ծնողներից յուրաքանչյուրը կրում է մեկական CNV: Քանի որ երեխայի մոտ առկա են երկու CNV-ները, այդ պատճառով ախտաբանական նշանները դրսևորվում են:
- Քանի որ բազմաթիվ գեներ էքսպրեսիայի են ենթարկվում մոնո-գենային կամ դիգենային մեխանիզմով, ապա գեների տվյալ հավաքը (**Գլուխ 17**, մոնոալելային էքսպրեսիա) կարող է ունենալ դրական ազդեցություն ծնողական օրգանիզմի համար, սակայն հակադարձ կերպով դրսևորվել հիվանդ սերնդի մոտ:
- Ծնողական առանձնյակը կարող է ունենալ դելեցիա կամ դուպլիկացիա, սակայն մոզաիկության պատճառով ախտանիշները թույլ են կամ ընդհանրապես չեն դրսևորվում:

Միկրոդելեցիաների համախառնիշների օրինակներ են.

- Վոլֆ-Հիրշորնի համախտանիշ՝ del(4p16.3):
- Cri Du Chat համախտանիշ՝ del(5p15.2-p15.3):
- Վիլյամսի համախտանիշ՝ del(7q11.23):
- Անգելմանի/Պրադեր Վիլիի համախտանիշ՝ del(15q11-q13):
- Ռուբինշտեյն-Թեյքիի համախտանիշ՝ del(16p13.3):
- Միլլեր-Ֆիկերի համախտանիշ՝ del(17p13.3):
- Սմիթ-Մազենիսի համախտանիշ՝ del(17p11.2):
- Ժառանգական նեյրոպաթիա՝ del(17p11.2):
- ԴիՋորջի (CATCH 22) համախտանիշ՝ del(22q11.2):
- X շղթայակցված իխթիոզ՝ del(Xp22.3):
- Կալմանի համախտանիշ՝ del(Xp22.3):

ԴիՋորջի համախառնիշի օրինակն ավելի մանրամասն

ԴիՋորջի համախտանիշն առավել հաճախ հանդիպող միկրոդելեցիոն հիվանդություն է, որի հաճախականությունը պոպուլյացիայում կազմում է ~1:4.000: Նախկինում այս հիվանդությունը կոչվում էր CATCH22 (Cardiac abnormality, Abnormal face, Thymes aplasia, Cleft palate, Hypocalcemia/Hypoparathyroidism), քանի որ հիվանդների մոտ դիտվում են սրտի արատ, դիմային արատներ, ուրցագեղձի զարգացման խաթարում, վերին շրթունքի երկատում, հիպոկալցեմիա, հիպոպարաթիրոիդիզմ, որոնք առաջանում են 22q11.2 քրոմոսոմային տեղամասում ~3 Մնգ դելեցիայի հետևանքով: Այս տեղամասում գտնվում են 30-40 գեներ,

որոնց դեղեցիան մեկ քրոմոսոմում հանգեցնում է համախտանիշի զարգացմանը:

Քանի որ CATCH22-ն ԱՄՆ-ում ասոցացվում է նաև համանուն պատերազմական ֆիլմի և անելանելի իրավիճակի հետ, այս տերմինն այլևս չի կիրառվում հիվանդության ախտորոշման ժամանակ:

Կալմանի համախտանիշի օրինակն ավելի մանրամասն

Կալմանի համախտանիշը հազվադեպ հանդիպող հիվանդություն է, որի հաճախականությունը տղամարդկանց մոտ կազմում է 1:30.000, իսկ կանանց մոտ՝ 1:120.000: Հիվանդներին բնորոշ է հիպոգոնադոտրոպ հիպոգոնադիզմ, որի դեպքում դիտվում է անպտղություն հիպոթալամուսի կամ հիպոֆիզի կողմից սեռական զարգացումը կարգավորող հորմոնների քերարտադրության հետևանքով: Կալմանի համախտանիշով տառապող հիվանդների մոտ դիտվում է նաև հոտառության խաթարում՝ հիպոսմիա, ինչով առանձնանում են հիպոգոնադոտրոպ հիպոգոնադիզմի այլ դեպքերից: Հիվանդությունն առավել հաճախ առաջանում է X քրոմոսոմում տեղակայված *ANOS1* գենի մուտացիայի արդյունքում, որի հետևանքով չեն զարգանում հոտառական սոխուկները, ինչպես նաև խաթարվում է գոնադոտրոպին-ձերքագատող հորմոնի արտադրությունը:

12. Գեների հայտնաբերում և նկարագրում

Մարդու գենոմի սեքվենավորման ծրագրի ավարտից հետո հնարավոր դարձավ քարտեզավորել մարդու գեները: Սակայն գեների դասավորության մասին տեղեկատվությունը թույլ չի տալիս պարզել դրանց (մասնակիորեն) վնասման հետևանքները:

Մարդու գենոմն ունի բավականին մեծ չափ. այն կազմված է $\sim 3 \times 10^9$ նգ, ունի $\sim 3 \times 10^6$ սնիփեր և $1.9\text{--}2.2 \times 10^4$ սպիտակուց կոդավորող գեներ: Այսքան քիչ թվով գեները բավական են մարդու պես բարդ օրգանիզմի համար, քանի որ մեկ գենը կարող է հիմք ծառայել մեկից մինչև հարյուրավոր մոլեկուլային հատկանիշների ձևավորման համար (ՌՆԹ-ն և սպիտակուցները կարող են ենթարկվել տարբեր տիպի պրոցեսինգի տրանսկրիպցիայից և տրանսլյացիայից հետո): ԴՆԹ այն հատվածները, որոնք սպիտակուց չեն կոդավորում, կոչվում էին «ոչ պիտանի ԴՆԹ», որի ենթադրյալ դերը գեների պաշտպանությունն էր գեմաթունային գործոններից, օրինակ՝ ճառագայթումից: Ներկայումս դա արդիական չէ, քանի որ բացահայտվել է, օրինակ, փսևոգենների կարգավորիչ նշանակությունը, ինչպես նաև ցույց է տրվել, որ կորիզային ԴՆԹ-ի մեծ մասը տրանսկրիպցիայի է ենթարկվում ՌՆԹ տեսքով: Հետաքրքիր է, որ փսևոգենները կարևոր կարգավորիչ նշանակություն ունեն նաև քաղցկեղային բջիջներում (*Oncotarget* 2016; 7:28724-28735): ԴՆԹ ցանկացած հատվածից տրանսկրիպցվող ՌՆԹ-ն կտրատվում է, և պրոցեսինգի արդյունքում ձևավորվում են փոքր ՌՆԹ-ներ, որոնք կարգավորում են մի շարք բջջային գործընթացներ (*Curr Pharm Des* 2015, 21:5017-5028; *Carcinogenesis* 2017, 38:485-491; *Genes (Basel)* 2017; 8:E366):

Դիպարիկներ գեների բացահայտման «ավանդական» մոդելումները:

- Գլխավորապես կիրառվում էր Սենցերի սեքվենավորումը: Գեոմը կտրատվում էր միլիոնավոր հատվածների, որոնք կլոնավորվում էին և առանձին-առանձին սեքվենավորվում (shot gun-մեթոդ): Այնուհետև գեոմը վերակառուցվում էր վերածածկվող հատվածների միացմամբ կամ վերախմբավորմամբ: Այս մույն մոտեցումը կիրառվում է հաջորդ սերնդի սեքվենավորման ժամանակ, սակայն բացակայում է կլոնավորման փուլը, ինչպես նաև մշակվել են ավելի արդյունավետ համա-

կարգչային ծրագրեր տվյալների ստացման և վերլուծության համար: Երկու դեպքում էլ առկա է գենոմի կրկնվող հատվածների տեղայնացման խնդիր:

- ՌՆԹ մակարդակում վերլուծության իրականացումը գեների հայտնաբերման համար ավելի պարզ մոտեցում է, քանի որ գեներից տրանսկրիպցվող ՌՆԹ-ներն ունենում են պոլիադենիլացված պոչեր: Այսպիսի ՌՆԹ-ները քիրախավորվում էին և հետադարձ տրանսկրիպցիայի միջոցով ստանում համապատասխան ԴՆԹ հաջորդականությունը: Այս մոտեցման թերությունն այն է, որ ՌՆԹ-ն անկայուն է, և հաճախ հայտնաբերվում են միայն գեների հատվածները, որոնք կոչվում են էքսպրեսվող հաջորդականությունների նիշեր:

- Հայտնաբերված գեների ֆիզիկական քարտեզավորումը մեծ խնդիր էր մինչև «Մարդու գենոմ» ծրագիրը: Կարելի էր հայտնաբերել և նկարագրել գեները, սակայն գենոմում դրա ֆիզիկական տեղն անհնարին էր որոշել: Գեները հայտնաբերվում էին կամ էքսպրեսվող հաջորդականությունների նիշերով կամ էլ ամբողջությամբ կտրատված գենոմի վերլուծությամբ: Ուստի FISH մեթոդի մշակումը կարևոր ձեռքբերում էր քրոմոսոմներում գեների քարտեզավորման համար:

- Գենոմում գեների դիրքը որոշելու մեկ այլ մոտեցում էր մեյոզում ռեկոմբինացիաների կամ քրոսինգովերի վերլուծությունը: Այս մոտեցումն առաջին անգամ մշակվել է Թոմաս Մորգանի կողմից *Drosophila* պտղաճանճի գեների քարտեզավորման համար: Դրա հիմքում ընկած է այն, որ (1) քրոսինգովերն առաջանում է միևնույն քրոմոսոմային զույգի միջև, այլ ոչ թե տարբեր և (2) որքան ավելի մոտ են քրոմոսոմում տեղակայված գեները, այնքան ավելի պակաս է դրանց քրոսինգովերի հավանականությունը (ժառանգվում են միասին): Այս մեթոդի կիրառմամբ հնարավոր է պարզել գեների մոտավոր հեռավորությունը միմյանցից և դրանց հաջորդականությունը քրոմոսոմում: Գեների միջև հեռավորությունը նշում էին սանտիմորգանիտով (սՄ), որի երկարությունը կազմում է 1 Մմգ: Սակայն այս չափումը ճշգրիտ չէ ամբողջ գենոմի դեպքում, քանի որ քրոսինգովերն առավել հավանական է ԴՆԹ կրկնվող հատվածների միջև: Եթե գեների միջև հեռավորությունը կազմում է 1 սՄ, ապա մեկ սերնդում քրոսինգովերով միմյանցից անջատ ժառանգվելու հավանականությունը կազմում է 1 %: Այսպիսի քարտեզները կոչվում են գենետիկական քարտեզներ, որոնք թույլ են տալիս մոտավոր պատկերացում

կազմել գեների հերթականության վերաբերյալ, սակայն դրանք ճշգրիտ ֆիզիկական քարտեզ չեն:

- Ճառագայթային հիբրիդների մեթոդը նույնպես կիրառվում էր քրոմոսոմներում գեների հավանական դասավորությունը պարզելու համար: Այդ նպատակով մարդու մեկ քրոմոսոմային զույգ պարունակող համատերի և մարդու բջիջների հիբրիդը ճառագայթվում էր ռենտգենյան ճառագայթների բարձր դոզաներով, որի արդյունքում քրոմոսոմները կտրատվում էին 8-10 Մնգ հատվածների: Ճառագայթումից հետո մարդու և համատերի քրոմոսոմային ֆրագմենտներն արագ վերակցվում էին միմյանց հետ, որի արդյունքում առաջանում էին բարդ վերակառուցումներ: Այնուհետև այս բջիջները միաձուլվում էին համատերի չճառագայթված բջիջների հետ և կուլտիվացվում: Մեկ փորձի արդյունքում ստացվում էին 100-200 առանձին կլոններ, որոնցից յուրաքանչյուրը պարունակում էր հետաքրքրող մարդու քրոմոսոմի 20-60%-ը: Ժամանակի ընթացքում այս բջիջները կորցնում են մարդու քրոմոսոմները, սակայն կայուն են նախնական փուլում: Հիբրիդային բջիջները նկարագրվում են ըստ տվյալ քրոմոսոմին բնորոշ մարկերների պարունակության: Մեթոդի էությունն այն է, որ ճառագայթումից հետո մոտ գտնվող մարկերների միջև ընկած ԴՆԹ շղթայի կտրվածքներ ավելի հազվադեպ են առաջանում, ուստի այս մարկերները համատերի վերախմբավորված քրոմոսոմներում միմյանց մոտ են տեղակայվում, մինչդեռ հեռադիր մարկերներն առավել հաճախ հանդիպում են համատերի տարբեր քրոմոսոմներում: Ճառագայթային հիբրիդների քարտեզավորման մոտեցումը կիրառվում էր մինչև FISH մեթոդի մշակումը:

- Այն դեպքերում, երբ գենը հայտնաբերվում էր տրանսլոկացիայի արդյունքում, որի ժամանակ խաթարվում էր դրա ֆունկցիան, միաժամանակ որոշում էին գենոմում դրա տեղակայումը:

- Մեկ այլ տեսակի (օրինակ՝ մուկ) մոտ գենի հայտնաբերման և քրոմոսոմային մակարդակում դրա տեղակայման որոշումից հետո այդ գենը կարելի է վերաքարտեզավորել մարդու գենոմում համեմատական քարտեզավորման միջոցով:

13. Մուտագենեզ

Մարդու աուտոսոմային կոդավորող ԴՆԹ հաջորդականություններում մեկ նուկլեոտիդի մուտացիայի հավանականությունը յուրաքանչյուր սերնդում կազմում է $1.28-1.45 \times 10^{-8}$: Ընդ որում, պոպուլյացիայում մուտացիայի ամրապնդման հավանականությունը շատ փոքր է: Հետաքրքիր է, որ գենոմում մուտացիաներն ունեն անհավասարաչափ բաշխում: Տարբերվում են մաս հայրական և մայրական գենոմներով փոխանցվող մուտացիաների թիվը և դրանց կախվածությունը ծնողների տարիքից: Օրինակ՝ իսլանդացիների գենոմների սեքվենավորումը բացահայտել է, որ մոր տարիքին զուգընթաց սերնդին *փոխանցվող de novo* մուտացիաների քանակը յուրաքանչյուր տարի ավելանում է 0.37-ով, մինչդեռ հայրականի դեպքում՝ 1.51 մուտացիայով: Սա նշանակում է, որ 30 տարեկան ծնողներից ծնված երեխան միջինում կծառանգի 11 նոր մուտացիա մորից և 45 նոր մուտացիա հորից (*Nature*. 2017;549(7673): 519-522):

Մուտացիաների հաճախականությունը տարբերվում է մաս մեկ նուկլեոտիդի և նուկլեոտիդային հաջորդականությունների մակարդակներում: Այսպես, մեկ նուկլեոտիդի մակարդակում մուտացիաների հաճախականությունը կախված է 5'-3' հարակից նուկլեոտիդներից: Օրինակ՝ մարդու գենոմում մեթիլացված ցիտոզինի սպոնտան դեզամինացման արդյունքում ձևավորվում է թիմին, հետևաբար մուտացիաների հաճախականությունը ՅԳ դիմոկլեոտիդներում էականորեն բարձրանում է՝ համեմատած միջին գենոմային մակարդակի հետ: Դրան հակառակ՝ քրոմոսոմային տեղամասերի մակարդակում, որում ԴՆԹ երկարությունը հասնում է մի քանի միլիոն նուկլեոտիդային զույգի, մուտացիաների հաճախականության որոշիչ գործոնը ԴՆԹ ռեպլիկացիայի հաճախականությունն է: Այս դեպքում մուտացիաների հաճախականությունը կախված է լինում ԴՆԹ ռեպարացիայի համակարգերի ակտիվությունից և տեսակից: Կենդանի բջիջներում մուտացիաներ կարելի է մակածել ճառագայթմամբ կամ քիմիական գործոններով, ինչպես մաս կենսաբանական մուտագեններով: Մուտագեն ազդեցությամբ օժտված են իոնիզացնող և ոչ իոնիզացնող ճառագայթման տեսակները: *Իոնիզացնող ճառագայթումը* լիցքավորված կամ չեզոք մասնիկների ու քվանտների էլեկտրամագնիսական հոսքն է, որը, անցնելով մյուսի միջով, հանգեցնում է դրանում ատոմների կամ մոլեկուլների գրգռմանը և իոնիզացման

նը: Իոնիզացնող ճառագայթման էներգիան փոխանցվում է X և գամա ճառագայթների, բետա (բարձր արագությամբ էլեկտրոններ) և ալֆա (հելիումի ատոմի միջուկը) մասնիկների, պրոտոնների և ծանր այլ մասնիկների միջոցով: X և գամա ճառագայթները էլեկտրամագնիսական ալիքներ են, ինչպես և լույսը, սակայն ունեն ավելի բարձր էներգիա: Կախված ճառագայթման տեսակից և մասնիկներից՝ բջջային պատասխանն ու կենսաբանական էֆեկտները տարբերվում են: Ըստ մասնիկների տեսակի՝ տարբերում են ալֆա (դրական լիցքով մասնիկներ), բետա (էլեկտրոնների հոսք) և գամա (էլեկտրամագնիսական ալիքներ) ճառագայթներ: Ալֆա մասնիկներն առաջացնում են մեծ թվով իոններ, այսինքն՝ իոնիզացիայի բարձր գծային խտություն: Սա էլ պայմանավորում է խիստ արտահայտված կենսաբանական արդյունավետությունը, որը ~10 անգամ ավելին է, քան ռենտգենյան կամ գամա ճառագայթման ժամանակ: Համեմատած ալֆա մասնիկների հետ՝ բետա մասնիկներն ունեն ավելի մեծ թափանցելիություն մարդու հյուսվածքներում (մինչև 2.5 սմ): Անցնելով բջջի միջով՝ բետա ճառագայթներն արձակում են էներգիա՝ առաջացնելով շրջակա միջավայրի ատոմների գրգռում (էլեկտրոնների անցում էներգետիկ ավելի բարձր մակարդակի) կամ իոնիզացիա (էլեկտրոնների անջատում ատոմից): Այսպիսի ատոմներն անկայուն են, քիմիականորեն խիստ ռեակցիոնունակ և կոչվում են ռադիկալներ: Գամա ճառագայթումը, որպես կանոն, ուղեկցում է ալֆա և բետա ճառագայթմանը, քանի որ բնության մեջ գրեթե չեն հանդիպում միայն գամա ճառագայթներ արձակող ռադիոակտիվ տարրեր: Գամա ճառագայթներն իրենց բնույթով նման են լույսին, սակայն օժտված են ավելի բարձր էներգիայով և օդի միջով կարող են անցնել մեծ տարածություններ: Նեյտրոնների ճառագայթման ազդեցությունն ունի որոշակի տարբերություն, քանի որ այս մասնիկներն ունեն չեզոք լիցք և գլխավորապես ազդում են ջրածնի ատոմների, մասնավորապես պրոտոնների վրա:

Իոնիզացնող ճառագայթումը մակածում է բարդ, գլոբալ բջջային պատասխան՝ գեոմոմային անկայունություն, ինչպես ճառագայթված, այնպես էլ չճառագայթված բջիջներում («դիտորդի» էֆեկտ), որոնք ստանում են մոլեկուլային ազդակներ ճառագայթված բջիջներից: Դաճագայթմամբ մակածված իոնիզացումը կարող է ուղղակիորեն ազդել բջջի տարրեր մոլեկուլների վրա կամ անուղղակիորեն ազդել ջրի մոլեկուլների վրա՝ առաջացնելով ակտիվ ռադիկալներ: Ռադիկալները փո-

խազրում են հարևան մոլեկուլների հետ շատ կարճ ժամանակահատվածում, ինչի հետևանքով խզվում են քիմիական կապերը կամ տեղի է ունենում փոխազդող մոլեկուլների օքսիդացում: Ուղղակի ազդեցության էֆեկտները դրսևորվում են խոնիզացնող ճառագայթման և ԴՆԹ անմիջական փոխազդեցության հետևանքով:

Ոչ խոնիզացնող ճառագայթներն ունեն բավականաչափ էներգիա մոլեկուլներում ատոմների տատանողական շարժման մակաձման համար, սակայն դա բավական չէ էլեկտրոններն անջատելու համար: Այդպիսի ճառագայթման օրինակ են ձայնային ալիքները, տեսանելի լույսը և միկրոալիքները: Դճառագայթման կենսաբանական էֆեկտները մասնաժամանակն ակարագրված են « Գենետիկական բուժաբանության հիմունքներ» (Հովհաննիսյան Գ., 2016) գրքում:

Կենսաբանական մուրազենների խմբին են պատկանում տրանսպոզոնները, վիրուսները, բակտերիաները, լիպիդների օքսիդացման արգասիքները:

Տրանսպոզոնները գենոմի մոբիլ էլեմենտներ են, որոնք, ներկառուցվելով գենոմի տարբեր հատվածներում, կարող են առաջացնել մուտացիաներ, այդ թվում՝ քրոմոսոմային վերակառուցումներ: Վիրուսային ԴՆԹ-ն, ներմուծվելով գենոմի մեջ, ևս խախտում է գենների ֆունկցիաները: Որոշ բակտերիաներ, ինչպիսին է *Helicobacter pylori*-ն (*H. pylori*), առաջացնում են բորբոքային ռեակցիաներ, որի հետևանքով ձևավորված ակտիվ ռադիկալները մակաձում են ԴՆԹ վնասվածքներ՝ նվազեցնելով ԴՆԹ ռեպարացիոն համակարգի ակտիվությունը և բարձրացնելով մուտացիաների հաճախականությունը:

Տրանսպոզոնները կարելի է դասակարգել երկու խմբի՝ ԴՆԹ-տրանսպոզոններ և ռետրոտրանսպոզոններ: ԴՆԹ-տրանսպոզոնները տարածվում են գենոմում ԴՆԹ հատվածների կտրման և գենոմի այլ լուկուսում ներդրման մեխանիզմով: Ի տարբերություն ԴՆԹ-տրանսպոզոնների՝ ռետրոտրանսպոզոններն օգտագործում են ՌՆԹ-միջնորդավորված հետադարձ տրանսկրիպցիան, և տարածվում են գենոմում ԴՆԹ հատվածների կրկնապատկման և գենոմի այլ լուկուսում ներդրման մեխանիզմով: ԴՆԹ հատվածները կրկնապատկվում են դրանց կոմպլեմենտար ՌՆԹ սինթեզի և վերջինիս հետադարձ տրանսկրիպցիայի շնորհիվ ռեվերտազ ֆերմենտի մասնակցությամբ: Գենոմում տրանսպոզոնների հաճախակի հանդիպման և դրանց հաջորդականու-

թյունների միջև բարձր հոմոլոգիայի պատճառով հոմոլոգիական ռեկոմբինացիայի մեխանիզմով ռեպարացիայի փոխարեն տեղի է ունենում ոչ ալելային հոմոլոգիական ռեկոմբինացիա՝ մակածելով դելեցիաներ, դուպլիկացիաներ և ինվերսիաներ: Տրանսպոզացվող էլեմենտների *de novo* ինսերցիաները սեռական բջիջներում և/կամ վաղ սաղմնային զարգացման փուլում ժառանգվում են սերնդեսերունդ: *De novo* ռետրոտրանսպոզոնների ինսերցիաները կազմում են մարդու մոտ բոլոր մուտացիաների 0.3 %-ը: Տրանսպոզոնային ինսերցիաներ կարող են առաջանալ ինչպես գեների ինտրոնային հաջորդականություններում, այնպես էլ էքզոններում: Ինտրոններում տրանսպոզոնների ինսերցիան կարող է խաթարել գենի էքսպրեսիան ալտերնատիվ սպլայսինգի հավելյալ տեղամասերի ձևավորման հետևանքով: Ինտրոնային ինսերցիաները կարող են մակածել նաև իմ-ՆԹ-ի փոփոխություններ, որի հետևանքով ճնշվում է գենի էքսպրեսիան: Վիրուսներով մակածված մուտագենեզն իրականանում է բջջի գենոմի տարբեր տեղամասերում վիրուսային գենոմի ինսերցիայի միջոցով: Քրոնիկ հեպատիտ B-ի վիրուսով վարակված հիվանդների սոմատիկ բջիջներում դիտվում է տարբեր մուտագենային էֆեկտների հաճախականության բարձրացում: Հեպատիտ B-ի վիրուսը կարող է մակածել ԴՆԹ վնասվածքներ տարբեր մեխանիզմներով: Այդ մեխանիզմների թվին է պատկանում քրոմոսոմային անկայունության մակածումը վիրուսային ԴՆԹ ինտեգրմամբ տեր բջջի գենոմի մեջ: Երկրորդ մեխանիզմը պայմանավորված է հեպատիտ B-ի վիրուսի կողմից մակածված ինսերցիոն մուտացիաներով, որոնց հետևանքով ակտիվանում են տարբեր գեներ, և առաջանում են գենային մի շարք խաթարումներ: Երրորդ մեխանիզմը պայմանավորված է ինտեգրված վիրուսի գեների ակտիվացմամբ և սպիտակուցների անկանոն սինթեզով: Վիրուսային ԴՆԹ-ն, ինտեգրվելով բջջային գենոմի կարգավորիչ կամ կողավորող հատվածներում, կարող է մակածել գեների էքսպրեսիայի խաթարումներ և սպիտակուցների կառուցվածքի փոփոխություններ:

H. pylori-ն պատկանում է Գրամ-բացասական բակտերիաների խմբին, և առաջացնում է գաղութներ մարդկանց պոպուլյացիայի կեսից ավելիի ստամոքսի էպիթելում: *H. pylori*-ի ինֆեկցիայի ժամանակ առավել հաճախ հանդիպող հիվանդությունը քրոնիկ գաստրիտն է:

H. pylori-ն վնասում է ստամոքսի լորձաթաղանթը՝ առաջացնելով բորբոքում և ինունային պատասխան, ինչի հետևանքով էլ մակածվում է

նաև էպիթելային բջիջների ապոպտոզ: Բորբոքային պատասխանը հանգեցնում է նեյտրոֆիլների կողմից մեծ թվով ազատ ռադիկալների առաջացմանը, որոնք վնասում են ստամոքսի էպիթելային բջիջների ԴՆԹ-ն, մինչդեռ իմունային պատասխանը TH1 ցիտոկինների (ինչպիսիք են TNF- α և IFN- γ) մասնակցությամբ մակածում է նաև ապոպտոզ:

Մուտագենեզի պատճառ կարող են լինել նաև էնդոգեն գործոններով մակածված ԴՆԹ վնասվածքները: Էնդոգեն վնասվածքների մեծ մասն առաջանում է թթվածնի ազատ ռադիկալների կամ էնդոգեն մեթիլացնող գործոնների ազդեցությամբ, ԴՆԹ մոլեկուլում թույլ կապերի խախտման, կամ ԴՆԹ ռեպլիկացիայի սխալների պատճառով: Լիպիդների պերօքսիդացումն առաջանում է բջջաթաղանթի լիպիդների և ազատ ռադիկալների փոխազդեցության հետևանքով: Մուտագենային և քաղցկեղածին հատկություններով օժտված է պոլիչիագեցած ճարպերի պերօքսիդացման արգասիք մալոնդիալդեհիդը: Փոխազդելով ԴՆԹ-ի հետ՝ մալոնդիալդեհիդն առաջացնում է ադուկտներ դեզօքսիադենոզինի և դեզօքսիգուանոզինի հետ, և ձևավորվում է պիրիմիդոպուրին: Մալոնդիալդեհիդ-ԴՆԹ-ադուկտները ցուցաբերում են մուտագենային հատկություններ բակտերիաների և կաթնասունների բջիջներում:

Քիմիական մուտագենեզն ուսումնասիրում է տարբեր կառուցվածք ունեցող քիմիական միացությունների ունակությունն առաջացնելու մուտացիաներ, ինչպես նաև դրանց մուտագեն էֆեկտների կախվածությունը կոնցենտրացիայից ու ազդեցության տևողությունից: Գնահատվում են նաև մակածված մուտացիաների տեսակները մուլիեոտիդների, գենների, ԴՆԹ-ի և քրոմոսոմների մակարդակներում:

Քիմիական մուտագենեզը պարտադիր կիրառվում է դեղերի, սննդային բաղադրիչների, ըմպելիքների և ծխախոտի, նաև մարդու համար շրջակա միջավայրի աղտոտիչների մուտագեն ռիսկի գնահատման նպատակով: Քիմիական մուտագենեզը կիրառվում է նաև «առաջատար» գենետիկայում (forward genetics)՝ շարժվելով ֆենոտիպից դեպի գենոտիպ:

Քերենք օրինակներ:

(1) Քիմիական մուտագենով մկների մոտ ուռուցքների մակածում Բուրկիտի լիմֆոմայի մոդելի ստացման նպատակով:

(2) Արտաքրոմոսոմային ամպլիֆիկացված ԴՆԹ կրող ուռուցքային բջիջների ստացում:

(3) Կարիոտիպի էվոլյուցիայի ուսումնասիրություն:

Քիմիական միացությունների հավանական մուտագենության գնահատման համար կիրառվում են մոդելային տարբեր համակարգեր կամ թեստ-մարտկոցներ (յուրաքանչյուրում կարելի է ստանալ մեկ կենսաբանական վերջնադյունք): Նոր միացությունների մուտագենության գնահատման սկզբնական փուլում վերլուծվում է մակաձված կետային մուտացիաների հաճախականությունը բակտերիալ թեստ-մոդելներում: Այնուհետև ուսումնասիրվում են կետային մուտացիաների և քրոմոսոմային աբեռացիաների հաճախականությունները կենդանիների և մարդու բջիջների կիրառմամբ *in vitro*: Մուտագենության գնահատման վերջնական փուլերում կիրառվում են կենդանիների *in vivo* մոդելներ, որից հետո կարելի է ընտրել համապատասխան միացությունը և ուսումնասիրել դրա ազդեցության մեխանիզմները: Մուտագենությունը կարելի է գնահատել նաև սեռական բջիջներում, ինչը թույլ է տալիս բացահայտել տվյալ մուտագենի ժառանգական մուտացիաներ մակաձելու ռիսկը: Նման թեստերն իրականացվում են միայն այն դեպքում, երբ առկա են տվյալներ, որ սեռական օրգանների հյուսվածքները հասանելի են ուսումնասիրվող մուտագենի համար: Անուղղակի ազդեցությամբ մուտագենների ակտիվությունը դրսևորվում է մետաբոլիզացումից կամ կենսափոխարկումից հետո: Այդպիսի միացությունների թեստավորման ժամանակ կիրառվում են ցիտոքրոմային ֆերմենտներ: Մուտագեն էֆեկտը կարող է փոփոխվել նաև երկու տարբեր միացությունների համատեղ կիրառման դեպքում: Անտագոնիզմի դեպքում երկու քիմիական գործոնների ազդեցության էֆեկտն ավելի թույլ է, քան միմյանցից անկախ գործող քիմիական միացությունների ազդեցության էֆեկտների գումարը: Սիներգիզմի դեպքում ուսումնասիրվող միացությունների համատեղ ազդեցության գումարային էֆեկտը գերազանցում է առանձին ազդած միացությունների էֆեկտների գումարը: Ադիտիվ փոխազդեցության ժամանակ հետազոտվող քիմիական միացությունների ազդեցության էֆեկտը հավասար է այդ միացությունների առանձին ազդեցությունների գումարին:

Գենաթուրմաբանական թեստերը լայնորեն կիրառվում են աշխարհի տարբեր լաբորատորիաներում, մասնավորապես դեղագործական ոլորտում, սննդային արդյունաբերության, շրջակա միջավայրի աղտոտվածության, պեստիցիդների, շաքարման միջոցների թեստավորման նպատակով և այլն:

Ներկայումս բացակայում են այնպիսի *in vitro* մոդելներ, որոնց միջոցով ստացված արդյունքները հնարավոր կլինեին ուղղակիորեն արտապատկերել *in vivo* համակարգում: *In vitro* մոդելներում առկա են մի քանի սահմանափակումներ՝

- մարդու օրգանիզմին բնորոշ մետաբոլիկ պրոցեսների բացակայություն,
- տոքսիկոլոգիականության բացակայություն,
- գերզգայնություն,
- երբեմն կիրառվում են բջջային գծեր, որոնք թույլ չեն տալիս կանխատեսել թիրախ օրգանում/հյուսվածքում գենաթունային էֆեկտները,
- կրկնվող դրզաներով մշակման ժամանակ առաջացած մուտագեն էֆեկտները թիրախ օրգաններում կապված չեն տվյալ նյութի կիրառման հյուսվածքի հետ (օրինակ՝ մաշկ, մազեր):

Ստանդարտ թեստ-մարտկոցը ներառում է.

1. Էյմսի բակտերիալ թեստը,
2. մկան լիմֆոմայի բջիջներում գենային մուտացիաների գնահատման թեստն *in vitro*,
3. կրծողների և/կամ մարդու սոմատիկ բջիջներում քրոմոսոմային աբեռացիաների կամ միկրոկորիզային թեստերն *in vitro*,
4. կրծողների ոսկրածուծի բջիջներում քրոմոսոմային աբեռացիաների կամ միկրոկորիզային թեստերն *in vivo*:

Այս թեստերը թույլ են տալիս կանխատեսել մարդու համար հավանական մուտագենության ռիսկը (ներառյալ չափաբաժինները):

Մուտագենության թեստերը կիրառվում են նաև մուտագենների ազդեցությանը ենթարկվող մարդկանց մոտ գենաթունային կամ կանցերոգենության ռիսկի գնահատման համար, օրինակ՝

- մասնագիտական ազդեցության դեպքում (հակաքաղցկեղային միջոցների հետ առնչվող բուժանձնակազմ, ռադիոլոգներ, ատոմակայանների աշխատակիցներ և այլն),
- ճառագայթմանն առնչվող պատահարների (Չեռնոբիլ, Ֆուկուշիմա և այլն) դեպքում,
- ճառագայթային կամ քիմիոթերապիայից հետո:

Այսպիսի մարդկանց մոտ կլոնային և ոչ կլոնային քրոմոսոմային աբեռացիաների մակարդակներն արյան լիմֆոցիտներում բարձր են լի-

նում ողջ կյանքի ընթացքում, ինչը կախված է նաև ստացած դոզայից: Մարդու համար կարճաժամկետ գենաթունային ռիսկի գնահատման նպատակով կիրառվում են առանձին բջիջների ժել-էլեկտրոֆորեզն (ԴՆԹ-կոմետ) ու միկրոկորիզային թեստը, իսկ քրոնիկ ազդեցության դեպքում՝ քրոմոսոմային աբեռացիաների թեստը ծայրամասային արյան լիմֆոցիտներում:

Ինչպե՞ս են քիմիական մուտագեններն ազդում:

Մուտագենների էֆեկտները կախված են.

- կառուցվածքից. նման կառուցվածք ունեցող միացություններն ունեն միանման գենաթունային էֆեկտ,
- չափաբաժնից (դոզա - էֆեկտ),
- ազդեցության տևողությունից,
- անհատական կամ տեսակային զգայնությունից (ԴՆԹ ռեպարացիայի էֆեկտիվության տարբերություն),
- կենսափոխարկման փուլերի ակտիվությունից, որի ժամանակ կենսաբանորեն ինակտիվ կամ ցածր ակտիվություն ունեցող միացություններից առաջանում են մուտագեն միացություններ,
- այլ միացության (կոմուտագեն կամ հակամուտագեն) հետ փոխազդեցության տիպից:

14. Տեռատողոգիս

Տեռատողոգիան ուսումնասիրում է ֆիզիոլոգիական և անատոմիական այն արատները, որոնք առաջանում են սաղմի կամ պտղի վրա արտաքին միջավայրի գործոնների ազդեցության պայմաններում: Սակայն տեռատողոգիան չի սահմանափակվում միայն բնածին արատների ուսումնասիրությամբ, այլ նաև հետազոտվում են օրգանիզմի զարգացման տարբեր փուլերի, այդ թվում՝ սեռահասունության ընթացքում առաջացած խաթարումները: 1959 թ. Ջիմ Վիլսոնը առաջ քաշեց փորձարարական տեռատողոգիայի վեց հիմնական սկզբունքները:

1. Տեռատոգեն գործոնի նկատմամբ զգայնությունը կախված է էմբրիոնի գենոտիպից և միջավայրի բացասական գործոնների հետ նրա փոխազդեցության պայմաններից: Հետաքրքիր է, որ միևնույն տեռատոգեն գործոնը կարող է տարբեր կերպ դրսևորվել տարբեր տեսակների մոտ: Օրինակ՝ մկներն ու առնետները ռեզիստենտ են մարդու համար տեռատոգեն հանդիսացող թալիդոմիդ դեղամիջոցի նկատմամբ:

2. Տեռատոգեն գործոնի նկատմամբ զգայնությունը տարբերվում է էմբրիոնի զարգացման տարբեր փուլերում: Գոյություն ունեն տեռատոգենեզի նկատմամբ առավել զգայուն էմբրիոնալ փուլեր:

3. Տեռատոգեն գործոններն ազդում են զարգացող բջիջների և հյուսվածքների վրա իրենց բնորոշ կերպով (մեխանիզմով)՝ մակածելով դրանց զարգացման ախտաբանական իրադարձությունների սպեցիֆիկ հաջորդականություններ:

4. Բացասական գործոնների տեռատոգեն էֆեկտները կախված են այդ գործոնի բնույթից (ֆիզիկական կամ քիմիական): Էմբրիոնալ հյուսվածքների հասանելիությունը տեռատոգեններին ունի առանցքային նշանակություն տեռատոգեն էֆեկտի դրսևորման համար:

5. Տեռատոգենների ազդեցությամբ մակածված զարգացման խաթարումները չորսն են՝ մահ, տճություններ, թերզարգացում և ֆունկցիոնալ խաթարումներ: Տեռատոգենեզի նկատմամբ զգայուն օրգանիզմների էմբրիոնները բացասական գործոնի ազդեցությամբ, որպես կանոն, զարգացման վաղ փուլերում մահանում են, մինչդեռ ռեզիստենտ օրգանիզմների դեպքում առաջանում են էմբրիոնալ զարգացման տարբեր խաթարումներ:

6. Չարգացման խաթարումների հաճախականությունը կախված է չափաբաժնից, ինչը կարող է չդրսևորվել կամ էլ հանգեցնել մահվան:

Այս վեց սկզբունքները կազմում են փորձարարական տեռատոլոգիայի հիմունքները:

Տեռատոգեն էֆեկտ կարող են ունենալ.

- Դեղերը (նաև մոր հիվանդության բուժման նպատակով կիրառված): Առավել հայտնի օրինակ է Թալիդոմիդ (վաճառքում Կոնտարգան) դեղամիջոցը, որը նշանակվում էր հիվանդներին որպես հանգստացնող միջոց: Ներկայումս հայտնի է, որ այն նաև վասկուլյար էնդոթելային աճի գործոնի (*VEGF*) արգելակիչ է: Հղի կանանց կողմից այս դեղամիջոցի ընդունման հետևանքով 1960-ական թթ. Եվրոպայում ծնվել էր տարբեր տեռատոմաներով (տարբեր հյուսվածքներից կազմված ուռուցքներ) 10.000 երեխա: Տեռատոգեն ակտիվություն ունեն նաև ցիտոստատիկ դեղամիջոցները, անդրոգեն հորմոնները, վիտամին A-ի ամանցյալները, ամինոգլիկոզիդային հակաբիոտիկները և այլն:

- Մոր հիվանդությունները (օրինակ՝ դիաբետ, ֆենիլկետոնուրիա և այլն):

- Վիրուսային վարակներ (կարմրուկ, ջրծաղիկ, զիկա վիրուս և այլն):

- Ճառագայթում (տեռատոգեն էֆեկտը գլխավորապես պայմանավորված է ազատ ռադիկալներով): Ճառագայթման տեռատոգեն էֆեկտներն առավել սուր են դրսևորվում, եթե ճառագայթումը տեղի է ունենում սաղմի զարգացման վաղ փուլերում: Դեռևս լիովին պարզաբանված չեն ճառագայթման տեռատոգեն չափաբաժինների սահմանները: Հետաքրքիր է նաև այն հարցը, թե ճառագայթումից հետո ինչու են լեյկեմիաները զարգանում ավելի արագ՝ համեմատած ուռուցքների հետ:

- Դեղանյութեր/քնրամիջոցներ (ալկոհոլային էմբրիոպաթիաներ և ալկոհոլային համախտանիշներ, ծխախոտ և այլն):

- Մեխանիկական գործոններ (ամնիոնի վնասվածքներ, դիսմելիաներ՝ վերջույթների հողային վնասվածքներ, պորտալարի կառուցվածքային խաթարումներ):

Հղիության առաջին 2 շաբաթների ընթացքում կարող են զարգանալ մոնոզիգոտ երկվորյակներ, սակայն այս ընթացքում վերը նշված արտաքին գործոնների ազդեցության դեպքում խաթարումներ ունեցող սաղմի զարգացումը դադարում է: Սա կոչվում է «ամեն ինչ, կամ ոչինչ» կանոն: Երբ սաղմը հղիության 3-8 շաբաթական փուլում ենթարկվում է

տեռատոգեն գործոնների ազդեցությանը, առաջանում են օրգանների զարգացման սուր խաթարումներ, քանի որ օրգանոգենեզի այս փուլը խիստ զգայուն է: Հղիության ավելի ուշ փուլերում տեռատոգեն դրսևորումներն ավելի թույլ են, քանի որ տեռատոգենեզում ավելի փոքր թվով հյուսվածքներ/օրգաններ են ներգրավված լինում:

Բնածին արատների (նորածիների 4 %-ը) շարքում տեռատոգեն էֆեկտների մասնաբաժինը կազմում է ~7 %: Ստորև բերված աղյուսակում ներկայացված են տարբեր գործոնների մասնաբաժինները բնածին արատների առաջացման դեպքում:

Արատի պատճառ	Մասնաբաժին (%)
քրոմոսոմային աբեռացիաներ	5-6
հայտնի էկզոգեն պատճառներ	7
մոնոգեն հիվանդություններ	8
բազմագործոն ազդեցություն	25
անհայտ պատճառներ	54

Հարկ է նշել, որ ICSI-ի (արդյունավետությունը՝ 20 ծնունդ 100 ցիկլից, վիժումներ՝ ~15 %, սաղմի կորուստ վաղ փուլերում խաթարումների հետևանքով՝ >50 %) տեռատոգեն էֆեկտների մասին տեղեկություններ դեռևս բացակայում են:

Տեռատոգեն էֆեկտի կրկնման ռիսկը գրեթե բացակայում է հաջորդ հղիության դեպքում, եթե բացահայտվել են տեռատոգենեզի պատճառ հանդիսացող գործոնի դոզա-էֆեկտ կապը և ազդեցության մեխանիզմը:

15. Գեմային թերապիա

Գեմային թերապիայի սահմանումը

Սոմատիկ բջիջների մեջ ԴՆԹ թիրախավորված ներմուծումն է տվյալ օրգանիզմի հիվանդության բուժման նպատակով (երկրների մեծ մասում արգելված է սեռական բջիջների գեմային թերապիան): Մարդու մոտ գեմային թերապիայի առաջին փորձն իրականացվել է 1989 թ. ԱՄՆ-ում գլխի և պարանոցի կարցինոմայով հիվանդների բուժման նպատակով:

Գեմային թերապիան սահմանափակվում է անհատով և նրա բուժմամբ, հետևաբար տարբերվում է եվգենիկայից: Գեմային թերապիայի նպատակն է գեոմոմում առաջացած սխալների ուղղումը՝ հիվանդի մոտ կոնստիտուցիոնալ կամ ձեռք բերված հիվանդությունների բուժման համար:

Բջջի մեջ օտար ԴՆԹ ներմուծման համար կիրառվում են գենետիկական ճարտարագիտության մեթոդները: Սեռական բջիջներում մնան խմբագրման միջոցով կարելի է հետաքրքրող հատկանիշը դարձնել ժառանգական (օրինակ՝ լաբորատոր տրանսգեն մկների գծերում կանաչ ֆլյուորեսցենտ սպիտակուցի էքսպրեսիան): Այդ նպատակով կիրառվում են մոլեկուլային վեկտորներ, որոնք կարող են ներմուծվել բջջի մեջ կենսաբանական, ֆիզիկական կամ քիմիական մեթոդներով:

Գեմային թերապիայի տարբեր մոտեցումների կիրառմամբ կլինիկական փորձարկումների մասին տեղեկատվությունը հասանելի է հետևյալ հղումով՝ <http://www.abedia.com/wiley/index.html>: Ուսումնասիրությունների մեծ մասն իրականացվել է ԱՄՆ-ում, և դրանց հիմնական մասում կիրառվել են վիրուսային վեկտորներ:

Գեմային թերապիայի հիմնական թերություններն են.

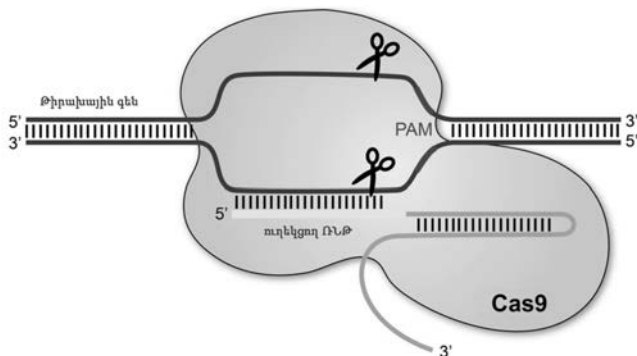
- հայտնի վեկտորների ընդհանուր ցածր էֆեկտիվությունը,
- անհրաժեշտ է թիրախավորել միլիարդավոր բջիջներ,
- «թերապևտիկ ԴՆԹ» ոչ ճշգրիտ ներմուծումը ռեցիպիենտ բջիջների գեոմոմում,
- թանկարժեք բուժման մեթոդ է,
- պետք է զուգակցել տվյալ հիվանդության բուժման ստանդարտ մեթոդների հետ:

Առավել հաճախ գենային թերապիայի թիրախ են քաղցկեղային հիվանդությունները: Սակայն ԱՄՆ-ում և Եվրոպայում իրականացված քաղցկեղի գենային թերապիայի ~3.000 փորձարկումներից կիրառման թույլտվություն է ստացել միայն 4-ը: Այս արդյունքը զարմանալի չէ և նման է դեղամիջոցների մշակման գործընթացին, որի ժամանակ հազարավոր սինթեզված միացություններից կլինիկական փորձարկումների փուլ է հասնում 1-5 միացություն: Ներկայումս մշակվել են *in silico* մեթոդներ, որոնք թույլ են տալիս կառուցվածք-ակտիվություն կապերի վերլուծության շնորհիվ նվազեցնել սինթեզվող միացությունների և դրանց փորձարկումների քանակը: Այս մոտեցումը կիրառվում է նաև գենային թերապիայի ծրագրերի մշակման ժամանակ, ինչը թույլ է տալիս կանխատեսել մոլեկուլային գործիքների համապատասխանությունը թիրախներն ու ոչթիրախային էֆեկտի հավանականությունը:

2019 թ. ԱՄՆ-ում կլինիկական նպատակներով կիրառման թույլտվություն է ստացել Ջոլգենամա (*Onasemnogene abeparvovec*) գենաթերապիայի դեղամիջոցը (մեկանգամյա օգտագործման գինը՝ \$2.125 մլն), կիրառվում է ողնուղեղային մկանային ստորոֆիայի ժամանակ (*SMN1* գենի մուտացիա): ԱՄՆ-ում իրականացվող գենային թերապիայի փորձարկումների վերաբերյալ լիարժեք տեղեկություններ կարելի է ստանալ հետևյալ հղումով՝ <https://clinicaltrials.gov/search?term=%22gene+therapy%22>: 2019 թ. սկզբից իրականացվում է ~930 կլինիկական փորձարկում, իսկ 2019 թ. վերջին այդ թիվը կանցնի 1.000-ը: Ենթադրվում է, որ CRISPR-Cas9 համակարգը կխթանի այդ գործընթացը:

CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-CRISPR Associated protein 9) համակարգը գենոմի խմբագրման տեխնոլոգիա է, որը հիմնված է բակտերիաներում գործող «խմուռային համակարգի» մեխանիզմի վրա: Բակտերիայի բջիջն (օրինակ՝ *Streptococcus pyogenes*) օգտագործում է CRISPR-Cas9 համակարգը օտարածին ԴՆԹ-ն կտրատելու նպատակով: Իր բարձր սպեցիֆիկության շնորհիվ այն կարելի է կիրառել ԴՆԹ ցանկացած հաջորդակա-նության թիրախավորման նպատակով: Սակայն թիրախից դուրս էֆեկտները, որոնք հասցվել են նվազագույնի կամ բացակայում են, մույնպես հնարավոր են: Սեքվենավորման միջոցով ստացված բազմաթիվ տվյալների հիման վրա ստեղծվել են մարդու և այլ օրգանիզմների գենոմների համար բարձր սպեցիֆիկությամբ և արդյունավետությամբ վալիդացված CRISPR-Cas9 գրադարաններ, որոնք թիրախավորում են

ցանկացած գեն (նկար 17): Հայաստանում CRISPR-Cas9 համակարգն առաջին անգամ ներդրվել և կիրառվել է ԵՊՀ գենետիկայի և բջջաբանության ամբիոնում՝ սկսած 2016 թվականից: CRISPR-Cas9 համակարգի միջոցով կարելի է իրականացնել բարձր սպեցիֆիկությամբ նոքաութ (գենի անջատում) կամ նոքին (նուկլեոտիդային հաջորդականության ներմուծում), ինչպես նաև կարգավորել գեների էքսպրեսիան՝ առանց ԴՆԹ կամ ՌՆԹ նուկլեոտիդային հաջորդականության փոփոխության:



Նկար 17. CRISPR-Cas9 համակարգի միջոցով գենոմային ԴՆԹ հաջորդականության քիրախավորում (<https://ep.bmj.com/content/101/4/213>): PAM – պրոտոսպեյսերին կից հաջորդականություն (protospacer adjacent motif):

Բերենք չհաջողված որոշ մոտեցումների օրինակներ:

- Ցիստիկ ֆիբրոզով (*CFTR* գենի մուտացիա) հիվանդների բուժում նորմալ *CFTR* գեն պարունակող աէրոզոլով: Ներկայումս մշակվել են ոչ-վիրուսային վեկտորներ և մանուկրիչներ, որոնց կիրառմամբ խոստումնալից արդյունքներ են ստացվել բջջային կուլտուրաներում և կենդանիների մոդելներում:
- Հանքինգթոնի հիվանդությամբ տառապող հիվանդների գլխուղեղի բջիջներում նյարդապաշտպանիչ գեների ներմուծում:
- Լի-Ֆրաումենի համախտանիշով (բազմակի ուռուցքների առաջացում վաղ հասակում *p53* գենի բնածին մուտացիայի հետևանքով) տառապող հիվանդների բուժում՝ նորմալ *p53* գենի ներարկմամբ: Առաջարկված մոտեցումը փորձարկվել էր մեկ հիվանդի մոտ, որը ստացել էր Ադվեքսին (*contusogene ladenovec*) վեկտորային դեղամիջոցը 5 ամիս շարունակ: Այս բուժումը չէր ստացել հաստատում, քանի որ դեղամիջոցն արտադրող ընկերությունը չէր տրամադրել բավարար հիմնավոր-

րում հիվանդի համար դեղամիջոցի արդյունավետության կամ ներարկման տիպի մասին, ինչպես նաև առաջացել էին դրա անվտանգության և սեռական բջիջներին փոխանցման հնարավոր ռիսկի վերաբերյալ անհանգստություններ:

- Լեբերի բնածին կուրությամբ տառապող հիվանդների աչքի ցանցաթաղանթի մեջ *RPE65* գենի ներարկում, ինչն ունեցել էր կարճատև դրական արդյունք որոշ հիվանդների մոտ, սակայն լիովին չի պաշտպանում ցանցաթաղանթը հետագա վնասումից:

Չնայած նրան, որ գենային թերապիայի արդյունավետության վերաբերյալ սպասումները լիովին չեն արդարացվել, տարբեր գենների ֆունկցիայի մասին տեղեկատվությունն ունի կիրառական նշանակություն այլ թերապիաների համար:

Օրինակներ.

- Ագրեսիվ տարիքային թաց մակուլյար դեգեներացիան (կուրություն՝ նեովասկուլյարիզացիայի արդյունքում) բուժվում է վասկուլյար-էնդոթելային աճի գործոնի (*VEGF*) արգելակման շնորհիվ (Ռանիբիգումար):

- *CFTR* գենում *G551D* մուտացիա (նաև ~38 այլ մուտացիաների դեպքում) կրող ցիստիկ ֆիբրոզով հիվանդների բուժման նպատակով կիրառվում է Կալիդեկո (*Ivacaftor*) դեղամիջոցը, որը թույլ է տալիս հիվանդներին ապրել լիարժեք կյանքով:

- Ողնուղեղային մկանային ատրոֆիա. հիվանդների 90 %-ը կրում է հոմոզիգոտ դելեցիա *SMN1* գենում, և ֆենոտիպային դրսևորումը կախված է *SMN2* գենի կրկնօրինակների քանակից, որի էքսպրեսիան կարելի է ստիմուլացնել վալպրոյաթթվի միջոցով: Այս հիվանդների մոտ դիտվում է ախտանիշների ընկճում վաղ բուժման դեպքում:

15.1. Քաղցկեղի գենային թերապիա

Աշխարհի բոլոր գենաթերապևտիկ փորձարկումների ավելի քան 60 %-ը իրականացվում է քաղցկեղային հիվանդությունների բուժման նպատակով: 2003 թ. Չինաստանում կոմերցիոն վաճառքի համար հաստատվեց Գենիդիցինը՝ առաջին հակաքաղցկեղային գենաթերապևտիկ դեղամիջոցը, որը ռեկոմբինանտ *p53* գեն պարունակող ադենովիրուսային վեկտոր (*Adp-53*) է: *p53* սպիտակուցը տրանսկրիպցիայի գործոն

է, որն ակտիվացնում է ցիկլին-կախյալ կինազների արգելակիչ *p21* գենի էքսպրեսիան: *p21* սպիտակուցը կապվում է արգելակում է ցիկլին E/cdk2 և ցիկլին A/cdk2 կոմպլեքսները, ինչի արդյունքում արգելակվում է բջջային ցիկլը: *p53*-ը կարգավորում է մասն ապոպտոզի ներբջջային և արտաբջջային ուղիները, աուտոֆագիան և սենսենսը: Քաղցկեղների ավելի քան 50 % դեպքերում *p53* գենը կրում է ապասկտիվացնող մուտացիա, մինչդեռ դրա ֆունկցիոնալ կրկնօրինակի ներմուծումը բջիջներ 90-96 % հիվանդների մոտ հանգեցնում է հակաքաղցկեղային թերապիայի նկատմամբ դրական պատասխանի:

ԱՄՆ-ում կլինիկական նպատակներով կիրառվում է 4 հակաքաղցկեղային գենաթերապևտիկ միջոց: 1. Իմլիջիցը (*talimogene laherparepvec*) կիրառվում է անվիրահատելի մելանոմայի բուժման նպատակով: Ակտիվ գործոնը գենամոդիֆիկացված օնկոլիտիկ վիրուսն է, որ ստացվել է հերպես վիրուսից (*herpes simplex virus type 1*): Ներարկվում է ուռուցքային հյուսվածքի մեջ, որտեղ բազմանալով սինթեզվում է գրանուլոցիտային-մակրոֆագային իմունախթանիչ գործոն: Ուռուցքային բջիջների մահանալու արդյունքում այս գործոնը գրավում է իմունային համակարգի բջիջները, որոնք գրոհում են ուռուցքի բջիջները:

2. Կիմրիան (*tisagenlecleucel*) կիրառվում է երեխաների և մինչև 25 տարեկան անհատների մոտ սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի և խոշոր B-բջջային լիմֆոմայի բուժման նպատակով: Ակտիվ գործոնը բուժվող հիվանդի մոդիֆիկացված T-լիմֆոցիտներն են, որոնք անջատվում են հիվանդի արյունից, մոդիֆիկացվում լենտիվիրուսային վեկտորի միջոցով և ներարկվում հիվանդին: Մոդիֆիկացված բջիջներն ունեն քիմերային հակածնային ընկալիչ: Ընկալիչի շնորհիվ լիմֆոցիտները կարողանում են ճանաչել և փոխազդել քաղցկեղային բջիջների մեմբրանին գտնվող CD19 սպիտակուցի հետ, ինչի շնորհիվ հիվանդի իմունային համակարգը կարողանում է ոչնչացնել քաղցկեղային բջիջները:

3. Պրովենց (*sipuleucel-T*): Կիրառվում է շագանակագեղձի ագրեսիվ քաղցկեղի բուժման նպատակով: Ակտիվ գործոնը բուժվող հիվանդից անջատված և *ex vivo* մոդիֆիկացված հակածին ներկայացնող բջիջներն են, որոնք կրում են շագանակագեղձի թթվային ֆոսֆատազի և գրանուլոցիտային-մակրոֆագային իմունախթանիչ գործոնի միաձուլված կոմպլեքս: Մոդիֆիկացված բջիջները ակտիվացնում են հիվանդի T-լիմֆոցիտները, ինչի շնորհիվ իմունային համակարգը կարողանում է ճանաչել և ոչնչացնել քաղցկեղային բջիջները:

4. Յեակարտա (*axicabtagene ciloleucel*): Կիրառվում է հակաքաղցկեղային թերապիայի նկատմամբ կայուն ոչ Հոջկինյան լիմֆոմաների բուժման նպատակով: Ակտիվ գործոնը բուժվող հիվանդից անջատված և ex vivo մոդիֆիկացված T-լիմֆոցիտներն են: Ազդեցության մեխանիզմը քաղցկեղային բջիջների CD19 մեմբրանային սպիտակուցի թիրախավորման ու իմունային համակարգի կողմից դրանց ոչնչացման մեջ է:

Հարկ է նշել, որ քաղցկեղների դեպքում գենային թերապիայի կիրառումը խիստ սահմանափակվում է քաղցկեղներին բնորոշ բարձր գենոմային անկայունությամբ և մուտացիաների բազմազանությամբ: Մուտացիաների արդյունքում յուրաքանչյուր քաղցկեղ ունենում է իրեն բնորոշ գենոտիպ, հետևաբար յուրաքանչյուր քաղցկեղի արդյունավետ բուժման նպատակով անհրաժեշտ է հայտնաբերել և թիրախավորել հիվանդությունը խթանող սպիտակուցները: Այս մոտեցումը կիրառվում է բացահայտված մուտացիաների վալիդացման ժամանակ:

16. Էպիգենետիկա

Էպիգենետիկան (հունարեն՝ *επι* – վեր) ուսումնասիրում է գեների էքսպրեսիայի փոփոխությունները, որոնք պայմանավորված չեն ԴՆԹ նուկլեոտիդային հաջորդականության փոփոխությամբ: Էպիգենետիկական էֆեկտները կարող են մակածել բջջային գործընթացներ, որոնք իրենց հերթին կարող են դրսևորվել տվյալ անհատի ֆենոտիպում:

ԴՆԹ մոդիֆիկացիաները գեների էքսպրեսիայի էպիգենետիկական կարգավորման մեխանիզմներից մեկն են: CpG կոդյակներում (հարևան ցիտոզինն ու գուանինը բաժանված են ֆոսֆորական մնացորդով), որոնք գլխավորապես տեղակայված են գեների պրոմոտորային հատվածներում, C-ի մեթիլացումը հանգեցնում է.

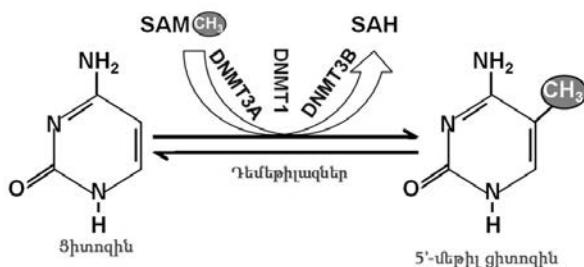
- տրանսկրիպցիայի արգելակման,
- համապատասխան գենի ուղղակի կամ անուղղակի լռեցման:

ԴՆԹ նման մոդիֆիկացիաները խոչընդոտում են ԴՆԹ-ի հետ տրանսկրիպցիայի գործոնների փոխազդեցությանը.

- լիցքի փոփոխության հետևանքով,
- ԴՆԹ տարածական կառուցվածքի փոփոխության հետևանքով:

ԴՆԹ մեթիլացումն իրականացվում է **ԴՆԹ-մեթիլ տրանսֆերազների** մասնակցությամբ: Մարդկանց մոտ նկարագրված են ԴՆԹ-մեթիլ տրանսֆերազների երեք տեսակներ՝ DNMT1, DNMT3A և DNMT3B (նկար 18): DNMT1-ը պատասխանատու է ԴՆԹ դուստր շղթայում ԴՆԹ մեթիլացման համար, իսկ DNMT3A-ն և DNMT3B-ն իրականացնում են ԴՆԹ *de novo* մեթիլացումը: DNMT1^{-/-} մկները մահանում են էմբրիոնալ փուլում, ուստի ԴՆԹ մեթիլացումը էմբրիոնալ զարգացման ընթացքում ունի կարևոր նշանակություն բջիջների տարբերակման և հյուսվածքների ձևավորման գործընթացում:

Մեթիլ խմբի (-CH₃) դոնոր է S-ադենոզիլ մեթիոնինը (SAM), որից CH₃ խմբի հեռացումը հանգեցնում է S-ադենոզիլ հոմոցիստեինի առաջացմանը (SAH): Վերջինիս բարձր կոնցենտրացիան (մաս էթանոլի) արգելակում է ԴՆԹ-մեթիլ տրանսֆերազների ակտիվությունը:



Նկար 18. ԴՆԹ մեթիլացումն ու դեմեթիլացումը կաթնասունների բջիջներում
(*Int J Mol Sci.* 2017 Jun 28;18(7). pii: E1386):

Տրանսպոզացվող էլեմենտների ԴՆԹ մեթիլացում

Տրանսպոզացվող էլեմենտներն ունակ են առաջացնելու գեոմային անկայունություն, մինչդեռ այս հատվածներում ԴՆԹ մեթիլացումը հանգեցնում է դրանց ակտիվության արգելակմանը: Մարդու գեոմի մեթիլացման մինչև 50 %-ը բաժին է ընկնում տրանսպոզոններին: Ենթադրվում է, որ տարբեր օրգանիզմների ԴՆԹ-ում C-ի մեթիլացման էվոլյուցիան պայմանավորված է տրանսպոզացվող էլեմենտների ճնշմամբ:

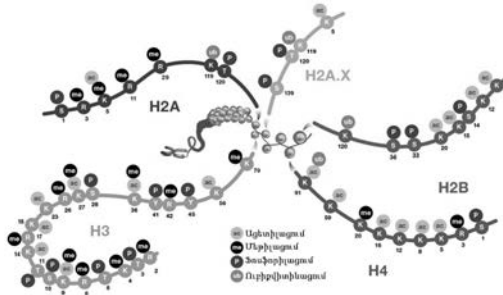
Տրանսպոզացվող էլեմենտների հիպոմեթիլացումը կորելացվում է տարբեր տեսակի քաղցկեղների հետ: Օրինակ՝ BRCA1/2 գեններում Alu տրանսպոզոնների ինսերցիան հանգեցնում է կրծքագեղձի քաղցկեղի առաջացման հավանականությունը բարձրացնող մուտացիաների մակաձմանը:

Քրոմատինի մոդիֆիկացիաները կարող են հանգեցնել նուկլեոտմային ԴՆԹ-ի բարձր փաթեթավորման մակարդակի: Նման փաթեթավորում կարող է առաջանալ.

- հիստոնների դեգացետիլացման (քրոմատինի կոնդենսացում և տրանսկրիպցիայի արգելակում),
- ֆոսֆորիլացման,
- մեթիլացված ԴՆԹ-ի հետ մեթիլ-ցիտոզին-կապվող սպիտակուցների փոխազդեցության,
- ԴՆԹ մեթիլացման հետևանքով:

Գենների էքսպրեսիայի էպիգենետիկական կարգավորումը հիստոնների մակարդակում գլխավորապես կատարվում է առանցքային հիստոնների N-տերմինալ պոչերում հետտրանսլյացիոն մեթիլացման, ացետիլացման, ֆոսֆորիլացման, ուբիքվիտինացման, ցիտրուլինացման

(արգինինի վերափոխումը ցիտրուլինի) միջոցով (նկար 19): Այս փոփոխությունների հաջորդականությունն ու դրանց ամբողջությունը կոչվում է հիստոնային կոդ:



Նկար 19. Նկարում ցույց են տրված առավել հաճախ մոդիֆիկացվող հիստոնային պոչերի սայթերը (<https://www.thermofisher.com/am/en/home/life-science/antibodies/antibodies-learning-center/antibodies-resource-library/antibody-methods/epigenetics.html>):

Կորիզում քրոմոսոմների դիրքը նույնպես կարող է ունենալ էպիգենետիկական էֆեկտներ, քանի որ քրոմոսոմների դիրքն ազդում է գեների էքսպրեսիայի վրա:

Էպիգենետիկական փոփոխությունները կարող են լինել ժառանգական:

Եթե տատիկը մանկության տարիներին տառապել է թերսնուցմամբ, ապա նրա իզական սեռի թոռների մոտ բարձր է սիրտանոթային (*J Epidemiol Community Health* 2004; 58:517-22) կամ քաղցկեղային (*Nat Commun* 2018;9:5124) (**Գլուխ 4.2.2.գ**) հիվանդությունների առաջացման ռիսկը:

Էպիգենետիկական կապված է մահ իմփրինքինգի հետ:

Իմփրինքինգի միջոցով որոշվում է, թե մայրական կամ հայրական որ գեներն են ակտիվ լինելու սերնդի մոտ: Դիշտ իմփրինքինգն անհրաժեշտ է նորմալ սերնդի զարգացման համար:

Մարդու ~100-200 գեների էքսպրեսիան կարգավորվում է իմփրինքինգի մեխանիզմով:

Այս գեների էքսպրեսիան կախված է ալելի ծնողական ծագումից. ալելներից մեկը ակտիվ է, իսկ մյուսը լռեցվում է մեթիլացման միջոցով:

Ծնողական իմփրինքինգը ձևավորվում է զամետոգենեզի ընթացքում և փոխանցվում հաջորդ սերնդին (**Գլուխ 4.2.2.գ**):

Գեների մոնոալելային էքսպրեսիա

Գեների մոնոալելային էքսպրեսիան մարդու գենոմի գործունեության կարևորագույն մեխանիզմներից մեկն է: Տարբերում են պատահական և կոնստիտուտիվ մոնոալելային էքսպրեսիա: *Պատահական մոնոալելային էքսպրեսիայի* օրինակ է X քրոմոսոմի ինակտիվացումը, մինչդեռ աուտոսոմալ պատահական մոնոալելային էքսպրեսիայի միջոցով կարգավորվում են առանձին գեներ: *Կոնստիտուտիվ մոնոալելային էքսպրեսիայի* դեպքում օրգանիզմի բոլոր հյուսվածքներում էքսպրեսիայի է ենթարկվում միայն մեկ ալել (հայրական կամ մայրական) իմփրինթինգի շնորհիվ: Այն կարգավորվում է հետևյալ կերպ.

1) Իմփրինթինգ (Գլուխ 4.2.2. գ),

2) X քրոմոսոմի ինակտիվացում կանանց կամ այն անհատների մոտ, որոնք ունեն մեկից ավելի X քրոմոսոմ: Եթե բլաստոցիստում առկա է մեկից ավելի X քրոմոսոմ, ապա դրանք տեղակայվում են կորիզի մեկ հատվածում (chromosome kissing), և բոլորը, բացառությամբ մեկ X քրոմոսոմի, ինակտիվացվում են (սա կոչվում է Լիոնի հիպոթեզ, որն ապացուցվել է տասնամյակներ առաջ): Քանի որ X քրոմոսոմի փսևոտատոսմային տեղամասերը չեն ինակտիվանում, հավելյալ X քրոմոսոմները կարող են ունենալ բացասական ներգործություններ երկուսից ավել X քրոմոսոմ ունեցող հիվանդների մոտ: Այնուամենայնիվ, կանանց մոտ ինակտիվ տեղամասերում գտնվող բոլոր գեներն էքսպրեսիայի են ենթարկվում մոնոալելային եղանակով:

Հարկ է նշել, որ կանանց բջիջներում ինակտիվ X քրոմոսոմը կարելի է հայտնաբերել որպես Բարրի մարմնիկ: Բարրի մարմնիկի թեստը միակն էր, որը թույլ էր տալիս ստուգել՝ արդյոք Օլիմպիական խաղերին մասնակցող անձն իսկապես կին էր, թե կանացի հորմոններ ստացած տղամարդ:

Մոնոալելային էքսպրեսիան նկարագրվել է նաև հոտառական ընկալիչի և իմունոգլոբուլինային գեների դեպքում: Իմունոգլոբուլինային գեները ենթարկվում են մասնակի վերախմբավորումների և էքսպրեսվում առանձին: Դրա շնորհիվ իմունոգլոբուլինային գեներն օրգանիզմում էքսպրեսիայի են ենթարկվում բազմաթիվ տարբերակներով: Հետևաբար օրգանիզմում հանդիպում են բջիջների խմբեր, որոնք ունենում են 0, 1 կամ 2 էքսպրեսված ալելներ: Բացահայտվել է, որ գենոմում առկա են 100-1.000 մասնատիպ գեներ:

17. Պոպուլյացիոն գենետիկա

Պոպուլյացիոն գենետիկան ուսումնասիրում է գեների հաճախականությունն ու դրանց բաշխումը պոպուլյացիայում: Այն նկարագրում է պոպուլյացիայի գենետիկական կազմը և դրա վրա ազդող գործոնները:

Պոպուլյացիայում կարող են հանդիպել միևնույն գենի տարբեր ալելներ, որոնց հաճախականությունը կարող է փոփոխվել մուտացիաների, ընտրության, միգրացիաների և պատահականության պատճառով:

1902 թ. Սատտոնը հայտնաբերեց, որ քրոմոսոմների դիրքը միտոզի բաժանման իլիկում պատահական է, և յուրաքանչյուր քրոմոսոմ անկախ է մյուսներից: Հետևաբար մեյոզի ժամանակ գամետներում քրոմոսոմների հավանական համակցությունների թիվը կարելի է հաշվել (2^n), եթե հայտնի է տվյալ օրգանիզմի քրոմոսոմների հապլոիդ քանակը (n): Օրինակ՝ մարդու դեպքում գամետներում քրոմոսոմային տարբեր համակցությունների հավանականությունը կազմում է $2^{23} = 8.333.608$, իսկ զիգոտում՝ $8.333.608 \times 8.333.608 = 70.368.744.177.644$ (առանց ռեկոմբինացիաների): Ուստի մարդկանց պոպուլյացիայում, որտեղ ապրում է ավելի քան 7 միլիարդ մարդ, էվոլյուցիան կարող է ստեղծել անսահմանփակ թվով քրոմոսոմների համակցություններ:

Պոպուլյացիոն գենետիկայի կարևորագույն հարցերից մեկն այն է, թե ինչու հիվանդություն առաջացնող մուտացիաները դուրս չեն մղվել պոպուլյացիայից:

Դա կարելի է բացատրել նրանով, որ.

- նոր մուտացիաներն ունեն կայուն հաճախականություն: Օրինակ՝ մարդու DMD գենն ամենամեծն է, որն ունի մուտացիաների բարձր հաճախականություն,

- տվյալ պայմաններում մուտացիան հետերոզիգոտներին ընձեռնվում է առավելությամբ (Գլուխ 4.2.1.բ): Օրինակ՝ մանգաղաբջջային ամենիային և ցիստիկ ֆիբրոզին բնորոշ գենետիկական պոլիմորֆիզմները դեռևս չբացատրված մեխանիզմով նվազեցնում են մալարիայով և խոլերայով հիվանդանալու ռիսկը: Կամ վերջերս բացահայտվել է, որ արյան O խումբ ունեցող մարդկանց մոտ սիրտանոթային հիվանդությունների ռիսկն ավելի ցածր է՝ համեմատած AB խմբի հետ:

Պոպուլյացիոն գենետիկայի առանցքային օրենքներից մեկը Հարդի-Վայնբերգի օրենքն է.

$$p^2 + 2qp + q^2 = 1$$

p = դոմինանտ ալելի հաճախականությունը պոպուլյացիայում

q = ռեցեսիվ ալելի հաճախականությունը պոպուլյացիայում

$$p + q = 1$$

Հարդի-Վայնբերգի օրենքը գործում է իդեալական` բնության մեջ չհանդիպող պոպուլյացիայում:

Իրական պոպուլյացիային բնորոշ են հետևյալ գործընթացները`

- մուտացիա,
- միգրացիա,
- ինբրիդինգ,
- ընտրություն,
- պատահականություն,
- գեների դրեյֆ,
- հիբրիդիզացիա:

Հարդի-Վայնբերգի օրենքը կարելի է կիրառել մարդկանց պոպուլյացիայում գեների հաճախականությունը հաշվելու նպատակով, քանի որ մարդիկ ունեն սերունդների երկար հաջորդականություն: Օրինակ` ցիստիկ ֆիբրոզով հիվանդ հոմոզիգոտների հաճախականությունը Եվրոպայում կազմում է 0.02, ուստի հետերոզիգոտների թիվը, համաձայն վերը նշված բանաձևի, կկազմի 1/25:

Ներկայումս համացանցում հասանելի են Հարդի-Վայնբերգի տարբեր հաշվիչներ, օրինակ` <http://perinatology.com/calculators/Hardy-Weinberg.htm>:

Մարդկանց պոպուլյացիան տարբերվում է իդեալական պոպուլյացիայից հետևյալ հատկանիշներով:

- **Մուտացիաներ:** Յուրաքանչյուր սերնդում առաջանում են 5-150 նոր մուտացիաներ: Քանի որ ներկայումս ապրում է >7 միլիարդ մարդ, նոր մուտացիաների առաջացումը ժամանակի խնդիր է:

- **Ինբրիդինգ:** Եթե կատարենք հետ հաշվարկ 40 սերունդի չափով, ապա յուրաքանչյուր անհատ ունեցել է ~1,1 տրիվիոն նախնի (2^{40}), ինչպես նաև հայտնի է, որ մարդկանց ~10 %-ի նախնիները հանդիսացել են մոտ ազգակիցներ, հետևաբար մարդկանց պոպուլյացիայում առկա է

ինքրիդինգի ազդեցությունը: Հարկ է նշել, որ ինքրիդինգը չի փոխում ալելների հաճախականությունը մեծ պոպուլյացիաներում: Օրինակ՝ առաջին զարմիկների ամուսնության արդյունքում նորածինների մահացությունը 3.5 %-ով բարձր է, քան նորմալ ամուսնության դեպքում, ինչը չունի բացասական ազդեցություն պոպուլյացիայի համար: Սակայն մի քանի սերունդներ շարունակ ընթացող ինքրիդինգը կարող է ունենալ բացասական ազդեցություն: Օրինակ՝ Հափսբուրգների արքայական ընտանիքում, որտեղ առաջին զարմիկների ամուսնությունը տեղի էր ունենում 200 տարի շարունակ՝ սկսած 1516 թվականից մինչև 1700-ական թվականները, ինքրիդինգի գործակիցը 0.025-ից հասնում էր 0.254-ի: Դրա արդյունքում Հափսբուրգների իսպանական ճյուղին բնորոշ էր դիմային դիսմորֆիզմը (Հափսբուրգների շրթունք), և արդյունքում այն ոչնչացավ: Ինքրիդինգը կարող է ունենալ նաև դրական էֆեկտ, քանի որ պոպուլյացիայից դուրս են մնում խիստ վտանգավոր ռեցեսիվ ալելները:

- Ընտրություն: Մարդկանց մոտ ~40 սերունդը բավականաչափ է որոշակի հատկանիշների ընտրության համար: Մանգոլաբջջային անեմիան ուներ առավելություն միայն այն պոպուլյացիաներում, որոնք 1500 տարի առաջ զբաղվում էին հողագործությամբ և մշակաբույսեր աճեցնելով:

Դաֆի արյան խմբերի (F_y) հաճախականությունը տարբեր պոպուլյացիաներում կապված է մալարիայի հարուցչի հետ: Օրինակ՝ սպիտակամորթների և ասիացիների մոտ քիչ է հանդիպում F_y0 (aa) ֆենոտիպը (կայուն են *Plasmodium vivax* հարուցչի դեմ), մինչդեռ Աֆրիկայի որոշ պոպուլյացիաներում aa ալելը հանդիպում է $>70\%$ հաճախականությամբ: Այս տեղամասերում մալարիայի բացակայությունը մասամբ պայմանավորված է նաև այս մուտացիայով:

- Հիբրիդիզացիա: Ներկայումս մարդկանց պոպուլյացիայում հիբրիդիզացիայի երևույթը բացակայում է, սակայն ենթադրվում է, որ հիբրիդիզացիա տեղի է ունեցել նեանդերթալցիների և դենիսովյան մարդկանց միջև: Բույսերի և որոշ ողնաշարավորների մոտ հիբրիդիզացիան կարող է հանգեցնել նոր տեսակների առաջացմանը:

Մարդու պոպուլյացիաներում պոլիմորֆիզմների օրինակներ

Լակտոզային (թեր)յուրացում

Այս երևույթը հայտնի է՝ սկսած Բ.ա. ~400-ական թթ.: Պատճառն այն է, որ հասուն մարդկանց օրգանիզմում լակտոզը չի ճեղքվում: Տար-

բերում են առաջնային, երկրորդային (ձեռքբերովի) և ժառանգական (աուտոսոմ-ռեցեսիվ) լակտոզային թերյուրացում:

Որպես կանոն, լակտոզի մոլեկուլները ճեղքվում են բարակ աղիքում լակտազ ֆերմենտի մասնակցությամբ: Լակտոզի չճեղքված մոլեկուլները մետաբոլիզացվում են հաստ աղիքի բակտերիաների կողմից, որի հետևանքով առաջանում են ջրածին, ածխաթթու գազ, մեթան, ինչն էլ որովայնային ցավերի պատճառ է դառնում:

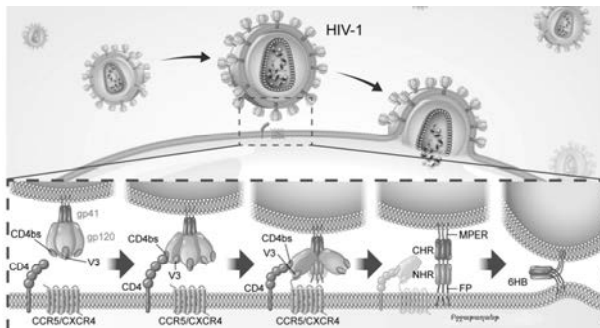
2002 թ. բացահայտվեցին հիմնական պոլիմորֆիզմները, որոնք ապահովում են հասուն անհատների մոտ լակտոզի յուրացումը, սակայն լակտազ ֆերմենտը կողավորող գենում (*LCT*, 2q21) մուտացիաները բացակայում էին:

Լակտոզն առկա է միայն կաթնասունների կաթում (7.2 գ/100 մլ մարդու, 4.7 գ/100 մլ կովի): Այն երեխաների համար ածխաջրերի հիմնական աղբյուրն է: Լակտոզը դիսախարիդ է, որը չի կարող անցնել աղիքային պատով, ուստի բարակ աղիքում ենթարկվում է լակտազ ֆերմենտի կողմից հիդրոլիտիկ ճեղքման, որի արդյունքում առաջանում են գլյուկոզ և գալակտոզ: Լակտազն ակտիվանում է էմբրիոնի մոտ հղիության 8-րդ շաբաթից և հասնում առավելագույն արժեքի հղիության 34-րդ շաբաթում: Ծնվելուց, ինչպես նաև կրծքով կերակրելուց հետո դրա ակտիվությունը աստիճանաբար նվազում է: Չինացիների և ճապոնացիների մոտ լակտազի ակտիվությունը 80-90 % նվազում է կրծքով կերակրելուց 3-4 տարի անց:

Ինչպես արդեն նշվեց, լակտազի գենի մուկլեոտիդային հաջորդականությունը լակտոզային թերյուրացմամբ և ակտիվ յուրացմամբ անհատների մոտ չի տարբերվում: Տարբերությունը, մասնավորապես եվրոպացիների մոտ, հարևան *MCM6* գենի 13-րդ ինտրոնի –13.910 դիրքում հանդիպող սնիփերում է: Դրա արդյունքում փոխվում է Oct-1 տրանսկրիպցիայի գործոնի ճանաչման հատվածը: Տարբեր պոպուլյացիաներում տարբեր մուտացիաները նպաստել են լակտոզի յուրացման առանձնահատկություններին: Դա կարելի է դիտարկել նաև որպես մարդու և կաթնատու ընտանեցված կենդանու միջև կոէվոլյուցիայի օրինակ: Կոէվոլյուցիայի օրինակ է նաև շների կողմից հարմարվելը մարդու խոսքին: Վերջերս բացահայտված մարդու ադապտացիայի օրինակ կարելի է տեսնել ծովասուզմամբ ապրող մարդկանց փոքր պոպուլյացիաներում, որոնք կոչվում են «ծովային քոչվորներ» (թթվածնի ավելի լավ յուրացում):

ՄԻԱՎ-ի նկատմամբ ռեզիստենտություն

Քեմոկինային ընկալիչ CCR5-ը տրանսմեմբրանային սպիտակուց (յոթ տրանսմեմբրանային դոմեններով) է, որը էքսպրեսիայի է ենթարկվում տարբեր բջիջներում, այդ թվում՝ մակրոֆագերում, դենդրիտային բջիջներում, հիշողության T լիմֆոցիտներում, էնդոթելային, էպիթելային և այլ բջիջներում: CCR5-ը մասնակցում է բորբոքային պատասխանին՝ ուղղելով բջիջները դեպի բորբոքման հատվածը: Այս քեմոկինային ընկալիչների հետ միասին ակտիվացնում է T լիմֆոցիտները՝ նպաստելով ցիտոկինների ձերբագատմանը CD4⁺ T բջիջներից: 1996 թ. բացահայտվեց, որ CCR5-ը ՄԻԱՎ-ի համար հիմնական համարընկալիչ է բջջի մեջ ներմուծվելու համար հատկապես վարակման նախնական փուլում: ՉԻԱՀ-ի զարգացման ընթացքում հիմնական համարընկալիչը CXCR4-ն է: Բջջի մեջ ներթափանցելու համար ՄԻԱՎ-ը փոխազդում է CD4 ընկալիչի հետ gp120 գլիկոպրոտեինի միջոցով, այնուհետև՝ CCR5 կամ CXCR4 համարընկալիչի հետ: Դրա հետևանքով տեղի է ունենում վիրիոնի gp41 ինակտիվ գլիկոպրոտեինի տարածական փոխակերպում, ձևավորվում են 6 պարույրներից կազմված միաձուլման խրճեր (միաձուլման պեպտիդ), ինչի արդյունքում տեղի է ունենում բջջի և վիրիոնի միաձուլում (նկար 20):



Նկար 20. ՄԻԱՎ փոխազդեցությունը T-լիմֆոցիտի թաղանթի հետ
(*Viruses*. 2019;11(8). pii: E705):

Յույց է տրվել, որ CCR5-ի լիգանդներն արգելակում են վիրուսի ներմուծումը բջջի մեջ:

1996 թ. բացահայտվեց CCR5Δ32 մուտացիան, որի դեպքում CCR5 ընկալիչը կոդավորող գենում (3p21) առաջանում է 32 նուկլեոտիդների

ղելեցիա 794-825 նուկլեոտիդների միջև: Դելեցիայի հետևանքով տեղի է ունենում ընթերցման շրջանակի տեղաշարժ, որի արդյունքում առաջանում է ստոպ-կոդոն, և ձևավորվում է 215 ամինաթթվից կազմված CCR5, մինչդեռ վայրի տիպի ընկալիչն ունի 352 ամինաթթու: Մուտացիայի արդյունքում վիրուսը չի կարողանում փոխազդել համաընկալիչի հետ, և տեղի չի ունենում բջջի հետ միաձուլումը: Մաքեմատիկական մոդելավորման արդյունքում բացահայտվեց, որ Δ32 մուտացիան առաջացել է ~1500-2500 տարի առաջ: Սպիտակամորթների տարբեր պոպուլյացիաներում այս մուտացիայի հաճախականությունը տատանվում է 4-15 %-ի սահմաններում: Δ32 մուտացիայի առավել բարձր հաճախականությունը դիտվում է աշխենագի հրեաների մոտ՝ 20.93 %, Եվրոպայում հանդիպում է 10 % հաճախականությամբ: Առավել քիչ է հանդիպում է աֆրոամերիկացիների, Արևելյան Ասիայի և Ամերիկայի պոպուլյացիաներում:

2018 թ. Զինաստանում կենսաֆիզիկոս Հե Ջիանկույի ղեկավարությամբ առաջին անգամ գենոմի խմբագրման միջոցով (CRISPR-Cas9) մարդու էմբրիոններում մակաձվեց Δ32 մուտացիան (խախտելով էթիկայի կանոնները) ՄԻԱՎ-ի դեմ ռեզիստենտության առաջացման նպատակով: Արդյունքում ծնվել են զույգ երեխաներ, որոնցից մեկը հոմոզիգոտ էր, իսկ մյուսը՝ հետերոզիգոտ՝ ըստ Δ32 ալելի: Յույց է տրվել, որ Δ32 մուտացիա կրողներն ավելի հակված են տարբեր վիրուսային հիվանդությունների զարգացմանը, իսկ հոմոզիգոտների մոտ 21 %-ով բարձրանում է մինչև 76 տարեկանը մահանալու հավանականությունը: Մեկնաբանելով Հե Ջիանկույի աշխատանքը՝ Կալիֆորնիայի համալսարանի պրոֆեսոր Ալցինո Սիլվան նշել է. «Էվոլյուցիան բավականին ջանք է գործադրել, որպեսզի ընձեռի մեզ այն գեները, որոնց կարիքը մենք ունենք»:

*Հետաքրքիր է, որ յուրաքանչյուր $CD4^+$ T բջջի մեմբրանում CCR5 ընկալիչի նվազագույն քանակը պետք է լինի 10.000՝ ՄԻԱՎ-ով բջիջների վարակման համար: Այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն այս քանակից ավելի քիչ CCR5 ընկալիչներ, վիրուսի ներմուծումը բջջի մեջ տեղի է ունենում ավելի ցածր հաճախականությամբ:

Պարբերական հիվանդություն

Պարբերական հիվանդությունը (մասն` ընտանեկան միջերկրածովյան տենդ) ժառանգական ատոտոբոբոբային հիվանդություն է, որի

Ժամանակ հիվանդների մոտ դիտվում են բորբոքային ռեակցիաներ և տենդ ինֆեկցիայի կամ աուտոիմունային պատճառների բացակայությամբ դեպքում (*Manukyan et al. Molecular Genetics of Familial Mediterranean Fever. In eLS, John Wiley & Sons, Ltd (Ed.). 2017*): Օլիգոարթրիթն ու կյանքին պոտենցիալ սպառնալիք ներկայացնող երկրորդային ամփոփողով հիվանդության հիմնական բարդացումներն են: Կոլիսիցինի կիրառումը թույլ է տալիս նվազեցնել նոպաների հաճախականությունն ու երիկամային ամփոփողով զարգացումը: Հիվանդության պատճառը պիրին կամ մարենոստրին սպիտակուցը կոդավորող *MEFV* գենի (16p13.3) մուտացիան է: Ներկայումս հայտնի են *MEFV* գենի ավելի քան 360 մուտացիաներ, որոնցից 348-ը մեկ նուկլեոտիդի փոխարինման մուտացիաներ են, 140-ը՝ չղասակարգված կամ անորոշ նշանակությամբ մուտացիաներ: Նկարագրվել են մասնաբաժանված, դելեցիաներ և ինսերցիաներ: Առավել հաճախ (հիվանդների 85 %-ի մոտ) հանդիպում են 5 պարագեն մուտացիաներ, որոնցից մեկը նկարագրվել է 2-րդ էքզոնում (E148Q), իսկ չորսը՝ 10-րդ (M694V, M694I, M680I, V726A): Այս գեներին սահմանակցող կարճ տանդեմային կրկնությունների վերլուծությունը թույլ է տվել ենթադրել, որ մուտացիաներն առաջացել են մոտ 7.000-30.000 տարի առաջ:

Պիրին սպիտակուցը կարևոր նշանակություն ունի ապոպտոզի և բորբոքման ազդակի փոխանցման գործընթացում, ինչպես նաև մասնակցում է պիրինային ինֆլամասոմի (բնածին իմունիտետի բազմասպիտակուցային կոմպլեքս) ձևավորմանը:

Մուտացիայի արդյունքում, որպես կանոն, առաջանում է սպիտակուցի գերէքսպրեսիա, որի հետևանքով այն ակտիվորեն փոխազդում է կասպազներն ակտիվացնող ադապտորային սպիտակուցների հետ: Վերջիններս օլիգոմերիզացվում են և ձևավորում կասպազ-1-ակտիվացնող կոմպլեքսը, արտադրվում և ձերբագատվում են ինտերլեյկին 1 β և ինտերլեյկին-18: Միևնույն ժամանակ տարբեր աշխատանքներում նկարագրվել է պիրինի ազդեցությունը բջջակմախքի վրա, ինչը մասնաշաղկապում է կոլիսիցինի թերապևտիկ էֆեկտիվությամբ: Կոլիսիցինը ակալիդ է, որի հակամիտոտիկ և հակաբորբոքային էֆեկտները պայմանավորված են տուբուլինային միկրոխողովակների դեպոլիմերիզացման հատկությամբ: Ներկայումս ակտիվորեն ուսումնասիրվում են կոլիսիցինի ազդեցության մեխանիզմները պարբերական հիվանդությամբ տառապող հիվանդների մոտ:

Հարկ է նշել, որ հիվանդությունը աուտոտոմ ռեցեսիվ է, սակայն քիչ են հանդիպում մաս հետերոզիգոտ կամ առանց մուտամտ ալելի հիվանդներ: Ենթադրվում է, որ հիվանդության կլինիկական դրսևորման մեծ տարբերությունները պայմանավորված են ոչ միայն գենետիկական, այլև շրջակա միջավայրի գործոններով:

Էվոլյուցիոն ուսումնասիրությունները թույլ են տվել ենթադրել, որ *MEFV* գենի մուտացիաներն անցել են դրական սելեկցիա: Որոշ հեղինակներ ենթադրում են, որ մուտացիայի արդյունքում սինթեզված սպիտակուցը ընձեռում է բրուցելյոզի և թոքախտի նկատմամբ կայունություն, սակայն ուղղակի ապացույցները բացակայում են: Հետաքրքիր է, որ որոշ այլ տեսակների մոտ մարդու համար պաթոգեն մուտացիաները գենի նորմալ տարբերակներ են:

Պարբերական և ժառանգական այլ աուտոբորբոքային հիվանդությունների մասին տեղեկատվություն կարելի է գտնել հետևյալ հղումով՝ <https://infegers.umi-montpellier.fr/web/>:

17.1. Հայերի էթնոգենետիկան

կ.գ.դ., պրոֆեսոր Լ. Մ. Եսիսկոպոյան

Պոպուլյացիոն գենետիկայի կարևոր մասն է մաս էթնոգենեզը, որն ունի ոչ միայն գիտական, այլև քաղաքական կարևոր նշանակություն: Այս բաժնում հակիրճ անդրադառնալով հայերի էթնոգենեզին, որը, կարելի է ասել, սկսվում է 15.000 տարի առաջ՝ Հայկական լեռնաշխարհում, երբ վերջին սառցե դարաշրջանի սառույցի հաստ շերտերը սկսեցին մահանջել դեպի հյուսիս: Գտնվելով Եվրոպայի և Մերձավոր Արևելքի անցուղային հատվածում՝ Հայկական լեռնաշխարհը ծառայել է որպես միջանցիկ տարածք նախապատմական և պատմական խոշոր միգրացիաների համար: Ժամանակակից հայերի գենոֆոնդը գրեթե 70 %-ը բաղկացած է այնպիսի գենետիկական տարբերակներից, որոնք բնորոշ են Հայկական լեռնաշխարհից դեպի հարավ տարածվող պոպուլյացիաներին: Այս ժողովուրդները բնակեցրել են Հայկական լեռնաշխարհը մասնաճյուղի ժամանակաշրջանի ընթացքում Լևանտից (հարավային միջերկրածովյան տարածքներ) դեպի Եվրոպա հողագործների միգրացիայի ժամանակ՝ մոտ 8-10 հազ. տարի առաջ: Հետագայում նախահայերի գենոֆոնդը ենթարկվել է աստիճանական մեկուսացման

հարևան պոպուլյացիաների հետ գենետիկական կապերի կրճատման շնորհիվ (~4.500 տարի առաջ) և գրեթե չի փոփոխվել մինչ օրս:

Այսպիսով՝ ժամանակակից հայերի գենոֆոնդը եվրասիական բնակչության տարբեր հատվածների խառնուրդ է, որը տեղի է ունեցել Ք.ա. ~3000-2000 տարի առաջ: Սա հիմնավորվում է նաև լեզվաբանական հետազոտությունների արդյունքներով: Յույց է տրվել, որ հայերենը անջատվել է ընդհանուր հնդեվրոպական լեզվաընտանիքից մոտ 5 հազ. տարի առաջ: Հիմնվելով գենետիկական/մարդաբանական և լեզվաբանական տվյալների վրա՝ կարելի է եզրակացնել, որ ձևավորված հայ ժողովրդի պատմությունը/գենոֆոնդը 5.000 տարեկան է: Հետաքրքիր է, որ հայերի գենոֆոնդում գրեթե բացակայում են թյուրքալեզու և արաբական ցեղերին բնորոշ գենետիկական մարկերները: Պեղումների արդյունքում բացահայտված ոսկրանյութի և ժամանակակից հայերի միտոքոնդրիումային ԴՆԹ-ի հիման վրա բացահայտվել է Հայկական լեռնաշխարհի արևելյան շրջանների բնակիչների առնվազն ութ հազարամյա գենետիկական անբակտելիությունը: Հարկ է նշել, որ ազգային էթնոգենեզի ուսումնասիրումն ունի էական գիտական նշանակություն, քանի որ թույլ է տալիս հաստատել և բացահայտել մարդու պոպուլյացիաների միգրացիաների ուղիներն ու տարբեր պոպուլյացիաների կապը միմյանց հետ:

18. Ամփոփում

Այս գիրքը թույլ է տալիս ընթերցողին պատկերացում կազմել մարդու գենետիկայի լայնածավալ ուսումնասիրությունների դաշտի վերաբերյալ: Ինչպես երևում է Գլուխ 19-ից, կան բազմաթիվ գրքեր, որոնցում կարելի է գտնել ավելի մանրամասն տեղեկատվություն, ինչպիսին է, օրինակ, պոպուլյացիոն գենետիկան, որը փայլուն կերպով նկարագրված է Ջոն Ռեյլթֆորդի 300 էջից բաղկացած գրքում, մինչդեռ այստեղ ներկայացված է 12 էջում:

Ամփոփման համար մեջբերենք Պուլիցերյան մրցանակակիր Սիդհարթհա Մոսիերջիի «Գեն» գրքից մի հատված. «Գենը ժառանգական ինֆորմացիայի հիմնական միավորն է՝ հիմնված ունիվերսալ գենետիկական կոդի վրա: Գեները ֆենոտիպին հանգեցնող բազմաթիվ գործոններից մեկն են: Տարբեր ալելներ կազմում են պոպուլյացիայի հետերոգենությունը, սակայն յուրաքանչյուրս 6.7 միլիարդ այլ մարդկանց հետ կիսում ենք մեր գենոմի կողավորող ԴՆԹ հաջորդականությունների 99.688 %-ը: Այնուամենայնիվ, գեների և ԴՆԹ կրկնողությունների թվի տարբեր փոփոխությունները միջավայրի գործոններին զուգահեռ դրսևորվում են մարդու՝ կյանքի ընթացքում միշտ փոփոխական, ֆենոտիպի տեսքով (*Siddhartha M. The Gene: An Intimate History. Vintage, 2016*)»:

19. Հիմնական գրականության ցանկ

- Ազարյան Ն., Մոլեկուլային գենետիկայի գործնական աշխատանքների ուսումնամեթոդական ձեռնարկ: Խմբագիր՝ Ռ. Հարությունյան, ԵՊՀ հրատարակչություն, 2007:
- Հովհաննիսյան Գ., Գևորգյան Ա, Մարդու մոլեկուլային բջջագենետիկա: Խմբագիր՝ Ռ. Հարությունյան, ԵՊՀ հրատարակչություն, 2008:
- Զալինյան Գ., Կիրակոսյան Ա, Մարդու գենետիկայի մեթոդներ: Խմբագիր՝ Գ. Հովհաննիսյան, ԵՊՀ հրատարակչություն, 2014:
- Հովհաննիսյան Գ., Գենետիկական բուժաբանության հիմունքներ: Խմբագիր՝ Ռ. Հարությունյան, ԵՊՀ հրատարակչություն, 2016:
- Епископоян Л., Когда генетика и история сталкиваются, Ереван, 2008.
- Heng H., *Debating Cancer: The Paradox in Cancer Research*. World Scientific, 2015.
- Korf B., Irons M., *Human Genetics and Genomics*. 4th Ed. Wiley-Blackwell, 2007.
- Lewis R., *Human Genetics: Concepts and Applications*. McGraw-Hill Education. 2014.
- Liehr T. (Ed.), *Fluorescence in situ Hybridization (FISH) – Application Guide*, 2nd Ed., Springer, 2017.
- Liehr T., *Small Supernumerary Marker Chromosomes (sSMC) . A Guide for Human Geneticists and Clinicians; With contributions by UNIQUE (The Rare Chromosome Disorder Support Group)*. Springer, 2012.
- Liehr T., *Uniparental Disomy (UPD) in Clinical Genetics. A Guide for Clinicians and Patients*. Springer, 2014.
- Liehr T., *Benign & Pathological Chromosomal Imbalances, 1st Edition Microscopic and Submicroscopic Copy Number Variations (CNVs) in Genetics and Counseling*. Academic Press, 2014.
- Mukherjee S., *The Gene: An Intimate History*. Vintage, 2016.
- Relethford J., *Human Population Genetics*. Wiley-Blackwell, 2012.
- Speicher et al., *Vogel and Motulsky's Human Genetics: Problems and Approaches*. Springer, 2010.
- Strachan T., Read A., *Human Molecular Genetics*. Taylor & Francis Ltd., 2010.
- Dean L., *Blood Groups and Red Cell Antigens [Internet]*. Bethesda: National Center for Biotechnology Information (US); 2005.
- Luijten et al., *Mutational game changer: Chromothripsis and its emerging relevance to cancer*. *Mutat Res*. 2018 Jul - Sep;777:29-51.

ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

**ԼԻՐ ԹՈՄԱՍ, ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ ՏԻԳՐԱՆ,
ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ ԳԱԼԻՆԱ**

**ՄԱՐԴՈՒ
ԳԵՆԵՏԻԿԱՅԻ
ՀԻՄՈՒՆՔՆԵՐԸ**

Համակարգչային ձևավորումը՝ Կ. Չալաբյանի
Կազմի ձևավորումը՝ Ա. Պատվականյանի
Հրատ. խմբագրումը՝ Մ. Հովհաննիսյանի

Տպագրված է «ՎԱՌՄ» ՍՊԸ-ում:
Ք. Երևան, Տիգրան Մեծի 48, քմ. 43

Ստորագրված է տպագրության՝ 26.06.2020:
Չափսը՝ 60x84 ¹/₁₆: Տպ. մամուլը՝ 10.75:
Տպաքանակը՝ 100:

ԵՊՀ հրատարակչություն
Ք. Երևան, 0025, Ալեք Մանուկյան 1
www.publishing.am