



АССОЦИАЦИЯ
МЕДИЦИНСКИХ
ОБЩЕСТВ
ПО КАЧЕСТВУ



НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО

Главные редакторы
акад. РАМН Н.П. Бочков,
акад. РАМН Е.К. Гинтер,
акад. РАМН В.П. Пузырев

Подготовлено под эгидой
Российского общества медицинских генетиков
и Ассоциации медицинских обществ по качеству



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

2013

Глава 1

Геном человека

История секвенирования генома

Понятие «геном» исторически возникло как обозначение совокупности всех генов конкретного организма. В слове «геном» корень «ген» был объединен с частицей «ом», взятой от слова «хромосома». Впоследствии частица «ом» стала играть роль суффикса, с его помощью были образованы такие слова, как «транскриптом», «протеом» и даже «лигандом», обозначающие соответственно совокупность всех транскриптов, белков и лигандов в клетке. После того как была открыта роль ДНК в передаче наследственной информации, под геномом организма стали понимать нуклеотидную последовательность ДНК, достаточную для возникновения и поддержания нормальной жизнедеятельности организма.

Полная нуклеотидная последовательность генома человека была определена в результате работы международного исследовательского проекта, ставшего кульминацией совместной работы генетиков многих стран. Первая, так называемая «черновая», версия генома человека была опубликована в 2001 г. в журнале «Nature». Эта версия впервые дала представление о почти 90% последовательности генома размером 3,2 млрд пар нуклеотидов. Оказалось, что геном человека содержит намного меньше генов, чем было предсказано экспертами, — менее 30 000. Полная версия генома человека, ставшая доступной в 2003 г., содержала около 20 500 генов. В настоящее время структурная организация каждого из этих генов подробно описана, однако функции многих из них остаются неизвестными. Человечеству еще предстоит выяснить, как именно кодируемые генами белки объединяются, образуя биологический портрет организма. На это потребуются по меньшей мере столетие.

Тем не менее Фрэнсис Коллинз (Francis S. Collins), руководитель американской программы «Геном человека», уже сравнил опубликованную последовательность генома человека с книгой, в которой каждый читатель находит что-то интересное для себя. Историк читает ее как отчет о длительном путешествии нашего вида по реке времени. Инженер — как руководство по эксплуатации с подробными чертежами каждой клетки. А клиницист получает объяснение, как предотвращать болезни и лечить их.

В работе по секвенированию и сборке генома человека участвовали ученые из многих стран мира. Наибольший вклад внесли три команды: американская государственная (Human Genome Project), британская государственная (Wellcome Trust Sanger Institute), а также частная корпорация Celera Genomics из штата Мериленд. Немало работы было проделано также генетиками из Германии,

Франции, Японии, Китая и России. Важно отметить, что соавторами статьи, описывающей результаты работы, выполненной международным консорциумом по секвенированию человеческого генома (IHGSC) и опубликованной в журнале «Nature», стали около 2800 человек, которые работали по всему миру (табл. 1-1). В программе «Геном человека» участвовало более 400 российских исследователей из 30 научных учреждений, ими были опубликованы сотни научных работ, описывающих различные участки генома человека и модельных животных. В базах данных российскими учеными были зарегистрированы более миллиона нуклеотидных пар фрагментов ДНК человека и многие сотни генетических маркеров, имеющих большое значение для детального анализа генома человека. Российская программа изучения генома была поддержана Министерством науки и технологий РФ и президиумом РАН. Российский академик А.Д. Мирзабеков (1937–2003 гг.) в течение нескольких лет был вице-президентом Международной организации по изучению генома человека (HUGO).

Таблица 1-1. Научные центры, в результате объединенных усилий определившие полную последовательность генома человека

Название центра	Город	Страна
Whitehead Institute/MIT Center for Genome Research	Кембридж, Массачусетс	США
The Wellcome Trust Sanger Institute	Хинкстон, Кембриджшир	Великобритания
Washington University School of Medicine Genome Sequencing Center	Сент-Луис, Луизиана	США
U. S. Department of Energy Joint Genome Institute	Волнат Крик, Калифорния	США
Baylor College of Medicine Human Genome Sequencing Center	Хьюстон, Техас	США
RIKEN Genomic Sciences Center	Иокогама	Япония
Genoscope and CNRS UMR-8030	Эври	Франция
GTC Sequencing Center, Genome Therapeutics Corporation	Уолтхэм, Массачусетс	США
Department of Genome Analysis, Institute of Molecular Biotechnology	Йена	Германия
Beijing Genomics Institute/Human Genome Center	Пекин	Китай
Multimegabase Sequencing Center, The Institute for Systems Biology	Сиэтл, Вашингтон	США
Stanford Genome Technology Center	Стэнфорд, Калифорния	США
Stanford Human Genome Center and Department of Genetics, Stanford University School of Medicine	Стэнфорд, Калифорния	США
University of Washington Genome Center	Сиэтл, Вашингтон	США
Department of Molecular Biology, Keio University School of Medicine	Токио	Япония
University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas	Даллас, Техас	США
University of Oklahoma's Advanced Center for Genome Technology, Dept. of Chemistry and Biochemistry, University of Oklahoma	Норманн, Оклахома	США
Max Planck Institute for Molecular Genetics	Берлин	Германия
Cold Spring Harbor Laboratory, Lita Annenberg Hazen Genome Center,	Колд Спринг Харбор, Нью-Йорк	США
GBF - German Research Centre for Biotechnology	Брауншвейг	Германия

По официальным данным, на определение полной нуклеотидной последовательности генома человека было затрачено 300 млн долларов. Но эта цена ничтожна по сравнению с выгодой для человечества — бесценной информацией о молекулярных основах существования и новыми технологиями, разработанными в ходе проекта «Геном человека». Уже в 2006–2009 гг. цена определения полной нуклеотидной последовательности индивидуального генома снизилась более чем на два порядка, что привело к публикации полных нуклеотидных последовательностей генома несколькими известными учеными, в том числе одного из первооткрывателей структуры ДНК Джеймса Уотсона и основателя компании Celera Genomics Крейга Вентера. В настоящее время цена секвенирования и сборки индивидуального генома составляет примерно 10 000 долларов.

Результаты первого исследования индивидуального генома, выполненного в рамках медицинского обследования, были опубликованы в мае 2010 г. в британском журнале «Lancet». У больного с наследственным заболеванием сосудов, в семье которого встречались сравнительно ранние смерти, было взято для анализа всего 2 мл венозной крови. Секвенирование было проведено с помощью платформы Heliscope (Helicos BioSciences, Cambridge, MA). Ученые также провели дополнительную верификацию некоторых важных полиморфных участков с помощью другой секвенирующей платформы Illumina Bead Array (San Diego, CA, USA). В результате полного генетического анализа было выявлено несколько новых мутаций и генных вариантов, ответственных за моногенные заболевания (во всех случаях такие варианты присутствовали только в одной копии), а также целый ряд однонуклеотидных полиморфизмов и генных вариантов, влияющих на особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. Были сделаны выводы о высокой степени генетической предрасположенности пациента к развитию ишемической болезни сердца и аневризмы аорты, а также о риске устойчивости к терапии клопидогрелом и опасности высоких доз варфарина в случае, если в будущем будет принято решение о проведении соответствующего лечения еще не развившихся заболеваний.

Возможно, что в ближайшем будущем стоимость секвенирования индивидуального генома человека должна упасть до 1000 долларов. Такая цена вполне доступна для обычных людей, которые будут привлечены возможностями своевременного выявления наследственной предрасположенности к тому или иному заболеванию и индивидуального подхода к лечению. Доступность геномного секвенирования приведет к тому, что отсутствие подробной генетической информации перестанет лимитировать развитие клинической генетики. Первый обнадеживающий пример такого рода исследования — работа, выполненная в 2008 г., по изучению вызываемой статинами миопатии. Статины относятся к числу самых распространенных на сегодняшний день препаратов, понижающих уровень холестерина в крови, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. У этой группы препаратов имеется довольно редкий, но серьезный побочный эффект — миопатия, которая может привести к тяжелой почечной недостаточности. Из 6031 человека, обследованных в рамках программы SEARCH, после приема обычной дозы статина (80 мг) выявлено 85 пациентов с признаками миопатии. Полногеномное исследование ДНК этих пациентов (GWAS) и 90 пациентов из той же выборки, но не проявляющих признаков миопатии, позволило обнаружить один полиморфизм, связанный с появлением миопатии. Им оказался однонуклеотидный полиморфизм в гене *SLCO1B1*, кодирующем белок анионного транспорта OATP1B1, расположенном в хромосоме 12. Примерно 60% вызванной статинами миопатии оказались связанными с аллельным вариантом С SNP rs4363657. Таким образом, генотипирование по соответствующему SNP позволит дать высоковероятный прогноз наличия или отсутствия у данного пациента побочной реакции на терапию статинами. Надо отметить, что широкое распространение персонифицированной медицины потребует создания