

434, Met-436, Ala-440, Ala-441 и Thr-442. В составе низкоаффинного пептида АФП человека предпочтительными являются а.о. Ala-458, Ala-459, Asp-460, Ile-461, Ile-462, His-465 и Arg-469. В составе пептидного фрагмента АФП крысы в образовании комплекса с гормоном участвуют Glu-424, Asp-427, Lys-432, Met-433, Ile-435, Ala-436 и Ser-437. Связывание гормона зависело также от изменения конформации пептидов, оцениваемому по двумерным и трехмерным картам распределения плотности вероятности для торсионных углов ϕ , ψ , χ .

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ И ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К МНОГОФАКТОРНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ

Мохосоев И.М., Терентьев А.А.

*Российский государственный
медицинский университет,
Москва*

Расшифровка генома человека предоставила ученым обширную фундаментальную информацию в области биологии и медицины, которую еще необходимо тщательно проанализировать и применить на практике. Одной из задач геномики является разработка новых подходов ранней диагностики и выявления предрасположенности к разным заболеваниям и разной чувствительности к лекарственным препаратам в различных популяциях человека. Для решения этой задачи обычными экспериментальными методами (таких как, определение уровня экспрессии генов в циркулирующих лимфоцитах, протеомный анализ внутренних жидкостей, молекулярный анализ биоптатов тканей и др.) требуется достаточно большое количество времени, большие физические и экономические затраты.

Применение современных компьютерных технологий позволяет одновременно исследовать экспрессию десятков тысяч генов при условии доступа к геномным базам данных, а также при наличии образцов ДНК, аппаратуры для проведения ПЦР и секвенатора ДНК. На основе анализа ДНК разработаны тесты, позволяющие получать информацию о большом числе генов, кодирующих искомые белки и способных внести вклад в различную устойчивость или подверженность заболеваниям и восприимчивости к лекарствам. Большинство заболеваний и различия в восприимчивости к действию лекарств обусловлены множеством факторов, как генетических (гены и их продукты), так и негенетических (факторы окружающей среды и др.), т.е. являются многофакторными. Таким образом, возникает необходимость идентифицировать множественные гены, ассоциированные со сложными многофакторными заболеваниями, такими как онкологические и сердечно-сосудистые заболевания, диабет, болезни Альцгеймера и Паркинсона, некоторые формы психических расстройств и др.

Так, нонсенс мутации, приводящие к замене только одной аминокислоты, были обнаружены в 3-х генах, у больных с ранней аутосомной доминантной формой болезни Альцгеймера. Мутации были обнаружены в гене, кодирующем белок-предшественник

β -амилоида и расположенном на 21-ой хромосоме, а также гене пресенилина1 (PSEN1) на хромосоме 14 и гене пресенилина2 (PSEN2) на хромосоме 2. В результате у больных наблюдается увеличения содержания пептида A_{42} , который, возможно является первичным нейротоксичным агентом, участвующем в патогенезе заболевания. Другим генетическим фактором риска при болезни Альцгеймера является полиморфизм гена АРОЕ, кодирующего аполипопротеин E – белок липопротеидов низкой плотности. Выявлено 3 варианта гена (АРОЕ $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$), которые кодируют белки, различающиеся только по одной аминокислоте. Обладание одним АРОЕ $\epsilon 4$ аллелем примерно в два раза увеличивает риск возникновения болезни Альцгеймера. Точнее, эффект аллеля АРОЕ $\epsilon 4$ заключается в уменьшении возраста возникновения заболевания: болезнь возможна на 5-10 лет раньше при наличии одного аллеля и на 10-20 лет раньше при наличии двух аллелей. Замена остатка аргинина на глутамин в 506-ом положении (Arg506Glu), обусловленная мутацией в гене фактора V, предотвращает деградацию этого фактора и способствует тромбообразованию. Эта замена увеличивает риск инфаркта миокарда, инсульта и тромбоза вен у мужчин.

Наибольшие успехи были достигнуты в случае фенотипических признаков, обусловленных изменениями в одном гене. Точечный нуклеотидный полиморфизм (SNP- single nucleotide polymorphism, СНИП), обусловленный вариациями в гене, когда один нуклеотид заменяется на другой, составляет примерно 90% всех изменений в геноме человека. СНИПы появляются с частотой 1 на каждые 800-1200 оснований. Теоретически возможно существование примерно 3 млн. СНИПов. Установлено, что СНИПы возникают как в кодирующей, так и в некодирующей части генома. Они эволюционно стабильны, не меняются от поколения к поколению и передаются по наследству. Одной из целей геномики является идентификация комбинаций СНИПов, ассоциированных с определенными изменениями в функционировании белков, обуславливающих, в свою очередь, изменения метаболических процессов, лежащих в основе физиологических функций и возникновения тех или иных заболеваний. Основная задача - создание карт СНИПов на протяжении всего генома человека.

СИНДРОМ «СУХОГО ГЛАЗА» КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Обрубова Г.А., Овченков В.С.,

Обрубов С.А., Лысова И.А.

*Институт пластической хирургии и
косметологии МЗ РФ,*

*ГОУ ВПО «Российский Государственный
Медицинский Университет Федерального агентства
по здравоохранению и социальному развитию»,
Москва*

Анатомо-функциональный подход, основанный на принципе единства системы «глаз-веки-гонады», позволяет рассматривать проблему синдрома «сухо-