

## Краткое руководство пользователя (тестовый доступ)

1. Наберите в адресной строке браузера books-up.ru
2. Если в правом верхнем углу Вы видите название своей организации, значит с Вашего IP-адреса полные тексты доступны без авторизации на сайте (Рис. 1). Нажав на ссылку Книжная полка, Вы перейдете к списку доступных полных текстов (Рис. 2).

Если Ваша организация автоматически не определилась, введите логин **Ufa**, пароль **libuser**. После авторизации Вам будет доступна Книжная полка Вашей организации.

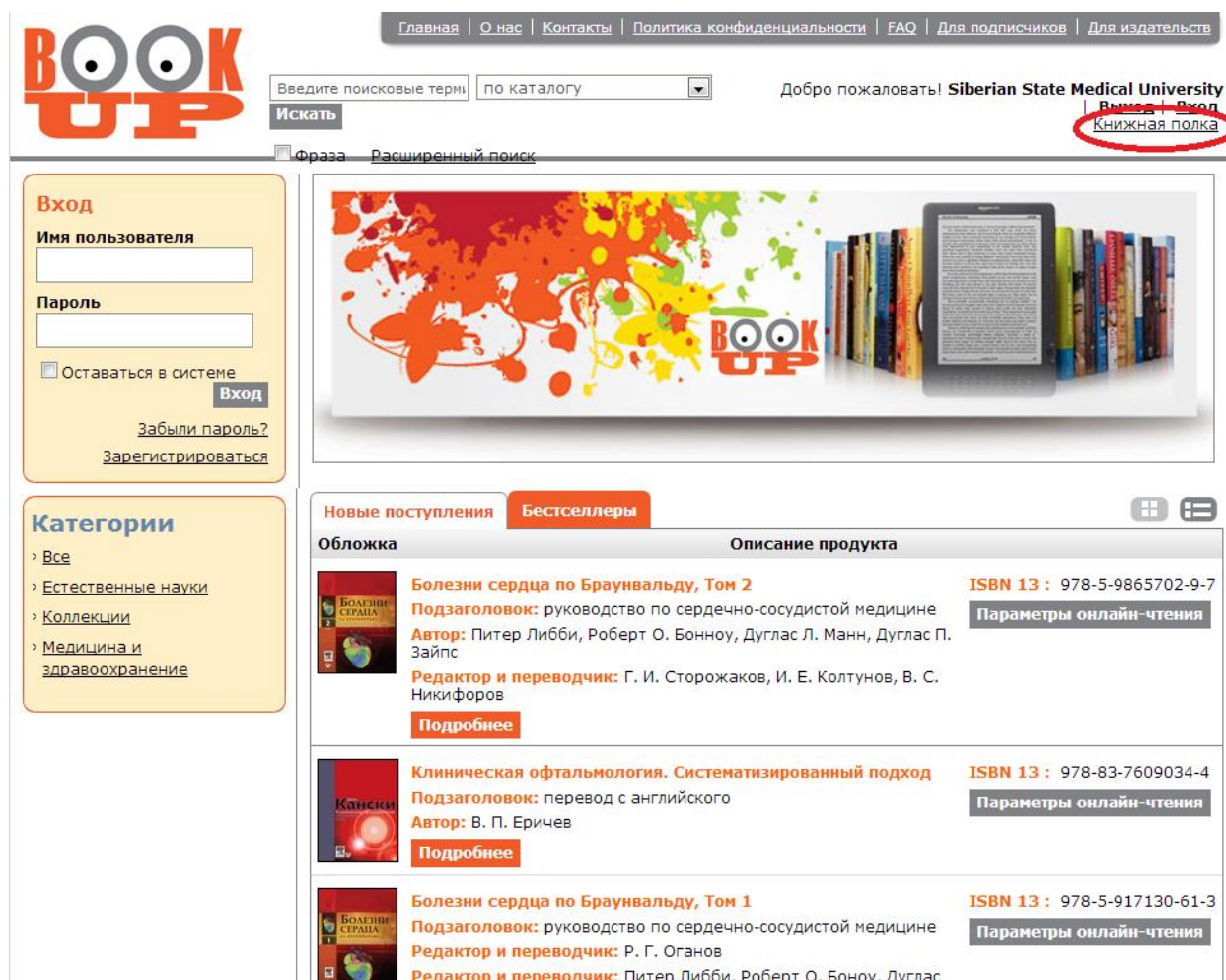



Рис. 1

3. На книжной полке (Рис. 2) Вы можете:
  - отсортировать список книг по алфавиту в порядке возрастания и убывания
  - перейти к подробному описанию выбранной книги, нажав кнопку «Подробнее»
  - перейти к чтению полного текста книги, нажав иконку  Рис. 2



Если Вы проведете поиск по Категориям на странице «Книжная полка», то в результатах поиска окажутся не только доступные Вам полные тексты, но и другие книги по выбранной теме, размещенные на сайте. Вы сможете ознакомиться с первыми 20 страницами этих книг и рекомендовать библиотеке эти книги для подписки.

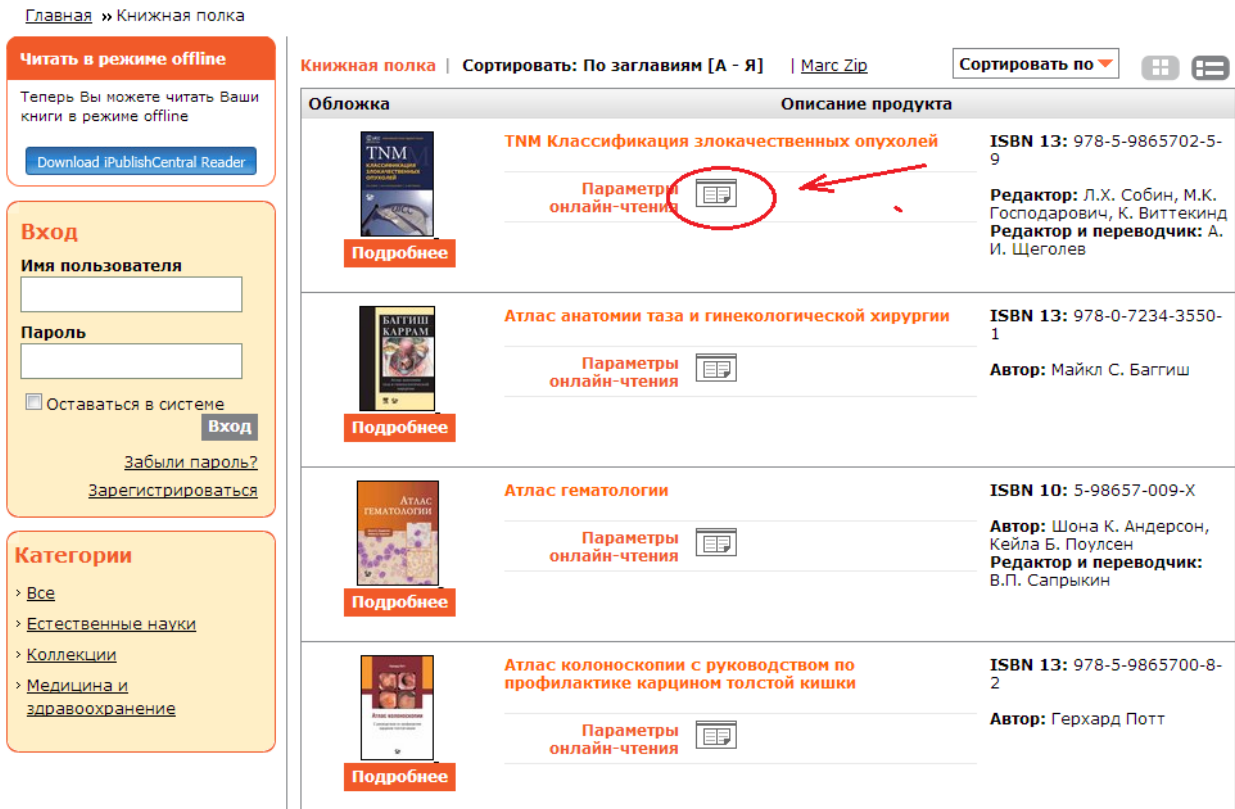


Рис. 2

4. Онлайн-просмотр книг  
5.1 Верхняя панель

- просматривать книгу можно по одной или по две страницы, кликая по иконке

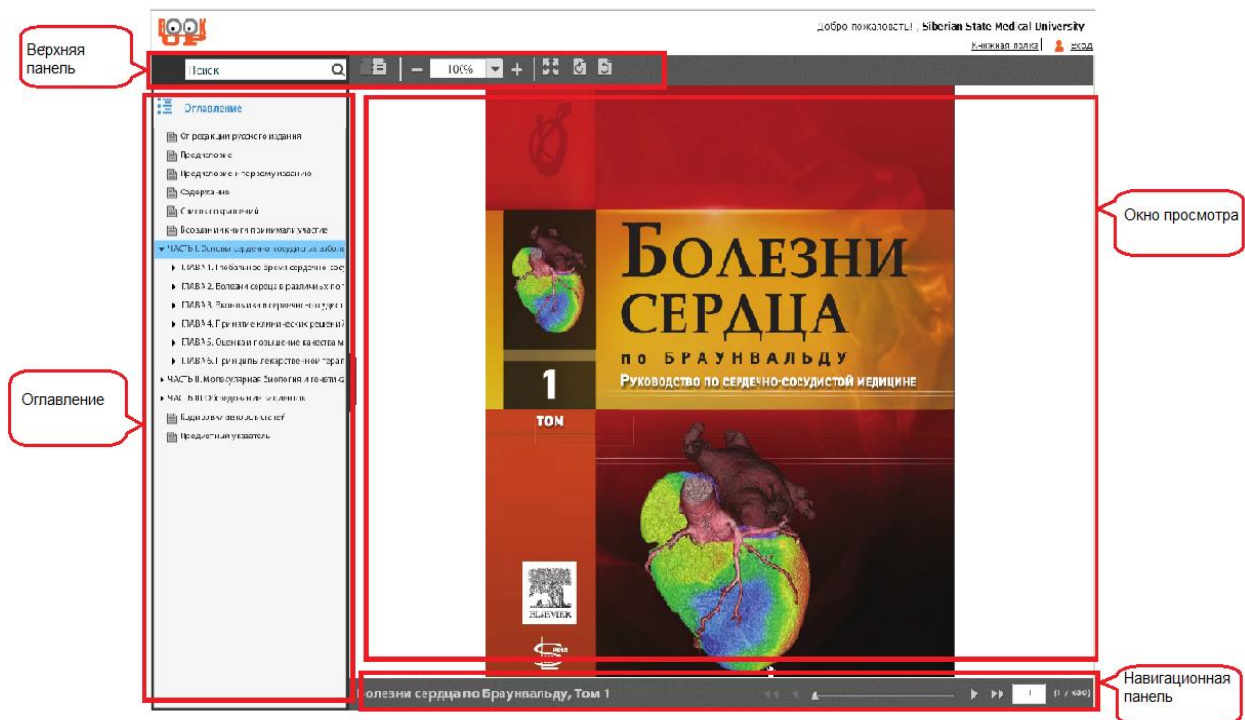





Рис. 3

- изображение страницы можно увеличивать и уменьшать, используя знаки «+» и «-» или задавая определенный размер страницы в окошке между этими знаками.
- чтобы повернуть страницу на 90°, используйте кнопки  и .
- чтобы выйти в полноэкранный режим просмотра, нажмите .
- в полноэкранном режиме, строка навигации появляется при наведении курсора мыши под изображением страницы (Рис. 4).

ся в неверной рамке. Такие мутации обычно приводят к синтезу белка с аномальной структурой в силу включения смещенных из рамки терминирующих кодонов, что вызывает преждевременную остановку биосинтеза белковой молекулы. Мутации, затрагивающие интроны и экзоны, приводят к ошибкам сплайсинга, что также влечет за собой изменения белковой структуры или преждевременную остановку синтеза. И наконец, мутации в промоторах или энхансерах генов могут изменить уровень экспрессии белков либо характер экспрессии гена и соответствующего белка во времени или в пространстве.

Различные мутации были обнаружены при моногенных ССЗ (см. главу 8). Например, несмотря на то что первичным дефектом при семейной гиперхолестеринемии является дефицит рецепторов к липопротеинам низкой плотности (АНП-Р), у пациентов с этим нарушением было идентифицировано > 400 мутаций гена, кодирующего АНП-Р [23]. Подобно этому гипертриглицеридемия кардиомиопатия (ГКМП), аутодоминантно наследуемое заболевание, вызывается мутациями гена, кодирующего белок семейного альфа-липопротеина (СЛП) [24].

**Нажмите кнопку Esc, чтобы выйти из полноэкранного режима**

В различных сверхкоротких белках, включая тубулиновую субъединицу бета, сердечные тропонины Т и I, альфа-тропонин, женские яичники и регуляторные легкие цепи, сердечный актин [24]. К другим моногенным ССЗ относится семейный синдром удлиненного интервала QT [25], менопаузальный остеопороз, обусловленный фактором Leiden V [26], и наследственные формы гипертензии [27].

**Анализ комплексных признаков**

Полиморфизмы — это довольно распространенные вариации, которые встречаются чаще, чем у 1% популяции. Одноточечные нуклеотидные замены SNP (single nucleotide polymorphisms), или синпы, представляют собой нуклеотидные замены, не влияющие на структуру белка (рис. 7-11). Синпы служат хорошими маркерами при картировании генов и хромосомных локусах. Синпы могут быть маркером подверженности индивидуума к заболеванию (т.е. ассоциация синпы с заболеванием может быть обусловлена либо его прямым эффектом на развитие патологии, либо его сцеплением с соседним локусом восприимчивости к этому заболеванию) [28]. По оценкам, в геноме человека содержится 1,4 млн синпов [29]. Характеристики как предсказываемы, так и установленные синпы можно найти в различных общественных базах данных, например dbSNP (база данных, созданной National Center for Biotechnology в США) [30].

Гипоалтин — набор однонуклеотидных замен, расположенных в смежных участках гена и наследуемых в данной популяции в виде единого блока. Ассоциация гипоалтина с каким-либо заболеванием может быть реальной, а может быть кажущейся, что обусловлено влиянием других факторов. Если синпы ассоциируются с заболеванием, то весьма вероятно, что они наследуются как часть гипоалтина, где другие синпы также статистически значимо ассоциируются с этим заболеванием. Также несудейные ассоциации аллелей называют неравновесным сцеплением. Неравновесное сцепление происходит в том случае, когда аллели, расположенные в двух различных участках генома наследуются чаще, чем можно было ожидать. Поскольку синпы можно рассмотреть скорее как маркер, чем как причину предрасположенности к заболеванию, для доказательства причинности требуется демонстрация измененной функции гена.

В международном исследовании удалось идентифицировать все синпы на всех 22 соматических хромосомах у 300 чел. различных этнических групп из Азии, Африки, Европы, Северной и Южной Америки. Этот проект, известный как проект HapMap, был запущен в 2002 г. и имел целью создать карту кластеров синпов в пределах генома человека, используя тысячи ДНК представителей различных популяций; в 2005 г. были опубликованы результаты полного геномного картирования [31]. Результаты проекта HapMap могут служить «дорожной картой» использования синпов для анализа сцепления генов, изучения различных ассоциаций и оценки вклада синп-картирования в патогенез того или иного заболевания. Таким образом, анализ синпов позволяет понять генетические основы заболеваний: роль SNP как непосредственной причины измененной функции гена; роль синпов как маркеров заболевания, независимо от его причины; роль синпов как универсальных маркеров, необходимых для генетических исследований в связи с их широким распространением в пределах всего генома.

**Анализ сцепления генов и изучение ассоциаций**

Для изучения наследуемости признаков используют два подхода: анализ сцепления генов и анализ ассоциаций. Сцепление генов изучают в семейных исследованиях, где прослеживают совместное наследование 2 признаков, наследующихся от родителей к ребенку. Для этого анализируют синпы, поскольку эти маркеры позволяют выявить совместное наследование 2 признаков или аллелей, расположенных близко друг к другу в хромосомных локусах. Гены, кодирующие 2 признака, обычно локализованы в непосредственной близости друг от друга, следовательно, их аллели сцеплены. Количественно силу сцепления генов оценивают по так называемой величине LOD (logarithm of the odds), которая представляет собой отношение логарифма вероятностей сцепления маркеров на определенном расстоянии и их сцепления при 50% совместном наследовании (т.е. когда они не сцеплены). Анализ сцепления генов обычно используют для идентификации и исследования признаков, наследуемых согласно законам Менделя [32, 33]. Методы анализа аллельного вклада применяются и при сравнении их подобия у близнецов родственников-носителей этих аллелей, например в парах близнецов.

Исследования ассоциаций на популяциях крайне важны с точки зрения изучения распространенных заболеваний, наследуемых, которых не всегда строго соответствует законам Менделя [34]. В этих исследова-

Последовательность дикого типа										
...	AUG	GCC	TAC	GTT	CGA	CCC	...			
...	Met	Ala	Tyr	Val	Arg	Pro	...			
Полиморфизм										
...	AUG	GCA	TAC	GTT	CGA	CCC	...			
...	Met	Ala	Tyr	Val	Arg	Pro	...			

Рис. 7-11 Полиморфизм — это нуклеотидная замена, которая не приводит к изменению первичной аминокислотной последовательности белка, кодируемого данным геном.





Рис. 4

- для поиска по всему тексту документа, наберите в строке поиска ключевое слово и нажмите , под поисковой строкой появятся результаты поиска. Кликнув по выбранной странице, Вы перейдете к тексту документа (Рис.3)

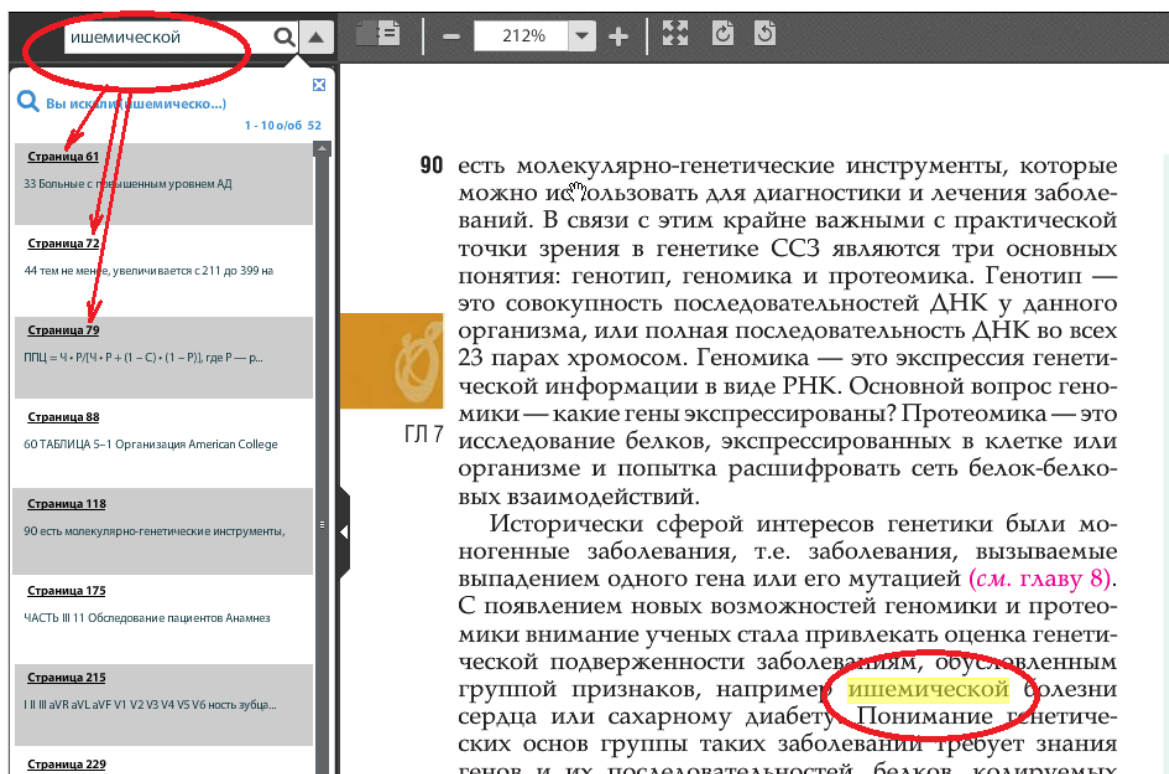






Рис. 5

## 5.2 Навигационная панель

- слева можно увидеть количество доступных для просмотра страниц, и на какой странице открыт документ.
- чтобы перейти на следующую или предыдущую страницу, кликните на стрелки  или , чтобы перейти на первую или последнюю страницу, кликните на двойные стрелки  или .

## 5.3 Панель Оглавления

Кликавая на  можно развернуть или свернуть панель.

Для быстрого перехода на выбранную главу книги, кликните на эту главу в оглавлении.