ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ БИОТЕХНОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТІ
МОЛЕКУЛАЛЫҚ БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКА КАФЕДРАСЫ

Пән атауы: Геномика және молекулалық диагностика

Дәріс 9

Онкогеномика: ісік геномикасы, соматикалық мутациялар, биомаркерлер

Лектор: б.ғ.к., Алтыбаева Н.А.

Дәрістің мақсаты: Онкогеномиканың молекулалық-генетикалық негіздерін, ісік жасушаларындағы геномдық өзгерістерді, соматикалық мутациялардың канцерогенездегі рөлін және онкологиялық биомаркерлердің диагностикалық, болжамдық және терапиялық маңызын ғылыми тұрғыдан түсіндіру.

Оқыту нәтижелері

Дәрісті меңгергеннен кейін магистрант:

1. Онкогеномиканың зерттеу объектілері мен ғылыми міндеттерін сипаттай алады.
2. Канцерогенездің негізгі молекулалық-генетикалық механизмдерін түсіндіре алады.
3. Соматикалық және герминативтік мутациялардың айырмашылықтарын анықтай алады.
4. Онкогендер мен ісік супрессорларының функционалдық ерекшеліктерін талдай алады.
5. Геномдық тұрақсыздық пен клондық эволюцияның қатерлі ісік прогрессиясына әсерін түсіндіре алады.
6. Диагностикалық, болжамдық және предиктивтік онкологиялық биомаркерлерді ажырата алады.
7. Ісік геномын зерттеуде қолданылатын молекулалық технологияларды салыстыра алады.
8. Геномдық деректердің дербестендірілген онкологиядағы маңызын бағалай алады.

Дәрістің жоспары

1. Онкогеномиканың молекулалық-генетикалық негіздері және қатерлі ісік геномының құрылымдық-функционалдық ерекшеліктері.
2. Соматикалық мутациялар, онкогендер, ісік супрессорлары және геномдық тұрақсыздықтың канцерогенездегі рөлі.
3. Онкологиялық биомаркерлер, ісік геномын зерттеудің заманауи технологиялары және дербестендірілген онкологиядағы қолданылуы.

Кіріспе

Онкогеномика – қатерлі ісіктердің пайда болуымен, дамуымен және прогрессиясымен байланысты геномдық өзгерістерді кешенді зерттейтін молекулалық биологияның заманауи бағыты. Бұл ғылым **ісік жасушаларының генетикалық және эпигенетикалық ерекшеліктерін анықтауға** негізделеді. Онкогеномдық зерттеулер қатерлі трансформацияның молекулалық механизмдерін түсіндіруге мүмкіндік береді. Ісік жасушалары қалыпты жасушалардан геномдық тұрақсыздығымен және пролиферациялық реттелуінің бұзылуымен ерекшеленуі мүмкін.

Қатерлі ісіктің дамуы генетикалық өзгерістердің жинақталуымен және жасушалық сигналдық жолдардың бұзылуымен байланысты. Онкогеномикада соматикалық мутациялар, құрылымдық геномдық өзгерістер және ген экспрессиясының ерекшеліктері зерттеледі. Заманауи секвенирлеу технологиялары ісік геномындағы молекулалық өзгерістерді жоғары дәлдікпен анықтауға мүмкіндік береді. Онкогеномика нәтижелері қатерлі ісіктердің молекулалық диагностикасын және дербестендірілген емдеу стратегияларын дамытуда маңызды орын алады.

Ісік геномының құрылымдық-функционалдық ерекшеліктері

Ісік геномы – қатерлі трансформацияға ұшыраған жасушалардың генетикалық материалындағы өзгерістер жиынтығын қамтитын күрделі молекулалық жүйе.

Ісік жасушаларында нуклеотидтік алмастырулар, инсерциялар, делециялар және хромосомалық қайта құрылулар кездеседі. Кейбір ісіктерде гендердің көшірме санының артуы немесе азаюы байқалады. Геномдық өзгерістер жасушалық пролиферацияны, апоптозды және ДНҚ репарациясын реттейтін молекулалық механизмдерге әсер етеді. Ісік геномының ерекшеліктері қатерлі ісіктің гистологиялық түріне және молекулалық шығу тегіне байланысты өзгереді.

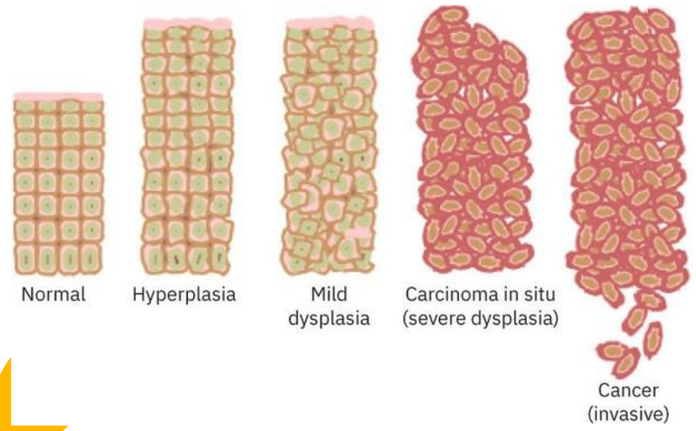
Бір ісік құрамындағы жасушалар генетикалық тұрғыдан әртүрлі клондық популяцияларға бөлінуі мүмкін. Мұндай геномдық гетерогенділік қатерлі ісіктің эволюциялық дамуына және терапиялық резистенттіліктің қалыптасуына ықпал етеді. Ісік геномын зерттеу канцерогенез механизмдерін түсіндірудің және клиникалық маңызы бар молекулалық нысаналарды анықтаудың ғылыми негізін құрайды.

Канцерогенездің молекулалық механизмдері

- **Канцерогенез** – қалыпты жасушалардың қатерлі ісік жасушаларына айналуымен сипатталатын көпсатылы биологиялық процесс. Бұл процесс генетикалық және эпигенетикалық өзгерістердің жинақталуы нәтижесінде қалыптасуы мүмкін.

- Канцерогенездің бастапқы кезеңдерінде жасушалық пролиферацияны реттейтін молекулалық жүйелердің қызметі бұзылады. Онкогендердің белсенуі жасушалардың бақылаусыз көбеюіне ықпал етуі мүмкін.

- Ісік супрессорларының инактивациясы жасушалық цикл мен апоптоздың реттелуін әлсіретеді. ДНҚ репарациялық механизмдерінің бұзылуы геномдық тұрақсыздықты арттырып, қосымша мутациялардың жинақталуына жағдай жасайды.



Соматикалық мутациялар және олардың жіктелуі

мутациялар

- **Соматикалық мутациялар** – организмнің жыныс жасушаларынан басқа жасушаларында пайда болатын генетикалық өзгерістер.

өзгерістер

- Бұл мутациялар жасушалық бөліну барысында қалыптасып, тиісті жасушалық клондарға берілуі мүмкін.
- Соматикалық өзгерістер нуклеотидтік алмастырулар, инсерциялар, делециялар және құрылымдық қайта құрылулар түрінде кездеседі.

Функционалдық маңызы

- Мутациялардың пайда болуына ДНҚ репликациясындағы қателіктер, эндогендік процестер және сыртқы мутагендік факторлар әсер етеді.
- Ісік геномындағы мутациялар функционалдық маңызына қарай драйверлік және пассажирлік өзгерістер ретінде қарастырылады.

Жіктелуі

- Драйверлік мутациялар ісік жасушаларына өсу немесе тіршілік ету артықшылығын беріп, канцерогенезге ықпал етеді.
- Пассажирлік мутациялар ісік дамуымен қатар жинақталғанымен, оның қалыптасуына тікелей функционалдық үлес қоспауы мүмкін.

Онкогендер және олардың ісік дамуындағы рөлі

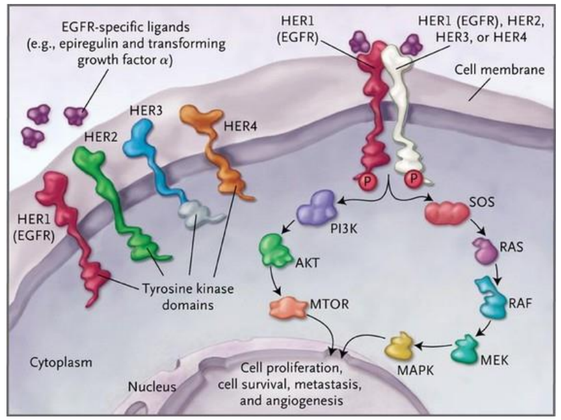
Онкогендер – белсенуі жасушалардың бақылаусыз пролиферациясына және қатерлі трансформациясына ықпал ететін гендер.

Қалыпты жағдайда бұл гендердің бастапқы формалары **протоонкогендер** деп аталады және жасушалық өсу мен сигналдық реттелуге қатысады. Протоонкогендердің онкогенге айналуы белгілі мутациялар, ген амплификациялары немесе хромосомалық қайта құрылулар нәтижесінде жүзеге асуы мүмкін.

Онкогендік белсену жасушаішілік сигналдық жолдардың шамадан тыс белсенділігіне әкелуі ықтимал. RAS гендер тобы жасушалық сигналдарды реттейтін маңызды молекулалық жүйелердің бірі болып табылады.

- **EGFR геніндегі** кейбір белсендіруші мутациялар өкпенің жекелеген қатерлі ісік түрлерінде кездеседі.
- **HER2 генінің** амплификациясы сүт безі қатерлі ісігінің белгілі молекулалық кіші түрлерінде маңызды биомаркер болып саналады.

Онкогендердің молекулалық ерекшеліктерін зерттеу нысаналы ісікке қарсы препараттарды әзірлеудің және терапиялық шешімдерді негіздеудің маңызды бағыты болып табылады.



Ісік супрессорлары және жасушалық циклді бақылау

Ісік супрессорлары – жасушалық пролиферацияны шектейтін, геномдық тұрақтылықты сақтайтын және қатерлі трансформацияның алдын алуға қатысатын гендер. Бұл гендердің функционалдық белсенділігінің жоғалуы канцерогенездің маңызды молекулалық механизмдерінің бірі болып саналады.

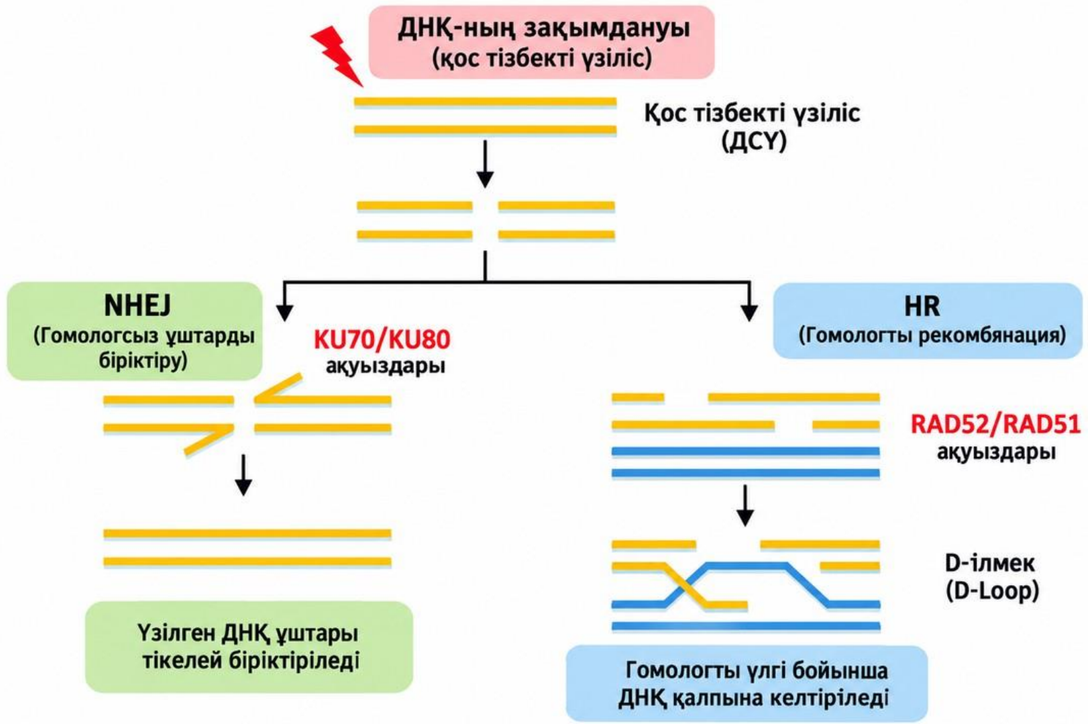
- TP53 гені ДНҚ зақымдануына жасушалық жауапты және апоптоздық механизмдерді реттеуге қатысады.
- RB1 гені жасушалық циклдің G1 және S фазалары арасындағы өтуді бақылауда маңызды қызмет атқарады.
- BRCA1 және BRCA2 гендері гомологтық рекомбинацияға негізделген ДНҚ репарациясы жүйесінің маңызды компоненттері болып табылады.

Ісік супрессорларының инактивациясы мутациялар, делециялар немесе кейбір эпигенетикалық өзгерістер нәтижесінде қалыптасуы мүмкін. Мұндай бұзылыстар геномдық тұрақсыздықты арттырып, ісік жасушаларының қалыптан тыс көбеюіне жағдай жасайды. Ісік супрессорларының қызметін зерттеу қатерлі ісіктердің тұқым қуалайтын бейімділігін және соматикалық даму механизмдерін түсіндіруге мүмкіндік береді.

Геномдық тұрақсыздық және ДНҚ репарациясының бұзылыстары

Геномдық тұрақсыздық – жасуша геномында генетикалық өзгерістердің қалыптасу жиілігінің артуымен сипатталатын биологиялық құбылыс. Бұл жағдай ДНҚ репликациясының дәлдігі мен генетикалық материалды қалпына келтіру механизмдерінің бұзылуымен байланысты болуы мүмкін.

Қалыпты жасушаларда ДНҚ зақымдануларын түзету үшін бірнеше маманданған репарациялық жүйелер қызмет атқарады. Оларға **негіздік эксцизиялық репарация, нуклеотидтік эксцизиялық репарация және сәйкессіздіктерді түзету жүйесі жатады.**

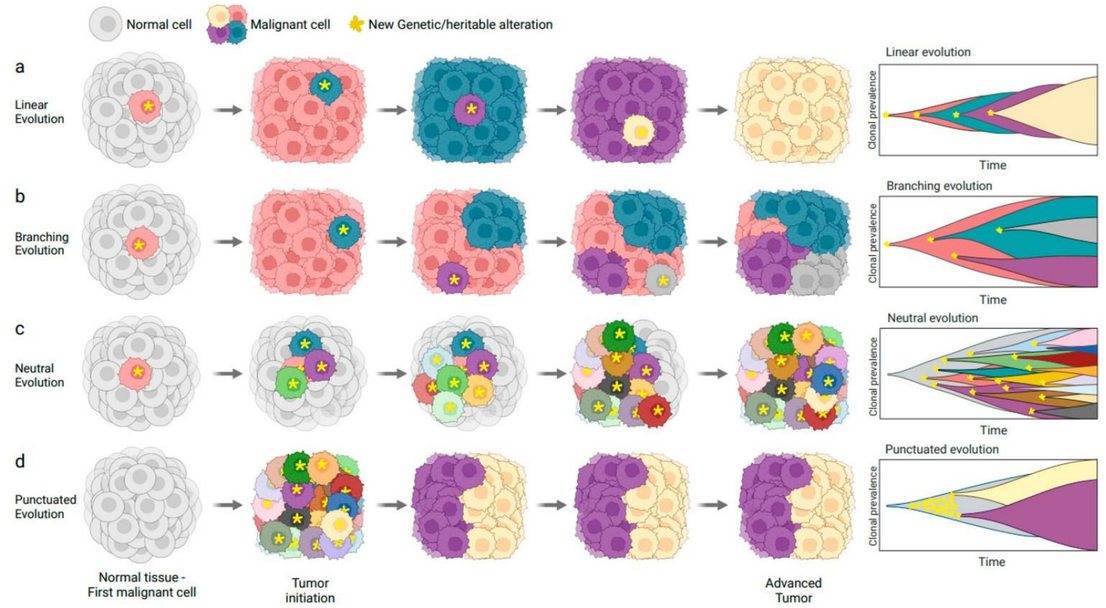


ДНҚ-ның қос тізбекті үзілістерін қалпына келтіруде гомологтық рекомбинация және гомологтық емес ұштарды біріктіру механизмдері маңызды рөл атқарады.

Репарациялық гендердің функционалдық бұзылыстары соматикалық мутациялардың жинақталуына ықпал етеді. Кейбір ісіктерде ДНҚ репарациясы жүйесінің ақаулары белгілі дәрілік препараттарға сезімталдықпен байланысты болуы мүмкін. Геномдық тұрақсыздықты зерттеу ісіктердің молекулалық жіктелуін және емдеудің ықтимал нысаналарын анықтауға көмектеседі.

Ісік гетерогенділігі және клондық эволюция

Ісік гетерогенділігі – бір қатерлі ісік құрамындағы жасушалардың генетикалық, эпигенетикалық және функционалдық айырмашылықтарымен сипатталатын құбылыс. Ісік жасушаларының әртүрлі клондық популяциялары соматикалық өзгерістердің жинақталуы нәтижесінде қалыптасады.



Клондық эволюция

Клондық эволюция барысында жасушалық популяциялар қоршаған орта мен терапиялық әсерлер жағдайында табиғи сұрыпталуға ұшырайды. Белгілі генетикалық варианттарға ие клондар өсу немесе тіршілік ету артықшылығын иеленуі мүмкін.

Гетерогенділік

Ісік ішіндегі **гетерогенділік** бір биопсиялық үлгінің бүкіл ісіктің молекулалық құрамын толық сипаттамауына себеп болуы мүмкін.

Емдеу барысында *сезімтал жасушалар азайып, резистентті клондардың салыстырмалы үлесі артуы ықтимал.* Ісік эволюциясын зерттеу үшін көпаймақтық секвенирлеу, бір жасушалық технологиялар және сұйық биопсия әдістері қолданылады.

Онкологиялық биомаркерлер және олардың жіктелуі

Онкологиялық биомаркерлер – қатерлі ісіктің биологиялық ерекшеліктерін немесе клиникалық жағдайын сипаттайтын өлшенетін молекулалық көрсеткіштер. Биомаркерлер генетикалық варианттар, ақуыздар, РНҚ молекулалары және басқа биологиялық компоненттер түрінде кездесуі мүмкін.

Диагностикалық биомаркерлер

Диагностикалық биомаркерлер белгілі патологиялық жағдайды анықтауға немесе аурудың молекулалық түрін нақтылауға көмектеседі. Болжамдық биомаркерлер аурудың ықтимал клиникалық ағымы туралы ақпарат береді.

Предиктивтік биомаркерлер

Предиктивтік биомаркерлер белгілі терапиялық араласуға жауап беру ықтималдығын бағалау үшін қолданылады. Кейбір биомаркерлер емдеу нәтижесін бақылау және аурудың қайта пайда болуын зерттеу мақсатында пайдаланылуы мүмкін.

Биомаркердің клиникалық маңызын дәлелдеу үшін оның аналитикалық және клиникалық жарамдылығы арнайы зерттеулер арқылы бағалануы тиіс. Онкологиялық биомаркерлерді ғылыми негізде қолдану дербестендірілген диагностиканың және дәлелді онкологиялық медицинаның дамуына мүмкіндік береді.

Қорытынды

Онкогеномика қатерлі ісіктердің генетикалық және молекулалық ерекшеліктерін кешенді зерттейтін маңызды ғылыми бағыт болып табылады. Ісік геномындағы соматикалық мутациялар жасушалық пролиферацияның бұзылуына және қатерлі трансформацияның қалыптасуына ықпал етуі мүмкін. Онкогендердің белсенуі және ісік супрессорларының инактивациясы канцерогенездің негізгі молекулалық механизмдерінің қатарына жатады.

Геномдық тұрақсыздық пен клондық эволюция ісік гетерогенділігінің қалыптасуына әсер етеді. Заманауи секвенирлеу технологиялары ісік жасушаларындағы генетикалық өзгерістерді кең көлемде анықтауға мүмкіндік береді. Онкологиялық биомаркерлер аурудың молекулалық ерекшеліктерін бағалауда және кейбір терапиялық шешімдерді негіздеуде қолданылады.

Биоинформатикалық талдау генетикалық варианттардың функционалдық және клиникалық маңызын интерпретациялауға жағдай жасайды. Осылайша онкогеномика молекулалық диагностиканы жетілдірудің және дербестендірілген онкологиялық медицинаны дамытудың маңызды ғылыми негізін құрайды.

Өзін-өзі тексеруге арналған сұрақтар

1. Онкогеномика ғылымының негізгі зерттеу бағыттары қандай?
2. Канцерогенездің молекулалық механизмдерін түсіндіріңіз.
3. Драйверлік және пассажирлік мутациялардың айырмашылығы неде?
4. Онкогендер мен ісік супрессорларының негізгі қызметтері қандай?
5. Геномдық тұрақсыздық канцерогенезге қалай әсер етеді?
6. Ісік гетерогенділігі мен клондық эволюция қалай қалыптасады?
7. Онкологиялық биомаркерлер қандай негізгі топтарға жіктеледі?
8. Сұйық биопсия және NGS технологияларының онкологиялық диагностикадағы маңызы қандай?

Пайдаланылған әдебиеттер

1. Нотова, С. В. Лабораторные методы исследования в биохимии и молекулярной биологии : учебное пособие / С. В. Нотова, С. В. Лебедев, Е. А. Сизова, Т. В. Казакова, О. В. Маршинская. – Оренбург : ОГУ, 2019.
2. Молекулярная и прикладная генетика : сборник научных трудов / Институт генетики и цитологии НАН Беларуси ; редкол.: А. В. Кильчевский [и др.]. – Минск : Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, 2022. – Т. 33.
3. Колясникова, Н. Л. Проблемы генетической безопасности : учебное пособие / Н. Л. Колясникова ; Пермский государственный аграрно-технологический университет им. акад. Д. Н. Прянишникова. – Пермь : ИПЦ «Прокростъ», 2019.