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

Пән атауы: Геномика және молекулалық диагностика

Дәріс 8

Фармакогеномика мен фармакогенетиканың айырмашылығы. Геномдық вариациялардың дәрілік заттардың тиімділігі мен қауіпсіздігіне әсер ету механизмі

Лектор: б.ғ.к., Алтыбаева Н.А.

Дәрістің мақсаты: Фармакогеномика мен фармакогенетиканың айырмашылығы. Геномдық вариациялардың дәрілік заттардың тиімділігі мен қауіпсіздігіне әсер ету механизмі.

Оқыту нәтижелері

Дәрісті меңгергеннен кейін магистрант:

1. Фармакогенетика және фармакогеномика ұғымдарының ғылыми мәнін түсіндіре алады.
2. Фармакогенетика мен фармакогеномиканың зерттеу объектілері мен әдіснамалық ерекшеліктерін салыстыра алады.
3. Генетикалық полиморфизмдердің дәрілік заттардың метаболизміне әсерін сипаттай алады.
4. Фармакокинетика мен фармакодинамиканың молекулалық механизмдерін түсіндіре алады.
5. CYP450 ферменттерін кодтайтын гендердегі вариациялардың дәрілік препараттарға жауапқа әсерін талдай алады.
6. Дәрілік заттарды метаболиздеу фенотиптерін және олардың клиникалық маңызын ажырата алады.
7. Геномдық вариациялардың дәрілік препараттардың тиімділігі мен жағымсыз реакцияларының даму қаупіне әсерін бағалай алады.

Дәрістің жоспары

1. Фармакогенетика және фармакогеномиканың ғылыми негіздері, зерттеу бағыттары мен негізгі айырмашылықтары.
2. Геномдық вариациялардың дәрілік заттардың фармакокинетикасы мен фармакодинамикасына әсер етуінің молекулалық механизмдері.
3. Фармакогеномдық биомаркерлер, дәрілік препараттардың тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау және дербестендірілген медицинада қолдану.

Кіріспе

Дәрілік заттардың тиімділігі мен қауіпсіздігінің дарааралық өзгергіштігі клиникалық фармакологияның маңызды мәселелерінің бірі болып табылады. Стандартты емдеу режимдері қолданылғанның өзінде терапиялық жауаптың әркелкілігі байқалады. Оның молекулалық негіздерінің бірін дәрілік заттардың биотрансформациясына, мембраналық тасымалына және нысаналармен әрекеттесуіне қатысатын гендердегі вариациялар құрайды.

Осы заңдылықтарды зерттейтін фармакогенетика мен фармакогеномика генотип пен дәрілік жауап арасындағы байланысты әртүрлі ауқымда қарастырады. Геномдық деректерді функционалдық зерттеулермен ұштастыру генетикалық нұсқалардың биологиялық салдарын анықтауға және олардың ем нәтижесіне ықпалын түсіндіруге мүмкіндік береді. Бұл ретте статистикалық ассоциацияны анықтау нұсқаның себептік немесе клиникалық маңызын өздігінен дәлелдемейді.

Фармакогенетика

Фармакогенетика - жекелеген гендердегі тұқым қуалайтын нұсқалардың ағзаның дәрілік заттарға жауабына әсерін зерттейтін ғылым саласы. Ол адамдар арасындағы дәрі тиімділігінің, қажетті дозасының және жағымсыз реакциялар қаупінің генетикалық айырмашылықтарын түсіндіреді.

Негізгі зерттеу нысаны - дәрінің ағзадағы өзгеруіне және биологиялық әсеріне қатысатын ақуыздарды кодтайтын гендер мен олардың нұсқалары.

Зерттелетін гендер тобы	**Дәрілік жауапқа ықпалы**	**Гендер**
Метаболизм ферменттері	Дәрінің белсенді метаболитке айналуын немесе ыдырауын өзгертіп, әсерінің күші мен ұзақтығына ықпал етеді.	*CYP2D6, CYP2C19, DPYD*
Дәрілік тасымалдаушылар	Дәрінің жасушаға енуін және одан шығарылуын өзгертіп, қандағы және тіндердегі концентрациясына әсер етеді.	*SLCO1B1, ABCG2*
Дәрілік нысаналар	Нысана ақуыздың қызметін немесе мөлшерін өзгертіп, препаратқа сезімталдықты анықтайды.	*VKORC1*
Иммундық жауапқа қатысатын гендер	Дәріге байланысты аса жоғары сезімталдық реакцияларының даму қаупіне ықпал етеді.	*HLA-B, HLA-A*

Фармакогеномика

Фармакогеномика - геномның құрылымдық және функционалдық ерекшеліктерінің дәрілік заттарға жауапқа әсерін зерттейтін ғылым саласы. Ол геномдық вариацияларды, көптеген гендердің бірлескен әсерін және гендер экспрессиясын талдау арқылы препараттардың тиімділігі мен қауіпсіздігінің молекулалық негіздерін анықтайды.

Дәрілік жауап өзара байланысты биологиялық үдерістер арқылы қалыптасады. Сондықтан фармакогеномика дәрінің метаболизмі мен тасымалдануына қатысатын гендермен бірге, дәрілік нысаналарды, жасушалық сигналдық жолдарды және емге бейімделу механизмдерін кешенді зерттейді.

Фармакогеномикалық зерттеулерде ***геном бойынша ассоциациялық талдау (GWAS), генотиптеу, жаңа буын секвенирлеу (NGS) және транскриптомдық талдау*** қолданылады. Анықталған байланыстарды клиникаға енгізу үшін олардың тәуелсіз зерттеулерде қайталануы және биологиялық маңызының дәлелденуі қажет.

Клиникалық мақсаты - геномдық ақпаратты науқастың клиникалық ерекшеліктерімен біріктіріп, препаратты және дозалау стратегиясын таңдауды негіздеу, емнің тиімділігін арттыру және жағымсыз реакциялар қаупін төмендету.

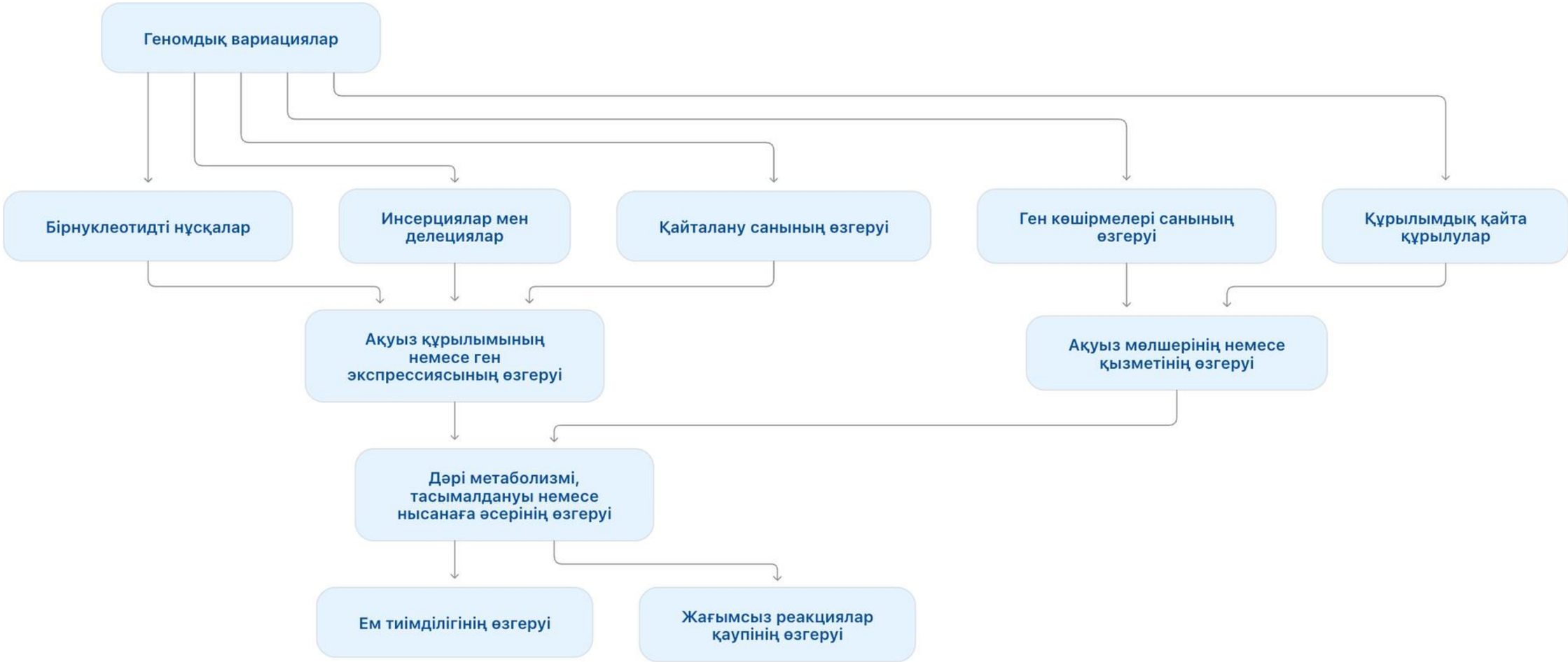
Зерттеу бағыты	Ғылыми мазмұны
Геномдық вариациялар	Бірнуклеотидті нұсқалардың, инсерциялар мен делециялардың, ген көшірмелері санының өзгерістерінің дәрілік жауапқа ықпалын анықтау. Олардың ақуыз құрылымын, фермент белсенділігін немесе ген экспрессиясын өзгерту арқылы дәрінің метаболизміне, тасымалдануына және әсеріне қатысуын зерттеу.
Көптеген гендердің бірлескен әсері	Дәрінің ағзадағы концентрациясы мен биологиялық әсеріне қатысатын бірнеше геннің жиынтық үлесін бағалау. Гендер арасындағы өзара әрекеттесуді және олардың метаболизмдік әрі сигналдық жолдардағы байланысын талдап, дәрілік жауаптың көпгенді негізін сипаттау.
Гендер экспрессиясы	Емге дейінгі және дәрі әсерінен кейінгі ген белсенділігін салыстыру арқылы препаратқа сезімталдық пен төзімділікке қатысатын молекулалық жолдарды анықтау. Экспрессиялық профильдердің тінге, жасуша түріне және ем ұзақтығына тәуелді ерекшеліктерін бағалау.
Соматикалық өзгерістер	Ісік жасушаларындағы мутацияларды, ген амплификацияларын және гендердің бірігуін зерттеп, нысаналы терапияға сезімталдықты бағалау. Ем барысында пайда болатын немесе іріктелетін өзгерістердің дәрілік төзімділікке ықпалын және ісік клондық құрамының өзгеруін талдау.
Геномдық биомаркерлер	Ем тиімділігін, қажетті дозаны немесе жағымсыз реакциялар қаупін болжауға мүмкіндік беретін геномдық белгілерді анықтау. Олардың болжамдық дәлдігін тәуелсіз зерттеулерде тексеріп, емді таңдаудағы клиникалық пайдалылығын бағалау.



Негізгі айырмашылығы - зерттеу ауқымы: фармакогенетика жекелеген ген–дәрі байланыстарына, ал фармакогеномика дәрілік жауаптың геномдық және жүйелік негіздеріне басымдық береді.

Генетикалық ақпараттың жүзеге асуы

Геномдық вариациялар дәрінің метаболизміне, тасымалдануына, нысана ақуызбен байланысуына және иммундық жауапқа қатысатын гендердің құрылымы мен экспрессиясын өзгерте алады. Нәтижесінде препараттың ағзадағы концентрациясы, емдік әсері және жағымсыз реакциялар қаупі өзгереді.

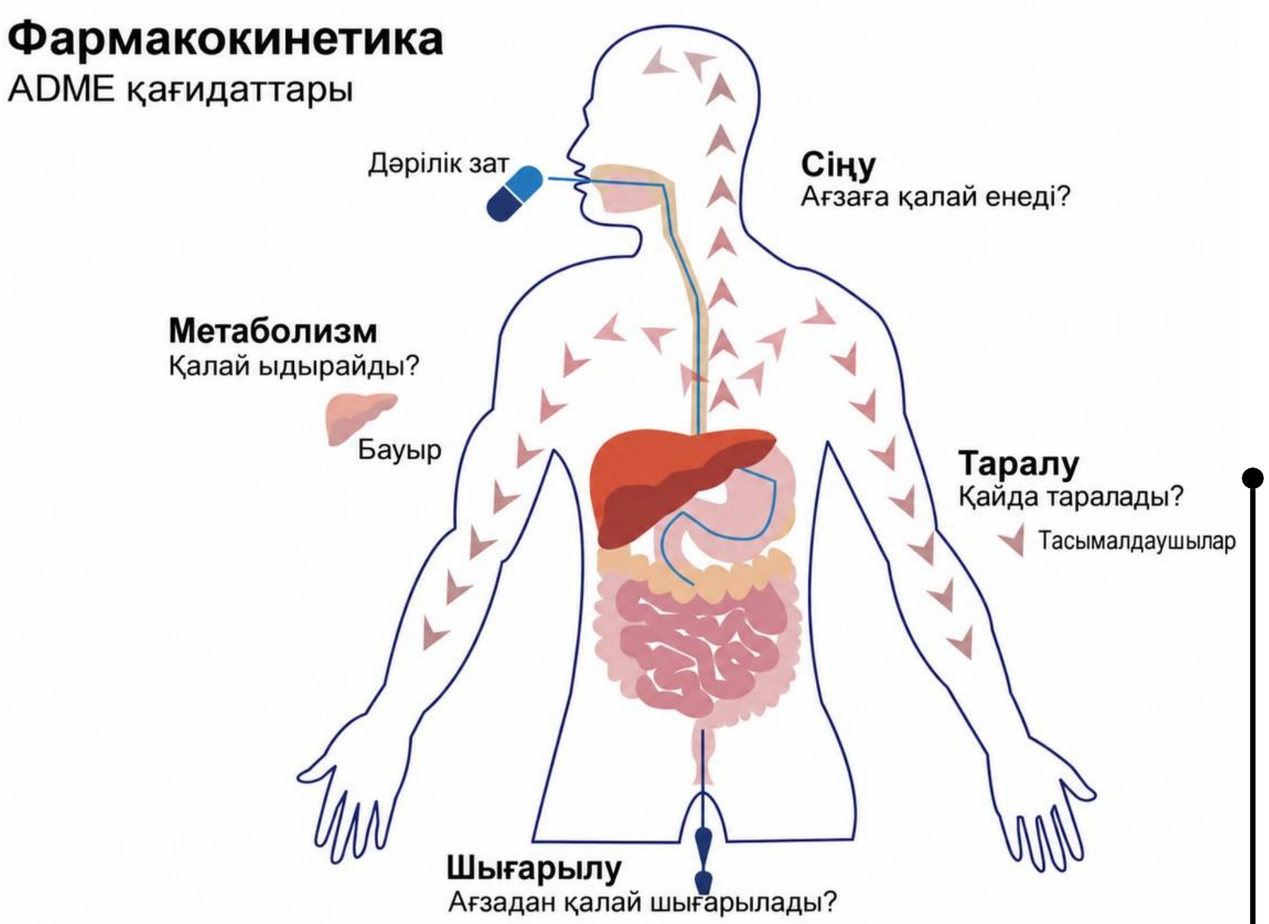


Вариация түрі	Молекулалық әсері	Дәрілік жауапқа ықпалы
Бірнуклеотидті нұсқалар (SNV)	ДНҚ тізбегіндегі бір нуклеотидтің алмасуы. Орналасуына қарай ақуыздың аминқышқылдық құрамын, РНҚ сплайсингін немесе ген экспрессиясын өзгертуі мүмкін.	Фермент белсенділігін, дәрілік тасымалдаушының қызметін немесе нысананың препаратқа сезімталдығын өзгертеді.
Инсерциялар мен делециялар (indel)	Нуклеотидтердің қосылуы немесе жойылуы. Кодтаушы аймақта оқу рамкасының ығысуына, ал басқа аймақтарда сплайсинг пен ген реттелуінің өзгеруіне әкелуі мүмкін.	Ақуыз қызметінің төмендеуіне немесе жойылуына байланысты дәрінің белсендірілуін, ыдырауын не әсерін өзгертеді.
Ген көшірмелері санының өзгерістері (CNV)	Геннің толық немесе ішінара делециясы, дупликациясы немесе амплификациясы ген дозасын өзгертеді.	Функционалды ген көшірмелерінің санына қарай фермент немесе нысана ақуыз мөлшері өзгеріп, метаболизм жылдамдығына және дәріге сезімталдыққа ықпал етеді.
Құрылымдық қайта құрылулар	ДНҚ бөліктерінің орын ауыстыруы немесе қайта ұйымдасуы генді бұзуы не гендердің бірігуін туғызуы мүмкін.	Әсіресе ісіктерде жаңа дәрілік нысаналардың пайда болуына, нысаналы терапияға сезімталдыққа немесе төзімділікке әсер етеді.
Қайталанатын тізбектер ұзындығының өзгерістері	Қысқа ДНҚ тізбектерінің қайталану саны өзгереді. Реттеуші аймақтарда транскрипция деңгейіне ықпал етуі мүмкін.	Дәріні метаболиздейтін фермент мөлшерін өзгертіп, препараттың шығарылуына және уыттылық қаупіне әсер етеді.

Фармакокинетикалық механизмдер

Фармакокинетика дәрілік заттың ағзаға түсуінен бастап шығарылуына дейінгі өзгерістерін сипаттайды. Бұл үдерістер **ADME жүйесін** құрайды: ***сіңу (Absorption), таралу (Distribution), метаболизм (Metabolism) және шығарылу (Excretion).*** Осы кезеңдерге қатысатын ферменттер мен тасымалдаушылардың генетикалық нұсқалары дәрінің және оның белсенді метаболиттерінің концентрациясына әсер етеді.

Клиникалық салдары: дәрінің шығарылуы немесе белсенді емес қосылысқа айналуы баяуласа, оның концентрациясы мен уыттылық қаупі артуы мүмкін. Ал белсенді метаболитке айналуы қажет ***ізашар препараттарда*** метаболизмнің төмендеуі емдік әсерді әлсіретуі мүмкін.



Кезең	Негізгі үдеріс	Генетикалық вариациялардың әсер ету механизмі
Сіңу	Дәрінің енгізілген жерден жүйелік қанайналымға өтуі. Ішу арқылы қабылдағанда ішек қабырғасынан өту маңызды.	Ішек эпителийіндегі тасымалдаушылардың белсенділігі өзгерсе, дәрінің қанға өтетін мөлшері өзгереді. Мысалы, ABCB1 кодтайтын P-гликопротеин кейбір препараттарды ішек қуысына қайта тасымалдайды.
Таралу	Дәрінің қаннан тіндер мен мүшелерге өтуі. Таралуға қан ақуыздарымен байланысу және тіндік тосқауылдар ықпал етеді.	Тасымалдаушы ақуыздардағы өзгерістер дәрінің жасушаларға енуін шектейді немесе күшейтеді. SLCO1B1 қызметінің төмендеуі кейбір статиндердің бауырға сіңірілуін азайтып, қандағы концентрациясын арттырады.
Метаболизм	Дәрінің ферменттік реакциялар арқылы басқа қосылыстарға айналуы. Нәтижесінде белсенді, белсенді емес немесе уытты метаболиттер түзілуі мүмкін.	CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, DPYD сияқты гендердегі нұсқалар фермент белсенділігін өзгертеді. Бұл дәрінің ыдырауын немесе ізашар препараттың белсендірілуін баяулатуы не жылдамдатуы мүмкін.
Шығарылу	Дәрінің және метаболиттерінің негізінен бүйрек арқылы несеппен немесе өт арқылы шығарылуы.	Бүйрек пен бауырдағы тасымалдаушылардың қызметі өзгерсе, дәрінің шығарылу жылдамдығы өзгереді. Белсенді түтікшелік секрецияның төмендеуі кейбір препараттардың ағзада жиналуына әкелуі мүмкін.

Фармакодинамикалық механизмдер

Фармакодинамика- дәрілік заттың молекулалық нысаналармен әрекеттесуін және ағзада туғызатын биологиялық әсерін зерттейтін сала. Геномдық вариациялар дәрілік нысананың құрылымын, мөлшерін немесе жасушалық сигналдың берілуін өзгертіп, дәрінің бірдей концентрациясында әртүрлі жауаптың қалыптасуына әкелуі мүмкін.

Фармакодинамикалық өзгерістер дәрінің әсер ету күшін, ең жоғары әсерін және жағымсыз әсерлерге сезімталдықты анықтай алады.

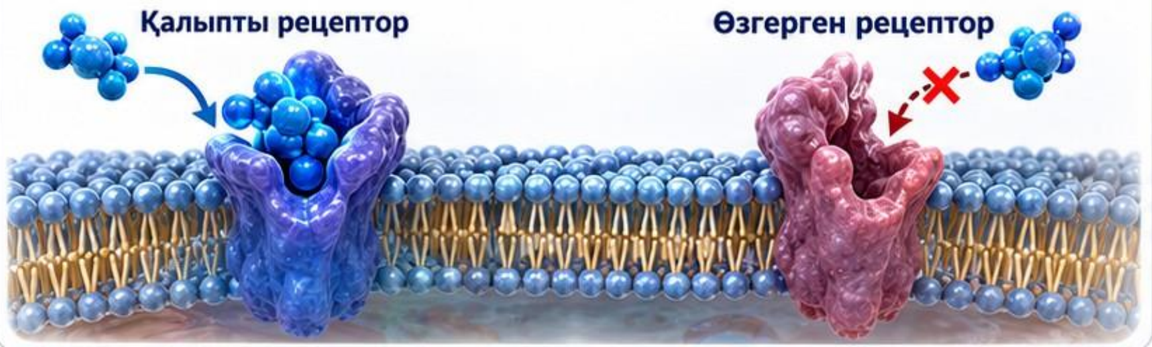


Фармакодинамикалық механизмдер

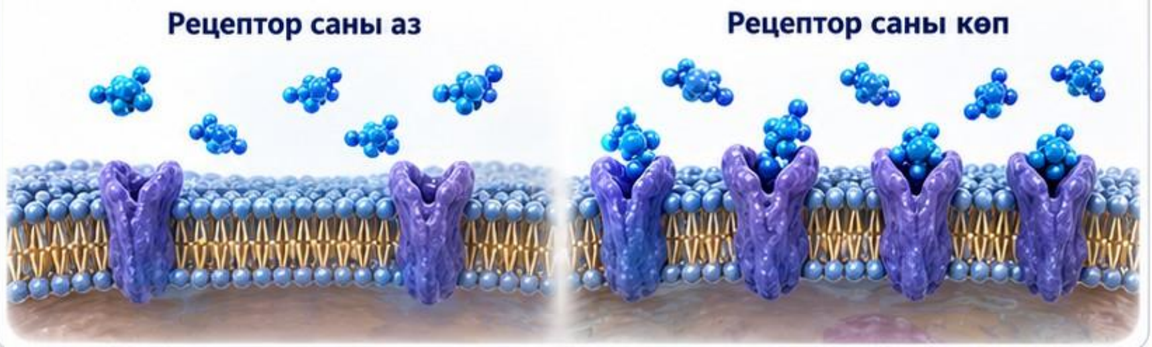
Механизм	Геномдық вариацияның әсері	Дәрілік жауапқа ықпалы
Нысана ақуыз құрылымының өзгеруі	Аминқышқылдық құрамның өзгеруі дәрінің рецепторға немесе ферментке байланысуын өзгертеді.	Препаратқа сезімталдық артады, төмендейді немесе төзімділік қалыптасады.
Нысана мөлшерінің өзгеруі	Реттеуші аймақтардағы нұсқалар немесе ген амплификациясы нысана ақуыздың экспрессиясына әсер етеді.	Бірдей әсерге жету үшін қажетті дәрі концентрациясы және емге жауаптың күші өзгереді.
Жасушалық сигнал берілуінің өзгеруі	Рецептордан кейінгі сигналдық жолдардың гендеріндегі нұсқалар жасуша жауабын өзгертеді.	Дәрі нысанамен байланысқанымен, күтілетін биологиялық әсер әлсіреуі мүмкін.
Балама жолдардың белсендірілуі	Геномдық өзгерістер дәрі тежейтін жолды айналып өтетін басқа сигналдық механизмдерді белсендіреді.	Әсіресе ісіктерде емге бастапқы немесе жүре пайда болған төзімділік дамиды.

Фармакодинамикалық механизмдер

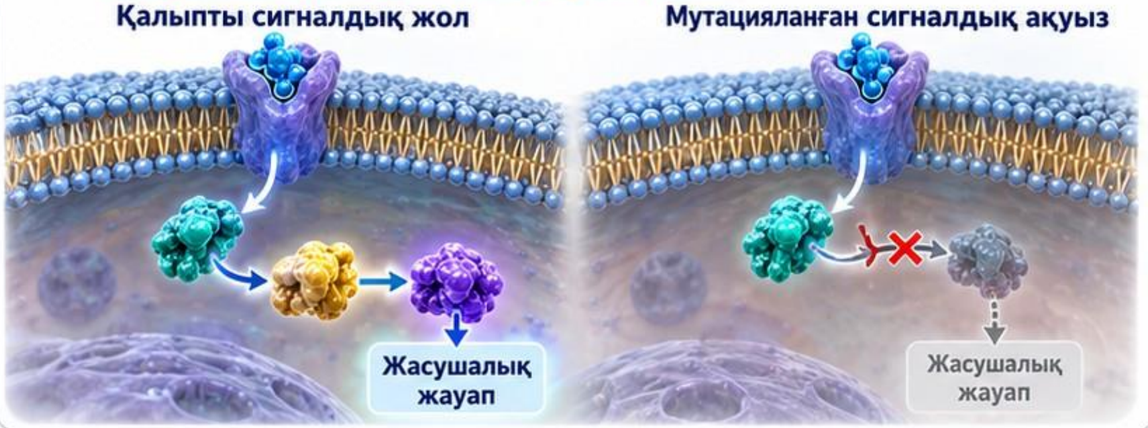
1. Нысана құрылымының өзгеруі
Дәрінің байланысуы өзгереді



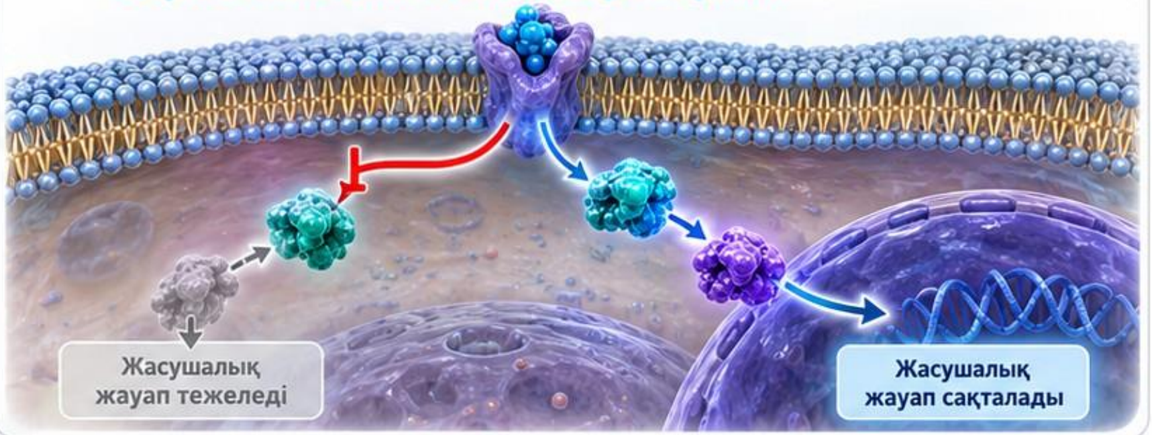
2. Нысана мөлшерінің өзгеруі
Жасушаның сезімталдығы өзгереді

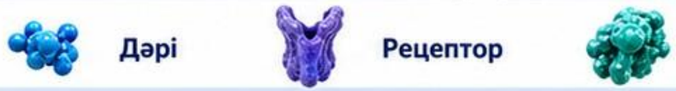


3. Сигнал берілуінің өзгеруі
Жасушалық жауап әлсіреуі мүмкін

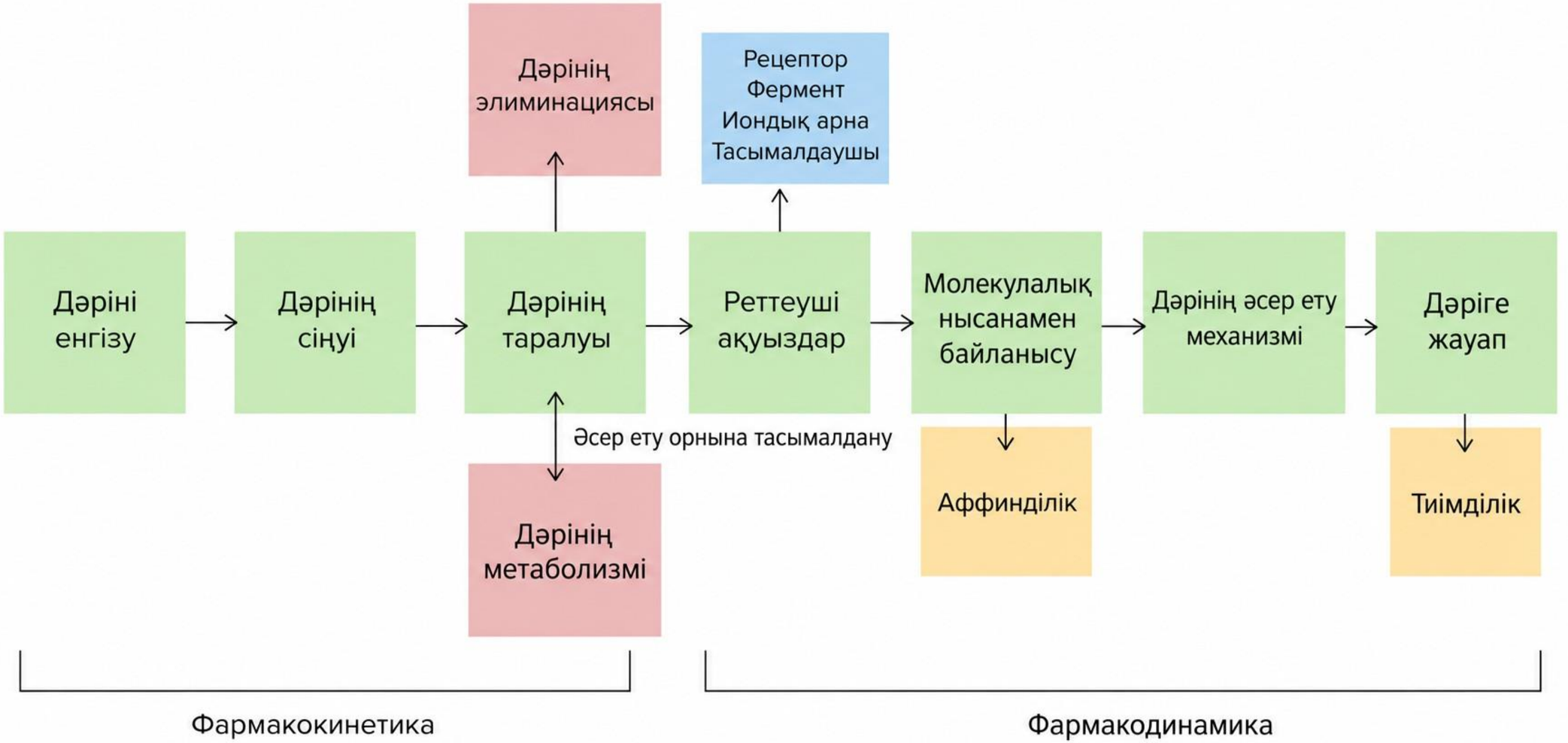


4. Балама жолдардың белсендірілуі
Дәріге төзімділік қалыптасуы мүмкін

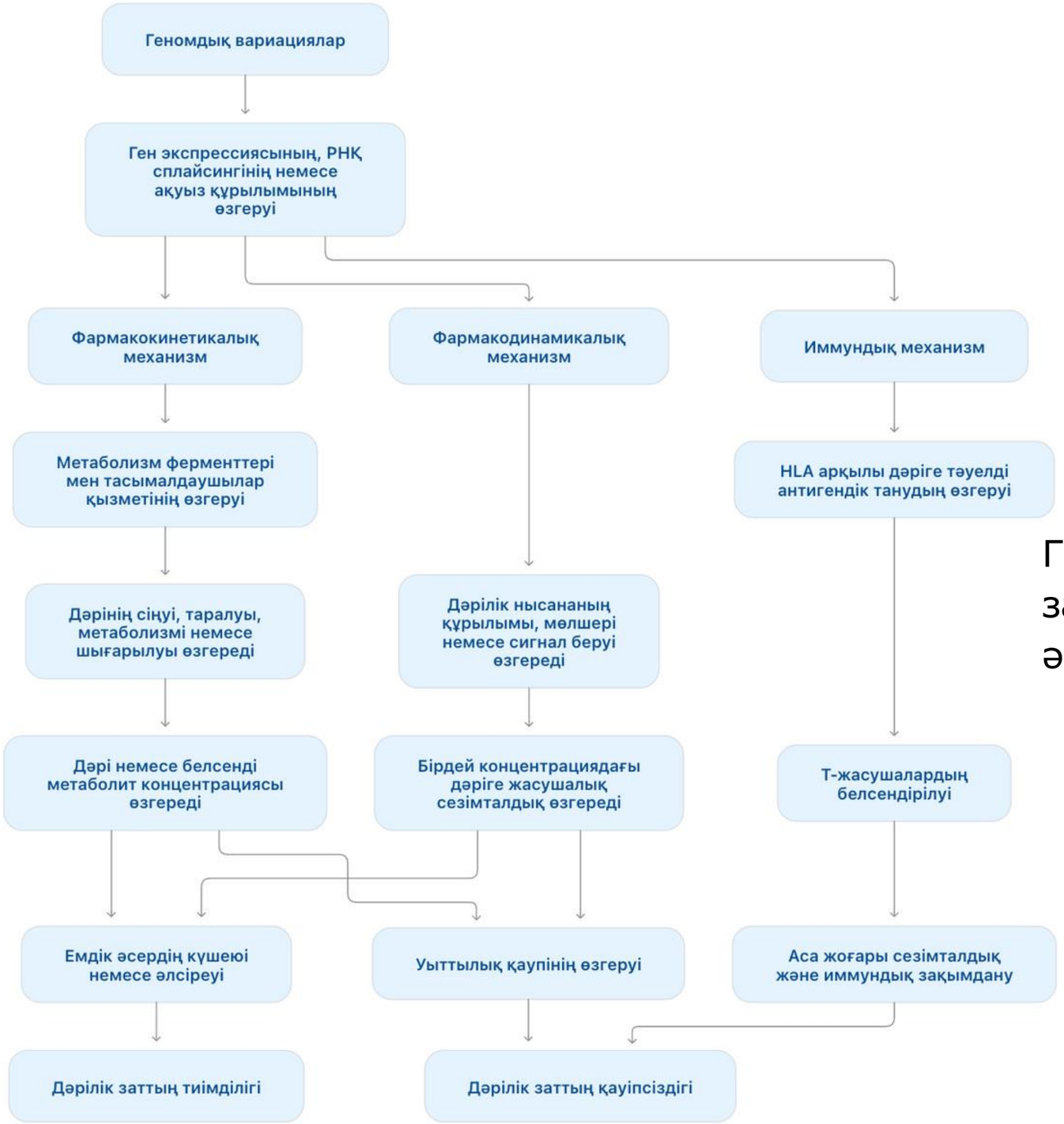




Дәрінің бірдей концентрациясында биологиялық жауап әртүрлі болуы мүмкін



Дәрілік жауаптың қалыптасуындағы фармакокинетикалық және фармакодинамикалық үдерістердің өзара байланысы



Геномдық вариациялардың дәрілік заттардың тиімділігі мен қауіпсіздігіне әсер ету механизмдері

Қорытынды

Фармакогенетика мен фармакогеномика дәрілік заттарға жауаптың жеке ерекшеліктерін түсіндіретін өзара байланысты ғылыми бағыттар болып табылады. Фармакогенетика жекелеген гендердегі нұсқалардың дәрінің әсеріне ықпалын зерттейді, ал фармакогеномика геномдық вариацияларды, гендер экспрессиясын және көптеген гендердің бірлескен әсерін кең ауқымда қарастырады. Олардың негізгі айырмашылығы зерттеу ауқымы мен талдау тәсілдерінде болғанымен, ортақ мақсаты - ***дәрілік жауаптың молекулалық негіздерін анықтау.***

Геномдық вариациялар дәрілік заттардың тиімділігі мен қауіпсіздігіне бірнеше механизм арқылы әсер етеді. Фармакокинетикалық деңгейде олар ферменттер мен тасымалдаушы ақуыздардың қызметін өзгертіп, дәрінің сіңуіне, таралуына, метаболизміне және шығарылуына ықпал етеді. Соның нәтижесінде препараттың немесе оның белсенді метаболиттерінің концентрациясы өзгереді. Фармакодинамикалық деңгейде дәрілік нысаналардың құрылымы мен мөлшерінің, сондай-ақ жасушалық сигналдық жолдардың өзгеруі препаратқа сезімталдықты немесе төзімділікті қалыптастырады. Сонымен қатар, белгілі бір HLA нұсқалары дәріге байланысты иммундық реакциялар қаупін арттыруы мүмкін.

Өзін-өзі тексеруге арналған сұрақтар

1. Фармакогенетика дегеніміз не және оның негізгі міндеттері қандай?
2. Фармакогеномика мен фармакогенетиканың басты айырмашылығы неде?
3. Генетикалық полиморфизмдер дәрілік заттардың әсеріне қалай ықпал етеді?
4. Фармакокинетика және фармакодинамика ұғымдарының айырмашылығы қандай?
5. CYP450 ферменттері дәрілік заттардың метаболизмінде қандай қызмет атқарады?
6. CYP2D6 және CYP2C19 гендеріндегі полиморфизмдер дәрілік заттарға жауапқа қалай әсер етеді?
7. Баяу және ультражылдам метаболизатор фенотиптерінің ерекшеліктері қандай?

Пайдаланылған әдебиеттер тізімі

1. Берсімбаев Р. І. Молекулалық биология. – Алматы: Қазақ университеті, 2016.
2. Льюин Б. Гены. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2012.
3. Муминов Т. А., Куандыко Е. У. Основы молекулярной биологии: курс лекций. – Алматы: ССК, 2017.