



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



Дәріс 5. Тұқым қуалайтын ауруларда дәрілік терапия ерекшеліктері.

Лектор: к.б.н., Алтыбаева Н.А.

Дәрістің мақсаты:

Студенттерге тұқым қуалайтын (генетикалық) аурулардағы дәрілік терапияның ерекшеліктерін түсіндіру. Генетикалық мутациялардың дәрілердің әсеріне, дозасына және қауіпсіздігіне қалай ықпал ететінін талдау.

Қарастырылатын сұрақтар:

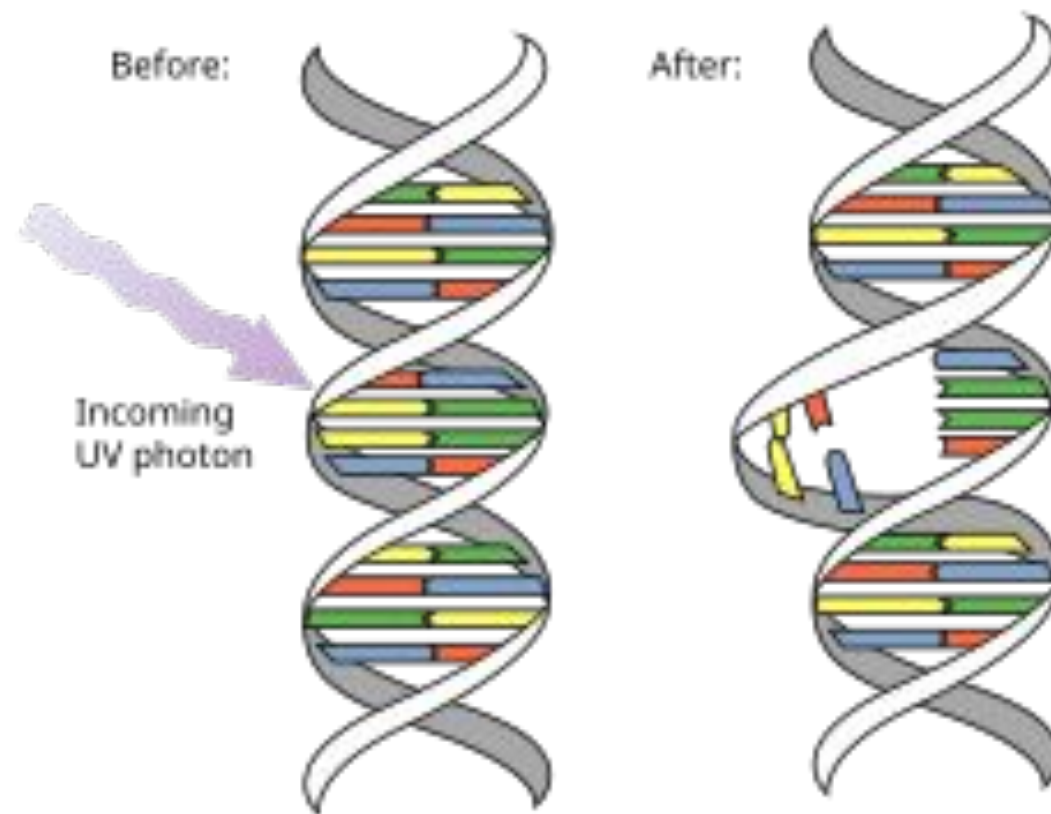
1. Тұқымқуалайтын аурулардың түрлері.
2. Тұқым қуалайтын аурулардағы дәрілік терапия
3. Дәрілік терапияның клиникалық ерекшеліктері
4. Фармакогенетикалық тестілеудің рөлі

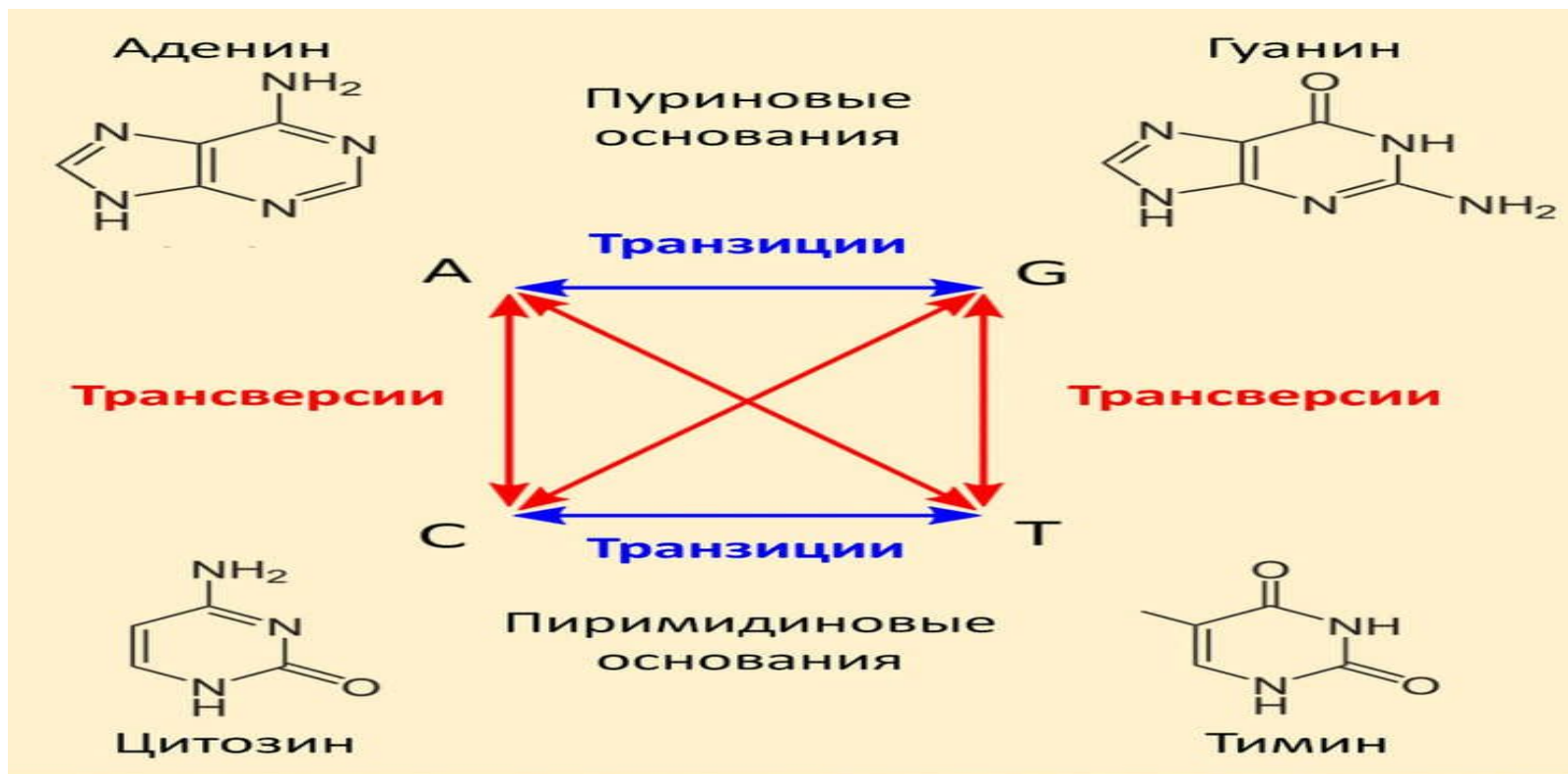
Тұқым қуалайтын аурулар

Тұқым қуалайтын аурулар - ата-аналарынан ұрпақтарына берілетін аурулар. Тұқым қуалайтын аурулар гендік, хромосомалық және геногеномдық мутациялардың әсерінен генетикалық материалдың өзгеруіне байланысты қалыптасады. Тұқым қуалайтын аурулар — генетикалық ақпараттың бұзылуы салдарынан дамидын патологиялық жағдайлар. Бұл аурулар ұрықтың даму сатысында немесе туғаннан кейін көрінуі мүмкін.

Гендік мутация

Гендік мутация хромосоманың белгілі бөлігіндегі ДНҚ молекуласы нуклеотидтер қатарының өзгеру нәтижесінің пайда болады. Мұндай мутацияда гендік бір локус қана өзгереді. Өзгерісі мутацияға әкелетін ДНҚ молекуласының ең кішігірім бөлігі мутон деп аталады. Ол нуклеотидтің бір жұбына тең (РНҚ-лы вирустарда бір нуклеотидке). Гендік мутацияларды үлкен екі класқа ажыратуға болады. Бірінші класқа нуклеотидтер жұбының алмасуы жатады. Екінші класқа жататын мутациялар код шекарасының «оқылуының» өзгеруіне байланысты болады. Спонтандық мутациялардың 20%-тен астамын негіздердің алмасуы құрайды. Нуклеотидтер жұбының алмасуы екі түрлі бағытта өтуі мүмкін: транзиция және трансверсия.





Транзиция — нуклеин қышқылы молекуласындағы бір пуринді негіздің басқа пуринді негізге (аденин гуанинге немесе керісінше) немесе бір пириминді негіздің басқа пиримидинді негізге (тимин цитозинге немесе керісінше) алмасуына әкелетін гендік мутация. Транзицияларды жай алмасу деп түсінуге болады, өйткені мұндай алмасуда нуклеотидтік жұптар арасындағы пурин-пиримидин бағыты өзгермейді.

Трансверсия — пурин — пиримидин бағытының өзгеруіне әкелетін күрделі алмасу (АТ[^]ЦГ, АТ[^]ТА, ЦГ[^]ЦГ).

Геномдық мутация

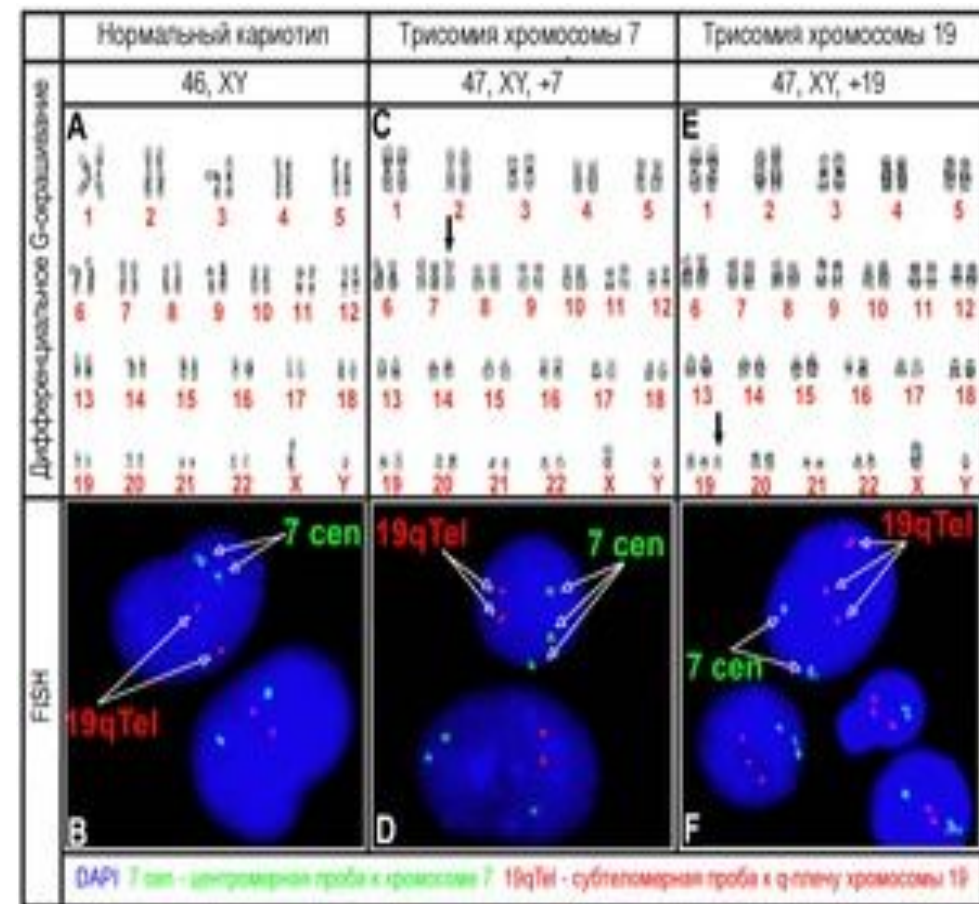
Геномдық мутациялар. Геном деп бір түрге жататын организмдердің хромосомаларының гаплоидті жиынтығын айтады. Хромосома санының ауытқуынан туатын өзгергіштікті геномдық мутациялар дейді. Олардың екі түрі бар: полиплоидия, гетероплоидия (анэуплоидия).



Полиплоидия. Анеуплоидия.

Полиплоидия (грек. "poly" — көп, "haplos" — жеке, "eidos" — түр) деп жасушаның мейоздық бөлінуінің бұзылуы нәтижесінде хромосомалардың диплоидті санының гаплоидтік жиынтыққа еселеніп артуын айтады.

Анеуплоидия - адам мен жануарлар организмдері жасушалары ядроларындағы хромосомалардың қалыпты жиынтығының өзгеруі; соматикалық жасушаларда хромосом саны гаплоидқа тең емес геномдық мутация.



Хромосомалық мутация

Хромосомалық мутация - хрохромосома құрылымындағы өзгерістер. Бүтін хромосоманың мөлшері мен пішінін өзгерте алады.

1. Делеция - Хромосоманың қандай болса да бір үлескісінің жоғалуы. Мысалы: **ABGE** - қос делеция, Б және Д үзіктерінің шығып калуы.

2. Дупликация - үлескінің еселенуі. Мысалы: **ABBBGDE**.

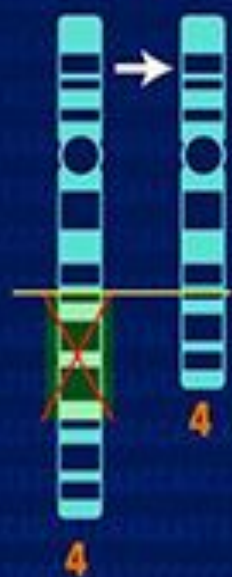
3. Инверсия - үлескінің 180° -қа төңкеруі. Мысалы: **ADGBBE**.

4. Транслокация - сәйкес емес екі хромосомалар арасындағы үлескілердің алмасуы. Мысалы: **AESYLE**.



ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ

Делеция



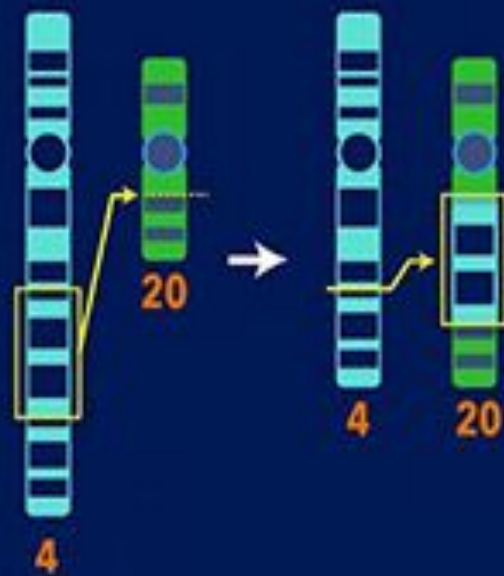
Дупликация



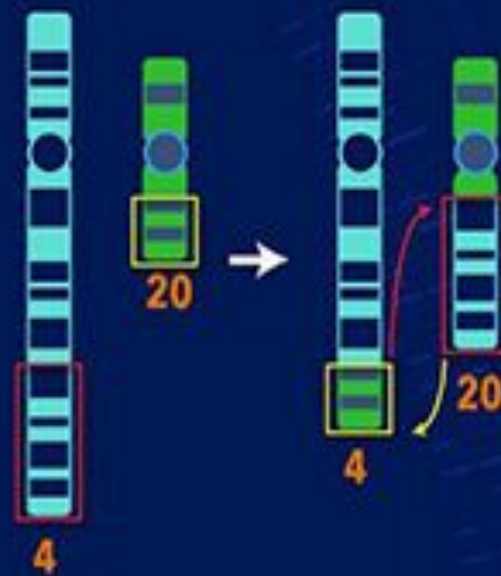
Инверсия



Инсерция



Транслокация

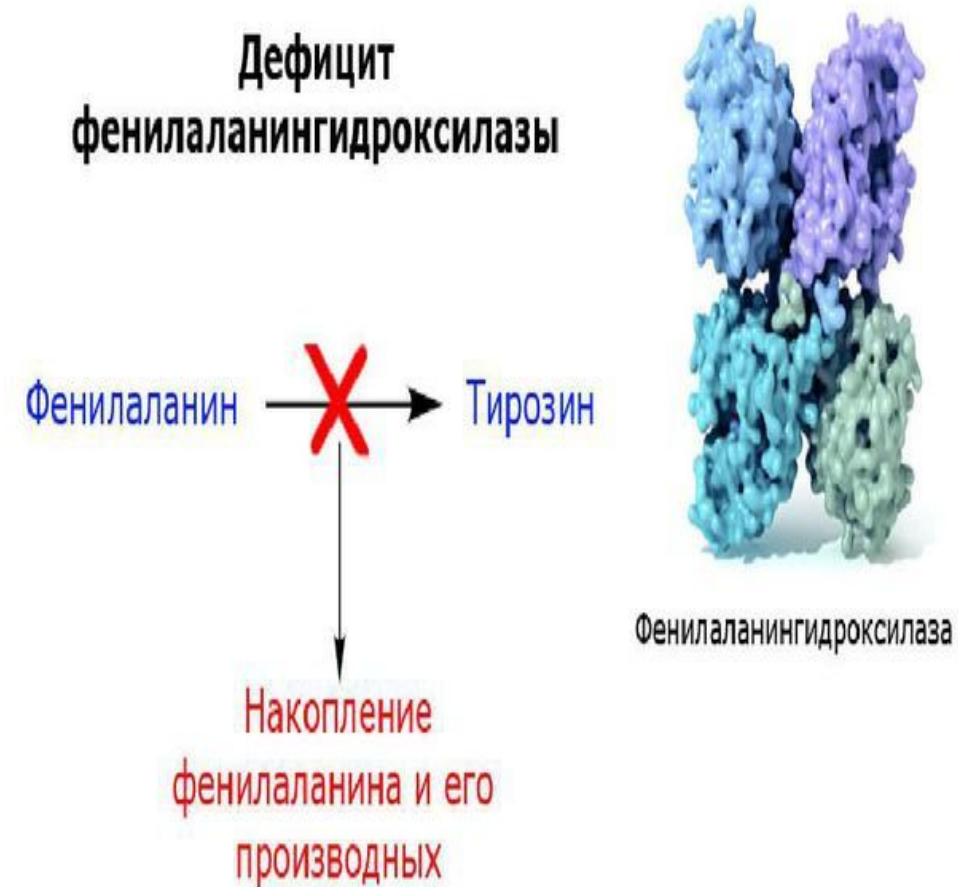


Тұқым қуалайтын аурулардағы дәрілік терапия

Тұқым қуалайтын ауруларда фармакогенетикалық маңызы бар жағдайлар:

1) Фенилкетонурия (ФКУ):

- Бұл ауруда фенилаланингидроксилаза ферменті жоқ немесе белсенділігі төмен.
- Кейбір дәрілер (мысалы, аспартам қосылғандар) фенилаланиннің жиналуын күшейтеді.
- Сондықтан мұндай пациенттерге диеталық терапиямен қатар, фенилаланинсіз дәрілік формалар қолданылады.



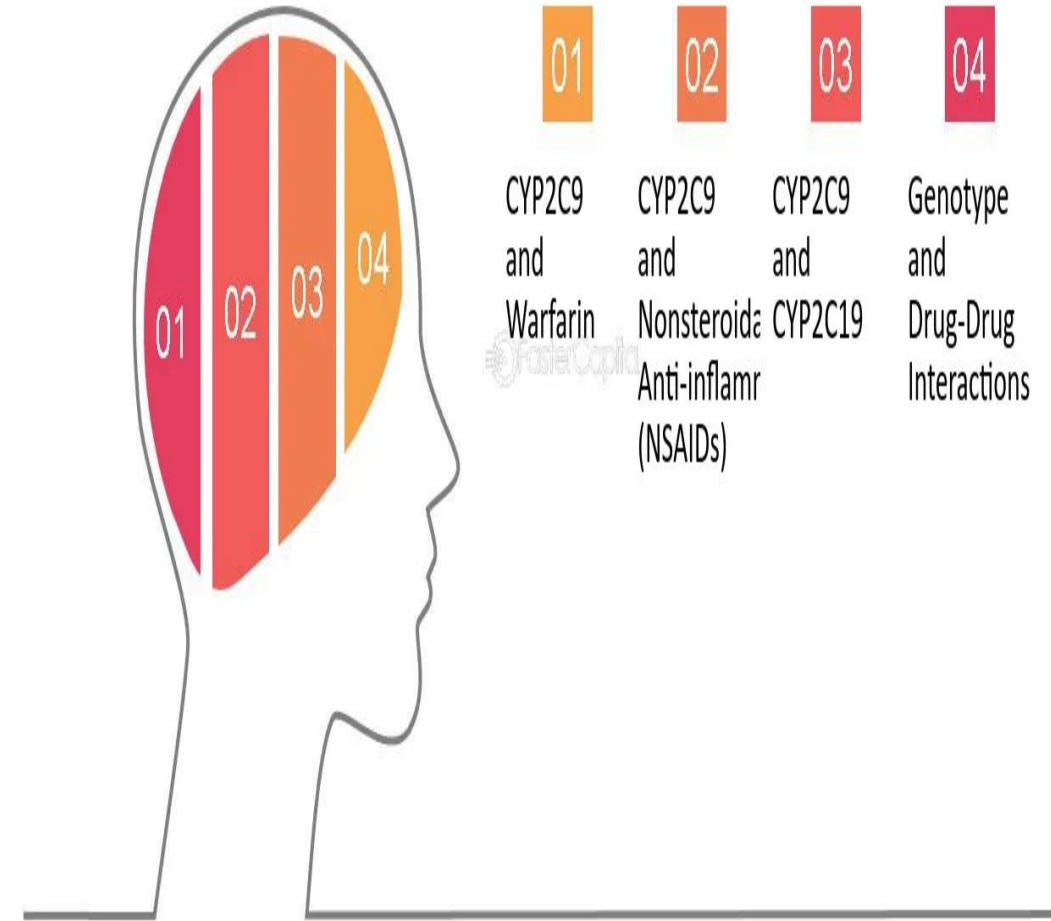
2) Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (G6PD) тапшылығы

- Бұл тұқым қуалайтын фермент жетіспеушілігі кезінде эритроциттер дәрілердің тотығу әсеріне төзімсіз болады.
- Сульфаниламидтер, аспирин, хлорохин, нитрофурантоин сияқты препараттар гемолиз туғызуы мүмкін. Сондықтан мұндай науқастарға бұл дәрілер қатаң қарсы көрсетілген.



- 3) CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 гендерінің мутациялары
- Бұл гендер дәрілердің метаболизміне жауапты.
- Мысалы: CYP2D6 баяу метаболизаторлары кодеинді морфинге айналдыра алмайды → ауырсынуды басу әсері әлсіз.
- CYP2C9 мутациясы бар адамдарда варфарин баяу ыдырайды → қан кету қаупі жоғары.
- Сондықтан доза генотипке қарай жеке таңдалады.

CYP2C9 and Drug-Drug Interactions

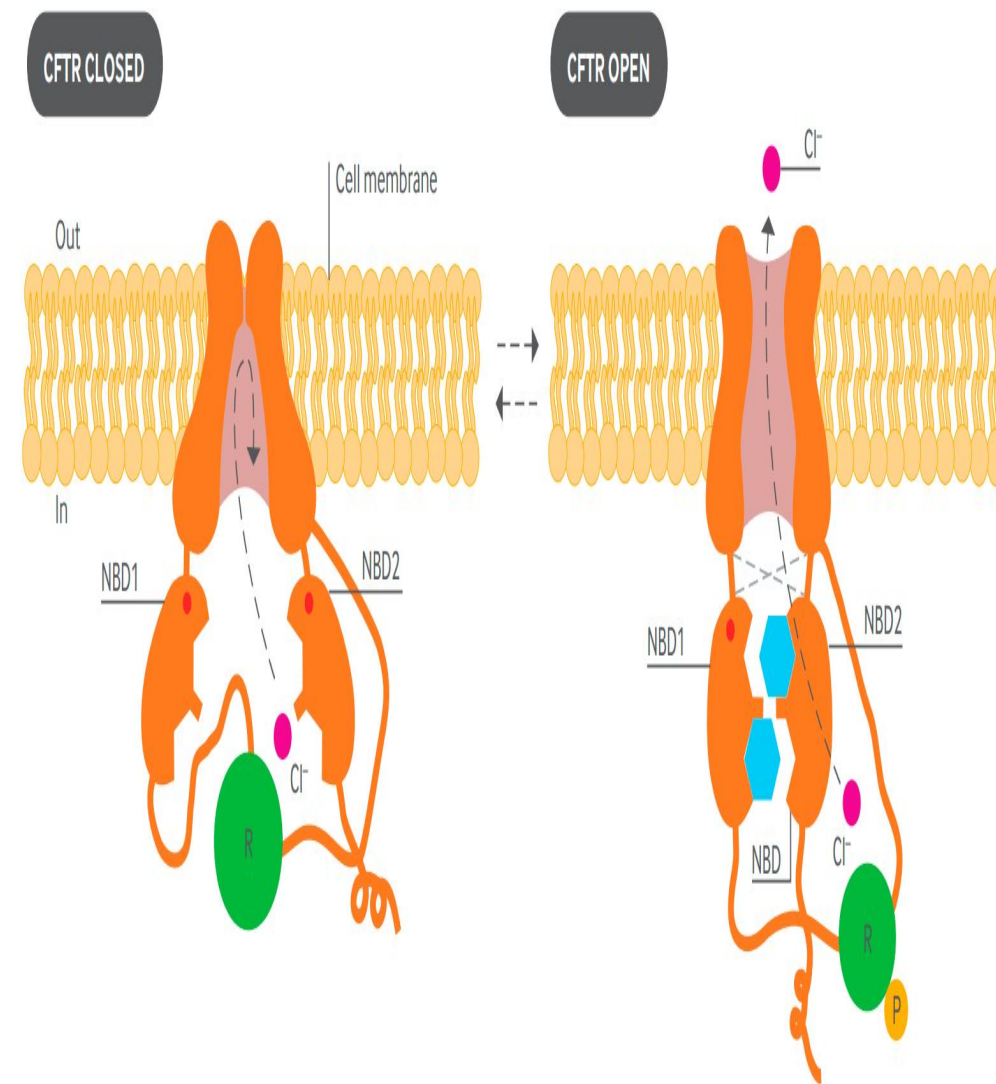


4) TPMT гені (тиопуринметилтрансфераза)

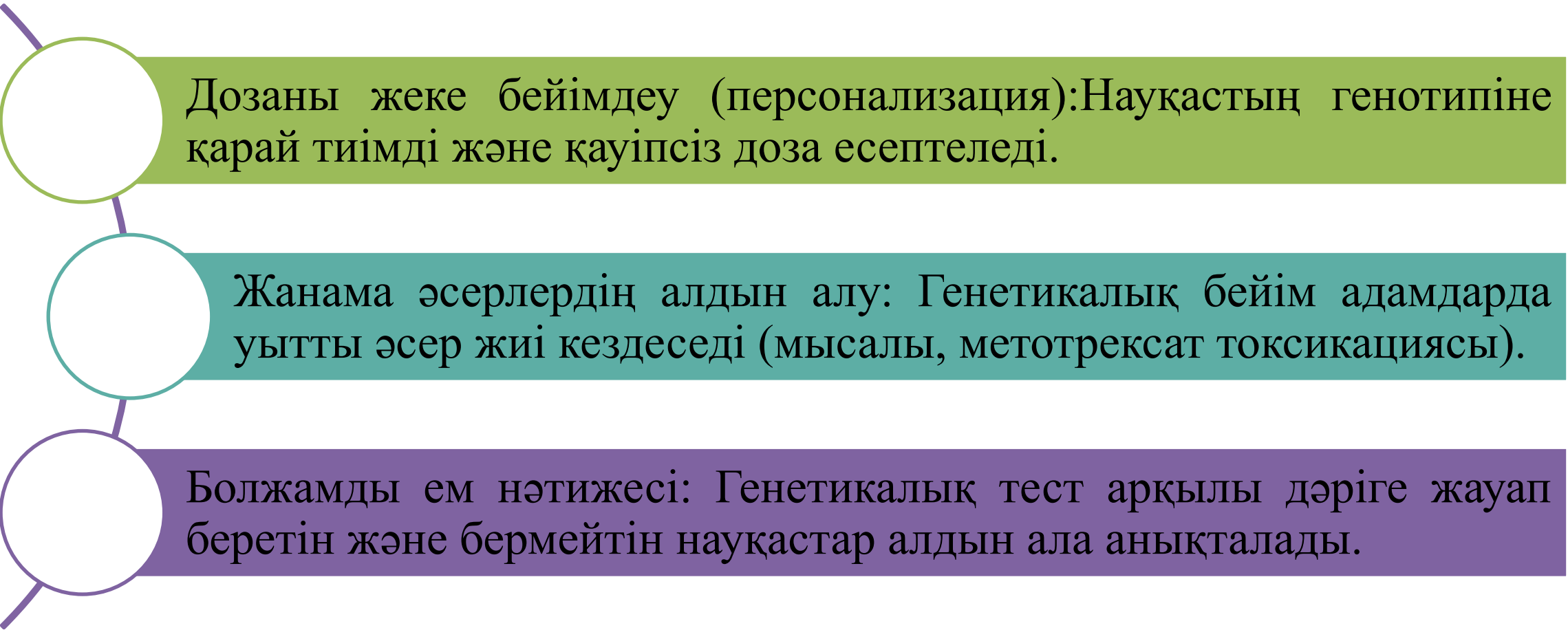
- Бұл фермент цитостатикалық дәрілердің (меркаптопурин, азатиоприн) метаболизміне қатысады.
- TPMT белсенділігі төмен болса → дәрі ағзада жиналып, лейкопения мен гепатотоксикалық әсер береді.
- Онкологияда немесе аутоиммунды ауруларда мұндай науқастарға дозаны бірнеше есе азайту қажет.

5) CFTR гені және муковисцидоз

- CFTR мутациялары бар науқастарда дәрілердің өкпеге, бездерге және асқорыту жолына енуі қиындайды.
- Қазір осы мутацияға бағытталған таргеттік терапиялар (ivacaftor, lumacaftor) енгізілген — яғни ем генотипке сай таңдалады.



Дәрілік терапияның клиникалық ерекшеліктері



Дозаны жеке бейімдеу (персонализация): Науқастың генотипіне қарай тиімді және қауіпсіз доза есептеледі.

Жанама әсерлердің алдын алу: Генетикалық бейім адамдарда уытты әсер жиі кездеседі (мысалы, метотрексат токсикациясы).

Болжамды ем нәтижесі: Генетикалық тест арқылы дәріге жауап беретін және бермейтін науқастар алдын ала анықталады.

Фармакогенетикалық тестілеудің рөлі

Фармакогенетикалық тестілеу дәрілік терапияны қауіпсіз және тиімді етуге мүмкіндік береді:

- Қауіп тобына жататын пациенттерді анықтайды.
- Ем нәтижесін болжайды.
- Жанама әсерлер мен улану қаупін азайтады.

Мысалы:

- **CYP2C19** тесті – клопидогрелдің әсерін анықтау үшін;
- **HLA-B*57:01** тесті – абакавирге аллергиялық реакцияны болжау үшін;
- **DPYD** тесті – фторурацилмен улану қаупін анықтау үшін.

Бақылау сұрақтары:

1. Тұқым қуалайтын аурулар дегеніміз не?
2. Генетикалық мутациялар дәрілік терапияға қалай әсер етеді?
3. Фермент алмастырушы терапияның мәні неде?
4. Фенилкетонурияда диетотерапия неге қолданылады?
5. G6PD тапшылығында қандай дәрілер қауіпті және неге?
6. Гендік және РНҚ-терапияның негізгі айырмашылығы қандай?
7. Персонализирленген терапия тұқым қуалайтын ауруларда қандай артықшылық береді?

Қолданылған әдебиеттер:

1. Әбілов Ш. А., Рысқалиева С. Ж. Медициналық генетика. – Алматы: Эверо, 2020.
2. Воробьев А. А. Фармакогенетика және персонализирленген медицина. – М.: Медицина, 2017.
3. Нұрғалиева Г. С. Фармакология негіздері. – Алматы, 2018.
4. Scriver C.R. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. – McGraw-Hill, 2001.
5. Relling M.V., Evans W.E. Pharmacogenomics in the clinic. Nature, 2015.
6. De Simone E.A. Genetic disorders and pharmacologic management. Pharmacotherapy Journal, 2020.