



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



Дәріс 2. Генетикалық вариациялар және олардың дәрілік заттарға әсері.

Лектор: к.б.н., Алтыбаева Н.А.

Дәрістің мақсаты: генетикалық вариациялардың түрлерін және олардың дәрілік заттардың фармакокинетикасы мен фармакодинамикасына әсер ету механизмдерін түсіндіру. Генетикалық айырмашылықтардың ем нәтижесіне, жанама әсерлерге және дәрілік төзімділікке ықпалын талдау.

Қарастырылатын сұрақтар:

1. Генетикалық вариациялар және олардың дәрілік заттарға әсері.
2. Генетикалық вариация деген не?
3. Генетикалық вариация түрлері.
4. Препараттардың фармакогенетикалық әсері.
5. Фармакогенетикалық тестілеу.

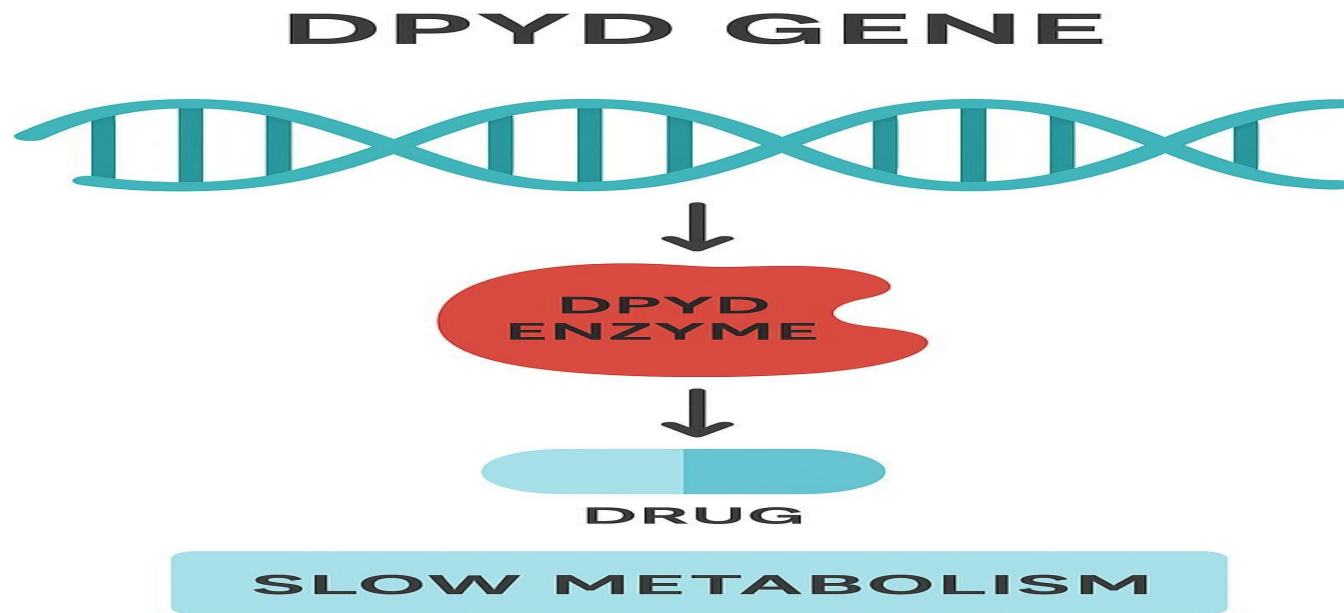
Генетикалық вариациялар және олардың дәрілік заттарға әсері

Фармакогенетика — жеке адамның генетикалық ерекшеліктерінің дәрілік заттардың әсері мен метаболизміне ықпалын зерттейтін ғылым саласы. Ол заманауи дәл медицинада ерекше орын алады және тиімді, қауіпсіз ем тағайындауға мүмкіндік береді. Фармакогенетика дәрігерлерге дәрілерді тағайындауды оңтайландырып, жағымсыз әсерлерден сақтануға мүмкіндік береді. Голландиялық зерттеушілер тобының 15 жылдық еңбегі нәтижесінде шамамен 95% адамдарда кем дегенде бір гендік вариант бар екені анықталған. Бұл вариант адамның белгілі бір дәріге реакциясына әсер етеді. Мұндай гендік нұсқалар кемінде жүзден астам түрге бөлінеді және олар сирек генетикалық мутациялар емес.

Фармакодинамикалық және фармакокинетикалық әрекеттесуге қатысатын белоктардың генетикалық вариациялары дәрілердің әсерін өзгертеді. Маңыздылары метаболизм ферменттерін және белок-тасымалдағыштар, дәрілердің белокнысаналарын кодтайтын гендер вариациялары болып табылады.

Генетикалық вариация деген не?

Генетикалық варианттар — бұл ДНҚ құрылымындағы айырмашылықтар, олар адамдар арасында табиғи түрде кездеседі. Дәл осы гендік ерекшеліктер көздің, шаштың және терінің түсінің алуан түрлі болуына себепші. Көп жағдайда мұндай айырмашылықтар дәрілік заттардың метаболизміне де әсер етеді. Егер дәрі ағзада баяу ыдырайтын болса, стандартты доза оның жиналып, ауыр жанама әсерлерге әкелу қаупін арттырады.



Мысалы, DPYD генінің белгілі бір нұсқасының тасымалдаушылары фторурацил және капецитабинмен ем кезінде ауыр асқынуларға 75% ықтималдықпен ұшырайды, кейде ол өліммен аяқталуы да мүмкін. Ал препараттың дозасын екі есе азайту бұл қауіптің деңгейін 25%-ға дейін төмендетіп, ауыр жанама әсерлерді барынша азайтады.

Генетикалық вариация түрлері



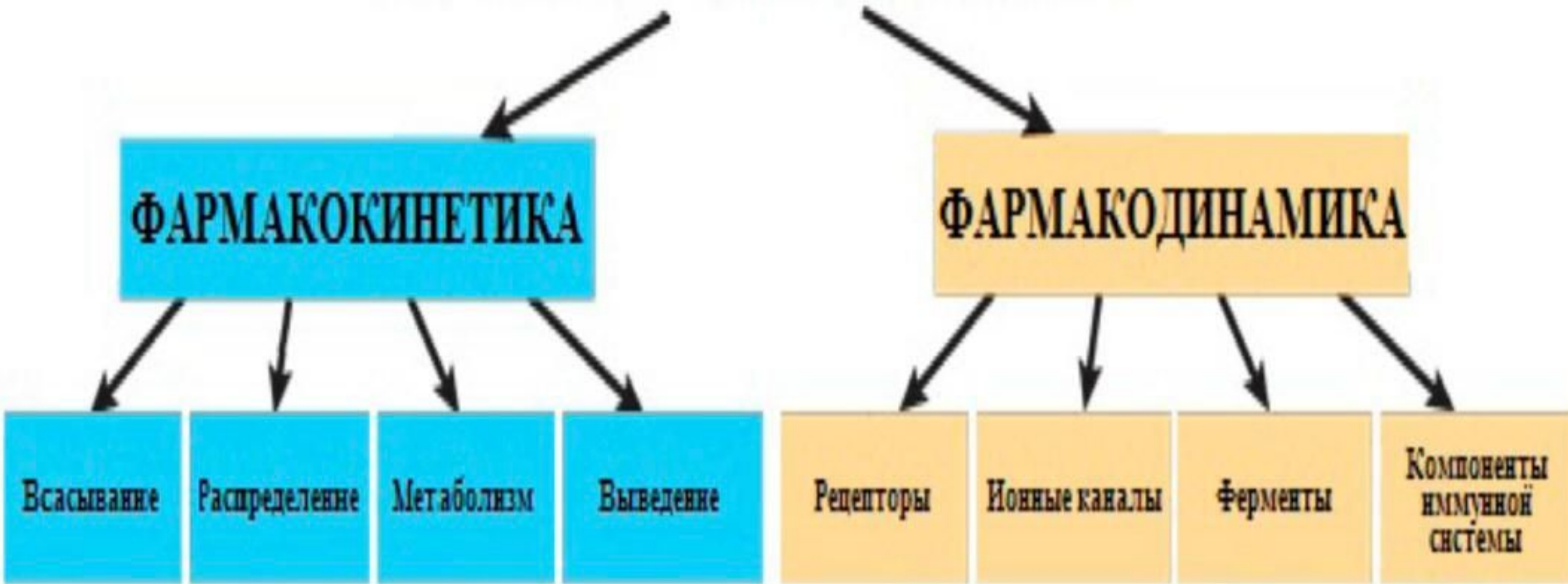
Бір нуклеотидті полиморфизмдер (SNPs)

Ген мутациялары мен делециялар

Ген экспрессиясының өзгерістері

Көптік генетикалық полиморфизмдер

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ

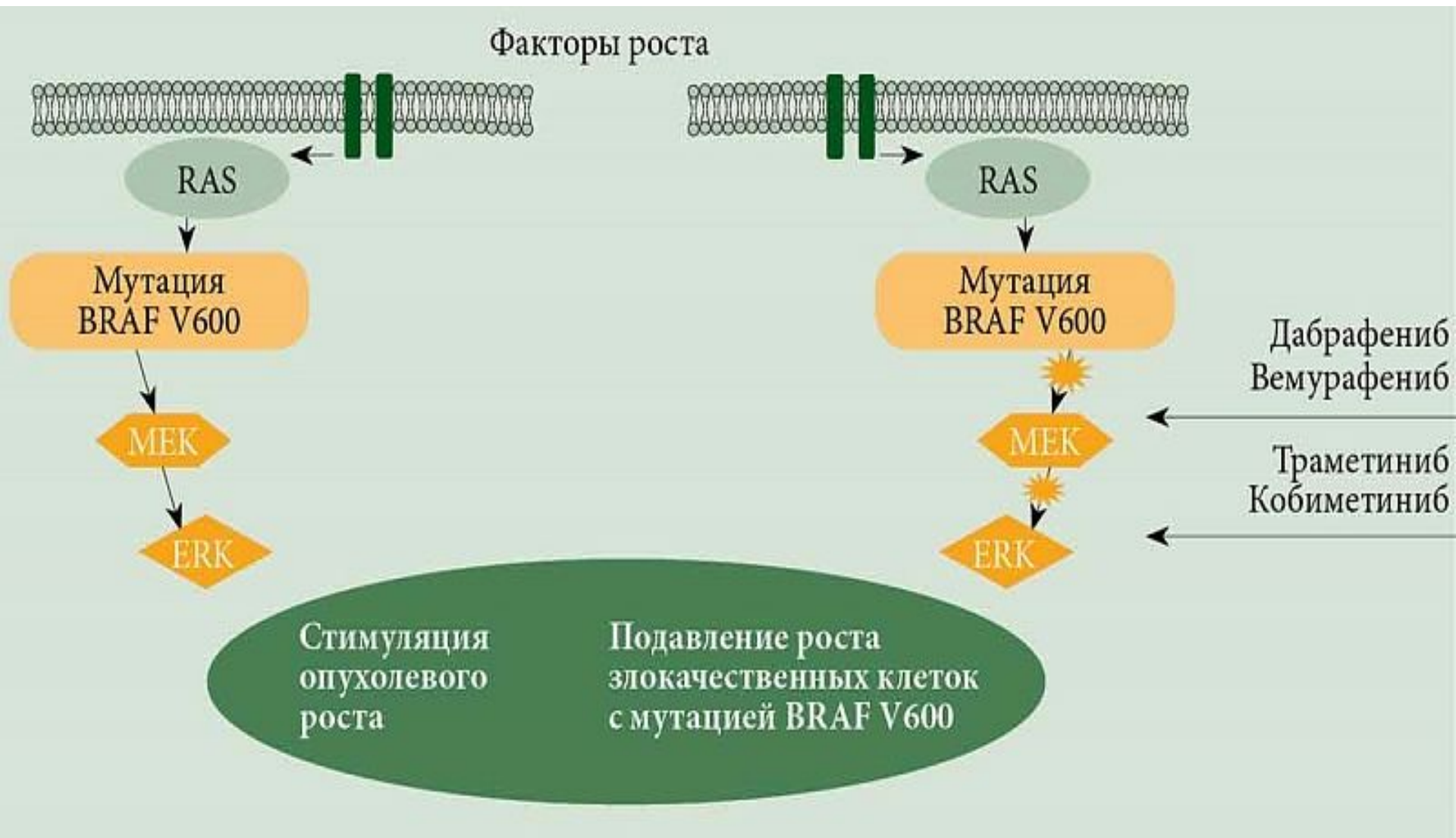


Фармакокинетика – дәрінің сіңірілуі, таралуы, метаболизмі және шығарылуы. Фармакодинамика – дәрінің әсер ету нысандары және биохимиялық жолдары. Генетикалық айырмашылықтар осы процестердің қарқындылығына әсер етеді

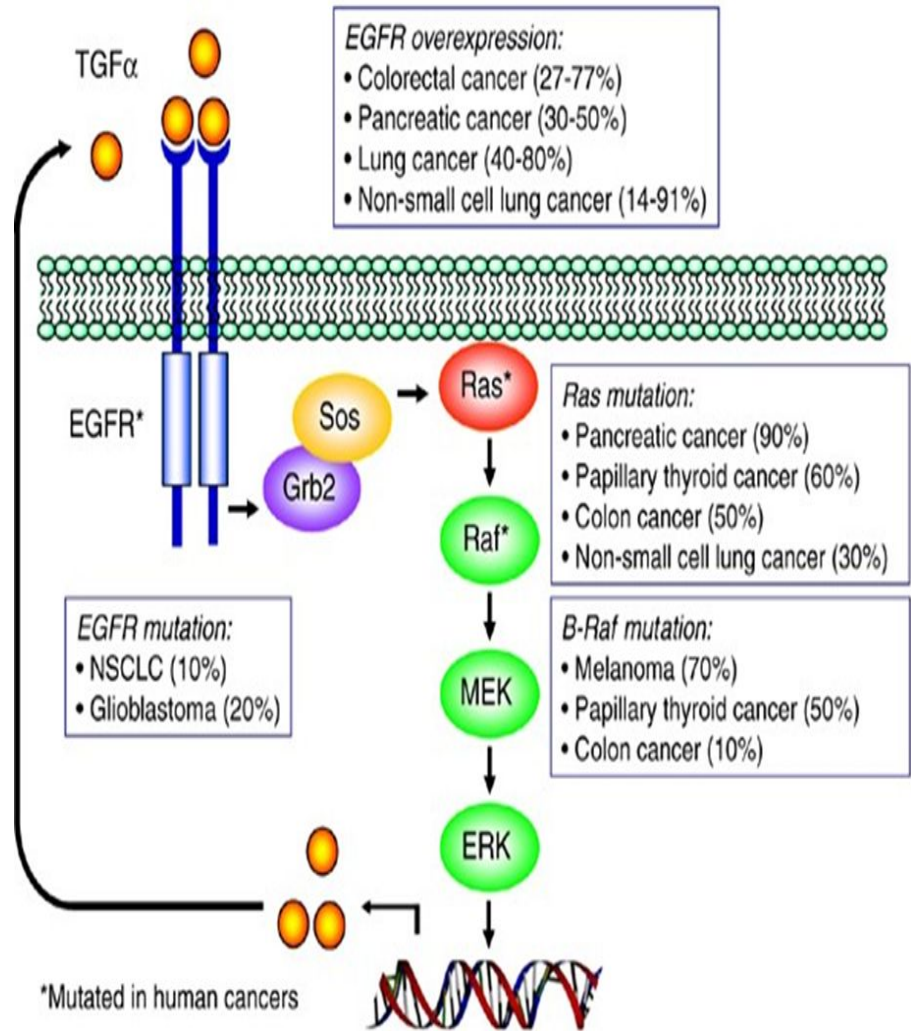
Препараттардың фармакогенетикалық

Фармакокинетикалық белоктарды кодтайтын гендер вариациясы ADME (сіңірілу, таралу, метаболизм және шығарылу) параметрлерінде өзгерістерге алып келеді. Нысана-белоктарды кодтайтын гендер вариациясы дәрілік заттар эффективтілігіне әсер етіп, белоктардың мөлшерін немесе молекулалық құрылымын өзгертеді де олардың ДЗ байланысын қиындатады. Нысаналар өзі кодтайтын гендер вариациясынан басқа, ДЗ әсері биохимиялық реакциялар тізбегіндегі белок кодтаушы гендер вариациясын өзгерте алады.

Мысалы, меланоманы емдеудегі ингибирлеуші таргентті терапия препараты вермурафинибтің әсер ету механизмін атауға болады. Бұл клетканың бөліуін іске асыратын сигналды жолдың (RAS/RAF/MEK/ERK) BRAF белогын тежейді.



Клеткалық сигнал белоктарын генетикалық өзгертумен қатар, ДЗ гипотетикалық жолмен нысана-белоктарының транскрипциясын іске асыратын белок гендерінің вариациясын өзгерте алады. Алайда, мұндай белоктар вариабельділігі аз зерттелген. Қалыпты жағдайда бұл каскад клетка бетіндегі рецепторлардың өсу факторларымен байланысудан басталады, нәтижесінде рецепторлар активтеніп, сигналды клеткаішілік домендерден бөлініп, сигналды белок тізбегімен клетка ядроға береді. BRAF мутациясы кезінде осы ген өнімі аномальді активтілікке ие болады, алдын-ала активтенусіз бөлінуге сигналды береді де нәтижесінде каскад үнемі қосылып тұрады да клетканың ретсіз бөлінуіне алып келеді.



Маңызды гендер мен дәрілердің өзара байланысы

Кейбір генетикалық ферменттер дәрілік заттардың метаболизміне тікелей әсер етеді. Төмендегі кестеде негізгі мысалдар келтірілген.

Ген	Дәрі	Әсері
CYP2D6	Антидепрессанттар, опиоидтар	Метаболизм жылдамдығын өзгертеді
CYP2C9	Варфарин	Дозалау сезімталдығы
TPMT	Азатиоприн	Төмен белсенділік уытты әсерге әкеледі
VKORC1	Варфарин	Қан ұю жылдамдығына әсер етеді

Фармакогенетикалық тестілеу

Пациенттің дәріге жауап беруін
алдын ала болжау үшін жүргізіледі



Негізгі әдістер: ПТР, секвенирлеу,
микрочип технологиялары



Ем тиімділігін арттыру және
жанама әсерлерді азайту мақсатын
көздейді

Бақылау сұрақтары:

1. Генетикалық вариация дегеніміз не?
2. Генетикалық вариациялардың қандай түрлері бар?
3. SNP (Single Nucleotide Polymorphism) дегеніміз не және ол неге маңызды?
4. Цитохром P450 ферменттер жүйесінің дәрілік заттарға әсері қандай?
5. Генетикалық айырмашылықтар дәрілердің тиімділігіне және жанама әсерлеріне қалай ықпал етеді?
6. Қандай гендер фармакогенетикалық тұрғыда клиникалық маңызы жоғары болып саналады?
7. Фармакогенетикалық тестілеу не үшін жүргізіледі?

Қолданылған әдебиеттер

1. Әбілов Ш. А., Рысқалиева С. Ж. Медициналық генетика. – Алматы: Эверо, 2020.
2. Нұрғалиева Г. С. Фармакология негіздері. – Алматы: Қазақ медицина университеті, 2018.
3. Воробьев А. А. Фармакогенетика және персонализирленген медицина. – М.: Медицина, 2017.
4. Evans W. E., McLeod H. L. Pharmacogenomics — Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. New England Journal of Medicine, 2003.
5. Meyer U. A. Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. Nature Reviews Genetics, 2004.
6. Relling M. V., Evans W. E. Pharmacogenomics in the clinic. Nature, 2015.