

УДК 575.113:616-056.7

В. Н. Запорожан, акад. АМН України, д-р мед. наук, проф.

Ю. І. Бажора, д-р мед. наук, проф.

ОТ ГЕНОМИКИ — К ГЕНЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 575.113:616-056.7

В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора

ВІД ГЕНОМІКИ — ДО ГЕНЕТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

У роботі характеризуються нові напрямки у розвитку молекулярної біології початку ХХІ ст. Показано значення фундаментальних досліджень у вивченні структури та функції генів і їх продуктів для діагностики й лікування хворих із різними захворюваннями. Обґрунтовано поняття «генетична медицина».

Ключові слова: геноміка, протеоміка, метаболоміка, фармакогеноміка.

UDC 575.113:616-056.7

V. N. Zaporozhan, Yu. I. Bazhora

FROM GENOMICS TO GENETIC MEDICINE

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

The characteristic of new trends in the development of molecular biology at the beginning of XXI century has been presented. The role of fundamental researches in studying of structure and function of genes and their products for diagnosis and treatment of patients with different diseases has been shown. The term “genetic medicine” has been proposed.

Key words: genomics, proteomics, methabolomics, pharmacogenetics.

Крупные успехи молекулярной генетики конца XX ст., разработка новейших методов исследований на молекулярном уровне позволили ученым приступить к расшифровке геномов различных организмов. Самым амбициозным из таких проектов стала расшифровка генома человека, который был задуман в 80-е годы, а завершен в целом в 2001 г. В ходе реализации этого проекта возникло новое научное направление — геномика. Задача геномики — изучение структуры и функции генов. Она инвентаризирует гены, создавая геномные карты различных организмов. Основной задачей геномики остается детальное изучение генома человека. Предстоит картографировать все гены человека. Выявление генов — проблема довольно сложная [28], потому что до сих пор не известно точное число всех генов. И все-таки уже отработаны два довольно точных метода их выявления — по и-РНК (информационные РНК) и SNPs (single nucleotide polymorphism — полиморфизм единичных нуклеотидов) [7].

Методические подходы, которые разрабатывались в ходе секвенирования генома человека, позволили значительно ускорить расшифровку геномов многих прокариот и эукариот. Первым представителем прокариот, чей геном полностью картирован, была *H. influenza* (1995), в последующем — более 20 других микроорганизмов, возбудителей тяжелых заболеваний человека (туберкулеза, сифилиса и т. д.). В 1996 г. был секвениро-

ван геном эукариотической клетки — дрожжей, а затем ряда более высокоорганизованных многоклеточных организмов: нематоды *C. elegans*, мухи дрозофилы, растения арабидопсис, крысы, обезьян.

В геномике сразу образовалось три основных направления: структурная геномика, сравнительная геномика и функциональная геномика (рис. 1).

Структурная геномика изучает последовательность, или сиквенс (англ. *sequence* — последовательность), нуклеотидов с первого до последнего в каждой хромосоме. В этом направлении ученым предстоит еще много работы по секвенированию геномов многих прокариот, растений и животных.

Данные, получаемые структурной геномикой, становятся отправной точкой для *сравнительной геномики*, которая изучает содержание и организацию геномов разных организмов. Картирование геномов представителей, находящихся на различных уровнях организации, дает возможность сравнить их целые геномы [4]. При этом выявляются общие гены и выделяются «собственные». Так, многие гены червя, которых нет у одноклеточных дрожжей, вероятно, связаны с межклеточным взаимодействием у многоклеточного организма. У человека количество генов только в 4–5 раз превышает их число у червя. Отсюда следует, что многие из них общие с генами червя и дрожжей. Эти данные позволяют,

Расшифровка генома человека

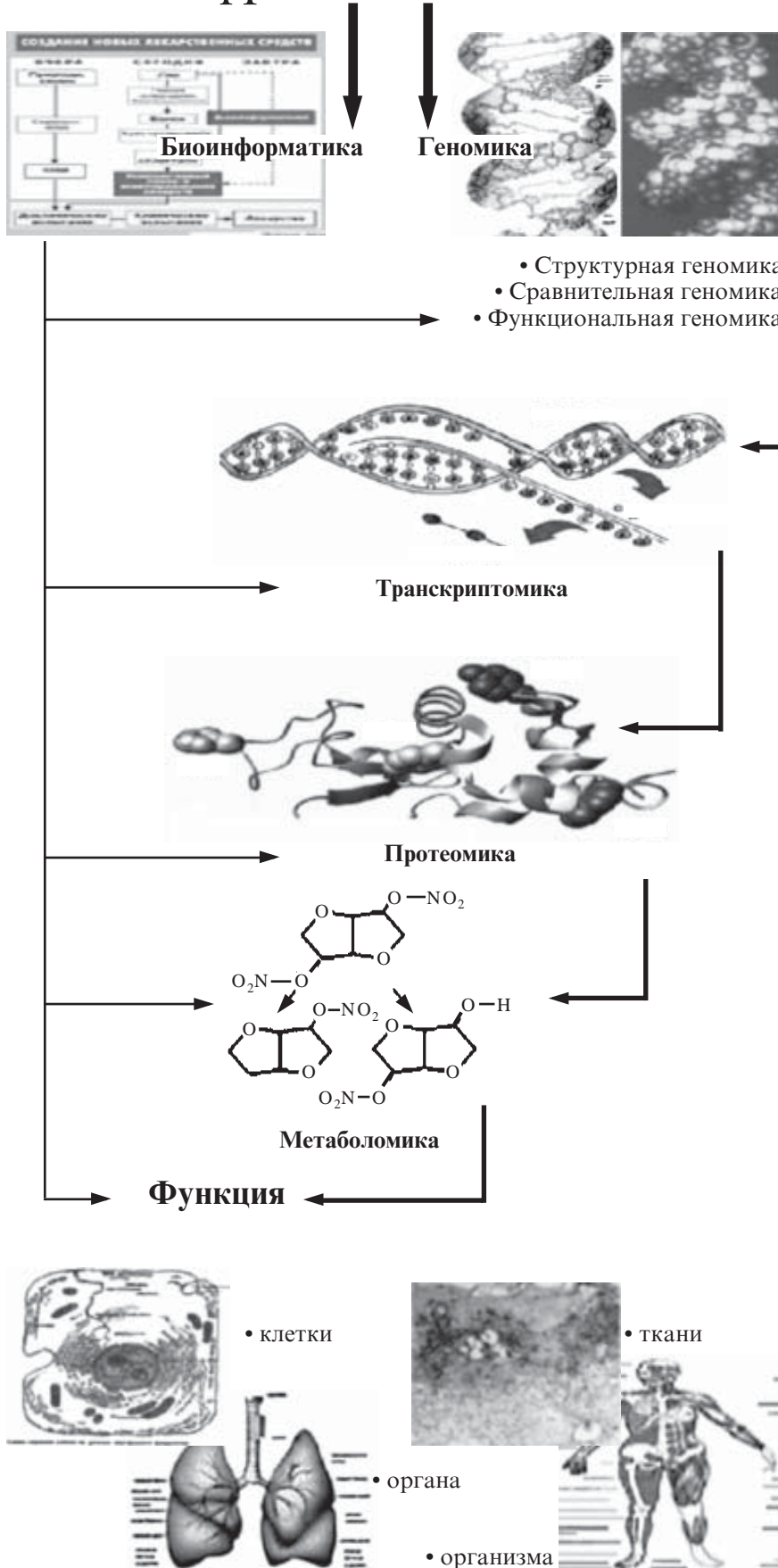


Рис. 1

во-первых, значительно облегчить поиск «своих» генов человека, а во-вторых, определяя общие гены у человека и червя или дрожжей, выключать их у нижестоящих организмов, определять функцию их продуктов (структурных белков и ферментов).

Сравнительная геномика даст возможность выявить тонкие механизмы эволюции живого мира. Результаты сравнения структуры геномов позволили заключить, что совершенствование млекопитающих происходило не столько посредством умножения разнообразия их генов, сколько путем постепенного копирования, модификации и комбинации уже существующих генов, формирования механизмов их регуляции. Установлено также, что человек отличается от шимпанзе примерно 2 % своих генов и чуть больше — от гориллы. Гены гомеобокса, управляющие формой тела у человека и других млекопитающих, очень сходны с аналогичными генами у более простых существ, возникших 500–600 млн лет назад.

Сопоставление геномов различных организмов позволило установить соотношение в них кодирующих и не кодирующих областей. Так, у одноклеточных дрожжей относительное содержание кодирующей информации экзонов очень большое, у нематоды *C. elegans* соотношение экзонов (27 %) и интронов (26 %) примерно равное, а не кодирующие участки составляют 47 %, у человека кодирующие участки генома занимают около 3 %. Следовательно, в процессе эволюции относительное количество информации о белках и РНК на длину ДНК уменьшается. Большой объем информации ДНК остается пока неизвестной. В свое время Ф. Крик назвал ее «эгоистической». Теперь становится понятно, что в процессе эволюции она дает более прогрессивным видам определенные преимущества.

Картографирование и анализ генов позволит провести их

сравнение в человеческих популяциях. Можно будет выявить отличия, накопившиеся в каждом гене в ходе эволюции *H. sapiens* [8].

Изучение генного аллелизма очень важно для выявления индивидуальной предрасположенности к различным заболеваниям. Примером может служить ген *p 53*, который защищает организм от многих видов рака. Его аллель, имеющий небольшие изменения в структуре, такой функции не выполняет. Если в парных хромосомах оба аллеля функционально нормальные, то клетке не грозит раковое поражение. Даже один нормальный аллель способен защитить клетку, но в случае его случайной мутации риск злокачественного поражения весьма велик. Люди почему-то рождаются с одним нормальным аллелем.

Изучение аллельности генов человека — вполне реальная задача, так как современное человечество в своей эволюции начало с небольшой популяции — примерно в 2–3 тыс. особей. В такой группе каждый ген мог быть представлен 2–3 аллелями. За 150–200 тыс. лет существования современных людей сменилось несколько тысяч поколений, что по временным масштабам эволюции не могло значительно увеличить генетическое разнообразие. Сегодня люди значительно меньше отличаются друг от друга, чем шимпанзе и орангутанг между собой.

Функциональная геномика изучает функции вновь открытых генов и так называемых генных сетей, определяющих развитие тканей и органов в норме и при различных заболеваниях [27]. В результате расшифровки генома человека идентифицировано чуть более 30 тыс. генов. В функциональном отношении изучены примерно 8 тыс. генов. Функция остальных картированных и еще не картированных генов остается неизвестной. Ее выяснение — основное направление программы «функциональная геномика». В ходе ее реализации интенсивно исследуется полиморфизм единичных нуклеотидов (*single nucleotide polymorphism* — SNP, или снип). Предполагают, что за все время существования человека накопилось достаточное количество SNPs (примерно одна мутация на тысячу нуклеотидов).

Замена нуклеотидов, происходящая в регуляторных участках ДНК, например в промоторах структурных генов, существенно влияет на экспрессию этих генов, что повышает риск возникновения у человека различных заболеваний (злокачественные опухоли, диабет и др.). Такие мутации передаются следующему поколению. Связанные с близлежащими генами SNPs служат генетическими маркерами, с помощью которых можно точно установить локализацию генов в хромосомах. Это очень сложная и кропотливая работа и во многих лабораториях она проводится с середины 90-х годов XX ст., но при этом является одним из путей к «персонализированной медицине» [15].

В начале работы над проектом по составлению сводной карты снипов его авторы считали, что достаточно будет определить 150 тыс. SNPs. В последующем их число возросло до 500 тыс.

Установлена связь SNPs в генах, несущих наследственную информацию о ферментах, метаболизирующих лекарственные средства в организме человека, генах, имеющих отношение к их транспорту и связанных с рецепторами клетки, терапевтической активностью, побочными эффектами и токсичностью лекарственных препаратов. Изучение точечных вариаций в указанных генах и их роль в судьбе лекарств в организме человека — главная задача фармакогенетики. Быстрое определение SNPs в ключевых генах ферментов транспорта и метаболизма лекарств позволяет индивидуализировать дозировку лекарств, избежать побочных эффектов и снизить стоимость лечения больных. Связанное с SNPs-полиморфизмом множество изоформ цитохрома P-450 проявляется в низком, нормальном или быстром метаболизме лекарств.

Следующее направление в изучении генной экспрессии — *транскриптомика*, в задачи которой входит выявление в клетке и-РНК и расшифровка их функции, что считается одним из перспективных путей изучения работы генов [29]. Клетка одновременно производит множество различных и-РНК. Расшифровка этих и-РНК позволит выявить все работающие в данный момент гены. Вылавливают и узнают и-РНК с помощью ДНК-микрочипов [11; 33]. Определенная и-РНК взаимодействует (гибридируется) со своим геном или его фрагментом в ДНК [5; 13]. В разных клетках экспрессируются различные гены, поэтому картины гибридизации будут различны между этими клетками. Картина гибридизации экспрессирующихся генов в клетке называется паттернами гибридизации, а данные об экспрессии определенного гена в различных клетках в одно и то же время — профилем экспрессии гена. Картина экспрессии генов может служить критерием оценки функционального состояния клетки [16; 26].

На основе геномики возникла *протеомика*, которая изучает структуру и функции белков, а также систематизирует их. Протеомика вооружена высокотехнологичными методами изучения белков. С их помощью можно определить количество того или иного белка в образце, идентифицировать его, уточнить первичную структуру, а также посттрансляционные модификации. Протеомный анализ осуществляют в три этапа. Сначала проводят двухмерный электрофорез нормальной и патологически измененной ткани, который позволяет выявить до 10 000 различных белков. Анализ электрофограммы даст возможность установить, какие белки и насколько увеличились или уменьшились в измененной ткани. Последние могут стать маркерами при конкретном заболевании и потенциальными мишенями для разрабатываемых лекарственных средств [37]. Указанные белки подвергаются дальнейшему изучению на масс-спектрометре (для определения молекулярной массы) и на секвенаторе (для определения первичной структуры). Иссле-

довать белки можно в смеси, не разделяя их [17; 30]. Правда, работа усложняется тем, что с помощью электрофореза сложно разделить гидрофобные белки, а они как раз и представляют основной интерес для медицины, так как к ним относятся белки-рецепторы — основные мишени лекарственных средств. Кроме того, молекулярная масса и первичная структура не дают полного представления о работе белка, поскольку его функция в значительной степени определяется пространственной структурой. Последняя очень чувствительна к действию факторов, окружающих белковую молекулу. Сложность исследований в области протеомики заключается также в том, что совокупность генов в каждой клетке одинакова, а набор белков в разных клетках весьма разнообразный и отличия могут исчисляться порядками [36]. Протеом каждой клетки, в отличие от генома, изменяется в зависимости от ее функционального состояния. И все же протеомика интенсивно развивается. Одним из первых ее крупных достижений было исследование протеомного статуса у женщины-донора. Он содержал информацию о 115 тыс. белков (полученных из 150 биоптатов), которые кодировались двенадцатью тысячами генов. В настоящее время идет речь о создании «каталога протеинов». Такие попытки уже предпринимались, но были безуспешными. Лишь после расшифровки генома стали возможными масштабные исследования протеома клеток человека. Для этого в 2001 г. была создана международная организация, подобная “HUGO”, — “HUPO” (Human Proteom Organization). Одна из ее главных задач — составление атласа белков человека.

С геномикой и протеомикой связано еще одно интенсивно развивающееся направление — *метаболомика*, изучающая метаболические пути, которые протекают в клетке, в их взаимосвязи с генной активностью и содержанием соответствующих белков-ферментов, контролирующих определенных этапы каждого метаболического пути.

При исследовании интегральных показателей в метаболомике широко используются компьютерные методы.

В клинической практике редко бывает так, чтобы одно вещество было надежным маркером болезни. Да и ценность его для диагностики может быть сомнительной. Например, уровень холестерина в крови не всегда соответствует клиническому состоянию больного. К сожалению, многие биохимические показатели при том или ином заболевании недостаточны для точной диагностики. Для полной характеристики болезни необходимы комплексы показателей [24].

Еще в начале проекта “HUGO” стало понятно, что без системного компьютерного анализа сотен миллионов последовательностей ДНК расшифровать геном в заданные сроки невозможно. В процессе выполнения этой программы такой компьютерный анализ превратился в самостоятельную область науки — *биоинформатику*.

Для расшифровки информации, записанной в ДНК, были разработаны специальные программы, как, например, программа для статистического анализа распределения нуклеотидов в ДНК. С их помощью решены многие биологические задачи. Так было установлено, что сочетание нуклеотидов в кодирующих участках ДНК подчиняется определенным правилам, а в межгенных участках сочетание нуклеотидов близко к случайному. Статистический анализ последовательностей нуклеотидов позволил установить участки генома с определенными свойствами. Например, у бактерий большинство генов находится в «островках патогенности», где наблюдается определенная частота встречаемости А-Т и Г-Ц пар нуклеотидов. Соответствующее сочетание нуклеотидов указывает на экзон или интрон гена, а их границы обозначены специальными нуклеотидными сочетаниями. После секвенирования ДНК поиск гена занимает минуты при наличии хороших алгоритмов, создающихся специально с этой целью.

Методы биоинформатики используются не только для поиска генов, но и для обнаружения регуляторных участков в ДНК, предсказания структуры и функции белка, его локализации в клетке, установления путей метаболизма. Реконструкция взаимосвязанных реакций метаболизма — главное направление последующих после расшифровки генома исследований.

Таким образом, биоинформатика, возникшая как новое научное направление на основе геномики, сопровождает ее поступательное развитие. Она, фактически, стала одним из связующих звеньев в комплексе единой цепи: геномика — транскриптомика — протеомика — метаболомика. На рис. 1 показана не только взаимосвязь динамично развивающихся областей молекулярной биологии, но и их интеграция в системный подход к изучению основ живого.

Расшифровка структуры геномов различных по уровню организации живых существ показала, что в них содержится большой запас функциональной информации, в которой для ученых многое остается загадкой. Кроме того, стало понятно, что механическое сложение составляющих не дает целостного представления о функциональных процессах, протекающих в клетке, а тем более в сложном многоклеточном организме. В эти процессы вовлечено множество переменных составляющих. Они, взаимодействуя друг с другом, формируют многомерные пространственно-временные сети. Существующие методы исследования столь сложных систем не позволяют изучить их на должном уровне.

Из вышеизложенного вытекает необходимость системного подхода к изучению живой клетки — структурно-функциональной единицы живой материи. Сложность заключается в том, что громадное количество клеток сложного организма отличаются между собой по функциональному состоянию их генома и соответственно структу-

ре и функции содержащихся в них белков и других веществ. Кроме того, организмы одного вида неидентичны, поскольку отличаются между собой по генотипу и фенотипу.

На данном этапе развития молекулярной биологии, где все еще господствует редуционистский подход к изучению живых систем, продолжается накопление информации о структуре и функции генов и их продуктов (РНК, белки). Параллельно разрабатываются и совершенствуются технологии, с помощью которых можно исследовать клетку в трехмерном пространстве и в динамике [23]. Большие надежды возлагаются на биоинформатику, позволяющую систематизировать и интегрировать факты по строению и функции молекулярных и субклеточных образований и показать, как они работают вместе. Таким образом, предстоит еще решить множество вопросов, поставленных геномикой, протеомикой и метаболомикой, чтобы перейти на качественно новый уровень понимания основ живого [6].

Следует подчеркнуть, что геномика как наука возникла в ходе расшифровки генома человека. Может быть, в связи с этим ее достижения находят непосредственное практическое применение в фундаментальных и прикладных направлениях медицины.

Наглядными примерами могут быть многие известные наследственные заболевания, причина которых заключается в дефектах соответствующих генов. В семьях с предрасположенностью к тому или иному заболеванию ДНК-диагностика родителей, плода и новорожденных позволит либо вовремя (по решению родителей) прервать беременность, либо своевременно начать лечение ребенка. К настоящему времени идентифицировано много генов, с дефектами которых связаны наследственные заболевания (муковисцидоз, мышечная дистрофия Дюшенна, хорea Гентингтона, болезнь Альцгеймера, талассемия и др.) [31]. Наиболее оптимальным решением этих проблем была бы замена дефектных генов. Однако это пока не представляется возможным. Необходимо знать точную локализацию генов в геноме. Введенный ген должен попасть в большинство клеток организма. Кроме того, не известно, как введенный ген будет проявлять себя в своей «генной сети» в процессе реализации конечной структуры или функции. Тем не менее, исследования в этом направлении ведутся и, скорее всего, указанные препятствия будут преодолены.

Наследственные заболевания, как бы много их не было, составляют примерно 2 % всей патологии у человечества, то есть они не социально значимы. Остальные 98 % болезней, которые широко распространены и многие из них занимают лидирующие места по смертности и инвалидности сотен миллионов людей, остаются за рамками медицинской генетики [3].

Развитие геномики и других направлений молекулярной биологии, разработка новейших сверхскоростных автоматизированных аппарат-

ных комплексов для анализов генов и их продуктов позволили открыть молекулярные механизмы многих заболеваний, связанных с генетической предрасположенностью, которая в сочетании с неблагоприятными факторами воздействия становится основой развития соматических, онкологических, инфекционных болезней [20; 27; 32].

Наглядным примером может служить поликистоз яичников (ПКЯ), который поражает, по данным различных авторов, 5–10 % женщин репродуктивного возраста [9]. Хотя клинический синдром был описан Штейном и Левенталем более 70 лет назад, его этиология остается малоизученной. Ведущим остается предположение о том, что в основе всех других проявлений синдрома лежит гиперандростеронизм. Современные исследования, которые ведутся на основе этой гипотезы, предполагают, что клинические проявления связаны с изменением секреции гонадотропного рилизинг-гормона (ГРГ), приводящего к aberrантному выделению лютеинизирующего гормона. Это, в свою очередь, стимулирует гиперпродукцию андрогенов яичниками при ПКЯ. Тем не менее, причинно-следственные механизмы изменений в системе гипоталамус — гипофиз — яичники остается неясным [19]. Вопрос усложняется включением метаболических и сердечно-сосудистых расстройств. Устойчивость к инсулину в скелетной мускулатуре и жировой ткани и с чувствительностью в тканях яичника встречается у большей части женщин и относится к факторам риска диабета 2-го типа. Высокий уровень инсулина в крови синергически действует с лютеинизирующим гормоном (ЛГ), стимулируя продукцию андрогенов клетками теки яичников и угнетая синтез глобулина, связывающего половые гормоны, что ведет к увеличению свободных андрогенов у больных. Предполагается, что ПКЯ может быть самостоятельным фактором риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Все вышеизложенное касательно ПКЯ указывает на сложности в установлении этиопатогенетических факторов при так называемых мультифакториальных заболеваниях. Как раз при таких болезнях применяются методы геномики (анализ сцепления ДНК-микрочипов) для оценки паттерна экспрессии генов с целью выявления генов-кандидатов, которые смогли бы подтвердить указанные гипотетические механизмы развития ПКЯ. Проведенные исследования показали наличие многочисленных генетических полиморфизмов, ассоциированных с ПКЯ. Например, полиморфизм 5'UTR-повторов в гене синтеза стероидов CYP11A (ассоциируется с ПКЯ и уровнем тестостерона в сыворотке крови); многократный полиморфный повтор в экзоне 1 рецептора андрогенов (ассоциируется с бесплодием у женщин с ПКЯ) [25].

Интенсивные исследования ведутся с целью изучения генетических нарушений во внутриклеточном сигнальном пути инсулина. Установлено, что ПКЯ ассоциируется с варьирующим чис-

лом тандемных повторов (variable number tandem repeats — VNTR) гена инсулина, а также микросателлитным маркером возле гена рецептора инсулина на хромосоме 19p13.3. Конечно, эти факты требуют неоднократного подтверждения и уточнения, но уже сейчас ясно, что ПКЯ — немоногенное заболевание, попадающее под правила Менделя. Скорее всего, это мультифакториальное, мультигенное заболевание, в фенотипическом проявлении симптомов которого значительная роль принадлежит эпигенетическим факторам и факторам внешней среды [34; 35].

Появившаяся возможность оценивать паттерны экспрессии генов и белков при ПКЯ во всех тканях позволит вскрыть тонкие молекулярные механизмы и найти полезные для клинической диагностики биомаркеры. Начатые в этом направлении исследования дадут возможность определить генные сети и молекулярные сигнальные и метаболические пути, играющие важную роль в этиопатогенезе ПКЯ. Изучению подлежат, в основном, ткани яичников. Первые исследования клеток теки из соответствующих по размеру фолликулов здоровых женщин и больных ПКЯ показали, что из 244 генов статистически достоверная разница генной экспрессии касалась только 4 генов [38]. Функциональная классификация всех 244 дифференциально экспрессирующихся генов выявила повышение активности метаболических генов со снижением активности мембранных рецепторов, генов клеточной адгезии и генов, кодирующих структурные белки. Было также отмечено, что экспрессия генов, кодирующих белки внутриклеточной сигнализации, факторы процессинга генов и протеинов, поверхностные клеточные антигены, была либо смежной, либо избыточной, указывая на нарушение синтеза ретиноевой кислоты и изменение в Wnt-сигнальном пути [39]. В последующих исследованиях всех тканей, удаленных во время хирургических операций на яичниках, установлено изменение экспрессии 119 генов, отвечающих за регуляцию, апоптоз и метаболизм их клеток [18]. Избыточную экспрессию проявляли гены, связанные с межклеточным матриксом. Анализ дифференцировано экспрессирующихся генов показал тенденцию к снижению их активности в тканях яичников, особенно позитивных регуляторов клеточной пролиферации и генов различных белков теплового шока.

Изложенные результаты, а также последующие работы позволяют подтвердить ряд высказанных ранее предположений о механизмах этиологии и патогенеза ПКЯ. Значительную помощь в решении этих вопросов оказывает протеомный подход. В клинических условиях получить плазму или сыворотку крови пациента не сложно. Эти биологические жидкости содержат огромное количество белков — протеом, что отражает не только состояние кровообращения, но и процессы, протекающие во всем организме. По уровням изменения содержания элементов протеома можно судить о течении патологического

процесса в том или ином органе, системе органов. Связано это с тем, что белки, являясь функциональной внутриклеточной единицей, достоверно свидетельствуют об этиопатогенезе заболевания на молекулярном уровне.

В настоящее время разработаны технологии для анализа протеома в определенных тканях, биологических жидкостях и используются для изучения специфических подгрупп протеома. Они основаны на общих свойствах белков без каких-либо знаний о сущности белка или его биохимических характеристиках. Полученные результаты показали, что многие специфические для определенной болезни изменения в протеоме плазмы происходят в белках, содержащихся в ней в очень малых количествах. На первом этапе белки выделяются с помощью двойного электрофореза (two-dimensional electrophoresis — 2DE). Белковые пятна вырезаются из геля и напрямую идентифицируются с помощью метода лазерной десорбции ионизации в присутствии вспомогательного вещества-матрицы на времяпролетном масс-спектрометре (matrix-assisted laser-desorption ionization time-of-flight mass-spectrometry — MALDI-TOF-MS). Сама технология весьма ресурсоемкая и имеет особенности одновременного исследования многих образцов, поэтому ограничена для клинического применения. Однако проведенные с помощью методов протеомики фундаментальные исследования позволяют выявить биомаркеры, в отношении которых могут быть применены традиционные белокспецифические молекулярные методы. Указанные методы протеомики применялись в пилотных исследованиях для изучения протеома ПКЯ. Обнаружены существенные отклонения в экспрессии некоторых белков. Они были использованы для диагностики ПКЯ, при этом положительные результаты получены в 87,2 % случаев [41].

Метод 2DE имеет определенные ограничения в применении, так как могут быть потеряны высококислые, основные белки или белки, которых мало в плазме. Поэтому вместо 2DE используют жидкостную хроматографию в сочетании с MS (LC-MS), что дает возможность изучать небольшие пептиды и группы высокощелочных или кислых белков [40].

Важный метод в исследовании протеома — это технология surface-enhanced laser desorption / ionization TOF-MS (SELDI-TOF-MS). Суть метода заключается в предварительном фракционировании образцов, что основано на аффинности, с помощью протеин-чипов. На чипе белки захватываются и задерживаются, затем чипы «считываются» путем SELDI и подвергаются TOF-MS и MS/MS. Появились первые результаты по исследованию специфической экспрессии белков при ПКЯ, которые могут быть в последующем идентифицированы как биомаркеры этого заболевания.

Существенным дополнением к протеомному анализу считается одновременное изучение эндо-

генных метаболитов. Их можно количественно исследовать в сыворотке крови. Для этих целей в последнее время начинают использовать ^1H -ядерную магниторезонансную (^1H ЯМР) спектроскопию. Исследуя различные белки, можно построить их паттерн, характерный для того или иного заболевания. Метаболомные исследования при ПКЯ необходимы, так как нарушения метаболизма и гормональной регуляции имеют явное фенотипическое проявление.

Краткий обзор данных геномного и постгеномного исследований при ПКЯ наглядно демонстрирует клиническую значимость современных биологических и биоинформационных технологий в повышении точности диагноза, что, в свою очередь, позволяет применить направленное лечение конкретного больного в соответствии с его молекулярным профилем [14].

Следует также подчеркнуть, что метаболомный профиль в сочетании с протеомными иссле-

дованиями и анализом спектра микро-РНК позволяет с помощью биоинформатики создать базу данных для поиска транс-омных взаимоотношений биомаркеров при конкретных заболеваниях, что безусловно повысит эффективность лечения больных [15].

Геномика повлекла за собой трансформацию фармакогенетики, которая базировалась на феноменологии различной чувствительности больных к лекарственным средствам, в *фармакогеномику*, изучающую влияние особенностей строения генов, определяющих метаболизм соответствующих лекарств [1]. Фармакогеномика кумулирует также достижения транскриптомики, протеомики, метаболомики (рис. 2). Так, с протеомикой связано создание лекарственных средств направленного действия [21; 22]. Знание точного строения активного центра фермента, с дефектом которого связано заболевание и который необходимо подавить, позволит смоделировать для этого соот-

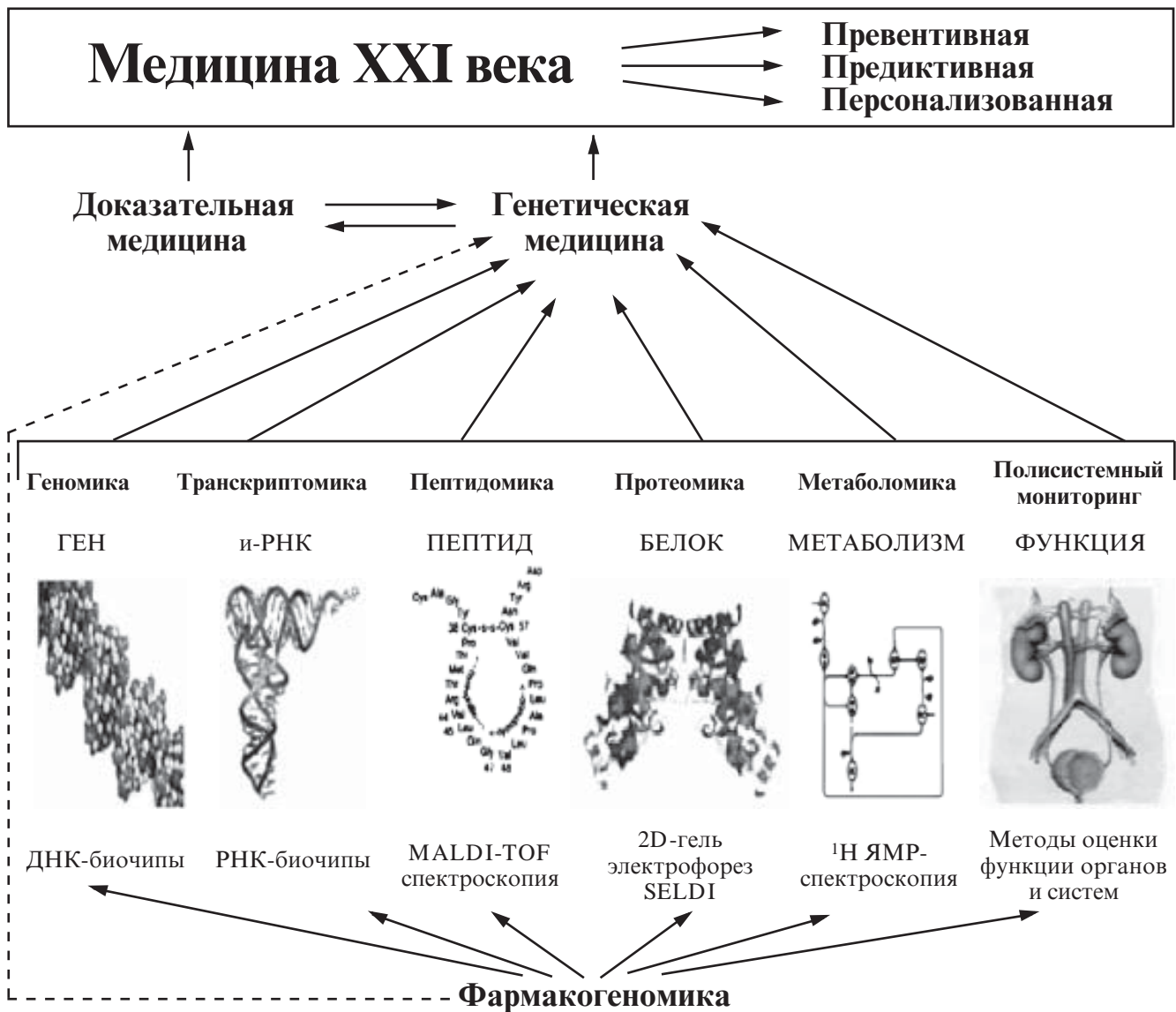


Рис. 2

ветствующее химическое соединение [2; 10]. Полученные лекарства будут более эффективными и менее токсичными. На основе данных протеомики в первую очередь разрабатываются лекарственные средства для лечения онкологических заболеваний. Известно, что опухолевые клетки несут на своей поверхности белки-маркеры, которых нет у здоровых клеток. Причем эти белки отличительны для каждого вида опухоли. Создаются компоненты лекарственных средств, распознающие соответствующий белок, соединяющие с ним, вследствие чего облегчается внедрение лекарственного средства в пораженную клетку. Кроме того, состояние белков в клетках соответствующих органов имеет большое значение для диагностики. Заболевание может быть инициировано внешними факторами либо ошибкой, закодированной в гене. Однако во всех случаях последствия проявляются на уровне белков.

Важное значение для развития диагностических методов в современной медицине имеют достижения в области метаболомики. Как отмечалось выше, метаболомика изучает метаболические пути. Метаболизм нарушается практически при всех заболеваниях. С помощью современных методов сдвига в метаболизме можно обнаружить еще до развития клинических симптомов и даже до изменения показателей рутинных методов клинической лаборатории. Под метаболическим анализом подразумевается исследование паттерна метаболизма организма в целом. Для этого используются компьютерные программы распознавания образов при исследовании интегральных показателей, составляющих основу полисистемного мониторинга оценки функционального состояния как отдельных систем органов, так и организма в целом.

Таким образом, к настоящему времени на основе геномики-метаболомики начинает формироваться *генетическая медицина*. Она гармонирует с фундаментальными принципами доказательной медицины, требующими неоспоримых доказательств диагностической ценности тех или иных методов и эффективности назначаемого лекарственного средства. Можно предположить, что эти два направления будут локомотивами движения медицины XXI ст., которая должна стать истинно предиктивной, превентивной и персонализированной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арчаков А. И. Геномика, протеомика, биоинформатика — науки нового века // Мед. газета. — 2001. — № 26.
2. Бажора Ю. И. Клинические проблемы фармакогеноетики // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. — 2003. — № 1. — С. 82-87.
3. Геном человека и гены «предрасположенности» / В. С. Баранов, Е. В. Баранова, Т. Э. Иващенко, М. В. Асеев // Введение в предиктивную медицину. — СПб., 2000.
4. Запорожан В. М., Бажора Ю. И. Розшифровка геному людини і миші — важливий етап розвитку молекулярної медицини // Одес. мед. журнал. — 2003. — № 5. — С. 6-9.
5. Мирзабеков А. Д. Биочипы в биологии и медицине XXI века // Вестник РАН. — 2003. — Т. 73, № 5. — С. 412-422.
6. Свердлов Е. Д. Биологический редукционизм уходит? Что дальше? // Вестник РАН. — 2006. — Т. 76, № 8. — С. 707-721.
7. Сойфер В. Н. Международный проект «Геном человека» // Соросовский образовательный журнал — 1988. — № 12. — С. 4-11.
8. Тарантул В. З. Геном человека (Энциклопедия, написанная четырьмя буквами). — М.: Языки русской литературы, 2003. — 392 с.
9. A prospective study of polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain / M. Asuncion, R. M. Calvo, J. L. San Millan et al. // Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 2434-2438.
10. Augen J. The evolving role of information technology in the drug discovery process // Drug. Discov. Today. — 2002. — Vol. 7. — P. 315-323.
11. Beggs J. D., Tollervey D. Crosstalk between RNA metabolic pathways: an RNOMICS approach // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. — 2005. — Vol. 6, N 5. — P. 423-439.
12. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters / E. Carmina, M. C. Chu, R. A. Longo et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, N 5. — P. 2545-2549.
13. Carter D. Cellular transcriptomics — the next phase of endocrine expression profiling // Trends Endocrinol Metab. — 2006. — Vol. 17, N 5. — P. 192-198.
14. Genomics and proteomics: Emerging technologies in clinical research / C. H. Chung, S. Levy, P. Chaurand, D. P. Carbone // Crit. Rev. Oncol. Hematol. — 2007. — Vol. 61, N 1. — P. 1-25.
15. The application of genomic and proteomic technologies in preventive, preventive and personalized medicine / C. D. Collins, S. Purohit, R. H. Podolsky et al. // Vascul Pharmacol. — 2006. — Vol. 45, N 5. — P. 258-267.
16. Cummins J. M., Velculescu V. E. Implications of micro-RNA profiling for cancer diagnosis // Oncogene. — 2006. — Vol. 25, N 46. — P. 6220-6227.
17. Diamandis E. P. Serum proteomic profiling by matrix-assisted laser desorption-ionization time-of-flight mass spectrometry for cancer diagnosis: next steps // Cancer Res. — 2006. — Vol. 66, N 11. — P. 5540-5541.
18. The molecular characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS) ovary defined by human ovary cDNA microarray / F. Y. Diao, Y. Hu, J. Li et al. // J. Mol. Endocrinol. — 2004. — Vol. 33. — P. 59-72.
19. PCOS: an ovarian disorder that leads to dysregulation in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis / S. A. R. Doi, P. A. Towers, C. J. Scott, K. A. S. Al-Shoumer // Eur. J. Obstet. Gynecol. Rep. Biol. — 2005. — Vol. 118. — P. 4-16.
20. Fountoulakis M., Kossida S. Proteomics-driven progress in neurodegeneration research // Electrophoresis. — 2006. — Vol. 27, N 8. — P. 1556-1573.
21. Ginsburg G. S., McCarthy J. J. Personalized medicine: Revolution drug discovery and patient care // Trends. Biotechnol. — 2001. — Vol. 19. — P. 491-496.
22. Jain K. K. Personalized medicine // Curren Drugs. — 2002. — Vol. 4. — P. 548-558.
23. Green C. D. Open system: panoramic views of expression // J. Immunol. Meth. — 2001. — Vol. 2. — P. 73-79.
24. He Y. D. Genomic approach to biomarker identification and its recent applications // Cancer Biomark. — 2006. — Vol. 2, N 3-4. — P. 103-133.
25. Hickey T., Chandy A., Norman R. J. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in Australian Caucasian women with infertility related to polycystic ovary syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 1. — P. 161-165.

26. *Options* available — from start to finish — for obtaining data from DNA microarrays II / A. J. Holloway, K. R. van Laar, R. W. Tothil, D. L. David // *Natur Genet.* — 2002. — Vol. 32. — P. 481-489.
27. *Global* approach to perinatal medicine: functional genomics / M. Kralj, S. Kraljevic, M. Sedick et al. // *J. Perinat. Med.* — 2005. — Vol. 33, N 1. — P. 5-16.
28. *McKusik V. A.* The anatomy of the human genom. A Neovestalin basis for medicine in the 21st century // *JAMA.* — 2001. — Vol. 286, N 18. — P. 2289-2295.
29. *Nasiff J. M., Daston G. P.* Toxicogenomic approach to endocrine disrupters: identification of a transcript profile characteristic of chemical with estrogenic activity // *Toxicol. Pathol.* — 2004. — Vol. 32, Sp. 2. — P. 59-70.
30. *Overview* of the HUPO Plasma Proteome Project: Results from the pilot phase with 35 collaborating laboratories and multiple analytical groups, generating a core dataset of 3020 proteins add a publicly – available database / G. S. Omenn, D. J. States, M. Adamski et al. // *Proteomics.* — 2005. — Vol. 5. — P. 3226-3245.
31. *Genetics*, transcriptomics and proteomics of Alzheimer's disease / A. Papassotiropoulos, M. Fountoulakis, T. Dunckley et al. // *J. Clin. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 67, N 4. — P. 652-670.
32. *Smith J. D., Topol E. J.* Identification of atherosclerosis-modifying genes: pathogenic insights and therapeutic potential // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2006. — Vol. 4, N 5. — P. 703-709.
33. *Tsiridis E., Giannoudis P. V.* Transcriptomics and proteomics: advancing the understanding of genetic basis of fracture healing // *Injury.* — 2006. — Vol. 37, Sp. 1. — P. 13-19.
34. *Evidence* for association of polycystic ovary syndrome in Caucasian women with a marker at the insulin receptor gene locus / S. Tucci, W. Futterweit, E. S. Concepcion et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 1. — P. 446-449.
35. *Searching* for the polycystic ovary syndrome genes / M. Urdanek, R. S. Legro, D. Driscoll et al. // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 13, Sp. 5. — P. 1311-1313.
36. *Whiteley G. R.* Proteomic patterns for cancer diagnosis – promise and challenges // *Mol. Biosyst.* — 2006. — Vol. 2, N 8. — P. 358-363.
37. *Wittmann-Liebold B., Graack H. R., Pohl T.* Two-dimensional gel electrophoresis as tool for proteomics studies in combination with protein identification by mass spectrometry // *Proteomics.* — 2006. — Vol. 6, N 17. — P. 4688-4703.
38. *The molecular* phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells and new candidate PCOS genes defined by microarray analysis / J. R. Wood, V. L. Nelson, C. Ho et al. // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278, N 29. — P. 26380-26390.
39. *The molecular* signature of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells defined by gene expression profiling / J. R. Wood, C. K. M. Ho, V. L. Nelson-Degrave et al. // *J. Reprod. Immunol.* — 2004. — Vol. 63. — P. 51-60.
40. *Quantitative* profiling of plasma peptides in asthmatic mice using liquid chromatography and mass spectrometry / S. Yeo, G. S. Roh, D. H. Kim et al. // *Proteomics.* — 2004. — Vol. 4. — P. 3308-3317.
41. *Zhao S. Y., Qiao J., Li M. Z.* Protein expression profiling of polycystic ovary syndrome // *Beijing Da Xue Xue Bao.* — 2005. — Vol. 37, N 4. — P. 362-365.

Передплатуйте
і читайте
журнал

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

- ◆ Методологія інтегративних процесів
- ◆ Генетичні аспекти біології та медицини
- ◆ Патологічні стани і сучасні технології
- ◆ Філософські проблеми геронтології та геріатрії
- ◆ Дискусії

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 08210;
- для індивідуальних передплатників — 08207

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті