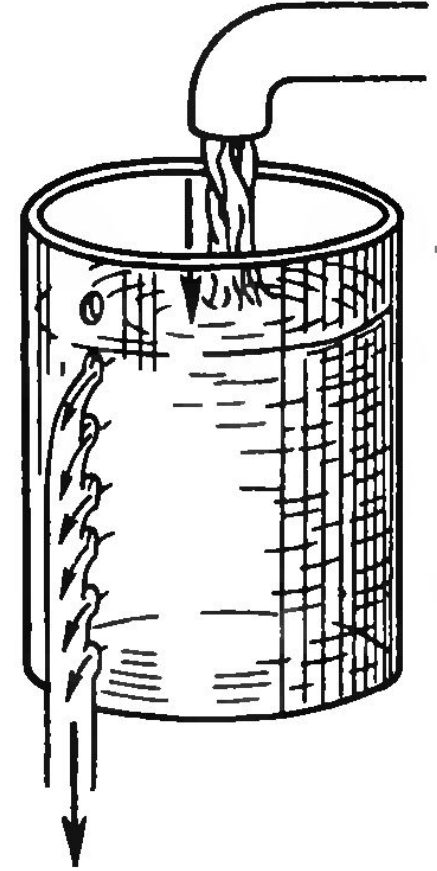
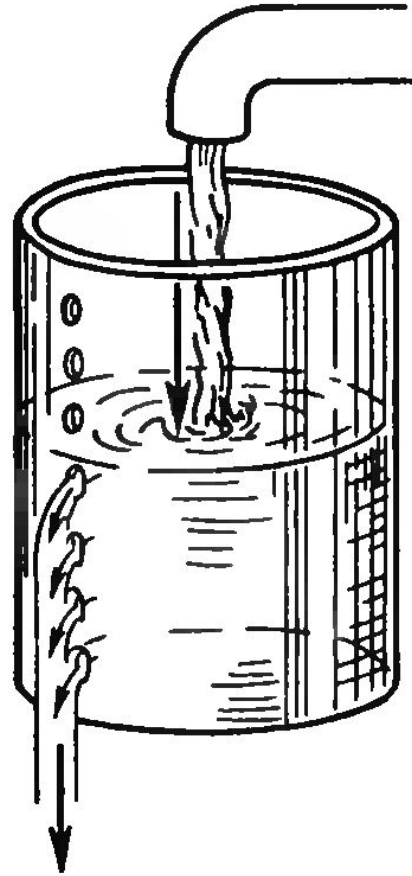
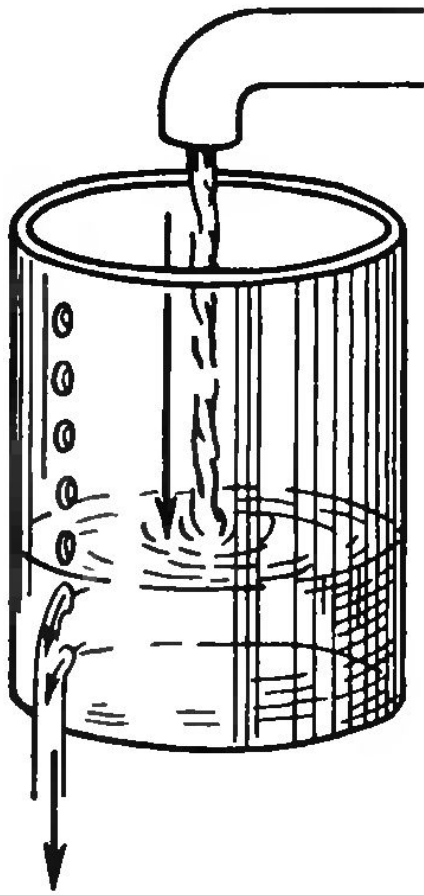


Экологиялық генетика.
ФАРМАКОГЕНЕТИКА

- Адамның экологиялық генетикасы қоршаған орта факторларының тұқымқуалаушылыққа әсерін оқытады.
- Қоршаған орта факторларының генотип қызметі мен құрылысына әсерінен екі түрлі өзгеріс пайда болады:
 - 1) ағзаға арнайы факторлардың әсер етуі кезіндегі белгілі бір аллелдердің әрекеті көрінісінің өзгеруі;
 - 2) популяциядағы индивидтің гентикалық материалының өзгеруі.

- Адамдағы бірінші типтегі әсерлер жеке деңгейде патологиялық реакциялар түінде көрініс береді, ал популяциялық деңгейде аз немесе көп қабілеттілік ретінде көрініс береді (адаптация, акклиматизация).
- Орта факторларының аллелдерінің патологиялық көрінісін экогенетикалық реакция немесе ауру деп атайды. Қысқаша бұл бөлім адамның экогенетикасы деп аталады.

- Екінші типтегі әсерлер дегеніміз, қоршаған ортамен индукцияланған мутациялық процес немесе сұрыптау.
- Бұл екі процес жеке және популяциялық деңгейде адамның тұқымқуалаушылық өзгергіштігінің темпінің артуына әкеп соғады.



- «келіп түскен» мутация мен сұрыптау (ағып жатқан су) арасындағы тепе теңдік салдарынан популяциядағы тұқымқуалаушылық өзгергіштіктің сақталуы.

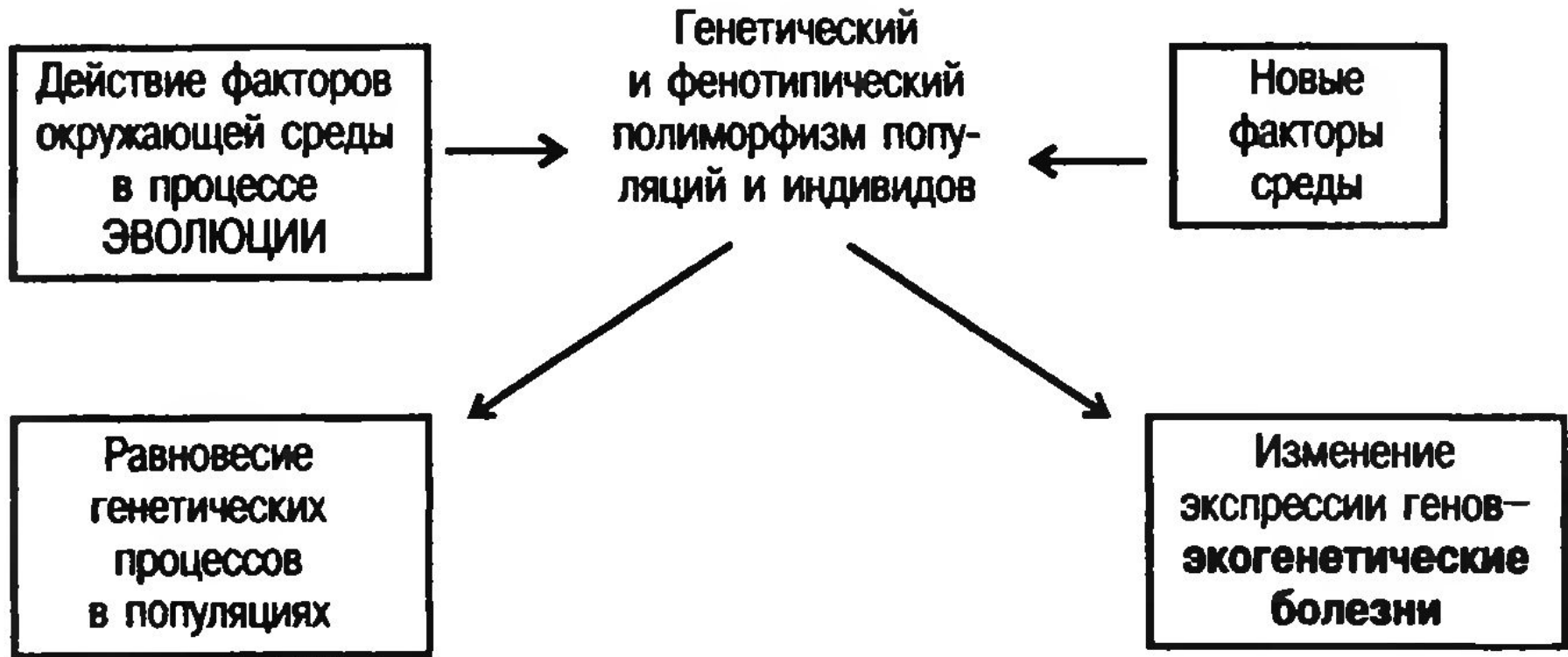
- Эволюция барысында адамның тіршілік ету ортасы үнемі өзгеріп отырған (климат, тағам, от, киім, тұрғын жер).
- Бұл өзгерістерге адам ағзасы реакцияның кең нормасына байланысты, екіншіден генотиптің өзгеруіне байланысты ақырындап бейімделе бастады.
- Бұның барлығы ондаған және жүздеген жылдар барысында адамның биологиялық табиғатын қалыптастырды.
- Қазіргі кездегі кезең тіршілік ортасының өзгеруінің үлкен темпімен және көлемімен сипатталады.
- Популяциялық деңгейде адамның тұқымқуалаушылығы тез өзгере алмайды.

- 50 жыл аралығында көптеген зоналарда радиациялық деңгей артты.
- Адамның тіршілік ортасында химиялық заттар (60 000 атауға дейін) тағамдардың бір бөлігі және өндіріс қалдықтары болып табылады.
- Кейбір қалаларда, мысалы , атмосфераға адам басына 1000 кг-ға дейін тығыз қалдықтар шығарылады.
- Транспорттың қарқынды дамуы вирустар мен микроағзалардың кең айналымына әкеп соқты.
- Адамның тіршілік ортасының өзгеруінің салдары ретінде мутациялық процес пен сұрыптаудың артуы түріндегі генетикалық өзгерістер болуы мүмкін.

- Гендер әрекеті көрінісінің ортаға тәуелділігі
- Эволюция барысында адам популяциясында үнемі аралық мутациялық және генетикалық-автоматтық процестерге байланысты және сұрыптау әсерінен кең ауқымды тұқымқуалаушылық балансталған полиморфизм қалыптасты.

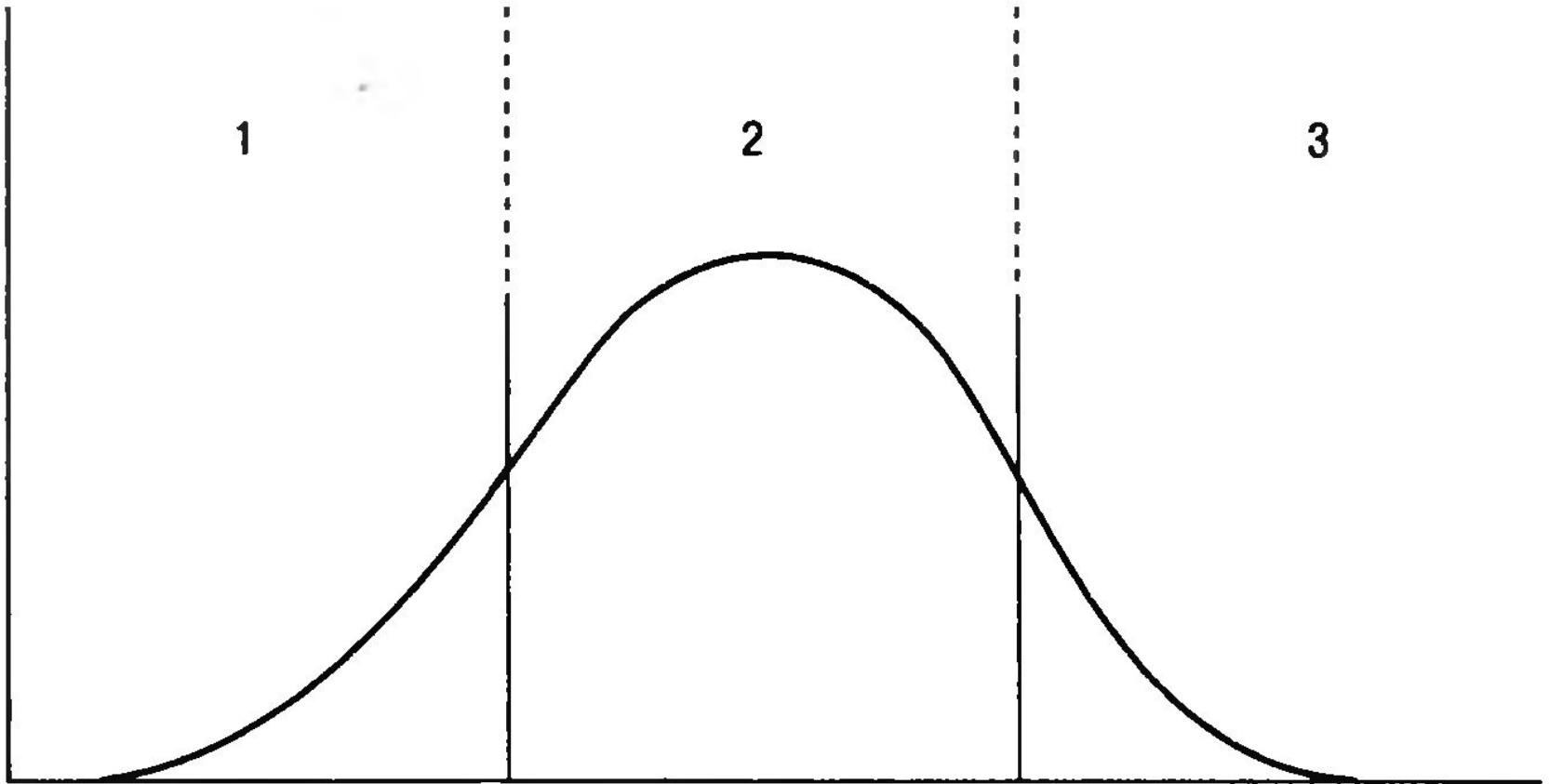
- Ферментті жүйелердегі, транспорттық белоктардағы және жасуша рецепторларындағы сансыз вариациялар биологиялық агенттер мен физикалық факторларға реакциялардың, химиялық заттардың метаболизмінің жеке ерекшеліктерін шарттайды, ол адам экогенетиксы пәнін құрайды.
- Адам экогенетикасы концепциясы және оның негізі 50-ші жылдардың ортасында қалана бастады, ол кезде алғаш рет ферменттің жеткіліксіздігіне негізделген дәрілерге арналған генетикалық детерминацияланған патологиялық реакциялар табылған болатын.
- Неміс генетигі Ф. Фогель (1959) осындай жағдайларды сипаттау үшін фармокогенетика терминін ұсынды.
- Жеке индивидтердегі дәрілерге жоғары сезімталдық пен төзімділік мысалдарының, мәліметтерінің жиналуы, сонымен қатар дәрілер мен реакцияларды тасымалдаудың тұқымқуалаушылық алуантүрлілігінің механизмін молекулалық таңбалау сыртқы факторларға реакциялардағы тұқымқуалаушылық алуантүрліліктің ортақ заңдылықтарын іздеу туралы оларға сұрақ қойды.

- Адам экогенетикасы мәселесін жете зерттеу адамның тіршілік ортасының жаңа факторлармен толығыуына байланысты жылдамдатылды (дәрі, пестицидтер, тағам қоспалары).
- Ертеде барлық эволюция процесінде адам бұндай заттармен жолыққан жоқ болатын, сол үшін осы заттардың әсеріне ешқандай сұрыптау болған жоқ болатын.
- Қандай да бір аллел селективті артықшылық немесе дрейфқа байланысты популяцияда ерте тарала алатын еді, бірақ қоршаған ортаның басқа жағдайында бұл аллел патологиялық әсер көрсетеді.
- Әңгіме үндемейтін гендер туралы болуда, олар өз қызметін жаңа орта жағдайында көрсетеді.
- Бұл факторлардың экогенетикалық әсері деп аталады.

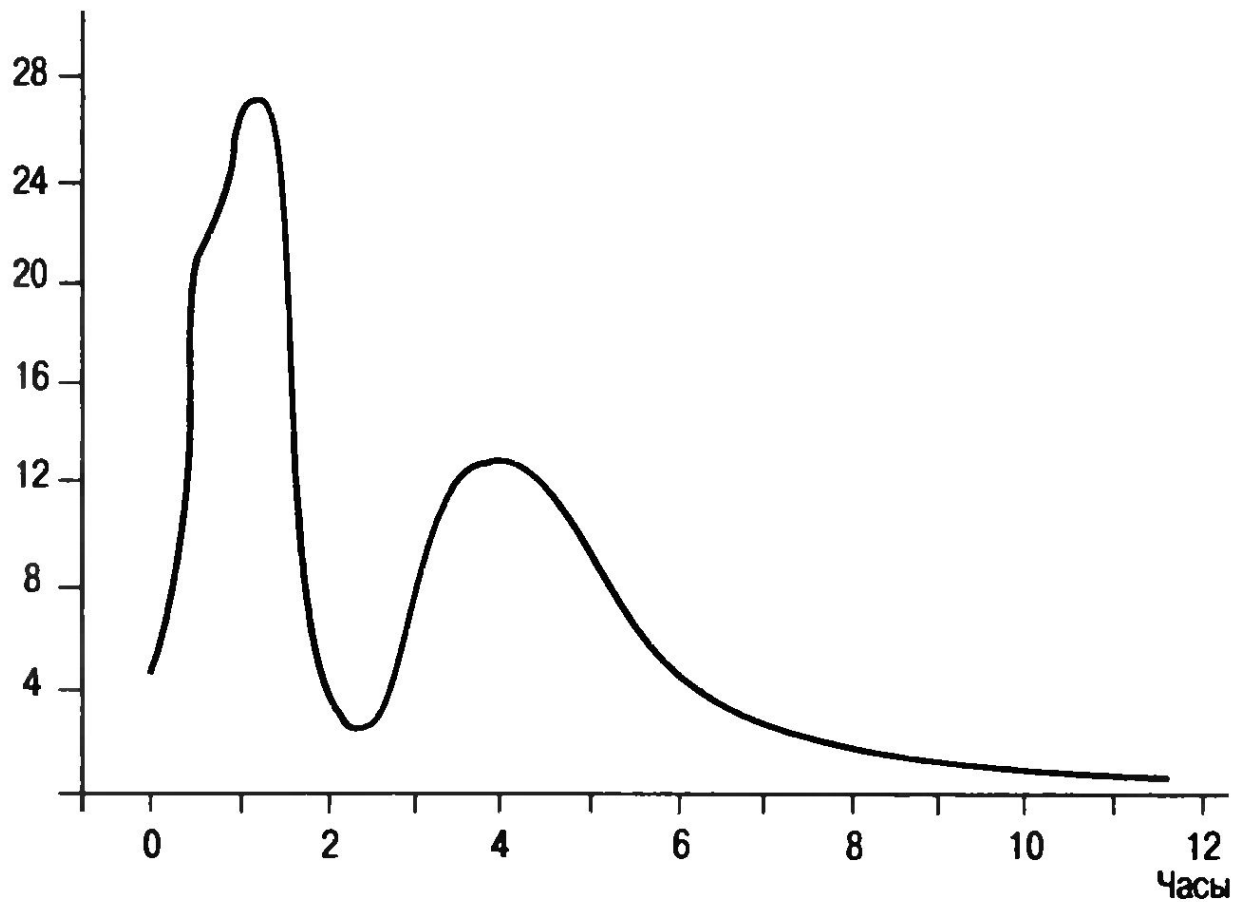


- Экогенетикалық аурулардың пайда болуын популяциялық –генетикалық түрде түсіндіру

- Қоршаған орта факторларының әсеріне реакциялардағы генетикалық алуантүрлілік генеологиялық анализ, егіздік немесе популяциялық-статистикалық әдістердің көмегімен анықталуы мүмкін.
- Генетиканың басқа бөлімдеріне арналған сияқты осы әдістердің әрқайсысы да экогенетикада қолданылады, өзінің рұқсат етілген мүмкіндіктері мен шектеулері де бар.
- Генотиптердің экогенетикалық вариацияларын анықтау барысында барлық әдістер бір бірін толықтырып тұрады.
- Сонымен қатар, генетикалық әдістерді пайдаланумен қатар патологиялық реакциялардың молекулалық механизміне биохимиялық зерттеулер жүргізу қажет.
- Генетикалық анализбен бірге бір уақытта ағзадағы әртүрлі заттардың концентрациясын анықтау үшін токсикологиялық және фармакологиялық әдістер қолданылуы тиіс.



- Полигендік детерминация кезінде стандарттық дозаны енгізуден кейін қан плазмасындағы дәрі концентрациясы бойынша индивидтерді бөлу.
- Абсцисс осі бойынша — плазмадағы заттардың шартты концентрациясы; ордината осі бойынша — адамдардың шартты саны. 1 — дәрі әсерінің болмауы; 2 — оптималды әсер; 3 — токсикалық әсер.



- Индивидтерді изониазидтің ацетилдену жылдамдығына байланысты бөлу. абсцисс осі бойынша — енгізуден кейінгі уақыт; ордината осі бойынша — адам саны.

- Қоршаған орта әсеріне арналған тұқымқуалаушылықпен шартталған патологиялық реакциялар.
- Кейбір арнайы мутациялар қоршаған ортаның белгілі бір факторларына арналған олардың тасымалдаушыларының жоғары сезімталдығының негізі болып табылады.
- Қоршаған ортаның потенциалдық токсикалық факторлары барлық халықты зақымдамайды, тек осындай мутацияларға генетикалық тұрғыда бейім бөлігін ғана зақымдайды.
- Адамда ағзаға түскен химиялық қосылыстардың метаболизмін генетикалық бақылаудың бар екендігі дәлелденген.

- Қазіргі кездегі мәліметтер ксенобиотиктердің детоксикациясының 3 фазасы туралы айтуға мүмкіндік береді, олардың алғашқы екеуі генетикалық детерминацияланған ферменттердің көмегімен жүзеге асады.
- I фаза кезінде ксенобиотиктер аралық электрофилдік метаболиттердің түзілуімен инактивацияланады.
- Егер активация мутанттық өнімнің ферменттік белсенділігінің жоғалуына байланысты жүзеге аспаса, онда ксенобиотиктер бірінші жасушалық, сосын ағзалық деңгейде кері әсер беретін болады.



- Детоксикацияның негізгі фазалары

- Аралық электрофилді метаболиттер формасындағы белсенген ксенобиотиктер ферменттердің басқа тобымен байланысу кезінде суда ериітн токсиндік емес компоненттерге айналады, олар ағзадан шыға алады.
- Алайда егер детоксикацияның II фазасы ферменттің мутанттық формасының салдарынан құралмаса, онда I фаза өнімі белсенбеген ксенобиотиктер сияқты тотығу стресін тудырады, токсиндік әсер береді, мутация, ісік және басқа да қажетсіз салдарды тудырады.
- Экогенетикалық вариация табиғатының көптеген дәлелдерінің негізінде мынандай қорытынды жасауға болады, олар генде детоксикацияның қос фазасында да қатысатын ферменттердің балансталған полиморфизмімен шартталған.
- Детоксикацияның III фазасы бөлінудің физиологиялық жүйесінің жұмысымен қамтамасыз етіледі (тері, бүйрек, ішек).

- Патологиялық экогенетикалық реакцияларда кең ауқымда бөтен заттарды биотасымалдауға қатысатын келесідей полиморфты локустардың рөлі анықталған: **цитохром P450, N-ацетилтрансфераза, пароксоназа сарысуы, холинэстераза сарысуы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, лактаза, протеаз ингибиторлары.**

- Атмосфераның ластануына реакцияны қамтамасыз етуші жақсырақ зерттелген мутация— α_1 -антитрипсиннің жетіспеушілігі. Қан сарысуының бұл белогын протеиназа ингибиторы деп те атайды.
- Қалыпты жағдайда оның концентрациясы әртүрлі физиологиялық және патологиялық жағдайлар кезінде артады (жүктілік, қабыну, эстрогендерді енгізу).
- Белоктың генетикалық нұсқалары көптеген популяцияда табылған. Оның әртүрлі формалары антитрипсиндік белсенділік бойынша ерекшеленеді және электрофорездік қозғалысы бойынша ерекшеленеді (M, S, Z аллелдері).
- Белоктың белсенбеуі Z аллеліне байланысты (рецессивті белгі).
- ZZ гомозигота жиілігі еуропалықтарда 0,05%, гетерозигот — 4,5%-ды құрайды.
- Тұқымқуалаушы протеиназа ингибиторының жеткіліксіздігі бар адамдар егер олар осы белгі бойынша гомозиготалы болса, олар созылмалы қабынушы аурулардың және өкпенің эмфиземасының дамуына бейім болып келеді.

- α 1-антитрипсиннің жетіспеушілігін анықтау әдістері жасалынды және кәсіби тексерулерде және сұрыптауда қолданылуы мүмкін.

- **Фармакогенетика дәрілерге қарсы ағза реакциясындағы тұқымқуалаушылықтың мәнін зерттейді.**
- Дәрігерлер дәрілік терапияның әртүрлі асқынуымен соқтығысады:
- 1) дәріге индивидтің жоғары сезімталдығымен, бұл дәріні көп беру кезінде болады, бірақ науқасқа оның жасына және жынысына сәйкес келетін доза белгіленеді;
- 2) науқастың дәріге толық төзімділігі кезінде, тіпті дозаның артуына қарамастан;
- 3) басқа түрдегі асқынулардан тұратын дәріге қарсы парадоксальды реакциялар, бұл дәрі әсерінің механизміне байланысты болады.

- Осы уақытқа дейін көптеген мутациялар табылған болатын, олар дәріні қабылдау кезінде патологиялық реакцияларды қамтамасыз етеді.
- Олардың тұқымқуалау типі жақсы зерттелген, ал кейде біріншілік биохимиялық дефектісі де жақсы зерттелген.

Дәрілерге қарсы тұқымқуалаушылыққа негізделген патологиялық реакциялар

Генетический признак (вариант)	Провоцирующее лекарство	Патологическая реакция
Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (полиморфная система)	Примахин, сульфаниламидные препараты (всего около 40)	Гемолиз эритроцитов
Медленное ацетилирование (полиморфизм ацетилтрансфераз)	Изониазид, гидраницин, сульфадимезин, диафенилсульфон	Побочные эффекты, характерные для каждого лекарства
Чувствительность к дитилину (аномальная холинэстераза)	Дитилин	Длительная остановка дыхания
Недостаточность метгемоглобинредуктазы	Диафенилсульфон, осингалин, примахин	Цианоз
Повышение внутриглазного давления после приёма глюкокортикоидов	Местное применение (глаза) глюкокортикоидов	Повышение внутриглазного давления
Нестабильные гемоглобины (некоторые)	Окислители	Гемолиз эритроцитов
Злокачественная гипертермия	Средства для наркоза	Гипертермия
Метгемоглобинемия, индуцированная фенацетином	Фенацетин	Цианоз
Недостаточность гидроксилирования дифенина	Дифенин	Атаксия, нистагм
Аномальная дегидрогенация спартеина	Спартеин	Тяжёлые побочные эффекты при лечении сердечной аритмии

Дәріге қарсы варьациялаушы жауаптармен ассоциацияланған полиморфизмге арналған таңдамалы мысалдар

Белок	Лекарство	Полиморфизм и последствия
Цитохром P450 (2C9)	Варфарин	Повышенный риск кровотечения
Цитохром P450 (2C9)	Омепразол	Быстрый метаболизм и сниженная эффективность при пептических язвах
Дигидропиримидин-дегидрогеназа	5-Фторурацил	Тяжелое отравление 5-фторурацилом вследствие мутации в 5'-распознающем сайте сплайсинга
Тиопуринметил-трансфераза	6-Меркаптопурин	Токсичность и эффективность 6-меркаптопурина при всех формах лейкемии
5-Липооксигеназа	АВТ-761	Эффективность АВТ-761 при бронхиальной астме (полиморфизм промотера)
2-Адренергический рецептор (ADBR2)	Сальбутамол	Эффективность сальбутамола при бронхиальной астме
Белковый переносчик эфиров холестерина (СЕТР)	Правастатин	Эффективность правастатина при коронарном атеросклерозе
Стромелизин-1	Правастатин	Скорость рестеноза при коронарном атеросклерозе (полиморфизм промотера)
Серотониновый рецептор (5HT2A)	Клозапин	Отдалённые последствия клозапиновой терапии при шизофрении
Переносчик серотонина (5HTT)	Флувоксамин	Эффективность флувоксамина при галлюцинозной депрессии (полиморфизм промотера)
Дофаминовый рецептор D3 (DD3R)	Типичные нейролептики	Развитие поздней дискинезии у больных шизофренией
7-Никотиновый рецептор (CHRNA7)	Ацетилхолин	Сродство к ацетилхолину и другим сходным лекарствам
Калиевый канал (MiRP1)	Кларитромицин	Индукцированный кларитромицином синдром удлиненного Q-T
Аддуцин	Гидрохлортиазид	Эффективность гидрохлортиазида при лечении эссенциальной гипертензии
Рецептор активации и пролиферации пероксисом (PPAR2)	Инсулин	Вариации чувствительности к инсулину