ГЕНОМИКС БА ФАРМАКОГЕНОМИКС

Ж.Жамбалдорж[1], Г.Чимэдлхамсүрэн[1], Ж.Сарантуяа[1]

[1]Молекул биологи – Удамзүйн тэнхим, БиоАС, АШУҮИС
Jambaldorj@mnums.edu.mn

Түлхүүр үг:
Геномикс,
фармакогеномикс,
молекул эмгэг, хувь
хүний анагаах ухаан

Товч утга: Өвчин эмгэгийн молекул үндсийг тогтоох нь орчин үеийн анагаах ухааны оношилгоо, эмчилгээнд шинэ дэвшил авчирсаар байна. Геномиксыг судласнаар нэг болон олон генийн шалтгаант эмгэгийн молекул үндсийг мэдэж үүний дүнд бусад аргаар ялган оношлоход төвөгтэй тохиолдлуудыг бүрэн гүйцэд оношилж чадаж байна. Хүний удмын материал өвчин эмгэгт өртөмхий байдал төдийгүй бие махбодийн онцлогийг хадгалж байх тул эмгэг байдлаас урьдчилан сэргийлэх, хувь хүний анагаах ухааны салбар, эмийн сонголт, зохистой тун хэмжээг тогтоох зэргээр фармакогеномиксын салбарт үр дүнтэй байна. Урвалж, багаж тоног төхөөрөмжийн дэвшил, программчлалын хурдацтай хөгжлийн ачаар геномиксын судалгааны аргуудын үнэ өртөг асар ихээр буурч, цаг хугацаа хэмнэгдэн, бүтээмж хэдэн мянга дахин их болсноор ойрын ирээдүйд хүн бүр геномиксын шинжилгээнд хамрагдаж өвчин эмгэггүй урт наслах боломж бүрдэж байна.

Үндэслэл: Амьд махбодын бүрэлдэх, эд эрхтэн үүсэх, эсүүдийн харилцан үйлчлэл, цаашилбал тухайн организмын оршин тогтох, орчин нөхцөлд дасан зохицож амьдрах, өвчлөх, үхэх бүх үйл явц эсийн удмын материал, генээр зохицуулагддаг. Хэдийгээр эс бүр өөрийн өвөрмөц онцлогтой ч генүүд ижил байдаг. Иймд удмын материалын өвөрмөц онцлогийг нэг удаа тогтоох нь цаашид өвчин эмгэгээс урьдчилан сэргийлэх, эмчилгээний төлөвлөгөө боловсруулах боломжийг бий болгодог.[1]

Хүний геномын судалгаагаар 3.2 тэрбум ДНХ-ийн дараалалд 48000 ген байдгийг тодорхойлсон. Эдгээр генийн идэвхжил нь эсийн төрөл, гүйцэтгэх үүрэгтэй холбоотой харилцан адилгүй байдаг. Генийн хооронд ДНХ-ийн уудам зайд тодорхой уураг, РНХ-ийн мэдээлэл агуулдаггүй боловч геном даяарх генүүдийн байршил, идэвхжил, үйл ажиллагаанд нөлөөлдөг байж болох давтагдсан хэсгүүд байна. Геномиксын судалгаанд олон аргын тусламжтай ДНХ-ийн дараалал, генийн онцлогийг судалснаар өвчин эмгэгийн шалтгаан, тавилан, эмнэлзүйг таамаглах боломжтой болдог. Амьд байгалийн нарийн нийлмэл байдлыг судлах зорилго улам өргөжсөөр нарийн туршилт судалгаа, их хэмжээний мэдээлэл боловсруулах биоинформатикийн аргыг ашигладаг тогтолцооны биологи (System biology) гэх ойлголт гарч ирсэн билээ. Хэрэв орчин үеийн анагаах ухаанд эпигенетик, геномикс, транскриптомикс, протеомикс, метаболомиксын судалгааны аргуудыг цогц байдлаар ашиглаж чадвал илүү үр дүнтэй урьдчилан сэргийлэлт, эмчилгээ оношилгооны дэвшил бий болно.

Геномиксын судалгааны үндсэн аргууд:

Геномын бүрдлийг судлах зорилгоор тухайн организмын геном даяар тархан байрласан хувьсамтгай шинж бүхий үзүүлэлтүүдийг тодорхойлж ирсэн. Эдгээр үзүүлэлтиийг маркер гэх бөгөөд хувь хүн бүрт, эсвэл тухайн популяцид харьцангуй өвөрмөц онцлогтой хувьсан өөрчлөгдөж байдаг. Анхны хэрэглэж ирсэн цитогенетикийн, хроматины будалтын маркераас эхлээд HLA хэлбэр, рестрикцын маркер, давталтын элементийн тоон хэлбэлзэл, генийн хуулбарын тоон өөрчлөлтөөр үргэлжлэн орчин үед нэг нуклеотидын полиморф хэлбэршил, геном даяархи нуклеотидын дараалал хүртэл нарийвчлагдан судлагдаж байна.

ННП тодорхойлох. Нэг нуклеотидын полиморфизм (SNP – single nucleotide polymorphism) гэдэг нь геном даяар 1000 орчим нуклеотид тутамд 1 ширхэг байрлан хүн бүрт харилцан адилгүй илрэх үзүүлэлт юм. Нэг нуклеотидын полиморф хэлбэршлийг молекул биологид аллель өвөрмөц полимеразын гинжин урвал, огтлогдсон хэрчмийн уртын полиморфизм, бхПГУ, өндөр нарийвчлалтын хайлалтын муруй ашиглах (HRM – high resolution melting), микроаррэй, гибриджүүлэг зэрэг олон аргуудаар тогтоож болдог. Технологийн өндөр түвшний хөгжүүлэлт явагдсаны ачаар нэг сорьцонд хэдэн сая ННП хэлбэршлийг богино хугацаанд бага зардлаар тогтоох боломж бий болсон. Тухайлбал, АНУ-ын Illumina компаний микроаррэй ашигласан систем нь нэг гадаргууд 4 хүний тус бүр 4.5 сая ННП тогтоох боломжтой байгаа нь өнөөдөр хамгийн өндөр үзүүлэлт билээ.[2]

ДНХ-ийн дараалал тогтоох. Хүний удамшлын молекул үндэс аденин, тимин, гуанин, цитозин хэмээх азотлог

сууриудын дэс дарааллаас хамааран организм бүрд өөр өөр байдаг. 1977 онд боловсруулсан Сангерын аргын тусламжтай уртасч буй ДНХ-ийн молекулд өвөрмөц ддНТФ холбон гинж төгсгөх арга ашиглан нэг нуклеотидын зөрүүтэй олон тооны хэрчмүүд үүсгэн бүтээгдэхүүнийг полиакриламидын гель дундуур гүйлгэн дэс дараах тогтоох арга нээгдсэн 2000 оны дунд үеэс ДНХ чип технологид тулгуурлан 2-р үеийн ДНХ-ийн дараалал тогтоох аргууд (NGS - Next Generation Sequencing) боловсронгуй болж судалгаа шинжилгээнд өргөн хэрэглэгдэх болсон. Түүний давуу тал нь нэг удаагийн уншилтаар олон сая молекулын дарааллын богино хугацаанд тогтоож чаддагт оршино. Өнөөдөр бүхэл геномын дарааллыг 1000$, экзомын дарааллыг 200USD-д багтаан судлах боломжтой болж эмнэлзүйд олон талаар ашиглагдаж эхэллээ. 2010 оны үеэс 3-р үеийн арга бий болж судалгааны түвшинд явагдаж байна. [3,4]

Нэг эсийн ДНХ-ийн дараалал тогтоох (Single cell sequencing). Тухайн эсэд болж буй генийн метилжилт, хуулбарын тоон өөрчлөлт, транскрипт, уургийн молекул агшин бүрд хэлбэлзэн байх бөгөөд бүх эсэд тохиолдох геномын дараалал тогтоох аргаар тодорхойлох боломжгүй зүйлсийг нэг эсэд судалдаг арга. Геномиксын үүднээс тухайн эсийн удмын материал, метилжилтыг илүүтэй судалдаг. Нэг эсийн бөөмд 1 пиколитр эзэлхүүнтэй бөгөөд түүнд 7 пикограмм ДНХ, 20 пикограмм РНХ, 10^9 уураг, 10^{10} ширхэг липидыг молекул багтааж байдаг. Эсийг өөр эсүүдээс салган түүний доторхи агуулагдахүүныг гэмтээлгүй геномыг судлах нь ур чадвар шаардсан ажил билээ.

Фармакогеномикс ба молекулын анагаах ухаан:

Эмийн бодист үзүүлэх нөлөөг генийн бүрдлээр судалдаг салбар шинжлэх ухааныг фармакогеномикс гэх бөгөөд эмийн сонголт, бодисын солилцоонд орох байдлыг үнэлж, хувь хүнд тохирсон тун тогтоох боломжийг бий болгодог. АНУ-ын FDA байгууллагын бүртгэлтэй 100 гаруй эмний фармакогеномиксын оношилгооны маркер хэрэглэгдэхээр зөвшөөрөгдсөн байна. Эдгээр эмийн жагсаалтанд өвдөлт намдаах, вирусын эсрэг эмүүд, зүрх судасны өвчинд уух эмүүд, хавдрын эсрэг эмүүд ордог. Жишээлбэл, Глюкоз 6 фосфатаз эсгэгийн генийн олон хэлбэршил нь зарим хүнд хумхаагийн эсрэг эмийн бодист улаан эсийг хэт мэдрэг болгож задралд оруулж байсан. Мэс заслын үед мэдээ алдуулах зорилгоор хэрэглэдэг сукцаметон нь 35000 хүнд 1 тохиолдлоор бутилхолинэстераз эсгэгийн генийн (BCHE) олон хэлбэршлийн улмаас бие махбодоос бүрэн зайлуулагдаж чадалгүй амьсгалын дутагдлын хүндрэл үүсгэдэг болохыг судлан тогтоож эхэлсэн. Орчин үед эмийн бодисын солилцоонд чухал нөлөөтэй олон генийг нээн илрүүлж тэдгээрийн полиморф хэлбэршлийг тогтоосон. Тухайлбал, цитохром Р450 уургийн генд гарсан мутаци, хэлбэршлүүд олон өвчинд эмийн сонголт, тун хэмжээ тодорхойлоход ашиглагдаж байна. Жишээ нь, CYP2D6 генийн аллель тодорхойлох микроаррэйд тулгуурласан сорил нь эмийн бодисын солилцоог удаашруулагч, хэвийн, хурдасгагч, хэт хурдасгагч хэлбэршлүүдийг тогтоох чадвартай. Эмнэлзүйд архаг миелойд лейкемийн эмчилгээнд хэрэглэдэг Иматиниб, хавдрын эмчилгээнд хэрэглэдэг Трастузумаб, зүрхний хэм алдагдлын эмчилгээнд хэрэглэдэг Калийн сувгийн хориглогч зэрэг эмийн геномиксын шинжилгээ нь зарим улс оронд заавал хийгдэх шинжилгээний заалт болж байна.

Геномикс хавдрын оношилгооны хэрэгсэл болох нь

Өнөөдөр хавдрын эмнэлзүйн оношилгоонд геномикс нилээд хурдацтай орж ирж байна. Ялангуяа олон шинэ биомаркерууд нээгдэж байна. Хавдрын эрт оношилгоонд миРНХ-ийн судалгаа, метилжсэн ДНХ-ийн хэсгүүдийг тодорхойлох аргууд нь бүгд геномиксын бүрдэл хэсэг билээ. Уушгины хавдар, түрүү булчирхайн хавдар миРНХ цомог, метилжилт илрүүлэх цомог, зарим хавдруудын үед ашиглах оношилгооны цомог олноор үйлдвэрлэгдэн гарч байна. Хэдийгээр мэдрэг өвөрмөц чанар зарим тохиолдолд тодорхойгүй байгаа ч ирээдүйн арван жилд өдөр тутам хийгдэх шинжилгээний нэг болох нь гарцаагүй.[5-7]

Үргүйдлийн эмчилгээнд хэрэглэгдэх скрининг оношилгоо ба хүйс сонголт:

Хуруу шилэнд үр хөврөл бүрэлдүүлж суулгах ажилбарын үед (IVF – in vitro fertilization) умайд суулгахаас өмнө хөврөлийн хүйсийг тогтоох (PGS – Preimplantation Gender Selection), хөврөлд генийн мутаци, хромосомын гажигийг тогтоох (PDS – Preimplantation Diagnostic Screening) аргууд геномиксын маркер ННП, ДНХ-ийн дараалал тогтоох аргуудын тусламжтай бодит байдал болсон билээ. Үр хөврөл бэхлэгдэхээс өмнө хүүхдийн хүйсийг тодорхойлох энэ аргыг зарим оронд нилээд өргөн хэрэглэдэг бөгөөд 100000 бластоцистээс PGS хийж судласан эмнэлгүүд ч байна. Энэ аргын дүнд үр тогтсон морул, бластоцитын трофобласт давхараас 3-5 эс соруулж түүнээс ДНХ ялган ПГУ-аар олшруулж бүтээгдэхүүнд нь микроаррэй арга бүхий NGS ашиглан бүхэл геном даяар ДНХ-ийн дарааллыг судалдаг.

Геномиксын тулгамдсан асуудал:

Хүний геном төслийн үр дүнд генийн дарааллыг бүрэн тогтоосон гэдэг ч эмнэлзүй, практик, бусад судалгаа шинжилгээнд хэрэглэхээр хангалттай хэмжээнд хүртэл судлагдаагүй. Учир нь хүний геномын дараалалд ердөө 2% орчим нь уураг, РНХ-ийн хэсэг байгаа. Үлдэж буй 98% нь генийн үйл ажиллагааны зохицуулгын хэсгүүд байдаг бөгөөд эсийн үйл ажиллагаа, организмын бүтэц бүрэлдэхүүнийг хэрхэн эс бүрийн түвшинд зохион байгуулж буй нууцыг танин мэдэж чадаагүй.

Өнөөгийн түвшинд судалгааны үр дүнгийн баталгаажилт гүйцэд бус, хуурамч эерэг, хуурамч сөрөг үр дүн гарах өндөр магадлалтай байдаг тул

генийн бүтэц бүрэлдэхүүн, зохицуулгын хэсгүүдийг бүрэн тодорхойлохын тулд аль болох хүнийг маркер, ДНХ-ийн дараалал судлах шинжилгээнд хамруулах шаардлагатай. Дэлхий даяар геномиксаар ажилладаг байгууллага бүр тодорхойлж гаргасан үр дүн бүрийг баталгаатай болгохоор хамгийн сайн алгоритм, статистикийн программ хангамж зохион бүтээхээр ажиллаж байгаа хэдий ч хүний бие махбодийн нарийн нийлмэл бүтцийг бүрэн илэрхийлж чадаагүй. Өмнө дурдсан тогтолцооны биологийн судалгааны аргын нэгдэл нь баталгаат үр дүн, хамгийн зөв статистик тооцоолол, хамгийн шилдэг компьютер ашиглаж, биоанагаах судлаачид, математикчид, компьютерын мэргэжилтийг харилцан уялдаатай хамтран ажиллахыг шаардаж байдаг ч олон шалтгааны улмаас бүрэн гүйцэд зохицон ажиллаж чадахгүй байна.

Геномиксын ирээдүй:

Хүн төрөлхтөн геномиксын эрин үеийн өмнө зогсож байна. Учир нь техник технологийн хөгжил, биоинформатикийн аргын боловсронгуй байдал, статистик тооцооллын дэвшилээр ирээдүйн арван жилд олон үсрэнгүй алхамууд нээгдэж геномикс нь урьдчилан сэргийлэх анагаах ухаан, хувь хүний анагаах ухаанд хэрэглэгдэж дөнгөж төрсөн хүүхдэд л ирээдүйд өвчилж болох эмгэг, тухайн өвчинд хэрэглэх эмийн бэлдмэлийн тун хэмжээ, амьдралын чанарыг сайжруулах бусад таамаглашгүй хүчин зүйлсийг ашиглан хүний насыг уртасгаж чадах билээ. Өнөөдөр ч дэлхий даяар геномиксын олон судалгааны арга боловсорч, худалдааны олон цомгууд туршигдан, зарим нь үйлдвэрлэгдэн хэрэглэгдэж байна. Өнөөдөр бидний хувьд тогтоож мэдээгүй олон хэсгүүд, үйл ажиллагаа нь бүрэн гүйцэд тайлагдаагүй олон генүүд, тэдгээрийг зохицуулан буй үл кодлогч хэсгүүд, биоинформатикийн гүйцэд бус тооцоолол, технологийн давагдашгүй байдал нь хүн амын эрүүл мэндэд дорвитой өөрчлөлт авчрахад саад болсоор байгаа ч геномиксд тулгамдаж байгаа олон асуудлууд шийдэгдэх эсэх нь ердөө цаг хугацааны асуудал юм. Олон тооны арга техникүүд 10 жилийн өмнөхөөс хэдэн мянга дахин хямдарч, ажиллах хүчний хувьд хялбаршиж, цаг хугацаа богиносож байна. Иймд бидний хувьд хүн амын эрүүл мэндэд оруулж буй ирээдүйн хөрөнгө оруулалт хэмээн тооцож өндөр хөгжилтэй орнуудтай эн зэрэгцэн алхах хэрэгтэй билээ.

Ном зүй:

1. *Ginsburg GS. Genomics-Inspired Biomarkers and Diagnostics-Where Are They? Clinical chemistry. Jan 2017;63(1):255-257.*
2. *Adler AJ, Wiley GB, Gaffney PM. Infinium assay for large-scale SNP genotyping applications. Journal of visualized experiments : JoVE. Nov 19 2013(81):e50683.*
3. *Sanger F, Coulson AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. Journal of molecular biology. May 25 1975;94(3):441-448.*
4. *International Human Genome Sequencing C. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature. Oct 21 2004;431(7011):931-945.*
5. *Wozniak MB, Scelo G, Muller DC, Mukeria A, Zaridze D, Brennan P. Circulating MicroRNAs as Non-Invasive Biomarkers for Early Detection of Non-Small-Cell Lung Cancer. PloS one. 2015;10(5):e0125026.*
6. *Montani F, Marzi MJ, Dezi F, et al. miR-Test: a blood test for lung cancer early detection. Journal of the National Cancer Institute. Jun 2015;107(6):djv063.*
7. *Leygo C, Williams M, Jin HC, et al. DNA Methylation as a Noninvasive Epigenetic Biomarker for the Detection of Cancer. Disease markers. 2017;2017:3726595.*

GENOMICS AND PHARMACOGENOMICS

Jambaldorj J.[1], Chimedlkhamsuren G.[1], Sarantuya J.[1]

[1]Department of Molecular biology and Genetics
jambaldorj@mnums.edu.mn

It is crucial to define a molecular basis of disease, which is offering an enormous development to the modern medical diagnostics and treatment. Studying genomics for understanding the molecular basis of mono and polygenic disorders, gives us chance to differentiate and to complete the diagnosis. Therefore, the human genome retains a specificity of disease vulnerability and quantitative traits, the pharmacogenomics receiving beneficial yield for disease prevention, proceeding individual medicine, selection of drugs, and its adequate dosing. Soon, everyone will live longer and healthier with genomics diagnostics. And it is becoming more feasible due to increasing reagents, gaining more devices, decreasing the price of genomic tools, and boosting high performances.

Keyword: genomics, pharmacogenomics, molecular pathology, individual medicine