

УЧЕБНИК

К.К. Джайн, К.О. Шарипов

# ОСНОВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

Медицина XXI века: омикс-технологии,  
новые знания, компетенции и инновации



Москва

Издательство «Литтерра»

2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие .....	5
Об авторах .....	7
Список сокращений и условных обозначений .....	9
<b>Глава 1.</b> Основные аспекты персонализированной медицины .....	11
<b>Глава 2.</b> Протеомика и метаболомика .....	44
<b>Глава 3.</b> Роль омикс-технологий в персонализированной медицине ....	70
<b>Глава 4.</b> Молекулярная диагностика в персонализированной медицине .....	84
<b>Глава 5.</b> Роль биомаркеров в персонализированной медицине .....	116
<b>Глава 6.</b> Нанобиотехнология и персонализированная медицина .....	135
<b>Глава 7.</b> Фармакогенетика и фармакогеномика .....	148
<b>Глава 8.</b> Персонализированная профилактическая медицина: питание, физические упражнения, альтернативные методы лечения .....	179
<b>Глава 9.</b> Микроэлементы (Trace elements) в персонализированной медицине .....	198
<b>Глава 10.</b> Персонализированные биологические методы лечения .....	213
<b>Глава 11.</b> Основы персонализированной терапии рака .....	229
<b>Глава 12.</b> Молекулярная диагностика и биомаркеры рака .....	243
<b>Глава 13.</b> Роль омикс-технологий в диагностике и лечении онкологических заболеваний .....	274
<b>Глава 14.</b> Персонализированные противоопухолевые препараты: целевая доставка и определение ответа на лечение .....	294
<b>Глава 15.</b> Персонализированная иммунотерапия рака .....	317
<b>Глава 16.</b> Персонализированное управление конкретными проблемами в онкологии: лекарственная устойчивость и метастазы .....	338

---

<b>Глава 17.</b> Персонализированное управление раком различных органов/систем .....	355
<b>Глава 18.</b> Развитие персонализированного лечения онкологических заболеваний в будущем .....	375
<b>Глава 19.</b> Персонализированная неврология и нейрохирургия .....	381
<b>Глава 20.</b> Персонализированное лечение нейродегенеративных расстройств и рассеянного склероза .....	387
<b>Глава 21.</b> Персонализированное лечение эпилепсии и управление болью .....	408
<b>Глава 22.</b> Персонализированное лечение инсульта, аневризмы и травмы центральной нервной системы .....	438
<b>Глава 23.</b> Персонализированное управление психическими расстройствами .....	453
<b>Глава 24.</b> Персонализированная кардиология: диагностика и биомаркеры .....	472
<b>Глава 25.</b> Персонализированное лечение хронической ишемии миокарда и фибрилляции сердца .....	488
<b>Глава 26.</b> Персонализированное лечение артериальной гипертензии .....	497
<b>Глава 27.</b> Гиперхолестеринемия и тромботические нарушения .....	512
<b>Глава 28.</b> Персонализированные подходы к иммунологическим расстройствам .....	525
<b>Глава 29.</b> Роль биоинформатики в развитии персонализированной медицины .....	537
<b>Глава 30.</b> Будущее персонализированной медицины .....	553
Предметный указатель .....	569

## Глава 2

# **ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА**

### **ВВЕДЕНИЕ**

Существует более 100 омикс-технологий, то есть направлений науки и технологий, которые имеют суффикс *-омикс*. Важными для персонализированной медицины являются геномика, протеомика и метаболомика/метабономика. Основные понятия и направления развития геномики рассматривались в главе 1, а другие важные разделы будут освещены в последующих главах.

### **ПРОТЕОМИКА**

Термин «протеомика» указывает на протеины, экспрессируемые геномом, и представляет собой систематический анализ профилей белков тканей. Протеомика параллельна родственной области — геномике. Фармакопротеомика коррелирует с фармакогеномикой и используется для типирования пациентов на основе анализа белка. Теперь, когда человеческий геном секвенирован, перед нами стоит большая проблема использования этой информации для улучшения здравоохранения и открытия новых ЛС.

### **Протеомика и геномика**

В отличие от геномики, которая имеет дело с одним геномом на организм, на котором и сосредоточиваются исследователи, протеомика имеет дело с множеством протеомов в организме. В то время как геном является постоянной особенностью организма, протеом варьирует в зависимости от природы ткани, состояния развития, здоровья или болезни и эффективности лечения. Следовательно, протеомика рассматривает гораздо более обширное поле, чем геномика. В бактериях один ген кодирует один или два белка, в дрожжах — три белка, а в человеческом организме — от трех до шести белков. Человеческий организм

может содержать более 300 000 различных белков (трехмерных структур), каждый из которых выполняет разные функции. Сложность протеома выражена в следующем утверждении: «Даже ограниченные парными мутациями белков, есть десятки миллиардов возможностей». Путь продуцирования белка показан на рис. 2.1.

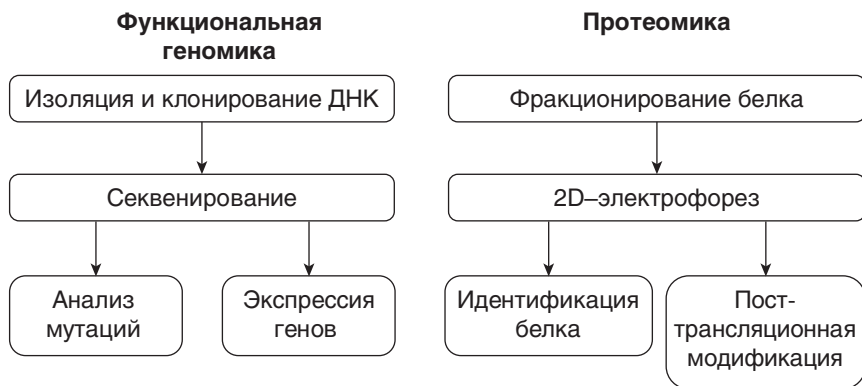


**Рис. 2.1.** Путь продуцирования белка от экспрессии гена к функциональному белку с помощью контроля (© Jain PharmaBiotech)

Геномика начинается с гена и делает выводы о структуре белков. Протеомика начинается с функционально модифицированного белка и возвращается к гену, ответственному за его производство. Таким образом, протеомика идет параллельно функциональной геномике, как показано на рис. 2.2.

Определение полной секвенции геномной ДНК организма позволяет идентифицировать все гены организма и, следовательно, определить его генотип. Это делается путем идентификации возможных кодирующих белок участков в секвенированном геноме с помощью компьютерных алгоритмов, которые предсказывают открытые рамки считывания. Это участки ДНК, которые не прерываются кодонами и ограничены

соответствующими сигналами начала и остановки. Когда этот анализ был проведен на бактериях и дрожжах, чьи полные последовательности генома были определены, было обнаружено, что только одна-две трети открытых рамок считывания могут считаться белками с известной функцией. Еще одну треть можно условно отнести к белковым продуктам на основе гомологий с белками известной функции из другого организма, тогда как остальные не могут быть сопоставлены с каким-либо известным белком. Таким образом, полное секвенирование генома обеспечивает базу знаний, на которой можно строить информацию об экспрессии генов и белков, но этого недостаточно для определения всего белкового состава организма.



**Рис. 2.2.** Параллели между функциональной геномикой и протеомикой (© Jain PharmaBiotech)

Другим способом сравнения геномики и протеомического профилирования является сравнение экспрессии мРНК и белка. Основные различия между этими двумя подходами заключаются в следующем.

- ▶ Профилирование мРНК в качестве меры экспрессии белка является косвенным с неизвестной точностью или надежностью точности, тогда как протеомическое профилирование является прямым, точным и надежным.
- ▶ В профилировании мРНК белки идентифицируются без функционального контекста, тогда как протеомический подход раскрывает функциональный контекст.
- ▶ Посттрансляционные модификации наблюдаются с профилированием протеомики, а не с профилированием мРНК.

Параллельно с геномикой исследования протеомики могут быть отнесены к категории структурных и функциональных. Структурная протеомика, или экспрессия белка, измеряет количество и типы белков, присутствующих в нормальных и больных клетках. Этот подход полезен при определении структуры белков в клетке. Некоторые из этих белков могут быть мишенями для открытия ЛС. Функциональная протеомика — это изучение биологической активности белков. Важной функцией белков является передача сигналов с использованием сложных путей, заполненных белками, которые взаимодействуют друг с другом.

Массовое секвенирование ДНК стимулирует развитие протеомики, предоставляя инфраструктуру секвенции для анализа белка. Быстрая и автоматическая идентификация белков может быть достигнута путем поиска баз данных белков и нуклеотидных последовательностей непосредственно с данными, полученными с помощью масс-спектрометрии (*Mass Spectrometry* — MS). Результатом стал высокопроизводительный и широкомасштабный подход к идентификации белков. Эти технологические изменения продвинули исследования экспрессии белков и идентификацию белков в комплексах.

Недавние технологические разработки и широкомасштабные анализы цельного генома показали, что транскриптомы млекопитающих состоят из большого количества различных перекрывающихся транскриптов, иногда происходящих из обеих нитей. Однако существует мало доказательств того, что большая часть этой сложности транскрипта приводит к образованию сложности белка. Фактически все данные свидетельствуют о том, что генный набор, кодирующий белок человека, близок к консолидации. Одной из основополагающих аксиом молекулярной биологии является принцип «один ген одного белка». Расхождение между сложной, переменной и в значительной степени неизведанной популяцией молекул РНК и относительно небольшой, стабильной и четко определенной популяцией белков представляет собой одну из проблем, которую необходимо решить молекулярной биологии для полного выяснения клеточной функции.

## **Значение протеомики в современной медицине**

В настоящее время растет интерес к омикс-технологиям по части протеомики, поскольку информация о секвенированном ДНК предоставляет только статический снимок различных способов, которые клетка может использовать для экспрессии белков, тогда как жизнь клетки

является динамическим процессом. Подробное обсуждение протеомики приведено в специальном докладе по этой теме (Jain, 2018). Здесь вкратце рассмотрено приложение, имеющее отношение к разработке персонализированной медицины. Роль протеомики в развитии ЛС можно назвать фармакопротеомикой. Промышленный сектор играет ведущую роль в развитии этой области. Индивидуализированная терапия может основываться на дифференциальной экспрессии белка, а не на генетическом полиморфизме.

Протеомика оказала большое влияние на диагностику заболеваний в первом десятилетии XXI в. К концу второго десятилетия диагностика и мониторинг терапии на основе чипа будут доступны для нескольких заболеваний. Знания, полученные в результате геномики и протеомики, будут объединены для обеспечения оптимального обнаружения заболевания на ранней стадии профилактики или раннего вмешательства. Молекулярная диагностика на основе протеомики будет играть важную роль в диагностике определенных состояний, а ЛС на основе протеомики будут интегрированы в общую медико-санитарную помощь пациенту.

## Протеомика и системная биология

Системная биология определяется как биология динамически взаимодействующих частей (органов, клеток, органелл). Она обозначается как путь, сеть или интегративная биология. Анализ структуры и динамики сети взаимодействующих элементов не дает ясного представления об изолированных компонентах системы. Протеомика играет важную роль в системной биологии, поскольку большинство биологических систем включают белки. Типы биологических сетей представлены в табл. 2.1.

**Таблица 2.1.** Биологические сети в системной биологии

Генные регуляторные сети
Метаболические сети
Сети взаимодействия белков с белками
Сети взаимодействия нуклеиновых кислот с белками
Ферменты и их взаимодействие с субстратами

© Jain PharmaBiotech.

Системная биология требует использования различных аналитических платформ, а также биоинформатики, интеграции данных и моделирования. Полученные данные могут быть включены в математическую структуру или модель с некоторыми предсказательными возможностями.



В конечном счете это формирует взгляд на то, как сложные системы ведут себя и модулируются в зависимости от обстоятельств. Системная биология до сих пор рассматривалась как характеристика больших карт взаимодействия сетей. Для того чтобы изучить функцию генов, необходимо не только увидеть их в контексте сетей генов, но и выйти за рамки описания топологии сети и охватить глобальную динамику сетей, которая выявит более совершенное, коллективное поведение взаимодействующих генов. Сочетание высокопроизводительных методов молекулярной биологии с передовыми математическими и вычислительными методами позволило экранировать и анализировать экспрессию целых геномов, одновременно оценивать большое количество белков и их распространенность и детально описывать метаболическое состояние клетки. В дополнение к крупномасштабным оценкам есть более тонкий анализ, который рационализирует дизайн и функционирование биологических модулей. Эта сложная сторона системной биологии направлена на определение конкретных ролей процессов и сигналов в более мелких, полностью регулируемых системах путем поиска того, что произойдет при отсутствии этих сигналов или их другой организации. Выяснение этой системы требует высокоточных, динамических данных метаболизма *in vivo* в сочетании с методами анализа нелинейных систем и может служить парадигмой для многовекторных подходов к мелкомасштабной системной биологии. Системная биология создает новые стимулы для развития науки и техники. Анализ взаимодействия сетей/путей может дать новое понимание процессов болезни, разработки более эффективных биомаркеров и механизмов действия ЛС.

Протеомика играет важную роль в системной биологии, поскольку большинство биологических систем включают белки. Белки, которые нарушаются при болезнях, отличаются от их нормальных аналогов, и эти различия могут быть обнаружены многопараметрическими измерениями крови. Это будет играть важную роль в создании предиктивного, персонализированного, профилактического и партисипативного подхода к медицине.

## **Протеомические подходы к изучению патофизиологии заболеваний**

Большинство заболеваний человека мультифакторны, и их сложность должна быть понята и расшифрована на молекулярном уровне. Секвенирование генома и анализ экспрессии генов на основе мРНК предоставили важную информацию, но данные, основанные на генной

экспрессии, не являются адекватными для выяснения фенотипа болезни на молекулярном уровне. Не существует строгой корреляции между геном и фактической экспрессией белка. Именно поэтому полный протеом клетки не может быть расшифрован анализом только на генетическом уровне. Нужно просто взглянуть на белки, чтобы понять болезнь на молекулярном уровне. В основе многих заболеваний лежат aberrации во взаимодействии белков. Например, один только геномный анализ может быть недостаточным при сахарном диабете 2-го типа, поскольку ген инсулина может быть нормальным, и заболевание может возникать из-за аномалии в любой точке сложного пути, который включает инсулин и сложные белки, с которыми он взаимодействует. Обнаружение мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* при семейном раке молочной железы не привело к какой-либо результативной терапии, поскольку функция белков, кодируемых генами, неизвестна. Анализ различных уровней экспрессии генов в здоровых и пораженных тканях с помощью протеомических подходов столь же важен, как и обнаружение мутаций и полиморфизмов на геномном уровне, и может иметь большую ценность при разработке рациональной терапии.

Протеом является динамичным и отражает условия, такие как болезнь, которой подвергается клетка. Таким образом, объединение геномной информации с протеомикой позволит выявить более динамичную картину процесса болезни. Примером использования протеомики в понимании патофизиологии болезни является исследование фагосомного протеома. Фагосомы требуются макрофагам для участия в ремоделировании тканей и ограничении распространения внутриклеточных патогенов. Систематическая характеристика фагосомных белков обеспечивала новое понимание фагосомных функций белка или групп белков, участвующих в этих функциях и регулирующих их.

## **Одноклеточная протеомика для персонализированной медицины**

Вследствие сложности внутриклеточных метаболизмов понимание внутриклеточных путей взаимодействия отстает от успехов в экспрессии генов. Недавно были разработаны многоцветные методы сортировки с использованием флуоресценции клеток (*Fluorescence Activated Cell Sorting* — FACS) в сочетании с фосфоспецифическими антителами, позволяющими определять относительное фосфорилирование промежуточных продуктов трансдукции сигнала в отдельных клетках. При

стимуляции цитокинами отдельные клетки лейкемии обнаруживают значительные различия в фосфопротеинах, соответствующих исходу болезни. Таким образом, одноклеточные фосфопротеомические методы превосходят другие протеомические технологии для молекулярной диагностики болезни и развития персонализированной медицины. Хотя изучение сети фосфопротеинов обычно связано с онкологией, такая технология может быть полезна для других заболеваний с их множеством вариантов лечения, при этом и другие конкурирующие технологии не могут адекватно предсказать оптимальное лечение для отдельных пациентов.

### **Заболевания, вызванные неправильной формой (misfolding) белков**

Принятие правильной формы жизненно важно для функции белка. Для того чтобы проверить, что это происходит правильно, клетки содержат шапероновые белки, предназначенные для помощи вновь образованным белкам. Другие белки, например убиквитины, связываются с белками, которые не прошли тест на форму и метят их для разрушения. Белки с неправильной формой являются причиной некоторых заболеваний. Неправильно сформированные белки могут быть причиной прионовых болезней, и они, в свою очередь, связаны с патогенезом нейродегенеративных расстройств, таких как АД. Нарушение системы фолдинга белков (складывания, или упаковки, молекулы белка в пространстве) приводит к спиноцеребеллярной атаксии. Мутация гена, ответственная за это заболевание, связана с изменением в гене *SCA1*, который кодирует белок атаксин-1. Эти мутации в гене увеличивают часть в атаксине-1, содержащую в данном белке множественные копии глутаминовой кислоты. При этом нарушается фолдинг данных белков, заставляя их сжиматься вместе и образовывать токсичные отложения в нейронах. Болезнь может также возникнуть, если нейроны производят слишком много нормального белка, вытесняя шапероны. Другие гены противодействуют эффекту несовместимого атаксина и обеспечивают потенциальные цели для будущих ЛС.

Во многих случаях мутации не настолько серьезны, чтобы белок стал биологически неактивен. Скорее, мутации часто приводят лишь к незначительным нарушениям в строении белка. Мутация гена белка-регулятора мембранной проводимости хлорных каналов, приводящая к потере одной аминокислоты, ответственна за патологическое

состояние у большинства людей с кистозным фиброзом. Некоторые низкомолекулярные соединения, которые, как известно, стабилизируют белки в их нативной форме, эффективны для сохранения фолдинга. Как свидетельствуют недавние сообщения, некоторые из основных нейродегенеративных патологий могут быть обобщены в рамках объединяющей теории, в которой говорится, что все болезни, связанные с неправильным формированием белка, могут быть вызваны токсичностью, связанной с белковыми агрегациями.

### **Терапия нарушений, связанных с фолдингом белковых молекул**

Несколько низкомолекулярных соединений, которые, как известно, стабилизируют белки в их нативной конформации, эффективны для предотвращения нарушения фолдинга и мутаций, приводящих к заболеваниям человека. Низкомолекулярные соединения, разработанные для коррекции неправильной укладки белков, называются химическими шаперонами, фармакологическими шаперонами или фармакоперонами. Перспективные результаты были достигнуты в небольшом клиническом исследовании лечения нефрогенного несахарного диабета. В настоящее время проводятся испытания на пациентах с эмфиземой и хроническим заболеванием печени, которые могут быть вызваны одним и тем же белком. Обнадешивающие результаты *in vitro* были зарегистрированы для муковисцидоза, болезни Фабри, гиперхолестеринемии и агрегации прионов при губчатой энцефалопатии. Успешно лечится патологическое состояние мышей с мутантным р53-опухоль-супрессорным белком. Потенциал также существует для коррекции неправильного расположения белков при пигментном ретините, серповидноклеточной анемии, талассемии, катаракте и гипертрофической кардиомиопатии. Такой подход может быть альтернативой лечению антителами и генной терапии.

Некоторые мутации гонадотропин-рилизинг-гормона были идентифицированы у больных гипогонадотропным гипогонадизмом. Часть из миссенс-мутаций может быть скорректирована с помощью пептидомиметического антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона, который действует как шаперон, стабилизирующий несовместимые мутанты рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона, и тем самым восстанавливает функцию. Антагонист может быть удален после того, как правильно сложенный белок достигнет поверхности клетки и рецептор будет функционировать нормально, что измеряется его участием в увеличении

синтеза инозитолфосфата и высвобождении внутриклеточного кальция. Это говорит о том, что препарат не должен действовать на том же участке, что и нативный лиганд; он может стабилизировать белок аллостерически. Фармакоперон выполняет функцию каркаса или шаблона для фолдинга, а не конкурентного антагониста. Эти данные показывают терапевтические возможности для гипогонадотропного гипогонадизма и других расстройств, возникающих в результате неправильной сборки белка. В клинических испытаниях успешно применялся синтетический антагонист для устранения нарушений рецепторного белка при нефрогенном несахарном диабете, при котором неправильная реабсорбция воды в почках приводит к различным нарушениям обмена веществ.

Был установлен потенциал химических шаперонов для лечения хронического заболевания печени и эмфиземы, поскольку оба заболевания могут быть вызваны неправильной заменой ингибитора  $\alpha_1$ -антитрипсина. Когда мутантный белок сохраняется в клетках печени, а не выделяется в кровь и биологические жидкости, считается, что он становится токсичным для печени. Его снижение в легких вызывает эмфизему, так как не блокируется фермент, который гидролизует эластин соединительной ткани. Было показано, что ЛС, 4-фенилмасляная кислота<sup>9</sup>, которое было эффективным для трансгенных мышей и человеческого гена  $\alpha_1$ -антитрипсина, также безопасно при введении детям с нарушениями цикла мочевины.

## **Значение митохондриального протеома в болезни человека**

Нарушения, вызванные мутациями в генах, влияющих на синтез митохондриального белка, могут разрушать биоэнергетику тканей и ускорять процесс старения, потому что дисфункция митохондрий связана с многочисленными заболеваниями, такими как рак, АД и диабет. Именно поэтому идентификация большинства митохондриальных белков будет полезным инструментом для разработки ЛС и диагностических целей.

Биотехнологическая компания MitoCor разработала амбициозную программу для идентификации каждого белка в митохондриях. Для этого митохондриальную фракцию полностью очищают от примесей, а высвобожденные белки затем параллельно разделяют несколькими методами. После разделения отдельные белки расщепляются, а фрагменты

идентифицируют с использованием методов MS. Использование роботехники и биоинформатики в значительной степени позволило дать полную характеристику всего митохондриального протеома. Сравнение протеома митохондрий здоровых людей и пациентов поможет выявить изменения, связанные с болезнью, и, следовательно, предложить возможные интервенционные стратегии.

С использованием байесовских priors (Bayesian priors) (условные вероятности, которые позволяют оценить вероятность события на основе предшествующих появлений аналогичных событий) были построены профили аминокислотного секвенирования полного митохондриального протеома дрожжей. Они были использованы для разработки методов идентификации и характеристики контекста белковых мутаций, вызывающих человеческие митохондриальные заболевания. Поскольку эти профили могут собирать наборы таксономически очень разнообразных гомологов, они позволяют идентифицировать наиболее важные по структуре и/или функциональности сайты в белках на основе степени сохранения секвенции. Эти профили могут найти удаленные гомологи, которые помогают в интерпретации эффектов миссенс-мутаций. Такой подход может помочь в выявлении новых генов, связанных с болезнью.

## **Протеомные технологии для открытия и разработки лекарственных средств**

Протеомные технологии используются для открытия и разработки ЛС, помогают выявить патомеханизмы заболеваний и обнаруживать рациональные ЛС, которые будут соответствовать будущей концепции персонализированных ЛС.

## **Белки и действия лекарственных средств**

Многие из фармацевтических препаратов действуют на организм человека через белки (то есть посттрансляционно). Многие препараты действуют путем связывания с белками, например, ингибитор протеазы, предназначенный для блокирования фермента протеазы, который позволяет вирусу размножаться. Препарат с правильной формой может защелкнуться на поверхности протеазного белка и не дать ему выполнять свою функцию. Если протеаза отключена, вирус не может размножаться, поэтому ущерб, который он может нанести, ограничен. Для того

чтобы найти полезные соединения, такие как ингибитор протеазы для патогенного вируса, ученые должны уметь понимать форму и функцию как самого соединения, так и белка, на который он влияет.

## **Роль белковой микроматрицы с обращенной фазой в открытии лекарственных средств**

Обращенно-фазовый белковый микрочип (Reverse-phase protein microarray) представляет собой технологическую платформу, предназначенную для количественного, мультиплексированного анализа специфических фосфорилированных, расщепленных или тотальных (фосфорилированных и нефосфорилированных) форм клеточных белков из ограниченного количества образца. Этот класс микрочипов может использоваться для анализа клеточных образцов, сывороточных или биологических жидкостей. Обращенно-фазовый белковый микрочип используется для посттрансляционного исследования и разработки терапевтического ЛС. Он особенно подходит для онкологии. Сопоставление сетей сигнализации белка в опухолях может выявить новые цели для терапии и предоставить средства для стратификации пациентов в индивидуальной терапии. Киназы являются важными лекарственными мишенями, а киназная сетевая информация может стать основой для разработки терапевтических стратегий для улучшения результатов лечения. Актуальной клинической целью является определение функционально важных молекулярных механизмов у субпопуляций пациентов, которые не могут реагировать на традиционную комбинированную химиотерапию.

## **Роль протеомики в клинической лекарственной безопасности**

Более 25 лет в клинической химии и экспериментальной фармакологии используются регулярные тестирования токсичности препаратов на животных и мониторинг безопасности клинических испытаний. Лекарственное повреждение печени является наиболее распространенным типом токсичности. Аналогичным образом кардиотоксичность часто встречается у пациентов, проходящих химиотерапию рака. Однако имеющиеся в настоящее время биомаркеры для этих распространенных видов токсичности, вызванных ЛС, имеют ограниченную чувствительность или прогностическую ценность. Протеомические инструменты

позволяют использовать всю информацию о секвенции генома, чтобы обнаружить и тщательно исследовать ассоциации тысяч белков с токсичностью, вызванной ЛС.

## Токсикопротеомика

Новые протеомные технологии могут увеличить скорость и чувствительность токсикологического скрининга, идентифицируя белковые маркеры токсинов. Исследования в области протеомики дали представление о механизмах действия широкого спектра веществ — от металлов до пролифераторов пероксисом. Существующие ограничения в методах исследования, особенно связанные со скоростью пропускной способности, преодолеваются путем увеличения автоматизации и разработки новых методов. Особенно перспективным представляется метод метки изотопного кодирования (*Isotope-Coded Affinity Tag* — ICAT).

Токсикопротеомика включает оценку экспрессии белка для понимания токсических процессов. Транскрипционное профилирование и протеомика могут быть объединены для составления предикторов токсикологии. Исследована биосенсорная технология, основанная на аффинности, для профилирования взаимодействий соединения свинца с белком. Оценена иммобилизованная искусственная мембранная хроматография для прогнозирования поглощения соединения в ротовой полости. Ожидается, что эти подходы предоставят инструменты для аннотации скрининга библиотек, баз данных и потенциальных клиентов с помощью качественных показателей абсорбции, распределения, метаболизма, экскреции (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion* — ADME). Вычислительные методы связывают состав и свойства ADME-токсичности с результатами в реальных клинических испытаниях.

## Некоторые примеры применения протеомики в токсикологии

**Гепатотоксичность.** Исследования протеома печени грызунов показывают, что некоторые соединения вызывают увеличение пролиферации пероксисом и опухолей печени. Установлено, что пролифераторы пероксисом индуцируют изменения экспрессии белка. Передозировка парацетамола (Ацетаминофена<sup>®</sup>) вызывает острую гепатотоксичность у грызунов и людей. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что активация парацетамола (Ацетаминофена<sup>®</sup>) и последующее образование аддуктов белка дают гепатотоксичный эффект. Большинство изменений, вызванных парацетамолом (Ацетаминофеном<sup>®</sup>), происходят в подмножестве белков, модифицированных парацетамолом



(Ацетаминофеном<sup>®</sup>). Многие из белков, которые показывают измененные уровни экспрессии, участвуют в регуляции механизмов, приводящих к гепатотоксичности, индуцированной парацетамолом (Ацетаминофеном<sup>®</sup>). Дополнительные стратегии 2D-гель-электрофореза, сочетающиеся с картированием базы данных или изоляцией белка и секвенированием аминокислот, успешно идентифицировали подмножество белков из печени грызунов, пораженной ксенобиотиками.

Ловастатин является препаратом, снижающим уровень холестерина в крови, он действует путем ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы, ключевого регуляторного фермента в биосинтезе холестерина. Ловастатин связан с эффектами токсичности, что выражается в изменениях в гетерогенном наборе белков клеточного стресса, участвующих в таких функциях, как цитоскелетная структура, гомеостаз кальция, ингибирование протеазы, клеточная сигнализация или апоптоз. Эти результаты предоставляют новую информацию о правилах поведения генов печени, индуцированных ловастатином, и иллюстрируют еще неисследованное применение протеомики для обнаружения новых целей путем анализа существующих ЛС и путей, которые они регулируют.

**Нефротоксичность.** Примером нефротоксичности, связанной с дозой, является циклоспорин, дающий положительные эффекты при трансплантации органов. Протеомический анализ с использованием 2DE продемонстрировал связь между Calbindin-D 28 и циклоспорин-индуцированной нефротоксичностью и является маркером этого неблагоприятного эффекта. Это подтверждает, что протеомика может дать важную информацию для механистической токсикологии. Для изучения нефротоксичности у крыс после контакта с аминонуклеозидом спирамицина использовали 2DE и ядерно-магнитно-резонансную (ЯМР) спектроскопию. Мониторинг белков в моче позволил более детально понять природу и прогрессирование протеинурии, связанной с клубочковой нефротоксичностью.

**Нейротоксичность.** Нейротоксиканты, вызывающие изменения уровня белка, функции или регуляции процессов, отрицательно влияют на жизнеспособность нейронов. Прямые окислительные или ковалентные модификации отдельных белков различными химическими веществами или ЛС, вероятно, приводят к нарушению третичной структуры белков и потере функции нейронов. Таким образом, протеом и функциональные детерминанты его отдельных белковых компонентов являются, вероятно, мишенями для действия нейротоксикантов. Возникающие

в результате характерные нарушения функции нейронов могут быть критически связаны с соответствующими механизмами нейротоксичности. Разнообразные классические протеомические методы (например, жидкостная хроматография/тандемная MS, 2D-анализ изображений), а также недавно разработанные подходы (например, двухгибридные системы, массивы антител, белковые чипы, метки сродства к изотопам, ICAT) доступны для определения уровней белка, идентификации компонентов мультибелковых комплексов и обнаружения посттрансляционных изменений. Таким образом, протеомика предлагает полный обзор клеточных белков, а в случае воздействия нейротоксикантов может предоставлять количественные данные об изменениях соответствующих уровней экспрессии и/или посттрансляционных модификаций, которые могут быть связаны с повреждением нейронов.

## **Применение фармакопротеомики в персонализированной медицине**

В последующих разделах описаны примеры клинического использования протеомных технологий, касающихся терапевтических областей. Преимущества использования фармакопротеомики в персонализированной медицине:

- ▶ фармакопротеомика является более функциональным представлением вариации между пациентами, чем при генотипировании;
- ▶ поскольку фармакопротеомика включает эффекты посттрансляционной модификации, она соединяет генотип с фенотипом. Эта связь не всегда предсказывается только генотипированием, например, SNP может приводить к появлению двух вариантов форм мРНК или более, которые не производят измененную аминокислотную последовательность в кодированных белках, но может изменять фенотип, индуцируя изменение сгибания мРНК. Понимание конформационных изменений мРНК может привести к появлению новых мишеней для ЛС, таких как аллелеспецифическая мишень;
- ▶ классифицируя пациентов на реагирующих и не реагирующих на действие препаратов, этот подход может ускорить процесс разработки ЛС;
- ▶ протеиновые биомаркеры облегчают интеграцию диагностики с терапией.

Характеристика многофакторных заболеваний на основе протеомики может помочь сопоставить целевую терапию с биомаркером в подгруппе пациентов.

**Таблица 2.2.** Показания к применению фармакопротеомических биомаркеров в персонализированной медицине

Токсикопротеомика для прогнозирования токсичности при разработке препарата
Как маркеры лекарственного ответа и эффективности
Для стратификации пациентов в клинических испытаниях
Белковые биомаркеры как общий знаменатель диагностики и терапии
Схема терапия в постмаркетинговой фазе

© Jain PharmaBiotech.

## МЕТАБОЛОМИКА И МЕТАБОНОМИКА

Метаболизм человека лучше всего понимают, проводя аналогию с геномом человека: подобно тому, как геном человека представляет собой совокупность всех генов человека, метаболом человека представляет собой совокупность всех метаболитов. В системном биологическом подходе метаболомика обеспечивает функциональное считывание изменений метаболитов, определяемых генетическим профилем, регуляцией, распространением и модификацией белков и влиянием окружающей среды. Метаболомика — это изучение малых молекул или метаболитов, содержащихся в клетке человека, ткани или органе (включая жидкости) и вовлеченных в первичный и промежуточный метаболизм. По определению в понятие метаболизма не должны включаться ферменты, генетический материал и структурные молекулы, такие как гликозаминогликаны, и другие полимерные единицы, которые расщепляются до малых молекул или не участвуют в реакциях метаболизма.

Созвучный термин «метабономика» означает в узком понимании использование технологии ЯМР для изучения метаболомики. По данным общества метаболомики, «метаболомика — это изучение метаболических изменений. Сюда входят анализ метаболитов, профилирование метаболитов, метаболическое дактилоскопирование и метабономику». Изучение образца с использованием технологий на основе MS, ЯМР, интеграции данных и анализа с помощью персонального программного обеспечения и алгоритмов позволяет быстрее и точнее понимать заболевание, чем это было ранее. Несмотря на более широкое понятие метаболомики, включающей метабономику, эти два термина по-прежнему иногда используются взаимозаменяемо.

База данных метаболомов человека (Human Metabolome Database, Канада) (<http://www.hmdb.ca/>) представляет собой свободно доступную

электронную базу данных, содержащую подробную информацию о метаболитах мелких молекул, обнаруженных в организме человека, и содержит или объединяет три вида данных:

- 1) химические данные;
- 2) клинические данные;
- 3) данные молекулярной биологии/биохимии (Wishart et al., 2018).

Эта база данных предназначена для применения в области метабомики, клинической химии, открытия или обнаружения биомаркеров и общего образования. По состоянию на 2018 г. в базе данных содержится 114 062 метаболита, включая как растворимые в воде, так и липидорастворимые метаболиты, а также метаболиты, которые считаются либо широкоизвестными, либо относительно редкими. Кроме того, 5702 просеквенированных белка связаны с этими метаболитами. Каждая запись MetaboCard содержит 130 полей данных с 2/3 информации, посвященной химическим/клиническим данным, а другая 1/3 посвящена ферментативным или биохимическим данным. Многие данные имеют гиперссылки на другие базы данных (KEGG, PubChem, MetaCyc, ChEBI, PDB, UniProt и GenBank). База данных метаболомов человека поддерживает обширный текст секвенции, химическую структуру и поиск реляционных запросов. Еще четыре базы данных (DrugBank, T3DB, SMPDB и FooDB) также являются частью набора баз данных метаболомов человека. DrugBank содержит эквивалентную информацию приблизительно о 2280 ЛС и лекарственных метаболитах, T3DB содержит информацию приблизительно о 3670 общих токсинах и загрязнителях окружающей среды, SMPDB содержит диаграммы путей приблизительно для 25 000 человеческих метаболитов в норме и при патологии, в то время как FooDB содержит эквивалентную информацию приблизительно о 28 000 пищевых компонентах и пищевых добавках.

## **Соединяющая роль метаболомики между генотипом и фенотипом**

В общем фенотип необязательно предсказывается генотипом. Разрыв между генотипом и фенотипом обусловлен многими биохимическими реакциями, каждая из которых имеет индивидуальную зависимость от различных факторов, включая ЛС, питание и факторы окружающей среды. В этой цепочке процессов — от гена до фенотипа метаболиты являются количественно определяемыми молекулами с наиболее близкой связью с фенотипом. Многие свойственные для определенного фенотипа и генотипа процессы, например такие, как патологическое

состояние или токсический ответ на распространенные препараты, прогнозируются различиями в концентрациях функционально значимых метаболитов в биологических жидкостях и тканях.

Исследование общегеномных ассоциаций (GWA) с метаболическими признаками заболевания было проведено в корреляции с фенотипическими признаками (Gieger et al., 2008). Генетически определенные варианты метаболического фенотипа (метаботипа) идентифицированы путем одновременных измерений SNP и концентраций эндогенных органических соединений в человеческой популяции. Четыре из этих полиморфизмов (SNP) находятся в генах. Лица с полиморфизмами в генах, кодирующих хорошо описанные ферменты метаболизма липидов, имеют значительно разные метаболические способности в отношении синтеза некоторых полиненасыщенных жирных кислот,  $\beta$ -окисления коротко- и среднецепочечных жирных кислот и расщепления триглицеридов.

Таким образом, понятие «генетически определенный метаботип» обеспечивает измеримую величину в рамках исследований GWA с помощью метаболомики и может помочь лучше понять патогенез распространенных заболеваний и взаимодействия генов и окружающей среды.

Использование этого подхода для экранирования предыдущих GWA-исследований в поиске ассоциаций между SNP и клиническими тестами, влияющими на сердечно-сосудистые заболевания, выявило совпадение между несколькими SNP, которые, как представляется, влияют как на биохимию метаболитов, так и на клинические исходы. Эти метаботипы при взаимодействии с факторами окружающей среды, такими как питание, образ жизни, могут влиять на восприимчивость человека к определенным фенотипам. Например, существуют потенциальные связи между метаболизмом длинноцепочечных жирных кислот и синдромом гиперактивности или дефицита внимания. Понимание этих взаимодействий, в свою очередь, может в конечном итоге привести к более целенаправленному питанию или терапии и более углубленной стратификации риска заболевания. Это может потребовать создания индивидуального медицинского обслуживания и питания на основе сочетания генотипирования и метаболической характеристики.

## **Метаболомика, биомаркеры и персонализированная медицина**

Накопленные факты и знания метаболомики могут быть использованы для обнаружения новых биомаркеров, а также для выявления побочных эффектов на рынке лекарственных препаратов и поиска новых

химических соединений в процессе разработки. По сравнению с известными приблизительно 20 000 генов и приблизительно 1 млн белков количество обнаруженных метаболитов (малые молекулы) составляет только 2500. Их ограниченное число является результатом более простых и несовершенных количественных методов анализа. Изучение образца с использованием технологий, основанных на множественной MS, интеграция данных и анализ с помощью персонального программного обеспечения и алгоритмов позволяют быстрее и точнее понимать болезнь, чем это было возможно ранее. Образцы плазмы, полученные у пациентов, могут быть проанализированы для составления карты нейродегенеративных нарушений путем измерения спектра биохимических изменений и сопоставления их с метаболическими путями. Эта технология может быть применена для обнаружения биомаркеров диабетической нефропатии при сахарном диабете 1-го типа. Метаболическое профилирование должно быть составной частью персонализированной медицины.

## Метаболомные технологии

В течение последних нескольких лет метаболомика превратилась в технологию, которая дополняет протеомику и транскриптомику. В сочетании с методами функционального анализа генов можно надеяться, что будет сформирована целостная картина метаболизма. В дополнение к анализу генома и анализу протеомов исчерпывающий анализ метаболитов важен для всестороннего понимания клеточных функций, поскольку динамическое поведение метаболитов невозможно предсказать без информации о метаболоме.

Ввиду химического и физического разнообразия малых биологических молекул остается проблемой разработка протоколов для сбора всего метаболома. Ни один метод не подходит для анализа молекул разных типов, поэтому необходимо использовать комбинированные методы. В области метаболомики общие оценки размера и динамического диапазона видоспецифического метаболома находятся на начальной стадии. Исследование метаболического пула и метабономики на аппаратах с высокой пропускной способностью образца, с уменьшенным динамическим диапазоном и деконволюцией отдельных компонентов обеспечивает глобальный взгляд на динамику метаболических сетей *in vivo*. Используемые технологии включают ЯМР, прямую инфузионную MS и/или инфракрасную спектроскопию. Технология газовой хроматографии (gas chromatography)/MS и жидкостной хроматографии/MS дает

более низкую пропускную способность пробы и делает неприемлемой идентификацию и количественное определение отдельных соединений в сложных образцах.

Прорывные шаги в этих технологиях позволили сопоставить конкретные требования с конкретными инструментами и новыми разработками в области масс-анализаторов или масс-спектрометров. Спектрометрия ионно-циклотронного резонансного преобразования Фурье (Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry) представляет собой тип MS для определения отношения массы к заряду ионов на основе циклотронной частоты ионов в фиксированном магнитном поле, что позволяет быстро измерять многие метаболиты в одном эксперименте.

Однако важно отметить, что каждый вид технологии демонстрирует смещение или отклонение по отношению к определенным классам соединений, главным образом из-за методов ионизации, возможности хроматографии и детекторов. Газовая хроматография/MS развилась как неотъемлемая технология метаболомики из-за ее всесторонности и чувствительности. Совместимость анализаторов газовой хроматографии со временем пролета (time-of-flight) представляет собой новую технологию. Высокие скорости сканирования обеспечивают точную пиковую деконволюцию сложных образцов. Возможности газовой хроматографии с времяпролетной MS более эффективны по сравнению с обычной газовой хроматографией/MS ультракомплексных образцов, что особенно важно для подхода к метаболизму. Ультракомплексные образцы содержат сотни сорастворенных соединений, отличающихся между собой на несколько порядков. Таким образом, точная деконволюция MS и широкий линейный динамический диапазон являются неизменными предпосылками для высококачественных спектров и пиковых форм. Эти требования предъявляются к современным приложениям газовой хроматографии с времяпролетной MS и встроенным алгоритмам деконволюции MS.

Преимуществами инновационных технологий метаболомики являются:

- ▶ возможность анализа всех жидкостей организма, таких как кровь, спинномозговая жидкость (СМЖ) и моча, а также изолированных клеток и биопсийного материала;
- ▶ высокая пропускная способность, обеспечивающая одновременный мониторинг биологических образцов;
- ▶ анализ нескольких путей и массивов метаболитов одновременно из микролитровых количеств пробы.

## **Профилирование мочи (анализатор мочи) с помощью капиллярного электрофореза**

Метаболомные подходы стали особенно важными для открытия биомаркеров в моче. Аналитическая технология для профилирования мочи должна быть эффективной, чувствительной и обладать высоким разрешением. До недавнего времени эти требования обычно выполнялись с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии/MS, газовой хроматографии/MS и ЯМР. Аналитический арсенал для профилирования мочи теперь расширяется, включая модифицированную циклодекстрином мицеллярную электрокинетическую капиллярную хроматографию (cyclodextrin-modified micellar electro kinetic capillary chromatography), которая обеспечивает высокоэффективное, быстрое и адекватное профилирование с минимальными объемами проб и требованиями к подготовке. Профили модифицированной циклодекстрином мицеллярной электрокинетической капиллярной хроматографии обычно показывают разделение на более 80 метаболитов в моче. Эти профили были визуализированы с использованием новых усовершенствованных инструментов распознавания образцов. Визуализация изменений шаблонов была достигнута за счет разработки нового программного обеспечения ACE (автоматизированное сравнение электрофореграмм), которое не только устраняет ошибки из-за сдвигов базовой линии, но также позволяет быстро показывать полуколичественные различия профиля. Метод был применен при исследовании биомаркеров, характерных для алкоголиков или лиц, страдающих синдромом Дауна.

## **Липидное профилирование**

Для оценки риска некоторых заболеваний обмена липидов современная медицина опиралась на небольшой набор отдельных биомаркеров, таких как холестерин в плазме крови или триглицериды. Тем не менее такие оценки с одним биомаркером не учитывают присущую сложность метаболических нарушений с участием сотен биохимических процессов. Оценка полного спектра метаболизма липидов — это то, что стимулирует липомное (липидное) профилирование. Однако, в отличие от других омикс-технологий, для которых известна лишь небольшая часть генов или белков, липидные метаболические пути хорошо охарактеризованы. Другим ограничением или недостатком омикс-технологий является то, что они дают так много ложноположительных результатов, что трудно быть уверенным в том, что выводы действительно важны



для данной патологии. Метаболомика не защищена от этой проблемы, но при эффективной интерпретации данных омикс-технологии могут надежно обеспечивать знаниями для содействия принятию решений. Необходимо фокусировать внимание на метаболомных платформах, которые отфильтровывают и ограничивают полученные массивные данные с максимальной чувствительностью и минимумом ложных зон обнаружения.

Базозависимое получение спектров MS от MS-предшественников липидов позволяет одновременное получение неограниченного количества данных сканирования и нейтральных потерь в одном анализе. Этот подход в полной мере использует большие образцы фрагментов в тандемной MS (масс-спектроскопии) липидов и позволяет их профилировать путем комплексного сканирования, в котором массы нескольких фрагментных ионов рассматриваются в рамках единой логической структуры. Никакого разделения липидов не требуется, и точность идентификации и количественной оценки не нарушается по сравнению с обычным сканированием предшественников и нейтральных потерь.

## **Роль метаболомики в идентификации биомаркеров и распознавании образцов**

За последние годы количество метаболомных исследований значительно возросло благодаря достижениям в области аналитических измерительных технологий и программного обеспечения для распознавания образцов, позволяющих одновременно визуализировать изменения в сотнях или даже тысячах химических веществ. Многовариантные метаболомические и протеомные данные и измерения временных рядов можно объединить, чтобы выявить корреляции между белком и метаболитом. Для интерпретации этих результатов можно применить различные методы многомерного статистического анализа. Дискриминация образцов позволяет идентифицировать новые компоненты. Эти компоненты интерпретируются как неотъемлемые биологические характеристики.

Биомаркеры, которые отвечают за разные биологические характеристики, могут быть легко классифицированы путем оптимизированного разделения с использованием независимого анализа компонентов и интегрированного набора данных метаболитов и белков. Очевидно, что такой анализ зависит от полноты и точности метода профилирования, в данном случае обнаружения метаболитов и белков. Если методы улучшатся, можно выявить и точно определить количество белков и метаболитов, и комплексный анализ будет иметь большие перспективы.

Метаболон дал ученым всеобъемлющий, надежный и беспристрастный способ определения и количественного подсчета как эндогенных, так и экзогенных метаболитов в биологическом образце для будущих исследований в области естественных наук и открытия биомаркеров. Задача этой инициативы состоит в том, что в одном образце, анализируемом с использованием MS, часто определяют десятки тысяч точек сопряженных данных, но фактическое количество метаболитов в одной и той же выборке обычно составляет всего пару тысяч. Это означает, что большинство точек данных являются посторонними (результат шума прибора, артефактов процесса и избыточных ионных функций). Отбор этих точек данных для выявления соответствующих метаболитов является трудоемким процессом, чреватым риском ложных срабатываний/данных. Для того чтобы преодолеть эту проблему, метаболонные технологии применяют хемоцентрический подход, который быстро и эффективно удаляет шум и идентифицирует метаболиты. Эта технология автоматически сравнивает полученные данные с обширной химической библиотекой Metabolona для выделения соответствующих метаболитов в считанные минуты. Результатом являются точные, воспроизводимые и пригодные к использованию данные, готовые для статистического анализа. Эти биомаркеры не только являются диагностическими, но и дают представление о молекулярной основе патологии, позволяющей выявлять новые цели для действия ЛС и подходы к их разработке. Существуют потенциальные возможности применения омикс-технологий в персонализированной медицине, потому что новые биомаркеры, выявленные с помощью этих технологий, позволяют отбирать методы лечения и пациентов для клинических исследований.

## **Фармакометабономика**

Основным фактором, обуславливающим межличностные отличия в воздействии ЛС, является изменение метаболического фенотипа, на которое влияет не только генотип, но и факторы окружающей среды, такие как состояние питания, микрофлора кишечника, возраст, болезнь и комбинированное или раздельное введение других препаратов. Таким образом, хотя генетическая изменчивость очень важна, маловероятно, что персонализированная лекарственная терапия будет доступна для широкого круга основных заболеваний с использованием только геномных знаний. Метаболические закономерности, характерные для индивидуума, могут быть использованы для диагностики заболеваний,

прогнозирования будущих болезней человека и их ответной реакции на лечение.

Принцип фармакометабономики был продемонстрирован у людей, показав четкую связь между метаболическим фенотипом человека и метаболической судьбой стандартной дозы широко используемого парацетамола (Ацетаминофена<sup>®</sup>). Профили метаболитов мочи до и после введения препарата определяли с помощью <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии. Статистически анализировались спектры доз по отношению к экскреции метаболита ЛС для обнаружения биомаркеров. Таким образом, исследователи обнаружили высокое содержание р-крезола сульфата у лиц до введения по сравнению с пациентами после введения парацетамола (Ацетаминофена<sup>®</sup>). Это означает, что у лиц с высокой бактериальной опосредованной генерацией р-крезола конкурентная О-сульфонизация снижает эффективную системную способность к сульфонату парацетамола (Ацетаминофена<sup>®</sup>). Учитывая, что парацетамол (Ацетаминофен<sup>®</sup>) является широко используемым и, казалось бы, хорошо изученным ЛС, этот вывод ясно показывает огромный потенциал и необходимость фармакометабономического подхода. Однако многие другие реакции сульфирования, как ожидается, также будут затронуты конкуренцией с р-крезолом, и эти выводы также имеют важные последствия для некоторых заболеваний, а также для различных ответов, вызванных многими различными ЛС и ксенобиотиками. Предлагается, что оценка влияния активности микробиома будет неотъемлемой частью фармацевтического развития и индивидуального медицинского обслуживания. Кроме того, популяции бактерий кишечника могут быть намеренно использованы для повышения эффективности ЛС и снижения побочных реакций на ЛС. Фармакометабономика может быть использована для предварительного выбора добровольцев на ключевых этапах клинических испытаний. Это позволило бы разделить субъектов на группы, что могло бы минимизировать риск нежелательных явлений или сосредоточить внимание на людях с характерным фенотипом заболевания для оценки эффективности.

## **Метабономные технологии для изучения токсичности**

Метабономные исследования демонстрируют свое потенциальное влияние в процессе разработки ЛС, позволяя включить конечные точки безопасности намного раньше, уменьшая вероятность (и стоимость) более позднего отсева.

Глобальное метаболическое профилирование (метабономика/метабономика) является перспективным для токсикологии и разработки ЛС. Метаболический профиль необязательно должен быть всесторонне изученным и описанным и полностью разрешенным для назначения, хотя это желательные факторы. Однако, чтобы профиль был полезен для решения целого ряда проблем, он должен поддаваться количественному определению и должен быть относительно беспристрастным по своему охвату. В дополнение к явной количественной оценке отдельных метаболитов аналитические профили, такие как ЯМР-спектры, зависящие от концентраций, составляющих образец, могут обрабатываться непосредственно в виде метаболических профилей. Еще одно требование к платформе, используемой для генерации профилей, состоит в том, чтобы аналитические вариации, введенные после сбора, были меньше, чем типичные вариации в нормальной популяции, представляющей интерес, чтобы незначительно уменьшить возможность обнаружения различий, связанных с лечением в группах. Выполнение этого условия зависит от реальной системы и компетенции людей, вероятно, лучше всего будет использоваться в каждом новом приложении.

Как в доклиническом скрининге, так и в механистическом исследовании метаболическое профилирование может давать быструю неинвазивную токсикологическую информацию, которая является надежной и воспроизводимой, с небольшими дополнительными техническими ресурсами для существующих исследований в области метаболизма и токсичности ЛС. Оценка эффективности и токсичности препаратов в условиях клиники с метабономными технологиями является решающим фактором для ускоренного создания реальной персонализированной терапии и фармакогеномики.

## **Метабономика/метабономика и персонализированное питание**

Метаболические заболевания можно предположить или предсказать до появления первых симптомов. Метабономические тесты важны при ожирении и метаболических синдромах, в которых для проявления симптомов задействованы несколько метаболических путей. Они могут служить важным руководством для выбора диет и программ упражнений, адаптированных к метаболическим состояниям.

Считается желательным установить человеческий метабоном, параллельный человеческому геному и протеому, но это будет сложное мероприятие, требующее анализа, по крайней мере, полумиллиона человек.

В некоторых проектах изучают метабономные паттерны у ряда пациентов с метаболическими синдромами и сравнивают их с нормальными людьми. В других исследованиях изучают, как уникальный метабономный профиль человека может быть использован в качестве руководства для персонализации диеты и режимов тренировок при ожирении.

В настоящее время можно измерить сотни или тысячи метаболитов в небольших образцах биологических жидкостей или тканей. Это позволяет оценивать метаболический компонент пищевых фенотипов и индивидуализировать диетические рекомендации. Необходимо установить связь между рационом питания и метаболомическим профилем, а также их корреляцию в здоровом и больном организме. Необходимо разработать соответствующие технологии и создать базы данных метаболизма с правильными ресурсами и организацией. Кроме того, следует учитывать социальные последствия этих современных достижений и разрабатывать план их надлежащего применения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Clayton T.A., Baker D., Lindon J.C. et al. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiomemetabolic interaction affecting human drug metabolism // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2009. Vol. 106. P. 14 728–14 733.
2. Gieger C., Geistlinger L., Altmaier E. et al. Genetics meets metabolomics: a genome-wide association study of metabolite profiles in human serum // *PLoS Genet*. 2008. Vol. 4, N 11. Article ID e1000282.
3. Jain K.K. Proteomics: technologies, markets and companies. Basel, Switzerland : Jain Pharma Biotech., 2018. <http://pharmabiotech.ch/reports/proteomics/>
4. Wishart D.S., Feunang Y.D., Marcu A. et al. HMDB 4.0 — the human metabolome database for 2018 // *Nucleic Acids Res*. 2018. Vol. 46, N D1. P. D608–D617.