

new way to inhibit cancer cell was suggested, by inducing disorder of calcium homeostasis selectively in cancer cells.

Key words calcium ion, calcium homeostasis, apoptosis, inhibition of cancer cell

* This work was supported by a grant from the National Nature Sciences Foundation of China (39770225).

** Corresponding author. Tel: 86-27-87651852, E-mail: wangxx@public.wh.hb.cn

Received: November 27, 2000 Accepted: December 14, 2000

药物基因组学简介

孙乐非 马登科

(清华大学基础科学班, 北京 100084)

随着人类基因组计划的飞速发展, 以及近几年里国际上大批知名的大型制药集团和化学工业公司在基因组领域内的大量投资, 使能获得大量经济效益的药物基因组学 (pharmacogenomics) 逐渐成为后基因组时代中最引人注目, 发展最迅猛的学科之一。

药物基因组学目前发展的最新趋势就是将最近几年由研究人类基因组与功能基因组而发展起来的许多新技术 (如高通量扫描, 生物芯片, 高密度单核苷酸多态性 (SNP) 遗传图谱, 生物信息学等) 与知识融入到分子医学、药理学、毒理学等诸多领域, 并运用这些技术与知识大规模系统地从整个基因组层面去研究不同个体的基因差异与药物效应的关联, 侧重于了解有重要功能意义和控制药物代谢与处置的多态性基因, 以求探明药理学作用的分子机制以及各种疾病致病的遗传学机理, 从而最终达到精确指导药物开发的目的。

研究药物的个体差异效应不仅是药物基因组学的核心内容也是临床治疗上的一个重大难题。分子水平的遗传多态性是产生这种个体差异最主要的因素, 以往的研究多集中在药物代谢酶的多态性这一层次。药物基因组学最新的进展和未来的重点方向则是药物转运体的多态性和药物受体的多态性。

药物基因组学的传统分析方法主要有基因和表达两个

分析层次。基因层次分析方法的最新进展是采用基于 SNPs 的高密度遗传图谱运用关联分析和连锁分析等手段寻找药物基因组学标记, 目前 SNPs 已经成为在药物基因组学实际应用中关联分析的首选标记, 但其具体操作过程仍不完善, 许多地方有待进一步改进; 表达分析则主要分析药物作用后 RNA 和蛋白质的表达效果, 结合蛋白质组学的快速发展, 将会发展出新的表达分析手段。

药物基因组学研究目前存在的主要问题是: 还未形成大规模系统性的关于不同病人药物差异效应的临床数据, 对优化基因型及生物统计学工具的缺乏等因素均阻碍了基于 SNP 的大规模关联分析。另外, 药物基因组学与蛋白质组学、表达分析、生物芯片等组合将把基因组数据与 mRNA 和蛋白质的表达信息整合起来。将来新的整合了高密度寡聚核苷酸微阵列与激光解析电离飞行时间质谱分析技术 (MALDI-TOF-MS) 的高通量技术也将进一步应用在药物基因组学中。

最关键的是: 对药物基因组学的进一步研究与应用将会给药物开发、临床治疗、分子医学带来一次突破性的革命, 不仅揭示药物效应基因组层次的遗传学基础而且将最终实现根据不同病人的基因差异而选择更加科学优化的治疗方案与剂量, 达到药物治疗的个人化、安全化、经济化。