

**Казахский Национальный Университет им. Аль-Фараби  
Биологический факультет  
Кафедра Молекулярной биологии и генетики**

**Дисциплина «Основы фармакогенетики»**

**Лекция 5. Роль полиморфных вариантов  
генов, кодирующих транспортеры  
лекарственных средств, в  
фармакологическом ответе**

**Лектор: Амирова Айгуль Кузембаевна  
Ассоциированный профессор  
Кандидат биологических наук**



## **Контрольные вопросы в начале лекции (выборочно):**

- 1. Основные механизмы всасывания лекарственных средств.**
- 2. Фазы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств.**
- 3. Генетические основы индивидуальной чувствительности к лекарствам.**
- 4. Моногенный и полигенный контроль эффектов лекарственных средств.**
- 5. Клиническое значение полиморфизма генов.**
- 6. Фармакокинетика липофильных и гидрофильных лекарственных средств в организме.**
- 7. Терапевтический лекарственный мониторинг.**

***Цель занятия:*** Ознакомление студентов с ролью полиморфных вариантов генов, кодирующих транспортеры лекарственных средств, в фармакологическом ответе.

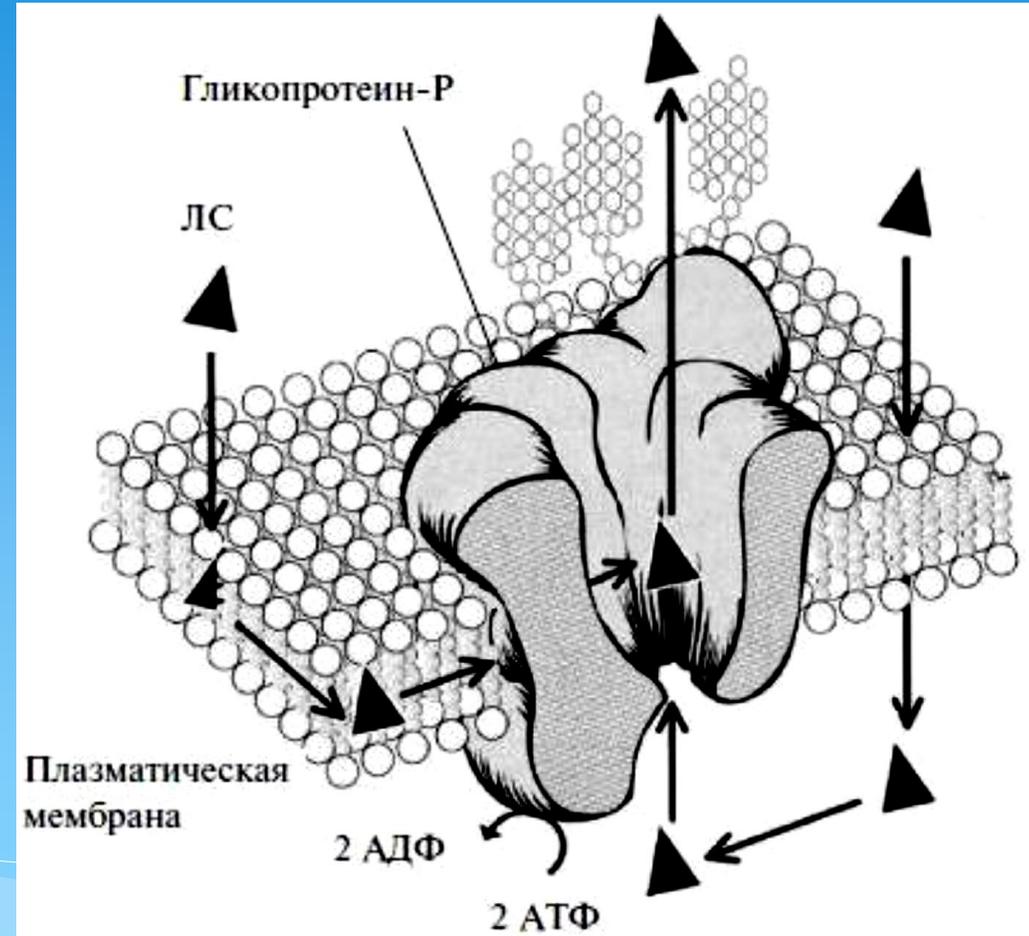
## **План занятия:**

- 1. Роль полиморфных вариантов генов, кодирующих транспортеры лекарственных средств, в фармакологическом ответе.**
- 2. Гликопротеин-P.**
- 3. Транспортеры органических анионов и катионов.**
- 4. Субстраты транспортеров органических анионов и катионов.**

**Роль полиморфных вариантов генов,  
кодирующих транспортеры  
лекарственных средств, в  
фармакологическом ответе.**

## **Гликопротеин-Р**

**Гликопротеин-Р, являющийся продуктом гена MDR1, представляет собой АТФ-зависимый насос, локализованный на цитоплазматических мембранах различных клеток и осуществляющий выброс во внеклеточное пространство различных лекарственных средств. Механизм функционирования гликопротеина-Р представлен на рис. 1.**



**Гликопротеин-Р изначально изучался в опухолевых клетках как механизм резистентности опухолей к цитостатикам.**

**Однако экспрессия гена гликопротеина-Р обнаружена и в нормальных тканях организма человека. Гликопротеин-Р обнаружен в энтероцитах, гепатоцитах, клетках проксимальных почечных канальцев, и эндотелиоцитах гистогематических барьеров (гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного).**

**-В кишечнике гликопротеин-Р выполняет роль своеобразного насоса, «выкачивающего» ЛС из клетки в просвет кишечника.**

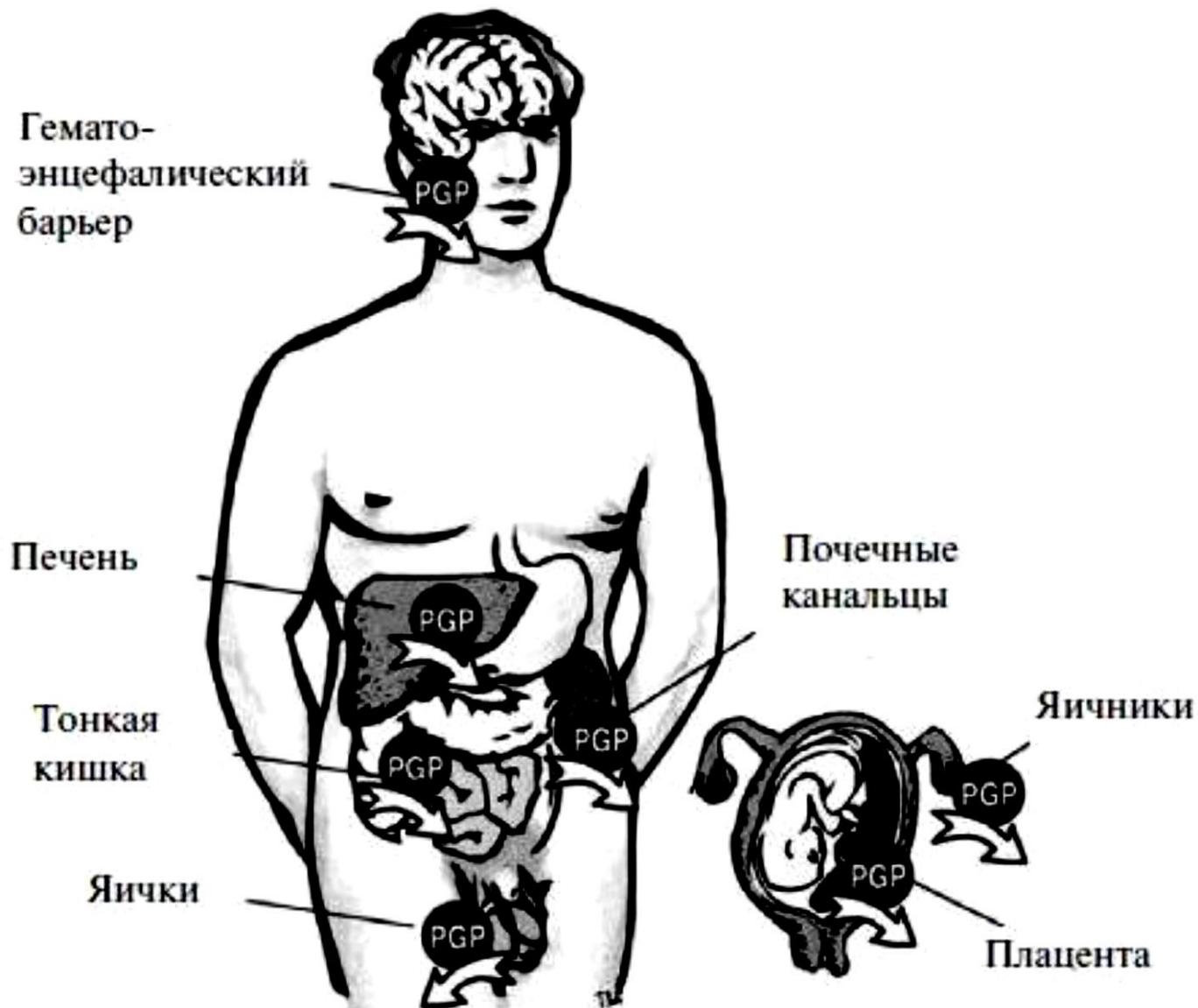
**-Располагаясь в гепатоцитах, гликопротеин-Р способствует выведению ксенобиотиков в желчь.**

**-Гликопротеин-Р эпителия почечных канальцев участвует в активной секреции ксенобиотиков в мочу.**

**-Гликопротеин-Р эндотелиоцитов гистогематических барьеров препятствует проникновению ксенобиотиков в ЦНС, яичники, яички, через плаценту.**

.

**Локализация  
гликопротеина-P  
(MDR1) в организме  
человека (Marzolini с  
соавт, 2004)  
представлена на  
рисунке 2.**



Таким образом, **гликопротеин-Р** является **адаптационным механизмом**, возникшим в процессе эволюции для защиты организма человека от ксенобиотиков: **основной функцией гликопротеина-Р является препятствие всасыванию ксенобиотиков**, а при их попадании в организм – **скорейшее выведение**.

Следует отметить, что содержание гликопротеина-P значительно различаются у мужчин и женщин. Согласно некоторым исследованиям **экспрессия гена, кодирующего гликопротеин-P (MDR1) у мужчин в 2,4 раза превышает женщин.** Ученные считают, что именно этот феномен лежит в основе половых различий в фармакокинетике ряда ЛС у мужчин и женщин.

**Субстратами гликопротеина-Р** являются ряд широко применяемых **ЛС**: сердечные гликозиды, блокаторы медленных кальциевых каналов, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, макролиды, некоторые цитостатики, противоретровирусные препараты и др.

Многие **ЛС-субстраты гликопротеина-Р**, одновременно являются субстратами **СУР3А4**.

**Роль гликопротеина-P** в фармакокинетике ЛС хорошо изучена на моделях животных в качестве которых использовали «накаутных» мышей линии CF-1 с дефицитом гликопротеина-P (mdr1).

Фармакокинетика ЛС-субстратов гликопротеина-P (дигоксина, циклоспорина, винбластина) значительно изменена у «накаутных» мышей в виде более полного всасывания, угнетения выведения в желчь и мочу, повышения проникновения ЛС через гистогематические барьеры.

Подобные же изменения фармакокинетики **ЛС – субстратов гликопротеина-P** наблюдаются в организме человека **при их совместном применении с ЛС, являющимися его ингибиторами** (верапамил, **хинидин**, кетоконазол, спиронолактон, карведилол и др.).

При этом отмечается увеличение концентрации ЛС-субстратов гликопротеина-P (за счет более полного всасывания и замедления выведения), а, следовательно, **увеличивается и риск развития НЛР.**

Например, хинидин повышает концентрацию дигоксина в плазме, увеличивая риск дигиталисной интоксикации именно за счет угнетение активности гликопротеина-P.

Кроме того, есть данные, что **ингибиторы гликопротеина-P** способны повысить проницаемость гематоэнцефалического барьера для некоторых ЛС.

Так, показано, что тот же хинидин способствует проникновению лоперамида (субстрат гликопротеина-P) в ЦНС, при этом лоперамид вызывает, не характерные для него «морфиноподобные» эффекты.

У **гликопротеина-P** имеются и **индукторы**, повышающие его активность, при этом отмечается снижение концентрации ЛС-субстратов гликопротеина-P в плазме крови (за счет угнетения всасывания и ускорения выведения), а, следовательно, и недостаточная эффективность ЛС.

**Ген**, кодирующий гликопротеин-P (**MDR1**) обладает **полиморфизмом**. В настоящее время активно изучается клиническое значение **4 аллельных вариантов**, представляющих собой однонуклеотидные замены (**single nucleotide polymorphism**).

Два из них (**G2677T** и **G2677A** в **21 экзоне**) являются структурными полиморфизмами т.е. приводят к изменениям в аминокислотной последовательности.

Полиморфизмы **C1236T** (в **12 экзоне**) и **C3435T** (в **26 экзоне**) локализованы в промоторной области гена MDR1 и приводят к изменению его экспрессии.

Как показали исследования последних лет, наибольшее клиническое значение имеет аллельный вариант **C3435T**, представляющий собой **замену в нуклеотидной последовательности в положении 3435 цитозина на ТИМИН.**

Частота аллельного варианта **C3435T** значительно варьирует в различных этнических группах.

В исследованиях *in vitro* было показано, что у индивидуумов с генотипом **ТТ** отмечается **снижение экспрессии гена MDR1** в 12-перстной кишке, в **CD56+** лейкоцитах, в почках.

**Снижение экспрессии гена MDR1** в кишечнике и почках должно приводить к **снижению количества гликопротеина-P** в этих органах, и, следовательно, к **более полному всасыванию и замедленному выведению ЛС-субстратов гликопротеина-P.**

В результате, у индивидуумов с генотипом **ТТ** должны обнаруживаться **высокие концентрации ЛС-субстратов гликопротеина-P** в плазме крови.

Так в исследовании **Hoffmeyer с соавт.** снижение экспрессии гена **MDR1** у пациентов с генотипом **ТТ**, сопровождалось высокими уровнями дигоксина в плазме крови.

Хотя существуют работы в которых **авторы не обнаружили различий в экспрессии гена MDR1** у лиц с генотипами **ТТ** и **СС** в тонкой кишке, костном мозге, плаценте, **CD56+** лейкоцитах и **CD34+** лейкоцитах.

В то же время **Накатура с соавт.**, изучив экспрессию гена **MDR1** у 13 здоровых японцев, обнаружили, что **экспрессия гена MDR1 была не ниже, а выше у лиц с генотипом ТТ.**

Авторы предполагают, что **различия во влиянии полиморфизма С3435Т на экспрессию гена MDR1** у лиц из различных этнических групп, можно объяснить дополнительным **влиянием** на экспрессию **продуктов других генов.**

Противоречивые результаты исследований влияния полиморфизма С3435Т на экспрессию гена MDR1 в различных органах и тканях заставляют активно продолжать работу в этом направлении. Распространенность аллельного варианта С3435Т широко варьирует в различных этнических группах.

## ***Транспортеры органических анионов и катионов.***

**Транспортеры органических анионов и катионов представляют собой трансмембранные белки, ответственные за перенос через мембрану эндогенных веществ и ксенобиотиков различной химической структуры, в том числе ЛС и их метаболитов, общее свойство которых гидрофильность.**

**Транспортеры органических анионов** формируют суперсемейство  $\text{Na}^+$ -независимых транспортных систем, осуществляющих транспорт через мембрану ряда ЛС и их метаболитов.

Они подразделяются на два семейства:

- **органических переносчиков анионов (ОАТ)** и
- **органических анион-транспортирующих полипептидов – (ОАТР).**

Суперсемейство **транспортеров органических катионов** представлено одним семейством – **органических переносчиков катионов (ОСТ).**

**ОАТ, ОАТР, ОСТ** обнаруживают в печени, почках, головном мозге и кишечнике, что позволяет им играть важную **роль во всасывании, распределении** и, самое главное – в **выведении ЛС.**

**ОАТ и ОСТ** играют наибольшую роль в активной секреции гидрофильных ЛС в проксимальных почечных канальцах в мочу, а **ОАТР** – в гепатоцитах в желчь.

**К субстратам транспортеров органических анионов и катионов** относят ряд широко применяемых **ЛС**, включая  $\beta$ -лактамные антибиотики, диуретики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), противовирусные и противоопухолевые средства, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

**В настоящее время наиболее хорошо изучено **влияние генетического полиморфизма гена OATP-C на фармакокинетику и фармакодинамику статинов.****

**Доказано, что носительство определенных аллельных вариантов гена, кодирующего полипептид C, транспортирующий органические анионы (OATP-C или SLCO1B1), приводит к его сниженной активности.**

**Это проявляется увеличением периода полувыведения, площади под фармакокинетической кривой и снижением клиренса ряда статинов (питавастатинар, правастатина, розувастатина), перорального гипогликемического ЛС репаглинида, а также нового гиполипидемического ЛС эзетимиба и его активного метаболита.**

**Помимо транспортеров органических анионов и катионов, во всасывании, в распределении и выведении ЛС могут принимать участие и другие транспортеры.**

## **Контрольные вопросы:**

- 1. Роль полиморфных вариантов генов, кодирующих транспортеры лекарственных средств, в фармакологическом ответе.**
- 2. Гликопротеин-P.**
- 3. Транспортеры органических анионов и катионов.**
- 4. Субстраты транспортеров органических анионов и катионов.**



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**