

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

Дисциплина «Фармакогенетика»

**Лекция 9. Генетический полиморфизм
ангиотензинпревращающего фермента
и β 2-брадикининовых рецепторов.**

Амирова Айгуль Кузембаевна
Ассоциированный профессор
Кандидат биологических наук
aigul_amir@mail.ru



Цель занятия: Ознакомление студентов с генетическим полиморфизмом ангиотензинпревращающего фермента и β 2-брадикининовых рецепторов.

Основные вопросы:

1. Генетический полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента.
2. Генетический маркер Alu Ins / Del
3. Генетический полиморфизм β 2-брадикининовых рецепторов.
4. Полиморфизм b1 адренорецепторов.
5. Полиморфизм b2 адренорецепторов.

Генетический полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента.

Ген ACE кодирует ангиотензин-превращающий фермент (**АПФ**) – циркулирующий во внеклеточном пространстве белок (карбоксипептидаза), который играет важную роль в регуляции кровяного давления и баланса электролитов, катализируя расщепление неактивного ангиотензина I до активного ангиотензина II.

Генетический полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента.

Генетический маркер Alu Ins / Del

В 16-м интроне гена ACE выявлен инсерционно-делеционный (I/D**) полиморфизм, заключающийся во вставке (инсерции, I) или потере (делеции, D) Alu-повтора, размером в 289 пар нуклеотидов. Делеция Alu-повтора приводит к повышению экспрессии гена ACE.**

Возможные генотипы: I/I, I/D, D/D

Генетический маркер Alu Ins / Del

Ассоциация маркера с заболеваниями:

- Инфаркт миокарда,**
- ишемическая болезнь сердца,**
- ишемический инсульт,**
- болезнь Альцгеймера,**
- хроническая почечная недостаточность,**
- остеопороз,**
- возрастная макулярная дегенерация,**
- атеросклероз.**

В регуляции артериального давления у человека участвует **ренин-ангиотензиновая система (РАС)**.

Работа РАС тесно связана с электролитами, они поддерживают гомеостаз, что необходимо для регуляции сердечной функции, баланса жидкости и многих других процессов.

Один из компонентов РАС-системы – гормон ангиотензин II, который вызывает сужение сосудов, повышение артериального давления и является основным регулятором синтеза альдостерона, образующегося в клубочковой зоне коры надпочечников, единственного поступающего в кровь минералокортикоида человека.

Конечным результатом такого действия является увеличение объема циркулирующей крови и повышение системного артериального давления.

Превращение неактивного ангиотензина I (представляет собой **декапептид** – последовательность из 10 аминокислот **Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu**) в **активный октапептид ангиотензин II** (путем удаления 2 аминокислот-His-Leu) контролирует ангиотензин-превращающий фермент (**АПФ**) – циркулирующий во внеклеточном пространстве белок (**карбоксипептидаза**).

Вторая важная функция АПФ – **деактивация брадикинина**.

Кроме регуляции кровяного давления, АПФ участвует в различных процессах, происходящих в организме. Его синтезируют клетки многих тканей, таких как васкулярные эндотелиальные клетки, почечные эпителиальные клетки, тестикулярные клетки Лейдига и т. д.

В норме у разных людей уровень АПФ в плазме крови может различаться до 5 раз. У конкретного же человека уровень АПФ достаточно стабилен.

Такие колебания уровня АПФ между людьми вызваны полиморфизмом гена ACE.

Исследования также показывают, что у высококлассных спортсменов-стайеров увеличена частота аллеля I, ассоциированная с выносливостью.

Интерпретация результатов

Оценка генотипа по маркеру:

I/I – нормальный уровень АПФ в крови

I/D – повышенный уровень АПФ в крови

D/D – значительно повышенный уровень АПФ в крови

Результаты исследования должны интерпретироваться врачом в комплексе с другими генетическими, анамнестическими, клиническими и лабораторными данными.

<https://helix.ru/kb/item/18-011>

Генетический полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента.

Полиморфизм гена АПФ связан с наличием (**вставка, insertion, I**) или отсутствием (**выпадение, deletion, D**) 287-й пары нуклеотидных оснований. Он получил название **I/D** полиморфизма.

Наибольшая активность АПФ в плазме крови отмечается у лиц с **DD-генотипом**, наименьшая - у лиц с **II-генотипом**. Лица с **ID-генотипом** занимают промежуточное положение.

Генетический полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента.

Также противоречивы и данные о влиянии I/D полиморфизма на эффективность ингибиторов АПФ у больных с ХСН.

Есть данные о том, что ингибиторы АПФ не оказывают положительного влияния на функцию почек (нефропротективный эффект) при недиабетических заболеваниях почек у больных с DD-генотипом, но эффективны у больных с II-генотипом и ID-генотипом.

Генетический полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента.

Также получены данные о влиянии I/D полиморфизма на эффективность ЛС из других групп.

Обнаружено, что достоверное увеличение фракции выброса левого желудочка, а также снижение конечного систолического и диастолического объемов у больных ХСН на фоне длительной терапии с включением спиронолактона наблюдалась только у пациентов с ХСН с генотипами II и ID, но не DD.

В другом исследовании было показано, что в группе больных ХСН, не принимающих β -адреноблокаторы, смертность была выше у лиц с генотипом DD.

Генетический полиморфизм β 2-брадикининовых рецепторов.

Сухой кашель является специфической нежелательной лекарственной реакцией ингибиторов АПФ, возникающий у 10% пациентов.

Сухой кашель связан с накоплением брадикинина в слизистой оболочке трахеи и крупных бронхов, который, в свою очередь, способствует активации провоспалительных пептидов (субстанции Р, фосфолипазы С или А2, простагландинов, нейропептида Y), а также местному высвобождению гистамина.

Генетический полиморфизм β 2-брадикининовых рецепторов.

Генетический полиморфизм в промоторной области -58T/C может влиять на развитие сухого кашля при применении ингибиторов АПФ.

Было показано, что частота CC генотипа и C аллеля выше у пациентов с артериальной гипертензией.

В то же время генотип TT и T аллель встречались достоверно чаще у пациентов, у которых возник сухой кашель при применении ингибиторов.

Генетический полиморфизм β 2-брадикининовых рецепторов.

Частота Т аллеля у пациентов с кашлем составляет 67%, а у пациентов без кашля только 38%. Эта тенденция больше выражена у женщин.

I/D полиморфизм АПФ, полиморфизм химазы, а также структурные полиморфизмы β 2-брадикининовых рецепторов не влияют на частоту возникновения сухого кашля при применении ингибиторов АПФ.

Проект генома человека может произвести революционный переворот в понимании многих **заболеваний сердечнососудистой системы** (ССС) и в сфере лекарственных препаратов, которые мы используем для лечения данной патологии.

Почему существует различная тяжесть заболеваний?

Что приводит к прогрессированию болезни у одних, а у других нет?

На чем основывается разница в ответе организма на проводимую терапию?

Полиморфизм β_1 адренорецепторов

β_1 АР имеют два несинонимичных ПОН в 49 кодоне (нуклеотид 145) и 389 кодоне (нуклеотид 1165) (см. рисунок 1).

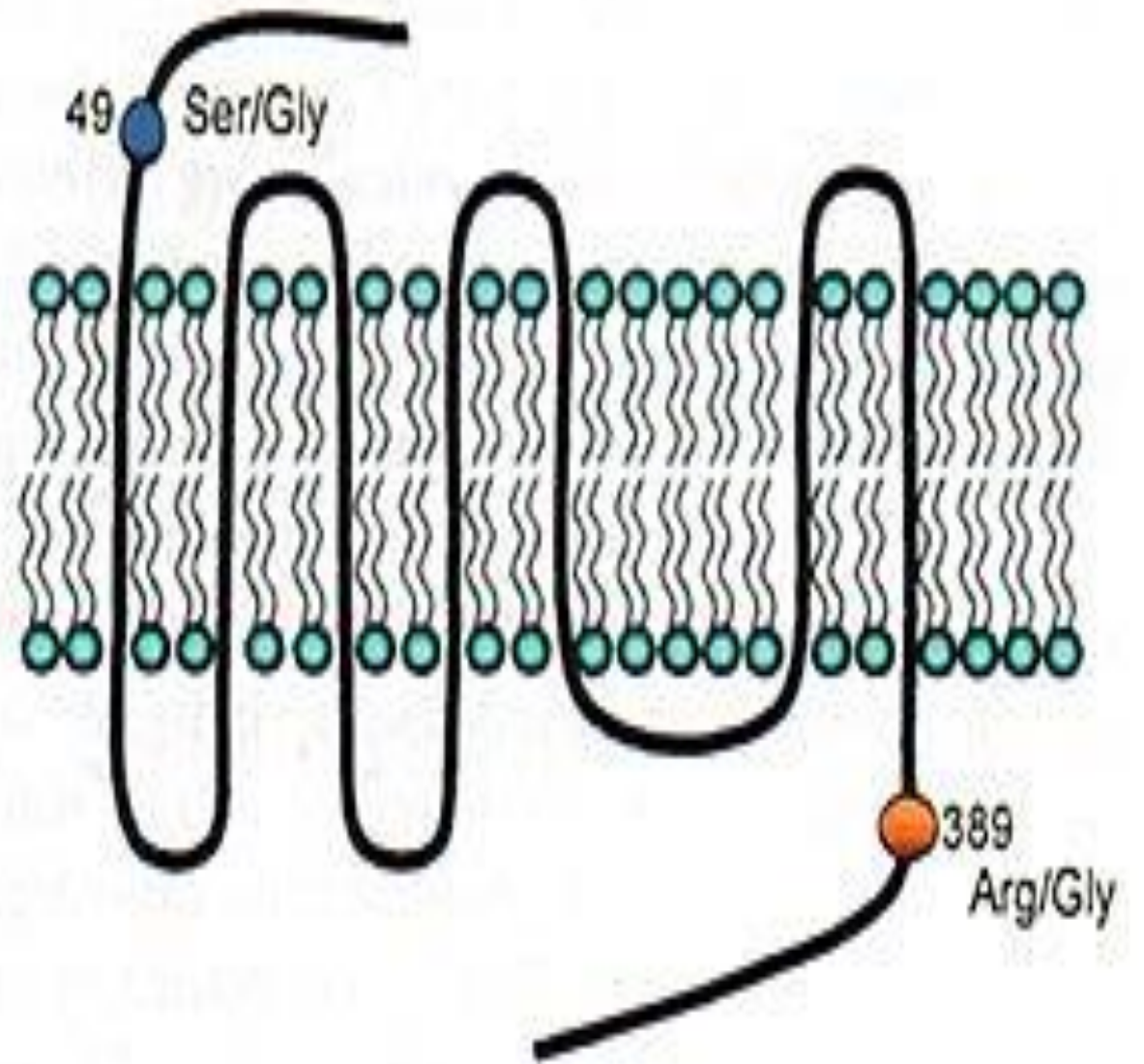
Кодон 49 ПОН находится в экстрацеллюлярном N -концевом домене и кодирует либо серин (Сер), либо глицин (Гли).

Малый полиморфизм Гли49 возникает в 15% случаев у белой расы, 15% у китайцев, 13% афроамериканцев, в то время как Сер49 отличается значительным полиморфизмом.

Полиморфизм b1 адренорецепторов

Кодон 389 ПОН находится в С-концевом участке цитоплазматической цепи рецептора и кодирует либо аргинин (Арг), либо глицин (Гли).

Малый полиморфизм Гли389 наблюдается в 27% случаев у белых, 29% у китайцев, в 42% случаев у афроамериканцев.

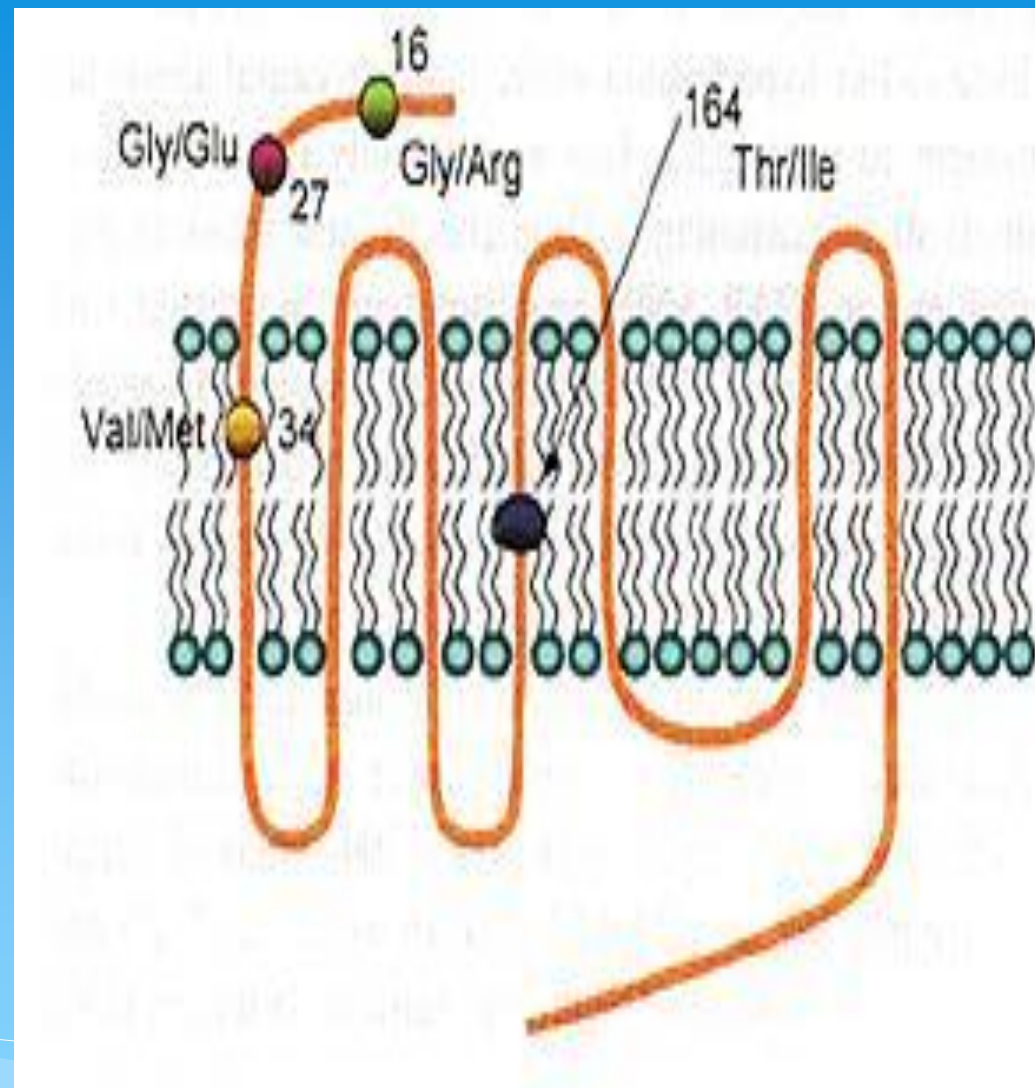


Полиморфизм β_2 адренорецепторов

ПОН и гаплотипы β_2 АР

β_2 АР имеют 9 различных ПОН в кодируемом участке, 4 из которых являются несинонимичными (см. рисунок 2).

Глицин16Аргинин (Гли16Арг),
Глутамин27Глутаминовая кислота
(Глн27Глу), Валин34Метионин
(Вал34Мет) и Треонин164Изолейцин
(Тре164Иле).



Полиморфизм β_2 адренорецепторов

Результаты генетических связей зависят от численности и гомогенности популяции, полиморфизм зависимые заболевания могут наблюдаться в одном регионе и отсутствовать в другом.

Особенно это касается такой патологии как гипертензия, которая возникает вследствие множества причин. Примером может послужить исследование ПОН и гаплотипов β_2 АР двух небольших популяций в Китае. Оба ПОН по аминокислотам 16 и 27 были связаны с гипертензией.

Однако данная зависимость наблюдалась лишь в одной из двух групп.

Вопросы для контроля изучаемого материала:

- 1. Генетический полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента.**
- 2. Генетический маркер Alu Ins / Del**
- 3. Генетический полиморфизм β 2-брадикининовых рецепторов.**
- 4. Полиморфизм β 1 адренорецепторов.**
- 5. Полиморфизм β 2 адренорецепторов.**

Рекомендуемый список литературных источников

1. Мустафин Р.Н., Гилязова И.Р., Тимашева Я.Р., Хуснутдинова Э.К. Основы фармакогенетики: учеб. пособие: /Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2020. - 116 с.
2. Бочков, Н.П. Клиническая генетика: учебник / Н.П. Бочков, В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина; под ред. Н.П. Бочкова. — 4-е изд., доп. и перераб. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 592 с.
3. Прокофьева, Д.С. Фармакогенетика: учебное пособие / Д.С. Прокофьева, А.Х. Нургалиева, Д.Д. Надыршина, Э.К. Хуснутдинова. - Уфа: РИЦ БашГУ, 2017. - 100 с.
4. Allocati, N. Glutathione transferases: substrates, inhibitors and pro-drugs in cancer and neurodegenerative diseases / N. Allocati, M. Masulli, C. Di Ilio, L. Federici // Oncogenesis. - 2018. - Vol. 7(1). - P. 8–8. doi:10.1038/s41389-017-0025-3
5. Боброва, О.П. Значение полиморфизма гена MDR1 для индивидуализации анальгетической терапии в онкологии / О.П. Боброва, Н. Шнайдер, Д. Сычёв, М. Петрова Фармакогенетика и фармакогеномика. - 2017.- № 1. — С. 25–29.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!