

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

Дисциплина «Фармакогенетика»

**Лекция 8. Генетические факторы,
влияющие на фармакодинамику
лекарственных средств.**

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



Цель занятия: Ознакомление студентов с генетическими факторами, влияющими на фармакодинамику лекарственных средств.

Основные вопросы:

1. Генетические факторы, влияющие на фармакодинамику лекарственных средств.
2. Адренорецепторы - рецепторы принадлежащие к адренэргическим веществам.
3. Генетический полиморфизм $\beta 2$ -адренорецептора.
4. Генетический полиморфизм $\beta 1$ -адренорецептора.
5. $\beta 1$ -адреномиметики.

АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ.

Адренорецепторы - рецепторы принадлежащие к адренэргическим веществам. Все адренорецепторы относятся к **GPCR**.

Рецепторы, сопряжённые с G-белком, (англ. **G-protein-coupled receptors, GPCRs**), также известные как семиспиральные рецепторы или серпентины, составляют большое семейство трансмембранных рецепторов.

GPCR выполняют функцию активаторов внутриклеточных путей передачи сигнала, приводящими в итоге к клеточному ответу.

Реагируют на адреналин и норадреналин.

Различают несколько групп рецепторов, которые различаются по опосредуемым эффектам, локализации, а также аффинитету к различным веществам: $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, $\beta 1$ -, $\beta 2$, $\beta 3$ -адренорецепторы.

ЗНАЧЕНИЕ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Кратко охарактеризовать значение рецепторов можно следующим образом:

$\alpha 1$ — локализуются в **артериолах**, стимуляция приводит к спазму артериол, повышению давления, снижению сосудистой проницаемости и уменьшению эксудативного воспаления.

$\alpha 2$ — главным образом пресинаптические рецепторы, являются «петлёй отрицательной обратной связи» для адренэргической системы, их стимуляция ведёт к снижению артериального давления.

$\beta 2$ и $\beta 3$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ.

$\beta 2$ — локализуются **в бронхиолах**, стимуляция вызывает расширение бронхиол и снятие бронхоспазма. Эти же рецепторы находятся на клетках печени, воздействие на них гормона вызывает гликогенолиз и выход глюкозы в кровь.

$\beta 3$ — находятся **в жировой ткани**. Стимуляция этих рецепторов усиливает липолиз и приводит к выделению энергии, а также к повышению теплопродукции.

β1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ.

β1 — локализуются **в сердце**, стимуляция приводит к увеличению частоты (положительный хронотропный эффект) и силы сердечных сокращений, (положительный инотропный эффект) кроме того, приводит к повышению потребности миокарда в кислороде и повышению артериального давления.

Также локализуются **в почках**, являясь рецепторами юктагломерулярного аппарата.

Бета-адреномиметики

Бета-адреномиметики (син. бета-адреностимуляторы, бета-агонисты, β -адреностимуляторы, β -агонисты).

Биологические или синтетические вещества, вызывающие стимуляцию β -адренергических рецепторов и оказывающие значительное влияние на основные функции организма.

В зависимости от способности связываться с разными подтипами β -рецепторов выделяют $\beta 1$ - и $\beta 2$ -адреномиметики.

Генетические факторы, влияющие на фармакодинамику лекарственных средств.

Причиной изменения фармакодинамики ЛС могут быть мутации в генах генов, кодирующие белки, которые являются фармакологическими мишенями для ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы и др.) Примеры аномальных ответов у носителей мутаций в генах, вовлеченных в фармакодинамические реакции, представлены в таблице.

Таблица 1 Аномальные ответы у носителей мутаций в генах фармакодинамических реакций

Мишень	Патологические проявления или изменения ответа у носителей мутаций
β 2-адренорецепторы	Отсутствие бронхолитического эффекта при применении короткодействующих агонистов β 2-адренорецепторов
Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ)	Ингибиторы АПФ у больных гипертонией менее эффективны у лиц с генотипом DD
β 2-брадикининовые рецепторы	Осложнения в виде сухого кашля на фоне лечения гипертонии ингибиторами АПФ
Ионные каналы	Удлинение интервала Q-T
Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа (Г6ФДГ)	Гемолиз эритроцитов при применении многих лекарств
Рианодиновые рецепторы 1-го типа	Злокачественная гипертермия при применении местных анестетиков, средств для ингаляционного наркоза

Примерами генетического полиморфизма фармакологических мишеней могут служить полиморфизм генов, кодирующих:

- β 1- и β 2-адренорецепторы,
- β 2-брадикининовые рецепторы,
- ионные каналы

и полиморфизм генов, ответственных за синтез компонентов:

- ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС),
- ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и
- ангиотензиногена.

К этой же группе фармакогенетических феноменов относится развитие гемолиза при применении некоторых ЛС **у лиц с недостаточностью глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы** и так называемая злокачественная гипертермия при применении средств для наркоза и миорелаксантов.

С помощью полногеномных скрининговых исследований выявлено **более 100 генов, ассоциированных с БА и рядом других аллергических заболеваний.**

Их подразделяют на **4 группы:**

- гены врожденного иммунного ответа и иммунорегуляции;
- гены, связанные с дифференцировкой и функционированием Т-хелперов 2-го типа (Th2);
- гены иммунитета слизистых оболочек ДП;
- гены, ассоциированные с легочной функцией, ремоделированием **ДП** и бронхиальной гиперреактивностью.

Генетический полиморфизм β 2-адренорецептора.

β 2-адренорецепторы — один из подтипов адренорецепторов. Эти рецепторы чувствительны в основном к адреналину, норадреналин действует на них слабо, так как эти рецепторы имеют к нему низкую аффинность.

Генетический полиморфизм β 2-адренорецептора.

Первые полномасштабные фармакогенетические исследования β 2-АР начались в конце XX века.

Было установлено, что примерно у 60% больных БА выявляется **различный прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) при ингаляции β 2-АМ короткого действия**, что не связано с возрастными, половыми различиями, а также исходным уровнем ОФВ1.

Функционально-дефектные аллели указанных генов обуславливают предрасположенность к болезни и (или) вариабельности ответа на проводимую противоастматическую терапию.

Особенно активно в последние годы изучается **ген β 2-адренорецепторов (ADRB2)**, относящийся к группе генов легочной функции. Ген ADRB2 находится на длинном плече хромосомы 5 (5q31-32) .

Генетический полиморфизм β 1-адренорецептора.

Полиморфизм гена, кодирующего β 1-адренорецептор (**ADRB1**), способен влиять непосредственно на фармакодинамику **β -адреноблокаторов**.

В настоящее время подобного рода исследования выполнены у пациентов с артериальной гипертензией и ХСН.

Генетический полиморфизм β 1-адренорецептора.

Существуют две несинонимичные замены в кодирующем регионе гена ADRB1:

- замена в нуклеотидной последовательности гена ADRB1 аденина на гуанин в положении 145 (с.А145G), приводящая к замене в аминокислотной последовательности β 1-адренорецептора глицина на серин в положении 49 (полиморфный маркер р.Gly49Ser);

Генетический полиморфизм β 1-адренорецептора.

- замена в нуклеотидной последовательности гена ADRB1 гуанина на цитозин в положении 1165 (G1165C), приводящая к замене в аминокислотной последовательности β 1-адренорецептора глицина на аргинин в положении 389 (полиморфный маркер p.Gly389Arg).

Полиморфный маркер p.Gly49Ser локализован во внеклеточной части β 1-адренорецептора, а полиморфный маркер **p.Gly389Arg** во **внутриклеточной части**, в центре связывания с G-белком.

Частота аллеля 49Gly приблизительно равна 15%, без расовых отличий (европеоидная и негроидная), тогда как аллель 389Gly чаще встречается у европеоидов (42%), чем у представителей негроидной расы (27%).

β1-адреномиметики

β1-адреномиметики: дофамин и добутамин оказывают положительный инотропный эффект.

Имеют ограниченное применение и назначаются кратковременно при острой сердечной недостаточности, связанной с инфарктом миокарда, миокардитами. Иногда их применяют при обострении хронической сердечной недостаточности при декомпенсированных пороках сердца и ИБС. Длительное назначение этой группы препаратов приводит к повышению смертности.

Вопросы для контроля изучаемого материала:

- 1. Генетические факторы, влияющие на фармакодинамику лекарственных средств.**
- 2. Адренорецепторы - рецепторы принадлежащие к адренэргическим веществам.**
- 3. Генетический полиморфизм β 2-адренорецептора.**
- 4. Генетический полиморфизм β 1-адренорецептора.**
- 5. β 1-адреномиметики.**

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!