

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

Дисциплина «Фармакогенетика»

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

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



Контрольные вопросы:

1. Ферменты I фазы биотрансформации лекарственных средств.
2. Семейство цитохромов P450.
3. Ингибиторы и индукторы цитохрома P450.
4. Дигидропиримидин дегидрогеназа (ДПДГ).
5. Параоксоназа.
6. Бутирилхолинэстераза
7. S-метилтрансфераза.
8. Алкогольдегидрогеназа.
9. Роль полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты I фазы биотрансформации лекарственных средств, в фармакологическом ответе.
10. Роль полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты II фазы биотрансформации лекарственных средств, в фармакологическом ответе.

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

План занятия:

- 1. Генетические факторы, влияющие на фармакодинамику лекарственных средств.**
- 2. Генетический полиморфизм β 2-адренорецептора.**
- 3. Генетический полиморфизм β 1-адренорецептора.**

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:

α_1 — локализуются в артериолах, стимуляция приводит к спазму артериол, повышению давления, снижению сосудистой проницаемости и уменьшению эксудативного воспаления.

α_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.

$\beta 2$ — локализируются **в бронхиолах**, стимуляция вызывает расширение бронхов 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 юкстагломерулярного 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 β 1- и β 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 реакциях

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.

β 2-рецепторы есть на мембранах многих клеток гладких мышц, в частности, этот тип рецепторов преобладает на гладких мышцах бронхиол и артериях скелетных мышц.

Эти рецепторы (наряду с адренорецепторами других типов) есть также на клетках печени и скелетных мышц, жировой ткани, слюнных желез, на мембране тучных клеток, лимфоцитов, тромбоцитов и на клетках других тканей.

Генетический полиморфизм β 2-адренорецептора.

При действии адреналина на β 2-адренорецепторы пресинаптической мембраны выделение норадреналина усиливается. Поскольку адреналин выделяется из мозгового слоя надпочечников под действием норадреналина, возникает петля положительной обратной связи.

Действие адреналина или его агонистов на β 2-рецепторы гладких мышц вызывает их расслабление. Воздействие адреналина на клетки печени вызывает гликогенолиз и выход глюкозы в кровь, в скелетных мышцах распад гликогена также усиливается, что сопровождается активацией катаболизма.

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-АР 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 2-адренорецептора.

Изменение аминокислотной последовательности приводит к соответствующему изменению конформации рецепторного белка, что, в свою очередь, может стать причиной сбоя в работе β 2-АР и определить не только недостаточную эффективность β 2-АМ у больных БА, но и стать фактором риска развития побочных эффектов.

Генетический полиморфизм β 2-адренорецептора.

Хорошо изучена мутация гена β 2-адренорецептора, приводящая к аминокислотной замене в положении 16 аргинина на глицин в последовательности белка (p.Arg16Gly).

У гомозигот по этой мутации в 5 раз, а у гетерозигот в 2 раза чаще отсутствует бронхолитический эффект короткодействующих агонистов β 2-адренорецепторов (сальбутамол), что объясняется снижением плотности β 2-адренорецепторов в бронхах при применении этих препаратов.

Генетический полиморфизм β 2-адренорецептора.

Распространенность гомозигот по этой мутации около 40% у европейцев.

Терапия бронхообструктивного синдрома у таких пациентов может быть осуществлена за счет пролонгированного применения **агонистов β 2-адренорецепторов**, на бронхолитический эффект которых носительство мутации гена β 2-адренорецептора p.Arg16Gly не влияет.

Генетический полиморфизм β 2-адренорецептора.

β 2-АР обнаружены в легких, в том числе в эпителиальных клетках, пневмоцитах 1-го и 2-го порядка, эндотелии легочных капилляров, гладкомышечных элементах бронхов, альвеолярных макрофагах, тучных клетках, эозинофилах, холинергических волокнах.

Стимуляция β 2-АР приводит к расслаблению гладких мышц бронхов, изменению тонуса сосудов вследствие холинергического влияния, снижению секреции бронхиальных желез и стимуляции высвобождения Сурфактанта (смесь поверхностно-активных веществ, выстилающих легочные альвеолы изнутри).

Генетический полиморфизм β 2-адренорецептора.

Известно, что в бронхах преобладают неиннервируемые β 2-АР, на которые действует циркулирующий в крови адреналин.

Стимуляция β 2-АР сопровождается бронхоспазмолитическим эффектом.

Эти рецепторы сопряжены с G-белками, один из них – Gs – участвует во взаимодействии с аденилатциклазой, активация которой агонистами β 2-АР приводит к возрастанию уровня циклических аденозинмонофосфатов (цАМФ) в гладкомышечных элементах дыхательных путей (ДП).

Генетический полиморфизм β 2-адренорецептора.

Кроме того, агонисты β 2-АР способны активировать K^+ (maxi) каналы за счет прямого действия, независимо от цАМФ.

Активация β 2-АР в клеточных элементах ДП приводит к угнетению процессов дегрануляции тучных клеток и высвобождения биологически активных веществ и цитокинов, оказывающих бронхоспазмогенное действие.

Генетический полиморфизм β 2-адренорецептора.

Снижается также интенсивность процессов хемотаксиса, адгезии и активации лейкоцитов, увеличивается мукоцилиарный транспорт, ослабляется экстравазация белков плазмы, предотвращается повреждение эпителиальных клеток, восстанавливается микроциркуляция, подавляются холинергические влияния на ДП.

Указанные механизмы определяют возможность и необходимость широкого использования β 2-адреномиметиков (β 2-АМ) в терапии БА.

Генетический полиморфизм β 2-адренорецептора.

Селективные β 2-адреномиметики
Разделяются на **2 группы:**

Короткого действия: фенотерол, сальбутамол, тербуталин, гексопреналин и кленбутерол.

Длительного действия: сальметерол, формотерол, индакатерол.

Генетический полиморфизм β 2-адренорецептора.

У большинства пациентов применение β 2-АМ в терапевтических дозах безопасно и эффективно, однако в последние годы показано, что у части больных БА применение β 2-АМ может сопровождаться не только недостаточным бронхолитическим эффектом, но и развитием ряда побочных явлений.

Генетический полиморфизм β 2-адренорецептора.

Функциональная активность β 2-АР определяет ответ на β 2-АМ и зависит от многих факторов:

- последовательности аминокислот в структуре β 2-АР;**
- воздействия глюкокортикостероидов (ГКС), а также**
- медиаторов воспаления.**

Генетический полиморфизм β 2-адренорецептора.

Последние, оказывая повреждающее действие, уменьшают количество β 2-АР на поверхности клеточной мембраны.

Принято считать, что для β 2-АР характерна возможность формирования тахифилаксии или «быстрой» толерантности к β 2-АМ, чаще при длительном применении или в высоких концентрациях, в основе чего лежат процессы формирования десенситизации – уменьшения чувствительности рецепторного аппарата ДП.

Генетический полиморфизм β 2-адренорецептора.

Одним из вариантов развития десенситизации является уменьшение количества β 2-АР (после длительного воздействия β 2-АМ) на поверхности клеток, которое не может быть восполнено в короткие сроки.

ГКС, напротив, усиливают экспрессию гена ADRB2, восстанавливая таким образом уровень β 2-АР.

Изменение аминокислотной последовательности β 2-АР также может приводить к нарушению функционирования β 2-АР.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ В1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРА.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ В1-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%).

Активно изучается влияние носительства полиморфного маркера **p.Gly389Arg** на гипотензивное действие β -адреноблокаторов у больных с артериальной гипертензией.

У пациентов, несущих **аллель Arg389**, отмечается более **интенсивное снижение систолического и диастолического АД** как при однократном, так и при длительном применении β -адреноблокаторов.

У больных с ХСН, являющихся носителями аллеля **389Arg**, β -адреноблокатор метопролол в большей степени повышает фракцию выброса левого желудочка, снижает смертность больных по сравнению с лицами, не несущими этот аллель.

У больных с ХСН, являющихся носителями аллеля **389Arg**, β -адреноблокатор метопролол в большей степени повышает фракцию выброса левого желудочка, снижает смертность больных по сравнению с лицами, не несущими этот аллель.

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.

Контрольные вопросы:

- 1. Генетические факторы, влияющие на фармакодинамику лекарственных средств.**
- 2. Генетический полиморфизм β 2-адренорецептора.**
- 3. Генетический полиморфизм β 1-адренорецептора.**

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!