

**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.**

**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.**
- 11. Генетические факторы, влияющие на фармакодинамику лекарственных средств.**

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

План занятия:

- 1. Генетический полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента.**
- 2. Генетический полиморфизм β 2-брадикининовых рецепторов.**

Генетический полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента

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.

В 16-м интроне гена 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 и увеличению концентрации АПФ в крови, лимфе и тканях, что является фактором, повышающим риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда, гипертрофии левого желудочка, ишемической болезни сердца), болезни почек, атеросклероза, болезни Альцгеймера.

У лиц, гомозиготных по аллелю D (генотип D/D), уровень АПФ повышен в 2 раза по сравнению с I/I генотипом. Ассоциация D/D-генотипа с гипертрофией левого желудочка сильнее у мужчин, чем у женщин, таким образом, инсерционно-делеционный полиморфизм может выступать как маркер риска развития гипертрофии левого желудочка у мужчин среднего возраста.

Выявлена ассоциация полиморфизма с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) – основной причиной потери зрения в пожилом возрасте.

Генотип I/I встречается в 4,5 раза чаще у здоровых людей, чем у пациентов, страдающих ВМД, и, по-видимому, защищает от ВМД.

Ассоциации полиморфизма ACE с уровнем систолического и диастолического кровяного давления не выявлено, кроме случаев злокачественной формы гипертонической болезни (быстро прогрессирующая и тяжело протекающая, со значительным повреждением сосудов почек и сетчатки), при которой генотип D/D встречается чаще.

Также D-аллель связан с риском развития нефропатии у больных сахарным диабетом.

Аллель I ассоциирован с повышенной устойчивостью организма к физическим нагрузкам.

Низкая минеральная плотность костной ткани и мышечная слабость являются основными факторами риска переломов костей у женщин при остеопорозе в постменопаузе.

Выявлено, что наличие в генотипе женщины аллеля I положительно влияет на эффективность тренировки мышц (у пациенток с генотипом I/I она оказалась в 2 раза выше, чем у женщин с генотипом D/D) в ответ на физические нагрузки, на фоне гормональной терапии.

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 ангиотензинпревращающего фермента.

В группе больных ХСН, принимающих β -адреноблокаторы, смертность была ниже по сравнению с группой, не принимающих эти препараты, и не различалась в зависимости от генотипа АПФ.

У больных ИБС с генотипами II и ID флувастатин достоверно лучше вызывал регрессию коронарографических изменений по сравнению с пациентами с генотипом DD. У больных с эректильной дисфункцией с генотипом DD эффективность силденафила достоверно ниже, чем у больных с генотипами ID и II.

Однако окончательное значение I/D полиморфизма для фармакотерапии требует уточнения.

**Генетический полиморфизм
β2-брадикининовых рецепторов.**

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 ангиотензинпревращающего фермента.

Данная нежелательная лекарственная реакция чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и проходит через несколько дней после отмены ЛС (максимум через четыре недели).

Через β_2 -брадикининовые рецепторы реализуются большинство «воспалительных» эффектов брадикинина, в том числе сухой кашель, индуцированный ингибиторами АПФ.

β_2 -брадикининовые рецепторы относят к рецепторам, сопряженным с G-белками, они состоят из семи трансмембранных доменов.

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 T 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?

Чем больше мы узнаем о геноме человека, тем больше мы понимаем, что и преваляирование определенных заболеваний, и индивидуальное их проявление у каждого человека определяется **полиморфизмом одного нуклеотида (SNP – ПОН)**.

ПОН – это единичные изменения нуклеотида в структуре ДНК, которые отличаются от «общей» частоты и возникают **более чем на 1% в популяции**.

ПОН могут возникать **внутри генов и в несписываемых участках между генов.**

ПОН внутри гена, который кодирует множество аминокислот, называются **несинонимичными.**

Разница в содержании белка, которая образуется вследствие несинонимичных ПОН, могут влиять на физиологические функции организма. Также они могут нести риск развития заболеваний или влиять на действие лекарственных препаратов.

β -адренорецепторы – это парные белковые трансмембранные, состоящие из семи спиралей, рецепторы, которые находятся на клетках всего организма, включая миоциты и клетки гладкой мускулатуры сосудов.

Существует три подкласса данных рецепторов (**$\beta_1, \beta_2, \beta_3$**).

Каждый подкласс хорошо генетически изучен.

b1 и b2 рецепторы влияют на физиологию **ССС** вследствие их расположения в сердце и на гладкой мускулатуре сосудов.

Данные рецепторы действуют на гемодинамическое влияние катехоламиновых нейротрансмиттеров и гормонов, тем самым, меняя ЧСС, сократимость сердца и тонус сосудов.

Хотя b3 AP найдены в сердце, их роль не ясна. Данные рецепторы обширно представлены в жировой ткани.

Полиморфизм β_1 адренорецепторов

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

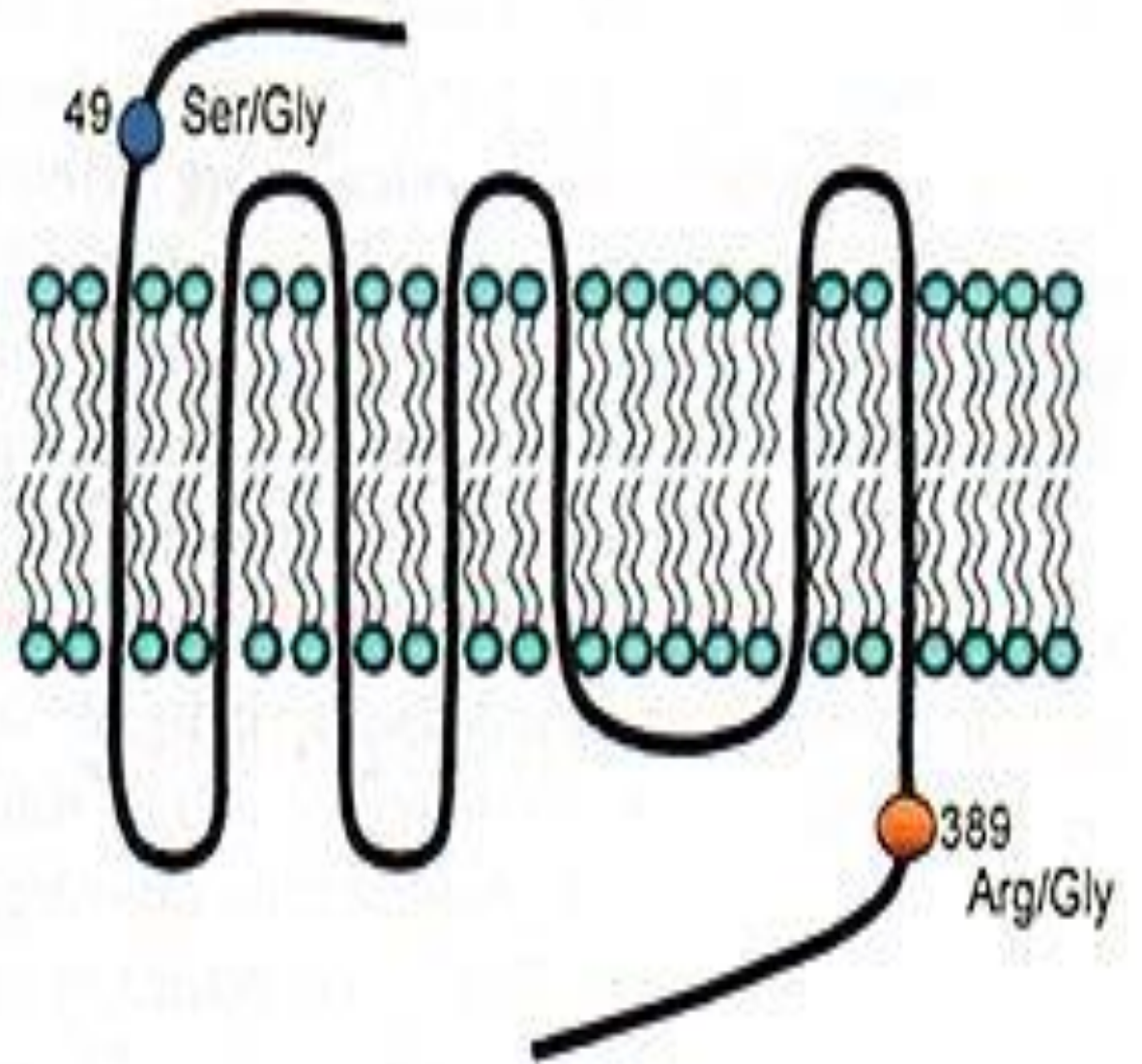
Кодон 49 ПОН находится в экстрацеллюлярном N -концевом домене и кодирует либо серин (Сер), либо глицин (Гли).

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_1 адренорецепторов

β_1 АР напрямую влияют на сердечный выброс и способность переносить физическую нагрузку.

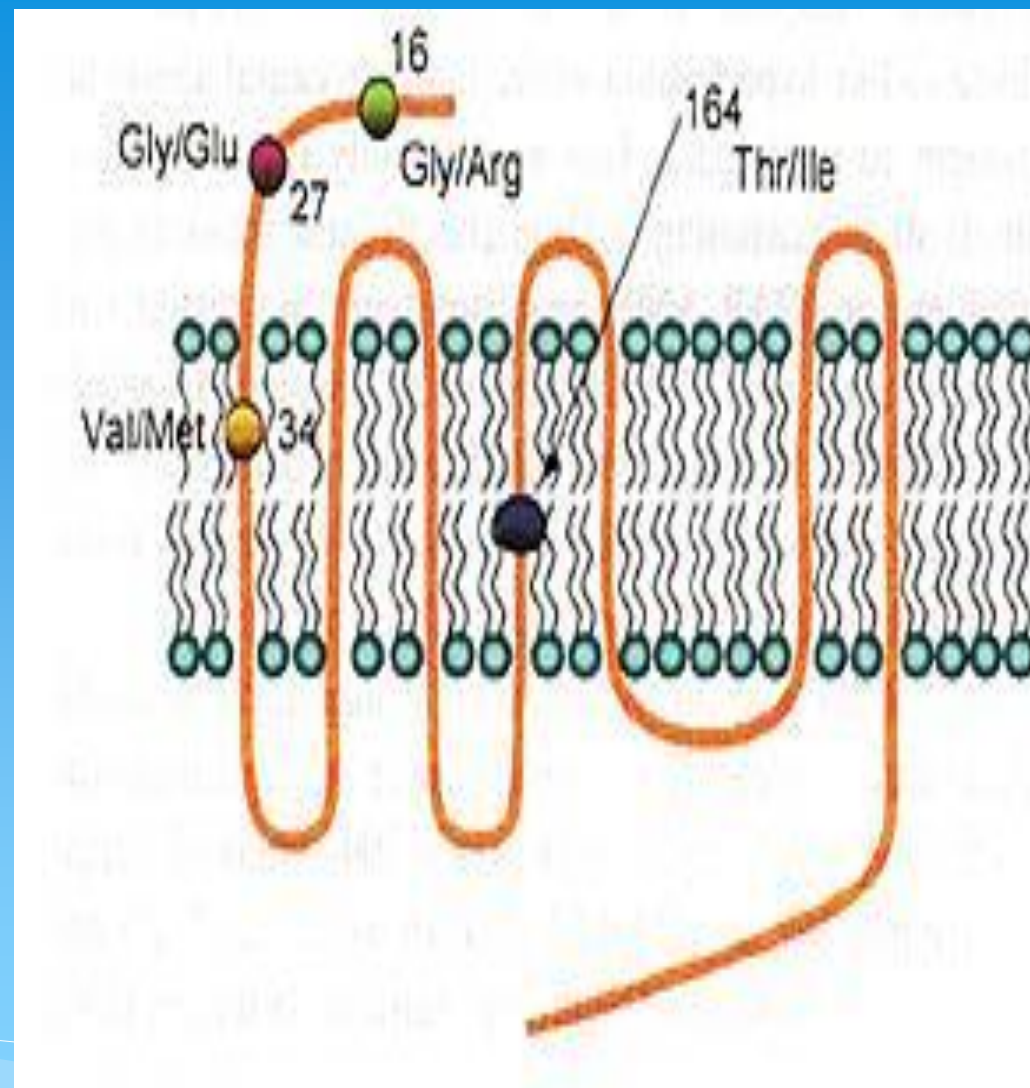
При определении способности переносить физическую нагрузку у пациентов с идиопатической или ишемической кардиомиопатией было выявлено, что пациенты гомозиготные по Гли389 были значительно слабее в этом компоненте, чем пациенты с Арг389. 141

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.

Полиморфизм β_2 адренорецепторов

Основной целью лечения гипертензии является избежать повреждения или декомпенсации органа мишени, включая гипертрофию желудочков сердца.

В 2004 году, при исследовании пациентов с гипертензией, ПОН β_2 АР по аминокислотам 16, 27 и 164 не были связаны с данной патологией.

Однако у пациентов с аллелем Глу27 наблюдался повышенный риск развития гипертрофии желудочков сердца в рамках гипертонической болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ доступной информации подтверждает влияние ПОН и гаплотипов b AP в зависимости от популяционной принадлежности. Обобщающие данные по влиянию некоторых ПОН b AP на ССС приведены ниже.

Малый полиморфизм b1 AP Гли49 связан с умеренным снижением ЧСС в покое и уменьшения действия b AB на сердечный ритм и ремоделирование желудочков. Сер49 повышает риск 5-ти летней смерти у пациентов с СН при использовании низких (но не высоких) доз b AB.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Малый полиморфизм b1 AP Гли389 связан со снижением толерантности к физическим нагрузкам и ответа на терапию b AB при ЗСН, так же как и с низким уровнем выживаемости у пациентов после ИМ.

Малый полиморфизм b2 AP Арг16 оказывает протективное действие. Оно проявляется снижением смертности после ИМ при терапии b AB и положительным эффектом при наличии популяционно-зависимой гипертензии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Малый полиморфизм β_2 АР Глу27 связан с повышением частоты гипертрофии левого желудочка у пациентов с гипертензией, повышением ответа на терапию β АБ при ЗСН, снижением смертности после ИМ при терапии β АБ и снижением риска внезапной коронарной смерти.

И наконец, гаплотип β_2 АР Арг16-Глн27-Иле164 связан со снижением риска возникновения ИМ, хотя данный эффект не наблюдается при наличии изолированных Арг16 и Глн27.

Можно сказать, что в АР являются «привлекательными» для генетических исследований, основанных на их полиморфизме, так как они обладают изученными механизмами действия и играют роль в развитии общих, дорогостоящих и гетерогенно-проявляющихся заболеваний.

Детальное понимание рецепторов помогают нам преодолеть следующие трудности, присущие исследованиям ПОН:

- ПОН являются просто маркерами и их связь с заболеваниями в популяции не доказывают их причастность к той или иной патологии.
- Для проведения анализа существует огромное количество ПОН человека и их комбинаций.

Вследствие того, что ПОН являются только маркерами заболевания, это позволяет исследователям установить связи, которые объяснят причастность молекулярных и клеточных механизмов. https://www.critical.ru/actual/IT/b1_b2_receptors.htm

Контрольные вопросы:

- 1. Генетический полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента.**
- 2. Генетический полиморфизм β 2-брадикининовых рецепторов.**

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!