

**Казахский Национальный Университет им. Аль-Фараби
Факультет Биологии и Биотехнологии
Кафедра Молекулярной биологии и генетики**

Дисциплина «Фармакогенетика»

**Лекция 10. . Генетический
полиморфизм глюкозо-6-фосфат-
дегидрогеназы (Г-6-ФД) и
рианодинового рецептора 1 типа.**

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



Цель занятия: Ознакомление студентов с генетическим полиморфизмом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-ФД) и рианодинового рецептора 1 типа.

Основные вопросы:

1. Генетический полиморфизм глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-ФД).
2. Недостаточность Г-6-ФД (Г6ФД; G6PD) в эритроцитах: генетическая гетерогенность.
3. Наследственные гемолитические анемии.
4. Генетический полиморфизм рианодинового рецептора 1 типа.
5. Рианодин-чувствительный канал (рианодиновый рецептор, RyR).

Генетический полиморфизм глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-ФД)

Ген глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (**Г6ФД**; G6PD) человека **локализован в субтеломерной области длинного плеча X-хромосомы в позиции - Xq28** (Pai G.S., 1980 ; Szabo P., 1984).

И недостаточность Г-6-ФД наследуется **сцепленно с X-хромосомой**.

Генетический полиморфизм глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-ФД)

Ген глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (G6PD) человека состоит **из 13 экзонов и 12 интронов**, что составляет по протяженности 18 kb.

Первый интрон (550 bp) расположен в 5'нетранслируемой области на расстоянии 116 нуклеотидов от иницирующего кодона.

Размер экзонов варьирует от 12 до 236 пар оснований, а размер интронов колеблется от 97 пар оснований до 11 kb.

Недостаточность Г-6-ФД (Г6ФД; G6PD) в эритроцитах: генетическая гетерогенность

Для недостаточности Г-6-ФД подобно гемоглобину S тоже характерна значительная генетическая гетерогенность; описано свыше 400 вариантов этого фермента.

Почти всегда это результат замены одной или нескольких пар нуклеотидов, что приводит к замене одних аминокислот на другие в молекуле Г-6-ФД; Делеции нехарактерны.

Структурные нарушения ведут к изменению электрофоретической подвижности и кинетических свойств фермента, а также оптимального pH и термостабильности.

Недостаточность Г-6-ФД (Г6ФД; G6PD) в эритроцитах: генетическая гетерогенность

Многообразие мутаций лежит в основе клинического полиморфизма: тяжесть заболевания колеблется **от несфероцитарной гемолитической анемии**, проявляющейся спонтанно вскоре после рождения, **до гемолитических кризов**, провоцируемых различной силы окислителями, или отсутствием каких-либо клинических проявлений.

Наследственные гемолитические анемии

Наследственные гемолитические анемии - результат врожденного дефекта одного из трех основных компонентов эритроцитов: мембраны, ферментов или гемоглобина –

- " Мембранопатии эритроцитов ",
- " Ферментопатии эритроцитов " и
- " Гемоглобинопатии ", соответственно.

Недостаточность Г-6-ФД (Г6ФД; G6PD) в эритроцитах: генетическая гетерогенность

Морфологические изменения эритроцитов свидетельствуют о том, что при мембранопатии снижается способность эритроцитов к деформации, поэтому их легко захватывают и разрушают клетки ретикулоэндотелиальной системы.

В мазке крови микросфероциты единичны или совсем отсутствуют, отсюда и название - **наследственные несфероцитарные гемолитические анемии.**

Недостаточность Г-6-ФД (Г6ФД; G6PD) в эритроцитах: генетическая гетерогенность

Нормальный вариант Г-6-ФД называется вариантом В.

Примерно у 20% выходцев из Африки обнаружена Г-6-ФД, отличающаяся от нормальной одной аминокислотой и электрофоретической подвижностью, но обладающая нормальной активностью. Этот вариант Г-6-ФД называется вариантом А+.

Недостаточность Г-6-ФД (Г6ФД; G6PD) в эритроцитах: генетическая гетерогенность

Первый по частоте вариант: Из аномальных вариантов Г-6-ФД наиболее распространен вариант **A-**.

Он появляется **в результате замены двух пар нуклеотидов** и встречается главным образом **у выходцев из Экваториальной Африки.**

Вариант **A-** характеризуется **одинаковой** с вариантом **A+** электрофоретической подвижностью, но менее стабилен и имеет другие кинетические свойства.

Вариант **A-** обнаруживают примерно у **11 % негров, проживающих в США.**

Недостаточность Г-6-ФД (Г6ФД; G6PD) в эритроцитах: генетическая гетерогенность

Второй по частоте аномальный вариант Г-6-ФД встречается преимущественно у выходцев из средиземноморских стран, особенно у евреев-сефардов и сардинцев.

Этот вариант фермента **еще менее активен, чем вариант А-,** и может стать **причиной несфероцитарной гемолитической анемии.**

Средиземноморский вариант Г-6-ФД менее стабилен и гораздо менее активен, чем вариант А-. Поэтому у больных со средиземноморским вариантом Г-6-ФД заболевание протекает тяжелее.

Третий по частоте аномальный вариант Г-6-ФД вызывает менее тяжелые нарушения и распространен **в Южном Китае.**

Недостаточность Г-6-ФД (Г6ФД; G6PD) в эритроцитах: генетическая гетерогенность

Больные мужчины (**гемизиготы**) наследуют мутантный ген от матери, которая обычно гетерозиготна и является носителем.

По причине инактивации одной из двух X-хромосом гетерозиготы имеют два вида эритроцитов: нормальные и с недостаточностью Г-6-ФД. У большинства носительниц нет симптомов заболевания. У тех из них, у кого преобладают эритроциты с недостаточностью Г-6-ФД, возникают симптомы, сходные с таковыми у мужчин.

Генетический полиморфизм глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-ФД)

Причиной изменения фармакодинамики ЛС могут быть **мутации генов ферментов, ответственных за защиту от окисления сульфгидрильных групп белков клеточных мембран** под действием некоторых ЛС, в частности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (**Г-6-ФД**).

При этом у носителей подобных мутаций **из-за дефицита Г-6-ФД возникает гемолиз эритроцитов** при применении ряда ЛС.

Генетический полиморфизм глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-ФД)

Т.о. гемолиз у больных с недостаточностью Г-6-ФД происходит при применении лекарственных средств и токсинов, обладающих окислительными свойствами.

Чаще всего это **сульфаниламиды, противомаларийные средства и нитрофурантоин**. Как причина гемолиза упоминаются **фенацетин, примахин, салицилаты, витамин К**. Часто упоминается **аспирин**, но на больных с вариантом А- он действия не оказывает.

Генетический полиморфизм рианодинового рецептора 1 типа

Рианодин-чувствительный канал (рианодиновый рецептор, RyR)

RyR - рианодиновый рецептор **скелетных мышц , сердца и мозга.**

Рианодиновый рецептор - олигомер с молекулярной массой субъединицы **567 кДа** (Anderson, ea 1989).

Анкирин-связывающие последовательности в разных типах RyR высококонсервативны.

Рианодин-чувствительный канал (рианодиновый рецептор, **RyR**) — класс кальциевых каналов в различных возбудимых тканях животных и человека, таких как мышцы и нейроны.

Рианодин-чувствительный канал (рианодиновый рецептор, RyR)

В скелетных мышцах рианодиновые рецепторы активируются посредством специализированного механизма прямого электромеханического сопряжения, а сокращение сердечной мышцы запускается по механизму Ca^{2+} -индуцированного выброса Ca^{2+} .

Обнаружено 3 изоформы рианодинового рецептора: **RyR1, RyR2, RyR3, кодируемые тремя разными генами.**

Рианодин-чувствительный канал (рианодиновый рецептор, RyR)

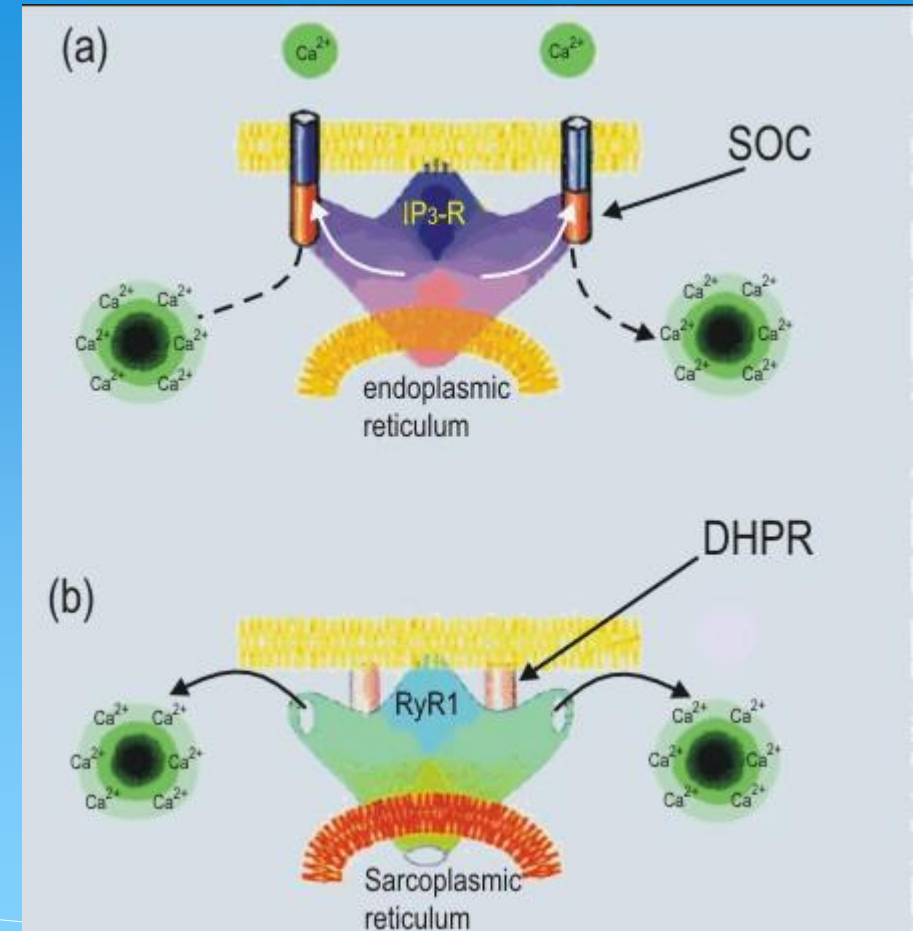
Сайты регуляции рианодин-чувствительных каналов RyR имеют несколько мест регуляции, которая осуществляется **Ca_2^+ , АТР, кальмодулином (КМ), иммунофилином и кальцинеурином.**

Рецептор фосфорилируется СаКМРК II (**СаКМ-зависимая протеинкиназа II**) и дефосфорилируется **кальцинеурином.**

Рианодин-чувствительный канал (рианодиновый рецептор, RyR)

В скелетных мышцах RyR1 расположен на цистернах **СР** (саркоплазматический ретикулум, **СР**) примыкающих к цитоплазматической мембране и его длинный цитоплазматический "хвост" (так называемый "foot"-регион, или "ножка") соприкасается с дигидропериридиновым рецептором (**DHPR**) на плазмалемме.

Рис. Сопряжение рианодинового и IP₃ рецепторов с каналами



Модель предполагает, что конформационные изменения в IP₃R (a) и RyR (b) могут индуцироваться прямым взаимодействием с белками - каналами плазматической мембраны. (a) - Депо-зависимые каналы (SOC) и (b) - дигидропиридиновый рецептор (DHPR)
http://humbio.ru/humbio/cell_sign3/00038049.htm

Рианодин-чувствительный канал (рианодиновый рецептор, RyR)

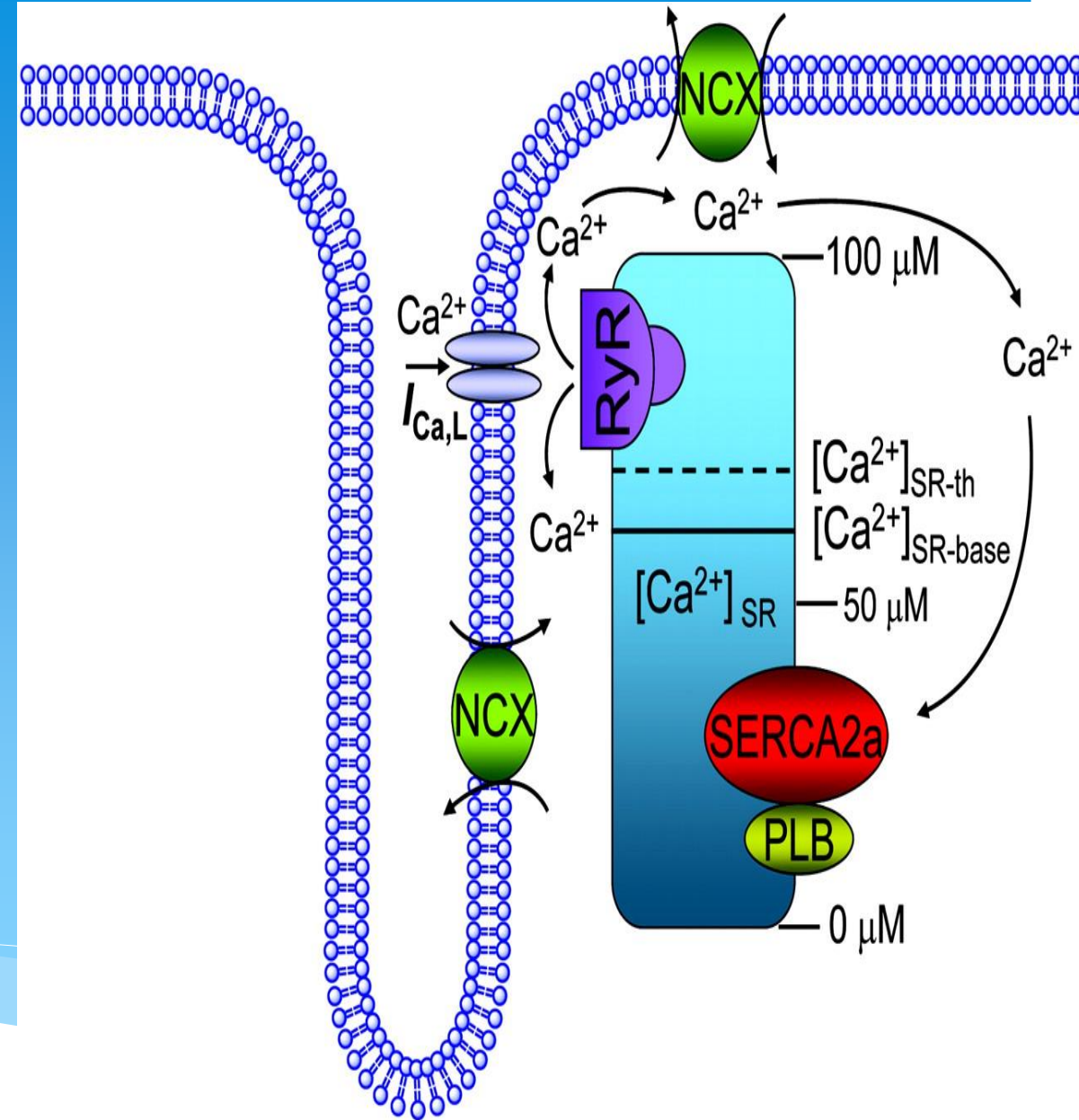
На каналы изолированные из мышц позвоночных и ракообразных рианодин в концентрациях от нМ до мкМ оказывает активирующее влияние, тогда как в концентрациях выше 100 мкМ он вызывает полное закрывание каналов.

Было постулировано, что рианодин связывается с каналом в открытом состоянии.

Рианодин-чувствительный рецептор 1-го типа (RyR1)

Рианодин-чувствительный канал клеток впервые заставили в действии.

Специалисты Медицинского центра Колумбийского университета впервые реконструировали кальциевый канал RyR1, регулирующий сокращение скелетной мышечной ткани, в активном состоянии. Результаты работы представлены в Cell. 23.09.2016



Генетический полиморфизм рианодинового рецептора 1 типа

В некоторых семьях восприимчивость к подобного рода нарушениям связана с дефектностью рецепторов кальциевых каналов (рианодин) скелетных мышц.

Клонирование рецептора ионного канала свиньи продвинуло понимание механизма заболевания у человека.

В этих исследованиях была выявлена точечная мутация ррианодинового рецептора. Выяснено, что происходит замена остатка Arg у нормальной особи на цистеин у чувствительной (Fujiu et al., 1991). <http://humbio.ru/humbio/01122001/medgen/00064b25.htm#00024ead.htm>

Вопросы для контроля изучаемого материала:

- 1. Генетический полиморфизм глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-ФД).**
- 2. Недостаточность Г-6-ФД (Г6ФД; G6PD) в эритроцитах: генетическая гетерогенность.**
- 3. Наследственные гемолитические анемии.**
- 4. Генетический полиморфизм рианодинового рецептора 1 типа.**
- 5. Рианодин-чувствительный канал (рианодиновый рецептор, RyR).**

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!