

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

Дисциплина «Основы фармакогенетики»

**Лекция 5. Роль полиморфных вариантов
генов, кодирующих транспортеры
лекарственных средств, в
фармакологическом ответе.**

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



Цель занятия: Ознакомление студентов с ролью полиморфных вариантов генов, кодирующих транспортеры лекарственных средств, в фармакологическом ответе.

Основные вопросы:

1. Роль полиморфных вариантов генов, кодирующих транспортеры лекарственных средств, в фармакологическом ответе.
2. Гликопротеин-P.
3. Транспортеры органических анионов и катионов.
4. Субстраты транспортеров органических анионов и катионов.

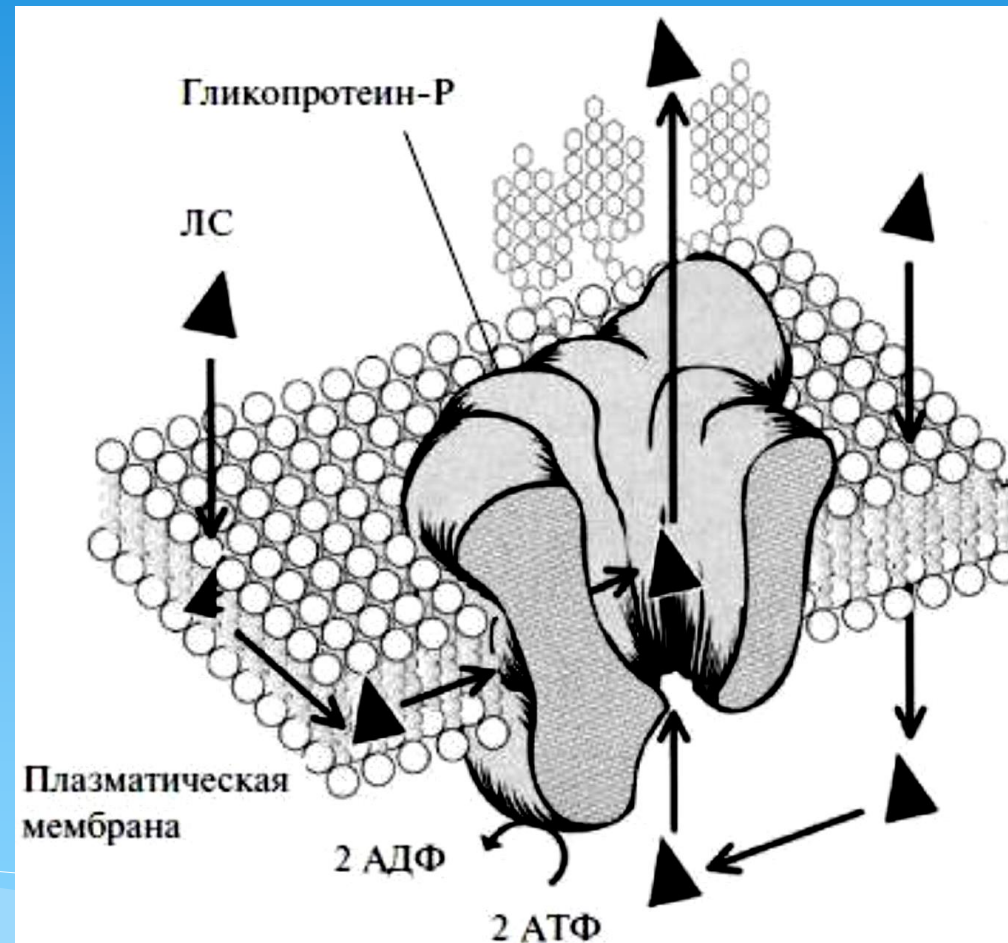
План занятия:

- 1. Роль полиморфных вариантов генов, кодирующих транспортеры лекарственных средств, в фармакологическом ответе.**
- 2. Гликопротеин-P.**
- 3. Транспортеры органических анионов и катионов.**
- 4. Субстраты транспортеров органических анионов и катионов.**
- 5. Роль гликопротеина-P.**

**Роль полиморфных вариантов генов,
кодирующих транспортеры
лекарственных средств, в
фармакологическом ответе.**

Гликопротеин-Р

**Гликопротеин-Р, являющийся
продуктом гена MDR1, представляет
собой АТФ-зависимый насос,
локализованный на
цитоплазматических мембранах
различных клеток и осуществляющий
выброс во внеклеточное пространство
различных лекарственных средств.
Механизм функционирования
гликопротеина-Р представлен на рис. 1.**



Гликопротеин-Р изначально изучался в опухолевых клетках как механизм резистентности опухолей к цитостатикам.

Однако экспрессия гена гликопротеина-Р обнаружена и в нормальных тканях организма человека. Гликопротеин-Р обнаружен в энтероцитах, гепатоцитах, клетках проксимальных почечных канальцев, и эндотелиоцитах гистогематических барьеров (гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного).

-В кишечнике гликопротеин-Р выполняет роль своеобразного насоса, «выкачивающего» ЛС из клетки в просвет кишечника.

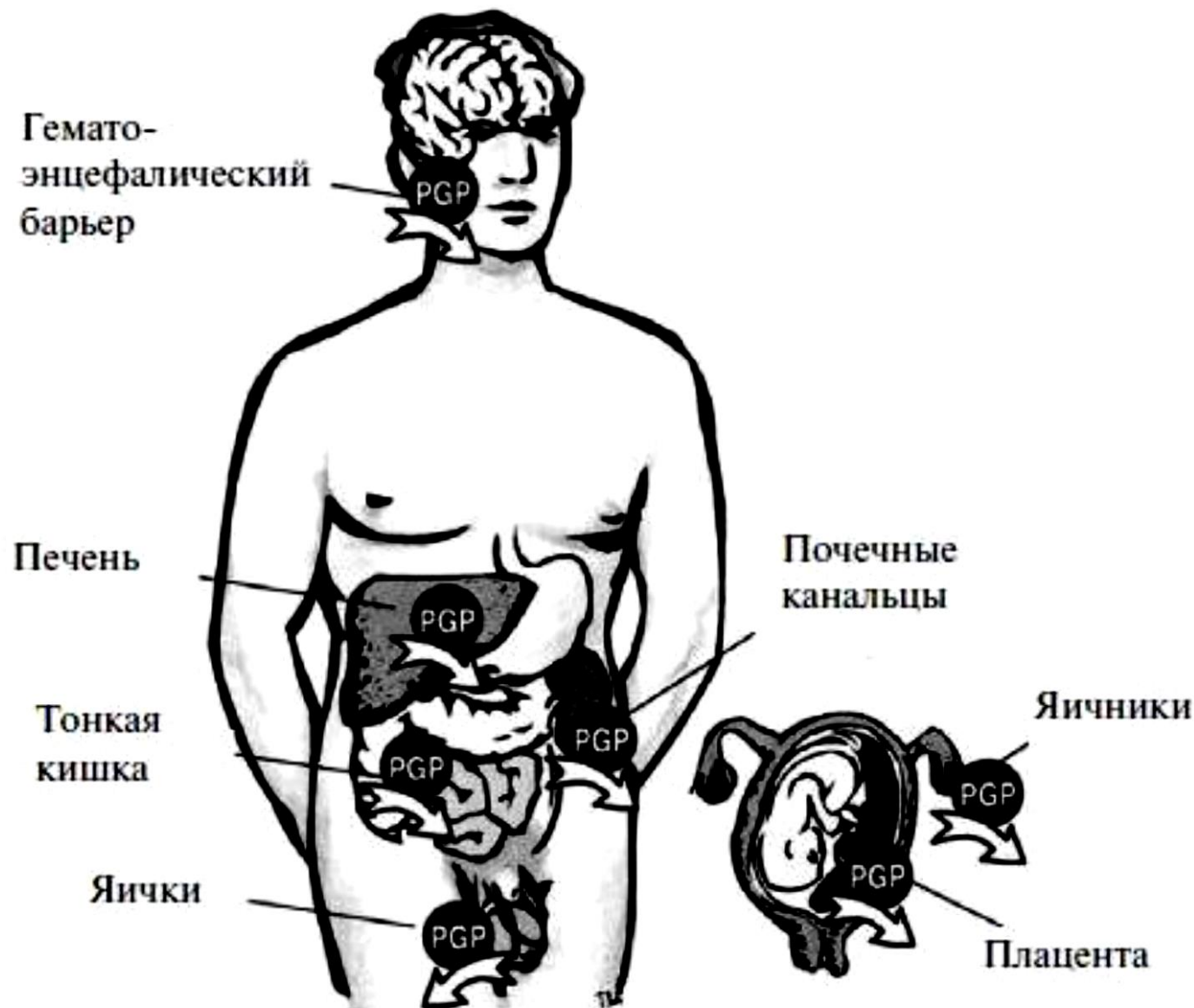
-Располагаясь в гепатоцитах, гликопротеин-Р способствует выведению ксенобиотиков в желчь.

-Гликопротеин-Р эпителия почечных канальцев участвует в активной секреции ксенобиотиков в мочу.

-Гликопротеин-Р эндотелиоцитов гистогематических барьеров препятствует проникновению ксенобиотиков в ЦНС, яичники, яички, через плаценту.

.

**Локализация
гликопротеина-P
(MDR1) в организме
человека (Marzolini с
соавт, 2004)
представлена на
рисунке 2.**



Таким образом, **гликопротеин-Р** является **адаптационным механизмом**, возникшим в процессе эволюции для защиты организма человека от ксенобиотиков: **основной функцией гликопротеина-Р является препятствие всасыванию ксенобиотиков**, а при их попадании в организм – скорейшее выведение.

Следует отметить, что содержание гликопротеина-Р значительно различаются у мужчин и женщин. Согласно некоторым исследованиям **экспрессия гена, кодирующего гликопротеин-Р (MDR1) у мужчин в 2,4 раза превышает женщин.** Ученные считают, что именно этот феномен лежит в основе половых различий в фармакокинетике ряда ЛС у мужчин и женщин.

Субстратами гликопротеина-Р являются ряд широко применяемых **ЛС**: сердечные гликозиды, блокаторы медленных кальциевых каналов, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, макролиды, некоторые цитостатики, противоретровирусные препараты и др.

Многие **ЛС-субстраты гликопротеина-Р**, одновременно являются субстратами **CYP3A4**.

Роль гликопротеина-Р в фармакокинетике ЛС хорошо изучена на моделях животных в качестве которых использовали «накаутных» мышей линии CF-1 с дефицитом гликопротеина-Р (mdr1).

Фармакокинетика ЛС-субстратов гликопротеина-Р (дигоксина, циклоспорина, винбластина) значительно изменена у «накаутных» мышей в виде более полного всасывания, угнетения выведения в желчь и мочу, повышения проникновения ЛС через гистогематические барьеры.

Подобные же изменения фармакокинетики **ЛС – субстратов гликопротеина-Р** наблюдаются в организме человека **при их совместном применении с ЛС, являющимися его ингибиторами** (верапамил, **хинидин**, кетоконазол, спиронолактон, карведилол и др.).

При этом отмечается увеличение концентрации ЛС-субстратов гликопротеина-Р (за счет более полного всасывания и замедления выведения), а, следовательно, **увеличивается и риск развития НЛР.**

Например, хинидин повышает концентрацию дигоксина в плазме, увеличивая риск дигиталисной интоксикации именно за счет угнетение активности гликопротеина-P.

Кроме того, есть данные, что **ингибиторы гликопротеина-P** способны повысить проницаемость гематоэнцефалического барьера для некоторых ЛС.

Так, показано, что тот же хинидин способствует проникновению лоперамида (субстрат гликопротеина-P) в ЦНС, при этом лоперамид вызывает, не характерные для него «морфиноподобные» эффекты.

У **гликопротеина-Р** имеются и **индукторы**, повышающие его активность, при этом отмечается снижение концентрации ЛС-субстратов гликопротеина-Р в плазме крови (за счет угнетения всасывания и ускорения выведения), а, следовательно, и недостаточная эффективность ЛС.

Ген, кодирующий гликопротеин-Р (**MDR1**) обладает **полиморфизмом**. В настоящее время активно изучается клиническое значение **4 аллельных вариантов**, представляющих собой однонуклеотидные замены (**single nucleotide polymorphism**).

Два из них (**G2677T** и **G2677A** в **21 экзоне**) являются структурными полиморфизмами т.е. приводят к изменениям в аминокислотной последовательности.

Полиморфизмы **C1236T** (в **12 экзоне**) и **C3435T** (в **26 экзоне**) локализованы в промоторной области гена MDR1 и приводят к изменению его экспрессии.

Как показали исследования последних лет, наибольшее клиническое значение имеет аллельный вариант **C3435T**, представляющий собой **замену в нуклеотидной последовательности в положении 3435 цитозина на ТИМИН.**

Частота аллельного варианта C3435T значительно варьирует в различных этнических группах.

В исследованиях *in vitro* было показано, что у индивидуумов с генотипом **ТТ** отмечается **снижение экспрессии гена MDR1** в 12-перстной кишке, в **CD56+** лейкоцитах, в почках.

Снижение экспрессии гена MDR1 в кишечнике и почках должно приводить к **снижению количества гликопротеина-Р** в этих органах, и, следовательно, к **более полному всасыванию и замедленному выведению ЛС-субстратов гликопротеина-Р.**

В результате, у индивидуумов с генотипом **ТТ** должны обнаруживаться **высокие концентрации ЛС-субстратов гликопротеина-Р** в плазме крови.

Так в исследовании **Hoffmeyer с соавт.** снижение экспрессии гена **MDR1** у пациентов с генотипом **ТТ**, сопровождалось высокими уровнями дигоксина в плазме крови.

Хотя существуют работы в которых **авторы не обнаружили различий в экспрессии гена MDR1** у лиц с генотипами **ТТ** и **СС** в тонкой кишке, костном мозге, плаценте, **CD56+** лейкоцитах и **CD34+** лейкоцитах.

В то же время **Nakamura с соавт.**, изучив экспрессию гена **MDR1** у 13 здоровых японцев, обнаружили, что **экспрессия гена MDR1 была не ниже, а выше у лиц с генотипом ТТ.**

Авторы предполагают, что **различия во влиянии полиморфизма C3435T на экспрессию гена MDR1** у лиц из различных этнических групп, можно объяснить дополнительным **влиянием** на экспрессию **продуктов других генов**.

Противоречивые результаты исследований влияния полиморфизма C3435T на экспрессию гена MDR1 в различных органах и тканях заставляют активно продолжать работу в этом направлении. Распространенность аллельного варианта C3435T широко варьирует в различных этнических группах.

Транспортеры органических анионов формируют суперсемейство Na^+ -независимых транспортных систем, осуществляющих транспорт через мембрану ряда ЛС и их метаболитов.

Они подразделяются на два семейства:

- **органических переносчиков анионов (ОАТ)** и
- **органических анион-транспортирующих полипептидов – (ОАТР).**

Суперсемейство **транспортеров органических катионов** представлено одним семейством – **органических переносчиков катионов (ОСТ).**

ОАТ, ОАТР, ОСТ обнаруживают в печени, почках, головном мозге и кишечнике, что позволяет им играть важную **роль во всасывании, распределении** и, самое главное – в **выведении ЛС.**

ОАТ и ОСТ играют наибольшую роль в активной секреции гидрофильных ЛС в проксимальных почечных канальцах в мочу, а ОАТР – в гепатоцитах в желчь.

Вопросы для контроля изучаемого материала:

- 1. Роль полиморфных вариантов генов, кодирующих транспортеры лекарственных средств, в фармакологическом ответе.**
- 2. Гликопротеин-P.**
- 3. Транспортеры органических анионов и катионов.**
- 4. Субстраты транспортеров органических анионов и катионов.**
- 5. Роль гликопротеина-P.**

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!