

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

Дисциплина «Фармакогенетика»

**Лекция 6. Роль полиморфных вариантов
генов, кодирующих ферменты I фазы
биотрансформации 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 ферменты I фазы биотрансформации лекарственных средств, в фармакологическом ответе.

Основные вопросы:

1. Роль полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты I фазы биотрансформации лекарственных средств, в фармакологическом ответе
2. Ферменты I фазы биотрансформации лекарственных средств.
3. Семейство цитохромов P450.
4. Ингибиторы и индукторы цитохрома P450.
5. Роль полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты I фазы биотрансформации лекарственных средств, в фармакологическом ответе.

Роль полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты I фазы биотрансформации лекарственных средств, в фармакологическом ответе

Семейство цитохромов P450. Цитохром P-450, в литературе часто обозначаемый CYP, представляет группу ферментов, осуществляющих не только метаболизм ЛС и других ксенобиотиков, но и участвующих в синтезе глюкокортикоидных гормонов, желчных кислот, простаноидов (тромбоксана A₂, простациклина I₂), холестерина.

Филогенетические исследования показали, что цитохромы P-450 появились в живых организмах около 3,5 млрд лет назад.

Семейство цитохромов P450. Цитохром P-450 является гемопротеином (содержит гем). Название цитохрома P-450 связано с особыми свойствами этого гемопротеина. В восстановленной форме цитохром P-450 связывает монооксид углерода с образованием комплекса с максимальным поглощением света при длине волны 450 нм.

Это свойство объясняют тем, что в геме цитохрома P-450 железо связано не только с атомами азота четырех лигандов (при этом образуя порфириновое кольцо).

Существуют также пятый и шестой лиганды (сверху и снизу кольца гема) – атом азота гистидина и атом серы цистеина, входящие в состав полипептидной цепи белковой части цитохрома P-450.

Наибольшее количество цитохрома Р-450 располагается в **гепатоцитах**. Однако цитохром Р-450 обнаруживают и в других органах: **в кишечнике, почках, легких, надпочечниках, головном мозге, коже, плаценте и миокарде**.

Важнейшее свойство цитохрома Р-450 – способность метаболизировать практически все известные химические соединения. Наиболее важная реакция – **гидроксилирование**.

Как уже указывалось, цитохромы Р-450 еще называют монооксигеназами, так как они включают один атом кислорода в субстрат, окисляя его, а один – в воду, в отличие от диоксигеназ, которые включают оба атома кислорода в субстрат.

Цитохром Р-450 имеет множество изоформ – изоферментов.

В настоящее время выделено более 1000 изоферментов цитохрома Р-450. Изоферменты цитохрома Р-450, по классификации Nebert (1987), принято разделять по близости (гомологии) нуклеотид/аминокислотной последовательности на семейства.

В свою очередь, семейства подразделяют на подсемейства.

Для фармакогенетики особенно важны **шесть генов (CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4)**, поскольку кодируемые ими **шесть ферментов отвечают за I фазу метаболизма у более 90% всех** обычно используемых лекарственных средств.

Только **CYP3A4** включен в метаболизм **свыше 40% всех лекарств**, используемых в клинической медицине. Кроме того, многие гены CYP очень полиморфны, с аллелями, имеющими функциональные последствия для реакции на лекарственную терапию.

Аллели CYP могут приводить к отсутствию, уменьшению или повышению активности фермента, влияя на скорость метаболизма многих лекарственных средств.

Например, CYP2D6 — первичный цитохром в I фазе метаболизма активен более чем для 70 разных лекарств.

Описаны 26 аллелей в гене CYP2D6, влияющие на его активность, понижая, устраняя или повышая ее.

Миссенс-мутации уменьшают активность этих цитохромов; аллели, при которых активность отсутствует полностью, вызваны мутациями сайта сплайсинга или сдвига рамки считывания.

В отличие от них, аллель CYP2D6*1XN представляет серию копий числового полиморфизма аллелей, когда ген CYP2D присутствует в трех, четырех и более копий в одной хромосоме.

Миссенс-мутации

Как и следовало ожидать, копии приводят к высокой активности фермента.

Существует больше десятка аллелей, не влияющих на функцию белка и считающихся диким типом.

Различные комбинации четырех классов аллелей приводят к количественным различиям метаболической активности, хотя некоторые комбинации встречаются очень редко и недостаточно изучены.

Миссенс-мутации

Обычно выделяют три основных фенотипа: **с нормальным, сниженным и быстрым метаболизмом.**

Индивидуумы **со сниженным метаболизмом** имеют явный риск накопления токсичного уровня лекарств.

При быстром метаболизме есть риск недостаточного эффекта при использовании обычных доз, неадекватных для поддержания терапевтического уровня препарата в крови.

Изменения ферментов цитохромов P450 важны не только для детоксикации лекарственных средств, они также участвуют в активации некоторых препаратов.

Частота многих аллелей цитохромов Р450 различается в разных популяциях.

Например, фенотип с медленным метаболизмом **CYP2D6** присутствует у 1 из 14 европеоидов, редко встречается у монголоидов и практически отсутствует у американских индейцев.

Аналогичным образом аллели с медленным метаболизмом гена **CYP2C19** имеют выраженную этническую изменчивость, составляя 3% у европеоидов и почти 16% у всех монголоидов, имеющих медленный метаболизм.

Дигидропиримидин дегидрогеназа (ДПДГ).

Позже было показано, что низкая активность ДПДГ наследуется по **аутосомно-рецессивному** типу.

У пациентов с низкой активностью ДПДГ отмечается удлинённый период полувыведения **фторурацила** (до 160 мин, при нормальном периоде полувыведения 8-22 мин).

Есть четкая закономерность: **чем ниже активность ДПДГ, тем тяжелее побочные эффекты** (нейротоксичность, кардиотоксичность) фторурацила.

Дигидропиримидин дегидрогеназа (ДПДГ).

Генетические исследования позволили выявить ряд **мутаций гена *DPYD***, который кодирует данный белок, ответственных за сниженную активность этого фермента, а следовательно, и за повышенную чувствительность к фторурацилу.

Наиболее распространенными мутациями оказались **делеция в 165-м положении, замена гуанина на аденин в 14-м положении и сочетание этих двух мутаций.**

Дигидропиримидин дегидрогеназа (ДПДГ).

На сегодняшний день распространенность **гомозигот по мутантным аллелям гена ДПДГ** известна только среди японцев и составляет 1 на 10 000.

Однако следует отметить, что повышенная чувствительность к фторурацилу, отмечается **не только у гомозигот, но и у гетерозигот по мутантным аллелям гена ДПДГ.**

ДПДГ можно считать **ферментом, обладающим генетическим полиморфизмом.** Современные представления о генетическом полиморфизме ДПДГ позволяют рекомендовать **внедрение генотипирования по гену DPYD** в генетическую практику.

Параоксоназа.

Параоксоназа – фермент из группы арилэстераз.

Свое название фермент приобрел из-за способности метаболизировать параоксон, антихолинэстеразный препарат, применяемый местно **при глаукоме.**

Кроме параоксона, параоксоназа инактивирует путем эфирного гидролиза такие ксенобиотики, как фосфорорганические соединения, органофосфаты, карбаматы, эфиры уксусной кислоты.

Параоксоназа.

Носители **мутации p.Gln192Arg**, особенно гомозиготы, более **чувствительны** в отношении фосфорорганических соединений.

Распространенность гомозигот по этой мутации среди испанского населения составляет 16%, среди североевропейского населения – 9%.

Наибольшая распространенность этой мутации зафиксирована **в Японии** и составляет **41,4%**. Именно это обстоятельство явилось причиной больших жертв **при применении зарины во время террористического акта в Токийском метро в 1995 г.**

Бутирилхолинэстераза.

Физиологическая функция бутирилхолинэстеразы – гидролиз ацетилхолина.

Кроме того, бутирилхолинэстераза катализирует реакцию гидролиза деполяризующего миорелаксанта суксаметония.

Суксаметония йодид широко применяется в анестезиологии.

С начала 50-х годов появились сообщения о повышенной чувствительности к суксаметонию, которая обусловлена сниженной активностью бутирилхолинэстеразы.

Бутирилхолинэстераза.

Бутирилхолинэстеразу со сниженной активностью в литературе часто называют **атипичной псевдохолинэстеразой**.

Еще в 50-е годы XX в. были описаны случаи продолжительной остановки дыхания (**апноэ**) при применении **суксаметония**: вместо 2-3 мин апноэ у лиц с парадоксальной реакцией продолжалось **два часа и более**.

S-метилтрансфераза.

Тиопурин S-метилтрансфераза (TPMT) – фермент, который катализирует реакцию S-метилирования производных тиопурина.

Это основной путь метаболизма цитостатиков из группы антагонистов пурина: меркаптопурина, тиогуанина, азатиоприна.

S-метилтрансфераза.

Чем меньше активность TPMT, тем больше концентрации 6TGN в плазме крови и тем более выражены побочные эффекты меркаптопурина.

Низкая активность TPMT наследуется по аутосомно-рецессивному типу, при этом гомозиготы проявляют низкую активность TPMT, а гетерозиготы – промежуточную.

Алкогольдегидрогеназа.

Фермент экспрессируется в печени в двух формах: **ALDH-1 (цитозольная)** и **ALDH-2 (митохондриальная)**.

С генетической точки зрения **лучше изучен ген ALDH-2, мутации в котором ведут к алкогольной интоксикации.** Фермент ALDH-2 вовлечен в патогенез различных злокачественных новообразований, связанных со злоупотреблением алкоголем.

Распространенность мутантных форм ALDH-2 очень высокая среди населения монголоидной расы (до 50%). Молекулярно-генетическая диагностика гетеро- и гомозигот по патологическим мутациям возможна.

Вопросы для контроля изучаемого материала:

- 1. Роль полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты I фазы биотрансформации лекарственных средств, в фармакологическом ответе**
- 2. Ферменты I фазы биотрансформации лекарственных средств.**
- 3. Семейство цитохромов P450.**
- 4. Ингибиторы и индукторы цитохрома P450.**
- 5. Роль полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты I фазы биотрансформации лекарственных средств, в фармакологическом ответе.**

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.