

# Генетика человека

## Лекция 10.

**Наследственно обусловленные  
патологические реакции на действие  
внешних факторов. Фармакогенетика.  
Экогенетика**

**Ловинская Анна Владимировна,**

**PhD, кафедра молекулярной  
биологии и генетики**

# Эффекты факторов окружающей среды

При воздействии повреждающих или новых факторов окружающей среды на человека могут наблюдаться следующие эффекты:

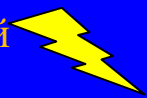
- 1) изменения наследственных структур (индуцированный мутационный процесс);
- 2) патологические проявления (болезни, изменения приспособленности) экспрессии генов на специфические факторы среды;
- 3) изменения генофонда популяций в результате нарушения генетического равновесия между основными популяционными процессами (мутационный процесс, отбор, миграция, дрейф генов).



# Индукцированный мутационный процесс

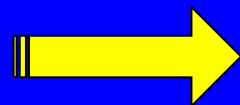
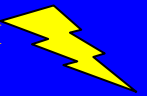
Мутационный процесс - одна из существенных характеристик человека как биологического вида. Постоянный, оптимальный для человека уровень мутационного процесса, однако, может повышаться под влиянием многих физических, химических и биологических факторов.

отрицательный  
фактор ОС  
зародышевые клетки



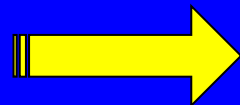
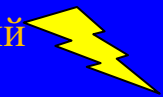
повышение частоты наследственной патологии

отрицательный  
фактор ОС  
клетки эмбриона и плода



снижение приспособленности будущего ребенка, повышение частоты врожденных пороков развития, гибель эмбриона или плода, внутриутробная задержка роста

отрицательный  
фактор ОС  
соматические клетки



повышение частоты возникновения злокачественных новообразований, нарушение иммунитета, преждевременное старение

В целом биологическую и медицинскую значимость последствий мутационного процесса у человека на современном этапе надо рассматривать по показателям мутагенеза, канцерогенеза и тератогенеза.

# Проблема мутагенеза

- загрязненность окружающей среды в целом увеличивается со сравнительно быстрым изменением спектра факторов;
- комплексное воздействие многочисленных химических и радиационных загрязнителей дает суммарный эффект, превышающий допустимые уровни;
- в среде обитания человека все чаще появляются факторы с длительной устойчивостью (диоксины, радионуклиды);
- современное жилище с его полимерной и пластмассовой «начинкой» может быть источником мутагенных, тератогенных и канцерогенных влияний;
- мутационный процесс усиливают стресс и широчайшее распространение психоактивных веществ (курение, наркотики).



# Экогенетика

- Концепция экогенетики обуславливает необходимость изучения действия внешних факторов (особенно новых) с целью выявления наследственно обусловленных патологических реакций.
- Это будет основой создания адаптивной среды для каждого человека (подбор индивидуальной диеты и климата, исключение отравления лекарствами, обоснование профессионального отбора и т.д.), чтобы предотвратить преждевременную смерть, инвалидизацию, госпитализацию.
- Все болезни мультифакториальной природы можно рассматривать как примеры экогенетики человека, потому что их развитие становится результатом взаимодействия генов предрасположенности и факторов внешней среды.

# Патологические проявления экспрессии генов

- Примерно 25%, т.е. около 10 000 генов, детерминирующих антигенную, ферментативную, рецепторную системы и другие элементы молекулярно-биохимической конституции человека, представлены в виде полиморфных систем - 2 аллеля и более, следовательно, число индивидуальных вариаций генотипов может быть  $2^{10\ 000}$ .
- Многочисленные вариации в ферментных системах, транспортных белках, антигенах и рецепторах клетки обуславливают индивидуальные особенности метаболизма химических веществ, реакций на биологические агенты или физические факторы.



# Фармакогенетика

- Фармакогенетика – исследования различий в ответе на лекарства из-за различных аллелей в генах, влияющих на метаболизм, эффективность и токсичность лекарств.
- Фармакогенетика определяет индивидуальные различия в ответе на лекарства по двум механизмам:
  - ✓ изменения в фармакокинетике – скорости, с которой организм поглощает, транспортирует, метаболизирует или выделяет лекарственные средства или их метаболиты;
  - ✓ изменения в фармакодинамике лекарств – генетические причины переменчивого ответа на лекарство из-за аллельной изменчивости в достижении целевых объектов воздействия лекарственных средств (рецепторов, ферментов, метаболических путей).



## Ацетилсалициловая кислота

### Побочные эффекты

- Желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диспепсия).
- Кровотечения (тяжёлые до 1-2% случаев).
- Реже встречаются аллергические реакции, бронхоспазм,
- Метаболический алкалоз,
- Нарушение функции печени и почек,
- Синдром Рея у детей,
- Обострение подагры, учащение приступов вазоспастической стенокардии,
- Головокружение, головную боль, сыпь,
- Отеки и повышение АД

# Фармакогенетика

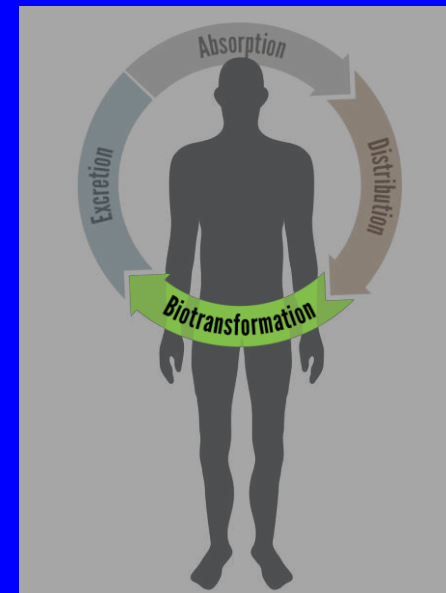
- Эффективность фармакотерапии зависит от особенностей фармакокинетических и фармакодинамических процессов, значительная часть которых является генетически обусловленной





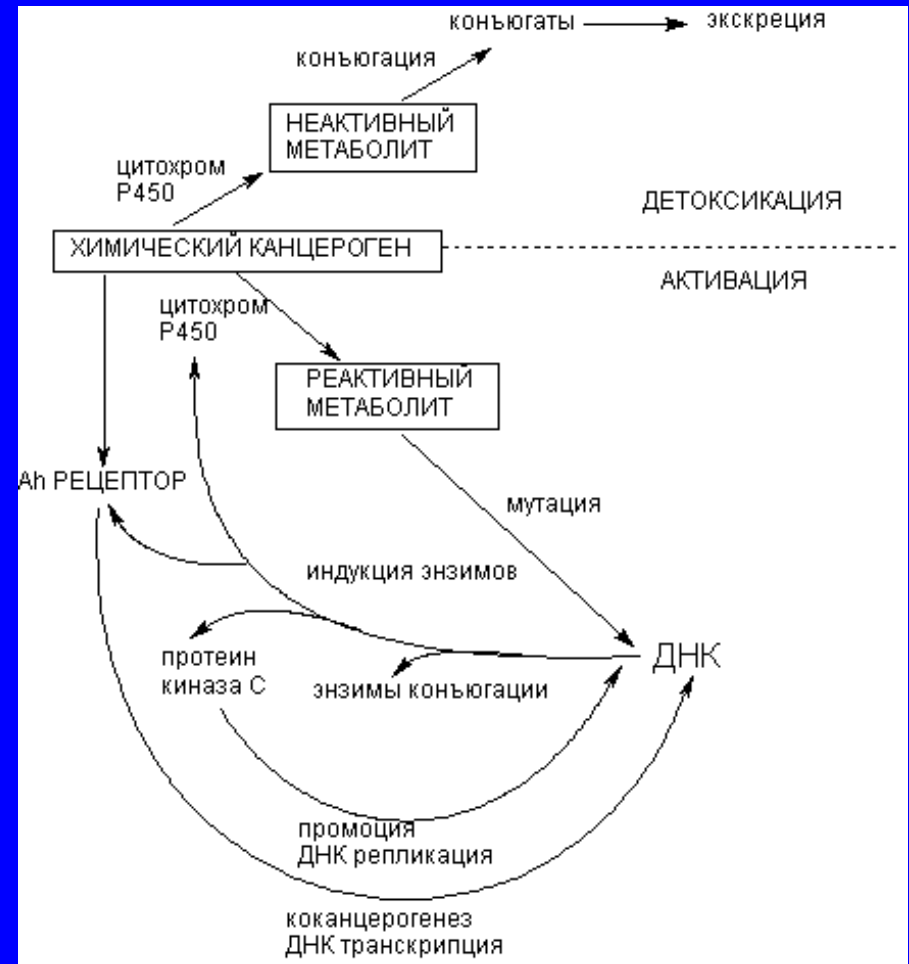
# Биотрансформация

- Биотрансформация - это процесс, посредством которого вещество переходит из одного химического вещества в другое (трансформируется) в результате химической реакции внутри организма.
- Биотрансформация жизненно важна для выживания, поскольку она преобразует поглощенные питательные вещества (пищу, кислород и т.д.) в вещества, необходимые для нормального функционирования организма. Для некоторых фармацевтических препаратов при биотрансформации формируются метаболиты, которые являются терапевтическим.
- Биотрансформация также служит важным защитным механизмом, поскольку токсичные ксенобиотики и отходы жизнедеятельности организма преобразуются в менее вредные вещества и вещества, которые могут выводиться из организма.



# Биотрансформация

- **Детоксикация** происходит, когда в результате биотрансформации образуются метаболиты с меньшей токсичностью.
- **Биоактивация** - это процесс биотрансформации, при котором метаболиты более токсичны, чем исходное вещество (промутагены, проканцерогены).

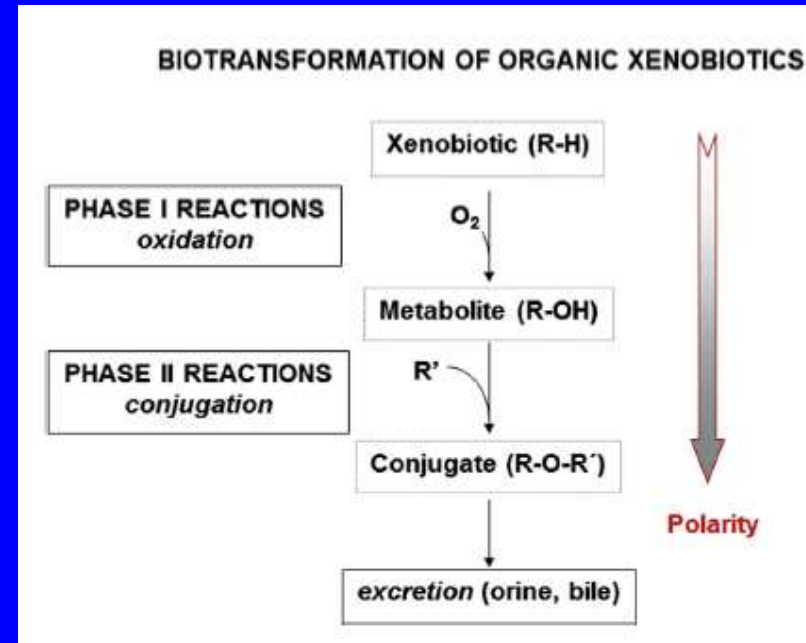


# Биотрансформация

Реакции фазы I превращают гидрофобные химические вещества в более полярные продукты посредством окисления, гидролиза, восстановления или аналогичных реакций.

Процессы фазы II включают реакции конъюгации, которые добавляют полярные функциональные группы, такие как глюкоза или сульфат, к продуктам фазы I, чтобы получить еще более полярные метаболиты, которые затем могут вывестись из организма.

Риск развития патологии или генотоксических эффектов наибольший при высокой активности фазы I и низкой активности фазы II



# Биотрансформация

Печень является наиболее важным органом биотрансформации из-за высокой концентрации ферментов, катализирующих реакции

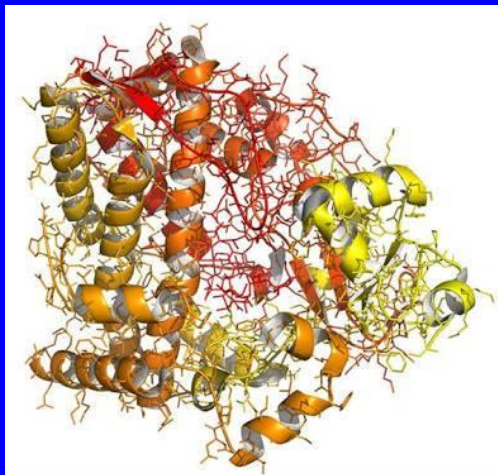
Порядок метаболизирующих органов:  
Печень > Легкие > Почки > Кишечник > Плацента > Надпочечники > Кожа



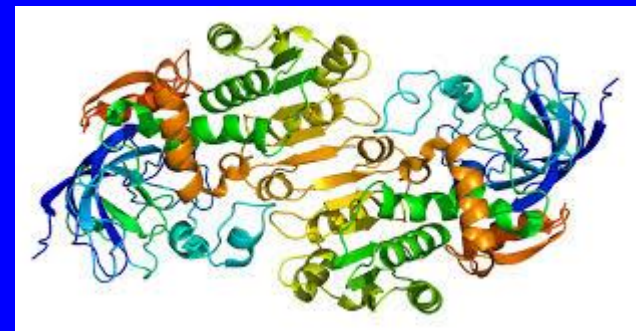
# Фаза I биотрансформации

Реакции фазы I включают различные виды окисления (гидроксилирование, эпоксицирование, деалкилирование, десульфурацию), гидролиза или восстановления. Эти реакции катализируются, в основном, ферментами, называемыми монооксигеназами цитохрома P450 (монооксигеназа CYP, CYP).

Индуцированная активность ферментов детоксикации используется в качестве биомаркеров химического загрязнения.



CYP450



Алкогольдегидрогеназа

# Фаза I биотрансформации

Энзимы и реакции	Вещества	Энзимы и реакции	Вещества
<b>Цитохром P-450:</b>		<b>Флавиносодержащие монооксигеназы:</b>	
- N-, O-, S-деалкилирование	Этилморфин, метилмеркаптан	- N-, S-, P-окисление	Никотин, тиомочевина
- N-, S-, P-окисление	Тиобензамил, 2-ацетиламинофторид	- десульфурация	
-десульфурация	Паратион, сероуглерод	<b>Алкогольдегидрогеназа:</b>	
- дегалогенирование	CCl <sub>4</sub> , хлороформ	- окисление	Метанол, этанол, гликоли
- нитро-восстановление	нитробензол	- восстановление	Альдегиды, кетоны
<b>Простогландинсинтетаза:</b>		<b>Альдегиддегидрогеназа:</b>	
- дегидрирование	Ацетаминофен	- окисление	Альдегиды
- N-деалкилирование	Диметиланилин	<b>Эстеразы, амидазы:</b>	
- эпоксид/гидроксилирование	Бенз(а)пирен	- гидролиз	Зарин
- окисление	Билирубин	<b>Эпоксидгидролазы:</b>	
		- гидролиз	Ареноксины

## Фаза II биотрансформация

По завершении реакции фазы I полученный новый промежуточный метаболит содержит химически активную группу (например, гидроксил (-OH); амино (-NH<sub>2</sub>); или карбокс (-COOH)), которые не обладают достаточными гидрофильными свойствами, позволяющими выводиться из организма. Эти метаболиты должны подвергнуться дополнительной биотрансформации, называемой реакцией фазы II.

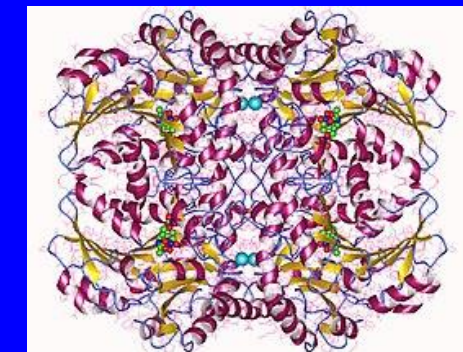
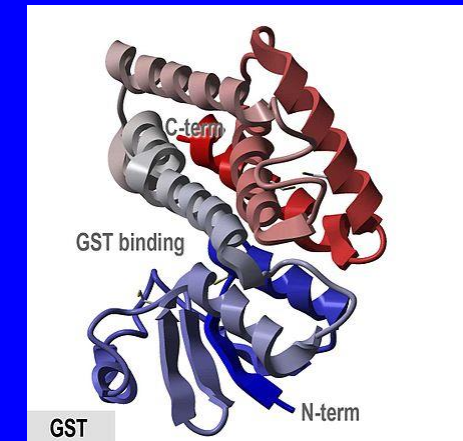
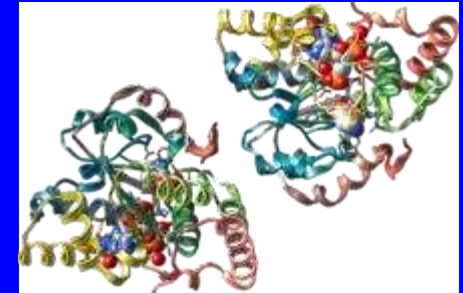
Реакции фазы II называются реакциями конъюгации. В результате этих реакций образуется конъюгированный метаболит, который более растворим в воде, чем исходный токсикант или метаболит фазы I. В большинстве случаев гидрофильный метаболит II фазы может быть легко выведен из организма.

Наиболее распространенными эндогенными метаболитами, используемыми в реакциях фазы II, являются глюкуроновая кислота, сульфат и глутатион. Глюкуроновая кислота и сульфат проявляют большее сродство к гидроксильным радикалам, тогда как глутатион часто конъюгируется с эпоксидными и кетоновыми группами.

# Фаза II биотрансформация

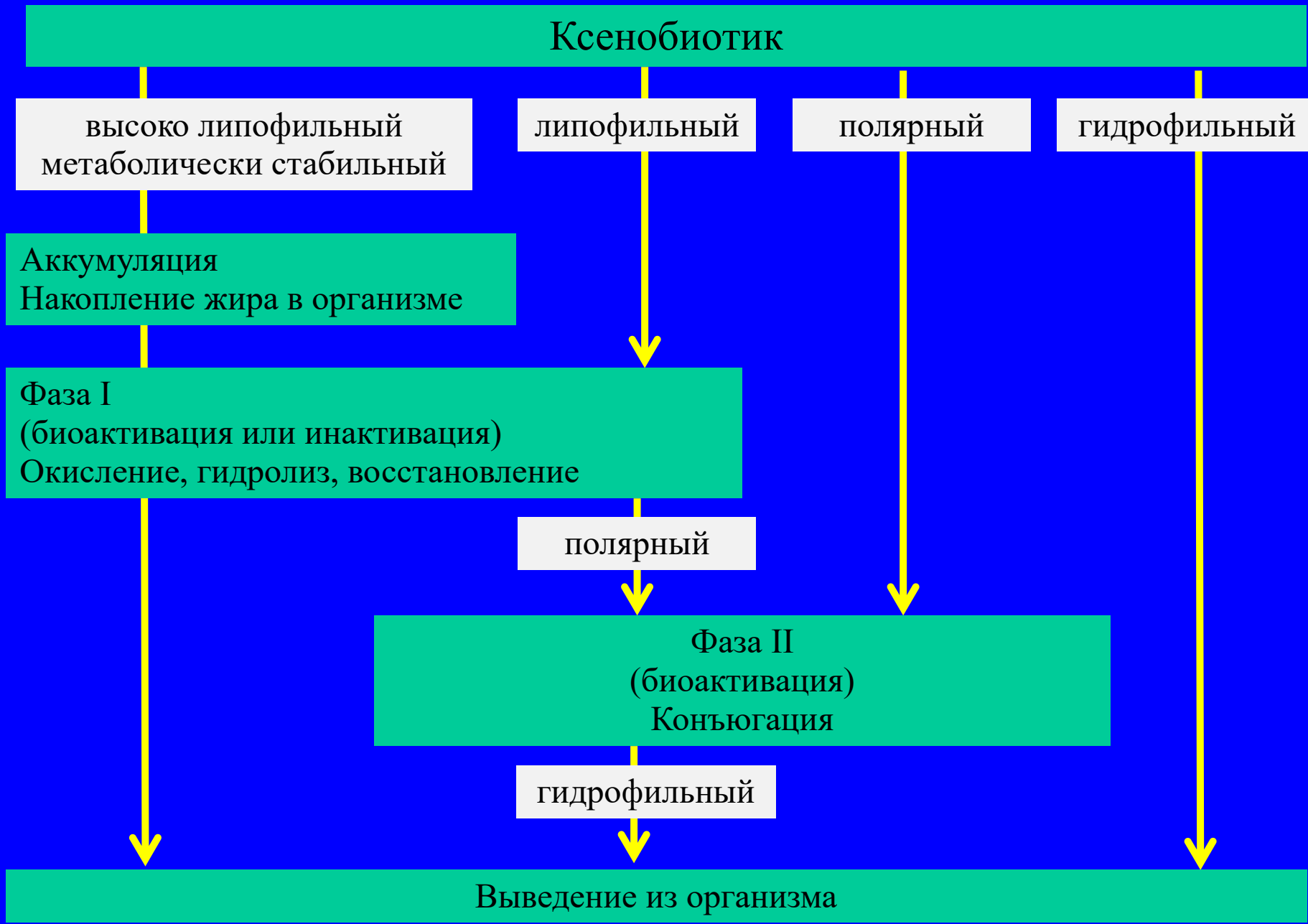
Ферменты фазы II биотрансформации:

- энзимы, формирующие эфирные или амидные связи с промежуточными метаболитами:
  - ✓ ацетил КоА: амин N-ацетилтрансфераза;
  - ✓ сульфотрансфераза;
  - ✓ УДФ-глюкоронозилтрансфераза;
- энзимы, активирующие конъюгацию веществ с глутатионом:
  - ✓ глутатион S-трансферазы
- энзимы, активирующие конъюгацию веществ с цистеином:
  - ✓ цистеин-конъюгирующие  $\beta$ -лиазы

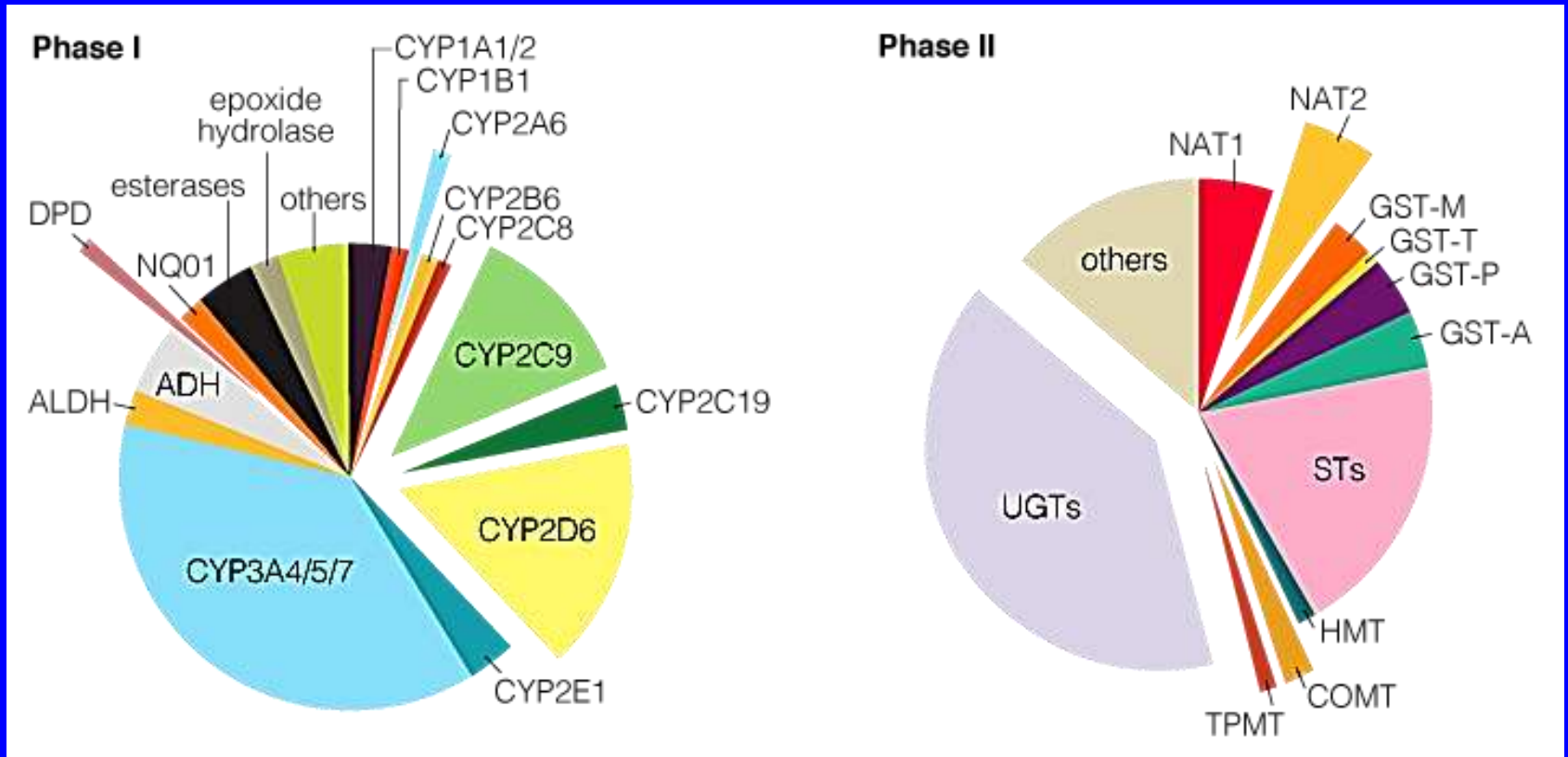




# Биотрансформация



# Ферменты



- ✓ CYP - цитохром
- ✓ ADH - алкогольдегидрогеназа
- ✓ ALDH - альдегиддегидрогеназа:
- ✓ DPD—дигидропиримидин дегидрогеназа
- ✓ NQ – нафтохинон
- ✓ UGT - 5'- дифосфо-глюкуронозил-трансфераза

- ✓ GST – глутатион S-трансфераза
- ✓ ST - сульфотрансфераза
- ✓ NAT - N-ацетилтрансфераза
- ✓ COMT- катехол-O-метилтрансфераза
- ✓ HMT—гистамин N-метилтрансфераза
- ✓ TPMT - Тиопуринметилтрансфераза

*Спасибо за внимание!*