

Тема: Основы фармакогенетики

План лекции:

1. Экология, определение.
2. Экосистемы, определение, этапы развития.
3. Загрязнение, загрязнители.
4. Влияние загрязнения окружающей среды на генетическое здоровье населения.
5. Значение фармакогенетики в современной медицине и фармации.
6. Генетический контроль метаболизма лекарственных препаратов.
7. Наследственные болезни и состояния, провоцируемые приемом лекарственных препаратов.

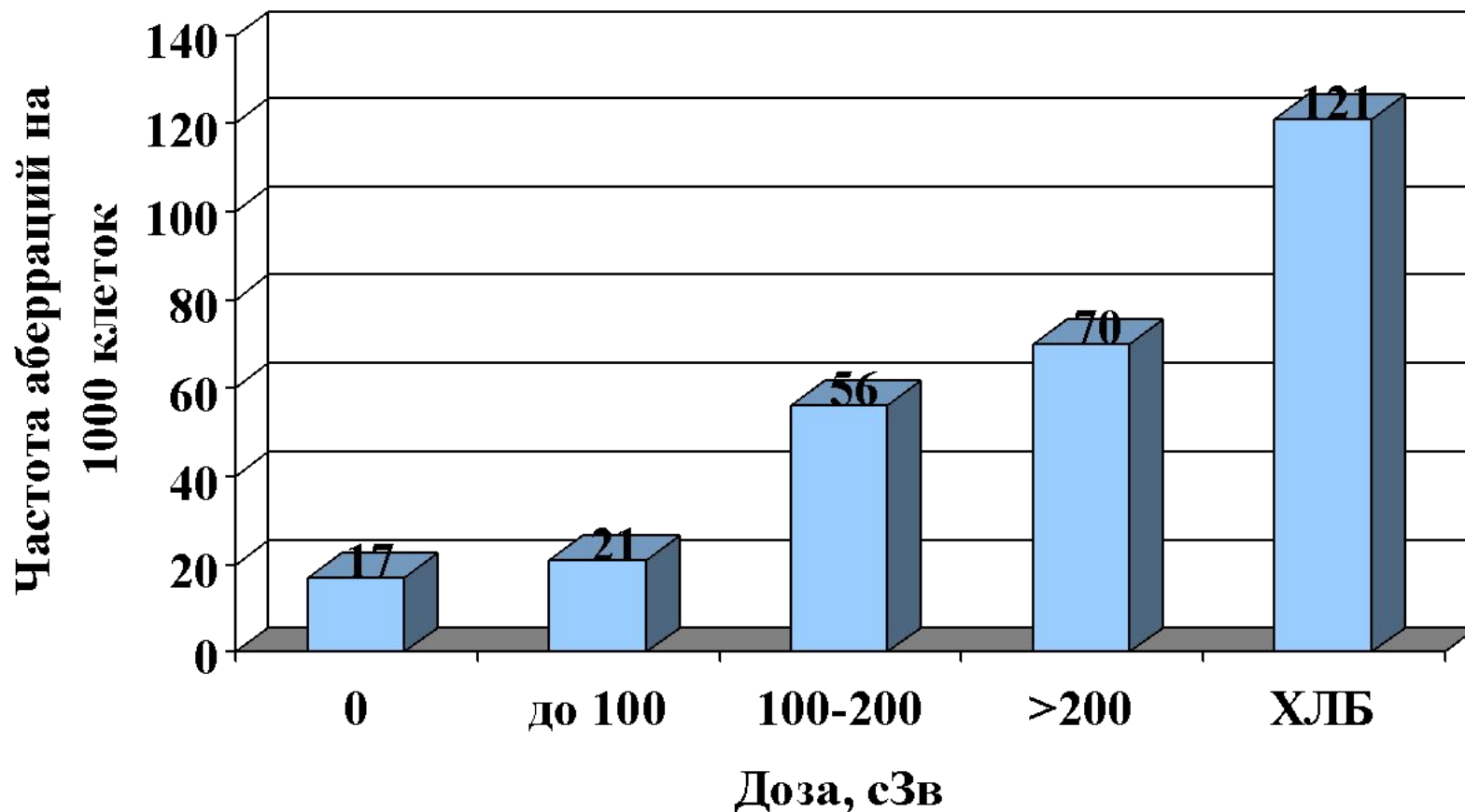
Основные производственные загрязнители

Загрязнитель	Основные источники загрязнения	Количество контактирующих
Асбестовые волокна	Асбест-добывающее и другие про-ва	27 500 000
Каменноугольная пыль	Добыча и транспортировка каменного угля	400 000
Древесная пыль	Деревообрабатывающая про-сть	600 000
Дизельные выхлопы	Транспорт, различного рода про-ва	1 350 000
Акриламид	Химическое производство	11 000
Мышьяк	Стекловаренное и химическое про-во	55 000
Бензол	Нефтеперегонное производство	238 000
Этилен-оксид	Химическое и лабораторное про-во	270 000
Формальдегид	Производство резины и другие про-ва	1 500 000
Пропилен-оксид	Химическое про-во и про-во крахмала	421 000
Стирен	Полимерное и химическое производство	1 000 000
Толуол	Производство бензина и другие про-ва	1 200 000
Винилхлорид	Производство пластмасс	1 000 000
ВСЕГО		Около 36 000 000

Основные источники пищевых мутагенов

- **ОБРАЗОВАНИЕ МУТАГЕНОВ ПРИ ТЕРМИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКЕ
ИЛИ ХРАНЕНИИ ПИЩИ**
- **ЗАГРЯЗНЕНИЕ ПИЩИ МУТАГЕНАМИ ИЗ ВНЕШНИХ ИСТОЧНИКОВ**
- **МУТАГЕНЫ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**
- **ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ**

Отдаленные цитогенетические эффекты хронического облучения населения Южного Урала (асимметричные обмены – индикаторы радиационных повреждений)



Повторная оценка мутагенных эффектов ионизирующих излучений в Хиросиме и Нагасаки (% от общего числа)

Тип патологии	Доза облучения, сЗв		Р
	0	100 и более	
Неблагоприятный исход беременности	4,74	5,31	0,19
Врожденные пороки развития	1,09	1,51	0,048
Мертворождения	1,54	1,49	0,85
Младенческая смертность	2,19	2,44	0,42
Смертность в первом поколении	6,45	6,56	0,76

Генетические последствия радиоактивных выбросов в Уральском регионе (по расчетам UNSCEAR)

Популяционная генетическая доза (будет реализована за 30 лет)	489 964 сЗв/чел
Средняя гонадная доза на супружескую пару	4,5 сЗв
Ожидаемое число детей от облученного населения за 1 год	8734
Ожидаемое число детей с наследственными болезнями от облученного населения	142,98
Ожидаемое число детей с наследственными болезнями в такой же выборке	142,30
<i>Повышение за счет облучения</i>	<i>0,48 %</i>

Возможные генетические последствия от аварии на ЧАЭС (ликвидаторы, эвакуированные, жители «загрязненных» зон)

- Популяционная генетическая доза, реализуемая за 30 лет сЗв/чел $32,2 \times 10^6$
- Облученных в дозе 1 сЗв родителей человек 70 млн.
- Ожидаемое число детей в год 1 млн
- Ожидаемое число детей с наследственными заболеваниями спонтанной природы 16 300
- Число индуцированных радиацией случаев 34,8

Всего генетических последствий
от ЧАЭС в первых двух поколениях
(% к спонтанному уровню)

Контингент	Всего	Тяжелые формы
Беларусь	0,100	0,00240
Россия	0,056	0,00136
Украина	0,043	0,00100

Фармакологические средства защиты генома

1. Производные 2-меркаптобензимидазола (бемитил, афобазол)
2. Производные 1.4-бензодиазепина.(феназепам)
3. Производные 1,4-дигидропиридина.
4. Производные 3-оксипиридина (мексидол)
5. Производные и аналоги флуфеназина.
6. Производные фосфорной кислоты (диметилфосфон)
7. Производные оксопиримидина (ксимедон)
8. Индукторы интерферона (амиксин).
9. Производные байколината
10. Отдельные комплексы витаминов

Влияние витаминно-минеральных комплексов на устойчивость человека к мутагенным воздействиям

- Прием ВМК не влияет на спонтанное мутирование в лимфоцитах периферической крови человека
- Прием ВМК определенных количественных и качественных составов приводит к увеличению устойчивости клеток человека к действию химических мутагенов *in vitro*
- Защитный антимутагенный эффект развивается ко второй неделе приема ВМК
- У отдельных индивидуумов (около 10 %) прием некоторых ВМК вызывает атипичную комутагенную реакцию

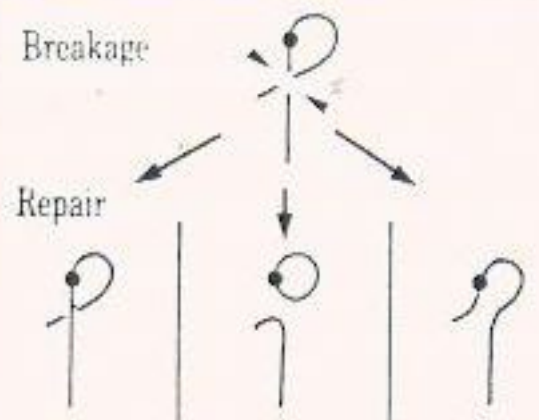
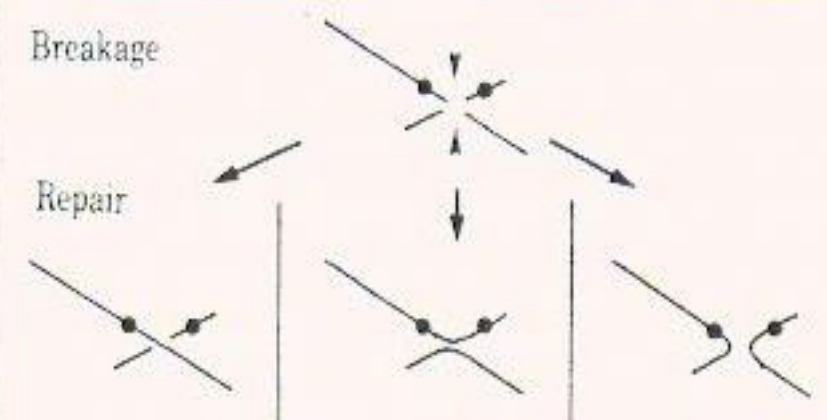
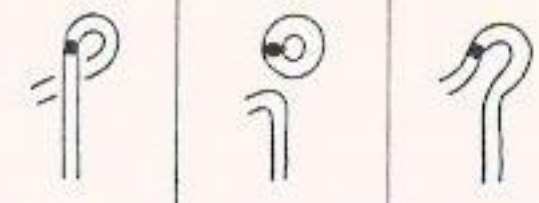
Cell cycle	Intra-chromosomal exchange			Inter-chromosomal exchange		
G_1 phase						
S phase						
Metaphase						
Aberration type	Normal	Ring chromosome plus fragment	Inversion	Normal	Dicentric chromosome plus fragment	Translocation

Figure 38. Types of radiation-induced chromosomal aberrations

Table 14 Chromosomal aberrations in bone marrow cells

Distance from hypocenter (m)	No. of cases	No. of cells observed	Chromosomal aberrations		
			No. of cells (%)	No. of cases (%)	No. of clones
0 ~ 500	21	1,195	257 (21.5)	19 (90.5)	7
501 ~ 1,000	19	918	129 (14.1)	10 (52.6)	7
1,001 ~ 1,500	28	556	1 (0.2)	1 (6.2)	0
1,501 ~ 2,000	23	728	0	0	0
2,001 ~ 3,000	23	737	3 (0.4)	1 (4.2)	0
Non-exposed	17	624	0	0	0

Table 15 Cytogenetic findings

Chromosome aberrations		Exposed	Controls
Number of examines	Males	3,914	3,682
	Females	4,408	4,294
	Total	8,322	7,976
A. Sex chromosome abnormalities			
Males	XYY	3 (0.77)	5 (1.36)
	XXY	7 (1.79)	9 (2.44)
	Mosaicism	1 (0.26)	—
	Others	1 (0.26)	2 (0.54)
Females	XXX	5 (1.13)	—
	Mosaicism	2 (0.45)	3 (0.70)
	Others	—	1 (0.23)
B. Autosomal structural rearrangements			
Reciprocal translocations (balanced)		7 (0.84)	13 (1.63)
D/D, D/G translocations (balanced)		10 (1.20)	6 (0.75)
Inversions (balanced)		1 (0.12)	6 (0.75)
Others (including unbalanced)		5 (0.60)	2 (0.25)
C. Autosomal trisomy			
21 trisomy		1 (0.12)	—
Total aberrations	43 (5.17)	51 (6.39)	

() Figures in parentheses indicate frequency per 1,000 examinees. However, the percentages for sex chromosome abnormalities apply only to the affected sex.

Наиболее распространенные, клинически значимые «медленные» мутантные аллели изофермента цитохрома P-450 2C19

Мутантный аллель	Изменение нуклеотидной последовательности гена	Изменение аминокислотной последовательности белка	Результат мутации
CYP2C19*2	Замена цитидилового нуклеотида на тимидиловый в 99-м положении; замена гуанилового нуклеотида на адениловый в 681-м положении	Нарушение сплайсинга	Отсутствие активности цитохрома 2C19
CYP2C19*3	Замена гуанилового нуклеотида на адениловый в 636-м положении; замена аденилового нуклеотида на цитидиловый в 1251-м положении	Формирование стоп-кодона	Отсутствие активности цитохрома 2C19
CYP2C19*4	Замена аденилового нуклеотида на цитидиловый в 1-м положении	Дефект инициаторного кодона	Отсутствие активности цитохрома 2C19
CYP2C19*5	Замена цитидилового нуклеотида на тимидиловый в 1297-м положении	Замена аргинина на триптофан в 443-м положении	Отсутствие активности цитохрома 2C19
CYP2C19*6	Замена гуанилового нуклеотида на адениловый в 395-м положении	Замена изолейцина на валин в 331-м положении	Отсутствие активности цитохрома 2C19
CYP2C19*8	Замена тимидилового нуклеотида на цитидиловый в 358-м положении	Замена триптофана на аргинин в 120-м положении	Отсутствие активности цитохрома 2C19

Литература:

1. Биология. Под ред. Ярыгина В.Н. М., 2001.
2. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М., 2006.
3. Генетика. Под ред. Иванова В.И. М., 2006.
4. Инге-Вечтомов С.Г. Генетика с основами селекции. М., 1989.
5. Муминов Т.А., Куандыков Е.У. Основы молекулярной биологии (курс лекций). Алматы, 2007.
6. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. М., 1990.

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Определение экологии.
2. Экологически обусловленные болезни человека.
3. Наследственные болезни и состояния, провоцируемые приемом лекарственных препаратов.
4. Генетический контроль метаболизма лекарственных препаратов.