

" Фармакогенетика рецепторных образований"

Оглавление

Введение:	3
1. Сигнальные механизмы	4
1) Липофильные сигнальные молекулы	4
2) G-белки	5
3) цГМФ	7
4) Другие вторичные посредники.....	8
2. Рецепторы	10
1) Рецепторы - ионные каналы.....	12
2) Внутриклеточные(ядерные) рецепторы	15
5) Рецепторы, сопряженные с G-белками	17
6) Рецепторы с тирозинкиназной активностью	17
3. Фармакогенетика и генетический полиморфизм.....	18
Заключение:	20
Список литературы:.....	22

Введение:

Организм взрослого человека состоит из огромного количества клеток, жизнедеятельность которых подчинена интересам всего организма как единого целого. Такая четко координированная работа достигается постоянным обменом информации между ними и осуществляется с помощью различных химических сигналов. Эти химические сигналы, выделяемые одними (управляющими) клетками, действуют на другие, снабженные специальными рецепторами, которые воспринимают данный сигнал. Такие клетки называют клетками-мишенями. Они воспринимают химический сигнал, обеспечивают его преобразование и передачу внутриклеточным структурам, отвечающим за формирование специфического ответа клетке-мишени.

По типу межклеточного действия эндокринные сигнальные молекулы делятся:

- на эндокринные молекулы (гормоны), вырабатываемые эндокринными железами (или клетками), они поступают в кровь и с ее током разносятся по организму;
- паракринные молекулы, вырабатываемые одним типом клеток и действуют на близлежащие (так действуют нейромедиаторы, факторы роста и цитокины);
- аутокринные молекулы, вырабатываемые в той же клетке, на которую действуют

1. Сигнальные механизмы

Важным условием восприятия клеткой эффекта сигнальной молекулы является наличие в ней рецепторов, которые осуществляют специфическое связывание сигнальных молекул и обеспечивают последующее преобразование их регуляторного сигнала. Гидрофобные сигнальные молекулы (стероиды, тироксин и NO) растворимы в липидах. Они могут проникнуть в клетку через липидный бислой, и поэтому их рецепторы локализованы внутри клетки. Гидрофильные сигнальные молекулы через липидный бислой не проникают. Они взаимодействуют со своими рецепторами, расположенными на наружной стороне плазматической мембраны.

1) Липофильные сигнальные молекулы

Наиболее хорошо изучен механизм действия глюкокортикоидов, которые регулируют экспрессию специфических генов клеток-мишеней на уровне инициации транскрипции. Глюкокортикоидные гормоны легко проходят через липидный бислой в цитоплазму клетки, где взаимодействуют со своими рецепторами. При отсутствии гормона глюкокортикоидный рецептор находится в неактивном состоянии в комплексе с белками теплового шока. При взаимодействии гормона с рецептором происходит образование гормон-рецепторного комплекса, которое приводит к диссоциации белков теплового шока и транспорту гормон-рецепторного комплекса в ядро.

В ядре ДНК-связывающий участок рецептора находит глюкокортикоид-чувствительный элемент ДНК и связывается с ним. Это приводит к изменению транскрипции генов, регулируемых глюкокортикоидами.

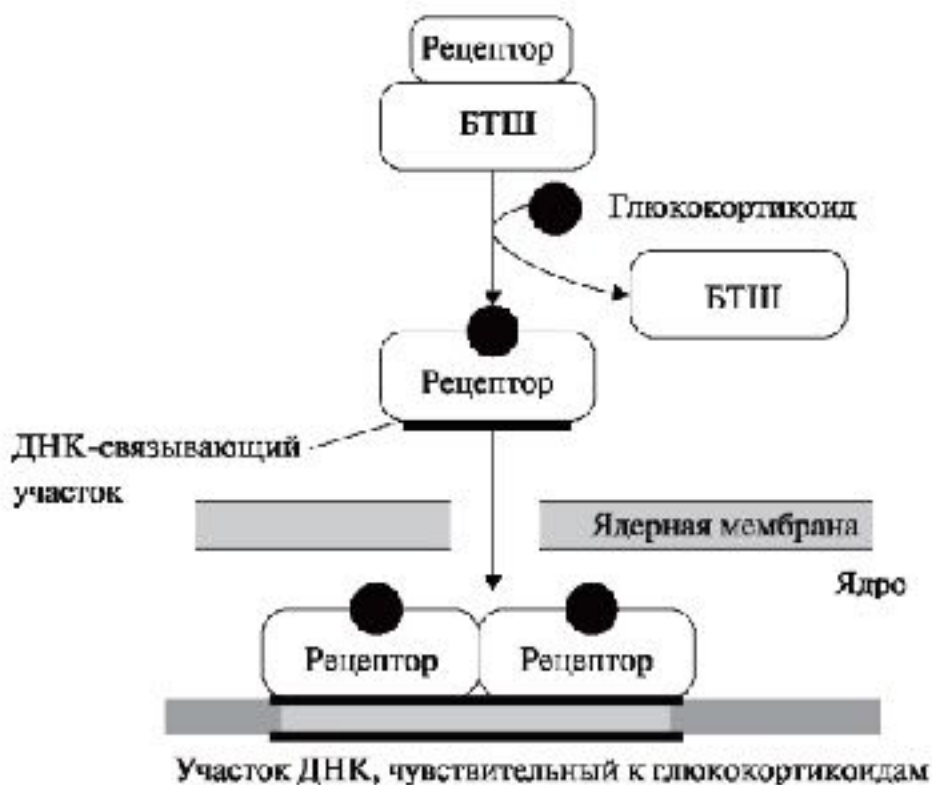


Рисунок: Схема действия липофильных сигнальных молекул

Большинство сигнальных молекул через липидный бислой не проникает, поэтому их действие осуществляется посредством взаимодействия со специфическими рецепторами, расположенными на наружной стороне плазматической мембраны. Это приводит к увеличению внутриклеточной концентрации вторичных посредников, наиболее известные из которых - цАМФ, цГМФ, ионы Ca^{2+} и инозитолтрифосфат.

2) G-белки

Многочисленные гормоны (первичные посредники), включая АКТГ, антидиуретический гормон, гонадотропины, тиреотропный гормон (ТТГ), глюкагон, катехоламины (адреналин/норадреналин) и другие сигнальные молекулы, используют в качестве вторичного посредника цАМФ. В клетке цАМФ образуется из АТФ под действием фермента аденилатциклазы, расположенного на внутренней стороне плазматической мембраны.

С цитоплазматической поверхностью белка-рецептора связан гуанин-нуклеотидсвязывающий белок, который называют G-белком. Он является

гетеротримером, состоящим из α -, β - и γ -субъединиц. При отсутствии гормона α -субъединица связана с ГДФ.

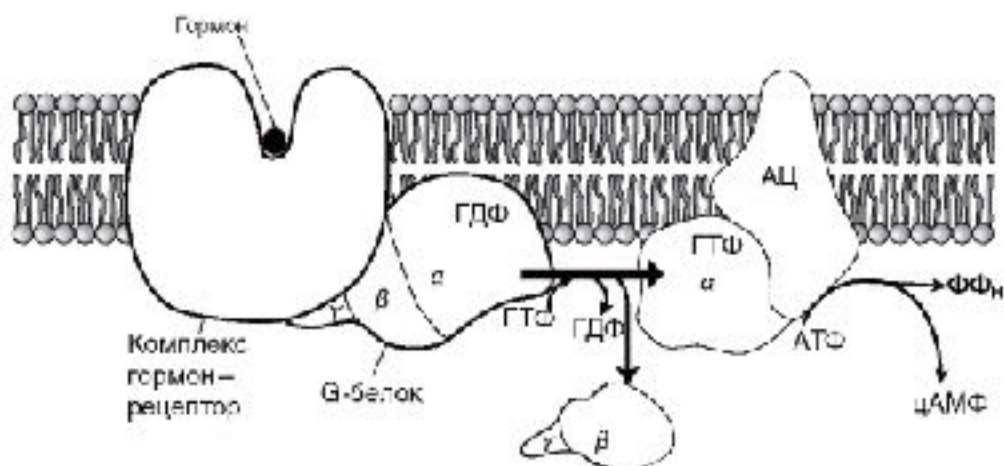


Рисунок: Передача сигнала аденилатциклазной системой

Образование гормон-рецепторного комплекса сопровождается конформационными изменениями цитоплазматического домена рецептора, которые влияют и на конформацию G-белка. Это приводит к тому, что в α -субъединице G-белка происходит обмен ГДФ на ГТФ, и от G-белка отсоединяется комплекс « α -субъединица-ГТФ», который связывается с молекулой аденилатциклазы и активирует ее. В результате увеличивается образование цАМФ. Поскольку G-белок увеличивает активность фермента, его обозначают с индексом «s» (первая буква от stimulatory) - Gs. Как и другие G-белки, он обладает ГТФазной активностью. В результате гидролиза ГТФ до ГДФ и Фн, который высвобождается, α -субъединица со связанным с ней ГДФ диссоциирует от аденилатциклазы и вновь образует гетеротримерный комплекс с β - и γ -субъединицами. При этом активность аденилатциклазы возвращается в исходное состояние. Образовавшийся комплекс «Gs-белок-ГДФ» вновь контактирует с рецептором. Если последний все еще связывает гормон, то весь описанный выше процесс повторяется. Таким образом, для продолжения синтеза цАМФ α -субъединица Gs-белка курсирует

от рецептора к ферменту и обратно. Одна молекула связанного с рецептором гормона может последовательно активировать несколько молекул Gs-белка, которые, в свою очередь, активируют ряд молекул аденилатциклазы.

3) цГМФ

Несколько сигнальных молекул взаимодействуют со своими рецепторами и приводят к образованию циклического гуанозин-3',5'-монофосфата (цГМФ), катализируемого ферментом гуанилатциклазой. В образовании цГМФ участвуют две рецепторные гуанилатциклазы. Одна из них представляет собой внутриклеточный каталитический домен рецепторов натрийуретических пептидов.

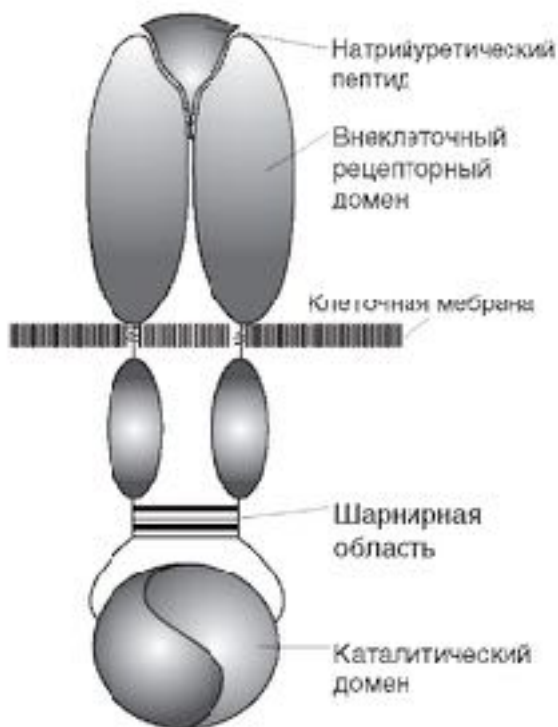


Рисунок: Структура рецептора натрийуретических пептидов

Связывание гормона с рецептором натрийуретических пептидов на наружной стороне плазматической мембраны приводит к изменению структуры рецепторного домена. Это, в свою очередь, вызывает изменение структуры остальных доменов, которое в конце концов передается

каталитическому домену и вызывает увеличение образования циклического гуанозин-3',5'-монофосфата из ГТФ. Образовавшийся цГМФ действует на цГМФ-зависимую протеинкиназу (ПКК), которая фосфорилирует различные белки-мишени, приводя к изменению функционального состояния клеток. Кроме действия на ПКК, цГМФ может регулировать активность ионных каналов, а также фосфодиэстераз, которые осуществляют биологическую деградацию циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) до 5'-АМФ и 5'-ГМФ.

Помимо мембраносвязанной гуанилатциклазы, в цитозоле многих клеток существует так называемая растворимая гуанилатциклаза, которая содержит гем в качестве простетической группы. Активатором этого фермента является NO. Эта хорошо растворимая в липидах молекула проходит сквозь липидный бислой и взаимодействует с гемом гуанилатциклазы, что приводит к активации фермента и увеличению выработки цГМФ.

4) Другие вторичные посредники

Связывание ряда сигнальных молекул со своими рецепторами плазматических мембран клеток, сопряженными с G-белками, приводит к активации регуляторных систем, в которых циклические нуклеотиды не участвуют. К таким посредникам относят инозитол-1,4,5-трисфосфат (ИФ3), диацилглицерол (ДАГ) и ионы кальция.

Вторичный посредник ИФ3 образуется в мембране из фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (ФИФ2). Связывание гормона с рецептором вызывает у особого G-белка, называемого также Gq-белком, обмен ГДФ на ГТФ. Комплекс «Gq-ГТФ» активирует мембраносвязанный фермент фосфолипазу С, который расщепляет ФИФ2 на ИФ3 и ДАГ.

Действие ИФ3 на ЭПР приводит к открытию лигандзависимых Ca²⁺-каналов в мембране ЭПР и высвобождение Ca²⁺. Таким образом,

взаимодействие гормона с рецептором, связанным с фосфоинозитидным каскадом, приводит к увеличению внутриклеточного ДАГ и Ca^{2+} .

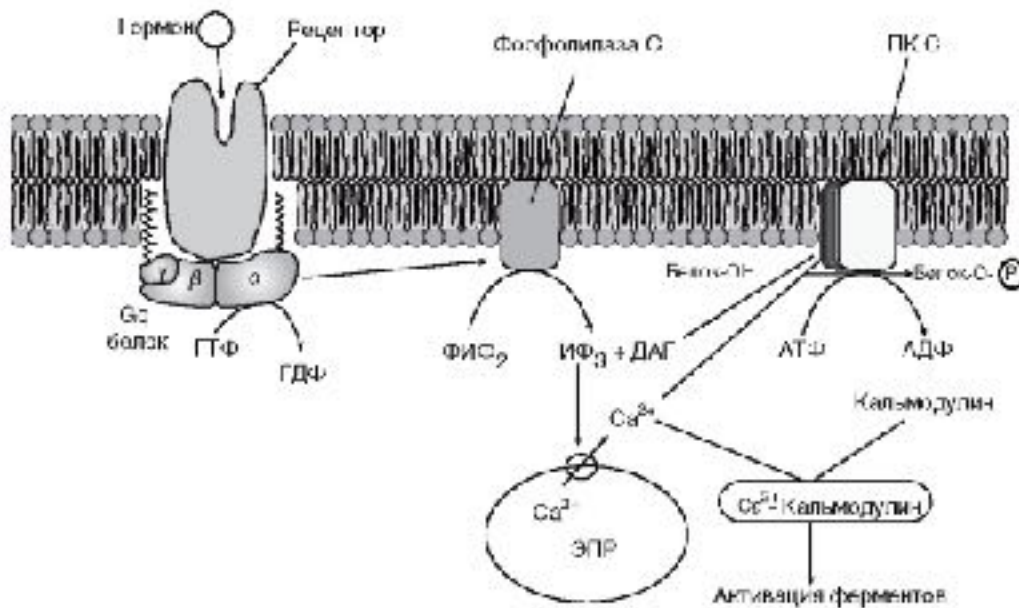


Рисунок: Фосфатидилинозитидный каскад с ДАГ, ИФ₃ и Ca²⁺ в качестве вторичных посредников: α -субъединица Gq-белка связывается с фосфолипазой C только в комплексе с ГТФ, при гидролизе которого до ГДФ и Фн происходит диссоциация комплекса «Gq-белок-фосфолипаза C»

Ионы кальция связываются с белком кальмодулином. Кальмодулин имеет четыре участка связывания для ионов Ca^{2+} . Он может находиться как в свободном состоянии в цитоплазме клеток, так и в виде субъединиц олигомерных белков. Связывание ионов Ca^{2+} вызывает конформационное изменение, приводящее к изменению функциональной активности белка, с которым связан кальмодулин. В случае свободного кальмодулина связывание Ca^{2+} способствует взаимодействию этого белка со своими мишенями. К числу ферментов, регулируемых таким способом, относят Ca^{2+} -кальмодулин-активируемую протеинкиназу.

Диацилглицерол является физиологическим активатором протеинкиназы С (ПКС), для максимальной активации которой также необходимы ионы Ca^{2+} . Протеинкиназа С, связанная с молекулами фосфатидилсерина цитозольной стороны клеточной мембраны, фосфорилирует различные белки-мишени.

2. Рецепторы

Восприятие клетками внешних сигналов происходит, в основном, благодаря взаимодействию некоторых факторов (стимулов, лигандов, "первичных посредников") с определенными рецепторами, расположенными на поверхностной мембране клеток. Несмотря на огромное разнообразие стимулов и рецепторов существует всего несколько универсальных сигнальных систем, передающих информацию различным клеточным органеллам и запускающих определенные физиологические процессы в клетке. Гормоны связываются с рецепторами высокоспецифичным образом и с высокой аффинностью. Связывание гормона с рецептором осуществляется за счет слабых взаимодействий, ионных, ван-дер-ваальсовых и гидрофобных взаимодействий. Специфичность рецептора можно охарактеризовать по его способности распознавать лиганды. Рецептор к инсулину, например, связывает инсулин, но не другие пептидные гормоны.

Способность клеток воспринимать внешние сигналы определяется специальным классом белковых молекул - рецепторами. Рецепторы имеют один или несколько центров связывания сигнальных молекул и проявляют высокое сродство к своим лигандам. Различные клетки живых организмов имеют характерный набор рецепторов в зависимости от выполняемых этими клетками функций. Связываясь с рецептором, внеклеточные химические посредники воздействуют на протекание в клетке - мишени физиологически важных процессов.

Рецепторы - это специальные соединения на поверхности или внутри клеток органа-мишени, которые связывают гормон, доставляемый к его месту действия кровью, и, как следствие такого связывания, индуцируют реакции (или серию реакций), обеспечивающие конечный эффект гормона.

Гормональные рецепторы являются крупномолекулярными белками, способными нековалентно связывать гормон, и делятся на две группы в зависимости от типа связываемого гормона.

Каждый гормон связывается со своим специфическим рецептором. В одной и той же клетке может быть более десятка разных типов рецепторов. Концентрация рецепторов в клетке крайне низка. В клетках крови число бета-адренергических рецепторов порядка 1000 молекул на клетку. В настоящее время описаны сотни рецепторов для гормонов, нейромедиаторов, простагландинов, вирусов, бактериальных токсинов, бактерий и простейших организмов.

Большое разнообразие типов и подтипов рецепторов необходимо для обеспечения широкого динамического диапазона физиологических ответов и высокой информационной емкости сигнал-передающих путей. Важную роль в обеспечении необходимой гибкости сигнальных путей играет различие в сродстве к лигандам у различных типов рецепторов. Связывание каждого гормона с рецептором - процесс, как правило, независимый от состояния других рецепторов.

Гормоны, близкие по химической структуре, могут связываться с одним и тем же рецептором. (см. примеры: рецептор часто взаимодействует с разными гормонами). Закономерности связывания с рецепторами всех агонистов оказываются общими. Кинетика связывания гормона с рецептором определяется законом действующих масс. В большинстве случаев рецепторы являются белками, чаще гликопротеидами. Известны и исключения, так рецептором холерного токсина является моносиалоганглиозид Gm1.

1) Рецепторы - ионные каналы

В настоящее время установлено, что весьма важным моментом трансмембранной передачи сигналов является изменение транспорта и внутриклеточной концентрации различных ионов. Одной из основных систем, приводящих к изменению внутриклеточной концентрации ионов, являются селективные ионные каналы биомембран, представляющие собой интегральные мембранные белки, способные при определенных внешних воздействиях (изменение потенциала на мембране, действие медиатора или гормона) избирательно менять проницаемость мембраны для конкретного вида ионов.

Ацетилхолиновый никотиновый рецептор является одновременно и ионным каналом, т.е. относится к рецепторам-каналоформерам, тогда как ацетилхолиновый мускариновый рецептор относится к классу серпентиновых рецепторов, осуществляющих передачу сигнала через гетеротримерные G-белки. Холинорецепторы вегетативных ганглиев и внутренних органов различаются. На постганглионарных нейронах и клетках мозгового вещества надпочечников располагаются N-холинорецепторы (чувствительные к никотину), а на внутренних органах - M-холинорецепторы (чувствительные к алкалоиду мускарину). Первые блокируются ганглиоблокаторами, вторые - атропином.

M-холинорецепторы подразделяются на несколько подтипов:

- M1-холинорецепторы располагаются в ЦНС и, возможно, на нейронах парасимпатических ганглиев ;

- M2-холинорецепторы - на гладких и сердечной мышцах и клетках железистого эпителия.

- M3-холинорецепторы располагаются на гладких мышцах и железах.

Селективным стимулятором M2-холинорецепторов служит бетанехол. Пример селективного блокатора M1-холинорецепторов - пирензепин. Этот

препарат резко подавляет выработку HCl в желудке. Стимуляция M2-холинорецепторов через Gi-белок приводит к ингибированию аденилатциклазы, а стимуляция M2-холинорецепторов через Gq-белок - к активации фосфолипазы C и образованию ИФ3 и ДАГ. Стимуляция M3-холинорецепторов также приводит к активации фосфолипазы C. Блокатором этих рецепторов служит атропин.

Наиболее хорошо изученным рецептором-ионным каналом является ацетилхолиновый никотиновый рецептор. Свое название никотиновый ацетилхолиновый рецептор получил из-за его сродства к никотину. Никотин связывается непосредственно с α - субъединицей рецептора и стимулирует открывание неспецифического катионного канала, сформированного различными комбинациями $\alpha 2$, β , гамма, дельта и эpsilon субъединиц. В нейромышечной системе ацетилхолин действует через никотиновые холинергические рецепторы и вызывает сокращение скелетной мускулатуры. Он также передает сигнал внутри нервной системы. Эти рецепторы являются неспецифическими ионными каналами, которые проводят Na^+ и K^+ . Антагонистом для никотиновых рецепторов является тубокурарин. Никотиновые рецепторы являются членами суперсемейства мембранных белков, включающих рецепторы серотонина (5-гидрокситриптамиин, 5-HT), рецепторы для глицина и рецепторы ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты).

Ацетилхолиновый рецептор - лиганд-зависимый ионный канал в постсинаптической мембране мышечного волокна. Это молекула массой 250 000 дальтон представляет собой пентамерный гликопротеин, состоящий из трансмембранных полипептидов четырех разных типов, каждый из которых кодируется отдельным геном, хотя они все во многом сходны по последовательности аминокислот, что говорит о происхождении их генов от общего гена-предшественника. Два из пяти полипептидов пентамера идентичны и образуют места связывания ацетилхолина. Две молекулы

ацетилхолина присоединяются к пентамерному комплексу и вызывают конформационное изменение, приводящее к открытию канала. Пентамер объединяет две (по 461 аминокислоте) альфа-субъединицы, одну (493 аминокислоты) бета-субъединицу, одну (506 аминокислот) гамма-субъединицу и одну (522 аминокислоты) дельта-субъединицу. Каждая из субъединиц образует 4 трансмембранных сегмента (рис. 1.11а), а все вместе 5 субъединиц компактно собраны вокруг центральной ионной поры (рис. 1.11б). Когда лиганд, в данном случае ацетилхолин (АХ), присоединяется к сайтам связывания двух альфа-субъединиц, канал открывается и одновалентные катионы двигаются по электрохимическому градиенту.

Ацетилхолин-зависимый канал, подобно потенциал-зависимому натриевому каналу, имеет несколько дискретных альтернативных конформаций и в присутствии лиганда переходит из одного состояния в другое, внезапно открываясь или закрываясь. Связав ацетилхолин и перейдя в открытое состояние, канал остается некоторое время открытым, это время варьирует случайным образом и составляет в среднем 1 мс. При длительном воздействии ацетилхолина (что в нормальных условиях случается редко) канал переходит в состояние десенсibilизации, аналогичное инактивированному состоянию натриевых каналов. В открытой конформации канал имеет просвет, сужающийся от наружного конца диаметром 2,5 нм к внутреннему концу диаметром 0,65 нм. Заряды распределены по стенке канала таким образом, что отрицательные ионы не проходят через него, а положительные могут проникать в клетку. Ток создают в основном ионы натрия и калия, а также некоторое количество ионов кальция. Так как в отношении катионов заметной избирательности нет, вклад каждого иона в каналный ток зависит от его концентрации и электрохимической движущей силы. Открытие каналов в ацетилхолиновых рецепторах приводит к значительному притоку катионов в клетку и в результате к деполяризации мембраны.

Никотиновые холинергические рецепторы подразделяют на два типа: мышечный и нейрональный. Оба типа рецептора стимулируют токи Na, K и Ca за счет того, что формируют ионные каналы с электропроводимостью 50 pS (мышечный) и 15-40 pS (нейрональный), однако эти каналы существенно различаются по структуре: мышечный состоит из (альфа1)² бета1 эpsilon, дельта (мышцы эмбриона или электрический орган ската) нейрональный - из альфа3бета2-субъединиц. Полипептидная цепь каждой из субъединиц 4 раза пронизывает мембрану. Альфа-субъединица, связывающая ацетилхолин, имеет 7, а бета-субъединица - 4 изоформы.

Ацетилхолиновый никотиновый рецептор (Ah-рецептор), существует в неактивном состоянии в цитоплазме в комплексе с рядом белков, в том числе с pp60 src, которые высвобождаются при связывании рецептора с лигандом и фосфорилируют клеточные белки, индуцируя ряд генов. Белковый комплекс лиганд-(Ah-p)-pTБ взаимодействует с участком ДНК, называемым ксенобиотик чувствительный элемент (КЧЭ) (xenobiotic responsible element) и являющимся энхансером

2) Внутриклеточные(ядерные) рецепторы

Ядерные рецепторы представляют собой ДНК-связывающие транскрипционные факторы с консервативной доменной организацией, активность которых контролируется липофильными лигандами, фосфорилированием и взаимодействиями с другими белками. Большинство ядерных рецепторов локализовано (независимо от наличия лиганда) почти исключительно в клеточном ядре, тогда как основная часть рецепторов стероидов в отсутствие лиганда может находиться в цитоплазме. Независимо от типа рецептора соответствующий лиганд вызывает внутриядерное перераспределение рецепторов между нуклеоплазмой и хроматином.

Рецепторы стероидов способны связываться в цитоплазме с белками теплового шока (Hsp), которые препятствуют транспорту рецептора через ядерную мембрану.

Среди рецепторов стероидных гормонов - глюкокортикоидные и прогестероновые. Сайт, отвечающий на гликокортикоид (GRE), локализуется в 3'-области между AP1 - и Sp1 -связывающими сайтами. Оба типа рецепторов являются активаторами транскрипции.

В настоящее время суперсемейство ядерных рецепторов насчитывает около 200 членов, подавляющее большинство которых относят к сиротским, хотя для некоторых из них лиганды уже найдены. Этими лигандами могут служить как гормональные соединения (например, 9-цис-ре-тиноевая кислота для рецепторов ретиноиде группы RXR), так и обычные низкомолекулярные метаболиты (например, оксипроизводные холестерина для стероидогенного фактора 1 (SF-1) и специфичного для печени рецептора (LXR). Открытие сиротских рецепторов и их лиганде внесло серьезные коррективы в складывавшиеся десятилетиями представления о сигнальных функциях разных метаболитов. Кроме того, оказалось, что один и тот же метаболит, включая соединения гормональной природы, способен параллельно использовать два пути проведения сигнала : через мембранные и ядерные рецепторы. Так действуют, например, некоторые эйкозаноиды (через сопряженные с G-белками мембранные рецепторы и через рецепторы активаторов пролиферации пероксисом, PPAR) Так действует и гормон эпифиза - мелатонин, ядерные рецепторы которого относятся к ROR/RZR подсемейству.

Ядерные рецепторы могут быть субстратами для многих протеинкиназ, что обеспечивает контроль активности рецепторов со стороны других регуляторных факторов, включая ауто-, пара- и эндокринные факторы и факторы регуляции клеточного цикла. Фосфорилируемые остатки преимущественно локализуются в А/В-домене рецепторов. Рецепторы стероидных гормонов, такие как рецепторы глюкокортикоидов GR, являются гетерогенными по характеру фосфорилирования. Фосфорилируемые аминокислотные остатки рецепторов узнаются разными протеинкиназами:

циклинзависимыми киназами (CDK), митоген активируемыми протеинкиназами (МАРК), казеинкиназой II (СКII), кальмодулинзависимой протеинкиназой II (CaMKII), киназой 3 гликогенсинтазы (GSK3), ДНК-зависимой протеинкиназой (DNA-РК) и др. Фосфорилирование по разным сайтам ведет к разным (даже противоположным) изменениям функциональной активности рецепторов.

5) Рецепторы, сопряженные с G-белками

C-концевой участок рецептора локализован на цитоплазматической стороне плазматической мембраны и содержит высококонсервативные цистеиновые остатки, характерные для всего семейства G-белок связывающих рецепторов. В неактивном состоянии G белки обычно находятся вблизи рецептора. Фактически они представляют собой комплекс, сформированный из 3-х различных субъединиц, названных α , β и γ .

До активации все три субъединицы связаны вместе. Когда рецептор активируется присоединением лиганда, на α -субъединице происходит обмен GDP на GTP (откуда и термин G белок). Два состояния G белка (on или off) определяются гуаниновым нуклеотидом, который он в данный момент связывает. Неактивный G белок связывает GDP, активный связывает GTP. Будучи в активном состоянии, G белок передает сигналы далее в клетку. Однако G белок остается в активном состоянии только в течение короткого периода времени (секунды или меньше), после чего он дефосфорилируется его собственной GTP-азой. Этот гидролиз представляет механизм отрицательной обратной связи, который обеспечивает кратковременность нахождения G белка в активном состоянии.

6) Рецепторы с тирозинкиназной активностью

Тирозинкиназные (ТК) рецепторы играют ведущую роль в процессах роста, развития и дифференцировки клеток. Их лиганды- факторы роста (GF, митогены), потому что они стимулируют рост клетки и ее прохождение через митоз. GF представляют собой полипептиды, состоящие из 50-100

аминокислот. Каждый тип GF связывается с внеклеточным доменом его собственного специфического рецептора и наоборот, не связывается с рецепторами для других факторов роста. Этот экстраклеточный домен рецептора может рассматриваться как карман, в который соответствующий фактор роста вставляется как ключ в замок. Так, эпидермальный фактор роста (EGF) может связаться на поверхности клеток только с EGF рецептором, но не с рецептором к PDGF (фактор роста тромбоцитов), который может также быть экспонирован на поверхности этих клеток.

Тирозинкиназный рецептор состоит из четырех основных доменов. Экстраклеточный домен участвует в связывании лиганда и получении внешнего сигнала. Связывание агониста вызывает конформационные изменения, которые активируют цитоплазматический тирозинкиназный домен (290 аминокислот). Этот домен определяет биологический ответ и передает сигнал внутрь клетки. Трансмембранный домен однократно пронизывает мембрану и соединяет вне- и внутриклеточные домены. На рис 2.4 приведена схема активации EGF рецептора. Различные рецепторы содержат один или более регуляторных доменов, представленных терминальным COOH-участком или дополнительным киназным фрагментом. На регуляторных доменах расположены множественные участки аутофосфорилирования, к которым присоединяются как адаптерные белки, так и эффекторные молекулы.

3. Фармакогенетика и генетический полиморфизм

Мутации в генах, кодирующих белки-мишени для лекарственных средств (рецепторы, ферменты, ионные каналы), ведут к изменениям фармакологического ответа. Эти генетические полиморфизмы активно изучаются и сведения о них уже применяются в клинической практике. Перечислим некоторые из наиболее изученных полиморфизмов.

Мишень	Патологические проявления или изменение ответа у носителей мутаций
β_2 Адренорецептор	Отсутствие бронхолитического эффекта при применении короткодействующих агонистов β_2 -адренорецепторов
АПФ	Ингибиторы АПФ у больных гипертонией менее эффективны у лиц с генотипом DD
β_2 -Брадикининные рецепторы	Обострение в виде сухого кашля на фоне лечения гипертонии ингибиторами АПФ
Ионные каналы	Удлинение интервала Q-T
Г6ФД	Гемолиз эритроцитов при применении многих лекарств
Рианодиновые рецепторы 1-го типа	Эпизодическая гипертермия при применении местных анестетиков, средств для ингаляционного наркоза

Таблица: Примеры аномальных ответов у носителей мутаций в фармакодинамических реакциях

Таким образом, генетический полиморфизм играет существенную роль в вариациях фармакодинамических процессов.

Цель персонализированной медицины состоит в том, чтобы найти конкретное лекарство для конкретного больного, разработать схему лечения больного в соответствии с его генотипом и обосновать меры профилактики.

Заключение:

Как известно, судьба лекарств в организме определяется всасыванием, распределением (по органам, клеткам, органеллам), взаимодействием с клеточными элементами, метаболизмом и выведением. Все ступени кинетики лекарства и динамики его действия осуществляются с помощью специфических и неспецифических ферментов и белков. Учитывая широкий биохимический полиморфизм человеческих популяций, можно предполагать, что судьба каждого лекарства на каком-то фармакокинетическом или фармакодинамическом этапе связана с полиморфной системой фермента, белка, рецептора и других клеточных мишеней. Это и обуславливает весьма разнородные реакции индивидов на лекарства.

С фармакологической точки зрения вариации ответов на лекарства могут быть обусловлены изменением либо метаболизма лекарств в организме, либо динамики их действия (нарушение клеточных мишеней лекарств).

По поводу аномалий метаболизма лекарств (первая группа) можно сказать, что генетическая детерминация ферментов, обеспечивающих метаболизм или фармакокинетику лекарств, не вызывает сомнений. Возникновение мутаций в таких генах приводит к отсутствию синтеза фермента или потере его ферментативной активности. Как правило, эти мутации наследуются по аутосомно-рецессивному типу, поэтому дефект фермента проявляется только у гомозигот, следовательно, не очень часто, хотя в некоторых популяциях частота мутантного аллеля и соответственно частота лиц с патологической реакцией на лекарства могут быть высокими.

Вторая группа неадекватных реакций на лекарства - это фармакологические эффекты через взаимодействие с белками-мишенями, такими, как рецепторы, ферменты, белки сигнальной трансдукции, контроля клеточного цикла и других событий. Молекулярно-генетическими

исследованиями показано, что многие гены, кодирующие такие лекарственные мишени, полиморфны. Их мутантные формы приводят соответственно к нарушению специфических взаимодействий лекарства и мишени, а отсюда и к аномальной реакции на уровне организма.

Проблемы персонализации лекарственной терапии (в определённой степени) возможно решить методами фармакогенетики. Анализ ситуации на сегодня показывает, что предсказательным гено- и фенотипированием может быть обеспечено примерно 15-20% случаев индивидуального подбора лекарств или их доз, что позволяет избежать нежелательных лекарственных реакций. Для 15-40% случаев анализ генетического полиморфизма имеет меньшее значение из-за полигенного влияния на исход лекарственного лечения, а для 50% пациентов фармакогенетический подход никак не будет влиять на подбор лекарств, потому что другие физиологические и средовые факторы влияют сильнее, чем наследственные.

Список литературы:

1. Ярыгин В.Н., Глинкина В.В., Волков И.Н., Синельщикова В.В., Черных Г.В., Биология. / М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014.
2. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике /М.: МИА, 2004.
3. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика // под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова: учеб. пос. /М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
4. Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., Петров В. И. Рецепторы физиологически активных веществ. / М., 1999.
5. Hall, JE (2016). Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. / Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
6. Ma Q., Lu A. Y. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. // Pharmacological reviews. — 2011. — Vol. 63, no. 2.
7. Gilman A. “ proteins: transducers of receptor-generated signals. //Annu Rev Biochem. -2007- 56: 615–49.