ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДОЛГОЛЕТИЯ: АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ С ВОЗРАСТОМ

В.В. Эрдман[1*], Т.Р. Насибуллин[1], И.А. Туктарова[1], Я.Р. Тимашева[1], Т.В. Викторова[2], А.З. Матуа[3], О.Е. Мустафина[1]

[1] Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра РАН, Уфа, Россия
[2] Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия
[3]Научно-исследовательский институт экспериментальной патологии и терапии АНА, Сухум, Абхазия

* E-mail: danivera@mail.ru

Молекулярная диагностика и биобезопасность
Москва - 2020

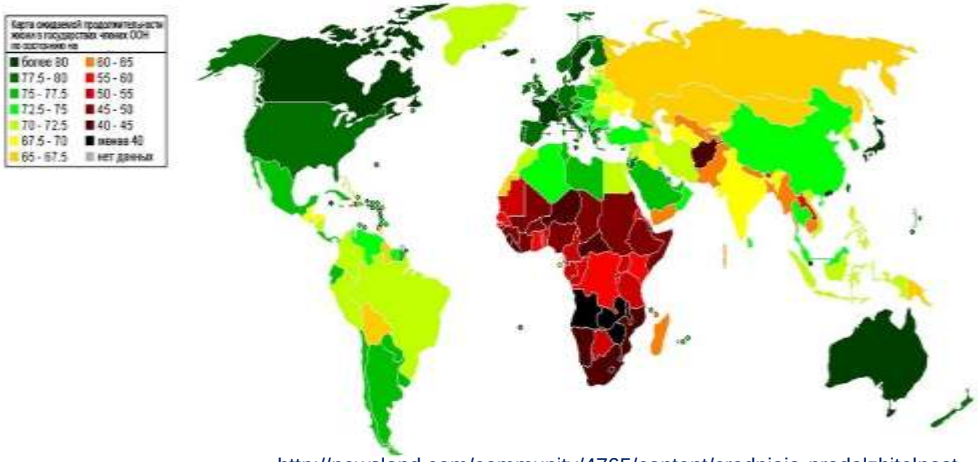
Введение.

Увеличение средней продолжительности жизни населения влечет за собой возрастание численности людей старческого возраста.

Так как стареющий организм особенно предрасположен к заболеваниям, с возрастом увеличивается количество используемых лекарственных средств (ЛС) и, как следствие, растет частота неблагоприятных эффектов от их применения. В связи с этим важно прогнозировать эффективность применения ЛС с учетом генетической конституции пациента и коррекцией на его возраст.

Средняя продолжительность жизни в мире.

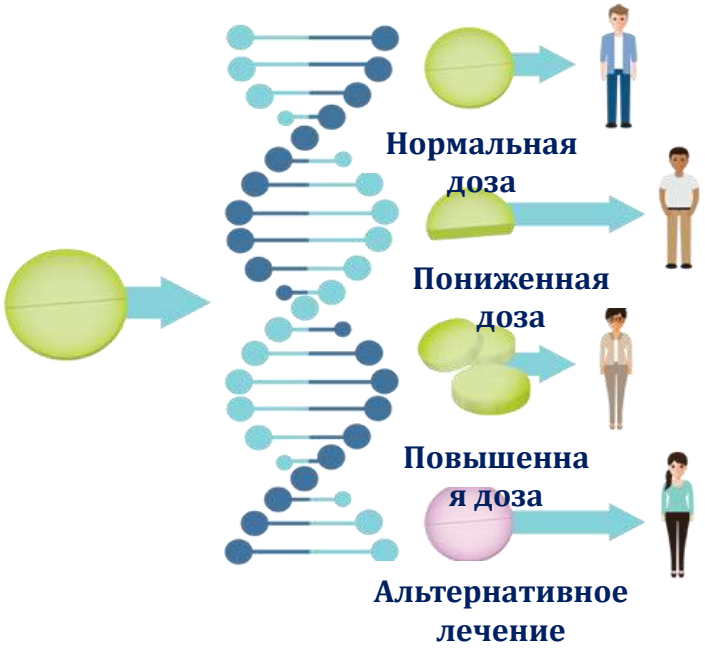
(Данные на 2018 год)



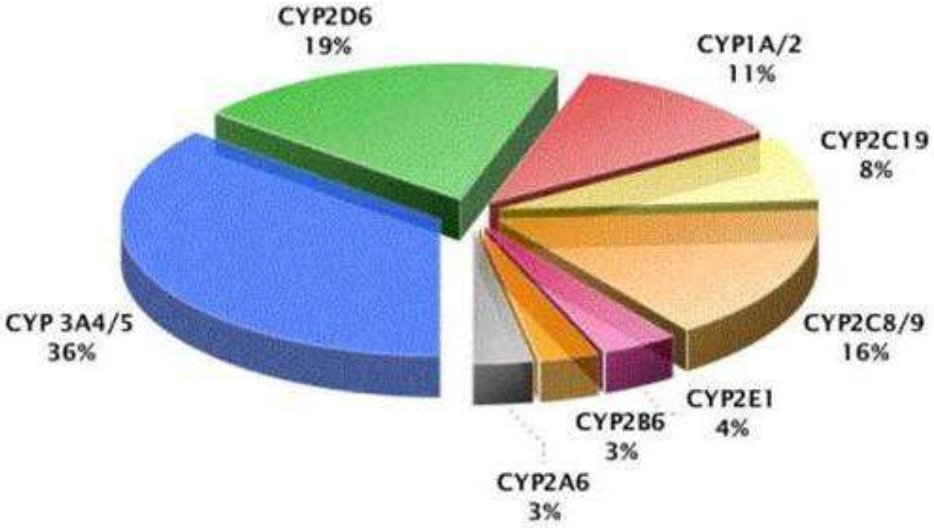
http://newsland.com/community/4765/content/credniaia-prodolzhitelnost-zhizni-v-stranakh-mira-v-2018-godu/6461182

Возрастание доли лиц пожилого и старческого возраста

Существенный вклад в характер ответной реакции организма на применение фармакологических препаратов вносят генетические факторы. Они детерминируют от 20 до 95% вариабельности действия лекарственных средств.

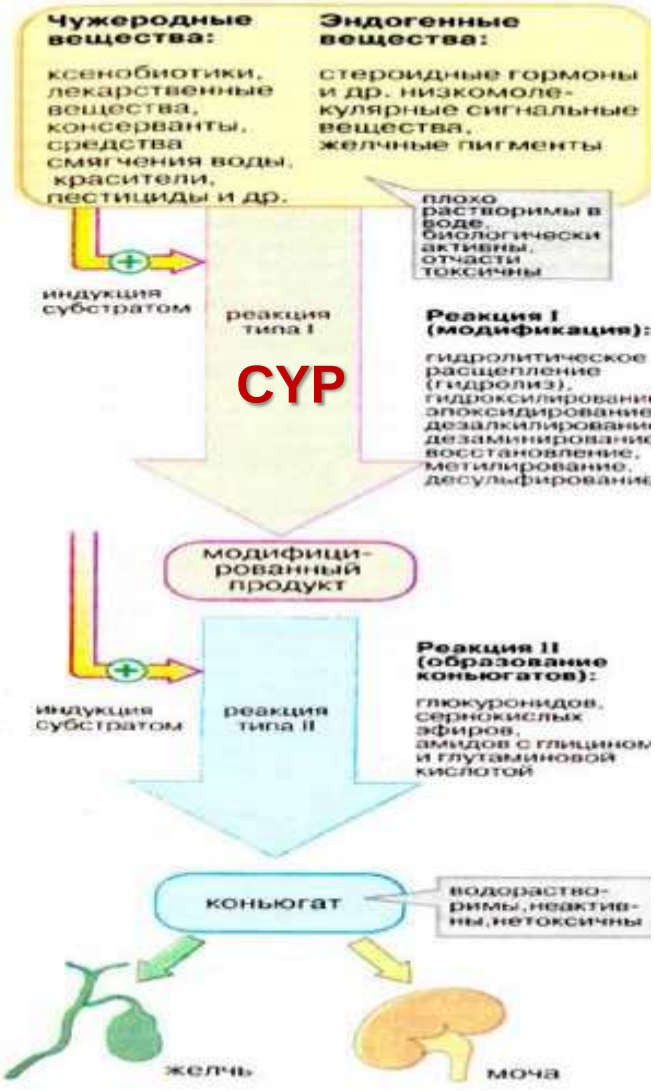


Гены системы цитохрома P450



При изучении влияния генетического статуса организма на эффективность лечения теми или иными лекарственными средствами в первую очередь обращают на себя внимание гены системы цитохрома P450. Высокий уровень полиморфизма этих генов приводит к существенным различиям в метаболизме лекарств.

Система биотрансформации ксенобиотиков и гомеостаз



Система цитохрома P450 участвует в обеспечении гомеостаза.

Эффективность работы данной системы лежит в основе адаптационных способностей организма.

Долгожители – элита человечества

Долгожители обладают набором качеств, позволяющим им избегать негативных последствий заболеваний, успешно адаптироваться к возрастным изменениям гомеостаза организма, и обеспечивающих достижение экстремально долгих лет жизни.

Муллахметова Хазяр 99 лет

Ana Maria Vela Rubio 115 лет

Носиф Нестеренко 100 лет

Violet Brown, 117лет

田島ナビ, *117лет*

Kristian Mortensen 1882-1998 (115 лет)

Jeanne Louise Calment 1875-1997 (122 лет)

Giuseppina Projetto 115 лет

Susannah Mushatt Jones 1899-2016 (116 лет)

Этнические особенности ферментативной активности и аллельного состояния генов ферментов

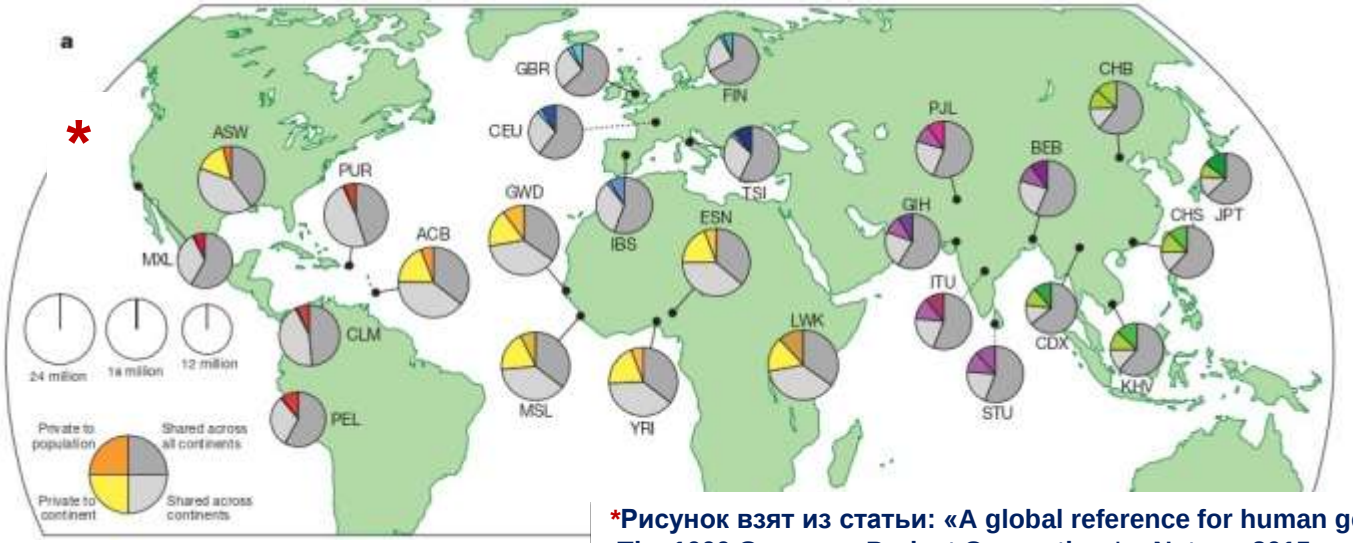
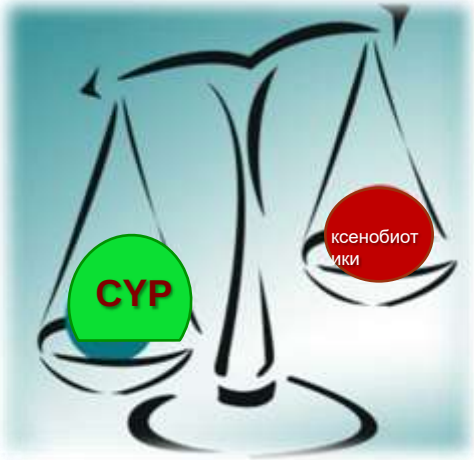


***Рисунок взят из статьи: «A global reference for human genetic variation» The 1000 Genomes Project Consortium* , Nature, 2015**

Население земли является гетерогенным по показателям ферментативной активности и, соответственно, по частотам аллелей, ассоциированных с уровнем этой активности. Процесс становления определенного этноса происходит в различных экологических условиях (климат, географическое положение, уровень инсоляции, инфекционный груз), на почве которых взращиваются культурные традиции (питание, образ жизни). Эти факторы неизбежно оказывают влияние на характер обмена веществ, в первую очередь, ксенобиотиков и эндогенных метаболитов.

Окружающая
среда

Наследственность
Responds to normal dose
Responds to higher dose
Responds to alternative medication


CYP
ксенобиот
ики

Возраст

Этнос

Цель исследования заключалась в изучении этнических и возрастных особенностей распределения частот аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов «фармакологического ответа»

CYP1A2 (rs762551)
CYP2C19 (rs4244285)
CYP2D6 (rs3892097)
CYP2C9 (rs1799853)
CYP3A5 (rs776746)
CYP3A4 (rs2740574)

Материал исследования:

1240 человек в возрасте от 20 до 109 лет, не родственных между собой, проживающих на территории Республики Башкортостан

Башкиры – 280 человек
Русские – 443 человек
Татары – 517 человек

Методы исследования:

Молекулярно-генетические

Образцы ДНК были получены путем фенольно-хлороформной экстракции из 8 мл цельной венозной крови.

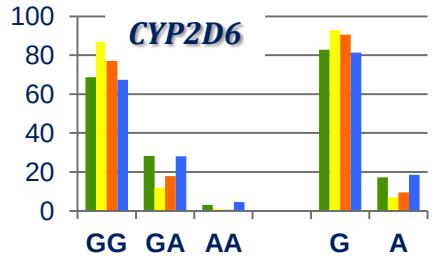
Генотипирование было проведено методом ПЦР-РВ с использованием Taq-Man зондов.

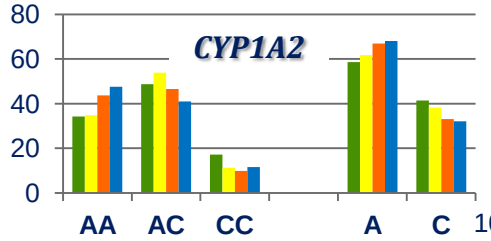
Статистические

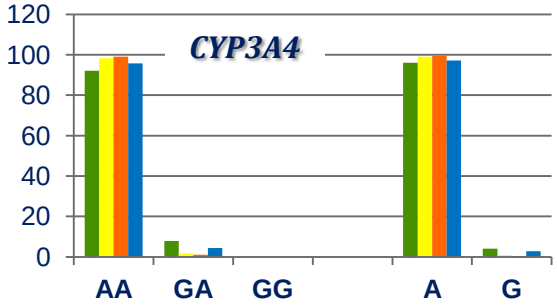
Соответствие эмпирически полученного распределения частот генотипов теоретически ожидаемому, а также попарное сравнение этнических групп по частотам аллелей и генотипов было оценено по уравнению Харди-Вайнберга с применением компьютерной программы Arlequin (v.3.0).

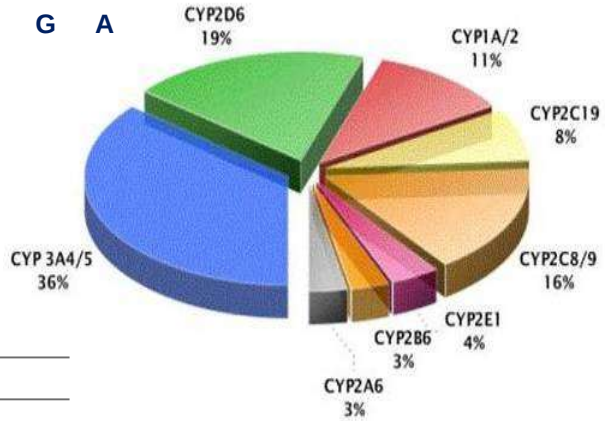
Частоты аллелей и генотипов в разных этнических и возрастных группах сравнивались попарно с помощью точного двустороннего критерия Фишера (Statistica for Windows V. 6.0); при показателе $P<0.05$ различия считались статистически значимыми.

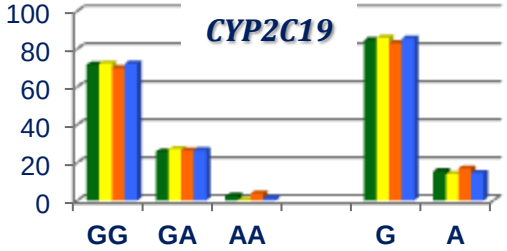
Результаты:

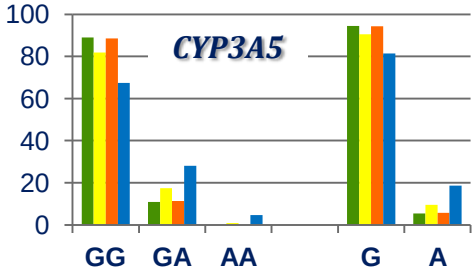


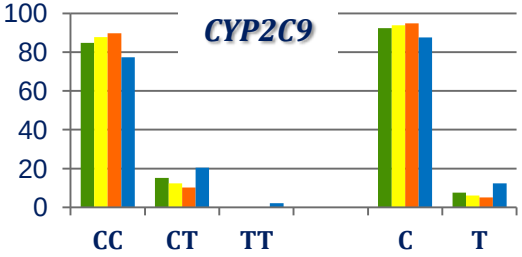












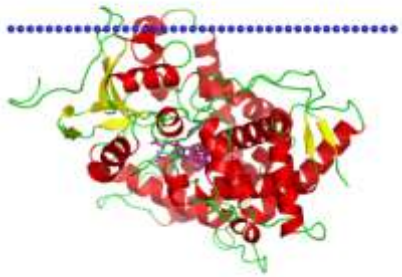
Русские Республики Башкортостан

Башкиры Республики Башкортостан

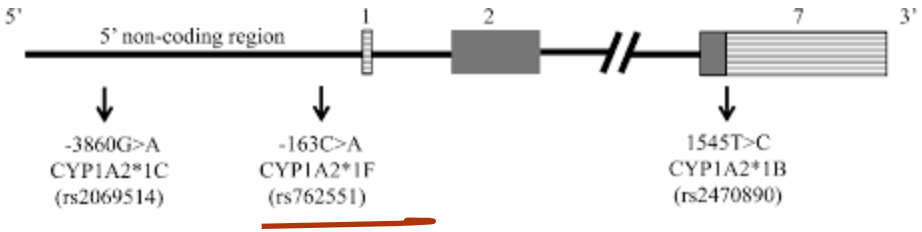
Татары Республики Башкортостан

Европейцы

CYP1A2 (15q24.1, 58kDa)



CYP1A2 индуцируется под действием полиароматических углеводородов (ПАУ), гетероциклических аминов, ариламинов, нитрозаминов, пищевых мутагенов, кофеина, эстрадиола. Участвует в метаболизме лекарственных препаратов (кофеин, теофиллин, такрин, клозапин).



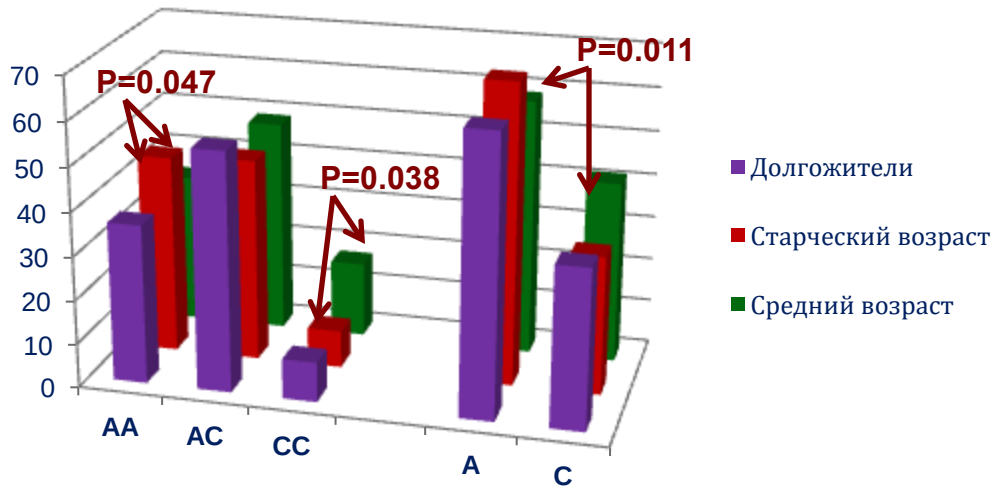
Полиморфный маркер rs762551 (-163C>A) ассоциирован с изменением каталитической активности фермента – его индуцибельность увеличивается у носителей «мутантного» аллеля *CYP1A2**A.

Заболевания, ассоциированные с полиморфным маркером rs762551 гена *CYP1A2* :

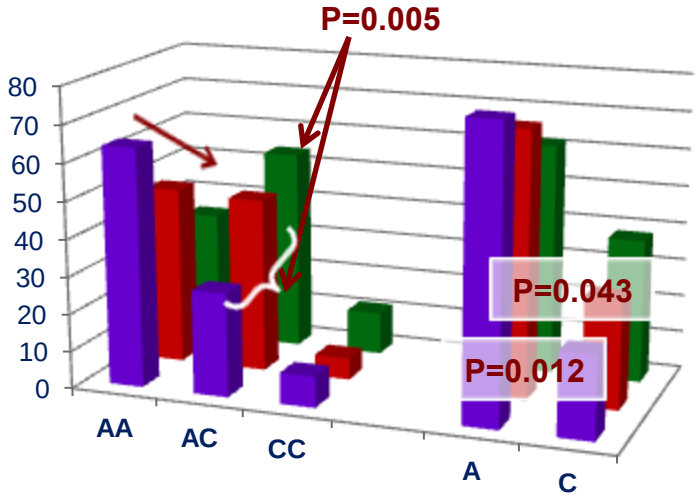
- ХОБЛ
- инфаркт миокарда
- онкологические
- болезнь Паркинсона

Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфному маркеру rs762551 гена *CYP1A2* у русских и башкир в разных возрастных группах

Русские



Башкиры

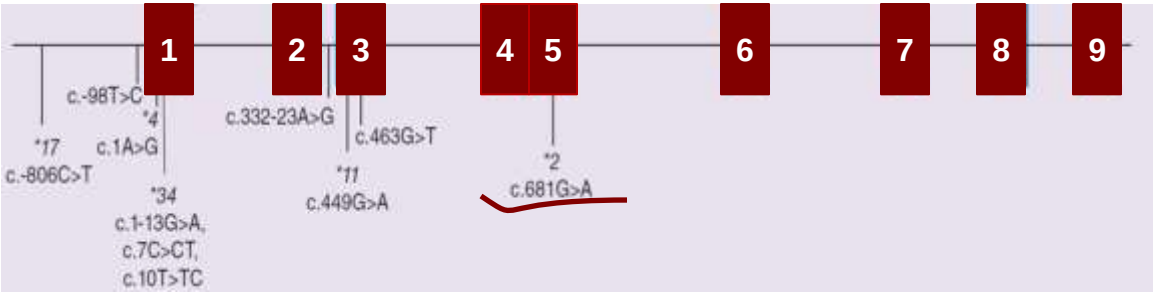


Таким образом, в этнических группах русских и башкир с возрастом происходит снижение частоты «дикого» аллеля *CYP1A2**C и увеличение частоты мутантного аллеля *CYP1A2**A.

Вероятно, в условиях повышенного потребления лекарственных препаратов на фоне глобального возрастного снижения темпа обмена веществ носительство аллеля *CYP1A2**A, обеспечивающего более эффективный метаболизм ксенобиотиков, способствует выживаемости и достижению преклонного возраста.

CYP2C19 (10q23.33, 56 kDa)

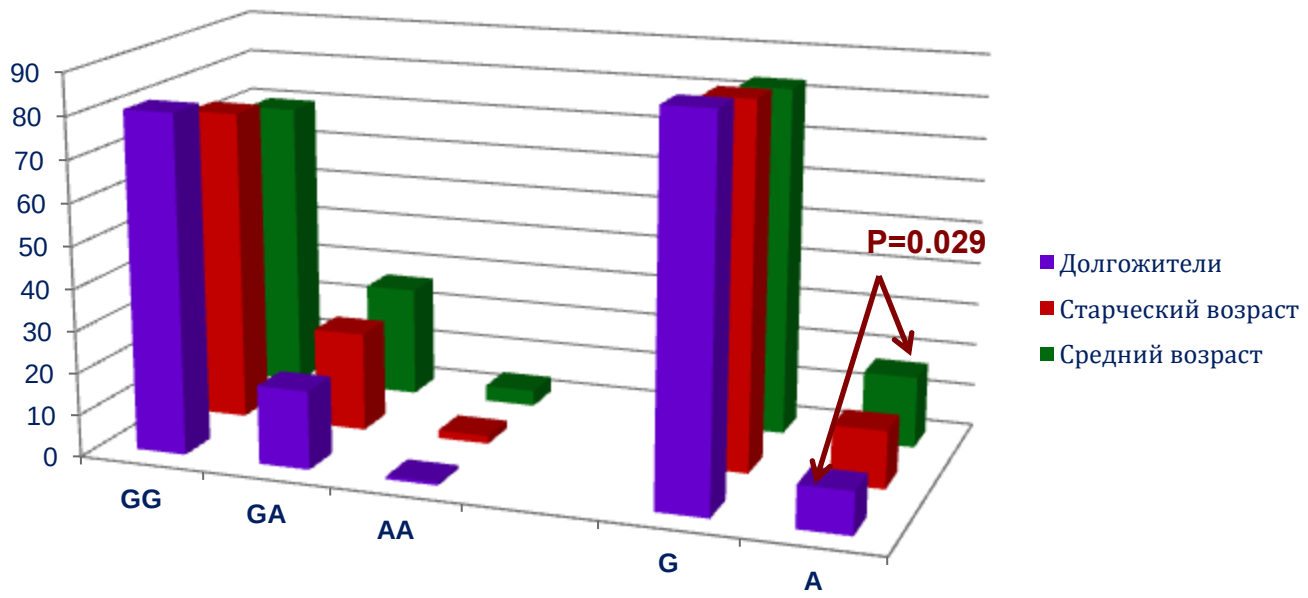
CYP2C19 осуществляет метаболизм многих лекарственных препаратов (антитромбоцитарных , антиконвульсионных, ингибиторов протонной помпы, некоторых антидепрессантов.)



Полиморфный маркер rs4244285 (c.681G>A) гена *CYP2C19* ассоциирован с изменением функции фермента. Аллель *G характеризуется нормальной каталитической активностью фермента. Аллель *A возникает вследствие мутации в 5 экзоне, что создает аберрантный сайт сплайсинга. В результате сдвигается рамка считывания иРНК и формируется преждевременный стоп-кодон. В итоге синтезируется усеченный, нефункциональный белок.

Таким образом, в зависимости от аллельного варианта гена *CYP2C19* может наблюдаться повышенная, пониженная и отсутствующая функция метаболической трансформации.

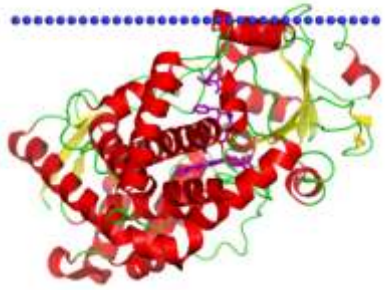
Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфному маркеру rs4244285 гена *CYP2C19* у татар в разных возрастных группах



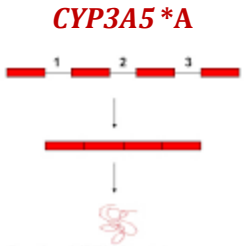
В этнической группе татар с возрастом наблюдается отбор по аллелю *CYP2C19**A, отвечающему за медленный темп метаболизма ксенобиотиков.

Среди долгожителей повышена частота аллеля *CYP2C19**G, ассоциированного с нормальным уровнем метаболической трансформации ксенобиотиков.

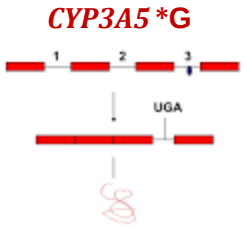
CYP3A5 (7q22.1, 57kDa)



Фермент CYP3A5 метаболизирует до 70% применяемых лекарственных средств практически всех фармакологических групп (понижающие концентрацию холестерина, антагонисты кальциевых каналов, антикоагулянты, иммуносупрессоры, антибиотики, противоопухолевые препараты).



Функциональный белок

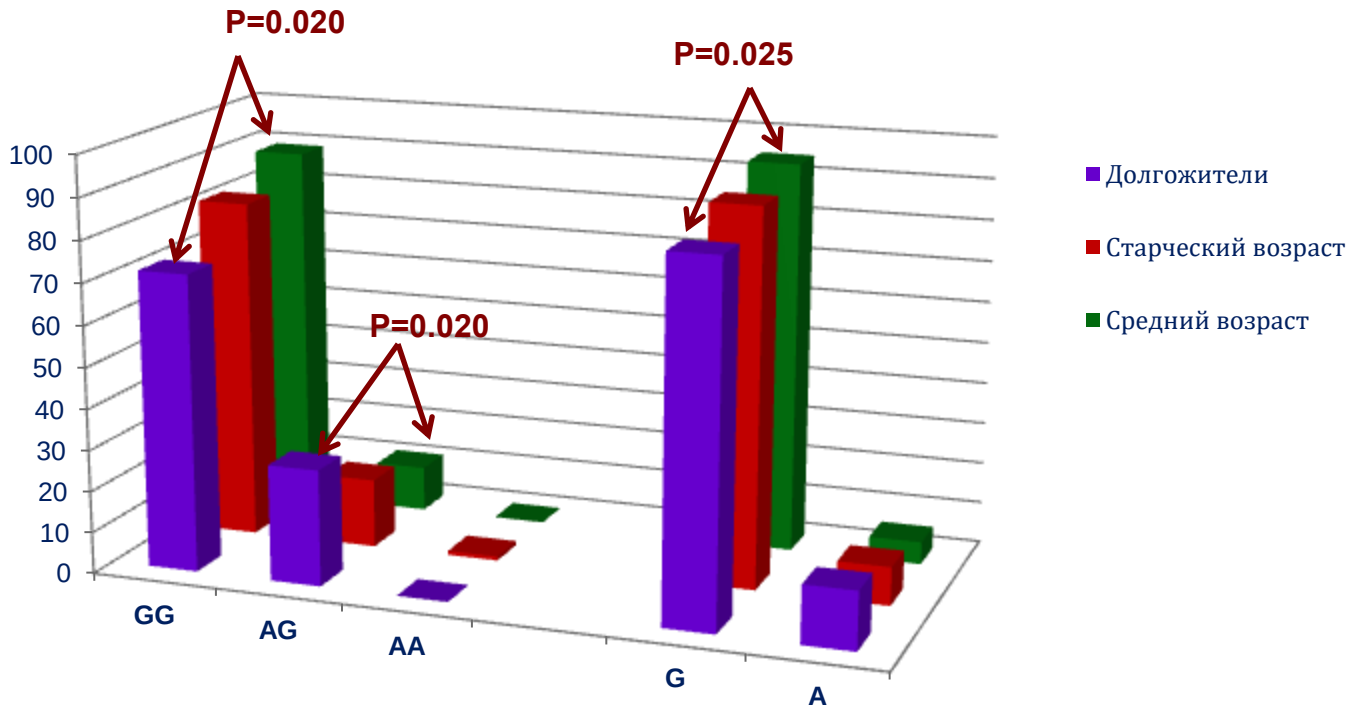


Нефункциональный белок

Однонуклеотидная замена 6986 A>G в 3 интроне гена CYP3A5 (rs776746) приводит к нарушению сайта сплайсинга.

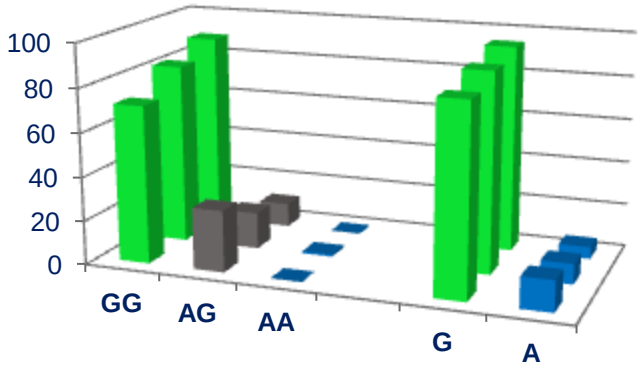
У носителей аллельного варианта rs776746*G отмечается снижение активности CYP3A5, что сопровождается замедлением выведения лекарственных средств и повышением риска развития опухолевого роста.

Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфному маркеру rs776746 гена *CYP3A5* у русских в разных возрастных группах



Можно предположить, что «дикий» аллель *CYP3A5**A обеспечивает определенное преимущество в старшем возрасте и способствует выживаемости его носителей.

Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфному маркеру rs776746 гена *CYP3A5* в мире. Гипотеза «удержания натрия»



Древние популяции человека, проживающие в условиях влажного жаркого климата и ограниченной доступности натрия, адаптировались к условиям окружающей среды благодаря способности удерживать соль. CYP3A5 играет важную роль в метаболизме кортизола, особенно в почках, а тем самым в регуляции транспорта натрия в почках и иммунного ответа при воспалении. Так как «дикий» аллель *A отвечает за большую активность CYP3A5, выдвинуто предположение, что его экспрессия обеспечивает селективное преимущество экваториальным популяциям.

В неэкваториальных популяциях с умеренным климатом возрастание частоты аллеля *CYP3A5**A способствовало бы большой отягощенности популяции сольчувствительной гипертензией. Носительство аллелей с низким уровнем экспрессии в неэкваториальных популяциях может иметь адаптивное значение.

Заключение

- ✓В генах *CYP1A2*, *CYP2C19* и *CYP3A5*, среди которых показано статистически значимое изменение в частотах аллелей и генотипов с возрастом, мутантный аллель кодирует такой вариант аминокислотной последовательности, который приводит к изменению ферментативной активности данного продукта.
- ✓Среди долгожителей установлено снижение частоты аллелей генов *CYP1A2*, *CYP2C19* и *CYP3A5*, ассоциированных с ослаблением активности ферментов.
- ✓Таким образом, возможно, что выживаемость и достижение возраста долголетия является, в частности, следствием носительства аллелей, которые обеспечивают более эффективный метаболизм ксенобиотиков.