

Экологическая генетика.

Лекция 8.

Генетика устойчивости к
факторам среды.

Структура экологической генетики

Генетические подходы	Синэкология	Аутэкология
Генетический контроль признаков	Эколого-генетические модели	Генетика устойчивости к факторам среды
Влияние различных факторов на генетические процессы	Биологические факторы мутагенеза	Генетическая токсикология

Зависимость проявления генов от среды



Новые факторы среды:

Повышенный уровень радиации

Новые химические вещества (60000 за 50 лет)

Транспорт – загрязнение атмосферы

Перемещение вирусов и микроорганизмов

До 1000 кг плотных осадков на человека в год в промышленных городах

Два типа эффектов воздействия факторов окружающей среды:

1. Изменение проявления действия (экспрессии) генов под влиянием специфических средовых факторов

Экогенетические реакции:

- индивидуальный уровень (патологические реакции, болезни)
- популяционный уровень (изменение приспособленности, (дез)адаптация, акклиматизация)

2. Индуцированный средой мутационный процесс и отбор.

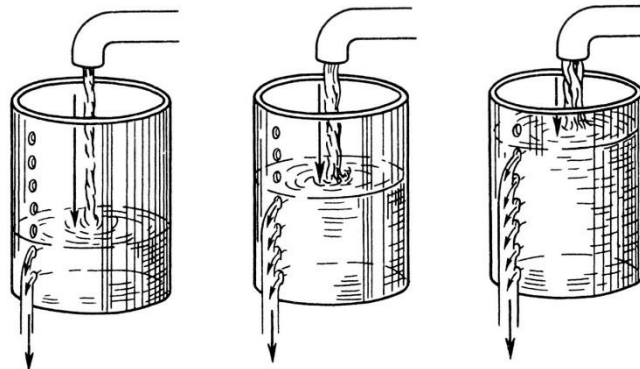


Рис. 7.1. Сохранение наследственной изменчивости в популяциях посредством равновесия между «поступающими» мутациями («втекающая вода») и отбором («вытекающая вода»).

Предмет 4 раздела экологической генетики

- **Генетика устойчивости\чувствительности** - изучает наследуемые особенности различий индивидов в реакции на воздействия факторов внешней среды. Это факторы и природные, и антропогенные: экстремальные температуры, давления и УФ, выхлопные газы автомобилей, дымы и промышленные загрязнения, тяжелые металлы, инсектициды, различные виды излучений
 - **Ксенобиотики** – чужеродные (не синтезированные организмом человека) химические соединения.
 - **Метаболизм (биотрансформация) ксенобиотиков** находится под генетическим контролем
 - **Гены детоксикации ксенобиотиков** получили название генов «внешней среды»
-

Исторический аспект

Проблемы метаболизма ксенобиотиков существовали и в древнем Риме

Гибель Римской империи связана, возможно, не только с социальными факторами, но и со свинцовой интоксикацией элиты общества. Она широко использовала свинцовые водопроводы, сосуды, а в состав парфюмерии входили высокотоксичные свинцовые белила. В скелетах знати найдены очень высокие концентрации свинца.

Как организм человека детоксицирует вещества, с которыми он, и как и весь вид, впервые столкнулся?

Для этого не создаются новые системы метаболизма: 200 лет (10 из 10000 поколений существования *H.sapiens*) недостаточный для этого срок

Ксенобиотики детоксицируются системами метаболизма, которые возникли и эволюционировали задолго до техногенного загрязнения среды

Все ферменты метаболизма ксенобиотиков играют важную роль в [нормальном](#) метаболизме.

ОСНОВНЫЕ ФАЗЫ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ

ИМПОРТ

АКТИВАЦИЯ

ДЕТОКСИКАЦИЯ

ЭВАКУАЦИЯ

КСЕНОБИОТИКОВ

АКТИВНЫХ
ПРОМЕЖУТОЧНЫХ
МЕТАБОЛИТОВ

ВЫВЕДЕНИЕ
ВОДОРАСТВОРИМЫХ
НЕТОКСИЧНЫХ
КОМПОНЕНТОВ

ФАЗА I

ФАЗА II

ФАЗА III

ИСХОДНЫЙ
КСЕНОБИОТИК

АКТИВНЫЕ
ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ
ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ
МЕТАБОЛИТЫ

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ
НЕТОКСИЧНЫЕ
КОМПОНЕНТЫ

ЦИТОХРОМЫ P450
ЭПОКСИДГИДРОЛАЗЫ
ДЕГИДРОГЕНАЗЫ

ГЛЮТАТИОНТРАНСФЕРАЗЫ
N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ
УДФ-ГЛЮКУРОНСУЛЬФОТРАНСФЕРАЗЫ

Токсическое действие на клетку,
оксидативный стресс, мутации, рак

Рабочая гипотеза

- раздела экологической генетики, посвященного дифференциальной чувствительности к действию факторов окружающей среды, предполагает, что биохимические особенности (биохимическая индивидуальность), определяет характер реакции организма на любое внешнее воздействие
-

Индукция ферментов метаболизма КБ

Ферменты метаболизма КБ появляются только тогда, когда они нужны.

Работа их генов **индуцибельна**. Митридат (царь Понта, 132-63 до н.э.) систематически принимал небольшие дозы ядов, чтобы избежать острого отравления. «Эффект Митридата» основан на индукции определенных защитных систем.

ЗАЩИТНАЯ СИСТЕМА	ФЕНО- БАРБИ- ТАЛ	ДИБУНОЛ, БУТИЛ- ГИДРОКСИ- АНИЗОЛ	МЕТАЛ- ЛЫ	ПРОТИВО- РАКОВЫЕ ЛЕКАРСТВА
СИСТЕМА ЦИТОХРОМА P-450	+			
ЭПОКСИДРИДРО- ЛАЗЫ	+			
ГЛУТАТИОН- И УДФ-ГЛЮКУРОНИЛ- ТРАНСФЕРАЗЫ	+	+		
СИНТЕЗ GSH		+	+	+
МЕТАЛЛО- ТИОНЕИНЫ			+	
P-ГЛИКОПРОТЕИН				+

ФЕНОБАРБИТАЛ ИНДУЦИРУЕТ СИСТЕМУ ЦИТОХРОМА P450
устойчивость клеток к ФБ возрастает и снотворное действие ФБ снижается

СКОРОСТЬ ПРОЦЕССОВ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАНА

ФАЗА I

ФАЗА II

активация

детоксикация

**Риск развития
патологии**

ВЫСОКАЯ

НИЗКАЯ

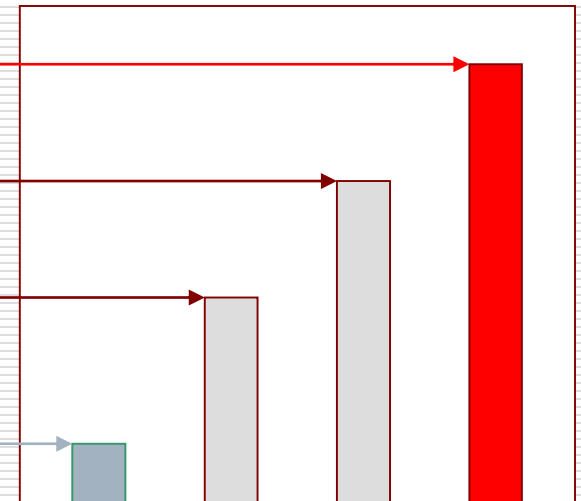
ВЫСОКАЯ

НИЗКАЯ

НИЗКАЯ

ВЫСОКАЯ

ФАЗА I



высокая мощность ферментов Фазы I на главных путях
поступления ксенобиотиков в организм:

пищевом – печень, желудочно-кишечный тракт

дыхательном – легкие

Изоферменты тканеспецифичны

Основные направления в изучении дифференциальной чувствительности.

- 1. фармакогенетика
 - 2. патологические реакции на природно-климатические и бытовые факторы
 - 3. профессиональные вредности
 - 4. экологические аспекты мутагенеза
-

Примеры наследственно обусловленных патологических реакций на действие различных факторов среды:

- ❑ Загрязнение атмосферы
 - ❑ пищевые вещества и пищевые добавки
 - ❑ физические факторы и отравления металлами
 - ❑ чувствительность к биологическим агентам
-

Токсикогеномика

- На основе базы данных по геному человека и современных мощных информационных технологий можно прогнозировать токсические проявления отдельных факторов среды у лиц с определенными генотипами.
-

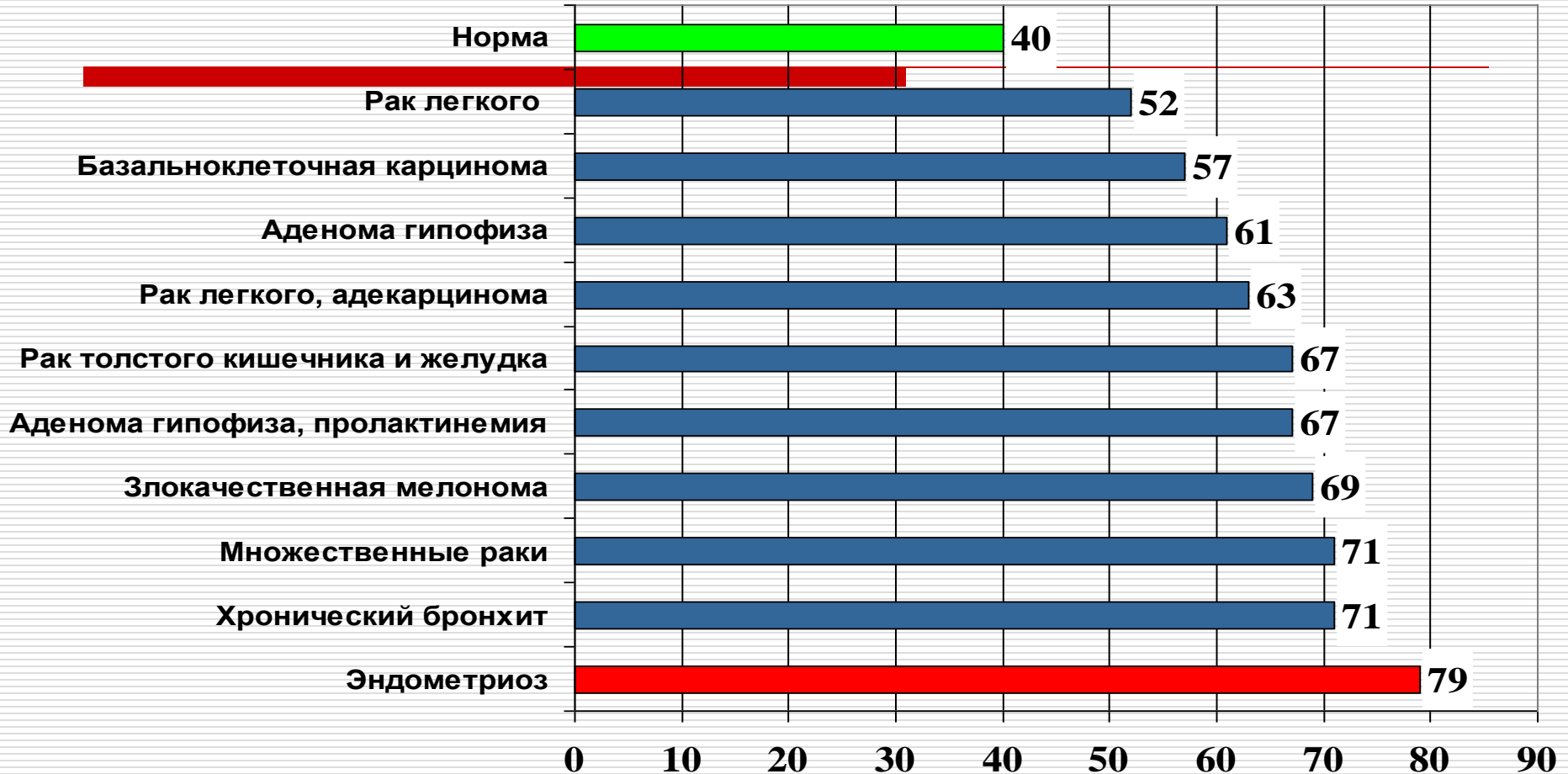
Полиморфные локусы, участвующие в патологических экогенетических реакциях

- Цитохром P450
 - N-ацетилтрансфераза
 - Пароксоназа сыворотки
 - Холинэстераза сыворотки
 - Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
 - Лактазы
 - Ингибиторы протеаз
-

Гены фазы II (детоксикация): глутатион-S-трансферазы (3/4)

Среди пациентов с опухолевыми заболеваниями с 40% до 80%

повышена частота нефункциональных копий обоих генов **GSTM1**



Риск болезни еще более возрастает при одновременной утрате функций генов **GSTM1** и гена **NAT2**, или **CYP450**



Ф а к т о р р и с к а

А С Б Е С Т

(6000 случаев заболеваний в год)

Приводит к опухолям
и легочным болезням:

- Мезотелиома
- Асбестоз
- Рак легких, гортани,
пищевода, желудка,
толстой кишки
- плевральный фиброз,
плевральная
эффузия и т.д.

Вредные производства

- 1. Строительство
- 2. Водопроводчики
- 3. Судовые верфи
- 4. Моряки
- 5. сталелитейная
промышленность
- 6. Нефтеперегонные
заводы

Злокачественная мезотелиома

(рак соединительной ткани груди)

Ген NAT2

N-ацетилтрансфераза

Аллели S1 (NAT2*5); S2 (NAT2*6); S3 (NAT2*7)

медленная инактивация
канцерогена

Сочетание мутантных генов
увеличивает риск

1) Ген N-ацетилтрансфераза

NAT2 аллель «медленный ацетилятор»

2) Ген глутатион S-трансферазы M

GSTM1 делеция гена (del/del)

Риск заболевания увеличен в
3,8 раз

Риск заболевания увеличен в
7,8 раз

Механизм связи мезотелиомы с генотипом индивида: Частицы асбеста нарушают целостность поверхности ткани и увеличивают доступ мутагена. Инактивация мутагена недостаточно эффективна при некоторых состояниях гена и их сочетаниях

Легочные асбестозы - повреждения эпителиальных клеток и превращение их в злокачественные при восстановлении утраченных (злокачественные и незлокачественные)

Ген N-ацетилтрансфераза

NAT2

«медленный ацетилятор»

S1 (NAT2*5); S2 (NAT2*6); S3 (NAT2*7)

Риск заболевания увеличен в
2,1 раз

Сочетание генотипов

Ген N-ацетилтрансфераза NAT2

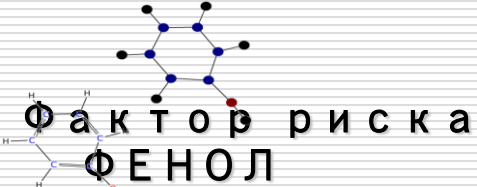
«медленный ацетилятор»

Ген глутатион S-трансферазы M

GSTM1

Делеция гена (del/del)

Риск заболевания увеличен в
5,3 раз



полициклические ароматиче
Вредные производст

- Рак легких, желудка, кожи
- Лейкемия
- Нарушение репродуктивной системы

- 1. сталелитейная промышленность
- 2. производство алюминия
- 3. Химические производства (производство красок, фенола, резины и т.д.)
- 4. Нефтеперерабатывающие заводы
- 5. Строительство дорог
- 6. рабочие коксовых цехов в сталелитейной промышленности

делеция гена **GSTM1**
(del/del)

Риск заболевания
увеличен в

5.94 раза

Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность

Выхлопные газы автомобилей (бензпирен) и системы цитохрома, глутатион-S-трансфераз и эпоксидгидролаз

~~Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность (ААТН) - распространенное наследственное заболевание, обусловленное снижением концентрации альфа-1-антитрипсина (ААТ) в сыворотке крови вследствие различных мутаций в гене *Pi*, проявляющееся чаще всего в виде хронических неспецифических заболеваний легких с развитием эмфиземы, а также поражением печени и сосудов.~~

Альфа-1-антитрипсин (серпин) (serpin – serine protease inhibitors) – является одним из представителей семейства сериновых протеаз. Главной функцией белка является инактивация различных групп протеаз, секретируемых лейкоцитами при реакциях неспецифической защиты организма. При воспалении уровень ААТ может возрасти в три раза, вследствие чего его относят к маркерам острофазового воспаления.

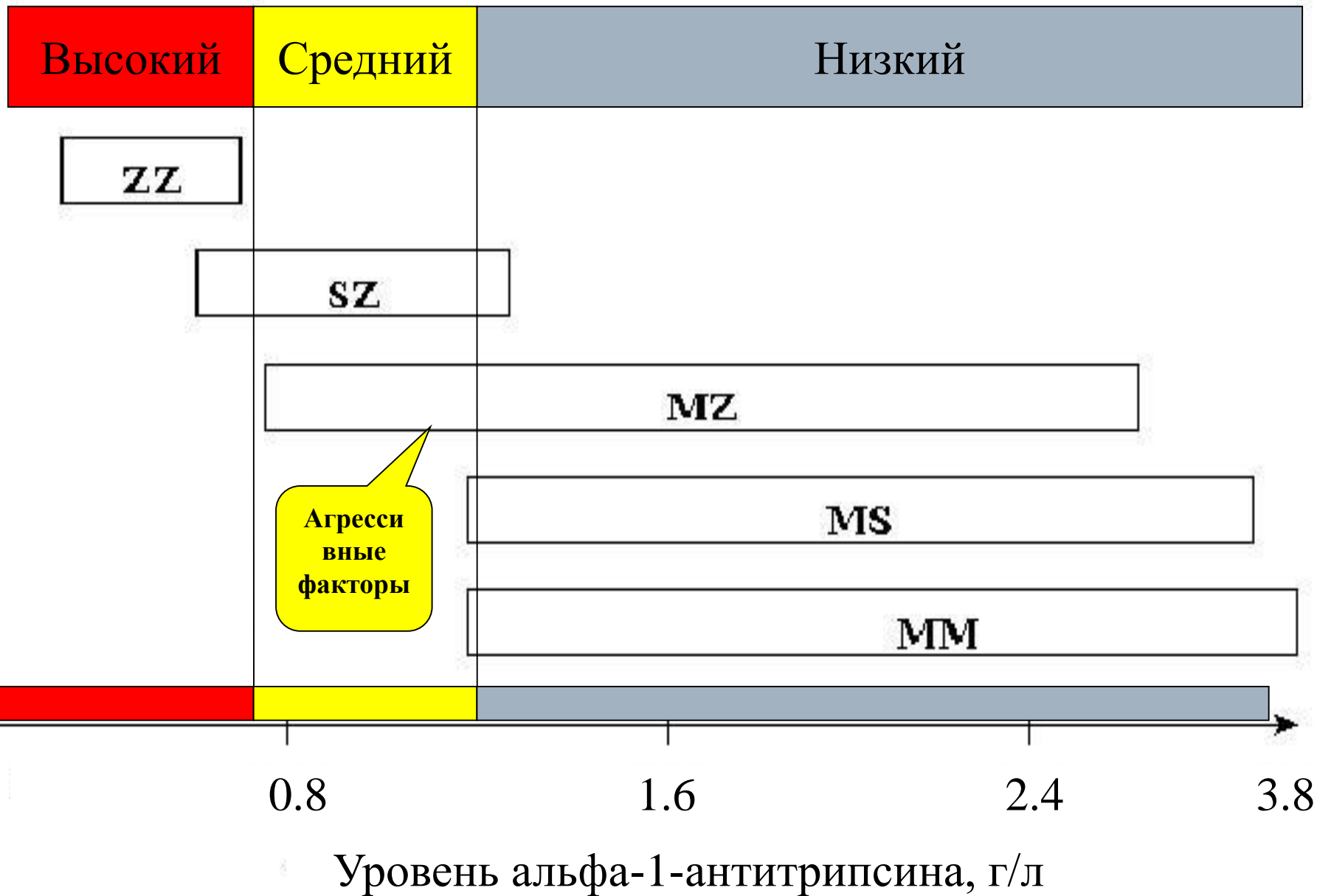
Ген альфа-1-антитрипсина – имеет аллели М (норма), S (сниженная активность белка), Z (неактивный белок); ZZ – 1:2000, гетерозиготы MZ и SZ – 1:20

Генотипы ZZ и, в меньшей степени, SZ и MZ склонны к развитию хронических воспалительных заболеваний и эмфиземы лёгких (для ZZ OR = 30!)

Механизм. В норме ААТ ингибирует разрушение протеазами повреждения легочной ткани при воспалении. Мутантный ААТ не способен ингибировать разрушение легочной ткани протеазами, что приводит к эмфиземе легких.

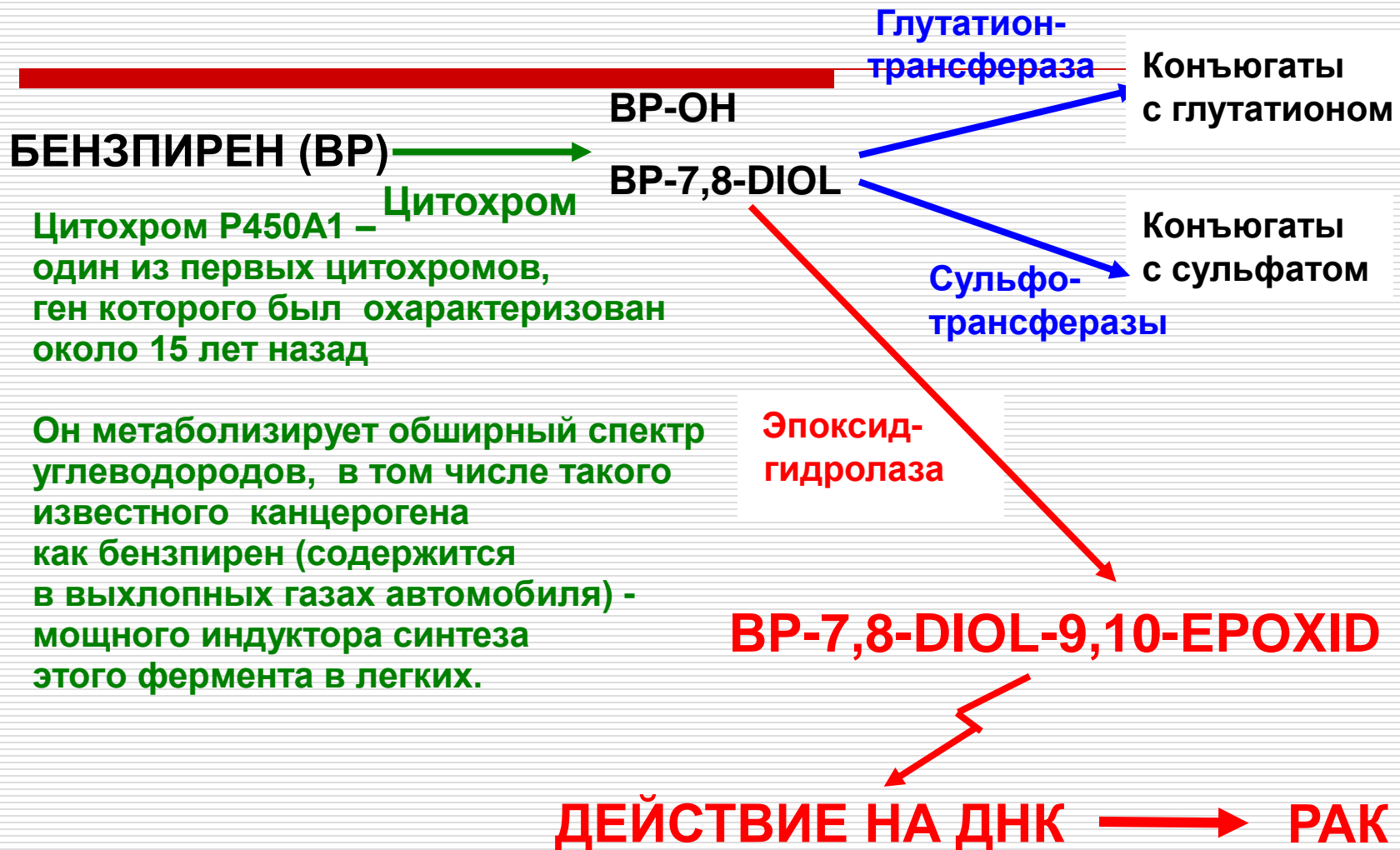
Провоцирующие факторы – курение, запыленность воздуха

Оценка риска развития легочной патологии



Активация и детоксикация бензпирена при биотрансформации

Два сосуществующих пути метаболизма бензпирена: **токсификация** + **детоксификация**



Арилгидрокарбонгидроксилаза

- Гидроксилирует полициклические углеводороды с образованием активных эпоксидов – активные канцерогенные формы, агрессивность последних в сигаретном дыме зависит от активности ферментов.
 - Гомозиготы ММ– большое количество фермента, МН и НН – малое.
 - 30% больных раком легких имеют высокий уровень фермента – должны отказаться от курения и исключить профессиональный контакт с углеводородами.
-

Факторы среды.

□ **Физические факторы и металлы**

~~УФ излучение (установлены индивидуальные и расовые различия).~~ Крайний случай чувствительности – пигментная ксеродерма (АР). Нарушение системы репарации ДНК (гены экзо- и эндонуклеаз, полимераз, лигаз).

Соли тяжелых металлов (свинец, ртуть, кадмий и др.)
Отравление органическими соединениями ртути вызывает у разных людей нервно-психические расстройства различной выраженности. Гетерозиготные носители генов цистиноза и анемии Фанкони могут быть предрасположены к токсическому действию металлов и других почечных ядов.

□ **Биологические агенты**

Гемоглобинопатии (серповидно-клеточная анемия, талассемия) и энзимопатии (недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы): малярийный плазмодий не размножается у мутантных гомозигот и гетерозигот – устойчивость к малярии. Широкое распространение мутантных генов в Средиземноморье, Африке, на Филиппинах, в Азербайджане, Узбекистане

«профессиональные» заболевания

Известно более 100 локусов, аллельные варианты которых у носителей повышают риск профессиональных заболеваний

тип производства	канцерогенное вещество	Гены пред-расположенности	тип заболевания
Горная промышленность, производство пестицидов	мышьяк	GSTT1, NAT1, CYP1B1	Рак легких, кожи, печени
Производство металла	хром	GSTT1	Рак легких
Подземные работы Урановые шахты	Радон	P53	Рак легких
Работы с использованием угля, газа, бензина	Сажа, смола, масло	CYP1A2	Рак легких, кожи, печени
Производство резины, поливинил хлорида.	Хлористый винил	ALDH2	Рак печени
Производство резины	олефины 1,3-бутадиен	CYP2D6	лейкемия
Производство обуви	Кожевенная пыль	HNMT	Рак носоглотки, мочевого пузыря
Деревообрабатывающая промышленность	Деревянная пыль	HNMT	Рак носоглотки
Химические производства, производство красок, красильное дело, производство резины	Нафтиламин	ALDH2	Рак мочевого пузыря

Основные механизмы дифференциальной чувствительности к действию факторов окружающей среды

- 1. различная активность метаболизирующих ферментов (полиморфизм)
 - 2. изменение конфигурации хроматина
 - 3. различия в репарационной способности
-

Нутригенетика и нутригеномика

- Систематизация сведений о патологических реакциях на пищевые продукты и расшифровка их патогенеза
 - Прогнозирование правильных рационов на основе структуры и функции генов
-

Непереносимость лактозы – отсутствие выработки лактазы в кишечнике. Лактоза не расщепляется и служит субстратом для размножения микрофлоры. Дискомфорт в кишечнике, понос после употребления молока.

Мутантные аллели гена **лактазы** широко распространены у восточных народов - 95-100% у монголоидов, 70-75% у африканцев и 5-10% гомозигот среди европейцев,

Непереносимость глютена (белок пшеницы и других злаков) - **целиакия**

Вскармливание детей манной кашей приводит к тяжелому заболеванию.

Предрасположенность связана с работой двух взаимодействующих генов. Некоторые сорта не вызывают патологических реакций

Мигрень:

Катехоламины, содержащиеся в сыре, у некоторых людей вызывают мигрень. Это связано с пониженной конъюгацией тирамина.

Иногда мигрень провоцирует шоколад, что объясняется низкой активностью моноаминоксидазы

Алкогольдегидрогеназа

- Большинство представителей монголоидов после потребления малых доз алкоголя сразу же краснеют, начинается тахикардия, жжение в желудке, мышечная слабость и другие признаки отравления.
 - Причина – отсутствие изоформы *ALDH-1* (алкогольдегидрогеназа *ADH-1*, *ADH-2*, *ADH-3*, альдегиддегидрогеназа *ALDH-1*, *ALDH-2*).
-

Г-6-ФДГ (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа)

- **Примахин** – противомаларийный препарат, профилактический курс у американских солдат во время войны в Корее 1950-1952 гг. – сосудистая гемолитическая реакция при недостаточности фермента
 - Патологические реакции: лечение чернокожих больных сульфаниламидами, потребление в пищу конских бобов.
-

Г-6-ФДГ

(глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа)

- ❑ Гемолиз чаще встречается у мужчин, чем у женщин. X-сцепленный характер наследования.
 - ❑ Существует 300 вариантов Г-6-ФДГ.
 - ❑ Редкие типы Г-6-ФДГ (по активности фермента, зависимости от pH, термостабильности, субстратной специфичности, электрофоретической подвижности).
-

Наследственно обусловленные вариации ответов на лекарства:

- 1. повышенная чувствительность - эффект передозировки при нормальной дозе
 - 2. толерантность - отсутствие эффекта несмотря на увеличение дозы
 - 3. парадоксальность – неожиданные, исходя из механизма действия препарата, эффекты (осложнения)
-

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

- изучает причины врожденных различий индивидуальных реакций на лекарственные препараты.
 - Роль генетических факторов в индивидуальной реакции организма человека на лекарственные препараты и неблагоприятные экологические воздействия впервые показана в **1958 Фогель, Мотульский (США), Калов (Канада).**
-

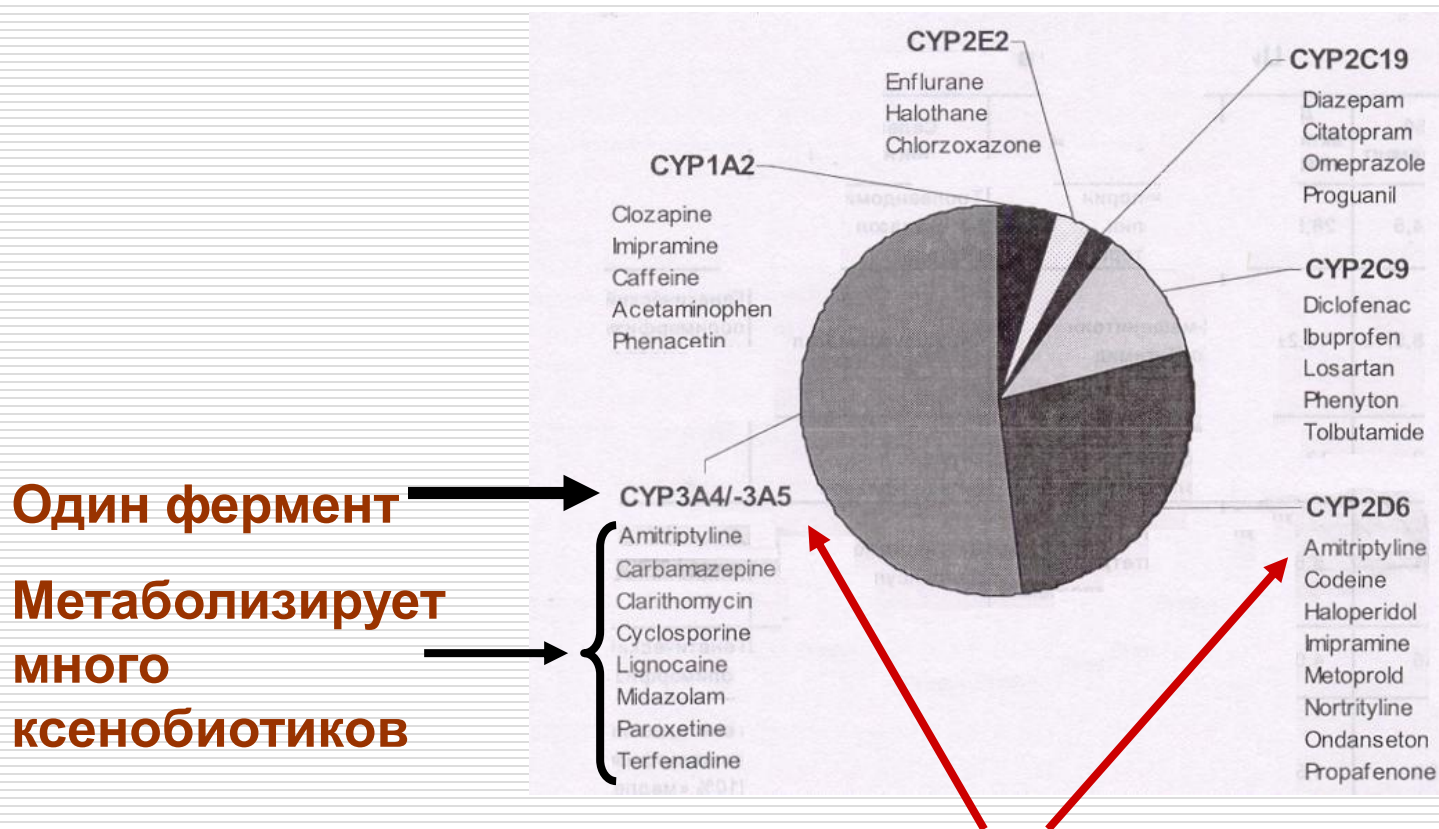
Некоторые примеры генетического полиморфизма, ассоциированного с варьирующими ответами на лекарства

Белок (ген)	Лекарство	Проявление полиморфизма
Белок-переносчик эфиров холестерина (СЕТР)	Правастатин	Эффективность правастатина при коронарном атеросклерозе (миссенс-мутации)
Белок-переносчик эфиров холестерина (СЕТР)	Правастатин	Скорость рестеноза при КАС (полиморфизм промотора)
Рецептор активации и пролиферации пероксисом (PRAP2)	Инсулин	Разная чувствительность к инсулину (SNP)
Дофаминовый рецептор D3 (DD3R)	Типичные нейролептики	Развитие поздней дискенизии у больных шизофренией (миссенс-мутации)
Аддуцин (ADD)	Гидрохлортиазид	Эффективность лечения АГ (миссенс, SNP)
Переносчик серотонина (HTT5)	Флувоксамин	Эффективность при галлюцинозорной депрессии (полиморфизм промотора)
Калиевый канал (MIRP1)	Кларитромицин	Индукцированный кларитромицином синдром LQT (миссенс-мутации)
2-адренергический рецептор (ADBR2)	Сальбутамол	Эффективность при бронхиальной астме (Миссенс, SNP)

Ферменты фазы I (активация): система цитохрома P450

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ РАЗЛИЧНЫХ ЦИТОХРОМОВ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Цитохромы P450 – группа ферментов с широкой, перекрывающейся специфичностью



Одно и то же вещество может окисляться несколькими ферментами

Распределение индивидов по концентрации лекарства в плазме крови после введения стандартной дозы при полигенной детерминации

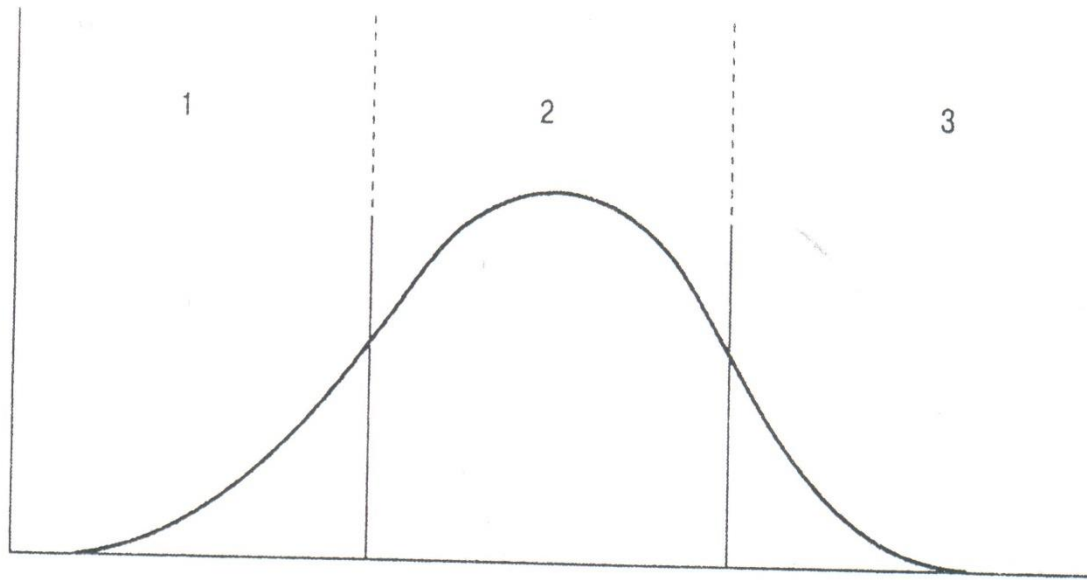


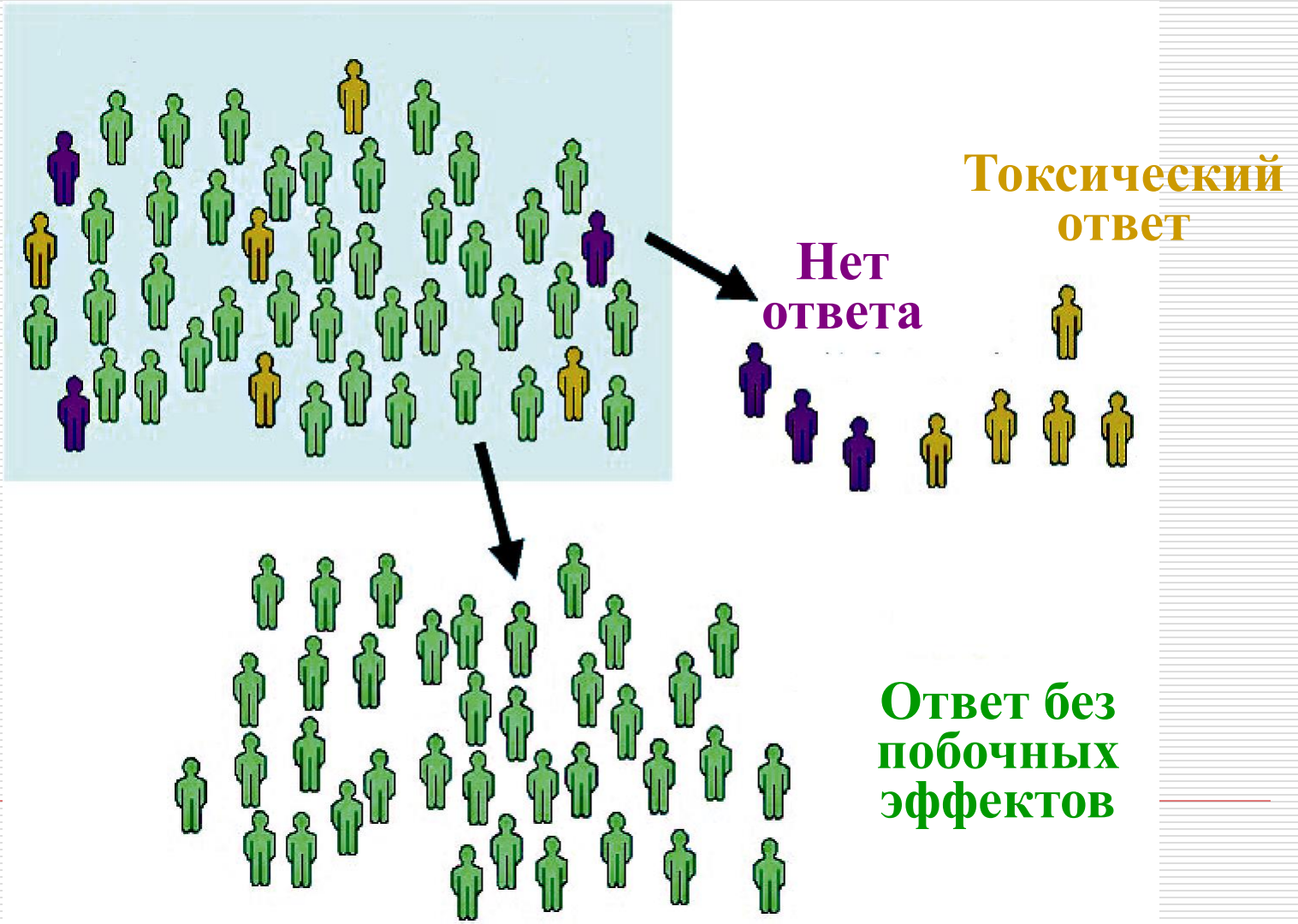
Рис. 7.2. Распределение индивидов по концентрации лекарства в плазме крови после введения стандартной дозы при полигенной детерминации.

По оси абсцисс — условная концентрация вещества в плазме; по оси ординат — условное число лиц.

1 — отсутствие эффекта от лекарства; 2 — оптимальный эффект; 3 — токсический эффект.

Частота патологических реакций на лекарства

- ❑ Депрессия 62%
- ❑ Мигрень 52%
- ❑ Астма 60%
- ❑ Болезнь Альцгеймера 30%

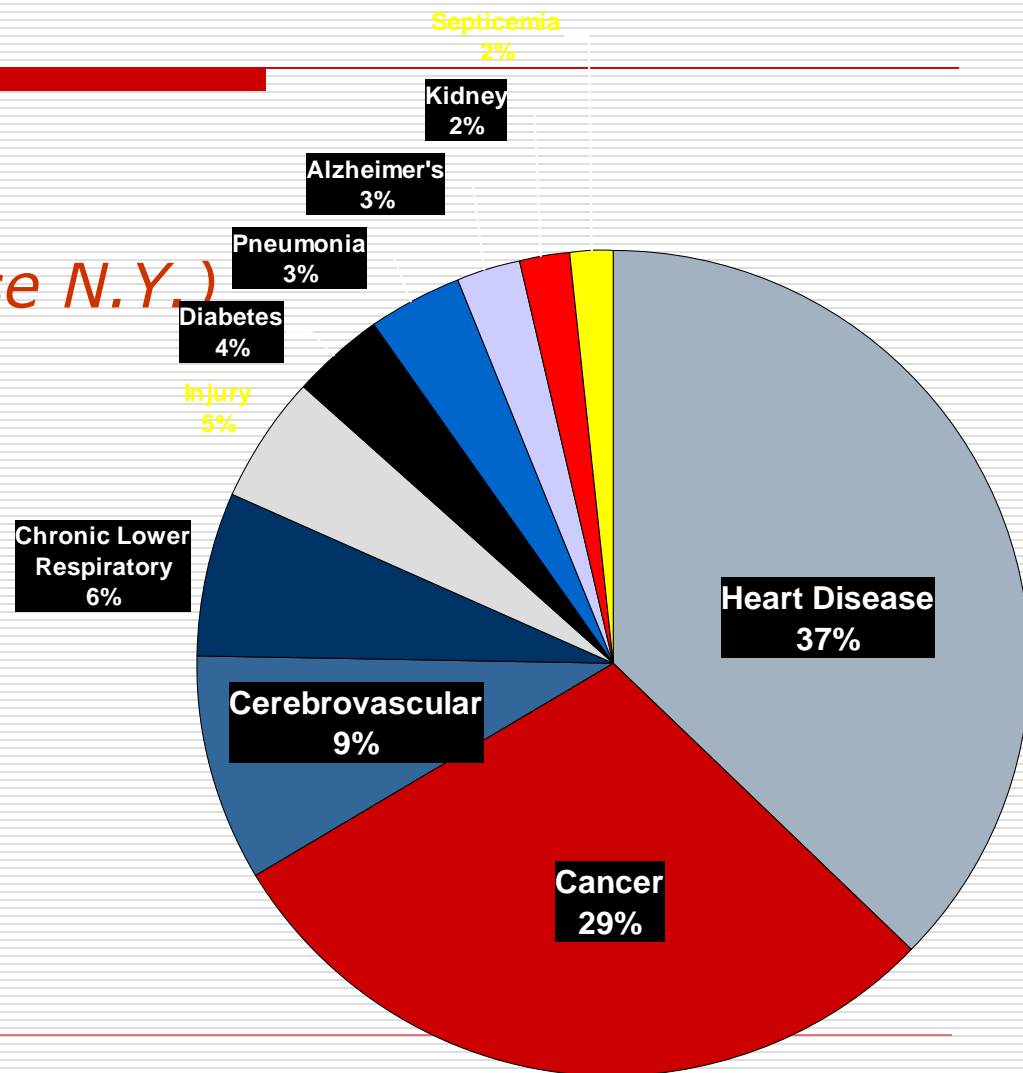


Патологические эффекты лекарственных препаратов – 20% смертности в США

Top ten leading causes of mortality

(20% improper drug use N.Y.)

The major contributing genes for many common diseases will be identified within the next 5-7 years



Токсический эффект – повышенная чувствительность

Изониазид при лечении туберкулеза в стандартной дозе выводится из организма в норме в течение 2 часов.

Механизм выведения связан с ацетилированием с помощью N-ацилтрансферазы.

Мутация в гене NAT2 приводит к медленному ацетилированию.

В результате наблюдается токсический эффект (как при передозировке) за счет медленного выведения из организма в течение 3-10 часов.

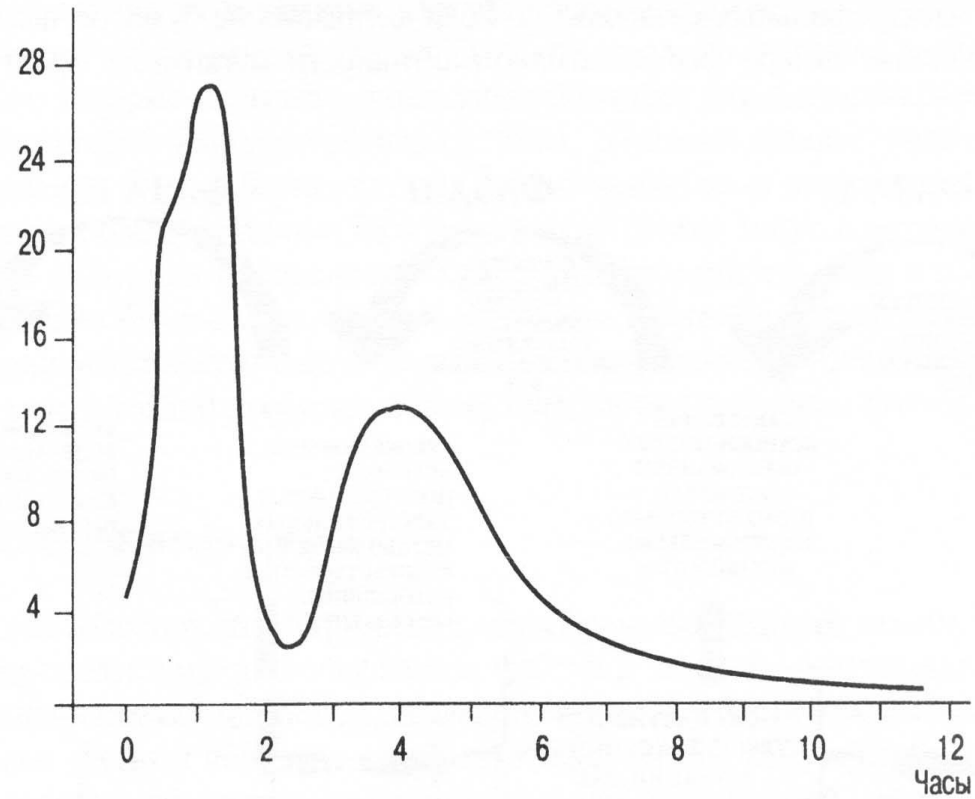


Рис. 7.3. Распределение индивидов по скорости ацелирования изониазида. По оси абсцисс — время после введения; по оси ординат — число лиц.

Толерантность

Витамин D-резистентный рахит (гипофосфатемия) – отсутствует ответ на прием витамина D.

Причина состоит в снижении реабсорбции фосфатов в канальцах почек.

Парадоксальная реакция

□ ***Злокачественная гипертермия***

(температура до 44°C, тахикардия, гипоксия).

Провоцирующими факторами служат некоторые ингаляционные анестетики (фторотан, этиловый эфир, метоксифлуран), некоторые мышечные релаксанты.

Последние до 60% ведут к смертельному исходу из-за остановки сердца при наркозе

Причина состоит в наличие мутации в генах кальциевых каналов (MHС1 – MHС6).

MDR1 (белок гликопротеин Р)

- Взаимодействует со многими лекарствами, действуя как насос, выкачивающий молекулы чужеродных веществ из клетки наружу.
 - Носители аллелей, связанных с повышенным производством белка гликопротеина Р, требуют больших доз лекарств для достижения лечебного эффекта.
-

Семейство генов P450

- ❑ Около 57 генов (CYP-1, CYP-2, CYP-3) участвуют в обмене препаратов.
 - ❑ Один из генов способен превращать опиоидные анальгетики в активную форму.
 - ❑ Гомозиготы по нефункциональной аллели не получают облегчения от приема кодеина.
 - ❑ Продукт этого гена метаболизирует и антидепрессант **прозак** – селективный ингибитор обратного захвата серотонина. Для пациентов данного генотипа прозак может стать смертельны.
-

Тиопурин-S-метилтрансфераза

- ❑ Фермент инактивирует тиопурины.
 - ❑ Производные тиопурина (азатиоприн, меркаптопурин, тиогуанин) – широко используются как иммуносупрессорные и противоопухолевые агенты.
 - ❑ У лиц с дефицитом фермента стандартные дозы лекарств могут вызвать тяжелую гематотоксичность (нарушение функции клеток крови)
-

ГЕНЫ МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ ЧАСТО ТЕ ЖЕ, ЧТО И «ГЕНЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ» К МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ

Ген	Мутация/полиморфизм	Первичный дефект	Частота в популяции	Заболевание
MEPHX	Exon 3 T-C Tyr-Hist	Нарушение фазы 1 детоксикации	6%	Хроническая обструкционная пневмония, эмфизема легких
P4501A1 (CYP1A1)	Exon 7 A-G Ile-Val	Нарушение фазы 1 детоксикации	7%	Рак легких
CYP2D6	Del1795T Толчковые мутации	Нарушение фазы 1 детоксикации	40%	Болезнь Паркинсона, аутоимунные заболевания
GSTM1	Del/del	Нарушение фазы 2 детоксикации	40%	Рак легких, хронический бронхит, эндометриоз
GSTP1	313 A-G (Аллель А) 341 C-T (Аллель В)	Нарушение фазы 2 детоксикации	4% ВВ 11% АА	Болезнь Паркинсона, рак простаты, мозга, мочевого пузыря
NAT-2	Миссенс мутации	Нарушение фазы 2 детоксикации	50%	Рак легких, мочевого пузыря, молочной железы, толстого кишечника

Фармакогеномика и фармакологическая промышленность

Наиболее многообещающие лекарства часто не могут пройти фазу III клинических испытаний на людях из-за побочных эффектов у небольшого числа тестируемых

- Можно ли предсказать эти эффекты?

Лекарства, уже продающиеся на рынке иногда изымаются из продажи из-за отдельных случаев токсических эффектов (17 препаратов в США за последние 8 лет)

- Можно ли этого избежать?

Проект по полногеномному поиску вариабельности (SNP) в связи с МФЗ и ответом на лекарства
10 млн SNP и тысячи обследуемых

Полногеномный анализ экспрессии генов в ответ на ведение лекарственного препарата
(экспрессионные биочипы у экспериментальных объектов)

