

# **ОСНОВЫ ЭКОГЕНЕТИКИ И ФАРМАКОГЕНЕТИКИ**

# Современная генетика

Классическая генетика

Генетика взаимодействий

Функциональная генетика  
Протеомика  
Геномика

НУТРИгенетика

ТОКСИКОгеномика

ФАРМАКОгеномика

ЭКОгеномика

Психогенетика  
Психиатрическая генетика  
Генетика поведения

Изучают взаимодействие наше  
генома и окружающей среды

**Определение экологии как науки существенно не изменилось со времен Э. Геккеля и охватывает изучение всех живущих в "природном доме" организмов и всех функциональных процессов, делающих этот дом пригодным для жизни. Это наука, в которой особое внимание уделяется совокупности или характеру связей между организмами и окружающей их средой.**

Содержание современной экологии определяется из концепции уровней организации жизни, которые составляют своеобразный биологический спектр.

На каждом уровне (сообщество, популяция, организм, орган, клетка и ген) в результате взаимодействия с окружающей физической средой (энергией и веществом) возникают соответствующие функциональные системы (генетические, клеточные, органные, системы организмов, популяционные и экосистемы).

Экология изучает, главным образом, уровни организации от организмов до экосистем. Генетическая система и генетически обусловленные реакции организма человека на факторы окружающей среды должны быть в поле зрения экологии. Они и стали предметом изучения новой отрасли генетики - **экологической генетики (экогенетики)**.

**Этика человека** - это наука, которая изучает различные генетически обусловленные реакции людей на определённые агенты среды. В её задачи объяснение различной чувствительности отдельных людей к воздействию потенциально опасных внешних агентов и изучение индивидуальных особенностей адаптации к окружающей среде.

Среда обитания человека постоянно менялась на протяжении сотен тысяч лет. К её изменениям человек приспособлялся как биологический вид с широкой нормой реакции.

При этом постепенно менялся генотип, т.к. при разных условиях среды в популяциях людей сохранялись нужные и отсеивались ненужные комбинации аллелей.

Для современного периода существования человечества характерно:

- 1 - появление в среде его обитания многих новых факторов, с которыми человек ранее не сталкивался (например, 60 тыс. новых химических веществ)
- 2 - очень быстрый темп изменения среды.

Генотипы отдельных особей популяции и её генофонд в целом не успевают адекватно реагировать на изменения среды. Это приводит к тому, что в изменённых экологических условиях появляются наследственные болезни нового класса – **экогенетические болезни**. Они возникают у части населения популяции, имеющей «молчащий» до этого аллель, который проявляет патологическое действие при воздействии конкретного фактора среды, для данного организма нового. Этими факторами могут быть **климатические факторы, производственные, бытовые, пищевые, лекарственные препараты**

# Фактор

ы



климатически  
е



производственны  
е



пищевы  
е



бытовы  
е



лекарственны  
е

Изучение наследственной изменчивости человека под влиянием факторов научно-технического прогресса является важной генетической проблемой.

В связи с социальным и научно-техническим прогрессом имеет место динамическая реакция наследственности на экологическую среду, которая постоянно меняется: одновременно изменяется сама наследственность (повышения мутационного процесса) и ее проявления в виде патологических реакций на новые факторы окружающей среды.

Генетические основы детерминации ответа человека на воздействие факторов внешней среды не вызывают сомнения. Известно, что существует генетический полиморфизм популяции людей в их реакции на действие биологических и экологических факторов окружающей среды. Несомненно, есть также и генетический контроль биотрансформации в организме человека всех химических соединений. Экогенетика человека изучает различные версии ответов разных людей на факторы окружающей среды, которые называются **«экогенетическими реакциями»**. Суть таких реакций заключается в том, что гены, которые «молчали» ранее, пробуждаются под влиянием новых экологических факторов и вызывают патологические состояния.

Стремительные темпы развития промышленного производства, химизация народного хозяйства ведут к появлению во внешней среде большого количества разнообразных химических соединений, постоянно загрязняющих биосферу и пагубно влияющих на живую природу.

В силу различных причин многие химические вещества, поступающие в организм и ранее не встречающиеся в нем, получили название чужеродных или **ксенобиотиков** (от греческих слов xenos - чужой, bios- жизнь). К таким веществам относятся синтетические и природные лекарственные препараты, пестициды, промышленные яды, отходы производств, пищевые добавки, косметические средства и прочие.

Актуальность проблем, рассматриваемых в ксенобиологии все возрастает. Это обусловлено тем, что ежегодно на Земле синтезируются десятки тысяч новых соединений. Ряд из них вовлекаются в круговорот веществ в природе. Чем шире масштабы производства химических соединений, тем больше влияние они оказывают на биологические процессы в почве, водоемах и на суше, тем сильнее проявляются побочные и отдаленные последствия их действия на живые системы.

Воздействие ксенобиотиков на живой мир, и на человека в частности происходит, в самых различных комбинациях этих соединений не только друг с другом, но и с фактором окружающей среды. Поэтому многие из ксенобиотиков, введенных в современную

большинство ксенобиотиков, поступающих в организм, не имеют прямого биологического воздействия, но первую очередь подлежат разнообразным превращениям, так называемой **биотрансформации**.

биологический смысл явления - превращение химического вещества в форму, удобную для выведения из организма, и, в то же время, самым эффективным способом сокращения его действия.

Биотрансформация ксенобиотиков (экологические препараты, канцерогены это их преобразование в организме в полярные водорастворимые метаболиты, выводимые из организма).  
**Биотрансформация** – это комплекс физико-химических биохимических превращений ксенобиотиков в организме, в которых образуются метаболиты (водорастворимые вещества), легко выводимые из организма.  
Нередко, промежуточные продукты биотрансформации могут быть более токсичными, обладать более высокой мутагенной, канцерогенной и даже тератогенной активностью, чем исходные соединения, и, вследствие этого, могут вызывать различные патологические состояния и болезни.



Биотрансформация представлена трехэтапным процессом, включая фазу 1 активации ксенобиотиков, фазу 2 нейтрализации ксенобиотиков и фазу 3 выведение ксенобиотиков из организма. Биотрансформация ксенобиотиков играет ключевую роль в механизмах адаптации организма к факторам внешней среды.

Экогенетика человека как раз и изучает вариации от разных людей на факторы внешней среды. Большинство патологических состояний, связанных воздействием фармпрепаратов или негативных факторов внешней среды, характеризуются типичным спектром экспрессии генов в одной или нескольких тканях, так называемой генетической подписью (gene signature), для каждого заболевания или реакцией на окружающую среду. Именно биохимическая уникальность определяет нашу устойчивость или, наоборот, чувствительность к различным внешним воздействиям, нашу склонность к тем или иным мультифакториальным заболеваниям. Диагностика заболеваний или патологических состояний, связанных с функциональным дефектом многих белков и составлением превентивной медицины как одного из векторов молекулярной медицины XXI века.

Во время войны в Корее (1950-1952 годы) все американские солдаты проходили профилактический курс лечения противомаларийным препаратом примахин. У 10% чернокожих солдат и 1-2% белых солдат из 1000 в ответ на прием примахина развилась сосудистая гемолитическая реакция. Ранее сходные реакции наблюдались при лечении чернокожих больных сульфаниламидами, а также у жителей Сардинии после употребления в пищу конских бобов. Вначале этот факт пытались объяснить действием иммунных механизмов. Но в итоге кровопролитных исследований оказалось, что лимитирующим фактором является недостаточность Г-6-ФДГ и гемолиз связан с недостаточностью этого фермента.

Генотоксичность — это термин, описывающий вредоносные действия на клеточный генетический материал, влияющие на его целостность. Генотоксичные вещества потенциально мутагенны или канцерогенны, в частности, способны привести к генетической мутации или к развитию опухоли. К ним относятся как определенные типы химических соединений, так и определенные типы радиации.

Считается, что типичные генотоксины, такие как ароматические амины, вызывают мутации, потому что они нуклеофильны и формируют сильные ковалентные связи с ДНК, что приводит к формированию соединения между ароматическим амином и ДНК, что препятствует точной репликации.

Генотоксины, влияя на сперму и яйцеклетки, способны вызвать генетические изменения у потомков, которые никогда не подвергались действию генотоксинов.

Воздействи  
е

Повреждение  
ДНК

Репараци  
я

М у т а ц и и

Гибель  
клетки

Соматическ  
ие

Генеративн  
ые

Атеросклероз Старение Злокачественный  
рост

Наследственные  
болезни

Снижение  
рождаемости

Условно факторы окружающей среды можно разделить на физические, химические и биологические.

### **Физические факторы**

Хорошо известно индивидуальная чувствительность организма человека к теплу, холоду, солнечному свету. Четкие расовые различия установлены в реакции на холодовой фактор. Представители негроидной расы более чувствительны к холоду, чем кавказской, возможно за счет разного уровня теплопродукции и теплоотдачи. Люди с наследственной парамиотией повышено чувствительны к холоду, сырая, прохладная погода с температурой 10-12 градусов вызывает у них тонические спазмы мышц, проходящие под действием тепла.

Имеет место индивидуальные и расовые различия в реакциях на ультрафиолетовые излучения.

Наследственно детерминированные различия в репарирующих системах могут иметь существенное значение также в проявлениях чувствительности к ионизирующим излучениям.

## Химические факторы

В последнее столетие человечество столкнулось с глобальной проблемой загрязнения атмосферы газообразными отходами огромного числа промышленных производств, выхлопными газами, транспорта. Образующиеся пылевые частицы, содержащие множество химических соединений попадает в организм как через легкие, так и слизистые оболочки, кожу и представляют угрозу для здоровья человека, особенно если он занят на соответствующем производстве.

Установлено значение генетической конституции организма человека в развитии экогенетических реакций на загрязнение атмосферы. Примером может служить недостаточность фермента - антитрипсина. Фермент – антитрипсин является мощным антипротеиназным ферментом, участвующим в дезактивации эластаз, выделяемых макрофагами и полиморфноядерными лейкоцитами. Наследственный дефицит этого фермента приводит к разрушению межальвеолярных перегородок легких и в следствии этого происходит слияние альвеол в более крупные полости, развитию эмфиземы и хроническому поражению печени. Синтез этого фермента кодируется геном расположенным в 14 хромосоме. Гомозиготы (генотип ZZ - частота 0,05% у европейцев) склонны к развитию хронических заболеваний легких, в том числе эмфиземы. Эмфизема легких у этих лиц развивается после 30-40 лет чаще, и для нее характерно злокачественное течение. Запыленность воздуха и курение значительно увеличивают риск развития заболевания у этих лиц (в 30 раз). Методы определения недостаточности - антитрипсина в настоящее время

Примеры индивидуальной непереносимости того или иного продукта известны давно, например, непереносимость молока, конских бобов, некоторых злаков.

Непереносимость лактозы (молока) проявляется в дискомфорте желудочно-кишечного тракта, диарее. Отсутствие выработки фермента лактазы в кишечнике у гомозигот приводит к не расщеплению лактозы, что является субстратом для размножения гнилостной микрофлоры в кишечнике. Мутантные формы гена лактазы встречаются с разной частотой: среди европейцев частота гомозигот составляет 5-10%, восточных народов, афро-американцев, американских индейцев - 70-100%.

Недостаточность фермента глюкозо-6-фосфат – дегидрогеназы (X-сцепленный рецессивный признак), вызывает гемолиз крови у людей употребляющих в пищу конские бобы. При постоянном приеме этого продукта вслед за гемолизом, следует хроническое поражение почек. Подобную реакцию могут вызывать также и некоторые лекарственные вещества (примахин, сульфаниламидные препараты), промышленные окислители.

## **Биологические факторы**

Генетическую природу иммунной системы организма, предназначенной для защиты организма от внешнего (инфекционные болезни) и внутреннего (онкологическое перерождение клетки) повреждающего действия изучает иммуногенетика.

Иммунная система человека представляет комплекс специализированных лимфоидных органов и диссеминированных клеток. Эти структуры, возникшие в процессе эволюции человека как биологического вида, сформировали механизмы их ответных реакций, обеспечивающих распознавание чужеродных и собственных измененных антигенов (макромолекулы), удаление их из клеток, содержащих их, обеспечивая запоминание контакта с этими антигенами.

Генетическая природа иммунитета и разная степень его выраженности у индивидов является общебиологической закономерностью, обусловленной генетическим полиморфизмом реакций на действие внешних биологических факторов (вирусы, бактерии, грибки) и внутренних (онкологически перерожденные клетки).



Классическим примером генетически детерминированной устойчивостью к биологическим агентам служат гемоглинопатии (серповодно-клеточная анемия, талассемии) и энзимопатии (недостаточность глюкозо-6-фосфат – дегидрогеназы). Именно устойчивость лиц с дефектом глюкозо-6-фосфат – дегидрогеназы и гемоглинопатиями к малярийному плазмодию позволило широкому распространению соответствующих мутаций в ареалах с высокой заболеваемостью малярией (Средиземноморье, Африка).

Распространенные иммунодефицитные состояния могут быть результатом нарушения функций клеточного и гуморального иммунитета. Они предрасполагают к соответствующим бактериальным, вирусным, грибковым типам инфекций. Хорошо известны факты различной чувствительности людей при введении одних и тех же доз вакцин, от отсутствия реакции на иммунизацию до клинического проявления инфекции. В широком понимании все болезни мультифакториальной природы можно рассматривать как экогенетические болезни, т. к. для их развития необходимо взаимодействие генов предрасположенности и средовых факторов риска. Экогенетические реакции как и мультифакториальные болезни являются ответом организма с определенной генетической конституцией на воздействие средовых факторов.

Экогенетика является научной основой для обеспечения адаптивной среды для каждого человека: подбор индивидуального рациона и климата, исключение отравления лекарствами, профессиональный отбор, что исключит преждевременную смерть, инвалидизацию, дополнительную госпитализацию человека, а также сохранит его биологическое и социальное здоровье.

**Фармакогенетика** (др.-греч. φάρμακον — лекарство и генетика) — раздел медицинской генетики и фармакологии, изучающий характер реакций организма на лекарственные средства в зависимости от наследственных факторов.

Фармакогенетика - это направление клинической фармакологии, изучающее зависимость лечебных и токсических эффектов лекарственных средств от генетических факторов. Каждому врачу известно, при приеме одинаковой дозы лекарственного препарата больные проявляют разную вариабельность в чувствительности к нему. Большая часть лекарственных средств метаболизируется в печени, и для них характерна 3-10-кратная межиндивидуальная изменчивость. Одна из причин, определяющих такую изменчивость, - генетическая детерминация различий в активности ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества. Сведения о метаболическом фенотипе больного, безусловно, имеют важное значение для эффективного лечения и в профилактике осложнений при применении лекарственных препаратов. Необходимо иметь в виду еще один момент - относительную специфичность ферментов, в частности печени, метаболизирующих эталонный препарат. Как правило, один фермент метаболизирует несколько лекарственных препаратов, а порой и нелекарственные вещества. В последнем случае становится важным определение метаболического фенотипа здорового человека, особенно если он является работником химического производства.

## Фармакогенетика

Изучает причины врожденных (генетических) 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 (Фридрих Фогель, Германия, Арно Мотульски, США).

**Клиническая фармакология** изучает патологические реакции на лекарства (фактология, биохимия).

**Фармакогенетика** – генетические механизмы возникновения реакций (природу наследственной обусловленности реакции).

# Распределение по концентрации лекарства (типы ответа на лекарство)

Судьба лекарства в организме: - всасывание, - распределение (органы, ткани, клетки), - взаимодействие с клеточными элементами, - метаболизм, - выведение.

Все стадии кинетики препарата контролируются специфическими и неспецифическими ферментами (генами) – Полиморфизм как основа различий в ответе на лекарство.

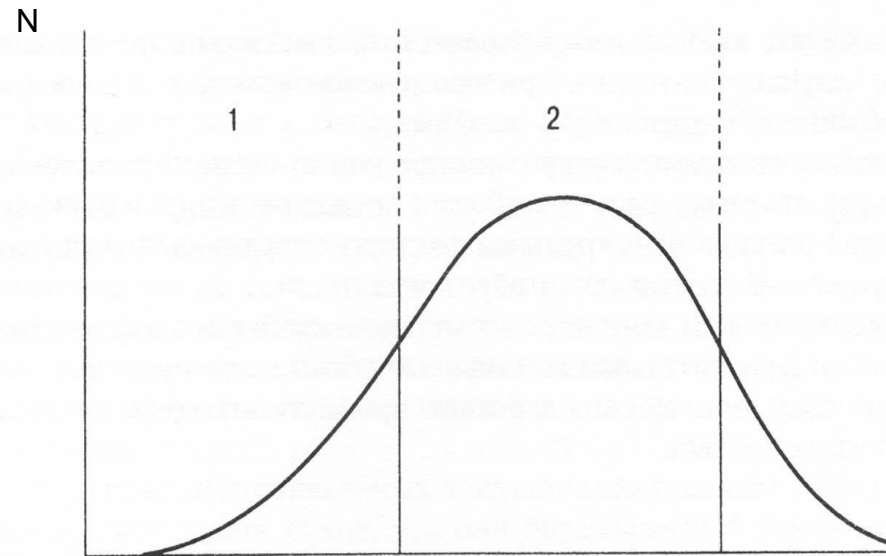


Рис. 7.2. Распределение индивидов по концентрации лекарства в организме при введении стандартной дозы при полигенной детерминации. По оси абсцисс — условная концентрация вещества в плазме; по оси ординат — условное число, характеризующее эффект от лекарства; 2 — оптимальный эффект; 3 — токсический эффект.

# Типы осложнений лекарственной терапии (патологическая реакция на

лекарства)

**Толерантность** (отсутствие  
эффекта несмотря на  
увеличение дозы)

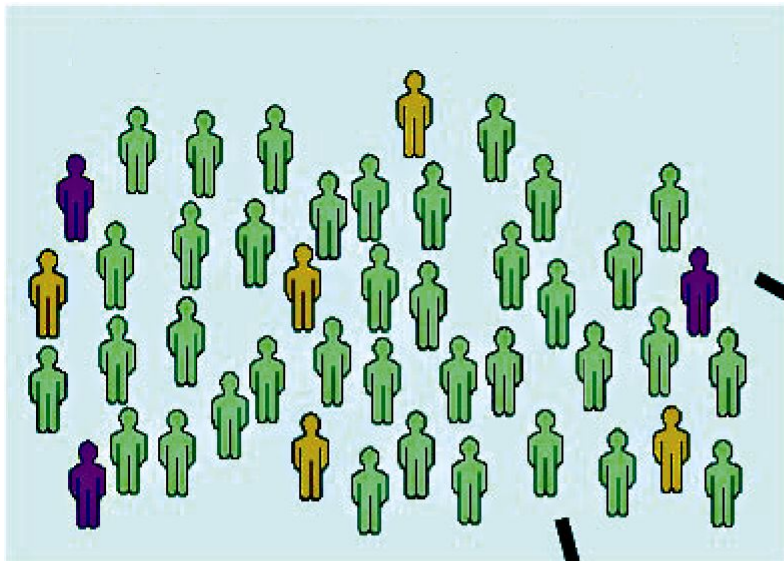
**Повышенная**

**чувствительность**

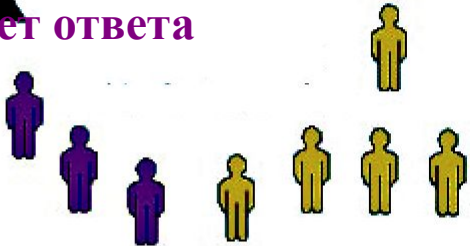
(эффект передозировки  
при нормальной дозе) –  
токсический эффект

**Парадоксальная**

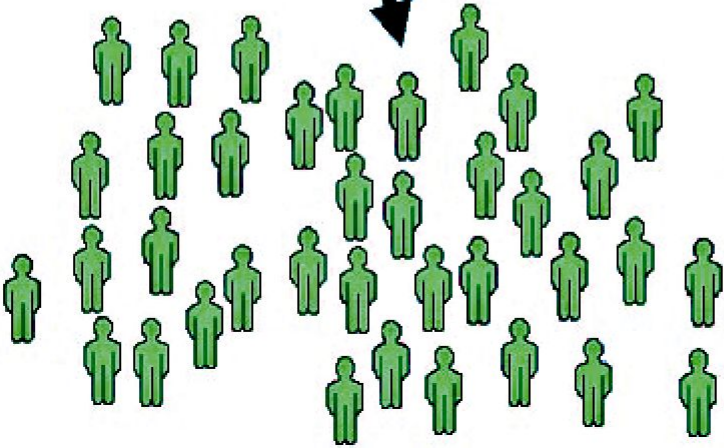
(нетипичная) реакция –  
неожиданные, исходя из  
механизма действия  
препарата, эффекты



Нет ответа



Токсический ответ

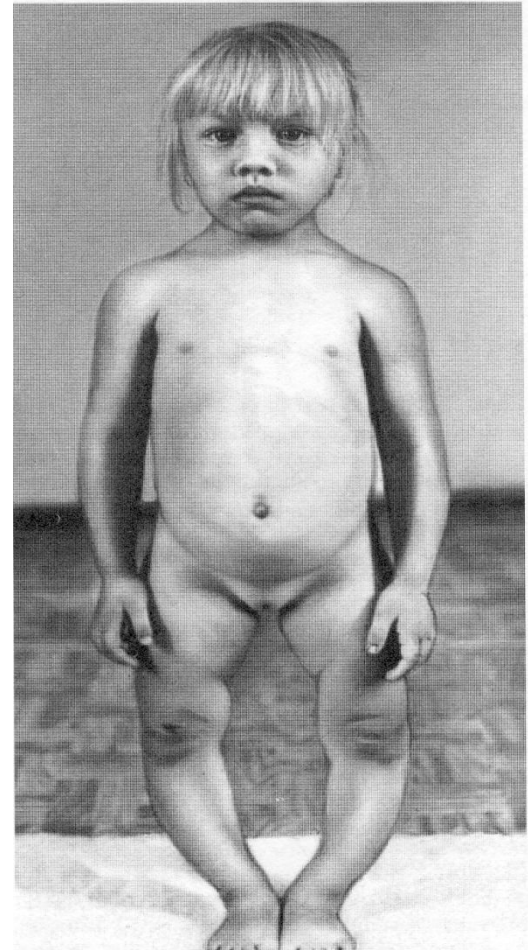


Ответ без побочных эффектов

## Толерантност

ь

- **Витамин D - резистентный рахит (гипофосфатемия)**
- **Нет ответа на витамин D**
- **Причина – снижение реабсорбции фосфатов в канальцах почек**





Основные положения фармакогенетики были сформулированы в 1950-1970 гг. Термин «фармакогенетика» был введен в 1958 г. немецким ученым Ф. Фогелем. Развитие фармакогенетики основывалось на регистрации нежелательных лекарственных реакций с их анализом сначала клинико-генеалогическим и близнецовым методами, а в последующем - молекулярно-генетическим. При этом изучался не только конечный патологический фенотип, но и биохимические ступени метаболизма лекарства, что давало возможность понять сущность нежелательных лекарственных реакций и их ключевые точки.

Генетическое разнообразие человека - основа индивидуальных различий биотрансформации ксенобиотиков, к которым и относятся лекарства. Следовательно, теоретической базой фармакогенетики является **функциональная геномика человека**, а именно сведения о полиморфизме генов, вовлеченных в биотрансформацию лекарств и в генетический контроль их взаимодействия.

Таким образом, основная задача фармакогенетики - изучение аллельных вариантов генов, определяющих индивидуальные особенности фармакокинетических и фармакодинамических характеристик организма.

Расшифровка генома человека и прогресс фармакологии выдвинули фармакогенетику на одно из первых мест в **персонализированной медицине** (индивидуализированное лечение).

Индивидуальные вариации в ответе на лекарства осуществляются двумя путями. Во-первых, за счет **фармакокинетических процессов** (всасывания, транспортировки, метаболизма и выведения лекарства или метаболитов). Во-вторых, за счет **фармакодинамики** лекарства. Вследствие аллельных вариаций наблюдаются различия в мишенях (рецепторах, ферментах) или метаболических путях. Таким образом, говоря обобщенно, фармакогенетика изучает любые генетически детерминированные вариации в ответе на лекарства в отношении эффективности и токсичности.