



Результат исследования

ФИО:
Дата рождения:
Пол:
Дата взятия биоматериала:
Дата регистрации:
Врач:
Биоматериал: кровь



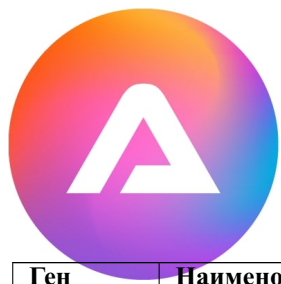
Номер образца:
Отделение / карта: /Страховая
компания: N/A
№ полиса:

Исследование **Детоксикация метаболитов эстрогенов (расширенный)**

Фенотип **Детоксикация метаболитов эстрогенов**

Результат:

Ген	Наименование гена	Вариант	Генотип	Биологическая функция
CYP1A1	Цитохром P450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 1	c.1384A>G; p.Ile462Val	A/A	Нормальная активность фермента
CYP1A1	Цитохром P450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 1	CYP1A1*2A; MspI Polymorphism; c.3798T>C	T/C	↑ Повышенная активность фермента
CYP1A2	Цитохром P450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 2	CYP1A2*1F; c.-163C>A	C/A	↑ Повышенная активность фермента
CYP1A2	Цитохром P450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 2	CYP1A2*1C; c.-3860G>A	G/G	Нормальная активность фермента
CYP1B1	Цитохром P450, семейство I, подсемейство B, полипептид I	CYP1B1*3; c.1294C>G; p.Leu432Val	C/G	↑ Повышенная активность фермента
COMT	Катехол-О-метилтрансфераза	c.472G>A	A/A	↓↓ Сниженная активность фермента
CYP3A4	Цитохром P450, семейство 3, подсемейство A, полипептид 4	CYP3A4*1B; c.-392A>G	*1/*1	Нормальная активность фермента
NQO1	Хиноновая НАД(Ф)-дегидрогеназа 1	NQO1*2; c.559C>T; p.Pro187Ser	Pro/Ser	↓ Сниженная экспрессия гена
CAT	Каталаза	c.-330C>T	C/C	Нормальная активность фермента
SOD2	Митохондриальная супероксиддисмутаза 2	c.47T>C; p.Val16Ala	Val/Val	↓↓ Пониженная активность фермента
GSTM1	Глутатион-S-трансфераза мю 1	Null genotype	Ins/Ins	Нормальная активность фермента
GSTT1	Глутатион-S-трансфераза та 1	Null genotype	Del/Del	↓↓ Отсутствие активности фермента
GSTP1	Глутатион-S-трансфераза пи 1	c.313A>G; p.Ile105Val	Val/Val	↓↓ Сниженная активность фермента



Ген	Наименование гена	Вариант	Генотип	Биологическая функция
SULT1A1	Сульфотрансфераза A1	SULT1A1*2; c.638G>A; p.Arg213His	*1/*2	↓ Сниженная активность фермента
UGT1A1	Полипептид 1A семейства УДФ-глюкуронилтрансферазы 1	UGT1A1*28; g.4963_4964TA	*1/*1	6/6: Нормальная активность фермента



Заключение

CYP1A1(c.1384A>G; p.Ile462Val)

Ген CYP1A1 кодирует фермент - член супер семейства цитохрома P450. Белки цитохрома P450 представляют собой монооксигеназы, которые катализируют многие реакции, связанные с метаболизмом лекарственных средств и синтезом холестерина, стероидов и других липидов. Фермент CYP1A1 участвует в первой фазе метаболизма ксенобиотикой (алкалоидов, биогенных гетероциклических аминов, полициклических ароматических углеводородов и ароматических аминов в том числе содержащихся в жареном мясе, сигаретном дыме, лакокрасочных материалах, выхлопных газах и т.д.). CYP1A1 играет ключевую роль в метаболизме I фазы детоксикации эстрогенов и катализирует гидроксилирование до катехолэстрогенов (2-гидроксиэстрогенов(2-OH-E1), (2-OH-E2) Вариант c.1384A>G гена CYP1A1 ассоциирован с увеличением экспрессии (активности) гена. Вариант может быть связан с уменьшением концентрации циркулирующего эстрадиола и увеличением концентрации активных канцерогенных молекул (катехолэстрогенов и их производных). Выявленный генотип A/A варианта c.1384A>G гена CYP1A1 не связан с нарушением метаболизма эстрогенов.

CYP1A1(CYP1A1*2A;
Polymorphism; c.3798T>C)

MspI

Ген CYP1A1 кодирует фермент - член супер семейства цитохрома P450. Белки цитохрома P450 представляют собой монооксигеназы, которые катализируют многие реакции, связанные с метаболизмом лекарственных средств и синтезом холестерина, стероидов и других липидов. Фермент CYP1A1 участвует в первой фазе метаболизма ксенобиотиков (алкалоидов, биогенных гетероциклических аминов, полициклических ароматических углеводородов и ароматических аминов, в том числе содержащихся в жареном мясе, сигаретном дыме, лакокрасочных материалах, выхлопных газах и т.д.). CYP1A1 играет ключевую роль в метаболизме I фазы детоксикации эстрогенов и катализирует гидроксилирование до катехолэстрогенов (2-гидроксиэстрогенов(2-OH-E1), (2-OH-E2). Вариант c.3798T>C гена CYP1A1 ассоциирован с повышением активности фермента, что может быть связано с уменьшением концентрации циркулирующего эстрадиола и увеличением концентрации активных канцерогенных молекул (катехолэстрогенов и их производных). Выявленный генотип T/C варианта c.3798T>C гена CYP1A1 связан с повышением активности фермента, повышением образования катехолэстрогенов (2-гидроксиэстрогенов(2-OH-E1), (2-OH-E2).

CYP1A2(CYP1A2*1F; c.-163C>A)

Ген CYP1A2 кодирует фермент - член супер семейства цитохрома P450. Белки цитохрома P450 представляют собой монооксигеназы, которые катализируют многие реакции, связанные с метаболизмом лекарственных средств и синтезом холестерина, стероидов и других липидов. Фермент CYP1A2 участвует в первой фазе метаболизма ксенобиотиков (алкалоидов, биогенных гетероциклических аминов, полициклических ароматических углеводородов и ароматических аминов, в том числе содержащихся в жареном мясе, сигаретном дыме, лакокрасочных материалах, выхлопных газах и т.д.). CYP1A2 играет ключевую роль в метаболизме I фазы детоксикации эстрогенов и преимущественно катализирует гидроксилирование до 2-гидроксиэстрогенов(2-OH-E1), (2-OH-E2), но также участвует в производстве 4-гидроксиэстрогенов (4-OH-E1), (4-OH-E2), являющихся наиболее активной формой катехолэстрогенов. Вариант c.-163C>A связан с повышенной активностью гена CYP1A2 (увеличивает активность фермента в 2-3 раза), что может приводить к усилению активности I фазы детоксикации, снижению концентрации эстрогенов и повышению концентрации катехолэстрогенов и их метаболитов. Выявленный генотип C/A варианта c.-163C>A гена CYP1A2 связан с повышенной активностью гена CYP1A2 (увеличивает активность фермента в 2-3 раза), с повышенным образованием 2-гидроксиэстрогенов(2-OH-E1), (2-OH-E2) и 4-гидроксиэстрогенов (4-OH-E1), (4-OH-E2).



CYP1A2(CYP1A2*1C; с.-3860G>A)

Ген CYP1A2 кодирует фермент - член супер семейства цитохрома P450. Белки цитохрома P450 представляют собой монооксигеназы, которые катализируют многие реакции, связанные с метаболизмом лекарственных средств и синтезом холестерина, стероидов и других липидов. Фермент CYP1A2 участвует в первой фазе метаболизма ксенобиотиков (алкалоидов, биогенных гетероциклических аминов, полициклических ароматических углеводородов и ароматических аминов в том числе содержащихся в жареном мясе, сигаретном дыме, лакокрасочных материалах, выхлопных газах и т.д.). CYP1A2 играет ключевую роль в метаболизме I фазы детоксикации эстрогенов и преимущественно катализирует гидроксилирование до 2-гидроксиэстрогенов(2-ОН-Е1), (2-ОН-Е2), но также участвует в производстве 4-гидроксиэстрогенов (4-ОН-Е1), (4-ОН-Е2), являющихся наиболее активной формой катехолэстрогенов. Вариант с.-3860G>A приводит к снижению ферментативной активности белка что может быть связано с замедлением I фазы метаболизма эстрогенов и повышением их концентрации. Выявленный генотип G/G варианта с.-3860G>A гена CYP1A2 не связан с нарушением метаболизма эстрогенов.

CYP1B1(CYP1B1*3;
p.Leu432Val)

с.1294C>G;

Ген CYP1B1 кодирует фермент - член суперсемейства цитохрома P450. Белки цитохрома P450 представляют собой монооксигеназы, которые катализируют многие реакции, связанные с метаболизмом лекарственных средств и синтезом холестерина, стероидов и других липидов. Фермент CYP1B1 участвует в первой фазе метаболизма ксенобиотиков (алкалоидов, биогенных гетероциклических аминов, полициклических ароматических углеводородов и ароматических аминов, в том числе содержащихся в жареном мясе, сигаретном дыме, лакокрасочных материалах, выхлопных газах и т.д.). CYP1B1 играет ключевую роль в метаболизме I фазы детоксикации эстрогенов и катализирует гидроксилирование до 4-гидроксиэстрогенов (4-ОН-Е1), (4-ОН-Е2), являющихся наиболее активной формой катехолэстрогенов. Вариант с.1294C>G связан с повышением активности гена, что может быть связано с изменением профиля его физиологического эффекта в тканях-мишенях, повышению образования 4-гидроксиэстрогенов, усилению образования биоактивированных канцерогенных метаболитов. Выявленный генотип C/G варианта с.1294C>G гена CYP1B1 связан с повышением активности фермента, повышением образования 4-гидроксиэстрогенов (4-ОН-Е1), (4-ОН-Е2).

COMT(с.472G>A)

Ген COMT кодирует катехол-О-метилтрансферазу, Mg²⁺-зависимую метилтрансферазу, субстратами которой являются катехолы, включая катехоламины (нейротрансмиттеры: дофамин, адреналин, норадреналин). Фермент COMT играет ключевую роль в метаболизме эстрогенов, превращая активные продукты первой фазы (катехолэстрогены (2-ОН-Е, 4-ОН-Е формы)) в неактивные метокси-формы (2-ОМeЕ, 4-ОМeЕ - вторая фаза детоксикации). Вариант с.472G>A связан с изменением активности фермента, в результате чего снижается скорость метилирования катехол-эстрогенов (замедление второй фазы детоксикации эстрогенов). Выявленный генотип A/A варианта с.472G>A гена COMT связан со снижением ферментативной активности COMT в 3-4- раза. Вариант связан со снижением скорости метилирования катехол-эстрогенов (замедление второй фазы детоксикации эстрогенов), с повышенным риском накопления генотоксичных производных 2- и 4-эстроген-хинонов. Эти активные метаболиты могут ковалентно связываться с ДНК и препятствовать нормальной транскрипции, а также способствовать мутагенезу.



CYP3A4(CYP3A4*1B; с.-392A>G)

CYP3A4 (цитохром P450 3A4) кодирует член надсемейства ферментов цитохрома P450. Считается, что CYP3A4 является преобладающим ферментом P450, экспрессируемым в печени взрослого человека. CYP3A4 отвечает за метаболизм приблизительно 50-60% клинических препаратов, используемых сегодня, включая ацетаминофен, кодеин, циклоспорин А, диазепам и эритромицин и др. Важен для метаболизма стероидных гормонов. CYP3A4 участвует в метаболизме I фазы детоксикации эстрогенов и катализирует гидроксирование до 16-гидроксиэстрогенов (16-OH-E1), являющихся активной формой катехолэстрогенов, и характеризующиеся мощным агонизмом к рецепторам эстрогенов (ER) и высокой митогенностью. Вариант с.-392A>G связан с повышением экспрессии (активности) гена, что связано с более быстрым метаболизмом эстрогена до катехолэстрогена 16-OH-E1, который является предшественником эстриола. Выявленный генотип *1/*1 варианта с.-392A>G не связан с нарушением метаболизма эстрогенов.

NQO1(NQO1*2; с.559C>T; p.Pro187Ser)

NQO1 представляет собой цитозольный фермент, который катализирует двух-электронное восстановление соединений хинона и предотвращает образование свободных радикалов семихинона и активных кислородных молекул (АКМ), таким образом, защищая клетку от окислительного стресса. С другой стороны, NQO1 метаболически активирует некоторые канцерогены, такие как нитрозамины и гетероциклические амины, которые присутствуют в табачном дыме, пище. Вариант с.559C>T гена NQO1 связан со снижением экспрессии (активности) NQO1, что может быть связано с более низкой эффективностью восстановления хинонов и повышению риска окислительного стресса, а также повреждения ДНК клетками продуктами метаболизма эстрогенов. Выявленный генотип Pro/Ser варианта с.559C>T гена NQO1 соответствует сниженной активности гена и связан с нарушением метаболизма эстрогенов.

CAT(с.-330C>T)

Ген CAT кодирует каталазу, ключевой антиоксидантный фермент, защищающий организм от окислительного стресса. Каталаза - это гемовый фермент, который присутствует в пероксисоме почти всех аэробных клеток. Каталаза превращает перекись водорода активных форм кислорода в воду и кислород и, таким образом, смягчает токсическое действие перекиси водорода. CAT также эффективно взаимодействует с донорами водорода, такими как метанол, этанол, муравьиная кислота или фенолы с пероксидазной активностью. Окислительный стресс, как предполагается, играет роль в развитии многих хронических заболеваний или заболеваний с поздним началом, таких как диабет, астма, болезнь Альцгеймера, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и онкологические заболевания. Вариант с.-330C>T связан со снижением активности каталазы и с повышенным риском развития ИБС, сахарного диабета 2 типа, онкологических заболеваний молочной железы на фоне заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе. Также вариант с.-330C>T ассоциирован с повышенным риском алкоголизма при воздействии этанола. Выявленный генотип C/C варианта с.-330C>T гена CAT не связан со снижением скорости детоксикации. Генотип C/C может оказывать протективное действие в отношении развития ИБС.



SOD2(c.47T>C; p.Val16Ala)

Супероксиддисмутаза (SOD) является ключевым антиоксидантным ферментом в метаболизме супероксид-анионов. Этот белок связывается с побочными продуктами супероксида и превращает их в перекись водорода и двухатомный кислород, таким образом предотвращает повреждения, вызванные свободными радикалами. Основные формы у человека - цитозольный Cu-ZnSOD1 и митохондриальный MnSOD2. Вариант c.47T>C гена SOD2 ассоциирован со снижением активности фермента. Вариант может быть связан с пониженной защитой клетки от окислительного повреждения. Выявленный генотип Val/Val варианта c.47T>C гена SOD2 связан с повышенным риском окислительного повреждения клеток.

GSTM1(Null genotype)

Ген GSTM1 кодирует белок глутатион S-трансферазу M1, который участвует в биотрансформации и метаболизме ксенобиотиков. Он катализирует конъюгацию некоторых лекарств (препараты платины), потенциальных канцерогенов (например, катехолэстрогенов, продуктов активации ПАУ табачного дыма, пестицидов, ингаляционных токсинов) путем конъюгации с растворимым глутатионом, чтобы облегчить их клеточную экскрецию. GSTs присутствуют в печени, но также экспрессируется в желудочно-кишечном тракте, эритроидных клетках, почках и легких. Вариант Null genotype гена GSTM1 (делеция, полное выключение гена) связан с синтезом укороченных белковых продуктов и соответствует полной потере ферментативной активности. Вариант Null genotype GSTM1 связан с уменьшением способности нейтрализовывать активные продукты 1 фазы детоксикации эндогенных и экзогенных, что может приводить к риску клеточного повреждения, онкологических заболеваний, воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как атопия, астма и эмфизема. Выявленный генотип Ins/Ins варианта Null genotype гена GSTM1 соответствует нормальной функции фермента и не связан с нарушением метаболизма эстрогенов.

GSTT1(Null genotype)

Ген GSTT1 кодирует один из ферментов системы детоксикации ксенобиотиков тета-1 глутатион S-трансферазу. Белки семейства GST катализируют конъюгацию некоторых лекарств (препараты платины), потенциальных канцерогенов (например, катехолэстрогенов, продуктов активации ПАУ табачного дыма, пестицидов, ингаляционных токсинов) путем конъюгации с растворимым глутатионом, чтобы облегчить их клеточную экскрецию и уменьшить окислительный стресс. GSTs присутствуют в печени, но также экспрессируется в желудочно-кишечном тракте, эритроидных клетках, почках и легких. Вариант Null genotype гена GSTT1 (делеция, полное выключение гена) связан с синтезом укороченных белковых продуктов и соответствует полной потере ферментативной активности. Вариант Null genotype GSTT1 связан с уменьшением способности нейтрализовывать активные продукты 1 фазы детоксикации эндогенных и экзогенных, что может приводить к риску клеточного повреждения, онкологических заболеваний, воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как атопия, астма и эмфизема. Выявленный генотип Del/Del варианта Null genotype гена GSTT1 соответствует полной потере функции фермента и связан с нарушением метаболизма эстрогенов.



GSTP1(c.313A>G; p.Ile105Val)

Глутатион-S-трансферазы (GST) отвечают за детоксикацию ряда лекарств и потенциальных канцерогенов посредством конъюгации глутатиона. GSTP1 относится к P1-классу изоформ GST. Белки семейства GST катализируют конъюгацию некоторых лекарств (препараты платины), потенциальных канцерогенов (например катехолэстрогенов, продуктов активации ПАУ табачного дыма, пестицидов, инголяционных токсинов) путем конъюгации с растворимым глутатионом, чтобы облегчить их клеточную экскрецию и уменьшить окислительный стресс. GSTs присутствуют в печени, но также экспрессируются в желудочно-кишечном тракте, эритроидных клетках, почках и легких. Вариант c.313A>G гена GSTP1 соответствует сниженной активности фермента и связан с уменьшением способности нейтрализовать активные продукты 1 фазы детоксикации эндогенных и экзогенных ксенобиотиков, что может приводить к риску клеточного повреждения, онкологических заболеваний, воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как атопия, астма и эмфизема. Выявленный генотип Val/Val варианта c.313A>G гена GSTP1 связан со снижением скорости нейтрализации активных производных 1 фазы метаболизма эстрогенов и нарушением метаболизма эстрогенов.

SULT1A1(SULT1A1*2;
p.Arg213His) c.638G>A;

Члены подсемейства цитозольной сульфотрансферазы 1A1 катализируют сульфатную конъюгацию фенольных соединений, включая стероидные гормоны, катехоламины и фенольные препараты, а также участвуют в биоактивации проканцерогенов. Сульфотрансфераза 1A1 (SULT1A1) метаболизирует несколько фенольных субстратов, включая простые фенольные соединения (4-нитрофенол), препараты (ацетаминофен, миноксидил), эстрогены (эстрон, эстрадиол, 2-гидроксиэстрон, 2-гидроксиэстрадиол, 4-гидроксиэстрон, 4-гидроксиэстрадиол) и синтетические эстрогенные соединения (транс-4-гидроксиатамоксифен, диэтилстилбестрол, 2-метоксиэстрадиол). SULT1A1 катализирует сульфатирование эстрогенов с образованием водорастворимых и биологически неактивных сульфатов эстрогена, снижая уровень воздействия эстрогена в тканях-мишенях, а также проводит инактивацию окисленных продуктов эстрогенов (II-я фаза метаболизма). Вариант c.638G>A ассоциирован с более низкой активностью и низкой температурной стабильностью фермента, что может приводить к снижению эффективной сульфатации субстратов и их накоплению. Выявленный генотип *1/*2 варианта c.638G>A гена SULT1A1 связан с нарушением метаболизма эстрогенов.



UGT1A1(UGT1A1*28; g.4963_4964TA)

Ферменты уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (UGT) представляют собой надсемейство ферментов, ответственных за глюкуронирование субстратов-мишеней. Семейство UGT отвечает за глюкуронирование сотен соединений, включая гормоны, флавоноиды и мутагены окружающей среды. Перенос глюкуроновой кислоты делает ксенобиотики и другие эндогенные соединения водорастворимыми, обеспечивая их выведение с желчью или почками. Большинство членов семейства UGT экспрессируются в печени, а также в других типах тканей, таких как ткани кишечника, желудка или молочной железы. Ферменты UGT1A1 глюкуронируют бензо(α)пирен-транс-7,8-дигидродиол (предшественник мощного канцерогена бензо(α)пирен-7,8-дигидродиол-9,10-эпоксида, который содержится в жареной пище, каменноугольной смоле и сигаретном дыме), 2-амино-1-метил-6-фенилимидазо(4,5-b)пиридин (PhIP) (канцероген, присутствующий в вареном мясе). UGT1A1 участвует во второй фазе детоксикации эстрогенов, осуществляет конъюгацию метокси-эстрогенов с глюкуроновой кислотой, для последующей экскреции желчью. Вариант UGT1A1*28 гена UGT1A1 представляет семь повторов тимина-аденина (TA) в промоторной области, что соответствует снижению активности фермента до 30% от нормы. У пациентов с синдромом Жильбера уровень билирубина находится часто в пределах нормы, но в стрессовых условиях: при болезни, голодании, физической нагрузке, нарушениях работы печени, могут спровоцировать повышение уровня билирубина и такие симптомы как желтуха, дискомфорт в животе, а также нарушения процесса глюкуронидации ксенобиотиков. Выявленный генотип *1/*1 варианта UGT1A1*28 гена UGT1A1 соответствует нормальной активности фермента и не связан с нарушением метаболизма эстрогенов.

Ген CAT Каталаза

Функция гена

Этот ген кодирует каталазу, ключевой антиоксидантный фермент, защищающий организм от окислительного стресса. Каталаза - это гемовый фермент, который присутствует в пероксисоме почти всех аэробных клеток. Каталаза превращает перекись водорода активных форм кислорода в воду и кислород и, таким образом, смягчает токсическое действие перекиси водорода. Окислительный стресс, как предполагается, играет роль в развитии многих хронических заболеваний или заболеваний с поздним началом, таких как диабет, астма, болезнь Альцгеймера, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и онкологические заболевания.

Ген COMT Катехол-О-метилтрансфераза

Функция гена

Ген COMT расположен на длинном плече 22 хромосомы в регионе 22q11.21, включает в себя 8 экзонов. Ген COMT кодирует фермент катехол-О-метилтрансферазу. Существует две формы этого фермента. Более длинная форма, связанная с мембраной катехол-О-метилтрансфераза, в основном производится нервными клетками мозга. Другие ткани, такие как печень, почки и кровь, производят более короткую форму фермента - растворимую катехол-О-метилтрансферазу. Эта форма помогает контролировать уровень некоторых видов гормонов. В мозге катехол-О-метилтрансфераза катализирует первую стадию деградации катехоламинов (нейромедиаторов - дофамина, адреналина, норадреналина) путем переноса метильной группы с S-аденозилметионина на гидроксильную группу катехоламинов. Катехол-О-метилтрансфераза особенно важна в префронтальной коре головного мозга, которая организует и координирует информацию из других частей мозга. Этот участок играет важную роль в планировании, ингибировании некоторых видов поведения, абстрактном мышлении, эмоциях и краткосрочной памяти. Для нормального функционирования префронтальной коры необходимы нейротрансмиттеры. COMT помогает поддерживать их количество на необходимом уровне.

Ген CYP1A1 Цитохром P450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 1

Функция гена

Ген CYP1A1 кодирует фермент арилуглеводородкарбоксылазу (цитохром P450 1A1), локализован он на 15 хромосоме (15q22-q24). Белки цитохрома P450 представляют собой монооксигеназы, которые катализируют многие реакции, связанные с метаболизмом лекарственных средств и синтезом холестерина. Также фермент участвует в метаболизме эстрогенов, осуществляя активацию эстрадиола. Экспрессия гена индуцируется некоторыми полициклическими ароматическими углеводородами (ПАУ), некоторые из которых обнаруживаются в сигаретном дыме. Фермент CYP1A1 способен метаболизировать некоторые ПАУ в канцерогенные промежуточные продукты.



- Ген** **CYP1A2** Цитохром P450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 2
Функция гена Ген CYP1A2 кодирует белок - член суперсемейства цитохрома P450 (монооксигеназы, катализируют множество реакций; участвуют в метаболизме лекарств и холестерина, стероидов и других липидов). Белок, кодируемый этим геном, локализуется в эндоплазматическом ретикулуме, и его экспрессия индуцируется некоторыми полициклическими ароматическими углеводородами (ПАУ), некоторые из которых обнаружены в сигаретном дыме. Белок способен метаболизировать некоторые ПАУ в канцерогенных интермедиатах. Другие ксенобиотические субстраты для этого фермента включают кофеин, афлатоксин В1 и ацетаминофен. Субстраты: Кофеин; Афлатоксин В1, Теофиллин, Клозапин, Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), содержащиеся в сигаретном дыме.
- Ген** **CYP1B1** Цитохром P450, семейство I, подсемейство B, полипептид I
Функция гена Ген CYP1B1 кодирует член суперсемейства цитохрома P450 ферментов. Белки цитохрома P450 представляют собой монооксигеназы, которые катализируют многие реакции, связанные с метаболизмом лекарственных средств и синтезом холестерина, стероидов и других липидов. Фермент, кодируемый геном CYP1B, локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и метаболизирует проканцерогены, такие как полициклические ароматические углеводороды и 17-бета-эстрадиол. Мутации в этом гене связаны с первичной врожденной глаукомой.
- Ген** **CYP3A4** Цитохром P450, семейство 3, подсемейство A, полипептид 4
Функция гена Ген CYP3A4 (цитохром P450 3A4) кодирует член суперсемейства ферментов цитохрома P450. CYP3A4 отвечает за метаболизм приблизительно 50-60% используемых сегодня клинических препаратов. Субстратами для этого фермента являются: Иммунодепрессанты (Такролимус, Циклоспорин, Сиролимус); Препараты для химиотерапии (Циклофосфамид, Эрлотиниб, Gefитиниб, Доксорубин, Этопозид, Виндезин, Иринблестин, Тамоксифен); Противогрибковые средства (Клотримазол, Кетоконазол, Итраконазол); Макролиды (Кларитромицин, Эритромицин); Трициклические антидепрессанты (Амитриптилин, Кломипрамин, Имипрамин); СИОЗС (Циталопрам, Эсциталопрам, Флуоксетин, Норфлуоксетин, Сертралин); Нейролептики (Арипипразол, Галоперидол, Рисперидон, Зипразидон); Опиаты (Алфентанил, Кодеин, Фентанил, Метадон); Бензодиазепины (Алпразолам, Клоназепам, Флунитразепам, Мидазолам, Триазолам, Пимозид); Статины (Аторвастатин, Ловастатин, Симвастатин); Блокаторы кальциевых каналов (Амлодипин, Дилтиазем, Фелодипин, Нифедипин, Верапамил); Ингибиторы цГМФ-специфической ФДЭ5 (Силденафил, Тадалафил); другие препараты (Буспирон, Венлафаксин, Амиодарон, Ивабрадина). Также является важным звеном метаболизма стероидных гормонов. Индуцируется лекарствами, такими как Карбамазепин, Фенитоин, Эфавиренц, Рифампицин, Гиперикум. У взрослых активность CYP3A4 уменьшается с возрастом. В то время как активность у женщин выше, чем у мужчин. CYP3A4 ингибируют грейпфрутовый сок и такие лекарства, как Кетоконазол, Итраконазол, Кларитромицин, Вальпроевая кислота, Ритонавир и Саквинавир.
- Ген** **GSTM1** Глутатион-S-трансфераза мю 1
Функция гена Ген GSTM1 на коротком плече 1 хромосомы 1 в регионе 1p13.3. Ген GSTM1 включает в себя 8 экзонов, кодирует белок глутатион S-трансферазу мю 1, состоящий из 218 аминокислот. В настоящее время существует восемь форм цитоплазматических глутатион S-трансфераз: альфа, каппа, мю, омега, пи, сигма, тета и дзета. Ферменты класса мю участвуют в детоксикации электрофильных соединений, в том числе канцерогенов, лекарственных препаратов, токсинов окружающей среды и продуктов окислительного стресса, в сопряжении с глутатионом. Генетическая вариабельность генов глутатион S-трансфераз может обуславливать восприимчивость организма к канцерогенам и токсинам, а также влиять на токсичность и эффективность применения некоторых лекарств. Null-мутации (полное выключение гена) генов класса мю связаны с увеличением числа раковых заболеваний, вероятно, из-за повышенной восприимчивости к токсинам и канцерогенам. Также данная мутация может приводить к увеличению риска развития атипических заболеваний.
- Ген** **GSTP1** Глутатион-S-трансфераза пи 1
Функция гена Ген GSTP1 кодирует фермент глутатион-S-трансферазу P1, который относится к семейству ферментов, играющих важнейшую роль в процессах детоксикации. GSTP1 содержится в эритроцитах и участвует в метаболизме ксенобиотиков посредством присоединения глутатиона к субстратам.



- Ген** **GSTT1** Глутатион-S-трансфераза тета 1
Функция гена Ген GSTT1 расположен на длинном плече 22 хромосомы в регионе 22q11.23. Ген состоит из 6 экзонов, за счет альтернативного сплайсинга возможно образование несколько изоформ фермента. Ген GSTT1 относится к суперсемейству глутатион-S-трансфераз и кодирует один из ферментов системы детоксикации ксенобиотиков тета-1 глутатион S-трансферазу. Этот фермент содержится в эритроцитах и участвует в процессах утилизации ксенобиотиков (лекарств, токсинов, продуктов оксидативного стресса при воздействии УФ-лучей, тяжелых металлов). Семейство глутатион S-трансферазы (GST) участвует не только в реакциях биотрансформации ксенобиотиков, но и широкого ряда эндогенных субстратов, играющих важную роль в регуляции бронхоспазма и воспалительной реакции (серотонин, дофамин, лейкотриен E4, простагландин E). В случае делеции гена (Null genotype) соответствующий фермент не продуцируется, вследствие чего чувствительность организма к воздействию токсинов и канцерогенов повышена.
- Ген** **NQO1** Хиноновая НАД(Ф)-дегидрогеназа 1
Функция гена Фермент, кодируемый геном NQO1, выступает в качестве хинонредуктазы в реакции конъюгации гидрохинонов, что важно в процессах детоксикации, а также в процессах биосинтеза, например, витамин-К-зависимом гамма-карбоксилировании остатков глутаминовой кислоты в цикле синтеза протромбина. Ферментативная активность этого белка приводит к потере одного электрона хинонами, в результате чего образуются свободные радикалы. Мутации в гене NQO1 ассоциированы с поздней (тардивной) дискинезией (ТД), повышением риска гематотоксического воздействия бензола, а также повышением восприимчивости к различным формам рака. Пониженная экспрессия данного белка наблюдается при многих опухолевых заболеваниях, а также ассоциируется с болезнью Альцгеймера.
- Ген** **SOD2** Митохондриальная супероксиддисмутаза 2
Функция гена Ген SOD2 (супероксиддисмутаза 2, митохондриальная) кодирует фермент - член семейства железо/марганец зависимых супероксиддисмутаз. SOD2 - гомотетрамер, способный связывать один ион марганца на одну субъединицу. Этот белок связывается с побочными продуктами окислительного фосфорилирования и превращает их в перекись водорода и двухатомный кислород. Мутации в этом гене связаны с идиопатической кардиомиопатией (ИДК), преждевременным старением, спорадическими заболеваниями двигательных нейронов и риском возникновения онкологических заболеваний.
- Ген** **SULT1A1** Сульфотрансфераза A1
Функция гена SULT1A1 - ген, кодирующий соответствующий белок сульфотрансферазу A1. Ферменты семейства сульфотрансфераз катализируют сульфатную конъюгацию многих гормонов, нейротрансмиттеров, лекарств и ксенобиотических соединений. Эти цитозольные ферменты различаются между собой по распределению в тканях и специфичности субстрата. Структура генов (количество и длина экзонов) у членов семейства сходна. Ген SULT1A1 кодирует термостабильную фенолсульфотрансферазу. Заболевания, связанные с мутациями в гене SULT1A1, включают в себя нижнечелюстно-лицевой дизостоз, алопецию и колоректальный рак. Распространенность в европейской популяции аллеля SULT1A1*2 составляет 31%.
- Ген** **UGT1A1** Полипептид 1A семейства УДФ-глюкуронилтрансферазы 1
Функция гена Ген UGT1A1 кодирует уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазу, фермент процесса глюкуронизации, который превращает небольшие липофильные молекулы, такие как стероиды, билирубины, гормоны и лекарственные препараты, в водорастворимую форму, пригодную для экскреции. Данный фермент является основным в метаболизме билирубина. Мутации в гене UGT1A1 обуславливают развитие наследственных неконъюгированных гипербилирубинемий, которые включают в себя: синдром Жильбера, синдром Криглера-Найяра I и II типов.

Дата:

Врач-генетик :

Подпись: