

Ассоциация мутаций ядерного генома с развитием инфаркта миокарда

К. Ю. Митрофанов^{2,3*}, А. В. Желанкин^{2,3}, М. А. Сазонова^{1,2,3}, И. А. Собенин^{1,2,3}, А. Ю. Постнов¹.

¹ ФГБУ РКНПК

² ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

³ НИИ атеросклероза, Инновационный центр Сколково

Абстракт

Цель исследования. Настоящий обзор посвящен описанию мутаций ядерного генома человека, ассоциированных с повышенным риском инфаркта миокарда (ИМ).

Материалы и методы. Для работы над данным обзором использованы научные статьи из базы NCBI (ncbi.nlm.nih.gov).

Результаты и обсуждение. Проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы. Показано, что при наличии данных мутаций возникают, как правило, патологии сердечно-сосудистой, мышечной и нервной системы, которые характеризуются поздним проявлением клинических симптомов.

Заключение. Анализ больших выборок пациентов и описание сотен родословных, сведений о взаимоотношении между генотипом и фенотипом, структуры и частоты мутаций при инфаркте миокарда, позволил выявить ряд важных мутаций генов, регулирующих метаболизм липидов и углеводов, а также отвечающих за функциональную активность ферментов. Приведенные в обзоре мутации классифицированы по локализации в генах ядерного генома человека.

Ключевые слова: мутация, аминокислота, митохондриальный геном, инфаркт миокарда.

Association nuclear genome mutations with myocardial infarction

K.Yu. Mitrofanov, A.V. Zhelankin, M.A. Sazonov, I.A. Sobenin, A.Yu. Postnov

Abstract

Objective. This review is dedicated to a description of nuclear genome mutations associated with increased risk of myocardial infarction (MI).

Materials and Methods. Scientific articles from NCBI base (ncbi.nlm.nih.gov) were used to work on this review.

Results and discussion. A number of data from domestic and foreign literature was analyzed. It was shown that in the presence of these mutations, as a rule, pathologies in cardiovascular, muscular and nervous systems occur, which are usually characterized by a late manifestation of clinical symptoms.

Conclusion. The large sample analysis of patients and a description of hundreds of genealogies, information about the relationship between genotype and phenotype, structure and frequency of mutations in myocardial infarction let us reveal a number of important mutations in genes regulating the metabolism of lipids and carbohydrates which are responsible for the functional activity of the enzymes. The mutations cited in the article are classified by their localization in genes of human nuclear genome.

Keywords: mutation, aminoacids, mitochondrial genome, myocardial infarction.

Ядерный геном человека высоко консервативен, однако в нем возникают как наследственные, так и соматические мутации, которые могут привести к различным патологиям.

Ген ACE, хромосома 17q23.

Мембранно-связанный ангиотензин-превращающий фермент (АПФ); преобразует ангиотензин I в ангиотензин II и активирует брадикинин через калликреин-кининогенную систему. Делеция 287 п.н., возникающая в интроне 16 и вызывающая

повышение уровня пептидил-депептидазы А, ассоциирована с сахарным диабетом и нарушением функции левого желудочка [1-5].

Ген AGER, хромосома 6p21.3.

Продукт данного гена - член суперсемейства иммуноглобулинов молекул клеточной поверхности, является рецептором для различных молекул, в том числе для амилоидного-β белка. Мутация T429C снижает риск возникновения инфаркта миокарда, а другая мутация этого гена – T374A снижает риск

возникновения ишемического инсульта, обладает защитным эффектом от атеротромбоза [6-8].

Ген APOC3, хромосома 11q23.1-q23.2.

АРОСЗ – белок липопротеидов очень низкой плотности (ЛПНП), подавляет липопротеинлипазу и печеночную липазу и уменьшает поглощение лимфатических хиломикронов печеночными клетками. Промоторные полиморфизмы -455Т/С и -482С/Т ассоциированы с повышенными уровнями АРОСЗ и триглицеридов в плазме, с пониженными уровнями ЛПВП и увеличением риска ИБС [9].

Ген APOE, хромосома 19q13.2.

АРОЕ – медиатор связывания, интернализации и катаболизма липопротеидных частиц. Служит лигандом для рецепторов ЛПНП и для специфических апо-Е рецепторов печеночной ткани.

Остатки хиломикронов и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) быстро удаляются из кровотока путем рецептор-опосредованного эндоцитоза в печени. Аполипопротеид Е, главный апопротеид хиломикронов, связывается со специфическим рецептором клеток печени и периферических клеток. АроЕ имеет важное значение для нормального катаболизма богатых триглицеридами липопротеидов. Дефекты гена аполипопротеида Е в результате семейной дисбеталипопротеидемии или гиперлипидопропротеидемии III типа (ГЛП III), при котором увеличение уровней холестерина и триглицеридов в плазме является следствием нарушения выведения остатков хиломикронов и ЛОНП.

Полиморфизм E2 (Arg158Cys) ассоциирован с более низкими уровнями общего холестерина в плазме, в то время как другой полиморфизм, E4 (Cys112Arg) был ассоциирован с повышением уровня холестерина, возрастающим риском болезни Альцгеймера, атеросклероза и инфаркта миокарда [9].

Ген CETP, хромосома 16q21.

Белок-переносчик эфиров холестерина (CETP) осуществляет передачу этерифицированного гидрофобного холестерина между липопротеидами высокой плотности и потенциально атерогенными липопротеидами низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидами промежуточной плотности. Мутация в кодоне 405 экзона 14, с заменой аминокислот Ile405Val, вызывает дисфункцию ЛВП, способствуя развитию ИБС и ИМ [11-13].

Ген eNOS, хромосома 7q36.

Белковый продукт данного гена способствует синтезу оксида азота, благодаря аминокислоте L-аргинин из группы ферментов NO-синтазы (NOS). Мутация G1917T является точечной заменой гуанина на тимин в позиции 1917 и вызывает развитие ИМ, спазм коронарных артерий, ИБС, острого инфаркта миокарда (ОИМ). Также 4a/b

полиморфизм в интроне 4 влияет на функции эндотелия и на начальные атеросклеротические изменения у пациентов с гипотиреоидным недостатком гормонов роста. Полиморфизм G894T в экзоне 7 (Glu298Asp) вызывает изменения в синтезе оксида азота и способствует развитию ИМ, ИБС [14-16].

Ген FXIII, хромосомы 6p25-p24 и 1q31-q32.1.

Продукт данного гена является трансклутаминой, которая циркулирует в плазме гетеротетрамер двух каталитических субъединиц А (6p25-p24) и двух транспортных субъединиц В (1q31-q32.1). Тромбин-активированный FXIII (FXIIIa) катализирует образование ковалентных связей между гамма-глутамил и эписилон-лизил остатками на соседние цепи фибрина. G/T замена в экзоне 2А-субъединицы гена FXIII – замена лейцина на валин в положении аминокислоты 34. Данный вариант (Leu34) влияет на FXIII трансклутаминазную активность; гомозиготы по нему ассоциированы с высокой активностью фермента; гетерозиготы обладают промежуточной активностью фермента. Замена G на T является причиной возникновения сосудистого тромбоза, ИБС [17-18].

Ген FGA, хромосома 4q2; ген FGB, хромосома 4q28; ген FGG, хромосома 4q28.

Фибриноген имеет двойную функцию: выводит мономеры, которые полимеризуются в фибрин и выступает в качестве кофактора в агрегации тромбоцитов.

Белок, кодируемый этим геном (альфа-компонент фибриногена, транспортируемый в крови гликопротеин), состоит из трех пар неодинаковых полипептидных цепей. После повреждения сосудов, фибриноген расщепляется тромбином для формирования фибрина, который является наиболее распространенным компонентом образования тромбов. Кроме того, различные продукты расщепления фибриногена и фибрина регулируют клеточную адгезию и распространение, отображение хемотактической активности, и являются митогенами для некоторых типов клеток. Мутация Thr312Ala возникает в αC области фибриногена, которая важна для латеральной агрегации и фактора XIII-индуцированного сшивания волокон фибрина. Ассоциирована с ИБС и ИМ [19].

Ген гемохроматоза (HFE), хромосома 6p21.3.

Ген локализован на коротком плече хромосомы 6. Данный ген кодирует мембранный белок, во многом похожий по своим свойствам на белки основного комплекса гистосовместимости – HLA. Предполагается, что белок HFE регулирует метаболизм железа благодаря своей способности тесно связываться с рецептором трансферрина и, таким образом, изменять сродство рецептора к несущему железо трансферрину. Точечная замена 845A (C282Y), замена тирозина на цистеин в аминокислоте 282 в соответствующем HFE белке, связана

с повышенным содержанием железа в печени, сердце и других органах. Гетерозиготы по данной мутации имеют повышенное содержание ферритина в сыворотке крови, повышенной насыщение железом трансферрина. Ассоциирована с циррозом печени, остановкой сердца, КМ, СД, ИМ [20].

Ген *GNB3*, хромосома 12p13.

Продукт гена *GNB3* - G-белок, представляет собой гетеротример, состоящий из трех субъединиц: α , β , γ . G-белки экспрессируются во всех клетках человека и вовлекаются в передачу информации от рецептора к внутриклеточным исполнительным системам. Полиморфизм C825T связан с повышением активности сигнальных путей многих гормонов (таких как инсулин и нейротрансмиттеры). В сердечно-сосудистой системе этот полиморфизм влияет на реактивность сосудов и клеточный рост кардиомиоцитов. Патологический вариант аллеля оказался связан с ожирением, инфарктом миокарда и гипертонией. Замена с на T в положении 825 в гене *GNB3*, который кодирует $\beta 3$ -субъединицу G-белка, сопровождается альтернативным сплайсингом, что приводит к укороченному варианту 9-го экзона. Вызывает гипертензию, ишемию миокарда, ИМ [21].

Ген *GP1a*, хромосома 5q11.2.

Ген кодирует аминокислотную последовательность альфа-2-субъединицы интегринов – специализированных рецепторов тромбоцитов, за счет которых происходит взаимодействие тромбоцитов с тканевыми белками, обнажаемыми при повреждении стенки сосудов. Полиморфизм C807T гена *GP1a* связан с заменой нуклеотида цитозина на тимин, что приводит к замене аминокислоты в пептидной цепи молекулы альфа-2-субъединицы интегринов. Изменение первичной структуры данной субъединицы вызывает изменение свойств рецепторов. В случае варианта T полиморфизма C807T отмечается увеличение скорости адгезии тромбоцитов, что может приводить к повышенному риску тромбофилии. Имеющиеся данные позволяют рассматривать вариант T, как маркер повышенного риска инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваний [22].

Ген *LPL*, хромосома 8p22.

Липопротеидная липаза (*LPL*) – ключевой фермент метаболизма липидов, который является основным компонентом триглицерид-насыщенных хиломикрон и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Липопротеидная липаза играет важную роль в формировании липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Помимо гидролиза триглицеридов плазмы до дилицеридов, *LPL* также участвует во взаимодействии липопротеидов с клеточными рецепторами. Вариант G полиморфизма Asn291Ser характеризуется повышенным уровнем триглицеридов и пониженным уровнем ЛПВП – холесте-

на, что приводит к повышению риска развития ИБС и инсультов. Вариант G полиморфизма Ser447X (преждевременный стоп-кодон), наоборот, ассоциирован с благоприятными изменениями липидного состава: пониженным уровнем триглицеридов и повышенным уровнем ЛПВП-холестерина [23].

Ген *MEF2A*, хромосома 15q26.

Ген локализован на участке хромосомы 15q26.3. Этот ген является членом семейства *myocyte enhancer factor-2* (*MEF2*). Члены этого семейства транскрипционных факторов связываются с консервативными A-T богатыми последовательностями ДНК большинства кардиальных мышечных структурных генов. Они экспрессируются в кардио-генных предшественниках и дифференцированных кардиомиоцитах, а также в клонках скелетных и гладкомышечных клеток. Делеция 21п.н. В экзоне 12 вызывает экспрессию мутантного белка с делецией семи аминокислот, блокирование проникновения *MEF2A* в ядро и повреждение его транскрипционной активности доминант-негативным механизмом. Ассоциирована с развитием ИМ, ИБС [24].

Ген *PCSK9 R46L*, хромосома 1p32.3.

Мутации в гене белковой конвертазы субтилизина/кексина типа 9 (*PCSK9*) связаны с аутосомно-доминантной семейной гиперхолестеринемией (СГ). Ген расположен на первой хромосоме (1p34.1-P32) и кодирует 666 аминокислот белка, который экспрессируется в печени. Полагают, что *PCSK9* вызывает появление СГ в основном за счет сокращения числа ЛПНП рецепторов в клетках печени. Миссенс-мутация, L-аллель R46L связана со снижением уровня ЛПНП и риском ишемической болезни сердца и ИМ [25].

Ген *CCL5*, 17q11.2-q12.

Хемоаттрактант для моноцитов крови, Т-хелперов и эозинофилов. Вызывает высвобождение гистамина из базофилов и активизирует эозинофилы. Привязан к CCR1, CCR3, CCR4 и CCR5. Одним из основных ВИЧ-подавляющих факторов производимых CD8 Т-клетками. Рекомбинантный RANTES белок вызывает дозозависимое ингибирование различных штаммов ВИЧ-1, ВИЧ-2 и вируса иммунодефицита обезьян (ВИО). Этот ген является одним из нескольких CC генов цитокинов, расположенных на длинном плече хромосомы 17. Цитокины представляют собой семейство секретируемых белков, участвующих в иммунорегуляторных и воспалительных процессах. CC цитокины являются белками, характеризующимися двумя соседними цистеинами. G-403A – полиморфизм интрона 1. Функциональный полиморфизм гена RANTES, задействован в патогенезе ишемической болезни сердца [26].

Ген SCN5A (LQT3), хромосома 3p21.

SCN5A является α-субъединицей гена натриевого канала сердца. Локус LQT3 локализуется в третьей хромосоме человека в позиции 3p21-24. В 1995 году было установлено, что локус LQT3 является геном SCN5A натриевого канала сердца. Ген (SCN5A) экспрессируется в основном в тканях сердца. Кроме того, его экспрессия была зарегистрирована и в клетках мозга – нейронах. Натриевый канал обеспечивает быструю деполяризацию вентрикулярных миоцитов, а также проводит ток на стадии плато во время действия потенциала. Гальванический натриевый канал представляет собой мультимерную структуру, состоящую из большой гликозилированной альфа-субъединицы и одной или двух малых бета-субъединиц [27].

Ген UCP2, хромосома 11q13.

UCP – митохондриальный транспортный белок, который создаёт утечку протонов через внутреннюю мембрану митохондрий, таким образом, разобщает окислительное фосфорилирование с синтезом АТФ. В результате, энергия рассеивается в виде тепла.

Митохондриальный разобщающий белок (UCP2) является членом большой группы митохондриальных белков-переносчиков анионов (MACP). Разобщающий белок UCP2 облегчает перенос анионов от внутренней к внешней мембране митохондрий и обратный транспорт протонов от внешней к внутренней мембране митохондрий. Он также уменьшает митохондриальный мембранный потенциал в клетках млекопитающих. Этот ген экспрессируется во многих тканях, причем наиболее выражена экспрессия в скелетных мышцах. Он играет роль в регулировании термогенеза, ожирения и сахарного диабета. Полиморфизм G-866A в гене UCP2 связан с ожирением, артериальной гипертензией, и сахарным диабетом, повышенным

уровнем маркеров окислительного стресса у больных сахарным диабетом. Аллель был связан с повышенной концентрацией UCP2 в жировой ткани в естественных условиях. [28].

Ген протромбина, хромосома 11p11.

Протромбин (коагуляционный фактор II или F2) является одним из главных компонентов системы свертываемости крови. В ходе ферментативного расщепления протромбина образуется тромбин. Данная реакция является первой стадией образования кровяных сгустков. Мутация гена протромбина G20210A характеризуется заменой нуклеотида гуанина на нуклеотид аденин в позиции 20210. При наличии данной мутации обнаруживаются повышенные количества химически нормального протромбина. Уровень протромбина может быть в полтора-два раза выше, чем в норме. Гетерозиготными носителями гена являются 2-3 % представителей европейской расы. Мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу. Способствует развитию ИМ и ИБС [8].

Заключение.

Инфаркт миокарда является одной из наиболее социально значимых патологий среди заболеваний, ассоциированных с мутациями ядерного генома человека. Поэтому детекция ассоциированных с ИМ мутаций ядерного генома является весьма актуальной для выявления групп риска и семейного анализа ИМ, с целью ранней и своевременной диагностики предрасположенности к данному заболеванию, а также предотвращения осложнений, вызванных поражением сердечно-сосудистой системы.

Работа проводилась при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ.

Список литературы.

1. Sleight P. Medical interventions in acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990;16: 5: 113-119.
2. Reichlin T, Hochbolzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med.* 2009; 361 (9): 858-867.
3. Garas S, et al. Myocardial Infarction, eMedicine, Epub 2010.
4. Rigat B, Hubert C, Albenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *Journal of Clinical Investigation* 1990; 86: 1343-1346.
5. Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, et al. Angiotensin-converting enzyme in the human heart: Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 1995; 92:1387-1388.
6. Chavakis T, Bierhaus A, Nawroth P.P. Rage (receptor for advanced glycation end products): a central player in the inflammatory response. *Microbes Infect.* 2004; 6: 1219 – 1225.
7. Falcone C, Campo I, Emanuele E, et al. Relationship between the 374t/a rage gene polymorphism and angiographic coronary artery disease. *Int J Mol Med.* 2004; 14: 1061–1064.
8. Zee RY, Romero JR, Jessica L.G., et al. Polymorphisms in the Advanced Glycosylation End Product–Specific Receptor Gene and Risk of Incident Myocardial Infarction or Ischemic Stroke. *Stroke* 2006; 37: 1686-1690.
9. Mustafina OE, Shagisultanova EI, Tuktarova IA, et al. Polymorphism of the apolipoprotein E gene and the risk of myocardial infarction. *Mol Biol.* 2002; 36: 6: 978–984.
10. Andrikopoulos GK, Richter DJ, Needham E.W., et al. Association of the ile405val mutation in cholesteryl ester transfer protein gene with risk of acute myocardial infarction. *Heart* 2004; 90: 1336–1337.
11. Inazu A, Brown ML, Hesler C.B., et al. Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1234–1238.
12. Gudnason V, Kakko S, Nicaud V, et al. Cholesteryl ester transfer protein gene effect on CETP activity and plasma high-density lipoprotein in European populations. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 116–128.
13. Kiyoshi H, Tomoaki I, Kouichi T, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphism and Acute Myocardial Infarction. *Hypertension* 1998; 32: 521-526.
14. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *New Engl J Med.* 1993; 329: 2002–2012.
15. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, et al. Nitric oxide activity in the human coronary circulation. *J Clin Invest.* 1995; 95: 1747–1755.
16. Rendrik FF, Antonio PF, Marli H.T., et al. Factor XIII Val34Leu and the risk of myocardial infarction. *Haematologica* 2000; 85: 67-71.
17. Kobler HP, Ariens RA, Whitaker P, Grant PJ. A common coding polymorphism in the FXIII A-subunit gene (FXIII VAL34LEU) affects cross-linking activity. *Thromb Haemost* 1998; 80: 704.
18. Koch W, Hoppmann P, Biele J, et al. Fibrinogen genes and myocardial infarction: a haplotype analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28(4): 758-763.
19. Surber R, Sigusch H.H., Kuehnert H, Figulla H.R., Haemochromatosis (HFE) gene C282Y mutation and the risk of coronary artery disease and myocardial infarction: a study in 1279 patients undergoing coronary angiography. *Med Genet* 2003; 40: 58.
20. Naber C.K., Husing J., Wolfhard U, et al. Interaction of the ACE D Allele and the GNB3 825T Allele in Myocardial Infarction. *Hypertension* 2000; 36: 986-989.
21. Santoso S, Kunicki T.J., Kroll H., et al. Association of the Platelet Glycoprotein Ia C807T Gene Polymorphism With Nonfatal Myocardial Infarction in Younger Patients. *Blood* 1999; 93: 2449-2453.
22. Rachel MF, May F, Peacock RE, et al. Interaction of the lipoprotein lipase asparagine 291 serine mutation with body mass index determines elevated plasma triacylglycerol concentrations: a study in hyperlipidemic subjects, myocardial infarction survivors, and healthy adults. *Journal of Lipid Research* 1995; 36(10): 2104-2112.
23. Guella I, Rimoldi V, Asselta R, et al. Association and Functional Analyses of MEF2A as a Susceptibility Gene for Premature Myocardial Infarction and Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 165-172.
24. Kathiresan S, et al. A PCSK9 Missense Variant Associated with a Reduced Risk of Early-Onset Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2008; 22; 358(21): 2299-2300.
25. Tereshchenko IP, Petrakova J, Voevoda MJ, et al. CCL5/RANTES Gene Polymorphisms in Slavonic Patients with Myocardial Infarction. *Mediators Inflamm.* 2011; Epub 2011: 525691.
26. Oliva A, Hu D, Viskin S, et al. SCN5A Mutation associated with acute myocardial infarction. *Leg Med (Tokyo).* 2009; 11: 206.
27. Palmer B.R., Devereaux C.L., Dhamrait S.S., et al. The common G-866A polymorphism of the UCP2 gene and survival in diabetic patients following myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol.* 2009; 8: 31.