

РОЛЬ МУТАЦИИ В ГЕНЕ МТНFR ПОЛИМОРФИЗМА 677 С/Т У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Научный руководитель:

Каримов Рустам Наимович

Ассистент кафедры Фармакологии

Омонов Мадорбек

Камилова Севара

Студенты 3 – го курса Ташкентского

Педиатрического Медицинского Института

Аннотация: Ген МТНFR располагается на 1 ой хромосоме человека, р 36.3, он ответственен за синтез фермента Метилентетрагидрофолатредуктаза (МТНFR) на сегодняшний день известно о существовании более 20 + полиморфизмов этого гена. Основной функцией данного фермента является в участия в реакции превращении гомоцистеина в метионин в присутствии кофакторов – пиридоксина (витамина В₆) и цианокобаламина (витамина В₁₂) – и субстрата – фолиевой кислоты. В этом литературном обзоре нас интересует полиморфизм 677 С/Т, где Цитозин замещаясь Тимином, приводит к замене валина в аминокислоте 222, в следствии кодируется кодирует термолабильный фермент с пониженной активностью.

Ключевые слова: МетилТГФ, S-аденозилметионин, Гомоцистеин, Метилирование, ДНК, Аpo E.

Введение: 5-МетилТГФ, продукт МТНFR, обеспечивает метильную группу для реметилирования гомоцистеина в метионин, тем самым обеспечивая получение S-аденозилметионина (SAM), необходимого для большинства биологических реакций метилирования, включая реакцию цитозина, расположенную в цитозин-гуанине (CpG) динуклеотидные последовательности ДНК. Высоком содержании фолиевой кислоты и связанных с ней питательных веществ в рационе люди с этим полиморфизмом могут иметь меньший риск развития рака, поскольку более высокие внутриклеточные уровни 5,10-метилентГГФ могут предотвратить дисбаланс нуклеотидов. при синтезе ДНК, тем самым обеспечивая репликацию ДНК с высокой. Кроме того, при высоком потреблении фолиевой кислоты и родственных кофакторов поток 5,10-метилентГГФ в 5-метилТГФ будет функционировать на полную мощность, и, следовательно, люди с этим полиморфизмом будут иметь адекватные уровни SAM для оптимального метилирования ДНК. Когда потребление фолиевой кислоты и связанных с ней питательных веществ низкое, снижение стабильности

варианта МТНFR приводит к дезактивации фермента МTFHR и, следовательно, снижению потока 5,10-метилентГФ в направлении метионинового цикла при более высоком пороге доступности фолиевой кислоты. Это поддержит доступность 5,10-метилентГФ и снизит вероятность нарушения синтеза ДНК и последующего дисбаланса нуклеотидов. Однако в этом случае метилирование ДНК может быть нарушено из-за снижения уровня 5-метилТГФ в результате недостаточного поступления с пищей и снижения потока 5,10-метилентГФ в метиониновый цикл из-за снижения стабильности варианта фермента МТНFR. Повреждение ДНК, нестабильность генома и нарушение репарации ДНК в результате дисбаланса нуклеотидов являются важными механизмами канцерогенеза. Как гипометилирование геномной ДНК, так и гиперметилирование специфического для гена промотора CpG островка также являются важными эпигенетическими механизмами канцерогенеза. Однако эти предполагаемые функциональные эффекты полиморфизма С677Т МТНFR еще не были четко продемонстрированы в органах-мишенях. Имеются достоверные данные о том, что носители генотипа СС имеют наиболее распространенный генотип. Индивидуумы ТТ (гомозиготные по 2 аллелю) имеют более низкую активность МТНFR, чем индивидуумы СС или СТ (гетерозиготные). Около 10 % населения Северной Америки являются носителями ТТ генотипа. Существует этническая изменчивость частоты аллеля Т - частота среди земноморских/латиноамериканцев выше, чем у европеоидов, которые, в свою очередь, выше, чем у африканцев/афроамериканцев.

Степень термоллабильности ферментов (оцениваемая как остаточная активность после тепловой инактивации) значительно выше у людей с генотипом ТТ (18-22%) по сравнению с СТ (56%) и СС (66-67%) генотипами. Люди с генотипом ТТ предрасположены к легкой гипергомоцистеинемии (высокий уровень гомоцистеина в крови), потому что у них менее активен МТНFR, способный производить 5-метилтетрагидрофолат (который используется для снижения уровня гомоцистеина). Низкое потребление витамина фолиевой кислоты с пищей также может вызвать легкую гипергомоцистеинемию.

Низкое потребление фолиевой кислоты влияет на людей с генотипом ТТ в большей степени, чем на людей с генотипом СС/СТ включительно. Люди с генотипом ТТ (но не СС/СТ) с более низким уровнем фолиевой кислоты в плазме подвержены риску повышенного уровня гомоцистеина в плазме. В исследованиях рекомбинантного МТНFR человека белок, кодируемый 677Т, теряет свой кофактор FAD в три раза быстрее, чем белок дикого типа 5-метил-ТГФ замедляет скорость высвобождения FAD как в ферментах дикого типа, так и в мутантных ферментах, хотя в гораздо большей степени у мутантных

ферментов. Низкий статус фолиевой кислоты с последующей потерей FAD повышает термоллабильность фермента, что объясняет нормализованные уровни гомоцистеина и метилирования ДНК у людей с высоким содержанием фолиевой кислоты, и с генотипом ТТ. Этот полиморфизм и гипергомоцистеинемия связаны с [дефектами нервной трубки](#) у потомства, повышенным риском осложнений беременности и других осложнений беременности, артериальных и венозных [тромбозов](#) и сердечно-[сосудистых заболеваний](#). Люди 677ТТ имеют сниженный риск развития [острого лимфобластного лейкоза](#) и [рака толстой кишки](#). Мутации в гене *MTHFR* могут быть одним из факторов, приводящих к повышенному риску развития [шизофрении](#). Пациенты с шизофренией, имеющие аллель риска (ТТ), демонстрируют больше недостатков в задачах [исполнительной функции](#). Существует также слабopоложительная связь между мутациями *MTHFR* и [деменцией](#). Одно исследование пожилых японцев обнаружило корреляцию между носителями генотипа СТ, полиморфизмом [Apo E](#) и некоторыми типами старческого слабоумия. Другое исследование показало, что люди с мутациями, связанными с фолиевой кислотой, все еще могут иметь функциональный дефицит, даже когда уровень [фолиевой кислоты](#) в крови находится в пределах нормы, и рекомендовалось добавление [метилтетрагидрофолата](#) для потенциальной профилактики и лечения деменции (наряду с депрессией). Исследование 2011 года в Китае также показало, что SNP С677Т был связан с [болезнью Альцгеймера](#), в азиатских популяциях (но не в европеоидах). Полиморфизм С677Т связан с риском [инфаркта миокарда](#) у жителей Африки, Северной Америки и пожилых людей. Кроме того, гиперметилирование аберрантного промотора *MTHFR* [связано](#) с мужским бесплодием. Более того, это неадекватное [эпигенетическое](#) явление наблюдалось в образцах спермы бесплодных мужчин, принадлежащих парам с [рецидивирующим самопроизвольным абортom](#) в анамнезе. Неправильное гиперметилирование промотора *MTHFR* может влиять на две основные роли [метилирования ДНК](#) в сперматогенных клетках, процесс глобального метилирования генома и геномный импринтинг отцовских генов. Кроме того, гиперметилирование промотора гена *MTHFR* также было связано с потерей метилирования [импринтированного](#) гена H19 в образцах спермы [бесплодных](#) мужчин. Гипергомоцистеинемия (ГЦА), как известно, связана с повышенной [склонностью к тромбообразованию](#), рассматривается как фактор риска ишемической болезни сердца и атеросклероза, в то время как другие не обнаруживают связи между острым инфарктом миокарда (ИМ) и ГЦА. Известно, что легкая или умеренная ГКА возникает из-за генетических факторов, таких как мутация в генах метилтетрагидрофолатредуктазы

(MTHFR), или из-за факторов окружающей среды, таких как дефицит витамина В₁₂ или фолиевой кислоты. Известно, что наличие мутации С677Т коррелирует с повышенной термолабильностью MTHFR, а гомозиготы по аллелю С677Т предрасположены к ГКА в контексте субоптимального статуса фолиевой кислоты. Известно, что витаминные вмешательства снижают уровень гомоцистеина (Hcy), эндотелиального токсина, который участвует в патогенезе ИБС.

Цитирования исследования от 2012 года ([Indian J Med Res.](#) 2012 Apr; 135(4): 506–512). Исследовательская группа провела анализ, с последующей статистической обработки с целью выявления статистической достоверности. Исследование включало 199 последовательных ангиографически подтвержденных пациентов с ИБС в возрасте до 45 лет без какого-либо другого известного прокоагулянтного состояния и 200 здоровых лиц контрольной группы того же возраста и пола. Образцы крови натощак собирали в ЭДТА, Hcy плазмы оценивали с помощью теста ELISA, а определение полиморфизма MTHFR С677Т проводили методом ПЦР в реальном времени (генотипирования). Значительная разница ($P < 0,001$) была обнаружена между средними уровнями Hcy в плазме натощак в случаях ($22,14 \pm 10,62$ мкмоль / л) и контроле ($17,38 \pm 8,46$ мкмоль / л) с отношением шансов как 1,93 (95% ДИ, 1,27-2,94). Уровни холестерина, ЛПНП и триглицеридов были значительно ($P < 0,001$) выше в случаях по сравнению с контрольной группой. Исследование показало значительную корреляцию между гипергомоцистеинемией и ишемической болезнью сердца. Многомерный анализ с помощью логистической регрессии различных факторов риска ИБС выявил высокие уровни гемоглобина, холестерина, ЛПНП и низкие уровни ЛПВП и курение как независимые предикторы ИБС, когда все другие факторы контролировались. Значительное снижение после лечения, обнаруженное в НСА, было легко модифицируемо витаминным вмешательством независимо от их генотипа.

Genotype	Cases		Cotrols		Stat test and P value
	N (%)	Hcy levels in μ mol/l	N (%)	Hcy levels in μ mol/l	
CC	132 (66.3)	21.67 ± 10.84	154 (77.5)	17.38 ± 8.01	$t=3.839$ $P=0.001$
CT	64 (32.2)	23.58 ± 9.00	45 (22.0)	16.83 ± 9.41	$t=3.783$ $P=0.001$
TT	3 (1.5)	45.53 ± 14.71	1 (0.5)	30.4 (single value)	NA
Total	199 (100)	22.14 ± 10.62	200 (100.0)	17.38 ± 8.46	$t=5.445$ $P=0.000$

* $P < 0.001$ compared with controls, values are mean \pm SD

Вывод: Интересно то, что носители генотипа ТТ в обеих группах имели высокое содержания Нсу в плазме крови. У носителей генотипа ТТ была высокая концентрация Нсу в плазме крови в 2,10 раза ($p>0.001$) также было обнаружено высокое концентрация Нсу в плазме крови у условно здорового человека с тем же генотипом (ТТ) в 1,749 ($p>0.001$) раза, чем у носителя генотипа СТ и СС включительно. Интересно то, что носители генотипа ТТ в обеих группах имели высокое содержания Нсу в плазме крови. Гипергомоцистеинемия является мультифакторным заболеванием, и в связи с этим, наличия генотипа (ТТ) у больных с сердечно-сосудистой недостаточностью не может говорить об тяжелом течении заболевания, или ремиссии. Генотипирования определенных категорий людей является надежным способом ранней диагностики заболеваний, тем самым способствовать предотвращению патологии.

Использованная литература:

1. [Индийская J Med Res.](#) 2012 апрель; 135(4): 506–512
2. Alfthan G, Pekkanan J, Jauhiainen M, Pitkäniemi J, Karvonem M, Tuomilehto J. Связь концентраций гомоцистеина и липопротеина (а) в сыворотке крови с атеросклеротическим заболеванием в проспективном финском популяционном исследовании. *Атеросклероз.* 1994 год; 106 : 9–19.
3. Фарачи FM. Гипергомоцистеинемия: миллион способов потерять контроль. *Артериосклероз Тромб Basic Biol.* 2003 г.; 23 :371–3.
4. Уолд Д.С., Лоу М., Маррис Дж.К. Гомоцистеин и сердечно-сосудистые заболевания: доказательства причинно-следственной связи из метаанализа. *БМЖ.* 2002 г.; 325 :1202–1206.