

Зинченко Анастасия Павловна, студент

Астраханский государственный университет им. В. Н. Татищева,

г. Астрахань, Россия

Email: ujtho@mail.ru

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЦИКЛА MTRR

Аннотация: Фолатный цикл является важным механизмом обмена одноуглеродных соединений в клетках, который играет важную роль в метаболизме аминокислот, нуклеиновых кислот и липидов. Один из ключевых генов, участвующих в этом процессе, - MTRR (метионинсульфоксидредуктаза), кодирующий фермент, который участвует в регенерации метионина и реакции превращения гомоцистеина в метионин.

Ключевые слова: MTRR, фолатный цикл, гомоцистеин, A66G, Ile22Met

Abstract: The folate cycle is an important mechanism for the exchange of single-carbon compounds in cells, which plays an important role in the metabolism of amino acids, nucleic acids and lipids. One of the key genes involved in this process is MTRR (methionine sulfoxide reductase), which encodes an enzyme that participates in methionine regeneration and the homocysteine-to-methionine conversion reaction.

Keywords: MTRR, folate cycle, homocysteine, A66G, Ile22Met.

Многие исследования показывают, что полиморфизмы в генах, связанных с фолатным циклом, могут влиять на уровень гомоцистеина в крови и повышать риск различных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, неврологические нарушения и рак. Известно несколько полиморфизмов MTRR, которые могут повлиять на функциональность фермента и, следовательно, на фолатный цикл и уровень гомоцистеина.

Один из наиболее изученных полиморфизмов MTRR - A66G (rs1801394), который заменяет аденин на гуанин в кодоне 66. Этот полиморфизм был связан с повышенным риском развития нескольких заболеваний, включая дефекты трубчатого замыкания, сердечно-сосудистые заболевания и различные типы рака.

Еще один известный полиморфизм MTRR - A664A (rs1802059), который заменяет аденин на цитозин в кодоне 664. Этот полиморфизм также был связан с повышенным риском развития нескольких заболеваний, включая дефекты трубчатого замыкания и различные типы рака.

Другие полиморфизмы MTRR, такие как G80A (rs10512948) и A350G (rs2297136), также были изучены в связи с риском развития различных заболеваний. Однако, несмотря на то, что некоторые исследования показывают связь между этими полиморфизмами и заболеваниями, Гомоцистеин – 5 - метилентетрагидрофолатметилтрансферазаредуктаза (MTRR) является ключевым ферментом, участвующим в метаболизме фолиевой кислоты. Дефекты метаболизма фолиевой кислоты могут привести к аномальному синтезу, репарации и метилированию ДНК, что может привести к аномальной репликации и выделению ДНК.

Локализация генов на хромосомах–5p15.31.

Участок ДНК гена MTRR, где аденин (A) заменен на гуанин (G) в положении 66, обозначен как генетический маркер A66G. Следовательно, биохимические свойства фермента, в котором аминокислота изолейцин заменена на метионин (Ile22Met–).

Варианты заключения:

A/A - нормальный вариант полиморфизма в гомозиготной форме;

a/G - гетерозиготная форма полиморфизма;

G/G - мутантный вариант полиморфизма, связанный с повышенным риском заболевания у гомозиготных форм.

Частота встречаемости полиморфизмов варианта G в популяции: G/G-15-25%, A/G-40-50%. Основные генотипы в популяции: (A/G).

В гене MTRR были обнаружены мутации более чем в 20 кодирующих областях [2]. У пациентов с гомоцистинурией известны инсерционные мутации, которые представляют собой вставки длиной 140bp (пары нуклеотидов). Эта мутация, в свою очередь, является результатом однонуклеотидной замены в 6-м интроне гена MTRR, что может привести к активации энхансерного сплайсинга. Интересно, что эта мутация может быть результатом инцеста. Гомоцистинурия также связана с двумя различными вставочными мутациями, каждая из которых содержит две пары нуклеотидных оснований и одну делецию (1726delttg) [2].

Считается, что одной из причин заболевания РАС является полиморфизм аб6g метионинсинтезасоредуктазы (MTRR), которая участвует в метаболизме гомоцистеина (Hcy)/фолиевой кислоты. Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой группу нервно-психических расстройств развития, характеризующихся неспособностью к социальному взаимодействию, коммуникации и повторяющемуся поведению.

С помощью ПЦР-RFLP были проанализированы наиболее распространенные полиморфизмы гена MTRR66A>G у 30 детей с синдромом Дауна (DS), 30 детей с умственными недостатками (ID) и 60 детей из контрольной группы из Гуджарата. Результаты этого исследования выявляют отрицательную взаимосвязь между MTRR 66A>G и DS используют все генетические модели, за исключением рецессивных моделей. Используя доминантные, >доминантно-рецессивные модели, наблюдалась значительная положительная корреляция между MTRR66A>G и ID [1].

В исследовании анализировалось влияние полиморфизма MTRR rs326119 на биохимические параметры метаболизма витамина B12, ишемическую болезнь сердца и врожденные пороки сердца у бразильских испытуемых. Разница в распределении полиморфизма MTRR rs326119 между пациентами с врожденным пороком сердца (ВПС) и контрольной группой описана на китайском языке (с.56+781A>>C). Считается, что эта ассоциация связана с нарушением регуляции гомоцистеин-кобаламинового пути. Это не было воспроизведено в других группах населения.

Субъекты, несущие генотип AC или CC, имели более высокие уровни концентрации гомоцистеина ($9,7 \pm 0,4$ ммоль/л и $10,1 \pm 0,4$ ммоль/л $0,6$ ммоль/л) и более низкие концентрации кобаламина ($260,5 \pm 13,3$ пмоль/л и $275,6 \pm 19,9$ пмоль/л) по сравнению с субъектами с генотипами AA ($8,7 \pm 1,5$ ммоль/л и $304,8 \pm 14,7$ пмоль/л соответственно). Модель множественной линейной регрессии также выявила значительную взаимосвязь между количеством аллелей варианта C и концентрацией гомоцистеина и кобаламина. Однако распределение аллелей и генотипов mtrr rs326119 не имеет никакого отношения к ишемической болезни сердца или коронарному атеросклерозу в исследуемой выборке. Результаты этого исследования показывают, что вариант MTRR rs326119 может быть генетическим маркером, связанным с концентрациями гомоцистеина и кобаламина, но он не является сильным фактором риска развития ишемической болезни сердца или коронарного атеросклероза у населения Бразилии.

В работе была изучена связь между преждевременной недостаточностью яичников (pof), генотипами MTHFR C677T/A1298C и MTRR A66G и концентрацией гомоцистеина в сыворотке крови (Hcy).

Многообещающее исследование было проведено среди китайских женщин, включая пациенток с ПОФ (n=180) и контрольную группу (n=195). Образцы периферической крови используются для определения генотипов MTHFR C677T/A1298C и MTRR A66G, а также концентрации Hcy в сыворотке крови и половых гормонов.

Результаты показали, что концентрация Hcy в сыворотке крови пациентов с Поф была значительно выше, чем в контрольной группе (P0.0001). У пациентов с ПОФ концентрация Hcy в сыворотке крови была достоверно связана с концентрацией эстрадиола и ФСГ ($r=-0,174$, $P=0,037$ и $r=+0,238$, $P=0,006$ соответственно). Не было выявлено существенной разницы в распределении генотипов MTHFR C677T/A1298C или MTRR a66g между двумя группами. Однако эти генетические вариации влияют на концентрацию Hcy в сыворотке крови пациентов с pof, особенно для генотипа MTRR66AA/AG/GG, который в

значительной степени связан с концентрацией Нсу у пациента ($t=0,166$, $P=0,033$). Эти результаты показали, что концентрация Нсу в сыворотке крови китайских пациентов с ПОФ увеличилась и была связана с концентрацией эстрадиола/ФСГ в сыворотке крови. Короче говоря, следует отметить, что генотипы MTHFR C667T/A1298C и MTRR A66G не имеют никакого отношения к развитию РОФ, но они влияют на концентрацию Нсу в сыворотке крови пациента.

Проблемы, связанные с этой генной мутацией, могут быть предотвращены или частично компенсированы препаратами, содержащими фолиевую кислоту и/или витамин В12.

В процессе биологической трансформации фолиевая кислота превращает метил в гомоцистеин. Именно так образуется метионин, который необходим для метилирования ДНК. Весь этот процесс объясняет межпоколенческие эффекты эпигенетики (изменения, не связанные с нарушением последовательности ДНК).

Однако низкоформные мутации в гене MTRR, связанные со сниженной экспрессией (которые не изменяют функцию гена, но ослабляют ее по сравнению с нормальным аллелем), могут привести к врожденным заболеваниям даже в случае нормального потребления фолиевой кислоты с пищей. На моделях на животных было показано, что перекрестный- последствия дефицита MTRR для поколений можно преодолеть, только обогатив ежедневный рацион фолиевой кислотой для более чем одного поколения.

Библиографический список:

1. Технологии слияния гетерогенной информации из разнородных источников (data fusion) Ананченко И.В., Гайков А.В., Мусаев А.А. Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). 2013. №19 (45). с. 098-105.
2. The information infrastructure design of an educational organization using virtualization technologies. MUSAEV A.A., GAZUL S.M., ANANTCHENKO I.V. Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). 2014. № 27 (53). с. 71-76.