

Исследование SNP rs4538 CYP11B2: g.142913286G>T при эссенциальной гипертензии

Тхоренко Б.А.^{1,2}, Цепочкина А.В.²

1 — ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»

650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6

2 — ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Обсуждаются результаты анализа последовательности 6 экзона гена *CYP11B2* в 40 образцах ДНК пациентов с диагнозом артериальная гипертензия. Выявлена высокая частота мутации в сайте rs4538 (NC_000008.11:g.142913286G>T). Частота носителей аллелей G и T составила 0,556 и 0,444 соответственно. Уровень содержания альдостерона в сыворотке крови у обследованных в среднем составил 206,1 пг/мл; обнаружена высокая вариация в концентрациях – от 18,18 пг/мл до 933,8 пг/мл. Предварительная оценка ассоциации полиморфизма показала, что при носительстве аллельного варианта T уровень альдостерона выше (224,0 пг/мл), чем при G (191,7 пг/мл).

Ключевые слова: Генетика, артериальная гипертензия, *CYP11B*, полиморфизм

Для цитирования: Тхоренко Б.А., Цепочкина А.В. Исследование SNP rs4538 *CYP11B2*: g.142913286G>T при эссенциальной гипертензии. *Медицинская генетика* 2020; 19(5): 64-65.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.64-65

Автор для корреспонденции: Тхоренко Борис Александрович, e-mail: tba2008@mail.ru.

Финансирование. Грант «Фонда поддержки молодых ученых в области биомедицинских наук» № 2017_2

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

SNP rs4538 CYP11B2: g.142913286G> T study in essential hypertension

Tkhorenko B.A.^{1,2}, Tsepokina A.V.²

1 — Kemerovo State University

Krasnaya str., 6, 650000, Kemerovo, Russia

2 — Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Sosnovy Blvd 6, 650002, Kemerovo, Russia

The paper presents results of processing sequences of 6th exon *CYP11B2* taken from 40 DNA samples of patients diagnosed with arterial hypertension. Site rs4538 (NC_000008.11:g.142913286G>T, NM_000498.3:c.1120C>A) revealed a high mutation frequency. The carrier frequencies of allelic variants G and T were 0.556 and 0.444 respectively. The aldosterone content in the blood serum samples averaged 206.1 pg/ml, with high variation in concentrations ranging from 18.18 pg/ml to 933.8 pg/ml. Preliminary evaluation of polymorphism association showed that aldosterone levels were higher for allele T variant (224.0 pg/ml) than for G (191.7 pg/ml).

Keywords: Genetics, arterial hypertension, *CYP11B*, polymorphism.

For citation: Tkhorenko B.A., Tsepokina A.V. SNP rs4538 *CYP11B2*: g.142913286G> T study in essential hypertension. *Medical genetics*. 2020; 19(5): 64-65. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.64-65

Corresponding author: Tkhorenko Boris A., e-mail: tba2008@mail.ru.

Funding. Fund for the Support of Young Scientists in the Field of Biomedical Sciences, grant No. 2017_2

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 20.05.2020

Одним из ключевых элементов контроля биосинтеза альдостерона является стадия превращения кортикостерона в 18-гидроксикортикостерон и альдостерон в клубочковой зоне коры надпочечников. Данный процесс контролируется кортикостерон-18-монооксигеназой (cytochrome P450 11B2, mitochondrial), кодируемой геном *CYP11B2*. Человеческий цитохром P450 11B2 (*CYP11B2*) катализирует по-

следние три стадии реакции синтеза альдостерона: гидроксирование в положении C11, C18 и окисление гидроксильной группы у C18. Ген *CYP11B2* (8q24.3) имеет протяжённость 7.305 т.п.н. и состоит из 9 экзонов. В данном гене идентифицировано около трех тысяч мутаций, в том числе более 100 клинически значимых. Полиморфизм гена широко исследуется в связи с изменением активности фермента в результате мута-

ционных событий, приводящих к дисбалансу альдостерон-ренинового соотношения и сопряженных с этим патофизиологических эффектов.

Материалы и методы

В данном контексте нами начато исследование значения полиморфизма гена *CYP11B2* в патогенезе коморбидной патологии стабильной ишемической болезни сердца, в том числе, проведено секвенирование экзона 6 гена *CYP11B2* 40 образцов ДНК лиц с эссенциальной гипертензией в анамнезе. Параллельно с секвенированием, определяли концентрацию альдостерона в сыворотке крови у тех же лиц. В качестве базовых методов использованы конкурентный твердофазный ИФА и секвенирование по Сэнгеру. ДНК из образцов выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Сбор материала и комплекс лабораторных исследований осуществлен с использованием коллекций лаборатории генетической медицины на базе НИИ КПССЗ (г. Кемерово). Каждый образец, кроме данных о поле и возрасте, сопровождался информацией о заболеваниях и информированным согласием на участие в исследовании.

Результаты и выводы

При сопоставлении полученных сиквенсов шестого экзона *CYP11B2* с референсными последовательностями (Ensembl release) в исследуемой выборке с высокой частотой выявлена уже известная мутация rs4538 (NC_000008.11:g.142913286G>T, NM_000498.3:c.1120C>A). По данным dbSNP эта мутация является синонимичной (R [CGG]>R [AGG]). Тем не менее, есть результаты тестирования ее клинической значимости (патогенности) при таких наследственных заболеваниях, как семейный гиперальдостеронизм I типа и недостаток кортикостерон метилоксидазы I и II типа. В отношении данных заболеваний для генетического варианта (аллель T) установлен статус — доброкачественный (benign). В отношении патохимических и патофизиологических эффектов rs4538 изучалась в комплексе с другими вариантами генетической вариативности генов *CYP11B2* и *CYP11B1* [1-3]. Полученные результаты подтверждают значимость изученных комплексов в модулировании 11 β -гидроксилазной активности фермента и интенсивности биосинтеза альдостерона.

В изученной выборке пациентов НИИ КПССЗ (г. Кемерово) частота носителей аллельных вариантов G и T *CYP11B2*: g.142913286G>T составила 0,556 и 0,444 соответственно. Отметим, что по данным сайта ensembl.org общемировые частоты аллеля G несколько ниже

(0,392), а T — выше (0,608), чем в нашей группе. Однако для этого SNP показана территориальная и этническая вариативность частот. В восточной и юго-восточной Азии распространенность варианта T значительно выше (Китай — 0,777; Япония — 0,832), чем в Америке (0,585) и странах Европы (Испания — 0,589; Финляндия — 0,596). По всей видимости, среди европеоидного населения Сибири (на примере г. Кемерово) можно ожидать популяционные частоты, близкие к среднеевропейским. Однако это предположение требует проверки, так как опубликованных данных о популяционных частотах аллелей rs4538 *CYP11B2*: g.142913286G>T у населения России нет. Концентрация альдостерона в сыворотке крови у обследованных варьировала от 18,18 пг/мл до 933,8 пг/мл и в среднем составляла 206,1, что выходит за пределы интервала референсных значений (от 8 до 172 пг/мл). Предполагаем, что определяемые высокие концентрации связаны с особенностями формирования выборки — эссенциальная гипертония в анамнезе. Что касается предварительной оценки ассоциации полиморфизма rs4538 *CYP11B2*: g.142913286G>T и уровня сывороточного альдостерона, то при варианте T уровень альдостерона оказался выше (224,0 пг/мл), чем у носителей аллеля G (191,7 пг/мл).

Заключение

Выводы данного исследования носят предварительный характер и требуют подтверждения в выборках большего размера. В заключение отметим, что в месте локализации rs4538 в 6 экзоне гена *CYP11B2*, по данным Ensembl release, сфокусирована целая серия различных вариантов от синонимичных и миссенс-мутаций до мутаций, сопряженных со сплайсингом интронов. Это определяется позицией rs4538 на границе шестого экзона и интрона (6-7). Значительный полиморфизм данного участка последовательности гена, кодирующего ключевой фермент контроля биосинтеза альдостерона требует продолжения исследований на расширенных выборках с целью тестирования патогенности и определения патохимических и патофизиологических эффектов вариантов с неопределенным значением (VUS).

Литература/References

1. Alvarez-Madrazo S. et.al. Heritability of plasma aldosterone levels and genetic variation association with the aldosterone synthase (*CYP11B2*) and 11 β -hydroxylase (*CYP11B1*) genes. *Endocrine Abstracts* 2008; 15: P325
2. Nicod J. et.al. Mutation analysis of *CYP11B1* and *CYP11B2* in patients with increased 18-hydroxycortisol production. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2004; 214(1-2):167–174
3. Singh K. D., Karthikeyan M. Combined sequence and sequence-structure-based methods for analyzing RAAS gene SNPs: a computational approach. *Journal of Receptors and Signal Transduction* 2014; 34:513–526