

УДК 616.13.004– 004.6 (575.2) (04)

Т455С ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АПОЛИПОПРОТЕИНА С-3**А.С. Керимкулова**

Рассмотрено участие аполипопротеина С-3 (АРОС3) в регуляции богатых триглицеридами (ТГ) липопротеинов. Представлен обзор экспериментальных, клинических исследований влияния Т455С полиморфизма гена АРОС3 на компоненты метаболического синдрома.

Ключевые слова: аполипопротеин С-3; Т455С полиморфизм; метаболический синдром; гипертриглицеридемия.

Гипертриглицеридемия – важный компонент метаболического синдрома (МС), являющегося независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Повышенное содержание триглицеридов (ТГ) в крови, как правило, появляется в результате измененной кинетики богатых ТГ липопротеинов и указывает на чрезмерное образование и/или нарушенный клиренс липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [2, 3]. Согласно данным экспериментальных и клинических исследований, ключевая роль в регуляции богатых ТГ липопротеинов отводится аполипопротеину С-3 (АРОС3) [4].

АРОС3 впервые идентифицирован более 40 лет назад как компонент богатых ТГ циркулирующих частиц (хиломикроны и ЛПОНП) [5], представляет собой 79-аминокислотный гликопротеин, синтезируемый преимущественно в печени и в меньшей степени – в тонком кишечнике [6]. АРОС3 ингибирует опосредованный липопротеинлипазой гидролиз ТГ, участвует в катаболизме богатых ТГ липопротеинов [7, 8] и ограничивает поглощение печенью ремнантов липопротеинов [9]. Вследствие этого чрезмерная экспрессия гена АРОС3 приводит к очевидному повышению ТГ в крови [10]. Кроме того, выявлено участие внутриклеточного АРОС3 в сборке и секреции частиц ЛПОНП [11]. В организме человека концентрация АРОС3 в крови ассоциируется с гипертриглицеридемией и увеличением ЛПОНП, также отмечена обратная зависимость с размером частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [12].

Наряду с участием АРОС3 в метаболизме липидов и липопротеинов, результаты доклинических [13, 14] и клинических [15] исследований свидетельствуют о проатерогенной роли АРОС3. Так ЛПНП, обогащенные АРОС3, увеличивают

связывание с протеогликанами [13], ускоряют адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам посредством стимуляции адгезивных молекул сосудистой стенки [14]. Кроме того, АРОС3 нарушает выведение аполипопротеина В из плазмы, что приводит к гипертриглицеридемии [16, 17], непосредственно активирует атеросклеротические и воспалительные процессы в сосудистой стенке [14, 17]. Проспективные исследования показали, что концентрация АРОС3 плазмы крови является серьезным предиктором повышенного риска коронарной болезни сердца (КБС) [15, 18].

Ген АРОС3 человека входит в кластер генов АРОА5–АРОА4–АРОС3–АРОА1, расположенных в 11-й хромосоме [19]. Генетические мутации, затрагивающие экспрессию гена АРОС3, изменяют его метаболизм. В экспериментальных исследованиях с трансгенными мышами показано, что чрезмерная экспрессия гена АРОС3 приводит к выраженной гипертриглицеридемии и повышению уровня АРОС3, ЛПНП, снижению липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [20, 21], а у АРОС3-дефицитных мышей обнаружены гипотриглицеридемия и ускоренный постпрандиальный клиренс ТГ [22].

Т455С полиморфизм гена АРОС3 характеризуется заменой Т->С в позиции -455 [19]. Рецессивный аллель Т455С полиморфизма гена АРОС3 ассоциируется с увеличением содержания в плазме ТГ [23–25]. В экспериментальных условиях у гомозигот -455С в сравнении с гомозиготами -455Т средний уровень триглицеридемии был выше на 30 % [26]. Наследственная изменчивость экспрессии гена АРОС3 может изменять метаболизм кодируемого аполипопротеина и способствовать развитию КБС. В исследованиях Т455С полиморфизм гена АРОС3 ассоциировался с повышением АРОС3 [27] и риском развития КБС [24, 28]. При

обследовании молодых выходцев из Индии T455C полиморфизм гена APOC3 встречался чаще у лиц с низкими ЛПВП и семейным анамнезом ранней КБС [29].

Ассоциация наследственной изменчивости гена APOC3 с риском развития КБС тесно связана с влиянием инсулина. Позиция -455 располагается в инсулин-ответственном элементе внутри промотера APOC3 (-490 -> -449) [23], что предполагает участие гена APOC3 в регуляции гомеостаза глюкозы. В условиях *in vitro* показано, что изменение в паре оснований в позиции -455 снижает аффинность к транскрипционным факторам, являющимся промежуточным звеном в регуляции чувствительности к инсулину [23]. Аллель -455C в культивируемых гепатоцитах в присутствии инсулина ассоциировалась с потерей инсулин-опосредованного угнетения транскрипции гена APOC3, что в свою очередь приводит к чрезмерной экспрессии гена APOC3, ускоренному синтезу APOC3 с повышением концентрации в плазме содержащих APOC3 атерогенных ремнантов липопротеинов [23].

Регуляция гена APOC3 инсулином подтверждена в экспериментальных исследованиях с животными и культивированными гепатоцитами [30]. Применение инсулина у инсулин-дефицитных мышей с диабетом сопровождалось снижением уровня мРНК APOC3 в печени в 2,5 раза и соответствующим угнетением транскрипционной активности гена APOC3 [30]. По причине мутации описанная регуляция инсулином гена APOC3 нарушается. В отличие от “дикого” типа, генетический вариант APOC3 в позиции -455 характеризуется несовершенным ответом на лечение инсулином, сохраняя активность при всех концентрациях инсулина [23]. Потеря регуляции инсулином приводит к чрезмерной экспрессии гена APOC3 с последующим развитием гипертриглицеридемии [23], что подтвердилось и в клинических работах. Так, при исследовании аборигенов Северной Канады у носителей аллели -455C выявлена ассоциация с гипертриглицеридемией. У гомозигот -455C (у мужчин и женщин) выявлено существенное увеличение уровня ТГ плазмы крови [26]. К тому же, носителей аллели -455C в верхнем квартиле уровня ТГ было в два раза больше, чем в нижнем квартиле [26].

В исследованиях прослеживается взаимосвязь APOC3 с МС: уровень APOC3 был значительно выше у пациентов с МС [24]. Вероятность появления МС коррелировала с верхними квартилями содержания APOC3 [24]. Генетические маркеры APOC3 в исследованиях различных этнических групп ассоциировались с таким компонентом МС, как гипертриглицеридемия [31–33]. Проведенные

мультиэтнические исследования выявили ассоциацию T455C полиморфизма гена APOC3 с высоким риском МС [34, 35]. В мета-анализе Povel et al. [36] C455T полиморфизм гена APOC3 ассоциировался с гипертриглицеридемией и повышенным риском развития МС.

Наследственная изменчивость гена APOC3 наряду с факторами окружающей среды может ассоциироваться с таким фенотипом, как гипертриглицеридемия, сниженный уровень ЛПВП. Понимание генетической предрасположенности к патологическим фенотипам особенно важно для некоторых популяций с высоким риском метаболических заболеваний [37, 38]. Поэтому определение полиморфизма гена APOC3, может служить полезным маркером при оценке сердечно-сосудистого риска. Раннее выявление пациентов с повышенным риском развития МС может содействовать своевременному изменению образа жизни либо применению доказанных фармакологических вмешательств для снижения риска клинических исходов.

Изучение генов, контролирующих уровень липопротеинов плазмы, значительно ускорило благодаря высокопроизводительному автоматическому секвенированию ДНК и генотипированию, дополнивших такие традиционные методы, как исследование ассоциации генов кандидатов, анализ групп сцепления и применение животных моделей. Анализ фенотипирования и системные подходы способны помочь содействию в интегрировании результатов экспериментальных исследований. Учитывая, что идентифицированные гены аполипопротеинов являются потенциальным объектом для исследования новых лекарственных препаратов, крайне важно определение метаболической роли генных продуктов.

Литература

1. Grundy S.M., Brewer H.B., Cleeman J.I., et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute / American Heart Association conference on scientific issues related to definition // *Circulation*. 2004. V. 109. P. 433–8.
2. Riches F.M., Watts G.F., Naoumova R.P., et al. Hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 studied with a stable isotope technique in men with visceral obesity // *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998. V. 22. P. 414–23.
3. Chan D.C., Watts G.F., Redgrave T.G., et al. Apolipoprotein B-100 kinetics in visceral obesity: associations with plasma apolipoprotein

- C-III concentration // *Metabolism*. 2002. V. 51. P. 1041–6.
4. *Shachter N.S.* Apolipoproteins C-I and C-III as important modulators of lipoprotein metabolism // *Curr Opin Lipidol*. 2001. V. 12. P. 297–304.
 5. *Brown W.V., Levy R.I., Fredrickson D.S.* Studies of the proteins in human plasma very low density lipoproteins // *J Biol Chem*. 1969. V. 244. P. 5687–94.
 6. *Schonfeld G., George P.K., Miller J., et al.* Apolipoprotein C-II and C-III levels in hyperlipoproteinemia // *Metabolism*. 1979. V. 28. P. 1001–10.
 7. *Brown W.V., Baginsky M.L.* Inhibition of lipoprotein lipase by an apoprotein of human very low density lipoprotein // *Biochem Biophys Res Commun*. 1972. V. 46. P. 376–82.
 8. *Van Dijk K.W., Rensen P.C., Voshol P.J., Havekes L.M.* The role and mode of action of apolipoproteins CIII and AV: synergistic actors in triglyceride metabolism? // *Curr Opin Lipidol*. 2004. V. 15. P. 239–46.
 9. *Windler E., Havel R.J.* Inhibitory effects of C apolipoproteins from rats and humans on the uptake of triglyceride-rich lipoproteins and their remnants by the perfused rat liver // *J Lipid Res*. 1985. V. 26. P. 556–65.
 10. *Jong M.C., Hofker M.H., Havekes L.M.* Role of apoCs in lipoprotein metabolism. Functional differences between apoC1, apoC2, and apoC3 // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999. V. 19. P. 472–84.
 11. *Sundaram M., Zhong S., Khalil M.B., et al.* Expression of apolipoprotein C-III in McA-RH7777 cells enhances VLDL assembly and secretion under lipid-rich conditions // *J Lipid Res*. 2010. V. 51. P. 150–61.
 12. *Cohn J.S., Patterson B.W., Uffelman K.D., et al.* Rate of production of plasma and very-low-density lipoprotein (VLDL) apolipoprotein C-III is strongly related to the concentration and level of production of VLDL triglyceride in male subjects with different body weights and levels of insulin sensitivity // *J Clin Endocrinol Metab*. 2004. V. 89. P. 3949–55.
 13. *Hiukka A., Stahlman M., Pettersson C., et al.* ApoCIII-enriched LDL in type 2 diabetes displays altered lipid composition, increased susceptibility for sphingomyelinase, and increased binding to biglycan // *Diabetes*. 2009. V. 58. P. 2018–26.
 14. *Kawakami A., Aikawa M., Libby P., et al.* Apolipoprotein CIII in apolipoprotein B lipoproteins enhances the adhesion of human monocytic cells to endothelial cells // *Circulation*. 2006. V. 113. P. 691–700.
 15. *Sacks F.M., Alaupovic P., Moye L.A., et al.* VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial // *Circulation*. 2000. V. 102. P. 1886–92.
 16. *De Silva H.V., Lauer S.J., Wang J., et al.* Overexpression of human apolipoprotein C-III in transgenic mice results in an accumulation of apolipoprotein B48 remnants that is corrected by excess apolipoprotein E // *J Biol Chem*. 1994. V. 269. P. 2324–35.
 17. *Zheng C., Khoo C., Ikewaki K., Sacks F.M.* Rapid turnover of apolipoprotein CIII containing triglyceride-rich lipoproteins contributing to formation of LDL subfractions // *J Lipid Res*. 2007. V. 48. P. 1190–203.
 18. *Alaupovic P., Mack W.J., Knight-Gibson C., Hodis H.N.* The role of triglyceride-rich lipoprotein families in the progression of atherosclerotic lesions as determined by sequential coronary angiography from a controlled clinical trial // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17: 715–22.
 19. *Johansen C.T.* Genetic determinants of plasma triglycerides // *J Lipid Res*. 2011. V. 52. P. 189–206.
 20. *Ito Y., Azrolan N., O'Connell A., et al.* Hypertriglyceridemia as a result of human apoCIII gene expression in transgenic mice // *Science*. 1990. V. 249. P. 790–3.
 21. *Fredenrich A.* Role of apolipoprotein CIII in triglyceride-rich lipoprotein metabolism // *Diabetes Metab*. 1998. V. 24. P. 490–5.
 22. *Maeda N., Li H., Lee D., et al.* Targeted disruption of the apolipoprotein C-III gene in mice results in hypotriglyceridemia and protection from postprandial hypertriglyceridemia // *J Biol Chem*. 1994. V. 269. P. 23610–6.
 23. *Li W.W., Dammerman M.M., Smith J.D., et al.* Common genetic variation in the promoter of the human apo CIII gene abolishes regulation by insulin and may contribute to hypertriglyceridemia // *J Clin Invest*. 1995. V. 96. P. 2601–5.
 24. *Olivieri O., Bassi A., Stranieri C., et al.* Apolipoprotein C-III, metabolic syndrome, and risk of coronary artery disease // *J Lipid Res*. 2003. V. 44. P. 2374–81.
 25. *Petersen K.F., Dufour S., Hariri A., et al.* Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease // *N Engl J Med*. 2010. V. 362. P. 1082–9.
 26. *Hegele R.A., Connelly P.W., Hanley A.J.G., et al.* Common genomic variation in the APOC3 promoter associated with variation in plasma lipoproteins // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997. V. 17. P. 2753–8.

27. Tilly P., Sass C., Vincent-Viry M., et al. Biological and genetic determinants of serum apoC-III concentration: reference limits from the Stanislas Cohort // *J Lipid Res.* 2003. V. 44. P. 430–6.
28. Ruiz-Narvaez E.A., Sacks F.M., Campos H. Abdominal obesity and hyperglycemia mask the effect of a common APOC3 haplotype on the risk of myocardial infarction. *Am J Clin Nutr.* 2008. V. 87. P. 1932–8.
29. Miller M., Rhyne J., Khatta M., et al. Prevalence of the apoC3 promoter polymorphisms T-455C and C-482T in Asian Indians // *Am J Cardiol.* 2001. V. 87. P. 220–1.
30. Chen M., Breslow J.L., Li W., Leff T. Transcriptional regulation of the apoC-III gene by insulin in diabetic mice: correlation with changes in plasma triglyceride levels // *J. Lipid Res.* 1994. V. 35. P. 1918–24.
31. Rees A., Stocks J., Sharpe C.R., et al. Deoxyribonucleic acid polymorphism in the apolipoprotein A-I-C-III gene cluster: association with hypertriglyceridemia // *J Clin Invest.* 1985. V. 76. P. 1090–5.
32. Tas S. Strong association of a single nucleotide substitution in the 3'-untranslated region of the apolipoprotein-C-III gene with common hypertriglyceridemia in Arabs // *Clin Chem.* 1989. V. 35. P. 256–9.
33. Zeng Q., Dammerman M., Takada Y., et al. An apolipoprotein CIII marker associated with hypertriglyceridemia in Caucasians also confers increased risk in a west Japanese population // *Hum Hered.* 1994. V. 95. P. 371–5.
34. Pollex R.L., Ban M.R., Young T.K., et al. Association between the -455T>C promoter polymorphism of the APOC3 gene and the metabolic syndrome in a multiethnic sample // *BMC Med. Genet.* 2007. V. 8. P. 80.
35. Miller M., Rhyne J., Chen H., et al. APOC3 promoter polymorphisms C-482T and T-455C are associated with the metabolic syndrome // *Arch. Med. Res.* 2007. V. 38. P. 444–451.
36. Povel C.M., Boer J.M.A., Reiling E., Feskens E.J.M. Genetic variants and the metabolic syndrome: a systematic review // *Obesity reviews.* 2011. V. 10. P. 2–7.
37. Young T.K., Moffatt M.E.K., O'Neil J.D. Cardiovascular diseases in a Canadian arctic population // *Am J Public Health.* 1993. V. 83. P. 881–7.
38. Trowell H.C., Burkitt D.P. Western diseases: their emergence and prevention. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1981.