

636.082.12

Дутченко А.П.

Студентка

Шатобалов Я.И.

Студент

*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

Российская Федерация, г. Кемерово

Dutchenko A.P.

Student

Shatobalov Ya.I.

Student

Kemerovo State Medical University

Russian Federation, Kemerovo

ГЕНЫ, КОДИРУЮЩИЕ ПРОТЕАСОМНЫЕ БЕЛКИ

Аннотация: протеасома 26S состоит из 33 отдельных субъединиц, каждую из которых кодируют разные гены. В последнее время большое внимание уделяется гену PSMA6, который кодирует протеасомную альфа-субъединицу 6 типа. Учитывая большое количество субъединиц и важность протеасомы в деградации и процессинге белков, а также быстрые темпы обнаружения полиморфизмов протеасом, связанных с заболеваниями человека, мы должны учитывать эту генетическую информацию и использовать ее с клинической пользой.

Ключевые слова: протеасома, PSMA6, rs1048990

GENES ENCODING PROTEASOME PROTEINS

Resume: the 26S proteasome consists of 33 separate subunits, each of which is encoded by different genes. Recently, much attention has been paid to the PSMA6 gene, which encodes the type 6 proteasome alpha subunit. Given the large number of subunits and the importance of the proteasome in protein degradation and processing, as well as the rapid rate of detection of proteasome polymorphisms associated with human diseases, we must take into account this genetic information and use it for clinical benefit.

Keywords: proteasome, PSMA6, rs1048990

Протеосомы представляют собой комплексы, состоящие из большого числа протеаз, которые переваривают белки, намеченные для разрушения благодаря связыванию с убиквитином. Разрушение белков очень важно для устранения избытка ферментов и других белковых молекул, которые становятся ненужными клетке после того, как они выполняют свои нормальные функции, а также для удаления неправильно свернутых белков [1].

В геноме человека есть множество генов, которые кодируют белки убиквитин-протеасомной системы. Кроме того, протеасома 26S состоит из 33 отдельных субъединиц, каждую из которых кодируют разные гены [2]. Объем данных показывает, что гены, которые кодируют протеасомы, или их варианты могут влиять на развитие заболеваний человека. В последнее время большое внимание уделяется гену PSMA6, который кодирует протеасомную альфа-субъединицу 6 типа. Этот ген расположена в хромосоме 14q13.2. Так как ген PSMA6 является эволюционно консервативных геном альфа-семейства [3], даже несущественное изменение в трансляции этого гена могут оказать большое влияние на функционирование клеток. Воспаление считается одним из важнейших факторов в патогенезе инфаркта миокарда (ИМ). Протеасомы являются регуляторами воспаления, поэтому полиморфизмы генов протеасом играют важную роль в развитии ИМ. В исследовании Озаки и соавторов была изучена связь между полиморфизмом гена PSMA6 и ИМ у японского населения [4]. Авторы сравнили частоты генотипов 450 человек с

ИМ и 450 человек контрольной группы. В результате, один однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) в 5 нетранслируемой области экзона 1 PSMA6 (экзон 1–8C/G, внесенный в базу данных dbSNP как rs1048990) был связан с ИМ. Считается, что аллель G (аллель риска) может усиливать экспрессию PSMA6. Это приводит к активации белка NF-κB и, как следствие, происходит усиление воспаления [4]. Исследование, которое провели среди китайского населения, подтвердило связь между полиморфизмом гена PSMA6 и развитием ИМ [5]. Однако исследования подобного рода в других популяциях показали противоположные результаты. Отсутствие связи между полиморфизмом PSMA6 и риском инфаркта миокарда были показаны у населения Великобритании [6] и у индийского населения [7]. В исследованиях ишемической болезни сердца (ИБС), проведенных в Саудовской Аравии, ни один из однонуклеотидных полиморфизмов PSMA6 не связан с ИБС [8]. После проведения метаанализа Ванг и соавторы высказали мнение о том, что аллель G полиморфизма rs1048990 является фактором риска, которая связана с усиленной восприимчивостью к ИБС, но в разных этнических популяциях эта связь различается [9]. Однако, в Великобритании была обнаружена связь ОНП гена PSMA6 с диастолическим артериальным давлением [6], а также связь между rs1048990 и предрасположенностью к ишемическому инсульту была показана у кавказцев и афроамериканцев [10-13].

Благодаря исследованиям общегеномной ассоциации определено, что locus предрасположенности к раку легких находится на 15 хромосоме. Этот locus 15q24-15q25.1 содержит гены PSMA4, ген изоформы 1 субъединицы протеасомы альфа-типа. Было выявлено, что этот регион связан с риском развития рака легких у европеоидной и афроамериканской популяций [14-16]. Также было проведено исследование, которое показало, что ген PSMA4 играет одну из важнейших ролей в пролиферации раковых клеток [17]. Более того, сообщалось, что полиморфизм PSMA6 (-8 UTR C/G) играет роль фактора выживания при множественной миеломе, а аллель G можно рассматривать как прогностический фактор выживания [18].

Учитывая большое количество субъединиц и центральную важность протеасомы в физиологии человека, а также быстрые темпы обнаружения полиморфизмов протеасом, связанных с заболеваниями человека, мы должны использовать эту генетическую информацию с клинической пользой.

Использованные источники:

1. Gomes A. Genetics of Proteasome Diseases / A. Gomes // Scientifica. – 2013. – P. 1-30.
2. Xie Y. Structure, Assembly and Homeostatic Regulation of the 26S Proteasome / Y. Xie // Journal of Molecular Cell Biology. – 2010. – № 2. –P. 308–317.
3. Sjakste T. Microsatellite genotyping of Chromosome 14q13.2-14q13 in the vicinity of proteasomal gene PSMA6 and association with Graves' disease in the Latvian population / T. Sjakste, J. Eglite, A. Sochnevs [et al.] // Immunogenetics. – 2004. – № 56. –P. 238–243.
4. Ozaki K. A functional SNP in PSMA6 confers risk of myocardial infarction in the Japanese population / K. Ozaki, H. Sato, A. Iida [et al.] // Nature Genetics. – 2006. – № 8. –P. 921–925.
5. Liu X. The functional variant rs1048990 in PSMA6 is associated with susceptibility to myocardial infarction in a Chinese population / X. Wang, Y. Shen, L. Wu [et al.] // Atherosclerosis. – 2009. – № 206. –P. 199–203.
6. Sjakste T. SNPs of PSMA6 gene – investigation of possible association with myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus / T. Sjakste, I. Poudziunas, E. Ninio [et al.] // Genetika. – 2007. – № 43. –P. 553–559.
7. Banerjee I. Inflammatory system gene polymorphism and the risk of stroke: a case-control study in an Indian population / I. Banerjee, V. Gupta, T. Ahmed [et al.] // Brain Res Bull. – 2008. – № 75. –P. 156–165.
8. Alsmadi O. Haplotypes encompassing the KIAA0391 and PSMA6 gene cluster confer a genetic link for myocardial infarction and coronary artery disease / O. Alsmadi, P. Muiya, H. Khalak [et al.] // Ann Hum Genet. – 2009. – № 73. –P. 475–483.

9. Wang H. Quantitative assessment of the influence of PSMA6 variant (rs1048990) on coronary artery disease risk / H. Wang, M. Jiang, H. Zhu [et al.] // *Mol Biol Rep.* – 2013. – № 40. –P. 1035–1041.
10. Heckman MG. Genetic variants associated with myocardial infarction in the PSMA6 gene and Chr9p21 are also associated with ischaemic stroke / MG. Heckman, AL. Soto-Ortolaza, NN. Diehl [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2013. – № 20. –P. 300–308.
11. Kalis M. Association study between (TG) repeat polymorphism in PSMA6 gene and type II diabetes mellitus in Botnia / M. Kalis // *Biologija.* – 2003. – № 2. –P. 12–14.
12. Sjakste T, Kalis M, Poudziunas I, Pirags V, Lazdins M, Groop L, et al. Association of microsatellite polymorphisms of the human 14q13.2 region with type 2 diabetes mellitus in Latvian and Finnish populations / T. Sjakste, M. Kalis, I. Poudziunas [et al.] // *Ann Hum Genet.* – 2007. – № 71. –P. 772–776.
13. Barbieri M. The -8 UTR C/G polymorphism of PSMA6 gene is associated with susceptibility to myocardial infarction in type 2 diabetic patients / M. Barbieri, R. Marfella, MR. Rizzo, [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2008. – № 201. –P. 117–123.
14. Amos CI. Nicotinic acetylcholine receptor region on chromosome 15q25 and lung cancer risk among African Americans: a case-control study / CL. Amos, IP. Gorlov, Q. Dong, [et al.] // *J Natl Cancer Inst.* – 2010. – № 102. –P. 1199–1205.
15. Hansen HM. Fine mapping of chromosome 15q25.1 lung cancer susceptibility in African-Americans / HM. Hansen, Y. Xiao, T. Rice, [et al.] // *Hum Mol Genet.* – 2010. – № 19. –P. 3652–3661.
16. Liu P, Vikis HG, Wang D, Lu Y, Wang Y, Schwartz AG, et al. Familial aggregation of common sequence variants on 15q24-25.1 in lung cancer / P. Liu, HG. Vikis, D. Wang [et al.] // *J Natl Cancer Ins.* – 2008. – № 100. –P. 1326–1330.
17. Liu Y. Haplotype and cell proliferation analyses of candidate lung cancer susceptibility genes on chromosome 15q24-25.1 / Y. Liu, P. Liu, W. Wen, [et al.] // *Cancer Re.* – 2009. – № 69. –P. 7844–7850.
18. Bachmann HS. The G-allele of the PSMA6-8C>G polymorphism is associated with poor outcome in multiple myeloma independently of circulating proteasome

serum levels / HS. Bachmann, J. Novotny, S. Sixt, [et al.] // Eur J Haematol. – 2010. – № 85. –P. 108–113.