

ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ ГЕНОВ АТФ-СВЯЗЫВАЮЩИХ БЕЛКОВ КИСЛОРОДНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ АКНЕ

Демина О.М.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: demina_om@rsmu.ru

Суперсемейство АТФ-связывающих молекул (ATP-binding cassette, ABC) – это семейство интегральных мембранных белков, играющих фундаментальное значение для трансмембранного транспорта аминокислот, липидов, липополисахаридов, пептидов, углеводов и др. С учетом участия липидов в патогенезе акне, актуальным является изучение механизмов внутри- и внеклеточного транспорта липидов для обеспечения кислородного метаболизма клетки, включая определение патогенетической роли генетических факторов. Цель: определение и анализ вариантов нуклеотидной последовательности генов АТФ-связывающих белков кислородного метаболизма ABCA1, ABCB7, ABCC8, ABCG5, ABCG8 у пациентов с тяжелой формой акне. В период с 2017 по 2020 г. проведено проспективное открытое нерандомизированное одноцентровое сравнительное исследование. Под нашим наблюдением в клинических условиях на кафедре кожных болезней и косметологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России находились 50 пациентов основной группы и 20 участников группы сравнения (всего 70 человек) в возрасте от 15 до 46 лет (медиана – 22,1 [10,2; 25,4] года). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Молекулярно-генетическая диагностика была проведена всем 50 пациентам основной и 20 условно здоровым лицам группы сравнения методом высокопроизводительного секвенирования ДНК – секвенирование «нового поколения» (next-generation sequencing, NGS). Анализ выявленных вариантов нуклеотидной последовательности генов АТФ-связывающих белков кислородного метаболизма показал, что тяжелая форма акне, вероятно, имеет ассоциацию с полиморфными локусами ABCA1, ABCB7, ABCC8, ABCG5, ABCG8. Проведенные исследования позволили впервые выявить полиморфные локусы генов АТФ-связывающих белков кислородного метаболизма, что, вероятно, является причиной нарушения транспортировки липидов в и из клетки, приводя к дисбалансу работы митохондрий и, как следствие, формированию анаэробных условий для размножения *Cutibacterium acnes* (C. Acnes). Эти данные, вероятно, являются патофизиологическим механизмом формирования акне.

Ключевые слова: акне, АТФ-связывающие белки кислородного метаболизма, молекулярно-генетические исследования.

THE SIGNIFICANCE OF MOLECULAR GENETIC DEFECTS IN THE GENES OF ATP-BINDING PROTEINS OF OXYGEN METABOLISM IN ACNE

Demina O.M.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, e-mail: demina_om@rsmu.ru

The superfamily of ATP-binding molecules (ATP-binding cassette, ABC) is a family of integral membrane proteins that play a fundamental role in the transmembrane transport of amino acids, lipids, lipopolysaccharides, peptides, carbohydrates, etc. - and extracellular lipid transport to ensure the oxygen metabolism of the cell, including the determination of the pathogenetic role of genetic factors. Purpose: identification and analysis of nucleotide sequence variants of the genes for ATP-binding oxygen metabolism proteins ABCA1, ABCB7, ABCC8, ABCG5, ABCG8 in patients with severe acne. In the period 2017-2020 a prospective, open, non-randomized, single-center comparative study was conducted. Under our supervision in clinical conditions at the Department of Skin Diseases and Cosmetology of the Federal State Autonomous Educational Institution of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education of the Russian National Research Medical University. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, there were 50 patients of the main group and 20 participants of the comparison group (70 people in total) aged 15 to 46 years (median - 22.1 [10.2; 25.4] years). The sample size was not pre-calculated. Molecular genetic diagnostics was performed in all 50 patients of the main group and 20 conditionally healthy individuals in the comparison group using high-throughput DNA sequencing - next-generation sequencing (NGS). Analysis of the identified variants of the nucleotide sequence of the genes for ATP-binding proteins of oxygen metabolism showed that severe acne is likely to be associated with the polymorphic loci ABCA1, ABCB7, ABCC8, ABCG5, ABCG8. The conducted studies made it possible for the first time to identify polymorphic loci of the genes of ATP-binding proteins of oxygen metabolism, which is probably the cause of impaired lipid transport into and out of the cell, leading to an imbalance in the work of mitochondria and, as a result, the formation of

anaerobic conditions for the proliferation of *C. acnes*. These data are probably the pathophysiological mechanism of acne formation.

Keywords: acne, ATP-binding proteins of oxygen metabolism, molecular genetic studies.

Известно, что липиды включают жирные кислоты, кетоновые тела, триацилглицерины, фосфолипиды и сфинголипиды, эйкозаноиды, холестерин, соли желчных кислот, стероидные гормоны и жирорастворимые витамины, которые играют самые разные роли в биологии человека. Основным стероидом является холестерин, входящий в состав бислойных мембран клеток, а также используется в биосинтезе стероидных гормонов, витамина D, желчных кислот и солей. При окислении холестерина образуются оксистерины, являющиеся регуляторными факторами обмена холестерина [1].

Процесс внутри- и внеклеточного транспорта холестерина, оксистеринов и фосфолипидов обеспечивается белками-переносчиками. Так, внутри клетки этот процесс реализуется при помощи оксистерин-связывающих белков (oxysterol-binding proteins, OSBP) и OSBP-связанных белков (OSBP-related proteins, ORP), тогда как внеклеточный транспорт обеспечивается процессом ферментативного сульфатирования члена 1 семейства 2B сульфотрансфераз (sulfotransferase Family 2B member 1, SULT2B1) или активной экскрецией белками-транспортерами АТФ-связывающих кассет (ATP-binding cassette, ABC) [2; 3].

Другим регулятором окисления жирных кислот в печени является α -рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR- α).

До настоящего времени вопрос о группе генов, которые регулируют PPAR- α , а также активируются этим рецептором, до конца не изучен. Среди этих генов *ACACA*, *FAS*, *SREBP1*, *FADS1*, *DGAT1*, *ABCA1*, *PLTP*, *ABCB4*, *UGT2B4*, *SULT2A1*, *PNPLA2*, *ACSL1*, *SLC27A4*, многие гены *ACOT* и другие [4; 5].

Установлено, что в геноме человека имеются около 50 генов, которые кодируют суперсемейство АТФ-связывающих молекул (ATP-binding cassette, ABC), включая 7 подсемейств от ABCA до ABCG. В 1-ю группу включены семь генов в шести хромосомах, *ABCA1* (9q22-q31), *ABCA2* (9q34), *ABCA3* (16p13,3), *ABCA4* (1p22), *ABCA7* (19p13,3), *ABCA11* (4p16), *ABCA12* (2q35), а во 2-ю – пять генов (*ABCA5*, *ABCA6*, *ABCA8*, *ABCA9* и *ABCA10*) в кластере на хромосоме 17q24 [6].

Имеются данные о том, что мутации в генах, кодирующих ABC-транспортеры, определяют развитие ряда болезней человека. Так, выявлено, что одни мутации в гене *ABCA1* связаны с болезнью Танжера, другие – увеличивают риск инфаркта миокарда, развития атеросклероза, семейной гиперхолестеринемии, а также увеличивают частоту системных и

местных воспалительных реакций [7; 8]. Мутации в генах *ABCG*, *ABCG5* и *ABCG8* вызывают ситостеролемию. Также было установлено, что на уровень липидов в плазме крови оказывают влияние 5 полиморфизмов в генах *ABCG5* и *ABCG8* [9; 10].

Известно, что патогенез акне многофакторный и включает повышенную активацию сально-волосяных фолликулов (СВФ) под воздействием гиперандрогении, гиперсекрецию себума и патологическую фолликулярную кератинизацию, а также формирование воспалительной реакции. Установлено, что избыточная продукция кожного сала сопровождается изменением его липидного состава, в частности уменьшением количества незаменимых жирных кислот, включая линоленовую кислоту, и дисбалансом антиоксидантных свойств [11].

С учетом участия липидов в патогенезе акне актуальным является изучение механизмов внутри- и внеклеточного метаболизма липидов и их транспорта для обеспечения кислородного метаболизма клетки, включая определение патогенетической роли регуляторных генетических факторов.

Целью настоящего исследования было определение и анализ вариантов нуклеотидной последовательности генов АТФ-связывающих белков кислородного метаболизма *ABCA1*, *ABCB7*, *ABCC8*, *ABCG5*, *ABCG8* у пациентов с тяжелой формой акне.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели в 2017-2020 гг. проведено проспективное открытое нерандомизированное одноцентровое исследование.

Участники исследования. Под нашим наблюдением в клинических условиях на кафедре кожных болезней и косметологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ находились 50 пациентов основной группы и 20 участников группы сравнения (всего 70 человек) в возрасте от 15 до 46 лет (медиана – 22,1 года). Размер выборки предварительно не рассчитывался. Исследование выполнено с информированного согласия всех пациентов, включенных в исследование, и одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ» МЗ РФ в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г., протоколом Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г., и в соответствии со статьями 20, 22, 23 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ (ред. от 21.07.2014).

В основную группу были включены 50 пациентов (29 мужчин и 21 женщина) с тяжелой формой акне. Возраст на момент исследования варьировал от 15 до 46 лет (медиана – 23,2 года). Группу сравнения составили 20 условно здоровых лиц (13 мужчин и 7 женщин) от 16

до 40 лет (медиана – 19,4 года). Таким образом, основная группа и группа сравнения были сопоставимы по половозрастным характеристикам ($p>0,05$).

Молекулярно-генетическая диагностика. Молекулярно-генетическая диагностика была проведена всем 50 пациентам основной и 20 условно здоровым лицам группы сравнения методом высокопроизводительного секвенирования ДНК – секвенирование «нового поколения» (next-generation sequencing, NGS) в лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева» МЗ РФ. Геномная ДНК была выделена из образцов цельной крови обследованных больных с использованием набора CellSep Advanced Kit. (DiaSorin Ireland Ltd., Ирландия) согласно инструкции производителя.

Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы данные международного проекта gnomAD Exomes (ExAC) для экзонных вариантов и базы gnomAD Genomes для инtronных вариантов. Для компьютерной оценки патогенности найденных миссенс-вариантов применяли программы предсказания патогенности замен аминокислот (*SIFT*, *PolyPhen-2*, *PROVEAN*, *UMD Predictor*). Для компьютерного предсказания эффекта изменений в сайтах сплайсинга или прилежащих к сайту сплайсинга участках использованы программы *MutationTaster*, *Human Splicing Finder* и *NNSplice*.

Результаты обработаны методами вариационной статистики и корреляционного анализа с использованием программного обеспечения XLSTAT2019. Соответствие распределения количественных показателей нормальному закону оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае распределения показателя, отличного от нормального, он описывался медианой (Me) и верхним и нижним квартилями [Q1; Q3]. Значимость различия в независимых выборках оценивали посредством критерия Манна–Уитни. Для оценки связи качественных и порядковых признаков строили таблицы сопряженности и на их основе рассчитывали критерий χ^2 Пирсона.

Для оценки факторов риска рассчитывали отношение шансов (odds ratio, OR). OR – критерий отношения шансов, отражающий относительный риск развития заболевания при определенном генотипе по сравнению с группой контроля. Полученные данные интерпретировали: если $OR=1$, то шанс для основной группы равен шансу для контрольной группы; если $OR>1$, то шанс для основной группы больше шанса для контрольной группы; если $OR<1$, то шанс для основной группы меньше шанса для контрольной группы. Предполагаемый фактор риска является значимым (т.е. с большой вероятностью вызовет наступление события, например болезнь), если OR больше единицы.

Исследование функционального значения генов АТФ-связывающих белков кислородного метаболизма в биологических путях организма выполнено с помощью онлайн-программы [12] с использованием базы данных STRING [13] известных и прогнозируемых

взаимодействий, включающих прямые и функциональные ассоциации. Программа осуществляет математическое прогнозирование на основании баз данных Genomic Context Predictions, High-throughput Lab Experiments, (Conserved) Co-Expression, Automated Textmining. База данных STRING в настоящее время охватывает 24 584 628 белков от 5 090 организмов [12; 13]. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Все пациенты основной группы страдали тяжелой формой акне, которая клинически характеризовалась множественными открытыми и закрытыми комедонами, воспалительными глубокими папулами, пустулами, узлами, сливающимися в конгломераты, атрофическими рубцами, поствоспалительными застойно-синюшными пятнами с преимущественной локализацией на коже лица, спины и груди. Кожа в очагах поражения имела сальный вид, субъективные ощущения характеризовались от незначительной до умеренной болезненности, усиливающейся при движении и пальпации.

В исследуемой группе нами была проведена стратификация изученных однонуклеотидных полиморфизмов (*single nucleotide polymorphism, SNP*) в экзонах (несинонимичные замены), в инtronах, в 5'UTR и upstream-регионе по их регуляторной значимости на кодируемые генами АТФ-связывающих белков кислородного метаболизма.

Характеристика полиморфных локусов генов *ABCA1*, *ABCB7*, *ABCG5*, *ABCG8* в экзонах (несинонимичные замены) у больных акне представлена в таблице 1. В гене *ABCC8* SNPs в экзонах (несинонимичные замены) нами выявлены не были.

Таблица 1

Характеристика полиморфных локусов генов *ABCA1*, *ABCB7*, *ABCG5*, *ABCG8* в экзонах у больных акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены ДНК	p-value (z-тест для пропорций)	OR (95% доверительный интервал), уровень значимости
<i>ABCA1</i>	9:107556776	rs146292819	exon40:c.A5398C:p.N1800H	0,113	0,13 (0,005-3,284), $p=0,216$
<i>ABCA1</i>	9:107562804	rs2230808	exon35:c.A4760G:p.K1587R	0,157	1,72 (0,807-3,683), $p=0,159$
<i>ABCA1</i>	9:107589238	rs138880920	exon16:c.G2328C:p.K776N	0,112	0,13 (0,005-3,285), $p=0,216$

<i>ABCA1</i>	9:107602667	-(.)	exon9:c.G947A:p.G316 E	0,526	1,22 (0,049-30,606), p=0,903
<i>ABCA1</i>	9:107620867	rs2230806	exon7:c.G656A:p.R219K	1,392	0,18 (0,083-0,409), p=0,00003
<i>ABCB7</i>	X:74293709	rs147584361	exon6:c.G818A:p.R273 Q,	0,367	2,06 (0,097-43,775), p=0,644
<i>ABCG5</i>	2:44065090	rs6756629	exon2:c.C148T:p.R50C	0,119	0,37 (0,101-1,350), p=0,131
<i>ABCG8</i>	2:44066247	rs11887534	exon1:c.G55C:p.D19H	0,119	0,37 (0,101-1,350), p=0,131
<i>ABCG8</i>	2:44104925	rs6544718	exon13:c.T1895C:p.V632A	0,571	1,34 (0,512-3,364), p=0,571

Как представлено в таблице 1, по результатам расчета OR выявлено, что 2 SNPs из 5 SNPs гена *ABCA1* в экзонах: rs2230808, OR=1,72; -(.), OR=1,22; 1 SNPs гена *ABCB7* в экзоне (rs147584361, OR=2,06); 1 SNPs гена *ABCG8* (rs6544718, OR=1,34), вероятно, ассоциированы с тяжелым течение акне; тогда как 2 SNPs гена *ABCA1*, 1 SNPs гена *ABCG5* и 1 SNPs гена *ABCG8* в экзонах, вероятно, имеют протективный эффект в отношении развития акне (OR<1). При этом достоверное протективное действие в развитии тяжелой формы акне определяет SNPs гена *ABCA1* (rs2230806, OR=0,18, ДИ 0,083-0,409; p=0,00003). Все выявленные SNPs генов *ABCA1* в экзонах впервые описаны нами при акне, включая 1 SNPs гена *ABCA1*, ранее не описанный ни при одном заболевании.

Характеристика полиморфных локусов генов *ABCA1*, *ABCB7*, *ABCC8*, *ABCG5*, *ABCG8* в интранах у больных акне представлена в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика полиморфных локусов генов *ABCA1*, *ABCB7*, *ABCC8*, *ABCG5*, *ABCG8* в интранах у больных акне

Ген	Полиморфный локус (SNP)	Позиция (hg19)	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	p-value (z-тест для пропорций)	OR (95% доверительный интервал), уровень значимости
<i>ABCA1</i>	-(.)	9:107546898	T>C	0,113	0,13 (0,005-3,285), p=0,216

<i>ABCA1</i>	rs1331924	9:107547622	C >G	0,072	0,40 (0,141-1,113), p=0,079
<i>ABCA1</i>	-(.)	9:107550398	- >CATGTCCT ACACATA	0,499	0,40 (0,024-6,456), p=0,514
<i>ABCA1</i>	-(.)	9:107558538	G> A	0,526	1,22 (0,049- 30,606), p=0,903
<i>ABCA1</i>	-(.)	9:107564572	GA>-	0,259	1,53 (0,731-3,189), p=0,261
<i>ABCA1</i>	-(.)	9:107565371	T> C	0,526	1,22 (0,049- 30,606), p=0,903
<i>ABCA1</i>	rs2777801	9:107566877	C> A	0,039	2,53 (1,026- 6,283), p=0,043
<i>ABCA1</i>	-(.)	9:107579829	C> T	0,368	2,06 (0,097- 43,775), p=0,644
<i>ABCA1</i>	rs10820737	9:107591082	G> T	0,234	0,38 (0,074-1,975), p=0,251
<i>ABCA1</i>	rs4743763	9:107593182	A> T	0,131	0,55 (0,257-1,199), p=0,134
<i>ABCA1</i>	-(.)	9:107594772	T>-	0,036	0,38 (0,143-0,959), p=0,041
<i>ABCA1</i>	-(.)	9:107599417	GGA>-	0,801	0,83 (0,280-2,671), p=0,801
<i>ABCA1</i>	rs2243313	9:107621140	A> C	1,392	0,18 (0,083-0,409), p =0,0003
<i>ABCA1</i>	rs2249891	9:107624242	A> G	0,116	0,47 (0,181-1,222), p=0,121
<i>ABCA1</i>	rs12003906	9:107645477	G> T	0,499	0,40 (0,024-6,456), p=0,514
<i>ABCB7</i>	-(.)	X:74282360	T> C	0,368	2,06 (0,097- 43,775), p=0,644
<i>ABCB7</i>	rs41305387	X:74334522	T> C	0,113	0,13 (0.005-3,284), p=0,216
<i>ABCB7</i>	rs4148837	X:74334687	T> C	0,775	1,22 (0,313-4,759), p=0,775

ABCB7	rs1039123	X:74375871	G> C	0,048	2,48 (0,048-17,204), p=0,651
ABCC8	rs77960379	11:17457456	T>C	0,527	1,29 (0,578-2,917), p=0,527
ABCC8	-(.)	11:17457487	CC> TT	0,336	1,48 (0,62-3,318), p=0,338
ABCC8	rs74684488	11:17457495	C> T	0,298	1,50 (0,695-3,254), p=0,299
ABCC8	-(.)	11:17457575	TGGGACAG> AAAACAC	0,275	1,63 (0,673-3,967), p= 0,278
ABCC8	rs80205120	11:17457590	T> C	0,079	2,11 (0,907-4,914), p= 0,083
ABCG8	rs75365565	2:44071760	C> T	0,024	0,08 (0,004-1,633), p=0,099
ABCG8	rs4148214	2:44079004	T> C	0,117	0,54 (0,251-1,171), p=0,119
ABCG8	rs56260466	2:44079401	G> A	0,149	4,66 (0,252-86,351), p=0,301
ABCG8	-(.)	2:44101297	G> A	0,368	2,06 (0,097-43,775), p=0,644
ABCG8	rs55924588	2:44102197	T> C	0,086	0,37 (0,109-1,198), p=0,096
ABCG8	-(.)	2:44102660	G> T	0,526	1,22 (0,048-30,606), p=0,903
ABCG8	-(.)	2:44104612	TC>-	0,099	1,96 (0,868-4,714), p=0,103

Данные таблицы 2, как оказалось, свидетельствуют о том, что 14 SNPs генов *ABCA1*, *ABCB7*, *ABCC8*, *ABCG5*, *ABCG8* в интранах идентифицированы нами впервые и не были описаны ранее ни при одном заболевании. При расчете OR было установлено, что 4 из 15 SNPs гена *ABCA1* (-(.), OR=1,22; -(.), OR=1,53; -(.), OR=1,22; -(.), OR=2,06), 3 из 4 SNPs гена *ABCB7* (-(.), OR=2,06; rs4148837, OR=1,22; rs1039123, OR= 2,48), все 5 SNPs гена *ABCC8* 8 (rs77960379, OR=1,29; -(.), OR=1,48; rs74684488, OR=1,50;-(.), OR=1,63; rs80205120, OR=2,11),

4 из 7 SNPs *ABCG8* (rs56260466, OR=4,66; -(.), OR=2,06; -(.), OR=1,22; -(.), OR=1,96), вероятно, ассоциированы с тяжелым течением акне (OR>1).

При этом 1 SNPs гена *ABCA1* в интранах (rs2777801, OR=2,53, p=0,043) достоверно ассоциирован с тяжелым акне, тогда как при 1 SNPs гена *ABCB7* в интранах (rs1039123) частота альтеративного аллеля достоверно отличается в группе больных тяжелым акне по отношению к группе контроля (p=0,048), однако риск развития акне лишь вероятен, но не достоверен (OR=2,48, p=0,651).

При этом 2 SNPs гена *ABCA1* в интранах (-(.), OR=0,38, p=0,041; rs2243313, OR=0,18, p=0,0003) статистически значимо оказывают протективное действие в развитии тяжелого акне, а один из этих SNPs описан нами впервые и ранее не был описан ни при одном заболевании. Также при 1 SNPs гена *ABCG8* в интранах (rs75365565) частота альтеративного аллеля достоверно отличается в группе больных тяжелым акне по отношению к группе контроля (p=0,024), однако риск развития акне лишь вероятен, но не достоверен (OR=0,08, p=0,099).

Характеристика полиморфных локусов генов *ABCA1*, *ABCB7*, *ABCG5*, *ABCG8* в 5'UTR и upstream-регионе у больных акне представлена в таблице 3. В гене *ABCC8* в 5'UTR и upstream-регионе SNPs нами выявлено не было.

Таблица 3

Характеристика полиморфных локусов генов *ABCA1*, *ABCB7*, *ABCG5*, *ABCG8* в 5'UTR и upstream-регионе у больных акне

Ген	Полиморфный локус (SNP)	Позиция (hg19)	5'UTR/upstream	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	p-value (z-тест для пропорций)	OR (95% доверительный интервал), уровень значимости
<i>ABCA1</i>	-(.)	9:107666 037	5'UTR	c.-78_-77insG	0,391	0,63 (0,233-1,772), p=0,393
<i>ABCA1</i>	rs2740483	9:107690 535	upstream	dist=8	0,139	1,8 (0,821-3,942), p=0,41
<i>ABCA1</i>	-(.)	9:107690 552	upstream	dist=25	0,113	0,13 (0,05-3,284), p=0,216
<i>ABCB7</i>	rs37653311 7	X:743761 44	5'UTR	c.-37T>C;	0,526	1,22 (0,049-30,6060, p=,903

<i>ABCG5</i>	rs77597150 5	2:440658 62	5'UTR	c.-44G>T	0,113	0,13 (0,005- 3,285), p=0,216
<i>ABCG5</i>	rs55853083	2:440659 36	5'UTR	c.-118A>C	0,818	1,21 (0,234- 6,278), p=0,818

Как видно из данных, представленных в таблице 3, 1 SNPs в upstream-регионе гена *ABCA1* (rs2740483, OR=1,8), 1 SNPs в 5'UTR гена *ABCB7* (rs376533117, OR=1,22) и 1 SNPs в 5'UTR гена *ABCG5* (rs55853083, OR=1,06) ассоциированы с тяжелой формой акне. Остальные (OR<1), вероятно, имеют протективное значение в развитии акне.

Полученные результаты проведенного нами исследования позволили дать характеристику дефектов генов АТФ-связывающих белков кислородного метаболизма *ABCA1*, *ABCB7*, *ABCC8*, *ABCG5*, *ABCG8* у пациентов с тяжелым течением акне. Все SNPs генов АТФ-связывающих белков кислородного метаболизма впервые выявлены нами у больных тяжелой формой акне; при этом статистически значимое протективное действие в развитии тяжелой формы акне определяет SNPs гена *ABCA1* в экзонах (rs2230806, OR=0,18, ДИ 0,083-0,409; p= 0,00003). Кроме того, один SNPs гена *ABCA1* в инtronах (rs2777801, OR=2,53, p=0,043) достоверно ассоциирован с тяжелым акне. В то же время при 1 SNPs гена *ABCB7* в инtronах (rs1039123) частота альтеративного аллеля статистически значимо отличается в группе больных тяжелым акне по отношению к группе контроля (p=0,048), однако риск развития акне лишь вероятен, но не достоверен (OR=2,48, p=0,651). Два SNPs гена *ABCA1* в инtronах (-.), OR=0,38, p=0,041; rs2243313, OR=0,18, p=0,0003) достоверно оказывают протективное действие в развитии тяжелого акне, а один из этих SNPs описан нами впервые и ранее не был описан ни при одном заболевании. Также при 1 SNPs гена *ABCG8* в инtronах (rs75365565) частота альтеративного аллеля достоверно отличается в группе больных тяжелым акне по отношению к группе контроля (p=0,024), однако риск развития акне лишь вероятен, но не достоверен (OR=0,08, p=0,099).

Описано, что одним из возможных механизмов транспорта липидов является взаимодействие аполипопротеинов с белком ABCA1 или сходным белком, что вызывает транслокацию внутриклеточного холестерина и фосфолипидов из комплекса Гольджи к плазматической мембране. Другим механизмом может быть перемещение ABCA1-содержащих везикул во внутриклеточные липидные депозиты с последующим перемещением липидов в просвет пузырьков, которые транспортируют липиды обратно в плазматическую мембрану.

Сообщается, что регулирование уровней мРНК ABCA2, ABCA3 и ABCA7 обеспечивается постоянным притоком холестерина, опосредованным ЛПНП. Белок ABCA3

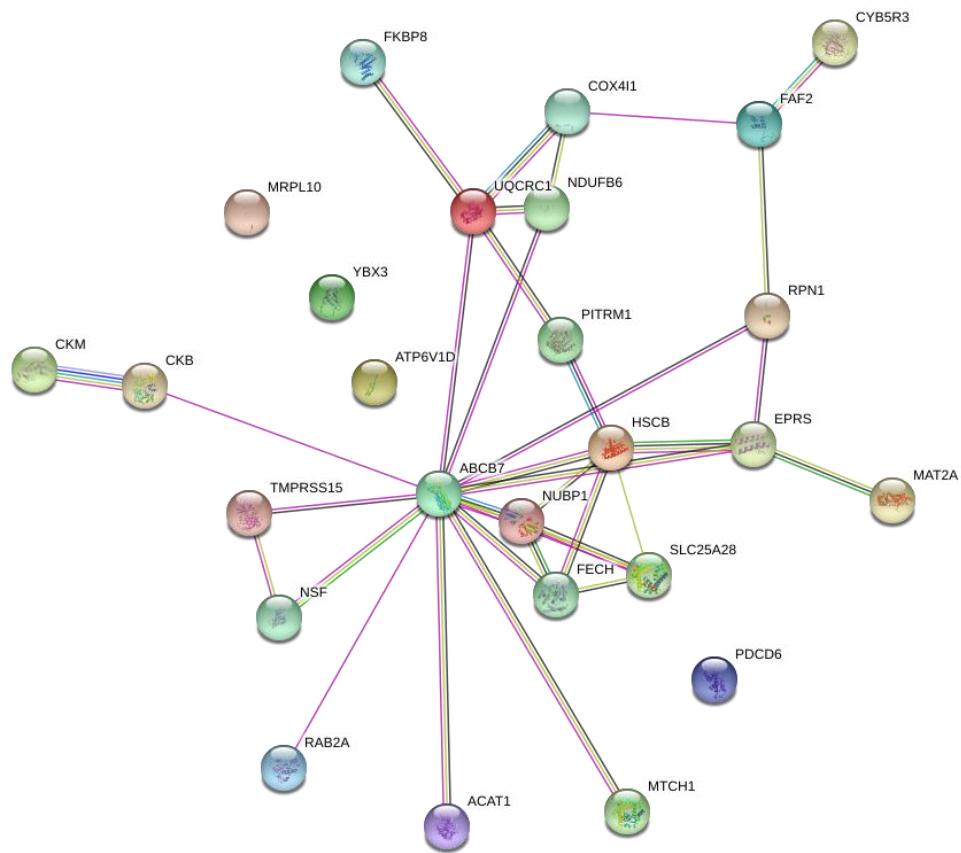
может сыграть важную роль в образовании легочного сурфактанта, который состоит в основном из фосфолипидов и специфических сурфактантных белков, тогда как ABCA7 может участвовать в транспорте гема из митохондрий в цитозоль, а также играть центральную роль в созревании цитозольных белков, содержащих кластер железа и серы. Также установлено, что активация ABCA12 является важным фактором для восстановления барьерной функции кожи [14; 15].

Показано, что синтез и состав себума регулируется внутренними (например, PPAR, LXR, RAR, RXR, эндоканнабиноиды) и внешними (например, андрогены, IGF1, инсулин, лептин) факторами. Липиды себума обеспечивают формирование липидного барьера кожи и проникают через эпидермис в дерму, также предполагают прямую диффузию из сальной железы. Кроме того, показано, что липиды кожного сала являются модуляторами работы как кератиноцитов, так и макрофагов, изменяя уровни экспрессии их генов и белков, поддерживая физиологическую иммунную систему кожи.

PPAR является ядерным рецептором II типа и образует гетеродимеры с другим ядерным рецептором II типа – рецептором ретиноида X (retinoid X receptor, RXR). Гены-мишени PPAR участвуют в транспорте жирных кислот, окислении жирных кислот, клиренсе триглицеридов, производстве липопротеинов и гомеостазе холестерина.

Мембранные распределение внутриклеточных липидов важно для клеточной функции и передачи сигналов. Транспортеры ABC, такие как ABCA1, ABCB4, ABCB11, ABCD1, ABCG1 и ABCG5 / 8, играют решающую роль в поддержании этой организации.

Полученные данные по анализу ген-геновых взаимодействий представлены на рисунке.



Ген-генные взаимодействия генов АТФ-связывающих белков кислородного метаболизма.
 Цвет линий отражает характер взаимодействий: бирюзовый - из известных баз данных, фиолетовый - экспериментальные данные, зеленый - средство генов, красный - слияние генов, синий - совпадение генов, желтый - текстовый майнинг, черный - коэкспрессия, голубой - гомология белков (<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene>)

Заключение

Полученные варианты нуклеотидной последовательности генов АТФ-связывающих белков кислородного метаболизма *ABCA1*, *ABCB7*, *ABCC8*, *ABCG5*, *ABCG8*, по-видимому, ассоциированы с тяжелой формой акне. В результате это может являться причиной нарушения транспортировки липидов в и из клетки, приводя к дисбалансу работы митохондрий и, как следствие, формированию анаэробных условий для размножения *C. acnes*. Кроме того, нарушение кислородного метаболизма ведет к дисбалансу антиоксидантной системы и активации провоспалительных факторов, включая цитокины, хемокины и факторы роста.

Таким образом, проведенные исследования позволили впервые выявить полиморфные локусы генов АТФ-связывающих белков кислородного метаболизма *ABCA1*, *ABCB7*, *ABCC8*, *ABCG5*, *ABCG8*, дисбаланс между которыми, вероятно, является патофизиологическим механизмом развития акне.

Список литературы

1. Choi C., Finlay D.K. Diverse Immunoregulatory Roles of Oxysterols—The Oxidized Cholesterol Metabolites Metabolites. 2020. vol. 10. no. 10. P. 384-408. DOI: 10.3390/metabo10100384.
2. Pietrangelo A., Ridgway N.D. Bridging the molecular and biological functions of the oxysterol-binding protein family. *Cell Mol Life Sci.* 2018. vol. 75. no. 17. P. 3079-3098.
3. Tarling E.J., de Aguiar Vallim T.Q., Edwards P.A. Role of ABC transporters in lipid transport and human disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2013. vol. 24. no. 7. P. 342-350.
4. Rakhshandehroo M., Knoch B., Müller M., Kersten S. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha target genes PPAR Res. 2010. 612089. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2948931/pdf/PPAR2010-612089.pdf> (дата обращения 03.07.2022). DOI: 10.1155/2010/612089.
5. Cai Y., Liu H., Song E., Wang L., Xu J., He Y., Zhang D., Zhang L., Cheng K.K., Jin L., Wu M., Liu S., Qi D., Zhang L., Lopaschuk G.D., Wang S., Xu A., Xia Z. Deficiency of telomere-associated repressor activator protein 1 precipitates cardiac aging in mice via p53/PPAR α signaling. *Theranostics.* 2021. vol. 11. no. 10. P. 4710–4727. DOI: 10.7150/thno.51739.
6. Quazi F., Molday R.S. Lipid transport by mammalian ABC proteins. *Essays Biochem.* 2011. vol. 50. no. 1. P. 265-290.
7. Maranghi M., Truglio G., Gallo A., Grieco E., Verrienti A., Montali A., Gallo P., Alesini F., Arca M., Lucarelli M. A novel splicing mutation in the ABCA1 gene, causing Tangier disease and familial HDL deficiency in a large family. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019. vol. 508. no. 2. P. 487-493.
8. Dash R., Ali Md. C., Rana Md. L., Munni Y. A., Barua L., Jahan I., Haque Mst. F., Hannan Md. A., Moon I. S. Computational SNP Analysis and Molecular Simulation Revealed the Most Deleterious Missense Variants in the NBD1 Domain of Human ABCA1 Transporter *Int. J. Mol. Sci.* 2020. vol. 21. no. 20. P. 7606-7629. DOI: 10.3390/ijms21207606.
9. Khunweeraphong N., Mitchell-White J., Szöllősi D., Hussein T., Kuchler K., Kerr I.D., Stockner T., Lee J.Y. Picky ABCG5/G8 and promiscuous ABCG2 - a tale of fatty diets and drug toxicity *FEBS Lett.* 2020. vol. 594. no. 23. P. 4035–4058. DOI: 10.1002/1873-3468.13938.
10. Tarling E.J., Vallim T.A., Edwards P.A. Role of ABC transporters in lipid transport and human disease *Trends Endocrinol Metab.* 2013. vol. 24. no. 7. P. 342-350. DOI: 10.1016/j.tem.2013.01.006.
11. Ottaviani M., Camera E., Picardo M. Lipid mediators in acne. *Mediators Inflamm.* 2010. pii: 858176. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2943135/pdf/MI2010-858176.pdf> (дата обращения 03.07.2022). DOI: 10.1155/2010/858176.

12. GeneCards: The Human Gene Database. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene> (дата обращения 03.07.2022).
13. STRING. [Электронный ресурс]. URL: <https://version11.string-db.org/cgi/network.pl?taskId=5WAhRP62DcT8> (дата обращения 03.07.2022).
14. Kaminski W.E., Piehler A., Pullmann K., Porsch-Ozcurumez M., Duong C., Maa Bared G., Bucler C., Schmitz G. Complete coding sequence, promoter region, and genomic structure of the human ABCA2 gene and evidence for sterol-dependent regulation in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001. vol. 281. P. 249-258.
15. Teramura T., Nomura T. Acute skin barrier disruption alters the secretion of lamellar bodies via the multilayered expression of ABCA12. *J. Dermatol Sci.* 2020. vol. 100. no. 1. P.50-57. 21. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2020.08.010.