

ПОЛИМОРФИЗМ САЙТОВ СВЯЗЫВАНИЯ МИКРОРНК КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА

© Ялаев Б.И.¹, Хусаинова Р.И.^{1,2}

¹Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Россия, г. Уфа;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Министерства здравоохранения Российской Федерации Башкирский государственный медицинский университет, Россия, г. Уфа.

Остеопороз (ОП) – один из наиболее распространенных среди пожилого населения многофакторных заболеваний, которое характеризуется высоким риском переломов и микроархитектурными нарушениями костной ткани. Как показывают последние исследования, генетический компонент заболевания влияет не только на снижение массы и минеральной плотности костной ткани (МПКТ), но также определенным образом в зависимости от профиля полиморфных вариантов различных генов может приводить к развитию двух независимых эндотипов остеопороза – переломам и низкому уровню МПКТ [1]. Несмотря на это, большинство выявленных маркеров ОП ассоциированы с заболеванием на низком уровне статистической значимости, так как каждый из них вносит малый вклад в патогенез данного заболевания, поэтому для разработки диагностических панелей, а также для построения прогностических моделей заболевания, охватывающих наиболее широкий спектр наиболее значимых генетических предикторов, необходимо исследовать не только генетические, но и эпигенетические факторы остеопороза [2].

На данный момент неизвестно каким образом нарушение сродства сайта связывания регуляторных микроРНК с мРНК генов костного ремоделирования может влиять на фенотипическое проявление остеопороза. Неизвестно, насколько значимым является вклад полиморфизма сайтов связывания микроРНК в разных популяциях в патогенез заболевания.

Поэтому нами впервые был исследован ряд полиморфных вариантов сайтов связывания микроРНК (как одних из наиболее значимых факторов регуляции экспрессии генов) в генах, ассоциированных с низким МПКТ и риском переломов, согласно GWAS-исследованиям и ген-кандидатному подходу: в структурных генах - COL11A1 (rs9659030), COL1A1 (rs1061237) и в генах, вовлеченные в метаболизм костной и соединительной ткани - FGF2 (rs6854081), VDR (rs11540149), MMP13 (rs1054204), ZNF239 (rs10793442), SOX9 (rs1042673), TPD52 (10098470), SPARK (1054204).

Цель исследования: поиск ассоциаций локусов rs1054204 (с.*582G>C), rs9659030 (с.*1183A>G), rs1042673 (с.*811A>G), rs11540149 (с.*1865G>A), rs6854081 (с.*3156T>C), rs1061237 (с.*88T>C), rs10793442 (с.*332G>T), rs10098470 (с.*1073C>T) и rs1042840 (с.*949A>G) с переломами, а также с низким уровнем МПКТ в отдельности и в сочетании у мужчин и женщин из Волго-Уральского региона России.

Материалы и методы

Выборка была сформирована на основе коллекции ДНК из 1207 человек, состоящая из 686 женщин постменопаузального возраста и 521 мужчин в возрасте от 27 до 87 лет, принадлежащих к различным этническим группам: русские, татары, башкиры, удмурты, чуваш и метисы. Кроме того, были сформированы несколько независимых групп сравнения с переломом/без перелома, остеопорозом, остеопенией и нормальным уровнем МПКТ. У всех пациентов было проведено измерение МПКТ методом двухфазной абсорбционной рентгеновской денситометрии (DEXA) с использованием аппарата HOLOGIC (США) с определением минеральной плотности костной ткани в стандартных локализациях (аксиальный отдел бедренной кости, поясничный отдел позвоночника, лучевая кость), определением общей костной, мышечной и жировой массы. Генотипирование исследуемых образцов проводилось с использованием системы флуоресцентной технологии генотипирования по конечной точке. Выделение ДНК проводилось с использованием фенол-хлороформной экстракции.

Результаты и обсуждение. В результаты проведенной работы обнаружено, что аллель *А полиморфного варианта rs11540149 (с.*1865G>A), расположенном на 3'-нетранслируемой области мРНК гена VDR оказался значимо ассоциирован с переломами и низким МПКТ в общей группе мужчин, генотип *G*G локуса rs6854081 (с.*3156T>C) гена FGF2 (фактор роста фибробластов 2 типа) также оказался ассоциирован с переломами в общей выборке женщин и женщин татарской этнической принадлежности, аллель *Т локуса rs10098470 (с.*1073C>T) гена TPD52 (ген опухолевого белка D52) ассоциирован с переломами в общей выборке женщин, аллель *А локуса rs10793442 (с.*332G>T) гена ZNF239 (ген белка 239 «цинковых пальцев») с остеопорозом и остеопенией в общей выборке женщин и генотип *G*G локуса rs1054204 (с.*582G>C) гена SPARC (остеонектин) с переломами и низким уровнем МПКТ в общей выборке мужчин. Полиморфизм сайта связывания микроРНК может приводить к нарушению сродства с целевым участком в матричном РНК или с целевым участком в регуляторной последовательности самого гена (при участии комплекса RITS-РНК-индуцированного сайленсинга транскрипции гена), что, в данном случае, может быть связано с изменением отрицательной регуляции экспрессии гена через систему ремоделирования хроматина и других эпигенетических регуляторных систем.



Выводы. Таким образом, нами выявлена связь полиморфных вариантов связывания микроРНК с низким уровнем МПКТ и риском возникновения переломов в генах, которые участвуют в регуляции костного метаболизма. Это демонстрирует, что при исследовании эпигенетических факторов остеопороза необходимо учитывать не только изменение паттернов микроРНК, но и также нарушение их сродства с сайтами связывания, потому как последние могут служить дополнительными факторами риска развития остеопороза и остеопоротических переломов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МикроРНК; остеопороз; факторы риска.

POLYMORPHISM OF MICRORNA BINDING SITES AS A RISK FACTOR FOR OSTEOPOROSIS

© Yalaev B.I.¹, Khusainova R.I.^{1,2}

¹Institute of biochemistry and genetics, Ufa

²Bashkir state medical University, Ufa

KEYWORDS: Osteoporosis; risk factors; microRNA.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- | | |
|---|--|
| 1. Bernabei R, Martone AM, Ortolani E, et al. Screening, diagnosis and treatment of osteoporosis: a brief review. <i>Clin Cases Miner Bone Metab.</i> 2014;11(3):201-207. | 2. Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of Osteoporosis. <i>Endocr. Rev.</i> 2010;31(5):629-662. doi: https://doi.org/10.1210/er.2009-0044 . |
|---|--|