

## **МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ОБРАЗОВАНИИ КОБАЛАМИНА**

### **Часть 1**

На Слобожанщине широко распространены гены предрасположенности к сосудистым заболеваниям, в частности, гены ферментов метионинсинтазыредуктазы и метионинсинтазы, участвующие в обмене кобаламина (57% населения являются носителями аллеля MTRR Гречанина Е.Я. и др. 2007; Гречанина Ю.Б. 2011). Это обстоятельство имеет прямое отношение к высокому риску тромбофилических состояний, психических нарушений, нервно-дегенеративных заболеваний.

Нами ранее разработаны методические рекомендации по ранней диагностике различных форм гомоцистинурии, включая и те из них, которые вызваны различными мутациями генов ферментов фолатно-метионинового цикла. В настоящее время особую актуальность приобрела большая группа заболеваний, мало известных врачам – нарушения обмена кобаламина.

Целью нашей работы является поиск углубленного понимания того, как воздействие окружающей среды влияет на реализацию генетической информации человека, как внешне средовые воздействия влияют на мутации, найденные в геноме человека, можно ли увеличить или уменьшить экспрессию гена, как подобрать для каждого больного индивидуальное лечение.

Этот подход мы применили для носителей генов и полиморфизмов, ассоциированных с нарушением обмена кобаламина, учитывая не только их широкую распространенность в популяции, но и частое сочетание с триггерами (инфекция, неадекватное питание, стрессы и др.)

Генная экспрессия – это процесс реализации наследственной информации от гена к функциональному продукту – РНК или белку. Регуляция генной экспрессии осуществляется с участием эпигенома и это является основой дифференцировки клеток, морфогенеза и адаптации в процессе взаимодействия генов.

Очень важно знать, как данная мутация меняет определенный процесс в организме, какой биомаркер характеризует патологический процесс, за какую ветвь биогенеза определенного вещества отвечает, какое влияние оказывает на жизненно важные функции организма. Появившийся доступ к «мишени поражения», определенному ферменту или кофактору, имеющему потенциальное клиническое проявление

создает возможности «управления» генной экспрессией. В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о том, что увеличение или уменьшение генной экспрессии, может быть обнаружено реально по уровню изменения жизненно важных ферментов. Это обстоятельство объясняет широкий интерес современных исследователей к биомаркерам.

Биомаркеры – количественно определяемые биологические параметры, которые как индикаторы определяют норму, патологию и результат коррекции заболевания.(Biomarkers Definition Working Group)

Авторы Biomarkers Definitions Working Group дали свое практическое определение биомаркеров: «биомаркер это измеряемый биохимический, генетический, нейрофизиологический, эндокринологический, анатомический, когнитивный, реологический и др. показатель, указывающий на большую вероятность наличия соответствующей патологии».

Ими предложены классификации БМ:

1 тип – маркер, указывающий на наличие заболевания и коррелирующий с его клиническими проявлениями.

2 тип – маркер, связанный с терапевтическим эффектом и механизмом действия препарата.

3 тип – маркер, позволяющий предсказать благоприятный или неблагоприятный исход заболевания, эффективности лечения (surrogate endpoint).

Кроме surrogate endpoint, БМ позволяет определять состояние пациента во время лечения (clinical endpoints), возможный исход, безопасность (или опасность!) терапии, вероятность смертности.

Авторы определили общие свойства биомаркеров:

- специфическая связь с патологией;
- однозначность идентификации;
- чувствительность;
- доступность применения к лицам разного пола и возраста ;
- высокая разрешающая способность метода определения;
- совместимость с имеющимся лабораторным оборудованием;
- возможность определения в любой фазе течения заболевания.

Из всех биомаркеров авторы отдают предпочтение изоферментам, т.к. они позволяют получить генетические характеристики популяции, лежащие в основе их генетического разнообразия.

Авторы приводят перечень биомаркеров некоторых патологических состояний для оценки органов и систем.

Для осуществления поставленной цели нами были проанализированы современные исследования, направленные на поиск путей управления генной экспрессией. (процитировать авторов).

Появление Human Protein Atlas позволяет получить данные о спектре и характере повреждения при различных мутациях. Эта Шведская программа, начатая в 2003 году с целью картирования всех человеческих белков в клетках, тканях и органах с использованием интеграции различных технологий omics (данная технология открыла новые пути к изучению биомаркеров, идентификации сигнальных молекул, клеточному метаболизму и т.д.), в том числе на основе антител, масс-спектрометрии, протеомики, транскриптомики и т.д. Все данные в информационном ресурсе являются открытыми, что позволяет иметь все данные для исследования человеческого протеома.

По определению (Герберт В.) витамин В12 является водорастворимым витамином, который естественным образом присутствует в некоторых продуктах питания, доступен в качестве биологически активной добавки и рецептурного лечения. Витамин В12 существует в нескольких формах и содержит минерал кобальт [1–4], поэтому соединение кобальта с витамином В12 называют «кобаламинами». Метилкобаламин и 5-дезоксаденозилкобаламин являются формами витамина В12, которые активны в метаболизме человека [5].

Витамин В12 в равной степени важен для образования эритроцитов, для формирования неврологических функций и синтеза ДНК [1–5]. Витамин В12 действует как кофактор для метионинсинтазы и L-метилмалонил-КоА мутаза. Метионинсинтаза катализирует превращение гомоцистеина в метионин [5, 6]. Метионин является источником для образования S-аденозилметионина, универсального донора метильных групп для более 100 различных субстратов, включая ДНК, РНК, гормоны, белки и липиды. Мутаза L-метилмалонил-КоА превращает L-метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА при деградации пропионата [3, 5, 6], эта биохимическая реакция существенна в жировом и белковом обмене. Сукцинил-КоА в свою очередь необходима для синтеза гемоглобина.

Витамин В12, связанный с белком в пище, высвобождается под действием соляной кис-

лоты и желудочной протеазы в желудке [5]. Когда синтетический витамин В12 добавляется с обогащенными продуктами и диетическими добавками, он уже находится в свободной форме и, таким образом, не требует этой стадии разделения. Свободный витамин В12 затем соединяется с внутренним фактором – гликопротеином, секретлируемым париетальными клетками желудка, и полученный комплекс подвергается абсорбции в дистальном отделе подвздошной кишки за счет рецептор-опосредованного эндоцитоза [5, 7]. Приблизительно 56% пероральной дозы витамина В12 в дозе 1 мкг поглощается, но абсорбция резко снижается при превышении способности внутреннего фактора (при 1-2 мкг витамина В12) [8].

## МЕТАБОЛИЗМ КОБАЛАМИНА

### Ген ММАСНС

(Methylmalonic acidemia with homocystinuria CblC type)

AdoCbl необходим для нормальной функции фермента, известного как метилмалонил-КоА-мутаза. Этот фермент помогает расщеплять определенные блоки (аминокислоты), липиды и холестерин. AdoCbl называют кофактором, потому что он помогает метилмалонил-КоА-мутазе выполнять свою функцию.

MeCbl также является кофактором, для фермента, известного как метионинсинтаза. Этот фермент участвует в реметилировании гомоцистеина в метионин, используемой метионин синтеза белков и многих других важных соединений.

Согласно исследованиям (Froese DS, Kopec J, Fitzpatrick F, Schuller M, McCorvie TJ, Chalk R, Plessl T, Fettelschoss V, Fowler B, Baumgartner MR, Yue WW. Structural Insights into the ММАСНС-ММАДНС Protein Complex Involved in Vitamin В12 ), было определено, что белок гена ММАСНС играет важную роль в превращении различных форм витамина В12, таким образом, что они могут быть преобразованы в один из кофакторов – AdoCbl или MeCbl. ММАСНС также взаимодействует с другим белком – ММАДНС (данный белок образуется из одноименного гена ММАДНС). Данные белки объединяясь транспортируют витамин В12 в области клеток, в которых необходим каждый кофактор: в митохондрии или в цитоплазму – где MeCbl выполняет свои функции. Дополнительные химические реакции превращают витамин В12 в AdoCbl или MeCbl.

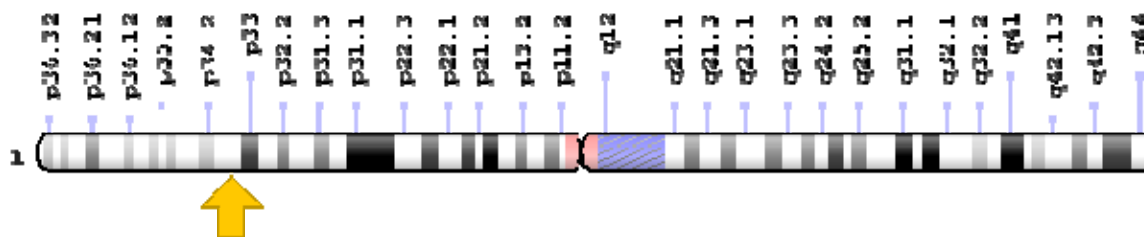
Было обнаружено, что десятки мутаций гена ММАСНС вызывают метилмалоновую ацидемию с гомоцистинурией, в частности тип

cb1C, наиболее распространенная форма нарушения. Это нарушение сопровождается задержкой развития, нарушением зрения, неврологическими проблемами и нарушением в системе кровообращения. Наиболее распространенная мутация, связанная с этим состоянием 271dupA, встраивает дополнительный строительный блок ДНК (нуклеотид) в положение 271.

Другие мутации в гене *ММАСНС* также приводят к образованию белка с нарушенной функцией. Дефицит функционального белка *ММАСНС* препятствует нормальному образованию и транспорту витамина В12, нарушая выработку как AdoCbl, так и MeCbl. Поскольку оба эти кофактора отсутствуют, ферменты,

которые в них нуждаются (метилмалонил-КоА-мутаза и метионинсинтаза), не функционируют нормально. В результате некоторые аминокислоты, липиды и холестерин не расщепляются, и гомоцистеин не может быть превращен в метионин. Этот двойной дефект приводит к накоплению токсичных соединений, а также гомоцистеина и снижению образования метионина в организме. Эта комбинация дисбалансов приводит к признакам и симптомам метилмалоновой ацидемии с гомоцистинурией.

Ген *ММАСНС* располагается на 1p34.1, коротком (p) плече хромосомы 1 в положении 34.1



#### Ацетаминофен

- Влияет на экспрессию мРНК *ММАСНС*
- Приводит к снижению экспрессии мРНК *ММАСНС*

#### Вальпроевая кислота

- Влияет на экспрессию мРНК *ММАСНС*
- Приводит к снижению экспрессии мРНК *ММАСНС*
- Приводит к снижению метилирования гена *ММАСНС*

#### Витамин В 12

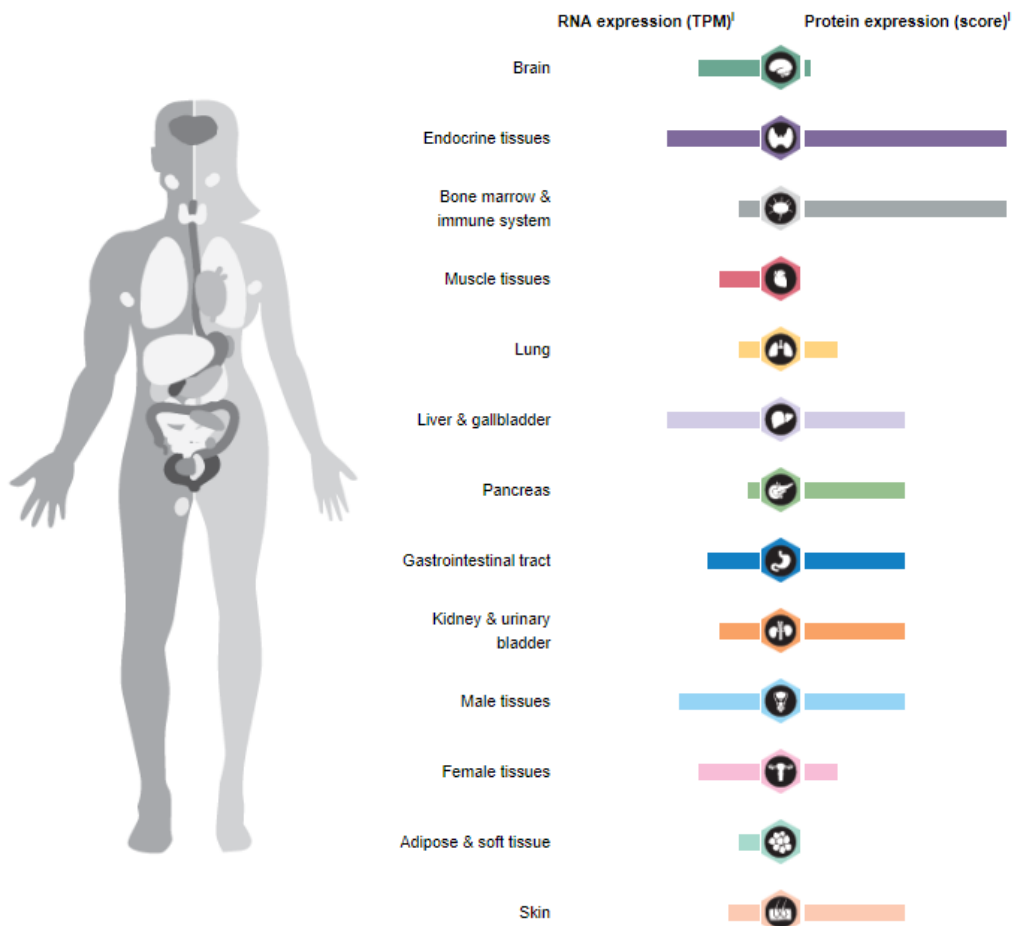
- Поврежденная форма белка *ММАСНС* приводит к снижению метаболизма витамина В 12
- Белок *ММАСНС* приводит к увеличению метаболизма витамина В 12
- Аналог витамина В 12 связывается с белком *ММАСНС*
- Витамин В 12 связывается с белком *ММАСНС*

Что касается витамина В12 при мутации в гене *ММАСНС*, было проведено исследование на кафедре биохимии и молекулярной биологии, университета Калгари. Канада, учеными Froese DS, Zhang J, Nealy S, Gravel RA, они выявили, что пациенты с формой cb1C витамина В12 (кобаламин, cb1) имеют дефект внутриклеточного синтеза аденозилкобаламина и метилкобаламина и имеют комбинированную гомоцистинурию и метилмалонную ацидурию. В то время как другие нарушения витамина В12 поддаются лечению с помощью высоких доз цианокобаламина (CNCbl) или гидроксокобаламина (ОНСbl), пациенты cb1C хорошо реагируют на ОНСbl, но не на CNCbl. Мутации пациентов вводили в рекомбинантный белок *ММАСНС* (cb1C) и исследовали связывание CNCbl и ОНСbl. Были проанализированы три мутации: G147D, связанный с ранним началом, невоспри-

имчивость к витамину В12; R161Q, ассоциированный с поздним началом заболевания, которое очень чувствительно к ОНСbl; и H122A, выбранный для проверки гипотезы о том, что H122 является центральным в предлагаемом мотиве связывания витамина В12 на *ММАСНС*. Благодаря исследованиям они выяснили, что *ММАСНС* дикого типа связывает как ОНСbl, так и CNCbl с одинаковой плотной аффинностью ( $K(d) = 5,7 \text{ мкМ}$ ). А также, что *ММАСНС* связывает CNCbl в форме основания, с диметилбензимидазольным (DMB) основанием кобаламина, вытесненным из координации с кобальтом. В этой форме *ММАСНС* дикого типа способен восстановительно децианировать CNCbl в аланин cob (II), требуя только присутствия NADPH и FAD. В своем исследовании они продемонстрировали, что *ММАСНС* с мутацией G147D не может связывать ни CNCbl, ни ОНСbl, предоставляя

прямое объяснение отсутствию ответа на любую из форм витаминов. Однако они показали, что ММАСНС, содержащий мутацию R161Q, связывает ОНСb1 с аффинностью дикого типа, но нарушает связывание CNCb1. А также, что H122A имеет уменьшенное связывание, но, как и R161Q, он связывает ОНСb1 более плотно, чем CNCb1, предполагая, что этот гистидин не является абсолютно обязательным для связывания. Эти исследования показывают, что способ-

ность мутантного ММАСНС реагировать на витаминотерапию зависит от его способности связывать витамин со значительной аффинностью, а для CNCb1 – также от его способности связываться в форме основания для облегчения восстановления. Эти исследования подчеркивают продолжающееся использование ОНСb1 с пациентами cb1С для максимального терапевтического эффекта.



## Ген MTRR

*5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин метилтрансфераза редуктаза*

Ген *MTRR* – фермент метионин-синтазаредуктаза. Этот фермент необходим для правильной работы другого фермента, называемого метионинсинтазой. Метионинсинтаза помогает обрабатывать аминокислоты, которые являются строительными блоками белков. В частности, он превращает аминокислоту гомоцистеин в другую аминокислоту под названием метионин. После периода включения (активного) метионинсинтаза отключается (становится неактивной). Метионинсинтазаредуктаза реактивирует метионинсинтазу, так что фермент может продолжать продуцировать метионин.

При не менее чем 20-ти мутациях в гене *MTRR* наблюдается гомоцистинурия. Некото-

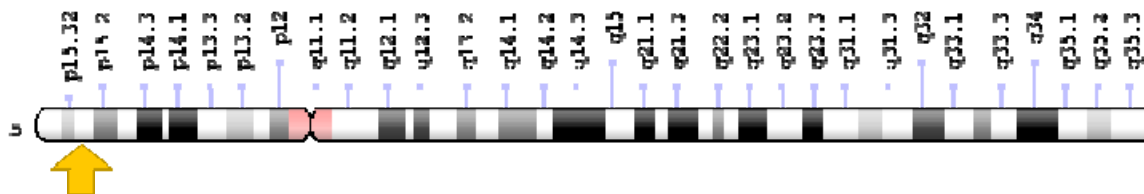
рые из этих мутаций меняют отдельные аминокислоты в метионинсинтазаредуктазе. Другие мутации приводят к аномально небольшой нефункциональной версии фермента. Все эти мутации препятствуют нормальному функционированию фермента. Без метионинсинтазаредуктазы – метионинсинтаза не может превращать гомоцистеин в метионин. В результате гомоцистеин накапливается в крови, а количество метионина уменьшается. Часть избытка гомоцистеина выводится с мочой.

Наблюдаются также другие нарушения в которых конкретный вариант гена *MTRR* может быть связан с повышенным риском различных проблем со здоровьем до рождения. Вариант заменяет строительный блок ДНК (нуклеотид), называемый аденин, нуклеотидом гуанином в положении 66 гена *MTRR* (обозначается как

А66G). Этот вариант связан с врожденными нарушениями, возникающими при развитии головного и спинного мозга (дефекты нервной

трубки). Этот вариант может также увеличить риск рождения ребенка с синдромом Дауна.

Ген MTRR располагается на 5p15.31, короткое (p) плечо хромосомы 5 в положении 15.31



#### Ацетаминофен

- Ацетаминофен приводит к снижению экспрессии мРНК MTRR

#### Кофеин

- Кофеин приводит к снижению экспрессии мРНК MTRR

#### Циклоспорин

- Циклоспорин приводит к снижению экспрессии мРНК MTRR
- Циклоспорин приводит к увеличению экспрессии мРНК MTRR

#### Фолиевая кислота

- Фолиевая кислота влияет на экспрессию мРНК MTRR

#### Гомоцистеин

- Белок MTRR влияет на уровень содержания гомоцистеина

#### Индометацин

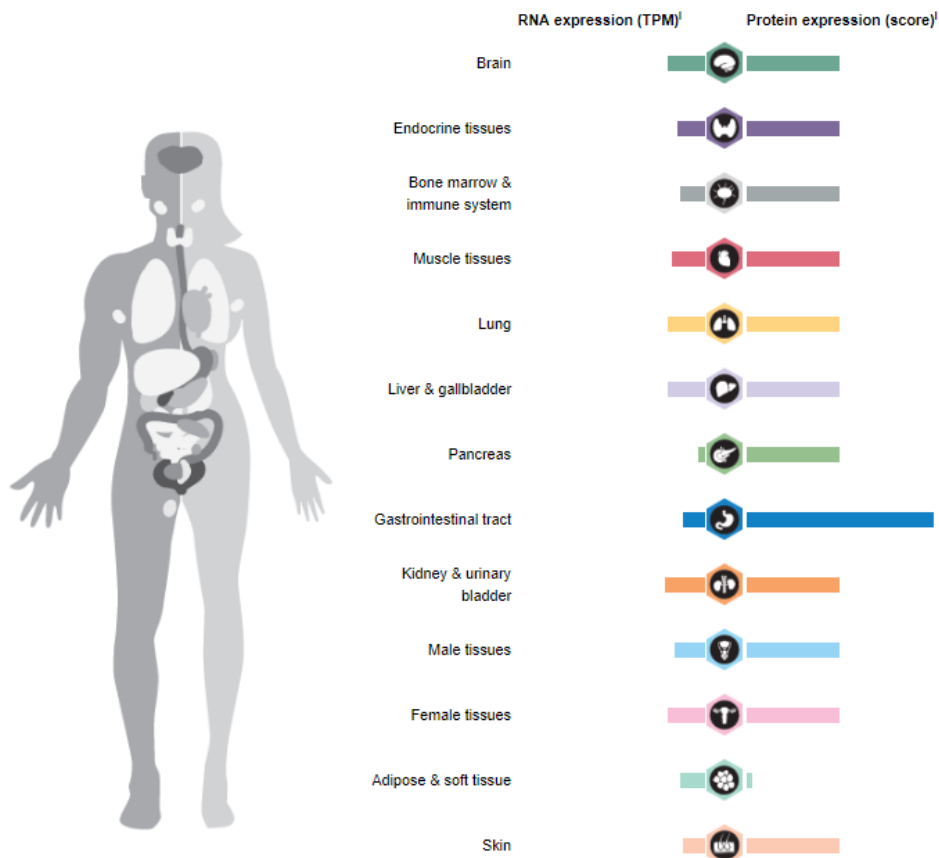
- Индометацин приводит к увеличению экспрессии мРНК MTRR

#### Метионин

- Белок MTRR влияет на содержание метионина

#### Вальпроевая кислота

- Вальпроевая кислота влияет на экспрессию мРНК MTRR



## Ген *LMBRD1*

### Домен *LMBR1*,

Ген *LMBRD1* состоит из белка LMBD1, который участвует в превращении витамина B12 в одну из двух молекул: аденозилкобаламин (AdoCbl) или метилкобаламин (MeCbl).

Белок LMBD1 находится в мембране, которая окружает клеточные структуры, называемые лизосомами. Лизосомы представляют собой компартменты внутри клеток, в которых ферменты переваривают и перерабатывают вещества. В лизосомальной мембране белок LMBD1 взаимодействует с другим белком, называемым ABCD4 (производится из гена *ABCD4*). Вместе эти два белка транспортируют витамин B12 из лизосом, делая его доступным для дальнейшей переработки в AdoCbl и MeCbl.

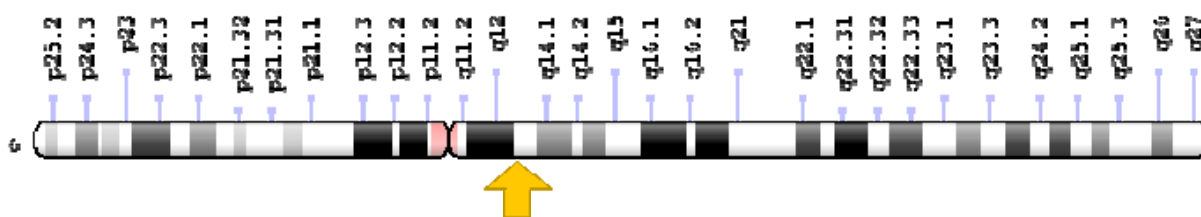
Исследования показали (Tseng LT, Lin CL, Tzen KY, Chang SC, Chang MF. LMBD1 protein serves as a specific adaptor for insulin receptor internalization. J Biol Chem. 2013 Nov 8;288(45):32424-32. doi: 10.1074/jbc.M113.479527. Epub 2013 Sep 27.), что белок LMBD1 также обнаружен в плазматической мембране. Здесь белок, по-видимому, участвует в удалении из мембраны другого белка, называемого рецептором инсулина. Удаление этого рецептора помогает регулировать передачу сигналов инсулина, который контролирует уровень сахара в крови.

Другая изоформа белка LMBD1, иногда называемая NESI, также может быть получена из гена *LMBRD1*. Этот белок взаимодействует с областью, называемой сигналом ядерного экс-

порта (NES) белка, который образует фрагмент вируса гепатита D. Считается, что взаимодействие с NESI помогает в сборке вируса. Вирус гепатита D может вызвать заболевание печени, хотя инфекция встречается редко и требует сочетанной инфекции с родственным вирусом, называемым гепатитом В.

Известно около девяти мутаций в гене *LMBRD1*, которые вызывают метилмалоновую ацидемию с гомоцистинурией, типом cblF, одной из форм нарушения, вызывающей задержку развития, нарушение зрения, неврологические проблемы и нарушение функциональности кровеносной системы. Мутации в гене *LMBRD1*, приводят к выработке аномально короткого белка LMBD1, который не способен функционировать. Недостаток функционального белка LMBD1 препятствует высвобождению витамина B12 из лизосом, поэтому этот витамин недоступен для производства AdoCbl и MeCbl. Поскольку оба эти кофактора отсутствуют, ферменты, которые в них нуждаются (метилмалонил-КоА-мутаза и метионинсинтаза), не функционируют нормально. В результате некоторые аминокислоты, липиды и холестерин не расщепляются, и гомоцистеин не может быть превращен в метионин. Этот двойной дефект приводит к накоплению токсичных соединений, а также гомоцистеина и снижению выработки метионина в организме, приводящим к признакам и симптомам метилмалоновой ацидемии с гомоцистинурией.

Ген *LMBRD1* находится на 6q13, длинное (q) плечо хромосомы 6 в положении 13



### Ацетаминофен

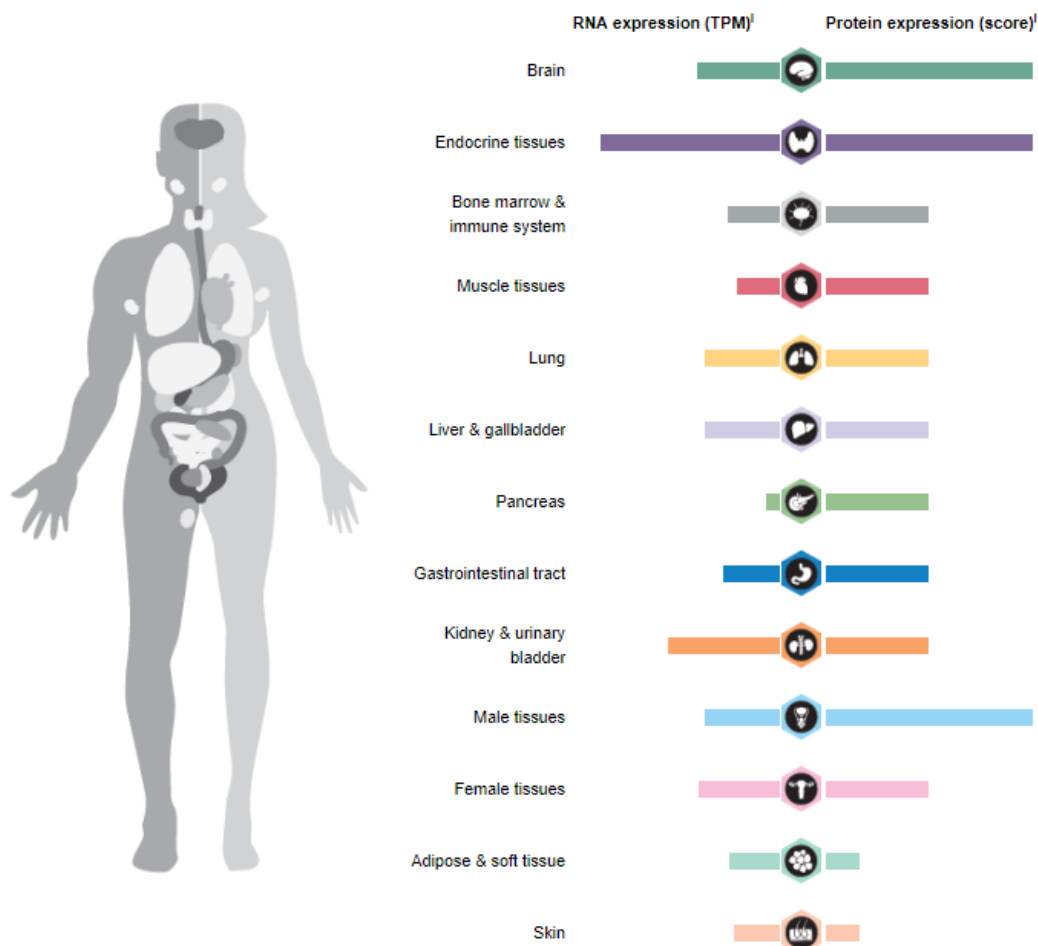
- Ацетаминофен влияет на экспрессию мРНК *LMBRD1*
- Ацетаминофен приводит к снижению экспрессии мРНК *LMBRD1*

### Цисплатин

- Цисплатин приводит к снижению экспрессии мРНК *LMBRD1*

### Вальпроевая кислота

- Вальпроевая кислота приводит к снижению метилирования гена *LMBRD1*
- Вальпроевая кислота приводит к увеличению экспрессии мРНК *LMBRD1*



## Ген MTR

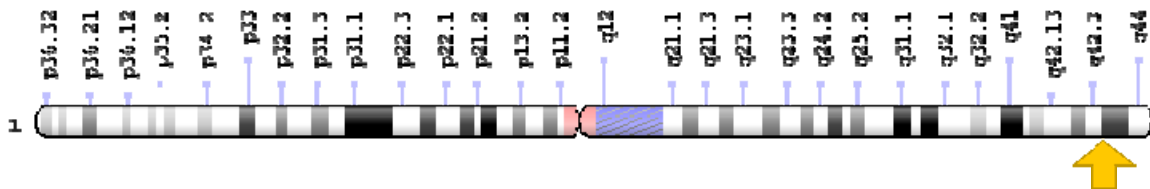
*5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин метилтрансфераза*

Ген *MTR* – фермент метионинсинтаза. Этот фермент играет роль в переработке аминокислот, строительных блоков белков. В частности, благодаря метионинсинтазе происходит химическая реакция, которая превращает аминокислоту гомоцистеин в другую аминокислоту, называемую метионин. Организм использует метионин для производства белков и других важных соединений. Для правильной работы метионинсинтазы требуется метилкобаламин (форма витамина B12) и другой фермент, называемый метионинсинтазаредуктаза, который вырабатывается из гена *MTRR*.

У больных с гомоцистинурией было обнаружено более 20 мутаций в гене *MTR*. Многие из этих мутаций приводят к образованию малой нефункциональной версии метионинсинтазы. Другие мутации изменяют отдельные аминокислоты в ферменте. Одна из наиболее распространенных мутаций заменяет аминокислоту пролин на аминокислоту лейцин в положении 1173 (записано как Pro1173Leu или P1173L), что приводит к ферменту с пониженной функцией. Без функциональной метионинсинтазы гомоцистеин не может быть превращен в метионин. В результате гомоцистеин накапливается в крови, а количество метионина уменьшается. Часть избытка гомоцистеина выводится с мочой.

Конкретный вариант гена *MTR* был связан с различными проблемами во время эмбрионального развития. Вариант заменяет один строительный блок ДНК (нуклеотид), называемый аденин, нуклеотидом гуанином в положении 2756 в гене *MTR* (обозначен как A2756G). Этот вариант был связан с повышенным риском врожденных дефектов, которые возникают во время развития головного и спинного мозга (дефекты нервной трубки). Некоторые исследования показали, что этот вариант также увеличивает риск рождения ребенка с синдромом Дауна.

Ген *MTR* располагается на 1q43, длинное(q) плечо хромосомы 1 в положении 43



Ацетаминофен

- Ацетаминофен приводит к снижению экспрессии мРНК MTR

Дексаметазон

- Дексаметазон ингибирует реакцию [ мутация гена RX3 влияет на экспрессию мРНК MTR ]

Дофамин

- Дофамин приводит к увеличению активности белка MTR

Фолиевая кислота

- Фолиевая кислота влияет на экспрессию мРНК MTR

Гомоцистеин

- Гомоцистеин связывается с белком MTR
- Полиморфизм гена MTR влияет на метаболизм гомоцистеина
- Белок MTR приводит к увеличению метилирования гомоцистеина
- [ Белок MTR приводит к увеличению метилирования гомоцистеина ], что в свою очередь приводит к увеличению химического синтеза метионина

Индометацин

- Индометацин приводит к снижению экспрессии мРНК MTR

Кверцетин

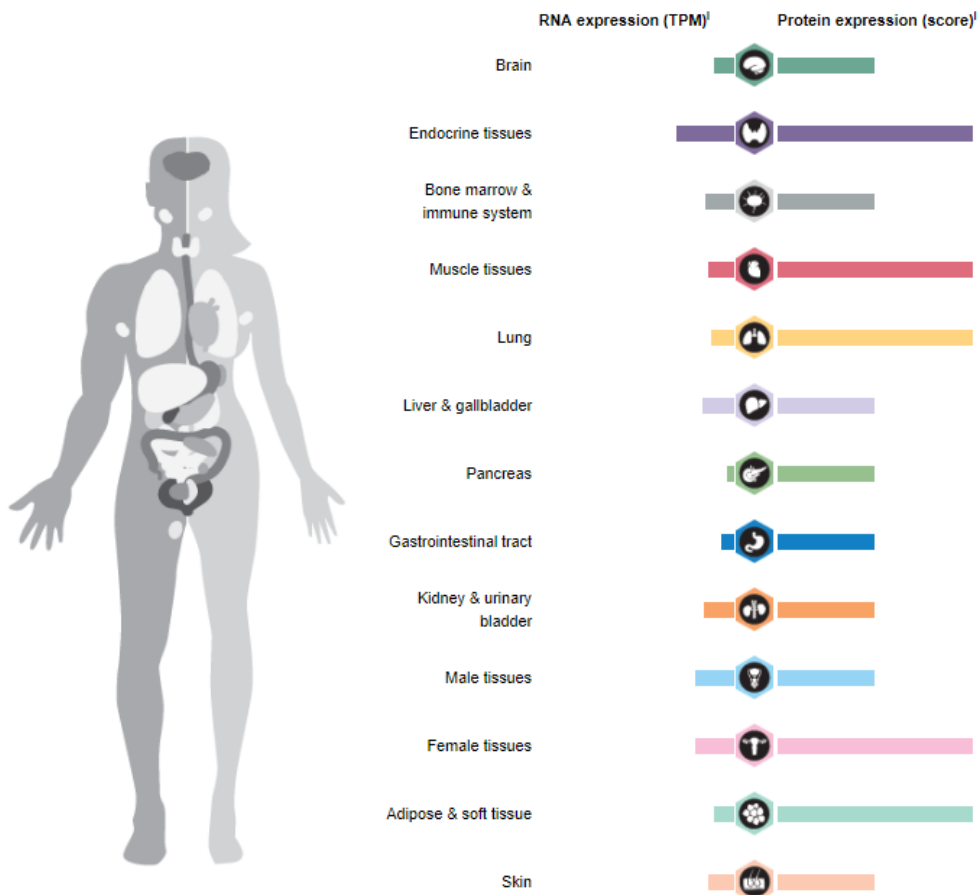
- Кверцетин приводит к снижению экспрессии мРНК MTR

Вальпроевая кислота

- Вальпроевая кислота влияет на экспрессию мРНК MTR
- Вальпроевая кислота приводит к увеличению экспрессии мРНК MTR

Витамин В 12

- Витамин В 12 связывается с белком MTR
- Витамин В 12 приводит к увеличению активности белка MTR





## Ген ABCD4

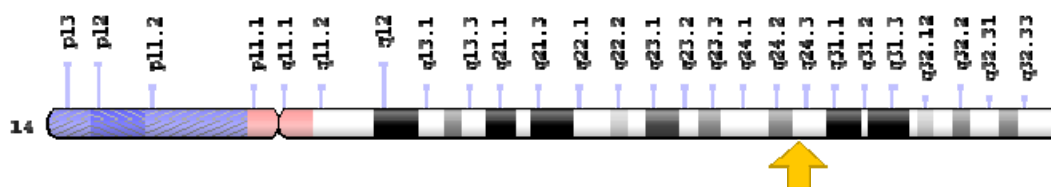
В составе гена *ABCD4* содержится белок одноименный гену *ABCD4*, который участвует в превращении витамина В12 в одну из двух молекул, аденозилкобаламин (AdoCbl) или метилкобаламин (MeCbl).

Белок *ABCD4* находится в мембране, которая окружает клеточные структуры, называемые лизосомами. В лизосомальной мембране белок *ABCD4* взаимодействует с другим белком, называемым *LMBD1* (продуцируемым геном *LMBRD1*). Вместе эти два белка транспортируют витамин В12 из лизосом, делая его доступным для дальнейшей переработки в AdoCbl и MeCbl.

Известно, что, по крайней мере, пять мутаций в гене *ABCD4* вызывают метилмалоновую ацидемию с гомоцистинурией, типом сb1J, одной из форм нарушения, которая вызывает задержку развития, нарушение зрения, неврологические проблемы и аномалии крови. Мутации в *ABCD4*, вовлеченные в это состояние, приводят к

выработке белка *ABCD4*, который не способен функционировать. Недостаток функционального белка *ABCD4* препятствует высвобождению витамина В12 из лизосом, поэтому этот витамин недоступен для производства AdoCbl и MeCbl. Поскольку оба эти кофактора отсутствуют, ферменты, которые в них нуждаются (метилмалонил-КоА-мутаза и метионинсинтаза), не функционируют нормально. В результате некоторые аминокислоты, липиды и холестерин не расщепляются, и гомоцистеин не может быть превращен в метионин. Этот двойной дефект приводит к накоплению токсичных соединений, а также гомоцистеина и снижению выработки метионина в организме. Эта комбинация дисбалансов приводит к признакам и симптомам метилмалоновой ацидемии с гомоцистинурией.

Ген *ABCD4* располагается на 14q24.3, длинное (q) плечо хромосомы 14 в положении 24.3



### Амиодарон

- Амиодарон приводит к увеличению экспрессии мРНК *ABCD4*

### Циклоспорин

- Циклоспорин приводит к снижению экспрессии мРНК *ABCD4*

### Ресвератрол

- Ресвератрол приводит к увеличению экспрессии мРНК *ABCD4*

### Вальпроевая кислота

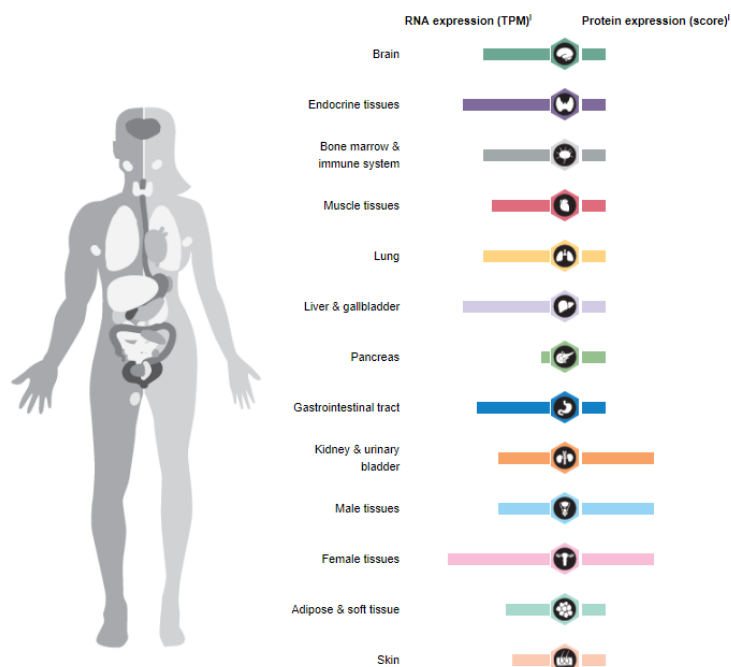
- Вальпроевая кислота приводит к снижению экспрессии мРНК *ABCD4*

### Витамин В 12

- Белок *ABCD4* влияет на метаболизм витамина В 12

### Витамин К 3

- Витамин К 3 приводит к снижению экспрессии мРНК *ABCD4*



## ВЕЩЕСТВА, КОТОРЫЕ УЧАСТВУЮТ В РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ

**Парацетамол** – лекарственное средство, анальгетик и антипиретик из группы анилидов, оказывает жаропонижающее действие. В западных странах известен под названием Acetaminophen.

**Вальпрóевая кислота** – лекарство из группы производных жирных кислот, в основном используемое как противоэпилептический препарат, а также для лечения биполярного расстройства и предотвращения мигрени

**Витаминами В** – называют группу кобальт-содержащих биологически активных веществ, называемых кобаламинами. К ним относят собственно цианокобаламин, гидроксокобаламин и две коферментные формы витамина В: метилкобаламин и кобамамид.

**Кофеин** – алкалоид пуринового ряда, бесцветные или белые горькие кристаллы. Является психостимулятором, содержится в кофе, чае и многих прохладительных напитках. Кофеин содержится в растениях, таких, как кофейное дерево, чай, какао, мате, гуарана, кола и некоторых других.

**Циклоспорин** – лекарственное средство, мощный иммунодепрессант, селективно действующий на Т-лимфоциты. Представляет собой циклический нерибосомный полипептид, состоящий из 11 аминокислот, продуцируется почвенными грибами вида *Tolypocladium inflatum*.

**Фолиевая кислота** – водорастворимый витамин, необходимый для роста и развития кровеносной и иммунной систем. Наряду с фолиевой кислотой к витаминам относятся и её производные, в том числе ди-, три-, полиглутаматы и другие. Все такие производные вместе с фолиевой кислотой объединяются под названием фолаты.

**Гомоцистеин** – непротеиногенная аминокислота с формулой  $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{H}$ . Гомолог аминокислоты цистеина, от которого отличается одной метиленовой группой. Гомоцистеин биосинтезируется из метионина удалением терминальной метильной группы.

**Индометацин** – лекарственное средство, нестероидный противовоспалительный препарат, производное индолилуксусной кислоты. Оказывает противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие.

**Метионин** – алифатическая серосодержащая  $\alpha$ -аминокислота, бесцветные кристаллы со специфическим неприятным запахом, растворимые в воде, входит в число незаменимых аминокислот. Содержится во многих белках и

пептидах. Значительное количество метионина содержится в казеине.

**Дексаметазон** – лекарственное средство, синтетический глюкокортикостероид, обладающий противовоспалительным и иммунодепрессивным действием наряду со способностью проникать в ЦНС. Благодаря этим свойствам может использоваться при лечении пациентов с отёком мозга и воспалительными заболеваниями глаз.

**Дофамин** – нейромедиатор, вырабатываемый в мозге некоторых животных. Также гормон, вырабатываемый мозговым веществом надпочечников и другими тканями, но в подкорку мозга из крови этот гормон почти не проникает. По химической структуре дофамин относят к катехоламинам.

**Кверцетин**, или Кверцитин, – природное биохимическое вещество группы флавоноидов. Входит в состав ряда биологически активных добавок и пищевых добавок, применяется в альтернативной медицине. Название произошло от латинского названия дуба.

**Амиодарон** – лекарственное средство, обладающее преимущественно антиаритмическим действием.

**Ресвератрол** – природный фитоалексин, производное транс-стильбена, полифенол. Синтезируется некоторыми растениями в качестве защитной реакции против паразитов, таких как бактерии или грибы.

**Витамин К** – групповое название липофильных и гидрофобных витаминов, необходимых для синтеза белков, обеспечивающих нормальный уровень коагуляции крови. Химически является производным 2-метил-1,4-нафтохинона. Играет значительную роль в обмене веществ в костях и в соединительной ткани, а также в здоровой работе почек.

## ПОЯСНЕНИЯ

**RNA expression (TPM)<sup>i</sup>** – Экспрессия РНК. Результаты RNA-seq, полученные в НРА, представлены как количество транскриптов на миллион (TPM). Каждый столбец представляет наивысшую оценку экспрессии, найденную в определенной группе тканей.

**Protein expression (score)** – Экспрессия белка. Каждый столбец представляет наивысшую оценку экспрессии, найденную в определенной группе тканей. Баллы экспрессии белка основаны на наилучшей оценке «истинной» экспрессии белка из аннотации. Для генов, в которых было использовано более одного антитела, устанавливается общий балл, отображающий предполагаемую истинную экспрессию белка.

---

---

### ИСТОЧНИКИ

1. Герберт В. Витамин В12 в современных знаниях в области питания. 17-е изд. Вашингтон, округ Колумбия: издательство International Life Sciences Institute Press, 1996.
2. Герберт В., Дас К. Витамин В12 в современном питании в области здравоохранения и заболеваний. 8-е изд. Балтимор, МД: Уильямс и Уилкинс, 1994.
3. Расчески Г. Витамин В12 в Витаминах. Нью-Йорк: Academic Press, Inc., 1992.
4. Циттоун Дж., Циттоун Р. Современные клинические стратегии тестирования при дефиците кобаламина и фолиевой кислоты. Sem Hematol 1999; 36: 35-46. [Аннотация PubMed]
5. Институт медицины. Совет по продовольствию и питанию. Диетические эталонные дозы: тиамин, рибофлавин, ниацин, витамин В6, фолат, витамин В12, пантотеновая кислота, биотин и холин. Вашингтон, округ Колумбия: National Academy Press, 1998.
6. Кларк Р. В-витамины и профилактика деменции. Proc Nutr Soc 2008; 67: 75-81. [Аннотация PubMed]
7. Кли Г.Г. Оценка кобаламина и фолата: измерение метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в сравнении с витамином В (12) и фолатом. Clin Chem 2000; 46: 1277-83. [Аннотация PubMed]
8. Кармель Р. Как я лечу дефицит кобаламина (витамина В12). Blood.2008; 112: 2214-21. [Аннотация PubMed]

### БАЗЫ ДАННЫХ

2. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000168286-THAP11/tissue>
3. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MMACHC>
4. <http://ctdbase.org/detail.go?type=gene&acc=7702&view=ixn>
5. <https://en.wikipedia.org/wiki/>