

Филатова Е. В.¹, Крылова Н. С.², Класс А. Л.¹, Ковалевская Е. А.³,
Маслова М. Ю.², Шадрина М. И.¹, Потешкина Н. Г.², Сломинский П. А.¹

¹ ФГБУ Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
Минздрава России, Москва, Россия

³ ГБУЗ «ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

ОТСУТСТВИЕ ВЛИЯНИЯ ВАРИАНТА p.Arg230His (rs749628307) В ГЕНЕ VCL НА ТЕЧЕНИЕ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В РУССКОЙ СЕМЬЕ НОСИТЕЛЕЙ ПАТОГЕННОГО ВАРИАНТА p.Gln1233Ter (rs397516037) В ГЕНЕ MYBPC3

Цель	Определение специфических клинических характеристик, вызванных комбинацией патогенного варианта rs397516037 в гене миозинсвязывающего белка С (MYBPC3) и полиморфного варианта rs749628307 в гене белка винкулина (VCL), в русской семье носителей и значение вклада полиморфного варианта rs749628307 в гене VCL в развитие гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП).
Материал и методы	Исследуемая семья включала одного здорового испытуемого и 3 пациентов с ГКМП. Осуществлен таргетный анализ экзона пробанда. Проведено структурное выравнивание обеих форм белка винкулина (VCL): канонической формы и несущей замену p.Arg230His.
Результаты	Патогенный вариант rs397516037 и потенциально патогенный вариант rs749628307 были обнаружены у пробанда и нескольких членов его семьи. Структурное выравнивание подтвердило, что вариант rs749628307 не изменяет значительно структуру белка и не может приводить к нарушению или утрате его функции.
Заключение	Результаты нашего исследования демонстрируют, что, вероятно, вариант rs749628307 в гене VCL не изменяет патогенетически значимо структуру белка, не влияет на тяжесть и форму клинических проявлений ГКМП и, следовательно, не может считаться патогенным.
Ключевые слова	Клинические показатели; генетика; гипертрофическая кардиомиопатия; миозинсвязывающий протеин С; патогенетические варианты; винкулин
Для цитирования	Filatova E. V., Krylova N. S., Klass A. L., Kovalevskaya E. A., Maslova M. Yu., Shadrina M. I. et al. No Effect of the p.Arg230His Variant Of The VCL Protein on the Course of the Hypertrophic Cardiomyopathy In Russian Family Carrying The p.Gln1233Ter Pathogenic Variant In The MYBPC3 Gene. <i>Kardiologiia</i> . 2023;63(3):28–35. [Russian: Филатова Е. В., Крылова Н. С., Класс А. Л., Ковалевская Е. А., Маслова М. Ю., Шадрина М. И. и др. Отсутствие влияния варианта p.Arg230His (rs749628307) в гене VCL на течение гипертрофической кардиомиопатии в русской семье носителей патогенного варианта p.Gln1233Ter (rs397516037) в гене MYBPC3. <i>Кардиология</i> . 2023;63(3):28–35].
Автор для переписки	Класс Анна Лоренцовна. E-mail: annaklass@img.msk.ru

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) традиционно характеризуется наличием гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ). Оценочная распространенность патологии составляет 1 к 200 во всем мире, что делает ГКМП, вероятно, самым распространенным наследственным сердечно-сосудистым заболеванием [1]. Морфологическая картина ГКМП очень неоднородна и проявляется в форме гипертрофии миокарда различной степени, чаще всего межжелудочковой перегородки (МЖП), беспорядочного расположения кардиомиоцитов, фиброза, возможного наличия внутрижелудочковой обструкции. Клинически заболевание может проявляться одышкой, обмороками, стенокардией, плохой переносимостью физической нагрузки (ФН) и повышенным риском внезапной сердечной смерти (ВСС) вследствие желудочковых

нарушений ритма. Для пожилых пациентов с ГКМП более типичным сценарием является развитие фибрилляции предсердий с клиническими проявлениями сердечной недостаточности (СН) и эмболическими осложнениями [2, 3]. Для ГКМП преимущественно характерны аутосомно-доминантный тип наследования [3–6], спорадические случаи, связанные с мутациями de novo [6, 7], а также случаи материнского наследования [8–11].

В настоящее время онлайн-база менделевского наследования у человека (OMIM) насчитывает более 30 различных генетических вариантов ГКМП (<http://omim.org/phenotypicSeries/PS192600>, последний доступ 20.04.2022); эти типы связаны с 27 мутантными генами, которые преимущественно кодируют белки саркомера.

Ген миозинсвязывающего белка С (MYBPC3) считается одним из наиболее часто вовлекаемых в развитие ГКМП. Мутации данного гена обнаруживаются у 15–25% пациентов [12–15]. Патогенный вариант rs397516037 представляет собой нонсенс-мутацию и приводит к синтезу укороченной формы белка (p.Gln1233Ter). Распространенность данной мутации у пациентов с ГКМП варьирует от 1 до 7% в разных популяциях [13, 16–22]; таким образом, данный вариант можно считать относительно частой причиной заболевания.

Несколько патогенных вариантов в гене винкулина (VCL) также могут быть связаны с развитием дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии (<https://omim.org/entry/193065>, последний доступ 20.04.2022). Однако эти единичные случаи по всему миру не подтверждены ко-сегрегационным анализом или исследованиями на клеточных или животных моделях, что усложняет описание механизма патогенеза ГКМП и сопутствующих клинических признаков, связанных с мутациями в гене VCL.

В связи с этим целью настоящей работы стало определение специфических клинических характеристик, обусловленных комбинацией варианта rs397516037 в гене MYBPC3 и варианта rs749628307 в гене VCL в исследуемой русской семье, а также роли полиморфного варианта rs749628307 в гене VCL в патогенезе ГКМП.

Материал и методы

семья включала 3 пациентов с ГКМП и одного здорового члена семьи. Все обследуемые были русскими (славянского происхождения) из Московской области. Пациенты были отобраны и обследованы согласно Европейским диагностическим критериям семейной ГКМП (т.е. толщина МЖП ≥ 15 мм в отсутствие других причин гипертрофии) в кардиологическом отделении городской клинической больницы № 52 Департамента здравоохранения города Москвы. Письменное информированное согласие на участие в исследовании было получено от всех

пациентов и членов их семей в соответствии с Хельсинкской декларацией. Исследование было одобрено этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова (протокол №139 от 10 ноября 2014 г.).

Фенокопии ГКМП у всех пациентов были исключены [23].

Подготовка ДНК и секвенирование

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови проводили с помощью коммерческого набора Quick-DNA Miniprep Kit согласно рекомендациям производителя. Концентрацию нуклеиновых кислот измеряли с использованием коммерческого набора Quant iT DNA BR Assay Kit на флуориметре Qubit), следуя рекомендациям производителя. Секвенирование по Сэнгеру было выполнено компанией «Евроген».

Анализ трехмерной структуры белка VCL

Прогнозирование трехмерных (3D) структур канонической формы белка VCL и варианта белка, несущего замену p.Arg230His, осуществляли с использованием алгоритмов для прогноза структуры и функций белка, основанных на I-TASSER [24–26].

Сравнение 3D-структур канонических форм VCL: предсказанной и кристаллической, загруженной из европейской базы данных белков (PDB), запись в базе – 6FUY (<https://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/pdb/6FUY>), с предсказанным вариантом белка с аминокислотной заменой p.Arg230His выполняли с помощью программного обеспечения для структурного выравнивания (PyMOL Molecular Graphic System, версия 2.4.0 (Schrodinger, LLC)).

Результаты

В исследование была включена семья, состоящая из 46-летней женщины (пробанда/индексный пациент), ее 67-летней матери, 24-летней дочери и 25-летнего сына.

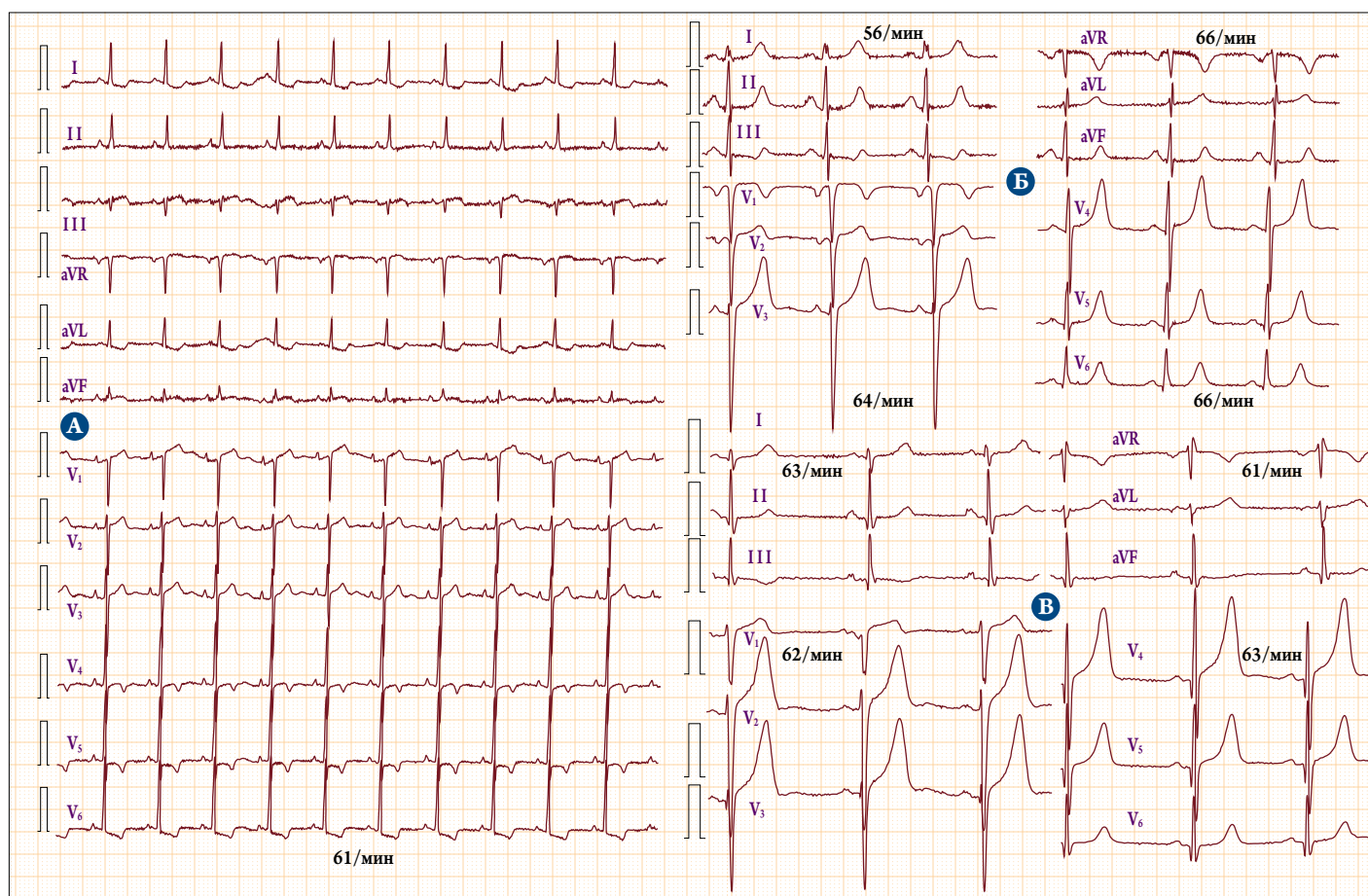
Мать пробанда предъявляла жалобы на головокружение, боли в грудной клетке, не связанные с ФН, эпизоды

Таблица 1. Результаты суточного мониторингирования АД трех членов семьи с ГКМП

Показатель	Мать пробанда, 67 лет	Пробанда, 46 лет	Сын пробанда, 25 лет
АД, мм рт. ст.			
• среднее САД днем	156	116	110
• среднее ДАД днем	60	65	61
• среднее САД ночью	152	100	95
• среднее ДАД ночью	58	56	50
• максимальное САД	213	143	137
• максимальное ДАД	106	82	75
Степень ночного снижения САД, %	3	14	13
Степень ночного снижения ДАД, %	3	15	18
Скорость пульсовой волны в аорте, м/с	12,3	9,5	14,3
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	96	49	48

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия.

Рисунок 1. ЭКГ пациентов с гипертрофической кардиомиопатией



А – мать пробанда, 67 лет; Б – пробанд, 46 лет; В – сын пробанда, 25 лет. ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия.

Таблица 2. Результаты суточного мониторирования ЭКГ трех членов семьи с ГКМП

Показатель	Мать пробанда, 67 лет	Пробанд, 46 лет	Сын пробанда, 25 лет
ЧСС, уд/мин			
• максимальная	80	131	148
• минимальная	52	45	41
• средняя	62	72	70
Общее число наджелудочковых экстрасистол	539	14	0
Общее число желудочковых экстрасистол	2801	21	0
Эпизоды наджелудочковой тахикардии	4	0	0
Эпизоды желудочковой тахикардии	3	0	0
Депрессия сегмента ST	Нет	Нет	Нет

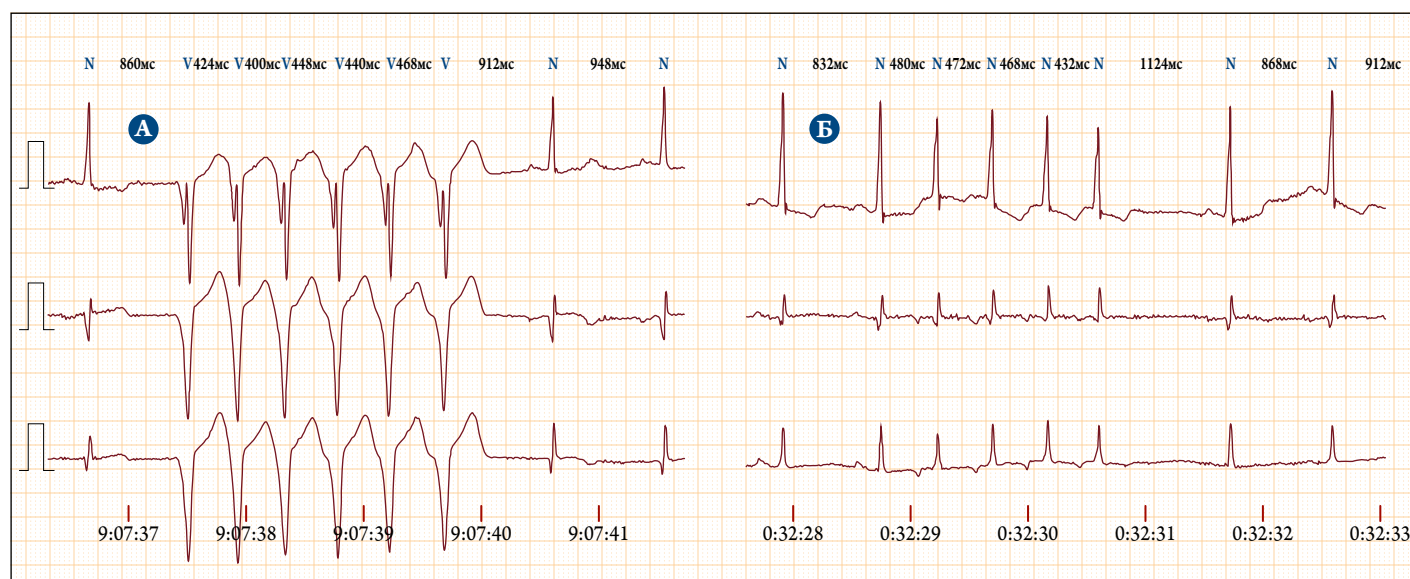
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия.

сердцебиения и одышку при ФН. Из семейного анамнеза известно, что отец матери пробанда умер внезапно. ГКМП у пациентки была впервые выявлена при ЭхоКГ в возрасте 41 года. Женщина в течение 15 лет страдала артериальной гипертензией – АГ (табл. 1). По результатам объективного обследования, рост составлял 1,62 м, масса тела 65 кг, площадь поверхности тела (ППТ) – 1,99 м². Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 62 уд/мин, артериальное давление (АД) 160/80 мм рт.ст. У пациентки объективно не выявлено

признаков застойной СН, однако уровень предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) достигал 2355 нг/л. На электрокардиограмме (ЭКГ) выявлены горизонтальное положение электрической оси сердца, синусовый ритм, небольшая депрессия сегмента ST в отведениях I, aVL и V₆, отрицательный зубец T в отведениях V₄–V₆ (рис. 1, А). По данным суточного мониторирования ЭКГ выявлено множество эпизодов желудочковых и наджелудочковых экстрасистол (табл. 2), а также несколько эпизодов желудочковой и наджелудочковой тахикардии (рис. 2).

По данным ЭхоКГ выявлены выраженная гипертрофия ЛЖ с максимальным утолщением базального и сред-

Рисунок 2. Фрагмент суточного мониторинрования ЭКГ матери пробанда, 67 лет



Эпизоды желудочковой (А) и наджелудочковой (Б) тахикардии.

Таблица 3. Показатели ЭхоКГ трех членов семьи с ГКМП

Показатель	Границы нормы	Мать пробанда, 67 лет	Пробанда, 46 лет	Сын пробанда, 25 лет
Межжелудочковая перегородка, мм	6–10 (муж.); 6–9 (жен.)	19	22	15
Задняя стенка ЛЖ, мм	6–10 (муж.); 6–9 (жен.)	12	12	9
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	62–150 (муж.); 46–106 (жен.)	95	69	73
Конечный систолический объем ЛЖ, мл	21–61 (муж.); 14–42 (жен.)	33	19	27
Индекс конечного диастолического объема ЛЖ, мл/м ²	34–74 (муж.); 29–61 (жен.)	48	42	38
Индекс конечного систолического объема ЛЖ, мл/м ²	11–31 (муж.); 8–24 (жен.)	17	11	14
Индекс ударного объема ЛЖ, мл/м ²	>35	31	30	24
Фракция выброса ЛЖ, %	52–72 (муж.); 54–74 (жен.)	65	70	63
Диаметр ЛП, мм (парастернальная позиция)	<40	45	46	33
Индекс объема ЛП, мл/м ²	16–34	38	35	29
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	9–14	14	11	9
Е/А	0,8–2,0	3,0	2,5	3,0
Е/е'	<8	14	12	4,8
Индекс Tei ЛЖ	–	0,50	0,42	0,51
Индекс Tei ПЖ	<0,43	0,40	0,56	0,35
Перегородочная часть MVA e' – a' – s', м/с	e' > 7; a' > 10	6–4–5	7–6–8	16–10–11
Степень диастолической дисфункции ЛЖ	–	3	2	0
Максимальный градиент давления в ВТ ЛЖ, мм рт. ст.	<30	8	76	5

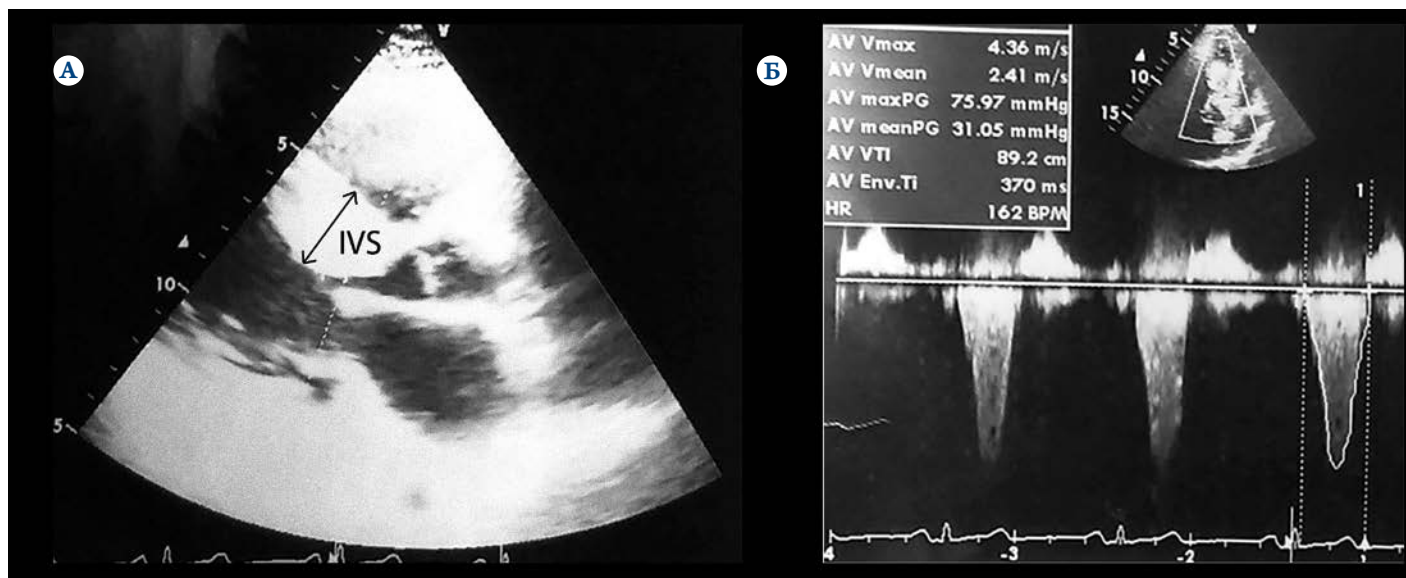
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; ЛП – левое предсердие; ВТ ЛЖ – выносящий тракт левого желудочка.

него сегментов МЖП (табл. 3) и умеренная митральная регургитация. Таким образом, у пациентки выявлена классическая форма асимметричной необструктивной ГКМП с тяжелой диастолической дисфункцией ЛЖ (табл. 3).

Риск ВСС был оценен как промежуточный (4,5%), пациентке была предложена консультация кардиохирурга для решения вопроса об установке имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Фармакотерапия включала амиодарон (200 мг/сут) для купирования аритмии, а также валсартан (160 мг/сут), индапамид (2,5 мг/сут) и амлодипин (5 мг/сут) для лечения АГ.

У пробанда ГКМП была впервые диагностирована при ЭхоКГ в возрасте 38 лет, выполненной по поводу болей в грудной клетке, сердцебиения и одышки во время ФН. Данные, подтверждающих АГ, у пациентки не получено (табл. 1). При объективном обследовании рост пациентки составлял 1,64 м, масса тела 61 кг, ППТ 1,67 м². Аускультативно в легких везикулярное дыхание, хрипов нет, ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 80 уд/мин. Выслушивался громкий систолический шум по левому краю грудины. АД 100/60 мм рт. ст. Пациентка не имела признаков застойной СН, однако уровень NT-proBNP достигал 2921 нг/л.

Рисунок 3. ЭхоКГ, 46 лет



А – парастеральная позиция по длинной оси левого желудочка; Б – непрерывно-волновая доплерограмма, максимальный градиент в выносящем тракте левого желудочка 76 мм рт. ст.

По результатам ЭКГ выявлены горизонтальное положение электрической оси сердца, синусовый ритм, признаки гипертрофии ЛЖ (Корнельский вольтажный индекс 34 мм; рис. 1, Б).

По данным ЭхоКГ выявлены выраженная асимметричная гипертрофия ЛЖ с утолщением базальных и средних отделов МЖП (рис. 3) и умеренная митральная регургитация. Таким образом, у пробанда имелась классическая форма асимметричной обструктивной ГКМП с выраженной диастолической дисфункцией ЛЖ (табл. 3).

При нагрузочном тесте на велоэргометре выявлена средняя толерантность к ФН с адекватным ответом АД без признаков ишемии миокарда (табл. 4).

По данным стресс-ЭхоКГ обнаружены усиление обструкции в выносящем тракте ЛЖ (ВТЛЖ), легочная гипертензия и диастолическая дисфункция во время нагрузки, что может быть объяснением высокого уровня NT-proBNP.

Оценочный риск ВСС был низким (3,4%), поэтому пациентка не нуждалась в установке ИКД, однако было предложено хирургическое вмешательство для уменьшения градиента в ВТЛЖ. Медикаментозное лечение было начато с бета-адреноблокаторов (бисопролол в дозе 5 мг/сут), однако из-за гипотонии (среднее АД 100/58 мм рт.ст. с эпизодами снижения до 80/46 мм рт.ст.) доза была снижена до 1,25 мг/сут и назначен ивабрадин в дозе 10 мг/сут.

Возраст сына пробанда составлял 25 лет, рост 1,9 м, масса тела 68 кг. В анамнезе АГ не регистрировалась (табл. 1). Зафиксированы один случай обморока в детстве и редкие приступы головокружения. ГКМП впервые диагностирована при ЭхоКГ в возрасте 23 лет, проведенной по поводу выявления ГКМП у его матери. На момент обследования при обычной активности пациент не испытывал симптомов ГКМП и был диагностирован I ФК СН по классификации NYHA.

Таблица 4. Результаты нагрузочного теста на велоэргометре пробанда и ее сына с ГКМП

Показатель	Пробанд, 46 лет	Сын пробанда, 25 лет
ЧСС в покое, уд/мин	66	87
ЧСС на пике нагрузки, уд/мин	148	165
САД/ДАД в покое, мм рт. ст.	100/60	100/60
САД/ДАД на пике нагрузки, мм рт. ст.	140/70	140/50
Продолжительность нагрузочного теста, мин	7,3	15
Причина остановки теста	Субмаксимальная ЧСС, одышка	Субмаксимальная ЧСС
Время восстановления АД, мин	2	3
Время восстановления ЧСС, мин	10	9
Увеличение УО ЛЖ при нагрузке, мл	15	-1
Увеличение ФВ ЛЖ при нагрузке, %	5	1
Максимальный градиент в ВТ ЛЖ на пике нагрузки, мм рт. ст.	95	8

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; УО ЛЖ – ударный объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ВТ ЛЖ – выносящий тракт левого желудочка.

На ЭКГ (рис. 1, В) нормальное положение электрической оси сердца, синусовый ритм, отклонений не выявлено.

При ЭхоКГ обнаружены асимметричная гипертрофия ЛЖ с максимальным утолщением средних отделов МЖП. Внутривентрикулярной обструкции не выявлено. Размеры полостей сердца в норме. Систолическая и диастолическая функция ЛЖ не нарушена.

Показатели суточного мониторинга ЭКГ оставались в норме (табл. 2). Тест с ФН на велоэргометре показал, что пациент имеет высокую толерантность к ФН с нормальной реакцией АД, но при этом имеет длительный восстановительный период из-за увеличенной продолжительности нормализации ЧСС (табл. 4).

Расчетный риск ВСС был оценен как низкий (3,3%), поэтому пациент не нуждался в установке ИКД, а также не выявлено показаний к хирургическому вмешательству или медикаментозной терапии.

Дочь пробанда в возрасте 24 лет на момент проведения исследования не имела симптомов ГКМП ни в состоянии покоя, ни во время ФН, показатели ЭКГ и ЭхоКГ были в норме, поэтому суточное мониторирование ЭКГ и тест с ФН не проводились.

Для выявления генетической причины заболевания у пробанда ранее нами был проведен таргетный анализ экзона [23]. В результате был обнаружен патогенный вариант rs397516037, который, согласно ресурсу ClinGen [27], приводит к замене остатка глутамина (Gln) на стоп-кодон (Ter) в гене MYBPC3. Генотипирование других членов семьи с ГКМП также выявило наличие у некоторых из них данного патогенного варианта, rs397516037, приводящего к развитию ГКМП (рис. 4).

Кроме того, у пробанда обнаружен потенциально патогенный вариант rs749628307 в гене VCL, приводящий к аминокислотной замене p.Arg230His. Наличие данного варианта у всех членов семьи было подтверждено секвенированием по Сэнгеру (рис. 4). Биоинформатический анализ, осуществленный ранее [23], показал, что этот вариант может быть повреждающим согласно следующим критериям: SIFT score (0), PolyPhen-2 score (0.999), REVEL score (0.795) и CADD phred (32) (дополнительная табл. 2 по ссылке [23]).

В связи с этим был проведен анализ 3D-структуры канонической формы белка VCL и его формы с заменой p.Arg230His с использованием онлайн-платформы I-TASSER. Структурное выравнивание обеих форм (рис. 5) подтвердило, что вариант rs749628307 значительно не изменяет структуру белка и не может приводить к нарушению или утрате функции.

Обсуждение

Причиной развития ГКМП в исследуемой семье стала мутация rs397516037 в гене MYBPC3, вызывающая аминокислотную замену p.Gln1233Ter. К настоящему моменту

представлен целый ряд доказательств патогенности этого варианта [13, 17, 18, 21, 22]. В настоящее время он классифицируется как патогенный согласно базе ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/42735/>, последний доступ 20.04.2022) и рекомендациям Американского колледжа медицинской генетики и геномики [28].

Однако, насколько нам известно, не существует сообщений, описывающих связь между особенностями клинических проявлений ГКМП и данной мутацией, вероятно, по причине ограниченного числа обследованных пациентов-носителей и недостатка данных. Тем не менее анализ наших данных и данных мировой литературы позволяет предположить, что фенотип, вызванный этой мутацией, может зависеть от пола. Несмотря на то, что патология встречается и у мужчин, и у женщин с равной частотой, средняя толщина МЖП при ГКМП у женщин составляет 23,5 мм, а у мужчин 18,5 мм. Стоит отметить, что толщина МЖП, судя по всему, не зависит от возраста манифестации заболевания: 21,5 мм у более молодых (45 лет и моложе); 21,6 мм у пациентов среднего возраста и старше (46 лет и старше). В целом носители данной мутации имеют относительно легкое течение болезни и низкий риск ВСС. Однако в некоторых случаях рекомендована установка ИКД или хирургическая резекция МЖП.

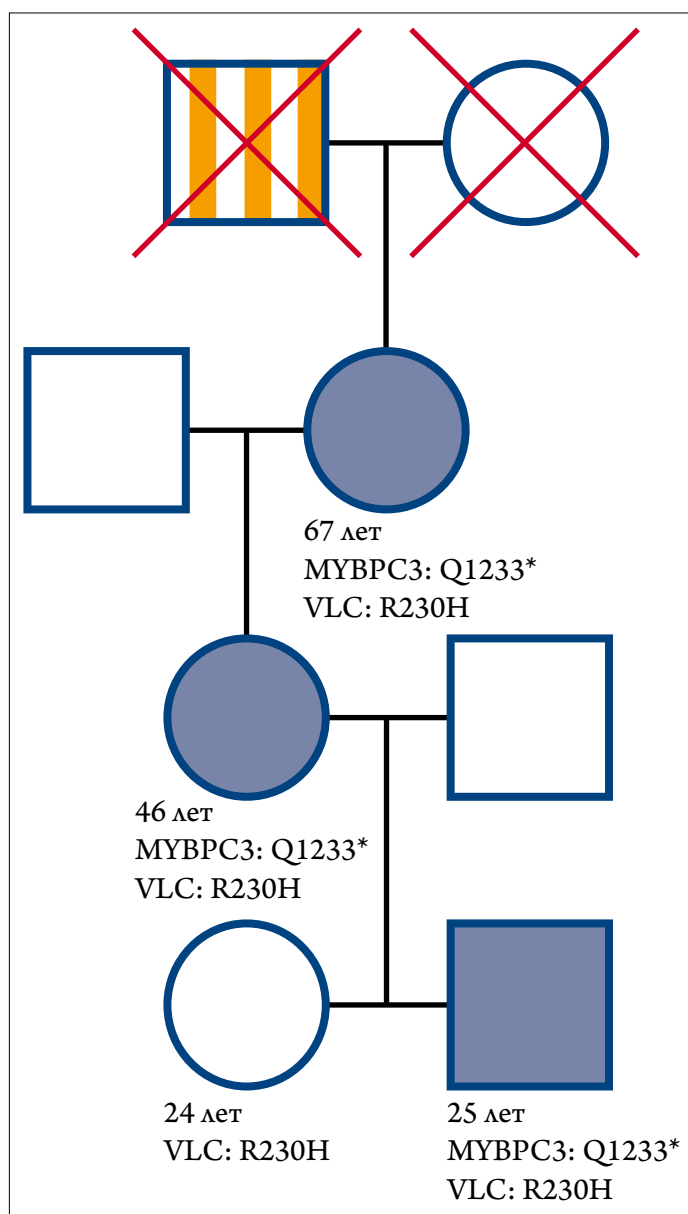
Мы также предполагаем, что наличие других потенциально патогенных вариантов может влиять на клинический фенотип, вызванный заменой p.Gln1233Ter (rs397516037). Выявленный в нашем исследовании у пробанда потенциально патогенный вариант rs749628307 в гене VCL, вероятно, может влиять на клиническую картину заболевания. К сожалению, информация о rs749628307 в базах dbSNP и ClinVar недостаточна. Насколько нам известно, случаи этого варианта не были описаны ни в одной публикации. Этот вариант является очень редким, с частотой минорного аллеля (MAF) 0,000012 согласно базе данных GnomAD_exome.

Таким образом, была предпринята попытка оценить патогенетическую значимость данного варианта. У всех членов исследуемой семьи было проведено генотипирование полиморфизма rs749628307. Как видно из рис. 4, потенциально патогенная аллель этого полиморфизма не ко-сегрегирует с заболеванием. Существует несколько вероятных причин, объясняющих то, что дочь пробанда оказалась единственным здоровым носителем варианта:

- 1) этот вариант не является патогенным;
- 2) изменения в структуре белка VCL очень незначительны и не могут быть самостоятельной причиной развития ГКМП;
- 3) дочь пробанда молода и патология еще не проявилась;
- 4) вариант имеет неполную пенетрантность.

Поэтому было решено проверить, влияет ли аминокислотная замена p.Arg230His на трехмерную струк-

Рисунок 4. Родословная исследуемой семьи

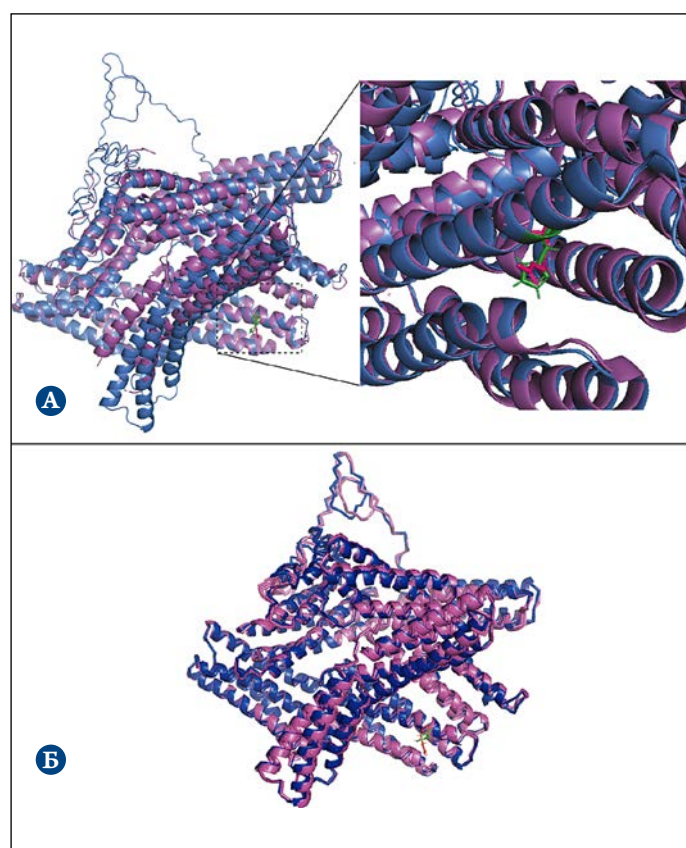


Квадраты и круги обозначают мужчин и женщин соответственно; закрашенные символы обозначают членов семьи с клинически подтвержденным заболеванием. Значки, обозначающие умерших членов семьи, зачеркнуты. Символ, закрашенный полосатым паттерном, обозначает члена семьи, вероятно, имевшего заболевание.

туру белка. Для проверки данной гипотезы было проведено выравнивание 3D-структур консервативной и мутантной форм белка VCL (см. рис. 5). Было обнаружено, что аминокислотная замена p.Arg230His не влияет на 3D-структуру белка VCL, по крайней мере, согласно предсказанным структурам.

Таким образом, наличие данного варианта у здорового члена семьи (дочери пробанда) и анализ 3D-структуры, демонстрирующий, что аминокислотная замена p.Arg230His не изменяет значительно структуру белка VCL, подтверждают, что вариант rs749628307 является доброкачественным (непатогенным).

Рисунок 5. Сравнение 3D-структур форм белка VCL



А – сравнение 3D-структур белка VCL – канонической формы (кристаллическая структура загружена из европейской базы данных белков (PDBe), запись 6FUY) и предсказанного варианта белка, несущего аминокислотную замену p.Arg230His; Б – сравнение предсказанных 3D-структур белка VCL – канонической формы и варианта белка, несущего аминокислотную замену p.Arg230His. 3D-структура канонической формы VCL голубого цвета; 3D-структура варианта белка с аминокислотной заменой – пурпурного; аминокислотный остаток гистидина (His) – зеленый; аргинина (Arg) – красный.

Заключение

Несмотря на многие годы исследований, генетическая основа гипертрофической кардиомиопатии до сих пор остается не до конца изученной. Однако даже быстро накапливающиеся данные секвенирования следующего поколения и сопутствующий компьютерный анализ для прогнозирования эффектов обнаруженных вариантов на структуру белка не дают ответов на имеющиеся вопросы. Поэтому анализ сегрегации и 3D-структур полноразмерного белка все еще актуален для доказательства или исключения патогенности выявленных вариантов.

В настоящем исследовании мы провели анализ влияния варианта rs749628307 в гене VCL, приводящего к аминокислотной замене p.Arg230His, на структуру белка и клинические особенности течения гипертрофической кардиомиопатии у пациентов-носителей патогенного варианта rs397516037 в гене MYBPC3. Наш анализ показал, что вариант

rs749628307 в гене VCL, вероятно, значимо не изменяет структуру белка и не влияет на тяжесть и форму клинических проявлений гипертрофической кардиомиопатии.

Согласие на публикацию

Письменное информированное согласие на публикацию было получено от всех участвовавших пациентов и их семей.

Финансирование

Работа поддержана
Российским научным фондом
(номер гранта 22-15-00243).

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 14.12.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New Perspectives on the Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(12):1249–54. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.01.019
2. Maron BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review. *JAMA*. 2002;287(10):1308–20. DOI: 10.1001/jama.287.10.1308
3. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013;381(9862):242–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60397-3
4. Greaves SC, Roche AH, Neutze JM, Whitlock RM, Veale AM. Inheritance of hypertrophic cardiomyopathy: a cross sectional and M mode echocardiographic study of 50 families. *Heart*. 1987;58(3):259–66. DOI: 10.1136/hrt.58.3.259
5. Ho CY, Charron P, Richard P, Girolami F, Van Spaendonck-Zwarts KY, Pinto Y. Genetic advances in sarcomeric cardiomyopathies: state of the art. *Cardiovascular Research*. 2015;105(4):397–408. DOI: 10.1093/cvr/cvv025
6. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy After 20 Years: clinical perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(8):705–15. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.068
7. Watkins H, Anan R, Coviello DA, Spirito P, Seidman JG, Seidman CE. A De Novo Mutation in α -Tropomyosin That Causes Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 1995;91(9):2302–5. DOI: 10.1161/01.CIR.91.9.2302
8. Branzi A, Romeo G, Specchia S, Lolli C, Binetti G, Devoto M et al. Genetic heterogeneity of hypertrophic cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 1985;7(2):129–33. DOI: 10.1016/0167-5273(85)90352-3
9. Hagen CM, Aidt FH, Havndrup O, Hedley PL, Jensen MK, Kanters JK et al. Private Mitochondrial DNA Variants in Danish Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *PLOS ONE*. 2015;10(4):e0124540. DOI: 10.1371/journal.pone.0124540
10. Hartmannova H, Kubanek M, Sramko M, Piherova L, Noskova L, Hodanova K et al. Isolated X-Linked Hypertrophic Cardiomyopathy Caused by a Novel Mutation of the Four-and-a-Half LIM Domain 1 Gene. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2013;6(6):543–51. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000245
11. Santorelli FM, Tanji K, Manta P, Casali C, Krishna S, Hays AP et al. Maternally Inherited Cardiomyopathy: An Atypical Presentation of the mtDNA 12S rRNA Gene A1555G Mutation. *The American Journal of Human Genetics*. 1999;64(1):295–300. DOI: 10.1086/302188
12. Das KJ, Ingles J, Bagnall RD, Semsarian C. Determining pathogenicity of genetic variants in hypertrophic cardiomyopathy: importance of periodic reassessment. *Genetics in Medicine*. 2014;16(4):286–93. DOI: 10.1038/gim.2013.138
13. Erdmann J, Raible J, Maki-Abadi J, Hammann J, Wollnik B, Frantz E et al. Spectrum of clinical phenotypes and gene variants in cardiac myosin-binding protein C mutation carriers with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(2):322–30. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01387-0
14. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C et al. Hypertrophic Cardiomyopathy: Distribution of Disease Genes, Spectrum of Mutations, and Implications for a Molecular Diagnosis Strategy. *Circulation*. 2003;107(17):2227–32. DOI: 10.1161/01.CIR.0000066323.15244.54
15. Van Driest SL, Vasile VC, Ommen SR, Will ML, Tajik AJ, Gersh BJ et al. Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(9):1903–10. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.045
16. Cecconi M, Parodi MI, Formisano F, Spirito P, Autore C, Musumeci MB et al. Targeted next-generation sequencing helps to decipher the genetic and phenotypic heterogeneity of hypertrophic cardiomyopathy. *International Journal of Molecular Medicine*. 2016;38(4):1111–24. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2732
17. Ehlermann P, Weichenhan D, Zehelein J, Steen H, Pribe R, Zeller R et al. Adverse events in families with hypertrophic or dilated cardiomyopathy and mutations in the MYBPC3 gene. *BMC Medical Genetics*. 2008;9(1):95. DOI: 10.1186/1471-2350-9-95
18. Fokstuen S, Lyle R, Munoz A, Gehrig C, Lerch R, Perrot A et al. A DNA resequencing array for pathogenic mutation detection in hypertrophic cardiomyopathy. *Human Mutation*. 2008;29(6):879–85. DOI: 10.1002/humu.20749
19. Ingles J, Doolan A, Chiu C, Seidman J, Seidman C, Semsarian C. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *Journal of Medical Genetics*. 2005;42(10):e59–e59. DOI: 10.1136/jmg.2005.033886
20. Kapplinger JD, Landstrom AP, Bos JM, Salisbury BA, Callis TE, Ackerman MJ. Distinguishing Hypertrophic Cardiomyopathy-Associated Mutations from Background Genetic Noise. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2014;7(3):347–61. DOI: 10.1007/s12265-014-9542-z
21. Tóth T, Nagy V, Faludi R, Csanády M, Nemes A, Simor T et al. The Gln1233ter mutation of the myosin binding protein C gene: Causative mutation or innocent polymorphism in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *International Journal of Cardiology*. 2011;153(2):216–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.09.062
22. Zeller R, Ivandic BT, Ehlermann P, Mücke O, Zugck C, Remppis A et al. Large-scale mutation screening in patients with dilated or hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study using DGGE. *Journal of Molecular Medicine*. 2006;84(8):682–91. DOI: 10.1007/s00109-006-0056-2
23. Filatova EV, Krylova NS, Vlasov IN, Maslova MS, Poteshkina NG, Slobinsky PA et al. Targeted exome analysis of Russian patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2021;9(11):e1808. DOI: 10.1002/mgg3.1808
24. Zhang Y. I-TASSER: Fully automated protein structure prediction in CASP8. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. 2009;77(S9(Suppl 9)):100–13. DOI: 10.1002/prot.22588
25. Yang J, Zhang Y. I-TASSER server: new development for protein structure and function predictions. *Nucleic Acids Research*. 2015;43(W1):W174–81. DOI: 10.1093/nar/gkv342
26. Roy A, Yang J, Zhang Y. COFACTOR: an accurate comparative algorithm for structure-based protein function annotation. *Nucleic Acids Research*. 2012;40(W1):W471–7. DOI: 10.1093/nar/gks372
27. Rehml HL, Berg JS, Brooks LD, Bustamante CD, Evans JP, Landrum MJ et al. ClinGen – The Clinical Genome Resource. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(23):2235–42. DOI: 10.1056/NEJMs1406261
28. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*. 2015;17(5):405–24. DOI: 10.1038/gim.2015.30