

Эпигенетические предикторы возникновения фибрилляции предсердий

Узун Е.С., Узун Д.Ю., Гнилорыбов А.М.

*ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака НАМН»
(Донецк)*

В работе проведен анализ данных современной литературы об эпигенетических предикторах возникновения фибрилляции предсердий – так называемых малых РНК (miR). Представлены сведения об экспрессии miR, контролирующей работу генов ионных каналов, играющих важную роль в возникновении фибрилляции предсердий. Для определения возможных (прогнозируемых) и подтвержденных (доказанных) РНК-связей нами использована база данных miRWalk.

Ключевые слова: *фибрилляция предсердий, miR, гены-мишени, ионные каналы, база данных miRWalk.*

Одним из наиболее частых и грозных нарушений ритма является фибрилляция предсердий (ФП). Встречаемость ФП в общей популяции составляет 1,0–2,0% [5].

В последние годы активно исследуется роль эпигенетических регуляторов работы генов ионных каналов, особенно микро-РНК (miR). Актуальной представляется возможная роль генетических предикторов ФП в ремоделировании ионных каналов.

В работе представлен обзор литературы, посвященной роли экспрессии микро-РНК, контролирующей работу некоторых ионных каналов, при ФП.

Материал и методы. В нашем анализе мы в основном ориентировались на уже доказанные РНК-связи для выявления потенциальных miR, экспрессия которых влияет на развитие ФП, с использованием при этом стандартного алгоритма работы с базой данных miRWalk [4].

Результаты и обсуждение. Известно, что экспрессия некоторых miR приводит к дисрегуляции работы генов ионных каналов и к электрическому ремоделированию миокарда предсердий при ФП. [3] в своей экспериментальной работе предположили, что miR-328 способствует развитию электрического ремоделирования у пациентов с ФП. Компьютерный анализ указал на возможную роль miR-328 в регуляции генов-мишеней SACNA1C и SACNB1 и тем самым на важную роль в процессе электрического ремоделирования предсердий. Показана прямая связь между уровнями miR-328 и протеиновыми субъединицами в L-типа Ca²⁺ каналах. MiR-328 участвует в регуляции работы b1c и 1b протеиновых субъединицах Ca²⁺ каналов сердца и может уменьшать время потенциала действия.

В развитии ФП могут играть ключевую роль нарушения экспрессии miR-1 в гене-мишени KCNJ2 – гена калиевых каналов [2]. MiR-1 регулирует внутренние токи калиевых каналов (Kir)2.1. В работе исследовали связь miR-1 и Kir2.1 субъединицы по отношению к I (K1) у пациентов с постоянной формой ФП, при этом установлено значительное снижение miR-1 (на 86%), что приводило к повышению регуляции Kir2.1 субъединицы и к увеличению активности I (K1).

Развитие интерстициального фиброза миокарда является предиктором ФП [1]. MiR-21 играет ключевую роль в развитии фиброза в предсердиях и влияет на SPRY1 ген, явля-

ющийся антагонистом фибробластного фактора роста [6]. Увеличение экспрессии miR-21 приводит к увеличению содержания коллагена, экспрессии фактора роста соединительной ткани (CTGF) и к понижению экспрессии SPRY1 гена. Повышение экспрессии miR-21 приводит к структурному ремоделированию миокарда.

В таблице представлены miR, экспрессия которых (по данным базы miRWalk) имеет отношение к регуляции работы кальциевых и калиевых ионных каналов, и к формированию интерстициального фиброза миокарда.

Таблица

Микро-РНК (miR), связанные с ФП у человека

MiR, регулирующие работу медленных Ca ⁺⁺ каналов (CACNA1C, CACNB1)	MiR, регулирующие работу K ⁺ каналов (KCNJ2)	MiR, регулирующие аортальный фиброз (через фактор роста соединительной ткани CTGF)
miR-223 miR-101 (101-2) miR-499-3h miR-499-5p miR-328 miR-101 (101-1) miR-664	miR-1 (1-1) miR-1 (1-2)	miR-21

Выводы. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о четкой взаимосвязи экспрессии некоторых miR с генами, кодирующими работу ионных каналов клетки и отвечающими за формирование и проведение импульса. Так, существует прямая взаимосвязь между экспрессией miR-328 и генов CACNA1C и CACNB1, кодирующих работу медленных Ca²⁺ каналов при ФП. Следовательно, нормализация экспрессии miR-328 может привести к восстановлению синусового ритма.

Интересны результаты, полученные при исследовании взаимосвязи микро-РНК и калиевых каналов, в том числе miR-1 и Kir2.1 субъединицы по отношению к I (K1), у пациентов с ФП. Предполагается, что роль miR-21 состоит во влиянии этого эпигенетического фактора на формирование интерстициального фиброза с последующим развитием ФП. Изучение влияния различных miR на развитие ФП — один из наиболее перспективных методов прогнозирования развития заболевания, а методы РНК-интерференции, возможно, сыграют важную роль в лечении данной патологии.

Литература

1. Целуйко В. Й., Дмитриев С. Ю. Роль интерстициального фиброза как предиктора возникновения ФП / В. Й. Целуйко, С. Ю. Дмитриев // Медицина неотложных состояний. — 2007. — № 3 (10). — С.124–126.
2. Changes in microRNA-1 expression and IK1 up-regulation in human atrial fibrillation / Girmatsion Z., Biliczki P., Bonauer A. [et al.] // Heart Rhythm. — 2009. — Vol. 6 (12). — P. 1802–09.
3. MicroRNA-328 contributes to adverse electrical remodeling in atrial fibrillation / Lu Y., Zhang Y., Wang N. [e al.] // Circulation. — 2010. — Vol. 122 (23). — P. 2378.
4. miRWalk — Database: Prediction of possible miRNA binding sites by “walking” the genes of three genomes / Harsh Dweep, Carsten Sticht, Priyanka Pandey [et al.] // Journal of Biomedical Informatics. — 2011. — Vol. 44. — P. 839–847.

5. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study / Go A. S., Hylek E. M., Phillips K. A. [ets.] // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 2370–2375.
6. Role of miR-21 in the pathogenesis of atrial fibrosis / Adam O., Luchfelm B., Thum T. [etal.] / Basic Res Cardiol. – 2012. – Vol. 107 (5). – P. 278–290.

Епігенетичні предиктори виникнення фібриляції передсердь

Узун К.С., Узун Д.Ю., Гнилорібов А.М.

У роботі проведено аналіз даних сучасної літератури про епігенетичні предиктори виникнення фібриляції передсердь – так званих малих РНК (miR). Наведено відомості про експресію miR, що контролюють роботу генів іонних каналів, які відіграють важливу роль у виникненні фібриляції передсердь. Для визначення можливих (прогнозованих) і підтверджених (доведених) РНК-зв'язків нами використана база даних miRWalk.

Ключові слова: *фібриляція передсердь, miR, гени-мішені, іонні канали, база даних miRWalk.*

Epigenetics Predictors of Atrial Fibrillation

Uzun E.S., Uzun D.Yu., Gniloribov A.M.

The analysis of contemporary literature about epigenetic predictors of atrial fibrillation – the so-called small RNAs (miR). Provides information about the expression of miR, controlling the activity of genes of ion channels, which play an important role in atrial fibrillation. To determine the possible (predicted) and confirmed (validated) RNA-bonds, we used the database miRWalk.

Key words: *Atrial fibrillation, miR, target genes, ion channels, database miRWalk.*