

ОЦЕНКА ОДИНОЧНЫХ НУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА, АССОЦИИРОВАННЫХ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Е.И. Дерюшева*, Е.А. Литус

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр
«Пушкинский научный центр биологических исследований РАН»
142290, Российская Федерация, Московская обл., Пушкино, просп. Науки, 3

Человеческий сывороточный альбумин (ЧСА) является природным буфером амилоидного β -пептида (А β), ключевого фактора развития болезни Альцгеймера (БА). Увеличение сродства ЧСА к А β может достигаться путём насыщения ЧСА низкомолекулярными лигандами, такими как серотонин, отдельные жирные кислоты. Анализ геномных данных экзомов (WES), ассоциированных с БА (база данных ADSP), выявил наличие однонуклеотидного полиморфизма гена ЧСА в центрах связывания ибупрофена, арахидоновой и олеиновой кислот. Исследование свойств найденных генетических вариантов ЧСА позволит определить варианты, восприимчивые к модулирующему воздействию лигандов ЧСА, повышающих его сродство к А β .

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм, человеческий сывороточный альбумин, болезнь Альцгеймера

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование работы: исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 20-74-10072.

Для цитирования: Дерюшева Е.И., Литус Е.А. Оценка одиночных нуклеотидных полиморфизмов человеческого сывороточного альбумина, ассоциированных с болезнью Альцгеймера. *Биомедицина*. 2022;18(3):14–17. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-14-17>

Поступила 08.04.2022

Принята после доработки 18.04.2022

Опубликована 10.09.2022

EVALUATION OF SINGLE-NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS IN HUMAN SERUM ALBUMIN ASSOCIATED WITH ALZHEIMER'S DISEASE

Evgeniya I. Deryusheva*, Ekaterina A. Litus

Federal Research Center
“Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences”
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Nauki Ave., 3

Human serum albumin (HSA) is a natural buffer for amyloid β peptide (A β), which is a key factor in the development of Alzheimer's disease (AD). An increase in HSA affinity to A β can be achieved via HSA saturation with low-molecular-weight ligands, such as serotonin or specific fatty acids. The conducted analysis of the genomic data of exomes (WES) associated with AD (ADSP database) revealed the presence of a single-nucleotide polymorphism of the HSA gene at the binding sites of ibuprofen, arachidonic and oleic acids. Research into the properties of the revealed genetic variants of HSA should be carried out to determine those variants that are susceptible to the modulatory action of HSA ligands, thus increasing its affinity to A β .

Keywords: single nucleotide polymorphism, human serum albumin, Alzheimer's disease

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: research was funded by a grant from the Russian Science Foundation, No. 20-74-10072.

For citation: Deryusheva E.I., Litus E.A. Evaluation of Single-Nucleotide Polymorphisms in Human Serum Albumin Associated with Alzheimer's Disease. *Journal Biomed.* 2022;18(3):14–17. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-14-17>

Submitted 08.04.2022

Revised 18.04.2022

Published 10.09.2022

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенной причиной деменции и относится к категории социально значимых заболеваний (постановление Правительства РФ № 715 от 01.12.2004). Общеизвестна ключевая роль амилоидного бета-пептида (Аβ) в развитии БА. Повышение продукции Аβ и снижение скорости его выведения приводят к его накоплению в тканях головного мозга и образованию амилоидных бляшек. Одним из перспективных подходов к терапии БА является содействие выведению Аβ из центральной нервной системы путём воздействия на человеческий сывороточный альбумин (ЧСА), который рассматривается в качестве «депо» Аβ. Данный подход может быть реализован за счёт увеличения сродства ЧСА к Аβ путём воздействия лигандов ЧСА, таких как отдельные жирные кислоты и серотонин [10, 11]. В то же время остаётся невыясненным вклад генетических вариантов ЧСА в транспорт и депонирование Аβ в физиологических и патологических условиях.

Однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism, SNP) представляет собой замену одного нуклеотидного основания на другое, что может привести к миссенс- или нонсенс-мутации. Ведутся активные исследования, посвящённые выявлению связей SNP с различными заболеваниями, в т. ч. с БА [8, 14]. Так, SNP rs75152012 (dbSNP <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) в гене *ALB* ЧСА (chr4:74262831-

74287129) ассоциирован с анальбуминемией [2, 13].

Для оценки генетических вариантов *ALB*, ассоциированных с БА, нами был проведён анализ геномных данных проекта ADSP (Alzheimer's Disease Sequencing Project, <https://www.niagads.org/adsp/content/home>). Исследуемый набор данных основан на полноэкзомном секвенировании (WES) 10913 несвязанных индивидуумов с БА. Было выявлено 92 случая SNP гена *ALB*, из которых 63 записи аннотированы в базе данных dbSNP. Оценка влияния неаннотированных 29 случаев SNP с использованием онлайн-сервиса PredictSNP (<https://loschmidt.chemi.muni.cz/predictsnp/>) показала, что 18 SNP приводят к миссенс-мутациям, а 5 SNP — к синонимичным заменам (остальные случаи соответствуют заменам в интронных участках).

Такие лиганды ЧСА, как серотонин, олеиновая и арахидоновая кислоты [10, 11], ибупрофен (данные не опубликованы), модулируют его взаимодействие с Аβ. Анализ сайтов связывания перечисленных лигандов ЧСА выявил пересечение SNP гена *ALB* с центрами связывания ибупрофена, олеиновой и арахидоновой кислот. Так, для остатка ЧСА V506, расположенного в центре связывания ибупрофена, найден SNP rs571711778 (4:74283893:T:C; V>A). Остаткам V70, R210, R233 центров связывания арахидоновой кислоты соответствуют аннотированные в dbSNP SNP rs368276725 (4:74272416:G:A; V>I),

rs58624704 (4:74276042:G:A; R>Q) и rs756853717 (4:74276111:G:C; R>T). В центрах связывания ЧСА с олеиновой кислотой остатки V70, R210, R242 и V600 соответствуют аннотированным SNP rs368276725 (4:74272416:G:A; V>I), rs58624704 (4:74276042:G:A; R>Q), rs75002628 (4:74277724:G:A; R>H) и rs201202407 (4:74285983:G:C; V>L). Кроме того, для остатка V47, расположенного в центре связывания олеиновой кислоты, выявлен неаннотированный SNP 4:74272348:T:C, V>A.

Воздействие ибупрофена, олеиновой и арахидоновой кислот на взаимодействие ЧСА-Аβ и потенциальная роль в этом различных генетических вариантов ЧСА имеют как фундаментальную, так и практическую значимость. Накопленные клинические и эпидемиологические данные, а также данные, полученные на животных моделях, указывают на связь этих лигандов с развитием БА. Эпидемиологические исследования показывают, что длительный приём ибупрофена снижает риск развития

БА [9, 15], что согласуется с данными, полученными на животных моделях, по снижению количества отложений Аβ в центральной нервной системе под влиянием приёма ибупрофена [3, 6, 12]. Согласно результатам клинических исследований, у пациентов с диагнозом БА уровень линолевой кислоты снижен в 6 раз по сравнению с контрольной группой [5]. В то же время диета, содержащая линолевую кислоту, предотвращает накопление Аβ в головном мозге мышей [4]. Аналогичные исследования на животных показали облегчение симптомов БА на фоне диеты с арахидоновой кислотой, однако накопленные данные неоднозначны и требуют дополнительных исследований [1, 7].

Изучение воздействия обнаруженных нами SNP в гене *ALB* на эффекты лигандов ЧСА, влияющих на его взаимодействие с Аβ, позволит выявить генетические варианты ЧСА, наиболее подверженные этому типу регуляции, что позволит разработать новые персонализированные подходы к профилактике и терапии БА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Amtul Z., Uhrig M., Wang L., Rozmahel R.F., Beyreuther K. Detrimental effects of arachidonic acid and its metabolites in cellular and mouse models of Alzheimer's disease: Structural insight. *Neurobiol. Aging*. 2012;33(4):831.e821–831.e831. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.07.014.
2. Becker-Cohen R., Belostotsky R., Ben-Shalom E., Feinstein S., Rinat C., Frishberg Y. Congenital albuminemia with acute glomerulonephritis: A diagnostic challenge. *Pediatr. Nephrol.* 2009;24(2):403–406. DOI: 10.1007/s00467-008-0993-9.
3. Choi J.K., Jenkins B.G., Carreras I., Kaymakcalan S., Cormier K., Kowall N.W., Dedeoglu A. Anti-inflammatory treatment in AD mice protects against neuronal pathology. *Exp. Neurol.* 2010;223(2):377–384. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.07.032.
4. Cole G.M., Ma Q.L., Teter B., Jones M., Frautschy S.A. Dietary linoleic acid differentially influences brain fads activities increasing an N-6 metabolite that inhibits inflammation and promotes amyloid-β clearance. *Alzheimers Dement.* 2017;13(7):982. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.06.1335.
5. Cunnane S.C., Schneider J.A., Tangney C., Tremblay-Mercier J., Fortier M., Bennett D.A., Morris M.C. Plasma and brain fatty acid profiles in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2012;29(3):691–697. DOI: 10.3233/JAD-2012-110629.
6. Heneka M.T., Sastre M., Dumitrescu-Ozimek L., Hanke A., Dewachter I., Kuiperi C., O'Banion K., Klockgether T., Van Leuven F., Landreth G.E. Acute treatment with the PPARγ agonist pioglitazone and ibuprofen reduces glial inflammation and Aβ1-42 levels in APPV717I transgenic mice. *Brain*. 2005;128(Pt 6):1442–1453. DOI: 10.1093/brain/awh452.
7. Hosono T., Mouri A., Nishitsuji K., Jung C.G., Kontani M., Tokuda H., Kawashima H., Shibata H., Suzuki T., Nabehisa T., Michikawa M. Arachidonic or docosahexaenoic acid diet prevents memory impairment in Tg2576 mice. *J. Alzheimers Dis.* 2015;48(1):149–162. DOI: 10.3233/jad-150341.
8. Huang Y.C., Lin Y.J., Chang J.S., Chen S.Y., Wan L., Sheu J.J., Lai C.H., Lin C.W., Liu S.P., Chen C.P., Tsai F.J. Single nucleotide polymorphism rs2229634

- in the ITPR3 gene is associated with the risk of developing coronary artery aneurysm in children with Kawasaki disease. *Int. J. Immunogenet.* 2010;37(6): 439–443. DOI: 10.1111/j.1744-313X.2010.00943.x.
9. in t' Veld B.A., Ruitenbergh A., Hofman A., Launer L.J., van Duijn C.M., Stijnen T., Breteler M.M., Stricker B.H. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *New Eng. J. Med.* 2001;345(21):1515–1521. DOI: 10.1056/NEJMoa010178.
10. Litus E.A., Kazakov A.S., Deryusheva E.I., Nemashkalova E.L., Shevelyova M.P., Nazipova A.A., Permyakova M.E., Raznikova E.V., Uversky V.N., Permyakov S.E. Serotonin promotes serum albumin interaction with the monomeric amyloid β peptide. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(11):5896. DOI: 10.3390/ijms22115896.
11. Litus E.A., Kazakov A.S., Sokolov A.S., Nemashkalova E.L., Galushko E.I., Dzhus U.F., Marchenkov V.V., Galzitskaya O.V., Permyakov E.A., Permyakov S.E. The binding of monomeric amyloid β peptide to serum albumin is affected by major plasma unsaturated fatty acids. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019;510(2):248–253. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.01.081.
12. McKee A.C., Carreras I., Hossain L., Ryu H., Klein W.L., Oddo S., LaFerla F.M., Jenkins B.G., Kowall N.W., Dedeoglu A. Ibuprofen reduces Abeta, hyperphosphorylated tau and memory deficits in Alzheimer mice. *Brain Res.* 2008;1207:225–236. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.01.095.
13. Neuhaus T.J., Stallmach T., Genewein A. A boy with congenital analbuminemia and steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome: An experiment of nature. *Eur. J. Pediatrics.* 2008;167(9):1073–1077. DOI: 10.1007/s00431-007-0620-y.
14. Vacher M., Porter T., Villemagne V.L., Milicic L., Peretti M., Fowler C., Martins R., Rainey-Smith S., Ames D., Masters C.L., Rowe C.C., Doecke J.D., Laws S.M. Validation of a priori candidate Alzheimer's disease SNPs with brain amyloid-beta deposition. *Sci. Rep.* 2019;9(1):17069. DOI: 10.1038/s41598-019-53604-5.
15. Vlad S.C., Miller D.R., Kowall N.W., Felson D.T. Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. *Neurology.* 2008;70(19):1672–1677. DOI: 10.1212/01.wnl.0000311269.57716.63.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дерюшева Евгения Игоревна*, к.ф.-м.н., ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Пушинский научный центр биологических исследований РАН»;
e-mail: evgenia.deryusheva@gmail.com

Литус Екатерина Андреевна, к.м.н., ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Пушинский научный центр биологических исследований РАН»;
e-mail: calitus@gmail.com

Evgeniya I. Deryusheva*, Cand. Sci. (Phis.-Math.), Federal Research Center “Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences”;
e-mail: evgenia.deryusheva@gmail.com

Ekaterina A. Litus, Cand. Sci. (Med.), Federal Research Center “Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences”;
e-mail: calitus@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author