

НОСИТЕЛЬСТВО МУТАЦИИ c.745C>G В ГЕНЕ ЛАМИНА А/С (LMNA) ПРИ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Д.П. Ермакович¹, Л.Н. Сивицкая¹, Т.Г. Вайханская²

¹ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», Минск, Беларусь,

²РНПЦ «Кардиология», Минск, Беларусь

danatyermakovich@gmail.com; tat_vaikh@mail.ru

Белки ламины играют важную роль в поддержании формы ядра, регуляции экспрессии генов и клеточного цикла [1]. Мутации в гене ламинов А-типа (LMNA) приводят к развитию дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). Данное заболевание характеризуется расширением полости левого желудочка и снижением его сократительной функции.

В работе представлен случай ДКМП, ассоциированный с мутацией в гене LMNA. Поиск патогенных вариантов в этом гене был проведен методом NGS с использованием набора Nextera XT (Illumina Inc., USA) у пациента с дилатационной кардиомиопатией, проходившего лечение в РНПЦ «Кардиология». Биоинформатическая обработка данных NGS была выполнена с помощью программ Trimmomatic-0.36, Bowtie2, Samtools.

Клинический случай: пациентка Р. с раннего детства страдала миодистрофией. Первые симптомы ДКМП манифестировали в возрасте 24 лет. При обследовании была диагностирована вторичная кардиомиопатия на фоне идиопатической наследственной полинейропатии. Семейная история – отец умер от ДКМП в возрасте 24 лет – говорит о наследственной форме заболевания.

У пациентки Р. была выявлена гетерозиготная мутация c.745C>G (NM_170707.3) в гене LMNA. Она приводит к замене аминокислотного остатка аргинина на остаток глицина в положении 249 α -спирального стержневого домена ламина А/С – p.Arg249Gly.

Мы предполагаем, что замена c.745C>G потенциально патогенная и является наследственным фактором развития ДКМП в семье пробанда. Ее частота встречаемости в популяциях человека низка - MAF<0,05 %. Согласно базам данных открытого доступа, она находится в «горячей точке» LMNA. Описано более 30 клинических случаев, ассоциированных с заменами в кодоне 249 ламина А/С. В базе данных dbSNP [2] в данном

локусе (rs121912496) зарегистрирована патогенная мутация с.745C>T (p.Arg249Trp) с установленной ролью в развитии ДКМП и миодистрофии.

Выявленная нами замена с.745C>G (p.Arg249Gly), согласно dbSNP, имеет «неопределенное значение». Для оценки ее патогенности был проведен анализ *in silico*. Так, предиктор Jpred4 [3] предсказал нарушение образования вторичной и третичной структуры при мутации с.745C>G на участке белка протяженностью 20-35 аминокислот. Вероятно, это связано с критической ролью позиции 249 в фолдинге белка. В дополнение к этому, глицин характеризуется низким потенциалом образования α -спирали в отличие от аргинина, что может оказаться критичным при формировании α -спирального стержневого домена ламина А/С. Предиктор Condel [4] также присвоил замене с.745C>G высокий бал патогенности.

Современные молекулярно-генетические методы позволяют определять причину заболевания, что дает возможность прогнозировать течение болезни и оценить вероятность развития заболевания у ближайших родственников.

1. Burke, B. Life at the edge: the nuclear envelope and human disease / B. Burke, C. Stewart // *Nature reviews molecular cell biology*. – 2002. – Vol. 3. – P. 575–585.

2. Интернет-адрес: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>.

3. Интернет-адрес: <http://www.compbio.dundee.ac.uk/jpred>.

4. Интернет-адрес: <http://bbglab.irbbarcelona.org/fannssdb>.

MUTATION p.745C> G IN LAMIN A/C GENE (LMNA) AT DILATION CARDIOMYOPATHY. CLINICAL CASE □

D.P. □ Yermakovich¹, L.N. □ Sivitskaya¹, T.G. Vaikhanskaya²

¹*Institute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Belarus*

²*Republican Scientific-Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus
danatyermakovich@gmail.com; tat_vaikh@mail.ru*

The mutation c.745C> T (NM_170707.3) in the LMNA gene in a patient with DCM can be considered potentially pathogenic due to a low frequency in human populations – MAF <0.05 %, an aggravated family history, replacement localization at the "hot spot" of LMNA gene. The pathogenic role of the revealed by us mutation is predicted *in silico*. □

The addition of discovered by us replacement in the database will simplify the verification of the association of the mutation with DCM in the □ molecular genetic □ analysis. □

This clinical case clearly demonstrates the need for the timely establishment of a correct diagnosis and its verification. The use of modern molecular-genetic methods for this will allow confirming the origin of the disease.

ЭМБРИОНАЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА НА СТАДИИ БЛАСТОЦИСТЫ

Я.В. Зверко

*Гродненский Государственный Университет имени Янки Купалы,
Гродно, Беларусь
janika.z.by@gmail.com*

При работе с крупным рогатым скотом (КРС) определение пола эмбриона животного может быть полезным в целях планирования и увеличения количества скота с предпочтительным полом (молочная продукция – корова, мясная продукция – бык). На сегодняшний день ПЦР является основным методом селекции эмбрионов крупного рогатого скота по полу во многих странах, однако в Республике Беларусь данные методы селекции только начинают внедряться. При использовании ПЦР-анализа цельных эмбрионов и полуэмбрионов эффективность и точность определения пола достигает 100 %.

Исследования по разработке методики определения пола крупного рогатого скота проводились на базе УО «Гродненский государственный аграрный университет», в отраслевой научно-исследовательской лаборатории «ДНК-технологий». Объектами исследования являлись эмбрионы крупного рогатого скота. Геномную ДНК экстрагировали из образцов с использованием перхлоратного метода. Для определения пола предимплантационных эмбрионов КРС на стадии ранней бластоцисты использовали 3–4 бластомера, полученные путем бисекции эмбрионов под стереоскопическим микроскопом.

Для успешного проведения реакции были подобраны праймеры, оптимальный состав реакционной смеси, а также температурные и временные режимы ПЦР. ДНК подвергали электрофорезу для того, чтобы оценить размер продукта амплификации.

В настоящем исследовании использовались праймеры, синтезированные для выявления X- и Y-хромосом специфичных с геном