

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК: 575:577.152.34



Генетические детерминанты ангиотензинпревращающего фермента: функциональность локусов как основа ассоциативных связей

Л. А. Камышникова, О. А. Ефремова, Ю. А. Гордиенко, Н. А. Рудых, А. В. Елыкова, А. В. Осипов, М. И. Чурносков
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Белгород, Россия

Контактная информация:

Камышникова Людмила Александровна,
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
ул. Победы, д. 85, Белгород, Россия, 308015.
Тел.: +7 4722 30-12-11
E-mail: kamyshnikova@bsuedu.ru

Статья поступила в редакцию 04.04.25 и принята к печати 01.09.25.

Резюме

Актуальность. Одним из важнейших регуляторов артериального давления является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). Высокий уровень АПФ обуславливает повышенный риск развития артериальной гипертензии (АГ) и других заболеваний. Получены GWAS-данные о генетических детерминантах АПФ, однако лишь часть из них находится в гене (рядом с геном) *ACE*, а значительная часть расположена в других регионах генома. Понимание механизмов, лежащих в основе связи GWAS-значимых полиморфизмов с уровнем/активностью АПФ, позволит значительно расширить использование этих локусов в научных исследованиях при изучении генетических детерминант патологических состояний, связанных с повышенным уровнем артериального давления (АД), и создаст предпосылки для их внедрения в практическую медицину как генетических маркеров риска развития АГ и других заболеваний. **Цель исследования** — изучить функциональные эффекты однонуклеотидных полиморфных локусов (от англ. single nucleotide polymorphism, SNP), ассоциированных с уровнем/активностью АПФ по GWAS-данным. **Материалы и методы.** Мы оценили функциональные эффекты GWAS-значимых полиморфизмов, ассоциированных с уровнем/активностью АПФ, на основе анализа их эпигенетических влияний (база данных HaploReg v.4.2), связи с экспрессией (eQTL), альтернативным сплайсингом генов (sQTL) (использовалась база GTEx Portal V10), альтернативным полиаденилированием мРНК (aQTL) (использовалась база 3'aQTL-атлас), биологических путей и белковых взаимодействий (STRING, V12.0). **Результаты.** Среди 14 GWAS-значимых для уровня/активности АПФ полиморфных локусов, часть SNP ($n = 8$, rs116112765, rs4968782, rs3730025, rs4308, rs4343, rs4353, rs4362, rs4363) локализуется в регионе гена *ACE*, они функционально связаны с 16 генами (*ACE*, *TANC2*, *FSTSJ3*, *PSMC5*, *KCNH6*, *DCAF7*, *CSH2*, *ACE3P*, *TCAM1P*, *SMARCD2*, *CYB561*, *PPIAP55*, *STRADA*, *EEF1DP7*, *TEX2*, *LIMD2*) и могут оказывать на ген *ACE* непосредственное эпигенетическое, eQTL, sQTL, aQTL влияние. Другая часть GWAS-значимых для уровня/активности АПФ SNP ($n = 6$, rs7626301, rs8176746, rs507666, rs115478735, rs495828, rs11603123) расположена вне региона гена *ACE* и проявляет свои функциональные эффекты по отношению к другим 16 генам (*HRG-ASI*, *HRG*,

LCN1P1, Y_RNA, ABO, ST3GAL4, KIRREL3, OBP2B, SURF6, SURF1, REXO4, DBH-AS1, MED22, DBH, MYMK, SLC2A6). Влияние этих локусов на уровень/активность АПФ, по-видимому, может реализовываться через белковые продукты, кодируемые этими генами, которые участвуют в таких значимых для уровня/активности АПФ биологических путях, как образование АПФ в эндотелиальных клетках легких и клетках крови (через активирующее действие гормонов щитовидной железы и кальция); образование эндотелиальных клеток, в которых синтезируется АПФ, в процессе ангиогенеза и регенерации эндотелия; поддержание жизнеспособности клеток — продуцентов АПФ за счет регуляции их митотического цикла; обеспечение стабильности АПФ посредством сиалирования циркулирующего АПФ в плазме; деактивация АПФ за счет регуляции уровня альбумина, который инактивирует АПФ. **Заключение.** Предполагаемой медико-биологической основой, определяющей ассоциации GWAS-значимых для уровня/активности АПФ полиморфных локусов, может являться как их непосредственное эпигенетическое, eQTL, sQTL, aQTL влияние на данный ген (для SNP, расположенных в регионе гена *ACE*), так и биологические пути, в которые вовлечены белковые продукты, функционально связанные с этими локусами (для SNP, расположенных вне региона гена *ACE*).

Ключевые слова: ангиотензинпревращающий фермент, GWAS-данные, полиморфизмы гена *ACE*, экспрессия гена *ACE*, сплайсинг генов, полиаденилирование мРНК

Для цитирования: Камышникова Л. А., Ефремова О. А., Гордиенко Ю. А., Рудых Н. А., Елыкова А. В., Осипов А. В., Чурносков М. И. Генетические детерминанты ангиотензинпревращающего фермента: функциональность локусов как основа ассоциативных связей. *Артериальная гипертензия*. 2026;32(1):26–44. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2026-2504>. EDN: DGZVBB

Genetic determinants of angiotensin-converting enzyme: functionality of loci as a basis for associative links

L. A. Kamyshnikova, O. A. Efremova, Yu. A. Gordienko, N. A. Rudyh, A. V. Elykova, A. V. Osipov, M. I. Churnosov
Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Corresponding author:

Lyudmila A. Kamyshnikova,
Belgorod National Research University,
85 Pobedy str., Belgorod, 308015 Russia.
Phone: +7 4722 30-12-11
E-mail: kamyshnikova@bsuedu.ru

Submitted 4 April 2025;
Accepted 1 September 2025.

Abstract

Background. One of the most important regulators of blood pressure is angiotensin-converting enzyme (ACE). High levels of ACE cause an increased risk of arterial hypertension (HTN) and other diseases. GWAS data on genetic determinants of ACE were obtained, but only some of them are located in the gene (near the gene) *ACE*, and a significant part is located in other regions of the genome. Understanding the mechanisms underlying the association of GWAS-significant polymorphisms with the level/activity of ACE will significantly expand the use of these loci, both in scientific research in the study of genetic determinants of pathological conditions associated with elevated blood pressure, and will create the prerequisites for their introduction into practical medicine as genetic markers of the risk of HTN and other diseases. **Objective.** To study the functional effects of single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with the level/activity of ACE according to GWAS data. **Design and methods.** We assessed the functional effects of GWAS-significant polymorphisms associated with ACE level/activity based on the analysis of their epigenetic effects (HaploReg v.4.2 database), association with

expression (eQTL), alternative gene splicing (sQTL) (GTEx Portal database, — V10 was used), alternative mRNA polyadenylation (aQTL) (3'aQTL-atlas database was used), biological pathways and protein interactions (STRING, V12.0). **Results.** Among 14 GWAS-significant for ACE level/activity polymorphic loci, some SNPs ($n = 8$, rs116112765, rs4968782, rs3730025, rs4308, rs4343, rs4353, rs4362, rs4363) are localized in the *ACE* gene region, they are functionally associated with 16 genes (*ACE*, *TANC2*, *FTSJ3*, *PSMC5*, *KCNH6*, *DCAF7*, *CSH2*, *ACE3P*, *TCAMIP*, *SMARCD2*, *CYB56I*, *PPIAP55*, *STRADA*, *EEF1DP7*, *TEX2*, *LIMD2*) and can have direct epigenetic, eQTL, sQTL, aQTL influence on the *ACE* gene. Another part of GWAS-significant for ACE level/activity SNPs ($n = 6$, rs7626301, rs8176746, rs507666, rs115478735, rs495828, rs11603123) is located outside the *ACE* gene region and exhibits its functional effects in relation to other 16 genes (*HRG-AS1*, *HRG*, *LCNIP1*, *Y_RNA*, *ABO*, *ST3GAL4*, *KIRREL3*, *OBP2B*, *SURF6*, *SURF1*, *REXO4*, *DBH-AS1*, *MED22*, *DBH*, *MYMK*, *SLC2A6*). Apparently, these loci modulate the level/activity of ACE through protein products encoded by these genes, which participate in biological pathways significant for the level/activity of ACE as following: the formation of ACE in endothelial cells of the lungs and blood cells (through the activating effect of thyroid hormones and calcium); the formation of endothelial cells in which ACE is synthesized, in the process of angiogenesis and endothelial regeneration; maintaining the viability of ACE-producing cells, due to the regulation of their mitotic cycle; ensuring the stability of ACE, through sialylation of circulating ACE in plasma; deactivation of ACE, due to the regulation of the level of albumin, which inactivates ACE. **Conclusion.** The putative medical and biological basis determining the associations of GWAS-significant polymorphic loci for the level/activity of ACE may be both their direct epigenetic, eQTL, sQTL, aQTL influence on this gene (for SNPs located in the *ACE* gene region), and biological pathways involving protein products functionally associated with these loci (for SNPs located outside the *ACE* gene region).

Keywords: angiotensin-converting enzyme, GWAS data, *ACE* gene polymorphisms, gene expression, gene splicing, mRNA polyadenylation

For citation: Kamyshnikova LA, Efremova OA, Gordienko YuA, Rudyh NA, Elykova AV, Osipov AV, Churnosov MI. Genetic determinants of angiotensin-converting enzyme: functionality of loci as a basis for associative links. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2026;32(1):26–44. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2026-2504>. EDN: DGZVBB

Введение

Одной из важнейших гуморальных систем, регулирующих артериальное давление, является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [1]. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) является одним из компонентов РААС, который, помимо производства ангиотензина II, может разрушать ряд сосудорасширяющих пептидов, включая ангиотензин (1–7), брадикинин и калликреин, играя центральную роль вазопрессорного фермента [2]. Высокий уровень АПФ обуславливает повышенный риск развития артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП), новой коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19), болезни Альцгеймера [1, 3–6].

Уровень АПФ зависит от целого ряда факторов, в том числе генетических. Так, в близнецовых исследованиях было продемонстрировано, что наследственные факторы определяют до 47% общей фенотипической изменчивости уровня/активности АПФ в сыворотке крови [7]. Имеется ряд полногеномных исследований (GWAS) генетических детерминант АПФ [8, 9]. Однако механизмы, лежащие в основе связи GWAS-значимых полиморфизмов

с уровнем/активностью АПФ, в значительной степени неизвестны. Понимание этих механизмов позволит значительно расширить использование GWAS-значимых для уровня АПФ локусов в научных исследованиях при изучении генетических детерминант патологических состояний, связанных с повышенным уровнем артериального давления (АД) (АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта) и создаст предпосылки для их внедрения в практическую медицину как генетических маркеров риска развития АГ и других гипертензивных состояний.

Цель исследования — изучить функциональные эффекты полиморфных локусов, ассоциированных с уровнем/активностью АПФ по GWAS данным.

Материалы и методы

На основе анализа данных, представленных в каталоге GWAS, определен перечень полиморфизмов, ассоциированных с уровнем/активностью АПФ. Результаты детального анализа этих GWAS-значимых генетических детерминант представлены нами ранее [10]. В данной работе мы оценили функциональные эффекты этих GWAS-значимых

полиморфизмов для АПФ. Значимыми считали связи между однонуклеотидными полиморфными локусами (от англ. single nucleotide polymorphism, SNP) и уровнем/активностью АПФ при $p < 5 \times 10^{-8}$. Функциональные эффекты SNP оценивались на основе анализа их эпигенетических влияний, связи с экспрессией и альтернативным сплайсингом генов, альтернативным полиаденилированием мРНК. Эпигенетические эффекты оценивали с помощью базы данных Haplo Reg v.4.2 [11], которая содержит данные проектов Roadmap Epigenomics и ENCODE и позволяет оценить локализацию полиморфизмов в районе энхансеров/промоторов, активных энхансеров/промоторов, открытого хроматина (гиперчувствительность к ДНКазе 1), их связь с факторами транскрипции, регуляторными белками (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>, дата доступа 03.02.2025). Связь полиморфизмов с экспрессией (eQTL) и альтернативным сплайсингом (sQTL) генов изучали с помощью портала Genotype-Tissue Expression (GTEx Portal V10) [12], содержащей экспериментальные данные международного коллектива, полученные на 17382 образцах из 54 тканей органов (<https://gtexportal.org/home/>, дата доступа 12.02.2025). Статистически значимыми считали показатели связи полиморфизмов с eQTL и sQTL при $p_{FDR} \leq 0,05$ (<https://gtexportal.org/home/methods>). Для анализа связи полиморфных локусов с альтернативным полиаденилированием (АПА) мРНК использовали 3'aQTL-атлас, содержащий данные о 1,49 миллионах SNP, связанных с АПА мРНК, полученных на основе 15201 образца РНК-секвенирования из 49 нормальных тканей человека (<https://wlcdb.oit.uci.edu/3aQTLatlas/>, дата доступа 14.02.2025) (использовались биологические материалы 838 человек из GTEx Portal V8; статистически значимыми считали показатели связи полиморфизмов с 3'aQTL при $p_{FDR} \leq 0,05$ [13]). Для изучения биологических путей и белковых взаимодействий, через которые реализуются эффекты генов, с которыми функционально связаны GWAS-значимые генетические детерминанты, использовалась база STRING (V12.0), интегрирующая более 30 различных международных баз по функциональной геномике (статистически значимыми считали показатели связи белков (генов) с определенными биологическими путями при $p_{FDR} \leq 0,05$) (<https://string-db.org/>, дата доступа 14.02.2025) [14].

Результаты и их обсуждение

Метаболизм АПФ

АПФ — это фермент группы дипептидаз, который представляет собой дипептидилкарбоксилидазу цинка. Его основным эффектом является гидролиз декапептида — ангиотензина I (или Ang

1–10) в активный октапептид — ангиотензин II (или Ang 1–8). Гликопротеин АПФ связан с клеточной мембраной сосудистых эндотелиальных клеток легких (наиболее активен), а также проксимальных почечных канальцев, нейроэпителиальных и эпителиальных клеток и клеток иммунной системы (макрофаги, дендритные клетки) [15]. Активность фермента зависит от присутствия хлорид-ионов, при этом он ингибируется такими хелатирующими агентами, как тяжелые металлы, сульфгидрильные соединения и некоторые пептиды [16].

Помимо мембраносвязанных форм АПФ, кровь и другие биологические жидкости содержат различное количество циркулирующего АПФ. Циркулирующий АПФ попадает в кровотоки, в результате отщепления ферментами гидролазами [17], мембраносвязанного АПФ из эндотелия легких [16]. Важно, что АПФ подвергается гликозилированию и сиалированию. Циркулирующий АПФ в плазме крови человека содержит в три раза больше сиаловых кислот, чем мембраносвязанный АПФ легких [18]. Изучение роли гликозилирования показало, что гликаны АПФ не оказывают существенного влияния на структурные и биологические свойства белка, но они могут играть функциональную роль во внутриклеточном нацеливании как циркулирующих, так и мембраносвязанных изоформ АПФ, а также для защиты растворимой циркулирующей формы АПФ плазмы от печеночных лектинов и поддержания ее гидрорастворимости [19]. Степень и структура гликозилирования могут отличаться у белков, синтезируемых в разных тканях. Например, АПФ, продуцируемые легочной тканью, а также измененными макрофагами при болезни Гоше или саркоидными гранулемами при саркоидозе, различаются характером гликозилирования [20].

Также было обнаружено, что другие органы, такие как висцеральная и подкожная жировая ткань, кишечник, поджелудочная железа, щитовидная железа (ЩЖ), почки, сердце, головной мозг, семенники, предстательная железа, имеют уровни экспрессии АПФ, сравнимые с таковыми в легких [21]. Информация об органах и тканях человека, в которых продуцируется АПФ, представлена на рисунке 1. Открытие тканевого АПФ изменило представления о патофизиологии многих заболеваний. В частности, оказалось, что в развитии АГ, диабетической нефропатии, острой и хронической болезни почек большее значение имеет почечный АПФ, чем циркулирующий [21]. Однако в настоящее время на GWAS-значимом уровне исследованы только генетические детерминанты циркулирующего АПФ в крови и спинномозговой жидкости.

Экспрессия АПФ регулируется не только пассивно, количеством эндотелиальных клеток,

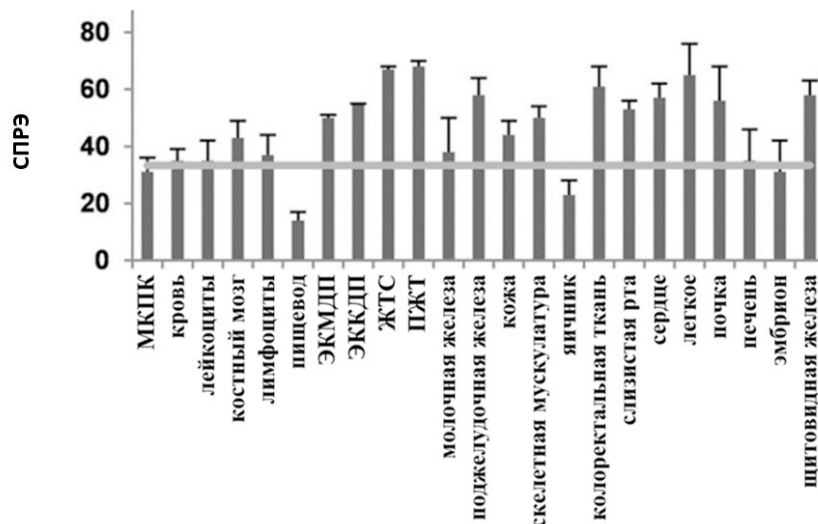


Рисунок 1. Информация об органах и тканях человека, в которых продуцируется ангиотензинпревращающий фермент [21]

Примечание: ЖТС — жировая ткань сальника; МКПК — мононуклеарные клетки периферической крови; ПЖТ — подкожная жировая ткань; СПРЭ — средний процентильный ранг экспрессии (MCR) по всем наборам данных (среднее значение ± стандартная ошибка среднего); ЭКМДП — эпителиальные клетки мелких дыхательных путей; ЭККДП — эпителиальные клетки крупных дыхательных путей.

но и функцией эндотелия. Биохимическая среда регулирует ферментативную активность АПФ путем воздействия на регулирующие белки и на клетки, способные экспрессировать АПФ. Экспрессия АПФ ингибируется оксидом азота (NO) [15]. Сывороточный альбумин почти полностью ингибирует активность циркулирующего АПФ при его физиологических концентрациях [22]. Соответственно, в крови, где высокая концентрация альбумина, активность АПФ будет минимальна, а в тканях, где концентрация альбумина низкая, АПФ активен. Следует отме-

тить, что АПФ, который продуцируется в высокой концентрации в семенниках, по данным литературы, не оказывает сосудистых реакций и не способствует развитию АГ [23].

На экспрессию АПФ сосудистым эндотелием влияет широкий спектр стимулов. Показано, что клетки сосудистого эндотелия увеличивают экспрессию АПФ в ответ на стероиды, гормоны ЩЖ, внутриклеточный кальций, внутриклеточный циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) (табл. 1) [17].

Таблица 1

ОБРАЗОВАНИЕ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И РЕГУЛЯЦИЯ ЕГО СИНТЕЗА И АКТИВНОСТИ

Органы, в которых образуется АПФ	Регуляция синтеза/активности АПФ
<p>Растворимый АПФ: легкие (75 % растворимого АПФ), сердце</p> <p>Тканевой АПФ: висцеральная и подкожная жировая ткань, кишечник, поджелудочная железа, щитовидная железа, почки, сердце [21], клетки крови (макрофаги, лейкоциты, лимфоциты) [15, 21]</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Эндотелиальные клетки легких увеличивают образование АПФ в ответ на стероиды, гормоны щитовидной железы, внутриклеточный кальций, внутриклеточный цАМФ [17] – Активность фермента зависит от присутствия хлорид-ионов, при этом он ингибируется такими хелатирующими агентами, как тяжелые металлы, сульфгидрильные соединения и некоторые пептиды [16] – Образование АПФ ингибируется оксидом азота (NO) [17] – Сиалирование АПФ обеспечивает большую стабильность циркулирующего АПФ в плазме [18], простате [24] – Сывороточный альбумин ингибирует активность циркулирующего АПФ при его физиологических концентрациях [22]. Соответственно, активность АПФ локализована в различных тканях, где концентрация альбумина низкая

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат.

Полиморфные локусы, ассоциированные с уровнем/активностью АПФ по данным GWAS

В каталоге GWAS на настоящий момент времени представлены данные 7 исследований, в результате которых выявлено 14 SNP, ассоциированных с уровнем/активностью АПФ (табл. 2) [8, 9, 25–29]. Они расположены в 4 участках генома: 3q27.3 (rs7626301): 9q34.2 (rs8176746, rs507666, rs115478735, rs495828); 11q24.2 (rs11603123); 17q23.3 (rs116112765, rs4968782, rs3730025, rs4308, rs4343, rs4353, rs4362, rs4363). Большинство GWAS-значимых SNP находятся в 2 регионах генома 9q34.2 (4 SNP) и 17q23.3 (8 SNP). В регионе гена *ACE* находится 8 полиморфизмов, а значительная часть локусов (6 из 14) находится в других регионах и даже в других хромосомах. По данным литературы, лишь один локус (rs4353 гена *ACE*) на GWAS уровне показал значимые ассоциации в двух исследованиях [9, 25].

Следует отметить, что с высоким уровнем/активностью АПФ в организме ассоциированы следующие аллельные варианты: С rs7626301 *HRG-ASI/HRG*, Т rs8176746 *ABO*, G rs507666 *ABO*, А rs115478735 *ABO*, А rs11603123 *ST3GAL4/IRREL3*, С rs116112765 *TANC2*, А rs3730025 *ACE*, G rs4308 *ACE*, G rs4363 *ACE*, Т rs4362 *ACE*, А rs495828

ABO/Y_RNA, G rs4343 *ACE*, G rs4968782 *CYB561/PPIAP55* [8, 9, 25–29]. По полиморфизму rs4353 *ACE* имеются противоречивые данные, поскольку в исследовании М. Pietzner с соавторами (2021) [9] аллель А являлся маркером высокого уровня АПФ, а в работе В. Caron с соавторами (2022) [25] этот же аллель был ассоциирован с низким уровнем АПФ.

Прогнозируемая функциональность локусов, влияющих на активность/уровень АПФ

При оценке функциональных эффектов GWAS значимых для АПФ локусов нами рассматривались их эпигенетические эффекты, связь с экспрессией и альтернативным сплайсингом генов, альтернативным полиаденилированием мРНК. Мы изучали функциональные эффекты в органах и тканях, где, по данным литературы [21], идет образование и выявлена наибольшая концентрация АПФ: легкие, сердце, поджелудочная железа, ЩЖ, почки, головной мозг, кишечник, висцеральная и подкожная жировая ткань.

Анализ эпигенетических эффектов

Рассматриваемые нами 14 локусов могут оказывать эпигенетические эффекты на 10 рядом расположенных генов: *ACE* (6 SNP: rs3730025,

Таблица 2

ПОЛИМОРФНЫЕ ЛОКУСЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С УРОВНЕМ/АКТИВНОСТЬЮ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ПО ДАННЫМ GWAS

Локус	Ген	Полиморфизм (ЕА); хромосома: позиция (GRCh38); локализация; частота ЕА*	Признак	Beta, р-значение
3q27.3	<i>HRG-ASI, HRG</i>	rs7626301 (С); 3:186676096; интрон; 0,472/0,658/0,848	Уровень АПФ	$\beta = 0,22, p = 3 \times 10^{-31}$ [26]
9q34.2	<i>ABO</i>	rs8176746 (Т) 9:133255935; экзон (p.Leu265Met); 0,077/0,159/0,189	Уровень АПФ	$\beta = 0,37, p = 4 \times 10^{-43}$ [9]
		rs507666 (А) 9:133273983; интрон; 0,201/0,107/0,241	Уровень АПФ	$\beta = -0,37, p = 9 \times 10^{-38}$ [26]
		rs115478735(А) 9:133274295; интрон; 0,887/0,993/1,000	Уровень АПФ	$\beta = 0,43, p = 1 \times 10^{-146}$ [5]
	<i>ABO, Y_RNA</i>	rs495828 (А) 9:133279294; 4,2кб 5' гена <i>ABO</i> ; 0,215/0,132/0,161	Активность АПФ	$\beta = 4,9, p = 3 \times 10^{-8}$ [8]
11q24.2	<i>ST3GAL4, KIRREL3</i>	rs11603123 (А) 11:126435600; интрон; 0,031/0,006/0,000	Уровень АПФ	$\beta = 0,33, p = 2 \times 10^{-16}$ [9]

Локус	Ген	Полиморфизм (EA); хромосома: позиция (GRCh38); локализация; частота EA*	Признак	Beta, p-значение
17q23.3	TANC2	rs116112765 (T) 17:63422371; 3'-UTR гена TANC2; 0,016/0,018/0,000	Уровень АПФ	$\beta = -1,09$, $p = 1 \times 10^{-57}$ [26]
	CYB561, PPIAP55, ACE	rs4968782 (G) 17:63471115; 5,9кб 5' гена ACE, 0,479/0,900/0,880	Уровень АПФ в СМЖ	$\beta > 0$, $p = 4 \times 10^{-12}$ [27]
			Уровень АПФ в плазме	$\beta > 0$, $p = 8 \times 10^{-16}$ [27]
	ACE	rs3730025 (A) 17:63480412; экзон (p.Tyr244Ser); 0,986/0,997/0,999	Уровень АПФ	$\beta = 1,42$, $p = 2 \times 10^{-131}$ [9]
		rs4308 (G) 17:63482264; интрон; 0,616/0,906/0,685	Уровень АПФ	$\beta > 0$, $p = 4 \times 10^{-8}$ [28]
		rs4343 (G) 17:63488670; экзон (синонимичный вариант) 0,533/0,248/0,347	Активность АПФ	$\beta = 16,2$, $p = 3 \times 10^{-25}$ [8]
		rs4353 (A) 17:63493061; интрон, 0,544/0,614/0,375	Уровень АПФ	$\beta = 0,7$, $p = 2 \times 10^{-746}$ [9]
				$\beta = -0,23$, $p = 6 \times 10^{-26}$ [25]
		rs4362 (C) 17:63496400; экзон (p.Phe1129Leu); 0,470/0,576/0,593	Уровень АПФ	$\beta = -0,64$, $p = 2 \times 10^{-26}$ [29]
	rs4363 (G) 17:63497131; интрон; 0,529/0,434/0,411	Уровень АПФ	$\beta = 0,59$, $p = 2 \times 10^{-257}$ [26]	

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; EA — эффекторный аллель; * — частота EA среди европейцев/африканцев/азиатов (данные <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).

rs4308, rs4343, rs4353, rs4362, rs4363), *ABO* (4 SNP: rs8176746, rs507666, rs115478735, rs495828), *Y_RNA* (rs495828), *HRG-AS1 / HRG* (rs7626301), *ST3GAL4/IRREL3* (rs11603123), *TANC2* (rs116112765), *CYB561/PPIAP55* (rs4968782).

Все 14 изучаемых локусов являются функционально активными и проявляют различные эпигенетические эффекты (табл. 2). При этом 85,7% (12/14) локусов находятся в регионе энхансеров; 85,7% (12/14) — активных энхансеров; 35,7% (5/14) — промоторов; 42,9% (6/14) — активных промоторов; 7,1% (1/14) — открытого хроматина; 14,3% (2/14) — сайтов связывания с регуляторными белками; 78,6% (11/14) — участках взаимодействий с транскрипционными факторами.

В результате детального анализа эпигенетических эффектов рассматриваемых локусов в органах и тканях, где синтезируется АПФ (легкие, сердце, поджелудочная железа, головной мозг, кишечник, висцеральная и подкожная жировая ткань (почки и щитовидная железа не представлены в Naplogreg)), было выявлено следующее.

Во-первых, в легких, органе, в котором преимущественно синтезируется циркулирующий АПФ, 11 SNP проявляют выраженную функциональную активность по отношению к 5 генам (*ABO*, *ST3GAL4/KIRREL3*, *TANC2*, *ACE*; локализуются в области энхансеров/промоторов, активных энхансеров/промоторов). В сердце 8 SNP являются функционально активными по отношению к 4 генам (*ABO*, *ST3GAL4/KIRREL3*, *ACE*; 7 локусов находятся в регионе энхансеров, 8 — активных энхансеров, 2 — промоторов). В поджелудочной железе 6 SNP являются функционально активными по отношению к 2 генам (*ABO*, *ACE*; 6 локусов находятся в регионе энхансеров, 2 — в регионе промоторов). В кишечнике 10 SNP являются функционально активными по отношению к 6 генам (*ABO*, *Y_RNA*, *ST3GAL4/KIRREL3*, *TANC2*, *ACE*; 9 локусов находятся в регионе энхансеров, 4 — в области активных энхансеров, 5 — в области промоторов, 6 — в области активных промоторов). В жировой ткани 4 SNP являются функционально активными по отношению к 4 генам (*ABO*, *ST3GAL4/KIRREL3*, *ACE*; 4 локуса находятся в регионе энхан-

серов, 2 — в области активных энхансеров, 2 — в области промоторов, 2 — в области активных промоторов) (табл. 3).

Во-вторых, наибольшую функциональную активность проявляют 2 SNP (rs507666 и rs115478735; локализируются в области энхансеров/промоторов, активных энхансеров/промоторов) во всех тканях, где синтезируется АПФ (легкие, сердце, поджелу-

дочная железа, кишечник, жировая ткань) (табл. 3).

В-третьих, 11 из 14 SNP, отвечающих за активность/уровень АПФ, влияют на аффинность ДНК к 33 факторам транскрипции (ФТ) (LXR, Maf, RXRA, T3P, p300, EWSR1-FLI1, EBF, Rad21, Tel2, Gfi1, Irf, Foxa, Foxc1, Nkx6, PLZF, Pou3f4, RORalpha1, ZID, CTCF, Nanog, Zbtb3, Ehf, Elf3, Ets, TR4, GR, TATA, YY1, Mrg, Tgif1, RBP-Jkappa,

Таблица 3

ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ, ОТВЕЧАЮЩИХ ЗА АКТИВНОСТЬ/УРОВЕНЬ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (ДАННЫЕ IN SILICO HARPOREG)

Локус	Ген	SNP (Ref>Alt) Хромосома: локализация	Легкие	Сердце	Поджелу- дочная железа	Кишечник	Жировая ткань	Факторы транскрипции	Регуля- торные белки	
3q27.3	HRG-AS1/ HRG	rs7626301 (T>C) 3:186676096						LXR (+), Maf (+), RXRA (+), T3P (+), p300 (+)		
9q34.2	ABO	rs8176746 (G>T) 9:133255935	Enh	Enh, EnhA	Enh	Enh, Pro, EnhA, ProA		EBF (+), Rad21 (+), Tel2 (+)		
		rs507666 (G>A) 9:133273983	Enh, EnhA	Enh, Pro, EnhA	Enh, Pro, DNase	Enh, Pro, EnhA, ProA, DNase	Enh, Pro, EnhA			
		rs115478735 (A>T) 9:133274295	Enh, Pro, EnhA	Enh, Pro, EnhA	Enh, Pro	Enh, Pro, EnhA, ProA	Enh, Pro, EnhA, ProA	Gfi1 (+), Irf (-)		
	ABO / Y_RNA	rs495828 (G>T) 9:133279294				Enh, Pro, EnhA, ProA		Foxa (-), Foxc1 (+), Nkx6 (-), PLZF (+), Pou3f4 (-), RORalpha1(-)		
11q24.2	ST3GAL4/ KIRREL3	rs11603123 (G>A) 11:126435600	Enh, EnhA	Enh, EnhA		Enh	Enh	EWSR1-FLI1 (-)		
17q23.3	TANC2	rs116112765 (C>T) 17:63422371	Enh, EnhA			Enh				
	CYB561 / PPIAP55	rs4968782 (C>T) 17:63471115						EBF (-), ZID (+)		
	ACE	rs3730025 (A>G) 17:63480412	Enh, Pro, EnhA			Enh	Enh, Pro, ProA	Enh, ProA		
		rs4308 (A>G) 17:63482264	Enh, EnhA	Enh, EnhA					CTCF (+), Nanog (-), Rad21 (+), Zbtb3 (-)	
		rs4343 (G>A) 17:63488670	Enh, EnhA				ProA		Ehf (+), Elf3(-), Ets (-), TR4(+)	SRF
		rs4353 (A>G)* 17:63493061	Enh, EnhA	EnhA	Enh				GR (+), PLZF (+), TATA (+), YY1 (+)	GR
		rs4362 (T>C) 17:63496400	Enh, EnhA	Enh, EnhA	Enh	Enh			Mrg (+), Tgif1 (+)	
rs4363 (G>A) 17:63497131	Enh, EnhA	Enh, EnhA			Enh		RBP-Jkappa (-), Sin3Ak-20 (+)			

Примечание: Enh — энхансер; EnhA — активный энхансер; Pro — промотор; ProA — активный промотор; DNase — ДНКаза 1. Жирным шрифтом выделены аллели, повышающие активность/уровень АПФ, * по rs4353 разнонаправленные данные. (+) повышает аффинность, (-) понижает аффинность. Почки и щитовидная железа не представлены в Harporeg.

Sin3Ak-20). При этом 2 полиморфизма влияют на аффинность ДНК к наибольшему количеству ФТ: rs495828 *ABO* / *Y_RNA* (6 ФТ: Foxa, Foxc1, Nkx6, PLZF, Pou3f4, RORalpha1) и rs7626301 *HRG-ASI* / *HRG* (5 ФТ: LXR, Maf, RXRA, T3P, p300). Аллельные варианты локусов, которые детерминируют высокую продукцию/активность АПФ, ассоциированы с более высокой аффинностью ДНК к 18 ФТ (LXR, Maf, RXRA, T3P, p300, EBF, Tel2, Gfi1, Foxc1, PLZF, ZID, CTCF, Rad21, Ehf, TR4, Mrg, Tgif1, Sin3Ak-20) и с низкой аффинностью ДНК к 12 ФТ (Irf, Foxa, Nkx6, Pou3f4, RORalpha1, EWSR1-FLI1, EBF, Nanog, Zbtb3, Elf3, Ets, RBP-Жкаппа).

В-четвертых, два полиморфизма из 14 изученных локусов влияют на связывание ДНК с регуляторными белками SRF (rs4343) и GR (rs4353).

Таким образом, можно отметить, что все изученные нами полиморфизмы являются функционально значимыми (локализуются в регионах энхансеров, промоторов, активных энхансеров, активных промоторов, влияют на взаимодействие ДНК с 33 ФТ и 2 белками регуляторами) по отношению к рядом расположенным 10 генам (*ACE*, *ABO*, *Y_RNA*, *HRG-ASI* / *HRG*, *ST3GAL4* / *KIRREL3*, *TANC2*, *CYB561* / *PPIAP55*) в органах и тканях, в которых продуцируется АПФ, и соответственно, этот механизм может иметь большое значение в детерминации продукции АПФ.

Связь с экспрессией генов (eQTL)

В таблице 4 представлены результаты проведенного анализа связи с экспрессией генов 14 SNP, ассоциированных с активностью/уровнем АПФ на GWAS-значимом уровне (данные *in silico* GTE x portal). Следует отметить, что 1 изученный локус (rs116112765) не был представлен в базе GTE x portal. Таким образом, нами проанализированы eQTL эффекты 13 локусов.

Установлено, что во-первых, все представленные в базе GTE x portal полиморфизмы (13 SNP, 100%) значимо связаны с экспрессией (eQTL) 27 генов в организме в целом (*HRG*, *ABO*, *OBP2B*, *SURF6*, *SURF1*, *REXO4*, *DBH-ASI*, *MED22*, *ST3GAL4*, *ACE*, *FSTSJ3*, *KCNH6*, *DCAF7*, *CSH2*, *ACE3P*, *PSMC5*, *TCAM1P*, *CYB561*, *STRADA*, *SMARCD2*, *LCN1P1*, *DBH*, *MYMK*, *SLC2A6*, *EEF1DP7*, *TEX2*, *LIMD2*) и в органах, где образуется АПФ: в легких (10 SNP, 76,9%; 7 генов — *ABO*, *SURF1*, *KCNH6*, *ACE*, *FSTSJ3*, *DCAF7*, *PSMC5*), сердце (10 SNP, 76,9%; 5 генов — *ABO*, *SURF1*, *OBP2B*, *FSTSJ3*, *ACE*), почках (2 SNP, 15,4%; 1 ген — *ACE*), поджелудочной железе (10 SNP, 76,9%; 3 гена — *ABO*, *FSTSJ3*, *LIMD2*), ЩЖ (10 SNP, 76,9%; 8 генов — *ABO*, *FSTSJ3*, *ACE*, *TCAM1P*, *KCNH6*, *SURF1*, *LCN1P1*, *TEX2*), кишечнике (10 SNP, 76,9%; 8 генов — *ABO*, *SURF1*, *ACE*,

FSTSJ3, *PSMC5*, *KCNH6*, *DCAF7*, *SURF6*), жировой ткани (11, 84,6%; 7 генов — *ABO*, *SURF1*, *ST3GAL4*, *PSMC5*, *TCAM1P*, *FSTSJ3*, *ACE*).

Во-вторых, подавляющее большинство полиморфизмов (10/13, 76,9%) имели наибольшее eQTL значение и были ассоциированы с экспрессией наибольшего числа генов в организме в целом: rs4343 (11 генов), rs4363 (11 генов), rs4362 (10 генов), rs4308 (9 генов), rs4353 (9 генов), rs8176746 (8 генов), rs4968782 (8 генов), rs115478735 (7 генов), rs507666 (5 генов), rs495828 (4 гена). Для органов, где синтезируется АПФ, наиболее eQTL значимы 2 SNP (rs4968782 и rs4308), которые ассоциированы с экспрессией 6 генов каждый, во всех органах, где синтезируется АПФ (легкие, сердце, почки, поджелудочная железа, ЩЖ, кишечник, жировая ткань).

В-третьих, лишь 6 полиморфизмов (rs3730025, rs4308, rs4343, rs4353, rs4362, rs4363) связаны непосредственно с экспрессией *ACE*, тогда как остальные 7 GWAS-значимых SNP были ассоциированы с транскрипцией других различных 26 генов.

Таким образом, можно отметить, что все 13 представленных в базе GTE x portal полиморфных локусов связаны с экспрессией 27 генов как в организме в целом (*HRG*, *ABO*, *OBP2B*, *SURF6*, *SURF1*, *REXO4*, *DBH-ASI*, *MED22*, *ST3GAL4*, *ACE*, *FSTSJ3*, *KCNH6*, *DCAF7*, *CSH2*, *ACE3P*, *PSMC5*, *TCAM1P*, *CYB561*, *STRADA*, *SMARCD2*, *LCN1P1*, *DBH*, *MYMK*, *SLC2A6*, *EEF1DP7*, *TEX2*, *LIMD2*), так и в органах, где синтезируется АПФ (легкие, сердце, почки, поджелудочная железа, ЩЖ, кишечник, жировая ткань). При этом только 6 из них оказывают непосредственное влияние на экспрессию *ACE*, а 7 других локусов влияют на транскрипцию 26 других различных генов.

Связь со сплайсингом генов (sQTL)

Проведенный анализ связи с альтернативным сплайсингом генов 13 SNP, представленных в базе GTE x portal, показал следующее (табл. 4).

Во-первых, подавляющее большинство изученных полиморфизмов (10/13, 76,9%) значимо связаны с альтернативным сплайсингом (sQTL) 9 генов как в организме в целом (*ABO*, *LCN1P1*, *SURF1*, *ACE*, *ACE3P*, *TCAM1P*, *SMARCD2*, *FSTSJ3*, *KCNH6*), так и в органах и тканях, где образуется АПФ: в легких (9 SNP, 69,2%; 2 гена — *ABO*, *ACE*), почках (3 SNP, 23,1%; 1 ген — *ABO*), поджелудочной железе (3 SNP, 23,1%; 1 ген — *ABO*), ЩЖ (8 SNP, 61,5%; 2 гена — *ABO*, *ACE*), кишечнике (4 SNP, 30,8%; 1 ген — *ABO*), жировой ткани (7 SNP, 53,8%; 1 ген — *ABO*, *LCN1P1*, *SURF1*, *ACE*, *SMARCD2*).

Во-вторых, наибольшее sQTL значение имели девять полиморфизмов (9/13, 69,2%), которые были ассоциированы с альтернативным сплайсингом наи-

**АССОЦИАЦИИ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ, СВЯЗАННЫХ
С АКТИВНОСТЬЮ/УРОВНЕМ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА,
С ЭКСПРЕССИЕЙ (eQTL), АЛЬТЕРНАТИВНЫМ СПЛАЙСИНГОМ (sQTL) И АЛЬТЕРНАТИВНЫМ
ПОЛИАДЕНИЛИРОВАНИЕМ (aQTL) В ОРГАНИЗМЕ В ЦЕЛОМ И В ОРГАНАХ,
В КОТОРЫХ ОБРАЗУЕТСЯ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩИЙ ФЕРМЕНТ
(ДАННЫЕ IN SILICO GTE X PORTAL И 3'aQTL-ATLAS)**

sNP Хромосома: локализация	Во всем организме	Легкие	Сердце	Почки	Поджелу- дочная железа	Щитовидная железа	Кишечник	Жировая ткань
rs7626301 3:186676096	eQTL: <i>HRG</i>							
rs8176746 9:133255935	eQTL: <i>ABO, OBP2B, SURF6, SURF1, REXO4, MED22, MYMK, DBH</i> sQTL: <i>ABO, LCN1P1</i> 3aQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i> sQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1, OBP2B</i>		eQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i> sQTL: <i>ABO</i> aQTL: <i>ABO</i>	sQTL: <i>ABO, SURF6</i> sQTL: <i>ABO</i> aQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i> sQTL: <i>ABO, LCN1P1</i>
rs507666 9:133273983	eQTL: <i>ABO, SURF1, REXO4, MED22, SLC2A6</i> sQTL: <i>ABO, LCN1P1, SURF1</i> 3aQTL: <i>ABO, SURF6</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i> sQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i>	sQTL: <i>ABO</i> 3aQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO</i> sQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO</i> sQTL: <i>ABO, SURF1</i> 3aQTL: <i>ABO, SURF6</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i> sQTL: <i>ABO</i> 3aQTL: <i>SURF6</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i> sQTL: <i>ABO, LCN1P1, SURF1</i>
rs115478735 9:133274295	eQTL: <i>ABO, SURF1, REXO4, MED22, SURF6, LCN1P1, SLC2A6</i> sQTL: <i>ABO, LCN1P1, SURF1</i> 3aQTL: <i>ABO, DBH-ASI, SURF6</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i> sQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i>	sQTL: <i>ABO</i> aQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO</i> sQTL: <i>ABO</i> aQTL: <i>DBH-ASI</i>	eQTL: <i>SURF1, LCN1P1</i> sQTL: <i>ABO, SURF1</i> aQTL: <i>ABO, SURF6</i>	eQTL: <i>SURF1, ABO</i> sQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i> sQTL: <i>ABO, LCN1P1</i>
rs495828 9:133279294	eQTL: <i>ABO, SURF1, SLC2A6, REXO4</i> sQTL: <i>ABO, SURF1, LCN1P1</i> 3aQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i> sQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i>	sQTL: <i>ABO</i> aQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO</i> sQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>SURF1</i> sQTL: <i>ABO</i> aQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i> sQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i> sQTL: <i>ABO, LCN1P1, SURF1</i>
rs11603123 11:126435600	eQTL: <i>ST3GAL4</i>							eQTL: <i>ST3GAL4</i>
rs4968782 17:63471115	eQTL: <i>ACE, FTSJ3, PSMC5, KCNH6, DCAF7, CSH2, ACE3P, TCAM1P</i> sQTL: <i>ACE, ACE3P, TCAM1P, SMARCD2</i>	eQTL: <i>KCNH6, ACE, DCAF7, FTSJ3, PSMC5</i>	eQTL: <i>FTSJ3</i>	eQTL: <i>ACE</i>	eQTL: <i>FTSJ3</i>	eQTL: <i>FTSJ3</i>	eQTL: <i>ACE, FTSJ3, PSMC5</i>	eQTL: <i>ACE, PSMC5, TCAM1P</i>
rs3730025 17:63480412	eQTL: <i>TANC2</i>							
rs4308 17:63482264	eQTL: <i>KCNH6, ACE, DCAF7, FTSJ3, PSMC5, CSH2, ACE3P, TCAM1P, CYB561</i> sQTL: <i>ACE, ACE3P, TCAM1P, SMARCD2</i>	eQTL: <i>KCNH6, ACE, DCAF7, FTSJ3</i> sQTL: <i>ACE</i>	eQTL: <i>FTSJ3, ACE</i>	eQTL: <i>ACE</i>	eQTL: <i>FTSJ3</i>	eQTL: <i>FTSJ3</i>	eQTL: <i>KCNH6, ACE, FTSJ3, PSMC5</i>	eQTL: <i>ACE, FTSJ3, TCAM1P</i>
rs4343 17:63488670	eQTL: <i>KCNH6, ACE, DCAF7, FTSJ3, PSMC5, CSH2, ACE3P, TCAM1P, CYB561, LIMD2, TEX2</i> sQTL: <i>ACE, ACE3P, TCAM1P, SMARCD2, KCNH6, FTSJ3</i>	eQTL: <i>KCNH6, ACE, DCAF7, FTSJ3</i> sQTL: <i>ACE</i>	eQTL: <i>FTSJ3, ACE</i>		eQTL: <i>FTSJ3</i>	eQTL: <i>FTSJ3, KCNH6, ACE, TCAM1P, TEX2</i> sQTL: <i>ACE</i>	eQTL: <i>ACE, FTSJ3, PSMC5</i>	eQTL: <i>ACE, FTSJ3</i>

SNP Хромосома: локализация	Во всем организме	Легкие	Сердце	Почки	Поджелу- дочная железа	Щитовидная железа	Кишечник	Жировая ткань
rs4353 17:63493061	eQTL: <i>ACE, FTSJ, PSMC5, CYB561, TCAM1P, DCAF7, CSH2, ACE3P, KCNH6</i> sQTL: <i>ACE, ACE3P, TCAM1P, FTSJ3, KCNH6, SMARCD2</i>	eQTL: <i>KCNH6, ACE, DCAF7, FTSJ3</i> sQTL: <i>ACE</i>	eQTL: <i>FTSJ3, ACE</i>		eQTL: <i>FTSJ3</i>	eQTL: <i>FTSJ3, TCAM1P, ACE, KCNH6</i> sQTL: <i>ACE</i>	eQTL: <i>FTSJ3, ACE, PSMC5</i>	eQTL: <i>ACE, FTSJ3</i> sQTL: <i>ACE</i>
rs4362 17:63496400	eQTL: <i>ACE, FTSJ3, TRADA, PSMC5, KCNH6, DCAF7, ACE3P, TCAM1P, CSH2, LIMD2</i> sQTL: <i>ACE, ACE3P, TCAM1P, FTSJ3, SMARCD2</i>	eQTL: <i>KCNH6, ACE, DCAF7, FTSJ3</i> sQTL: <i>ACE</i>	eQTL: <i>FTSJ3, ACE</i>		eQTL: <i>FTSJ3, LIMD2</i>	eQTL: <i>FTSJ3, TCAM1P, KCNH6</i> sQTL: <i>ACE</i>	eQTL: <i>KCNH6, ACE, DCAF7, FTSJ3</i>	eQTL: <i>ACE, FTSJ3</i> sQTL: <i>ACE, SMARCD2</i>
rs4363 17:63497131	eQTL: <i>KCNH6, ACE, DCAF7, FTSJ3, PSMC5, CSH2, STRADA, TCAM1P, SMARCD2, CYB561, EEF1DP7</i> sQTL: <i>ACE, ACE3P, TCAM1P, SMARCD, KCNH6</i>	eQTL: <i>KCNH6, ACE, DCAF7, FTSJ, PSMC5</i> sQTL: <i>ACE</i>	eQTL: <i>FTSJ3, ACE</i>		eQTL: <i>FTSJ3</i>	eQTL: <i>FTSJ3, KCNH6, ACE, TCAM1P</i> sQTL: <i>ACE</i>	eQTL: <i>FTSJ3, ACE, PSMC5</i>	eQTL: <i>ACE, FTSJ3</i> sQTL: <i>ACE</i>

Примечание: eQTL — экспрессия генов; sQTL — альтернативный сплайсинг генов; aQTL — альтернативное полиаденилирование мРНК; SNP (single nucleotide polymorphism) — однонуклеотидный полиморфизм. Не представлен в GTE x portal 1 SNP: rs116112765, в 3'aQTL-atlas не представлены 11 SNP: rs7626301, rs507666, rs116112765, rs11603123, rs4968782, rs3730025, rs4308, rs4343, rs4353, rs4362, rs4363. Согласно базе NCBI, полиморфизм rs507666 является синонимом rs992108547 (объединен с ним).

большого числа генов в организме в целом: rs4353 (6 генов), rs4343 (6 генов), rs4362 (5 генов), rs4363 (5 генов), rs4308 (4 гена), rs4968782 (4 гена), rs495828 (3 гена), rs115478735 (3 гена), rs507666 (3 гена).

Для органов, где синтезируется АПФ, наиболее sQTL значим 1 SNP (rs115478735), который ассоциирован с альтернативным сплайсингом 3 генов в органах, где синтезируется АПФ (легкие, почки, поджелудочная железа, ЩЖ, кишечник, жировая ткань).

В-третьих, лишь 5 полиморфизмов связаны непосредственно с альтернативным сплайсингом гена *ACE* (rs4308, rs4343, rs4353, rs4362, rs4363) в организме в целом, тогда как остальные 5 GWAS-значимых SNP были ассоциированы с sQTL 8 других генов.

Таким образом, можно отметить, что подавляющее большинство (10/13, 76,9%) изученных нами полиморфизмов значимо связаны с альтернативным сплайсингом (sQTL) 9 генов как в организме в целом (*ABO, LCNIP1, SURF1, ACE, ACE3P, TCAM1P, SMARCD2, FTSJ3, KCNH6*), так и в органах, где образуется АПФ (легкие, почки, поджелудочная железа, ЩЖ, кишечник, жировая ткань). При этом только 5 полиморфизмов (rs4308, rs4343, rs4353, rs4362, rs4363) оказывают непосредственное влияние на сплайсинг *ACE* в организме в целом, а дру-

гие 5 локусов влияют на сплайсинг 8 других различных генов.

Связь с альтернативным полиаденилированием (aQTL)

Результаты детального анализа связи 14 полиморфных локусов, ассоциированных с активностью/уровнем АПФ, с альтернативным полиаденилированием (АПА) мРНК (данные *in silico* 3'aQTL-atlas), показали следующее. Из 14 локусов только 4 участвуют в АПА (rs8176746, rs115478735, rs495828, rs507666), остальные 10 не были представлены в 3'aQTL-atlas (табл. 4).

Во-первых, все 4 представленных в 3'aQTL-atlas полиморфизма значимо связаны с АПА 3 генов как в организме в целом (*ABO, SURF6, DBH-ASI*), так и в органах и тканях, где образуется АПФ: в ЩЖ (4 SNP, 100%; 2 гена — *ABO, SURF6*), поджелудочной железе (1 SNP, 25%; 1 ген — *DBH-ASI*), кишечнике (2 SNP, 50%; 2 гена — *ABO, SURF6*), почках (3 SNP, 75%; 1 ген — *ABO*).

Во-вторых, наибольшее aQTL значение имели 2 SNP (rs507666, rs115478735), которые ассоциированы с АПА 2 и 3 генов соответственно в органах, где синтезируется АПФ (почки, ЩЖ, поджелудочная железа, кишечник).

В-третьих, не выявлено полиморфизмов, связанных непосредственно с АПА гена *ACE*.

Таким образом, 4 полиморфных локуса (rs8176746, rs115478735, rs495828, rs507666) из 14 рассмотренных нами SNP (28,6%) участвуют в aQTL, при этом 2 SNP (rs115478735, rs507666) имеют aQTL значение в органах, где образуется АПФ (почки, ЩЖ, поджелудочная железа, кишечник).

Белок-белковые взаимодействия и биологические пути реализации фенотипических эффектов GWAS-значимых для уровня/активности АПФ локусов

На завершающем этапе нашего исследования мы оценили взаимодействия белков, которые функционально связаны с SNP, влияющими на активность/уровень АПФ, и рассмотрели биологические пути реализации их фенотипических эффектов. Этот анализ мы провели отдельно для двух групп локусов: 1-я группа — 8 SNP (rs116112765, rs4968782, rs3730025, rs4308, rs4343, rs4353, rs4362, rs4363), которые расположены в регионе гена *ACE* и функционально связаны с 16 генами (*TANC2*, *ACE*, *FTSJ3*, *PSMC5*, *KCNH6*, *DCAF7*, *CSH2*, *ACE3P*, *TCAM1P*, *SMARCD2*, *CYB561*, *PPIAP55*, *STRADA*, *EEF1DP7*, *TEX2*, *LIMD2*); 2-я группа — 6 SNP (rs7626301, rs8176746, rs507666, rs115478735, rs495828, rs11603123), которые расположены вне региона гена *ACE* и, соответственно, не оказывают непосредственного влияния на *ACE*, но в то же время функционально значимы для других 16 генов (*HRG-AS1*, *HRG*, *LCN1P1*, *Y_RNA*, *ABO*, *ST3GAL4*, *KIRREL3*, *OBP2B*, *SURF6*, *SURF1*, *REXO4*, *DBH-AS1*, *MED22*, *DBH*, *MYMK*, *SLC2A6*).

Для 1-й группы SNPs механизм их влияния на активность/уровень АПФ, по-видимому, может объясняться их локализацией в регионе гена *ACE*, и вследствие этого эти локусы могут оказывать непосредственное эпигенетическое, eQTL, sQTL, aQTL влияние на ген *ACE* (рис. 2).

При изучении биологических путей, в которые вовлечены белковые продукты и ФТ, функционально связанные с GWAS-значимыми локусами 1-й группы (расположены в регионе гена *ACE*) (рис. 3), выявлено, что для них характерно участие в процессах синтеза ДНК (GO:0001228, $p_{FDR} = 0,0013$; GO:0000981, $p_{FDR} = 2,7 \times 10^{-5}$; GO:0006357, $p_{FDR} = 0,0016$), регуляции метаболизма азотистых соединений (GO:0051171, $p_{FDR} = 0,0010$, GO:0051173, $p_{FDR} = 0,0291$), макромолекул (GO:0010605, $p_{FDR} = 0,0305$; GO:0060255, $p_{FDR} = 0,0257$) и клеточного метаболизма (GO:0031323, $p_{FDR} = 0,0095$; GO:0031325, $p_{FDR} = 0,0257$).

2-я группа SNPs, располагаясь вне гена *ACE*, по-видимому, может оказывать влияние на активность/уровень АПФ через белковые продукты генов, функционально связанных с ними (табл. 5, рис. 4). Белковые продукты этих генов могут быть вовлечены в регуляцию уровня АПФ посредством влияния на: 1) образование АПФ в эндотелиальных клетках легких (через активирующее действие гормонов ЩЖ (*KIRREL*, *SURF6*), кальция (*ST3GAL4*, *KIRREL*, *DBH*, *DBH-AS1*, *HRG-AS1*), цАМФ (*SURF1*)), клетках крови (лимфоцитах, лейкоцитах, макрофагах) (*SLC2A6*, *ST3GAL4*, *ABO*, *Y_RNA*, *SURF6*); 2) образование эндотелиальных клеток, в которых синтезируется АПФ, в процессе ангиогенеза и регенерации эндотелия (за счет регуляции уровня галектина-3, ангиопоэтина-1, кадгерина-5, молекул клеточной адгезии эндотелия (*ABO*, *OBP2B*, *MYMK*, *HRG*, *LCN1P1*, *Y_RNA*, *KIRREL*, *ST3GAL4*)); 3) поддержание жизнеспособности клеток-продуцентов АПФ за счет регуляции их митотического цикла (*MED22*, *REXO4*); 4) обеспечение стабильности АПФ посредством сигналирования циркулирующего АПФ в плазме (*ST3GAL4*); 5) процессы дезактивации АПФ за счет регуляции уровня альбумина, который инактивирует АПФ (*ABO*). Важно отметить, что все белковые продукты генов, представленные в таблице 5, экспрессируются в органах, где образуется АПФ (сердце, легкие, почки, кишечник, ЩЖ).



Рисунок 2. Предполагаемая связь 8 однонуклеотидных полиморфизмов, расположенных в регионе гена *ACE*, с активностью/уровнем ангиотензинпревращающего фермента

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

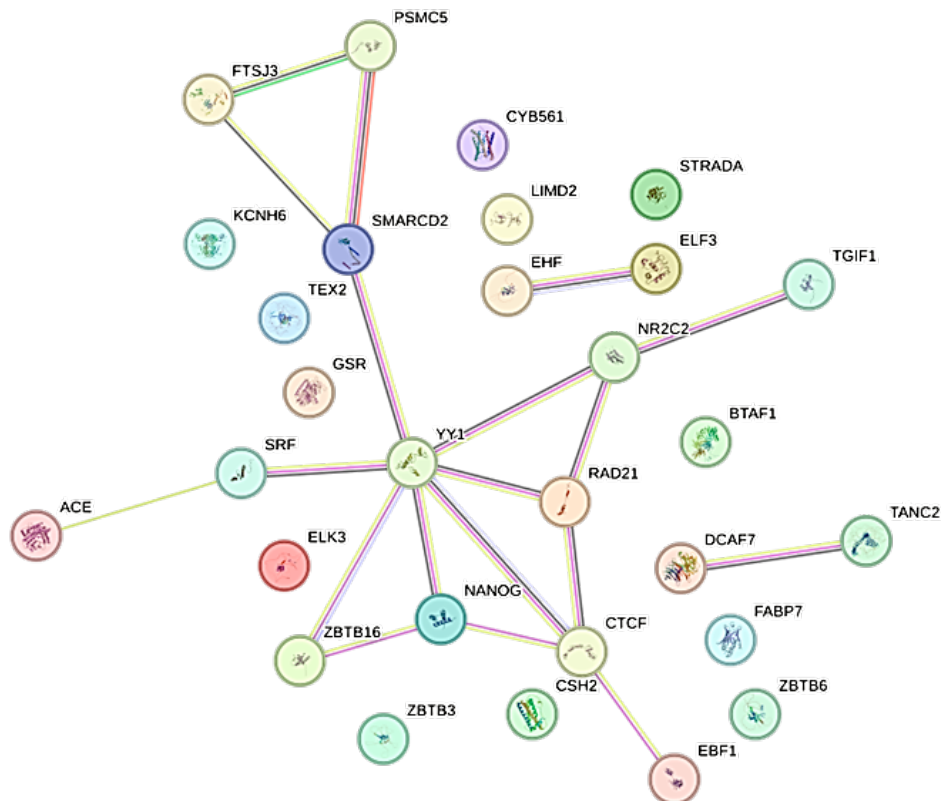


Рисунок 3. Сеть взаимодействий белковых продуктов генов и факторов транскрипции, функционально связанных с 8 однонуклеотидными полиморфизмами GWAS-значимыми для активности/уровня ангиотензинпревращающего фермента, расположенными в гене ACE (или рядом с ним)

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ФТ — фактор транскрипции.

Таблица 5

ХАРАКТЕРИСТИКА БЕЛКОВ, ДЕТЕРМИНИРУЕМЫХ ГЕНАМИ, ФУНКЦИОНАЛЬНО СВЯЗАННЫМИ С GWAS-ЗНАЧИМЫМИ ДЛЯ УРОВНЯ/АКТИВНОСТИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ПОЛИМОРФИЗМАМИ, РАСПОЛОЖЕННЫМИ ВНЕ ГЕНА ACE

Ген	Белок и его функции	Предполагаемый механизм регуляции уровня/активности АПФ	Органы и ткани, в которых преимущественно синтезируется белок
<i>ST3GAL4</i>	Бета-галактозид альфа-2,3-сиалилтрансфераза 4 является мембранным белком II типа, относится к сиалтрансферазам, участвующим в модификации гликопротеинов посредством сиалирования [30]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Регулирует уровень галектина-3 [31], участвующего в активации макрофагов, ангиогенезе и регенерации эндотелия [32], влияя таким образом на образование АПФ [15] 2. Регулирует уровни рецепторов ангиопоэтина I, который влияет на ангиогенез и регенерацию эндотелия [31], в том числе в органах, вырабатывающих АПФ [17, 21] 3. Регулирует уровень кальция [33], который активирует образование АПФ [17] 4. Сиалирование АПФ обеспечивает большую стабильность циркулирующего АПФ в плазме [18], простате [24] 5. Регулирует синтез лигандов E-, P- и L-селектина на миелоидных лейкоцитах человека [34], которые продуцируют АПФ [15, 21] 	сердце, легкие, ЖКТ

Ген	Белок и его функции	Предполагаемый механизм регуляции уровня/активности АПФ	Органы и ткани, в которых преимущественно синтезируется белок
<i>REXO4</i>	Гомолог REX4, экзонуклеаза 3'-5' проявляет свою активность в геноме, в области ядрышек	Влияет на образование рРНК в области ядрышковых организаторов и вследствие этого влияет на образование рибосом, что имеет большое значение для митотического цикла и обеспечения жизнеспособности клеток в организме [35], в том числе в органах, продуцирующих АПФ [21]	сердце, легкие, почки, ЖКТ
<i>MED22</i>	Белок медиаторного комплекса 22, компонент комплекса медиатора транскрипции РНК-полимеразы II, коактиватор, участвующий в регуляции транскрипции почти всех генов, зависящих от РНК-полимеразы II	Влияет на жизнеспособность почечных подоцитов [36], участвующих в образовании АПФ [21]	сердце, легкие, почки, ЖКТ
<i>HRG</i>	Богатый гистидином гликопротеин плазмы, действует как адаптерный белок и участвует в регуляции многих процессов, таких как иммунный ответ и клиренс патогенов, клеточный хемотаксис, участвует в ангиогенезе	Влияет на ангиогенез [37], в том числе в органах, где синтезируется АПФ, регулируя таким образом уровень АПФ	почки, ЖКТ
<i>HRG-ASI</i>	Антисмысловая РНК HRG	Регулирует уровень кальция [38], который активирует образование АПФ [17]	сердце, ЖКТ
<i>KIRREL3</i>	IRRE-подобный белок 3; молекула синаптической адгезии, необходимая для формирования специфичных для мишени синапсов, участвует в передаче сигналов	1. Регулирует уровень тироксина [21], который активирует образование АПФ [17] 2. Регулирует уровни рецепторов ангиопоэтина-1, ангиогенез и регенерацию эндотелия [31], в том числе в органах, вырабатывающих АПФ [17, 21] 3. Регулирует уровень кальция [38], который активирует образование АПФ [17]	сердце, легкие, ЖКТ
<i>ABO</i>	Растворимая форма фукозилгликопротеина альфа-N-ацетилгалактозаминилтрансферазы. Этот белок является основой системы групп крови ABO	1. Регулирует количество лимфоцитов [39], которые вырабатывают АПФ [17, 21] 2. Регулирует уровни кадгерина-5, молекул межклеточной адгезии лейкоцитов, эндотелия сосудистой стенки [9, 26, 40], служит важным звеном в процессах ангиогенеза, развития и регенерации эндотелия [41], который вырабатывает АПФ [17, 21] 3. Влияет на уровень альбумина [38], который регулируют активность АПФ [17]	на поверхности эритроцитов
<i>OBP2B</i>	Одорант-связывающий белок 2b, вероятно, связывает и транспортирует небольшие гидрофобные летучие молекулы. Играет роль в иммунном ответе, синтезе простагландинов в клетке	Регулирует уровень кадгерина-5 [42] и, соответственно, влияет на эндотелий сосудов [41], который вырабатывает АПФ [17, 21]	сердце, почки, ЖКТ

Ген	Белок и его функции	Предполагаемый механизм регуляции уровня/активности АПФ	Органы и ткани, в которых преимущественно синтезируется белок
<i>SURF1</i>	Белок 1 сурфейт-локуса, компонент комплекса MITRAC, участвует в биогенезе комплекса цитохром С оксидазы	Участвует в процессах окислительного фосфорилирования [43] и за счет этого влияет на уровень цАМФ, который регулирует уровень АПФ [17]	сердце, легкие, почки, ЖКТ
<i>SURF6</i>	Белок 6 сурфейт-локуса — ядрышковый конститутивный белок, участвующий в рибосомальном биосинтезе	1. Участвует в рибосомальном биосинтезе белков лимфоцитов [44], которые образуют АПФ [21] 2. Регулирует уровень тиреотропного гормона [45], который через гормоны ЩЖ, активирует образование АПФ [17]	сердце, легкие, почки, ЖКТ
<i>Y_RNA</i>	РНК-связывающий мотив белка, участвующий в репликации ДНК	1. Регулирует уровень кадгерина-5 [46] в эндотелии сосудов [41], который вырабатывает АПФ [17, 21] 2. Участвует в активации макрофагов [47], которые образуют АПФ [21]	легкие, ЖКТ, жировая ткань
<i>LCNIP1</i>	Псевдоген 1 липокалина 1 находится в регионе 9q34, как и <i>OBP2B</i> [46a]	Регулирует уровень кадгерина-5 [43] и, соответственно, влияет на эндотелий сосудов [41], который вырабатывает АПФ [17, 21]	легкие, жировая ткань
<i>DBH</i>	Растворимая дофамин-бета-гидроксилаза, обеспечивающая преобразование дофамина в норадреналин; экспрессируется в норадренергических нейронах нервной системы, участвует в передаче сигналов	Вовлечен в модуляцию эффектов блокаторов кальциевых каналов [44] и за счет участия в регуляции уровня кальция может влиять на образование АПФ [17]	почки
<i>DBH-ASI</i>	DBH антисмысловая РНК	Вовлечен в модуляцию эффектов блокаторов кальциевых каналов [44] и за счет участия в регуляции уровня кальция может влиять на образование АПФ [17]	сердце, легкие, почки, ЖКТ
<i>SLC2A6</i>	Белок семейства переносчиков растворенных веществ 2, переносчик глюкозы 6; участвует в транспортировке углеводов, является регулятором гликолиза в макрофагах	Участвует в активации макрофагов [48], которые образуют АПФ [21]	сердце, легкие, почки, ЖКТ
<i>MYMK</i>	Белок-миомейкер, специфичный для миобластов, влияет на их слияние при образовании многоядерных мышечных волокон	Регулирует уровень E-селектина [31] молекул клеточной адгезии эндотелия и, соответственно, влияет за счет этого на эндотелий сосудов легких, который вырабатывает АПФ [17, 21]	легкие

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ДНК — дезоксирибонуклеиновые кислоты; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; рРНК — рибосомные рибонуклеиновые кислоты; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат.

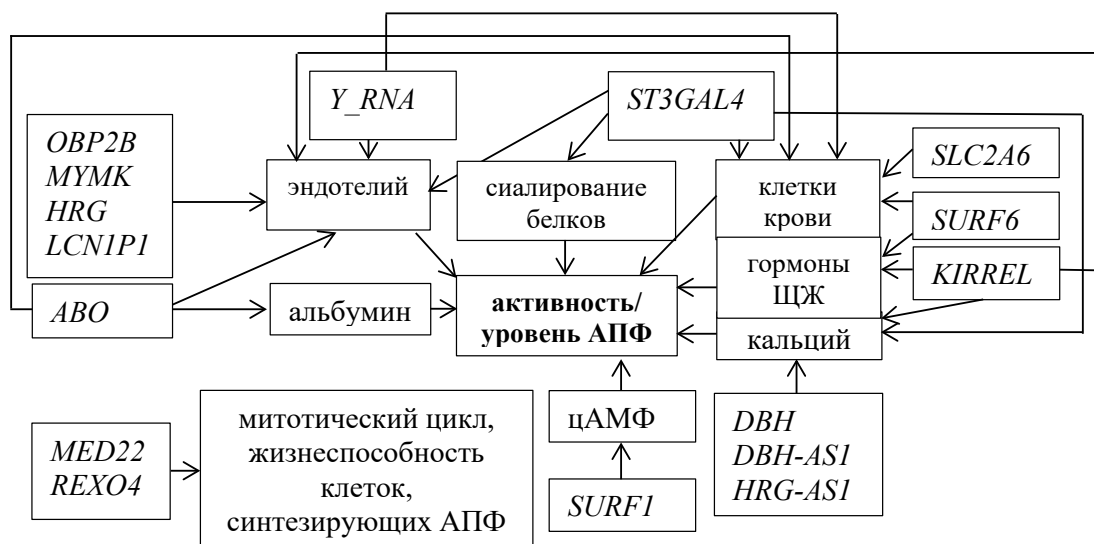


Рисунок 4. Предполагаемая связь генов, функционально связанных с 6 однонуклеотидными полиморфизмами, расположенными вне региона гена ACE, с активностью/уровнем ангиотензинпревращающего фермента

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ЩЖ — щитовидная железа.

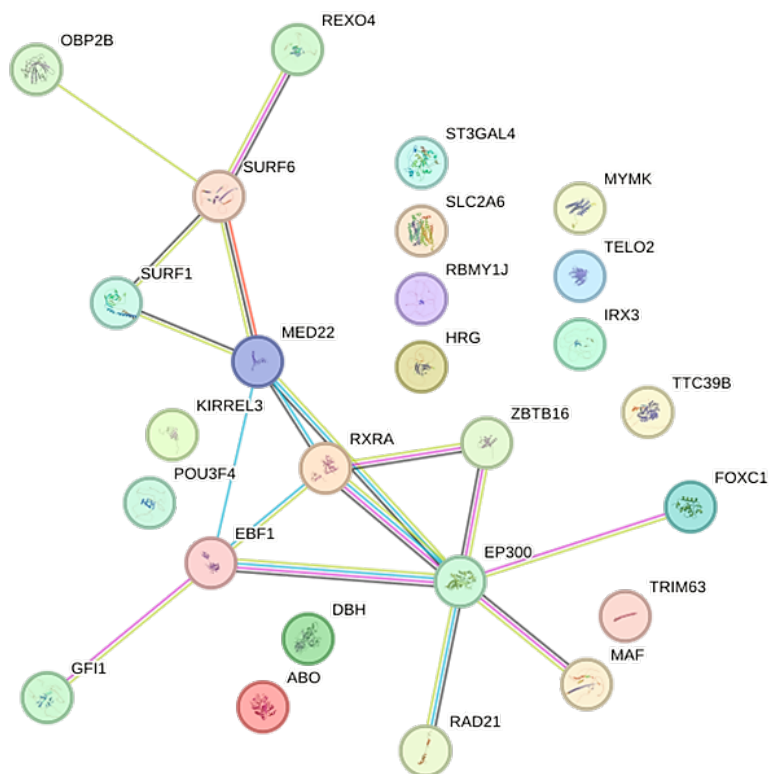


Рисунок 5. Сеть взаимодействий белковых продуктов генов и факторов транскрипции, функционально связанных с 6 однонуклеотидными полиморфизмами GWAS-значимыми для активности/уровня ангиотензинпревращающего фермента, расположенными вне гена ACE (данные STRING)

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ФТ — фактор транскрипции.

При изучении биологических путей, в которые вовлечены белковые продукты и ФТ, функционально связанные с GWAS-значимыми локусами 2-й группы (расположены вне региона гена *ACE*) (рис. 5), выявлено, что для них характерно участие в процессах синтеза ДНК (GO:0003677, $p_{FDR} = 0,0281$), аномального морфогенеза ССС: кровеносных сосудов (HP:0002597, $p_{FDR} = 0,0185$, HP:0025015, $p_{FDR} = 0,0208$; HP:0033353, $p_{FDR} = 0,0297$), сердца (HP:0001626, $p_{FDR} = 0,0159$; HP:0030680, $p_{FDR} = 0,0185$); аномального морфогенеза мочевыделительной системы (HP:0000079, $p_{FDR} = 0,0473$); аномального морфогенеза нервной системы (HP:0012639, $p_{FDR} = 0,0492$; HP:0002977, $p_{FDR} = 0,0353$; HP:0007364, $p_{FDR} = 0,0484$).

Заключение

Предполагаемой медико-биологической основой, определяющей ассоциации GWAS-значимых для уровня/активности АПФ полиморфных локусов, может являться как их непосредственное эпигенетическое, eQTL, sQTL, aQTL влияние на данный ген (для SNP, расположенных в регионе гена *ACE*), так и биологические пути, в которые вовлечены белковые продукты, функционально связанные с этими локусами (для SNP, расположенных вне региона гена *ACE*): образование АПФ в эндотелиальных клетках легких и клетках крови (через активирующее действие гормонов ЩЖ и кальция); образование эндотелиальных клеток, в которых синтезируется АПФ, в процессе ангиогенеза и регенерации эндотелия; поддержание жизнеспособности клеток — продуцентов АПФ за счет регуляции их митотического цикла; обеспечение стабильности АПФ посредством сиапирования циркулирующего АПФ в плазме; дезактивация АПФ за счет регуляции уровня альбумина, который инактивирует АПФ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Rudnicki M, Mayer G. Significance of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular and renal disease. *Pharmacogenomics*. 2009;10:463–476. <https://doi.org/10.2217/14622416.10.3.463>
- Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial hypertension: diagnosis and treatment. *Dtsch. Arzteblatt Int*. 2018;115:557–568. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0557>
- Иванова Т. А. Полиморфные локусы генов AC026703.1 и HFE ассоциированы с тяжелым течением гипертонической болезни. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023;9(1):22–38. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-2>
- Ivanova TA. Polymorphic loci of AC026703.1 and HFE genes are associated with severe hypertension. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(1):22–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-2>

- Sultan RH, Elesawy BH, Ali TM, Abdallah M, Assal HH, Ahmed AE, et al. Correlations between kidney and heart function bioindicators and the expressions of Toll-Like, ACE2, and NRP-1 receptors in COVID-19. *Vaccines*. 2022;10(7):1106. <https://doi.org/10.3390/vaccines10071106>

- Иванова Т. А. Пол-специфические особенности межлокусных взаимодействий, определяющих подверженность к гипертонической болезни. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2024;10(1):53–68. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-3>

- Ivanova TA. Sex-specific features of interlocus interactions determining susceptibility to hypertension. *Research Results in Biomedicine*. 2024;10(1):53–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-3>

- Giani JF, Veiras LC, Shen JZY, Bernstein EA, Cao D, Okwan-Duodu D, et al. Novel roles of the renal angiotensin-converting enzyme. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;529:111257. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111257>

- Ribeiro-Oliveira A, Nogueira A.I, Pereira RM, Boas WWV, dos Santos RAS, Silva ACS. The renin-angiotensin system and diabetes: an update. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:787–803.

- Chung CM, Wang RY, Chen JW, Fann CS, Leu HB, Ho HY, et al. A genome-wide association study identifies new loci for ACE activity: potential implications for response to ACE inhibitor. *Pharmacogenomics J*. 2010;10(6):537–544. <https://doi.org/10.1038/tj.2009.70>

- Pietzner M, Wheeler E, Carrasco-Zanini J, Cortes A, Kopru lu M, Wörheide MA, et al. Mapping the proteo-genomic convergence of human diseases. *Science*. 2021;374(6569):eabj1541. <https://doi.org/10.1126/science.abj1541>

- Камышникова Л. А., Ефремова О. А., Фентисов В. В., Болховитина О. А., Чурносов М. И. Генетические детерминанты уровня ангиотензинпревращающего фермента (данные полногеномных исследований). *Артериальная гипертензия*. 2024;30(6):537–552. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2446>

- Kamyshnikova LA, Efremova OA, Fentisov VV, Bolkhovitina OA, Churnosov MI. Genetic determinants of angiotensin-converting enzyme levels (data from genome-wide studies). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(6):537–552. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2446>

- HaploReg v4.2 [cited 2024 December 4]. Available from: <https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>

- Genotype-Tissue Expression (GTEx Portal V8) [cited 2024 December 4]. Available from: <https://www.gtexportal.org/home/>

- 3'aQTL-atlas: an atlas of 3'UTR alternative polyadenylation quantitative trait loci across human normal tissues [cited 2024 December 4]. Available from: <https://wlcbl.uit.edu/3aQTLatlas/>

- STRING V12.0 [cited 2024 December 4]. Available from: <https://string-db.org/>

- Налесник Е. О. Ангиотензинпревращающий фермент: хорошо знакомый незнакомец. Часть II. *Артериальная гипертензия*. 2023;29(6):548–556. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2023-29-6-543-556>

- Nalesnik EO. Angiotensin-converting enzyme: a well-known stranger. Part II. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(6):548–556. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2023-29-6-543-556>

- Martyniak A, Tomasik PJ. A new perspective on the renin-angiotensin system. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(1):16. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13010016>

- Налесник Е. О. Ангиотензинпревращающий фермент: хорошо знакомый незнакомец. Часть I. *Артериальная гипертензия*. 2023;29(4):353–370. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2023-29-4-353-370>

- Nalesnik EO. Angiotensin-converting enzyme: a well-known stranger. Part I. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(4):353–370. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2023-29-4-353-370>
18. Bull HG, Thornberry NA, Cordes EH. Purification of angiotensin-converting enzyme from rabbit lung and human plasma by affinity chromatography. *J Biol Chem*. 1985;260(5):2963–2972.
19. Baudin B, Alves N, Pilon A, Bénétiau-Burnat B, Giboudeau J. Structural and biological roles of glycosylations in pulmonary angiotensin I-converting enzyme. *Glycobiology*. 1997;7(4):565–570. <https://doi.org/10.1093/glycob/7.4.565>
20. Данилов С. М. Конформационный фингерпринтинг с помощью моноклональных антител (на примере ангиотензинпревращающего фермента – АПФ). *Молекулярная биология* 2017;51(6):1046–1061. <https://doi.org/10.7868/S0026898417060155>
- Danilov SM. Conformational fingerprinting using monoclonal antibodies (on the example of angiotensin-converting enzyme – ACE). *Mol Biol*. 2017;51(6):1046–1061. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S0026898417060155>
21. Nehme A, Cerutti C, Dhaouadi N, Gustin MP, Courand P-Y, Zibara K, et al. Atlas of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in human: a transcriptomic meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:10035. <https://doi.org/10.1038/srep10035>
22. Fagyas M, Uri K, Siket IM, Fülöp GÁ, Csató V, Daragó A, et al. New perspectives in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) II: albumin suppresses angiotensin converting enzyme (ACE) activity in human. *PLoS One*. 2014;9(4):e87844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087844>
23. Kwok-Shing Wong M. Subchapter 42D — angiotensin converting enzyme. Editor(s): Ando H, Ukena K, Nagata S. *Handbook of Hormones* (Second Edition), Academic Press, 2021:505–508. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820649-2.00128-5>
24. Мамедов В. Н., Данилов С. М., Самоходская Л. М., Охоботов Д. А., Камалов Д. М., Мельников Н. А. и др. Фенотипирование ангиотензинпревращающего фермента предстательной железы при раке простаты и доброкачественной гиперплазии. *Урология*. 2020;5:20–27. <https://doi.org/10.18565/urology.2020.5.20-27>
- Mamedov VN, Danilov SM, Samokhodskaya LM, Okhobotov DA, Kamalov DM, Melnikov NA, et al. Phenotyping of angiotensin-converting enzyme in the prostate in patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2020;5:20–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2020.5.20-27>
25. Caron B, Patin E, Rotival M, Charbit B, Albert ML, Quintana-Murci L, et al. Milieu Intérieur Consortium. Integrative genetic and immune cell analysis of plasma proteins in healthy donors identifies novel associations involving primary immune deficiency genes. *Genome Med*. 2022;14(1):28. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01032-y>
26. Gudjonsson A, Gudmundsdottir V, Axelsson GT, Gudmundsson EF, Jonsson BG, Launer LJ, et al. A genome-wide association study of serum proteins reveals shared loci with common diseases. *Nat Commun*. 2022;13(1):480. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27850-z>
27. Kauwe JS, Bailey MH, Ridge PG, Perry R, Wadsworth ME, Hoyt KL, et al. Genome-wide association study of CSF levels of 59 Alzheimer's disease candidate proteins: significant associations with proteins involved in amyloid processing and inflammation. *PLoS Genet*. 2014;10(10):e1004758. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004758>
28. Bone WP, Siewert KM, Jha A, Klarin D, Damrauer SM, The VA Million Veteran Program, et al. Multi-trait association studies discover pleiotropic loci between Alzheimer's disease and cardiometabolic traits. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1):34. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00773-z>
29. Surapaneni A, Schlosser P, Zhou L, Liu C, Chatterjee N, Arking DE, et al. Identification of 969 protein quantitative trait loci in an African American population with kidney disease attributed to hypertension. *Kidney Int*. 2022;102(5):1167–1177. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.07.005>
30. Kitano M, Kizuka Y, Sobajima T, Nakano M, Nakajima K, Misaki R, et al. Rab11-mediated post-Golgi transport of the sialyltransferase ST3GAL4 suggests a new mechanism for regulating glycosylation. *J Biol Chem*. 2021;296:100354. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100354>
31. Folkersen L, Gustafsson S, Wang Q, Hansen DH, Hedman ÅK, Schork A, et al. Genomic and drug target evaluation of 90 cardiovascular proteins in 30,931 individuals. *Nat Metab*. 2020;2(10):1135–1148. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00287-2>
32. Barondes SH, Cooper DN, Gitt MA, Leffler H. Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. *J Biol Chem*. 1994;269(33):20807–20810.
33. Young WJ, Warren HR, Mook-Kanamori DO, Ramirez J, van Duijvenboden S, Orini M, et al. Determined serum calcium levels and markers of ventricular repolarization: a mendelian randomization study in the UK Biobank. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14(3):e003231. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003231>
34. Mondal N, Buffone A Jr, Stolfi G, Antonopoulos A, Lau JT, Haslam SM, et al. ST3Gal-4 is the primary sialyltransferase regulating the synthesis of E-, P-, and L-selectin ligands on human myeloid leukocytes. *Blood*. 2015;125(4):687–696. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-588590>
35. Clutario KM, Abdusamad M, Ramirez I, Rich KJ, Gholkar AA, Zaragoza J, et al. Human REXO4 is required for cell cycle progression [preprint]. *bioRxiv*. 2025;9:2025.01.08.631954. <https://doi.org/10.1101/2025.01.08.631954>
36. Rodriguez PQ, Unnersjö-Jess D, Zambrano SS, Guo J, Möller-Hackbarth K, Blom H, et al. Inactivation of mediator complex protein 22 in podocytes results in intracellular vacuole formation, podocyte loss and premature death. *Sci Rep*. 2020;10(1):20037. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76870-0>
37. Elenis E, Skalkidou A, Skoog-Svanberg A, Sydsjö G, Stavreus-Evers A, Åkerud H. HRG C633T polymorphism and risk of gestational hypertensive disorders: a pilot study. *BMC Med Genet*. 2018;19(1):44. <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0550-8>
38. Sinnott-Armstrong N, Tanigawa Y, Amar D, Mars N, Benner C, Aguirre M, et al. Genetics of 35 blood and urine biomarkers in the UK Biobank. *Nat Genet*. 2021;53(2):185–194. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00757-z>
39. Chen MH, Raffield LM, Mousas A, Sakaue S, Huffman JE, Moscati A, et al. Trans-ethnic and ancestry-specific blood-cell genetics in 746,667 individuals from 5 global populations. *Cell*. 2020;182(5):1198–1213. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.045>
40. Katz DH, Tahir UA, Bick AG, Pampana A, Ngo D, Benson MD, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute TOPMed (Trans-Omics for Precision Medicine) Consortium†. Whole genome sequence analysis of the plasma proteome in black adults provides novel insights into cardiovascular disease. *Circulation*. 2022;145(5):357–370. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055117>
41. Gavard J. Endothelial permeability and VE-cadherin: a wacky comradeship. *Cell Adh Migr*. 2014;8(2):158–64. <https://doi.org/10.4161/cam.29026>
42. Thareja G, Belkadi A, Arnold M, Albagha OME, Graumann J, Schmidt F, et al. Consortium TQGP, Suhre K. Differences and commonalities in the genetic architecture of protein quantitative

tive trait loci in European and Arab populations. *Hum Mol Genet.* 2023;32(6):907–916. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac243>

43. Kovářová N, Cížková Vrbacká A, Pecina P, Stránecký V, Pronická E, Kmoch S, et al. Adaptation of respiratory chain biogenesis to cytochrome c oxidase deficiency caused by SURF1 gene mutations. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(7):1114–1124. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.03.007>

44. Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, Karjalainen J, Kurki M, Koshihara S, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat Genet.* 2021;53(10):1415–1424. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x>

45. Williams AT, Chen J, Coley K, Batini C, Izquierdo A, Packer R, et al. Genome-wide association study of thyroid-stimulating hormone highlights new genes, pathways and associations with thyroid disease. *Nat Commun.* 2023;14(1):6713. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42284-5>

46. Png G, Gerlini R, Hatzikotoulas K, Barysenka A, Rayner NW, Klarić L, et al. Identifying causal serum protein-cardiometabolic trait relationships using whole genome sequencing. *Hum Mol Genet.* 2023;32(8):1266–1275. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac275>

47. Valkov N, Das SY. RNAs: biogenesis, function and implications for the cardiovascular system. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1229:327–342. https://doi.org/10.1007/978-981-15-1671-9_20

48. Maedera S, Mizuno T, Ishiguro H, Ito T, Soga T, Kusu-hara H. GLUT6 is a lysosomal transporter that is regulated by inflammatory stimuli and modulates glycolysis in macrophages. *FEBS Lett.* 2019;593(2):195–208. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13298>

Вклад авторов

Л. А. Камышникова — разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи, редактирование текста, утверждение текста рукописи; О. А. Ефремова — написание текста рукописи, редактирование текста; Ю. А. Гордиенко — сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных; Н. А. Рудых — сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных; А. В. Елыкова — сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных; А. В. Осипов — сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных; М. И. Чурносков — концепция исследования, критический обзор, научное редактирование, научное руководство, утверждение текста рукописи. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

L. A. Kamyshnikova — study design development, data analysis, data analysis, drafting the manuscript; O. A. Efremova — writing of the manuscript, text editing; Yu. A. Gordienko — data collection, data analysis, statistical processing of data; N. A. Rudyh — data collection, data analysis, statistical processing of data; A. V. Elykova — data collection, data analysis, statistical processing of data; A. V. Osipov — data collection, data analysis, statistical processing of data; M. I. Churnosov — study concept, critical review, scientific editing, scientific supervision, drafting the manuscript. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Камышникова Людмила Александровна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

<https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>, e-mail: kamyshnikova@bsuedu.ru;

Ефремова Ольга Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>, e-mail: efremova@bsuedu.ru;

Гордиенко Юлия Андреевна — аспирант кафедры факультетской терапии медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», <https://orcid.org/0009-0000-7387-0056>, e-mail: gordienko_yu@bsuedu.ru;

Рудых Наталья Александровна — кандидат биологических наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», <https://orcid.org/0000-0003-0953-3463>, e-mail: rudyh@bsuedu.ru;

Елыкова Анна Владимировна — кандидат биологических наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», <https://orcid.org/0000-0002-9511-6895>, e-mail: elykova_a@bsuedu.ru;

Осипов Александр Викторович — аспирант кафедры факультетской терапии медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», <https://orcid.org/0009-0000-4981-9584>, e-mail: Xraysalex@mail.ru;

Чурносков Михаил Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, e-mail: churnosov@bsuedu.ru.

Author information

Lyudmila A. Kamyshnikova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, <https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>, e-mail: kamyshnikova@bsuedu.ru;

Olga A. Efremova, MD, PhD, DSc, Head, Department of Internal Diseases of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>, e-mail: efremova@bsuedu.ru;

Yulia A. Gordienko, MD, Postgraduate Student, Department of Internal Diseases of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, <https://orcid.org/0009-0000-7387-0056>, e-mail: gordienko_yu@bsuedu.ru;

Natalya A. Rudyh, PhD in Biology Sciences, Associate Professor, Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, <https://orcid.org/0000-0003-0953-3463>, e-mail: rudyh@bsuedu.ru;

Anna V. Elykova, PhD in Biolog. Science, Associate Professor, Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, <https://orcid.org/0000-0002-9511-6895>, e-mail: elykova_a@bsuedu.ru;

Aleksander V. Osipov, MD, Postgraduate Student, Department of Internal Diseases of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, <https://orcid.org/0009-0000-4981-9584>, e-mail: Xraysalex@mail.ru;

Mikhail I. Churnosov, MD, PhD, DSc, Head, Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, e-mail: churnosov@bsuedu.ru.