

LC-PUFA, ГЕНЕТИЧНИ ПОЛИМОРФИЗМИ И АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ

К. БАКЪРДЖИЕВА¹, Ф. ГРИГОРОВ¹ И Р. КОМСА-ПЕНКОВА²

¹Катедра по кардиология, пулмология и ендокринология

²Катедра по химия, биохимия, физика и биофизика, Медицински университет – Плевен

LC-PUFA, GENETIC POLYMORPHISMS AND HYPERTENSION

K. BAKARDZHIEVA¹, F. GRIGOROV¹ AND R. KOMSA-PENKOVA²

¹Department of Cardiology, Pulmology and Endocrinology

²Department of Chemistry, Biochemistry, Physics and Biophysics, Medical University – Pleven

Резюме. Маснокиселинният състав на клетъчните мембрани има важна роля в редица процеси и е свързан с етиологията на многофакторни заболявания. Клетките на човешкия организъм са загубили способността да синтезират някои дълговерижни полиненаситени мастни киселини (LC-PUFA), като линоловата (LA) и алфа-линоленовата (ALA). Поради този факт те са незаменими или есенциални за човека и трябва да се приемат с храната. LC-PUFA имат важно значение за нормалното протичане и баланса между физиологичните и патологичните процеси в организма, участвайки в процесите на клетъчен сигналинг, регулация на генната експресия, посредством нуклеарните PPAR или GSP рецептори. Като субстрати на COX ейко-/запентаеновата (EPA) и докозахекаеновата (DHA) са прекурсори на биологично активните ейко-/докозаноиди и съответно на проинфламаторните фактори, като простагландини, простациклини, левкотриени и тромбокساني или антиинфламаторните резолвини, протектини и др. Чрез тези механизми те повлияват процесите на апоптоза, гладкомускулна пролиферация, съдово ремоделиране и стареене, които са в основата на патогенезата на артериалната хипертония. Наличността на LC-PUFA има ключова роля за здравето и зависи както от хранителния прием, така и от ендогенния синтез от есенциални предшественици. Полиморфизми в гените на участващите десатурази FADS1 и FADS2 също така имат влияние върху нивата на LC-PUFA. В експериментални модели на спонтанно хипертензивни плъхчета е установена връзка между нивото на DHA и EPA в диетата им и развитието на хипертония. Резултатите от епидемиологични проучвания сред популации от хора с високо съдържание на LC-PUFA в диетата също отчитат ефекта им върху хипертонията.

Ключови думи: артериална хипертония; DHA, EPA, десатурази на мастните киселини, генетични полиморфизми

Summary. Fatty acid composition of cell membranes plays an important role in many processes and is related to the etiology of multifactorial diseases. Human cells have lost the ability to synthesize some of the long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) such as linoleic (LA) and alpha-linolenic acid (ALA). For this reason they are essential to humans and should be taken with food. PUFA are important for the balance between physiological and pathological processes in the body. They are involved in the cellular signaling and regulation of gene expression through coupling with PPAR or GSP receptors. As substrates for COX, eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) are precursors of biologically active eico-docosanoids and like proinflammatory factors such as prostaglandins, prostacyclin, leukotrienes and thromboxanes, or antiinflammatory factors – resolvins, protectins etc. Through these mechanisms they affect the processes of apoptosis, smooth muscle proliferation, vascular remodeling and aging that underlie the pathogenesis of hypertension. Availability of LC-PUFA plays a key role in health and depends both on dietary intake and endogenous synthesis. Variants in FADS1 FADS2 genes also affect the levels of LC-PUFA. In experimental models of spontaneously hypertensive rats, the relevance between levels of DHA and EPA in their diet and the development of hypertension is established. The results of epidemiological studies in populations of people with a high content of PUFA in the diet also support their effect on hypertension.

Key words: hypertension; DHA, EPA, fatty acid desaturases, genetic polymorphisms

Артериалната хипертония е широко разпространено социалнозначимо заболяване, за което са доказани многобройни рискови фактори. Проучени са и редица патогенетични звена, допринасящи за развитието на артериалната хипертония. Въпреки това в практиката възникват редица трудности при контрола на артериалното налягане. При някои пациенти с течение на времето, въпреки редовния прием на антихипертензивната терапия, контролът на стойностите се изплъзва, независимо от факта, че пациентите приемат медикаменти за всички познати патогенетични кръгове от развитието на хипертонията. Срещат се и пациенти, при които липсва констелация от рискови фактори, а е налице артериална хипертония, както и пациенти с повече от два и дори три рискови фактора, при които артериалното налягане е в нормални граници. Всички тези факти дават основание да се търсят нови причини и патогенетични механизми за развитието на артериална хипертония.

От друга страна, неоспорим факт е ниската заболяемост от сърдечно-съдови заболявания сред ескимосите. Самите ние сме свидетели на дълголетието и ниската честота на сърдечно-съдови заболявания сред нашите родители, живели през XIX и първата половина на двадесети век. Особеностите в техните хранителни навици – консумация на риба при ескимосите и сурови орехи, орехово олио, или шарлаган както е известно сред възрастните хора, насочва интереса на учените към търсене на връзка между дългове-рижните полиненаситени мастни киселини (ДВ-ПНМК, или LC-PUFA) и развитието на

артериална хипертония и сърдечно-съдови заболявания както на експериментално, така и на популационно ниво.

КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВАТ LC-PUFA?

LC-PUFA са карбоксилни киселини с 16 или повече въглеродни атоми и две или повече двойни връзки [16]. Най-отдалеченият въглероден атом от карбоксилната група се означава като ω -въглероден атом (омега-край). LC-PUFA се разделят в две семейства – ω -3 и ω -6, в зависимост от мястото на най-близката двойна връзка до омега-края на въглеродната верига (табл. 1).

В човешкия организъм мастните киселини могат да съществуват в свободна форма – свободни мастни киселини, под формата на естери – в състава на триглицеридите, фосфолипидите в това число и кардиолипина, сфинголипидите, и под формата на етери – в тромбоцитактивиращия фактор (PAF) и други [16].

КАКВИ СА ПОТЕНЦИАЛНИТЕ МЕХАНИЗМИ, ЧРЕЗ КОИТО LC-PUFA УЧАТВАТ В ПАТОГЕНЕЗТА НА АРТЕРИАЛНАТА ХИПЕРТОНИЯ?

Като компоненти на фосфолипидите, локализирани в клетъчните мембрани, те изпълняват редица важни структурни и регулаторни функции. Мастнокиселинният състав на биомембраните определя флуидното им състояние. Това създава оптимална микросреда за функциониране на мембранните рецептори и на вградените в мембраните ензими, йонни канали и транспортьори в клетките на съдовата стена [7].

Таблица 1. LC-PUFA с важно физиологично значение

Кратко изписване	C-во	Популярно име	Номенклатурно наименование	Абревиатура
18:2;9,12*	ω -6	линолова	Диенови киселини (две двойни връзки) цис-9,12-октадекадиенова	LA
18:3;6,9,12 18:3;9,12,15	ω -6 ω -3	γ -линоленова α -линоленова	Триенови киселини (три двойни връзки) цис-6,9,12-октадекатриенова цис-9,12,15-октадекатриенова	ALA
20:4;5,8,11,14	ω -6	арахидонова	Тетраенови киселини (четири двойни връзки) цис-5,8,11,14-ейкозатетраенова	AA
20:5;5,8,11,14,17	ω -3	тимнодонова	Пентаенови киселини (Пет двойни връзки) цис-5,8,11,14,17-ейкозапентаенова	EPA
22:6;4,7,10,13,16,19	ω -3	червонова	Хексаенови киселини (шест двойни връзки) цис-4,7,10,13,16,19-докозахексаенова	DHA

***Легенда:** при краткото изписване на LC-PUFA първата цифра означава броя на въглеродните атоми във веригата; втората – броя на двойните връзки; цифрите след тях са номерата на въглеродните атоми, след които се намират двойните връзки, считано от карбоксилния (десния) край на веригата

От друга страна, като втори посредници те участват в процесите на клетъчна сигнализация и регулират генната експресия, свързвайки се с нуклеарните PPAR или GSP рецептори [6]. EPA и DHA са прекурсори и на биологично активните ейкозаноиди и съответно докозаноиди – простагландини, простациклини, левкотриени и тромбосани, резолвини, протектини и др. [16]. Чрез тези механизми LC-PUFA участват в регулацията на съдовия тонус и повлияват процесите на апоптоза, гладкомускулна пролиферация, съдово стареене и ремоделиране, които са в основата на патогенезата на артериалната хипертония [7].

РЕДУЦИРАТ ЛИ СЕ ПРАКТИЧЕСКИ СТОЙНОСТИТЕ НА АРТЕРИАЛНОТО НАЛЯГАНЕ ПРИ ОБОГАТЯВАНЕ НА ДИЕТАТА С LC-PUFA?

Има редица доказателства за връзката между обогатяването на диетата с DHA и EPA и контрола на артериалното налягане [1, 5, 11, 14, 18, 23]. Първите резултати са получени при експериментални модели на спонтанно хипертензивни плъхчета от японските учени Saito и Kimura [10, 19]. По-късно този ефект се потвърждава и при хора в редица двойнослепи плацебо-контролирани проучвания, при които е доказана редукция на систолното артериално налягане с 6 mm Hg, а на диастолното с 5 mm Hg след двумесечно обогатяване на диетата [1, 5, 11, 14, 18, 23]. Остава открит въпросът дали по-продължителното суплементиране не би довело до допълнителна редукция на артериалното налягане.

КАКВИ МОРФОЛОГИЧНИ ПРОМЕНИ НАСТЪПВАТ В СЪДОВЕТЕ ПОД ВЪЗДЕЙСТВИЕ НА LC-PUFA?

Engler и съавт. изследват промените, които настъпват в коронарните артерии и аортата при спонтанно хипертензивни плъхчета след 6-седмична диета, обогатена с DHA [7]. Резултатите доказват редукция на дебелината на съдовата стена и разши-

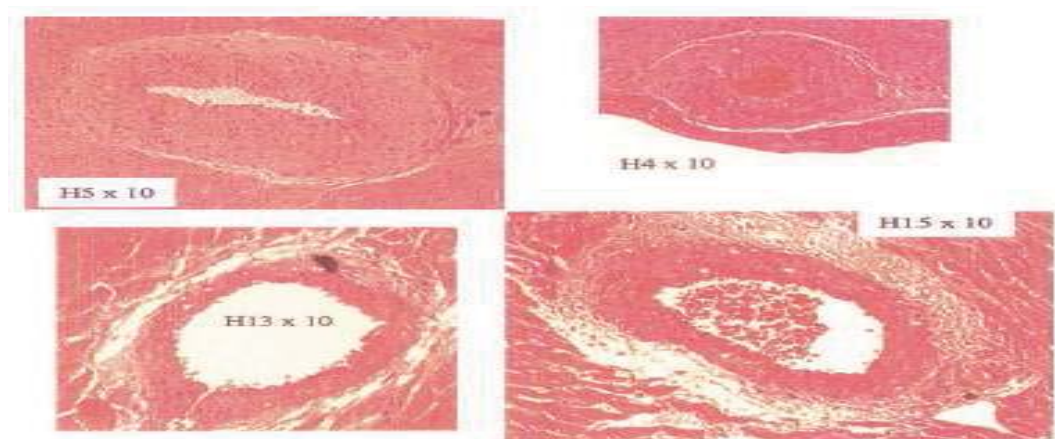
ряване на артериалния лумен на коронарните артерии и на аортата на плъхчетата от групата с диета, богата на DHA, в сравнение с контролната група (фиг. 1, 2).

Наблюдаваната редукция на дебелината на съдовата стена и разширяване на артериалния лумен на коронарните артерии и на аортата са патоанатомични доказателства за ефекта на DHA върху процесите на съдово ремоделиране.

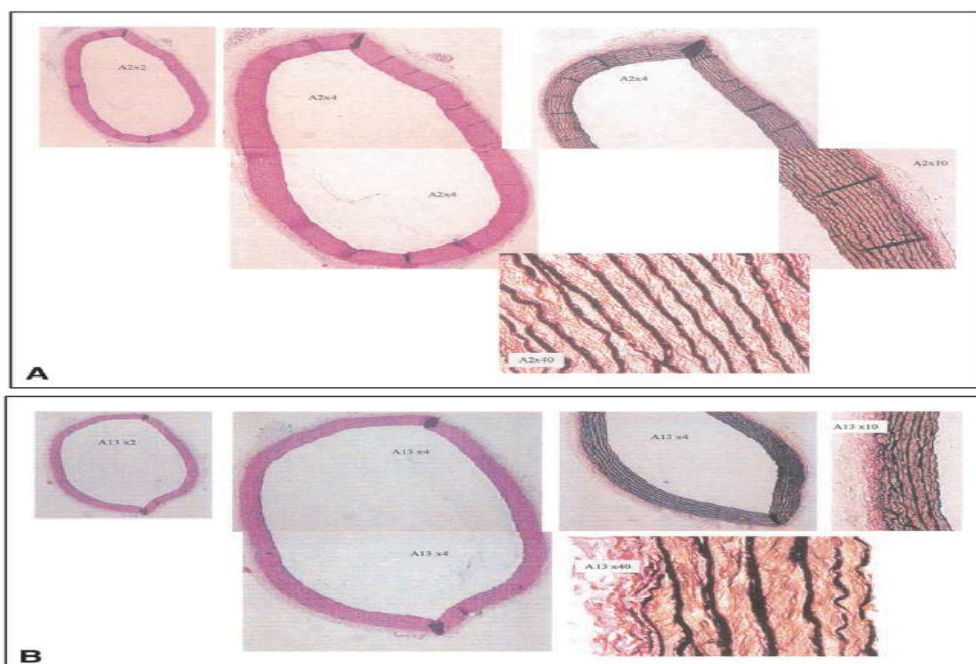
ОТ КАКВО ЗАВИСИ НИВОТО НА LC-PUFA В ЧОВЕШКИЯ ОРГАНИЗЪМ?

Тъканната и серумната наличност на LC-PUFA се определят както от екзогенния им внос с храната, така и от ендогенния синтез. Клетките на човешкия организъм могат да синтезират дълговерижни мастни киселини. Този процес протича в ендоплазмения ретикулум на клетките в много тъкани, но най-активно в черния дроб, бъбреците, мозъка, белия дроб, млечната жлеза и мастната тъкан [16]. Изходен субстрат за синтеза им е ацетил КоА, който се получава при разграждането на глюкозата, аминокиселините и мастните киселини. Стандартен продукт е палмитиновата мастна киселина. От нея чрез многостъпални процеси на елонгация – удължаване на въглеродната верига – се добавят по два въглеродни атома на всяко стъпало, и десатурация – образуване на нови двойни връзки, при което се отнемат по два водородни атома на всяко стъпало, се образуват LC-MUFA (дълговерижни мононенаситени мастни киселини).

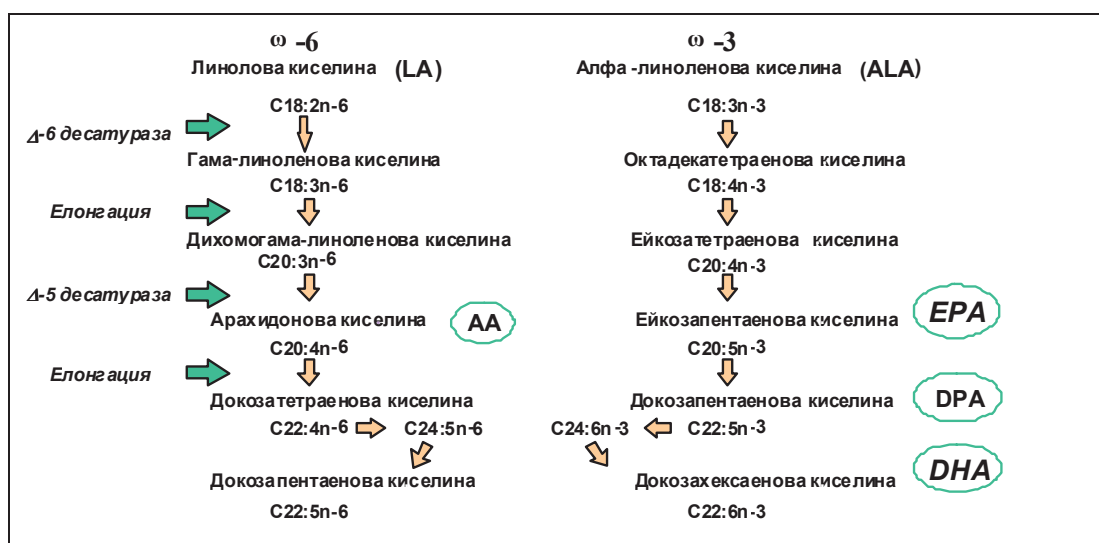
Клетките на бозайниците, за разлика от тези на растенията, не могат да синтезират някои LC-PUFA de novo. Например LA и ALA са есенциални, тъй като десатуразите не могат да създават връзките на ω -3 с ω -6 място. Поради този факт те са незаменими или есенциални за човека и трябва да се приемат с храната. LA и ALA са прекурсори на останалите представители на ω -6 и съответно ω -3 семейството (фиг. 3).



Фиг. 1. Напречен срез на коронарни артерии на плъхчета от контролната група (H5 и H4) и на групата, с диета, богата на DHA (H13 и H15)



Фиг. 2. Препарати от аорта на плъхчета от контролната група (A) и от групата с диета, богата на DHA (B)



Nelson D. и съавт. *Lehninger Principles of Biochemistry*, 2008

Фиг. 3. Синтез на PUFA в клетките на човешкия организъм от техните прекурсори

От химична гледна точка EPA и DHA представляват полиненаситени мастни киселини с точно определено подреждане на двойни връзки, само част от които могат да се образуват *in vivo*.

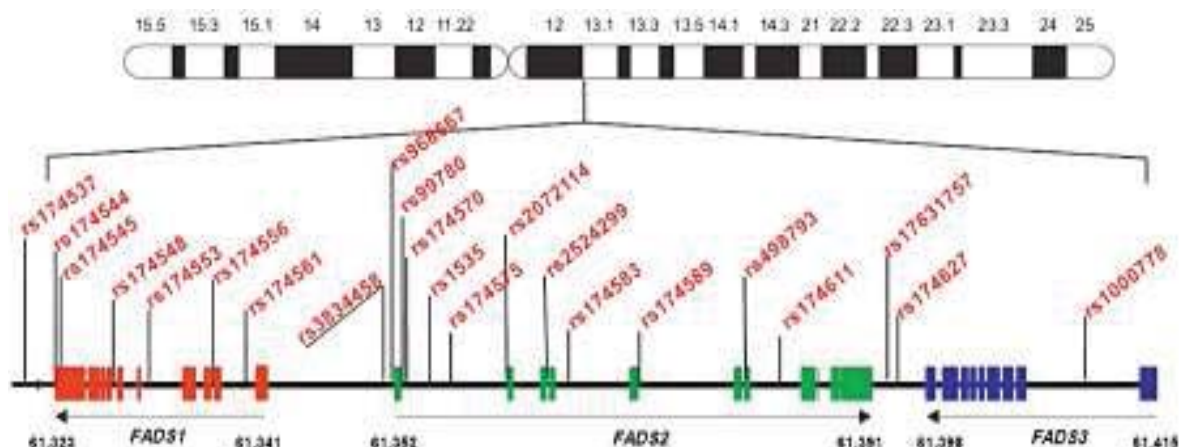
Както става ясно от фиг. 3, изходен субстрат за синтеза на DHA и EPA е ALA. Ключовите ензими, които определят скоростта на протичане на процеса, са Δ -5 (D5D) и Δ -6 (D6D) десатураза, означавани съответно като FADS1 (Fatty Acid Desaturase) и FADS2 [16]. Капацитетът на десатуразите обаче е лимитиран и вариабилен [21]. В проучвания, в които храната е била суплементирана с изотопно маркирана ALA, се установява, че нивото на конвертиране до EPA варира от 0.2 до 21% [2]. Причината за това се обяснява с факта, че FADS1 и FADS2 генните клъстери, кодиращи синтеза на десатурази, са полиморфни. Това обуславя синтеза на десатурази с различна ензимна активност при различни индивиди [8, 12].

През 1999 г. Cho и съавт., а по-късно и Marquardt и съавт. 2000 г.; Nakamura и Naga 2004 г., идентифицират клъстер в човешкия геном, състоящ се от 91,9 kb, локализиран в 11-а хромозома – 11q12–11q13.1, които кодират синтеза на D5D и D6D [3, 4, 13, 17]. През последните пет години резултати от редица проучвания установяват наличието на около 500 единични нуклеотидни полиморфизма (SNPs) на FADS1 FADS2 гените (фиг. 4), за някои от които е доказана връзка с нивата на LC-PUFA в серумните и тъканните липиди [8].

Връзката между полиморфизми на FADS1 и FADS2 генните клъстери и нивата на LC-PUFA в серумните фосфолипиди при

възрастни индивиди за първи път изследват Schaeffer и съавт. през 2006 [20]. Проучването е проведено сред 727 възрастни от бялата раса в Ерфурт – Германия. Анализирани са 18 SNPs във FADS1 и FADS2 генните клъстери и мастнокиселинният състав на серумните фосфолипиди. Установява се сигнификантна връзка между изследваните полиморфизми и нивата на повечето омега-6 и омега-3 PUFA. Носителите на минорни алели на 11 SNPs са с по-високо ниво на LA и ALA и с по-ниско ниво на продуктите на тяхната десатурация – EPA и DHA. Редица изследвания, проведени през следващите години в Канада Xie и Innis (2008) [24], Холандия – Molto-Puigmarti и съавт. (2010) [15], Италия – Tanaka и съавт. (2009) [22], потвърждават заключението, че наличието на съответните минорни алели е свързано с продукцията на D6D и D5D с по-ниска ензимна активност, съответно по-ниска скорост на десатурация, а оттам и по-ниски нива на някои LC-PUFA в клетъчните мембрани [9, 20, 21].

Резултатите от тези проучвания дават основание да се търси връзка между ниските нива на DHA и EPA в организма, повишените стойности на артериалното налягане и наличието на полиморфизми на FADS1 и FADS2 генните клъстери при пациенти с артериална хипертония. Дали това ще обогати познанията за етиологията и патогенезата на артериалната хипертония? Дали на базата на тях ще се разработят нови подходи за терапия при тези пациенти? Това са въпроси, на които отговор ще дадат бъдещи по-задълбочени проучвания.



Фиг. 4. FADS клъстерът в човешкия геном, разположен в 11-а хромозома, и някои известни до момента единични нуклеотидни полиморфизми, за които е доказана връзката с нивото на LC-PUFA в серумните и тъканните липиди

Библиография

1. В о н а а , К. Н., et al. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on blood pressure in hypertension: a population-based intervention trial from the Tromso study. – *N. Engl. J. Med.*, **322**, 1990, 795-801.
2. B u r d g e , G. Alpha-linolenic acid metabolism in men and women: nutritional and biological implications. – *Curr. Opin. Clin. Nutri. Metab. Care*, **7**, 2004, 137-144.
3. C h o , H., M. Nakamura et S. Clarke. Cloning, expression, and nutritional regulation of the mammalian delta-6 desaturase. – *J. Biol. Chem.*, **274**, 1999, 37471-37477.
4. C h o H., M. Nakamura et S. Clarke. Cloning, expression, and fatty acid regulation of the human delta-5 desaturase. – *J. Biol. Chem.*, 1999, **274**, 37335–37339
5. C o n n o r W. et al. Diabetes, fish oil, and vascular disease. – *Annals of Internal Medicine*, **123**, 1995, 950-952
6. D i e p Q., R. Touyz et E. Shiffrin. DHA, PPAR- α Ligand, Induces Apoptosis in Vascular Smooth Muscle Cells by Stimulation of p38 MAP Kinase. – *Hypertension*, **36**, 2000, 851-855.
7. E n g l e r M. et al. Effects of Docosahexaenoic Acid on Vascular Pathology and Reactivity in Hypertension. – *Exp. Biol. Med.*, **228**, 2003, 299-307.
8. G l a s e r C. et al. Genetic variation in polyunsaturated fatty acid metabolism and its potential relevance for human development and health. – *Maternal & Child Nutrition*, **7**, 2011, 27-40.
9. G l a s e r a , C., J. Heinrich et B. Koletzko. Role of FADS1 and FADS2 polymorphisms in polyunsaturated fatty acid metabolism. – *Metabolism*, **59**, 2010, 993-999.
10. K i m u r a , S. et al. Dietary DHA prevents the development of hypertension in SHRSP. – *Clin. Exp. Pharm. Phys.*, **22**, 1995, s308-309.
11. K n a p p , H. et Fitzgerald G. The antihypertensive effects of fish oil: a controlled study of polyunsaturated fatty acid supplements in essential hypertension. – *N. Engl. J. Med.*, **320**, 1989, 1037-1043.
12. K o l e t z k o , B. et al. Genetically Determined Variation in Polyunsaturated Fatty Acid Metabolism May Result in Different Dietary Requirements. – In: *Personalized Nutrition for the Diverse Needs of Infants and Children*. Basel, 2008, 35-49
13. M a r q u a r d t , A. et al. DNA cloning, genomic structure, and chromosomal localization of three members of the human fatty acid desaturase family. – *Genomics*, **66**, 2000, 175-183.
14. M o r i , T. et al. Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid lowers ambulatory blood pressure and heart rate in humans. – *Hypertension*, **34**, 1999, 253-260.
15. M o l t o - P u i g m a r t i , C. et al. FADS1 FADS2 gene variants modify the association between fish intake and the docosahexaenoic acid proportions in human milk. – *Am. J. Clin. Nutr.*, **91**, 2010, 1368-1376.
16. N e l s o n , D. et al. *Lehninger Principles of Biochemistry*. – In: *Lipids*. New York, W. H. Freeman and Co., 2008, 343-353.
17. N a k a m u r a , M. et T. Nara. Structure, function, and dietary regulation of delta6, delta5, and delta9 desaturases. – *Ann. I. Rev. Nutrition*, **24**, 2004, 345-376.
18. P r i s c o , D. et al. Effect of medium-term supplementation with a moderate dose of n-3 polyunsaturated fatty acids on blood pressure in mild hypertensive patients. – *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, **62**, 2000, 129-134.
19. S a i t o , H. et al. Protective effect of docosahexaenoic acid against development of hypertension in young stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Focus on the sympatho-adrenal system and lipid metabolism – *Biogenic amines*, **17**, 2002, 361-372
20. S c h a e f f e r , L. et al. Common genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster and their reconstructed haplotypes are associated with the fatty acid composition in phospholipids. – *Human Molecular Genetics*, **15**, 2006, 1745-1756.
21. S i m o p o u l o s , A. et al. Genetic variants in the metabolism of omega-6 and omega-3 fatty acids: their role in the determination of nutritional requirements and chronic disease risk. – *Exp. Biol. Med.*, **235**, 2010, 785-795
22. T a n a k a , T. et al.) Genome-wide association study of plasma polyunsaturated fatty acids in the InCHIANTI study. – *PLoS Genetics*, **5**, 2009, 338-371.
23. T o f t , I. et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on glucose homeostasis and blood pressure in essential hypertension. – *Ann. Internal Med.*, **123**, 1995, 911-918
24. X i e , L., S. Innis. Genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster are associated with altered (n-6) and (n-3) essential fatty acids in plasma and erythrocyte phospholipids in women during pregnancy and in breast milk during lactation. – *J. Nutrition*, **138**, 2008, 2222–2228.

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Красимира Бакърджиева, докторант
УМБАЛ „Д-р Г. Странски“
бул. „Г. Кочев“ № 8А
5800 Плевен

☎ 0893444398

e-mail: kbakardzhieva@abv.bg

✉ Address for correspondence:

Krasimira Bakardzhieva, MD
UMHAT „D-r G. Stranski“
8A G. Kochev bulv..
5800 Pleven

☎ 0893444398

e-mail: kbakardzhieva@abv.bg