

## ОГЛЯД

УДК 616.153.915/96-008.9

Ю.М. ПАНЧИШИН, О.Й. КОМАРИЦЯ

### ЗНАЧЕННЯ МІКРОСОМАЛЬНОГО ТРИГЛЦЕРИДТРАНСПОРТНОГО ПРОТЕЇНУ В МЕТАБОЛІЗМІ ЛІПІДІВ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького кафедра внутрішньої медицини №2

Мікросомальний тригліцеридтранспортний протеїн (МТТП) – гетеродимерний транспортний протеїн ліпідів [14]. Розміщується МТТП у просвіті ендоплазматичної сітки [16]. МТТП експресується в яєчниках, яєчках, нирках, печінці і тонкій кишці [38], в комплексі з протеїном дисульфід-ізомерази, знаходиться в ендоплазматичному ретикулумі [38].

Складання і дозрівання HCV проходить в ендоплазматичному ретикулумі і поза ним, і є залежними від МТТП та *apo B* [15]. Вивчаючи взаємозв'язки вірусних часточок з внутрішньоклітинними структурами G. Barba et al. [4], P. Andre et al. [3] виявили, що HCV-core білок, зменшуючи активність МТТП, порушує синтез ЛДНГ, сприяє стеатозу гепатоцитів [29] та підтримує персистенцію HCV. Пригнічуючи МТТП, HCV-core протеїн порушує утворення ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛДНГ). МТТП забезпечує останні тригліцеридами і сприяє екзоцитозу ЛДНГ з гепатоцитів у позапечінковий простір [34, 37,26,4,24]. При збереженій здатності печінки до синтезу *apoA1* блокада МТТП нівелюється, і ЛДНГ в комплексі з HCV виділяються в кров. При недостатності *apoA* в гепатоцитах розвивається стеатоз [4, 24].

Стеатоз печінки часто супроводжує вірусний гепатит С [24]. Можливими механізмами є метаболічний, вірусні ефекти на внутрішньоклітинні ліпіди. У трансгенних мишей HCV інгібує активність МТТП. Рівні МТТП RNA були в достовірній зворотній кореляції зі ступенем стеатозу незалежно від генотипу віруса. МТТП RNA у зворотній кореляції з інсуліном, НОМА-IR та індексом маси тіла у пацієнтів з HCV-1 і HCV-2 та сироватковою HCV-RNA в осіб з HCV-3. Активність МТТП в печінці достовірно нижча в осіб з HCV-3 і корелює зі зниженим ХС, *apo B* і ЛНГ. МТТП відіграє центральну роль в розвитку стеатозу печінки, зумовленому HCV (генотип-специфічні механізми, гіперінсулінемія в неінфікованих HCV-3), прямих глибших вірус-зумовлених ефектів в HCV-3 інфікованих [24].

Вивчалася асоціація між МТТП та поліморфізмом фосфатидилетаноламін N – метилтрансферази (РЕМТ) при алкогольному та неалкогольному стеатозі (588 осіб) [17]. ІІ генотип та І алель МТТП повторювалася частіше при алькогольному стеатозі та була достовірно вищою, ніж в групі контролю. Поліморфізм РЕМТ однаково часто зустрічався у хворих на стеатоз та здорових. АЛТ в ІІ групі була достовірно вищою, ніж в групах І/Т та Т/Т. АСТ, ГГТП, ТГ, *apo B* і цукор мали тенденцію до зниження в І/Т і Т/Т групах. МТТР-I128Т асоційований з центральним ожирінням, підвищеними печінковими ензимами та алкогольним стетозом [17].

Фармакологічне пригнічення активності МТТП, як і генетична інактивація МТТП, індукує дефекти у секретії ЛДНГ і стеатоз гепатоцитів [4]. Зменшення активності МТТП у трансгенних мишей з HCV-core білком асоціювалося зі зміною структури ЛДНГ, неможливістю їх екзоцитозу, зниженням рівня ТГ у крові та нагромадженням крапельок ТГ в гепатоцитах [32, 29]. G. Perlemuter et al. [29] демонструють можливість попередження впливу HCV-core протеїну на МТТП за допомогою одночасної експресії гену *apoAII*.

M. Nakamuta et al. [27] клонували і синтезували cDNA МТТП миші. Виведена DNA показала, що МТТП миші складається з 894 амінокислот, локалізується в дистальному регіоні хромосоми 3 і є подібний до МТТП хом'яка, людини та корови. МТТП mRNA експресується в більшій кількості в тонкій кишці та в істотно меншій кількості в печінці [27].

АБЛП – спадкова хвороба метаболізму ліпідів, в основі якої є дефект МТТП. У таких осіб нема циркулюючих *apo B*-вмісних ЛП (хіломікрон, ЛДНГ, ЛНГ і ліпопротеїну (а)). Патологія характеризується нездатністю організму поглинати жири та жиророзчинні вітаміни. Дефіцит цих вітамінів має багато клінічних проявів від сліпоти до коагулопатії і нейропатії [36]. Низькожирова дієта, призначення вітамінів А та Е є показані для запобігання розвитку нейропатії, м'язової слабості та ретинопатії [8, 36]. Пігментна ретинопатія є важливою проблемою для

старших людей і переважною причиною зниження зору в них. За даними С.М. Li et al. [21] сітківка експресує МТТП АБЛП і сімейна ГБЛП – генетичні патології, що асоціюються з низькими рівнями чи повністю відсутніми *apoB*-вмісними ЛП [45, 42]. R. Vongsuvan et al. [42] описують 2 мутації: одна стосується гену *apo B*, яка привела до ГБЛП, друга – гену МТТП, яка асоціюється з АБЛП. Двоє дітей в одній родині були гомозиготні за *apo B* мутацією 4339delT, яка сприяла вкороченню *apo B* 30,9. Хлопчик в іншій родині був гомозиготний за мутацією гена МТТП с.2076-39\_2303 + 52del319. Діти обох родин мали ознаки мальабсорбції жирів, порушення функції печінки та дуже низькі рівні ліпідів сироватки, *apo B* та жиророзчинних вітамінів. Батьки з ГБЛП мали низькі рівні ліпідів та *apo B*, що відрізняло їх від родини з АБЛП, яка мала нормальні рівні ліпідів [42]. Сімейна ГБЛП характеризується мутаціями гену *apo B*, які проявляються в аномально низьких рівнях *apo B* і ХС-ЛНГ. Ще один *apoB*-дефіцитний синдром (хвороба Anderson's) асоціюється з нездатністю секретувати хіломікрони в тонкій кишці, але нормальною здатністю секретувати ліпопротеїни в печінці [33].

R. Gambino et al. [14] описали мутацію 493G/T МТТП у 290 осіб. Особи з ТТ-генотипом мали нижчий ХС-ЛНГ і вищий рівень резистину (прозапальний цитокін), ніж носії однієї чи двох копій -493G алелі. Автори зробили висновок, що ген МТТП є високо поліморфний і його 493-Т варіант може бути пов'язаний з нижчим ХС-ЛНГ і збільшенням ризику коронарної хвороби [14].

S. Bernard et al. [7] допускають залежність між функціональним поліморфізмом регіону -493 G/T МТТП гену і проявами стеатогепатиту в пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД). Частка пацієнтів зі збільшеною АЛТ була вищою у хворих з GG, ніж GT та TT підгрупами (p=0,01). Ці пацієнти були молодшими (p=0,01), чоловіками (p=0,001), з надвагою (p=0,04) і мали нижчий ХС-ЛВГ (p=0,01). Мультиваріантний аналіз показав, що генотип МТТП є незалежно асоційований з АЛТ (p=0,0023), з статтю, індексом маси тіла. G алель, яка відповідає за зниження транскрипції гену МТТП, збільшує вміст ТГ в печінці, і, можливо створює генетичний фон для стеатогепатиту [7]. За даними R. Zampino et al. [48], наявність Т-алелі МТТП-493G/T сприяє розвитку стеатозу при HCV-генотипі 3 ураження печінки.

Генетичні варіанти МТТП асоціюються з сироватковими концентраціями ХС-ЛНГ, предиспозицією до ІХС і довголіття. Y. Yamada [46] розглядали зв'язок -493 G/T МТТП гену з величиною артеріального тиску (АТ). Обстежено 1124 чоловіки та 1108 жінок віком 40-79 р. Автори не знайшли різниці в концентраціях ХС, ХС-ЛВГ, ХС-ЛНГ і ТГ серед обстежених з МТТП генотипом для жінок і чоловіків. Систолічний та діастолічний АТ не були пов'язані з -493 G/T МТТП гену у чоловіків. Але для жінок рівень АТ систолічного та діастолічного був достовірно асоційований з -493 G/T МТТП геном, причому Т-алель асоціювалася з нижчим АТ. Відношення було майже істотне для всіх жінок (p=0,055) [46].

За даними К.Е. Luévano et al. [23] поліморфізм гену МТТП розглядається як фактор ризику ІХС та діабету, які є на першому і на четвертому місцях летальності в Мексиці. Описані 6 варіантів поліморфізму МТТП через вивчення послідовності ДНК у 155 мексиканців. Рідкісні алелі виявляються з частотою понад 1%. Найбільш частими є гаплотипи GATGGT (70,44%) і TTCGGC (13,91%). Корисними в плані подальшого вивчення їх зв'язків є -493 G/T, -400 A/T, -164 T/C and I/T 128 [23].

T. Sugimoto et al. [39] провели дослідження, присвячене вивченню ролі МТТП в патогенезі алкогольного жирового гепатозу та впливу етанолу на активність МТТП. Щурів годували протягом 37 днів дієтою з вмістом алкоголю. У них зафіксоване 2,9-4,9 зростання рівнів ХС і ТГ в печінці, порівняно зі щурами, яких годували ізокалоричною дієтою, вільною від алкоголю (p<0,01) [39]. Достовірне зниження активності МТТП і експресії mRNA (27% проти 58% відповідно) зафіксоване у мишей, які вживали алкоголь. Довенне введення людського рекомбінатного фактора росту гепатоцитів помітно пригнічує етанол-індуковану ліпід-аккумуляцію в печінці і супроводжується відновленням діяльності МТТП та експресії гена [39].

Дослідження показали, що гетерозиготні за МТТП миші, які мають половину від нормального рівня МТТП, характеризуються зниженою секрецією *apo B* в печінці [20]. G. Leung et al. [20] висунули гіпотезу про те, що редукція секреції *apo B* при половинному рівні МТТП зумовлена зменшенням співвідношення МТТП/*apo B* в ендоплазматичному ретикулумі, що і сприяє зменшенню взаємодії *apoB*-МТР. Половинні рівні МТТП скоротили рівні плазмового *apo B* на 25-35% на кожному етапі *apo B* синтезу. Секреція *apo B* в гепатоцитах знижується співставимо з кожним етапом синтезу *apo B*. Концентрація МТТП в ендоплазматичному ретикулумі є точнішою детермінантою секреції ліпопротеїнів, ніж МТТП/*apo B*. Гетерозиготні для *apoB* мутації знижують рівень *apo B* в плазмі більше, ніж гетерозиготні мутації МТТП.

За даними X. Pan et al. [28] активність МТТП в кишках, МТТП, mRNA і транскрипція генів були вищі о 24 год. Активність МТТП в печінці, величини МТТП і mRNA достовірно знижуються протягом дня.

В роботі P Talmud et al. [40] розглядаються три варіанти мутацій гену МТТП: -493G > T, Q95H and H297Q у 2831 здорових чоловіків середнього віку. Частота вказаних алелей була 25% для -493G > T, 0,5% для Q95H і 0,3 % для 297Q. Ні один варіант не був асоційований з достовірною різницею в рівнях ХС, ТГ, *apo B* чи *apo A1*. 493G > T and H297Q генотипи окремо і в комбінації давали на 6,6% більший рівень *apo B*. Гомозиготи за 297Q мали вищі ТГ. Носії Т-алелі можуть бути більш чутливими до різних чинників [11]. Вивчалися ліпиди, *apo B* та ЛНГ-субфракції у 281 китайця з ЦД II типу і 364 волонтерів без діабету. Частота Т-алелі 0,162 і 0,126 відповідно у хворих і здорових. ТТ генотип асоційований з вищою концентрацією малих ЛНГ<sub>3</sub>, ніж GT чи GG варіанти в діабетичних осіб (p=0,01), чого не було в контрольній групі. У хворих вік, ТГ і генотип МТТП є незалежними детермінантами концентрації ЛНГ<sub>3</sub> в лінійному регресійному аналізі, ніж в контролі. -493 G/T поліморфізм має малий ефект на субфракції ЛНГ і презентується тільки при діабеті [11].

T. Ueno et al. [41] вивчили ефект поліморфізму генів МТТП і бета 3-адренергічних рецепторів (beta3-AR) на метаболізм ліпідів та глюкози. Пацієнти з Т-алеллю (Т+) МТТП -164Т/Г мали достовірно нижчі рівні натще цукру, імуно-реактивного інсуліну, НОМА-R та постпрандіальний рівень ТГ. Особи з Arg64 beta3-AR геном (Arg+) мала достовірно вищі натще і постпрандіальні рівні ТГ, натще глюкози та імуно-реактивного інсуліну та НОМА-R. Пацієнтів розділили на 4 групи Т-/Arg-, Т-/Arg+, Т+/Arg- and Т+/Arg+. І тільки група Т-/Arg+ мали достовірно вищі рівні постпрандіальні ТГ. Рівень глюкози був достовірно вищим на 60 і 120 хв. після прийому глюкози у пацієнтів з Т-/Arg. Отже, вивчення показує, що генотипові взаємодії впливають на клінічний фенотип мультифакторіальних хвороб [41]. A. Zák et al. [47] вивчили зв'язок МТТП -493G/T з клінічними та біохімічними параметрами метаболічного синдрому (МС). Група 270 осіб (143 чол. і 127 жін.). Групу розділили за МТТП -493G/T: GG гомозиготи та ТТ+ТГ особи. У чоловіків з МС наявність Т-алелі асоційована з вищими концентраціями інсуліну (p<0,01) та неестерифікованих жирних кислот (p<0,05) та вищим індексом інсулінорезистентності (p<0,05). Ці особи характеризувалися вищим ХС (p<0,05) та збільшеними ТГ (p<0,01) та ЛДНГ (p<0,01), нижчими n-6 поліненасиченими жирними кислотами в плазмових фосфоліпідах (p<0,05). Не було достовірної різниці між GG та ТТ+ТГ у чоловіків без МС і жінок без МС [47].

C. Phillips et al. [30] показали, що діабет асоціюється зі збільшенням кишкової mRNA МТТП в щурів та кроликів. Автори вивчали взаємозв'язок експресії МТТП та складання хіломікрон в інсулінорезистентних тваринних моделях без діабету (10 інсулінорезистентних мишей з надвагою (fa/fa) і 10 худих мишей fa/minus). Цукор був достовірно вищий в мишей з надвагою, а плазмовий інсулін був у 6 р. вищим, ніж в худих мишей. ХС, фосфоліпиди, але не ТГ були достовірно вищі у мишей з надвагою. У них же достовірно більше в лімфі хіломікрон та *apo B48* (p<0,005) та фосфоліпідів (p<0,001). Експресія МТР mRNA в кишках достовірно вища в мишей з ожирінням, як і її експресія в печінці [30].

Вторинна гіперліпідемія є великим кардіоваскулярним фактором ризику для осіб з ЦД II типу. Збільшення продукції в печінці *apo B*-вмісних ЛП сприяє збільшенню їх рівня в плазмі, механізм цього процесу є не до кінця вивчений. E.D. Bartels et al. [6] вивчили рівень МТТП РНК в печінці, активність печінкового МТТП та *in vivo* секрецію ТГ з печінки в двох мишиних моделях. Миші з діабетом та надвагою (ob/ob) мали на 45% вищий рівень МТТП РНК в печінці (p = 0,006), на 54% вищу активність печінкового МТТП (p < 0,0001) та на 79% вищу секрецію ТГ (p < 0,0001), ніж миші з групи контролю (ob/+). У лікованих стрептозоцином худих діабетичних мишей рівні МТТП РНК в печінці не змінювалися, але активність МТТП та секреція ТГ мінімально знижувалася. Цукровий діабет у мишей з ожирінням збільшує експресію МТТБ і секрецію багатих на ТГ ліпопротеїнів [6].

W. Schoger et al. [35] описали результати обстеження 433 хворих з симптомами периферичної артеріальної хвороби і 433 здорових волонтерів, яких генотипували для -493Т генотипу. Частота -493Т для хворих 0,32 проти 0,255 для здорових. МТР -493ТТ генотип незалежно асоційований з периферичною хворобою артерій (p<0,001). Знайдена асоціація між МТТП поліморфізмом і холестерином *apo B*-вмісних ліпопротеїнів (p=0,011), *apo B* (p=0,034) [35]

Акумуляція ліпідів в серці при ожирінні може сприяти розвитку ліпотоксичних хвороб. ТГ можуть експортуватися до серця через секрецію *apo B*-вмісних ліпопротеїнів. У мишей

експресовані 2 ізоформи МТТП – А і В. Видалення серцево-специфічного МТТП-А у мишей за спеціальною технологією сповільнює експресію МТТП у відповідь на збільшення жирних кислот натще і після їжі. Це результується в кардіальну акумуляцію ТГ [5]. За даними P. Mohler1 et al. [25] МТТП-В – має додаткову кодууючу ділянку в гені з протилежної сторони від такої ж ділянки в „традиційному” гені (МТТП-А). Альтернативна ділянка кодує 35 амінокислот на відміну від 20 амінокислот МТТП-А. МТТП-В репрезентує 90% загальної mRNA МТТП в адіпоцитах мишей і 3Т3-L1 клітинах, < 5% в печінці та тонкій кишці мишей. Експресія цієї ізоформи підтверджена спектрометрією. МТТП-А локалізується в ендоплазматичному ретикуломі, МТТП-В – в комплексі Гольджі.

Експресія мишиної МТТП cDNA, викликана рекомбінантним аденовірусом, сприяє збільшенню МТТП в печінці та збільшує секрецію ЛДНГ-ТГ печінкою [12]

Існує взаємозв'язок між регуляцією метаболізму жовчних кислот і продукцією печінкових ЛДНГ. В роботі J. Castro et al. [10] показано, що синтез жовчних кислот збільшується при жовчнокам'яній хворобі (ЖКХ). Гістологія печінки не відрізнялася у пацієнтів з конкрементами в міхурі та без них. Величини ЛДНГ, *apo B* та активність МТТП достовірно вищі у пацієнтів з ЖКХ [10]

Н. Ledmyr et al. [19] висунули гіпотезу про значення поліморфізму МТТП для розвитку коронарної хвороби. Вивчення проведене на 580 хворих та 1160 волонтерів. Статус носія МТТП - 493Т є асоційований з достовірно більшим ризиком ІХС не дивлячись на невелике зменшення ХС [19].

Історія хвороби 58-річного чоловіка, гомозиготного для місенс-мутації S590I в МТТП, описана в роботі К. Al-Shali [1]. Пацієнт мав довгу історію мальабсорбції жирів, але АБЛП діагностовано в 52-річному віці на основі відсутності *apo B*-вмісних ліпопротеїнів, аканцитозу, атипового пігментного ретиніту і зниженого рівня бета-каротину в сироватці. Цікавим було те, що пацієнт дожив до такого віку без специфічного лікування, з відсутністю неврологічної симптоматики та нормальною концентрацією вітаміну Е в сироватці. У хворого діагностована ілеальна аденокарцинома, яка потребувала оперативного втручання. Автори зробили висновок, що мутація S590I в МТТП асоціюється з відносно м'яким АБЛП-фенотипом, але може бути асоційована з раком кишки [ 1].

Вивчення послідовності варіантів великого блоку МТТП у 10 осіб з області Saguenay-Lac-St Jean (Канада) з АБЛП та 4 незалежних пацієнтів з околиці Квебеку з дуже низьким *apo B* та ХС-ЛНГ виявило 12 різновидів. Тільки мутація с.419-420insA виявлена в гомозиготних АБЛП-пацієнтів, 493G/-400A/-164T/282G/383T/419-420insA/453T/891C/969T/1151A/2884G гаплотип виявлявся у всіх обстежених [9].

Вивчений ген МТТП в 6 канадців з АБЛП (4 гомозиготи і 2 гетерозиготи для МТТП гену). Ідентифіковані 8 мутацій, 6 з яких попередньо не описувалися. Вони включають 2 нових нонсенс-мутації (K448X і K842X), 2 нові місенс-мутації (S590I і G746E), 1 нову мутацію, що стосується додавання/видалення кодууючої послідовності числа пар основ, не кратного трьом та 1 мутацію G1770A. Важкість ретинопатії та нейропатії не корелювала з типом чи позицією мутації, але залежала часу хвороби та початку лікування жиророзчинним вітамінами [44]

R.S. Li et al. [22] описали взаємозв'язок між МТТП-493G/T та рівнем ліпідів в Guangxi Heiyi Zhuang – популяції з 500 осіб (272 чоловіка та 228 жінок, віком 7-83 р.). результати порівнювалися з 500 особами національності Han, які проживали в тій же області. Частота G і T алелей складала 0,74 і 0,26 в Heiyi Zhuang та 0,73 і 0,27 в Han. Не було достовірної різниці в G/T алелі. ХС, ТГ, ХС-ЛНГ, *apo B* в TT генотипі були достовірно вищі, ніж в GT чи GG, але не було достовірної різниці між GT чи GG. ХС-ЛВГ та *apo A1* недостовірно відрізнялися серед трьох генотипів [22].

Плазмові ЛНГ можуть впливати на тромбоцити та лейкоцити та вивільняти ейкозаноїди, відіграють роль в патогенезі коронарної хвороби. K.D. Croft et al. [13] вивчили агрегацію тромбоцитів, функцію лейкоцитів та величину ейкозаноїдів у жінки з АБЛП та у 22 здорових донорів. АБЛП асоціюється зі зниженою відповіддю на введення АДФ, зниженням колагену та арахідонової кислоти. Агрегація була нормальна до вищих доз тих же агоністів. Функція нейтрофілів була нормальна при АБЛП. Утворення тромбоксану та величина лінолевої кислоти були нижчими при АБЛП. В тромбоцитарних фосфоліпідах при АБЛП визначався дуже низький рівень арахідонової кислоти. Зниження утворення ейкозаноїдів було нижчим при АБЛП, що може бути зумовлене змінним складом клітинної мембрани фосфоліпідів чи дефектом мобілізації арахідонату [13].

Н. Ledmyr et al. [18] описали 564 здорових чоловіків, які були генотиповані для мутацій МТТП -493 G/T, -400 A/T, -164 T/C, Q/H 95, I/T 128, Q/E 244 та H/Q 297 missense-мутації. Гомозиготи за -493 T, -164 C, та T 128 алелями мали достовірно нижчі рівні ХС, ХС-ЛНГ, ЛНГ і аро В; достовірно вищі індекс маси тіла, рівень інсуліну. Асоціація між рівнем ХС плазми та генотипом -493 МТТП доведена у West of Scotland Coronary Prevention Study. Жодна з інших досліджуваних мутацій не показала взаємозв'язку з ліпідами і ліпопротеїнами [18].

С. Améen et al. [2] дослідили вплив гормону росту і статі на експресію МТТП в печінці на прикладі мишей, яким проведена гонадоектомія та гіпофізектомія. МТТП mRNA, МТТП були вищими у самок, ніж у самців. Гонадоектомія ліквідувала статеву різницю, а лікування статевими гормонами її відновило. На експресію mRNA не впливало введення ХС. Гіпофізектомія знижувала МТТП mRNA у самок. Тривала інфузія гормону росту збільшувала МТТП mRNA та експресію білка у чоловіків, а у жінок нормалізувала їх величини. Але подвійна доза ефекту не мала.

Деривати triamide з бензотіазоловим ядром розглядаються як потенційні інгібітори МТТП. Для зменшення їх токсичності на печінку, вони оптимізовані для активності тільки в ентероцитах і мають обмежену здатність до акумуляції [43].

## ЛІТЕРАТУРА

1. Al-Shali K., Wang J., Rosen F., Hegele R.A. Ileal adenocarcinoma in a mild phenotype of abetalipoproteinemia // *Clin. Genet.* – 2003. – V.63. – P.135-138.
2. Améen C., Oscarsson J. Sex difference in hepatic microsomal triglyceride transfer protein expression is determined by the growth hormone secretory pattern in the rat // *Endocrinology.* –2003. – V.144. – P.3914-3921.
3. André P., Perlemuter G., Budkowska A., et al. Hepatitis C virus particles and lipoprotein metabolism // *Semin. Liver. Dis.* – 2005. – V.25. – P.93-104.
4. Barba G., Harper F., Harada T., et al. Hepatitis C virus core protein shows a cytoplasmic localization and associates to cellular lipid storage droplets // *PNAS.* – USA. – 1997. – V. 94. – P.1200-1205.
5. Bartels E. D., Nielsen J. M., Hellgren L. I., et al. Cardiac Expression of Microsomal Triglyceride Transfer Protein Is Increased in Obesity and Serves to Attenuate Cardiac Triglyceride Accumulation // *PLoS ONE.* – 2009. – V.4. – e.5300.
6. Bartels E.D., Lauritsen M., Nielsen L.B. Hepatic expression of microsomal triglyceride transfer protein and in vivo secretion of triglyceride-rich lipoproteins are increased in obese diabetic mice // *Diabetes.* –2002. – V.51. – P.1233-1239.
7. Bernard S., Touzet S., Personne I., et al. Association between microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism and the biological features of liver steatosis in patients with type II diabetes // *Diabetologia.* –2000. – V.43. – P.995-999.
8. Berriot-Varoqueaux N., Aggerbeck L.P., Samson-Bouma M. [Microsomal triglyceride transfer protein and abetalipoproteinemia] // *Ann. Endocrinol. (Paris).* – 2000. – V.61. – P.125-129.
9. Berthier M.T., Couture P., Houde A., et al. The c.419-420insA in the MTP gene is associated with abetalipoproteinemia among French-Canadians // *Mol. Genet. Metab.* – 2004. – V. 81. – P.140-143.
10. Castro J., Amigo L., Miquel J.F. et al. Increased activity of hepatic microsomal triglyceride transfer protein and bile acid synthesis in gallstone disease // *Hepatology.* – 2007. – V. 45. – P.1261-1266.
11. Chen S.P., Tan K.C., Lam K.S. Effect of the microsomal triglyceride transfer protein -493 G/T polymorphism and type 2 diabetes mellitus on LDL subfractions // *Atherosclerosis.* – 2003. – V.167. – P.287-292.
12. Chen Z., Newberry E.P., Norris J.Y., et al. ApoB100 is required for increased VLDL-triglyceride secretion by microsomal triglyceride transfer protein in ob/ob mice // *J. Lipid. Res.* – 2008. – V.49. – P.2013-2022.
13. Croft K.D., Beilin L.J. Platelet and neutrophil function and eicosanoid release in a subject with abetalipoproteinemia // *Thromb. Res.* – 1993. – V.69. – P.333-342.
14. Gambino R., Bo S., Musso G., et al. Microsomal triglyceride transfer protein 493-T variant is associated with resistin levels and C-reactive protein // *Clin. Biochem.* –2007. – V.40. – P.1219-1224.
15. Gastaminza P., Cheng G., Wieland S., et al. Cellular determinants of hepatitis C virus assembly, maturation, degradation, and secretion // *J. Virol.* – 2008. – V. 82. – P.2120-2129.
16. Gregg R.E., Wetterau J.R. The molecular basis of abetalipoproteinemia // *Curr. Opin. Lipidol.* – 1994. – V.5. – P.81-86.
17. Jun D.W., Han J.H., Jang E.C., et al. Polymorphisms of microsomal triglyceride transfer protein gene and phosphatidylethanolamine N-methyltransferase gene in alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in Koreans // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – V. 21. – P.667-672.
18. Ledmyr H., Karpe F., Lundahl B., et al. Variants of the microsomal triglyceride transfer protein gene are associated with plasma cholesterol levels and body mass index // *J. Lipid. Res.* – 2002. – V.43. – P.51-58.
19. Ledmyr H., McMahon A.D., Ehrenborg E., et al. The Microsomal Triglyceride Transfer Protein Gene-493T Variant Lowers Cholesterol But Increases the Risk of Coronary Heart Disease // *Circulation.* –2004. – V.109. – P. 2279-2284
20. Leung G.K., Véniant M.M., Kim S.K., et al. A deficiency of microsomal triglyceride transfer protein reduces apolipoprotein B secretion // *J. Biol. Chem.* –2000. – V.275. – P. 7515-7520.
21. Li C.M., Presley J.B., Zhang X., et al. Retina expresses microsomal triglyceride transfer protein: implications for age-related maculopathy // *J. Lipid. Res.* – 2005. – V.46. – P.628-640.
22. Li R.S., Yin R.X., Lin W.X., et al. [Relationship between the polymorphism of microsomal triglyceride transfer protein gene and the level of serum lipids in Guangxi Heiyi Zhuang population] // *Zhonghua. Yi. Xue. Za. Zhi.* – 2005. – V.85. – P.2492-2496.
23. Luevano K.E., Gonzalez J.R., Perea F.J., Magana M.T. Linkage disequilibrium between four MTP gene polymorphisms in a Mexican population // *Ann. Hum. Biol.* – 2009. Feb 28. – P.211-219.
24. Mirandola S., Realdon S., Iqbal J., et al. Liver microsomal triglyceride transfer protein is involved in hepatitis C liver steatosis // *Gastroenterology.* – 2006. – V. 130. – P.1661-1669.
25. Mohler1 P. J., Zhu M.-Y., Blade A. M., et al. Identification of a Novel Isoform of Microsomal Triglyceride Transfer Protein // *J. Biol. Chem.* – 2007. – V. 282. – P. 26981-26988
26. Moriya K., Fujie H., Shintani Y., et al. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice // *Nat. Med.* – 1998. – V.4. – P.1065-1067.

27. Nakamuta M., Chang B.H., Hoogeveen R., et al. Mouse microsomal triglyceride transfer protein large subunit: cDNA cloning, tissue-specific expression and chromosomal localization // *Genomics*. – 1996. – V.33. – P.313-316.
28. Pan X., Hussain M.M. Diurnal regulation of microsomal triglyceride transfer protein and plasma lipid levels // *J. Biol. Chem.* – 2007. – V.282. – P.24707-24719.
29. Perlemuter G., Sabile A., Letteron P., et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis // *FASEB Journal*. – 2002. – V. 16. – P.185-194.
30. Phillips C., Owens D., Collins P., Tomkin G.H. Microsomal triglyceride transfer protein: does insulin resistance play a role in the regulation of chylomicron assembly? // *Atherosclerosis*. – 2002. – V.160. – P.355-360.
31. Piodi A., Chouteau P., Lerat H. et al. Morphological changes in intracellular lipid droplets induced by different hepatitis C virus genotype core sequences and relationship with steatosis // *Hepatology*. – 2008. – V.48. – P.16-27.
32. Raabe M., Flynn L.M., Zlot C.H., et al. Knockout of the abetalipoproteinemia gene in mice: Reduced lipoprotein secretion in heterozygotes and embryonic lethality in homozygotes // *PNAS*. – 1995. – V. 15. – P.8686-8691.
33. Raabe M., Kim E., Véniant M., et al. Using genetically engineered mice to understand apolipoprotein-B deficiency syndromes in humans // *Proc. Assoc. Am. Physicians*. – 1998. – V.110. – P.521-530.
34. Rustaeus S., Lindberg K., Stillemark P. et al. Assembly of very low density lipoprotein: a two-step process of apolipoprotein B core lipidation // *J. Nutr.* – 1999. – V.129. – P.463-466.
35. Schgoer W., Eller P., Mueller T., et al. The MTP -493TT genotype is associated with peripheral arterial disease: results from the Linz Peripheral Arterial Disease (LIPAD) Study // *Clin. Biochem.* – 2008. – V.41. – P.712-716.
36. Seckeler M.D., Linden J. Maternal abetalipoproteinemia resulting in multiple fetal anomalies // *Neonatology*. – 2008. – V.94. – P.310-313.
37. Shelness G. S., Ingram M. F., Huang X. F., DeLozier J.A. Apolipoprotein B in the rough endoplasmic reticulum: translation, translocation and the initiation of lipoprotein assembly // *J. Nutr.* – 1999. – V.129. – P.456-462.
38. Shoulders C.C., Brett D.J., Bayliss J.D., et al. Abetalipoproteinemia is caused by defects of the gene encoding the 97 kDa subunit of a microsomal triglyceride transfer protein // *Hum. Mol. Genet.* – 1993. – V.2. – P.2109-2116.
39. Sugimoto T., Yamashita S., Ishigami M., et al. Decreased microsomal triglyceride transfer protein activity contributes to initiation of alcoholic liver steatosis in rats // *J. Hepatol.* – 2002. – V.36. – P.157-162.
40. Talmud P.J., Palmen J., Miller G., et al. Effect of microsomal triglyceride transfer protein gene variants (-493G > T, Q95H and H297Q) on plasma lipid levels in healthy middle-aged UK men // *Ann. Hum. Genet.* – 2000. – V.64. – P.269-276.
41. Ueno T., Takahashi Y., Matsumoto T., et al. Postprandial plasma lipid levels are influenced by the interaction of functional polymorphisms in the microsomal triglyceride transfer protein and beta3 adrenergic receptor genes // *Med. Sci. Monit.* – 2007. – V.13. – P. 112-118.
42. Vongsuvan R., Hooper A.J., Coakley J.C., et al. Novel mutations in abetalipoproteinemia and homozygous familial hypobetalipoproteinemia // *J. Inher. Metab. Dis.* – 2007. – V.30. – P.990.
43. Vu C.B., Milne J.C., Carney D.P., et al. Discovery of benzothiazole derivatives as efficacious and enterocyte-specific MTP inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V.19. – P.1416-1420.
44. Wang J., Hegele R.A. Microsomal triglyceride transfer protein (MTP) gene mutations in Canadian subjects with abetalipoproteinemia // *Hum. Mutat.* – 2000. – V.15. – P.294-295.
45. Wetterau J.R., Agerbeck L.P., Bouma M.E., et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia // *Science*. – 1992. – V.258. – P.999-1001.
46. Yamada Y., Ando F., Shimokata H. Association of a microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism with blood pressure in Japanese women // *Int. J. Mol. Med.* – 2006. – V. 17. – P. 83-88
47. Zák A., Jáchymová M., Tvrzická E., et al. The influence of polymorphism of -493G/T MTP gene promoter and metabolic syndrome on lipids, fatty acids and oxidative stress // *J. Nutr. Biochem.* – 2008. – V.19. – P.634-641.
48. Zampino R., Ingresso D., Durante-Mangoni E., et al. Microsomal triglyceride transfer protein (MTP) -493G/T gene polymorphism contributes to fat liver accumulation in HCV genotype 3 infected patients // *J. Viral. Hepat.* – 2008. – V.15. – P.740-746.

## **J. PANCHYSHYN, O.KOMARYTSYA**

### **MICROSOMAL TRIGLYCERIDE TRANSFER PROTEIN AND METABOLISM OF LIPIDS**

The microsomal triglyceride transfer protein plays an important role in the folding, assembling and secretion of lipoproteins that contain apoprotein B. Microsomal triglyceride transfer protein is necessary for the assembly and secretion of VLDL and when the protein is not functional, such as in abetalipoproteinemia. Downstream effects resulting from this defect, include very low plasma cholesterol and triglyceride levels, absence of plasma apolipoprotein B and a lipid malabsorption syndrome, leading to lipo-soluble vitamin deficiencies. Deficiencies of these vitamins are known to cause a wide range of clinical effects ranging from blindness to coagulopathy and neuropathy.

Панчишин Юлія Мирославівна

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького доцент кафедри внутрішньої медицини №2 кандидат медичних наук. **e-mail** juliya.panchyshyn@rambler.ru

Комариця Орест Йосипович

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького доцент кафедри внутрішньої медицини №2 кандидат медичних наук. **e-mail** komar\_mar@ukr.net