

DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-453-464

Микросомальный белок-переносчик триглицеридов: молекулярная генетика, функциональные механизмы и клиническое значение

А.С. Асекритова^{1, 2}, А.В. Павлова¹, С.В. Михайлова³, Д.Е. Иваношук³

¹ Государственное автономное учреждение Республики Саха (Якутия)

Республиканская клиническая больница № 3

Россия, 677027, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Горького, 94

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»

Россия, 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского, 58

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр
Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

Аннотация

Цель настоящей работы – провести комплексный обзор структурно-функциональной организации гена *MTTP* и кодируемого им микросомального белка-переносчика триглицеридов (МБПТ), охарактеризовать его патогенные варианты и описать молекулярные механизмы их действия. МБПТ является ключевым регулятором липидного обмена, необходимым для сборки и секреции ароВ-содержащих липопротеинов в гепатоцитах и энteroцитах. Биаллельные патогенные варианты гена *MTTP* вызывают абеталипопротеинемию – редкое жизнеугрожающее заболевание с прогрессирующими неврологическими и офтальмологическими осложнениями. Распространенные варианты гена ассоциированы с различными метаболическими нарушениями. Проведен обзор литературы с анализом структуры и механизмов альтернативного сплайсинга гена *MTTP*, доменной организации белка МБПТ, его взаимодействия с протеин-дисульфид-изомеразой, и некоторых патогенных вариантов этого гена на основе опубликованных функциональных исследований и клинических данных. Углубленное понимание молекулярных механизмов дисфункции МБПТ необходимо для корректной интерпретации результатов генетического тестирования, прогнозирования клинического фенотипа, проведения дифференциальной диагностики и разработки персонализированных терапевтических стратегий при абеталипопротеинемии и ассоциированных с ней нарушениях.

Ключевые слова: ген *MTTP*, микросомальный белок-переносчик триглицеридов, протеин-дисульфид-изомераза, абеталипопротеинемия, генетические варианты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы Государственного задания FWNR-2022-0021.

Вклад авторов. Асекритова А.С. – подбор материала для обзора, анализ литературных данных, написание обзора; Павлова А.В. – подбор материала для обзора, утверждение; Михайлова С.В. – подбор материала для обзора, анализ литературных данных, написание обзора, коррекция статьи; Иваношук Д.Е. – подбор материала для обзора, анализ литературных данных, написание обзора, коррекция статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

Автор для переписки. Иваношук Д.Е., e-mail: dinara@bionet.nsc.ru

Для цитирования: Асекритова А.С., Павлова А.В., Михайлова С.В., Иваношук Д.Е. Микросомальный белок-переносчик триглицеридов: молекулярная генетика, функциональные механизмы и клиническое значение. *Атеросклероз*, 2025; 21 (4): 453–464. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-453-464

Microsomal triglyceride transfer protein: molecular genetics, functional mechanisms, and clinical significance

A.S. Asekritova^{1,2}, A.V. Pavlova¹, S.V. Mikhailova³, D.E. Ivanoshchuk³

¹ Government Autonomous Institution of the Republic of Sakha (Yakutia)

"Republican Clinical Hospital No.3"

94, Gorkogo ыт., Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), 677027, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education

«M.K. Ammosov Northeastern Federal University»

58, Belinskogo st., Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), 677000, Russia

³ Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences

10, Lavrentyeva ave., Novosibirsk, 630090, Russia

Abstract

The aim of this work is to provide a comprehensive review of the structural and functional organization of the *MTTP* gene and the microsomal triglyceride transfer protein (MTP) it encodes, to characterize its pathogenic variants, and to describe the molecular mechanisms of their action. The MTP is a key regulator of lipid metabolism that is required for the assembly and secretion of apoB-containing lipoproteins in hepatocytes and enterocytes. Biallelic pathogenic variants in *MTTP* cause abetalipoproteinemia, a rare life-threatening disorder with progressive neurological and ophthalmological complications. Several common single nucleotide variants in this gene are associated with various metabolic disturbances. A literature review was conducted, including analysis of the gene structure and mechanisms of alternative splicing of *MTTP*, the domain organization of MTP, its interaction with protein disulfide isomerase, and selected pathogenic variants of this gene based on published functional studies and clinical data. An in-depth understanding of the molecular mechanisms underlying MTP dysfunction is essential for accurate interpretation of genetic testing results, prediction of clinical phenotype, differential diagnosis, and the development of personalized therapeutic strategies for abetalipoproteinemia and related disorders.

Keywords: *MTTP* gene, microsomal triglyceride transfer protein, protein disulfide isomerase, abetalipoproteinemia, genetic variants.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Funding. This research was conducted with the financial support of the State Budget Project FWNR-2022-0021.

Contribution of the authors. A.S. Asekritova — selection of material for the review, writing of the review; A.V. Pavlova — selection of material for the review, approval; S.V. Mikhailova — analysis of literature data, writing of the review, revision of the article; D.E. Ivanoshchuk — analysis of literature data, writing of the review, revision of the article, approval of the final version for publication.

Correspondence. Ivanoshchuk D.E., e-mail: dinara@bionet.nsc.ru

Citation. Asekritova A.S., Pavlova A.V., Mikhailova S.V., Ivanoshchuk D.E. Microsomal triglyceride transfer protein: molecular genetics, functional mechanisms, and clinical significance. *Atherosclerоз*, 2025; 21 (4): 443–464. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-453-464

Введение

Ген *MTTP* (Microsomal Triglyceride Transfer Protein, OMIM: 157147) кодирует микросомальный белок-переносчик триглицеридов (МБПТ) — критический фактор липидного метаболизма [1]. Этот белок играет ключевую роль в сборке и секреции липопротеинов, содержащих аполипопротеин B (апоБ), включая хиломикроны в энteroцитах и липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) в гепатоцитах [1–5]. Абеталипопротеинемия (синдром

Бассена–Корнцвейга, OMIM #200100) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное биаллельными патогенными вариантами гена *MTTP*. Впервые заболевание описано J.R. Bassen и A.L. Kornzweig в 1950 г. у пациента с характерной триадой: акантоцитоз, pigmentная ретинопатия и прогрессирующая спиноцеребеллярная атаксия [6]. Распространенность абеталипопротеинемии оценивается менее чем один случай на 1 000 000 населения и встречается с повышенной частотой в популяциях с

высоким уровнем близкородственных браков [7, 8]. Дефицит МБПТ приводит к нарушению сборки и секреции ароВ-содержащих липопротеинов в печени и кишечнике, что обусловливает тяжелую мальабсорбцию жиров и жирорастворимых витаминов (A, D, E, K). Клиническая картина характеризуется манифестацией в раннем детском возрасте с развитием стеатотеи, задержкой физического развития и гепатомегалией. При отсутствии лечения прогрессирующий дефицит жирорастворимых витаминов приводит к развитию тяжелых осложнений: спиноцеребеллярной атаксии, периферической нейропатии, пигментной ретинопатии с возможным исходом в слепоту, коагулопатии и кардиомиопатии. Без терапии заболевание может приводить к инвалидизации и летальному исходу к третьему десятилетию жизни [9, 10]. Ранняя диагностика и своевременное назначение высокодозной терапии жирорастворимыми витаминами позволяют предотвратить или замедлить развитие неврологических и офтальмологических осложнений, значительно улучшая прогноз и качество жизни пациентов [11].

Генетическое тестирование гена *MTTP* является «золотым стандартом» подтверждения диагноза и имеет важное значение для дифференциальной диагностики гомозиготной семейной гипобеталипопротеинемии, которая может быть обусловлена также патогенными вариантами гена *APOB*. Понимание молекулярных механизмов патогенности отдельных вариантов гена *MTTP* необходимо для клинической интерпретации результатов генетического тестирования и прогнозирования тяжести течения заболевания [9].

Методология

Систематический поиск литературы проводился в базах данных PubMed, Google Scholar и Scopus в период с октября по ноябрь 2025 г. Стратегия поиска включала следующие ключевые слова и их комбинации: *MTTP*, *microsomal triglyceride transfer protein*, *abetalipoproteinemia*, *apolipoprotein B*, *VLDL secretion*, *chylomicron*, *MTP inhibitor*, *MTTP mutations*, *MTTP polymorphisms*.

Для повышения специфичности поиска использовались логические слова AND и OR, а также фильтры по типу публикации (обзоры, оригинальные исследования, клинические случаи, метаанализы). Использовались дополнительные источники, которые идентифи-

цировались путем анализа библиографических списков релевантных статей.

Критерии включения: публикации на английском и русском языках, рецензируемые журналы, полнотекстовый доступ. Критерии исключения: тезисы конференций без полного текста, препринты без рецензирования, публикации с неверифицируемыми данными. Всего проанализировано более 150 источников, из которых отобрано 49 для включения в обзор. Все авторы внесли равный вклад в подбор и анализ литературы.

Структура гена *MTTP* и альтернативный сплайсинг

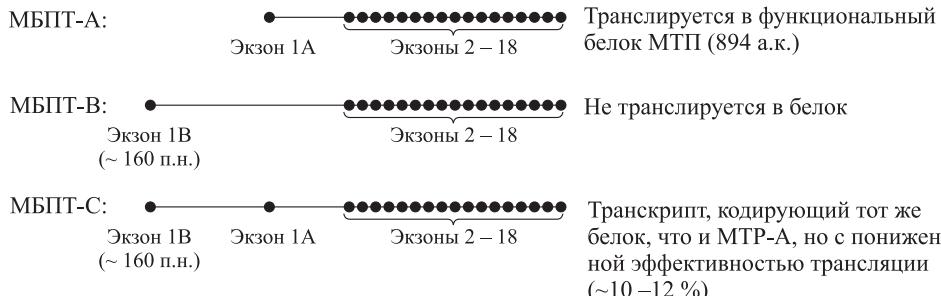
Ген *MTTP* локализован на длинном плече хромосомы 4 в позиции 4q23 и состоит из 18 экзонов [12]. Основной транскрипт кодирует белок из 894 аминокислотных остатков, а его геномная последовательность занимает ~ 60 Кб [Ensembl: ENSG00000138823]. РНК этого гена подвергается альтернативному сплайсингу, что приводит к образованию нескольких вариантов транскриптов с различными свойствами.

В исследовании T. Suzuki и L.L. Swift описано два ранее неизвестных варианта сплайсинга в тканях человека [13] – МБПТ-В и МБПТ-С в дополнение к каноническому МБПТ-А. Дополнительные 160 нуклеотидов идентифицированы на 5'-конце мРНК гена *MTTP*, они соответствовали участку хромосомы 4, расположенному приблизительно на 10,5 Кб выше первого кодирующего экзона. Этот участок обозначен как экзон 1В, тогда как ранее известный первый экзон получил название 1А. Вариант МБПТ-В имеет уникальный первый экзон 1В (рисунок). Транскрипт МБПТ-С содержит расширенную 5'-нетранслируемую область (5'-UTR), включающую последовательности обоих экзонов 1В и 1А (см. рисунок). Анализ этой области выявил четыре кодона инициации трансляции (ATG), расположенных выше основного стартового кодона белка МБПТ, их присутствие значительно снижает эффективность трансляции МТР-С [13].

Исследование профиля экспрессии вариантов транскриптов *MTTP* в различных тканях человека выявило четкую дифференциацию в распределении трех вариантов сплайсинга [13]. Вариант МБПТ-А, являющийся каноническим транскриптом, преимущественно экспрессируется в печени и слизистой оболочке тонкого кишечника, что соответствует физиологической роли МБПТ в секреции ЛПОНП гепатоци-

Ген *MTTP* человека (4q23):

Варианты транскриптов:



Схематическое представление альтернативных форм сплайсинга РНК гена *MTTP*
Schematic representation of alternative form of *MTTP* gene RNA splicing

тами и хиломикронов энteroцитами. Однако МБПТ-А также обнаруживается в других тканях: яичках, яичниках, головном мозге, селезенке и мононуклеарных клетках периферической крови. Вариант МБПТ-В, не продуцирующий функциональный белок, характеризуется более ограниченным паттерном экспрессии. Этот транскрипт обнаруживается в печени, яичках, головном мозге и слизистой оболочке кишечника, но в меньших количествах по сравнению с МБПТ-А [13]. Наиболее интересным является вариант МБПТ-С, который показывает отличающийся профиль тканевой экспрессии. Он преобладает в головном мозге и яичках, где его уровни значительно превышают уровни МБПТ-А. Дополнительно МБПТ-С также экспрессируется в печени, яичниках, селезенке и мононуклеарных клетках периферической крови, однако в меньших количествах [13].

Таким образом, регуляция уровня белка МБПТ, вероятно, осуществляется на двух уровнях: транскрипционном – посредством различных промоторных областей для МБПТ-А и МБПТ-С, обеспечивающих тканеспецифичную экспрессию, и посттранскрипционном – через различия в структуре 5'-UTR области, которые присутствуют в транскрипте МБПТ-С [13].

Белковая структура микросомального белка-переносчика триглицеридов

Микросомальный белок-переносчик триглицеридов представляет собой гетеродимерный, состоящий из двух субъединиц белковый комплекс, который функционирует в просвете эндоплазматического ретикулума (ЭР) гепатоцитов и энteroцитов [14].

Большая субъединица или α -субъединица (МТР α , М-субъединица) кодируется геном *MTTP* и представляет собой белок массой ~ 97 кДа [15], который принадлежит к семейству больших белков-переносчиков липидов и содержит домены, ответственные за связывание и перенос этих молекул [14, 16].

Малая субъединица этого гетеродимера (МТР β , Р-субъединица) представляет собой протеин-дисульфид-изомеразу (ПДИ) – белок ЭР массой ~ 55 кДа, присутствующий практически во всех тканях [17]. ПДИ является членом суперсемейства тиоредоксинов и содержит четыре тиоредоксин-подобных домена (a, b, b', a'). Домены a и a' являются каталитическими и содержат характерный мотив CXXC (WCGHCK) [14], они разделены доменами b и b', при этом домен b' обеспечивает первичный сайт связывания пептида с субстратом [18]. В свободном состоянии ПДИ катализирует образование, восстановление и изомеризацию дисульфидных связей в формирующихся белках [16, 19]. В комплексе с МТР β этот белок выполняет несколько важных функций, которые можно условно разделить на структурную, адресную и ферментативную.

Структурная стабилизация. ПДИ поддерживает растворимость и нативную конформацию МТР α , предотвращая его агрегацию и протеа-сомную деградацию. Диссоциация гетеродимера различными хаотропными агентами или неденатурирующими дегидратантами приводит к быстрой агрегации М-субъединицы и полной потере ее активности [16].

Удержание в эндоплазматическом ретикулуме. С-концевой сигнальный мотив KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) субъединицы ПДИ обеспечивает удержание гетеродимерного комплекса

МТПБ – ПДИ в просвете эндоплазматического ретикулума посредством взаимодействия с KDEL-рецептором и ретроградного транспорта из аппарата Гольджи [14, 20, 21]. Поскольку М-субъединица МТР α не содержит собственного мотива удержания в ЭР, ее локализация полностью зависит от ассоциации с ПДИ [16].

Катализ формирования вторичной структуры белка МТР. Недавнее исследования Chen et al. (2025) с использованием гепатоцит-специфичного нокаута гена *Pdia1* у мышей предоставили доказательства того, что ПДИ критически важна для формирования дисульфидных связей в МТР α . Зрелый белок МТПБ человека содержит 10 цистеинов, 8 из которых формируют четыре дисульфидные связи: Cys174-Cys194, Cys298-Cys301, Cys440-Cys445 и Cys827-Cys878. Эти дисульфидные связи идентичны в МТПБ мыши и человека [20]. Установлено, что при дефиците ПДИ соотношение восстановленных форм для трех из четырех дисульфидных связей – Cys174-Cys194, Cys440-Cys445 и Cys827-Cys878 – значительно возрастило, что указывает на ПДИ-зависимое формирование этих трех связей. На модельных животных показано, что МТПБ с неправильной вторичной структурой подвергается протеасомной и аутофагической деградации [20].

Доменная организация МТР α и функции МБПТ

Согласно кристаллографическим данным МТР α состоит из трех доменов: N-концевого β -складчатого домена (аминокислоты 21–297), предположительно, участвующего во взаимодействии с ароВ [22], центрального α -спирального домена (аминокислоты 298–603), участвующего во взаимодействии с ПДИ и ароВ [22, 23] и С-концевого домена (аминокислотные остатки 604–884), который содержит липид-связывающий участок [14].

Микросомальный белок-переносчик триглицеридов является основным регулятором внутриклеточной сборки и секреции ароВ-содержащих липопротеинов в гепатоцитах и энteroцитах. Согласно существующим данным, сборка этих липопротеинов в просвете эндоплазматического ретикулума происходит в два этапа [1, 24, 25], сначала одновременно с трансляцией мРНК ароВ на рибосомах, ассоциированных с мембраной ЭР, МБПТ переносит фосфолипиды и триглицериды на формирующийся ароВ, способствуя образованию небольших ли-

попротеиновых частиц, сопоставимых по плотности с липопротеинами высокой плотности (~10–20 нм). В отсутствие МБПТ или при недостаточном поступлении липидов ароВ подвергается ЭР-ассоциированному механизму деградации [26, 27]. На втором этапе в ядро частицы быстро добавляется большое количество липидов (преимущественно триглицеридов), что приводит к образованию зрелых ЛПОНП [26]. Эффективность переноса липидов МБПТ определяется их гидрофобностью. Скорость переноса снижается в следующем порядке: триглицериды > эфиры холестерина > диглицериды > холестерин > фосфатидилхолин. Добавление одной ацильной цепи увеличивает скорость переноса в ~ 10 раз [5]. Кинетические исследования выявили наличие двух сайтов связывания липидов в МБПТ с различной специфичностью и скоростью: менее активный сайт (N-концевой домен) – преимущественно для фосфолипидов, и более активный сайт (С-концевой домен) – для нейтральных липидов (триглицериды, эфиры холестерина, фосфолипиды) [28]. Помимо глицеролипидов, МБПТ способен переносить церамиды и сфингомиелин, но не гликозилцерамиды. У пациентов с абеталипопротеинемией уровни церамида и сфингомиелина в плазме снижены на 82 и 41 % соответственно, тогда как уровни гексозилцерамида, лактозилцерамида и сфингозина не изменены по сравнению с гетерозиготными носителями [28].

Патогенные варианты гена *MTTP* и абеталипопротеинемия

К настоящему времени в базе данных ClinVar (доступ ноябрь 2025 г, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) зарегистрировано более 160 патогенных и вероятно патогенных вариантов гена *MTTP*. По данным литературы, описано не менее 76 уникальных мутаций, идентифицированных у 100 пациентов с абеталипопротеинемией, также известной как синдром Бессена–Корнцвейга [10, 11]. Эти варианты распределены по всем функциональным доменам белка и включают различные типы замен: миссенс, нонсенс, сдвиг рамки считываания и варианты, влияющие на сплайсинг. У трети пациентов с абеталипопротеинемией выявлено кровнородственное происхождение, что соответствует аутосомно-рецессивному типу наследования и отражает повышенную распространенность заболевания в популяциях с высокой частотой близкородственных браков [10, 29].

Нонсенс-вариант Gly865Ter (NM_001386140.1:c.2593G>T) является наиболее изученным и распространенным патогенным вариантом гена *MTTP* [30, 31]. В исследовании L. Benayoun et al. (2007) был идентифицирован консервативный гаплотип и установлена частота носительства этой мутации как 1:131 у евреев-ашкенази, что свидетельствует об эффекте основателя и соответствует расчетной частоте абеталипопротеинемии ~ 1:69 000 в этой этнической группе [31]. Согласно данным gnomAD v3.2.1, вариант Gly865Ter не встречается в других популяциях. Возникновение преждевременного стоп-кодона, вероятно, вызовет синтез укороченного белка, лишенного последних 30 аминокислотных остатков C-концевого липид-связывающего домена, что приведет к полной потери функции МБПТ [32].

Миссенс-вариант Asp169Val (NM_001386140.1:c.506A>T) идентифицирован у 4-месячного турецкого мальчика с тяжелой формой абеталипопротеинемии и стал первым функционально охарактеризованным патогенным вариантом в N-концевом β -складчатом домене белка МБПТ. Функциональные исследования M.T. Walsh et al. на клеточных линиях показали, что аспарагиновая кислота в позиции 169 формирует внутренний солевой мостик с остатками Lys187 и Lys189. Замена аспарагиновой кислоты на валин разрушает этот солевой мостик, что приводит к потере связывания с ПДИ, снижению растворимости белка примерно на 45 %, полной утрате активности переноса триглицеридов и фосфолипидов и неспособности поддерживать секрецию ароВ48. При этом способность связывать ароВ17 сохраняется, что косвенно указывает на наличие двух независимых функциональных микродоменов в N-концевой области [33].

Миссенс-варианты, приводящие к замене аргинина в позиции 540 белка МТТР, представляют собой хорошо охарактеризованные патогенные варианты, локализованные в центральном α -спиральном домене. Две замены в этой позиции – Arg540His (NM_001386140.1:c.1619G>A) и Arg540Cys (NM_001386140.1:c.1618C>T) – были идентифицированы у пациентов с абеталипопротеинемией [15, 34, 35, 36].

Вариант Arg540His впервые описан Rehberg et al. у пациента с абеталипопротеинемией в компаунд-гетерозиготном варианте с миссенс-вариантом Asp384Ala [15], позже она была обнаружена у других лиц с этим заболеванием [36]. Замена Arg540Cys была идентифицирована

M. Paquette et al. у пациентки с атипичной абеталипопротеинемией в сочетании с вариантом, затрагивающим канонический сайт сплайсинга c.1867+1G>A [37] и была описана в другой семье в компаунде с заменой Asn649Ser у пациента [35].

Функциональные исследования Arg540His, проведенные I. Khatun et al., показали, что мутантный белок экспрессируется и локализуется в эндоплазматическом ретикулуме, однако имеет сниженное сродство к ПДИ и полностью лишен активности переноса триглицеридов и фосфолипидов, не способен поддерживать секрецию ароВ48 [34]. Arg540 расположен в α -домене и формирует внутренний солевой мостик с остатками His531 и Glu570, стабилизирующий конформацию центрального домена, необходимую для связывания с ПДИ. Замена аргинина на гистидин нарушает этот солевой мостик, что приводит к конформационным изменениям этого домена, ослаблению взаимодействия с ПДИ и полной потере активности переноса липидов [35, 38].

Согласно структурному моделированию на основе кристаллографических данных E.I. Biterova et al., Arg540Cys входит в группу вариантов, нарушающих связывание с ПДИ и активность переноса липидов. S.A. Miller et al. в экспериментах на клеточных линиях показали, что Arg540Cys, по аналогии с Arg540His, приводит к снижению растворимости белка и потере триглицерид-трансферазной активности, но сохранению способности коиммунопреципитировать с ПДИ, хотя и с меньшей эффективностью по сравнению с диким типом [14, 35].

Недавно описан миссенс-вариант гена *MTTP*, приводящий к замене Ile344Asn (NM_001386140.1:c.1031T>A), локализованной в центральном α -спиральном домене МБПТ. Эта замена была выявлена у 41-летней пациентки с абеталипопротеинемией в компаунд-гетерозиготе с ранее описанным нонсенс-вариантом Gly865* (характерном для популяции евреев-ашкенази). Заболевание сопровождалось выраженной гиполипидемией (крайне низкие уровни общего холестерина и триглицеридов), неопределяемыми концентрациями ароВ-содержащих липопротеинов, дефицитом витаминов Е и K1, а также офтальмологическими (никтадопия, пигментная ретинопатия) и неврологическими (атаксия) проявлениями. Функциональные исследования показали, что мутантный белок экспрессируется на более низком уровне по сравнению с диким типом, а увеличение его экспрессии не восстанавливает активность переноса липидов: вариант

Ile344Asn полностью лишает МБПТ способности переносить триглицериды и фосфолипиды и обеспечивать секрецию ароВ100. Ключевым механизмом патогенности в этом случае являлось нарушение взаимодействия между субъединицами МБПТ и ПДИ [30].

Отдельную группу патогенных вариантов гена *MTTP* составляют миссенс-варианты, которые сохраняют способность белка связываться с ПДИ, однако полностью нарушают перенос липидов. К этой группе относятся замены Tyr528His, Leu435His, Ser590Ile, Asn649Ser, Gly746Glu и Asn780Tug, локализованные в центральном α -спиральном и С-концевом липид-связывающем доменах белка МБПТ [34, 35, 38].

Вариант Tyr528His (NM_001386140.1:c.1582T>C) идентифицирован у пациента с абеталипопротеинемией в компаунд-гетерозиготном состоянии с фреймшифт-вариантом Lys35Phefs*37. Функциональные исследования миссенс-замены Tyr528His на клеточной линии показали, что мутантный белок сохраняет способность связываться с ароВ и ПДИ, однако обеспечиваемый им уровень переноса триглицеридов незначителен, из чего авторы сделали вывод, что регион белка, содержащий аминокислоты 528 и 540, представляет критический домен для липид-трансферазной активности МБПТ [35].

Вариант Asn649Ser (NM_001386140.1:c.1946A>G) описан у пациента в компаунд-гетерозиготном состоянии с вариантом Gly264Arg. Мутация локализована в 649 аминокислотном остатке С-концевого липид-связывающего домена. В отличие от Tyr528His, этот вариант демонстрирует частичное снижение переноса липидов относительно белка дикого типа [35].

Вариант Leu435His (NM_001386140.1:c.1304T>A) идентифицирован у пациентки с атипичной формой абеталипопротеинемии в компаунд-гетерозиготном состоянии с инtronной делецией c.619-5_619-2del гена *MTTP*. Клиническая картина характеризовалась тяжелым поражением печени с выраженным фиброзом, низкими уровнями ЛПНП, при этом лишь умеренной мальабсорбцией жиров, отсутствием ретинопатии и акантоцитоза. Функциональные исследования на клеточных линиях показали, что мутантный белок с вариантом Leu435His определяет незначительный уровень активности МБПТ, сопоставимый с полностью инактивирующей мутацией Cys194Ter. Атипич-

ный фенотип у данной пациентки объясняется тем, что второй вариант в сайте сплайсинга приводил к неполному нарушению сплайсинга с сохранением ~ 26% нормального транскрипта [38].

Вариант Ser590Ile (NM_001386140.1:c.1769G>T) впервые описан J. Wang et al. (2000) у двух канадских пациентов с абеталипопротеинемией: один из которых являлся гомозигным носителем этого варианта, а второй – компаунд-гетерозиготным с нонсенс-вариантом Lys842Ter [39]. Функциональный анализ показал, что мутантный белок колокализуется с кальнексином в ЭР и взаимодействует с ПДИ, однако полностью лишен активности переноса триглицеридов, фосфолипидов и не способен поддерживать секрецию ароВ [34].

Замена Gly746Glu (NM_001386140.1:c.2237G>A) описана у канадского пациента с абеталипопротеинемией в компаунд-гетерозиготном состоянии с нонсенс-вариантом Lys842Ter [39]. Функциональный анализ продемонстрировал, что белок с заменой Gly746Glu взаимодействует с ПДИ, но не переносит триглицериды и фосфолипиды, и не поддерживает секрецию ароВ. Gly746 локализован в глубоком гидрофобном регионе липид-связывающего домена, а введение заряженного остатка глутаминовой кислоты в этот карман препятствует связыванию нейтральных липидов [34].

Гомозиготный вариант Asn780Tug (NM_001386140.1:c.2338A>T) обнаружен у пациентов с абеталипопротеинемией. Этот вариант локализован в С-концевом липид-связывающем домене. Показано, что, несмотря на сохраненное связывание с ПДИ, вариант белка с заменой Asn780Tug не способен к переносу триглицеридов и фосфолипидов, а также секреции ароВ48 [34, 40].

Первый случай абеталипопротеинемии в Мексике выявлен у шестилетней девочки от кровно-родственного брака, у которой наблюдалась рвота, хроническая диарея со стеатореей, задержка развития, анемия и акантоцитоз. Биохимический профиль характеризовался критически низкими липидами: холестерин < 50 мг/дл, триглицериды < 10 мг/дл, ароВ < 35 мг/дл. Молекулярный анализ обнаружил гомозиготную делецию NM_001386140.1: c.1250delG в экзоне 10-го гена *MTTP*, приводящую к замене p.Gly417Valfs*12 с утратой критических для функции белка доменов (α -спиральный и липид-связывающий). Оба родителя и сестры (гетерозиготные носители) не

имели патологического фенотипа. На фоне диеты с ограничением жиров и жирорастворимых витаминов у пациента было достигнуто значительное улучшение [11].

У 25-летнего рожденного в кровно-родственном браке мужчины с редким клиническим проявлением абеталипопротеинемии в виде наружной офтальмоплегии и атаксии наблюдалась рецидивирующая диарея с младенчества с улучшением при ограничении жирной пищи, дизартрия с трех лет, прогрессирующая никтатопия с восьми лет, атаксия и парестезия нижних конечностей с 17 лет. При осмотре выявлены низкий индекс массы тела (14,75 кг/м²), микроцефалия, ангулярный хейлит, ихтиоз нижних конечностей, снижение остроты зрения, пигментный ретинит, последовательная атрофия зрительных нервов, двусторонний птоз с преобладанием справа, правосторонняя гипертропия с экзотропией, наружная офтальмоплегия с отсутствием вестибулоокулярного рефлекса, спастическая речь, генерализованная арефлексия, нарушение суставно-мышечной и вибрационной чувствительности и сенсорная атаксическая походка. Лабораторные данные показали акантоцитоз, повышение креатинкиназы, гипохолестеринемию, снижение уровней витаминов А, Д, Е и В12, а также гипергомоцистеинемию. МРТ головного и спинного мозга обнаружила легкую атрофию верхнего червя мозжечка и дорсальных отделов спинного мозга. При проведении экзомного секвенирования выявлена однонуклеотидная делеция NM001300785: c.286_287delTG (р.Trp96GlufsTer4) в гене *MTTP* в гомозиготном состоянии. Пациенту проводилась терапия, включавшая изменение диеты, прием больших доз жирорастворимых витаминов, витамина В12 и фолиевой кислоты без существенных изменений в состоянии за три месяца наблюдения [41].

Варианты гена *MTTP*, ассоциированные с атипичными фенотипами

Миссенс-вариант Ile564Thr (NM_001386140.1: c.1691T>C) найден в гомозиготном состоянии у членов одной семьи с наследственной прогрессирующей НАЖБП, приводящей к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме, без типичных проявлений абеталипопротеинемии. Аминокислотный остаток Ile564 расположен в области контакта между МТР α и ПДИ, замена гидрофобного изолейцина на полярный треонин нарушает гидрофобный карман в области взаимодействия МТР и ПДИ, дестабилизирует гетеродимерный

комплекс, не приводя, однако, к его полной деструкции. Функциональные исследования показали, что у варианта МБПТс заменой Ile564Thr активность значительно снижается по сравнению с белком дикого типа, что сопровождается внутриклеточным накоплением триглицеридов в гепатоцитах, активацией стресса ЭР активацией провоспалительных сигнальных каскадов и увеличением продукции активных форм кислорода. Совокупность этих механизмов обеспечивает прямую молекулярную связь между частичным нарушением функции МТР и развитием прогрессирующей НАЖБП с переходом к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме [42].

Описан клинический случай компаунд гетерозиготного носительства вариантов р.Ser563TyrfsTer10 (NM_001386140.1: c.1686_1687del) и р.Ile621Thr (NM_001386140.1: c.1862T>C) гена *MTTP* у 40-летнего мужчины из Японии. Несмотря на резко сниженный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и наличие жирового гепатоза, у пациента отсутствовали другие типичные осложнения заболевания. В отличие от классического течения абеталипопротеинемии, у него была сохранена секреция ароВ48 и отмечалось повышение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности, что, вероятно, объясняло нормальные сывороточные уровни жирорастворимых витаминов [43].

Распространенные варианты гена *MTTP* и метаболические заболевания

Помимо редких патогенных вариантов, вызывающих абеталипопротеинемию, описаны распространенные варианты гена *MTTP*, ассоциированные с рядом метаболических заболеваний, включая неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет 2 типа (СД2) и стеатоз печени при хроническом гепатите С [44–49].

Неалкогольная жировая болезнь печени. Ассоциация вариантов гена *MTTP* с НАЖБП продемонстрирована в нескольких популяциях. W. Gouda et al. показали, что частота генотипа ТТ и аллеля Т варианта NM_000253.4: c.-101-478G>T (rs1800591) значительно выше у пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровыми контролем. Кроме того, выявлена значимая ассоциация данного варианта с НАЖБП у пациентов с метаболическим синдромом [44]. В китайской популяции X.E. Peng et al. (2014) идентифицировали несколько однонуклеотидных вариантов, влияющих на риск НАЖБП:

вариант NM_000253.4: c.-101-149T>C (rs1800804) ассоциирован с повышенным риском, тогда как rs1057613 и rs3805335 – со сниженным риском развития НАЖБП. Анализ гаплотипов подтвердил кумулятивный эффект этих замен на предрасположенность к заболеванию [45].

Сердечно-сосудистые заболевания. H. Ledmyr et al. (2004) в рамках исследования WOSCOPS обнаружили парадоксальную ассоциацию: носительство аллеля Т варианта NM_000253.4:c.-101-478G>T ассоциировано с повышенным риском ишемической болезни сердца, несмотря на небольшое снижение уровня общего холестерина. Выявлен дозозависимый эффект: по сравнению с генотипом GG относительные риски составили 1,53 (95 % ДИ 1,12–2,08) для GT и 2,78 (95 % ДИ 1,53–5,05) для TT. Примечательно, что избыточный риск элиминировался терапией правастатином. Авторы предполагают прямое влияние этого варианта на липидный метаболизм в миокарде, не связанный с уровнями липидов плазмы [46].

Di Giuseppe et al. (2013) в когортном исследовании EPIC-Potsdam выявили взаимодействие между вариантом NM_000253.4:c.-101-149T>C и уровнем общего холестерина: у носителей минорного аллеля с холестерином < 200 мг/дл риск сердечно-сосудистых заболеваний повышен (OR = 1,38, 95 % ДИ 1,07–1,78), тогда как при уровне холестерина ≥ 200 мг/дл наблюдалась тенденция к снижению риска [47].

Сахарный диабет 2 типа. D. Rubin et al. (2006) исследовали функциональный вариант Ile128Thr (NM_001386140.1:c.383T>C) и обнаружили, что носители аллеля 128Thr имеют значительно сниженные постпрандиальные уровни инсулина, более низкое диастолическое давление, а также сниженный риск СД2 и нарушения толерантности к глюкозе. В независимой когорте случай–контроль (исследование EPIC) подтверждена более низкая заболеваемость СД2 у носителей генотипа 128Thr ($p = 0,007$) [48].

Стеатоз печени при гепатите С. X. Wang et al. провели систематический обзор и метаанализ восьми исследований, посвященных ассоциации варианта NM_000253.4:c.-101-478G>T со стеатозом печени при хроническом гепатите С. Выявлена значимая ассоциация между доминантной моделью (GT+TT vs GG) и стеатозом у пациентов с генотипом HCV-3 (OR = 11,57, 95 % ДИ 4,47–29,96, $p < 0,001$). Для других моделей наследования (рецессивной, гомозиготной, гетерозиготной) значимых ассоциаций не обнаружено [49].

Заключение

Ген *MTTP* кодирует ключевой регулятор липидного метаболизма, необходимый для сборки и секреции apoB-содержащих липопротеинов. Редкие биаллельные патогенные варианты вызывают абеталипопротеинемию, тогда как распространенные варианты ассоциированы с НАЖБП, сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическим синдромом. Современные функциональные исследования позволили установить вероятные молекулярные механизмы патогенности отдельных вариантов, что имеет значение для клинической интерпретации результатов генетического тестирования.

Список литературы / References

1. Hussain M.M., Shi J., Dreizen P. Microsomal triglyceride transfer protein and its role in apoB-lipoprotein assembly. *J. Lipid Research*, 2003; 44 (1): 22–32. doi: 10.1194/jlr.R200014-JLR200
2. Rustaeus S., Stillemark P., Lindberg K., Gordon D., Olofsson S.O. The microsomal triglyceride transfer protein catalyzes the post-translational assembly of apolipoprotein B-100 very low density lipoprotein in McA-RH7777 cells. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273 (9): 5196–5203. doi: 10.1074/jbc.273.9.5196
3. Hussain M.M. A proposed model for the assembly of chylomicrons. *Atherosclerosis*, 2000; 148 (1): 1–15. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00397-4
4. Raabe M., Veniant M.M., Sullivan M.A., Zlot C.H., Björkegren J., Nielsen L.B., Wong J.S., Hamilton R.L., Young S.G. Analysis of the role of microsomal triglyceride transfer protein in the liver of tissue-specific knockout mice. *J. Clin. Investigat.*, 1999; 103 (9): 1287–1298. doi: 10.1172/JCI6576
5. Jamil H., Dickson J.K., Jr., Chu C.H., Lago M.W., Rinehart J.K., Biller S.A., Gregg R.E., Wetterau J.R. Microsomal triglyceride transfer protein. Specificity of lipid binding and transport. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270 (12): 6549–6554. doi: 10.1074/jbc.270.12.6549
6. Bassen F.A., Kornzweig A.L. Malformation of the erythrocytes in a case of atypical retinitis pigmentosa. *Blood*, 1950; 5 (4): 381–387. doi: 10.1182/blood.V5.4.381.381
7. Burnett J.R., Bell D.A., Hooper A.J., Hegele R.A. Clinical utility gene card for: Abetalipoproteinemia – Update 2014. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2015; 23 (6): 890. doi: 10.1038/ejhg.2014.224
8. Hentati F., El-Euch G., Bouhla Y., Amouri R. Ataxia with vitamin E deficiency and abetalipoproteinemia. *Handb. Clin. Neurol.*, 2012; 103: 295–305. doi: 10.1016/B978-0-444-51892-7.00018-8
9. Lee J., Hegele R.A. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 2014; 37 (3): 333–339. doi: 10.1007/s10545-013-9665-4
10. Takahashi M., Okazaki H., Ohashi K., Ogura M., Ishibashi S., Okazaki S., Hirayama S., Hori M., Matsu-

- ki K., Yokoyama S., Harada-Shiba M. Current Diagnosis and Management of Abetalipoproteinemia. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2021; 28 (10): 1009–1019. doi: 10.5551/jat.RV17056
11. Rodríguez Gutiérrez P.G., González García J.R., Castillo de León Y.A., Zárate Guerrero J.R., Magaña Torres M.T. A novel p.Gly417Valfs*12 mutation in the MTTP gene causing abetalipoproteinemia: Presentation of the first patient in Mexico and analysis of the previously reported cases. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2021; 35 (3): e23672. doi: 10.1002/jcla.23672
12. Sharp D., Ricci B., Kienzle B., Lin M.C., Wetterau J.R. Human microsomal triglyceride transfer protein large subunit gene structure. *Biochemistry*, 1994; 33(31): 9057–9061. doi: 10.1021/bi00197a005
13. Suzuki T., Swift L.L. Discovery of Novel Splice Variants and Regulatory Mechanisms for Microsomal Triglyceride Transfer Protein in Human Tissues. *Sci. Rep.*, 2016; 6: 27308. doi: 10.1038/srep27308
14. Biterova E.I., Isupov M.N., Keegan R.M., Lebedev A.A., Sohail A.A., Liaqat I., Alanen H.I., Ruddock L.W. The crystal structure of human microsomal triglyceride transfer protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2019; 116 (35): 17251–17260. doi: 10.1073/pnas.1903029116
15. Rehberg E.F., Samson-Bouma M.E., Kienzle B., Blidnerman L., Jamil H., Wetterau J.R., Aggerbeck L.P., Gordon D.A. A novel abetalipoproteinemia genotype. Identification of a missense mutation in the 97-kDa subunit of the microsomal triglyceride transfer protein that prevents complex formation with protein disulfide isomerase. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271 (47): 29945–29952. doi: 10.1074/jbc.271.47.29945
16. Hussain M.M., Rava P., Walsh M., Rana M., Iqbal J. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutr. Metab. (Lond.)*, 2012; 9: 14. doi: 10.1186/1743-7075-9-14
17. Wetterau J.R., Combs K.A., Spinner S.N., Joiner B.J. Protein disulfide isomerase is a component of the microsomal triglyceride transfer protein complex. *J. Biol. Chem.*, 1990; 265(17): 9800–9807
18. Klappa P., Ruddock L.W., Darby N.J., Freedman R.B. The b' domain provides the principal peptide-binding site of protein disulfide isomerase but all domains contribute to binding of misfolded proteins. *EMBO J.*, 1998; 17 (4): 927–935. doi: 10.1093/emboj/17.4.927
19. Ellgaard L., Ruddock L.W. The human protein disulphide isomerase family: substrate interactions and functional properties. *EMBO Rep.*, 2005; 6 (1): 28–32. doi: 10.1038/sj.emboj.7400311
20. Chen F., Yang A., Lu Y., Zhang Y., Zhang J., Bu J., Guo R., Han Y., Wu D., Wu Y. Differential transport pathways of saturated and unsaturated fatty acid esters in male mouse hepatocytes. *Nat. Commun.*, 2025; 16 (1): 1344. doi: 10.1038/s41467-025-56620-4
21. Munro S., Pelham H.R. A C-terminal signal prevents secretion of luminal ER proteins. *Cell*, 1987; 48 (5): 899–907. doi: 10.1016/0092-8674(87)90086-9
22. Mann C.J., Anderson T.A., Read J., Chester S.A., Harrison G.B., Köchl S., Ritchie P.J., Bradbury P., Hussain F.S., Amey J., Vanloo B., Rosseneu M., Infante R., Hancock J.M., Levitt D.G., Banaszak L.J., Scott J., Shoulders C.C. The structure of vitellogenin provides a molecular model for the assembly and secretion of atherogenic lipopro- teins. *J. Mol. Biol.*, 1999; 285 (1): 391–408. doi: 10.1006/jmbi.1998.2298
23. Bradbury P., Mann C.J., Köchl S., Anderson T.A., Chester S.A., Hancock J.M., Ritchie P.J., Amey J., Harrison G.B., Levitt D.G., Banaszak L.J., Scott J., Shoulders C.C. A common binding site on the microsomal triglyceride transfer protein for apolipoprotein B and protein disulfide isomerase. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274 (5): 3159–3164. doi: 10.1074/jbc.274.5.3159
24. Rustaeus S., Stillemark P., Lindberg K., Gordon D., Olofsson S.O. The microsomal triglyceride transfer protein catalyzes the post-translational assembly of apolipoprotein B-100 very low density lipoprotein in McA-RH7777 cells. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273 (9): 5196–5203. doi: 10.1074/jbc.273.9.5196
25. Sirwi A., Hussain M.M. Lipid transfer proteins in the assembly of apoB-containing lipoproteins. *J. Lipid. Res.*, 2018; 59 (7): 1094–1102. doi: 10.1194/jlr.R083451
26. Thierer J.H., Foresti O., Yadav P.K., Wilson M.H., Moll T.O.C., Shen M.C., Busch-Nentwich E.M., Morash M., Mohlke K.L., Rawls J.F., Malhotra V., Hussain M.M., Farber S.A. Pla2g12b drives expansion of triglyceride-rich lipoproteins. *Nat. Commun.*, 2024; 15 (1): 2095. doi: 10.1038/s41467-024-46102-4
27. Fisher E., Lake E., McLeod R.S. Apolipoprotein B100 quality control and the regulation of hepatic very low density lipoprotein secretion. *J. Biomed. Res.*, 2014; 28 (3): 178–193. doi: 10.7555/JBR.28.20140019
28. Iqbal J., Walsh M.T., Hammad S.M., Cuchel M., Tarugi P., Hegele R.A., Davidson N.O., Rader D.J., Klein R.L., Hussain M.M. Microsomal Triglyceride Transfer Protein Transfers and Determines Plasma Concentrations of Ceramide and Sphingomyelin but Not Glycosylceramide. *J. Biol. Chem.*, 2015; 290 (43): 25863–25875. doi: 10.1074/jbc.M115.659110
29. Rader D.J., Brewer H.B., Jr. Abetalipoproteinemia. New insights into lipoprotein assembly and vitamin E metabolism from a rare genetic disease. *JAMA*, 1993; 270 (7): 865–869. doi: 10.1001/jama.270.7.865
30. Valmiki S., Bredefeld C., Hussain M.M. A novel mutation, Ile344Asn, in microsomal triglyceride transfer protein abolishes binding to protein disulfide isomerase. *J. Lipid. Res.*, 2025; 66 (1): 100725. doi: 10.1016/j.jlr.2024.100725
31. Benayoun L., Granot E., Rizel L., Allon-Shalev S., Behar D.M., Ben-Yosef T. Abetalipoproteinemia in Israel: evidence for a founder mutation in the Ashkenazi Jewish population and a contiguous gene deletion in an Arab patient. *Mol. Genet. Metab.*, 2007; 90 (4): 453–457. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.12.010
32. Ricci B., Sharp D., O'Rourke E., Kienzle B., Blidnerman L., Gordon D., Smith-Monroy C., Robinson G., Gregg R.E., Rader D.J., Wetterau J.R. A 30-amino acid truncation of the microsomal triglyceride transfer protein large subunit disrupts its interaction with protein disulfide-isomerase and causes abetalipoproteinemia. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270 (24): 14281–14285. doi: 10.1074/jbc.270.24.14281
33. Walsh M.T., Iqbal J., Josekutty J., Soh J., Di Leo E., Özaydin E., Gündüz M., Tarugi P., Hussain M.M. Novel Abetalipoproteinemia Missense Mutation Highlights the Importance of the N-Terminal β -Barrel in Microsomal Triglyceride Transfer Protein Function. *Circ. Cardiovasc. Genet.*, 2015; 8 (5): 677–687. doi: 10.1161/CIRGENETICS.115.001106

34. Khatun I., Walsh M.T., Hussain M.M. Loss of both phospholipid and triglyceride transfer activities of microsomal triglyceride transfer protein in abetalipoproteinemia. *J. Lipid. Res.*, 2013; 54 (6): 1541–1549. doi: 10.1194/jlr.M031658
35. Miller S.A., Burnett J.R., Leonis M.A., McKnight C.J., van Bockxmeer F.M., Hooper A.J. Novel missense MTTP gene mutations causing abetalipoproteinemia. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2014; 1842 (10): 1548–1554. doi: 10.1016/j.bbap.2014.08.001
36. Di Filippo M., Varret M., Boehm V., Rabès J.P., Ferkdadji L., Abramowitz L., Dumont S., Lenaerts C., Boileau C., Joly F., Schmitz J., Samson-Bouma M.E., Bonnefont-Rousselot D. Postprandial lipid absorption in seven heterozygous carriers of deleterious variants of MTTP in two abetalipoproteinemic families. *J. Clin. Lipidol.*, 2019; 13 (1): 201–212. doi: 10.1016/j.jacl.2018.10.003
37. Paquette M., Dufour R., Hegele R.A., Baass A. A tale of 2 cousins: An atypical and a typical case of abetalipoproteinemia. *J. Clin. Lipidol.*, 2016; 10 (4): 1030–1034. doi: 10.1016/j.jacl.2016.01.003
38. Di Filippo M., Créhalet H., Samson-Bouma M.E., Bonnet V., Aggerbeck L.P., Rabès J.P., Gottrand F., Luc G., Bozon D., Sassolas A. Molecular and functional analysis of two new MTTP gene mutations in an atypical case of abetalipoproteinemia. *J. Lipid. Res.*, 2012; 53 (3): 548–555. doi: 10.1194/jlr.M020024
39. Wang J., Hegele R.A. Microsomal triglyceride transfer protein (MTP) gene mutations in Canadian subjects with abetalipoproteinemia. *Hum. Mutat.*, 2000; 15 (3): 294–295. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(200003)15:3<294::AID-HUMU14>3.0.CO;2-E
40. Ohashi K., Ishibashi S., Osuga J., Tozawa R., Harada K., Yahagi N., Shionoiri F., Iizuka Y., Tamura Y., Nagai R., Illingworth D.R., Gotoda T., Yamada N. Novel mutations in the microsomal triglyceride transfer protein gene causing abetalipoproteinemia. *J. Lipid. Res.*, 2000; 41 (8): 1199–1204
41. Gurram S., Holla V.V., Sriram N., Phulpagar P., Jha S., Sharma P., Mallithavana S., Kamble N., Netravathi M., Yadav R., Muthusamy B., Pal P.K. A Rare Case of Ophthalmoplegia with Ataxia in Genetically Proven Abetalipoproteinemia. *Mov. Disord. Clin. Pract.*, 2022; 10 (3): 514–517. doi: 10.1002/mdc3.13626
42. Grove J.I., Lo P.C.K., Shrine N., Barwell J., Wain L.V., Tobin M.D., Salter A.M., Borkar A.N., Cuevas-Ocaña S., Bennett N., John C., Ntalla I., Jones G.E., Neal C.P., Thomas M.G., Kuht H., Gupta P., Vemala V.M., Grant A., Adewoye A.B., Shenoy K.T., Balakumaran L.K., Hollox E.J., Hannan N.R.F.,
- Aithal G.P. Identification and characterisation of a rare MTTP variant underlying hereditary non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep.*, 2023; 5 (8): 100764. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100764
43. Sasaki K., Tada H., Komatsu T., Terada H., Endo Y., Ikewaki K., Uehara Y. A New Case of Abetalipoproteinemia Caused by Novel Compound Heterozygote Mutations in the MTTP Gene without Fat or Vitamin Malabsorption. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2024; 31 (11): 1634–1640. doi: 10.5551/jat.64730
44. Gouda W., Ashour E., Shaker Y., Ezzat W. MTP genetic variants associated with non-alcoholic fatty liver in metabolic syndrome patients. *Genes Dis.*, 2017; 4 (4): 222–228. doi: 10.1016/j.gendis.2017.09.002
45. Peng X.E., Wu Y.L., Lu Q.Q., Hu Z.J., Lin X. MTTP polymorphisms and susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease in a Han Chinese population. *Liver Int.*, 2014; 34 (1): 118–128. doi: 10.1111/liv.12220
46. Ledmyr H., McMahon A.D., Ehrenborg E., Nielsen L.B., Neville M., Lithell H., MacFarlane P.W., Packard C.J., Karpe F.; WOSCOPS executive. The microsomal triglyceride transfer protein gene-493T variant lowers cholesterol but increases the risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2004; 109 (19): 2279–2284. doi: 10.1161/01.CIR.0000130070.96758.7b
47. di Giuseppe R., Pechlivanis S., Fisher E., Arregui M., Weikert B., Knüppel S., Buijsse B., Fritsche A., Willich S.N., Joost H.G., Boeing H., Moebus S., Weikert C. Microsomal triglyceride transfer protein -164 T > C gene polymorphism and risk of cardiovascular disease: results from the EPIC-Potsdam case-cohort study. *BMC Med. Genet.*, 2013; 14: 19. doi: 10.1186/1471-2350-14-19
48. Rubin D., Helwig U., Pfeuffer M., Schreiber S., Boeing H., Fisher E., Pfeiffer A., Freitag-Wolf S., Foelsch U.R., Doering F., Schrezenmeir J. A common functional exon polymorphism in the microsomal triglyceride transfer protein gene is associated with type 2 diabetes, impaired glucose metabolism and insulin levels. *J. Hum. Genet.*, 2006; 51 (6): 567–574. doi: 10.1007/s10038-006-0400-y
49. Wang X., Cao Y., Guo J., Li D., Zhang H., Song Q., Lu J. Association between MTTP genotype (-493G/T) polymorphism and hepatic steatosis in hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.*, 2023; 22 (1): 154. doi: 10.1186/s12944-023-01916-x

Сведения об авторах:

Александра Степановна Асекритова, зав. Центром предиктивной медицины и биоинформатики Государственного автономного учреждения Республики Саха (Якутия) «Республиканская клиническая больница № 3», доцент кафедры «Внутренние болезни и общей врачебной подготовки (семейная медицина)», Медицинского института, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Якутск, Россия, ORCID: 0000-0002-5378-2128, e-mail: my@asekritova-8.ru

Анна Владимировна Павлова, кардиолог Центра предиктивной медицины и биоинформатики, Якутск, Россия, ORCID: 0009-0002-0773-3744, e-mail: pavlovaav11@mail.ru

Светлана Владимировна Михайлова, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0897-5473, e-mail mikhail@bionet.nsc.ru

Иваноцук Динара Евгеньевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail dinara@bionet.nsc.ru

Information about the authors:

Alexandra S. Asekritova, head of center for predictive medicine and bioinformatics, candidate of medical sciences, associate professor of the Department of therapy, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia, ORCID: 0000-0002-5378-2128, e-mail: my@askeritova-8.ru

Anna V. Pavlova, chief cardiologist of center for predictive medicine and bioinformatics, Yakutsk, Russia, ORCID: 0009-0002-0773-3744, e-mail: pavlovaav11@mail.ru

Svetlana V. Mikhailova, researcher at the laboratory of human molecular genetics, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0897-5473, e-mail mikhail@bionet.nsc.ru

Dinara E. Ivanoshchuk, junior researcher at the laboratory of human molecular genetics, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail dinara2084@mail.ru

Статья поступила 02.12.2025

После доработки 09.12.2025

Принята к печати 16.12.2025

Received 02.12.2025

Revision received 09.12.2025

Accepted 16.12.2025

