

environmental mixtures V Plenum Press, New York. – 1987. – p. 67-87.

10. *Wurgler F.E., Vogel E.W.* In vivo mutagenicity testing using somatic cells of *Drosophila melanogaster* // In. de Serres F.J., ed., *Chemical Mutagens* – vol.10. - New York, 1986. – P. 1-72.

Резюме

Проведено генотоксикологическое исследование образцов воды из природных водоемов Червоноградского горно-промышленного района Львовской области на индукцию соматических мутаций и рекомбинаций у *Drosophila melanogaster*. Выявлена тенденция к уменьшению мутагенности в образцах воды, отобранных из рек Тисменица, Солокия, Днестр, Западный Буг начиная с 1997 – 2006 года.

The genetic toxicological investigation of water samples from rivers of the Chervonograd Mining District of Lviv Region in order to induce somatic mutations and recombination in *Drosophila melanogaster* was carried. The tendency to minimization of mutagenity in the samples of water, having been taken from rivers Solokia, Dnister and Zakhidnyj Bug from 1997 till 2006 year.

ВАСИНСКАЯ¹ О.А., ЛАВРЯШИНА² М.Б., УЛЬЯНОВА² М.В., БАЛАНОВСКИЙ¹ О.П., ДИБИРОВА¹ Х.Д., ПШЕНИЧНОВ¹ А.С., ПОЧЕШХОВА³ Э.А., КУЗНЕЦОВА¹ М.А., ФРОЛОВА¹ С.А., ОРЛОВ¹ А.И., ПУЗИНА¹ Т.А., БАЛАНОВСКАЯ¹ Е.В.,

¹ГУ Медико-Генетический научный центр РАМН, г. Москва, Россия

²Кемеровский государственный университет, г. Кемерово, Россия

³Кубанская государственная медицинская академия, г. Майкоп, Россия

olga.vasinskaja@rambler.ru

УНИКАЛЬНОСТЬ ГЕНОФОНДА ШОРЦЕВ ПО СПИД-ПРОТЕКТОРНОМУ ГЕНУ CCR5del32 В КОНТЕКСТЕ НАСЕЛЕНИЯ ЕВРАЗИИ

Культурное и этническое многообразие народов Евразии формировалось многие тысячелетия под влиянием различных факторов: миграции, завоеваний, изоляции, окружающей среды, и это, в свою очередь, не могло не сказаться на генофонде народов. Большой интерес представляет изучение генофонда народов Южной Сибири, в том числе шорцев. Территориально, основные зоны компактного проживания шорцев располагаются вблизи путей крупнейших известных миграций и переселений народов Евразии, и этим обусловлено разнообразие этнических компонентов, связанных с этногенезом шорцев. В настоящее время считается, что шорцы – потомки местных самодийских и угорских племен, смешавшихся с группами тюркоязычных племён, мигрировавших на территорию современной Кемеровской области в период господства тюрок в Центральной Азии и на Алтае-Саянском нагорье (Тюркский, Уйгурский, Кыргызский каганаты, середина VI – начало X века) [9].

По лингвистической классификации шорцев относят к алтайской языковой семье. По антропологической классификации шорцев принято относить к уральскому типу большой монголоидной расы [1]. Но по ряду морфологических и краниологических признаков шорцы полностью не укладываются в рамки ни уральского, ни южносибирского антропологических типов [6]. Считается, что из всех народов Алтае-Саянского нагорья шорцы наиболее европеоидны. Эта точка зрения, оформившаяся в области физической антропологии, сегодня получает серьёзное подтверждение методами молекулярной генетики: у шорцев обнаружена высокая частота мутации в гене CCR5del32, характерная для народов Европы.

Несмотря на то, что интерес к СПИД-протекторному гену CCR5 изначально

носил чисто медицинский характер, оказалось, что его географическое распределение характеризуется столь четкими закономерностями, что он стал интенсивно применяться для решения популяционно-генетических задач. В медицинском аспекте этот ген интересен тем, что он обеспечивает генетически обусловленную устойчивость к ВИЧ-инфекции. В гене CCR5 обнаружена делеция размером 32 п.н. в позиции 794-825, что приводит к сдвигу рамки считывания и выпадению десяти аминокислотных остатков, и в результате транслируется функционально неактивный рецептор. У гомозигот по делеции 32 п.н. (генотип CCR5del32/CCR5del32) развитие инфекционного процесса при ВИЧ-1 невозможно, и вероятность развития СПИДа у лиц с таким генотипом резко снижена. У гетерозигот по делеции (CCR5/CCR5del32) инфекционный процесс протекает медленно, что приводит к замедленному развитию клинической картины СПИДа.

Полиморфизм данного гена обнаруживает выраженную этническую, популяционную и географическую специфичность. Выявлена четкая закономерность распределения частот мутаций, как по России, так и в мировом масштабе. Частота CCR5del32 максимальна на севере Европы (на побережьях Балтийского и Белого морей), и во всех направлениях от этой зоны частота плавно снижается [3]. Частота делеции в гене CCR5 колеблется около 0.09 в европейских популяциях [11]. У народов юга Европы и Индии частота CCR5del32 значительно ниже (0.02-0.05), а в Юго-Восточной Азии этот аллель практически не встречается. Исходя из такого четкого евразийского тренда, частота мутации в Сибири должна быть низкой, что мы и наблюдаем на примере алтайцев ($q=0.01$), казахов ($q=0.01$) [10], тувинцев ($q=0.006$) [12], якутов ($q=0.01$) [4]. Однако, вопреки евразийскому тренду изменчивости, в Западной Сибири у шорцев обнаружен второй мировой максимум частоты мутации CCR5del32, который составляет 0.16 ($N=146$) [10].

Нами проанализирована большая выборка шорцев (157 человек), причем в трех неметисированных популяциях шорцев - Усть-Анзасские, Усть-Кабырзинские и Таштагольские шорцы ($N=120$) частота мутантного гена оказалась ещё выше ($q=0.20$). Для проверки уникальности генофонда шорцев мы провели сравнительный анализ шорцев как с генофондами отдельных народов – алтайцы ($q=0.01$), казахи ($q=0.01$) - так и с группами народов, относящихся к одной языковой ветви: угры ($q=0.09$), [7], самодийцы ($q=0.02$), восточные финны ($q=0.10$), тюрки степей ($q=0.08$), тюрки Кавказа ($q=0.06$) [4].

Анализ генетических расстояний и графика многомерного шкалирования показывает, что шорцы отличаются от всех сравниваемых групп (рис. 1). При этом генетическое расстояние от шорцев до алтайцев максимальное, не смотря на то, что географически эти народы проживают в непосредственной близости.

Это заставляет перейти нас к вопросу: каково же разнообразие частот гена CCR5del32 в популяциях самих шорцев? Мы изучили четыре популяции шорцев: Усть-Анзасские шорцы (35 человек), Усть-Кабырзинские шорцы (53 человека), Кызыл-Шорские шорцы (37 человек) и шорцы г. Таштагола (32 человека).

Максимальная частота ($q=0.23$) наблюдается в группе Усть-Анзасских шорцев. Территориально это группа наиболее изолирована от других популяций, в том числе и от русских. Частоты делеции CCR5del32 у Усть-Кабырзинских и шорцев г. Таштагола составляют соответственно $q=0.17$ и $q=0.19$. Минимальная частота мутации по гену CCR5del32 наблюдается в южной Кызыл-Шорской популяции (0.12). Это можно объяснить смешением с русским населением. Так как в ареале Кызыл-Шорской популяции обнаружены месторождения полезных ископаемых, то их освоение привело к интенсивной миграции русского населения. Поэтому при расчете средних частот делеции CCR5del32 у шорцев Кызыл-Шорская популяция была исключена.

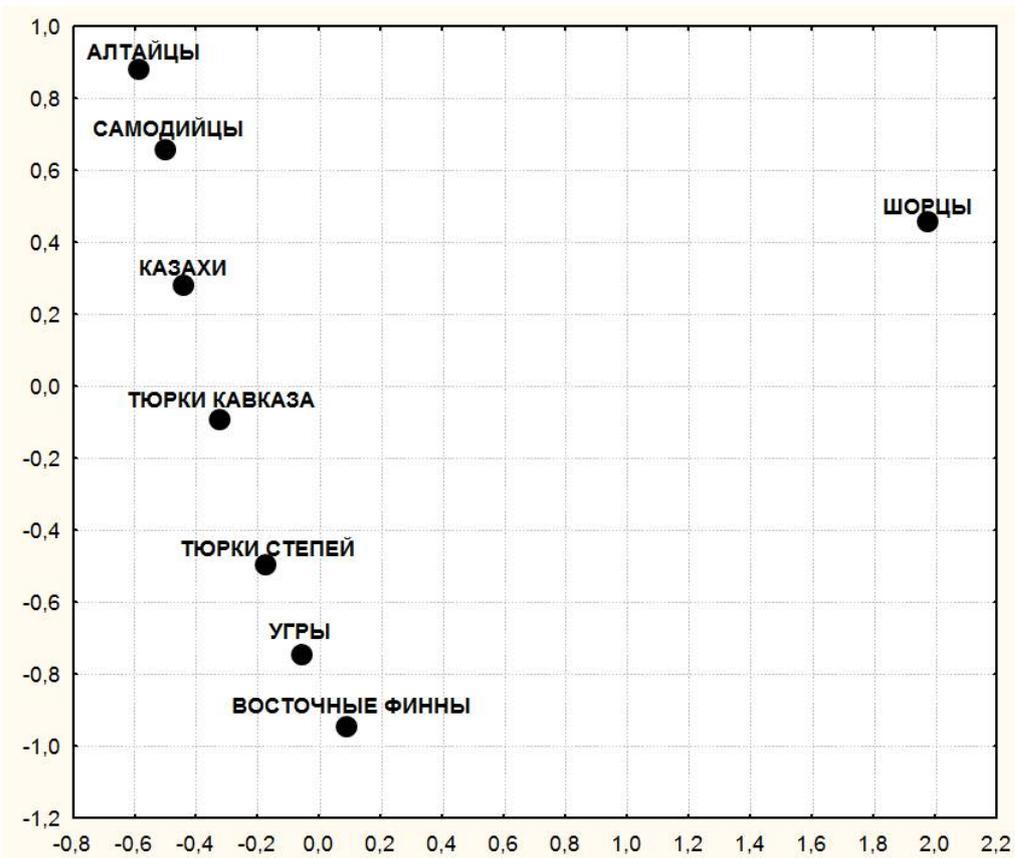


Рис. 1. График многомерного шкалирования генетических расстояний между шорцами и другими популяциями Евразии

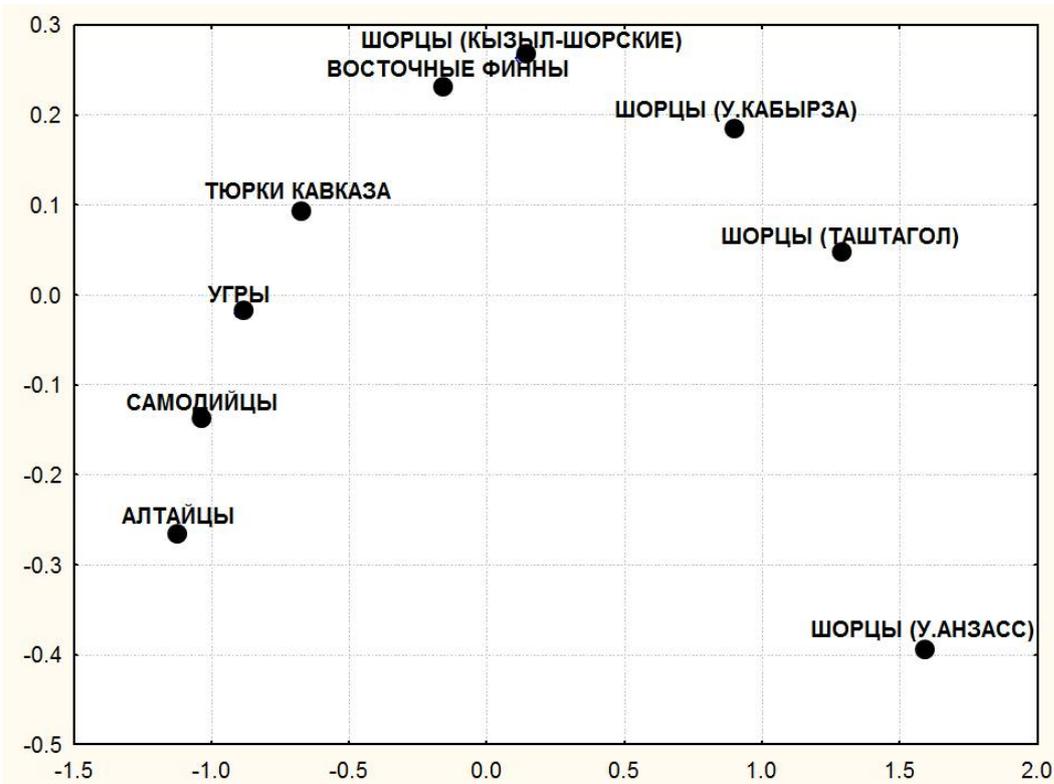


Рис. 2. График многомерного шкалирования генетических расстояний между четырьмя популяциями шорцев

На графике многомерного шкалирования (рис. 2), где представлены все 4

шорские популяции, мы обнаруживаем значительное генетическое разнообразие шорцев по гену CCR5del32. Шорцы У. Кабырзы, Таштагола и У. Анзасса объединяются в один кластер. Таким образом шорцы генетически неоднородны, что подтверждается данными этнографии [8].

Однако не стоит интерпретировать полученные данные результаты как высокую защищенность шорцев от СПИДа. Как сказано выше, инфекционный процесс не развивается только у индивидов, у которых эта мутация встречается в гомозиготном состоянии. Ожидаемое число таких гомозигот в популяциях русских в среднем колеблется от 0.2% до 2% [2;5;12], а у шорцев их частота лишь не намного выше (3.1%).

Проведенное исследование указывает на необходимость детального изучения народов Алтае-Саян. Однако уже сейчас можно говорить о наличии второго мирового максимума частоты СПИД протекторного аллеля CCR5del32 в этом регионе.

Работа проведена при поддержке грантами РФФИ и РГНФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.П. Историческая антропология и антропогенез. - М.: Наука - 1989. - 446 с.
2. Асеев М.В., Шави А., Дин М., Баранов В.С. Популяционные особенности частот мутации гена хемокинового рецептора SKR-5, определяющего чувствительность к вирусу СПИДа // Генетика. - 1997. - Т. 33. - С. 1724-1726.
3. Балановская Е.В., Балановский О.П. Русский генофонд на Русской равнине. – М. Луч - 2007.- 416 с.
4. База данных ALFRED <http://alfred.med.yale.edu/>
5. Казенова Е.В., Аронс Э., Селимова Л.М. и др. Сравнительный анализ распространения мутантного аллеля гена, кодирующего хемокиновый рецептор CCR5, среди инфицированных и не инфицированных ВИЧ-1 лиц в России // Вопр. вирусол. - 1998. - № 1. - С.30-32.
6. Кимеев В.М. Этническая история шорцев XVII-XIX вв. Шорский национальный природный парк: Природа, люди, перспективы. ИУ и У СО РАН Кемерово - 2003. – 123 с.
7. Кузнецова Т.Н., Ромащенко А.Г., Юдин Н.С, Куликов И.В., Устинов С.Н., Гырголькау Л.А., Дамба Л.Д., Кончук Ч.Д., Максимов В.Н., Найкова Т.М., Потапова Т.А., Кобзев В.Ф., Воевода М.И. Полиморфизмы экспрессирующихся в макрофагах генов C-FMS и CCR5: частотные распределения аллелей и генотипов в некоторых этнических группах Северной Азии // Генофонд населения Сибири.- Новосибирск.- 2003.- С. 48-53.
8. Народы России: энциклопедия / Под ред. В.А.Тишкова – М.: Большая Российская энциклопедия. – 1994.- 479 с.
9. **Рогинский Я.Я.** Левин М.Г. Антропология. - М.: Изд-во МГУ, 1978. - 528 с.
10. Шахтшнейдер Е.В., Юдин Н.С., Дамба Л.Д., Губина М.А., Максимов В.Н., Барабаш О.Л., Огарков М.Ю., Поликутина О.М., Казачек Я.В., Куликов И.В., Устинов С.Н., Баум В.А., Кобзев В.Ф., Ромащенко А.Г., Воевода М.И. К вопросу об этнических характеристиках ядерного и митохондриального генофондов шорцев // Генофонд населения Сибири.- Новосибирск.- 2003.- С. 48-53.
11. Martinson J.J., Chapman N.H., Rees D.C. et al. Global distribution of the CCR5 gene 32-basepair deletion // Nature Genetics. - 1997. - V.16. - P. 100-103.
12. Yudin N.S., Vinogradov S.V., Potapova T.A. et al. Distribution of CCR5-delta 32 gene deletion across the Russian part of Eurasia // Hum. Genet. – 1998. - Vol.102. - P. 695-698.

РЕЗЮМЕ

В данной работе освещается вопрос об одном из двух мировых максимумов частоты делеции в гене CCR5, обнаруженном у шорцев. Проводится анализ частоты делеционного аллеля CCR5del32 у представителей разных языковых групп.

This study is dedicated to one out of a two world maximums of the frequency of the CCR5del32 deletion. This maximum was found in population of Shorians. Here we perform the analysis of the frequency distribution of the deletion allele among different linguistic groups.

ВІШТАК Н.В., ГНАТЕЙКО О.З.

*ДУ "Інститут спадкової патології АМН України",
Україна, 79000, м.Львів, вул.М.Лисенка 31а, e-mail:nataliyavishtak@rambler.ru*

ДОСЛІДЖЕННЯ АЛЕЛЬНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗ У ДІТЕЙ, ЩО ПРОЖИВАЮТЬ В УМОВАХ ЗАБРУДНЕНОГО ДОВКІЛЛЯ

Диференційна чутливість різних осіб до середовищних факторів в залежності від індивідуальних спадкових особливостей зводиться до адаптивного процесу чи, навпаки, до дезадаптації, що супроводжується проявом мультифакторіальних захворювань, що виникають в результаті таких контактів.

Фактори зовнішнього середовища, що діють на організм поділяються на природні і штучні, біотичні і абіотичні. До відносно «нових» середовищних факторів варто віднести ксенобіотики – чужорідні для нормального метаболізму речовини з потенціальним біологічним ефектом (десятки тисяч хімічних сполук, включаючи ліки).

Інформація про внесок пропорцій генного різноманіття на різних рівнях ієрархічної структури груп світового народонаселення свідчить про те, що основна його доля припадає на внутрішньо популяційний рівень [1,2]. Цим фактом пояснюються істотні відмінності в реакції окремих людей на тиск одного і того ж середовища.

Алелі ряду локусів, які знаходяться в нормальному поліморфному стані в природньому середовищі проживання людських популяцій, можуть стати «патологічними» в інших умовах, що міняються під впливом антропогенних факторів[3].

Більшість ксенобіотиків, які потрапляють в організм, не мають прямої деструктивної дії, проте її набувають метаболіти, що утворюються в процесі системної біотрансформації – послідовного ензимного перетворення жиророзчинних сполук у полярні водорозчинні метаболіти, які легко елімінуються. Система ферментів, що приймають участь у цьому процесі носить назву детоксикаційної і поділяється на три фази : фазу активації ксенобіотиків (I), фазу детоксикації (нейтралізації) ксенобіотиків (II) та фазу елімінації (III) [4].

Головною функцією II фази біотрансформації є нейтралізація метаболітів, що володіють токсичними властивостями, які утворились внаслідок дії ферментів фази I. Ключову роль серед сполук, що беруть участь в цій фазі відіграють ферменти глутатіон-S-трансферази (GSTs). Детоксикація за допомогою глутатіону забезпечує резистентність клітин до дії вільних радикалів, перекисного окислення ліпідів, алкілування білків та сприяє попередженню пошкодження ДНК [5,6].

Синтез глутатіонтрансфераз контролюється генами різних хромосом. В кожному з них виявлені поліморфізми, які суттєво впливають на їх функції. Серед чотирьох класів GSTs важливу роль у детоксикації відіграють глутатіон-S-трансферази GSTM1 та GSTT1. Вважається, що саме ці гени задіяні в патогенезі різноманітних онкопатологій і виступають в якості модифікаторів і факторів ризику при захворюваннях, пов'язаних з несприятливою дією факторів зовнішнього