

Этнотерриториальные вариации характера распределения генов биотрансформации этанола в популяциях тюркоязычных народов Западной Сибири

Долинина Д.О.*, Солопекин Н.В., Толстикова А.В., Щетинина А.Ю.

ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет»; * dolininadaria@gmail.com

Изучено распределение частот аллелей генов биотрансформации этанола *ADH1B**rs1229984, *ALDH2**rs671, *CYP2E1**rs3813867 в популяциях 7 тюркоязычных народов Западной Сибири. Обследованы 2 группы тоболо-иртышских татар тюменско-туринской подгруппы Тюменской области (татары-бухарцы и ялutorовские татары) и 5 народов Алтайского края и Республики Алтай — южные алтайцы (алтай-кижи, теленгиты) и северные алтайцы (кумандинцы, тубалары, челканцы). Суммарный объем выборки составил 564 чел. Выявлена этническая и территориальная специфика характера распределения частоты аллелей исследованных генов. В группах татар набор аллельных вариантов генов *ADH1B**rs1229984, *ALDH2**rs671, *CYP2E1**rs3813867 представляется более сбалансированным с точки зрения эффективности метаболизма этанола, чем в популяциях коренных алтайских народов. Отмечена значительная межпопуляционная подразделенность исследованных народов ($G_{ST} = 9,4\%$). Максимальные генетические дистанции показаны для популяции татар-бухарцев ($\bar{d} = 0,12$).

Ключевые слова: полиморфизм, гены биотрансформации этанола, популяция, тюркоязычные народы, Западная Сибирь

Ethnoterritorial variations of character distribution genes of ethanol's biotransformation in turkic peoples of Western Siberia

Dolinina D.O.*, Solopekin N.V., Tolstikova A.V., Shchetinina A.Y.

FSBEI HPO «Kemerovo State University»; * dolininadaria@gmail.com

The distribution of ethanol biotransformation genes *ADH1B**rs1229984, *ALDH2**rs671, *CYP2E1**rs3813867 were studied in populations of 7 Turkic peoples of Western Siberia. The study included 2 groups Tobol-Irtysh Tatars Tyumen-Turin subgroup of the Tyumen region (Bukhara-Tatar and Yalutorovsk Tatars) and 5 of the peoples of the Altai Krai and Altai Republic — Southern Altai (Altai-Kizhi, Telengits) and Northern Altai (Kumandins, Tubalars, Chelkans). The total sample size was 564 people. Ethnic and territorial specificity of the nature of the distribution of the studied genes were revealed. In groups of Tatars set of allelic variants of genes *ADH1B**rs1229984, *ALDH2**rs671, *CYP2E1**rs3813867 appears to be more balanced in terms of the efficiency of ethanol metabolism than in populations of indigenous peoples of the Altai. A significant interpopulation subdivision within studied peoples ($G_{ST} = 9,4\%$) was observed. The maximum genetic distances were indicated in population of the Bukhara-Tatar ($\bar{d} = 0,12$).

Keywords: polymorphism, genes' ethanol biotransformation, population, Turkic peoples, Western Siberia

Гены биотрансформации этанола кодируют комплекс ферментов, участвующих в его метаболизме. Полиморфизм генов приводит к формированию продуктов с разной функциональной активностью. Сочетание аллельных вариантов генов биотрансформации этанола в геноме человека обеспечивает специфику реакций его организма на экзогенный этанол и может влиять на подверженность развитию патологических состояний, обусловленных воздействием этанола.

Ген *ADH1B* кодирует β -субъединицу фермента алкогольдегидрогеназы, который участвует в метаболизме этанола, окисляя его до ацетальдегида. Хромосомная локализация гена — 4q23. Полиморфизм *ADH1B**rs1229984 возникает вследствие мутации $G \rightarrow A$ в 3 экзоне гена, приводящей к замене Arg на His в позиции 47 белка, в результате чего происходит повышение каталитической активности фермента [1]. Ген *ALDH2* кодирует митохондриальный белок альдегиддегидрогеназу-2. Этот фермент

обеспечивает окисление ацетальдегида до ацетата [2]. Ген расположен на хромосоме 12 в позиции p24.2. Полиморфизм гена *ALDH2**rs67 связан с замещением Glu на Lis в положении 487 полипептидной цепи в результате замены $G \rightarrow A$ в экзоне 12 гена. Гомозиготы по аллелю *ALDH2**A характеризуются потерей активности фермента в тканях печени и легких, что сопровождается накоплением содержания ацетальдегида в организме [3]. Ген *CYP2E1* — микросомальная монооксигеназа семейства цитохромов P450 — участвует в первой фазе детоксикации ксенобиотиков и также утилизирует этанол. Экспрессируется главным образом в печени [4]. Локализован *CYP2E1* в области 10q24.3-qter. Полиморфизм гена *CYP2E1**rs3813867 связан с заменой -1295 $G \rightarrow C$ в 5'UTR. Аллель *CYP2E1**C ассоциирован с более высокой транскрипционной активностью продукта и, следовательно, с большим содержанием белка по сравнению с аллелем G. Индивиды, гомозиготные по *ALDH2**A и носители

*CYP2E1*С* характеризуются высоким риском злоупотребления алкоголем [5].

Несмотря на многочисленные работы, посвященные изучению полиморфизма генов биотрансформации этанола у разных народов Сибири и Дальнего Востока [6–9], в этом контексте генофонд сибирских татар до сих пор остается практически не исследованным, за исключением небольшой выборки ($N = 21$) томских сибирских татар [10].

Целью исследования стало сравнительное изучение SNP-полиморфизма генов *ADH1B*rs1229984*, *ALDH2*rs671*, *CYP2E1*rs3813867* в группах тюркоязычного населения Западной Сибири — сибирских татар и алтайцев.

Сибирские татары проживают в центральной части Западной Сибири — в Тюменской, Омской, Новосибирской и Томской областях. В составе сибирских татар выделяют три этнотерриториальных группы — тоболо-иртышскую, барабинскую и томскую, которые включают ряд более мелких подразделений [11]. Официальная статистика не учитывает численность сибирских татар, однако, согласно некоторым расчетным данным, их количество может достигать 200 тыс. чел. [12]. Язык сибирских татар относится к кыпчакско-булгарской подгруппе алтайской языковой семьи [13]. По физическому облику сибирские татары принадлежат к обь-иртышскому антропологическому типу западносибирской расы [14].

Алтайцы — обобщенное название народов, компактно проживающих на юге Западной Сибири — в Республике Алтай и Алтайском крае. Выделяют две этнотерриториальные группы алтайцев: южные (алтай-кижи, теленгиты), относящиеся к алтае-саянскому антропологическому типу и северные (кумандинцы, челканцы, тубалары) — принадлежат к североалтайскому антропологическому типу южносибирской расы [14]. Языки кумандинцев, тубаларов и челканцев относятся к хакасской подгруппе уйгурской группы, а языки и диалекты южных алтайцев — к киргизско-кыпчакской группе восточнохуннской ветви тюркских языков [15]. Алтай-кижи являются титульным этносом Республики Алтай, их численность, по данным переписи населения РФ 2010 г., составляла более 74 тыс. чел. Остальные алтайские народы имеют статус коренных малочисленных народов с численностью от 1180 у челканцев до 3712 у теленгитов.

Материал для исследования собран в экспедициях в различные западносибирские регионы — Алтайский край, Республику Алтай, Тюменскую область. Обследованием охвачены сибирские татары тоболо-иртышской группы тюменско-туринской подгруппы (татары-бухарцы и ялutorовские татары), а также южные алтайцы (алтай-кижи, теленгиты) и северные алтайцы (кумандинцы, тубалары, челканцы). К обследованию приглашались лица, не состоящие в кровном родстве, все предки которых относились к данной группе на протяжении, как минимум, трех поколений. Сбор биологического

материала осуществлялся с письменного информированного согласия обследуемого. Суммарный объем выборки составил 564 чел.

Структура генофондов изучена на основе полиморфизма генов биотрансформации этанола (SNP: *ADH1B*rs1229984*, *ALDH2*rs671* и *CYP2E1*rs3813867*). Результаты амплификации оценивали электрофоретически в агарозном геле. По результатам генотипирования были рассчитаны генотипические и аллельные частоты, оценен уровень межпопуляционной подразделенности (G_{ST}), рассчитана матрица генетических расстояний (метод М. Нея) на основе которой построена дендрограмма (метод Уорда), иллюстрирующая генетические взаимоотношения исследованных народов. В семи случаях в изученных популяциях было выявлено отклонение частот генов от состояния равновесия (табл. 1), что может являться следствием действия факторов популяционной динамики.

Дальнейшее исследование выявило ряд статистически значимых отличий в аллельных частотах исследованных генов как при внутригрупповом («южные алтайцы», «северные алтайцы», «татары»), так и при межгрупповом сравнении. Например, сравнительный анализ показал, что у ялutorовских татар достоверно ниже ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,84$), чем у татар-бухарцев частота носителей неблагоприятного аллеля *ALDH2*А*, сопряженного с потерей активности альдегиддегидрогеназы-2, при более высоких значениях частоты аллеля *CYP2E1*С* ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,25$), который связан с повышенной активностью фермента. Сопоставление частоты аллелей гена *ADH1B*rs1229984* в двух популяциях сибирских татар достоверных отличий не выявило. Отметим, однако, что по данному гену и в ялutorовской, и в бухарской популяции частота аллеля *ADH1B*G*, кодирующего продукт с нормальной активностью, оказывается выше ($p < 0,05$), чем в популяциях всех исследованных коренных народов Алтая.

Внутригрупповое сравнение алтайцев показало следующее. У южных алтайцев достоверные отличия отмечены только в отношении аллеля *CYP2E1*С* ($p < 0,05$, $\chi^2 = 11,15$), который почти в 2 раза чаще регистрируется в популяции алтай-кижи по сравнению с теленгитами. У северных алтайцев статистически значимые отличия также выявлены в частотах аллелей гена *CYP2E1*. У кумандинцев аллель *CYP2E1*С* встречается чаще, чем у челканцев ($p < 0,05$, $\chi^2 = 5,77$). По гену *ALDH2*rs671* внутри групп северных и южных алтайцев достоверных различий не обнаружено.

В заключение этой части статьи отметим, что в исследованных группах тоболо-иртышских татар тюменско-туринской подгруппы частота аллельных вариантов генов *ADH1B*rs1229984*, *ALDH2*rs671*, *CYP2E1*rs3813867* представляется более сбалансированной с точки зрения эффективности метаболизма этанола, чем в популяциях коренных алтайских народов. Однако данное утвержде-

ние требует подкрепления расширением спектра тестируемых генов и их полиморфных вариантов.

По данным о частотах исследованных генов была оценена межпопуляционная подразделенность народов Западной Сибири, которая оказалось достаточно высокой — значение G_{ST} составило 9,4%. Внутригрупповая подразделенность тюркоязычных народов юга региона

— алтайцев — была выше, чем у тоболо-иртышских татар тюменско-туринской подгруппы и составила 3,6% и 1,6% соответственно. При этом необходимо уточнить, что на настоящий момент, в отношении полиморфизма генов биотрансформации этанола приводятся данные только о двух группах тоболо-иртышских татар. Расширение данного списка впоследствии может существенно

Таблица 1

Частоты аллелей генов *ADH1B**rs1229984, *ALDH2**rs671, *CYP2E1**rs3813867 и значение критерия χ^2_{H-W} в популяциях тюркоязычных народов Западной Сибири

Группа	Подгруппа	<i>ADH1B</i> * rs1229984	<i>ALDH2</i> * rs671	<i>CYP2E1</i> * rs3813867
Южные алтайцы	Алтай-кижи, N = 77	$G = 0,694$	$G = 0,610$	$G = 0,370$
		$A = 0,306$	$A = 0,390$	$C = 0,630$
		$\chi^2_{H-W} = 6,73$	$\chi^2_{H-W} = 0,39$	$\chi^2_{H-W} = 2,84$
	Теленгиты, N = 110	$G = 0,577$	$G = 0,618$	$G = 0,618$
		$A = 0,423$	$A = 0,382$	$C = 0,382$
		$\chi^2_{H-W} = 2,88$	$\chi^2_{H-W} = 0,63$	$\chi^2_{H-W} = 0,01$
Северные алтайцы	Кумандинцы, N = 78	$G = 0,403$	$G = 0,666$	$G = 0,435$
		$A = 0,597$	$A = 0,334$	$C = 0,565$
		$\chi^2_{H-W} = 0,66$	$\chi^2_{H-W} = 13,96$	$\chi^2_{H-W} = 3,70$
	Тубалары, N = 64	$G = 0,516$	$G = 0,789$	$G = 0,578$
		$A = 0,484$	$A = 0,211$	$C = 0,422$
		$\chi^2_{H-W} = 6,30$	$\chi^2_{H-W} = 21,35$	$\chi^2_{H-W} = 1,50$
	Челканцы, N = 60	$G = 0,500$	$G = 0,641$	$G = 0,641$
		$A = 0,500$	$A = 0,359$	$C = 0,359$
		$\chi^2_{H-W} = 2,40$	$\chi^2_{H-W} = 0,53$	$\chi^2_{H-W} = 0,03$
Тоболо-иртышские татары	Татары-бухарцы, N = 76	$G = 0,797$	$G = 0,871$	$G = 0,900$
		$A = 0,203$	$A = 0,129$	$C = 0,100$
		$\chi^2_{H-W} = 4,98$	$\chi^2_{H-W} = 0,24$	$\chi^2_{H-W} = 1,43$
	Ялutorовские татары, N = 99	$G = 0,733$	$G = 0,961$	$G = 0,783$
		$A = 0,267$	$A = 0,039$	$C = 0,217$
		$\chi^2_{H-W} = 4,41$	$\chi^2_{H-W} = 5,94$	$\chi^2_{H-W} = 0,01$

Примечание. Жирным шрифтом отмечены статистически значимые значения критерия χ^2_{H-W} — оценка соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга

Таблица 2

Матрица генетических расстояний между исследованными тюркоязычными народами Западной Сибири

Народы	Тоболо-иртышские татары		Южные алтайцы		Северные алтайцы	
	Татары-бухарцы	Ялutorовские татары	Алтай-кижи	Теленгиты	Кумандинцы	Тубалары
Бухарцы	0					
Ялutorовские	0,0115	0				
Алтай-кижи	0,1900	0,1568	0			
Теленгиты	0,0881	0,0801	0,0479	0		
Кумандинцы	0,2249	0,1702	0,0588	0,0428	0	
Тубалары	0,0892	0,0542	0,0667	0,0209	0,0296	0
Челканцы	0,0977	0,0848	0,0721	0,0044	0,0338	0,01569

скорректировать оценки межпопуляционной подразделенности тюркоязычного населения центральной части Западной Сибири.

Матрица генетических расстояний между исследованными народами приведена в табл. 2. Расчёт усреднённых генетических расстояний, т.е. удалённости от всех исследованных популяций показал, что наиболее дистанцированной по данным исследованных генов является популяция татар-бухарцев ($\bar{d} = 0,12$), что, вероятно, определяется историей сложения данной группы, в формировании которой значительную роль сыграли мигранты из Бухары, Самарканда, Ташкента, Ургенча, Коканда и т.д.

Матрица послужила основой для построения дендрограммы (рисунок), на которой изученные народы объединились в два кластера по этнотерриториальному признаку. В один — алтайский кластер — вошли народы юга Западной Сибири, во второй — татарский — центральной части данного региона.

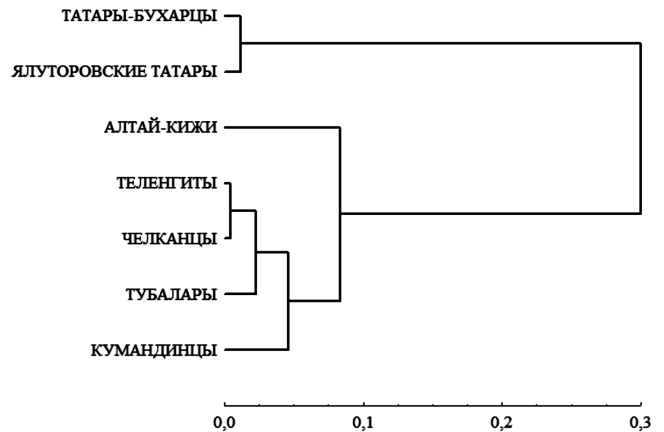
Таким образом, проведенное исследование выявило специфическую структуру характера распределения частот генов биотрансформации этанола *ADH1B**rs1229984, *ALDH2**rs671 и *CYP2E1**rs381386 у исследованных тюркоязычных народов Западной Сибири, что может обуславливать генетически детерминированные различия реакций исследованных популяций на этанол и другие ксенобиотики.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Авторы выражают благодарность своему научному руководителю М.Б. Лавряшиной. Исследование осуществлено при финансовой поддержке фонда РФФИ проект №14-06-00272-а.

Список литературы

1. Whitfield JB. Alcohol dehydrogenase and alcohol dependence: variation in genotype — associated risk between population. *Am. J. Hum. Genet.* 2002;(71):1247-1250.
2. Vasiliou V, Nebert DW. Analysis and update of the human aldehyde dehydrogenase (ALDH2) gene family. *Hum. Genomics.* 2005;(2):138-143.
3. Пентюк ОО, Качула СО, Герич ОХ. Цитохром Р — 450 2E1. Поліморфізм, фізіологічні функції, регуляція, роль у патології. *Укр. Біохім. Журнал.* 2004;76(5):16-28.
4. Ingelman-Sundberg M. Human drug metabolizing cytochrome P450 enzymes: properties and polymorphisms. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2004;369(1):89-104.



Генетические взаимоотношения между тюркоязычными популяциями народов Западной Сибири по данным генов биотрансформации ксенобиотиков *ADH1B**rs1229984, *ALDH2**rs671, *CYP2E1**rs381386 (метод Уорда)

5. Watanabe J, Hayashi S, Kawajiri K. Different regulation and expression of the human CYP2E1 gene due to RsaI polymorphism in the 5' flanking region. *J. Biochem.* 1994;116(2):321-326.
6. Марусин АВ, Степанов ВА, Спиридонова МГ и др. Анализ ассоциаций генетического полиморфизма ферментов, метаболизирующих этанол, с риском формирования коронарного атеросклероза. *Генетика.* 2007;3:1-7.
7. Кальина НР. Полиморфизм генов метаболизма этанола в населении Евразии. Автореф. дис. канд. биол. наук. М., 2010:30.
8. Солопёкин НВ, Лавряшина МБ, Ульянова МВ и др. Исследование риска подверженности алкоголизму коренного населения юга Западной Сибири по данным молекулярно-генетических маркеров. *Вестник КемГУ. Кемерово.* 2013;1(3):39-43.
9. Фасхутдинова ГГ, Гайсина ДА, Куличкин СС и др. Молекулярно-генетические аспекты зависимости от психоактивных веществ. *Медицинская генетика.* 2007;6(7):3-11.
10. Borinskaya S, Kal'ina N, Marusin A et al. Distribution of the alcohol dehydrogenase *ADH1B**47His allele in Eurasia. *Am J Hum Genet.* 2009;84:89-92.
11. Валеев ФТ, Томилов НА. Татары Западной Сибири: история и культура. Новосибирск: Наука. Сибирская издательская фирма РАН, 1996:224.
12. Тюркские народы Сибири. М.: Наука. 2006:678.
13. Тумашева ДГ. Диалекты западносибирских татар. Опыт сравнительного исследования. Казань: Изд-во КГУ. 1977:293.
14. Очерки культурогенеза народов Западной Сибири. Отв. ред. АН. Багашев. Т. 4. Расогенез коренного населения. Томск: Изд-во Том. ун-та. 1998:354.
15. Басаков НА. К вопросу о классификации тюркских языков. *Известия АН СССР. Отделение литературы и языка.* 1952;XI(2):121-134.