

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.12.40-42>

Исследование популяционных особенностей частот полиморфных вариантов гена рецептора витамина D у населения Западной Сибири

Имекина Д.О., Падюкова А.Д., Мейер А.В., Ульянова М.В., Лавряшина М.Б.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Обсуждаются результаты исследования популяционных частот полиморфных вариантов гена *VDR* (*FokI*, rs2228570; *BsmI*, rs1544410) в популяциях тоболо-иртышских сибирских татар и шорцев. Материал для исследования собран в экспедициях научных групп КемГМУ Минздрава РФ, ФГБНУ МГНЦ, КемГУ, Тобольской комплексной научной станции УрО РАН. Суммарный объем выборки 166 человек. Генотипирование осуществляли методом ПЦР в режиме реального времени с применением TaqMan зондов. Статистическая обработка – с использованием пакета программ STATISTICA 8.0 и стандартных подходов популяционной генетики. Исследование показало, что популяция шорцев (ареал расселения в Таштагольском районе Кемеровской обл.) характеризуется меньшими частотами полиморфных вариантов гена *VDR* *BsmI**A и *FokI**C в сравнении с тоболо-иртышскими сибирскими татарами (Тюменский, Яркковский, Ялуторовский районы Тюменской обл.). В исследованных группах наблюдается отклонение уровня гетерозиготности.

Ключевые слова: популяция, ген *VDR*, полиморфизм, сибирские татары, шорцы, Западная Сибирь.

Для цитирования: Имекина Д.О., Падюкова А.Д., Мейер А.В., Ульянова М.В., Лавряшина М.Б. Исследование популяционных особенностей частот полиморфных вариантов гена рецептора витамина D у населения Западной Сибири. *Медицинская генетика* 2022; 21(12): 40-42.

Автор для корреспонденции: Лавряшина М.Б.; e-mail: lmb2001@mail.ru

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке гранта РНФ № 22-25-20209.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 19.11.2022

Investigation of population characteristics of the frequencies of polymorphic variants of the vitamin D receptor gene in the population of Western Siberia

Imekina D.O., Padyukova A.D., Meyer A.V., Uliyanova M.V., Lavryashina M.B.

Kemerovo State Medical University
22a, Voroshilova str., Kemerovo, 650029, Russian Federation

The results of a study of the population frequencies of polymorphic variants of the *VDR* gene (*FokI*, rs2228570; *BsmI*, rs1544410) in populations of Tobolo-Irtysh Siberian Tatars and Shors are discussed. The material for the study was collected in the expeditions of the scientific groups of KemSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation, MGNC, KemSU, Tobolsk Integrated Scientific Station of the UrB of RAS. The total sample size is 166 people. Genotyping was carried out by real-time PCR using TaqMan probes. Mathematical processing – using the STATISTICA 8.0 statistical software package and standard approaches of population genetics. The study showed that the population of Shoretts (the area of settlement in the Tashtagolsky district of the Kemerovo region) they are characterized by lower frequencies of minor alleles of the *VDR* *BsmI**A and *FokI**C in comparison with the Tobolo-Irtysh Siberian Tatars (Tyumen, Yarkovsky, Yalutorovsky districts of the Tyumen region). In the studied groups, there is a deviation in the level of heterozygosity.

Keywords: population, *VDR* gene, polymorphism, Siberian Tatars, Shors, Western Siberia.

For citation: Imekina D.O., Padyukova A.D., Meyer A.V., Uliyanova M.V., Lavryashina M.B. Investigation of population characteristics of the frequencies of polymorphic variants of the vitamin D receptor gene in the population of Western Siberia. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2022; 21(12): 40-42. (In Russ.)

Corresponding author: Lavryashina M.B., e-mail: lmb2001@mail.ru

Funding. The study was financially supported by the Russian Science Foundation, grant No. 22-25-20209.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Accepted: 19.11.2022

Введение

Дефицит витамина D — глобальная проблема здравоохранения. В современных исследованиях убедительно показана ассоциация снижения уровня витамина D с риском развития заболеваний различной этиологии, включая аутоиммунные, инфекционные, сердечно-сосудистые и онкологические. Для понимания вклада витамина D в этиологию и патогенез генетических, многофакторных и средовых заболеваний проводятся систематические исследования, в том числе передачи сигналов витамина D как ключевого регулятора костного метаболизма, врожденных и адаптивных реакций иммунной системы и т.д. [1].

В связывании активной формы витамина D принимает участие специфический внутриклеточный рецептор — ядерный транскрипционный фактор, который кодируется геном рецептора витамина D (*VDR*). Рецептор витамина D, взаимодействуя в ядре со специфической последовательностью ДНК, принимает участие в контроле транскрипции многих генов-мишеней с элементом VDRE в промоторе. Ген *VDR* локализован на хромосоме 12 (12q13.11), состоит из 14 экзонов общей длиной 75 т.п.н. и, по меньшей мере, пяти промоторных участков [2]. В гене *VDR* идентифицировано достаточно большое количество полиморфных вариантов (более 24,5 тыс., по данным NCBI), в числе которых наиболее значимыми по функциональной составляющей являются полиморфные сайты в позициях, соответствующих точкам узнавания эндонуклеаз *FokI* (rs2228570) и *BsmI* (rs1544410) [3]. Первый полиморфизм — единственная известная на настоящий момент миссенс-мутация в данном гене, в результате которой синтезируется укороченная форма рецептора, повышающая чувствительность клеток к активной форме витамина D.

Значительный интерес к полиморфизму гена *VDR* в контексте исследования адаптационного потенциала популяций к природно-климатическим факторам проявляют специалисты в области популяционной генетики. Население Западной Сибири, в частности тоболо-иртышские сибирские татары и шорцы, проживает на территориях, для которых характерен дефицит витамина D. Это обусловлено недостаточным уровнем или временем инсоляции (холекальциферол D3), а также низкими концентрациями витамина (холекальциферол D3 и эргокальциферол D2) в доступных продуктах традиционного питания. Отметим, что данные о популяционных частотах полиморфных вариантов *VDR BsmI* (rs1544410) и *FokI* (rs2228570) в группе тоболо-иртышских сибирских татар отсутствуют.

Целью исследования стало изучение особенностей генетической структуры локальных популяций тоболо-иртышских сибирских татар и шорцев по данным о полиморфных вариантах гена *VDR BsmI* (rs1544410) и *FokI* (rs2228570).

Материалы и методы

Материалы для исследования собраны в ходе комплексных экспедиций научных групп КемГМУ Минздрава РФ, ФГБНУ МГНЦ, КемГУ, Тобольской комплексной научной станции УрО РАН к местам компактного проживания народов Сибири. Биологические образцы (венозная кровь) получены в сопровождении анкеты участника (краткая родословная, место рождения с указанием национальности) и информированного согласия на участие в обследовании. В исследование были включены неметисированные, неродственные индивиды, предки которых проживали на обследованных территориях на протяжении не менее трех поколений. В выборку вошли тоболо-иртышские тюменские татары, проживающие на территории Тюменского, Ярково-Якутского, Ялуторовского районов Тюменской области, и шорцы Таштагольского района Кемеровской области. Суммарный объем выборки составил 166 человек.

Из образцов методом фенол-хлороформной экстракции была выделена ДНК. Генотипирование полиморфных вариантов гена *VDR* rs1544410 и rs2228570 осуществляли с использованием метода ПЦР в режиме реального времени с применением TaqMan зондов. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 8.0 и стандартных алгоритмов популяционной генетики. Для исследованных групп были рассчитаны аллельные частоты, ожидаемые генотипы, показатели гетерозиготности.

Результаты и обсуждение

SNP-полиморфизм *VDR FokI* (rs2228570) расположен в первом из двух стартовых кодонов экзона 2. В результате замены Т на С трансляция продукта начинается со второго стартового кодона, что приводит к образованию укороченного белка VDRA [4] с измененной функциональной активностью. Как фактор транскрипции, *FokI*-вариант характеризуется сниженным сродством к корепрессорам транскрипции и, следовательно, усиленной трансактивирующей способ-

ностью. К другим эффектам относится повышенная способность лигандировать витамин D, что усиливает чувствительность соответствующих клеток и тканей и является адаптационным преимуществом в условиях дефицита витамина D. Исследование полиморфизма гена *VDR FokI* в популяциях тоболо-иртышских татар и шорцев показало, что частота аллеля С в популяции татар составила 0,736 против 0,608 у шорцев. Отметим, что у русских Сибири частота данного аллеля не превышает 0,585.

Полиморфный вариант *VDR BsmI*, локализованный в интронной области между экзонами 8 и 9 (замена G на A), является сцепленным с регуляторными участками гена, не изменяет аминокислотную последовательность белка [5], но возможно влияет на стабильность мРНК. Данные об эффектах полиморфного аллельного варианта *BsmI*A* неоднозначны. Не исключено, что они модифицируются сочетанием находящихся в неравновесном сцеплении с *BsmI* полиморфных вариантов *ApaI* и *TaqI*. В настоящем исследовании частота аллеля А у сибирских татар оказалась выше, чем у шорцев и составила 0,310 и 0,234 соответственно.

Далее на основании частот аллелей были рассчитаны показатели ожидаемой (H_0) и наблюдаемой (H_1) гетерозиготности и их отклонение (D). Снижение наблюдаемой гетерозиготности в локальных популяциях может свидетельствовать об интенсивном дрейфе генов, инбридинге, а избыток гетерозигот — о притоке новых генов в локальную популяцию, о консолидации локальных родственных популяций, а также о действии на отдельные локусы балансирующего отбора. Значимость отклонения частот в популяции от состояния равновесия оценивалась с использованием критерия Харди-Вайнберга (χ^2). По полиморфизму гена *VDR FokI* наблюдаемая гетерозиготность превышает ожидаемую у тоболо-иртышских татар и шорцев, критерий отклонения от состояния равновесия генных частот направлен в сторону уменьшения уровня гетерозиготности, и составляет -0,017 и -0,149 соответственно. По *VDR BsmI* наблюдаемая гетерозиготность превышает ожидаемую в популяции шорцев, коэффициент отклонения D направлен в сторону уменьшения

уровня гетерозиготности (-0,104), у тоболо-иртышских татар наблюдаемая гетерозиготность оказалась меньше ожидаемой, коэффициент отклонения направлен в сторону роста гетерозигот (+0,191). Статистически значимого отклонения популяционных частот от состояния равновесия по данным критерия χ^2_{H-W} не зарегистрировано. По данным усредненного коэффициента отклонения от уровня гетерозиготности генных частот в популяции тоболо-иртышских татар наблюдается достаточно выраженная тенденция к увеличению гетерозиготности. У шорцев регистрируется тенденция к снижению уровня гетерозиготности и, соответственно, наблюдается рост гомозиготных вариантов изученных генотипов.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что шорцы характеризуются более низкими частотами полиморфных вариантов гена *VDR BsmI*A* (rs1544410) и *FokI*C* (rs2228570) в сравнении с тоболо-иртышскими татарами. Для интерпретации полученных результатов в части *BsmI*A* необходимо проведение дополнительного исследования, включающего исследование полиморфных вариантов в составе гаплотипов в сочетании с другими функциональными полиморфизмами *ApaI*, *TaqI* и *poly-A* гена *VDR*, а также учет дополнительных факторов, таких как климатогеографические характеристики, особенности традиционного питания и привычки.

Литература/References

1. Bouillon R., Antonio L. Nutritional rickets: Historic overview and plan for worldwide eradication. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;198:105563.
2. Miyamoto K., Kesterson R.A., Yamamoto H., et al. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol Endocrinol.* 1997;11(8):1165-79.
3. Puthuchery Z., Skipworth J.R., Rawal J., et al. Genetic influences in sport and physical performance. *Sports Med.* 2011;41(10):845-59.
4. Gross C., Eccleshall T.R., Malloy P.J., Villa M.L., Marcus R. Feldman D. The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican-American women. *J Bone Miner Res.* 1996;11(12):1850-5.
5. Bid H.K., Konwar R., Aggarwal C.G., et al. Vitamin D receptor (FokI, BsmI and TaqI) gene polymorphisms and type 2 diabetes mellitus: a North Indian study. *Indian J Med Sci.* 2009;63(5):187-94.