Риск трегалазной недостаточности в популяциях Северной Евразии

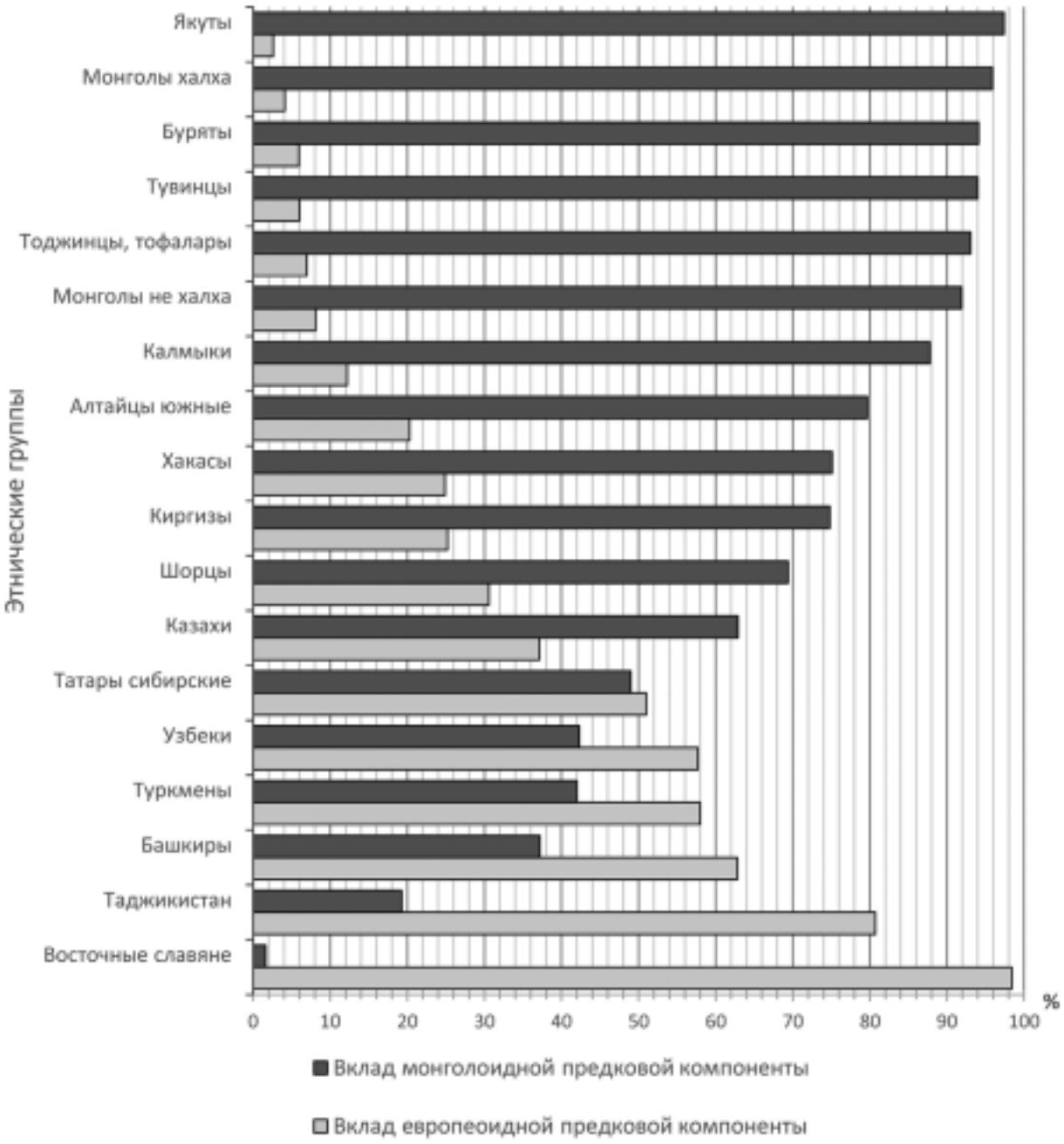
Исследовали частоту носительства аллеля A*TREH, отвечающего за непереносимость трегалозы, в популяциях азиатской части России и сопредельных странах Северной Евразии в сравнении с популяциями европейской части, а также у коренных малочисленных народов Сибири и Дальнего Востока. Исследование показало, что аллель A*TREH распространен значительно шире, чем это предполагалось на основании клинических данных. До 5% восточно-славянского населения имеют сниженную или низкую способность к усвоению трегалозы. Частоты рискового аллеля возрастают с запада на восток, с увеличением восточно-евразийской (монголоидной) предковой компоненты в генофонде. Показана повышенная встречаемость A*TREH в коренных популяциях Сибири и Дальнего Востока с максимальной частотой у чукчей и коряков Камчатки. На фоне изменения характера питания с традиционного на западноевропейский и увеличения доли углеводов в рационе распространенная трегалазная недостаточность у этих коренных народов требует особого внимания гастроэнтерологов и нутрициологов.

Трегалоза, или грибной сахар, это дисахарид, относящийся к группе редких сахаров, в природе она содержится в лишайниках, водорослях, дрожжах и высших грибах. В последние десятилетия трегалоза все шире используется в пищевой промышленности в составе продуктов питания и пищевых добавок. Ее усвоение в кишечнике возможно только после расщепления ферментом трегалазой. У некоторых людей наблюдается пониженная активность этого фермента — трегалазная недостаточность, из-за чего трегалоза не усваивается. Описан ее генетический механизм: замена G→A в локусе rs2276064 гена *TREH* ведёт к снижению активности фермента. Отмечено, что распространенность этой мутации носит этноспецифический характер. По предварительным данным, частота аллеля A*TREH в африканских популяциях составляет 0.6%, в европейских – 1,9%, в Южной Азии – 4,4%, в Центральной Азии его носительство возрастает до 31-32%, а в арктических группах крайнего Северо-Востока Евразии (Чукотка, Камчатка) – до 58,9%. Коллективом МГУ им. М.В. Ломоносова, Медико-генетического научного центра и Биобанка Северной Евразии проведены популяционно-генетические исследования частот аллелей и генотипов *TREH* (rs2276064) в Северной Евразии, на территории России и сопредельных стран. Результаты этих исследований опубликованы в нескольких статьях. Эта работа проведена при поддержке РНФ (грант № 21-14-00363).

На основании своих данных авторы выдвинули гипотезу, что носительство генетических детерминант трегалазной энзимопатии на территории Северной Евразии повышается в группах азиатского (монголоидного) происхождения. Эта гипотеза была проверена в специальном исследовании частот аллелей и генотипов *TREH* (rs2276064) в популяциях Южной Сибири, Казахстана, Центральной Азии и Монголии, различающихся по вкладу восточно-евразийской (монголоидной) и западно-евразийской (европеоидной) предковых компонент, его результаты представлены в статье в журнале «Вестник Московского университета».

В этой работе в анализ вошли 1298 образцов ДНК, из них 987 образцов представляют популяции Южной и Центральной Сибири, Казахстана и Монголии, а 311 — референтную группу этнических русских центральных и южных регионов Европейской части РФ и Сибири. Образцы предоставлены Биобанком Северной Евразии и собраны от неродственных между собой представителей коренного населения, которые в трех поколениях (включая бабушек и дедов) относили себя к данной этнической группе и происходят из одной популяции. ДНК генотипировали с использованием биочипа, включающего маркер активности трегалазы.

Результаты показали, что в изученных популяциях частоты аллеля A*TREH , так же как частоты гетерозиготного GA и гомозиготного AA генотипов проявляют связь с географической долготой и возрастают с запада на восток. Но еще в большей степени эти частоты возрастают с увеличением восточно-евразийской (монголоидной) предковой компоненты в генофонде и уменьшением западно-евразийской (европеоидной) компоненты. Корреляция между частотой носительства аллеля A*TREH и величиной вклада восточно-евразийской предковой компоненты выше, чем связь этого признака с географией. Поэтому авторы полагают, что выявленная картина отражает не географическую, а антропологическую и генетическую историю популяций.



Распределение популяций Южной Сибири, Казахстана, Средней Азии и Монголии и референтной группы восточных славян в соответствии с величиной вклада в генофонды популяций монголоидной (тёмные столбцы) и европеоидной (серые столбцы) предковых компонент генофондов.

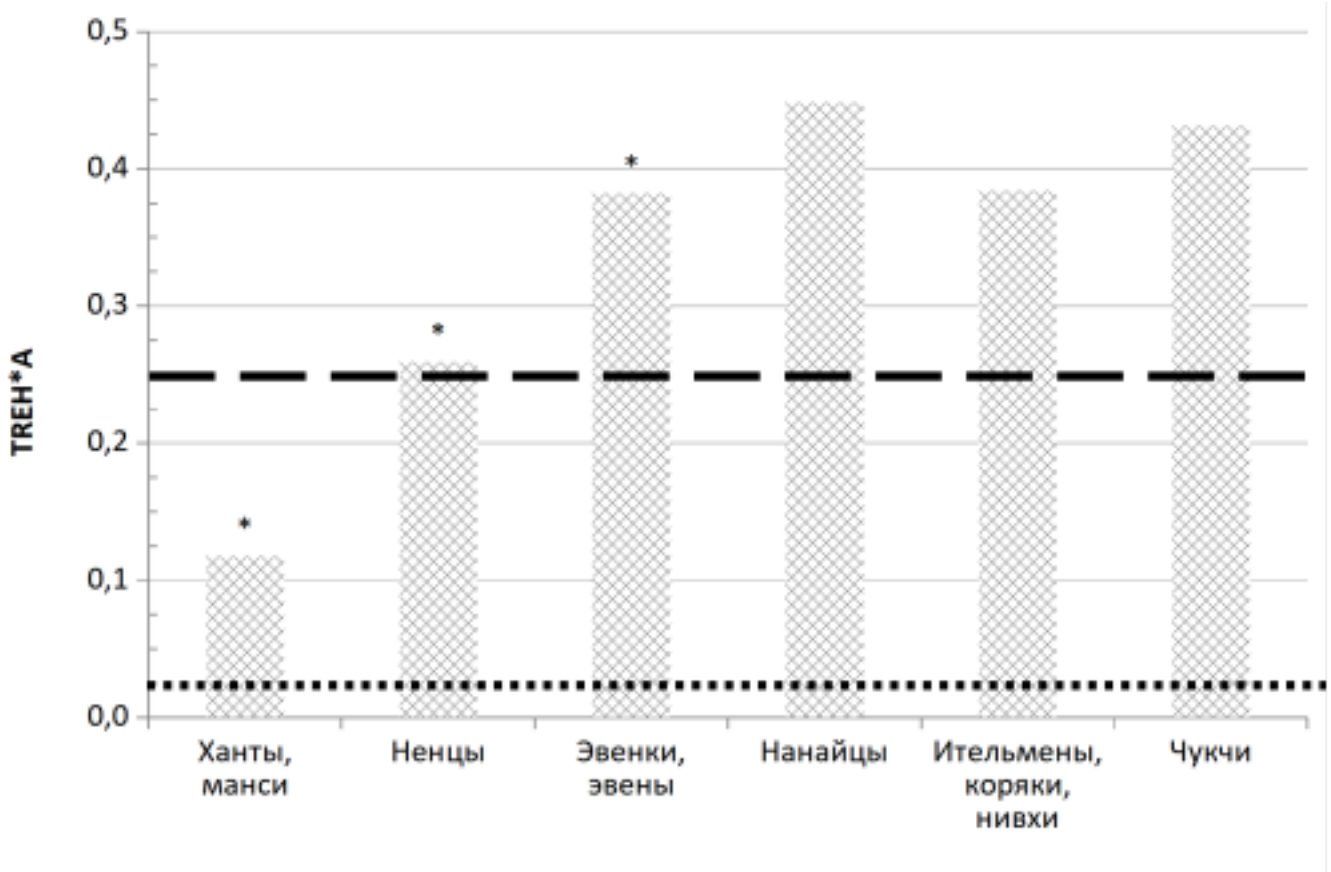
В целом, исследование показало, что аллель A*TREH распространен значительно шире, чем это можно было предположить на основании клинических исследований. До 5% восточно-славянского населения имеют сниженную (обусловленную генотипом *AG*TREH*) или низкую (*AA*TREH*) способность к усвоению трегалозы. В группах с высоким вкладом восточно-азиатской предковой компоненты частота аллеля A*TREH достигает 29-30% в Южной Сибири и Центральной Азии (киргизы, хакасы, тувинцы) и даже 39% в Монголии (монголы халха). Суммарная доля носителей генотипов AG*TREH и AA*TREH в группах восточно-азиатского (монголоидного) происхождения варьирует от 35 до 65%.

Выявление причин повышенного носительства генетических рисков трегалазной энзимопатии в популяциях восточно-азиатского (монголоидного) происхождения требует специального исследования. Авторы выдвинули предположение о связи выявленной закономерности с уровнем УФ-облучения и доступностью источников витамина D. Как показывают исследования последних десятилетий, некоторые съедобные грибы содержат значительное количество витамина D2. Этот источник мог быть существенным для европейских популяций, которые проживали в условиях низкой солнечной инсоляции и не получали витамин в достаточном количестве с пищей, как восточно-евразийские народы. Способность безопасно употреблять в пищу грибы могла закрепиться отбором как полезный признак.

В другом исследовании, результаты которого опубликованы в журнале International journal of circumpolar health, авторы проверяли выдвинутую ранее гипотезу, что носительство аллеля трегалазной недостаточности более распространено в популяциях, проживающих в высоких широтах. В этой работе частоты аллеля A*TREH и включающих его генотипов исследовали в популяциях коренных народов Сибири и Дальнего Востока: западносибирские ханты, манси, ненцы с полуострова Ямал, шорцы, тофалары и тоджинские тувинцы из Южной Сибири, амурские нанайцы, восточносибирские эвены и эвенки, чукчи и коряки с севера Камчатки, всего 567 образцов. Референтную выборку составили 146 образцов из популяций русских, украинцев и белорусов. В сходном исследовании, результаты которого представлены в журнале “Вопросы питания», помимо вышеперечисленных популяций коренных малочисленных народов в анализ были включены нивхи нижнего течения Амура и ительмены с Камчатки, а в качестве второй референтной группы использовали якутов, населяющих обширные регионы континентальной и арктической части Восточной Сибири.

Результаты показали, что частота аллеля A*TREH в популяциях коренных народов Сибири и Дальнего Востока с высокой достоверностью отличается от таковой в восточнославянских популяциях. Вместе с тем, не было достоверных различий в частоте аллеля между ненцами и коренными народами Южной Сибири (шорцы, тофалары, тувинские тоджинцы), а также между ненцами и популяциями восточносибирской тайги (эвены и эвенки). У амурских нанайцев частота аллеля A*TREH была выше, чем у ненцев, а самая высокая его частота отмечена у чукчей и коряков Камчатки. В целом риск трегалазной недостаточности (включая AA и GA генотипы) в коренных пропуляциях Сибири и Дальнего востока составляет от 24% до 86%.

В другом варианте исследования на основания сходства частот аллеля A*TREH антропологически близкие группы объединили. Так, объединенная группа обских угров включила хантов и манси, эвены и эвенки вошли в группу аборигенов таёжной зоны Восточной Сибири, а ительмены, коряки и нивхи – в сахалино-камчатскую группу народов. Результаты показали, что частоты аллеля A*TREH достоверно нарастают в ряду обских угров до группы эвенов и эвенков. Популяции народов Приамурья (нанайцы), нижнего течения Амура и Камчатки (нивхи, коряки, ительмены), а также чукчи, от коренного населения восточносибирской тайги (эвенков и эвенов) не отличаются. Представители монголоидной референтной группы, якуты, отличаются от обских угров более высокой, а от остальных выборок (исключая ненцев) – меньшей концентрацией аллеля A*TREH. От референтной группы русских (европеоиды) все выборки коренного населения Сибири и Дальнего Востока, включая якутов, отличаются повышенным носительством A*TREH.



Результаты попарного сравнения укрупненных выборок по частотам аллеля A*TREH. * — отличие от частоты аллеля A*TREH в предыдущей выборке p<0,05. частоты A*TREH в референтных выборках якутов (- — — -) и русских (……)

Носительство наиболее рискового генотипа *AA*TREH* нарастает от 1% у обских угров до 18-20% у эвенов, эвенков и нанайцев

и далее варьирует в пределах 10-19% у народов Нижнего Амура, Камчатки и Чукотки. Сниженная активность фермента, определяемая носительством генотипа *GA*TREH*, проявляется у 20-54% представителей популяций коренных северян. Таким образом, суммарный риск трегалазной энзимопатии в популяциях коренных северных народов азиатской части РФ может достигать 60-70%.

Авторы обращают внимание на то, что изученные коренные популяции представляют население, сохранявшее традиционный образ жизни и питания вплоть до первой четверти XX века. Присущий северянам комплекс адаптаций к условиям Арктики и северной тайги включал и специфические особенности метаболизма. У коренных северных народов традиционно грибы не входили в повседневный рацион, считались опасным продуктом. Вероятно, из-за сниженной способности к усвоению в традиционном обществе возник культурный барьер против употребления грибов. Выдвинута гипотеза: на фоне исходного умеренно повышенного в монголоидных группах носительства мутантного аллеля A*TREH, адаптация к бедной сахарами протеиново-липидной высокоширотной диете привела к снижению контроля за поддержанием носительства предкового аллеля G*. Но в XX веке характер питания северных народов стал меняться и резко возросла доля углеводов в рационе, а в XXI веке к природному источнику трегалозы добавилось ее использование в пищевой промышленности. С учетом высокого риска трегалазной недостаточности у коренных малочисленных народов эта проблема требует особого внимания гастроэнтерологов, специалистов по питанию и медицинских генетиков.

Источники:

Козлов А.И., Пылев В.Ю., Вершубская Г.Г., Балановская Е.В. Клинальная изменчивость генетических детерминант трегалазной недостаточности в популяциях Южной Сибири, Казахстана, Центральной Азии и Монголии // Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология, 2023; 3/2023; с. 63-71 DOI: 10.32521/2074-8132.2023.3.063-071

Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Горин И.О., Петрушенко В.С., Лавряшина М.Б., Балановская Е.В. Prevalence of genetically determined trehalase deficiency in populations of Siberia and Russian Far East // International Journal of Circumpolar Health. 2023. Volume 82. Issue 1. https://doi.org/10.1080/22423982.2023.2183931

Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Горин И.О., Пылев В.Ю., Балановская Е.В. Распространенность генетических детерминант трегалазной энзимопатии в популяциях Сибири и Дальнего Востока России // Вопросы питания. 2023. Т.92. №2

https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-geneticheskih-determinant-tregalaznoy-enzimopatii-v-populyatsiyah-sibiri-i-dalnego-vostoka-rossii/viewer