

Автор:

Петрякова Юлия Александровна

магистрант

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет»

г. Астрахань, Астраханская область

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА У СТУДЕНТОВ ФГБОУ ВО «АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Аннотация: в работе представлены результаты изучения полиморфизма генов фолатного цикла у добровольцев г. Астрахани двух этнических групп: русской и казахской. Фолатный цикл является сложным и важным этапом обмена веществ, в котором происходит метаболизм гомоцистеина. Дефицит фолиевой кислоты приводит к различным нарушениям в организме.

Ключевые слова: фолатный цикл, полиморфные варианты генов, полиморфизм генов, предрасположенность к заболеваниям, ферменты фолатного метаболизма, этническая принадлежность.

Фолатный цикл является поставщиком одноуглеродных фрагментов для таких жизненно важных клеточных процессов, как регенерация метионина, биосинтез пуриновых нуклеотидов, метилирование ДНК и РНК. Полиморфные мутации могут приводить к индивидуальным отличиям в уровне экспрессии генов – участников фолатного цикла, что вызывает различные нарушения метаболизма фолатов [2].

Исследования последних лет показали, что восприимчивость организма к вредным воздействиям окружающей среды в значительной мере зависит от активности ферментов системы детоксикации ксенобиотиков. При наличии функционально ослабленных вариантов таких генов риск возникновения некоторых частых заболеваний репродуктивной системы (эндометриоза, невынашивания беременности, гестоза, плацентарной недостаточности и др.) увеличивается [1].

Дефицит фолиевой кислоты приводит к различным нарушениям в организме. Дефицит фолата, а также нарушение функции метаболизирующих гомоцистеин-ферментов (MTHFR, CBS, MTR, MTRR), приводит к накоплению гомоцистеина в клетках и повышению общего уровня гомоцистеина в плазме [3].

Целью работы было исследование частот встречаемости наиболее распространенных полиморфных локусов генов фолатного цикла – MTHFR, MTHFD, MTR.

Ген MTHFR локализуется на коротком плече хромосомы 1 (1p36.3) (рис. 1.) и состоит из 11 экзонов, с длиной от 102 до 432 пар оснований, а также интронов в пределах от 250 до 1,5 т. п.н., в течение одного интрона 4,2 т. п.н., длина всего кодирующего региона составляет около 1980 пар нуклеотидов.

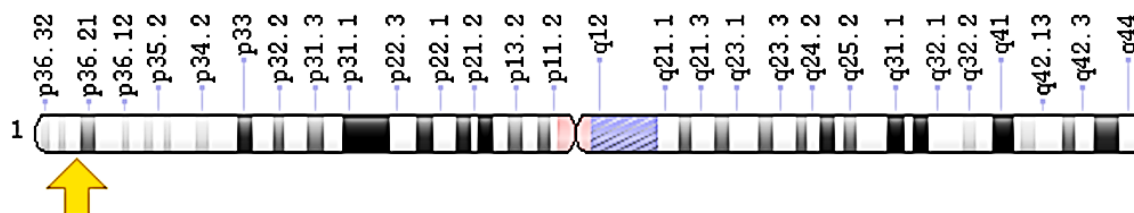


Рис. 1. Локализация полиморфизма в гене MTHFR:_677_

Другим полиморфизмом гена MTHFR является миссенс-мутация аденина (A) на цитозин (C) в позиции 1298, приводящая к замене аминокислотного остатка глутамина на аланин (Glu429Ala) в регуляторном домене фермента (в экзоне 7).

Наиболее распространенным полиморфизмом гена MTR является замена A2756G, приводящая к замене аспарагиновой кислоты на глицин в положении 2756. Ген, кодирующий этот фермент, локализуется в теломерном районе 1-й хромосомы (1q43), состоит из 12 экзонов и кодирует белок, состоящий из 1 265 аминокислот. На данный момент известно 392 однонуклеотидных замен гена MTR (рис. 2).

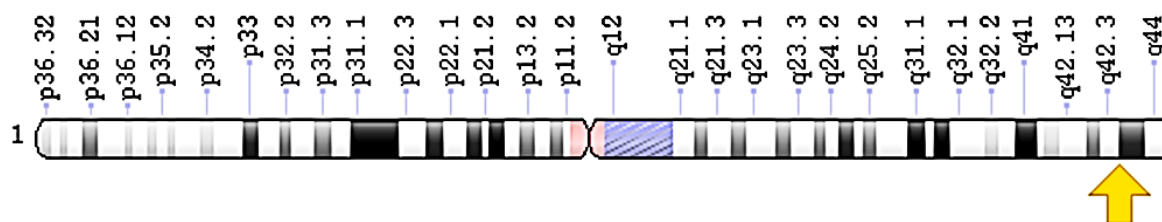


Рис. 2. Локализация полиморфизма в гене MTR:_2756_

Фермент MTRR необходим для правильной работы другого фермента, называемого метионин-синтазой (MTR). Ген MTRR кодирует аминокислотную последовательность фермента, играющего важную роль в синтезе белка и участвующего в большом количестве биохимических реакций, связанных с переносом метильной группы. Ген MTRR расположен на хромосоме 5 в локусе 5p15.31 (рис. 3).

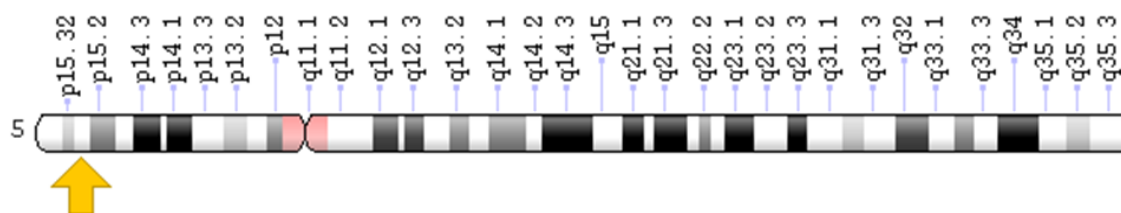


Рис. 3. Локализация полиморфизма в гене MTRR:_66_

В работе проводились исследования по выявлению полиморфизма генов фолатного цикла у испытуемых, принадлежащих к разным этническим группам населения. В данном исследовании приняли участие 69 человек.

У испытуемых студентов проводился забор крови из вены, после чего кровь находилась в холодном месте (в холодильнике), где происходило её осаждение.

Выделение ДНК проводилось из периферической крови испытуемых при помощи набора реагентов «Проба-Рапид-Генетика», в который входят следующие реагенты: 1. Лизирующий раствор; 2. Реактив «ПРОБА-РАПИД». Один набор рассчитан на 48 проб, поэтому было использовано 2 таких набора.

Выделение ДНК производилось в исследовательской лаборатории института, при помощи одноразовых наконечников в специальном боксе, в стерильных условиях.

В исследовании были выявлены полиморфизмы всех четырех локусов исследуемых генов с разной частотой. В общей выборке наблюдались следующие полиморфизмы:

Ген MTHFR: _677_ C > T выявлено две разные замены (СТ и ТТ), СТ-замена встречается в 26 вариантах и составляет 37,6% от общего числа; ТТ-замена встречается достаточно редко (всего в семи вариантах) и составляет 10,1%. Норма (СС) в данном гене составило 52,1% от общей выборки.

В гене MTHFR: _1298_ A > C выявлено два типа замен (АС и СС), АС-замена встречается в 25 вариантах, т.е. 36,2% случаев; СС-замена встречается в пяти вариантах, что составляет 7,2% случаев. Норма (АА) данного гена составила 56,5%.

Ген MTR: _2756_ A > G обусловлен заменами следующих типов: АG и GG. АG-замена выявлена в 35 вариантах, что составило 50,7%, GG-замена в очень малом количестве вариантов (всего три), 4,3%. Норма (АА), обуславливающая нормальное функционирование данного гена, составила 44,9%.

В гене MTRR: _66_ A>G замечены замены АG и GG. АG-замена выявлена в 34 вариантах, что составило 49,2%, в то время как GG-замена встречалась в 23 вариантах и составила 33,3%. Норма (АА) в данном гене составила 17,3%.

Как было описано выше наиболее изученным полиморфизмом гена MTRR является замена в позиции 66. Он очень распространен в популяциях. Частота гетерозиготных носителей аллеля 66G составляет около 45,0–50,0%, а гомозиготных ~25,0% [4]. В Астраханской популяции были выявлены АG-замены и GG-замены в процентном соотношении 49,2% и 33,3% соответственно. Из этих данных видно, что в гетерозиготном состоянии данного гена значение замены приблизительно схоже с данными других исследований, а гетерозиготное состояние на 8,3% превышает изученные значения других авторов.

Список литературы

1. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.

2. Вайнер А.С. Полиморфные варианты генов фолатного цикла в популяции жителей Новосибирска / А.С. Вайнер, Е.Н. Воронина, Н.А. Кострыкина, М.Л. Филипенко // Вестник НГУ. – 2008. – Т. 6. – Вып. 2. – С. 2–7.

3. Davis C.D., Uthus E.O. DNA methylation, cancer susceptibility, and nutrient inter-actions // Exp. Biol. Med. – 2004. – Vol. 229. – №5. – P. 988–995

4. Hobbs C.A., et al. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome // Am. J. Hum. Genet. – 2000. – Vol. 67. – P. 623–630.