



Козлов А.И.^{1,2,3)}, Пылев В.Ю.^{2,4)}, Вершубская Г.Г.¹⁾, Балановская Е.В.²⁾

¹⁾ МГУ имени М.В. Ломоносова, НИИ и Музей антропологии,
ул. Моховая, д. 11, Москва, 125009, Россия

²⁾ Медико-генетический научный центр,
ул. Москворечье, д. 1., 115522, Москва, Россия

³⁾ Международная лаборатория исследований социальной интеграции,
НИУ ВШЭ, ул. Мясницкая, д.11, каб.529, Москва, 101000, Россия

⁴⁾ Биобанк Северной Евразии, ул. Котляковская,
д. 3, стр. 12, офис 4., Москва, 115201, Россия

КЛИНАЛЬНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ ТРЕГАЛАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПОПУЛЯЦИЯХ ЮЖНОЙ СИБИРИ, КАЗАХСТАНА, ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ И МОНГОЛИИ

Введение. Трегалоза, или «грибной сахар», в последние десятилетия её всё шире используется в пищевой промышленности. Усвоение трегалозы в кишечнике возможно только после её расщепления ферментом трегалазой. Согласно современным данным, замена G→A в локусе rs2276064 гена *TREN* ведёт к снижению активности фермента. Цель исследования – анализ частот аллелей и генотипов *TREN* (rs2276064) в популяциях Южной Сибири, Казахстана, Центральной Азии и Монголии, различающихся по вкладу восточно-евразийской (монголоидной) и западно-евразийской (европеоидной) предковых компонент.

Материалы и методы. Проведено генотипирование 987 образцов ДНК представителей 17 популяций коренного населения Сибири, Казахстана и Монголии. Референтную группу составили 311 образцов этнических русских. Помимо определения частот аллелей и генотипов *TREN*, во всех случаях был установлен вклад восточно-евразийской («монголоидной») и западно-евразийской («европеоидной») предковых компонент *ADMIXTURE* в генофонды тех же популяций, изученных по панели SNP-маркеров (Illumina 750k, Illumina4M).

Результаты. Частоты ассоциированного с трегалазной недостаточностью аллеля A**TREN* нарастают с запада на восток ($r_{sp}=0,500$, $p<0,05$). Корреляция *TREN* со вкладом восточно-евразийской (монголоидной) предковой компоненты выше, чем с географией: $r_{sp}=0,613$ ($p=0,007$), генотипа AA**TREN* $r_{sp}=0,688$ ($p=0,002$).

Заключение. Установлено, что аллель rs2276064-A *TREN* распространен значительно шире, чем это можно было предположить на основании клинических исследований. По мере роста вклада предковой восточно-азиатской (монголоидной) предковой компоненты генофонда, носительство рискового аллеля A**TREN* стремительно нарастает, достигая 29-30% у киргизов, хакасов, тувинцев и 39% у монголов халха. Суммарная доля носителей генотипов AG* и AA**TREN* в группах восточно-азиатского (монголоидного) происхождения варьирует от 35 до 65%. Выдвинута гипотеза: высокая частота носительства генетических детерминант трегалазной энзимопатии в популяциях Сибири, Казахстана, Центральной Азии и Монголии связана с их антропологическими особенностями, лишь опосредованными географическими факторами.

Ключевые слова: генетическая изменчивость; население Северной Евразии; трегалоза; непереносимость; *TREN* (rs2276064)

Введение

Одна из особенностей современного урбанизированного мира – всё большее включение в состав пищи нутриентов и веществ, которые отсутствовали или были редки в традиционных региональных кухнях. Примером таких инноваций служит распространение трегалозы – дисахарида, относимого к группе «редких сахаров» (“rare sugars”) [Ahmed et al., 2022].

В природных условиях «грибной сахар» трегалоза (микоза) содержится в лимфе насекомых, в лишайниках, водорослях, дрожжах и высших грибах. Эти продукты с разной частотой представлены в кухнях разных народов, но во всех случаях занимают сравнительно небольшое место в традиционных диетах. Однако в последние десятилетия трегалоза всё шире применяется в пищевой промышленности. Уже к началу XXI века ежегодный объем использования этого дисахарида оценивался в 25–30 тыс. тонн [Richards et al., 2002]. В США потребление трегалозы, входящей в состав продуктов питания и пищевых добавок, составляет в среднем 3 г/сут. на каждого жителя страны [Di Rienzi, Britton, 2020].

Всасывание в кишечнике трегалозы, как и других ди- и полисахаридов, возможно только после расщепления на простые сахара, в данном случае на две молекулы глюкозы. Эту функцию выполняет фермент семейства β -галактозидаз – трегалаза [Richards et al., 2002]. Проблема нарушений усвоения (мальабсорбции) трегалозы привлекла внимание гастроэнтерологов в 1970–80-х годах, когда при обследованиях коренного населения Гренландии (инуитов) была обнаружена широкая (8–10%) распространенность пониженной активности фермента – трегалазной энзимопатии [Asp et al., 1975; Gudmand-Hoyer et al., 1988]. Поскольку у здоровых этнических датчан и евроамериканцев недостаточность трегалазы не была обнаружена [Welsh et al., 1978; Gudmand-Hoyer et al., 1988], а в выборке из 400 гастроэнтерологических больных в Соединенном Королевстве она составила 0,3% [Murray et al., 2000], трегалазную энзимопатию у коренного населения Гренландии сочли проявлением эндемического заболевания, предположительно связанного со спецификой традиционного питания инуитов.

На основании этих и ряда других исследований, сложилось представление о том, что трегалазная энзимопатия – редко встречающаяся патология. Поскольку она, к тому же, проявлялась при потреблении «редких сахаров», особого внимания исследователей проблема мальабсорбции трегалозы не привлекала, и до недавнего времени информация о распространенности недостаточности трегалазы в различных географических группах населения накапливалась медленно.

Данные клинико-лабораторных исследований позволяли предположить наличие этнической или расовой специфики проявлений мальабсорбции трегалозы. В пользу этого свидетельствовали упомянутые различия между инуитами Гренландии и европейцами [Gudmand-Hoyer et al., 1988; Murray et al., 2000]), а также сообщения о том, что у здоровых японцев усвоение «грибного сахара» происходит хуже, чем у представителей европейских популяций [Ushijima et al., 1995; Oku, Nakamura, 2000]. Однако эти наблюдения охватывали слишком малое число популяций, поскольку инвазивность методов диагностики трегалазной энзимопатии ограничивала возможности популяционных или эпидемиологических исследований.

Ситуация стала меняться в 1990-х годах после того, как были установлены генетическая детерминированность трегалазной энзимопатии, её аутосомный рецессивный характер и отсутствие сцепления с полом [Richards et al., 2002]. В 2013 году ген трегалазы *TREH* был локализован в хромосоме 11q23 и было показано, что замена G→A в локусе rs2276064 гена *TREH* ведёт к снижению активности фермента: у гомозигот GG**TREH* она составляет 29,3 ед., тогда как у носителей генотипа AG**TREH* – 20,5 ед. а при гомозиготном генотипе AA**TREH* – лишь 10,2 ед. [Muller et al., 2013].

Накопление генетических материалов стало быстро менять представления о географии распространенности трегалазной энзимопатии. Согласно данным полноэкзомных исследований представителей различных популяций мира и анализа содержащего ген *TREH* участка хромосомы 11 было показано, что частота аллеля A**TREH* в африканских популяциях составляет в среднем 0,6%, в европейских – 1,9%, в Южной

Азии – 4,4%, при том, что в Центральной Азии его носительство возрастает до 31–32%, а в арктических группах крайнего Северо-Востока Евразии (Чукотка, Камчатка) – до 58,9% [Малярчук, Деренко, 2017; Clemente et al., 2014; Pagani et al., 2016]. Однако эти результаты были получены при изучении выборок, включавших всего лишь от двух до 18 индивидов, что требовало проверки с привлечением более представительного материала.

Проведённое нами генотипирование образцов ДНК 1146 неродственных индивидов из 21 выборки населения России и сопредельных территорий выявило клинальную изменчивость частот аллеля *A*ТREN* в популяциях Северной Евразии. Самыми низкими частотами аллеля характеризуется славянское и финноязычное население Северо-Запада России (0,01-0,03). В популяциях Центральной России и Поволжья частота носительства *A*ТREN* повышается до 0,07 и далее нарастает к Южному Уралу (башкиры 0,15), Зауралью и Южной Сибири (0,19-0,30 в различных популяциях) [Козлов с соавт., 2021]. Такой же градиент нарастания частот аллеля *A*ТREN* и генотипа *AA*ТREN* с запада на восток мы обнаружили при анализе образцов ДНК 667 представителей 10 этносов коренных малочисленных народов Севера Сибири и Дальнего Востока [Kozlov et al., 2023].

Группировка всех этих выборок в соответствии с их принадлежностью как к языковым семьям (индоевропейской, уральской, алтайской и камчатско-чукотской), так и к принятым в физической антропологии крупным общностям (западносибирской, сибирско-амурской, чукотско-камчатско-сахалинской) позволила предположить, что носительство генетических детерминант трегалазной энзимопатии на территории Северной Евразии повышается в группах азиатского (монголоидного) происхождения [Козлов с соавт., 2023].

Проверка этой гипотезы потребовала специального исследования.

Цель нашего исследования – провести анализ частот аллелей и генотипов *TREN* (rs2276064) в популяциях Южной Сибири, Казахстана, Центральной Азии и Монголии, различающихся по вкладу восточно-евразийской (монголоидной) и западно-евразийской (европеоидной) предковых компонент.

Материалы и методы

В анализ включены 1298 образцов ДНК. Из них 311 представляют референтную группу этнических русских центральных и южных регионов Европейской части РФ и Сибири (по частотам аллелей и генотипов трегалазы эти выборки не различаются). Популяции Южной и Центральной Сибири, Казахстана и Монголии представлены 987 образцами ДНК.

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. Сбор образцов проведен на основе добровольного участия и письменного информированного согласия под контролем Этической комиссии Медико-генетического научного центра им. Н.П. Бочкова (г. Москва, Россия).

Генотипирование образцов ДНК проведено с использованием биочипа Illumina iSelect HD Custom BeadChip (Illumina, США) на платформе iScan (Illumina, США). Использовался кастомный (индивидуального дизайна) биочип, включивший маркер активности трегалазы и ряд других генетических маркеров, для которых известны ассоциации с фенотипами.

Доля успешно полученных генотипов (CallRate), оцененная в программе Genome Studio, составила 0,99, что указывает на высокое качество генотипирования (производитель рекомендует признавать успешным показатель выше 0,97). Данные генотипирования были переведены в формат PLINK и на основании данных о дизайне чипа обработаны таким образом, чтобы замены каждого маркера были указаны по положительному направлению (5'→3') цепи ДНК и аллели совпадали с теми, которые обычно указаны в базах данных (в первую очередь наиболее широко используемой базе данных dbSNP). Затем, с помощью того же программного обеспечения PLINK были рассчитаны значения частоты аллеля rs2276064*А в каждой популяции.

Расчет и последующая обработка результатов осуществлялись при помощи программы Statistica 8.0 и указанных выше программ для анализа популяционно-генетических данных. При исследовании связи между ранговыми непараметри-

ческими переменными (географическими координатами локализации популяций, выборочными значениями частот аллелей и генотипов, вкладом предковых компонент ADMIXTURE) вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Совокупность тех же образцов ДНК из анализируемых популяций изучена по панелям Illumina4M и Illumina750K. Проведена фильтрация с помощью PLINK 1.9 [Chang et al., 2015]: по качеству прочтения геномов; родственности индивидов (менее 3-й степени по версии программы KING 2.3.0 [Manichaiku et al., 2010]); сцепленности ДНК-маркеров и их мономорфизму. Проведен анализ предковых компонент методом ADMIXTURE с помощью программного обеспечения ADMIXTURE v1.3.0 [Alexander et al., 2009], число моделируемых предковых компонент k варьировало от 2 до 10. Для каждого значения k рассчитана кросс-валидация для его вероятностной оценки. Визуализацию результатов работы ADMIXTURE осуществляли на Python 3 с помощью библиотек pandas, matplotlib, seaborn.

В работе приводится вклад двух предковых компонент при $k=2$, которые моделируют соотношение вклада восточно-евразийской (монголоидной) и западно-евразийской (европеоидной) компонент генофондов изученных популяций.

Результаты

Частоты аллелей и генотипов гена *TREH* (rs2276064) в популяциях Южной Сибири, Казахстана и Монголии и в референтной группе восточно-славянского населения (русские) представлены в таблице. Порядок строк определяется географической долготой усреднённого центра локализации выборки (в градусах восточной долготы). Ранговая корреляция Спирмена между этими географическими координатами и частотами аллеля A^*TREH и генотипа AA^*TREH составила соответственно $r_{sp}=0,500$ ($p=0,03$) и $r_{sp}=0,584$ ($p=0,01$).

Таблица 1. Частоты аллелей и генотипов гена *TREH* (rs2276064), географическая локализация групп и вклад восточно-евразийской (монголоидной) предковой компоненты в генофонды Южной Сибири, Казахстана, Средней Азии и Монголии и референтной группе восточных славян
Table 1. Frequencies of the *TREH* (rs2276064) alleles and genotypes, geographic coordinates of the populations and contributions of the East Eurasian (Mongoloid) ancestral component to the gene pools of South Siberia, Central Asia, Mongolia and the reference group of East Slavs

Группа	Коорд.		Вклад монгол. комп., %	NN	Частоты				
	°СШ	°ВД			Аллели		Генотипы		
					G	A	GG	GA	AA
Восточные славяне (референтная группа)	57	30	1,6	311	0,976	0,024	0,958	0,035	0,006
Башкиры	44	42	37,2	100	0,845	0,155	0,720	0,250	0,030
Калмыки	46	45	87,8	36	0,708	0,292	0,472	0,472	0,056
Туркмены	38	58	42,0	18	0,944	0,056	0,890	0,110	0,000
Казахи	49	68	62,9	72	0,709	0,291	0,473	0,473	0,055
Таджики	39	69	24,9	52	0,920	0,080	0,850	0,150	0,000
Татары сибирские	58	69	49,0	83	0,861	0,139	0,723	0,277	0,000
Узбеки	41	69	42,3	40	0,862	0,138	0,775	0,175	0,050
Киргизы	43	74	74,8	51	0,696	0,304	0,431	0,529	0,039
Алтайцы южные	51	87	79,7	49	0,735	0,265	0,490	0,490	0,020
Шорцы	53	88	69,4	92	0,707	0,293	0,489	0,435	0,076
Хакасы	54	90	75,1	32	0,703	0,297	0,469	0,469	0,062
Тувинцы	51	92	94,0	41	0,707	0,293	0,463	0,488	0,049
Тоджинцы, тофалары	54	98	95,2	72	0,729	0,271	0,528	0,403	0,069
Монголы (не халха)	47	108	91,9	94	0,707	0,293	0,521	0,372	0,106
Монголы халха	47	108	95,9	68	0,610	0,390	0,353	0,515	0,132
Буряты	54	109	94,1	41	0,805	0,195	0,634	0,341	0,024
Якуты	66	129	97,4	46	0,750	0,250	0,630	0,239	0,130

Группировка включённых в анализ выборов в соответствии с уменьшением вклада восточно-евразийской (монголоидной) предковой компоненты генофондов и увеличением вклада западно-евразийской (европеоидной) компоненты ADMIXTURE выявила отличия от географического распределения (рис. 1). Корреляция между частотой носительства аллеля A*TREN и величиной вклада восточно-евразийской предковой компоненты выше, чем связь с географией: $r_{sp}=0.613$ ($p=0,007$), генотипа AA*TREN $r_{sp}=0,688$ ($p=0,002$).

Наши результаты подтверждают географический тренд нарастания частот аллеля A*TREN и генотипа AA*TREN с запада на восток. Однако мы склонны расценивать выявленные ассоциации между географической долготой популяций и частотами аллеля и генотипа (соответственно $r_{sp}=0,500$ и $r_{sp}=0,584$, $p<0,05$) как пример ложной корреляции. Мы полагаем, что выявленные связи отражают распределение генетических детерминант трегалазной энзимопатии, обусловленное не географической, а антропологической и генетической историей популяций, также имеющей долготную изменчивость.

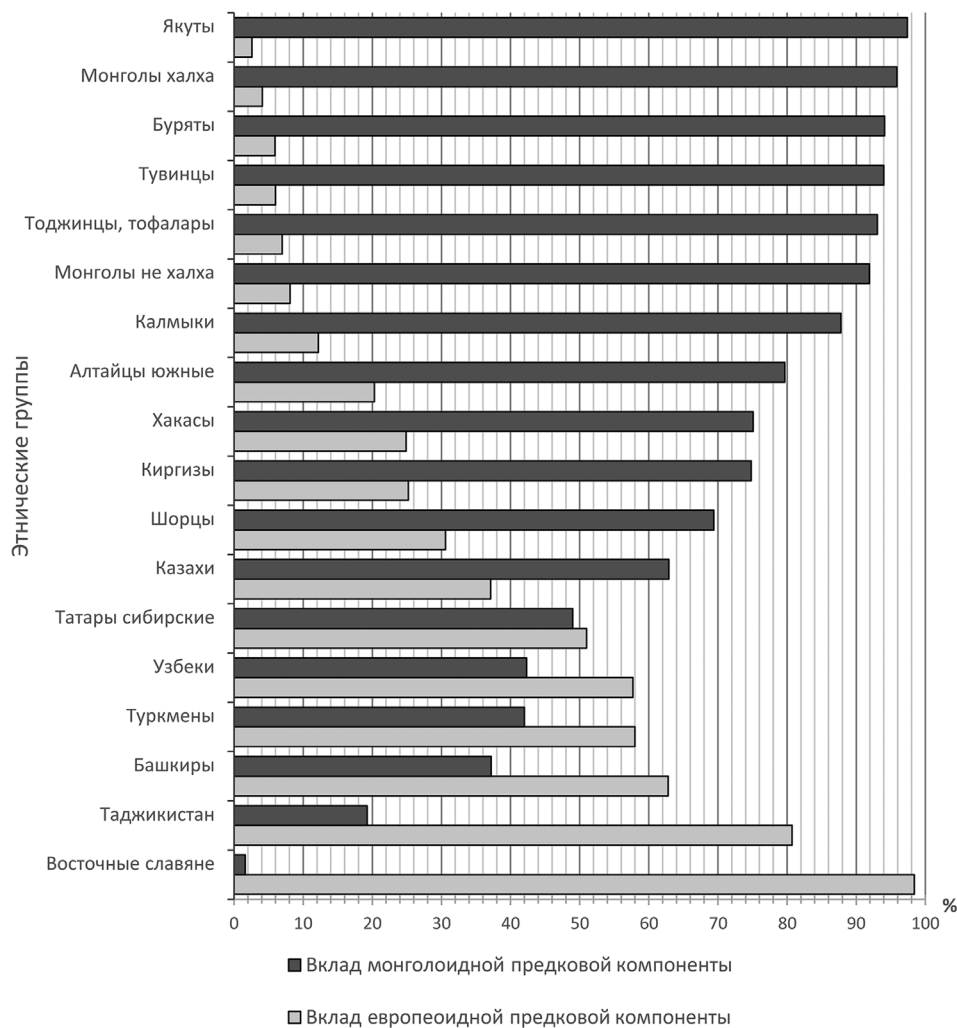


Рисунок 1. Распределение популяций Южной Сибири, Казахстана, Средней Азии и Монголии и референтной группы восточных славян в соответствии с величиной вклада в генофонды популяций монголоидной (тёмные столбцы) и европеоидной (серые столбцы) предковых компонентов генофондов.

Figure 1. Populations of South Siberia, Kazakhstan, Central Asia, Mongolia, and the reference East Slavic population ranked by the contribution of the ancestral East Eurasian (black bars) and West Eurasian (grey bars) components to their gene pools.

Эта точка зрения основана на следующих фактах.

Ранее мы обнаружили, что генетические детерминанты усвоения трегалозы ассоциированы как с принадлежностью этнических групп к языковым семьям, охватывающим территории от Европы до Дальнего Востока и Чукотки, так и с выделяемыми в классической антропологии и палеоантропологии крупными популяционными общностями Северной Азии – от Западной Сибири до Амура, Сахалина и Камчатки [Kozlov et al., 2023].

Представленные в настоящей статье результаты дают прямое подтверждение ассоциированности частот аллелей и генотипа трегалазы с антропологической характеристикой популяции – уровнем вклада восточно-евразийской (монголоидной) предковой компоненты в её генофонд (рис.). Во включённых в анализ группах ранговая корреляция Спирмена между «восточно-евразийской» предковой компонентой генофонда и частотой аллеля *A*TRFN* составила $r_{sp} = 0,613$ ($p = 0,007$), с генотипом *AA*TRFN* $r_{sp} = 0,688$ ($p = 0,002$). Эти значения выше, чем показатели скоррелированности генетических характеристик только с географической локализацией популяций.

Выявление причин повышенного носительства генетических рисков трегалазной энзимопатии в популяциях восточно-азиатского (монголоидного) происхождения требует специального исследования. В качестве предположения мы выдвигаем гипотезу о связи выявленной закономерности с уровнем УФ-облучения и доступностью источников витамина D. Согласно современным данным, съедобные грибы содержат значительное количество витамина D₂, активность и усвояемость которого не ниже, чем в современных D-витаминных пищевых добавках [Keegan et al., 2013; Cardwell et al., 2018]. Поскольку формирование и эволюционная история популяций континентальной Европы проходили в регионах с низким уровнем УФ-облучения и малой доступностью природных источников витамина D, то в регионах со сниженной инсоляцией обусловленная высокой активностью трегалазы способность безопасно употреблять в пищу грибы могла быть благоприятным микроэволюционным признаком и подхватывалась отбором.

Результаты нашего исследования имеют не только фундаментальное, но и прикладное значение.

В последние десятилетия контакт населения с «грибным сахаром» значительно возрос. Как и другие «редкие сахара», трегалоза сегодня всё чаще применяется вместо обычных пищевых сахаров (фруктозы и сахарозы) как менее калорийный альтернативный подсластитель [Van Laar et al., 2021]. Уровень потребления трегалазы оценить сложно, поскольку преимущественно она используется не в виде собственно сладостей, а в качестве добавок в мясные полуфабрикаты, мучные изделия и спортивные энергетика как разрыхлитель, консервант и средство предотвращения дегидратации при замораживании [Richards et al., 2002; Higashiyama, Richards, 2012; Di Rienzi, Britton, 2020; Sokolowska et al., 2021].

При этом в государствах Восточной Азии (Япония, Республика Корея, Тайвань) трегалоза рассматривается как пищевая добавка, наличие которой не требует специальной маркировки продукта [Sokolowska et al., 2021]. Значительная доля населения азиатского региона может иметь сниженную (генотип *AG*TRFN*) или низкую (*AA*TRFN*) активность необходимого для усвоения «грибного сахара» фермента трегалазы: среди этнических якутов, бурят и монголов, например, суммарная доля носителей этих генотипов варьирует от 35 до 65% (табл. 1). После употребления содержащих трегалозу продуктов (как натуральных грибов, так и пищевых продуктов промышленного производства) у этих индивидов могут развиваться расстройства органов пищеварения различной степени выраженности.

Учитывая это, мы считаем малабсорбцию трегалазы недооцененной проблемой, особенно в группах населения Восточной Евразии с высокой долей предковой монголоидной компоненты.

Заключение

Мы установили, что аллель rs2276064-A *TREN* распространен значительно шире, чем это можно было предположить на основании клинических исследований.

До 5% восточно-славянского населения имеют сниженную (обусловленную генотипом *AG*ТРЕН*) или низкую (*AA*ТРЕН*) способность к усвоению трегалозы. Это значительно более высокая частота по сравнению с тем, что предполагалось ранее.

По мере нарастания вклада предковой восточно-азиатской (монголоидной) предковой компоненты генофонда, носительство рискованного аллеля *A*ТРЕН* также стремительно нарастает. В группах с высоким вкладом восточно-азиатской предковой компоненты частота аллеля *A*ТРЕН* достигает 29–30% в Южной Сибири и Центральной Азии (киргизы, хакасы, тувинцы) и даже 39% в Монголии (монголы халха). Суммарная доля носителей генотипов *AG*ТРЕН* и *AA*ТРЕН* в группах восточно-азиатского (монголоидного) происхождения варьирует от 35 до 65%.

Выдвинута гипотеза, что высокая частота носительства генетических детерминант трегалазной энзимопатии в популяциях Сибири, Казахстана, Центральной Азии и Монголии связана с их антропологическими особенностями, а не чисто географическими факторами. Но причины выявленной связи требуют продолжения специальных исследований.

Благодарности

Исследование выполнено в рамках исследовательской темы Антропология евразийских популяций (AAAA-A19-119013090163-2) НИИ и Музея антропологии МГУ, Государственного задания для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» и

Программы фундаментальных исследований Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики». Исследование поддержано грантом РФФ 21-14-00363. Коллекция образцов ДНК предоставлена некоммерческой организацией «Биобанк Северной Евразии».

Выражаем благодарность всем донорам, принявшим участие в исследовании.

Библиография

Козлов А.И., Балановский О.П., Вершубская Г.Г., Горин И.О. с соавт. Генетически детерминированная недостаточность трегалазы в различных группах населения России и сопредельных стран // Вопросы питания, 2021. Вып. 90. № 5. С. 96–103. DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-5-96-103.

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. Вып. 92. № 2. С. 53–59. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-2-53-59>.

Малярчук Б.А., Деренко М.В. Полиморфизм гена трегалазы (*TREN*) у коренного населения Сибири // Вавиловский журнал генетики и селекции, 2017. Т. 21. № 8. С. 964–968.

Информация об авторах

Козлов Андрей Игоревич, д.б.н., ORCID ID: 0000-0002-6710-4862; dr.kozlov@gmail.com;

Пылев Владимир Юрьевич, ORCID ID: 0000-0001-9541-8319; freetrust@ya.ru;

Вершубская Галина Григорьевна, ORCID ID: 0000-0003-2452-1532; ggver@ya.ru;

Балановская Елена Владимировна, д.б.н., профессор; ORCID ID: 0000-0002-3882-8300; balanovska@mail.ru.

Поступила в редакцию 04.08.2023,
принята к публикации 10.08.2023.

Kozlov A.I.^{1,2,3)}, Pylev V.Yu.^{2,4)}, Vershubskaya G.G.¹⁾, Balanovska E.V.³⁾

¹⁾ *Lomonosov Moscow State University, Anuchin Research Institute and Museum of Anthropology, Mokhovaya st., 11, Moscow, 125009, Russia*

²⁾ *Research Centre of Medical Genetics, Moskvorechye st., 1, Moscow, 115522, Russia*

³⁾ *National Research University – Higher School of Economics, Myasnitskaya st., 11, Moscow, 101000, Russia*

⁴⁾ *Biobank of North Eurasia, Kotlyakovskaya st., 3-12, Moscow, 115201, Russia*

CLINE IN GENETIC DIVERSITY OF TREHALASE DEFICIENCY DETERMINANTS IN POPULATIONS OF SOUTHERN SIBERIA, KAZAKHSTAN, CENTRAL ASIA, AND MONGOLIA

Introduction. Trehalose or mushroom sugar has been increasingly used in the food industry in the past decades. To be absorbed in the human intestine, trehalose needs to be broken down by an enzyme known as trehalase. Today, it is known that the G→A substitution in the rs2276064 locus of the TREH gene results in the reduced activity of this enzyme.

The aim of this study was to analyze the frequency of TREH (rs2276064) alleles and genotypes in the populations of South Siberia, Kazakhstan, Central Asia and Mongolia that differ in the contribution of the ancestral East Eurasian (Mongoloid) component to their gene pools.

Methods. We genotyped 987 DNA samples collected from the representatives of 17 indigenous populations from Siberia, Kazakhstan and Mongolia. The samples of 311 ethnic Russians comprised a reference dataset. In addition to estimating the frequencies of TREH alleles and genotypes, we analyzed the contribution of the ancestral East Eurasian (Mongoloid) and West Eurasian (European) ADMIXTURE components for the studied populations using an Illumina 750k microarray of SNP markers.

Results. The frequency of the A*TREH allele associated with trehalase deficiency increases from west to east ($r_{sp} = 0.500$, $p < 0.05$). TREH is correlated more strongly with the contribution of the ancestral East Eurasian (Mongolian) component than with the geography of the studied populations: $r_{sp} = 0.613$ ($p = 0.007$); with AA*TREH frequency $r_{sp} = 0.688$ ($p = 0.002$).

Conclusions. The rs2276064-A TREH allele is more frequent than previously estimated from clinical data. The more substantial is the contribution of the ancestral East Eurasian (Mongoloid) component, the higher is the frequency of the risk A*TREH allele, which rises dramatically to 29-30% in the Kyrgyz, Khakass, Tuvian and 39% in Khalkha Mongol populations. Together, carriers of the AG and AA*TREH genotypes make up 35% to 65% of the populations of Oriental origin. We hypothesize that the high frequency of genetic trehalase deficiency determinants in the populations of Siberia, Kazakhstan, Central Asia, and Mongolia is associated with their anthropological characteristics and is not purely dependent on geographic factors.

Keywords: genetic diversity; populations of North Eurasia; trehalose; intolerance; TREH (rs2276064)

DOI: 10.32521/2074-8132.2023.3.063-071

References

- Kozlov A.I., Balanovsky O.P., Vershubskaya G.G., Gorin I.O., Balanovska E.V., Lavryashina M.B. Geneticheski determinirovannaya nedostatochnost' trehalazy v razlichnykh gruppakh naseleniya Rossii i sopedel'nykh stran [Genetically determined trehalase deficiency in various population groups of Russia and neighboring countries]. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition], 2021, 90 (5), pp. 96–103. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-5-96-103>.
- Kozlov A.I., Vershubskaya G.G., Gorin I.O., Pylev V.Yu., Balanovska E.V. Rasprostranennost' geneticheskikh determinant trehalaznoy enzimopatii v populyatsiyakh Sibiri i Dal'nego Vostoka Rossii [Prevalence of trehalase enzymopathy genetic determinants in Siberian and Russian Far East populations]. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition], 2023, 92 (2), pp. 53–59. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-2-53-59>.
- Malyarchuk B.A., Derenko M.V. Polimorfizm gena trehalazy (TREH) u korenogo naseleniya Sibiri [Polymorphism of the trehalase gene (TREH) in the indigenous population of Siberia]. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii* [Vavilov Journal of Genetics and Breeding], 2017, 21 (8), pp. 964–968. (In Russ.).
- Ahmed A., Khan T.A., Ramdath D.D., Kendall C.W.C., Sievenpiper J.L. Rare sugars and their health effects in humans: a systematic review and narrative synthesis of the evidence from human trials. *Nutrition Reviews*, 2022, 80 (2), pp. 255–270. DOI: [10.1093/nutrit/nuab012](https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab012).
- Alexander D.H., Novembre J., Lange K. Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals. *Genome research*, 2009, 19 (9), pp. 1655–1664.
- Asp N.G., Berg N.O., Dahlquist A., Gudmand-Hoyer E., Jarnum S., McNair A. Intestinal disaccharidases in Greenland Eskimos. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1975, 10, pp. 513–519.
- Cardwell G., Bornman J.F., James A.P., Black L.J. A review of mushrooms as a potential source of dietary vitamin D. *Nutrients*, 2018, 10 (10). Article ID pii: E1498. DOI: [10.3390/nu10101498](https://doi.org/10.3390/nu10101498).
- Chang C.C., Chow C.C., Tellier L.C., Vattikuti S., Purcell S.M., et al. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *Gigascience*, 2015, 4, pp. 1–16.
- Clemente F.J., Cardona A., Inchley C.E., Peter B.M., Jacobs G., et al. A selective sweep on a deleterious mutation in the CPT1A gene in Arctic populations. *Am. J. Hum. Genet.*, 2014, 95, pp. 584–589.
- Di Rienzi S.C., Britton R.A. Adaptation of the gut microbiota to modern dietary sugars and sweeteners. *Adv. Nutr.*, 2020, 11 (3), pp. 616–629.
- Gudmand-Hoyer E., Fenger H.J., Skovbjerg H., Kern-Hansen P., Madsen P.R. Trehalase deficiency in Greenland. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1988, 23, pp. 775–778.
- Higashiyama T., Richards A.B. Trehalose. In: Kay O'Donnell, Malcolm W. Kearsley (eds.). *Sweeteners and Sugar Alternatives in Food Technology*. 2nd ed., John Wiley & Sons Ltd., 2012, pp. 417–431.
- Keegan R.-J.H., Lu Z., Bogusz J.M., Williams J.E., Holick M.F. Photobiology of vitamin D in mushrooms and its bioavailability in humans. *Dermato-Endocrinol.*, 2013, 5 (1), pp. 165–176. DOI: [10.4161/derm.23321](https://doi.org/10.4161/derm.23321).
- Kozlov A., Vershubskaya G., Gorin I., Petrusenko V., Lavryashina M., Balanovska E. Prevalence of genetically determined trehalase deficiency in populations of Siberia and Russian Far East. *Int. J. Circumpolar Health*, 2023, 82 (1). 2183931. DOI: [10.1080/22423982.2023.2183931](https://doi.org/10.1080/22423982.2023.2183931). DOI [10.1080/22423982.2023.2183931](https://doi.org/10.1080/22423982.2023.2183931).
- Manichaikul A., Mychaleckyj J.C., Rich S.S., Daly K., Sale M., Chen W.M. Robust relationship inference in genome-wide association studies. *Bioinformatics*, 2010, 26 (22), pp. 2867–2873.
- Muller Y.L., Hanson R.L., Knowler W.C., Fleming J., Goswami J., et al. Identification of genetic variation that determines human trehalase activity and its association with type 2 diabetes. *Hum. Genet.*, 2013, 132, pp. 697–707.
- Murray I.A., Coupland K., Smith J.A., Ansell I.D., Long R.G. Intestinal trehalase activity in a UK population: establishing a normal range and the effect of disease. *Brit. J. Nutr.*, 2000, 83, pp. 241–245.
- Oku T., Nakamura S. Estimation of intestinal trehalase activity from a laxative threshold of trehalose and lactulose on healthy female subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2000, 54 (10), pp. 783–788. DOI: [10.1038/sj.ejcn.1601091](https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601091).
- Pagani L., Lawson D.J., Jagoda E., Mörseburg A., Eriksson A., et al. Genomic analyses inform on migration events during the peopling of Eurasia. *Nature*, 2016, 538, pp. 238–242.
- Richards A.B., Krakowka S., Dexter L.B., Schmid H., Wolterbeek A.P., et al. Trehalose: a review of properties, history of use and human tolerance, and results of multiple safety studies. *Food Chem. Toxicol.*, 2002, 40 (7), pp. 871–898.
- Sokolowska E., Sadowska A., Sawicka D., Kotulska-Bablinska I., Car H. A head-to-head comparison review of biological and toxicological studies of isomaltulose, d-tagatose, and trehalose on glycemic control. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2021. DOI: [10.1080/10408398.2021.1895057](https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1895057).
- Ushijima T., Fugisawa T., Kretchmer N. Evaluation of the ability of human small intestine to adsorb trehalose. *Digest. Absorption.*, 1995, 18, pp. 56–57.
- Van Laar A.D.E., Grootaert C., Van Camp J. Rare mono- and disaccharides as healthy alternative for traditional sugars and sweeteners? *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.*, 2021, 61, pp. 713–741.
- Welsh J.D., Poley J.R., Bhatia M., Stevenson D.E. Intestinal disaccharidase activities in relation to age, race, and mucosal damage. *Gastroenterology*, 1978, 75, pp. 847–855.

Information about the authors

Kozlov Andrew I., PhD, D.Sci.; ORCID ID: 0000-0002-6710-4862; dr.kozlov@gmail.com;

Pylev Vladimir Yu., ORCID ID: 0000-0001-9541-8319; freetrust@ya.ru;

Vershubskaya Galina G., ORCID ID: 0000-0003-2452-1532; ggver@ya.ru;

Balanovska Elena V., PhD, Prof; ORCID ID: 0000-0002-3882-8300; balanovska@mail.ru.

© 2023. This work is licensed under a CC BY 4.0 license