

ПОЛЯРИЗАЦИЯ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ РАЗНЫХ ГЕНОВ – РАСПРОСТРАНЕННОЕ ЯВЛЕНИЕ В КОНТРАСТНЫХ ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА

В.А. Спицын

ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва

С 1988 по 2010 г. были изучены генетические полиморфизмы в когортах пациентов с многофакторными болезнями, а также в группах лиц, относительно устойчивых к развитию рассматриваемых заболеваний. В результате был установлен эффект поляризации аллельных частот, а именно, явление разнонаправленного изменения их концентраций от популяционного контроля по многим из изученных независимых генов в группах больных по отношению к когортам лиц, относительно устойчивых к развитию болезней. Эффект поляризации аллельных частот наблюдался также в отношении степени эффективности лечения ряда широко распространенных заболеваний. Явление разнонаправленного расхождения аллельных частот было отмечено для групп больных, страдающих профессиональными болезнями по отношению к когортам не заболевших производственников с большим стажем работы. Полярное расхождение аллельных частот по комплексу генов от контроля показано также при рассмотрении адаптации современных популяций человека к естественным факторам среды при учете индивидуальных и групповых различий в статусе здоровья. Контрастно-групповой принцип сравнения генетической структуры разных групп индивидов позволяет идентифицировать эффект поляризации аллельных частот по отдельным генам и их комплексу. Полярные колебания частот аллелей отражают их физиологические различия по каждому локусу в детерминации соответствующих белковых продуктов.

Ключевые слова: поляризация частот аллелей, естественные популяции, широко распространенные болезни, профессиональная патология

Введение

Впервые явление поляризации фенотипической изменчивости ряда генных мутаций было отмечено в 1934 г. Н.В. Тимофеевым-Ресовским и Е.А. Тимофеевой-Ресовской в работе «Полярная изменчивость фенотипического проявления некоторых генных мутаций у *Drosophila*» [Timofeeff-Ressovsky, Timofeeff-Ressovsky, 1934] (рис. 1).

В результате при рассмотрении разнообразия морфологических признаков у *Drosophila melanogaster* и *Drosophila funebris* было показано, что такая фенотипическая изменчивость может давать в своем проявлении отклонения в двух противоположных от нормы направлениях (например, гипер- или гипотрофия одних и тех же признаков или органов). Авторы рассматривали эти мутации как примеры полярных вариантов проявления генов. Представленные данные позволяют пролить свет на природу действия гена. Было показано,

что мутации генов вызывают обычно как варьирующие, так и отклоняющиеся в определенном отклонении от «нормы» изменения или новообразования одного или нескольких признаков. Предвосхищая события, авторы выдвинули предположение, что обнаруженный феномен может иметь значение для изучения патологии человека. При этом важно заметить, что направление и степень изменения полярных колебаний морфологической изменчивости обуславливаются физиологическим и экологическим воздействием (например, в экспериментах Н.В. и Е.А. Тимофеевых-Ресовских – влиянием температурного эффекта). Эти наблюдения авторов были сделаны еще задолго до развития генетико-биохимической и молекулярной генетики.

Обнаруженное ранее явление полярной изменчивости, как будет показано в дальнейшем, находит свое отражение в наших наблюдениях эффектов поляризации аллельных частот серии

генов в разных (контрастных) группах человека. На рис. 2 схематически представлен эффект поляризации аллельных концентраций.

Материалы и методы

Материалами представляемой работы послужили данные наших систематических эколого- и популяционно-генетических исследований, начиная с 1988 года [Спицын, 2008]. На основании анализа генетико-биохимического и молекулярно-генетического полиморфизмов в разных группах человека была получена информация о распределении фенотипических и генотипических частот в рассматриваемых контингентах. Важно подчеркнуть, что явление поляризации аллельных частот стало возможным идентифицировать при сравнении контрастных групп людей, когда сопоставляемые выборки ранжировались по альтернативному принципу.

В процессе работы сотрудников лаборатории экологической генетики Медико-генетического научного центра РАМН за рассматриваемый период были изучены следующие группы:

- I. Когорты лиц из естественных популяций, которые ранжировались по уровню состояния своего здоровья.
- II. Группы пациентов, страдающих рядом заболеваний, в зависимости от степени течения патологического процесса.
- III. Контингенты производственников на различных предприятиях в зависимости от степени поражения вредоносными агентами.
- IV. Группы больных с различным эффектом лечения медикаментозными препаратами.

Таким образом, были рассмотрены современные популяции (на примере нескольких групп бурят), в которых оценивалась адаптация к естественным факторам внешней среды при учете индивидуальных и групповых различий в статусе здоровья; группы больных, страдающих широко распространенными заболеваниями, но отличающихся дифференциальной переносимостью хирургического вмешательства и различиями в эффективности лечения в зависимости от осо-

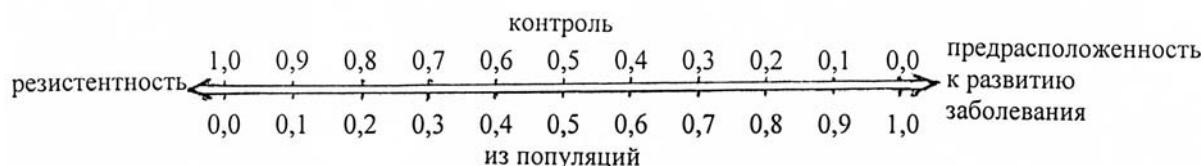


Рис. 2. Схематическое представление эффекта поляризации аллельных частот

ПОЛЯРНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ФЕНОТИПИЧЕСКОГО ПРОЯВЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ГЕННЫХ МУТАЦИЙ У *Drosophila*

Sonderabdruck aus
„Zeitschrift für induktive Abstammungs- und Vererbungslehre“
Band LXVII

Polare Schwankungen in der phänotypischen Manifestierung einiger
Genmutationen bei *Drosophila*¹⁾

von
N. W. und H. A. Timofeff-Resovskiy
(Genetische Abteilung des Kaiser Wilhelm-Instituts für Hirnforschung, Berlin-Buch)²⁾
Mit 8 Textfiguren

Inhalt	Seite
1. Einleitung	246
2. Einige Fälle polarer Manifestationsschwankungen bei <i>Drosophila melanogaster</i> und <i>Drosophila funebris</i>	247
3. Temperaturversuche über polare Borstenveränderungen bei der Mutation Poly- pneu von <i>Drosophila funebris</i>	250
4. Selektionsversuche über polare Borstenveränderungen bei der Mutation Poly- chaeta von <i>Drosophila funebris</i>	251
5. Schlussbemerkungen	252
6. Zusammenfassung	253
7. Literatur	254

I. Einleitung

Es soll hier kurz auf eine Manifestationserscheinung mancher Gene aufmerksam gemacht werden, die in zweierlei Hinsicht von Interesse sein könnte. Erstens für die angewandte Genetik schwerzichtbarer Objekte (vor allem die Erbpathologie des Menschen), wo die Kenntnis der Phänomenologie der Genmanifestierung deshalb von Bedeutung sein muß, weil für das Verständnis und den richtigen Ansatz der genealogischen Analyse Analogieschlüsse herangezogen werden müssen. Zweitens — als Material für phänogenetische Analysen, die einen Einblick in die Natur der Genwirkung ermöglichen würden.

Meistens rufen die Genmutationen eine, wenn auch variable, so doch in einer bestimmten Richtung von der „Norm“ abweichende Änderung oder Neubildung eines oder mehrerer Merkmale hervor (z. B. Änderung oder Neubildung eines Zeichnungsmusters; Aufhellung bzw. Schwund der Augen- oder Körperfärbung; Zunahme einer Färbung; Schwund oder Reduktion von Borsten, Flügeladern usw.). Bei der Durchsicht des großen *Drosophila*-Mutantenmaterials trifft man aber auch solche Mutationen, die in ihrer phänotypischen Variabilität Abweichungen in zwei entgegengesetzten Richtungen von der Norm ergeben können (z. B. Hyper- oder Hypotropie desselben Merkmals oder Organs).

Wir wollen hier einige Beispiele solcher, wie man sie wohl nennen darf, polarer Schwankungen der phänotypischen Manifestierung einzelner Gene erwähnen und die Ergebnisse einer eingehenderen Analyse von zwei solchen Merkmalen mitteilen.

¹⁾ Gehalten auf der 10. Jahresversammlung in Göttingen.

²⁾ Ein Teil der hier beschriebenen Versuche wurde während eines Aufenthaltes in dem Depart. of Genetics, Carnegie-Institution of Washington, im Herbst 1932 durchgeführt. Herrn Prof. Dr. C. B. Davenport und Herrn Dr. M. Demerec möchten wir auch an dieser Stelle für die außerordentliche Gastfreundschaft und Unterstützung unserer Arbeit herzlichst danken.

Рис. 1. Заглавная страница статьи Н.В. и Е.А. Тимофеевых-Ресовских «Полярная изменчивость фенотипического проявления некоторых генных мутаций у *Drosophila*»

бенностей генетической структуры; когорты лиц, среди которых проводилась дифференциальная оценка генетического полиморфизма после влияния антропогенной среды в случае развития профессиональных болезней или относительной резистентности производственников к давлению агрессивных внешнесредовых факторов; когорты больных детей, резко различающихся в отношении эффективности применения лекарственной терапии в зависимости от генотипической принадлежности.

В работе использовались методы идентификации генетической изменчивости на уровне изучения генетико-биохимических и молекулярно-генетических полиморфных систем, включая электрофорез в различных средах, изоэлектрофокусирование, полимеразная цепная реакция и ряд других лабораторных методов [Спицын, 2008].

Результаты и обсуждение

Приведенный ниже иллюстративный материал отчетливо демонстрирует представление о явлении поляризации аллельных частот разных генов.

1. Естественные популяции, индивиды из которых сгруппированы по статусу состояния здоровья

В процессе популяционно-генетических и экогенетических работ, осуществленных коллективом сотрудников лаборатории экологической генетики ИМГ (МГНЦ РАМН) обследуемые с 1-й и 2-й категорией здоровья, объединялись в группы адаптивной нормы, тогда как субъекты с длительно текущими хроническими болезнями относились к группам экологического риска. В каждом из этих подразделений определялись частоты фенотипов и аллелей по большому спектру генетических локусов, случайно извлеченных из генома. Основной целью данного исследования представлялась идентификация статистически значимых различий в генетических структурах между группами экологического риска и адаптивной нормы. В качестве объектов исследования целенаправленно были выбраны прибайкальские и забайкальские популяции бурят, объединенные единством происхождения, незначительным включением в их составе пропорций других этно-антропологических единиц и относительным сходством условий жизнедеятельности.

Для поиска характерных типов распределения частот генетических маркеров в группах адаптивной нормы и экологического риска были изучены две выборки бурят в Агинском бурятском автономном округе Читинской области и в Усть-Ордынском бурятском автономном округе, включая о. Ольхон на оз. Байкал Иркутской области. Численность выборок, в которые вошли лица обоих полов в возрасте от 16 до 85 лет, составили для Агинского АО 430 человек, а для Усть-Ордынского – 662 человека.

Статус индивидуального здоровья оценивался врачами-специалистами, учитывая общепринятые в отечественном здравоохранении критерии определения групп здоровья. В каждой выборке анализировался полиморфизм по 17 генетическим системам: AB0, MN, RH, HP, PI, TF, GC, C'3, ACP1, AK1, ESD, GLO1, PGD, PGM1, PGP, PTC, Cerumen.

Различия в фенотипических и генных частотах между подгруппами отражены в данном случае в изменчивости характеристик гетерозиготности. Рис 3. демонстрирует вариации показателей гетерозиготности по отдельным изученным нами локусам. В большинстве примеров наблюдается полярное положение группы адаптивной нормы от когорты экологического риска, тогда как подгруппа с незначительными морфофункциональными изменениям, у которых к настоящему времени отсутствует какое-либо заболевание занимает промежуточное положение. В двух изученных популяциях частоты фенотипов и аллелей генетических систем трансферрина (TF), витамин-Д транспортирующего белка (GC), ингибитора протеиназ (PI), фосфоглюкомутазы-1 (PGM1) имеют противоположные направления изменчивости от подгруппы «здоровых» к подгруппе «больных».

2. Поляризация аллельных частот при сравнении групп больных с распространенными заболеваниями, отличающихся степенью течения патологического процесса и дифференциальной переносимостью хирургических операций

Использование достижений генетики человека позволяет установить взаимосвязи между большим спектром независимых генетических факторов и широко распространенными заболеваниями, определить группу риска в отношении развития патологии, прогнозировать течение послеоперационного периода.

Результаты хирургических вмешательств при раке легкого во многом зависят не только от об-

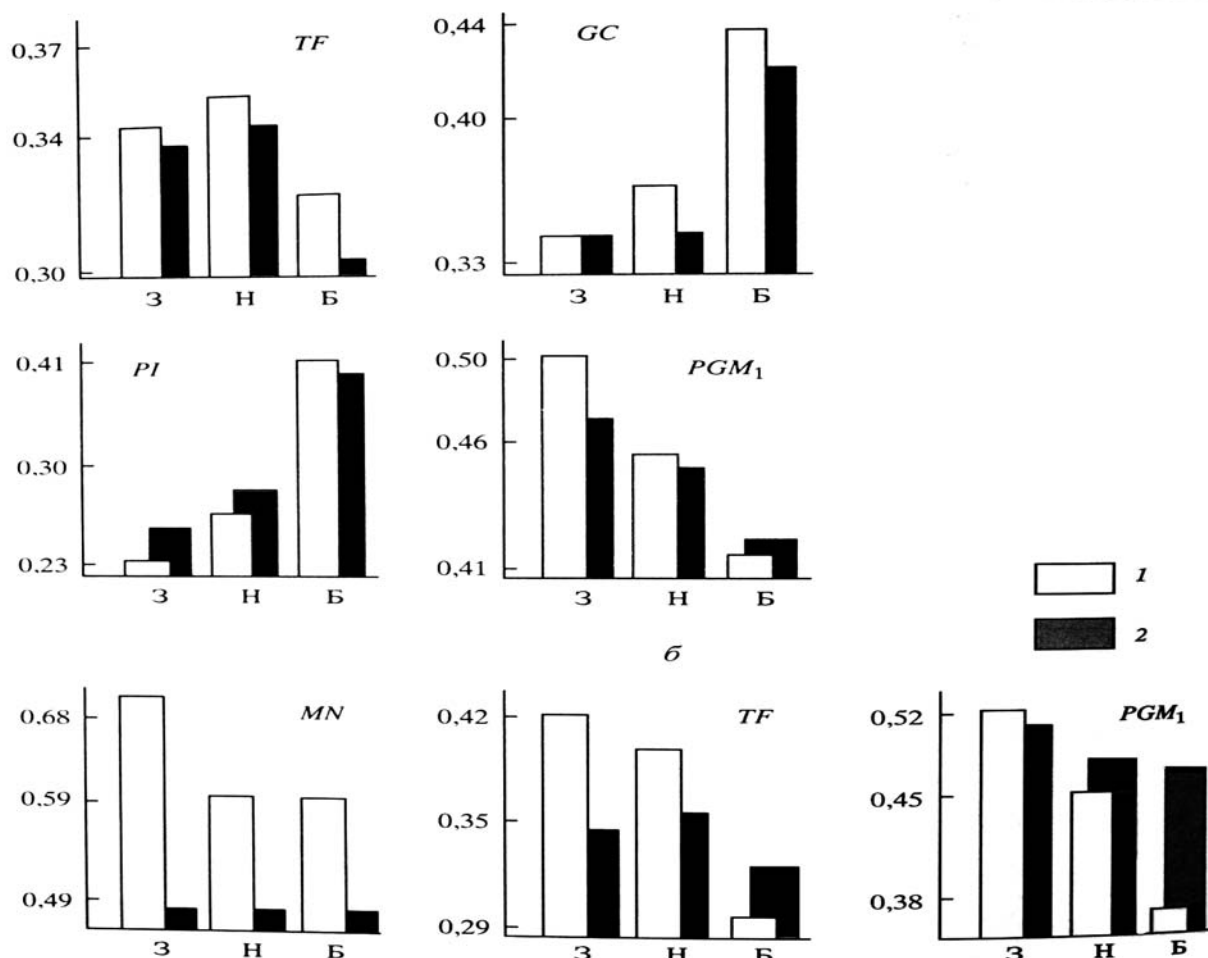


Рис. 3. Вариации показателей гетерозиготности по отдельным локусам в исследованных группах агинских и усть-ордынских бурят, ранжированных по уровню здоровья: З – «здоровые»; Н – «промежуточные (неопределенные)»; Б – «больные»; 1 – наблюдаемая гетерозиготность; 2 – ожидаемая гетерозиготность

щеизвестных факторов, но и от дооперационной оценки переносимости операции каждым конкретным больным.

В торакальном отделении Научного центра хирургии РАМН собран биологический материал от 86 больных раком легкого, подвергнутых хирургическому вмешательству, а в лаборатории экологической генетики МГНЦ РАМН среди них изучен наследственный полиморфизм по десяти независимым аутосомным локусам (ABO, RH, PTC, HP, TF, GC, PI, ACP1, PGM1, GLO1). Все больные были представлены мужчинами в возрасте от 37 до 79 лет, страдающие эпидермоидной формой рака легкого. Исследуемые были подразделены на две группы в зависимости от переносимости хирургического вмешательства и течения послеоперационного периода: когорта больных с глад-

ким течением болезни (1) и группа пациентов с осложненным течением болезни (2). Была проанализирована также контрольная когорта, состоявшая из более 300 практически здоровых лиц. В отношении этнической принадлежности основным контингентом, как в группе больных, так и в контрольной группе оказались русские, проживающие в Москве и Московской области.

Рис. 4 демонстрирует генетическое сходство объединенной группы больных скуамоидным раком легкого с контролем, и полярную дифференциацию друг от друга больных с гладким и осложненным течением послеоперационного периода.

На рис. 5 представлено взаимное положение этих же изученных групп в пространстве факторов ABO, RH, HP, TF, GC, PI, ACP1, PGM1 и GLO1 в системе двух главных компонент по совокупно-

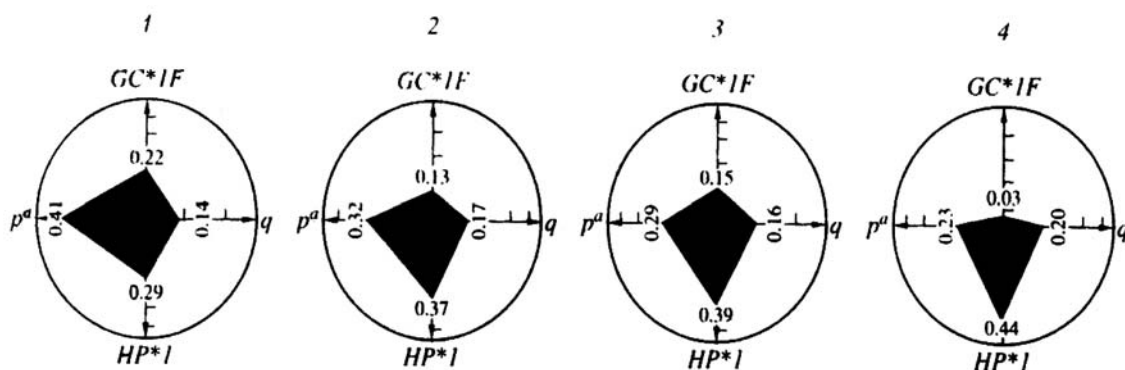


Рис. 4. Сравнение тетрагонов аллельных частот информативных локусов в группах: 1 – группа с раком легкого с осложненным течением послеоперационного периода; 2 – объединенная группа больных раком легкого; 3 – контрольная группа; 4 – группа с раком легкого с гладким течением послеоперационного периода

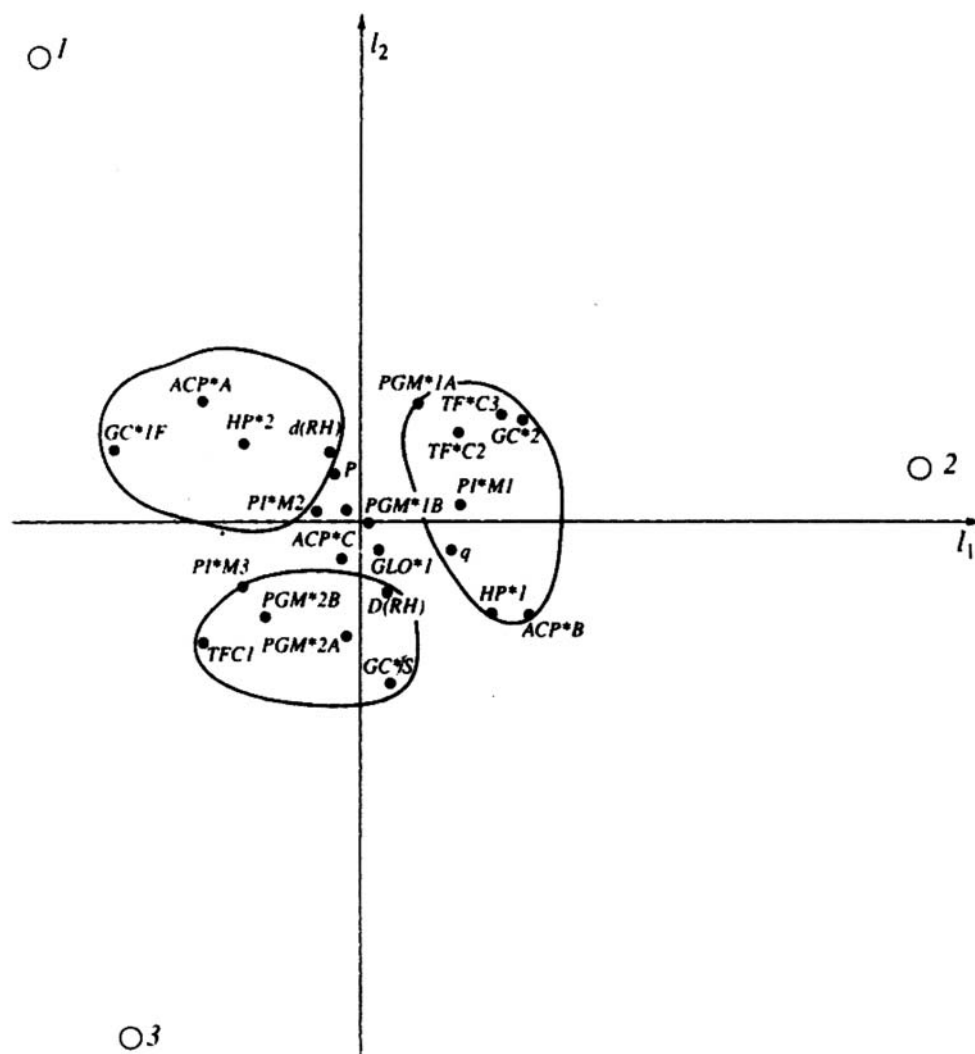


Рис. 5. Положение изученных групп (1 – группа с раком легкого с осложненным течением послеоперационного периода; 2 – группа с раком легкого с гладким течением послеоперационного периода; 3 – контрольная группа) в системе двух первых главных компонент и распределение комплекса аллелей, характеризующих каждую группу

сти аллельных частот. Легко заметить, что каждая из рассматриваемых групп характеризуется своим сочетанием аллелей. Так, в выборке больных с осложненным течением концентрируются аллели GC*1F, ACP1*A и HP*2. Напротив, в когорте пациентов с гладким течением болезни аккумулируются альтернативные факторы по тем же локусам: GC*2, ACP1*B и HP*1. При подразделении больных на подгруппы в зависимости от течения послеоперационного периода установлено разнонаправленное, полярное расхождение их по фенотипическим и аллельным частотам серии локусов. Результаты могут свидетельствовать об общебиологических различиях при разных типах заживления послеоперационных ран и отражать общую генетическую обусловленность в резистентности организма. Полученные данные согласуются с предшествующими результатами [Рычков и др., 1985] (рис. 6).

3. Полярная изменчивость частот аллелей ряда генов при воздействии вредоносной антропогенной среды

Возможность того или иного человека заниматься определенными формами трудовой деятельности определяется, в частности, наследственными особенностями. Множество внешне-средовых агентов, с которыми сталкиваются люди, можно считать новыми, если принять во внимание весь огромный предшествующий период исторического развития человека. К таким средовым факторам следует отнести ксенобиотики – инородные для нормального обмена вещества с потенциальным биологическим эффектом (лекарства и их промежуточные метаболиты, пестициды, инсектициды, пищевые добавки). Наблюдаемая дифференциальная чувствительность различных людей к средовым факторам в зави-

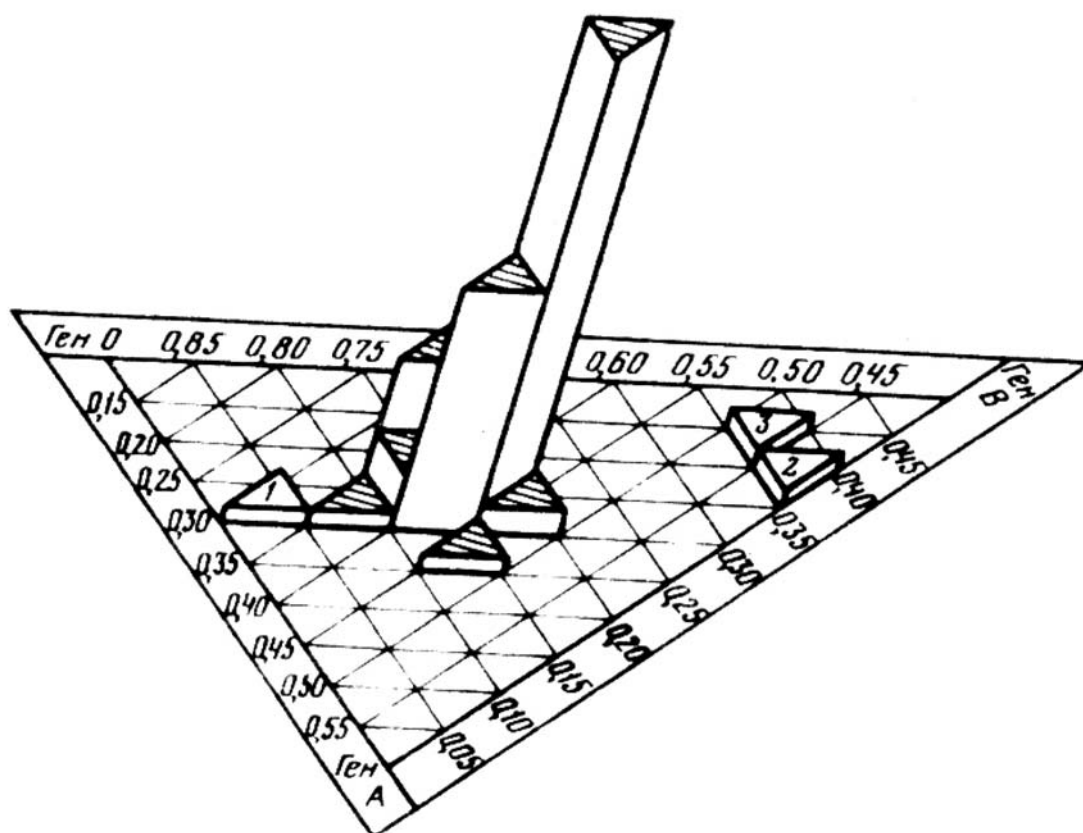


Рис. 6. Положение изученных выборок больных с различными видами заживления ран (1, 2, 3) в генетическом пространстве групп крови АВ0:

1 – больные с первичным заживлением ран. 2 – с заживлением ран через инфильтрат. 3 – с заживлением через нагноение. Центральную позицию занимает контрольная группа [Рычков и др., 1985]

симости от индивидуальных нормальных наследственных особенностей сводится к адаптивному процессу или, напротив, к дезадаптации, сопровождающейся проявлением профессиональных или многофакторных болезней, возникающих в результате таких контактов.

Явление поляризации в наглядной форме можно наблюдать при рассмотрении генетических маркеров в профессиональных группах, из которых можно извлечь также репрезентативные выборки лиц с большим стажем работы, но относительно устойчивых к развитию профессиональных болезней, а также субъектов, предрасположенных к развитию таких заболеваний.

На следующих иллюстрациях можно видеть параллелизм в динамике аллельных концентраций при воздействии асбеста и его производных среди изученных нами рабочих на соответствующих предприятиях из городов Егорьевска и Асбеста.

Рис. 7 и 8 демонстрируют разнонаправленное изменение аллельных частот аллелей HP*1 и PGM1*1 – генов гаптоглобина и фосфоглюкоматазы-1 в ряду выборок: производственники с большим стажем работы на этом производстве → рабочие с небольшим стажем работы → контроль → больные асбестозом.

Рис. 9 и 10 показывает противоположное положение аллелей всего комплекса изученных генов в случае асбестоза и резистентных лиц в пространстве двух первых компонент на предприятиях городов Егорьевск и Асбест. Больных асбестозом из г. Егорьевск и г. Асбест характеризуют величины индекса фиксации (F), в несколько раз превышающие таковые для рабочих с большим стажем двух асбестотехнических производств. Величина коэффициента фиксации F зависит от соотношения наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности. На рис. 11 показана одинаковая направленность изменений значений F в сравниваемых группах из Егорьевска и Асбеста. Наименьшие величины коэффициента фиксации свойственны группам производственников со значительным стажем работы на соответствующих предприятиях обоих городов. Обе контрольные выборки из данных популяций занимают в этом отношении промежуточную позицию, что также свидетельствует об эффекте поляризации больных и здоровых производственников с большим стажем работы по всей совокупности рассматриваемых генетических маркеров.

Фтор принадлежит к эссенциальному химическому микроэлементу. Однако его избыток кардинально меняет жизненно важную функцию на противоположную – токсическую, со временем

приводя к тяжелому заболеванию – флюорозу. В качестве субъектов в исследование были включены 172 человека больных флюорозом, работавших на Новокузнецком алюминиевом заводе (НКАЗ) (1); 54 незаболевших рабочих НКАЗ при контакте с соединениями фтора более 11 лет со средним стажем 20 лет (2); контрольная выборка из г. Новокузнецка, сопоставимая по возрасту в количестве 71 человек (3). Индивиды, включенные в контрольную группу жителей Новокузнецка, которые не соприкасались с фтором в своем профессиональном маршруте.

Рис. 12 демонстрирует разнонаправленное изменение аллельных частот ряда локусов при сравнении групп больных флюорозом и здоровых производственников.

Следующие два примера характеризуют изученное нами дифференциальное воздействие тяжелых металлов и их производных среди соответствующих групп рабочих, соприкасавшихся с ними в процессе профессионального маршрута.

Известно, что *MspI* ALAD, полиморфизм гена фермента δ-аминолевулинат дегидратазы, ассоциируется с эффектом интоксикации свинцом. Табл. 1 демонстрирует эффект поляризации соответствующих аллелей в ряду: больные свинцовой интоксикацией → контроль → группа резистентных рабочих.

«Неблагоприятный» аллель eNOS*A гена фермента эндотелиальной синтазы окиси азота представлен в группе больных никелевой интоксикацией в два раза чаще, чем в контроле и в 6 раз чаще, чем в когорте резистентных рабочих, что также свидетельствует об эффекте поляризации аллельных частот. Эти результаты представлены в табл. 2.

4. Полярная изменчивость аллелей гена эндотелиальной синтазы окиси азота (NOS G894T) в группах больных склеродермией детей, резко различающихся в отношении эффективности применения лекарственной терапии в зависимости от генотипической принадлежности

Склеродермия является хроническим воспалительным заболеванием соединительной ткани и мелких сосудов с распространенными фиброно-склеротическими изменениями кожи и стромы внутренних органов. Этиология и патогенез этого заболевания до настоящего времени представляются недостаточно изученными.

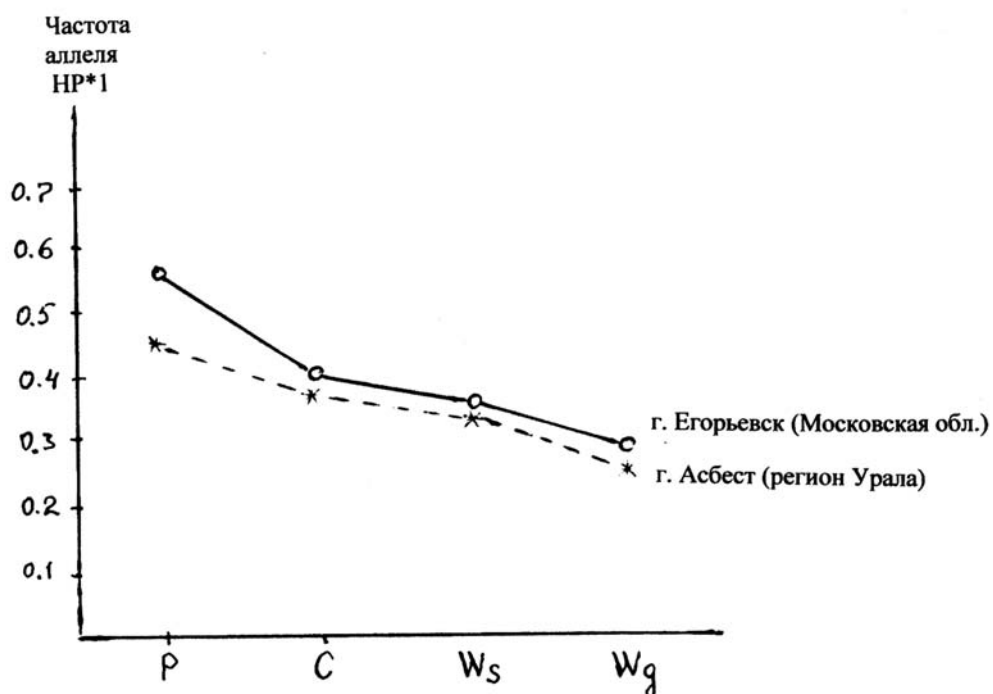


Рис. 7. Изменение частоты аллеля HP*1 в изученных группах городов Егорьевск и Асбест: P – больные асбестозом; C – контроль; Ws – малостажированные рабочие; Wg – высокостажированные рабочие

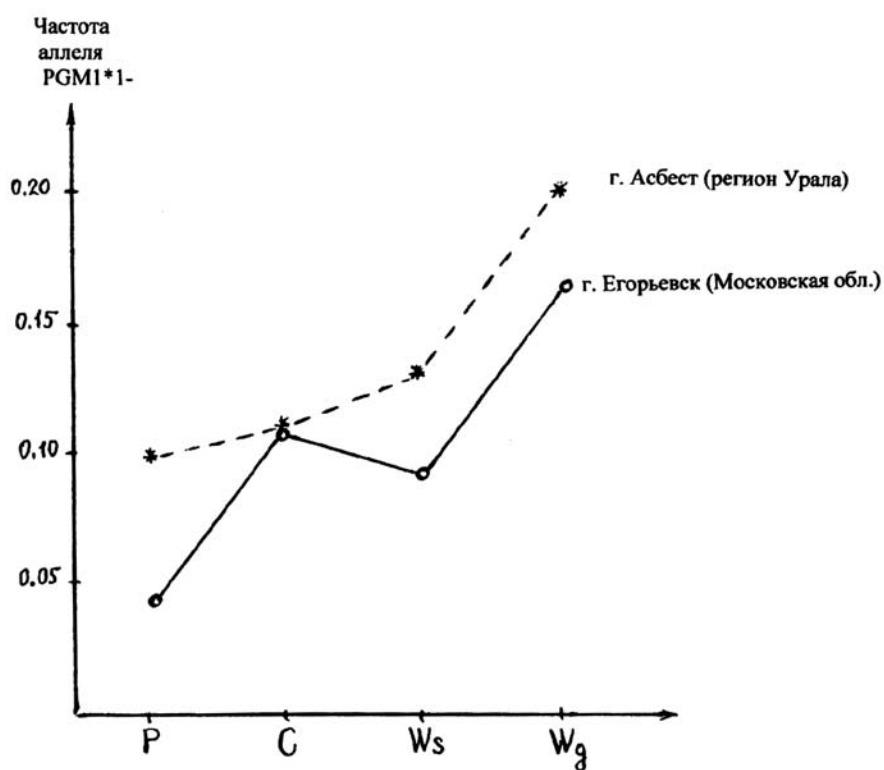


Рис. 8. Изменение частоты аллеля PGM1*1- в изученных группах городов Егорьевск и Асбест: P – больные асбестозом; C – контроль; Ws – малостажированные рабочие; Wg – высокостажированные рабочие

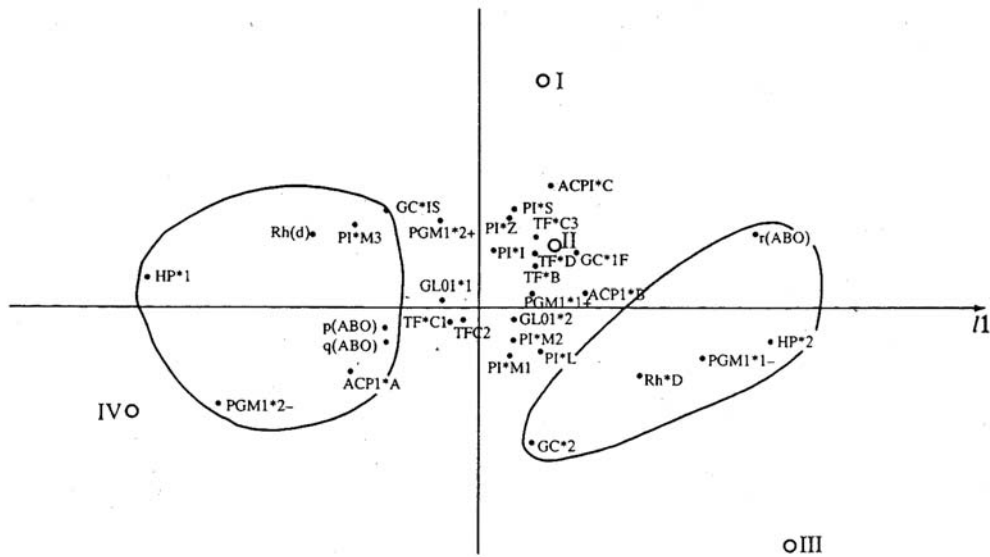


Рис. 9. Локализация изученных групп (○) из города Егорьевск Московской области в пространстве двух первых компонент: I – контроль, II – малостажированные рабочие, III – высокостажированные рабочие, IV – больные асбестозом, • – локализация аллелей

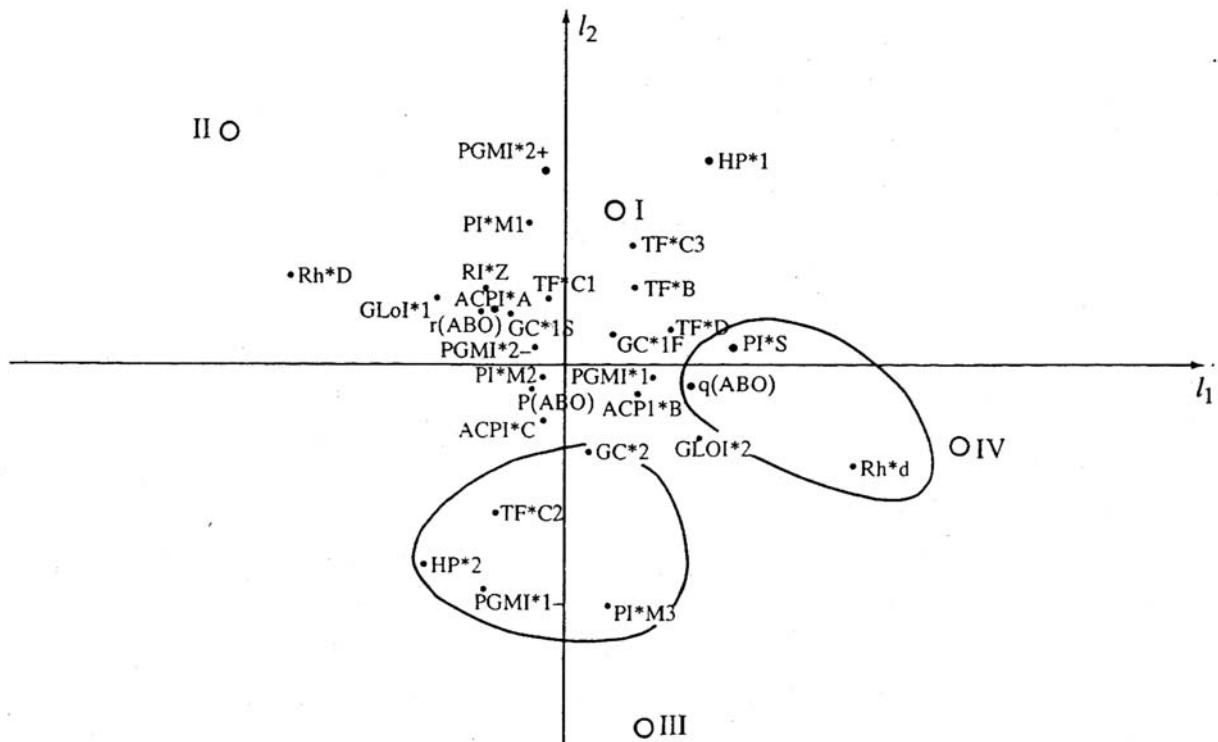


Рис. 10. Локализация изученных групп (○) из города Асбест Уральского региона в пространстве двух первых главных компонент: I – контроль, II – малостажированные рабочие, III – высокостажированные рабочие, IV – больные асбестозом, • – локализация аллелей

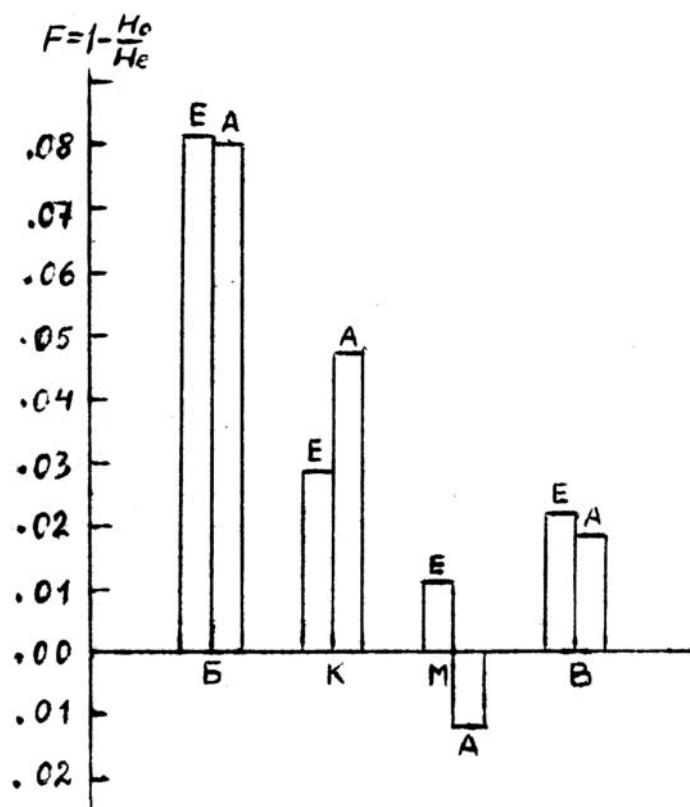


Рис.11. Сравнительные величины индекса фиксации Райта (F) (соотношение наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности по всему комплексу изученных генов) в изученных группах городов Егорьевска и Асбеста (Б – больные, К – контроль, М – малостажированные рабочие, В - высокостажированные рабочие, Е – г. Егорьевск, А – г. Асбест)

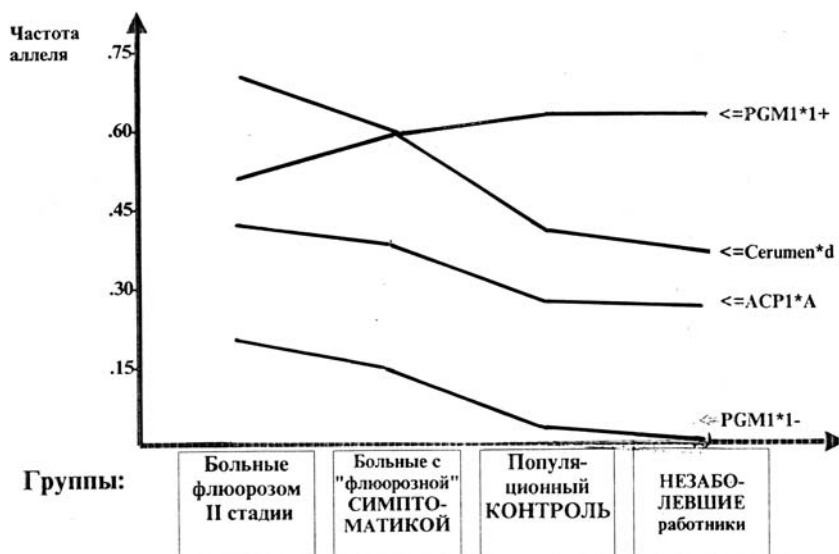


Рис. 12. Разнонаправленное изменение аллельных частот (поляризация) в ряду: больные флюорозом II стадии > больные с «флюорозной» симптоматикой > контроль > незаболевшие работники

Таблица 1 Распределение численностей генотипов и частот аллелей д-аминолевулинат дегидратазы (ALAD) по локусу *MspI* в изученных группах в случае воздействия свинца

Группы	N	Численности генотипов <i>MspI</i> ALAD			Частоты аллелей локуса <i>MspI</i>		χ^2_{HW}
		1-1	1-2	2-2	ALAD*1	ALAD*2	
Больные свинцовой интоксикацией	82	67 (81.71%)	14 (17.07%)	1 (1.22%)	0.9024	0.0976	0.0758
Контрольная выборка	207	190 (91.79%)	16 (7.73%)	1 (0.48%)	0.9565	0.0435	1.0349
Резистентные к воздействию свинца	61	59 (96.72%)	2 (3.28%)	0 (0.00%)	0.9836	0.0164	0.0169

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей VNTR интрона 4 эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS) в выборках больных никелевой интоксикацией, в контроле и группе лиц без симптоматики интоксикацией Ni при контакте с производственной вредностью свыше 5 лет

Генотипы и аллели eNOS	Группа больных		Контрольная группа		Группа резистентных	
	N obs	N exp	N obs	N exp	N obs	N exp
BB	47	45.29	151	150.32	49	49.08
AB	21	24.42	36	37.36	4	3.85
AA	5	3.29	3	2.32	0	0.08
χ^2_{HW}	1.4302; P > 0.05		0.2510; P > 0.05		0.0815; P > 0.05	
eNOS*B	0.7877		0.8895		0.9623	
eNOS*A	0.2123		0.1105		0.0377	

D-пеницилламин является антифиброзным препаратом, применяемым при лечении склеродермии. В выборке из 216 детей в возрасте от 6 до 17 лет с ювенильной склеродермией, получавших лекарственный препарат D-пеницилламин, проводилось генотипирование по локусу эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) с целью выявления возможной связи эффекта терапии от генетического полиморфизма по этому фактору. Была показана выраженная зависимость эффекта терапии D-пеницилламином от генотипа NOS3(G894T) пациента: в подгруппе с хорошим эффектом лечения оказались носители аллеля G с преобладанием гомозигот GG. Напротив, в подгруппе с отсутствием эффекта преобладали гомозиготы TT, а подгруппа с удовлетворительным (неопределенным) эффектом заняла промежуточное положение [Макаров и др., 2010]. И в этом случае результаты отчетливо свидетельствуют об эффекте поляризации частот аллеля G гена NOS3 в зависимости от эффективности лечения склеродермии D-пеницилламином (рис.13).

Выводы

1. Контрастно-групповой принцип сравнения генетической структуры разных групп индивидов позволяет идентифицировать эффект поляризации аллельных частот по отдельным генам и по их комплексу.
2. Полярные колебания проявления генов отражают физиологические различия аллелей по каждому локусу в детерминации соответствующих белковых продуктов.
3. Применение контрастно-групповой стратегии параллельно с использованием современных молекулярно-генетических технологий (полногеномного анализа ассоциаций, микрочипов и др.) может способствовать выявлению крупных квазигаплогенов, отвечающих за особенности метаболических путей, обуславливающих резистентность или предрасположенность к тому или иному заболеванию.

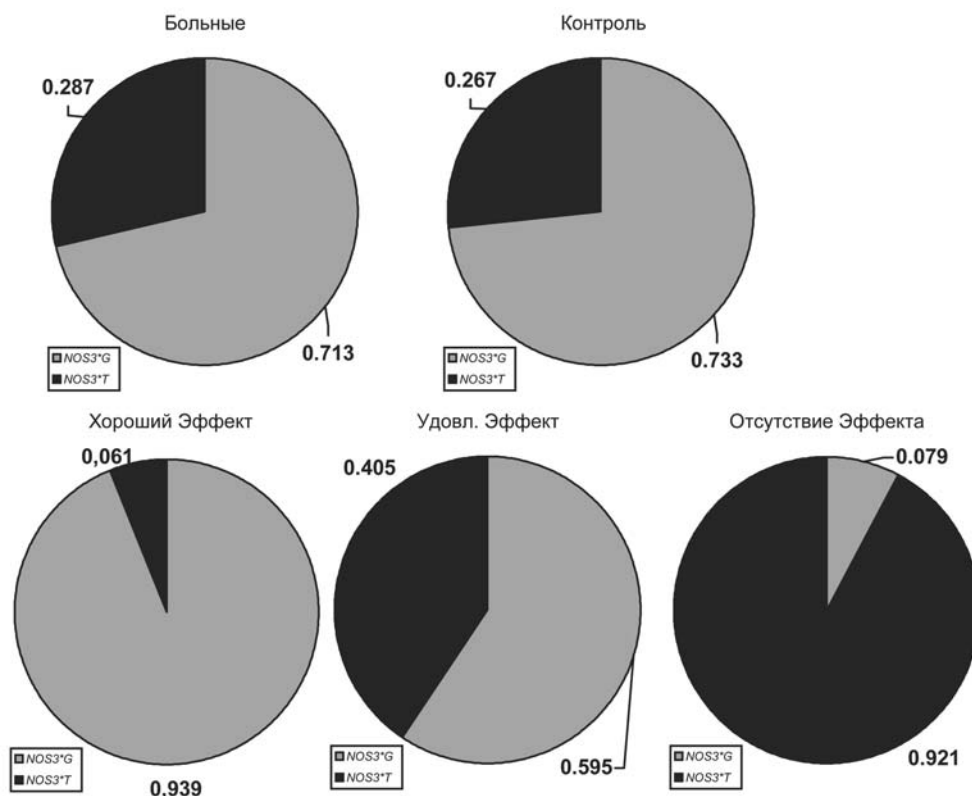


Рис 13. Частоты аллелей гена NOS3 в исследованных группах детей при лечении больных склеродермией D-пеницилламином

Благодарности

Автор выражает глубокую признательность сотрудникам лаборатории экологической генетики МГНЦ РАМН в разное время участвующих в представляемой работе: А.Г. Новорадовскому, И.С. Афанасьевой, Г.В. Пай (Г.В. Цуриковой), С.В. Макарову, Л.С. Бычковой, М.К. Осминой с кафедры детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, а также профессору Научно-исследовательского института медицины труда РАМН Л.П. Кузьминой.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке грантов РФФИ № 96-04-63112-к; 97-04-96186-0; 98-07-90215-в; 01-06-88000-к и грантов РГНФ № 09-01-00445а и 09-01-00446в.

Конфликты интересов

Автор свидетельствует об отсутствии каких бы то ни было конфликтов интересов в отношении идеи выполнения и опубликования результатов

настоящего исследования и их последующего использования в коммерческих и иных целях.

Библиография

- Макаров С.В., Осминина М.К., Гелпе Н.А., Третьяков В.Е., Бычковская Л.С., Спицын В.А. Особенности распределения генотипов и аллелей эндотелиальной синтазы окиси азота (NOS3 G894T) при склеродермии у детей // Медицинская генетика, 2010. Т. 12. С. 25–30.
- Рычков Ю.Г., Шапошников Ю.Г., Решетников Е.А. и др. Физиологическая генетика человека в проблеме заживления ран. М.: Наука, 1985. 184 с.
- Спицын В.А. Экологическая генетика человека. М.: Наука. 503 с.
- Timofeeff-Ressovsky N.W. und Timofeeff-Ressovsky H.A. Polare Schwankungen in der phanotypische Manifestierung einiger Genmutationen bei Drosophila // Zeitschrift fur induktive Abstammungs und Vererbungslehre, 1934. B. LXVII. P. 246–254.

Контактная информация:

Спицын Виктор Алексеевич: 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1, Медико-генетический центр РАМН.
Тел.: 499-324-23-17. E-mail: ecolab@med-gen.ru

POLARIZATION OF FREQUENCIES ALLELES OF DIFFERENT GENES IS THE WIDESPREAD PHENOMENON IN CONTRAST GROUPS OF HUMANS

V.A. Spitsyn

*Federal State Budgetary Institution «Research Centre for Medical Genetics»,
RAMS, Moscow*

In 1986–2010 genetic polymorphisms have been studied in cohorts of patients with multifactorial illnesses, and also in groups of persons steady against the development of considered diseases. The effect of polarization of allelic frequencies, namely the phenomenon opposite to directional changes of their concentration from the control populations in many of the studied independent genes has been established in the groups of patients in comparison to cohorts of persons considered steady against their development. The effect of allelic frequencies polarization was observed also concerning the degree of efficiency of treatment of some widespread diseases, including some occupational pathologies. The phenomenon opposite to directional changes in allelic frequencies has been noted for groups of patients, suffering from occupational illnesses when compared with the healthy workers with high record of service. The polar divergence of allelic frequencies in a complex of genes from the control is shown also for modern human populations with different degree of adaptation to natural factors of environment at the level of individual and group distinctions in their health status. The contrast-grouping principle of comparison of genetic structure in different groups of individuals allows identifying the effect of allelic frequencies polarization in separate genes and their complex. Polar fluctuations of allelic frequencies reflect their physiological distinctions in each locus in determination of corresponding protein products.

Keywords: frequencies alleles polarization, natural populations, widespread diseases, occupational pathology