



УДК 577.213.3

## ХАРАКТЕР ДВУХ МУТАЦИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ β-ГЛОБИНОВОГО ГЕНА ПРИ β<sup>0</sup>-ТАЛАССЕМИИ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

*Гольцов А. А., Сурин В. Л.\*, Лукьяненко А. В.\*,  
Алексеев А. А., Кабоев О. Ю., Виноградов С. В.\*\*,  
Соловьев Г. Я.\*, Берлин Ю. А.\*\*, Шварц Е. И.*

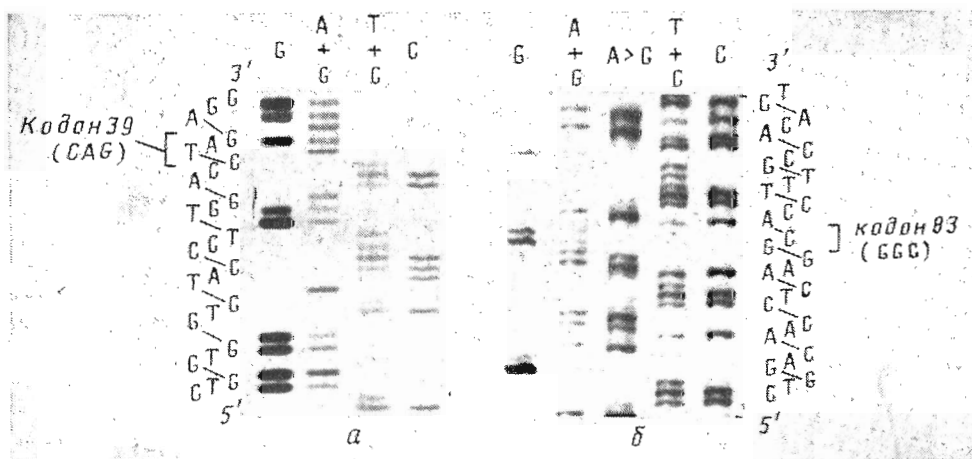
*Ленинградский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова  
Академии наук СССР, Гатчина;*

*\* Всесоюзный гематологический научный центр  
МЗ СССР, НИИ экспериментальной гематологии и  
биотехнологии, Москва;*

*\*\* Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина  
Академии наук СССР, Москва*

Определение молекулярной природы мутационного повреждения β-глобинового гена при β-талассемии служит основополагающим звеном в системе эффективной пренатальной диагностики этого тяжелого заболевания. В настоящее время благодаря широкой программе исследований в разных регионах мира определена молекулярная природа более 50 мутаций в β-глобиновом гене, приводящих к развитию β-талассемии [1]. Поскольку спектр мутаций в различных странах варьирует в широких пределах, для каждой страны необходима программа исследований по определению природы молекулярных дефектов при β-талассемии.

Ранее для анализа молекулярных основ мутаций β-глобинового гена у больных β-талассемией в Азербайджане мы использовали метод амплификации ДНК *in vitro* с последующим секвенированием, в результате чего была выявлена патогенная мутация, характеризующаяся делецией двух нуклеотидов в 8-м кодоне β-глобинового гена (турецкий тип мутации)



Анализ по методу Максама — Гилберта амплифицированных *in vitro* фрагментов β-глобиновой ДНК больных β<sup>0</sup>-талассемией (*a* — транзигция С — Т в 39-м кодоне, *b* — делеция G в 82/83-м кодонах; рядом с мутацией приведена соответствующая нуклеотидная последовательность в норме; электрофорез в 8% ПААГ, показаны участки секвенирующих гелей, непосредственно включающие мутацию). ДНК выделяли из крови больных β<sup>0</sup>-талассемией по методу [4], выбор праймеров для амплификации обсужден в работе [5], получение меченых продуктов амплификации и их секвенирование проводили как описано ранее [2]

[2]. В настоящем сообщении излагаются данные по выявлению в составе второго экзона  $\beta$ -глобинового гена двух других приводящих к  $\beta^0$ -талассемии мутаций, одна из которых до сих пор не была описана.

Как видно из результатов структурного анализа, одна из обнаруженных нами мутаций представляет собой транзицию  $C \rightarrow T$  в 39-м кодоне CAG (Glu)  $\beta$ -глобинового гена (рис. а), в результате которой он превращается в бессмысленный кодон TAG, тогда как другая, ранее не описанная мутация является делецией звена G на стыке кодонов 82 и 83 (рисунок, б), так что в новой рамке считывания уже через 13 нуклеотидных звеньев возникает бессмысленный кодон TGA. В обоих случаях  $\beta^0$ -талассемия является прямым следствием обрыва синтезируемой пептидной цепи, препятствующего образованию нормального  $\beta$ -глобина.

Таким образом, исследования последнего времени привели к идентификации в азербайджанской популяции четырех мутаций в  $\beta$ -глобиновом гене, вызывающих синдром  $\beta$ -талассемии: транзиция  $G \rightarrow A$  в 110-м положении интрона 1 [3], AA-делеция в 8-м кодоне [2] и описанные в настоящем сообщении C—T-транзиция в 39-м кодоне и впервые наблюдавшаяся G-делеция в 82/83-м кодоне; первая из этих четырех мутаций обуславливает  $\beta^+$ -талассемию, тогда как три остальные —  $\beta^0$ -талассемию. Дальнейшие исследования позволят выяснить, какие из обнаруженных мутаций доминируют в этом регионе.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kazazian H. H., Jr., Boehm C. D. // Blood. 1988. V. 72. № 4. P. 1107—1116.
2. Шварц Е. И., Гольцов А. А., Кабоев О. К., Виноградова И. В., Алексеев А. А., Соловьев Г. Я., Сурин В. Л., Лукьяненко А. В., Лебедево Е. Н., Виноградов С. В., Берлин Ю. А. // Биоорганич. химия. 1989. Т. 15. № 4. С. 556—559.
3. Лимборская С. А., Бухман В. Л., Просняк М. И., Федоров А. Н., Слонимский П. А., Нинкина Н. И., Рысков А. П. // Генетика. 1987. Т. 23. № 22. С. 228—238.
4. Лукьяненко А. В., Соловьев Г. Я., Рустамов Р. Ш., Гринева Н. И., Постников Ю. В., Гаиров П. Т., Дадашева Т. С., Токарев Ю. Н. // Гематология и трансфузиология. 1987. № 12. С. 22—24.
5. Шварц Е. И., Кабоев О. К., Гольцов А. А., Виноградов С. В., Лебедево Е. Н., Берлин Ю. А. // Биоорганич. химия. 1988. Т. 14. № 11. С. 1577—1579.

Поступило в редакцию  
6.IV.1989

#### STRUCTURAL ANALYSIS OF TWO MUTATIONS IN $\beta$ -GLOBIN GENE CAUSING $\beta^0$ -THALASSAEMIA IN AZERBAIJAN

GOL'TSOV A. A., SURIN V. L.\*, LUKIANENKO A. V.\*, ALEXEEV A. A.,  
KABOEV O. K., VINOGRADOV S. V.\*\*\*, SOLOVYEV G. Ya.\*,  
BERLIN Yu. A.\*\*\*, SCHWARTZ E. I.

*B. P. Konstantinov Institute of Nuclear Physics, Academy  
of Sciences of the USSR, Gatchina;*

*\* All-Union Hematological Scientific Centre, Institute  
of Experimental Hematology and Biotechnology, Moscow;*

*\*\* M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, Academy  
of Sciences of the USSR, Moscow*

Molecular nature of two  $\beta^0$ -thalassaemia-causing mutations in  $\beta$ -globin gene in Azerbaijanian population has been elucidated, viz., C—T transition in 39 codon (nonsense mutation) and previously unknown G deletion in 82/83 codons.

Технический редактор Н. Н. Вельяев

---

Сдано в набор 20.04.89	Подписано к печати 9.06.89	T-00402	Формат бумаги 70×108 <sup>1/16</sup>	
Высокая печать	Усл. печ. л. 12,6	Усл. кр.-отт. 11,6 тыс.	Уч.-изд. л. 14,7	Бум. л. 4,5
	Тираж 900 экз.	Зак. 2873	Цена 1 р. 80 к.	

---

Адрес редакции: 117990, ГСП-1, Москва, ул. Вавилова, 34, комн. 335

Телефон: 135-97-27

2-я типография издательства «Наука», 121099, Москва, Г-99, Шубинский пер., 6