

## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ТРЁХЛОКУСНЫХ ГАПЛОТИПОВ TLR10–TLR1–TLR6 В ПОПУЛЯЦИИ ТАТАР ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ В СРАВНЕНИИ С ПОПУЛЯЦИЯМИ ЕВРАЗИИ

© 2019 г. А. В. Евдокимов

Email: avdax@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», Челябинск, Россия

Поступила: 14.03.2019. Принята: 29.03.2019

В данной статье рассмотрены особенности распределения гаплотипов кластера TLR10–TLR1–TLR6 в популяции татар Челябинской области. Впервые для популяции татар получены частоты встречаемости трёхлокусных гаплотипов по точковым полиморфизмам 721A>C гена TLR10, 1805T>G гена TLR1 и 745C>T гена TLR6. Среди мировых евразийских популяций наиболее сходные значения частот гаплотипов выявлены у тосканцев и иберийцев, в то время как от других популяций Евразии татары достоверно отличались. Полученные данные могут быть полезны при изучении предикторов аутовоспалительных и инфекционных заболеваний.

**Ключевые слова:** толл-подобные рецепторы, кластер TLR10–TLR1–TLR6, однонуклеотидные полиморфизмы, татары, Челябинская область

DOI: 10.31857/S102872210006706-1

Адрес: 454001, г. Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 129, ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», биологический факультет, кафедра микробиологии, иммунологии и общей биологии. Евдокимов Александр Викторович. Тел./факс: +7 (351) 799-71-76, 8 950 732 45 25 (моб.)  
E-mail: avdax@yandex.ru

**Авторы:**

**Евдокимов А. В.**, канд. биол. наук., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета Челябинского государственного университета, Челябинск, Россия.

### ВВЕДЕНИЕ

Развитие взаимоотношений между микроорганизмами (собственной микробиотой и патогенами) и макроорганизмом-хозяином характеризуется становлением универсальных механизмов взаимодействия, базирующихся на врождённом иммунитете. Распознавание патогенов клетками врождённого иммунитета происходит с помощью многочисленных рецепторных структур, в числе которых наиболее изучены толл-подобные рецепторы (TLR). В ходе эволюции человека, под действием естественного отбора в генах TLR происходило изменение соотношения одиночных нуклеотидных замен, влиявших на функциональную активность рецепторов и создающих адаптивные преимущества в условиях различной микробной нагрузки [1]. Наибольшее количе-

ство подобных полиморфизмов, несущих следы естественного отбора, находится в области генного кластера TLR10–TLR1–TLR6 на коротком плече 4 хромосомы [2]. Функциональные исследования показали, что отдельные полиморфизмы в области данного кластера определяют снижение активации через соответствующие рецепторы, проявляющееся в виде ослабленного иммунного ответа. Считается, что такой сниженный ответ повышал выживаемость в ходе эпидемий чумы в Европе.

Челябинская область является одним из многонациональных регионов России. С глубокой древности на территории области сталкивались народы, пришедшие с Востока и с Запада. В результате их взаимодействия происходило генетическое смешение и формирование новых этносов. На сегодняшний день данные о полиморфизмах TLR разрознены и, в основном, ограничиваются несколькими мировыми популяциями. В связи с этим представляется актуальным исследование распределения полиморфизмов генов TLR, несущих следы влияния естественного отбора, что позволит лучше понимать различия в чувствительности к современным инфекционным и аутоиммунным заболеваниям в различных популяциях.

**Цель работы.** Оценить распределение трёх-локусных гаплотипов TLR10–TLR1–TLR6 по точковым полиморфизмам 721A>C (ген TLR10), 1805T>G (ген TLR1) и 745C>T (ген TLR6) в популяции татар Челябинской области и провести сравнение с аналогичными данными для некоторых евразийских популяций.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены представители популяции татар (n=110), проживающих постоянно на территории Челябинской области (ЧО). Выделение ДНК из образцов венозной крови проведено с помощью наборов реагентов «К-сорб-100» (Синтол, Москва). Генотипирование проводилось методом аллель-специфической ПЦР (745C>T; набор реагентов НПФ «Литех», Москва) и с помощью анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (1805T>G и 721A>C; рестриктазы AluI и NlaIII соответственно). Детекция продуктов ПЦР проводилась методом электрофореза в 3% агарозном геле. Для проведения сравнительного анализа из открытой базы данных 1000 genomes были использованы данные по распределению гаплотипов TLR10–TLR1–TLR6 в 5 европейских (британцы, северо-западные европейцы, финны, иберийцы, тосканцы) и 5 азиатских (бенгалцы, гуджаратцы, пенджабцы, китайцы хань, японцы) популяциях. Статистическая обработка данных проведена в программах Arlequin v. 3.5, Past v.3.20: 1) оценка частот трёх-локусных гаплотипов (hf) TLR10–TLR1–TLR6; 2) расчёт коэффициента неравновесного сцепления ( $D'$ ) для пар локусов; 3) кластерный анализ; 4) анализ главных компонент.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее часто встречающимися гаплотипами в популяции татар ЧО стали С–Т–С (hf=29,5%), А–Г–Т (hf=25,0%), А–Г–С (hf=19,5%) и С–Г–С (hf=12,7%). Частота остальных гаплотипов составляет менее 2,0%. Для большей части распространённых гаплотипов в популяции татар ЧО характерно наличие точковой замены в гене TLR1 1805T>G, которая считается основной «мишенью» для действия отбора в гаплотипе TLR10–TLR1–TLR6. Для гаплотипов А–Г–Т и С–Т–С были получены статистически значимые положительные значения коэффициента  $D'$  для всех пар составляющих локусов, что свидетельствует о неравновесном сцеплении локусов в данных гаплотипах.

Неравновесное сцепление является косвенным подтверждением события позитивного естественного отбора, имевшего место на территории Европы во время нескольких раундов эпидемий высококовирулентных инфекций.

Согласно кластерному анализу, изученные популяции разделились на три кластера: «Азиатский» (бенгалцы, гуджаратцы, пенджабцы, китайцы хань и японцы), «Северо-европейский» (финны, британцы, северо-западные европейцы) и «Южно-европейский» (татары, тосканцы, иберийцы). Для азиатских популяций характерно наличие гаплотипов А–Т–С и С–Т–С. Европейских популяций отличаются по частотам гаплотипов А–Г–С, С–Г–Т, А–Г–Т, С–Г–С, содержащих мутантный вариант аллеля 1805\*G в гене TLR1, связанный с формированием сниженного провоспалительного ответа. Для «Южно-европейского» кластера характерно повышение частоты гаплотипов С–Т–Т и А–Т–Т. Такое расположение татар Челябинской области, выявленное на основании анализа частот распределения гаплотипов генов TLR, согласуется с результатами, полученными в ходе исследований генетического разнообразия татар по другим генетическим системам [4, 5].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Barreiro L. B., Quintana-Murci L. From evolutionary genetics to human immunology: how selection shapes host defense genes. // *Nature Review Genetics*.— 2010.— № 11.— P. 17–30.
2. Dannemann M., Andres A. M., Kelso J. Introgression of Neandertal- and Denisovan-like Haplotypes Contributes to Adaptive Variation in Human Toll-like Receptors // *The American Journal of Human Genetics*.— 2016.— № 98.— P. 22–33.
3. Casanova J.-L., Laurent A., Quintana-Murci L. Human TLRs and IL-1Rs in Host Defense: Natural Insights from Evolutionary, Epidemiological, and Clinical Genetics // *Annu. Rev. Immunol.*— 2011.— № 29.— P. 447–491.
4. Балановская Е. В., Балановский О. П. Русский генофонд на Русской равнине.— Москва: Луч, 2007.— 416 с. [*Balanovskaya E. V., Balanovsky O. P. Russian gene pool on The Russian plain.*— Moscow: Luch, 2007.— 416 p.].
5. Чернова М. С. Иммуногенетический профиль популяций Челябинской области (русские, татары, башкиры, нагайбаки) в структуре мировых популяций: автореф. дис. ... канд. биол. наук (14.03.09) / Чернова Мария Сергеевна.— Челябинск, 2014.— 22 с. [*Chernova M. S. Immunogenetic profile of the Chelyabinsk Region populations (Russians, Tatars, Bashkirs, Nagaibaks) in the world populational structure: abstract of dissertation ... cand. biol. sciences / M. S. Chernova; Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, 2014. 22 p.*].

**THREE-LOCUS TLR10–TLR1–TLR6 HAPLOTYPES DISTRIBUTION  
IN TATARS OF THE CHELYABINSK REGION IN COMPARISON  
WITH THE POPULATIONS OF EURASIA**

© 2019 A. V. Evdokimov

*Email: avdax@yandex.ru*

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education  
“Chelyabinsk State University”, Chelyabinsk, Russia*

**Received:** 14.03.2019 **Accepted:** 29.03.2019

This article describes the cluster TLR10-TLR1-TLR6 haplotypes distribution features observed in Tatars of the Chelyabinsk Region. For the first time in Tatars population the frequencies of three-locus haplotypes – 721A>C in TLR10 gene, 1805T>G in TLR1 gene and 745C>T in TLR6 gene – were obtained. The most similar haplotype frequencies among the world Eurasian populations were identified in Tuscans and Iberians, while other Eurasian populations differed significantly from Tatars. The data obtained may be useful in the study of predictors of auto-inflammatory and infectious diseases.

*Key words:* toll-like receptors, TLR10–TLR1–TLR6 cluster, single nucleotide polymorphisms, Tatars, Chelyabinsk Region

**Authors:**

**Evdokimov A. V.**, candidate of biological sciences, assistant professor at the Department of microbiology, immunology and general biology of the biology faculty at the Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia.