

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ЛОКУСОВ, СЦЕПЛЕННЫХ С ГЛАВНЫМ КОМПЛЕКСОМ ТКАНЕВОЙ СОВМЕСТИМОСТИ МНС (HLA) – МІС (MICA, MICB) У РУССКИХ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Бурмистрова А.Л.¹, Вавилов М.Н.^{1,2}, Сташкевич Д.С.¹, Суслова Т.А.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

² ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови», г. Челябинск, Россия

Резюме. Гены МІС расположены на 6-й хромосоме в регионе главного комплекса гистосовместимости (МНС) I класса и кодируют связанный с мембраной стресс-индуцибельный белок, действующий как лиганд для стимуляции активирующего рецептора, NKG2D, экспрессируемого на поверхности практически всех естественных киллеров человека (NK). На данный момент известно 7 локусов МІС, из которых только MICA и MICB кодируют белковые продукты и обладают существенным аллельным полиморфизмом. Полиморфизм генов МІС и их расположение в регионе HLA на 6-й хромосоме предполагает наличие этнических и межпопуляционных различий в частотах генов, неравновесном сцеплении локусов и в частотах HLA-MIC гаплотипов, что дает возможность получать информацию о генетическом родстве популяций.

Целью нашего исследования является представить иммуногенетический профиль популяции русских Челябинской области на основе неклассических локусов HLA – MICA и MICB, в контексте мировых популяций.

Проведено иммуногенетическое типирование 100 доноров состоящих в Регистре доноров стволовой клетки ГБУЗ «Челябинской областной станции переливания крови», идентифицирующих себя русскими, по 2 локусам MICA и MICB на базовом разрешении, методом полимеразной цепной реакции с сиквенс-специфическими праймерами (SSP-PCR). С помощью программы для иммуногенетических исследований Arlequin 3.5 были рассчитаны частоты генов (GF).

В популяции русских Челябинской области установлены, следующие характеристики профиля генов MICA (MICA*008, *002, *010, *009 с частотой больше 7%; средние частоты MICA*004, *007, *018, *017 и MICA*027, *011, *006, *009:02, *049, *012, *016 с частотой меньше 3,5%), а также профиля генов MICB (MICB*005:02, *004, *002, *008 с частотой больше 6%; с частотой 4% MICB*003, *005:03; MICB*005:01, *005:04, *009N, MICB*013, *014 с частотой 0,5%). На основе расчета генетических расстояний (по Нею) по локусу MICA построена дендрограмма и график рассеяния с использованием метода многомерного шкалирования (MDS), на которых представлено расположение 30 мировых популяций, включая данные по популяции русских Челябинской области. Наименьшие генетические дистанции между популяцией русских Челябинской области и рассмотренными мировыми популя-

Адрес для переписки:

Вавилов Михаил Николаевич
ФГБОУ ВО «Челябинский государственный
университет»
454085, Россия, г. Челябинск, ул. Марченко, 7а, кв. 48.
Тел.: 8 (952) 508-90-84.
E-mail: vavlahim@mail.ru

Address for correspondence:

Vavilov Mikhail N.
Chelyabinsk State University
454085, Russian Federation, Chelyabinsk,
Marchenko str., 7a, apt 48.
Phone: 7 (952) 508-90-84.
E-mail: vavlahim@mail.ru

Образец цитирования:

А.Л. Бурмистрова, М.Н. Вавилов, Д.С. Сташкевич,
Т.А. Суслова «Имуногенетический профиль
локусов, сцепленных с главным комплексом тканевой
совместимости МНС (HLA) – МІС (MICA, MICB)
у русских Челябинской области» // Медицинская
иммунология, 2022. Т. 24, № 1. С. 41-52.
doi: 10.15789/1563-0625-IPO-2324
© Бурмистрова А.Л. и соавт., 2022

For citation:

A.L. Burmistrova, M.N. Vavilov, D.S. Stashkevich,
T.A. Suslova "Immunogenetic profile of MIC (A, B) HLA
loci linked to MHC antigenic complex in Russians of the
Chelyabinsk Region", Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 1,
pp. 41-52.
doi: 10.15789/1563-0625-IPO-2324
DOI: 10.15789/1563-0625-IPO-2324

циями обнаружены между жителями Словении, а также населением США европейского происхождения. В результате построения графика рассеяния на основании частот генов MICA методом MDS, с использованием данных кластерного анализа, было установлено, что популяция русских Челябинской области принадлежит к кластеру типичных европейских популяций.

Полученные закономерности могут быть использованы в практической работе для создания регистра доноров стволовых клеток России. Кроме того, данные могут быть использованы как контрольная группа для проведения исследований по направлению «ассоциация HLA с заболеваниями», а также востребованы специалистами по этногенезу в популяционных исследованиях.

Ключевые слова: популяционная иммуногенетика, HLA, MICA, MICB, русская популяция, Региональный регистр доноров костного мозга

IMMUNOGENETIC PROFILE OF MIC (A, B) HLA LOCI LINKED TO MHC ANTIGENIC COMPLEX IN RUSSIANS OF THE CHELYABINSK REGION

Burmistrova A.L.^a, Vavilov M.N.^{a,b}, Stashkevich D.S.^a, Suslova T.A.^{a,b}

^a Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

^b Chelyabinsk Regional Blood Transfusion Station, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. The MIC genes are located on chromosome 6 in the class I major histocompatibility complex (MHC) region and encode a membrane-bound stress-inducible protein that acts as a ligand to stimulate the NKG2D activating receptor expressed on the surface of the most natural killer cells (NK). Currently, 7 MIC loci are known, of which only MICA and MICB encode proteins and show a significant allelic polymorphism. The MIC gene polymorphism and their location in the HLA region suggests presence of some ethnic and populational differences for the gene frequencies, linkage disequilibrium of distinct loci, and distribution of HLA-MIC haplotypes, thus making it possible to get information on genetic relationship of human populations. The aim of our study was to assess immunogenetic profile of Russian population in Chelyabinsk Region based on the non-classical HLA loci, i.e., MICA and MICB, in the context of worldwide population data. Methods of the study included immunogenetic typing of 100 donors identifying themselves as Russians, taken from the Registry of Stem Cell Donors at the Chelyabinsk Regional Blood Transfusion Station. The 2 loci (MICA and MICB) were typed at basic resolution, using PCR technique with sequence-specific primers (SSP-PCR). Gene frequencies (GF) were calculated using programs for immunogenetic research (Arlequin 3.5).

Among Russian population from Chelyabinsk Region, the following characteristics of the MICA gene distributions were found: MICA *008, *002, *010, *009, frequency of > 7%; average frequencies, for MICA *004, *007, *018, *017; whereas MICA *027, *011, *006, *009:02, *049, *012, *016 was registered at a frequency of < 3.5%. MICB gene profile was as follows: MICB *005:02, *004, *002, *008 at a frequency of > 6%; at a frequency of 4% MICB *003, *005:03; MICB *005:01, *005:04, *009N, MICB *013, *014 at a frequency of 0.5%. As based on calculated genetic distances (according to Ney) for the MICA locus, the dendrogram and scatter plot were designed by means of multidimensional scaling (MDS) method, presenting location of 30 world populations, including data on Russians in Chelyabinsk Region. The smallest genetic distances between the population of Russians from Chelyabinsk Region and other world populations were found between the population of Slovenia, as well as the USA population of European origin. As based on scatterplot obtained by the MDS approach for MICA gene frequencies, using the data of cluster analysis, we have found that the population of Russians from Chelyabinsk Region belongs to a cluster of typical European populations.

The obtained patterns could be used for practical purposes to create a registry of stem cell donors in Russia. In addition, the data may be used as a control group for further research in the area of HLA-disease association, and could be also demanded by the specialists in population ethnogenesis.

Keywords: population immunogenetics, HLA, MICA, MICB, Russian population; Regional bone marrow donor registry

Введение

Гены МІС расположены на 6-й хромосоме в регионе главного комплекса гистосовместимости (МНС) I класса и кодируют связанный с мембраной стресс-индуцибельный белок, действующий как лиганд для стимуляции активирующего рецептора, NKG2D, экспрессируемого на поверхности практически всех естественных киллеров человека (NK), а в определенных условиях и на CD8⁺α, CD8⁺β Т-клетках [5, 8, 13, 14].

Белок, кодируемый генами МІСА/МІСВ, по структуре напоминает классические молекулы МНС класса I, хотя он не связан с β2-микроглобулином, имеет чрезвычайно узкую пептид-связывающую бороздку и, как следствие, не играет никакой роли в презентации пептидов [5]. Молекулы МІС являются маркером клеточного стресса, и влияют на реакцию как врожденной, так и адаптивной иммунной системы, участвуя в надзоре за гомеостазом. Основное тканевое распределение белков МІС ограничено фибробластами, кишечным эпителием, а также эндотелиальными клетками [5, 8]. Однако экспрессия МІС активируется при патологических условиях, включающих клеточный стресс, онкогенез или заражение инфекционными патогенами [5, 8, 13, 14].

На данный момент известно 7 локусов МІС, из которых только МІСА и МІСВ кодируют белковые продукты и обладают существенным аллельным полиморфизмом. Обнаружено более 200 вариантов аллелей в локусах МІСА и МІСВ, и число вновь открытых аллелей продолжает увеличиваться с каждым годом [12, 16].

В связи с тем, что МІСА/МІСВ представляют собой наиболее полиморфные неклассические локусы HLA класса I и принимают участие во врожденном иммунном ответе, широко исследуется связь аллельного полиморфизма белковых продуктов МІС с заболеваниями, имеющими аутоиммунную и аллергическую природу, с иммунным ответом на клетки опухоли, и с защитой против инфекционных агентов. В настоящее время рассматривается их роль в отторжении трансплантата и участии в посттрансплантационных осложнениях, таких как реакция «трансплантат против хозяина» [3, 14, 18, 27].

Полиморфизм генов МІС и их расположение в регионе HLA на 6-й хромосоме предполагает наличие этнических и межпопуляционных различий в частотах генов, неравновесном сцеплении локусов и в частотах HLA-МІС гаплотипов, что дает возможность получать информацию о генетическом родстве популяций [9, 17, 20, 21, 22].

К сожалению, популяционные особенности распределения частот генов МІСА и МІСВ у основных народов России до настоящего времени

остаются не изученными. Однако данные о популяционных особенностях в распределении генов МІС в различных регионах России могут быть востребованы при создании Российского Регистра доноров стволовой клетки и разработки персонализированных подходов к терапии онкогематологических пациентов [3, 6, 7, 15, 18, 27].

Так как русские это основной этнос Российской Федерации, численность которого составляет 111,016 млн. человек, что составляет около 80% населения страны (соответственно 2,830 млн. и 81,41% населения Челябинской области) [1] наше исследование направлено на установление профиля генов МІС именно у русских.

Целью нашего исследования является представить иммуногенетический профиль популяции русских Челябинской области на основе неклассических локусов HLA – МІСА и МІСВ, в контексте мировых популяций.

Материалы и методы

В качестве исследуемой группы было обследовано 100 потенциально здоровых доноров состоящих в Регистре доноров стволовой клетки ГБУЗ «Челябинской областной станции переливания крови», идентифицирующих себя русскими. В исследование вошли случайно выбранные неродственные лица, постоянно проживающие на территории Челябинской области. Принадлежность к определенной этнической группе определялась по официальным документам и данным генеалогического анамнеза в трех поколениях согласно рекомендациям 8-го Международного Уоркшопа 1980 года [25].

Имуногенетическое типирование локусов МІСА и МІСВ осуществляли методом полимеразной цепной реакции с сиквенс-специфическими праймерами (Single Specific Primer-Polymerase Chain Reaction, PCR-SSP) [20].

С помощью компьютерной программы Arlequin 3.5 [4, 10] была рассчитана частота гена (gf – gene frequency) – доля определенного аллельного варианта среди всех аллелей в исследуемой популяции, а также стандартная ошибка для частоты гена (SE). Была произведена проверка соответствия наблюдаемого распределения аллельных вариантов равновесию Харди–Вайнберга.

Материалом для сравнительного популяционного исследования послужили генетические частоты локуса МІСА в популяции русских Челябинской области и 29 мировых популяций из международной базы данных The Allele Frequency Net Database (AFND) (<http://www.allelefrequencies.net>) [17].

Мировые популяции, вошедшие в сравнительное исследование (в скобках указан автор исследова-

дования и год): Бразилия «Смешанная» 1 (Jeane Eliete Laguila Visentainer, 2011), Бразилия «Смешанная» 2 (Marin M. L. C., 2001), Бразилия Японцы (Josiane Bazzo de Alencar, 2017), Великобритания Англия 1 (J. Davidson, 2008), Великобритания Англия 2 (Suzanne Norris, 2000), Великобритания Англия 3 (T. Ahmad, 2001), Великобритания Уэльс (M.T. Rees, 2004), Испания Майорка (Ana Cambra, 2008), Испания Мурсия (Daniel Lucas, 2007), Китай Баоту Хан (Wei Tian, 2009), Китай Синьцзян Уйгуры (Weijuan Gong, 2001), Китай Чжанцзяцзе Туцзяс (Wang Y.J., 2014), Китай Чжэцзян Хан (F. Zhu, 2008), Китай Шанхай Хан (Weijuan Gong, 2001), Марокко Металса (Daniela Piancatelli, 2001), Нигерия Игбо (W. Tian, 2002), Нигерия Йоруба (W. Tian, 2002), Нигерия Эфик (W. Tian, 2002), Словения (Bratanic N., 2009), США Афроамериканцы 1 (Yanzheng Zhang, 2002), США Афроамериканцы 2 (W. Tian, 2002), США Афроамериканцы 3 (W. Tian, 2002), США Кавказоиды 1 (Effie W. Petersdorf, 1998), США Кавказоиды 2 (Yanzheng Zhang, 2000), Тайланд Север-Восток (Romphruk A.V., 2000), Турция (Nobuko Mizuki, 2006), Южная Корея Сеул (Y.-H. Sohn, 2009), Япония 1 (Y. Katsuyama, 1998), Япония 3 (Miki Komatsu-Wakui, 1998).

На основании частот генов MICA 29 мировых популяций и исследуемой популяции русских Челябинской области была рассчитана матрица попарных генетических расстояний по методу Нея, с помощью компьютерной программы Phylip 3.69 [19].

Для визуального представления гипотетической модели родства популяций между собой на основе полученных данных матрицы генетических расстояний в программе PAST (версия 2.17) было произведено построение не заякоренной дендограммы и графика рассеяния методом многомерного шкалирования (Multidimensional scaling – MDS) по двум осям [11]. Также был произведен кластерный анализ методом k-средних (k-means clustering) результаты которого объединили с дендограммой и графиком MDS [11].

Результаты

Частоты генов и антигенов MICA и MICB

Частоты генов и антигенов MICA и MICB в популяции русских Челябинской области приведены в таблице 1.

Из 104 (MICA) и 38 (MICB) открытых на данный момент аллельных вариантов с разрешением на уровне белковых продуктов в популяции Челябинской области, относящих себя к русским, было обнаружено 16 аллельных вариантов MICA и 10 вариантов MICB, частоты генов приведены в таблице 1.

С наибольшей частотой представлены следующие аллельные варианты, в порядке уменьшения частоты гена: MICA*008 (0,365), MICA*002 (0,16), MICA*010 (0,095), MICA*009:01 (0,075). Аллельные варианты со средней частотой от 2% до 7% – MICA*004 (0,07), MICA*007 (0,07), MICA*018 (0,05), MICA*017 (0,035), MICA*027 (0,02). Аллельные варианты с частотой меньше или равной 1,5% – MICA*011 (0,015), MICA*006 (0,01), MICA*009:02 (0,01), MICA*049 (0,01), MICA*012 (0,005), MICA*016 (0,005), MICA*del (0,005). Аллельные варианты MICB в порядке уменьшения частоты гена: MICB*005:02 (0,353), *004 (0,255), *002 (0,230), *008 (0,057); с частотой 4% MICB*003, *005:03; с частотой 0,5% MICB*005:01, *005:04, *009N, MICB*013, *014.

Данное распределение генов MICA и MICB у русских, проживающих в Челябинской области, укладывается в общеевропейские тенденции в распределении частот генов MICA и MICB, характерные для большинства популяций европейского происхождения [17].

Генетические расстояния

В связи с тем, что локус MICB обладает значительно меньшим аллельным полиморфизмом, а данные частот генов MICB в других популяциях представлены ограниченно, для этапа сравнительных исследований с мировыми популяциями мы использовали только данные частот генов MICA.

На основе данных о частоте генов MICA между исследуемой популяцией русских Челябинской области и 29 мировыми популяциями, приведенных в разделе материалы и методы, была рассчитана матрица попарных генетических расстояний по Нею [19].

В таблице 2 приведены генетические расстояния 29 мировых популяций относительно исследуемой популяции русских Челябинской области.

В результате анализа, установлено, что у русских Челябинской области отмечается наименьшее генетическое расстояние с населением США европейского происхождения (0,012624) и жителями Словении (0,0279). В то время как генетические расстояния у русской популяции с афроамериканцами США (0,284461) и жителями Нигерии Игбо (0,287913), Йоруба (0,378857) максимальны. Таким образом, на основании сравнения генетических дистанций, исследуемых популяций, генетическое сходство популяции русских Челябинской области сильнее с популяциями европейского происхождения.

Дендограмма

Одним из способов визуализации попарных генетических дистанций между исследуемыми популяциями, является построение дендограмм-

ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТЫ ГЕНОВ И АНТИГЕНОВ МІСА И МІСВ В ПОПУЛЯЦИИ РУССКИХ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

TABLE 1. GENE FREQUENCY MICA AND MICB IN THE POPULATION OF RUSSIANS OF THE CHELYABINSK REGION

Обнаруженные аллели Detected alleles	Количество* Number*	Частота аллеля (pf) Allele frequency (pf)	Частота гена (gf) Gene frequency (gf)	SE для (gf)** SE for (gf)**	Гомозиготы*** Homozygous***
MICA*002	26	0,260	0,160	0,026	6
MICA*004	14	0,140	0,070	0,018	0
MICA*006	2	0,020	0,010	0,007	0
MICA*007	14	0,140	0,070	0,018	0
MICA*008	57	0,570	0,365	0,034	16
MICA*009:01	15	0,150	0,075	0,019	0
MICA*009:02	2	0,020	0,010	0,007	0
MICA*010	18	0,180	0,095	0,021	1
MICA*011	3	0,030	0,015	0,009	0
MICA*012	1	0,010	0,005	0,005	0
MICA*016	1	0,010	0,005	0,005	0
MICA*017	7	0,070	0,035	0,013	0
MICA*018	10	0,100	0,050	0,015	0
MICA*027	4	0,040	0,020	0,010	0
MICA*049	2	0,020	0,010	0,007	0
MICA*del	1	0,010	0,005	0,005	0
MICB*002	41	0,410	0,230	0,030	5
MICB*003	8	0,080	0,040	0,014	0
MICB*004	44	0,440	0,255	0,031	8
MICB*005:01	1	0,010	0,005	0,005	0
MICB*005:02	54	0,540	0,353	0,033	15
MICB*005:03	8	0,080	0,040	0,014	0
MICB*008	11	0,110	0,057	0,017	1
MICB*009N	1	0,010	0,005	0,005	0
MICB*013	1	0,010	0,005	0,005	0
MICB*014	1	0,010	0,005	0,005	0

Примечание.* – количество положительных индивидуумов; ** – стандартная ошибка (SE) для частоты гена (gf); *** – количество обнаруженных гомозиготных индивидуумов.

Note. *, number of positive individuals; **, standard error (SE) for gene frequency (gf); ***, number of homozygous individuals found.

мы. Это способ визуально представить гипотетическую модель родства популяций между собой. На рисунке 1 представлена диаграмма, представляющая собой не заякоренную дендрограмму для

30 исследуемых популяций. В название каждой популяции внесены данные кластерного анализа в виде номера кластера, с которым соотносена популяция (k1, k2, k3, k4). В кластер k1 «Африка»

ТАБЛИЦА 2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РАССТОЯНИЯ ПО НЕЮ, РАССЧИТАННЫЕ ПО ЛОКУСУ MICA ДЛЯ 29 МИРОВЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ПО ОТНОШЕНИЮ К ПОПУЛЯЦИИ РУССКИХ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

TABLE 2. GENETIC DISTANCES ACCORDING TO NEY, CALCULATED BY THE MICA LOCUS FOR 29 WORLD POPULATIONS IN RELATION TO THE POPULATION OF RUSSIANS OF THE CHELYABINSK REGION

Популяции Populations		Генетические дистанции Genetic distances	Размер выборки Sample size
Россия Челябинск Русские	k4 Russian Chelyabinsk	0,000000	100
США Кавказоиды 2	k4 USA Caucasian 2	0,012624	103
Словения	k4 Slovenia	0,027900	70
Великобритания Англия 2	k4 UK England 2	0,029167	118
Великобритания Англия 3	k4 UK England 3	0,046122	354
Великобритания Уэльс	k4 UK Wales	0,047513	166
Бразилия Смешанная 1	k2 Brazil Mixed 1	0,051788	201
Великобритания Англия 1	k4 UK England 1	0,052740	250
США Кавказоиды 1	k4 USA Caucasian 1	0,063906	242
Бразилия Смешанная 2	k2 Brazil Mixed 2	0,079068	200
Китай Синьцзян Уйгуры	k3 China Xinjiang Uygur	0,081710	66
Китай Шанхай Хан	k3 China Shanghai Han	0,086270	183
Испания Майорка	k2 Spain Majorca	0,088059	165
Япония 1	k3 Japan 1	0,105596	130
Испания Мурсия	k2 Spain Murcia	0,111500	154
США Афроамериканцы 1	k1 USA African American 1	0,115190	201
Китай Чжэцзян Хан	k3 China Zhejiang Han	0,121187	100
Турция	k2 Turkey	0,136522	65
Китай Баоту Хан	k3 China Baotou Han	0,139499	104
Япония 3	k3 Japan 3	0,165574	114
Нигерия Эфик	k1 Nigeria Efik	0,177597	32
Тайланд Северо-Восток	k3 Thailand North East	0,232910	255
Марокко Металса	k2 Morocco Metalsa	0,237220	82
Бразилия Японцы	k3 Brazil Japanese	0,249517	190
Китай Чжанцзяцзе Туцзяс	k3 China Zhangjiajie Tujias	0,250285	187
Южная Корея Сеул	k3 South Korea Seoul	0,261462	139
США Афроамериканцы 2	k1 USA African American 2	0,282929	39
США Афроамериканцы 3	k1 USA African American 3	0,284461	60
Нигерия Игбо	k1 Nigeria Igbo	0,287913	46
Нигерия Йоруба	k1 Nigeria Yoruba	0,378857	74

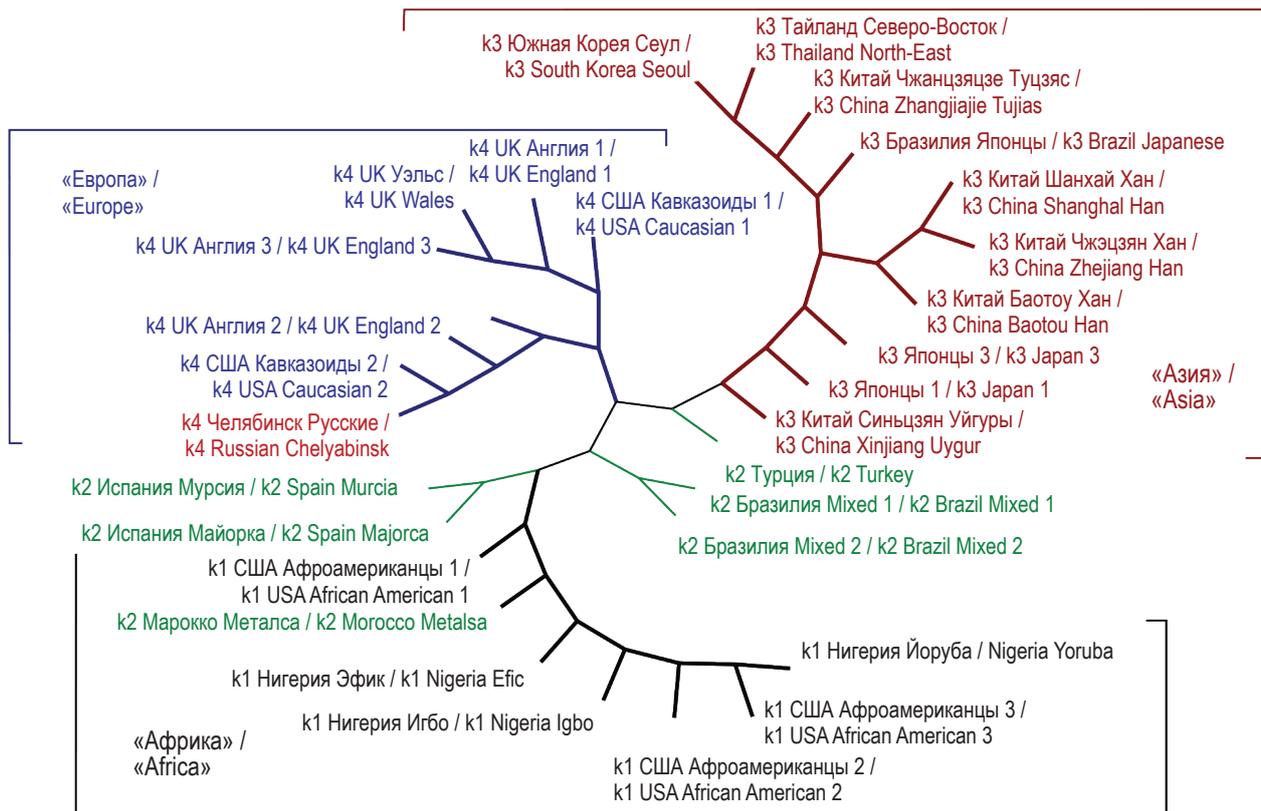


Рисунок 1. Дендрограмма на основании попарных генетических дистанций между популяцией русских Челябинской области и 29 мировыми популяциями

Figure 1. Dendrogram based on pairwise genetic distances between the population of Russians of the Chelyabinsk region and 29 world populations

попали все популяции Африканского происхождения, в кластер k3 «Азия» – Азиатские популяции, а в кластер k4 «Европа», популяции из Европы или европейского происхождения. Кластер k2 «Промежуточный» представлен популяциями сложного или промежуточного происхождения.

Таким образом, в результате проведения кластерного анализа на основании частот генов МІСА, исследуемые популяции распределились практически в полном соответствии с регионом происхождения популяции.

На дендрограмме видно, что популяции каждого региона занимают отдельную ветвь дерева, вместе с представителями своего кластера. Популяция русских Челябинской области попадает в ветвь Европейских популяций, наряду со всеми популяциями, входящими в кластер «Европа». Ближайшей популяцией, имеющей наименьшее генетическое расстояние с популяцией русских и занимающую соседнюю позицию на ветке дерева, является популяция США европейского происхождения.

График рассеяния методом многомерного шкалирования

Еще одним способом визуализации попарных генетических расстояний является построение графика рассеяния методом многомерного шкалирования (MDS). Данные многомерного шкалирования попарных генетических расстояний по частотам МІСА 30-и исследованных популяций Европы, Азии и Африки, включая данные по популяции русских Челябинской области, с использованием результатов кластерного анализа представлены на рисунке 2.

Каждая точка на графике отражает популяцию, степень генетических отличий в профиле МІСА между популяциями соответствует расстоянию между точками. Каждый кластер хорошо соотносится с географическим регионом происхождения исследуемых популяций и условно отмечен эллипсами (ареал).

На рисунке 2 видно, что популяции входящие, в основные кластеры, соотнесенные с регионом происхождения, визуальнo и пространственнo отделены друг от друга и занимают отдельные

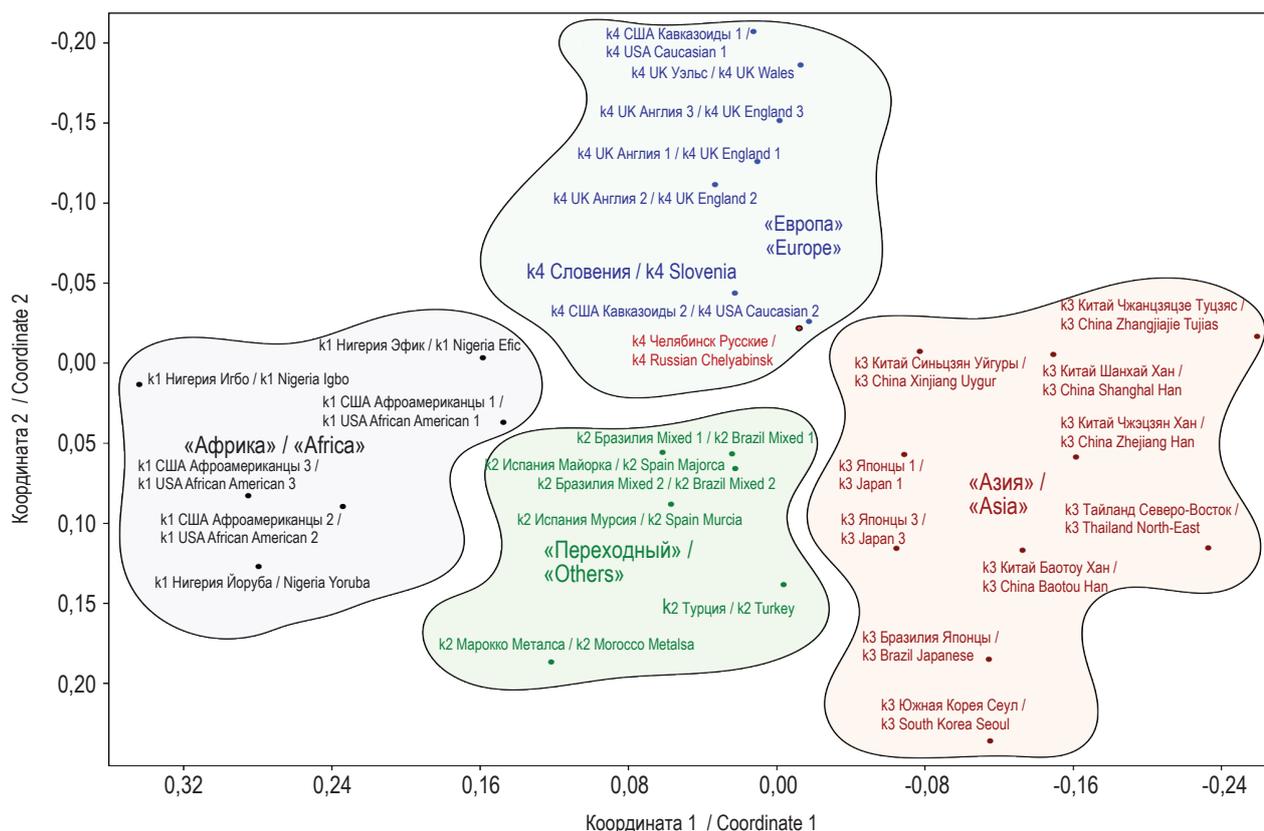


Рисунок 2. Многомерное шкалирование в двух измерениях на основании попарных генетических расстояний по частотам MICA 30 популяций (согласно частотам генов MICA www.allelefreqencies.net)

Примечание. Диаграмма построена в программе PAST (версия 2.17) на основе матрицы попарных генетических расстояний по частотам генов MICA, при помощи метода многомерного шкалирования по двум осям (MDS) и с привлечением результатов кластерного анализа. В качестве критерия оценки точности полученного графического изображения MDS использовали меру Stress value = 0,1587 (от 0,4 – низкий до 0,0 – идеальный).

Figure 2. Multidimensional scaling in two dimensions based on pairwise genetic distances by MICA frequencies of 30 populations (according to MICA gene frequencies www.allelefreqencies.net)

Note. The diagram was constructed in the PAST program (version 2.17) based on the matrix of pairwise genetic distances by the frequencies of the MICA genes, using the method of Multidimensional scaling (MDS) and using the results of cluster analysis. Stress value = 0.1587 (from 0.4, low to 0.0, ideal).

части диаграммы, которые соответствуют географическому расположению регионов на карте мира.

В группу «Азия» входят популяции, имеющие преимущественно азиатское происхождение, за исключением популяции уйгуров. Уйгуры, единственная популяция, попавшая в кластер «Азия», хотя и проживают на территории Китая, но среди Китайских народов, имеют происхождение наиболее близкое к европейцам.

В левом нижнем углу графика находится группа «Африка», в нее входят народы Нигерии (Эфик, Игбо, Йоруба) и жители США африканского происхождения.

Популяция русских Челябинской области расположена в непосредственной близости от популяций Европы (жители Словении, несколь-

ко популяций Англии и США). Близкое расположение европейских популяций в одной области графика указывает на их генетическую схожесть и позволяет предположить общее происхождение европейских народов.

Обсуждение

Анализ частот генов MICA в мировых популяциях позволяет выявить определенные закономерности в распределении аллельных вариантов MICA и обнаружить особенности распределения частот в популяциях различного этнического происхождения [17].

Для распределения частот генов MICA в большинстве мировых популяций характерно наличие аллельных вариантов MICA*008, MICA*002,

MICA*010, MICA*009, MICA*004, MICA*007 с частотой выше 5%.

Наиболее часто встречающимся среди практически всех мировых популяций является MICA*008, с диапазоном частот от 15% до 50%. С наибольшей частотой он представлен в Европейских и Африканских популяциях. В Азиатских популяциях его частота встречается в диапазоне от 10% до 35%. MICA*002 второй по распространенности вариант, максимума достигает в Африканских популяциях (27%), для остальных популяций характерен примерно одинаковый уровень в 15-18%. MICA*009:01 встречается во всех мировых популяциях в диапазоне 4-11% без ярко выраженных региональных особенностей. MICA*004 также представлен во всех популяциях, но с заметным преобладанием в Африканской (до 18%) против обычных для остальных популяций Европы и Азии (5-8%). MICA*007 наоборот более характерен для популяций Европы и Азии (4-5%) и минимально встречается в Африканских (меньше 1%). MICA*010 имеет максимальные частоты в Азиатских популяциях (18-19%), промежуточные значения в Европейских (7-9%) и минимальную частоту в Африканских популяциях (меньше 1%).

Остальные аллельные варианты, являются довольно редкими. Так MICA*006, MICA*009:02, MICA*011, MICA*016 встречаются в большинстве популяций с частотой меньше 1%, а MICA*001, MICA*015, MICA*019, MICA*030, MICA*041, MICA*045, MICA*047, встречаются в некоторых популяциях с частотой меньше 1% или не встречаются вообще.

Для распределения частот генов MICB характерно существенное преобладание частоты аллельного варианта MICB*005:02 во всех мировых популяциях: от 30-40% в европейских популяциях до 60%, преимущественно в азиатских популяциях. Следующими по распространенности аллельными вариантами MICB являются MICB*002 и MICB*004, которые присутствуют во всех популяциях в широком диапазоне частот от 10 до 25%. Аллельный вариант MICB*008 присутствует в популяциях с частотой от 6 до 12% в европейских популяциях и с частотой до 10% — в азиатских. MICB*003 присутствует практически во всех мировых популяциях с частотами от 1% до 5%, у европейцев он чаще обнаруживается в диапазоне 3-5%, а в азиатских популяциях — около 1%.

Аллельные варианты MICB*005:01, MICB*005:03, MICB*009N, MICB*013, MICB*014 в европейских популяциях либо встречаются с минимальными частотами меньше 1% либо отсутствуют, а у азиатских популяций MICB*009N и MICB*014 могут достигать 3-8%.

Анализируя распределение частот аллельных вариантов MICA и MICB у русских Челябинской области можно прийти к заключению, что полученные в нашем исследовании данные укладываются в закономерности характерные для европейских популяций.

В целом, сопоставляя результаты оценки профиля генов MIC в контексте мировых популяций с использованием различных методов, было обнаружено, что по частотам генов MICA и MICB популяция русских близка к популяциям европейского происхождения. Наименьшие генетические дистанции между популяцией русских Челябинской области и мировыми популяциями, рассмотренными нами, обнаружены между жителями Словении, а также населением США европейского происхождения. В результате построения дендрограммы и графика рассеяния на основании частот генов MICA методом MDS с использованием данных кластерного анализа было установлено, что популяция русских Челябинской области принадлежит к кластеру типичных европейских популяций. Кроме того, иммуногенетический профиль популяции русских Челябинской области по частотам генов, гаплотипов и силе неравновесного сцепления между аллелями классических локусов HLA (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1) подтверждает, что русские Челябинской области практически идентичны русским, проживающим в других регионах России, а также генетически близки популяциям, проживающим на территории Европы [17, 21, 22, 24].

Заключение

Таким образом, данные нашего исследования хорошо согласуются между собой, а также с данными предыдущих исследований касающихся частот генов локусов HLA в различных популяциях [2, 17, 21, 22, 24, 26]. Это указывают на генетическую близость популяции русских с остальными популяциями европейского происхождения и позволяют сделать вывод, что популяция русских Челябинской области, не являясь автохтонной популяцией Уральского региона, с точки зрения иммуногенетических маркеров является типичной европейской популяцией.

Хотя вопрос о причине аллельного разнообразия локусов MIC до сих пор остается открытым, нет сомнений, что полиморфизм данных генов может играть определенную роль в отторжении аллотрансплантата [5, 6, 7, 8, 13, 14, 15, 18], осложняя тем самым подбор доноров для пересадки органов и тканей. Совместимость пары донор-реципиент по MIC помогает осуществить более точный и специфический подбор доноров нуждающихся в пересадке стволовых клеток костного

мозга, снижая риск отторжения трансплантата по неклассическим локусам HLA [3, 15, 18, 23, 27].

Таким образом, информация о генетическом профиле популяций по локусам MIC может быть востребована при создании регистра потенциальных доноров стволовой клетки. Полученные данные могут служить группой сравнения для проведения научно-исследовательских работ по

направлению «HLA и заболевания», выявляя маркеры предрасположенности к развитию аутоиммунных и инфекционных заболеваний [5, 6, 13, 23]. А так же данные о генетическом профиле локусов MIC в популяции русских могут быть применимы в популяционных иммуногенетических исследованиях для выяснения родства популяций [2, 17, 21, 22, 24, 26].

Список литературы / References

1. Всероссийская перепись населения 2010 года; Т. 4. Национальный состав и владение языками, гражданство, пункт 1, 4 2021 [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm. (Дата обращения 22.03.2021). [All-Russian population census 2010, Vol. 4. Ethnic composition and language skills, citizenship, point 1, 4 2021. [Electronic resource]. Access mode: https://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm. (Date of application March 22, 2021)].
2. Abi-Rached L., Jobin M.J., Kulkarni S., McWhinnie A., Dalva K., Gragert L., Babrzadeh F., Gharizadeh B., Luo M., Plummer F.A., Kimani J., Carrington M., Middleton D., Rajalingam R., Beksac M., Marsh S.G.E., Maier M., Guethlein L.A., Tavoularis S., Little A.M., Green R.E., Norman P.J., Parham P. The shaping of modern human immune systems by multiregional admixture with archaic humans. *Science*, 2011, Vol. 334, pp. 9-94.
3. Anderson E., Grzywacz B., Wang H., Wang T., Haagenson M., Spellman S., Blazar B.R., Miller J.S., Verneris M.R. Limited role of MHC class I chain-related gene a (MICA) typing in assessing graft-versus-host disease risk after fully human leukocyte antigen-matched unrelated donor transplantation. *Blood*, 2009, Vol. 114, no. 21, pp. 4753-4754.
4. Arlequin: An Integrated Software for Population Genetics Data Analysis [cmpg.unibe.ch]. Arlequin ver 3.5.2.2 [released on 02.08.2015; date of access March 2021]. Available at: <http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin35/>.
5. Bahram S. MIC genes: From genetics to biology. *Adv. Immunol.*, 2001, Vol. 76, no. 1995, pp. 1-60.
6. Baranwal A.K., Mehra N.K. Major histocompatibility complex class I chain-related A (MICA) molecules: Relevance in solid organ transplantation. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 182. doi: 10.3389/fimmu.2017.00182.
7. Chen D., Gyllenstein U. MICA polymorphism: biology and importance in cancer. *Carcinogenesis*, 2014, Vol. 35, no. 12, pp. 2633-2642.
8. Collins R.W.M. Human MHC class I chain related (MIC) genes: Their biological function and relevance to disease and transplantation. *Eur. J. Immunogenet.*, 2004, Vol. 31, no. 3, pp. 105-114.
9. Elsner H.A., Schroeder M., Blasczyk R. The nucleotide diversity of MICA and MICB suggests the effect of overdominant selection. *Tissue Antigens*, 2001, Vol. 58, no. 6, pp. 419-421.
10. Excoffier L., Lischer H.E.L. Arlequin suite ver 3.5: A new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Mol. Ecol. Resour.*, 2010, Vol. 10, no. 3, pp. 564-567.
11. Hammer Ø., Harper D.A.T., Ryan P.D. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis. *Palaeontol. Electron.*, 2001, Vol. 4, no. 1, pp. 1-9.
12. HLA Alleles Numbers [HLA.Alleles.org]. Nomenclature HLA; 2021 [Date of access March 2021]. Available at: <http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html>.
13. Isernhagen A., Malzahn D., Bickeböller H., Dressel R. Impact of the MICA-129Met/val dimorphism on NKG2D-mediated biological functions and disease risks. *Front. Immunol.*, 2016, Vol. 7, pp. 1-9. doi: 10.3389/fimmu.2016.00588.
14. Li P., Morris D.L., Willcox B.E., Steinle A., Spies T., Strong R.K. Complex structure of the activating immunoreceptor NKG2D and its MHC class I-like ligand MICA. *Nat. Immunol.*, 2001, Vol. 2, no. 5, pp. 443-451.
15. Luo L., Li Z., Wu W., Luo G., Xu C., Sun Z., Mei H. Role of MICA antibodies in solid organ transplantation. *Clin. Transplant.*, 2014, Vol. 28, no. 2, pp. 152-160.
16. Marsh S.G.E., Albert E.D., Bodmer W.F., Bontrop R.E., Dupont B., Erlich H.A., Fernández-Viña M., Geraghty D.E., Holdsworth R., Hurley C.K., Lau M., Lee K.W., Mach B., Maier M., Mayr W.R., Müller C.R., Parham P., Petersdorf E.W., Sasazuki T., Strominger J.L., Svejgaard A., Terasaki P.I., Tiercy J.M., Trowsdale J. Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. *Tissue Antigens*, 2010, Vol. 75, no. 4, pp. 291-455.
17. MIC Allele Frequency Search [allelefreqencies.net]. Allele Frequency Net Database; [Date of access March 2021]. Available at: <http://www.allelefreqencies.net/mic6001a.asp>.
18. Parmar S., Del Lima M., Zou Y., Patah P.A., Liu P., Cano P., Rondon G., Pessoa S., de Padua Silva L., Qazilbash M.H., Hosing C., Popat U., Kebriaei P., Shpall E.J., Giral S., Champlin R.E., Stastny P., Fernandez-

Vina M. Donor-recipient mismatches in MHC class I chain-related gene a in unrelated donor transplantation lead to increased incidence of acute graft-versus-host disease. *Blood*, 2009, Vol. 114, no. 14, pp. 2884-2887.

19. PHYLIP Phylogeny Inference [home.cc.umanitoba.ca]. PHYLIP Package Version 3.69 [updated on September 2009; date of access March 2021]. Available at: <https://home.cc.umanitoba.ca/~psgndb/doc/Phylip/main.html>.

20. Rees M.T., Downing J., Darke C. A typing system for the Major Histocompatibility Complex class I chain related genes A and B using polymerase chain reaction with sequence-specific primers. *Genet. Test.*, 2005, Vol. 9, no. 2, pp. 93-110.

21. Riccio M.E., Buhler S., Nunes J.M., et al. 16th IHIW: Analysis of HLA Population Data, with updated results for 1996 to 2012 workshop data (AHPD project report). *Int. J. Immunogenet.*, 2013, Vol. 40, no. 1, pp. 21-30.

22. Sanchez-Mazas A., Fernandez-Viña M., Middleton D., Hollenbach J.A., Buhler S., Di D., Rajalingam R., Dugoujon J.M., Mack S.J., Thorsby E. Immunogenetics as a tool in anthropological studies. *Immunology*, 2011, Vol. 133, no. 2, pp. 143-164.

23. Stastny P. Introduction: MICA/MICB in Innate Immunity, Adaptive Immunity, Autoimmunity, Cancer, and in the immune response to transplants. *Hum. Immunol.*, 2006, Vol. 67, no. 3, pp. 141-144.

24. Suslova T.A., Burmistrova A.L., Chernova M.S., Khromova E.B., Lupar E.I., Timofeeva S.V., Devald I.V., Vavilov M.N., Darke C. HLA gene and haplotype frequencies in Russians, Bashkirs and Tatars, living in the Chelyabinsk Region (Russian South Urals). *Int. J. Immunogenet.*, 2012, Vol. 39, no. 5, pp. 394-408.

25. Terasaki P.I., editor. Histocompatibility testing 1980: report of the Eighth International Histocompatibility Workshop held in Los Angeles February 4-6. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1980. 1227 p.

26. Vina M.A.F., Hollenbach J.A., Lyke K.E., Sztejn M.B., Maiers M., Klitz W., Cano P., Mack S., Single R., Brautbar C., Israel S., Raimondi E., Khoriaty E., Inati A., Andreani M., Testi M., Moraes M.E., Thomson G., Stastny P., Cao K. Tracking human migrations by the analysis of the distribution of HLA alleles, lineages and haplotypes in closed and open populations. *Philos. Trans. R Soc. B Biol. Sci.*, 2012, Vol. 367, no. 1590, pp. 820-829.

27. Warren E.H., Zhang X.C., Li S., Fan W., Storer B.E., Chien J.W., Boeckh M.J., Zhao L.P., Martin P.J., Hansen J.A. Effect of MHC and non-MHC donor/recipient genetic disparity on the outcome of allogeneic HCT. *Blood*, 2012, Vol. 120, no. 14, pp. 2796-2806.

Авторы:

Бурмистрова А.Л. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Вавилов М.Н. — аспирант кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»; биолог лаборатории иммунологических исследований ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови», г. Челябинск, Россия

Authors:

Burmistrova A.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Vavilov M.N., Postgraduate Student, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University; Biologist, Laboratory of Immunological Studies, Chelyabinsk Regional Blood Transfusion Station, Chelyabinsk, Russian Federation

Сташкевич Д.С. — к.б.н., доцент, декан биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Stashkevich D.S., PhD (Biology), Associate Professor, Dean, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Суслова Т.А. — к.м.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»; заведующая лабораторией иммунологических исследований ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови», г. Челябинск, Россия

Suslova T.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University; Head, Laboratory of Immunological Studies, Chelyabinsk Regional Blood Transfusion Station, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 02.04.2021
Принята к печати 07.11.2021

Received 02.04.2021
Accepted 07.11.2021