

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА rs4988235 ГЕНА MCM6 В ТЮРКОЯЗЫЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

© М.А. Джаубермезов¹, Н.В. Екомасова¹, Д.В. Бучнев¹, Е.А. Токарева¹,
Э.К. Хуснутдинова^{1,2,3}

¹Башкирский государственный университет, Уфа, Россия

²Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, г. Уфа, Россия

³Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия.

Резюме. Лактазная персистенция (ЛП) – экспрессия лактазы во взрослом возрасте. Временем появления данной приспособленности предположительно считается конец верхнего палеолита (~10 тыс. лет назад). Выборка (n=278) представлена образцами ДНК таких популяций как: казахи (n=92), башкиры Бурзянского района Республики Башкортостан (n=64) и карачаевцы (n=122). Изученные популяции относятся к кипчакской подгруппе тюркской группы алтайской языковой семьи и предположительно имели общие культурные традиции, что могло схожим образом отразиться на отборе по интересующему нас признаку. В результате работы различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs4988235 гена MCM6 оказались статистически не значимыми.

Ключевые слова: лактоза, лактазная персистенция, ген MCM6, rs4988235.

ANALYSIS OF THE DISTRIBUTION OF THE POLYMORPHIC VARIANT OF rs4988235 OF THE MCM6 GENE IN TURKISH-SPEAKING POPULATIONS

© M.A. Dzhaubermezov¹, N.V. Ekomasova¹, D.V. Buchnev¹,
E.A. Tokareva¹, E.K. Khusnutdinova^{1,2,3}

¹*Bashkir State University, Ufa, Russia*

²*Institute of Biochemistry and Genetics, UFIC RAS, Ufa, Russia*

³*Bashkir State Medical University, Ufa, Russia*

Abstract. *Lactase persistence (LP) is the expression of lactase in adulthood. The end of the Upper Paleolithic (~ 10 thousand years ago) is thought to be the time of the appearance of this fitness. The sample (n = 278) is represented by DNA samples from such populations as: Kazakhs (n = 92), Bashkirs of Burzyansky district of the Republic of Bashkortostan (n = 64) and Karachais (n = 122). The studied populations belong to the Kipchak subgroup of the Turkic group of the Altai language family and presumably had common cultural traditions, which could have a similar effect on the selection based on the trait of interest to us. As a result of the study, the differences in the distribution of allele and genotype frequencies of the rs4988235 polymorphic locus of the MCM6 gene turned out to be statistically insignificant.*

Key words: *lactose, lactase persistence, MCM6 gene, rs4988235.*

Непереносимость лактозы (молочного сахара), вследствие недостаточного синтеза фермента лактазы, является патологическим состоянием организма, приводящим к кишечным коликам и диарее. Активность фермента лактазы у взрослых людей генетически детерминирована, поэтому нуклеотидные изменения, приводящие к сохранению активности этого фермента стали особенно выгодным только

после освоения сельского хозяйства, когда в пищу стало активно использоваться молоко одомашненных животных. Помимо того, что молоко богато питательными веществами сильный, отбор по лактазной персистенности объясняется также улучшением усвоения кальция, подавлением симптомов малярии, улучшением здоровья кишечника за счет наличия галактозы и галактоолигосахаридов, предотвращением диареи в условиях голода и пр. [1-5].

Способность усваивать молочный сахар может рассматриваться как классический пример коэволюции генетики и культуры, где молочное производство дает избирательное преимущество тем, кто способен употреблять в пищу молоко в зрелом возрасте [6]. Современные данные свидетельствуют, что толерантность к лактозе особенно быстрыми темпами распространилась среди населения Центральной Европы [7]. Было высказано предложение как в поддержку гипотезы влияния населения Причерноморско-каспийского региона на появления данного признака в европейских популяциях [8], так и несогласие с данной гипотезой [7].

Повышенный интерес у исследователей вызывает распространение аллелей генов, связанных с продуцированием лактазы в популяциях, в которых скотоводство играло и, зачастую, продолжает играть важную роль. В частности, особого внимания заслуживает полиморфизм *rs4988235* гена *MCM6*. Генотип *C/C* – соответствует практически полному отсутствию фермента лактазы во взрослом возрасте; генотип *C/T* ассоциируется со снижением уровня лактазы, тем не менее, достаточным для нормальной усвояемости; генотип *T/T* свидетельствует о высокой активности фермента [9].

В связи с этим целью работы является изучение распространения полиморфного локуса *rs4988235* гена *MCM6* в тюркоязычных популяциях.

Материалы и методы

Для проведения исследования были использованы образцы ДНК трех популяции – карачаевцев (n=122), казахов (n=92), а также башкир Бурзянского района Республики Башкортостан (n=64). Генотипирование полиморфного локуса *rs4988235* гена *MCM6* осуществляли с использованием двух методик: аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) и ПЦР в режиме реального времени по технологии *Taqman*. Аллель-специфичную ПЦР проводили с использованием набора реагентов компании «ООО НПФ Литех» (Россия), согласно протоколу производителя на амплификаторе T100 производства компании «BioRad» (США).

Фрагменты после амплификации были разделены посредством электрофореза в 3% агарозном геле. Электрофорез проводили в 1хТБЕ буфере при напряжении 150В в течение 15 минут.

ПЦР в режиме реального времени по технологии *Taqman* проводилось с использованием набора реактивов «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия).

Результаты и обсуждение

Нами проведён попарный сравнительный анализ распространения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs4988235* гена *MCM6* в трёх тюркоязычных популяциях (карачаевцев, казахов и башкир).

Статистическая значимость различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs4988235* гена *MCM6* была оценена посредством трёх критериев: критерий χ^2 Пирсона, F-тест или критерий Фишера, а также метод логистической регрессии. Полученные значения уровня значимости при сравнении частоты встречаемости аллелей в популяциях практически не отличались во всех трёх методиках. Анализ проводился с помощью набора инструментов для анализа данных PLINK. В диаграммы, представленные ниже, были внесены значения уровня значимости p согласно критерию критерий χ^2 Пирсона (рис. 1).

На рисунке представлены диаграммы, демонстрирующие сравнение популяций карачаевцев и казахов (А), казахов и башкир Бурзянского района РБ (Б), карачаевцев и башкир Бурзянского района РБ (В) по вышеупомянутым критериям.

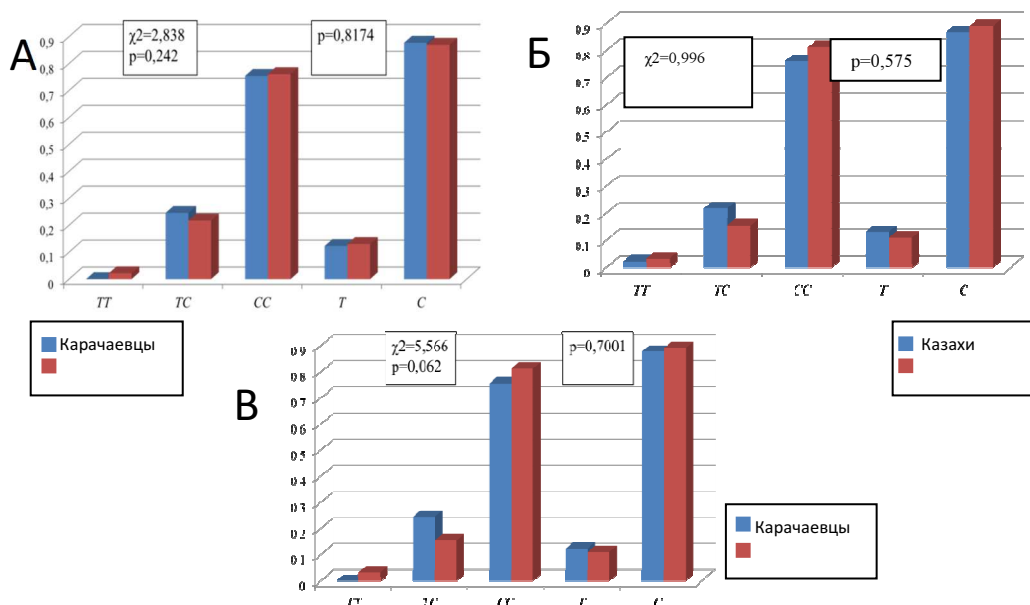


Рис. 1. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs4988235 гена *MCM6* в популяции карачаевцев и казахов (А), казахов и башкир Бурзянского района РБ (Б), карачаевцев и башкир Бурзянского района РБ (В).

Различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs4988235 гена *MCM6* во всех вариантах расчёта не являются статистически значимыми, поскольку значение уровня значимости p превышает минимально допустимое ($p=0,05$).

Заключение

Таким образом, по полученным данным можно выдвинуть гипотезу, что общность происхождения исследуемых народов и схожесть быта и культуры их предков не являются основополагающими критериями.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов исследуемого локуса не дал статистически значимых различий.

Работа поддержана программой поддержки биоресурсных коллекций (Коллекция биологических материалов человека ИБГ Уфимский федеральный исследовательский центр РАН).

Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FZWU-2020-0027).

Работа получила финансовую поддержку Российского фонда фундаментальных исследований (№ 19-04-01195 А).

ЛИТЕРАТУРА

1. Flatz G., Rotthauwe H.W. Lactose nutrition and natural selection. // Lancet. - 1973; 2: 76-77.
2. Gerbault P., Liebert A., Itan Y., Powell A., Currat M., Burger J., Swallow D.M., Thomas M.G. Evolution of lactase persistence: an example of human niche construction. // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. - 2011; 366: 863-877.
3. Cordain L., Hickey M.S., Kim K. Malaria and rickets represent selective forces for the convergent evolution of adult lactase persistence. in: Gepts P. Famula T.R. Bettinger R.L. Brush S.B. Damania A.B. McGuire P.E. Qualset C.O. Biodiversity in Agriculture: Domestication, Evolution, and Sustainability. // Cambridge University, - 2012: 299-308.
4. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., Prescott S.L., Reimer R.A., Salminen S.J., Scott K., Stanton C., Swanson K.S., Cani P.D. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. - 2017; 14: 491-502.
5. Sverrisdóttir O.O., Timpson A., Toombs J., Lecoeur C., Froguel P., Carretero J.M., Arsuaga Ferreras J.L., Götherström A., Thomas M.G. Direct

estimates of natural selection in Iberia indicate calcium absorption was not the only driver of lactase persistence in Europe. // *Mol. Biol. Evol.* - 2014; 31: 975-983.

6. Beja-Pereira A. et al. Gene-culture coevolution between cattle milk protein genes and human lactase genes. // *Nat Genet.*, - 2003.

7. Joachim Burger, Vivian Link, Jens Blöcher et al Low Prevalence of Lactase Persistence in Bronze Age Europe Indicates Ongoing Strong Selection over the Last 3,000 Years // Published – 2020.

8. Satta Y., Takahata N. Population genomics on the origin of lactase persistence in Europe and South Asia. // *bioRxiv.* - 2020.

9. Enattah N.S. et al. (2007). "Evidence of still-ongoing convergence evolution of the lactase persistence T-13910 alleles in humans." // *Am J Hum Genet* - 2007; 81(3): 615-625.

REFERENCES

1. Flatz G., Rothauwe H.W. Lactose nutrition and natural selection. // *Lancet.* - 1973; 2: 76-77.

2. Gerbault P., Liebert A., Itan Y., Powell A., Currat M., Burger J., Swallow D.M., Thomas M.G. Evolution of lactase persistence: an example of human niche construction. // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* - 2011; 366: 863-877.

3. Cordain L., Hickey M.S., Kim K. Malaria and rickets represent selective forces for the convergent evolution of adult lactase persistence. in: Gepts P. Famula T.R. Bettinger R.L. Brush S.B. Damania A.B. McGuire P.E. Qualset C.O. *Biodiversity in Agriculture: Domestication, Evolution, and Sustainability.* // Cambridge University, - 2012: 299-308.

4. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., Prescott S.L., Reimer R.A., Salminen S.J., Scott K., Stanton C., Swanson K.S., Cani P.D. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and

Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* - 2017; 14: 491-502.

5. Sverrisdóttir O.O., Timpson A., Toombs J., Lecoeur C., Froguel P., Carretero J.M., Arsuaga Ferreras J.L., Götherström A., Thomas M.G. Direct estimates of natural selection in Iberia indicate calcium absorption was not the only driver of lactase persistence in Europe. // *Mol. Biol. Evol.* - 2014; 31: 975-983.

6. Beja-Pereira A. et al. Gene-culture coevolution between cattle milk protein genes and human lactase genes. // *Nat Genet.*, - 2003.

7. Joachim Burger, Vivian Link, Jens Blöcher et al Low Prevalence of Lactase Persistence in Bronze Age Europe Indicates Ongoing Strong Selection over the Last 3,000 Years // Published – 2020.

8. Satta Y., Takahata N. Population genomics on the origin of lactase persistence in Europe and South Asia. // *bioRxiv.* - 2020.

9. Enattah N.S. et al. (2007). "Evidence of still-ongoing convergence evolution of the lactase persistence T-13910 alleles in humans." // *Am J Hum Genet* - 2007: 81(3): 615-625.