

Связь генетического разнообразия по полиморфным вариантам генов, ассоциированных с иммунозависимыми фенотипами, с распространенностью инфекционных и паразитарных заболеваний в популяциях человека

Чередниченко А.А.^{1*}, Степанов В.А.^{1,2}, Трифонова Е.А.^{1,2}, Вагайцева К.В.^{1,2}, Бочарова А.В.¹

¹ — НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, Томск; * anastasia.cherednichenko@medgenetics.ru

² — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет»

Проведено исследование вариабельности 27 SNP, ассоциированных с иммунозависимыми заболеваниями и их эндофенотипами, в популяциях человека и связи уровня инфекционных и паразитарных болезней с генетической вариабельностью. Наибольшее число корреляционных связей локусов генов показано с лихорадкой денге, малярией и трипаносомозом — инфекционными болезнями вызываемыми вирусами и простейшими. Не обнаружено значимых корреляций для бактериальных инфекций (тиф, чума) и одного из гельминтозов (шистосомоз). Обнаружена тенденция к росту общего генетического разнообразия (средней ожидаемой гетерозиготности) по мере уменьшения суммарной нагрузки патогенами. Данные обсуждаются в рамках концепции деканализации иммунного ответа в ходе расселения современного человека.

Ключевые слова: однонуклеотидные полиморфные маркеры, популяции человека, иммунозависимые заболевания, инфекционные и паразитарные болезни, деканализация иммунного ответа, естественный отбор

Relationship between genetic diversity in gene polymorphisms associated with immunity-dependant diseases with the prevalence of infectious and parasitic diseases in human populations

Cherednichenko A.A.^{1*}, Stepanov V.A.^{1,2}, Trifonova E.A.^{1,2}, Vagaitseva K.V.^{1,2}, Bocharova A.V.¹

¹ — Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRC, Tomsk, Russia; * anastasia.cherednichenko@medgenetics.ru

² — National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

Analysis of variability of 27 SNPs, associated with immune-dependent diseases and their endophenotypes, in human populations and relationship of the level of infectious diseases with genetic variability was conducted. Most numerous correlations were revealed for dengue, malaria and tripanosomes — infectious diseases caused by viruses and protozoa. No significant correlations for bacterial infections (typhus, plague) and one of helminth infections (schistosomes) were found. A tendency to increase the total genetic diversity (average expected heterozygosity) with the decrease the total load of pathogens was revealed. Data are discussed in the framework of the concept of decanalization of immune response during the dispersal of modern human.

Key words: single nucleotide polymorphisms, human populations, immune-dependent diseases, infectious and parasitic diseases, decanalization of immune response, natural selection

Введение

Анатомически современный человек появился в Восточной Африке примерно 200 тыс. лет назад и в последующие 100—150 тыс. лет заселил и другие континенты [1]. В ходе расселения по территории земного шара *Homo sapiens* столкнулся с широким спектром различных природных условий, требующих адаптации к новым климато-географическим факторам, уровню инфекционной и паразитарной нагрузки, типу питания. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что наблюдаемое генотипическое и фенотипическое разнообразие в популяциях человека может быть в некоторой

степени связано с давлением естественного отбора, обусловленным региональными изменениям окружающей среды [2—4].

Современный арсенал методов поиска возможного действия естественного отбора основан на выявлении особенностей спектра частот аллелей полиморфных вариантов генов, генетической дифференциации и разнообразия, структуры гаплотипов, позволяющих выявить влияние отбора в разные промежутки времени [5]. Осуществляется данный анализ различными методами, такими, как Fst-статистика, сравнение соотношения числа несинонимичных и синонимичных замен (Dn/Ds), тесты Тажимы, XP-EHH, IHS, LD-тест и др. [6, 7].

Аллели полиморфных ДНК-маркеров участвующие в возможной адаптации к условиям среды обитания, также могут быть идентифицированных с использованием корреляционного анализа. Например, таким способом были выявлены многочисленные связи частот аллелей полиморфных вариантов генов с уровнем инфекционной нагрузки, особенностям питания и климато-географическими факторами [8—10]. В ряду вероятных факторов естественного отбора следует выделить уровень патогенности, учитывая распространенность паразитарных и инфекционных заболеваний в популяциях человека. Наиболее частыми мишенями отбора по данным заболеваниям являются маркеры генов МНС, интерлейкинов и их рецепторов и других генов иммунного ответа [10].

Ранее нами была сформирована панель генетических маркеров, ассоциированных с болезнями иммунной и аутоиммунной природы и их эндофенотипами; показана связь генетического разнообразия по этим маркерам с климато-географическими факторами, связанная, вероятно, с деканализацией иммунного ответа в ходе расселения современного человека [11—14]. Одним из важнейших факторов среды, влиявших на адаптацию генетической структуры популяций по генам иммунного ответа в ходе расселения человека являлась нагрузка паразитарными и инфекционными заболеваниями [15].

Целью данной работы являлся анализ зависимости распределения частот полиморфных вариантов генов, ассоциированных с иммунозависимыми фенотипами, в мировых популяциях человека с уровнем инфекционной и паразитарной нагрузки.

Материалы и методы

В работе проанализировали изменчивость 27 SNP в 5 популяциях Северной Евразии (русские, казахи, ханты, нивхи и чукчи) совместно с 9 популяциями, взятыми из международных проектов HarMar, 1000 Genomes и HGDP (масаи, бедуины, баски, бурушо, японцы, китайцы, меланезийцы, пима и майя). Выбор популяций основывался на представленности различных регионов Северной Евразии и мира, и наличии данных о патогенной нагрузке в древних популяциях. Исследованные генетические маркеры, были ассоциированы с аутоиммунными и аллергическими заболеваниями, уровнем секреции интерлейкинов и иммуноглобулинов. Генотипирование полиморфных вариантов генов в популяциях осуществляли методом масс-спектрометрии MALDI-TOF, как описано ранее [11]. Данные о распространенности 8 инфекционных заболеваний в исторических популяциях получены из работы Cashdan [15]. Исследованные заболевания включали паразитарные, вызываемые гельминтами (шистосомоз, филяриоз); инфекции, вызываемые простейшими (лейшманиоз, малярия и трипаносомоз), бактериями (тиф, чума) и вирусами (лихорадка денге). Кодировка степени распространенности инфекций в популяциях мира получена из публикации [15].

Результаты и обсуждение

Частоты предковых аллелей исследованных 27 SNP демонстрируют широкую вариабельность в 5 популяциях Северной Евразии, где их значения изменяются в пределах от 0 до 100%. (табл. 1). Большинство из генетических маркеров полиморфны, лишь 5 SNP в популяциях чукчей и/или нивхов были мономорфны. Число отклонений распределения генотипов от ожидаемого при равновесии Харди—Вайнберга (ПХВ) не превышало ожидаемого числа случайных отклонений от ПХВ.

В табл. 2 приведены значений коэффициентов корреляции частот аллелей и распространенности 8 инфекционных заболеваний в изученных популяциях. Паттерн корреляций, показанный в табл. 2, демонстрирует несколько примечательных закономерностей.

Во-первых, наибольшее число корреляционных связей локусов генов показано с лихорадкой денге, малярией и трипаносомозом — инфекционными болезнями вызываемыми вирусами и простейшими. Не обнаружено значимых корреляций для бактериальных инфекций (тиф, чума) и одного из гельминтозов (шистосомоз). По данным Cashdan [15], инфекции (лихорадка денге и малярия), распространенные в тропическом и субтропическом климате, показывают наиболее высокие корреляции с ключевым климатическим параметром — среднегодовой температурой. Бактериальные инфекции (тиф и чума) такой связи не обнаруживают. Что касается трипаносомоза, то он не демонстрирует корреляции с температурой по данным работы [15], однако тропическая Африка является основным регионом его распространения в современных популяциях [16].

Таким образом, мы наблюдаем связь генетического разнообразия по генам иммунозависимых фенотипов с инфекционными болезнями. Для заболеваний, пик частоты которых в исторических популяциях приходился на неафриканские популяции (тиф, чума), мы не наблюдаем выраженной зависимости частот аллелей от патогенной нагрузки. Эта закономерность хорошо укладывается в нашу гипотезу деканализации иммунного ответа при расселении современного человека [12]. Предковая и древние африканские популяции были адаптированы к высокой нагрузке специфическими инфекционными заболеваниями (в том числе, вероятно и к малярии, лихорадке денге и трипаносомозу), действовавшим как канализирующий фактор, путем направленной селекции высокореактивных аллелей генов иммунной системы. В ходе расселения человека в другие регионы с низкой распространенностью возбудителей этих заболеваний давление отбора на адаптивные для африканцев аллели упало, что привело к постепенному росту частоты альтернативного аллеля и корреляции частот аллелей с климатом и широтой, выявленной ранее [12—14].

Во-вторых, при популяционном анализе корреляций мы наблюдаем накопление значимых связей с патогенной

нагрузкой лишь для двух маркеров — rs2305480 и rs907092 генов *GSDMB* и *IKZF3* соответственно. Вероятно, это может быть связано с определенной функциональной ролью этих генов или сцепленных с ними участков генома в устойчивости к инфекционным болезням. Так, продукт гена *GSDMB* входит в семейство белков, участвующих в регуляции апоптоза, в контроле клеточного цикла и связанных с развитием рака [17]. Белок, кодируемый геном *IKZF3*, задействован в регулировании пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов [18].

В-третьих, обнаружена тенденция к росту общего генетического разнообразия (средней ожидаемой гетерозиготности по 27 маркерам) по мере уменьшения суммарной нагрузки патогенами. Из отдельных заболеваний значимую корреляцию с общим уровнем разнообразия демонстрирует филяриоз, а тенденцию к таковой

($p < 0.1$) — лихорадка денге. Ранее в данной системе маркеров при анализе 57 мировых популяций была показана значимая корреляция гетерозиготности с изменением климатических параметров и широты. Так, значение средней гетерозиготности по 27 локусам повышается с увеличением разброса средних температур и абсолютной широты и снижается при увеличении среднегодового уровня осадков и температуры наиболее холодного месяца [14]. Эта тенденция также находится в русле ожиданий при гипотезе деканализации иммунного ответа в ходе расселения человека. Тренд к постепенному росту генетического разнообразия по мере удаления от региона происхождения современного человека в Африке, как показано нами ранее, противоположен результатам многих исследований генетического разнообразия мировых популяций по условно-нейтральным факторам [19, 20].

Таблица 1

Распределение частот предковых аллелей исследованных полиморфных вариантов генов, ассоциированных с иммунозависимыми фенотипами

SNP	Предковый аллель	Русские	Казахи	Ханты	Чукчи	Нивхи
rs1042713	G	0,66	0,47	0,62	0,52	0,57
rs11150610	C	0,61	0,48	0,49	0,37	0,49
rs13277113	G	0,80	0,66	0,58	0,44	0,39
rs1335532	T	0,78	0,51	0,56	0,34	0,33
rs1800896	A	0,51	0,74	0,68	0,84	0,89
rs1801275	G	0,17	0,21	0,09	0,15	0,41
rs1805015	T	0,87	0,88	0,96	0,91	1,00
rs1837253	T	0,23	0,40	0,49	0,63	0,40
rs20541	C	0,67	0,78	0,69	0,40	0,60
rs2056626	G	0,35	0,21	0,33	0,32	0,12
rs2070874	T	0,32	0,49	0,27	0,78	0,52
rs2305480	C	0,56	0,53	0,49	0,49	0,58
rs231735	G	0,35	0,34	0,19	0,37	0,24
rs2476601	G	0,93	0,96	0,95	1,00	1,00
rs2546890	A	0,53	0,60	0,43	0,50	0,30
rs2736340	C	0,78	0,63	0,53	0,42	0,40
rs324015	A	0,34	0,50	0,41	0,28	0,47
rs3790567	A	0,24	0,16	0,16	0,18	0,21
rs3821236	G	0,83	0,68	0,72	0,60	0,35
rs3890745	G	0,39	0,43	0,28	0,71	0,53
rs485499	T	0,48	0,69	0,68	0,87	0,92
rs4986790	A	0,89	0,99	0,96	0,99	1,00
rs6441286	T	0,65	0,00	0,62	0,03	0,00
rs7574865	T	0,23	0,28	0,23	0,39	0,44
rs907092	G	0,54	0,55	0,43	0,52	0,43
rs9303277	T	0,48	0,53	0,58	0,51	0,57
rs9888739	T	0,10	0,10	0,15	0,00	0,01

Корреляция частот предковых аллелей и средней гетерозиготности по исследованным генетическим маркерам с распространенностью инфекционных и паразитарных заболеваний

	Лихорадка денге	Филяриоз	Малярия	Тиф	Трипаносомоз	Чума	Лейшманиоз	Шистосомоз	Совокупность заболеваний
rs1042713	-0,56	-0,50	-0,72	0,28	-0,04	-0,28	-0,46	-0,43	-0,53
rs11150610	0,00	-0,02	0,28	-0,33	0,62	-0,45	-0,09	-0,28	0,05
rs13277113	-0,36	-0,14	-0,23	0,02	-0,19	-0,24	0,16	-0,01	-0,16
rs1335532	-0,08	-0,29	-0,13	0,43	-0,16	-0,11	0,01	-0,39	-0,07
rs1800896	0,49	0,27	0,31	-0,19	0,03	0,41	-0,06	0,27	0,24
rs1801275	0,00	0,03	0,27	-0,18	0,65	-0,19	0,28	-0,02	0,15
rs1805015	-0,17	-0,23	-0,16	-0,22	-0,65	0,37	-0,19	-0,10	-0,33
rs1837253	0,20	0,25	0,03	-0,23	-0,36	0,41	-0,03	0,46	0,07
rs20541	0,33	0,19	0,27	-0,24	-0,36	0,06	0,27	0,13	0,20
rs2056626	-0,46	-0,33	-0,29	0,19	-0,44	-0,02	0,15	-0,24	-0,28
rs2070874	0,22	0,31	0,11	0,02	0,19	0,11	-0,07	0,30	0,17
rs2305480	0,78	0,81	0,84	-0,09	0,42	0,19	0,48	0,43	0,77
rs231735	0,18	-0,09	0,23	0,09	0,07	-0,19	0,06	-0,51	0,09
rs2476601	0,26	0,27	0,28	-0,04	0,31	0,48	0,23	0,31	0,32
rs2546890	0,01	-0,12	-0,17	0,10	-0,58	0,00	-0,18	0,08	-0,12
rs2736340	-0,36	-0,18	-0,22	0,05	-0,23	-0,19	0,16	-0,05	-0,17
rs324015	0,14	0,15	0,19	0,09	-0,13	0,32	-0,02	0,24	0,15
rs3790567	0,52	0,41	0,49	-0,18	0,32	0,02	0,25	0,22	0,44
rs3821236	-0,25	-0,10	-0,25	0,16	-0,40	-0,15	0,15	-0,04	-0,14
rs3890745	0,21	0,13	0,41	-0,43	0,31	0,11	0,08	0,06	0,18
rs485499	0,21	0,35	0,11	-0,19	0,60	0,15	0,14	0,42	0,29
rs4986790	0,41	0,21	0,24	-0,09	0,14	0,29	-0,08	0,14	0,19
rs6441286	0,38	0,44	0,46	0,12	0,02	0,02	0,32	0,10	0,40
rs7574865	0,00	-0,17	0,05	-0,09	0,27	0,06	-0,23	-0,25	-0,10
rs907092	0,81	0,80	0,84	0,13	0,41	0,19	0,66	0,40	0,87
rs9303277	-0,56	-0,29	-0,57	-0,39	-0,12	-0,45	-0,21	-0,01	-0,52
rs9888739	-0,03	0,08	0,06	-0,25	-0,19	-0,35	0,16	-0,06	-0,05
He27	-0,47	-0,59	-0,25	-0,22	-0,17	0,24	-0,27	-0,19	-0,42

Примечание. He27 — средняя ожидаемая гетерозиготность по 27 SNP. В ячейках представлен коэффициент корреляции Спирмена, жирным шрифтом выделены значимые корреляции ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные в работе данные свидетельствуют о наличии связи частот аллелей генов, ассоциированных с иммунозависимыми болезнями и их эндотипами, с некоторыми инфекционными заболеваниями, распространенными в тропическом и субтропическом климате. По нашему мнению, высокая частота этих болезней в африканских популяциях являлась одним из факторов канализации популяционной структуры по генам иммунного ответа, опосредованной действием естественного отбора.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 15-04-02442.

Список литературы

1. Relethford JH. Genetic evidence and the modern human origins debate. *Heredity* (Edinb). 2008 Jun;100(6):555-563.
2. Wollstein A, Stephan W. Inferring positive selection in humans from genomic data. *Investig Genet*. 2015 Apr 1;6:5.
3. Borinskaya SA, Yankovsky NK. Combination of Genetic and Humanitarian (Cross-Cultural) Methods for the Identification of Human Genes Involved in the Process of Adaptation to Evolutionary New Environmental Factors. *Genetika*. 2015 Apr;51(4):479-490.

4. Fumagalli M1, Sironi M, Pozzoli U et al. Signatures of environmental genetic adaptation pinpoint pathogens as the main selective pressure through human evolution. *PLoS Genet.* 2011 Nov;7(11):e1002355.
5. Sabeti PC, Schaffner SF, Fry B et al. Positive natural selection in the human lineage. *Science.* 2006 Jun 16;312(5780):1614-1620.
6. Wollstein A, Stephan W. Inferring positive selection in humans from genomic data. *Investig Genet.* 2015 Apr 1;6:5.
7. Cadzow M, Boocock J, Nguyen HT et al. A bioinformatics workflow for detecting signatures of selection in genomic data. *Front Genet.* 2014 Aug 26;5:293.
8. Cagliani R, Sironi M. Pathogen-driven selection in the human genome. *Int J Evol Biol.* 2013;2013:204240.
9. Luca F, Perry GH, Di Rienzo A. Evolutionary adaptations to dietary changes. *Annu Rev Nutr.* 2010 Aug 21;30:291-314.
10. Hancock AM, Rienzo AD. Detecting the Genetic Signature of Natural Selection in Human Populations: Models, Methods, and Data. *Annu Rev Anthropol.* 2008; 37:197-217.
11. Степанов ВА, Трифонова ЕА. Мультиплексное генотипирование однонуклеотидных полиморфных маркеров методом масс-спектрометрии MALDI-TOF: частоты 56 SNP в генах иммунного ответа в популяциях человека. *Молекулярная биология.* 2013;47(6):976-986.
12. Степанов ВА, Канделария П, Кхо С. и др. Деканализация иммунного ответа при расселении современного человека: связь генетического разнообразия в генах иммунной системы с климато-географическими факторами. *Медицинская генетика.* 2013;12(4):8-18.
13. Чередниченко АА, Трифонова ЕА, Вагайцева КВ и др. Связь полиморфизма генов цитокинов и их рецепторов в популяциях человека с климатическими и географическими факторами. *Генетика.* 2014;50(10):1254-1258.
14. Чередниченко АА, Трифонова ЕА, Вагайцева КВ и др. Корреляция полиморфных вариантов генов иммунного ответа в популяциях человека с климатическими и географическими факторами. Сборник трудов: X научная конференция «Генетика человека и патология: проблемы эволюционной медицины». Томск. 2014;80-83.
15. Cashdan E. Biogeography of human infectious diseases: a global historical analysis. *PLoS One.* 2014 Oct 1;9(10):e106752.
16. Simarro PP, Cecchi G, Franco JR, et al. Estimating and Mapping the Population at Risk of Sleeping Sickness. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(10):e1859.
17. Tamura M, Tanaka S, Fujii T et al. Members of a novel gene family, Gsdm, are expressed exclusively in the epithelium of the skin and gastrointestinal tract in a highly tissue-specific manner. *Genomics.* 2007 May;89(5):618-629.
18. Nuckel H, Frey UH, Sellmann L et al. The IKZF3 (Aiolos) transcription factor is highly upregulated and inversely correlated with clinical progression in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2009 Jan;144(2):268-270.
19. Степанов ВА. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонифицированная медицина. *Acta Naturae.* 2010; 2(4):18-34.
20. Степанов ВА. Генетическое разнообразие и болезни человека. *Генетика.* 2016;52(7): (в печати).