

УДК 575.174:599.9

## СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ В ПОПУЛЯЦИЯХ ЧЕЛОВЕКА С КЛИМАТИЧЕСКИМИ И ГЕОГРАФИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

© 2014 г. А. А. Чередниченко, Е. А. Трифонова, К. В. Вагайцева,  
А. В. Бочарова, В. А. Степанов

Научно-исследовательский институт медицинской генетики Сибирского отделения  
Российской академии медицинских наук, Томск 634050

e-mail: [anastasia.cherednichenko@medgenetics.ru](mailto:anastasia.cherednichenko@medgenetics.ru)

Поступила в редакцию 03.04.2014 г.

Представлены данные об изменчивости восьми полиморфных вариантов генов *IL4*, *IL4R*, *IL10*, *IL13*, *IL12A* и *IL12RB2*, кодирующих ключевые цитокины и их рецепторы, в 57 популяциях мира. Показана корреляция распределения частот аллелей изученных генов с климатогеографическими факторами.

DOI: 10.7868/S0016675814100038

Анализ генетической структуры популяций человека по генам иммунного ответа представляется чрезвычайно актуальной проблемой [1, 2]. Гены иммунного ответа включают в себя широкий спектр генов, в том числе и гены цитокинов, продукты которых являются иммуномодулирующими белками. Ранее в ряде работ была выявлена адаптивная роль полиморфизма генов некоторых цитокинов в популяциях человека и продемонстрирована деканализация иммунного ответа под действием естественного отбора в ходе расселения современного человека [3, 4]. Цель настоящего исследования заключалась в оценке межпопуляционной вариабельности частот аллелей генов противовоспалительных цитокинов *IL4*, *IL10*, *IL13*, провоспалительного цитокина *IL12A* и их рецепторов *IL4R*, *IL12RB2* и связи генетического разнообразия цитокинов и их рецепторов с климатогеографическими факторами.

В работе прогенотипированы восемь полиморфных вариантов генов, ассоциированных с нарушением нормального функционирования иммунной системы. Полиморфный маркер rs20541 гена *IL13*, расположенный в 4-м экзоне, связан с астмой и повышенным содержанием IgE [5–7]. Промоторный полиморфизм rs1800896 влияет на экспрессию гена *IL10*, ассоциирован с аллергией, выявлена связь аллеля G с астмой [8, 9]. Аллели T и G полиморфных маркеров rs485499 и rs6441286 гена *IL12A* ассоциированы с первичным билиарным циррозом печени [10, 11], как и интронный полиморфизм rs3790567 (*IL12RB2*) [11, 12]. Полиморфный вариант rs2070874 гена *IL4* ассоциирован с развитием астмы и аллергии

[13–15]. Экзонные полиморфизмы гена *IL4R* rs1801275 и rs1805015 связаны с уровнем IgE [16].

В работе были определены частоты аллелей и генотипов исследуемых SNP в 26 популяциях, представляющих коренное население Восточной Европы (русские, коми, марийцы, цезы, гагаузы, агулы, бежтинцы, украинцы, молдаване), Средней Азии (казахи, узбеки, киргизы), Сибири и Дальнего Востока (якуты, кеты, алтайцы северные, алтайцы южные, эвенки, буряты, ханты, тувинцы, хакасы, шорцы, чукчи, нивхи, коряки, удэгейцы). Суммарный объем выборки составил 1228 человек, неродственных и неметисированных. Генотипирование проведено с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии, как описано ранее [17, 18]. Частоты аллелей в изученных популяциях представлены в табл. 1, генотипы доступны по запросу у авторов. Для статистического анализа данные по 26 собственным популяциям объединили с данными по 31 этнической группе из проектов *HarMap/1000 Genomes* (йоруба, лухья, тосканцы, британцы, финны, японцы, китайцы, масаи, индийцы) и “*Human Genome Diversity Project*” (HGDP; пигмеи Биака, манденка, каритиана, майя, пима, суруи, баски, французы, сардинцы, бедуины, друзы, мозабиты, палестинцы, меланезийцы, папуасы, белужди, брахуи, буршо, хазарейцы, калашаи, патаны, синдхи) [19–21]. Из этих проектов выбирали только неметисированные коренные популяции.

Анализ уровня генетического разнообразия, соответствия распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга и тест Юинса–Ваттерсона для выявления селективной нейтральности полиморфных вариантов генов проводили в про-

**Таблица 1.** Частоты предковых аллелей генов цитокинов и их рецепторов в исследованных популяциях

Популяция	Ген, SNP, предковый аллель							
	<i>IL10</i> rs1800896 Аллель А	<i>IL4R</i> rs1801275 Аллель G	<i>IL4R</i> rs1805015 Аллель T	<i>IL13</i> rs20541 Аллель C	<i>IL4</i> rs2070874 Аллель T	<i>IL12RB2</i> rs3790567 Аллель А	<i>IL12A</i> rs485499 Аллель T	<i>IL12A</i> rs6441286 Аллель T
Русские	0.51	0.17	0.87	0.67	0.32	0.24	0.48	0.65
Коми	0.55	0.14	0.89	0.69	0.22	0.22	0.64	0.63
Марийцы	0.77	0.15	0.91	0.68	0.39	0.38	0.49	0.50
Якуты	0.93	0.20	0.92	0.73	0.59	0.19	0.96	0.39
Кеты	0.75	0.18	0.89	0.52	0.55	0.34	0.63	0.06
Казахи	0.74	0.21	0.88	0.78	0.49	0.16	0.69	0.00
Узбеки	0.70	0.17	0.92	0.64	0.39	0.19	0.74	0.48
Алтайцы южные	0.71	0.23	0.87	0.73	0.51	0.20	0.88	0.38
Буряты	0.85	0.22	0.92	0.73	0.52	0.32	0.93	0.48
Ханты	0.68	0.09	0.96	0.69	0.27	0.16	0.68	0.62
Киргизы	0.75	0.18	0.93	0.76	0.45	0.17	0.89	0.25
Цезы	0.47	0.06	0.95	0.82	0.04	0.41	0.56	0.41
Тувинцы	0.81	0.19	0.92	0.74	0.55	0.25	0.80	0.00
Гагаузы	0.71	0.16	0.87	0.88	0.17	0.26	0.69	0.01
Хакасы	0.84	0.09	0.98	0.79	0.53	0.15	0.79	0.38
Шорцы	0.85	0.09	0.94	0.72	0.47	0.19	0.86	0.21
Чукчи	0.84	0.15	0.91	0.40	0.78	0.18	0.87	0.03
Нивхи	0.89	0.41	1.00	0.60	0.52	0.21	0.92	0.00
Коряки	0.78	0.22	1.00	0.39	0.85	0.19	0.89	0.44
Удэгейцы	0.84	0.14	0.91	0.62	0.70	0.47	0.86	0.49
Агулы	0.58	0.17	0.86	0.77	0.14	0.15	0.51	0.39
Бежтинцы	0.57	0.24	0.77	0.80	0.10	0.15	0.40	0.08
Украинцы	0.63	0.13	0.92	0.66	0.21	0.31	0.52	0.62
Молдаване	0.63	0.11	0.90	0.72	0.21	0.29	0.64	0.51
Алтайцы северные	0.90	0.15	0.95	0.67	0.47	0.21	0.84	0.10
Эвенки	0.76	0.08	0.95	0.72	0.57	0.22	0.82	0.07

граммном пакете ARLEQUIN 3.11 (<http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin3>) [22]. Для определения связи частот предковых аллелей и средней ожидаемой гетерозиготности с климатогеографическими показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Климатические переменные получали с помощью базы данных Weatherbase (<http://www.weatherbase.com>).

В работе выявлено отклонение от равновесия Харди–Вайнберга ( $p < 0.05$ ) в 12 случаях из 208 распределений. Не показано накопления отклонений от равновесия по отдельным популяциям и полиморфным вариантам генов цитокинов и их рецепторов. В исследуемых этнически разнородных популяциях выявлена существенная вариативность по частотам предковых аллелей и средней

ожидаемой гетерозиготности ( $H_e$ ).  $H_e$  генов провоспалительного цитокина и рецептора *IL12RB2* ( $H_e$  пров.) варьировала от 0.20 у чукчей до 0.49 у марийцев,  $H_e$  генов противовоспалительных цитокинов и рецептора *IL4R* ( $H_e$  прот.) – от 0.21 у французов до 0.42 у масаев, общая средняя ожидаемая гетерозиготность ( $H_e$  общ.) находилась в пределах от 0.26 у чукчей до 0.42 у индейцев пима. Для полиморфных вариантов rs1805015, rs3790567, rs6441286 показана корреляция частот аллелей и гетерозиготности с широтой (в градусах от экватора), долготой (в градусах от Гринвича), среднегодовой температурой, температурами наиболее холодного и теплого месяцев, разбросом температур (табл. 2). Не выявлено значимой связи средней ожидаемой гетерозиготности по всей системе

**Таблица 2.** Связь частот предковых аллелей генов цитокинов и их рецепторов и средней ожидаемой гетерозиготности с климатогеографическими параметрами

SNP	Широта от экватора	Долгота от Гринвича	Среднегодовая температура	Температура наиболее холодного месяца	Температура наиболее теплого месяца	Разброс температур
rs1800896	0.7091	<b>0.0000</b>	0.7656	0.2842	0.3420	<b>0.0215</b>
rs1801275	<b>0.0004</b>	0.3301	<b>0.0011</b>	<b>0.0007</b>	<b>0.0314</b>	<b>0.0025</b>
rs1805015	<b>0.0030</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0002</b>	<b>0.0001</b>	<b>0.0142</b>	<b>0.0002</b>
rs20541	0.1480	<b>0.0000</b>	0.0929	0.0592	0.3866	<b>0.0079</b>
rs2070874	0.2199	<b>0.0000</b>	<b>0.0279</b>	<b>0.0213</b>	0.3876	<b>0.0006</b>
rs3790567	<b>0.0001</b>	<b>0.0228</b>	<b>0.0004</b>	<b>0.0003</b>	<b>0.0136</b>	<b>0.0024</b>
rs485499	<b>0.0221</b>	<b>0.0000</b>	0.1752	0.2005	0.0753	0.9160
rs6441286	<b>0.0000</b>	<b>0.0021</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0064</b>	<b>0.0000</b>
<i>He общ.</i>	0.5995	<b>0.0197</b>	0.1193	0.2061	0.4410	0.3452
<i>He пров.</i>	0.6343	<b>0.0037</b>	0.3794	0.6001	0.3503	0.5131
<i>He прот.</i>	0.0989	0.4156	0.1125	0.0887	0.9226	0.1379

Примечание. В таблице показан уровень значимости коэффициента корреляции Спирмена. Жирным шрифтом выделены значимые корреляции с климатогеографическими параметрами, где  $p < 0.05$ . *He общ.* – общая средняя ожидаемая гетерозиготность. *He пров.* – средняя ожидаемая гетерозиготность провоспалительного цитокина и рецептора *IL12RB2*. *He прот.* – средняя ожидаемая гетерозиготность противовоспалительных цитокинов и рецептора *IL4R*.

**Таблица 3.** Отклонение от селективной нейтральности маркеров в популяциях

Маркер	Популяции
rs1800896	Русские (0.0117); коми (0.0385); цезы (0.0261); британцы (0.0067); французы (0.0237); синдхи (0.0442)
rs1801275	–
rs1805015	Лухья (0.0202); йоруба (0.0192); масаи (0.0031)
rs20541	Кеты (0.0242)
rs2070874	Кеты (0.0454); казахи (0.0128); буряты (0.0193); киргизы (0.0396); тувинцы (0.0429); хакасы (0.0284); шорцы (0.0320); нивхи (0.0234); алтайцы южные (0.0131); алтайцы северные (0.0275); йоруба (0.0055); манденка (0.0290); пима (0.0290); меланезийцы (0.0099)
rs3790567	Удэгейцы (0.0317)
rs485499	Русские (0.0190); марийцы (0.0132); цезы (0.0437); агулы (0.0111); украинцы (0.0238)
rs6441286	Марийцы (0.0037); узбеки (0.0241); буряты (0.0218); удэгейцы (0.0165); молдаване (0.0144); баски (0.0302); хазарейцы (0.0089); майя (0.0097); китайцы (0.0151); японцы (0.0177); брахуи (0.0451)

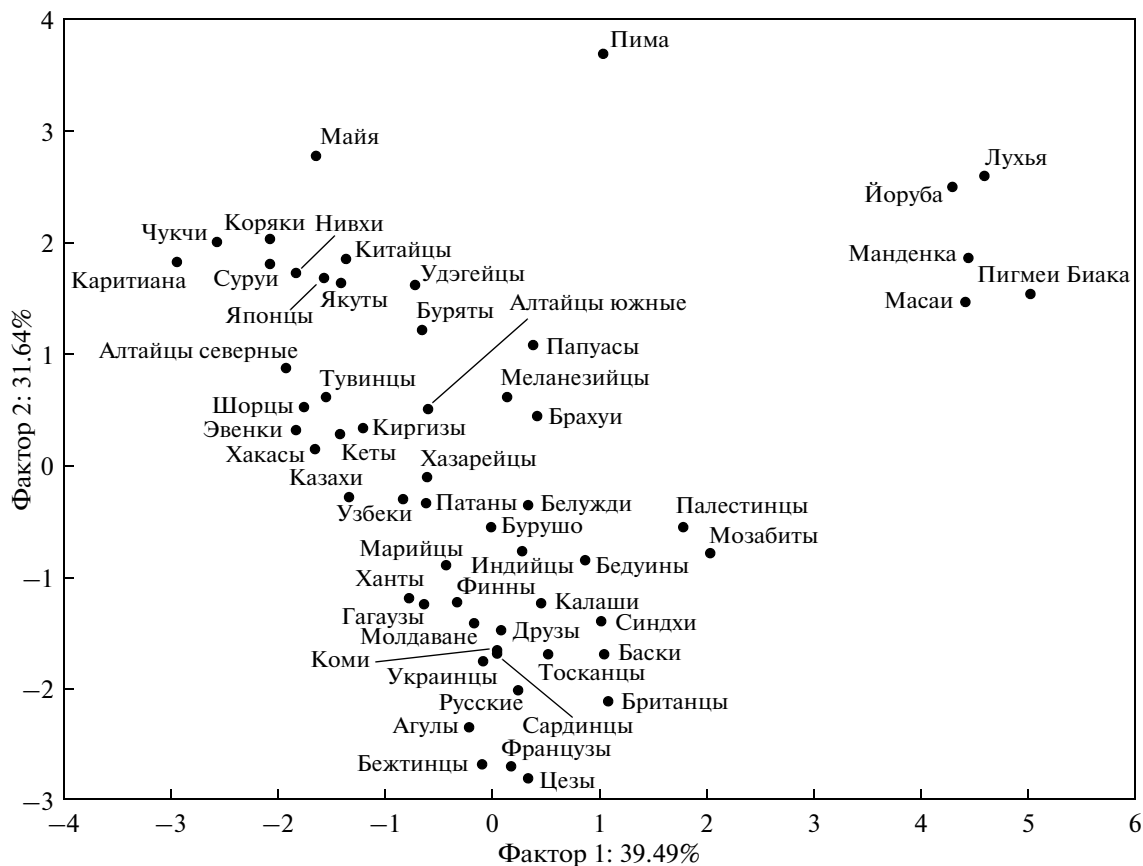
Примечание. В скобках представлен уровень значимости популяций, отклоняющихся от гипотезы нейтральности, где  $p < 0.05$ .

маркеров, по маркерам про- и противовоспалительных цитокинов и их рецепторов (*He общ.*, *He пров.*, *He прот.*) с климатогеографическими параметрами. Среди средовых переменных большее число корреляций с частотами аллелей приходится на долготу от Гринвича (табл. 2). В целом 4 из 8 исследованных маркеров демонстрируют устойчивые связи частоты аллелей с расстоянием от экватора и климатическими параметрами, ожидаемыми в рамках концепции деканализации иммунного ответа [4]. При этом не наблюдается

дифференциация по характеру корреляций между про- и противовоспалительными цитокинами.

Тест Юинса–Ваттерсона показал отклонение от нейтральности в 14 исследованных популяциях для полиморфного варианта rs2070874 и в 11 популяциях для маркера rs6441286, для остальных локусов отклонение было зафиксировано в единичных случаях (табл. 3).

Для анализа генетических взаимоотношений между популяциями применен метод главных компонент (РС). РС1 и РС2 объясняют 71.13% ва-



Расположение популяций в пространстве главных компонент по частотам предковых аллелей изученных генов цитокинов и их рецепторов.

риабельности частот аллелей. Африканские популяции формируют в пространстве PC1–PC2 отдельный кластер, в целом же наблюдается ожидаемая тенденция к кластеризации популяций в соответствии с их принадлежностью к географическим регионам (рисунок).

Результаты работы демонстрируют существенное межпопуляционное генетическое разнообразие генов про- и противовоспалительных цитокинов и их рецепторов, связь этого разнообразия по некоторым маркерам с климатическими и географическими параметрами. Данные настоящего исследования подтверждают выдвинутую ранее гипотезу деканализации генетического разнообразия генов иммунного ответа в ходе расселения современного человека [4].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vojvodić S., Ademović-Sazdanić D. Study of the HLA class II allele polymorphism and phylogenetic analysis in Vojvodina population // Генетика. 2011. Т. 47. № 3. С. 412–416.
2. Фрейдлин М.Б., Пузырев В.П. Синтропные гены аллергических заболеваний // Генетика. 2010. Т. 46. № 2. С. 255–261.
3. Hancock A.M., Witonsky D.B., Gordon A.S. et al. Adaptations to climate in candidate genes for common metabolic disorders // PLoS Genet. 2008. V. 4. № 2. e32.
4. Степанов В.А., Канделария П., Кхо С. и др. Деканализация иммунного ответа при расселении современного человека: связь генетического разнообразия в генах иммунной системы с климатогеографическими факторами // Мед. генетика. 2013. № 4. С. 8–18.
5. Bottema R.W., Nolte I.M., Howard T.D. et al. Interleukin 13 and interleukin 4 receptor- $\alpha$  polymorphisms in rhinitis and asthma // Int. Arch. Allergy Immunol. 2010. V. 153. № 3. P. 259–267.
6. Bottema R.W., Reijmerink N.E., Kerckhof M. et al. Interleukin 13, CD14, pet and tobacco smoke influence atopy in three Dutch cohorts: the allergenic study // Eur. Respir. J. 2008. V. 32. № 3. P. 593–602.
7. Granada M., Wilk J.B., Tuzova M. et al. A genome-wide association study of plasma total IgE concentrations in the Framingham Heart Study // J. Allergy Clin. Immunol. 2012. V. 129. № 3. P. 840–845.
8. Gaddam S.L., Priya V.H., Babu B.M. et al. Association of interleukin-10 gene promoter polymorphism in allergic patients // Genet. Test. Mol. Biomarkers. 2012. V. 16. № 6. P. 632–635.
9. Hyun M.H., Lee C.H., Kang M.H. et al. Interleukin-10 promoter gene polymorphisms and susceptibility to

- asthma: a meta-analysis // PLoS ONE. 2013. V. 8. № 1. e53758.
10. *Mells G.F., Floyd J.A., Morley K.I. et al.* Genome-wide association study identifies 12 new susceptibility loci for primary biliary cirrhosis // *Nat. Genet.* 2011. V. 43. № 4. P. 329–332.
  11. *Hirschfeld G.M., Liu X., Xu C. et al.* Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 variants // *N. Engl. J. Med.* 2009. V. 360. № 24. P. 2544–2555.
  12. *Liu X., Invernizzi P., Lu Y. et al.* Genome-wide meta-analyses identify three loci associated with primary biliary cirrhosis // *Nat. Genet.* 2010. V. 42. № 8. P. 658–660.
  13. *Apter A.J., Schelleman H., Walker A. et al.* Clinical and genetic risk factors of self-reported penicillin allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. V. 122. № 1. P. 152–158.
  14. *Movahedi M., Amirzargar A.A., Nasiri R. et al.* Gene polymorphisms of Interleukin-4 in allergic rhinitis and its association with clinical phenotypes // *Am. J. Otolaryngol.* 2013. V. 34. № 6. P. 676–681.
  15. *Yang X.X., Li F.X., Wu Y.S. et al.* Association of *TGF-beta1*, *IL-4* and *IL-13* gene polymorphisms with asthma in a Chinese population // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2011. V. 29. № 3. P. 273–277.
  16. *Howard T.D., Koppelman G.H., Xu J. et al.* Gene–gene interaction in asthma: IL4RA and IL13 in a Dutch population with asthma // *Am. J. Hum. Genet.* 2002. V. 70. № 1. P. 230–236.
  17. *Степанов В.А., Трифонова Е.А.* Мультиплексное генотипирование однонуклеотидных полиморфных маркеров методом MALDI-TOF масс-спектрометрии: частоты 56 SNP в генах иммунного ответа в популяциях человека // *Мол. биология.* 2013. Т. 47. № 6. С. 976–986.
  18. *Степанов В.А., Трифонова Е.А., Симонова К.В. и др.* Вариабельность генов интерлейкина 4 и его рецептора в популяциях коренных народов Сибири // *Мед. генетика.* 2013. № 4. С. 38–40.
  19. *Frazer K.A., Ballinger D.G., Cox D.R. et al.* A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs // *Nature.* 2007. V. 449. № 7164. P. 851–861.
  20. *Abecasis G.R., Altshuler D., Auton A. et al.* A map of human genome variation from population-scale sequencing // *Nature.* 2010. V. 467. № 7319. P. 1061–1073.
  21. *Cann H.M., de Toma C., Cazes L. et al.* A human genome diversity cell line panel // *Science.* 2002. V. 296. № 5566. P. 261–262.
  22. *Excoffier L., Laval G., Schneider S.* Arlequin ver. 3.0: an integrated software package for population genetics data analysis // *Evol. Bioinform. Online.* 2005. V. 1. P. 47–50.

## Association of the Genetic Polymorphism of Cytokines and Their Receptors with Climate and Geographic Factors in Human Populations

A. A. Cherednichenko, E. A. Trifonova, K. V. Vagaitseva,  
A. V. Bocharova, and V. A. Stepanov

*Research Institute on Human Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch, Tomsk, 634050 Russia*  
*e-mail: anastasia.shersdnichenko@medgenetics.ru*

The variability of eight polymorphic variants of the *IL4*, *IL4R*, *IL10*, *IL13*, *IL12A*, and *IL12RB2* genes encoding key cytokines and their receptors in 57 world populations has been assessed. A correlation between the allele frequency distribution of the examined genes and climatic and geographic factors was observed.