

УДК 575.1:616-002.5

НОВЫЕ ГЕНЫ-КАНДИДАТЫ ПОДВЕРЖЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗУ, УСТАНОВЛЕННЫЕ С ПОМОЩЬЮ ПОСТРОЕНИЯ И АНАЛИЗА АССОЦИАТИВНЫХ СЕТЕЙ

Брагина Е.Ю.¹, Рудко А.А.¹, Тийс Е.С.², Иванисенко В.А.², Фрейдин М.Б.¹¹ ФГБНУ «НИИ медицинской генетики», г. Томск² ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Туберкулез (ТБ) является распространенным заболеванием, развитие которого вызвано инфекцией *Mycobacterium tuberculosis* при модифицирующем влиянии наследственных и средовых факторов. Накопленные к настоящему времени геномные данные способствуют пониманию наследственных основ развития заболевания с использованием новых методологических подходов, в том числе анализа ассоциативных сетей.

В настоящем исследовании выполнены реконструкция и анализ ассоциативной сети, представляющей собой молекулярно-генетические взаимосвязи между белками и генами, участвующими в развитии ТБ. Преимущественно в ассоциативной сети находятся хорошо изученные белки и гены, способные оказывать решающее значение в повышении эффективности иммунного ответа организма человека против патогена. Однако, благодаря данному подходу, выявлено 12 новых генов, кодирующих соответствующие белки в ассоциативной сети, полиморфизм которых не изучен в связи с развитием ТБ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулез, ассоциативные сети, гены, полиморфизм.

Введение

Изучение факторов восприимчивости человека инфекции, вызванной патогенными микроорганизмами, в частности *Mycobacterium tuberculosis*, является важным и достаточно продуктивно развивающимся направлением генетических исследований, в основе которого лежит определение патологических вариантов генов, реализующих развитие туберкулеза (ТБ), с целью дальнейшей разработки мер для борьбы с инфекцией. Для этого широко используются исследования как отдельных генов-кандидатов, а также более масштабный полногеномный ассоциативный скрининг. Генетико-эпидемиологические исследования свидетельствуют о важности генетической компоненты восприимчивости ТБ, которые в большинстве случаев плохо воспроизводятся, и на сегодняшний день единичны примеры убедительного влияния отдельных генов на развитие ТБ.

Современные технологии и инструменты анализа генома человека позволяют более детально оценить значимость генетической изменчивости в развитии инфекционного заболевания [1]. Все большую актуальность приобретают методы и подходы, позволяющие интегрировать гетерогенную информацию об особенностях связи генов с заболеванием [2]. Достижения в этом направлении предлагают системное изучение молекулярной сложности заболевания, которое не редуцирует описание этиологии болезней до простых линейных моделей, а рассматривает биологию человека как сложную сеть многих взаимодействующих генов и белков, а возмущения в сети – наследственные или приобретенные генетические мутации и экологические модификации, являющиеся причиной патологического фенотипа. Ряд исследований, использующих методологию генных сетей, позволили выявить новые причинные гены развития заболеваний, таких как рак молочной железы [3], наследственная атаксия [4] и др. Становится очевидным, что изучение патологических процессов и создание эффективных терапевтических средств лечения многофакторных заболеваний, в том числе инфекционных, невоз-

✉ Брагина Елена Юрьевна, тел. 8 (3822) 51-31-46;
e-mail: elena.bragina72@gmail.com

можно без использования знаний о функционировании молекулярно-генетических сетей.

Цель исследования – поиск белков и генов, ассоциированных с развитием ТБ, с использованием реконструкции и анализа ассоциативных сетей.

Материал и методы

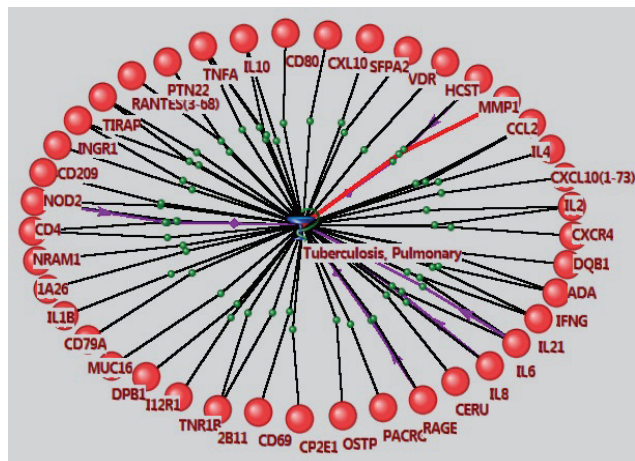
На первом этапе исследования выполнена реконструкция ассоциативной сети путем поискового запроса англоязычного названия заболевания «*Tuberculosis pulmonary*». Ассоциативная сеть, представляющая собой молекулярно-генетические взаимосвязи между белками и генами, связанными с ТБ, реконструирована с помощью программы ANDSystem, разработанной в Институте цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск) для автоматической экстракции фактов и знаний о взаимосвязях между белками, генами, метаболитами, микроРНК, клеточными компонентами, молекулярными процессами и их ассоциациях с заболеваниями [5]. Экстракции данных в ANDSystem осуществляются с помощью метода компьютерного лингвистического анализа текстов (метод text-mining) из базы знаний ANDCell (последнее обновление – март 2012 г.), которые затем визуализируются с помощью программы ANDVisio. С учетом информации, содержащейся в базе данных ANDSystem на момент проведения исследования, построенная ассоциативная сеть содержит около 131 различных белков и генов, связанных с ТБ, и более чем 180 взаимодействий между ними.

На втором этапе была проведена экспертная оценка, необходимость которой связана с наличием лишь частичной «формализованности» написания текста научных публикаций. С помощью экспертной оценки, учитывающей такие параметры, как: участие белка в патогенезе ТБ; верное распознавание наименования белка; верный контекст; статистическая значимость ассоциаций белка с заболеванием ($p \leq 0,05$), сеть была редуцирована таким образом, что в ней остались только самые значимые объекты и связи между ними.

На третьем этапе исследования, используя базы данных Ensembl (<http://www.ensembl.org/index.html>), NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) и HuGENavigator (<http://www.hugenavigator.net>), была выполнена оценка изученности полиморфизма генов из ассоциативной сети с ТБ и другими иммунными заболеваниями.

Результаты и обсуждение

Ассоциативная сеть после экспертной оценки содержит 41 белок и отражает наиболее значимые взаимодействия с различными белками и генами при ТБ (рисунок). Выявленные белки и гены могут быть объединены в функциональные группы, такие как компоненты



Ассоциативная сеть для ТБ после экспертной оценки: ● – белки; 🔄 – заболевание; линии и стрелки с точкой – взаимодействие

иммунного ответа, системы детоксикации/метаболизма ксенобиотиков, транскрипционные факторы. Для большинства белков и генов ассоциация с заболеванием описана в значительном количестве публикаций, в то же время некоторым посвящены единичные работы. Не изучена связь с полиморфизмом 12 генов, кодирующих соответствующие белки в ассоциативной сети, и развитием ТБ (таблица).

В настоящее время наиболее подробно в связи с ТБ и другими инфекционными болезнями изучены гены и белки, представленные в полученной ассоциативной сети, связанные симмунным ответом и распознаванием патогенов (*HLA-DP*, *HLA-DQ*, *IL1B*, *IL2*, *IL4*, *IL6*, *IL8*, *IL10*, *IL12B*, *TNFA*, *IFNG*, *IFNGR1*, *IL12RB1*, *TNFRSF1B*, *TIRAP*, *NOD2*, *MBL*, *SFTPA2B*, *CTLA4*, *PTPN22*). Это является следствием доминирования подхода генов-кандидатов в анализе наследственных основ ТБ. Иммунный ответ включает распознавание патогена, активирование макрофагов, гранулематозный процесс, другие процессы хронического воспаления, и эффективность защитной реакции на патоген определяет дальнейшие иммунные реакции. В настоящее время накоплены данные о многих генах, чьи белковые продукты вовлечены в иммунный ответ на бактериальные патогены, что отражено в исследуемой ассоциативной сети ТБ.

В то же время для некоторых белков в ассоциативной сети, несмотря на их явную биологическую роль в развитии ТБ, к настоящему времени не выполнено генетических исследований. Например, ген *HCST* (*DAP10*) кодирует трансмембранный сигнальный адаптер, содержащий YxxM мотив в цитоплазматическом домене. Соответствующий белок может образовывать часть распознающего рецепторного комплекса с лектинподобным рецептором *NKG2D*.

Новые гены-кандидаты подверженности туберкулезу, установленные с помощью анализа ассоциативной сети

Ген	Идентификатор гена по базе данных NCBI	Хромосомная локализация	Продукт гена	Ассоциация с другими иммунозависимыми заболеваниями
<i>ADA</i>	100	20q13.12	Аденозинаминаза	Бронхиальная астма[6]; сахарный диабет 1-го типа; клинические проявления сахарного диабета 2-го типа (гиперлипидемия, высокий индекс массы тела) [7]
<i>CD69</i>	969	12p13.31	Антиген ранней активации	Сахарный диабет 1-го типа [8]
<i>CD80</i>	941	3q13.33	Антиген	экзема у детей [9]; уровень АЛТ при гепатите С [10]
<i>CP</i>	1356	3q23-q25	Церулоплазмин	Не изучена
<i>CXCR4</i>	7852	2q22.1	Хемокиновый рецептор	WHIM синдром [OMIM #193670]
<i>HCST</i>	10870	19q13.12	Трансмембранный сигнальный адаптер	Не изучена
<i>MUC16</i>	94025	19p13.2	Муцин	Рак яичников у европеоидов[11]
<i>PACRG</i>	135138	6q26	Паркин-корегулятор	Лепра [12]
<i>AGER</i>	177	6p21.32	Мультилигандовый рецептор	Осложнения при сахарном диабете [13]
<i>CD4</i>	920	12p13.31	Гликопротеин	ВИЧ [14]
<i>CD79A</i>	973	19q13.2	Антиген	Проявления остеопороза [15]
<i>SPP1</i>	6696	4q22.1	Остеопонтин	Сахарный диабет 1-го типа [16]

Как часть данного комплекса этот протеин активирует фосфатидилинозитол-3-киназа зависимые сигнальные пути через цитоплазматический YxxM мотив. Этот рецепторный комплекс играет важную роль в выживании и пролиферации клеток путем активации NK и Т-клеточного ответа. Дефицит сигнальной субъединицы DAP10 у мышей, зараженных микобактерией туберкулеза, приводит к снижению цитотоксичности CD8 Т-клеток вследствие нарушения высвобождения цитотоксичных гранул [17]. Ген, кодирующий субъединицу DAP10, интересен с точки зрения исследования не только подверженности, но формирования клинических особенностей течения ТБ. Однако полиморфизм этого гена в развитии инфекционного заболевания пока не изучен.

Ген *ADA* кодирует фермент аденозиндезаминазу, который катализирует гидролиз аденозина в инозин. Известно, что недостаток аденозиндезаминазы, связанный с дефектами в гене *ADA*, является причиной тяжелого наследственного иммунодефицита (OMIM #102700), при котором наблюдается дисфункция В- и Т-лимфоцитов с ослабленным клеточным иммунитетом, а также снижение производства иммуноглобулинов. Высокий уровень фермента наблюдается у наиболее тяжелых пациентов с ТБ, имеющих значительную степень деструктивных и инфильтративных изменений [18]. В настоящее время полиморфизм этого гена в развитии ТБ не изучен.

Ген *CP* кодирует белок церулоплазмин – металлопротеин, связывающий большую часть меди в плазме крови, и участвующий в окислении Fe(II)-трансферина до Fe(III)-трансферина. Церулоплазмин относится к белкам острой фазы воспаления, повышенные уровни ионов меди и церулоплазмينا выявляются у пациентов

с ТБ легких [19]. Мутации в этом гене приводят к развитию наследственного заболевания ацерулоплазмии. У китайцев обнаружена связь гаплотипа, образованного восемью тесно сцепленными вариантами, с болезнью Паркинсона [20].

Ген *CD69* кодирует трансмембранный гликопротеин типа II. Выявлена ассоциация экспрессии гена *CD69* с проявлением местного воспаления [21]. Экспрессия соответствующего белка индуцируется при активации Т-лимфоцитов, что также может играть определенную роль в пролиферации. В НКТ клетках I типа у пациентов с ТБ, также как у ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается повышенная экспрессия *CD69* [22]. Несмотря на значимость этого маркера в иммунном ответе, данные об исследовании соответствующего гена в развитии иммунозависимых заболеваний единичны. Так, в полногеномном ассоциативном исследовании выявлена роль гена *CD69* в развитии сахарного диабета 1-го типа [23]. Полиморфизм данного гена в развитии ТБ к настоящему времени не изучен.

Продукт гена *AGER* – член суперсемейства иммуноглобулинов молекул клеточной поверхности – является мультилигандовым рецептором и взаимодействует с различными молекулами, задействованными в гомеостазе, развитии, воспалении. Полиморфизм данного гена связан с развитием осложнений при сахарном диабете [24], гипертонзией [25]. Отмечается влияние генетических изменений наиболее тяжелое течение муковисцидоза [26]. Повышенная экспрессия *AGER* отмечается у пациентов с легочным ТБ [27]. Однако исследований данного гена в развитии ТБ и его клинических особенностей на сегодняшний день не представлено.

Остеопонтин, кодируемый геном *SPP1*, относится к провоспалительным цитокинам, вовлеченным

преимущественно в иммунный ответ Th1-типа. Высокий уровень остеопонтина выявляется в сыворотке крови пациентов с ТБ [28]. Различная экспрессия этого гена обнаружена в здоровых и инфицированных микобактерией клетках [29], таким образом, *SPP1* может быть рассмотрен как новый ген-кандидат подверженности ТБ.

Анализ ассоциативной сети также позволил выявить ряд важных для ТБ молекул, включая CD4 [30], CD79A [31], CD80 [32], MUC16 [33], полиморфизм генов которых до настоящего времени не изучен в отношении этого заболевания.

Заключение

Патофизиологические механизмы развития ТБ сложны и до конца не определены, что мешает разработке эффективных стратегий для лечения или профилактики заболевания. Нормальная функция макрофагов и Th1-клеточного иммунитета важны, чтобы сдерживать микобактериальную инфекцию, но недостаточны, чтобы элиминировать микобактерии из организма. Микобактерии могут оставаться в латентном состоянии в гранулемах в течение многих десятилетий. Адаптивный Th1-иммунитет, индуцированный вакцинацией, не является достаточно эффективным для предотвращения активации латентного ТБ. Очевидно, что посредством сложной реализации Th2- и Th1-иммунитета, происходит активация латентного ТБ, молекулярные механизмы которой до конца не изучены.

Для поиска потенциальных молекулярных кандидатов подверженности ТБ в исследовании использована отечественная программная система для реконструкции ассоциативных сетей ANDSystem. Использование этой системы позволило выделить из массива опубликованных к настоящему моменту данных наиболее значимые белки и гены, нарушения в которых являются важными для развития инфекционного процесса. Следует отметить, что благодаря анализу ассоциативной сети установлены не только белки, гены которых хорошо изучены в отношении развития ТБ в разных популяциях человека, но также и белки, важные для развития ТБ, полиморфизм генов которых изучен в меньшей степени или вообще не изучен, например, гены *HCST (DAP10)*, *CD69*, *SFTRA2B*, *AGER*, *SPP1*, *CD4*, *CD79A* и др. Полученные данные дают ориентир для дальнейшего экспериментального исследования пациентов с разными формами ТБ.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 15-15-00074).

Литература

1. Meyer C.G., Thye T. Host genetic studies in adult pulmonary tuberculosis // *Semin. Immunol.* 2014. V. 26, № 6. P. 445–453. doi: 10.1016/j.smim.2014.09.005.
2. Barabási A.L., Gulbácsé N., Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease // *Nat. Rev. Genet.* 2011. V. 12, № 1. P. 56–68. doi: 10.1038/nrg2918.
3. Pujana M.A., Han J.D., Starita L.M. et al. Network modeling links breast cancer susceptibility and centrosome dysfunction // *Nat. Genet.* 2007. V. 39, № 11. P. 1338–1349.
4. Lim J., Hao T., Shaw C. et al. A protein-protein interaction network for human inherited ataxias and disorders of Purkinje cell degeneration // *Cell.* 2006. V. 125, № 4. P. 801–814.
5. Ivanisenko V.A., Saik O.V., Ivanisenko N.V. et al. ANDSystem: an Associative Network Discovery System for automated literature mining in the field of biology // *BMC Syst. Biol.* 2015. V. 9, Suppl 2:S2. doi: 10.1186/1752-0509-9-S2-S2.
6. Gloria-Bottini F., Ronchetti F., Ammendola L., Bottini N. Adenosine deaminase polymorphism and the relationship of total immunoglobulin E with skin prick test: a study on school children // *Allergy Asthma Proc.* 2006. V. 27, № 2. P. 115–118.
7. Bottini N., Gloria-Bottini F., Borgiani P., Antonacci E., Lucarelli P., Bottini E. Type 2 diabetes and the genetics of signal transduction: a study of interaction between adenosine deaminase and acid phosphatase locus 1 polymorphisms // *Metabolism.* 2004. V. 53, № 8. P. 995–1001.
8. Reddy M.V., Wang H., Liu S. et al. Association between type 1 diabetes and GWAS SNPs in the southeast US Caucasian population // *Genes Immun.* 2011. V. 12, № 3. P. 208–212. doi: 10.1038/gene.2010.70.
9. Sharma S., Poon A., Himes B.E. et al. Association of variants in innate immune genes with asthma and eczema // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2012. V. 23, № 4. P. 315–323. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01243.x.
10. Saito T., Ji G., Shinzawa H. et al. Genetic variations in humans associated with differences in the course of hepatitis C // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. V. 317, № 2. P. 335–341.
11. Williams K.A., Terry K.L., Tworoger S.S., Vitonis A.F., Titus L.J., Cramer D.W. Polymorphisms of MUC16 (CA125) and MUC1 (CA15.3) in relation to ovarian cancer risk and survival // *PLoS One.* 2014. V. 9, № 2P. e88334. doi: 10.1371/journal.pone.0088334.
12. Mira M.T., Alcans A., Nguyen V.T. et al. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG // *Nature.* V. 427, № 6975. P. 636–640.
13. Hudson B.I., Stickland M.H., Futers T.S., Grant P.J. Effects of novel polymorphisms in the RAGE gene on transcriptional regulation and their association with diabetic retinopathy // *Diabetes.* 2001. V. 50, № 6. P. 1505–1511.
14. Hennig B.J., Velez-Edwards D.R., Schim van der Loeff M.F., Bisseye C., Edwards T.L. CD4 intragenic SNPs associate with HIV-2 plasma viral load and CD4 count in a community-based study from Guinea-Bissau, West Africa // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2011. V. 56, № 1. P. 1–8. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181f638ed.
15. Pineda B., Serna E., Laguna-Fernández A. et al. Gene expression profile induced by ovariectomy in bone marrow of mice: a functional approach to identify new candidate genes associated to osteoporosis risk in women // *Bone.* 2014. V. 65. P. 33–41. doi: 10.1016/j.bone.2014.05.001.
16. Chiocchetti A., Orilieri E., Cappellano G. et al. The osteopontin gene +1239A/C single nucleotide polymorphism is associated with type 1 diabetes mellitus in the Italian popula-

- tion // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2010. V. 23, № 1. P. 263–269.
17. Hessmann M., Rausch A., Röckerl D. et al. DAP10 contributes to CD8(+) T cell-mediated cytotoxic effector mechanisms during *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Immunobiology.* 2011. V. 216, № 5. P. 639–647. doi: 10.1016/j.imbio.2010.09.010.
 18. Balasanians GS., Titarenko OT., D'iakova MN. Diagnostic and prognostic significance of adenosine deaminase in acutely progressive pulmonary tuberculosis // *Probl. Tuberk.* 2001. V. 8. P. 46–49.
 19. Cernat R.I., Mibaescu T., Vornicu M., Vione D., Olariu R.I., Arsene C. Serum trace metal and ceruloplasmin variability in individuals treated for pulmonary tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2011. V. 15, № 9. P. 1239–1245. doi: 10.5588/ijtld.10.0445.
 20. Zhao N., Xiao J., Zheng Z. et al. Single-nucleotide polymorphisms and haplotypes of non-coding area in the *CP* gene are correlated with Parkinson's disease // *Neurosci. Bull.* 2015. V. 31, № 2. P. 245–256. doi: 10.1007/s12264-014-1512-6.
 21. Ненуа О.С. Молекулярно-генетическое исследование местного иммунитета при вагинитах: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2012. 26 с.
 22. Montoya C.J., Cataco J.C., Ramirez Z., Rugeles M.T., Wilson S.B., Landay A.L. Invariant NKT cells from HIV-1 or *Mycobacterium tuberculosis*-infected patients express an activated phenotype // *Clin. Immunol.* 2008. V. 127, № 1. P. 1–6. doi: 10.1016/j.clim.2007.12.006.
 23. Barrett J.C., Clayton D.G., Concannon P. et al. Type 1 Diabetes Genetics Consortium. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes // *Nat. Genet.* 2009. V. 41, № 6. P. 703–707. doi: 10.1038/ng.381.
 24. Hudson B.I., Stickland M.H., Futers T.S., Grant P.J. Effects of novel polymorphisms in the RAGE gene on transcriptional regulation and their association with diabetic retinopathy // *Diabetes.* 2001. V. 50, № 6. P. 1505–1511.
 25. Yang S., Wang H., Yang Y. et al. Association study of AGER gene polymorphism and hypertension in Han Chinese population // *Gene.* 2012. V. 498, № 2. P. 311–316. doi: 10.1016/j.gene.2012.01.080.
 26. Beucher J., Boalle P.Y., Busson P.F., Muselet-Charlier C., Clement A., Corvol H. French C F Modifier Gene Study Investigators. AGER -429T/C is associated with an increased lung disease severity in cystic fibrosis // *PLoS One.* 2012. V. 7, № 7. P. e41913.
 27. Arce-Mendoza A., Rodriguez-de Ita J., Salinas-Carmona M.C., Rosas-Taraco A.G. Expression of CD64, CD206, and RAGE in adherent cells of diabetic patients infected with *Mycobacterium tuberculosis* // *Arch. Med. Res.* 2008. V. 39, № 3. P. 306–311. doi: 10.1016/j.arcmed.2007.11.013.
 28. Amer G.A., El-Gazzar A.G. Circulating interleukin-18 and osteopontin in pulmonary tuberculosis patients and their correlation with disease activity // *Egyptian J. of Med. Microbiology.* 2008. V. 17. P. 405–410.
 29. Wang J.P., Rought S.E., Corbeil J., Guiney D.G. Gene expression profiling detects patterns of human macrophage responses following *Mycobacterium tuberculosis* infection // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2003. V. 39. P. 163–172.
 30. Saunders B.M., Frank A.A., Orme I.M., Cooper A.M. CD4 is required for the development of a protective granulomatous response to pulmonary tuberculosis // *Cell Immunol.* 2002. V. 216, № 1–2. P. 65–72.
 31. Mizusawa M., Kawamura M., Takamori M. et al. Increased synthesis of anti-tuberculous glycolipid immunoglobulin G (IgG) and IgA with cavity formation in patients with pulmonary tuberculosis // *Clin. Vaccine Immunol.* 2008. V. 15, № 3. P. 544–548. doi: 10.1128/CVI.00355-07.
 32. Temchura O.V., Seniukov V.V., Pronkina N.V., Romanov V.V., Petrenko T.I., Kozhevnikov V.S. An association of the reduction in the count of T1 cells in the peripheral blood of patients with pulmonary tuberculosis with the lower monocytic expression of costimulatory CD80 molecules // *Probl. TuberkBolezniLegk.* 2007. № 2. P. 25–28.
 33. Forten J., Martun-Dóvila P., Múndez R. et al. Ca-125: a useful marker to distinguish pulmonary tuberculosis from other pulmonary infections // *Open Respir. Med. J.* 2009. V. 3. P. 123–127. doi: 10.2174/1874306400903010123.

Поступила в редакцию 09.07.2015 г.

Утверждена к печати 13.11.2015 г.

Брагина Елена Юрьевна (✉) – канд. биол. наук, науч. сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики (г. Томск).

Рудко Алексей Анатольевич – канд. мед. наук, гл. врач клиники НИИ медицинской генетики (г. Томск).

Тийс Евгений Сергеевич – мл. науч. сотрудник лаборатории компьютерной протеомики, Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск).

Иванисенко Владимир Александрович – канд. биол. наук, зав. лабораторией компьютерной протеомики, Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск).

Фрейдин Максим Борисович – д-р биол. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики (г. Томск).

✉ Брагина Елена Юрьевна, тел. 8 (3822) 51-31-46; e-mail: elena.bragina72@gmail.com

NEW CANDIDATE GENES FOR SUSCEPTIBILITY TO TUBERCULOSIS IDENTIFIED THROUGH THE CONSTRUCTION AND ANALYSIS OF ASSOCIATIVE NETWORKS

Bragina Ye.Yu.¹, Rudko A.A.¹, Tiys Ye.S.², Ivanisenko V.A.², Freidin M.B.¹

¹ *Research Institute for Medical Genetics, Tomsk, Russian Federation*

² *Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics The Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is a common disease caused by infection of *Mycobacterium tuberculosis* and influenced by host hereditary and environmental factors. Accumulated genomic data obtained through the use of new methodological approaches, including analysis of associative networks, contribute to the understanding of the hereditary basis of the disease.

In the current study, we carried out the reconstruction and analysis of associative network representing molecular genetic links between proteins/genes involved in the development of TB. In the associative network, well studied proteins and genes with a decisive importance in the efficiency of the human immune response against a pathogen predominated. However, this approach identified 12 new genes encoding for the respective proteins in the associative network polymorphisms of which has not been studied regarding the development of TB.

KEY WORDS: tuberculosis, associative networks, genes, polymorphism.

Bulletin of Siberian Medicine, 2015, vol. 14, no. 6, pp. 33–39

References

- Meyer C.G., Thye T. Host genetic studies in adult pulmonary tuberculosis. *Semin. Immunol.*, 2014, vol. 26, no. 6, pp. 445–453. doi: 10.1016/j.smim.2014.09.005.
- Barabási A.L., Gulbahce N., Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat. Rev. Genet.*, 2011, vol. 12, no. 1, pp. 56–68. doi: 10.1038/nrg2918.
- Pujana M.A., Han J.D., Starita L.M. et al. Network modeling links breast cancer susceptibility and centrosome dysfunction. *Nat. Genet.*, 2007, vol. 39, no. 11, pp. 1338–1349.
- Lim J., Hao T., Shaw C. et al. A protein-protein interaction network for human inherited ataxias and disorders of Purkinje cell degeneration. *Cell*, 2006, vol. 125, no. 4, pp. 801–814.
- Ivanisenko V.A., Saik O.V., Ivanisenko N.V. et al. ANDSystem: an Associative Network Discovery System for automated literature mining in the field of biology. *BMC Syst. Biol.*, 2015, vol. 9, suppl 2: S2. doi: 10.1186/1752-0509-9-S2-S2.
- Gloria-Bottini F., Ronchetti F., Ammendola L., Bottini N. Adenosine deaminase polymorphism and the relationship of total immunoglobulin E with skin prick test: a study on school children. *Allergy Asthma Proc.*, 2006, vol. 27, no. 2, pp. 115–118.
- Bottini N., Gloria-Bottini F., Borgiani P., Antonacci E., Lucarelli P., Bottini E. Type 2 diabetes and the genetics of signal transduction: a study of interaction between adenosine deaminase and acid phosphatase locus 1 polymorphisms. *Metabolism*, 2004, vol. 53, no. 8, pp. 995–1001.
- Reddy M.V., Wang H., Liu S. et al. Association between type 1 diabetes and GWAS SNPs in the southeast US Caucasian population. *Genes Immun.*, 2011, vol. 12, no. 3, pp. 208–212. doi: 10.1038/gene.2010.70.
- Sharma S., Poon A., Himes B.E., Lasky-Su J., Sordillo J.E. et al. Association of variants in innate immune genes with asthma and eczema. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2012, vol. 23, no. 4, pp. 315–323. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01243.x.
- Saito T., Ji G., Shinzawa H., Okumoto K., Hattori E. et al. Genetic variations in humans associated with differences in the course of hepatitis C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, vol. 317, no. 2, pp. 335–341.
- Williams K.A., Terry K.L., Tworoger S.S., Vitonis A.F., Titus L.J., Cramer D.W. Polymorphisms of MUC16 (CA125) and MUC1 (CA15.3) in relation to ovarian cancer risk and survival. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 2, pp. e88334. doi: 10.1371/journal.pone.0088334.
- Mira M.T., Alcans A., Nguyen V.T. et al. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature*, vol. 427, no. 6975, pp. 636–640.
- Hudson B.L., Stickland M.H., Futers T.S., Grant P.J. Effects of novel polymorphisms in the RAGE gene on transcriptional regulation and their association with diabetic retinopathy. *Diabetes*, 2001, vol. 50, no. 6, pp. 1505–1511.
- Hennig B.J., Velez-Edwards D.R., Schim van der Loeff M.F., Bisseye C., Edwards T.L. CD4 intragenic SNPs associate with HIV-2 plasma viral load and CD4 count in a community-based study from Guinea-Bissau, West Africa. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2011, vol. 56, no. 1, pp. 1–8. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181f638ed.
- Pineda B., Serna E., Laguna-Fernández A. et al. Gene expression profile induced by ovariectomy in bone marrow of mice: a functional approach to identify new candidate genes associated to osteoporosis risk in women. *Bone*, 2014, vol. 65, pp. 33–41. doi: 10.1016/j.bone.2014.05.001.

16. Chiocchetti A., Orilieri E., Cappellano G. et al. The osteopontin gene +1239A/C single nucleotide polymorphism is associated with type 1 diabetes mellitus in the Italian population. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2010, vol. 23, no. 1, pp. 263–269.
17. Hessmann M., Rausch A., Rьckerl D. et al. DAP10 contributes to CD8(+) T cell-mediated cytotoxic effector mechanisms during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Immunobiology*, 2011, vol. 216, no. 5, pp. 639–647. doi: 10.1016/j.imbio.2010.09.010.
18. Balasaniants GS., Titarenko OT., D'iakova MN. Diagnostic and prognostic significance of adenosine deaminase in acutely progressive pulmonary tuberculosis. *Probl. Tuberk.*, 2001, vol. 8, pp. 46–49.
19. Cernat R.I., Mihaescu T., Vornicu M., Vione D., Olariu R.I., Arsene C. Serum trace metal and ceruloplasmin variability in individuals treated for pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2011, vol. 15, no. 9, pp. 1239–1245. doi: 10.5588/ijtld.10.0445.
20. Zhao N., Xiao J., Zheng Z. et al. Single-nucleotide polymorphisms and haplotypes of non-coding area in the CP gene are correlated with Parkinson's disease. *Neurosci. Bull.*, 2015, vol. 31, no. 2, pp. 245–256. doi: 10.1007/s12264-014-1512-6.
21. Nepsha OS. *Molekularno-geneticheskoye issledovaniye mestnogo immuniteta pri vaginitab*. Avtoreph. dis. kand. boil. nauk [Molecular-genetics study of local immunity of vaginitis]. Moscow, 2012. 26 p. (in Russian).
22. Montoya C.J., Cataco J.C., Ramirez Z., Rugeles M.T., Wilson S.B., Landay A.L. Invariant NKT cells from HIV-1 or *Mycobacterium tuberculosis*-infected patients express an activated phenotype. *Clin. Immunol.*, 2008, vol. 127, no. 1, pp. 1–6. doi: 10.1016/j.clim.2007.12.006.
23. Barrett J.C., Clayton D.G., Concannon P. et al. Type 1 Diabetes Genetics Consortium. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat. Genet.*, 2009, vol. 41, no. 6, pp. 703–707. doi: 10.1038/ng.381.
24. Hudson B.I., Stickland M.H., Futers T.S., Grant P.J. Effects of novel polymorphisms in the RAGE gene on transcriptional regulation and their association with diabetic retinopathy. *Diabetes*, 2001, vol. 50, no. 6, pp. 1505–1511.
25. Yang S., Wang H., Yang Y. et al. Association study of AGER gene polymorphism and hypertension in Han Chinese population. *Gene*, 2012, vol. 498, no. 2, pp. 311–316. doi: 10.1016/j.gene.2012.01.080.
26. Beucher J., Boalle P.Y., Busson P.F., Muselet-Charlier C., Clement A., Corvol H. French C F Modifier Gene Study Investigators. AGER -429T/C is associated with an increased lung disease severity in cystic fibrosis. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 7, pp. e41913.
27. Arce-Mendoza A., Rodriguez-de Ita J., Salinas-Carmona M.C., Rosas-Taraco A.G. Expression of CD64, CD206, and RAGE in adherent cells of diabetic patients infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Arch. Med. Res.*, 2008, vol. 39, no. 3, pp. 306–311. doi: 10.1016/j.arcmed.2007.11.013.
28. Amer G.A., El-Gazzar A.G. Circulating interleukin-18 and osteopontin in pulmonary tuberculosis patients and their correlation with disease activity. *Egyptian J. of Med. Microbiology*, 2008, vol. 17, pp. 405–410.
29. Wang J.P., Rought S.E., Corbeil J., Guiney D.G. Gene expression profiling detects patterns of human macrophage responses following *Mycobacterium tuberculosis* infection. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2003, vol. 39, pp. 163–172.
30. Saunders B.M., Frank A.A., Orme I.M., Cooper A.M. CD4 is required for the development of a protective granulomatous response to pulmonary tuberculosis. *Cell Immunol.*, 2002, vol. 216, no. 1–2, pp. 65–72.
31. Mizusawa M., Kawamura M., Takamori M. et al. Increased synthesis of anti-tuberculous glycolipid immunoglobulin G (IgG) and IgA with cavity formation in patients with pulmonary tuberculosis. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2008, vol. 15, no. 3, pp. 544–548. doi: 10.1128/CVI.00355-07.
32. Temchura O.V., Seniukov V.V., Pronkina N.V., Romanov V.V., Petrenko T.I., Kozhevnikov V.S. An association of the reduction in the count of T1 cells in the peripheral blood of patients with pulmonary tuberculosis with the lower monocytic expression of costimulatory CD80 molecules. *Probl. Tuberk. Bolezn. Legk.*, 2007, no. 2, pp. 25–28.
33. Fortнn J., Martнn-Dбvila P., Mйndez R. et al. Ca-125: a useful marker to distinguish pulmonary tuberculosis from other pulmonary infections. *Open Respir. Med. J.*, 2009, vol. 3, pp. 123–127. doi: 10.2174/1874306400903010123.

Bragina Yelena Yu. (✉), Research Institute for Medical Genetics, Tomsk, Russian Federation.

Rudko Aleksey A., Research Institute for Medical Genetics, Tomsk, Russian Federation.

Tiys Yevgeny S., Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics The Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation.

Ivanisenko Vladimir A., Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics The Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation.

Freidin Maksim B., Research Institute for Medical Genetics, Tomsk, Russian Federation.

✉ Bragina Yelena Yu., Ph. +7 (3822) 51-31-46; e-mail: elena.bragina72@gmail.com