

## **АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *CLIC1*, *MSH5*, *C6orf26*, *C6orf25* С УРОВНЕМ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *HSPA1B***

**Вавилова Ю.Д., Бойко А.А., Коваленко Е.И., Гречихина М.В.,  
Шустова О.А., Ажикина Т.Л., Сапожников А.М.**

*ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова»  
Российской академии наук, Москва, Россия*

**Резюме.** Белки теплового шока (HSPs, heatshock proteins) образуют одну из клеточных молекулярных систем, обладающую шаперонной активностью, направленную на стабилизацию структуры внутриклеточных протеинов, обеспечение устойчивости клеток к стрессу, на ренатурацию неправильно свернутых и элиминацию денатурированных цитоплазматических белков. Учитывая важную роль нарушений уровня экспрессии HSPs в патогенезе целого ряда заболеваний, в нашей работе был проведен поиск ассоциации наличия однонуклеотидных замен (SNPs) в отобранных нами актуальных участках генома с базальным уровнем транскрипционной активности генов группы *HSPA*, а именно *HSPA1A/B*, *HSPA1A*, *HSPA1B*, *HSPA6* и *HSPA8* в мононуклеарных лейкоцитах (РВМС) в группе добровольцев из популяции населения средней части России. Исследование проводили с использованием ДНК и РНК, выделенных из лимфоцитов периферической крови 16 доноров. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим секвенированием ПЦР продукта. Для оценки уровня экспрессии генов группы *HSPA* проводили синтез кДНК на матрице РНК, выделенной из образцов клеточных фракций РВМС с последующим проведением полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Было проведено генотипирование участков, в которых находятся следующие полиморфизмы: rs400547 (A/G), rs1150793 (G/A), rs707936 (A/G), rs707915 (A/T), rs376510 (T/C), находящиеся в генах *CLIC1*, *MSH5*, *C6orf26*, *MSH5*, *C6orf25* соответственно. Был охарактеризован базальный уровень транскрипции генов конститутивно экспрессирующихся и индуцируемых белков семейства HSP70 и проведен поиск ассоциации их экспрессии с полиморфизмами. Было обнаружено, что в клетках РВМС генотип AG/AA (SNP rs400547), AG/GG (rs1150793), AG (rs707936), TA (rs707915), TC (rs376510) по изученным нами участкам ассоциирован с понижением транскрипции гена *HSPA1B* ( $p = 0,02$ ), по сравнению с гомозиготами: GG (SNP rs400547), AA (rs1150793), GG (rs707936), TT (rs707915), CC (rs376510). Ассоциации указанных полиморфизмов с экспрессией генов *HSPA1A*, *HSPA6* и *HSPA8* выявлено не было. Гены *CLIC1*, *MSH5*, *C6orf26*, *C6orf25*, в которых присутствуют изученные нами полиморфизмы, находятся в одном локусе вблизи гена *HSPA1B* на 6-й хромосоме. Обнаруженное нами снижение экспрессии гена *HSPA1B* при наличии однонуклеотидных полиморфизмов в близлежащих генах может свидетельствовать о пространственных взаимодействиях этого локуса и локуса гена *HSPA1B* и о том, что изменение генотипа *CLIC1*, *MSH5*, *C6orf26*, *C6orf25* может повлечь за собой изменение экспрессии близко расположенных генов, которые являются функционально значимыми для клетки.

*Ключевые слова:* белки теплового шока, ген *HSPA1B*, полиморфизмы

### **Адрес для переписки:**

Вавилова Юлия Дмитриевна  
ФГБУН «Институт биоорганической химии имени  
академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова»  
Российской академии наук  
140103, Россия, Московская обл., г. Раменское,  
ул. Свободы, 8/140.  
Тел.: 8 (915) 144-80-12.  
E-mail: JuliaTeterina12@gmail.com

### **Address for correspondence:**

Vavilova Yulia D.  
M. Shemyakin and Yu. Ovchinnikov Institute of Bioorganic  
Chemistry, Russian Academy of Sciences  
140103, Russian Federation, Moscow Region, Ramenskoe,  
Svobody str., 8/140.  
Phone: 7 (915) 144-80-12.  
E-mail: JuliaTeterina12@gmail.com

### **Образец цитирования:**

Ю.Д. Вавилова, А.А. Бойко, Е.И. Коваленко,  
М.В. Гречихина, О.А. Шустова, Т.Л. Ажикина,  
А.М. Сапожников «Анализ ассоциации полиморфизма  
генов *CLIC1*, *MSH5*, *C6orf26*, *C6orf25* с уровнем  
экспрессии гена *HSPA1B*» // Медицинская иммунология,  
2020. Т. 22, № 4. С. 779-784.  
doi: 10.15789/1563-0625-AOT-1629

### **For citation:**

Yu.D. Vavilova, A.A. Boyko, E.I. Kovalenko,  
M.V. Grechikhina, O.A. Shustova, T.L. Azhikina,  
A.M. Sapozhnikov "Analysis of the association of the  
polymorphism of the *CLIC1*, *MSH5*, *C6orf26*, *C6orf25* genes  
with the expression level of the *HSPA1B* gene", *Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2020,  
Vol. 22, no. 4, pp. 779-784.  
doi: 10.15789/1563-0625-AOT-1629

## ANALYSIS OF THE ASSOCIATION OF THE POLYMORPHISM OF THE *CLIC1*, *MSH5*, *C6orf26*, *C6orf25* GENES WITH THE EXPRESSION LEVEL OF THE *HSPA1B* GENE

Vavilova Yu.D., Boyko A.A., Kovalenko E.I., Grechikhina M.V., Shustova O.A., Azhikina T.L., Sapozhnikov A.M.

M. Shemyakin and Yu. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Heat shock proteins (HSP, heat shock proteins) form one of the cellular molecular systems with chaperone activity, aimed at stabilizing the structure of intracellular proteins, ensuring the resistance of cells to stress, renaturation of incorrectly folded and elimination of denatured intracellular proteins. Our task was to look for an association between the presence of single nucleotide polymorphisms in selected regions of the genome and the basal level of transcriptional activity of the *HSPA* group genes, namely *HSPA1A/B*, *HSPA1A*, *HSPA1B*, *HSPA6* and *HSPA8* in mononuclear leukocytes (PBMC), analyzed in our experiments volunteers from the population of the middle part of Russia in order to analyze the universality of the biological effects of these SNPs. The study was performed on DNA and RNA isolated from peripheral blood lymphocytes of 16 donors. Genotyping was performed by the polymerase chain reaction (PCR) followed by sequencing of the PCR product. To assess the level of gene expression of the *HSPA* group, cDNA was synthesized on an RNA template isolated from PBMC cell fraction samples, followed by real-time polymerase chain reaction. The following types of polymorphisms were genotyped: rs400547 (A/G), rs1150793 (G/A), rs707936 (A/G), rs707915 (A/T), rs376510 (T/C) located in the *CLIC1*, *MSH5*, *C6orf26*, *MSH5*, *C6orf25* genes, respectively. We determined the basal level of transcription of genes of constitutively expressed and inducible proteins of the HSP70 family and searched for the association of their expression with polymorphisms. It was found that in PBMC cells, DNA that has the following genotype: AG/AA (SNP rs400547), AG/GG (rs1150793), AG (rs707936), TAr707915, TC (rs376510), in the regions we studied, is associated with a decrease in the transcription of the *HSPA1B* gene ( $p = 0.02$ ) compared with homozygotes: GG (SNP rs400547), AA (rs1150793), GG (rs707936), TT (rs707915), CC (rs376510). Associations of these polymorphisms with gene expression of *HSPA1A*, *HSPA6* and *HSPA8* have not been identified. The *CLIC1*, *MSH5*, *C6orf26*, *C6orf25* genes, in which the polymorphisms studied by us are present, are located in the same locus near the *HSPA1B* gene on the 6th chromosome. We found a decrease in *HSPA1B* gene expression in the presence of single nucleotide polymorphisms in nearby genes may indicate spatial interactions of this locus and the *HSPA1B* gene locus, and that a change in the genotype *CLIC1*, *MSH5*, *C6orf26*, *C6orf25* may entail a change in the expression of closely arranged genes which are functionally significant for the cell.

**Keywords:** SNPs, heat shock proteins, *HSPA1B* gene

### Введение

Белки теплового шока (HSP, heat shock proteins) образуют одну из клеточных молекулярных систем, обладающую шаперонной активностью, направленную на стабилизацию структуры внутриклеточных протеинов, обеспечение устойчивости клеток к стрессу, на ренатурацию неправильно свернутых и элиминацию денатурированных внутриклеточных белков. Однако HSP обладают не только шаперонной активностью, но и участвуют в регуляции сигнальных путей, вовлеченных, в частности, в процессы клеточной дифференцировки, пролиферации и апоптоза [1].

Семейство белков-шаперонов HSP70 составляют несколько высококонсервативных и высокогомологических белков, экспрессия которых выявлена во всех живых организмах. У человека семейство HSP70 включает в себя белки с молекулярной массой 66-78 кДа (номенклатура HUGO Gene Nomenclature Committee). Извест-

но о 15 членах этого семейства, кодируемых разными генами. Несмотря на высокую гомологию внутри семейства белков HSP70, они кодируются разными генами *HSPA*, которые в основном локализованы на разных хромосомах. К экспрессирующимся в клетке конститутивным белкам HSP70 относится превалирующий в клетке в нестрессовых условиях цитозольный белок HSPA8, или Hsc70 (heat shock cognate), с молекулярной массой 73 кДа, продукт гена *HSPA8*. К основным стресс-индуцируемыми белкам семейства HSP70 относят белки HSP70-1 и HSP70-2, кодируемые отдельными генами *HSPA1A* и *HSPA1B*. Данные белки отличаются друг от друга двумя аминокислотами, и в функциональном плане они считаются взаимозаменяемыми [2]. Также идентифицирован минорный стресс-индуцируемый белок HSP70B', кодируемый геном *HSPA6*.

Ранее нами было показано, что в лейкоцитах различного типа различается не только конститутивная транскрипционная активность генов семейства *HSPA1A/B*, *HSPA6* и *HSPA8*, но и из-

менение этой активности в ответ на стресс [3], что свидетельствует о наличии тонкой регуляции экспрессии генов *HSPA* даже на уровне одной клеточной популяции.

В настоящее время показана взаимосвязь между однонуклеотидными полиморфизмами (SNPs) в генах *HSPA1A*, *HSPA1B* и восприимчивостью к инфекционным и воспалительным заболеваниям [4, 5, 6, 7], а также показана взаимосвязь таких SNP с злокачественными новообразованиями [8, 9]. Недавно были опубликованы результаты исследования, в котором с использованием большой выборки из популяции африканского населения были найдены ассоциации SNPs генов *CLIC1*, *MSH5*, *C6orf26*, *C6orf25*, расположенных в непосредственной близости от генов *HSPA1A/B*, с уровнем экспрессии *HSPA1B* [12].

Основываясь на результатах указанной работы, для нашего исследования были отобраны SNPs, характеризующиеся максимальной ассоциацией с уровнем экспрессии *HSPA1B* (rs400547 (A/G), rs1150793 (G/A), rs707936 (A/G), rs707915 (A/T), rs376510 (T/C)).

Задачей нашей работы был поиск ассоциации между наличием однонуклеотидных замен в отобранных нами участках генома и базальным уровнем транскрипционной активности генов группы *HSPA*, а именно *HSPA1A/B*, *HSPA1A* и *HSPA1B*, *HSPA6* и *HSPA8* в мононуклеарных лейкоцитах (PBMC), в проанализированной в наших экспериментах группе добровольцев из популяции населения средней части России с целью анализа универсальности биологических эффектов указанных SNPs.

## Материалы и методы

Работа проводилась с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности, было получено разрешение локального комитета по биомедицинской этике. Исследование проводили на ДНК и РНК, выделенных из лимфоцитов периферической крови 16 доноров: 7 мужчин и 9 женщин в возрасте 31–75 лет (средний возраст  $55,5 \pm 3,1$  лет). Все доноры – представители Российской популяции, относящиеся к европеоидной расе.

Периферическую кровь собирали закрытым способом в стерильные пробирки, содержащие в качестве антикоагулянта ЭДТА (Vacutube, Италия).

Из образцов периферической крови методом седиментационного разделения клеток на градиенте плотности с помощью коммерческой среды Polymorphprep (Axis-Shield, Швеция) выделяли клеточную фракцию мононуклеарных лейкоцитов (PBMC), включающую преимущественно лимфоциты (до 95%) и моноциты (5%). В каждом образце содержалось около 6 млн клеток. Из образцов клеточных фракций PBMC выделяли тотальную ДНК и РНК коммерческим набором "AllPrep DNA/RNA MiniKit" (Qiagen, США). Измерение концентрации выделенной ДНК и

РНК производили на спектрофотометре BioDrop при длинах волн 260/280 нм (GE Healthcare Life Science, Великобритания). Среднее количество выделенной геномной ДНК варьировало от 1 до 27 мкг, РНК – от 2 до 9 мкг.

Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим секвенированием ПЦР продукта. ПЦР проводили с использованием ПЦР амплификатора SimpliAmp Thermal Cycler (Thermo Fisher Scientific). Реакционная смесь в объеме 50 мкл содержала 0,5 мкл Q5 High-Fidelity ДНК-полимеразы (New England BioLabs), 10 мкл 5× Reaction Buffer (New England BioLabs), 30,5 мкл воды очищенной от ДНКаз, 0,15 mM смеси дезоксинуклеозидтрифосфатов, по 0,01 mM каждого из праймеров, 10 нг геномной ДНК. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 98 °C/30 с – первый цикл, потом 30 циклов: 98 °C/10 с, 67 °C/10 с, 72 °C/20 с, последний цикл – 72 °C/2 мин. Олигонуклеотидные праймеры приведены в таблице 1. Подобранные праймеры были заказаны в фирме «Евроген» (Россия).

Продукты амплификации выделяли очисткой на 1% агарозном геле набором реактивов "Monarch DNA Gel Extraction Kit" (New England BioLabs). Выделенные фрагменты ДНК секвенировали по методу Сэнгера. Полученные данные секвенирования анализировали с помощью программы Chromas 2.6.4.

Для оценки уровня экспрессии генов группы *HSPA* проводили синтез кДНК на матрице РНК, выделенной из образцов клеточных фракций PBMC с последующим проведением полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Синтез кДНК осуществляли с помощью реакции обратной транскрипции с использованием обратной транскриптазы MMLV и вырожденных гексамерных праймеров по протоколу производителя («Евроген», Россия). Гексамерные праймеры (12 пмоль) добавляли в смесь объемом 10 мкл, содержащую 2 мкг тотальной РНК. Смесь нагревали в течение 2 мин при 70 °C, а затем инкубировали во льду 10 мин. Для реакции обратной транскрипции и синтеза кДНК реакционную смесь инкубировали при 42 °C и 70 °C в течение 120 и 15 мин соответственно.

Для проведения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (qRT-PCR) были подобраны специфические праймеры (табл. 1) (5'-3') к отдельным генам группы *HSPA* и референсному гену с помощью программы PerlPrimer (<http://perlprimer.sourceforge.net/>).

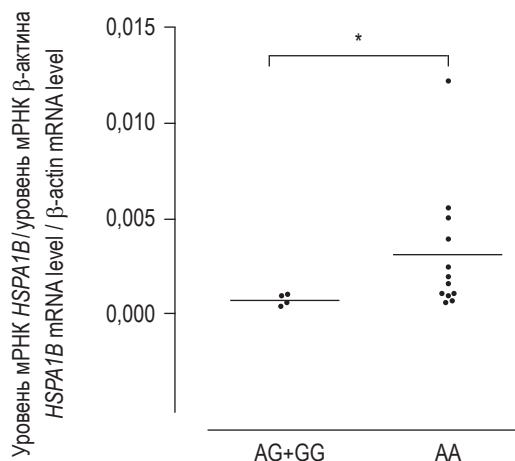
Для проведения qRT-PCR (конечный объем составил 25 мкл) в реакционную смесь добавляли 5 мкл коммерческой реакционной смеси qPCRmix-HSSYBR («Евроген», Россия), 1 мкл 3 mM праймеров (прямого и обратного), 0,5 мкл кДНК и 17,5 мкл воды, очищенной от РНКаз. Реакцию амплификации проводили на приборе LightCycler 480 (Roche Diagnostics, Германия). Прибор программировали следующим образом:



**ТАБЛИЦА 1. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПРАЙМЕРЫ К АНАЛИЗИРУЕМЫМ ГЕНАМ ГРУППЫ HSPA**  
TABLE 1. SPECIFIC PRIMERS FOR THE ANALYZED GENES OF THE HSPA GROUP

Специфические праймеры к анализируемым генам группы HSPA Specific primers for the analyzed genes of the HSPA group		
Ген Gene	Прямой праймер Forward primer	Обратный праймер Reverse primer
HSPA1A/B	AGGTGCAGGTGAGCTACAAG	CTCGGCGATCTCCTTCATC
HSPA1A	TTTTCCGGTTTCTACATGCAG	CAACTTAAAAAATGGCCTGAGT
HSPA1B	TCTTTAGTATGTTTGTCTTTGAGGTGG	TGGCAGTGTTGATTCATTTAAAGG
HSPA8	TGCTGCTCTTGGATGCTACT	AAGGTCTGTGTCTGCTTGGT
HSPA6	ACCCAGGTGTATGAGGGTGA	TCTATCTGGGGGACTCCACG
β-актин	CACCACACCTTCTACAATGAG	GTCTCAAACATGATCTGGGTC
Последовательности специфичных праймеров к участкам генов, в которых находятся исследуемые нами однонуклеотидные замены The sequence of specific primers to the regions of the genes in which the studied single nucleotide polymorphisms are located		
SNP	Прямой праймер Forward primer	Обратный праймер Reverse primer
rs400547	TTTACTCGTGGGTGAGGCTGT	GAAGGGACAGTGAGGATGAGG
rs1150793	ACGCACTGGTGACATCATCTC	AAATTACCCTGCCGATTCCT
rs707936	TGGGGAAAAGGAAGAGAATGACA	GACGAGAAGCCAACCCAGTA
rs707915	TCCCAGGAGCACAGAGAG	CATAAGGCAGAGGGGAGATCT
rs376510	TAGCAAGCACAGAGCAGGTG	TCTATCTCCAGCCCCATGTT

прединкубация (95 °C, 5 мин), затем 40 циклов, в которые входят режимы денатурации (95 °C, 10 с), отжига праймеров (60 °C, 10 с) и удлинения ДНК (72 °C, 10 с). Каждый образец для амплификации был внесен в трех повторах. Уровень значений экспрессии интересующих генов для каждого донора в клеточных фракциях нормировали по референсному гену β-actin («ген домашнего хозяйства»).



**Рисунок 1. Ассоциация генотипов AG/GG (rs1150793) и AA (rs1150793) гена MSH5 с базальным уровнем транскрипции гена HSPA1B**  
Примечание. \* –  $p < 0,05$ .

Figure 1. Association of genotypes AG/GG (rs1150793) and AA (rs1150793) of the MSH5 gene with a basal level of transcription of the HSPA1B gene.

Note. \*,  $p < 0.05$ .

#### Статистическая обработка данных

Степень накопления мРНК анализировали по алгоритму с определением коэффициента эффективности отжига праймеров. Для анализа использовали программы LightCycler 480 версия SW1.5.1, Exor4, LinRegPCR, LC480 Conversion. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного пакета GraphPad Prism 6. Для сравнения выборок использовали критерий Манна–Уитни.

#### Результаты и обсуждение

Было проведено генотипирование участков, в которых находятся следующие полиморфизмы: rs400547 (A/G), rs1150793 (G/A), rs707936 (A/G), rs707915 (A/T), rs376510 (T/C), находящиеся в генах *CLIC1*, *MSH5*, *Sborf26*, *MSH5*, *Sborf25* соответственно. Данные полиморфизмы были выбраны на основе исследований, в которых была показана ассоциация этих нуклеотидных полиморфизмов с уровнем экспрессии гена *HSPA1B* в африканской популяции [12]. Нами были изучены 16 представителей российской популяции, относящихся к европеоидной расе.

В основном выборка оказалась достаточно однородной, у большинства принявших участие в исследовании добровольцев не было обнаружено ни одного из указанных полиморфизмов (табл. 2). У трех человек выявлена гетерозиготность по всем исследуемым полиморфным нуклеотидам. Еще один индивид имел гомозиготные однонуклеотидные замены, rs400547 (A/A),

**ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ, В КОТОРЫХ НАХОДЯТСЯ ИССЛЕДУЕМЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ, И РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗМЕРЕНИЯ СРЕДНЕГО УРОВНЯ ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОВ ГРУППЫ *HSPA***

**TABLE 2. GENOTYPING RESULTS OF THE STUDIED POLYMORPHISMS AND THE RESULTS OF MEASURING THE AVERAGE LEVEL OF TRANSCRIPTION OF GENES OF THE *HSPA* GROUP**

Генотип Genotype <i>CLIC1</i> rs400547 Intron	Генотип Genotype <i>MSH5</i> rs1150793 Intron	Генотип Genotype <i>C6orf26</i> rs707936 Downstream	Генотип Genotype <i>MSH5</i> rs707915 Intron	Генотип Genotype <i>C6orf25</i> rs376510 Promoter	Кол-во доноров Number of donors (N)
G/G	A/A	G/G	T/T	C/C	12
A/G	A/G	A/G	T/A	C/T	3
A/A	G/G	A/G	T/A	T/T	1
<b>Средний уровень транскрипции генов группы <i>HSPA</i> (относительно уровня транскрипции <math>\beta</math>-актина)</b> The average level of transcription of genes of the <i>HSPA</i> group (relative to the level of transcription of $\beta$ -actin)					
Генотип Genotype <i>CLIC1</i> rs400547 Intron	<i>HSPA1A/B</i>	<i>HSPA1A</i>	<i>HSPA1B</i>	<i>HSPA6</i>	<i>HSPA8</i>
G/G	0,0084 ( $\pm 0,0016$ )	0,0347 ( $\pm 0,006$ )	0,0031 ( $\pm 0,0009$ )	0,0062 ( $\pm 0,002$ )	0,0949 ( $\pm 0,022$ )
A/G	0,0074 ( $\pm 0,0061$ )	0,0266 ( $\pm 0,02$ )	0,0010 ( $\pm 0,0003$ )	0,0058 ( $\pm 0,0045$ )	0,0717 ( $\pm 0,05$ )
A/A	0,0020	0,0058	0,0006	0,0029	0,0253

rs1150793 (G/G), rs376510 (T/T), отличные от гомозигот, выявленных у большинства исследованных доноров. В участках rs707936 и rs707915 у этого индивида были выявлены гетерозиготные замены (A/G) и (A/T) соответственно.

Нами было проведено определение базального уровня транскрипции генов конститутивно экспрессирующихся и индуцируемых белков семейства HSP70, и проведен поиск ассоциации их экспрессии с полиморфизмами. Было обнаружено, что в клетках РВМС ДНК, имеющая следующий генотип: AG/AA (SNP rs400547), AG/GG (rs1150793), AG (rs707936), TAr707915, TC (rs376510), по изученным нами участкам ассоциирована с понижением транскрипции гена *HSPA1B* ( $p = 0,02$ ), по сравнению с гомозиготами (GG (SNP rs400547), AA (rs1150793), GG (rs707936), TT (rs707915), CC (rs376510)) (рис. 1). Ассоциации указанных полиморфизмов с экспрессией генов *HSPA1A*, *HSPA6* и *HSPA8* выявлено не было. По данным исследований, суммированных Национальным центром биотехнологической информации США (1000 Genomes, TOPMED), частота встречаемости указанных полиморфизмов составляет 11-12% (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>). В нашей небольшой группе представителей российской популяции для rs707936 и rs707915 она составляет 12,5%, а для rs400547, rs1150793 и rs376510 – 15,6%. Неболь-

шие отличия от опубликованных данных могут объясняться малой выборкой.

Гены *CLIC1*, *MSH5*, *C6orf26*, *C6orf25*, в которых присутствуют изученные нами полиморфизмы, находятся в одном локусе вблизи гена *HSPA1B* на 6-й хромосоме. Обнаруженное нами снижение экспрессии гена *HSPA1B* при наличии однонуклеотидных полиморфизмов в близлежащих генах может свидетельствовать о пространственных взаимодействиях этого локуса и локуса гена *HSPA1B* и о том, что изменение генотипа *CLIC1*, *MSH5*, *C6orf26*, *C6orf25* может повлечь за собой изменение экспрессии близко расположенных генов, которые являются функционально значимыми для клетки.

Интересно, что у всех доноров, прослеживается следующая закономерность: если обнаруживается однонуклеотидная замена в одном из изученных нами генов *CLIC1*, *MSH5*, *C6orf26*, *C6orf25*, то замены наблюдаются и в остальных. Таким образом, можно предположить наличие некоего гаплотипа, сочетающего указанные полиморфизмы, ассоциированные со снижением экспрессии *HSPA1B*.

В заключение можно отметить, что сравнение изложенных результатов с данными, полученными в недавно опубликованной работе наших коллег [12], указывает на определенную универсальность биологических эффектов проанализированных SNPs.

## Список литературы / References

- Alfirevic A., Mills T., Harrington P., Pinel T., Sherwood J., Jawaid A., Smith J.C., March R.E., Barratt B.J., Chadwick D.W., Kevin Park B., Pirmohamed M. Serious carbamazepine-induced hypersensitivity reactions associated with the HSP70 gene cluster. *Pharmacogenet. Genomics*, 2006, Vol. 16, no. 4, pp. 287-296.
- Bogunia-Kubik K., Koscińska K., Suchnicki K., Lange A. HSP70-hom gene single nucleotide (+2763 G/A and +2437 C/T) polymorphisms in sarcoidosis. *Int. J. Immunogenet.*, 2006, Vol. 33, no. 2, pp. 135-140.

3. Boyko A.A., Azhikina T.L., Streltsova M.A., Sapozhnikov A.M., Kovalenko E.I. HSP70 in human polymorphonuclear and mononuclear leukocytes: comparison of the protein content and transcriptional activity of HSPA genes. *Cell Stress Chaperones*, 2017, Vol. 22, no. 1, pp. 67-76.
4. Helmbrecht K., Zeise E., Rensing L. Chaperones in cell cycle regulation and mitogenic signal transduction: a review. *Cell Proliferation*, 2000, Vol. 33, no. 6, pp. 341-365.
5. Kampinga H.H., Hageman J., Vos M.J., Kubota H., Tanguay R.M., Bruford E.A., Cheetham M.E., Chen B., Hightower L.E. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress Chaperones*, 2009, Vol. 14, no. 1, pp. 105-111.
6. Kee C., Cheong K.Y., Pham K., Waterer G.W., Temple S.E. Genetic variation in heat shock protein 70 is associated with septic shock: Narrowing the association to a specific haplotype. *Int. J. Immunogenet.*, 2008, Vol. 35, no. 6, pp. 465-473.
7. Martin A.M., Nolan D., Gaudieri S., Almeida C.A., Nolan R., James I., Carvalho F., Phillips E., Christiansen F.T., Purcell A.W., McCluskey J., Mallal S. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B\*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, Vol. 101, no. 12, pp. 4180-4185.
8. Maugeri N., Radhakrishnan J., Knight J.C. Genetic determinants of HSP70 gene expression following heat shock. *Hum. Mol. Genet.*, 2010, Vol. 19, no. 24, pp. 4939-4947.
9. Shibata T., Arisawa T., Tahara T., Yoshioka D., Maruyama N., Fujita H., Kamiya Y., Nakamura M., Nagasaka M., Iwata M., Takahama K., Watanabe M., Hirata I., Nakano H. Protective role of genetic polymorphism of heat shock protein 70-2 for gastric cancer risk. *Dig. Dis. Sci.*, 2009, Vol. 54, no. 1, pp. 70-74.
10. Spagnolo P., Sato H., Marshall S.E., Antoniou K.M., Ahmad T., Wells A.U., Ahad M.A., Lightman S., du Bois R.M., Welsh K.I. Association between heat shock protein 70/Hom genetic polymorphisms and uveitis in patients with sarcoidosis. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2007, Vol. 48, no. 7, pp. 3019-3025.
11. Temple S.E.L., Cheong K.Y., Ardlie K.G., Sayer D., Waterer G.W. The septic shock associated HSPA1B1267 polymorphism influences production of HSPA1A and HSPA1B. *Intensive Care Med.*, 2004, Vol. 30, no. 9, pp. 1761-1767.
12. Ucisik-Akkaya E., Davis C.F., Gorodezky C., Alaez C., Dorak M.T. HLA complex-linked heat shock protein genes and childhood acute lymphoblastic leukemia susceptibility. *Cell Stress Chaperones*, 2010, Vol. 15, no. 5, pp. 475-485.

**Авторы:**

**Вавилова Ю.Д.** – техник-лаборант лаборатории клеточных взаимодействий ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия

**Бойко А.А.** – к.б.н., научный сотрудник лаборатории клеточных взаимодействий ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия

**Коваленко Е.И.** – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточных взаимодействий ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия

**Гречихина М.В.** – младший научный сотрудник лаборатории клеточных взаимодействий ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия

**Шустова О.А.** – младший научный сотрудник лаборатории клеточных взаимодействий ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия

**Ажикина Т.Л.** – д.б.н., руководитель лаборатории регуляторной транскриптомики ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия

**Сапожников А.М.** – д.б.н., профессор, руководитель лаборатории клеточных взаимодействий ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия

**Authors:**

**Vavilova Yu.D.**, Laboratory Technician, Laboratory of Cell Interactions, M. Shemyakin and Yu. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

**Boyko A.A.**, PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Cell Interactions, M. Shemyakin and Yu. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

**Kovalenko E.I.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Cell Interactions, M. Shemyakin and Yu. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

**Grechikhina M.V.**, Junior Research Associate, Laboratory of Cell Interactions, M. Shemyakin and Yu. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

**Shustova O.A.**, Junior Research Associate, Laboratory of Cell Interactions, M. Shemyakin and Yu. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

**Azhikina T.L.**, PhD, MD (Biology), Head, Laboratory of Regular Transcriptomics, M. Shemyakin and Yu. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

**Sapozhnikov A.M.**, PhD, MD (Biology), Professor, Head, Laboratory of Cell Interactions, M. Shemyakin and Yu. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Поступила 02.11.2018

Отправлена на доработку 19.11.2018

Принята к печати 11.12.2018

Received 02.11.2018

Revision received 19.11.2018

Accepted 11.12.2018