

Вариабельность генов интерлейкина 4 и его рецептора в популяциях коренных народов Сибири*

Степанов В.А., Трифонова Е.А., Симонова К.В., Чередниченко А.А.

Научно-исследовательский институт медицинской генетики СО РАМН, 634050, Набережная Ушайки 10, Томск, Россия, vadim.stepanov@medgenetics.ru

Исследовано генетическое разнообразие популяций четырёх этнических групп коренного населения Сибири (буряты, якуты, кеты, ханты) по SNP-маркерам генов интерлейкина 4 и α -цепи рецептора интерлейкина 4. В исследованных популяциях, за исключением хантов, выявлен близкий спектр частот аллелей, сходный уровень ожидаемой гетерозиготности и показана низкая степень генетической дифференциации популяций.

Ключевые слова: генетическое разнообразие, коренные народы Сибири, интерлейкины

Интерлейкин 4 (IL4) является ключевым медиатором иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами 2-го типа (Th2-ответ). Продукция интерлейкинов 4, 5 и 13 Т-хелперами второго типа активирует В-клетки, способствуя развитию гуморального иммунного ответа, в частности, при инфицировании гельминтами и ответе на токсины. Связывание интерлейкина 4 лимфоцитами осуществляется посредством его взаимодействия с рецептором, специфичным для IL4 и IL13. По данным полногеномных ассоциативных исследований и мета-анализа ассоциаций случай-контроль, ряд полиморфных маркеров генов интерлейкина 4 (*IL4*) и α -цепи его рецептора (*IL4R*) ассоциирован с повышенным производством иммуноглобулина Е, астмой, атопией, и эндотипами этих и ряда других заболеваний [6, 11, 16].

В связи с участием в иммунных реакциях на внешние патогены, гены *IL4* и *IL4R* могли быть мишенями для естественного отбора в ходе расселения современного человека. Ряд недавних работ указывает на участие отбора в формировании спектра частот этих генов в современных популяциях человека и снижение частоты провоспалительных аллелей в популяциях умеренного и арктического климата [1, 2, 7, 14].

Задачей настоящей работы было определить частоты аллелей пяти SNP в генах интерлейкина 4 и его рецептора в популяционных выборках из четырёх коренных этнических групп Сибири — хантов, кетов, бурят и якутов.

На основании данных ассоциативных исследований было выбрано 2 SNP в гене *IL4* (rs2070874 и rs2227284) и 3 SNP в гене *IL4R* (rs144651842, rs1801275 и rs1805015) (табл. 1). Аллели выбранных маркеров гена *IL4* ассоциированы с уровнем IgE и астмой в нескольких этнических группах [3, 5, 8, 10, 15]. SNP гена *IL4R* демонстрируют ассоциации с атопией, аллергическим ринитом, астмой и экземой (табл. 1) [4, 9, 12, 13].

Ханты, живущие в Западной Сибири и говорящие на языке финно-угорской семьи, были представлены выборкой из пос. Казым Ханты-Мансийского АО (N=44). Буряты (N=50) были собраны пос. Курумкан в Республике Бурятия, якуты (N=44) — в пос. Бяди Республики Саха (Якутия). Буряты говорят на языке монгольской группы алтайской языковой семьи, а язык якутов относится к тюркской группе той же семьи. Кеты (N=42), живущие в среднем и нижнем течении Енисея и говорящие на одном из изолированных палеосибирских языков, были собраны в пос. Келлог Красноярского края.

ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови стандартным методом. Генотипирование осуществляли с помощью мультиплексной ПЦР методом тандемной масс-спектрометрии на анализаторе «Sequenom MassARRAY 4» (Sequenom, США) по протоколам производителя. Статистический анализ частот генов и генотипов проводили в пакете программ Arlequin.

Распределение генотипов, частоты аллелей и показатели генетического разнообразия по исследованным маркерам приведены в табл. 2. Два SNP гена *IL4* оказались высокополиморфными с частотами минорного аллеля в диапазоне от 29 до 50%. Частота более редкого аллеля маркеров гена *IL4R* варьирует от 3,5 до 17%. Отклонение от равновесия Харди-Вайнберга было зафиксировано лишь в одном случае из 20 — для rs1805015 гена *IL4R* у кетов. Точный тест дифференциации популяций выявил значимые отличия хантов от всех остальных популяций по rs2070874 и от популяций кетов и якутов по rs2227284 гена *IL4*. По маркерам гена *IL4R* исследованные популяции демонстрируют сходный спектр аллельных частот. Общий уровень генетического разнообразия варьирует в небольших пределах — от 0,326 у хантов до 0,361 у кетов.

* Работа частично финансировалась ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники» (госконтракт №11.519.11.2036), ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (соглашение №8042), Российским Фондом фундаментальных исследований (грант №12-04-00595а).

Таблица 1

Характеристика исследованных SNP

SNP (rs)	Позиция на хромосоме ¹	Локализация в гене	Мутация	Аллель, ассоциированный с заболеваниями
<i>IL4</i> (хромосома 5)				
rs2070874	132009710 (+)	5' UTR	C>T	T
rs2227284	132012725 (-)	Инtron	A>C	A
<i>IL4R</i> (хромосома 16)				
rs1805015	27374180 (+)	Экзон	T>C (Ser503Pro)	C
rs1801275	27374400 (+)	Экзон	A>G (Gln576Arg)	G
rs144651842	27356224 (+)	Экзон	G>A (Ala82Thr)	A
Примечание. ¹ Позиция на хромосоме дана по базе данных NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov) с указанием цепи ДНК				

Таблица 2

Распределение генотипов и частоты аллелей генов *IL4* и *IL4R* в популяциях Сибири

Ген/SNP	Аллели/генотипы	Буряты	Ханты	Кеты	Якуты
<i>IL4</i> / rs2070874	C	0,500	0,705	0,450	0,512
	T	0,500	0,295	0,550	0,488
	CC	13	22	9	11
	CT	24	18	18	21
	TT	13	4	13	10
	PXB (p)	0,783	1,000	0,537	1,000
<i>IL4</i> / rs2227284	C	0,460	0,614	0,378	0,378
	A	0,540	0,386	0,622	0,622
	CC	10	16	6	7
	CA	26	22	19	17
	AA	14	6	16	17
	PXB (p)	1,000	1,000	1,000	0,508
<i>IL4R</i> / rs1805015	C	0,090	0,034	0,098	0,095
	T	0,910	0,966	0,902	0,905
	CC	0	0	2	0
	CT	9	3	4	8
	TT	41	41	35	34
	PXB (p)	1,000	1,000	0,029	1,000
<i>IL4R</i> / rs1801275	G	0,160	0,148	0,150	0,167
	A	0,840	0,852	0,850	0,833
	GG	0	0	2	2
	GA	16	13	8	10
	AA	34	31	30	30
	PXB (p)	0,327	0,567	0,186	0,303
<i>IL4R</i> / rs144651842	G	0,810	0,761	0,737	0,869
	A	0,190	0,239	0,263	0,131
	GG	32	26	24	32
	GA	17	15	11	9
	AA	1	3	5	1
	PXB (p)	0,668	0,681	0,092	0,527
H		0,351	0,326	0,361	0,333
Fst		0,014			
Примечание. PXB (p) — уровень значимости точного теста на соответствие равновесию Харди–Вайнберга; H — средняя ожидаемая гетерозиготность популяции по пяти SNP; Fst — среднее значение коэффициента генной дифференциации четырёх популяций по пяти SNP					

Межпопуляционные различия и генетическая дифференциация популяций

Ген / SNP	Значимые межпопуляционные различия (p) ¹	Fst (p)
<i>IL4</i> / rs2070874	Ханты-буряты (0,023), ханты-кеты (0,009), ханты-якуты (0,041)	0,038 (p=0,009)
<i>IL4</i> / rs2227284	Ханты-кеты (0,010), ханты-якуты (0,005)	0,037 (p=0,009)
<i>IL4R</i> / rs1805015	—	0,001 (p=0,400)
<i>IL4R</i> / rs1801275	—	-0,011 (p=0,991)
<i>IL4R</i> / rs144651842	—	0,008 (p=0,194)

Примечание. ¹ Приведены уровни значимости точного теста дифференциации популяций

Близость коренных сибирских популяций по исследованным полиморфным маркерам подтверждается и невысоким средним значением коэффициента генетической дифференциации *Fst* (1,4%), при этом подразделённость по маркерам гена *IL4* относительно высока, а по SNP гена *IL4R* — незначительна.

Полученные в настоящей работе данные дополняют представление о вариабельности генов, вовлечённых в иммунный ответ, о генофондах народов Сибири и будут использованы в дальнейших работах по анализу иммуно-зависимой патологии и роли естественного отбора в формировании генетического разнообразия популяций человека.

Список литературы

1. Степанов В.А., Канделария П., Кхо С. и др. Децентрализация иммунного ответа при расселении современного человека: связь генетического разнообразия в генах иммунной системы с климато-географическими факторами // Медицинская Генетика. — В печати.
2. Abi-Rached et al. The shaping of modern human immune systems by multiregional admixture with archaic humans // Science. — 2011. — Vol. 334, №6052. — P. 89–94.
3. Baschore M.J., Howard T.D., Lange L.A. et al. A comprehensive evaluation of *IL4* variants in ethnically diverse populations: association of total serum IgE levels and asthma in white subjects // J. Allergy Clin. Immunol. — 2004. — Vol. 114. — P. 80–87.
4. Battle N.C., Choudhry S., et al. Ethnicity-specific gene-gene interaction between *IL-13* and *IL-4Ralpha* among African Americans with asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2007. — 1. — Vol. 175, №9. — P. 881–887.
5. Beghe B. et al. Polymorphisms in the interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha chain genes confer susceptibility to asthma and atopy in a Caucasian population // Clin. Exp. Allergy. — 2003. — Vol. 33. — P. 1111–1119.
6. 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. — Vol. 129. — P. 840–845.
7. Hancock A.M., Witonsky D.B., Alkorta-Aranburu G. et al. Adaptations to climate-mediated selective pressures in humans // PLoS Genetics. — 2011. — Vol. 7, №4. — e1001375. doi:10.1371/journal.pgen.1001375
8. Isidoro-Garcia M., Davila I., Laffond E. et al. Interleukin-4 (*IL4*) and interleukin-4 receptor (*IL4RA*) polymorphisms in asthma: a case control study // Clin. And Mol. Allergy. — 2005. — Vol. 3.
9. Izuhara K., Shirakawa T. Signal transduction via the interleukin-4 receptor and its correlation with atopy // Int. J. Mol. Med. 1999. — Vol. 3, №1. — P. 3–10.
10. Kabesch M., Tzotcheva I., Carr D. et al. A complete screening of the *IL4* gene: novel polymorphisms and their association with asthma and IgE in childhood // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — Vol. 112. — P. 893–898.
11. Li Y., Guo B., Zhang L. et al. Association between C-589T polymorphisms of interleukin-4 gene promoter and asthma: a meta-analysis // Respir. Med. — 2008. — Vol. 102. — P. 984–982.
12. Migliaccio C., Patuzzo C. et al. No linkage or association of five polymorphisms in the interleukin-4 receptor alpha gene with atopic asthma in Italian families // Eur. J. Immunogenet. — 2003. — Vol. 30, №5. — P. 349–353.
13. Nieters A., Linseisen J., Becker N. Association of polymorphisms in Th1., Th2 cytokine genes with hayfever and atopy in a subsample of EPIC-Heidelberg // Clin. Exp. Allergy. — 2004. — Vol. 34, №3. — P. 346–353.
14. Sabeti P.C., Schaffner S.F., Fry B. et al. Positive natural selection in the human lineage // Science. — 2006. — Vol. 312. — P. 1614–1620.
15. Suzuki I., Hizawa N., Yamaguchi E., Kawakami Y. Association between a C+33T polymorphism in the *IL-4* promoter region and total serum IgE levels // Clin. Exp. Allergy. — 2000. — Vol. 30. — P. 1746–1749.
16. Yang H.J. Association between the interleukin-4 gene C-589T and C+33T polymorphisms and asthma risk: a meta-analysis // Arch. Med. — res. 2–13. — Vol. 44. — P. 127–135.

Variability of interleukin 4 and its receptor genes in native populations of Siberia

Stepanov V.A., Trifonova E.A., Simonova K.V., Cherednichenko A.A.

Research Institute for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch.
Nab. Ushayky 10, 634050 Tomsk, Russia, e-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru

Genetic diversity of SNP markers of Interleukin 4 alpha and Interleukin 4 receptor genes was investigated in 4 populations of native Siberian ethnic groups (Buryat, Yakut, Ket and Khant). In the populations under study, except Khants, the close spectrum of allele frequencies and similar level of expected heterozygosity were revealed and low level of genetic differentiation was found.

Key words: genetic diversity, native Siberian populations, interleukins