

# Локусы генетической предрасположенности к диабету 1 типа IDDM3, IDDM4 и IDDM5 (Сообщение 3)

Д.А. Чистяков, И.И. Дедов

Государственный научный центр РФ "ГосНИИ генетика"  
(дир.-член-корр. РАН В.Г. Дебабов),  
Эндокринологический научный центр  
(дир. – акад. РАМН И.И.Дедов) РАМН, Москва

Локусы предрасположенности к сахарному диабету 1 типа (СД 1) IDDM3, IDDM4 и IDDM5 не вносят значительного вклада в семейную кластеризацию заболевания. Исследования в британских семьях показали, что если на долю IDDM1 и IDDM2 приходится 32% и 10% соответственно, то доля вышеупомянутых трех локусов составляет всего 5% (IDDM4), 4% (IDDM3) и 2% (IDDM5) [1].

Локус IDDM3 был впервые картирован в 1994 г. на хромосоме 15q26 [4]. Область предрасположенности IDDM3 занимает участок хромосомы 15 размером около 6 сантиморганид (сМ) в районе локализации полиморфных микросателлитов D15S87 и D15S107. Независимое исследование позволило уточнить расположение и размеры данной области [9].

В США генотипировали 104 sibсовых пары по 7 полиморфным маркерам (D15S87, D15S107, D15S120, D15S130, D15S230, D15S533 и D15S642), расположенным на хромосомном плече 15q (рис. 1). Положительные результаты (достоверно более высокая вероятность передачи "диабетогенных" аллелей от родителей детям) были показаны для четырех

маркеров с "пиком" (MLS=1,6) в локусе D15S107 (табл. 1). Размеры предрасполагающей к СД области между локусами D15S230 и D15S120 составили 7 сМ, хотя потенциально она может быть расширена до 22 сМ (см. рис. 1). Конкретные гены, которые могут быть сцеплены с СД, пока не отождествлены с локусом IDDM3.

Таблица 1

Картирование локуса IDDM3 на хромосоме 15q26

Маркер	Расстояние (сМ)	Передача "диабетогенных" аллелей (%)	p	MLS
D15S130	0	53,0	НД	0,1
D15S230	10	57,1	0,050	0,9
D15S533	13	59,1	0,011	1,4
D15S107	14	59,7	0,0074	1,6
D15S120	17	57,1	0,054	0,8
D15S87	22	55,7	НД	0,5
D15S642	31	54,8	НД	0,3

Примечание. Генетическое расстояние между маркерами определено [5]. Достоверность (p) оценена с использованием теста  $\chi^2$ ; НД - недостоверно; MLS - maximum lod score характеризует силу сцепления маркера (гена) с заболеванием.

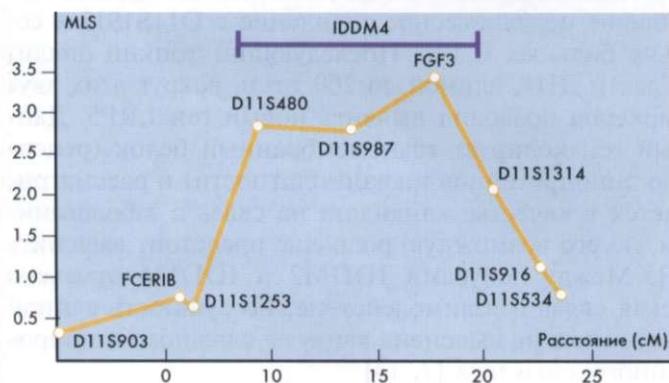


Рис. 1. Картирование локуса IDDM3 на хромосоме 15q26.

Локус IDDM4. Первые свидетельства о наличии на хромосоме 11 локуса предрасположенности к СД 1 были получены М. Прохазкой и соавт. в опытах на мышях линии NOD (nonobese diabetic mouse) еще в 1987 г. [12]. Выдвинув гипотезу о полигенном характере СД 1, эти исследователи указали на вовлеченность в развитие патологии по меньшей мере трех генов, один из которых был ассоциирован с генами главного комплекса гистосовместимости на мышечной хромосоме 17, а другой находился проксимальнее генного кластера Thy-1/Alb-1, расположенного на хромосоме 9. В геноме человека данному кластеру соответствуют гены THY1 и APOA1, локализованные на хромосоме 11q.

В 1991 г. S. Wong и соавт. исследовали полиморфизм маркеров в районе человеческой хромосомы 11q23, гомологичном мышинному кластеру Thy-1/Alb-1, и обнаружили достоверные различия во встречаемости аллеля длиной 8 тыс пар нуклеотидов (т.п.н.) гена CD3E как между больными СД разных полов, так и между больными и здоровыми женщинами [14]. Полученные результаты они объяснили существованием связи между данным геном и заболеванием у женщин. Однако предпринятый позднее генетический анализ sibсовых пар не показал сцепления гена CD3E с патологией [8].

Создание коллекции высокополиморфных и высокоинформативных микросателлитных маркеров, равномерно расположенных по всему геному человека, позволило коренным образом пересмотреть и уточнить полученные ранее результаты генного картирования [5]. Использование подобной панели маркеров позволило наряду с открытием других локусов предрасположенности к СД 1 охарактеризовать и предрасполагающую область, расположенную на хромосоме 11q13 и обозначенную как IDDM4 [3] (табл. 2).

Таблица 2

## Картирование локуса IDDM4 на хромосоме 11q

Маркер	Расстояние (сМ)	Передача "диабетогенных" аллелей (%)	p	MLS
D11S1357	0	57,4	НД	0,7
D11S913	7	59,4	0,013	1,4
D11S1337	8	60,3	0,0041	1,8
FGF3	13	57,5	0,033	1,0
D11S1314	16	59,5	0,0072	1,6
D11S916	18	59,5	0,0072	1,6
D11S901	30	59,2	0,020	1,3

По результатам суммарного анализа 186 американских и британских семей с использованием 9 динуклеотидных микросателлитных маркеров, расположенных на плече 11q, были рассчитаны значения MLS (maximum lod score), превысившие величину 2.0 на участке хромосомы размером 14 сМ между локусами D11S1253 и D11S1314 (рис. 2) [3]. Данный участок обозначили как IDDM4. Максимальная величина MLS (3,4) была получена для гена FGF3.

В другом исследовании L. Hashimoto и соавт. анализировали 61 sibсовую пару из французских и американских семей по 13 полиморфным маркерам, частично перекрывавшимся с маркерным набором, использованным J. Davies и соавт. [3]. Положительные результаты по сцеплению были получены для 7 из них на хромосомном участке 11q13 размером 18 сМ, соответствовавшем области IDDM4 [6].

Независимо от упомянутых исследователей картированы IDDM4 с использованием 104 диабетиче-

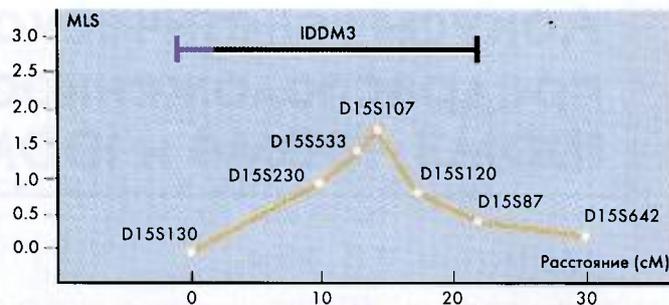


Рис. 2. Картирование локуса IDDM4 на хромосоме 11q.

ских семей США и 7 полиморфных маркеров [9]. Положительные данные по сцеплению были получены для 6 из этих маркеров. Данные маркеры локализованы на участке хромосомы 11q размером 23 сМ, что соответствует границам области IDDM4 по результатам этого исследования. Однако, в отличие от результатов двух предыдущих анализов, наибольшую силу сцепления (MLS) продемонстрировал не ген FGF3, а расположенный в 5 сМ от него локус D11S1337 (см. рис. 2).

Полученные ранее данные о наличии связи между геном CD3E и СД не были подтверждены результатами ассоциативного анализа на представительных (свыше 400 человек) выборках типа "случай"- "контроль" из британской популяции. Отсутствие ассоциации было дополнено результатами семейного анализа, не выявившего сцепления с заболеванием не только у гена CD3E, но и расположенного в 26 т.п.н. от него гена CD3D [11]. Таким образом, кластер генов CD3 вряд ли играет значительную роль в патогенезе заболевания.

Проведенное недавно на обширном семейном материале точное картирование IDDM4 позволило очертить границы предрасполагающей области в пределах 15 сМ на участке 11q13 с пиком MLS (2,7) в районе полиморфного маркера D11S1917 [10]. Рядом с этим маркером (в 15 т.п.н.) был найден другой полиморфный микросателлит, обнаруживший сильное неравновесное сцепление с D11S1917 в семьях больных СД 1. Последующий тонкий анализ области ДНК длиной до 200 т.п.н. вокруг этих двух маркеров позволил выявить новый ген LRP5. Данный ген кодирует трансмембранный белок (рецептор липопротеинов низкой плотности) и рассматривается в качестве кандидата на связь с заболеванием, но его возможную роль еще предстоит выяснить [7]. Между локусами IDDM2 и IDDM4 отмечена некая связь и взаимодействие, но сущность данной связи пока не выяснена ввиду ее сложного и гетерогенного характера [2, 13].

**Локус IDDM5.** Широкомасштабное геномное сканирование выявило на хромосомном плече 6q 2 со-

седствующих друг с другом локуса предрасположенности, названные IDDM5 и IDDM8 [3]. 1-й расположен в области 6q24-q25, а 2-й - на участке 6q25-q27 (рис. 3). Комбинированный анализ сцепления в трех семейных выборках из США и Великобритании с использованием ряда динуклеотидных маркеров дал положительные результаты для двух из них. Один из данных маркеров находится в гене эстрогенового рецептора (ESR) (MLS=1,8), а другой - в локусе D6S441 (MLS=1,0), расположенном на расстоянии 3 сМ от рецепторного гена [3].

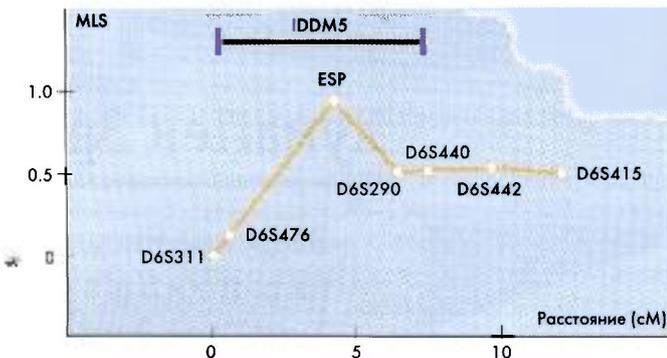


Рис. 3. Картирование локуса IDDM5 на хромосоме 6q.

Другое исследование по картированию IDDM5 с использованием 7 маркеров и охватом района хромосомы 6 размером до 15 сМ показало достоверность возрастания частоты передачи “диабетогенных” аллелей от больных родителей детям лишь у маркера в гене ESR (MLS=0,9) (табл. 3) [9]. По оценке Луо и соавт., размер области предрасположенности IDDM5 равен примерно 5 сМ. Требуется провести более детальное изучение данного участка

Таблица 3

**Картирование локуса IDDM5 на хромосоме 6q**

Маркер	Расстояние (сМ)	Передача “диабетогенных” аллелей (%)	p	MLS
D16S311	0	50,9	НД	0,0
D6S476	2	53,4	НД	0,2
ESR	4	57,3	0,043	0,9
D6S440	6	54,8	НД	0,4
D6S290	7	54,5	НД	0,4
D6S442	10	55,3	НД	0,5
D6S415	13	54,6	НД	0,4

хромосомы на предмет поиска конкретных генов, обнаруживающих связь с развитием СД.

**Литература**

1. Bennett S.T., Todd J.A. // Diabet. Rew. Int. - 1996. - Vol. 5. - P. 2-6.
2. Cordell H. J., Todd J. A., Bennett S. T. et al. // Am. J. Hum. Genet. - 1995. - Vol. 57. - P. 920-934.
3. Davies J.L., Yoshihiko K., Bennett S. et al. // Nature. - 1994. - Vol. 371. - P. 130-136.
4. Field L. L., Tobias R., Magnus T. // Nature Genet. 8: 189-194, 1994.
5. Gyapay G., Morissette J., Vignal A. et al. // Nat. Genet. - 1994. - Vol. 7. - P. 246-339.
6. Hashimoto L., Habita S., Beresl J.P. et al. // Nature. - 1994. - Vol. 371. - P. 161-164.
7. Hey P. J., Twells R. C. J., Phillips M. S. et al. // Gene. - 1998. - Vol. 216. - P. 103-111.
8. Hyer R. N., Julier C., Buckley J. D. // Am. J. Hum. Genet. - 1991. - Vol. 48. - P. 243-257.
9. Luo D.-F., Bui M.M., Maclaren N.K. et al. // Am. J. Hum. Genet. - 1995. - Vol. 57. - P. 911-919.
10. Nakagawa Y., Kawaguchi Y., Twells R. C. J. et al. // Am. J. Hum. Genet. - 1998. - Vol. 63. - P. 547-556.
11. Pritchard L. E., Kawaguchi Y., Reed P. W. et al. // Hum. Mol. Genet. 1995. V. 4. P. 197-202.
12. Prochazka M., Leiter E. H., Serreze D. V., Coleman D. L. // Science. - 1987. - Vol. 237. - P. 286-289.
13. Risch N. // Am. J. Hum. Genet. - 1990. - Vol. 46. - P. 222-228.
14. Wong S., Moore S., Orisio S. et al. // Clin. Exp. Immun. - 1991. - Vol. 83. - P. 69-73.