Атопийн эмгэгтэй Монгол хүмүүст *MBL2* генийн -221X/Y полиморфизмын генотипыг судалсан дүн

Б.Гантулга[1], С.Мөнхбаярлах[2], Л.Пүрэвсүрэн[1], Т.Буянхүү[1], Л.Наранцэцэг[1]

[1]АШУҮИС. БиоАС
[2]АШУҮИС. АУС
Email: gantulgabtbyr@gmail.com, Утас: 88622650

Түлхүүр үг:
ДНХ
Дан нуклеотидын полиморфизм
Манноз холбогч лектин

Товч утга: Манноз холбогч лектин (МХЛ) нь өвөрмөц бус дархлаа тогтолцооны хариу урвалд шийдвэрлэх үүрэгтэй сийвэнгийн уураг юм. МХЛ уураг эмгэг төрөгчийн гадаргуу дээрх нүүрс-усны молекултай холбогдсоноор хавсаргын тогтолцооны лектины зам, эс залгих урвалыг идэвхжүүлдэг. Хяналтын бүлэгт харьцангуй эрүүл 90 хүн, тохиолдлын бүлэгт атопийн эмгэгтэй 90 өвчтөн сонгон авч, Фермент холбоот эсрэг биеийн урвалаар МХЛ уургийн концентрацыг, Полимеразын гинжин урвал - Рестрикцийн хэрчмийн уртын полиморфизм (ПГУ-РХУП) аргаар генийн хэв шинжийг тодорхойлсон. XY генотип тохиолдлын бүлэгт 18.9% (17) хяналтын бүлэгт 10.0% (9), YY генотип тохиолдлын бүлэгт 81.1% (73), хяналтын бүлэгт 90.0% (81) (p=0.09) тус тус байсан ба XX генотип аль аль бүлэгт илэрсэнгүй. Судалгааны үр дүнд МХЛ уургийн дундаж концентрац тохиолдлын бүлэгт хяналтын бүлгийг бодвол илүү өндөр байсан (p<0.001).

Үндэслэл: Манноз холбогч лектин (MBL) нь өвөрмөц бус дархлаа системийн хавсаргын тогтолцоонд гол үүрэг гүйцэтгэдэг, лектин болон коллаген төст хэрчим агуулсан коллектины бүлгийн сийвэнгийн уураг юм. Лектины бүтцийн нүүрс-ус таних бөмбөлөг хэрчим нь бактери, вирус, мөөг, эгэл биетний гадаргуу дээрх D-манноз, N-ацетил-глюкозамин, N-ацетил-маннозамин зэрэг лигандтай холбогдоно. Үүний дүнд манноз холбоот серин протеаза (MASP) профермент протеолитик задралд орж идэвхжин хавсаргын C2, C4 бүрдлийг задалснаар лектины зам өрнөдөг.[1] Лектины замын идэвхжлийн үед C3a, C5a анафилатоксинууд үүсэх ба эдгээр нь шигүү мөхлөгт эс ба базофилийг мөхлөггүйжүүлэн гистамин ялгаруулна. Гистамины үйлдлийн дүнд судас өргөсч, судасны нэвчимтгий чанар эрс ихэсдэг.[2]

Хүний MBL уургийг 10-р хромосомын q11,2-q21 аллель кодолдог. MBL2 генийн промотор хэсэг -619 (H/L), -221 (X/Y), -66 (P/Q) гэсэн 3 төрлийн дан нуклеотидын полиморфизм (ДНП) агуулдаг.[3]

MBL уургийн дутагдал нь дархлаа системийн нянг хучих (опсонизаци), залгиур эсийг идэвхжүүлэх үйлийг алдагдуулах, хавсаргын тогтолцооны лектины замын идэвхжлийг бууруулах зэргээр халдварт өвчнүүдээр өвдөх эрсдэлтэй болгодог.[4] Түүнчлэн энэхүү уургийн өөрчлөлт нь дархлаа гэмтэл, дархлааны эмгэгүүдийг мөн үүсгэдэг.[5]

Зорилго: MBL2 генийн X/Y полиморфизм болон атопийн эмгэг хоорондын хамаарлыг тогтоох

Зорилт:
- МХЛ уургийн сийвэнгийн концентрацыг тодорхойлох
- MBL2 генийн X/Y полиморфизмыг тодорхойлох
- Генийн хэв шинжийг МХЛ уургийн түвшинтэй харьцуулан судлах

Арга аргачлал: Бид судалгааг АШУҮИС, Био-АС-ийн Биохимийн тэнхмийн судалгааны лаборатори болон Цөм лабораторийг түшиглэн аналитик судалгааны тохиолдол хяналтын загвараар гүйцэтгэсэн.

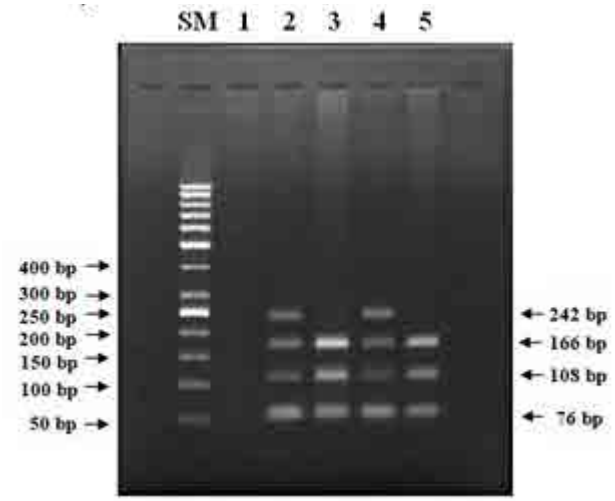
Харшлын эмгэгийг нийтлэг 10 аэроаллергены уусмал бүхий арьс хатгах сорилоор оношилсон. 20-60 насны харшлын эмгэгтэй 90 (52 эмэгтэй, 38 эрэгтэй, дундаж нас 31.91 жил), эрүүл 90 (49 эмэгтэй, 41 эрэгтэй, дундаж нас 35.67 жил) нийт 180 хүнээс цусны дээж цуглуулсан. Тус дээжээс “gSYNCTM DNA Extraction Kit” (Geneaid Biotech Ltd) ашиглан ДНХ ялган авж, шаардлагатай шинжилгээ хүртэл -200C температурт хадгалсан.

MBL2 генийн ДНП-ийг ОХУД-ПГУ (Огтлогдсон хэрчмийн уртын дараалал – Полимеразын гинжин урвал) аргачлалаар олшруулан, энзимээр зүсч, үүссэн прагментуудыг 2%-ийн агарозын гел электрофорезоор салган тодорхойлов.

Дээж бүрт Фермент холбоот эсрэг биеийн урвалаар MBL уургийн сийвэн дэх концентрацыг тодорхойлов.

Үр дүн: Гел электрофорезын дүнд XY генотип

тохиолдлын бүлгийн 18.9% (17), хяналтын бүлгийн 10.0% (9)-д нь ажиглагдав. Харин YY генотип тохиолдлын бүлгийн 81.1% (73), хяналтын бүлгийн 90.0% (81) (p=0.09)-д нь тус тус илэрсэн бол XX генотип аль аль бүлэгт ажиглагдсангүй. Тохиолдол ба хяналтын бүлгүүдэд эрсдэлт X аллелийн тархалт харгалзан 9.4%, 5.0% тодорхойлогдов (p=0.103).



Зураг 1. MBL2 генийн X/Y полиморфизмыг тодорхойлсон байдал

SM: хэмжээ тогтоогуур,
1-р багана: сөрөг хяналт,
2, 4-р багана: X/Y гетерозигот генотип,
3, 5-р багана: Y/Y гомозигот генотип,

МХЛ уургийн төвшин стандарт хазайлт (дундаж утга) хяналтын бүлгийн эрэгтэйд 2508 ± 835 мкг/л (2574 мкг/л), эмэгтэйд 2740 ± 903 мкг/л (2757 мкг/л); тохиолдлын бүлгийн эрэгтэйд 3655 ± 962 мкг/л (3732 мкг/л), эмэгтэйд 3808 ± 712 мкг/л (3872 мкг/л) байлаа

МХЛ уургийн дундаж концентрац YY генотиптэй тохиолдол ба хяналтын бүлгийнхэнд харгалзан 3775.4 ± 840.6 мкг/л ба 2711.3 ± 945.9 мкг/л (p=0.001) байсан бол XY генотиптэй тохиолдол ба хяналтын бүлгийнхэнд 3861.0 ± 705.9 мкг/л ба 2453.9 ± 795.7 мкг/л (p<0.001) байлаа.

Хэлцэмж: Jung Soo Kim нарын Солонгос хүмүүсийн дунд хийсэн судалгаагаар эрсдэлт XY генотипийн тархалт судалгаанд оролцогсдын 11.4-16.0%-д илэрсэн6 бол Heng Xue нарын Хятад хүмүүсийн дунд хийсэн судалгаагаар YY генотип 72.9%, XY генотип 15.6%, XX генотип 11.5% байсан байна.7 Бидний судалгаагаар эрсдэлт генотипийн тархалт 5.0-9.4% гарсан Монгол хүмүүсийн дунд эрсдэлт аллелийн давтамж бага, MBL уургийн концентрац өндөр байж болохыг харуулж байна.

Дүгнэлт:

1. МХЛ уургийн түвшин (дундаж утга) эрэгтэйчүүдэд 621.1-4012.3 мкг/л (2515.2 мкг/л), эмэгтэйчүүдэд 1368.9 ± 4204.9 мкг/л (2829.9 мкг/л) байна. Бусад орны судлаачдын үр дүнгээс харьцангуй их байна.
2. MBL2 генийн X/Y полиморфизмын эрсдэлт XY генотип нь тохиолдлын бүлэгт өндөр, хяналтын бүлэгт бага байна. Y/Y генотип хоёр бүлэгт ялгаагүй байлаа.
3. МХЛ уургийн түвшин тохиолдлын бүлэгт илэрхий өндөр байгаа нь атопийн эмгэгтэй хүмүүст уг уургийн концентраци их байж болохыг харуулж байна.

Ном зүй:

1. *Turner MW. Mannose-Binding Lectin (MBL) in Health and Disease. Immunobiology. 1998;199(2):327-339.*
2. *С.Мөнхбаярлах. Харшил судлал. Анхдугаар хэвлэл. Улаанбаатар; 2005;62.*
3. *Madsen HO, Garred P, Thiel S, et al. Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannan-binding protein. J Immunol. 1995;155(6):3013-3020.*
4. *Madsen HO, Videm V, Svejgaard A, Svennevig JL, Garred P. Association of mannose-binding-lectin deficiency with severe atherosclerosis. The Lancet. 1998;352(9132):959-960.*
5. *Larvie M, Shoup T, Chang WC, et al. Mannose-binding lectin binds to amyloid beta protein and modulates inflammation. J Biomed Biotechnol. 2012;2012:929803.*
6. *Kim JS, Lee SY, Hahn HJ, Lee YB, Yu DS, Kim JW. Association of Single-Nucleotide Polymorphisms of the MBL2 with Atopic Dermatitis in Korean Patients. Ann Dermatol. 2017;29(5):571-577.*
7. *Xue H, Xue X, Yang C, et al. Low Serum Mannose Binding Lectin (MBL) Levels and -221 YX Genotype of MBL2 Gene Are Susceptible to Neonatal Sepsis in the Chinese Han Population. Iranian Journal of Pediatrics. 2017;27(3).*

-221 X/Y Polymorphism of the MBL2 Gene in Mongolian Patients with Atopic Disease

Gantulga.B[1], Munkhbayarlakh.S[2], Purevsuren.L[1], Narantsetseg.L[1]

[1]School of Biomedicine, MNUMS
[2]School of Medicine, MNUMS
Email: gantulgabtbyr@gmail.com Tel: 88622650

Mannose-binding lectin (MBL) is a serum protein plays a critical role in the innate immune response. MBL binds carbohydrates on the microbial surface and mediates opsonophagocytosis by activation of the lectin complement pathway. The variant MBL2 alleles may have an important role in the susceptibility to allergic disease. Samples from 90 atopic patients and 90 healthy controls (mean age 33.79 years, 101 females and 79 males) were studied using Enzyme-linked immunosorbent assay and Restriction fragment length polymorphism – Polymerase chain reaction method. The mean levels of serum MBL in the population studied were 3362 µg/l ± 991 µg/l, ranging from 621 µg/l to 5080 µg/l. The XY genotype was insignificantly associated with atopy in 18.9% (17) patients compared to the control in 10.0% (9) (p=0.09). YY genotype was in 81.1% (73) patients and 90.0% (81) in control. The frequency of the MBL2 X allele was increased in the atopic patients compared to the controls. MBL levels of the case group were significantly higher than in other groups.