

Анализ частот клинически значимых генных полиморфизмов в российских популяциях

Изучены частоты 13 полиморфизмов двух генов (*TP53* и *WRAP53*), обладающих онкосупрессорной активностью, в 28 российских популяциях. В большинстве популяций частоты альтернативных аллелей оказались близки к таковым в соответствующих референсных популяциях (европейской или азиатской). В шести популяциях («Центральный Кавказ», «Дагестан», «северные русские», «юго-восточные русские», «татары» и «Закавказье») частоты альтернативных аллелей для большинства изученных маркеров оказались повышенными.

Развитие персонализированной медицины и фармакогеномики нуждается в исследованиях геномных полиморфизмов, ассоциированных с заболеваниями и отличающихся по частоте в разных популяциях. Такое исследование полиморфизмов двух клинически значимых генов в российских популяциях было проведено специалистами из Медико-генетического научного центра (МГНЦ) и [опубликовано в журнале «Вестник РГМУ»](#). Ген *TP53* отвечает за синтез самого известного опухолевого супрессора – белка p53, который стоит на страже генетической стабильности клетки и предотвращает развитие рака. Функция гена *WRAP53* двойственна. Во-первых, он регулирует уровень белка p53 за счет воздействия на мРНК, во-вторых, отвечает за синтез белка WRAP53β, который участвует в репарации ДНК.

Авторы исследования проанализировали 13 полиморфизмов этих генов в 28 популяциях. Исходным материалом послужили 1785 образцов ДНК из Биобанка Северной Евразии, выборка по каждой популяции насчитывала от 30 до 87 человек. Все индивиды были генотипированы по девяти экзонным полиморфизмам гена *TP53* (rs587781663, rs17882252, rs150293825, rs112431538, rs149633775, rs144340710, rs1042522, rs1800371, rs201753350) и одному его интронному варианту (rs17881850), а также по трем полиморфизмам гена *WRAP53* (rs17880282, rs2287499, rs34067256). Этот список составлен на основе генных вариантов, входящих в базу данных ClinVar и имеющих подтвержденную клиническую значимость. Для 28 популяций были рассчитаны частоты альтернативных аллелей по этим полиморфизмам.

В пяти популяциях («Центральный Кавказ», «Дагестан», «северные русские», «татары» и «Закавказье») по большинству маркеров наблюдается сочетание повышенных частот альтернативных аллелей и их неравновесного состояния (по критерию Харди–Вайнберга) в популяциях. Это позволяет предположить влияние внешних факторов — например, случайного инбридинга. В популяции «юго-восточные русские» частоты альтернативных аллелей также были выше, чем в референсной европейской популяции, однако их состояние в популяции не отклонялось от равновесия Харди–Вайнберга. В нескольких популяциях («коми и удмурты», «сибирские татары», «западный Кавказ») разнообразие найденных маркеров было выше, чем в соответствующих им по происхождению референсных популяциях, однако при этом их частоты оставались низкими.

Анализ частот альтернативных аллелей в популяциях был проведен методом многомерного шкалирования. Популяции для этого анализа сгруппировали в три кластера — азиатский, европейский и кавказский. В азиатском и европейском кластерах популяции оказались расположены ближе друг к другу, а в кавказском наблюдается большой разброс по частотам аллелей между популяциями. Азиатский кластер имеет достаточно четкие границы; европейский кластер более компактен, с высокой плотностью вокруг референсной европейской популяции (частоты маркеров для нее взяты из открытых источников). Три европейские популяции оказались вынесены далеко за пределы кластера. Это «северные русские», единственная европейская популяция, в которой наблюдались повышенные частоты многих маркеров, отсутствующих в других европейских популяциях. Это «юго-восточные русские», для которой характерны повышенные частоты некоторых нетипичных для европейских популяций полиморфизмов. На графике многомерного шкалирования «северные русские» и «юго-восточные русские» расположены в противоположных частях. Третья популяция, выходящая за пределы европейского кластера, это объединенная популяция мари и чувашей, она оказалась в глубине азиатского кластера. Возможно, это обусловлено антропологическим составом чувашей, среди которых помимо индивидов европеоидного типа присутствуют индивиды монголоидного типа и смешанные.

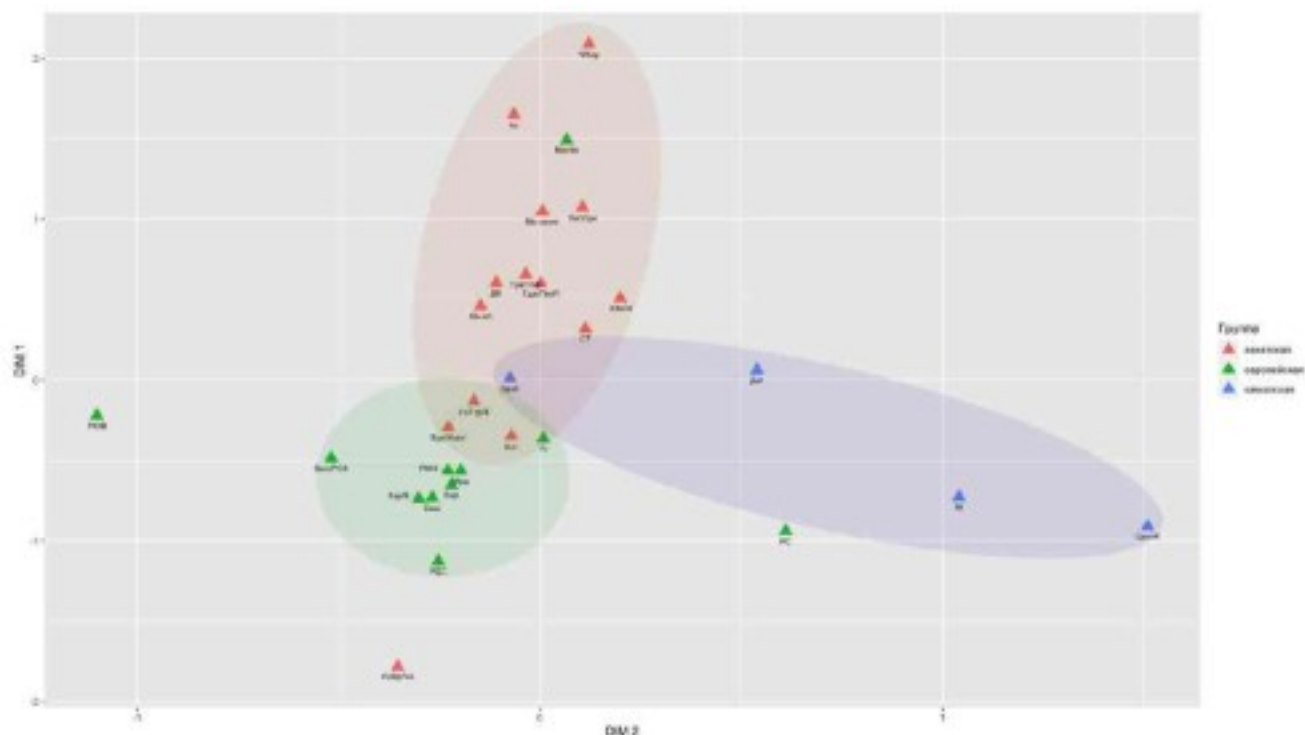


График многомерного шкалирования, основанный на матрице генетических расстояний Нея для 29 популяций. Показаны три кластера: азиатский (розовый цвет), европейский (зеленый цвет) и кавказский (голубой цвет) (Олькова и др., 2021).

Таким образом, исследование позволило получить данные по частотам клинически значимых полиморфизмов генов *TP53* (10 маркеров из пяти экзонов и одного интрона) и *WRAP53* (три маркера из второго экзона) для 28 популяций России. Для большинства популяций полученные значения частот полиморфизмов близки к таковым в соответствующей референсной мировой популяции (азиатской или европейской). Шесть популяций отличаются повышенными частотами маркеров («Центральный Кавказ», «Дагестан», «северные русские», «юго-восточные русские», «татары» и «Закавказье»), при этом во всех указанных популяциях, кроме «юго-восточных русских», аллели маркеров с повышенными частотами не подчиняются правилу Харди–Вайнберга. Для татарской популяции характерны особенно высокие частоты неравновесных аллелей полиморфизмов, что говорит о необходимости их более глубокого изучения для выяснения причины таких различий.

Источник:

Олькова М.В., Петрушенко В.С., Пономарев Г.Ю. Анализ частот 13 полиморфизмов в генах *TP53* и *WRAP53* в российских популяциях // Вестник РГМУ. 2021. № 1. С. 33-42. Опубликовано online: 12.01.2021. DOI: 10.24075/vrgmu.2021.001.