Найдены новые ассоциации редких генетических вариантов с фенотипами

Анализ почти 395 тысяч экзомов людей европейского происхождения из коллекции Биобанка Великобритании позволил обнаружить новые ассоциации редких генетических вариантов с фенотипами, в том числе с наследственными заболеваниями. Результаты выложены в общедоступную базу данных.

Очередное масштабное геномное исследование проведено на базе данных Биобанка Великобритании (UK Biobank), его задачей был поиск ассоциаций редких генетических вариантов с фенотипами, в том числе с наследственными заболеваниями. Для ее решения ученые использовали коллекцию экзомов UK Biobank, результаты этой работы опубликованы в журнале Cell Genomics.

Хотя путем исследований геномных ассоциаций (GWAS) специалисты уже нашли тысячи генетических вариантов, связанных с фенотипами, в том числе значимыми с точки зрения медицины, как правило, они включают частые варианты, а редкие оказываются за бортом. Чтобы они также были охвачены, целесообразно сосредоточиться на анализе экзомов, что и сделали авторы исследования.

Из 454 697 экзомов, секвенированных в UK Biobank Exome Sequencing Consortium, отобрали 450 953 хорошего качества, из них 394 841 экзомов людей европейского происхождения.

Среди 23,9 млн генетических вариантов, определенных в этих экзомах, авторы выделили примерно 8,1 млн вариантов, затрагивающих 19 400 генов, для поиска их ассоциаций с 4529 фенотипическими признаками. Каждый фенотип был представлен как минимум у 200 индивидов в коллекции UK Biobank.

На каждый интересующий генетиков фенотип приходилось в среднем 18 генетических вариантов, относящихся к четырем категориям: мутации, ведущие к потере функции гена (pLoF); миссенс-мутации, синонимичные мутации, а также их комбинации. Наряду с уже известными геномными ассоциациями с уровнем холестерина, плотностью костной ткани, характеристикам эритроцитов и др., авторы, например, описали ранее не известную ассоциацию потери функции гена SCRIB с деградацией белого вещества мозга на МРТ.

Ученые отмечают, что, хотя индивидуальные ассоциации генетических вариантов с фенотипами более значимы, свыше 2200 ассоциаций удалось выявить только с группой вариантов, на уровне индивидуальных ассоциаций в том или ином гене они могли быть пропущены. А также то, что довольно редкие мутации, ведущие к потере функции гена, играют сверхважную роль в групповых ассоциациях, по сравнению с более частыми миссенс-мутациями и синонимичными вариантами, которые более связаны с индивидуальными ассоциациями.

Полученные данные выложены в общедоступную базу в приложении Genebass (GENe-Biobank Association Summary Statistics). Авторы подчеркивают, что они могут быть применены только к людям европейского происхождения, таким образом, это лишь один срез геномного разнообразия. Расширение этой базы на людей различного происхождения повысит ее предсказательную мощность.

Источник:

Karczewski K.J., et al. Systematic single-variant and gene-based association testing of thousands of phenotypes in 394,841 UK Biobank exomes. // Cell Genomics (2022). DOI: 10.1016/j.xgen.2022.100168

Статья в свободном доступе