

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.А. Барашков, А.М. Чердонова, А.В. Соловьев, В.Г. Пшенникова, Ф.М. Терютин, Г.П. Романов, С.А. Федорова

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ГЕТЕРОЗИГОТНОГО НОСИТЕЛЬСТВА ШЕСТИ МУТАЦИЙ АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ РУССКИХ СТАРОЖИЛОВ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.01

УДК 575.1

В настоящей работе представлен анализ частоты гетерозиготного носительства мутаций, ответственных за возникновение шести аутосомно-рецессивных заболеваний (болезнь Вильсона-Коновалова, фенилкетонурия, врожденная глухота 1А типа, врожденная катаракта, ювенильная глухота и энзимопеническая метгемоглобинемия) у 30 неродственных индивидов из села Русское Устье (Аллаиховский район Якутии). В популяции русскоустыинцев мы не обнаружили гетерозиготного носительства мажорных мутаций, являющихся причиной фенилкетонурии (0/30), болезни Вильсона-Коновалова (0/30), врожденной катаракты (0/30), ювенильной глухоты (0/30) и энзимопенической метгемоглобинемии (0/30). С частотой гетерозиготного носительства 6,7% была выявлена мутация с.35delG гена *GJB2* (2/30), что свидетельствует о наследственной отягощенности аутосомно-рецессивной глухотой 1А типа в этой популяции Сибири.

Ключевые слова: Русское Устье, частота гетерозиготного носительства, болезнь Вильсона-Коновалова, фенилкетонурия, врожденная глухота 1А типа, врожденная катаракта, ювенильная глухота, энзимопеническая метгемоглобинемия.

In this study analysis of the frequency of heterozygous carriage of mutations responsible for autosomal-recessive diseases (phenylketonuria, Wilson - Kononov disease, congenital cataract, progressive deafness, and methemoglobinemia) in 30 unrelated individuals from the village of Russkoye Ustye was performed. In the population of the Russkoye Ustye we did not find any heterozygous mutations, which are the cause of phenylketonuria (0/30), Wilson-Kononov disease (0/30), congenital cataract (0/30), juvenile deafness (0/30) and enzymopenic methemoglobinemia (0/30). With the frequency of heterozygous carriage at 6.7% the c.35delG mutation of the *GJB2* gene (2/30) responsible for autosomal recessive deafness 1A was detected in this population of Siberia.

Keywords: Russkoye Ustye, frequency of heterozygous carriage, Wilson-Kononov disease, phenylketonuria, congenital deafness, congenital cataract, juvenile deafness, methemoglobinemia.

Введение. Среди популяций Восточной Сибири русские старожилы с. Русское Устье (Аллаиховский район Якутии) занимают особое положение: их происхождение связывают с выходцами из старых владений Новгорода Великого (предположительно около 1570 г.), бежавшими от преследований опричников Ивана Грозного. Однако в летописных источниках первое упоминание о селе относится к 1638 г., именно в этом году казацкий отряд под руководством тобольского казака Ивана Реброва открыл морской путь на Индигирку [6]. К настоящему времени имеются несколько версий происхождения русскоустыинцев: предками их

могли быть либо новгородцы, бежавшие от опричнины Ивана Грозного, либо потомки казаков и промышленых людей (в частности, из с. Походск, именно из этого села казаки-землепроходцы начинали свои походы для встреч с немирными чукчами), или же переселенцы из г. Зашиверска, ликвидированного царским указом в 1805 г. [1,3]. Гипотезы происхождения русскоустыинцев – популяции русских, вероятно, одних из первых освоивших Северо-Восток Арктики, представляющий значительный научный интерес для этнографии, истории, антропологии и изучения процессов заселения Северной Евразии.

Для решения вопросов происхождения отдельных этносов и восстановления эволюционной истории различных регионов помимо общепринятых археологических и этнографических подходов в последние годы стали широко применяться методы молекулярной генетики. Изучение генофонда популяций может включать как классические маркеры, основанные на типировании отцовских (Y-хромосома) и материнских линий (мтДНК), так и анализ аутосомных маркеров. Из аутосомных локусов одними из наиболее информативных маркеров являются мутации

аутосомно-рецессивных заболеваний, для которых характерен эффект основателя. С одной стороны, анализ частоты гетерозиготного носительства мутаций-основателей (founder mutation) в какой-то мере позволяет охарактеризовать связь с теми или иными миграционными процессами прошлого и может быть использован в рамках изучения популяционно-генетического кластера аутосомных маркеров; с другой стороны, он имеет важное значение для оценки отягощенности наследственными заболеваниями и может быть применим в медицинской генетике и эпидемиологии наследственных болезней.

В связи с этим **целью** настоящей работы был анализ частоты гетерозиготного носительства в популяции русскоустыинцев шести мажорных мутаций-основателей, ответственных за возникновение аутосомно-рецессивных заболеваний.

Материал и методы исследования. Геномная ДНК 30 неродственных индивидов из с. Русское устье (Аллаиховский район Якутии) была выделена с помощью фенол-хлороформной экстракции с информированного письменного согласия участников исследования. Амплификация искомым

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»: **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с., **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., с.н.с., **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – м.н.с., **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., с.н.с.; **ЧЕРДОНОВА Александра Матвеевна** – аспирант ФГА-ОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»; **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., н.с. Ин-т гуманитарных исследований и проблем малочисленных народов Севера СО РАН.

Таблица 1

Методы детекции мажорных мутаций, являющихся основной причиной шести аутосомно-рецессивных заболеваний

Заболевание (OMIM)	Ген	Мутация	Олигонуклеотидные праймеры	Продукт амплификации (пн)	Эндонуклеаза рестрикции	Размеры фрагментов после обработки, соответствующей эндонуклеазой рестрикции
Врожденная катаракта (610019)	<i>FYCO1</i>	c.1621C>T p.(Gln541*)	F: TTGGCCTGCCGGAGCTCTT R: AGTGACCTGGAGGAGCAGAAGAGCAGCCGCAATT	266	<i>Pci</i> I GAATGCN↑ / CTTAC↓GN	wt/wt 239/27 wt/mut 266/239/27 Mut/mut 266
Энзимопеническая меттемоглобинемия (613213)	<i>CYB5R3</i>	c.806C>T p.(Pro269Leu)	F: CCTCAGTTGGCCACATCTGTAA R: TCATGGGTGGGGGCCACACATCAGCACCCGG	448	<i>Sfi</i> 303 I CCGC↑GG / GG↓CGCC Режет при норме	wt/wt 30/418 wt/mut 448/418/30 mut/mut 448
Ювенильная глухота (607293)	<i>CLIC5</i>	c.1121G>A p.(Trp374*)	F: CGTCATCTCAGCCGGGATATCATAGTTGCG R: TGCTGGTATCATGGGAACCTCCA	293	<i>Bsc</i> 4 I CCNNNN↑NNGG GG↓NNNNCC	wt/wt 258 wt/mut 293/258 mut/mut 293
Фенилкетонурия (261600)	<i>PAH</i>	c.1222C>T p.(Arg408Trp)	F: TCCAAATGGTGCCCTTCAC R: GGACACAAGGTAATTCTGACCT	351	<i>Mnl</i> I CCTC(N)7↑ / GGAG(N)6↓ Режет при норме	wt/wt 59/73/217 wt/mut 59/73/217/297 Mut/mut 297/59
Аутосомно-рецессивная глухота 1 A типа (220290)	<i>GJB2</i>	c.35delG p.(Gly12fs)	F: ACTCAGGTGAACAAGCTACT R: TCTTTCCAAATGCTGGTGGAGTGTGTGTTCCCA	337	<i>Bsc</i> 4 I CCNNNN↑NNGG / GGN- N↓NNNNCC	wt/wt 303/34 wt/mut 334/303/34 Mut/mut 334
Болезнь Вильсона-Коновалова (277900)	<i>ATP7B</i>	c.3207C>A p.(His1069Gln)	F: ACCCTGAGATTGAACGACAGAGA R: CTTTACAGTATTGGTGACTGCCACGCCCAAG	337	<i>Dra</i> III CACNNN↑GTG/ GTG↓N- NNCAC Режет при норме	wt/wt 306/31 wt/mut 337/306/31 Mut/mut 337

Примечание. Мисматч-замена в последовательности праймера обозначена нижним подчеркиванием, wt/wt – норма, wt/mut – гетерозигота, mut/mut – гомозигота.

фрагментов проводилась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на программируемом термоциклере BioRad T100 Thermal Cycler («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США) с использованием оригинальных последовательностей олигонуклеотидных праймеров. Методы детекции мажорных мутаций, являющихся основной причиной шести аутосомно-рецессивных заболеваний, представлены в табл. 1.

Краткая характеристика исследованных аутосомно-рецессивных заболеваний

Фенилкетонурия (OMIM 261600) - аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением активности фермента фенилаланин-4-гидроксилазы [12], который в норме катализирует превращение фенилаланина в тирозин. Отсутствие лечения (диета, которая исключает из рациона фенилаланин) приводит к накоплению фенилаланина и его токсических продуктов, поражающих в том числе центральную нервную систему (фенилпировиноградная олигофрения). Снижение ферментативной активности фенилаланин-4-гидроксилазы связано с гомозиготными и компаунд-гетерозиготными мутациями в гене *PAH*, картированном в локусе 12q23.2 (NC_000012.12). Замена аргинина на триптофан в 408 аминокислотном положении с.1222C>T p.(Arg408Trp) белка фенилаланингидроксилазы является одной из наиболее распространенных мутаций, вызывающих данное заболевание, которое широко распространилось в Европе в результате эффекта основателя [10, 17]. L. Kalaydjieva и соавт. обнаружили эту мутацию с высокой частотой в Болгарии, Литве и Германии, где она встречалась на общем гаплотипе (haplotype-2) [17]. Частота мутации с.1222C>T p.(Arg408Trp) обнаруживала градиент снижения в направлении восток-запад, что позволило предположить, что ее распространение связано с балто-славянским населением Восточной Европы [17]. Основные причины этого восточно-западного градиента могут отражать миграции ранних славянских или германских племен в середине первого тысячелетия нашей эры [9]. Другой гаплотип с данной мутацией был обнаружен в Северной Европе, с накоплением в Ирландии [10]. Однако последующий анализ VNTR-полиморфизмов позволил предположить общность гаплотипа основателя по мутации с.1222C>T p.(Arg408Trp), а его дивергенция, вероятно, связана с ранней рекомбина-

цией и последующими миграционными потоками в Европе [10].

Болезнь Вильсона-Коновалова (OMIM 277900) - аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся накоплением внутриклеточной меди в печени с последующими печеночными и неврологическими расстройствами, которые вызываются гомозиготными или компаунд-гетерозиготными мутациями в гене *ATP7B*, картированном в локусе 13q14.3 (NC_000013.11). Самой частой причиной болезни Вильсона-Коновалова в Европе оказался вариант с.3207C>A p.(His1069Gln) гена *ATP7B*. Предположительно данный патогенный вариант возник в результате очень древнего однократного мутационного события на территории современной Европы [2, 16]. Последующее распространение варианта с.3207C>A p.(His1069Gln) в направлении с северо-востока на юго-запад по Европе от центра расселения на территории между реками Висла и Эльба в V-VI в. связывают с западнославянскими племенами [13].

Аутосомно-рецессивная глухота 1А типа (OMIM 220290) - является наиболее распространенной формой потери слуха в большинстве популяций мира. Данная форма заболевания вызывается биаллельными мутациями, находящимися в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *GJB2*, кодирующем белок межклеточных контактов - коннексин 26 (Cx26) (NC_000013.11). На мутацию с.35delG

приходится до 70% всех патологических аллелей гена *GJB2* у представителей европеоидной расы из Северной и Южной Европы и Северной Америки, при этом частота гетерозиготного носительства колеблется от 1,3% до 2,8% [11]. Было показано, что высокая частота с.35delG в гене *GJB2* в популяциях европейского происхождения является результатом эффекта основателя [7].

Наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия (OMIM 250800) - редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное дефицитом системы восстановления метгемоглобина, которое вызывается гомозиготными или компаунд-гетерозиготными мутациями в гене *CYB5R3*, картированном на хромосоме 22q13.2 (NC_000022.11). В результате постоянной гипоксии мозга клинически метгемоглобинемия проявляется головомождением, головными болями, тахикардией, одышкой, быстрой утомляемостью, сонливостью, возможно отставание в физическом и психическом развитии. В Якутии была идентифицирована уникальная для этого региона миссенс-замена с.806C>T p.(Pro269Leu) гена *CYB5R3* [14]. На основании анализа гаплотипов подтверждено предположение о существовании эффекта основателя для этого заболевания, оценка возраста распространения обнаруженной мутации составила 285±135 лет, что объясняет высокую распространенность

данного заболевания (1:1250) в этом регионе Сибири [14].

Врожденная катаракта (OMIM 607182) - является основной причиной потери зрения у детей во всем мире, поскольку она приводит к помутнению хрусталика и может вызывать различные нарушения зрения, включая полную его потерю [15]. В Якутии была выявлена специфичная для Восточной Сибири нонсенс-мутация с.1621C>T p.(Gln541*) в 8 экзоне гена *FYCO1* (3p21.31, NC_000003), которая приводит к преждевременному стоп-кодону, терминирующему трансляцию белка *FYCO1*, участвующего в процессах аутофагии. В гомозиготном состоянии данная мутация является основной причиной врожденной катаракты (86% всех случаев врожденной катаракты) [8]. Реконструкция мутантных STR-гаплотипов с с.1621C>T свидетельствует о том, что экспансия носителей с.1621C>T p.(Gln541*) в Восточной Сибири произошла в результате эффекта основателя около 260±65 лет назад [8].

Ювенильная глухота (OMIM 607293) - является второй по частоте причиной потери слуха в Якутии после аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа и вызывается специфичной для этого региона гомозиготной мутацией с.1121G>A p.(Trp374*) гена *CLIC5* (6p21.1, NC_000006.12). Данная транзиция приводит к образованию преждевременного стоп-кодона в 374-й аминокислотной позиции p.(Trp374*),

Таблица 2

Частота гетерозиготного носительства мажорных мутаций шести аутосомно-рецессивных заболеваний у жителей с. Русское Устье

Заболевание (OMIM)	Ген	Мутация	Единство происхождения / «возраст» мутации	Частота гетерозиготного носительства
Врожденная катаракта (610019)	<i>FYCO1</i>	с.1621C>T p.(Gln541*)	Эффект основателя в популяции якутов / 250 лет [8]	0/30
Ювенильная глухота (616042)	<i>CLIC5</i>	с.1121G>A p.(Trp374*)	Эффект основателя в популяции якутов, эвенов и эвенков / 350 лет [5]	0/30
Энзимопеническая метгемоглобинемия (613213)	<i>CYB5R3</i>	с.806C>T p.(Pro269Leu)	Эффект основателя в популяции якутов / 285 лет [14]	0/30
Фенилкетонурия (261600)	<i>PAH</i>	с.1222C>T p.(Arg408Trp)	Эффект основателя для европейских популяций [17] / первое тысячелетие н.э. [9]	0/30
Болезнь Вильсона-Коновалова (277900)	<i>ATP7B</i>	с.3207C>A p.(His1069Gln)	Эффект основателя для европейских популяций [13] / 12 000 - 13 000 лет [16] и 1600 лет [13]	0/30
Аутосомно-рецессивная глухота 1А типа (220290)	<i>GJB2</i>	с.35delG p.(Gly12fs)	Эффект основателя для европейских популяций / 10 000 лет [7]	2/30 (6,7%)

терминирующего синтез полипептидной цепи белка CLIC5. Большинство пациентов с данной формой заболевания отмечали поздний дебют потери слуха, возникший в постлингвальном периоде (после приобретения навыков речи) [4]. Анализ гаплотипов свидетельствует, что вероятнее всего мутация с.1121G>A (p.Trp374*) распространилась в результате эффекта основателя, преимущественно в арктических районах, среди различных по происхождению палеоазиатских, тунгусо-маньчжурских и тюркских народов Якутии, приблизительно в середине XVIII в. [5].

Результаты и обсуждение. Среди 30 неродственных индивидов из с. Русское Устье было проведено определение частоты гетерозиготного носительства шести мажорных мутаций, вызывающих менделирующие заболевания, передающихся в ряду поколений по аутосомно-рецессивному типу (табл. 2). Три заболевания (врожденная катаракта, ювенильная аутосомно-рецессивная глухота и энзимопеническая метгемоглобинемия) связаны с локальными вариантами мутаций, распространенных только на территории Восточной Сибири, преимущественно среди тюркоязычных и в меньшей степени среди тунгусоязычных народов, что обусловлено эффектом основателя [5, 8, 14]. Другие три заболевания (фенилкетонурия, болезнь Вильсона-Коновалова и аутосомно-рецессивная глухота 1 А типа) связаны с общераспространенными западно-евразийскими вариантами, распространившимися в результате эффекта основателя, преимущественно в период неолита [2, 7, 9, 10, 13, 17].

В результате из шести протестированных заболеваний, было выявлено гетерозиготное носительство мутации с.35delG в гене *GJB2* (табл. 2). В популяции русскоустыинцев частота гетерозиготного носительства мутации с.35delG гена *GJB2* составила 6,7% (2/30). Мутация с.35delG вызывает стоп-кодон в кодирующем экзоне 2 гена *GJB2*, что приводит к преждевременной термации трансляции полипептидной цепи белка коннексин 26. Показано, что данная мутация имеет общего предка, а ее приблизительный возраст был оценен в 10 000 лет [7]. Предполагается, что первоначальным центром ее распространения является территория Ближнего Востока, откуда в период неолитической революции через Средиземное море она была занесена в Европу, а затем вместе с последующими волнами миграций

распространилась на территорию Северной и Южной Америки и Австралии [7]. В настоящей работе показано, что данная мутация встречается и на арктическом побережье Восточной Сибири среди русских старожилов.

Выводы

1) В популяции русскоустыинцев мы не обнаружили гетерозиготного носительства мажорных мутаций, являющихся причиной фенилкетонурии (0/30), болезни Вильсона-Коновалова (0/30), врожденной катаракты (0/30), ювенильной глухоты (0/30) и энзимопенической метгемоглобинемии (0/30). С частотой гетерозиготного носительства 6,7% была выявлена мутация с.35delG гена *GJB2* (2/30), что свидетельствует о наследственной отягощенности аутосомно-рецессивной глухотой 1 А типа в этой популяции Сибири.

2) Отсутствие локальных восточно-сибирских вариантов мутаций-основателей, связанных с аутосомно-рецессивными заболеваниями, распространенными преимущественно среди тюркоязычных якутов, свидетельствует о том, что данный тюркский компонент в генофонде русскоустыинцев представлен в меньшей степени или отсутствует вовсе. В большей степени, чем тюркский, в генофонде русскоустыинцев, по-видимому, представлен общий западно-евразийский компонент, на что указывает наличие характерной для Европы мутации с.35delG гена *GJB2*.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-34-60023.

Литература

- Алексеев А. Н. Первые русские поселения XVII-XVIII вв. на северо-востоке Якутии / А.Н. Алексеев; РАН Сибирское отделение Институт археологии и этнографии; отв. редактор В.Е. Ларичев. – Новосибирск, 1996. – 151 с. – ISBN 5-7803-0011-9.
- Alekseev, A.N. The first Russian settlements of the 17th-18th centuries. in the north-east of Yakutia / A.N. Alekseev; RAS Siberian Branch Institute of Archeology and Ethnography; executive editor V.E. Larichev. - Novosibirsk, 1996. - 151 p. – ISBN 5-7803-0011-9.
- Баязутдинова Г.М. Мутация с.3207C>A гена *ATP7B* – наиболее частая причина гепатолентикулярной дегенерации в России: частота и причина распространения / Г.М. Баязутдинова, О.А. Щагина, А.В. Поляков // Медицинская генетика. - 2018. - 17(4). С.25-30. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.04.25-30>
- Bayazutdinova, G.M. Mutation c.3207C>A of the *ATP7B* gene is the most common cause of hepatolenticular degeneration in Russia: frequency and cause of distribution / G.M. Bayazutdinova, O.A. Shchagina, A.V. Polyakov // Medical genetics. 2018; 17(4):25-30. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.04.25-30>
- Никитина С. Е. Русские арктические старожилы Республики Саха (Якутия): проблемы сохранения уникальной культуры / С.Е. Никитина // Русские арктические старожилы Якутии: сб. науч. статей. – Якутск: ИГИИПМНС, 2019. – С. 16-33.
- Nikitina, S. E. Russian Arctic old-timers of the Republic of Sakha (Yakutia): problems of preserving a unique culture / S.E. Nikitina // Russian Arctic old-timers of Yakutia: Collection of scientific articles. - Yakutsk: IGII PMNS, 2019. - P. 16-33.
- Новая нонсенс-мутация с.1121G>A (p.Trp374*) гена *CLIC5* – основная причина ювенильной аутосомно-рецессивной формы глухоты (DFNB103), очаги накопления которой обнаружены в арктических районах Якутии / В.Г. Пшенникова, Г.П. Романов, Т.М., Николаева и [др] // Медицинская генетика. - 2019;18(10):36-48
- Novel nonsense mutation c.1121G>A (p.Trp374*) of the *CLIC5* gene is the main cause of juvenile autosomal recessive form of deafness (DFNB103), the foci of accumulation of which were found in the Arctic regions of Yakutia / V.G. Pshennikova, G.P. Romanov, T.M., Nikolaeva [et al] // Medical genetics. 2019.- 18(10). P.36-48
- Реконструкция гаплотипа-основателя с мутацией с.644G>A p.(Trp215*) гена *CLIC5*, приводящей к ювенильной аутосомно-рецессивной глухоте (DFNB103) в Якутии / Н.А. Барашков, Т.В. Борисова, А.А. Герасимова [и др.] // Медицинская генетика. - 2021. Т20. - №7. – С.3-14.
- Reconstruction of the founder haplotype with the c.644G>A p.(Trp215*) mutation of the *CLIC5* gene leading to juvenile autosomal recessive deafness (DFNB103) in Yakutia / N.A. Barashkov, T.V. Borisova, A.A. Gerasimova [et al.] // Medical genetics. - 2021. Т20. - No. 7. - P.3-14.
- Чикачев А.Г. Русское сердце Арктики / А.Г. Чикачев. – Якутск: Литературный фонд, 2010. – 478 с.
- Chikachev, A.G. Russian heart of the Arctic / A.G. Chikachev - Yakutsk: Literary Fund, 2010. - 478 p.
- A common founder for the 35delG *GJB2* gene mutation in connexin 26 hearing impairment. / L. Van Laer, P. Coucke, R.F. Mueller [et al.] // Journal of medical genetics. – 2001. – V. 38. – № 8. – P. 515-8.
- Autosomal recessive cataract (CTRCT18) in the Yakut population isolate of Eastern Siberia: a novel founder variant in the *FYCO1* gene / N.A. Barashkov, F.A. Kononov, T.V. Borisova [et al.] // Eur J Hum Genet. -2021;29(6):965-976. doi: 10.1038/s41431-021-00833-w.
- Eisensmith, R.C. Molecular Genetics of Phenylketonuria: From Molecular Anthropology to Gene Therapy / R.C. Eisensmith, and S.C. Woo // Advances in Genetics. – 1995. - Vol.32. - P.199-271
- Genetic diversity within the R408W phenylketonuria mutation lineages in Europe. / O. Tighe, D. Dunican, C.O'Neill [et al] // Hum. Mutat. – 2003. – 21. P.387-393
- High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations / P. Gasparini, R. Rabionet, G. Barbutani [et al.] // European Journal of Human Genetics. – 2000. – V. 8. – № 1. – P. 19-23.
- Molecular genetics of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency / M.R. Zurfliuh, J. Zschocke, M. Lindner [et al.] // Hum. Mutat. – 2008. – 29. P.167-175.

13. Mutation analysis of the *ATP7B* gene and genotype/phenotype correlation in 227 patients with Wilson disease / S.Vrabelova, O. Letocha, M. Borsky [et al.] // *Molecular Genetics and Metabolism*. - 2005. - 86. P.277–285.

14. Population frequency and age of c.806C>T mutation in *CYB5R3* gene as cause of recessive congenital methemoglobinemia in Yakutia. / N.M. Galeeva, M.I. Voevoda, M.G. Spiridonova

[et al.] // *Genetika*. - 2013. 49(4). - P.523-30. Russian. doi: 10.7868/s0016675813030065. PMID: 23866629.

15. Robinson, G. Congenital ocular blindness in children, 1945 to 1984 / G. Robinson, J. Jan, C. Kinnis. // *American Journal of Diseases of Children*. - 1987. - 141(12). - P.1321-1324. doi:10.1001/archpedi.1987.04460120087041

16. Separating the post-Glacial coancestry

of European and Asian Y chromosomes within haplotype R1a. / P.A Underhill, N.M. Myres, S. Rootsi [et al.] // *Eur J Hum Genet*. 2010. - 18(4). - P.479-484

17. Silent mutations in the phenylalanine hydroxylase gene as an aid to the diagnosis of phenylketonuria / L. Kalaydjieva, B. Dworniczak, C. Aulehla-Scholz [et al.] // *J. Med. Genet.* - 1991. - 28. P.686-690.

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.02

УДК 575.1

Т.В. Борисова, В.Г. Пшенникова, Ф.М. Терютин,
А.В. Соловьев, Г.П. Романов, С.А. Федорова, Н.А. Барашков

ОЦЕНКА ВОЗРАСТА МУТАЦИИ С.1621C>Т Р.(GLN541*) В ГЕНЕ *FYCO1*, ОТВЕТСТВЕННОМ ЗА РАЗВИТИЕ АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОЙ ВРОЖДЕННОЙ КАТАРАКТЫ, В ПОПУЛЯЦИИ ЯКУТОВ

Основной причиной врожденной или ювенильной катаракты с аутосомно-рецессивным типом наследования в Якутии является нонсенс-мутация с.1621C>Т р.(Gln541*) в 8-м экзоне гена *FYCO1*. Проведенные ранее исследования показали, что мутация с.1621C>Т р.(Gln541*) распространилась на территории Якутии в результате эффекта основателя. Первоначальная оценка среднего «возраста» мутации с использованием данных неравновесия по сцеплению трех STR-маркеров – D3S3685, D3S3582, D3S3561 – показала результат ~10,4±2,6 поколения (260±65,0 лет). В настоящем исследовании нами был использован другой подход определения «возраста» мутации с.1621C>Т р.(Gln541*), с помощью программного обеспечения DMLE+ 2.3 на основе анализа 25 SNP-маркеров. Рассчитанный DMLE+ 2.3 «возраст» мутации, с учетом 95%-ного доверительного интервала, варьирует от 25 до 67 поколений (от 625 до 1675 лет). Совокупные данные показывают, что мутация с.1621C>Т р.(Gln541*) могла возникнуть в период между IV и XVIII вв. с наиболее вероятным временем экспансии с XI в.

Ключевые слова: врожденная аутосомно-рецессивная катаракта, CTRCT18, с.1621C>Т р.(Gln541*), ген *FYCO1*, якуты, эффект основателя, Восточная Сибирь.

The main cause of congenital or juvenile cataract with autosomal recessive inheritance in Yakutia is the c.1621C>T p.(Gln541*) nonsense mutation in the exon 8 of the *FYCO1* gene. Previous studies have shown that the c.1621C>T p.(Gln541*) mutation has spread to the territory of Yakutia as a result of the founder effect. The initial assessment of the average “age” of the mutation using the data of linkage disequilibrium for three STR markers: D3S3685, D3S3582 and D3S3561 showed a result of ~10.4 ± 2.6 generations (260 ± 65.0 years). In the present study, we used a different approach to determine the “age” of the c.1621C>T p.(Gln541*) mutation using the DMLE+ 2.3 software based on the analysis of 25 SNP markers. The calculated DMLE+ 2.3 “age” of the mutation, taking into account the 95% confidence interval, varies from 25 to 67 generations (from 625 to 1675 years). Comprehensive data show that the c.1621C>T p.(Gln541*) mutation could have occurred between the 4th and 18th centuries with the most likely time of expansion from 11th century.

Keywords: congenital autosomal recessive cataract, CTRCT18, c.1621C>T p.(Gln541*), *FYCO1*, Yakuts, founder effect, Eastern Siberia.

Введение. Врожденная катаракта является одной из основных причин детской слепоты [20]. Известно, что от 8,3 до 25 % врожденной или ювениль-

ной катаракты передаются по наследству [7, 11, 16] по аутосомно-доминантному [20], реже по аутосомно-рецессивному и X-сцепленному типам [13, 20]. В популяции якутов врожденная, или ювенильная, катаракта с аутосомно-рецессивным типом наследования является одним из наиболее частых орфанных заболеваний и встречается с частотой 1 на 8257 чел. [22]. В связи с этим ранее нами были проведены исследования с целью поиска основной генетической причины аутосомно-рецессивной катаракты в Якутии. Полноэкзомный анализ позволил выявить новую нонсенс-мутацию с.1621C>Т р.(Gln541*) в 8-м экзоне гена *FYCO1* (NM_024513.3) [9]. Данная замена приводит к образованию преждевременного стоп-кодона р.(Gln541*) в функционально значимом домене Coiled-coil,

укорачивая полипептидную цепь белка *FYCO1* [9]. Среди исследованных пациентов с врожденной катарактой в Якутии у 86% пациентов (25 из 29) мутация с.1621C>Т р.(Gln541*) была обнаружена в гомозиготном состоянии. С учетом весомого вклада (86%) мутации с.1621C>Т р.(Gln541*) в этиологию данного заболевания на территории Якутии был проведен анализ гаплотипов мутантных хромосом с использованием 6 STR-маркеров. Результаты исследования показали единство происхождения всех исследованных мутантных хромосом, что указывает на распространение мутации с.1621C>Т р.(Gln541*) на территории Якутии в результате эффекта основателя. Филогенетический анализ выявил наибольшее разнообразие гаплотипов в центральной субпопуляции якутов,

Ин-т естеств. наук СВФУ им. М.К. Аммосова: **БОРИСОВА Туяра Валерьевна** – аспирант, borisovaty96@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5019-067X, **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – м.н.с., ORCID: 0000-0002-2936-5818, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с., ORCID: 0000-0002-6952-3868.

ЯНЦ КМП: **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с., ORCID: 0000-0001-6866-9462, **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-8659-0886, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., ORCID: 0000-0002-6984-7934, **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., н.с. ИГИИПМНС СО РАН, ORCID: 0000-0003-0914-3609.