

Новая транзикация с.1621C>T (p.Gln541*) гена *FYCO1* — основная причина аутосомно-рецессивной формы катаракты (STRCT18) в Якутии: результаты полноэкзомного секвенирования*

Барашков Н.А.^{1,2*}, Коновалов Ф.А.^{3,4}, Соловьев А.В.^{1,2}, Терютин Ф.М.^{1,2},
Пшенникова В.Г.^{1,2}, Сапожникова Н.В.⁵, Вытюжина Л.С.⁶, Томский М.И.¹,
Джемилева Л.У.^{7,8}, Хуснутдинова Э.К.^{7,9}, Посух О.Л.^{10,11}, Федорова С.А.^{1,2}

¹ — Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, г.Якутск, Россия

² — Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, г.Якутск, Россия

³ — Медико-генетический научный центр, г.Москва, Россия

⁴ — Геномед, г.Москва, Россия

⁵ — Республиканская школа-интернат для слепых и слабовидящих детей, г.Якутск, Россия

⁶ — Республиканская больница №1 — Национальный центр медицины, г.Якутск, Россия

⁷ — Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, г.Уфа, Россия

⁸ — Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа, Россия

⁹ — Башкирский государственный университет, г.Уфа, Россия

¹⁰ — Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, г.Новосибирск, Россия

¹¹ — Новосибирский государственный университет, г.Новосибирск, Россия

* e-mail: barashkov2004@mail.ru

Врожденная катаракта — основная причина детской слепоты во многих популяциях мира. В Якутии врожденная катаракта является одним из наиболее частых орфанных заболеваний с неустановленной генетической природой. Для поиска молекулярно-генетических причин этого заболевания было проведено полноэкзомное секвенирование (Illumina NextSeq 500) у одного пациента с врожденной катарактой из якутской семьи, в которой, помимо обследуемого, было еще два пораженных сибса, а родители имели сохранное зрение. Полноэкзомный анализ выявил у этого пациента новую гомозиготную транзикацию с.1621C>T в 8-м экзоне гена *FYCO1* (локус CATC2, STRCT18, OMIM 610019), ранее известного в ассоциации с врожденной катарактой. Замена с.1621C>T приводит к образованию преждевременного стоп-кодона p.Gln541*, терминирующего трансляцию белка FYCO1 (FYVE and coiled-coil domain containing 1 protein), выполняющего ключевую транспортную роль при процессах автофагии в клетках хрусталика. В настоящее время сведения о транзикации с.1621C>T отсутствуют в базах данных 1000 Genomes, ESP6500 и ExAC. Секвенирование по Сэнгеру подтвердило сегрегацию гомозиготности по с.1621C>T с врожденной катарактой в якутской семье: все пораженные сибсы были гомозиготами, а их здоровые родители — гетерозиготами по этому варианту. Результаты полноэкзомного секвенирования в обследованной якутской семье и последующий скрининг варианта с.1621C>T у других пациентов с врожденной катарактой в Якутии показали, что, в целом, вклад гомозиготной транзикации с.1621C>T (p.Gln541*) в этиологию врожденной катаракты составил 87,5%, с очагами накопления в центральных районах Якутии. Полученные результаты позволяют предположить, что обнаруженный впервые вариант с.1621C>T (p.Gln541*) гена *FYCO1* является основной причиной врожденной аутосомно-рецессивной катаракты (STRCT18) в Якутии.

Ключевые слова: врожденная аутосомно-рецессивная катаракта, STRCT18, с.1621C>T (p.Gln541Ter), ген *FYCO1*, якуты, популяционный изолят, Якутия, Восточная Сибирь

Введение

Врожденная катаракта признана основной причиной детской слепоты во многих популяциях мира, поскольку вызывает физическое помутнение хрусталика глаза, что впоследствии может привести к различным расстройствам зрения вплоть до полной его утраты [1]. Врожденная катаракта встречается с частотой 1—6 на 10000 новорожденных [2]. От 8,3% до 25% случаев врожденной катаракты являются наследственными [3—5]. Наследственная врожденная катаракта может быть как изолиро-

ванной (несиндромальной), так и синдромальной, то есть являться одним из клинических признаков различных системных нарушений [6]. Однако примерно в 70% случаев врожденной катаракты повреждается только хрусталик глаза [6]. Большинство зарегистрированных в мире наследственных несиндромальных форм врожденной катаракты являются генетически гетерогенными и наследуются как по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному, так и по X-сцепленному рецессивному типу [3—5]. В настоящее время идентифициро-

* Авторы выражают искреннюю признательность семьям, принявшим участие в исследовании, а также сотрудникам Республиканской школы-интерната для слабовидящих и слепых детей за помощь в сборе материала. Работа выполнена в рамках Государственного контракта Минобрнауки РФ №6.656.2014/К.

вано более 40 локусов врожденной катаракты у человека и примерно для половины из них известны мутации в конкретных генах [7]. Для аутосомно-рецессивных форм известно 14 генетических локусов и в одиннадцать из них были обнаружены патогенные варианты в генах: *EPHA2* (MIM 613020), *GJA8* (MIM 600897), *GCNT2* (MIM 600429), *HSF4* (MIM602438), *LIM2* (MIM, 154045), *BFSPI* (MIM 603307), *CRYAA* (MIM 123580), *CRYBB1* (MIM 600929) *CRYBB3* (MIM 123630), *FYCO1* (MIM 610019) и *AKG* (MIM 610345) [8–19].

В Якутии врожденная катаракта с аутосомно-рецессивным типом наследования является одним из наиболее частых орфанных заболеваний [20]. По данным генетико-эпидемиологических исследований, врожденная и ювенильная катаракта встречается с частотой 1 на 8257 чел. и входит в число семи наиболее частых аутосомно-рецессивных заболеваний, распространенных в популяции якутов: энзимопеническая метгемоглобинемия (1:5677), сенсоневральная глухота (1:10686), микропия и атрезия с кондуктивной тугоухостью (1:10092), врожденный гипотиреоз (1:13456), атаксия Фридрейха (1:36331) и врожденный амавроз Лебера 1 типа (1:45414) [20]. Ранее для трех из этих болезней была выявлена молекулярно-генетическая природа заболевания, были обнаружены редкие/уникальные патогенные варианты, встречающиеся у больных преимущественно в гомозиготном состоянии: миссенс мутация p.Pro269Leu в гене *CYB5R3* (OMIM 250800) при энзимопенической метгемоглобинемии 1 типа [21], экспансия GAA-повторов в 1-м интроне гена *FRDA* (OMIM 229300) при атаксии Фридрейха [22] и мутация сайта сплайсинга с.-23+1G>A гена *GJB2* (OMIM 2202290) при аутосомно-рецессивной глухоте 1 А типа [23]. Однако генетические причины ряда других

заболеваний, в том числе молекулярно-генетическая этиология врожденной аутосомно-рецессивной формы катаракты, распространенной в Якутии, до сих пор были неизвестны.

В связи с этим целью настоящей работы является поиск молекулярно-генетических причин врожденной аутосомно-рецессивной формы катаракты, распространенной в Якутии, с применением высокопроизводительных методов секвенирования ДНК.

Материалы и методы

Пациенты

Всего было обследовано 57 (53 неродственных) учащихся школы-интерната для слабовидящих и слепых детей (г.Якутск). Структура патологии органов зрения у обследованных учащихся представлена в табл. 1. В выборку пациентов было включено 32 ребенка из 29 семей (в двух семьях имелись пораженные сибсы: три ребенка — из одной семьи, два — из другой) у которых был установлен диагноз «врожденная катаракта». У большинства обследованных пациентов катаракта была прооперирована в раннем детстве, в связи с этим, описание глазного дна и формы помутнения хрусталика в этом исследовании не приводится. Тем не менее, из анамнеза пациентов известно, что у большинства обследованных катаракта была двусторонняя, преимущественно полная, ядерная и была обнаружена, а затем и прооперирована, в раннем детстве (до 3 лет).

У всех обследованных производился забор крови из локтевой вены в вакуумные пробирки (вакутейнеры) содержащие антикоагулянт (ЭДТА). Геномную ДНК из

Таблица 1

Структура патологии органов зрения у обследованных учащихся школы-интерната для слабовидящих и слепых детей (г.Якутск, ноябрь 2015 г. — май 2016 г.).

Диагноз	Число обследованных	Этническая принадлежность	%
Врожденная катаракта	32 (29)	27 — якуты 1 — русский 4 — метисы*	56,1
Ретинопатия недоношенных	7	4 — якуты 3 — метисы*	12,3
Врожденная миопия	7	5 — якуты 1 — русский 1 — метис*	12,3
Врожденная гиперметропия	4	2 — якуты 1 — русский 1 — не установлено	7,0
Атрофия зрительных нервов	4	3 — якуты 1 — русский	7,0
Врожденная аномалия развития глаз	2 (1)	2 — якуты	3,5
Оптическая нейропатия Лебера	1	1 — якут	1,8
Всего	57 (53)		
Примечание. В скобках — неродственные пациенты; * — индивиды смешанного этнического происхождения.			

лимфоцитов периферической крови выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции.

Полноэкзомное секвенирование

Анализ проведен методом парно-концевого чтения (2x151 п.н.) со средним покрытием не менее 70—100x. Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям генов человека. Обработка данных полноэкзомного секвенирования проведена с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию выявленных вариантов по всем известным транскриптам каждого гена из базы RefSeq с применением ряда методов предсказания функциональной значимости замен (SIFT, PolyPhen2-HDIV, PolyPhen2-HVAR, MutationTaster, LRT), а также методов расчета эволюционной консервативности позиций (PhyloP, PhastCons). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы данные из проектов «1000 геномов», ESP6500 и Exome Aggregation Consortium. Для оценки клинической релеван-

тности выявленных вариантов использованы база данных OMIM, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (при наличии) и данные литературы. Верификация результатов массивного параллельного секвенирования была проведена как методом прямого секвенирования по Сэнгеру, так и методом ПЦР-ПДРФ-анализа.

Секвенирование по Сэнгеру и ПЦР-ПДРФ анализ

Прямое секвенирование по Сэнгеру фрагмента 8-го экзона гена *FYCO1* было проведено у членов 29 семей с врожденной катарактой. Амплифицированные фрагменты очищали от компонентов ПЦР на магнитных частицах AMPure XP и проводили реакции секвенирования по Сэнгеру с использованием BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, USA). Невключившиеся флуоресцентные BigDye терминаторы удаляли путем гель-фильтрации через колонку с сорбентом Sephadex G-50 DNA grade (GE Healthcare, Germany). Секвенирование проводили на автоматическом геномном анализаторе ABI Prism 3130XL (Applied Biosystems, USA). Для анализа секвенограмм использовали программы Sequence analysis v.5.4 и Chromas v 2.0. ПЦР-ПДРФ анализ проведен с использованием разра-

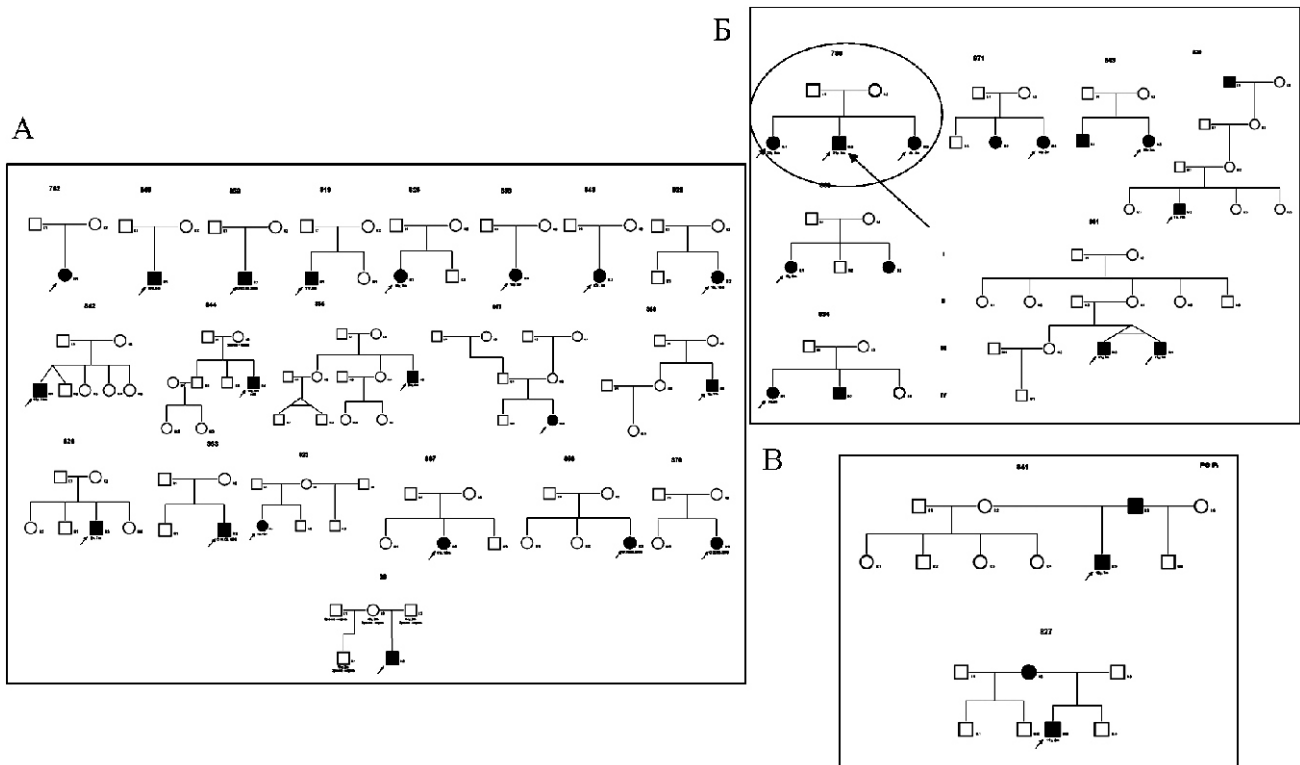


Рис. 1. Клинико-генеалогический анализ учащихся школы слабослышащих и слепых детей с диагнозом «врожденная катаракта» (г. Якутск, ноябрь 2015 г. — май 2016 г.):

А — семьи без отягощенной наследственности по врожденной катаракте, Б — семьи с предположительно аутосомно-рецессивным типом наследования катаракты, В — семьи с предположительно аутосомно-доминантным типом наследования. Маленькими стрелками показаны обследуемые пациенты, большой стрелкой — пробанд из якутской семьи (выделена кружком), у которого было проведено полноэкзомное секвенирование.

ботанного способа ДНК-диагностики врожденной катаракты (СТРСТ18), распространенной в Якутии. Последовательности используемых в работе праймеров и методология выявления с.1621C>T (p.Gln541*) в гене *FYCO1* доступны по запросу.

Эпидемиологический анализ

Территориальная распространенность выявленной формы катаракты, в районах (улусах) была рассчитана на 10 000 чел., а также на общую численность населения Республики Саха (Якутия). Данные об этническом составе и численности населения каждого муниципального образования были получены на основе информации территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия) (<http://sakha.gks.ru>).

Этический контроль

Обследования, предусмотренные рамками данной научно-исследовательской работы, проводились после информированного письменного согласия участников или их родителей. Научно-исследовательская работа одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП (г.Якутск, протокол №16 от 16 апреля 2015 г.).

Результаты

Клинико-генетический анализ

Всего было обследовано 57 (53 неродственных) учащихся школы-интерната для слабовидящих и слепых детей (г.Якутск). Выборку пациентов составили 32 ре-

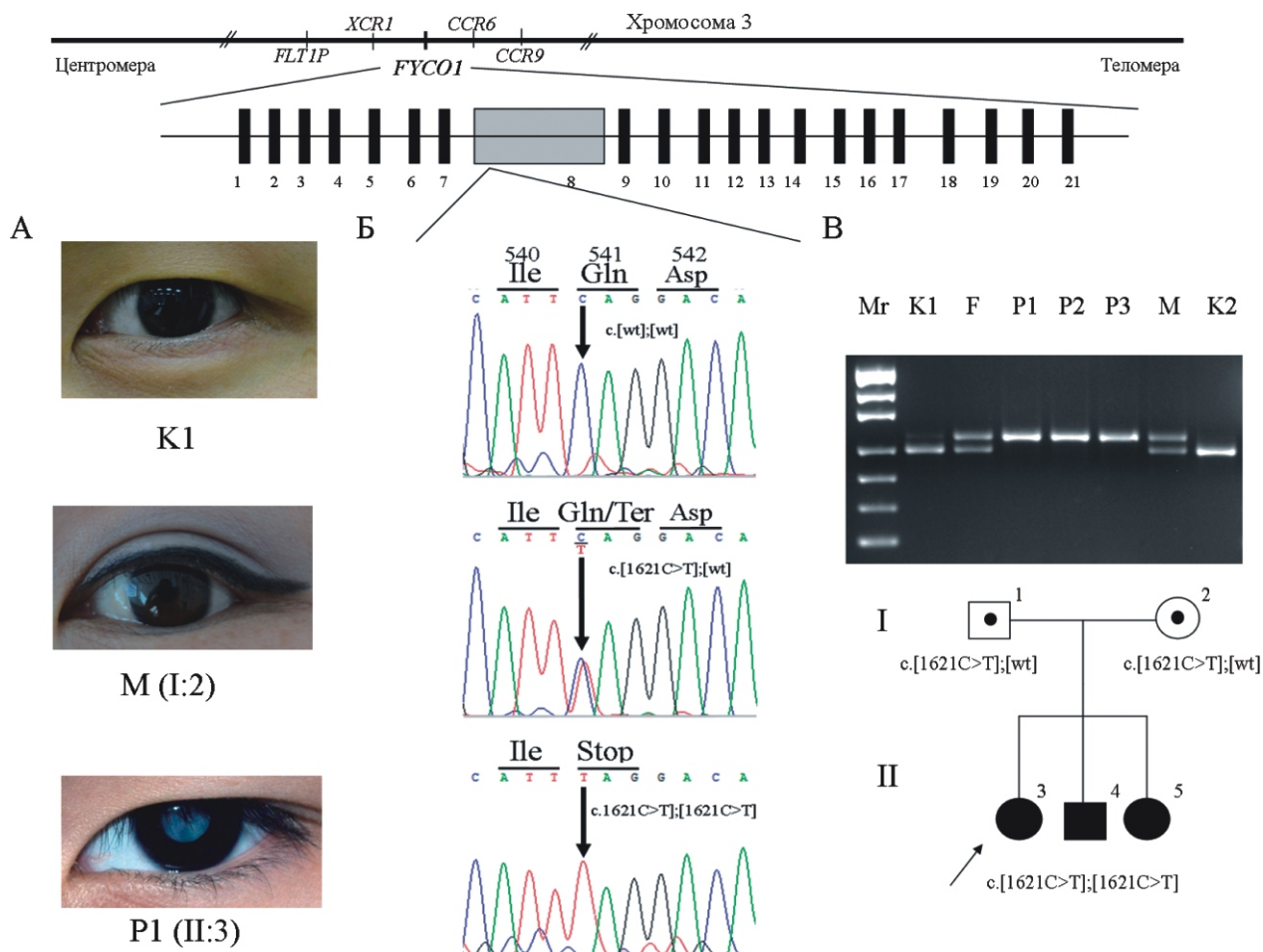


Рис. 2. Идентификация транзиции с.1621C>T (p.Gln541*) гена *FYCO1* в якутской семье с врожденной катарактой:

А — Фотографии глаз членов семьи с врожденной катарактой: K1 — здоровый контроль, М — Мать пробанда (I:2), P1 — пробанд 1 (II:3); Б — Идентификация с.1621C>T (p.Gln541*) методом прямого секвенирования по Сэнгеру фрагмента 8-го экзона гена *FYCO1*: вверху — норма, посередине — гетерозигота, внизу — гомозигота; В — Результаты ПЦР-ПДРФ-анализа (4% агарозный гель) и фрагмент родословной обследованной семьи: Mr — маркер молекулярного веса PUC19/MspI; K1 — генотип с.[wt];[wt] (контроль 1); F — генотип с.[1621C>T];[wt] (отец пробандов I:1); P1, P2 и P3 — генотип с.[1621C>T];[1621C>T] (пробанд II:3, пробанд II:4 и пробанд II:5); М — генотип с.[1621C>T];[wt] (мать пробандов I:2); K2 — генотип с.[wt];[wt] (контроль 2).

бенка из 29 семей, у которых был установлен диагноз «врожденная катаракта» (табл. 1). Отягощенная наследственность по врожденной катаракте была выявлена в 9 из 29 обследованных семей (7 семей — предположительно аутосомно-рецессивный, 2 семьи — предположительно аутосомно-доминантный тип наследования) (рис. 1). Один пациент из якутской семьи (рис. 1Б, семья отмечена кружком) с рецессивно наследуемой врожденной катарактой (здоровые родители, три больных ребенка) был выбран для проведения полноэкзомного анализа ДНК.

Идентификация с.1621C>T (p.Gln541*) в гене *FYCO1*

Для поиска молекулярно-генетических причин аутосомно-рецессивной формы катаракты нами было проведено полноэкзомное секвенирование (Illumina NextSeq 500) одного образца геномной ДНК пациента с врожденной катарактой. Полноэкзомный анализ выявил гомозиготную транзицию с.1621C>T (p.Gln541*) в 8-м экзоне гена *FYCO1* (FYVE and coiled-coil domain containing 1 protein) (chr3:46009205G>A). Ген *FYCO1* находится на хромосоме 3 (3p21.31) и состоит из 21 экзона. Присутствие гомозиготного варианта с.1621C>T у этого пациента было верифицировано методами прямого секвенирования по Сэнгеру и ПЦР-ПДРФ-анализа фрагмента 8-го экзона гена *FYCO1*. Кроме того, вариант с.1621C>T был обнаружен в гомозиготном состоянии у двух других пораженных сибсов из этой семьи и в гетерозиготном состоянии — у их здоровых родителей (рис. 2).

Скрининг варианта с.1621C>T (p.Gln541*) гена *FYCO1* у пациентов с врожденной катарактой

Учитывая косегрегацию найденного гомозиготного нового варианта с.1621C>T (p.Gln541*) с катарактой в якутской семье с тремя пораженными сибсами,

мы провели скрининг 1621C>T (p.Gln541*) у других 29 пациентов из 28 семей с врожденной катарактой. У 25 пораженных индивидов (24 семьи) вариант с.1621C>T (p.Gln541*) был выявлен в гомозиготном состоянии. У одного пациента замена с.1621C>T была выявлена в гетерозиготном состоянии, у 3 пациентов этой замены не было обнаружено.

Таким образом, для четырех пациентов (4/32, 12,5%) ДНК-диагностика, основанная на выявлении варианта с.1621C>T в гене *FYCO1*, оказалась неинформативной. Возможно, у этих пациентов могут быть другие изменения нуклеотидной последовательности в гене *FYCO1* или патогенные варианты в других генах, ассоциированных с катарактой, что требует проведения дальнейшего молекулярно-генетического исследования. В целом (включая ранее исследованную семью), у 28 из 32 пациентов с врожденной катарактой в Якутии транзиция с.1621C>T (p.Gln541*) в гене *FYCO1* была обнаружена в гомозиготном состоянии, что позволило подтвердить диагноз наследственной аутосомно-рецессивной катаракты у 87,5% обследованных пациентов (STRCT18, OMIM 610019) (рис. 3).

Распространенность варианта с.1621C>T (p.Gln541*) гена *FYCO1* в Якутии

Распространенность выявленной формы катаракты (STRCT18) на территории Якутии составила 1:34233, а «очаги накопления» были обнаружены преимущественно в Чурапчинском, Усть-Алданском и Намском улусах (районах), где частота этого заболевания, обусловленного гомозиготной транзицией с.1621C>T (p.Gln541*), была выше чем 1 на 10 000 жителей (табл. 2).

Выявленные районы (улусы) являются местом проживания центральной этнотерриториальной группы якутов.

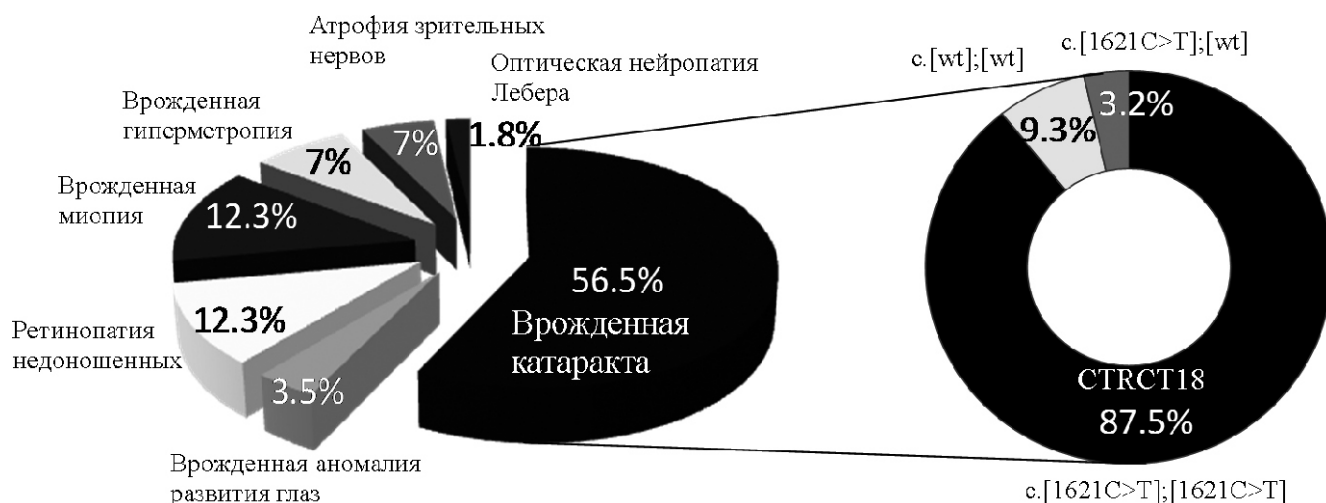


Рис. 3. Вклад транзиции с.1621C>T (p.Gln541*) гена *FYCO1* в этиологию врожденной катаракты у пациентов из Якутии.

Территориальная распространенность аутосомно-рецессивной катаракты (STRCT18), обусловленной гомозиготной транзицией с.1621C>T (p.Gln541*) гена *FYCO1*, в Якутии

№	Муниципальные образования (городской округ, район)	Численность населения, по данным ВПН-2010	Число пациентов, гомозиготных по с.1621C>T	Распространенность STRCT18
1	г.Якутск (городской округ)	286 160	4	1:71540
2	пгт. Жатай (городской округ)	9504	—	—
3	Намский	23 198	3	1:7732
4	Хангаласский	34 052	2	1:17026
5	Мегино-Кангаласский	31 278	3	1:10426
6	Амгинский	17 183	1	1:17183
7	Чурапчинский	20 387	4	1:5096
8	Таттинский	17 242	1	1:17242
9	Усть-Алданский	22 155	4	1:5538
10	Горный	11 706	—	—
11	Вилуйский	25 222	2	1:12611
12	Верхневилуйский	21 661	—	—
13	Сунтарский	25 140	1	1:25140
14	Нюрбинский	25 258	—	—
15	Кобяйский	13 680	—	—
16	Томпонский	14 099	—	—
17	Оймяконский	10 109	—	—
18	Момский	4452	—	—
19	Верхнеколымский	4723	—	—
20	Среднеколымский	7897	1	—
21	Нижнеколымский	4664	—	—
22	Жиганский национальный	4296	—	—
23	Верхоянский	12815	—	—
24	Эвено-Бытантайский национальный	2867	—	—
25	Оленекский эвенкийский национальный	4127	2	—
26	Абыйский	4425	—	—
27	Аллаиховский	3050	—	—
28	Усть-Янский	8056	—	—
29	Булунский	9054	—	—
30	Анабарский национальный (долгано-эвенкийский)	3501	—	—
31	Усть-Майский	8629	—	—
32	Алданский	42 632	—	—
33	Нерюнгринский	82 766	—	—
34	Олекминский	26 785	—	—
35	Ленский	39 765	—	—
36	Мирнинский	75 990	—	—
	Всего	958 528	28	1:34233

Примечание. В таблице использованы данные Интернет-портала территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия) (<http://sakha.gks.ru>). Расчеты распространенности аутосомно-рецессивной катаракты (STRCT18), обусловленной гомозиготной транзицией с.1621C>T (p.Gln541*) гена *FYCO1*, произведены для муниципальных образований с населением более 10 000 чел. Жирным шрифтом выделены районы, где распространенность STRCT18 была выше, чем 1 на 100 00 жителей.

Обсуждение

В настоящей работе впервые проведен поиск молекулярно-генетических причин аутосомно-рецессивной формы катаракты в Якутии методом полноэкзомного секвенирования. Для этого анализа был выбран один пациент из якутской семьи, в которой, помимо выбранного пробанда, было еще два пораженных сибса, а родители имели сохранное зрение. Полноэкзомное секвенирование выявило новую гомозиготную транзицию с.1621C>T в 8-м экзоне гена *FYCO1* (всего 21 экзон), расположенном в локусе CATC2 (STRCT18, OMIM 610019). В настоящее время сведения о данной транзиции отсутствуют в базах данных 1000 Genomes, ESP6500 и ExAC. Последующий молекулярно-генетический скрининг варианта с.1621C>T (p.Gln541*) в гене *FYCO1* выявил косегрегацию гомозиготности по этому варианту с катарактой у 25 из 29 дополнительно обследованных пациентов. Таким образом, в целом, у 28 из 32 (87,5%) обследованных пациентов с катарактой замена с.1621C>T (p.Gln541*) в гене *FYCO1* была выявлена в гомозиготном состоянии, что подтверждает у них диагноз аутосомно-рецессивной катаракты (STRCT18, MIM 610019).

Полноразмерный белок FYCO1 размером 167 кДа (мРНК NM_024513.2) участвует в транспортировке автофагосом в клетке. Было показано, что потеря функциональной активности FYCO1 ингибирует транспортировку автофагосом из перинуклеарной области к периферии клетки и приводит к накоплению большого количества везикул, что ведет к физической потере прозрачности хрусталика [24]. Впервые локус CATC2 (OMIM 610019) был картирован на хромосоме 3 в 2001 г.

при изучении трех инбредных арабских семей с врожденной катарактой, но генов, ассоциированных с этой формой заболевания, не было идентифицировано [25]. Позднее, в 2011 г., при изучении 12 пакистанских и одной арабо-израильской семьи с аутосомно-рецессивной врожденной катарактой (большинство семей были инбредными) был идентифицирован ген *FYCO1*, расположенный в критическом регионе сцепления локуса CATC2 [26]. В кодирующей области этого гена было обнаружено 9 различных изменений нуклеотидной последовательности, затрагивающих функционально значимые домены белка: COILED COIL, LIR и GOLD [26].

Восемь из девяти выявленных вариантов приводили к преждевременной термации трансляции FYCO1 (одна делеция, одна дупликация, пять нонсенс-замен), один вариант с.4127T>C — к аминокислотной замене (p.Leu1376Pro) в последовательности белка и один вариант затрагивал сайт сплайсинга (с.3150+1G>T), что подтверждает их патогенетический характер (рис. 4) [26]. Полученные результаты позволили авторам предположить, что мутационные повреждения в гене *FYCO1* являются одной из наиболее распространенных причин врожденной катаракты (STRCT18) в популяциях Пакистана [26]. Выявленная в Якутии нуклеотидная замена с.1621C>T в 8-м экзоне гена *FYCO1* приводит к образованию преждевременного стоп-кодона p.Gln541* (NM_024513.3), терминирующего трансляцию, в функционально значимом домене COILED COIL белка FYCO1 (рис. 4). Полученные результаты свидетельствуют о том, что с.1621C>T (p.Gln541*) является ранее неизвестным патогенным вариантом гена *FYCO1*, повреждающим целостность полипептидной цепи белка FYCO1.

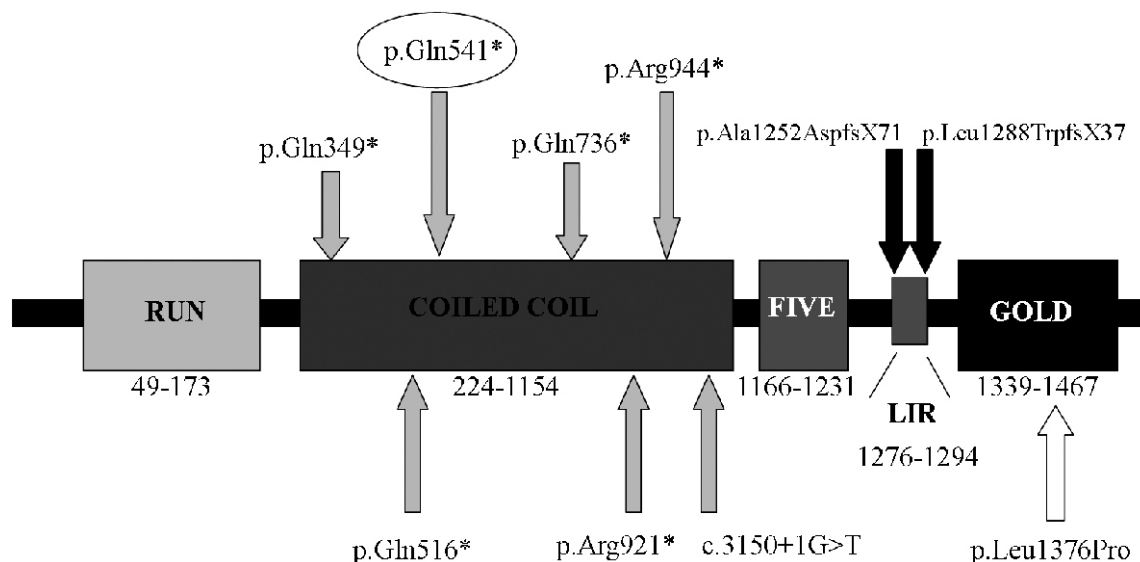


Рис. 4. Схематическая структура белка FYCO1 и известные патогенные варианты, встречающиеся в Пакистане [26] и Якутии (наше исследование). Рисунок адаптирован из статьи [26]:

Функционально-значимые домены — RUN, COILED COIL, FIVE, LIR и GOLD. Стрелками показаны известные варианты: серым — нонсенс-замена, черным — делеция и дупликация, белая стрелка — миссенс-замена. Замена p.Gln541* выявлена в настоящей работе (выделена кружком).

По нашим наблюдениям, врожденная катаракта в Якутии является причиной потери зрения более у чем половины (32 из 57) учащихся школы слабовидящих и слепых детей, большинство из которых являются якутами (табл. 1). Учитывая, что популяция якутов в Восточной Сибири является генетическим изолятом, где был обнаружен ряд этноспецифичных моногенных заболеваний [21–23], вызываемых редкими или уникальными мажорными мутациями, мы предположили, что распространенная в Якутии врожденная аутосомно-рецессивная катаракта может быть обусловлена, главным образом, патогенетическим вкладом одной мутации — с.1621C>T (*FYCO1*). Молекулярно-эпидемиологический анализ территориального распространения выявленной формы катаракты (STRCT18) на территории Якутии выявил «очаги накопления» STRCT18 преимущественно в ряде районов центральной Якутии (Чурапчинский, Усть-Алданский и Намский улусы), где частота врожденной катаракты, обусловленной гомозиготной транзицией с.1621C>T (p.Gln541*) гена *FYCO1*, была выше чем 1 на 10000 жителей. Высокая доля (87,5%) обследованных пациентов с выявленной формой катаракты (STRCT18), определяемой гомозиготностью по с.1621C>T, позволяет предположить существенную роль эффекта основателя в распространении этого патогенного варианта гена *FYCO1* в Якутии.

Список литературы

1. Robinson GC, Jan JE, Kinnis C. Congenital ocular blindness in children 1945 to 1984. *Am J Dis Child*. 1987. 141: 1321-1324.
2. Lambert SR, Drack AV. Infantile cataracts. *Surv. Ophthalmol*. 1996. 40: 427-458.
3. Francois J. Genetics of cataract *Ophthalmologica*. 1982. 184: 61-71.
4. Merin S. Inherited Cataracts. *Inherited Eye Diseases*. 1991. S.Merin (Ed.) Marcel Dekker, Inc., New York: 86-120.
5. Haargaard B, Wohlfahrt J, Fledelius HC et al. A nationwide Danish study of 1027 cases of congenital/infantile cataracts: etiological and clinical classifications // *Ophthalmology*. 2004. 111: 2292-2299.
6. Hejtmancik J.F. Congenital cataracts and their molecular genetics. 2008. *Semin. Cell Dev. Biol*. 19: 134-149
7. Shiels A, Bennett TM, Hejtmancik JF. Cat-Map: Putting cataract on the map. *Mol. Vis.*, 2010. 16: 2007-2015.
8. Cohen D, Bar-Yosef U, Levy J et al. Homozygous *CRYBB1* deletion mutation underlies autosomal recessive congenital cataract. *Invest. Ophthalmol*. 2007. 48: 2208-2213.
9. Chacon-Camacho OF, Buentello-Volante B, Velazquez-Montoya R et al. Homozygosity mapping identifies a *GALK1* mutation as the cause of autosomal recessive congenital cataracts in 4 adult siblings. *Gene*. 2014 Jan 25; 534(2): 218-221.
10. Kaul H, Riazuddin SA, Shahid M et al. Autosomal recessive congenital cataract linked to *EPHA2* in a consanguineous Pakistani family. *Mol. Vis*. 2010. 16: 511-517.
11. Ponnamp SP, Ramesha K, Tejwani S. et al. Mutation of the gap junction protein alpha 8 (GJA8) gene causes autosomal recessive cataract. *J. Med. Genet*. 2007. 44, e85.
12. Ponnamp SP, Ramesha K, Tejwani S et al. A missense mutation in *LIM2* causes auto-somal recessive congenital cataract. *Mol. Vis*. 2008. 14: 1204-1208.
13. Pras E, Frydman M, Levy-Nissenbaum E et al. A nonsense mutation (W9X) in *CRYAA* causes autosomal recessive cataract in an inbred Jewish Persian family. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2000. 41: 3511-3515.
14. Pras E, Levy-Nissenbaum E, Bakhan T et al. A missense mutation in the *LIM2* gene is associated with autosomal recessive pre-nile cataract in an inbred Iraqi Jewish family. *Am J Hum Genet*. 2002. 70: 1363-1367.
15. Pras E., Raz J, Yahalom V et al. A nonsense mutation in the glucosaminyl (N-acetyl) transferase 2 gene (*GCNT2*): Association with autosomal recessive congenital cataracts. *Invest Ophthalmol Vis. Sci*. 2004. 45: 1940-1945.
16. Ramachandran RD, Perumalsamy V, Hejtmancik JF. Autosomal recessive juvenile onset cataract associated with mutation in *BFSP1*. *Hum Genet*. 2007. 121: 475-482.
17. Riazuddin SA, Yasmeen A, Yao W. et al. Mutations in *betaB3*-crystallin associated with autosomal recessive cataract in two Pakistani families. *Invest. Ophthalmol*. 2005. *Vis. Sci*. 46: 2100-2106.
18. Smaoui N, Beltaief O, BenHamed S et al. A homozygous splice mutation in the *HSF4* gene is associated with an autosomal recessive congenital cataract. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2004. 45: 2716-2721.
19. Aldahmesh MA, Khan AO, Mohamed JY et al. Identification of a Truncation Mutation of Acylglycerol Kinase (*AGK*) Gene in a Novel Autosomal Recessive Cataract Locus // *Hum Mut*. 2012. 33: 960-962.
20. Tarskaia LA, Zinchenko RA, El'chinova GI et al. The structure and diversity of hereditary pathology in Sakha Republic (Yakutia). *Russ J Genet*. 2004. 40: 1530-1539.
21. Galeeva N M, Nazarenko LP, Nazarenko S.A. et al. Molecular-genetic cause of recessive congenital methemoglobinemia type 1 in Yakutia. *Med Genet*. 2005. 9: 15-21.
22. Максимова Н.Р. Клинико-генеалогическая и молекулярно-генетическая характеристика этноспецифических форм наследственной патологии у якутов: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 03.00.15, 14.00.09 / Максимова Надежда Романовна; [Место защиты: Науч.-исслед. ин-т медицинской генетики Том. науч. центра СО РАН]. — Томск, 2009. — 43 с.
23. Barashkov NA, Dzhemileva LU, Fedorova SA et al. Autosomal recessive deafness 1A (*DFNB1A*) in Yakut population isolate in Eastern Siberia: extensive accumulation of the splice site mutation *IVS1+1G>A* in *GJB2* gene as a result of founder effect. *J Hum Genet*. 2011; 56: 631- 639.
24. Pankiv S, Johansen T. *FYCO1*: Linking autophagosomes to microtubule plus end directing molecular motors, *Autophagy* 2010. 6: 550-552.
25. Pras E, Pras E, Bakhan T et al. A gene causing autosomal recessive cataract maps to the short arm of chromosome 3. *Isr. Med. Assoc*. 2001. J.3: 559-562.
26. Chen J, Ma Z, Jiao X. Mutations in *FYCO1* cause autosomal-recessive congenital cataracts. *Am J Hum Genet*. 2011. 88: 827-38.

Novel transition c.1621C>T (p.Gln541*) in the *FYCO1* gene is a major cause of congenital autosomal recessive cataract (CTRCT18) in Yakutia: results of whole exome sequencing

Barashkov N.A.^{1,2}, Konovalov F.A.^{3,4}, Solovyev A.V.^{1,2}, Teryutin F.M.^{1,2},
Pshennikova V.G.^{1,2}, Sapojnikova N.V.⁵, Vytuzhina L.S.⁶, Tomsy M.I.¹,
Dzhemileva L.U.^{7,8}, Khusnutdinova E.K.^{7,9}, Posukh O.L.^{10,11}, Fedorova S.A.^{1,2}

¹ — Yakut Scientific Centre of Complex Medical Problems, Yakutsk, Russian Federation

² — M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation

³ — Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁴ — Genomed, Moscow, Russian Federation

⁵ — Republican boarding school for blind and visually impaired children, Yakutsk, Russian Federation

⁶ — Republican Hospital #1 — National Centre of Medicine, Yakutsk, Russian Federation

⁷ — Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Scientific Centre, Ufa, Russian Federation

⁸ — Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

⁹ — Bashkir State University, Ufa, Russian Federation

¹⁰ — Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russian Federation

¹¹ — Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

Congenital cataracts are a major cause of vision loss in children worldwide. Congenital autosomal recessive cataract is one of the most common orphan diseases in indigenous Yakut population (the Sakha Republic, Eastern Siberia, Russia). To identify the genetic cause of congenital cataract spread in Yakut population we performed whole exome sequencing on Illumina NextSeq 500 in one Yakut patient from family with three affected siblings, whose parents had preserved vision and revealed novel homozygous transition c.1621C>T (chr3:46009205G>A) in gene *FYCO1* (3p21.31) previously known in association with congenital cataract. The c.1621C>T transition leads to premature stop-codon formation (p.Gln541*, NM_024513.3) in exon 8 of the *FYCO1* gene. Variant c.1621C>T is not reported in the 1000 Genomes, the ESP6500, and the ExAC projects. Sanger sequencing confirmed the segregation of homozygosity for c.1621C>T with congenital cataract in this Yakut family: all affected siblings were homozygotes for c.1621C>T while their healthy parents were heterozygous for this variant. Subsequent screening c.1621C>T in other patients with congenital cataract allowed us to define the contribution of c.1621C>T in etiology of this disease in Yakutia. In total, 87.5% of the congenital cataract cases in Yakutia were caused by homozygous variant c.1621C>T (p.Gln541*) in the *FYCO1* gene. The highest prevalence of congenital cataract caused by homozygosity for c.1621C>T was registered in the central districts of the Sakha Republic (Yakutia). These results suggest that the novel transition c.1621C>T (p.Gln541*) in the *FYCO1* gene is a major cause of congenital autosomal recessive cataract (CTRCT18) in Yakut population in the Sakha Republic (Yakutia).

Key words: congenital autosomal recessive cataract, CTRCT18, c.1621C>T (p.Gln541*), *FYCO1*, Yakuts, population isolate, Sakha Republic, Eastern Siberia, Russia