

## Реконструкция гаплотипа-основателя с мутацией с.1621C>T (p.Gln541\*) гена *FYCO1*, приводящей к ауtosомно-рецессивной катаракте (CTRCT18) в Якутии

Барашков Н.А.<sup>1,2\*</sup>, Вычужина Л.С.<sup>1</sup>, Соловьев А.В.<sup>1,2</sup>, Терютин Ф.М.<sup>1,2</sup>, Пшенникова В.Г.<sup>1,2</sup>, Бурцева Т.Е.<sup>1,2</sup>, Томский М.И.<sup>1</sup>, Платонов Ф.А.<sup>2</sup>, Романов Г.П.<sup>2,1</sup>, Готовцев Н.Н.<sup>1,2</sup>, Джемилева Л.У.<sup>3,4</sup>, Хуснутдинова Э.К.<sup>3,5</sup>, Посух О.Л.<sup>6,7</sup>, Федорова С.А.<sup>2,1</sup>

<sup>1</sup> — Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, г. Якутск, Россия

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

<sup>3</sup> — Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, г. Уфа, Россия

<sup>4</sup> — Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

<sup>5</sup> — Башкирский государственный университет, г. Уфа, Россия

<sup>6</sup> — Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск, Россия

<sup>7</sup> — Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Россия

\*e-mail: barashkov2004@mail.ru

Ранее методами полноэкзомного секвенирования (WES) в Якутии была выявлена основная генетическая причина врожденной ауtosомно-рецессивной катаракты — нонсенс-мутация с.1621C>T (p.Gln541\*) в гене *FYCO1*. В настоящей работе приводятся результаты анализа частоты гетерозиготного носительства мутации с.1621C>T (p.Gln541\*) у 424 взрослых индивидов без признаков нарушения зрения из 7 популяций Восточной Сибири (русские, якуты, эвенки, эвены, долганы, юкагиры и чукчи). Наибольшая частота гетерозиготного носительства мутации с.1621C>T (p.Gln541\*) была обнаружена в популяции якутов (7.9%), наименьшая — у эвенов (2.0%), эвенков (1,7%). Мутация с.1621C>T (p.Gln541\*) отсутствовала у русских, юкагиров, долган и чукчей. Проведен анализ гаплотипов, полученных в результате генотипирования 6 STR-маркеров, фланкирующих ген *FYCO1*, у 25 пациентов, гомозиготных по мутации с.1621C>T (p.Gln541\*), и 114 человек без данной мутации. Общность гаплотипов, несущих с.1621C>T (p.Gln541\*), свидетельствует об эффекте основателя в распространении этой мутации в Якутии. Наибольший уровень разнообразия с.1621C>T-гаплотипов выявлен в этнотерриториальной группе центральных якутов, населяющих Лено-Амгинское междуречье. Мутантные гаплотипы вилюйских и северных групп якутов, вероятно, являются производными от с.1621C>T-гаплотипов, обнаруженных у центральных якутов. В целом, реконструкция мутантных гаплотипов, проведенная по 6 STR-маркерам, свидетельствует о том, что экспансия носителей с.1621C>T (p.Gln541\*) на территории Якутии произошла в результате эффекта основателя около 260 ± 65 лет назад (10,4 ± 2,6 поколений) — в середине XVIII в.

**Ключевые слова:** врожденная ауtosомно-рецессивная катаракта, CTRCT18, с.1621C>T (p.Gln541\*), ген *FYCO1*, якуты, популяционный изолят, эффект основателя, Восточная Сибирь.

**Благодарности.** 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 задания Министерства образования и науки РФ №6.1766.2017 ПЧ, проекта СВФУ им. М.К. Аммосова: «Генетические особенности населения Якутии: структура генофонда, адаптация к холоду, психогенетические характеристики, распространенность некоторых наследственных и инфекционных заболеваний» и программы развития биоресурсных коллекций ФАНО России «УНУ Геном Якутии» ЯНЦ КМП (БПК: 0556-2017-0003).

## Reconstruction of the founder haplotype with mutation c.1621C>T (p.Gln541\*) in the *FYCO1* gene causing of autosomal recessive cataract (CTRCT18) in the Sakha Republic (Yakutia)

Barashkov N.A.<sup>1,2</sup>, Vychuzhina L.S.<sup>1</sup>, Solovyev A.V.<sup>1,2</sup>, Teryutin F.M.<sup>1,2</sup>, Pshennikova V.G.<sup>1,2</sup>, Burtseva T.E.<sup>1,2</sup>, Tomsky M.I.<sup>1</sup>, Platonov F.A.<sup>2</sup>, Romanov G.P.<sup>1,2</sup>, Gotovtsev N.N.<sup>1,2</sup>, Dzhemileva L.U.<sup>3,4</sup>, Khusnutdinova E.K.<sup>4,5</sup>, Posukh O.L.<sup>6,7</sup>, Fedorova S.A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> — Yakut Scientific Centre of Complex Medical Problems, Yakutsk, Russian Federation

<sup>2</sup> — M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation

<sup>3</sup> — Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Scientific Centre, Ufa, Russian Federation

<sup>4</sup> — Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>5</sup> — Bashkir State University, Ufa, Russian Federation

<sup>6</sup> — Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>7</sup> — Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

Previously, by using whole exome sequencing (WES), the nonsense mutation c.1621C>T (p.Gln541\*) in the *FYCO1* gene was revealed as the main genetic cause of congenital autosomal recessive cataract causing of in the Sakha Republic. In this paper we present the results of the c.1621C>T (p.Gln541\*) carrier frequency analysis in 424 adult individuals without of visual impairments from 7 populations of Eastern Siberia (Russians, Yakuts, Evenks, Evens, Dolgans, Yukaghirs, and Chukchi). The highest carrier frequency of mutation c.1621C>T (p.Gln541\*) was found in Yakut population (7.9%), the lowest — in Evenks (1.7%) and Evens (2.0%), and c.1621C>T (p.Gln541\*) was absent in Russians, Yukaghirs, Dolgans and Chukchi. The analysis of haplotypes obtained as a result of genotyping of 6 STR markers flanking the *FYCO1* gene was carried out in 25 patients homozygous for mutation c.1621C>T (p.Gln541\*) and in 114 patients without this mutation. Common haplotypes bearing c.1621C>T (p.Gln541\*) indicate the role of founder effect in the spread of this mutation in Yakutia. The highest diversity of the c.1621C>T-haplotypes was revealed in ethno-territorial group of Central Yakuts inhabiting the Leno-Amginsky interfluve. The mutant haplotypes of the Vilyui and Northern Yakut groups are probably derived from the c.1621C>T-haplotypes found in the Central Yakuts. Our results suggest that the novel mutation c.1621C>T (p.Gln541\*) in the *FYCO1* gene causing of autosomal recessive cataract (CTRCT18) spread among Yakut isolate population in Eastern Siberia (Russia) as a result of founder effect about  $260 \pm 65$  years ago ( $10.4 \pm 2.6$  generations) i.e. in the middle of the XVIII century.

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

### Введение

Вследствие различных факторов популяционной динамики в малочисленных изолированных популяциях человека может происходить накопление какого-либо редкого для большинства мировых популяций генетического заболевания. В связи с этим большая часть генов, ассоциированных с тем или иным орфанным заболеванием, впервые была идентифицирована в больших разветвленных родословных с многочисленными пораженными индивидами, которые проживали в эндогамных изолированных группах [1, 2]. В таких популяциях повышена вероятность выявления новых генетических факторов в этиологии моногенных заболеваний. От известных в мире генетических изолятов популяцию якутов отличает то, что, с одной стороны, эта популяция обладает уникальным гомогенным генофондом (небольшое генетическое разнообразие, выраженный эффект основателя по отцовской линии — около 80% всех линий Y-хромосомы якутов принадлежит одной гаплогруппе — N3) [3–5] и с другой стороны, она достаточно многочисленна (по данным Всероссийской переписи населения 2010 г. численность якутов в Республике Саха (Якутия) составила 466 492 человек), что позволяет формировать репрезентативные по качеству и количеству выборки.

В настоящее время в популяции якутов описано около 10 орфанных заболеваний с известным генетическим дефектом [6–10]. При этом показано, что основным механизмом накопления груза наследственной патологии в популяции якутов является эффект основателя. Для большинства этих заболеваний определен приблизительный возраст начала экспансии предковых гаплотипов, несущих мутации [8, 9, 11–17]. Врожденная катаракта с ауто-сомно-рецессивным типом наследования является одним из наиболее частых орфанных заболеваний, распространенных преимущественно в популяции якутов (1 на 8257 человек) [18]. Ранее, с применением высокопроизводительных методов секвенирования ДНК (полноэкзомное секвенирование, WES), была выявлена основная генетическая причина врожденной (ювенильной) ауто-сомно-ре-

цессивной катаракты — нонсенс-мутация c.1621C>T (p.Gln541\*) гена *FYCO1*. Вклад гомозиготной транзиции c.1621C>T (p.Gln541\*) в этиологию врожденной катаракты в Якутии составил 87,5% [10]. Распространенность ауто-сомно-рецессивной катаракты, вызванной данной мутацией в гомозиготном состоянии, составила в среднем 1 на 34 233 чел., с локальными очагами накопления в Намском (1 на 7732), Чурапчинском (1 на 5096) и Усть-Алданском (1 на 5538) улусах (районах) Республики Саха (Якутия) [10]. Учитывая весомый вклад данной мутации в этиологию врожденной катаракты в Якутии, а также основываясь на данных по другим орфанным заболеваниям, характерным для популяции якутов, можно предположить, что обнаруженная мутация c.1621C>T (p.Gln541\*) гена *FYCO1* могла распространиться на территории Восточной Сибири в результате эффекта основателя.

В связи с этим *целью настоящей работы* является реконструкция гаплотипа-основателя и оценка частоты гетерозиготного носительства мутации c.1621C>T (p.Gln541\*) гена *FYCO1*, приводящей к ауто-сомно-рецессивной катаракте (CTRCT18) в популяциях Якутии.

### Материалы и методы

#### Популяционная выборка

Материалом для анализа частоты гетерозиготного носительства выявленного варианта c.1621C>T (p.Gln541\*) в гене *FYCO1* послужили образцы ДНК ( $n = 424$ ) взрослых индивидов без признаков нарушения зрения из биоколлекции образцов ДНК человека УНУ «Геном Якутии» (ЯНЦ КМП), собранных в ходе экспедиционных выездов в улусы (районы) Республики Саха (Якутия) в 2001–2015 гг. Популяционная выборка была подразделена на 7 групп в соответствии с этнической принадлежностью индивидов: якуты ( $n = 126$ ), русские ( $n = 101$ ), эвены ( $n = 50$ ), эвенки ( $n = 58$ ), долганы ( $n = 35$ ), юагиры ( $n = 36$ ) и чукчи ( $n = 18$ ). Этническая принадлежность по отцовским и материнским линиям учитывалась преимущественно до 3-го поколения.

*Выборка для гаплотипического анализа*

Материалом для гаплотипического анализа и оценки «возраста» транзиции с.1621C>T послужили образцы ДНК 25 неродственных пациентов якутов с врожденной катарактой, у которых замена с.1621C>T была идентифицирована в гомозиготном состоянии. В контрольную группу включены 114 здоровых неродственных индивидов из трех этногеографических групп якутов, у которых вариант с.1621C>T не был выявлен.

*Генотипирование STR-маркеров*

Для реконструкции гаплотипов были использованы 6 STR-маркеров, содержащих CA-повторы — D3S3512, D3S3685, D3S3582, D3S3561, D3S1289 и D3S3698 (хромосома 3). Генотипирование STR-маркеров проводили методом ПЦР на программируемом термоциклере («Bio-Rad») с использованием известной последовательности олигонуклеотидных праймеров (UniSTS, NCBI). Разделение продуктов ПЦР проводили в вертикальных электрофорезных камерах с размером стекол 20x20 («Helicon») в 10% полиакриламидном геле с 5% глицерином. Визуализация электрофореграмм осуществлялась путем окрашивания гелей ионами серебра.

*Гаплотипический и филогенетический анализ*

Неравновесие по сцеплению между аллелями STR-маркеров рассчитывали по формуле  $\delta = (P_d - P_n) / (1 - P_n)$ , где  $\delta$  — мера неравновесия по сцеплению,  $P_d$  — частота ассоциированного аллеля среди хромосом с мутацией с.1621C>T,  $P_n$  — частота этого же аллеля среди хромосом без с.1621C>T [19]. Статистическая оценка достоверности различий частоты аллелей исследованных маркеров на 50 хромосомах, содержащих вариант с.1621C>T, и 228 хромосомах без с.1621C>T осуществлялась с использованием стандартного критерия  $\chi^2$  (пакет приложений программ MedStat). Филогенетическая сеть гаплотипа-основателя, несущего с.1621C>T (p.Gln541\*) гена *FYCO1*, внутри этнотерриториальных групп якутов (центральные, вилюйские и северные) построена по данным трех STR-маркеров D3S3685, D3S3582, D3S3561 с помощью Network 5.0.

*Датировка «возраста» мутации с.1621C>T (p.Gln541\*) гена FYCO1*

Для оценки «возраста» экспансии гаплотипа-основателя с вариантом с.1621C>T гена *FYCO1* был использован подход «генетических часов». «Возраст» экспансии гаплотипа-основателя с с.1621C>T рассчитывали по формуле:  $q = \log[1 - Q / (1 - P_n)] / \log(1 - \Theta)$ , где  $q$  — число поколений с момента появления с.1621C>T в популяции;  $Q$  — доля мутантных хромосом без аллеля гаплотипа-основателя;  $P_n$  — частота аллеля гаплотипа-основателя в популяции;  $\Theta$  — рекомбинационная фракция [19]. Значение  $\Theta$  рассчитано по физическому расстоянию исследо-

ванных маркеров от местоположения замены, исходя из соотношения — 1 сМ = 1000 kb. Продолжительность одного поколения считали равной 25 годам.

*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***Частота гетерозиготного носительства с.1621C>T (p.Gln541\*) гена FYCO1*

Анализ частоты гетерозиготного носительства с.1621C>T (p.Gln541\*) среди 424 здоровых индивидов из 7 этнических популяций Восточной Сибири показал, что с наибольшей частотой данная мутация обнаруживается в популяции якутов (7,9%), с наименьшей — у эвенов (2,0%) и эвенков (1,7%) и отсутствует у русских, юкагиров, долган и чукчей (табл. 1).

При распределении выборки якутов по этнотерриториальным группам (центральные, вилюйские и северные якуты) максимальная частота гетерозиготного носительства варианта с.1621C>T была выявлена у центральных якутов (11,1%). У вилюйских якутов частота гетерозиготного носительства этой мутации была почти в 2 раза ниже (6,4%), а у северной группы якутов данная мутация не была обнаружена (табл. 2).

*Анализ гаплотипов*

Гаплотипический анализ 6 STR-маркеров был проведен у 25 пациентов с врожденной катарактой, у которых мутация с.1621C>T была идентифицирована в гомозиготном состоянии (группа 1) и 114 здоровых неродственных индивидов, у которых с.1621C>T не была выявлена (группа 2). Для идентифицированных аллелей 5 маркеров (D3S3512, D3S3685, D3S3582, D3S3561, D3S1289) было выявлено статистически значимое неравновесие по сцеплению (рис. 1). Отсутствие сцепления с исследованным хромосомным регионом отмечено для наиболее удаленного маркера D3S3698 (рис. 1).

Можно предположить, что в момент появления с.1621C>T (p.Gln541\*) в популяции якутов неравновесие по сцеплению с определенными аллелями 5 STR-маркеров было полное — они составляли предковый гаплотип. Исходя из значений параметра  $\chi^2$  и параметра неравновесия по сцеплению, предковый гаплотип представляется состоящим из аллелей D3S3512(6)-D3S3685(4)-D3S3582(3)-D3S3561(4)-D3S1289(3). Существенная часть хромосом, несущих мутацию с.1621C>T (p.Gln541\*), включает в себя гаплотипы, производные от этого предкового гаплотипа:

D3S3685(4)-D3S3582(3)-D3S3561(4)-D3S1289(3) и D3S3512(6)-D3S3685(4)-D3S3582(3) (рис. 1). Среди хромосом без мутации с.1621C>T (p.Gln541\*) данные гаплотипы не были обнаружены. Структура идентифицированных гаплотипов указывает на единство происхождения всех исследованных мутантных хромосом от хромосомы-основателя.

#### Филогенетический анализ гаплотипа-основателя

Филогенетическая сеть гаплотипа-основателя с с.1621C>T (p.Gln541\*) гена *FYCO1*, построенная по данным трех STR-маркеров D3S3685, D3S3582, D3S3561, представлена на рис. 2. Филогенетический анализ мутантных гаплотипов свидетельствует о наибольшем разнообразии с.1621C>T-гаплотипов в центральной этнотерриториальной группе якутов. Мутантные гаплотипы вилюйской и северной групп якутов, вероятно, являются производными от гаплотипов, обнаруженных в центральной Якутии (рис. 2).

#### «Возраст» мутации с.1621C>T (p.Gln541\*)

Датировка времени (q) начала распространения гаплотипа основателя для с.1621C>T в популяции якутов по данным трех STR-маркеров (D3S3685, D3S3582 и D3S3561) составила ~7,4, 12,7 и 11,1 поколений (рис. 1). Время, за которое произошла экспансия хромосом, несущих с.1621C>T (p.Gln541\*), находится в интервале от 185 до 317 лет (с учетом продолжительности одного поколения в 25 лет). Таким образом, средний «возраст» гаплотипа-основателя с мутацией с.1621C>T (p.Gln541\*) в популяции якутов составляет  $\sim 10,4 \pm 2,6$  поколений ( $260 \pm 65,0$  лет).

#### Обсуждение

Среди исследованных семи популяций Восточной Сибири (русские, якуты, эвенки, эвены, долганы, юкагиры и чукчи) наибольшая частота гетерозиготного носительства мутации с.1621C>T гена *FYCO1*

Таблица 1

Частота гетерозиготного носительства мутации с.1621C>T (p.Gln541\*) гена *FYCO1* в семи популяциях Восточной Сибири

Популяция	Лингвистическая принадлежность (семья/группа)	Антропологическая принадлежность (раса/доминирующий антропологический тип)	Численность в Якутии (2010 г.)	Число гетерозигот/выборка	Частота гетерозиготного носительства
Якуты	Алтайская/Тюркская	Монголоидная/Центральноазиатский	466 492	10/126	7,9%
Русские	Индоевропейская/Славянская	Европеоидная/Восточноевропейский	353 649	0/101	—
Эвенки	Алтайская/Тунгусо-маньчжурская	Монголоидная/Байкальский	21 008	1/58	1,7%
Эвены	Алтайская/Тунгусо-маньчжурская	Монголоидная/Байкальский	15 071	1/50	2,0%
Долганы	Алтайская/Тюркская	Монголоидная/не определен	1906	0/35	—
Юкагиры	Уральская/Юкагирская	Монголоидная/Байкальский	1281	0/36	—
Чукчи	Палеоазиатская/Чукотско-камчатская	Монголоидная/Арктический	670	0/18	—

Примечание. Населенные пункты в Республике Саха (Якутия), где был проведен забор биоматериала: якуты — выборка якутов из различных районов Якутии, русские — г. Якутск, эвенки — с. Иенгра (Нерюнгринский улус) и с.Хатыстыр (Алданский улус), эвены — с.Березовка (Среднеколымский улус), пос. Зырянка (Верхнеколымский улус) и с.Арылах (Вилюйский улус), долганы — Анабарский национальный долгано-эвенкийский улус, юкагиры — с.Андрюшкино (Верхнеколымский) и с. Нелемное (Нижнеколымский улус), чукчи — с.Колымское (Нижнеколымский улус).

Таблица 2

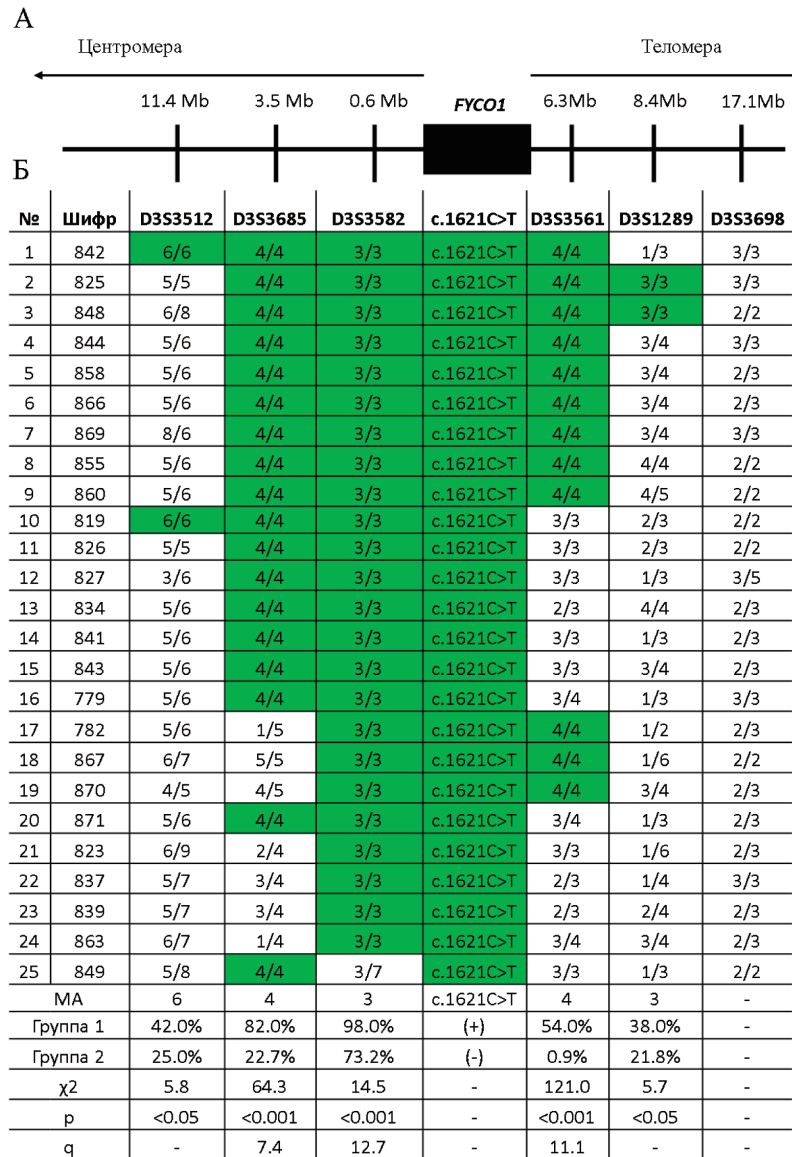
Частота гетерозиготного носительства с.1621C>T (p.Gln541\*) гена *FYCO1* в этнотерриториальных группах якутов

Популяция	Этнотерриториальная группа	Число гетерозигот/выборка	Частота гетерозиготного носительства
Якуты	Центральные	8/72	11,1%
	Вилюйские	2/31	6,4%
	Северные	0/18	—
	Неопределенная*	0/5	—

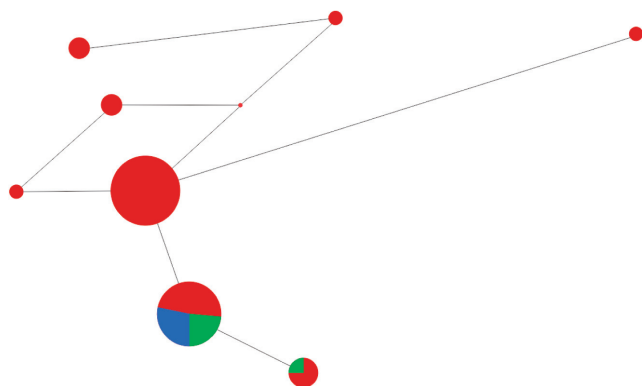
Примечание. \* — уроженцы южных и юго-западных районов Якутии, где традиционно проживали эвенки.

была обнаружена в популяции якутов (7,9%) (табл. 1). Исходя из этих данных, теоретически ожидаемое число с.1621C>Т-гомозигот в популяции якутов, численностью 466 492 чел., должно составить около 730 чел. (распространенность 1 на 640 чел.), что существенно превышает данные эпидемиологического (1 на 8257 чел.) [18] и молекулярно-эпидемиологического исследований: 1 на 34 233 чел., с локальными очагами накопления в Чурапчинском (1 на 5095), Усть-Алданском (1 на 5538) и Намском райо-

нах (1 на 7732) [10]. Существенное расхождение между ожидаемыми и наблюдаемыми частотами определенных генотипов характерно для изолированных и подразделенных популяций, какой является популяция якутов [5, 6]. Выяснение роли других потенциальных факторов — влияние отбора против с.1621C>Т-гомозигот, возможное селективное преимущество гетерозиготных носителей с.1621C>Т, вариация клинических признаков (различная пенетрантность), требует дальнейшего изучения.



**Рис. 1.** Анализ гаплотипов хромосом с мутацией с.1621C>Т (p.Gln541\*) гена *FYCO1* ().  
 А — Физическое расстояние STR-маркера от с.1621C>Т (p.Gln541\*). Б — STR-генотипы гомозигот по с.1621C>Т (p.Gln541\*). Зеленым цветом выделена предполагаемая область гаплотипа-основателя. Группа 1 — частота аллеля у пациентов с мутацией с.1621C>Т в гомозиготном состоянии (n = 50 хромосом), группа 2 — частота аллеля в популяционной выборке якутов без с.1621C>Т (n = 228 хромосом); анализ неравновесия по сцеплению выполнен для мажорных аллелей STR-маркеров (МА); (+) — наличие с.1621C>Т на хромосомах, (-) — отсутствие с.1621C>Т. χ<sup>2</sup> — значение неравновесия по сцеплению, р — значимость отличий, q — число поколений с момента появления мутации с.1621C>Т (p.Gln541\*).



**Рис. 2.** Филогенетическая сеть гаплотипа-основателя с с.1621C>T (p.Gln541\*) гена *FYCO1*, построенная по данным трех STR-маркеров D3S3685, D3S3582, D3S3561 (Network 5.0). Примечание. Кругами обозначены микросателлитные гаплотипы, площадь круга и секторов внутри круга пропорциональна частоте гаплотипа. Этнотерриториальные группы якутов обозначены цветом: красным — центральные, зеленым — вилуйские, синим — северные якуты.

Поскольку в ранее проведенном исследовании мутация с.1621C>T (p.Gln541\*) гена *FYCO1* была обнаружена в гомозиготном состоянии у 87,5% пациентов с врожденной катарактой в Якутии [10], а из семи исследованных популяций частота ее гетерозиготного носительства оказалась максимальной в популяционной выборке якутов (7.9%), то, вероятнее всего, на территории Восточной Сибири эта мутация могла распространиться в результате эффекта основателя. Для подтверждения данной гипотезы нами был проведен гаплотипический анализ по 6 STR-маркерам, который позволил реконструировать гаплотипы на 50 хромосомах, несущих с.1621C>T

(p.Gln541\*). Проведенный анализ указывает на единство происхождения всех исследованных хромосом с с.1621C>T (p.Gln541\*), идентифицированных на территории Якутии, что подтверждает предположение о распространении этой мутации в результате эффекта основателя (Рис.1). Результаты, полученные в молекулярно-эпидемиологическом исследовании (очаги накопления выявлены в центральных районах Якутии) [10], и оценка частоты гетерозиготного носительства мутации с.1621C>T (p.Gln541\*) в этнотерриториальных группах якутов (максимальная частота с.1621C>T выявлена в этногеографической группе центральных якутов), согласуются с данными гаплотипического анализа. Так, филогенетический анализ мутантных с.1621C>T-гаплотипов в трех этнотерриториальных группах якутов (центральные, вилуйские и северные) показал более высокое гаплотипическое разнообразие центральных якутов, населяющих территорию Лено-Амгинского междуречья. Остальные с.1621C>T-гаплотипы, обнаруженные у вилуйских и северных якутов, вероятно, являются производными от мутантных гаплотипов центральных якутов (рис. 2), что свидетельствует о том, что на территории бассейна реки Вилуй и в северных районах Якутии мутация с.1621C>T (p.Gln541\*) появилась относительно недавно: от 185 до 317 лет назад (в среднем  $\sim 260 \pm 65,0$  года, или  $10,4 \pm 2,6$  поколений). Эта датировка не совпадает со временем распространения таких болезней, как окулофарингеальная мышечная дистрофия и миотоническая дистрофия 1 типа, экспансия которых, вероятно, началась более трех тысяч лет назад (период позднего неолита и бронзового века Якутии),

Таблица 3

**Датировка экспансии предковых гаплотипов, ассоциированных с мутациями, вызывающими некоторые орфанные заболевания, в Якутии**

№	Заболевание (OMIM)	Тип наследования	Ген	Мутация	"Возраст" мутации	Литература
1	Окулофарингеальная мышечная дистрофия (164300)	АД	<i>PABPN1</i>	Экспансия GCG-повторов	3783 ± 1254 лет	[15]
2	Миотоническая дистрофия 1 типа (160900)	АД	<i>DMPK</i>	Экспансия CTG-повторов	3179 ± 704,84 лет	[14]
3	SOPH-синдром (none)	АР	<i>NAG</i>	с.5741G>A (p.Arg1914His)	944 ± 640,25 лет	[17]
4	Спиноцеребеллярная атаксия 1 типа (164400)	АД	<i>ATXN1</i>	Экспансия CAG-повторов	915-198 лет	[11, 12]
5	Аутосомно-рецессивная глухота 1 А типа (220290)	АР	<i>GJB2</i>	IVS1+1G>A (с.-23+1G>A)	800 лет	[9]
6	3-М синдром (273750)	АР	<i>CUL7</i>	с.4582insT	343 ± 248,25 лет	[16]
7	Энзимопеническая метгемоглобинемия (250800)	АР	<i>DIA1</i>	с.806C>T (p.Pro269Leu)	285 ± 135 лет	[13]
8	Врожденная катаракта (610019)	АР	<i>FYCO1</i>	с.1621C>T (p.Gln541*)	260 ± 65 лет	[Данная работа]

Примечание. АД — аутосомно-доминантный тип наследования, АР — аутосомно-рецессивный тип наследования, серым цветом выделены заболевания, совпадающие с датировкой экспансии гаплотипов-основателей в популяции якутов с периодом колонизации Восточной Сибири русскими землепроходцами.

еще до формирования якутского этноса (табл. 3). «Возраст» мутации с.1621T>C (p.Gln541\*) при врожденной катаракте также не соответствует периоду кулун-атахской археологической культуры (XIII—XIV вв.) [20], с которым связывают появление тюркоязычных предков якутов в бассейне Средней Лены и распространение мажорных мутаций, вызывающих аутосомно-рецессивную глухоту (XII—XVIII вв.), SOPH-синдром (XI в.) и спинocerebellарную атаксию 1 типа (X—XI вв.) [9, 11, 12, 17] (табл. 3). Время начала распространения гаплотипа-основателя с с.1621T>C (p.Gln541\*) при врожденной катаракте в популяции якутов совпадает со временем освоения территории Восточной Сибири русскими землепроходцами (начиная с XVII в.) [21] и соответствует «возрасту» распространения среди якутов таких заболеваний, как 3-М синдром (середина XVII в.) [16] и энзимопеническая метгемоглобинемия (середина XVIII в.) [13] (табл. 3).

### Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что мутация с.1621C>T (p.Gln541\*) гена *FYCO1*, которая приводит к врожденной аутосомно-рецессивной катаракте (STRCT18), распространилась в Якутии в результате эффекта основателя, преимущественно среди центральных якутов Лено-Амгинского междуречья, приблизительно в середине XVIII в.

### Список литературы

1. Ropers H.H. New perspectives for the elucidation of genetic disorders. *Am J Hum Genet.* 2007. 81:199-207.
2. Ayme S., Rodwell C. The European Union Committee of Experts on Rare Diseases: three productive years at the service of the rare disease community. *Orphanet J Rare Dis.* 2014. 9-30.
3. Zerjal T., Dashnyam B., Pandya A. et al. Genetic relationships of Asians and Northern Europeans, revealed by Y-chromosomal DNA analysis. *Am J Hum Genet.* 1997; 60 (5): 1174-83.
4. Pakendorf B., Novgorodov I.N., Osakovskij V.L. et al. Investigating the effects of prehistoric migrations in Siberia: genetic variation and the origins of Yakuts. *Hum Genet.* 2006; 120 (3): 334-53.
5. Fedorova S.A., Reidla M., Metspalu E. et al. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia): implications for the peopling of Northeast Eurasia. *BMC Evolutionary Biology.* 2013. 13: 127.
6. Пузырев В.П., Максимова Н.Р. Наследственные болезни у якутов // *Генетика.* 2008. Т. 44. № 10. С. 1317-1384.
7. Kondo H., Maksimova N., Otomo T. et al. Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms. *Hum Mol Genet.* 2017 Jan 1;26(1):173-183.
8. Maksimova N., Hara K., Nikolaeva I. et al. Neuroblastoma amplified sequence gene is associated with a novel short stature syn-

drome characterized by optic nerve atrophy and Pelger-Huët anomaly. *J. Med. Genet.* 2010. 47. 538-548.

9. Barashkov N.A., Dzhemileva L.U., Fedorova S.A. 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.

10. Барашков Н.А., Коновалов Ф.А., Соловьев А.В. и др. Новая транзигция с.1621C>T (p.Gln541\*) гена *FYCO1* — основная причина аутосомно-рецессивной формы катаракты (STRCT18) в Якутии: результаты полноэкзомного секвенирования. *Медицинская генетика.* 2016. Т.15. №10. С.25-34.

11. Осаковский В.Л., Шатунов А.Ю., Гольдфарб Л.Г., Платонов Ф.А. Оценка возраста мутантной хромосомы по гену *SCA1* в якутской популяции. *Якутский медицинский журнал.* 2004. №2. С.63.

12. Lunkes A., Goldfarb L.G., Platonov F.A. et al. Autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA) in Siberian founder population: assignment to the *SCA1* locus. *Experimental Neurology.* 1994; 126: 310-312.

13. Галеева Н.М., Воевода М.И., Спиридонова М.Г. и др. Популяционная частота и возраст мутации с.806C>T в гене *CYB5R3* являющейся причиной наследственной метгемоглобинемии первого типа в Якутии. *Генетика.* 2013. Т.49. №4. С.523-530.

14. Степанова С.В. Генетическая варибельность локуса миотонинпротеинкиназы в якутской популяции: автореферат дис. ... кандидата биологических наук: 03.02.07 — генетика / Степанова Светлана Кимовна [Место защиты: Науч.-исслед. ин-т медицинской генетики Федерального исследовательский медицинский центр] — Томск. 2015. 23с.

15. Куртанов Х.А. Окулофарингеальная миодистрофия и варибельность локуса ОФМД в популяциях Якутии: автореферат дисс. ... кандидата медицинских наук: 03.02.07 — генетика / Куртанов Харитон Алексеевич [Место защиты: Науч.-исслед. ин-т медицинской генетики Федерального исследовательский медицинский центр] — Томск. 2015. 23с.

16. Maksimova N., Hara K., Miyashia A. et al. Clinical, molecular and histopathological features of short stature syndrome with novel *CUL7* mutation in Yakuts: new population isolate in Asia. *J. Med. Genet.* 2007. 44. 772-778.

17. Максимова Н.Р., Ноговицына А.Н., Куртанов Х.А., Алексеева Е.И. Популяционная частота и возраст мутации G5741>A в гене NBAS, являющейся причиной SOPH-синдрома в Республике Саха (Якутия). *Генетика.* 2016. Т.52. №10. С.1194-1201.

18. Tarskaia L.A., Zinchenko R.A., El'chinova G.I. et al. The structure and diversity of hereditary pathology in Sakha Republic (Yakutia). *Russ J Genet.* 2004. 40: 1530-1539.

19. Bengtsson BO, Thompson G. Measuring the strength of associations between HLA antigens and diseases. *Tissue Antigens.* 1981.18: 356-363.

20. Гоголев А.И. Этническая история народов Якутии (до начала XX века). Изд-во ЯГУ, Якутск. 2004: 103с.

21. Фишер И. Сибирская история с самого открытия Сибири до завоевания сий земли Российским оружием. — СПб.: Имперская академия наук. 1774: 632с.