

АНАЛИЗ GWA-ИССЛЕДОВАНИЙ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ВЫЯВЛЕНИЕ АССОЦИАЦИИ МЕЖДУ ГЕНОМНЫМИ ВАРИАНТАМИ И РАССТРОЙСТВОМ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

ASSOCIATION BETWEEN GENOMIC VARIANTS AND AUTISM SPECTRUM DISORDERS – REVIEW OF GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES

Е. В. Снытков¹, С. А. Марчук², С. Б. Мельнов¹

E. Snytkov¹, S. Marchuk², S. Melnov¹

¹Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь

²Республиканский научно-практический центр психического здоровья, г. Минск, Республика Беларусь
evsnytkov@gmail.com

¹Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

²Republican Scientific-Practical Center of Mental Health, Minsk, Republic of Belarus

Проведены исследования полногеномного поиска ассоциаций, направленные на выявление связи между геномными вариантами и расстройством аутистического спектра. В качестве маркеров-кандидатов, связанных с расстройством аутистического спектра, можно выделить следующие однонуклеотидные полиморфизмы: rs16922945 (*STYK1*), rs10888329 (*OR2M4*), rs6672981 (*OR2M4*), rs4397683 (*OR2M4*), rs2447097 (*SGSM2*), rs10966205, rs7933990, rs7762549 (*ENPP4*).

Studies of the full-genomic search for associations aimed at revealing the connection between genomic variants and an autistic spectrum disorder. As candidate-markers associated with the autism spectrum disorder, the next single nucleotide polymorphisms can be distinguished: rs16922945 (*STYK1*), rs10888329 (*OR2M4*), rs6672981 (*OR2M4*), rs4397683 (*OR2M4*), rs2447097 (*SGSM2*), rs10966205 (N/A), rs7933990 (N/A), rs7762549 (*ENPP4*).

Ключевые слова: полногеномный поиск ассоциаций, расстройство аутистического спектра, однонуклеотидный полиморфизм.

Keywords: Genome-wide association studies, autism spectrum disorder, single nucleotide polymorphism.

Расстройство аутистического спектра (РАС) – ряд состояний, классифицированных как нарушение нервной системы, характеризующиеся проблемами в социальной коммуникации и социальном взаимодействии, а также ограниченными повторяющимися моделями поведения. Симптомы обычно распознаются в возрасте от одного до двух лет, диагностируется примерно у 1 % населения [1]. В исследовании Lai M. C., et al. (2014) было показано, что РАС характеризуется высокой наследуемостью (80–90 %) [2].

В результате полногеномного поиска ассоциаций, проведенного Po-Hsiu K. et al. [3] (315 пациентов с РАС, 1115 человек из группы сравнения) и включающего в себя генотипирование более 500 тыс. однонуклеотидных полиморфных вариантов (ОМП) – Genome-Wide Human SNP Array 6.0 (Affymetrix), было выявлено семь ОМП, ассоциированных с РАС (уровень статистической значимости p находился в диапазоне $3,4\text{--}9,9 \cdot 10^{-6}$). Пять из семи ОМП были сцеплены с тремя известными генами *OR2M4* (olfactory receptor family 2 subfamily M member 4, NCBI Gene ID – 26245), *STYK1* (serine/threonine/tyrosine kinase 1, NCBI Gene ID – 55359) и *MNT* (MAX network transcriptional repressor, NCBI Gene ID – 4335). Полиморфизм rs16922945 ($p=3,4 \cdot 10^{-6}$) расположен в интронной области гена *STYK1* и ассоциирован с повышенной вероятностью развития РАС – отношение шансов (ОШ) 1,86 (95% ДИ=[1,43–2,43]). Продукт гена *STYK1* играет важную роль в процессах пролиферации и дифференцировки клеток. Для трех полиморфных вариантов – rs10888329 (Chr.1:248241352), rs6672981 (Chr.1:248243898), rs4397683 (Chr.1:248247787), – сцепленных с геном *OR2M4* ($p=3,4 \cdot 10^{-5}$), показана ассоциация с РАС. Продукт гена *OR2M4* принимает участие в инициации реакции нейронов, которая связана с восприятием запахов. Полиморфизм rs2447097, ассоциированный с повышенной вероятностью развития РАС ($p=9,5 \cdot 10^{-6}$), расположен в интронной области гена *SGSM2*. Белок, кодируемый этим геном, является активатором ГТФазы с активностью по отношению к RAB32 и RAB33B, которые являются регуляторами трафикирования мембран. Для остальных двух маркеров – rs10966205 (Chr.9:24095609) и rs7933990 (Chr.11:29187132), – не было найдено связи с аннотированными генами, ОШ варьировались от 1,5 до 1,8. ($p<1,0 \cdot 10^{-5}$).

В исследовании рабочей группы ASD (The Autism Spectrum Disorders) психиатрического геномного консорциума [4], которое является результатом крупномасштабного международного сотрудничества, были использованы данные генотипирования 7387 больных РАС и 8567 человек группы сравнения – Illumina Infinium 1M-single SNP-microarray, Illumina HumanCNV370 BeadChip, Illumina's Human 1Mv1 Beadchip и Affymetrix 500K arrays, а также мета-анализ сводной статистики (7783 больных РАС и 11359 человек группы сравнения, 1369 больных РАС и 137 308 человек группы сравнения). Исследование геномной ассоциации, выполненное с исполь-

зованием алгоритма VEGAS2, позволило оценить значимость 17 322 генов. Достигнутое минимальное значение $p=7 \cdot 10^{-6}$ характерно для rs7762549 в хромосомной позиции 6p21.1, рядом с которым находится три гена: (*ENPP4* (ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 4, NCBI Gene ID – 22875), *ENPP5* (ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 5, NCBI Gene ID – 59084) и *CLIC5* (chloride intracellular channel 5, NCBI Gene ID – 53405)). Так же авторами было отмечено, что ранее ни один из этих генов не отмечался как фактор повышенной вероятности развития РАС.

В качестве маркеров, которые могут быть связаны с РАС, можно выделить следующие: rs16922945 (*STYK1*), rs10888329 (*OR2M4*), rs6672981 (*OR2M4*), rs4397683 (*OR2M4*), rs2447097 (*SGSM2*), rs10966205, rs7933990, rs7762549 (*ENPP4*). С учетом того факта, что GWAS, как правило, проводятся с использованием микрочиповых технологий, а выявленные генетические ассоциации на уровне генома ($p \leq 1,00E-06$) должны в дальнейших популяционных исследованиях проверяться дополнительно, выявленные закономерности не должны приниматься как категорически доказанные. Результаты GWAS, в первую очередь, направлены на то, чтобы дать исследователю область поиска в геноме для выявления локусов (генов), являющихся потенциальными мишенями при лечении пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lai, M. C., Lombardo M. V., Baron-Cohen S. Autism // Lancet. – 2014.
2. Veenstra-Vanderweele, J. Autism as a paradigmatic complex genetic disorder. / J. Veenstra-Vanderweele [et al.] // Annu Rev Genomics Hum Genet. – 2004. – Vol. 5. – P. 379–405.
3. Po-Hsiu, K. Genome-Wide Association Study for Autism Spectrum Disorder in Taiwanese Han Population / K. Po-Hsiu [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10.
4. Meta-analysis of GWAS of over 16,000 individuals with autism spectrum disorder highlights a novel locus at 10q24.32 and a significant overlap with schizophrenia / The Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium // Mol. Autism. – 2017. – Vol. 8(21).

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПАНЕЛИ SNP-МАРКЕРОВ С ВЫСОКИМ ДИФФЕРЕНЦИРУЮЩИМ ПОТЕНЦИАЛОМ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧИСТОПородНОСТИ БИРМАНСКОЙ КОШКИ

PANEL OF SNP MARKERS WITH HIGH DIFFERENTIATION POTENTIAL TO DETERMINE THE PUREBRED OF BIRMAN CATS

Е. В. Снытков

E. Snytkov

Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
evsnytkov@gmail.com

Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

С использованием биоинформатического метода многомерного сокращения размерности (MDR-анализ) произведен расчет вероятности корректной дифференциации животных бирманской породы кошек от 10 других пород. Полиморфизм rs44083224 (Chr.B1:16760839) обладает высоким дифференцирующим потенциалом.

Using the bioinformatics method Of Multidimensional Reduction of Dimension (MDR-analysis), we calculated the probability of correct differentiation of animals of Burmese cat breed from 10 other breeds. Polymorphism rs44083224 (Chr.B1: 16760839) has a high differentiating potential.

Ключевые слова: бирманская кошка, однонуклеотидный полиморфизм, порода, чистопородность, MDR-анализ, *Felis silvestris catus*.

Keywords: Birman cat, single nucleotide polymorphism, breed, purebred, MDR-analysis, *Felis silvestris catus*.

Бирманская кошка – порода полудлинношерстных кошек колор-пойнтового окраса. Произошла от скрещивания сиамских и персидских кошек. Оценка генетического разнообразия по данным STR-маркеров для данной породы была показана в исследовании Lipinski M.J. et al. 2008.

Ранее нами была показана возможность с использованием данных полногеномных секвенсных проектов коммерческих пород свиней определить наличие породоспецифичных SNP-маркеров (или SNP-маркеров с высоким дифференцирующим потенциалом) для животных ряда пород свиней и дикого кабана [1-3]. Использование MDR-анализа (Multifactor Dimensionality Reduction) для отбора из совокупности потенциально информативных