

Структурные Геномные Варианты, сцепленные с главной рекуррентной депрессией.**Научный руководитель – Булаева Казима Багдадовна*****Гургенова Фарида Руслановна****Аспирант*

Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия

E-mail: gurgenovafr@mail.ru

Главная рекуррентная депрессия (ГРД) это комплексное психическое заболевание, на патогенез которого влияют как факторы окружающей среды, так и генетическая предрасположенность. Согласно близнецовым и семейным исследованиям коэффициент наследуемости депрессивных расстройств составляет 45-50% (Bierut et al., 1999; Kendler et al., 1993). Такой коэффициент наследуемости свидетельствует о существенном вкладе генетических факторов в этиопатогенез ГРД.

В пионерских исследованиях Булаевой К.Б. и сотр в ИОГен РАН по генетике коренных народов Дагестана были обнаружены редкие генетические изоляты с высокой агрегацией конкретных комплексных заболеваний (Булаева, 1991, Булаева и др, 2002, 2003, Булаев 2006, Булаев и др, 2008,2011, Bulayeva et al, 2000, 2005, 2007, 2011, 2012), в том числе и изоляты с агрегацией главной рекуррентной депрессией с ранним возрастом манифестации и суцидов, связанных с этой паталогией (ГРД) . В 2-х высокогорных генетических изолятах с агрегацией ГРД и связанного с нею - суицидами мы реконструировали родословные у каждого больного, включающие 11-13 поколений предков и членов их семей, собрали демографические, клинические и генетические (ДНК) данные у всех доступных членов родословных. Все больные и совершившие суициды локализуются на одной родословной с ограниченным числом родоначальников. Провели полногеномные сканирования ДНК каждого обследованного по 400 STR и у ключевых членов семей - еще и по 500 тыс SNP-ов. В семьях изучили сцепления по всему геному с ГРД в двух разных генетических изолятах Дагестана (№№6007 и 6008) с высокой агрегацией данного заболевания. Родословная из изолята 6007 содержит 22 больных ГРД и 11 суицидов, совершенных в последние 20 лет; родословная из изолята 6008 - 29 больных и 12 суицидов, соответственно. Полученные нами результаты воспроизводят данные предшествующих исследований по сцеплениям или ассоциациям с ГРД в регионах 11p15, 12q23-24, 13q11-32, 18q22 и 22q11-13. Наряду с этим, нами обнаружены новые высоко достоверные сцепления с ГРД в изоляте 6007 с ЛОД=3.1-3.4 в 2p13.2-p11.2 (и сигнал с ЛОД=1.4 в том же регионе в изоляте 6008) и в 14q31.12-q32.13. Мы установили геномные сцепления с ЛОД=1.3-2.9, открывающие перспективы для дальнейшего изучения генетики депрессивных расстройств, в 9q33.3-q34.2 (6008), 13q31.1-q31.2 (6007), 11p15 (6008), 17q25.3(6007) и 19q13.31-q13.33 (6008). Общими для изучаемых нами разных изолятов сцеплениями с ГРД оказались 6 геномных регионов: 1p36.1-p35.2, 2p13.2-p11.2, 13q31, 17q25.3, 18q22 и 22q12.3, тогда как 5 других геномных сцеплений -5q14.1-q14.3, 9q33.3-q34.2, 13q31.1-q32.1, 14q31.12-q32.13, 20p13 оказались популяционно-специфическими. Для более детального изучения геномных механизмов ГРД мы провели углубленный анализ генома больных по 500 тыс SNP-ов у ключевых членов родословных (Affymetrix SNP 6.0) с целью изучения структурных вариаций их геномов по вариациями числа копий (CNV) и потере гетерозиготности (ROH). В целом в сцепленных с ГРД регионах геномов больных ГРД нами выявлены 133 сегментов с CNV, из них 116 в аутосомах, 15 в X и 2 в Y хромосомах, содержащих 5 и более маркеров. Из 133 выявленных сегментов, 87 были дубликации (из них 9 гомозиготных) и 46 делеции

(5 гомозиготных). Размеры CNV сегментов варьировали от 101 до 4040 kb, со средним размером 308 kb на 1 обследованного. В сцепленных с ГРД регионах у 9 больных ГРД мы обнаружили 33 дупликации и 15 делеций, т.е., число делеций в 2 раза меньше, чем дупликаций. Изучение полиморфизма числа копий в группах больных ГРД и в контроле, состоящем из неродственников из тех же изолятов, не состоящих на учете в психиатрических медицинских учреждениях, мы проводили в регионах геномов, в которых нами обнаружены сцепления с ГРД. Результаты, полученные в нашей работе, показывают, что структурные вариации геномов обнаруживаются в 12 из 18 сцепленных с ГРД регионах. Самый высокий уровень геномной нестабильности был обнаружен в 6 сцепленных с ГРД регионах: 2p13.2-p11.2 (6 делеции и 2 дупликации), 4q25-q28.2 (4 делеции и 2 дупликации), 7p14.1 (3 делеции и 5 дупликации), 8p23.2-p23.1 (5 делеций, 4 дупликации), 18q22.1 (6 делеций, 2 дупликации) и 20p13 (1 делеция и 4 дупликации) (Рисунок 1). Мы установили также 25 сегментов с потерями гетерозиготности ROH в десяти сцепленных с ГРД регионах 1p35.2-p36.2, 2p13.2-p11.2, 4q25-q28, 5q14.1-q14.3, 7p14.1-p12.3, 12q24.1-q24.3, 13q31.1-13q31.2, 18q22.1-q22.3, 19q13.31-q13.33 и в 22q12.3.

На основе полученных результатов по сцеплению и анализу структурных вариаций генома нами были отобран ряд генов-кандидатов, вовлеченных в этиопатогенез ГРД.

Источники и литература

- 1) Булаев, О.А. Популяционный подход к картированию генов комплексных болезней (на примере заболеваний шизофренического спектра): дис. ... канд. биол. наук: 03.00.15/ Булаев Олег Александрович. -М., 2006 -140 с.
- 2) Булаев О.А., Павлова Т.А., Булаева К.Б. Роль инбридинга в агрегации комплексной патологии // Генетика. Т. 45. № 8. С. 1096-1104.
- 3) Булаев О.А, Спицын В.А, Булаева К.Б. Популяционный подход к картированию генов комплексных болезней // Ж. Мед. Генетика. 2008. Т. 4. С. 3-17.
- 4) Bulayeva K.B., Glatt S.J., Bulayev O.A., Pavlova T.A., Tsuang M.T. Genome-wide linkage scan of schizophrenia: A cross-isolate study // Genomics №89. 2007. P. 167–177.
- 5) Bulayeva K.B., Jorde L., Ostler C. et al. Genetics and Population History of Caucasus Populations // Hum. Biol. 2003. Vol. 75. No. 6. P. 837-853.
- 6) Bulayeva K.B., Leal S., Pavlova T.A. et al. The Ascertainment of Schizophrenia Pedigrees in Daghestan Genetic Isolates // J. Psychiatric Genetics. 2000. V.5. P. 100-106.
- 7) Bulayeva K.B., Leal S., Pavlova T.A. et al. Mapping genes of complex psychiatric diseases in Daghestan genetic isolates // Am. J. Med. Genet. B. neuropsychiatry. Genet. 2005 a. V.132. №1. P.76-84.
- 8) Bierut L., Heath A., Bucholz K., Dinwiddie S.H., Madden P.A., Statham D.J., Dunne M.P., Martin N.G. Major depressive disorder in a community-based twin sample: are there different genetic and environmental contributions for men and women? // Arch Gen Psychiat. 1999. Vol. 56. No. 6. Pp. 557–563.
- 9) Kendler K.S., Neale M.C., Kessler R.C. Heath A.C., Eaves L.J. The lifetime history of major depression in women reliability of diagnosis and heritability // Archives of General Psychiatry. 1993. Vol. 50. No. 11. Pp. 863–870.
- 10) Булаев О.А., Гургенова Ф.Р., Гусейнова У.М., Булаева К.Б. Картирование генов большой рекуррентной депрессии в генетических изолятах Дагестана. 2011. Ж. Неврологии и Психиатрии им Корсакова, 111,10:62

Иллюстрации

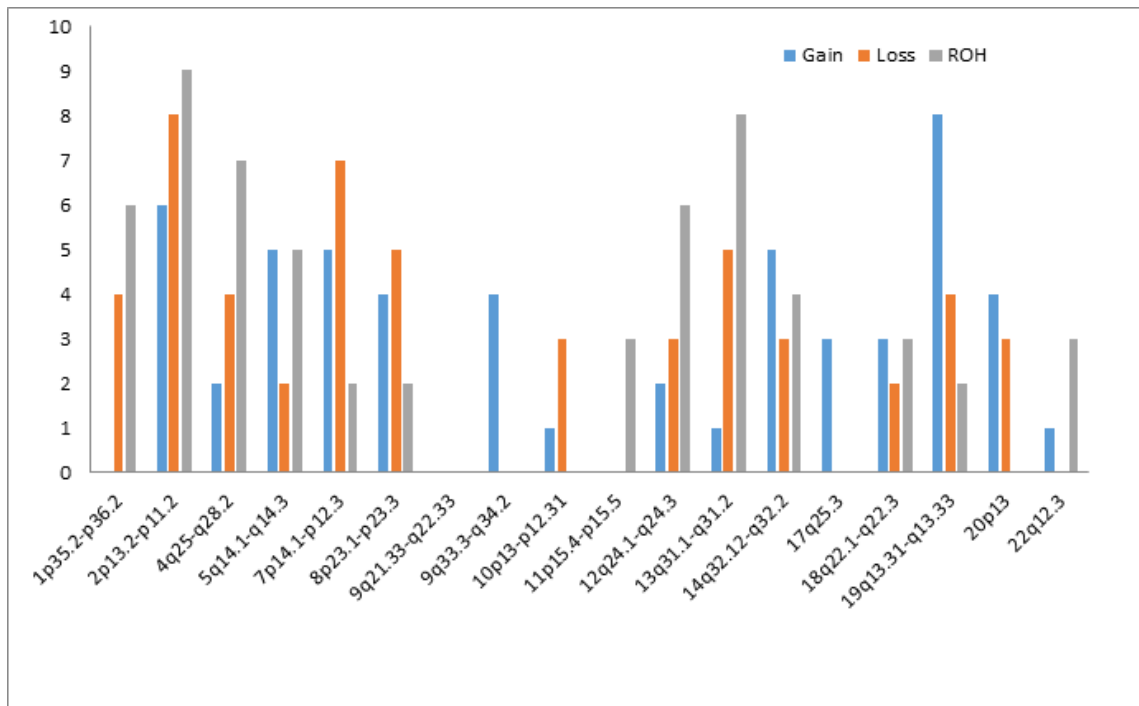


Рис. 1. Полиморфизм дупликаций, делеций и потерь гетерозиготности в сцепленных геномных регионах у больных ГРД.