

Роль потери гетерозиготности в этиопатогенезе комплексных заболеваний

Научный руководитель – Булаева Казима Багдадовна

Омарова Джамия Камильевна

Аспирант

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

E-mail: omarovadk@mail.ru

Нами было проведено полногеномное сканирование ROH и CN в трех изучаемых группах, определенных на основе анализа 500 тыс SNP-ов с использованием компьютерных пакетов GTC & SVS. Изучение длины сегментов в рассматриваемых группах показало, что средние значения длины сегментов в геномах больных существенно выше, чем у здоровых. При этом эти различия между больными и здоровыми тем больше, чем выше значения сцепления конкретного геномного локуса с изучаемыми заболеваниями: например, в хр 12 и 22, где показатель сцепления $LOD = 3$ ($t = 2.9$, $df = 170$, $p = 0.008$).

Проведен анализ сцеплений по всему геному у больных и здоровых членов родословных из двух этнически и демографически подразделенных изолятов Дагестана с условными обозначениями - DGH6011 и DGH6034.

Были обнаружены геномные регионы, сцепленные с двумя изучаемыми клиническими фенотипами (шизофрения и умственная отсталость) и гены-кандидаты, участвующие в их этиопатогенезе.

Результаты, полученные при анализе родословной с умственной отсталостью (ID) из изолята DGH6011, выявили 10 номинальных статистически значимых ($p \leq 0.05$) пиков сцеплений с $1.3 < LOD < 3$. Три из них находятся в областях 2p25.3-p24.2, 12q24.22-q24.31 и 22q12.3-q13.1 и являются статистически значимыми: $LOD = 3.4-3.87$.

При анализе родословной с агрегацией шизофрении (SCZ) мы получили 8 геномных регионов сцепленных с заболеванием. Четыре из них имеют значимый показатель $LOD > 3$: 2p21-p22.3, 12q24.23-q24.32, 17q24.2-q25.1 и 22q12.3-q13.1.

В обоих изолятах нами обнаружено высоко достоверное сцепление (суммарный $LOD = 3.9$). У всех больных в регионе с этими генами -установлена потеря гетерозиготности (ROH).

В 12q24.31 в генах GDK2AP1 & SBNO1 мы обнаружили CNV у 6 больных SCZ и ROH у всех больных SCZ. Такие геномные варианты мы не установили ни у одного больного ID. Таким образом нам впервые удалось дифференцировать геномные варианты внутри одного и того же сцепленного с SCZ & ID геномного участка 12q24.21-q24.32

Полное совпадение и по региону сцепления и по моде наследования мы обнаружили в хр 22 для SCZ и ID (22q12.3). Наиболее информативной для обоих заболеваний оказалась делеция практически у всех больных в гене LARGE.