ГЕНЕТИКА, 2015, том 51, № 6, с. 724–732

ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА

УДК 575.22:616.74

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ И СТРУКТУРА SNP-ГАПЛОТИПОВ В ГЕНЕ *DMPK* У ЯКУТОВ И ДРУГИХ ЭТНОСОВ СЕВЕРНОЙ ЕВРАЗИИ В СВЯЗИ С МИОТОНИЧЕСКОЙ ДИСТРОФИЕЙ

© 2015 г. М. Г. Сваровская[1, 2, 3], С. К. Степанова[4], А. В. Марусин[2], А. Л. Сухомясова[4], Н. Р. Максимова[4, 5], В. А. Степанов[1, 2]

[1]*Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск 634050*
e-mail: maria.swarovskaja@medgenetics.ru; vadim.stepanov@medgenetics.ru
[2]*Научно-исследовательский институт медицинской генетики Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск 634050*
[3]*Сибирский государственный медицинский университет, кафедра медицинской генетики, Томск 634050*
[4]*Якутский научный центр комплексных медицинских проблем Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Якутск 677019*
[5]*Лаборатория геномной медицины Клиники Медицинского института Северо-Восточного федерального университета, Якутск 677019*

Поступила в редакцию 02.07.2014 г.

Изучена генетическая вариабельность локуса *DMPK* по шести SNP-маркерам (rs2070736, rs572634, rs1799894, rs527221, rs915915, rs10415988) у якутов, больных миотонической дистрофией (МД), в популяции якутов и в популяциях Северной Евразии. Были зафиксированы значимые отличия в частотах аллелей между больными и популяционной выборкой якутов по трем SNP-локусам (rs915915, rs1799894 и rs10415988), что отразилось в высоких значениях вероятности проявления заболевания. Отношение шансов (OR) развития МД у представителей якутской популяции по этим локусам оценивались как 2.59 (95% CI, $p = 0.004$), 4.99 (95% CI, $p = 0.000$) и 3.15 (95% CI, $p = 0.01$) соответственно. Выявлен гаплотип TTTCTC, ассоциированный с МД, и специфический только для больных якутов гаплотип GTCCTT, не встречающийся среди больных МД не якутского происхождения. Отмечен низкий уровень разнообразия в локусе *DMPK* у якутов ($H_e = 0.283$) по сравнению с другими изученными популяциями. Анализ генетических взаимоотношений между парами популяций выявил их достоверную дифференциацию по всем локусам. Кроме того, наблюдался низкий уровень дифференциации территориальных групп якутских популяций ($F_{ST} = 0.79\%$) на фоне высокой подразделенности населения Северной Евразии ($F_{ST} = 11.83\%$).

DOI: 10.7868/S0016675815060156

По результатам генетико-эпидемиологических исследований в Республике Саха (Якутия) (РС (Я)) выявлена высокая частота отдельных форм моногенных болезней, в том числе и миотонической дистрофии I типа (МД) [1–8]. Одним из механизмов патогенеза большого числа нейродегенеративных заболеваний человека, в число которых входит МД, может являться нестабильность генома, возникающая вследствие экспансии тринуклеодидных повторов. Для большинства заболеваний существуют популяционные различия как по распространенности, так и по спектру и частоте мутаций в генах, детерминирующих их развитие. Распространенность МД в разных регионах и этнических группах различна. В среднем по миру частота встречаемости исследуемой патологии составляет 4–5 заболевших на 100 тыс. населения [9, 10]. Максимальная частота МД зафиксирована в Квебеке (Канада) – 189 случаев на 100 тыс. населения [11]. В Юго-Восточной Азии заболевание встречается крайне редко, в Южной и Центральной Африке описан единственный случай в нигерийской семье. В популяции якутов частота МД достигает максимального значения в сравнении с другими популяциями России (21.3 на 100 тыс. человек) [12], что определяет актуальность его изучения в данном регионе.

Миотоническая дистрофия (МД, OMIM: 160900) – аутосомно-доминантное многосистемное заболевание, характеризующееся широкой вариабельностью манифестации, клиническим полиморфизмом и тяжестью течения. Главные клинические проявления: мышечная слабость, катаракта, аритмии сердца, облысение со лба, нарушенная толерантность к глюкозе, умственная отсталость. Результаты исследований нормального полиморфизма гена миотонической дистрофии в популяциях РС (Я) косвенно свидетельствуют о том, что накопление данного заболевания обусловливается эффектом основателя. В

Таблица 1. Характеристика исследованных SNP в гене *DMPK*

Ref SNP ID (rs)	Полиморфизм	Локализация в гене	Нуклеотидная позиция	Фермент, используемый при ПЦР-ПДРФ
rs2070736	*G/T*	TEL от интрона	46286714	*Dra*III
rs572634	*G/T*	Интрон 4	46282503	*Acc*B1I/*Hph*I
rs1799894	*C/T*	Интрон 5	46281745	*Asp*LEI/*Hha*I
rs527221	*C/G*	Экзон 10	46275976	*Bse*1I/*Bmp*I
rs915915	*G/T*	Интрон 11	46274972	*Fnu*4HI
rs10415988	*D19S463*	15kbCEN	46246704	*Taq*I

настоящее время в гене *DMPK* описано более 500 SNP [13], исследования которых проводились в популяциях Тайваня [14], Японии [15], Эфиопии [16], Южной Африки [17], Сербии [18], Ирана [19], Китая [20], Таиланда [21], Кореи [22], Западной Европы [23]. Эти данные демонстрируют значительные межпопуляционные отличия в частотах гаплотипов в локусе *DMPK* и накопление отдельных гаплотипов у больных МД.

Задачей настоящей работы была оценка генетического разнообразия локуса *DMPK* у якутов, больных МД и в территориальных выборках якутских популяций на фоне населения Северной Евразии, а также выявление спектра связанных с МД гаплотипов у якутов в сравнении с мировыми популяциями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы образцы ДНК 98 больных МД из 47 неродственных семей и 50 их фенотипически здоровых родственников, проживающих в РС (Я). Сведения о больных были получены из Республиканского генетического регистра наследственной и врожденной патологии медико-генетической консультации РС (Я) РБ № 1 Национального центра медицины, а также в процессе экспедиционных выездов, проводимых совместно с сотрудниками “ЯНЦ КМП” СО РАМН. Популяционная выборка здоровых индивидов представлена коренными жителями Якутии, проживающими в двух этногеографических районах РС (Я): Центральном (128 чел.) и Вилюйском (100 чел.). Северная Евразия представлена бурятами из г. Улан-Удэ (50 чел.) и пос. Хуромша (50 чел.) (Бурятия), русскими (100 чел.) из Томской области, хантами (100 чел.) из деревни Русскинская Сургутского района (ХМАО), кетами (50 чел.) из пос. Келлог (Туруханский район Красноярского края), южными киргизами из г. Ош (50 чел.) и северными киргизами из пос. Кегеты (50 чел.) (Республика Кыргыстан). Забор биологического материала (венозной крови) проводили после медицинского осмотра с обязательным письменным информированным согласием на проведение исследования. Этническая принадлежность индивида учитывалась до третьего поколения.

Анализ однонуклеотидных полиморфизмов проводился методом ПЦР-ПДРФ. Для этого были подобраны шесть SNP-маркеров, равномерно распределенных по гену *DMPK* (табл. 1). Проверку распределения генотипов по исследованным полиморфным вариантам на соответствие равновесию Харди–Вайнберга проводили с помощью критерия χ^2. Частоты гаплотипов в популяциях определялись с помощью EM-алгоритма. У пробандов, больных МД и их родственников гаплотипы также устанавливались на основе анализа сегрегации хромосом, несущих мутацию, и нормальных хромосом в родословных. Для анализа ассоциации маркеров исследуемых полиморфных вариантов с заболеванием МД сравнивали частоты аллелей и генотипов в группах больных и здоровых индивидов, используя критерий χ^2, а также точный критерий Фишера. Уровень генетического разнообразия и межпопуляционной дифференциации вычисляли методом анализа молекулярной вариабельности (AMOVA). Генетическое расстояние между популяциями рассчитывали по методу Нея [24]. Филогенетическое древо популяций строили с помощью алгоритма объединения “ближайших соседей” (neighbor joining) [24], реализованного в пакете программ PHYLIP [25]. Различия двух сравниваемых величин считали достоверными при достижении уровня значимости $P < 0.05$.

Таблица 2. Частота аллелей и гетерозиготность в исследованных популяционных выборках

Исследуемые группы	SNP в гене *DMPK*	Частота минорного аллеля	Наблюдаемая гетерозиготность (H_o)	Ожидаемая гетерозиготность (H_e)
Якуты ($N = 228$)	rs2070736	0.373	0.513	0.470
	rs572634	0.096	0.107	0.127
	rs1799894	0.121	0.195	0.218
	rs527221	0.171	0.272	0.284
	rs915915	0.232	0.382	0.367
	rs10415988	0.132	0.212	0.231
Буряты ($N = 100$)	rs2070736	0.355	0.410	0.458
	rs572634	0.153	0.204	0.259
	rs1799894	0.278	0.414	0.401
	rs527221	0.035	0.070	0.068
	rs915915	0.283	0.343	0.406
	rs10415988	0.245	0.410	0.370
Киргизы ($N = 100$)	rs2070736	0.337	0.388	0.447
	rs572634	0.180	0.237	0.296
	rs1799894	0.347	0.490	0.453
	rs527221	0.174	0.284	0.287
	rs915915	0.335	0.402	0.446
	rs10415988	0.308	0.434	0.426
Русские ($N = 100$)	rs2070736	0.240	0.420	0.365
	rs572634	0.137	0.232	0.236
	rs1799894	0.449	0.535	0.495
	rs527221	0.143	0.245	0.245
	rs915915	0.336	0.402	0.464
	rs10415988	0.435	0.490	0.492
Ханты ($N = 100$)	rs2070736	0.311	0.337	0.429
	rs572634	0.107	0.153	0.191
	rs1799894	0.459	0.469	0.497
	rs527221	0.071	0.121	0.131
	rs915915	0.402	0.392	0.481
	rs10415988	0.474	0.392	0.499
Кеты ($N = 50$)	rs2070736	0.150	0.240	0.255
	rs572634	0.360	0.480	0.461
	rs1799894	0.330	0.420	0.442
	rs527221	0.380	0.520	0.471
	rs915915	0.460	0.460	0.497
	rs10415988	0.320	0.440	0.435

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Генетическая вариабельность шести однонуклеотидных полиморфных вариантов в гене DMPK в популяциях Северной Евразии

Частоты аллелей, характеристика гетерозиготности и соответствие распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга по шести однонуклеотидным полиморфным вариантам гена *DMPK* в исследованных популяционных группах представлены в табл. 2. По всем маркерам во всех популяциях распределение генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга. При сравнении частот аллелей и генотипов между изученными группами для полиморфного локуса rs2070736 выявлено наименьшее значение частоты минорного аллеля (15%) у кетов и наибольшее (37.3%) – у якутов. По полиморфному локусу rs572634 минимальное значение наблюдается у якутов (9.6%), максимальное – у кетов (36%). По локусу rs1799894 наименьшая частота минорного аллеля выявлена в популяционной выборке якутов (12.1%), наибольшая (45.9%) – в популяции хантов. Разброс аллельных частот по локусу rs527221 выглядел следующим образом: невысокие частоты наблюдалась в популяциях бурят и хантов (3.5 и 7.1% соответственно), а наибольшая частота зафиксирована в популяции кетов (38%). По rs10415988 минимальная частота минорного аллеля (13.2%) характерна для якутов, а у хантов она достигла максимального значения для всех наблюдаемых групп (47.4%). Анализ распределения частот аллелей в большинстве исследованных локусов продемонстрировал близость изученных популяций к азиатским, нежели к европейским и африканским [26]. При попарном сравнении изученных популяций по частотам исследованных локусов значимые различия были зафиксированы между популяциями кетов и бурят (по всем шести исследованным локусам), кетов и хантов, бурят и русских (по четырем локусам). Самый высокий уровень средней ожидаемой гетерозиготности по совокупности шести исследованных генетических маркеров наблюдался в популяции кетов (H_e = 0.427), а самый низкий – в якутской популяции (H_e = 0.283). Низкий уровень генетического разнообразия внутри якутского этноса, неоднократно показанный разными авторами на разных маркерных системах (мтДНК, Y-хромосома, полиморфизм CTG-повторов в гене *DMPK*) в популяциях Якутии, характерен для изолированных этнических групп [27–32], происходящих от небольшого количества предков, что может свидетельствовать о наличии эффекта основателя. При анализе уровня наблюдаемой гетерозиготности максимальное значение (0.535) было зафиксировано по локусу rs1799894 в популяции русских.

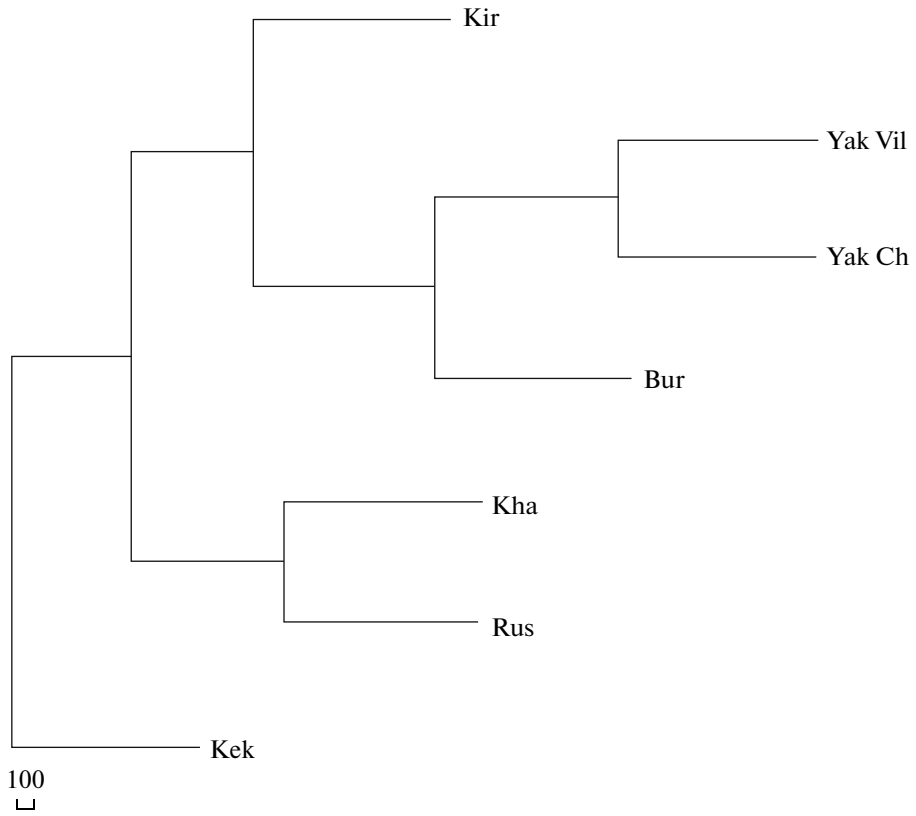
В исследовании популяционных выборок по гену *DMPK* были проанализированы генетические взаимоотношения между всеми изученными популяциями. Количественный показатель подразделенности популяций (F_{ST}) определяли среди двух территориальных групп якутов (Центральный и Вилюйский районы) и шести популяций Северной Евразии (якуты, кеты, русские, киргизы, буряты, ханты). Значение генетической дифференциации популяций по совокупности всех исследуемых SNP-локусов для североазиатских выборок составило 11.83%. Этот показатель оказался на порядок выше, чем для двух якутских популяций (0.79%), что демонстрирует неоднородность населения популяций Северной Евразии по сравнению с популяциями, проживающими на территории республики Саха.

В работе была проанализирована степень генетической близости между двумя якутскими популяциями, а также между всеми изученными популяциями Северной Евразии по частотам генотипов исследованных шести SNP-вариантов гена *DMPK*. Для построения дендрограммы генетических расстояний использовали массив данных, в который вошли популяции бурят, киргизов, хантов, кетов и русских, а также две якутские популяции, разделенные по районам проживания: центральные и вилюйские. На рисунке приведена консенсусная дендрограмма, наглядно демонстрирующая генетическую близость якутских выборок и взаимное расположение пяти других исследованных популяций Северной Евразии.

Анализ распределения частот SNP-аллелей и структуры SNP-гаплотипов в гене DMPK в якутских выборках

Частоты аллелей и характеристика гетерозиготности по шести однонуклеотидным полиморфным вариантам гена *DMPK* (rs2070736, rs572634, rs1799894, rs527221, rs915915 и rs10415988) были проанализированы в группах больных МД и в популяции якутов (табл. 3). Максимальное значение частоты минорного аллеля (44.8%) выявлено для полиморфного локуса rs10415988 в группе больных якутов. Минимальное значение частоты минорного аллеля зафиксировано в популяционной выборке якутов по локусу rs572634 (9.6%). Наибольшее значение наблюдаемой гетерозиготности было среди якутов больных МД по локусам rs1799894 (0.730) и rs10415988 (0.752). В этой же группе отмечен недостаток гетерозигот по локусу rs572634 (0.102).

При сравнении больных МД с популяционной выборкой якутов достоверно ассоциированными с МД локусами оказались rs915915, rs1799894 и rs10415988. Отношение шансов (OR) развития МД у представителей якутской популяции по



Дендрограмма генетических взимоотношений между популяциями Северной Евразии по исследованным SNP-маркерам. Kir – киргизы, Yak Vil – якуты Вилюйского улуса, Yak Ch – якуты Центрального улуса, Bur – буряты, Kha – ханты, Rus – русские, Kek – кеты.

этим локусам оценивались как 2.59 (95% CI, $p = 0.004$), 4.99 (95% CI, $p = 0.000$) и 3.15 (95% CI, $p = 0.01$) соответственно.

В задачи исследования входил анализ выявленных гаплотипов по полиморфным однонуклеотидным сайтам гена *DMPK* в изученных выборках представителей якутского этноса. С помощью ЕМ алгоритма в группе больных МД было выявлено 25 гаплотипов, встречающихся с частотой от 0.003 до 0.39. Но при этом наблюдали всего два гаплотипа – TTTCTC и GTCCTT, составив-

Таблица 3. Частота аллелей и гетерозиготность в якутских выборках

Исследуемые группы	SNP в гене *DMPK*	Частота минорного аллеля	Наблюдаемая гетерозиготность (H_o)
Больные МД якуты ($N = 98$)	rs2070736	0.276	0.531
	rs572634	0.195	0.102
	rs1799894	0.437	0.730
	rs527221	0.104	0.118
	rs915915	0.212	0.255
	rs10415988	0.448	0.752
Якуты (популяция) ($N = 228$)	rs2070736	0.373	0.495
	rs572634	0.096	0.117
	rs1799894	0.121	0.197
	rs527221	0.171	0.265
	rs915915	0.232	0.331
	rs10415988	0.132	0.227

Таблица 4. Частота SNP-гаплотипов в популяции больных МД якутов, выявленная с помощью двух подходов

Гаплотип у больных МД	Частота гаплотипа, вычисленная с помощью EM алгоритма, % ($N = 98$)	Частота гаплотипа, вычисленная с помощью анализа семейных данных, % ($N = 60$)
TTTCTC	38.9	40.0
GTCCTT	19.3	18.3
TTCCGT	5.5	4.2
TTTCTT	2.2	6.7
TTCCTC	3.1	5.0
GTTCGT	2.7	3.3
GTCCGT	3.1	3.3

шие 58% от общего массива данных. С максимальной частотой (38.9%) был зафиксирован гаплотип TTTCTC. При изучении семейных данных больных МД якутов путем анализа родословных были получены сходные результаты. Сравнение результатов анализа гаплотипов, осуществленных с помощью двух подходов, представлено в табл. 4. С помощью наблюдения в родословных сегрегации хромосом, несущих мутацию и нормальных хромосом, было выявлено 19 гаплотипов в 24 семьях больных МД. Частоты основных гаплотипов независимо от способа анализа существенно не изменились. Оба подхода выявили два основных гаплотипа – TTTCTC и GTCCTT, характерных для больных МД якутов. Частоты встречаемости основных гаплотипов среди больных МД якутов составили соответственно 40.0 и 18.3%. При этом “мажорный” гаплотип TTTCTC был выявлен на хромосоме с экспансией тринуклеотидных повторов в 54.2% случаев у больных МД и в 63.3% случаев у пробандов, что еще раз неоспоримо подтверждает значимость этого гаплотипа в развитии изучаемого заболевания.

В популяционной выборке якутов было найдено 26 гаплотипов, частоты которых колебались от 0.02 до 0.315. С частотой менее 1% было зафиксировано 18 гаплотипов, и лишь два гаплотипа составили примерно равные доли по встречаемости: с частотой 27.5% зафиксирован гаплотип GTCCGT и с частотой 31.5% наблюдался гаплотип TTCCGT.

В табл. 5 дана характеристика общих гаплотипов, обнаруженных у больных МД и в популяционной выборке якутов, а также результаты попарного сравнения частот этих гаплотипов. При сравнении группы больных МД и популяционной выборки якутов наблюдали шесть основных общих гаплотипов. По всем общим гаплотипам показаны достоверно значимые отличия в частотах встречаемости. Это гаплотипы TTTCTC (OR = 8.22, 95% CI 4.94–13.70), GTCCTT (OR = 3.83, 95% CI 2.04–7.16), TTCCGT (OR = 0.09, 95% CI 0.03–0.25), TTTCTT (OR = 19.93, 95% CI 3.86–137.71), TGCCGT (OR = 6.4, 95% CI 1.19–36.51) и GTCCGT (OR = 0.09, 95% CI 0.03–0.26). Высокие показатели шанса развития заболевания (OR) были обнаружены для четырех гаплотипов – “мажорного” гаплотипа TTTCTC, а также для GTCCTT,

Таблица 5. Частота основных SNP-гаплотипов и результаты попарного сравнения больных МД с популяционной выборкой якутов

Гаплотип	Частота гаплотипа, %		χ^2	P	OR
	больные МД ($N = 60$)	популяция ($N = 228$)			
TTTCTC*	40.0	7.5	88.09	0.000	8.22
GTCCTT*	18.3	5.5	20.78	0.000	3.83
TTCCGT*	4.2	31.5	36.22	0.000	0.09
TTTCTT*	6.7	0.3	22.97	0.000	19.93
TGCCGT*	3.3	0.5	5.09	0.024	6.4
GTCCGT*	3.3	27.5	31.02	0.000	0.09

* Частоты достоверно отличаются ($P \leq 0.05$).

Таблица 6. Частота гаплотипов (%) по шести SNP-локусам гена *DMPK* у больных МД

Гаплотип	Канада [33]	Япония [34]	Тайвань [14]	Корея [22]	Якуты (наше исследование, 2013)
TTTCTC	49	30	41	41.4	40.0
GTCCTT	–	–	–	–	18.3
TTCCGT	8	53	21	19.7	4.2
GTCCGT	27	–	11	20.4	3.3
TTCGGT	–	4.8	4	6.6	–

TTTCTT и TGCCGT. При этом гаплотип GTCCTT у больных МД был обнаружен с одинаковой частотой (18.3%) как на хромосоме, несущей мутацию, так и на нормальной. Можно утверждать, что рисковым гаплотипом является лишь гаплотип TTTCTC, располагающийся в 63.3% случаев на мутантной хромосоме (против 16.6% случаев на хромосоме без мутации) и демонстрирующий высокое значение отношения шансов (OR = 8.22). Напротив, показатель отношения шансов оказался ниже нуля для гаплотипов TTCCGT и GTCCGT, которые могут трактоваться в качестве протективных, учитывая и тот факт, что эти гаплотипы во всех наблюдаемых семьях были только на хромосоме, не несущей мутацию.

Сравнение полученных гаплотипических данных с мировыми [14, 22, 33, 34] демонстрирует, что мажорный гаплотип TTTCTC наблюдается у больных МД в разных странах примерно с такой же частотой, как и в данном исследовании (табл. 6). Еще два гаплотипа (TTCCGT и GTCCGT) встречаются у больных МД разного этнического происхождения с различными частотами. Гаплотип GTCCTT, зафиксированный в нашем исследовании с высокой частотой 18.3%, был характерен только для больных якутов.

Таким образом, в работе дана популяционно-генетическая характеристика шести популяций Северной Евразии (якуты, буряты, кеты, ханты, русские и киргизы) по шести однонуклеотидным полиморфным вариантам в гене *DMPK*. В якутской выборке выявлены три полиморфных варианта (rs915915, rs1799894 и rs10415988), ассоциированные с миотонической дистрофией, показана структура гаплотипов по шести SNP у больных МД, выявлен с высокой частотой (40.0%) гаплотип TTTCTC, ассоциированный с болезнью, а также гаплотипы TTCCGT и GTCCGT, с большой вероятностью имеющие протективное значение в отношении МД. Наряду с SNP-гаплотипами, являющимися общими для многих мировых популяций, выявлен встречающийся с высокой частотой уникальный для больных МД якутов гаплотип GTCCTT.

Работа частично финансировалась Программой “Научный фонд им. Д.И. Менделеева Томского государственного университета” (2014–2015 гг.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ноговицына А.Н.* Отягощенность населения Республики Саха (Якутия) наследственной патологией и анализ работы региональной медико-генетической консультации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск: НИИ мед. генетики, 2001. 24 с.
2. *Назаренко Л.П.* Эпидемиология наследственных болезней и особенности медико-генетического консультирования // Мед. генетика. 2004. № 3. С. 133–138.
3. *Тарская Л.А., Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И. и др.* Структура и разнообразие наследственной патологии в Республике Саха (Якутия) // Генетика. 2004. Т. 40. № 11. С. 1530–1539.
4. *Банщикова Е.С.* Особенности клинического течения и морфофункциональное состояние эритроцитов у детей с наследственной энзимопенической метгемоглобинемией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск: НИИ мед. генетики, 2002. 25 с.
5. *Барашков Н.А.* Молекулярно-генетическое изучение наследственной несиндромальной сенсоневральной глухоты в Республике Саха (Якутия): Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Уфа: Уфимск. научн. центр, 2007. 23 с.
6. *Максимова Н.Р., Ноговицына А.Н., Николаева И.А. и др.* Клиническая характеристика 3-М синдрома у

43 якутских пациентов и подходы к ДНК-диагностике в Республике Саха (Якутии) // Мед. генетика. 2007. № 12. С. 35–38.

7. *Максимова Н.Р., Пузырев В.П.* Этноспецифические наследственные болезни у якутов: Тез. межрегиональной науч.-практич. конф. "Здоровье детей на Севере". Якутск: ЯНЦ СО РАМН, 2008. С. 91–94.

8. *Максимова Н.Р.* Клинико-генеалогическая и молекулярно-генетическая характеристика этноспецифичных форм наследственной патологии у якутов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Томск: НИИ мед. генетики, 2009. 25 с.

9. *Harper P.S., Van Engelen B., Eymard B., Wilcox D.E.* Myotonic Dystrophy: Present Management, Future Therapy. N.Y.: Oxford Univ. Press, 2004. 251 p.

10. *Harley H.G., Walsh K.V., Rundle S.A. et al.* Localisation of the myotonic dystrophy locus to 19q13.2–1913.3 and its relationship to twelve polymorphic loci on 19q // Hum. Gen. 1991. V. 87. № 1. P. 73–80.

11. *Mathieu J., De Braekeber M., Prevost C.* Genealogical reconstruction of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean area (Quebec, Canada) // Neurology. 1990. V. 40. P. 839–842.

12. *Сухомясова А.Л.* Аутосомно-доминантная миотоническая дистрофия в Республике Саха (Якутия): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск: НИИ мед. генетики, 2005. 22 с.

13. http://www.genecards.org

14. *Pan H., Lin H., Ku W. et al.* Haplotype analysis of the myotonic dystrophy type 1 (DM1) locus in Taiwan: implications for low prevalence and founder mutations of Taiwanese myotonic dystrophy type 1 // Eur. J. Hum. Genet. 2001. V. 9. P. 638–641.

15. *Yamagata H., Miki T., Nakagawa M. et al.* Association of CTG repeats and the 1-kb Alu insertion/deletion polymorphism at the myotonin protein kinase gene in the Japanese population suggests a common Eurasian origin of the myotonic dystrophy mutation // Hum. Genet. 1996. V. 97. P. 145–147.

16. *Gennarelli M., Pavoni M., Cruciani F.* CTG repeats distribution and Alu insertion polymorphism at myotonic dystrophy (DM) gene in Amhara and Oromo populations of Ethiopia // Hum. Genet. 1999. V. 105. P. 165–167.

17. *Goldman A., Ramsay M., Jenkins T.* New founder haplotypes at the myotonic dystrophy locus in Southern Africa. // Am. J. Hum. Genet. 1995. V. 56. P. 1373–1378.

18. *Krndija D., Savic D., Mladenovic J. et al.* Hapolotype analysis of the Serbian population // Acta Neurol. Scand. 2005. V. 111. 94. P. 274–177.

19. *Shojasaffar B., Moradin N., Kahrizi K. et al.* CTG expansion & haplotype analysis in DM1 gene in healthy Iranian population // Can. J. Neurol. Sci. 2008. V. 35(2). P. 216–219.

20. *Wu Z., Yang J., Cao J. et al.* Clinical, familial and hereditary analysis of myotonic dystrophy // J. Cent. South. Univ. (Med. Sci.). 2011. V. 36(6). P. 520–524.

21. *Tweerasasawat S., Papsing C., Pulkes T.* CTG repeat lengths of the gene in myotonic dystrophy patients compared to healthy controls in Thailand // J. Clin. Neurosci. 2011. V. 17(12). P. 1520–1520.

22. *Kwon M.J., Lee S.-T., Kim B.J. et al.* Haplotype analysis of the Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1) Locus in the Korean Population // Ann. Clinical Lab. Sci. 2010. V. 40. P. 156–162.

23. http://www.ensembl.org/Homo sapiens/Info/Index

24. *Nei M.* Molecular evolutionary genetics. N.Y.: Columbia Univ. Press, 1987.

25. *Felsenstein J.* Estimating effective population size from samples of sequences: a bootstrap Monte Carlo integration method // Genet. Res. 1992. V. 60(3). P. 209–220.

26. http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/

27. *Попова С.Н., Сломинский П.А., Галушкин С.Н. и др.* Анализ аллельного полимофризма триплетных повторов $(CTG)_n$ и $(CAG)_n$ в генах *DM*, *DRPLA* и *SCA1* в различных популяциях России // Генетика. 2002. Т. 38. № 11. С. 1549–1553.

28. *Пузырев В.П., Степанов В.А., Голубенко М.В. и др.* Линии мтДНК и Y-хромосомы в популяции якутов // Генетика. 2003. Т. 39. № 7. С. 816–822.

29. *Pakendorf B., Novgorodov I., Osakovskij V. et al.* Investigating the effects of prehistoric migratons in Siberia: genetic variation and the origins of Yakuts // Hum. Genet. 2006. V. 120. P. 334–353.

30. *Федорова С.А., Хусаинова Р.И., Кутуев И.А. и др.* Полиморфизм (CTG)-повторов гена миотонин-протеинкиназы в популяциях Республики Саха (Якутия) и Средней Азии // Мол. биология. 2005. Т. 39. № 3. С. 385–393.

31. *Харьков В.Н., Степанов В.А., Медведева О.В. и др.* Происхождение якутов: анализ гаплотипов Y-хромосомы // Мол. биология. 2008. Т. 42. № 2. С. 226–237.

32. *Федорова С.А.* Генетические портреты Республики Саха (Якутия): анализ линий митохондриальной ДНК и Y-хромосомы / Отв. ред. Томский М.И. Якутск: Изд-во ЯНЦ СО РАН, 2008. 235 с.

33. *Nevilli C.E., Mahadevan M.S., Barcelo J.M., Korneluk R.G.* High resolution genetic analysis suggests one ancestral predisposing haplotype for the origin of the myotonic dystrophy mutation // Hum. Mol. Genet. 1994. V. 3. P. 45–51.

34. *Yamagata H., Nakagawa M., Johnson K., Miki T.* Further evidence for a major ancient mutation underlying myotonic dystrophy from linkage disequilibrium studies in the Japanese population // Hum. Genet. 1998. V. 43. P. 246–249.

Genetic Variability and Structure of SNP Haplotypes in the *DMPK* Gene in Yakuts and Other Ethnic Groups of Northern Eurasia in Relation to Myotonic Dystrophy

M. G. Swarovskaya[a, b, c], S. K. Stepanova[d], A. V. Marussin[b], A. L. Sukhomyasova[d], N. R. Maximova[d, e], and V. A. Stepanov[a, b]

[a] *National Research Tomsk State University, Tomsk, 634050 Russia*
e-mail: maria.swarovskaya@medgenetics.ru

[b] *Institute of Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch, Tomsk, 634050 Russia*
e-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru

[c] *Department of Medical Genetics, Siberian State Medical University, Tomsk, 634050 Russia*

[d] *Yakut Research Center of Complex Medical Problems, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Yakutsk, 677019 Russia*

[e] *Northern-Eastern Federal University and Medical Institute Clinics, Yakutsk, 677019 Russia*

The genetic variability of the *DMPK* locus has been studied in relation to six SNP markers (rs2070736, rs572634, rs1799894, rs527221, rs915915, and rs10415988) in Yakuts with myotonic dystrophy (MD) in the Yakut population and in populations of northern Eurasia. Significant differences were observed in the allele frequencies between patients and a population sample of Yakuts for three SNP loci (rs915915, rs1799894, and rs10415988) associated with a high chance of disease manifestation. The odds ratios (OR) of MD development in representatives of the Yakut population for these three loci were 2.59 (95% CI, $p = 0{,}004$), 4.99 (95% CI, $p = 0.000$), and 3.15 (95% CI, $p = 0.01$), respectively. Haplotype TTTCTC, which is associated with MD, and haplotype GTCCTT, which was observed only in Yakut MD patients (never in MD patients of non-Yakut origin), were revealed. A low level of variability in the locus of *DMRK* gene in Yakuts ($H_e = 0.283$) compared with other examined populations was noted. An analysis of pairwise genetic relationships between populations revealed their significant differentiation for all the examined loci. In addition, a low level of differentiation in territorial groups of Yakut populations ($F_{ST} = 0.79\%$), which was related to the high subdivision of the northern Eurasian population ($F_{ST} = 11.83\%$), was observed.

English translation of the paper is published in "Russian J. Genetics" (2015, vol. 51, no. 6), www.maik.ru.