

УДК 575.17:575.174.015.3

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *ТОММ40* И ЕГО АССОЦИИИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА

© 2014 г. Р. Р. Салахов<sup>1, 2</sup>, И. А. Гончарова<sup>1, 2</sup>, О. А. Макеева<sup>1, 2</sup>, М. В. Голубенко<sup>1, 2</sup>, Е. В. Кулиш<sup>2</sup>,  
В. В. Кашталап<sup>1</sup>, О. Л. Барбараш<sup>1</sup>, В. П. Пузырев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний  
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Кемерово 650002

e-mail: srr1986@mail.ru, irina.goncharova@medgenetics.ru

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт медицинской генетики  
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск 634050

e-mail: valery.puzyrev@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 22.12.2012 г.

Окончательный вариант получен 20.05.2013 г.

Проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов по полиморфным вариантам rs741780, rs157580, rs1160985, rs2075650 и rs8106922 гена *ТОММ40* в выборке русских жителей г. Кемерово. При исследовании структуры неравновесия по сцеплению пяти изученных полиморфных вариантов показано наличие гаплотипического блока протяженностью 2 тпн, включающего в себя три полиморфных варианта: rs741780, rs1160985 и rs8106922. Выявлены отличия в частотах аллелей и генотипов по полиморфным вариантам rs2075650 и rs157580 между русскими (г. Кемерово) и другими европейскими популяциями. Обнаружено, что полиморфные варианты *ТОММ40* rs741780, rs1160985 и rs8106922 ассоциированы с содержанием триглицеридов в сыворотке крови. У мужчин полиморфный вариант rs2075650 ассоциирован с уровнем холестерина в составе липопротеидов низкой плотности. У женщин полиморфный вариант rs741780 ассоциирован с уровнями диастолического артериального давления.

DOI: 10.7868/S0016675813120096

Ген *ТОММ40* (12470 пн, 10 экзонов) локализован на длинном плече хромосомы 19 (19p13) в одном кластере с генами *АРОЕ*, *АРОС1*, *АРОС2* и *АРОС4*. Он кодирует белок tom40, состоящий из 361 аминокислотного остатка. Белок tom40 формирует центральную субъединицу ТОМ-комплекса, осуществляющего перенос практически всех белков, необходимых для нормального функционирования митохондрий [1, 2].

Согласно результатам ряда полногеномных ассоциативных исследований (GWAS – genome-wide association study) аллельные варианты гена *ТОММ40* могут вносить вклад в наследственную предрасположенность к нескольким широко распространенным многофакторным заболеваниям. К настоящему времени уже показаны ассоциации аллельных вариантов гена *ТОММ40* (rs2075650, rs10524523) с болезнью Альцгеймера [1–3], индексом массы тела (rs2075650), содержанием холестерина в составе фракций липопротеидов, триглицеридов, а также С-реактивного белка в сыворотке крови [4–9].

Сведения о распределении аллельных вариантов гена *ТОММ40* в популяциях народов мира ограничены результатами немногих работ [4, 9]. Для большинства функционально значимых ге-

нетических вариантов существуют межэтнические и межпопуляционные различия в распределении частот аллелей. Эти различия во многом определяют особенности структуры генетической компоненты подверженности к мультифакториальным заболеваниям в разных популяциях мира. Поэтому исследование аллельных вариантов генов-кандидатов, влияющих на формирование предрасположенности к какому-либо заболеванию, должно дополняться оценкой популяционной специфики распределения частот аллелей и изучением структуры неравновесия по сцеплению.

Цель работы – изучение полиморфных вариантов гена *ТОММ40*, выбранных на основании данных литературы по полногеномным исследованиям ассоциаций и результатов филогенетического анализа фрагмента хромосомы 19, выполненного Lutz et al. [2].

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выборка относительно здоровых индивидуумов ( $N = 188$ ) была сформирована из лиц (32% мужчин и 68% женщин), выразивших добровольное согласие на участие в исследовании. Средний возраст обследованных составил 45.0 ±

**Таблица 1.** Характеристика изучаемых полиморфных вариантов гена *ТОММ40*

Полиморфизм	Локус	Локализация	Частота редкого аллеля*	Ссылка
c.844-34T>C	rs741780	Интрон 8	C 0.456	[11, 12]
c.275-31A>G	rs2075650	Интрон 2	G 0.134	
c.644-575C>T	rs1160985	Интрон 6	T 0.457	
c.274+320G>A	rs157580	Интрон 2	G 0.380	
c.644-2321A>G	rs8106922	Интрон 6	G 0.420	

\* Представлены средние значения для всего населения земного шара, полученные в ходе выполнения проекта “1000 Genomes”.

± 9.1 года и почти не различался в подгруппах мужчин и женщин:  $45.6 \pm 9.1$  и  $44.7 \pm 9.2$  года соответственно.

ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической крови [10]. Аллельные варианты гена *ТОММ40* (табл. 1) идентифицировали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью готовых наборов реактивов и флуоресцентно-меченных TaqMan-проб производства фирмы “Applied Biosystems” (США). Полимеразную цепную реакцию проводили согласно протоколу фирмы-производителя. Первый этап включал активацию AmpliTaq Gold-полимеразы (95°C в течение 10 мин). Затем следовало 40 циклов: денатурация (92°C в течение 15 с) и отжиг/элонгация (60°C в течение 1 мин) с последующей детекцией флуоресцентно-меченных продуктов амплификации в конце каждого цикла.

Был проведен анализ ассоциаций полиморфных вариантов гена *ТОММ40* с такими количественными признаками, как содержание общего холестерина (ОХС), фракции холестерина в составе липопротеидов высокой (ХС ЛПВП) и низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), глюкозы в сыворотке крови с помощью стандартных тест-систем фирмы “Thermo Fisher Scientific” (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab 30i. Содержание холестерина в составе фракций липопротеидов, триглицеридов и глюкозы определяли на базе клинико-диагностической лаборатории НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, г. Кемерово. Данные показатели являются известными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме этого проводили анализ ассоциаций полиморфных вариантов гена *ТОММ40* с уровнями систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления.

Соответствие наблюдаемого распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди–Вайнберга оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ , а различия по частотам генотипов и аллелей между разными популяциями – по критерию  $\chi^2$  с поправкой Йетса

на непрерывность [13]. Соответствие распределений значений количественных признаков в изученной выборке нормальному распределению оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение средних значений количественных признаков в подгруппах индивидов с разными генотипами осуществляли с помощью однофакторного дисперсионного анализа или непараметрических критериев Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ Statistica for Windows, v. 6.0. Неравновесие по сцеплению оценивали с помощью коэффициента Левонтина  $D'$  и коэффициента корреляции  $r^2$  Пирсона, используя программу HaploView 4.2 [14].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для всех изученных полиморфных вариантов гена *ТОММ40* наблюдалось соответствие эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди–Вайнберга (табл. 2). Все они характеризуются высоким уровнем полиморфизма. Минимальный уровень наблюдаемой гетерозиготности составил  $0.33 \pm 0.03$  для локуса rs2075650, максимальный –  $0.45 \pm 0.04$  для локуса rs1160985.

Распределение частот генотипов и аллелей у русских (жители г. Кемерово) сравнивали с таковым у популяций других народов европеоидного и монголоидного происхождения, для которых частотный спектр аллелей гена *ТОММ40* представлен в проекте “1000 Genomes” [15] (табл. 3). Обнаружено, что выборка у русских статистически значимо отличается от таковой у итальянцев и британцев по частотам аллелей и генотипов полиморфного варианта rs2075650. Аллель  $G^*$ rs2075650 идентифицирован с более высокой частотой (21%) у русских по сравнению с таковой у британцев (12.4%,  $p = 0.018$ ) и итальянцев (9.7%,  $p = 0.001$ ). Зафиксированы статистически значимые отличия по частотам аллелей полиморфного варианта rs157580 у русских по сравнению с таковыми в выборке жителей Великобритании. При сравнении выборок у русских и у популяций на-

**Таблица 2.** Распределение частот аллелей полиморфных вариантов гена *ТОММ40* у русских жителей г. Кемерово

Полиморфизм	Частота редкого аллеля (%)	$H_e \pm s.e.$	$H_o \pm s.e.$	$D$	$\chi^2, d.f. = 1$	$p$
rs741780	C (45.1)	0.49 ± 0.01	0.44 ± 0.04	-0.119	2.69	>0.05
rs2075650	G (20.9)	0.33 ± 0.03	0.33 ± 0.03	+0.004	0.003	>0.05
rs1160985	T (45.7)	0.49 ± 0.01	0.45 ± 0.04	-0.099	1.87	>0.05
rs157580	G (31.4)	0.43 ± 0.02	0.40 ± 0.04	-0.061	0.70	>0.05
rs8106922	G (40.4)	0.48 ± 0.01	0.44 ± 0.04	-0.078	1.14	>0.05

Примечание.  $H_e$  и  $H_o$  – соответственно теоретически ожидаемая и наблюдаемая гетерозиготность; s.e. – стандартное отклонение;  $D$  – относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой; критерий  $\chi^2$  использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга; d.f. – число степеней свободы;  $p$  – уровень значимости.

родов монголоидного происхождения между ними были выявлены различия по частотам аллелей и генотипов всех изученных полиморфных локусов гена *ТОММ40* (табл. 3).

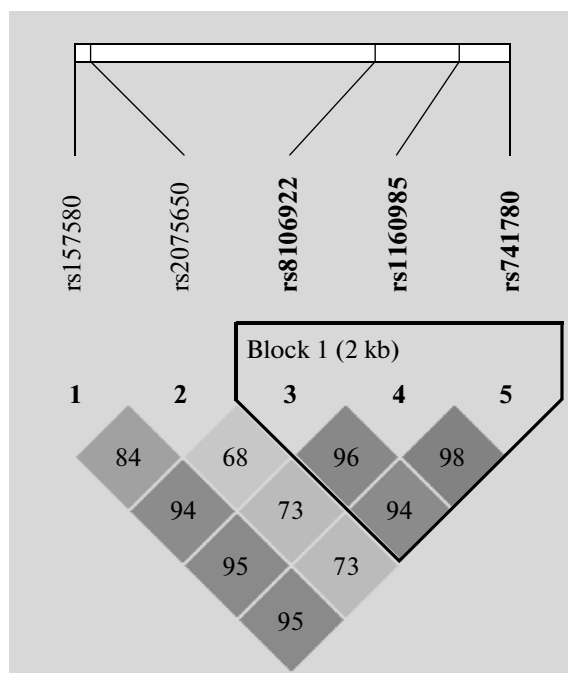
При исследовании неравновесия по сцеплению полиморфных вариантов гена *ТОММ40* было показано, что значения  $D'$  были близки к единице для полиморфных вариантов rs1160985 и rs741780. Был выделен гаплотипический блок протяженностью более 2 тпн, включающий в себя полиморфные варианты rs8106922, rs1160985 и rs741780 (рисунок). Паттерн неравновесия по сцеплению, полученный при анализе частот изучаемых полиморфных вариантов, представлен в проекте “1000 Genomes” для европейских

популяций (финны и британцы), был аналогичным: данные варианты также тесно сцеплены [15].

При проведении анализа ассоциаций полиморфных вариантов гена *ТОММ40* с количественными признаками не было выявлено статистически значимых различий по содержанию ОХС, ХС ЛПВП и глюкозы между группами носителей различных генотипов по исследованным генетическим вариантам. Было показано, что у русских три полиморфных варианта (rs741780, rs1160985 и rs8106922) ассоциированы с содержанием ТГ в сыворотке крови, причем у носителей гетерозиготных генотипов  $TC^*rs741780$ ,  $CT^*rs1160985$  и  $AG^*rs8106922$  уровень ТГ был выше, чем у носителей гомозиготных генотипов (табл. 4).

При анализе ассоциаций с учетом гендерной принадлежности обследованных лиц было показано, что в подгруппе мужчин полиморфный вариант rs2075650 ассоциирован с содержанием ХС ЛПНП в сыворотке крови ( $p < 0.001$ ). В выборке мужчин с генотипом  $AG^*rs2075650$  было отмечено более высокое содержание ХС ЛПНП ( $5.23 \pm 0.72$  ммоль/л), чем среди мужчин с генотипом  $AA^*rs2075650$  ( $3.86 \pm 1.16$  ммоль/л) (табл. 5). Ни для одного из исследованных вариантов гена *ТОММ40* не было обнаружено ассоциации с содержанием холестерина в составе липопротеидных фракций сыворотки крови среди женщин. Ассоциация полиморфного варианта rs741780 с уровнем ТГ, показанная в общей выборке, наблюдалась также и в подгруппах мужчин и женщин ( $p = 0.036$  и  $0.041$  соответственно) (табл. 5).

В результате проведенного исследования была выявлена ассоциация полиморфного варианта rs741780 с уровнем ДАД ( $p = 0.034$ ). Наиболее высокие значения ДАД отмечались у носителей гетерозиготного генотипа  $TC^*rs741780$  ( $80.7 \pm 11.2$  мм рт. ст.) (табл. 4). Среднее значение ДАД у носителей генотипа  $TT^*rs741780$  составило 76.4 мм рт. ст. При анализе значений АД в подгруппах мужчин и женщин было выявлено, что статистически зна-



Структура неравновесия по сцеплению пяти полиморфных локусов гена *ТОММ40* у русских жителей г. Кемерово.

**Таблица 3.** Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфным вариантам гена *ТОММ40* у русских жителей г. Кемерово и в субпопуляциях народов европеоидного и монголоидного происхождения

SNP	Генотип, аллель	Распределение частот генотипов и аллелей*										<i>p</i>
		г. Кемерово	GBR	<i>p</i>	TSI	<i>p</i>	CHB	<i>p</i>	CHS	<i>p</i>	JPT	
rs741780	CC	44 (33.0)	14 (15.7)		25 (25.5)		11 (11.3)		5 (5.0)		9 (10.1)	
	CT	82 (43.6)	48 (53.9)	0.216	49 (50.0)	0.340	40 (41.2)	<b>0.014</b>	43 (43.0)	<b>0.022</b>	32 (36.0)	< <b>0.001</b>
	TT	62 (23.4)	27 (30.3)		24 (24.5)		46 (47.4)		52 (52.0)		48 (53.9)	
	C	170 (45.1)	79 (42.7)	0.584	99 (50.5)	0.251	62 (32.0)	<b>0.002</b>	53 (26.5)	< <b>0.001</b>	50 (28.1)	< <b>0.001</b>
rs157580	GG	21 (11.2)	18 (20.2)		11 (11.2)		27 (27.8)		34 (34.0)		31 (34.8)	
	AG	76 (40.4)	39 (43.8)	0.057	52 (53.1)	0.096	56 (57.7)	< <b>0.001</b>	56 (56.0)	< <b>0.001</b>	36 (40.4)	< <b>0.001</b>
	AA	91 (48.4)	32 (36.0)		35 (35.7)		14 (14.4)		10 (10.0)		22 (24.7)	
	G	118 (31.4)	75 (42.1)	<b>0.017</b>	74 (37.8)	0.136	110 (56.7)	<b>0.006</b>	124 (62.0)	< <b>0.001</b>	98 (55.1)	< <b>0.001</b>
	GG	8 (4.2)	2 (2.2)		1 (1.0)		0 (0)		1 (1.0)		2 (2.2)	
rs2075650	AG	62 (33.2)	18 (20.2)	<b>0.049</b>	17 (17.3)	<b>0.003</b>	22 (22.7)	<b>0.011</b>	14 (14.0)	< <b>0.001</b>	19 (21.3)	0.079
	AA	117 (62.6)	69 (77.5)		80 (81.6)		75 (77.3)		85 (85.0)		68 (76.4)	
	G	78 (20.9)	22 (12.4)	<b>0.018</b>	19 (9.7)	<b>0.001</b>	22 (11.3)	<b>0.005</b>	16 (8.0)	< <b>0.001</b>	23 (12.9)	<b>0.025</b>
	CC	60 (31.9)	27 (30.3)		24 (24.5)		46 (47.4)		52 (52.0)		48 (53.9)	
rs1160985	CT	84 (44.7)	49 (55.1)	0.165	49 (50.0)	0.432	40 (41.2)	<b>0.01</b>	43 (43.0)	< <b>0.001</b>	32 (36.0)	<b>0.001</b>
	TT	44 (23.4)	13 (14.6)		25 (25.5)		11 (11.3)		5 (5.0)		9 (10.1)	
	T	172 (45.7)	75 (42.1)	0.464	99 (50.5)	0.291	62 (32.0)	<b>0.002</b>	53 (26.5)	< <b>0.001</b>	50 (28.1)	< <b>0.001</b>
	GG	34 (18.2)	12 (13.5)		20 (20.4)		3 (3.1)		0 (0)		7 (7.9)	
rs8106922	AG	83 (44.4)	45 (50.6)	0.522	47 (48.0)	0.620	32 (33.0)	< <b>0.001</b>	35 (35.0)	< <b>0.001</b>	25 (28.1)	< <b>0.001</b>
	AA	70 (37.4)	32 (36.0)		31 (31.6)		62 (63.9)		65 (65.0)		57 (64.0)	
	G	151 (40.4)	69 (38.8)	0.780	39 (21.9)	0.372	38 (19.6)	< <b>0.001</b>	35 (17.5)	< <b>0.001</b>	39 (21.9)	< <b>0.001</b>

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5 жирным шрифтом выделены уровни значимости  $p < 0.05$ .

\* Данные получены при выполнении проекта "1000 Genomes" в субпопуляциях европеоидного и монголоидного происхождения: GRB (British in England and Scotland) – англичане и шотландцы; TSI (Toscani in Italy) – итальянцы; CHB (Han Chinese in Beijing, China) – китайцы, жители г. Пекина; CHS (Southern Han Chinese) – китайцы южных провинций; JPT (Japanese in Tokyo, Japan) – японцы.

**Таблица 4.** Результаты анализа ассоциаций полиморфных вариантов гена *TCM40* с показателями артериального давления, липидного профиля и уровня глюкозы в сыворотке крови

Локус	Генотип*	САД, мм рт. ст	ДАД, мм рт. ст	Глюкоза, ммоль/л	ОХС, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
rs741780	TT (62)	120.2 ± 15.1	76.4 ± 10.3	5.99 ± 0.87	6.05 ± 1.69	4.25 ± 1.78	1.42 ± 0.51	1.78 ± 1.13
	TC (82)	124.0 ± 17.6	80.7 ± 11.2	5.69 ± 0.61	5.77 ± 1.53	3.97 ± 1.29	1.63 ± 0.50	2.29 ± 1.92
	CC (44)	120.1 ± 15.0	78.2 ± 10.4	5.41 ± 0.55	5.75 ± 1.68	4.28 ± 1.30	1.50 ± 0.44	1.26 ± 0.86
	<i>p</i>	0.226	<b>0.034</b>	0.087	0.519	0.667	0.152	<b>0.010</b>
rs2075650	AA (117)	120.9 ± 15.6	77.9 ± 11.0	5.65 ± 0.64	5.70 ± 1.56	4.03 ± 1.32	1.50 ± 0.49	1.75 ± 1.32
	GA (62)	121.9 ± 15.8	79.6 ± 10.5	5.76 ± 0.83	6.14 ± 1.70	4.47 ± 1.69	1.58 ± 0.50	1.96 ± 1.76
	GG (8)	136.3 ± 23.7	81.9 ± 11.3	6.08 ± 0.47	5.82 ± 1.73	2.88 ± 1.90	1.18 ± 0.46	1.50 ± 1.10
	<i>p</i>	0.215	0.509	1.000	0.357	0.325	0.650	0.536
rs1160985	CC (44)	120.1 ± 15.0	78.2 ± 10.4	5.41 ± 0.55	5.75 ± 1.68	4.28 ± 1.30	1.50 ± 0.44	1.26 ± 0.86
	CT (84)	123.9 ± 17.4	80.4 ± 11.2	5.69 ± 0.60	5.76 ± 1.51	3.98 ± 1.27	1.62 ± 0.50	2.26 ± 1.91
	TT (60)	120.3 ± 15.3	76.6 ± 10.3	5.99 ± 0.89	6.08 ± 1.72	4.25 ± 1.80	1.44 ± 0.52	1.81 ± 1.13
	<i>p</i>	0.257	0.059	0.100	0.619	0.682	0.229	<b>0.014</b>
rs157580	AA (91)	121.9 ± 16.3	79.1 ± 9.9	5.57 ± 0.68	5.84 ± 1.65	4.18 ± 1.33	1.62 ± 0.50	1.73 ± 1.62
	GA (76)	121.9 ± 17.3	78.6 ± 11.5	5.85 ± 0.67	5.96 ± 1.58	4.29 ± 1.162	1.44 ± 0.52	1.93 ± 1.35
	GG (21)	120.9 ± 12.7	77.1 ± 12.4	5.87 ± 0.90	5.50 ± 1.63	3.51 ± 1.48	1.50 ± 0.44	1.97 ± 1.38
	<i>p</i>	0.984	0.475	0.211	0.525	0.204	0.839	0.747
rs8106922	AA (34)	120.3 ± 14.7	78.2 ± 10.3	5.46 ± 0.59	6.03 ± 1.45	4.36 ± 1.36	1.50 ± 0.41	1.18 ± 0.51
	AG (83)	123.9 ± 17.6	80.5 ± 11.4	5.61 ± 0.58	5.67 ± 1.62	3.96 ± 1.27	1.58 ± 0.50	2.26 ± 1.96
	GG (70)	120.3 ± 15.2	76.8 ± 10.2	6.00 ± 0.83	5.98 ± 1.71	4.23 ± 1.72	1.47 ± 0.53	1.77 ± 1.10
	<i>p</i>	0.338	0.127	1.000	0.602	0.709	0.336	<b>0.028</b>

Примечание. *p* – уровень значимости; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП и ХС ЛПВП – холестерин в составе липопротеидов низкой и высокой плотности соответственно; ТГ – триглицериды.

\* В скобках приведено абсолютное значение его частоты; для табл. 4 и 5.

**Таблица 5.** Анализ ассоциаций полиморфных вариантов гена *ТОММ40* с показателями артериального давления, липидного профиля и уровня глюкозы в сыворотке крови у мужчин и женщин

Локус	Генотипы*	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	Глюкоза, ммоль/л	ОХС, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	
rs2075650	Мужчины								
	AA (38)	124.5 ± 11.6	83.0 ± 10.5	6.05 ± 0.77	5.26 ± 1.15	3.86 ± 1.16	1.21 ± 0.41	1.18 ± 0.69	
	AG (21)	126.4 ± 18.9	82.6 ± 12.2	5.79 ± 0.49	5.93 ± 1.77	5.23 ± 0.72	1.28 ± 0.47	1.19 ± 0.68	
	GG (3)	150.0 ± 26.5	86.7 ± 11.6	6.45 ± 0.64	4.65 ± 0.35	—	—	—	
	<i>p</i>	0.077	0.862	0.347	0.149	<b>&lt;0.001</b>	0.626	0.924	
	Женщины								
	AA (79)	119.2 ± 17.0	75.5 ± 10.5	5.47 ± 0.48	5.92 ± 1.69	4.12 ± 1.41	1.65 ± 0.47	2.06 ± 1.47	
	AG (41)	119.5 ± 13.6	78.1 ± 9.4	5.74 ± 1.01	6.23 ± 1.67	4.12 ± 1.89	1.71 ± 0.46	2.29 ± 1.99	
	GG (5)	128.0 ± 20.2	79.0 ± 11.4	5.83 ± 0.12	6.29 ± 1.88	2.88 ± 1.90	1.17 ± 0.46	1.50 ± 1.10	
	<i>p</i>	0.567	0.263	0.312	0.588	0.510	0.293	0.727	
	rs741780	Мужчины							
		TT (24)	124.8 ± 16.9	80.2 ± 11.1	6.09 ± 0.89	5.96 ± 1.10	4.51 ± 1.15	1.19 ± 0.48	1.48 ± 0.79
		TC (25)	128.8 ± 16.4	85.2 ± 11.0	6.00 ± 0.61	5.17 ± 1.23	4.19 ± 1.27	1.26 ± 0.46	1.17 ± 0.64
CC (13)		124.6 ± 13.1	84.2 ± 10.4	5.55 ± 0.21	5.18 ± 1.61	4.15 ± 1.27	1.27 ± 0.34	0.81 ± 0.22	
<i>p</i>		0.535	0.119	0.510	0.087	0.649	0.871	<b>0.036</b>	
Женщины									
TT (38)		117.3 ± 13.2	73.9 ± 9.2	5.93 ± 0.89	6.11 ± 1.87	4.05 ± 2.14	1.58 ± 0.48	1.98 ± 1.28	
TC (57)		121.9 ± 17.8	78.7 ± 10.7	5.46 ± 0.51	6.04 ± 1.58	3.92 ± 1.30	1.74 ± 0.46	2.63 ± 2.03	
CC (31)		118.2 ± 15.6	75.7 ± 9.5	5.38 ± 0.59	5.98 ± 1.68	4.35 ± 1.34	1.62 ± 0.44	1.51 ± 0.98	
<i>p</i>		0.290	<b>0.039</b>	0.088	0.954	0.436	0.419	<b>0.041</b>	

Примечание. Обозначения такие же, как и в табл. 4. Прочерк — отсутствие генотипов.

чимые отличия зафиксированы только в подгруппе женщин (табл. 5).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение вариативности пяти полиморфных локусов гена *ТОММ40* в выборке относительно здоровых индивидуумов показало, что частоты аллелей и генотипов по полиморфным вариантам rs741780, rs1160985 и rs8106922 находятся в пределах значений, представленных в генетических базах данных для ряда европеоидных популяций [12, 15]. Частоты аллеля *G* и генотипа *GG* локуса rs2075650 в исследованной выборке статистически значимо превышают таковые, описанные для популяций европеоидного происхождения. Показано, что и по частоте аллеля *G* полиморфного варианта rs157580 русские (г. Кемерово) отличаются от жителей Великобритании. При сравнении результатов настоящего исследования с данными о частотах аллелей и генотипов исследованных маркеров в популяциях монголоидного

происхождения установлены достоверные отличия по всем полиморфным вариантам.

Ген *ТОММ40* активно изучается в настоящее время в связи с болезнью Альцгеймера [16, 17]. Было показано, что полиморфные варианты rs157580, rs2075650, rs11556505 гена *ТОММ40* ассоциированы с возрастом начала заболевания.

В нескольких последних работах были отмечены ассоциации полиморфных вариантов гена *ТОММ40* [4, 8, 18] с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, такими как индекс массы тела, уровень артериального давления, показатели липидного спектра крови. В частности, было показано, что аллель *G*\*rs2075650 ассоциирован с более низкими значениями массы тела (причем выявленная ассоциация характерна для всех рас [19]), с повышением концентрации общего холестерина [4], аполипопротеинов В, Е, а также с увеличением степени фиброза печени у больных вирусным гепатитом С [20] и со снижением продолжительности жизни [7]. Изучение ассоциаций полиморфных локусов большого спектра генов с

13 различными биохимическими показателями в группе из 20 тыс. человек, включающей в себя близнецов, показало, что полиморфный локус rs2075650 гена *ТОММ40* вносит вклад в вариабельность содержания ХС ЛНВП, ХС ЛПНП, С-реактивного белка и ТГ в сыворотке крови [5]. Интересно, что ассоциации этого локуса с содержанием липидов и С-реактивного белка имеют разнонаправленный характер: носительство аллеля *G* предрасполагает к развитию гиперлипидемии, но предохраняет от развития воспалительных процессов.

Была выявлена ассоциация rs2075650 с уровнем ХС ЛПНП у мужчин. Вариабельность же уровня ТГ была ассоциирована с вариантами rs741780, rs1160985, rs8106922 гена *ТОММ40*. Также была выявлена ассоциация полиморфного варианта rs741780 с уровнем ДАД у женщин.

Таким образом, показана ассоциация полиморфного варианта rs2075650 гена *ТОММ40* с уровнем ХС ЛПНП, что согласуется с описанными ранее данными, полученными у других популяций. Нами показан ряд новых ассоциаций полиморфных вариантов гена *ТОММ40* rs741780, rs1160985, rs8106922 с уровнем ТГ, а также rs741780 с ДАД.

Изученные полиморфные варианты гена *ТОММ40* расположены в его интронных областях. Предположительно эти локусы оказывают регуляторное воздействие на функциональную активность как самого гена *ТОММ40*, так и близко расположенных генов, кодирующих аполипопротеины. Например, в исследовании Bekris et al. [21] было показано, что полиморфные варианты генов *ТОММ40* и *АРОЕ* взаимно влияют на промотерную активность друг друга. Выбранные в настоящем исследовании однонуклеотидные полиморфизмы сцеплены с поли-Т-повтором в интроне 6 гена *ТОММ40*. Разные варианты длины повтора связаны с разным возрастом манифестации болезни Альцгеймера [2, 22]. При изучении данного заболевания было показано, что продукт гена *ТОММ40* (*tom40*) связывается с белком-предшественником амилоида  $\beta$ , образуя стабильный комплекс, затрудняя трансмембранный транспорт белков-предшественников дыхательной цепи и вызывая тем самым митохондриальную дисфункцию [23]. Нарушение митохондриального транспорта с последующей дисфункцией митохондрий, возможно, является одним из механизмов, опосредующих ассоциации аллельных вариантов изученного гена с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (грант 13-04-021620-А).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Johnson S.C., LaRue A., Hermann B.P. et al. The effect of *ТОММ40* poly-T length on gray matter volume and cognition in middle-aged persons with *АРОЕ*  $\epsilon 3/\epsilon 3$  genotype // *Alzheimers Dement.* 2011. № 7. P. 456–465.
2. Lutz M.W., Crenshaw D.G., Saunders A.M., Roses A.D. Genetic variation at a single locus and age of onset for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* 2010. № 6. P. 125–131.
3. Roses A.D. An inherited variable poly-T repeat genotype in *ТОММ40* in Alzheimer disease // *ARCH Neurol.* 2010. V. 67. № 5. P. 536–541.
4. Aulchenko Y.S., Ripatti S., Lindqvist I. et al. Loci influencing lipid levels and coronary heart disease risk in 16 European population cohorts // *Nat. Genet.* 2009. № 41. P. 47–55.
5. Middelberg R.P., Ferreira M.A., Henders A.K. et al. Genetic variants in *LPL*, *OASL* and *ТОММ40/АРОЕ-C1-C2-C4* genes are associated with multiple cardiovascular-related traits // *BMC Med. Genet.* 2011. № 12.
6. Sandhu M.S., Waterworth D.M., Debenham S.L. et al. LDL-cholesterol concentrations: a genome-wide association study // *Lancet.* 2008. V. 371. Iss. 9611. P. 483–491.
7. Schupf N., Barral S., Perls T. et al. Apolipoprotein E and familial longevity // *Neurobiol. Aging.* 2013. V. 34(4). P. 1287–1291.
8. Talmud P.J., Drenos F., Shah S. et al. Gene-centric Association signals for lipids and apolipoproteins identified via the HumanCVDBeadChip // *Am. J. Hum. Genet.* 2009. № 85. P. 628–642.
9. Zhang Z., Tao L., Chen Z. et al. Association of genetic loci with blood lipids in the chinese population // *PLoS One.* 2011. V. 6. Iss. 11.
10. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Молекулярное клонирование. М.: Мир, 1984. С. 402–407.
11. <http://uswest.ensembl.org>
12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
13. Вейр Б. Анализ генетических данных. М.: Мир, 1995. 400 с.
14. <http://www.broadinstitute.org/scientific-community/science/programs/medical-and-population-genetics/haploview>
15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/tools/1000genomes>
16. Lambert J.C., Heath S., Even G. et al. Genome-wide association study identifies variants at *CLU* and *CR1* associated with Alzheimer's disease // *Nat. Genet.* 2009. № 41. P. 1094–1099.
17. Potkin S.G., Guffanti G., Lakatos A. et al. Hippocampal atrophy as a quantitative trait in a genome-wide association study identifying novel susceptibility genes for Alzheimer's disease // *PLoS One.* 2009. № 4 (8).
18. Clark D., Skrobot O.A., Adebisi I. et al. Apolipoprotein E gene variants associated with cardiovascular risk factors in antipsychotic recipients // *Eur. Psychiatry.* 2009. № 24. P. 456–463.

19. Guo Y., Lanktree M.B., Taylor K.C. et al. Gene-centric meta-analyses of 108 912 individuals confirm known body mass index loci and reveal three novel signals // *Hum. Mol. Genet.* 2013. V. 22(1). P. 184–201.
20. Chiba-Falek O., Linnertz C., Guyton J. et al. Pleiotropy and allelic heterogeneity in the *TOMM40*-*APOE* genomic region related to clinical and metabolic features of hepatitis C infection // *Hum. Genet.* 2012. V. 131(12). P. 1911–1920.
21. Bekris L.M., Lutz F., Yu C.E. Functional analysis of *APOE* locus genetic variation implicates regional enhancers in the regulation of both *TOMM40* and *APOE* // *Hum. Genet.* 2012. V. 57(1) P. 18–25.
22. Roses A.D., Lutz M.W., Amrine-Madsen H. et al. A *TOMM40* variable-length polymorphism predicts the age of late-onset Alzheimer's disease // *Pharmacogenomics J.* 2010. № 10. P. 375–384.
23. Devi L., Prabhu B.M., Galati D.F. et al. Accumulation of amyloid precursor protein in the mitochondrial import channels of human Alzheimer's disease brain is associated with mitochondrial dysfunction // *J. Neurosci.* 2006. V. 26(35). P. 9057–9068.

### ***TOMM40* Gene Polymorphism Association with Lipid Profile**

**R. R. Salakhov<sup>a, b</sup>, I. A. Goncharova<sup>a, b</sup>, O. A. Makeeva<sup>a, b</sup>, M. V. Golubenko<sup>a, b</sup>,  
E. V. Kulish<sup>b</sup>, V. V. Kashtalap<sup>a</sup>, O. L. Barbarash<sup>a</sup>, and V. P. Puzyrev<sup>b</sup>**

<sup>a</sup> *Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Branch,  
Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, 650002 Russia*

*e-mail: srr1986@mail.ru; irina.goncharova@medgenetics.ru*

<sup>b</sup> *Research Institute of Medical Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, 634050 Russia*  
*e-mail: valery.puzyrev@medgenetics.ru*

The distribution of the allele and genotype frequency for the *TOMM40* gene polymorphic variants rs741780, rs157580, rs1160985, rs2075650, and rs8106922 was analyzed in a sampling of ethnic Russians from the city of Kemerovo. The study of the structure of linkage disequilibrium in terms of five studied polymorphic variants showed the presence of a haplotype block 2 Kb in length, which includes three polymorphic variants, i.e., rs741780, rs1160985, and rs8106922. The differences in the frequencies of alleles and genotypes in terms of the polymorphic rs2075650 and rs157580 variants between ethnic Russians from the city of Kemerovo and other European populations were detected. It was discovered that polymorphic variants of *TOMM40* rs741780, rs1160985, and rs8106922 are associated with serum triglyceride concentrations. In men, the polymorphic variant rs2075650 is associated with low-density lipoprotein cholesterol levels. In women, the polymorphic variant rs741780 is associated with diastolic blood pressure levels.