

УДК 575.174.015.3:577.29

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-53-66>

АНАЛИТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ 20S ПРОТЕАСОМЫ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ МОДИФИКАЦИИ ПОСТТРАНСЛЯЦИОННОГО ПРОЦЕССИНГА NFKB1

МЕЙЕР А.В.*, УЛЬЯНОВА М.В., ИМЕКИНА Д.О., ПАДЮКОВА А.Д., ТОЛОЧКО Т.А., АСТАФЬЕВА Е.А., ЛАВРЯШИНА М.Б.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Формирование панели полиморфных вариантов генов 20S протеасомы, потенциально значимых для исследования в качестве факторов-модификаторов баланса p105/p50 NFKB1.

Материалы и методы. Определение перспективных для целей исследования генов, кодирующих белки мультисубъединичного протеасомного комплекса, проводилось на основе информационного поиска с использованием ресурсов eLIBRARY и PubMed. Источником информации для формирования панели полиморфных вариантов генов (SNP, *single nucleotide polymorphism*) послужил геномный браузер Ensembl, <http://www.ensembl.org>. Структура генов описана по данным NCBI (Gene databases, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>).

Наполнение панели осуществлено с учетом минорной аллельной частоты в популяции (MAF), локализации SNP в структуре гена и наличия данных о связи с многофакторными заболеваниями и иными эффектами. Для расчёта генетических расстояний между популяциями применялся метод сравнения популяций по частотам аллелей полиморфных маркеров, предложенный Неем, полученные матрицы проиллюстрированы методом многомерного шкалирования в пространстве программы Statistica v.8.0.

Результаты. Обсуждаются алгоритм и результаты аналитического скрининга полиморфных вариантов 14 генов (*PSMA1–PSMA7, PSMB1–PSMB7*), кодирующих субъединицы 20S протеасомы. Даны характеристики панели SNP, составленной с учётом выбранных критериев отбора. По данным о частотах полиморфных вариантов генов анализируются особенности генофондов глобальных мировых и европейских популяций (283 SNP), а также выборки из популяций русских (20 SNP). По результатам анализа информации об ассоциациях отобранных SNP с различными заболеваниями сформирована панель (42 SNP) генов 20S протеасомы, потенциально значимых для исследования в качестве факторов-модификаторов баланса p105/p50 NFKB1.

Заключение. Аннотирование сформированной панели SNP генов 20S протеасомы с $MAF > 0,1$ свидетельствует о потенциальной роли полиморфизма в патогенезе заболеваний различного профиля. Это может представлять исследовательский интерес к сформированной панели в контексте реализации традиционных подходов – поиск генов-кандидатов на основе анализа ассоциаций с заболеваниями, а также анализа влияния SNP на уровень генетической экспрессии, синтез продуктов генов, процессинг NFKB1 и баланс p105/p50 *in silico* и на модельных объектах.

Для цитирования:

Мейер А.В., Ульянова М.В., Имекина Д.О., Падюкова А.Д., Толочко Т.А., Астафьева Е.А., Лавряшина М.Б. Аналитический скрининг полиморфных вариантов генов 20S протеасомы при планировании исследования патогенетических эффектов модификации посттрансляционного процессинга NFKB1. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(2): 53-66. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-53-66>

*Корреспонденцию адресовать:

Мейер Алина Викторовна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова 22а, E-mail: shapo-alina@yandex.ru

©Мейер А.В. и др.

Ключевые слова: NFKB1, протеасома 20S, процессинг, гены, полиморфные варианты.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю благодарность студентам лечебного факультета Кеме-

ровского государственного медицинского университета Дутченко А.П., Шатобалову Я.И. за неоценимую помощь в подготовке рукописи статьи.

Источник финансирования

Работа выполнена в рамках базового бюджетного источника финансирования работ государственного задания Минздрава РФ (Соглашение № 056-03-2023-050 от 17.01.2023).

ORIGINAL RESEARCH

ANALYTICAL SCREENING OF POLYMORPHIC VARIANTS OF 20S PROTEASOME GENES WHEN PLANNING A STUDY OF PATHOGENETIC EFFECTS OF MODIFICATION OF NFKB1 POST-TRANSLATIONAL PROCESSING

ALINA V. MEYER*, MARINA V. ULYANOVA, DARYA O. IMEKINA, ASIYA D. PADYUKOVA, TATIANA A. TOLOCHKO, EUGENIYA A. ASTAF'EVA, MARYA B. LAVRYASHINA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. Formation of polymorphic variants panel of the proteasome genes 20S, potentially significant for the study as balance modifier factors of p105/p50 NFKB1.

Materials and methods. Determination of genes that encode proteins of the multisubunit proteasome complex prospective for research purposes, was carried out on the basis of information retrieved from eLIBRARY and PubMed. The source of information for the formation of polymorphic variants panel of genes (SNP, *single nucleotide polymorphism*) was the Ensembl genomic browser, <http://www.ensembl.org>. The structure of genes is described by the NCBI (databases Gene, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>). The panel was filled with the minor allelic frequency in the population (MAF), the localization of SNP in the gene structure and the availability of data on the relationship with multifactorial diseases and other

effects in mind. To calculate the genetic distances between populations, we used the method of com-

paring the populations by frequencies of polymorphic marker alleles proposed by Ney, the obtained matrices are illustrated by the method of multidimensional scaling in space using Statistica v.8.0.

Results. Discussion of the algorithm and results of analytical screening of polymorphic variants of 14 genes (*PSMA1-PSMA7, PSMB1-PSMB7*) encoding proteasome subunits 20S. The characteristics of the SNP panel are given, compiled with the selection criteria taken into account. According to the data on the frequencies of polymorphic gene variants, the features of global and European population gene pools (283 SNP), as well as samples from Russian populations (20 SNP) are analyzed. Based on the results of the analysis of information on the associations of selected SNPs with various diseases, a panel (42 SNPs) of 20S proteasome genes was formed, potentially significant for the study as factors modifying the p105/p50 NFKB1 balance.

Conclusion. Annotation of the formed panel of SNP genes of the 20S proteasome with MAF>0.1

For citation:

Meyer A.V., Ulyanova M.V., Imekina D.O., Padyukova A.D., Tolochko T.A., Astafieva E.A., Lavryashina M.B. Analytical screening of polymorphic variants of 20S proteasome genes when planning a study of pathogenetic effects of modification of nfkb1 post-translational processing. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(2): 53-66. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-53-66>

***Corresponding author:**

Dr. Alina V. Meyer, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: shapo-alina@yandex.ru

© Alina V. Meyer, et al.

indicates the potential role of polymorphism in the pathogenesis of diseases of various profiles. This may be of research interest to the formed panel in context of implementation of traditional approaches – the search for candidate genes based on the analysis of associations with diseases, as well as the analysis of the influence of SNP on the level of genetic expression, synthesis of gene products, NFκB1 processing and p105/p50 balance *in silico* and on model objects.

Keywords: NFκB1, proteasome 20S, processing, genes, polymorphic variants.

Conflict of interest

The authors declare that there are no obvious

and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Acknowledgements

The authors express their sincere gratitude to the students of the Medical Faculty of Kemerovo State Medical University A.P. Dutchenko, Ya.I. Shatobalov for their invaluable assistance in preparing the manuscript of the article.

Funding

The work was carried out within the framework of the basic budgetary source of financing the work of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation (Agreement No. 056-03-2023-050 dated 17.01.2023).

Введение

Внедрение геномных подходов в диагностику и терапию заболеваний – реалии современной фундаментальной медицины и практического здравоохранения. В этом ключе особый интерес представляют исследования, направленные на внутриклеточные сигнальные пути и методы их коррекции. Пути синтеза и активации NFκB – перспективная мишень в контексте разработки фармакологических препаратов для рационального терапевтического вмешательства, направленного на модификацию NFκB-пути.

Транскрипционные факторы семейства NFκB (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) контролируют экспрессию генов, участвующих в различных процессах, включая клеточное деление, апоптоз, иммунный ответ, воспаление и канцерогенез [1]. Семейство включает пять представителей – NFκB1, NFκB2, RelA, RelB и c-Rel, которые образуют в различных комбинациях не менее 15 гетеродимеров. Одним из механизмов, обеспечивающих функциональную активность белков NFκB, является протеасомный процессинг [2].

NFκB1 – плеiotропный фактор, участвующий в транскрипции не менее 300 генов, в том числе, генов цитокинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF-α, GM-CSF), хемокинов (IL-8, RANTES, MIP1), белков острой фазы (SAA-1, CRP, HP) и др. В форме предшественника NFκB1 представлен белком с молекулярной массой 105 кДа (p105), его процессированный продукт – белок с молекулярной массой 50 кДа (p50). Посттрансляционный процессинг p105 → p50 Ub-независимым способом с участием протеасомы 20S рассматривается как основной ме-

ханизм образования NFκB1. Согласно данной модели прекурсор p105, имея в своем составе гибкую область на границе GRR (*glycine-rich region*) и ARD (*ankyrin repeat domain*), проникает в протеасому 20S, формируя шпильчатую структуру, инициируя тем самым деградацию белка. При формировании шпильки ARD домен N-концевой области взаимодействует с C-концевым участком белка, «маскируя» NLS (*nuclear localization sequence*) последовательность от деградирующего действия протеасомы, обеспечивая тем самым более точный процессинг p105 в p50. Область эндопротеолиза (между GRR и ARD доменами) имеет достаточную протяжённость и включает с 430 по 530 аминокислотный остаток. Наличие GRR домена препятствует деградации белка в направлении N-терминального конца. После эндопротеолиза образовавшийся белок p50 высвобождается, а C-концевой участок, начиная с ARD домена, разворачивается и подвергается полной деградации [3]. Непроцессированный p105 может выступать в качестве ингибитора димеров других представителей семейства NFκB, а также белков TLR-сигнального пути [4] и регуляции апоптоза [5]. Подобные процессы создают конкуренцию между данными белками и протеасомой за взаимодействие с p105, а также обуславливают снижение способности p105 к последующему процессингу до p50. Запуск путей, активирующих киназу IKKβ, фосфорилирование p105 по Ser927 и Ser932 на C-конце белка, а также полиубиквитинирование приводит к его деградации в протеасоме [6].

Таким образом, NFκB1 в форме p105 и p50 выполняет различные функции – от активации до ингибирования транскрипции генов. Следо-

вательно, модификация процессинга p105 → p50 может влиять на направленность NFκB-пути, а внутриклеточный баланс p105/p50 – определять адекватность ответа клеток на активирующие сигналы и, следовательно, вносить вклад в патогенез широкого спектра заболеваний.

В рамках разработки научной проблемы по поиску и исследованию перспективных факторов-модификаторов баланса p105/p50 NFκB1 существенный интерес представляет изучение влияния на этот процесс полиморфизма генов, кодирующих как сам NFκB1, так и субъединицы протеасомного комплекса, участвующего в посттрансляционном процессинге.

Цель исследования

Формирование панели полиморфных вариантов генов 20S протеасомы, потенциально значимых для исследования в качестве факторов-модификаторов баланса p105/p50 NFκB1.

Материалы и методы

Определение перспективных для целей исследования генов, кодирующих белки мультисубъединичного протеасомного комплекса, проводилось на основе информационного поиска с использованием ресурсов eLIBRARY и PubMed. Источником информации для формирования панели полиморфных вариантов генов (SNP, *single nucleotide polymorphism*) послужил геномный браузер Ensembl, <http://www.ensembl.org>. Структура генов описана по данным NCBI (Gene databases, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>). Наполнение панели осуществлено с учетом: (1) частоты в популяции минорного аллеля (MAF) – не менее 0,1; (2) локализации SNP в структуре гена – промотор, 5'/3'-нетранслируемые области (5'-НТО/3'-НТО), экзон, интрон; (3) аннотации SNP – данных о связи с многофакторными заболеваниями (по данным литературы) и геномными эффектами (с использованием инструментов Ensembl VEP, <http://www.ensembl.org/info/docs/tools/vep/index.html>).

Потенциальная селективная значимость сформированной панели проанализирована с использованием популяционно-генетических подходов – проведён сбор данных о частотах полиморфных вариантов генов в популяциях человека на уровне глобальных популяций (Африка, Америка, Евразия), а также отдельных популяций Европы (Ensembl, <http://www.ensembl.org>; 1000 Genomes Project, [\[internationalgenome.org\]\(http://www.internationalgenome.org\)\) и России \(ALFRED, <http://www.alfred.med.yale.edu/alfred/index.asp>\). На основе собранных частот составлены таблицы и построены матрицы генетических расстояний \(метод M.Nei\), иллюстрированные методом многомерного шкалирования в пространстве программы Statistica v.8.0.](http://www.</p></div><div data-bbox=)

Результаты

Панель полиморфных вариантов. Биосинтез протеасомного комплекса (20S и 19S) детерминируется более 40 генами, в структуре каждого из которых, по данным NCBI, установлены десятки тысяч полиморфных вариантов. Информационный анализ по проблеме показал, что основным элементом, обеспечивающим процессинг фактора NFκB1, является 20S протеасома, в биосинтезе компонентов (субъединиц) которой участвуют четырнадцать основных генов (**таблица 1**).

Результатом скрининга полиморфных вариантов генов, кодирующих субъединицы протеасомы 20S и отбора в общемировой глобальной популяции вариантов с MAF>0,1 (Ensembl, <http://www.ensembl.org>) стало выделение 431 SNP, которые могут послужить основой для формирования панели, предназначенной для исследования модифицирующего влияния генетического полиморфизма на эффективность процессинга p105/p50 NFκB1. Однако уже на первом шаге детализации – от общемирового уровня к глобальным популяциям континентов – данная панель была сокращена примерно в 1,5 раза до 283 вариантов из-за неполного охвата популяций генотипированием (**таблица 2**).

На основании представленной в публикациях информации об ассоциациях отобранных SNP с различными заболеваниями была сформирована панель, включающая 42 полиморфных варианта генов 20S протеасомы, 19 из которых вовлечены в исследования патологических состояний, в том числе, с элементами воспалительного генеза (**таблица 3**).

Детализация аннотации SNP сформированной панели с использованием инструментов Ensembl VEP (<http://www.ensembl.org/info/docs/tools/vep/index.html>) показала, что основной их массив (95%) представлен не кодирующими вариантами: 36% SNP расположены в 3' области генов (downstream gene variant), 26% – в интронах (intron variant), 11% – в 5' области генов (upstream gene variant), 8% – в участках, не кодирующих транскрипт (non coding transcript variant), и 5% – в области 5'-

Ген Gene	Хромосомная локализация Chromosomal localization	Протяжённость Length	Экзоны Exons	SNP, тыс. SNP, thousand	Субъединица протеасомы Subunit proteasomes
PSMA1	11p15.2	138 787	12	52,4	α6
PSMA2	7p14.1	15 314	8	6,8	α2
PSMA3	14q23.1	27 162	11	12,3	α7
PSMA4	15q25.1	12 013	10	5,6	α3
PSMA5	1p13.3	27 407	9	11,1	α5
PSMA6	14q13.2	38 936	8	15,6	α1
PSMA7	20q13.33	6 662	7	4,5	α4
PSMB1	6q27	18 188	6	8,1	β6
PSMB2	1p34.3	41 986	7	16	β4
PSMB3	17q12	11 485	6	5,5	β3
PSMB4	1q21.3	2 365	7	1,9	β7
PSMB5	14q11.2	9 370	5	4,7	β5
PSMB6	17p13.2	2 332	6	2	β1
PSMB7	9q33.3	61 978	8	23,3	β2

Таблица 1.

Характеристика генов, кодирующих субъединицы 20S протеасомы*

Table 1.

Characteristics of genes encoding subunits of the 20S proteasome*

Примечание:

* – информация представлена по данным NCBI, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>.

Note:

* – information is presented according to NCBI, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>.

Ген Gene	SNP, N	Пределы варьирования MAF Limits of variation MAF	Локализация, N Localization, N			
			Экзон Exon	5'-НТО 5'- UTR	3'-НТО 3'- UTR	Инtron Intron
PSMA1	37	0,100-0,564	–	2	–	35
PSMA2	18	0,127-0,376	–	–	–	18
PSMA3	25	0,131-0,722	–	–	–	25
PSMA4	34	0,218-0,386	1	2	10	21
PSMA5	24	0,152-0,540	–	1	2	21
PSMA6	20	0,122-0,405	–	1	–	19
PSMA7	13	0,132-0,197	3	1	1	8
PSMB1	33	0,141-0,535	1	–	–	32
PSMB2	3	0,275-0,886	–	–	1	2
PSMB3	16	0,106-0,558	1	1	–	14
PSMB4	2	0,146-0,835	2	–	–	–
PSMB5	13	0,103-0,545	–	–	–	13
PSMB6	2	0,348-0,413	1	–	–	1
PSMB7	43	0,128-0,580	1	–	–	42
Всего	283	0,100-0,886	10	8	14	251

Таблица 2.

Характеристика полиморфных вариантов генов 20S протеасомы – потенциальных модификаторов процессинга p105/p50 NFKB1*

Table 2.

Characterization of polymorphic variants of the 20S proteasome genes, potential modifiers of p105/p50 NFKB1 processing*

Примечание:

* – информация представлена по данным геномного браузера Ensembl, <http://www.ensembl.org>

Note:

* – information is presented according to the genomic browser Ensembl, <http://www.ensembl.org>

Ген Gene	Полиморфные варианты Polymorphic variants
PSMA1	rs11023246*, rs2305305*, rs10766188*, rs10160597*, rs2007361*
PSMA3	rs2348071
PSMA4	rs11858230, rs12907966*, rs1979905, rs1979906, rs1979907, rs3813570, rs4886571, rs4887062, rs8025429, rs8053, rs7164030*, rs880395, rs905740
PSMA5	rs10858096*, rs4970846*, rs10858092*
PSMA6	rs2277460, rs1048990*
PSMA7	rs2281740*, rs3746651*, rs2057168, rs2057169*
PSMB1	rs12717*
PSMB2	rs12082263, rs574378
PSMB3	rs228274*, rs12951408
PSMB4	rs4603
PSMB5	rs11846575, rs1747308, rs941718, rs8013143, rs113525195*, rs8013143*
PSMB7	rs4574*, rs1984001

Таблица 3.

Сформированная на основе аналитического скрининга панель полиморфных вариантов генов 20S протеасомы

Table 3.

Panel of polymorphic variants of 20S proteasome genes based on analytical screening

Примечание:

* – полиморфные варианты, включенные по данным публикаций, обсуждаемых в настоящей работе, в исследованиях заболеваний воспалительного генеза

Note:

* – polymorphic variants included according to the publications discussed in this paper in the study of diseases of inflammatory genesis

НТО (5 prime UTR variant). Среди SNP кодирующей части генов 67% являются миссенс-вариантами, 22% приводят к синонимичным заменам и 11% – к появлению более длинных транскриптов вследствие дефекта стоп-кодона (stop lost).

Популяционная генетика. Данные о частотах полиморфных вариантов генов протеасомы 20S

(283 SNP) послужили основой для расчёта генетических расстояний (d) между глобальными популяциями Африки, Америки, Азии, Европы, а также ряда локальных европейских популяций. Полученные результаты представлены в форме матрицы генетических расстояний (таблица 4).

Таблица 4. Матрица генетических расстояний между глобальными мировыми популяциями по данным о 283 полиморфных вариантах генов 20S протеасомы

Table 4. Matrix of genetic distances between global world populations based on data on 283 polymorphic variants of the 20S proteasome genes

Примечание: АФР. – Африка, АМР. – Америка, Вост. Азия – Восточная Азия, ЕВР. – Европа, Фин. – Финляндия, Англ./ Шотл. – Англия/Шотландия, Исп. – Испания, Итал. – Италия
 Note: AFR – African, AMR – American, EAS – East Asian, EUR – European, SAS – South Asian, WEU – Western Europe, FIN – Finland, ENG/SCO – England/Scotland, SPA – Spain, ITA – Italy

	АФР. AFR	АМР. AMR	ВОСТ. АЗИЯ EAS	ЕВР. EUR	ЮЖН. АЗИЯ SAS	Зап. Европа WEU	Фин. FIN	Англ./ Шотл. ENG/SCO	Исп. SPA	Итал. ITA
АФР. AFR	0									
АМР. AMR	0,097	0								
ВОСТ. АЗИЯ EAS	0,146	0,045	0							
ЕВР. EUR	0,105	0,021	0,065	0						
ЮЖН. АЗИЯ SAS	0,086	0,021	0,053	0,013	0					
Зап. Европа WEU	0,114	0,033	0,073	0,008	0,020	0				
Фин. FIN	0,115	0,029	0,060	0,007	0,020	0,009	0			
Англ./ Шотл.	0,118	0,038	0,077	0,010	0,019	0,009	0,013	0		
Исп. SPA	0,115	0,024	0,070	0,012	0,021	0,014	0,020	0,012	0	
Итал. ITA	0,109	0,029	0,076	0,010	0,026	0,008	0,016	0,012	0,007	0

Обсуждение

Разнообразие подтипов протеасом, а также их дифференциальная активность даже в пределах одной ткани, обуславливает необходимость формирования четкой стратегии для исследования роли факторов, модифицирующих активность протеасом, в частности влияния полиморфных вариантов генов, кодирующих субъединицы, на транскрипцию, посттранскрипционные модификации, а также процессинг белков.

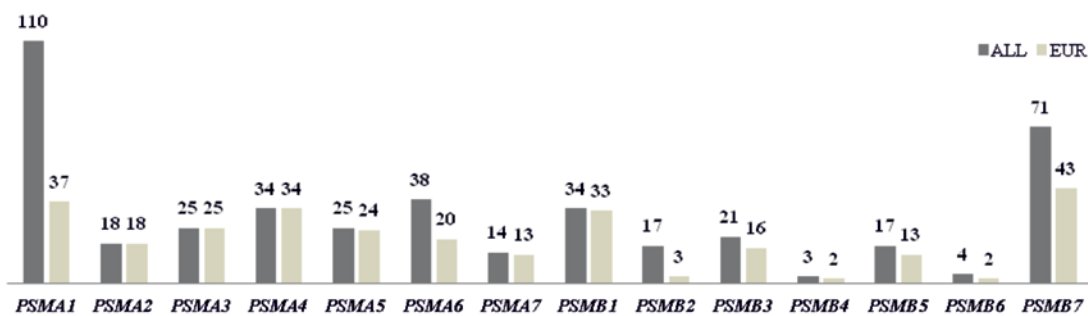
Общая характеристика сформированной панели SNP генов 20S протеасомы. Посттрансляционный процессинг р105/р50 Ub-независимым способом с участием протеасомы 20S в настоящее время рассматривается как основополагающий механизм образования NFKB1. Мультисубъединичный каталитически активный комплекс 20S протеасомы состоит из четырех колец (αββα), каждое из которых включает по семь субъединиц (α1-7; β1-7; β7-1; α7-1).

Пространственная структура субъединиц идентична ввиду высокой гомологии их аминокислотных последовательностей. В составе всех α- и β- субъединиц центральная часть представлена антипараллельными пятитяжевыми β-складками (S1–S10), которые лежат между двумя α-спиралями с одной стороны (Н1, Н2) и тремя α-спиралями с другой стороны (Н3, Н4, Н5), при этом α-субъединицы содержат дополнительную N-концевую α-спираль (Н0, 35 а.о.), участвующую в агрегации α-субъединиц.

Полиморфные варианты генов, кодирующих белки субъединиц 20S протеасомы, потенциально способны повлиять на её каталитическую активность и выступить в роли факторов-модификаторов процессинга NFKB1. Однако информационный поиск по данной проблеме показал, что в опубликованной литературе подобные данные отсутствуют. Это определило разработку стратегии формирования базовой панели SNP для дальнейших исследований

с целью отбора перспективных вариантов и изучения их эффектов, в том числе, на клеточных моделях.

В результате отбора полиморфных вариантов генов 20S протеасомы с минимальной частотой аллеля для варианта (MAF) больше



Анализ локализации SNP в структуре генов в сформированной панели (европеиды) показал, что более 80% полиморфных вариантов находятся в интронах и иных некодирующих элементах (около 8%). На долю экзонного положения с различными эффектами (миссенс, нонсенс, сайлент) приходится чуть более 3% (таблица 2).

Известно, что активация протеасомы и доступ к каталитическому центру происходит при открытии поры, сформированной α -субъединицами. В этом контексте существенный интерес представляет ген *PSMA4*, кодирующий α 3-субъединицу, которой отводится основная роль в открытии поры. В сформированной нами панели преобладающая часть SNP *PSMA4* находится в нетранслируемых регионах 5' и 3', а также интронной части. Ген α 4-субъединицы (*PSMA7*) также обращает на себя внимание ввиду разнообразия локализаций и эффектов для установленной панели SNP. Для генов, детерминирующих каталитически активные β 1-, β 2- и β 5-субъединицы, в панель включено по одному миссенс-варианту (*PSMB7*) и синонимичной замене (*PSMB6*). Все остальные 56 SNP локализованы в интронных областях (таблица 2).

Популяционная генетика. В контексте обсуждаемой проблемы, связанной с формированием SNP-панели для изучения влияния полиморфизма генов 20S протеасомы на эффективность процессинга NFKB1, данные о популяционных частотах полиморфных вариантов могут быть полезны по двум аспектам. Во-первых, проверка популяционной специфики генетической структуры по сформированной пане-

0,1 (общемировые частоты) выявлен 431 SNP с преобладающим вкладом изменчивости *PSMA1* (110 SNP) и *PSMB7* (71 SNP). Для европеоидных популяций аналогичный суммарный показатель составил 283 варианта (рисунок 1).

ли может являться косвенным подтверждением её селективной значимости и подверженности действию факторов отбора. В ситуации, когда преобладающая часть SNP панели локализована в некодирующей области гена и её функциональная аннотация недостаточно информативна, данные популяционной генетики являются доступным маркером потенциальной функциональной значимости панели. Во-вторых, выявление особенностей популяционной структуры – свидетельство необходимости учёта территориальной и этнической специфики при проведении когортных исследований.

Данные о частотах SNP сформированной панели стали основой для анализа генетических расстояний между глобальными популяциями Африки, Америки и Евразийского континента. Полученные величины генетических расстояний (метод Нея) при попарном сопоставлении популяций варьировали в пределах от 0,021 до 0,146, при возможном распределении показателя от 0 до 1, где 0 – полное сходство, а 1 – полное отличие.

Анализ относительных (усредненных) генетических расстояний ($d_{\text{средн.}}$) – удалённость от всех изученных популяций – ожидаемо выявил максимальные в данном исследовании значения (0,122) для глобальной популяции Африки (рисунок 2). Это определяется антропогенетическими особенностями населяющих её народов. Промежуточными показателями характеризовались популяции восточной (Китай, Япония, Вьетнам) – 0,074 и южной Азии (Индия, Бангладеш, Пакистан и Шри-Ланка) – 0,031. Что касается популяций Европы (население северной, западной, южной и восточной Европы),

Рисунок 1. Полиморфные варианты (N) генов 20S протеасомы (MAF>0,1) для всемирной (ALL) и европеоидных (EUR) популяций по данным 1000 Genomes Project, [http:// www. internationalgenome. org](http://www.internationalgenome.org).

Figure 1. Polymorphic variants (N) of proteasome 20S genes (MAF>0.1) for the global (ALL) and Caucasoid (EUR) populations according to the 1000 Genomes Project, [http:// www. internationalgenome. org](http://www.internationalgenome.org).

то ее удаленность от проанализированных глобальных популяций оказалась минимальной и составила 0,028. В целом же по исследованной панели отдельные европейские популяции, оказались достаточно близки друг другу – генетические расстояния между ними не превышали 0,015. Тем не менее, отмеченные территори-

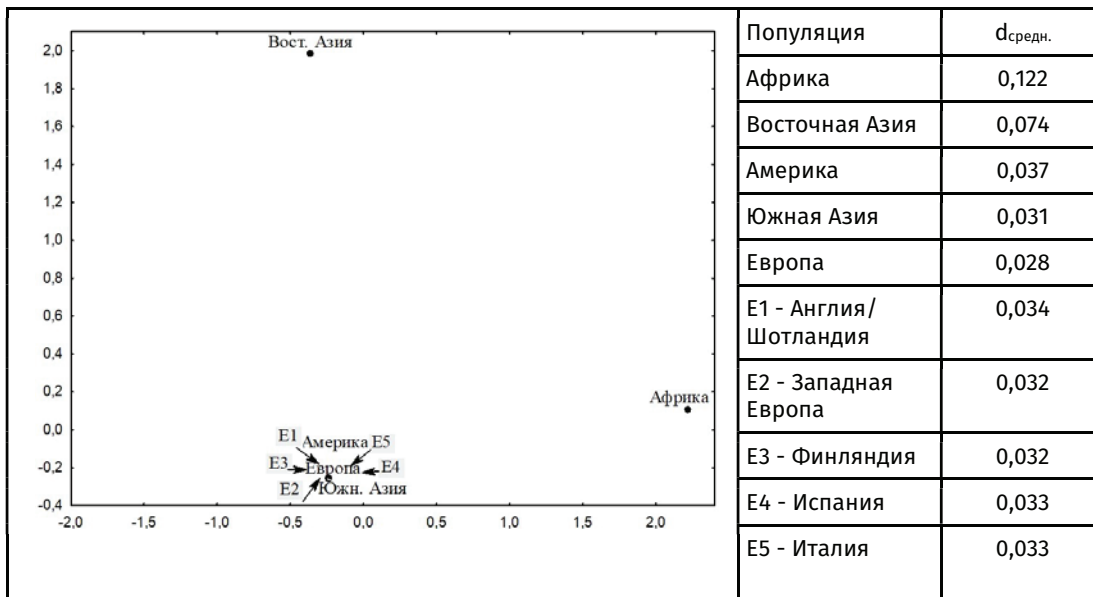
альные особенности распределения полиморфных вариантов генов могут рассматриваться как косвенное свидетельство селективной значимости полиморфизма генов 20S протеасомы несмотря на то, что значительная часть (более 96%) отобранных для изучения вариантов локализованы в некодирующей области гена.

Рисунок 2.

Положение глобальных популяций в общем генетическом пространстве по данным о частотах полиморфных вариантов генов 20S протеасомы (283 SNP).

Figure 2.

The position of global populations in a general genetic space according to the frequencies of polymorphic variants of the 20S proteasome genes (283 SNP).



«Русские» популяции Российской Федерации по полному спектру анализируемой панели полиморфных вариантов генов 20S протеасомы в настоящее время не изучены. С использованием ресурса ALFRED, alfred.med.yale.edu/alfred/index.asp была получена информация о частотах только 20 SNP (суммарно) в генах *PSMA1*, *PSMA5*, *PSMA7*, *PSMB1*, *PSMB4*, *PSMB5*, *PSMB6*, *PSMB7* в популяционных выборках русских Архангельской, Вологодской, Новосибирской и Тюменской областей. Наибольшую удаленность по исследованному комплексу продемонстрировала северная группа русских (Архангельская область) – 0,053. Для остальных выборок величина показателя не превышала 0,027. Таким образом, данная часть исследований выявила специфику генетической структуры популяций человека по полиморфным вари-

антам генов 20S протеасомы, что подтверждает их селективную значимость, даже в случае локализации в некодирующей части гена.

Ассоциация SNP генов 20S протеасомы с заболеваниями. Анализ публикаций, связанных с отобранными полиморфными вариантами генов субъединиц 20S протеасомы, выявил 147 публикаций за период 2004-2023 гг. (рисунок 3). В данных статьях есть указания об исследовании ассоциативных связей в отношении 79 SNP из сформированной панели для всех генов, за исключением *PSMA2* и *PSMB6*.

Наибольшее число публикаций обсуждает полиморфизм гена *PSMA4* преимущественно в контексте алкогольной, наркотической и никотиновой зависимости [7,8,9]. Это проявляется в охвате исследуемых SNP (тринадцать вариантов) и в упоминаниях в статьях (30% из про-

Рисунок 3.

Динамика количества публикаций, связанных с сформированной SNP-панелью генов 20S протеасомы.

Figure 3.

The dynamics of the number of publications related to the formed SNP-panel of the 20S proteasome genes.



анализированного спектра). Также для *PSMA4* показаны ассоциации с раком легкого у европеоидов (rs12907966) [10] и афроамериканцев (rs7164030) [11]. Аналогичные работы проведены для *PSMA1* (rs11023246, rs2305305, rs10766188, rs10160597, rs2007361) – GWAS с целью выявления локусов, ассоциированных с развитием рака, недостатком витамина D и инфекционными процессами [12,13,14].

Гены *PSMA3* и *PSMA6*, кодирующие $\alpha 7$ - и $\alpha 1$ -субъединицы, локализованы в близких областях 14q (14q23, 14q13). Именно поэтому в ряде исследований эффекты полиморфизмов данных генов (*PSMA3* – rs2348071; *PSMA6* – rs2277460, rs1048990) изучаются сочетано в отношении развития рассеянного склероза [15], артропатий [16,17], сахарного диабета I типа [18] и бронхиальной астмы [19].

SNP rs1048990 гена *PSMA6*, расположенный в области 5'-НТО, относят к функциональному варианту, способному модифицировать воспаление за счет активации NFKB [20], что обусловило его пристальное изучение. Для этого полиморфного варианта установлена ассоциация с инфарктом миокарда [21,22,23], ишемической болезнью сердца [24], ишемическим инсультом [25,26].

Полиморфные варианты анализируемой панели SNP в гене *PSMA5* (rs10858096 и rs4970846) анализируются при поиске связей с развитием ожирения [27], вариант rs10858092 – атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [28]. По *PSMA7* исследуется значимость rs2281740, rs3746651 и rs2057169 в противоопухолевом иммунном ответе [29]. В отношении rs2057168, rs2281740 имеются сведения о связи с предрасположенностью к тяжелому депрессивному расстройству и ответу на антидепрессанты [30,31].

В число полиморфных вариантов гена *PSMB1*, упомянутых в публикациях, вошёл миссенс-вариант rs12717, который был рассмотрен при исследовании реакций на лечение множественной миеломы [32], поиске ассоциаций с анкилозирующим спондилоартритом [33], а также в связи с предрасположенностью к диабету 1 типа [34]. Для гена *PSMB2* исследовалась роль rs12082263, расположенного в 3'-НТО, в механизмах поддержания клеточного гомеостаза [35], а интронный вариант rs574378 включен в ассоциативное исследование сахарного диабета I типа [36].

В отношении гена *PSMB3* установлена ассоциативная связь rs228274, локализованного в 5'-

НТО, с синдромом системной повышенной проницаемости капилляров (болезнь Кларксона) [37]. Интронный вариант rs12951408 данного гена изучен в качестве предиктора развития остеопороза или переломов [38,39]. Среди отобранных полиморфных вариантов гена *PSMB4* миссенс-вариант rs4603 рассматривается в качестве одного из факторов полигенного риска биполярного расстройства [40], а также для данного локуса установлена ассоциация с диагнозом большое депрессивное расстройство [41].

Полиморфные варианты гена *PSMB5* rs11846575, rs7147308, rs941718 и rs8013143 были включены в полногеномный поиск ассоциаций с риском возникновения заболеваний крови [42] и изменением свойств эритроцитов [43]. Полиморфизмы rs113525195 и rs8013143 вошли в изучение генетической архитектуры вариантов, ассоциированных с аутоиммунными, сердечно-сосудистыми и психиатрическими заболеваниями [44]. Для единственного варианта rs4574 гена *PSMB7*, характеризующегося как миссенс-вариант, описаны ассоциативные связи с гипотиреозом [45], а также он был включен в анализ по обнаружению редких полиморфных вариантов генов, связанных с регуляцией артериального давления [46]. Среди интронных вариантов только rs1984001 был включен в исследование ассоциаций с несиндромной заячьей губой с волчьей пастью или без нее (NSCLP) [47].

В целом анализ литературных данных фиксирует высокий исследовательский интерес к влиянию полиморфных вариантов генов, кодирующих субъединицы 20S протеасомы, в связи с заболеваниями различного профиля. Однако наблюдается явный дефицит работ, связанных с изучением молекулярных механизмов эффектов полиморфных вариантов, без чего разработка технологий геномной медицины практически невозможна.

Заключение

Пути синтеза и активации NFKB являются перспективной мишенью для разработки лекарственных средств с перспективой рационального терапевтического вмешательства, направленного на контроль активации NFKB-пути, контролирующего важнейшие механизмы и реакции на клеточном и организменном уровнях. Активность транскрипционного фактора NFKB1 (в частности баланс процессированного p50 и непроцессированного p105 вариантов)

может модифицироваться не только полиморфными вариантами самого гена *NFKB1*, но и генов, кодирующих субъединицы 20S протеасомы, осуществляющей процессирование данного транскрипционного фактора. Поэтому для исследования вклада генетического полиморфизма в эффективность процессинга *NFKB1* в панель SNP целесообразно включать не только варианты *NFKB1*, но и генов ключевых элементов протеасомы 20S.

Ранее в обзоре [1] нами были описаны ассоциации полиморфных вариантов гена *NFKB1* с различными формами заболеваний воспалительного генеза – онкологических, сердеч-

но-сосудистых, аутоиммунных. Аннотирование сформированной панели SNP генов 20S протеасомы с $MAF > 0,1$ также свидетельствует о потенциальной роли полиморфизма в патогенезе заболеваний различного профиля. Это обуславливает исследовательский интерес к сформированной панели в контексте реализации традиционных подходов – поиск генов-кандидатов на основе изучения ассоциаций с заболеваниями, а также анализа влияния SNP на уровень генетической экспрессии, синтез продуктов генов, процессинг *NFKB1* и баланс p105/p50 in silico и на модельных объектах.

Литература :

1. Мейер А.В., Толочко Т.А., Астафьева Е.А., Ульянова М.В., Именкина Д.О., Лавряшина М.Б. Вклад полиморфных вариантов гена транскрипционного фактора *NFKB1* в развитие многофакторных заболеваний с воспалительным компонентом. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(2):112-124. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-112-124>
2. Rape M., Jentsch S. Productive RUPture: activation of transcription factors by proteasomal processing. *Biochim. Biophys. Acta*. 2004;1695(1-3):209-13. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2004.09.022>
3. Moorthy A.K., Savinova O.V., Ho J.Q., Wang V.Ya-F., Vu D., Ghosh G. The 20S proteasome processes NF-kappaB1 p105 into p50 in a translation-independent manner. *EMBO J*. 2006;25(9):1945-56. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601081>
4. Beinke S., Deka J., Lang V., Belich M.P., Walker P.A., Howell S., Smerdon S.J., Gambelin S.J., Ley S.C. NF-kappaB1 p105 negatively regulates TPL-2 MEK kinase activity. *Mol. Cell. Biol*. 2003;23(14):4739-52. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.14.4739-4752.2003>
5. Li Z., Zhang J., Chen D., Shu H.B. Casper/c-FLIP is physically and functionally associated with NF-kappaB1 p105. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2003;309(4):980-5. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.08.104>
6. Perkins N.D. Post-translational modifications regulating the activity and function of the nuclear factor kappa B pathway. *Oncogene*. 2006;25(51):6717-30. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209937>
7. Barrie E.S., Hartmann K., Lee S.H., Frater J.T., Seweryn M., Wang D., Sadee W. The CHRNA5/CHRNA3/CHRNA4 Nicotinic Receptor Regulome: Genomic Architecture, Regulatory Variants, and Clinical Associations. *Hum. Mutat*. 2017;38(1):112-119. <https://doi.org/10.1002/humu.23135>
8. Lee S.H., Ahn W.Y., Seweryn M., Sadee W. Combined genetic influence of the nicotinic receptor gene cluster CHRNA5/A3/B4 on nicotine dependence. *BMC Genomics*. 2018;19(1):826. <https://doi.org/10.1186/s12864-018-5219-3>
9. Ohi K., Kuwata A., Shimada T., Kataoka Y., Yasuyama, Uehara T., Kawasaki Y. Genome-Wide Variants Shared Between Smoking Quantity and Schizophrenia on 15q25 Are Associated With CHRNA5 Expression in the Brain. *Schizophrenia Bulletin*. 2019;45(4):813-823. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby093>
10. Nguyen J.D.U., Lamontagne M., Couture C., Conti M., Paré P.D., Sin D.D., Hogg J.C., Nickle D., Postma D.S., Timens W., Laviolette M., Bossé Yo. Susceptibility loci for lung cancer are associated with mRNA levels of nearby genes in the lung. *Carcinogenesis*. 2014;35(12):2653-2659. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgu184>
11. Amos C.I., Gorlov I.P., Dong Q., Wu X., Zhang H., Lu E.Y., Scheep P., Greisinger A.J., Mills G.B., Spitz M.R. Nicotinic acetylcholine receptor region on chromosome 15q25 and lung cancer risk among African Americans: a case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(15):1199-205. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq232>
12. O'Brien K.M., Sandler D.P., Shi M., Harmon Q.E., Taylor J.A., Weinberg C.R. Genome-Wide Association Study of Serum 25-Hydroxyvitamin D in US Women. *Front Genet*. 2018;9:67. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00067>
13. Christakoudi S., Evangelou E., Riboli E., Tsilidis K.K. GWAS of allometric body-shape indices in UK Biobank identifies loci suggesting associations with morphogenesis, organogenesis, adrenal cell renewal and cancer. *Sci. Rep*. 2021;11(1):10688. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89176-6>
14. Rogne T., Liyanarachi K.V., Rasheed H., Thomas L.F., Flatby H.M., Stenvik J., Løset M., Gill D., Burgess S., Willer C.J., Hveem K., Åsvold B.O., Brumpton B.M., DeWan A.T., Solligård E., Damås J.K. GWAS Identifies LINC01184/SLC12A2 as a Risk Locus for Skin and Soft Tissue Infections. *J. Invest. Dermatol*. 2021;141(8):2083-2086.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.01.020>
15. Paramonova N., Kalnina J., Dokane K., Dislere K., Trapina I., Sjakste T., Sjakste N. Genetic variations in the PSMA6 and PSMC6 proteasome genes are associated with multiple sclerosis and response to interferon-β therapy in Latvians. *Exp. Ther. Med*. 2021;21(5):478. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9909>
16. Deng J., Tan H., Hu J., Su G., Cao Q., Huang X., Zhou C., Wang Y., Kijlstra A., Yang P. Genetic aspects of idiopathic paediatric uveitis and juvenile idiopathic arthritis associated uveitis in Chinese Han. *Brit. J. Ophthalmol*. 2020;104(3):443-447. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313200>
17. Bakutenko I.Y., Hileuskaya I.D., Nikitchenko N.V., Sechko E.V., Tchitchko A.M., Batyan G.M., Sukalo A.V., Ryabokon N.I. Polymorphism of Proteasomal Genes Can Be a Risk Factor for Systemic Autoimmune Diseases in Children. *J. Ped. Genet*. 2021;10(2):98-104. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714697>
18. Sjakste T., Paramonova N., Osina K., Dokane K., Sokolovska J., Sjakste N. Genetic variations in the PSMA3, PSMA6 and PSMC6 genes are associated with type 1 diabetes in Latvians and with expression level of number of UPS-related and T1DM-susceptible genes in HapMap individuals. *Mol. Genet. Genomics*. 2016;291(2):891-903. <https://doi.org/10.1007/s00438-015-1153-0>
19. Tamasauskienė L., Zemeckienė Z., Sakalauskas R., Sitkauskienė B. Expectancy of asthma phenotype having different polymorphism of PSMA6, PSMC6, PSMA3 proteasomal genes: Lithuanian study. *World Allergy Organization Journal*. 2015;8(Suppl 1):A154. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-8-S1-A154>
20. Karin M., Delhase M. The I kappa B kinase (IKK) and NF-kappa B: key elements of proinflammatory signalling. *Semin. Immunol*. 2000;12(1):85-98. <https://doi.org/10.1006/smim.2000.0210>
21. Liu X., Wang X., Shen Y., Wu L., Ruan X., Lindpaintner K., Yusuf S., Engert J.C., Anand S., Tan X., Liu L. The functional variant rs1048990 in PSMA6 is associated with susceptibility to myocardial infarction in a Chinese population. *Atherosclerosis*. 2009;206(1):199-203. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.004>

22. Ozaki K., Sato H., Iida A., Mizuno H., Nakamura T., Miyamoto Y., Takahashi A., Tsunoda T., Ikegawa S., Kamatani N., Hori M., Nakamura Y., Tanaka T. A functional SNP in PSMA6 confers risk of myocardial infarction in the Japanese population. *Nat. Genet.* 2006;38(8):921-925. <https://doi.org/10.1038/ng1846>
23. Bennett D.A., Xu P., Clarke R., Zondervan K., Parish S., Palmer A., Cardon L., Peto R., Lathrop M., Collins R. The exon 1-8C/G SNP in the PSMA6 gene contributes only a small amount to the burden of myocardial infarction in 6946 cases and 2720 controls from a United Kingdom population. *Eur J Hum Genet.* 2008;16(4):480-6. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201948>
24. Wang H., Jiang M., Zhu H., Chen Q., Gong P., Lin J., Lu J., Qiu J. Quantitative assessment of the influence of PSMA6 variant (rs1048990) on coronary artery disease risk. *Mol. Biol. Rep.* 2013;40(2):1035-41. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-2146-2>
25. Heckman M.G., Soto-Ortolaza A.I., Diehl N.N., Rayaprolu S., Brott T.G., Wszolek Z.K., Meschia J.F., Ross O.A. Genetic variants associated with myocardial infarction in the PSMA6 gene and Chr9p21 are also associated with ischaemic stroke. *Eur. J. Neurol.* 2013;20(2):300-8. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03846.x>
26. Misra S., Kumar P., Kumar A., Sagar R., Chakravarty K., Prasad K. Genetic association between inflammatory genes (IL-1 α , CD14, LGALS2, PSMA6) and risk of ischemic stroke: A meta-analysis. *Meta Gene.* 2016;8:21-9. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2016.01.003>
27. Zhu Z., Guo Y., Shi H., Liu C.-L., Panganiban R.A., Chung W., O'Connor L.J., Himes B.E., Gazal S., Hasegawa K., Camargo C.A., Qi L., Moffatt M.F., Hu F.B., Lu Q., Cookson W.O.C., Liang L. Shared genetic and experimental links between obesity-related traits and asthma subtypes in UK Biobank. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(2):537-549. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.035>
28. Zhang X., Johnson A.D., Hendricks A.E., Hwang S.-J., Tanriverdi K., Ganesh S.K., Smith N.L., Peysen P.A., Freedman J.E., O'Donnell C.J. Genetic associations with expression for genes implicated in GWAS studies for atherosclerotic cardiovascular disease and blood phenotypes. *Hum. Mol. Genet.* 2014;23(3):782-95. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt461>
29. Marques H., Freitas J., Medeiros R., Longatto-Filho A. Methodology for single nucleotide polymorphism selection in promoter regions for clinical use. An example of its applicability. *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.* 2016;7(3):126-136.
30. Minelli A., Magri C., Barbon A., Bonvicini C., Segala M., Congiu C., Bignotti S., Milanesi E., Trabucchi L., Cattane N., Bortolomasi M., Gennarelli M. Proteasome system dysregulation and treatment resistance mechanisms in major depressive disorder. *Transl. Psychiatry.* 2015;5(12):e687. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.180>
31. Srivastava A., Singh P., Gupta H., Kaur H., Kanojia N., Guin D., Sood M., Chadda R.K., Yadav J., Vohora D., Saso L., Kukreti R. Systems Approach to Identify Common Genes and Pathways Associated with Response to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Major Depression Risk. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(8):1993. <https://doi.org/10.3390/ijms20081993>
32. Varga G., Mikala G., Kiss K.P., Kosóczy É., Szabó E., Meggyesi N., Balassa K., Kövy P., Tegze B., Szombath G., Tordai A., Andrikovics H., Homolya L., Masszi T. Proteasome Subunit Beta Type 1 P11A Polymorphism Is a New Prognostic Marker in Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.* 2017;17(11):734-742. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.06.034>
33. Wu F., Han X., Liu J., Zhang Z., Yan K., Wang B., Yang L., Zou H., Yang C., Huang W., Jin L., Wang J., Qian F., Niu Z. An ankylosing spondylitis risk variant alters osteoclast differentiation. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(5):1980-1987. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac542>
34. Payne F., Smyth D.J., Pask R., Cooper J.D., Masters J., Wang W.Y.S., Godfrey L.M., Bowden G., Szeszko J., Smink L.J., Lam A.C., Burren O., Walker N.M., Nutland S., Rance H., Undlien D.E., Rønningen K.S., Guja C., Ionescu-Tîrgoviște C., Todd J.A., Twells R.C.J. No evidence for association of the TATA-box binding protein glutamine repeat sequence or the flanking chromosome 6q27 region with type 1 diabetes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005;331(2):435-41. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.03.203>
35. Pandey R., Bhattacharya A., Bhardwaj V., Jha V., Mandal A.K., Mukerji M. Alu-miRNA interactions modulate transcript isoform diversity in stress response and reveal signatures of positive selection. *Int. J. Sci. Reports.* 2016;6:32348. <https://doi.org/10.1038/srep32348>
36. Chiou J., Geusz R.J., Okino M.L., Han J.Y., Miller M., Melton R., Beebe E., Benaglio P., Huang S., Korgaonkar K., Heller S., Kleger A., Preissl S., Gorkin D.U., Sander M., Gaulton K.J. Interpreting type 1 diabetes risk with genetics and single-cell epigenomics. *Nature.* 2021;594(7863):398-402. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03552-w>
37. Xie Z., Nagarajan V., Sturdevant D.E., Iwaki S., Chan E., Wisch L., Young M., Nelson C.M., Porcella S.F., Druey K.M. Genome-wide SNP analysis of the Systemic Capillary Leak Syndrome (Clarkson disease). *Rare Diseases.* 2013;1(1):e27445. <https://doi.org/10.4161/rdis.27445>
38. Morris J.A., Kemp J.P., Youlten S.E., Laurent L., Logan J.G., Chai R.C., Vulpescu N.A., Forgetta V., Kleinman A., Mohanty S.T., Sergio C.M., Quinn J., Nguyen-Yamamoto L., Luco A.L., Vijay J., Simon M.M., Pramatarova A., Medina-Gomez C., Trajanoska K., Ghirardello E.J., Butterfield N.C., Curry K.F., Leitch V.D., Sparkes P.C., Adoum A.T., Mannan N.S., Komla-Ebri D.S.K., Pollard A.S., Dewhurst H.F., Hassall T.A.D., Beltejar M.G.; 23andMe Research Team; Adams D.J., Vaillancourt S.M., Kaptoge S., Baldock P., Cooper C., Reeve J., Ntzani E.E., Evangelou E., Ohlsson C., Karasik D., Rivadeneira F., Kiel D.P., Tobias J.H., Gregson C.L., Harvey N.C., Grundberg E., Goltzman D., Adams D.J., Lelliott C.J., Hinds D.A., Ackert-Bicknell C.L., Hsu Y.H., Maurano M.T., Croucher P.I., Williams G.R., Bassett J.H.D., Evans D.M., Richards J.B. An atlas of genetic influences on osteoporosis in humans and mice. *Nat Genet.* 2019;51(2):258-266. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0302-x>
39. Kim S.K. Identification of 613 new loci associated with heel bone mineral density and a polygenic risk score for bone mineral density, osteoporosis and fracture. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200785. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200785>
40. Mayén-Lobo Y.G., Martínez-Magaña J.J., Pérez-Aldana B.E., Ortega-Vázquez A., Genis-Mendoza A.D., de Montellano D.J.D.-O., Soto-Reyes E., Nicolini H., López-López M., Monroy-Jaramillo N. Integrative Genomic-Epigenomic Analysis of Clozapine-Treated Patients with Refractory Psychosis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(2):118. <https://doi.org/10.3390/ph14020118>
41. Wong M.L., Dong C., Andreev V., Licinio J. Prediction of susceptibility to major depression by a model of interactions of multiple functional genetic variants and environmental factors. *Mol. Psychiatry.* 2012;17(6):624-33. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.13>
42. Vuckovic D., Bao E.L., Akbari P., Lareau C.A., Mousas A., Jiang T., Chen M.H., Raffield L.M., Tardaguila M., Huffman J.E., Ritchie S.C., Megy K., Ponstingl H., Penkett C.J., Albers P.K., Wigdor E.M., Sakae S., Moscati A., Manansala R., Lo K.S., Qian H., Akiyama M., Bartz T.M., Ben-Shlomo Y., Beswick A., Bork-Jensen J., Bottinger E.P., Brody J.A., van Rooij F.J.A., Chitrala K.N., Wilson P.W.F., Choquet H., Danesh J., Di Angelantonio E., Dimou N., Ding J., Elliott P., Esko T., Evans M.K., Felix S.B., Floyd J.S., Broer L., Grarup N., Guo M.H., Guo Q., Greinacher A., Haessler J., Hansen T., Howson J.M.M., Huang W., Jorgensen E., Kacprowski T., Kähönen M., Kamatani Y., Kanai M., Karthikeyan S., Koskeridis F., Lange L.A., Lehtimäki T., Linneberg A., Liu Y., Lytyikäinen L.P., Manichaikul A., Matsuda K., Mohilke K.L., Mononen N., Murakami Y., Nadkarni G.N., Nikus K., Pankratz N., Pedersen O., Preuss M., Psaty B.M., Raitakari O.T., Rich S.S., Rodriguez B.A.T., Rosen J.D., Rotter J.I., Schubert P., Spracklen C.N., Surendran P., Tang H., Tardif J.C., Ghanbari M., Völker U., Völzke H., Watkins N.A., Weiss S.; VA Million Veteran Program; Cai N., Kundu K., Watt S.B., Walter K., Zonderman A.B., Cho K., Li Y., Loos R.J.F., Knight J.C., Georges M., Stegle O., Evangelou E., Okada Y., Roberts D.J., Inouye M., Johnson A.D., Auer P.L., Astle W.J., Reiner A.P., Butterworth A.S., Ouwehand W.H., Lettre G., Sankaran V.G., Soranzo N. The Polygenic and Monogenic Basis of Blood Traits and Diseases. *Cell.* 2020;182(5):1214-1231.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.008>
43. Hodonsky C.J., Jain D., Schick U.M., Morrison J.V., Brown L., McHugh Ca.P., Schurmann C., Chen D.D., Liu Y.M., Auer P.L., Laurie C.A., Taylor K.D., Browning B.L., Li Y., Papanicolaou G., Rotter J.I., Kurita R., Nakamura Y., Browning S.R., Ruth Loos J.F., North K.E., Laurie C.C., Thornton T.A., Pankratz N., Bauer D.E., Sofer T., Reiner A.P. Genome-wide association study of red blood cell traits in Hispanics/Latinos: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *PLoS Genet.* 2017;13(4):e1006760. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006760>

44. Astle W.J., Elding H., Jiang T., Allen D., Ruklisa D., Mann A.L., Mead D., Bouman H., Riveros-Mckay F., Kostadima M.A., Lambourne J.J., Sivapalaratnam S., Downes K., Kundu K., Bomba L., Berentsen K., Bradley J.R., Daugherty L.C., Delaneau O., Freson K., Garner S.F., Grassi L., Guerrero J., Haimel M., Janssen-Megens E.M., Kaan A., Kamat M., Kim B., Mandoli A., Marchini J., Martens J.H.A., Meacham S., Megy K., O'Connell J., Petersen R., Sharifi N., Sheard S.M., Staley J.R., Tuna S., van der Ent M., Walter K., Wang S.Y., Wheeler E., Wilder S.P., Iotchkova V., Moore C., Sambrook J., Stunnenberg H.G., Di Angelantonio E., Kaptoge S., Kuipers T.W., Carrillo-de-Santa-Pau E., Juan D., Rico D., Valencia A., Chen L., Ge B., Vasquez L., Kwan T., Garrido-Martín D., Watt S., Yang Y., Guigo R., Beck S., Paul D.S., Pastinen T., Bujold D., Bourque G., Frontini M., Danesh J., Roberts D.J., Ouwehand W.H., Butterworth A.S., Soranzo N. The Allelic Landscape of Human Blood Cell Trait Variation and Links to Common Complex Disease. *Cell*. 2016;167(5):1415-1429. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.042>.
45. Surendran P., Feofanova E.V., Lahrouchi N., Ntalla I., Karthikeyan S. et al. Genetic association and Mendelian randomization for hypothyroidism highlight immune molecular mechanisms. *iScience*. 2022;25(9):104992. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104992>
46. Surendran P., Feofanova E.V., Lahrouchi N., Ntalla I., Karthikeyan S., et al. Discovery of rare variants associated with blood pressure regulation through meta-analysis of 1.3 million individuals. *Nat Genet*. 2020;52(12):1314-1332. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00713-x>
47. Chiquet B.T., Hashmi S.S., Henry R., Burt A., Mulliken J.B., Stal S., Bray M., Blanton S.H., Hecht J.T. Genomic screening identifies novel linkages and provides further evidence for a role of MYH9 in nonsyndromic cleft lip and palate. *Eur. J. Hum. Genet*. 2009;17(2):195-204. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.149>

References:

1. Meyer AV, Tolochko TA, Astafyeva EA, Ulyanova MV, Imekina DO, Lavryashina MB. Contribution of polymorphic variants of the NFKB1 transcription factor gene to the development of multifactorial diseases with an inflammatory component. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(2):112-124. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-112-124>
2. Rape M, Jentsch S. Productive RUPture: activation of transcription factors by proteasomal processing. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1695(1-3):209-13. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2004.09.022>
3. Moorthy AK, Savinova OV, Ho JQ, Wang VYa-F, Vu D, Ghosh G. The 20S proteasome processes NF-kappaB1 p105 into p50 in a translation-independent manner. *EMBO J*. 2006;25(9):1945-56. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601081>
4. Beinke S, Deka J, Lang V, Belich MP, Walker PA, Howell S, Smerdon SJ, Gamblin SJ, Ley SC. NF-kappaB1 p105 negatively regulates TPL-2 MEK kinase activity. *Mol Cell Biol*. 2003;23(14):4739-52. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.14.4739-4752.2003>
5. Li Z, Zhang J, Chen D, Shu HB. Casper/c-FLIP is physically and functionally associated with NF-kappaB1 p105. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;309(4):980-5. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.08.104>
6. Perkins ND. Post-translational modifications regulating the activity and function of the nuclear factor kappa B pathway. *Oncogene*. 2006;25(51):6717-30. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209937>
7. Barrie ES, Hartmann K, Lee SH, Frater JT, Seweryn M, Wang D, Sadee W. The CHRNA5/CHRNA3/CHRNA4 Nicotinic Receptor Regulome: Genomic Architecture, Regulatory Variants, and Clinical Associations. *Hum Mutat*. 2017;38(1):112-119. <https://doi.org/10.1002/humu.23135>
8. Lee SH, Ahn WY, Seweryn M, Sadee W. Combined genetic influence of the nicotinic receptor gene cluster CHRNA5/A3/B4 on nicotine dependence. *BMC Genomics*. 2018;19(1):826. <https://doi.org/10.1186/s12864-018-5219-3>
9. Ohi K, Kuwata A, Shimada T, Kataoka Y, Yasuyama, Uehara T, Kawasaki Y. Genome-Wide Variants Shared Between Smoking Quantity and Schizophrenia on 15q25 Are Associated With CHRNA5 Expression in the Brain. *Schizophrenia Bulletin*. 2019;45(4):813-823. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby093>
10. Nguyen JDU, Lamontagne M, Couture C, Conti M, Paré PD, Sin DD, Hogg JC, Nickle D, Postma DS, Timens W, Laviolette M, Bossé Yo. Susceptibility loci for lung cancer are associated with mRNA levels of nearby genes in the lung. *Carcinogenesis*. 2014;35(12):2653-2659. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgu184>
11. Amos CI, Gorlov IP, Dong Q, Wu X, Zhang H, Lu EY, Scheet P, Greisinger AJ, Mills GB, Spitz MR. Nicotinic acetylcholine receptor region on chromosome 15q25 and lung cancer risk among African Americans: a case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(15):1199-205. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq232>
12. O'Brien KM, Sandler DP, Shi M, Harmon QE, Taylor JA, Weinberg CR. Genome-Wide Association Study of Serum 25-Hydroxyvitamin D in US Women. *Front Genet*. 2018;9:67. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00067>
13. Christakoudi S, Evangelou E, Riboli E, Tsilidis KK. GWAS of allometric body-shape indices in UK Biobank identifies loci suggesting associations with morphogenesis, organogenesis, adrenal cell renewal and cancer. *Sci Rep*. 2021;11(1):10688. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89176-6>
14. Rogne T, Liyanarachi KV, Rasheed H, Thomas LF, Flatby HM, Stenvik J, Løset M, Gill D, Burgess S, Willer CJ, Hveem K, Åsvold BO, Brumpton BM, DeWan AT, Solligård E, Damås JK. GWAS Identifies LINC01184/SLC12A2 as a Risk Locus for Skin and Soft Tissue Infections. *J Invest Dermatol*. 2021;141(8):2083-2086.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.01.020>
15. Paramonova N, Kalnina J, Dokane K, Dislere K, Trapina I, Sjakste T, Sjakste N. Genetic variations in the PSMA6 and PSMC6 proteasome genes are associated with multiple sclerosis and response to interferon-β therapy in Latvians. *Exp Ther Med*. 2021;21(5):478. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9909>
16. Deng J, Tan H, Hu J, Su G, Cao Q, Huang X, Zhou C, Wang Y, Kijlstra A, Yang P. Genetic aspects of idiopathic paediatric uveitis and juvenile idiopathic arthritis associated uveitis in Chinese Han. *Brit. J. Ophthalmol*. 2020;104(3):443-447. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313200>
17. Bakutenko IY, Hileuskaya ID, Nikitchenko NV, Sechko EV, Tchitshko AM, Batyan GM, Sukalo AV, Ryabokon NI. Polymorphism of Proteasomal Genes Can Be a Risk Factor for Systemic Autoimmune Diseases in Children. *J. Ped. Genet*. 2021;10(2):98-104. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714697>
18. Sjakste T, Paramonova N, Osina K, Dokane K, Sokolovska J, Sjakste N. Genetic variations in the PSMA3, PSMA6 and PSMC6 genes are associated with type 1 diabetes in Latvians and with expression level of number of UPS-related and T1DM-susceptible genes in HapMap individuals. *Mol. Genet. Genomics*. 2016;291(2):891-903. <https://doi.org/10.1007/s00438-015-1153-0>
19. Tamasauskiene L, Zemeckiene Z, Sakalaukas R, Sitkauskienė B. Expectancy of asthma phenotype having different polymorphism of PSMA6, PSMC6, PSMA3 proteasomal genes: Lithuanian study. *World Allergy Organization Journal*. 2015;8(Suppl 1):A154. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-8-S1-A154>
20. Karin M, Delhase M. The I kappa B kinase (IKK) and NF-kappa B: key elements of proinflammatory signalling. *Semin. Immunol*. 2000;12(1):85-98. <https://doi.org/10.1006/smim.2000.0210>
21. Liu X, Wang X, Shen Y, Wu L, Ruan X, Lindpaintner K, Yusuf S, Engert JC, Anand S, Tan X, Liu L. The functional variant rs1048990 in PSMA6 is associated with susceptibility to myocardial infarction in a Chinese population. *Atherosclerosis*. 2009;206(1):199-203. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.004>
22. Ozaki K, Sato H, Iida A, Mizuno H, Nakamura T, Miyamoto Y, Takahashi A, Tsunoda T, Ikegawa S, Kamatani N, Hori M, Nakamura Y, Tanaka T. A functional SNP in PSMA6 confers risk of myocardial infarction in the Japanese population. *Nat Genet*. 2006;38(8):921-5. <https://doi.org/10.1038/ng1846>
23. Bennett DA, Xu P, Clarke R, Zondervan K, Parish S, Palmer A, Cardon L, Peto R, Lathrop M, Collins R. The exon 1-8C/G SNP in the PSMA6 gene contributes only a small amount to the burden of myocardial infarction in 6946 cases and 2720 controls from a United Kingdom population. *Eur J Hum Genet*. 2008;16(4):480-6. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201948>

24. Wang H, Jiang M, Zhu H, Chen Q, Gong P, Lin J, Lu J, Qiu J. Quantitative assessment of the influence of PSMA6 variant (rs1048990) on coronary artery disease risk. *Mol Biol Rep.* 2013;40(2):1035-41. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-2146-2>
25. Heckman MG, Soto-Ortolaza AI, Diehl NN, Rayaprolu S, Brott TG, Wszolek ZK, Meschia JF, Ross OA. Genetic variants associated with myocardial infarction in the PSMA6 gene and Chr9p21 are also associated with ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2013;20(2):300-8. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03846.x>
26. Misra S, Kumar P, Kumar A, Sagar R, Chakravarty K, Prasad K. Genetic association between inflammatory genes (IL-1 α , CD14, LGALS2, PSMA6) and risk of ischemic stroke: A meta-analysis. *Meta Gene.* 2016;8:21-9. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2016.01.003>
27. Zhu Z, Guo Y, Shi H, Liu C-L, Panganiban RA, Chung W, O'Connor LJ, Himes BE, Gazal S, Hasegawa K, Camargo CA, Qi L, Moffatt MF, Hu FB, Lu Q, Cookson WOC, Liang L. Shared genetic and experimental links between obesity-related traits and asthma subtypes in UK Biobank. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(2):537-549. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.035>
28. Zhang X, Johnson AD, Hendricks AE, Hwang S-J, Tanriverdi K, Ganesh SK, Smith NL, Peyser PA, Freedman JE, O'Donnell CJ. Genetic associations with expression for genes implicated in GWAS studies for atherosclerotic cardiovascular disease and blood phenotypes. *Hum Mol Genet.* 2014;23(3):782-95. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt461>
29. Marques H, Freitas J, Medeiros R, Longatto-Filho A. Methodology for single nucleotide polymorphism selection in promoter regions for clinical use. An example of its applicability. *Int J Mol Epidemiol Genet.* 2016;7(3):126-136.
30. Minelli A, Magri C, Barbon A, Bonvicini C, Segala M, Congiu C, Bignotti S, Milanese E, Trabucchi L, Cattane N, Bortolomasi M, Gennarelli M. Proteasome system dysregulation and treatment resistance mechanisms in major depressive disorder. *Translational Psychiatry.* 2015;5(12):e687. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.180>
31. Srivastava A, Singh P, Gupta H, Kaur H, Kanojia N, Guin D, Sood M, Chadda RK, Yadav J, Vohora D, Saso L, Kukreti R. Systems Approach to Identify Common Genes and Pathways Associated with Response to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Major Depression Risk. *Int. J. Mol. Sci. Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(8):1993. <https://doi.org/10.3390/ijms20081993>
32. Varga G, Mikala G, Kiss KP, Kosóczy É, Szabó E, Meggyesi N, Balassa K, Kövy P, Tegze B, Szombath G, Tordai A, Andrikovics H, Homolya L, Masszi T. Proteasome Subunit Beta Type 1 P11A Polymorphism Is a New Prognostic Marker in Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.* 2017;17(11):734-742. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.06.034>
33. Wu F, Han X, Liu J, Zhang Z, Yan K, Wang B, Yang L, Zou H, Yang C, Huang W, Jin L, Wang J, Qian F, Niu Z. An ankylosing spondylitis risk variant alters osteoclast differentiation. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(5):1980-1987. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac542>
34. Payne F, Smyth DJ, Pask R, Cooper JD, Masters J, Wang WYS, Godfrey LM, Bowden G, Szeszko J, Smink LJ, Lam AC, Burren O, Walker NM, Nutland S, Rance H, Undlien DE, Rønningen KS, Guja C, Ionescu-Tîrgoviște C, Todd JA, Twells RCJ. No evidence for association of the TATA-box binding protein glutamine repeat sequence or the flanking chromosome 6q27 region with type 1 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;331(2):435-41. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.03.203>
35. Pandey R, Bhattacharya A, Bhardwaj V, Jha V, Mandal AK, Mukerji M. Alu-miRNA interactions modulate transcript isoform diversity in stress response and reveal signatures of positive selection. *Int J Sci Reports.* 2016;6:32348. <https://doi.org/10.1038/srep32348>
36. Chiou J, Geusz RJ, Okino ML, Han IJY, Miller M, Melton R, Beebe E, Benaglio P, Huang S, Korgaonkar K, Heller S, Kleger A, Preissl S, Gorkin DU, Sander M, Gaulton KJ. Interpreting type 1 diabetes risk with genetics and single-cell epigenomics. *Nature.* 2021;594(7863):398-402. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03552-w>
37. Xie Z, Nagarajan V, Sturdevant DE, Iwaki S, Chan E, Wisch L, Young M, Nelson CM, Porcella SF, Druey KM. Genome-wide SNP analysis of the Systemic Capillary Leak Syndrome (Clarkson disease). *Rare Diseases.* 2013;1(1):e27445. <https://doi.org/10.4161/rdis.27445>
38. Morris JA, Kemp JP, Youtlen SE, Laurent L, Logan JG, Chai RC, Vulpescu NA, Forgetta V, Kleinman A, Mohanty ST, Sergio CM, Quinn J, Nguyen-Yamamoto L, Luco AL, Vijay J, Simon MM, Pramatarova A, Medina-Gomez C, Trajanoska K, Ghirardello EJ, Butterfield NC, Curry KF, Leitch VD, Sparkes PC, Adoum AT, Mannan NS, Komla-Ebri DSK, Pollard AS, Dewhurst HF, Hassall TAD, Beltejar MG; 23andMe Research Team; Adams DJ, Vaillancourt SM, Kaptoge S, Baldock P, Cooper C, Reeve J, Ntzani EE, Evangelou E, Ohlsson C, Karasik D, Rivadeneira F, Kiel DP, Tobias JH, Gregson CL, Harvey NC, Grundberg E, Goltzman D, Adams DJ, Lelliott CJ, Hinds DA, Ackert-Bicknell CL, Hsu YH, Maurano MT, Croucher PI, Williams GR, Bassett JHD, Evans DM, Richards JB. An atlas of genetic influences on osteoporosis in humans and mice. *Nat Genet.* 2019;51(2):258-266. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0302-x>
39. Kim SK. Identification of 613 new loci associated with heel bone mineral density and a polygenic risk score for bone mineral density, osteoporosis and fracture. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200785. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200785>
40. Mayén-Lobo YG, Martínez-Magaña JJ, Pérez-Aldana BE, Ortega-Vázquez A, Genis-Mendoza AD, de Montellano DJD-O, Soto-Reyes E, Nicolini H, López-López M, Monroy-Jaramillo NM. Integrative Genomic-Epigenomic Analysis of Clozapine-Treated Patients with Refractory Psychosis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(2):118. <https://doi.org/10.3390/ph14020118>
41. Wong ML, Dong C, Andreev V, Licinio J. Prediction of susceptibility to major depression by a model of interactions of multiple functional genetic variants and environmental factors. *Mol Psychiatry.* 2012;17(6):624-33. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.13>
42. Vuckovic D, Bao EL, Akbari P, Lareau CA, Mousas A, Jiang T, Chen MH, Raffield LM, Tardaguila M, Huffman JM, Ritchie SC, Megy K, Pongstingl H, Penkett CJ, Albers PK, Wigdor EM, Sakaue S, Moscati A, Manansala R, Lo KS, Qian H, Akiyama M, Bartz TM, Ben-Shlomo Y, Beswick A, Bork-Jensen J, Bottinger EP, Brody JA, van Rooij FJA, Chitralla KN, Wilson PWF, Choquet H, Danesh J, Di Angelantonio E, Dimou N, Ding J, Elliott P, Esko T, Evans MK, Felix SB, Floyd JS, Broer L, Grarup N, Guo MH, Guo Q, Greinacher A, Haessler J, Hansen T, Howson JMM, Huang W, Jorgenson E, Kacprowski T, Kähönen M, Kamatani Y, Kanai M, Karthikeyan S, Koskeridis F, Lange LA, Lehtimäki T, Linneberg A, Liu Y, Lyytikäinen LP, Manichaikul A, Matsuda K, Mohlke KL, Mononen N, Murakami Y, Nadkarni GN, Nikus K, Pankratz N, Pedersen O, Preuss M, Psaty BM, Raitakari OT, Rich SS, Rodriguez BAT, Rosen JD, Rotter JI, Schubert P, Spracklen CN, Surendran P, Tang H, Tardif JC, Ghanbari M, Völker U, Völzke H, Watkins NA, Weiss S; VA Million Veteran Program; Cai N, Kundu K, Watt SB, Walter K, Zonderman AB, Cho K, Li Y, Loos RFJ, Knight JC, Georges M, Stegle O, Evangelou E, Okada Y, Roberts DJ, Inouye M, Johnson AD, Auer PL, Astle WJ, Reiner AP, Butterworth AS, Ouwehand WH, Lettre G, Sankaran VG, Soranzo N. The Polygenic and Monogenic Basis of Blood Traits and Diseases. *Cell.* 2020;182(5):1214-1231.e11. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.008. PMID: 32888494; PMCID: PMC7482360.
43. Hodonsky CJ, Jain D, Schick UM, Morrison JV, Brown L, McHugh CA, Schurmann C, Chen DD, Liu YM, Auer PL, Laurie CA, Taylor KD, Browning BL, Li Y, Papanicolaou G, Rotter JI, Kurita R, Nakamura Y, Browning SR, Ruth Loos JF, North KE, Laurie CC, Thornton TA, Pankratz N, Bauer DE, Sofer T, Reiner AP. Genome-wide association study of red blood cell traits in Hispanics/Latinos: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *PLoS Genet.* 2017;13(4):e1006760. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006760>
44. Astle WJ, Elding H, Jiang T, Allen D, Ruklisa D, Mann AL, Mead D, Bouman H, Riveros-Mckay F, Kostadima MA, Lambourne JJ, Sivapalaratnam S, Downes K, Kundu K, Bombá L, Berentsen K, Bradley JR, Daugherty LC, Delaneau O, Freson K, Garner SF, Grassi L, Guerrero J, Haimel M, Janssen-Megens EM, Kaan A, Kamat M, Kim B, Mandoli A, Marchini J, Martens JHA, Meacham S, Megy K, O'Connell J, Petersen R, Sharifi N, Sheard SM, Staley JR, Tuna S, van der Ent M, Walter K, Wang SY, Wheeler E, Wilder SP, Iotchkova V, Moore C, Sambrook J, Stunnenberg HG, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Kuipers TW, Carrillo-de-Santa-Pau E, Juan D, Rico D, Valencia A, Chen L, Ge B, Vasquez L, Kwan T, Garrido-Martín D, Watt S, Yang Y, Guigo R, Beck S, Paul DS, Pastinen T, Bujold D, Bourque G, Frontini M, Danesh J, Roberts DJ, Ouwehand WH, Butterworth AS, Soranzo N. The Allelic Landscape of Human Blood Cell Trait Variation and

- Links to Common Complex Disease. *Cell*. 2016;167(5):1415-1429. e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.042>
45. Surendran P, Feofanova E.V., Lahrouchi N., Ntalla I., Karthikeyan S. et al Genetic association and Mendelian randomization for hypothyroidism highlight immune molecular mechanisms. *iScience*. 2022;25(9):104992. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104992>
46. Surendran P, Feofanova EV, Lahrouchi N, Ntalla I, Karthikeyan S, et al. Discovery of rare variants associated with blood pressure regulation through meta-analysis of 1.3 million individuals. *Nat Genet*. 2020;52(12):1314-1332. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00713-x>
47. Chiquet BT, Hashmi SS, Henry R, Burt A, Mulliken JB, Stal S, Bray M, Blanton SH, Hecht JT. Genomic screening identifies novel linkages and provides further evidence for a role of MYH9 in nonsyndromic cleft lip and palate. *Eur. J. Hum. Genet*. 2009;17(2):195-204. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.149>

Сведения об авторах

Мейер Алина Викторовна, кандидат биологических наук, доцент кафедры молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи, концепция и дизайн исследования.

ORCID: 0000-0001-9952-7854

Ульянова Марина Владиславовна, кандидат биологических наук, доцент кафедры молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-7945-566X

Имекина Дарья Олеговна, ассистент кафедры молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: получение и интерпретация данных.

ORCID: 0000-0002-0927-4855

Падюкова Асия Дамировна, старший лаборант кафедры молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: получение и интерпретация данных.

ORCID: 0000-0002-2527-0790

Толочко Татьяна Андреевна, старший преподаватель кафедры морфологии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0003-4645-7009

Астафьева Евгения Анатольевна, ассистент кафедры морфологии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: получение и интерпретация данных.

ORCID: 0000-0002-5841-6311

Лавряшина Мария Борисовна, доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи, концепция и дизайн исследования.

ORCID: 0000-0003-1593-0676

Статья поступила: 17.05.2023 г.

Принята в печать: 30.05.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Mrs. Alina V. Meyer, PhD (Biology), Associate Professor of the Department of Molecular and Cellular Biology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript, study concept and design.

ORCID: 0000-0001-9952-7854

Mrs. Marina V. Ulyanova, PhD (Biology), Associate Professor of the Department of Molecular and Cellular Biology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-7945-566X

Mrs. Darya O. Imekina, Assistant, Department of Molecular and Cellular Biology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: data acquisition and interpretation.

ORCID: 0000-0002-0927-4855

Mrs. Asiya D. Padyukova, Senior Assistant, Department of Molecular and Cellular Biology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: data acquisition and interpretation.

ORCID: 0000-0002-2527-0790

Dr. Tatiana A. Tolochko, MD, Senior Lecturer, Department of Morphology and Forensic Medicine, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4645-7009

Dr. Eugeniya A. Astaf'eva, MD, Assistant, Department of Morphology and Forensic Medicine, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: data acquisition and interpretation.

ORCID: 0000-0002-5841-6311

Prof. Marya B. Lavryashina, DSc (Biology), Head of the Department of Molecular and Cellular Biology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript, study concept and design.

ORCID: 0000-0003-1593-0676

Received: 17.05.2023 г.

Accepted: 30.05.2023 г.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.