

doi 10.18699/vjgb-25-76

Популяционная транскриптомика: новый инструмент исследования генетического разнообразия популяций человека в норме и при патологии

А.А. Бабовская , Е.А. Трифонова , В.А. Степанов 

Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

 anastasia.babovskaya@medgenetics.ru

Аннотация. Генетические механизмы, регулирующие экспрессию генов, включают в себя сложные процессы: транскрипцию, трансляцию, эпигенетические модификации и взаимодействие регуляторных элементов. Они играют ключевую роль в формировании фенотипического разнообразия человека. Благодаря внедрению высокопроизводительных технологий, таких как экспрессионные микрочипы и массовое параллельное секвенирование (NGS), стало возможным с высокой точностью анализировать транскрипты на уровне тысяч генов по всему геному. Эти методы позволили ученым не только определять уровни экспрессии генов в различных тканях и клетках, но и глубже изучать биологические процессы и феномены, которые ранее оставались недоступными для анализа. Так, многочисленные работы подтвердили, что, несмотря на преобладание индивидуальных различий в уровне экспрессии генов, существуют также значимые вариации между популяциями, принадлежащими к разным континентальным группам, обусловленные генетическими, эпигенетическими и средовыми факторами и действием естественного отбора. Кроме того, важным фактором, влияющим на активность генов, являются заболевания, которые могут существенно изменять транскриптом отдельных клеток. В этом контексте сравнительные популяционно-генетические исследования позволяют раскрыть молекулярные механизмы, лежащие в основе сложных фенотипических признаков, и идентифицировать популяционно-специфические особенности транскриптомных профилей как в норме, так и при патологических состояниях. Несмотря на значительный прогресс в этой области, многие аспекты остаются недостаточно изученными. В частности, распределение вариабельности экспрессии генов между популяциями, степень исследованности отдельных этнических групп, спектр используемого биологического материала, а также вклад популяционной принадлежности в наблюдаемые различия экспрессии генов при патологических состояниях требуют дальнейшего изучения. В настоящей статье представлен обзор современных исследований, посвященных анализу вариабельности экспрессионных профилей в различных популяциях человека. Обобщены результаты отдельных экспериментов, описаны преимущества и ограничения используемых методов, выделены основные направления работ в области популяционной транскриптомики, а также обозначены перспективы практического применения полученных данных.

Ключевые слова: популяции; RNA-seq; массовое параллельное секвенирование; экспрессия генов; транскриптом

Для цитирования: Бабовская А.А., Трифонова Е.А., Степанов В.А. Популяционная транскриптомика: новый инструмент исследования генетического разнообразия популяций человека в норме и при патологии. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(5):693-703. doi 10.18699/vjgb-25-76

Финансирование. Исследование выполнено за счет средств государственного задания по теме ФНИ № 122020200083-8.

Population transcriptomics: a novel tool for studying genetic diversity in human populations under normal and pathological conditions

А.А. Babovskaya , Е.А. Trifonova , V.A. Stepanov 

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

 anastasia.babovskaya@medgenetics.ru

Abstract. Genetic mechanisms regulating gene expression encompass complex processes such as transcription, translation, epigenetic modifications, and interactions of regulatory elements. These mechanisms play a crucial role in shaping phenotypic diversity in humans. High-throughput technologies, such as expression microarrays and next-generation sequencing (NGS), have enabled precise analysis of transcripts for thousands of genes genome-

wide. These methods have enabled researchers to measure gene expression levels in various tissues and cells and to gain deeper insights into previously inaccessible biological processes. Numerous studies show that gene expression varies significantly among individuals. However, there are also notable differences between populations from different continental groups, driven by genetic, epigenetic, environmental factors, and natural selection. Furthermore, disease states represent an important factor influencing gene activity, as they can significantly alter the transcriptomic profiles of individual cells. In this context, comparative population genetic studies help uncover the molecular mechanisms underlying complex phenotypic traits and identify population-specific features of transcriptomic profiles in both health and disease. However, despite significant progress in this field, many aspects remain underexplored. Specifically, the distribution of gene expression variability among populations, the degree of research coverage for specific ethnic groups, the spectrum of biological materials used, and the contribution of population affiliation to observed differences in gene expression during pathological conditions require further investigation. This review presents an overview of contemporary research focused on analyzing variability in expression profiles across different human populations. It summarizes findings from individual studies, outlines the advantages and limitations of the methods employed, highlights key research directions in population transcriptomics, and discusses potential practical applications of the data obtained.

Key words: populations; RNA-seq; next-generation sequencing (NGS); gene expression; transcriptome

For citation: Babovskaya A.A., Trifonova E.A., Stepanov V.A. Population transcriptomics: a novel tool for studying genetic diversity in human populations under normal and pathological conditions. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(5):693-703. doi 10.18699/vjgb-25-76

Введение

Фенотип человека как в норме, так и при патологии представляет собой сложную динамическую систему, формируемую взаимодействием геномных, транскриптомных, эпигенетических и метаболомных факторов, а также влиянием окружающей среды. От кодирующей белок последовательности ДНК до ее функционального белкового продукта в клетке задействован целый ряд молекулярных механизмов, среди которых ключевое значение имеют процессы, происходящие на уровне транскриптома. Транскриптом, определяемый как полный набор транскриптов в клетке в конкретный момент времени, играет центральную роль в осуществлении механизмов генетической регуляции клеточной жизнедеятельности, а его понимание необходимо для выявления молекулярных путей, лежащих в основе различных функциональных состояний, в том числе патологических. Ряд исследований показал, что на уровне популяций наблюдается вариабельность экспрессии генов (Spielman et al., 2007; Storey et al., 2007; Zhang et al., 2008). Этот феномен обусловлен множеством факторов, включая влияние окружающей среды, особенности питания, эпигенетическую регуляцию и др. Вероятно, в наблюдаемые различия в экспрессии генов вносит вклад и фактор естественного отбора, сформировавший уникальные генетические профили популяций в процессе адаптации. Еще один фактор, оказывающий сильное влияние на характер экспрессии генов, – наличие патологического процесса.

Многочисленные исследования демонстрируют значительные различия в экспрессии генов при таких заболеваниях, как диабет, онкологические, сердечно-сосудистые, репродуктивные, неврологические и инфекционные заболевания (Wei et al., 2011; Allard et al., 2012; Nédélec et al., 2016; Mitchell et al., 2017). Также известно, что распространенность некоторых из вышеперечисленных заболеваний варьирует в зависимости от популяционной принадлежности индивида (Kelly et al., 2017). Одним из вероятных этиологических факторов, обуславливающих наблюдаемые межпопуляционные различия, может яв-

ляться вариабельность транскрипционной активности генов, ассоциированных с патогенезом заболеваний, сформировавшаяся в результате длительных процессов адаптации и закрепившаяся в ходе эволюционного становления генофонда каждой популяции.

К настоящему времени накоплен значительный объем сведений, полученных в результате разных экспериментов, свидетельствующих о наличии межпопуляционной вариабельности экспрессии генов у человека. Однако остаются не до конца изученными распределение этой вариабельности между популяциями, степень исследованности отдельных популяционных групп, спектр используемого биологического материала, а также вклад популяционной принадлежности в наблюдаемые различия экспрессии генов при патологических состояниях. В представленном обзоре обобщены результаты работ, изучающих закономерности изменения экспрессии генов в популяциях человека, описаны преимущества и недостатки применяемых методов, а также перспективные направления для будущих исследований в данной области.

Микрочиповые технологии в изучении транскриптомной вариабельности между популяциями

На сегодняшний день разработаны различные технологии для характеристики и количественной оценки полногеномной экспрессии генов, включая методы, основанные на гибридизации (микрочипы) и секвенировании. Методы гибридизации предполагают инкубацию флуоресцентно-меченой кДНК с коммерческими микрочипами высокой плотности. Широкое применение микрочипов для полногеномного анализа экспрессии генов позволило выявить несколько уровней вариабельности экспрессии генов внутри вида: межпопуляционный, межиндивидуальный и внутрииндивидуальный (в том числе межклеточный и межклеточный уровни).

Одна из первых работ, посвященных исследованию популяционной вариабельности транскриптома человека, была проведена с использованием периферической крови

от 52 человек из трех марокканских групп амазигов, ведущих разный образ жизни: пустынные кочевники, сельские жители и городские жители (Idaghdour et al., 2010). По данным анализа экспрессионных профилей, полученных с помощью микроматриц, количество дифференциально экспрессирующихся генов между рассматриваемыми группами варьировало от 16.4 % (кочевники пустыни и сельские жители) до 29.9 % (сельские жители и горожане), что обусловлено, по мнению авторов, преимущественным влиянием факторов окружающей среды на формирование вариабельности транскриптома.

Однако большинство данных, подтверждающих межпопуляционные различия в экспрессии генов, получено с использованием лимфобластов (Dixon et al., 2007; Göring et al., 2007) и лимфобластных клеточных линий (LCL), собранных в рамках Международного проекта НарМар (Stranger et al., 2007). Эти клеточные линии представляют собой биобанк В-лимфоцитов, собранных из разных популяций: CEU (европеоиды), CHB (китайцы), JPT (японцы), YRI (нигерийцы) и AA (афроамериканцы) и модифицированных вирусом Эпштейна–Барр для придания им свойств жизнеспособности (Baust et al., 2017). Первые работы по изучению межпопуляционной вариабельности с применением микрочипов были проведены научными группами В. Stranger (Stranger et al., 2007), J. Storey (Storey et al., 2007) и R. Spielman (Spielman et al., 2007). Эти работы были сосредоточены на поиске генов с дифференциальной экспрессией между популяциями европеоидного (CEU), монголоидного (CHB, JPT) и негроидного (YRI) происхождения.

В эксперименте (Spielman et al., 2007) микрочип, охватывающий более 4000 генов, использовался для сравнения экспрессии у европеоидов (60 CEU) и монголоидов (41 CHB и 41 JPT). Более 1000 генов (около 25 %) демонстрировали дифференциальную экспрессию между CEU и объединенной группой CHB/JPT, тогда как только 27 генов показали различия между китайцами (CHB) и японцами (JPT). Кластерный анализ подтвердил, что образцы китайцев из Лос-Анджелеса (CHLA) более схожи по профилю экспрессии с образцами CHB/JPT, чем с CEU, что указывает на характерный паттерн экспрессии, связанный с азиатским происхождением (Spielman et al., 2007). Более поздняя работа (Daca-Roszak, Zietkiewicz, 2019) была направлена на выявление популяционно-специфичных генов между европеоидами и монголоидами. Анализ линий клеток В-лимфоцитов выявил 20 генов с межпопуляционными различиями в экспрессии, а три гена, *UTS2*, *UGT2B17*, *SLC7A7*, из отобранных 13 с наибольшей кратностью изменений экспрессии ($FC > 2$) при валидации подтвердили статус дифференциально экспрессирующихся: гиперэкспрессия *UTS2* была характерна для китайцев, а *UGT2B17* и *SLC7A7* – для европеоидов (Daca-Roszak, Zietkiewicz, 2019).

Другое исследование транскриптома лимфобластов на микрочипах выявило, что около 17 % генов имеют различия в экспрессии между европеоидами (CEU) и негроидами (YRI). Многие из этих генов связаны с иммунным ответом, включая цитокины и хемокины (*CCL22*, *CCL5*, *CCR2*, *CXCR3*). Функциональный анализ показал обогащение категорий воспалительных реакций генами, диф-

ференциально экспрессирующимися между CEU и YRI, что подтверждает их роль в иммунных и инфекционных заболеваниях (Storey et al., 2007).

Популяционные различия в экспрессии генов между негроидами и европеоидами дополнительно проанализировали с использованием экспрессионного микрочипа Affymetrix GeneChip Human Exon 1.0 ST, включающего более 9100 транскриптов, на расширенной выборке из 176 LCL (87 CEU и 89 YRI). Установлено, что 4.2 % транскриптов демонстрируют значительные различия в экспрессии между группами. Гиперэкспрессия 156 генов наблюдалась в образцах европеоидов (CEU), а 254 генов – в образцах африканцев (YRI) (Zhang et al., 2008). Дальнейший функциональный анализ выявил участие этих генов в процессах сборки рибосом, противомикробного гуморального ответа, межклеточной адгезии, катаболизма мРНК и процессинга тРНК. Примечательно, что девять генов (*DPYSL2*, *CTTN*, *PLCG1*, *SS18*, *SH2B3*, *CPNE9*, *CMAH*, *CXCR3* и *MRPS7*) ранее уже были описаны как дифференциально экспрессирующиеся между CEU и YRI (Storey et al., 2007).

Одно из крупнейших популяционных исследований, проведенное группой Н. Fan в 2009 г., охватило 210 LCL из четырех этнических групп (CEU, CHB, JPT и YRI) с использованием высокоплотного микрочипа Illumina с покрытием более чем в 11 000 транскриптов и стало попыткой изучить межиндивидуальные и межпопуляционные различия в экспрессии генов в масштабе генома, а также установить долю генов, приходящихся на тот или иной вид вариабельности. Было установлено, что межиндивидуальная изменчивость является важнейшим компонентом генетических различий в популяции, на ее долю пришлось почти половина (43 %) от общей изменчивости в экспрессии генов (Fan et al., 2009). Эти результаты согласуются с более поздними данными, полученными при полнотранскриптомном секвенировании (RNA-seq) (Hughes et al., 2015), которое будет рассмотрено ниже.

Примечательно, что в упомянутых выше работах использовались лимфобластные линии одних и тех же популяций, однако наблюдаемые показатели вариабельности значительно различались, достигая значений от 8 до 38 % (см. таблицу). Такой разброс может быть обусловлен несколькими факторами, включая техническую изменчивость, связанную с условиями культивирования клеток, и биологическую изменчивость, вызванную эпигенетическими модификациями и адаптацией клеток к *in vitro* условиям (Lappalainen et al., 2013). Культивирование клеток, несмотря на свои преимущества, например минимальные требования к исходному биоматериалу, высокую воспроизводимость и четко охарактеризованные свойства, вносит значительную компоненту изменчивости в транскриптомный профиль. Так, циклы замораживания–оттаивания, состав питательной среды и плотность клеток могут существенно влиять на экспрессию генов и архитектуру транскриптома (Baust et al., 2017). Эти ограничения подчеркивают необходимость осторожного подхода к интерпретации данных, полученных с применением клеточных линий.

Другим важным фактором, влияющим на вариабельность данных, является метод профилирования экспрес-

Транскриптомные исследования, включающие две и более популяции, сравниваемые между собой

№ п/п	Популяции	Объект исследования	Генетические различия*	Платформа	Литературный источник
Исследования межпопуляционной варибельности экспрессии генов в группах здоровых индивидов					
1	CEU = 60, CHB = 41, JPT = 41	LCL	25 % (939 ДЭГ между CEU и CHB, 756 ДЭГ между CEU и JPT, 27 ДЭГ между CHB и JPT)	Микрочипы	Spielman et al., 2007
2	CEU = 8, YRI = 8	LCL	83 % межиндивидуальная, 17 % межпопуляционная		Storey et al., 2007
3	CEU = 87, YRI = 89	LCL	383 ДЭГ		Zhang et al., 2008
4	YRI = 60, CEU = 60, CHB = 45, JPT = 45	LCL	38 % межиндивидуальная, 8–18 % межпопуляционная		Fan et al., 2009
5	194 индивида (арабы и амазиги)	Лейкоциты	от 5.6 до 14 %		Idaghdour et al., 2010
6	CEU = 109, CHB = 80, GIN = 82, JPT = 82, LWK = 82, MEX = 45, MKK = 138, YRI = 108	LCL	472–947 цис-eQTL		Stranger et al., 2012
7	YRI = 30, CEU = 30, CHB = 90, JPT = 45	LCL	205, 192, 193 и 193 цис-eQTL у YRI, CEU, CHB и JPT соответственно		Yang et al., 2014
8	EA = 211, AA = 112, CA = 78	Моноциты, CD4+ Т-лимфоциты	В CD4+ Т-клетках: 2352 цис-eQTL у EA, 592 цис-eQTL у CA, 722 цис-eQTL у AA. В моноцитах: 3090 цис-eQTL у EA, 1181 цис-eQTL у CA, 1318 цис-eQTL у AA		Raj et al., 2014
9	AA = 10, CA = 10, EA = 10	Кожа	378 ДЭГ		Yin et al., 2014
10	CEU = 35/37, CHB = 32/29	LCL/лейкоциты крови	189 ДЭГ		Daca-Roszak, Zietkiewicz, 2019
11	CEU = 91, FIN = 95, GBR = 94, TSI = 93, YRI = 89	LCL	3 %	RNA-seq	Lappalainen et al., 2013
12	4 сан, 7 пигмеев мбути, 7 мозамбикцев, 7 патанов, 7 камбоджийцев, 6 якутов, 7 майя	LCL	25 %		Martin A.R. et al., 2014
13	CEU = 20, CHB = 20	LCL	423 ДЭГ		Li et al., 2014
14	AA = 24, EA = 148	GTEch	47 % межтканевая, 4 % межпопуляционная		Melé et al., 2015
15	AA = 10, EU = 10, EA = 10, CA = 10	Плацентарная ткань	33.2 % внутрииндивидуальная, 58.9 % межиндивидуальная, 7.8 % межпопуляционная		Hughes et al., 2015
16	EU = 100, AA = 100	CD14+ моноциты	821 ДЭГ		Quach et al., 2016
17	Русские = 8, буряты = 9	Децидуальные клетки плаценты	Межпопуляционная варибельность = 4 %, межиндивидуальная варибельность = 67 %		Бабовская и др., 2024
Изучение межпопуляционной варибельности в экспрессии генов при заболеваниях					
18	EA = 17, AA = 18	Опухолевая ткань молочной железы	Около 490 ДЭГ	Микрочипы	Martin D.N. et al., 2009
19	AA = 21, EA = 17	Культуры эндотелиальных клеток крови	31 ДЭГ		Wei et al., 2011
20	AA = 10, EU = 14	Опухолевые ткани эндометрия	341 ДЭГ		Allard et al., 2012
21	EU = 52, AA = 11	Опухолевые и стромальные ткани предстательной железы	56 ДЭГ в опухолевой ткани, 677 ДЭГ в ткани стромы		Kinseth et al., 2014

Окончание таблицы

№ п/п	Популяции	Объект исследования	Генетические различия*	Платформа	Литературный источник
22	AA = 22, EA = 19	Опухолевые ткани легкого	501 ДЭГ	Микрочипы	Mitchell et al., 2017
23	Русские = 21, якуты = 23	Плацентарная ткань	Около 40 %		Trifonova et al., 2022
24	AA = 80, EA = 94	Макрофаги	9.3 %	RNA-seq	Nédélec et al., 2016
25	Популяции Южной и Западно-Центральной Европы	Лейкоциты крови	876 ДЭГ суммарно между всеми группами сравнения		Beretta et al., 2020
26	AA = 48, EA = 23	Лейкоциты крови	50 % различий в активности провоспалительных факторов транскрипции		Thames et al., 2019

Примечание. Приведены стандартные обозначения популяций из проектов "1000 Genomes Project" (1000 Genomes Project Consortium et al., 2012) и "HapMap Project" (International HapMap Consortium, 2003): CEU – жители штата Юта центрально-европейского происхождения, CHB – китайцы, GIH – индийцы, JPT – японцы, LWK – лухья, MEX – мексиканцы, MKK – масаи, YRI – йоруба, FIN – финны, GBR – британцы, TSI – тосканцы. Введенные сокращения: AA – афроамериканцы, EA – американцы европейского происхождения, CA – американцы азиатского происхождения, EU – европеоиды, ДЭГ – дифференциально экспрессирующиеся гены.

* По умолчанию приведен вклад межпопуляционных различий в общую вариабельность экспрессии генов.

сии генов. Микрочиповый анализ, несмотря на свою широкую распространенность, подвержен так называемому бач-эффекту (batch effect). Этот эффект возникает из-за технических различий между сериями экспериментов, таких как использование разных партий микрочипов, различных платформ для анализа или разных условий проведения экспериментов (например, температура, влажность, дата постановки) (Fellenberg et al., 2006). Для минимизации бач-эффекта применяют методы биоинформатической коррекции, такие как эмпирические байесовские методы (Empirical Bayes methods), которые позволяют нормализовать данные и снизить влияние технических артефактов. Однако такие корректировки могут привести к потере биологически значимых различий в экспрессии генов, что ограничивает интерпретацию результатов (Johnson et al., 2007).

Технологии высокопроизводительного секвенирования (NGS) в исследовании вариабельности экспрессии генов между популяциями

Развитие технологий высокопроизводительного секвенирования (NGS) обеспечило наиболее полный охват генома и транскриптома, позволив с высокой точностью идентифицировать ключевые молекулярные пути, участвующие в патологических процессах, выявлять биомаркеры заболеваний и оценивать динамику изменений в экспрессии генов в ответ на различные стимулы. В отличие от микрочипового профилирования, NGS позволяет анализировать не только уровень экспрессии генов, но и альтернативные сплайс-варианты, редкие транскрипты и посттранскрипционные модификации, что значительно расширяет возможности для понимания регуляции генов (Kukurba, Montgomery, 2015). Ввиду тенденции современных исследований к увеличению размеров выборок и объема выходных данных, а также ряда ограничений, накладываемых технологией микрочипового профилирования (например, бач-эффект, ограниченный охват генома), ученые все чаще

прибегают к использованию методов NGS. Эти методы обеспечивают более высокую точность, воспроизводимость и глубину анализа, что делает их предпочтительными для анализа сложных биологических процессов (Hrdlickova et al., 2017).

В контексте анализа вариабельности экспрессии генов между популяциями человека можно выделить два ключевых направления. Первое фокусируется на изучении влияния факторов естественного отбора и окружающей среды на формирование экспрессионного профиля. Например, эксперименты показывают, что популяционно-специфические различия в экспрессии генов часто связаны с адаптацией к различным экологическим условиям, таким как высотная гипоксия, уровень ультрафиолетового излучения или особенности питания (Hodgson et al., 2014). Эти работы помогают понять, как эволюционные процессы формируют транскриптомный ландшафт у разных популяций. Второе направление посвящено поиску различий в экспрессии генов при заболеваниях, распространенность или особенности клинической картины которых варьируют в популяциях человека. Так, исследования онкологических, аутоиммунных и инфекционных заболеваний демонстрируют, что популяционные различия в экспрессии генов могут влиять на восприимчивость к заболеваниям, их прогрессирование и ответ на терапию (Lappalainen et al., 2013; Quach et al., 2016; Way et al., 2016).

Межпопуляционная вариабельность экспрессии генов в группах здоровых индивидов

В литературе встречается несколько работ, направленных на изучение различий экспрессионного профиля в разных популяциях на когорте, включающей условно здоровых людей. В одной из них была рассмотрена характеристика транскриптомной вариабельности в более чем 460 линиях лимфобластных клеток (LCL), полученных от представителей африканской популяции (YRI) и четырех европейской субпопуляций (CEU, FIN, GBR и TSI) (Lappalainen et al., 2013). Межпопуляционные различия составили лишь

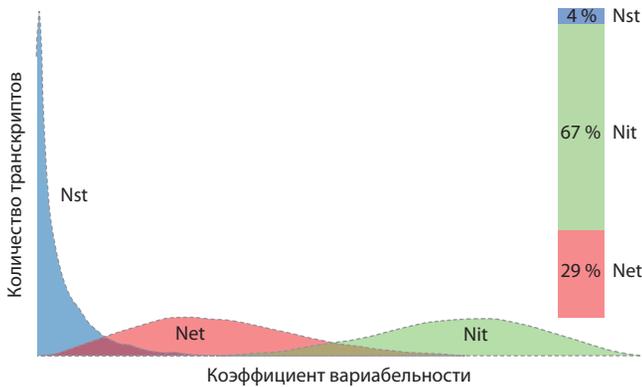


Рис. 1. Межпопуляционные (Nst), межиндивидуальные (Nit) и межрепликативные (Net) различия, полученные при анализе сумм квадратов для групп с физиологической беременностью.

незначительную долю (3 %) от общего уровня вариабельности экспрессии генов. Тем не менее количество генов, демонстрирующих статистически значимые различия в экспрессии между африканской и европейскими популяциями, оказалось существенным, варьируя в диапазоне от 1300 до 4300 генов в зависимости от сравниваемой европейской популяции. При этом количество дифференциально экспрессирующихся генов, выявленных при сравнении европейских популяций между собой, было значительно ниже.

В другом исследовании была проанализирована экспрессия генов в 20 LCL, полученных от представителей европейской (CEU) и восточноазиатской (CHB) популяций (Li et al., 2014). В результате идентифицировано более 400 генов с дифференциальной экспрессией, включая 132 гена с повышенной и 291 ген со сниженной экспрессией в популяции CHB по сравнению с CEU.

A.R. Martin с коллегами изучали транскриптомные профили 45 LCL, полученных от представителей семи неевропейских популяций (намибийские сан, пигмеи мбути Демократической Республики Конго, алжирские мозабиты, патаны Пакистана, камбоджийцы Восточной Азии, сибирские якуты и мексиканские майя). Выявлено 44 гена со значительной дифференциальной экспрессией между рассматриваемыми популяциями, большинство из которых были ассоциированы с иммунными путями, а наибольшая межпопуляционная вариабельность экспрессии зафиксирована для генов *THNSL2*, *DRP2*, *VAV3*, *IQUB*, *BC038731*, *RAVER2*, *SYT2*, *LOC100129055*, *AK126080* и *TTN* (Martin A.R. et al., 2014).

Оригинальный подход для минимизации влияния внешних факторов на паттерны экспрессии генов предложили D. Hughes с коллегами. Они исследовали межпопуляционную вариабельность экспрессии генов в плаценте у представителей четырех популяций: американцы европейского, южноазиатского, восточноазиатского и африканского происхождения (Hughes et al., 2015). Согласно их результатам, приблизительно 8 % вариабельности экспрессии генов обусловлено межпопуляционными различиями, а 58.9 % вариабельности транскриптома определяется различиями между индивидуумами внутри одной популяции. Наибольшая вариабельность экспрессии была

зарегистрирована в африканской и южноазиатской популяциях, где идентифицировано более 140 генов с дифференциальной экспрессией. Гены, демонстрирующие максимальную межпопуляционную вариабельность, были преимущественно вовлечены в процессы иммунного ответа, клеточной сигнализации и метаболизма. Несмотря на преимущества этой работы, существенным ограничением для интерпретации результатов является фактор клеточной гетерогенности, который никак нельзя исключить при использовании цельной ткани. Чтобы приблизиться к пониманию истинной вариабельности в экспрессии генов, был предложен дизайн, при котором исследование транскриптомного ландшафта проводилось на одной клеточной субпопуляции – децидуальных клетках у представителей русской и бурятской популяций (Бабовская и др., 2024). В этой работе впервые на уровне отдельных клеток плацентарной ткани была проведена оценка внутри- и межпопуляционной вариабельности полногеномной экспрессии генов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что доля межпопуляционных различий среди индивидов с физиологической беременностью составляет 4 %, а на долю межиндивидуальной изменчивости пришлось 67 % (Nit = 67 %) (рис. 1). Наименьшей вариабельностью обладали транскрипты, участвующие в процессах регуляции активности апоптотических ферментов, тогда как наибольшие показатели вариабельности демонстрировали транскрипты, участвующие в процессах почечной фильтрации, регуляции артериального давления, процессах, опосредованных белком TGF β , и передачи сигналов в клетке.

Анализ данных, полученных с использованием технологии RNA-seq, выявил, что показатели вариабельности экспрессии генов между популяциями изменяются в диапазоне от 4 до 25 %. Однако в исследованиях, где общая вариабельность экспрессии генов дополнительно разделяется на компоненты, характеризующие меж- и внутрииндивидуальную дисперсию, этот диапазон сужается до 3–8 %. В целом при таких показателях вариабельность экспрессии генов среди изученных популяций в среднем не достигает значения, наблюдаемого на полногеномном уровне, где доля межпопуляционных генетических различий в общем генетическом разнообразии человеческой популяции составляет 10–15 % (Степанов, 2016). Тем не менее популяционный компонент оказывает значимое влияние на вариабельность экспрессии генов, что подчеркивает его роль в формировании транскриптомного разнообразия.

Межпопуляционная вариабельность в экспрессии генов при заболеваниях

Изучение полигенных заболеваний представляет значительный научный интерес, что обусловлено их высокой популяционной распространенностью. Согласно эпидемиологическим данным, среди всей совокупности наследственных патологий на долю мультифакториальных заболеваний (МФЗ) приходится примерно 90 % случаев, что определяет их высокую медико-социальную значимость и актуальность для современных генетических исследований (Hoffjan, 2016). Риск МФЗ, как правило, связан с многочисленными факторами, включая социаль-

но-экономические, демографические, культурные, экологические и генетические. Наше понимание генетических детерминант риска заболеваний значительно расширилось с появлением высокопроизводительных геномных инструментов, позволивших ученым профилировать геном, эпигеном, транскриптом, а также анализировать полученные результаты (Gurdasani et al., 2019; Sirugo et al., 2019). Демографические особенности, генетический дрейф и адаптация к окружающей среде на протяжении тысяч лет привели к глобальному разделению популяций. Это геномное разнообразие предоставляет новые возможности для открытия биомаркеров, разработки методов лечения и лучшего понимания риска заболеваний в различных популяциях. С учетом накопленных данных о существенной вариабельности экспрессии генов при различных патологиях, а также о различиях в распространенности и клинических проявлениях заболеваний в зависимости от расовой принадлежности, возникает необходимость определить степень влияния популяционно-генетического компонента на наблюдаемую изменчивость.

Например, L. Veretta с коллегами (2020) изучали с помощью транскриптомных технологий системную склеродермию в популяциях Южной и Западно-Центральной Европы, выявляя как общие, так и популяционно-специфические патологические пути аутоиммунного заболевания. В ходе эксперимента авторы обнаружили, что ключевая роль в патогенезе системной склеродермии принадлежит сигнальным путям активации интерферона первого типа через TLR-рецепторы, вне зависимости от популяционной принадлежности.

Исследование группы Y. Nédélec (2016) свидетельствует о наличии популяционной дифференциации при инфекционных заболеваниях. Установлено, что 9.3 % генов, экспрессируемых макрофагами, демонстрируют различия в регуляторном ответе на инфекцию, связанные с популяционной принадлежностью. В частности, африканское происхождение индивида предполагает более сильную воспалительную реакцию и снижение внутриклеточного роста бактерий (Nédélec et al., 2016). Однако ранее было показано, что около 34 % генов, экспрессируемых в макрофагах, имеют по крайней мере один тип транскрипционной дивергенции, связанной с популяционной принадлежностью: различия в экспрессии генов или, реже, разнообразие изоформ транскриптов (Lappalainen et al., 2013). Тем не менее одним из самых важных наблюдений Y. Nédélec и его коллег стало обнаружение более сильного воспалительного ответа на инфекцию у лиц африканского происхождения. Этот результат согласуется с предыдущими работами, показывающими, что у африканцев чаще встречаются аллели, ассоциированные с повышенной провоспалительной реакцией (Ness et al., 2004), а также для них характерны повышенные уровни циркулирующего С-реактивного белка (Kelley-Hedgепeth et al., 2008). Хотя точная причинно-следственная связь между популяционной принадлежностью и провоспалительным ответом до сегодняшнего дня не установлена, можно предположить, что более сильный воспалительный ответ у лиц африканского происхождения объясняет их повышенную способность контролировать рост бактерий после заражения (Nédélec et al., 2016).

Сердечно-сосудистые заболевания также стали объектом интереса ученых. P. Wei с коллективом рассматривали дифференциальную экспрессию генов в эндотелиальных клетках у афроамериканцев по сравнению с европеоидами и возможный вклад ряда генов в наблюдаемые популяционные различия в частоте опухолевых и сердечно-сосудистых заболеваний. Примечательно, что у афроамериканцев (АА) в 2.4 раза выше частота и примерно на 50 % выше распространенность гипертонии по сравнению с европеоидами (ЕА). В результате сравнения групп АА и ЕА 31 ген являлся дифференциально экспрессирующимся между двумя группами при FDR = 0: экспрессия 4 генов была повышена в группе АА по сравнению с ЕА, тогда как экспрессия 27 генов была ниже в группе АА (Wei et al., 2011). Из общего списка ДЭГ выделяется ген *PSPH*, поскольку он демонстрирует самую высокую дифференциальную экспрессию среди исследуемых групп. Интересно, что гомолог этого гена, *PSPHL*, позднее тоже проявил себя как наиболее дифференциально экспрессирующийся ген у афроамериканцев и американцев европейского происхождения. Так, J. Allard с коллегами изучали гены, дифференциально экспрессирующиеся при раке эндометрия, у женщин европеоидной и негроидной расы. Известно, что, помимо разной частоты заболевания, существуют также различия в молекулярных типах рака у носителей из популяций европеоидов и негроидов, что позволяет предположить наличие популяционно-специфических черт экспрессионного профиля опухолевых тканей. У афроамериканских женщин, как правило, диагностируется более запущенное заболевание с неблагоприятными гистологическими типами и более высокой степенью злокачественности, чем у европеоидов. В исследовании установлено, что дисперсия в экспрессии генов между популяциями составляет 7.2 % (341 транскрипт) при $p < 0.005$ (Allard et al., 2012). Среди них был обнаружен ген фосфосериновой фосфатазы *PSPHL*, который гиперэкспрессировался как в опухолевых, так и в нормальных тканях эндометрия и яичников у афроамериканок по сравнению с тканями женщин европейской популяции. Это указывает на то, что *PSPHL* не является маркером опухоли, что подтверждается результатами работ, проведенных на клетках молочной железы, простаты и эндотелиальных клетках (Wallace et al., 2008; Martin D.N. et al., 2009; Wei et al., 2011).

Надо отметить высокий интерес к изучению популяционных особенностей течения и при онкологических заболеваниях, что обусловлено их значительным вкладом в заболеваемость и смертность по всему миру. M. Kinseth с коллегами (2014) установили наличие популяционной дифференциации в частоте возникновения и характере течения рака простаты. Показатели заболеваемости и смертности среди афроамериканцев (АА) в 1.5 и 2.3 раза выше, чем среди людей европеоидной расы. У АА наблюдается также тенденция к агрессивному течению и манифестации заболевания в более раннем возрасте. В этом эксперименте повторно была продемонстрирована дифференциальная экспрессия гена фосфосеринфосфатазы (*PSPH*) и *CRYBB2* между индивидами европейского и африканского происхождения (Wallace et al., 2008). Как и в предыдущем исследовании, авторы пришли к выводу, что

этот ген не связан с опухолевой тканью, а, по-видимому, может выступать как маркер расовой принадлежности (Kinseth et al., 2014).

Популяционная дифференциация в экспрессии генов при онкологии рассмотрена в работе (Mitchell et al., 2017), авторы которой стремились определить, влияют ли расовые различия в экспрессии генов и микроРНК на различия в биологии опухолей легких, имеющие клиническую значимость у афроамериканцев (АА) и американцев европейского происхождения (АЕ). Показано, что, хотя есть сходства в экспрессионных профилях между рассматриваемыми популяциями, существуют также различия в области как белок-кодирующих транскриптов, так и некодирующей части генома. Ученые установили, что транскриптом опухолевых клеток АА обогащен путями стволовых клеток и инвазии, тогда как транскриптомный профиль опухолевых клеток АЕ демонстрировал обогащение по категориям процессов, отвечающих за клеточный цикл, митоз и пролиферацию. Наблюдалась гипокспрессия генов *ARL17A*, *LRCC37A3* и *KANSL1* в тканях легких у АА по сравнению с АЕ (Mitchell et al., 2017). Эти гены входят в регион 17q21, структурное разнообразие которого было выявлено ранее и представляет собой инверсионный полиморфизм с дупликацией (Steinberg et al., 2012). Наличие прямого (H1) или инвертированного гаплотипа (H2) обуславливает дифференциальную восприимчивость к неаллельной гомологичной рекомбинации и заболеланиям, включая рак. В европейских популяциях наблюдается высокая частота событий дупликации, в то время как в большинстве популяций Западной Африки характерно их отсутствие (Steinberg et al., 2012). Другие исследования тканей молочной железы, толстой кишки, простаты и эндометрия тоже выявили гены, экспрессия которых различалась в зависимости от популяционной принадлежности, например *PSPHL*, *CRYBB2*, *AMFR* и *SOS1* (Martin D.N. et al., 2009; Allard et al., 2012; Field et al., 2012; Mitchell et al., 2017).

Наряду с онкологическими заболеваниями высокую социальную значимость имеет репродуктивное здоровье. Однако работы по изучению транскриптома при заболеваниях репродуктивной системы с использованием популяционного подхода остаются редкими. Это связано как с ограниченной доступностью биологических образцов, так и с методологическими сложностями, такими как необходимость учета гормональных колебаний и других факторов, влияющих на экспрессию генов. Тем не менее подобные эксперименты крайне важны для понимания этиологии репродуктивных заболеваний и разработки персонализированных подходов к их лечению. Ранее результаты ряда исследований продемонстрировали существование расовых и этнических различий в частоте развития преэклампсии (ПЭ) – тяжелого осложнения беременности, сопряженного с высокой материнской и младенческой смертностью. Например, работы нескольких разных коллективов свидетельствуют о том, что афроамериканские женщины имеют более высокий риск развития ПЭ по сравнению с женщинами из европейской популяции (Wolf et al., 2004; Ghosh et al., 2014; Torchin et al., 2015). Определенный вклад в наблюдаемые различия может вносить межпопуляционная вариабельность уров-

ней экспрессии генов и белков, играющих ключевую роль в патогенезе преэклампсии. Так, эксперименты А. Whitney и коллег (2003) показали, что средние уровни прогностических ангиогенных (PIGF) и антиангиогенных факторов (sEng, sVEGFR1) существенно различаются у афроамериканцев и европеоидов, проживающих на территории США. Примечательно, что результаты ряда отечественных и зарубежных работ свидетельствуют об ассоциации полиморфных маркеров генов, кодирующих ангиогенные и антиангиогенные факторы, с риском развития преэклампсии (Акуленко и др., 2020; Rana et al., 2022). Эти данные подчеркивают актуальность изучения генетических аспектов преэклампсии, учитывая популяционные особенности индивидов.

В России одно из первых исследований, направленных на выявление молекулярных механизмов, лежащих в основе тяжелых осложнений беременности, таких как преэклампсия, с учетом генетических особенностей популяций Сибири было проведено на высокоплотных микрочипах и включало образцы полногеномного профилирования экспрессии генов 21 русской (европеоидная популяция) и 23 якутских (монголоидная популяция) женщин (Trifonova et al., 2022). Авторы продемонстрировали биоинформатический подход обработки данных, позволяющий не только выявлять дифференциально экспрессирующиеся гены между популяциями, но и анализировать кластеры коэкспрессирующихся генов в сетевых моделях взаимодействий белковых продуктов, а также выделять функционально активные центры этих сетей (гены-концентраторы – hub genes). В результате сетевого анализа блоков коэкспрессирующихся генов были получены 10 кластеров, включающих 7968 генов, ассоциированных с ПЭ у русских, и 9 кластеров, содержащих 7966 генов, у якутов. При построении сети белок-белковых взаимодействий были выделены наиболее функционально активные гены: *CUL1*, *ANAPC11*, *LNK1*, *CDC20*, *UBE2L6*, *FBXO9*, *KLHL13*, *UBA3*, *KCTD7*, *RNF111* – у русских (рис. 2, а); *KLHL3*, *FB11PSXL*, *ASB2*, *LRRC41*, *LMO7*, *RNF7*, *SKP2*, *FBXO2* – у якутов (см. рис. 2, б). Эти гены преимущественно участвуют в сборке и регуляции убиквитин-лигазного комплекса. Общими для обеих популяций оказался 1701 ген, ассоциированный с ПЭ. Функциональная аннотация этих генов показала их вовлеченность в процессы активности интерферона и функционирование убиквитин-лигазного комплекса (Trifonova et al., 2022).

Перспективы применения исследований транскриптома в криминалистике

Приведенные выше свидетельства о наличии межпопуляционной вариабельности в экспрессии генов среди различных популяций человека, а также факт существования специфичных маркеров, характерных для определенной популяционной группы, позволяют использовать эти знания в дополнении к стандартным протоколам, применяемым в криминалистике (Daca-Roszak, Zietkiewicz, 2019).

Транскриптомные данные могут служить дополнительным инструментом для идентификации индивидов, особенно в случаях, когда традиционные методы, такие как анализ STR-маркеров (short tandem repeats), оказываются

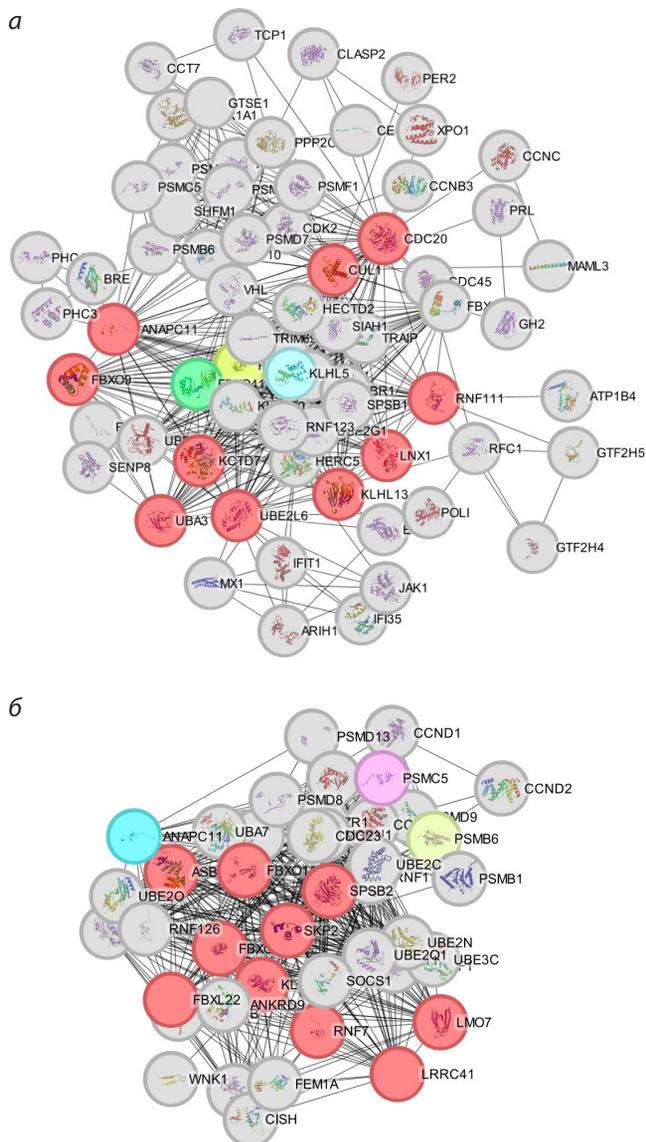


Рис. 2. Топ-10 генов-концентраторов (красные) с ближайшими соседними узлами (серые) для белок-белковой сети русских (а) и якутов (б).

недостаточно информативными из-за деградации ДНК. Исследования демонстрируют, что экспрессия генов обладает высокой индивидуальной специфичностью, обусловленной как генетическими вариациями, так и эпигенетическими модификациями (Spielman et al., 2007; Storey et al., 2007; Stranger et al., 2007; Price et al., 2008; Zhang et al., 2008; Fan et al., 2009; Lappalainen et al., 2013). Тщательно подобранные популяционно-специфичные транскриптомные маркеры могут использоваться в криминалистике аналогично ДНК-маркерам, чтобы указать популяционное происхождение судебно-медицинского образца, в частности, когда применение стандартных протоколов затруднено неоднородностью материала (смесь образцов).

На практике идентификация множественных участников путем генотипирования ДНК-маркеров в судебно-медицинских образцах является сложной или невыполнимой, если референсные ДНК-профили недоступны (Wes-

ten et al., 2009). Кроме того, в комплексе с идентификацией личности популяционно-специфичные маркеры можно применять для точной оценки времени смерти. Результаты использования анализа РНК в качестве дополнения к набору судебно-медицинских инструментов показывают, что паттерны экспрессии генов изменяются после смерти специфичным для ткани и человека образом и поэтому могут быть эффективны для предположения времени смерти (González-Herrera et al., 2013; Ferreira et al., 2018). Однако для успешного внедрения применения транскриптомных маркеров для методов судебно-медицинской экспертизы необходимы дальнейшие исследования, стандартизация протоколов и разработка специализированных баз данных.

Заклучение

Исследования популяционной транскриптомики представляют собой мощный инструмент для анализа генетических и молекулярных механизмов, лежащих в основе сложных фенотипических признаков. Они позволяют выявить популяционно-специфические особенности транскриптомных профилей клеток и тканей индивидов, что может быть использовано как для фундаментальных научных целей, так и на практике в судебно-медицинской экспертизе, включая анализ биомаркеров и генетическую идентификацию образцов. Кроме того, популяционная транскриптомика открывает новые возможности для понимания молекулярных механизмов заболеваний в различных популяциях человека. Эксперименты последних лет продемонстрировали, что генетические и транскрипционные различия между популяциями могут играть ключевую роль в патогенезе аутоиммунных, инфекционных, онкологических заболеваний, а также заболеваний репродуктивной системы. Дальнейшие исследования в области популяционной транскриптомики могут привести к разработке новых подходов для диагностики, профилактики и лечения заболеваний, учитывающих популяционные особенности индивидов. Таким образом, популяционная транскриптомика является перспективным направлением молекулярной биологии, которое способно не только углубить наше понимание генетических и эпигенетических механизмов, лежащих в основе фенотипических различий между популяциями, но и создать научный фундамент для внедрения инновационных стратегий в медицинской практике.

Список литературы / References

- Акуленко Л.В., Сакварелидзе Н.Ю., Мацкевич В.А., Цахилова С.Г. Генотипические маркеры предрасположенности к преэклампсии. *Проблемы репродукции*. 2020;26(6):26-33. doi 10.17116/repro20202606126
[Akulenko L.V., Sakvarelidze N.Yu., Mackevich V.A., Tsakhilova S.G. Genotype markers predispositions for preeclampsia. *Problemy Reproduktsii = Russ J Hum Reprod*. 2020;26(6):26-33. doi 10.17116/repro20202606126 (in Russian)]
- Бабовская А.А., Трифонова Е.А., Степанов В.А. Популяционная транскриптомика преэклампсии. В: Биоинформатика регуляции и структуры геномов / системная биология. Четырнадцатая международная мультиконференция. Тез. докл., Россия, Новосибирск, 5–10 авг. 2024. Новосибирск: ФИЦ ИЦиГ СО РАН, 2024;761-762. doi 10.18699/bgrs2024-4.2-02
- [Babovskaya A.A., Trifonova E.A., Stepanov V.A. Population transcriptomics of preeclampsia. In: Bioinformatics of Genome Regula-

- tion and Structure / Systems Biology: Fourteenth International Multiconference: Abstracts, Russia, Novosibirsk, 5–10 August, 2024. Novosibirsk, 2024;762-763. doi 10.18699/bgrrs2024-4.2-02]
- Степанов В.А. Эволюция генетического разнообразия и болезни человека. *Генетика*. 2016;52(7):852-864. doi 10.7868/S0016675816070109
- [Stepanov V.A. Evolution of genetic diversity and human diseases. *Russ J Genet*. 2016;52(7):746-756. doi 10.1134/S1022795416070103]
- 1000 Genomes Project Consortium; Abecasis G.R., Auton A., Brooks L.D., DePristo M.A., Durbin R.M., Handsaker R.E., Kang H.M., Marth G.T., McVean G.A. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*. 2012;491(7422): 56-65. doi 10.1038/nature11632
- Allard J.E., Chandramouli G.V., Stagliano K., Hood B.L., Litzi T., Shoji Y., Boyd J., Berchuck A., Conrads T.P., Maxwell G.L., Risin-ger J.I. Analysis of *PSPHL* as a candidate gene influencing the racial disparity in endometrial cancer. *Front Oncol*. 2012;2:65. doi 10.3389/fonc.2012.00065
- Baust J.M., Buehring G.C., Campbell L., Elmore E., Harbell J.W., Nims R.W., Price P., Reid Y.A., Simone F. Best practices in cell culture: an overview. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2017;53(8):669-672. doi 10.1007/s11626-017-0177-7
- Beretta L., Barturen G., Vigone B., Bellocchi C., Hunzelmann N., De Langhe E., Cervera R., ... Kerick M., Alarcón-Riquelme M.E., Martin J.; PRECISESADS SSc substudy group; PRECISESADS Flow Cytometry study group. Genome-wide whole blood transcriptome profiling in a large European cohort of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1218-1226. doi 10.1136/annrheumdis-2020-217116
- Daca-Roszak P., Zietkiewicz E. Transcriptome variation in human populations and its potential application in forensics. *J Appl Genet*. 2019;60(3-4):319-328. doi 10.1007/s13353-019-00510-1
- Dixon A.L., Liang L., Moffatt M.F., Chen W., Heath S., Wong K.C., Taylor J., Burnett E., Gut I., Farrall M., Lathrop G.M., Abecasis G.R., Cookson W.O. A genome-wide association study of global gene expression. *Nat Genet*. 2007;39(10):1202-1207. doi 10.1038/ng2109
- Fan H.P.Y., Di Liao C., Fu B.Y., Lam L.C., Tang N.L. Interindividual and interethnic variation in genome-wide gene expression: insights into the biological variation of gene expression and clinical implications. *Clin Chem*. 2009;55(4):774-785. doi 10.1373/clinchem.2008.119107
- Fellenberg K., Busold C.H., Witt O., Bauer A., Beckmann B., Hauser N.C., Frohme M., Winter S., Dippon J., Hoheisel J.D. Systematic interpretation of microarray data using experiment annotations. *BMC Genomics*. 2006;7:319. doi 10.1186/1471-2164-7-319
- Ferreira P.G., Muñoz-Aguirre M., Reverter F., Sá Godinho C.P., Sousa A., Amadoz A., Sodaei R., ... Oliveira C., Dopazo J., Sammeth M., Ardlie K.G., Guigó R. The effects of death and post-mortem cold ischemia on human tissue transcriptomes. *Nat Commun*. 2018;9(1):490. doi 10.1038/s41467-017-02772-x
- Field L.A., Love B., Deyarmin B., Hooke J.A., Shriver C.D., Ellsworth R.E. Identification of differentially expressed genes in breast tumors from African American compared with Caucasian women. *Cancer*. 2012;118(5):1334-1344. doi 10.1002/cncr.26405
- Ghosh G., Grewal J., Männistö T., Mendola P., Chen Z., Xie Y., Laughon S.K. Racial/ethnic differences in pregnancy-related hypertensive disease in nulliparous women. *Ethn Dis*. 2014;24(3):283-289
- González-Herrera L., Valenzuela A., Marchal J.A., Lorente J.A., Villanueva E. Studies on RNA integrity and gene expression in human myocardial tissue, pericardial fluid and blood, and its postmortem stability. *Forensic Sci Int*. 2013;232(1-3):218-228. doi 10.1016/j.forsciint.2013.08.001
- Göring H.H.H., Curran J.E., Johnson M.P., Dyer T.D., Charlesworth J., Cole S.A., Jowett J.B., ... MacCluer J.W., Kissebah A.H., Collier G.R., Moses E.K., Blangero J. Discovery of expression QTLs using large-scale transcriptional profiling in human lymphocytes. *Nat Genet*. 2007;39(10):1208-1216. doi 10.1038/ng2119
- Gurdasani D., Barroso I., Zeggini E., Sandhu M.S. Genomics of disease risk in globally diverse populations. *Nat Rev Genet*. 2019;20(9): 520-535. doi 10.1038/s41576-019-0144-0
- Hodgson J.A., Mulligan C.J., Al-Meerri A., Raaum R.L. Early back-to-Africa migration into the Horn of Africa. *PLoS Genet*. 2014;10(6): e1004393. doi 10.1371/journal.pgen.1004393
- Hoffjan S. Dissecting the genetic background of multifactorial diseases and traits – a major challenge for genetic research. *Mol Cell Probes*. 2016;30(6):345. doi 10.1016/j.mcp.2016.11.003
- Hrdlickova R., Toloue M., Tian B. RNA-Seq methods for transcriptome analysis. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2017;8(1):e1364. doi 10.1002/wrna.1364
- Hughes D.A., Kircher M., He Z., Guo S., Fairbrother G.L., Moreno C.S., Khaitovich P., Stoneking M. Evaluating intra- and inter-individual variation in the human placental transcriptome. *Genome Biol*. 2015;16:54. doi 10.1186/s13059-015-0627-z
- Idaghdour Y., Czika W., Shianna K.V., Lee S.H., Visscher P.M., Martin H.C., Miclaus K., Jadallah S.J., Goldstein D.B., Wolfinger R.D., Gibson G. Geographical genomics of human leukocyte gene expression variation in southern Morocco. *Nat Genet*. 2010;42(1):62-67. doi 10.1038/ng.495
- International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature*. 2003;426(6968):789-796. doi 10.1038/nature02168
- Johnson W.E., Li C., Rabinovic A. Adjusting batch effects in microarray expression data using empirical Bayes methods. *Biostatistics*. 2007;8(1):118-127. doi 10.1093/biostatistics/kxj037
- Kelley-Hedgpeath A., Lloyd-Jones D.M., Colvin A., Matthews K.A., Johnston J., Sowers M.R., Sternfeld B., Pasternak R.C., Chae C.U.; SWAN Investigators. Ethnic differences in C-reactive protein concentrations. *Clin Chem*. 2008;54(6):1027-1037. doi 10.1373/clinchem.2007.098996
- Kelly D.E., Hansen M.E.B., Tishkoff S.A. Global variation in gene expression and the value of diverse sampling. *Curr Opin Syst Biol*. 2017;1:102-108. doi 10.1016/j.coisb.2016.12.018
- Kinseth M.A., Jia Z., Rahmatpanah F., Sawyers A., Sutton M., Wang-Rodriguez J., Mercola D., McGuire K.L. Expression differences between African American and Caucasian prostate cancer tissue reveals that stroma is the site of aggressive changes. *Int J Cancer*. 2014;134(1):81-91. doi 10.1002/ijc.28326
- Kukurba K.R., Montgomery S.B. RNA sequencing and analysis. *Cold Spring Harb Protoc*. 2015;2015(11):951-969. doi 10.1101/pdb.top084970
- Lappalainen T., Sammeth M., Friedländer M.R., 't Hoen P.A., Monlong J., Rivas M.A., González-Porta M., ... Rosenstiel P., Guigó R., Gut I.G., Estivill X., Dermizakis E.T. Transcriptome and genome sequencing uncovers functional variation in humans. *Nature*. 2013; 501(7468):506-511. doi 10.1038/nature12531
- Li J.W., Lai K.P., Ching A.K., Chan T.F. Transcriptome sequencing of Chinese and Caucasian population identifies ethnic-associated differential transcript abundance of heterogeneous nuclear ribonucleo-protein K (*hnRNP*K). *Genomics*. 2014;103(1):56-64. doi 10.1016/j.ygeno.2013.12.005
- Martin A.R., Costa H.A., Lappalainen T., Henn B.M., Kidd J.M., Yee M.C., Grubert F., Cann H.M., Snyder M., Montgomery S.B., Bustamante C.D. Transcriptome sequencing from diverse human populations reveals differentiated regulatory architecture. *PLoS Genet*. 2014;10(8):e1004549. doi 10.1371/journal.pgen.1004549
- Martin D.N., Boersma B.J., Yi M., Reimers M., Howe T.M., Yfantis H.G., Tsai Y.C., Williams E.H., Lee D.H., Stephens R.M., Weissman A.M., Ams S. Differences in the tumor microenvironment between African-American and European-American breast cancer patients. *PLoS One*. 2009;4(2):e4531. doi 10.1371/journal.pone.0004531
- Melé M., Ferreira P.G., Reverter F., DeLuca D.S., Monlong J., Sammeth M., Young T.R., ... Calvo M., Getz G., Dermizakis E.T., Ardlie K.G., Guigó R. Human genomics. The human transcriptome across tissues and individuals. *Science*. 2015;348(6235):660-665. doi 10.1126/science.aaa0355

- Mitchell K.A., Zingone A., Toulabi L., Boeckelman J., Ryan B.M. Comparative transcriptome profiling reveals coding and noncoding RNA differences in NSCLC from African Americans and European Americans. *Clin Cancer Res.* 2017;23(23):7412-7425. doi 10.1158/1078-0432.CCR-17-0527
- Nédélec Y., Sanz J., Baharian G., Szpiech Z.A., Pacis A., Dumaine A., Grenier J.C., ... Hernandez R.D., Pique-Regi R., Tung J., Yotova V., Barreiro L.B. Genetic ancestry and natural selection drive population differences in immune responses to pathogens. *Cell.* 2016; 167(3):657-669.e21. doi 10.1016/j.cell.2016.09.025
- Ness R.B., Haggerty C.L., Harger G., Ferrell R. Differential distribution of allelic variants in cytokine genes among African Americans and White Americans. *Am J Epidemiol.* 2004;160(11):1033-1038. doi 10.1093/aje/kwh325
- Price A.L., Butler J., Patterson N., Capelli C., Pascali V.L., Scarnicci F., Ruiz-Linares A., ... Nemesh J., Arbeitman L., Goldstein D.B., Reich D., Hirschhorn J.N. Discerning the ancestry of European Americans in genetic association studies. *PLoS Genetics.* 2008;4(1):e236. doi 10.1371/journal.pgen.0030236
- Quach H., Rotival M., Pothlichet J., Loh Y.E., Dannemann M., Zidane N., Laval G., ... Boland A., Deleuze J.F., Kelso J., Albert M.L., Quintana-Murci L. Genetic adaptation and Neandertal admixture shaped the immune system of human populations. *Cell.* 2016; 167(3):643-656.e17. doi 10.1016/j.cell.2016.09.024
- Raj T., Rothamel K., Mostafavi S., Ye C., Lee M.N., Replogle J.M., Feng T., ... Hacohen N., Mathis D., Benoist C., Stranger B.E., De Jager P.L. Polarization of the effects of autoimmune and neurodegenerative risk alleles in leukocytes. *Science.* 2014;344(6183): 519-523. doi 10.1126/science.1249547
- Rana S., Burke S.D., Karumanchi S.A. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1019-S1034. doi 10.1016/j.ajog.2020.10.022
- Sirugo G., Williams S.M., Tishkoff S.A. The missing diversity in human genetic studies. *Cell.* 2019;177(1):26-31. doi 10.1016/j.cell.2019.04.032
- Spielman R.S., Bastone L.A., Burdick J.T., Morley M., Ewens W.J., Cheung V.G. Common genetic variants account for differences in gene expression among ethnic groups. *Nat Genet.* 2007;39(2):226-231. doi 10.1038/ng1955
- Steinberg K.M., Antonacci F., Sudmant P.H., Kidd J.M., Campbell C.D., Vives L., Malig M., ... Froment A., Donnelly M.P., Kidd K.K., Tishkoff S.A., Eichler E.E. Structural diversity and African origin of the 17q21.31 inversion polymorphism. *Nat Genet.* 2012;44(8):872-880. doi 10.1038/ng.2335
- Storey J.D., Madeoy J., Strout J.L., Wurfel M., Ronald J., Akey J.M. Gene-expression variation within and among human populations. *Am J Hum Genet.* 2007;80(3):502-509. doi 10.1086/512017
- Stranger B.E., Nica A.C., Forrest M.S., Dimas A., Bird C.P., Beazley C., Ingle C.E., Dunning M., Flicek P., Koller D., Montgomery S., Tavaré S., Deloukas P., Dermitzakis E.T. Population genomics of human gene expression. *Nat Genet.* 2007;39(10):1217-1224. doi 10.1038/ng2142
- Stranger B.E., Montgomery S.B., Dimas A.S., Parts L., Stegle O., Ingle C.E., Sekowska M., Gutierrez-Arcelus M., Nisbett J., Nica A.C., Beazley C., Durbin R. Patterns of cis regulatory variation in diverse human populations. *PLoS Genet.* 2012;8(4):e1002639. doi 10.1371/journal.pgen.1002639
- Thames A.D., Irwin M.R., Breen E.C., Cole S.W. Experienced discrimination and racial differences in leukocyte gene expression. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;106:277-283. doi 10.1016/j.psyneuen.2019.04.016
- Torchin H., Ancel P.Y., Jarreau P.H., Goffinet F. Epidemiology of preterm birth: prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2015;44(8):723-731. doi 10.1016/j.jgyn.2015.06.010
- Trifonova E., Babovskaya A., Zarubin A., Markov A., Stepanov V. Placental tissue co-expression networks across Russians and Yakuts identify key genes and pathways for preeclampsia. *Eur J Hum Genet.* 2022;30:108-109. doi 10.1038/s41431-021-01026-1
- Wallace T.A., Prueitt R.L., Yi M., Howe T.M., Gillespie J.W., Yfantis H.G., Stephens R.M., Caporaso N.E., Loffredo C.A., Ambros S. Tumor immunobiological differences in prostate cancer between African-American and European-American men. *Cancer Res.* 2008; 68(3):927-936. doi 10.1158/0008-5472.CAN-07-2608
- Way G.P., Rudd J., Wang C., Hamidi H., Fridley B.L., Konecny G.E., Goode E.L., Greene C.S., Doherty J.A. Comprehensive cross-population analysis of high-grade serous ovarian cancer supports no more than three subtypes. *G3 (Bethesda).* 2016;6(12):4097-4103. doi 10.1534/g3.116.033514
- Wei P., Milbauer L.C., Enestein J., Nguyen J., Pan W., Heibel R.P. Differential endothelial cell gene expression by African Americans versus Caucasian Americans: a possible contribution to health disparity in vascular disease and cancer. *BMC Med.* 2011;9:2. doi 10.1186/1741-7015-9-2
- Westen A.A., Matai A.S., Laros J.F., Meiland H.C., Jasper M., de Leeuw W.J., de Knijff P., Sijen T. Tri-allelic SNP markers enable analysis of mixed and degraded DNA samples. *Forensic Sci Int Genet.* 2009;3(4):233-241. doi 10.1016/j.fsigen.2009.02.003
- Whitney A.R., Diehn M., Popper S.J., Alizadeh A.A., Boldrick J.C., Relman D.A., Brown P.O. Individuality and variation in gene expression patterns in human blood. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100(4):1896-1901. doi 10.1073/pnas.252784499
- Wolf M., Hubel C.A., Lam C., Sampson M., Ecker J.L., Ness R.B., Rajakumar A., Daftary A., Shakir A.S., Seely E.W., Roberts J.M., Sukhatme V.P., Karumanchi S.A., Thadhani R. Preeclampsia and future cardiovascular disease: potential role of altered angiogenesis and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(12): 6239-6243. doi 10.1210/jc.2004-0548
- Yang H.C., Lin C.W., Chen C.W., Chen J.J. Applying genome-wide gene-based expression quantitative trait locus mapping to study population ancestry and pharmacogenetics. *BMC Genomics.* 2014; 15:319. doi 10.1186/1471-2164-15-319
- Yin L., Coelho S.G., Ebsen D., Smuda C., Mahns A., Miller S.A., Beer J.Z., Kolbe L., Hearing V.J. Epidermal gene expression and ethnic pigmentation variations among individuals of Asian, European and African ancestry. *Exp Dermatol.* 2014;23(10):731-735. doi 10.1111/exd.12518
- Zhang W., Duan S., Kistner E.O., Bleibel W.K., Huang R.S., Clark T.A., Chen T.X., Schweitzer A.C., Blume J.E., Cox N.J., Dolan M.E. Evaluation of genetic variation contributing to differences in gene expression between populations. *Am J Hum Genet.* 2008;82(3): 631-640. doi 10.1016/j.ajhg.2007.12.015

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 18.02.2025. После доработки 03.04.2025. Принята к публикации 04.04.2025.