

## ПРИЛОЖЕНИЯ

к статье В.Ю. Данильченко, М.В. Зыцарь, Е.А. Паниной, К.Е. Орищенко, О.Л. Посух  
«Сравнительный анализ гаплотипов, несущих патогенные варианты с.1545T>G, с.2027T>A  
и с.919-2A>G гена *SLC26A4*, у пациентов с потерей слуха из Республики Тыва (Южная Сибирь)»

### Приложение 1

#### Оценка «возраста» анализируемых вариантов гена *SLC26A4*

Оценка «возраста» мутации основана на ожидаемой потере сцепления между мутацией и аллелями окружающих генетических маркеров в течение времени вследствие рекомбинации (концепция «молекулярных часов»). Для оценки «возраста» анализируемых вариантов было применено два метода. Один из них, «метод одного маркера», основан на аллельной вариации одного маркера (Risch et al., 1995; Slatkin, Rannala, 2000), другой – на данных о гаплотипах и реализован с помощью программы DMLE+v2.3 (Dis-equilibrium Mapping and Likelihood Estimation, DMLE+v.2.3: <http://dmle.org/>) (Rannala, Bertorelle, 2001), где используется алгоритм Монте-Карло по схеме марковской цепи для байесовской оценки «возраста» мутации. «Метод одного маркера» предполагает анализ аллелей наиболее дистальных маркеров, проявляющих значительное неравновесие по сцеплению (аллели с полным неравновесием по сцеплению считаются неинформативными). Оценку «возраста» мутаций «методом одного маркера» проводили по следующему алгоритму (Risch et al., 1995):

$$g = \log[1 - Q/(1 - P_n)]/\log(1 - \Theta),$$

где  $g$  – число поколений, прошедших с момента появления мутации до настоящего времени;  $Q$  – доля мутантных хромосом, не связанных с гаплотипом-основателем;  $P_n$  – популяционная частота аллеля, входящего в гаплотип-основатель;  $\Theta$  – рекомбинантная фракция, рассчитанная по физическому расстоянию между маркером и мутацией (в предположении, что  $1 \text{ cM} = 1 \text{ Mb}$ ). Кроме того, во избежание возможного занижения «возраста» мутации применялась поправка Луриа–Дельбрюка, учитывающая демографические параметры популяции (Labuda M. et al., 1996; Labuda D. et al., 1997; Colombo, 2000):

$$g_c = g + g_0, \quad g_0 = -(1/d) \ln(\Theta f_d),$$

где  $d$  – темпы роста популяции, причем при малых значениях  $d$  предполагается, что  $f_d = e^d/(e^d - 1)$  и  $f_d \approx 1/d$ . Продолжительность одного поколения ( $g$ ) считалась равной 25 годам.

Для расчета «возраста» мутации с помощью программного обеспечения DMLE+v2.3, в дополнение к данным о гаплотипах и расстояниях между маркерными локусами и мутациями необходимы некоторые демографические параметры (размер популяции, темпы роста популяции, доля выборки). Поскольку информация о демографических изменениях популяции тувинцев на протяжении ее истории очень ограничена, ряд параметров был оценен на основе наших предыдущих данных (Posukh et al., 2019; Danilchenko et al., 2021, 2023). При расчетах использовались три значения параметра  $d$  (темп роста популяции) – 0.05, 0.1 и 0.2.

#### Список литературы / References

- Colombo R. Age estimate of the N370S mutation causing Gaucher disease in Ashkenazi Jews and European populations: a reappraisal of haplotype data. *Am J Hum Genet.* 2000;66(2):692-697. doi 10.1086/302757
- Danilchenko V.Y., Zytzar M.V., Maslova E.A., Bady-Khoo M.S., Barashkov N.A., Morozov I.V., Bondar A.A., Posukh O.L. Different rates of the *SLC26A4*-related hearing loss in two indigenous peoples of Southern Siberia (Russia). *Diagnostics (Basel).* 2021; 11(12):2378. doi 10.3390/diagnostics11122378
- Danilchenko V.Y., Zytzar M.V., Maslova E.A., Orishchenko K.E., Posukh O.L. Insight into the natural history of pathogenic variant c.919-2A>G in the *SLC26A4* gene involved in hearing loss: the evidence for its common origin in Southern Siberia (Russia). *Genes (Basel).* 2023;14(4):928. doi 10.3390/genes14040928
- Labuda D., Zietkiewicz E., Labuda M. The genetic clock and the age of the founder effect in growing populations: a lesson from French Canadians and Ashkenazim. *Am J Hum Genet.* 1997;61(3):768-771
- Labuda M., Labuda D., Korab-Laskowska M., Cole D.E., Zietkiewicz E., Weissenbach J., Popowska E., Pronicka E., Root A.W., Glogrioux F.H. Linkage disequilibrium analysis in young populations: pseudo-vitamin D-deficiency rickets and the founder effect in French Canadians. *Am J Hum Genet.* 1996;59(3):633-643
- Posukh O.L., Zytzar M.V., Bady-Khoo M.S., Danilchenko V.Y., Maslova E.A., Barashkov N.A., Bondar A.A., Morozov I.V., Maximov V.N., Voevoda M.I. Unique mutational spectrum of the *GJB2* gene and its pathogenic contribution to deafness in Tuvinians (Southern Siberia, Russia): a high prevalence of rare variant c.516G>C (p.Trp172Cys). *Genes (Basel).* 2019;10(6):429. doi 10.3390/genes10060429
- Rannala B., Bertorelle G. Using linked markers to infer the age of a mutation. *Hum Mutat.* 2001;18(2):87-100. doi 10.1002/humu.1158
- Risch N., de Leon D., Ozelius L., Kramer P., Almasy L., Singer B., Fahn S., Breakefield X., Bressman S. Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews and their recent descent from a small founder population. *Nat Genet.* 1995;9(2):152-159. doi 10.1038/ng0295-152
- Slatkin M., Rannala B. Estimating allele age. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2000;1:225-249. doi 10.1146/annurev.genom.1.1.225

## Приложение 2

**Таблица S1.** Частоты аллелей STR-маркеров в выборке носителей варианта c.1545T>G и в контрольной выборке

STR-маркер	Аллель, п. н.	Алели с вариантом c.1545T>G		Контрольная выборка*		$\chi^2$	$p$	$\delta = (Pd - Pn)/(1 - Pn)$
		Число аллелей ( $n = 10$ )	Частота аллеля	Число аллелей ( $n = 126$ )	Частота аллеля			
<b>D7S2420</b>	<b>276</b>	0	0.0	1	0.0079	2.7	0.9265	-0.0080
	<b>278</b>	0	0.0	10	0.0794	0.088	0.4532	-0.0862
	<b>280</b>	0	0.0	17	0.1349	0.56	0.2503	-0.1560
	<b>282</b>	0	0.0	17	0.1349	0.56	0.2503	-0.1560
	<b>284</b>	0	0.0	24	0.1905	1.2	0.1331	-0.2353
	<b>286</b>	10	1.0	19	0.1508	35	1.0000	<b>1.0000</b>
	<b>288</b>	0	0.0	21	0.1667	0.9	0.1754	-0.2000
	<b>290</b>	0	0.0	8	0.0635	0.015	0.5337	-0.0678
	<b>292</b>	0	0.0	6	0.0476	0.0089	0.6267	-0.0500
	<b>294</b>	0	0.0	3	0.0238	0.39	0.7938	-0.0244
	<b>Всего</b>	10	1.0	126	1.0			
<b>D7S496</b>	<b>118</b>	10	1.0	23	0.1825	29	1.0000	<b>1.0000</b>
	<b>120</b>	0	0.0	3	0.0238	0.39	0.7938	-0.0244
	<b>126</b>	0	0.0	1	0.0079	2.7	0.9265	-0.0080
	<b>128</b>	0	0.0	4	0.0317	0.16	0.7341	-0.0328
	<b>130</b>	0	0.0	14	0.1111	0.33	0.3242	-0.1250
	<b>132</b>	0	0.0	13	0.1032	0.26	0.3529	-0.1150
	<b>134</b>	0	0.0	61	0.4841	6.9	0.0020	-0.9385
	<b>136</b>	0	0.0	3	0.0238	0.39	0.7938	-0.0244
	<b>138</b>	0	0.0	3	0.0238	0.39	0.7938	-0.0244
	<b>144</b>	0	0.0	1	0.0079	2.7	0.9265	-0.0080
	<b>Всего</b>	10	1.0	126	1.0			
<b>D7S2459</b>	<b>139</b>	0	0.0	5	0.0397	0.053	0.6785	-0.0413
	<b>141</b>	0	0.0	10	0.0794	0.088	0.4532	-0.0862
	<b>143</b>	0	0.0	3	0.0238	0.39	0.7938	-0.0244
	<b>145</b>	0	0.0	59	0.4683	6.5	0.0026	-0.8806
	<b>147</b>	10	1.0	27	0.2143	25	1.0000	<b>1.0000</b>
	<b>149</b>	0	0.0	18	0.1429	0.64	0.2293	-0.1667
	<b>151</b>	0	0.0	4	0.0317	0.16	0.7341	-0.0328
	<b>Всего</b>	10	1.0	126	1.0			
<b>c.1545T&gt;G</b>								
<b>D7S2456</b>	<b>244</b>	10	1.0	73	0.5794	5.2	1.0000	<b>1.0000</b>
	<b>246</b>	0	0.0	36	0.2857	2.6	0.0407	-0.4000
	<b>248</b>	0	0.0	2	0.0159	0.93	0.8578	-0.0161
	<b>250</b>	0	0.0	14	0.1111	0.33	0.3242	-0.1250
	<b>252</b>	0	0.0	1	0.0079	2.7	0.9265	-0.0080
	<b>Всего</b>	10	1.0	126	1.0			
<b>D7S525</b>	<b>209</b>	0	0.0	2	0.0159	0.93	0.8578	-0.0161
	<b>219</b>	0	0.0	2	0.0159	0.93	0.8578	-0.0161
	<b>221</b>	0	0.0	36	0.2857	2.6	0.0407	-0.4000
	<b>223</b>	0	0.0	5	0.0397	0.053	0.6785	-0.0413
	<b>225</b>	0	0.0	4	0.0317	0.16	0.7341	-0.0328
	<b>227</b>	0	0.0	50	0.3968	4.7	0.0083	-0.6579
	<b>229</b>	10	1.0	19	0.1508	35	1.0000	<b>1.0000</b>
	<b>231</b>	0	0.0	8	0.0635	0.015	0.5337	-0.0678
	<b>Всего</b>	10	1.0	126	1.0			

Примечание.  $\delta$  – мера неравновесия по сцеплению. Серым цветом выделены аллели, обнаруженные в выборке носителей варианта c.1545T>G. Жирным шрифтом выделены значимые показатели неравновесия по сцеплению ( $\delta > 0.5$ ).

\* Данные по генотипированию STR-маркеров в контрольной выборке получены в работе (Danilchenko et al., 2023).

**Таблица S2.** Частоты аллелей STR-маркеров в выборке носителей варианта с.2027T>A и в контрольной выборке

STR-маркер	Аллель, п. н.	Аллели с вариантом с.2027T>A		Контрольная выборка*		$\chi^2$	$p$	$\delta = (Pd - Pn)/(1 - Pn)$
		Число аллелей ( $n = 15$ )	Частота аллеля	Число аллелей ( $n = 126$ )	Частота аллеля			
<b>D7S2420</b>	<b>276</b>	0	0.0	1	0.0079	1.6	0.8936	-0.0080
	<b>278</b>	0	0.0	10	0.0794	0.36	0.3120	-0.0862
	<b>280</b>	15	1.0	17	0.1349	52	1.0000	<b>1.0000</b>
	<b>282</b>	0	0.0	17	0.1349	1.2	0.1304	-0.1560
	<b>284</b>	0	0.0	24	0.1905	2.2	0.0516	-0.2353
	<b>286</b>	0	0.0	19	0.1508	1.5	0.1006	-0.1776
	<b>288</b>	0	0.0	21	0.1667	1.8	0.0773	-0.2000
	<b>290</b>	0	0.0	8	0.0635	0.17	0.3968	-0.0678
	<b>292</b>	0	0.0	6	0.0476	0.035	0.5026	-0.0500
	<b>294</b>	0	0.0	3	0.0238	0.12	0.7118	-0.0244
	<b>Всего</b>	15	1.0	126	1.0			
<b>D7S496</b>	<b>118</b>	15	1.0	23	0.1825	41	1.0000	<b>1.0000</b>
	<b>120</b>	0	0.0	3	0.0238	0.12	0.7118	-0.0244
	<b>126</b>	0	0.0	1	0.0079	1.6	0.8936	-0.0080
	<b>128</b>	0	0.0	4	0.0317	0.015	0.6344	-0.0328
	<b>130</b>	0	0.0	14	0.1111	0.82	0.1907	-0.1250
	<b>132</b>	0	0.0	13	0.1032	0.69	0.2160	-0.1150
	<b>134</b>	0	0.0	61	0.4841	11	0.0001	-0.9385
	<b>136</b>	0	0.0	3	0.0238	0.12	0.7118	-0.0244
	<b>138</b>	0	0.0	3	0.0238	0.12	0.7118	-0.0244
	<b>144</b>	0	0.0	1	0.0079	1.6	0.8936	-0.0080
	<b>Всего</b>	15	1.0	126	1.0			
<b>D7S2459</b>	<b>139</b>	0	0.0	5	0.0397	0.0022	0.5649	-0.0413
	<b>141</b>	15	1.0	10	0.0794	72	0.5371·10 <sup>-13</sup>	<b>1.0000</b>
	<b>143</b>	0	0.0	3	0.0238	0.12	0.7118	-0.0244
	<b>145</b>	0	0.0	59	0.4683	10	0.0002	-0.8806
	<b>147</b>	0	0.0	27	0.2143	2.7	0.0341	-0.2727
	<b>149</b>	0	0.0	18	0.1429	1.3	0.1146	-0.1667
	<b>151</b>	0	0.0	4	0.0317	0.015	0.6344	-0.0328
	<b>Всего</b>	15	1.0	126	1.0			
<b>с.2027T&gt;A</b>								
<b>D7S2456</b>	<b>244</b>	15	1.0	73	0.5794	8.4	1.0000	<b>1.0000</b>
	<b>246</b>	0	0.0	36	0.2857	4.4	0.0091	-0.4000
	<b>248</b>	0	0.0	2	0.0159	0.44	0.7979	-0.0161
	<b>250</b>	0	0.0	14	0.1111	0.82	0.1907	-0.1250
	<b>252</b>	0	0.0	1	0.0079	1.6	0.8936	-0.0080
	<b>Всего</b>	15	1.0	126	1.0			
<b>D7S525</b>	<b>209</b>	0	0.0	2	0.0159	0.44	0.7979	-0.0161
	<b>219</b>	0	0.0	2	0.0159	0.44	0.7979	-0.0161
	<b>221</b>	6	0.4000	36	0.2857	0.38	0.2628	0.1600
	<b>223</b>	0	0.0	5	0.0397	0.0022	0.5649	-0.0413
	<b>225</b>	0	0.0	4	0.0317	0.015	0.6344	-0.0328
	<b>227</b>	2	0.1333	50	0.3968	2.9	0.0376	-0.4368
	<b>229</b>	0	0.0	19	0.1508	1.5	0.1006	-0.1776
	<b>231</b>	7	0.4667	8	0.0635	19	0.0001	0.4305
<b>Всего</b>	15	1.0	126	1.0				

Примечание.  $\delta$  – мера неравновесия по сцеплению. Серым цветом выделены аллели, обнаруженные в выборке носителей варианта с.2027T>A. Жирным шрифтом выделены значимые показатели неравновесия по сцеплению ( $\delta > 0.5$ ).

\* Данные по генотипированию STR-маркеров в контрольной выборке получены в работе (Danilchenko et al., 2023).