ГЕНЕТИКА, 2022, том 58, № 10, с. 1101–1111

ОБЗОРНЫЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 575.21/.22:616-092

“МЕНДЕЛЕВСКИЙ КОД” В ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ ШИРОКО РАСПРОСТРАНЕННЫХ МНОГОФАКТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© 2022 г. М. С. Назаренко[1], *, А. А. Слепцов[1], В. П. Пузырев[1]

[1]*Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, 634050 Россия*

**e-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru*

Поступила в редакцию 04.04.2022 г.
После доработки 06.05.2022 г.
Принята к публикации 18.05.2022 г.

Феномен коморбидности между моногенными и многофакторными заболеваниями предполагает участие определенного общего числа генов и биологических путей в формировании предрасположенности к заболеваниям – “менделевский код”, который связывает каждое многофакторное заболевание с уникальной совокупностью менделевских локусов. В рамках “омнигенной” модели многофакторных заболеваний гены менделевских болезней могут представлять собой “коровые” гены, которые функционируют в клетках органов-мишеней патологии и участвуют в их патогенезе. Менделевские болезни можно использовать в качестве отправной точки для приоритизации локусов/генов, имеющих отношение к сложным признакам и заболеваниям. Этот подход был применен в данном обзоре на примере приоритизации генов в локусах, связанных с гипертрофической и дилатационной кардиомиопатиями в результате широкогеномных ассоциативных исследований. Функциональная характеристика генов менделевских болезней в генетической структуре подверженности многофакторных заболеваний даст новые знания о “коровых” и “периферических” генах и их сфере компетенции. Анализ “менделевского кода” многофакторных заболеваний важно проводить с использованием мультиомного подхода, что позволит идентифицировать “драйверные” гены и биологические пути, связанные с развитием заболеваний.

Ключевые слова: генетическая структура заболеваний, коморбидность, гены менделевских болезней, многофакторные заболевания, гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия.

DOI: 10.31857/S0016675822100058

Расшифровка генетической структуры заболеваний является одной из центральных проблем генетики человека и медицинской генетики, поскольку способствует пониманию этиологии и патогенеза заболевания, являясь основой для его диагностики, прогноза и лечения [1]. Однако несмотря на большое количество имеющейся информации, касающейся выявленных ассоциаций генетических вариантов с патологией, а также функциональной аннотации данных вариантов, нет цельного представления о количестве, частоте, спектре и эффектах генетических вариантов в структуре подверженности как отдельных, так и коморбидных заболеваний.

Понимание генетической структуры заболеваний еще больше усложняется тем, что наряду с изолированными патологическими состояниями, как правило, у одного человека регистрируется несколько заболеваний, особенно при увеличении возраста. В связи с этим могут существовать и определенные генетические закономерности как “в сочетании”, так и, наоборот, в “несочетании” нескольких заболеваний у одних и тех же индивидов – т.е. **прямая (синтропия) и обратная (дистропия) коморбидности** соответственно.

Наиболее известный пример **прямой коморбидности** – болезни сердечно-сосудистого континуума. Данное понятие объединяет основное заболевание – атеросклероз коронарных артерий и его осложнения в виде ишемической болезни сердца или инфаркта миокарда, а также их факторы риска: артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия, сахарный диабет 2-го типа [2]. Болезни сердечно-сосудистого континуума тесно связаны между собой в отношении патогенеза, молекулярно-генетических механизмов и спектра генов предрасположенности [3–8].

Известен и феномен **обратной коморбидности (дистропии)**, когда у одного и того же человека сочетание болезней регистрируется реже, чем это ожидается исходя из популяционной распространенности болезней, или не регистрируется вовсе. В качестве примеров можно привести низкий риск развития злокачественных новообразова-

ний у пациентов с синдромом Дауна, рассеянным склерозом, болезнями Паркинсона, Альцгеймера и Гентингтона [9, 10]. Предполагается, что для данных патологий существуют ключевые молекулы, которые входят в общие биологические пути, однако их разнонаправленная функциональная значимость приводит к разным исходам – к гибели клеток при нейродегенерации и, наоборот, к бессмертию при раке [11, 12].

Однако большинство работ по расшифровке генетической структуры как изолированных, так и коморбидных заболеваний, проведены в отношении отдельных патологических фенотипов с использованием разных методов и подходов. В связи с этим отсутствуют системные представления о генетической структуре подверженности к данным заболеваниям, биологических путях, значимых для развития патологий, и молекулярно-генетических механизмах патогенеза болезней.

Цель обзора заключается в обобщении информации, касающейся существующего "биологического родства" и коморбидности редких менделевских болезней и частых многофакторных заболеваний, а также генетической структуры и молекулярно-генетических механизмов, связывающих патологию разной природы.

"БИОЛОГИЧЕСКОЕ РОДСТВО" МЕНДЕЛЕВСКИХ БОЛЕЗНЕЙ И МНОГОФАКТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Заболевания с позиций их генетической структуры традиционно классифицируются на две основные категории [13, 14]. **Широко распространенные многофакторные болезни**, как правило, имеют полигенную основу и формируются в результате взаимодействия распространенных генетических вариантов с малым эффектом, тогда как **редкие менделевские болезни** связаны с редкими вариантами со значительным эффектом, т.е. в их основе **моногенная структура**.

Основополагающее и значимое для практики различие между многофакторными и менделевскими болезнями исторически основывалось на наличии редких, высокопенетрантных и функционально деструктивных генетических вариантов, приводящих к хорошо распознаваемым клиническим синдромам и моногенным заболеваниям, и на отсутствии таких вариантов в генетической структуре многофакторных заболеваний. Данное различие учитывалось при картировании локусов/генов заболеваний, а именно полногеномное (Whole Genome Sequencing, WGS) или экзомное секвенирование (Whole Exome Sequencing, WES) преимущественно использовалось в отношении моногенных заболеваний, а широкогеномные ассоциативные исследования (Genome Wide Association Studies, GWAS) – для многофакторных заболеваний.

В настоящее время накапливается все больше данных, которые свидетельствуют в пользу **"биологического родства" менделевских и многофакторных заболеваний через их фенотип, генетическую структуру и молекулярно-генетические механизмы развития** [15–19]. В отношении многофакторных заболеваний существует большой ряд исключений, не подпадающих под гипотезу "common disease/common variant", а именно показана связь редких вариантов с количественными признаками и многофакторными заболеваниями, а также выявлены частые варианты с существенным эффектом на фенотип, что позволяет среди пациентов выделить на основании этих данных группу риска и провести корректировку их лечения [20–24].

В то же время выявлено олигогенное наследование заболеваний, которые ранее относились к моногенным: в генетической структуре таких заболеваний имеются не только редкие, но и частые генетические варианты [25]. Кроме того, в результате GWAS было установлено, что частые генетические варианты способны модифицировать возраст манифестации и тяжесть течения моногенных заболеваний, а данные сравнительной и функциональной геномики выявили совместный вклад частых cis-регуляторных элементов и редких вариантов в белок-кодирующих генах в пенетрантность заболевания [26–31]. Установлено, что у одного пациента могут быть два менделевских заболевания, сходных или различных по фенотипу, которые обусловлены мутациями в генах, кодирующих белковые продукты одного и того же или разных биологических путей соответственно [32]. Другие черты моногенных заболеваний, которые сближают их с многофакторными заболеваниями, включают сходство клинических признаков и фенотипов для некоторых моногенных и многофакторных заболеваний; манифестацию аутосомно-рецессивных заболеваний у гетерозиготных носителей мутаций, а также связь гетерозиготного носительства в определенных генах менделевских болезней с риском развития многофакторных заболеваний, отличающихся по фенотипу от менделевской патологии [17, 33].

Таким образом, согласно современным представлениям, **количественные признаки и многофакторные заболевания имеют сложную генетическую структуру, представленную широким спектром вариантов, которые различаются по происхождению (унаследованные или возникшие *de novo*), встречаются в популяции с различной частотой (от широко распространенных до редких, регистрирующихся с частотой на уровне мутационных событий) и вносят разные по своей силе эффекты в риск заболевания у индивидов** [1, 34, 35]. В частности, существенная доля наследуемости аутизма объясняется часты-

ми генетическими вариантами, однако редкие, высокопенетрантные варианты и *de novo* мутации вносят больший вклад в риск заболевания у отдельных индивидов [35].

Подобные факты указывают на существование целого спектра генетических вариантов, связанных с болезнями, и простая дихотомическая классификация заболеваний (моногенные и многофакторные) недостаточна для формирования представления об их генетической основе. Соответственно менделевские болезни все чаще используются в качестве отправной точки для идентификации и приоритизации локусов/генов, имеющих отношение к сложным признакам и заболеваниям [33, 36, 37].

КОМОРБИДНОСТЬ МЕНДЕЛЕВСКИХ БОЛЕЗНЕЙ И МНОГОФАКТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Феномен коморбидности регистрируется в отношении заболеваний, разных по своей природе, в том числе менделевских и многофакторных. Несмотря на описанные в литературе отдельные клинические случаи о том, что у пациентов с менделевскими заболеваниями часто развиваются определенные болезни многофакторной природы, одной из пионерских работ в отношении системного анализа коморбидности менделевских и многофакторных заболеваний является исследование M.T. Scheuner с соавт. [38], посвященное изучению родословных из базы данных Online Mendelian Inheritance in Man. Авторы данного исследования выявили, что 188 менделевских заболеваний, большая доля которых имеет аутосомно-доминантный тип наследования, часто сочетаются с 17 широко распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями и злокачественными новообразованиями. Причем 45.8% менделевских заболеваний связаны не с одним, а с несколькими широко распространенными заболеваниями. Например, существенное количество менделевских заболеваний связано с внезапной смертью и аритмией, кардиомиопатией и аритмией, аневризмой/артериовенозной мальформацией и инсультом.

Использование больших данных о состоянии здоровья индивидов в виде электронных медицинских карт, а также их интеграция с результатами GWAS послужили основой для анализа коморбидности 95 менделевских и 65 многофакторных заболеваний у одних и тех же индивидов в исследовании D.R. Blair et al. [19]. В результате выявлено, что каждое многофакторное заболевание связано с разнообразной и уникальной комбинацией менделевских фенотипов, а гены и биологические пути менделевских заболеваний вовлечены в формирование предрасположенности многофакторным заболеваниям. Показано, что частые однонуклеотидные варианты (SNPs), ассоциированные с многофакторными заболеваниями по данным GWAS, преобладают в регионах генома, в которых присутствуют преимущественно гены менделевских болезней, что предполагает общую генетическую основу для двух данных типов заболеваний [19]. Этот факт подтверждают результаты ранее проведенных GWAS в отношении отдельных эндофенотипов заболеваний, например дислипидемий [39], массы миокарда [40] и других.

Работа M.K. Freund et al. [41] является закономерным продолжением исследований по поиску общности генов между менделевскими и многофакторными заболеваниями. Показано, что в локусах, ассоциированных с 62 фенотипическими (количественными) признаками по данным GWAS, существует высокая представленность генов 20 моногенных заболеваний в случае сходства клинического фенотипа данных заболеваний (как это наблюдалось, например, для ревматоидного артрита и моногенных заболеваний с поражением иммунной системы). Кроме того, некоторые локусы многофакторных заболеваний содержали гены менделевских болезней, даже при различии в клинических фенотипах данных патологий (например, системная красная волчанка и сахарный диабет зрелого возраста у молодых (MODY)), что позволяет предположить сходство молекулярно-генетических механизмов патогенеза для данных заболеваний. Также для локусов, расположенных около генов моногенных заболеваний, обнаружено увеличение значения эффекта в отношении формирования риска развития болезней многофакторной природы и/или изменчивости патогенетически значимого признака, установленных при проведении GWAS. Некоторые авторы считают, что функционального исследования в отношении многофакторных заболеваний заслуживают, прежде всего, генетические варианты, локализованные в области промоторов генов менделевских болезней или в некодирующих регионах генома рядом с данными промоторами [41].

Еще одним косвенным подтверждением того, что именно гены менделевских болезней важны для формирования подверженности многофакторным заболеваниям, является исследование N. Spataro et al. [42], согласно которому “общие” гены для менделевских и многофакторных заболеваний тесно связаны друг с другом на уровне белок-белковых взаимодействий и имеют более высокий уровень экспрессии в клетках и тканях, чем гены “только многофакторных заболеваний”. Кроме того, “общие” гены менделевских и многофакторных заболеваний имеют большое количество транскриптов и кодируют более длинные белки [43]. При проведении ассоциативных исследований варианты в “общих” генах для менделевских и многофакторных заболеваний имеют более высокое значение “отношение шансов”, чем гены “только многофакторных заболеваний” [42].

Более того, связь между менделевскими и многофакторными заболеваниями установлена для вариантов, расположенных в белок-кодирующих регионах генома (в экзонах). В частности, индивиды с аллелями промежуточного числа CAG-повторов в генах "полиглутаминовых" заболеваний имеют больший риск развития не только основного (ключевого) фенотипа, связанного с нарушением полиглутаминового тракта, но и других широко распространенных нейродегенеративных заболеваний. В частности, промежуточное число CAG-повторов в генах спиноцеребеллярной атаксии типа 1 и типа 2 (вызывают мутации в генах *ATXN1* и *ATXN2* соответственно) связано с большим риском развития бокового амиотрофического склероза [44, 45], а у индивидов с аллелями промежуточного числа CAG-повторов в гене спиноцеребеллярной атаксии 17 типа (мутации в гене *TBP*) увеличен риск развития болезни Паркинсона [46].

Иллюстрацией феномена коморбидности моногенных и многофакторных заболеваний могут служить заболевания, вызываемые мутациями митохондриальной ДНК. Учитывая очевидную важность белков-компонентов дыхательной цепи митохондрий, кодируемых мтДНК, неудивительно, что митохондриальные заболевания характеризуются большим разнообразием фенотипа. При этом чаще всего страдают наиболее энергозатратные системы органов: нервная система, сердце и мышцы. Мутации мтДНК приводят к развитию синдромов, отдельные симптомы которых совпадают с распространенными многофакторными заболеваниями: энцефалопатия, кардиомиопатия, сахарный диабет и др. [47, 48]. Логично предположить, что более "мягкие" по своему эффекту варианты мтДНК могут быть одним из факторов, обусловливающих развитие сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний. Действительно, результаты многих работ указывают на ассоциацию полиморфизма мтДНК с многофакторными заболеваниями – нейродегенерация, сердечная недостаточность, сахарный диабет и злокачественные новообразования [49–51].

ГЕНЫ МЕНДЕЛЕВСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ – "КОРОВЫЕ" ГЕНЫ, КОТОРЫЕ ФУНКЦИОНИРУЮТ В КЛЕТКАХ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ МНОГОФАКТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И УЧАСТВУЮТ В ИХ ПАТОГЕНЕЗЕ

Согласно современной "омнигенной" модели многофакторных заболеваний, большое количество генов формирует структуру подверженности данных заболеваний, а генетические варианты, объединенные в генные регуляторные сети, влияют на широкий спектр признаков через экспрессию данных генов в клетках [52]. Причем существует ограниченное число центральных или "коровых" генов, которые непосредственно влияют на признак, и именно эти гены важны для изучения патогенеза заболеваний. Другие – "периферические" гены (их большее количество) оказывают опосредованное влияние на клинические признаки; даже в случае, если они находятся вне ключевых биологических путей, они имеют большее значение для наследуемости признака и являются полезными для расчета риска развития заболевания.

Можно предположить, что гены менделевских заболеваний представляют собой "коровые" гены, которые функционируют в клетках органов-мишеней многофакторных заболеваний и играют ключевую роль в их патогенезе. Выявление генов менделевских заболеваний в структуре подверженности многофакторных заболеваний может дать новые знания как о "коровых", так и о фоновых (модифицирующих) эффектах "периферических" генов, а также позволит уточнить сферу их компетенции. В частности, анализ генов, взаимодействий и биологических путей, в которых участвуют кодирующие данными генами продукты, не только расширил представления о сходстве между менделевскими заболеваниями и злокачественными новообразованиями, но и позволил выделить "драйверные" гены и биологические пути для формирования опухолей различной локализации [53]. Однако подобные исследования все еще немногочисленны и не проводились для других групп широко распространенных заболеваний.

В частности, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатия (**ГКМП** и **ДКМП** соответственно) занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от сердечной недостаточности/внезапной смерти, ухудшают качество жизни индивида и составляют существенный груз для общества и системы здравоохранения. Данные заболевания характеризуются нарушением структуры и функции миокарда, но при ГКМП развиваются гипертрофия левого желудочка, необъясненная его перегрузкой, и диастолическая дисфункция, а при ДКМП, наоборот, – дилатация левого желудочка при отсутствии атеросклеротического поражения коронарных артерий и систолическая дисфункция.

Данные заболевания, согласно современным представлениям, являются олигогенными со сложной генетической архитектурой. Согласно ресурсу ClinGen, для ГКМП показана связь редких патогенных вариантов с 33 генами, из которых *MYBPC3*, *MYH7*, *TNNT2*, *TNNI3*, *TPM1*, *ACTC1*, *MYL3* и *MYL2* наиболее часто включены в диагностические панели [54, 55]. Кроме того, редкие варианты в генах *ALPK3*, *CACNA1C*, *DES*, *FHL1*, *FLNC*, *GLA*, *LAMP2*, *PRKAG2*, *PTPN11*, *RAF1*, *RIT1*, *TTR* являются причиной формирования изолированной гипертрофии левого желудочка при различных син-

Рис. 1. Приоритизация локусов GWAS дилатационной (ДКМП) и гипертрофической (ГКМП) кардиомиопатий в отношении их связи с генами менделевских болезней (МБ). Для анализа использованы результаты GWAS с уровнем значимости $p < 5 \times 10^{-8}$ [57–62]. MendelVar [63] применен для анализа обогащения локусов GWAS, ассоциированных с кардиомиопатиями, генами менделевских болезней, с учетом неравновесия по сцеплению $r^2 > 0.8$ в интервале в области SNPs. + – eQTL в левом желудочке сердца, согласно ресурсу GTEx Portal; * функция белка – ремоделирование хроматина; подчеркиванием выделены гены менделевских форм кардиомиопатий.

дромах. С ДКМП связаны редкие варианты в 46 генах, из которых *TTN*, *DSP*, *FLNC*, *LMNA*, *BAG3*, *MYH7*, *RBM20*, *TNNT2*, *DES*, *SCN5A* и *TNNC1* являются наиболее доказанными [54]. Однако редкие варианты выявляются в одной четверти случаев кардиомиопатий [56].

Несмотря на то что частые варианты по отдельности, как правило, имеют малый эффект, их суммарное влияние на фенотип может быть важно для формирования существующей вариабельности клинических проявлений заболевания, в том числе у индивидов с редкими причинными вариантами в генах менделевских болезней. В частности, показано, что у индивидов с редкими патогенными вариантами в генах ГКМП существенная часть варибельности клинических признаков объясняется полигенной шкалой риска [57]. В связи с этим достаточно активно проводятся работы GWAS в отношении не только поиска локусов предрасположенности многофакторных заболеваний, но и для идентификации SNPs-модификаторов при менделевских болезнях.

При интегрированном анализе результатов GWAS в европейских популяциях для ГКМП показана ассоциация 45 частых SNPs: 25 интронных и 1 миссенс-вариант (23 генов), а для ДКМП – 45 SNPs: 13 интронных и 12 миссенс (25 генов; рис. 1) [57–62]. Использование онлайн инструмента MendelVar [63] выявило, что 16 (70%) из 23 генов ГКМП и 14 (56%) из 25 генов ДКМП связаны с менделевскими заболеваниями (с учетом неравновесия по сцеплению $r^2 > 0.8$ в интервале в области SNPs). Варианты, ассоциированные с ГКМП, расположены в области генов менделевских болезней *CLCNKA*, *KANSL1*, *MAPT*, *WNT3*, *TRDN*, *CAMK2G*, *CEP85L*, *MATR3*, *PKD1*, *CCDC141* и *SEC24C*, а с ДКМП – *TTN*, *SVIL*, *SPEN*, *SLC39A8*, *WWOX*, *TUBB*, *TMC6*, *CDSN* и *HFE*. Генами, общими для обеих форм кардиомиопатии, являются *BAG3*, *ALPK3*, *FLNC*, *FHOD3* и *SMARCB1*. Ожидаемым является обогащение генами моногенных форм кардиомиопатий – *BAG3*, *ALPK3*, *FLNC*, *FHOD3* и *TTN*. Однако большая часть генов моногенных заболеваний (20 из 25 генов, или 80%) ранее не была ассоциирована с ГКМП и ДКМП. Вместе с тем лишь шесть вариантов являлись cis-eQTL для генов *SMARCB1*, *ALPK3*, *CLCNKA*, *KANSL1* и *MAPT* в тканях левого желудочка сердца, согласно ресурсу GTEx Portal [64].

Следует отметить, что частый вариант rs2186370:A>G, расположенный в 7-м интроне гена *SMARCB1*, ассоциирован с обоими фенотипами – ГКМП и ДКМП. Аллель A, минорный для европейцев и жителей Азии, связан с увеличением

риска ГКМП и изменением электрокардиограммы, а аллель G – ДКМП [57, 65]. В тканях левого желудочка rs2186370 расположен в сайте связывания транскрипционного фактора POLR2A, согласно ChIP-seq данным проекта ENCODE в геномном браузере UCSC [66]. Кроме того, rs2186370 сцеплен с двумя другими интронными вариантами (rs2070458, rs7284877; $r^2 = 0.96$; $D' = 0.98$; HaploReg v4.1), ассоциированными с ГКМП и ремоделированием левого желудочка при эхокардиографии/магнитно-резонансной томографии и ДКМП соответственно [57, 59, 67, 68]. Все вышеуказанные варианты являются eQTL для генов *SMARCB1*, *MMP11* и *VPREB3* в тканях левого желудочка сердца, согласно ресурсу GTEx Portal. Однако именно ген *SMARCB1* – наиболее убедительный кандидат локуса 22q11.23 в отношении формирования ДКМП. Так, показано, что частые SNPs гена *SMARCB1*, ассоциированные с ДКМП, расположены в энхансерных регуляторных элементах и модулируют экспрессию данного гена в кардиомиоцитах, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток у пациента с ДКМП [68].

Унаследованные редкие патогенные варианты (миссенс и делеции, типа “gain-of-function/dominant-negative”) в 8–9 экзонах гена *SMARCB1* являются причиной развития синдрома Коффина–Сириса – аутосомно-доминантного заболевания, которое характеризуется задержкой в развитии, умственной отсталостью; аплазией или гипоплазией дистальной фаланги или ногтя на пятых пальцах кистей/стоп; грубыми чертами лица; причем у 30% пациентов регистрируются врожденные пороки сердца [69, 70].

Более того, белковый продукт гена *SMARCB1* является субъединицей SWI/SNF-комплекса, который контролирует ремоделирование хроматина, активацию и репрессию различных генов. Среди генов менделевских болезней, в области которых расположены SNPs, ассоциированные с кардиомиопатиями, были *SPEN* и *KANSL1*, их белковые продукты также вовлечены в эпигенетические механизмы экспрессии многих генов, а редкие варианты в области данных генов приводят к разнообразным клиническим проявлениям, в том числе порокам развития сердца [71, 72]. Не исключено, что данные гены менделевских заболеваний, около которых расположены SNPs, ассоциированные с кардиомиопатиями в результате GWAS, являются приоритетными в отношении их влияния на фенотип. В частности, была показана важная роль Spen, который контролирует экспрессию гена коннексина 43, для функционирования сердца на модели *Danio rerio* [73]. Микродупликация, которая захватывает первые три экзона гена *KANSL1*, ассоциирована с увеличением риска развития врожденных пороков развития сердца у пациентов с 22q11.2 делецией [74].

Следует отметить, что SPEN обеспечивает репрессию транскрипции через различные механизмы, включая рекрутирование белков, участвующих в деацетилировании гистонов, а KANSL1 входит в состав гистонацетилтрансферазного комплекса, участвуя в ацетилировании гистонов (главным образом H4K16Ac), внося вклад как в активацию, так и репрессию транскрипции. Изменение ацетилирования гистонов тесно связано с процессом развития сердца в норме и его ремоделированием при патологии, в том числе при кардиомиопатии различного генеза [75, 76].

При проведении исследований GWAS, как правило, изучаются высокополиморфные SNPs (т.е. учитывается эффект частых генетических вариантов). В то же время редкие варианты могут также формировать “менделевский код” многофакторных заболеваний, причем их вклад может быть существенно выше, чем частых вариантов. Например, в результате анализа груза редких генетических вариантов с кардиомиопатией и эхокардиографическими признаками в крупных когортах Framingham Heart Study и Jackson Heart Study было установлено, что 11.2% индивидов имели один или более редких несинонимичных вариантов в генах саркомерных белков (*ACTC1*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*), но не имели диагноза кардиомиопатии [77]. Однако у этих индивидов было выявлено статистически значимое увеличение таких эхокардиографических параметров, как толщина стенки левого желудочка и диастолический диаметр левого предсердия. Также было обнаружено, что комбинация из нескольких редких миссенс-вариантов в одном и том же гене *MYBPC3* имеет больший эффект на эхокардиографические параметры, чем отдельные варианты. Более того, индивиды с редкими вариантами в генах саркомерных белков имели более высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность). Распространенность “вероятно патогенных” вариантов в данной когорте составила 0.6%, однако только 4 индивида из 22 обследованных имели симптомы гипертрофической кардиомиопатии. Эта работа подчеркивает важность изучения вовлеченности генов моногенных заболеваний, в том числе их редких вариантов, в формирование структуры подверженности многофакторных заболеваний. Полученные новые знания будут важны для установления оценки патогенности конкретных генетических вариантов в отношении фенотипа, особенно в контексте коморбидности, а также послужат основой для создания индивидуализированных моделей прогнозирования риска многофакторных заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, между моногенными болезнями и многофакторными заболеваниями существует тесная связь на молекулярно-генетическом уровне. Феномен коморбидности между моногенными и многофакторными заболеваниями предполагает участие определенного общего числа генов и биологических путей в формировании предрасположенности к заболеваниям – “менделевский код” или невырожденный фенотипический код, который связывает каждое многофакторное заболевание с уникальной совокупностью менделевских локусов [19].

Основой для формирования такого феномена является высокая степень плейотропии генетических вариантов, поскольку показано, что плейотропия в отношении 558 признаков и заболеваний достигает 90% для локусов, 63% – для генов и 31% – для SNPs [78]. Однако генетические варианты могут влиять на разные признаки в зависимости от своего расположения в геноме как самостоятельно, так и опосредованно через сцепление с другими вариантами. Более того, SNPs с большими эффектами и являющиеся потенциально причинными для заболевания часто располагаются в области генов или близко к ним. Поскольку функциональная активность плейотропных генов менее тканеспецифична, предполагается, что они контролируют базовые и важные для клетки процессы и функции.

Анализ “менделевского кода” многофакторных заболеваний важно проводить с использованием мультиомного подхода – интеграции данных, полученных на уровне генома, эпигенома, транскриптома, протеома, метаболома, экспосома и др. в цельных тканях и единичных клетках органов-мишеней в контексте различных заболеваний или при использовании клеточных моделей болезней, модельных животных [79, 80]. Это позволит идентифицировать “драйверные” гены болезней и биологические пути, связанные с их развитием и прогрессией.

Одним из примеров использования такого подхода является реконструкция генных регуляторных сетей многофакторных заболеваний на основе интеграции результатов GWAS и RNA-seq, с последующей идентификацией ключевых генов и их аннотацией в контексте генов менделевских болезней [81]. В результате выявлено, что большая часть ключевых генов многофакторных заболеваний расположена за пределами локусов GWAS (≥250 тпн от лидирующего варианта), позволяя предположить существование их сложной *trans*-регуляции. Более того, предсказанные ключевые гены многофакторных заболеваний значимо обогащены генами менделевских болезней сходного фенотипа.

С практической точки зрения характеристика молекулярно-генетических механизмов коморбидности моногенных и многофакторных заболеваний важна для улучшения их диагностики, профилактики и лечения. При медико-генетическом консультировании пациентов с моногенным заболеванием следует иметь в виду, что генетическое тестирование одной патологии может дать информацию о возможном риске развития или о характере течения другого заболевания. С другой стороны, полигенная шкала риска может улучшить прогнозирование развития отдельных симптомов заболевания и его тяжести у индивидов с редкими патогенными вариантами.

В случае идентификации общих молекулярных мишеней для нескольких заболеваний лекарственные препараты, используемые при лечении одного заболевания, могут быть использованы в терапии другого. Так, показано, что гены менделевских болезней представляют собой наиболее “успешные” мишени для лекарственных препаратов [81, 82]. Таким образом, интеграция информации о генах менделевских болезней для приоритизации локусов многофакторных заболеваний может иметь положительное влияние для фармакологических разработок. С другой стороны, не исключена и обратная ситуация, когда препарат, эффективный для одного заболевания, будет оказывать неблагоприятное влияние в отношении риска другой патологии.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Timpson N.J., Greenwood C.M.T., Soranzo N. et al.* Genetic architecture: The shape of the genetic contribution to human traits and disease // Nat. Rev. Genet. 2018. V. 19. P. 110–124. https://doi.org/10.1038/nrg.2017.101
2. *Dzau V., Braunwald E.* Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: A workshop consensus statement // Am. Heart J. 1991. V. 121. P. 1244–1263. https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90694-d
3. *Пузырев В.П., Макеева О.А., Голубенко М.В.* Гены синтропий и сердечно-сосудистый континуум // Информ. вестник ВОГИС. 2006. Т. 10. № 3. С. 479–491.

4. *Пузырев В.П., Фрейдин М.Б.* Генетический взгляд на феномен сочетанных заболеваний человека // Acta Naturae. 2009. Т. 1. № 3. С. 57–63.
5. *Gottesman O., Drill E., Lotay V. et al.* Can genetic pleiotropy replicate common clinical constellations of cardiovascular disease and risk? // PLoS One. 2012. V. 7. P. e46419. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046419
6. *Пузырев В.П.* Генетические основы коморбидности у человека // Генетика. 2015. Т. 51. № 4. С. 491–502.
7. *Rankinen T., Sarzynski M.A., Ghosh S., Bouchard C.* Are there genetic paths common to obesity, cardiovascular disease outcomes, and cardiovascular risk factors? // Circ. Res. 2015. V. 116. P. 909–922. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.302888
8. *Jia X., Yang Y., Chen Y. et al.* Multivariate analysis of genome-wide data to identify potential pleiotropic genes for type 2 diabetes, obesity and coronary artery disease using MetaCCA // Int. J. Cardiol. 2019. V. 283. P. 144–150. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.102
9. *Tabarés-Seisdedos R., Dumont N., Baudot A. et al.* No paradox, no progress: Inverse cancer comorbidity in people with other complex diseases // Lancet Oncol. 2011. V. 12. P. 604–608. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70041-9
10. *Catalá-López F., Suárez-Pinilla M., Suárez-Pinilla P. et al.* Inverse and direct cancer comorbidity in people with central nervous system disorders: A meta-analysis of cancer incidence in 577,013 participants of 50 observational studies // Psychother. Psychosom. 2014. V. 83. P. 89–105. https://doi.org/10.1159/000356498
11. *Seo J., Park M.* Molecular crosstalk between cancer and neurodegenerative diseases // Cell Mol. Life Sci. 2020. V. 77. P. 2659–2680. https://doi.org/10.1007/s00018-019-03428-3
12. *Houck A.L., Seddighi S., Driver J.A.* At the crossroads between neurodegeneration and cancer: a review of overlapping biology and its implications // Curr. Aging Sci. 2018. V. 11. P. 77–89. https://doi.org/10.2174/1874609811666180223154436
13. *Manolio T.A., Collins F.S., Cox N.J. et al.* Finding the missing heritability of complex diseases // Nature. 2009. V. 461. P. 747–753. https://doi.org/10.1038/nature08494
14. *Claussnitzer M., Cho J.H., Collins R. et al.* A brief history of human disease genetics // Nature. 2020. V. 577. P. 179–189. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1879-7
15. *Dipple K.M., McCabe E.R.* Phenotypes of patients with simple Mendelian disorders are complex traits: Thresholds, modifiers, and systems dynamics // Am. J. Hum. Genet. 2000. V. 66. P. 1729–1735. https://doi.org/10.1086/302938
16. *Badano J.L., Katsanis N.* Beyond Mendel: An evolving view of human genetic disease transmission // Nat. Rev. Genet. 2002. V. 3. P. 779–789. https://doi.org/10.1038/nrg910
17. *Sidransky E.* Heterozygosity for a Mendelian disorder as a risk factor for complex disease // Clin. Genet. 2006. V. 70. P. 275–282. https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2006.00688.x
18. *Katsanis N.* The continuum of causality in human genetic disorders // Genome Biol. 2016. V. 17. P. 233. https://doi.org/10.1186/s13059-016-1107-9
19. *Blair D.R., Lyttle C.S., Mortensen J.M. et al.* A nondegenerate code of deleterious variants in Mendelian loci contributes to complex disease risk // Cell. 2013. V. 155. P. 70–80. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.08.030
20. *Cohen J., Pertsemlidis A., Kotowski I.K. et al.* Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9 // Nat. Genet. 2005. V. 37. P. 161–165. https://doi.org/10.1038/ng1509
21. *Han K., Holder J.L.J., Schaaf C.P. et al.* SHANK3 overexpression causes manic-like behaviour with unique pharmacogenetic properties // Nature. 2013. V. 503. P. 72–77. https://doi.org/10.1038/nature12630
22. *Auer P.L., Teumer A., Schick U. et al.* Rare and low-frequency coding variants in CXCR2 and other genes are associated with hematological traits // Nat. Genet. 2014. V. 46. P. 629–634. https://doi.org/10.1038/ng.2962
23. *Lin A., Ching C.R.K., Vajdi A. et al.* Mapping 22q11.2 gene dosage effects on brain morphometry // J. Neurosci. 2017. V. 37. P. 6183–6199. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3759-16.2017
24. *Wainschtein P., Jain D.P., Yengo L. et al.* Recovery of trait heritability from whole genome sequence data // Biorxiv. 2019. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/588020v1
25. *Bezzina C.R., Lahrouchi N., Priori S.G.* Genetics of sudden cardiac death // Circ. Res. 2015. V. 116. P. 1919–1936. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304030
26. *Bečanović K., Nørremølle A., Neal S.J. et al.* A SNP in the HTT promoter alters NF-κB binding and is a bidirectional genetic modifier of Huntington disease // Nat. Neurosci. 2015. V. 18. P. 807–816. https://doi.org/10.1038/nn.4014
27. *Corvol H., Blackman S.M., Boëlle P.Y. et al.* Genome-wide association meta-analysis identifies five modifier loci of lung disease severity in cystic fibrosis // Nat. Commun. 2015. V. 6. P. 8382. https://doi.org/10.1038/ncomms9382
28. *Jordan D.M., Frangakis S.G., Golzio C. et al.* Identification of cis-suppression of human disease mutations by comparative genomics // Nature. 2015. V. 524. P. 225–229. https://doi.org/10.1038/nature14497
29. *Castel S.E., Cervera A., Mohammadi P. et al.* Modified penetrance of coding variants by cis-regulatory variation contributes to disease risk // Nat. Genet. 2018. V. 50. P. 1327–1334. https://doi.org/10.1038/s41588-018-0192-y

30. *Holmans P., Stone T.* Using genomic data to find disease-modifying loci in Huntington's Disease (HD) // Methods Mol. Biol. 2018. V. 1780. P. 443–461. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7825-0_20
31. *Kim K.H., Hong E.P., Shin J.W. et al.* Genetic and functional analyses point to FAN1 as the source of multiple Huntington Disease modifier effects // Am. J. Hum. Genet. 2020. V. 107. P. 96–110. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.05.012
32. *Posey J.E., Harel T., Liu P. et al.* Resolution of disease phenotypes resulting from multilocus genomic variation // N. Engl. J. Med. 2017. V. 376. P. 21–31. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516767
33. *Lupski J.R., Belmont J.W., Boerwinkle E. et al.* Clan genomics and the complex architecture of human disease // Cell. 2011. V. 147. P. 32–43. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.008
34. *Gibson G.* Rare and common variants: Twenty arguments // Nat. Rev. Genet. 2012. V. 13. P. 135–145. https://doi.org/10.1038/nrg3118
35. *Gaugler T., Klei L., Sanders S.J. et al.* Most genetic risk for autism resides with common variation // Nat. Genet. 2014. V. 46. P. 881–885. https://doi.org/10.1038/ng.3039
36. *Dean M.* Approaches to identify genes for complex human diseases: Lessons from Mendelian disorders // Hum. Mutat. 2003. V. 22. P. 261–274. https://doi.org/10.1002/humu.10259
37. *Peltonen L., Perola M., Naukkarinen J. et al.* Lessons from studying monogenic disease for common disease // Hum. Mol. Genet. 2006. V. 15. № 1. P. R67–74. https://doi.org/10.1093/hmg/ddl060
38. *Scheuner M.T., Yoon P.W., Khoury M.J.* Contribution of Mendelian disorders to common chronic disease: Opportunities for recognition, intervention, and prevention // Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. 2004. V. 125C. P. 50–65. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30008
39. *Kathiresan S., Willer C.J., Peloso G.M. et al.* Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia // Nat. Genet. 2009. V. 41. P. 56–65. https://doi.org/10.1038/ng.291
40. *van der Harst P., van Setten J., Verweij N. et al.* 52 Genetic loci influencing myocardial mass // J. Am. Coll. Cardiol. 2016. V. 68. P. 1435–1448. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.729
41. *Freund M.K., Burch K.S., Shi H. et al.* Phenotype-specific enrichment of Mendelian disorder genes near GWAS regions across 62 complex traits // Am. J. Hum. Genet. 2018. V. 103. P. 535–552. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.08.017
42. *Spataro N., Rodríguez J.A., Navarro A. et al.* Properties of human disease genes and the role of genes linked to Mendelian disorders in complex disease aetiology // Hum. Mol. Genet. 2017. V. 26. P. 489–500. https://doi.org/10.1093/hmg/ddw405
43. *Jin W., Qin P., Lou H. et al.* A systematic characterization of genes underlying both complex and Mendelian diseases // Hum. Mol. Genet. 2012. V. 21. P. 1611–1624. https://doi.org/10.1093/hmg/ddr599
44. *Van D.P., Veldink J.H., van B.M. et al.* Expanded ATXN2 CAG repeat size in ALS identifies genetic overlap between ALS and SCA2 // Neurology. 2011. V. 76. P. 2066–2072. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821f445b
45. *Lattante S., Pomponi M.G., Conte A. et al.* ATXN1 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with amyotrophic lateral sclerosis // Neurobiol. Aging. 2018. V. 64. P. 157.e1–157.e5. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.11.011
46. *Choubtum L., Witoonpanich P., Kulkantrakorn K. et al.* Trinucleotide repeat expansion of TATA-binding protein gene associated with Parkinson's disease: A Thai multicenter study // Parkinsonism Relat. Disord. 2016. V. 28. P. 146–149. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.05.008
47. *Васильев В.Б.* Генетические основы митохондриальных болезней. Нестор-История, 2006. 160 с.
48. *Sulaiman S.A., Rani Z.M., Radin F.Z.M. et al.* Advancement in the diagnosis of mitochondrial diseases // J. Transl. Genet. Genom. 2020. V. 4. P. 159–187.
49. *Kang D., Hamasaki N.* Alterations of mitochondrial DNA in common diseases and disease states: Aging, neurodegeneration, heart failure, diabetes, and cancer // Curr. Med. Chem. 2005. V. 12. P. 429–441. https://doi.org/10.2174/0929867053363081
50. *Veronese N., Stubbs B., Koyanagi A. et al.* Mitochondrial genetic haplogroups and cardiovascular diseases: Data from the Osteoarthritis Initiative // PLoS One. 2019. V. 14. № 3. P. e0213656. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213656
51. *Wallace D.C., Chalkia D.* Mitochondrial DNA genetics and the heteroplasmy conundrum in evolution and disease // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2013. V. 5. № 11. P. a021220. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021220
52. *Boyle E.A., Li Y.I., Pritchard J.K.* An expanded view of complex traits: From polygenic to omnigenic // Cell. 2017. V. 169. P. 1177–1186. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.038
53. *Melamed R.D., Emmett K.J., Madubata C. et al.* Genetic similarity between cancers and comorbid Mendelian diseases identifies candidate driver genes // Nat. Commun. 2015. V. 6. P. 7033. https://doi.org/10.1038/ncomms8033
54. ClinGen. https://clinicalgenome.org
55. *Ingles J., Goldstein J., Thaxton C. et al.* Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes // Circ. Genom. Precis. Med. 2019. V. 12. № 2. P. e002460. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002460
56. *Alimohamed M.Z., Johansson L.F., Posafalvi A. et al.* Diagnostic yield of targeted next generation sequencing in 2002 Dutch cardiomyopathy patients // Int. J. Cardiol. 2021. V. 332. P. 99–104. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.02.069
57. *Tadros R., Francis C., Xu X. et al.* Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect // Nat. Genet. 2021. V. 53. P. 128–134. https://doi.org/10.1038/s41588-020-00762-2

58. *Wooten E.C., Hebl V.B., Wolf M.J. et al.* Formin homology 2 domain containing 3 variants associated with hypertrophic cardiomyopathy // Circ. Cardiovasc. Genet. 2013. V. 6. P. 10–18. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.112.965277

59. *Harper A.R., Goel A., Grace C. et al.* Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity // Nat. Genet. 2021. V. 53. P. 135–142. https://doi.org/10.1038/s41588-020-00764-0

60. *Villard E., Perret C., Gary F. et al.* A genome-wide association study identifies two loci associated with heart failure due to dilated cardiomyopathy // Eur. Heart J. 2011. V. 32. P. 1065–1076. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr105

61. *Meder B., Rühle F., Weis T. et al.* A genome-wide association study identifies 6p21 as novel risk locus for dilated cardiomyopathy // Eur. Heart J. 2014. V. 35. P. 1069–1077. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht251

62. *Esslinger U., Garnier S., Korniat A. et al.* Exome-wide association study reveals novel susceptibility genes to sporadic dilated cardiomyopathy // PLoS One. 2017. V. 12. № 3. P. e0172995. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172995

63. MendelVar. https://mendelvar.mrcieu.ac.uk/

64. GTEx Portal. https://gtexportal.org/home/

65. *Verweij N., Benjamins J.W., Morley M.P. et al.* The genetic makeup of the electrocardiogram // Cell Syst. 2020. V. 11. P. 229–238. https://doi.org/10.1016/j.cels.2020.08.005

66. UCSC genome browser. http://genome.ucsc.edu/

67. *Pirruccello J.P., Bick A., Wang M. et al.* Analysis of cardiac magnetic resonance imaging in 36,000 individuals yields genetic insights into dilated cardiomyopathy // Nat. Commun. 2020. V. 11. P. 2254. https://doi.org/10.1038/s41467-020-15823-7

68. *Garnier S., Harakalova M., Weiss S. et al.* Genome-wide association analysis in dilated cardiomyopathy reveals two new players in systolic heart failure on chromosomes 3p25.1 and 22q11.23 // Eur. Heart J. 2021. V. 42. P. 2000–2011. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab030

69. *Diets I.J., Prescott T., Champaigne N.L. et al.* A recurrent de novo missense pathogenic variant in SMARCB1 causes severe intellectual disability and choroid plexus hyperplasia with resultant hydrocephalus // Genet. Med. 2019. V. 21. P. 572–579. https://doi.org/10.1038/s41436-018-0079-4

70. *Wieczorek D., Bögershausen N., Beleggia F. et al.* A comprehensive molecular study on Coffin Siris and Nicolaides Baraitser syndromes identifies a broad molecular and clinical spectrum converging on altered chromatin remodeling // Hum. Mol. Genet. 2013. V. 22. № 25. P. 5121–5135. https://doi.org/10.1093/hmg/ddt366

71. *Radio F.C., Pang K., Ciolfi A. et al.* SPEN haploinsufficiency causes a neurodevelopmental disorder overlapping proximal 1p36 deletion syndrome with an episignature of X chromosomes in females // Am. J. Hum. Genet. 2021. V. 108. P. 502–516. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.01.015

72. *Zollino M., Marangi G., Ponzi E. et al.* Intragenic KANSL1 mutations and chromosome 17q21.31 deletions: Broadening the clinical spectrum and genotype–phenotype correlations in a large cohort of patients // J. Med. Genet. 2015. V. 52. P. 804–814. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103184

73. *Rattka M., Westphal S., Gahr B.M. et al.* Spen deficiency interferes with Connexin 43 expression and leads to heart failure in zebrafish // J. Mol. Cell Cardiol. 2021. V. 155. P. 25–35. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.01.006

74. *León L.E., Benavides F., Espinoza K. et al.* Partial microduplication in the histone acetyltransferase complex member KANSL1 is associated with congenital heart defects in 22q11.2 microdeletion syndrome patients // Sci. Rep. 2017. V. 7. P. 1795. https://doi.org/10.1038/s41598-017-01896-w

75. *Yang M., Zhang Y., Ren J.* Acetylation in cardiovascular diseases: Molecular mechanisms and clinical implications // Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis. 2020. V. 1866. P. 165836. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165836

76. *Backs J., Olson E.N.* Control of cardiac growth by histone acetylation/deacetylation // Circ. Res. 2006. V. 98. P. 15–24. https://doi.org/10.1161/01.RES.0000197782.21444.8f

77. *Bick A.G., Flannick J., Ito K. et al.* Burden of rare sarcomere gene variants in the Framingham and Jackson Heart Study cohorts // Am. J. Hum. Genet. 2012. V. 91. P. 513–519. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.07.017

78. *Watanabe K., Stringer S., Frei O. et al.* A global overview of pleiotropy and genetic architecture in complex traits // Nat. Genet. 2019. V. 51. P. 1339–1348. https://doi.org/10.1038/s41588-019-0481-0

79. *Broekema R.V., Bakker O.B., Jonkers I.H.* A practical view of fine-mapping and gene prioritization in the post-genome-wide association era // Open Biol. 2020. V. 10. P. 190221. https://doi.org/10.1098/rsob.190221

80. *Cano-Gamez E., Trynka G.* From GWAS to function: Using functional genomics to identify the mechanisms underlying complex diseases // Frontiers in Genet. 2020. V. 11. P. 424. https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00424

81. *Bekker O.B., Claringbould A., Westra H.-J. et al.* Linking common and rare disease genetics through gene regulatory networks // medRxive. 2021. https://doi.org/10.1101/2021.10.21.21265342

82. *King E.A., Davis J.W., Degner J.F.* Are drug targets with genetic support twice as likely to be approved? Revised estimates of the impact of genetic support for drug mechanisms on the probability of drug approval // PLoS Genet. 2019. V. 15. № 12. P. e1008489. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008489

"Mendelian Code" in the Genetic Structure of Complex Diseases

M. S. Nazarenko[a], *, A. A. Sleptcov[a], and V. P. Puzyrev[a]

[a] *Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634050 Russia*

**e-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru*

The phenomenon of comorbidity between monogenic and complex diseases testifies to the participation of specific shared genes and biological pathways that contribute to the predisposition to complex diseases, known as the "Mendelian code", which ties each complex disease with a unique set of Mendelian loci. The Mendelian disease genes within the framework of the omnigenetic model of complex diseases can act as core genes that function in the target organs and have a role in pathogenesis. Mendelian diseases are a useful point of departure to prioritize loci or genes pertinent to complex traits and diseases. This approach was applied to prioritization of genome-wide association studies-implicated loci of both hypertrophic and dilated cardiomyopathies in this review. The functional characterization of the Mendelian disease genes within genetic structure of complex diseases will provide new knowledge about the "core" and "peripheral" genes and their role. The importance of the study of the "Mendelian code" of complex diseases using a multiomic approach lies in the identification of driver genes and biological pathways that are associated with the diseases.

Keywords: genetic structure of diseases, comorbidity, Mendelian disease genes, complex diseases, hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy.