

Научная статья

УДК 575.827.2

doi: 10.17223/19988591/69/3

**Поиск сигналов естественного отбора в локусах генома,
ассоциированных с заболеваниями, приводящими
к нарушениям когнитивных функций человека,
в популяциях Северной Евразии**

Анна Владимировна Бочарова¹, Вадим Анатольевич Степанов²

^{1, 2} *НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Томск, Россия*

¹ <https://orcid.org/0000-0003-2690-8802>, anna.bocharova@medgenetics.ru

² <https://orcid.org/0000-0002-5166-331X>, vadim.stepanov@medgenetics.ru

Аннотация. Расселение современного человека около 100 000 лет назад из места происхождения в Восточной Африке по территории земного шара сопровождалось различными процессами генетической адаптации. Для характеристики адаптивной эволюции в современных популяциях человека необходима информация о локусах генома, которые были под действием положительного отбора. Эти данные являются ценным материалом для понимания генетической структуры популяций человека, а также для установления причин подверженности к ряду распространенных болезней и их распределению в современных популяциях. В нашей работе выполнен поиск сигналов естественного отбора в локусах генома, ассоциированных с заболеваниями, приводящими к нарушениям когнитивных функций человека, в 16 популяциях Северной Евразии. Для мультиплексного генотипирования 28 SNP-маркеров использовали технологию MALDI-TOF масс-спектрометрии. При оценке селективной нейтральности исследованных генетических маркеров с помощью теста Эвенса–Ваттерсона отклонение от нейтральности обнаружено для 10 SNP. В популяциях Северной Евразии действие естественного отбора вносит вклад в формирование генетического разнообразия по генам, ассоциированным с шизофренией и болезнью Альцгеймера.

Ключевые слова: Северная Евразия, естественный отбор, когнитивные функции, SNP, локус, мультиплексное генотипирование

Для цитирования: Бочарова А.В., Степанов В.А. Поиск сигналов естественного отбора в локусах генома, ассоциированных с заболеваниями, приводящими к нарушениям когнитивных функций человека, в популяциях Северной Евразии // Вестник Томского государственного университета. Биология. 2025. № 69. С. 20–28. doi: 10.17223/19988591/69/3

Original article

doi: 10.17223/19988591/69/3

**Search of natural selection signals in genomic loci associated
with diseases leading to impairment of human cognitive functions
in Northern Eurasia populations**

Anna V. Bocharova¹, Vadim A. Stepanov²

^{1, 2} *Research Institute of Medical Genetics Tomsk National Research Medical Center,
Tomsk, Russian Federation*

¹ <https://orcid.org/0000-0003-2690-8802>, anna.bocharova@medgenetics.ru

² <https://orcid.org/0000-0002-5166-331X>, vadim.stepanov@medgenetics.ru

Summary. In recent years, the genetic component of many general common diseases has been considered from the point of view of evolutionary context: asthma, chronic obstructive pulmonary disease, cancer, obesity, diabetes. The genetic history of populations leads to the accumulation of specific frequencies. Modern susceptibility to common pathological phenotypes could have had a certain adaptive significance in the past during the dispersal of humans across the globe. Of particular interest are diseases with phenotypes associated with cognitive impairment, such as schizophrenia, Alzheimer's disease, bipolar disorder, autism and others. Diseases associated with post-reproductive age (various types of dementia), as well as various manifestations of psychotic disorders, which were previously uncommon, are currently acquiring enormous socio-economic significance throughout the world. Evolutionary hypotheses have also been proposed for schizophrenia and Alzheimer's disease. The indigenous ethnic groups of Northern Eurasia are of particular interest to the researcher. Until recently, populations were isolated, isolated both by geography of residence and by linguistic and cultural characteristics, which led to genetic isolation. In this regard, the gene pool of populations of Northern Eurasia is an important source of genetic information. In connection with all of the above, the goal of the work was to search for signals of natural selection in the loci of the genome associated with schizophrenia, Alzheimer's disease, in the populations of Northern Eurasia. In our work, a search was performed for signals of natural selection in the loci of the genome associated with diseases leading to cognitive impairment in humans in 16 populations of Northern Eurasia: Russians, Udmurts, Khanty, Khakasses, northern and southern Kyrgyz, Yakuts, Buryats, Nivkhs, Chukchi, Kazakhs, Uzbeks, Altaians, Yakuts, Tuvins. MALDI-TOF mass spectrometry technology (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time Of Flight Mass-Spectrometry) was used for multiplex genotyping of 28 SNP markers. In our work, when analyzing selective neutrality using the Ewens-Watterson neutrality test for 28 markers, deviation from neutrality was found in 10 SNPs: rs10273775 of the *CNTNAP2* gene, rs1031381 of the *NCAPD3* gene, rs12922317 of the *SNX29* gene, rs1466662 of the *DCHS2* gene, rs1532278 of the *CLU* gene, rs16887244 of the *LSM1* gene, rs3826656 of the *CD33* gene, rs433598 of the *ACSM1* gene, rs561655 near the *PICALM* gene, rs6859 of the *NECTIN2* gene. The maximum number of populations for markers that have a deviation from selective neutrality was found for the genetic locus rs1031381 of the *NCAPD3* gene - 10 populations (southern Kyrgyz, Altaians, Buryats, Koryaks, Tuvins, Khanty, Kazakhs, Udmurts, Kets, Uzbeks), while the minimum number of populations was identified for the marker rs16887244 of the *LSM1* gene - one population (Nivkhs). In the present study, signals of natural selection were detected in all 16 populations. Interestingly, for the populations of northern Kyrgyz, Buryats, Koryaks, Khakasses and Udmurts, the effect of selection was only directional, and for the Russian population, the effect of balancing selection was noted, in the remaining ten populations, the effect of two types of selection was shown. For individual markers, only balancing selection was observed (rs16887244 of the *LSM1* gene), while exclusively directional selection was detected for rs1466662 of the *DCHS2* gene and rs561655 near the *PICALM* gene. It should be noted that of all 10 polymorphic variants of genes that showed deviation from selective neutrality, six SNPs showed statistically significant associations with schizophrenia or Alzheimer's disease in our previous studies in association analysis: rs12922317 of the *SNX29* gene, rs1466662 of the *DCHS2* gene, rs1532278 of the *CLU* gene, rs16887244 of the *LSM1* gene, rs561655 near the *PICALM* gene, rs6859 of the *NECTIN2* gene.

The results of our work indicate a significant role of natural selection in the populations of Northern Eurasia in the formation of genetic diversity in the genes of diseases associated with human cognitive impairment, such as schizophrenia and Alzheimer's disease.

The article contains 1 Table, 10 References.

Keywords: Northern Eurasia, natural selection, cognitive functions, SNP, locus, multiplex genotyping

For citation: Bocharova AV, Stepanov VA. Search for signals of natural selection in genomic loci associated with diseases leading to impairments of human cognitive functions in Northern Eurasia populations. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya = Tomsk State University Journal of Biology*. 2025;69:20-28. doi: 10.17223/19988591/69/3

Введение

В последние годы генетическая составляющая многих широко распространенных многофакторных заболеваний рассматривается с точки зрения эволюционного контекста [1–4]. Современная подверженность к частым патологическим фенотипам могла иметь определенное адаптивное значение в прошлом при расселении человека по земному шару. Особый интерес вызывают заболевания с фенотипами, связанными с нарушениями когнитивных функций, такие как шизофрения (ШЗ), болезнь Альцгеймера (БА), биполярное расстройство, аутизм и др. Заболевания, связанные с пострепродуктивным возрастом (различные виды деменций), а также разнообразные проявления психотических расстройств, которые раньше встречались нечасто, в настоящее время приобретают огромное социально-экономическое значение во всем мире.

Коренные этносы Северной Евразии представляют особенный интерес для исследователя. Связано это с тем, что до сих пор эти популяции слабо изучены. Еще одна причина интереса к коренным этносам связана с уникальностью их генофондов, которые развивались изолированно. Еще совсем недавно популяции были обособленными, изолированными как по географии проживания, так и по языковым и культурным особенностям, что привело к генетической изоляции. В связи с этим генофонд популяций Северной Евразии является важным источником генетической информации. В связи со всем вышеизложенным целью работы было провести поиск сигналов естественного отбора в локусах генома, ассоциированных с шизофренией, болезнью Альцгеймера, в популяциях Северной Евразии.

Материалы и методы

Исследованы выборки 16 популяций, представляющие разные этно-территориальные группы населения Северной Евразии: русские, удмурты, ханты, хакасы, киргизы северные и южные, якуты, буряты, нивхи, чукчи, казахи, узбеки, алтайцы, якуты, тувинцы из биобанка коллекции НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ РАН «Биобанк населения Северной Евразии». Суммарный объем выборки составил 1 508 неродственных индивидов с отсутствием метисации более чем в трех поколениях. Этническая принадлежность и родословная каждого индивида были установлены на основании индивидуального анкетирования.

Генетические маркеры были выбраны на основании четких критериев: высокодостоверная ассоциация с фенотипом, полученная по данным опубликованных полногеномных ассоциативных исследований, – GWAS ($p \leq 5 \times 10^{-7}$); тип маркера – однонуклеотидный полиморфизм (SNP); частота редкого аллеля больше 5% хотя бы в одной популяции HarMap. Затем был разработан протокол мультиплексного генотипирования 28 SNP-маркеров с помощью технологии MALDI-TOF масс-спектрометрии на генетическом анализаторе MassARRAY Analyzer 4 фирмы «Agena Bioscience» (США).

Оценка селективной нейтральности исследованных генетических маркеров, ассоциированных с заболеваниями, ведущими к нарушениям КФ человека, по 16 популяциям Северной Евразии была проведена с помощью теста Эвенса–Ваттерсона (программа «Arlequin 3.1»). О направленности отклонения от селективной нейтральности можно сделать вывод по неравенству наблюдаемой (F_o) и ожидаемой (F_e) гомозиготности. Так, если показано статистически значимое уменьшение значения наблюдаемой гомозиготности по отношению к ожидаемой ($F_o < F_e$), это говорит о действии балансирующего отбора на этот локус. Если же наблюдается статистически значимое увеличение наблюдаемой гомозиготности по отношению к ожидаемой ($F_o > F_e$), мы можем сделать вывод о действии направленного отбора.

Проведение исследования одобрено Комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ. Исследования проведены на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом «Медицинская геномика» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

Результаты исследования и обсуждение

С точки зрения эволюционного контекста было проанализировано значительное количество болезней человека (астма, хроническая обструктивная болезнь легких, рак, ожирение, сахарный диабет) [1, 2]. В отношении ШЗ и БА также были предложены эволюционные гипотезы [3–4]. В нашей работе при анализе селективной нейтральности 28 маркеров отклонение от нейтральности обнаружено у 10 SNP (таблица).

Для генетического локуса rs1031381 гена NCAPD3 было показано отклонение от селективной нейтральности в максимальном количестве популяций (10): южные киргизы, алтайцы, буряты, коряки, тувинцы, ханты, казахи, удмурты, кеты, узбеки. В то время как для маркера rs16887244 гена LSM1 было идентифицировано отклонение от селективной нейтральности только в одной популяции (нивхи).

В настоящем исследовании сигналы естественного отбора выявлены во всех 16 популяциях. Интересно, что для популяций северных киргизов, бурятов, коряков, хакасов и удмуртов действие отбора имело только направленный характер, а для русской популяции было отмечено действие балансирующего отбора, в остальных десяти популяциях показано действие двух типов отборов (см. таблицу). Для отдельных маркеров наблюдался только балансирующий отбор (rs16887244 гена *LSM1*), в то время как исключительно направленное действие отбора выявлено для rs1466662 гена *DCHS2* и rs561655 вблизи гена *PICALM*.

Отклонение от селективной нейтральности у 10 маркеров в исследованных 16 популяциях Северной Евразии
[Deviation from selective neutrality at 10 markers in 16 studied populations of Northern Eurasia]

Ген [Gene]	CNTNAP2	NCAPD3	SNX29*	PICALM/ RNU6-560P*	CLU*	CD33	LSM1*	DCHS2*	ACSM1	NECTIN2*
SNP	rs10273775	rs1031381	rs12922317	rs561655	rs1532278	rs3826656	rs16887244	rs1466662	rs433598	rs6859
Русские [Russian]	Баланс [Balance]									Баланс [Balance]
Удмурты [Udmurt]	Направл. [Direct]	Направл. [Direct]	Направл. [Direct]					Направл. [Direct]		
Узбеки [Uzbek]		Баланс [Balance]	Баланс [Balance]			Направл. [Direct]				
Казахи [Kazakh]		Направл. [Direct]		Направл. [Direct]		Баланс [Balance]				
С. Киргизы [N. Kyrgyz]						Направл. [Direct]				
Ю. Киргизы [S. Kyrgyz]		Баланс [Balance]						Направл. [Direct]		
Алтайцы [Altaiian]		Баланс [Balance]				Направл. [Direct]				
Буряты [Buryat]		Направл. [Direct]				Направл. [Direct]				
Хакасы [Khakassian]										Направл. [Direct]
Тувинцы [Tuvan]		Баланс [Balance]		Направл. [Direct]	Направл. [Direct]	Направл. [Direct]				Баланс [Balance]
Кеты [Kets]		Направл. [Direct]	Баланс [Balance]							
Ханты [Khanty]		Направл. [Direct]			Баланс [Balance]				Баланс [Balance]	Направл. [Direct]
Якуты [Yakut]				Направл. [Direct]						Баланс [Balance]

Коряки [Koryak]		Направл. [Direct]		Направл. [Direct]	Направл. [Direct]				
Нивхи [Nivkhi]	Баланс [Balance]				Направл. [Direct]	Баланс [Balance]			
Чукчи [Chukchi]				Направл. [Direct]	Баланс [Balance]			Направл. [Direct]	

Примечание. Направл. – на локус действует направленный отбор ($Fo > Fe$). Баланс – на локус действует балансирующий отбор ($Fo < Fe$). * – SNP, показавшие статистически значимые ассоциации с шизофренией или болезнью Альцгеймера в других наших работах при ассоциативном анализе [5–10].

[Note, Direct is locus is subject to directional selection ($Fo > Fe$), Balance is locus is subject to balancing selection ($Fo < Fe$), * - SNPs that showed statistically significant associations with schizophrenia or Alzheimer's disease in our other studies in association analysis [5-10]].