ГЕНЕТИКА, 2021, том 57, № 9, с. 1062–1072

ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА

УДК 575.174.015.3

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ПОПУЛЯЦИЙ СЕВЕРНОЙ ЕВРАЗИИ ПО МАРКЕРАМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, НАРУШАЮЩИМИ КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

© 2021 г. А. В. Бочарова[1], *, В. А. Степанов[1]

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

**e-mail: anna.bocharova@medgenetics.ru*

Поступила в редакцию 29.09.2020 г.
После доработки 03.12.2020 г.
Принята к публикации 11.02.2021 г.

Впервые исследовано генетическое разнообразие 16 популяций коренного населения Северной Евразии по панели генетических маркеров генов, ассоциированных, согласно данным полногеномных ассоциативных исследований, с заболеваниями, которые ведут к нарушению когнитивных функций человека (шизофренией, болезнью Альцгеймера и их когнитивными эндофенотипами). Наблюдается снижение генетического разнообразия в географическом пространстве с запада на восток. Наибольший уровень генетического разнообразия показали европеоидные популяции. Выделяются две группы маркеров, которые преобладают у европеоидов или у монголоидов. Расположение 16 популяций в пространстве главных компонент отражает их географическую локализацию и позволяет выделить четыре кластера. В целом анализ внутрипопуляционного и межпопуляционного генетического разнообразия по 28 маркерам в 16 популяциях отражает закономерности структуры генофонда Северной Евразии, которые описаны по другим системам маркеров.

Ключевые слова: когнитивные функции, шизофрения, болезнь Альцгеймера, популяции человека, генетическое разнообразие.

DOI: 10.31857/S0016675821080026

К когнитивным функциям (**КФ**) относятся интеллект, внимание, речь, память, разнообразные двигательные навыки, процессы восприятия информации [1]. КФ формируются в результате общей работы головного мозга в целом. При этом различные отделы его не являются равносильными. Повреждение какой-либо области в любом из отделов может привести к когнитивным нарушениям (**КН**). КН влияют на эффективность обучения, профессиональную, социальную и бытовую деятельность, являются одним из видов нервно-психических расстройств, включающих изменения в эмоциональной и поведенческой сфере. Все эти расстройства (эмоциональные, когнитивные и поведенческие) тесно взаимосвязаны. КН – состояния полиэтиологической природы, которые развиваются при различных психических, неврологических и соматических заболеваниях. Поскольку КФ связаны с общей деятельностью головного мозга в целом, КН закономерно развиваются при самых разных очаговых и диффузных поражениях головного мозга. Фактически любое повреждение головного мозга может вызвать КН разные по тяжести.

Во второй половине XX в. возрастной состав населения претерпел значительные изменения в сторону увеличения числа лиц пожилого возраста [2]. По данным статистики, от 5 до 25% и более (в зависимости от возраста) пожилых лиц имеют тяжелые когнитивные нарушения, в основном деменцию [3]. Частой причиной КН в молодом возрасте является шизофрения (**ШЗ**). Когнитивный дефицит является ключевой особенностью ШЗ. До 85% пациентов с ШЗ имеют ту или иную степень КН [4, 5].

Как ШЗ, так и болезнь Альцгеймера (**БА**) относятся к социально-значимым, широко распространенным многофакторным заболеваниям (**МФЗ**). Генетическая компонента подверженности к МФЗ, которые имеют полигенную природу, во многом зависит не только от возрастных и половых составляющих, но и от популяционных и этнических. Каждая популяция или этническая группа отличается генетическим паттерном частот аллелей в результате своего эволюционного происхождения. Частоты аллелей приобретают свою специфичность в разных популяциях в процессе этногенеза. Вероятно, это лежит в основе диффе-

ренциальной восприимчивости к распространенным МФЗ, таким как болезнь Альцгеймера и шизофрения. Характерные сочетания аллелей генов, формирующих предрасположенность к МФЗ, являются исключительными для каждой популяции. В связи с этим важно изучить вариабельность генов таких заболеваний у представителей разных этнических групп.

Цель настоящего исследования заключалась в характеристике генетического разнообразия полиморфных вариантов генов, ассоциированных, согласно данным полногеномных ассоциативных исследований (GWAS), с шизофренией, болезнью Альцгеймера и их когнитивными эндофенотипами (**ЭФ**), в популяциях Северной Евразии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Популяционные выборки

В настоящей работе для выявления сходств и различий в частотах аллелей генов, ассоциированных с заболеваниями, нарушающими КФ, использованы популяционные выборки из биоколлекции НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ РАН “Биобанк населения Северной Евразии”. Общая численность исследованных 16 популяционных выборок составила 1508 образцов, представляющих различные этно-территориальные регионы Северной Евразии: европейская часть России (русские, удмурты), Сибирь (хакасы, тувинцы, кеты, алтайцы, ханты, буряты, якуты), Средняя Азия (узбеки, казахи, киргизы северные, киргизы южные) и Дальний Восток (чукчи, коряки, нивхи).

В выборки включались неродственные неметисированные в трех поколениях индивиды, подписавшие информированное согласие на проведение исследования. Детальные характеристики выборок приведены в табл. 1. Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

Выбор генетических маркеров и генотипирование

30 генетических маркеров для работы выбраны из Каталога опубликованных полногеномных ассоциативных исследований (GWAS), где эти маркеры показали статистически значимые ассоциации (уровень значимости $p \leq 5 \times 10^{-7}$) с шизофренией, болезнью Альцгеймера и когнитивными эндофенотипами этих заболеваний [6–29]. ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции из цельной венозной крови [30]. Генотипирование проводили с помощью метода MALDI-TOF масс-спектрометрии как описано ранее [31]. Подробная характеристика генетических маркеров представлена в табл. 2. Подбор условий мультиплексного генотипирования для MALDI-TOF масс-спектрометрии был осуществлен с помощью разработанных подходов [32, 33].

Генотипирование было проведено на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом “Медицинская геномика” НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка полученных данных включала проверку распределения наблюдаемых частот генотипов на соответствие ожидаемым при равновесии Харди–Вайнберга (точный тест Фишера). Для характеристики внутри- и межпопуляционного генетического разнообразия маркеров, ассоциированных с ШЗ, БА и их когнитивными ЭФ, в популяциях Северной Евразии в качестве основной характеристики использовали ожидаемую гетерозиготность [34]. Оценку генетической дифференциации популяций проводили с помощью коэффициента фиксации Райта (F_{st}) методом анализа молекулярной дисперсии AMOVA [35]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакетов программы “Arlequin 3.1”. Генетические взаимоотношения между популяциями анализировали с помощью метода главных компонент [36]. Анализ и построение графиков проводили с помощью пакета программ STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частоты аллелей и генетическое разнообразие в популяциях коренного населения Северной Евразии

30 полиморфных вариантов генов, ассоциированных по данным GWAS с БА, ШЗ или когнитивными эндофенотипами этих заболеваний, были генотипированы с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии во всех 16 популяциях. Два из 30 маркеров (rs1261117 гена *TCF4*, rs7004633 гена *LOC105375630*) показали долю определяемых генотипов меньше 95% и были исключены из дальнейшего анализа для всех популяций.

Частоты предковых аллелей 28 маркеров в 16 популяциях Северной Евразии представлены в табл. 3 (данные по частотам генотипов доступны по запросу у авторов). Шесть маркеров, включенных в работу, оказались мономорфными в изученных популяциях. Так, rs17594526 гена *TCF4* показал отсутствие полиморфизма в девяти популяциях: тувинцы, кеты, ханты, якуты, киргизы северные и южные, чукчи, коряки и нивхи. Другой генетический вариант этого же гена *TCF4* (rs17512836) также оказался мономорфным в девяти популяциях: удмурты, хакасы, тувинцы, кеты, якуты,

Таблица 1. Характеристика обследуемых популяционных выборок

№	Популяция (объем выборки)	Локализация	Языковая принадлежность, семья/группа	Антропологический тип
Европеоидный расовый тип				
1	Русские (216)	Кемеровская обл., г. Кемерово	Индоевропейская/славянская	Восточноевропейский
2	Удмурты (95)	Республика Удмуртия, п. Балезино	Уральско-юкагирская/ финно-угорская	Сублапоноидный
3	Узбеки (42)	Республика Узбекистан, г. Джалал-Абад	Алтайская/тюркская	Памироиранский
Монголоидный расовый тип				
4	Алтайцы (95)	Республика Горный Алтай, с. Бешпельтир	Алтайская/тюркская	Центральноазиатский
5	Буряты (93)	Республика Бурятия, пгт. Агинское	Алтайская/монгольская	Центральноазиатский
6	Казахи (190)	Республика Казахстан, г. Алматы	Алтайская/тюркская	Южносибирский
7	Кеты (46)	Красноярский край, п. Келлог	Енисейская	Енисейский
8	Киргизы северные (48)	Республика Кыргызстан, г. Бишкек	Алтайская/тюркская	Южносибирский
9	Киргизы южные (47)	Республика Кыргызстан, г. Ош	Алтайская/тюркская	Южносибирский
10	Тувинцы (92)	Республика Тыва, г. Кызыл	Алтайская/тюркская	Центральноазиатский
11	Хакасы (93)	Республика Хакасия, Аскизский р-н	Алтайская/тюркская	Южносибирский
12	Ханты (94)	Ханты-мансийский автономный округ, с. Казым, д. Русскинская	Уральская/финно-угорская	Уральская
13	Якуты (93)	Республика Саха, с. Чериктей	Алтайская/тюркская	Центральноазиатский
14	Чукчи (95)	Чукотский автономный округ	Палеоазиатская	Арктический
15	Коряки (89)	Камчатский край	Чукотско-камчатская	Арктический
16	Нивхи (80)	Сахалинская обл., Охинский р-н	Палеоазиатская/нивхская	Монголоидный/ сахалиноамурский

киргизы южные, чукчи, коряки и нивхи. Еще несколько локусов продемонстрировали отсутствие полиморфизма: rs17693963 межгенного региона *GPR89P/TRV-AAC1-5* в популяциях хантов и нивхов, rs1212597 межгенного региона *LOC105378888/ PRMT6* в популяциях чукчей и нивхов, rs11064768 гена *CCDC60* в популяции нивхов, rs11191580 гена *NT5C2* в популяции кетов (табл. 3). По опубликованным полногеномным ассоциативным исследованиям эти генетические маркеры были ассоциированы с развитием ШЗ и БА в европеоидных популяциях [9–11, 21, 22].

Распределение генотипов в популяциях в подавляющем большинстве случаев соответствовало равновесию Харди–Вайнберга (РХВ). В проанализированном массиве данных среди 448 распределений частот генотипов было обнаружено отклонение от РХВ в 16 случаях, что не превышает ожидаемого числа случайных отклонений при 5%-ном уровне значимости. С учетом поправки

Таблица 2. Характеристика генетических маркеров

№	Полное название гена	Обозначение гена	SNP	Аллели	ПА	РА	Признак	Ссылка
1	Contactin associated protein 2	*CNTNAP2*	rs10273775	*A/G*	*G*	*G*	БА	[6]
2	Non-SMC condensin II complex subunit D3	*NCAPD3*	rs1031381	*C/T*	*C*	*N*	Когнитивные тесты	[7]
3	Mitochondrial pyruvate carrier 2	*MPC2*	rs10489202	*G/T*	*G*	*A*	ШЗ	[8]
4	Coiled-coil domain containing 60	*CCDC60*	rs11064768	*A/G*	*A*	*A*	ШЗ	[9]
5	5'-Nucleotidase, cytosolic II	*NT5C2*	rs11191580	*C/T*	*T*	*T*	ШЗ	[10]
6	LOC105378888/protein arginine methyltransferase 6	*LOC105378888/PRMT6*	rs12125971	*C/T*	*C*	*N*	Интеллект	[11]
7	Long intergenic non-protein coding RNA 1741/SEC16 homolog B, endoplasmic reticulum export factor	*LINC01741/SEC16B*	rs12140439	*A/C*	*C*	*C*	ШЗ	[12]
8	Transcription factor 4	*TCF4*	rs1261117	*C/T*	*C*	*T*	ШЗ	[12]
9	Sorting nexin 29	*SNX29*	rs12922317	*A/G*	*A*	*G*	ШЗ	[14]
10	LOC105373605	*LOC105373605*	rs12989701	*C/A*	*C*	*N*	БА	[15]
11	Bromodomain containing 1	*BRD1*	rs138880	*A/C*	*C*	*C*	ШЗ	[12]
12	Dachsous cadherin-related 2	*DCHS2*	rs1466662	*A/T*	*T*	*N*	БА	[17]
13	Clusterin	*CLU*	rs1532278	*T/C*	*C*	*T*	БА	[18]
14	NFKB activating protein-like	*NKAPL*	rs1635	*G/T*	*G*	*N*	ШЗ	[19]
15	LSM1 homolog, mRNA degradation associated	*LSM1*	rs16887244	*A/G*	*A*	*N*	ШЗ	[8]
16	POM121 transmembrane nucleoporin-like 2	*POM121L2*	rs16897515	*C/A*	*C*	*C*	ШЗ	[12]
17	Rho GTPase activating protein 31	*ARHGAP31*	rs17203055	*A/G*	*A*	*N*	ШЗ	[12]
18	Transcription factor 4	*TCF4*	rs17512836	*T/C*	*T*	*C*	ШЗ	[10]
19	Transcription factor 4	*TCF4*	rs17594526	*C/T*	*C*	*T*	ШЗ	[21]
20	G protein-coupled receptor 89 pseudogene/tRNA-Val (anticodon AAC) 1–5	*GPR89P / TRV-AAC1-5*	rs17693963	*A/C*	*A*	*N*	ШЗ	[22]
21	CD33 molecule	*CD33*	rs3826656	*G/A*	*G*	*N*	ШЗ	[25]
22	Acyl-CoA synthetase medium-chain family member 1	*ACSM1*	rs433598	*C/T*	*T*	*T*	ШЗ	[26]
23	Apolipoprotein C1	*APOC1*	rs4420638	*A/G*	*G*	*A*	БА	[17]
24	Cell adhesion associated, oncogene regulated	*CDON*	rs472926	*C/T*	*T*	*C*	БА	[27]
25	Calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C	*CACNA1C*	rs4765905	*C/G*	*G*	*N*	ШЗ	[22]
26	Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein/ RNA, U6 small nuclear 560, pseudogene	*PICALM/RNU6-560P*	rs561655	*G/A*	*A*	*N*	БА	[18]
27	Nectin cell adhesion molecule 2	*NECTIN2*	rs6859	*A/G*	*G*	*A*	БА	[18]
28	*LOC105375630*	*LOC105375630*	rs7004633	*A/G*	*A*	*A*	ШЗ	[22]
29	Reelin	*RELN*	rs7341475	*G/A*	*G*	*G*	ШЗ	[28]
30	*LOC105373605*	*LOC105373605*	rs7561528	*G/A*	*A*	*A*	БА	[18]

Примечание. ПА – предковый аллель, РА – аллель, ассоциированный с признаком; *N* – аллель, ассоциированный с признаком, не указан в публикации; ШЗ – шизофрения, БА – болезнь Альцгеймера.

Таблица 3. Частоты предковых аллелей (%) 28 SNP в 16 изученных популяциях Северной Евразии

SNP (ген)	ПА	Европейская часть РФ		Сибирь							Средняя Азия				Дальний Восток		
		RUS	UDM	ALT	BUR	HAK	TUV	KET	HAN	YAB	UZ	KAZ	KGN	KGS	CHU	KOR	NIV
rs10273775 (*CNTNAP2*)	*G*	50	51	61	70	59	57	64	62	61	62	63	61	60	41	35	48
rs1031381 (*NCAPD3*)	*C*	63	44	44	52	60	51	46	55	66	54	53	56	50	28	51	22
rs10489202 (*MPC2*)	*G*	73	74	77	69	72	79	64	70	68	78	78	69	71	76	76	74
rs11064768 (*CCDC60*)	*A*	92	90	96	99	98	98	97	93	96	94	95	97	95	92	98	100
rs11191580 (*NT5C2*)	*T*	92	95	89	89	92	97	100	93	97	76	88	86	88	90	86	94
rs12125971 (*LOC105378889-PRMT6*)	*C*	93	93	95	96	96	99	96	99	94	94	93	94	95	100	96	100
rs12140439 (*LOC101928778-LOC105371627*)	*C*	68	79	74	74	87	80	85	79	70	74	80	80	82	86	94	94
rs12922317 (*SNX29*)	*A*	68	55	36	33	37	26	45	42	31	52	42	39	40	26	19	18
rs12989701 (*LOC105373605*)	*C*	87	87	98	96	91	96	97	95	96	93	94	96	95	95	98	95
rs138880 (*BRD1*)	*C*	19	17	21	18	19	16	18	15	15	21	19	11	19	21	24	16
rs1466662 (*DCHS2*)	*T*	61	56	30	28	39	31	27	12	32	44	41	41	46	37	38	30
rs1532278 (*CLU*)	*C*	61	59	65	68	61	55	63	55	70	72	64	72	67	55	55	50
rs1635 (*NKAPL*)	*G*	93	96	76	83	80	74	72	81	82	87	89	84	86	90	76	95
rs16887244 (*LSM1*)	*A*	74	67	82	75	69	83	74	87	77	77	78	77	80	76	82	49
rs16897515 (*POM121L2*)	*C*	88	96	94	92	91	95	96	85	97	85	93	95	93	99	98	99
rs17203055 (*ARHGAP31*)	*A*	91	90	99	98	94	98	97	98	99	90	93	97	96	92	94	99
rs17512836 (*TCF4*)	*T*	97	100	99	99	100	100	100	99	100	98	99	99	100	100	100	100
rs17594526 (*TCF4*)	*C*	97	95	99	99	97	100	100	100	100	99	90	100	100	100	100	100
rs17693963 (*GPR89P-TRV-AAC1-5*)	*A*	93	99	98	96	99	98	98	100	95	98	95	98	97	0	0	100
rs3826656 (*CD33*)	*G*	27	38	56	49	42	54	39	62	62	51	51	51	44	27	32	66
rs433598 (*ACSM1*)	*T*	41	36	65	86	79	77	79	56	76	70	70	76	70	54	74	82
rs4420638 (*APOC1*)	*G*	18	17	14	18	14	17	21	32	27	13	11	14	13	0	0	5
rs472926 (*CDON*)	*A*	84	79	73	72	78	63	71	66	64	83	76	79	71	67	80	75
rs4765905 (*CACNA1C*)	*G*	68	64	88	95	88	88	79	81	94	71	86	85	78	80	87	89
rs561655 (*PICALM-FNTAP1*)	*A*	67	66	64	57	35	43	42	37	48	62	57	57	56	46	50	35
rs6859 (*PVRL2*)	*G*	53	64	67	65	55	73	63	54	52	72	63	71	59	75	62	59
rs7341475 (*RELN*)	*G*	84	82	91	93	91	93	87	86	92	83	89	91	90	59	59	79
rs7561528 (*LOC105373605*)	*A*	28	29	15	8	18	11	12	9	6	23	11	16	15	9	4	9

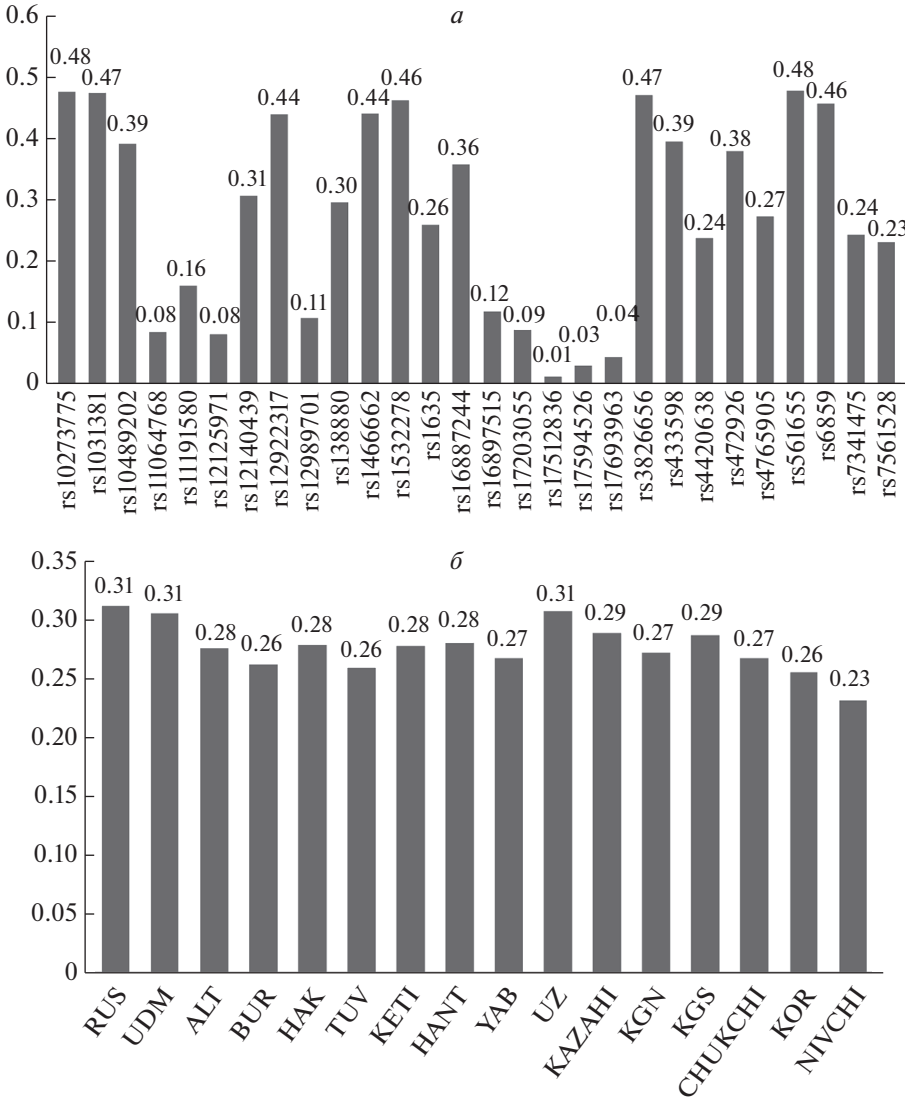

Рис. 1. Средние значения ожидаемой гетерозиготности. *а* – отдельно по каждому генетическому маркеру; *б* – отдельно для каждой популяции Северной Евразии. Для рис. 1, 2: KGN – киргизы северные, KGS – киргизы южные, ALT – алтайцы, BUR – буряты, KOR – коряки, NIVCHI – нивхи, TUV – тувинцы, HAK – хакасы, HANT – ханты, CHUKCHI – чукчи, YAB – якуты, RUS – русские, KAZAHI – казахи, UDM – удмурты, KETI – кеты, UZ – узбеки.

Бонферрони выявлено четыре статистически достоверных отклонений от равновесия Харди–Вайнберга.

Уровень генетического разнообразия исследуемых популяций Северной Евразии оценивали на основании данных ожидаемой гетерозиготности (H_e). Высокое значение средней ожидаемой гетерозиготности (>0.45) показали шесть маркеров из 28: rs10273775 гена *CNTNAP2*, rs1031381 гена *NCAPD3*, rs1532278 гена *CLU*, rs3826656 гена *CD33*, rs561655 межгенного региона *PICALM/RNU6-560P*, rs6859 гена *NECTIN2*, при этом максимальный уровень генетического разнообразия (0.5) не показал ни один из маркеров (рис. 1,*а*). Максимальное значение ожидаемой гетерозиготности (0.48) показали локусы rs10273775 гена *CNTNAP2* и rs561655 межгенного региона *PICALM/RNU6-560P*. Наименьшее значение ожидаемой гетерозиготности показали два маркера гена *TCF4*: rs17512836 и rs17594526. В целом 79% маркеров показали уровень гетерозиготности ниже 0.45.

Среди исследуемых 16 популяций Северной Евразии наибольший уровень генетического разнообразия (0.31) показали европеоидные популяции: русские, удмурты и узбеки (рис. 1,*б*). По-видимому, формирование этих популяций происходило на основе разнородных по происхождению групп. Среди монголоидных популяций у нивхов наблюдался наименьший уровень генетического разнообразия 0.23. Нивхи представляют собой

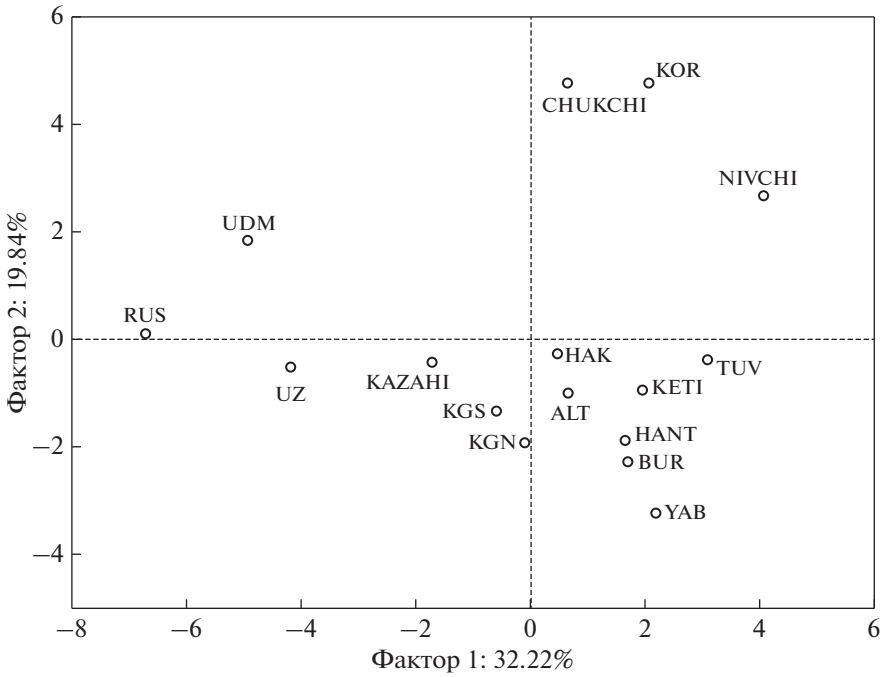

Рис. 2. Расположение исследованных этнических групп в пространстве главных компонент аллельных частот.

небольшой этнос, изолированный как в языковом, так и в территориальном плане. Вероятно, низкий уровень генетического разнообразия связан с длительной изоляцией этого этноса от контактов с другими популяциями. В настоящей работе наблюдается снижение генетического разнообразия с запада на восток, что также зафиксировано по другим системам маркеров. Хотя для других маркеров были описаны более высокие значения генетического разнообразия для популяций Северной Евразии, тем не менее общие закономерности в структуре генофонда сохраняются. Так, по X-хромосомным STR и SNP маркерам наименьший уровень генетического разнообразия наблюдался в популяциях коренных этносов Сибири у бурятов (0.746 и 0.437) и тувинцев (0.715 и 0.436), в то время как наибольшим генетическим разнообразием обладала популяция русских – 0.480 по SNP маркерам и 0.779 по STR маркерам [37]. Кроме того, ранее по Y-хромосомным диаллельным маркерам было показано высокое генетическое разнообразие для европеоидных популяций русских (0.799) и удмуртов (0.778), в то время как для нивхов (0.486) было обнаружено низкое разнообразие по этим же маркерам [38].

Из 28 SNP можно выделить две группы маркеров, которые преобладают у европеоидов или у монголоидов. Так, предковые аллели превалируют в монголоидных популяциях по локусам rs433598 гена *ACSM1* и rs4765905 гена *CACNA1C*, в то время как более высокая частота предкового аллеля в европеоидных популяциях наблюдалась для других пяти маркеров: rs12922317 гена *SNX29*, rs1466662 гена *DCHS2*, rs1635 гена *NKAPL*, rs561655 межгенного региона *PICALM/RNU6-560P*, rs7561528 гена *LOC105373605*.

Вероятно, все эти данные в совокупности свидетельствуют о популяционной или этнической специфичности этих маркеров. Так, предковый аллель *A* rs12922317 гена *SNX29* преобладает у европеоидных популяций в нашем исследовании (русские – 68%, удмурты – 55%, узбеки – 52%), в то время как у монголоидов частым является альтернативный аллель *G*, а частота минорного аллеля *A* варьирует от 18% у нивхов до 45% у кетов.

Генетические взаимоотношения между популяциями и генетическая дифференциация популяций

При анализе генетических взаимоотношений между популяциями по 28 маркерам использовали метод главных компонент, который основан на многомерном анализе частот предковых аллелей. Положение 16 исследованных популяций в пространстве двух главных компонент частот 28 локусов, ассоциированных с заболеваниями ШЗ, БА и когнитивными эндофенотипами, приведено на рис. 2.

Две первые главные компоненты (ГК) в совокупности объясняют 52.06% вариабельности аллельных частот в изученных популяциях. Расположение 16 популяций в пространстве главных компонент отражает их географическую локали-

Таблица 4. Значения F_{st} в суммарной выборке по каждому локусу

SNP	Ген	F_{st}
rs138880	*BRD1*	–0.00075
rs10489202	*MPC2*	0.00273
rs17512836	*TCF4*	0.00758
rs1532278	*CLU*	0.00992
rs12125971	*LOC105378888/PRMT6*	0.01118
rs11064768	*CCDC60*	0.01322
rs17693963	*GPR89P/TRV-AAC1-5*	0.01385
rs6859	*NECTIN2*	0.01741
rs12989701	*LOC105373605*	0.01876
rs17203055	*ARHGAP31*	0.01959
rs472926	*CDON*	0.02034
rs4420638	*APOC1*	0.02098
rs11191580	*NT5C2*	0.02105
rs16897515	*POM121L2*	0.02516
rs10273775	*CNTNAP2*	0.02799
rs16887244	*LSM1*	0.03112
rs12140439	*LINC01741/SEC16B*	0.03307
rs1635	*NKAPL*	0.04165
rs561655	*PICALM/RNU6-560P*	0.04655
rs17594526	*TCF4*	0.04689
rs1031381	*NCAPD3*	0.04878
rs7561528	*LOC105373605*	0.0502
rs4765905	*CACNA1C*	0.05852
rs3826656	*CD33*	0.06428
rs1466662	*DCHS2*	0.06952
rs7341475	*RELN*	0.07724
rs12922317	*SNX29*	0.09171
rs433598	*ACSM1*	0.10987

зацию и позволяет выделить четыре кластера: популяции Дальнего Востока (чукчи, коряки, нивхи), популяции Сибири (хакасы, тувинцы, кеты, алтайцы, ханты, буряты, якуты), популяции Средней Азии (узбеки, казахи, киргизы северные, киргизы южные) и популяции европейской части России (русские, удмурты).

Генетическую дифференциацию популяций по 28 маркерам рассчитывали с использованием анализа молекулярной дисперсии (AMOVA). Оценку генетической дифференциации проводили с помощью коэффициента F_{st}. Необходимо отметить, что не все из 28 изученных маркеров показали статистически значимую дифференциацию, по двум локусам различия не являются статистически значимыми (rs10489202 гена *MPC2* и rs138880 гена *BRD1*). Общий уровень генетической дифференциации изученных 16 популяций составил 3.6%. Локус rs138880 гена *BRD1* (F_{st} = –0.00075, p = 0.603) показал более высокое внутрипопуляционное различие, чем межпопуляционное. Значения F_{st} в суммарной выборке по каждому локусу приведены в табл. 4.

Показано, что наибольший вклад в межпопуляционное разнообразие вносят различия в частотах аллелей локусов rs433598 гена члена семейства ацил-КоА-синтетаз-1 (*ACSM1*), rs12922317 гена сортирующего нексина-29 (*SNX29*), rs7341475 гена рилина (*RELN*), rs1466662 гена протокадгерина-23 (*DCHS2*) и rs3826656 гена молекулы CD33 (*CD33*). Белковые продукты этих генов участвуют в процессах развития и функционирования нервной системы. Так, белок протокадгерин-23 вовлечен в процесс аксонального поиска пути и ветвления дендритов, белок рилин контролирует межклеточные взаимодействия, важные для миграции нейронов во время развития мозга, функция белка сортирующего нексина-29 связана с регулированием

мембранного транспорта при эндоцитозе в синапсах центральной нервной системы, молекула CD33 принадлежит к семейству иммуноглобулинов и экспрессируется микроглией и макрофагами в головном мозге, а белок ацил-КоА-синтетаза 1 жирных кислот является магний-зависимым ферментом, участвующим в энергетическом метаболизме митохондрий нейронов и глии.

В целом при сравнении общего уровня генетической дифференциации популяций Северной Евразии по маркерам, связанным с заболеваниями, нарушающими когнитивные функции человека, с другими системами маркеров, показано, что он чуть выше значения по X-хромосомным STR-маркерам, для которых уровень генетической дифференциации был 2.58% [37], и значительно меньше уровня генетической дифференциации по Y-хромосомным диаллельным и STR-маркерам, где уровень генетической дифференциации был 21.61 и 22.25% соответственно [38, 39].

Таким образом, в настоящем исследовании были впервые изучены генетические различия популяций Северной Евразии по полиморфизму генов, связанных с заболеваниями, которые ведут к нарушению когнитивных функций человека. В целом анализ внутрипопуляционного и межпопуляционного генетического разнообразия по 28 маркерам в 16 популяциях отражает закономерности структуры генофонда Северной Евразии, которые описаны по другим системам маркеров: Y STR-маркеры, X STR-маркеры, X SNP-маркеры, аутосомные STR-маркеры и митохондриальные маркеры [37–40]. Тем не менее актуальной задачей остается накопление данных из исследований, выполненных не только в рамках GWAS в различных популяциях мира по разным системам маркеров. Но кроме этого результаты нашей работы свидетельствуют о присутствии популяционной специфики в распределении частот некоторых изученных маркеров, связанных с заболеваниями с нарушениями КФ. Данный факт является важным с точки зрения выявления у разных народов закономерностей распространения наиболее часто встречающихся МФЗ с нарушениями КФ человека, в том числе болезни Альцгеймера и шизофрении.

Исследование выполнено за счет гранта Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-29-13045).

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др.* Деменции: руководство для врачей, 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 272 с.
2. *Захаров В.В., Яхно Н.Н.* Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005. 71 с.
3. Alzheimer's Association. Alzheimer's Disease Facts and Figures // Alzheimers Dement. 2019. V. 15. № 3. P. 321–387.
4. *Heinrichs R.W., Zakzanis K.K.* Neurocognitive deficit in schizophrenia: aquantitative review of the evidence // Neuropsychology. 1998. V. 12. № 3. P. 426–445. https://doi.org/10.1037//0894-4105.12.3.426
5. *Kontaxaki M.I., Kattoulas E., Smyrnis N., Stefanis N.C.* Cognitive impairments and psychopathological parameters in patients of the schizophrenic spectrum // Psychiatriki. 2014. V. 25. № 1. P. 27–38.
6. *Logue M.W., Schu M., Vardarajan B.N. et al.* Multi-Institutional Research on Alzheimer genetic epidemiology (MIRAGE) study group. A comprehensive genetic association study of Alzheimer disease in African Americans // Arch. Neurol. 2011. V. 68. № 12. P. 1569–1579. https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.646
7. *Seshadri S., Fitzpatrick A.L., Ikram M.A. et al.* Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease // JAMA. 2010. V. 303. № 18. P. 1832–1840. https://doi.org/10.1001/jama.2010.574
8. *Shi Y., Li Z., Xu Q. et al.* Common variants on 8p12 and 1q24.2 confer risk of schizophrenia // Nat. Genet. 2011. V. 43. № 12. P. 1224–1227.
9. *Kirov G., Zaharieva I., Georgieva L. et al.* A genome-wide association study in 574 schizophrenia trios using DNA pooling // Mol. Psychiatry. 2009. V. 14. № 8. P. 796–803. https://doi.org/10.1038/mp.2008.33
10. *Ripke S., Sanders A.R., Kendler K.S. et al.* Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci // Nat. Genet. 2011. V. 43. № 10. P. 969–976.
11. *Loo S.K., Shtir C., Doyle A.E. et al.* Genome-wide association study of intelligence: Additive effects of novel brain expressed genes // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 2012. V. 51. № 4. P. 432–440. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.01.006
12. *Aberg K.A., Liu Y., Bukszár J. et al.* A comprehensive family-based replication study of schizophrenia genes // JAMA Psychiatry. 2013. V. 70. № 6. P. 573–581. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.288
13. *Stefansson H., Ophoff R.A., Steinberg S. et al.* Common variants conferring risk of schizophrenia // Nature. 2009. V. 6. № 460(7256). P. 744–747. https://doi.org/10.1038/nature08186
14. *Børglum A.D., Demontis D., Grove J. et al.* Genome-wide study of association and interaction with maternal

cytomegalovirus infection suggests new schizophrenia loci // Mol. Psychiatry. 2014. V. 19. № 3. P. 325–333. https://doi.org/10.1038/mp.2013.2

15. *Hu X., Pickering E., Liu Y.C. et al.* Meta-analysis for genome-wide association study identifies multiple variants at the BIN1 locus associated with late-onset Alzheimer's disease // PLoS One. 2011. V. 24. № 6(2):e16616. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016616
16. *O'Donovan M.C., Craddock N., Norton N. et al.* Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up // Nat. Genet. 2008. V. 40. № 9. P. 1053–1055. https://doi.org/10.1038/ng.201
17. *Kamboh M.I., Barmada M.M., Demirci F.Y. et al.* Genome-wide association analysis of age-at-onset in Alzheimer's disease // Mol. Psychiatry. 2012. V. 17. № 12. P. 1340–1346.
18. *Naj A.C., Jun G., Beecham G.W. et al.* Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease // Nat. Genet. 2011. V. 43. № 5. P. 436–441. https://doi.org/10.1038/ng.801
19. *Yue W.H., Wang H.F., Sun L.D. et al.* Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for schizophrenia in Han Chinese at 11p11.2 // Nat. Genet. 2011. V. 43. № 12. P. 1228–1231. https://doi.org/10.1038/ng.979
20. *Sullivan P.F., Lin D., Tzeng J.Y. et al.* Genome-wide association for schizophrenia in the CATIE study: results of stage 1 // Mol. Psychiatry. 2008. V. 13. № 6. P. 570–584. https://doi.org/10.1038/mp.2008.25
21. *Purcell S.M., Wray N.R., Stone J.L. et al.* Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder // Nature. 2009. V. 460. № 7256. P. 748–752.
22. *Bergen S.E., O'Dushlaine C.T., Ripke S. et al.* Genome-wide association study in a Swedish population yields support for greater CNV and MHC involvement in schizophrenia compared with bipolar disorder // Mol. Psychiatry. 2012. V. 17. № 9. P. 880–886. https://doi.org/10.1038/mp.2012.73
23. *Need A.C., Attix D.K., McEvoy J.M. et al.* A genome-wide study of common SNPs and CNVs in cognitive performance in the CANTAB // Hum. Mol. Genet. 2009. V. 18. № 23. P. 4650–4661. https://doi.org/10.1093/hmg/ddp413
24. *Cirulli E.T., Kasperaviciūte D., Attix D.K. et al.* Common genetic variation and performance on standardized cognitive tests // Eur. J. Hum. Genet. 2010. V. 18. № 7. P. 815–820. https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.2
25. *Bertram L., Lange C., Mullin K. et al.* Genome-wide association analysis reveals putative Alzheimer's disease susceptibility loci in addition to APOE // Am. J. Hum. Genet. 2008. V. 83. № 5. P. 623–632. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.10.008
26. *Athanasiu L., Mattingsdal M., Kähler A.K. et al.* Gene variants associated with schizophrenia in a Norwegian genome-wide study are replicated in a large European cohort // J. Psychiatr. Res. 2010. V. 44. № 12. P. 748–753. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.02.002
27. *Cummings A.C., Jiang L., Velez Edwards D.R. et al.* Genome-wide association and linkage study in the Amish detects a novel candidate late-onset Alzheimer disease gene // Ann. Hum. Genet. 2012. V. 76. № 5. P. 342–351. https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2012.00721.x
28. *Shifman S., Johannesson M., Bronstein M. et al.* Genome-wide association identifies a common variant in the reelin gene that increases the risk of schizophrenia only in women // PLoS Genet. 2008. V. 4(2):e28. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0040028
29. *Moreno-Grau S., de Rojas I., Hernández I. et al.* Genome-wide association analysis of dementia and its clinical endophenotypes reveal novel loci associated with Alzheimer's disease and three causality networks: The GR@ACE project2019 // Alzheimers Dement. 2019. V. 15. № 10. P. 1333–1347. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.06.4950
30. *Mathew C.G.* The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA // Methods Mol. Biol. 1985. V. 2. P. 31–34.
31. *Вагайцева К.В., Бочарова А.В., Марусин А.В. и др.* Разработка метода мультиплексного генотипирования полиморфных маркеров генов, ассоциированных с когнитивными способностями // Генетика. 2018. Т. 54. № 6. С. 719–726.
32. *Степанов В.А., Трифонова Е.А.* Мультиплексное генотипирование однонуклеотидных полиморфных маркеров методом MALDI-TOF масс-спектрометрии: частоты 56 SNP в генах иммунного ответа в популяциях человека // Мол. биология. 2013. Т. 47. № 6. С. 976–986.
33. *Трифонова Е.А., Попович А.А., Вагайцева К.В. и др.* Метод мультиплексного генотипирования полиморфных вариантов генов, ассоциированных с ожирением и индексом массы тела // Генетика. 2019. Т. 55. № 10. С. 1218–1230.
34. *Nei M.* Molecular Evolutionary Genetics. N.Y.: Columbia Univ. Press, 1987. 512 p.
35. *Excoffier L., Laval G., Schneider S.* Arlequin (version 3.0): An integrated software package for population genetics data analysis // Evol. Bioinform. Online. 2007. V. 1. P. 47–50.
36. *Степанов В.А., Харьков В.Н., Трифонова Е.А., Марусин А.В.* Методы статистического анализа в популяционной и эволюционной генетике человека (Наследственность и здоровье): учебно-методическое пособие / Под ред. Пузырева В.П. Томск: Печатная мануфактура, 2014. 100 с.
37. *Вагайцева К.В.* Генетическое разнообразие популяций Северной Евразии по STR иSNP маркерам Х-хромосомы и их ДНК-идентификационный потенциал: Дис. ... канд. биол. наук. Томск: ФГБНУ "Научно-исследовательский институт медицинской генетики", 2015. 224 с.
38. *Харьков В.Н.* Структура и филогеография генофонда коренного населения Сибири по маркерам

Y-хромосомы: Дис. ... докт. биол. наук. Томск: ФГБУ "Научно-исследовательский институт медицинской генетики" СО РАМН, 2012. 441 с.

39. *Степанов В.А., Харьков В.Н., Пузырев В.П., Спиридонова М.Г.* Генетическое разнообразие линий Y-хромосомы у народов Сибири. Генофонд населения Сибири. Новосибирск: Изд-во Ин-та археологии и этнографии СО РАН, 2003. С. 147–152.

40. *Голубенко М.В., Еремина Е.Р., Тадинова В.Н. и др.* Территориальная дифференциация генофонда народов Сибири и Средней Азии по рестрикционному полиморфизму митохондриальной ДНК // Мед. генетика. 2002. Т. 1. № 3. С. 124–128.

Genetic Diversity of Populations in North Eurasia by Genetic Markers Associated with Diseases Impairing Human Cognitive Functions

A. V. Bocharova[a], * and V. A. Stepanov[a]

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

**e-mail: anna.bocharova@medgenetics.ru*

Genetic diversity of sixteen native populations of North Eurasia is investigated using a panel of genetic markers in genes associated, according to the data of (GWASs) genome-wide associative studies, with diseases that lead to impaired human cognitive functions (schizophrenia, Alzheimer's disease and their cognitive endophenotypes). There is a decrease of genetic diversity in the geographic space from west to east. The highest level of genetic diversity was shown by/for Caucasoid populations. There are two groups of SNPs that predominate in Caucasians or Mongoloids. The location of sixteen populations in the space of the principle components demonstrates their geographic localization. Clusterization of populations in accordance with their affiliation to four geographic regions was observed. In general, the analysis of within- and between-population genetic diversity for 28 markers in 16 populations replicates the patterns of Northern Eurasia gene pool structure, which are described using other marker systems.

Keywords: cognitive functions, Schizophrenia, Alzheimer's disease, human populations, genetic diversity.