

УДК 577.21:616.895

DOI: 10.31040/2222-8349-2023-0-2-39-42

**ГЕНЕТИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ВЫБОРКИ РУССКИХ, ТАТАР И БАШКИР
ПО ДАННЫМ ПОЛНОГЕНОМНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

© А.Э. Гареева, Э.К. Хуснутдинова

Проведен анализ генетической структуры выборки, состоящей из индивидов русской, татарской и башкирской этнической принадлежности, проживающих в Республике Башкортостан, на основе полногеномного анализа ассоциации с использованием метода анализа главных компонент. Результаты демонстрируют генетическую дифференциацию по 610000 локусам, изученным в рамках полногеномного ассоциативного исследования параноидной шизофрении, и подтверждают важность оценки ассоциации с параноидной шизофренией с учетом этнической принадлежности.

Ключевые слова: генетика, шизофрения, полногеномный анализ ассоциаций, этническая принадлежность, Республика Башкортостан, международный консорциум по психиатрической генетике.

Проблема изучения генетических механизмов предрасположенности к параноидной шизофрении как к многофакторному заболеванию является актуальным в современной генетике человека. Результаты исследований различных коллективов, занимающихся генетикой шизофрении, часто бывают неоднозначны и противоречивы [1–3]. Целый ряд современных исследований демонстрируют наличие существенной генетической дифференциации популяций по генам, ассоциированным со сложными многофакторными заболеваниями (МФЗ) [4–6]. По предположению, одной из причин межэтнических различий в распространенности этих болезней могут служить различия в частотах аллелей генов подверженности к МФЗ [3, 7]. Явление уникальности генетического разнообразия этнических групп, вероятно, связано с процессами формирования и адаптации их на протяжении многих веков.

Таким образом, можно предположить, что противоречивость результатов ассоциативных исследований генетических маркеров с шизофренией может являться следствием вариативности структуры наследственной компоненты данного заболевания у представителей различных этнических групп.

Русские, татары и башкиры являются основными этническими группами, прожива-

ющими в Республике Башкортостан, относящимися к разным языковым группам и антропологическим типам, со сложной историей формирования и развития [8].

Ранее был проведен полногеномный анализ ассоциации 650000 ОНП в популяциях русских, татар и башкир, показавший повышение азиатского компонента у башкир, который составил 40%, по сравнению с русскими и татарами [9, 10].

Целью данного исследования явился анализ генетической структуры изучаемой выборки, состоящей из индивидов русской, татарской и башкирской этнической принадлежности из Республики Башкортостан по 610000 локусам, изученным в рамках полногеномного ассоциативного исследования параноидной шизофрении.

Объект исследования – 437 мужчин, 380 женщин из них (320 русских, 357 татар, 139 башкир) с диагнозом параноидная шизофрения F20.xx согласно с международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10), находящихся на лечении в Республиканской клинической психиатрической больнице №1 Министерства здравоохранения Республики Башкортостан. Средний возраст больных составил 24.9 ± 8.9 лет.

Контрольная группа, состояла из 402 русских, 383 татар, 204 башкир той же возрастной

ГАРЕЕВА Анна Эмировна – д.б.н., к.м.н., Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Башкирский государственный медицинский университет, e-mail: annagareeva@yandex.ru.

ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна – д.б.н., Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, e-mail: elzakh@mail.ru

группы, не состоявших на учете у психиатра и нарколога и отрицавших у себяотягощенную наследственность по психическим заболеваниям. Средний возраст здоровых доноров составил 32.4 ± 12.4 года.

Информацию по этнической принадлежности до 3-го поколения получали путем опроса. Так как, известно, что рождение новой популяции происходит через 3–4 поколения. Длина одного поколения равна 25–30 годам. Таким образом, новая популяция рождается через 100 лет [11].

ДНК выделяли из периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции [12].

Полногеномное генотипирование образцов ДНК было проведено на биочипе Illumina Human 610-Quad PsychChip, включавшее 610000 однонуклеотидных полиморфных вариантов (ОМП) в рамках международного консорциума по психиатрической генетике PGC (Psychiatric Genome Consortium) [13].

Полногеномный анализ ассоциации однонуклеотидных полиморфных локусов выполнен с помощью пакета программ PLINK 2.0. [14]. Проверка качества образцов ДНК и прогенотипированных ОМП подразумевала исключение из дальнейшего анализа образцов ДНК, с выявленным несоответствием между обозначенным и установленным при генотипировании полом, а также образцов ДНК, в которых более чем у 2% маркеров не прошло генотипирование. Дублированные образцы ДНК и образцы ДНК возможных близких родственников были выявлены и исключены на основе анализа доли идентичных аллелей у различных индивидов, и доли аллелей с вероятным общим происхождением. Были исключены ОМП, по которым не прошло генотипирование более чем у 5% индивидов, ОМП с частотой редкого аллеля менее 0.01 и ОМП со статистически значимым отклонением ($p=1.0E-06$) от равновесия Харди-Вайнберга. В результате проведения всех этапов контроля качества и корректировки генетической стратификации 395832 однонуклеотидных полиморфных вариантов были включены в дальнейший анализ.

Оценка генетической структуры изученной выборки проведена с помощью метода анализа главных компонент в программе Smartpca [15].

Нами проведен анализ генетической структуры исследованной выборки, состоящей из ин-

дивидов русской, татарской и башкирской этнической принадлежности, на основе полногеномного анализа ассоциации с использованием метода анализа главных компонент в программе PLINK [14]. В анализ были включены индивиды, у которых доля успешного генотипирования составляла 98%. В целом обнаружена генетическая дифференциация изученной выборки по исследованным полиморфным локусам генов в зависимости от их этнической принадлежности, что продемонстрировано на рис. 1.

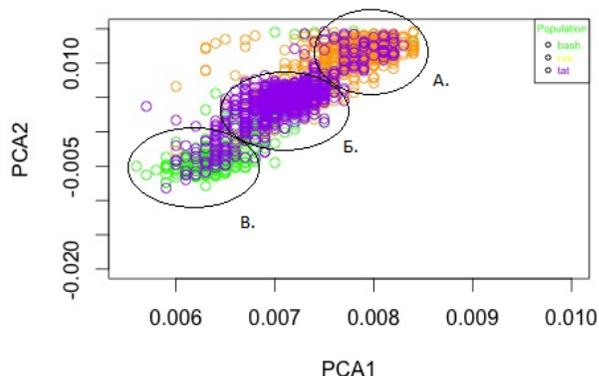


Рис. 1. Этническая структура выборки русских (А), татар (Б) и башкир (В) по данным полногеномного исследования на основе анализа главных компонент

При этом в пространстве двух главных компонент наблюдается группирование в три кластера, в зависимости от этнического происхождения индивидов – русских, татар и башкир (рис. 1).

Таким образом в целом этнические группы индивидов русского, татарского и башкирского происхождения демонстрируют генетическую дифференциацию по локусам, изученным в рамках полногеномного исследования параноидной шизофрении, и подтверждают важность оценки ассоциации с параноидной шизофренией с учетом этнической принадлежности, что согласуется с ранее проведенными исследованиями, показавшими, что несмотря на исторически сложившиеся контакты, популяции Волго-Уральского региона демонстрируют высокую межпопуляционную гетерогенность [16, 17].

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.

Авторы выражают огромную благодарность сотрудникам департамента Психиатрической медицины и клинических нейронаук Кардиффского Университета г. Кардифф, Великобритания М. О'Donovan, V. Escott-Price, M. Owen, G. Leonenko за советы по генерации и анализу данных и участию в проекте.

Экс-Главному врачу РКПБ № 1 Р.Г. Валинурову за разрешение забора материала в 2008–2012 гг.

Литература

1. Bigdeli T.B., Genovese G., Georgakopoulos P. et al. Contributions of common genetic variants to risk of schizophrenia among individuals of African and Latino ancestry // *Mol. Psychiatry*. 2020. V. 10. № 10. P. 2455–2467. DOI: 1038/s41380-019-0517-y

2. Lam M., Chen C.Y., Li Z. et al. Comparative genetic architectures of schizophrenia in East Asian and European populations // *Nat. Genet*. 2019. V. 51. № 12. P. 1670-1678. DOI: 10.1038/s41588-019-0512-x

3. Бочарова А. В., Степанов В. А. Генетическое разнообразие популяций Северной Евразии по маркерам, ассоциированным с заболеваниями, нарушающими когнитивные функции человека // *Генетика*. 2021. Т. 57. № 9. С. 1062–1072. DOI: 10.31857/S0016675821080026

4. Степанов В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонализированная медицина // *Acta Naturae*. 2010. Т. 2. № 4 (7). С. 18–34.

5. Степанов В.А., Бочарова А. В., Садуакасова К.З. и др. Репликативное исследование подверженности шизофрении с ранним началом у казахов // *Генетика*. 2015. Т. 51. № 2. С. 227. doi:10.7868/S0016675815020149

6. Adeyemo A., Rotimi C. Genetic variants associated with complex human diseases show wide variation across multiple populations // *Public health genomics*. 2009. V. 13. №. 2. P. 72–79. doi:10.1159/000218711

7. Ioannidis J.P., Ntzani E.E., Trikalinos T.A. “Racial” differences in genetic effects for complex diseases // *Nature genetics*. 2004. V. 36. №. 12. P. 1312–1318. doi:10.1038/ng1474

8. Хуснутдинова Е.К. Этногеномика народов Центральной Евразии: структура генофонда и молекулярно-генетические основы наследственной патологии. Уфа: Гилем, 2014. 488 с.

9. Yunusbayev B., Metspalu M., Järve M. et al. The caucasus as an asymmetric semipermeable barrier to ancient human migrations // *Mol. Biol. Evol*. 2012. V. 29. № 1. P. 359–365. DOI: 10.1093/molbev/msr221

10. Yunusbayev B., Metspalu M., Metspalu E. et al. The genetic legacy of the expansion of Turkic-speaking nomads across Eurasia // *PLoS Genet*. 2015. V. 11. № 4. P.:e1005068. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005068

11. Бочков Н.П., Гинтер Е.К., Пузырев В.П. Наследственные болезни: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 936 с.

12. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // *Methods in molecular biology*. Ed. Walker J.M. N.Y.; Haman press, 1984. V. 2. P. 31–34.

13. Trubetskoy V., Pardiñas A.F., Qi T. et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia // *Nature*. 2022 V.604. №7906. P. 502–508. doi: 10.1038/s41586-022-04434-5

14. Purcell S., Neale B., Todd-Brown K. et al. PLINK: a toolset for whole-genome association and population-based linkage analysis // *Am. J. Hum. Genet*. 2007. V. 81. № 3. P. 559–575. doi: 10.1086/519795

15. Price A.L., Patterson N.J., Plenge R.M. et al. Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies // *Nat. Genet*. 2006. V. 38. №. 8. P. 904–909. doi: 10.1038/ng1847

16. Бермишева М.А., Тахирова З.Р., Богданова Н., Хуснутдинова Э.К. Частота мутаций в гене СНЕК2 у больных раком молочной железы из Республики Башкортостан // *Молекулярная биология*. 2014. Т. 48. № 1. С. 55. DOI: 10.7868/S0026898414010029

17. Трофимова Н.В., Литвинов С.С., Хусаинова и др. Генетическая характеристика популяций Волго-Уральского региона по данным об изменчивости у-хромосомы // *Генетика*. 2015. Т. 51. № 1. С. 120. DOI: 10.7868/S0016675814120133

References

1. Bigdeli T.B., Genovese G., Georgakopoulos P. et al. Contributions of common genetic variants to risk of schizophrenia among individuals of African and Latino ancestry // *Mol. Psychiatry*, 2020, vol. 10, no. 10, pp. 2455–2467. DOI: 1038/s41380-019-0517-y

2. Lam M., Chen C.Y., Li Z. et al. Comparative genetic architectures of schizophrenia in East Asian and European populations // *Nat. Genet.*, 2019, vol. 51, no. 12, pp. 1670-1678. DOI: 10.1038/s41588-019-0512-x

3. Bocharova A.V., Stepanov V.A. Genetic Diversity of North Eurasia Populations by Genetic Markers Associated with Diseases Impairing Human Cognitive Functions // *Rus. J. Genetics*, 2021, vol. 57, no. 9, pp. 1082-1091. DOI: 10.1134/S1022795421080020

4. Stepanov V.A. Genomes, populations, diseases: ethnic genomics and personalized medicine // *Acta Naturae*, 2010, vol. 2, no. 4 (7), pp. 18-34.

5. Stepanov V. A., Bocharova A. V., Saduakasova et al. Replicative study of susceptibility to childhood-onset schizophrenia in Kazakhs // *Rus. J. Genetics*, 2015, vol. 51, no. 2, pp. 185-192. DOI: 10.1134/S1022795415020143)
6. Adeyemo A., Rotimi C. Genetic variants associated with complex human diseases show wide variation across multiple populations // *Public health genomics*, 2009, vol. 13, no. 2, pp. 72-79. DOI: 10.1159/000218711
7. Ioannidis J.P., Ntzani E.E., Trikalinos T.A. "Racial" differences in genetic effects for complex diseases // *Nature genetics*, 2004, vol. 36, no. 12, pp. 1312-1318. DOI: 10.1038/ng1474
8. Khusnutdinova E.K. *Ethnogenomics of the peoples of Central Eurasia: the structure of the gene pool and molecular genetics foundations of hereditary pathology*. Ufa: Gilem, 2014. 488 p.
9. Yunusbayev B., Metspalu M., Järve M. et al. The caucasus as an asymmetric semipermeable barrier to ancient human migrations // *Mol. Biol. Evol.*, 2012, vol. 29, no. 1, pp. 359-365. DOI: 10.1093/molbev/msr221
10. Yunusbayev B., Metspalu M., Metspalu E. et al. The genetic legacy of the expansion of Turkic-speaking nomads across Eurasia // *PLoS Genet.*, 2015, vol. 11, no. 4, p.:e1005068. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005068
11. Bochkov N.P., Ginter E.K., Puzyrev V.P. *Hereditary diseases: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 936 p.
12. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // *Methods in molecular biology*. Ed. Walker J.M. N.Y.; Haman press, 1984, vol. 2, pp. 31-34.
13. Trubetskoy V., Pardiñas A.F., Qi T. et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia // *Nature*, 2022, vol. 604, no. 7906. pp. 502-508. DOI: 10.1038/s41586-022-04434-5
14. Purcell S., Neale B., Todd-Brown K. et al. PLINK: a toolset for whole-genome association and population-based linkage analysis // *Am. J. Hum. Genet.*, 2007, vol. 81, no. 3, pp. 559-575. DOI: 10.1086/519795
15. Price A.L., Patterson N.J., Plenge R.M. et al. Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies // *Nat. Genet.*, 2006, vol. 38, no. 8, pp. 904-909. DOI: 10.1038/ng1847
16. Bermisheva M.A., Takhirova Z.R., Khusnutdinova E.K., Bogdanova N. Frequency of CHEK2 gene mutations in breast cancer patients from Republic of Bashkortostan // *Molecular Biology*, 2014, vol. 48, no. 1, pp. 46-51. DOI: 10.1134/S0026893314010026)
17. Trofimova N.V., Litvinov S.S., Khusainova R.I. et al. Genetic characterization of populations of the Volga-Ural region according to the variability of the Y-chromosome // *Rus. J. Genet.*, 2015, vol. 51, no. 1, pp. 108-115. DOI: 10.1134/S1022795414120138)



GENETIC STRUCTURE OF RUSSIAN, TATARS AND BASHKIRS SAMPLES ACCORDING TO A GENOME-WIDE STUDY

© A.E. Gareeva^{1,2}, E.K. Khusnutdinova¹

¹Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre
of the Russian Academy of Sciences
71, prospect Oktyabrya, 450054, Ufa, Russian Federation

²Bashkir State Medical University,
3, ulitsa Lenina, 450008, Ufa, Russian Federation

An analysis of the genetic structure of a sample consisting of individuals of Russian, Tatar and Bashkir ethnicity living in the Republic of Bashkortostan was carried out on the basis of a genome-wide association analysis using the method of principal component analysis. The results demonstrate genetic differentiation across the 610,000 loci studied in the genome-wide association study of paranoid schizophrenia and confirm the importance of assessing association with paranoid schizophrenia by ethnicity.

Keywords: genetics, schizophrenia, genome-wide association analysis, ethnicity, Republic of Bashkortostan, international consortium on psychiatric genetics.