

Структурные особенности гена *SIRT1* у жителей Сибирского региона

Бердюгина Д.А.¹, Савостьянов А.Н.^{1,2}, Базовкина Д. В.^{1,2}, Коваленко С.П.³, Афтанас Л.И.¹

1 — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины»

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4

2 — ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

630090, Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 10

3 — ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»

630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Депрессия — многофакторное психическое расстройство, являющееся одной из основных причин инвалидности и приводящее к самоубийству в 15% случаев. Активный поиск генетической компоненты депрессии выявил ряд генов-кандидатов, ассоциированных с депрессией. Недавние исследования продемонстрировали ассоциацию ряда полиморфных вариантов гена *SIRT1* с депрессией. В то же время остается неизученной специфика распределения полиморфных вариантов в гене *SIRT1* в различных популяциях, что может быть существенным при анализе ассоциаций. Нами была изучена структура кодирующей части гена *SIRT1* в популяциях якутов, тувинцев и жителей Новосибирска. В зависимости от этнической группы наблюдалось изменение частот встречаемости полиморфных вариантов.

Ключевые слова: *SIRT1*, большое депрессивное расстройство, якуты, тувинцы, таргетное секвенирование.

Для цитирования: Бердюгина Д.А., Савостьянов А.Н., Базовкина Д. В., Коваленко С.П., Афтанас Л.И. Структурные особенности гена *SIRT1* у жителей сибирского региона. *Медицинская генетика* 2021; 20(6): 27-32.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.06.27-32

Автор для корреспонденции: Бердюгина Д.А.; **e-mail:** berduginada@physiol.ru

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-00128).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 23.05.2021.

Structural features of the gene *SIRT1* in residents of the Siberian region

Berdyugina D.A.¹, Savostyanov A.N.^{1,2}, Bazovkina D.V.^{1,2}, Kovalenko S.P.³, Aftanas L.I.¹

1 — Scientific-Research Institute of Neurosciences and Medicine

4, Timakova street, Novosibirsk, 630117, Russia

2 — Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences

10, Ac. Lavrentieva ave., Novosibirsk, 630090, Russia

3 — Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine

2, Timakova street, Novosibirsk, 630117, Russia

Depression is a multifactorial mental disorder that is one of the main causes of disability and leads to suicide in 15% of cases. An active search for the genetic component of depression has identified a number of candidate genes that correlate with depression. Recent studies have demonstrated the association of a number of polymorphic variants of the *SIRT1* gene with depression. At the same time, the specificity of the distribution of polymorphic variants in the *SIRT1* gene among different populations remains unexplored, which may be significant in the analysis of associations. We have studied the structure of the coding part of the *SIRT1* gene in the populations of Yakuts, Tuvans, and residents of Novosibirsk. Depending on the ethnic group, there was a change in the frequency of occurrence of polymorphic variants.

Keywords: *SIRT1*, major depressive disorder, Yakuts, Tuvans, targeted sequencing.

For citation: Berdyugina D.A., Savostyanov A.N., Bazovkina D.V., Kovalenko S.P., Aftanas L.I. Structural features of the gene *SIRT1* in residents of the Siberian region. *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]* 2021; 20(6): 27-32. (In Russian).

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.06.27-32

Corresponding author: D.A. Berdyugina; **e-mail:** berduginada@physiol.ru

Funding. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 16-15-00128).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 23.05.2021.

Введение

Большое депрессивное расстройство (БДР) - широко распространенное хроническое психическое заболевание. У 60-70% пациентов с острой формой депрессии на определенном этапе жизни присутствуют суицидальные мысли и тенденции, среди них 10-15% в конечном итоге совершают самоубийство [1].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения можно проследить тенденцию меньшей распространенности депрессивных расстройств в азиатских, африканских и североамериканских странах, а также в государствах Юга Европы, и большей – в странах Западной Европы и Латинской Америки (табл. 1).

Различие в распространенности депрессии между этническими группами активно исследуется в США, так как депрессия является основной причиной инвалидности среди основных этнических и расовых групп [2, 3]. В исследовании девяти этнических групп наблюдалось множество отличий, при этом частота хронической депрессии была выше у американцев мексиканского происхождения, пуэрториканцев и афроамериканцев по сравнению с представителями белого населения. Распространенность БДР была выше среди представителей этнических групп, родившихся в США, по сравнению с группами иностранного происхождения [4].

В Великобритании в 2015 г. было установлено что по сравнению с белыми европейцами у выход-

цев из Южной Азии и стран Афро-Карибского бассейна значительно чаще наблюдаются симптомы депрессии [5]. В Нидерландах особенно высокая распространенность психических расстройств наблюдается у турецких и марокканских иммигрантов [6]. В 2019 г. было опубликовано исследование этнических различий между симптомами депрессии и неблагоприятными клиническими исходами [7]. Метаанализ на основе исследований Консорциума психиатрической геномики и CONVERGE, продемонстрировал сложную этиологию БДР и различия в популяциях Восточной Азии и Европы [8–10].

БДР – сложное, неоднородное и многофакторное расстройство, этиология и патогенез которого до конца не изучены. Исследования большой депрессии у близнецов показали, что вклад наследственности составляет до 40% [11,12]. Активный поиск генов кандидатов позволил доказать полигенную природу депрессии. В исследованиях чаще всего находили связь БДР с такими генами, как *5-HTT (SLC6A4)*, *TPH-1*, *TPH-2*, *HTR1A*, *HTR2A*, *NET(SLC6A2)*, *COMT*, *MAOA*, *BDNF*, *FKBP5*, *CRHR1*, *DRD1-DRD4* [13–17].

Несмотря на быстрое развитие технологий и возможность проводить полногеномный поиск ассоциаций (GWAS), до сих пор мало известно о генетической архитектуре депрессии в изолированных популяциях и в этнических группах [18]. На сегодняшний день опубликованы лишь несколько исследований депрессии в отдельных популяциях. В одном из первых полногеномных исследований БДР в популяции Японии, описанном в 2009 году, было выделено 89 номинально значимых маркеров, в дальнейшем после статистической обработки исключенных как ложные [19]. В Германии при полногеномном поиске ассоциаций в 2011 г. был выявлен ген нейрон-специфического переносчика нейтральных аминокислот *SLC6A15*, ассоциированный с БДР [20].

В 2015 г. исследование выборки населения Финляндии показало ассоциацию аллеля T rs3758391 в гене *SIRT1* с депрессивными расстройствами [21]. Консорциум исследователей CONVERGE, используя последовательность генома 5303 китайцев с рецидивирующим БДР и 5337 контрольных образцов, идентифицировал два значимых локуса, способствующих риску БДР. Первый находится в 5' нетранслируемой области гена *SIRT1*, другой – в интроне гена *LHPP* [10]. Данный анализ положил начало активному поиску связи между психическими заболеваниями и полиморфизмами в гене *SIRT1*. В 2016 г. было описано 15 генетических локусов, связанных с риском БДР у лиц европейского происхождения. Анализ выявил значительную ($p < 5 \times 10^{-8}$) связь 17 полиморфизмов с БДР в генах

Таблица 1

Оценка распространенности депрессии среди населения согласно ВОЗ

Страна	Распространенности депрессии, %
Нигерия	3,93
Китай	4,17
Япония	4,24
Турция	4,39
Индия	4,45
Великобритания	4,46
Нидерланды	4,69
Франция	4,84
Чили	5,01
Италия	5,14
Германия	5,19
Россия	5,51
Греция	5,74
Бразилия	5,76
США	5,86

MEIS2, PAX6, PAX5, VRK2, L3MBTL2, RERE, HACE1-LIN28B, SORCS3, OLFM4, MEIS2-TMCO5A, SLC6A15 и по 2 однонуклеотидных полиморфизма в локусах *TMEM161B-MEF2C* и *NEGR1*. Связь между *SIRT1* (rs187810158) и БДР в этом исследовании была незначительной [22]. В 2018 г. опубликован метаанализ семи групп, в котором были описаны 44 независимых локуса связанных с БДР, среди которых авторы выделили 4 ключевых гена: *OLFM4* и *NEGR1, RBFOX1* и *LRFN5* [23]. При исследовании частоты аллеля T (rs3758391) в гене *SIRT1* у 702 пациентов с диагнозом БДР существенных различий в распределении аллелей между контрольной группой и пациентами найдено не было. Однако авторы упоминают о широком расхождении частоты аллеля T (rs3758391) среди различных этнических групп [24]. В 2019 г. крупномасштабный анализ всего генома выявил общие генетические связи между астмой и тремя психическими расстройствами (синдромом дефицита внимания и гиперактивности, тревожным расстройством и БДР) [25]. Нашей группой была найдена ассоциация генотипов T/T rs2236318, A/A rs7896005 и T/C rs36107781 гена *SIRT1* с униполярной депрессией [26].

Механизмы влияния белка *SIRT1* на формирование депрессии активно изучаются. Показано, что *SIRT1* оказывает влияние на рецептор *gpr50* в мозге [27] и сдвиги в структуре мозжечка у пациентов с БДР [28]. Ряд исследований подтверждает влияние экспрессии гена *SIRT1* на депрессию, например, miR-138 усиливал депрессивное поведение, снижая экспрессию *SIRT1* в гиппокампе [29]. У пациентов с БДР наблюдалась сниженная экспрессия *SIRT1* в периферической крови [30] и в затылочной коре мозга [24].

Помимо влияния гена *SIRT1* на формирование депрессивного расстройства, активно изучается взаимосвязь его полиморфизмов с другими заболеваниями, например, диабетом второго типа [33], продолжительностью жизни [31], метаболическим синдромом [32] и другими. Полиморфизмы ассоциированные с одним из фенотипов могут оказывать влияние на проявление других, тем самым образуя специфические синдромы.

Опираясь на ранее опубликованные исследования можно предположить, что существует связь между распространенностью депрессии в популяции, этническими различиями и встречаемостью полиморфных вариантов при депрессивном расстройстве. В случае низкой распространенности депрессивного расстройства в популяции логично предположить пониженную частоту полиморфных вариантов, связанных с заболеванием. Поскольку ген *SIRT1* в настоящее время является од-

ним из самых изучаемых как ген-кандидат, связанный с формированием депрессии, нами был проведен анализ его кодирующей части у коренных народов Сибири (якуты и тувинцы) с целью поиска этнических различий в частотах полиморфизмов. Полученные данные о частотах полиморфных вариантов в гене *SIRT1* сопоставлены с встречаемостью таких вариантов в других популяциях.

Методы

Для анализа полиморфизмов гена *SIRT1* были отобраны 1255 образцов ДНК, в том числе 231 образец ДНК коренных жителей Сибири (158 якутов и 73 тувинца). Этническая принадлежность определялась на основании самооценки жителей. 1024 образца ДНК были частью ранее собранной коллекции образцов случайно выбранных жителей г.Новосибирска. Возраст обследованных составлял $53,8 \pm 7,0$ года, соотношение мужчин и женщин было 1: 1. Этническая структура местной популяции в целом схожа с общероссийской (97% европеоидов и 3% монголоидов).

ДНК была выделена с помощью набора Евроген (ExtractDNA Blood) для выделения и очистки геномной ДНК из цельной крови и другого биологического материала. Таргетное секвенирование было проведено по методике, описанной ранее [26].

Все обнаруженные варианты были названы в соответствии с номенклатурными рекомендациями Human Genome Variation Society (HGVS). Нумерация нуклеотидов и аминокислот была проведена в соответствии с референсными последовательностями NC_000010/10 и NP_036370.2, соответственно. Результаты были обработаны при помощи программы STATISTICA. Статистический анализ различий в частотах аллелей был проведен с использованием теста хи-квадрат. При поправке на множественность сравнений использовался скорректированный уровень статистической значимости.

Результаты

В результате анализа полной кодирующей последовательности гена *SIRT1* было выявлено 14 различных полиморфизмов (табл. 2).

Четыре полиморфизма обнаружены только среди якутов (10:69647185, 10:69651249, 10:69666421, 10:69672195) и один у тувинцев (10:69645154). Три варианта не были представлены в базах данных, т.е. выявлены впервые.

Большинство генетических вариантов, обнаруженных в ходе выполнения исследования, выявле-

ны в интронах. Четыре варианта не приводят к замене аминокислот (rs114064598, rs2273773, rs769982076 и rs766539875), один вариант (10:69645154) находится в 5'-нетранслируемом регионе.

Обсуждение

Полученные результаты показали сходство частот ряда полиморфных вариантов среди якутов и тувин-



Частоты мутантного аллеля rs12415800 среди представителей различных этнических групп.

Таблица 2

Варианты, обнаруженные в кодирующей части гена SIRT1

Координата (GRCh37)	Референс	Мутация	Идентификатор в dbSNP	Частота мутантного аллеля в выборке жителей Новосибирска, %	Частота мутантного аллеля в выборке якутов, %	Частота мутантного аллеля в выборке тувинцев, %
10:69624180	G	A	rs12415800	2,97	39,56	38,36
10:69624232	G	A	rs7075506	68,66	30,70	15,07
10:69644967	C	G	rs535080353	0,15	0,32	0
10:69648569	T	A	rs2236318	53,03	21,52	16,44
10:69651125	A	G	rs7896005	66,44	30,38	16,44
10:69651319	T	C	rs36107781	0,91	1,27	0
10:69666598	T	C	rs2273773	7,48	21,20	32,88
10:69667783	T	C	rs34701705	0	6,33	1,37
10:69676098	C	T	rs114064598	0,05	0,32	1,37
10:69647185	G	T	rs769982076	0	1,58	0
10:69651249	T	G	rs766539875	0	0,32	0
10:69645154	C	G	-	0	0	1,08
10:69666421	T	C	-	0	0,32	0
10:69672195	C	T	-	0	0,32	0

Примечание: Серым цветом выделены варианты, выявленные только у представителей коренных народов Сибири.

цев. Например, частота мутантного аллеля rs7075506 в выборке жителей Новосибирска отличается от выборки якутов в два раза, тувинцев – в четыре раза. При этом частоты полиморфизмов в базе данных «1000 геномов» близки с частотами, выявленными в выборке жителей Новосибирска. Для большинства проанализированных полиморфизмов наблюдается аналогичная тенденция. Частоты полиморфизмов в гене *SIRT1* достаточно близки в выборках якутов и тувинцев, и в ряде случаев значительно отличаются от распределения в выборке жителей Новосибирска (табл. 3).

Ранее нашей группой была описана ассоциация трех вариантов в гене *SIRT1* (rs2236318, rs7896005 и rs36107781) с БДР [26]. В выборках якутов и ту-

винцев варианты rs2236318 и rs7896005 встречаются значительно реже, чем в выборке Новосибирска.

В ходе предыдущего исследования, проведенного нашей группой, связь rs12415800 с депрессией выявлена не была, что не согласуется с данными, полученными ранее для выборки жителей Китая [10]. Однако в выборках якутов и тувинцев частота аллеля rs12415800 повышена (рисунок), т.е. эти выборки по частоте аллеля rs12415800 значительно ближе к китайской популяции [10], чем к европеоидной.

Результаты показали сходство частот отдельных мутаций в зависимости от этнической группы, что согласуется с предыдущими исследованиями на других этнических группах. В связи с тем, что ген *SIRT1* обладает плейотропными свойствами, результаты, полу-

Таблица 3

Сравнение частот наиболее распространённых обнаруженных генетических вариантов гена *SIRT1* с частотами, приведёнными в базе данных проекта «1000 геномов».

Координата (GRCh37)	Идентификатор в dbSNP	Выборка	Частота мутантного аллеля %
10:69624180	rs12415800	жители Новосибирска	2,97
		якуты	39,56
		тувинцы	38,36
		база данных «1000 геномов»	12,14
10:69624232	rs7075506	жители Новосибирска	68,66
		якуты	30,70
		тувинцы	15,07
		база данных «1000 геномов»	49,98
10:69648569	rs2236318	жители Новосибирска	53,03
		якуты	21,52
		тувинцы	16,44
		база данных «1000 геномов»	24,06
10:69651125	rs7896005	жители Новосибирска	66,44
		якуты	30,38
		тувинцы	16,44
		база данных «1000 геномов»	32,43
10:69651319	rs36107781	жители Новосибирска	0,91
		якуты	1,27
		тувинцы	0
		база данных «1000 геномов»	7,51
10:69666598	rs2273773	жители Новосибирска	7,48
		якуты	21,20
		тувинцы	32,88
		база данных «1000 геномов»	12,72

ченные в ходе нашего исследования, актуальны и для других фенотипов, связанных с *SIRT1*.

Литература/ References

- Möller H.J. Suicide, suicidality and suicide prevention in affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2003; 108(s418):73–80.
- McKenna M. et al. Assessing the Burden of Disease in the United States Using Disability-Adjusted Life Years. *American Journal of Preventive Medicine*. 2005; 28(5): 415–423.
- Alegria M. et al. Disparity in Depression Treatment Among Racial and Ethnic Minority Populations in the United States. *Psychiatric Services*. American Psychiatric Association Publishing. 2008; 59(11): 1264–1272.
- González H.M. et al. The epidemiology of major depression and ethnicity in the United States. *Journal of Psychiatric Research*. 2010; 44(15): 1043–1051.
- Williams E.D. et al. Depressive symptoms are doubled in older British South Asian and Black Caribbean people compared with Europeans: Associations with excess co-morbidity and socioeconomic disadvantage. *Psychological Medicine*. 2015; 45(9): 1861–1871.
- Haverkamp G.L.G. et al. Psychological distress in the hospital setting: A comparison between native Dutch and immigrant patients. *PLoS ONE*. 2015; 10(6):e0130961. doi: 10.1371/journal.pone.0130961.
- Schouten R.W. et al. Ethnic Differences in the Association of Depressive Symptoms with Clinical Outcome in Dialysis Patients. *Journal of Racial and Ethnic Health Disparities*. 2019; 6(5): 990–1000.
- Bigdeli T.B. et al. Genetic effects influencing risk for major depressive disorder in China and Europe. *Translational Psychiatry*. 2017; 7(3): e1074.
- Sullivan P.F. et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*. 2013; 18(4): 497–511.
- Consortium C. Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature*. 2015; 523(7562): 588–591.
- Sullivan P.F., Neale M.C., Kendler K.S. Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2000; 157(10): 1552–1562.
- Eley T.C., Stevenson J. Exploring the Covariation between Anxiety and Depression Symptoms: A Genetic Analysis of the Effects of Age and Sex // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1999; 40(8): 1273–1282.
- Muglia P. et al. Genome-wide association study of recurrent major depressive disorder in two European case–control cohorts. *Molecular Psychiatry*. 2010; 15(6): 589–601.
- Millan M.J. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: Conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacology and Therapeutics*. 2006; 110(2): 135–370.
- Nestler E.J. et al. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002; 34(1): 13–25.
- Lacerda-Pinheiro S.F. et al. Are there depression and anxiety genetic markers and mutations? A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2014; 168: 387–398.
- López-León S. et al. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*. 2008; 13(8): 772–785.
- Saavedra K. et al. Epigenetic Modifications of Major Depressive Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17(8): 1279.
- Hattori E. et al. Preliminary genome-wide association study of bipolar disorder in the Japanese population. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics*. 2009; 150B(8): 1110–1117.
- Kohli M.A. et al. The Neuronal Transporter Gene *SLC6A15* Confers Risk to Major Depression. *Neuron*. 2011; 70(2): 252–265.
- Kovanen L., Donner K., Partonen T. *SIRT1* polymorphisms associate with seasonal weight variation, depressive disorders, and diastolic blood pressure in the general population. *PLoS ONE*. 2015; 10(10): e0141001. doi: 10.1371/journal.pone.0141001.
- Hyde C.L. et al. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nature genetics*. 2016; 48(9):1031–1036.
- Wray N.R. et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature Genetics*. 2018; 50(5): 668–681.
- Tang W. et al. *SIRT1* rs3758391 and Major Depressive Disorder: New Data and Meta-Analysis. *Neuroscience Bulletin*. 2018; 34(5): 863–866.
- Zhu Z. et al. Shared genetics of asthma and mental health disorders: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *European Respiratory Journal*. 2019; 54(6): 1901507.
- Aftanas L.I. et al. *SIRT1* Allele Frequencies in Depressed Patients of European Descent in Russia. *Frontiers in Genetics*. 2019; 9, 686.
- Lehste J.R., Torres G. Resveratrol: brain effects on *SIRT1*, *GPR50* and photoperiodic signaling. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2015; 8:61.
- Liu W. et al. The depression GWAS risk allele predicts smaller cerebellar gray matter volume and reduced *SIRT1* mRNA expression in Chinese population. *Translational Psychiatry*. 2019; 9(1):333.
- Li C. et al. miR-138 increases depressive-like behaviors by targeting *SIRT1* in hippocampus. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2020; 16: 949–957.
- Luo X.-J., Zhang C. Down-Regulation of *SIRT1* Gene Expression in Major Depressive Disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2016; 173(10): 1046–1046.
- Lin R. et al. Common variants in *SIRT1* and human longevity in a Chinese population. *BMC Medical Genetics*. 2016; 17(1): 1–7.
- Tagliari C.F. da S. et al. Investigation of *SIRT1* gene variants in HIV-associated lipodystrophy and metabolic syndrome. *Genetics and Molecular Biology*. 2020; 43(1): 1–9.
- Clarke T.-K. et al. Investigating shared aetiology between type 2 diabetes and major depressive disorder in a population based cohort. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2017; 174(3): 227–234.