

Поиск вариантов риска развития аутоиммунитета с сильным функциональным эффектом путем точного картирования мутаций в условиях естественного отбора

Научный руководитель – Юнусбаев Баязит Булатович

Ряховский Сергей Сергеевич

Аспирант

Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: Ryakhovsky@scamt-itmo.ru

Аннотация

Патогены оказывают селективное давление на человека и формируют генетические вариации (изменения) в генах иммунитета. Соответственно, поиск адаптивных мутаций среди вариантов-кандидатов на эти заболевания может стать перспективным способом определения приоритетов и расшифровки их функционального ответа на микробные стимулы и вклада в патогенез.

Введение

Причинные варианты для воспалительных заболеваний могли подвергнуться естественному отбору под влиянием патогенов. Такие варианты перспективны для функциональных экспериментов, поскольку они, вероятно, сильно влияют на иммунный ответ. Хотя эта гипотеза имеет важные последствия для биомедицины, ее применение на практике было затруднено из-за проблем с точным определением самих вариантов (мутаций). Мы попытались решить эту проблему, используя геномные данные Биобанка и новый класс методов, основанных на выводе локальных деревьев. Мы сосредоточились на 593 локусах риска, связанных с 21 аутоиммунным заболеванием.

Основная часть

Всего по этим локусам было проанализировано 4838 SNP-кандидатов с использованием локальных деревьев с относительной инференцией и тестов отбора на основе правдоподобия с помощью CLUES. Мы обнаружили, что 204 из 593 локусов риска содержат по крайней мере один SNP-кандидат с признаками естественного отбора ($\log LR=1,59$). Предполагаемые коэффициенты отбора говорят о том, что эти SNP, вероятно, находились под слабой и умеренной селективной зачисткой. Такие зачистки могут оставлять некоторые фланговые вариации, что делает возможным точное картирование мишени отбора. Мы смогли точно определить вероятные цели естественного отбора среди SNP-кандидатов на риск (57 локусов из 204), выделить нейтральных автостопщиков и идентифицировать более сложные сценарии. Рисковые SNP с адаптивной историей являются перспективными мишенями для функционального анализа, поскольку естественный отбор выбирает мутации с ощутимым влиянием на фенотип.

Выводы.

Мы использовали новую методику, чтобы показать, что примерно 35% (212 из 593) локусов риска различных воспалительных заболеваний содержат мутации, важные для адаптации. Эта доля значительно больше, чем сообщалось ранее (21/416 \approx 5%) для воспалительных заболеваний. Было показано, что картирование возможно, продемонстрировав, что

большинство SNP-кандидатов в локусах риска заболевания соответствуют слабым и умеренным коэффициентам отбора, однако несколько SNP имели сильный коэффициент. Мы показали, что в \approx 28% случаев (57/204) кандидатный причинный SNP совпал

с вероятным SNP, приводящим к селективной зачистке. Интересно, что большее число SNP-кандидатов ($\sim 27\%$, 56/204) были “случайными попутчиками” или были связаны с невыбранным гаплотипом ($\sim 20\%$, 41/204). Большинство причинных вариантов для хронических воспалительных заболеваний скрываются в некодирующей ДНК, что затрудняет их точное картирование в локусах риска. В нашем случае мы ожидаем, что эти молекулярные признаки будут вовлечены в первую очередь в иммунный ответ или в иммунометаболизм, который обеспечивает иммунитет на организменном уровне. Регуляторная функция таких причинных SNPs в иммунных клетках часто может оставаться незамеченной, пока иммунные клетки не будут запущены стимулом, специфичным для патогенеза заболевания.

Источники и литература

- 1) 1. Fumagalli, M. et al. Signatures of environmental genetic adaptation pinpoint pathogens as the main selective pressure through human evolution. *PLoS Genet.* 7, e1002355 (2011)
- 2) 2. Karlsson, E. K., Kwiatkowski, D. P. & Sabeti, P. C. Natural selection and infectious disease in human populations. *Nat. Rev. Genet.* 15, 379–393 (2014).

Иллюстрации

Рис. 1. Совместное распределение logLR, коэффициента отбора и возраста аллелей для 9372 SNP-кандидатов в 593 локусах риска

Рис. 2. Эволюционные сценарии для кандидатных вариантов SNP, выявленных с помощью точного картирования logLR