

Полногеномный анализ ассоциаций с уровнем агрессивности у лиц из Волго-Уральского региона

Казанцева А.^{1, 2, 3*}, Давыдова Ю.¹, Еникеева Р.^{1, 2}, Тахирова З.², Канапин А.⁴, Мустафин Р.⁵, Яковлева Д.^{1, 2}, Гилязова И.^{1, 5}, Малых С.^{6, 7}, Исмагуллина В.⁶, Лобаскова М.⁸, Хуснутдинова Э.^{1, 2, 5}

¹ Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра РАН, Уфа, Россия

² Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия

³ Уфимский государственный нефтяной технический университет, Уфа, Россия

⁴ Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

⁶ Психологический институт Российской академии образования, Москва, Россия

⁷ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

⁸ Российская академия образования, Москва, Россия

* kazantsa@mail.ru

Ключевые слова: GWAS; генетический вариант; агрессия; 14q31.3; 8p23.1

Мотивация и цель: Несмотря на важную роль агрессивности в выживании и адаптации человека с эволюционной точки зрения, агрессивное поведение (АП) представляет собой деструктивную форму коммуникации в случае снижения психоэмоционального контроля над ним [1]. Рассматривая манифестацию агрессивного и антисоциального поведения с позиций взаимодействия биологического (в том числе генетического) и социального компонентов [2], к настоящему времени проведены исследования, направленные на изучение определенных генетических вариантов в контексте их возможной связи с уровнем агрессивности как с использованием генно-кандидатного подхода [3], так и с помощью полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) [4]. Несмотря на идентифицированные генетические локусы в данных работах, в своем большинстве исследуемым фенотипом являлось именно антисоциальное поведение, представляющее собой целый спектр различных синдромов и психопатологий: синдром дефицита внимания с гиперактивностью, расстройства аутистического спектра, зависимость от психоактивных веществ [4]. Однако GWAS работ, изучающих непосредственно уровень агрессивности у взрослых, к настоящему времени не опубликовано. Кроме того, особую актуальность представляет выявление генетических локусов с использованием GWAS анализа в российских когортах, поскольку все большее число работ свидетельствует об этноспецифичном характере ассоциаций, выявляемых в GWAS. В этой связи целью нашей работы являлось проведение полногеномного анализа ассоциаций с уровнем агрессивности в достаточной по объему выборке лиц из Волго-Уральского региона РФ.

Методы и алгоритмы: В качестве материала для исследования были использованы образцы ДНК (N = 1422) студентов вузов Республики Башкортостан и Удмуртской Республики (русские, татары, башкиры, удмурты, лица смешанной

этнической принадлежности; возраст 18–25 лет), не имевших психических нарушений. Генотипирование ~650 тыс. однонуклеотидных генетических локусов (SNP) в изученной выборке проводилось с использованием технологии ДНК-микрочипов и реагентов для полногеномного генотипирования образцов ДНК (Infinium Global Screening Array v3.0 Kit, Illumina). Уровень агрессивности был оценен с помощью опросника агрессии Басс–Перри (Buss–Perry Aggression Questionnaire, BPAQ-29). Полногеномный анализ ассоциации исследованных полиморфных локусов с уровнем агрессивности был осуществлен с коррекцией на этническую гетерогенность выборки с помощью включения главных компонент в качестве ковариат с использованием программного обеспечения Plink v.1.09 (<https://www.cog-genomics.org/plink/>), статистической среды R (<http://www.r-project.org>) и пакета прикладных программ GAT v.3 (Genome Association and Prediction Integrated Tool). Этот пакет программ позволяет проводить анализ ассоциаций с использованием различных математических моделей, включая общую линейную модель (GLM), смешанную линейную модель (MLM), модель с фиксированными и случайными эффектами (FarmCPU). Наряду с контролем качества массива данных на фенотипическом и генетическом уровнях была проведена математическая трансформация показателей для достижения соответствия Гауссовому распределению. Уровень статистической значимости принимался равным $p < 5 \times 10^{-6}$ согласно предыдущим аналогичным исследованиям [5].

Результаты: В результате GWAS анализа были выбраны генетические локусы, пересекающиеся во всех трех проанализированных моделях (GLM, MLM, FarmCPU). Идентифицировано два SNP, ассоциированных с индивидуальными показателями в уровне агрессивности, включая rs17124581 ($p = 1.56 \times 10^{-6}$) и rs114798927 ($p = 3.97 \times 10^{-6}$), подходящих под выбранный уровень значимости. Генетический локус rs17124581 локализован в межгенной области, граничащей с генами *KCNK10* и *SPATA7*, а локус rs114798927 – рядом с генами *TNKS* и *PPP1R3B*. Локус rs17124581 находится в хромосомном регионе 14q31.3, значимость которого была показана для нормального нейронального развития, а изменения нуклеотидной последовательности в данном регионе были обнаружены ранее у пациентов с когнитивными нарушениями [6]. Ранее обнаруженный нами локус rs17124581 не был связан с развитием агрессивного или антисоциального поведения, хотя по результатам одного из GWAS данный локус также ассоциирован со скоростью обработки информации [7]. Учитывая, что одним из важных сдерживающих факторов развития агрессии является зрелость когнитивного функционирования, особенно таких отделов мозга, как префронтальная кора, можно предположить, что данный локус связан с развитием агрессивности посредством регуляции когнитивного функционирования. В непосредственной близости от локуса rs17124581 находятся гены, кодирующие белок семейства калиевых каналов (*KCNK10*) и *SPATA7*. Предыдущие GWAS работы подтверждают вовлеченность гена *KCNK10* в формирование никотиновой зависимости [8], которая зачастую коррелирует с манифестацией агрессивности. Кроме того, существуют данные, подтверждающие потенциальную связь гена *SPATA7* с развитием антисоциального поведения, включая шизофрению [9].

Другой локус, ассоциированный с агрессивностью в нашем исследовании, rs114798927, локализован в регионе 8p23.1, структурные изменения в котором в литературе связывают с манифестацией рискованного поведения [10].

Выводы: Впервые в рамках GWAS, проведенного на российской когорте лиц 18–25 лет из Волго-Уральского региона, были выявлены генетические локусы rs17124581 и rs114798927, ассоциированные с уровнем агрессивности. Полученный результат свидетельствует в пользу возможной вовлеченности генов калиевых каналов (*KCNK10*) и танкиразы (*TNKS*) в формирование агрессивности как посредством участия в эпигенетической регуляции других молекулярных компонентов, так и с помощью регуляции когнитивного контроля. Несмотря на достаточный по размеру объем испытуемых и введение основных главных компонент для коррекции на этническую принадлежность в качестве ковариат в математические модели, в настоящей работе не были учтены различные средовые факторы, потенциально влияющие на манифестацию агрессивности. Дальнейшие исследования в этой области должны включать проведение репликативного анализа того же фенотипа с целью верификации идентифицированных генетических локусов как в выборке лиц из того же региона, так и из других регионов России.

Финансирование: Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 122041400169-2). Образцы ДНК взяты из ЦКП «Коллекция биологических материалов человека» ИБГ УФИЦ РАН, поддержанного Программой биоресурсных коллекций ФАНО России (№ 007-030164/2).

Genome-wide association study of aggression level in individuals from the Volga-Ural region

Kazantseva A.^{1, 2, 3*}, Davydova Y.¹, Enikeeva R.^{1, 2}, Takhirova Z.², Kanapin A.⁴, Mustafin R.⁵, Yakovleva D.^{1, 2}, Gilyazova I.^{1, 5}, Malykh S.^{6, 7}, Ismatullina V.⁶, Lobaskova M.⁸, Khusnutdinova E.^{1, 2, 5}

¹ Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of RAS, Ufa, Russia

² Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

³ Ufa State Petroleum Technological University, Department of Molecular Technologies; Ufa, Russia

⁴ Institute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

⁵ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

⁶ Psychological Institute of the Russian Academy of Education, Moscow, Russia

⁷ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁸ Russian Academy of Education, Moscow, Russia

* kazantse@mail.ru

Key words: GWAS; SNP; aggression; 14q31.3; 8p23.1

Motivation and Aim: Despite the important role of aggression in human survival and adaptation from an evolutionary perspective, aggressive behavior (AB) is a destructive form of communication developed under reduced emotional control [1]. Considering the manifestation of aggressive and antisocial behavior as a result of interaction of biological (including genetic) and social components [2], the studies conducted to date were directed to the search of certain genetic variants related to aggression using both a candidate gene approach [3] and genome-wide association studies (GWAS) [4]. Genetic

loci, which were identified in these studies, were precisely related to the development of antisocial behavior, which included a whole range of different syndromes and psychopathologies such as attention deficit hyperactivity disorder, autism spectrum disorders, and addiction [4]. However, to date no GWAS related to the aggression level itself rather than antisocial behavior have been published. In addition, identification of SNPs via GWAS in Russian cohorts is of particular relevance since an increasing number of studies indicate an ethnicity specific nature of associations identified in GWAS. In this regard, the present study aimed to perform GWAS of aggression level in a moderate sample of young adults from the Volga-Ural region of the Russian Federation.

Methods and Algorithms: DNA samples (N = 1422) obtained from University students of the Republic of Bashkortostan and the Udmurt Republic (Russians, Tatars, Bashkirs, Udmurts, persons of mixed ethnicity; aged 18–25 years), who were absent of any mental disorder, were used as a material for the study. Genotyping of ~650k SNPs in the studied sample was carried out using DNA microarray technology and reagents (Infinium Global Screening Array v3.0 Kit, Illumina). Aggression level was assessed using the Buss-Perry Aggression Questionnaire (BPAQ-29). GWAS of aggression level was carried out with correction for ethnic heterogeneity of the sample by including the main components as covariates using Plink v.1.09 (<https://www.cog-genomics.org/plink/>), R (<http://www.r-project.org>) and GAPIT v.3 package (Genome Association and Prediction Integrated Tool). This software enables to analyze associations using various mathematical models, including the general linear model (GLM), the mixed linear model (MLM), the fixed and random effects model (FarmCPU). Along with the quality control of phenotype and genotypes, a mathematical transformation of aggression level was carried out to achieve compliance with the Gaussian distribution. The level of statistical significance was assumed at $p < 5 \times 10^{-6}$ according to previous study [5].

Results: As a result of the GWAS analysis we have selected SNPs intersected in all three examined models (GLM, MLM and FarmCPU) as significant ones. Two SNPs associated with individual aggression level were detected, including rs17124581 ($p = 1.56 \times 10^{-6}$) and rs114798927 ($p = 3.97 \times 10^{-6}$). The rs17124581 is located in the intergenic region neighboring the *KCNK10* and *SPATA7* genes, and rs114798927 is located near the *TNKS* and *PPP1R3B* genes. The rs17124581 resides 14q31.3 region, which was shown to be important for normal neuronal development, and nucleotide substitutions in this region were previously reported in patients with cognitive impairment [6]. The rs17124581 has not been previously associated with aggressive or antisocial behavior; however, based on the data from previous GWAS, this SNP was also associated with information processing speed [7]. Considering that cognitive emotional control is one of the important restraining factors for developing aggression, including especially prefrontal cortex, it can be assumed that identified SNP is associated with aggression through the regulation of cognitive functioning. The genes encoding the potassium channel family protein (*KCNK10*) and *SPATA7* are located in a close proximity to rs17124581. Previous GWAS confirm the involvement of the *KCNK10* gene in nicotine dependence [8], which often correlates with the aggression level. In addition, there is evidence confirming the potential association of the *SPATA7* gene with antisocial behavior, including schizophrenia [9].

Another SNP associated with aggression in our study, rs114798927, is located in 8p23.1 region, structural changes in which were associated with risky behavior [10].

Conclusion: For the first time, we identified rs17124581 and rs114798927 as associated with aggression level in mentally healthy young adults from Russia aged 18–25 years,

which implicated GWAS framework. The obtained results indicate the possible involvement of potassium channel genes (*KCNK10*) and tankyrase (*TNKS*) in the development of human aggression via both epigenetic regulation of other molecular components and regulation of cognitive control. Despite the sufficient sample size and control for the principal components to correct for ethnicity in mathematical models, various environmental factors potentially affecting manifestation of aggression were non-considered in the present study. Further research in this field should represent a replication analysis in order to verify the association of identified SNPs with the same phenotype, which has to be carried out in individuals from the same region and from other regions of Russia.

Funding: The study is supported by the State Contract of the Ministry of Science and Higher Education of RF (No. 122041400169-2). The samples were obtained from the CCU “Collection of human biological materials” of IBG UFRC RAS supported by the Program of Bioresources collections of FASO of RF (No. 007-030164/2).

Список литературы/References

1. Baron R.A., Richardson D.R. Human aggression. New York: Springer, 2004
2. Kazantseva A.V. et al. Antisocial behavior: nature vs. nurture. *Opera Med Physiol.* 2023;10(3):83-94. doi 10.24412/2500-2295-2023-3-83-94
3. Davydova Y.D. et al. The role of oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms in the development of aggressive behavior in healthy individuals. *Russ J Genet.* 2020;56(9):1129-1138. doi 10.1134/S1022795420090057
4. Tielbeek J.J. et al. Genome-Wide association studies of a broad spectrum of antisocial behavior. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(12):1242-1250. doi 10.1001/jamapsychiatry.2017.3069
5. Levchenko A. et al. A genome-wide association study identifies a gene network associated with paranoid schizophrenia and antipsychotics-induced tardive dyskinesia. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry.* 2021;105:110134
6. Chen C.P. et al. A paternally derived inverted duplication of distal 14q with a terminal 14q deletion. *Am J Med Genet A.* 2005;139A(2):146-150. doi 10.1002/ajmg.a.30997
7. Luciano M. et al. Whole genome association scan for genetic polymorphisms influencing information processing speed. *Biol Psychol.* 2011;86(3):193-202. doi 10.1016/j.biopsycho.2010.11.008
8. Zhou H. et al. Genome-wide association study identifies glutamate ionotropic receptor GRIA4 as a risk gene for comorbid nicotine dependence and major depression. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):208. doi 10.1038/s41398-018-0258-8
9. Igeta H. et al. Rare compound heterozygous missense SPATA7 variations and risk of schizophrenia; whole-exome sequencing in a consanguineous family with affected siblings, follow-up sequencing and a case-control study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:2353-2363. doi 10.2147/NDT.S218773
10. Karlsson Linnér R. et al. Genome-wide association analyses of risk tolerance and risky behaviors in over 1 million individuals identify hundreds of loci and shared genetic influences. *Nat Genet.* 2019;51(2):245-257. doi 10.1038/s41588-018-0309-3