

На правах рукописи

Романов Георгий Прокопьевич

**МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ
АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОЙ ГЛУХОТЫ 1А ТИПА
В ИЗОЛИРОВАННОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЧЕЛОВЕКА,
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДАВЛЕНИЯ ОТБОРА**

1.5.7 – генетика

1.5.8 – математическая биология, биоинформатика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Новосибирск – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» и Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»

Научный руководитель: Барашков Николай Алексеевич, кандидат биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики, ФГБУН «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (г. Якутск)

Научный консультант: Лашин Сергей Александрович, кандидат биологических наук, зав. сектором компьютерного анализа и моделирования биологических систем, ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН» (г. Новосибирск)

Официальные оппоненты:

1. **Щербаков Дмитрий Юрьевич**, доктор биологических наук, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией геносистематики ФГБУН Лимнологический институт Сибирского отделения Российской академии наук (г. Иркутск)
2. **Штокало Дмитрий Николаевич**, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории моделирования сложных систем, ФГБУН Институт систем информатики им. А.П. Ершова Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск)

Ведущая организация:

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», г. Москва

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 г. на утреннем заседании диссертационного совета 24.1.239.01 (Д 003.011.01) на базе ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» в конференц-зале Института по адресу: пр. ак. Лаврентьева 10, г. Новосибирск, 630090, тел +7 (383) 3634906, факс +7(383) 3331278. e-mail: dissov@bionet.nsc.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИЦиГ СО РАН и на сайте Института: www.icgbio.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Доктор биологических наук



Т.М. Хлебодарова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Наиболее частой причиной аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа (АРГ 1А типа) являются мутации гена *GJB2*, картированного в локусе DFNB1 на длинном плече 13 хромосомы (13q11-q12) (Mignon et al., 1996; Morton et al., 2006). В настоящее время описано несколько сотен патогенетических вариантов изменений нуклеотидной последовательности в кодирующей области гена *GJB2*, ассоциированных с потерей слуха. В отношении распространённости некоторых мутаций гена *GJB2* показана расовая и/или этническая специфичность, обусловленная в ряде случаев популяционными эффектами, а также, возможно, географической и социальной изоляцией некоторых популяций (эффект основателя, дрейф генов, кровнородственные браки) (Brobby et al., 1998; Morell et al., 1998; Hamelmann et al., 2001; Van Laer et al., 2001; Yan et al., 2003; RamShankar et al., 2003; Rothrock et al., 2003; Tekin et al., 2004, 2010; Balci et al., 2005; Abidi et al., 2008; Kokotas et al., 2008; Dzhemileva et al., 2011; Narouzi et al. 2011; Barashkov et al., 2011; Gallant et al., 2013; Tsukada et al., 2015; Carranza et al., 2016; Bliznetz et al., 2017; Erdenechuluun et al., 2018; Shinagawa et al., 2020; Zytsar et al., 2020).

В дополнение к хорошо известным популяционным эффектам, увеличению генетического груза, связанного с мутациями гена *GJB2*, могли способствовать и определенные социальные факторы (возникновение школ для глухих людей и развитие жестового языка). В 1883 году Александр Грэйам Белл – знаменитый изобретатель телефона, впервые высказал предположение о том, что частые браки между глухими людьми могут привести к росту встречаемости глухоты. В 2000 году эта гипотеза была переосмыслена Уолтером Нэнсом, который показал, что после широкого введения в обиход жестового языка репродуктивные возможности глухих людей увеличились, и браки между глухими происходят не случайно, а по принципу ассортативности, что в итоге могло привести к увеличению частоты АРГ 1А типа в США (Nance et al., 2000). В последующем эта гипотеза была проверена при помощи компьютерного моделирования, которое показало, что увеличение репродуктивных возможностей и интенсивные ассортативные браки (АБ), действительно, могли привести к удвоению частоты наиболее распространённой формы глухоты в США менее чем за 200 лет (Nance et al., 2004). С эволюционной точки зрения появление языка жестов (языковая гомогамия) привело к ослаблению давления отбора по неблагоприятному признаку и повысило репродуктивные возможности глухих людей, которые при других условиях социума могли бы быть ниже (Nance et al., 2004). В 2010 году, Сьюзан Блантон с коллегами выявили высокий уровень АБ среди выпускников университета Галлоде для глухих, репродуктивные возможности которых значительно увеличились, хотя и были ниже по сравнению с таковыми у их слышащих сибсов (Blanton et al., 2010). Учитывая, что мутации гена *GJB2* вносят существенный вклад в наследственную потерю слуха и их спектр, и частота в различных регионах мира хорошо изучены (Chan et al., 2014; Tsukada et al., 2015), исследования закономерностей распространения АРГ 1А типа, представляют значительный научный и практический интерес.

Цель исследования: Моделирование динамики распространения АРГ 1А типа, в зависимости от интенсивности действия отбора в изолированной популяции человека.

Задачи исследования:

1. Провести генетико-эпидемиологический анализ наиболее вероятных «очагов накопления» наследственных форм глухоты в России на основе данных о распространенности жестового языка (по данным Всероссийской переписи населения 2010 г.) для определения популяции, используемой в качестве референсной;

2. Охарактеризовать генетико-демографическое состояние глухого населения референсной популяции путем определения основной молекулярно-генетической этиологии потери слуха, анализа брачной структуры и репродуктивных параметров;

3. Разработать компьютерную программу для моделирования динамики распространения АРГ 1А типа в изолированной популяции человека, позволяющую учитывать различные сценарии, различающиеся по интенсивности действия отбора по признаку «глухота»;

4. Провести моделирование динамики распространения АРГ 1А типа в референсной популяции: в условиях отбора (АБ по патологическому фенотипу отсутствуют – нет сообщества глухих); в условиях ослабления действия отбора (в популяции имеются АБ по патологическому фенотипу – есть сообщество глухих); в условиях отсутствия давления отбора (все индивиды свободно вступают в брак независимо от фенотипа).

Новизна исследования

Впервые, на основе данных о распространенности жестового языка (по данным Всероссийской переписи населения 2010 г.), были выявлены наиболее вероятные «очаги накопления» наследственных форм глухоты в России. Впервые изучена брачная структура и репродуктивные возможности глухих людей (преимущественно якутов) в Республике Саха (Якутия). На основе молекулярно-генетического анализа, выполненного с помощью секвенирования по Сэнгеру кодирующих районов гена *GJB2*, проведён расчёт доли комплементарных и некомплементарных ассортативных браков среди глухих индивидов с АРГ 1А типа в Якутии. На основе полученных данных о брачной структуре, параметрах репродукции, доли комплементарных браков и частоте мутаций гена *GJB2* среди глухих людей разработана компьютерная программа, моделирующая динамику распространения АРГ 1А типа, алгоритм которой способен учитывать различные сценарии, различающиеся по интенсивности действия отбора по признаку «глухота».

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы заключается в возможности компьютерного моделирования распространения аутосомно-рецессивных форм потери слуха в изолированной популяции человека. В частности, для АРГ 1А типа на основании имитационных моделей возможно построение тех или иных сценариев в зависимости от распространенности различных форм языковой гомогамии (дальнейшее

распространение языка жестов и/или внедрение разговорной речи в качестве способа коммуникации у глухих людей на основе внедрения новых медицинских технологий). Результаты исследования могут быть актуальны для составления прогнозов по генетико-эпидемиологической ситуации распространения АРГ 1А типа при различных условиях среды и социума. В практическом плане результаты исследования могут быть применимы в прогнозировании заболеваемости АРГ 1А типа в ближайшие 400 лет. Результаты исследования могут использоваться при подготовке специалистов биологического и медицинского профиля в высших учебных заведениях, а также будут полезны для разработки курсов лекций по генетике человека и математической биологии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Распространённость аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа в Якутии, связанная с высоким вкладом биаллельных мутаций гена *GJB2* (более 40%), кодирующего белок коннексин 26, в настоящее время поддерживается как генетическим грузом популяции, так и сложившейся структурой глухого населения, характеризующейся высокой долей ассортативных браков (более 77%).
2. Динамика распространения аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа в изолированной популяции человека, согласно данным компьютерного моделирования, зависит от интенсивности давления отбора по глухоте, которое в модели определяется сочетанием параметров агентов: тип брака (ассортативный/не ассортативный), фенотип (глухой/слышащий), языковая гомогамия (владение языком жестов) и рождаемость (среднее число детей).

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты, полученные в работе, основаны на современных генетических и биоинформатических методах исследования. Высокая степень достоверности и обоснованности выводов основных научных положений диссертации определяется тем, что основные параметры модели были верифицированы и валидированы как реальными данными, так и данными, полученными в более ранних работах по моделированию. Для интерпретации полученных результатов привлечено достаточное количество данных литературы, свидетельствующих о проработанности изучаемой проблемы. Результаты работы были представлены на международных и российских конференциях в виде устных и стендовых докладов: «Актуальные проблемы медицинской генетики на Крайнем Севере» (Якутск, 10-12 июня 2014), VII съезд Российского общества медицинских генетиков (Санкт-Петербург, 19-23 мая 2015), European Human Genetics Conference 2015 (Glasgow, UK, June 6-9, 2015), European Human Genetics Conference 2016 (Barcelona, Spain, May 21-24, 2016), The Tenth International Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure\Systems Biology (Novosibirsk, August 29th-September 2nd 2016), The 2nd International BioDesign Research Conference (Virtual, December 6th-17th 2021), European Human Genetics Conference 2022 (Vienna, Austria, June 11-14, 2022).

Личный вклад автора в проведении исследования

Автор принимал участие в планировании диссертационной работы и самостоятельно осуществил экспериментальную и аналитическую часть исследования. Автором проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, проведен анализ и обсуждение полученных результатов, сформулированы выводы. Все этапы работ автором выполнены лично.

Публикации

По материалам настоящего исследования опубликовано 4 статьи в журналах из перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, утвержденных ВАК Минобрнауки РФ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные выводы и положения диссертационной работы соответствуют специальностям: 1.5.7 – генетика и 1.5.8 – математическая биология, биоинформатика.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 104 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, две главы собственных исследований, заключение, выводы, список литературы, включающий 122 публикации, в том числе 7 отечественных и 115 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 16 рисунками, содержит 13 таблиц и дополнена приложением.

Благодарности

Автор выражает искреннюю признательность за помощь в обсуждении результатов д.б.н. С.А. Федоровой, профессору д.б.н. Н.Н. Сазонову (СВФУ им. М.К. Аммосова) и к.б.н. О.Л. Посух (ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН»). Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и образования РФ (FSRG-2020-0016) и гранта РФФИ (16-34-00564_мол_а).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализируемые выборки. Было проведено специализированное анкетирование, направленное на выяснение семейного положения, состояния слуха, числа детей у глухих людей, и у их слышащих родных братьев и сестёр (далее – сибсов). Потеря слуха у подавляющего большинства возникла в доречевом периоде, из них 92% обучалось в школе для глухих или слабослышащих, все опрошенные владели жестовым языком. Общая выборка исследования сформирована из пробандов с нарушениями слуха и их сибсов с нормальным слухом (контрольная выборка). Выборка глухих индивидуумов состояла из 167 человек (83 женщины и 84 мужчины) в возрасте от 35 до 67 лет (средний возраст $46,7 \pm 7,9$ лет). Возрастная граница в 35 лет, выбранная по аналогии с работой Blanton et al. (2010), приближена к возрасту завершения репродуктивного периода. Этнический состав выборки глухих: якуты – 76 человек (45,5%), русские – 20 человек (12%), смешанного этнического происхождения и единичные представители других этносов – 71 человек (42,5%). В контрольную выборку были включены 271 человек (122 женщины и 149 мужчин) старше 35 лет. Этнический состав контрольной группы: якуты – 177 человек (65,3%), русские – 26 человек (9,6%), смешанного этнического происхождения и единичные представители других этносов – 68 человек (25,1%). Работа одобрена локальным этическим комитетом при ЯНЦ КМП (№ 41 от 12 ноября 2015 года). Все исследования проводились после получения информированного согласия обследуемых.

Расчет репродуктивных параметров. Информация о количестве детей была доступна для 121 глухих и для 271 индивидуума из контрольной выборки (нормально слышащие сибсы). Относительная плодовитость (*relative fertility*) выборки глухих индивидуумов, по аналогии с работами (Blanton et al., 2010; Tekin et al., 2010), определялась отношением среднего числа детей в группе глухих индивидуумов к этому показателю в контрольной группе (слышащие сибсы глухих индивидуумов). Достоверность различий среднего числа детей между выборками оценивалась парным *t*-критерием для независимых выборок при $p < 0,05$ (средние значения во всех группах сравнения были равны моде и медиане, что свидетельствует об их нормальном распределении).

Анализ брачной структуры. Для анализа структуры браков глухих людей информация была доступна для 105 браков (учитывались также повторные браки). Брак, в котором оба брачных партнёра были глухие, считался АБ. Некомплементарным считали АБ, в котором все дети были глухими, а комплементарным – в котором хотя бы один ребенок был слышащим.

Молекулярно-генетический анализ. Геномная ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции (Mathew, 1984) из венозной крови. Амплификацию фрагментов гена *GJB2*, включающих экзон 1 и экзон 2, проводили с помощью ПЦР. Секвенирование фрагментов гена *GJB2* проводили на автоматическом генном анализаторе ABI Prism 3130XL (Applied Biosystems, США). Поиск нуклеотидных изменений в последовательности проводили, сравнивая полученные секвенограммы исследуемых фрагментов ДНК с референсной последовательностью гена *GJB2*

(NC_000013.11). Скрининг протяженных делеций $del(GJB6-D13S1830)$ и $del(GJB6-D13S1854)$ выполнен на основе методики, предложенной в работе (del Castillo et al., 2005).

Компьютерная модель. Для оценки распространенности врожденной рецессивной глухоты в условиях снижения или отсутствия давления отбора по данному патологическому признаку была разработана агентная модель, имитирующая динамику популяции. Программа написана на языке C++ в среде разработки Microsoft Visual Studio 2019. Ключевым элементом модели является децентрализованный агент, который представляет собой индивидуума с заданной моделью поведения, зависящей от его фенотипа и фенотипов остальных агентов. Агенты не имеют возраста и «живут» только одно поколение (1 поколение = 20 лет). Поколения в модели не пересекаются. В каждом поколении (цикле) основной алгоритм запускает процессы подбора брачных партнеров для агентов на основе фенотипа (глухой/слышащий, знание языка жестов) и рождения детей в зависимости от генотипов родителей (Рис. 1).

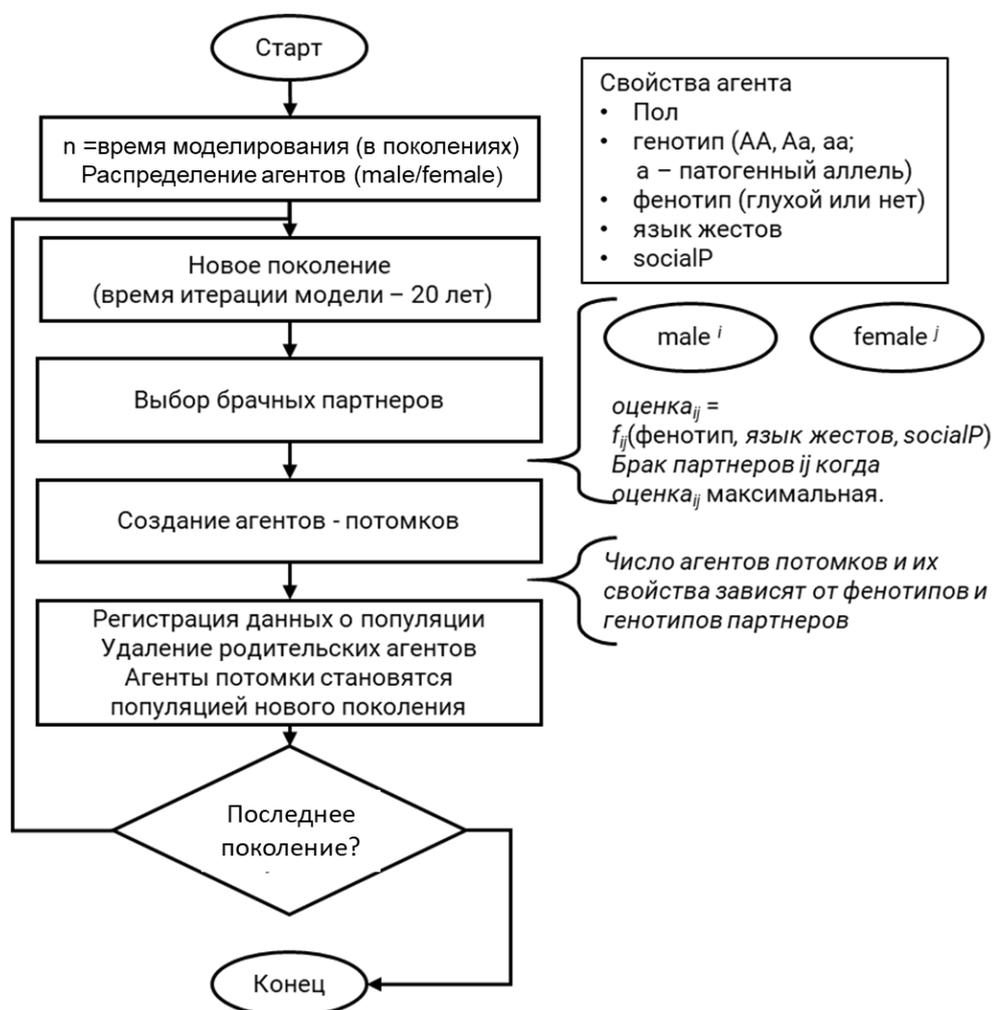


Рисунок 1. Упрощенная схема основного цикла программы. Примечание: На начальном этапе создается популяция агентов (индивидуумов) в соответствии с заданными пользователем параметрами. Популяция следующего поколения состоит из потомков агентов предыдущего поколения.

Для пакетной работы программы и статистической обработки выходных данных разработан служебный скрипт на языке программирования Python с использованием библиотек pandas и matplotlib, который управляет количеством прогонов модели, задает начальные параметры модели, выполняет статистические расчеты и строит итоговые графики. Для получения достоверных статистических данных моделирование каждого сценария проводилось 1000 раз. Статистическая обработка проводилась путем вычисления 99% доверительных интервалов для каждого набора значений ($n=1000$) переменных, полученных программой.

Краткое описание алгоритма программы. На первой итерации происходит генерация начальной популяции. Создаются массивы “men” и “women”, которые заполняются агентами согласно заданному количеству мужчин и женщин. При генерации каждого агента происходит определение генотипа, который представлен одним биаллельным локусом. На основании генотипа определяется фенотип нового агента. С определенной вероятностью у агента может фенотип «глухота» при нормальном генотипе (гомозигота по доминантному аллелю), что представляет собой ненаследственную потерю слуха. После создания популяции, запускается основной процесс – формирование пар и рождение детей. Для моделирования процесса вступления агентов в брак формируется матрица, строки которой соответствуют агентам мужского пола, а столбцы – агентам женского пола. В каждой ячейке этой матрицы записана так называемая «оценка» S , которая выставляется каждой потенциальной паре согласно алгоритму взаимного оценивания партнеров. Данная оценка формируется на основе двух параметров: фенотипа (слышащий/глухой) и знания языка жестов (владеет/не владеет) (Уравнение 1).

$$S_{ij}(\text{мужчина}_i, \text{женщина}_j) = \begin{cases} 2 \times \text{weight_Pheno_H}, & \text{если } \text{мужчина}_i. \text{ фенотип} = \text{женщина}_j. \text{ фенотип} = \text{ложь} \\ 2 \times \text{weight_Pheno_D}, & \text{если } \text{мужчина}_i. \text{ фенотип} = \text{женщина}_j. \text{ фенотип} = \text{истина} \\ 2 \times (\text{weight_Pheno_D} + \text{weight_Sign_D}), & \text{если } \text{мужчина}_i. \text{ фенотип} = \text{женщина}_j. \text{ фенотип} = \text{истина} \text{ и язык жестов} = \text{истина} \\ \text{weight}_{\text{phenoD}} + \text{weight}_{\text{signD}}, & \text{if (если } \text{мужчина}_i. \text{ фенотип} \neq \text{женщина}_j. \text{ фенотип) и у обоих язык жестов} = \text{истина} \\ 0, & \text{в других случаях} \end{cases} \quad (1)$$

Далее построчно для каждого агента мужского пола выбирается агент женского пола с наивысшей «оценкой» (Уравнение 2), создается пара, генерируется потомство, после чего выбранный агент женского пола становится недоступным для других кандидатов. При отсутствии одной наивысшей оценки (два или более одинаково высоких значений S), выбор из них производится случайным образом. При генерации потомства сначала определяется тип пары на основании фенотипов партнеров (DD, DH или HH, где D – глухой, H – слышащий). На основании сгенерированного числа потомков создается соответствующее число новых агентов, которые равновероятно могут быть представителями мужского или женского пола. Генотип нового агента формируется на основании генотипов отца и матери. Начиная со 2 итерации, новая популяция состоит исключительно из потомков от предыдущей итерации.

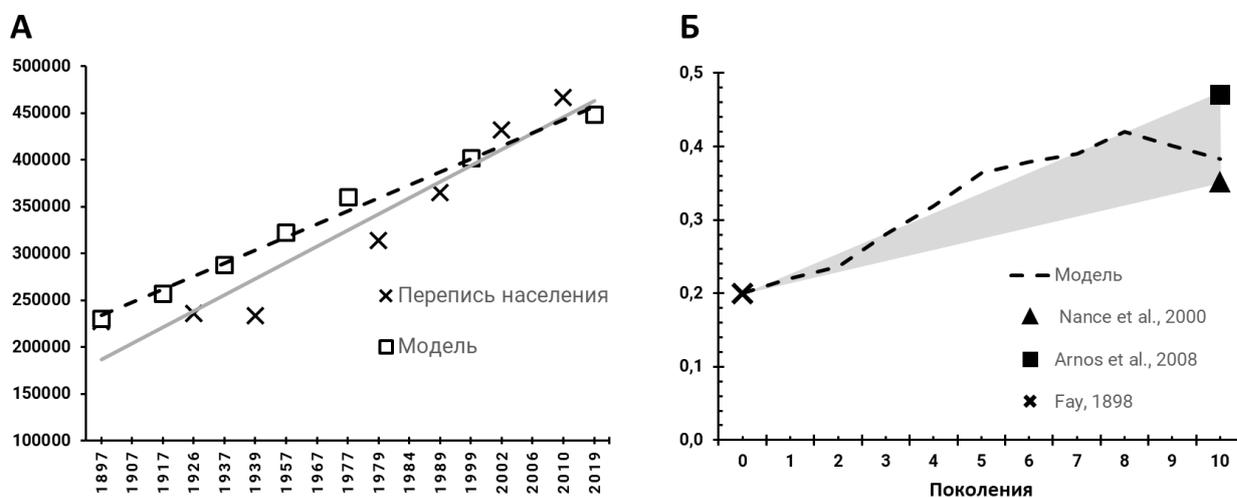
$$M_{ij} = \begin{cases} S(\text{мужчина}_i, \text{женщина}_j), & \text{если } S(\text{мужчина}_i, \text{женщина}_j) > \max(\min(\text{мужчина}_i, \text{socialP}), \min(\text{женщина}_j, \text{socialP})) \\ 0, & \text{в других случаях} \end{cases} \quad (2)$$

Валидация и верификация модели

Для валидации модели, мы воспроизвели данные о численности популяции якутов по архивным данным и данным современной переписи без учета частоты патогенных аллелей и характеристик брачных союзов. По данным переписей населения, якутов в 1897 году было 227384 чел., а в 2010 году – 466492 чел. Средний коэффициент рождаемости был установлен на уровне 2,24. Путем присвоения этих значений исходной численности населения и параметрам рождаемости через 100 лет (пять поколений) прирост населения в результате моделирования был сопоставим с данными переписи за тот же период (Рис. 2.А).

Для верификации данных, полученных с помощью модели, мы провели дополнительное моделирование. Правильная реализация механизма ассортативных браков на основе языковой гомогамии (язык жестов) в нашей модели была подтверждена воспроизведением результатов предыдущего исследования по анализу влияния языковой гомогамии на наследственную аутосомно-рецессивную глухоту в США (Nance, Kearsey, 2004; Arnos et al., 2008) (Рис. 2Б).

Рисунок 2. Валидация и верификация модели А. Сравнение результатов моделирования с



историческими данными в Якутии. Показано соответствие трендов изменения численности популяции в модели и в переписи населения Якутии с начала XX века. **Б.** Сопоставление результатов моделирования с историческими данными в США. Увеличение доли рецессивных мутантных гомозигот в модели (пунктирная линия) было сопоставимо с опубликованными данными по изменению распространенности АРГ 1А в США с XIX по XX вв (Fay, 1898; Nance et al., 2000; Arnos et al., 2008).

Для того чтобы учесть современное состояние глухого населения США, моделирование было запущено с учетом данных общенациональной выборки родословных глухих браков, заключенных между 1803 и 1894 годами (Fay, 1898;

Nance, Kearsley, 2004; Arnos et al., 2008). Расчетная доля людей с аутосомно-рецессивной тугоухостью среди глухих в США составила 0,35 (Nance, Kearsley, 2004) и 0,47 (Arnos et al., 2008), что в 1,5–2,4 раза выше, чем в XIX веке (0,2) (Fay, 1898). Параметры модели были установлены так, чтобы соответствовать заявленным характеристикам (Fay, 1898; Nance, Kearsley, 2004; Arnos et al., 2008), а исходная встречаемость гомозигот по мутациям гена *GJB2* была установлена на уровне 0,2%. Доля ассортативных браков среди глухих была установлена на уровне 76%; уровень брачности и репродуктивных возможностей слышащих и глухих людей в модели были равны: в среднем на брак приходилось 2,1 ребенка; предполагалось, что глухие люди знают язык жестов; время моделирования было установлено на 10 поколений (200 лет) и выполнено 1000 раз; для всех значений были рассчитаны 95% доверительные интервалы. Моделирование с использованием этих параметров показало, что доля глухих гомозигот по мутациям гена *GJB2* увеличилась в 1,9 раза (с 0,2% до 0,38%) за 200 лет, что соответствует увеличению в 1,5-2,4 раза, зарегистрированному в США (Рис. 2Б). Смоделированная таким образом динамика встречаемости аутосомно-рецессивных мутантных гомозигот в исходной модели соответствовала данным, опубликованным ранее (Nance et al. 2004; Arnos et al. 2008).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Генетико-эпидемиологический анализ распространенности языка жестов.

В результате анализа переписи населения 2010 г. была охарактеризована распространенность языка жестов в России (Рис. 3). Количество носителей жестового языка составило 120528 (0,087%) из 138312535 респондентов. Количество людей, владеющих жестовым языком, варьировало от 29 на Чукотке до 9342 в Москве, со средним числом 1466,63 на регион. Доля владеющих жестовым языком варьировала от 0,045% до 0,261%. Так, значения в 14 регионах были «низкими», в 48 – «средними» и в 11 – «высокими».

Наибольшая доля носителей жестового языка была зарегистрирована в Республике Тыва – 0,261% (0,244 – 0,028%). Высокая доля также была зафиксирована в следующих регионах: Республика Саха – 0,180% (0,171 – 0,188%); Республика Адыгея – 0,149% (0,138 – 0,161%); Республика Алтай – 0,140% (0,124 – 0,157%); Республика Хакасия – 0,134% (0,124 – 0,144%); Орловская область – 0,133% (0,125 – 0,142%) (Рис. 3). Данные этого анализа показывают, что наибольшая доля владеющих жестовым языком, обнаруженная в некоторых регионах Сибири, согласуется с информацией о накоплении определенных наследственных форм потери слуха в коренных популяциях Якутии, Тывы и Алтая (Posukh et al., 2005; 2019; Varashkov et al., 2016). Из трех популяций Сибири в качестве референсной нами была выбрана популяция якутов.

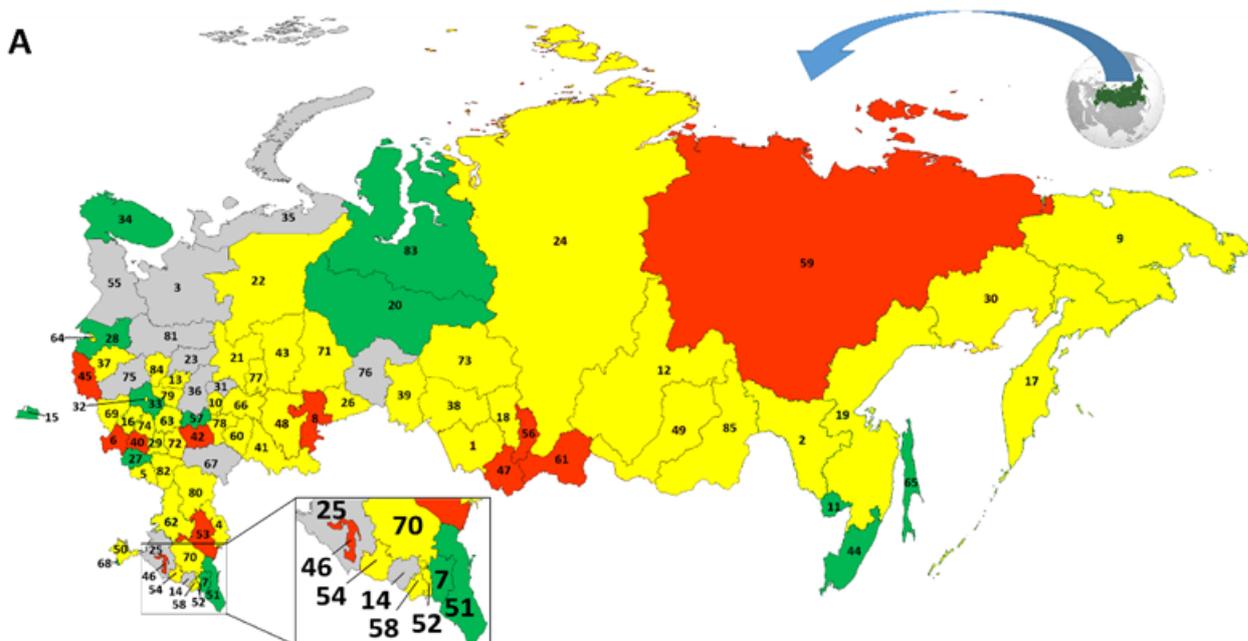


Рисунок 3. Доля людей, владеющих языком жестов в регионах России. Регионы показаны тремя разными цветами в соответствии со значениями доли пользователей языка жестов: высокие значения (выше 75-го перцентиля) – красным, средние значения (между 25-м и 75-м перцентилями) – желтым, низкие значения (ниже 25-го перцентиля) – зеленым.

Генетико-демографический анализ брачной структуры и репродуктивных параметров у глухих людей в референсной популяции

Анализ брачной структуры глухих людей в Якутии показал, что доля АБ составляет 77,1% (81 из 105 проанализированных браков), а в 22,9% случаев (24 брака) браки были заключены между глухими и слышащими людьми. Среди всех АБ доля комплементарных и некомплементарных браков составила 76,5% (62 из 81) и 23,5% (19 из 81), соответственно.

Таблица 1. Сравнительная характеристика репродуктивных параметров людей с потерей слуха и их слышащих сибсов.

Группа	Мужчины		Женщины		Всего	
	Глухие (n=53)	Слышащие сибсы (n=149)	Глухие (n=68)	Слышащие сибсы (n=122)	Глухие (n=121)	Слышащие сибсы (n=271)
Число детей	90	323	124	286	214	609
Среднее число детей (минимальное и максимальное число детей)	1,69±0,16 (0-5)	2,16±0,14 (0-13)	1,82±0,12 (0-4)	2,34±0,11 (0-7)	1,76±0,10 (0-5)	2,24±0,09 (0-13)
р	0,0497		0,0046		0,0018	
Относительная фертильность*	0,78		0,77		0,78	

Анализ параметров репродукции глухих людей выявил более низкое, статистически значимое по сравнению с контрольной выборкой (их слышащие сибсы) среднее число детей как у глухих индивидуумов в целом ($1,76 \pm 0,10$ и $2,24 \pm 0,09$ соответственно, $p=0,0018$), так и при сопоставлении групп женщин ($1,82 \pm 0,12$ и $2,34 \pm 0,11$, соответственно, $p=0,0046$) и мужчин ($1,69 \pm 0,16$ и $2,16 \pm 0,14$, соответственно, $p=0,0497$). Между выборками глухих и контрольной выборкой, различий в числе бездетных индивидуумов не было обнаружено. Относительная фертильность глухих составила 0,78 (Табл. 1).

Генотип-фенотипический анализ сочетания *GJB2*-генотипов у глухих брачных партнеров в различных типах браков

В результате молекулярно-генетического исследования в выборке глухих индивидуумов было идентифицировано 15 различных *GJB2*-генотипов (Табл. 2). Протяженные делеции $\text{del}(\text{GJB6-D13S1830})$ и $\text{del}(\text{GJB6-D13S1854})$ не были обнаружены.

Таблица 2. Распределение генотипов по гену *GJB2* в выборке глухих.

	Генотипы	Всего		Якуты		Русские		Остальные	
		n=102	%	n=55	%	n=19	%	n=28	%
<i>GJB2</i> -генотипы с биаллельными рецессивными мутациями [mut];[mut]									
1	c.[-23+1G>A];[-23+1G>A]	32	31,4	29	52,7	-	0,0	3	10,7
2	c.[-23+1G>A];[35delG]	3	2,9	-	0,0	1	5,3	2	7,1
3	c.[-23+1G>A];[167delT]	1	1,0	-	0,0	1	5,3	-	0,0
4	c.[-23+1G>A];[313_326del14]	1	1,0	-	0,0	-	0,0	1	3,6
5	c.[-23+1G>A];[334_335delAA]	1	1,0	-	0,0	1	5,3	-	0,0
6	c.[35delG];[35delG]	3	2,9	-	0,0	-	0,0	3	10,7
7	c.[35delG];[334_335delAA]	1	1,0	-	0,0	1	5,3	-	0,0
8	c.[35delG];[358_360delGAG]	1	1,0	-	0,0	-	0,0	1	3,6
Всего		43	42,2	29	52,7	4	21,1	10	35,7
<i>GJB2</i> -генотипы с моноаллельными рецессивными мутациями [mut];[wt]									
9	c.[-23+1G>A];[wt]	6	5,9	4	7,3	-	0,0	2	7,1
10	c.[35delG];[79G>A]	1	1,0	-	0,0	1	5,3	-	0,0
11	c.[101T>C];[wt]	1	1,0	1	1,8	-	0,0	-	0,0
12	c.[109G>A];[wt]	1	1,0	1	1,8	-	0,0	-	0,0
Всего		9	8,8	6	10,9	1	5,3	2	7,1
<i>GJB2</i> -генотипы без мутаций [wt];[wt]									
13	c.[wt];[wt]	48	47,1	19	34,5	14	73,7	15	53,6
14	c.[79G>A];[wt]	1	1,0	1	1,8	-	0,0	-	0,0
15	c.[79G>A(;)341A>G];[wt]	1	1,0	-	0,0	-	0,0	1	3,6
Всего		50	49,0	20	36,4	14	73,7	16	57,1

Сочетание *GJB2*-генотипов [mut];[mut]×[mut];[mut] у брачных партнеров было обнаружено у 9 из 12 доступных для анализа некомплементарных браков. Сочетание *GJB2*-генотипов [mut];[mut]×[mut];[wt] наблюдалось в 4 браках (2 комплементарных

и 2 некомплементарных), а сочетание генотипов [mut];[mut]×[wt];[wt] – в 11 из 25 проанализированных комплементарных браков и отсутствовало в некомплементарных браках (Табл. 3).

Таблица 3. Сочетание генотипов по гену *GJB2* у глухих брачных партнеров в различных типах браков.

Сочетание <i>GJB2</i> -генотипов	Тип брака		
	Ассортативные браки (глухой × глухая) (n=81)		Браки «глухой(ая) × слышащая(ий)»
	Комплементарные браки *	Некомплементарные браки **	
[mut];[mut] × [mut];[mut]	0	9	0
[mut];[mut] × [mut];[wt]	2	2	0
[mut];[mut] × [wt];[wt]	11	0	0
[mut];[wt] × [wt];[wt]	7	1	0
[wt];[wt] × [wt];[wt]	5	0	0
[mut];[mut] × ?	8	4	7
[mut];[wt] × ?	1	1	1
[wt];[wt] × ?	19	0	6
? × ?	9	2	10
Всего	62	19	24

* – комплементарные браки – браки между глухими брачными партнерами, у которых есть либо только слышащие дети, либо слышащие и глухие дети; ** – некомплементарные браки – браки между глухими брачными партнерами, у которых есть только глухие дети; [mut] – мутантный *GJB2*-аллель; [wt] – *GJB2*-аллель, не имеющий клинического значения («дикий тип» или полиморфный вариант); [mut];[mut] – *GJB2*-генотип с мутациями в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии; [mut];[wt] – *GJB2*-генотип с мутациями в гетерозиготном состоянии; [wt];[wt] – *GJB2*-генотип без мутаций; ? – молекулярно-генетический анализ гена *GJB2* не проводился.

Агентное моделирование влияния давления отбора на динамику распространения аутосомно-рецессивной глухоты 1А

Для проверки возможных популяционных сценариев распространения *GJB2*-мутантных аллелей, ответственных за возникновение АРГ 1А типа, мы разработали агентно-ориентированную модель, которая способна производить моделирование по трем различным сценариям, учитывающих интенсивность давления отбора (Рис. 4). При сценарии 1 – «Отбор» наблюдалось снижение встречаемости наследственной потери слуха (с 0,25% до 0,07%) и частоты патогенного аллеля (с 5,25% до 2,57%). Данный сценарий предполагал, что глухие люди не могут вступать в брак, если они не используют язык жестов, и поэтому не оставляют потомства. В таком сценарии «генетическая приспособленность» (genetic fitness) глухих близка к нулю, что указывает на интенсивное давление отбора против глухоты, а глухие дети могут родиться (с вероятностью 25%) только от слышащих родителей, которые являются

гетерозиготными носителями рецессивного патогенного аллеля. Следовательно, наблюдаемое непрерывное снижение частоты мутантных аллелей может быть результатом уменьшения доли рецессивных мутантных гомозигот в популяции. При сценарии 2 – «Ослабленный отбор» доля глухих значительно увеличилась (с 0,25% до 0,39%) в течение первых 4 поколений (80 лет), а затем снизилась до 0,23% на 20-м поколении (400 лет), что в 3,2 раза выше по сравнению с популяцией без сообщества глухих (0,07%) (Рис. 4).

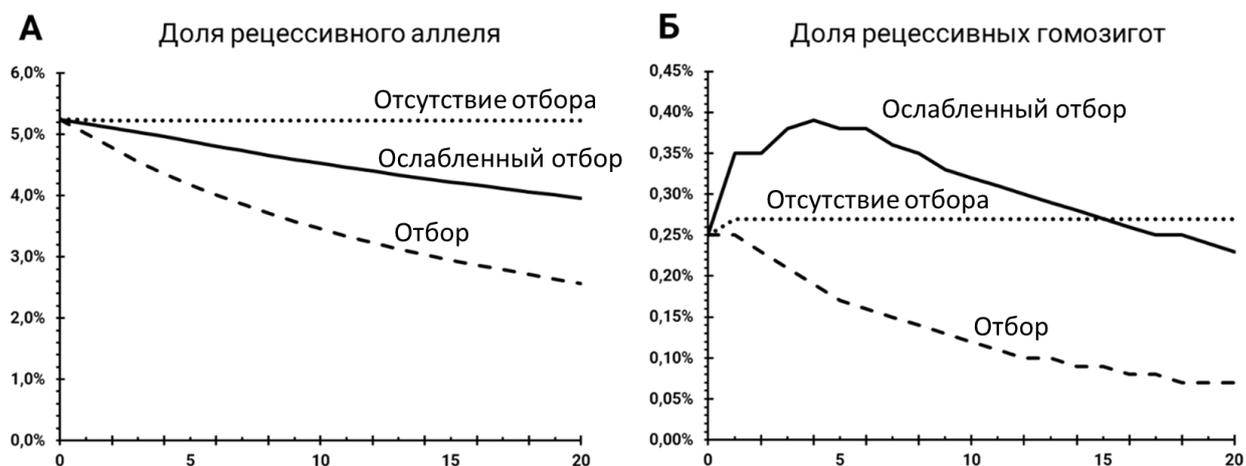


Рисунок 4. Результаты моделирования для трех различных сценариев. **А** – Частота рецессивного мутантного аллеля; **Б** – Доля глухих людей (гомозигот по мутантному аллелю). Ось Y: доля; ось X: поколения (1 поколение = 20 лет).

Эти данные позволяют предположить, что АБ между глухими людьми, основанные на лингвистической гомогамии, приводят к увеличению частоты наследственной потери слуха, как это было показано ранее в других исследованиях (Nance, Kearsey, 2004; Arnos et al., 2008; Blanton et al., 2010). Моделирование по сценарию 3 – «Отсутствие отбора» показало, что распространенность наследственной потери слуха не изменилась и осталась на начальном уровне. Этот сценарий предполагал, что развитие современных медицинских технологий и социальных программ реабилитации глухих приводит к их большей интеграции в общество и, как следствие, отсутствию снижения репродуктивных возможностей, несмотря на их патогенные генотипы. В этом случае не существует ассортативных браков по глухоте, поскольку все индивиды становятся «слышащими» и генетическая приспособленность всех индивидов становится одинаковой независимо от их генотипа. Поэтому доля рецессивных гомозигот (q^2) в популяции будет определять вероятность брака двух глухих индивидов ($q^2 \times q^2$). И доля таких браков будет гораздо ниже, чем в популяции с ассортативными браками по глухоте. Таким образом, данный сценарий представляет собой панмиктическую популяцию, в которой все индивиды обладают равной генетической приспособленностью, а частоты генотипов и аллелей будут постоянными в соответствии с законом Харди-Вайнберга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе, посвященной моделированию динамики распространения аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа в изолированной популяции человека в зависимости от давления отбора, мы определили встречаемость и долю людей, владеющих языком жестов в России, проанализировав имеющиеся данные Всероссийской переписи 2010 г. Полученные данные о высокой доле людей, владеющих жестовым языком, в некоторых регионах Сибири (Республика Тыва, Республика Саха (Якутия) и Республика Алтай) согласуются с имеющимися данными о высокой распространенности уникальных патогенных вариантов в генах, ассоциированных с нарушением слуха, среди коренного населения этих регионов (тувинцев, якутов и алтайцев). На основе полученных данных, в качестве референсной популяции для компьютерного моделирования динамики распространения АРГ 1А, нами была выбрана изолированная популяция якутов.

Анализ параметров репродукции глухих людей выявил более низкое, статистически значимое по сравнению с контрольной выборкой (их слышащие сибсы), среднее число детей, как у глухих индивидуумов в целом ($1,76 \pm 0,10$ и $2,24 \pm 0,09$, соответственно, $p=0,0018$), так и при сопоставлении групп женщин ($1,82 \pm 0,12$ и $2,34 \pm 0,11$, соответственно, $p=0,0046$) и мужчин ($1,69 \pm 0,16$ и $2,16 \pm 0,14$, соответственно, $p=0,0497$). Анализ брачной структуры глухих людей показал, что доля ассортативных браков составляет 77,1% (81 из 105 проанализированных браков).

В результате молекулярно-генетического исследования в выборке глухих индивидуумов было идентифицировано 15 различных *GJB2*-генотипов. Биаллельные рецессивные мутации гена *GJB2* (8 различных *GJB2*-генотипов) были обнаружены у 43 из 102 обследованных глухих (42,2%), что подтвердило у них диагноз АРГ 1А типа. Этот показатель сопоставим с ранее полученными для Якутии данными (на другой выборке глухих индивидуумов) – 48,8%. Существенную долю ассортативных браков глухих людей в Якутии составляют некомплементарные браки (24%), в которых у обоих супругов причиной глухоты являются мутации гена *GJB2*.

Для анализа распространения наследственной врожденной глухоты в изолированной популяции человека была разработана компьютерная модель. Основным алгоритмом разработанной модели является механизм выбора брачного партнера, основанный на взаимной оценке агентов в зависимости от их фенотипических параметров - слышащий или глухой, знание или незнание языка жестов. В референсной популяции при сценарии 1 – «Отбор» наблюдалось снижение доли глухих (с 0,25% до 0,07%) и частоты патогенного аллеля (с 5,25% до 2,57%). Этот сценарий предполагал, что глухие люди не могут вступать в брак, если они не используют язык жестов для общения, и поэтому не имеют потомства. Таким образом, генетическая приспособленность глухих близка к нулю, что указывает на высокое давление отбора против глухоты. Следовательно, наблюдаемое непрерывное снижение частоты мутантных аллелей может быть результатом уменьшения доли рецессивных мутантных гомозигот в популяции. Моделирование по сценарию 2 – «Ослабленный отбор» показало, что доля глухих (рецессивных мутантных гомозигот)

значительно увеличилась (с 0,25% до 0,39%) в течение первых 4 поколений (80 лет), а затем снизилась до 0,23% в 20-м поколении (400 лет), что в 3,2 раза выше по сравнению с популяцией без сообщества глухих (0,07%). Частота рецессивного мутантного аллеля снизилась с 5,25% до 3,96%. Эти данные позволяют предположить, что ассортативные браки между глухими людьми, основанные на лингвистической гомогамии (язык жестов), приводят к увеличению частоты наследственной потери слуха. Моделирование по сценарию 3 – «Отсутствие отбора» показало, что распространенность наследственной потери слуха не изменилась. Этот сценарий предполагает, что все индивиды могли свободно вступать в брак независимо от фенотипа и у всех типов брачных пар были одинаковые репродуктивные возможности. В этом случае не существует ассортативных браков по глухоте, и генетическая приспособленность всех индивидов становится одинаковой независимо от их генотипа. Данный сценарий представляет собой панмиктическую популяцию, в которой пропорции генотипов и частоты аллелей будут постоянными в соответствии с законом Харди-Вайнберга.

ВЫВОДЫ

1. Анализ генетико-эпидемиологических, генетико-демографических и молекулярно-генетических данных о состоянии глухого населения в Якутии, примененной в качестве референсной изолированной популяции человека, показал:
 - Высокая доля людей, владеющих жестовым языком (0,180%, второе место по Российской Федерации) согласуется с распространенностью аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа, обусловленной мутациями гена *GJB2*. Доля ассортативных браков между глухими индивидуумами составляет 77,1%, среди которых 24% являются некомплементарными (потеря слуха у обоих супругов обусловлена рецессивными мутациями гена *GJB2*).
 - Вклад биаллельных мутаций гена *GJB2* в этиологию потери слуха в обследованной выборке составляет 42,2%.
 - Среднее число детей у глухих индивидуумов снижено по сравнению с их слышащими сибсами ($1,76 \pm 0,10$ и $2,24 \pm 0,09$, соответственно, $p=0,0018$).
2. Разработана компьютерная агентно-ориентированная модель динамики распространения АРГ 1А типа в изолированной популяции человека в зависимости от интенсивности давления отбора по глухоте, ключевым алгоритмом которой является выбор брачных партнеров и создание нового поколения агентов на основании генотипов родительских агентов из текущего поколения. В рамках алгоритма программы решена задача по имитации давления отбора, путем изменения вероятности формирования агентами брачной пары в зависимости от сочетаний их фенотипов (глухой/слышащий), знания языка жестов и рождаемости (среднее число детей), определяемой типом брака агентов (ассортативный /не ассортативный).

3. Моделирование динамики распространения аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа в изолированной популяции человека по трем основным сценариям (отбор, ослабленный отбор, отсутствие отбора), в течение 20 поколений (400 лет) показало:
- При давлении отбора против признака «глухота» (отсутствие браков у глухих людей) распространенность снижается (с 0,25% до 0,07%),
 - При ослаблении отбора (наличие языковой гомогамии у глухих) происходит значительный рост распространенности в течение первых 4 поколений (с 0,25% до 0,39%), а затем происходит постепенное снижение (до 0,23%) до 20-го поколения.
 - При отсутствии отбора (случайный выбор брачного партнера независимо от фенотипа) распространенность АРТ 1А типа не меняется.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Романов Г.П.**, Барашков Н.А., Терютин Ф.М., Лашин С.А., Соловьев А.В., Пшенникова В.Г., Бондарь А.А., Морозов И.В., Сазонов Н.Н., Томский М.И., Джемилева Л.У. Хуснутдинова Э.К., Посух О.Л., Федорова С.А. Брачная структура, репродуктивные параметры и мутации гена *GJB2* (Cx26) у глухих людей в Якутии // **Генетика**. – 2018. – Т.54. – №5. – С.547-555. DOI: 10.1134/S1022795418050071
2. **Романов Г.П.**, Пшенникова В.Г., Лашин С.А., Соловьев А.В., Терютин Ф.М., Сазонов Н.Н., Хуснутдинова Э.К., Посух О.Л., Федорова С.А., Барашков Н.А. Распространенность жестового языка в качестве источника данных для генетической эпидемиологии наследуемых форм потери слуха. // **Медицинская генетика**. – 2020. – №7. – С.54-56. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.54-56
3. **Romanov G.P.**, Pshennikova V.G., Lashin S.A., Solovyev A.V., Teryutin F.M., Cherdonova A.M., Borisova T.V., Sazonov N.N., Khusnutdinova E.K., Posukh O.L., Fedorova S.A., Barashkov N.A. A new approach to estimating the prevalence of hereditary hearing loss: An analysis of the distribution of sign language users based on census data in Russia. // **PLoS One**. – 2020. – Vol. 15(11):e0242219. DOI: 10.1371/journal.pone.0242219.
4. **Romanov G.P.**, Smirnova A.A., Zamyatin V.I., Mukhin A.M., Kazantsev F.V., Pshennikova V.G., Teryutin F.M., Solovyev A.V., Fedorova S.A., Posukh O.L., Lashin S.A., Barashkov N.A. Agent-Based Modeling of Autosomal Recessive Deafness 1A (DFNB1A) Prevalence with Regard to Intensity of Selection Pressure in Isolated Human Population. // **Biology-Basel**. 2022; 11(2):257. DOI: 10.3390/biology11020257. Special Issue of the Bioinformatics section “Advanced Computational Models for Clinical Decision Support”.