



УДК 575.822

DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-4

В.Н. Сереброва,
Е.А. Трифонова,
В.А. Степанов

**ЭВОЛЮЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РОЛИ
РЕГУЛЯТОРНЫХ УЧАСТКОВ ГЕНА *CORO2A*
В ФОРМИРОВАНИИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ
ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ПРЕЭКЛАМПСИИ
У РУССКИХ И ЯКУТОВ**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,
Научно-исследовательский институт медицинской генетики,
ул. Набережная реки Ушайки, д. 10, г. Томск, 634050, Российская Федерация
Автор для переписки: В.Н. Сереброва (vika.serebrova@medgenetics.ru)

Информация для цитирования: Сереброва В.Н., Трифонова Е.А., Степанов В.А. Эволюционно-генетический анализ роли регуляторных участков гена *CORO2A* в формировании наследственной предрасположенности к преэклампсии у русских и якутов // Научные результаты биомедицинских исследований. 2018. Т. 4, N 3. С. 38-48. [Serebrova VN, Trifonova EA, Stepanov VA. Evolutionary-genetic analysis of the role of regulatory regions in *CORO2A* gene in the development of hereditary predisposition to preeclampsia in russian and yakut ethnic groups. Research Results in Biomedicine. 2018;4(3):38-48 (In Russian)]. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-4

Аннотация

Актуальность: Преэклампсия (ПЭ) признана одним из наиболее тяжелых осложнений беременности и является ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, поскольку в настоящее время отсутствуют прогностические биомаркеры и эффективная фармакологическая терапия ПЭ, а ее этиопатогенез остается плохо изученным. В связи с этим, изучение генетической компоненты ПЭ представляется актуальным. **Цель исследования:** Изучение генетической компоненты ПЭ по системе регуляторных полиморфных вариантов (rSNP) нового гена-кандидата *CORO2A* и выявление роли естественного отбора в ее формировании. **Материалы и методы:** Проанализировано 925 образцов ДНК женщин из этнических выборок русских и якутов (группа больных ПЭ, N=412 чел.; контрольная группа, N=513 чел.). Поиск rSNP проводили с помощью ресурса «RegulomeDB». Генотипирование осуществляли методом MALDI-TOF масс-спектрометрии. Для сравнения частот аллелей и генотипов между анализируемыми группами использовали критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера. Для поиска сигналов естественного отбора в эволюционной линии парвотряда Catarrhini использовали метод INSIGHT. **Результаты:** В этнической выборке русских для аллеля С регуляторного полиморфного варианта rs10985257 показана ассоциация с развитием ПЭ (p=0.005, OR=2.33, CI:1.32-4.11), тогда как аллель А (p=0.005, OR=0.43, CI:0.24-0.76) и генотип АА (p=0.02, OR=0.45, CI:0.24-0.85) обладают протективными свойствами. В эволюционной линии парвотряда Catarrhini выявлено действие слабого очищающего отбора для rs10985257, rs2231656 и rs78486797. **Заключение:** Продемонстрирована значимая роль rs10985257 и его

адаптивных изменений на макроэволюционном уровне в формировании наследственной предрасположенности к ПЭ.

Ключевые слова: преэклампсия; регуляторный однонуклеотидный полиморфный вариант (rSNP); ассоциативное исследование; ген *CORO2A*; плацента; транскриптом; естественный отбор

Victoria N. Serebrova,
Ekaterina A. Trifonova,
Vadim A. Stepanov

EVOLUTIONARY-GENETIC ANALYSIS OF THE ROLE OF REGULATORY REGIONS IN *CORO2A* GENE IN THE DEVELOPMENT OF HEREDITARY PREDISPOSITION TO PREECLAMPSIA IN RUSSIAN AND YAKUT ETHNIC GROUPS

Research Institute of Medical Genetics,
Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences,
10 Reka Ushaika Emb., Tomsk, 634050, Russia
Corresponding author: Victoria N. Serebrova (vika.serebrova@medgenetics.ru)

Abstract

Background: Preeclampsia (PE) is one of the most serious pregnancy complications and is the leading cause of maternal and perinatal morbidity and mortality, because there are currently no prognostic biomarkers and effective pharmacological therapy of PE, and the etiopathogenesis of this pathology remains poorly understood. Therefore, studying the genetics components of PE is a promising approach. **The aim of the study:** To study PE genetics components via the regulatory polymorphic variants (rSNPs) of the new *CORO2A* candidate gene and to detect the role of natural selection in its formation. **Materials and methods:** We analyzed 925 DNA samples of women from two ethnic groups: Russian and Yakut (a group of patients with PE, N=412 women and a control group, N=513 women). The search of rSNPs was conducted using the online resource «RegulomeDB». Genotyping was performed using MALDI-TOF mass-spectrometry. Chi-square or Fisher's exact tests were used to compare the frequencies of alleles and genotypes between the analyzed groups. We used the INSIGHT method to detect the signals of natural selection in the evolutionary line of parvorder Catarrhini. **Results:** In the Russian population, for the allele C of regulatory polymorphism variant rs10985257 has been shown to associate with preeclampsia ($p=0.005$, OR=2.33, CI:1.32-4.11), while the allele A ($p=0.005$, OR=0.43, CI:0.24-0.76) and genotype AA ($p=0.02$, OR=0.45, CI:0.24-0.85) have protective properties. In the evolutionary line of parvorder Catarrhini we demonstrated the effect of weak negative selection for rs10985257, rs2231656 and rs78486797. **Conclusions:** We demonstrated a significant role of the rs10985257 and adaptive changes of this rSNP at the macroevolutionary level in the formation of hereditary predisposition to PE.

Keywords: preeclampsia; regulatory single-nucleotide polymorphisms (rSNPs); association study; *CORO2A* gene; placenta; transcriptome; natural selection

Введение. В настоящее время использование подходов эволюционной биологии в изучении различных аспектов многофакторных заболеваний (МФЗ), включая и анализ их генетической архитектуры, приобре-

тает широкое распространение. Результаты ряда проведенных на сегодняшний день исследований свидетельствуют о значимой роли естественного отбора и адаптивных факторов в происхождении генетической

компоненты распространенных болезней [1, 2]. Изучение адаптивных изменений в геноме человека, возникших в условиях новой среды обитания с момента расселения *Homo sapiens* из Африки около 100 тыс. лет назад, способствует не только пониманию процессов формирования генетического разнообразия в современных популяциях, а также может использоваться для оценки роли их фенотипических проявлений в развитии болезней и здоровья современного человека и рассматриваться в качестве способа обнаружения «упущенной наследуемости» при МФЗ [3, 4].

В настоящем исследовании эволюционный подход к анализу генетической архитектуры МФЗ был применен в отношении преэклампсии (ПЭ) – наиболее тяжелого гипертензивного расстройства беременности, для которого на сегодняшний день отсутствуют прогностические биомаркеры и эффективная фармакологическая терапия, что определяет высокую частоту материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [5]. Общеизвестно, что основной причиной ПЭ является нарушение процессов формирования плацентарной ткани в ранние сроки гестации, тогда как главным патогенетически значимым процессом в развитии данной патологии считается нарушение ремоделирования спиральных артерий [6]. В связи с этим, все большее внимание направлено на изучение вариабельности уровня экспрессии генов плацентарной ткани при ПЭ и физиологично протекающей беременности, а также регуляции данных изменений [7, 8]. В свою очередь, регуляторные полиморфные варианты (гSNP) представляют значительный интерес, поскольку путем изменения уровня экспрессии кандидатных генов могут играть значимую роль в развитии различных патологических состояний человека [9, 10].

Существенный интерес в контексте ведущей роли плаценты в этиопатогенезе данной патологии беременности представляет эволюционный подход к анализу генетической архитектуры ПЭ по системе генов, вовлеченных в молекулярные процессы,

происходящие в плацентарной ткани. Так, риск развития гестационных осложнений, связанных с аномалиями плаценты (ПЭ и послеродовое кровотечение) может быть следствием действия естественного отбора на гены, продукты которых вовлечены в регуляцию глубины инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий [11]. Существует предположение, согласно которому в эволюции степени инвазивности плаценты в линии предков человекообразных обезьян участвовал положительный отбор, направленный на гены, кодирующие белки, которые определяют глубину инвазии цитотрофобласта и ремоделирование спиральных артерий [12]. По результатам недавних исследований показано, что для представителей семейства Hylobatidae (гibbon) характерна малая глубина инвазии трофобласта и расширение спиральных артерий внутри децидуальной оболочки, тогда как у представителей подсемейства Homininae (человек, шимпанзе, горилла) наблюдается глубокая степень инвазии трофобласта и ремоделирование спиральных артерий, проходящее в миометрий. Однако следует отметить, что развитие ПЭ характерно прежде всего для человека, имеются редкие сообщения о возникновении данной патологии у обезьян: горилл, шимпанзе, макак [13, 14].

Цель исследования. Охарактеризовать генетическую архитектуру ПЭ по системе гSNP нового гена-кандидата *CORO2A*, впервые выявленного благодаря исследованию транскриптома плацентарной ткани [7, 15, 16] и изучить роль естественного отбора на макроэволюционном уровне в ее формировании.

Материал и методы исследования. В исследовании было проанализировано 925 образцов ДНК женщин из двух этнических выборок: русские из г. Томск (N=498 чел.) и якуты из г. Якутск (N=427 чел.). Группа больных ПЭ включала 412 женщин с умеренной и тяжелой степенью ПЭ (русские, N=195 чел., средний возраст 30±7 лет; якуты, N=217 чел., средний возраст 28±6 лет) и

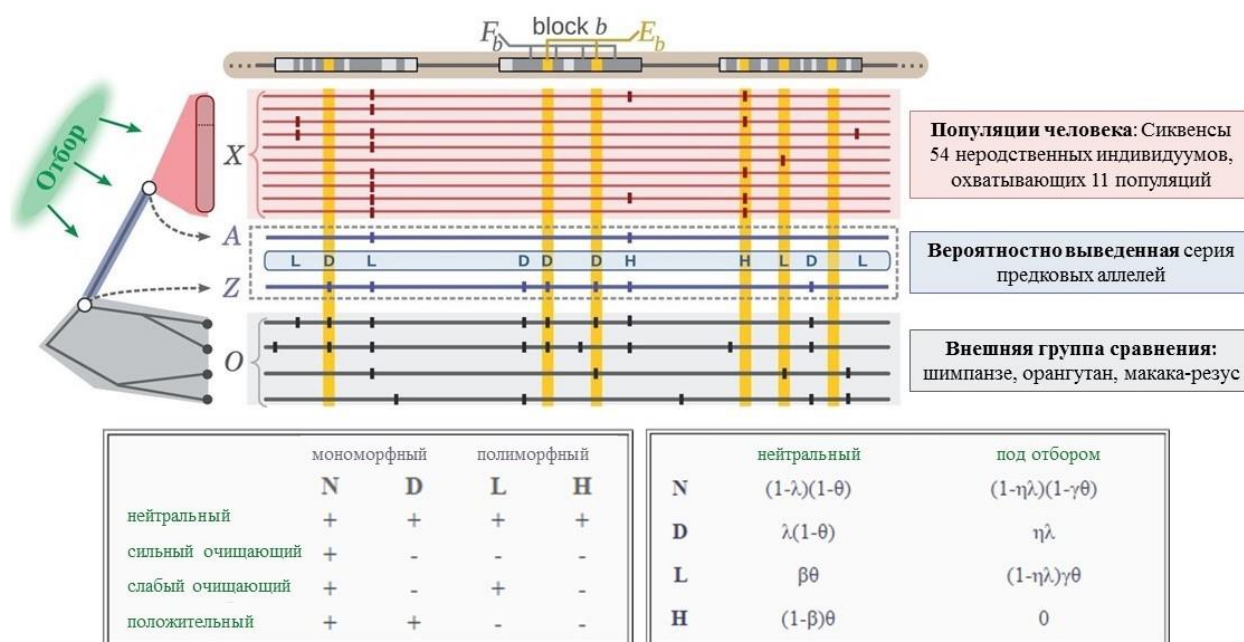
была неоднородной по наличию ранее предшествующих и сопутствующих фоновых заболеваний. Диагноз «преэклампсия» установлен врачами-акушерами в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Контрольная группа представлена 513 женщинами с физиологичной беременностью и родами, отсутствием неблагоприятного акушерского анамнеза (русские, N=303 чел., средний возраст 27±5 лет; якуты, N=210 чел., средний возраст 32±7 лет). Материал собран на базе МАУЗ «Родильный дом №4» и ОГАУЗ «Областной перинатальный центр» г. Томска, Перинатального центра РБ№4 г. Якутска.

Для поиска значимых rSNP использовали онлайн ресурс «RegulomeDB» [17]. Поиск rSNP проводили с учетом расстояний – 5000 п.н. от начала и + 5000 п.н. от конца гена, в которых расположены энхансеры и инсульторы [18, 19]. Критерием отбора служили значения «score» равные 1, 2 и 3, определяющие степень доказательности регуляторного потенциала каждого полиморфного варианта гена *CORO2A*, таким образом было выявлено 57 rSNP. Только 39 rSNP встречались с частотой редкого аллеля более 5% (в среднем по популяциям из проекта «1000 геномов»), из которых в состав мультиплекса для дальнейшего анализа вошли 5 rSNP: rs10985257, rs2231656, rs56916178, rs735111, rs78486797. Генотипирование проводили методом MALDI-TOF масс-спектрометрии на масс-спектрометре «MassARRAY Analyzer 4» («Sequenom», США), как описано ранее [20], последовательности праймеров доступны по запросу.

Проверку распределения наблюдаемых частот генотипов на соответствие ожидаемым при равновесии Харди-Вайнберга осуществляли с помощью точного теста Фишера. Для сравнения частот аллелей и

генотипов между анализируемыми группами использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса или двусторонний точный тест Фишера. Для оценки ассоциаций rSNP с развитием ПЭ рассчитывали показатель отношение шансов (OR). Поиск сигналов естественного отбора на макроэволюционном уровне проводили с использованием нового вычислительного ресурса INSIGHT, основанного на методе комбинации межвидовой дивергенции и внутривидового разнообразия (рисунок) [21]. Внешняя группа сравнения была представлена геномами представителей парвотряда Catarrhini: шимпанзе, орангутан и макака-резус, геномы выровнены в соответствии с геномом человека (hg19) база данных «UCSC Genome Browser». Данные о полиморфных вариантах человека получены из полногеномных сиквенсов 54 неродственных индивидуумов, представителей 11 популяций (база «Complete Genomics»): LWK – лухья (г. Узбуай, Кения), MKK – масаи (Кения), YRI – йоруба (г. Ибадан, Нигерия), ASW – афроамериканцы (США), TSI – тосканцы (Италия), CEU – европейцы (штат Юта, США), GIH – индийцы (выходцы из штата Гуджарат, проживающие в г. Хьюстон, США), CHB – китайцы (г. Пекин), JPT – японцы (г. Токио), MXL – мексиканцы (проживающие в г. Лос-Анджелес, США), PUR – пуэрториканцы (Пуэрто-Рико) [21, 22].

Проведение исследования одобрено Комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ. Экспериментальные исследования выполнены на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом «Медицинская геномика» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.



Горизонтальные линии представляют собой индивидуальные последовательности генома популяций человека (X, красный цвет) или внешней группы сравнения (O, серый цвет). Филогенетическая модель (слева) используется для вероятностного выведения серии предковых аллелей (A и Z) с маркировкой сайтов N, D, L или H (где N – мономорфный недивергентный сайт, D – мономорфный дивергентный сайт, L – полиморфный сайт с низкой частотой производного аллеля (5-35%), H – полиморфный сайт с высокой частотой производного аллеля (65-95%)). В таблице слева представлена модель для естественного отбора, на основе которой происходит оценка общей доли участков, находящихся под отбором (ρ). Таблица справа – вероятностная модель, содержит следующие параметры: λ – нейтральная скорость расхождения между предковым геномом (Z) и популяциями человека (A); θ – нейтральная скорость возникновения полиморфизмов, представлена скоростью мутаций в масштабе популяции; β – относительная частота нейтральных полиморфных участков с низкой частотой аллеля среди нейтральных полиморфизмов; η – отношение скорости дивергенции на сайтах под отбором к нейтральной скорости дивергенции; γ – отношение скорости возникновения полиморфизма на сайтах под отбором к нейтральной скорости возникновения полиморфизма. Желтым цветом обозначены сайты, находящиеся под действием отбора, выявленные путем сравнения частоты четырех классов (N, D, L и H) в пределах элементов с теми, которые находятся во фланкирующих нейтральных сайтах (темно-серый цвет) [21].

Horizontal lines represent individual sequences of the human population genome (X, red) or the external comparison group (O, gray). The phylogenetic model (left) is used for probabilistic derivation of a series of ancestral alleles (A and Z) labeled N, D, L or H (where N is a monomorphic non-divergent site, D is a monomorphic divergent site, L is a polymorphic site with a low frequency of the derived allele (5-35%), H – polymorphic site with a high frequency of the derived allele (65-95%)). The table on the left shows the model for natural selection, on the basis of which the total share of sites under selection (ρ) is estimated. The table on the right is a probabilistic model, contains the following parameters: λ is the neutral rate of divergence between the ancestral genome (Z) and human populations (A); θ is the neutral rate of occurrence of polymorphisms, represented by the rate of mutations in the population scale; β is the relative frequency of neutral polymorphic areas with a low allele frequency among neutral polymorphisms; η is the ratio of the divergence rate at sites under selection to the neutral divergence rate; γ is the ratio of the rate of occurrence of polymorphism at sites under selection to the neutral rate of occurrence of polymorphism. Yellow color indicates sites under the effect of selection, identified by comparing the frequency of four classes (N, D, L and H) within the elements with those located in flanking neutral sites (dark gray) [21].

Рис. Основной принцип метода INSIGHT
Fig. The main principle of the INSIGHT method

Результаты исследования. Ген *CORO2A*, является новым геном-кандидатом ПЭ и впервые выявлен благодаря исследованию транскриптома плацентарной ткани. Следует отметить, что в опубликованных литературных данных отсутствует информация о роли его однонуклеотидных полиморфных вариантов в развитии данной патологии беременности. Тогда как в исследовании, проведенном нами ранее на меньших объемах выборок [23], показана ассоциация с ПЭ для двух rSNP гена *CORO2A*: rs10985257 в этнических выборках русских и якутов, rs735111 в популяции якутов.

Краткая характеристика изученных пяти rSNP и распределение частот их предковых аллелей в исследуемых этнических выборках, полученных в настоящем исследовании, представлена в таблице. В обследуемых группах для большинства rSNP наблюдалось соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга за исключением трех rSNP в популяции русских: rs78486797 в группе контроля и rs10985257, rs2231656 в группе больных ПЭ, что может отражать специфику популяционно-генетических процессов, происходящих в популяции или функциональную значимость данных rSNP. В целом, частоты генотипов и аллелей соответствовали диапазону частот, наблюдаемому в мировых популяциях по данным проекта «1000 геномов» [24]. Из пяти изученных rSNP полиморфными оказались все, за исключением: rs78486797 во всех изученных группах этнической выборки якутов и группе больных ПЭ в этнической выборке русских. Анализ генетического разнообразия распределения частот генотипов между группами контроля и между группами больных ПЭ, исследуемых этнических выборок выявил статистически значимые различия для rs56916178 ($\chi^2=9.05$, $p=0.01$) в контрольных группах и rs10985257 ($\chi^2=9.53$, $p=0.009$) в группах с ПЭ. Вероятно, наблюдаемая вариабельность распределения частот генотипов отражает эволюционные процессы, происходившие в ходе формирования данных популяций.

Результаты анализа распределения частот аллелей и генотипов пяти rSNP гена *CORO2A* продемонстрировали статистически значимую ассоциацию с развитием ПЭ для rs10985257 в этнической выборке русских. Так, значимое повышение частоты встречаемости аллеля С ($p=0.005$, OR=2.33, CI:1.32-4.11) и снижение частоты генотипа АА ($p=0.02$, OR=0.45, CI:0.24-0.85) и аллеля А ($p=0.005$, OR=0.43, CI:0.24-0.76) было показано в группе больных ПЭ по сравнению с группой контроля. Примечательно, что в этнической выборке якутов ни для одного из изученных rSNP не было выявлено статистически значимых ассоциаций с развитием ПЭ.

При проведении оценки роли действия естественного отбора на формирование генетической структуры пяти rSNP с помощью метода INSIGHT в эволюционной линии представителей парвотряда Catarrhini (человек, шимпанзе, орангутан, макака-резус) на первом этапе расчетов из анализа автоматически были исключены два rSNP (rs56916178 и rs735111), что обусловлено одной из причин: сайт исключен на этапе геномной фильтрации, отсутствуют данные о полиморфном варианте, данные о сиквенсах внешней группы сравнения недостаточны для проведения анализа. Действие слабого очищающего отбора показано для трех rSNP гена *CORO2A*: rs10985257 (апостериорная вероятность 92.11%, $p<0.01$), rs2231656 (апостериорная вероятность 92.10%, $p<0.01$) и rs78486797 (апостериорная вероятность 92.14%, $p<0.01$). Полученные результаты свидетельствуют о консервативном характере данных rSNP в ряду представителей изученной эволюционной линии, возникшем за счет удержания производных аллелей в популяциях на низком уровне. Примечательно, что в этнической выборке русских для rs10985257 при ПЭ характерно значимое повышение частоты производного аллеля С по сравнению с контрольной группой, в то время как предковый аллель А и генотип АА обладают проактивными свойствами.

Таблица

Характеристика изученных rSNP и распределение частот их предковых аллелей (%) в анализируемых группах

Table

Characteristics of the studied rSNPs and the frequency of their ancestral alleles (%) in the analyzed groups

rSNP, значение «score»	Локализация в гене	ПА	Обследованные группы			
			Русские		Якуты	
			ПЭ	К	ПЭ	К
rs10985257, 3a	Интрон	A	83.1	92.0	92.4	96.2
rs2231656, 3a	Интрон вблизи 5'-UTR	C	96.8	97.8	96.9	96.9
rs56916178, 2b	Интрон вблизи 5'-UTR	T	91.1	87.6	91.4	93.7
rs735111, 1f	Экзон	G	87.4	86.0	82.2	86.8
rs78486797, 2b	Вблизи 5'-UTR	G	99.7	99.0	100	100

Значение «score» базы данных «RegulomeDB», характеризующее степень доказательности регуляторного потенциала SNP, обозначено цифровыми и буквенными символами; Наибольшим регуляторным потенциалом обладают rSNP со значением «score» равным 1a (регуляторный потенциал уменьшается с увеличением цифрового значения и в алфавитном порядке). Локализация rSNP определена согласно данным базы «NSBI». ПА – предковый аллель, ПЭ – группа больных с преэклампсией, К – контрольная группа.

The “score” value of the RegulomeDB database, which characterizes the degree of evidence of the regulatory potential of the SNP, is indicated by numeric and alphabetic characters; The highest regulatory potential has rSNP with a “score” value equal to 1a (the regulatory potential decreases with increasing digital value and in alphabetical order). Localization of rSNP is determined according to the NSBI database. PA is an ancestral allele, PE is a group of patients with preeclampsia, K is a control group.

Обсуждение. В настоящем исследовании проведен эволюционно-генетический анализ роли пяти rSNP нового гена-кандидата *CORO2A* в формировании структуры наследственной подверженности к ПЭ. Результаты анализа распределения частот аллелей и генотипов исследуемых rSNP, проведенного на большем объеме выборок, продемонстрировали статистически значимую ассоциацию с развитием ПЭ для rs10985257 в этнической выборке русских, тогда как для rs10985257 и rs735111 в этнической выборке якутов ассоциация с данной патологией беременности не была подтверждена. Поиск сигналов естественного отбора в эволюционной линии парвотряда *Catarrhini* выявил действие слабого очищающего отбора для трех rSNP: rs10985257, rs2231656 и rs78486797.

Как было отмечено нами ранее [23] ген *CORO2A* (Coronin 2A) является новым геном-кандидатом ПЭ, функции которого на сегодняшний день недостаточно изучены. Однако известно, что продукт данного гена – коронин 2A, принадлежит семейству ак-

тин-связывающих белков и вовлечен в процессы, связанные с мембранным транспортом, клеточной подвижностью, трансдукцией межклеточных сигналов. Кроме того, результаты недавнего исследования продемонстрировали способность коронина 2A осуществлять дерепрессию Toll-подобных рецепторов генов-мишеней в макрофагах [25], что способствует формированию воспалительного ответа и, вероятно, может приводить к развитию ПЭ. Следует также отметить, что при ПЭ в плацентарной ткани наблюдается гиперэкспрессия гена *CORO2A* [7, 15, 16].

Примечательно, что ассоциированный в данном исследовании с развитием ПЭ у русских регуляторный полиморфный вариант rs10985257, согласно базе данных «RegulomeDB» располагается в сайте связывания с транскрипционным фактором (ТФ) СЕВРВ (ССААТ/Enhancer Binding Protein Beta). Данный ТФ играет важную роль в регуляции генов, участвующих в иммунных и воспалительных реакциях, действует как модулятор окислительного стрес-

са. Также известно о способности ТФ СЕВРВ подавлять экспрессию ТФ МУС (МУС Proto-Oncogene, VHLN Transcription Factor) [26], что приводит к смещению дифференцировки Т-клеток в сторону Т-хелперов 2 типа, которые играют важную роль в успешной беременности путем регулирования иммунного ответа на плод, в то время как для ПЭ характерно смещение баланса в пользу Т-хелперов 1 типа [27, 28]. Важно отметить, что в условиях гипоксии наблюдается повышение уровня экспрессии ТФ СЕВРВ, что способствует нарушению инвазии вневорсинчатого трофобласта, поверхностной плацентации и, как следствие, развитию ПЭ [29, 30]. Таким образом, регуляторный полиморфный вариант rs10985257 может быть вовлечен в этиопатогенез ПЭ на стадии формирования плаценты посредством взаимодействия с ТФ СЕВРВ.

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о консервативном характере трех rSNP (rs10985257, rs2231656 и rs78486797) среди представителей эволюционной линии парвотряда Catarrhini и демонстрируют, что слабый очищающий отбор является значимым эволюционным фактором, действующим на регуляторные участки гена *CORO2A*. Вероятно, все указанные rSNP могут вносить вклад в формирование наследственной подверженности к ПЭ в современных популяциях человека. Доказательством этого предположения может служить полученная в настоящей работе ассоциация rs10985257 с развитием ПЭ в русской этнической выборке. Так, было показано, что действие слабого очищающего отбора приводит к элиминации производного аллеля С, ассоциированного с данной патологией и закреплению предкового аллеля А, обладающего протективными свойствами.

Заключение. Полученные в настоящей работе данные выявили значимую роль rs10985257 гена *CORO2A* и адаптивных изменений данного регуляторного полиморфного варианта на макроэволюционном уровне в формировании наследственной предрасположенности к развитию ПЭ. Продемонстрировано, что слабый очищающий отбор на таком значительном филогенети-

ческом расстоянии является значимым эволюционным фактором, действующим на регуляторные участки исследуемого гена.

В целом, результаты проведенного исследования показали применимость эволюционного подхода к анализу формирования структуры наследственной подверженности к ПЭ. Для дальнейшего анализа эволюционной компоненты данной патологии беременности предполагается расширить список изучаемых rSNP.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Corbo R.M., Gambina G., Scacchi R. How contemporary human reproductive behaviors influence the role of fertility-related genes: the example of the p53 gene // PLoS One. 2012. Vol. 7(4). e35431.
2. A phylomedicine approach to understanding the evolution of auditory sensory perception and disease in mammals / J.D. Kirwan [et al.] // Evol Appl. 2013. Vol. 6(3). P. 412-422.
3. Saeb A.T., Al-Naqeb D. The impact of evolutionary driving forces on human complex diseases: a population genetics approach // Scientifica (Cairo). 2016. 2016:2079704.
4. Scheinfeldt L.B., Tishkoff S.A. Recent human adaptation: genomic approaches, interpretation and insights // Nat Rev Genet. 2013. Vol. 14(10). P. 692-702.
5. Boeldt D.S., Bird I.M. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia // J Endocrinol. 2017. Vol. 232(1). P. R27-R44.
6. Tannetta D., Sargent I. Placental disease and the maternal syndrome of preeclampsia: missing links? // Curr Hypertens Rep. 2013. Vol. 15(6). P. 590-599.
7. Характеристика транскриптома плацентарной ткани у женщин с физиологической беременностью и преэклампсией / Е.А. Трифонова [и др.] // Acta Naturae. 2014. Т. 6, N 2(21). С. 77-90.
8. A lesson for cancer research: placental microarray gene analysis in preeclampsia / F. Louwen F [et al.] // Oncotarget. 2012. Vol. 3(8). P. 759-773.
9. Поиск регуляторных SNPs, связанных с развитием рака толстой кишки, в генах *APC* и *MLH1* / Е.В. Антонцева [и др.] // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2011. Т. 15, N 4. С. 644-652.

10. Jones B.L., Swallow D.M. The impact of cis-acting polymorphisms on the human phenotype // *Hugo J.* 2011. Vol. 5(1-4). P. 13-23.

11. Abrams E.T., Rutherford J.N. Framing postpartum hemorrhage as a consequence of human placental biology: an evolutionary and comparative perspective // *Am Anthropol.* 2011. Vol. 113(3). P. 417-430.

12. Pijnenborg R., Vercruyse L., Hanssens M. Fetal-maternal conflict, trophoblast invasion, preeclampsia, and the red queen // *Hypertens Pregnancy.* 2008. Vol. 27(2). P. 183-196.

13. Elliot M.G. Oxidative stress and the evolutionary origins of preeclampsia // *J Reprod Immunol.* 2016. N 114. P. 75-80.

14. Preeclampsia and human reproduction. An essay of a long term reflection / P.Y. Robillard [et al.] // *J Reprod Immunol.* 2003. Vol. 59(2). P. 93-100.

15. A transcriptional profile of the decidua in preeclampsia / M. Løset [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* 2011. Vol. 204(1). P. e1-27.

16. Identification of differential gene expression profiles in placentas from preeclamptic pregnancies versus normal pregnancies by DNA microarrays / T. Meng [et al.] // *OMICS.* 2012. Vol. 16(6). P. 301-311.

17. Annotation of functional variation in personal genomes using RegulomeDB / A.P. Boyle [et al.] // *Genome Res.* 2012. Vol. 22(9). P. 1790-1797.

18. Разин С.В., Гаврилов А.А., Ульянов С.В. Регуляторные элементы эукариотического генома, контролирующие транскрипцию // *Молекулярная биология.* 2015. Т. 49, N 2. С. 212-223.

19. Mapping determinants of human gene expression by regional and genome-wide association / V.G. Cheung [et al.] // *Nature.* 2005. Vol. 437(7063). P. 1365-1369.

20. Степанов В.А., Трифонова Е.А. Мультиплексное генотипирование однонуклеотидных полиморфных маркеров методом масс-спектрометрии MALDI-TOF: частоты 56 SNP в генах иммунного ответа в популяциях человека // *Молекулярная биология.* 2013. Т. 47, N 6. С. 976-986.

21. Inference of natural selection from interspersed genomic elements based on polymorphism and divergence / I. Gronau [et al.] // *Mol Biol Evol.* 2013. Vol. 30(5). P. 1159-1171.

22. Genome-wide inference of natural selection on human transcription factor binding sites / L. Arbiza [et al.] // *Nat Genet.* 2013. Vol. 45(7). P. 723-729.

23. Сереброва В.Н., Трифонова Е.А., Степанов В.А. Роль регуляторных участков гена *CORO2A* в формировании наследственной предрасположенности к преэклампсии // *Медицинская генетика.* 2016. Т. 15, N 5. С. 32-34.

24. A global reference for human genetic variation // 1000 Genomes Project Consortium. *Nature.* 2015. Vol. 526(7571). P. 68-74.

25. Coronin 2A mediates actin-dependent de-repression of inflammatory response genes / W. Huang [et al.] // *Nature.* 2011. Vol. 470(7334). P. 414-418.

26. Downregulation of cytochromes P450 in growth-stimulated rat hepatocytes: role of c-Myc induction and impaired C/EBP binding to DNA / M. Tinel [et al.] // *J Hepatol.* 2003. Vol. 39(2). P. 171-178.

27. Gathiram P., Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology // *Cardiovasc J Afr.* 2016. Vol. 27(2). P. 71-78.

28. Saito S., Sakai M. Th1/Th2 balance in preeclampsia // *J Reprod Immunol.* 2003. Vol. 59(2). P. 161-173.

29. Radde J., Löning T., Bamberger A.M. Expression pattern of the CCAAT/enhancer-binding protein C/EBP-beta in gestational trophoblastic disease // *Int J Gynecol Pathol.* 2004. Vol. 23(4). P. 373-377.

30. Oxidative stress-induced C/EBPβ inhibits β-catenin signaling molecule involving in the pathology of preeclampsia / B. Zhuang [et al.] // *Placenta.* 2015. Vol. 36(8). P. 839-846.

References

1. Corbo RM, Gambina G, Scacchi R. How contemporary human reproductive behaviors influence the role of fertility-related genes: the example of the p53 gene. *PLoS One.* 2012;7(4):e35431.

2. Kirwan JD, Bekaert M, Commins JM, et al. A phylomedicine approach to understanding the evolution of auditory sensory perception and disease in mammals. *Evol Appl.* 2013;6(3):412-422.

3. Saeb AT, Al-Naqeb D. The impact of evolutionary driving forces on human complex diseases: a population genetics approach. *Scientifica (Cairo).* 2016;2016:2079704.

4. Scheinfeldt LB, Tishkoff SA. Recent human adaptation: genomic approaches, interpretation and insights. *Nat Rev Genet.* 2013;14(10):692-702.

5. Boeldt DS, Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *J Endocrinol.* 2017;232(1):R27-R44.

6. Tannetta D, Sargent I. Placental disease and the maternal syndrome of preeclampsia: miss-

ing links? *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(6):590-599.

7. Trifonova EA, Gabidulina TV, Ershov NI, et al. Analysis of the placental tissue transcriptome of normal and preeclampsia complicated pregnancies. *Acta Naturae.* 2014.6(2):71-83.

8. Louwen F, Muschol-Steinmetz C, Reinhard J, et al. A lesson for cancer research: placental microarray gene analysis in preeclampsia. *Oncotarget.* 2012;3(8):759-773.

9. Antontseva EV, Bryizgalov LO, Matveeva MYu, et al. [Search for regulatory SNPs associated with colon cancer in the *APC* and *MLH1* genes]. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii.* 2011;15(4):644-652. Russian.

10. Jones BL, Swallow DM. The impact of cis-acting polymorphisms on the human phenotype. *Hugo J.* 2011;5(1-4):13-23.

11. Abrams ET, Rutherford JN. Framing postpartum hemorrhage as a consequence of human placental biology: an evolutionary and comparative perspective. *Am Anthropol.* 2011;113(3):417-430.

12. Pijnenborg R, Vercruyse L, Hanssens M. Fetal-maternal conflict, trophoblast invasion, preeclampsia, and the red queen. *Hypertens Pregnancy.* 2008;27(2):183-196.

13. Elliot MG. Oxidative stress and the evolutionary origins of preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2016;114:75-80.

14. Robillard PY, Hulse TC, Dekker GA, Chaouat G. Preeclampsia and human reproduction. An essay of a long term reflection. *J Reprod Immunol.* 2003;59(2):93-100.

15. Løset M, Mundal SB, Johnson MP, et al. A transcriptional profile of the decidua in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(1):e1-27.

16. Meng T, Chen H, Sun M, et al. Identification of differential gene expression profiles in placentas from preeclamptic pregnancies versus normal pregnancies by DNA microarrays. *OMICS.* 2012;16(6):301-311.

17. Boyle AP, Hong EL, Hariharan M, et al. Annotation of functional variation in personal genomes using RegulomeDB. *Genome Res.* 2012;22(9):1790-1797.

18. Razin SV, Ulyanov SV, Gavrillov AA. Transcription-controlling regulatory elements of the eukaryotic genome. *Molecular Biology.* 2015;49(2):185-194.

19. Cheung VG, Spielman RS, Ewens KG, et al. Mapping determinants of human gene expression by regional and genome-wide association. *Nature.* 2005;437(7063):1365-1369.

20. Stepanov VA, Trifonova EA. Multiplex SNP genotyping by MALDI-TOF mass spectrometry: Frequencies of 56 immune response gene SNPs in human populations. *Molecular Biology.* 2013;47(6):852-862.

21. Gronau I, Arbiza L, Mohammed J, Siepel A. Inference of natural selection from interspersed genomic elements based on polymorphism and divergence. *Mol Biol Evol.* 2013;30(5):1159-1171.

22. Arbiza L, Gronau I, Aksoy BA, et al. Genome-wide inference of natural selection on human transcription factor binding sites. *Nat Genet.* 2013;45(7):723-729.

23. Serebrova VN, Trifonova EA, Stepanov VA. [The role of *CORO2A* gene regulatory sites in the development of predisposition to preeclampsia]. *Meditsinskaya genetika.* 206;15(5):32-34. Russian.

24. 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. *Nature.* 2015;526(7571):68-74.

25. Huang W, Ghisletti S, Saijo K, et al. Coronin 2A mediates actin-dependent de-repression of inflammatory response genes. *Nature.* 2011;470(7334):414-418.

26. Tinel M, Berson A, Elkahwaji J, et al. Downregulation of cytochromes P450 in growth-stimulated rat hepatocytes: role of c-Myc induction and impaired C/EBP binding to DNA. *J Hepatol.* 2003;39(2):171-178.

27. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27(2):71-78.

28. Saito S, Sakai M. Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2003;59(2):161-173.

29. Radde J, Löning T, Bamberger AM. Expression pattern of the CCAAT/enhancer-binding protein C/EBP-beta in gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Pathol.* 2004;23(4):373-377.

30. Zhuang B, Luo X, Rao H, et al. Oxidative stress-induced C/EBPβ inhibits β-catenin signaling molecule involving in the pathology of preeclampsia. *Placenta.* 2015;36(8):839-846.

Виктория Николаевна Сереброва, младший научный сотрудник, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинской генетики.

Екатерина Александровна Трифонова, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской ака-

демии наук», Научно-исследовательский институт медицинской генетики.

Вадим Анатольевич Степанов, член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории эволюционной генетики, директор НИИ медицинской генетики, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинской генетики.

Victoria N. Serebrova, Junior Researcher, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.

Ekaterina A. Trifonova, PhD in Medicine, Researcher, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.

Vadim A. Stepanov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Evolutionary genetics, Director of the Institute of Medical Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.

Статья поступила в редакцию 19 мая 2018 г.
Receipt date 2018 May 19.