

Эпигенетические эффекты полиморфизма генов-кандидатов, ассоциированных с развитием артериальной гипертензии, по данным полногеномных исследований

Абрамова М.Ю.

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Представлены результаты анализа функциональной значимости полиморфных локусов, ассоциированных с артериальной гипертензией (АГ), по данным каталога GWAS. Функциональные эффекты полиморфных локусов были изучены с использованием онлайн программного обеспечения HaploReg (v4.1), PolyPhen-2, GTEEx portal. Для исследования было отобрано 10 SNPs (rs167479, rs8068318, rs7302981, rs4387287, rs932764, rs633185, rs2681472, rs1173771, rs1799945, rs805303), ассоциированных с развитием АГ, по данным не менее чем 3 полногеномных исследований. Установлено, что все полиморфные локусы играют важную функциональную роль: 3 из них являются nsSNPs, 9 имеют связь с экспрессией 74 генов, 5 ассоциированы с уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта 69 генов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эпигенетические эффекты, экспрессия генов, альтернативный сплайсинг

Для цитирования: Абрамова М.Ю. Эпигенетические эффекты полиморфизма генов-кандидатов, ассоциированных с развитием артериальной гипертензии, по данным полногеномных исследований. *Медицинская генетика* 2020; 19(5): 62-63.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.62-63

Автор для корреспонденции: Абрамова Мария Юрьевна, **e-mail:** mari-abramova@inbox.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для ведущих научных школ Российской Федерации (проект НШ-2609.2020.7).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Epigenetic effects of polymorphism of candidate genes associated with the development of hypertension, according to full-genomic studies

Abramova M.Yu.

Belgorod National Research University
85 Pobedy street, Belgorod, 308015, Russia

This paper presents the results of an analysis of the functional significance of polymorphic loci associated with arterial hypertension, according to the GWAS catalog. Functional effects of polymorphic loci were studied using the online software HaploReg (v4.1), PolyPhen-2, and GTEEx portal. The following was selected for the study 10 SNPs (rs167479, rs8068318, rs7302981, rs4387287, rs932764, rs633185, rs2681472, rs1173771, rs1799945, rs805303) associated with the development of arterial hypertension, according to at least 3 full-scale studies. It was found that all polymorphic loci have an important functional role in the body: 3 SNPs are nsSNPs, 9 SNPs are associated with the expression of 74 genes, 5 SNPs are associated with the level of alternative splicing of the transcript of 69 genes.

Keywords: arterial hypertension, epigenetic effects, gene expression, alternative splicing

For citation: Abramova M. Yu. Epigenetic effects of polymorphism of candidate genes associated with the development of hypertension, according to full-genomic studies. *Medical genetics*. 2020; 19(5): 62-63. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.62-63

Corresponding author: Maria Yuryevna Abramova, **e-mail:** mari-abramova@inbox.ru

Funding. The work was supported by a grant from the President of the Russian Federation for leading scientific schools of the Russian Federation (project NSH-2609.2020.7).

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

Accepted: 20.05.2020

На сегодняшний день, вопросы этиологии и патогенеза артериальной гипертензии (АГ) являются актуальными, поскольку ежегодно доля людей, пораженных данной патологией, неуклонно возрастает [1]. Выявлено множество факторов риска, тесно связанных с развитием АГ, среди которых особое место занимают генетические факторы. В определенной степени исследована вовлеченность в формирование АГ различных генов, продукты которых участвуют в регуляции артериального давления [2], однако их биологические эффекты изучены недостаточно.

Цель исследования: оценить эпигенетические эффекты полиморфных локусов, ассоциированных с развитием АГ, по данным полногеномных исследований.

Материалы и методы

Отбор GWASS-значимых полиморфных локусов производился с использованием данных из каталога полногеномных исследований National Human Genome Research Institute (GWAS), согласно следующим критериям: уровень значимости $p < 5 \times 10^{-8}$, наличие двух и более полногеномных (GWAS) и/или ассоциативных (в том числе репликативных) исследований по АГ, принадлежность к европейской популяции лиц, входящих в выборку. Оценка эпигенетических эффектов проводилась при помощи программ HaploReg (v4.1), PolyPhen-2, связь с экспрессией и альтернативным сплайсингом — с использованием программы GTEx portal [3].

Результаты

Из 384 SNPs, которые показали свою значимость в развитии АГ в 69 полногеномных исследованиях, нами было отобрано 10 SNPs (rs167479, rs8068318, rs7302981, rs4387287, rs932764, rs633185, rs2681472, rs1173771, rs1799945, rs805303). Все отобранные полиморфизмы показали свою значимость в 3 и более полногеномных (GWAS) исследованиях, причем, не менее двух исследований проводилось по АГ в европейской популяции (2 SNPs — в 2 исследованиях, 3 SNPs — в 3 исследованиях, 5 SNPs — в 4 исследованиях, 1 SNP — в 10 исследованиях). Частота данных полиморфных локусов в европейской популяции составляет более 5%.

Все полиморфизмы имеют значимый регуляторный потенциал, в том числе 3 SNPs (rs167479, rs7302981, rs1799945) являются несинонимическими заменами (nsSNPs), 9 из 10 SNPs имеют связь экспрессией 74 генов в различных органах и тканях, а 5 SNPs ассоциированы с уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта 69 генов

Выводы

Установлено, что полиморфные локусы rs167479, rs8068318, rs7302981, rs4387287, rs932764, rs633185, rs2681472, rs1173771, rs1799945, rs805303, ассоциированные с АГ, играют существенную функциональную роль в организме.

Литература

1. Mohamed S.F., Uthman O.A., Caleyachetty R. et al. Uncontrolled hypertension among patients with comorbidities in sub-Saharan Africa: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2020; 9: 16. doi:10.1186/s13643-020-1270-7
2. Москаленко М.И., Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносков М.И. Полиморфный локус rs652438 гена MMP12 ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у женщин. *Артериальная гипертензия*. 2019; 25 (1): 60–65. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65
3. Пономаренко И.В. Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при генетико-эпидемиологических исследованиях. Научный результат. Медицина и фармация. 2018; 4(2): 40–54. doi:10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5

References

1. Mohamed S.F., Uthman O.A., Caleyachetty R. et al. Uncontrolled hypertension among patients with comorbidities in sub-Saharan Africa: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2020; 9: 16. doi:10.1186/s13643-020-1270-7
2. Moskalenko M. I., Ponomarenko I. V., Polonikov A.V., Churnosov M. I. Polimorfnyj lokus rs652438 gena MMP12 associirovan s razvitiem arterial'noj gipertenzii u zhenshchin. [Polymorphic locus rs652438 of the MMP12 gene is associated with the development of arterial hypertension in women]. *Arterial'naya gipertenziya. [Arterial hypertension]*. 2019; 25 (1): 60–65. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65 (In Russ.)
3. Ponomarenko I. V. Otbor polimorfnykh lokusov dlya analiza associacij pri genetiko-epidemiologicheskikh issledovaniyakh. [Selection of polymorphic loci for Association analysis in genetic-epidemiological studies]. *Nauchnyj rezul'tat. Medicina i farmaciya. [Research Result. Medicine and Pharmacy]*. 2018; 4 (2): 40–54. doi:10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5 (In Russ.)