

Анализ генетической архитектуры преэклампсии в контексте эволюционной медицины

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

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
634050, г. Томск, ул. Набережная Ушайки, 10

В настоящем исследовании впервые применен эволюционный подход к изучению генетической архитектуры преэклампсии (ПЭ) по системе регуляторных однонуклеотидных полиморфных вариантов (rSNP) дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ), выявленных благодаря анализу транскриптома плаценты. Полученные результаты демонстрируют значимую роль 10 rSNP 8 ДЭГ и их адаптивных изменений на макроэволюционном и/или микроэволюционном уровне в формировании наследственной подверженности к ПЭ у русских и якутов.

Ключевые слова: преэклампсия, регуляторный однонуклеотидный полиморфный вариант (rSNP), плацента, транскриптом, естественный отбор.

Для цитирования: Сереброва В.Н., Трифонова Е.А., Степанов В.А. Анализ генетической архитектуры преэклампсии в контексте эволюционной медицины. *Медицинская генетика* 2020; 19(11): 69-70.
DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.69-70

Автор для корреспонденции: Сереброва Виктория Николаевна; **e-mail:** vika.serebrova@medgenetics.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-29-13045).

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020.

Analysis of the genetic architecture of preeclampsia in the context of evolutionary medicine

Serebrova V.N., Trifonova E.A., Stepanov V.A.

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
Nab. Ushaiki, 10, Tomsk, 634050, Russia

In this research first applied evolutionary approach to study of the PE genetics architecture via the regulatory polymorphic variants (rSNPs) of differentially expressed genes (DEG), identified by analysis of the transcriptome in placental tissue. The results demonstrate a significant role of 10 rSNP 8 DEG and their adaptive changes at the macroevolutionary and/or microevolutionary level in the formation of hereditary predisposition to PE in Russians and Yakuts.

Keywords: preeclampsia, regulatory single-nucleotide polymorphisms (rSNPs), placenta, transcriptome, natural selection.

For citation: Serebrova V.N., Trifonova E.A., Stepanov V.A. Analysis of the genetic architecture of preeclampsia in the context of evolutionary medicine. *Medical genetics*. 2020; 19(11): 69-70. (In Rus).
DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.69-70

Corresponding author: Serebrova Victoria Nicolaevna; **e-mail:** vika.serebrova@medgenetics.ru

Funding. The work was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research (Project № 18-29-13045).

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020.

Изучение вклада естественного отбора в формирование генетической архитектуры различных многофакторных заболеваний (МФЗ) представляет большой интерес. Такой подход не только позволит приблизиться пониманию процессов формирования генетического разнообразия в современных популяциях, но также сможет выступать в качестве одного из способов обнаружения «упущенной наследуемости» при МФЗ [1]. В представленной работе впервые применен эволюционный подход к анализу формирования структу-

ры наследственной предрасположенности к развитию преэклампсии (ПЭ) — одного из наиболее тяжелых гипертензивных расстройств беременности. В исследование включены наиболее значимые дифференциально экспрессирующиеся гены (ДЭГ), выявленные благодаря анализу транскриптома плаценты при ПЭ и физиологической беременности, и их регуляторные однонуклеотидные полиморфные варианты (rSNP), которые могут играть значимую роль в развитии патологических состояний путем изменения уровня экспрессии кандидатных генов.

Цель исследования - охарактеризовать генетическую архитектуру ПЭ по системе rSNP генов и изучить роль естественного отбора в ее формировании.

Материалы и методы

Ассоциативный анализ 46 rSNP 21 ДЭГ с развитием ПЭ проводился в русской (г. Томск) и якутской (г. Якутск) этнических выборках. В исследование включены 925 образцов ДНК женщин: 412 пациенток с умеренной и тяжелой степенью ПЭ (русские N=195 чел., якуты N=217 чел.) и 513 женщин контрольной группы (русские N=303 чел., якуты N=210 чел.). Генотипирование осуществляли методом MALDI-TOF масс-спектрометрии. Для поиска сигналов естественного отбора на макроэволюционном уровне использовали тест dN/dS (по 8 ДЭГ в ряду шести представителей отряда Primates) и метод INSIGHT (по 10 rSNP в ряду трех представителей парвотряда Catarrhini). Для поиска сигналов естественного отбора на микроэволюционном уровне в популяциях Северной Евразии и мировых популяциях по 10 rSNP 8 ДЭГ использовали тест Эвенса-Ваттерсона, тест Фу, индекс фиксации Райта (F_{ST}). Суммарный объем выборки популяций Северной Евразии составил 955 неродственных индивидов из 10 этнических групп (буряты, калмыки, киргизы, нивхи, русские, удмурты, хакасы, ханты, цезы, якуты), генотипирование проводили методом ПЦР в реальном времени. Выборка мировых популяций представлена 1986 индивидами из 20 популяций проекта «1000 геномов». Экспериментальные исследования проведены на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом «Медицинская геномика» (НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ).

Результаты

В представленной работе продемонстрирована статистически значимая ассоциация с развитием ПЭ для 10 rSNP 8 ДЭГ: у русских — rs10985257 гена *CORO2A*, rs72959687 гена *INHA*, rs2167270 гена *LEP*, rs10423795 гена *LHB*, rs1671215 гена *RDH13*, rs56153523 и rs8109071 гена *SYDE1*; у якутов — rs34845949 гена *SASH1*, rs2227262 и rs3802252 гена *NDRG1*. Результаты поиска сигналов естественного отбора на макроэволюционном уровне показали, что для 8 изученных генов-ортологов шести представителей отряда Primates и человека характерно сохранение структуры белка вследствие действия очищающего отбора. Действие слабого очищающего отбора выявлено для 4 rSNP 4 ДЭГ: rs10985257 гена *CORO2A*, rs34845949 гена *SASH1*, rs72959687 гена *INHA*, rs2227262 гена *NDRG1*. На микроэволюционном уровне сигналы действия естественного отбора обнаружены

для 7 rSNP 5 ДЭГ: rs72959687 гена *INHA*, rs2167270 гена *LEP*, rs10423795 гена *LHB*, rs2227262 и rs3802252 гена *NDRG1*, rs8109071 и rs56153523 и гена *SYDE1*. Следует отметить, что для 2 rSNP 2 ДЭГ: rs72959687 гена *INHA* и rs2227262 гена *NDRG1* вклад очищающего отбора продемонстрирован как на макроэволюционном, так и на макроэволюционном уровне.

Полученные результаты наряду с функциональными характеристиками данных ДЭГ соответствуют ряду эволюционных гипотез, объясняющих возникновение ПЭ. Особое значение имеют ассоциации с развитием ПЭ предковых аллелей 3 rSNP: rs56153523 гена *SYDE1*, rs2227262 и rs3802252 гена *NDRG1*, встречающихся с высокой частотой в мировых популяциях. Так, на макроэволюционном уровне действие очищающего отбора показано для rs2227262 гена *NDRG1* и согласуется с тем, что инвазивная гемохориальная плацента человека может являться отражением «случайного закрепления» неблагоприятного фенотипа [2]. Тогда как сигналы очищающего отбора, выявленные на микроэволюционном уровне для rs56153523 гена *SYDE1* и rs3802252 гена *NDRG1*, вероятно, соответствуют гипотезе «предковой предрасположенности» [3]. Интерес представляет и ассоциация с ПЭ производных аллелей с низкой частотой в мировых популяциях, находящихся под действием естественного отбора (rs10985257 гена *CORO2A*, rs34845949 гена *SASH1*, rs72959687 гена *INHA*, rs2167270 гена *LEP*, rs8109071 и гена *SYDE1*), что соответствует представлениям гипотезы «генетического конфликта интересов» [4].

В настоящем исследовании выявлена значимая роль rSNP генов, дифференциальная экспрессия которых показана при анализе транскриптома плаценты, а также их адаптивных изменений, как на макроэволюционном, так и на микроэволюционном уровне в формировании наследственной подверженности к ПЭ в популяциях различного этнического происхождения.

Литература

1. Степанов В.А. Эволюция генетического разнообразия и болезни человека. *Генетика*. 2016; 52(7): 852–864.
2. Elliot M.G. Oxidative stress and the evolutionary origins of preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology* 2016; 114: 75–80.
3. Di Rienzo A. An evolutionary framework for common diseases: the ancestral-susceptibility model. *Trends in Genetics* 2005; 21(11): 596–601.
4. Haig D. Genetic conflicts in human pregnancy. *The Quarterly Review of Biology* 1993; 68(4): 495–532.

References

1. Stepanov V.A. Evolyutsiya geneticheskogo raznoobraziya i bolezni cheloveka [Evolution of Genetic Diversity and Human Diseases]. *Genetika [Russian Journal of Genetics]*. 2016; 52(7): 746–756. (In Russ.)
2. Elliot M.G. Oxidative stress and the evolutionary origins of preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology* 2016; 114: 75–80.
3. Di Rienzo A. An evolutionary framework for common diseases: the ancestral-susceptibility model. *Trends in Genetics* 2005; 21(11): 596–601.
4. Haig D. Genetic conflicts in human pregnancy. *The Quarterly Review of Biology* 1993; 68(4): 495–532.