

## Кандидатные SNP-маркеры ревматоидного полиартрита, которые могут достоверно изменять сродство ТАТА-связывающего белка к промоторам генов человека

И.В. Чадаева<sup>1,2</sup>, Д.А. Рассказов<sup>1</sup>, Е.Б. Шарыпова<sup>1</sup>, И.А. Драчкова<sup>1</sup>, Е.А. Ощепкова<sup>1</sup>, Л.К. Савинкова<sup>1</sup>, П.М. Пономаренко<sup>3</sup>, М.П. Пономаренко<sup>1,2</sup>✉, Н.А. Колчанов<sup>1,2</sup>, В.А. Козлов<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

<sup>3</sup> Университет Ла-Верна, Ла-Верн, Калифорния, США

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия

✉ e-mail: pon@bionet.nsc.ru

Ревматоидный полиартрит (РА) – аутоиммунное заболевание с наличием аутоантител (например, антитела к антигенам цитруллированных белков), и провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α и IL-6, которые принимают участие в индукции хронического синовита, эрозии костной ткани с последующей деформацией. Иммунопатогенез базируется на механизмах поломки иммунной толерантности к собственным антигенам, что характеризуется повышением активности Т-клеток-эффекторов, обуславливающих симптоматику РА. В то же время на фоне такой повышенной активности эффекторных лимфоцитов регистрируется снижение активности ряда регуляторных клеток, включая регуляторные Т-клетки (Treg) и клетки-супрессоры миелоидного происхождения. Имеются основания полагать, что именно изменение активности клеток-супрессоров является ведущим звеном в патогенезе развития РА. Поэтому говорят лишь о периодах ослабления (ремиссии) РА. Вследствие более мощной женской иммунной системы, по сравнению с мужской, риск развития РА у женщин втрое выше, он снижается при лактации и растет при беременности, а также после менопаузы пропорционально уровню половых гормонов. Считают, что риск развития РА на 50 % зависит от условий и образа жизни, тогда как оставшиеся 50 % – от генетической предрасположенности. Поэтому РА отвечает главной идее постгеномной предиктивно-превентивной персонализированной медицины: дать шанс тем, кто хотел бы снизить риск заболеваний, приведя образ своей жизни в соответствие с данными по своему расшифрованному геному. Это очень важно, поскольку врачи относят РА к наиболее частым причинам инвалидизации. С использованием ранее созданного нами Web-сервиса SNP\_TATA\_Z-tester ([http://beehive.bionet.nsc.ru/cgi-bin/mgs/tatascan\\_fox/start.pl](http://beehive.bionet.nsc.ru/cgi-bin/mgs/tatascan_fox/start.pl)) исследовано 227 вариантов однонуклеотидного полиморфизма (SNP) промоторов генов человека. В итоге было предсказано 43 кандидатных SNP-маркера РА, которые способны изменять сродство ТАТА-связывающего белка (ТВР) к промоторам этих генов.

Ключевые слова: ТАТА-связывающий белок (ТВР); сайт ТВР-связывания (ТАТА-бокс); промотор; сродство ТВР/промотор; ген; однонуклеотидный полиморфизм (SNP); экспрессия гена; достоверное изменение; SNP-маркер; ревматоидный полиартрит (РА).

**Для цитирования:** Чадаева И.В., Рассказов Д.А., Шарыпова Е.Б., Драчкова И.А., Ощепкова Е.А., Савинкова Л.К., Пономаренко П.М., Пономаренко М.П., Колчанов Н.А., Козлов В.А. Кандидатные SNP-маркеры ревматоидного полиартрита, которые могут достоверно изменять сродство ТАТА-связывающего белка к промоторам генов человека. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2019;23(8):1047-1058. DOI 10.18699/VJ19.586

## Candidate SNP-markers of rheumatoid arthritis that can significantly alter the affinity of the TATA-binding protein for human gene promoters

I.V. Chadaeva<sup>1,2</sup>, D.A. Rasskazov<sup>1</sup>, E.B. Sharypova<sup>1</sup>, I.A. Drachkova<sup>1</sup>, E.A. Oshchepkova<sup>1</sup>, L.K. Savinkova<sup>1</sup>, P.M. Ponomarenko<sup>3</sup>, M.P. Ponomarenko<sup>1,2</sup>✉, N.A. Kolchanov<sup>1,2</sup>, V.A. Kozlov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup> University of La Verne, La Verne, California, USA

<sup>4</sup> Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia

✉ e-mail: pon@bionet.nsc.ru

Rheumatoid polyarthritis (RA) is an autoimmune disease with autoantibodies, including antibodies to citrullant antigens and proinflammatory cytokines, such as TNF-α and IL-6, which are involved in the induction of chronic synovitis, bone erosion, followed by deformity. Immunopathogenesis is based on the mechanisms of the breakdown of im-

mune tolerance to its own antigens, which is characterized by an increase in the activity of T-effector cells, causing RA symptomatology. At the same time, against the background of such increased activity of effector lymphocytes, a decrease in the activity of a number of regulatory cells, including regulatory T-cells (Treg) and myeloid suppressor cells, is recorded. There is reason to say that it is the change in the activity of suppressor cells that is the leading element in RA pathogenesis. That is why only periods of weakening (remission) of RA are spoken of. According to the more powerful female immune system compared to the male one, the risk of developing RA in women is thrice as high, this risk decreases during breastfeeding and grows during pregnancy as well as after menopause in proportion to the level of sex hormones. It is believed that 50 % of the risk of developing RA depends on the conditions and lifestyle, while the remaining 50 % is dependent on genetic predisposition. That is why, RA fits the main idea of postgenomic predictive-preventive personalized medicine that is to give a chance to those who would like to reduce his/her risk of diseases by bringing his/her conditions and lifestyle in line with the data on his/her genome sequenced. This is very important, since doctors consider RA as one of the most frequent causes of disability. Using the Web service SNP\_TATA\_Z-tester ([http://beehive.bionet.nsc.ru/cgi-bin/mgs/tatascan\\_fox/start.pl](http://beehive.bionet.nsc.ru/cgi-bin/mgs/tatascan_fox/start.pl)), 227 variants of single nucleotide polymorphism (SNP) of the human gene promoters were studied. As a result, 43 candidate SNP markers for RA that can alter the affinity of the TATA-binding protein (TBP) for the promoters of these genes were predicted.

Key words: TATA binding protein (TBP); TBP-binding site (TATA box); promoter; TBP-promoter affinity; gene; single nucleotide polymorphism (SNP); gene expression; significant change; SNP-marker; rheumatoid polyarthritis (RA).

**For citation:** Chadaeva I.V., Rasskazov D.A., Sharypova E.B., Drachkova I.A., Oshchepkova E.A., Savinkova L.K., Ponomarenko M.P., Ponomarenko M.P., Kolchanov N.A., Kozlov V.A. Candidate SNP-markers of rheumatoid arthritis that can significantly alter the affinity of the TATA-binding protein for human gene promoters. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektzii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2019;23(8):1047-1058. DOI 10.18699/VJ19.586 (in Russian)

## Введение

Ревматоидный полиартрит (РА) является аутоиммунным заболеванием с наличием аутоантител, таких как антитела к антигенам цитруллированных белков, и провоспалительных цитокинов, например TNF- $\alpha$  и IL-6, принимающих участие в индукции хронического синовита, эрозии костной ткани с последующей деформацией. В основе иммунопатогенеза лежат механизмы поломки иммунной толерантности к собственным антигенам, которые характеризуются повышением активности Т-клеток-эффекторов, обуславливающим симптоматику РА. За повышение активности эффекторов Т-клеток отвечает главным образом две субпопуляции клеток-помощников: Th1 и Th17. Вместе с тем на фоне такой повышенной активности эффекторных лимфоцитов регистрируется снижение активности ряда регуляторных клеток, включая регуляторные Т-клетки (Трег) и клетки-супрессоры миелоидного происхождения. Есть основания считать, что именно изменение активности клеток-супрессоров – ведущее звено в патогенезе развития РА. Имеющиеся данные свидетельствуют о снижении супрессорной активности тех же регуляторных Т-клеток у больных РА. С другой стороны, у пациентов с РА отмечается повышение резистентности у Т-клеток эффекторов к супрессорному действию регуляторных Т-клеток. В целом, рассматривая патогенез этого тяжелейшего заболевания, следует отметить участие в нем многих факторов, относящихся к нарушениям механизмов регуляции функционирования иммунокомпетентных клеток, в первую очередь, цитокинов и их рецепторов, хемокинов и их рецепторов, факторов транскрипции.

Из-за аутоиммунной природы диагноз РА, однажды поставленный пациенту, не может быть снят окончательно (Smolen et al., 2016) даже после успешного лечения, поскольку иммунные клетки памяти в крови способны сохранять информацию об антигенах длительное время (Sarkander et al., 2016). Поэтому обычно практикующие врачи говорят лишь о периодах ослабления (ремиссии) РА

(Smolen, Aletaha, 2015). Вследствие более мощной иммунной системы у женщин риск развития РА у них втрое выше по сравнению с мужчинами (Krasselt, Baerwald, 2017) и растет с уровнем половых гормонов после менопаузы и во время беременности (Ho, Weinshilboum, 2017), но снижается в период лактации (Karlson et al., 2004). Ретроспективный клинико-фармакологический метаанализ 29880 больных РА в сравнении с 73 758 условно здоровыми добровольцами выявил 42 новых локуса и 98 генов в качестве кандидатных мишеней для терапевтического воздействия при РА (Okada et al., 2014). Принято считать, что РА у индивида обусловлен на 50 % генетической предрасположенностью (Nair et al., 2017), тогда как остальные 50 % – историей, образом и условиями его жизни, включая вредные привычки (Malm et al., 2016), прежде всего курение (Erlandsson et al., 2016), микробиом как отражение пищевого рациона (Sato et al., 2017), перенесенные болезни (Scott et al., 2010; Sakkas et al., 2017) и условия окружающей среды (Klareskog et al., 2006). В связи с этим РА отвечает идее постгеномной предиктивно-превентивной персонализированной медицины (Ginsburg, Willard, 2009) – предоставить возможность людям, готовым приложить для этого усилия, снизить риск заболеваний, корректируя образ жизни в соответствии с данными своего расшифрованного генома (Trovato, 2014). Это особенно важно, так как врачи относят РА к классу хронических воспалений, которые чаще всего выступают причиной инвалидизации (Köller, Nöbauer-Huhmann, 2009). Кроме того, фибробласт-подобные синовиоциты приобретают способность к гиперпролиферации на поздних стадиях развития РА, что приводит к синовиальной гиперплазии, т.е. нарушению формы и подвижности сустава (Lim, Vae, 2011). Наконец, при лейкопении ювенильный РА у детей до 16 лет достоверно часто перерождается в лейкомию (Jones et al., 2006).

Основой предиктивно-превентивной персонализированной медицины является самый крупный научный проект современности «1000 геномов», в рамках кото-

рого уже расшифровано более 10 тыс. индивидуальных геномов людей (Telenti et al., 2016) и обнаружено более 100 млн однонуклеотидных отличий (SNP) каждого из них от референсного генома человека как биологического вида, собранных в базу данных dbSNP (Sherry et al., 2001). Создан также банк данных dbWGFП обо всех 8.6 млрд потенциально возможных SNP в референсном геноме человека. Эти данные о каждом из SNP необходимы для их использования в предиктивно-превентивной персонализированной медицине (Wu et al., 2016).

Поскольку размер популяции (7.5 млрд человек) все еще численно меньше 8.6 млрд SNP в их геномах, то в рамках дилеммы Холдейна (Haldane, 1957) и теории нейтральной эволюции (Kimura, 1968) абсолютное большинство этих SNP должно быть нейтральным. Поэтому их предварительное исключение быстрыми и дешевыми компьютерными методами *in silico* до начала проведения дорогостоящих, трудоемких и длительных исследований *in vitro* экспериментальными и *in vivo* клиническими методами становится задачей-вызовом для современной биоинформатики.

Сравнение частот заданных SNP с использованием клинических стандартов и протоколов на когортах больных и здоровых добровольцев (Varzari et al., 2016) – единственно приемлемый путь выявления SNP-маркеров для заболеваний человека с минимальным риском ошибочных врачебных рекомендаций на основе этих маркеров. Такие клинические SNP-маркеры собирают в базе данных OMIM (Amberger et al., 2015). В этой базе данных известные биомедицинские SNP-маркеры были картированы чаще всего в белок-кодирующие районы генов, где им соответствуют дефекты структуры и/или функции белков, не поддающиеся коррекции; крайне редко – в регуляторных районах генов (Zerbino et al., 2015), где они изменяют лишь уровень экспрессии этих генов, что корректируемо медикаментозно и/или изменением образа жизни. Многие регуляторные клинические SNP-маркеры попали в район [–70; –20] промоторов генов, где они проявляются как вариации сродства ТАТА-связывающего белка (ТВР) к этим промоторам при реорганизации хроматина от плотной упаковки в нуклеосомы к прединициаторным комплексам транскрипции этих генов (Ponomarenko et al., 2013). Связывание ТВР с промоторами абсолютно необходимо для первичного запуска экспрессии любого белок-кодирующего гена, поскольку двойные нокауты по гену *TBP* у мышей (Martianov et al., 2002) и у данио-рерио (Muller et al., 2001) развиваются лишь до бластулы, когда исчерпан запас материнских ТВР. В сравнении с нормой эти клинические SNP-маркеры изменяют уровень экспрессии соответствующего гена пропорционально сродству ТВР к промотору этого гена (Mogno et al., 2010).

Ранее мы вывели уравнение трехшагового связывания ТВР/ДНК (Ponomarenko et al., 2008), верифицировали это уравнение как в наших экспериментах (Savinkova et al., 2013; Arkova et al., 2014; Drachkova et al., 2014), так и с использованием независимых экспериментальных и клинических данных других авторов (Ponomarenko et al., 2009, 2010; Suslov et al., 2010a, b). На этой основе мы создали Web-сервис SNP\_TATA\_Comparator (Ponomarenko et al., 2015) для применения указанного уравнения связывания

ТВР с ДНК в процессе анализа референсного генома человека (Telenti et al., 2016). С помощью SNP\_TATA\_Comparator ранее уже был сделан прогноз кандидатных SNP-маркеров агрессивности, женского репродуктивного потенциала, предрасположенности к социальному подчинению и доминированию, а также ожирения, нарушения циркадного ритма, аутоиммунных заболеваний и болезни Альцгеймера (Arkova et al., 2015; Chadaeva et al., 2016, 2018, 2019; Ponomarenko M. et al., 2016; Ponomarenko P. et al., 2016, 2017). В настоящей работе мы представляем обновление SNP\_TATA\_Z-tester этого Web-сервиса (Ponomarenko et al., 2015) и результаты его применения к исследованию РА в качестве продолжения серии наших биоинформатических прогнозов.

## Материалы и методы

Исследовали последовательности  $S = \{s_{-90} \dots s_{-1}\}$  длиной 90 п. о. относительно старта транскрипции, TSS (Transcription Start Site,  $TSS \equiv s_{1;0} \equiv s_{2;0}$ ; где  $s_i \in \{a, c, g, t\}$ ) промоторов генов с известными SNP-маркерами заболеваний человека, связанных с РА вследствие изменения сродства ТВР к этим промоторам. Их нормальные варианты брали из референсного генома человека (Telenti et al., 2016), минорные – из базы данных dbSNP (Sherry et al., 2001) либо из оригинальных статей (Kavlie et al., 2003). Акронимы генов, идентификаторы SNP в базах данных dbSNP (Sherry et al., 2001) или OMIM (Amberger et al., 2015) и фрагменты ДНК вокруг SNP, а также сопутствующие РА заболевания и литературные ссылки приведены в таблице.

Все рассматриваемые SNP анализировали с помощью обновления SNP\_TATA\_Z-tester нашего Web-сервиса (Ponomarenko et al., 2015), где был изменен лишь ввод анцестрального аллеля (нормы). Алгоритм работы представлен в Приложении<sup>1</sup> (Hahn et al., 1989; Bucher, 1990; Karas et al., 1996; Ponomarenko et al., 2008, 2009; Waardenberg et al., 2015). Применение SNP\_TATA\_Z-tester на примере SNP-маркера rs2276109 гена *MMP12* человека для пониженного риска широкого круга аутоиммунных заболеваний (Ponomarenko M. et al., 2016) вследствие дефицита матриксной металлоэластазы макрофага для преодоления межклеточного матрикса в процессе его аутоиммунной атаки на клетку-мишень (Starodubtseva et al., 2011) показано на рисунке, б. Два верхних окна на рисунке содержат входные данные SNP\_TATA\_Z-tester: последовательности ДНК анцестрального (вверху) и минорного (внизу) аллелей промотора *MMP12* (круги выделяют различие между ними), в строке Decision окна Results – прогноз deficiency: significant, что согласуется с известным влиянием SNP rs2276109 на аутоиммунные заболевания (Ponomarenko M. et al., 2016). Этот результат представлен также в таблице.

Далее для SNP, предсказанного как достоверно изменяющий сродство ТВР к промотору, проводили поиск по ключевым словам в базе данных PubMed (Lu, 2011) для клинически найденных физиологических маркеров РА, которые отвечают влиянию этого SNP на экспрессию соответствующего гена. Блок-схема поиска дана в Приложении. С его помощью мы нашли ретроспективный

<sup>1</sup> Приложение см. по адресу:  
<http://www.bionet.nsc.ru/vogis/download/pict-2019-23/appx22.pdf>

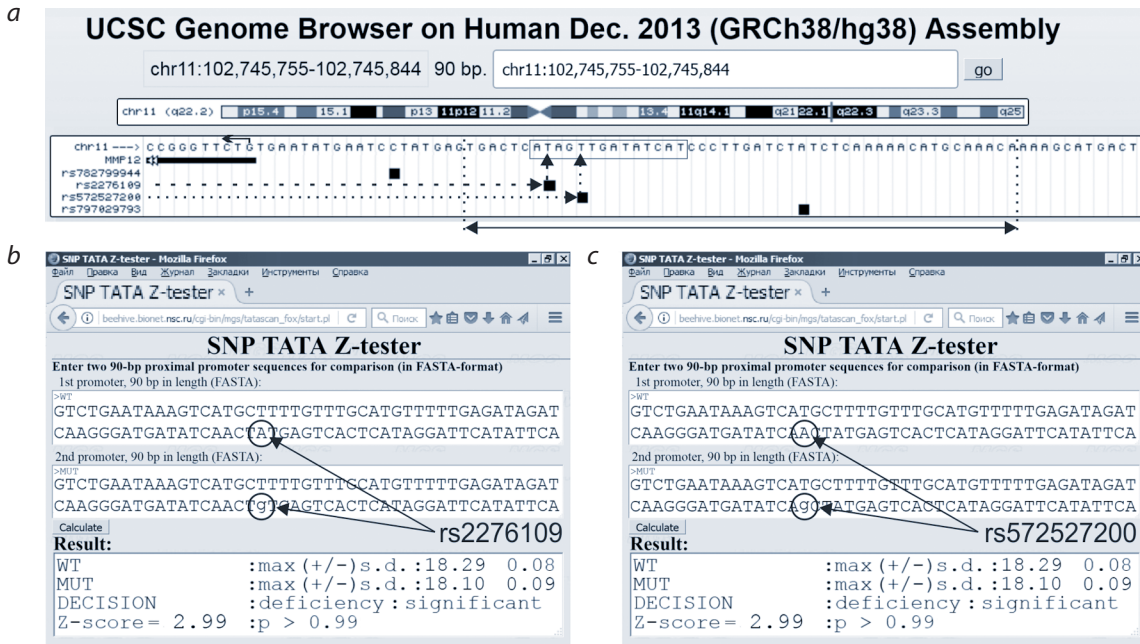
Candidate SNP markers for rheumatic arthritis (RA) predicted here to be able to alter the TBP affinity to human gene promoters

Gene	dbSNP (Sherry et al., 2001)	5'-flank	wt mut	3'-flank	K <sub>D</sub> , nM			Fact, prediction (this work)	References	
					wt mut	Δ	Z			α
MMP12	rs2276109	gatatcaact	a g	tgagtcactc	11 14	↓	3	0.01	Lower risks of psoriasis, asthma, scleroderma systematica, and RA	Hunninghake et al., 2009; Manetti et al., 2010; Starodubtseva et al., 2011;
	rs572527200	gatgatataca	a g	ctatgagtc	11 14	↓	3	10 <sup>-2</sup>	← RA	Liu et al., 2004
DHFR	rs10168	ctgcacaaat	g a	gggacgaggg	15 9	↑	9	10 <sup>-6</sup>	Methotrexate resistance in leukemia	Al-Shakfa et al., 2009
	rs750793297	tgacacaaatg	g t	ggacgagggg	15 13	↑	3	0.01	Methotrexate resistance in RA	Bennike et al., 2017
	rs766799008	ctgcacaaat	a g	tggggacgag	15 19	↓	3	10 <sup>-3</sup>	Elevated methotrexate bioactivity in RA	
	rs764508464	ctgcacaaat	a -	tggggacgag	15 37	↓	17	10 <sup>-6</sup>		
	rs754122321	ctgcctgca	c g	aaatggggac	15 25	↓	9	10 <sup>-3</sup>		
NOS2	-51t→c (Burgner et al., 2003)	gtataaatac	t c	tcttgctgc	2 1	↑	3	0.01	Malaria resistance and epilepsy → RA, target gene in RA treatment	Burgner et al., 2003; Clark et al., 2003; Gonzalez-Martinez et al., 2009; Ohtsuka et al., 2002
F7	-33a→c (Kavlie et al., 2003)	ccttgaggc	a c	gagaactttg	53 62	↓	3	0.01	Mild hemorrhages	Kavlie et al., 2003
	rs749691733	agaactttgc	c t	cgtagctccc	53 66	↓	4	10 <sup>-3</sup>	→ PA, F7-treatment of RA	Zuber-Jerger et al., 2005; Drobiecki et al., 2013
F3	rs563763767	ccctttatag	c t	gcgcggggca	3 2	↑	6	10 <sup>-6</sup>	Myocardial infarction, clotting → RA	Arnaud et al., 2000; Lyberg et al., 1982
MBL2	rs72661131	tctatttcta	t c	atagcctgca	2 4	↓	12	10 <sup>-6</sup>	Variable immunodeficiency, preeclampsia, stroke	Boldt et al., 2006; Sziller et al., 2007; Cervera et al., 2010
	rs562962093	atctatttct	a g	tatagcctgc	2 5	↓	15	10 <sup>-6</sup>	→ Susceptibility to infections in RA	Nishihara et al., 2016
	rs567653539	tttctatata	g a	cctgcacca	2 1	↑	12	10 <sup>-6</sup>	→ Risk of cardiovascular diseases in RA	Troelsen et al., 2010
APOA1	-35a→c (Matsunaga et al., 1999)	tgacagacata	a c	ataggccctg	3 4	↓	5	10 <sup>-6</sup>	Liver steatosis → RA with cardiovascular complications	Matsunaga et al., 1999; Kokkonen et al., 2017
TPI1	rs1800202	gcgctctata	t g	aagtgggag	1 4	↓	17	10 <sup>-6</sup>	Hemolytic anemia and neuromuscular disorders	Vives-Corrans et al., 1978; Watanabe et al., 1996
	rs781835924	cgcgcgctc	t c	atataagtgg	1 2	↓	10	10 <sup>-6</sup>	RA mimicry in children	Richardson et al., 1984
SOD1	rs7277748	ggtctggcct	a g	taaagtagtc	2 7	↓	17	10 <sup>-6</sup>	ALS → Increased pain in RA	Niemann et al., 2007; Staron et al., 2012
INS	rs5505	agatcactgt	c t	cttctgcat	53 44	↑	4	10 <sup>-3</sup>	Neonatal diabetes mellitus	Landrum et al., 2014
	rs563207167	tcagccctgc	c t	tgtctcccag	53 44	↑	4	10 <sup>-3</sup>	→ RA	Abrahamson, 1952
IL1B	rs1143627	ttttgaaagc	c t	ataaaaacag	5 2	↑	15	10 <sup>-6</sup>	Tumors in liver, lungs, and stomach; gastritis, obesity	Ponomarenko et al., 2015
									→ More pronounced circadian variation of pain in RA	Olkkonen et al., 2015

Table (end)

Gene	dbSNP (Sherry et al., 2001)	5'-flank	wt mut	3'-flank	K <sub>D</sub> , nM			Fact, prediction (this work)	References		
					wt mut	Δ	Z			α	
<i>HBB</i> и <i>HBD</i> <sup>§</sup>	rs397509430	gggctgggca	$\frac{t}{-}$	atacaacagt	$\frac{5}{29}$	↓	34	10 <sup>-6</sup>	Thalassemia and resistance to malaria	Martiney et al., 1996; Giakoumi et al., 2005	
	rs33980857	gggctgggca	$\frac{t}{a, g, c}$	atacaacagt	$\frac{5}{21}$	↓	27	10 <sup>-6</sup>			
	rs34598529	ggctgggcat	$\frac{a}{g}$	aaagtcaggg	$\frac{5}{18}$	↓	24	10 <sup>-6</sup>			
	rs33931746	gctgggcata	$\frac{a}{g, c}$	aagtcagggc	$\frac{5}{11}$	↓	14	10 <sup>-6</sup>			
	rs33981098	agggctgggc	$\frac{a}{g, c}$	taaaagtcag	$\frac{5}{9}$	↓	10	10 <sup>-6</sup>			
	rs34500389	cagggctggg	$\frac{c}{a, t, g}$	ataaaagtca	$\frac{5}{6}$	↓	3	0.01			
	rs35518301 <sup>§</sup>	caggaccagc	$\frac{a}{g}$	taaaaggcag	$\frac{4}{8}$	↓	11	10 <sup>-6</sup>			
	rs63750953	ctgggcataa	$\frac{aa}{-}$	gtcagggcag	$\frac{5}{8}$	↓	9	10 <sup>-6</sup>			→ RA
	rs281864525	tgggcataaa	$\frac{a}{c}$	gtcagggcag	$\frac{5}{8}$	↓	7	10 <sup>-6</sup>			
rs34166473 <sup>§</sup>	aggaccagca	$\frac{t}{c}$	aaaaggcagg	$\frac{4}{8}$	↓	18	10 <sup>-6</sup>				
<i>ACKR1</i>	rs2814778	ttggctctta	$\frac{t}{c}$	cttgaagca	$\frac{10}{12}$	↓	4	10 <sup>-3</sup>	Malaria resistance and leukopenia, known to be a predictor of leuke- mia mimicking RA in children	Michon et al., 2001; Nalls et al., 2008; Jones et al., 2006	
<i>LEP</i>	rs201381696	tcgggccgct	$\frac{a}{g}$	taagaggggc	$\frac{4}{12}$	↓	17	10 <sup>-6</sup>	Obesity → RA in smokers	Zhang et al., 1994; Erlandsson et al., 2016	
	rs200487063	tgatcgggcc	$\frac{g}{a}$	ctataagagg	$\frac{4}{2}$	↑	6	10 <sup>-6</sup>	→ RA	Cao et al., 2016	
	rs34104384	ccgctataag	$\frac{a}{t}$	ggggcgggca	$\frac{4}{3}$	↑	4	0.01			
<i>GCG</i>	rs183433761	gctggagagt	$\frac{a}{g}$	tataaaagca	$\frac{0.9}{1.6}$	↓	17	10 <sup>-6</sup>	→ RA eased by vegetarian diet	McCarty, 1999	
	rs757035851	tataaaaag	$\frac{cag}{-}$	tgcgcttgg	$\frac{0.9}{1.1}$	↓	3	10 <sup>-3</sup>			
<i>PTPN22</i>	rs185537537	aggtggttac	$\frac{g}{a}$	tactaatttc	$\frac{3.6}{2.6}$	↑	4	10 <sup>-2</sup>	← Citrullination-induced RA	Chang et al., 2016	
	rs375600763	gttacgtact	$\frac{a}{-}$	atttcctcta	$\frac{3.6}{4.4}$	↓	2	0.05	← Mannose-induced RA	Sood et al., 2016	
<i>HLA-A</i>	rs776909339	caattcatga	$\frac{g}{a}$	tgacagtgtg	$\frac{22}{18}$	↑	4	10 <sup>-3</sup>	← RA via inhibition of NC cells	Zhang et al., 2007	
	rs369883779	gtttctccct	$\frac{t}{g}$	gtttctcaga	$\frac{37}{46}$	↓	4	10 <sup>-3</sup>	← RA via lower autoimmune activity	Rutten et al., 2014	
	rs9260120	cgcggtcgct	$\frac{c}{c, (t)}$		$\frac{12}{14}$	↓	3	10 <sup>-2</sup>			

Note. wt – norm (reference human genome); mut – minor allele; “-” – deletion; K<sub>D</sub> – dissociation constant of the TBP/DNA complex (Savinkova et al., 2013); Δ – change of (↑) increase, (↓) decrease; Z – Z statistics; α – significance (α = 1 – p, where p is the probability shown in the figure). Disorders: ALS – amyotrophic lateral sclerosis; RA – rheumatoid arthritis. Risk of RA: → (RA), elevated; ← (RA) lowered. Genes: *ACKR1* – glycoprotein D; *APOA1* – apolipoprotein A1; *DHFR* – dihydrofolate reductase; *F3* – thromboplastin; *F7* – proconvertin; *GCG* – glucagon; *HBB* and *HBD* – β- and δ hemoglobin chains, respectively; *HLA-A* – major histocompatibility complex class I, α chain; *IL1B* – interleukin 1β; *INS* – insulin; *LEP* – leptin; *MBL2* – mannose-binding lectin; *MMP12* – macrophage metalloelastase; *NOS2* – inducible nitric oxide synthase; *PTPN22* – lymphoid phosphatase; *SOD1* – Cu/Zn superoxide dismutase; *TP11* – triosephosphate isomerase. <sup>§</sup> – SNP in the HBD promoter.



Example of the application of the SNP\_TATA\_Z-tester Web service to the analysis of the [-70; -20] region (↔) of the human *MMP12* promoter with the known SNP marker rs2276109 (dashed arrow) of the low risk of rheumatoid arthritis (Liu et al., 2004) caused by macrophage elastase deficiency owing to lower affinity of the TATA-binding protein (TBP) to the TBP-binding site (box).

a – visualization of the human *MMP12* promoter by the UCSC Genome Browser Web service (Haeussler et al., 2015); b – rs2276109, row DECISION in the Result window shows the consistency of the SNP\_TATA\_Z-tester results with clinical data; c – analysis of the unannotated SNP rs572527200 (dotted arrow in panel a), which may cause *MMP12* deficiency and thus may be a candidate SNP marker of reduced RA risk.

обзор (Liu et al., 2004) об избытке *MMP12* как физиологическом маркере повышения риска развития РА, где предлагается рассматривать SNP rs2276109, вызывающий дефицит *MMP12*, в качестве кандидатного SNP-маркера пониженного риска развития РА (см. таблицу).

## Результаты и обсуждение

Проанализировано 227 SNP в промоторах 18 генов человека: *ACKR1*, *APOA1*, *DHFR*, *F3*, *F7*, *GCG*, *HBB*, *HBD*, *HLA-A*, *IL1B*, *INS*, *LEP*, *MBL2*, *MMP12*, *NOS2*, *PTPN22*, *SOD1* и *TPII*, среди которых найдено 43 кандидатных SNP-маркера для РА, достоверно изменяющих сродство TBP/промотор (см. таблицу).

Рассмотрим наиболее подробно пример одного из предсказанных кандидатных SNP-маркеров РА для того, чтобы затем более кратко представлять остальные 42 кандидатных SNP-маркера РА благодаря аналогии с этим примером.

Ген *MMP12* несет известный SNP-маркер rs2276109 (рисунок, a) снижения риска широкого круга аутоиммунных заболеваний (Ponomarenko M. et al., 2016), таких как псориаз (Starodubtseva et al., 2011), астма (Hunninghake et al., 2009) и системная склеродерма (Manetti et al., 2010), в силу снижения сродства TBP к промотору этого гена и, как следствие, дефицита кодируемой им матричной металлоэластазы макрофагов, обеспечивающей их доступ к клеткам-мишеням для аутоиммунной атаки. SNP\_TATA\_Z-tester дал верный прогноз дефицита *MMP12* благодаря снижению сродства от 11 нМ TBP к норме

этого промотора до 14 нМ к минорному аллелю этого SNP (см. рисунок, б и таблицу). Полученный результат указывает на адекватность SNP\_TATA\_Z-tester для изучения РА в соответствии с ранее показанным результатом для аутоиммунных заболеваний в целом (Ponomarenko M. et al., 2016).

Результатом поиска по ключевым словам в базе данных PubMed (Lu, 2011) был ретроспективный клинический обзор (Liu et al., 2004) об избытке *MMP12* как физиологическом маркере повышенного риска развития РА (см. таблицу), который согласуется с эмпирически известным молекулярным механизмом влияния *MMP12* на риск аутоиммунных заболеваний (Hunninghake et al., 2009; Manetti et al., 2010; Starodubtseva et al., 2011; Ponomarenko M. et al., 2016). Это позволило впервые предложить SNP rs2276109 в качестве кандидатного маркера снижения риска развития РА (см. таблицу).

Наконец, с помощью SNP\_TATA\_Z-tester оценены два неаннотированных SNP в районе [-70; -20] этого промотора (см. рисунок, a), один из которых, rs572527200, может влиять на экспрессию *MMP12* (см. рисунок, в) так же, как известный SNP-маркер rs2276109 (см. рисунок, б). Поэтому rs572527200 тоже может быть кандидатным SNP-маркером снижения риска развития РА (см. таблицу). Другой неаннотированный SNP rs797029793 промотора гена *MMP12* недостоверно влияет на сродство TBP к нему, в силу чего он был исключен из дальнейшего анализа (данные не показаны). Тем не менее это не означает, что rs797029793 не может быть кандидатным SNP-

маркером РА: в частности, возможно его влияние на сайты связывания транскрипционных факторов, нуклеосомную упаковку промотора или сайты его эпигенетической регуляции (например, метилирования CpG-пар промотора) вне рамок этой работы. Для оценки более широкого спектра манифестаций SNP можно использовать общедоступные Web-сервисы, описанные в обзорах (Deplancke et al., 2016; Gunbin et al., 2018).

**Гены DHFR** (дигидрофолатредуктаза), **NOS2** (индукцибельная синтаза оксида азота) и **F7** (проконвертин) несут в промоторах известные SNP-маркеры rs10168 для устойчивости к метотрексату при лейкозе (Al-Shakfa et al., 2009), замену T→C в позиции -51 (здесь и далее -51T→C) для эпилепсии (Gonzalez-Martinez et al., 2009) и устойчивости к малярии (Burgner et al., 2003; Clark et al., 2003), а также замену -33A→C для умеренных кровотечений (Kavlie et al., 2003) из-за избытков DHFR и NOS2, а также дефицита F7 соответственно. Прежде всего, уровень DHFR у пациентов был пропорционален устойчивости этих пациентов к метотрексату при терапии РА (Bennike et al., 2017). Поэтому неаннотированный SNP rs750793297 (избыток DHFR) может быть кандидатным SNP-маркером повышенной устойчивости к метотрексату при терапии РА, тогда как неаннотированные SNP rs766799008, rs764508464 и rs754122321 (дефицит DHFR) – восприимчивости метотрексата (см. таблицу). Аналогично, -51T→C (избыток NOS2) в промоторе NOS2 может быть кандидатным SNP-маркером повышенного риска развития РА, поскольку NOS2 является геном-мишенью иммунохимиотерапии при РА (Ohtsuka et al., 2002).

Наконец, в порядке обсуждения дефицита проконвертина, который предсказан Web-сервисом SNP\_TATA\_Z-tester в случае замены -33A→C в промоторе гена F7 человека (см. таблицу), мы нашли как клинические случаи РА при дефиците проконвертина (Zuber-Jerger et al., 2005), так и случаи применения экзогенного рекомбинантного активированного проконвертина для успешной терапии РА (Drobiecki et al., 2013). Как применение этих клинических наблюдений без каких-либо гипотез о возможных причинно-следственных связях мы предлагаем здесь кандидатный SNP-маркер F7: -33A→C предрасположенности к РА (см. таблицу).

**Гены F3** (тромбопластин), **MBL2** (маннозосвязывающий лектин) и **APOA1** (аполипопротеин А1) содержат известные SNP-маркеры rs563763767 для инфаркта миокарда и тромбоза (Arnaud et al., 2000), rs72661131 для преэклампсии (Sziller et al., 2007), инсульта (Cervera et al., 2010), переменного иммунодефицита (Boldt et al., 2006), а также -35A→C для стеатоза печени и ожирения (Matsunaga et al., 1999) в случаях избытка F3, дефицитов MBL2 и APOA1 соответственно.

Результатом поиска по ключевым словам в PubMed (Lu, 2011) были клинические данные (Lyberg et al., 1982) о сгущении крови как физиологическом маркере РА. Поскольку избыток тромбопластина как индуктора свертывания крови вызывает ее сгущение (Arnaud et al., 2000), то в рамках применимости клинических данных (Lyberg et al., 1982) без каких-либо дополнительных гипотез о причинно-следственных отношениях при патогенезе РА впервые предлагается рассмотреть известный клиниче-

ский SNP-маркер rs563763767 повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний еще и как кандидатный SNP-маркер повышенного риска РА (см таблицу).

В работе (Nisihara et al., 2016) сообщается о дефиците MBL2 как о физиологическом маркере повышенного риска инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей и мочевого тракта при РА. Найдены клинические данные (Troelsen et al., 2010) о росте риска сердечно-сосудистых заболеваний при РА в случаях как дефицита, так и избытка MBL2. На их основе мы предсказали кандидатные SNP-маркеры rs72661131, rs562962093 и rs567653539 перечисленных осложнений РА (см. таблицу).

Наконец ретроспективный клинический обзор (Kokkonen et al., 2017) указывает на дефицит APOA1 как физиологический маркер повышенного риска развития РА с сердечно-сосудистыми осложнениями у молодых курильщиков с избыточным весом. В связи с этим известный SNP-маркер -35A→C дефицита APOA1, стеатоза печени и ожирения впервые предложен как кандидатный SNP-маркер риска развития РА и его осложнений у молодых курильщиков (см. таблицу).

**Ген TP11** содержит известный SNP-маркер rs1800202 для дефицита кодируемой этим геном триозофосфатизомеразы и, как следствие, гемолитической анемии (Watanabe et al., 1996) и нейромышечных заболеваний (Vives-Corrons et al., 1978). Рядом с этим известным клиническим SNP-маркером нашли неаннотированный SNP rs781835924, способный также вызвать дефицит TP11 и поэтому быть кандидатным SNP-маркером тех же патологий (см. таблицу).

Поиск по ключевым словам в PubMed (Lu, 2011) выявил ретроспективный клинический обзор (Richardson et al., 1984) о способности нейромышечных заболеваний маскировать симптомы ювенильного РА. Поэтому мы впервые предложили кандидатные SNP-маркеры rs1800202 и rs781835924 для РА у детей до 16 лет, симптомы которого схожи с симптомами нейромышечных заболеваний, что может затруднять своевременную диагностику ювенильного РА (см. таблицу).

**Гены SOD1** (Cu/Zn-супероксиддисмутаза), **INS** (инсулин) и **IL1B** (интерлейкин 1β) несут в промоторах известные клинические SNP-маркеры rs7277748 бокового амиотрофического склероза, ALS (Niemann et al., 2007), rs1143627 для гастрита, ожирения, рака печени, легких, желудка, язвы желудка, психических расстройств (Ponomarenko et al., 2015), а также rs5505 неонатального сахарного диабета (Landrum et al., 2014), которые вызывают дефицит SOD1, избыток IL1B и гиперинсулинемию соответственно. Рядом с клиническим SNP-маркером rs5505 есть неаннотированный SNP rs563207167, способный вызвать гиперинсулинемию и поэтому быть кандидатным SNP-маркером тех же заболеваний (см. таблицу).

Результатом поиска по ключевым словам в PubMed (Lu, 2011) оказались ретроспективные клинические обзоры (Abrahamson, 1952; Staron et al., 2012; Olkkonen et al., 2015) о характерных болевых ощущениях при РА, физиологическими маркерами которых служат дефицит SOD1, избыток IL1B и гиперинсулинемия. Прежде всего, уровень боли при РА достоверно негативно коррелирует с уровнем Cu/Zn-супероксиддисмутазы (Staron et al., 2012), степень

ее циркадных обострений – с уровнем интерлейкина 1 $\beta$  (Olkkonen et al., 2015), а боли из-за дистрофии мышц в силу нарушения метаболизма глюкозы при гиперинсулинемии маскируют РА (Abrahamson, 1952). Поэтому нами дан прогноз кандидатных SNP-маркеров rs7277748 и rs1143627 уровня и циркадности боли при РА соответственно, а также rs5505 и rs563207167 как маркеров усиления боли при РА в случае избытка инсулина (см. таблицу). Это означает, что кандидатный SNP-маркер rs1143627 может способствовать снижению доз обезболивающих препаратов путем ограничения их приема лишь в определенное время суток перед циркадным появлением боли (Olkkonen et al., 2015), тогда как rs5505 и rs563207167 – ослаблению болевых ощущений при РА благодаря применению жирной низкоуглеводной фруктово-овощной диеты без кофеина (Abrahamson, 1952).

**Гены *HBB* и *HBD*** несут известные SNP-маркеры rs397509430, rs33980857, rs34598529, rs33931746, rs33981098, rs34500389 и rs35518301 для дефицита  $\beta$ - и  $\delta$ -цепей гемоглобина, связанных с устойчивостью к малярии, а также с талассемией (Martiney et al., 1996). Рядом с этими SNP есть неаннотированные rs63750953, rs281864525 и rs34166473, способные также влиять на экспрессию *HBB* и *HBD* и, соответственно, быть кандидатными SNP-маркерами тех же патологий (см. таблицу).

Известен клинический случай РА при талассемии (Giakoumi et al., 2005), который позволяет рассматривать rs397509430, rs33980857, rs34598529, rs33931746, rs33981098, rs34500389, rs35518301, rs63750953, rs281864525 и rs34166473 в качестве кандидатных SNP-маркеров риска РА (см. таблицу).

**Ген *ACKR1*** (гликопротеин D) имеет в промоторе клинический SNP-маркер rs2814778 устойчивости к малярии (Michon et al., 2001) и повышенного риска лейкопении (Nalls et al., 2008) из-за снижения сродства TBP к промотору этого гена и, соответственно, дефицита его продуктов. Согласно ретроспективному метаанализу педиатров (Jones et al., 2006), лейкопения оказалась самым достоверным среди предикторов перерождения ювенильного РА в лейкемию у детей до 16 лет. Поэтому нами был предсказан кандидатный SNP-маркер rs2814778 повышенного риска перерождения ювенильного РА в лейкемию у детей до 16 лет.

**Гены *LEP*** (гормон сытости лептин), ***GCG*** (гормон голода глюкагон), ***HLA-A*** (главный комплекс гистосовместимости, I класс,  $\alpha$ -цепь) и ***PTPN22*** (лимфоидная фосфатаза) не содержат в промоторах известные SNP-маркеры для изменения сродства TBP к этим промоторам, ассоциированного с заболеваниями человека (Amberger et al., 2015). С использованием нашего Web-сервиса SNP\_TATA\_Z-tester обнаружены неаннотированные SNP rs200487063, rs34104384, rs185537537 и rs776909339, способные увеличить сродство TBP к промоторам этих генов, а также rs201381696, rs183433761, rs757035851, rs375600763, rs369883779, rs9260120 и rs41560714, которые могут достоверно снижать такое сродство (см. таблицу).

Клинический анализ данных у 126 нынешних и 177 бывших курильщиков в сравнении с данными у 240 некурящих (Erlandsson et al., 2016) установил дефицит лептина

и избыточный вес вследствие дефицита LEP (Zhang et al., 1994) в качестве факторов риска развития РА у курильщиц. В связи с этим был предложен кандидатный SNP-маркер rs201381696 риска развития РА у курильщиков (см. таблицу). В свою очередь, ретроспективный метаанализ клинических данных (Cao et al., 2016) выявил избыток лептина как безусловный фактор риска развития РА. На этой основе мы прогнозируем кандидатные SNP-маркеры rs200487063 и rs34104384 повышенного риска развития РА. Представляется, что индивиды-носители кандидатных SNP-маркеров rs201381696, rs200487063 и rs34104384 риска развития РА из-за отклонения уровня лептина от нормы могут снизить этот риск, поддерживая уровень лептина в рамках нормы путем соответствующей диеты.

В свою очередь, обзор диетологов (McCarty, 1999) сообщает о постпрандиальном (т.е. после еды) снижении отношения уровней глюкогона к инсулину в крови как о факторе риска развития РА, который можно снизить за счет вегетарианской диеты. Таким образом, мы предлагаем кандидатные SNP-маркеры rs183433761 и rs757035851 постпрандиального возрастания риска развития РА, который можно понизить вегетарианской диетой (см. таблицу).

Наконец, опубликованы клинические данные об избытке (Chang et al., 2016) и дефиците (Sood et al., 2016) лимфоидной фосфатазы, а также об избытке (Zhang et al., 2007) и дефиците (Rutten et al., 2014) *HLA-A* как физиологических маркерах РА, соответствующих снижению аутоиммунных повреждений, запускаемых цитруллинацией и маннозой, а также ингибированию NK-клеток натуральных Т-киллеров и снижению уровня аутоиммунной активности в целом. В связи с этим мы впервые предлагаем здесь кандидатные SNP-маркеры rs185537537, rs375600763, rs776909339, rs369883779, rs9260120 и rs41560714 для снижения риска РА (см. таблицу). Наш прогноз согласуется с выводом независимого ретроспективного клинико-фармакологического метаанализа (Okada et al., 2014), который указал на *PTPN22* и *HLA-A* как самые перспективные гены-мишени для заместительной и ингибиторной форм терапии при РА.

## Заключение

Исследовано 227 SNP в границах промоторов 18 генов человека, большинство (184) из которых были исключены как недостаточно обоснованные для их дальнейшей экспериментальной и клинической проверки в качестве кандидатных SNP-маркеров РА в рамках современных биологических знаний. В результате было предсказано 43 кандидатных SNP-маркера РА, каждый из которых детально обоснован на молекулярном уровне оценками величин сродства TBP к анцестральным и минорным аллелям соответствующих промоторов, уровнями статистической значимости различия между ними, а также на фенотипическом уровне, в том числе возможности снижения риска РА за счет выбора того или иного образа жизни (например, соответствующей диеты). Эти прогнозы могут удешевить клинический поиск биомедицинских SNP-маркеров с помощью когорт больных и условно здоровых добровольцев благодаря исключению нейтральных SNP.



## Список литературы / References

- Abrahamson E.M. Hyperinsulinism – a factor in rheumatoid arthritis. *Am. J. Dig. Dis.* 1952;19(1):1-4.
- Al-Shakfa F., Dulucq S., Brukner I., Milacic I., Ansari M., Beaulieu P., Moghrabi A., Laverdiere C., Sallan S.E., Silverman L.B., Neuberger D., Kutok J.L., Sinnett D., Krajcinovic M. DNA variants in region for noncoding interfering transcript of dihydrofolate reductase gene and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2009;15:6931-6938. DOI 10.1158/1078-0432.CCR-09-0641.
- Amberger J.S., Bocchini C.A., Schiettecatte F., Scott A.F., Hamosh A. OMIM.org: Online mendelian inheritance in man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res.* 2015; 43(Database issue):D789-D798. DOI 10.1093/nar/gku1205.
- Arkova O.V., Kuznetsov N.A., Fedorova O.S., Kolchanov N.A., Savinkova L.K. Real-time interaction between TBP and the TATA box of the human triosephosphate isomerase gene promoter in the norm and pathology. *Acta Naturae.* 2014;6(2):36-40.
- Arkova O.V., Ponomarenko M.P., Rasskazov D.A., Drachkova I.A., Arshinova T.V., Ponomarenko P.M., Savinkova L.K., Kolchanov N.A. Obesity-related known and candidate SNP markers can significantly change affinity of TATA-binding protein for human gene promoters. *BMC Genomics.* 2015;16(Suppl. 13):S5. DOI 10.1186/1471-2164-16-S13-S5.
- Arnaud E., Barbalat V., Nicaud V., Cambien F., Evans A., Morrison C., Arveiler D., Luc G., Ruidavets J.B., Emmerich J., Fiessinger J.N., Aiach M. Polymorphisms in the 5' regulatory region of the tissue factor gene and the risk of myocardial infarction and venous thromboembolism: the ECTIM and PATHROS studies. *Etude Cas-Temoins de l'Infarctus du Myocarde. Paris thrombosis case-control study. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000;20:892-898. DOI 10.1161/01.atv.20.3.892.
- Bennike T.B., Ellingsen T., Glerup H., Bonderup O.K., Carlsen T.G., Meyer M.K., Bogsted M., Christiansen G., Birkelund S., Andersen V., Stensballe A. Proteome analysis of rheumatoid arthritis gut mucosa. *J. Proteome Res.* 2017;16(1):346-354. DOI 10.1021/acs.jproteome.6b00598.
- Boldt A.B., Culp L., Tsuneto L.T., de Souza I.R., Kun J.F., Petzl-Erler M.L. Diversity of the MBL2 gene in various Brazilian populations and the case of selection at the mannose-binding lectin locus. *Hum. Immunol.* 2006;67(9):722-734. DOI 10.1016/j.humimm.2006.05.009.
- Bucher P. Weight matrix descriptions of four eukaryotic RNA polymerase II promoter elements derived from 502 unrelated promoter sequences. *J. Mol. Biol.* 1990;212(4):563-578. DOI 10.1016/0022-2836(90)90223-9.
- Burgner D., Rockett K., Ackerman H., Hull J., Usen S., Pinder M., Kwiatkowski D.P. Haplotypic relationship between SNP and microsatellite markers at the NOS2A locus in two populations. *Genes Immun.* 2003;4(7):506-514. DOI 10.1038/sj.gene.6364022.
- Cao H., Lin J., Chen W., Xu G., Sun C. Baseline adiponectin and leptin levels in predicting an increased risk of disease activity in rheumatoid arthritis: A meta-analysis and systematic review. *Autoimmunity.* 2016;49(8):547-553. DOI 10.1080/08916934.2016.1230847.
- Cervera A., Planas A.M., Justicia C., Urra X., Jensenius J.C., Torres F., Lozano F., Chamorro A. Genetically-defined deficiency of mannose-binding lectin is associated with protection after experimental stroke in mice and outcome in human stroke. *PLoS One.* 2010;5(2):e8433. DOI 10.1371/journal.pone.0008433.
- Chadaeva I.V., Ponomarenko M.P., Rasskazov D.A., Sharypova E.B., Kashina E.V., Matveeva M.Yu., Arshinova T.V., Ponomarenko P.M., Arkova O.V., Bondar N.P., Savinkova L.K., Kolchanov N.A. Candidate SNP markers of aggressiveness-related complications and comorbidities of genetic diseases are predicted by a significant change in the affinity of TATA-binding protein for human gene promoters. *BMC Genomics.* 2016;17(Suppl. 14):995. DOI 10.1186/s12864-016-3353-3.
- Chadaeva I., Ponomarenko P., Rasskazov D., Sharypova E., Kashina E., Kleshchev M., Ponomarenko M., Naumenko V., Savinkova L., Kolchanov N., Osadchuk L., Osadchuk A. Natural selection equally supports the human tendencies in subordination and domination: a genome-wide study with in silico confirmation and in vivo validation in mice. *Front. Genet.* 2019;10:73.
- Chadaeva I.V., Ponomarenko P.M., Rasskazov D.A., Sharypova E.B., Kashina E.V., Zhechev D.A., Drachkova I.A., Arkova O.V., Savinkova L.K., Ponomarenko M.P., Kolchanov N.A., Osadchuk L.V., Osadchuk A.V. Candidate SNP markers of reproductive potential are predicted by a significant change in the affinity of TATA-binding protein for human gene promoters. *BMC Genomics.* 2018;19(Suppl. 3). DOI 10.1186/s12864-018-4478-3.
- Chang H.H., Liu G.Y., Dwivedi N., Sun B., Okamoto Y., Kinslow J.D., Deane K.D., Demoruelle M.K., Norris J.M., Thompson P.R., Sparks J.A., Rao D.A., Karlson E.W., Hung H.C., Holers V.M., Ho I.C. A molecular signature of preclinical rheumatoid arthritis triggered by dysregulated PTPN22. *JCI Insight.* 2016;1(17):e90045. DOI 10.1172/jci.insight.90045.
- Clark I.A., Rockett K.A., Burgner D. Genes, nitric oxide and malaria in African children. *Trends Parasitol.* 2003;19(8):335-337. DOI 10.1016/S1471-4922(03)00147-8.
- Deplancke B., Alpern D., Gardeux V. The genetics of transcription factor DNA binding variation. *Cell.* 2016;166(3):538-554. DOI 10.1016/j.cell.2016.07.01.
- Drachkova I., Savinkova L., Arshinova T., Ponomarenko M., Peltek S., Kolchanov N. The mechanism by which TATA-box polymorphisms associated with human hereditary diseases influence interactions with the TATA-binding protein. *Hum. Mutat.* 2014;35(5):601-608. DOI 10.1002/humu.22535.
- Drobiecki A., Pasiarski M., Hus I., Sokolowska B., Watek M. Acquired hemophilia in the patient suffering from rheumatoid arthritis: case report. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2013;24(8):874-880. DOI 10.1097/mbc.0b013e3283646635.
- Erlandsson M.C., Doria Medina R., Töyra Silfversward S., Bokarwa M.I. Smoking functions as a negative regulator of IGF1 and impairs adipokine network in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:3082820. DOI 10.1155/2016/3082820.
- Giakoumi X., Tsironi M., Floudas C., Polymeropoulos E., Papalambros E., Aessopos A. Rheumatoid arthritis in thalassemia intermedia: coincidence or association? *Isr. Med. Assoc. J.* 2005;7(10):667-669.
- Ginsburg G.S., Willard H.F. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Transl. Res.* 2009;154(6):277-287. DOI 10.1016/j.trsl.2009.09.005.
- Gonzalez-Martinez J.A., Moddel G., Ying Z., Prayson R.A., Bingaman W.E., Najm I.M. Neuronal nitric oxide synthase expression in resected epileptic dysplastic neocortex. *J. Neurosurg.* 2009;110(2):343-349. DOI 10.3171/2008.6.17608.
- Gunbin K.V., Ponomarenko M.P., Suslov V.V., Gusev F., Fedonin G.G., Rogaev E.I. Evolution of brain active gene promoters in human lineage towards the increased plasticity of gene regulation. *Mol. Neurobiol.* 2018;55(3):1871-1904. DOI 10.1007/s12035-017-0427-4.
- Haeussler M., Raney B.J., Hinrichs A.S., Clawson H., Zweig A.S., Karolchik D., Casper J., Speir M.L., Haussler D., Kent W.J. Navigating protected genomics data with UCSC genome browser in a box. *Bioinformatics.* 2015;31(5):764-766. DOI 10.1093/bioinformatics/btu712.
- Hahn S., Buratowski S., Sharp P.A., Guarente L. Yeast TATA-binding protein TFIID binds to TATA elements with both consensus and nonconsensus DNA sequences. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989;86(15):5718-5722.
- Haldane J.B.S. The cost of natural selection. *J. Genet.* 1957;55:511-524.

- Ho M.F., Weinshilboum R.M. Immune mediator pharmacogenomics: TCL1A SNPs and estrogen-dependent regulation of inflammation. *J. Nat. Sci.* 2017;3(8):e416.
- Hunninghake G.M., Cho M.H., Tesfaigzi Y., Soto-Quiros M.E., Avila L., Lasky-Su J., Stidley C., Melen E., Soderhall C., Hallberg J., Kull I., Kere J., Svartengren M., Pershagen G., Wickman M., Lange C., Demeo D.L., Hersh C.P., Klanderman B.J., Raby B.A., Sparrow S., Shapiro S.D., Silverman E.K., Litonjua A.A., Weiss S.T., Celedon J.C. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(27):2599-2608. DOI 10.1056/nejmoa0904006.
- Jones O.Y., Spencer C.H., Bowyer S.L., Dent P.B., Gottlieb B.S., Rabinovich C.E. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics.* 2006;117(5):e840-e844. DOI 10.1542/peds.2005-1515.
- Karas H., Knuappel R., Schulz W., Sklenar H., Wingender E. Combining structural analysis of DNA with search routines for the detection of transcription regulatory elements. *Comput. Appl. Biosci.* 1996; 12(5):441-446.
- Karlson E.W., Mandl L.A., Hankinson S.E., Grodstein F. Do breastfeeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3458-3467. DOI 10.1002/art.20621.
- Kavlie A., Hiltunen L., Rasi V., Prydz H. Two novel mutations in the human coagulation factor VII promoter. *Thromb. Haemost.* 2003; 90(2):194-205. DOI 10.1160/th02-09-0050.
- Kimura M. Evolutionary rate at the molecular level. *Nature.* 1968; 217(5129):624-626. DOI 10.1038/217624a0.
- Klareskog L., Padyukov L., Lorentzen J., Alfredsson L. Mechanisms of disease: genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2006;2(8):425-433. DOI 10.1038/ncprheum0249.
- Kokkonen H., Stenlund H., Rantapaa-Dahlqvist S. Cardiovascular risk factors predate the onset of symptoms of rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Arthritis Res. Ther.* 2017;19(1):148. DOI 10.1186/s13075-017-1351-8.
- Köller M., Nöbauer-Huhmann I. Early arthritis: action desired – treatment required. *Wien Med. Wochenschr.* 2009;159(3-4):66-69. DOI 10.1007/s10354-009-0653-0.
- Krasselt M., Baerwald C. Sex, symptom severity, and quality of life in rheumatology. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2017. DOI 10.1007/s12016-017-8631-6.
- Landrum M.J., Lee J.M., Riley G.R., Jang W., Rubinstein W.S., Church D.M., Maglott D.R. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(Database issue):D980-D985. DOI 10.1093/nar/gkt1113.
- Lim D.S., Bae Y.S. Metastatic lymph node 51 and fibroblast-like synovial hyperproliferation in rheumatoid arthritis pathogenesis. *Rheumatol. Int.* 2011;31(7):843-847. DOI 10.1007/s00296-011-1818-x.
- Liu M., Sun H., Wang X., Koike T., Mishima H., Ikeda K., Watanabe T., Ochiai N., Fan J. Association of increased expression of macrophage elastase (matrix metalloproteinase 12) with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(10):3112-3117. DOI 10.1002/art.20567.
- Lu Z. PubMed and beyond: a survey of web tools for searching biomedical literature. *Database (Oxford).* 2011. 2011:baq036. DOI 10.1093/database/baq036. Print 2011.
- Lyberg T., Prydz H., Baklien K., Hoyeraal H.M. Effect of immune complex-containing sera from patients with rheumatic diseases on thromboplastin activity of monocytes. *Thromb. Res.* 1982;25(3): 193-202. DOI 10.1016/0049-3848(82)90238-9.
- Malm K., Bremander A., Arvidsson B., Andersson M.L., Bergman S., Larsson I. The influence of lifestyle habits on quality of life in patients with established rheumatoid arthritis-A constant balancing between ideality and reality. *Int. J. Qual. Stud. Health Well-being.* 2016;11:30534. DOI 10.3402/qhw.v11.30534.
- Manetti M., Ibba-Manneschi L., Fatini C., Guiducci S., Cuomo G., Bonino C., Bazzichi L., Liakouli V., Giacomelli R., Abbate R., Bombardieri S., Montecucco C., Valentini G., Matucci-Cerinic M. Association of a functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-12 promoter region with systemic sclerosis in an Italian population. *J. Rheumatol.* 2010;37(9):1852-1857. DOI 10.3899/jrheum.100237.
- Martianov I., Viville S., Davidson I. RNA polymerase II transcription in murine cells lacking the TATA binding protein. *Science.* 2002;298(5595):1036-1039. DOI 10.1126/science.1076327.
- Martiney J.A., Cerami A., Slater A.F. Inhibition of hemozoin formation in *Plasmodium falciparum* trophozoite extracts by heme analogs: possible implication in the resistance to malaria conferred by the beta-thalassemia trait. *Mol. Med.* 1996;2(2):236-246.
- Matsunaga A., Sasaki J., Han H., Huang W., Kugi M., Koga T., Ichiiki S., Shinkawa T., Arakawa K. Compound heterozygosity for an apolipoprotein A1 gene promoter mutation and a structural nonsense mutation with apolipoprotein A1 deficiency. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999;19(2):348-355. DOI 10.1161/01.atv.19.2.348.
- McCarty M.F. Vegan proteins may reduce risk of cancer, obesity, and cardiovascular disease by promoting increased glucagon activity. *Med. Hypotheses.* 1999;53(6):459-485. DOI 10.1054/mehy.1999.0784.
- Michon P., Woolley I., Wood E.M., Kastens W., Zimmerman P.A., Adams J.H. Duffy-null promoter heterozygosity reduces DARC expression and abrogates adhesion of the *P. vivax* ligand required for blood-stage infection. *FEBS Lett.* 2001;495(1-2):111-114. DOI 10.1016/S0014-5793(01)02370-5.
- Mogno I., Vallania F., Mitra R.D., Cohen B.A. TATA is a modular component of synthetic promoters. *Genome Res.* 2010;20(10): 1391-1397. DOI 10.1101/gr.106732.110.
- Muller F., Lakatos L., Dantonel J., Strahle U., Tora L. TBP is not universally required for zygotic RNA polymerase II transcription in zebrafish. *Curr. Biol.* 2001;11(4):282-287. DOI 10.1016/S0960-9822(01)00076-8.
- Nair N., Wilson A.G., Barton A. DNA methylation as a marker of response in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics.* 2017;18(14): 1323-1332. DOI 10.2217/pgs-2016-0195.
- Nalls M.A., Wilson J.G., Patterson N.J., Tandon A., Zmuda J.M., Huntsman S., Garcia M., Hu D., Li R., Beamer B.A., Patel K.V., Akyzbekova E.L., Files J.C., Hardy C.L., Buxbaum S.G., Taylor H.A., Reich D., Harris T.B., Ziv E. Admixture mapping of white cell count: genetic locus responsible for lower white blood cell count in the Health ABC and Jackson Heart studies. *Am. J. Hum. Genet.* 2008;82(1):81-87. DOI 10.1016/j.ajhg.2007.09.003.
- Niemann S., Broom W.J., Brown R.H. Jr. Analysis of a genetic defect in the TATA box of the *SOD1* gene in a patient with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2007;36(5):704-707. DOI 10.1002/mus.20855.
- Nisihara R., Skare T., Capeletto C.M., Moreira L., Goeldner I., Messias-Reason I., Utiyama S.R. Mannose binding lectin deficiency and susceptibility to infections in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(5):951-952. DOI 10.1093/rheumatology/kev413.
- Ohtsuka M., Konno F., Honda H., Oikawa T., Ishikawa M., Iwase N., Iso-mae K., Ishii F., Hemmi H., Sato S. PPA250 [3-(2,4-difluorophenyl)-6-[2-[4-(1H-imidazol-1-ylmethyl) phenoxy]ethoxy]-2-phenylpyridine], a novel orally effective inhibitor of the dimerization of inducible nitric-oxide synthase, exhibits an anti-inflammatory effect in animal models of chronic arthritis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 303(1):52-57. DOI 10.1124/jpet.102.035857.
- Okada Y., Wu D., Trynka G., Raj T., Terao C., Ikari K., Kochi Y., Ohmura K., Suzuki A., Yoshida S., Graham R.R., Manoharan A., Ortmann W., Bhangale T., Denny J.C., Carroll R.J., Eyler A.E., Greenberg J.D., Kremer J.M., Pappas D.A., Jiang L., Yin J., Ye L., Su D.F., Yang J., Xie G., Keystone E., Westra H.J., Esko T., Metspalu A., Zhou X., Gupta N., Mirel D., Stahl E.A., Diogo D., Cui J., Liao K., Guo M.H., Myouzen K., Kawaguchi T., Coenen M.J., van Riel P.L., van de Laar M.A., Guchelaar H.J., Huizinga T.W., Dieude P., Mariette X., Bridges S.L. Jr., Zhernakova A., Toes R.E., Tak P.P., Miceli-

- Richard C., Bang S.Y., Lee H.S., Martin J., Gonzalez-Gay M.A., Rodriguez-Rodriguez L., Rantapaa-Dahlqvist S., Arlestig L., Choi H.K., Kamatani Y., Galan P., Lathrop M., RACI consortium, GARNET consortium, Eyre S., Bowes J., Barton A., de Vries N., Moreland L.W., Criswell L.A., Karlson E.W., Taniguchi A., Yamada R., Kubo M., Liu J.S., Bae S.C., Worthington J., Padyukov L., Klareskog L., Gregersen P.K., Raychaudhuri S., Stranger B.E., De Jager P.L., Franke L., Visscher P.M., Brown M.A., Yamanaka H., Mimori T., Takahashi A., Xu H., Behrens T.W., Siminovitch K.A., Momohara S., Matsuda F., Yamamoto K., Plenge R.M. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014;506(7488):376-381. DOI 10.1038/nature12873.
- Olkkonen J., Kouri V.P., Hynninen J., Konttinen Y.T., Mandelin J. Differentially expressed in chondrocytes 2 (DEC2) increases the expression of IL-1 $\beta$  and is abundantly present in synovial membrane in rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145279. DOI 10.1371/journal.pone.0145279.
- Ponomarenko M., Arkova O., Rasskazov D., Ponomarenko P., Savinkova L., Kolchanov N. Candidate SNP markers of gender-biased autoimmune complications of monogenic diseases are predicted by a significant change in the affinity of TATA-binding protein for human gene promoters. *Front. Immunol.* 2016;7:130. DOI 10.3389/fimmu.2016.00130.
- Ponomarenko M., Mironova V., Gunbin K., Savinkova L. Hogness box. In: Maloy S., Hughes K., (Eds.) *Brenner's Encyclopedia of Genetics*. Vol. 3. San Diego: Acad. Press; Elsevier Inc., 2013;491-494. DOI 10.1016/B978-0-12-374984-0.00720-8.
- Ponomarenko M., Rasskazov D., Arkova O., Ponomarenko P., Suslov V., Savinkova L., Kolchanov N. How to use SNP\_TATA\_Comparator to find a significant change in gene expression caused by the regulatory SNP of this gene's promoter via a change in affinity of the TATA-binding protein for this promoter. *BioMed Res. Int.* 2015;2015:359835. DOI 10.1155/2015/359835.
- Ponomarenko P., Chadaeva I., Rasskazov D.A., Sharypova E., Kashina E.V., Drachkova I., Zhechev D., Ponomarenko M.P., Savinkova L.K., Kolchanov N. Candidate SNP markers of familial and sporadic Alzheimer's diseases are predicted by a significant change in the affinity of TATA-binding protein for human gene promoters. *Front. Aging Neurosci.* 2017;9:231. DOI 10.3389/fnagi.2017.00231.
- Ponomarenko P.M., Ponomarenko M.P., Drachkova I.A., Lysova M.V., Arshinova T.V., Savinkova L.K., Kolchanov N.A. Prediction of the affinity of the TATA-binding protein to TATA boxes with single nucleotide polymorphisms. *Mol. Biol. (Mosk.)*. 2009;43(3):472-479. DOI 10.1134/S0026893309030157.
- Ponomarenko P., Rasskazov D., Suslov V., Sharypova E., Savinkova L., Podkolodnaya O., Podkolodny N., Tverdokhlebs N., Chadaeva I., Ponomarenko M., Kolchanov N. Candidate SNP markers of chronicopathologies are predicted by a significant change in the affinity of TATA-binding protein for human gene promoters. *BioMed Res. Int.* 2016;2016:8642703. DOI 10.1155/2016/8642703.
- Ponomarenko P.M., Savinkova L.K., Drachkova I.A., Lysova M.V., Arshinova T.V., Ponomarenko M.P., Kolchanov N.A. A step-by-step model of TBP/TATA box binding allows predicting human hereditary diseases by single nucleotide polymorphism. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2008;419:88-92. DOI 10.1134/S1607672908020117.
- Ponomarenko P.M., Suslov V.V., Savinkova L.K., Ponomarenko M.P., Kolchanov N.A. A precise equilibrium equation for four steps of binding between TBP and TATA-box allows for the prediction of phenotypical expression upon mutation. *Biophysics*. 2010;55(3):358-369. DOI 10.1134/S0006350910030036.
- Richardson M.L., Helms C.A., Vogler J.B. 3rd, Genant H.K. Skeletal changes in neuromuscular disorders mimicking juvenile rheumatoid arthritis and hemophilia. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1984;143(4):893-897. DOI 10.2214/ajr.143.4.893.
- Rutten M.J., Dijk F., Savci-Heijink C.D., Buist M.R., Kenter G.G., van de Vijver M.J., Jordanova E.S. HLA-G expression is an independent predictor for improved survival in high grade ovarian carcinomas. *J. Immunol. Res.* 2014;2014:274584. DOI 10.1155/2014/274584.
- Sakkas L.I., Daoussis D., Lioussis S.N., Bogdanos D.P. The infectious basis of ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Front. Microbiol.* 2017; 8:1853. DOI 10.3389/fmicb.2017.01853.
- Sarkander J., Hojyo S., Tokoyoda K. Vaccination to gain humoral immune memory. *Clin. Transl. Immunol.* 2016;5(12):e120. DOI 10.1038/cti.2016.81.
- Sato K., Takahashi N., Kato T., Matsuda Y., Yokoji M., Yamada M., Nakajima T., Kondo N., Endo N., Yamamoto R., Noiri Y., Ohno H., Yamazaki K. Aggravation of collagen-induced arthritis by orally administered *Porphyromonas gingivalis* through modulation of the gut microbiota and gut immune system. *Sci. Rep.* 2017;317(1):6955. DOI 10.1038/s41598-017-07196-7.
- Savinkova L., Drachkova I., Arshinova T., Ponomarenko P., Ponomarenko M., Kolchanov N. An experimental verification of the predicted effects of promoter TATA-box polymorphisms associated with human diseases on interactions between the TATA boxes and TATA-binding protein. *PLoS One*. 2013;8(2):e54626. DOI 10.1371/journal.pone.0054626.
- Scott D.L., Wolfe F., Huizinga T.W. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010; 376(9746):1094-1108. DOI 10.1016/S0140-6736(10)60826-4.
- Sherry S.T., Ward M.H., Kholodov M., Baker J., Phan L., Smigielski E.M., Sirotkin K. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res.* 2001;29(1):308-311. DOI 10.1093/nar/29.1.308.
- Smolen J.S., Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015; 11(5):276-289. DOI 10.1038/nrrheum.2015.8.
- Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038. DOI 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
- Sood S., Brownlie R.J., Garcia C., Cowan G., Salmond R.J., Sakaguchi S., Zamojska R. Loss of the protein tyrosine phosphatase PTPN22 reduces mannan-induced autoimmune arthritis in SKG mice. *J. Immunol.* 2016;197(2):429-440. DOI 10.4049/jimmunol.1502656.
- Starodubtseva N.L., Sobolev V.V., Soboleva A.G., Nikolaev A.A., Bruskin S.A. Genes expression of metalloproteinases (MMP-1, MMP-2, MMP-9, and MMP-12) associated with psoriasis. *Russ. J. Genet.* 2011;47(9):1117-1123. DOI 10.1134/S102279541109016X.
- Staron A., Makosa G., Koter-Michalak M. Oxidative stress in erythrocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 2012; 32(2):331-334. DOI 10.1007/s00296-010-1611-2.
- Suslov V.V., Ponomarenko P.M., Ponomarenko M.P., Drachkova I.A., Arshinova T.V., Savinkova L.K., Kolchanov N.A. TATA box polymorphisms in genes of commercial and laboratory animals and plants associated with selectively valuable traits. *Russ. J. Genet.* 2010a;46(4):394-403. DOI 10.1134/S1022795410040022.
- Suslov V.V., Ponomarenko P.M., Efimov V.M., Savinkova L.K., Ponomarenko M.P., Kolchanov N.A. SNPs in the HIV-1 TATA box and the AIDS pandemic. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2010b;8(3):607-625. DOI 10.1142/S0219720010004677.
- Sziller I., Babula O., Hupuczi P., Nagy B., Rigo B., Szabo G., Papp Z., Linhares I.M., Witkin S.S. Mannose-binding lectin (MBL) codon 54 gene polymorphism protects against development of pre-eclampsia, HELLP syndrome and pre-eclampsia-associated intrauterine growth restriction. *Mol. Hum. Reprod.* 2007;13(4):281-285. DOI 10.1093/molehr/gam003.
- Telenti A., Pierce L.C., Biggs W.H., di Iulio J., Wong E.H., Fabani M.M., Kirkness E.F., Moustafa A., Shah N., Xie C., Brewerton S.C., Bulsara N., Garner C., Metzker G., Sandoval E., Perkins B.A., Och F.J., Turpaz Y., Venter J.C. Deep sequencing of 10,000 human genomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016;113(42):11901-11906. DOI 10.1073/pnas.1613365113.
- Troelsen L.N., Garred P., Christiansen B., Torp-Pedersen C., Christensen I.J., Narvestad E., Jacobsen S. Double role of mannose-binding lectin in relation to carotid intima-media thickness in patients with rheumatoid arthritis. *Mol. Immunol.* 2010;47(4):713-718. DOI 10.1016/j.molimm.2009.10.021.
- Trovato G.M. Sustainable medical research by effective and comprehensive medical skills: overcoming the frontiers by predictive,

- preventive and personalized medicine. *EPMA J.* 2014;5(1):14. DOI 10.1186/1878-5085-5-14.
- Varzari A., Deyneko I.V., Tudor E., Turcan S. Polymorphisms of glutathione S-transferase and methylenetetrahydrofolate reductase genes in Moldavian patients with ulcerative colitis: Genotype-phenotype correlation. *Meta Gene.* 2016;7:76-82. DOI 10.1016/j.mgene.2015.12.002.
- Vives-Corrons J.L., Rubinson-Skala H., Mateo M., Estella J., Feliu E., Dreyfus J.C. Triosephosphate isomerase deficiency with hemolytic anemia and severe neuromuscular disease: familial and biochemical studies of a case found in Spain. *Hum. Genet.* 1978;42(2):171-180.
- Waardenberg A.J., Basset S.D., Bouveret R., Harvey R.P. CompGO: an R package for comparing and visualizing Gene Ontology enrichment differences between DNA binding experiments. *BMC Bioinformatics.* 2015;16:275. DOI 10.1186/s12859-015-0701-2.
- Watanabe M., Zingg B.C., Mohrenweiser H.W. Molecular analysis of a series of alleles in humans with reduced activity at the triosephosphate isomerase locus. *Am. J. Hum. Genet.* 1996;58(2):308-316.
- Wu J., Wu M., Li L., Liu Z., Zeng W., Jiang R. dbWGFP: a database and web server of human whole-genome single nucleotide variants and their functional predictions. *Database (Oxford).* 2016;2016:baw024. DOI 10.1093/database/baw024.
- Zerbino D.R., Wilder S.P., Johnson N., Juettemann T., Flicek P.R. The ensembl regulatory build. *Genome Biol.* 2015;16:56. DOI 10.1186/s13059-015-0621-5.
- Zhang J.Q., Xia M., Shen Y.Q., Xu L.H., Yang J., Miao F.Q., Xie W. Research on the mechanisms and the function of abnormal HLA class I expression in hepatocellular carcinoma cell lines. *Tissue Antigens.* 2007;69(5):415. DOI 10.1111/j.1399-0039.2007.00836.x.
- Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372(6505):425-432. DOI 10.1038/372425a0.
- Zuber-Jerger I., Kullmann F., Schneidewind A., Scholmerich J. Diagnosis and treatment of a patient with gallstone ileus. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2005;2(7):331-335. DOI 10.1038/ncpgasthep0211.

---

#### ORCID ID

M.P. Ponomarenko [orcid.org/0003-1663-318X](https://orcid.org/0003-1663-318X)

**Acknowledgments.** The text of the manuscript was written by MPP, who acknowledges the support from the Russian Ministry of Education and Science, Program of the Improvement of the Worldwide Competitive Ability of Russian Universities among Research and Educational Centers (project 5–100). The modification of the Web service by PMP, DAR, IVCh, and EAO and data analysis by EBSH, IAD, and LKS were supported by budgeted projects 0324-2019-0040 and 0324-2019-0042, respectively. The research design and general supervision by NAK and VAK were supported by the Integrated Program of Basic Research, Siberian Branch of the RAS, project 0324-2018-0021.

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

Received September 17, 2017. Revised May 14, 2019. Accepted August 29, 2019.