

Кандидатные SNP-маркеры социального доминирования, способные влиять на сродство TATA-связывающего белка к промоторам генов человека

И.В. Чадаева¹, Д.А. Рассказов¹, Е.Б. Шарыпова¹, Л.К. Савинкова¹, П.М. Пономаренко², М.П. Пономаренко^{1,3} 

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

² Детский Госпиталь Лос-Анжелеса, Университет Южной Калифорнии, США

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

Предложена эвристическая гипотеза, согласно которой, если избыток какого-либо белка в ряде органов животных был экспериментально установлен как физиологический маркер повышенной агрессивности и если некоторый полиморфизм (SNP) человека вызывает суперэкспрессию гена, гомологичного гену этого белка у животных, то этот полиморфизм может быть кандидатным SNP-маркером предрасположенности к социальному доминированию, тогда как случаю дефицитной экспрессии может соответствовать социальное подчинение и наоборот. В рамках этой гипотезы проанализировали 21 ген человека: *ADORA2A*, *BDNF*, *CC2D1A*, *CC2D1B*, *ESR2*, *FEV*, *FOS*, *GH1*, *GLTSCR2*, *GRIN1*, *HTR1B*, *HTR1A*, *HTR2A*, *HTR2C*, *LG14*, *LEP*, *MAOA*, *SLC17A7*, *SLC6A3*, *SNCA*, *TH*, – которые представляют функции белков, известных как физиологические маркеры агрессивного поведения животных: гормоны и их рецепторы, ферменты биосинтеза и рецепторы нейромедиаторов, транскрипционные и нейротропные факторы. Эти белки могут играть важную роль при установлении иерархических отношений у социальных видов животных. С использованием созданного нами ранее Web-сервиса SNP_TATA_Comparator (<http://beehive.bionet.nsc.ru/cgi-bin/mgs/tatascan/start.pl>) мы проанализировали 381 SNP в районе [–70; –20] перед стартами белок-кодирующих транскриптов (район связывания TATA-связывающего белка, TBP) из базы данных dbSNP (выпуск № 147). Было найдено 45 и 47 кандидатных SNP-маркеров доминирования и подчинения соответственно (например, rs373600960 и rs747572588). В рамках предложенной эвристической гипотезы и выпуска № 147 базы данных dbSNP мы получили статистически достоверные ($\alpha < 10^{-5}$) свидетельства о действии естественного отбора как против дефицитной экспрессии генов, способных влиять на предрасположенность к доминированию, так и в пользу того, что подчинение и доминирование могут характеризовать норму реакции агрессивности (отличие незначимо: $\alpha > 0.35$). Предложенная гипотеза, выявленные на ее основе кандидатные SNP-маркеры и закономерности их влияния естественного отбора на геном человека обсуждаются в контексте литературных данных: могут ли они иметь какое-либо отношение к социальному доминированию у людей. Сделано заключение – эти результаты нуждаются в экспериментальной проверке.

Ключевые слова: TATA-связывающий белок (TBP); сайт TBP-связывания (TATA-бокс); промотор; сродство TBP/промотор; ген; нуклеотидный полиморфизм (SNP); изменение экспрессии гена; достоверность; SNP-маркер; доминант; субординант.

Candidate SNP markers of social dominance, which may affect the affinity of the TATA-binding protein for human gene promoters

I.V. Chadaeva¹, D.A. Rasskazov¹, E.B. Sharypova¹, L.K. Savinkova¹, P.M. Ponomarenko², M.P. Ponomarenko^{1,3} 

¹ Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

² Children's Hospital Los Angeles, University of Southern California, USA

³ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

The following heuristic hypothesis has been proposed: if an excess of a protein in several animal organs was experimentally identified as physiological marker of increased aggressiveness and if a polymorphism (SNP) can cause superexpression of the human gene homologous of the animal gene encoding this protein, then this polymorphism can be a candidate SNP marker of social dominance, whereas a deficient expression corresponds to subordinate and vice versa. Within this hypothesis, we analyzed 21 human genes – *ADORA2A*, *BDNF*, *CC2D1A*, *CC2D1B*, *ESR2*, *FEV*, *FOS*, *GH1*, *GLTSCR2*, *GRIN1*, *HTR1B*, *HTR1A*, *HTR2A*, *HTR2C*, *LG14*, *LEP*, *MAOA*, *SLC17A7*, *SLC6A3*, *SNCA*, *TH* – which represent the functions of proteins known as physiological markers of aggressive behavior in animals: hormones and their receptors, biosynthetic enzymes and receptors of neurotransmitters, transcription and neurotrophic factors. These proteins may play an important role in determining hierarchical relationships in social animals. Using our previously developed Web-service SNP_TATA_Comparator (<http://beehive.bionet.nsc.ru/cgi-bin/mgs/tatascan/start.pl>), we analyzed 381 SNPs within the region of [–70; –20] relative to the start protein-coding transcripts, which is the region of the all known TATA-binding protein (TBP) binding sites. We took them from the database dbSNP, v.147 As a result, we found 45 and 47 candidate SNP markers of dominance and submission, respectively (e.g., rs373600960 and rs747572588). Within the framework of the proposed heuristic hypotheses and database dbSNP v.147, we found statistically significant ($\alpha < 10^{-5}$)

evidence of the effects of natural selection against the deficient expression of genes, which can affect the predisposition to dominate, as well as in favor of both subordination and domination behavior as a norm of reaction of aggressiveness (difference not significant: $\alpha > 0.35$). The proposed hypothesis, the candidate SNP markers predicted and the observed regularities of effects of natural selection for the human genome are discussed in comparison with published data: whether they can have any relation to social dominance in human. It was concluded that these results require experimental verification.

Key words: TATA-binding protein (TBP); TBP-binding site (TATA box); promoter; TBP-promoter affinity; gene; single nucleotide polymorphism (SNP); gene expression change; significance; SNP marker; dominant; subordinate.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Чадаева И.В., Рассказов Д.А., Шарыпова Е.Б., Савинкова Л.К., Пономаренко П.М., Пономаренко М.П. Кандидатные SNP-маркеры социального доминирования, способные влиять на сродство TATA-связывающего белка к промоторам генов человека. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016;20(6):787-796. DOI 10.18699/VJ16.196

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Chadaeva I.V., Rasskazov D.A., Sharypova E.B., Savinkova L.K., Ponomarenko P.M., Ponomarenko M.P. Candidate SNP markers of social dominance, which may affect the affinity of the TATA-binding protein for human gene promoters. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2016;20(6):787-796. DOI 10.18699/VJ16.196

Социальным доминированием называется иерархическая структура взаимоотношений между особями в популяции, которая является необходимым условием их сосуществования, способствующим уменьшению агрессии среди них, упорядочиванию конкуренции за ограниченные ресурсы среды и поддержанию высокого репродуктивного потенциала (Rowell, 1974; Hinde, 1970).

Иерархические отношения между особями одного вида устанавливаются путем агрессии, т. е. агонистического поведения. Оно определяется этологами как врожденная форма поведения по защите самого себя, потомства, территории, жилища (Lorenz, 2002). Эксперименты по доместикации (Belyaev, 1979) и искусственной селекции животных на агрессивность (Kulikov et al., 2016) доказали вклад генетических факторов в фенотипические проявления агрессивности (Ehrman, Parsons, 1981; Moore, 2013). Уже известны работы полногеномного поиска генетических факторов, проводимые на модельных животных (Zapata et al., 2016). Однако референсный геном человека (Colonna et al., 2014) и его однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism, SNP) – результат не искусственного, а естественного отбора. Тем не менее у социальных видов (в том числе у человека) границы допустимой агрессии между особями возникают при установлении иерархических отношений «доминант–субординант». Эти границы контролируются естественным отбором как норма реакции агрессивного поведения (Eldakar, Gallup, 2011), а ранг особи в социальной иерархии влияет на условия, качество и продолжительность ее жизни (Michoroulos et al., 2012). В микропопуляциях лабораторной мыши были описаны репродуктивные корреляты социальной иерархии (Осадчук и др., 2007), а также обнаружено наследование предрасположенности к социальному доминированию (Серова и др., 1991). Это свидетельствует о возможности вклада агрессии между особями одного вида в приспособленность. Предвестником поиска генетических факторов агрессии у человека

стало обнаружение биомедицинских SNP-маркеров – отличий между референсным геномом человека и геномом индивида с определенным фенотипом, – для агрессивности как осложнения при терапии антипсихотическими препаратами (например, оланзапином (Ellingrod et al., 2005)).

Если в «догеномную эру» открытие корреляции между SNP и фенотипическим признаком (например, патологией) было редкой случайной удачей, то в настоящее время это одна из главных целей крупнейшего научного проекта современности «1000 геномов» (Colonna et al., 2014). Официальным источником найденных и тщательно верифицированных в рамках «1000 геномов» SNP является база данных dbSNP (Sherry et al., 2001). На ее основе корректируют референсный геном человека (Colonna et al., 2014), который собирается из самых частых (анцестральных) нуклеотидов в каждой позиции ДНК. Общепринятый подход к поиску SNP-маркеров – оценка достоверности различия частоты встречаемости целевого SNP в представительных когортах особей с целевым фенотипическим признаком (например, с импульсивностью поведения как формой агрессивности) и без этого признака, что является весьма трудоемкой и дорогостоящей процедурой (Abbas et al., 2006). Предварительный компьютерный анализ известных SNP может удешевить и сделать прицельным поиск SNP-маркеров путем выбраковки нейтральных SNP, которых абсолютное большинство (по теории нейтральной эволюции (Kimura, 1968)). Точность биоинформатического подхода достигает своего максимума для SNP-маркеров белок-кодирующих районов генов в силу инвариантности дефектов белков, а также минимума для SNP-маркеров регуляторных районов генов из-за отсутствия дефектных белков (Amberger et al., 2015). Большинство известных биомедицинских регуляторных SNP-маркеров ($\approx 10\%$) занимают узкий район $[-70; -20]$ относительно стартов транскрипции генов и изменяют связывание TATA-связывающего белка с TATA-боксом (Ponomarenko et al.,

2015), необходимым для запуска транскрипции генов (Martianov et al., 2002). Было экспериментально показано, что сродство TBP/TATA-бокс достоверно позитивно коррелирует с экспрессией соответствующих генов (Mogno et al., 2010).

Мы фокусировали наши предыдущие исследования на районе $[-70; -20]$ перед стартами белок-кодирующих транскриптов в геноме человека, куда проецируются известные сайты связывания TBP, самые изученные регуляторные сигналы генома (Ponomarenko et al., 2013). Была создана вычислительная модель трехшагового связывания TBP/TATA-бокс (Ponomarenko et al., 2008): скольжение TBP вдоль ДНК \rightarrow остановка TBP на TATA-боксе \rightarrow стабилизация комплекса TBP/TATA изгибом спирали ДНК, как это годом позже наблюдали в опыте R.F. Delgadillo с коллегами (2009). На основе этой модели мы создали Web-сервис SNP_TATA_Comparator (<http://beehive.bionet.nsc.ru/cgi-bin/mgs/tatascan/start.pl>) (Ponomarenko et al., 2015) для оценки значимости изменения сродства TBP к минорному аллелю промотора относительно нормы (анцестральный аллель) и применили его к предсказанию кандидатных SNP-маркеров для ожирения (Arkova et al., 2015), хронопатологий (Ponomarenko P. et al., 2016), аутоиммунных патологий (Ponomarenko M. et al., 2016) и агрессивности как осложнения при ряде заболеваний (Chadaeva et al., 2016).

Цель этой работы – прогноз на основе референсного генома человека кандидатных SNP-маркеров предрасположенности к социальному доминированию и ее отсутствию (что обуславливает субординантный (подчиненный) ранг особи). Для ее достижения мы предложили гипотезу о возможности такого прогноза на основе учета физиологических маркеров агрессивности животных. В рамках этой гипотезы мы применили Web-сервис (Ponomarenko et al., 2015) к анализу генов человека, гомологичных генам животных для широкого круга функций белков-маркеров, связанных с агрессивным поведением: гормоны, ферменты биосинтеза и рецепторы нейромедиаторов, транскрипционные и нейротропные факторы. В результате нашли 92 маркера предрасположенности к доминированию и подчинению у людей, которые могут быть актуальной информацией при планировании экспериментально-компьютерных исследований социального поведения человека.

Материалы и методы

Базовая гипотеза. Поскольку геном человека как биологического вида закреплен в результате действия естественного, а не искусственного отбора, в частности по агрессивному поведению, как в случае экспериментов на лабораторных животных (см., например, (Kulikov et al., 2016)), то для его анализа мы предлагаем эвристическую гипотезу: если избыток какого-либо белка в ряде органов животных был экспериментально установлен как физиологический маркер повышенной агрессивности и если некоторый SNP человека вызывает суперэкспрессию гена, гомологичного гену этого белка у животных, то этот полиморфизм может быть кандидатным SNP-маркером предрасположенности к социальному доминированию, тогда как случаю дефицитной экспрессии может соответствовать поведение подчинения и наоборот.

Исследуемые гены человека. Для исследования предложенной гипотезы в рамках референсного генома человека (Colonna et al., 2014) мы сформировали выборку из 21 гена человека (*ADORA2A*, *BDNF*, *CC2D1A*, *CC2D1B*, *ESR2*, *FEV*, *FOS*, *GH1*, *GLTSCR2*, *GRIN1*, *HTR1B*, *HTR1A*, *HTR2A*, *HTR2C*, *LG14*, *LEP*, *MAOA*, *SLC17A7*, *SLC6A3*, *SNCA*, *TH*), представляющую различные функции белков, которые экспериментально известны в качестве маркеров агрессивного поведения животных: гормоны и их рецепторы, фермент биосинтеза и рецепторы нейромедиаторов, транскрипционные и нейротропные факторы (таблица).

Компьютерный анализ SNP-последовательностей ДНК промоторов генов. Для анализируемых генов человека мы взяли из базы данных Ensembl (Zerbino et al., 2015), (http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/) номера всех белок-кодирующих транскриптов и с помощью Web-сервиса UCSC Genome Browser (Haeussler et al., 2015), (<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg38>) – номера всех SNP в районе $[-70; -20]$ относительно стартов каждого из этих транскриптов. Отобранные таким путем SNP были проанализированы с помощью нашего Web-сервиса (Ponomarenko et al., 2015), как показано на рисунке для случая SNP rs3813929 в промоторе к транскрипту 001 гена *HTR2C* человека. В окне Base sequence (см. рисунок) показана последовательность ДНК этого промотора, взятая из базы данных Ensembl (Zerbino et al., 2015) с помощью стандартной библиотеки BioPerl доступа к референсному геному человека (Colonna et al., 2014). Она была использована как анцестральный вариант SNP rs3813929 (норма). Минорный вариант этого SNP был сделан вручную по его описанию в базе данных dbSNP ((Sherry et al., 2001), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), как показано в окне Editable sequence. С помощью этих последовательностей ДНК мы оценили, согласно работе М. Ponomarenko с коллегами (2015), величины 16.42 ± 0.07 и 16.70 ± 0.07 натуральных логарифмических единиц сродства TBP к анцестральному и минорному аллелям данного промотора соответственно (окно Result), которые даны также в таблице как 73 и 56 nM. Различие между этими аллелями по сродству TBP/промотор оценили Z-статистикой (отношение разности к корню суммы квадратов стандартных отклонений) и взяли уровень значимости из стандартного статистического пакета R, как показано на рисунке ($Z = 6$, $\alpha < 10^{-6}$). Это означает, что рассматриваемый SNP rs3813929 может значимо увеличить сродство TBP к минорному варианту рассматриваемого промотора относительно нормы (анцестральный вариант) и, таким образом, вызвать суперэкспрессию гена *HTR2C*, согласно (Mogno et al., 2010). Этот прогноз Web-сервиса (Ponomarenko et al., 2015) в строке DECISION на рисунке согласуется с известными данными об SNP-маркере rs3813929 устойчивости к оланзапину (Landrum et al., 2014) вследствие избытка серотонинового рецептора 2C (Ellingrod et al., 2005), кодируемого этим геном.

Наконец, поскольку эксперимент (Porova et al., 2010) выявил избыток этого рецептора в гиппокампе и в лобной коре головного мозга в качестве физиологического маркера неагрессивных крыс в сравнении с агрессивными крысами, то в рамках предложенной нами гипотезы rs3813929 может быть кандидатным SNP-маркером для

Кандидатные SNP-маркеры для социального доминирования, предсказанные с помощью Web-сервиса SNP_TATA_Comparator (Ponomarenko et al., 2015)

Ген человека	dbSNP, вып. № 147 (Sherry et al., 2001)	5'-фланк	wt mut	3'-фланк	K _D , nM			Предсказание	Литературный источник	
					wt mut	Δ	Z α			
ADORA2A	rs199593618	tgcccgccat	<u>c</u> g	tgagggaggt	<u>45</u> 32	↑	7 10 ⁻⁶	Подчинение	Jegou et al., 2003	
	rs200817204	ggtgccaatc	<u>c</u> a	ttcacgtgac	<u>45</u> 25	↑	13 10 ⁻⁶			
	rs539804305	caatccttca	<u>c</u> t	gtgacgtgac	<u>45</u> 20	↑	15 10 ⁻⁶			
	rs201534466	aatccttcac	<u>g</u> a	tgacgtgacg	<u>45</u> 21	↑	15 10 ⁻⁶			
	rs200174085	cttcacgtga	<u>c</u> t	gtgacgtggc	<u>45</u> 32	↑	7 10 ⁻⁶			
	rs143744701	ccgtccgca	<u>gtcc</u> -	gtccgtccgt	<u>100</u> 47	↑	13 10 ⁻⁶			
	rs561125568	gccgcaggta	<u>g</u> c	cgggcgggga	<u>47</u> 55	↓	2 0.05			Доминирование
BDNF	rs549649514	cttaattaga	<u>g</u> t	attttaagc	<u>9</u> 7	↑	3 0.01	Доминирование	Bondar et al., 2009; Kudryavtseva et al., 2010; Ilchibaeva et al., 2015	
	rs774974933	agtatcactt	<u>a</u> c	attagagatt	<u>9</u> 8	↑	2 0.05			
	rs554116130	atatcaagta	<u>t</u> a	caactaatta	<u>9</u> 6	↑	5 10 ⁻³			
	rs368334830	tctgtttaag	<u>c</u> t	cggcgtgttt	<u>10</u> 76	↑	6 10 ⁻⁶			
	rs768585661	cccgggaaac	<u>g</u> a	cacgccctct	<u>48</u> 39	↑	4 10 ⁻³			
	rs539103547	gggaagcttg	<u>c</u> t	gccttcagcc	<u>142</u> 66	↑	13 10 ⁻⁶			
	rs781368365	aaacagcgag	<u>g</u> t	ttagtcgtcg	<u>27</u> 14	↑	11 10 ⁻⁶			
CC2D1A	rs749187303	ctgcagagcc	<u>c</u> t	taggtgggcc	<u>41</u> 32	↑	4 10 ⁻³	Подчинение	Kondaurova et al., 2016	
	rs774355414	gggcctgctt	<u>g</u> a	tcctccttac	<u>41</u> 21	↑	12 10 ⁻⁶			
	rs752806837	ggcctgcttg	<u>tcc</u> -	tccttacc	<u>41</u> 31	↑	5 10 ⁻³			
	rs761077398	tcctccttac	<u>c</u> t	cccgccacca	<u>41</u> 31	↑	5 10 ⁻⁶			
	rs372837238	tccttacc	<u>c</u> t,(g)	gccaccagcc	<u>41</u> 34	↑	3 0.01			
	rs750548001	aggaggcagg	<u>g</u> t	caaggccggg	<u>121</u> 81	↑	8 10 ⁻⁶			
CC2D1B	rs751009765	cgcagctagc	<u>c</u> t	tctgtgagga	<u>39</u> 33	↑	3 0.01	Доминирование	Kondaurova et al., 2016	
	rs756613102	gtcgagcta	<u>g</u> a	cctctgtgag	<u>39</u> 24	↑	8 10 ⁻⁶			
	rs752164206	cttgagctg	<u>c</u> t	agctagcctc	<u>39</u> 18	↑	12 10 ⁻⁶			
	rs143901936	ccttgagctc	<u>g</u> a	cagctagcct	<u>39</u> 34	↑	2 0.05			
	rs769629145	tgggttctg	<u>g</u> t	accagtctc	<u>39</u> 9	↑	23 10 ⁻⁶			
	rs551992483	caggccctta	<u>g</u> a	ctgaattgtt	<u>43</u> 17	↑	16 10 ⁻⁶			
	rs200669825	gcaggccctg	<u>g</u> t,(a)	agtggccagg	<u>43</u> 22	↑	10 10 ⁻⁶			
	rs549629102	aatgtaggc	<u>c</u> t,g	tagcaggccc	<u>43</u> 36	↑	3 0.01			
	rs767975647	gcctctgtga	<u>g</u> c	gagaggcaga	<u>39</u> 50	↓	4 10 ⁻³			Подчинение
	rs764015054	gagtcgcagc	<u>tagc</u> -	ctctgtgagg	<u>39</u> 50	↓	4 10 ⁻³			
	rs536919659	agtcgcagct	<u>a</u> g	gcctctgtga	<u>39</u> 50	↓	4 10 ⁻³			
	rs375339315	agtgggtca	<u>c</u> a	gtgttgccg	<u>38</u> 44	↓	2 0.05			

Продолжение таблицы

Ген человека	dbSNP, вып. № 147 (Sherry et al., 2001)	5'-фланк	wt mut	3'-фланк	K _D , nM			Предсказание	Литературный источник	
					wt mut	Δ	Z			
ESR2	rs35036378	cctctcggtc	t g	ttaaaggaa	6 8	↓	5 10 ⁻³	Доминирование	Cao et al., 2014; Rosenfeld, 2015	
	rs766797386	ttaaaggaa	g t	aagggccta	6 7	↓	3 10 ⁻²			
FOS	rs547882209	ctggcgccac	c t	gtggtgagc	61 51	↑	3 10 ⁻³	Доминирование	Savonenko et al., 1999; Lin et al., 2011	
	rs7101	cagctctgct	c t	cacagcgccc	62 46	↑	6 10 ⁻⁶			
	rs76195634	tcattcccac	g a	gtcactgcca	60 52	↑	3 0.05			
	rs747221475	tactgcat	c t	tcgaccagtc	60 32	↑	12 10 ⁻⁶			
	rs148786753	ctcgaccagt	c a	cggacctgca	60 38	↑	8 10 ⁻⁶			
	rs752219516	caggtaggga	a t	ctctagcgta	26 14	↑	10 10 ⁻⁶			
	rs757931341	gcgtactctt	c t	ctgggaatgt	26 22	↑	3 0.01			
	rs763882586	tactcttct	g a	ggaatgtggg	26 18	↑	6 10 ⁻⁶			
	rs180743738	agacgtcagg	g a	atatttataa	1.7 2.1	↓	3 10 ⁻³			Подчинение
	rs776646101	cgtcagggat	a g	tttataaca	1.7 3.0	↓	8 10 ⁻⁶			
	rs761656041	agggatattt	a g	taacaacc	1.7 4.5	↓	14 10 ⁻⁶			
	rs767588227	aacttagcg	t c	actcttctg	26 50	↓	10 10 ⁻⁶			
	rs774326004	ccagggtata	a t	aaaggccca	1.5 0.9	↑	7 10 ⁻⁶			
rs777003420	aaggggccag	g t	gtataaaaag	1.5 1.3	↑	3 0.05				
rs768454929	agggtataaa	a c	agggccaca	1.5 2.6	↓	7 10 ⁻⁶	Подчинение			
rs761695685	gccagggtat	a g	aaaaggccc	1.5 5.8	↓	19 10 ⁻⁶				
GLTSCR2	rs562807927	agtacgtcac	g a	gaagagggtg	16 14	↑	2 0.05	Подчинение	Heyne et al., 2014	
	rs779295677	acaaagaaga	g a	aaccaagtc	34 25	↑	6 10 ⁻⁶			
	rs79458115	agaagagaac	c g	aaagtcaga	34 31	↑	2 0.05			
	rs776466959	gtcactgctt	c t	tcaagaaacc	34 18	↑	12 10 ⁻⁶			
	rs548738286	gggagaagct	g a	gccaaagcagg	207 168	↑	4 10 ⁻³			
	rs748396660	gagaagctgg	c t	caagcagggc	207 92	↑	16 10 ⁻⁶			
	rs769839944	tgccaagca	g c	ggcgagctgc	207 163	↑	5 10 ⁻³			
	rs773436143	ccaagcaggg	c t	gagctgcccc	207 168	↑	4 10 ⁻³			
	rs541246368	ggcgagctg	c a	cccgggaggt	207 152	↑	6 10 ⁻⁶			
	rs561564168	cgagctgccc	c t	gggaggtgcg	207 182	↑	3 0.05			
	rs760081568	gagctgcccc	g a	ggaggtgctc	207 158	↑	5 10 ⁻⁶			
	rs755859075	ccgggaggtg	c t	gcagggccca	207 76	↑	16 10 ⁻⁶			
	rs752084705	ccgggaggtgc	g a	cagggccag	207 73	↑	18 10 ⁻⁶			
	rs780677965	ccggctgctgc	g a	ggatcaaggc	56 44	↑	5 10 ⁻³			
	rs747572588	ccggctgctgc	g a	gatcaaggcc	56 50	↑	2 0.05			

Окончание таблицы

Ген человека	dbSNP, вып. № 147 (Sherry et al., 2001)	5'-фланк	wt mut	3'-фланк	K _D , nM			Предсказание	Литературный источник		
					wt mut	Δ	Z			α	
GLTSCR2	rs746705150	aagtcactgc	$\frac{t}{c}$	tctcaagaaa	$\frac{34}{39}$	↓	2	0.05	Доминирование	Heyne et al., 2014	
	rs569945779	agtcactgct	$\frac{t}{c}$	ctcaagaaac	$\frac{34}{39}$	↓	3	0.01			
	rs767787052	ggccttgact	$\frac{t}{c}$	gttctctttc	$\frac{24}{52}$	↓	15	10 ⁻⁶			
	rs752987742	gccttgactt	$\frac{g}{c}$	ttctctttcc	$\frac{24}{39}$	↓	10	10 ⁻⁶			
GRIN1	rs372970942	ccgagggccc	$\frac{c}{t}$	gcgttcgcg	$\frac{203}{153}$	↑	6	10 ⁻⁶	Доминирование	Reif et al., 2009	
	rs759827008	gagggccccg	$\frac{c}{a}$	gttcgcgccg	$\frac{203}{147}$	↑	6	10 ⁻⁶			
	rs200150234	gccccgcgtt	$\frac{c}{a}$	gcgcccgcga	$\frac{203}{61}$	↑	19	10 ⁻⁶			
	rs540882401	cgcttcgcg	$\frac{c}{a}$	cgcgagagc	$\frac{203}{157}$	↑	5	10 ⁻⁶			
	rs753166193	gcgttcgcg	$\frac{c}{t}$	gcgagagcc	$\frac{203}{160}$	↑	5	10 ⁻³			
	rs201254060	caaagacagg	$\frac{g}{a}$	tggtgtggac	$\frac{23}{26}$	↓	2	0.05			Подчинение
HTR1B	rs75032335	tctgcagatc	$\frac{c}{t}$	aaaagcgctc	$\frac{37}{9}$	↑	24	10 ⁻⁶	Подчинение	Popova, 2006	
HTR2A	rs6316	tgacatacac	$\frac{a}{g}$	tagagggagg	$\frac{5}{7}$	↓	4	10 ⁻³	Доминирование	Popova, 2006	
HTR2C	rs3813929 (рисунок)	ccccatcc	$\frac{c}{t}$	gcttttgcc	$\frac{73}{56}$	↑	6	10 ⁻⁶	Устойчивость к оланзапину (клинический факт) и подчинение	Ellingrod et al., 2005; Landrum et al., 2014; Popova et al., 2010	
LG14	rs187763897	ccagcctctt	$\frac{c}{t}$	acctccaact	$\frac{34}{16}$	↑	11	10 ⁻⁶	Доминирование	Heyne et al., 2014	
	rs538317089	gatgggggct	$\frac{g}{a}$	caattctgga	$\frac{34}{17}$	↑	10	10 ⁻⁶			
LEP	rs200487063	tgatcgggcc	$\frac{g}{a}$	ctataagagg	$\frac{4}{2}$	↑	6	10 ⁻⁶	Доминирование	Michopoulos et al., 2012	
	rs34104384	ccgctataag	$\frac{a}{t}$	ggggcgggca	$\frac{4}{3}$	↑	4	10 ⁻²			
	rs201381696	tcgggccgct	$\frac{a}{g}$	taagaggggc	$\frac{4}{12}$	↓	17	10 ⁻⁶			Подчинение
SNCA	rs373600960	tgtattttat	$\frac{g}{a,(t)}$	ttttccagt	$\frac{6}{3}$	↑	12	10 ⁻⁶	Доминирование	Bondar et al., 2009	
	rs578214974	gggcagaagc	$\frac{g}{t}$	ctgacaatc	$\frac{25}{23}$	↑	2	0.05			
	rs539338282	ctcacgcctt	$\frac{g}{a}$	cctcaagcc	$\frac{47}{26}$	↑	13	10 ⁻⁶			
	rs748857490	cccgcgagtg	$\frac{t}{c}$	gagcggcgcc	$\frac{51}{26}$	↓	14	10 ⁻⁶			Подчинение
	rs562817680	cgcgagtgtg	$\frac{a}{g}$	gcggcgctg	$\frac{51}{114}$	↓	8	10 ⁻⁶			
	rs530304614	gtgcttaact	$\frac{a}{g}$	atctccgaa	$\frac{7}{19}$	↓	13	10 ⁻⁶			
	rs777103921	agttctcatt	$\frac{11 \text{ п.о.}^{\$}}{-}$	ttatgttttc	$\frac{6}{10}$	↓	8	10 ⁻⁶			
	rs773252996	cattcaaagt	$\frac{g}{c}$	tattttatgt	$\frac{6}{9}$	↓	7	10 ⁻⁶			
TH	rs772061026	agctggacaa	$\frac{g}{t}$	tgtcatcacc	$\frac{22}{27}$	↓	4	10 ⁻³	Подчинение	Bondar et al., 2009	

Примечание. wt и mut – анцестральный (референсный геном человека, выпуск GRCh38(NCBI)/hg38(UCSC)) и минорные (в скобках – нейтральные варианты замен) аллели; # – нить ДНК промотора гена; [§] – rs777103921, делеция «сааagtgtat» длиной 11 п. о.; K_D – константа диссоциации комплекса ТРП/ДНК для условий *in vitro* (Savinkova et al., 2013); Δ – изменение экспрессии: избыток (↑), дефицит (↓); Z – Z-статистика; α – значимость (α = 1 – p, где p – вероятность на рисунке). Гены: ADORA2A – аденозиновый рецептор A2a; BDNF – нейротропный фактор мозга; CC2D1A и CC2D1B – Freud-1 и Freud-2; ESR2 – эстрогеновый рецептор-β; GH1 – соматотропин (гормон роста 1); GLTSCR2 – ген 2 из кандидатного региона супрессии опухолей глиомы; GRIN1 – субъединица-1 ионотропного рецептора глутамата; HTR1B, HTR2A и HTR2C – серотониновые рецепторы 1B, 2A и 2C; LG14 – лейцин-богатый глиома-инактивированный ген 4; LEP – ген лептина (гормон сытости); SNCA – α-синуклеин; TH – тирозингидроксилаза.

предрасположенности людей к подчинению (см. таблицу).

Более детальное описание метода можно найти в статье (Ponomarenko et al., 2015), его верификации – в наших экспериментах *in vivo* на культурах клеточных линий человека с использованием вектора pGL4.23 (Chadaeva et al., 2016), *in vitro* в реальном времени (Arkova et al., 2014), в неравновесных (Drachkova et al., 2014) и равновесных (Savinkova et al., 2013) условиях, а также на данных независимых экспериментов других авторов (см. обзоры (Ponomarenko et al., 2009, 2010; Suslov et al., 2010)).

Результаты

Проанализирован 381 случай SNP-промоторов 21 гена человека и выявлено 92 кандидатных SNP-маркера доминирования и подчинения, которые приведены в таблице, как описано выше на примере SNP rs3813929. Для генов *MAOA*, *HTR1A*, *SLC17A7*, *SLC6A3* и *FEV* мы не нашли таких SNP-маркеров (данные не показаны).

Прежде всего, неожиданным результатом стало выявление 45 и 47 кандидатных SNP-маркеров для предрасположенности к социальному доминированию и подчинению соответственно, в границах 46 ± 2 стандартной ошибки ожидаемого их количества при равновероятном биномиальном распределении $B(n = 92; p = 0.5)$: значимость различия: $\alpha > 0.35$. Это может означать, что для возникновения доминантно-подчиненных (субординантных) отношений может быть достаточным присутствие в социуме особей, предрасположенных как к доминированию, так и к подчинению. Полученный результат статистически значимо отражает результат давления естественного отбора в пользу поддержания обеих стратегий поведения – доминирования и подчинения, т. е. нормы реакции, у человека.

Неожиданностью было также выявление 26 и 66 кандидатных SNP-маркеров, которые могут, соответственно, уменьшить и увеличить сродство ТВР/промотор для генов человека, способных влиять на поведение доминирования и подчинения. Эти количества достоверно отличаются от их ожидаемой оценки при равновероятном биномиальном распределении

Референсный геном человека (Colonna et al., 2014)

BioPerl

Стандартный статистический пакет R

Z-статистика
Оценка достоверности изменения экспрессии гена у человека с минорным аллелем SNP относительно нормы, анцестральный аллель (Ponomarenko et al., 2008)

rs3813929
-31C→t

Base sequence:
>ENST00000371951
TCCAAACAGGCCCGGGGGCCACGTAATGCTGAG
TGCCTGATTTGGCTGCTCTTGGCTCCTCCCTCAT
CCTCCTTTTGGCCCAAGAGCGTGGTGCAGATTC

Editable sequence:
>ENST00000371951edit
TCCAAACAGGCCCGGGGGCCACGTAATGCTGAG
TGCCTGATTTGGCTGCTCTTGGCTCCTCCCTCAT
CCTCCTTTTGGCCCAAGAGCGTGGTGCAGATTC

Result:
ENST00000371951 :max (+/-) s.d.:16.42 0.072
ENST00000371951edit:max (+/-) s.d.:16.70 0.067
DECISION :excess : significant
Z-score = 5.6127340 : p > 0.99999

Прогноз кандидатного SNP-маркера для доминантного/подчиненного поведения человека с использованием Web-сервиса (Ponomarenko et al., 2015) на примере SNP-маркера rs3813929 для устойчивости к оланзапину (Landrum et al., 2014) вследствие избытка серотонинового рецептора 2C (Ellingrod et al., 2005).

В строке «DECISION» показано совпадение прогноза с клиническими данными (Ellingrod et al., 2005).

($\alpha < 10^{-5}$). В этом смысле рассматриваемый результат может статистически достоверно отражать возможность давления естественного отбора на геном человека против значимого снижения экспрессии генов, влияющих на поведение доминирования и подчинения у людей.

Обсуждение

Мы проанализировали 381 SNP и выбрали из них 92 кандидатных SNP-маркера, которые способны значимо влиять на сродство ТВР к промоторам генов человека (24 %). Это согласуется как с теорией нейтральной эволюции (Kimura, 1968), так и с текущим представлением о снижении затрат на экспериментальный поиск ценных для практики SNP-маркеров в геноме человека методом «проб и ошибок» за счет предварительного компьютерного анализа известных SNP (Deplancke et al., 2016).

При этом мы учли лишь влияние SNP на связывание ТВР/промотор как самый изученный, облигатный и позиционированный этап регуляции экспрессии генов, вследствие чего любой из оставшихся 289 SNP также может оказаться кандидатным SNP-маркером для поведения доминирования и подчинения у человека при его влиянии на связывание геномной ДНК с другими белками или, например, при изменении им кодона в зоне перекрывания промотора одной РНК с белок-кодирующим экзоном в другой РНК, транскрибируемых с общего для них гена человека (например, SNP rs772061026). Кандидатные SNP-маркеры для социальной иерархии человека могут быть вне узкого района $[-70; -20]$ (длина 50 п. о.) относительно стартов транскрипции белок-кодирующих РНК человека, анализом которого мы ограничили эту работу.

Для компьютерного анализа различных локализаций и проявлений SNP на уровнях реорганизации хроматина, транскрипции, сплайсинга, трансляции и последующих модификаций белковых продуктов генов человека имеются свободно доступные Web-сервисы, которые можно найти, например, в обзоре (Podkolodnyu et al., 2014).

Достоверность предсказанных кандидатных SNP-маркеров мы оценили по их бинарным классификациям: доминирование/подчинение и рост/спад сродства TBP/промотор в рамках традиционного биоинформатического подхода к анализу геномов (Haldane, 1957; Kimura, 1968), например, скорость их эволюции оценивают по отношению частот транзиций и трансверсий (Kimura, 1980). В этой связи интересно сравнение генов, способных влиять на поведение доминирования и подчинения людей, со всем геномом человека в целом, охарактеризованным вдвое более частым уменьшением в сравнении с увеличением сродства транскрипционных факторов к промоторам с SNP (Kasowski et al., 2010; 1000 Genomes Project Consortium, 2012). Указанная полногеномная оценка диаметрально противоположна нашему предсказанию 26 и 66 кандидатных SNP-маркеров для соответственно уменьшения и увеличения сродства TBP к промоторам рассматриваемых генов. Столь высокая значимость ($\alpha < 10^{-12}$) отличия этих генов от всего генома человека в целом согласуется с существующим мнением об адаптивной роли социального поведения человека в его эволюции, в отличие от нейтральной эволюции генома в целом, согласно теории Кимура (Kimura, 1968) и дилемме Холдейна (Haldane, 1957). Это может дополнительно подтверждать достоверность нашего предсказания кандидатных SNP-маркеров для предрасположенности к доминированию или подчинению у человека (см. таблицу).

Исследования на инбредных линиях мышей позволили установить, что поведение доминирования и подчинения в значительной мере детерминировано генотипом (Науменко и др., 1983; Осадчук и др., 2009; Клещев и др., 2013). Это свидетельствует, вероятнее всего, о возможности предсказания кандидатных SNP-маркеров для тех или иных социальных рангов на основе компьютерного анализа последовательностей геномной ДНК. Но, наряду с генетическими, были описаны социальные механизмы передачи иерархических рангов от родителей к потомству, например у макак (Prud'Homme, Chapais, 1993), оленей (Dusek et al., 2007) и гиен (Engh et al., 2000). Кроме того, известно влияние морфометрических параметров, особенностей онтогенеза, гендерного диморфизма и социального опыта на ранг особи (van der Kooy, Sandi, 2015). Это означает, что реальная картина вклада индивидуального генома человека в его социальный ранг может быть гораздо сложнее, многообразнее, богаче, ярче и интереснее в сравнении с нашей предельно упрощенной гипотезой, которая была, однако, необходима как базовый инструмент в рамках традиционных биоинформатических подходов к компьютерному анализу SNP и референсного генома человека.

Заключение

Найдены SNP, способные влиять на сродство TBP к промоторам генов человека, гомологичным генам животных,

которые были ассоциированы с поведением доминирования и подчинения. Высказано предположение, что эти кандидатные SNP-маркеры могут иметь отношение к социальному доминированию и у людей. Как компьютерный прогноз, этот результат нуждается в дальнейшей экспериментальной проверке.

Благодарности

Создание Web-сервиса поддержано грантом РФФ № 14-24-00123 для ДАР; сбор данных – грантом РФФИ № 14-04-00485 для ЕБШ и ЛКС; анализ данных – проектом № 14.B25.31.0033 от 28.07.2013 в рамках постановления Правительства РФ № 220 от 09.04.2010 для МПП.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Клещев М.А., Гуторова Н., Осадчук Л.В. Генетические особенности возрастной динамики агонистического поведения у самцов лабораторных мышей в условиях социальной иерархии. Экол. генетика. 2013;11(4):64-72.
- Науменко Е.В., Осадчук А.В., Серова Л.И., Шишкина Г.Т. Генетико-физиологические механизмы регуляции функций семенников. Новосибирск: Наука, 1983.
- Осадчук Л.В., Брагин А.В., Осадчук А.В. Межлинейные различия в социальном доминировании и временных паттернах агонистического поведения у самцов лабораторных мышей. Журн. высш. нервн. деят-сти им. И.П. Павлова. 2009;59(4):473-481.
- Осадчук Л.В., Саломачева И.Н., Брагин А.В., Осадчук А.В. Репродуктивные корреляты социальной иерархии у самцов лабораторных мышей. Журн. высш. нервн. деят-сти им. И.П. Павлова. 2007;57(5):604-612.
- Серова Л.И., Козлова О.Н., Науменко Е.В. Значение генотипа и некоторых индивидуальных особенностей поведения для проявления доминантного фенотипа у мышей в микропопуляциях. Журн. высш. нервн. деят-сти им. И.П. Павлова. 1991;41(1):79-84.
- 1000 Genomes Project Consortium. Abecasis G.R., Auton A., Brooks L.D., DePristo M.A., Durbin R.M., Handsaker R.E., Kang H.M., Marth G.T., McVean G.A. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. Nature. 2012;491(7422):56-65. DOI 10.1038/nature11632.
- Abbas A., Lechevrel M., Sichel F. Identification of new single nucleotide polymorphisms (SNP) in alcohol dehydrogenase class IV ADH7 gene within a French population. Arch. Toxicol. 2006;80(4):201-205. DOI 10.1007/s00204-005-0031-7.
- 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. Nucl. Acids Res. 2015;43: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.
- Belyaev D.K. The Wilhelmine E. Key 1978 invitational lecture. Destabilizing selection as a factor in domestication. J. Hered. 1979;70(5):301-308.
- Bondar N.P., Boyarskikh U.A., Kovalenko I.L., Filipenko M.L., Kudryavtseva N.N. Molecular implications of repeated aggression:

- Th, Dat1, Snca and Bdnf gene expression in the VTA of victorious male mice. *PLoS ONE*. 2009;4(1):e4190. DOI 10.1371/journal.pone.0004190.
- Cao J., Joyner L., Mickens J.A., Leyrer S.M., Patisaul H.B. Sex-specific ESR2 mRNA expression in the rat hypothalamus and amygdala is altered by neonatal bisphenol A exposure. *Reproduction*. 2014;147(4):537-554. DOI 10.1530/REP-13-0501.
- 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*. 17(Suppl.14):53. DOI 10.1186/s12864-016-3353-3.
- Colonna V., Ayub Q., Chen Y., Pagani L., Luisi P., Pybus M., Garrison E., Xue Y., Tyler-Smith C. 1000 Genomes Project Consortium. Abecasis G.R., Auton A., Brooks L.D., DePristo M.A., Durbin R.M., Handsaker R.E., Kang H.M., Marth G.T., McVean G.A. Human genomic regions with exceptionally high levels of population differentiation identified from 911 whole-genome sequences. *Genome Biol*. 2014;15(6):R88. DOI 10.1186/gb-2014-15-6-r88.
- Delgado R.F., Whittington J.E., Parkhurst L.K., Parkhurst L.J. The TATA-binding protein core domain in solution variably bends TATA sequences via a three-step binding mechanism. *Biochemistry*. 2009;48(8):1801-1809. DOI 10.1021/bi8018724.
- 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.2016.07.012.
- 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.
- Dusek A., Bartos L., Svecova L. The effect of a mother's rank on her offspring's pre-weaning rank in farmed red deer. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 2007;103(1-2):146-155. DOI 10.1016/j.applanim.2006.03.020.
- Ehrman L., Parsons P.A. *Behavior genetics and evolution*. N.Y.: McGraw-Hill, 1981.
- Eldakar O.T., Gallup A.C. The group-level consequences of sexual conflict in multigroup populations. *PLoS ONE*. 2011;6(10):e26451. DOI 10.1371/journal.pone.0026451.
- Ellingrod V.L., Perry P.J., Ringold J.C., Lund B.C., Bever-Stille K., Fleming F., Holman T.L., Miller D. Weight gain associated with the -759C/T polymorphism of the 5HT2C receptor and olanzapine. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2005;134B(1):76-78. DOI 10.1002/ajmg.b.20169.
- Engel A.L., Esch K., Smale L., Holekamp K.E. Mechanisms of maternal rank "inheritance" in the spotted hyaena, *Crocuta cr. Anim. Behav.* 2000;60(3):323-332. DOI 10.1006/ange.2000.1502.
- 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.
- Haldane J.B.S. The cost of natural selection. *J. Genet.* 1957;55:511-524.
- Heyne H.O., Lautenschlager S., Nelson R., Besnier F., Rotival M., Cagan A., Kozhemyakina R., Plyusnina I.Z., Trut L., Carlborg O., Petretto E., Kruglyak L., Paabo S., Schoneberg T., Albert F.W. Genetic influences on brain gene expression in rats selected for tameness and aggression. *Genetics*. 2014;198(3):1277-1290. DOI 10.1534/genetics.114.168948.
- Hinde R.A. *Animal Behaviour*. New York: McGraw-Hill, 1970.
- Ilchibaeva T.V., Kondaurova E.M., Tsybko A.S., Kozhemyakina R.V., Popova N.K., Naumenko V.S. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor (proBDNF) in genetically defined fear-induced aggression. *Behav. Brain Res.* 2015;290:45-50. DOI 10.1016/j.bbr.2015.04.041.
- Jegou S., El Yacoubi M., Mounien L., Ledent C., Parmentier M., Costentin J., Vaugeois J.M., Vaudry H. Adenosine A2A receptor gene disruption provokes marked changes in melanocortin content and pro-opiomelanocortin gene expression. *J. Neuroendocrinol.* 2003;15(12):1171-1177.
- Ji N.Y., Findling R.L. Pharmacotherapy for mental health problems in people with intellectual disability. *Curr. Opin. Psychiat.* 2016;29:103-125. DOI 10.1097/YCO.0000000000000233.
- Kasowski M., Grubert F., Heffelfinger C., Hariharan M., Asabere A., Waszak S.M., Habegger L., Rozowsky J., Shi M., Urban A.E., Hong M.Y., Karczewski K.J., Huber W., Weissman S.M., Gerstein M.B., Korbel J.O., Snyder M. Variation in transcription factor binding among humans. *Science*. 2010;328(5975):232-235. DOI 10.1126/science.1183621.
- Kimura M. Evolutionary rate at the molecular level. *Nature*. 1968;217(5129):624-626. DOI 10.1038/217624a0.
- Kimura M. A simple method for estimating evolutionary rates of base substitutions through comparative studies of nucleotide sequences. *J. Mol. Evol.* 1980;16:111-120.
- Kondaurova E.M., Ilchibaeva T.V., Tsybko A.S., Kozhemyakina R.V., Popova N.K., Naumenko V.S. 5-HT1A receptor gene silencers Freud-1 and Freud-2 are differentially expressed in the brain of rats with genetically determined high level of fear-induced aggression or its absence. *Behav. Brain Res.* 2016;310:20-25. DOI 10.1016/j.bbr.2016.04.050.
- Kudryavtseva N.N., Bondar N.P., Boyarskikh U.A., Filipenko M.L. Snca and Bdnf gene expression in the VTA and raphe nuclei of mid-brain in chronically victorious and defeated male mice. *PLoS ONE*. 2010;5(11):e14089. DOI 10.1371/journal.pone.0014089.
- Kulikov A.V., Bazhenova E.Y., Kulikova E.A., Fursenko D.V., Trapezzova L.I., Terenina E.E., Mormede P., Popova N.K., Trapezzov O.V. Interplay between aggression, brain monoamines and fur color mutation in the American mink. *Genes Brain Behav.* 2016. DOI 10.1111/gbb.12313.
- 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. *Nucl. Acids Res.* 2014;42(Database issue):D980-5. DOI 10.1093/nar/gkt1113.
- Lin D., Boyle M.P., Dollar P., Lee H., Lein E.S., Perona P., Anderson D.J. Functional identification of an aggression locus in the mouse hypothalamus. *Nature*. 2011;470(7333):221-226. DOI 10.1038/nature09736.
- Lorenz K. *On Aggression*. Hove (UK): Psychology Press, 2002.
- 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.
- Michopoulos V., Higgins M., Toufexis D., Wilson M.E. Social subordination produces distinct stress-related phenotypes in female rhesus monkeys. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(7):1071-1085. DOI 10.1016/j.psyneuen.2011.12.004.
- 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.
- Moore A.J. Genetic influences on social dominance: cow wars. *Heredity*. 2013;110(1):1-2. DOI 10.1038/hdy.2012.85.
- Podkolodnyy N.L., Afonnikov D.A., Vaskin Yu.Yu., Bryzgalov L.O., Ivanisenko V.A., Demenkov P.S., Ponomarenko M.P., Rasskazov D.A., Gunbin K.V., Protsyuk I.V., Shutov I.Yu., Leontyev P.N., Fursov M.Yu., Bondar N.P., Antontseva E.V., Merkulova T.I., Kolchanov N.A. Program complex SNP-MED for analysis of single-nucleotide polymorphism (SNP) effects on the function of genes associated with socially significant diseases. *Russ. J. Genet. Appl. Res.* 2014;4(3):159-167. DOI 10.1134/S2079059714030034.
- 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*. Eds. S. Maloy, K. Hughes. *Brenner's Encyclopedia of Genet-*

- ics. San Diego: Acad. Press, Elsevier Inc. 2013;3:491-494. 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;2015:35983004625. DOI 10.1155/2015/359835.
- 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., Tverdokhlebov N., Chadaeva I., Ponomarenko M., Kolchanov N. Candidate SNP markers of chronopathologies 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.
- Popova N.K. From genes to aggressive behavior: the role of serotonergic system. *Bioessays.* 2006;28(5):495-503. DOI 10.1002/bies.20412.
- Popova N.K., Naumenko V.S., Kozhemyakina R.V., Plyusnina I.Z. Functional characteristics of serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors in the brain and the expression of the 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor genes in aggressive and non-aggressive rats. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2010;40(4):357-361. DOI 10.1007/s11055-010-9264-x.
- Prud'Homme J., Chapais B. Aggressive interventions and matrilineal dominance relations in semifree-ranging Barbary macaques (*Macaca sylvanus*). *Primates.* 1993;34(3):271-283. DOI 10.1007/BF02382621.
- Reif A., Jacob C.P., Rujescu D., Herterich S., Lang S., Gutknecht L., Baehne C.G., Strobel A., Freitag C.M., Giegling I., Romanos M., Hartmann A., Rosler M., Renner T.J., Fallgatter A.J., Retz W., Ehli A.C., Lesch K.P. Influence of functional variant of neuronal nitric oxide synthase on impulsive behaviors in humans. *Arch. Gen. Psychiat.* 2009;66(1):41-50. DOI 10.1001/archgenpsychiatry.2008.510.
- Rosenfeld C.S. Bisphenol A and phthalate endocrine disruption of parental and social behaviors. *Front. Neurosci.* 2015;9:57. DOI 10.3389/fnins.2015.00057.
- Rowell T.E. The concept of social dominance. *Behav. Biol.* 1974;11:131-154.
- 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.
- Savonenko A., Filipkowski R.K., Werka T., Zielinski K., Kaczmarek L. Defensive conditioning-related functional heterogeneity among nuclei of the rat amygdala revealed by c-Fos mapping. *Neuroscience.* 1999;94(3):723-733.
- Sherry S.T., Ward M.H., Kholodov M., Baker J., Phan L., Smigielski E.M., Sirotkin K. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucl. Acids Res.* 2001;29(1):308-311. DOI 10.1093/nar/29.1.308.
- 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.* 2010;46(4):394-403. DOI 10.1134/S1022795410040022.
- Van der Kooij M.A., Sandi C. The genetics of social hierarchies. *Cur. Opin. Behav. Sci.* 2015;2:52-57. DOI 10.1016/j.cobeha.2014.09.001.
- Zapata I., Serpell J.A., Alvarez C.E. Genetic mapping of canine fear and aggression. *BMC Genomics.* 2016;17:572. DOI 10.1186/s12864-016-2936-3.
- 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.