










doi 10.18699/vjgb-24-89

Кандидатные SNP-маркеры изменения экспрессии гена *SCN9A* человека в качестве интегратора генерации, чувства, ответа на боль и анестезии

П.А. Доценко ^{1, 2, 3}, К.А. Золотарева ¹, Р.А. Иванов¹, И.В. Чадаева ^{1, 3}, Н.Л. Подколотный ^{1, 4},
В.А. Иванисенко ^{1, 2, 3}, П.С. Деменков ¹, С.А. Лашин ^{1, 2}, М.П. Пономаренко ^{1, 3} 

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

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

³ Курчатовский геномный центр ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия

⁴ Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

 pon@bionet.nsc.ru





Аннотация. В настоящей работе впервые проведен комплексный биоинформатический анализ генов человека, связанных с генерацией, чувством и ответом на боль наряду с обезболиванием, которые были представлены 568 генами человека согласно базе данных NCBI Gene (дата обращения 15.09.2024). Ген *SCN9A* человека (sodium voltage-gated channel α subunit 9) передачи сигналов о повреждении тканей от сенсорных нейронов в центральную нервную систему был единственным среди исследуемых 568 генов, который вовлечен во все анализируемые процессы как ген-интегратор для них. Сначала с использованием созданного нами ранее инструмента OrthoWeb для каждого гена оценили таксон ближайшего общего предка всех организмов, у которого расшифрована ДНК этого гена (т. е. индекс филогенетического возраста, PAI). Среднеарифметическая оценка PAI для всех анализируемых генов, а также его значение для гена *SCN9A*, интегратора генерации, чувства и ответа на боль наряду с анестезией, оказались равными 4. На эволюционной шкале Киотской энциклопедии генов и геномов (KEGG) это соответствует таксону Chordata, у одних из самых древних представителей которого произошла специализация центральной и периферической нервной системы. Далее с помощью созданной нами системы ANDSystem мы выявили фосфорилирование ионных каналов как краеугольного камня в генерации, чувстве, ответе на боль и обезболивании, которое определяет эффективность передачи сигналов из периферической в центральную нервную систему. Этот вывод согласуется с литературными данными о ключевой роли эффективной передачи сигналов периферической нервной системы в центральную при коррекции циркадного ритма человека через фактическую детекцию фоторецепторами смены ночной темноты на дневное освещение, а также при определении направления на источник звука слуховыми ядрами мозга, формировании ответа на холодный стресс и при координации движений у человека. Затем с использованием ранее созданной нами базы данных Human_SNP_TATAdb был предложен 21 кандидатный SNP-маркер значимого увеличения и уменьшения экспрессии гена *SCN9A* человека. Наконец, отношение встречаемости этих SNP-маркеров сравнили с полногеномным отношением, которое было оценено консорциумом «1000 геномов». В результате обнаружено, что *SCN9A* как ген-интегратор генерации, чувства, ответа на боль наряду с анестезией подвержен естественному отбору против снижения его экспрессии для поддержания высокого уровня контроля состояния организма и параметров внешней среды.

Ключевые слова: человек; TBP; SNP; промотор; ген-интегратор; *SCN9A*; изменение экспрессии; генерация боли; чувство боли; ответ на боль; анестезия.

Для цитирования: Доценко П.А., Золотарева К.А., Иванов Р.А., Чадаева И.В., Подколотный Н.Л., Иванисенко В.А., Деменков П.С., Лашин С.А., Пономаренко М.П. Кандидатные SNP-маркеры изменения экспрессии гена *SCN9A* человека в качестве интегратора генерации, чувства, ответа на боль и анестезии. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;28(8):808-821. doi 10.18699/vjgb-24-89

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий России. Авторы выражают благодарность ЦКП «Биоинформатика» за вычислительные ресурсы по бюджетному проекту FWNR-2022-0020.

Candidate SNP markers of changes in the expression levels of the human *SCN9A* gene as a hub gene for pain generation, perception, response and anesthesia


P.A. Dotsenko ^{1, 2, 3}, K.A. Zolotareva ¹, R.A. Ivanov¹, I.V. Chadaeva ^{1, 3}, N.L. Podkolodnyy ^{1, 4},
V.A. Ivanisenko ^{1, 2, 3}, P.S. Demenkov ¹, S.A. Lashin ^{1, 2}, M.P. Ponomarenko ^{1, 3} 

¹ Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

³ Kurchatov Genomic Center of ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia

⁴ Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

 pon@bionet.nsc.ru

Abstract. In this work, we for the first time performed a comprehensive bioinformatics analysis of 568 human genes that, according to the NCBI Gene database as on September 15, 2024, were associated with pain generation, perception and anesthesia. The *SCN9A* gene encoding the sodium voltage-gated channel α subunit 9 and expressed in sensory neurons for transferring signals to the central nervous system about tissue damage was the only one involved in all the processes of interest at once as a hub gene. First, with our tool called OrthoWeb, we estimated the phylostratigraphic age indices (PAIs) for each of the genes, that is, identified the taxon of the most recent common ancestor of the organisms for which that gene has been sequenced. The mean PAI for all genes under study, including *SCN9A* as a hub gene for pain generation, perception, response and anesthesia, was '4'. On the evolutionary scale by the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG), the ancestor is the phylum Chordata, some of the most ancient of which evolved the central and the peripheral nervous system. Next, with our tool called ANDSystem, we found that phosphorylation of ion channels is a centerpiece in pain generation, perception, response and anesthesia, on which the efficiency of signal transduction from the peripheral to the central system depends. This conclusion was consistent with literature data on a key role an efficient signal transduction from the peripheral to the central system for adjusting the human circadian rhythm through detection of a change from the dark of night to the light of day and for identification of the direction of the source of sound by auditory brainstem nuclei, for generating the response to cold stress and for physical coordination. 21 candidate SNP marker of significant *SCN9A* over- and underexpression. Finally, the ratio of *SCN9A* upregulating to downregulating SNPs was compared to that for all known human genes estimated by the 1000 Genomes Project Consortium. It was found that *SCN9A* as a hub gene for pain generation, perception, pain response and anesthesia is acted on by natural selection against its downregulation, to keep the nervous system highly informed on the status of the organism and the environment.

Key words: human; TBP; SNP; promoter; hub gene; *SCN9A*; expression change; pain generation; pain perception; pain response; anesthesia.

For citation: Dotsenko P.A., Zolotareva K.A., Ivanov R.A., Chadaeva I.V., Podkolodnyy N.L., Ivanisenko V.A., Demenkov P.S., Lashin S.A., Ponomarenko M.P. Candidate SNP markers of changes in the expression levels of the human *SCN9A* gene as a hub gene for pain generation, perception, response and anesthesia. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2024;28(8):808-821. doi 10.18699/vjgb-24-89

Введение

В 2020 г. Международная ассоциация по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP) путем голосования Совета единогласно приняла текущее определение боли как «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей или напоминающее таковое» – дословно: “An unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage” (Raja et al., 2020). Дополнительно были приняты шесть ключевых примечаний для адекватного применения термина «боль» в зависимости от контекста (Raja et al., 2020). В первую очередь под болью было рекомендовано понимать личное эмоциональное переживание индивида, на которое могут влиять биологические, психологические и социальные факторы. Кроме того, боль отличается от возбуждаемой разнообразными стимулами пульсирующей активности чувствительных нервных волокон периферической и центральной нервной системы (ноцицепция и ноциперцепция, в более узком смысле «физиологическая боль»). Представление о боли возникает у индивида как часть его жизненного опыта. Также Совет IASP рекомендовал учитывать мнение пациента об ощущении им боли. Несмотря на адаптивную роль боли, она может негативно влиять на социально-психологическое благополучие и

функционирование организма человека. Наконец, словесное описание боли является одним из способов широкого спектра выражения чувства боли индивидом, неспособность которого выразить ощущение им боли не исключает возможности того, что он ее испытывает.

В связи с этим объектом изучения была «физиологическая боль», которую здесь и далее мы будем называть «болью», прежде всего, для краткости, а также из-за широкого использования термина «боль» именно в этом узком смысле такими признанными источниками научных данных, как свободно доступные базы данных NCBI Gene (Brown et al., 2015) и Gene Ontology (Gene Ontology Consortium, 2015), на данные которых мы опираемся в настоящей работе.

При этом впервые ведется комплексное биоинформатическое исследование боли одновременно с обезболиванием в качестве практической сервисной услуги анестезии в рамках прикладной медицины, когда лечение пациента с необходимостью требует полностью или частично понизить у него чувствительность к состоянию собственного организма и окружающей среды с использованием медикаментозных средств с целью поддержания гомеостаза согласно рекомендациям Ассоциации анестезиологов (Klein et al., 2021; Lucas et al., 2021). Актуальность изучения боли и анестезии настолько высока, что уже в текущем 2024 г. в базе данных PubMed (Lu, 2011) представлены соответ-

ственно 49305 и 3782 оригинальных научных статьи о них (дата обращения 15.09.2024). Поэтому здесь с помощью ранее созданных нами свободно доступных web-сервисов OrthoWeb (Mustafin et al., 2020) и ANDSystem (Ivanisenko et al., 2015), а также базы данных Human_SNP_TATAdb (Filonov et al., 2023) были проанализированы 568 генов человека, связанных с генерацией, чувством, ответом на боль и анестезией согласно базе данных NCBI Gene (Brown et al., 2015) (дата обращения 15.09.2024). Полученные результаты были верифицированы в сравнении с результатами независимых web-сервисов PANTHER (Mi et al., 2021), DAVID (Sherman et al., 2022), STRING (Szklarczyk et al., 2023), Metascape (Zhou et al., 2019) и GeneMania (Warde-Farley et al., 2010), а также базы данных ClinVar (Landrum et al., 2014) и полногеномных оценок, которые были получены консорциумом «1000 геномов» (1000 Genomes Project Consortium et al., 2012), в рамках дилеммы Холдейна (Haldane, 1957) и теории нейтральной эволюции (Kimura, 1968).

Материалы и методы

Исследуемые гены человека. В работе было изучено 568 генов человека ($n = 568$). Список генов составлен с использованием диалоговой системы автоматизированного поиска данных по запросам в формате «*Homo sapiens*» AND «[признак гена]» к общедоступной базе данных NCBI Gene (Brown et al., 2015) (дата обращения 15.09.2024). При этом были установлены фильтры *Protein-coding genes*, *Genomic*, *Annotated genes*, *Ensembl*, *Current*, которые предназначены для отбора наиболее полно аннотированных белок-кодирующих генов человека.

Индекс филостратиграфического возраста (PAI) исследуемых генов человека. С помощью ранее созданного нами web-сервиса OrthoWeb (Mustafin et al., 2020) независимо для каждого исследуемого гена человека находили все биологические виды, для которых свободно доступны секвенированные ортологи данного гена, и на этой основе определяли «ближайшего общего предка» этих видов (Samet, 1985; Sun et al., 2008; Morozova et al., 2020) в качестве оценки филостратиграфического возраста (PAI) рассматриваемого гена по шкале Киотской энциклопедии генов и геномов KEGG (Kanehisa, Goto, 2000).

Ассоциативную сеть интеграции генерации, чувства, ответа на боль и анестезии реконструировали с использованием ранее созданной нами системы ANDSystem (Ivanisenko et al., 2015). Полученные результаты верифицировали в сравнении с результатами независимых свободно доступных web-сервисов PANTHER (Mi et al., 2021), DAVID (Sherman et al., 2022), STRING (Szklarczyk et al., 2023), Metascape (Zhou et al., 2019) и GeneMania (Warde-Farley et al., 2010). Степень согласия между результатами этих web-сервисов и ANDSystem (Ivanisenko et al., 2015) оценивали путем поиска соответствующих публикаций в свободно доступной базе данных PubMed (Lu, 2011).

Курируемая аннотация влияния снижения и повышения экспрессии генов человека на генерацию, чувство, ответ на боль и анестезию. Влияние уменьшения и увеличения экспрессии гена *SCN9A* человека на изменение генерации, чувства, ответа на боль и ане-

стезии оценивали посредством поиска соответствующих публикаций в свободно доступной базе данных PubMed (Lu, 2011).

Влияние вариантов однонуклеотидного полиморфизма (SNP) промоторов генов человека на уменьшение и увеличение уровня экспрессии этого гена. Оценки уровней статистической значимости уменьшения и увеличения экспрессии генов человека для минорных в сравнении с референсными аллелями SNP промоторов этих генов были взяты из базы знаний Human_SNP_TATAdb (Filonov et al., 2023).

Верификация оценок влияния SNP промоторов генов человека на их экспрессию. Выборочную верификацию полученных оценок *in silico* для влияния SNP промоторов генов человека на экспрессию этих генов провели с помощью баз данных ClinVar (Landrum et al., 2014) и PubMed (Lu, 2011), а также литературных данных консорциума проекта «1000 геномов» (Lowy-Gallego et al., 2019) для оценки встречаемости таких SNP во всем референсном геноме человека с учетом дилеммы Холдейна (Haldane, 1957) и теории нейтральной эволюции (Kimura, 1968).

Статистический анализ. Статистические критерии Колмогорова–Смирнова и биномиального распределения проверяли в пакете STATISTICA выпуск №12 (Statsoft™, США).

Результаты

Ген *SCN9A* человека интеграции генерации, чувства, ответа на боль и анестезии

В настоящей работе были изучены 568 генов человека, выборка которых составлена с помощью базы данных NCBI Gene (Brown et al., 2015) (см. Материалы и методы). Из общей выборки 553 гена человека были связаны с болью, 231 – с генерацией боли, 84 – с чувством боли, 39 – с ответом на боль, тогда как 28 – с анестезией (рис. 1, А). На диаграмме Венна всех возможных пересечений вышеупомянутых групп генов друг с другом (см. рис. 1, А) бордовым шрифтом обозначен единственный общий для всех этих групп ген *SCN9A* человека, который кодирует субъединицу управляемого напряжением натриевого канала Nav1.7 типа IX α (sodium voltage-gated channel α subunit 9) в сенсорных нейронах для передачи ими сигналов о повреждении тканей в центральную нервную систему. Поэтому в рамках данного исследования было принято рассматривать ген *SCN9A* человека как интегратор генерации, чувства, ответа на боль и анестезии.

Группы генов человека, связанных с генерацией, чувством, ответом на боль и анестезией, неразличимы по индексам PAI

Для каждого из всех 568 генов человека, анализируемых в этой работе, мы оценили значения индекса филостратиграфического возраста (PAI). Гистограмма количества исследуемых генов для каждого из 16 временных интервалов шкалы PAI согласно Киотской энциклопедии генов и геномов KEGG (Kanehisa, Goto, 2000) показана на рис. 1, Б. Полученные эволюционные оценки PAI генов человека, связанных с генерацией, чувством, ответом на

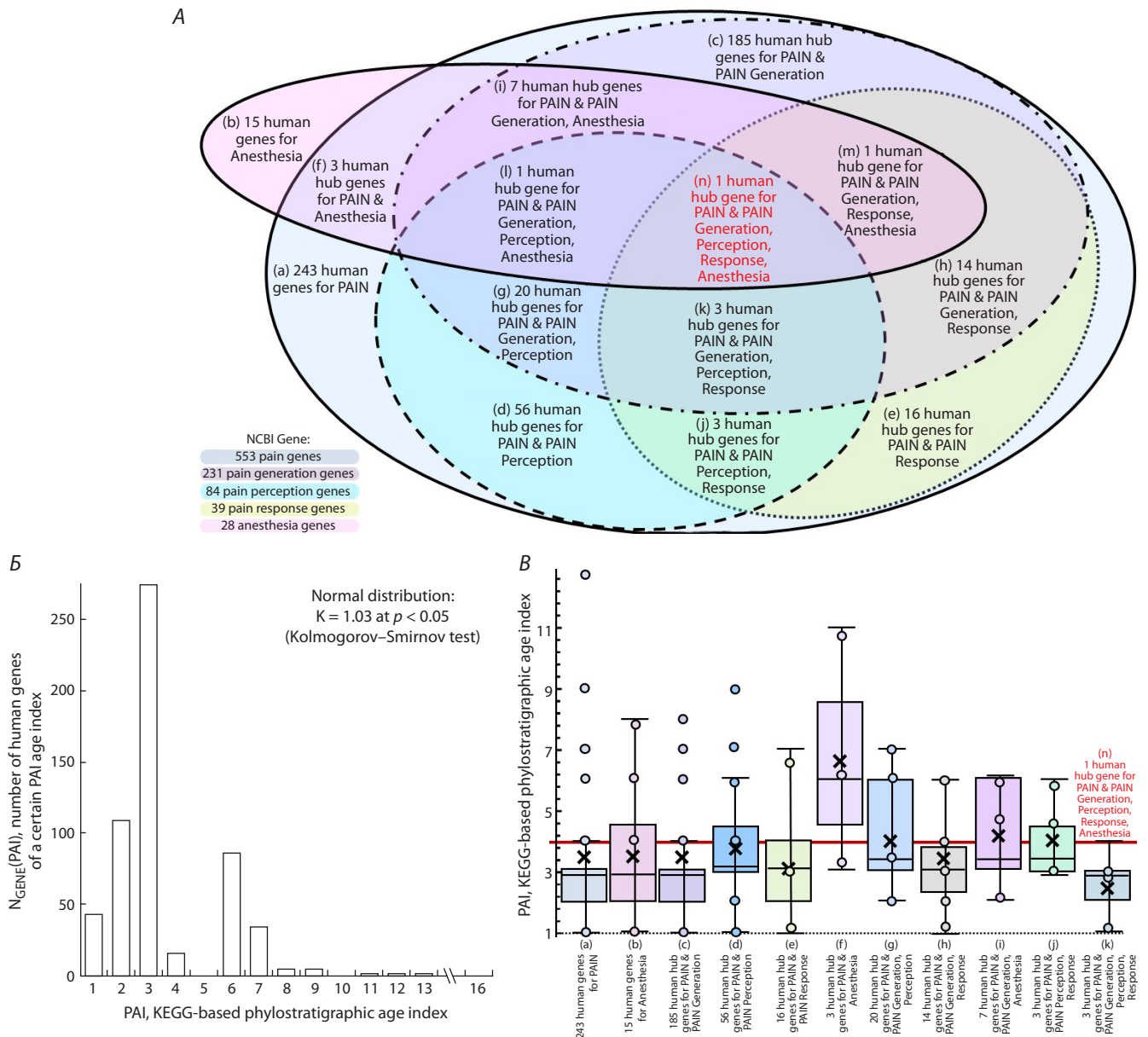


Рис. 1. Исследуемые гены человека, полученные по запросу «*Homo sapiens*» AND «[признак гена]» в базе данных NCBI Gene (Brown et al., 2015) с фильтрами *Protein-coding*, *Genomic*, *Annotated genes*, *Ensembl*, *Current*.

A – диаграмма Венна (всего 568 генов человека): для «[признака гена]» = «Pain» было найдено 553 гена человека, для «Generation of pain» – 231, для «Perception of pain» – 84, для «Response to pain» – 39, для «Anesthesia» – 28. Бордовым цветом обозначен единственный ген *SCN9A* человека интеграции генерации, чувства, ответа на боль и анестезии. B – индекс филогенетического возраста PAI изученных генов, имеющий нормальное распределение (тест Колмогорова–Смирнова: $K = 1.03$, $p < 0.05$). B – диаграмма «ящик с усами»; высота – размах от 25 до 75 % квартиля, IQR; линия – медиана, 50 % квартиль; крест – среднеарифметическое; планка ошибок «I» – 95 % доверительный интервал; кружки – гены. Шкала PAI: 1 = Cellular organism, 4100 млн лет, Mr (Bell et al., 2015), 2 = Eukaryota, 1850 Mr (Leander, 2020), 3 = Metazoa, 665 Mr (Maloof et al., 2010a), 4 = Chordata, 541 Mr (Maloof et al., 2010b), 5 = Craniata, 535 Mr (Maloof et al., 2010b), 6 = Vertebrata, 525 Mr (Shu et al., 1999), 7 = Euteleostomi, 420 Mr (Diogo, 2007), 8 = Mammalia, 225 Mr (Datta, 2005), 9 = Eutheria, 160 Mr (Luo et al., 2011), 10 = Euarchontoglires, 65 Mr (Kumar et al., 2013), 11 = Primates, 55 Mr (Chatterjee et al., 2009), 12 = Haplorhini, 50 Mr (Dunn et al., 2016), 13 = Catarrhini, 44 Mr (Harrison, 2013), 14 = Hominidae, 17 Mr (Hey, 2005), 15 = *Homo*, 2.8 Mr (Schrenk et al., 2014), 16 = *Homo sapiens*, 0.35 Mr (Scerri et al., 2018).

боль и анестезией, статистически значимо отвечают нормальному распределению (критерий Колмогорова–Смирнова: $K = 1.03$, $p < 0.05$). В рамках центральной предельной теоремы (Kwak, Kim, 2017) это может означать, что оценки PAI отражают интеграцию большого разнообразия жизненно важных признаков боли. Поэтому мы сфокусировали данную работу на гене *SCN9A* человека в качестве интегратора генерации, чувства, ответа на боль и анестезию.

Гипотетическая связь эволюционной оценки PAI генов человека, ассоциированных с генерацией, чувством, ответом на боль и анестезией, верифицирована в виде диаграммы «ящик с усами» для пересечений между этими группами генов (см. рис. 1, B). Пересечения групп генов человека неразличимы по индексу PAI друг от друга, а также от *SCN9A* как гена-интегратора признаков боли у человека (см. рис. 1, A). Это стало еще одним аргументом для концентрации усилий на гене *SCN9A*.

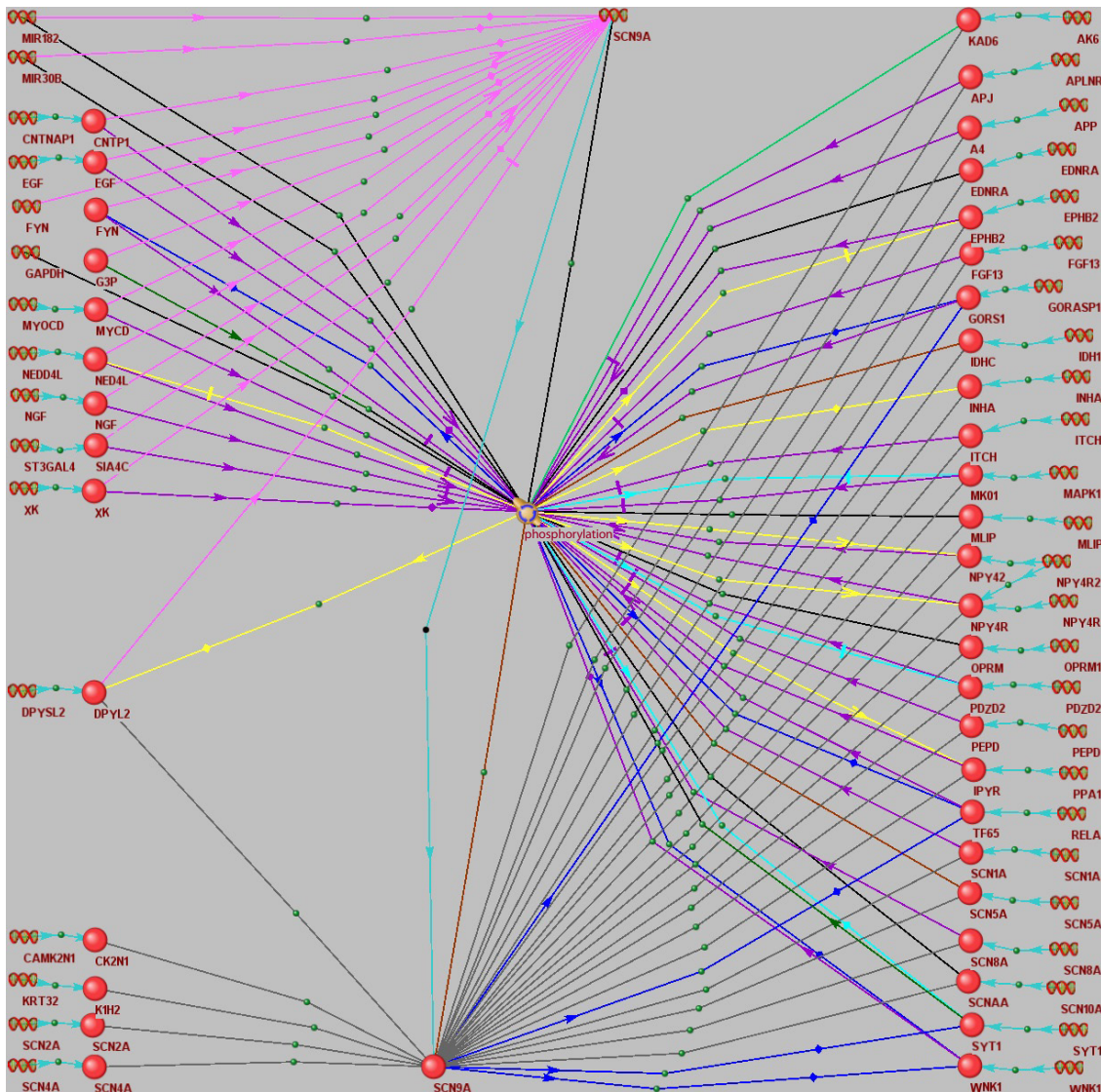


Рис. 2. Ассоциативная генная сеть функционирования гена *SCN9A* человека, его белкового продукта и их ближайших партнеров в организме человека, построенная ранее созданным нами инструментом ANDSystem (Ivanisenko et al., 2015) на основе автоматического анализа текстов свободно доступных научных статей и баз данных по запросу «[список генов] [Только их непосредственные связи] Genes Proteins Pathway» для [список генов] = «*SCN9A*».

Обозначения: – ген, – белок; – фосфорилирование как самый статистически значимый биологический процесс, в который достоверно вовлечены все найденные гены и белки ($P_{ADJ} < 10^{-13}$, точный тест Фишера с поправкой Бонферрони на множественные сравнения). Стрелки: острая – активация, тупая – ингибирование, ненаправленная – вовлеченность; желтая – активность, синяя – транспорт, черная – контакт, фиолетовая – функция, бордовый – регуляция, бирюзово-синий – экспрессия.

Ассоциативная сеть интеграции генерации, чувства, ответа на боль и анестезии

С использованием системы ANDSystem (Ivanisenko et al., 2015) была построена ассоциативная генная сеть функционирования *SCN9A* человека в качестве интегратора генерации, чувства, ответа на боль и анестезию (рис. 2). В центре вверху на этом рисунке читатель может видеть целевой ген *SCN9A* человека, в центре внизу – его белковый продукт, в центре посередине – фосфорилирование в качестве молекулярно-генетического процесса, который статистически достоверно наиболее часто упоминается в контексте этого гена в свободно доступной научной литературе и базах данных согласно оценке ANDSystem (Ivanisenko et al., 2015).

Слева в центре на рис. 2 находится единственный ген *DPYSL2* человека, который ассоциирован как с самим геном *SCN9A* человека, так и с его белком, а также вовлечен в фосфорилирование. Кроме того, слева внизу сгруппированы четыре гена и кодируемые ими белки, которые взаимодействуют с белком *SCN9A* человека, а слева вверху – 11 генов человека и их продукты, взаимодействующие с геном *SCN9A* и вовлеченные в фосфорилирование. Наконец, остальные 25 генов человека и кодируемые ими белки взаимодействуют с белком *SCN9A* и тоже вовлечены в фосфорилирование (см. рис. 2, справа). Всего на рис. 2 представлено 42 гена человека, 14 из которых были в исходном списке из 568 генов, связанных с генерацией, чувством, ответом на боль и анестезией (см. рис. 1).

Пересечение списков из 42 и 568 генов является достоверным в масштабе референсного генома человека, в котором содержится 19424 аннотированных белок-кодирующих гена согласно базе данных NCBI Gene (Brown et al., 2015), при фильтрах *Ensembl*, *Current*, *Protein-coding genes*, *Genomic*, *Annotated genes* (дата обращения 20.08.2024): $p < 10^{-6}$ по критерию биномиального распределения.

Этот результат означает, что система ANDSystem (Ivanisenko et al., 2015) по одному гену *SCN9A* как интегратору генерации, чувства, ответа на боль и анестезии (см. рис. 1), статистически достоверно реконструировала список генов человека (см. рис. 2), которые связаны с этими биологи-

ческими процессами согласно базе данных NCBI Gene (Brown et al., 2015).

Верификация результата ANDSystem с использованием независимых web-сервисов оценки обогащения групп генов терминами Gene Ontology

Сравнение результата ANDSystem (Ivanisenko et al., 2015) – фосфорилирование как наиболее статистически значимый биологический процесс для генерации, чувства, ответа на боль и анестезии (см. рис. 2) – с результатами независимых web-сервисов оценки обогащения групп генов терминами Gene Ontology (Gene Ontology Consortium, 2015) представлено в табл. 1.

Таблица 1. Сравнение результата web-сервиса ANDSystem (Ivanisenko et al., 2015) с результатами других web-сервисов оценки обогащения групп генов терминами Gene Ontology (Gene Ontology Consortium, 2015)

№ п/п	Самый обогащенный термин Gene Ontology, GO		P_{ADJ}	Связь фосфорилирования, найденного web-сервисом ANDSystem (Ivanisenko et al., 2015), с независимо найденным наилучшим термином GO
	Web-сервис	Раздел GO: ID		
Биологический процесс				
1	PANTHER (Mi et al., 2021)	GO:0086002 ~ cardiac muscle cell action potential involved in contraction	10^{-9}	Согласно исчерпывающему клиническому обзору (Iyer et al., 2007): фосфорилирование кальциевого канала в клетках сердечной мышцы усиливает приток Ca^{2+} , что увеличивает высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума и в конечном итоге повышает мощность сокращения сердца
2	DAVID (Sherman et al., 2022)	GO:0086010 ~ membrane depolarization during action potential	10^{-9}	В рамках клеточной модели боли с использованием клеток линии НЕК293Т человека (Kerth et al., 2021): замена I848T в <i>SCN9A</i> создает новый сайт фосфорилирования, улучшающий чувствительность и возбудимость нейрона за счет увеличения диапазона (потенциала) степени деполяризации его мембраны
3	STRING (Szkarczyk et al., 2023)	GO:0043269 ~ regulation of ion transport	10^{-11}	В биомедицинской тканевой модели боли с использованием культуры спинальных ганглиев крысы (Stamboulian et al., 2010): фосфорилирование <i>Scn9A</i> регулирует транспорт ионов по механизму варьирования порога активации и длительности инактивации потенциал-зависимого натриевого канала
4	Metascape (Zhou et al., 2019)	GO:0044057 ~ regulation of system process	10^{-9}	Метаанализ свободно доступных информационных ресурсов и баз данных по традиционной китайской медицине (Shuyuan, Naoyu, 2023) указал на "GO:0042327 ~ positive regulation of phosphorylation" и "GO:0044057 ~ regulation of system process" среди наилучших GO-терминов, характеризующих лечение преждевременных сердечных сокращений на основе использования корня и корневища <i>Nardostachys jatamansi</i>
5	GeneMania (Warde-Farley et al., 2010)	GO:0034706 ~ sodium channel complex	10^{-18}	В биомедицинской тканевой модели боли с использованием нейронов Пуркинье мозжечка, быстро изолированных у двухнедельных мышей (Grieco et al., 2002): конститутивное фосфорилирование комплекса натриевых каналов нейронов Пуркинье необходимо для поддержания функционального блокирующего элемента и возобновления натриевого тока
Молекулярная функция				
6	PANTHER (Mi et al., 2021)	GO:0005248 ~ voltage-gated sodium channel activity	10^{-10}	В рамках субклеточной модели боли с использованием препаратов мембраны клеток линии НЕК293Т человека (Sokolov et al., 2018): фосфорилирование <i>SCN9A</i> увеличивает проводимость этого зависимого от напряжения натриевого канала для ионов Na^+
7	DAVID (Sherman et al., 2022)		10^{-9}	
8	STRING (Szkarczyk et al., 2023)		10^{-9}	
Клеточный компонент				
9	PANTHER (Mi et al., 2021)	GO:0001518 ~ voltage-gated sodium channel complex	10^{-12}	В рамках субклеточной модели боли с использованием препаратов мембраны клеток линии НЕК293Т человека (Sokolov et al., 2018): фосфорилирование <i>SCN9A</i> способствует связыванию вспомогательной $\beta 3$ -субъединицы, смещающей состояние устойчивой инактивации зависимого от напряжения натриевого канала к более быстрому восстановлению после инактивации в составе такого их комплекса
10	DAVID (Sherman et al., 2022)		10^{-10}	
11	STRING (Szkarczyk et al., 2023)		10^{-10}	

Примечание. P_{ADJ} – оценка уровня статистической значимости с поправкой на множественные сравнения, используемая web-сервисом оценки обогащения групп генов терминами Gene Ontology.

Таблица 2. Клиническое проявление уменьшения и увеличения уровня экспрессии гена *SCN9A* человека в изменениях генерации, чувства, ответа на боль и анестезии согласно базе данных PubMed (Lu, 2011)

№ п/п	Фенотипический признак	Изменения уровня экспрессии гена <i>SCN9A</i> человека	
		Уменьшение	Увеличение
1	Генерация боли	В модели невропатической боли с использованием мыши линии C57BL/6 (Palomes-Borrajo et al., 2021): обработка повреждения нерва препаратом JQ1 снизила частоту генерации боли за счет снижения уровня экспрессии <i>SCN9A</i> , понизившего возбудимость сенсорных нейронов	Согласно исчерпывающему обзору (Baker, Nassar, 2020): мутационный рост активности <i>SCN9A</i> увеличивает частоту генерации боли за счет усиления возбудимости сенсорных нейронов
2	Ощущение боли	В биомедицинской модели боли с использованием <i>Scn9a</i> -дефицитных мышей (Shields et al., 2018): снижение возбудимости сенсорных нейронов малого и среднего диаметров из-за дефицита натриевых тетродоксин-чувствительных каналов в них	Согласно исчерпывающему обзору (Dib-Hajj et al., 2007): мутационный рост активности <i>SCN9A</i> снижает порог активации и замедляет деактивацию потенциал-зависимых натриевых каналов, что повышает возбудимость сенсорных нейронов и приводит к эритромелалгии и пароксизмальному острому болевому расстройству
3	Ответ на боль	В модели невропатической боли с использованием мыши линии C57BL/6 (Palomes-Borrajo et al., 2021): обработка повреждения нерва препаратом JQ1 увеличила время ответа на болевой стимул в сравнении с контролем при снижении уровня экспрессии <i>SCN9A</i>	В модели спонтанной боли с использованием CRISPR/Cas9-трансгенной мыши с мутацией R185H как клинического маркера пациентов с мелковолокнутой периферической невропатией (Xue et al., 2022): меньше время задержки между тепловым болевым воздействием на лапу или хвост и отдергиванием лапы или хвоста
4	Анестезия	В биомедицинской модели боли с использованием <i>Scn9a</i> -дефицитных мышей (Shields et al., 2018): снижение экспрессии гена <i>SCN9A</i> человека и ингибирование его белковых продуктов может иметь обезболивающий эффект	В рамках метаанализа транскриптомов опухолей в сравнении с соседними здоровыми тканями (Garate et al., 2021): избыток экспрессии <i>SCN9A</i> – клинический маркер опухоли, отражающий специфический тип опухолевой боли и, соответственно, вспомогательное обезболивание наряду с основной противоопухолевой терапией (Cui et al., 2011)

Например, в первой строке таблицы можно видеть, что web-сервис PANTHER (Mi et al., 2021) для 42 генов человека, показанных на рис. 2, выявил “GO:0086002 ~ cardiac muscle cell action potential involved in contraction” как самый статистически значимый биологический процесс, куда вовлечены эти 42 гена ($P_{ADJ} < 10^{-9}$, оценка уровня значимости с поправкой на множественные сравнения). В последней ячейке этой строки цитируется обзор (Iyer et al., 2007): фосфорилирование кальциевого канала клеток сердечной мышцы усиливает приток Ca^{2+} , увеличивая высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума и мощность сокращений сердца. В этом смысле результаты ANDSystem (Ivanisenko et al., 2015) и PANTHER (Mi et al., 2021) для 42 генов человека, показанных на рис. 2, согласуются между собой.

Всего в табл. 1 представлено 11 аналогичных соответствий между результатами ANDSystem и пяти независимых web-сервисов (PANTHER, DAVID, STRING, Metascape и GeneMania) оценки обогащения групп генов терминами Gene Ontology (Gene Ontology Consortium, 2015).

Влияние снижения и повышения экспрессии гена *SCN9A* человека как интегратора генерации, чувства, ответа на боль и анестезии на изменение этих признаков

На этом этапе исследования мы сначала с использованием текстовых запросов к свободно доступной базе данных PubMed (Lu, 2011) сделали курируемую аннотацию снижения и повышения уровня экспрессии гена *SCN9A* че-

ловека, сопоставив им статьи об их клинических проявлениях в изменениях генерации, чувства, ответа на боль и анестезии (табл. 2).

Затем в базе данных Human_SNP_TATAdb (Filonov et al., 2023) был найден 21 кандидатный SNP-маркер достоверного изменения сродства TBP к промоторам этого гена и, соответственно, уровней его экспрессии (табл. 3). Четыре из 21 SNP-маркера значимого изменения экспрессии гена *SCN9A* имеют известные клинические проявления (см. табл. 3), согласно базе данных ClinVar (Landrum et al., 2014). На примере одного из этих четырех клинических SNP-маркеров боли, rs201905758:T, показано (рис. 3), каким образом был выявлен этот SNP-маркер в автоматическом режиме работы web-сервиса SNP_TATA_Comparator (Ponomarenko et al., 2015), использующего библиотеку BioPerl (Stajich et al., 2002) для доступа к базам данных Ensembl (Zerbino et al., 2015) и dbSNP (Day, 2010) как официальным хранилищам референсных генома и вариома человека соответственно. Согласно базе данных ClinVar (Landrum et al., 2014), четыре из набора 21 SNP были клинически доказанными маркерами пароксизмального острого болевого расстройства (PEPD), невропатии мелких волокон (SFN), первичной эритромелалгии (PE) и врожденной нечувствительности к боли из-за каналопатии (CIP) (см. табл. 3).

Все четыре клинически доказанных SNP-маркера гена *SCN9A* человека повышают уровни его экспрессии как гена-интегратора генерации, чувства, ответа на боль и анестезии (см. табл. 3, последняя колонка “Δ”). Поэтому

Таблица 3. Кандидатные маркеры SNP в проксимальных районах промоторов длиной 90 п. о. перед стартами транскриптов гена *SCN9A* человека, связанного с интеграцией, генерацией, чувством, ответом на боль и анестезией, согласно анализу *in silico* в данной работе, как показано на рис. 3 и документировано в базе данных Human_SNP_TATAdb (Filonov et al., 2023)

№ п/п	Кандидатный SNP-маркер				K_D , nM, <i>in silico</i>		Уровень значимости			
	dbSNP ID:min (Day, 2010)	5' фланг	WT → min	3 фланг	WT	min	Z	p	ρ	Δ
					$M_0 \pm SEM$	$M_0 \pm SEM$				
1	rs1341944281:G	gttttctaata	A→G	gttgatttcc	3.32±0.34	6.41±0.52	10.04	10 ⁻⁶	A	
2	rs1470018720:C	ccgggcgcg	T→C	gggggtgggga	86.89±6.63	104.57±8.03	3.42	10 ⁻³	B	
3	rs1477103793:C	gcgcgctggg	A→C	tggggacccg	86.89±6.63	120.27±8.57	6.23	10 ⁻⁶	A	↓
4	rs1559004384:G	atttcctggt	T→G	tcattgtggt	3.32±0.34	3.86±0.42	2.01	0.05	D	
5	rs933017443:C	gcggggctgc	T→C	ccctcgggga	56.13±5.20	120.27±8.57	13.04	10 ⁻⁶	A	
6	rs1028575943:A	cgcgctggga	G→A	ggggaccgg	86.89±6.63	66.72±4.61	5.13	10 ⁻⁶	A	
7	rs1038516207:A	gagtggagga	G→A	cgcgctggga	86.89±6.63	69.11±4.82	4.43	10 ⁻³	B	
8	rs1282480960:G	ctaataattaa	C→G	tttctgttt	3.32±0.34	2.67±0.27	3.03	10 ⁻²	C	
9	rs1284056769:A	gagggagcaa	G→A	agggaggag	86.89±6.63	75.42±5.45	2.70	10 ⁻²	C	
10	rs1343738748:T	gggagcaagg	G→T	ggaggagg	86.89±6.63	63.02±5.10	5.78	10 ⁻⁶	A	
11	rs1410144156:A	gctgggagga	G→A	gaccgggg	86.89±6.63	71.32±4.53	3.98	10 ⁻³	B	
12	rs1697331114:A	tgattattat	C→A	taagcaaca	3.32±0.34	2.37±0.26	4.45	10 ⁻³	B	
13	rs1700681124:T	gggctgctac	C→T	tcggggaggc	56.13±5.20	35.36±3.15	7.20	10 ⁻⁶	A	
14	rs1700681309:A	gggagcggg	G→A	agctgccctc	86.89±6.63	40.86±3.84	12.47	10 ⁻⁶	A	
15	rs1700683197:A	agtggaggag	G→A	gcgctgggag	86.89±6.63	30.32±2.29	19.64	10 ⁻⁶	A	↑
16	rs1700683375:A	gggagagtg	G→A	ccgggcgcg	86.89±6.63	60.80±4.59	6.65	10 ⁻⁶	A	
17	rs890040570:A	cggcgagct	G→A	aggaggcaaa	86.89±6.63	64.68±7.23	4.36	10 ⁻³	B	
База данных ClinVar (Landrum et al., 2014):										
клинические SNP-маркеры пароксизмального острого болевого расстройства, нейропатии мелких волокон, первичной эритромелалгии и врожденной нечувствительности к боли из-за каналопатии										
18	rs148362057:A	gcagctctgct	T→A	gcaggagggg	91.71±6.30	41.82±3.93	13.50	10 ⁻⁶	A	
19	rs1881440:T	gccttgagcag	G→T	tcacggggcg	91.71±6.30	41.75±3.64	14.19	10 ⁻⁶	A	
20	rs201905758:A	gctacctcca	C→A	gaggcggggc	56.13±5.20	47.62±4.43	2.51	0.05	D	
21	rs201905758:T	gctacctcca	C→T	gaggcggggc	56.13±5.20	43.97±4.65	3.48	10 ⁻³	B	

Примечание. WT и min – анцестральный (норма) и минорный (патология) аллели SNP; K_D – равновесная константа диссоциации комплекса «TBP-промотор», выраженная в наномолях на литр, нМ; M_0 и SEM – контекстно-зависимая оценка *in silico* и ее стандартизированная ошибка; Z, p и ρ – значение Z-статистики Фишера и уровень ее статистической значимости, а также эвристическая приоритизация оценок *in silico* от наилучшей (A) до наихудшей (D) в алфавитном порядке; Δ – повышение (↑) или снижение (↓) экспрессии гена *SCN9A* человека.

с использованием базы данных PubMed (Lu, 2011) мы осуществили курируемую аннотацию влияния суперэкспрессии гена *SCN9A* на генерацию, чувство, ответ на боль и анестезию (табл. 4). Прежде всего, согласно широкому кругу исчерпывающих клинических обзоров, например (Dabby, 2012; Bennett, Woods, 2014; Shields et al., 2018; Taub, Woolf, 2024), при патологиях PEPD, SFN и PE избыток *SCN9A* повышает генерацию, чувство, ответ на боль, тогда как низкомолекулярные ингибиторы *SCN9A* являются обезболивающими.

Что касается CIP, то, согласно клиническим наблюдениям (Kim et al., 2015), вторичная нечувствительность боли чередуется с первичными для нее приступами гиперчувствительности боли при PEPD, SFN и PE из-за избытка *SCN9A*. Это выглядит, как если бы гипервозбудимость нейронов из-за избытка управляемых напряжением на-

триевых каналов *SCN9A* могла бы «разрядить в них батарейку», которую необходимо заряжать для восстановления генерации, чувства и ответа на боль. В этом смысле оценки *in silico* суперэкспрессии *SCN9A* при всех клинически доказанных SNP-маркерах боли при PEPD, SFN, PE и CIP согласуются с проявлениями избытка *SCN9A* у пациентов с этими патологиями.

Сравнение встречаемости кандидатных SNP-маркеров изменения экспрессии гена *SCN9A* человека согласно этой работе с полногеномной встречаемостью таких SNP

В заключение этого исследования мы сравнили встречаемость кандидатных SNP-маркеров изменения экспрессии гена *SCN9A* человека (см. табл. 3) с полногеномной оценкой встречаемости таких SNP согласно проекту «1000 ге-

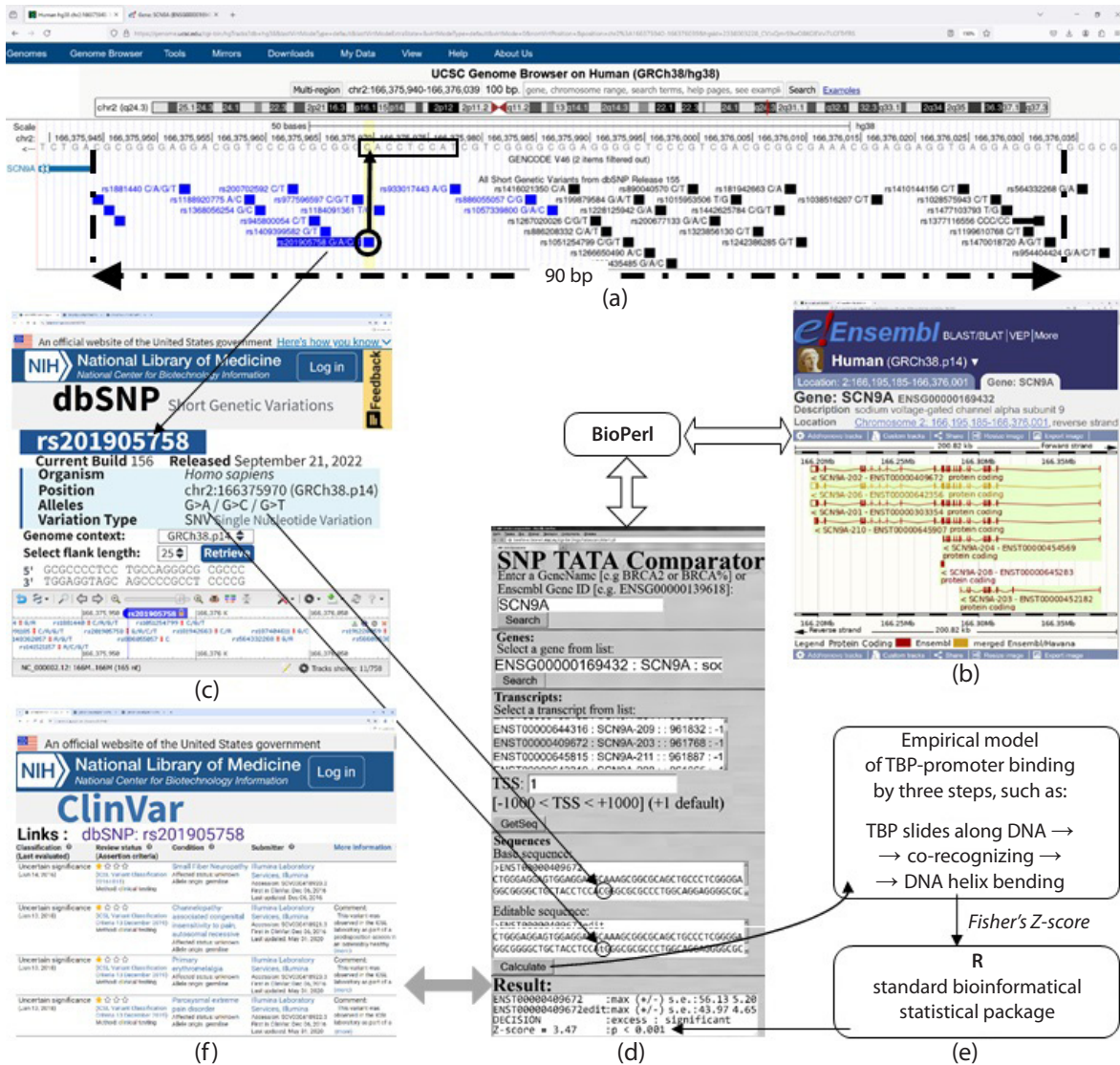


Рис. 3. Пример анализа кандидатного SNP-маркера rs201905758: T в проксимальном районе длиной 90 п.о. (двуговая штрих-пунктирная стрелка на панели (a)) перед стартом транскрипта SCN9A-203 с гена SCN9A человека согласно базе данных Ensembl (Zerbino et al., 2015) с использованием web-сервиса SNP_TATA_Comparator (Ponomarenko et al., 2015).

Панель (a) – визуализация анализируемого промотора с помощью web-сервиса UCSC Genome Browser (Raney et al., 2024); панель (b) – база данных Ensembl (Zerbino et al., 2015); панель (c) – описание SNP rs201905758 в базе данных dbSNP (Day, 2010); панели (d) и (e) – применение web-сервиса SNP_TATA_Comparator и принципа его работы соответственно (Ponomarenko et al., 2015); панель (f) – описание клинически доказанного SNP-маркера rs201905758:G → T патологий чувства боли согласно базе данных ClinVar (Landrum et al., 2014).

номов» (табл. 5). Индивидуальные геномы людей в сравнении с референсным геномом человека имеют в среднем 1000 SNP, среди которых 200 и 800 SNP соответствуют повышению и понижению сродства «ТВР-промотор» и в итоге повышению и понижению уровней экспрессии генов человека с этими SNP (Kasowski et al., 2010; 1000 Genomes Project Consortium et al., 2012).

В рамках дилеммы Холдейна (Haldane, 1957) и теории нейтральной эволюции (Kimura, 1968) такое превышение повреждающих над улучшающими регуляторными SNP отражает нейтральный дрейф, от которого статистически значимо отличается встречаемость 21 кандидатного SNP-маркера изменения экспрессии гена SCN9A человека ($p < 10^{-6}$, критерий биномиального распределения) (см.

табл. 5). Этот результат означает, что ген SCN9A подвергается давлению естественного отбора против снижения его экспрессии для поддержания высокого уровня контроля состояния организма и внешней среды.

Обсуждение

В настоящей работе с использованием ранее созданных нами свободной доступных web-сервисов OrthoWeb (Mustafin et al., 2020) и ANDSysystem (Ivanisenko et al., 2015), а также базы данных Human_SNP_TATAdb (Filonov et al., 2023) мы впервые провели комплексное биоинформатическое исследование 568 генов человека, которые связаны с генерацией, чувством, ответом на боль и анестезией согласно базе данных NCBI Gene (Brown et al., 2015) (дата

Таблица 4. Влияние суперэкспрессии гена *SCN9A* человека на генерацию, чувство, ответ на боль и анестезию при пароксизмальном остром болевом расстройстве, первичной эритромелалгии, нейропатии мелких волокон и врожденной нечувствительности боли при каналопатии согласно PubMed (Lu, 2011)

Признак	Пароксизмальное острое болевое расстройство (PEPD)	Нейропатия мелких волокон (SFN)	Первичная эритромелалгия (PE)	Врожденная нечувствительность боли, связанная с каналопатией (CIP)
Генерация боли	Согласно исчерпывающему обзору (Drenth, Waxman, 2007): при мутациях усиления функции <i>SCN9A</i> у пациентов с PEPD боль генерируется дольше или повторно в ответ на холод и растяжение	Согласно исчерпывающему обзору (Hoeijmakers et al., 2012): при мутациях усиления функции <i>SCN9A</i> у пациентов с SFN периферические аксоны малого диаметра генерируют боль и дегенерируют	Анализ родословной китайской семьи с наследственной PE (Wu et al., 2017) выявил замену F826Y усиления функции белка <i>SCN9A</i> с гипергенерацией боли и устойчивости к обезболивающим	Согласно клиническому случаю в университетском госпитале Сент-Жюстин (Монреаль, Канада), у 6-летней девочки, родившейся у здоровых канадцев французского происхождения без близкого родства, нашли мутацию I234T усиления функции <i>SCN9A</i> , первичным проявлением которой были PEPD и PE с многократными ежедневными приступами боли с эритемой конечностей и потливостью, а также со вторичной CIP между этими приступами из-за превышения порога числа поляризации потенциал-зависимых натриевых каналов при гипервозбудимости нейронов, как если бы у них «разрядилась батарейка» (Kim et al., 2015), тогда как все эти симптомы были успешно сняты анестезией против первичных PEPD и PE. Столь парадоксальная сочетаемость, с одной стороны, вторичной CIP и, с другой – первичных для нее PEPD, PE и SFN может иметь крайне опасное клиническое проявление при миотонии как паралич мышц вслед за их гиперсокращением (Kim et al., 2015). Что касается CIP в качестве первичной патологии, то ее наблюдают клинически у пациентов с полной потерей функции ионных натриевых каналов, включая такой канал <i>SCN9A</i> (Dabby, 2012; Bennett, Woods, 2014; Shields et al., 2018)
Ощущение боли	Согласно исчерпывающему обзору (Dabby, 2012): одной из двух самых частых форм клинической манифестации мутаций усиления функции <i>SCN9A</i> является рост ощущения боли пациентами с PEPD	Согласно исчерпывающему обзору (Taub, Woolf, 2024): при мутациях усиления функции <i>SCN9A</i> пациенты с SFN ощущают жар, покалывание, жжение и аллодинию в конечностях, что диагностируют из года в год все чаще и чаще (Dabby, 2012)	Согласно исчерпывающему обзору (Dabby, 2012): при мутациях усиления функции <i>SCN9A</i> растет ощущение боли с PE в качестве одной из двух самых частых форм клинической манифестации таких мутаций	
Ответ на боль	Согласно исчерпывающему обзору (Stephenson, 2013): у младенцев с PEPD наблюдается тоническое сокращение всего тела с эритематозным изменением цвета, как у арлекина (пятна)	В биомедицинской модели SFN с использованием трансгенных рыб <i>Danio rerio</i> с искусственной мутацией I228M или G856D для избытка <i>Scn9a</i> (Eijkenboom et al., 2019): активность личинок растет с ростом температуры окружающей среды	Согласно обзору (Renthal, 2020): жара, рост температуры тела, физическая нагрузка, тесные одежда и обувь, острая и горячая пища провоцируют приступы жжения, жара и эритемы в ногах, руках и на лице у пациентов с PE тем чаще, чем выше его тяжесть	
Анестезия	Согласно обзору (Hisama et al., 2020): при PEPD самое эффективное лекарство – блокатор натриевых каналов карбамазепин	В рамках комплексного экспериментально-биоинформатического исследования SFN (Shao et al., 2016) сначала контекстный анализ миРНК-30b показал, что мРНК <i>SCN9A</i> может быть ее мишенью, а затем с использованием крыс подтвердили, что избыток миРНК-30b в поврежденном нерве снижает боль	На фармацевтической модели PE с использованием клеток HEK293A человека (Cregg et al., 2014): низкие дозы мексилетина в качестве блокатора натриевых каналов могут нормализовать генерацию, чувство и ответ на боль	

обращения 15.09.2024). В результате мы обнаружили ген *SCN9A* человека в качестве гена-интегратора всех этих биологических процессов (см. рис. 1). Его индекс филогенетического возраста, PAI = 4, по шкале KEGG (Kanehisa, Goto, 2000) оказался неотличим от PAI генов человека, связанных с любой из исследуемых комбинаций признаков боли, и соответствовал таксону Chordata, в пределах которого у позвоночных нервная система разделена на центральную и периферическую (Holland L.Z., Holland N.D., 1999).

В качестве ключевого молекулярно-генетического процесса при генерации и реакции на боль и анестезию было

выявлено также фосфорилирование (см. рис. 2). Этот результат согласуется, прежде всего, с экспериментальными данными биомедицинской модели боли с использованием клеток линии HEK293T человека (Kerth et al., 2021). Авторы упомянутого исследования обнаружили, что замена I → T в позиции 848 белка *SCN9A* человека создает дополнительный сайт фосфорилирования этого белка, что сопровождается повышением чувствительности и возбудимости нейронов за счет увеличения диапазона (потенциала) деполяризации его мембраны.

Кроме того, наш вывод о важности фосфорилирования ионных каналов для генерации и реакции на боль и анесте-

Таблица 5. Сравнение величин встречаемости кандидатных SNP-маркеров повышения и снижения сродства TBP к промоторам гена *SCN9A* человека, выявленных в настоящей работе (см. рис. 3 и табл. 3) с полногеномной оценкой этих величин согласно оценкам проекта «1000 геномов»

Референсный геном человека: сборка GRCh38/hg38 (Lowy-Gallego et al., 2019), база данных dbSNP, выпуск 155 (Day, 2010)	Количество объектов	Нейтральный дрейф (Haldane, 1957; Kimura, 1968)					
		N_{GENE}	N_{SNP}	N_{Δ}	N_{\downarrow}	N_{\uparrow}	Гипотеза $H_0: N_{\downarrow} \geq 4N_{\uparrow}$ (Kasowski et al., 2010), биномиальное распределение, p
Оценки частот встречаемости SNP-маркеров значимого повышения и снижения сродства «TBP-промотор»	Полногеномная оценка для всех генов человека (1000 Genomes Project Consortium et al., 2012)	30 000	100 000	1000	800	200	>0.50
	Частная оценка только для гена <i>SCN9A</i> человека (эта работа)	1	37 [#]	21 [*]	5 [*]	16 [*]	<10 ⁻⁶

Примечание. N_{GENE} – количество исследуемых генов; N_{SNP} – количество исследуемых SNP; N_{Δ} – количество SNP, способных к повышению (N_{\downarrow}) и к снижению (N_{\uparrow}) сродства TBP к промоторам генов человека. [#] См. рис. 3, А. ^{*} См. табл. 2.

зию согласуется (см. табл. 1) с литературными данными о важности фосфорилирования кальциевого канала клеток миокарда (Yue et al., 2007), фосфорилирования натриевых каналов нейронов Пуркинью в мозжечке для координации движений (Grieco et al., 2002).

В развитие этих примеров мы нашли в базе данных PubMed (Lu, 2011) клеточную модель циркадного ритма с использованием фоторецепторов курицы, в рамках которой повышение фосфорилирования ионных каналов колбочек сетчатки в ответ на рост освещенности днем после темноты ночью было контрольным событием циркадного ритма у этого модельного животного (Chae et al., 2007). При изучении патологий зрения у крыс было установлено, что фосфорилирование ионных каналов зрительного нерва регулирует проводящие пути зрительной системы (Ogata et al., 2022). Кроме того, фосфорилирование калиевого канала слуховых нейронов лежит в основе идентификации слуховыми ядрами ствола мозга направления на источник звука за счет микросекундных задержек в регистрации сигналов от него (Song et al., 2005). Уровень фосфорилирования канала SNAP-25 в миндалевидном теле, коре головного мозга и гиппокампе повышался с ростом интенсивности холодового стресса в исследовании стресс-ответа у мышей (Yamamori et al., 2014). Вместе все это убедительно свидетельствует о ключевой роли фосфорилирования ионных каналов в специализации центральной и периферической нервной системы в целом, а также при генерации, чувстве, ответе на боль и анестезии.

На заключительном шаге с использованием базы данных Human_SNP_TATAdb (Filonov et al., 2023) был предложен 21 кандидатный SNP-маркер достоверного изменения экспрессии гена *SCN9A* человека, кодирующего регулируемый напряжением натриевый канал передачи сигналов о повреждении тканей от сенсорных нейронов в центральную нервную систему (см. табл. 3). В базе данных ClinVar (Landrum et al., 2014) были найдены описания клинических *in vivo* проявлений для 4 из 21 предсказанного SNP-маркера, которые гармонизировали с нашими оценками *in silico* (см. табл. 4). Сравнение встречаемости выявленных SNP в промоторе *SCN9A* с полногеномной оценкой встречаемости таких SNP, полученной консор-

циумом «1000 геномов» в 2012 г., позволяет сделать вывод о действии естественного отбора против снижения экспрессии *SCN9A* (см. табл. 5), что свидетельствует об адаптивной роли генерации боли и ее ощущения, а также ответа на боль и обезболивания как анестезии (Raja et al., 2020).

Таким образом, представленные результаты соответствуют результатам независимых авторов, а в ряде случаев уточняют и обобщают их.

Заключение

Впервые проведено комплексное биоинформатическое исследование 568 генов человека, ассоциированных с болью и анестезией согласно базе данных NCBI Gene (Brown et al., 2015). Среди этих генов был обнаружен ген *SCN9A*, кодирующий субъединицу IX α ионного канала Nav1.7 передачи сигналов о повреждении тканей от периферической нервной системы в центральную, который единственный был вовлечен во все изучаемые процессы в качестве гена-интегратора. С помощью web-сервиса OrthoWeb (Mustafin et al., 2020) для *SCN9A* оценили индекс филостратиграфического возраста, PAI. Его значение (PAI = 4) соответствует таксону Chordata, когда произошла специализация центральной и периферической нервной систем (Holland L.Z., Holland N.D., 1999). Ассоциативную сеть гена *SCN9A* реконструировали с использованием инструмента ANDSystem (Ivanisenko et al., 2015), где фосфорилирование ионного канала *SCN9A* определяет эффективность передачи сигналов из периферической в центральную нервную систему в качестве краеугольного камня генерации, чувства, ответа на боль и обезболивания. Наконец, поиск в базе данных Human_SNP_TATAdb (Filonov et al., 2023) выявил 21 кандидатный SNP-маркер статистически значимого изменения экспрессии *SCN9A*. Отношение встречаемости аллелей этих SNP, которые повышают и понижают уровень *SCN9A*, сравнили с известным таким отношением для всех генов человека (1000 Genomes Project Consortium et al., 2012). В итоге получили свидетельство того, что генерация, чувство боли, ответ на боль и восприимчивость анестезии (Raja et al., 2020) – адаптивные признаки, эффективность которых контролирует естественный отбор.

Список литературы / References

- 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
- Baker M.D., Nassar M.A. Painful and painless mutations of *SCN9A* and *SCN11A* voltage-gated sodium channels. *Pflugers Arch*. 2020; 472(7):865-880. doi 10.1007/s00424-020-02419-9
- Bell E.A., Boehnke P., Harrison T.M., Mao W.L. Potentially biogenic carbon preserved in a 4.1 billion-year-old zircon. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015;112(47):14518-14521. doi 10.1073/pnas.1517557112
- Bennett D.L., Woods C.G. Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):587-599. doi 10.1016/S1474-4422(14)70024-9
- Brown G.R., Hem V., Katz K.S., Ovetsky M., Wallin C., Ermolaeva O., Tolstoy I., Tatusova T., Pruiitt K.D., Maglott D.R., Murphy T.D. Gene: a gene-centered information resource at NCBI. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(D1):D36-D42. doi 10.1093/nar/gku1055
- Chae K.S., Ko G.Y., Dryer S.E. Tyrosine phosphorylation of cGMP-gated ion channels is under circadian control in chick retina photoreceptors. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2007;48(2):901-906. doi 10.1167/iovs.06-0824
- Chatterjee H.J., Ho S.Y., Barnes I., Groves C. Estimating the phylogeny and divergence times of primates using a supermatrix approach. *BMC Evol. Biol*. 2009;9:259. doi 10.1186/1471-2148-9-259
- Cregg R., Cox J.J., Bennett D.L., Wood J.N., Werdehausen R. Mexiletine as a treatment for primary erythromelalgia: normalization of biophysical properties of mutant L858F Nav_v1.7 sodium channels. *Br. J. Pharmacol*. 2014;171(19):4455-4463. doi 10.1111/bph.12788
- Cui J.H., Kim W.M., Lee H.G., Kim Y.O., Kim C.M., Yoon M.H. Antinociceptive effect of intrathecal cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 in a rat bone tumor pain model. *Neurosci. Lett*. 2011; 493(3):67-71. doi 10.1016/j.neulet.2010.12.052
- Dabby R. Pain disorders and erythromelalgia caused by voltage-gated sodium channel mutations. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. 2012;12(1): 76-83. doi 10.1007/s11910-011-0233-8
- Datta P.M. Earliest mammal with transversely expanded upper molar from the Late Triassic (Carnian) Tiki formation, South Rewa Gondwana Basin, India. *J. Vertebr. Paleontol*. 2005;25(1):200-207. doi 10.1671/0272-4634(2005)025[0200:EMWTEU]2.0.CO;2
- Day I.N. dbSNP in the detail and copy number complexities. *Hum. Mutat*. 2010;31(1):2-4. doi 10.1002/humu.21149
- Dib-Hajj S.D., Cummins T.R., Black J.A., Waxman S.G. From genes to pain: Nav_v1.7 and human pain disorders. *Trends Neurosci*. 2007; 30(11):555-463. doi 10.1016/j.tins.2007.08.004
- Diogo R. The Origin of Higher Clades: Osteology, Myology, Phylogeny and Evolution of Bony Fishes and the Rise of Tetrapods. NY: CRC Press, 2007. doi 10.1201/9780429063978
- Drenth J.P., Waxman S.G. Mutations in sodium-channel gene *SCN9A* cause a spectrum of human genetic pain disorders. *J. Clin. Invest*. 2007;117(12):3603-3609. doi 10.1172/JCI33297
- Dunn R.H., Rose K.D., Rana R.S., Kumar K., Sahni A., Smith T. New euprimate postcrania from the early Eocene of Gujarat, India, and the strepsirrhine-haplorhine divergence. *J. Hum. Evol*. 2016;99: 25-51. doi 10.1016/j.jhevol.2016.06.006
- Eijkenboom I., Sopacua M., Otten A.B.C., Gerrits M.M., Hoeijmakers J.G.J., Waxman S.G., Lombardi R., Lauria G., Merkies I.S.J., Smeets H.J.M., Faber C.G., Vanoevelen J.M.; PROPANE Study Group. Expression of pathogenic *SCN9A* mutations in the zebrafish: a model to study small-fiber neuropathy. *Exp. Neurol*. 2019;311: 257-264. doi 10.1016/j.expneurol.2018.10.008
- Filonov S.V., Podkolodnyy N.L., Podkolodnaya O.A., Tverdokhle N.N., Ponomarenko P.M., Rasskazov D.A., Bogomolov A.G., Ponomarenko M.P. Human_SNP_TATAdb: a database of SNPs that statistically significantly change the affinity of the TATA-binding protein to human gene promoters: genome-wide analysis and use cases. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;27(7):728-736. doi 10.18699/VJGB-23-85
- Garate J., Maimo-Barcelo A., Bestard-Escalas J., Fernandez R., Perez-Romero K., Martinez M.A., Payeras M.A., Lopez D.H., Fernandez J.A., Barcelo-Coblijn G. A drastic shift in lipid adducts in colon cancer detected by MALDI-IMS exposes alterations in specific K⁺ channels. *Cancers (Basel)*. 2021;13(6):1350. doi 10.3390/cancers13061350
- Gene Ontology Consortium. Gene Ontology Consortium: going forward. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(D1):D1049-1056. doi 10.1093/nar/gku1179
- Grieco T.M., Afshari F.S., Raman I.M. A role for phosphorylation in the maintenance of resurgent sodium current in cerebellar purkinje neurons. *J. Neurosci*. 2002;22(8):3100-3107. doi 10.1523/jneurosci.22-08-03100.2002
- Haldane J.B.S. The cost of natural selection. *J. Genet*. 1957;55:511-524. doi 10.1007/bf02984069
- Harrison T. Catarrhine origins. In: A Companion to Paleoanthropology. NY: Blackwell Publ. Ltd., 2013;376-396
- Hey J. The ancestor's tale A pilgrimage to the dawn of evolution. *J. Clin. Invest*. 2005;115(7):1680. doi 10.1172/JCI25761
- Hisama F.M., Dib-Hajj S.D., Waxman S.G. SCN9A Neuropathic pain syndromes. 2006 May 6 [Updated 2020 Jan 23]. In: GeneReviews®. [Internet]. Seattle (WA): Univ. of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1163/>
- Hoeijmakers J.G., Merkies I.S., Gerrits M.M., Waxman S.G., Faber C.G. Genetic aspects of sodium channelopathy in small fiber neuropathy. *Clin. Genet*. 2012;82(4):351-358. doi 10.1111/j.1399-0004.2012.01937.x
- Holland L.Z., Holland N.D. Chordate origins of the vertebrate central nervous system. *Curr. Opin. Neurobiol*. 1999;9(5):596-602. doi 10.1016/S0959-4388(99)00003-3
- Ivanisenko V.A., Saik O.V., Ivanisenko N.V., Tiys E.S., Ivanisenko T.V., Demenkov P.S., Kolchanov N.A. ANDSystem: an Associative Network Discovery System for automated literature mining in the field of biology. *BMC Syst. Biol*. 2015;9(Suppl.2):S2. doi 10.1186/1752-0509-9-S2-S2
- Iyer V., Edelman E.R., Lilly L.S. Basic cardiac structure and function. In: Pathophysiology of Heart Disease. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2007;1-28
- Kanehisa M., Goto S. KEGG: Kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Res*. 2000;28(1):27-30. doi 10.1093/nar/28.1.27
- 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
- Kerth C.M., Hautvast P., Korner J., Lampert A., Meents J.E. Phosphorylation of a chronic pain mutation in the voltage-gated sodium channel Nav1.7 increases voltage sensitivity. *J. Biol. Chem*. 2021; 296:100227. doi 10.1074/jbc.RA120.014288
- Kim D.T., Rossignol E., Najem K., Ospina L.H. Bilateral congenital corneal anesthesia in a patient with *SCN9A* mutation, confirmed primary erythromelalgia, and paroxysmal extreme pain disorder. *J. AAPOS*. 2015;19(5):478-479. doi 10.1016/j.jaapos.2015.05.015
- Kimura M. Evolutionary rate at the molecular level. *Nature*. 1968; 217(5129):624-626. doi 10.1038/217624a0
- Klein A.A., Meek T., Allcock E., Cook T.M., Mincher N., Morris C., Nimmo A.F., Pandit J.J., Pawa A., Rodney G., Sheraton T., Young P. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2021: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2021;76(9):1212-1223. doi 10.1111/anae.15501
- Kumar V., Hallstrom B.M., Janke A. Coalescent-based genome analyses resolve the early branches of the euarchontoglires. *PLoS One*. 2013;8(4):e60019. doi 10.1371/journal.pone.0060019
- Kwak S.G., Kim J.H. Central limit theorem: the cornerstone of modern statistics. *Korean J. Anesthesiol*. 2017;70(2):144-156. doi 10.4097/kjae.2017.70.2.144

- 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(D1):D980-D985. doi 10.1093/nar/gkt1113
- Leander B.S. Predatory protists. *Curr. Biol.* 2020;30(10):R510-R516. doi 10.1016/j.cub.2020.03.052
- Lowy-Gallego E., Fairley S., Zheng-Bradley X., Ruffier M., Clarke L., Flicek P.; 1000 Genomes Project Consortium. Variant calling on the GRCh38 assembly with the data from phase three of the 1000 Genomes Project. *Wellcome Open Res.* 2019;4:50. doi 10.12688/wellcomeopenres.15126.2
- Lu Z. PubMed and beyond: a survey of web tools for searching biomedical literature. *Database (Oxford).* 2011;2011:baq036. doi 10.1093/database/baq036
- Lucas D.N., Russell R., Bamber J.H., Elton C.D. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2021. *Anaesthesia.* 2021;76(10):1426-1427. doi 10.1111/anae.15528
- Luo Z.X., Yuan C.X., Meng Q.J., Ji Q. A Jurassic eutherian mammal and divergence of marsupials and placentals. *Nature.* 2011;476(7361):442-445. doi 10.1038/nature10291
- Maloof A.C., Porter S.M., Moore J.L., Dudas F.O., Bowring S.A., Higgins J.A., Fike D.A., Eddy M.P. The earliest Cambrian record of animals and ocean geochemical change. *Geol. Soc. Am. Bull.* 2010a;122(11-12):1731-1774. doi 10.1130/B30346.1
- Maloof A.C., Rose C.V., Beach R., Samuels B.M., Calmet C.C., Erwin D.H., Poirier G.R., Yao N., Simons F.J. Possible animal-body fossils in pre-Marinoan limestones from South Australia. *Nat. Geosci.* 2010b;3:653-659. doi 10.1038/ngeo934
- Mi H., Ebert D., Muruganujan A., Mills C., Albu L.P., Mushayama T., Thomas P.D. PANTHER version 16: a revised family classification, tree-based classification tool, enhancer regions and extensive API. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(D1):D394-D403. doi 10.1093/nar/gkaa1106
- Morozova O.V., Alekseeva A.E., Sashina T.A., Brusnigina N.F., Epifanova N.V., Kashnikov A.U., Zverev V.V., Novikova N.A. Phylogenetics of G4P[8] and G2P[4] strains of rotavirus A isolated in Russia in 2017 based on full-genome analyses. *Virus Genes.* 2020;56(5):537-545. doi 10.1007/s11262-020-01771-3
- Mustafin Z., Mukhin A., Afonnikov D., Matushkin Y., Lashin S. OrthoWeb – web application for macro- and microevolutionary analysis of genes. In: *Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology (BGRS/SB-2020)*. Novosibirsk, 2020; 228-229. doi 10.18699/BGRS/SB-2020-145
- Ogata G., Partida G.J., Fasoli A., Ishida A.T. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II associates with the K⁺ channel isoform Kv4.3 in adult rat optic nerve. *Front. Neuroanat.* 2022;16:958986. doi 10.3389/fnana.2022.958986
- Palomes-Borrajo G., Badia J., Navarro X., Penas C. Nerve excitability and neuropathic pain is reduced by BET protein inhibition after spared nerve injury. *J. Pain.* 2021;22(12):1617-1630. doi 10.1016/j.jpain.2021.05.005
- 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
- Raja S.N., Carr D.B., Cohen M., Finnerup N.B., Flor H., Gibson S., Keefe F.J., Mogil J.S., Ringkamp M., Sluka K.A., Song X.J., Stevens B., Sullivan M.D., Tutelman P.R., Ushida T., Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020;161(9):1976-1982. doi 10.1097/j.pain.0000000000001939
- Raney B.J., Barber G.P., Benet-Pagès A., Casper J., Clawson H., Cline M.S., Diekhans M., Fischer C., Navarro Gonzalez J., Hickey G., Hinrichs A.S., Kuhn R.M., Lee B.T., Lee C.M., Le Mercier P., Miga K.H., Nassar L.R., Nejad P., Paten B., Perez G., Schmelter D., Speir M.L., Wick B.D., Zweig A.S., Haussler D., Kent W.J., Haeussler M. The UCSC Genome Browser database: 2024 update. *Nucleic Acids Res.* 2024;52(D1):D1082-D1088. doi 10.1093/nar/gkad987
- Renthal W. Pain genetics. In: *Rosenberg R.N., Pascual J.M. (Eds) Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease*. Amsterdam: Elsevier, 2020;397-410. doi 10.1016/b978-0-12-813866-3.00023-0
- Samet H. A top-down quadtree traversal algorithm. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* 1985;7(1):94-98. doi 10.1109/tpami.1985.4767622
- Scerri E.M.L., Thomas M.G., Manica A., Gunz P., Stock J.T., Stringer C., Grove M., Groucutt H.S., Timmermann A., Rightmire G.P., d'Errico F., Tryon C.A., Drake N.A., Brooks A.S., Dennell R.W., Durbin R., Henn B.M., Lee-Thorp J., deMenocal P., Petraglia M.D., Thompson J.C., Scally A., Chikhi L. Did our species evolve in subdivided populations across Africa, and why does it matter? *Trends Ecol. Evol.* 2018;33(8):582-594. doi 10.1016/j.tree.2018.05.005
- Schrenk F., Kullmer O., Bromage T. The earliest putative homo fossils. In: *Henke W., Tattersall I. (Eds) Handbook of Paleoanthropology*. Berlin: Springer, 2014;1-19. doi 10.1007/978-3-540-33761-4_52
- Shao J., Cao J., Wang J., Ren X., Su S., Li M., Li Z., Zhao Q., Zang W. MicroRNA-30b regulates expression of the sodium channel Nav1.7 in nerve injury-induced neuropathic pain in the rat. *Mol. Pain.* 2016; 12:1744806916671523. doi 10.1177/1744806916671523
- Sherman B.T., Hao M., Qiu J., Jiao X., Baseler M.W., Lane H.C., Imamichi T., Chang W. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update). *Nucleic Acids Res.* 2022;50(W1):W216-W221. doi 10.1093/nar/gkac194
- Shields S.D., Deng L., Reese R.M., Dourado M., Tao J., Foreman O., Chang J.H., Hackos D.H. Insensitivity to pain upon adult-onset deletion of Nav1.7 or its blockade with selective inhibitors. *J. Neurosci.* 2018;38(47):10180-10201. doi 10.1523/jneurosci.1049-18.2018
- Shu D.-G., Luo H.-L., Conway-Morris S., Zhang X.-L., Hu S.-X., Chen L., Han J., Zhu M., Li Y., Chen L.-Z. Lower Cambrian vertebrates from south China. *Nature.* 1999;402(6757):42-46. doi 10.1038/46965
- Shuyuan L., Haoyu C. Mechanism of Nardostachyos Radix et Rhizoma-Salidroside in the treatment of premature ventricular beats based on network pharmacology and molecular docking. *Sci. Rep.* 2023;13(1):20741. doi 10.1038/s41598-023-48277-0
- Sokolov M.V., Henrich-Noack P., Raynoschek C., Franzen B., Larson O., Main M., Dabrowski M. Co-expression of β subunits with the voltage-gated sodium channel Na_v1.7: the importance of subunit association and phosphorylation and their effects on channel pharmacology and biophysics. *J. Mol. Neurosci.* 2018;65(2):154-166. doi 10.1007/s12031-018-1082-6
- Song P., Yang Y., Barnes-Davies M., Bhattacharjee A., Hamann M., Forsythe I.D., Oliver D.L., Kaczmarek L.K. Acoustic environment determines phosphorylation state of the Kv3.1 potassium channel in auditory neurons. *Nat. Neurosci.* 2005;8(10):1335-1342. doi 10.1038/nm1533
- Stajich J.E., Block D., Boulez K., Brenner S.E., Chervitz S.A., Dagdigan C., Fuellen G., Gilbert J.G., Korf I., Lapp H., Lehvaslaiho H., Matsalla C., Mungall C.J., Osborne B.I., Pocock M.R., Schattner P., Senger M., Stein L.D., Stupka E., Wilkinson M.D., Birney E. The Bioperl toolkit: Perl modules for the life sciences. *Genome Res.* 2002;12(10):1611-1618. doi 10.1101/gr.361602
- Stamboulian S., Choi J.S., Ahn H.S., Chang Y.W., Tyrrell L., Black J.A., Waxman S.G., Dib-Hajj S.D. ERK1/2 mitogen-activated protein kinase phosphorylates sodium channel Na_v1.7 and alters its gating properties. *J. Neurosci.* 2010;30(5):1637-1647. doi 10.1523/jneurosci.4872-09.2010
- Stephenson J.B. Syncope and other paroxysmal events. *Handb. Clin. Neurol.* 2013;112:861-866. doi 10.1016/B978-0-444-52910-7.00007-6

- Sun G.L., Shen W., Wen J.F. Triosephosphate isomerase genes in two trophic modes of euglenoids (euglenophyceae) and their phylogenetic analysis. *J. Eukaryot. Microbiol.* 2008;55(3):170-177. doi 10.1111/j.1550-7408.2008.00324.x
- Szklarczyk D., Kirsch R., Koutrouli M., Nastou K., Mehryary F., Hachilif R., Gable A.L., Fang T., Doncheva N.T., Pyysalo S., Bork P., Jensen L.J., von Mering C. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(D1):D638-D646. doi 10.1093/nar/gkac1000
- Taub D.G., Woolf C.J. Age-dependent small fiber neuropathy: mechanistic insights from animal models. *Exp. Neurol.* 2024;377:114811. doi 10.1016/j.expneurol.2024.114811
- Warde-Farley D., Donaldson S.L., Comes O., Zuberi K., Badrawi R., Chao P., Franz M., Grouios C., Kazi F., Lopes C.T., Maitland A., Mostafavi S., Montojo J., Shao Q., Wright G., Bader G.D., Morris Q. The GeneMANIA prediction server: biological network integration for gene prioritization and predicting gene function. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(W2):W214-W220. doi 10.1093/nar/gkq537
- Wu B., Zhang Y., Tang H., Yang M., Long H., Shi G., Tang J., Shi X. A novel SCN9A mutation (F826Y) in primary erythromelalgia alters the excitability of Nav1.7. *Curr. Mol. Med.* 2017;17(6):450-457. doi 10.2174/1566524017666171009105029
- Xue Y., Kremer M., Muniz Moreno M.D.M., Chidiac C., Lorentz R., Birling M.C., Barrot M., Herault Y., Gaveriaux-Ruff C. The human SCN9A^{R185H} point mutation induces pain hypersensitivity and spontaneous pain in mice. *Front. Mol. Neurosci.* 2022;15:913990. doi 10.3389/fnmol.2022.913990
- Yamamori S., Sugaya D., Iida Y., Kokubo H., Itakura M., Suzuki E., Kataoka M., Miyaoka H., Takahashi M. Stress-induced phosphorylation of SNAP-25. *Neurosci. Lett.* 2014;561:182-187. doi 10.1016/j.neulet.2013.12.044
- Zerbino D.R., Wilder S.P., Johnson N., Juettemann T., Flicek P.R. The ensemble regulatory build. *Genome Biol.* 2015;16(1):56. doi 10.1186/s13059-015-0621-5
- Zhou Y., Zhou B., Pache L., Chang M., Khodabakhshi A.H., Tanaseichuk O., Benner C., Chanda S.K. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets. *Nat. Commun.* 2019;10(1):1523. doi 10.1038/s41467-019-09234-6

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 23.09.2024. После доработки 13.11.2024. Принята к публикации 13.11.2024.