Вавиловский журнал генетики и селекции
Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2024;28(8):864-873

doi 10.18699/vjgb-24-94

Реконструкция и компьютерный анализ структурно-функциональной организации генной сети регуляции биосинтеза холестерина у человека и эволюционная характеристика участвующих в ней генов

А.Д. Михайлова[1], С.А. Лашин [1, 2, 3], В.А. Иванисенко [1, 2, 3], П.С. Деменков [1, 2, 3], Е.В. Игнатьева [1, 2]

[1] Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия
[2] Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
[3] Курчатовский геномный центр ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия
eignat@bionet.nsc.ru

Аннотация. Холестерин – это незаменимая структурная компонента клеточных мембран, предшественник витамина D и стероидных гормонов. У человека и других видов животных холестерин поступает в организм с пищей, а также синтезируется в клетках многих тканей *de novo*. Ранее нами была реконструирована генная сеть регуляции внутриклеточного уровня холестерина, включавшая регуляторные контуры, функционирующие при участии транскрипционных факторов подсемейства SREBP (sterol regulatory element-binding proteins). Активность транскрипционных факторов подсемейства SREBP регулируется в обратной зависимости от уровня холестерина в клетке. Этот механизм реализуется при участии белков «холестеринового сенсора», включающего белки SCAP, INSIG1, INSIG2, MBTPS1/S1P, MBTPS2/S2P и транскрипционные факторы подсемейства SREBP. Повышенный уровень холестерина является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также сопутствующим фактором многих патологических состояний. Систематизация сведений о молекулярных механизмах, контролирующих активность факторов подсемейства SREBP и биосинтез холестерина, в формате генной сети и получение новых знаний о генной сети как едином объекте чрезвычайно важны в контексте понимания молекулярных механизмов развития заболеваний. Средствами компьютерной системы ANDSystem нами построена генная сеть регуляции биосинтеза холестерина в клетке. Генная сеть включает данные: (1) о ферментах, осуществляющих биосинтез холестерина; (2) белках, функционирующих в составе «холестеринового сенсора»; (3) белках, регулирующих активность белков «холестеринового сенсора»; (4) генах, кодирующих белки этих групп; (5) генах, транскрипция которых регулируется при участии транскрипционных факторов подсемейства SREBP (генах-мишенях). Проведен анализ генной сети и выявлены замкнутые регуляторные контуры, контролирующие активность транскрипционных факторов подсемейства SREBP. Эти контуры реализуются с участием генов *PPARG*, *NR0B2/SHP1*, *LPIN1*, *AR* и кодируемых ими белков. Исследование филостратиграфического возраста генов показало, что предковые формы большинства генов человека, кодирующих ферменты биосинтеза холестерина и белки «холестеринового сенсора», могли возникнуть на достаточно ранних эволюционных этапах (*Cellular organisms* (корень филостратиграфического дерева) и этапах дивергенции *Eukaryota* и *Metazoa*). Однако механизм регуляции транскрипции генов в ответ на изменение уровня холестерина мог сформироваться только на более поздних эволюционных этапах, поскольку филостратиграфический возраст генов транскрипционных факторов подсемейства SREBP соответствует более позднему этапу эволюции (стадии дивергенции *Vertebrata*).

Ключевые слова: биосинтез холестерина; транскрипционные факторы; SREBP; генные сети; регуляторые обратные связи; эволюция; филостратиграфия; возраст гена.

Для цитирования: Михайлова А.Д., Лашин С.А., Иванисенко В.А., Деменков П.С., Игнатьева Е.В. Реконструкция и компьютерный анализ структурно-функциональной организации генной сети регуляции биосинтеза холестерина у человека и эволюционная характеристика участвующих в ней генов. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;28(8):864-873. doi 10.18699/vjgb-24-94

Финансирование. Исследование выполнено за счет средств бюджетного проекта ФИЦ ИЦиГ СО РАН «Системная биология и биоинформатика: реконструкция, анализ и моделирование структурно-функциональной организации и эволюции генных сетей человека, животных, растений и микроорганизмов», № FWNR-2022-0020.

Благодарности. Авторы выражают благодарность З.С. Мустафину, предоставившему данные по индексам PAI для белок-кодирующих генов человека.

© Михайлова А.Д., Лашин С.А., Иванисенко В.А., Деменков П.С., Игнатьева Е.В., 2024
Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0

Reconstruction and computer analysis of the structural and functional organization of the gene network regulating cholesterol biosynthesis in humans and the evolutionary characteristics of the genes involved in the network

A.D. Mikhailova[1], S.A. Lashin [1, 2, 3], V.A. Ivanisenko [1, 2, 3], P.S. Demenkov [1, 2, 3], E.V. Ignatieva [1, 2]

[1] Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia
[2] Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia
[3] Kurchatov Genomic Center of ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia
eignat@bionet.nsc.ru

Abstract. Cholesterol is an essential structural component of cell membranes and a precursor of vitamin D, as well as steroid hormones. Humans and other animal species can absorb cholesterol from food. Cholesterol is also synthesized *de novo* in the cells of many tissues. We have previously reconstructed the gene network regulating intracellular cholesterol levels, which included regulatory circuits involving transcription factors from the SREBP (sterol regulatory element-binding proteins) subfamily. The activity of SREBP transcription factors is regulated inversely depending on the intracellular cholesterol level. This mechanism is implemented with the participation of proteins SCAP, INSIG1, INSIG2, MBTPS1/S1P and MBTPS2/S2P. This group of proteins, together with the SREBP factors, is designated as "cholesterol sensor". An elevated cholesterol level is a risk factor for the development of cardiovascular diseases and may also be observed in obesity, diabetes and other pathological conditions. Systematization of information on the molecular mechanisms controlling the activity of SREBP factors and cholesterol biosynthesis in the form of a gene network and building new knowledge about the gene network as a single object is extremely important for understanding the molecular mechanisms underlying the predisposition to diseases. With a computer tool, ANDSystem, we have built a gene network regulating cholesterol biosynthesis. The gene network included data on: (1) the complete set of enzymes involved in cholesterol biosynthesis; (2) proteins that function as part of the "cholesterol sensor"; (3) proteins that regulate the activity of the "cholesterol sensor"; (4) genes encoding proteins of these groups; (5) genes whose transcription is regulated by SREBP factors (SREBP target genes). The gene network was analyzed and feedback loops that control the activity of SREBP factors were identified. These feedback loops involved the *PPARG*, *NR0B2/SHP1*, *LPIN1*, and *AR* genes and the proteins they encode. Analysis of the phylostratigraphic age of the genes showed that the ancestral forms of most human genes encoding the enzymes of cholesterol biosynthesis and the proteins of the "cholesterol sensor" may have arisen at early evolutionary stages (*Cellular organisms* (the root of the phylostratigraphic tree) and the stages of *Eukaryota* and *Metazoa* divergence). However, the mechanism of gene transcription regulation in response to changes in cholesterol levels may only have formed at later evolutionary stages, since the phylostratigraphic age of the genes encoding the transcription factors SREBP1 and SREBP2 corresponds to the stage of *Vertebrata* divergence.

Key words: cholesterol biosynthesis; transcription factors; SREBP; gene networks; feedback loops; evolution; phylostratigraphy; gene age.

For citation: Mikhailova A.D., Lashin S.A., Ivanisenko V.A., Demenkov P.S., Ignatieva E.V. Reconstruction and computer analysis of the structural and functional organization of the gene network regulating cholesterol biosynthesis in humans and the evolutionary characteristics of the genes involved in the network. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2024;28(8):864-873. doi 10.18699/vjgb-24-94

Введение

Холестерин является одним из важнейших соединений в организме животных. Он присутствует во всех тканях организма животных, поскольку входит в состав липидного слоя клеточных мембран, стабилизируя структуру мембран (Koolman, Roehm, 2005). При повышении содержания холестерина мембрана становится более плотно упакованной, содержит меньше полостей, за счет чего ее проницаемость для малых молекул, включая кислород, снижается. Данный механизм способствовал адаптации организмов к атмосфере, содержащей большое количество кислорода, и, как следствие, защите клетки от окислительного стресса (Zuniga-Hertz, Patel, 2019). Интересно отметить, что у грибов и растений холестерин не синтезируется, а клеточная мембрана этих организмов содержит похожие по структуре соединения – эргостерол (у грибов) и β-ситостерин и стигмастерол (у растений) (Desmond, Gribaldo, 2009; Ferrer et al., 2017; Choy et al., 2023).

У животных холестерин выполняет и другие важные функции. Это вещество является предшественником желчных кислот и стероидных гормонов: прогестерона, эстрадиола, тестостерона, кальцитриола, кортизола (Luo et al., 2020; Schade et al., 2020).

У человека и других видов животных холестерин поступает в организм с пищей, а также синтезируется в клетках многих тканей *de novo* (Luo et al., 2020). Исходными метаболитами для синтеза холестерина служат ацетил-КоА и ацетоацетил-КоА, всего в процессе биосинтеза участвует более 20 ферментов (Desmond, Gribaldo, 2009; Nes, 2011). Промежуточные продукты пути биосинтеза холестерина также выполняют важные функции в клетках животных. Например, геранил-геранилпирофосфат и фарнезилпи-

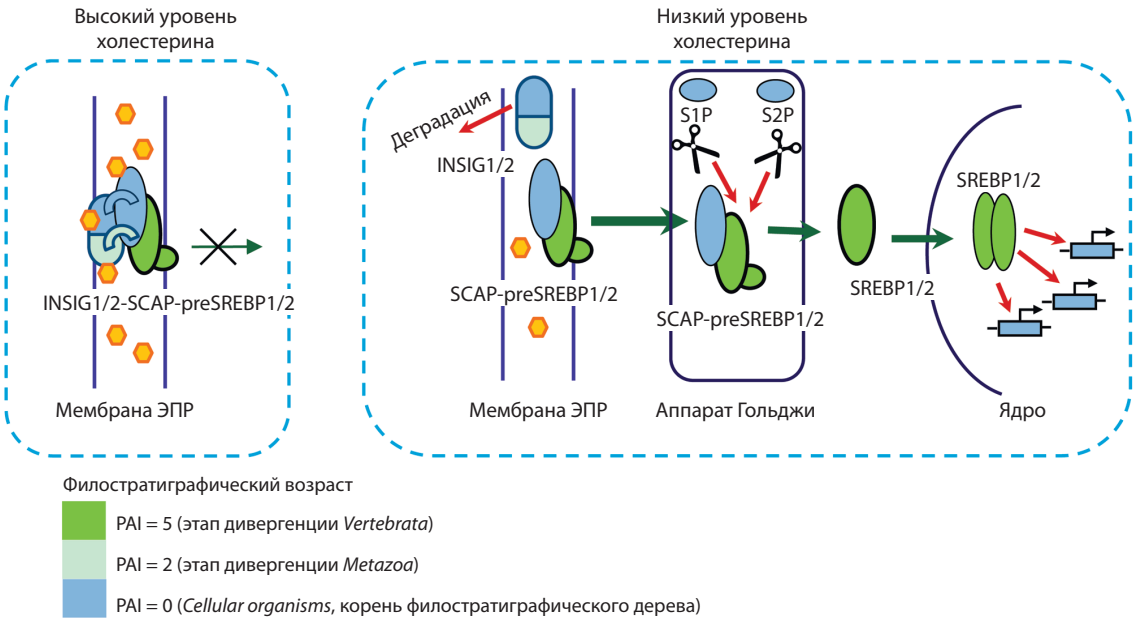


Рис. 1. Функционирование «холестеринового сенсора».

Желтыми шестиугольниками показаны молекулы холестерина; INSIG1/2 – якорные белки INSIG1 и INSIG2; SREBP1/2 – транскрипционные факторы SREBP1 и SREBP2; preSREBP1/2 – белки preSREBP1 и preSREBP2, которые являются неактивными предшественниками транскрипционных факторов SREBP1 и SREBP2; SCAP – белок-шаперон, взаимодействующий с белками preSREBP1 и preSREBP2; S1P и S2P – белки-протеазы, которые кодируются генами *MBTPS1* и *MBTPS2*. Цвет объектов соответствует филостратиграфическому возрасту генов, оценка которого производилась на основе индекса PAI (процедура расчета PAI описана в разделе «Материалы и методы»). При высоком уровне холестерина (левая часть рисунка) холестерин стабилизирует стуктуру белков INSIG1 и INSIG2 (обозначены как INSIG1/2), укрепляются связи между белками INSIG1/2 и SCAP. Якорные белки INSIG1 и INSIG2 удерживают комплекс SCAP-preSREBP1/2 в мембране эндоплазматического ретикулума (ЭПР). При низком уровне холестерина (правая часть рисунка) происходят убиквитинирование, а затем и деградация белков INSIG1 и INSIG2. Нарушается связь между INSIG1/2 и белком SCAP. Комплекс SCAP-preSREBP1/2 перемещается в аппарат Гольджи, где идет расщепление белков preSREBP1/2 протеазами S1P и S2P. В результате расщепления белков preSREBP1 и preSREBP2 образуются активные транскрипционные факторы SREBP1 и SREBP2 (обозначены как SREBP1/2). Описание рисунка составлено по (DeBose-Boyd, Ye, 2018; Jiang et al., 2020).

рофосфат – субстраты в реакциях пренилирования. Этой посттрансляционной модификации подвергаются многие белки (например, малые ГТФ-связывающие белки). Такое посттрансляционное пренилирование различных белков является важным для правильной локализации и активации этих белков (Waller et al., 2019).

Ранее в Институте цитологии и генетики СО РАН была реконструирована генная сеть регуляции внутриклеточного уровня холестерина и установлено четыре регуляторных контура, функционирующих при участии транскрипционных факторов подсемейства SREBP (sterol regulatory element-binding proteins) (Колчанов и др., 2013; Меркулова и др., 2013). Активность транскрипционных факторов подсемейства SREBP регулируется в обратной зависимости от уровня холестерина в клетке. Этот механизм реализуется при участии ряда белков, которые в совокупности с транскрипционными факторами подсемейства SREBP образуют так называемый холестериновый сенсор. Схема работы «холестеринового сенсора» представлена на рис. 1.

Активность транскрипционных факторов подсемейства SREBP может также регулироваться в ответ на сигналы, которые воздействуют на клетку извне, например инсулин и ростовые факторы (Sundqvist et al., 2005; Arito et al., 2008; Peterson et al., 2011). За счет такой регуляции осуществляется тонкая настройка функционирования факторов подсемейства SREBP в зависимости от состояния клетки и организма в целом. В свою очередь, факторы подсемейства SREBP контролируют экспрессию белков, участвующих в регуляции большого количества биологических процессов, объединяя локальные генные сети, контролирующие отдельные аспекты функционирования клеток (Jeon, Osborne, 2012).

Повышенный уровень холестерина является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероза, ишемической болезни сердца) (Vargas-Alarcon et al., 2019; Macvanin et al., 2024), а также может выступать в качестве сопутствующего фактора при ожирении (Kim et al., 2010), диабете (Zhang F. et al., 2018), жировом перерождении печени (Li et al., 2023), гепатокарциноме (Paul et al., 2022), опухолевых процессах (Jiang et al., 2020) и воспалении (Shimano, Sato, 2017). Получение новых знаний о генной сети регуляции биосинтеза холестерина как едином объекте чрезвычайно важно в контексте понимания связи данной системы с заболеваниями.

Цель настоящей работы – систематизация сведений о молекулярных механизмах, контролирующих активность факторов подсемейства SREBP и биосинтез холестерина, в формате генной сети и последующий анализ структурно-функциональной организации сети и эволюционных характеристик участвующих в ней генов.

Материалы и методы

Списки генов, использованные для построения генной сети. Список, включающий 24 гена человека, кодирующих ферменты биосинтеза холестерина (Приложение 1)[1], был составлен на основе данных базы WikiPathways (Agrawal et al., 2024).

Список, содержащий семь генов, кодирующих белки «холестеринового сенсора» (Приложение 2), формировали на основе описания механизма регуляции активности факторов SREBP1 и SREBP2 по данным, приведенным в публикациях (DeBose-Boyd, Ye, 2018; Jiang et al., 2020).

Список, включающий 31 ген человека, транскрипция которых регулируется факторами подсемейства SREBP (гены-мишени факторов SREBP1 и SREBP2), формировали на основе объединения данных базы TRRD (Kolchanov et al., 2002) и TRRUST (https://www.grnpedia.org/trrust/) (Han et al., 2018). В финальную версию списка генов-мишеней (Приложение 3) были включены гены, имевшие связи с белками SREBP1 и SREBP2, по данным системы ANDSystem (Ivanisenko et al., 2019).

Список генов, кодирующих белки, регулирующие активность белков и генов «холестеринового сенсора» («белки-регуляторы») (Приложение 4), формировали на основе данных системы ANDSystem (Ivanisenko et al., 2019). «Белки-регуляторы» были найдены в результате исполнения команды «Мастер путей» в программе ANDVisio (часть ANDSystem). Полученные таким образом связи между «белками-регуляторами» и белками либо генами «холестеринового сенсора» были верифицированы вручную.

Построение генной сети регуляции биосинтеза холестерина. Построение генной сети осуществляли с помощью компьютерной системы ANDSystem (Ivanisenko et al., 2019). На начальном этапе были построены генные сети, включающие небольшие группы генов (называемые нами в дальнейшем термином «малые генные сети»). Процедуры построения «малых сетей» описаны в Приложении 5. Информация о количестве объектов в сетях представлена в Приложении 6. Затем эти «малые генные сети» были объединены в общую сеть с помощью команды «Объединение графов» программы ANDVisio. Были объединены «малые» генные сети, включающие следующие связи: (1) от белков, регулирующих активность «холестеринового сенсора», к генам и белкам «холестеринового сенсора»; (2) от факторов подсемейства SREBP к генам-мишеням и от генов-мишеней к кодируемым ими белкам; (3) от белков, кодируемых генами-мишенями факторов подсемейства SREBP, к генам и белкам «холестеринового сенсора»; (4) от генов/белков «холестеринового сенсора» (кроме SREBP1 и SREBP2) к генам *SREBF1*, *SREBF2* и кодируемым белкам (SREBP1, SREBP2); (5) от ферментов биосинтеза холестерина к холестерину.

Поиск замкнутых регуляторных контуров. Поиск замкнутых регуляторных контуров длины 3, 4, 5 с участием факторов SREBP1 и SREBP2 выполняли с помощью команды «Мастер путей» в программе ANDVisio. При поиске ориентировались на шаблоны, представленные в Приложении 7. Беря за основу шаблон определенной длины (что соответствовало количеству объектов в регуляторном контуре), устанавливали количество и типы промежуточных объектов при поиске путей. Найденные пути дополняли связями между генами и кодируемыми белками (т. е. связями типа «экспрессия»), получая таким образом замкнутые регуляторные контуры.

Выявление тканей, где возможно функционирование регуляторных контуров. Использованы данные проекта GTEx (GTEx Consortium, 2020), экстрагированные из базы Expression Atlas (https://www.ebi.ac.uk/gxa/home). Были выбраны примеры тканей либо органов, где уровень экспрессии каждого гена, входящего в рассматриваемый контур, был не ниже 10 TPM (transcripts per million).

Анализ эволюционных характеристик генов. Анализ эволюционных характеристик генов осуществляли с использованием индекса PAI (phylostratigraphic age index). Величины PAI были рассчитаны для 19556 белок-кодирующих генов человека с помощью программы Orthoscape (Mustafin et al., 2017), как это описано в работе (Мустафин и др., 2021).

Результаты и обсуждение

Генная сеть регуляции биосинтеза холестерина

На первом этапе с помощью программы ANDVisio были построены так называемые «малые генные сети» (процедура построения описана в разделе «Материалы и методы» и Приложении 5). Далее «малые генные сети» объединяли с помощью программы ANDVisio. Таким образом, была получена генная сеть регуляции биосинтеза холестерина (рис. 2). Сеть включает: (1) гены *SREBF1*, *SREBF2* и кодируемые ими белки; (2) пять белков, регулирующих активность факторов SREBP1 и SREBP2 (INSIG1, INSIG2, SCAP, MBTPS1/S1P, MBTPS2/S2P), и кодирующие их гены («холестериновый сенсор»); (3) 62 белка-регулятора генов и белков «холестеринового сенсора»; (4) 31 ген-мишень факторов подсемейства SREBP (с учетом самого *SREBF2*) и кодируемые ими белки; (5) 243 взаимодействия между объектами (см. рис. 2).

Замкнутые регуляторные контуры с участием транскрипционных факторов подсемейства SREBP

Замкнутые регуляторные контуры с участием факторов подсемейства SREBP и имеющие длину 2, 3, 4. Регуляторные контуры этой категории представлены на рис. 3. Факторы подсемейства SREBP обозначены как SRBP1 и SRBP2. Один из трех отображенных на рис. 3 регуляторных контуров отражает положительную обратную связь, а два контура включают отрицательные обратные связи.

SREBP2 (белок) → *SREBF2* (ген) → SREBP2 (белок). Первый, самый короткий регуляторный контур, включавший два объекта (см. рис. 3, *а*), был обнаружен при анализе списка генов-мишеней транскрипционных факторов подсемейства SREBP (см. Приложение 3). По данным R. Sato с коллегами, промотор гена *SREBF2* человека содержит сайт связывания фактора SREBP2 (Sato et al., 1996), за счет чего осуществляется положительная авторегуляция экспрессии гена *SREBF2*.

[1] Приложения 1–9 см. по адресу:
https://vavilovj-icg.ru/download/pict-2024-28/appx29.pdf

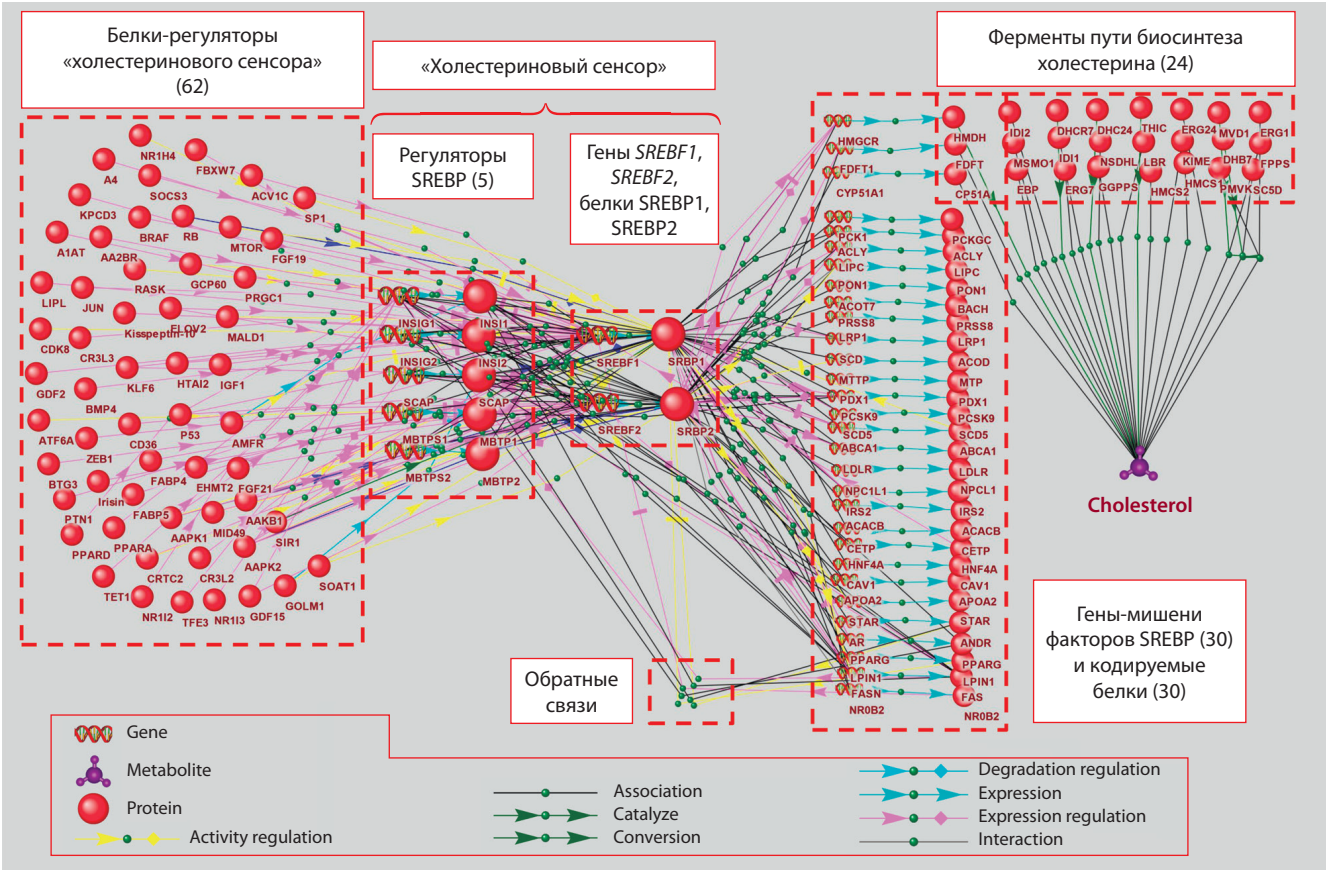


Рис. 2. Генная сеть регуляции биосинтеза холестерина, визуализированная в программе ANDVisio. Эта программа отображает белки SREBP1 и SREBP2 как объекты с обозначениями SRBP1 и SRBP2.

Списки генов каждой функциональной группы представлены в Приложениях 1–4. Приложение 3 содержит на один ген-мишень больше (т.е. 31 ген), этот 31-й ген (*SREBF2*) присутствует на рисунке в группе объектов, обозначенной как «холестериновый сенсор».

При поиске регуляторных контуров с участием факторов подсемейства SREBP мы ориентировались на шаблоны № 1–4, представленные в Приложении 7. В результате было найдено два регуляторных контура с участием фактора SREBP1 (см. рис. 3, *б*, *в*). Контуров с участием фактора SREBP2 не найдено.

SREBP1 (белок) → *LPIN1* (ген) → LPIN1 (белок) → SREBP1 (белок) (см. рис. 3, *б*). Этот регуляторный контур включает короткую петлю отрицательной обратной связи с участием гена *LPIN1* (lipin 1) и кодируемого им белка. Транскрипционный фактор SREBP1 (на рисунке обозначен как SRBP1) контролирует транскрипцию гена *LPIN1*: промотор гена *LPIN1* человека содержит мотив SRE (sterol regulatory element), и фактор SREBP1, связываясь с промотором, активирует транскрипцию гена *LPIN1* (Ishimoto et al., 2009). Белок LPIN1 подавляет активность SREBP1, предотвращая связывание SREBP1 с регуляторными районами его генов-мишеней, включая ген *LPIN1* (Mateus et al., 2021). Данный механизм осуществляется благодаря регулированию транспорта SREBP1 внутри ядра белком LPIN1. Этот белок способствует перемещению факторов подсемейства SREBP к ядерной ламине, при связывании с которой они инактивируются (Peterson et al., 2011). Активность LPIN1 контролируется киназой mTOR, участвующей в ответе клетки на ростовые факторы (Peterson et al., 2011). Таким образом, наличие регуляторного контура с участием LPIN1 свидетельствует о влиянии ростовых факторов на силу транскрипционного ответа генов при воздействии фактора SREBP1.

SREBP1 (белок) → *NR0B2/SHP1* (ген) → NR0B2/SHP1 (белок) → *SREBF1* (ген) → SREBP1 (белок) (см. рис. 3, *в*). Данная петля обратной связи реализуется с участием гена *NR0B2/SHP1* и кодируемого белка SHP1 (small heterodimer partner). Транскрипция гена *NR0B2/SHP1* человека активируется фактором SREBP1 (на рисунке обозначен как SRBP1) (Kim et al., 2004). Согласно данным базы UniProt (UniProt_ID = NR0B2_HUMAN), белок SHP1 может активироваться небольшими гидрофобными молекулами и является корепрессором транскрипции, он взаимодействует с рядом транскрипционных факторов, препятствуя их активации лигандами. Так, лиганд-зависимые транскрипционные факторы LRH-1, LXR и RXR активируют транскрипцию гена *SREBF1*. Однако белок SHP1 препятствует этой активации (Watanabe et al., 2004). Таким образом, существование регуляторного контура с участием генов и белков NR0B2/SHP1 означает, что транскрипционный ответ на понижение уровня холестерина зависит от внутриклеточного содержания других низкомолекулярных гидрофобных веществ, лигандов транскрипционных факторов LRH-1, LXR, RXR и корепрессора NR0B2/SHP1.

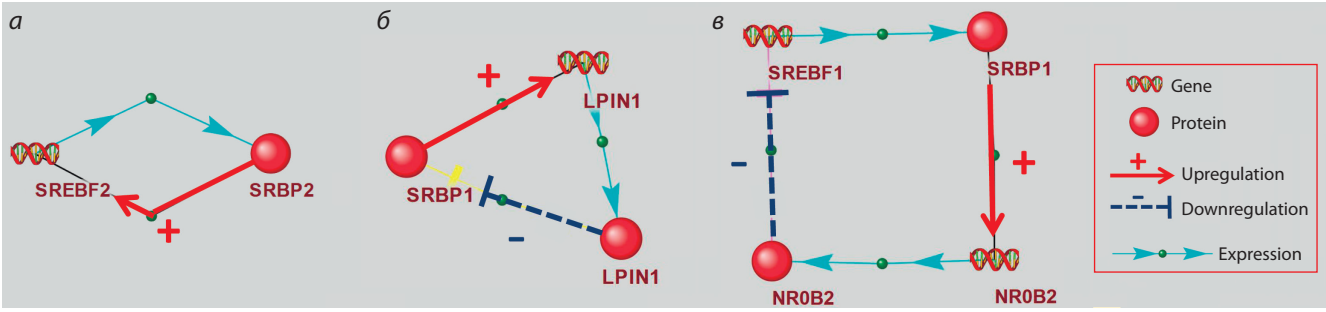


Рис. 3. Замкнутые регуляторные контуры с участием факторов подсемейства SREBP (обозначены на рисунках как SRBP1 и SRBP2).

а – положительная авторегуляция экспрессии гена *SREBF2*; *б* – контур с участием гена *LPIN1* и кодируемого им белка; *в* – контур с участием гена *NR0B2/SHP1* и кодируемого им белка.

Замкнутые регуляторные контуры с участием факторов подсемейства SREBP, а также белков «холестеринового сенсора», и имеющие длину 5. Нами выявлено три регуляторных контура с участием белков «холестеринового сенсора», которые, в свою очередь, влияют на уровень активности белков подсемейства SREBP (рис. 4). Эти контуры соответствовали шаблонам № 7 и 8, представленным в Приложении 7. Два контура включали белок SREBP1 (на рисунках обозначен как SRBP1) (см. рис. 4, *а*, *в*), и один контур включал белок SREBP2 (на рисунке обозначен как SRBP2) (см. рис. 4, *б*). Два из трех отображенных на рис. 4 регуляторных контуров отражают отрицательную обратную связь, а один контур соответствует положительной обратной связи.

SREBP1 (белок) → *PPARG* (ген) → PPARG (белок) → *INSIG1* (ген) → INSIG1 (белок) → SREBP1 (белок) (см. рис. 4, *а*).

SREBP2 (белок) → *PPARG* (ген) → PPARG (белок) → *INSIG1* (ген) → INSIG1 (белок) → SREBP2 (белок) (см. рис. 4, *б*).

Обнаружено два регуляторных контура с участием факторов подсемейства SREBP, а также генов *PPARG* и *INSIG1* и кодируемых ими белков. Белки SREBP1 и SREBP2 (на рис. 4, *а* и *б* обозначены как SRBP1 и SRBP2) способны взаимодействовать с сайтами связывания, расположенными в промоторе гена *PPARG* человека, и усиливать транскрипционную активность этого гена (Fajas et al., 1999). Белок PPARG является транскрипционным фактором, взаимодействующим с сайтом связывания (PPRE1) в промоторе гена *INSIG1* человека и усиливающим экспрессию данного гена (Kast-Woelbern et al., 2004). Увеличение экспрессии гена *INSIG1* приводит к повышению концентрации белка INSIG1, удерживающего preSREBP1 и preSREBP2 на мембране эндоплазматического ретикулума, тем самым подавляя активацию preSREBPs, которая происходит в аппарате Гольджи (Roth et al., 2008).

SREBP1 (белок) → *AR* (ген) → ANDR (белок) → *SCAP* (ген) → SCAP (белок) → SREBP1 (белок) (см. рис. 4, *в*).

В промоторной области гена *AR* человека, кодирующего белок-рецептор андрогенов (на рисунке – ANDR), содержится сайт связывания транскрипционного фактора SREBP1 (на рисунке обозначен как SRBP1), который усиливает экспрессию гена *AR* (Huang et al., 2010). Белок ANDR связывается с андроген-чувствительным районом, расположенным в восьмом интроне гена *SCAP* человека. Данное взаимодействие приводит к усилению экспрессии *SCAP* (Heemers et al., 2004), что способствует транслокации комплекса белков SCAP/SREBP1 в аппарат Гольджи, где происходит активация белка SREBP1 (Guo et al., 2019). Таким образом, этот регуляторный контур соответствует положительной обратной связи.

Обращение к данным по экспрессии генов из проекта GTEx (GTEx Consortium, 2020) показало, что найденные нами контуры (см. рис. 3 и 4) могут функционировать в широком наборе тканей. Примеры таких тканей приведены в Приложениях 8 и 9.

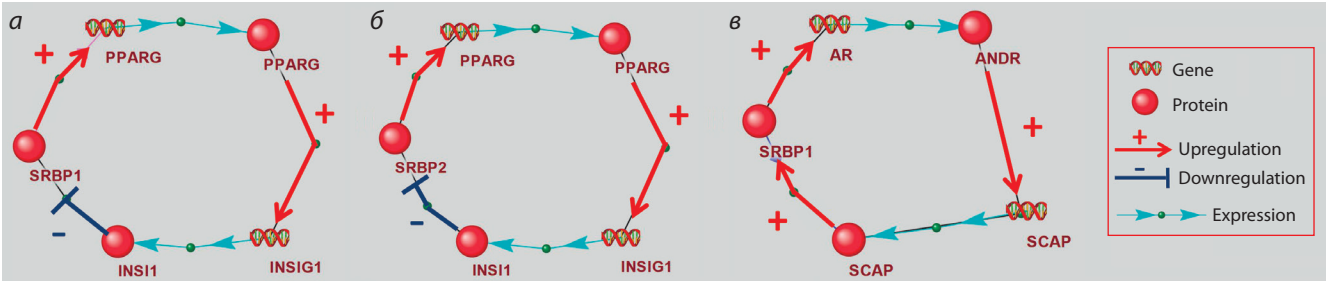
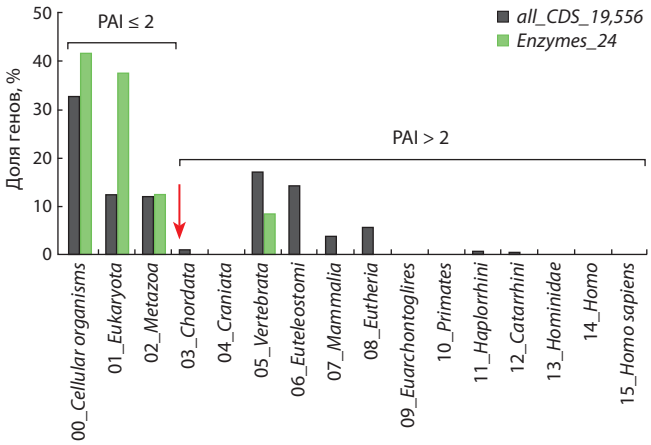


Рис. 4. Замкнутые регуляторные контуры с участием факторов подсемейства SREBP (обозначены как SRBP1 и SRBP2) и других генов и белков «холестеринового сенсора».

а – контур с участием белка SREBP1, генов *PPARG* и *INSIG1* и кодируемых ими белков; *б* – контур с участием белка SREBP2, генов *PPARG* и *INSIG1* и кодируемых ими белков; *в* – контур с участием белка SREBP1, генов *AR* и *SCAP* и кодируемых ими белков.

а



б

	all_CDS_19,556	*Enzymes_24*		χ^2 тест
		Наблюдаемое	Ожидаемое	*p*-value
PAI ≤ 2	6397	22	7.85	
PAI > 2	13 159	2	16.15	
Всего	19 556	24	24	$p < 0.001$

Рис. 5. Филостратиграфический возраст генов человека, кодирующих ферменты пути биосинтеза холестерина.

а – распределение значений индекса PAI (отложены по оси *X*) для всех белок-кодирующих генов человека (контрольная группа генов, обозначена как *all_CDS_19,556*, черные столбцы) и генов, кодирующих ферменты пути биосинтеза холестерина (эта група генов обозначена как *Enzymes_24*, зеленые столбцы); *б* – согласно критерию χ^2, наблюдаемые количества генов, кодирующих ферменты и имеющих PAI ≤ 2, достоверно отличаются от ожидаемых количеств ($p < 0.001$).

Филостратиграфический возраст генов, кодирующих ферменты биосинтеза холестерина и белки «холестеринового сенсора»

Для оценки филостратиграфического возраста генов был использован индекс PAI. Значения индекса PAI указывают на эволюционные стадии, соответствующие стадиям дивергенции определенных таксонов. Индекс PAI принимает значения от 1 до 15. Чем больше величина PAI исследуемого гена, тем моложе данный ген.

Гены, кодирующие ферменты биосинтеза холестерина. На рис. 5 представлены распределения по значениям индекса PAI для всех белок-кодирующих генов человека (черные столбцы, контрольная группа) и 24 генов, кодирующих ферменты пути биосинтеза холестерина (зеленые столбцы). Индексы PAI для генов, кодирующих ферменты пути биосинтеза холестерина, приведены в Приложении 1. Значения PAI для генов контрольной группы распределены неравномерно (см. рис. 5, *а*, черные столбцы). Примерно треть генов (~33 %) имели PAI, равный нулю (*Cellular organisms*, корень филостратиграфического дерева). А почти пятая часть (17 %) всех белок-кодирующих генов имела значение PAI, равное 5 (этап дивергенции *Vertebrata*).

При рассмотрении распределения величин PAI для выборки генов человека, кодирующих ферменты биосинтеза холестерина (см. Приложение 1), было обнаружено, что 22 гена из 24 (т. е. 92 %) имели величину PAI ≤ 2 (*Cellular organisms* (корень филостратиграфического дерева) и этапы дивергенции *Eukaryota* и *Metazoa*) (см. рис. 5, *а*, зеленые столбцы). Это количество статистически значимо отличалось от ожидаемого количества (7.85), рассчитанного исходя из распределения, полученного для выборки всех белок-кодирующих генов человека, содержавшей 19556 генов ($p < 0.001$, см. рис. 5, *б*).

Таким образом, оказалось, что гены, кодирующие ферменты биосинтеза холестерина, характеризуются пониженными значениями индекса PAI по сравнению с набором всех белок-кодирующих генов человека, т. е. являются в среднем более «древними». Это хорошо согласуется с уже известными представлениями. Во-первых, холестерин найден в древних осадочных породах, и его производные используют в качестве биологических маркеров древней жизни на Земле (Simoneit, 2002). Во-вторых, установлено, что гены, кодирующие ферменты биосинтеза холестерина, были унаследованы многоклеточными организмами от их последнего общего эукариотического предка (Zhang T. et al., 2019). Кроме того, показано, что ферменты, принимающие участие в аминокислотном, углеводном и энергетическом обменах (включая и метаболизм липидов), обладают высокой консервативностью (Peregrín-Alvarez et al., 2009). Это связано с тем, что роль фермента заключается во взаимодействии с молекулой субстрата, т. е. трехмерные структуры фермента и субстрата должны пространственно подходить друг другу. Поэтому, как правило, эволюционным изменениям подвергается не структурная, а регуляторная часть гена, кодирующего фермент.

Гены, кодирующие белки «холестеринового сенсора». Как было указано выше и изображено на рис. 1, «холестериновый сенсор» представляет собой набор белков, совместное функционирование которых обеспечивает регуляцию транскрипции генов в зависимости от уровня холестерина в клетке. Набор генов, кодирующих белки этой группы, включает: (1) гены *SREBF1* и *SREBF2*, кодирующие транскрипционные факторы; (2) гены *SCAP*, *INSIG1* и *INSIG2*, кодирующие белки, которые изменяют свои конформационные свойства в ответ на изменение уровня холестерина, за счет чего регулируется скорость образования активных транскрипционных факторов подсемейства SREBP; (3) гены *MBTPS1* и *MBTPS2*, кодирующие ферменты-протеазы S1P и S2P, расщепляющие белки-предшественники факторов SREBP1 и SREBP2 (DeBose-Boyd, Ye, 2018; Jiang et al., 2020). Филостратиграфический возраст генов этой группы свидетельствует о достаточно раннем возникновении их предковых форм (см. цветовые обозначения объектов на рис. 1; Приложение 2).

Для четырех генов, *SCAP*, *INSIG1*, *MBTPS1/S1P* и *MBTPS2/S2P*, индекс PAI равен нулю (*Cellular organisms*, корень филостратиграфического дерева). Ген *INSIG2* имеет PAI, равный 2 (этап дивергенции *Metazoa*). Вместе с тем гены, кодирующие факторы *SREBP1* и *SREBP2*, являются более молодыми. Они имеют значение индекса PAI, равное 5 (этап дивергенции *Vertebrata*). Таким образом, хотя биосинтез холестерина был присущ даже самым древним организмам (Simoneit, 2002; Zhang T. et al., 2019), молекулярный механизм, позволяющий контролировать уровень холестерина в клетке, мог сформироваться только

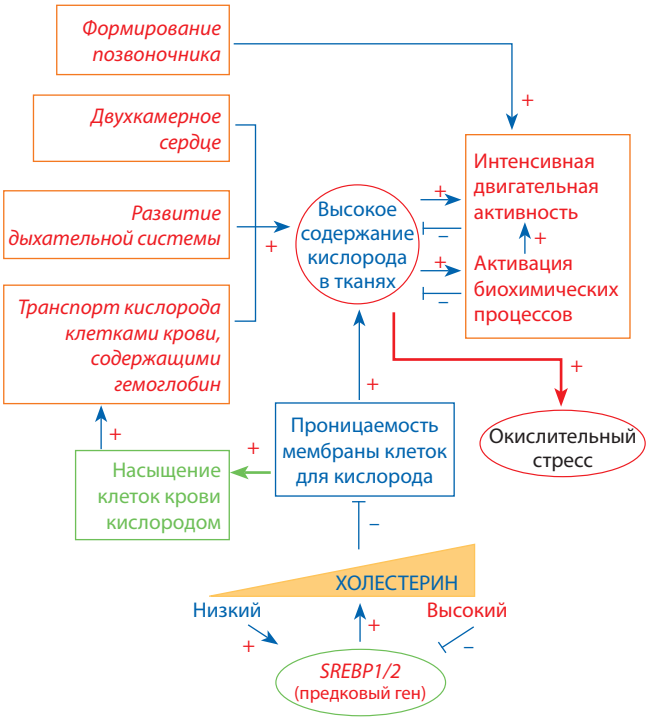


Рис. 6. Характерные особенности строения опорно-двигательного аппарата, а также кровеносной и дыхательной систем организма животных, сформировавшиеся на эволюционном этапе дивергенции *Vertebrata* (отображены курсивом), и значимая роль холестерина как фактора, снижающего проницаемость мембраны клеток для кислорода.

на значительно более поздних этапах эволюции. Это могло произойти не ранее, чем возникли первые позвоночные животные.

Этап дивергенции *Vertebrata* характеризуется существенным совершенствованием ряда физиологических систем организма (рис. 6). Формирование позвоночника на данном эволюционном этапе способствовало совершенствованию опорно-двигательного аппарата и, следовательно, большей двигательной активности. При этом возрастает потребность в снабжении мышц и других тканей кислородом. Снабжение клеток организма кислородом интенсифицируется за счет сокращений сердца, которое впервые формируется именно у позвоночных (Stephenson et al., 2017). На этом этапе эволюции совершенствуется дыхательная система и появляются специализированные клетки крови, переносящие кислород (эритроциты) (Snyder, Sheafor, 1999; Svoboda, Bartunek, 2015). Более эффективное снабжение тканей организма кислородом, с одной стороны, способствует интенсификации метаболических процессов, с другой стороны, может служить предпосылкой развития окислительного стресса.

Содержание холестерина в клеточной мембране существенным образом отражается на способности мембраны пропускать кислород внутрь клетки – его повышенная концентрация в мембране делает мембрану более плотной и менее проницаемой для кислорода (Zuniga-Hertz, Patel, 2019). Это, с одной стороны, защищает клетки от окислительного стресса, но, с другой стороны, препятствует проникновению кислорода в эритроциты и негативно отражается на биохимических процессах, протекающих с потреблением кислорода. Таким образом, возникает необходимость контроля уровня холестерина в клетке в определенных физиологических границах. С некоторого эволюционного этапа эту функцию начинают выполнять транскрипционные факторы подсемейства SREBP.

Заключение

В работе представлена генная сеть регуляции биосинтеза холестерина у человека. В этой сети систематизированы данные: (1) о полном наборе ферментов, осуществляющих биосинтез холестерина; (2) белках «холестеринового сенсора», с участием которых реализуется механизм регуляции экспрессии этих ферментов в зависимости от внутриклеточного уровня холестерина (включая транскрипционные факторы подсемейства SREBP); (3) белках, регулирующих активность белков «холестеринового сенсора»; (4) генах, кодирующих белки этих групп; (5) генах-мишенях транскрипционных факторов подсемейства SREBP. Найдены замкнутые регуляторные контуры, контролирующие активность факторов подсемейства SREBP, что свидетельствует о сложной природе молекулярно-генетических механизмов, управляющих процессом биосинтеза холестерина. В дальнейшем мы планируем расширить сеть за счет включения регуляторных влияний более высокого уровня («регуляторы регуляторов»), что обеспечит возможность выявления новых регуляторных контуров.

Исследование филостратиграфического возраста генов показало, что большинство генов человека, кодирующих ферменты биосинтеза холестерина и белки «холестеринового сенсора», датируется индексом PAI к ранним эволюционным этапам (корень филостратиграфического дерева, а также этапы дивергенции *Eukaryota* и *Metazoa*). Однако филостратиграфический возраст генов транскрипционных факторов подсемейства SREBP соответствует этапу дивергенции *Vertebrata*. Этот факт позволяет сделать вывод о том, что механизм регуляции транскрипции генов в ответ на изменение уровня холестерина мог сформироваться на более поздних эволюционных этапах, т. е. не ранее, чем этап дивергенции *Vertebrata*.

Список литературы / References

Колчанов Н.А., Игнатьева Е.В., Подколодная О.А., Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г. Генные сети. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2013;17(4/2):833-850
[Kolchanov N.A., Ignatieva E.V., Podkolodnaya O.A., Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G. Gene networks. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2013;17(4/2):833-850 (in Russian)]

Меркулова Т.И., Ананько Е.А., Игнатьева Е.В., Колчанов Н.А. Регуляторные коды транскрипции геномов эукариот. *Генетика*. 2013;49(1):37-54. doi 10.7868/S0016675813010074
[Merkulova T.I., Ananko E.A., Ignatieva E.V., Kolchanov N.A. Transcription regulatory codes of eukaryotic genomes. *Russ. J. Genet*. 2013;49(1):29-45. doi 10.1134/S1022795413010079]

Мустафин З.С., Лашин С.А., Матушкин Ю.Г. Филостратиграфический анализ генных сетей заболеваний человека. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2021;25(1):46-56. doi 10.18699/VJ21.006
[Mustafin Z.S., Lashin S.A., Matushkin Yu.G. Phylostratigraphic analysis of gene networks of human diseases. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2021;25(1):46-56. doi 10.18699/VJ21.006]

Agrawal A., Balci H., Hanspers K., Coort S.L., Martens M., Slenter D.N., Ehrhart F., Digles D., Waagmeester A., Wassink I., Abbassi-Daloii T., Lopes E.N., Iyer A., Acosta J.M., Willighagen L.G., Nishida K., Riutta A., Basaric H., Evelo C.T., Willighagen E.L., Kutmon M., Pico A.R. WikiPathways 2024: next generation pathway database. *Nucleic Acids Res*. 2024;52(D1):D679-D689. doi 10.1093/nar/gkad960

Arito M., Horiba T., Hachimura S., Inoue J., Sato R. Growth factor-induced phosphorylation of sterol regulatory element-binding proteins inhibits sumoylation, thereby stimulating the expression of their target genes, low density lipoprotein uptake, and lipid synthesis. *J. Biol. Chem*. 2008;283(22):15224-15231. doi 10.1074/jbc.M800910200

Choy H.L., Gaylord E.A., Doering T.L. Ergosterol distribution controls surface structure formation and fungal pathogenicity. *mBio.* 2023;14(4):e0135323. doi 10.1128/mbio.01353-23

DeBose-Boyd R.A., Ye J. SREBPs in lipid metabolism, insulin signaling, and beyond. *Trends Biochem. Sci*. 2018;43(5):358-368. doi 10.1016/j.tibs.2018.01.005

Desmond E., Gribaldo S. Phylogenomics of sterol synthesis: insights into the origin, evolution, and diversity of a key eukaryotic feature. *Genome Biol. Evol*. 2009;10(1):364-381. doi 10.1093/gbe/evp036

Fajas L., Schoonjans K., Gelman L., Kim J.B., Najib J., Martin G., Fruchart J.C., Briggs M., Spiegelman B.M., Auwerx J. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression by adipocyte differentiation and determination factor 1/sterol regulatory element binding protein 1: implications for adipocyte differentiation and metabolism. *Mol. Cell. Biol.* 1999;19(8):5495-5503. doi 10.1128/MCB.19.8.5495

Ferrer A., Altabella T., Arró M., Boronat A. Emerging roles for conjugated sterols in plants. *Prog. Lipid Res*. 2017;67:27-37. doi 10.1016/j.plipres.2017.06.002

GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science*. 2020;369(6509):1318-1330. doi 10.1126/science.aaz1776

Guo D., Wang Y., Wang J., Song L., Wang Z., Mao B., Tan N. RA-XII suppresses the development and growth of liver cancer by inhibition of lipogenesis via SCAP-dependent SREBP supression. *Molecules*. 2019;24(9):1829. doi 10.3390/molecules24091829

Han H., Cho J.W., Lee S., Yun A., Kim H., Bae D., Yang S., Kim C.Y., Lee M., Kim E., Lee S., Kang B., Jeong D., Kim Y., Jeon H.N., Jung H., Nam S., Chung M., Kim J.H., Lee I. TRRUST v2: an expanded reference database of human and mouse transcriptional regulatory interactions. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(D1):D380-D386. doi 10.1093/nar/gkx1013

Heemers H., Verrijdt G., Organe S., Claessens F., Heyns W., Verhoeven G., Swinnen J.V. Identification of an androgen response element in intron 8 of the sterol regulatory element-binding protein cleavage-activating protein gene allowing direct regulation by the androgen receptor. *J. Biol. Chem*. 2004;279(29):30880-30887. doi 10.1074/jbc.M401615200

Huang W.C., Zhau H.E., Chung L.W.K. Androgen receptor survival signaling is blocked by anti-β2-microglobulin monoclonal antibody via a MAPK/lipogenic pathway in human prostate cancer cells. *J. Biol. Chem*. 2010;285(11):7947-7956. doi 10.1074/jbc.M109.092759

Ishimoto K., Nakamura H., Tachibana K., Yamasaki D., Ota A., Hirano K.I., Tanaka T., Hamakubo T., Sakai J., Kodama T., Doi T. Sterol-mediated regulation of human lipin 1 gene expression in hepatoblastoma cells. *J. Biol. Chem*. 2009;284(33):22195-22205. doi 10.1074/jbc.M109.028753

Ivanisenko V.A., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Mishchenko E.L., Saik O.V. A new version of the ANDSystem tool for automatic extraction of knowledge from scientific publications with expanded functionality for reconstruction of associative gene networks by considering tissue-specific gene expression. *BMC Bioinformatics*. 2019;20(Suppl. 1):34. doi 10.1186/s12859-018-2567-6

Jeon T.I., Osborne T.F. SREBPs: metabolic integrators in physiology and metabolism. *Trends Endocrinol. Metab*. 2012:23(2):65-72. doi 10.1016/j.tem.2011.10.004

Jiang T., Zhang G., Lou Z. Role of the sterol regulatory element binding protein pathway in tumorigenesis. *Front. Oncol*. 2020;10:1788. doi 10.3389/fonc.2020.01788

Kast-Woelbern H.R., Dana S.L., Cesario R.M., Sun L., de Grandpre L.Y., Brooks M.E., Osburn D.L., Reifel-Miller A., Klausing K., Leibowitz M.D. Rosiglitazone induction of Insig-1 in white adipose tissue reveals a novel interplay of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and sterol regulatory element-binding protein in the regulation of adipogenesis. *J. Biol. Chem*. 2004;279(23):23908-23915. doi 10.1074/jbc.M403145200

Kim H.J., Kim J.Y., Kim J.Y., Park S.K., Seo J.H., Kim J.B., Lee I.K., Kim K.S., Choi H.S. Differential regulation of human and mouse orphan nuclear receptor small heterodimer partner promoter by sterol regulatory element binding protein-1. *J. Biol. Chem*. 2004;279(27):28122-228131. doi 10.1074/jbc.M313302200

Kim H., Hiraishi A., Tsuchiya K., Sakamoto K. (-) Epigallocatechin gallate suppresses the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes through transcription factors FoxO1 and SREBP1c. *Cytotechnology*. 2010;62(3):245-255. doi 10.1007/s10616-010-9285-x

Kolchanov N.A., Ignatieva E.V., Ananko E.A., Podkolodnaya O.A., Stepanenko I.L., Merkulova T.I., Pozdnyakov M.A., Podkolodny N.L., Naumochkin A.N., Romashchenko A.G. Transcription Regulatory Regions Database (TRRD): its status in 2002. *Nucleic Acids Res*. 2002;30(1):312-317. doi 10.1093/nar/30.1.312

Koolman J., Roehm K.H. (Eds). Color Atlas of Biochemistry. Stuttgart; New York: Thieme, 2005

Li N., Li X., Ding Y., Liu X., Diggle K., Kisseleva T., Brenner D.A. SREBP regulation of lipid metabolism in liver disease, and therapeutic strategies. *Biomedicines*. 2023;11(12):3280. doi 10.3390/biomedicines11123280

Luo J., Yang H., Song B.L. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020;21(4):225-245. doi 10.1038/s41580-019-0190-7

Macvanin M.T., Gluvic Z.M., Klisic A.N., Manojlovic M.S., Suri J.S., Rizzo M., Isenovic E.R. The link between miRNAs and PCKS9 in atherosclerosis. *Curr. Med. Chem*. 2024;31(42):6926-6956. doi 10.2174/0109298673262124231102042914

Mateus T., Martins F., Nunes A., Herdeiro M.T., Rebelo S. Metabolic alterations in myotonic dystrophy type 1 and their correlation with lipin. *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2021;18(4):1794. doi 10.3390/ijerph18041794

Mustafin Z.S., Lashin S.A., Matushkin Y.G., Gunbin K.V., Afonnikov D.A. Orthoscape: a cytoscape application for grouping and visualization KEGG based gene networks by taxonomy and homology principles. *BMC Bioinformatics*. 2017;18(Suppl. 1):1427. doi 10.1186/s12859-016-1427-5

Nes W.D. Biosynthesis of cholesterol and other sterols. *Chem. Rev*. 2011;111(10):6423-6451. doi 10.1021/cr200021m

Paul B., Lewinska M., Andersen J.B. Lipid alterations in chronic liver disease and liver cancer. *JHEP Rep*. 2022;4(6):100479. doi 10.1016/j.jhepr.2022.100479

Peregrín-Alvarez J.M., Sanford C., Parkinson J. The conservation and evolutionary modularity of metabolism. *Genome Biol*. 2009;10:R63. doi 10.1186/gb-2009-10-6-r63

Peterson T.R., Sengupta S.S., Harris T.E., Carmack A.E., Kang S.A., Balderas E., Guertin D.A., Madden K.L., Carpenter A.E., Finck B.N., Sabatini D.M. mTOR complex 1 regulates lipin 1 localization to control the SREBP pathway. *Cell*. 2011;146(3):408-420. doi 10.1016/j.cell.2011.06.034

Roth A., Looser R., Kaufmann M., Blättler S.M., Rencurel F., Huang W., Moore D.D., Meyer U.A. Regulatory cross-talk between drug metabolism and lipid homeostasis: constitutive androstane receptor and pregnane X receptor increase Insig-1 expression. *Mol. Pharmacol*. 2008;73(4):1282-1289. doi 10.1124/mol.107.041012

Sato R., Inoue J., Kawabe Y., Kodama T., Takano T., Maeda M. Sterol-dependent transcriptional regulation of sterol regulatory element-binding protein-2. *J. Biol. Chem*. 1996;271(43):26461-26464. doi 10.1074/jbc.271.43.26461

Schade D.S., Shey L., Eaton R.P. Cholesterol review: a metabolically important molecule. *Endocr. Pract*. 2020;26(12):1514-1523. doi 10.4158/EP-2020-0347

Shimano H., Sato R. SREBP-regulated lipid metabolism: convergent physiology – divergent pathophysiology. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2017;13(12):710-730. doi 10.1038/nrendo.2017.91

Simoneit B.R. Molecular indicators (biomarkers) of past life. *Anat. Rec*. 2002;268(3):186-195. doi 10.1002/ar.10153

Snyder G.K., Sheafor B. Red blood cells: Centerpiece in the evolution of the vertebrate circulatory system. *Integr. Comp. Biol*. 1999; 39(2):189-198. doi 10.1093/icb/39.2.189

Stephenson A., Adams J.W., Vaccarezza M. The vertebrate heart: an evolutionary perspective. *J. Anat*. 2017;231(6):787-797. doi 10.1111/joa.12687

Sundqvist A., Bengoechea-Alonso M.T., Ye X., Lukiyanchuk V., Jin J., Harper J.W., Ericsson J. Control of lipid metabolism by phosphorylation-dependent degradation of the SREBP family of transcription factors by SCF(Fbw7). *Cell Metab*. 2005;1(6):379-391. doi 10.1016/j.cmet.2005.04.010

Svoboda O., Bartunek P. Origins of the vertebrate erythro/megakaryocytic system. *Biomed. Res. Int*. 2015;2015:632171. doi 10.1155/2015/632171

Vargas-Alarcon G., Gonzalez-Pacheco H., Perez-Mendez O., Posadas-Sanchez R., Cardoso-Saldaña G., Ramirez-Bello J., Escobedo G., Nieto-Lima B., Fragoso J.M. *SREBF1c* and *SREBF2* gene polymorphisms are associated with acute coronary syndrome and blood lipid levels in Mexican population. *PLoS One*. 2019;14(9): e0222017. doi 10.1371/journal.pone.0222017

Waller D.D., Park J., Tsantrizos Y.S. Inhibition of farnesyl pyrophosphate (FPP) and/or geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP) biosynthesis and its implication in the treatment of cancers. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol*. 2019;54(1):41-60. doi 10.1080/10409238.2019.1568964

Watanabe M., Houten S.M., Wang L., Moschetta A., Mangelsdorf D.J., Heyman R.A., Moore D.D., Auwerx J. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J. Clin. Invest*. 2004;113(10):1408-1418. doi 10.1172/JCI21025

Zhang F., Sun W., Chen J., Jiang L., Yang P., Huang Y., Gong A., Liu S., Ma S. SREBP-2, a new target of metformin? *Drug Des. Devel. Ther*. 2018;12:4163-4170. doi 10.2147/DDDT.S190094

Zhang T., Yuan D., Xie J., Lei Y., Li J., Fang G., Tian L., Liu J., Cui Y., Zhang M., Xiao Y., Xu Y., Zhang J., Zhu M., Zhan S., Li S. Evolution of the cholesterol biosynthesis pathway in animals. *Mol. Biol. Evol*. 2019;36(11):2548-2556. doi 10.1093/molbev/msz167

Zuniga-Hertz J.P., Patel H.H. The evolution of cholesterol-rich membrane in oxygen adaption: The respiratory system as a model. *Front. Physiol*. 2019;10:1340. doi 10.3389/fphys.2019.01340

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 06.11.2024. После доработки 15.11.2024. Принята к публикации 18.11.2024.