







doi 10.18699/vjgb-25-106

Генная сеть и база знаний по терморегуляции организма человека

Е.В. Игнатьева¹ , П.С. Деменков¹ , А.Г. Богомолов¹ , Р.А. Иванов¹ , С.А. Лашин^{1, 2} ,
А.Д. Михайлова², А.Е. Алексеева², Н.С. Юдин¹ 

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

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

 eignat@bionet.nsc.ru

Аннотация. Реконструкция и анализ генных сетей, регулирующих биологические процессы, – один из эффективных подходов к исследованию сложных систем обеспечения жизнедеятельности организмов. Терморегуляция – важное эволюционное приобретение человека и других теплокровных животных. Терморегуляция осуществляется при участии многих физиологических систем организма (нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной, дыхательной, мышечной и т.д.), что способствует поддержанию относительно постоянной температуры тела в условиях колебания температуры окружающей среды. Цель работы – компьютерная реконструкция генной сети терморегуляции человека и представление полученных результатов в соответствующей базе знаний Thermo_Reg_Human 1.0. Генная сеть реконструирована с использованием программно-информационной системы ANDSystem, предназначенной для автоматизированного извлечения знаний и фактов из текстов научных публикаций и баз данных биомедицинской направленности, основанной на методах машинного обучения и искусственного интеллекта. База знаний Thermo_Reg_Human 1.0 (https://www.sysbio.ru/ThermoReg_Human/) содержит информацию о генной сети терморегуляции человека, включая описание 469 генов, 473 белков и 265 микроРНК, значимых для ее функционирования; взаимодействиях между этими объектами, а также эволюционные характеристики генов. С использованием программного инструмента ANDVisio (модуля системы ANDSystem) проведена приоритизация каждого гена, белка и микроРНК, участвующих в терморегуляции организма человека по их функциональной нагруженности – количеству связей с другими объектами реконструированной генной сети. Установлено, что к числу ключевых объектов, имеющих наибольшее количество функциональных связей в генной сети терморегуляции человека, относятся гены *UCP1*, *VEGFA*, *PPARG*, *DDIT3*, белки *STAT3*, *JUN*, *VEGFA*, *TLR4*, *TNFA* и микроРНК *hsa-mir-335* и *hsa-mir-26b*. Обнаружено обогащение генной сети терморегуляции генами, предковые варианты которых сформировались на эволюционных этапах появления одноклеточных организмов и дивергенции позвоночных.

Ключевые слова: тепло; холод; генная сеть; база данных; микроРНК; эволюция; филогенетика; возраст гена

Для цитирования: Игнатьева Е.В., Деменков П.С., Богомолов А.Г., Иванов Р.А., Лашин С.А., Михайлова А.Д., Алексеева А.Е., Юдин Н.С. Генная сеть и база знаний по терморегуляции организма человека. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(7):1009-1019. doi 10.18699/vjgb-25-106

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» № FWN-2022-0020.


Благодарности. Авторы выражают благодарность В.А. Иванисенко за консультации по использованию ANDSystem.

The gene network and knowledge base on human thermoregulation

E.V. Ignatieva¹ , P.S. Demenkov¹ , A.G. Bogomolov¹ , R.A. Ivanov¹ , S.A. Lashin^{1, 2} ,
A.D. Mikhailova², A.E. Alekseeva², N.S. Yudin¹ 

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

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

 eignat@bionet.nsc.ru

Abstract. Reconstruction and analysis of gene networks regulating biological processes are among the modern methodological approaches for studying complex biological systems that ensure the vital activity of organisms. Thermoregulation is an important evolutionary acquisition of warm-blooded animals. Multiple physiological systems (nervous, cardiovascular, endocrine, respiratory, muscular, etc.) are involved in this process, maintaining stable body temperature despite changes in ambient temperature. This study aims to perform a computer reconstruction of the human thermoregulation gene network and present the results in the Thermo_Reg_Human 1.0 knowledge base. The gene network was reconstructed

using the ANDSystem software and information system, designed for the automated extraction of knowledge and facts from scientific publications and biomedical databases based on machine learning and artificial intelligence methods. The Thermo_Reg_Human 1.0 knowledge base (https://www.sysbio.ru/ThermoReg_Human/) contains information about the human thermoregulation gene network, including a description of 469 genes, 473 proteins, and 265 microRNAs important for its functioning, interactions between these objects, and the evolutionary characteristics of the genes. Using the ANDVisio software tool (a module of ANDSystem), each gene, protein, and microRNA involved in the thermoregulation of the human body was prioritized according to its functional significance, i.e., the number of interactions with other objects in the reconstructed gene network. It was found that the key objects with the largest number of functional interactions in the human thermoregulation gene network included the *UCP1*, *VEGFA*, *PPARG* and *DDIT3* genes; STAT3, JUN, VEGFA, TLR4 and TNFA proteins; and the microRNAs hsa-mir-335 and hsa-mir-26b. We revealed that the set of 469 human genes from the network was enriched with genes whose ancestral forms originated at an early evolutionary stage (Unicellular organisms, the root of the phylostratigraphic tree) and at the stage of Vertebrata divergence.

Key words: heat; cold; gene network; database; microRNA; evolution; phylostratigraphy; gene age

For citation: Ignatieva E.V., Demenkov P.S., Bogomolov A.G., Ivanov R.A., Lashin S.A., Mikhailova A.D., Alekseeva A.E., Yudin N.S. The gene network and knowledge base on human thermoregulation. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(7):1009-1019. doi 10.18699/vjgb-25-106

Введение

Человек и другие млекопитающие – гомойотермные животные, способные к поддержанию относительно постоянной температуры тела в условиях колебаний температуры окружающей среды (Osvath et al., 2024). Система терморегуляции человека включает в себя: 1) терморецепторы, расположенные на поверхности тела и во внутренних органах; 2) восходящие нервные пути передачи сигналов; 3) центры терморегуляции в гипоталамусе и других отделах мозга; 4) нисходящие нервные пути, управляющие адаптивными реакциями (Nakamura, 2024). К числу таких реакций относятся: а) сократительный и несократительный термогенез (химические механизмы терморегуляции) (Ikeda, Yamada, 2020; Dumont et al., 2025); б) физическая терморегуляция, включая регуляцию отдачи тепла через испарение и конвекцию, а также теплоизоляцию (Nakamura, 2011; Tattersall et al., 2012); в) поведенческие реакции: избегание открытых участков земной поверхности, характеризующихся экстремальными температурами; скучивание особей и др. (Tattersall et al., 2012; Tansey, Johnson, 2015; McCafferty et al., 2017).

Химическая терморегуляция основана на выработке тепла при мышечных сокращениях (Blondin et al., 2018; Dumont et al., 2025) и несократительном термогенезе в бурой жировой ткани (Tansey, Johnson, 2015; Ikeda, Yamada, 2020) и мышцах (Blondin et al., 2018). Процессы физической терморегуляции осуществляются за счет изменения отдачи тепла с поверхностей тела: теплообмена между кожей и воздушной средой, потоотделения, испарения влаги с поверхности дыхательных путей, термоизоляции за счет подкожного жирового слоя, пилоэрекции (Nakamura, 2011; Tattersall et al., 2012). В управлении как химической, так и физической терморегуляцией активно участвует нейроэндокринная система (Charkoudian et al., 2017; Nakamura, 2024; Mittag, Kolms, 2025).

Кроме того, процессы химической и физической терморегуляции сопряжены с изменениями в функционировании сердечно-сосудистой системы (Tansey, Johnson, 2015). Таким образом, терморегуляция обеспечивается множеством биологических процессов, протекающих в нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой, дыхательной, мышечной и других системах организма. Важнейший вклад в терморегуляцию вносят генетические механизмы

контроля перечисленных выше процессов (Festuccia et al., 2009; Rehman et al., 2013; Li et al., 2015; Horii et al., 2019; Xiao et al., 2019; Kudsi et al., 2022; Song et al., 2022; Valdivia et al., 2023).

Реконструкция и анализ генных сетей, регулирующих биологические процессы, – один из эффективных подходов к исследованию сложных систем обеспечения жизнедеятельности организмов (Ignatieva et al., 2017; Saik et al., 2018; Mustafin et al., 2019; Мустафин и др., 2021; Михайлова и др., 2024). По проблеме терморегуляции накоплены огромные объемы экспериментальных генетических данных, представленных в десятках тысяч научных публикаций и многих фактографических базах данных (см. KEGG Pathway, WikiPathways, MetaCyc, REACTOME и др.). В связи с этим в нашей работе осуществлена реконструкция генной сети терморегуляции человека с использованием программно-информационной системы ANDSystem, предназначенной для автоматизированного извлечения знаний и фактов из текстов научных публикаций и баз данных биомедицинской направленности и использующей методы машинного обучения и искусственного интеллекта (Ivanisenko V.A. et al., 2019; Ivanisenko T.V. et al., 2024). Результаты, полученные на основе анализа 30 млн публикаций, накапливаются в специализированной базе знаний системы ANDSystem в виде глобального графа знаний (Ivanisenko T.V. et al., 2024).

Информация о реконструированной генной сети терморегуляции человека представлена в базе знаний Thermo_Reg_Human 1.0 (https://www.sysbio.ru/ThermoReg_Human/), включая описание 469 генов, 473 белков, 265 микроРНК, значимых для ее функционирования, а также взаимодействий между ними.

С использованием программного инструмента ANDVisio (модуля системы ANDSystem) проведена приоритизация каждого гена, белка и микроРНК, участвующих в терморегуляции организма человека, по их функциональной нагруженности – количеству связей с другими объектами реконструированной генной сети. Установлено, что к числу ключевых объектов, имеющих наибольшее количество функциональных связей в генной сети терморегуляции человека, относятся гены *UCP1*, *VEGFA*, *PPARG*, *DDIT3*, белки STAT3, JUN, VEGFA, TLR4, TNFA и микроРНК hsa-mir-335 и hsa-mir-26b.

В базе знаний Termo_Reg_Human 1.0 также представлены результаты эволюционного анализа генов, функционирующих в генной сети терморегуляции. Обнаружено обогащение этой генной сети генами, предковые варианты которых сформировались на двух важнейших эволюционных этапах, соответствующих: а) появлению одноклеточных организмов и б) дивергенции позвоночных.

Материалы и методы

Список генов, использованный для построения генной сети. Формирование списка генов человека, вовлеченных в терморегуляцию, осуществляли на основе баз данных Gene Ontology, EntrezGene, а также системы ANDSystem (Ivanisenko V.A. et al., 2019) с использованием ключевых слов, приведенных в Приложении S1¹.

Построение генной сети. Генная сеть терморегуляции была реконструирована с помощью программно-информационной системы ANDSystem (Ivanisenko V.A. et al., 2019; Ivanisenko T.V. et al., 2024). Система ANDSystem, основанная на методах машинного обучения и искусственного интеллекта, предназначена для автоматизированного извлечения знаний и фактов о структурно-функциональной организации генных сетей из текстов научных публикаций и фактографических баз данных биомедицинской направленности. Получаемая таким образом информация накапливается в специализированной базе знаний системы ANDSystem в виде глобального графа знаний (Ivanisenko T.V. et al., 2024). На основе этой информации осуществляется реконструкция графов целевых генных сетей, вершины которых соответствуют молекулярно-генетическим объектам – генам, РНК, белкам, метаболитам, функционирующим в составе генных сетей, а соединяющие их ребра – функциональным связям между ними. Детали реконструкции генной сети терморегуляции организма человека с использованием системы ANDSystem описаны в Приложении S2.

Приоритизация генов, белков и микроРНК по их функциональной значимости в генной сети терморегуляции человека. Приоритизацию объектов генной сети (генов, микроРНК и белков) проводили с использованием программного инструмента ANDVisio (модуля системы ANDSystem). Для конкретного объекта в графе генной сети терморегуляции человека вычислялось количество его связей с другими объектами. Далее оценивалась вероятность обнаружить по случайным причинам наблюдаемое количество связей каждого из объектов генной сети. Расчет вероятности осуществляли по гипергеометрическому тесту:

$$p\text{-value} = \sum_{i=0}^k \frac{\binom{K}{i} \binom{N-K}{n-i}}{\binom{N}{n}},$$

где k – число связей рассматриваемого объекта в генной сети; n – число объектов, попавших в рассматриваемую генную сеть; K – число связей рассматриваемого объекта в глобальной сети базы знаний ANDSystem; N – общее количество объектов в глобальном графе базы знаний системы ANDSystem (Ivanisenko V.A. et al., 2019).

При вычислении p -value принимались во внимание только объекты того же типа (гены, белки, микроРНК), что и рассматриваемый объект генной сети терморегуляции человека. Далее применялась поправка на множественные сравнения (Benjamini, Yekutieli, 2001), в результате чего была получена величина P -adjusted.

Анализ эволюционных характеристик генов, функционирующих в составе реконструированной генной сети, осуществляли с использованием системы Orthoweb (Иванов и др., 2024), вычисляющей для каждого гена его филогенетический индекс PAI (phylostratigraphic age index), характеризующий эволюционный возраст предковой формы гена. Детали процесса вычисления индекса PAI описаны в Приложении S2.

Функциональная аннотация генов. Выявление терминов Gene Ontology, с которыми статистически значимо связаны гены, имеющие определенный филогенетический возраст, осуществляли с помощью интернет-инструмента DAVID и его словаря GOTERM_BP_DIRECT (Sherman et al., 2022).

Формирование базы знаний по терморегуляции человека. Данные для информационных таблиц базы знаний получали из текстовых выводов программы ANDVisio (модуля системы ANDSystem) с использованием оригинальных скриптов на языке Python. Интернет-реализацию базы знаний выполняли с помощью MySQL 5.1.73 и PHP 5.3.3. В качестве серверов использовали Apache HTTP Server 2.2.15 и Nginx 1.4.1.

Результаты и обсуждение

Гены, ассоциированные с процессами терморегуляции

Поиск по базам данных Gene Ontology, EntrezGene и ANDCell (информационная компонента ANDSystem) выявил 467 генов, ассоциированных с терморегуляцией, кодирующих белки человека, а также два гена, кодирующих микроРНК.

Генная сеть терморегуляции

На основе списка, включающего упомянутые выше гены человека, вовлеченные в терморегуляцию, с использованием системы ANDSystem была реконструирована генная сеть терморегуляции. Общий вид реконструированной генной сети представлен на рис. 1. Генная сеть включала 469 генов, 473 белка, 265 микроРНК и 7018 взаимодействий между ними. Количество белков превышало количество генов, так как генная сеть содержала шесть генов, каждый из которых кодировал несколько белков за счет альтернативного сплайсинга либо протеолитического расщепления белка-предшественника.

Отметим, что система ANDSystem на основе анализа текстов статей и информации из медико-биологических баз данных выявляет два типа событий, значимых для функционирования генных сетей: прямые молекулярно-генетические взаимодействия между объектами генных сетей и события из разряда «непрямых связей», т.е. ситуации, когда показано влияние одного объекта генной сети на другой, но молекулярно-генетический механизм такого влияния остается неизвестным.

¹ Приложения S1–S7 см. по адресу:
<https://vavilovj-icg.ru/download/pict-2025-29/appx36.pdf>

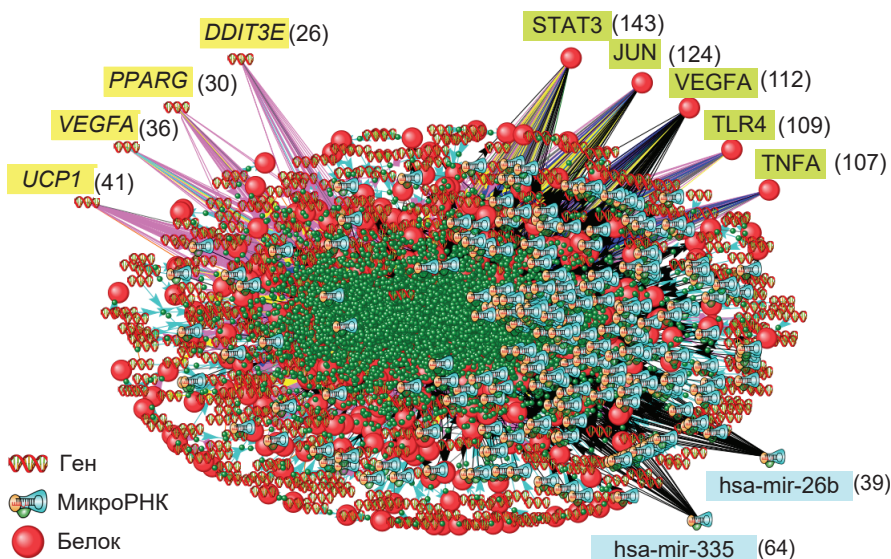


Рис. 1. Общий вид генной сети терморегуляции человека, реконструированной с помощью системы ANDSystem.

Генная сеть включает 469 генов, 473 белка, 265 микроРНК и 7018 взаимодействий между этими объектами. Отдельно от всех объектов сети показаны гены, белки и микроРНК, имеющие наибольшее количество связей в сети. Цифры в скобках обозначают количество связей в сети.

На рис. 2 продемонстрированы детали функционирования двух фрагментов генной сети терморегуляции. Молекулярно-генетические взаимодействия гена *TRPV1*, кодирующего термореператор, реагирующий на повышение температуры, показаны на рис. 2, а. Согласно базе знаний ANDSystem, экспрессия гена *TRPV1* регулируется интерлейкином 13 (IL13) и толл-подобным рецептором 4-го типа (TLR4). И эти регуляторные события, описанные в статьях (Rehman et al., 2013; Li et al., 2015), относятся к классу «непрямых», поскольку речь идет о влиянии цитокина IL13 (внеклеточной сигнальной молекулы) и рецептора TLR4, расположенного на мембране клетки, которые оказывают влияние на экспрессию гена *TRPV1* через пути сигнальной трансдукции. Кроме того, ген *TRPV1* коэкспрессируется с другими генами из генной сети терморегуляции, включая гены термореператоров (*TRPM8*, *TRPA1*, *TRPV3*, *TRPV4*), а также с геном нейротрофной рецепторной тирозинкиназы 1 (*NTRK1*). Детали экспериментов, в которых выявлена коэкспрессия этих генов, описаны в статьях (Zhu, Oxford, 2007; Cao et al., 2009; Cheng et al., 2012; Gouin et al., 2017; Nguyen et al., 2017).

На рис. 2, б представлены регуляторные связи гена *PPARG* и кодируемого им белка. Экспрессия *PPARG* регулируется белками-транскрипционными факторами ZN423, EGR1, CEBPB, которые оказывают действие на транскрипцию, взаимодействуя с участками ДНК в регуляторных районах гена *PPARG*. Экспрессия гена *PPARG* также регулируется транскрипционными кофакторами MECP2 и PRGC1/PGC-1-alpha и белком WN10B, который является участником Wnt-сигнального пути. В регуляции экспрессии гена *PPARG* также участвуют цитокины TNF, IL4, IL1B и LEP. Кодируемый геном *PPARG* белок-транскрипционный фактор контролирует транскрипцию: а) генов-регуляторов метаболических процессов в адипоцитах *LCN2*, *UCP1*, *FABP4*, *PNPLA2*, *SLC27A1*, *LIPE*,

DDIT3; б) генов транскрипционных факторов *STAT3* и *ARNTL*; а также в) гена *SIRT6*, кодирующего фермент-деацетилазу (ссылки на научные публикации, подтверждающие эти взаимодействия, представлены в Приложении S3).

База знаний Termo_Reg_Human

В рамках исследования разработана база знаний Termo_Reg_Human 1.0 (https://www.sysbio.ru/ThermoReg_Human/). Эта база знаний содержит информацию о 469 генах, 473 белках и 265 микроРНК.

Termo_Reg_Human 1.0 состоит из четырех основных таблиц: *Genes_evol*, *Proteins*, *MicroRNA* и *Genes_all* (схема базы представлена на рис. 3).

Таблица *Genes_evol* содержит описание каждого из 469 генов, функционирующих в составе генной сети терморегуляции человека, включая: уникальный идентификатор NCBI, количество взаимодействий гена с другими генами и белками генной сети, источники экспериментальных данных, подтверждающие связь генов с терморегуляцией (Gene Ontology, ANDSystem, Entrez Gene). В этой таблице для каждого белок-кодирующего гена представлены также такие эволюционные характеристики, как филогенетический индекс (PAI) и индекс дивергенции (DI), вычисленные с помощью программного комплекса OrthoWeb (Иванов и др., 2024).

Таблица *Proteins* содержит информацию о белках, кодируемых генами из таблицы *Genes_evol*. Для каждого белка указан его идентификатор из базы UniProtKb, идентификатор гена, кодирующего этот белок из базы NCBI, количество связей белка в генной сети и названия микроРНК, регулирующих экспрессию белка.

Таблица *MicroRNA* содержит сведения о микроРНК, регулирующих экспрессию белков, участвующих в сети. Это две микроРНК, кодируемые генами из исходного

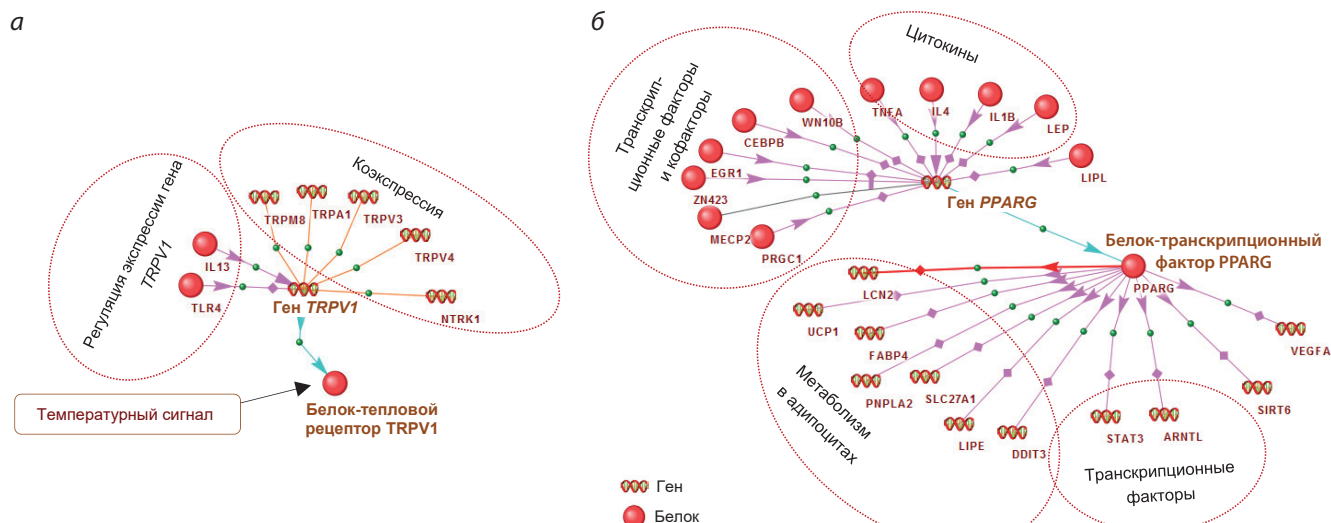


Рис. 2. Фрагменты генной сети терморегуляции, представленной на рис. 1.

а – регуляторные взаимодействия с участием гена, кодирующего тепловой рецептор TRPV1; б – регуляторные взаимодействия с участием гена *PPARG* и кодируемого им транскрипционного фактора PPARG.

списка 469 генов, а также другие микроРНК, найденные с помощью программы ANDVisio в ходе построения генной сети. В таблице *MicroRNA* приведены названия микроРНК в сети; идентификаторы NCBI генов, кодирующих данную микроРНК; количество связей микроРНК в сети и перечисление белков, для которых микроРНК выступают в качестве регуляторов экспрессии.

Четвертая таблица, *Genes_all*, содержит дополнительные сведения обо всех 469 генах, охарактеризованных в таблице *Genes_evol*, а также о генах, кодирующих микроРНК, включенных в сеть средствами программы ANDVisio.

Веб-интерфейс позволяет просматривать данные о генах и белках, ассоциированных с процессами терморегуляции, а также проводить поиск генов/белков по идентификаторам или их названиям. Кроме того, доступен поиск объектов (генов, белков, микроРНК) по количеству функциональных взаимодействий в сети – интерфейс отображает только те элементы, у которых количество связей в сети превышает указанное пользователем значение.

Применение данных из базы знаний Termo_Reg_Human 1.0 в биоинформатических исследованиях

Приоритизация генов по количеству связей в генной сети терморегуляции. На рис. 4, а показано распределение генов по количеству связей с другими объектами генной сети терморегуляции (генами, белками и микроРНК). Большинство генов (373 из 467) связано с остальными объектами сети малым числом связей (пять и менее). Пятая часть, 90 генов, имеет от 6 до 25 связей. Количество связей больше 25 обнаружено у четырех генов: *UCP1* (41), *VEGFA* (36), *PPARG* (30) и *DDIT3* (26). На основе гипергеометрического распределения показано, что эти четыре гена имеют достоверно больше связей с остальными объектами генной сети, чем это можно ожидать по случайным причинам: величина P-adjusted варьирует от $2.44 \cdot 10^{-5}$ для

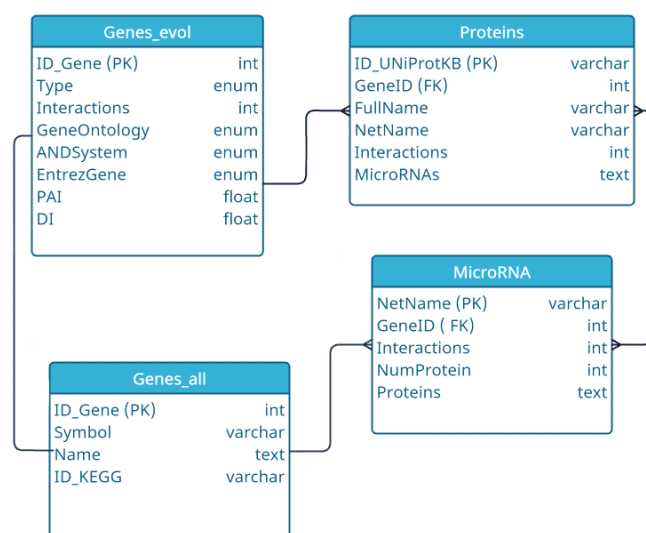


Рис. 3. Структура базы знаний Termo_Reg_Human 1.0.

гена *DDIT3* до $1.20 \cdot 10^{-28}$ для гена *UCP1*. Функциональная характеристика этих генов, имеющих наибольшее количество связей, приведена в табл. 1.

Ген *UCP1* кодирует белок термогенин (разобщающий белок 1), вовлеченный в один из ключевых процессов генерации тепла – несократительный термогенез в клетках бурого жира (Wollenberg Valero et al., 2014). Этот белок локализуется на внутренней мембране митохондрий. Он увеличивает проницаемость внутренней митохондриальной мембраны, уменьшая градиент протонов в цепи переноса электронов при дыхании митохондрий. В результате происходит разобщение процессов окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ и выделяется тепло (Ikeda, Yamada, 2020).

Ген *VEGFA* кодирует фактор роста эндотелия кровеносных сосудов (Naik et al., 2012). Обусловленная этим

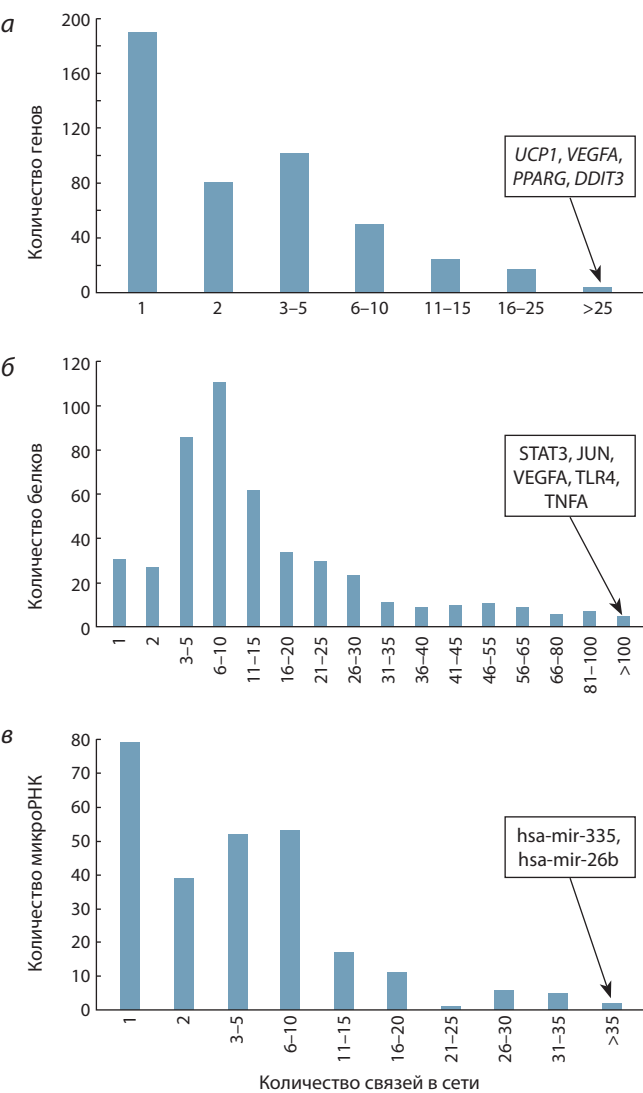


Рис. 4. Распределение генов, белков и микроРНК из генной сети терморегуляции по количеству связей в этой сети (на основе информации из базы знаний Termo_Reg_Human 1.0).
а – распределение генов по числу связей; б – распределение белков по числу связей; в – распределение микроРНК по числу связей. В прямоугольных панелях приведены названия генов, белков и микроРНК с максимальным количеством связей.

процессом активизация кровоснабжения тканей важна для реализации механизмов физической регуляции: теплообмена между внутренними частями тела и его поверхностью, отдачи тепла через испарение и конвекцию (Tansey, Johnson, 2015).

Ген *PPARG* кодирует транскрипционный фактор *PPARG*, относящийся к суперсемейству ядерных рецепторов. *PPARG* контролирует активность генов, управляющих метаболизмом жирных кислот и глюкозы (Festuccia et al., 2009), а также активирует образование белка-термогенина *UCP1* в бурых и бежевых адипоцитах (Valdivia et al., 2023).

Ген *DDIT3* кодирует белок *CHOP* (C/EBP homologous protein), транскрипционный фактор семейства C/EBP, который участвует в регуляции дифференцировки клеток-предшественников в зрелые жировые клетки – адипоциты, играющие важнейшую роль в несократительном термогенезе (Okla et al., 2015).

Приоритизация белков по количеству связей в генной сети терморегуляции. Оказалось, что белки в анализируемой генной сети имеют больше связей, чем гены (см. рис. 4, б): доля белков, имеющих пять и менее связей в сети, составляла менее половины от их общего количества (144 из 473); 55 % белков (261 белок) имели от 6 до 30 связей, 13 % белков (63 белка) имели от 31 до 100 связей. Пять белков, *STAT3*, *JUN*, *VEGFA*, *TLR4*, *TNFA*, имели более 100 связей с другими объектами сети. На основе гипергеометрического распределения показано, что эти пять белков имеют достоверно большее количество связей с остальными объектами сети, чем можно ожидать по случайным причинам: *P*-adjusted варьировало от $2.04 \cdot 10^{-18}$ для белка *TLR4* до $3.79 \cdot 10^{-43}$ для белка *STAT3*. Характеристика этих пяти белков приведена в табл. 2.

Белок *STAT3* (143 связи в сети) – транскрипционный фактор, конечное звено *JAK/STAT3*-пути сигнальной трансдукции. *STAT3* регулирует дифференцировку адипоцитов в момент индукции этого процесса (induction phase), а последующая инактивация *JAK/STAT3* пути в этих клетках индуцирует экспрессию гена *UCP1* и превращение адипоцитов в клетки бурого жира (Song et al., 2022). Кроме того, *STAT3* участвует в пути передачи сигналов, активируемых тепловым рецептором *TRPV1* в об-

Таблица 1. Функциональные характеристики генов, имеющих наибольшее количество связей в сети терморегуляции

Название гена	Количество связей в генной сети	Роль в терморегуляции	P-adjusted	PAI
UCP1	41	Кодируемый геном UCP1 белок экспрессируется в бурой жировой ткани и обеспечивает выработку тепла в процессе несократительного термогенеза (Wollenberg Valero et al., 2014; Ikeda, Yamada, 2020)	$1.2 \cdot 10^{-28}$	1
VEGFA	36	Кодируемый этим геном белок VEGFA регулирует васкуляризацию тканей, что обеспечивает теплообмен и теплоотдачу (Naik et al., 2012)	$1.8 \cdot 10^{-6}$	6
PPARG	30	Кодируемый геном PPARG белок регулирует дифференцировку адипоцитов, содержание жирных кислот и метаболизм глюкозы в жировых клетках (Festuccia et al., 2009)	$2.66 \cdot 10^{-7}$	6
DDIT3	26	Кодируемый геном DDIT3 белок CHOP регулирует адипогенез (Okla et al., 2015)	$2.44 \cdot 10^{-6}$	7

Примечание. Гены перечислены в порядке убывания количества связей в генной сети.
Здесь и в табл. 2 и 3: P-adjusted указывает на вероятность наблюдать по случайным причинам данное количество связей в сети, рассчитанную по гипергеометрическому распределению с поправкой на множественные сравнения.

Таблица 2. Функциональные характеристики белков, имеющих наибольшее количество связей в генной сети терморегуляции

Белок	Количество связей в генной сети	Роль в терморегуляции	P-adjusted
STAT3	143	Транскрипционный фактор STAT3 регулирует экспрессию генов в областях мозга, контролирующих терморегуляцию (Yoshida et al., 2016); дифференцировку адипоцитов и их превращение в клетки бурого жира, а также экспрессию гена <i>UCP1</i> (Song et al., 2022)	$3.79 \cdot 10^{-43}$
JUN	124	Транскрипционный фактор JUN регулирует экспрессию цитокинов (Schonthaler et al., 2011; Johnson Rowsey, 2013), а также экспрессию гена <i>UCP1</i> в буром жире (Xiao et al., 2019)	$3.78 \cdot 10^{-33}$
VEGFA	112	Характеристика белка VEGFA приведена в табл. 1	$6.72 \cdot 10^{-28}$
TLR4	109	TLR4 – рецептор клеточной поверхности, активируемый липополисахаридами, что способствует повышению температуры тела (Roth, Blatteis, 2014), оказывает влияние на процесс дифференцировки клеток бурого жира (Okla et al., 2018)	$2.04 \cdot 10^{-18}$
TNFA*	107	TNFA – фактор некроза опухолей, цитокин, способен индуцировать лихорадку, сопровождающуюся повышением температуры тела (Leon et al., 1998; Netea et al., 2000; Gil et al., 2007), а также оказывает влияние на экспрессию генов в адипоцитах (Valladares et al., 2001; Kim et al., 2006)	$1.78 \cdot 10^{-30}$

Примечание. Белки перечислены в порядке убывания количества связей в генной сети.

* Этот белок является продуктом экспрессии гена *TNF*.

ластях мозга, контролирующих температуру тела (Yoshida et al., 2016).

Белок JUN (124 связи в сети) – субъединица транскрипционного фактора AP1 (гетеродимера JUN/FOS). JUN вовлечен в контроль экспрессии цитокинов, влияя тем самым на процесс воспаления, сопряженный с повышением температуры тела (Schonthaler et al., 2011; Johnson Rowsey, 2013). Показано, что при нарушении экспрессии гена *JUN* в печени мышей (нокаут по гену *JUN*) происходит повышение температуры тела за счет активации симпатической нервной системы и последующей стимуляции экспрессии белка *UCP1* в буром жире (Xiao et al., 2019).

Как указано выше, белок VEGFA (vascular endothelial growth factor A), имеющий 112 связей в сети, контролирует рост эндотелия сосудов (Naik et al., 2012), что важно для реализации механизмов физической терморегуляции (Tansey, Johnson, 2015).

TLR4 (109 связей в сети) – трансмембранный белок, толл-подобный рецептор 4. Он может активироваться липополисахаридами клеточной стенки бактерий, что приводит к повышению температуры тела в ответ на инфекцию (Roth, Blatteis, 2014). Показано, что активация TLR4-рецептора липополисахаридами способствует окислительному стрессу и дисфункции митохондрий, вызывая замедление дифференцировки клеток бурого жира (Okla et al., 2018).

Белок TNFA – фактор некроза опухолей, относится к семейству цитокинов (107 связей в сети). Он активирует, в частности, синтез простагландинов в эндотелиальных клетках. Воздействие простагландинов на нейроны, расположенные в преоптической зоне гипоталамуса (центре терморегуляции), способствует повышению температуры тела (Leon et al., 1998; Netea et al., 2000; Gil et al., 2007; Nakamura, 2024). Показано также прямое действие TNFA на адипоциты *in vitro*, снижающее экспрессию белка-

термогена *UCP-1* (Valladares et al., 2001) и фермента триглицерид-липазы *ATGL/PNPLA2* (Kim et al., 2006). Таким образом, цитокин TNFA играет важную роль в терморегуляции, однако его влияние на температуру тела зависит от типа клеток, на которые этот цитокин оказывает свое действие.

Приоритизация микроРНК по количеству связей в генной сети терморегуляции. МикроРНК регулируют экспрессию генов на уровне трансляции. Эти РНК взаимодействуют с мРНК в составе miRISC комплекса, что тормозит процесс трансляции и может вызвать деградацию мРНК (O'Brien et al., 2018). Согласно данным базы знаний Terno_Reg_Human 1.0, генная сеть терморегуляции включает 265 микроРНК, участвующих в регуляции экспрессии 297 генов. Сведения об этих регуляторных связях получены из базы данных miRTarBase, в которой содержатся экспериментально подтвержденные данные о взаимодействиях между микроРНК и их мРНК-мишенями (Cui et al., 2025). Доля микроРНК, имеющих пять и менее регуляторных связей в сети, составляла 64 % (170 из 265) (см. рис. 4, в). 35 % микроРНК (93 из 265) имели от 6 до 30 связей. Две микроРНК обладали максимальным количеством связей (более 35): *hsa-mir-335* (64 связи) и *hsa-mir-26b* (39 связей). Оценка статистической значимости количества связей между этими микроРНК и другими вершинами сети средствами программы ANDVisio показала, что микроРНК *hsa-mir-335* и *hsa-mir-26b* регулируют экспрессию значимо большего количества генов из сети терморегуляции, чем это можно ожидать по случайным причинам ($P\text{-adjusted} < 0.01$).

Две указанные выше микроРНК выполняют важные функции в процессах терморегуляции (табл. 3). Так, *hsa-mir-335* регулирует экспрессию терморепрепторов TRPM8 и TRPV4, а также белка VEGFA, одного из ключевых для терморегуляции, имеющего 112 связей в сети. МикроРНК

Таблица 3. Функциональные характеристики наиболее значимых микроРНК, участвующих в генной сети терморегуляции

микроРНК	Ген, кодирующий микроРНК	Количество связей в сети	P-adjusted	Регулируемые мРНК*	Примеры функционально значимых белков, кодируемых мРНК, с которыми взаимодействуют микроРНК
микроРНК с наибольшим количеством связей в сети					
hsa-mir-335	MIR3	64	< 0.001	TRPM8, TRPV4, VEGFA , ANO1, ANO3, NPR3, AQP5, ARRDC3, ACVR2B, BAAT, CASQ1, CD14, CD36, CDKN1A, CRNN, DDIT3, DNAJC3, DBH, EIF2AK3, ELOVL6, FABP4, FOS, FOXO1, ABAT, GRB10, HDAC6, HMOX1, HSPA1A, HSPA1B, HSPB3, IGF2BP2, IGF1R, NFKBIA, IL1A, IL4, JAK2, KCNK4, KDM6B, LEPR, MOCOS, AVP, NOS3, NPY, NR1D1, NR2F6, NTSR1, PLA2G7, PTGS2, PPARGC1A, PTGES, RB1, SLC27A1, SCARA5, SCN9A, SQSTM1, STAT6, TCIM, TFE3, PTH2, TAC4, TMEM135, NGFR, TSHR, WNT10B	Терморецепторы TRPV4 и TRPM8, а также ростовой фактор VEGFA, имеющий 112 связей в сети
hsa-mir-26b	MIR26b	39	< 0.01	JUN, EDN2 , ACADM, ADRA2A, AGTR1, AKT1, BAG3, CASP8, CASQ1, CAV1, CD36, STUB1, CHORDC1, CRYAA, CXCR4, DNAJA2, DNAJA3, DNAJB4, EIF2AK3, EIF2B1, GRIK2, HADH, HMOX1, HSF1, IER5, NOX3, NRDC, NTSR1, PARK7, PDCL3, PTGS2, RBM3, RRAGC, SLC25A44, SMS, STAT6, VCP, TNFRSF11A, ZNF423	Транскрипционный фактор JUN, имеющий 124 связи в сети, белок-вазоконстриктор EDN2 (Endothelin-2)
микроРНК, кодируемые генами из исходного списка					
hsa-mir-21	MIR21	15	< 0.05	VEGFA , PRKAB2, ALMS1, APC, CPEB3, DAXX, DOCK7, EIF2S1, IL1B, PARP1, RB1, RDH11, RRAGC, SMARCA4, STAT3	Ростовой фактор VEGFA, имеющий 112 связей в сети
hsa-let-7c	MIRLET7c	5	> 0.05	MT-CO2/COX2, DICER1, CNOT3 , IP6K1, QKI	Белок COX2, участвующий в транспорте электронов в митохондриях (Aich et al., 2018), белки DICER1 и CNOT3/NOT, участвующие в микроРНК-опосредованной деградации мРНК (Wingo et al., 2015; Wakiyama, Takimoto, 2022)

* мРНК, трансляция которых регулируется при участии данной микроРНК (подчеркнуты и выделены жирным шрифтом мРНК, кодирующие белки, функции которых охарактеризованы в правой колонке).

hsa-mir-26b регулирует экспрессию белка JUN, имеющего 124 связи в сети, который, как отмечалось выше, влияет на экспрессию белка-термогенина UCP1 в клетках бурого жира (Xiao et al., 2019). Эта микроРНК также регулирует экспрессию белка EDN2 (Endothelin-2), вовлеченного в процесс физической терморегуляции – сужение сосудов (Inoue et al., 1989).

В сформированном нами списке генов терморегуляции присутствуют гены *MIR21* и *MIRLET7c*. Кодируемые этими генами микроРНК hsa-mir-21 и hsa-let-7c регулируют клеточные процессы в ответ на повышение температуры (Jiang et al., 2016; Permenter et al., 2019). В реконструированной нами генной сети выявлено влияние микроРНК hsa-mir-21 и hsa-let-7c на экспрессию 15 и 5 белков соответственно (см. табл. 3).

В числе белков, экспрессия которых регулируется при участии микроРНК hsa-mir-21, найден белок-ростовой фактор VEGFA, имеющий 112 связей в сети (см. табл. 3). Многократное упоминание этого белка в тексте статьи

подчеркивает его важный вклад в процессы терморегуляции. А среди белков, экспрессия которых контролируется микроРНК hsa-let-7c, идентифицированы: а) белок COX2 – субъединица цитохром с-оксидазы, осуществляющей транспорт электронов в митохондриях, кодируемая геном *MT-CO2* (Aich et al., 2018); б) белок DICER1, осуществляющий биогенез микроРНК (Wingo et al., 2015); в) белок CNOT3/NOT, участвующий в микроРНК-опосредованной деградации мРНК (Wakiyama, Takimoto, 2022).

Эволюционный возраст генов генной сети терморегуляции (анализ на основе индекса PAI). Оценку эволюционного возраста генов проводили с использованием индекса PAI, данные о котором содержатся в поле PAI информационной таблицы *Genes_evol* из базы знаний Termo_Reg_Human 1.0. Индекс PAI, вычисляемый с помощью системы Orthoweb (Иванов и др., 2024), был предложен в наших предыдущих исследованиях (Mustafin et al., 2017). Мы построили распределение по значениям индексов PAI для 467 белок-кодирующих генов (выборка

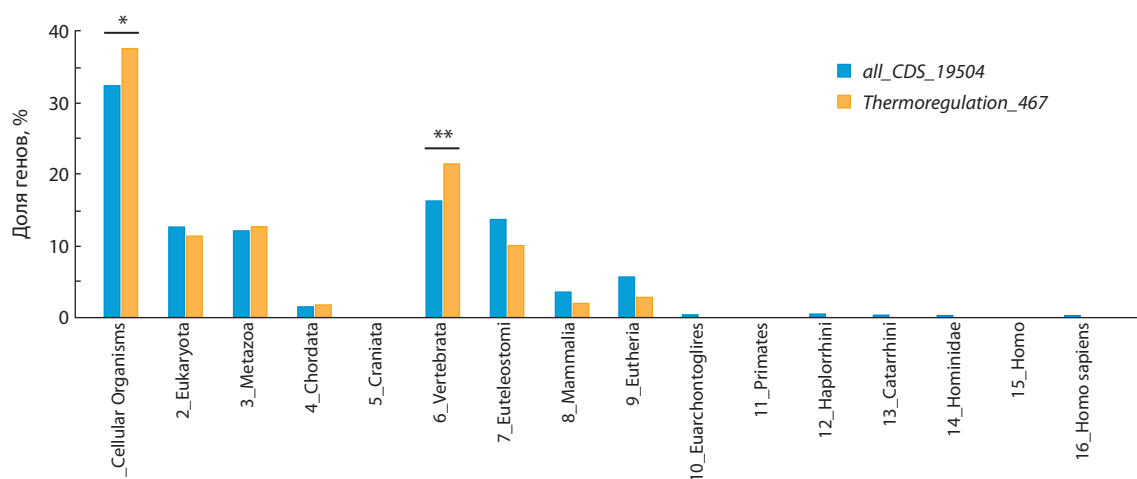


Рис. 5. Распределение значений индекса PAI для группы белок-кодирующих генов, связанных с терморегуляцией (*Thermoregulation_467*) и всех белок-кодирующих генов человека (набор *all_CDS_19504*).

Одна звездочка (*) показывает достоверное ($p < 0.05$) превышение наблюдаемого количества генов терморегуляции, соответствующих PAI = 1 (корень филогенетического дерева, одноклеточные организмы), над ожидаемым количеством этих генов, рассчитанным по полной выборке белок-кодирующих генов (*all_CDS_19504*). Две звездочки (**) показывают достоверное ($p < 0.01$) превышение наблюдаемого количества генов терморегуляции, соответствующих PAI = 6 (этап возникновения и дивергенции Vertebrata), над ожидаемым количеством.

Thermoregulation_467), функционирующих в генной сети терморегуляции, описанных в базе знаний Termo_Reg_Human 1.0 (на рис. 5 это распределение отмечено оранжевыми столбиками). Оказалось, что данное распределение имеет два максимума. Первый из них наблюдается при значении PAI = 1 (176 генов терморегуляции, 38 % от их полного списка). Филогенетический индекс PAI = 1 соответствует эволюционному этапу возникновения одноклеточных организмов. Второй пик наблюдается при значении PAI = 6 (100 генов терморегуляции, 22 % от их полного списка). Филогенетический индекс PAI = 6 соответствует эволюционному этапу возникновения и дивергенции позвоночных.

Для оценки статистической значимости двух описанных выше пиков было построено распределение величины индекса PAI для всех белок-кодирующих генов человека (19504 гена, выборка *all_CDS_19504*), отмеченное на рис. 5 голубым цветом, как это сделано в работе (Михайлова и др., 2024). Это распределение также имеет два, но менее выраженных, пика. С использованием метода хи-квадрат проведено сравнение количества генов терморегуляции, попадающих в пики 1 и 6, с количеством генов, ожидаемых по случайным причинам в этих пиках. В обоих случаях обнаружено различие сравниваемых наблюдаемых и ожидаемых количеств с уровнями значимости $p < 0.05$ и $p < 0.01$ (Приложения S4 и S5). Таким образом, показано обогащение генной сети терморегуляции генами, предковые варианты которых сформировались на эволюционном этапе появления одноклеточных организмов и этапе дивергенции позвоночных.

Анализ функций генов терморегуляции, проведенный с использованием инструмента DAVID, показал, что группа генов со значением индекса PAI = 1 обогащена связями с терминами Gene Ontology, обозначающими регуляцию транскрипции (см. Приложение S6) – важнейший механизм регуляции экспрессии генов у одноклеточных. Что

касается группы генов со значением индекса PAI = 6, то она обогащена генами, вовлеченными в процессы сигнальной трансдукции – важнейшего звена молекулярно-генетических механизмов взаимодействия между клетками (см. Приложение S7). Этот результат согласуется с представлением, что в процессах терморегуляции многоклеточного организма человека важнейшую роль играют взаимодействия большого количества физиологических систем организма: дыхательной, кровеносной, мышечной, нервной и т. д. (Tansey, Johnson, 2015; Nakamura, 2024). При этом процесс транскрипции обеспечивает генетический контроль при формировании клеток и тканей, вовлеченных в терморегуляцию, а координация деятельности физиологических систем, обеспечивающих терморегуляцию, осуществляется на клеточном уровне через процессы сигнальной трансдукции.

Заключение

В настоящей работе реконструирована генная сеть терморегуляции человека, включающая гены, микроРНК и белки человека, вовлеченные в терморегуляцию. Создана база знаний Termo_Reg_Human 1.0, в которой систематизированы данные о молекулярно-генетических механизмах регуляции этого процесса. На основе анализа информации из базы знаний осуществлена приоритизация генов, белков и микроРНК по количеству связей в сети терморегуляции, а также обнаружены особенности эволюции генов терморегуляции.

Выявлено обогащение генной сети терморегуляции генами, предковые варианты которых сформировались на эволюционных этапах появления одноклеточных организмов и дивергенции позвоночных. Обнаруженные нами закономерности в эволюции генов сети терморегуляции следует учитывать при разработке новых концепций возникновения эндотермии у животных разных таксонов (Osvath et al., 2024).

Список литературы / References

- Иванов Р.А., Мухин А.М., Казанцев Ф.В., Мустафин З.С., Афонников Д.А., Матушкин Ю.Г., Лашин С.А. Orthoweb: программный комплекс для эволюционного анализа генных сетей. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;28(8):874-881. doi 10.18699/vjgb-24-95
- [Ivanov R.A., Mukhin A.M., Kazantsev F.V., Mustafin Z.S., Afonnikov D.A., Matushkin Y.G., Lashin S.A. Orthoweb: a software package for evolutionary analysis of gene networks. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed*. 2024;28(8): 874-881. doi 10.18699/vjgb-24-95]
- Михайлова А.Д., Лашин С.А., Иванисенко В.А., Деменков П.С., Игнатиева 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
- [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 Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed*. 2024;28(8):864-873. doi 10.18699/vjgb-24-94]
- 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 Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed*. 2021;25(1):46-56. doi 10.18699/VJ21.006]
- Aich A., Wang C., Chowdhury A., Ronsör C., Pacheu-Grau D., Richter-Dennerlein R., Dennerlein S., Rehling P. COX16 promotes COX2 metallation and assembly during respiratory complex IV biogenesis. *eLife*. 2018;7:e32572. doi 10.7554/eLife.32572
- Benjamini Y., Yekutieli D. The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *Ann Stat*. 2001;29(4):1165-1188. doi 10.1214/aos/1013699998
- Blondin D.P., Haman F. Shivering and nonshivering thermogenesis in skeletal muscles. *Handb Clin Neurol*. 2018;156:153-173. doi 10.1016/B978-0-444-63912-7.00010-2
- Cao D.S., Yu S.Q., Premkumar L.S. Modulation of transient receptor potential Vanilloid 4-mediated membrane currents and synaptic transmission by protein kinase C. *Mol Pain*. 2009;5:5. doi 10.1186/1744-8069-5-5
- Charkoudian N., Hart E.C.J., Barnes J.N., Joyner M.J. Autonomic control of body temperature and blood pressure: influences of female sex hormones. *Clin Auton Res*. 2017;27(3):149-155. doi 10.1007/s10286-017-0420-z
- Cheng W., Yang F., Liu S., Colton C.K., Wang C., Cui Y., Cao X., Zhu M.X., Sun C., Wang K., Zheng J. Heteromeric heat-sensitive transient receptor potential channels exhibit distinct temperature and chemical response. *J Biol Chem*. 2012;287(10):7279-7288. doi 10.1074/jbc.M111.305045
- Cui S., Yu S., Huang H.Y., Lin Y.C.D., Huang Y., Zhang B., Xiao J., ... Chen B., Zhang H., Fu J., Wang L., Huang H.-D. miRTarBase 2025: updates to the collection of experimentally validated microRNA-target interactions. *Nucleic Acids Res*. 2025;53(D1):D147-D156. doi 10.1093/nar/gkae1072
- Dumont L., Richard G., Espagnet R., Frisch F., Fortin M., Samson A., Bouchard J., ... Dubreuil S., Guérin B., Turcotte É.E., Carpentier A.C., Blondin D.P. Shivering, but not adipose tissue thermogenesis, increases as a function of mean skin temperature in cold-exposed men and women. *Cell Metab*. 2025;37(9):1789-1805.e4. doi 10.1016/j.cmet.2025.06.010
- Festuccia W.T., Blanchard P.-G., Turcotte V., Laplante M., Sariahmetoglu M., Brindley D.N., Deshaies Y. Depot-specific effects of the PPAR γ agonist rosiglitazone on adipose tissue glucose uptake and metabolism. *J Lipid Res*. 2009;50(6):1185-1194. doi 10.1194/jlr.M800620-JLR200
- Gil A., María Aguilera C., Gil-Campos M., Cañete R. Altered signaling and gene expression associated with the immune system and the inflammatory response in obesity. *Br J Nutr*. 2007;98(Suppl. 1): S121-S126. doi 10.1017/S0007114507838050
- Gouin O., L'Herondelle K., Lebonvallet N., Le Gall-Ianotto C., Sakka M., Buhé V., Plée-Gautier E., Carré J.L., Lefeuvre L., Misery L., Le Garrec R. TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization. *Protein Cell*. 2017;8(9):644-661. doi 10.1007/s13238-017-0395-5
- Horii Y., Shiina T., Uehara S., Nomura K., Shimaoka H., Horii K., Shimizu Y. Hypothermia induces changes in the alternative splicing pattern of cold-inducible RNA-binding protein transcripts in a non-hibernator, the mouse. *Biomed Res*. 2019;40(4):153-161. doi 10.2220/biomedres.40.153
- Ignatieva E.V., Igoshin A.V., Yudin N.S. A database of human genes and a gene network involved in response to tick-borne encephalitis virus infection. *BMC Evol Biol*. 2017;17(Suppl. 2):259. doi 10.1186/s12862-017-1107-8
- Ikeda K., Yamada T. UCP1 dependent and independent thermogenesis in brown and beige adipocytes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11:498. doi 10.3389/fendo.2020.00498
- Inoue A., Yanagisawa M., Kimura S., Kasuya Y., Miyauchi T., Goto K., Masaki T. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86(8):2863-2867. doi 10.1073/pnas.86.8.2863
- Ivanisenko T.V., Demenkov P.S., Ivanisenko V.A. An accurate and efficient approach to knowledge extraction from scientific publications using structured ontology models, graph neural networks, and large language models. *Int J Mol Sci*. 2024;25(21):11811. doi 10.3390/ijms252111811
- 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
- Jiang T., Wang X., Wu W., Zhang F., Wu S. Let-7c miRNA inhibits the proliferation and migration of heat-denatured dermal fibroblasts through down-regulating HSP70. *Mol Cells*. 2016;39(4):345-351. doi 10.14348/molcells.2016.2336
- Johnson Rowsey P. Thermoregulation: cytokines involved in fever and exercise. *Annu Rev Nurs Res*. 2013;31:19-46. doi 10.1891/0739-6686.31.19
- Kim J.Y., Tillison K., Lee J.H., Rearick D.A., Smas C.M. The adipose tissue triglyceride lipase ATGL/PNPLA2 is downregulated by insulin and TNF- α in 3T3-L1 adipocytes and is a target for transactivation by PPAR γ . *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291(1): E115-E127. doi 10.1152/ajpendo.00317.2005
- Kudsi S.Q., Piccoli B.C., Ardisson-Araújo D., Trevisan G. Transcriptional landscape of *TRPV1*, *TRPA1*, *TRPV4*, and *TRPM8* channels throughout human tissues. *Life Sci*. 2022;308:120977. doi 10.1016/j.lfs.2022.120977
- Leon L.R., White A.A., Kluger M.J. Role of IL-6 and TNF in thermoregulation and survival during sepsis in mice. *Am J Physiol*. 1998;275(1):R269-R277. doi 10.1152/ajpregu.1998.275.1.R269
- Li Y., Adamek P., Zhang H., Tatsui C.E., Rhines L.D., Mrozikova P., Li Q., ... Jawad A.B., Ghetti A., Yan J., Palecek J., Dougherty P.M. The cancer chemotherapeutic paclitaxel increases human and rodent sensory neuron responses to TRPV1 by activation of TLR4. *J Neurosci*. 2015;35(39):13487-13500. doi 10.1523/jneurosci.1956-15.2015
- McCafferty D.J., Pandraud G., Gilles J., Fabra-Puchol M., Henry P.Y. Animal thermoregulation: a review of insulation, physiology and

- behaviour relevant to temperature control in buildings. *Bioinspir Biomim.* 2017;13(1):011001. doi 10.1088/1748-3190/aa9a12
- Mittag J., Kolms B. Hypothalamic control of heart rate and body temperature by thyroid hormones. *Rev Endocr Metab Disord.* 2025. doi 10.1007/s11154-025-09966-5
- 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
- Mustafin Z.S., Zamyatin V.I., Konstantinov D.K., Doroshkov A.V., Lashin S.A., Afonnikov D.A. Phylostratigraphic analysis shows the earliest origination of the abiotic stress associated genes in *A. thaliana*. *Genes.* 2019;10(12):963. doi 10.3390/genes10120963
- Naik N.A., Bhat I.A., Afroz D., Rasool R., Mir H., Andrabi S.I., Shah S., Siddiqi M.A., Shah Z.A. Vascular endothelial growth factor A gene (VEGFA) polymorphisms and expression of VEGFA gene in lung cancer patients of Kashmir Valley (India). *Tumour Biol.* 2012;33(3):833-839. doi 10.1007/s13277-011-0306-y
- Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;301(5):R1207-R1228. doi 10.1152/ajpregu.00109.2011
- Nakamura K. Central mechanisms of thermoregulation and fever in mammals. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1461:141-159. doi 10.1007/978-981-97-4584-5_10
- Netea M.G., Kullberg B.J., Van der Meer J.W. Circulating cytokines as mediators of fever. *Clin Infect Dis.* 2000;31(Suppl. 5):S178-S184. doi 10.1086/317513
- Nguyen M.Q., Wu Y., Bonilla L.S., von Buchholtz L.J., Ryba N.J.P. Diversity amongst trigeminal neurons revealed by high throughput single cell sequencing. *PLoS One.* 2017;12(9):e0185543. doi 10.1371/journal.pone.0185543
- O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:402. doi 10.3389/fendo.2018.00402
- Okla M., Wang W., Kang I., Pashaj A., Carr T., Chung S. Activation of Toll-like receptor 4 (TLR4) attenuates adaptive thermogenesis via endoplasmic reticulum stress. *J Biol Chem.* 2015;290(44):26476-26490. doi 10.1074/jbc.M115.677724
- Okla M., Zaher W., Alfayez M., Chung S. Inhibitory effects of Toll-like receptor 4, NLRP3 inflammasome, and interleukin-1 β on white adipocyte browning. *Inflammation.* 2018;41(2):626-642. doi 10.1007/s10753-017-0718-y
- Osvath M., Némec P., Brusatte S.L., Witmer L.M. Thought for food: the endothermic brain hypothesis. *Trends Cogn Sci.* 2024;28(11):998-1010. doi 10.1016/j.tics.2024.08.002
- Permenter M.G., McDyre B.C., Ippolito D.L., Stallings J.D. Alterations in tissue microRNA after heat stress in the conscious rat: potential biomarkers of organ-specific injury. *BMC Genomics.* 2019;20(1):141. doi 10.1186/s12864-019-5515-6
- Rehman R., Bhat Y.A., Panda L., Mabalirajan U. TRPV1 inhibition attenuates IL-13 mediated asthma features in mice by reducing airway epithelial injury. *Int Immunopharmacol.* 2013;15(3):597-605. doi 10.1016/j.intimp.2013.02.010
- Roth J., Blatteis C.M. Mechanisms of fever production and lysis: lessons from experimental LPS fever. *Compr Physiol.* 2014;4(4):1563-1604. doi 10.1002/cphy.c130033
- Saik O.V., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Bragina E.Y., Freidin M.B., Dosenko V.E., Zolotareva O.I., Choyzonov E.L., Hofstaedt R., Ivanisenko V.A. Search for new candidate genes involved in the comorbidity of asthma and hypertension based on automatic analysis of scientific literature. *J Integr Bioinform.* 2018;15(4):20180054. doi 10.1515/jib-2018-0054
- Schonthalder H.B., Guinea-Viniegra J., Wagner E.F. Targeting inflammation by modulating the Jun/AP-1 pathway. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(Suppl. 1):i109-i112. doi 10.1136/ard.2010.140533
- 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
- Song L., Cao X., Ji W., Zhao L., Yang W., Lu M., Yang J. Inhibition of STAT3 enhances UCP1 expression and mitochondrial function in brown adipocytes. *Eur J Pharmacol.* 2022;926:175040. doi 10.1016/j.ejphar.2022.175040
- Tansey E.A., Johnson C.D. Recent advances in thermoregulation. *Adv Physiol Educ.* 2015;39(3):139-148. doi 10.1152/advan.00126.2014
- Tattersall G.J., Sinclair B.J., Withers P.C., Fields P.A., Seebacher F., Cooper C.E., Maloney S.K. Coping with thermal challenges: physiological adaptations to environmental temperatures. *Compr Physiol.* 2012;2(3):2151-2202. doi 10.1002/cphy.c110055
- Valdivia L.F.G., Castro É., Eichler R.A.D.S., Moreno M.F., de Sousa É., Jardim G.F.R., Peixoto Á.S., Moraes M.N., Castrucci A.M.L., Nedergaard J., Petrovic N., Festuccia W.T., Reckziegel P. Cold acclimation and pioglitazone combined increase thermogenic capacity of brown and white adipose tissues but this does not translate into higher energy expenditure in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2023;324(4):E358-E373. doi 10.1152/ajpendo.00217.2022
- Valladares A., Roncero C., Benito M., Porras A. TNF- α inhibits UCP-1 expression in brown adipocytes via ERKs. Opposite effect of p38MAPK. *FEBS Lett.* 2001;493(1):6-11. doi 10.1016/s0014-5793(01)02264-5
- Wakiyama M., Takimoto K. N-terminal Ago-binding domain of GW182 contains a tryptophan-rich region that confer binding to the CCR4-NOT complex. *Genes Cells.* 2022;27(9):579-585. doi 10.1111/gtc.12974
- Wingo A.P., Almli L.M., Stevens J.S., Klengel T., Uddin M., Li Y., Bustamante A.C., ... Bradley B., Binder E.B., Jin P., Gibson G., Ressler K.J. DICER1 and microRNA regulation in post-traumatic stress disorder with comorbid depression. *Nat Commun.* 2015;6:10106. doi 10.1038/ncomms10106
- Wollenberg Valero K.C., Pathak R., Prajapati I., Bankston S., Thompson A., Usher J., Isokpehi R.D. A candidate multimodal functional genetic network for thermal adaptation. *PeerJ.* 2014;2:e578. doi 10.7717/peerj.578
- Xiao F., Guo Y., Deng J., Yuan F., Xiao Y., Hui L., Li Y., ... Chen Y., Ying H., Zhai Q., Chen S., Guo F. Hepatic c-Jun regulates glucose metabolism via FGF21 and modulates body temperature through the neural signals. *Mol Metab.* 2019;20:138-148. doi 10.1016/j.molmet.2018.12.003
- Yoshida A., Furube E., Mannari T., Takayama Y., Kittaka H., Tomimaga M., Miyata S. TRPV1 is crucial for proinflammatory STAT3 signaling and thermoregulation-associated pathways in the brain during inflammation. *Sci Rep.* 2016;6:26088. doi 10.1038/srep26088
- Zhu W., Oxford G.S. Phosphoinositide-3-kinase and mitogen activated protein kinase signaling pathways mediate acute NGF sensitization of TRPV1. *Mol Cell Neurosci.* 2007;34(4):689-700. doi 10.1016/j.mcn.2007.01.005

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 18.09.2025. После доработки 13.10.2025. Принята к публикации 13.10.2025.