

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

Анализ особенностей эволюции генов рецепторов клеточной поверхности человека, участвующих в регуляции аппетита, на основе индексов филогенетического возраста и микроэволюционной изменчивости

Е.В. Игнатьева , С.А. Лашин, З.С. Мустафин, Н.А. Колчанов

Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
 eignat@bionet.nsc.ru

Аннотация. Гены рецепторов клеточной поверхности составляют существенную долю генома человека (более тысячи генов) и выполняют важную роль в генных сетях. Рецепторы клеточной поверхности – это трансмембранные белки, которые взаимодействуют с различными молекулами (лигандами), находящимися во внеклеточном пространстве, что приводит к активации путей сигнальной трансдукции в клетке. Для рецепторов клеточной поверхности известно большое количество экзогенных лигандов различного происхождения, включая лекарственные препараты, что и определяет интерес к их исследованию с точки зрения биомедицины. Аппетит (стремление животного организма потреблять пищу) – один из самых примитивных инстинктов, способствующих выживанию. Однако приобретенный в ходе эволюции механизм приспособления к неблагоприятным факторам в условиях стабильного поступления питательных веществ оказался избыточным, в связи с чем ожирение стало одной из самых серьезных проблем общественного здравоохранения в XXI веке. Патологические состояния человека, характеризующиеся нарушениями аппетита, включают как гиперфагию, неминуемо приводящую к ожирению, так и нервную анорексию, индуцированную психосоциальными стимулами, и снижение аппетита, связанное с воспалительными, нейродегенеративными и онкологическими заболеваниями. Понимание эволюционных механизмов развития болезней человека, особенно связанных с изменениями образа жизни, произошедшими в течение последних 100–200 лет, имеет как фундаментальное, так и прикладное значение. Особенно важно установить взаимосвязи между эволюционными характеристиками генов в генных сетях и устойчивостью этих сетей к изменениям, вызванным мутациями. Цель данной работы – выявление особенностей эволюции генов рецепторов клеточной поверхности человека, участвующих в регуляции аппетита, с использованием филогенетического индекса PAI (phylostratigraphic age index) и индекса эволюционной изменчивости DI (divergence index). Были проанализированы индексы PAI и DI для 64 генов человека, кодирующих рецепторы клеточной поверхности, ортологи которых участвовали в регуляции аппетита у модельных видов животных. Оказалось, что в рассматриваемом наборе генов содержится повышенное количество генов, имеющих одинаковый филогенетический возраст (PAI = 5, этап дивергенции позвоночных), и почти все эти гены (28 из 31) относятся к суперсемейству рецепторов, сопряженных с G-белком. По-видимому, синхронизированное эволюционирование такой многочисленной группы генов (31 из 64 генов) связано с формированием у первых позвоночных мозга как отдельного органа. При исследовании распределения генов из этого же набора по значениям индексов DI была выявлена существенная обогащенность генами с низким DI. При этом восемь генов (*GPR26*, *NPY1R*, *GHSR*, *ADIPOR1*, *DRD1*, *NPY2R*, *GPR171*, *NPBWR1*) характеризовались экстремально низким значением DI (менее 0.05), что указывает на существенную их подверженность стабилизирующему отбору. Обнаружено также, что группа генов с низким DI обогащена генами, тканеспецифически экспрессирующимися в мозге. В частности, к группе генов, тканеспецифически экспрессирующихся в мозге, относится *GPR26*, имеющий самое низкое значение DI. Ввиду того, что эндогенный лиганд для рецептора *GPR26* пока не выявлен, этот ген представляется чрезвычайно интересным объектом для дальнейшего теоретического и экспериментального исследования. Выявленные нами особенности распределения генов рецепторов клеточной поверхности по эволюционным индексам PAI и DI являются отправной точкой для дальнейшего анализа эволюционных характеристик генной сети регуляции аппетита в целом.

Ключевые слова: регуляция аппетита; рецепторы клеточной поверхности; чувство голода; эволюция; филогенетическая возраст; изменчивость генов.

Для цитирования: Игнатьева Е.В., Лашин С.А., Мустафин З.С., Колчанов Н.А. Анализ особенностей эволюции генов рецепторов клеточной поверхности человека, участвующих в регуляции аппетита, на основе индексов филогенетического возраста и микроэволюционной изменчивости. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(7):829-838. DOI 10.18699/VJGB-23-96

Evolution of human genes encoding cell surface receptors involved in the regulation of appetite: an analysis based on the phylostratigraphic age and divergence indexes

E.V. Ignatieva , S.A. Lashin, Z.S. Mustafin, N.A. Kolchanov

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

 eignat@bionet.nsc.ru

Abstract. Genes encoding cell surface receptors make up a significant portion of the human genome (more than a thousand genes) and play an important role in gene networks. Cell surface receptors are transmembrane proteins that interact with molecules (ligands) located outside the cell. This interaction activates signal transduction pathways in the cell. A large number of exogenous ligands of various origins, including drugs, are known for cell surface receptors, which accounts for interest in them from biomedical researchers. Appetite (the desire of the animal organism to consume food) is one of the most primitive instincts that contribute to survival. However, when the supply of nutrients is stable, the mechanism of adaptation to adverse factors acquired in the course of evolution turned out to be excessive, and therefore obesity has become one of the most serious public health problems of the twenty-first century. Pathological human conditions characterized by appetite violations include both hyperphagia, which inevitably leads to obesity, and anorexia nervosa induced by psychosocial stimuli, as well as decreased appetite caused by neurodegeneration, inflammation or cancer. Understanding the evolutionary mechanisms of human diseases, especially those related to lifestyle changes that have occurred over the past 100–200 years, is of fundamental and applied importance. It is also very important to identify relationships between the evolutionary characteristics of genes in gene networks and the resistance of these networks to changes caused by mutations. The aim of the current study is to identify the distinctive features of human genes encoding cell surface receptors involved in appetite regulation using the phylostratigraphic age index (PAI) and divergence index (DI). The values of PAI and DI were analyzed for 64 human genes encoding cell surface receptors, the orthologs of which were involved in the regulation of appetite in model animal species. It turned out that the set of genes under consideration contains an increased number of genes with the same phylostratigraphic age (PAI = 5, the stage of vertebrate divergence), and almost all of these genes (28 out of 31) belong to the superfamily of G-protein coupled receptors. Apparently, the synchronized evolution of such a large group of genes (31 genes out of 64) is associated with the development of the brain as a separate organ in the first vertebrates. When studying the distribution of genes from the same set by DI values, a significant enrichment with genes having a low DIs was revealed: eight genes (*GPR26*, *NPY1R*, *GHSR*, *ADIPOR1*, *DRD1*, *NPY2R*, *GPR171*, *NPBWR1*) had extremely low DIs (less than 0.05). Such low values of DI indicate that these genes are very likely to be undergoing stabilizing selection. It was also found that the group of genes with low DIs was enriched with genes that had brain-specific patterns of expression. In particular, *GPR26*, which had the lowest DI, is in the group of brain-specific genes. Because the endogenous ligand for the GPR26 receptor has not yet been identified, this gene seems to be an extremely interesting object for further theoretical and experimental research. We believe that the features of the genes encoding cell surface receptors we have identified using the evolutionary metrics PAI and DI can be a starting point for further evolutionary analysis of the gene network regulating appetite.

Key words: regulation of appetite; cell surface receptors; hunger; evolution; phylostratigraphic analysis; gene age; gene variability.

For citation: Ignatieva E.V., Lashin S.A., Mustafin Z.S., Kolchanov N.A. Evolution of human genes encoding cell surface receptors involved in the regulation of appetite: an analysis based on the phylostratigraphic age and divergence indexes. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;27(7):829–838. DOI 10.18699/VJGB-23-96

Введение

Аппетит (стремление животного организма потреблять пищу) – это физиологический механизм (ощущение), регулирующий поступление питательных веществ. Стремление потреблять пищу – один из самых примитивных инстинктов, способствующих выживанию. Этот инстинкт формировался на протяжении миллионов лет эволюции живых существ и обеспечил мощные механизмы для адаптации и реагирования на периоды нехватки питательных веществ (Yeo, Heisler, 2012). Способность потреблять избыточные количества пищи в периоды ее доступности существенно влияла на выживание особей как в популяциях человека, так и в популяциях других видов животных.

С развитием человеческой цивилизации население ряда развитых стран столкнулось с проблемой адаптации к избытию продуктов питания в сочетании со снижением физической активности, в связи с чем ожирение стало серьезной проблемой общественного здравоохранения в XXI веке (Kaidar-Person et al., 2011). Таким образом, приобретенный в ходе эволюции механизм приспособления к неблагоприятным факторам в условиях стабильного поступления питательных веществ оказался избыточным (Yeo, Heisler, 2012).

Система регуляции аппетита человека и других видов животных функционирует при участии белковых продуктов генов, экспрессирующихся как в мозге (Olszewski et al., 2008), так и в периферических органах и тканях:

желудке, кишечнике, поджелудочной железе, жировой ткани. Нейроны, участвующие в регуляции мотивационного стремления для получения пищи, расположены в различных отделах головного мозга (ядрах гипоталамуса, амигдале, дорсальном ядре шва, ядрах солитарного тракта, вентральной тегментальной области, префронтальной коре и т. д.). Они интегрируют сигналы, полученные от органов чувств (обоняние, зрение, вкусовые ощущения), а также различные interoцептивные и гуморальные сигналы и управляют поведением, направленным на поиск и потребление пищи (Yeo, Heisler, 2012; Tremblay, Bellisle, 2015; Heisler, Lam, 2017).

Аппетит может быть вызван дефицитом энергии и питательных веществ, в англоязычной литературе для обозначения этого понятия принят термин «гомеостатический аппетит» (homeostatic appetite). Однако даже в отсутствие недостатка калорий такие факторы, как вид, запах и вкус пищи, сигналы окружающей среды, ожидание ощущений, связанных с едой, могут стимулировать пищевое поведение, т. е. негомеостатический аппетит (non-homeostatic appetite). Системы нейронов, управляющих гомеостатическим и негомеостатическим аппетитом, функционируют в тесной кооперации (Ahn et al., 2022).

Центральным звеном систем регуляции как гомеостатического, так и негомеостатического аппетита являются нейроны аркуатного ядра гипоталамуса, секретирующие нейропептид Y (NPY) и агутиноподобный белок (AgRP), а также альфа-меланоцитстимулирующий гормон (α -MSH), который образуется из проопиомеланокортина (POMC) под действием прогормон-конвертаз (PCSK1 и PCSK2) (Yeo, Heisler, 2012). Активность нейронов аркуатного ядра гипоталамуса контролируется гормонами (лептином, инсулином, грелином, полипептидом YY (PYY), глюкокортикоидами, адренкортикотропином, кортикотропин-релизинг гормоном), нейромедиаторными системами мозга (серотонергическая, дофаминергическая, адреналиновая, ГАМК-ергическая), а также нейротрофическими факторами (BDNF и др.) (Maniam, Morris, 2012; Yeo, Heisler, 2012; Heisler, Lam, 2017).

Известны патологические состояния человека, характеризующиеся нарушениями аппетита. Патологическое увеличение массы тела (ожирение) может быть вызвано таким состоянием, как гиперфагия (булимия). Катастрофическое снижение аппетита наблюдается при нервной анорексии, которая чрезвычайно опасна и повышает риск смерти у молодых людей в 10 раз (Fichter, Quadflieg, 2016). Снижение аппетита может наблюдаться при хронических воспалительных и аутоиммунных процессах, онкологических и нейродегенеративных заболеваниях (Grossberg et al., 2010). В этом контексте любые новые знания о системе генов, регулирующих аппетит, приобретают особую значимость.

Ранее нами был проведен функциональный анализ генов, контролирующих пищевое поведение и массу тела (Игнатьева и др., 2014; Ignatieva et al., 2016). При анализе выборки из 105 генов, участвующих в регуляции аппетита, была обнаружена неслучайно частая встречаемость генов, специфически экспрессирующихся в мозге. Также было выявлено, что примерно 45 % выборки составляют гены, кодирующие рецепторы клеточной поверхности.

Многие из этих рецепторов относятся к суперсемейству рецепторов, сопряженных с G-белком (G-protein-coupled receptors, GPCR).

Суперсемейство рецепторов, сопряженных с G-белком, представлено белками, имеющими сходное строение (у всех имеется семь трансмембранных доменов) и присутствующими в клетках практически всех эукариот (New, Wong, 1998; Yang et al., 2021). По данным компьютерного анализа, геном человека содержит около 800 генов, кодирующих белки этого суперсемейства (включая 388 генов, кодирующих ольфакторные рецепторы) (Bjarnadóttir et al., 2006). Рецепторы из суперсемейства GPCR опосредуют ответ клеток на внеклеточные сигнальные молекулы различной природы – белковой, пептидной, низкомолекулярные вещества (запаховые и вкусовые стимулы, гормоны), а также фотоны света. В свою очередь, эти рецепторы активируют в клетках пути сигнальной трансдукции, обеспечивая фундаментальные физиологические процессы: зрение, восприятие вкусовых и запаховых сигналов, функционирование клеток нервной системы, эндокринную регуляцию и процессы размножения (Katritch et al., 2013). К числу наиболее известных рецепторов из суперсемейства GPCR, включенных нами ранее в выборку генов, регулирующих аппетит (Igatieva et al., 2016), относятся, например, GHSR (growth hormone secretagogue receptor), MC3R (melanocortin 3 receptor), MC4R (melanocortin 4 receptor), CCKAR (cholecystokinin A receptor), CCKBR (cholecystokinin B receptor) и GCGR (glucagon).

Понимание эволюционных механизмов развития болезней человека, особенно связанных с изменениями образа жизни, произошедшими в течение последних 100–200 лет (а упомянутые выше болезни, обусловленные нарушениями регуляции аппетита, именно таковыми и являются), имеет как фундаментальное, так и прикладное значение. Особенно важно установить взаимосвязи между эволюционными характеристиками генов в генных сетях и устойчивостью этих сетей к изменениям как в самих генах (посредством мутаций), так и в паттернах их экспрессии, обусловленными, например, вариациями в сайтах связывания транскрипционных факторов. Филогенетический и популяционный анализ генов и генных сетей, регулирующих соответствующие биологические процессы, может быть полезным при разработке новых сценариев персонализированной профилактики и таргетной лекарственной терапии заболеваний.

Цель данной работы – выявить особенности эволюции генов рецепторов клеточной поверхности человека, участвующих в регуляции аппетита, с использованием филостратиграфического индекса PAI (phylostratigraphic age index) и индекса эволюционной изменчивости DI (divergence index). Для достижения этой цели на первом этапе на основе анализа научных публикаций была сформирована выборка генов человека, кодирующих рецепторы, ортологи которых участвовали в регуляции аппетита у модельных видов животных. Далее были рассмотрены распределения генов человека по величинам индексов PAI и DI. Характеристические особенности этих распределений выявляли путем сравнения с распределениями, полученными для всех белок-кодирующих генов человека, а также генов, кодирующих белки суперсемейства GPCR.

Таблица 1. Выборки генов человека, для которых проводился анализ распределений индексов PAI и DI

Название выборки	Описание выборки	Количество генов
<i>allCDS_19,566</i>	Все белок-кодирующие гены генома человека, для которых известны значения индексов PAI и DI	19566
<i>Receptors_64</i>	Гены человека, кодирующие рецепторы клеточной поверхности и участвующие в регуляции аппетита*	64
<i>allGPCR_389</i>	Гены человека, кодирующие GPCR (включены все гены, представленные в базе GPCRDdb (https://gpcrd.db.org), за исключением генов, кодирующих ольфакторные рецепторы)	389
<i>appGPCR_45</i>	Гены из выборки <i>Receptors_64</i> , кодирующие GPCR	45
<i>app_not_GPCR_19</i>	Гены из выборки <i>Receptors_64</i> , кодирующие рецепторы, не принадлежащие суперсемейству рецепторов, связанных с G-белком	19

* Выборка включает гены человека, ортологичные генам других видов животных, роль которых в регуляции аппетита исследована экспериментально.

Материалы и методы

Формирование списка генов, кодирующих рецепторы клеточной поверхности и участвующих в регуляции аппетита. Список генов был взят из опубликованной ранее работы (Ignatieva et al., 2016) и дополнен на основе поиска по PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) с использованием ключевых слов, приведенных в Приложении 1¹. Рассматривались только гены из экспериментальных работ, публикации обзорного характера из рассмотрения исключались. Почти во всех исследованиях роль генов в регуляции количества потребленной пищи была выявлена на модельных животных (мышьях, крысах и т. д.). Поэтому список генов человека, контролирующих аппетит, был сформирован из ортологов генов, выявленных в экспериментах на других видах животных. Информацию о том, что продуктом гена является рецептор клеточной поверхности, получали из текстового поля “Summary” базы EntrezGene (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>).

Контрольные выборки генов. В анализе использовали выборки генов человека, перечисленные в табл. 1. Список генов человека, кодирующих рецепторы и контролирующих аппетит, получил название *Receptors_64*.

Выборка всех белок-кодирующих генов человека (*allCDS_19,566*) была образована из белок-кодирующих генов, для которых известны индексы PAI и DI. Эта выборка включала 19566 генов.

Выборку генов человека, кодирующих рецепторы из суперсемейства GPCR (*allGPCR_389*), формировали на основе данных базы GPCRDdb (<https://gpcrd.db.org>) (Pandy-Szekeres et al., 2023). В выборку не вошли гены, кодирующие ольфакторные рецепторы, так как рецепторы этого типа не были представлены в сформированной нами выборке генов рецепторов клеточной поверхности, контролирующих аппетит.

Выборку генов, кодирующих GPCR и контролирующих аппетит (*appGPCR_45*), получали путем пересечения сформированных ранее выборок *Receptors_64* и *allGPCR_389*.

Анализ эволюционных характеристик генов осуществляли с использованием индексов PAI (phylostratigraphic age index) и DI (divergence index).

¹ Приложения 1–13 см. по адресу: <https://vavilovj-icg.ru/download/pict-2023-27/appx27.pdf>

Таблица 2. Соответствие между значениями индексов PAI и таксономическими единицами, датируемыми филостратиграфический возраст генов

PAI	Таксон
0	Cellular Organisms (клеточные организмы, корень дерева)
1	Eukaryota (эукариоты)
2	Metazoa (многоклеточные животные)
3	Chordata (хордовые)
4	Craniata (плеченогие)
5	Vertebrata (позвоночные)
6	Euteleostomi (костные позвоночные)
7	Mammalia (млекопитающие)
8	Eutheria (плацентарные)
9	Euarchontoglires (грызунообразные + эуархонты)
10	Primates (приматы)
11	Haplorrhini (обезьяны)
12	Catarrhini (узконосые обезьяны)
13	Hominidae (гоминиды)
14	Homo (люди)
15	Homo sapiens (человек разумный)

Индекс PAI – филостратиграфический индекс гена. Показывает, в какой степени отдален от корня филогенетического дерева таксон, отражающий возраст гена, т. е. такой таксон, на котором произошло расхождение исследуемого вида с наиболее отдаленным родственным таксоном, в котором обнаружен ортолог рассматриваемого гена (табл. 2). Чем больше PAI, тем моложе исследуемый ген. Величины PAI были рассчитаны в программе Orthoscape на основе сервиса KEGG Orthology, как описано в (Mustafin и др., 2021). Нами использовались индексы PAI, рассчитанные при уровне сходства 0.5.

Индекс DI является индексом эволюционной изменчивости гена. Он вычисляется из отношения dN/dS, где dN – доля несинонимичных замен в последовательностях исследуемого гена и его ортолога; dS – доля синонимичных

замен. Значение данного индекса вычислялось на основе сравнения генов человека с генами близкородственных организмов из семейства гоминид, как описано в работе (Мустафин и др., 2021). Таким образом, DI может быть определен только для белок-кодирующих генов и показывает тип отбора, которому подвержен ген. Значение индекса в диапазоне от 0 до 1 свидетельствует о том, что ген подвержен стабилизирующему отбору, 1 – нейтральной эволюции, а больше 1 – движущему отбору.

Анализ тканеспецифичных характеристик генов.

Анализ списка генов на предмет обогащенности генами, экспрессирующимися тканеспецифически в определенном органе либо ткани, осуществляли с помощью информационно-программного ресурса *TSEA tool* (Wells et al., 2015). *TSEA tool* (<http://genetics.wustl.edu/jdlab/tsea/>) использует данные о тканеспецифической экспрессии генов в 25 различных органах и тканях человека и выявляет группы тканеспецифически экспрессирующихся генов, объем которых значимо превышает ожидаемый по случайным причинам. *TSEA tool* оперирует данными о показателях обогащения тканей продуктами экспрессии генов (SI, specificity index) и соответствующих им значениях параметра *p*-value (*p*SI), рассчитанных для каждого органа или ткани и для каждого транскрипта в результате анализа данных полнотранскриптомного профилирования (GTEx Consortium, 2015). При значении параметра *p*SI < 0.01 транскрипт рассматривается как тканеспецифичный (*tissue-specific*) для этой ткани.

Статистический анализ. Оценку статистической значимости различий между количеством генов в подгруппах оценивали с помощью критерия Хи-квадрат.

Результаты

Выборка генов, кодирующих рецепторы клеточной поверхности, и их функциональные характеристики

В результате запросов к PubMed были найдены экспериментальные данные о генах модельных видов животных (мышьях, крысах и т.д.), участвующих в регуляции потребления пищи. Используя эти сведения, а также информацию из базы EntrezGene, мы сформировали набор из 64 генов человека, ортологичных генам, выявленным у модельных видов животных, и кодирующих рецепторы клеточной поверхности (выборка *Receptors_64*, см. табл. 1). Полный список приведен в Приложении 2.

При сопоставлении списка из 64 генов с данными базы GPCRDdb обнаружено, что белковыми продуктами 45 генов (70.3 %) являлись рецепторы, сопряженные с G-белком (рис. 1, а). Подвыборка генов, кодирующих рецепторы из суперсемейства GPCR, поименована в табл. 1 как *appGPCR_45*. Принадлежность рецептора к суперсемейству GPCR указана в Приложении 2. Остальные 19 генов (29.9 %) кодировали рецепторы из других суперсемейств (выборка *app_not_GPCR_19*, см. табл. 1).

Анализ списка генов с помощью информационно-программного ресурса *TSEA tool* (Wells et al., 2015) показал, что выборка *Receptors_64* обогащена генами, специфично экспрессирующимися в мозге. Примерно одна пятая генов (12 генов, или 18.75 %) относится к этой категории (см. рис. 1, б, Приложение 3).

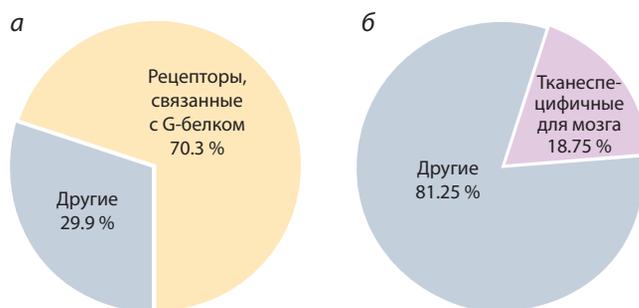


Рис. 1. Функциональные характеристики генов человека, кодирующих рецепторы клеточной поверхности и участвующих в регуляции аппетита (выборка *Receptors_64*).

а – доля генов, кодирующих рецепторы, сопряженные с G-белком; б – доля генов, тканеспецифически экспрессирующихся в мозге (тканеспецифичность выявляли с помощью программно-информационного ресурса *TSEA tool*).

Анализ эволюционных характеристик

Филостратиграфический возраст генов (анализ на основе индекса PAI). На первом этапе было определено распределение величин PAI (филостратиграфический возраст) для всех белок-кодирующих генов человека (выборка *allCDS_19,556*). Оказалось, что значения PAI распределены неравномерно (рис. 2, а). Третья часть всех генов (33 %) имела PAI, равный нулю (клеточные организмы, корень дерева), а на долю генов с PAI = 5 (этап дивергенции позвоночных) и PAI = 6 (этап дивергенции костных позвоночных) приходилось 17 и 14 % соответственно. При рассмотрении распределения величин PAI для выборки генов человека, кодирующих рецепторы клеточной поверхности и участвующих в регуляции аппетита (выборка *Receptors_64*, Приложение 4), обнаружено, что 31 ген из 64 (т.е. 48 %) имел PAI, равный 5 (этап дивергенции позвоночных) (см. рис. 2, а). И это количество статистически значимо отличалось от ожидаемого количества (10.898), которое было рассчитано исходя из распределения, полученного для выборки *allCDS_19,556* ($p < 0.001$, см. рис. 2, а, Приложение 5).

Как отмечено выше, большая доля генов из выборки *Receptors_64* (45 из 64 генов) кодирует рецепторы, сопряженные с G-белком (см. рис. 1, а). Чтобы выяснить, не связаны ли обнаруженные нами особенности эволюционных характеристик генов из выборки *Receptors_64* с особенностями генов из суперсемейства GPCR, мы проанализировали распределение значений индексов PAI для набора из 389 генов человека, кодирующих GPCR, представленных в базе GPCRDdb (<https://gpcrdb.org>) (выборка *allGPCR_389*). Оказалось, что это распределение также отличается от распределения, полученного для всех белок-кодирующих генов человека (см. рис. 2, б). Количество генов в выборке *allGPCR_389*, имеющих PAI, равный 5 (этап дивергенции позвоночных), составляло 39 % (150 генов из 389) и значимо превышало ожидаемое количество, рассчитанное исходя из доли этой группы генов в выборке *allCDS_19,566* (Приложение 6).

Далее мы сравнили распределение по значениям PAI для 45 генов, кодирующих GPCR и регулирующих аппетит (выборка *appGPCR_45*) с распределением для выборки

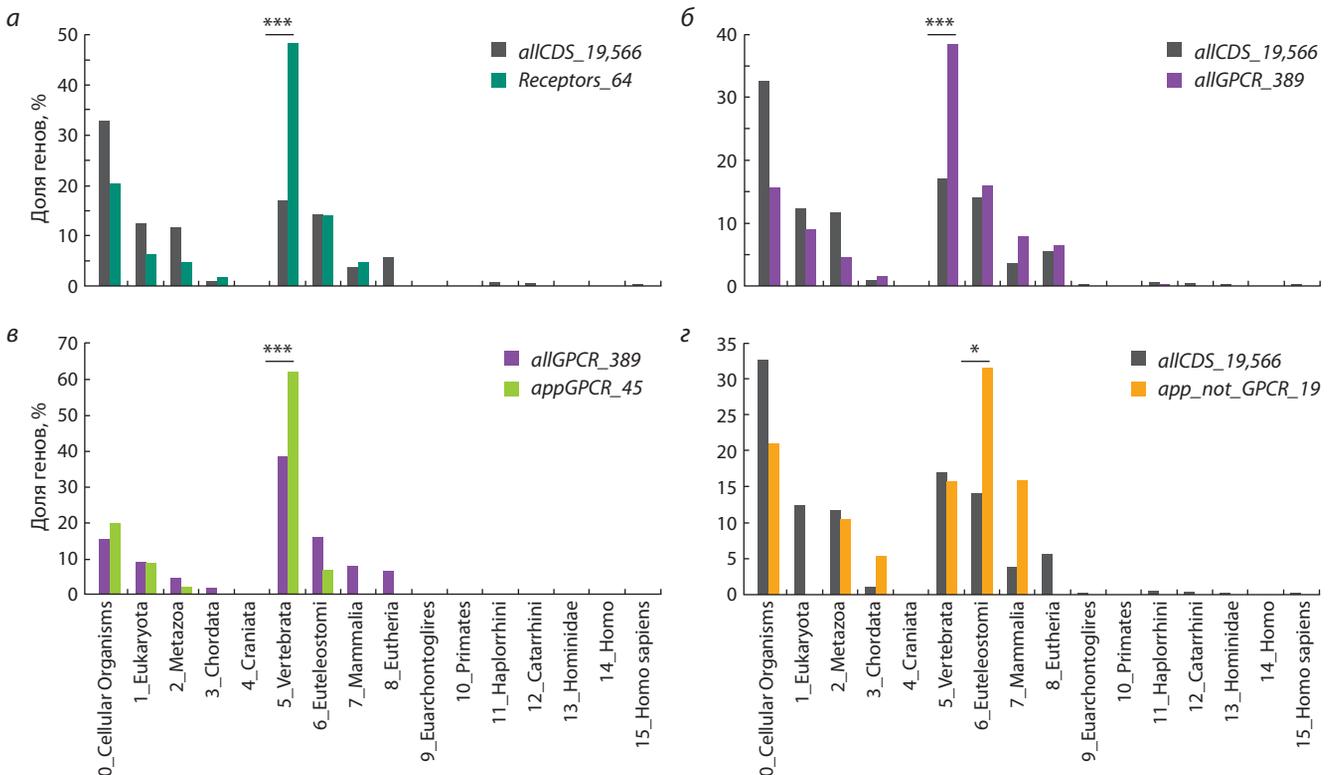


Рис. 2. Распределения белок-кодирующих генов человека из выборок, представленных в табл. 1, по индексу PAI.

а: контрольная выборка – все белок-кодирующие гены человека (*allCDS_19,566*) и гены рецепторов человека, регулирующих аппетит (*Receptors_64*); *б:* контрольная выборка – все белок-кодирующие гены человека (*allCDS_19,566*) и гены рецепторов, связанных с G-белком (*allGPCR_389*); *в:* контрольная выборка – гены рецепторов, связанных с G-белком (*allGPCR_389*) и гены рецепторов, связанных с G-белком и контролирующих аппетит (*appGPCR_45*); *г:* контрольная выборка – все белок-кодирующие гены человека (*allCDS_19,566*) и гены рецепторов, контролирующих аппетит, но не принадлежащих суперсемейству связанных с G-белком (*app_not_GPCR_19*).

Индексы PAI рассчитаны при пороговом значении уровня идентичности последовательностей генов-ортологов 0.5. Звездочками отмечены различия между количеством генов, имеющих PAI = 5 (этап дивергенции позвоночных) (*а–в*) либо PAI = 6 (этап дивергенции костных позвоночных) (*г*), и их ожидаемым количеством, рассчитанным исходя из распределения в контрольной выборке.

*** $p < 0.001$, * $p < 0.05$. Подробнее см. Приложения 5–8.

allGPCR_389 (см. рис. 2, *в*). В группе генов из выборки *appGPCR_45* было обнаружено 28 генов, имеющих PAI, равный 5 (этап дивергенции позвоночных) (т. е. 64 %), что значимо превышало ожидаемое количество (17.35), рассчитанное исходя из доли этой группы генов в выборке *allGPCR_389* (Приложение 7).

Ранее было указано, что 19 генов, кодирующих рецепторы клеточной поверхности и регулирующих аппетит, не относились к суперсемейству рецепторов, связанных с G-белком (выборка *app_not_GPCR_19*). При рассмотрении распределения по значениям PAI для этой группы генов также были найдены отличия от распределения по значениям PAI для всех белок-кодирующих генов человека (см. рис. 2, *г*). Однако в данном случае значимое ($p < 0.05$) превышение по сравнению с ожидаемым наблюдалось по количеству генов, имеющих PAI, равный 6 (этап дивергенции костных позвоночных), – 6 генов из 19 (32 %), тогда как в выборке *allCDS_19,566* PAI, равный 6, был выявлен у 2769 генов (14 %). Таким образом, ожидаемое количество генов, имеющих PAI, равный 6, составляло 2.69 (Приложение 8).

Эволюционная изменчивость генов (анализ на основе индекса DI). Анализ распределения генов из выборки *Receptors_64* по величинам DI (рис. 3, *а*, Приложение 9)

показал, что 47 % генов (30 из 64) имеют $DI < 0.2$, большинство генов (63 из 64, или ~98 %) имеют $DI < 1$, и лишь у одного гена (*QRFPR*) $DI > 1$. Это свидетельствует о том, что большая часть генов подвергается стабилизирующему отбору.

Сравнение распределения генов из выборки *Receptors_64* по значению индекса DI с распределением, полученным для всех белок-кодирующих генов из генома человека (выборка *allCDS_19,566*) показало, что выборка *Receptors_64* характеризуется повышенным содержанием генов с низкими значениями DI (см. рис. 3, *а*). Большая часть генов из выборки *Receptors_64* (61 из 64 генов, или 95 %) имела $DI < 0.6$. И это количество значимо ($p < 0.01$) превышало ожидаемое (51.95), рассчитанное исходя из распределения, полученного для всех белок-кодирующих генов человека (см. рис. 3, *а*, Приложение 10).

Распределение по величинам DI для выборки всех рецепторов из суперсемейства GPCR (*allGPCR_389*) не отличалось значимым образом от распределения всех белок-кодирующих генов (*allCDS_19,566*) (см. рис. 3, *б*).

Сравнение распределения по величинам DI для выборки *appGPCR_45* с распределением для всех рецепторов из суперсемейства GPCR (*allGPCR_389*) показало, что количество генов, имеющих низкий DI (≤ 0.6) в выборке

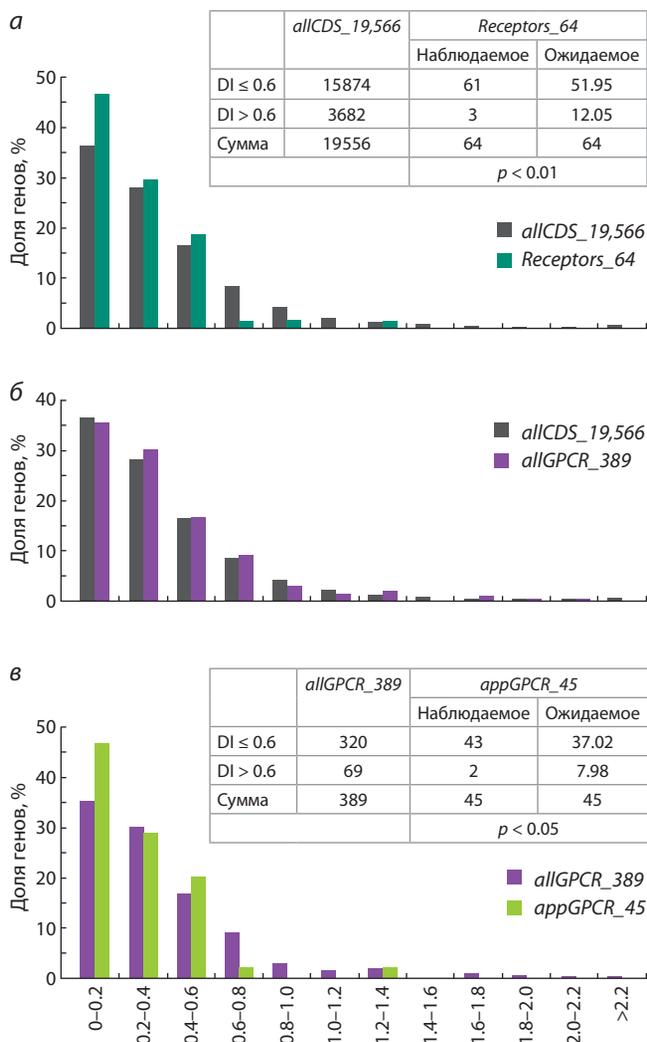


Рис. 3. Распределения генов из выборок, представленных в табл. 1, по индексу DI.

а: контрольная выборка – все белок-кодирующие гены человека (*allCDS_19,566*) и гены рецепторов (*Receptors_64*). Суммарные наблюдаемые и ожидаемые количества генов, имеющих DI ≤ 0.6 и DI > 0.6, представлены в таблице над графиком, расчет ожидаемых количеств приведен в Приложении 10. б: контрольная выборка – все белок-кодирующие гены человека (*allCDS_19,566*) и гены рецепторов, связанных с G-белком (*allGPCR_389*); в: контрольная выборка – гены рецепторов, связанных с G-белком (*allGPCR_389*), и гены рецепторов, связанных с G-белком и контролирующих аппетит (*appGPCR_45*). Суммарные наблюдаемые и ожидаемые количества генов, имеющих DI ≤ 0.6 и DI > 0.6, представлены в таблице над графиком, расчет ожидаемых количеств приведен в Приложении 11.

ке *appGPCR_45* (42 гена), значительно ($p < 0.05$) превышает ожидаемое количество генов (37.018), рассчитанное на основе данных о распределении DI для всех генов, кодирующих GPCR (см. рис. 3, в, Приложение 11).

Как было указано выше, примерно одна пятая часть (18.75 %) генов из выборки *Receptors_64* тканеспецифически экспрессируется в мозге. Мы определили содержание генов, характеризующихся тканеспецифическим характером экспрессии, в двух подгруппах: подгруппа генов, имеющих низкий DI (DI ≤ 0.2); подгруппа, включающая все остальные гены (0.2 < DI < 1.3). Оказалось, что количества тканеспецифически экспрессирующихся генов в этих

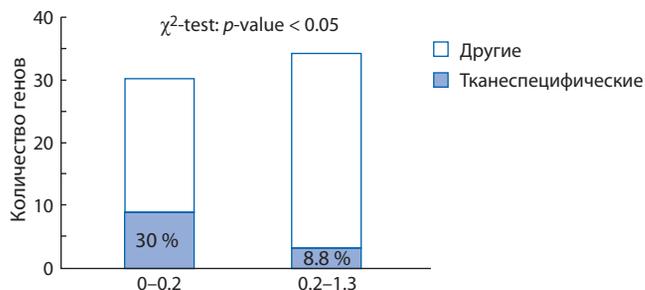


Рис. 4. Распределение по значениям DI генов из выборки *Receptors_64*.

Показаны доли генов, имеющих тканеспецифические паттерны экспрессии в мозге по данным веб-сервиса TSEA. Наблюдаемые количества генов, тканеспецифически экспрессирующихся в мозге, отличаются от ожидаемых количеств, * $p < 0.05$. (Количества генов в четырех подгруппах приведены в Приложении 12.)

подгруппах значительно отличаются от ожидаемых величин, рассчитанных исходя из случайного распределения: в подгруппе генов с низким DI содержание тканеспецифически экспрессирующихся генов было повышено (рис. 4, Приложение 12).

Обсуждение

Гены рецепторов клеточной поверхности составляют существенную долю (более тысячи генов) в геноме человека (Bausch-Fluck et al., 2018). Интерес к исследованию рецепторов клеточной поверхности связан с важной ролью, которую они выполняют. Это трансмембранные белки, которые взаимодействуют с различными молекулами (лигандами), находящимися во внеклеточном пространстве, и активируют пути сигнальной трансдукции в клетке (Bausch-Fluck et al., 2018; Yang et al., 2021). Для рецепторов клеточной поверхности известно большое количество веществ и биохимических соединений (в частности, лекарственных препаратов), влияющих на их активность (так называемых агонистов и антагонистов). Поэтому рецепторы клеточной поверхности представляют большой интерес и с точки зрения биомедицины – например, эти белки являются мишенями для 66 % лекарственных препаратов, зарегистрированных в DrugBank database (Bausch-Fluck et al., 2018).

В настоящей работе рассмотрена выборка, включающая 64 гена человека, кодирующих рецепторы клеточной поверхности, ортологи которых участвуют в регуляции количества потребленной пищи у модельных видов животных. Выборка создавалась на основе ручного анализа научных публикаций, что свидетельствует о высоком уровне достоверности. Участие такого внушительного количества генов рецепторов в регуляции аппетита хорошо согласуется с представлениями о сложной природе пищевой мотивации. Как было сказано выше, аппетит может удовлетворять базисные потребности организма в пище (гомеостатический аппетит, обеспечивающий компенсацию энергозатрат), а также потребности в ощущениях, связанных с едой (негомеостатический аппетит, направленный на получение положительных эмоций) (Johnson, 2013; Rebello, Greenway, 2016; Ahn et al., 2022). Известно, что интенсивность пищевой мотивации может кор-

ректироваться в зависимости от жизненной ситуации либо психоэмоционального состояния индивида (испуг, депрессия, скука, хронический стресс, для животных – угроза со стороны хищников, охрана территории, брачное поведение и т. д.) (Lindén et al., 1987; Braden et al., 2018, 2023; Hadjiconomou et al., 2020; Siegal et al., 2022). Такая корректировка реализуется за счет того, что мозг обрабатывает информацию, получаемую от органов чувств, и интегрирует ее с сигналами о состоянии различных физиологических систем организма (Tomé et al., 2009; Holtmann, Talley, 2014; Spetter et al., 2014; Tremblay, Bellisle, 2015). И в этот процесс вовлечены нервные клетки с различной специализацией, экспрессирующие на своей поверхности широкий спектр рецепторов (Yeo, Heisler, 2012; Heisler, Lam, 2017).

При рассмотрении распределений генов по величинам PAI было выявлено: 1) выборка *Receptors_64* содержит значимо больше генов, имеющих одинаковый филогенетический возраст (PAI = 5, этап дивергенции позвоночных), чем все белок-кодирующие гены; 2) подвыборка генов из суперсемейства GPCR, участвующих в регуляции аппетита (*appGPCR_45*), также содержит повышенное количество генов с одинаковым филогенетическим возрастом (PAI = 5, этап дивергенции позвоночных), чем это можно было ожидать, основываясь на данных о распределении значений PAI для всех рецепторов суперсемейства GPCR.

Таким образом, набор генов рецепторов клеточной поверхности, контролирующих аппетит, содержит повышенное количество генов, имеющих одинаковый филогенетический возраст (PAI = 5, этап дивергенции позвоночных). По-видимому, синхронизированное эволюционирование такой многочисленной группы генов (31 ген имеет PAI = 5) связано с формированием у первых позвоночных мозга как отдельного органа (Sarnat, Netsky, 2002). Примечательно, что почти все эти гены, имеющие PAI, равный 5 (28 из 31), относятся к суперсемейству GPCR, что хорошо согласуется с тем, что рецепторы этого суперсемейства задействованы в обработке сигналов от органов чувств, а также сигналов, передаваемых гормонами и нейромедиаторами (Pandy-Szekeres et al., 2023). Так, к группе генов рецепторов из суперсемейства GPCR, имеющих PAI, равный 5 (этап дивергенции позвоночных), относятся, в частности, гены, кодирующие рецепторы нейропептида Y (*NPY1R*, *NPY2R*, *NPY4R*, *NPY5R*) и альфа-меланоцитстимулирующего гормона (*MC3R* и *MC4R*). Нейропептид Y и альфа-меланоцитстимулирующий гормон являются сигнальными молекулами, секретируемыми нейронами аркуатного ядра гипоталамуса – структуры мозга, выполняющей функцию центрального регулятора пищевого поведения (Yeo, Heisler, 2012; Heisler, Lam, 2017).

Другая особенность выявлена для подвыборки генов, участвующих в регуляции аппетита, но не принадлежащих суперсемейству GPCR (*app_not_GPCR_19*): здесь содержится повышенное количество генов, имеющих PAI, равный 6 (этап дивергенции костных позвоночных). Примечательно, что четыре гена из этой группы кодируют рецепторы, имеющие отношение к иммунной системе. Это гены *GHR* и *LEPR*, кодирующие белки из семейства цитокиновых рецепторов типа I (type I cytokine receptor

family), и гены *TLR2* и *TLR4*, кодирующие белки из семейства толл-подобных рецепторов (Toll-like receptor family).

Рассмотрение значений индексов PAI показало, что в регуляцию потребления пищи вовлечены и так называемые древние гены (т. е. гены, имеющие PAI = 0, – клеточные организмы, корень дерева). К ним относятся, например, ген *INSR*, кодирующий рецептор инсулина и участвующий, в частности, в регуляции секреции нейропептида Y и альфа-меланоцитстимулирующего гормона нейронами аркуатного ядра гипоталамуса (Leibowitz, Wortley, 2004), а также ген *NTRK2*, кодирующий рецептор нейротрофического фактора мозга, опосредующего анорексигенное действие нейротрофического фактора, вырабатываемого в паравентрикулярном ядре (An et al., 2015; Chu et al., 2023). Оба гена экспрессируются в различных тканях и органах (Escandón et al., 1994; Federici et al., 1997). Это указывает на то, что на ранних этапах эволюции живых организмов предковые формы белков *INSR* и *NTRK2* могли быть задействованы в регуляции различных биологических процессов и оказались вовлечены в систему генов, регулиующую потребление пищи, на эволюционном этапе, соответствующем формированию специализированных структур мозга.

Анализ значений индексов PAI позволил выявить группу относительно «молодых» генов (значения PAI равны 6 и 7, этапы дивергенции костных позвоночных и млекопитающих). Пять генов из этой группы кодируют рецепторы, имеющие отношение к иммунной системе: четыре вышеупомянутых гена *GHR*, *LEPR*, *TLR2* и *TLR4*, а также *IL1R1*. Обнаружение этих генов в группе относительно «молодых» хорошо согласуется с известными данными о том, что в ходе эволюции система адаптивного иммунитета начала формироваться сравнительно недавно (Ward, Rosenthal, 2014).

При исследовании распределения генов из выборки *Receptors_64* по значениям индексов DI была выявлена существенная обогащенность этой группы генами, подверженными стабилизирующему отбору. Оказалось, что подгруппа генов, регулирующих аппетит и относящихся к суперсемейству GPCR (*appGPCR_45*), тоже содержала повышенное количество генов с низким индексом DI.

Наиболее низкие значения индекса DI (<0.05) имели восемь генов: *GPR26*, *NPY1R*, *GHSR*, *ADIPOR1*, *DRD1*, *NPY2R*, *GPR171*, *NPBWR1* (см. Приложение 9). Причем семь из этих восьми генов (за исключением *ADIPOR1*) кодируют белки из суперсемейства GPCR.

Экстремально низкое значение DI (<0.005) имел ген *GPR26*. Он кодирует рецептор из суперсемейства GPCR, лиганд которого до сих пор неизвестен. У мышей с нокаутом гена *GPR26* развивается гиперфагия (Chen et al., 2012). Кроме того, согласно поведенческим тестам, такие мыши склонны к депрессии и тревожности, а также в большей степени предпочитают этанол, чем мыши с нормальным генотипом (Zhang et al., 2011). По данным ресурса *TSEA tool*, *GPR26* является тканеспецифичным для мозга. У человека он экспрессируется в амигдале, гиппокампе и таламусе (Jones et al., 2007). Функция гена *GPR26* эволюционно консервативна – в эксперименте по подавлению экспрессии генов с помощью РНК-интерференции у *C. elegans* было показано, что у этого организма

имеется ген *Y5H2B*, обладающий сходством с *GPR26* и регулирующий накопление жира (Ashrafi et al., 2003). Функции других генов с экстремально низкими значениями DI (<0.05) кратко охарактеризованы в Приложении 13.

Среди генов из выборки *Receptors_64* лишь один ген (*QRFP*) имел DI > 1 (см. Приложение 9). Высокое значение индекса DI указывает на то, что, возможно, этот ген подвержен движущему отбору. Известно, что *QRFP* кодирует рецептор орексигенного нейропептида QRFP (pyroglutamylated RFamide peptide) (Cook et al., 2022). По данным баз EntrezGene и UniProt, *QRFP* экспрессируется у человека как в различных отделах мозга, так и в периферических тканях (сердце, почках, желудке, яичках, щитовидной железе). В геномах мыши, крысы и хомяка содержится как минимум два гена, кодирующих рецептор нейропептида QRFP (Cook et al., 2022). Для генома человека таких данных нет, однако можно предполагать, что *QRFP* не подвержен стабилизирующему отбору, поскольку геном человека тоже содержит несколько генов, кодирующих белки со сходной функцией.

Мы также обнаружили, что группа генов, имеющих низкий DI, т. е. с наибольшей вероятностью подверженных стабилизирующему отбору, обогащена генами, тканеспецифически экспрессирующимися в мозге. Этот результат хорошо согласуется с данными, полученными G. Dumas с коллегами при исследовании почти полного набора белок-кодирующих генов человека ($N = 11\,667$). Авторы показали (Dumas et al., 2021), что гены, кодирующие белки, функции которых связаны с мозгом, являются наиболее консервативными в геноме человека. В группе генов, имеющих низкий DI и тканеспецифически экспрессирующихся в мозге, обращает на себя внимание уже упоминавшийся ген *GPR26*. Поскольку *GPR26* обладает экстремально низкой метрикой DI, а также ввиду того, что лиганд для рецептора *GPR26* пока не выявлен (Chen et al., 2012), этот ген представляется чрезвычайно интересным объектом для дальнейшего теоретического и экспериментального исследования.

Заключение

В нашей работе проанализированы распределения индексов PAI и DI для группы генов рецепторов клеточной поверхности человека, ортологи которых участвовали в регуляции аппетита у модельных видов животных. Обнаружено, что в рассматриваемом наборе генов содержится повышенное количество генов, имеющих одинаковый филогенетический возраст (PAI = 5, этап дивергенции позвоночных), что, по-видимому, связано с формированием у первых позвоночных мозга как отдельного органа. Выявлена также значительная обогащенность данной группы генами с низким значением индекса DI, что указывает на существенную подверженность этих генов стабилизирующему отбору. При этом группа генов, имеющих низкий DI, обогащена генами, тканеспецифически экспрессирующимися в мозге. Выявленные нами особенности распределения генов рецепторов клеточной поверхности по эволюционным индексам PAI и DI являются отправной точкой для дальнейшего анализа эволюционных характеристик генной сети регуляции аппетита в целом.

Список литературы / References

- Игнатъева Е.В., Афонников Д.А., Рогаев Е.И., Колчанов Н.А. Гены, контролирующие пищевое поведение и массу тела человека, и их функциональные и геномные характеристики. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2014;18(4/2):867-875 [Ignatieva E.V., Afonnikov D.A., Rogaev E.I., Kolchanov N.A. Human genes controlling feeding behavior or body mass and their functional and genomic characteristics: a review. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2014;18(4/2):867-875 (in Russian)]
- Мустафин З.С., Лашин С.А., Матушкин Ю.Г. Филогенетический 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. Phylogenetic analysis of gene networks of human diseases. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2021;25(1):46-56. DOI 10.18699/VJ21.006]
- Ahn B.H., Kim M., Kim S.Y. Brain circuits for promoting homeostatic and non-homeostatic appetites. *Exp. Mol. Med.* 2022;54(4):349-357. DOI 10.1038/s12276-022-00758-4
- An J.J., Liao G.Y., Kinney C.E., Sahibzada N., Xu B. Discrete BDNF neurons in the paraventricular hypothalamus control feeding and energy expenditure. *Cell Metab.* 2015;22(1):175-188. DOI 10.1016/j.cmet.2015.05.008
- Ashrafi K., Chang F.Y., Watts J.L., Fraser A.G., Kamath R.S., Ahringer J., Ruvkun G. Genome-wide RNAi analysis of *Caenorhabditis elegans* fat regulatory genes. *Nature*. 2003;421(6920):268-272. DOI 10.1038/nature01279
- Bausch-Fluck D., Goldmann U., Müller S., van Oostrum M., Müller M., Schubert O.T., Wollscheid B. The in silico human surfaceome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018;115(46):E10988-E10997. DOI 10.1073/pnas.1808790115
- Bjarnadóttir T.K., Gloriam D.E., Hellstrand S.H., Kristiansson H., Fredriksson R., Schiöth H.B. Comprehensive repertoire and phylogenetic analysis of the G protein-coupled receptors in human and mouse. *Genomics*. 2006;88(3):263-273. DOI 10.1016/j.ygeno.2006.04.001
- Braden A., Musher-Eizenman D., Watford T., Emley E. Eating when depressed, anxious, bored, or happy: are emotional eating types associated with unique psychological and physical health correlates? *Appetite*. 2018;125:410-417. DOI 10.1016/j.appet.2018.02.022
- Braden A., Barnhart W.R., Kalantzis M., Redondo R., Dauber A., Anderson L., Tilstra-Ferrell E.L. Eating when depressed, anxious, bored, or happy: an examination in treatment-seeking adults with overweight/obesity. *Appetite*. 2023;184:106510. DOI 10.1016/j.appet.2023.106510
- Chen D., Liu X., Zhang W., Shi Y. Targeted inactivation of *GPR26* leads to hyperphagia and adiposity by activating AMPK in the hypothalamus. *PLoS One*. 2012;7(7):e40764. DOI 10.1371/journal.pone.0040764
- Chu P., Guo W., You H., Lu B. Regulation of satiety by *Bdnf-e2*-expressing neurons through TrkB activation in ventromedial hypothalamus. *Biomolecules*. 2023;13(5):822. DOI 10.3390/biom13050822
- Cook C., Nunn N., Worth A.A., Bechtold D.A., Suter T., Gackeheimer S., Foltz L., Emmerson P.J., Statnick M.A., Luckman S.M. The hypothalamic RFamide, QRFP, increases feeding and locomotor activity: the role of Gpr103 and orexin receptors. *PLoS One*. 2022;17(10):e0275604. DOI 10.1371/journal.pone.0275604
- Dumas G., Malesys S., Bourgeron T. Systematic detection of brain protein-coding genes under positive selection during primate evolution and their roles in cognition. *Genome Res*. 2021;31(3):484-496. DOI 10.1101/gr.262113.120
- Escandón E., Soppet D., Rosenthal A., Mendoza-Ramírez J.L., Szönyi E., Burton L.E., Henderson C.E., Parada L.F., Nikolic K. Regulation of neurotrophin receptor expression during embryonic and postnatal development. *J. Neurosci.* 1994;14(4):2054-2068. DOI 10.1523/JNEUROSCI.14-04-02054.1994

- Federici M., Porzio O., Zucaro L., Fusco A., Borboni P., Lauro D., Sesti G. Distribution of insulin/insulin-like growth factor-I hybrid receptors in human tissues. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1997;129(2): 121-126. DOI 10.1016/s0303-7207(97)04050-1
- Fichter M.M., Quadflieg N. Mortality in eating disorders – results of a large prospective clinical longitudinal study. *Int. J. Eat. Disord.* 2016;49(4):391-401. DOI 10.1002/eat.22501
- Grossberg A.J., Scarlett J.M., Marks D.L. Hypothalamic mechanisms in cachexia. *Physiol. Behav.* 2010;100(5):478-489. DOI 10.1016/j.physbeh.2010.03.011
- GTEx Consortium. Human genomics. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) pilot analysis: multitissue gene regulation in humans. *Science.* 2015;348(6235):648-660. DOI 10.1126/science.1262110
- Hadjieconomou D., King G., Gaspar P., Mineo A., Blackie L., Ame-ku T., Studd C., de Mendoza A., Diao F., White B.H., Brown A.E.X., Plaçais P.Y., Prétat T., Miguel-Aliaga I. Enteric neurons increase maternal food intake during reproduction. *Nature.* 2020;587(7834): 455-459. DOI 10.1038/s41586-020-2866-8
- Heisler L.K., Lam D.D. An appetite for life: brain regulation of hunger and satiety. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2017;37:100-106. DOI 10.1016/j.coph.2017.09.002
- Holtmann G., Talley N.J. The stomach-brain axis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2014;28(6):967-979. DOI 10.1016/j.bpg.2014.10.001
- Ignatieva E.V., Afonnikov D.A., Saik O.V., Rogaev E.I., Kolchanov N.A. A compendium of human genes regulating feeding behavior and body weight, its functional characterization and identification of GWAS genes involved in brain-specific PPI network. *BMC Genet.* 2016;17(Suppl.3):158. DOI 10.1186/s12863-016-0466-2
- Johnson A.W. Eating beyond metabolic need: how environmental cues influence feeding behavior. *Trends Neurosci.* 2013;36(2):101-109. DOI 10.1016/j.tins.2013.01.002
- Jones P.G., Nawoschik S.P., Sreekumar K., Uveges A.J., Tseng E., Zhang L., Johnson J., He L., Paulsen J.E., Bates B., Pausch M.H. Tissue distribution and functional analyses of the constitutively active orphan G protein coupled receptors, GPR26 and GPR78. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007;1770(6):890-901. DOI 10.1016/j.bbagen.2007.01.013
- Kaidar-Person O., Bar-Sela G., Person B. The two major epidemics of the twenty-first century: obesity and cancer. *Obes. Surg.* 2011; 21(11):1792-1797. DOI 10.1007/s11695-011-0490-2
- Katritch V., Cherezov V., Stevens R.C. Structure-function of the G protein-coupled receptor superfamily. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2013;53:531-556. DOI 10.1146/annurev-pharmtox-032112-135923
- Leibowitz S.F., Wortley K.E. Hypothalamic control of energy balance: different peptides, different functions. *Peptides.* 2004;25(3):473-504. DOI 10.1016/j.peptides.2004.02.006
- Lindén A., Hansen S., Bednar I., Forsberg G., Södersten P., Uvnäs-Moberg K. Sexual activity increases plasma concentrations of cholecystokinin octapeptide and offsets hunger in male rats. *J. Endocrinol.* 1987;115(1):91-95. DOI 10.1677/joe.0.1150091
- Maniam J., Morris M.J. The link between stress and feeding behaviour. *Neuropharmacology.* 2012;63(1):97-110. DOI 10.1016/j.neuropharm.2012.04.017
- New D.C., Wong J.T. The evidence for G-protein-coupled receptors and heterotrimeric G proteins in protozoa and ancestral metazoa. *Biol. Signals Recept.* 1998;7(2):98-108. DOI 10.1159/000014535
- Olszewski P.K., Cedernaes J., Olsson F., Levine A.S., Schiöth H.B. Analysis of the network of feeding neuroregulators using the Allen Brain Atlas. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2008;32(5):945-956. DOI 10.1016/j.neubiorev.2008.01.007
- Pandy-Szekerés G., Caroli J., Mamyrbekov A., Kermani A.A., Kessler G.M., Kooistra A.J., Gloriam D.E. GPCRdb in 2023: state-specific structure models using AlphaFold2 and new ligand resources. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(D1):D395-D402. DOI 10.1093/nar/gkac1013
- Rebello C.J., Greenway F.L. Reward-induced eating: therapeutic approaches to addressing food cravings. *Adv. Ther.* 2016;33(11):1853-1866. DOI 10.1007/s12325-016-0414-6
- Sarnat H.B., Netsky M.G. When does a ganglion become a brain? Evolutionary origin of the central nervous system. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2002;9(4):240-253. DOI 10.1053/spen.2002.32502
- Siegal E., Hooker S.K., Isojunno S., Miller P.J.O. Beaked whales and state-dependent decision-making: how does body condition affect the trade-off between foraging and predator avoidance? *Proc. Biol. Sci.* 2022;289(1967):20212539. DOI 10.1098/rspb.2021.2539
- Spetter M.S., de Graaf C., Mars M., Viergever M.A., Smeets P.A. The sum of its parts – effects of gastric distention, nutrient content and sensory stimulation on brain activation. *PLoS One.* 2014;9(3): e90872. DOI 10.1371/journal.pone.0090872
- Tomé D., Schwarz J., Darcel N., Fromentin G. Protein, amino acids, vagus nerve signaling, and the brain. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;90(3): 838S-843S. DOI 10.3945/ajcn.2009.27462W
- Tremblay A., Bellisle F. Nutrients, satiety, and control of energy intake. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2015;40(10):971-979. DOI 10.1139/apnm-2014-0549
- Ward A.E., Rosenthal B.M. Evolutionary responses of innate immunity to adaptive immunity. *Infect. Genet. Evol.* 2014;21:492-496. DOI 10.1016/j.meegid.2013.12.021
- Wells A., Kopp N., Xu X., O'Brien D.R., Yang W., Nehorai A., Adair-Kirk T.L., Kopan R., Dougherty J.D. The anatomical distribution of genetic associations. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(22):10804-10820. DOI 10.1093/nar/gkv1262
- Yang D., Zhou Q., Labroska V., Qin S., Darbalaei S., Wu Y., Yuliantie E., Xie L., Tao H., Cheng J., Liu Q., Zhao S., Shui W., Jiang Y., Wang M.W. G protein-coupled receptors: structure- and function-based drug discovery. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2021;6(1):7. DOI 10.1038/s41392-020-00435-w
- Yeo G.S., Heisler L.K. Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics. *Nat. Neurosci.* 2012;15(10):1343-1349. DOI 10.1038/nn.3211
- Zhang L.L., Wang J.J., Liu Y., Lu X.B., Kuang Y., Wan Y.H., Chen Y., Yan H.M., Fei J., Wang Z.G. GPR26-deficient mice display increased anxiety- and depression-like behaviors accompanied by reduced phosphorylated cyclic AMP responsive element-binding protein level in central amygdala. *Neuroscience.* 2011;196:203-214. DOI 10.1016/j.neuroscience.2011.08.069

ORCID ID

E.V. Ignatieva orcid.org/0000-0002-8588-6511
S.A. Lashin orcid.org/0000-0003-3138-381X
Z.S. Mustafin orcid.org/0000-0003-2724-4497
N.A. Kolchanov orcid.org/0000-0001-6800-8787

Благодарности. 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.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 11.08.2023. После доработки 05.09.2023. Принята к публикации 07.09.2023.