

Биомедицинские и кандидатные SNP-маркеры для хронопатологий могут достоверно изменять сродство ТАТА-связывающего белка к промоторам генов человека

Д.А. Рассказов¹, Н.Л. Подколотный^{1,2,3}, О.А. Подколотная¹, Н.Н. Подколотная^{1,3}, В.В. Суслов¹, Л.К. Савинкова¹, П.М. Пономаренко⁴, М.П. Пономаренко^{1,3}

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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

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

⁴ Детский госпиталь Лос-Анджелеса, Университет Южной Калифорнии, США

Компьютерный анализ миллионов неаннотированных SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) из проекта «1 000 геномов» может ускорить поиск биомедицинских SNP-маркеров. Анализ при помощи Web-сервиса SNP_TATA_Comparator SNPs сайтов связывания ТАТА-связывающего белка (TBP) сочетали с поиском хронопатологий по ключевым словам так, чтобы биохимические маркеры хронопатологий соответствовали изменениям экспрессии генов, содержащих эти SNPs. Для промоторов 14 генов человека в районе [–70; –20] (район доказанных сайтов связывания TBP) были найдены биомедицинские и кандидатные SNP-маркеры нарушений циркадного ритма, которые могут достоверно (Z-тест) изменять сродство TBP к этим промоторам. В их числе: rs17231520, rs569033466 (хронопатологии печени); rs35036378 (хронопатология поведенческой активности); rs549858786 (хронопатология экспрессии *IL1B* при ревматоидном артрите); rs563207167, rs11557611, rs5505 (хронопатологии баланса «опухоль – хозяин», кровяного давления и репродуктивной системы); rs1143627 (циркадность диагностики и терапии биполярного расстройства); rs16887226, rs544850971 (неустойчивость к эндотоксинам из-за дисбаланса циркадной и иммунной систем); rs367732974, rs549591993 (циркадность обострений сердечной недостаточности); rs563763767 (циркадность случаев инфаркта миокарда); rs2276109, rs572527200 (циркадность приступов астмы); rs34223104, rs563558831 и rs10168 (циркадные оптимумы терапии метотрексатом и циклофосфамидом); rs397509430, rs33980857, rs34598529, rs33931746, rs33981098, rs34500389, rs63750953, rs281864525, rs35518301, rs34166473 (циркадность синдрома беспокойных ног и нейросенсорной тугоухости). Проверка этих 32 SNP-маркеров по медицинским стандартам может способствовать предиктивно-превентивной персонализированной медицине.

Ключевые слова: ТАТА-связывающий белок (TBP); сайт связывания TBP; SNP; промотор; сродство TBP к промотору; значимость; патология; циркадный ритм; SNP-маркер; предиктивно-превентивная персонализированная медицина.

Biomedical and candidate SNP markers of chronopathologies can significantly change affinity of TATA-binding protein for human gene promoters

D.A. Rasskazov¹, N.L. Podkolodnyy^{1,2,3}, O.A. Podkolodnaya¹, N.N. Podkolodnaya^{1,3}, V.V. Suslov¹, L.K. Savinkova¹, P.M. Ponomarenko⁴, M.P. Ponomarenko^{1,3}

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

² Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics SB RAS, Novosibirsk, Russia

³ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

⁴ Children's Hospital Los Angeles, University of Southern California, USA

Computational analysis of millions of unannotated SNPs from the 1000 Genomes Project may speed up the search for biomedical SNP markers. We combined the analysis of SNPs in the binding sites of TATA-binding protein (TBP) using a previously described Web service (<http://beehive.bionet.nsc.ru/cgi-bin/mgs/tatascan/start.pl>) with a keyword search for biochemical markers of chronopathologies, which correspond to clinical manifestations of these SNPs. In the [–70; –20] region of promoters of 14 human genes (location of proven binding sites of TBP), we found 32 known and candidate SNP markers of circadian-rhythm disturbances, including rs17231520 and rs569033466 (both: risk of chronopathologies in liver); rs35036378 (behavioral chronoaberrations); rs549858786 (rheumatoid arthritis with a chronoaberration of *IL1B* expression); rs563207167, rs11557611, and rs5505 (all three: chronopathologies of the tumor – host balance, blood pressure, and the reproductive system); rs1143627 (bipolar disorder with circadian dependence of diagnosis and treatment); rs16887226 and rs544850971 (both: lowered resistance to endotoxins because of the imbalance between the circadian and immune systems); rs367732974 and rs549591993 (both: circadian dependence of heart attacks); rs563763767 (circadian dependence of myocardial infarction); rs2276109 and rs572527200 (both: circadian dependence

УДК 577.2

Поступила в редакцию 10.09.2015 г.

Принята к публикации 12.10.2015 г.

© АВТОРЫ, 2015

of asthma attacks); rs34223104, rs563558831, and rs10168 (circadian optima of treatment with methotrexate and cyclophosphamide); and rs397509430, rs33980857, rs34598529, rs33931746, rs33981098, rs34500389, rs63750953, rs281864525, rs35518301, and rs34166473 (all: neurosensory hearing loss and restless legs syndrome). For these SNPs, we evaluated α (significance) of changes in the affinity of TBP for promoters, where increased affinity corresponds to overexpression of the genes, and decreased affinity to deficient expression (Z-test). Verification of these 32 SNP markers according to clinical standards and protocols may advance the field of predictive preventive personalized medicine.

Key words: TATA-binding protein (TBP); TBP-binding site; SNP; promoter; TBP-promoter affinity; statistical significance; pathology; circadian rhythm; SNP marker; predictive preventive personalized medicine.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ?

Рассказов Д.А., Подколотный Н.Л., Подколотная О.А., Подколотная Н.Н., Сулов В.В., Савинкова Л.К., Пономаренко П.М., Пономаренко М.П. Биомедицинские и кандидатные SNP-маркеры для хронопатологий могут достоверно изменять сродство TATA-связывающего белка к промоторам генов человека. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2015;19(6):691-698. DOI 10.18699/VJ15.083

HOW TO CITE THIS ARTICLE?

Rasskazov D.A., Podkolodny N.L., Podkolodnaya O.A., Podkolodnaya N.N., Suslov V.V., Savinkova L.K., Ponomarenko P.M., Ponomarenko M.P. Biomedical and candidate SNP markers of chronopathologies can significantly change affinity of TATA-binding protein for human gene promoters. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2015;19(6):691-698. DOI 10.18699/VJ15.083

С уточная (циркадная) ритмика экспрессии выявлена у примерно 10^4 генов плацентарных (Zhang et al., 2014). Ритм около 24 ч задает центральный эндогенный водитель ритма: молекулярно-генетические осцилляторы нейронов супрахиазматических ядер гипоталамуса синхронизируются сутками через ретиногипоталамический путь и накладывают эту ритмику на осцилляторы периферийные – молекулярно-генетически идентичные, но работающие с собственной ритмикой в клетках органов, тканей и систем тканей. Далее осцилляторы ритмизируют множество генов через экспрессию тканеспецифичных транскрипционных факторов (краткодействующая регуляция) или ремоделинг хроматина (долгодействующая регуляция) (Padmanabhan et al., 2012; Eckel-Mahan et al., 2013). Подстройка периферийной осцилляции под общий циркадный ритм синхронизирует различные системы организма. Поэтому десинхрония может отягчить/вызвать патологии непосредственно не взаимодействующих систем: аутоиммунные патологии могут быть следствием десинхронии иммунной защиты организма от экзотоксинов и систем вывода/метаболизма эндотоксинов-аналогов (Wang et al., 2015), хронофармакология находит циркадные оптимумы диагностики (Marckmann et al., 1993) и терапии (Ohdo et al., 1997; Gorbacheva et al., 2005).

В «догеномную эру» связывание SNPs с заболеваниями – редкая удача, в настоящее время оно является одной из целей проекта «1 000 геномов» (Delaneau et al., 2014), результаты которого dbSNP собирает и ранжирует SNPs по встречаемости (Sherry et al., 2001). Самые частые вносятся в референсный геном человека (hg19) как анцестральные, отражая в Ensembl (Zerbino et al., 2015) и GENCODE (Frankish et al., 2015). Минорные SNPs в генах, вовлеченных в данный патологический процесс, можно найти с помощью Web-сервиса «UCSC Genome Browser» (Haeussler et al., 2015), визуализирующего полногеномную карту. Последующее рутинное геноти-

пирование их у множества пациентов выявляет среди минорных SNP биомедицинские маркеры, достоверно часто ассоциированные с данной патологией (Abbas et al., 2006). Общепринятый подход биоинформатиков – оценка сходства проекций миллионов неаннотированных SNPs «1 000 геномов» и тысяч биомедицинских SNP-маркеров на карты геномов и метаболомов, генов и их продуктов в норме, патологии или при терапии (Chen et al., 2014). Это ускоряет поиск кандидатных SNP-маркеров лишь при множестве уже найденных биомедицинских SNP-маркеров или широкой инвариантности дефектов (например, любое повреждение белка). Оба условия взаимосвязаны и выполняются для SNPs кодирующей части генов. Напротив, SNP-маркеров регуляторных районов генов описано мало из-за специфичности их патогенных проявлений (Zerbino et al., 2015). При этом примерно 10 % регуляторных SNP-маркеров (Савинкова и др., 2009) найдены в районе $[-70; -20]$ п. о. от старта транскрипции, т. е. в районе сайтов связывания TATA-связывающего белка (TBP). Это отвечает экспериментально установленным фактам: 1) TBP необходим для инициации транскрипции (Martianov et al., 2002); 2) сродство TBP к промотору гена позитивно коррелирует с уровнем экспрессии этого гена (Mogno et al., 2010). Опыты по иммунопреципитации хроматина (ChIP) подтвердили, что у мыши большинство промоторов несут сайты связывания TBP (Choukallah et al., 2012), что совпало с *in silico* прогнозом и выборочными *in vivo* тестами для человека (Yang et al., 2011). Поэтому для поиска кандидатных SNPs в промоторах мы предлагаем дополнить общепринятую оценку сходства положения SNP-маркеров и неаннотированных SNPs *in silico* прогнозом сродства «TBP/промотор» для этих SNPs (см. рисунок). Web-сервис SNP_TATA_Comparator, представленный нами ранее (Рассказов и др., 2013), подвел итог циклу работ по поиску данных о SNPs сайтов связывания TBP в промоторах человека (Савинкова и др., 2009), про-

гнозу связи «SNP-патология» (Пономаренко и др., 2009) и проверке таких прогнозов *in vitro*: 1) в «реальном времени» (Аркова и др., 2014); 2) в равновесных (Savinkova et al., 2013) и 3) в неравновесных (Drachkova et al., 2014) условиях.

В данной работе был применен этот Web-сервис к неаннотированным SNPs сайтов ТВР-связывания, сходным с биомедицинскими SNP-маркерами по способности менять средство ТВР к тем же промоторам. Проведен поиск статей о биохимических маркерах хронопатологий, идентичных по изменению экспрессии генов с этими SNPs, и обнаружено 32 кандидатных SNP-маркера, способных влиять на хронопатогенез путем изменения средства ТВР к промоторам 14 генов человека. Их проверка по медицинским стандартам может быть полезной для предиктивно-превентивной персонализированной медицины.

Материалы и методы

Анализировали фрагменты ДНК проксимальных промоторов длиной 90 п. о. для анцестральных (hg19) и 89 минорных (min) вариантов 14 генов человека из обзора Савинковой с коллегами (2009). Анцестральные варианты брали из Ensembl (Zerbino et al., 2015) и GENECODE (Frankish et al., 2015), минорные делали из анцестральных, как показано на рисунке, в окнах «Base sequence» и «Editable sequence». По каждой ДНК мы оценили средство ТВР к промотору, $-\ln(K_D) \pm \delta$, в ln-единицах (окно «Result») и в pM (табл.) (здесь: K_D и δ – константа диссоциации комплекса ТВР/промотор и ее стандартное отклонение). Сравнили средство ТВР к аллелям hg19 и min промотора в рамках Z-теста в составе стандартного статистического пакета R (Waardenberg et al., 2015), $Z = \text{abs}[\ln(K_D^{(\text{min})}/K_D^{(\text{hg19})}) / [\delta^2_{(\text{min})} + \delta^2_{(\text{hg19})}]^{1/2}$. Была предсказана (строка «Decision») при значимом росте средства ТВР к промотору суперэкспрессия гена, при спаде – дефицитная экспрессия (Mogno et al., 2010).

Результаты

Результаты для всех 32 найденных – описанных в литературе и кандидатных – биомедицинских SNP-маркеров хронопатологий даны на

The image shows a screenshot of the 'SNP TATA Comparator' web application. At the top, it prompts the user to enter a GeneName or Ensembl Gene ID. The search results show the gene 'NOS2' and transcript 'ENST00000313735'. The 'Base sequence' and 'Editable sequence' are displayed, with a circled SNP site (GATAAATAC) highlighted. A callout box titled 'Z-тест Фишера' explains the evaluation method. The 'Result' section shows a significant decision (Z-score = 2.9012754, p > 0.99). Arrows point from the callout box to the SNP site in the sequences and the 'Result' section.

Схема *in silico* прогноза кандидатного SNP-маркера для хронопатологий с помощью Web-сервиса SNP_TATA_Comparator (Рассказов и др., 2013) на примере биомедицинского SNP-маркера $-51T \rightarrow C$ в промоторе гена *NOS2* для хронопатологий, наблюдаемых при эпилепсии (Hofstra, de Weerd, 2009).

рисунке и в таблице. Рассмотрим их детально на примере гена индуцибельной NO-синтазы *NOS2*. В его промоторе замена **gataaatac**($T \rightarrow C$)₋₅₁cttgctgc (далее: $-51T \rightarrow C$, выделено жирным – TATA-бокс, канонический сайт ТВР-связывания) описана Clark с коллегами (2003) как SNP-маркер устойчивости к малярии и риска эпилепсии, при которой наблюдают нарушения циркадных ритмов сердечно-сосудистой системы, сна – бодрствования, температуры тела и уровня мелатонина, кортизола и гормона роста (Hofstra, de Weerd, 2009). Средство ТВР к минорному аллелю $-51T$ было $20,17 \pm 0,10$ ln ед. (в табл. – 2 nM) значимо ($Z = 2,9$, $\alpha < 0,01$) выше такового для анцестрального аллеля $-51C$: $19,40 \pm 0,10$ ln ед. (1 nM). Согласно опыту (Mogno et al., 2010), росту средства ТВР к промотору соответствуют суперэкспрессия *NOS2* и избыток NO у пациента с $-51T$ (табл.: «↑»).

Это согласуется с клиническими данными роста уровня NO как компонента врожденного иммунитета при устойчивости к малярии (Clark et al., 2003) и как нейромедиатора при эпилепсии (Gonzalez-Martinez et al., 2009) и хронопатологиях (Hofstra, de Weerd, 2009). Мы нашли клинические наблюдения (Kaaya et al., 2004) роста уровня NO как биохимического маркера ремиссии панического расстройства с циркадностью симптомов и поэтому прогнозируем SNP *NOS2*: $-51T \rightarrow C$ как кандидатный SNP-маркер этой хронопатологии.

Для остальных 13 генов человека мы получили аналогичные результаты (таблица), описание которых можно найти в Дополнительных материалах¹.

Обсуждение

Связывание ТВР обязательно перед стартом транскрипции любой мРНК (Martianov et al., 2002). Было показано, что среди 68 биомедицинских и кандидатных SNP-маркеров, нарушающих ТВР-связывание (Ponomarenko et al., 2015) есть 32 SNP-маркера для хронопатологий. На основе биоинформатического анализа ТВР-связывания были подтверждены ранее описанные

¹ Дополнительные материалы см. в Приложении 3 по адресу: <http://www.bionet.nsc.ru/vogis/download/pict-2015-12/appx3.pdf>

In silico прогноз изменения средства TBP/промотор биомедицинскими и кандидатными SNP-маркерами хронопатологий человека

Тен	dbSNP или литера- тура	5'-фланк	hg19 min	3'-фланк	K_D , nM	Z	α	Известные (литература) и гипотетические (эта работа) патологии, связанные с циркадным ритмом	Литературный источник
NOS2	Clark et al., 2003	gtataaatc	t	tcttgctgc	$\frac{2}{7}$	3	10^{-2}	Риск эпиплессии, при которой может комплексно меняться циркад- ный ритм организма, а также устойчивость к малярии; кросс того, гипотетически – фаза ремиссии панического расстрой- ства и снижение его циркадной зависимости	Gonzalez-Martinez et al., 2009; Hofstra, de Weerd, 2009; Clark et al., 2003; Эта работа; Kaaya et al., 2003
APOA1	Matsunaga et al., 1999	tgacagacata	a	atagccctg	$\frac{3}{4}$	5	10^{-7}	Гипоальфалипопротеинемия нарушает экспрессию генов циркадных часов в печени; гематурия, стеатоз печени, ожирение; кросс того, гипотетически – рост риска постпрандиального разви- тия атеросклероза на фоне диабета	Matsunaga et al., 1999; Gabas-Rivera et al., 2013; Эта работа; Oka et al., 2007; Hirayama et al., 2010
	Plengpanich et al., 2011	cgTgggggct	18 п.о.	gggtccagg	$\frac{4}{7}$	7	10^{-7}	Гиперальфалипопротеинемия снижает риск постпрандиального развития атеросклероза на фоне диабета	Hirayama et al., 2010; Plengpanich et al., 2011
CETP	rs17231520	ggggctgggc	g	gacatacata	$\frac{4}{2}$	10	10^{-7}	кросс того, гипотетически – гипоальфалипопротеинемия наруша- ет циркадный ритм в печени, что увеличивает риск атеросклероза	Эта работа
	rs569033466	atacatatac	g	ggctccaggc	$\frac{4}{3}$	4	10^{-3}	дополнительно к его росту постпрандиально при диабете	
ESR2	rs35036378	cctctcggtc	t	ttaaaggaa	$\frac{6}{8}$	5	10^{-3}	У ♀ мыши нарушен циркадный ритм поведенческой дневной актив- ности, а также выраженный циркадный оптимум терапии тамоксифе- ном ESR2-дефицитной опухоли рТ1	Phillips et al., 2012; Sieuwerts et al., 2010; Royston et al., 2014; Binkhorst et al., 2015
DHFR	rs10168	ctgcacaat	g	gggacgaggg	$\frac{15}{9}$	9	10^{-7}	Выраженный циркадный терапевтический оптимум при устойчиво- сти к метотрексату у детей с лейкемией	Ohdo et al., 1997; Al-Shakfa et al., 2009
CYP2B6	rs34223104	gatgaaattt	t	ataacaggt	$\frac{4}{10}$	15	10^{-7}	Ответ на терапию циклофосфамидом при циркадной ритмике тера- пии лучше выражен	Gorbacheva et al., 2005; Zukunff et al., 2005
	rs563558831	tgaatttta	t	aacaggggtgc	$\frac{4}{10}$	13	10^{-2}	Гипотетически – ответ на терапию циклофосфамидом при циркад- ной ритмике терапии лучше выражен	Эта работа
IL1B	rs1143627	ttttgaaagc	c	ataaaaacag	$\frac{5}{2}$	15	10^{-7}	Большое депрессивное расстройство с циркадным оптимумом диа- гностики и терапии, смещаемым жирной и углеводной диетой, язва желудка и хронический гастрит, мелкоклеточный рак легких, рак желудка, гепатоклеточная карцинома, диффузный токсический зоб, гипотетически – биполярное расстройство с циркадным оптимумом диагностики и терапии, зависимым от диеты	El-Omar et al., 2000; Wang et al., 2003; Hayashi et al., 2009; Martinez- Carrillo et al., 2010; Wu et al., 2010; Borkowska et al., 2011; Ávila Moraes et al., 2013; Pivovarova et al., 2015 Эта работа; Carter, 2007
	rs549858786	tgaagccat	a	aaaacagcga	$\frac{7}{5}$	8	10^{-7}	Гипотетически – ревматоидный артрит, который в свою очередь нарушает циркадный ритм экспрессии гена IL1B	Эта работа; Chikanza et al., 1992; Yamazaki et al., 2012
MMP12	rs2276109	gatatcaact	a	tgatcactc	$\frac{11}{14}$	3	10^{-2}	Ниже риск системного склероза и псориаз, а также астмы с циркад- ным ухудшением ее симптомов ночью и утром	Hunninghake et al., 2009; Manetti et al., 2010; Стародубцева и др., 2011; Durrington et al., 2014
	rs572527200	gatgatca	a	ctatgagtca	$\frac{11}{14}$	3	10^{-2}	Гипотетически – ниже риск системного склероза, псориаз и астмы с циркадностью ее симптомов	Эта работа
INS	rs5505	agatcactgt	c	ctctgccat	$\frac{53}{44}$	4	10^{-3}	Риск неонатального диабета, риск гиперинсулинемии с нарушением циркадных ритмов репродуктивной системы, кровяного давления и баланса «опухоль – хозяин»	Bianchi et al., 1997; Sherry et al., 2001; Blask et al., 2014; Mereness et al., 2015

Окончание таблицы

Тен	dbSNP или лите- ратура	5'-фланк	hg19 min	3'-фланк	hg19 min	K_D , nM	Z	α	Известные (литература) и гипотетические (эта работа) патологии, связанные с циркадным ритмом	Литературный источник
INS	rs563207167	tcagcctgc	c t	tgctccag	53 44	\uparrow	4	10^{-3}	Гипотетически – риски неонатального диабета и гиперинсулинемии с нарушениями циркадных ритмов репродуктивной системы, кровяного давления и баланса «опухоль – хозяин»	Эта работа
	rs11557611	gatacctgc	c t	ttctgcatg	53 60	\downarrow	2	0,05	Гипотетически – риск гипоталамической аменореи	Эта работа; Laughlin et al., 1998
F7	Kavlie et al., 2003	ccttgagcc	a c	gagaactttg	53 62	\downarrow	3	10^{-2}	Тенденция к умеренным кровотечениям с циркадным ухудшением зимой и при частой смене часовых поясов	Kavlie et al., 2003; Colognesi et al., 2007
	rs367732974	aacttgccc	g a	tcagtcscat	53 47	\uparrow	2	0,05	Гипотетически – риск: а) приступов сердечной недостаточности с циркадным предпочтением; б) постгипертензивного тромбоза; в) перелома первичного колоректального рака в метастазирующую форму	Эта работа; Carvalho de Sousa et al., 1989; Marckmann et al., 1993; Tang et al., 2009
	rs549591993	gccctgcagt	c a	ccatgggaa	53 25	\uparrow	13	10^{-7}	Риск венозной тромбоземболии и инфаркта миокарда с их циркадной предпочтительностью: утром у пожилых	Arnaud et al., 2000; Haus, 2007; Oishi et al., 2011
	rs563763767	cccttatag	c t	gctggggca	3 2	\uparrow	6	10^{-7}		
HBB	rs397509430	gggctggca	t -	atacaacagt	5 29	\downarrow	34	10^{-7}		Bannerman et al., 1986; Sun et al., 1991;
	rs33980857	gggctggca	t a, g, c	atacaacagt	5 21	\downarrow	27	10^{-7}		Sherry et al., 2001; Thio et al., 2008;
	rs34598529	ggctgggcat	a g, c	aaagtcagg	5 18	\downarrow	24	10^{-7}	Рост устойчивости к малярии в сочетании с Fe-анемией Кули (β -талассемия) с циркадностью синдрома беспокойных ног, а также с нейросенсорной тугоухостью как осложнением терапии талассемии дефероксаминном	Unger et al., 2009
	rs33931746	gctgggcata	a g, c	aagtcaggcc	5 11	\downarrow	14	10^{-7}		
HBD	rs33981098	aggctggcc	a g, c	taaaagtcag	5 9	\downarrow	10	10^{-7}		
	rs34500389	caggctggg	c a, t, g	ataaaagtc	5 6	\downarrow	3	10^{-2}		
HBD	rs63750953	ctgggcataa	aa -	gtcaggccag	5 8	\downarrow	9	10^{-7}	Гипотетически – рост устойчивости к малярии в сочетании с Fe-анемией Кули с циркадностью синдрома беспокойных ног, а также с нейросенсорной тугоухостью как осложнением терапии талассемии дефероксаминном	Эта работа
	rs281864525	tgggcataaa	a c	gtcaggccag	5 7	\downarrow	7	10^{-7}		
HBD	rs35518301	caggaccagc	a g	taaaaggccag	4 8	\downarrow	11	10^{-7}	Рост устойчивости к малярии в сочетании с Fe-анемией Кули с циркадностью синдрома беспокойных ног и с нейросенсорной тугоухостью как осложнением терапии дефероксаминном	Bannerman et al., 1986; Sun et al., 1991; Thio et al., 2008; Unger et al., 2009
	rs34166473	aggaccagca	t c	aaaaggccag	4 8	\downarrow	18	10^{-7}	Гипотетически – рост устойчивости к малярии в сочетании с Fe-анемией Кули с циркадностью синдрома беспокойных ног и с нейросенсорной тугоухостью как осложнением терапии дефероксаминном	Эта работа
STAR	rs16887226	cagcctcag	c t	gggggacatt	10 10	=	0	-	Гипертония при диабете (дефицит STAR, EMSA: нарушено связывание неизвестного фактора транскрипции, а не TBP) и гипотетически – слабая устойчивости к эндотоксинам (дефицит медиатора между циркадной и иммунной системами)	Casal et al., 2006 Эта работа; Wang et al., 2015
	rs544850971	tcagcggggg	a g	catttaagac	10 12	\downarrow	5	10^{-2}	Гипотетически – слабая устойчивость к эндотоксинам и гипертония при диабете	Эта работа

hg19 и min – аннотированный и минорный аллели; K_D – оценка (Рассказов и др., 2013) константы диссоциации комплекса TBP с промотором для условий *in vitro* опыта (Savinkova et al., 2013); Δ – изменение экспрессии: избыток (\uparrow), дефицит (\downarrow) и недостоверное (=); Z – Z-тест; α = 1 – p – уровень значимости (где p – вероятность, показанная на рисунке, окно «Results»).

SNP-маркеры хронопатологий и болезней с циркадным оптимумом терапии и предложены кандидатные SNP-маркеры и гипотезы их фенотипического эффекта (появление хронопатологии, выраженность ответа на терапию при циркадном ритмике, см. таблицу). Следовательно, анализ связи «ТВР – промотор» может дать врачам меру обособности поиска SNP-маркеров среди SNPs в области проксимальных промоторов. Доказать же значимость найденных SNP-маркеров может лишь достоверно высокая их частота у пациентов с учетом возрастного, гендерного и этнического состава их когорт, климата, экологии, условий и стиля их жизни (Yoo et al., 2014). Спектр связей SNPs сайтов связывания ТВР с хронопатологиями включает как нарушения циркадности (е. г., rs35036378) и риск заболеваний (е. г., rs549858786), так и внутрисуточные (е. г., rs397509430), сезонные (е. г., F7: –33A → C), гендерные (е. г., rs11557611) и возрастные (е. г., rs563763767) особенности патологий, циркадные оптимумы диагностики (е. г., NOS2: –51T → C) и терапии (е. г., rs34223104), их сдвиг диетой пациента (е. г., rs1143627), дисбаланс систем в организме (е. г., rs16887226), включая «опухоль – хозяин» (е. г., rs5505), риск ряда осложнений патологий (е. г., rs17231520). Это соответствует нашему каталогу (Подколотная, Подколотный, 2013) биомедицинских SNP-маркеров в генах циркадного ритма, установленных чаще в регуляторных районах и в связи с циркадными особенностями неоплазм (е. г., нарушен суточный ритм при раке молочной железы (Cash et al., 2015)), психических (е. г., синдром Смит – Магениса (Mullegama et al., 2015)), нейродегенеративных (е. г., болезнь Альцгеймера (Wu et al., 2007)), аутоиммунных (е. г., ревматоидный артрит (Kouri et al., 2013)), воспалительных, метаболических заболеваний и старения.

Наконец, статистическая значимость кандидатных SNP-маркеров варьировала от высокой (е. г., $\alpha < 10^{-7}$ для rs10168) до пороговой (е. г., $\alpha < 0,05$ для rs549591993). Поэтому необходима их проверка по медицинским стандартам, для которой биоинформатический анализ может дать пределы точности. В таблице даны оценки K_D (в нМ) для комплексов ТВР/ДНК в условиях *in vitro* (Savinkova et al., 2013). Они были от 1 до 60 нМ при их разнице для вариантов SNP менее 2 % этого диапазона, это вне рамок точности их измерений, ± 10 %, без их оценок *a priori*. Поэтому оценки K_D в таблице – это необходимая для проверки по медицинским стандартам часть кандидатного SNP-маркера хронопатологий.

Верификация предсказанных кандидатных SNP-маркеров сайтов связывания ТВР в промоторах генов человека в рамках медицинских стандартов и протоколов будет способствовать предиктивно-превентивной персонализированной медицине.

Благодарности

Создание Web-сервиса поддержано грантом РФФ 14-24-00123 для РД, ПНЛ, ПО и ПНН; сбор данных – грантом РФФИ № 14-04-00485 для ПМ; анализ данных – проектом VI.58.1.2 для СЛ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Аркова О.В., Кузнецов Н.А., Федорова О.С., Колчанов Н.А., Савинкова Л.К. Взаимодействие ТВР с ТАТА-боксом промотора гена триозофосфатизомеразы человека в норме и при патологии, определенное в режиме реального времени. *Acta Naturae*. 2014;6(2):40-44.
- Подколотная О.А., Подколотный Н.Л. Полиморфизмы генов циркадных часов (ПМ ГЦЧ). А. с. № 20133621533. М.: РОСПАТЕНТ РФ, 2013.
- Пономаренко П.М., Пономаренко М.П., Драчкова И.А., Лысова М.В., Аршинова Т.В., Савинкова Л.К., Колчанов Н.А. Прогноз изменения аффинности ТАТА-связывающего белка к ТАТА-боксам в результате полиморфизмов ТАТА-боксов промоторов генов человека. *Молекуляр. биология*. 2009;43(3):512-520.
- Рассказов Д.А., Гунбин К.В., Пономаренко П.М., Вишневецкий О.В., Пономаренко М.П., Афонников Д.А. SNP ТАТА_Comparator: Web-сервис для сравнения SNPs внутри промоторов генов, ассоциированных с заболеваниями человека, с использованием уравнения равновесного связывания комплекса ТВР/ТАТА. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2013;17(4/1):599-606.
- Савинкова Л.К., Пономаренко М.П., Пономаренко П.М., Драчкова И.А., Лысова М.В., Аршинова Т.В., Колчанов Н.А. Полиморфизмы ТАТА-боксов промоторов генов человека и ассоциированные с ними наследственные патологии. *Биохимия*. 2009;74(2):149-163.
- Стародубцева Н.Л., Соболев В.В., Соболева А.Г., Николаев А.А., Брускин С.А. Экспрессия генов металлопротеаз (MMP 1, MMP 2, MMP 9, MMP 12) при псориазе. *Генетика*. 2011;47(9):1254-1261.
- Abbas A., Lechevreil M., Sichel F. Identification of new single nucleotide polymorphisms (SNP) in alcohol dehydrogenase class IV ADH7 gene within a French population. *Arch. Toxicol*. 2006;80(4):201-205. DOI 10.1007/s00204-005-0031-7
- Al-Shakfa F., Dulucq S., Brukner I., Milacic I., Ansari M., Beaulieu P., Moghrabi A., Laverdiere C., Sallan S., Silverman L.B., Neuberg D., Kutok J.L., Sinnett D., Krajcinovic M. DNA variants in region for non-coding interfering transcript of dihydrofolate reductase gene and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clin. Cancer Res*. 2009;15(22):6931-6938. DOI 10.1158/1078-0432.CCR-09-0641
- Arnaud E., Barbalat V., Nicaud V., Cambien F., Evans A., Morrison C., Arveiler D., Luc G., Ruidavets J.B., Emmerich J., Fiessinger J.N., Aiach M. Polymorphisms in the 5' regulatory region of the tissue factor gene and the risk of myocardial infarction and venous thromboembolism: the ECTIM and PATHROS studies. *Etude Cas-Temoins de l'Infarctus du Myocarde. Paris Thrombosis case-control Study. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2000;20(3):892-898.
- Ávila Moraes C., Cambras T., Diez-Noguera A., Schmitt R., Dantas G., Levandovski R., Hidalgo M.P. A new chronobiological approach to discriminate between acute and chronic depression using peripheral temperature, rest-activity, and light exposure parameters. *BMC Psychiatry*. 2013;13:77. DOI 10.1186/1471-244X-13-77
- Bannerman R.M., Garrick L.M., Rusnak-Smalley P., Hoke J.E., Edwards J.A. Hemoglobin deficit: an inherited hypochromic anemia in the mouse. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 1986;182(1):52-57.
- Bianchi S., Bigazzi R., Nenci R., Campese V. Hyperinsulinemia, circadian variation of blood pressure and end-organ damage in hypertension. *J. Nephrol*. 1997;10(6):325-333.
- Binkhorst L., Kloth J.S., de Wit A.S., de Bruijn P., Lam M.H., Chaves I., Burger H., van Alphen R.J., Hamberg P., van Schaik R.H., Jager A., Koch B.C., Wiemer E.A., van Gelder T., van der Horst G.T., Mathijssen R.H. Circadian variation in tamoxifen pharmacokinetics in mice and breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat*. 2015;152(1):119-128. DOI 10.1007/s10549-015-3452-x
- Blask D., Dauchy R., Dauchy E., Mao L., Hill S.M., Greene M.W., Belancio V.P., Sauer L.A., Davidson L. Light exposure at night disrupts host/cancer circadian regulatory dynamics: impact on the Warburg effect, lipid signaling and tumor growth prevention. *PLoS One*. 2014;9(8):e102776. DOI 10.1371/journal.pone.0102776
- Borkowska P., Kucia K., Rzeznicek S., Paul-Samojedny M., Kowalczyk M., Owczarek A., Suchanek R., Medrala T., Kowalski J. In-

- terleukin-1beta promoter (-31T/C and -511C/T) polymorphisms in major recurrent depression. *J. Mol. Neurosci.* 2011;44(1):12-16. DOI 10.1007/s12031-011-9507-5
- Carter C.J. Multiple genes and factors associated with bipolar disorder converge on growth factor and stress activated kinase pathways controlling translation initiation: implications for oligodendrocyte viability. *Neurochem. Int.* 2007;50(3):461-490. DOI 10.1016/j.neuint.2006.11.009
- Carvalho de Sousa J., Bruckert E., Giral P., Soria C., Chapman J., Truffert J., Dairou F., De Gennes J.L., Caen J.P. Coagulation factor VII and plasma triglycerides. Decreased catabolism as a possible mechanism of factor VII hyperactivity. *Haemostasis.* 1989;19(3):125-130.
- Casal A., Sinclair V., Capponi A.M., Nicod J., Huynh-Do U., Ferrari P. A novel mutation in the steroidogenic acute regulatory protein gene promoter leading to reduced promoter activity. *J. Mol. Endocrinol.* 2006;37(1):71-80. DOI 10.1677/jme.1.02082
- Cash E., Sephton S.E., Chagpar A.B., Spiegel D., Rebholz W.N., Zimmaro L.A., Tillie J.M., Dhabhar F.S. Circadian disruption and biomarkers of tumor progression in breast cancer patients awaiting surgery. *Brain Behav. Immun.* 2015;48:102-114. DOI 10.1016/j.bbi.2015.02.017
- Chen C.Y., Chang I.S., Hsiung C.A., Wasserman W.W. On the identification of potential regulatory variants within genome wide association candidate SNP sets. *BMC Med. Genomics.* 2014;11(7):34. DOI 10.1186/1755-8794-7-34
- Chikanza I.C., Petrou P., Kingsley G., Chrousos G., Panayi G.S. Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35(11):1281-1288.
- Choukrallah M.A., Kobi D., Martianov I., Pijnappel W.W., Mischerekow N., Ye T., Heck A.J., Timmers H.T., Davidson I. Interconversion between active and inactive TATA-binding protein transcription complexes in the mouse genome. *Nucl. Acids Res.* 2012;40(4):1446-1459. DOI 10.1093/nar/gkr802
- Clark I., Rockett K.A., Burgner D. Genes, nitric oxide and malaria in African children. *Trends Parasitol.* 2003;19(8):335-337. DOI 10.1016/S1471-4922(03)00147-8
- Colognesi I., Pasquali V., Foa A., Renzi P., Bernardi F., Bertolucci C., Pinotti M. Temporal variations of coagulation factor VII activity in mice are influenced by lighting regime. *Chronobiol. Int.* 2007;24:305-313. DOI 10.1080/07420520701282307
- Delaneau O., Marchini J.; 1000 Genomes Project Consortium. Integrating sequence and array data to create an improved 1000 Genomes Project haplotype reference panel. *Nat. Commun.* 2014;5:3934. DOI 10.1038/ncomms4934
- Drachkova I., Savinkova L., Arshinova T., Ponomarenko M., Peltek S., Kolchanov N. The mechanism by which TATA-box polymorphisms associated with human hereditary diseases influence interactions with the TATA-binding protein. *Hum. Mutat.* 2014;35(5):601-608. DOI 10.1002/humu.22535.
- Durrington H.J., Farrow S.N., Loudon A.S., Ray D.W. The circadian clock and asthma. *Thorax.* 2014;69(1):90-92. DOI 10.1136/thoraxjnl-2013-203482
- Eckel-Mahan K., Sassone-Corsi P. Epigenetic regulation of the molecular clockwork. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2013;119:29-50. DOI 10.1016/B978-0-12-396971-2.00002-6
- El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H., McColl K.E., Bream J.H., Young H.A., Herrera J., Lissowska J., Yuan C.C., Rothman N., Lanyon G., Martin M., Fraumeni J.F. Jr, Rabkin C.S. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature.* 2000;404(6776):398-402. DOI 10.1038/35006081
- Frankish A., Uszczyńska B., Ritchie G.R., Gonzalez J.M., Pervouchine D., Petryszak R., Mudge J., Fonseca N., Brazma A., Guigo R., Harrow J. Comparison of GENCODE and RefSeq gene annotation and the impact of reference geneset on variant effect prediction. *BMC Genomics.* 2015;16(Suppl. 8):S2. DOI 10.1186/1471-2164-16-S8-S2
- Gabas-Rivera C., Martinez-Beamonte R., Rios J.L., Navarro M.A., Surra J.C., Arnal C., Rodriguez-Yoldi M., Osada J. Dietary oleanolic acid mediates circadian clock gene expression in liver independent-ly of diet and animal model but requires apolipoprotein A1. *J. Nutr. Biochem.* 2013;24:2100-2109. DOI 10.1016/j.jnutbio.2013.07.010
- Gonzalez-Martinez J.A., Moddel G., Ying Z., Prayson R.A., Bingham W.E., Najm I.M. Neuronal nitric oxide synthase expression in resected epileptic dysplastic neocortex. *J. Neurosurg.* 2009;110(2):343-349. DOI 10.3171/2008.6.17608
- Gorbacheva V., Kondratov R.V., Zhang R., Cherukuri S., Gudkov A.V., Takahashi J.S., Antoch M.P. Circadian sensitivity to the chemotherapeutic agent cyclophosphamide depends on the functional status of the CLOCK/BMAL1 transactivation complex. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2005;102(10):3407-3412. DOI 10.1073/pnas.0409897102
- Haeussler M., Raney B.J., Hinrichs A.S., Clawson H., Zweig A.S., Karolchik D., Casper J., Speir M.L., Haussler D., Kent W.J. Navigating protected genomics data with UCSC Genome Browser in a box. *Bioinformatics.* 2015;31(5):764-766. DOI 10.1093/bioinformatics/btu712
- Haus E. Chronobiology of hemostasis and inferences for the chronotherapy of coagulation disorders and thrombosis prevention. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007;59(9/10):966-984. DOI 10.1016/j.addr.2006.11.002
- Hayashi F., Watanabe M., Nanba T., Inoue N., Akamizu T., Iwatani Y. Association of the -31C/T functional polymorphism in the interleukin-1beta gene with the intractability of Graves' disease and the proportion of T helper type 17 cells. *Clin. Exp. Immunol.* 2009;158(3):281-286. DOI 10.1111/j.1365-2249.2009.04034.x
- Hirayama S., Soda S., Ito Y., Matsui H., Ueno T., Fukushima Y., Ohmura H., Hanyu O., Aizawa Y., Miida T. Circadian change of serum concentration of small dense LDL-cholesterol in type 2 diabetic patients. *Clin. Chim. Acta.* 2010;411(3/4):253-257. DOI 10.1016/j.cca.2009.11.017
- Hofstra W.A., de Weerd A.W. The circadian rhythm and its interaction with human epilepsy: a review of literature. *Sleep Med. Rev.* 2009;13(6):413-420. DOI 10.1016/j.smrv.2009.01.002
- Hunninghake G.M., Cho M.H., Tesfaiigzi Y., Soto-Quiros M.E., Avila L., Lasky-Su J., Stidley C., Melen E., Soderhall C., Hallberg J., Kull I., Kere J., Svartengren M., Pershagen G., Wickman M., Lange C., Demeo D.L., Hersh C.P., Klanderman B.J., Raby B.A., Sparrow D., Shapiro S.D., Silverman E.K., Litonjua A.A., Weiss S.T., Celedon J.C. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(27):2599-2608. DOI 10.1056/NEJMoa0904006
- Kavlie A., Hiltunen L., Rasi V., Prydz H. Two novel mutations in the human coagulation factor VII promoter. *Thromb. Haemost.* 2003;90(2):194-205. DOI 10.1160/TH02-09-0050
- Kaya B., Unal S., Karabulut A.B., Turkoz Y. Altered diurnal variation of nitric oxide production in patients with panic disorder. *Tohoku J. Exp. Med.* 2004;204(2):147-154. DOI 10.1620/tjem.204.147
- Kouri V.P., Olkkonen J., Kaivosoja E., Ainola M., Juhila J., Hovatta I., Kontinen Y.T., Mandelin J. Circadian timekeeping is disturbed in rheumatoid arthritis at molecular level. *PLoS One.* 2013;8(1):e54049. DOI 10.1371/journal.pone.0054049
- Laughlin G.A., Dominguez C.E., Yen S.S. Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998;83(1):25-32. DOI http://dx.doi.org/10.1210/jcem.83.1.4502
- Manetti M., Ibba-Manneschi L., Fatini C., Guiducci S., Cuomo G., Bonino C., Bazzichi L., Liakouli V., Giacomelli R., Abbate R., Bombardieri S., Montecucco C., Valentini G., Matucci-Cerinic M. Association of a functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-12 promoter region with systemic sclerosis in an Italian population. *J. Rheumatol.* 2010;37(9):1852-1857. DOI 10.3899/jrheum.100237
- Marckmann P., Sandstrom B., Jespersen J. Dietary effects on circadian fluctuation in human blood coagulation factor VII and fibrinolysis. *Atherosclerosis.* 1993;101(2):225-234. DOI 10.1016/0021-9150(93)90119-F
- Martianov I., Viville S., Davidson I. RNA polymerase II transcription in murine cells lacking the TATA binding protein. *Science.* 2002;298(5595):1036-1039. DOI 10.1126/science.1076327

- Martinez-Carrillo D.N., Garza-Gonzalez E., Betancourt-Linares R., Monico-Manzano T., Antunez-Rivera C., Roman-Roman A., Flores-Alfaro E., Illades-Aguir B., Fernandez-Tilapa G. Association of IL1B -511C/-31T haplotype and *Helicobacter pylori vacA* genotypes with gastric ulcer and chronic gastritis. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:126. DOI 10.1186/1471-230X-10-126
- Matsunaga A., Sasaki J., Han H., Huang W., Kugi M., Koga T., Ichi-ki S., Shinkawa T., Arakawa K. Compound heterozygosity for an apolipoprotein A1 gene promoter mutation and a structural nonsense mutation with apolipoprotein A1 deficiency. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999;19(2):348-355. DOI 10.1161/01.ATV.19.2.348
- Mereness A.L., Murphy Z.C., Sellix M.T. Developmental programming by androgen affects the circadian timing system in female mice. *Biol. Reprod.* 2015;92(4):88. DOI 10.1095/biolreprod.114.126409
- Mogno I., Vallania F., Mitra R., Cohen B. TATA is a modular component of synthetic promoters. *Genome Res.* 2010;20(10):1391-1397. DOI 10.1101/gr.106732.110
- Mullegama S.V., Pugliesi L., Burns B., Shah Z., Tahir R., Gu Y., Nelson D.L., Elsea S.H. MBD5 haploinsufficiency is associated with sleep disturbance and disrupts circadian pathways common to Smith-Magenis and fragile X syndromes. *Eur. J. Hum. Genet.* 2015;23(6): 781-789. DOI 10.1038/ejhg.2014.200
- Ohdo S., Inoue K., Yukawa E., Higuchi S., Nakano S., Ogawa N. Chronotoxicity of methotrexate in mice and its relation to circadian rhythm of DNA synthesis and pharmacokinetics. *Jpn. J. Pharmacol.* 1997;75(3):283-290. DOI 10.1254/jjp.75.283
- Oishi K., Koyanagi S., Ohkura N. Circadian mRNA expression of coagulation and fibrinolytic factors is organ-dependently disrupted in aged mice. *Exp. Gerontol.* 2011;46(12):994-999. DOI 10.1016/j.exger.2011.09.003
- Oka K., Belalcazar L.M., Dieker C., Nour E.A., Nuno-Gonzalez P., Paul A., Cormier S., Shin J.K., Finegold M., Chan L. Sustained phenotypic correction in a mouse model of hypoalphalipoproteinemia with a helper-dependent adenovirus vector. *Gene Ther.* 2007;14(3): 191-202. DOI 10.1038/sj.gt.3302819
- Padmanabhan K., Robles M.S., Westerling T., Weitz C.J. Feedback regulation of transcriptional termination by the mammalian circadian clock PERIOD complex. *Science.* 2012;337(6094):599-602. DOI 10.1126/science.1221592
- Philips S., Richter A., Oesterreich S., Rae J.M., Flockhart D.A., Perumal N.B., Skaar T.C. Functional characterization of a genetic polymorphism in the promoter of the ESR2 gene. *Horm. Cancer.* 2012;3(1/2):37-43. DOI 10.1007/s12672-011-0086-2
- Pivovarova O., Jurchott K., Rudovich N., Hornemann S., Ye L., Mockel S., Murahovschi V., Kessler K., Seltmann A.C., Maser-Gluth C., Mazuch J., Kruse M., Busjahn A., Kramer A., Pfeiffer A.F. Changes of dietary fat and carbohydrate content alter central and peripheral clock in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(6):2291-2302. DOI 10.1210/jc.2014-3868
- Plengpanich W., Le Goff W., Poolsuk S., Julia Z., Guerin M., Khovidhunkit W. CETP deficiency due to a novel mutation in the CETP gene promoter and its effect on cholesterol efflux and selective uptake into hepatocytes. *Atherosclerosis.* 2011;216(2):370-373. DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.051
- Ponomarenko M., Rasskazov D., Arkova O., Ponomarenko P., Suslov V., Savinkova L., Kolchanov N.A. How to use SNP_TATA_Comparator to find a significant change in gene expression caused by the regulatory SNP of this gene's promoter via a change in affinity of the TATA-binding protein for this promoter. *Biomed. Res. Int.* 2015;359835. DOI 10.1155/2015/359835
- Royston S., Yasui N., Kondilis A.G., Lord S.V., Katzenellenbogen J. A., Mahoney M.M. ESR1 and ESR2 differentially regulate daily and circadian activity rhythms in female mice. *Endocrinology.* 2014;155(7):2613-2623. DOI 10.1210/en.2014-1101
- Savinkova L.K., Drachkova I.A., Arshinova T.V., Ponomarenko P.M., Ponomarenko M.P., Kolchanov N.A. An experimental verification of the predicted effects of promoter TATA-box polymorphisms associated with human diseases on interactions between the TATA boxes and TATA-binding protein. *PLoS One.* 2013;8(2):e54626. DOI 10.1371/journal.pone.0054626
- Sherry S.T., Ward M.H., Kholodov M., Baker J., Phan L., Smigielski E.M., Sirotkin K. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucl. Acids Res.* 2001;29(1):308-311. DOI 10.1093/nar/29.1.308
- Sieuwerts A.M., Ansems M., Look M.P., Span P.N., de Weerd V., van Galen A., Foekens J.A., Adema G.J., Martens J.W. Clinical significance of the nuclear receptor co-regulator DC-SCRIPT in breast cancer: an independent retrospective validation study. *Breast Cancer Res.* 2010;12(6):R103. DOI 10.1186/bcr2786
- Sun A.H., Wang Z.M., Xiao S.Z., Li Z.J., Li J.Y., Kong L.S. Red cell basic ferritin concentration in sensorineural hearing loss. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 1991;53(5):270-272.
- Tang J.Q., Fan Q., Wan Y.L., Liu Y.C., Wang X., Wu T., Pan Y.S., Wu W.H., Zhu J. Ectopic expression and clinical significance of tissue factor/coagulation factor VII complex in colorectal cancer. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2009;41(5):531-536. DOI 10.3969/j.issn.1671-167x.2009.05.005
- Thio D., Prasad V., Anslow P., Lennox P. Marrow proliferation as a cause of hearing loss in beta-thalassaemia major. *J. Laryngol. Otol.* 2008;122(11):1253-1256. DOI 10.1017/S0022215107000874
- Unger E.L., Earley C.J., Beard J.L. Diurnal cycle influences peripheral and brain iron levels in mice. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2009;106(1): 187-193. DOI 10.1152/jappphysiol.91076.2008
- Wardenberg A.J., Basset S.D., Bouveret R., Harvey R.P. CompGO: an R package for comparing and visualizing Gene Ontology enrichment differences between DNA binding experiments. *BMC Bioinformatics.* 2015;16(1):275. DOI 10.1186/s12859-015-0701-2
- Wang Y., Kato N., Hoshida Y., Yoshida H., Taniguchi H., Goto T., Moriyama M., Otsuka M., Shiina S., Shiratori Y., Ito Y., Omata M. Interleukin-1beta gene polymorphisms associated with hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2003;37(1): 65-71. DOI 10.1053/jhep.2003.50017
- Wang J., Luo Y., Wang K., Wang Y., Zhang X., Teng H., Sun Z. Clock-controlled StAR's expression and corticosterone production contribute to the endotoxemia immune response. *Chronobiol. Int.* 2015; 32(3):358-367. DOI 10.3109/07420528.2014.982284
- Wu Y., Zhou J., Van Heerikhuizen J., Jockers R., Swaab D. Decreased MT1 melatonin receptor expression in the suprachiasmatic nucleus in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2007;28(8):1239-1247. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.002
- Wu K., Zhou X., Zheng F., Xu X., Lin Y., Yang J. Influence of interleukin-1 beta genetic polymorphism, smoking and alcohol drinking on the risk of non-small cell lung cancer. *Clin. Chim. Acta.* 2010;411(19/20):1441-1446. DOI 10.1016/j.cca.2010.05.035
- Yamazaki H., Takeoka M., Kitazawa M., Ehara T., Itano N., Kato H., Taniguchi S. ASC plays a role in the priming phase of the immune response to type II collagen in collagen-induced arthritis. *Rheumatol. Int.* 2012;32(6):1625-1632. DOI 10.1007/s00296-011-1825-y
- Yang M., Laflamme K., Gotea V., Joiner C.H., Seidel N.E., Wong C., Petrykowska H.M., Lichtenberg J., Lee S., Welch L., Gallagher P.G., Bodine D.M., Elnitski L. Genome-wide detection of a TFIID localization element from an initial human disease mutation. *Nucl. Acids Res.* 2011;39(6):2175-2187. DOI 10.1093/nar/gkq1035
- Yoo S.S., Jin C., Jung D.K., Choi Y.Y., Choi J.E., Lee W.K., Lee S.Y., Lee J., Cha S.I., Kim C.H., Seok Y., Lee E., Park J.Y. Putative functional variants of XRCC1 identified by RegulomeDB were not associated with lung cancer risk in a Korean population. *Cancer Genet.* 2015;208(1/2):19-24. DOI 10.1016/j.cancergen.2014.11.004
- Zerbino D.R., Wilder S.P., Johnson N., Juettemann T., Flicek P.R. The Ensembl regulatory build. *Genome Biol.* 2015;16:56. DOI 10.1186/s13059-015-0621-5
- Zhang R., Lahens N.F., Ballance H.I., Hughes M.E., Hogenesch J.B. A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2014;111(45):16219-16224. DOI 10.1073/pnas.1408886111
- Zukunft J., Lang T., Richter T., Hirsch-Ernst K.I., Nussler A.K., Klein K., Schwab M., Eichelbaum M., Zanger U.M. A natural CY-P2B6 TATA box polymorphism (-82T → C) leading to enhanced transcription and relocation of the transcriptional start site. *Mol. Pharmacol.* 2005;67(5):1772-1782. DOI 10.1124/mol.104.008086