

doi 10.18699/vjgb-25-19

## Компьютерная реконструкция и анализ генных сетей, контролирующих уровень тревожности у лабораторных мышей и человека

Е.Г. Вергунов <sup>1, 2, 3</sup> , В.А. Савостьянов <sup>4</sup>, А.А. Макарова <sup>1</sup>, Е.И. Николаева <sup>4</sup>, А.Н. Савостьянов <sup>1, 2, 3</sup><sup>1</sup> Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия<sup>3</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия<sup>4</sup> Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия vergounov@gmail.com

**Аннотация.** Тревожность – это нормотипичное состояние человека, которое, как и любая другая эмоция, имеет адаптивное значение. Но состояние чрезмерно высокой или низкой тревожности влечет за собой негативные последствия для адаптации, что в первую очередь обуславливает важность изучения этих двух крайних состояний. При этом известно, что в условиях восприятия авersive стимулов, ассоциированных с тревожностью, изменяется активность поясной коры мозга. Преимущество животных как моделей при изучении генетических оснований тревожности у человека связано с возможностью тонко контролировать внешние условия формирования определенного состояния, доступностью тканей мозга и возможностью создавать и изучать трансгенные модели, в том числе с использованием дифференциально экспрессирующихся генов мелких лабораторных животных из семейства мышиных с низкой и высокой тревожностью. В рамках трансляционного подхода была реконструирована трехдоменная потенциальная генная сеть, которая ассоциирована с генерализованной тревожностью у человека, по моделям мышей с разным уровнем тревожности путем автоматического анализа текстов научных статей. Один домен ассоциирован с пониженной тревожностью у человека, второй – с повышенной, третий служит диспетчером, который активирует один из двух доменов в зависимости от статуса организма (генетического, эпигенетического, физиологического). Этапы работы: (I) из базы данных NCBI GEO взят список генов, экспрессирующихся в поясной коре головного мозга линии мышей дикого типа CD-1 (эксперимент GSE29014). С помощью инструментов этой базы выявлены различия в уровнях экспрессии генов в группах мышей с низкой и высокой (относительно нормальной) тревожностью; (II) поиск ортологов ДЭГ у человека и мышей, ассоциированных с тревожностью в базе данных OMA Orthology; (III) компьютерная реконструкция с помощью когнитивной системы ANDSystem на основе генов-ортологов человека из этапа (II), генов человека из базы данных MalaCards, ассоциированных с тревожностью человека. Апробированные методы трансляционного подхода для реконструкции генных сетей регуляции поведения могут использоваться для выявления молекулярно-генетических маркеров черт личности человека, склонности к психопатологии.

**Ключевые слова:** дифференциально экспрессирующиеся гены; поясная кора головного мозга; автоматический анализ текстов; научные публикации; компьютерная реконструкция; генные сети; модель мышей с поведением высокой-нормальной-низкой тревожности.

**Для цитирования:** Вергунов Е.Г., Савостьянов В.А., Макарова А.А., Николаева Е.И., Савостьянов А.Н. Компьютерная реконструкция и анализ генных сетей, контролирующих уровень тревожности у лабораторных мышей и человека. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(1):162-170. doi 10.18699/vjgb-25-19

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках бюджетного проекта № FWNR-2022-0020.

## Computer reconstruction of gene networks controlling anxiety levels in humans and laboratory mice

E.G. Vergunov <sup>1, 2, 3</sup> , V.A. Savostyanov <sup>4</sup>, A.A. Makarova <sup>1</sup>, E.I. Nikolaeva <sup>4</sup>, A.N. Savostyanov <sup>1, 2, 3</sup><sup>1</sup> Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia<sup>2</sup> Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine, Novosibirsk, Russia<sup>3</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia<sup>4</sup> Herzen University, St. Petersburg, Russia vergounov@gmail.com

**Abstract.** Anxiety is a normotypic human condition, and like any other emotion has an adaptive value. But excessively high or low anxiety has negative consequences for adaptation, which primarily determines the importance of studying these two extreme conditions. At the same time, it is known that the perception of aversive stimuli associated with anxiety leads to changes in the activity of the brain's cingulate cortex. The advantage of animals as models in study-

ing the genetic bases of anxiety in humans is in the ability to subtly control the external conditions of formation of a certain state, the availability of brain tissues, and the ability to create and study transgenic models, including through the use of differentially expressed genes of small laboratory animals from the family Muridae with low and high anxiety. Within the framework of the translational approach, a three-domain potential gene network, which is associated with generalized anxiety in humans, was reconstructed using mouse models with different levels of anxiety by automatically analyzing the texts of scientific articles. One domain is associated with reduced anxiety in humans, the second with increased anxiety, and the third is a dispatcher who activates one of the two domains depending on the status of the organism (genetic, epigenetic, physiological). Stages of work: (I) A list of genes expressed in the cingulate cortex of the wild type CD-1 mouse line from the NCBI GEO database (experiment GSE29014). Using the tools of this database, differences in gene expression levels were revealed in groups of mice with low and high (relatively normal) anxiety. (II) Search for orthologs of DEG in humans and mice associated with anxiety in the OMA Orthology database. (III) Computer reconstruction using the ANDSystem cognitive system based on (a) human orthologous genes from stage (III), (b) human genes from the MalaCards database associated with human anxiety. The proven methods of the translational approach for the reconstruction of gene networks for behavior regulation can be used to identify molecular genetic markers of human personality traits, propensity to psychopathology.

**Key words:** differentially expressed genes; cingulate cortex; automatic text analysis; scientific publications; computer reconstruction; gene networks; mouse model with high-normal-low anxiety behavior.

**For citation:** Vergunov E.G., Savostyanov V.A., Makarova A.A., Nikolaeva E.I., Savostyanov A.N. Computer reconstruction of gene networks controlling anxiety levels in humans and laboratory mice. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(1):162-170. doi 10.18699/vjgb-25-19

## Введение

Тревожность – нормотипичное состояние человека (Malezieux et al., 2023) и, как любая другая эмоция, имеет адаптивное значение (Stein, Bouwer, 1997). Однако состояние чрезмерной тревожности или полное отсутствие таковой влечет за собой негативные последствия для адаптации (Penninx et al., 2021). Считается доказанным, что причинами крайних вариантов выражения тревожности является сочетание генетических факторов и факторов среды (Hettema et al., 2001).

Преимущество животных как моделей при изучении генетических оснований тревожности у человека связано с возможностью тонко контролировать внешние условия формирования определенного состояния, доступностью тканей мозга и возможностью создавать и изучать трансгенные модели (Vandamme, 2014; Чадаева и др., 2023; Краусе et al., 2023), в том числе с использованием дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ) мелких лабораторных животных из семейства мышинных с низкой (low anxiety behavior, LAB) и высокой (high anxiety behavior, HAV) тревожностью (Gryksa et al., 2023). При сопоставлении животных и человеческих моделей генетические исследования людей с генерализованным тревожным расстройством сравнивают с моделями на грызунах, полученных при воздействии стрессогенных стимулов (Koskinen, Novatta, 2023). Очевидна значимость таких моделей для понимания молекулярных основ тревожности при создании генетических моделей.

В настоящее время при объяснении тревожности у человека рассматривается большое количество генов (Otowa et al., 2016; Koskinen, Novatta, 2023; Mucha et al., 2023). Молекулярные механизмы тревожности как у человека, так и у животных связаны с дифференциальной активностью генов нейротрансмиттерных систем, преимущественно серотониновой и дофаминовой, а также с участием других моноаминов и ГАМК (Morris-Rosendahl, 2002; Nuss, 2015; Gottschalk, Domschke, 2017; Galyamina et al., 2018; Moraes et al., 2024; Strom et al., 2024). При этом отмечена

роль генетических полиморфизмов в определении уровня тревожности (Sen et al., 2004; Ivanov et al., 2019).

Генетические маркеры тревожности у мышей и людей во многом близки, что позволяет переносить результаты, полученные на животных, на понимание механизмов тревожности у человека (Novatta, Barlow, 2008; Hettema et al., 2011; Brasher et al., 2023). Проявление генетических полиморфизмов сильно модифицировано социокультурными факторами, и в целом взаимосвязь тревожности с генотипом у человека существенно модулируется условиями внешней среды (Schinka et al., 2004; Ebstein, 2006; Meng et al., 2024; Petrican et al., 2024).

Попытки выявить генетические маркеры поведенческих свойств на основе анализа генов-кандидатов обычно оказываются малоэффективными вследствие того, что не существует одиночных генов, однозначно определяющих поведение (Duncan et al., 2014; Bruzzone et al., 2024). Это объясняется тем, что формирование фенотипических характеристик организмов контролируется не отдельными генами, а генными сетями – группами координированно функционирующих генов, взаимодействующих друг с другом через свои продукты – РНК, белки, метаболиты (Kolchanov et al., 2000; Колчанов и др., 2013). Именно генные сети, функционируя на основе информации, закодированной в геномах, обеспечивают формирование всех фенотипических признаков организмов (молекулярных, биохимических, клеточных, физиологических, морфологических и др.) (Колчанов и др., 2013).

Мы полагаем, что реконструкция и анализ генных сетей – перспективные подходы к пониманию молекулярно-генетических механизмов, которые лежат в основе формирования личностных характеристик человека, включая тревожность, индуцируемых факторами внешней среды. Реконструкция генных сетей и их функциональных модулей осуществляется на основе молекулярно-генетической информации, представленной в научных публикациях и фактографических базах данных, таких как результаты секвенирования геномов человека и животных, материалы

по дифференциально экспрессирующимся генам, аллельным полиморфизмам, ассоциированным с целевыми фенотипическими характеристиками организмов, и др. (Mostafavi et al., 2008; Krämer et al., 2014; Szklarczyk et al., 2015; Chen et al., 2016; Ivanisenko et al., 2022).

Однако реконструкция генных сетей тревожности человека не может быть выполнена на основе прижизненных экспериментальных исследований, требующих взятия проб биологических тканей мозга для получения молекулярно-генетических данных. Поэтому мы использовали трансляционный подход, основанный на анализе результатов, полученных L. Czibere с коллегами (2011) в экспериментах на мышах, в которых изучалась дифференциальная экспрессия генов в поясной коре головного мозга линии мышей дикого типа CD-1 с различным уровнем тревожности.

Эксперимент показал, что мыши с высокой тревожностью демонстрируют более пассивную стратегию ее преодоления, чем мыши с низкой тревожностью, что напоминает клиническую коморбидность тревоги и депрессии (их совместного проявления), наблюдаемую у психиатрических пациентов (Czibere et al., 2011). Это явилось обоснованием использования данных по ДЭГ мышей для реконструкции генных сетей человека, вовлеченных в контроль разных уровней тревожности. Детали трансляционного подхода описаны ниже.

В реконструированной потенциальной генной сети человека нами было выявлено три функциональных домена, один из которых отвечает за реакцию пониженной тревожности, другой – за реакцию повышенной тревожности, а третий играет роль диспетчера, активирующего один из двух других доменов в зависимости от генетического, эпигенетического, физиологического статуса организма и состояния внешней среды.

## Материал и методы

**Экспериментальные данные.** Для реконструкции генных сетей контроля тревожности использована информация из работы (Czibere et al., 2011), в которой 25 особей мышей дикого типа линии CD-1 одного поколения (*Mus musculus* Linnaeus, 1758; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Info&id=10090>) были подвергнуты стрессовому воздействию (плавание в холодной воде в течение 10 мин). После этого с помощью экспрессионного чипа MouseWG-6 v1.1 Expression BeadChip-system (46 132 образца) была проведена оценка уровня экспрессии генов в поясной коре головного мозга этих мышей. Экспериментальные животные были разделены на основе поведенческих тестов в рукавах приподнятого крестообразного лабиринта на три группы: с низкой (low anxiety behavior, LAB), нормальной (normal anxiety behavior, NAB) и высокой (high anxiety behavior, HAB) тревожностью (Czibere et al., 2011). Результаты эксперимента представлены в базе NCBI GEO с индексом GSE29014 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE29014>).

**Методы компьютерного анализа.** Список генов, экспрессирующихся, согласно (Czibere et al., 2011), в поясной коре головного мозга мышей (эксперимент GSE29014),

взят из базы данных NCBI GEO (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE29014>). Выявление различий в уровнях экспрессии генов между группами мышей с разными уровнями тревожности выполнено с помощью инструментария NCBI GEO (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2g/?acc=GSE29014>). Для поиска ортологов дифференциально экспрессирующихся генов у человека и мышей, ассоциированных с тревожностью, была использована база данных OMA Orthology (<https://omabrowser.org/oma/home/>).

Реконструкция потенциальных генных сетей человека, ассоциированных с состоянием генерализованной тревожности высокого и низкого уровня, осуществлялась на основе генов человека, ортологических генам мыши, дифференциально экспрессирующимся в поясной коре головного мозга мыши. Для этого применялась разработанная в ИЦиГ СО РАН когнитивная система ANDSsystem (Ivanisenko et al., 2019), использующая методы машинного чтения и искусственного интеллекта для автоматического извлечения знаний и фактов из источников больших генетических данных – текстов десятков миллионов научных статей и патентов и тысяч фактографических баз данных. В настоящее время в базе знаний ANDSsystem содержится информация о 2 млн генов и белков, 46 тыс. заболеваний, десятках тысяч метаболитов и биологических процессов, а также десятках миллионов межмолекулярных взаимодействий (Ivanisenko et al., 2024).

## Результаты

Принципиальная схема анализа данных, начинающегося с формирования списка ДЭГ в поясной коре мышей линии CD-1 для групп высокой (HAB) и низкой (LAB) тревожности, который включает в себя поиск ортологов дифференциально экспрессирующихся генов у человека и мышей, ассоциированных с тревожностью, и завершающегося реконструкцией потенциальных генных сетей человека, ассоциированных с уровнями тревожности, приведена на рис. 1. Рассмотрим основные результаты этого подхода.

### Получение списка ДЭГ в поясной коре мышей линии CD-1 для групп HAB и LAB

Прежде всего был проведен поиск дифференциально экспрессирующихся генов в поясной коре мышей линии CD-1, отличающих группу с высокой тревожностью (HAB) от группы с нормальной (NAB) тревожностью и группу с низкой тревожностью (LAB) от группы с нормальной тревожностью (NAB). При сравнении групп HAB и NAB выявлено 185 ДЭГ, а при сравнении групп LAB и NAB – 193 ДЭГ (см. рис. 1). Количество общих ДЭГ у мышей, полученных в сравнениях HAB/NAB и LAB/NAB, равно 133. Оценка значимости столь сильного пересечения с использованием гипергеометрического распределения с поправкой Бонферрони для множественных сравнений дает величину  $P_{adj} < 8.4 \cdot 10^{-5}$  (см. рис. 1).

Можно предположить, что стресс-ответы двух сравниваемых пар групп мышей, соответствующих повышенной или пониженной тревожности, являются частями некоторой крупной генной сети, определяющей уровень тревожности при стресс-ответе.



**Рис. 1.** Базовые этапы реконструкции потенциальной генной сети человека, ассоциированной с высоким и низким уровнями тревожности.

### Поиск ортологов ДЭГ у человека и мышей, ассоциированных с тревожностью

Идентификация генов человека, ортологичных ДЭГ мыши, выявленным при сравнении генных сетей, ответственных за различия в уровнях тревожности между группами мышей LAB/NAB и HAB/NAB, осуществлялась с использованием базы данных OMA Orthology (<https://omabrowser.org/oma/home/>). Для этого был написан скрипт на языке Python, который сравнивал ID гены мыши с ортологами человека и выдавал ID для генов человека. Всего в таких сравнениях было обнаружено 8 генов-ортологов человека на основе ДЭГ для мышей LAB/NAB и 16 – на основе ДЭГ для мышей HAB/NAB. Количество общих для двух списков генов-ортологов человека составило 5. Оценка значимости пересечения с использованием гипергеометрического распределения с поправкой Бонферрони для множественных сравнений дает величину  $P_{adj} < 0.024 < 0.05$  (см. рис. 1).

### Реконструкция потенциальных генных сетей человека, ассоциированных с состоянием генерализованной тревожности высокого и низкого уровня

Решение этой задачи осуществлялось с помощью когнитивной системы ANDSystem. Использовались два типа информации. Прежде всего, выборка, содержащая 19 выявленных ранее различных генов-ортологов человека. И кроме того, 176 генов человека, ассоциированных с расстройствами тревожного и депрессивного спектра и тревожностью человека, которые были взяты из базы данных MalaCards (<https://www.malacards.org/card/anxiety#Genes>).

На этой основе с помощью ANDSystem были реконструированы две потенциальные генные сети человека: 1) HAGn (High Anxiety Gene Network), ассоциированная с высокой тревожностью и содержащая 8 генов и 36 белков; 2) LAGn (Low Anxiety Gene Network), ассоциированная с низкой тревожностью, в которую вошли 3 гена и 26 белков.

Генная сеть LAGn, ответственная за состояние низкого уровня тревожности, включает крупный кластер, содержащий 10 связано взаимодействующих белков и генов, и пять изолированных малоразмерных кластеров (рис. 2).

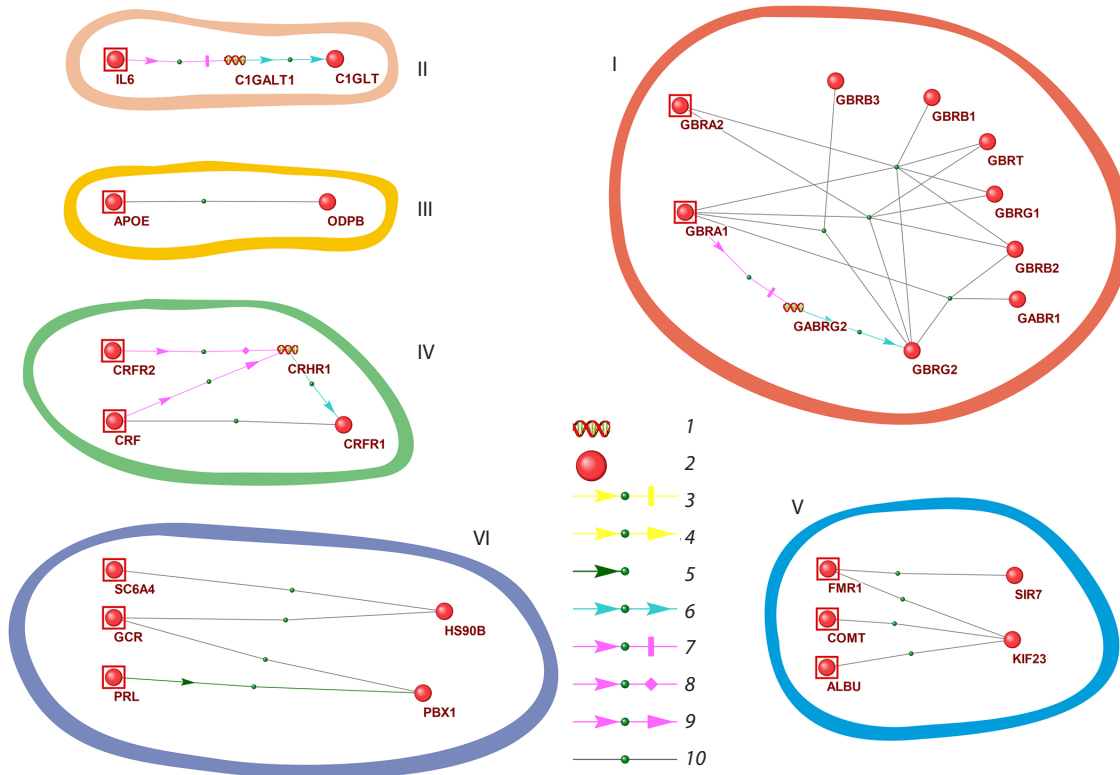
В генной сети HAGn, ответственной за состояние высокой тревожности, во-первых, выделяется крупный кластер из 32 связано взаимодействующих белков и генов, затем средний, который состоит из 7 белков и генов, а также два изолированных кластера меньшего размера (рис. 3).

Отметим, что крупный кластер HAGn (см. рис. 3, I–III) включает в себя целиком три кластера LAGn (см. рис. 2, I–III), а средний кластер HAGn (см. рис. 3, IV) включает в себя целиком один кластер LAGn (см. рис. 2, IV). Два кластера HAGn (см. рис. 3, VII, VIII) и два кластера LAGn (см. рис. 2, V, VI) не имеют аналогов в кластерах другой генной сети. И хотя кластеры IV, VII и VIII могут иметь совпадающие белки с прочими кластерами другой генной сети, но даже в этом случае их роль в связях в «своих» кластерах отличается от роли в кластерах другой генной сети.

Обе сети (LAGn и HAGn) имеют три общих гена. Оценка значимости пересечения LAGn и HAGn, согласно гипергеометрическому распределению с поправкой Бонферрони для множественных сравнений, дает величину  $P_{adj} < 0.040 (< 0.050)$  (см. рис. 1). Также сети LAGn и HAGn имеют 21 общий белок,  $P_{adj} < 0.0001$  (см. рис. 1).

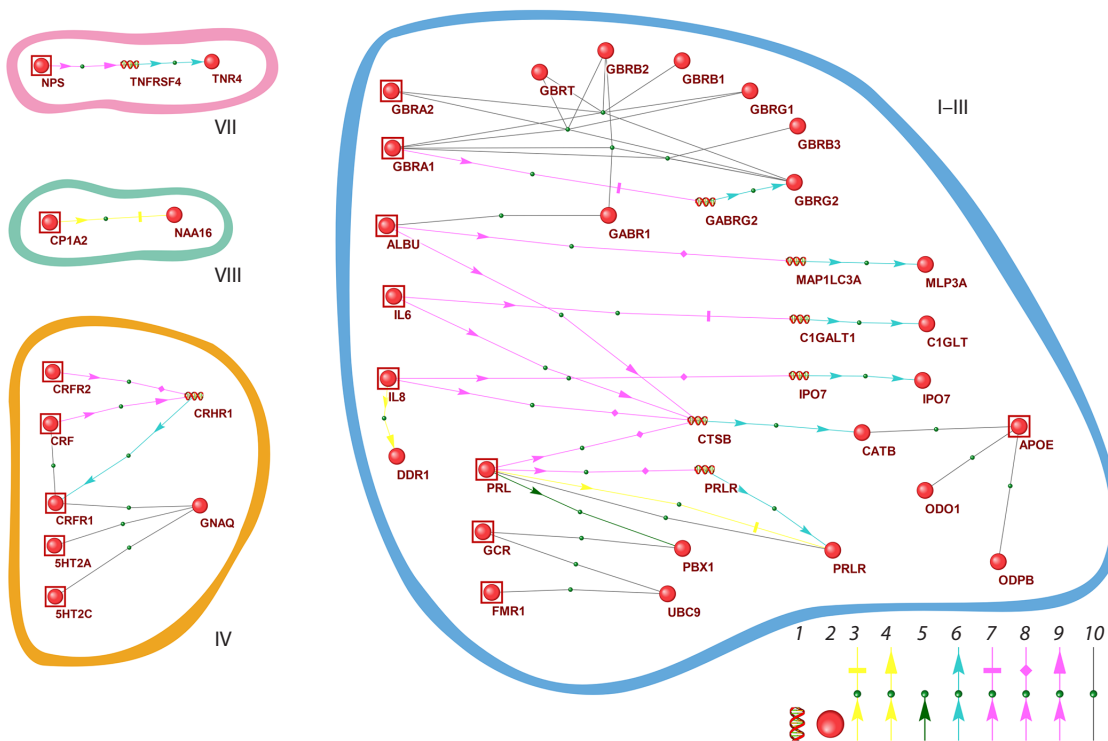
### Обсуждение

Можно предположить, что три выявленных гена, общие для двух сетей (LAGn и HAGn), формируют особую генную сеть – интерфейс GnI (Gene Network Interface), регулирующую взаимодействие между генными сетями LAGn и HAGn, которые ответственны за формирование состояния низкой и высокой тревожности. Качественная схема взаимодействия LAGn, HAGn и GnI приведена на рис. 4. Здесь домен 1 (часть LAGn) отвечает за реакцию пониженной тревожности; домен 2 (часть HAGn) отвечает за реакцию повышенной тревожности; домен 3 (GnI, общая часть и для LAGn, и для HAGn) выступает как интерфейс



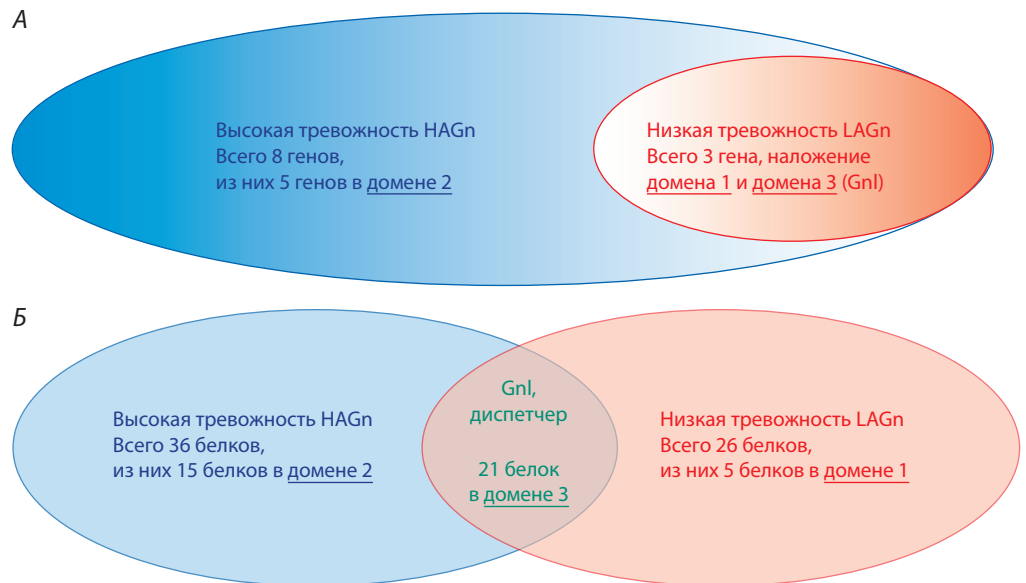
**Рис. 2.** Визуализация потенциальной геной сети человека LAGn, ответственной за состояние низкой тревожности у человека.

Римскими цифрами обозначены изолированные кластеры. 1 – ген, 2 – белок, 3 – подавление активности белка, 4 – повышение активности белка, 5 – каталитическая реакция, 6 – экспрессия, 7 – подавление экспрессии гена, 8 – регуляция экспрессии гена, 9 – повышение экспрессии гена, 10 – белок-белковое взаимодействие.



**Рис. 3.** Визуализация потенциальной геной сети человека HAGn, ответственной за состояние высокой тревожности у человека.

Усл. обозн. см. на рис. 2.



**Рис. 4.** Качественная схема взаимодействия LAGn (генная сеть пониженной тревожности), HAGn (генная сеть повышенной тревожности) и GnI (диспетчер, который активирует домен 1 или домен 2).

А – распределение генов, Б – распределение белков, кодируемых генами.

между доменами 1 и 2. Он играет роль диспетчера, который активирует домен 1 или 2 в зависимости от генетического, эпигенетического, физиологического статуса организма. Обсуждение подхода на основе существования подобного диспетчера дано в (Shin et al., 2024).

Как показывает наш анализ ДЭГ на основе эксперимента GSE29014, аналогичная трехдоменная структура проявляется для взаимодействия двух наборов генов, ассоциированных с низкой (LAV) и высокой (HAV) тревожностью мышей, а также генов-ортологов (см. рис. 1). Взаимодействия LAGn, HAGn и GnI носят сложный характер и нуждаются в дальнейшем изучении (см. рис. 4).

Причина выбора в нашей работе поясной коры головного мозга для выявления генов, экспрессия которых после стресс-ответа ассоциирована с повышением или понижением уровня тревожности экспериментальных мышей, обусловлена тем, что в фМРТ исследованиях (de la Pena-Arteaga et al., 2024) была показана измененная активность именно поясной коры мозга в условиях восприятия аверсивных стимулов, ассоциированных с тревожностью.

Обратим внимание на тот факт, что эксперименты, проводившиеся L. Czibere с коллегами (2011) на генетической линии мышей дикого типа CD-1, выявили две противоположные реакции на одно и то же стрессовое воздействие. Это можно объяснить наличием скрытой геномной изменчивости в популяции обследованных мышей (наличие спектра полиморфизмов или эпигенетических модификаций, затрагивающих разнообразные геномные локусы). Возможно, именно с этим связан тот факт, что степень тревожности представляет собой некоторый континуум, оценки которого непрерывно варьируют от низких через средние к высоким значениям (Friligkou et al., 2024).

Проведенный нами анализ показал, что в основе качественных различий у мышей между низким и нормальным уровнями тревожности с одной стороны и между

высоким и нормальным с другой стороны, выявленных в эксперименте (Czibere et al., 2011), могут лежать генные сети, функционирующие в поясной коре головного мозга и обеспечивающие контрастные состояния тревожности относительно нормы.

Ранее в генетических исследованиях показана связь тревожности с генами моноаминовых систем мозга (Lesch et al., 1996; Murphy et al., 2013). Полиморфизм по генам серотониновой системы, включая гены, кодирующие серотониновые рецепторы и транспортеры серотонина, ассоциирован с разным уровнем тревожности (Purves et al., 2020).

Комплекс выявленных нами генов человека в составе реконструированных потенциальных генных сетей включает гены моноаминовых систем мозга. К таковым, например, относятся рецепторы серотонина 5HT2A и 5HT2C (домен потенциальной генной сети для состояния с высокой тревожностью). Эти рецепторы принадлежат к суперсемейству рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), и посредством взаимодействия с GPCR передают внеклеточные сигналы внутрь клеток, а также опосредуют действие большого количества соединений, влияющих на депрессию, шизофрению, тревогу, галлюцинации, диспимию, характер сна, пищевое поведение и нейроэндокринные функции (Van Oekelen et al., 2003), что хорошо согласуется с моноаминовой гипотезой тревожности (Morris-Rosendahl, 2002; Gottschalk, Domschke, 2017; Hirai et al., 2024).

В реконструированных нами потенциальных генных сети человека включены также взаимодействия с генами, кодирующими такие белки, как COMT или APOE, которые не относятся к нейротрансмиттерам, но ассоциированы с тревожностью и депрессией через участие в регуляции широкого круга метаболических процессов (Koskinen, Novatta, 2023).

Установлено наличие функциональной взаимосвязи между генетическими полиморфизмами и уровнем тревожности для групп людей, живущих в разных условиях среды (Gunthert et al., 2007). Показано, что средовые факторы сложным образом взаимодействуют с генетическими маркерами тревожности, в ряде случаев приводя к инверсии эффектов аллельного полиморфизма при смене условий жизни (Schinka et al., 2004; Sen et al., 2004; Ivanov et al., 2019; Meng et al., 2024; Petrican et al., 2024).

Можно предположить, что уровень и направленность тревожности как стресс-ответа зависят: (а) от генов, непосредственно вовлеченных в обработку нервных сигналов; (б) от генов, регулирующих другие функции организма (метаболические, физиологические...); (в) от наличия скрытой геномной изменчивости – эпигенетических модификаций, полиморфизмов и др. по двум указанным выше группам генов (а) и (б).

Известно, что результаты, полученные на животных моделях при разработке лекарственных средств, не всегда могут быть адекватно экстраполированы на человека (Hackam, Redelmeier, 2006). Возникает также опасение, что исследование на 25 особях одного поколения линии диких мышей может привести к упрощенным выводам и ограниченному пониманию сложной сети генов, вовлеченных в формирование тревожности, а любые ошибки или неточности в первоначальных данных – к неверным выводам о роли генов в тревожности.

При нашей апробации трансляционного подхода такие вопросы были решены следующим образом: полученные на основе списка ДЭГ поясной коры головного мозга мышей гены-ортологи человека и мыши были сопоставлены с набором из базы MalaCards (176 генов человека, которые ассоциированы с генерализованной тревожностью и расстройствами тревожного и депрессивного спектра для человека). В базе MalaCards дается набор ссылок на работы, описывающие соответствующие эксперименты, что позволяет проверять их достоверность для каждого случая. После такого сопоставления была проведена реконструкция потенциальных (т.е. предполагающих специальное дальнейшее изучение) генных сетей именно для человека с помощью когнитивной системы ANDSystem на основе автоматического анализа (и разрешения найденных в них неточностей и противоречий) 6 млн текстов статей из ведущих изданий по биологической тематике. Таким образом, влияние неточности или недостаточности исходных данных в группах мышей LAB и NAB в нашей апробации было сведено к пренебрежительно малому уровню.

## Заклучение

На основе использованных нами программных ресурсов и сформированного алгоритма анализа данных по дифференциальной экспрессии генов разработан программный модуль для компьютерной реконструкции генных сетей, вовлеченных в регуляцию стресс-ответа, приводящего к тревожности различного уровня.

В рамках трансляционного подхода была реконструирована трехдоменная потенциальная генная сеть, которая ассоциирована с генерализованной тревожностью у человека, по моделям мышей с разным уровнем тревожности

путем автоматического анализа текстов научных статей. Один домен ассоциирован с пониженной тревожностью у человека, второй – с повышенной, третий служит диспетчером, который активирует один из двух доменов в зависимости от статуса организма (генетического, эпигенетического, физиологического).

Мы полагаем, что этот подход может быть модифицирован для реконструкции генных сетей, ассоциирующих как с тревожностью, так и с другими поведенческими реакциями при стресс-ответах разных типов.

## Ограничения

Реконструированная нами мультидоменная генная сеть человека, которая ассоциирована с генерализованной тревожностью, является потенциальной, т.е. предполагает специальное дальнейшее изучение и уточнение. Таким образом, в данной работе сделан начальный шаг в исследовании доменов генной сети, которая ассоциирована с тревожностью человека.

## Список литературы / References

- Колчанов Н.А., Игнатъева Е.В., Подколотная О.А., Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г. Генные сети. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2013;17(4/2):833-850  
[Kolchanov N.A., Ignatieva E.V., Podkolodnaya O.A., Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G. Gene networks. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov J Genet Breed*. 2013;17(4/2):833-850 (in Russian)]
- Чадаева И.В., Филонов С.В., Золотарева К.А., Хандаев Б.М., Ершов Н.И., Подколотный Н.Л., Кожемякина Р.В., Рассказов Д.А., Богомолов А.Г., Кондратьев Е.Ю., Климова Н.В., Шихевич С.Г., Рязанова М.А., Федосеева Л.А., Редина О.Е., Кожевникова О.С., Стефанова Н.А., Колосова Н.Г., Маркель А.Л., Пономаренко М.П., Ощепков Д.Ю. База знаний RatDEGdb по дифференциально экспрессирующимся генам крысы как модельного объекта биомедицинских исследований. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(7):794-806. doi 10.18699/VJGB-23-92  
[Chadaeva I.V., Filonov S.V., Zolotareva K.A., Khandaev B.M., Ershov N.I., Podkolodnyy N.L., Kozhemyakina R.V., Rasskazov D.A., Bogomolov A.G., Kondratyuk E.Y., Klimova N.V., Shikhovich S.G., Ryazanova M.A., Fedoseeva L.A., Redina O.E., Kozhevnikova O.S., Stefanova N.A., Kolosova N.G., Markel A.L., Ponomarenko M.P., Oshchepkov D.Y. RatDEGdb: a knowledge base of differentially expressed genes in the rat as a model object in biomedical research. *Vavilovskii Zhurnal Genet Seleksii = Vavilov J Genet Breed*. 2023;27(7):794-806. doi 10.18699/VJGB-23-92]
- Brasher M.S., Mize T.J., Thomas A.L., Hoeffler C.A., Ehringer M.A., Evans L.M. Testing associations between human anxiety and genes previously implicated by mouse anxiety models. *Genes Brain Behav*. 2023;22(6):e12851. doi 10.1111/gbb.12851
- Bruzzone S.E.P., Ozenne B., Fisher P.M., Ortega G., Jensen P.S., Dam V.H., Svarer C., Knudsen G.M., Lesch K.P., Frokiaer V.G. No association between peripheral serotonin-gene-related DNA methylation and brain serotonin neurotransmission in the healthy and depressed state. *Clin Epigenet*. 2024;416(1):71. doi 10.1186/s13148-024-01678-y
- Chen Y., Elenee Argentinis J.D., Weber G. IBM Watson: how cognitive computing can be applied to big data challenges in life sciences research. *Clin Ther*. 2016;38(4):688-701. doi 10.1016/j.clinthera.2015.12.001
- Czibere L., Baur L.A., Wittmann A., Gemmeke K., Steiner A., Weber P., Pütz B., Ahmad N., Bunck M., Graf C., Widner R., Kühne C., Panhuysen M., Hamsch B., Rieder G., Reinheckel T., Peters C., Holsboer F., Landgraf R., Deussing J.M. Profiling trait anxiety: tran-

- scriptome analysis reveals cathepsin B (*Ctsb*) as a novel candidate gene for emotionality in mice. *PLoS One*. 2011;6(8):e23604. doi 10.1371/journal.pone.0023604
- de la Pena-Arteaga V., Chavarria-Elizondo P., Juaneda-Segui A., Martinez-Zalacain I., Morgado P., Menchon J.M., Pico-Perez M., Fullana M.A., Soriano-Mas C. Trait anxiety is associated with attentional brain networks. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2024;83:19-26. doi 10.1016/j.euroneuro.2024.02.013
- Duncan L.E., Pollastri A.R., Smoller J.W. Mind the gap: why many geneticists and psychological scientists have discrepant views about gene-environment interaction (G×E) research. *Am Psychol*. 2014; 69(3):249-268. doi 10.1037/a0036320
- Ebstein R.P. The molecular genetic architecture of human personality: beyond self-report questionnaires. *Mol Psychiatry*. 2006;11(5):427-445. doi 10.1038/sj.mp.4001814
- Friligkou E., Løkhammer S., Cabrera-Mendoza B., Shen J., He J., Deiana G., Zanoaga M.D., Asgel Z., Pilcher A., Di Lascio L., Makharashvili A., Koller D., Tylee D.S., Pathak G.A., Polimanti R. Gene discovery and biological insights into anxiety disorders from a large-scale multi-ancestry genome-wide association study. *Nat Genet*. 2024;56(10):2036-2045. doi 10.1038/s41588-024-01908-2
- Galyamina A.G., Kovalenko I.L., Smagin D.A., Kudryavtseva N.N. Changes in the expression of neurotransmitter system genes in the ventral tegmental area in depressed mice: RNA-SEQ data. *Neurosci Behav Physiol*. 2018;48(5):591-602. doi 10.1007/s11055-018-0605-5
- Gottschalk M.G., Domschke K. Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(2):159-168. doi 10.31887/DCNS.2017.19.2/kdomschke
- Gryksa K., Schmidtnr A.K., Masis-Calvo M., Rodriguez-Villagra O.A., Havasi A., Wirowski G., Maloumy R., Jagle H., Bosch O.J., Slatery D.A., Neumann I.D. Selected breeding of rats for high (HAB) and low (LAB) anxiety-related behaviour: a unique model for comorbid depression and social dysfunctions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;152:105292. doi 10.1016/j.neubiorev.2023.105292
- Gunther K., Conner T.S., Armeli S., Tennen H., Covault J., Kranzler H.R. Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety reactivity in daily life: a daily process approach to gene-environment interaction. *Psychosom Med*. 2007;69(8):762-768. doi 10.1097/PSY.0b013e318157ad42
- Hackam D.G., Redelmeier D.A. Translation of research evidence from animals to humans. *JAMA*. 2006;296(14):1727-1732. doi 10.1001/jama.296.14.1731
- Hettema J.M., Neale M.C., Kendler K.S. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 2001;158(10):1568-1578. doi 10.1176/appi.ajp.158.10.1568
- Hettema J.M., Webb B.T., Guo A.-Y., Zhao Z., Maher B.S., Chen X., An S.-S., Sun C., Aggen S.H., Kendler K.S., Kuo P.-H., Otowa T., Flint J., van den Oord E.J. Prioritization and association analysis of murine-derived candidate genes in anxiety-spectrum disorders. *Biol Psychiatry*. 2011;70(9):888-896. doi 10.1016/j.biopsych.2011.07.012
- Hirai A., Toda C., Yohannes Y.B., Collins N., Tambai M., Nomiya K., Eguchi A., Hoshi N., Hirano T., Nakayama S.M.M., Ishizuka M., Ikenaka Y. Role of brain monoamines in acetamiprid-induced anxiety-like behavior. *Toxicology*. 2024;505:153839. doi 10.1016/j.tox.2024.153839
- Hovatta I., Barlow C. Molecular genetics of anxiety in mice and men. *Ann Med*. 2008;40(2):92-109. doi 10.1080/07853890701747096
- Ivanisenko V.A., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Mishchenko E.L., Saik O.V. A new version of the ANDSys tool for automatic extraction of knowledge from scientific publications with expanded functionality for reconstruction of associative gene networks by considering tissue-specific gene expression. *BMC Bioinformatics*. 2019;20(Suppl.1):34. doi 10.1186/s12859-018-2567-6
- Ivanisenko V.A., Gaisler E.V., Basov N.V., Rogachev A.D., Chereviz S.V., Ivanisenko T.V., Demenkov P.S., Mishchenko E.L., Khripko O.P., Khripko Y.I., Voevoda S.M., Karpenko T.N., Velichko A.J., Voevoda M.I., Kolchanov N.A., Pokrovsky A.G. Plasma metabolomics and gene regulatory networks analysis reveal the role of non-structural SARS-CoV-2 viral proteins in metabolic dysregulation in COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2022;12(1):19977. doi 10.1038/s41598-022-24170-0
- Ivanisenko V.A., Rogachev A.D., Makarova A.-L.A., Basov N.V., Gaisler E.V., Kuzmicheva I.N., Demenkov P.S., Venzel A.S., Ivanisenko T.V., Antropova E.A., Kolchanov N.A., Plesko V.V., Moroz G.B., Lomivorotov V.V., Pokrovsky A.G. AI-assisted identification of primary and secondary metabolomic markers for postoperative delirium. *Int J Mol Sci*. 2024;25(21):11847. doi 10.3390/ijms252111847
- Ivanov R., Zamyatin V., Klimenko A., Matushkin Y., Savostyanov A., Lashin S. Reconstruction and analysis of gene networks of human neurotransmitter systems reveal genes with contentious manifestation for anxiety, depression, and intellectual disabilities. *Genes*. 2019;10(9):699. doi 10.3390/genes10090699
- Kolchanov N.A., Anan'ko E.A., Kolpakov F.A., Podkolodnaya O.A., Ignat'eva E.V., Goryachkovskaya T.N., Stepanenko I.L. Gene networks. *Mol Biol*. 2000;34(4):449-460. doi 10.1007/BF02759554
- Koskinen M.-K., Hovatta I. Genetic insights into the neurobiology of anxiety. *Trends Neurosci*. 2023;46(4):318-331. doi 10.1016/j.tins.2023.01.007
- Krämer A., Green J., Pollard J., Jr, Tugendreich S. Causal analysis approaches in Ingenuity Pathway Analysis. *Bioinformatics*. 2014; 30(4):523-530. doi 10.1093/bioinformatics/btt703
- Krause C., Suwada K., Blomme E.A.G., Kowalkowski K., Liguori M.J., Mahalingaiah P.K., Mittelstadt S., Peterson R., Rendino L., Vo A., Van Vleet T.R. Preclinical species gene expression database: development and meta-analysis. *Front Genet*. 2023;13:1078050. doi 10.3389/fgene.2022.1078050
- Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S., Benjamin J., Muller C.R., Hamer D.H., Murphy D.L. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996;274(5292):1527-1531. doi 10.1126/science.274.5292.1527
- Malezieux M., Klein A.S., Gogolla N. Neural circuits for emotion. *Annu Rev Neurosci*. 2023;46:211-231. doi 10.1146/annurev-neuro-111020-103314
- Meng P., Pan C., Qin X., Cai Q., Zhao Y., Wei W., Cheng S., Yang X., Cheng B., Liu L., He D., Shi S., Chu X., Zhang N., Jia Y., Wen Y., Liu H., Zhang F. A genome-wide gene-environmental interaction study identified novel loci for the relationship between ambient air pollution exposure and depression, anxiety. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2024;285:117121. doi 10.1016/j.ecoenv.2024.117121
- Moraes A.C.N., Wijaya C., Freire R., Quagliato L.A., Nardi A.E., Kyriakoulis P. Neurochemical and genetic factors in panic disorder: a systematic review. *Transl Psychiatry*. 2024;14:294. doi 10.1038/s41398-024-02966-0
- Morris-Rosendahl D.J. Are there anxious genes? *Dialogues Clin Neurosci*. 2002;4(3):251-260. doi 10.31887/DCNS.2002.4.3/dmrosendahl
- Mostafavi S., Ray D., Warde-Farley D., Grouios C., Morris Q. GeneMANIA: a real-time multiple association network integration algorithm for predicting gene function. *Genome Biol*. 2008; 9(Suppl.1):S4. doi 10.1186/gb-2008-9-s1-s4
- Mucha M., Skrzypiec A.E., Kolenchery J.B., Brambilla V., Patel S., Labrador-Ramos A., Kudla L., Murrall K., Skene N., Dymicka-Piekarska V., Klejman A., Przewlocki R., Mosienko V., Pawlak R. miR-483-5p offsets functional and behavioural effects of stress in male mice through synapse-targeted repression of *Pgap2* in the basolateral amygdala. *Nat Commun*. 2023;14:2134. doi 10.1038/s41467-023-37688-2
- Murphy D.L., Moya P.R., Fox M.A., Rubenstein L.M., Wendland J.R., Timpano K.R. Anxiety and affective disorder comorbidity related to serotonin and other neurotransmitter systems: obsessive-compulsive disorder as an example of overlapping clinical and genetic heterogeneity. *Phil Trans R Soc B*. 2013;368:20120435 doi 10.1098/rstb.2012.0435



- Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;17(11):165-175. doi 10.2147/NDT.S58841
- Otowa T., Hek K., Lee M., Byrne E.M., Mirza S.S., Nivard M.G., Bigdeli T., ... Maher B.S., van den Oord E.J., Wray N.R., Tiemeier H., Hettema J.M. Meta-analysis of genome-wide association studies of anxiety disorders. *Mol Psychiatry.* 2016;21(10):1391-1399. doi 10.1038/mp.2015.197
- Penninx B.W., Pine D.S., Holmes E.A., Reif A. Anxiety disorders. *Lancet.* 2021;397(10277):914-927. doi 10.1016/S0140-6736(21)00359-7
- Petrican R., Fornito A., Boyland E. Lifestyle factors counteract the neurodevelopmental impact of genetic risk for accelerated brain aging in adolescence. *Biol Psychiatry.* 2024;95(5):453-464. doi 10.1016/j.biopsych.2023.06.023
- Purves K.L., Coleman J.R.I., Meier S.M., Rayner C., Davis K.A.S., Cheesman R., Bækvad-Hansen M., Børghlum A.D., Wan Cho S., Jürgen Deckert J., Gaspar H.A., Bybjerg-Grauholm J., Hettema J.M., Hotopf M., Hougaard D., Hübel C., Kan C., McIntosh A.M., Mors O., Bo Mortensen P., Nordentoft M., Werge T., Nicodemus K.K., Mattheisen M., Breen G., Eley T.C. A major role for common genetic variation in anxiety disorders. *Mol Psychiatry.* 2020;25(12):3292-3303. doi 10.1038/s41380-019-0559-1
- Schinka J.A., Busch R.M., Robichaux-Keene N. A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR and trait anxiety. *Mol Psychiatry.* 2004;9(2):197-202. doi 10.1038/sj.mp.4001405
- Sen S., Burmeister M., Ghosh D. Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism 5-HTTLPR and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet.* 2004; 127B(1):85-89. doi 10.1002/ajmg.b.20158
- Shin D., Gong J.-R., Jeong S.D., Cho Y., Kim H.-P., Kim T.-Y., Cho K.-H. Attractor landscape analysis reveals a reversion switch in the transition of colorectal tumorigenesis. *Adv Sci.* 2024;2412503. doi 10.1002/advs.202412503
- Stein D.J., Bouwer C. A neuro-evolutionary approach to the anxiety disorders. *J Anxiety Disord.* 1997;11(4):409-429. doi 10.1016/s0887-6185(97)00019-4
- Strom N.I., Verhulst B., Bacanu S.A., Cheesman R., Purves K.L., Gedik H., Mitchell B.L., ... Million Veteran Program, FinnGen, 23andMe; Deckert J., Eley T.C., Mattheisen M., Hettema J.M. Genome-wide association study of major anxiety disorders in 122,341 European-ancestry cases identifies 58 loci and highlights GABAergic signaling. *medRxiv.* 2024. doi 10.1101/2024.07.03.24309466
- Szklarczyk D., Franceschini A., Wyder S., Forslund K., Heller D., Huerta-Cepas J., Simonovic M., Roth A., Santos A., Tsafou K.P., Kuhn M., Bork P., Jensen L.J., von Mering C. STRING v10: protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(D1):D447-D452. doi 10.1093/nar/gku1003
- Vandamme T.F. Use of rodents as models of human diseases. *J Pharm Bioallied Sci.* 2014;6(1):2-9. doi 10.4103/0975-7406.124301
- Van Oekelen D., Luyten W.H., Leysen J.E. 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors and their atypical regulation properties. *Life Sci.* 2003;72(22): 2429-2449. doi 10.1016/s0024-3205(03)00141-3

---

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 09.11.2024. После доработки 16.12.2024. Принята к публикации 16.12.2024.