

Приложение 3

Дополнительные материалы

Описание выявленных SNP-маркеров для хронопатологий (к таблице)

В промоторе гена *APOA1* аполипопротеина А1 описан SNP-маркер $-35A \rightarrow C$, связанный с нарушением циркадного ритма в печени при дефицитной экспрессии этого гена (Gabas-Rivera et al., 2012), гематурией, стеатозом печени и ожирением (Matsunaga et al., 1999). Поскольку мы нашли мышиную модель гипоальфапопротеинемии *APOA1*^{-/-} с высоким риском постпрандиального (развитие после еды) атеросклероза (Oka et al., 2007) на фоне диабета (Hirayama et al., 2010) и биоинформатический анализ сродства “ТВР-промотор” показал снижение ТВР-сродства, мы предлагаем “APOA1: $-31A \rightarrow C$ ” в качестве кандидатного SNP-маркера для этой хронопатологии.

Для промотора транскрипта № 4 гена *CETP* переносчика эфира холестерина описан в литературе биомедицинский SNP-маркер – делеция $G_{-72}GGCGGACATACATATAC_{-54}$. (Plengpanichet et al., 2011). Он связан с гиперальфапопротеинемией, снижающей риск атеросклероза, который развивается после еды на фоне диабета (Hirayama et al., 2010). Рядом с ним мы нашли неаннотированные rs17231520 и rs569033466, связанные с риском атеросклероза (Oka et al., 2007; Hirayama et al., 2010) и с гипоальфапопротеинемией, в свою очередь связанной с хронопатологиями в печени (Gabas-Rivera et al., 2012). Биоинформатический анализ сродства “ТВР-промотор” показал рост ТВР-сродства, мы предполагаем, что оба SNP способствуют суперэкспрессии *CETP*, что и повышает риски атеросклероза и нарушений циркадного ритма в печени с рисками гипоальфапопротеинемией.

В промоторе гена *ESR2* рецептора-2 (β) эстрогена в литературе описан SNP-маркер rs35036378 для превентивной терапии *ESR2*-дефицитной опухоли рТ1 (Sieuwerts et al., 2010), в свою очередь, повышающей риск развития рака молочной железы (Philips et al., 2010). Терапия опухоли рТ1 проводилась тамоксифеном и имела циркадный терапевтический оптимум (Binkhorst et al., 2015). Биоинформатический анализ сродства ТВР-промотор показал снижение ТВР-сродства, поэтому мы предполагаем снижение экспрессии *ESR2* рецептора-2 (β) эстрогена как причину хронопатологии. Мы также нашли наблюдения (Royston et al., 2014), что у *ESR2*-дефицитных самок мыши нарушена дневная поведенческая активность, что хорошо согласуется с данными биоинформатического анализа.

В промоторе транскрипта № 2 гена *IL1B* (интерлейкина 1 β) SNP rs1143627 описан в литературе как наиболее изученный регуляторный SNP-маркер для большого депрессивного расстройства (Borkowska et al., 2011) с циркадным оптимумом для диагностики и терапии (Avila Moraes et al., 2013). Этот циркадный оптимум смещаем жирной или углеводной диетой (Pivovarova et al., 2015). SNP rs1143627 также биомедицинский SNP-маркер для риска развития язвы желудка и хронического гастрита (Martinez-Carrillo et al., 2010), рака желудка (El-Omar et al., 2000), гепатоклеточной карциномы (Wang et al., 2003), диффузного токсического зоба (Hayashi et al., 2009) и немелкоклеточного рака легких (Wu et al., 2010). Биоинформатический анализ сродства ТВР-промотор показал рост ТВР-сродства, мы предлагаем рост экспрессии гена *IL1B*, что согласуется с данными литературы. Мы также нашли литературные данные о суперэкспрессии *IL1B* (при “ $-31T$ ”) при биполярном расстройстве (Carter, 2007) с циркадным оптимумом диагностики и терапии, смещаемым жирной или углеводной диетой (Pivovarova et al., 2015).

В промоторе гена *IL1B* мы нашли неаннотированный rs549858786, способствующий дефицитной экспрессии *IL1B* (см. табл.), наблюдаемой при ревматоидном артрите (Yamazaki et al., 2012), который дополнительно нарушает циркадный ритм экспрессии *IL1B* (Chikanza et al., 1992). Биоинформатический анализ сродства “ТВР-промотор” показал снижение ТВР-сродства, которое мы предполагаем причиной данной патологии. Таким образом, биоинформатический анализ показал, что хронопатологии могут быть связаны как с низким, так и с высоким сродства “ТВР-промотор”.

Промотор гена *DHFR* дигидрофолатредуктазы несет биомедицинский SNP-маркер rs10168 устойчивости к метотрексату (Al-Shakfa et al., 2009) с циркадным терапевтическим оптимум его применения (Ohdo et al., 1997). Биоинформатический прогноз – рост сродства “ТВР-промотор” согласуется с литературными данными ускорения метаболизма метотрексата как причины лейкемии устойчивости к нему.

В промоторе гена *CYP2B6* цитохрома P450 2B6 имеется биомедицинский SNP-маркер rs34223104 улучшения биоактивации циклофосамида (и, соответственно, терапевтического ответа) (Zukunft et al., 2005) с циркадным терапевтическим оптимумом (Gorbacheva et al., 2005). В случае этого SNP биоинформационный прогноз дает уменьшение сродства ТВР к минорному аллелю сайта его связывания в промоторе *CYP2B6*, что согласуется с данными литературы (Zukunft et al., 2005) так как превращает этот сайт в ССААТ бокс для связывания транскрипционного фактора-активатора С/ЕВР для альтернативного старта транскрипции в позиции +30 п. о. относительно анцестрального старта транскрипции. Мы нашли в этом промоторе неаннотированный SNP rs563558831, который влияет на сродство ТВР к этому промотору так же, как биомедицинский SNP-маркер rs34223104, и, поэтому, быть кандидатным SNP-маркером той же хронопатологии.

Промотор гена *MMP12* матричной металлопротеиназы 12 содержит известный по литературе SNP-маркер rs2276109 пониженного риска псориаза (Стародубцева и др., 2011), системного склероза (Manetti et al., 2010) и астмы (Hunninghake et al., 2009) с циркадным ухудшением ее симптомов (Durrington et al., 2014). Мы нашли здесь неаннотированный SNP rs572527200 с таким же влиянием понижения сродства ТВР/промотор.

В промоторе гена *StAR* стероидогенного острого регуляторного белка описан в литературе биомедицинский SNP-маркер rs16887226 гипертонии при диабете. Причина – снижение экспрессии этого гена из-за нарушения связывания его промотора с неизвестным транскрипционным фактором, но не с ТВР (Casal et al., 2006). Мы нашли литературные данные о низкой устойчивости к эндотоксинам из-за снижения экспрессии *StAR*, регулятора взаимной согласованности иммунной системы и циркадных часов (Wang et al., 2015). Биоинформационный анализ выявил недостоверную тенденцию к снижению сродства промотора к ТВР. Мы нашли неаннотированный SNP rs544850971, который, по данным биоинформационного анализа достоверно снижает сродство промотора к ТВР, а значит может снизить экспрессию *StAR* и быть таким же кандидатным SNP-маркером.

Промотор гена *INS* инсулина по данным литературы имеет биомедицинский SNP-маркер rs5505 для неонатального диабета и гиперинсулинемии (Sherry et al., 2001). Дополнительный поиск указал на гиперинсулинемию как на биохимический маркер нарушений циркадных ритмов репродуктивной системы (Mereness et al., 2015), кровяного давления (Bianchi et al., 1997) и баланса «опухоль – хозяин» при раке (Blask et al., 2014). Биоинформатический анализ сродства “ТВР-промотор” показал рост ТВР-сродства. Поэтому rs5505 может быть кандидатным SNP-маркером этих трех хронопатологий. Вблизи него мы нашли неаннотированный rs563207167, способный вызвать гиперинсулинемию (биоинформатический прогноз – рост ТВР-сродства) и, поэтому, быть кандидатным SNP-маркером тех же трех хронопатологий, а также неаннотированный rs11557611 биоинформатический прогноз – снижение ТВР-сродства), способный к гипоинсулинемии. Согласно новому поиску в базах данных, rs11557611 также кандидатный SNP-маркер для гипоталамической аменореи (Laughlin et al., 1998).

В промоторе гена *F7* фактора свертывания крови VII был установлен (Kavlie et al., 2003) биомедицинский SNP-маркер –33А→С для умеренных кровотечений при дефицитной экспрессии этого гена. Дополнительный поиск в базах данных выявил усиление его симптомов при хронической смене часовых поясов и зимой (Colognesi et al., 2007). Биоинформатический прогноз показал снижение ТВР-сродства.

В проксимальном промоторе того же гена есть еще неаннотированные rs367732974 и rs549591993, способствующие суперэкспрессии *F7* (см. табл), широко известной как биохимический маркер сердечных приступов с циркадным предпочтением (Carvalho de Sousa et al., 1989), постпрандиального развития тромбогенезиса (Marckmann et al., 1993) и перехода первичного колоректального рака в метастазирующую форму (Tang et al., 2009). Биоинформатический прогноз для rs367732974 и rs549591993 показал рост ТВР-сродства. Поэтому мы предлагаем rs367732974 и rs549591993 в качестве кандидатных SNP-маркеров этих трех хронопатологий.

Промотор гена *F3* фактора свертывания крови III содержит биомедицинский SNP-маркер rs563763767 повышенного риска венозной тромбоэмболии и инфаркта миокарда (Arnaud et al., 2000) с циркадным

ухудшением их симптомов (Haus, 2007), а также, согласно мышинной модели старения (Oishi et al., 2011) ухудшением тех же симптомов у пожилых людей. В согласии с этим биоинформатический прогноз для rs563763767 показал рост ТВР-сродства.

Промоторы генов *HBB* и *HBD* β - и δ -цепей гемоглобина, соответственно, имеют по литературным данным 7 биомедицинских SNP-маркеров rs35518301, rs397509430, rs33981098, rs34598529, rs33931746, rs33980857 и rs34500389 для устойчивости к малярии и Fe-анемии Кули (талассемия) из-за дефицитной экспрессии этих генов (см. табл.). В согласии с этим биоинформатический прогноз для всех 7 SNP-маркеров показал снижение ТВР-сродства. Дополнительный поиск в базах данных выявил симптом недостаточности гемоглобина как биохимический маркер циркадных ухудшений симптомов синдрома беспокойных ног (Unger et al., 2009) и нейросенсорной тугоухости (Sun et al., 1991, 1992). Это согласуется с недавним открытием (Thio et al., 2008) нейросенсорной тугоухости как осложнения талассемии у детей при терапии дефероксамином. Мы нашли неаннотированные rs63750953, rs281864525 и rs34166473, которые могут снизить экспрессию *HBB* и *HBD* (биоинформатический прогноз – снижение ТВР-сродства, см. табл.) и предлагаем их как кандидатные SNP-маркеры этих хронопатологий.