ПРИЛОЖЕНИЯ

к статье А.Д. Михайловой, С.А. Лашина, В.А. Иванисенко, П.С. Деменкова, Е.В. Игнатьевой «Реконструкция и компьютерный анализ структурно-функциональной организации генной сети регуляции биосинтеза холестерина у человека и эволюционная характеристика участвующих в ней генов»

Приложение 1. Список генов человека, кодирующих ферменты биосинтеза холестерина*

Официальный символ гена человека	Название кодируемого фермента	В какой части биохимического пути участвует фермент	PAI**
1. *ACAT2*	acetyl-CoA acetyltransferase 2	Мевалонатный путь	0
2. *HMGCS1*	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1	Мевалонатный путь	1
3. *HMGCS2*	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 2	Мевалонатный путь	0
4. *HMGCR*	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase	Мевалонатный путь	0
5. *MVK*	mevalonate kinase	Мевалонатный путь	5
6. *PMVK*	phosphomevalonate kinase	Мевалонатный путь	1
7. *MVD*	mevalonate diphosphate decarboxylase	Мевалонатный путь	0
8. *IDI1*	isopentenyl-diphosphate delta isomerase 1	Мевалонатный путь	1
9. *IDI2*	isopentenyl-diphosphate delta isomerase 2	Мевалонатный путь	1
10. *FDPS*	farnesyl diphosphate synthase	Синтез ланостерола	1
11. *GGPS1*	geranylgeranyl diphosphate synthase 1	Синтез ланостерола	1
12. *FDFT1*	farnesyl-diphosphate farnesyltransferase 1	Синтез ланостерола	1
13. *SQLE*	squalene epoxidase	Синтез ланостерола	0
14. *LSS*	lanosterol synthase	Синтез ланостерола	1
15. *CYP51A1*	cytochrome P450 family 51 subfamily A member 1	Bloch pathway Kandutsch-Russell pathway	2
16. *TM7SF2*	transmembrane 7 superfamily member 2	Bloch pathway Kandutsch-Russell pathway	1
17. *LBR*	lamin B receptor	Bloch pathway Kandutsch-Russell pathway	0
18. *MSMO1*	methylsterol monooxygenase 1	Bloch pathway Kandutsch-Russell pathway	2
19. *NSDHL*	NAD(P) dependent steroid dehydrogenase-like	Bloch pathway Kandutsch-Russell pathway	2
20. *HSD17B7*	hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 7	Bloch pathway Kandutsch-Russell pathway	0
21. *EBP*	EBP cholestenol delta-isomerase	Bloch pathway Kandutsch-Russell pathway	5
22. *SC5D*	Sterol-C5-desaturase	Bloch pathway Kandutsch-Russell pathway	0
23. *DHCR7*	7-dehydrocholesterol reductase	Bloch pathway Kandutsch-Russell pathway	0
24. *DHCR24*	24-dehydrocholesterol reductase	Bloch pathway Kandutsch-Russell pathway	0

* Список составлен на основе данных базы WikiPathways (Agrawal et al., 2024). В этой базе имеется диаграмма Cholesterol metabolism with Bloch and Kandutsch-Russell pathways (https://www.wikipathways.org/instance/WP4718), которая содержит сведения о пути биосинтеза холестерина, включая данные о генах, белках и метаболитах, участвующих в этом пути.

** Приведены значения PAI, рассчитанные при уровне идентичности 0.5.

Список литературы / References

Agrawal A., Balcı H., Hanspers K., Coort S.L., Martens M., Slenter D.N., Ehrhart F., Digles D., Waagmeester A., Wassink I., Abbassi-Daloii T., Lopes E.N., Iyer A., Acosta J.M., Willighagen L.G., Nishida K., Riutta A., Basaric H., Evelo C.T., Willighagen E.L., Kutmon M., Pico A.R. WikiPathways 2024: next generation pathway database. *Nucleic Acids Res*. 2024; 52(D1):D679-D689. doi 10.1093/nar/gkad960

Приложение 2. Список генов человека, кодирующих белки холестеринового сенсора*

Символ гена	Название гена	Функция белка	PAI **
1. *SCAP*	SREBF chaperone	Связывается с белками preSREBP1 и preSREBP2 и при низком уровне холестерина транпортирует эти белки к месту расщепления в аппарате Гольджи	0
2. *MBTPS1*	membrane bound transcription factor peptidase, site 1	Кодируют протеазы S1P и S2P, которые способствуют образованию активных факторов SREBP1 и SREBP2 путем расщепления неактивных предшественников preSREBP1 и preSREBP2	0
3. *MBTPS2*	membrane bound transcription factor peptidase, site 2		0
4. *INSIG1*	insulin induced gene 1	Связываются с комплексами белков SCAP/preSREBP1 и SCAP/preSREBP2 и удерживают их на мембране эндоплазматического ретикулума	0
5. *INSIG2*	insulin induced gene 2		2
6. *SREBF1*	sterol regulatory element binding transcription factor 1	Транскрипционный фактор	5
7. *SREBF2*	sterol regulatory element binding transcription factor 2	Транскрипционный фактор	5

* Список составлен по данным, представленным в (DeBose-Boyd, Ye, 2018; Jiang et al., 2020).
** Приведены значения PAI, рассчитанные при уровне идентичности 0.5.

Список литературы / References

DeBose-Boyd R.A., Ye J. SREBPs in lipid metabolism, insulin signaling, and beyond. *Trends Biochem. Sci*. 2018;43(5):358-368. doi 10.1016/j.tibs.2018.01.005

Jiang T., Zhang G., Lou Z. Role of the sterol regulatory element binding protein pathway in tumorigenesis. *Front. Oncol*. 2020;10:1788. doi 10.3389/fonc.2020.01788

Приложение 3. Гены человека (приведены в алфавитном порядке), транскрипция которых регулируется факторами подсемейства SREBP. В тексте статьи они названы «гены-мишени факторов SREBP1 и SREBP2»*

Символ гена-мишени	Регулируется фактором SREBF1 и/или SREBF2	Литературный источник
1. *ABCA1*	SREBP2	Wong et al., 2006
2. *ACACB*	SREBP1	Oh et al., 2003
3. *ACLY*	SREBP1	Sato et al., 2000
4. *ACOT7*	SREBP2	Takagi et al., 2005
5. *APOA2*	SREBF2	Kan et al., 1999
6. *AR*	SREBP1	Huang et al., 2010
7. *CAV1*	SREBF1	Bist et al., 1997
8. *CETP*	SREBP1	Gauthier et al., 1999
9. *CYP51A1*	SREBF1, SREBF2	Rozman et al., 1999; Halder et al., 2002; Scott et al., 2020
10. *FASN*	SREBP1, SREBP2	Magaña et al., 1997
11. *FDFT1*	SREBP1, SREBP2	Tansey et al., 2001
12. *HMGCR*	SREBP2	Campia et al., 2009
13. *HNF4A*	SREBP2	Xie et al., 2009
14. *IRS2*	SREBP1	Wang et al., 2005
15. *LDLR*	SREBP1, SREBP2	Yashiro et al., 2012
16. *LIPC*	SREBP2	Botma et al., 2005
17. *LPIN1*	SREBP1	Ishimoto et al., 2009
18. *LRP1*	SREBP1, SREBP2	Costales et al., 2010
19. *MTTP*	SREBP2	Sato et al., 1999
20. *NPC1L1*	SREBP2	Pramfalk et al., 2010
21. *NR0B2*	SREBP1	Kim et al., 2004
22. *PCK1*	SREBP1	Chakravarty et al., 2004
23. *PCSK9*	SREBP1, SREBP2	Jeong et al., 2008
24. *PDX1*	SREBP1	Wang et al., 2005
25. *PON1*	SREBP2	Garige et al., 2010
26. *PPARG*	SREBP1, SREBP2	Fajas et al., 1999
27. *PRSS8*	SREBP2	Chen et al., 2006
28. *SCD*	SREBP1	Bené et al., 2001
29. *SCD5*	SREBP1	Lengi et al., 2012
30. *SREBF2*	SREBF2	Sato et al., 1996
31. *STAR*	SREBF1, SREBF2	Christenson et al., 2001

* Список формировали на основе объединения данных базы TRRD (Kolchanov et al., 2002) и TRRUST (https://www.grnpedia.org/trrust/) (Han et al., 2018). В финальную версию списка генов-мишеней были включены гены, имевшие связи с белками SREBP1 и SREBP2, по данным ANDSystem.

Список литературы / References

Bené H., Lasky D., Ntambi J.M. Cloning and characterization of the human stearoyl-CoA desaturase gene promoter: transcriptional activation by sterol regulatory element binding protein and repression by polyunsaturated fatty acids and cholesterol. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001;284(5):1194-1198. doi 10.1006/bbrc.2001.5102

Bist A., Fielding P.E., Fielding C.J. Two sterol regulatory element-like sequences mediate up-regulation of caveolin gene transcription in response to low density lipoprotein free cholesterol. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997;94(20):10693-10698. doi 10.1073/pnas.94.20.10693

Botma G.J., van Deursen D., Vieira D., van Hoek M., Jansen H., Verhoeven A.J. Sterol-regulatory-element binding protein inhibits upstream stimulatory factor-stimulated hepatic lipase gene expression. *Atherosclerosis.* 2005;179(1):61-67. doi 10.1016/j.atherosclerosis.2004.10.027

Продолжение приложения 3

Campia I., Gazzano E., Pescarmona G., Ghigo D., Bosia A., Riganti C. Digoxin and ouabain increase the synthesis of cholesterol in human liver cells. *Cell Mol. Life Sci.* 2009;66(9):1580-1594. doi 10.1007/s00018-009-9018-5

Chakravarty K., Wu S.Y., Chiang C.M., Samols D., Hanson R.W. SREBP-1c and Sp1 interact to regulate transcription of the gene for phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) in the liver. *J. Biol. Chem*. 2004;279(15):15385-15395. doi 10.1074/jbc.M309905200

Chen M., Chen L.M., Chai K.X. Mechanisms of sterol regulatory element-binding protein-2 (SREBP-2) regulation of human prostasin gene expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006;346(4):1245-1253. doi 10.1016/j.bbrc.2006.06.049

Christenson L.K., Osborne T.F., McAllister J.M., Strauss J.F. 3rd. Conditional response of the human steroidogenic acute regulatory protein gene promoter to sterol regulatory element binding protein-1a. *Endocrinology*. 2001;142(1):28-36. doi 10.1210/endo.142.1.7867

Costales P., Aledo R., Vérnia S., Das A., Shah V.H., Casado M., Badimon L., Llorente-Cortés V. Selective role of sterol regulatory element binding protein isoforms in aggregated LDL-induced vascular low density lipoprotein receptor-related protein-1 expression. *Atherosclerosis.* 2010;213(2):458-468. doi 10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.034

Fajas L., Schoonjans K., Gelman L., Kim J.B., Najib J., Martin G., Fruchart J.C., Briggs M., Spiegelman B.M., Auwerx J. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression by adipocyte differentiation and determination factor 1/sterol regulatory element binding protein 1: implications for adipocyte differentiation and metabolism. *Mol. Cell. Biol*. 1999;19(8):5495-5503. doi 10.1128/MCB.19.8.5495

Garige M., Gong M., Varatharajalu R., Lakshman M.R. Quercetin up-regulates paraoxonase 1 gene expression via sterol regulatory element binding protein 2 that translocates from the endoplasmic reticulum to the nucleus where it specifically interacts with sterol responsive element-like sequence in paraoxonase 1 promoter in HuH7 liver cells. *Metabolism.* 2010;59(9):1372-1378. doi 10.1016/j.metabol.2009.12.025

Gauthier B., Robb M., Gaudet F., Ginsburg G.S., McPherson R. Characterization of a cholesterol response element (CRE) in the promoter of the cholesteryl ester transfer protein gene: functional role of the transcription factors SREBP-1a, -2, and YY1. *J. Lipid Res*. 1999;40(7):1284-1293

Halder S.K., Fink M., Waterman M.R., Rozman D. A cAMP-responsive element binding site is essential for sterol regulation of the human lanosterol 14alpha-demethylase gene (CYP51). *Mol. Endocrinol.* 2002;16(8):1853-1863. doi 10.1210/me.2001-0262

Huang W.C., Zhau H.E., Chung L.W. Androgen receptor survival signaling is blocked by anti-beta2-microglobulin monoclonal antibody via a MAPK/lipogenic pathway in human prostate cancer cells. *J. Biol. Chem*. 2010;285(11):7947-7956. doi 10.1074/jbc.M109.092759

Ishimoto K., Nakamura H., Tachibana K., Yamasaki D., Ota A., Hirano K.I., Tanaka T., Hamakubo T., Sakai J., Kodama T., Doi T. Sterol-mediated regulation of human lipin 1 gene expression in hepatoblastoma cells. *J. Biol. Chem*. 2009;284(33):22195-22205. doi 10.1074/jbc.M109.028753

Jeong H.J., Lee H.S., Kim K.S., Kim Y.K., Yoon D., Park S.W. Sterol-dependent regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression by sterol-regulatory element binding protein-2. *J. Lipid Res*. 2008;49(2):399-409. doi 10.1194/jlr.M700443-JLR200

Kan H.Y., Pissios P., Chambaz J., Zannis V.I. DNA binding specificity and transactivation properties of SREBP-2 bound to multiple sites on the human apoA-II promoter. *Nucleic Acids Res.* 1999;27(4):1104-1117. doi 10.1093/nar/27.4.1104

Kim H.J., Kim J.Y., Kim J.Y., Park S.K., Seo J.H., Kim J.B., Lee I.K., Kim K.S., Choi H.S. Differential regulation of human and mouse orphan nuclear receptor small heterodimer partner promoter by sterol regulatory element binding protein-1. *J. Biol. Chem.* 2004;279(27):28122-28131. doi 10.1074/jbc.M313302200

Lengi A.J., Corl B.A. Regulation of the bovine SCD5 promoter by EGR2 and SREBP1. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2012;421(2):375-379. doi 10.1016/j.bbrc.2012.04.023

Magaña M.M., Lin S.S., Dooley K.A., Osborne T.F. Sterol regulation of acetyl coenzyme A carboxylase promoter requires two interdependent binding sites for sterol regulatory element binding proteins. *J. Lipid Res.* 1997;38(8):1630-1638

Oh S.Y., Park S.K., Kim J.W., Ahn Y.H., Park S.W., Kim K.S. Acetyl-CoA carboxylase beta gene is regulated by sterol regulatory element-binding protein-1 in liver. *J. Biol. Chem.* 2003;278(31):28410-28417. doi 10.1074/jbc.M300553200

Pramfalk C., Jiang Z.Y., Cai Q., Hu H., Zhang S.D., Han T.Q., Eriksson M., Parini P. HNF1alpha and SREBP2 are important regulators of NPC1L1 in human liver. *J. Lipid Res.* 2010;51(6):1354-1362. doi 10.1194/jlr.M900274

Rozman D., Fink M., Fimia G.M., Sassone-Corsi P., Waterman M.R. Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate(cAMP)/cAMP-responsive element modulator (CREM)-dependent regulation of cholesterogenic lanosterol 14alpha-demethylase (CYP51) in spermatids. *Mol. Endocrinol*. 1999;13(11):1951-1962. doi 10.1210/mend.13.11.0377

Sato R., Inoue J., Kawabe Y., Kodama T., Takano T., Maeda M. Sterol-dependent transcriptional regulation of sterol regulatory element-binding protein-2. *J. Biol. Chem*. 1996;271(43):26461-26464. doi 10.1074/jbc.271.43.26461. PMID 8900111

Sato R., Miyamoto W., Inoue J., Terada T., Imanaka T., Maeda M. Sterol regulatory element-binding protein negatively regulates microsomal triglyceride transfer protein gene transcription. *J. Biol. Chem.* 1999;274(35):24714-24720. doi 10.1074/jbc.274.35.24714

Sato R., Okamoto A., Inoue J., Miyamoto W., Sakai Y., Emoto N., Shimano H., Maeda M. Transcriptional regulation of the ATP citrate-lyase gene by sterol regulatory element-binding proteins. *J. Biol. Chem.* 2000;275(17):12497-12502. doi 10.1074/jbc.275.17.12497

Окончание приложения 3

Scott N.A., Sharpe L.J., Capell-Hattam I.M., Gullo S.J., Luu W., Brown A.J. The cholesterol synthesis enzyme lanosterol 14α-demethylase is post-translationally regulated by the E3 ubiquitin ligase MARCH6. *Biochem. J.* 2020;477(2):541-555. doi 10.1042/BCJ20190647

Takagi M., Suto F., Suga T., Yamada J. Sterol Regulatory Element-Binding Protein-2 modulates human brain acyl-CoA hydrolase gene transcription. *Mol. Cell. Biochem.* 2005;275(1-2):199-206. doi 10.1007/s11010-005-1990-y

Tansey T.R., Shechter I. Squalene synthase: structure and regulation. *Prog. Nucleic Acid. Res. Mol. Biol.* 2001;65:157-195. doi 10.1016/s0079-6603(00)65005-5

Wang H., Kouri G., Wollheim C.B. ER stress and SREBP-1 activation are implicated in beta-cell glucolipotoxicity. *J. Cell Sci.* 2005;118(Pt 17):3905-3915. doi 10.1242/jcs.02513

Wong J., Quinn C.M., Brown A.J. SREBP-2 positively regulates transcription of the cholesterol efflux gene, ABCA1, by generating oxysterol ligands for LXR. *Biochem. J.* 2006;400(3):485-491. doi 10.1042/BJ20060914

Xie X., Liao H., Dang H., Pang W., Guan Y., Wang X., Shyy J.Y., Zhu Y., Sladek F.M. Down-regulation of hepatic HNF4alpha gene expression during hyperinsulinemia via SREBPs. *Mol. Endocrinol.* 2009;23(4):434-443. doi 10.1210/me.2007-0531

Yashiro T., Nanmoku M., Shimizu M., Inoue J., Sato R. Resveratrol increases the expression and activity of the low density lipoprotein receptor in hepatocytes by the proteolytic activation of the sterol regulatory element-binding proteins. *Atherosclerosis.* 2012;220(2):369-374. doi 10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.006

Приложение 4. Гены, кодирующие белки-регуляторы «холестеринового сенсора»* (представлены в алфавитном порядке)

Символ гена	Символ гена	Символ гена
ABCA1	*FGF19*	*PPARA*
ACBD3	*FGF21*	*PPARD*
ACVR1C	*FNDC5*	*PPARGC1A*
ADORA2B	*GDF15*	*PRKAA1*
AMFR	*GDF2*	*PRKAA2*
APP	*GOLM1*	*PRKAB1*
AR	*HNF4A*	*PRKD3*
ATF6	*HTATIP2*	*PTPN1*
BMP4	*IGF1*	*RB1*
BRAF	*JUN*	*SERPINA1*
BTG3	*KISS1*	*SIRT1*
CD36	*KLF6*	*SOAT1*
CDK8	*KRAS*	*SOCS3*
CREB3L2	*LPIN1*	*SP1*
CREB3L3	*LPL*	*TET1*
CRTC2	*MARVELD1*	*TFE3*
EHMT2	*MIEF2*	*TP53*
ELOVL2	*MTOR*	*ZEB1*
FABP4	*NR0B2*	
FABP5	*NR1H4*	
FASN	*NR1I2*	
FBXW7	*NR1I3*	

* Белки-регуляторы были найдены в результате исполнения команды «Мастер путей» в программе ANDVisio.

Приложение 5. Построение «малых генных сетей», составляющих расширенную генную сеть регуляции биосинтеза холестерина

1. Поиск связей от белков, регулирующих активность «холестеринового сенсора», к генам и белкам «холестеринового сенсора» с помощью системы ANDSystem. При поиске белков, влияющих на активность белков и генов «холестеринового сенсора», был сформирован запрос с помощью команды «Мастер путей»: длина пути – 3; первое окно: организм – *Homo sapiens*, фильтр по типам объектов – Protein; второе окно: связь слева направо, все базы данных, все типы взаимодействия, кроме “association”; третье окно: организм – *Homo sapiens*, синонимы – идентификаторы семи генов «холестеринового сенсора» (название БД – SWISSPROT ID, тип – Gene or protein, только непосредственные связи); четвертое окно – связь слева направо, все базы данных, тип взаимодействия – “Expression”; пятое окно: организм – *Homo sapiens*, синонимы – идентификаторы семи генов «холестеринового сенсора» (название БД – SWISSPROT ID, тип – Protein, только непосредственные связи). Удалили ненаправленные связи типа “interaction” и все несвязанные объекты. Оставшиеся связи были верифицированы вручную.

2. Поиск связей от белков SREBP к генам-мишеням и от генов-мишеней к кодируемым ими белкам с помощью системы ANDSystem. Было сформировано два запроса с помощью команды «Мастер путей»: длина пути – 3; первое окно: организм – *Homo sapiens*, синонимы – белок SREBP1 (SREBP2 во втором запросе); второе окно: связь слева направо, все базы данных, все типы взаимодействия; третье окно: организм – *Homo sapiens*; ссылки на базы данных – идентификаторы генов (SREBP2 во втором запросе) (название БД – SWISSPROT ID, тип – Gene, только непосредственные связи); четвертое окно: связь слева направо, все базы данных, тип взаимодействия – “Expression”; пятое окно: идентификаторы всех генов (SREBP2 во втором запросе) (название БД – SWISSPROT ID, тип – Protein, только непосредственные связи).

3. Поиск связей от белков, кодируемых генами-мишенями SREBP к генам и белкам «холестеринового сенсора» с помощью системы ANDSystem. Был сформирован запрос с помощью команды «Мастер путей»: длина пути – 1; первое окно: организм – *Homo sapiens*; ссылки на базы данных – идентификаторы генов-мишеней факторов SREBP (название БД – SWISSPROT ID, тип – Protein, только непосредственные связи); второе окно: связь слева направо, все базы данных, все типы взаимодействия; третье окно: организм – *Homo sapiens*; ссылки на базы данных – идентификаторы генов «холестеринового сенсора» (название БД – SWISSPROT ID, типы – Gene и Protein, только непосредственные связи). Далее связи между белками, кодируемыми генами-мишенями факторов подсемейства SREBP, и генами/белками «холестеринового сенсора» были проверены вручную. Неверно построенные связи и несвязанные объекты были удалены.

4. Поиск связей от генов/белков «холестеринового сенсора» (кроме SREBP) к генам *SREBF1*, *SREBF2* и кодируемым ими белкам (SREBP1, SREBP2). Поиск проводился с помощью команды «Мастер путей» в программе ANDVisio: длина пути – 1; первое окно: организм – *Homo sapiens*, ссылки на базы данных – идентификаторы всех генов «холестеринового сенсора», кроме *SREBP*: *INSIG1*, *INSIG2*, *SCAP, MBTPS1*, *MBTPS2* (название БД – SWISSPROT ID, типы – Gene и Protein, только непосредственные связи); второе окно: связь слева направо, все базы данных, все типы взаимодействия; третье окно: организм – *Homo sapiens*; ссылки на базы данных – идентификаторы генов *SREBP* (название БД – SWISSPROT ID, типы – Gene и Protein, только непосредственные связи).

5. Поиск связей от ферментов биосинтеза холестерина к холестерину. Был сформирован запрос с помощью команды «Мастер путей»: длина пути – 1; первое окно: организм – *Homo sapiens*; ссылки на базы данных – идентификаторы генов, кодирующих ферменты пути биосинтеза холестерина (название БД – SWISSPROT ID, тип – Protein, только непосредственные связи); второе окно: связь слева направо, все базы данных, все типы взаимодействия; третье окно: организм – *Homo sapiens*; синонимы – холестерин (“cholesterol”); тип – метаболит.

Приложение 6. «Малые генные сети», построенные с помощью программы ANDVisio и использованные для построения генной сети регуляции уровня холестерина

Название сети	Количество генов	Количество белков
Сеть, включающая связи от белков, регулирующих активность «холестеринового сенсора», к генам и белкам «холестеринового сенсора»	7 (*SREBF1*, *SREBF2*, *INSIG1*, *INSIG2*, *MBTPS1*, *MBTPS2*, *SCAP*)	69 (в том числе SREBP1, SREBP2, INSIG1, INSIG2, MBTPS1, MBTPS2, SCAP)
Сеть, включающая связи от факторов подсемейства SREBP к 31 гену-мишени человека и от генов-мишеней к кодируемым ими белкам	31	32 (в том числе SREBP1, SREBP2)
Сеть, включающая связи от белков, кодируемых генами-мишенями факторов SREBP, к генам и белкам «холестеринового сенсора»	5 (*SREBF1*, *SREBF2*, *INSIG1*, *INSIG2*, *SCAP*)	37 (в том числе SREBP1, SREBP2, INSIG1, INSIG2, SCAP)
Сеть, включающая связи от генов/белков «холестеринового сенсора» (кроме SREBP) к генам *SREBF1*, *SREBF2* и кодируемым ими белкам (SREBP1, SREBP2)	7	7
Сеть, включающая связи от ферментов пути биосинтеза холестерина к холестерину*	0	24

* Сеть также содержала один метаболит (холестерин).

Приложение 7. Шаблоны, использованные при поиске регуляторных контуров в генной сети регуляции биосинтеза холестерина

№ шаблона	Количество объектов	Схема шаблона
1	3	SREBP1 (белок) → ген-мишень SREBP1 → кодируемый белок
2	3	SREBP2 (белок) → ген-мишень SREBP2 → кодируемый белок
3	4	SREBP1(белок) -> ген-мишень SREBP1 -> кодируемый белок -> *SREBF1* (ген)
4	4	SREBP2(белок) -> ген-мишень SREBP2 -> кодируемый белок -> *SREBF2* (ген)
5	4	SREBP1 (белок) -> ген-мишень SREBP1 -> кодируемый белок -> белок ХС
6	4	SREBP2 (белок) -> ген-мишень SREBP2 -> кодируемый белок -> белок ХС
7	5	SREBP1 (белок) -> ген-мишень SREBP1 -> кодируемый белок-> ген ХС -> кодируемый белок ХС
8	5	SREBP2 (белок) -> ген-мишень SREBP2 -> кодируемый белок-> ген ХС -> кодируемый белок ХС

«Ген ХС» обозначает один из пяти генов, кодирующих белок «холестеринового сенсора» (кроме *SREBF1* и *SREBF2*); «кодируемый белок ХС» обозначает белок, кодируемый конкретным геном «холестеринового сенсора» (кроме SREBP1 и SREBP2).

Приложение 8. Характеристики коротких регуляторных контуров (длина 2, 3, 4 объекта) с участием факторов SREBP1и SREBP2

Регуляторный контур	Тип обратной связи	Примеры тканей либо органов, где возможно функционирование этого контура
1. SREBP2 (белок) ⟶ *SREBF2* (ген) ⟶ SREBP2 (белок) (см. рис. 3, *а*).	Положительная	Печень, желудок, щитовидная железа
2. SREBP1 (белок) ⟶ *LPIN1* (ген) ⟶ LPIN1 (белок) ⟶ SREBP1 (белок) (см. рис. 3, *б*)	Отрицательная	Желудок, аорта, яички, большеберцовый нерв
3. SREBP1 (белок) ⟶ *NR0B2/SHP1* (ген) ⟶ NR0B2/SHP1 (белок) ⟶ *SREBF1* (ген) ⟶ SREBP1 (белок) (см. рис. 3, *в*)	Отрицательная	Печень, поджелудочная железа, желудок

Примечание. Известно, что в каждой конкретной ткани либо органе экспрессируются только часть генов генома (Gu et al., 2023). Поэтому для выявления тканей либо органов, в которых возможно функционирование регуляторных контуров (т. е. все гены из регуляторного контура экспрессируются), были использованы данные по уровням экспрессии генов для 49 типов тканей человека, полученные в рамках проекта GTEx (GTEx Consortium, 2020), экстрагированные из базы Expression Atlas (https://www.ebi.ac.uk/gxa/home). На основе этой информации были выбраны примеры тканей либо органов, где уровень экспрессии каждого гена, входящего в рассматриваемый контур, был не ниже 10 TPM, т. е. порогового значения для выявления генов со средним уровнем экспресссии в данной ткани. Согласно сопроводительной документации базы Expression Atlas (https://www.ebi.ac.uk/gxa/help/index.html), к категории генов со средним уровнем экспрессии относятся гены со значениями экспрессии не ниже 10 TPM и не выше 1000 TPM.

Список литературы / References

Gu J., Dai J., Lu H., Zhao H. Comprehensive analysis of ubiquitously expressed genes in humans from a data-driven perspective. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2023;21(1):164-176. doi 10.1016/j.gpb.2021.08.017

GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science*. 2020;369(6509):1318-1330. doi 10.1126/science.aaz1776

Приложение 9. Характеристики регуляторных контуров с участием факторов SREBP1 и SREBP2 и других генов и белков «холестеринового сенсора»

Регуляторный контур	Тип обратной связи	Примеры тканей либо органов, где возможно функционирование этого контура*
1. SREBP1 (белок) ⟶ *PPARG* (ген) ⟶ PPARG (белок) ⟶ *INSIG1* (ген) ⟶ INSIG1 (белок) ⟶ SREBP1 (белок) (см. рис. 4, *а*)	Отрицательная	Поперечная ободочная кишка, подкожная жировая клетчатка, большой сальник, молочная железа
2. SREBP2 (белок) ⟶ *PPARG* (ген)⟶ PPARG (белок) ⟶ *INSIG1* (ген) ⟶ INSIG1 (белок) ⟶ SREBP2 (белок) (см. рис. 4, *б*)	Отрицательная	Поперечная ободочная кишка, подкожная жировая клетчатка, большой сальник, молочная железа
3. SREBP1 (белок) ⟶ *AR* (ген) ⟶ ANDR (белок) ⟶ *SCAP* (ген) ⟶ SCAP (белок) ⟶ SREBP1 (белок) (см. рис. 4, *в*)	Положительная	Печень, яичники, матка, фаллопиевы трубы, предстательная железа, аорта

* Вывод сделан на основе данных проекта GTEx. См. примечание к Приложению 8.