

ПРИЛОЖЕНИЯ

к статье Е.В. Игнатьевой, П.С. Деменкова, А.Г. Богомолова, Р.А. Иванова,
С.А. Лашина, А.Д. Михайловой, А.Е. Алексеевой, Н.С. Юдина
«Генная сеть и база знаний по терморегуляции организма человека»

Приложение S1. Ключевые слова для поиска генов, ассоциированных с терморегуляцией
(Запросы осуществляли к ресурсу Gene Ontology, базе Entrez Gene и системе ANDSystem.)

Ресурс либо база данных	Ключевые слова для поиска	Количество найденных генов
Gene Ontology	Sensory perception of cold stimulus	334
	Cold acclimation	
	Response to cold	
	Cold-induced thermogenesis	
	Trehalose metabolism in response to cold stress	
	Cellular response to cold	
	Regulation of cold-induced thermogenesis	
	Positive regulation of cold-induced thermogenesis	
	Negative regulation of cold-induced thermogenesis	
	Detection of cold stimulus involved in thermoception	
	Thermoception	
	Detection of temperature stimulus	
	Regulation of cellular response to heat	
	Positive regulation of cellular response to heat	
	Negative regulation of cellular response to heat	
	Cellular response to heat	
	Response to heat	
	Heat acclimation	
	Trehalose metabolism in response to heat stress	
	Cellular heat acclimation	
	mRNA export from nucleus in response to heat stress	
	Heat generation	
	Heat dissipation	
	Regulation of heat dissipation	
	Negative regulation of heat generation	
	Positive regulation of heat generation	
	Negative regulation of heat dissipation	
	Positive regulation of heat dissipation	
	Regulation of heat generation	
	Regulation of mRNA export from nucleus in response to heat stress	
	Trehalose biosynthesis in response to heat stress	
	Trehalose catabolism in response to heat stress	
	Thermomorphogenesis	
	Thermoception	
	Detection of temperature stimulus involved in sensory perception	
	Cold-induced thermogenesis	
	Adaptive thermogenesis	
	Temperature-gated ion channel activity	
	Temperature-gated cation channel activity	
	Detection of hot stimulus involved in thermoception	
	Circadian temperature homeostasis	
	Temperature homeostasis	
Entrez Gene	Thermoregulation	43
ANDSystem	Positive regulation of cold-induced thermogenesis	253
	Negative regulation of cold-induced thermogenesis	
	Response to cold	
	Detection of temperature stimulus involved in sensory perception of pain	
	Cellular response to heat	
	Response to heat	
	Detection of temperature stimulus involved in sensory perception of pain	

Приложение S2

Материалы и методы

Построение генной сети. Генную сеть строили с помощью программно-информационной системы ANDSystem, разработанной в ИЦиГ СО РАН (Ivanisenko V.A. et al., 2019; Ivanisenko T.V. et al., 2024). В работе использован инструмент «Мастер запросов» программы ANDVisio (программной компоненты системы ANDSystem). На первом этапе мы строили сеть между всеми генами терморегуляции и кодируемыми ими белками, выбирая вид организма *Homo sapiens*. Эта сеть включала все типы взаимодействий, кроме ассоциаций. На втором этапе на вход инструмента «Мастер запросов» подавали список белков, кодируемых найденными нами генами терморегуляции, и провели поиск микроРНК, регулирующих их экспрессию. Такой запрос к системе ANDSystem выявлял регуляторные связи, информация о которых импортирована из базы данных miRTarBase, в которой содержатся экспериментально подтвержденные сведения о взаимодействиях между микроРНК и их мРНК-мишенями (Cui et al., 2025). Далее две сети объединили средствами программы ANDVisio.

Анализ эволюционных характеристик генов. Анализ эволюционных характеристик генов осуществляли с использованием индексов PAI (phylostratigraphic age index) и DI (divergence index), данные о котором содержатся на полях PAI и DI информационной таблицы Genes_evol из базы знаний Termo_Reg_Human 1.0. Индекс филостратиграфического возраста (phylostratigraphy age index, PAI) был предложен в наших предыдущих исследованиях (Mustafin et al., 2017). Он представляет собой числовую шкалу (цифры от 1 до 16), отражающую эволюционный возраст гена по аналогии с филостратиграфическими уровнями, применяемыми в ряде ранних работ филостратиграфии (Domazet-Loso et al., 2007; Domazet-Loso et al., 2008; Zhang et al., 2019). Значение индекса PAI соответствует условному расстоянию от корня филогенетического дерева для таксона, где произошло расхождение исследуемого вида с наиболее отдаленным родственным таксоном, в котором обнаружен ортолог рассматриваемого гена. Чем позднее в ходе эволюции обнаруживается предшественник исследуемого гена, тем больше величина PAI данного гена. Значения индекса PAI рассчитывали в программе Orthoweb (Иванов и др., 2024) на основе базы данных KEGG SSDB (Sequence Similarity DataBase) с учетом последовательностей ортологичных генов, которые на 50 % или более идентичны рассматриваемому гену человека (Mustafin et al., 2017; Мустафин и др., 2021). Таким образом, значения индекса PAI рассчитаны для 19504 белок-кодирующих генов человека.

Значения DI также рассчитаны в программе Orthoweb на основе сравнения белок-кодирующих участков генов человека с участками ортологичных генов близкородственных организмов из семейства гоминид: *Pan troglodytes* (шимпанзе), *Pan paniscus* (карликовый шимпанзе), *Gorilla gorilla gorilla* (западная равнинная горилла), *Pongo abelii* (суматранский орангутанг), как это описано в публикации (Мустафин и др., 2021). Таким образом, значения индекса DI рассчитаны для 19504 белок-кодирующих генов человека.

Оценку вероятности получить данное количество генов с определенным значением эволюционной характеристики PAI осуществляли с помощью критерия хи-квадрат.

Список литературы / References

- Иванов Р.А., Мухин А.М., Казанцев Ф.В., Мустафин З.С., Афонников Д.А., Матушкин Ю.Г., Лашин С.А. Orthoweb: программный комплекс для эволюционного анализа генных сетей. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;28(8):874-881. doi 10.18699/vjgb-24-95
- [Ivanov R.A., Mukhin A.M., Kazantsev F.V., Mustafin Z.S., Afonnikov D.A., Matushkin Y.G., Lashin S.A. Orthoweb: a software package for evolutionary analysis of gene networks. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov J Genet Breed*. 2025;28(8): 874-881. doi 10.18699/vjgb-24-95]
- Мустафин З.С., Лашин С.А., Матушкин Ю.Г. Филостратиграфический анализ генных сетей заболеваний человека. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2021;25(1):46-56. doi 10.18699/VJ21.006
- [Mustafin Z.S., Lashin S.A., Matushkin Yu.G. Phylostratigraphic analysis of gene networks of human diseases. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov J Genet Breed*. 2021;25(1):46-56. doi 10.18699/VJ21.006]
- Cui S., Yu S., Huang H.Y., Lin Y.C.D., Huang Y., Zhang B., Xiao J., ... Chen B., Zhang H., Fu J., Wang L., Huang H.-D. miRTarBase 2025: updates to the collection of experimentally validated microRNA-target interactions. *Nucleic Acids Res*. 2025;53(D1):D147-D156. doi 10.1093/nar/gkae1072
- Domazet-Loso T., Tautz D. An ancient evolutionary origin of genes associated with human genetic diseases. *Mol Biol Evol*. 2008;25(12): 2699-2707. doi 10.1093/molbev/msn214
- Domazet-Loso T., Brajković J., Tautz D. A phylostratigraphy approach to uncover the genomic history of major adaptations in metazoan lineages. *Trends Genet*. 2007;23(11):533-539. doi 10.1016/j.tig.2007.08.014
- Ivanisenko T.V., Demenkov P.S., Ivanisenko V.A. An accurate and efficient approach to knowledge extraction from scientific publications using structured ontology models, graph neural networks, and large language models. *Int J Mol Sci*. 2024;25(21):11811. doi 10.3390/ijms252111811

- Ivanisenko V.A., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Mishchenko E.L., Saik O.V. A new version of the ANDSystem 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](https://doi.org/10.1186/s12859-018-2567-6)
- Mustafin Z.S., Lashin S.A., Matushkin Y.G., Gunbin K.V., Afonnikov D.A. Orthoscape: a cytoscape application for grouping and visualization KEGG based gene networks by taxonomy and homology principles. *BMC Bioinformatics*. 2017;18(Suppl. 1):1427. doi [10.1186/s12859-016-1427-5](https://doi.org/10.1186/s12859-016-1427-5)
- Zhang L., Tan Y., Fan S., Zhang X., Zhang Z. Phylostratigraphic analysis of gene co-expression network reveals the evolution of functional modules for ovarian cancer. *Sci Rep*. 2019;9(1):2623. doi [10.1038/s41598-019-40023-9](https://doi.org/10.1038/s41598-019-40023-9)

Приложение S3. Научные публикации, подтверждающие связи между генами и белками, представленные на рис. 2, б

Объект № 1 (регулятор)	Объект № 2 (регулируемый)	Литературный источник
Белок CEBPB	Ген <i>PPARG</i>	Ahmed M., Lai T.H., Hwang J.S., Zada S., Pham T.M., Kim D.R. Transcriptional regulation of autophagy genes via stage-specific activation of CEBPB and PPARG during adipogenesis: a systematic study using public gene expression and transcription factor binding datasets. <i>Cells</i> . 2019;8(11):1321. doi 10.3390/cells8111321
Белок EGR1	Ген <i>PPARG</i>	Nebbaki S.S., El Mansouri F.E., Benderdour M., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P., Fahmi H. Egr-1 mediates the suppressive effect of IL-1 on PPARG expression in human OA chondrocytes. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2012;14(Suppl. 1):P12. doi 10.1186/ar3613
Белок IL1B	Ген <i>PPARG</i>	Nebbaki S.S., El Mansouri F.E., Benderdour M., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P., Fahmi H. Egr-1 mediates the suppressive effect of IL-1 on PPARG expression in human OA chondrocytes. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2012;14(Suppl. 1):P12. doi 10.1186/ar3613
Белок IL4	Ген <i>PPARG</i>	Szanto A., Balint B.L., Nagy Z.S., Barta E., Dezso B., Pap A., Szeles L., Poliska S., Oros M., Evans R.M., Barak Y., Schwabe J., Nagy L. STAT6 transcription factor is a facilitator of the nuclear receptor PPARγ-regulated gene expression in macrophages and dendritic cells. <i>Immunity</i> . 2010;33(5):699-712. doi 10.1016/j.immuni.2010.11.009
Белок LEP	Ген <i>PPARG</i>	Wu K., Tan X.Y., Xu Y.H., Chen G.H., Zhuo M.Q. Functional analysis of promoters of genes in lipid metabolism and their transcriptional response to STAT3 under leptin signals. <i>Genes (Basel)</i> . 2018;9(7):334. doi 10.3390/genes9070334
Белок LIPL	Ген <i>PPARG</i>	Zhao W.S., Hu S.L., Yu K., Wang H., Wang W., Loo J., Luo J. Lipoprotein lipase, tissue expression and effects on genes related to fatty acid synthesis in goat mammary epithelial cells. <i>Int J Mol Sci</i> . 2014;15(12):22757-22771. doi 10.3390/ijms151222757
Белок MECP2	Ген <i>PPARG</i>	Mann J., Chu D.C., Maxwell A., Oakley F., Zhu N.L., Tsukamoto H., Mann D.A. MeCP2 controls an epigenetic pathway that promotes myofibroblast transdifferentiation and fibrosis. <i>Gastroenterology</i> . 2010;138(2):705-714.e1-4. doi 10.1053/j.gastro.2009.10.002
Белок PRGC1	Ген <i>PPARG</i>	Jiménez-Flores L.M., López-Briones S., Macías-Cervantes M.H., Ramírez-Emiliano J., Pérez-Vázquez V. A PPARγ, NF-κB and AMPK-dependent mechanism may be involved in the beneficial effects of curcumin in the diabetic db/db mice liver. <i>Molecules</i> . 2014;19(6):8289-8302. doi 10.3390/molecules19068289
Белок TNFA	Ген <i>PPARG</i>	McPhie M.L., Wang A., Molin S., Herzinger T. Lichen planopilaris induced by infliximab: a case report. <i>SAGE Open Med Case Rep</i> . 2020;8:2050313X20901967. doi 10.1177/2050313X20901967
Белок WN10B	Ген <i>PPARG</i>	Ross S.E., Hemati N., Longo K.A., Bennett C.N., Lucas P.C., Erickson R.L., MacDougald O.A. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. <i>Science</i> . 2000;289(5481):950-953. doi 10.1126/science.289.5481.950
Белок ZN423	Ген <i>PPARG</i>	Zhang J., Cai B., Ma M., Luo W., Zhang Z., Zhang X., Nie Q. <i>ALDH1A1</i> inhibits chicken preadipocytes' proliferation and differentiation via the PPARγ pathway <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> . <i>Int J Mol Sci</i> . 2020;21(9):3150. doi 10.3390/ijms21093150
Белок PPARG	Ген <i>ARNTL</i>	Tal Y., Chapnik N., Froy O. Non-obesogenic doses of palmitate disrupt circadian metabolism in adipocytes. <i>Adipocyte</i> . 2019;8(1):392-400. doi 10.1080/21623945.2019.1698791
Белок PPARG	Ген <i>DDIT3</i>	Sabatino L., Fucci A., Pancione M., Colantuoni V. <i>PPARG</i> epigenetic deregulation and its role in colorectal tumorigenesis. <i>PPAR Res</i> . 2012;2012(1):687492. doi 10.1155/2012/687492
Белок PPARG	Ген <i>FABP4</i>	Hua T.N.M., Kim M.K., Vo V.T.A., Choi J.W., Choi J.H., Kim H.W., Cha S.K., Park K.S., Jeong Y. Inhibition of oncogenic Src induces FABP4-mediated lipolysis via PPARγ activation exerting cancer growth suppression. <i>EBioMedicine</i> . 2019;41:134-145. doi 10.1016/j.ebiom.2019.02.015
Белок PPARG	Ген <i>LCN2</i>	Kundu P., Ling T.W., Korecka A., Li Y., D'Arienzo R., Bunte R.M., Berger T., Arulampalam V., Chambon P., Mak T.W., Wahli W., Pettersson S. Absence of intestinal PPARγ aggravates acute infectious colitis in mice through a lipocalin-2-dependent pathway. <i>PLoS Pathog</i> . 2014;10(1):e1003887. doi 10.1371/journal.ppat.1003887
Белок PPARG	Ген <i>LIPE</i>	Deng T., Shan S., Li P.P., Shen Z.F., Lu X.P., Cheng J., Ning Z.Q. Peroxisome proliferator-activated receptor-γ transcriptionally up-regulates hormone-sensitive lipase via the involvement of specificity protein-1. <i>Endocrinology</i> . 2006;147(2):875-884. doi 10.1210/en.2005-0623
Белок PPARG	Ген <i>PNPLA2</i>	Kershaw E.E., Schupp M., Guan H.P., Gardner N.P., Lazar M.A., Flier J.S. PPARγ regulates adipose triglyceride lipase in adipocytes <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> . <i>Am J Physiol Endocrinol Metab</i> . 2007;293(6):E1736-E1745. doi 10.1152/ajpendo.00122.2007
Белок PPARG	Ген <i>SIRT6</i>	Zuo Y., Huang L., Enkhjargal B., Xu W., Umut O., Travis Z.D., Zhang G., Tang J., Liu F., Zhang J.H. Activation of retinoid X receptor by bexarotene attenuates neuroinflammation via PPARγ/SIRT6/FoxO3a pathway after subarachnoid hemorrhage in rats. <i>J Neuroinflammation</i> . 2019;16(1):47. doi 10.1186/s12974-019-1432-5

Окончание приложения S3

Объект № 1 (регулятор)	Объект № 2 (регулируемый)	Литературный источник
Белок PPARG	Ген <i>SLC27A1</i>	Briot A., Decaunes P., Volat F., Belles C., Coupaye M., Ledoux S., Bouloumié A. Senescence alters PPARγ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma)-dependent fatty acid handling in human adipose tissue microvascular endothelial cells and favors inflammation. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 2018;38(5):1134-1146. doi 10.1161/ATVBAHA.118.310797
Белок PPARG	Ген <i>STAT3</i>	Ju K.D., Lim J.W., Kim H. Peroxisome proliferator-activated receptor-γ inhibits the activation of STAT3 in Cerulein-stimulated pancreatic acinar cells. <i>J Cancer Prev.</i> 2017;22(3):189-194. doi 10.15430/JCP.2017.22.3.189
Белок PPARG	Ген <i>UCP1</i>	Yang X., Xiao X., Wang H., Li Y., Wang L., Li G., Deng S. Renoprotective effect of Danhong injection on streptozotocin-induced diabetic rats through a peroxisome proliferator-activated receptor γ mediated pathway. <i>Evid Based Complement Alternat Med.</i> 2018;2018:3450141. doi 10.1155/2018/3450141
Белок PPARG	Ген <i>VEGFA</i>	Rapp J., Kiss E., Meggyes M., Szabo-Meleg E., Feller D., Smuk G., Laszlo T., Sarosi V., Molnar T.F., Kvell K., Pongracz J.E. Increased Wnt5a in squamous cell lung carcinoma inhibits endothelial cell motility. <i>BMC Cancer.</i> 2016;16(1):915. doi 10.1186/s12885-016-2943-4

Приложение S4. Различие между количеством генов в выборке *Thermoregulation_467*, имеющих PAI = 1, и их ожидаемым количеством, рассчитанным по выборке всех белок-кодирующих генов человека (*allCDS_19,504*)

Выборка или подвыборка генов	Выборка генов		
	<i>allCDS_19,504</i>	<i>Thermoregulation_467</i>	
	Количество		
	наблюдаемое	ожидаемое	наблюдаемое
Все гены выборки	19 504	467	467
Гены со значением PAI = 1	6350	467 * 6350/19504 = 152.04	176
Гены со значением PAI > 1	13 154	467 * 13 154/19504 = 314.96	291
<i>p</i> -value (критерий хи-квадрат)	<i>p</i> < 0.05		

Приложение S5. Различие между количеством генов в выборке *Thermoregulation_467*, имеющих PAI = 6, и их ожидаемым количеством, рассчитанным по выборке всех белок-кодирующих генов человека (*allCDS_19,504*)

Выборка или подвыборка генов	Выборка генов		
	<i>allCDS_19,504</i>	<i>Thermoregulation_467</i>	
	Количество		
	наблюдаемое	ожидаемое	наблюдаемое
Все гены выборки	19 504	467	467
Гены со значением PAI = 6	3203	467 * 3203/19 504 = 76.69	100
Гены со значением PAI ≠ 6	16 301	467 * 16 301/19 504 = 390.30	367
<i>p</i> -value (критерий хи-квадрат)	<i>p</i> < 0.01		

Приложение S6. Функциональный анализ для 176 генов со значением индекса PAI = 1 с помощью DAVID по словарю BP_Direct. Представлено пять GO терминов, связанных с наибольшим количеством генов и имеющих FDR < 0.05

Термин GO	Количество генов (процент от общего количества)	FDR
GO:0045944~positive regulation of transcription by RNA polymerase II	43 (24.6 %)	1.5E-11
GO:0120162~positive regulation of cold-induced thermogenesis	39 (22.3 %)	2.4E-49
GO:0000122~negative regulation of transcription by RNA polymerase II	32 (18.3 %)	8.0E-8
GO:0006357~regulation of transcription by RNA polymerase II	31 (17.7 %)	0.01
GO:0034605~cellular response to heat	22 (12.6 %)	1.1E-25

Приложение S7. Функциональный анализ для 100 генов со значением индекса PAI = 6 с помощью DAVID по словарю BP_Direct. Представлено пять GO терминов, связанных с наибольшим количеством генов и имеющих FDR < 0.05

Термин GO	Количество генов (процент от общего количества)	FDR
GO:0120162~positive regulation of cold-induced thermogenesis	21 (20.8 %)	1.7-23
GO:0007204~positive regulation of cytosolic calcium ion concentration	14 (13.9 %)	4.7E-10
GO:0007186~G protein-coupled receptor signaling pathway	14 (13.9 %)	0.03
GO:0008284~positive regulation of cell population proliferation	12 (11.9 %)	0.004
GO:0120163~negative regulation of cold-induced thermogenesis	10 (9.9 %)	1.3E-9