

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

Д.А. Рассказов¹, Н.Л. Подколонный^{1, 2, 3}, О.А. Подколонная¹, Н.Н. Подколонная^{1, 3}, В.В. Суслов¹, Л.К. Савинкова¹, П.М. Пономаренко⁴, М.П. Пономаренко^{1, 3}

1 Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия 2 Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия 3 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия 4 Детский госпиталь Лос-Анджелеса, Университет Южной Калифорнии, США

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

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

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

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

1 Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia
2 Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics SB RAS, Novosibirsk, Russia
3 Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia
4 Children's Hospital Los Angeles, University of Southern California, USA

computational analysis of millions of unannotated SnPs from the 1000 Genomes Project may speed up the search for biomedical SnP markers. We combined the analysis of SnPs in the binding sites of TATA-binding protein (тBP) using a previously described web service (<http://beehive.bionet.nsc.ru/cgi-bin/mgs/tatascan/start.pl>) with a keyword search for biochemical markers of chronopathologies, which correspond to clinical manifestations of these SnPs. In the [–70; –20] region of promoters of 14 human genes (location of proven binding sites of TBP), we found 32 known and candidate SNP markers of circadian-rhythm disturbances, including rs17231520 and rs569033466 (both: risk of chronopathologies in liver); rs35036378 (behavioral chronoaberrations); rs549858786 (rheumatoid arthritis with a chronoaberration of *IL1B* expression); rs563207167, rs11557611, and rs5505 (all three: chronopathologies of the tumor – host balance, blood pressure, and the reproductive system); rs1143627 (bipolar disorder with circadian dependence of diagnosis and treatment); rs16887226 and rs544850971 (both: lowered resistance to endotoxins because of the imbalance between the circadian and immune systems); rs367732974 and rs549591993 (both: circadian dependence of heart attacks); rs563763767 (circadian dependence of myocardial infarction); rs2276109 and rs572527200 (both: circadian dependence of asthma attacks); rs34223104, rs563558831, and rs10168 (circadian optima of treatment with methotrexate and cyclophosphamide); and rs397509430, rs33980857, rs34598529, rs33931746, rs33981098, rs34500389, rs63750953, rs281864525, rs35518301, and rs34166473 (all: neurosensory hearing loss and restless legs syndrome). For these SNPs, we evaluated a (significance) of changes in the affinity of TBP for promoters, where increased affinity corresponds to overexpression of the genes, and decreased affinity to deficient expression (Z-test). Verification of these 32 SnP markers according to clinical standards and protocols may advance the field of predictive preventive personalized medicine.

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

HOW TO CITE THIS ARTICLE?

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

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ?

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

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

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

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

мени» (Аркова и др., 2014); 2) в равновесных (Savinkova et al., 2013) и 3) в неравновесных (Drachkova et al., 2014) условиях.

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

Материалы и методы

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

результаты

Результаты для всех 32 найденных – описанных в литературе и кандидатных – биомедицинских SNP-маркеров хронопатологий даны на рисунке и в таблице. Рассмотрим их детально на примере гена индуцибельной NO-синтазы NOS2. В его промоторе

The screenshot shows the 'SNP TATA Comparator' web interface. It includes a search bar with 'NOS2' entered, a list of genes with 'NOS2: nitric oxide' selected, and a list of transcripts with 'ENST00000313735: NOS2-001: 200' selected. The TSS is set to 1. The base sequence is shown as 'ENST00000313735 CTTTATGCAAAAACAACCTCTGGATGGCATGG GGTGAGTATAAATACTTGGCTGCCAGTGTG TTCATAACTTTGTAGCGAGTCGAAAACCTGAGGC'. The editable sequence is shown as 'ENST00000313735edit CTTTATGCAAAAACAACCTCTGGATGGCATGG GGTGAGTATAAATACTTGGCTGCCAGTGTG TTCATAACTTTGTAGCGAGTCGAAAACCTGAGGC'. A callout box titled 'Fisher's Z score' describes it as an 'assessment of the significant level of the change in the gene product level in a carrier of the minor SnP allele in comparison with the ancestral allele in the reference hg19 genome (Ponomarenko et al., 2009)'. Arrows point from this callout to the 'Base sequence' and 'Editable sequence' sections.

In silico search for a candidate SnP marker for chronopathologies with the web-service SnP_TATA_comparator (Rasskazov et al., 2013) by the example of the biomedical SnP -51T → C in the promoter of the NOS2 gene, which marks chronopathologies observed in epilepsy (Hofstra, de Weerd, 2009).

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

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

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

Обсуждение

Связывание TBP обязательно перед стартом транскрипции любой мРНК (Martianov et al., 2002). Было показано, что среди 68 биомедицинских и кандидатных SNP-маркеров, нарушающих TBP-связывание (Ponomarenko et al., 2015) есть 32 SNP-маркера для хронопатологий. На основе биоинформатического анализа TBP-связывания были подтверждены ранее описанные SNP-маркеры хронопатологий и болезней с циркадным оптимумом терапии и предложены кандидатные SNP-маркеры и гипотезы их фенотипического

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

In silico prediction of changes in the TBP/promoter affinity by biomedical and candidate SnP markers of human chronopathologies

Gene	dbSnP or reference	5'-flan	hg19 min	3'-flan	K _p , nM	Z	α	Known (literature) and hypothetical (this work) disorders associated with the circadian rhythm	reference(s)
NOS2	clark et al., 2003	gtataataac	$\frac{t}{c}$	tcttgctgc	$\frac{2}{7}$	↑ 3	10 ⁻²	The risk of epilepsy in which the whole circadian rhythm can be completely changed; resistance to malaria; and, also <i>hypothetically</i> , the phase of remission of panic disorder whose circadian dependence can be reduced	Gonzalez-Martinez et al., 2009; Hofstra, de weerd, 2009; clark et al., 2003; Эра рабора; Kaya et al., 2003
		tgacacata	$\frac{a}{c}$	atagccctg	$\frac{3}{4}$	↓ 5	10 ⁻⁷	Hypoaliphoproteinemia breaks the expression of circadian oscillator genes in the liver; hematuria, fatty liver; obesity. <i>Hypothetically</i> : higher risk of postprandial atherosclerosis development in diabetes	Matsunaga et al., 1999; Gabas-r Ivera et al., 2013; This work; oka et al., 2007; Hirayama et al., 2010
APOA1	Plengpanich et al., 2011	cgtaggggct	$\frac{18 \text{ no.}}{-}$	gggctccagg	$\frac{4}{7}$	↓ 7	10 ⁻⁷	Hyperaliphoproteinemia reduces the risk of postprandial atherosclerosis development in diabetes	Hirayama et al., 2010; Plengpanich et al., 2011
		ggggcctgggc	$\frac{g}{a}$	gacatacata	$\frac{4}{2}$	↑ 10	10 ⁻⁷	Additionally, <i>hypothetically</i> , hypoaliphoproteinemia breaks the expression of circadian oscillator genes in the liver, which increases the risk of atherosclerosis in addition to the higher risk of postprandial atherosclerosis development in diabetes	This work
CETP	rs17231520 rs569033466	atacatatac	$\frac{g}{a}$	ggctccaggc	$\frac{4}{3}$	↑ 4	10 ⁻³		
		cctctcggtc	$\frac{t}{g}$	ttaaaggaa	$\frac{6}{8}$	↓ 5	10 ⁻³	A female mice showed disrupted circadian rhythms of daily behavioral activity, as well as a pronounced circadian optimum of treatment with tamoxifen against ESR 2-deficie t tumor pT1	Phillips et al., 2012; Sieuwerts et al., 2010; r oyston et al., 2014; Binkhorst et al., 2015
ESR2	rs35036378	ctgcacaat	$\frac{g}{a}$	gggacgaggg	$\frac{15}{9}$	↑ 9	10 ⁻⁷	A pronounced circadian optimum of treatment with tamoxifen against leukemia in children with resistance to the drug	o hdo et al., 1997; Al-Shakfa et al., 2009
		gatgaaattt	$\frac{t}{c}$	ataacagggt	$\frac{4}{70}$	↓ 15	10 ⁻⁷	Better response to cyclophosphamide when administered in a circadian mode	Gorbacheva et al., 2005; Zukunft et al., 2005
CYP2B6	rs563558831	tgaaatttta	$\frac{t}{c}$	aacaggggtgc	$\frac{4}{70}$	↓ 13	10 ⁻²	<i>Hypothetically</i> : better response to cyclophosphamide when administered in a circadian mode	This work
		ttttgaaagc	$\frac{c}{t}$	ataaaaacag	$\frac{5}{2}$	↑ 15	10 ⁻⁷	circadian optimum for diagnosis and treatment of the major depressive disorder, which may be shifted in cases of fat and carbohydrate-rich diets; gastric ulcer, chronic gastritis; non-small cell lung cancer; gastric cancer; hepatocellular carcinoma; and Graves' disease. <i>Hypothetically</i> , a diet-dependent circadian optimum for diagnosis and treatment of bipolar disorder.	El-o mar et al., 2000; wang et al., 2003; Hayashi et al., 2009; Martinez-carrillo et al., 2010; wu et al., 2010; Borkowska et al., 2011; Avila Moraes et al., 2013; Pivovarova et al., 2015 This work; carter, 2007
IL1B	rs549858786	tgaaagccat	$\frac{a}{t}$	aaaacagcga	$\frac{7}{5}$	↓ 8	10 ⁻⁷	<i>Hypothetically</i> , rheumatoid arthritis, which can, in turn, break the circadian rhythm of the expression of the <i>IL1B</i> gene	This work; c hikanza et al., 1992; Yamazaki et al., 2012
		gataatcaact	$\frac{a}{g}$	tgagtcactc	$\frac{11}{74}$	↓ 3	10 ⁻²	Lower risk of systemic sclerosis and psoriasis, as well as asthma, whose symptoms worsen in a circadian way at night and in early morning	Hunninghake et al., 2009; Manetti et al., 2010; Starodubtseva et al., 2011; Durrington et al., 2014
MMP12	rs572527200	gatgatcatca	$\frac{a}{g}$	ctatgatgca	$\frac{11}{74}$	↓ 3	10 ⁻²	<i>Hypothetically</i> , lower risk of systemic sclerosis and psoriasis as well as asthma, whose symptoms worsen in a circadian way at night	This work
		agatcactgt	$\frac{c}{t}$	cttctgcat	$\frac{53}{44}$	↑ 4	10 ⁻³	risk of neonatal diabetes, as well as risk of hyperinsulinemia, which disturbs the circadian rhythms of the reproductive system, blood pressure and the "tumor - host" balance	Bianchi et al., 1997; Sherry et al., 2001; Blask et al., 2014; Mereness et al., 2015

End of table

Gene	dbSnP or reference	5'-flan	hg19 min	3'-flan	K _D , nM hg19 min	Z	α	Known (literature) and hypothetical (this work) disorders associated with the circadian rhythm	reference(s)	
INS	rs563207167	tcagccctgc	c t	tgctcccg	53 44	↑	4	10 ⁻³	Hypothetically, risk of neonatal diabetes, as well as risk of hyperinsulinemia, which disturbs the circadian rhythms of the reproductive system, blood pressure and the "tumor - host" balance	This work
	rs11557611	gatacgtc	c t	ttctgcatg	53 60	↓	2	0.05	Hypothetically: risks of hypothalamic amenorrhea	This work ; laughlin et al., 1998
F7	Kavlie et al., 2003	ccttgagcc	a c	gagaactttg	53 62	↓	3	10 ⁻²	Ability to moderate bleeding, whose symptoms worsen in a circadian way in winter and with frequent jet lags	Kavlie et al., 2003; colognesi et al., 2007
	rs367732974	aacttgccc	g a	tcagtccat	53 47	↑	2	0.05	Hypothetically, risks of (i) heart failure events with circadian preference, (ii) postprandial thrombogenesis, and (iii) transformation of primary colorectal cancer into metastatic	This work ; carvalho de Sousa et al., 1989; Marckmann et al., 1993; Tang et al., 2009
	rs549591993	gccctcagt	c a	ccatgggaa	53 25	↑	13	10 ⁻⁷		Arnaud et al., 2000; Haus, 2007; oishi et al., 2011
	rs563763767	cccttatag	c t	gcgcggggca	3 2	↑	6	10 ⁻⁷	Risks of venous thromboembolism and myocardial infarction with circadian preference in the early morning in the elderly	Bannerman et al., 1986; Sun et al., 1991; Sherry et al., 2001; Thio et al., 2008; Unger et al., 2009
HBB	rs397509430	gggctggca	t -	atacaacagt	5 29	↓	34	10 ⁻⁷		
	rs33980857	gggctggca	t a, g, c	atacaacagt	5 27	↓	27	10 ⁻⁷		
	rs34598529	ggctggcat	a g	aaagtcagg	5 18	↓	24	10 ⁻⁷	Elevated resistance to malaria, cooley's anemia (β-thalassemia), which increases the risk of restless leg syndrome, whose symptoms worsen in a circadian way. Risk of sensorineural hearing loss as a complication of treatment of thalassemia with deferoxamine	
	rs33931746	gctggcata	a g, c	aagtcaggc	5 11	↓	14	10 ⁻⁷		
	rs33981098	aggctggcc	a g, c	taaaagtcag	5 9	↓	10	10 ⁻⁷		
	rs34500389	caggctggg	c a, t, g	ataaaagtca	5 6	↓	3	10 ⁻²		
HBD	rs63750953	ctgggcataa	aa -	gtcaggcag	5 8	↓	9	10 ⁻⁷	Hypothetically, elevated resistance to malaria, cooley's anemia (β-thalassemia), which increases the risk of restless legs syndrome, whose symptoms worsen in a circadian way. Risk of sensorineural hearing loss as a complication of deferoxamine use	This work
	rs281864525	tyggcataaa	a c	gtcaggcag	5 7	↓	7	10 ⁻⁷		
STAR	rs35518301	caggaccagc	a g	taaaaggcag	4 8	↓	11	10 ⁻⁷	Elevated resistance to malaria, cooley's anemia (β-thalassemia) with circadian restless leg syndrome and sensorineural hearing loss as a complication of deferoxamine use	Bannerman et al., 1986; Sun et al., 1991; Thio et al., 2008; Unger et al., 2009
	rs34166473	aggaccagca	t c	aaaaggcag	4 8	↓	18	10 ⁻⁷	Hypothetically, elevated resistance to malaria, cooley's anemia (β-thalassemia), with circadian restless leg syndrome. Risk of sensorineural hearing loss as a complication of deferoxamine use	This work
STAR	rs16887226	cagcctcag	c t	gggggacatt	10 70	=	0	-	Hypertension in diabetes (StAR deficient), EMSA: distorted binding of an unknown transcription factor but not of TBP. Hypothetically, lower resistance to endotoxins due to a lack of a mediator (StAR) between the circadian and immune systems	casal et al., 2006 This work; wang et al., 2015
	rs544850971	tcagcggggg	a g	cattaagac	10 72	↓	5	10 ⁻²	Hypothetically, lower resistance to exotoxins and hypertension in diabetes	This work

Designations: **hg19**, ancestral allele; *min*, minor allele; *K_D*, an estimate (rasskazov et al., 2013) of the dissociation constant *K_D* of the TBP-promoter complex corresponding to *in vitro* conditions (Savinkova et al., 2013); Δ, change: (↑), excess; (↓), deficiency; Z, Z-score; α ≡ 1 - p, significance (where p is the probability rate shown in the result window of the figure); EMSA, electrophoretic mobility shift assay.

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

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

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

Acknowledgments

RD, PNL, PO, and PNN acknowledge the support of Web service design by the Russian Science Foundation, project 14-24-00123. PM acknowledges the support of data collection by the Russian Foundation for Basic Research, project 14-04-00485. SL acknowledges the support of data analysis by project VI.58.1.2.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Abbas A., Lechevrel M., Sichel F. Identification of new single nucleotide polymorphisms (SNP) in alcohol dehydrogenase class IV ADH7 gene within a French population. Arch. Toxicol. 2006;80(4):201-205. DOI 10.1007/s00204-005-0031-7
- Al-Shakfa F., Dulucq S., Brukner I., Milacic I., Ansari M., Beaulieu P., Moghrabi A., Laverdiere C., Sallan S., Silverman L.B., Neuberg D., Kutok J.L., Sinnett D., Krajcinovic M. DNA variants in region for non-coding interfering transcript of dihydrofolate reductase gene and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. Clin. Cancer Res. 2009;15(22):6931-6938. DOI 10.1158/1078-0432.CCR-09-0641
- Arkova O.V., Kuznetsov N.A., Fedorova O.S., Kolchanov N.A., Savinkova L.K. Real-time interaction between TBP and the TATA box of the human triosephosphate isomerase gene promoter in the norm and pathology. Acta Naturae. 2014;6(2):36-40.
- Arnaud E., Barbalat V., Nicaud V., Cambien F., Evans A., Morrison C., Arveiler D., Luc G., Ruidavets J.B., Emmerich J., Fiessinger J.N., Aiach M. Polymorphisms in the 5' regulatory region of the tissue factor gene and the risk of myocardial infarction and venous thromboembolism: the ECTIM and PATHROS studies. Etude Cas-Temoins de l'Infarctus du Myocarde. Paris Thrombosis case-control Study. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000;20(3):892-898.
- Ávila Moraes C., Cambras T., Diez-Noguera A., Schmitt R., Dantas G., Levandovski R., Hidalgo M.P. A new chronobiological approach to discriminate between acute and chronic depression using peripheral temperature, rest-activity, and light exposure parameters. BMC Psychiatry. 2013;13:77. DOI 10.1186/1471-244X-13-77
- Bannerman R.M., Garrick L.M., Rusnak-Smalley P., Hoke J.E., Edwards J.A. Hemoglobin deficit: an inherited hypochromic anemia in the mouse. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1986;182(1):52-57.
- Bianchi S., Bigazzi R., Nenci R., Campese V. Hyperinsulinemia, circadian variation of blood pressure and end-organ damage in hypertension. J. Nephrol. 1997;10(6):325-333.
- Binkhorst L., Kloth J.S., de Wit A.S., de Bruijn P., Lam M.H., Chaves I., Burger H., van Alphen R.J., Hamberg P., van Schaik R.H., Jager A., Koch B.C., Wiemer E.A., van Gelder T., van der Horst G.T., Mathijssen R.H. Circadian variation in tamoxifen pharmacokinetics in mice and breast cancer patients. Breast Cancer Res. Treat. 2015;152(1):119-128. DOI 10.1007/s10549-015-3452-x
- Blask D., Dauchy R., Dauchy E., Mao L., Hill S.M., Greene M.W., Belancio V.P., Sauer L.A., Davidson L. Light exposure at night disrupts host/cancer circadian regulatory dynamics: impact on the Warburg effect, lipid signaling and tumor growth prevention. PLoS One. 2014;9(8):e102776. DOI 10.1371/journal.pone.0102776
- Borkowska P., Kucia K., Rzeznicek S., Paul-Samojedny M., Kowalczyk M., Owczarek A., Suchanek R., Medrala T., Kowalski J. Interleukin-1beta promoter (-31T/C and -511C/T) polymorphisms in major recurrent depression. J. Mol. Neurosci. 2011;44(1):12-16. DOI 10.1007/s12031-011-9507-5
- Carter C.J. Multiple genes and factors associated with bipolar disorder converge on growth factor and stress activated kinase pathways controlling translation initiation: implications for oligodendrocyte viability. Neurochem. Int. 2007;50(3):461-490. DOI 10.1016/j.neuint.2006.11.009
- Carvalho de Sousa J., Bruckert E., Giral P., Soria C., Chapman J., Truffert J., Dairou F., De Gennes J.L., Caen J.P. Coagulation factor VII and plasma triglycerides. Decreased catabolism as a possible mechanism of factor VII hyperactivity. Haemostasis. 1989;19(3):125-130.
- Casal A., Sinclair V., Capponi A.M., Nicod J., Huynh-Do U., Ferrari P. A novel mutation in the steroidogenic acute regulatory protein gene promoter leading to reduced promoter activity. J. Mol. Endocrinol. 2006;37(1):71-80. DOI 10.1677/jme.1.02082
- Cash E., Sephton S.E., Chagpar A.B., Spiegel D., Rebholz W.N., Zimmaro L.A., Tillie J.M., Dhabhar F.S. Circadian disruption and biomarkers of tumor progression in breast cancer patients awaiting surgery. Brain Behav. Immun. 2015;48:102-114. DOI 10.1016/j.bbi.2015.02.017
- Chen C.Y., Chang I.S., Hsiung C.A., Wasserman W.W. On the identification of potential regulatory variants within genome wide asso-

- ciation candidate SNP sets. *BMC Med. Genomics*. 2014;11(7):34. DOI 10.1186/1755-8794-7-34
- Chikanza I.C., Petrou P., Kingsley G., Chrousos G., Panayi G.S. Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992;35(11):1281-1288.
- Choukralah M.A., Kobi D., Martianov I., Pijnappel W.W., Mischarikow N., Ye T., Heck A.J., Timmers H.T., Davidson I. Interconversion between active and inactive TATA-binding protein transcription complexes in the mouse genome. *Nucl. Acids Res*. 2012;40(4):1446-1459. DOI 10.1093/nar/gkr802
- Clark I., Rockett K.A., Burgner D. Genes, nitric oxide and malaria in African children. *Trends Parasitol*. 2003;19(8):335-337. DOI 10.1016/S1471-4922(03)00147-8
- Colognesi I., Pasquali V., Foa A., Renzi P., Bernardi F., Bertolucci C., Pinotti M. Temporal variations of coagulation factor VII activity in mice are influenced by lighting regime. *Chronobiol. Int*. 2007;24:305-313. DOI 10.1080/07420520701282307
- Delaneau O., Marchini J.; 1000 Genomes Project Consortium. Integrating sequence and array data to create an improved 1000 Genomes Project haplotype reference panel. *Nat. Commun*. 2014;5:3934. DOI 10.1038/ncomms4934
- Drachkova I., Savinkova L., Arshinova T., Ponomarenko M., Peltek S., Kolchanov N. The mechanism by which TATA-box polymorphisms associated with human hereditary diseases influence interactions with the TATA-binding protein. *Hum. Mutat*. 2014;35(5):601-608. DOI 10.1002/humu.22535.
- Durrington H.J., Farrow S.N., Loudon A.S., Ray D.W. The circadian clock and asthma. *Thorax*. 2014;69(1):90-92. DOI 10.1136/thoraxjnl-2013-203482
- Eckel-Mahan K., Sassone-Corsi P. Epigenetic regulation of the molecular clockwork. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci*. 2013;119:29-50. DOI 10.1016/B978-0-12-396971-2.00002-6
- El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H., McColl K.E., Bream J.H., Young H.A., Herrera J., Lissowska J., Yuan C.C., Rothman N., Lanyon G., Martin M., Fraumeni J.F. Jr, Rabkin C.S. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000;404(6776):398-402. DOI 10.1038/35006081
- Frankish A., Uszczynska B., Ritchie G.R., Gonzalez J.M., Pervouchine D., **Petryszak R., Mudge J., Fonseca N., Brazma A., Guigo R., Harrow J.** Comparison of GENCODE and RefSeq gene annotation and the impact of reference geneset on variant effect prediction. *BMC Genomics*. 2015;16(Suppl. 8):S2. DOI 10.1186/1471-2164-16-S8-S2
- Gabas-Rivera C., Martinez-Beamonte R., Rios J.L., Navarro M.A., Surra J.C., Arnal C., Rodriguez-Yoldi M., Osada J. Dietary oleanoic acid mediates circadian clock gene expression in liver independently of diet and animal model but requires apolipoprotein A1. *J. Nutr. Biochem*. 2013;24:2100-2109. DOI 10.1016/j.jnutbio.2013.07.010
- Gonzalez-Martinez J.A., Moddel G., Ying Z., Prayson R.A., Bingham W.E., **Najm I.M. Neuronal nitric oxide synthase expression in resected epileptic dysplastic neocortex.** *J. Neurosurg*. 2009;110(2):343-349. DOI 10.3171/2008.6.17608
- Gorbacheva V., Kondratov R.V., Zhang R., Cherukuri S., Gudkov A.V., Takahashi J.S., Antoch M.P. Circadian sensitivity to the chemotherapeutic agent cyclophosphamide depends on the functional status of the CLOCK/BMAL1 transactivation complex. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2005;102(10):3407-3412. DOI 10.1073/pnas.0409897102
- Haeussler M., Raney B.J., Hinrichs A.S., Clawson H., Zweig A.S., Karolchik D., Casper J., Speir M.L., Haussler D., Kent W.J. Navigating protected genomics data with UCSC Genome Browser in a box. *Bioinformatics*. 2015;31(5):764-766. DOI 10.1093/bioinformatics/btu712
- Haus E. Chronobiology of hemostasis and inferences for the chronotherapy of coagulation disorders and thrombosis prevention. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2007;59(9/10):966-984. DOI 10.1016/j.addr.2006.11.002
- Hayashi F., Watanabe M., Nanba T., Inoue N., Akamizu T., Iwatani Y. Association of the -31C/T functional polymorphism in the interleukin-1beta gene with the intractability of Graves' disease and the proportion of T helper type 17 cells. *Clin. Exp. Immunol*. 2009;158(3):281-286. DOI 10.1111/j.1365-2249.2009.04034.x
- Hirayama S., Soda S., Ito Y., Matsui H., Ueno T., Fukushima Y., Ohmura H., **Hanyu O., Aizawa Y., Miida T. Circadian change of serum concentration of small dense LDL-cholesterol in type 2 diabetic patients.** *Clin. Chim. Acta*. 2010;411(3/4):253-257. DOI 10.1016/j.cca.2009.11.017
- Hofstra W.A., de Weerd A.W. The circadian rhythm and its interaction with human epilepsy: a review of literature. *Sleep Med. Rev*. 2009;13(6):413-420. DOI 10.1016/j.smrv.2009.01.002
- Hunninghake G.M., Cho M.H., Tesfaigzi Y., Soto-Quiros M.E., Avila L., **Lasky-Su J., Stidley C., Melen E., Soderhall C., Hallberg J., Kull I., Kere J., Svartengren M., Pershagen G., Wickman M., Lange C., Demeo D.L., Hersh C.P., Klanderman B.J., Raby B.A., Sparrow D., Shapiro S.D., Silverman E.K., Litonjua A.A., Weiss S.T., Celedon J.C. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations.** *N. Engl. J. Med*. 2009;361(27):2599-2608. DOI 10.1056/NEJMoa0904006
- Kavlie A., Hiltunen L., Rasi V., Prydz H. Two novel mutations in the human coagulation factor VII promoter. *Thromb. Haemost*. 2003;90(2):194-205. DOI 10.1160/TH02-09-0050
- Kaya B., Unal S., Karabulut A.B., Turkoz Y. Altered diurnal variation of nitric oxide production in patients with panic disorder. *Tohoku J. Exp. Med*. 2004;204(2):147-154. DOI 10.1620/tjem.204.147
- Kouri V.P., Olkkonen J., Kaivosoja E., Ainola M., Juhila J., Hovatta I., Kontinen Y.T., Mandelin J. Circadian timekeeping is disturbed in rheumatoid arthritis at molecular level. *PLoS One*. 2013;8(1):e54049. DOI 10.1371/journal.pone.0054049
- Laughlin G.A., Dominguez C.E., Yen S.S. Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1998;83(1):25-32. DOI http://dx.doi.org/10.1210/jcem.83.1.4502
- Manetti M., Ibba-Manneschi L., Fatini C., Guiducci S., Cuomo G., Bonino C., Bazzichi L., Liakouli V., Giacomelli R., Abbate R., Bombardieri S., Montecucco C., Valentini G., Matucci-Cerinic M. Association of a functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-12 promoter region with systemic sclerosis in an Italian population. *J. Rheumatol*. 2010;37(9):1852-1857. DOI 10.3899/jrheum.100237
- Marckmann P., Sandstrom B., Jespersen J. Dietary effects on circadian fluctuation in human blood coagulation factor VII and fibrinolysis. *Atherosclerosis*. 1993;101(2):225-234. DOI 10.1016/0021-9150(93)90119-F
- Martianov I., Viville S., Davidson I. RNA polymerase II transcription in murine cells lacking the TATA binding protein. *Science*. 2002;298(5595):1036-1039. DOI 10.1126/science.1076327
- Martinez-Carrillo D.N., Garza-Gonzalez E., Betancourt-Linares R., Monico-Manzano T., Antunez-Rivera C., Roman-Roman A., Flores-Alfaro E., Illades-Aguir B., Fernandez-Tilapa G. Association of IL1B -511C/-31T haplotype and Helicobacter pylori vacA genotypes with gastric ulcer and chronic gastritis. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:126. DOI 10.1186/1471-230X-10-126
- Matsunaga A., Sasaki J., Han H., Huang W., Kugi M., Koga T., Ichiki S., **Shinkawa T., Arakawa K. Compound heterozygosity for an apolipoprotein A1 gene promoter mutation and a structural nonsense mutation with apolipoprotein A1 deficiency.** *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 1999;19(2):348-355. DOI 10.1161/01.ATV.19.2.348
- Mereness A.L., Murphy Z.C., Sellix M.T. Developmental programming by androgen affects the circadian timing system in female mice. *Biol. Reprod*. 2015;92(4):88. DOI 10.1095/biolreprod.114.126409
- Mogno I., Vallania F., Mitra R., Cohen B. TATA is a modular component of synthetic promoters. *Genome Res*. 2010;20(10):1391-1397. DOI 10.1101/gr.106732.110
- Mullegama S.V., Pugliesi L., Burns B., Shah Z., Tahir R., Gu Y., Nelson D.L., **Elsea S.H. MBD5 haploinsufficiency is associated with sleep disturbance and disrupts circadian pathways common to Smith-Magenis and fragile X syndromes.** *Eur. J. Hum. Genet*. 2015;23(6):781-789. DOI 10.1038/ejhg.2014.200
- Ohdo S., Inoue K., Yukawa E., Higuchi S., Nakano S., Ogawa N. Chronotoxicity of methotrexate in mice and its relation to circadian

- rhythm of DNA synthesis and pharmacokinetics. *Jpn. J. Pharmacol.* 1997;75(3):283-290. DOI 10.1254/jjp.75.283
- Oishi K., Koyanagi S., Ohkura N. Circadian mRNA expression of coagulation and fibrinolytic factors is organ-dependently disrupted in aged mice. *Exp. Gerontol.* 2011;46(12):994-999. DOI 10.1016/j.exger.2011.09.003
- Oka K., Belaczar L.M., Dieker C., Nour E.A., Nuno-Gonzalez P., Paul A., Cormier S., Shin J.K., Finegold M., Chan L. Sustained phenotypic correction in a mouse model of hypoalphalipoproteinemia with a helper-dependent adenovirus vector. *Gene Ther.* 2007;14(3):191-202. DOI 10.1038/sj.gt.3302819
- Padmanabhan K., Robles M.S., Westerling T., Weitz C.J. Feedback regulation of transcriptional termination by the mammalian circadian clock PERIOD complex. *Science.* 2012;337(6094):599-602. DOI 10.1126/science.1221592
- Philips S., Richter A., Oesterreich S., Rae J.M., Flockhart D.A., Perumal N.B., Skaar T.C. Functional characterization of a genetic polymorphism in the promoter of the ESR2 gene. *Horm. Cancer.* 2012;3(1/2):37-43. DOI 10.1007/s12672-011-0086-2
- Pivovarova O., Jurchott K., Rudovich N., Hornemann S., Ye L., Mockel S., Murahovschi V., Kessler K., Seltmann A.C., Maser-Gluth C., Mazuch J., Kruse M., Busjahn A., Kramer A., Pfeiffer A.F. Changes of dietary fat and carbohydrate content alter central and peripheral clock in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(6):2291-2302. DOI 10.1210/jc.2014-3868
- Plengpanich W., Le Goff W., Poolsuk S., Julia Z., Guerin M., Khovidhunkit W. CETP deficiency due to a novel mutation in the CETP gene promoter and its effect on cholesterol efflux and selective uptake into hepatocytes. *Atherosclerosis.* 2011;216(2):370-373. DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.051
- Podkolodnaya O.A., Podkolodny N.L. Polimorfizmy genov tsirkadnykh chasov (PM GTsCh) [Polymorphisms of circadian clock genes (PM CCG)]. Patent RF, no. 20133621533, 2013.
- Ponomarenko P.M., Ponomarenko M.P., Drachkova I.A., Lysova M.V., Arshinova T.V., Savinkova L.K., Kolchanov N.A. Prediction of the affinity of the TATA-binding protein to TATA boxes with single nucleotide polymorphisms. *Molekulyarnaya biologiya=Molecular Biology (Moscow).* 2009;43(3):512-520.
- Ponomarenko M., Rasskazov D., Arkova O., Ponomarenko P., Suslov V., Savinkova L., Kolchanov N.A. How to use SNP_TATA_Comparator to find a significant change in gene expression caused by the regulatory SNP of this gene's promoter via a change in affinity of the TATA-binding protein for this promoter. *Biomed. Res. Int.* 2015;359835. DOI 10.1155/2015/359835
- Rasskazov D.A., Gunbin K.V., Ponomarenko P.M., Vishnevsky O.V., Ponomarenko M.P., Afonnikov D.A. SNP_TATA_Comparator: Web-service for comparison of SNPs within gene promoters associated with human diseases using the equilibrium equation of the TBP/TATA complex. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektcii=Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2013;17(4/1):599-606.
- Royston S., Yasui N., Kondilis A.G., Lord S.V., Katzenellenbogen J.A., Mahoney M.M. ESR1 and ESR2 differentially regulate daily and circadian activity rhythms in female mice. *Endocrinology.* 2014;155(7):2613-2623. DOI 10.1210/en.2014-1101
- Savinkova L.K., Drachkova I.A., Arshinova T.V., Ponomarenko P.M., Ponomarenko M.P., Kolchanov N.A. An experimental verification of the predicted effects of promoter TATA-box polymorphisms associated with human diseases on interactions between the TATA boxes and TATA-binding protein. *PLoS One.* 2013;8(2):e54626. DOI 10.1371/journal.pone.0054626
- Savinkova L.K., Ponomarenko M.P., Ponomarenko P.M., Drachkova I.A., Lysova M.V., Arshinova T.V., Kolchanov N.A. TATA box polymorphisms in human gene promoters and associated hereditary pathologies. *Biokhimiya=Biochemistry (Moscow).* 2009;74(2):149-163.
- Sherry S.T., Ward M.H., Kholodov M., Baker J., Phan L., Smigielski E.M., Sirotkin K. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucl. Acids Res.* 2001;29(1):308-311. DOI 10.1093/nar/29.1.308
- Sieuwerds A.M., Ansems M., Look M.P., Span P.N., de Weerd V., van Galen A., Foekens J.A., Adema G.J., Martens J.W. Clinical significance of the nuclear receptor co-regulator DC-SCRIPT in breast cancer: an independent retrospective validation study. *Breast Cancer Res.* 2010;12(6):R103. DOI 10.1186/bcr2786
- Starodubtseva N.L., Sobolev V.V., Soboleva A.G., Nikolaev A.A., Bruskin S.A. Genes expression of metalloproteinases (MMP-1, MMP-2, MMP-9, and MMP-12) associated with psoriasis. *Genetika=Genetics (Moscow).* 2011;47(9):1254-1261.
- Sun A.H., Wang Z.M., Xiao S.Z., Li Z.J., Li J.Y., Kong L.S. Red cell basic ferritin concentration in sensorineural hearing loss. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 1991;53(5):270-272.
- Tang J.Q., Fan Q., Wan Y.L., Liu Y.C., Wang X., Wu T., Pan Y.S., Wu W.H., Zhu J. Ectopic expression and clinical significance of tissue factor/coagulation factor VII complex in colorectal cancer. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2009;41(5):531-536. DOI 10.3969/j.issn.1671-167x.2009.05.005
- Thio D., Prasad V., Anslow P., Lennox P. Marrow proliferation as a cause of hearing loss in beta-thalassaemia major. *J. Laryngol. Otol.* 2008;122(11):1253-1256. DOI 10.1017/S0022215107000874
- Unger E.L., Earley C.J., Beard J.L. Diurnal cycle influences peripheral and brain iron levels in mice. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2009;106(1):187-193. DOI 10.1152/jappphysiol.91076.2008
- Waardenberg A.J., Basset S.D., Bouveret R., Harvey R.P. CompGO: an R package for comparing and visualizing Gene Ontology enrichment differences between DNA binding experiments. *BMC Bioinformatics.* 2015;16(1):275. DOI 10.1186/s12859-015-0701-2
- Wang Y., Kato N., Hoshida Y., Yoshida H., Taniguchi H., Goto T., Moriyama M., Otsuka M., Shiina S., Shiratori Y., Ito Y., Omata M. Interleukin-1beta gene polymorphisms associated with hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2003;37(1):65-71. DOI 10.1053/jhep.2003.50017
- Wang J., Luo Y., Wang K., Wang Y., Zhang X., Teng H., Sun Z. Clock-controlled STAR's expression and corticosterone production contribute to the endotoxemia immune response. *Chronobiol. Int.* 2015;32(3):358-367. DOI 10.3109/07420528.2014.982284
- Wu Y., Zhou J., Van Heerikhuizen J., Jockers R., Swaab D. Decreased MT1 melatonin receptor expression in the suprachiasmatic nucleus in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2007;28(8):1239-1247. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.002
- Wu K., Zhou X., Zheng F., Xu X., Lin Y., Yang J. Influence of interleukin-1 beta genetic polymorphism, smoking and alcohol drinking on the risk of non-small cell lung cancer. *Clin. Chim. Acta.* 2010;411(19/20):1441-1446. DOI 10.1016/j.cca.2010.05.035
- Yamazaki H., Takeoka M., Kitazawa M., Ehara T., Itano N., Kato H., Taniguchi S. ASC plays a role in the priming phase of the immune response to type II collagen in collagen-induced arthritis. *Rheumatol. Int.* 2012;32(6):1625-1632. DOI 10.1007/s00296-011-1825-y
- Yang M., Laflamme K., Gotea V., Joiner C.H., Seidel N.E., Wong C., Petrykowska H.M., Lichtenberg J., Lee S., Welch L., Gallagher P.G., Bodine D.M., Elnitski L. Genome-wide detection of a TFIID localization element from an initial human disease mutation. *Nucl. Acids Res.* 2011;39(6):2175-2187. DOI 10.1093/nar/gkq1035
- Yoo S.S., Jin C., Jung D.K., Choi Y.Y., Choi J.E., Lee W.K., Lee S.Y., Lee J., Cha S.I., Kim C.H., Seok Y., Lee E., Park J.Y. Putative functional variants of XRCC1 identified by RegulomeDB were not associated with lung cancer risk in a Korean population. *Cancer Genet.* 2015;208(1/2):19-24. DOI 10.1016/j.cancergen.2014.11.004
- Zerbino D.R., Wilder S.P., Johnson N., Juettemann T., Flicek P.R. The Ensembl regulatory build. *Genome Biol.* 2015;16:56. DOI 10.1186/s13059-015-0621-5
- Zhang R., Lahens N.F., Ballance H.I., Hughes M.E., Hogenesch J.B. A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2014;111(45):16219-16224. DOI 10.1073/pnas.1408886111
- Zukunft J., Lang T., Richter T., Hirsch-Ernst K.I., Nussler A.K., Klein K., Schwab M., Eichelbaum M., Zanger U.M. A natural CYP2B6 TATA box polymorphism (-82T→C) leading to enhanced transcription and relocation of the transcriptional start site. *Mol. Pharmacol.* 2005;67(5):1772-1782. DOI 10.1124/mol.104.008086