






 pismavavilov.ru

doi 10.18699/letvjgb-2025-11-24

Оригинальное исследование

Эволюционные характеристики ассоциативной генной сети ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

В.В. Суслов ¹, Х.И. Кузьминых¹, Н.М. Леванова¹, Р.А. Иванов ¹, Е.Ю. Кондратюк ^{1, 2},
И.В. Чадаева ¹, М.П. Пономаренко ¹✉

Аннотация. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет ключевую роль в гормональной регуляции артериального давления. В этой работе исследованы эволюционные характеристики ассоциативной генной сети РААС человека, ранее реконструированной нами с использованием информационно-программного пакета ANDSystem и содержащей 145 генов. Для каждого из этих генов с помощью созданного нами веб-сервиса OrthoWeb были вычислены две эволюционные характеристики: индекс PAI (phylogenetic age index – оценка эволюционного возраста гена) и индекс DI (divergence index – оценка режима эволюции гена). PAI соответствует возрасту узла филогенетического древа, в котором возникла эволюционная ветвь, ведущая к рассматриваемому гену. DI равен среднеарифметической оценке отношения числа несинонимичных замен dN к числу синонимичных замен dS (dN/dS) в белок-кодирующей области изучаемого гена. На основе оценок PAI с уровнем значимости $p < 0.05$ в сравнении со всеми белок-кодирующими генами человека было показано достоверно большое количество, 59 из 145, генов РААС (41 %), эволюционный возраст которых соответствовал формированию таксона многоклеточных организмов (*Metazoa*) до появления кровеносной системы. На основе оценок DI с уровнем значимости $p < 0.05$ в таксоне *Hominidae* показано, что 89 генов РААС эволюционировали в режиме стабилизирующего отбора, 54 гена – в режиме нейтрального дрейфа, а два гена, *EDN1* и *PLA2G2A*, – в режиме движущего отбора (адаптивной эволюции).

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС); эволюционная генетика; биоинформатика; филогенетический анализ; эндотелин; фосфолипаза; естественный отбор; нейтральный дрейф; индекс эволюционного возраста гена; индекс дивергенции

Для цитирования: Суслов В.В., Кузьминых Х.И., Леванова Н.М., Иванов Р.А., Кондратюк Е.Ю., Чадаева И.В., Пономаренко М.П. Эволюционные характеристики ассоциативной генной сети ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;11(4):174-180. doi 10.18699/letvjgb-2025-11-24

Финансирование. Работа поддержана бюджетным проектом FWNR-2022-0020.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования «Биоинформатика» за предоставленные вычислительные ресурсы.

Original article

Evolutionary characteristics of the associative gene network of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)

V.V. Suslov ¹, H.I. Kuzminykh¹, N.M. Levanova¹, R.A. Ivanov ¹, E.Yu. Kondratyuk ^{1, 2},
I.V. Chadaeva ¹, M.P. Ponomarenko ¹✉

Abstract. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays a key role in the hormonal regulation of blood pressure. In this study, we investigated the evolutionary characteristics of the human RAAS association gene network, which we had previously reconstructed using the ANDSystem software package and which contained 145 genes. For each of these genes, we calculated two evolutionary characteristics using our own web service, OrthoWeb: the phylogenetic age index (PAI), an estimate of the gene's evolutionary age, and the divergence index (DI), an estimate of the gene's evolutionary mode. The PAI corresponds to the age of the phylogenetic tree node in which the evolutionary branch leading to the gene in question arose. The DI is equal to the arithmetic mean of the ratio of the number of nonsynonymous dN substitutions to the number of synonymous dS substitutions (dN/dS) in the protein-coding region of the gene under study. Based on PAI estimates with a significance level of $p < 0.05$ in comparison with all human protein-coding genes, a significantly large number of 59 of 145 RAAS genes (41 %) were shown to have evolutionary ages corresponding to the formation of the taxon of multicellular organisms (*Metazoa*) before the emergence of the circulatory system. Based on DI estimates with a significance

¹ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук, р. п. Краснообск, Новосибирская область, Россия
Siberian Federal Scientific Centre of Agro-BioTechnologies of the Russian Academy of Sciences, Krasnoobsk, Novosibirsk region, Russia

✉ pon@bionet.nsc.ru

© Суслов В.В., Кузьминых Х.И., Леванова Н.М., Иванов Р.А., Кондратюк Е.Ю., Чадаева И.В., Пономаренко М.П., 2025

level of $p < 0.05$ in the taxon *Hominidae*, it was shown that 89 RAAS genes evolved under stabilizing selection, 54 genes under neutral drift, and two genes, *EDN1* and *PLA2G2A*, under driving selection (adaptive evolution).

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS); evolutionary genetics; bioinformatics; phylostratigraphic analysis; endothelin; phospholipase; natural selection; neutral drift; index of evolutionary age of a gene; divergence index

For citation: Suslov V.V., Kuzminykh H.I., Levanova N.M., Ivanov R.A., Kondratyuk E.Yu., Chadaeva I.V., Ponomarenko M.P. Evolutionary characteristics of the associative gene network of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektii = Lett Vavilov J Genet Breed.* 2025;11(4):174-180. doi 10.18699/letvjgb-2025-11-24 (in Russian)

Funding. The work was supported by the budget project FWN-2022-0020.

Acknowledgements. The authors are grateful to the Bioinformatics Shared Use Centre for the used computational resources.

Введение

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) – гормональная система, играющая ключевую роль в регуляции артериального давления. Основные компоненты РААС последовательно связаны между собой: это ангиотензиноген, выступающий субстратом для фермента ренина, продуцирующего декапептид ангиотензин I, и из которого, в свою очередь, под действием превращающего фермента синтезируется октапептид ангиотензин II, обладающий вазоконстрикторным действием (Munoz-Durango et al., 2016). РААС вовлечена в регуляцию концентрации натрия, калия, объема воды, стимулирует высвобождение в кровь альдостерона, адреналина, норадреналина и антидиуретического гормона. РААС осуществляет свои функции на двух уровнях: системном (кровообращение) и тканевом. В нашей недавней работе (Vishnevsky et al., 2026) с использованием информационно-вычислительной системы ANDSystem (Ivanisenko et al., 2019) реконструирована геновая сеть РААС, содержащая 145 генов человека, включая 9 генов, *ACE*, *ACE2*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *CMA1*, *CYP11B2*, *MAS1* и *REN* человека, которые составляют ядро РААС, согласно статье (Гуцол, Егорова, 2024).

В настоящей работе изучены эволюционные характеристики этой геновой сети. Показано, что большинство генов возникло еще до появления кровеносной системы. Установлено также, что 89 генов РААС человека эволюционировали в режиме стабилизирующего отбора, 54 – в режиме нейтрального дрейфа, а два гена, *EDN1* и *PLA2G2A*, – в режиме движущего отбора (адаптивной эволюции).

Материалы и методы

Исследуемые гены. Изучено 145 генов человека, функционирующих в реконструированной ранее геновой сети РААС (Vishnevsky et al., 2026), включая 9 генов, *ACE*, *ACE2*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *CMA1*, *CYP11B2*, *MAS1* и *REN* человека в качестве основных компонентов РААС (ядро РААС), согласно работе (Гуцол, Егорова, 2024).

Филостратиграфический анализ 145 генов человека проводили с помощью ранее созданного нами веб-приложения OrthoWeb (Ivanov et al., 2024), вычисляющего две эволюционные характеристики: индекс PAI (phylogenetic age index – оценка эволюционного возраста гена) и индекс DI (divergence index – оценка режима эволюции гена). Величина PAI соответствует возрасту узла филогенетического дерева, в котором возникла эволюционная ветвь, ведущая к рассматриваемому гену, согласно базе данных KEGG Orthology (Kanehisa et al., 2023). При этом для оценки PAI использовали единую эволюционную шкалу KEGG (Kane-

hisa et al., 2023): 1 – *Cellular organism*; 2 – *Eukaryota*; 3 – *Metazoa*; 4 – *Chordata*; 5 – *Craniata*; 6 – *Vertebrata*; 7 – *Euteleostomi*; 8 – *Mammalia*; 9 – *Eutheria*; 10 – *Euarchoontoglires*; 11 – *Primates*; 12 – *Haplorrhini*; 13 – *Catarrhini*; 14 – *Hominidae*; 15 – *Homo*; 16 – *Homo sapiens* (Ivanov et al., 2024).

Значение DI вычисляли как среднеарифметическую оценку отношения числа несинонимичных замен dN к числу синонимичных замен dS (dN/dS) в белок-кодирующей области изучаемого гена по формуле:

$$DI = (\sum_{i=1 \leq i \leq N} dN_i / dS_i) / N, \quad (1)$$

где N – количество генов *Hominidae*, гомологичных заданному гену человека соответственно базе данных NCBI Gene (Brown et al., 2015).

Согласно работам (Aarts et al., 1989; Alvarez-Carretero et al., 2023; Wang et al., 2025), вычисленные по формуле (1) значения DI имеют следующую интерпретацию:

$$DI < DCL_{95\%} \quad (2)$$

– эволюция гена в режиме стабилизирующего отбора,

$$DCL_{95\%} \leq DI \leq UCL_{95\%} \quad (3)$$

– эволюция гена в режиме нейтрального дрейфа,

$$DI > UCL_{95\%} \quad (4)$$

– эволюция гена в режиме движущего отбора (адаптивная эволюция).

Здесь $DCL_{95\%} < 1 < UCL_{95\%}$ – нижняя и верхняя границы 95 % доверительного интервала для принятия гипотезы $H_0: \{DI = 1\}$ соответственно.

Статистический анализ распределений величин PAI и DI для генов РААС человека выполнен с использованием статистического пакета Statistica (Statsoft™, США).

Результаты и обсуждение

Оценки *in silico* величин PAI и DI, вычисленные с использованием веб-сервиса OrthoWeb (Ivanov et al., 2024) для 145 генов человека, функционирующих в РААС, приведены в табл. 1. Для каждого гена указаны: символьное обозначение, величина PAI, величина DI. Также приведена оценка режима эволюции в таксоне *Hominidae* на основе величины DI: стабилизирующий отбор, нейтральный дрейф и движущий отбор.

На рис. 1 представлено распределение величины PAI генов РААС (красные столбики) в сравнении с распределением этого индекса для всех белок-кодирующих генов человека (синие столбики). В табл. 2 приведены результаты статистического анализа распределения величины PAI для 145 генов геновой сети РААС в сравнении с распределением величины этого индекса для всех белок-кодирующих генов человека (15 749 генов, охарактеризованных в базе данных KEGG (Kanehisa et al., 2023)) с использованием биномиаль-

Таблица 1. Эволюционные характеристики генов человека, ассоциированных с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой согласно (Vishnevsky et al., 2026)

Table 1. Evolutionary characteristics of human genes associated with the renin-angiotensin-aldosterone system according to (Vishnevsky et al., 2026)

Ген ПААС человека	PAI	DI	Ген ПААС человека	PAI	DI	Ген ПААС человека	PAI	DI			
№ п/п	Символ		№ п/п	Символ		№ п/п	Символ				
89 из 145 генов ПААС (61 %), эволюционирующих в режиме стабилизирующего отбора											
1	ACE	0	0.30	2	ACTN3	5	0.23	3	ADAM10	1	0.01
4	ADAM17	1	0.13	5	ADD1	1	0.13	6	ADM	5	0.19
7	ADRB2	2	0.28	8	AFP	6	0.26	9	AGT	2	0.15
10	AGTR2	2	0.14	11	AKT1	1	0.04	12	APEX1	1	0.27
13	APLN	2	0.09	14	APP	2	0.12	15	AQP2	2	0.11
16	AQP5	1	0.12	17	ARMCS	2	0.08	18	ATP6AP2	1	0.14
19	BDKRB2	2	0.10	20	BMPR2	2	0.07	21	CACNA2D1	2	0.11
22	CASR	2	0.12	23	CCL2	6	0.04	24	CLCN5	1	0.02
25	COL4A5	0	0.19	26	COMT	0	0.26	27	CTSD	1	0.15
28	CXCL8	5	0.00	29	CXCR4	5	0.04	30	CYP11B1	6	0.26
31	ECE1	1	0.14	32	EDNRA	2	0.08	33	EDNRB	2	0.18
34	ELAVL1	1	0.00	35	ENPEP	2	0.28	36	EPO	1	0.16
37	F13A1	2	0.20	38	FOSB	5	0.00	39	FOXO1	2	0.04
40	FURIN	1	0.08	41	GATA3	1	0.08	42	GLP1R	3	0.26
43	GNB3	5	0.02	44	GPX1	0	0.00	45	GRK2	1	0.02
46	IDE	0	0.15	47	IFNG	5	0.12	48	IL1RN	6	0.21
49	ILRUN	2	0.08	50	ITGB1	2	0.14	51	JAK2	1	0.11
52	JUN	1	0.04	53	KL	5	0.25	54	LRP2	2	0.18
55	MAPK1	1	0.02	56	MAPK14	1	0.22	57	MAPK3	1	0.07
58	MAPK8	1	0.07	59	MAS1	6	0.26	60	MIF	0	0.00
61	MME	2	0.12	62	MPO	1	0.25	63	MTHFR	1	0.06
64	NOS3	1	0.06	65	NPHS1	2	0.20	66	NPR1	1	0.11
67	OR51E2	1	0.09	68	PCGF3	1	0.00	69	PCSK5	1	0.16
70	PIK3R1	1	0.10	71	PLAT	2	0.17	72	PPARG	2	0.12
73	PTGS2	2	0.13	74	PTH	5	0.22	75	RB1	1	0.10
76	RBP4	2	0.00	77	RELA	2	0.11	78	REN	2	0.07
79	RPS6KA2	1	0.14	80	SCARB1	1	0.26	81	SCNN1B	2	0.12
82	SERPINE1	2	0.26	83	SERPINF2	2	0.24	84	SLC6A4	2	0.13
85	TGFB1	5	0.05	86	VDR	2	0.08	87	VEGFA	2	0.12
88	WNT7A	2	0.00	89	ZBTB16	2	0.17				
54 из 145 генов ПААС (37 %), эволюционирующих в режиме нейтрального дрейфа											
90	ACE2	2	0.40	91	ADIPOQ	2	0.68	92	ADRB1	2	0.35
93	AGER	6	1.15	94	AGTR1	2	0.49	95	ANPEP	1	0.34
96	AOPEP	2	0.53	97	APLN	6	0.35	98	CD38	1	0.49
99	CETP	5	0.43	100	CHIT1	0	0.35	101	CMA1	2	0.33
102	CRP	2	0.51	103	CYP11B2	9	0.36	104	CYP21A2	5	0.49
105	CYP24A1	2	0.34	106	CYP4A11	8	0.50	107	DPP3	0	0.44
108	ENTPD1	1	0.40	109	ERAP1	2	0.46	110	F12	2	0.65
111	F2R	2	0.58	112	F2RL1	2	0.75	113	F5	2	0.41
114	FGF23	2	1.02	115	GLP2R	3	0.41	116	GSTM1	0	1.06
117	IL6	5	0.49	118	IL10	1	0.38	119	KISS1	5	0.32
120	KLKB1	1	0.60	121	KNG1	2	0.61	122	LEP	5	0.38
123	MMP9	2	0.32	124	MMP10	2	1.07	125	NFKB2	2	0.32
126	NOX1	0	0.90	127	NPPA	6	0.41	128	NPPB	6	1.27
129	NR3C2	2	0.43	130	OCRL	1	0.37	131	PNPT1	0	0.36
132	PON1	0	0.41	133	PRSS8	1	0.33	134	PTX3	1	0.57
135	SCNN1A	2	0.73	136	SIRT1	1	0.31	137	SLC6A19	2	0.33
138	SPP1	6	1.27	139	TGFA	3	0.31	140	TMPRSS2	2	1.37
141	TNF	2	1.56	142	VCAM1	2	0.37	143	XPNPEP2	2	0.52
2 из 145 генов ПААС (1 %), эволюционирующих в режиме движущего отбора											
144	EDN1	5	1.71	145	PLA2G2A	0	1.83				

Примечание. Значения PAI – таксон: 0 – Cellular organism; 1 – Eukaryota; 2 – Metazoa; 3 – Chordata; 4 – Craniata; 5 – Vertebrata; 6 – Euteleostomi; 7 – Mammalia; 8 – Eutheria; 9 – Euarchontoglires; 10 – Primates; 11 – Haplorrhini; 12 – Catarrhini; 13 – Hominidae; 14 – Homo; 15 – Homo sapiens. Жирным шрифтом выделено 9 генов человека, ACE, ACE2, AGT, AGTR1, AGTR2, CMA1, CYP11B2, MAS1 и REN, которые составляют ядро РААС, согласно (Гуцол, Егорова, 2024).
Note. PAI values – taxon: 0 – Cellular organism; 1 – Eukaryota; 2 – Metazoa; 3 – Chordata; 4 – Craniata; 5 – Vertebrata; 6 – Euteleostomi; 7 – Mammalia; 8 – Eutheria; 9 – Euarchontoglires; 10 – Primates; 11 – Haplorrhini; 12 – Catarrhini; 13 – Hominidae; 14 – Homo; 15 – Homo sapiens. Bold: 9 human genes, ACE, ACE2, AGT, AGTR1, AGTR2, CMA1, CYP11B2, MAS1 and REN, which form the core of the RAAS according to (Gutsol, Egorova, 2024).

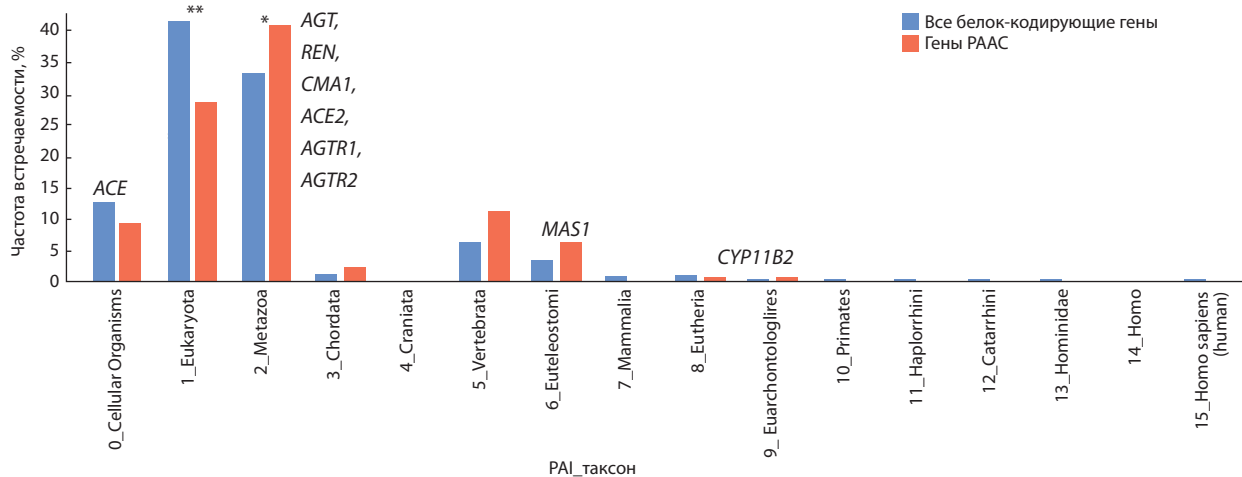


Рис. 1. Распределение величины PAI генов PAAC в сравнении с распределением этого индекса для всех белок-кодирующих генов человека. ось X – шкала филогенетического (эволюционного) возраста генов человека «PAI_таксон» согласно базе данных KEGG (Kanehisa et al., 2023); ось Y – f(PAI), выборочная оценка частоты встречаемости генов человека, охарактеризованных указанным значением PAI (в %); синие столбики – 15 749 генов человека, охарактеризованных в базе данных KEGG (Kanehisa et al., 2023) (в %); темно-красные столбики – исследуемые 145 генов человека, ассоциированных с PAAC, согласно (Vishnevsky et al., 2026); ACE, ACE2, AGT, AGTR1, AGTR2, CMA1, CYP11B2, MAS1 и REN – девять генов ядра PAAC человека; «*» и «**» – уровни статистической значимости $p < 0.05$ и $p < 0.01$ соответственно, согласно критерию биномиального распределения.

Fig. 1. Distribution of the PAI value of the RAAS genes in comparison with the distribution of this index for all human protein-coding genes. X-axis – phylostratigraphic (evolutionary) age scale of human genes “PAI_taxon” according to the KEGG database (Kanehisa et al., 2023); Y-axis – f(PAI), a selective estimate of the frequency of occurrence of human genes characterized by the specified PAI value (in %); blue bars – 15,749 human genes characterized in the KEGG database (Kanehisa et al., 2023) (in %); dark red bars – the 145 human genes under study associated with RAAS according to (Vishnevsky et al., 2026). ACE, ACE2, AGT, AGTR1, AGTR2, CMA1, CYP11B2, MAS1, and REN are nine genes of the human RAAS core; “*” and “**” indicate statistical significance levels of $p < 0.05$ and $p < 0.01$ respectively, according to the binomial distribution criterion.

Таблица 2. Статистический анализ с использованием биномиального распределения для встречаемости PAI среди генов PAAC человека, включая девять генов ядра PAAC, в сравнении с 15 749 белок-кодирующими генами человека, охарактеризованными в KEGG

Table 2. Statistical analysis using the binomial distribution for PAI frequency among human RAAS genes, including nine core RAAS genes, compared to 15,749 human protein-coding genes characterized in KEGG

15 749 генов человека, охарактеризованных в KEGG		145 генов PAAC человека (Vishnevsky et al., 2026)		9 генов ядра PAAC (Гуцол, Егорова, 2024)	
PAI	Таксон	Встречаемость, %	Доля	Доля	Значимость, p
0	<i>Cellular Organisms</i>	0.12	1 из 145	1 из 9	> 0.5
1	<i>Eukaryota</i>	0.42	41 из 145	0 из 9	< 0.01
2	<i>Metazoa</i>	0.33	59 из 145	6 из 9	> 0.05
3	<i>Chordata</i>	0.02	3 из 145	0 из 9	> 0.8
4	<i>Craniata</i>	0.01	0 из 145	0 из 9	> 0.9
5	<i>Vertebrata</i>	0.07	16 из 145	0 из 9	> 0.5
6	<i>Euteleostomi</i>	0.04	10 из 145	1 из 9	> 0.3
7	<i>Mammalia</i>	0.02	0 из 145	0 из 9	> 0.8
8	<i>Eutheria</i>	0.02	0 из 145	0 из 9	> 0.8
9	<i>Euarchontoglires</i>	0.01	1 из 145	1 из 9	> 0.8

Примечание. Подчеркнуты статистически достоверно низкая и высокая встречаемость генов человека, возраст которых соответствует таксонам *Eukaryota* и *Metazoa* как среди 145 генов PAAC человека, так и среди 9 генов классического ядра PAAC в сравнении с 15 749 генами человека, охарактеризованными в KEGG.

Note. Underlined rows represent statistically significantly low and high frequencies of human genes whose ages correspond to *Eukaryota* and *Metazoa*, among both the 145 human RAAS genes and the 9 classical core RAAS genes, compared to the 15,749 human genes characterized in KEGG.

ного распределения. С уровнем значимости $p < 0.05$ показано, что в сравнении со всеми белок-кодирующими генами человека эволюционный возраст достоверно большего числа генов PAAC (59 из 145, т. е. 41 %) соответствует возникновению таксона многоклеточных организмов (*Metazoa*) до

формирования кровеносной системы. Впоследствии белки этих генов приобрели функции, специфичные для PAAC.

Среди 59 генов человека присутствуют 6 из 9 генов ядра PAAC: ACE, ACE2, AGT, AGTR1, AGTR2 и CMA1. Этот результат согласуется с представлением о «гуморальном коде» (Дыга-

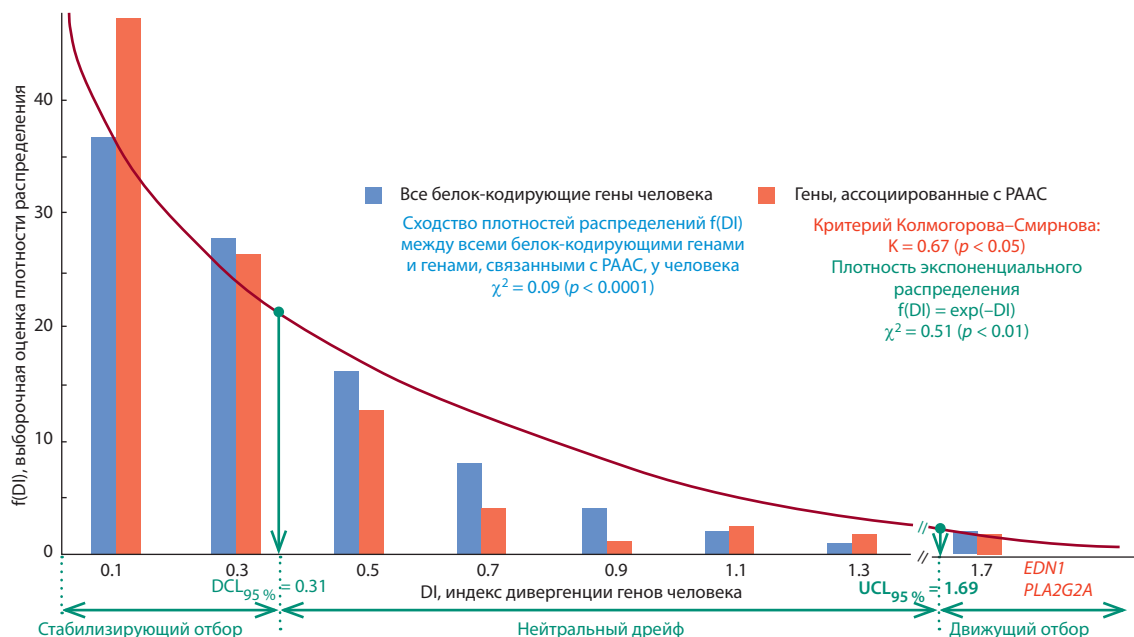


Рис. 2. Распределение значений DI для 145 исследуемых генов РААС в сравнении со всеми белок-кодирующими генами человека в рамках таксона *Hominidae*.

Ось X – значения DI, вычисленные по формуле (1); ось Y – $f(DI)$, выборочная оценка частоты встречаемости генов человека, охарактеризованных указанным значением DI (в %); синие столбики – все (19 161) белок-кодирующие гены человека, согласно базе данных NCBI Gene (Brown et al., 2015) (в %); темно-красные столбики – 145 исследуемых генов человека, ассоциированных с РААС, согласно (Vishnevsky et al., 2026); χ^2 , K и p – статистики критерия χ^2 , критерия Колмогорова–Смирнова и уровни их статистической значимости соответственно, согласно оценкам пакета Statistica (Statsoft™, США); $DCL_{95\%} = 0.32$ и $UCL_{95\%} = 1.69$ – нижняя и верхняя границы 95 % доверительного интервала для плотности экспоненциального распределения $f(DI) \approx \exp(-DI)$, которая показана жирной зеленой линией как статистически достоверная аппроксимация выборочной плотности распределения DI как для генов РААС человека, так и для всех белок-кодирующих генов человека в рамках таксона *Hominidae*; EDN1 и PLA2G2A – гены РААС человека, которые эволюционируют в режиме движущего отбора.

Fig. 2. Distribution of the divergence index DI values for the 145 studied RAAS genes in comparison with all human protein-coding genes within the taxon *Hominidae*.

X-axis – DI values calculated using (Eq. 1); Y-axis – $f(DI)$, sample estimate of the frequency of occurrence of human genes characterized by the specified DI value (in %); blue bars – all 19,161 human protein-coding genes according to the NCBI Gene database (Brown et al., 2015) (in %); dark red bars – the 145 studied human genes associated with RAAS according to (Vishnevsky et al., 2026). χ^2 , K and p are the statistics of the χ^2 -test, the Kolmogorov–Smirnov test and their statistical significance levels, respectively, as estimated by the Statistica package (Statsoft™, USA); $DCL_{95\%} = 0.32$ and $UCL_{95\%} = 1.69$ are the lower and upper boundaries of the 95 % confidence interval for the exponential distribution density $f(DI) \approx \exp(-DI)$, which is shown by the bold green line as a statistically significant approximation of the sample distribution density of DI for both human RAAS genes and all human protein-coding genes within the taxon *Hominidae*; EDN1 and PLA2G2A are two human RAAS genes that evolve under driving selection.

ло, 2010), согласно которому формирование эндокринных органов и систем в ходе эволюции происходило на основе функционирующих в норме на тот момент макромолекул и взаимодействующих с ними низкомолекулярных соединений благодаря приобретению ими новых биологических функций, позволяющих преодолевать возникшие новые ограничения на жизнеспособность организмов.

Результаты расчета по формуле (1) значений DI для 145 исследуемых генов РААС приведены в табл. 1. Графическое представление их дано на рис. 2 в сравнении со всеми белок-кодирующими генами человека.

Установлено достоверное сходство ($\chi^2 = 0.09$, $p < 0.0001$) между выборочными оценками $f(DI)$ для плотностей распределения значений DI для всех белок-кодирующих генов человека и для генов РААС человека (см. рис. 2, врезка). Кроме того, на этой врезке с использованием критерия Колмогорова–Смирнова показано, что оба указанных распределения могут быть достоверно ($K = 0.67$, $p = 0.05$) аппроксимированы аналитически плотностью экспоненциального распределения:

$$f(DI) \approx \exp(-DI). \quad (5)$$

Отметим, что эта аналитическая аппроксимация $\exp(-DI)$ характеризуется следующими верхней и нижней границами 95 % доверительного интервала: $DCL_{95\%} = 0.31$ и $UCL_{95\%} = 1.69$ (см. рис. 2: вертикальные зеленые стрелки «↓» на левом и правом флангах распределения). Тогда формулы (2)–(4) для интерпретации индекса DI для 145 генов РААС человека и в терминах режимов их эволюции имеют следующий вид (как показано в нижней части рис. 2):

$$DI < 0.31 \quad (6)$$

– эволюция гена в режиме стабилизирующего отбора,

$$0.31 \leq DI \leq 1.69 \quad (7)$$

– эволюция гена в режиме нейтрального дрейфа,

$$DI > 1.69 \quad (8)$$

– адаптивная эволюция гена в режиме движущего отбора.

Использование формул (6)–(8) открывает возможность классификации режимов эволюции 145 исследуемых генов РААС. Полученные результаты представлены в табл. 1. Было выявлено, что 89 генов (61 %) эволюционировало в режиме стабилизирующего отбора (формула (6)). Режимом ней-

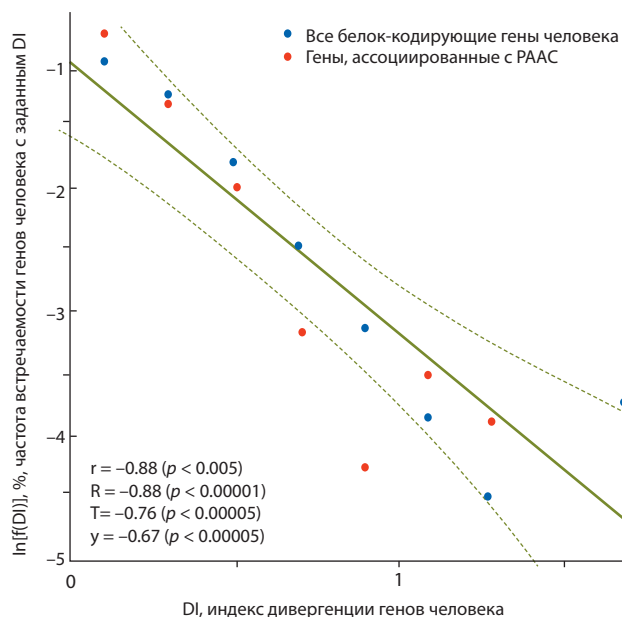


Рис. 3. Достоверная корреляция между значениями DI генов человека и выраженными в натуральных логарифмических единицах (ln-ед.) оценками частот встречаемости $f(DI)$ генов с заданным значением DI как среди 145 исследуемых генов РААС человека, так и среди всех (19 161) белок-кодирующих генов человека в кладе *Hominidae*.

Оси X и Y – см. подпись под рис. 2; синие кружки – 19 161 белок-кодирующий ген человека согласно базе данных NCBI Gene (Brown et al., 2015); красные кружки – 145 исследуемых генов человека, ассоциированных с РААС, согласно (Vishnevsky et al., 2026); зеленые непрерывная и штриховая линии соответствуют линейной регрессии и границам ее 95 % доверительного интервала; r , γ , R , τ и p – коэффициенты корреляций, – линейной, обобщенной Гудмана–Крускала, ранговых Спирмена и Кендала, – а также уровни их статистической значимости согласно оценкам пакета Statistica (Statsoft™, США).

Fig. 3. Significant correlation between the divergence index values of human genes and the frequency estimates $f(DI)$ of genes with a given DI value, expressed in natural logarithmic units (so-called “ln-units”), among both the 145 studied human RAAS genes and among all 19,161 human protein-coding genes in the *Hominidae* clade.

X and Y axes – see the Legends under Fig. 2; blue circles – all 19,161 human protein-coding genes according to the NCBI Gene database (Brown et al., 2015); red circles – the 145 studied human genes associated with RAAS according to (Vishnevsky et al., 2026); the green continuous and discontinuous lines correspond to the linear regression and the boundaries of its 95 % confidence interval; r , γ , R , τ and p are the correlation coefficients – linear, generalized Goodman–Kruskal, Spearman and Kendall rank, – as well as the levels of their statistical significance as according to the Statistica package (Statsoft™, USA).

трального дрейфа (формула (7)) характеризуются 54 гена (37 %). Кроме того, оказалось, что два гена, *EDN1* и *PLA2G2A* (1 %), эволюционировали в режиме движущего отбора, т.е. адаптивно (формула (7); см. рис. 2: красный шрифт в нижнем правом углу).

Таким образом, согласно дилемме Холдейна (Haldane, 1957) и теории нейтральной эволюции (Kimura, 1968), среди 145 изученных генов РААС человека (Vishnevsky et al., 2026) лишь очень малая часть их (гены *EDN1* и *PLA2G2A* человека, 1 %) получила оценку как эволюционировавшие в режиме движущего отбора. Этот результат согласуется с клиническим обзором К.Я. Olczak с коллегами (2021) об ассоциации

различных вариантов однонуклеотидного полиморфизма (SNP), изменяющих экспрессию гена *EDN1* человека, с инсультом и инфарктом миокарда как самыми частыми причинами смерти людей (World Health Organization, 2023).

На рис. 3 показана логарифмическая трансформация распределений DI для генов РААС и всех белок-кодирующих генов человека. Линия регрессии соответствует экспоненциальной аппроксимации двух распределений (формула (5)). Эта линейная регрессия является достоверной по критериям Пирсона (линейная), Гудмана–Крускала (обобщенная) и двух ранговых – Спирмена и Кендала. Наконец, экспоненциальную аппроксимацию применяют для адаптивных мутаций в геномах микроорганизмов, определяющих их приспособленность, что обосновано аналитически и в модели *in silico* (Barlukova Rouzine, 2021).

Закключение

Для 145 генов человека, связанных с РААС, были оценены значения PAI, характеризующего эволюционный возраст гена, и DI, отражающего режим эволюции гена. В сравнении со всеми белок-кодирующими генами человека на основе оценок PAI с уровнем значимости $p < 0.05$ показано достоверно большее количество, 59 из 145 генов РААС (41 %), с эволюционным возрастом, соответствующим становлению клады многоклеточных организмов (*Metazoa*) до формирования кровеносной системы. В рамках клады *Hominidae* на основе оценок DI с уровнем значимости $p < 0.05$ продемонстрировано, что 89 генов РААС эволюционировали в режиме стабилизирующего отбора, 54 гена – в режиме нейтрального дрейфа, а два гена, *EDN1* и *PLA2G2A*, – в режиме движущего отбора (адаптивной эволюции).

Список литературы / References

- Гуцол Л.О., Егорова И.Э. Влияние тканевых ангиотензинов на элементы кардиоваскулярной системы (лекция). *Байкальский медицинский журнал*. 2024;3(2):71-81. doi 10.57256/2949-0715-2024-2-71-81
- [Gutsol L.O., Egorova I.E. The influence of tissue angiotensins on elements of the cardiovascular system (lecture). *Baikal Medical Journal*. 2024;3(2):71-81. doi 10.57256/2949-0715-2024-2-71-81 (in Russian)]
- Дыгало Н.Н. Формирование эндокринных органов и систем в эволюции – «гуморальный код». *Российский физиологический журнал*. 2010;96(7):675-685
- [Dygalo N.N. Evolution of endocrine glands and neuroendocrine systems: the “humoral code”. *Rossiyskii Fiziologicheskii Zhurnal = Russ J Physiol*. 2010;96(7):675-685 (in Russian)]
- Aarts H.J., Jacobs E.H., van Willigen G., Lubsen N.H., Schoenmakers J.G. Different evolution rates within the lens-specific beta-crystallin gene family. *J Mol Evol*. 1989;28(4):313-321. doi 10.1007/BF02103427
- Alvarez-Carretero S., Kapli P., Yang Z. Beginner's guide on the use of PAML to detect positive selection. *Mol Biol Evol*. 2023;40(4):msad041. doi 10.1093/molbev/msad041
- Barlukova A., Rouzine I.M. The evolutionary origin of the universal distribution of mutation fitness effect. *PLoS Comput Biol*. 2021;17(3):e1008822. doi 10.1371/journal.pcbi.1008822
- Brown G.R., Hem V., Katz K.S., Ovetsky M., Wallin C., Ermolaeva O., Tolstoy I., Tatusova T., Pruitt K.D., Maglott D.R., Murphy T.D. Gene: a gene-centered information resource at NCBI. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(D1):D36-D42. doi 10.1093/nar/gku1055
- Haldane J.B.S. The cost of natural selection. *J Genet*. 1957;55(3):511-524. doi 10.1007/BF02984069
- Ivanisenko V.A., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Mishchenko E.L., Saik O.V. A new version of the ANDSystem tool for automatic ex-

- traction 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
- 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. *Vavilov J Genet Breed*. 2024; 28(8):874-881. doi 10.18699/vjgb-24-95
- Kanehisa M., Furumichi M., Sato Y., Kawashima M., Ishiguro-Watanabe M. KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes. *Nucleic Acids Res*. 2023;51(D1):D587-D592. doi 10.1093/nar/gkac963
- Kimura M. Evolutionary rate at the molecular level. *Nature*. 1968; 217(5129):624-626. doi 10.1038/217624a0
- Munoz-Durango N., Fuentes C.A., Castillo A.E., Gonzalez-Gomez L.M., Vecchiola A., Fardella C.E., Kalgis A.M. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system beyond blood pressure regulation: molecular and cellular mechanisms involved in end-organ damage during arterial hypertension. *Int J Mol Sci*. 2016;17(7):797. doi 10.3390/ijms17070797
- Olczak K.J., Taylor-Bateman V., Nicholls H.L., Traylor M., Cabrera C.P., Munroe P.B. Hypertension genetics past, present and future applications. *J Intern Med*. 2021;290(6):1130-1152. doi 10.1111/joim.13352
- Vishnevsky O., Kuzminykh K., Yatsyk I., Kondratyuk E., Chadaeva I. Transcription factors in the associative gene network of the renin-angiotensin-aldosterone system in humans. *Gene Expr*. 2026;25(1):e00050. doi 10.14218/ge.2025.00050
- Wang Z., Cai C., Zhu G., Zhou X., Xiao S., Tan Y., Zhou Y., Shang X., Guo W. Genetic dissection of cotton fiber quality and yield components using an interspecific introgression population. *Theor Appl Genet*. 2025;138(11):277. doi 10.1007/s00122-025-05061-0
- World Health Organization. World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization, 2023. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/world-health-statistic-reports/2023/world-health-statistics-2023_20230519_.pdf

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Все авторы прочитали и согласились с опубликованием данной версии статьи.

Поступила в редакцию 07.11.2025. После доработки 18.11.2025. Принята к публикации 20.11.2025.