Сетевое издание

Письма в ВАВИЛОВСКИЙ ЖУРНАЛ ГЕНЕТИКИ И СЕЛЕКЦИИ

Основано в 2015 году
Периодичность четыре выпуска в год
doi 10.18699/letvjgb-2025-11-20

Учредитель

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Россия

Главный редактор

А.В. Кочетов – академик РАН, д-р биол. наук, профессор РАН (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия)

Заместители главного редактора

Н.П. Гончаров – академик РАН, д-р биол. наук (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия)
Е.А. Салина – чл.-кор. РАН, д-р биол. наук, профессор (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия)

Ответственный секретарь

О.Ю. Шоева – канд. биол. наук (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия)

Редакционная коллегия

З. Акрам – профессор, директор (Кафедра селекции растений и генетики Университета аридного земледелия им. Пира Мехра Али Шаха, Равалпинди, Пакистан)
О.С. Афанасенко – академик РАН, д-р биол. наук, профессор (Всероссийский НИИ защиты растений, Санкт-Петербург, Пушкин, Россия)
О.В. Ваулин – канд. биол. наук (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия)
М.А. Вишнякова – д-р биол. наук, профессор (Федеральный исследовательский центр Всероссийский институт генетических ресурсов растений им. Н.И. Вавилова (ВИР), Санкт-Петербург, Россия)
Т.А. Гавриленко – д-р биол. наук, профессор (Федеральный исследовательский центр Всероссийский институт генетических ресурсов растений им. Н.И. Вавилова (ВИР), Санкт-Петербург, Россия)
Ю.Э. Гербек – канд. биол. наук (Еврейский университет в Иерусалиме, Реховот, Израиль)
И.М. Горобей – д-р с.-х. наук, профессор РАН (СО РАН, Новосибирск, Россия)
Е.И. Гультяева – д-р биол. наук (Всероссийский НИИ защиты растений, Санкт-Петербург, Пушкин, Россия)
Ш. Демберел – академик Монгольской академии наук, профессор (Институт ветеринарной медицины, Монгольский университет естественных наук, Улан-Батор, Монголия)
Н.И. Дубовец – чл.-кор. НАН Беларуси, д-р биол. наук, доцент (Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь)
И.К. Захаров – д-р биол. наук, профессор (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия)
А.П. Карташова – канд. с.-х. наук (Мурманская ГСХОС – филиал ВИР, Мурманск, Россия)
К.В. Крутовский – канд. биол. наук, профессор (Гёттингенский университет им. Георга-Августа, Гёттинген, Германия)
А.М. Кудрявцев – чл.-кор. РАН, д-р биол. наук (Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия)
С.А. Лашин – д-р биол. наук (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия)
А.Ю. Летягин – д-р мед. наук, профессор (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия)
П.Н. Мальчиков – д-р с.-х. наук (Самарский НИИ сельского хозяйства им. Н.М. Тулайкова, пос. Безенчук, Россия)
Е.А. Орлова – канд. с.-х. наук (СибНИИРС – филиал ИЦиГ СО РАН, р. п. Краснообск, Новосибирская обл., Россия)
А.С. Пилипенко – канд. биол. наук (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия)
Ю.И. Рагино – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия)
Т. Ражабов – профессор, директор (Институт агробиотехнологий и продовольственной безопасности, Самаркандский государственный университет им. Шарофа Рашидова, Самарканд, Узбекистан)
И.Д. Рашаль – академик АН Латвии, д-р биол. наук, профессор (Институт биологии Латвийского университета, Саласпилс, Латвия)
Р.Р. Садоян – д-р биол. наук, профессор (Армянский государственный педагогический университет им. Х. Абовяна, Ереван, Армения)
А.А. Соловьев – д-р биол. наук, профессор РАН, профессор (Всероссийский центр карантина растений, Москва, Россия)
Н.А. Сурин – академик РАН, д-р с.-х. наук, профессор (Федеральный исследовательский центр КНЦ СО РАН – обособленное подразделение Красноярский НИИ сельского хозяйства, Красноярск, Россия)
В.А. Трифонов – д-р биол. наук, профессор (Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, Новосибирск, Россия)
В.С. Фишман – д-р биол. наук (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия)
С.В. Шеховцов – канд. биол. наук (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия)

Online edition

Letters to VAVILOV JOURNAL OF GENETICS AND BREEDING

Founded in 2015
Publication frequency: 4 issues a year
doi 10.18699/letvjgb-2025-11-20

Founder
Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (ICG SB RAS), Novosibirsk, Russia

Editor-in-Chief
A.V. Kochetov – Full Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Biology), Professor of the RAS (ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia)

Deputy Editors-in-Chief
N.P. Goncharov – Full Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Biology) (ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia)
E.A. Salina – Corr. Member of the RAS, Professor, Dr. Sci. (Biology) (ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia)

Executive Secretary
O.Yu. Shoeva – Cand. Sci. (Biology) (ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia)

Editorial board
O.S. Afanasenko – Full Member of the RAS, Professor, Dr. Sci. (Biology) (All-Russia Research Institute for Plant Protection, St. Petersburg, Russia)
Z. Akram – Professor, Director (Department of Plant Breeding and Genetics at the Pir Mehr Ali Shah Arid Agriculture University, Rawalpindi, Pakistan)
S. Demberel – Full Member of the Mongolian Academy of Sciences, Professor (Institute of Veterinary Medicine, Mongolian University of Life Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia)
N.I. Dubovets – Corr. Member of the NAS of Belarus, Associate Professor, Dr. Sci. (Biology) (Institute of Genetics and Cytology, NASB, Minsk, Belarus)
V.S. Fishman – Dr. Sci. (Biology) (ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia)
T.A. Gavrilenko – Professor, Dr. Sci. (Biology) (N.I. Vavilov All-Russian Institute of Plant Genetic Resources (VIR), St. Petersburg, Russia)
I.M. Gorobei – Dr. Sci. (Agricul.) (Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia)
E.I. Gultyaeva – Dr. Sci. (Biology) (All-Russia Research Institute for Plant Protection, Saint Petersburg, Pushkin, Russia)
Yu.E. Herbeck – Cand. Sci. (Biology) (The Hebrew University of Jerusalem, Rehovot, Israel)
A.P. Kartashova – Cand. Sci. (Agricul.) (Murmansk State Agricultural Experimental Station – Branch of the VIR, Murmansk, Russia)
K.V. Krutovsky – Professor, Cand. Sci. (Biology) (Georg-August University of Göttingen, Göttingen, Germany)
A.M. Kudryavtsev – Corr. Member of the RAS, Dr. Sci. (Biology) (Vavilov Institute of General Genetics, RAS, Moscow, Russia)
S.A. Lashin – Dr. Sci. (Biology) (ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia)
A.Y. Letyagin – Professor, Dr. Sci. (Medicine) (ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia)
P.N. Malchikov – Dr. Sci. (Agricul.) (Tulaikov Research Institute of Agriculture, Russian Agricultural Academy, Bezenchuk, Samara oblast, Russia)
E.A. Orlova – Cand. Sci. (Agricul.) (Siberian Research Institute of Plant Production and Breeding – Branch of the ICG SB RAS, Krasnoobsk, Novosibirsk oblast, Russia)
A.S. Pilipenko – Cand. Sci. (Biology) (ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia)
Yu.I. Ragino – Corr. Member of the RAS, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia)
T. Rajabov – Professor, Dean (Institute of Agrobiotechnologies and Food Safety, Samarkand State University named after Sharof Rashidov, Samarkand, Uzbekistan)
I.D. Rashal – Full Member of the LAS, Professor, Dr. Sci. (Biology) (University of Latvia, Salaspils, Latvia)
R.R. Sadoyan – Professor, Dr. Sci. (Biology), Dean of the Faculty of Biology, Chemistry and Geography (Kh. Abovyan Armenian State Pedagogical University, Yerevan, Armenia)
S.V. Shekhovtsov – Cand. Sci. (Biology), Head of the Genogeography Sector of the Palearctic (Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia)
A.A. Soloviev – Professor, Dr. Sci. (Biology), Deputy Director (All-Russian Plant Quarantine Center, Moscow, Russia)
N.A. Surin – Full Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Agricul.), Professor, Head of Scientific Direction
V.A. Trifonov – Professor, Dr. Sci. (Biology) (Institute of Molecular and Cellular Biology, SB RAS, Novosibirsk, Russia)
O.V. Vaulin – Cand. Sci. (Biology) (ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia)
M.A. Vishnyakova – Professor, Dr. Sci. (Biology) (N.I. Vavilov All-Russian Institute of Plant Genetic Resources (VIR), St. Petersburg, Russia)
I.K. Zakharov – Professor, Dr. Sci. (Biology) (ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia)

Письма в ВАВИЛОВСКИЙ ЖУРНАЛ ГЕНЕТИКИ И СЕЛЕКЦИИ
Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding
2025 • 11 • 4 • 143

СОДЕРЖАНИЕ • 2025 • 11 • 4

Общая генетика

145 Обзор
Менделизм как этап развития биологии
А.И. Ермолаев

Биоразнообразие

154 Оригинальное исследование
Оценка качества семян некоторых видов рода *Pavonia* из коллекции оранжереи Ботанического сада Самарского университета
Н.О. Рогулева, С.А. Гукасян

Математическая биология

164 Оригинальное исследование
MultiDeCA: конвейер для поиска и анализа мотивов сайтов связывания транскрипционных факторов на основе ChIP-seq данных
А.В. Цуканов, В.Г. Левицкий

174 Оригинальное исследование
Эволюционные характеристики ассоциативной генной сети ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)
В.В. Суслов, Х.И. Кузьминых, Н.М. Леванова, Р.А. Иванов, Е.Ю. Кондратюк, И.В. Чадаева, М.П. Пономаренко

181 Оригинальное исследование
Программный конвейер Children Neurocognitive Testing для поиска и анализа генетических, поведенческих и нейрофизиологических маркеров нарушения когнитивных функций у школьников
А.Д. Першин, К.А. Зорина, В.А. Савостьянов, А.Е. Сапрыгин, А.Н. Савостьянов

© Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», 2025
© Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции, 2025

Letters to VAVILOV JOURNAL OF GENETICS AND BREEDING
2025 • 11 • 4 • 144

CONTENTS • 2025 • 11 • 4

General genetics

145 Review
Mendelism as a stage in the development of biology
A.I. Ermolaev

Biodiversity

154 Original article
Evaluation of the seed quality of some genus *Pavonia* species from the Botanical Garden of Samara University greenhouse collection
N.O. Roguleva, S.A. Ghukasyan

Mathematical biology

164 Original article
MultiDeCA: pipeline for discovery and analysis of transcription factor binding site motifs based on ChIP-seq data
A.V. Tsukanov, V.G. Levitsky

174 Original article
Evolutionary characteristics of the associative gene network of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)
V.V. Suslov, H.I. Kuzminykh, N.M. Levanova, R.A. Ivanov, E.Yu. Kondratyuk, I.V. Chadaeva, M.P. Ponomarenko

181 Original article
“Children Neurocognitive Testing” software pipeline for searching and analyzing genetic, behavioral and neurophysiological markers of cognitive impairment in schoolchildren
A.D. Pershin, K.A. Zorina, V.A. Savostyanov, A.E. Saprygin, A.N. Savostyanov

© Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 2025
© Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding, 2025

Письма в ВАВИЛОВСКИЙ ЖУРНАЛ ГЕНЕТИКИ И СЕЛЕКЦИИ
Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding
2025 • 11 • 4 • 145-153

pismavavilov.ru
doi 10.18699/letvjgb-2025-11-21

Обзор

Менделизм как этап развития биологии

А.И. Ермолаев

Аннотация. Переоткрытие законов Менделя в 1900 г. ознаменовало собой начало «эпохи менделизма» в биологии. Существенным моментом было переключение интересов исследователей с вопросов физиологических механизмов развития наследуемых признаков в онтогенезе на вопросы фиксации конкретных генов, их структуры и локализации в хромосомах. Произошедшая в результате этого чрезвычайно быстрая эволюция знаний в области наследственности и изменчивости вызвала появление в середине XX в. молекулярной биологии для исследования биохимии матричных процессов. И лишь после этого наука вернулась к изучению физиологических механизмов генетики развития. В статье рассмотрена роль Г. Менделя и выявленных им законов наследственности в истории биологии XX столетия.

Ключевые слова: Грегор Мендель; Карл Корренс; Гуго де Фриз; Эрих Чермак; история генетики
Для цитирования: Ермолаев А.И. Менделизм как этап развития биологии. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;11(4):145-153. doi 10.18699/letvjgb-2025-11-21
Финансирование. По плановой теме Института истории естествознания и техники им. С.И. Вавилова РАН.
Благодарности. Благодарю академика Н.П. Гончарова и уважаемых рецензентов за внимательное прочтение статьи и советы по ее улучшению.

Review

Mendelism as a stage in the development of biology

A.I. Ermolaev

Abstract. The rediscovery of Mendel's laws in 1900 marked the beginning of the "age of Mendelism" in biology. A significant moment was the shift of researchers' interests from the physiological mechanisms of the development of inherited traits in ontogenesis to the fixation of specific genes, their structure and localization in chromosomes. The resulting extremely rapid evolution of knowledge in the field of heredity and variability led to the emergence of "molecular biology" in the middle of the 20th century to study the biochemistry of matrix processes. And only after that, science returned to studying the physiological mechanisms of developmental genetics. The article examines the role of Mendel and the laws of heredity revealed by him in the history of biology of the 20th century.

Key words: Gregor Mendel; Carl Correns; Hugo de Vries; Erich von Tschermak-Seysenegg; history of genetics
For citation: Ermolaev A.I. Mendelism as a stage in the development of biology. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Lett Vavilov J Genet Breed.* 2025;11(4):145-153. doi 10.18699/letvjgb-2025-11-21 (in Russian)
Funding. This work was supported by the S.I. Vavilov Institute for the History of Science and Technology RAS.
Acknowledgements. I am grateful to Professor N.P. Goncharov and the respected reviewers for careful attention to the article and valuable advice.

Введение

Науки редко имеют строгую дату рождения. Например, мы можем назвать дату появления термина «биология», – его в 1802 г. ввели в обиход одновременно Жан-Батист Ламарк и Готфригд Рейнхолд Тревиранус, – но никто не может точно сказать, когда биология родилась как наука. Генетика – явное исключение, все знают, что она возникла в 1900 г. в результате переоткрытия законов Менделя. Самого Грегора Менделя к тому времени уже полтора десятка лет не было в живых. 125-летие этой даты – хороший повод поговорить об истории генетики.

Для этого нам придется вспомнить несколько хрестоматийных моментов: каков был взгляд на наследственность «до Менделя»; что нового привнесло в это понятие учение Менделя; как жизнь самого Менделя отразилась на его взглядах; почему именно переоткрытие «законов Менделя» произвело огромное впечатление на современников.

Взгляды на наследственность в XVIII–XIX веках

Главным конфликтом во взглядах на наследственность в XVIII–XIX вв. было противостояние двух теорий – эпигенеза и преформации. Преформисты утверждали, что все свойства организма определены еще до его рождения и уже в половых клетках организма наличествует либо полностью сформированный зародыш, либо его отдельные части. Оппонентом теории преформации считалась концепция эпи-

Санкт-Петербургский филиал Института истории естествознания и техники им. С.И. Вавилова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия
S.I. Vavilov Institute for the History of Science and Technology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg Branch, St. Petersburg, Russia
yamamura@yandex.ru
© Ермолаев А.И., 2025

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0

генеза, согласно которой все части зародыша возникают «заново» из бесструктурной материи и до этого не существуют. Основными доказательствами для эпигенетиков XVIII в., как и для Аристотеля еще в IV в. до н. э., служили эмбриологические наблюдения за развитием цыпленка из яйца, а почти неразрешимой проблемой было описание той силы, которая, в конце концов, делает зародыши похожими на родителей. Некоторые при этом были вынуждены вставать на позиции откровенного витализма и предполагать постоянную «направляющую руку» высшей силы нематериального характера.

Впрочем, к середине XIX в. было ясно, что ни эпигенез, ни преформизм не могут объяснить опытных данных и должны быть отброшены или как минимум модернизированы. Уже Карл Линней (1707–1778) в своем сочинении «Розыскание о различном поле произрастаний» (1760, см. русский перевод: Линней, 1795) указывает на соединение в гибриде двух элементов: мужского и женского, демонстрируя несостоятельность точки зрения как овистов, искавших «зародыш» в женском яйце, так и анималькулистов, усматривающих его в сперматозоиде. Однако он, к сожалению, пришел к неверному выводу о резком разграничении зоны этих элементов в развитии. Он полагал, что у всех организмов внутренние части и органы наследуются от матери, а наружные – от отца.

Множество скрещиваний проделал адъюнкт (впоследствии почетный член) Санкт-Петербургской академии наук Йозеф Готлиб Кёльрейтер (1733–1806). Про полученные им гибриды между двумя видами табака (*Nicotiana paniculata* L. × *Nicotiana rustica* L.) он писал: «*Я с большим удовольствием обнаружил, что они не только в ветвлении, в положении и окраске цветов находятся как раз посередине между обоими естественными видами, но и особенно во всех частях цветка, исключая лишь пыльник, обнаруживают почти геометрическую пропорцию сравнительно с таковыми обоих естественных. Это обстоятельство совершенно оправдывает древнее аристотелево учение о зарождении посредством двоякого рода семян и, наоборот, полностью противоречит учению о семенных зверьках или о принимаемых изначально в яичниках животных и растений и при посредстве мужского семени оживляемых эмбрионов и зародышей*» (Кёльрейтер, 1940, с. 84).

Огромное значение придавал проблеме наследственности Чарльз Дарвин (1809–1882). В посвященной вопросу наследственности работе «Пангенезис» он писал о поразительном сходстве любых гибридов «*относительно сходства с обоими родителями, стремления к возврату, изменчивости и поглощения повторными скрещиваниями с любой из родительских форм*» (Дарвин, 2015, с. 112), что, естественно, противоречило как постулатам преформизма, так и установкам эпигенеза. Он предположил, что все органы производят «воспроизводительные геммулы», которые переносятся током крови, собираются в половых клетках и передают свои признаки следующему поколению.

Одна из наиболее разработанных теорий наследственности принадлежала оппоненту Менделя Карлу-Вильгельму Нэгели (1817–1891), который пытался объяснить явления прогресса в органическом мире физиологическими изменениями клеточной плазмы. Ту ее часть, которая ответственна за перенос наследственных свойств, он назвал идиоплазмой, а часть, имеющую значение питательного запаса, – стереоплазмой. Существенным в гипотезе Нэгели было допущение наследования приобретенных свойств, обусловленное изменяемостью идиоплазмы под влиянием внешней среды и «внутреннего побуждения».

Иных взглядов придерживался лидер дарвинистов конца XIX в. Август Вейсман (1834–1914). Согласно взглядам последнего, ядерное вещество половых клеток («зародышевая плазма»), являющееся носителем наследственных свойств, передается из одного поколения в другое без каких бы то ни было изменений и от факторов внешней среды никак не зависит. В отличие от идиоплазмы Нэгели зародышевая плазма Вейсмана есть идиоплазма только половых клеток, а идиоплазма прочих клеток организма в процессе онтогенеза подвергается значительному упрощению.

Сходство между взглядами выше перечисленных биологов состояло в том, что все они искали физиологический механизм, который мог бы объяснить передачу свойств организма своему потомству. Образно это выразил казанский, а затем петербургский профессор зоологии Н.П. Вагнер[1]. В 1871 г. он опубликовал научно-популярную статью «Куда идет биология?» в журнале «Вестник Европы», посвятив ее вопросу, как изменилось содержание биологической науки после появления эволюционной теории Дарвина. Один из жизненных законов он иллюстрирует следующими словами: «*Каждый организм в течение всей своей жизни не может ни значительно увеличить массы тела, ни изменить его молекулярного строения.* [...] *Как бы мы ни кормили какое-нибудь рабочее животное – мы не можем увеличить его мышечную массу далее того предела, который ему положен от рождения в силу наследственности*» (Вагнер, 1871, с. 732). Для Вагнера несомненно, что «*здесь мы прямо встречаемся с той силой, которую мы можем назвать силой организующей, пластической, силой физиологической, силой наследственности* [...]. *В сущности, эта сила до сих пор представляется совершенно загадочною, а поэтому и проявления ее для нас еще темны и не могут быть поставлены в категорию верно разграниченных*» (Там же, с. 732). К последнему предложению в статье имеется сноска: «*Для объяснения силы наследственности были предложены разные теории, но и последняя из них – теория Пангенезиса, принадлежащая Дарвину и наиболее удовлетворяющая требованиям физиологии, едва ли справедлива*» (Там же, с. 732).

Вот от этого «физиологического подхода» решительно отказался Г. Мендель, заменив его аналитическим методом, из которого выросло то, что мы называем «генетическим анализом».

Новации Грегора Менделя

Своим успехом в исследованиях Г. Мендель обязан трем вещам: во-первых, он стал изучать единичные признаки, а не их комплексы; во-вторых, провел строгий количественный учет потомств; в-третьих, имел рабочую гипотезу, которая и подтвердилась при проверке (Гайсинович, 1935, 1988; Голубовский, 2000; Shwartz, 2008; Инге-Вечтомов, 2015; и др.). Впрочем, и до него некоторые исследователи пробовали

[1] О Николае Петровиче Вагнере см.: (Фокин, 2024).

подходить «количественно» к вопросу наследственности. Так, один из предшественников Менделя Кёльрейтер рассуждал следующим образом: *«Пусть A является женским, а B – мужским семенем определенного естественного растения; и a – женским, b – мужским семенем некоторого другого растения из вида, близкого первому, и обоего рода семенные вещества в общем равны по действию. Теперь предположим, что при оплодотворении в первом случае взято от A – 10, а от b – 9 частей, а во втором, обратном, – 9 а и 10 частей B; тогда сумма обоюдных частей в обоих случаях равна 19 […], в первом женское семя A имеет перевес над мужским b, во втором – мужское семя B – над женским a»* (Кёльрейтер, 1940, с. 191). Как видим, наследственность представлялась чем-то вроде жидкости: сколько отлил потомству в гамету, столько ему и попало. Ведь во времена господства представлений о «слитной наследственности» последнюю напрямую связывали с различными жидкостями организма, например с кровью, что до сих пор сохраняется в словесных формулах «кровное родство», «голубая кровь» и т. д. Наследование из поколения в поколение виделось как смешивание определенных количеств этой крови наподобие необратимых химических реакций, а вовсе не как комбинаторика отдельных генов. Идеи Менделя, таким образом, опрокидывали все устои, поскольку «слитную наследственность» он смело заменил «дискретной».

Г. Мендель не использовал термин «гены», он называл их «факторами». И его абсолютно не интересовал физиологический путь, который проходит «фактор», чтобы реализоваться в признак. Он пожертвовал рассуждениями на этот счет, чтобы внимательно изучить, как ведет себя фактор при скрещивании. Кроме того, он интуитивно понял, что все организмы одного вида должны иметь одинаковое количество наследственного вещества, а значит, каждый из них должен получить все «факторы» от обоих родителей в равном соотношении. Простейшим предположением было, что при слиянии гамет[2] возникает всегда диплоидный набор факторов. Если факторы в паре разнятся, то «доминантный» маскирует собой присутствие «рецессивного». При гаметообразовании же каждая гамета получает полный гаплоидный набор, и каждый фактор в ней снова присутствует в своей первозданной «чистоте», не будучи смешан со своим «партнером».

Говоря словами Менделя, «*экспериментальным путем подтвердилось предположение, что гибриды гороха образуют зародышевые и пыльцевые клетки, которые по своим свойствам и в равных количествах соответствуют всем константным формам, получающимся из комбинаций, соединенных при оплодотворении признаков*» (Мендель, 1965, с. 31). Все «законы Менделя» (он сам, кстати, ни разу не назвал сформулированные им положения «законами») являются простыми следствиями этого «правила чистоты гамет»: «*какой из двух видов пыльцы соединится с каждой отдельной зачатковой клеткой, вполне предоставлено случаю. По теории вероятности в среднем каждая форма пыльцы A и a соединяются одинаковое число раз с каждой формой зачатковой клетки A и a* […]» (Там же, с. 32). Считается, что современники не поняли Менделя, потому что биологам XIX в. был чужд математический подход. Возможно, дело не только в этом. Им в первую очередь пришлось бы отказаться от идеи «слитной наследственности», а также распрощаться с надеждой на раскрытие физиологического пути формирования признака, поскольку менделевский анализ игнорировал этот вопрос.

[2] Термин «гаметы» также не употреблялся Менделем. Он называл их половыми клетками.

Жизненный путь Менделя

Иоганн Мендель (Грегором он станет позже) родился 20 июля 1822 г. в семье садовника Антона Менделя в Моравии, одной из провинций Австрийской империи (нем. Kaiserthum Österreich). В гимназии он был первым учеником, и учителя прочили ему успех. Нужно было продолжать учебу в университете, но в 1838 г. в результате несчастного случая его отец потерял трудоспособность и вынужден был продать дом и большую часть своего земельного надела. Семья попала в тяжелое материальное положение, и Иоганну пришлось самому о себе заботиться.

Вместо университета он поступил в «Философские классы» в Ольмюце (ныне чешский город Оломоуц). В этих «классах» он, по свидетельству профессора физики Фридриха Франца, почти всегда в списке учеников стоял первым, однако никаких перспектив у него не было. Чтобы прокормить себя, Иоганн Мендель стал послушником монастыря св. Фомы в Брюнне (ныне Брно). 9 октября 1843 г. он прошел пострижение в монахи и принял имя Грегор. *«Благодаря этому шагу его материальное положение совершенно изменилось. Со столь необходимым для всех занятий благотворным благополучием физического существования вернулись к пишущему эти строки мужество и силы, и он принялся изучать с большим удовольствием и любовью установленные для испытательного года классические предметы. В свободные часы он возился с отданным в его распоряжение небольшим монастырским ботанико-минералогическим собранием. Его пристрастие к естествознанию становилось тем большим, чем большие возможности он получал с ним знакомиться»* (автобиография Менделя, цит. по: Мендель, 1965, с. 120).

Карьера приходского священника Менделя не прельщала. В 1849 г. он получил назначение в качестве учителя в только что открывшуюся гимназию в Цнайме (ныне Южноморавский край Чехии), где должен был преподавать математику и литературу. Но из-за отсутствия диплома он получал только шестьдесят процентов от жалования дипломированного преподавателя. В 1850 г. он пытался сдать в столичном Венском университете экзамен на право преподавать физику и естественную историю, но не сумел этого сделать. В 1856 г. он вновь поехал сдавать экзамены на звание учителя (профессора), но, заболев, прервал сдачу экзаменов.

То, что мы знаем о Менделе, позволяет предположить, что по натуре он был типичным ученым-экспериментатором, и, скорее всего, в первую очередь его интересовала физика. Однако ставить физические опыты монаху было не вполне прилично. Более того, не приветствовалось и разведение животных. Известно, что Мендель некоторое время разводил мышей и занимался их скрещиванием (Гайсинович, 1935, с. 100; Инге-Вечтомов, 2015, с. 51). Но церковное

начальство не одобрило эти эксперименты, и их пришлось оставить. Почтенным занятием для монаха была разве что работа в саду, поэтому Мендель оказался ответственным за участок земли размерами 7 на 35 метров под окнами трапезной, куда он поначалу пересаживал дикие растения, пытаясь изменить их культивированием.

С 1856 по 1863 г. он производил на этом участке ставшие впоследствии знаменитыми опыты по скрещиванию гороха и анализу гибридов. Результаты представлены им в докладе «Опыты над растительными гибридами», который занял два заседания Брюннского общества естествоиспытателей (8 февраля и 8 марта 1865 г.). Через год вышел том трудов общества с его статьей (Mendel, 1866) и был разослан в 120 библиотек научных обществ и университетов Вены, Мюнхена, Лондона, Парижа и Санкт-Петербурга. Сорок оттисков своей работы Мендель подарил друзьям и разослал коллегам-естествоиспытателям (подробнее см.: Гайсинович, 1935, 1988; Геращенков и др., 2023).

Единственный ответ пришел от известного ботаника Карла-Вильгельма Нэгели. Однако логика проделанных Менделем экспериментов была ему чужда: он не принял ее и посоветовал перейти к гибридизации рода ястребинок (*Hieracium* L.), систематикой которого был тогда занят. Мендель занялся ястребинками и при скрещивании их получил результаты прямо противоположные опытам на горохе: расщепление в F_1 гибридов и отсутствие расщепления во втором поколении. В то время еще не было известно об апомиксисе, а именно таким образом размножаются ястребинки.

В 1868 г. Менделя избрали настоятелем монастыря св. Фомы, так что он сделал успешную церковную карьеру. При этом он продолжал заниматься метеорологией, вопросами пчеловодства, выводил новые сорта цветов и был отличным шахматистом. К работе над изучением наследственности Мендель больше не вернулся. Его смерть наступила 6 января 1884 г.

Переоткрытие законов Менделя

В 1900 г. установленные Г. Менделем закономерности были переоткрыты одновременно тремя учеными: Гуго де Фризом (1848–1935) в Голландии, Карлом Корренсом (1864–1933) в Германии и Эрихом Чермаком[3] (1871–1962) в Австрии. Именно 1900 г. принято считать годом рождения генетики. Это один из очень ярких примеров трудности восприятия открытия, опередившего свое время. Историю же с переоткрытием законов Менделя можно рассматривать как демонстрацию того, что, когда развитие науки потребует какого-либо открытия, оно обязательно будет сделано.

История переоткрытия законов Менделя в некотором роде удивительна и даже немного скандальна. Все трое ученых производили свои эксперименты, ничего не зная об опытах Менделя. Лишь начав готовить свои результаты к публикации, все трое познакомились со статьей Менделя, опубликованной за 34 года до этого (Mendel, 1866). Первым результаты обнародовал Гуго де Фриз. Обстоятельную статью, озаглавленную «Закон расщепления гибридов», он послал в «Немецкий ботанический журнал». Она вышла в конце апреля 1900 г. (de Vries, 1900b). В статье говорилось: «*Оба эти закона в главнейших своих положениях уже задолго до этого были установлены Менделем для одного специального случая (горохи). Однако они были забыты и не оценены. Эти законы, как показывают мои опыты, имеют общее значение для настоящих гибридов*» (цит. по: Барабанщиков, Ермолаев, 1988, с. 58). Но данную публикацию опередило его же краткое сообщение в «Докладах Парижской академии наук» (de Vries, 1900a), в котором де Фриз вообще не упоминает предшественника.

Краткое сообщение де Фриза попало на глаза известному немецкому ботанику Карлу Корренсу, который учился у Нэгели, но ни разу не слышал от своего учителя об опытах Менделя. К. Корренс, по-видимому, закончил свои опыты раньше де Фриза, но с публикацией не торопился, обнаружив, что Мендель его сильно опередил[4]. Возмущенный тем, что де Фриз приписал себе сделанное Менделем открытие, он пишет статью, в самом названии которой подчеркивает приоритет первооткрывателя: «Закон Г. Менделя о поведении потомства у расовых гибридов». Эту статью он отсылает в тот же «Немецкий ботанический журнал» (Correns, 1900a).

Молодой австрийский ботаник Эрих Чермак, который проводил скрещивания гороха в ходе выполнения диссертационной работы, узнав о сообщении де Фриза, также начинает торопиться с публикацией результатов и отсылает статью все в тот же «Немецкий ботанический журнал»[5]. Она вышла в июне (Tschermak-Seysenegg, 1900a). Таким образом, в трех следовавших друг за другом номерах журнала выходят три статьи с описанием одного и того же открытия. Одну статью можно было бы и не заметить – три сразу произвели на современников неизгладимое впечатление[6]. И многочисленная армия биологов дружно бросилась осваивать новую методологию.

Этапы развития генетики

Классический этап развития генетики длился с 1900 г. до 1940-х гг. Его главными задачами были исследование менделевских закономерностей, их всеобщности и(или) своеобразия у разных биологических объектов, взаимодействия генов между собой и их совместного влияния на фенотипические признаки. Позже к ним добавились задачи картирования генов и подтверждения хромосомной теории Томаса Моргана. Основными методами были гибридологический и цитологический. Ген считался неделимой единицей, вопрос о его внутренней структуре либо не ставился, либо решался путем спекулятивных рассуждений.

Весь классический период генетики прошел «под знаком Менделя». Новую науку продолжали называть «менделизмом» еще долгие годы после того, как У. Бэтсон в 1906 г. предложил термин «генетика». Именно подход Менделя стал определяющим для генетики первой трети XX в. и поставил во главу угла гибридологический метод и изучение

[3] Полное имя – Эрих фон Чермак-Сейсенегг.

[4] Упоминание имени Менделя впервые встречается у Корренса уже в 1899 г. (Correns, 1899).

[5] В историко-биологической литературе обсуждается также вклад его брата Армина Чермака в историю переоткрытия, см.: (Simunek et al., 2012, 2017).

[6] Более подробно Э. Чермак изложил свои результаты в двух других статьях (Tschermak-Seysenegg, 1900b, c). Впрочем, и другие переоткрыватели продолжали пропагандировать открытие (Correns, 1900b), всего у них в 1900 г. вышло восемь статей (Геращенков и др., 2023).

комбинации генов при скрещивании, резко ограничив значение всех остальных подходов и методов в решении генетических проблем[7].

К примеру, рецензия на публикацию в 1911 г. трех книг по генетике, написанных соответственно Рихардом Гольдшмидтом, Валентином Геккером и Эрвином Бауром, приоткрывает кипение страстей и идеологических противоречий, бушевавших в научном мире тех лет относительно генетики и ее методологии: «*Почти одновременно вышли эти три книги, посвященные вопросу о наследственности. Если сравнить эти сочинения с теми, которые появлялись лет 10 назад, то разница существенна и громадна. Вместо нескончаемых споров о преформизме и эпигенезе, вместо тонко выстроенных гипотез о носителях наследственности, мы благодаря целому ряду микроскопических исследований, наконец, способны в некоторых случаях демонстрировать этих т. н. "носителей". С другой стороны, вновь открытый закон Менделя о скрещиваниях и разработка его выясняет условия и численность случаев передачи по наследству какого-нибудь признака. <…> Кто прочтет все три книги, придет к результату, что учение о наследственности приняло определенные черты, которые навряд ли изменятся*» (Шульц, 1912, с. 28).

Однако, с точки зрения критика, не все гладко, по его мнению, наука ушла в сторону от стоящих перед ней вопросов: «*Знакомясь с сочинениями трех названных авторов, я думаю, читатель все-таки будет испытывать некоторое неудовлетворение, в чем, конечно, виноваты не авторы упомянутых книг, а все направление новейших исследований. Мы видим везде искание причин формы в частях яйцевой клетки, в т. н. хромозомах, а потом изложение конечных результатов скрещивания. О том, каким образом такой "носитель наследственности" активирует свои потенциальности, каким образом достигается гармония цельного организма, – мы не только не слышим ни слова, не только не сообщается ни одного опыта, но и не находим ни одной догадки. <…> Но это недостаток всего направления, за который не ответственны вышеупомянутые авторы*» (Там же, с. 28).

«Огорчения» Шульца и других критиков не имели большого значения для ученых, с головой окунувшихся в открывшийся им восхитительный мир наследственных задатков, которые В. Иоганнсен в 1909 г. назвал «генами». С помощью гибридологического метода они делали одно открытие за другим, отложив на неопределенное время изучение «физиологических механизмов» наследственности, оставив все эти проблемы будущему поколению исследователей.

Следующим общепризнанным периодом развития генетики стал так называемый «молекулярный этап». Его начало исследователи отсчитывают в пределах конца 1940-х – начала 1950-х гг. Биохимические методы исследования позволили создать теорию «один ген – один фермент» (Beadle, Tatum, 1941), а открытие структуры ДНК (Watson, Crick, 1953) дало возможность непосредственно изучать как строение гена, так и его функционирование – процессы репликации, мутагенеза, рекомбинации, репарации, транскрипции и трансляции. Эти задачи решала молекулярная генетика в 1950–1970-е гг., к концу 1980-х гг. поставленные цели были в целом достигнуты, а основные молекулярные механизмы генетических процессов изучены.

Далее начался новый этап, который до сих пор не имеет общепринятого названия, и его обычно объединяют с предшествующим периодом (Ермолаев, 2018). Он не менее «молекулярный», чем предыдущий, но задачи его совершенно другие: в первую очередь, изучить генетику развития и воспользоваться ею для практических целей. Наиболее активно развиваемыми разделами генетики стали геномика, эпигенетика, генная инженерия, получение трансгенных организмов и генотерапия. Классические методы скрещивания и гибридологического анализа стали использоваться сравнительно редко, даже в селекции решающее значение приобрел биотехнологический подход[8]. Учитывая изложенное в настоящей статье, возможно, стоит именовать этот этап «молекулярно-физиологическим периодом развития генетики».

Биология вернулась к исследованию физиологических механизмов наследственного развития, но уже обогащенная всем комплексом новых знаний. И именно толчок, который был дан в 1900 г., сделал развитие генетики столь быстрым. Таким образом, влияние Менделя на историю биологии огромно, хотя и проявилось опосредованно, в результате переоткрытия его законов и дальнейшего торжества его методологии.

Менделизм в России

Хотя общемировая «эпоха менделизма» началась в 1900 г., однако в России этот этап наступил десятилетием позже. Это легко увидеть, анализируя публикации того времени. Впрочем, первая обзорная статья ботаника академика Ивана Парфентьевича Бородина (1847–1930) с изложением менделизма появилась в 1903 г. (Бородин, 1903a–c). Опубликована она была не в научном издании, а в ежемесячном литературном и научно-популярном журнале для самообразования «Мир божий». В том же году статья была издана отдельной брошюрой (Бородин, 1903d), так что ее вполне можно назвать первой книгой по генетике в России.

Но в 1900-е гг. менделизм не рассматривался в качестве теории наследственности ни в российских учебниках (Мензбир, 1906; Шимкевич, 1907; Кулагин, 1908), ни в отечественных, ни в переводных монографиях по проблеме наследственности. Из опубликованных в тот период статей можно назвать единственное, посвященное пропаганде менделизма, трехстраничное предисловие к сборнику статей для практиков-животноводов (Кулешов, 1907). Причина такого невнимания к новой науке заключается в том, что русские биологи придерживались теории А. Вейсмана и не относили менделизм к области изучения наследственности (Ермолаев, 2024б).

Первой переводной книгой, частично посвященной менделизму, стала изданная в 1909 г. монография Т.Г. Моргана «Экспериментальная биология» (Морган, 1909). А в следу-

[7] Автор этих строк позволил себе поставить мысленный эксперимент и спрогнозировать, что произошло бы, если после гимназии Мендель избрал бы путь физика или математика, как, видимо, и хотел, а не пошел бы в послушники монастыря (Ермолаев, 2022).

[8] Обратим внимание, что курс генетического анализа, еще полвека назад бывший одним из основных при обучении генетиков, ныне занимает скромное место, уступив первенство другим методам.

ющее десятилетие начинают выходить и отечественные публикации, сначала обзорного, а потом и экспериментального характера.

В качестве основоположников генетики в России называют три имени: Н.И. Вавилов, Ю.А. Филипченко и Н.К. Кольцов (Гайсинович, 1988; Инге-Вечтомов, 2015). Иногда к ним добавляют С.С. Четверикова и А.С. Серебровского (Фандо, 2005; Захаров, 2024). Но более детальный анализ показывает, что к перечисленным следует добавить, как минимум, еще двоих, внесших не меньший вклад, – Роберта Эдуардовича Регеля (1867–1920) и Андрея Афанасьевича Сапегина (1883–1946).

В 1904 г. Р.Э. Регель возглавил Бюро по прикладной ботанике при Ученом комитете Главного управления землеустройства и земледелия Российской империи. Именно при нем Бюро оценило значение теории Менделя для селекционного дела и начало внедрять эти знания среди растениеводов. По инициативе Регеля издан первый русский перевод «Опытов» Г. Менделя, под публикацию которых был отдан один из выпусков «Трудов Бюро» за 1910 г. (Мендель, 1910). Переводчиком выступил сотрудник Бюро Константин Андреевич Фляксбергер, занимавшийся изучением генофонда русских пшениц (Митрофанова, Удачин, 2007; Гончаров, 2013)[9]. Р.Э. Регель не написал книг по генетике, однако его двухсотстраничная статья «Селекция с научной точки зрения» (Регель, 1912) стала знаковым событием, а подчиненные Бюро станции с 1910-х гг. начали применять гибридизацию и генетический анализ в своей работе (см.: Гончаров, 2009; Федотова, Гончаров, 2014).

В 1912 г. в отечественном научном обиходе впервые прозвучало заменившее «менделизм» слово «генетика», его практически одновременно употребили С.И. Жегалов, Н.И. Вавилов и А.А. Сапегин. Н.И. Вавилов сделал доклад «Генетика и ее отношение к агрономии» (Вавилов, 1912a), и в том же году доклад был опубликован в виде отдельной брошюры (Вавилов, 1912b). В том же 1912 г. вернувшийся из заграницы приват-доцент Новороссийского университета А.А. Сапегин заложил в Одессе свои первые эксперименты по выведению новых сортов и опубликовал конспект книги своего учителя – немецкого генетика Эрвина Баура (Сапегин, 1912), в предисловии он использовал слово «генетика» (о работах А.А. Сапегина подробнее см.: Урсу, 2012; Курсанова, 2015).

Если в 1912 г. вышло из печати сокращенное издание упомянутой книги Э. Баура, то в следующем году в Санкт-Петербурге был опубликован ее полный перевод (Баур, 1913). Монография была издана Бюро по прикладной ботанике как приложение к его журналу, предисловие к ней написал Р.Э. Регель, а переводчиком выступил его заместитель, впоследствии директор Тифлисского ботанического сада П.И. Мищенко. Одновременно в 1913 г. вышло немало переводных книг по генетике (Гольдшмидт, 1913; Донкастер, 1913; Корренс, 1913; Пённет, 1913). В те же годы в отечественной периодике выходят и статьи на эту же тему (Жегалов, 1911, 1912; Филипченко, 1913a, b, 1915, 1916, 1917a; Завадовский Н., 1914; Иванов, Филипченко, 1915; и др.). Начинают выходить и отечественные учебники по генетике. Первый оригинальный русский учебник по менделизму (Богданов, 1914) был основан на лекциях, которые читал для студентов Московского СХИ профессор-зоолог Еллий Анатольевич Богданов (1872–1931). В 1915 г. написан второй учебник, принадлежащий перу Юрия Александровича Филипченко (1882–1930). Однако издан он был только в 1917 г. ввиду трудностей военного времени (Филипченко, 1917b).

Еще одним центром генетического образования стал Московский городской народный университет им. А.Л. Шанявского. Специального курса генетики в нем не читалось, но был коллоквиум, на котором затрагивались проблемы генетики (Московский… университет…, 1914, с. 17–18). Организатором коллоквиума был зоолог Николай Константинович Кольцов (1872–1940). В 1912 г. он же организовал в университете лабораторию экспериментальной биологии (Фандо, 2017). Н.К. Кольцов – создатель научной школы экспериментальной биологии в нашей стране, в которую генетика входила как необходимая часть. Соответственно этому он и строил деятельность своей лаборатории и коллоквиума. В 1914 г. секретарь коллоквиума М.М. Завадовский перечисляет четыре доклада, посвященных вопросам наследственности (Завадовский М., 1914, с. 158).

Через «биологический коллоквий» Кольцова прошло огромное количество слушателей, многие из которых стали позже крупными учеными, заведующими кафедрами и руководителями научных учреждений. Из числа тех, кто в первый же год работы Кольцова в университете Шанявского пришел туда вслед за ним из студентов Московского университета, был Александр Сергеевич Серебровский (1892–1948), создатель кафедры генетики в МГУ в 1930 г. В Университете Шанявского у Кольцова в 1916–1917 гг. учился Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский (1900–1981). Не учеником, но младшим коллегой Кольцова был энтомолог Сергей Сергеевич Четвериков (1880–1959), которого тот в 1909 г. пригласил на работу в качестве лаборанта в зоологическую лабораторию Московских Высших женских курсов, а в 1921 г. поставил во главе генетической лаборатории Института экспериментальной биологии.

С какого года отсчитывать начало генетики в России?

Есть два традиционных подхода к вопросу, с какого времени отсчитывать начало отечественной генетики. Одни исследователи считают само собой разумеющимся, что генетика во всем мире начала развиваться одновременно – в 1900 г. (Фролов, 1988; Фандо, 2005). Другие за точку отсчета принимают 1919 г. – организацию первой в нашей стране кафедры генетики и экспериментальной зоологии в Петроградском университете (Инге-Вечтомов, 2015; Захаров, 2024). С последними в целом согласен А.Е. Гайсинович, по мнению которого «*генетика как самостоятельная наука стала развиваться у нас в стране только в советский период. До 1917 г. лишь единичные ученые в своих работах исследовали проблемы наследственности*» (Гайсинович, 1988, с. 280). Но тогда возникает закономерный вопрос: если до 1919 г. отечественной генетики не существовало, то каким образом

[9] Через два года вышел новый перевод работы Г. Менделя, сделанный С. Егуновой по инициативе Биологической лаборатории П.Ф. Лесгафта в Петербурге (Мендель, 1912).

уже в 1920-е гг. здесь было сделано несколько важнейших открытий, а российская генетическая школа заняла одно из ведущих мест в мире?

Материал, представленный в предыдущем разделе, позволяет сделать вывод, что отечественная генетика возникла позже 1900 г., но раньше 1919-го (Ермолаев, 2024а). Возможно, было бы логично принять точкой ее возникновения 1913 г., когда Ю.А. Филипченко начал читать курс генетики для студентов Санкт-Петербургского университета и вокруг него постепенно стала формироваться будущая ленинградская генетическая школа, а в Москве заработала созданная годом ранее лаборатория Н.К. Кольцова в Университете Шанявского, ставшая основой для будущей московской генетической школы. В те же годы начинает свою селекционную деятельность в Одессе А.А. Сапегин, одновременно читая студентам новаторский курс лекций на тему «Законы наследственности и методика отбора сельскохозяйственных растений» (Гончаров Н.П., Гончаров П.Л., 2024).

Таким образом, первый этап развития отечественной генетики был уже пройден к 1919 г. (подробнее см.: Ермолаев, 2024а), и на рубеже 1910–1920-х гг. начался этап институализации генетических исследований в России, знаменательным событием которого стала организация первой кафедры генетики.

В августе 1919 г. в Петрограде произошло объединение Петроградского университета и бывших Высших женских (Бестужевских) курсов, которые к тому времени считались «Третьим университетом». Так как курсы генетики в университете и экспериментальной зоологии на Бестужевских курсах читались одним лицом – Ю.А. Филипченко, то Физико-математический факультет объединенного Петроградского университета постановил: на базе Лаборатории генетики и экспериментальной зоологии и курсов, которые читал Ю.А. Филипченко в обоих университетах, организовать кафедру генетики и экспериментальной зоологии, отведя в качестве лаборатории под нее помещение Зоологического кабинета бывших Высших женских курсов. Состав вновь образовавшейся кафедры поначалу состоял из четырех человек: заведующий – профессор Ю.А. Филипченко, ассистенты – В.М. Исаев и К.А. Андриянова-Фермор, а также препаратор И.Ф. Бордзио (Фокин, Захаров-Гезехус, 2019, с. 174). Дальнейшая история кафедры хорошо изучена (см., например, Кайданов, 1994; Конашев, 2011; Инге-Вечтомов, 2015; Захаров, 2024; и др.).

По инициативе Ю.А. Филипченко в России появилось и первое академическое учреждение генетической направленности. В феврале 1921 г. Комиссия по исследованию естественно-производительных сил России при Академии наук (КЕПС) приняла решение организовать «Бюро по евгенике» под руководством Ю.А. Филипченко, реорганизованное впоследствии в Лабораторию генетики АН СССР, а позже в Институт генетики АН СССР, переехавший в Москву, как и большинство академических учреждений.

Осталось сказать, что в 1920-е гг. советскими учеными были сделаны несколько важнейших открытий. Н.И. Вавилов сформулировал закон гомологических рядов в наследственной изменчивости. В 1926 г. вышла в свет основополагающая работа С.С. Четверикова «О некоторых моментах эволюционного процесса с точки зрения современной генетики» и началось экспериментальное изучение генетики популяций. В 1927 г. опубликована работа Г.Д. Карпеченко по получению редечно-капустных гибридов *Raphanobrassica* методами искусственной полиплоидии.

Список литературы / References

Барабанщиков Б.И., Ермолаев А.И. Хрестоматия по генетике. Казань: Изд-во Казанск. ун-та, 1988
[Barabanshchikov B.I., Ermolaev A.I. A textbook on genetics. Kazan: Kazan University Publ., 1988 (in Russian)]

Баур Э. Введение в экспериментальное изучение наследственности. СПб.; Юрьев: Тип. К. Маттисена в Юрьеве, 1913 (Труды Бюро по прикладной ботанике. Т. 6. Приложение 8-е)
[Baur E. Introduction to the experimental study of heredity. St. Petersburg, Yur'ev, 1913 (in Russian)]

Богданов Е.А. Менделизм или теория скрещивания (Новое направление в изучении наследственности и изменчивости). М.: Книгоиздательство студентов МСХИ, 1914
[Bogdanov E.A. Mendelism or the theory of crossing (A new direction in the study of heredity and variability). Moscow: Publ. of students of the Moscow Agricultural Institute, 1914 (in Russian)]

Бородин И.П. Очерки по вопросам оплодотворения в растительном царстве. *Мир божий*. 1903a;(4):257-272
[Borodin I.P. Essays on fertilization in the plant kingdom. *Mir bozhij*. 1903a;(4):257-272 (in Russian)]

Бородин И.П. Очерки по вопросам оплодотворения в растительном царстве. *Мир божий*. 1903b;(11):199-210
[Borodin I.P. Essays on fertilization in the plant kingdom. *Mir bozhij*. 1903b;(11):199-210 (in Russian)]

Бородин И.П. Очерки по вопросам оплодотворения в растительном царстве. *Мир божий*. 1903c;(12):255-274
[Borodin I.P. Essays on fertilization in the plant kingdom. *Mir bozhij*. 1903c;(12):255-274 (in Russian)]

Бородин И.П. Очерки по вопросам оплодотворения в растительном царстве. СПб.: Тип. И.Н. Скороходова, 1903d
[Borodin I.P. Essays on fertilization in the plant kingdom. St. Petersburg, 1903d (in Russian)]

Вавилов Н. Генетика и ея отношение к агрономии. В кн.: Отчет Голицинских женских с.-х. курсов за 1911 год по хозяйственной и за 1911/12 учебный год по учебной части. М.: Типо-лит. В. Рихтер, 1912a;77-87
[Vavilov N. Genetics and its relation to agronomy. In: Otchet Golitsinskikh zhenskikh sel'skokhozyajstvennykh kursov za 1911 god po khozyajstvennoj i za 1911/12 uchebnyj god po uchebnoj chasti. Moscow, 1912a;77-87 (in Russian)]

Вавилов Н. Генетика и ея отношение к агрономии. Сообщение, сделанное на годичном акте Голицинских Высших Сельскохозяйственных курсов 2 октября 1912 г. М.: Типо-лит. В. Рихтер, 1912b
[Vavilov N. Genetics and its relation to agronomy. Moscow, 1912b (in Russian)]

Вагнер Н.П. Куда идет зоология? *Вестник Европы*. 1871;6(11):717-737
[Vagner N.P. Where is zoology going? *Vestnik Evropy*. 1871;6(11):717-737(in Russian)]

Гайсинович А.Е. Грегор Мендель и его предшественники. В: Сажре О., Нодэн Ш., Мендель Г. Избранные работы о растительных гибридах. М.; Л., 1935;9-155
[Gajsinovich A.E. Gregor Mendel and his predecessors. In: Sazhre O., Noden S., Mendel G. Selected works on plant hybrids. Moscow, Leningrad, 1935;9-155 (in Russian)]

Гайсинович А.Е. Зарождение и развитие генетики. М.: Наука, 1988
[Gajsinovich A.E. The origin and development of genetics. Moscow: Nauka Publ., 1988 (in Russian)]

Геращенков Г.А., Чемерис Д.А., Вершинина З.Р., Гималов Ф.Р., Сахабутдинова А.Р., Рожнова Н.А., Михайлова Е.В., Баймиев Ан.Х., Кулуев Б.Р., Баймиев Ал.Х., Чемерис А.В. Гений Грегор Мендель и геном первого генетика. *Биомика*. 2023;15(4):96-138. doi 10.31301/2221-6197.bmcs.2023-13
[Gerashchenkov G.A., Chemeris D.A., Vershinina Z.R., Gimalov F.R., Sakhabutdinova A.R., Rozhnova N.A., Mikhailova E.V., Baymiev An.Kh., Kuluev B.R., Baymiev Al.Kh., Chemeris A.V. The genius of Gregor

Mendel and the genome of the first geneticist. *Biomics*. 2023;15(2): 96-138. doi 10.31301/2221-6197.bmcs.2023-13 (in Russian)]

Голубовский М.Д. Век генетики: Эволюция идей и понятий. СПб.: Борей Арт, 2000
[Golubovsky M.D. The Century of Genetics: Evolution of Ideas and Concepts. St. Petersburg: Borey Art, 2000 (in Russian)]

Гольдшмидт Р. Основы учения о наследственности в двадцати лекциях для естественников, медиков и сельских хозяев. СПб.: Изд. А.Ф. Девриена, 1913
[Gol'dshmidt R. Fundamentals of the doctrine of heredity in twenty lectures for natural scientists, physicians and rural farmers. St. Petersburg, 1913 (in Russian)]

Гончаров Н.П. Первые заведующие Бюро по прикладной ботанике и организаторы Госсортсети. Новосибирск: Гео, 2009
[Goncharov N.P. The first heads of the Bureau of Applied Botany and the organizers of the State Network. Novosibirsk: Geo, 2009 (in Russian)]

Гончаров Н.П. Константин Андреевич Фляксбергер (1880–1942). *Историко-биологические исследования*. 2013;5(3):106-108
[Goncharov N.P. Constantin A. Flaksberger (1880–1942). *Studies in the History of Biology*. 2013;5(3):106-108 (in Russian)]

Гончаров Н.П., Гончаров П.Л. Методические основы селекции растений. Томск: ТГУ, 2024
[Goncharov N.P., Goncharov P.L. Methodical bases of plant breeding. Tomsk: Publ. House Tomsk University, 2024 (in Russian)]

Дарвин Ч. Пангенезис. М.: Красанд, 2015
[Darwin C. Pangenesis. Moscow: Krasand, 2015 (in Russian)]

Донкастер Л. Наследственность в свете новейших исследований. М.: Тип. П.П. Рябушинского, 1913
[Donkaster L. Heredity in the light of the latest research. Moscow, 1913 (in Russian)]

Ермолаев А.И. Вопросы периодизации генетики. В: Институт истории естествознания и техники им. С.И. Вавилова. Годичная научная конференция. М., 2018;336-339
[Ermolaev A.I. Issues of periodization of genetics. In: Institut istorii estestvoznaniya i tekhniki im. S.I. Vavilova. Godichnaya nauchnaya konferentsiya. Moscow, 2018;336-339 (in Russian)]

Ермолаев А.И. О роли Менделя в истории биологии (к 200-летию Грегора Менделя). *Историко-биологические исследования*. 2022; 14(4):176-186. doi 10.24412/2076-8176-2022-4-176-186
[Ermolaev A.I. What role did Mendel play in the history of biology (to the 200th anniversary of Gregor Mendel). *Studies in the History of Biology*. 2022;14(4):176-186. doi 10.24412/2076-8176-2022-4-176-186 (in Russian)]

Ермолаев А.И. Как начиналась генетика в России. *Интегративная физиология*. 2024a;5(3):239-260. doi 10.33910/2687-1270-2024-5-3-239-260
[Ermolaev A.I. The origins of genetics in Russia. *Integrative Physiology*. 2024a;5(3):239-260. doi 10.33910/2687-1270-2024-5-3-239-260 (in Russian)]

Ермолаев А.И. Менделизм versus вейсманизм (О взглядах В.М. Шимкевича на наследственность). *Историко-биологические исследования*. 2024b;16(4):96-104. doi 10.24412/2076-8176-2024-4-96-104
[Ermolaev A.I. Mendelism versus Weismanism (About V.M. Shimkevich's views on heredity). *Studies in the History of Biology*. 2024b;16(4):96-104. doi 10.24412/2076-8176-2024-4-96-104 (in Russian)]

Жегалов С.И. Менделизм в современном освещении. *Сельское хозяйство и лесоводство*. 1911;(12):545-567
[Zhegalov S.I. Mendelism in modern lighting. *Sel'skoe khozyajstvo i lesovodstvo*. 1911;(12):545-567 (in Russian)]

Жегалов С.И. Значение селекции в современной агрономии. *В помощь хозяину*. 1912;(2):8-9
[Zhegalov S.I. The importance of breeding in modern agronomy. *V pomoshch' khozyainu*. 1912;(2):8-9 (in Russian)]

Завадовский М.М. Биологический коллоквий Н.К. Кольцова. В: Научные бюллетени. Общество содействия изданию научных трудов слушателей Московского Городского Университета имени А.Л. Шанявского. Вып. 1. М.: Тип. Т-ва Рябушинских, 1914;153-172
[Zavadovskij M.M. N.K. Koltsov Biological Colloquium. In: Nauchnye byulleteni Moskovskogo Gorodskogo Universiteta imeni A.L. Shanyavskogo. Vol. 1. Moscow, 1914;153-172 (in Russian)]

Завадовский Н. Наследование масти у свиней. *Вестник животноводства*. 1914;(8/9):686-687
[Zavadovskij N. Inheritance of pig color. *Vestnik zhivotnovodstva*. 1914;(8/9):686-687 (in Russian)]

Захаров И.А. Генетика в XX веке. Очерки по истории генетики. М.: Ваш формат, 2024
[Zakharov I.A. Genetics in the 20th century. Essays on the history of genetics. Moscow: Vash format, 2024 (in Russian)]

Иванов И.И., Филипченко Ю.А. Описание гибридов между бизоном, зубром и рогатым скотом в зоопарке «Аскания Нова» Ф.Э. Фальц-Фейна. *Архив ветеринарных наук*. 1915;(2):1-33
[Ivanov I.I., Philipchenko Yu.A. Description of hybrids between bison, bison and cattle at the Askania Nova Zoo by F.E. Faltz-Fein. *Arkhiv veterinarnykh nauk*. 1915;(2):1-33 (in Russian)]

Инге-Вечтомов С.Г. Ретроспектива генетики. СПб.: Н-Л, 2015
[Inge-Vechtomov S.G. Genetics in retrospect. St. Petersburg: Publ. house N-L, 2015 (in Russian)]

Кайданов Л.З. Формирование кафедры генетики и экспериментальной зоологии в Петроградском университете (1913–1920). *Исследования по генетике*. 1994;11:6-12
[Kaidanov L.Z. Formation of the Department of Genetics and Experimental Zoology at Petrograd University (1913–1920). *Issledovania po genetike*. 1994;11:6-12 (in Russian)]

Кёльрейтер И. Учение о поле и гибридизации растений. М.: Сельхозгиз, 1940
[Kölreuter I. The doctrine of the field and plant hybridization. Moscow: Agricultural Publ., 1940 (in Russian)]

Конашев М.Б. Школа генетиков Ю.А. Филипченко. СПб.: Издание Санкт-Петербургского союза ученых, 2011
[Konashev M.B. Y.A. Filipchenko School of Genetics. St. Petersburg, 2011 (in Russian)]

Корренс К. Новые законы наследственности. М., 1913
[Korrens K. New laws of heredity. Moscow, 1913 (in Russian)]

Кулагин Н.М. Зоология безпозвоночных. Курс лекций, читанный в Московском С.-Х. Институте в 1907/8 учебном году. М.: Издание Студенческой Кассы Взаимопомощи при М. С.-Х. Инст., 1908
[Kulagin N.M. Zoology of invertebrates. A course of lectures. Moscow: Publ. of students of the Moscow Agricultural Institute, 1908 (in Russian)]

Кулешов П.Н. Теория Менделя о наследственности. В: Кулешов П.Н. (Ред.). Сельскохозяйственное животноводство. М., 1907;1-3
[Kuleshov P.N. Mendel's theory of heredity. In: Kuleshov P.N. (Ed.) Sel'sko-khozyajstvennoe zhivotnovodstvo. Moscow, 1907;1-3 (in Russian)]

Курсанова Т.А. От искусства к науке: А.А. Сапегин и становление советской селекции. *Вопросы истории естествознания и техники*. 2015;36(4):758-782
[Kursanova T.A. From art to science: A.A. Sapegin and the development of soviet plant breeding. *Studies in the History of Science and Technology*. 2015;36(4):758-782 (in Russian)]

Линней К. Розыскание о различном поле произрастаний. *Новые ежемесячные сочинения*. 1795;(107, 109, 111, 112)
[Linnaeus K. Investigation of a different field of vegetation. *Novye ezhemesyachnye sochineniya*. 1795;(107, 109, 111, 112) (in Russian)]

Мендель Г. Опыты над растительными гибридами. *Труды Бюро по прикладной ботанике*. 1910;3(11):479-529
[Mendel' G. Experiments on plant hybrids. *Trudy Byuro po prikladnoj botanike*. 1910;3(11):479-529 (in Russian)]

Мендель Гр. Изследование над гибридами растений. СПб.: Тип. Т-ва «Общественная Польза», 1912
[Mendel' Gr. Experiments on plant hybrids. St. Petersburg, 1912 (in Russian)]

Мендель Г. Опыты над растительными гибридами. М.: Наука, 1965
[Mendel' G. Experiments on plant hybrids. Moscow: Nauka Publ., 1965 (in Russian)]

Мензбир М.А. Введение в изучение зоологии и сравнительной анатомии. М.: Типо-лит. В. Рихтер, 1906
[Menzbir M.A. Introduction to the study of zoology and comparative anatomy. Moscow, 1906 (in Russian)]

Митрофанова О.П., Удачин Р.А. Константин Андреевич Фляксбергер – основоположник научного изучения пшеницы в России. *Информационный вестник ВОГиС*. 2007;11(3/4):591-608

[Mitrofanova O.P., Udachin R.A. Konstantin Andreevich Flaksberger – the founder of the scientific study of wheat in Russia. *Informatsionnyy vestnik VOGiS*. 2007;11(3/4):591-608 (in Russian)]

Морган Т.Г. Экспериментальная зоология. М.: Тип. Т.Д. Мошкина и Ге, 1909
[Morgan T.G. Experimental Zoology. Moscow, 1909 (in Russian)]

Московский Городской Народный Университет имени А.Л. Шанявского. 1914–1915 академический год. М.: Городская тип., 1914
[The A.L. Shanyavsky Moscow City People`s University. Academic year 1914–1915. Moscow, 1914 (in Russian)]

Пённетт Р.К. Менделизм. М.: Тип. П.П. Рябушинского, 1913
[Pennett R.K. Mendelism. Moscow, 1913 (in Russian)]

Регель Р. Селекция с научной точки зрения. *Труды Бюро по прикладной ботанике*. 1912;5(11):425-623
[Regel R. Breeding from a scientific point of view. *Trudy Byuro po prikladnoj botanike*. 1912;5(11):425-623 (in Russian)]

Сапегин А.А. Законы наследственности как основа селекции сельскохозяйственных растений. Одесса: Тип. Е. Хрисогелос, 1912
[Sapegin A.A. The laws of heredity as the basis for the breeding of agricultural plants. Odessa, 1912 (in Russian)]

Урсу Д. Генетика в Одессе: сто лет борьбы, побед и поражений. В: Південний захід. Одесика. Історико-краезнавчий науковий альманах. Вып. 14. Одеса: Друкарський дім, 2012;210-257
[Ursu D. Genetics in Odessa: one hundred years of struggle, victories and defeats. In: Pivdennij zakhid. Odesika. Istoriko-kraeznavchij naukovij al'manakh. Vol. 14. Odesa, 2012;210-257 (in Russian)]

Фандо Р.А. Формирование научных школ в отечественной генетике в 1930–1940-е гг. М.: Изд. дом И.И. Шумиловой, 2005
[Fando R.A. The formation of scientific schools in Russian genetics in the 1930s and 1940s. Moscow: Publishing house of I.I. Shumilova, 2005 (in Russian)]

Фандо Р.А. Московский городской народный университет имени А.Л. Шанявского: у истоков экспериментальной биологии. *Историко-биологические исследования*. 2017;9(4):57-78
[Fando R.A. The A.L. Shanyavsky Moscow City People`s University: At the beginning of experimental biology. *Studies in the History of Biology*. 2017;9(4):57-78 (in Russian)]

Федотова А.А., Гончаров Н.П. Бюро по прикладной ботанике в годы Первой мировой войны. СПб.: Нестор-История, 2014
[Fedotova A.A., Goncharov N.P. Bureau of Applied Botany during the First World War. St. Petersburg: Nestor-History Publ., 2014 (in Russian)]

Филипченко Ю.А. Очерки по вопросам эволюции и наследственности. *Русское богатство*. 1913a;1:113-133
[Philipchenko Yu.A. Essays on evolution and heredity. *Russkoe bogatstvo*. 1913a;1:113-133 (in Russian)]

Филипченко Ю.А. Очерки по вопросам эволюции и наследственности. *Русское богатство*. 1913b;2:109-126
[Philipchenko Yu.A. Essays on evolution and heredity. *Russkoe bogatstvo*. 1913b;2:109-126 (in Russian)]

Филипченко Ю.А. Изменчивость и эволюция. Петроград, 1915
[Phlipchenko Yu.A. Variability and evolution. Petrograd, 1915 (in Russian)]

Филипченко Ю.А. Изменчивость и наследственность черепа у млекопитающих. Ч. 1. *Русский Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1916;1(2):311-404
[Phlipchenko Yu.A. Variability and heredity of the skull in mammals. Part 1. *Russkiy Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii*. 1916;1(2):311-404 (in Russian)]

Филипченко Ю.А. Наследование и происхождение мастей у лошади. *Материалы по вопросам рысистого коннозаводства*. 1917a;3:3-19
[Philipchenko Yu.A. Inheritance and origin of the horse's colors. *Materialy po voprosam rysistogo konnozavodstva*. 1917a;3:3-19 (in Russian)]

Филипченко Ю.А. Наследственность. М.: Природа, 1917b
[Philipchenko Yu.A. Heredity. Moscow: Nature, 1917b (in Russian)]

Фокин С.И. Николай Петрович Вагнер – жизнь и ипостаси талантливого человека. Часть I. Путь в науку и в науке. *Историко-биологические исследования*. 2024;16(1):10-60. doi 10.24412/2076-8176-2024-1-10-60
[Fokin S.I. Nikolai Petrovitch Wagner: the life and hypostases of a talented person. 1. A journey into science and in science. *Studies in the History of Biology*. 2024;16(1):10-60. *doi* 10.24412/2076-8176-2024-1-10-60 (in Russian)]

Фокин С.И., Захаров-Гезехус И.А. Юрий Александрович Филипченко и его окружение (К 100-летию основания кафедры генетики и экспериментальной зоологии в Петроградском университете). СПб., 2019
[Fokin S.I., Zakharov-Gezekhus I.A. Yury Aleksandrovich Philipchenko and his entourage. St. Petersburg, 2019 (in Russian)]

Фролов И.Т. История и философия генетики. Поиски и дискуссии. М.: Наука, 1988
[Frolov I.T. History and philosophy of genetics. Searches and discussions. Moscow: Nauka Publ., 1988 (in Russian)]

Шимкевич В.М. Биологические основы зоологии. СПб.; М.: Издание Т-ва М.О. Вольф, 1907
[Shimkevich V.M. Biological foundations of zoology. St. Petersburg; Moscow, 1907 (in Russian)]

Шульц Е. Рец. на кн.: Goldchmidt K. "Tinfuhrung in die Vererbungswissenschaft" (Leipzig, 1911); Haecker V. "Allgemeine Vererbungslehre" (Leipzig, 1911); Baur Erw. "Einfurung in die experimentelle Vererbungschaft" (1911). *Природа*. 1912;(3):28
[Shults E. Book review: Goldchmidt R. Tinfuhrung in die Vererbungswissenschaft (1911); Haecker V. Allgemeine Vererbungslehre (1911); Baur E. Einfurung in die experimentelle Vererbungschaft (1911). *Priroda*. 1912;(3):28 (in Russian)]

Beadle G.W., Tatum E.L. Genetic control of biochemical reaction in Neurospora. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1941;27(1):499-506. doi 10.1073/pnas.27.11.499

Correns C. Untersuchungen über die Xenien bei Zea Mays. *Berichte der Deutschen Botanischen Gesellschaft*. 1899;17(10):410-417 (in German)

Correns C.G. Mendel's Regel über das Verhalten der Nachkommenschaft der Rassenbastarde. *Berichte der Deutschen Botanischen Geselschaft*. 1900a;18(5):158-168 (in German)

Correns C. Gregor Mendel's "Versuche über Pflanzen-Hybriden" und die Bestätigung ihrer Ergebnisse durch die neuesten Untersuchungen. *Bot Ztg*. 1900b;58(2):229-235 (in German)

de Vries H. Sur la loi de disjonction des hybrides. *Comptes Rendus 1'Académie Sciences*. 1900a;130:845-848 (in French)

de Vries H. Das Spaltungsgesetz der Bastarde. *Berichte Deutschen Botanischen Geselschaft*. 1900b;18(4):83-90 (in German)

Mendel G. Versuche über Pflanzen-Hybriden. *Verh. naturforsch. Ver. Brunn*. 1866;4:3-47 (in German)

Shwartz J. In Pursuit of the Gene: From Darwin to DNA. Cambridge: Harward University Press, 2008

Simunek M., Hossfeld U., Breidbach O. 'Further Development' of Mendel's Legacy? Erich von Tschermak-Seysenegg in the Context of Mendelian-Biometry Controversy, 1901–1906. *Theory Biosci*. 2012;131(4):243-252. doi 10.1007/s12064-012-0158-z

Simunek M., Levit G., Hossfeld U. 'Rediscovery' of Mendel's laws reconsidered. The role of Armin von Tschermak-Seysenegg (1870–1952) – a keynote address. *Stud Hist Biol*. 2017;9(3):80-86

Tschermak-Seysenegg E. Über künstliche Kreuzung bei *Pisum sativum*. *Berichte Deutschen Botanischen Geselschaft*. 1900a;18(6):232-239 (in German)

Tschermak-Seysenegg E. Über künstliche Befruchtung bei *Pisum sativum*. *Biologisches Centralblatt*. 1900b;20(18):593-595 (in German)

Tschermak-Seysenegg E. Über künstliche Kreuzung bei *Pisum sativum*. *Zeitschr landwirthschaftliche Versuchswesenin Oesterreich*. 1900c;3:465-555 (in German)

Watson J.D., Crick F.H. Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribosse nucleic acid. *Nature*. 1953;171(4356):737-738. doi 10.1038/171737a0

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 14.11.2025. После доработки 18.11.2025. Принята к публикации 20.11.2025.

Письма в ВАВИЛОВСКИЙ ЖУРНАЛ ГЕНЕТИКИ И СЕЛЕКЦИИ
Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding
2025 • 11 • 4 • 154-163

pismavavilov.ru
doi 10.18699/letvjgb-2025-11-22

Оригинальное исследование

Оценка качества семян некоторых видов рода *Pavonia* из коллекции оранжереи Ботанического сада Самарского университета

Н.О. Рогулева ✉, С.А. Гукасян

Аннотация. Оценка перспектив семенного размножения декоративных растений – одна из важных задач ботанических садов при поиске новых культур для озеленения интерьеров. Представители семейства Malvaceae Juss. хорошо зарекомендовали себя как устойчивые декоративно-цветущие растения. Они используются для «зеленого» оформления квартир, офисов и зимних садов уже долгие годы. Род *Pavonia* Cav. пока мало известен на рынке комнатных растений, что связано с его непредставленностью в цветочных магазинах. В рамках программы по изучению диаспор, формируемых интродуцентами в оранжерее Ботанического сада Самарского национального исследовательского университета, проведено изучение качества семян трех видов рода *Pavonia*: *P. missionum, P. spinifex, P. hastata.* В ходе исследования были измерены морфометрические параметры семян, масса 1000 семян, их выполненность и всхожесть. Изучение внутреннего строения семян, проведенное методом цифровой микрофокусной рентгенографии в научно-исследовательской лаборатории инновационных методов изучения и сохранения биологического разнообразия Самарского университета на передвижной рентгенодиагностической установке, выявило следующие виды дефектов: невыполненные и щуплые семена у всех трех видов, трещины и погрызы у семян *P. spinifex*. Признаков заселенности семян вредителями не обнаружено. Количество полноценных выполненных семян у всех трех видов во все годы исследований превышало 65 %. Первые признаки прорастания семян в лабораторных условиях были отмечены на 2-е сутки у *P. spinifex* и *P. Missionum* и на 5-е сутки у *P. hastata*. Всхожесть семян превышала 80 % у семян *P. missionum*, хранившихся три года, у семян *P. spinifex*, хранившихся от одного года до пяти лет. Семена *P. hastata,* по-видимому, имели внутреннее заражение грибами, что привело к их загниванию, несмотря на предварительную предпосевную обработку. Таким образом, семенной материал собственной репродукции оранжереи Ботанического сада, хранившийся менее трех лет, может быть использован для дальнейшего размножения данных видов рода *Pavonia.*

Ключевые слова: масса 1000 семян; микрофокусная рентгенография; качество семян; размер семян; сроки хранения; жизнеспособность семян; всхожесть семян; метод неинвазивной оценки внутренней структуры семян

Для цитирования: Рогулева Н.О., Гукасян С.А. Оценка качества семян некоторых видов рода *Pavonia* из коллекции оранжереи Ботанического сада Самарского университета. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;11(4):154-163. doi 10.18699/letvjgb-2025-11-22

Original article

Evaluation of the seed quality of some genus *Pavonia* species from the Botanical Garden of Samara University greenhouse collection

N.O. Roguleva ✉, S.A. Ghukasyan

Abstract. Assessment of ornamental plants seed propagation prospects is one of the important tasks of Botanical Gardens in the search for new crops for landscaping interiors. Representatives of the Malvaceae Juss. family have long established themselves as resistant ornamental and flowering plants. They have been used for the "green" decoration of apartments, offices and conservations for many years. The genus *Pavonia* Cav. is still little known in the indoor plant market, due to its lack of representation in flower shops. As a part of the study diasporas program formed by introduced species in the greenhouse of the Botanical Garden of Samara University, was conducted a study on the quality of seeds of 3 species of genus *Pavonia*: *P. missionum*, *P. spinifex*, *P. hastata*. The morphometric parameters of the seeds, the weight of 1000 seeds, their completeness and germination were measured during the study. The internal structure of seeds study, carried out by digital microfocus radiography in the scientific research laboratory of Innovative methods for

Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, Самара, Россия
Samara University, Samara, Russia
✉ strona@yandex.ru

© Рогулева Н.О., Гукасян С.А., 2025

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0

studying and preserving biological Diversity at Samara University on a mobile X-ray diagnostic unit, revealed the following types of defects: unfulfilled and puny seeds in all 3 species; cracks and gnawing in *P. spinifex* seeds. No signs of pests infestation were found. The number of fully completed seeds in all three species exceeded 65 % in all the years of research. The first signs of seed germination in laboratory conditions were noted on day 2 in *P. spinifex* and *P. missionum*, and on day 5 in *P. hastata*. The germination rate of seeds exceeded 80 % for *P. missionum* seeds stored for 3 years, and for *P. spinifex* seeds stored from 1 to 5 years. The seeds of *P. hastata*, apparently, had an internal infection with fungi, which led to their rotting, even despite the preliminary pre-sowing treatment. Thus, the seed material of the Botanical Garden greenhouse's own reproduction, which has been stored for less than 3 years, can be used for further reproduction of these species of genus *Pavonia*.

Key words: 1,000 seeds weight; microfocus radiography; seed quality; seed size; shelf life; seed viability; seed germination; method of noninvasive assessment of the internal structure of seeds

For citation: Roguleva N.O., Ghukasyan S.A. Evaluation of the seed quality of some genus *Pavonia* species from the Botanical Garden of Samara University greenhouse collection. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Lett Vavilov J Genet Breed.* 2025;11(4):154-163. doi 10.18699/letvjgb-2025-11-22 (in Russian)

Введение

В настоящее время большое внимание уделяется фитодизайну помещений. Важную роль в этом процессе играют декоративные растения, которые не только украшают пространство, но и выполняют ряд полезных функций, таких как очищение воздуха, снижение уровня шума и создание благоприятных условий для отдыха (Ткаченко, Казаринова, 2008). Расширение ассортимента культур защищенного грунта, поиск новых устойчивых к комнатным условиям растений – одна из задач не только коммерческих питомников, но и ботанических садов. Представители семейства Malvaceae Juss. такие как *Hibiscus rosa-sinensis* L., *H. syriacus* L. и их многочисленные сорта, хорошо зарекомендовали себя и используются для озеленения уже долгие годы (Тыщенко, Тимкина, 2012). Род *Pavonia* Cav., принадлежащий к этому же семейству, пока не нашел широкого распространения среди любителей комнатных растений, что в основном связано с его непредставленностью в магазинах.

Род *Pavonia* Cav. распространен в тропических и субтропических широтах. Ареал обитания большинства видов включает Южную Америку, Центральную Америку, Вест-Индию и Мексику (Fryxell, 1999). Большинство павоний представляет собой многолетние кустарники. Актиноморфные, обычно обоеполые и пятичленные цветки павоний располагаются по одному или образуют сложные верхоцветные соцветия. Каждый из пяти лепестков венчика срастается у основания с тычиночной трубкой. Схизокарпии (дробные коробочки) павоний состоят из пяти мерикарпиев, каждый из которых содержит по одному семени (Fryxell, 1999; Yue, Ruter, 2020). Мерикарпии при созревании плода распадаются. Некоторые виды весьма декоративны и используются в озеленении квартир и офисов (Гарнизоненко, 2002; Александрова, Александров, 2004), а в теплом климате и улиц (Fryxell, 1979; Mitchell, 1982). В ряде источников указывается на проблемы при вегетативном размножении павоний (Гарнизоненко, 2002), поэтому исследование семенного размножения растений этого рода является важной задачей.

Изучением особенностей латентного периода и систем репродукции в растительном мире в целом занимались многие исследователи, тем не менее эта задача остается актуальной (Николаева, 1967; Ходачек, 1974; Ткаченко, 2009). В рамках исследования диаспор, формируемых интродуцентами в оранжерее Ботанического сада Самарского университета, проведено исследование качества семян трех видов рода *Pavonia*.

Материалы и методы

Исследование проводили в 2025 г., для чего использовали семена трех видов рода *Pavonia* собственной репродукции: *P. missionum, P. spinifex, P. hastata*. Спелые семена собирали с 2015 по 2025 г. Когда плод начинал раскрываться, упаковывали в бумажные пакеты и хранили при комнатной температуре и неконтролируемой влажности воздуха в семенной лаборатории.

P. missionum Ekman – небольшой кустарник. Растение выращено из семян, полученных из Ботанического сада Ульмского университета (Botanischer Garten der Universität Ulm), Германия, в 2019 г. Естественный ареал этого вида простирается от Южной Бразилии до Северо-Запада Аргентины (рис. 1). В природе это небольшой кустарник, до 1.5 м высотой; произрастает преимущественно в субтропическом биоме (Plants of the World Online, 2025). Имеет пятилепестковые оранжево-красные цветки диаметром 3.8–4 см. Часто используется в странах с теплым климатом для декоративных садов из-за длительного периода цветения и способности привлекать опылителей, таких как пчелы и бабочки. В исследовании были использованы семена 2019, 2020 и 2022 гг. сбора. В 2023 г. растение погибло, в 2025 г. были посеяны семена собственной репродукции для возобновления вида в коллекции.

P. spinifex Cav. – растение выращено из семян, полученных из Ботанического сада Э.М. Геккеля (Jardin Botanique Edouard-Marie Heckel), Марсель, Франция, в 2013 г. Ареал этого вида простирается от Флориды до Карибского бассейна (см. рис. 1). Полукустарник высотой 1–2 м, цветки одиночные желтые. Мерикарпии с тремя шипиками, шипики 6–7 мм, зазубренные в обратном направлении, центральный прямой, боковые шипики расходящиеся. Плоды легко прикрепляются к одежде и меху, что способствует расселению вида (Flora of North America, 2025). Цветет круглый год. В исследовании были использованы семена 2016, 2017, 2018, 2020, 2022, 2023 и 2024 гг. сбора.

P. hastata Cav. – растение выращено из семян, полученных из Ботанического сада Э.М. Геккеля (Jardin Botanique Edouard-Marie Heckel), Марсель, Франция, в 2013 г. Ареал этого вида простирается от Боливии до Бразилии и Северной Аргентины (см. рис. 1). Это кустарник, произрастающий преимущественно в сезонно сухих тропических районах, достигает высоты 0.5–1 м (Flora of North America, 2025; Plants of the World Online, 2025). Цветки преимущественно белые, иногда розовые, с выраженной красной или бордовой се-

Pavonia hastata *Pavonia missionum* *Pavonia spinifex*

Рис. 1. Карта распространения изучаемых видов (Plants of the World Online, 2025). Темно-зеленым цветом отмечено природное распространение, фиолетовым – места культивирования видов.
Fig. 1. Distribution map of the studied species (Plants of the World Online, 2025). The dark green color indicates the natural distribution, the purple color indicates the cultivation sites of the species.

ринкой, диаметром около 5 см. Цветет с весны до осени. Выращивается в открытом грунте как однолетник или в отапливаемых помещениях как многолетнее комнатное растение (Гарнизоненко, 2002). В исследовании использованы семена 2015 и 2018–2025 гг. сбора.

Описание внешнего вида семян проводили по фотографиям, которые были сделаны на микроскопе Микромед МС-5-Zoom LED с видеоокуляром ToupCam 16.0 MP. При описании семян использовали терминологию, приведенную в «Атласе по описательной морфологии…» З.Т. Артюшенко (1990). Длину и ширину семян определяли методом планшетного сканирования, разрешение изображения 4800 dpi, с использованием программы JMicroVision согласно ранее изложенной методике (Рогулева, Янков, 2022). Показатель массы 1000 семян определяли на аналитических весах Госметр ВЛ-220.

Внутреннее строение семян исследовали методом цифровой микрофокусной рентгенографии на передвижной рентгенодиагностической установке (ПРДУ) (Архипов, Потрахов, 2008; Безух и др., 2016; Ткаченко, 2016; ГОСТ 59603-2021) в научно-исследовательской лаборатории инновационных методов изучения и сохранения биологического разнообразия Самарского университета. Семена разных лет сбора помещали в камеру ПРДУ на пластиковых планшетах (PLA) с величиной ячейки 1 × 1 см. Режим съемки семян был следующий: напряжение, подаваемое на трубку, – 40 кВ, время экспозиции – 4 с. В программе MicroCT-PRDU проводили коррекцию контраста и повышение четкости изображения. Визуально выявляли невыполненные и дефектные семена и производили их подсчет и выбраковку из общей выборки. Определение дефектов проводили согласно классификации, приведенной в «Кратком атласе рентгенографических признаков семян овощных культур» (Мусаев и др., 2018).

Оценивали лабораторную всхожесть семян, высевали только такие, которые по итогам проведенной рентгенографии не имели дефектов. Перед посадкой семена обрабатывали раствором гипохлорита натрия (NaClO) 5 % концентрации в течение 10 мин, с последующей промывкой в дистиллированной воде для устранения возбудителей грибковых и бактериальных болезней (Терещенко, Жолобова, 2022). Семена высевали в чашки Петри по 50 штук на смоченную дистиллированной водой фильтровальную бумагу. Проращивали в термостате ТУ 46-22-605-75 при постоянной освещенности 2000 лк и температуре 24–25 °С. Итоговый подсчет проросших семян производили на 20-е сутки (FAO, 2013; ГОСТ 12038-84; ГОСТ 13056.6-97).

Математическую обработку проводили согласно рекомендациям Г.Н. Зайцева (1973). Построение диаграмм по ее результатам осуществляли с помощью MS Excel. В таблицах приведены среднее арифметическое (x) и ошибка среднего арифметического значения (m). Для оценки вариабельности признаков использовалась эмпирическая шкала С.А. Мамаева (1975), согласно которой коэффициент вариации (CV) < 8 % очень низкий, CV = 8–12 % низкий, CV = 13–20 % средний, CV = 21–40 % высокий, CV > 40 % очень высокий уровень изменчивости.

Результаты и обсуждение

Различные абиогенные и биогенные факторы могут повлиять на процесс формирования семян (Левина, 1981), поэтому результаты многолетних исследований выполненности семян позволят строить прогноз семенной продуктивности. Успешность семенного размножения растений определяется количеством формирующихся жизнеспособных диаспор, зная которое можно определить целесообразность использования такого способа размножения. Немаловажно также, что интродукция новых видов семенами дает лучший результат, позволяющий получить значительное число растений с большим генетическим разнообразием (Ткаченко, 2009).

Внешний вид диаспор трех видов рода *Pavonia* значительно различался как по окраске и фактуре, так и по размерам. Семена *P. missionum* маленькие, почковидные, голые (рис. 2). Окраска семян от темно-коричневой до черной. Семенной рубчик хорошо просматривается, окружен волосками. За все три года исследований длина семян изменялась в пределах 2.30–3.05 мм, средняя составила 2.65 мм; ширина 1.51–2.32 мм, средняя 2.00 мм. Вариабельность обоих при-

Рис. 2. Внешний вид семян *P. missionum*: 1 – семенной рубчик, 2 – общий вид.
Fig. 2. Appearance of *P. missionum* seeds: 1 – seminal scar, 2 – general appearance.

Рис. 3. Изменение длины и ширины семян *P. missionum* в зависимости от года репродукции.
Fig. 3. Changes in the length and width of *P. missionum* seeds depending on the reproduction year.

знаков была низкой (менее 8 %). Семена 2019 г. сбора были крупнее семян 2020 и 2022 гг. (рис. 3, табл. 1).

Семена *P. spinifex* небольшие, запятовидные, голые. Имеют коричневую окраску с желтыми вкраплениями. Эллипсоидальный рубчик хорошо просматривается, расположен на вогнутой брюшной части (рис. 4). Длина семян за все годы исследований изменялась от 1.86 до 4.58 мм, средняя составила 3.36 мм; ширина от 0.71–2.66 мм, средняя составила 1.87 мм. Вариабельность обоих признаков была очень низкой (менее 8 %) у семян 2016, 2017, 2023, 2024 гг. репродукции; низкой – 2018 и 2022 гг. репродукции и высокой у семян 2020 г. репродукции. Семена 2018 и 2020 гг. сбора были меньше среднего размера (рис. 5, см. табл. 1).

Семена *P. hastata* небольшие, имеют форму от полушаровидной до практически яйцевидной (рис. 6). Окраска семян желтовато-коричневая. Поверхность семени редко опушенная, шероховатая, сетчатая. Семенной рубчик хорошо просматривается и имеет форму, близкую к треугольной. Семенной шов узкий и короткий (см. рис. 6). Длина семян за все годы исследований изменялась от 1.17 до 5.04 мм, средняя составила 3.50 мм; ширина от 1.14 до 4.11 мм, средняя составила 2.45 мм (рис. 7). Вариабельность обоих признаков была очень низкой и низкой у семян 2018, 2020–2023 и 2025 гг. репродукции; средней – 2024 г. и высокой у семян 2019 г. репродукции. У семян 2015 г. сбора вариабельность признака длина была низкой, а ширина средней. Семена 2022 и 2024 гг. сбора были меньше среднего размера (см. рис. 7 и табл. 1).

Изменение показателя массы 1000 семян в зависимости от года репродукции и вида представлено на рис. 8. Семена *P. missionum* обладали наименьшей массой по сравнению с двумя другими изученными видами. Уровень изменчивости этого признака был очень низким у *P. spinifex* и *P. hastata*, низким у *P. missionum* (табл. 2).

Покой и прорастание семян – одна из форм чередования физиологической активности и затухания функций, свойственного растительным организмам (Николаева, 1967; Левина, 1981; Ткаченко, 2009). Во многих работах показано, что семена разных видов существенно различаются по глубине и длительности покоя, а также по долговечности (Бартон, 1964; Фирсова, 1969; Николаева и др., 1999). Рентгенографическое исследование помогает отобрать для проращивания только те семена, которые сформированы полностью и не имеют дефектов (Архипов, Потрахов, 2008; Безух и др., 2016). В дальнейшем, если возникнут проблемы с прорастанием семян, можно применять к ним различные методы стимуляции (Левина, 1981; Николаева и др., 1999).

Анализ качества посевного материала определяли методом цифровой микрофокусной рентгенографии. На полученных рентгенограммах считали количество выполненных и дефектных семян (рис. 9). В целом доля выбракованных семян по годам исследования была менее 10 % у *P. missionum* и

Таблица 1. Морфометрические параметры семян рода *Pavonia*
Table 1. Morphometric parameters of seeds of genus *Pavonia*

Год	Длина семян			Ширина семян		
	x ± m	min–max	CV, %	x ± m	min–max	CV, %
			Pavonia missionum			
2019	2.76 ± 0.02	2.45–3.05	4.96	2.03 ± 0.02	1.51–2.32	7.39
2020	2.64 ± 0.02	2.30–2.92	4.86	1.99 ± 0.02	1.65–2.23	5.32
2022	2.55 ± 0.02	2.36–2.85	4.95	1.96 ± 0.01	1.74–2.12	4.64
			Pavonia hastata			
2015	3.90 ± 0.04	3.68–4.14	4.22	2.50 ± 0.11	2.10–4.11	17.91
2018	3.29 ± 0.03	2.90–4.43	7.63	2.16 ± 0.03	1.86–3.02	9.20
2019	3.88 ± 0.12	2.60-5.04	22.7	2.57 ± 0.08	1.65–3.53	21.87
2020	3.29 ± 0.03	2.90–4.43	7.63	2.16 ± 0.03	1.86–3.02	9.2
2021	4.43 ± 0.02	3.91–4.73	3.87	3.01 ± 0.03	2.59–3.40	7.00
2022	2.95 ± 0.02	2.65–3.24	4.62	2.04 ± 0.02	1.80–2.37	7.09
2023	4.33 ± 0.02	3.92–4.67	3.51	3.01 ± 0.02	2.63–3.53	6.95
2024	1.63 ± 0.04	1.17–1.91	16.2	1.43 ± 0.04	1.14–1.88	17.68
2025	2.96 ± 0.05	1.93–3.32	9.88	2.15 ± 0.05	1.83–2.44	8.14
			Pavonia spinifex			
2016	4.12 ± 0.02	3.78–4.40	2.94	2.28 ± 0.02	1.90–2.66	7.01
2017	3.95 ± 0.04	3.43–4.44	6.23	2.10 ± 0.23	1.89–2.38	6.20
2018	2.65 ± 0.02	2.20–3.10	8.83	1.46 ± 0.01	1.28-1.83	8.23
2020	3.36 ± 0.12	2.31–4.58	25.34	1.87 ± 0.07	1.29–2.64	25.44
2022	2.19 ± 0.03	1.86–2.63	10.13	1.25 ± 0.02	0.71–1.49	12.30
2023	3.99 ± 0.02	3.65–4.22	3.06	2.26 ± 0.02	1.90–2.51	5.75
2024	4.06 ± 0.02	3.47–4.39	4.25	2.28 ± 0.02	1.93–2.55	4.82

Примечание: x – среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического, CV – коэффициент вариации.

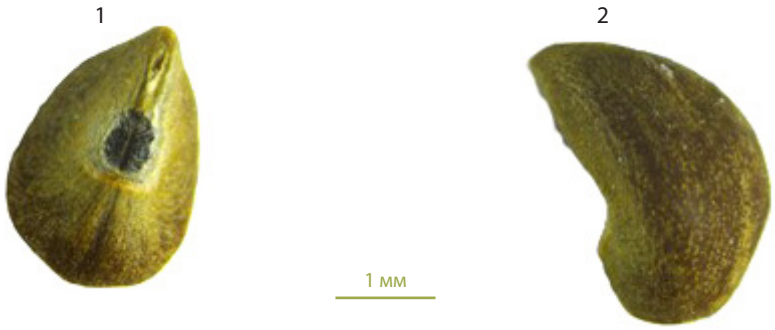

Рис. 4. Внешний вид семян *P. spinifex*: 1 – семенной рубчик, 2 – общий вид.
Fig. 4. Appearance of *P. spinifex* seeds: 1 – seminal scar, 2 – general appearance.

P. hastata, у *P. spinifex* доля дефектных семян изменялась от 0 до 32.44 % в зависимости от года репродукции (см. табл. 2). Согласно эмпирической шкале Мамаева вариабельность признака «количество дефектных семян» оценивается как низкая у *P. missionum* и очень высокая у *P. hastata* и *P. spinifex*. В ходе исследования семян выявлены следующие дефекты: невыполненные и щуплые семена у всех трех видов; трещины и погрызы у *P. spinifex* (рис. 10). Признаков заселенности семян вредителями не обнаружено.

Проращивание – один из важнейших этапов изучения жизнеспособности семян в частности и размножения растений в целом. Одним из определяющих факторов успешности семенного размножения растений в коммерческих целях является преодоление семенного покоя. Этот эволюционный механизм не позволяет семенам прорастать в неподходящих экологических условиях, которые обычно приводят к низкой вероятности выживания всходов. У многих тропических видов период покоя отсутствует, а у субтропи-

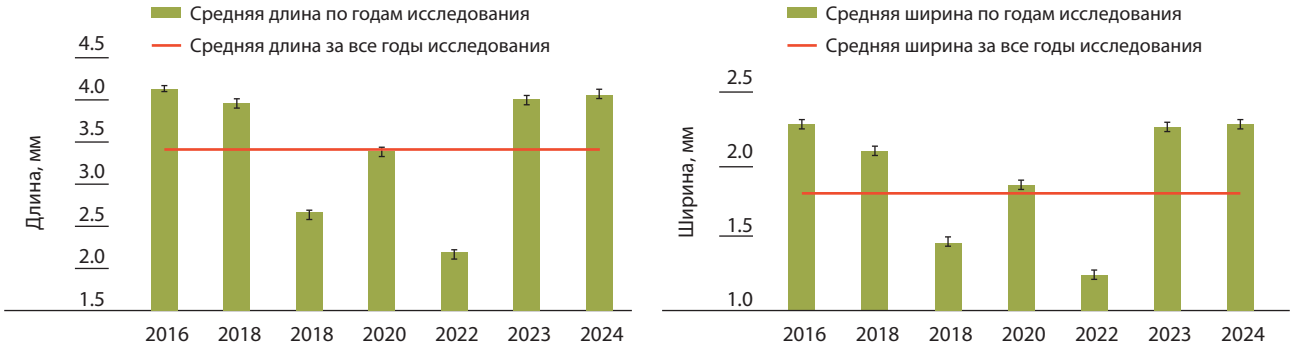

Рис. 5. Изменение длины и ширины семян *P. spinifex* в зависимости от года репродукции.
Fig. 5. Changes in the length and width of *P. spinifex* seeds depending on the reproduction year.

Рис. 6. Внешний вид семян *P. hastata*: 1 – семенной рубчик, 2 – общий вид.
Fig. 6. Appearance of *P. hastata* seeds: 1 – seminal scar, 2 – general appearance.

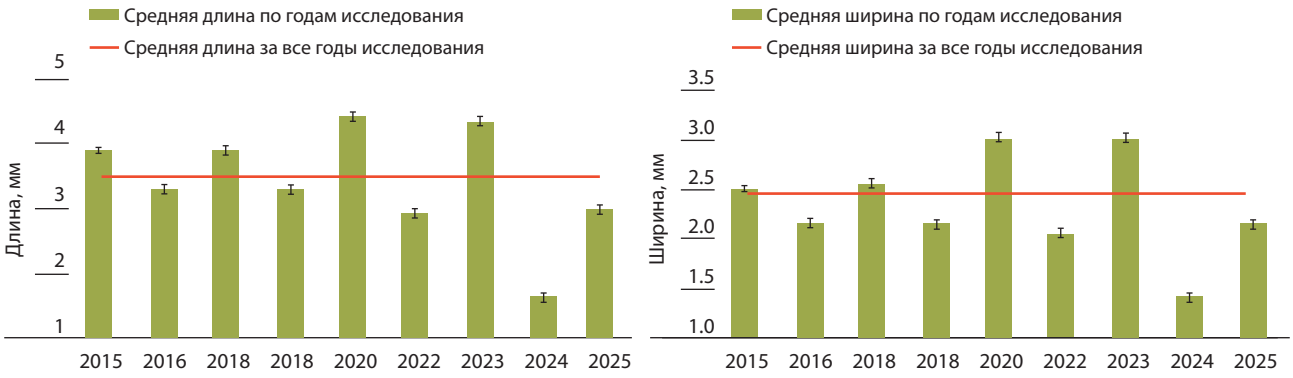

Рис. 7. Изменение длины и ширины семян *P. hastata* в зависимости от года репродукции.
Fig. 7. Changes in the length and width of *P. hastata* seeds depending on the reproduction year.

Таблица 2. Средние показатели массы 1000 семян и количества дефектных семян для изученных видов за все годы исследования
Table 2. Average values of the mass of 1000 seeds and the number of defective seeds for the studied species for all the years of the study

Вид	Масса 1000 семян, г			Количество дефектных семян, шт.		
	x ± m	min–max	CV, %	x ± m	min–max	CV, %
P. missionum	2.56 ± 0.07	2.17–2.77	8.75	6.05 ± 0.39	5.65–6.83	11.15
P. hastata	12.61 ± 0.2	10.47–14.49	6.76	0.71 ± 0.36	0–2.86	149.57
P. spinifex	12.10 ± 0.2	10.28–13.98	6.76	14.63 ± 4.51	0–32.44	81.51

Примечание: x – среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического, CV – коэффициент вариации.

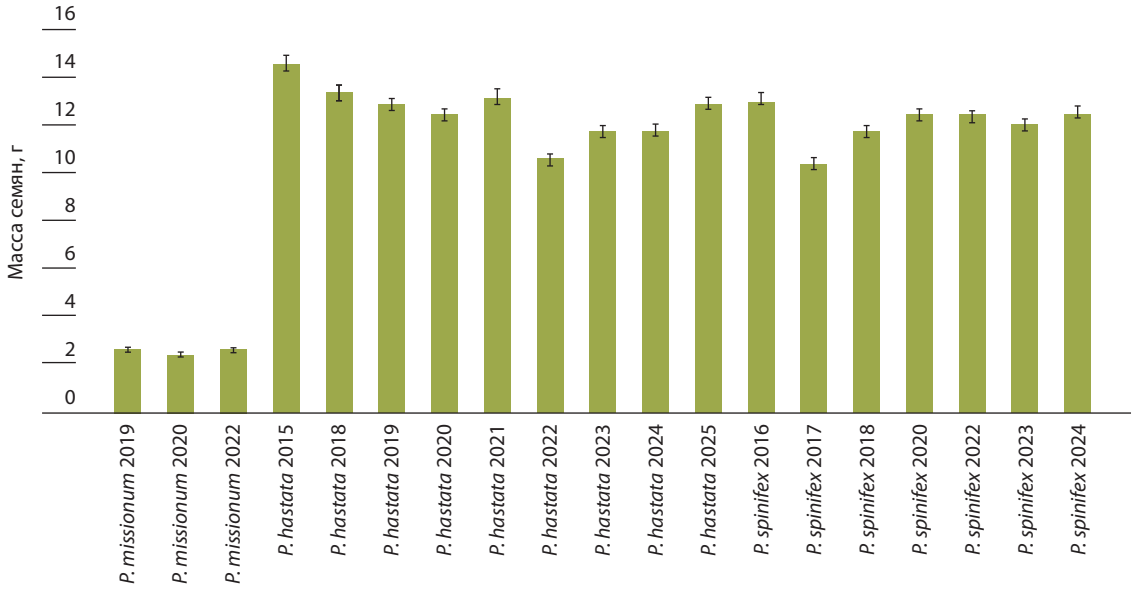

Рис. 8. Масса семян по годам исследования.
Fig. 8. Weight of seeds by years of study.

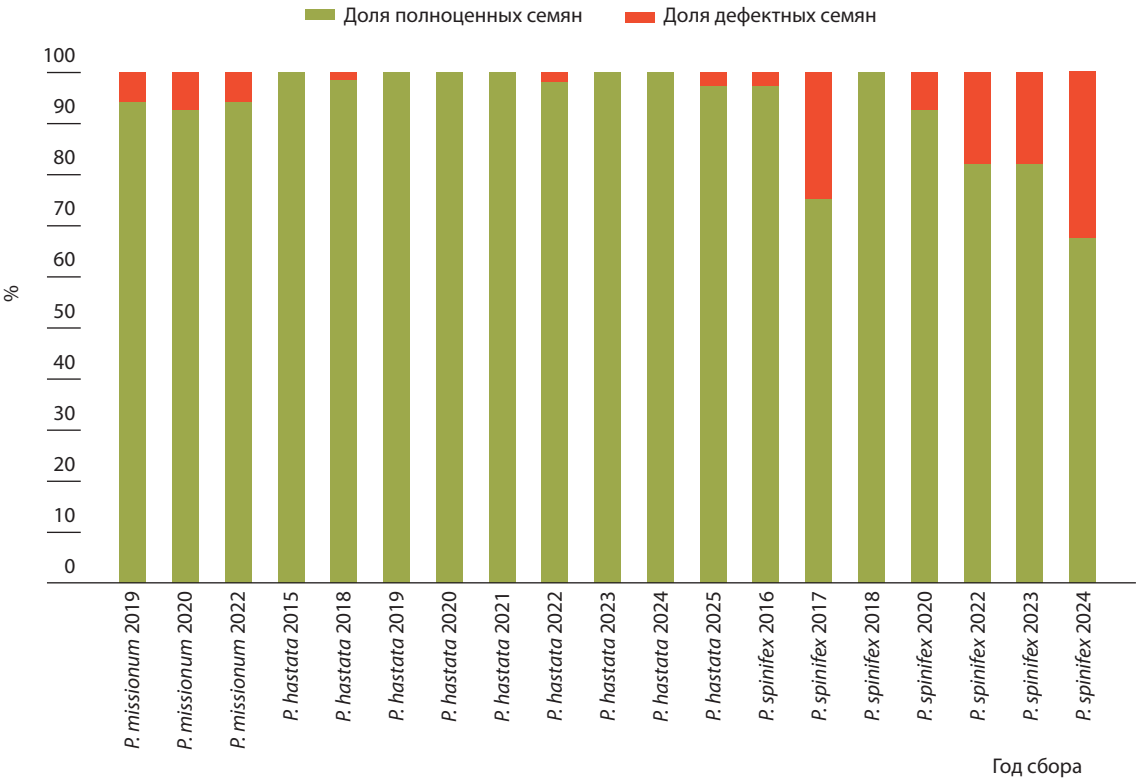

Рис. 9. Соотношение выполненных и дефектных семян, выявленных методом микрофокусной рентгенографии в выборках по годам репродукции.
Fig. 9. The ratio of completed and defective seeds detected by microfocus X-ray in the samples by reproduction year.

ческих видов выражен не ярко (Николаева и др., 1999; Black et al., 2006). При определении лабораторной всхожести семян рода *Pavonia* какие-либо механические или химические способы преодоления покоя семян не использовали. Первые проростки у семян *P. spinifex* 2020, 2022–2024 гг. сбора и *P. missionum* 2022 г. сбора появились на 2-е сутки, а у *P. hastata* 2025 г. сбора – на 5-е сутки от начала постановки опыта. Семядоли появились на 3-и сутки от постановки эксперимента у *P. spinifex* 2020, 2023 гг. и *P. missionum* 2022 г. репродукции. Динамика прорастания семян приведена на рис. 11. Всхожесть семян у *P. missionum* изменялась в зависимости от года репродукции семян от 2 до 82 %. Мак-

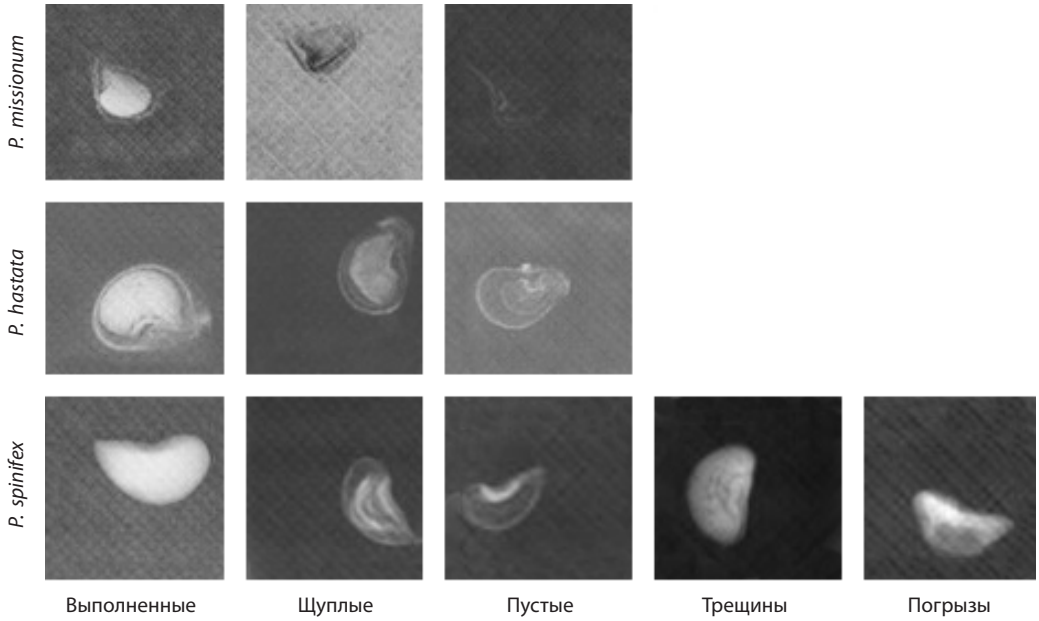

Рис. 10. Примеры рентгенограмм нормальных и дефектных семян.
Fig. 10. Examples of radiographs of normal and defective seeds.

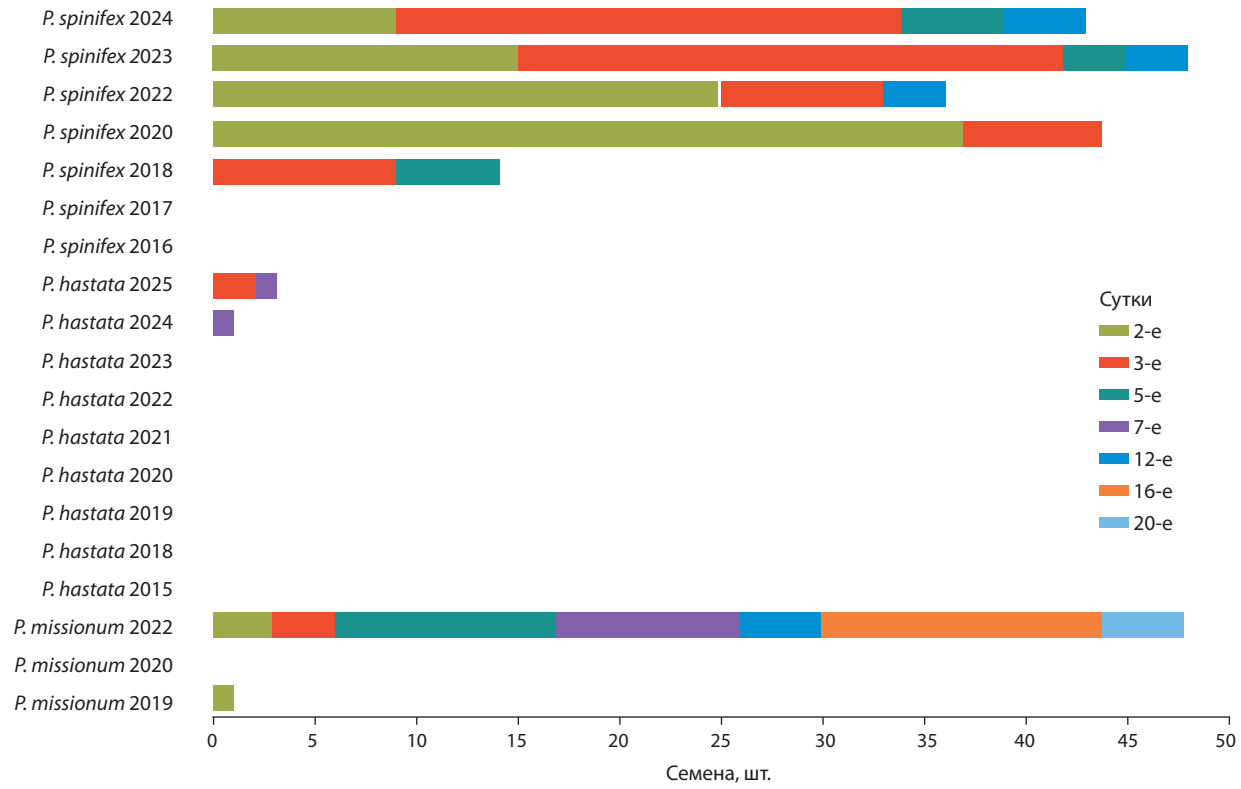

Рис. 11. Динамика прорастания семян рода *Pavonia* разных лет репродукции.
Fig. 11. Dynamics of germination of seeds of genus *Pavonia* from different reproduction years.

симальной всхожестью обладали семена 2022 г. репродукции. Всхожесть семян у *P. spinifex* изменялась в зависимости от года репродукции семян от 28 до 86 %. Семена 2016 и 2017 гг. полностью утратили жизнеспособность. Дружнее всего взошли семена 2020 г. репродукции, на 2-е сутки проросло 74 % семян. Всхожесть семян у *P. hastata* изменялась в зависимости от года репродукции семян от 2 до 7 %. Большинство семян, даже несмотря на предпосевную обработку, сгнили или покрылись плесенью, что может указывать на внутреннюю зараженность семян (см. рис. 11).

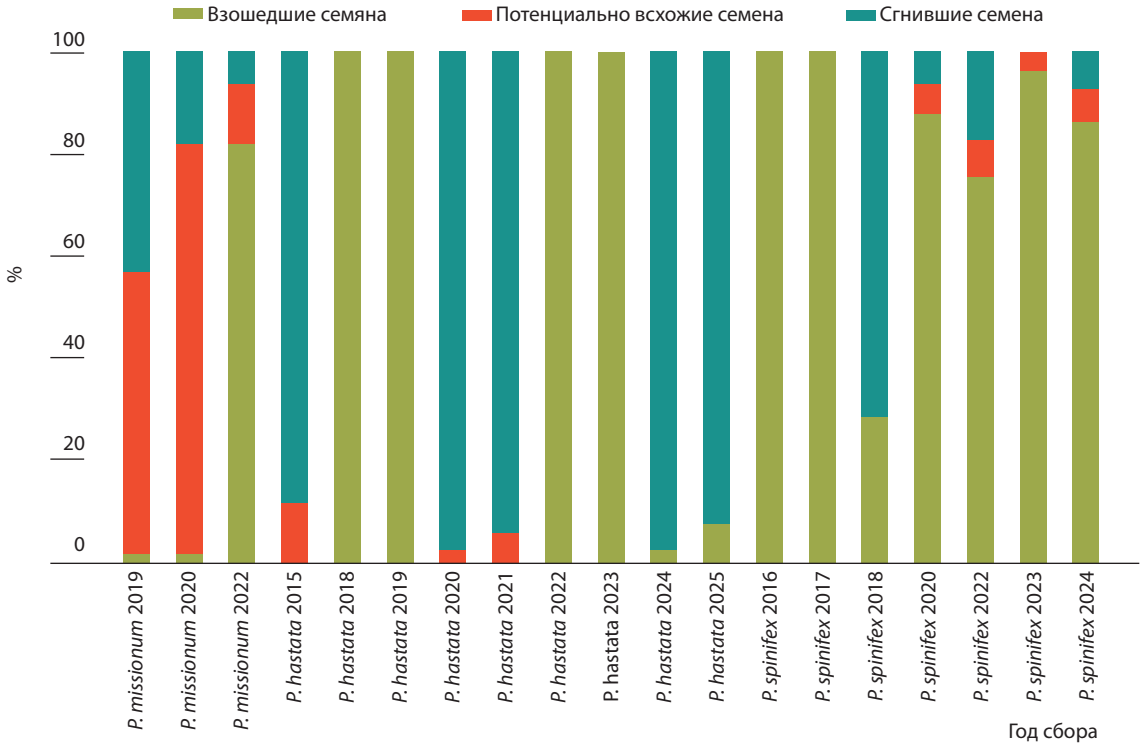

Рис. 12. Соотношение взошедших, потенциально всхожих и сгнивших семян.
Fig. 12. The ratio of germinated, potentially germinating and rotted seeds.

На рис. 12 показано соотношение взошедших семян, потенциально всхожих, т. е. семян, оставшихся крепкими и неповрежденными, и сгнивших. Особенно много потенциально всхожих семян осталось у *P. missionum*, что может быть связано с глубоким физиологическим покоем семян в силу их долгого хранения.

Заключение

Таким образом, в ходе работы показано, что растения рода *Pavonia* в оранжерее Ботанического сада Самарского университета образуют полноценные жизнеспособные семена: доля выполненных семян в выборках разных лет была выше 65 %. Семенной материал собственной репродукции может быть использован для размножения данной декоративной группы растений. В связи с тем что как свежие, так и хранившиеся в течение нескольких лет семена *P. hastata* не взошли или сгнили, семенной лаборатории было рекомендовано обрабатывать семена фунгицидными препаратами перед закладкой на хранение.

Список литературы/ References

Александрова М.С., Александров П.В. Комнатное цветоводство. М., 2004
[Alexandrova M.C., Alexandrov P.V. Indoor floriculture. Moscow, 2004 (in Russian)]

Артюшенко З.Т. Атлас по описательной морфологии высших растений: Семя. Л.: Наука, 1990
[Artyushenko Z.T. Atlas of descriptive morphology of higher plants: Seed. Leningrad, 1990 (in Russian)]

Архипов М.В., Потрахов Н.Н. Микрофокусная рентгенография растений. СПб., 2008
[Arkhipov M.V., Potrakhov N.N. Microfocus radiography of plants. St. Petersburg, 2008 (in Russian)]

Бартон Л. Хранение семян и их долговечность. М., 1964
[Barton L. Seed storage and their durability. Moscow, 1964 (in Russian)]

Безух Е.П., Потрахов Н.Н., Бессонов В.Б. Применение метода микрофокусной рентгенографии для контроля качества семян плодовых культур. Технологии и технические средства механизированного производства продукции растениеводства и животноводства. 2016;89:106-112
[Bezukh E.P., Potrakhov N.N., Bessonov V.B. Application of microfocus X-ray diffraction for quality control of fruit crop seeds. *Technologies, machines and equipment for mechanised crop and livestock production*. 2016;89:106-112 (in Russian)]

Гарнизоненко Т.С. Древесные комнатные растения. Ростов-на-Дону, 2002
[Garrisonenko T.S. Woody indoor plants. Rostov-na-Donu, 2002]

ГОСТ 13056.6-97 Семена деревьев и кустарников. Метод определения всхожести. Минск, 1997
[State Standard 13056.6-97 Seeds of trees and shrubs. The method of determining germination. Minsk, 1997 (in Russian)]

ГОСТ 12038-84 Семена сельскохозяйственных культур. Методы определения всхожести. М., 2011
[State Standard 12038-84 Seeds of agricultural crops. Methods for determining germination. Moscow, 2011 (in Russian)]

ГОСТ Р 59603-2021 Семена сельскохозяйственных культур. Методы цифровой рентгенографии. М., 2021
[State Standard P 59603-2021 Agricultural seeds. Methods of digital X-Ray. Moscow, 2021 (in Russian)]

Зайцев Г.Н. Методика биометрических расчетов. Математическая статистика в экспериментальной ботанике. М., 1973
[Zaitsev G.N. Methodology of biometric calculations. Mathematical statistics in experimental botany. Moscow, 1973 (in Russian)]

Левина Р.Е. Репродуктивная биология семенных растений. М., 1981
[Levina R.E. Reproductive biology of seed plants, Moscow, 1981 (in Russian)]

Мамаев С.А. Основные принципы методики исследования внутривидовой изменчивости древесных растений. Индивидуальная эколого-географическая изменчивость растений. 1975;94: 3-21

[Mamaev S.A. The basic principles of the methodology for the study of intraspecifc variability of woody plants. *Individual ecological and geographical variability of plants*. 1975;94:3-21 (in Russian)]

Мусаев Ф.Б., Потрахов Н.Н., Белецкий С.Л. Краткий атлас рентгенографических признаков семян овощных культур. М., 2018
[Musaev F.B., Potrakhov N.N., Beletsky S.L. X-ray analysis of vegetable seeds. Moscow, 2018 (in Russian)]

Николаева М.Г. Физиология глубокого покоя семян. Л., 1967
[Nikolaeva M.G. Physiology of deep rest of seeds. Leningrad, 1967]

Николаева М.Г., Лянгузова И.В., Поздова Л.М. Биология семян. СПб., 1999
[Nikolaeva M.G., Lyanguzova I.V., Pozdova L.M. Biology of seeds. St. Petersburg, 1999 (in Russian)]

Рогулева Н.О., Янков Н.В. Оценка качества семян *Costus dubius* (Afzel.) K. Schum. Субтропическое и декоративное садоводство. 2022;82:78-90. doi 10.31360/2225-3068-2022-82-78-89
[Roguleva N.O., Yankov N.V. Evaluation of seed quality in *Costus dubius* (Afzel.) K. Schum. *Subtropical and Ornamental Horticulture*. 2022;82:78-90. doi 10.31360/2225-3068-2022-82-78-89 (in Russian)]

Терещенко Т.В., Жолобова О.О. Эффективные способы стерилизации семян *Robinia pseudoacacia* L. для введения в культуру *in vitro*. Научно-агрономический журнал. 2022;2(117):62-67. doi 10.34736/FNC.2022.117.2.008.62-67
[Tereshchenko T.V., Zholobova O.O. Effective methods of sterilization of *Rabinia rseidoacasia* L. seeds for introduction into cultivation *in vitro*. *Sci Agron J*. 2022;2(117):62-67. doi 10.34736/FNC.2022.117.2.008.62-67 (in Russian)]

Ткаченко К.Г. Гетеродиаспория и сезонные колебания в ритмах прорастания. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Естественные науки. 2009;11(66):44-50
[Tkachenko K.G. Heterodiasporia and seasons fluctuations in rhythms of germination. 2009;11(66):44-50 (in Russian)]

Ткаченко К.Г. Рентгенографический метод определения качества репродуктивных диаспор и выявления в них вредителей. В: Мониторинг и биологические методы контроля вредителей и патогенов древесных растений: от теории к практике. Красноярск, 2016;226-227
[Tkachenko K.G. X-ray method for determining the quality of reproductive diasporas and detecting pests in them. In: Monitoring and biological methods for controlling pests and pathogens of woody plants: from theory to practice. Krasnoyarsk, 2016;226-227 (in Russian)]

Ткаченко К.Г., Казаринова Н.В. Медицинский фитодизайн – использование растений для санации помещений и профилактики инфекционных заболеваний. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Естественные науки. 2008;3(43):53-59
[Tkachenko K.G., Kazarinova N.V. Medical phytodesign – using plants into interior and prophylactics infectious diseases. *Scientific bulletin of Belgorod State University. Series: Natural Sciences*. 2008;3(43):53-59 (in Russian)]

Тыщенко Е.Л., Тимкина Ю.В. Совершенствование сортимента гибискуса сирийского (*Hibiscus syriacus* L.) для ландшафтного строительства в Краснодарском крае. Плодоводство и ягодоводство России. 2012;31:263-268
[Tyshchenko E.L., Timkina Yu.V. Improving the assortment of Syrian hibiscus (*Hibiscus syriacus* L.) for landscape construction in the Krasnodar Territory. *Pomiculture Small Fruits Culture Russia*. 2012;31:263-268 (in Russian)]

Фирсова М.К. Семенной контроль. М.: Колос, 1969
[Firsova M.K. Seed control. Moscow: Kolos, 1969 (in Russian)]

Ходачек Е.А. Семенная продуктивность арктических растений в фитоценозах Западного Таймыра: автореф. дис. … канд. биол. наук. Л., 1974
[Khodachek E.A. Seed productivity of Arctic plants in phytocenoses of Western Taimyr. Abstract of the dissertation. Leningrad, 1974 (in Russian)]

Black M., Bewley J.D., Halmer P. (Eds). The encyclopedia of seeds. Wallingford, Oxfordshire: CAB International, 2006. Available: https://archive.org/details/encyclopediaofse0000unse_g7a1

FAO. Genebank Standards for Plant Genetic Resources for Food and Agriculture. Rome, 2013. URL: http://www.fao.org/docrep/019/i3704e/i3704e.pdf. The link is active on 02/ 09/2025

Flora of North America. *Pavonia hastata* Cavanilles. URL: http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=1&taxon_id=242436196. The link is active on 02/09/2025

Fryxel P.A. Una revision del genero *Pavonia* en Mexico. *Boletin de la Sociedad Botanica de Mexico.* 1979;38:7-34

Fryxell P.A. Pavonia Cavanilles (Malvaceae). In: Flora Neotropica. New York: Botanical Garden Press, 1999

Mitchell A.S. Economic aspects of the malvaceae in Australia. *Econ Bot*. 1982;36:313-322. doi 10.1007/BF02858556

Plants of the World Online, 2025. URL: https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:185891-2. The link is active on 02/09/2025

Yue Y., Ruter J. 60Co irradiation influences germination and phenotype of three Pavonia species. *HortScience*. 2020;55(12):2037-2044. doi 10.21273/HORTSCI15407-20

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 25.09.2025. После доработки 12.11.2025. Принята к публикации 17.11.2025.

Письма в ВАВИЛОВСКИЙ ЖУРНАЛ ГЕНЕТИКИ И СЕЛЕКЦИИ
Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding
2025 • 11 • 4 • 164-173

pismavavilov.ru
doi 10.18699/letvjgb-2025-11-23

Оригинальное исследование

MultiDeCA: конвейер для поиска и анализа мотивов сайтов связывания транскрипционных факторов на основе ChIP-seq данных

А.В. Цуканов ✉, В.Г. Левицкий

Аннотация. Регуляция транскрипции генов эукариот контролируется транскрипционными факторами (ТФ), распознающими специфические последовательности ДНК, сайты связывания ТФ (ССТФ) в регуляторных районах генов. Поиск ССТФ необходим для выяснения механизмов регуляции транскрипции генов. Технология массового секвенирования ChIP-seq позволяет картировать районы ССТФ в масштабах генома, что радикально расширяет возможности изучения ДНК-белковых взаимодействий. Анализ данных ChIP-seq включает следующие этапы обработки: картирование прочтений; поиск пиков – геномных локусов, где ТФ был связан с ДНК; *de novo* поиск мотивов как обогащенных паттернов нуклеотидного контекста для комплексов ТФ-ДНК в этих локусах; анализ полученных мотивов ССТФ. Последние два этапа наиболее важны, поэтому мы предлагаем конвейер MultiDeCA (Multi-model De novo discovery of motifs and their Combinatorial Analysis), включающий следующие инструменты. BSMotif кластеризует ТФ по сходству мотивов ССТФ на основе классификации ТФ по структуре ДНК-связывающего домена, AntiNoise готовит негативные выборки последовательностей ДНК для *de novo* поиска, MultiDeNA единообразно применяет модели мотивов PWM, BaMM, InMoDe и SiteGA. MCOT/MetArea находят совместную/взаимоисключающую встречаемость мотивов в парах. Инструменты BSMotif/AntiNoise/MultiDeNA позволяют упростить указание вовлеченных ТФ/повысить точность поиска мотивов ССТФ/отразить разнообразие выявляемых ССТФ. Инструменты MCOT/MetArea обеспечивают дополнительный анализ пар мотивов, выявляя потенциальных ТФ партнеров/непрямое связывание для целевого ТФ. Пример анализа ChIP-seq данных для ТФ JunD подтверждает эффективность конвейера.

Ключевые слова: сайты связывания транскрипционных факторов; ССТФ; ChIP-seq; мотивы; *de novo* поиск; биоинформатический конвейер

Для цитирования: Цуканов А.В., Левицкий В.Г. MiltiDeCA: конвейер для поиска и анализа мотивов сайтов связывания транскрипционных факторов на основе ChIP-seq данных. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;11(4):164-173. doi 10.18699/letvjgb-2025-11-23

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

Original article

MultiDeCA: pipeline for discovery and analysis of transcription factor binding site motifs based on ChIP-seq data

A.V. Tsukanov ✉, V.G. Levitsky

Abstract. The regulation of eukaryotic gene transcription is controlled by transcription factors (TFs) recognizing specific DNA sequences, TF binding sites (TFBSs) in the regulatory regions of genes. The TFBS search is essential to clarify the mechanisms of gene transcription regulation. The high-throughput sequencing technology ChIP-seq allows to map TFBSs genome-wide that radically expands the abilities for DNA-protein interaction study. The ChIP-seq data analysis includes the following processing steps: read mapping; peak calling implying detection of genomic loci where a TF bound DNA; *de novo* motif search identifying the enriched nucleotide context patterns for TF-DNA complexes in these loci; and the analysis of obtained TFBS motifs. The last two steps are the most important, thereby we propose the pipeline MultiDeCA (Multi-model De novo discovery of motifs and their Combinatorial Analysis) including the following tools. BSMotif tool clusters TFs by TFBS motif similarity based on TF classifications by DNA-binding domain structure. AntiNoise tool prepares the negative DNA sequences for *de novo* motif discovery. MultiDeNA tool uniformly applies the motif models PWM, BaMM, InMoDe, and SiteGA. MCOT/MetArea tools detect the motif co-occurrence/mutual exclusive occurrence in motif pairs. BSMotif/AntiNoise/MultiDeNA tools allow simplifying the detection of involved TFs/to increase the TFBS motif search accuracy/reflect the variety of detected TFBS motifs. MCOT/MetArea tools provide additional motif analysis to reveal the potential partner TFs/indirect binding of the target TF. The pipeline was successfully applied for the analysis of the target TF JunD ChIP-seq data.

Key words: transcription factors binding sites; TFBSs; ChIP-seq; motifs; *de novo* search; bioinformatics pipeline

For citation: Tsukanov A.V., Levitsky V.G. MultiDeCA: pipeline for discovery and analysis of transcription factor binding site motifs based on ChIP-seq data. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Lett Vavilov J Genet Breed.* 2025;11(4):164-173. doi 10.18699/letvjgb-2025-11-23 (in Russian)

Funding. This work was supported by State Budgeted Project FWNR-2022-0020.

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

tsukanov@bionet.nsc.ru

© Цуканов А.В., Левицкий В.Г., 2025

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0

Введение

Регуляция транскрипции генов в эукариотических клетках осуществляется транскрипционными факторами (ТФ), которые связываются со специфическими последовательностями ДНК, сайтами связывания ТФ (ССТФ), и контролируют экспрессию генов (Lambert et al., 2018). ССТФ – участки ДНК от 6 до 20 пар нуклеотидов (п. н.). ТФ способны связываться со многими сходными сайтами связывания. Схожие сайты связывания одного ТФ представляют его мотив. Транскрипционный фактор может иметь два и более мотива. Способность ТФ взаимодействовать с ДНК определяется его ДНК-связывающим доменом (ДСД); ТФ разделяют по топологии ДСД на классы, выравнивания ДСД ТФ делят классы на семейства (база данных TFClass) (Wingender et al., 2013, 2015, 2018). Понимание механизмов распознавания ТФ их сайтов связывания критически важно для понимания механизмов регуляции транскрипции генов.

Появление и массовое применение технологии иммунопреципитации хроматина с последующим массовым секвенированием (ChIP-seq) произвели 10–15 лет назад революцию в изучении ДНК-белковых взаимодействий, предоставив возможность картирования локусов сайтов связывания ТФ в геномном масштабе (Farnham, 2009; Furey, 2012). ChIP-seq эксперименты дают тысячи геномных локусов (пиков) – районов связывания исследуемого ТФ, что требует применения специализированных биоинформатических подходов для их анализа.

Одной из ключевых задач анализа ChIP-seq данных является *de novo* поиск мотивов сайтов связывания ТФ – процесс выявления обогащенных мотивов ССТФ, изучаемых в экспериментах ChIP-seq, и других (партнерских) ТФ, вовлеченных в связывание целевых ТФ (Zambelli et al., 2013; Lihu, Holban, 2015). Традиционный способ представления мотива ССТФ – модель позиционной весовой матрицы (position weight matrix, PWM) (Stormo, 2000). Эта модель предполагает, что вклад каждой позиции сайта в общую оценку аффинности является независимым. Однако альтернативные модели мотива SiteGA (Levitsky et al., 2007; Tsukanov et al., 2022), BaMM (Siebert, Söding, 2016; Ge et al., 2021), InMoDe (Eggeling et al., 2017) могут не только достигать более высокой точности в предсказании ССТФ, но и полнее представлять структурное разнообразие мотивов ССТФ (Tsukanov et al., 2021, 2022).

Существующие инструменты анализа ChIP-seq данных часто ограничены в своих возможностях интеграции различных подходов к поиску мотивов и не обеспечивают комплексного анализа от исходных данных до биологической интерпретации результатов. Цель данной работы – представление конвейера MultiDeCA (Multi-model De novo discovery of motifs and their Combinatorial Analysis), объединяющего несколько специализированных инструментов для комплексной обработки ChIP-seq данных с поиском и анализом мотивов ССТФ.

Для *de novo* поиска мотивов критически важен выбор негативных последовательностей. Именно от него зависит оценка обогащения мотива, которая рассчитывается путем сравнения частоты его встречаемости в позитивной (пики ChIP-seq) и негативной выборках. Однако часто применяемые конвейеры используют слишком простые подходы для определения негативных выборок (Raditsa et al., 2024).

Стандартный подход корректного определения обогащения мотивов ССТФ, выявленных по данным ChIP-seq, представляет предварительная процедура перекрестной проверки для оценки точности распознавания мотивов (Simcha et al., 2012). С помощью этой процедуры можно выявлять набор надежных обогащенных мотивов при массовом анализе данных ChIP-seq (Tsukanov et al., 2022), процедура интегрирована в инструмент MultiDeNA (Tsukanov et al., 2021, 2022). Более того, этот инструмент позволяет сочетать несколько методологически разных моделей мотива, что позволяет существенно расширить количество пиков ChIP-seq с предсказанными ССТФ. После того как мотивы выявлены, необходимо сравнить их с мотивами сайтов связывания известных ТФ из баз данных, таких как JASPAR (Rauluseviciute et al., 2024) и HOCOMOCO (Vorontsov et al., 2024), это позволит оценить, выявлен ли мотив целевого ТФ или мотив другого ТФ. Обычно этот этап осложняется тем, что количество известных существенно различных мотивов ССТФ (от 100 до 300, Castro-Mondragon et al., 2017; Pratt et al., 2022; Rauluseviciute et al., 2024) существенно ниже, чем количество ТФ (около 1600 ТФ в геноме человека, Lambert et al., 2018), поэтому мы предварительно кластеризуем мотивы сайтов связывания известных ТФ по сходству с помощью инструмента BSMotif (Levitsky et al., 2025b), с учетом иерархической классификации ТФ по структуре ДСД (Wingender et al., 2013, 2015, 2018).

Возможно связывание целевого ТФ совместно с некоторым партнерским ТФ, тогда их ССТФ будут в пике рядом, или непрямое связывание целевого ТФ (целевой и партнерский ТФ имеют белок-белковое взаимодействие, но напрямую с ДНК связан только партнерский ТФ). Так как инструмент MultiDeNA выявляет мотивы сайтов связывания целевого ТФ, то для анализа партнерских ТФ мы применяем инструменты MCOT (Levitsky et al., 2019, 2020, 2025a) и MetArea (Levitsky et al., 2024). Совместная встречаемость двух обогащенных мотивов, выявляемая инструментом MCOT, отражает их присутствие в одних пиках; предполагается участие двух ТФ в одном мультибелковом комплексе, что может отражать синергию или антагонизм ТФ (Kel et al., 1995; Levitsky et al., 2019, 2020, 2025a). Взаимоисключающая встречаемость, выявляемая инструментом MetArea, разносит два обогащенных мотива в разные пики; предполагается, что два мотива относятся: а) к одному ТФ, способному к связыванию с различными мотивами, или б) к разным ТФ, заменяющим друг друга в составе мультибелкового комплекса, что может отражать антагонизм ТФ (Levitsky et al., 2024).

Методы

Предлагаемый конвейер MultiDeCA (рис. 1) представляет собой комплексное решение для анализа ChIP-seq данных, обеспечивающее выявление наиболее полного набора мотивов ССТФ. MultiDeCA объединяет несколько специализированных биоинформатических инструментов, каждый из которых решает специфические задачи на различных этапах анализа данных.

В отличие от существующих решений, использующих единственную модель мотива, предложенный конвейер обеспечивает систематический подход к выявлению всего

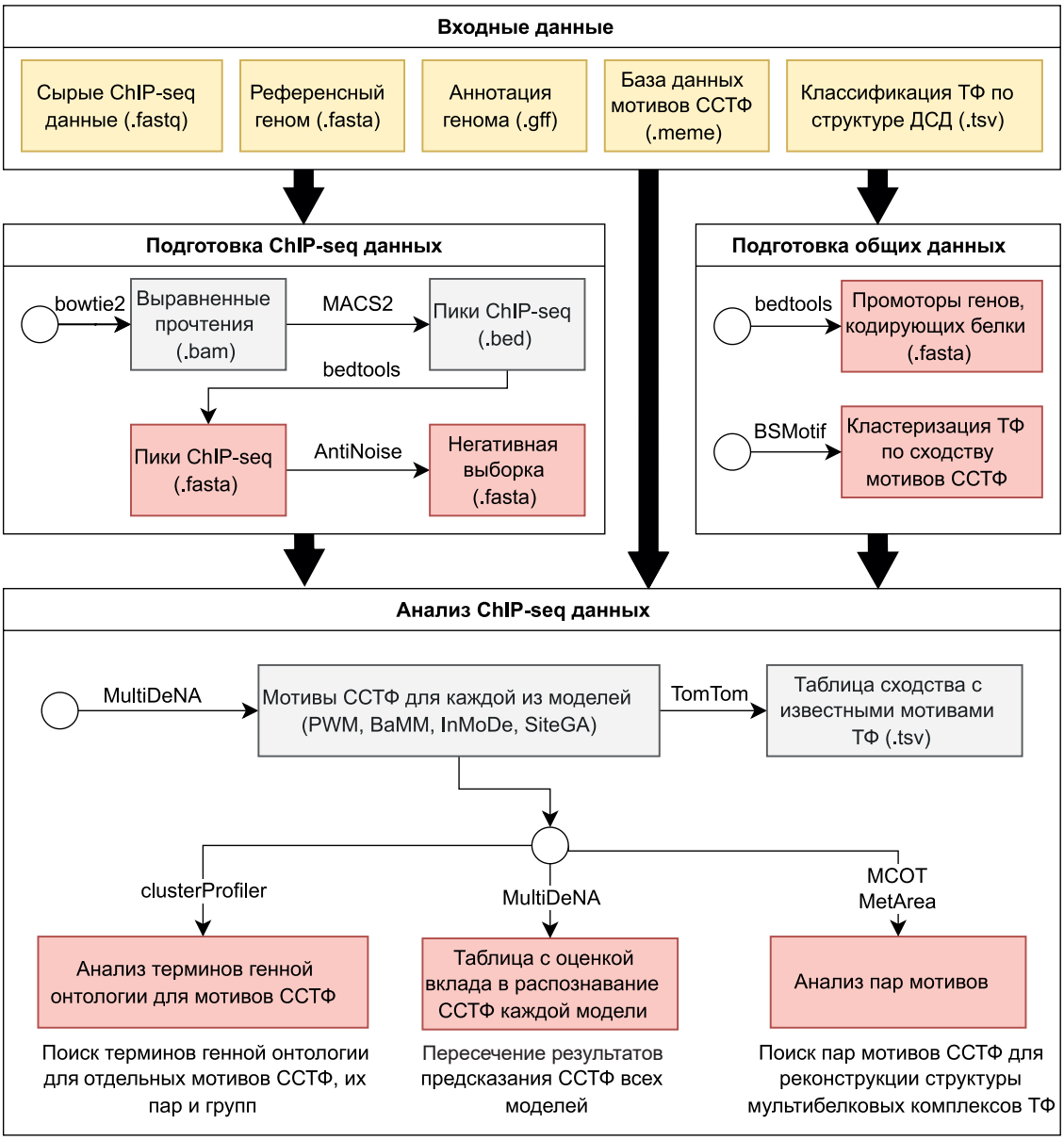

Рис. 1. Схема конвейера MultiDeCA. Цветом обозначены виды данных: желтый – входные данные от пользователя; серый – промежуточные данные, формируемые в процессе работы конвейера; красный – выходные данные или результаты отдельных блоков. Толстыми/тонкими стрелками показаны переход данных между разными блоками/обработка некоторым инструментом (анализ или преобразование).
Fig. 1. MultiDeCA scheme. The color indicates the data types: yellow means input data from user, gray denotes intermediate data forming in the conveyor, red implies output data or results of separate blocks. Thick/thin arrows show the transition of data between different blocks/data processing by certain tool (analysis or transformation).

спектра структурного разнообразия сайтов связывания. Кроме того, он позволяет аннотировать обнаруженные мотивы ССТФ, предсказывать их потенциальные биологические функции и оценивать взаимодействия между вовлеченными ТФ. Для этого конвейер включает анализ совместной/взаимоисключающей встречаемости мотивов, что может раскрыть механизмы функционирования ТФ в составе мультибелковых комплексов (Levitsky et al., 2019, 2020, 2024, 2025a).

Входные данные. Для анализа данных ChIP-seq конвейер принимает ряд входных данных, заданных файлами в следующих форматах: сырые данные ChIP-seq в формате FASTQ; референсный геном в формате FASTA; аннотация референсного генома в формате GFF; база данных мотивов ССТФ в формате MEME; классификация ТФ по структуре ДСД в формате TSV. Сырые данные картируются на референсный геном, который также используется для извлечения нуклеотидных последовательностей пиков ChIP-seq и подготовки геномных негативных последовательностей (Raditsa et al., 2024). Файлы геномной аннотации содержат полногеномную разметку генов, транскриптов и т. п. (Dyer et al., 2025). Эти данные необходимы для извлечения 5'-регуляторных районов генов (промоторов), которые, в свою очередь, необходимы для единообразного выбора порога мотивов разных моделей, см. далее. Для аннотации найденных *de novo* мотивов ССТФ используются коллекции известных

Таблица 1. Инструменты предварительной подготовки сырых данных ChIP-seq
Table 1. ChIP-seq raw data pre-processing tools

Инструмент	Функции/Назначение	Источник
Bowtie2	Картирование прочтений на референсный геном	Langmead et al., 2019
MACS2	Поиск пиков ChIP-seq и оценка их значимости	Zhang et al., 2008
bedtools	Извлечение пиков ChIP-seq по координатам, представленным в файле формата BED, для подготовки файла в формате FASTA с пиками ChIP-seq	Quinlan, Hall, 2010
AntiNoise	Экстракция негативных последовательностей ДНК из генома	Raditsa et al., 2024

Таблица 2. Дополнительные инструменты, необходимые для анализа данных ChIP-seq
Table 2. Additional tools required to analyze ChIP-seq data

Инструмент	Функции/Назначение	Источник
bedtools	Извлечение районов промоторов по координатам, представленным в файле формата BED, для подготовки файла в формате FASTA с районами промоторов	Quinlan, Hall, 2010
TFClass	Иерархическая классификация ТФ по структуре ДСД	Wingender et al., 2018
BSMotif	Кластеризация мотивов ССТФ по сходству на основе иерархической классификации TFClass	Levitsky et al., 2025b

мотивов (Bailey, Elkan, 1994) из баз данных мотивов сайтов связывания известных ТФ HOCOMOCO (человек и мышь) (Vorontsov et al., 2024) и JASPAR (основные таксоны эукариот) (Rauluseviciute et al., 2024). Мотивы, найденные с помощью *de novo* поиска, сравниваются с мотивами сайтов связывания известных ТФ из этих коллекций. Иерархическая классификация ТФ по типам ДСД используется для кластеризации и аннотации мотивов согласно структуре ДСД ТФ (Wingender et al., 2013, 2015, 2018).

Подготовка данных ChIP-seq. Используемые в этом блоке инструменты приведены в табл. 1. Данный блок конвейера отвечает за предварительную обработку сырых данных ChIP-seq и подготовку их к последующему поиску обогащенных мотивов. Основная задача блока заключается в преобразовании прочтений (.fastq), полученных на секвенаторе, в нуклеотидные последовательности ДНК (.fasta) геномных локусов (пиков).

На первом этапе обработки сырых данных ChIP-seq производится картирование прочтений на референсный геном с использованием инструмента Bowtie (Langmead et al., 2019; Carter et al., 2023), который широко применяется для работы с данными ChIP-seq (Oki et al., 2018; Kolmykov et al., 2021). Последующее определение пиков осуществляется с помощью инструмента MACS2 (Zhang et al., 2008), который идентифицирует области значимого обогащения прочтений относительно контрольных образцов; существуют аналоги MACS2, но данный инструмент показывает более высокое качество результатов для ChIP-seq экспериментов по ТФ (Malone et al., 2011; Lavrekha et al., 2022). Из идентифицированных пиков ChIP-seq извлекаются нуклеотидные последовательности с помощью инструмента bedtools (Quinlan, Hall, 2010).

Задачу подготовки выборки негативных последовательностей ДНК решает инструмент AntiNoise (Raditsa et al., 2024). В отличие от популярных подходов, генерирующих синтетические негативные последовательности по простым моделям нуклеотидного состава, AntiNoise извлекает геномные последовательности, точно соответствующие исходным пикам по длине и G/C-составу (Raditsa et al., 2024). Геномный подход AntiNoise к подготовке негативных выборок обеспечивает снижение доли ложноположительных результатов за счет сохранения геном-специфических особенностей состава нуклеотидов (Raditsa et al., 2024).

Подготовка общих данных. Используемые в этом блоке инструменты приведены в табл. 2. Этот блок конвейера обеспечивает подготовку вспомогательных данных, необходимых для контекстной интерпретации результатов анализа мотивов. Основная функция блока заключается в создании структурированной базы данных для сравнения и аннотации найденных мотивов ССТФ.

Из референсного генома извлекаются последовательности промоторных районов генов (обычно от 500 до 5000 п.н. выше сайта старта транскрипции) для последующего анализа. Промоторные области используются как для оценки частоты встречаемости мотивов, так и для функциональной аннотации мотивов ССТФ через анализ генов.

На основе базы данных TFClass и используемой базы мотивов с помощью инструмента BSMotif создается гибридная иерархическая система классификации ТФ, которая учитывает как структуру ДСД ТФ согласно TFClass, так и сходство мотивов ССТФ. Определяется полный набор ветвей ТФ, каждая из которых может включать один класс ТФ, или одно или несколько семейств класса, или одно или несколько подсемейств, или один или несколько ТФ, и в каждом случае также все более низкие уровни иерархии, имеющие схожие мотивы. Для каждой ветви большинство возможных пар ТФ имеет значимо сходные мотивы ССТФ. Таким образом, создается связь между структурной классификацией ТФ и вариабельностью мотивов их сайтов связывания. Это позволяет эффективнее аннотировать и интерпретировать результаты как *de novo* поиска, так и других инструментов, связанных с поиском обогащенных мотивов, поскольку ко-

Таблица 3. Инструменты анализа данных ChIP-seq
Table 3. ChIP-seq data analysis tools

Инструмент	Функции/Назначение	Источник
MultiDeNA	Единообразное применение и интеграция разных моделей мотивов для *de novo* поиска	Tsukanov et al., 2022
STREME	Поиск мотивов на основе традиционной модели PWM	Bailey, 2021
BaMM	Поиск мотивов на основе альтернативной модели, байесовские марковские модели с учетом зависимостей позиций	Ge et al., 2021
InMoDe	Поиск мотивов на основе альтернативной модели, интерполированные марковские модели на основе контекстных деревьев	Eggeling et al., 2017
SiteGA	Поиск мотивов на основе альтернативной модели, генетический алгоритм для набора локально-позиционированных динуклеотидов	Tsukanov et al., 2022
MCOT	Анализ совместной встречаемости в парах мотивов ССТФ	Levitsky et al., 2019, 2020, 2025a
MetArea	Анализ взаимоисключающей встречаемости в парах мотивов ССТФ	Levitsky et al., 2024
TomTom	Оценка сходства мотивов модели PWM	Gupta et al., 2007
clusterProfiler	Анализ обогащения терминов генной онтологии для пиков с предсказанными ССТФ	Wu et al., 2021

личество уникальных мотивов меньше, чем количество ТФ (Castro-Mondragon et al., 2017; Pratt et al., 2022; Rauluseviciute et al., 2024).

Анализ данных ChIP-seq с применением мотивов нескольких моделей. Используемые в этом блоке инструменты приведены в табл. 3. Центральный блок конвейера реализует интегрированный подход к поиску и анализу мотивов ССТФ нескольких моделей. Блок обеспечивает применение различных моделей *de novo* поиска мотивов с последующей процедурой перекрестной проверки для оценки точности распознавания и интеграцией результатов.

Центральный компонент MultiDeNA запускает поиск мотивов с использованием четырех различных моделей мотива ССТФ: PWM (STREME), BaMM, InMoDe, SiteGA. Для каждой модели применяют процедуру перекрестной проверки, чтобы подобрать оптимальные параметры модели мотива и оценить точность распознавания по метрикам auROC и auPRC (Lever, 2016). Используется схема двукратной перекрестной проверки с разделением всей выборки пиков на обучающую и контрольную выборки, оценка точности определяется на заранее подготовленной с помощью инструмента AntiNoise (Raditsa et al., 2024) негативной выборке.

Для всех моделей единообразно определяются пороги функций распознавания для последующего предсказания ССТФ в последовательностях. Пороги устанавливаются исходя из заданного уровня ложноположительных предсказаний, определяемых по частоте встречаемости мотива в полногеномной выборке промоторов (Levitsky et al., 2019; Tsukanov et al., 2022). Такая процедура позволяет единообразно установить пороги для методологически разных моделей.

С использованием обученных при оптимальных параметрах мотивов разных моделей и выбранных пороговых значений производится распознавание ССТФ в последовательностях ChIP-seq пиков. Каждое предсказание характеризуется позицией в последовательности, цепью ДНК и значением функции распознавания, результаты для мотива каждой модели записываются в формате bed. Использование разных моделей мотива в MultiDeNA позволяет выявлять различные структурные типы сайтов связывания, которые могут быть пропущены при использовании одной модели PWM (Tsukanov et al., 2022).

Все пики ChIP-seq классифицируются на основе наличия предсказаний ССТФ: пики с предсказаниями только одной модели, пики с перекрывающимися предсказаниями нескольких моделей, пики без предсказаний (Tsukanov et al., 2021). Такая классификация позволяет оценить вклады мотивов разных моделей в общее распознание сайтов связывания целевого ТФ в данных ChIP-seq. Далее определяется набор генов, промоторы которых содержат предсказанные ССТФ по каждой из моделей мотива. Это делается путем пересечения разметки промоторов генов всего генома и списков пиков, содержащих предсказанные ССТФ, затем с помощью инструмента clusterProfiler (Wu et al., 2021) проводится анализ терминов генной онтологии (ГО). Эти данные используются для интерпретации биологической функции генов, в промоторах которых были предсказаны сайты мотивом определенной модели, и выявления ассоциации этих генов с конкретными терминами генной онтологии.

Инструменты MCOT (Levitsky et al., 2019) и MetArea (Levitsky et al., 2024) применяют для анализа пар мотивов ССТФ. Это может объяснить механизм связывания в пиках ChIP-seq, в которых: целевой ТФ связывается в виде димера или тетрамера (Amoutzias, 2008; MCOT, Levitsky et al., 2025a); есть мотивы сайтов связывания партнерских ТФ, более консервативные, чем мотивы сайтов связывания целевого ТФ (MCOT, Levitsky et al., 2020); нет мотивов сайтов связывания целевых ТФ, есть мотивы сайтов связывания партнерских ТФ (MetArea, Levitsky et al., 2024).

Результаты и обсуждение

Предложенный конвейер MultiDeCA был применен для анализа ChIP-seq данных по ТФ JunD. Данные эксперимента ChIP-seq получены на макрофагах костного мозга мыши, обработанных 100 нг/мл липидом А в течение 30 мин (GEO ID

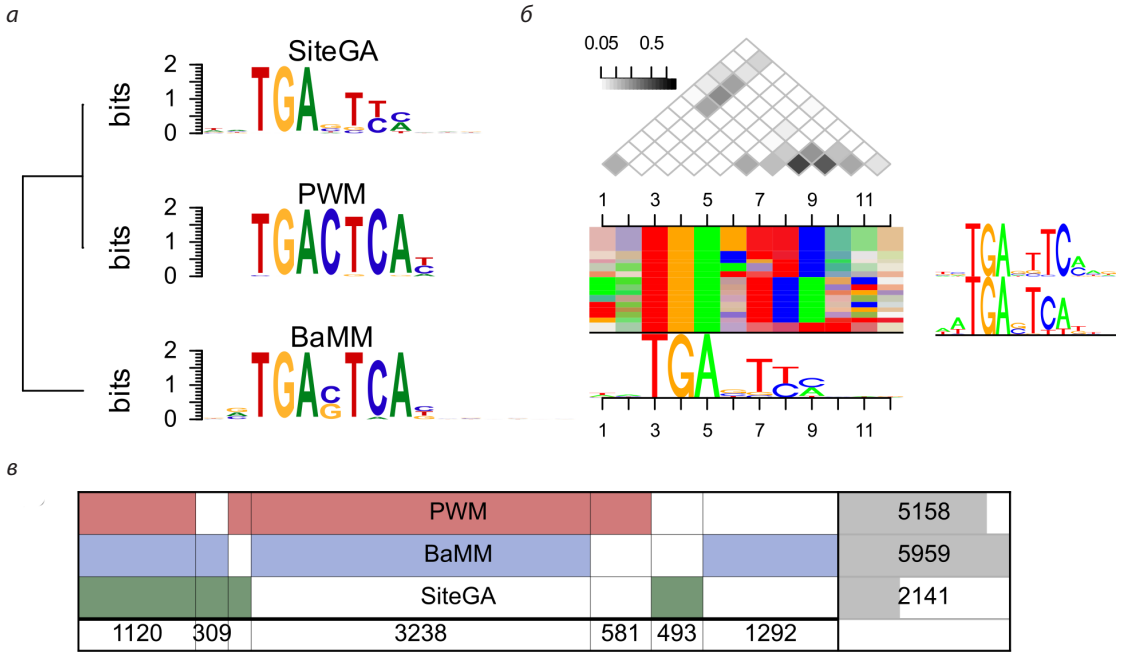

Рис. 2. Результаты работы MultiDeNA:

а – лого-диаграммы для моделей мотива PWM, BaMM и SiteGA; *б* – DepLogo (Grau et al., 2019) включает лого-диаграммы (справа и внизу), цветные полосы в центре и треугольную матрицу сверху. Цветные полосы отражают частоты нуклеотидов в позициях мотива. Треугольная матрица отражает зависимости разных позиций с помощью метрики взаимной информации, показано оттенками серого. В правой части – две лого-диаграммы, отражающие два структурных типа ССТФ, предсказанных моделью SiteGA, по длине спейсера в один или два нуклеотида; *в* – число пиков с предсказанными ССТФ моделей мотивов отдельно (PWM/BaMM/SiteGA – красный/синий/зеленый) и вместе и любым сочетанием их пар, представленные диаграммой superVenn (Indukaev, 2024). Горизонтальная/вертикальная линии внизу/справа диаграммы указывают число пиков (показаны фракции 300 пиков и более).

Fig. 2. MultiDeNA tool results.

a – logo for motif models PWM, BaMM and SiteGA; *b* – DepLogo (Grau et al., 2019) includes logo diagrams (right and bottom), colored strips in the center, and a triangular matrix on top. The colored strips show the nucleotide frequencies at the motif positions. The triangular matrix reflects the dependencies of different positions using the metric mutual information reflected in shades of gray. The right side displays two logos reflecting the two structural types of TFBS predicted by the SiteGA model, with a spacer length of 1 or 2 nt; *c* – the number of peaks with predicted TFBSs by the motif models separately (PWM/BaMM/SiteGA – red/blue/green) and together, and by any combination of their pairs, represented by the superVenn diagram (Indukaev, 2024). The horizontal/vertical lines at the bottom/right of the diagram indicate the number of peaks (fractions of 300 or more peaks are shown).

GSM2663855). Исходные данные были взяты из базы GTRD (ID PEAKS040980) в предобработанном виде, т. е. они были представлены в виде пиков, идентифицированных с помощью инструмента MACS2. Всего пиков в наборе 107 026, из них только 1000 пиков лучшего качества (наибольшие значения отрицательного логарифма значимости – $\log_{10}$(*p*-value)) были отобраны для *de novo* поиска мотивов. Далее выполняли следующие шаги анализа: 1) с помощью инструмента bedtools извлечены нуклеотидные последовательности из полного генома; 2) с помощью инструмента AntiNoise получена негативная выборка для *de novo* поиска; 3) инструмент MultiDeNA осуществил подбор параметров моделей мотива PWM (Streme), BaMM и SiteGA с помощью перекрестной проверки и *de novo* поиск мотивов этих моделей; 4) инструмент MultiDeNA сравнил готовые обогащенные мотивы с мотивами сайтов связывания известных ТФ из базы данных HOCOMOCO с помощью инструмента TomTom, чтобы оценить корректность предсказанных ССТФ и определить возможные ТФ-регуляторы; 5) инструмент MultiDeNA выполнил предсказание ССТФ на заданном пороге, в нашем случае поиск осуществляли на всем объеме выборки данных; 6) инструмент MultiDeNA для пиков, содержащих предсказанные ССТФ, оценил вклад каждой модели и провел аннотацию, т. е. пики с ССТФ накладывались на промоторы генов, и оценил обогащение терминов GO для фракций пиков с разными сочетаниями присутствия предсказанных сайтов разных моделей мотивов; 7) с помощью инструмента MCOT выявили композиционные элементы (КЭ), что указало на потенциальные партнерские ТФ для целевого ТФ JunD.

Полученные мотивы трех моделей PWM/BaMM/SiteGA в виде лого-диаграмм показаны на рис. 2, *а*. Все три мотива имели значимое сходство (TomTom *p*-value < 0.0001) с мотивами сайтов связывания, относящимися к той же ветви ТФ, что и целевой ТФ JunD согласно полученной с помощью инструмента BSMotif кластеризации мотивов из базы данных HOCOMOCO. Можно отметить, что для мотивов всех моделей совпадают первые три консервативных нуклеотида (TGA, см. рис. 2, *а*). В четвертой позиции (относительно первого T) для SiteGA наблюдается отсутствие консервативности, т. е. может быть любой нуклеотид, для PWM консервативный C, а для BaMM C/G. С пятой по седьмую позицию у мотивов модели PWM и BaMM наблюдается более высокий уровень консервативности нуклеотидов, чем у мотива модели SiteGA. Дополнительный анализ мотива модели SiteGA

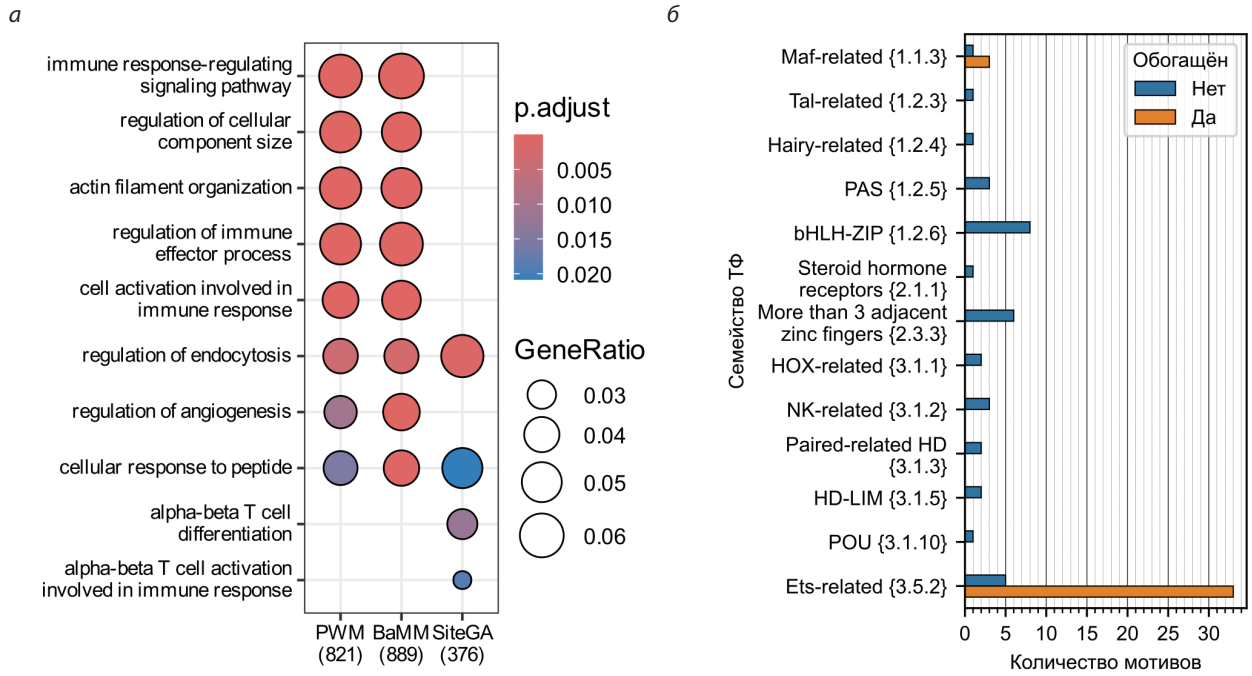

Рис. 3. Результаты работы инструментов clusterProfiler и MCOT:

а – анализ терминов ГО. Значимо обогащенные термины ГО для набора данных ChIP-seq для ТФ JunD (GTRD ID PEAKS040980, GEO ID GSM2663855), полученные по результатам предсказания сайтов мотивов моделей PWM, BaMM и SiteGA в промоторы генов. На оси *X* обозначены модели мотивов. На оси *Y* перечислены термины ГО. Размер кружка отражает долю генов (GeneRatio), ассоциированных с термином ГО для анализируемого списка генов. Цвет отображает значимость обогащения термина ГО (скорректированное значение *p*-value, p.adjust); *б* – количество мотивов ССТФ партнерских ТФ, найденных с использованием MCOT и классифицированных по семействам из базы данных TFClass (Wingender et al., 2018). Цифры в фигурных скобках обозначают иерархические уровни согласно TFClass, например, семейство Maf-related factors {1.1.3} относится к классу Basic leucine zipper factors (bZIP) {1.1} и суперклассу Basic domains {1}. Красным/синим цветом обозначено число мотивов семейства, для которых есть/нет значимое обогащение в пиках ChIP-seq по сравнению с негативной выборкой последовательностей ДНК от инструмента AntiNoise, оценка обогащения получена с помощью инструмента AME (McLeay, Bailey, 2010) для коллекции мотивов HOCOMOCO версии 12, порог значимости с поправкой на множественные сравнения, adjusted *p*-value < 0.01.

Fig. 3. Results of ClusterProfiler and MCOT tools.

a – analysis of GO terms. The significantly enriched GO terms for JunD TF ChIP-seq dataset (GTRD ID PEAKS040980, GEO ID GSM2663855) derived from recognition of sites by the motif of PWM, BaMM, and SiteGA models in gene promoters. The *X*-axis indicates the motif models. The *Y*-axis lists the GO terms. The size of the circle reflects the proportion of genes (GeneRatio) associated with the GO term for the analyzed gene list. Color displays the enrichment significance of the GO term (adjusted *p*-value, p.adjust); *b* – number of TFBS motifs of partner TFs found by MCOT and classified by families from the TFClass database (Wingender et al., 2018). Numbers in curly brackets indicate hierarchical levels according to the TFClass, for example, the Maf-related factors {1.1.3} family belongs to the Basic leucine zipper factors (bZIP) {1.1} class and the Basic domains {1} superclass. Red/blue indicates the number of TFBS motifs per family for which is present/absent the significant enrichment in the ChIP-seq peaks compared to the negative sequence set from AntiNoise tool, enrichment estimates obtained by the AME tool for the HOCOMOCO motif collection, significance threshold adjusted for multiple comparisons, adjusted *p*-value < 0.01.

с помощью инструмента DepLogo (Grau et al., 2019) (см. рис. 2, *б*) показал, что сниженный уровень консервативности нуклеотидов на правом фланге мотива связан с тем, что модель SiteGA предсказывает ССТФ, где между левым флангом (TGA) и правым (TCA) может быть спейсер длины 1 или 2 п.н. Обнаруженная особенность отражает то, что ТФ JunD относится к классу Basic leucine zipper factors (bZIP), а ТФ этого класса связываются с ДНК только как димеры (Amoutzias et al., 2008), при этом два полусайта всегда лежат в одной цепи, а спейсер между ними допускает лишь малую вариацию (Nagy G., Nagy L., 2020).

С помощью инструмента MultiDeNA в 10 000 лучших пиков ChIP-seq были предсказаны ССТФ с помощью мотивов трех моделей на единообразно подобранных порогах распознавания (Tsukanov et al., 2022), которые соответствуют ошибке перепредсказания равной 10^{-4}. Количество пиков, содержащих предсказания ССТФ мотивами разных моделей, показано на рис. 2, *в*. Модель PWM выявила ССТФ в 5158 пиках, а модели BaMM и SiteGA к этому количеству независимо добавили еще 493 и 1292 соответственно и еще 309, где предсказали BaMM и SiteGA одновременно, что демонстрирует существенный прирост в количестве пиков, содержащих ССТФ (общий прирост составил 2094). Можно предположить, что количество прямых взаимодействий ТФ JunD с геномной ДНК может быть больше, чем предсказывает мотив модели PWM. Следует отметить, что ТФ JunD входит в состав димера (ТФ AP-1), с которым связываются гомо- и гетеродимеры, состоящие из ТФ Jun (v-Jun, c-Jun, JunB и JunD), Fos (v-Fos, c-Fos, FosB, Fra1 и Fra2), ATF (ATF2, ATF3/LRF1, B-ATF, JDP1 и JDP2) и MAF (c-Maf, MafB, MafA, MafG/F/K и Nrl) (Chinenov, Kerppola, 2001). Из-за этого может наблюдаться структурное разнообразие мотивов ССТФ для JunD, которые находят модели BaMM и SiteGA, но не находит модель PWM.

Пики с предсказанными ССТФ пересекали с промоторами (–2000, +300 относительно сайта старта транскрипции) генов мыши, кодирующих белки (версия генома GRCm38.102).

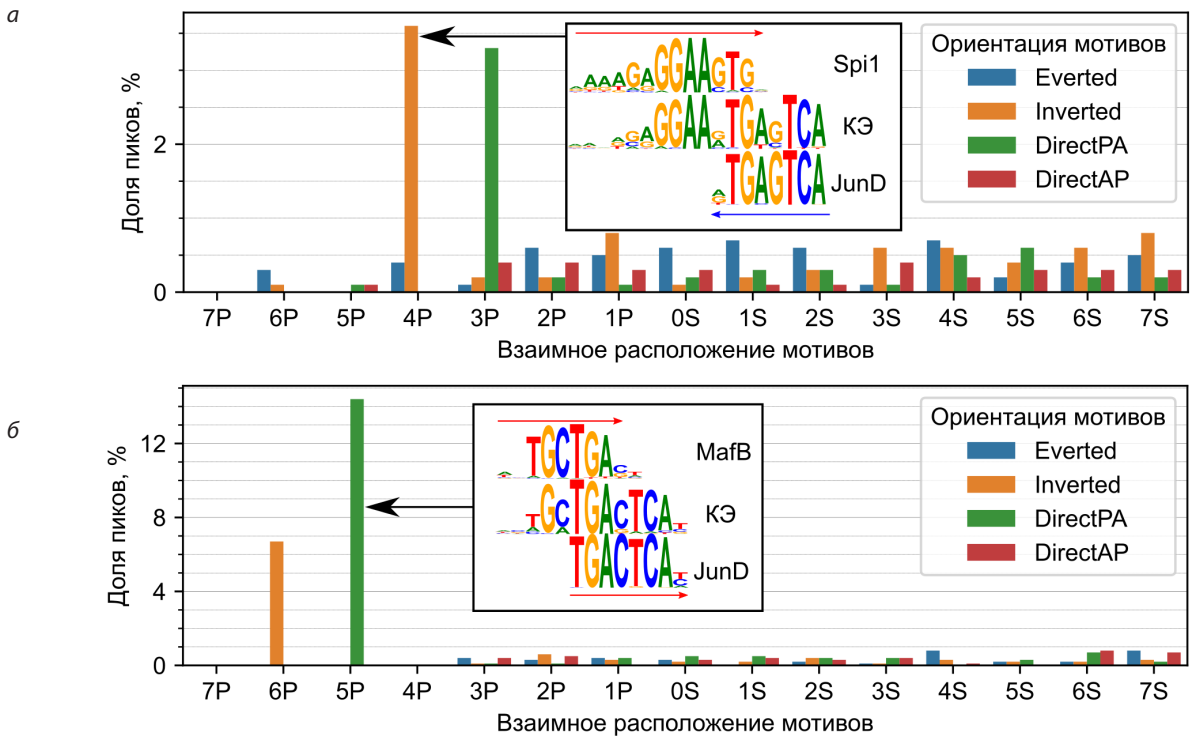

Рис. 4. Примеры предсказанных КЭ инструментом MCOT для пар ТФ:

а – JunD/Spi1; *б* – JunD/MafB. Мотивы SPI1.H12CORE.0.P.B и MAFB.H12CORE.1.P.B из коллекции HOCOMOCO версии 12, мотив JunD – из результатов *de novo* поиска для модели PWM. Структура КЭ определяется длиной спейсера или перекрывания сайтов и их взаимной ориентацией (Levitsky et al., 2019), выравнивание лого-диаграмм и красная/синяя стрелки показывают расположение сайтов у самого частого варианта КЭ (черные стрелки). Ось *X* обозначает взаимное расположение двух сайтов, диапазоны частичных перекрытий/спейсеров имеют суффиксы P/S. Ось *Y* обозначает долю пиков, содержащих КЭ с определенным взаимным расположением и ориентацией сайтов. Четыре типа ориентаций взяты согласно (Levitsky et al., 2019). Два сайта в одной цепи: Direct PA/Direct AP: сначала сайт партнерского/целевого ТФ, а потом целевого/партнерского ТФ (в обоих случаях 5′→3′, 5′→3′). Два сайта в разных цепях: Inverted (хвост к хвосту, 5′→3′, 3′→5′) и Everted (голова к голове, 3′→5′, 5′→3′).

Fig. 4. Examples of predicted CEs by the MCOT tool for TF pairs.

a – JunD/Spi1; *b* – JunD/MafB. SPI1.H12CORE.0.P.B and MAFB.H12CORE.1.P.B motifs from the HOCOMOCO version 12 collection, JunD motif is taken from the *de novo* search result for the PWM model. The structure of CEs is determined by the spacer or overlap length, and the mutual orientation of two sites (Levitsky et al., 2019), the alignment of logo s and red/blue arrows show the location of sites at the most frequent CE variant (black arrows). The *X*-axis denotes the mutual location of two sites, the ranges of partial overlaps/spacers are suffixed with P/S. The *Y*-axis shows the fraction of peaks with CEs of a certain mutual location and orientation of sites. Four orientation types were selected according to (Levitsky et al., 2019). Two sites are in the same strand: Direct PA/Direct AP mean the first site of the partner/target TF, and then the second of the target/partner TF (both cases imply 5′→3′, 5′→3′). Two sites in the different strands: Inverted (tail to tail, 5′→3′, 3′→5′) and Everted (head to head, 3′→5′, 5′→3′).

Далее с помощью инструмента clusterProfiler оценивали обогащение терминов ГО для каждой модели мотива. Всего было выявлено 56, 136 и 12 терминов ГО для PWM, BaMM и SiteGA соответственно. Некоторые термины ГО могут быть близкими по семантике, поэтому далее с помощью встроенной функции инструмента clusterProfiler были удалены избыточные термины. Количество терминов сократилось до 31, 68 и 4 для PWM, BaMM и SiteGA соответственно. Первые десять наиболее обогащенных терминов ГО показаны на рис. 3, *а*. Большинство терминов ГО относится к биологическим процессам иммунного ответа, что указывает на роль JunD в транскрипционном контроле воспалительных реакций. Кроме того, выявлены термины, связанные с организацией цитоскелета (actin filament organization) и эндоцитоза (regulation of endocytosis), что подчеркивает мультифункциональность JunD в адаптации макрофагов к стимуляции липидом А. Термины, связанные с Т-клеточной дифференцировкой, обнаруженные только у мотива модели SiteGA, указывают на потенциальные перекрестные механизмы регуляции между врожденным и адаптивным иммунитетом. В целом этот результат подтверждает результаты анализа других ТФ (Levitsky et al., 2016; Tsukanov et al., 2022), в которых установлено, что модели SiteGA и PWM находят сайты в промоторах генов, описываемых не полностью перекрывающимися терминами генной онтологии.

Часто в регуляции транскрипции генов участвует несколько ТФ. Чтобы установить партнерские ТФ для целевого ТФ JunD, применили инструмент MCOT. Поиск ТФ-партнеров делали с использованием базы мотивов ССТФ HOCOMOCO, а в качестве модели мотива сайтов связывания ТФ JunD взяли PWM. Значимых ТФ партнеров выбирали с помощью MCOT по следующим критериям: мотив ССТФ партнера значимо не похож на мотив ССТФ JunD, нет значимости КЭ для полного перекрывания мотивов, есть значимость КЭ с частичным перекрыванием или спейсером.

Всего было выявлено 72 мотива для 56 партнерских ТФ, относящихся к 13 разным семействам и 6 классам ТФ. Далее с помощью инструмента AME оценили, насколько мотивы

сайтов связывания партнерских ТФ обогащены в пиках ChIP-seq. В итоге обогащены (adjusted *p*-value < 0.01) были только 36 мотивов для 23 партнерских ТФ, относящихся к двум семействам (см. рис. 3, *б*).

Примечательно, что большинство партнерских ТФ относится к семейству Ets-related {3.5.2} (см. рис. 3, *б*). Транскрипционные факторы из этого семейства играют важную роль в контроле дифференцировки, метаболизма и воспалительных функций макрофагов (Yang et al., 2024), что согласуется с условиями эксперимента и результатами анализа генной онтологии. При этом в более ранних исследованиях уже было показано, что есть белок-белковое взаимодействие между ТФ JunD и ТФ из семейства Ets-related {3.5.2} (Chinenov, Kerppola, 2001; Oughtred et al., 2021). Партнерским ТФ из семейства Ets-related {3.5.2} может быть также известный ТФ SPI1 (Pu. 1, рис. 4, *а*), играющий важную роль в макрофагах костного мозга (Heinz et al., 2010). Можно предположить формирование *in vivo* комплекса из трех ТФ: два из них ТФ AP-1 (димер ТФ JunD с родственным ТФ из семейств Jun, Maf или Fos), а третий ТФ SPI1, известный своей пионерной активностью (Levitsky et al., 2025a).

Следующее семейство Maf-related, к нему относится ТФ MafB, мотив которого также оказался обогащенным. MafB участвует в моноцитарной дифференцировке и поддержании идентичности макрофагов (Ventura et al., 2025). Как показано выше, этот ТФ также может участвовать в димеризации с другими ТФ (Jun, Fos), формируя ТФ AP-1 (Chinenov, Kerppola, 2001). Полученные результаты по партнерским ТФ согласуются с результатами анализа терминов ГО, а также демонстрируют широкий спектр ТФ партнеров, которые участвуют в регуляции транскрипции совместно с JunD.

Заключение

Представленный конвейер MultiDeCA объединяет специализированные биоинформатические инструменты для комплексного анализа ChIP-seq данных и поиска мотивов сайтов связывания транскрипционных факторов. Конвейер обеспечивает полный цикл анализа от исходных данных до биологической интерпретации результатов, включая подготовку негативных последовательностей, единообразные для разных моделей мотива процедуры перекрестной проверки и обучения моделей мотива *de novo*, их совместное применение, структурную классификацию мотивов, относящихся к отдельным известным ТФ, анализ совместной и взаимоисключающей встречаемостей в парах мотивов.

Пример применения конвейера MultiDeCA к анализу ChIP-seq данных по ТФ JunD продемонстрировал эффективность конвейера на практике. Использование трех различных моделей мотивов позволило существенно расширить набор предсказанных сайтов связывания по сравнению со стандартным подходом на основе только модели PWM: модели BaMM и SiteGA дополнительно выявили 2094 из всех 10 000 пиков, содержащих потенциальные ССТФ (20.94 %, добавленные к 51.58 % от модели PWM). Это указывает на то, что более сложные модели, чем традиционная PWM, способны учитывать структурные особенности сайтов связывания, которые не улавливаются классическими позиционно-весовыми матрицами. Последующий анализ терминов ГО и поиск партнерских ТФ продемонстрировали биологическую осмысленность полученных результатов. Выявленные термины ГО соответствуют известной роли JunD в регуляции иммунного ответа и воспалительных процессов в макрофагах. Идентификация 23 партнерских ТФ, преимущественно из семейств Ets-related и Maf-related, подтверждает участие ТФ JunD в сложных регуляторных сетях, контролирующих дифференцировку и функции макрофагов. Согласованность результатов, полученных разными методами анализа, свидетельствует о надежности предложенного конвейера и его применимости для изучения механизмов транскрипционной регуляции.

Список литературы / References

Amoutzias G.D., Robertson D.L., Van de Peer Y., Oliver S.G. Choose your partners: dimerization in eukaryotic transcription factors. *Trends Biochem Sci*. 2008;33(5):220-229. doi 10.1016/j.tibs.2008.02.002

Bailey T.L. STREME: accurate and versatile sequence motif discovery. *Bioinformatics*. 2021;37(18):2834-2840. doi 10.1093/bioinformatics/btab203

Bailey T.L., Elkan C. Fitting a mixture model by expectation maximization to discover motifs in biopolymers. In: Proceedings of the Second International Conference on Intelligent Systems for Molecular Biology. AAAI Press, 1994;2:28-36

Carter J.L., Stevens H., Ridge P.G., Johnson S.M. Short sequence aligner benchmarking for chromatin research. *Int J Mol Sci*. 2023;24(18):14074. doi 10.3390/ijms241814074

Castro-Mondragon J.A., Jaeger S., Thieffry D., Thomas-Chollier M., van Helden J. RSAT matrix-clustering: dynamic exploration and redundancy reduction of transcription factor binding motif collections. *Nucleic Acids Res*. 2017;45(13):e119. doi 10.1093/nar/gkx314

Chinenov Y., Kerppola T.K. Close encounters of many kinds: Fos-Jun interactions that mediate transcription regulatory specificity. *Oncogene*. 2001;20(19):2438-2452. doi 10.1038/sj.onc.1204385

Dyer S.C., Austine-Orimoloye O., Azov A.G., Barba M., Barnes I., Barrera-Enriquez V.P., Becker A., … Finn R.D., Freeberg M.A., Harrison P.W., Martin F.J., Yates A.D. Ensembl 2025. *Nucleic Acids Res*. 2025;53(D1):D948-D957. doi 10.1093/nar/gkae1071

Eggeling R., Grosse I., Grau J. InMoDe: Tools for learning and visualizing intra-motif dependencies of DNA binding sites. *Bioinformatics*. 2017;33(4):580-582. doi 10.1093/bioinformatics/btw689

Farnham P.J. Insights from genomic profiling of transcription factors. *Nat Rev Genet*. 2009;10(9):605-616. doi 10.1038/nrg2636

Furey T.S. ChIP-seq and beyond: New and improved methodologies to detect and characterize protein-DNA interactions. *Nat Rev Genet*. 2012;13(12):840-852. doi 10.1038/nrg3306

Ge W., Meier M., Roth C., Söding J. Bayesian Markov models improve the prediction of binding motifs beyond first order. *NAR Genom Bioinform*. 2021;3(2):lqab026. doi 10.1093/nargab/lqab026

Grau J., Nettling M., Keilwagen J. DepLogo: visualizing sequence dependencies in R. *Bioinformatics*. 2019;35(22):4812-4814. doi 10.1093/bioinformatics/btz507

Gupta S., Stamatoyannopoulos J.A., Bailey T.L., Noble W. Quantifying similarity between motifs. *Genome Biol*. 2007;8(2):R24. doi 10.1186/gb-2007-8-2-r24

Heinz S., Benner C., Spann N., Bertolino E., Lin Y.C., Laslo P., Cheng J.X., Murre C., Singh H., Glass C.K. Simple combinations of lineage-determining transcription factors prime *cis*-regulatory elements required for macrophage and B cell identities. *Mol Cell*. 2010;38(4):576-589. doi 10.1016/j.molcel.2010.05.004

Indukaev F. gecko984/supervenn: v0.5.0. *Zenodo*. 2024. doi 10.5281/zenodo.11395173

Kel O.V., Romaschenko A.G., Kel A.E., Wingender E., Kolchanov N.A. A compilation of composite regulatory elements affecting gene transcription in vertebrates. *Nucleic Acids Res*. 1995;23(20):4097-4103. doi 10.1093/nar/23.20.4097

Kolmykov S., Yevshin I., Kulyashov M., Sharipov R., Kondrakhin Y., Makeev V.J., Kulakovskiy I.V., Kel A., Kolpakov F. GTRD: an integrated

view of transcription regulation. *Nucleic Acids Res*. 2021;49(D1): D104-D111. doi 10.1093/nar/gkaa1057
Lambert S.A., Jolma A., Campitelli L.F., Das P.K., Yin Y., Albu M., Chen X., Taipale J., Hughes T.R., Weirauch M.T. The human transcription factors. *Cell*. 2018;172(4):650-665. doi 10.1016/j.cell.2018.01.029
Langmead B., Wilks C., Antonescu V., Charles R. Scaling read aligners to hundreds of threads on general-purpose processors. *Bioinformatics*. 2019;35(3):421-432. doi 10.1093/bioinformatics/bty648
Lavrekha V.V., Levitsky V.G., Tsukanov A.V., Bogomolov A.G., Grigorovich D.A., Omelyanchuk N., Ubogoeva E.V., Zemlyanskaya E.V., Mironova V. CisCross: A gene list enrichment analysis to predict upstream regulators in *Arabidopsis thaliana*. *Front Plant Sci*. 2022;13:942710. doi 10.3389/fpls.2022.942710
Lever J., Krzywinski M., Altman N. Classification evaluation. *Nat Methods*. 2016;13:603-604. doi 10.1038/nmeth.3945
Levitsky V.G., Ignatieva E.V., Ananko E.A., Turnaev I.I., Merkulova T.I., Kolchanov N.A., Hodgman T.C.T. Effective transcription factor binding site prediction using a combination of optimization, a genetic algorithm and discriminant analysis to capture distant interactions. *BMC Bioinformatics*. 2007;8(1):481. doi 10.1186/1471-2105-8-481
Levitsky V.G., Oshchepkov D.Y., Klimova N.V., Ignatieva E.V., Vasiliev G.V., Merkulov V.M., Merkulova T.I. Hidden heterogeneity of transcription factor binding sites: A case study of SF-1. *Comput Biol Chem*. 2016;64:19-32. doi 10.1016/j.compbiolchem.2016.04.008
Levitsky V.G., Zemlyanskaya E.V., Oshchepkov D.Yu., Podkolodnaya O.A., Ignatieva E.V., Grosse I., Mironova V.V., Merkulova T.I. A single ChIP-seq dataset is sufficient for comprehensive analysis of motifs co-occurrence with MCOT package. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(21): e139. doi 10.1093/nar/gkz800
Levitsky V.G., Oshchepkov D.Yu., Zemlyanskaya E.V., Merkulova T.I. Asymmetric conservation within pairs of co-occurred motifs mediates weak direct binding of transcription factors in ChIP-Seq data. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6023. doi 10.3390/IJMS21176023
Levitsky V.G., Tsukanov A.V., Merkulova T.I. MetArea: a software package for analysis of the mutually exclusive occurrence in pairs of motifs of transcription factor binding sites based on ChIP-seq data. *Vavilov J Genet Breed*. 2024;28(8):822-833. doi 10.18699/vjgb-24-90
Levitsky V.G., Raditsa V.V., Tsukanov A.V., Mukhin A.M., Zhimulev I.F., Merkulova T.I. Asymmetry of motif conservation within their homotypic pairs distinguishes DNA-binding domains of target transcription factors in ChIP-Seq data. *Int J Mol Sci*. 2025a;26(1):386. doi 10.3390/ijms26010386
Levitsky V.G., Vatolina T.Yu., Raditsa V.V. Linking hierarchical classification of transcription factors by the structure of their DNA-binding domains to the variability of their binding site motifs. *Vavilov J Genet Breed*. 2025b;29(7):925-939. doi 10.18699/vjgb-25-99
Lihu A., Holban Ş. A review of ensemble methods for *de novo* motif discovery in ChIP-Seq data. *Brief Bioinform*. 2015;16(6):964-973. doi 10.1093/bib/bbv022
Malone B.M., Tan F., Bridges S.M., Peng Z. Comparison of four ChIP-Seq analytical algorithms using rice endosperm H3K27 trimethylation profiling data. *PLoS One*. 2011;6(9):e25260. doi 10.1371/journal.pone.0025260
McLeay R. C., Bailey, T. L. Motif Enrichment Analysis: a unified framework and an evaluation on ChIP data. *BMC Bioinformatics*, 2010;11(1):165. https://doi.org/10.1186/1471-2105-11-165
Nagy G., Nagy L. Motif grammar: The basis of the language of gene expression. *Comput Struct Biotechnol J*. 2020;18:2026-2032. doi 10.1016/j.csbj.2020.07.007
Oki S., Ohta T., Shioi G., Hatanaka H., Ogasawara O., Okuda Y., Kawaji H., Nakaki R., Sese J., Meno C. ChIP-Atlas: a data-mining suite powered by full integration of public ChIP-seq data. *EMBO Rep*. 2018;19(12): e46255. doi 10.15252/embr.201846255
Oughtred R., Rust J., Chang C., Breitkreutz B.-J., Stark C., Willems A., Boucher L., … Dolma S., Coulombe-Huntington J., Chatr-Aryamontri A., Dolinski K., Tyers M. The BioGRID database: A comprehensive biomedical resource of curated protein, genetic, and chemical interactions. *Protein Sci*. 2021;30(1):187-200. doi 10.1002/pro.3978
Pratt H.E., Andrews G.R., Phalke N., Huey J.D., Purcaro M.J., van der Velde A., Moore J.E., Weng Z. Factorbook: an updated catalog of transcription factor motifs and candidate regulatory motif sites. *Nucleic Acids Res*. 2022;50(D1):D141-D149. doi 10.1093/nar/gkab1039
Quinlan A.R., Hall I.M. BEDTools: A flexible suite of utilities for comparing genomic features. *Bioinformatics*. 2010;26(6):841-842. doi 10.1093/bioinformatics/btq033
Raditsa V.V., Tsukanov A.V., Bogomolov A.G., Levitsky V.G. Genomic background sequences systematically outperform synthetic ones in *de novo* motif discovery for ChIP-seq data. *NAR Genom Bioinform*. 2024;6(3):lqae090. doi 10.1093/nargab/lqae090
Rauluseviciute I., Riudavets-Puig R., Blanc-Mathieu R., Castro-Mondragon J.A., Ferenc K., Kumar V., Lemma R.B., … Lenhard B., Sandelin A., Wasserman W.W., Parcy F., Mathelier A. JASPAR 2024: 20th anniversary of the open-access database of transcription factor binding profiles. *Nucleic Acids Res*. 2024;52(D1):D174-D182. doi 10.1093/nar/gkad1059
Siebert M., Söding J. Bayesian Markov models consistently outperform PWMs at predicting motifs in nucleotide sequences. *Nucleic Acids Research*. 2016;44:6055-6069. https://doi.org/10.1093/nar/gkw521
Simcha D., Price N.D., Geman D. The limits of *de novo* DNA motif discovery. *PloS One*. 2012;7(11):e47836. doi 10.1371/journal.pone.0047836
Stormo G.D. DNA binding sites: representation and discovery. *Bioinformatics*. 2000;16(1):16-23. doi 10.1093/bioinformatics/16.1.16
Tsukanov A.V., Levitsky V.G., Merkulova T.I. Application of alternative *de novo* motif recognition models for analysis of structural heterogeneity of transcription factor binding sites: a case study of FOXA2 binding sites. *Vavilov J Genet Breed*. 2021;25(1):7-17. doi 10.18699/VJ21.002
Tsukanov A.V., Mironova V.V., Levitsky V.G. Motif models proposing independent and interdependent impacts of nucleotides are related to high and low affinity transcription factor binding sites in Arabidopsis. *Front Plant Sci*. 2022;13:2637. doi 10.3389/FPLS.2022.938545
Ventura A.B., Loconte T., Negri A., Viggiano L., Fiermonte G., Ciavarella S., Guarini A., Volpe G. MAFB: a key regulator of myeloid commitment involved in hematological diseases. *Cell Death Discovery*. 2025;11(1):276. doi 10.1038/s41420-025-02551-4
Vorontsov I.E., Eliseeva I.A., Zinkevich A., Nikonov M., Abramov S., Boytsov A., Kamenets V., … Medvedeva Y.A., Jolma A., Kolpakov F., Makeev V.J., Kulakovskiy I.V. HOCOMOCO in 2024: a rebuild of the curated collection of binding models for human and mouse transcription factors. *Nucleic Acids Res*. 2024;52(D1):D154-D163. doi 10.1093/nar/gkad1077
Wingender E., Schoeps T., Dönitz J. TFClass: an expandable hierarchical classification of human transcription factors. *Nucleic Acids Res*. 2013;41(D1):D165-D170. doi 10.1093/nar/gks1123
Wingender E., Schoeps T., Haubrock M., Dönitz J. TFClass: a classification of human transcription factors and their rodent orthologs. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(D1):D97-D102. doi 10.1093/nar/gku1064
Wingender E., Schoeps T., Haubrock M., Krull M., Dönitz J. TFClass: expanding the classification of human transcription factors to their mammalian orthologs. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(D1):D343-D347. doi 10.1093/nar/gkx987
Wu T., Hu E., Xu S., Chen M., Guo P., Dai Z., Feng T., Zhou L., Tang W., Zhan L., Fu X., Liu S., Bo X., Yu G. clusterProfiler 4.0: A universal enrichment tool for interpreting omics data. *Innovation*. 2021;2(3):100141. doi 10.1016/j.xinn.2021.100141
Yang Y., Han X., Sun L., Shao F., Yin Y., Zhang W. ETS transcription factors in immune cells and immune-related diseases. *Int J Mol Sci*. 2024;25(18):10004. doi 10.3390/ijms251810004
Zambelli F., Pesole G., Pavesi G. Motif discovery and transcription factor binding sites before and after the next-generation sequencing era. *Brief Bioinform*. 2013;14(2):225-237. doi 10.1093/bib/bbs016
Zhang Y., Liu T., Meyer C.A., Eeckhoute J., Johnson D.S., Bernstein B.E., Nusbaum C., Myers R.M., Brown M., Li W., Liu X.S. Model-based analysis of ChIP-Seq (MACS). *Genome Biol*. 2008;9(9):R137. doi 10.1186/gb-2008-9-9-r137

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Поступила в редакцию 05.11.2025. После доработки 12.11.2025. Принята к публикации 17.11.2025.

Письма в ВАВИЛОВСКИЙ ЖУРНАЛ ГЕНЕТИКИ И СЕЛЕКЦИИ
Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding
2025 • 11 • 4 • 174-180

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. Кузьминых[1], Н.М. Леванова[1], 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; филостратиграфический 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. Kuzminykh[1], N.M. Levanova[1], 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

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0

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 Selektsii = 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 FWNR-2022-0020.
Acknowledgements. The authors are grafeful 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 генная 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 генной 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 генной 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 древа, 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 (Kanehisa et al., 2023): 1 – *Cellular organism*; 2 – *Eukaryota*; 3 – *Metazoa*; 4 – *Chordata*; 5 – *Craniata*; 6 – *Vertebrata*; 7 – *Euteleostomi*; 8 – *Mammalia*; 9 – *Eutheria*; 10 – *Euarchontoglires*; 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:

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

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,

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

– 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 генной 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 РААС человека		PAI	DI	Ген РААС человека		PAI	DI	Ген РААС человека		PAI	DI
№ п/п	Символ			№ п/п	Символ			№ п/п	Символ		
89 из 145 генов РААС (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	*APLNR*	2	0.09	14	*APP*	2	0.12	15	*AQP2*	2	0.11
16	*AQP5*	1	0.12	17	*ARMC5*	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 РААС (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 РААС (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).

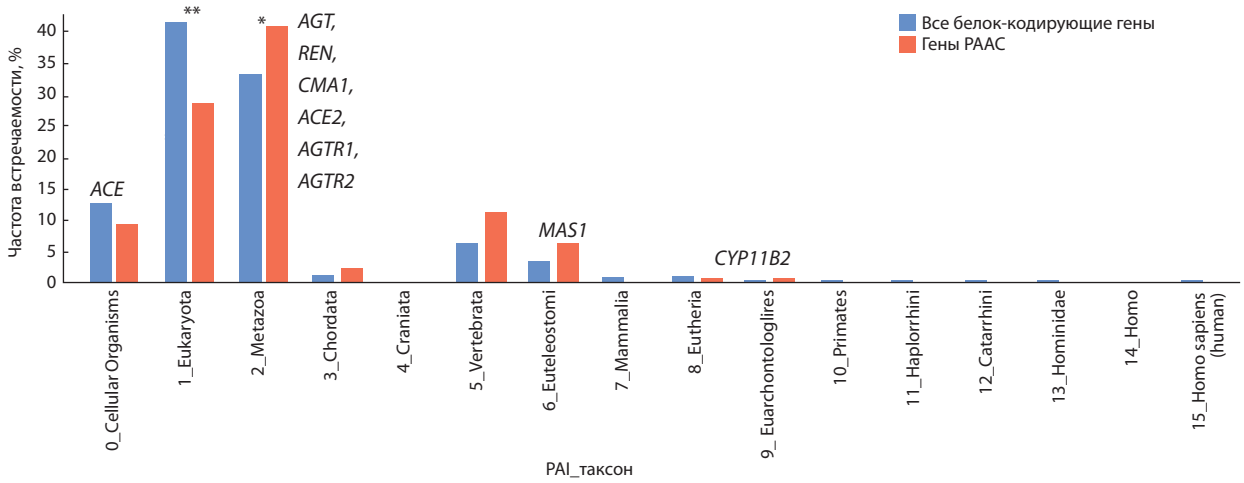

Рис. 1. Распределение величины PAI генов РААС в сравнении с распределением этого индекса для всех белок-кодирующих генов человека.

ось *X* – шкала филостратиграфического (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 РААС, согласно (Vishnevsky et al., 2026); *ACE*, *ACE2*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *CMA1*, *CYP11B2*, *MAS1* и *REN* – девять генов ядра РААС 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 РААС человека, включая девять генов ядра РААС, 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 РААС человека (Vishnevsky et al., 2026)		9 генов ядра РААС (Гуцол, Егорова, 2024)	
PAI	Таксон	Встречаемость, %	Доля	Значимость, *p*	Доля	Значимость, *p*
0	*Cellular Organisms*	0.12	1 из 145	> 0.1	1 из 9	> 0.5
1	*Eukaryota*	0.42	41 из 145	< 0.005	0 из 9	< 0.01
2	*Metazoa*	0.33	59 из 145	< 0.05	6 из 9	> 0.05
3	*Chordata*	0.02	3 из 145	> 0.5	0 из 9	> 0.8
4	*Craniata*	0.01	0 из 145	> 0.2	0 из 9	> 0.9
5	*Vertebrata*	0.07	16 из 145	> 0.1	0 из 9	> 0.5
6	*Euteleostomi*	0.04	10 из 145	> 0.06	1 из 9	> 0.3
7	*Mammalia*	0.02	0 из 145	> 0.2	0 из 9	> 0.8
8	*Eutheria*	0.02	0 из 145	> 0.2	0 из 9	> 0.8
9	*Euarchontoglires*	0.01	1 из 145	> 0.7	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 РААС человека, так и среди 9 генов классического ядра РААС 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 большого числа генов РААС (59 из 145, т. е. 41 %) соответствует возникновению таксона многоклеточных организмов (*Metazoa*) до формирования кровеносной системы. Впоследствии белки этих генов приобрели функции, специфичные для РААС.

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

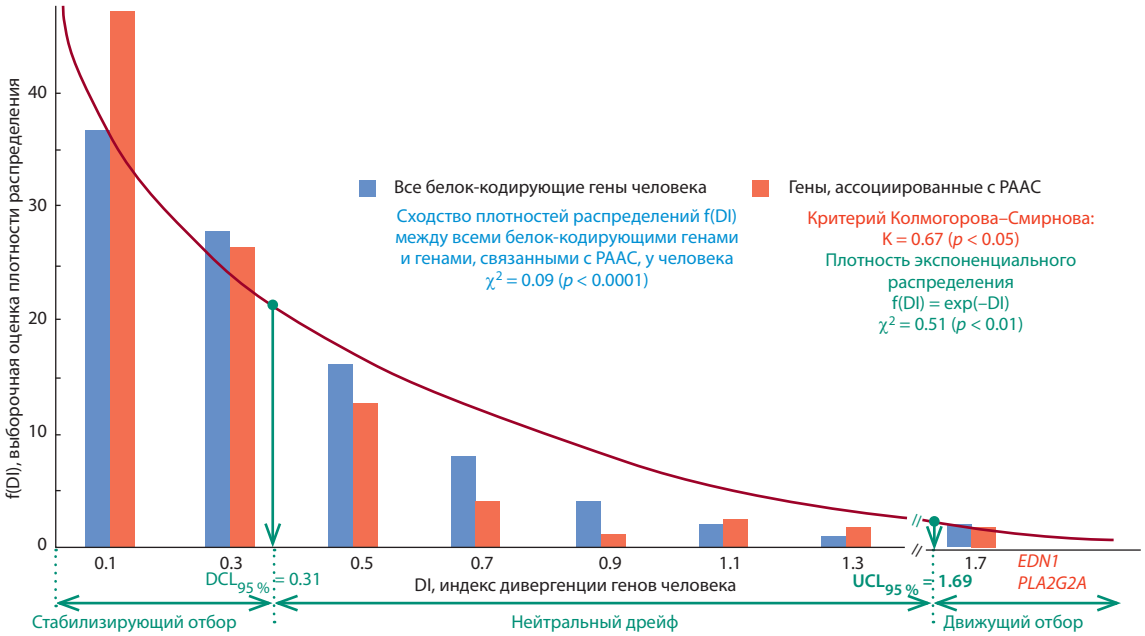

Рис. 2. Распределение значений DI для 145 исследуемых генов РААС в сравнении со всеми белок-кодирующими генами человека в рамках таксона *Hominidae*.

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) ≈ 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) ≈ 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,

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

– 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-

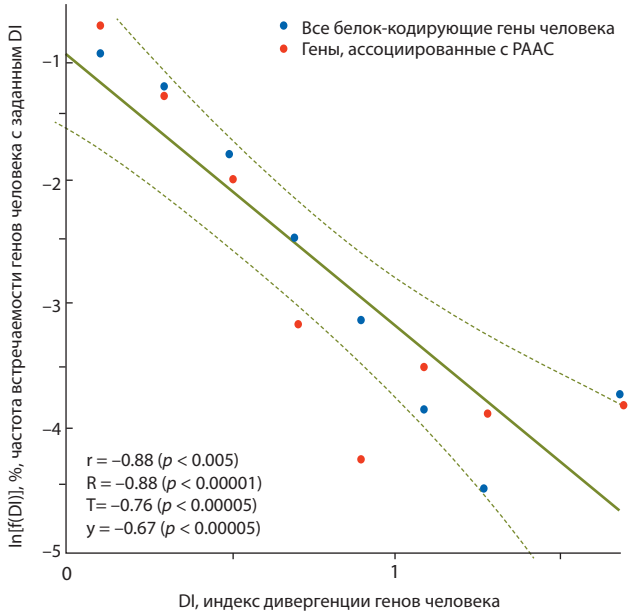

Рис. 3. Достоверная корреляция между значениями DI генов человека и выраженными в натуральных логарифмических единицах (ln-ед.) оценками частот встречаемости f(DI) генов с заданным значением DI как среди 145 исследуемых генов РААС человека, так и среди всех (19 161) белок-кодирующих генов человека в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

Заключение

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 большое 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 Phiziologicheskii 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., Kalergis 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.

Письма в ВАВИЛОВСКИЙ ЖУРНАЛ ГЕНЕТИКИ И СЕЛЕКЦИИ
Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding
2025 • 11 • 4 • 181-187

pismavavilov.ru
doi 10.18699/letvjgb-2025-11-25

Оригинальное исследование

Программный конвейер Children Neurocognitive Testing для поиска и анализа генетических, поведенческих и нейрофизиологических маркеров нарушения когнитивных функций у школьников

А.Д. Першин[1] ✉, К.А. Зорина[2], В.А. Савостьянов[3], А.Е. Сапрыгин[1, 3], А.Н. Савостьянов[1, 2, 3]

Аннотация. В настоящее время отмечается увеличение распространения функциональных отклонений в развитии когнитивных функций, в том числе нарушения внимания, двигательного контроля и распознавания речи, у школьников 7–12 лет, обучающихся в начальных классах. Для своевременной коррекции таких нарушений необходимо разработать комплексную технологию ранней диагностики когнитивных отклонений, адаптированную для работы со школьниками младших классов. Генетические методы, включая анализ генных сетей регуляции поведения, дают возможность установить наследственную предрасположенность к возникновению когнитивных отклонений. Поведенческие тесты, такие как задача Go/noGo, парадигма стоп-сигнал, задача Струпа и задача поиска грамматических ошибок, являются надежными и хорошо валидизированными методиками для оценки степени нарушения различных когнитивных функций на уровне их внешних проявлений. Сочетание поведенческих тестов с регистрацией биоэлектрических сигналов головного мозга (ЭЭГ) позволяет определить нейрофизиологические причины когнитивных нарушений. Сопоставление результатов психофизиологического тестирования с данными, полученными на основе реконструкции генных сетей регуляции поведения, открывает перспективы для эффективного прогнозирования возможных клинических последствий детских когнитивных отклонений. Разрабатываемый нами программный конвейер Children Neurocognitive Testing позволяет накапливать и анализировать поведенческие, генетические и нейрофизиологические показатели, отражающие наследственные особенности и функциональное состояние систем внимания, активационного и тормозного исполнительного контроля, а также распознавания письменной речи у школьников. Использование конвейера дает возможность быстрой и неинвазивной оценки степени когнитивного развития детей.

Ключевые слова: когнитивные функции мозга; дети; генные сети регуляции поведения; Go/noGo; парадигма стоп-сигнал; задача Струпа; программный конвейер

Для цитирования: Першин А.Д., Зорина К.А., Савостьянов В.А., Сапрыгин А.Е., Савостьянов А.Н. Программный конвейер Children Neurocognitive Testing для поиска и анализа генетических, поведенческих и нейрофизиологических маркеров нарушения когнитивных функций у школьников. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;11(4):181-187. doi 10.18699/letvjgb-2025-11-25

Финансирование. Разработка программного конвейера осуществлена при поддержке бюджетного проекта № FWNR-2022-0020 в Институте цитологии и генетики СО РАН.
Сбор коллекции ЭЭГ данных на группе детей в возрасте 6–12 лет для апробации конвейера выполнен при поддержке бюджетного проекта № 122042700001-9 в НИИ нейронаук и медицины.

Original article

"Children Neurocognitive Testing" software pipeline for searching and analyzing genetic, behavioral and neurophysiological markers of cognitive impairment in schoolchildren

A.D. Pershin[1] ✉, K.A. Zorina[2], V.A. Savostyanov[3], A.E. Saprygin[1, 3], A.N. Savostyanov[1, 2, 3]

Abstract. Currently, there is an increase in the spread of functional abnormalities in the development of cognitive functions in schoolchildren 7–12 years old studying in elementary grades, including disorders of attention, motor control and speech recognition. For the timely correction of such violations, it is necessary to develop a comprehensive technology for the early diagnosis of cognitive dysfunctions, adapted to estimation of primary school students. Genetic methods, including analysis of gene networks of behavior

[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] Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия
Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia
[3] Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия
Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine, Novosibirsk, Russia

✉ a.pershin@alumni.nsu.ru

© Першин А.Д., Зорина К.А., Савостьянов В.А., Сапрыгин А.Е., Савостьянов А.Н., 2025

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0

regulation, make it possible to establish a hereditary predisposition to the occurrence of cognitive abnormalities. Behavioral tests, such as the Go/noGo task, the stop-signal paradigm, the Stroop task and the grammatical error recognition task, are reliable and well-validated tools for assessing the degree of impairment of various cognitive functions at the level of their external manifestations. The combination of behavioral tests with the recording of brain's bioelectric signals (EEG) allows assessing the neurophysiological causes of cognitive impairment. The comparison of psychophysiological testing results with data obtained from the reconstruction of gene networks of behavior regulation opens up prospects for the effective prediction of the possible clinical consequences of childhood cognitive deviations. The Children Neurocognitive Testing software pipeline we are developing allows accumulating and analyzing behavioral, genetic and neurophysiological markers that reflect the hereditary features and functional state of attention systems, activation and inhibitory executive control, as well as recognition of written speech in schoolchildren. The use of a pipeline enables rapid and non-invasive assessment of the degree of children cognitive development.

Key words: brain cognitive functions; children; genes networks of behavioral regulation; Go/noGo; stop-signal paradigm; Stroop task; software pipeline

For citation: Pershin A.D., Zorina K.A., Savostyanov V.A., Saprygin A.E., Savostyanov A.N. "Children Neurocognitive Testing" software pipeline for searching and analyzing genetic, behavioral and neurophysiological markers of cognitive impairment in schoolchildren. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Lett Vavilov J Genet Breed.* 2025;11(4):181-187. doi 10.18699/letvjgb-2025-11-25

Funding. The pipeline development was supported by State Budgeted Project FWNR-2022-0020 for the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the RAS.

The collection of EEG data in a group of children aged from 6 to 12 years for pipeline testing was supported by State Budgeted Project 122042700001-9 at the Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine.

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения за 2019 г., последние 20 лет отмечены увеличением встречаемости когнитивных нарушений умеренной тяжести среди школьников младшего и среднего возраста. Эти нарушения затрагивают функции внимания, произвольного контроля над двигательными реакциями, управления своими эмоциональными состояниями и способности к распознаванию устной или письменной речи. Различные отклонения в возрастном развитии когнитивных функций наблюдаются при таких клинических нарушениях, как синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройства аутистического спектра, дислексия и дисграфия. В связи с этим возникает необходимость разработки диагностических систем для выявления симптомов когнитивных отклонений у детей и определения их нейрофизиологических и молекулярно-биологических причин.

Возможность человека управлять своими действиями в условиях непостоянной внешней среды для достижения необходимых результатов понимается под термином «исполнительный контроль» (Logan et al., 1984; Murphy, 2002). В качестве предикторов нарушений исполнительного контроля и связанных с ним когнитивных функций могут быть рассмотрены молекулярно-биологические факторы, показатели электрофизиологической активности головного мозга или поведенческие показатели, отражающие успешность обследуемого в выполнении тестовых заданий. Следующий раздел содержит краткий обзор публикаций, касающихся определения основных маркеров когнитивных отклонений.

Генные сети регуляции поведения

В настоящее время считается хорошо доказанным утверждение, что нарушения когнитивных функций в существенной степени определяются наследственной предрасположенностью (Whitney et al., 2019). Однако попытки прогнозировать появление поведенческих нарушений только на основе результатов генетического анализа обычно оказываются неудачными (Duncan et al., 2014). Причина этого, во-первых, в сложном взаимодействии наследственных и средовых факторов, определяющих индивидуальные поведенческие особенности, а во-вторых, в участии большого количества взаимосвязанных генов и их продуктов в развитии фенотипических признаков (Ivanov et al., 2019). В перспективе решение проблемы диагностики когнитивных нарушений на основе генетического анализа может быть получено за счет перехода от анализа нуклеотидной изменчивости в отдельных генах-кандидатах, ассоциированных с патологиями, к реконструкции и анализу генных сетей (т. е. групп координированно функционирующих генов, которые, взаимодействуя друг с другом, определяют фенотипические признаки организмов) (Колчанов и др., 2013). Примером может служить реконструкция генной сети, регулирующей предрасположенность к депрессии, тревожному расстройству и нарушениям интеллекта (Ivanov et al., 2019).

Реконструкция генных сетей может проводиться за счет сопоставления молекулярно-биологических и поведенческих показателей у людей и лабораторных животных (Вергунов и др., 2025). В исследовании Н.М. Левановой с коллегами (2025) реконструированы генные сети, отражающие различные пути воздействия цитокинов, с последующей их интеграцией в итоговую сеть взаимодействий цитокинов с белками и генами, ассоциированными с расстройствами аутистического спектра (РАС).

Следующим шагом является установление зависимости между нуклеотидной вариабельностью генов, включенных в генную сеть, и фенотипическими особенностями людей. Например, в работе К.А. Зориной и соавторов (2025) показано, что вариабельность генов-кандидатов депрессии ассоциирована с амплитудами мозговых ответов, регистрируемых при выполнении заданий в парадигме стоп-сигнал. Прогнозирование на основе сочетания поведенческих тестов и ЭЭГ позволяет выявить нарушения на ранней, доклинической стадии, что открывает возможность для их своевременной коррекции (Kozulin et al., 2025).

Таким образом, эффективные подходы к диагностике нейрокогнитивных отклонений могут быть сформированы на основе сочетания генетических данных с анализом результатов поведенческих тестов и мозговых сигналов, регистрируемых в условиях тестирования. Далее перечислены основные методики, сочетающие несколько видов тестирования.

Поведенческие методики оценки когнитивных функций

Наиболее распространенный метод анализа мозговых функций, вовлеченных в исполнительный контроль, – *парадигма Go/noGo* (Barry et al., 2022). Одним из вариантов этой парадигмы является *задача odd-ball*. Суть метода состоит в том, что участнику предъявляются два внешних сигнала: целевой и нецелевой. На целевой сигнал участник должен давать поведенческий ответ (Go), а нецелевой сигнал он должен игнорировать (noGo). Наиболее частым маркером мозговой активности в этих тестах является позитивный пик P300, появляющийся через 300 миллисекунд после предъявления стимула. Отклонения этого пика от стандартных значений рассматриваются как маркер нарушений функции внимания (Anjana at al., 2010).

Парадигма стоп-сигнал (ССП) тестирует способность остановить уже начатое движение (Band et al., 2003). В отличие от odd-ball здесь оценивается не способность игнорировать незначимый сигнал, а способность останавливать уже происходящую двигательную реакцию. В качестве ЭЭГ метрик исполнительного контроля рассматриваются десинхронизация альфа- и бета-ритма и синхронизация дельта-ритма (Savostyanov et al., 2009) или амплитуды вызванных потенциалов (Зорина и др., 2025).

Общий принцип *задачи Струпа* состоит в сравнении ситуаций смысловой согласованности или несогласованности между физическими и семантическими свойствами стимула. Н.Б. Баирова с коллегами предложили модифицированную для работы с детьми версию этого теста (Bairova et al., 2020). В исследовании Е.Ю. Приводновой (Privodnova et al., 2023) установлено, что нарушение поведенческого контроля у детей ассоциировано с вариабельностью поведенческих ответов в задаче Струпа.

Нейролингвистическое тестирование направлено на определение маркеров нарушений в распознавании письменной речи. В зависимости от целей диагностики тестирование может выявлять нарушения, связанные с распознаванием синтаксиса, семантики, эмоциональной окраски или субъектной отнесенности речи. В процессе тестирования ребенку предъявляются письменные предложения, содержащие разные типы ошибок. Пики вызванных потенциалов головного мозга (P300, N400 и P600) служат показателями, отражающими соответственно уровень внимания к задаче, распознавание семантической и синтаксической структуры речи (Zlaya et al., 2025).

Цель нашей работы – создание комплексного конвейера для тестирования уровня индивидуального развития когнитивных функций детей и выявления маркеров возможных отклонений в развитии ребенка. Предлагаемый нами конвейер включает набор программ и оборудования для сбора, предварительной обработки и анализа генетических, поведенческих и нейрофизиологических данных. Конвейер может быть использован клиническими психологами, неврологами или нейропсихологами для проведения нейрокогнитивного тестирования. Ниже описаны основные компоненты и этапы работы конвейера, а также примеры его апробации на выборке школьников в возрасте 6–12 лет.

Описание программного конвейера

Предлагаемый конвейер объединяет несколько специализированных инструментов, каждый из которых решает специфические задачи на различных этапах сбора и анализа данных, что обеспечивает систематический подход к выявлению наиболее полного набора поведенческих и нейрофизиологических маркеров, отражающих состояние системы внимания, исполнительного контроля поведения и способности к поиску грамматических ошибок.

Параметры запуска конвейера

Работа конвейера начинается либо с проведения ЭЭГ эксперимента, либо с непосредственной подачи уже собранных данных в программу EEGLAB (ЭЭГ, метки событий, информация о расположении регистрирующих электродов на поверхности головы) (Delorme, Makeig, 2004; Lopez-Calderon, Luck, 2014).

Перечень ПО и баз данных, необходимых для работы конвейера

- MATLAB (версия R2017a) – среда для реализации программ обработки ЭЭГ сигналов.
- EEGLAB_toolbox (v.14.1.2) – программный пакет для предобработки ЭЭГ.
- ERPlab (v12.10) – программный пакет для анализа вызванных потенциалов головного мозга.
- SPSS (v24) – программа для статистической обработки данных.
- Inquisit Millisecond Software (v.6) – программная среда для проектирования и реализации экспериментальных сценариев.

Описание этапов работы конвейера

Работа конвейера включает пять основных этапа: 1) регистрация нейрофизиологических данных (ЭЭГ эксперимент); 2) предобработка исходных ЭЭГ сигналов, поведенческих протоколов и результатов секвенирования генов, ассоциированных с когнитивными расстройствами; 3) удаление немозгового шума из ЭЭГ записей; 4) вычисление амплитуды и латентности вызванных потенциалов (ERP); 5) совместный анализ поведенческих, нейрофизиологических и генетических данных (рис. 1).

Входные данные для работы конвейера

При настройке конвейера на нейропсихологическое обследование ребенка в зависимости от диагностических задач выбирается одна из программ (см. рис. 1, № 1–6), при помощи которой регистрируется ЭЭГ испытуемого и генерируется соответствующий поведенческий протокол. Примеры экспериментальных сценариев: 1) регистрация фоновой ЭЭГ; 2) полифонический odd-ball; 3) монофонический odd-ball; 4) экспериментальная парадигма стоп-сигнал; 5) задача Струпа; 6) задание на определение грамматической правильности предложений. Все сценарии предполагают возможность дополнительного использования данных по геномной изменчивости. Программные дистрибутивы для реализации экспериментальных сценариев записей ЭЭГ во время выполнения заданий, а также примеры данных

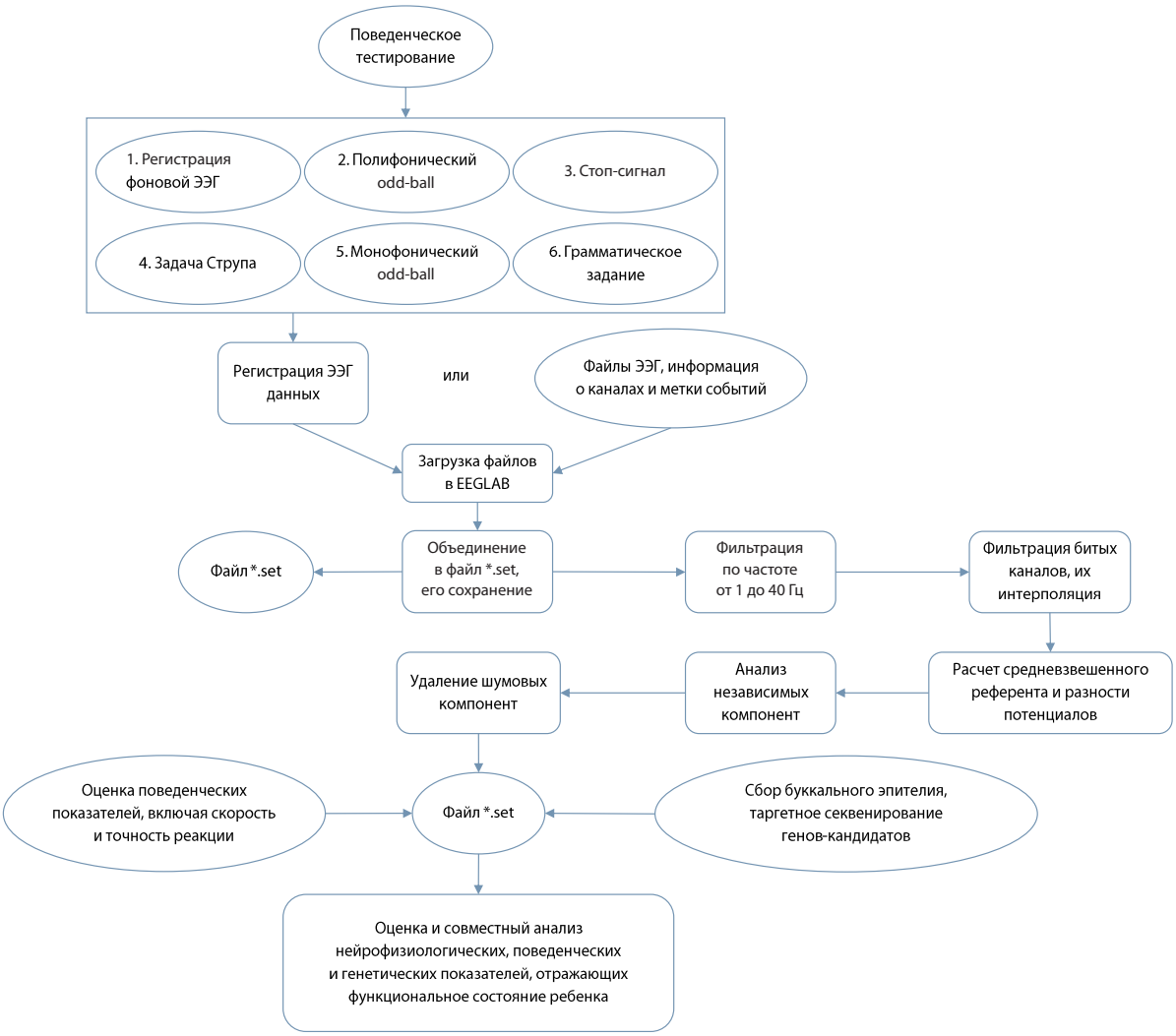

Рис. 1. Общая схема работы конвейера.

Fig. 1. General diagram of pipeline's work.

находятся в репозитории по ссылке https://gitea.sysbio.ru/a.pershin/brain-test.

Для получения данных по вариабельности генов-кандидатов у испытуемых берутся пробы буккального эпителия для последующего выделения ДНК, секвенирования и выявления полиморфных вариантов генов. Геномная ДНК выделяется при помощи набора «Биосилика» (Россия). Перечень секвенируемых генов-кандидатов зависит от конкретных целей обследования и может меняться для разных групп участников.

Примеры результатов, полученных с использованием программного конвейера, и их интерпретация

Анализ фоновой активности и вызванных потенциалов головного мозга

Фоновая активность отражает состояние головного мозга без функциональных нагрузок. В рамках анализа фоновой ЭЭГ определяются наличие или отсутствие пика альфа-ритма в диапазоне 8–12 Гц и пика бета-ритма в диапазоне 15–20 Гц, а также изменение спектральной мощности ритма при открывании и закрывании глаз (рис. 2).

При анализе вызванных потенциалов в парадигме odd-ball сравнивается амплитуда пиков в ответ на целевой и нецелевой стимулы. Топографическая карта вызванных потенциалов строится отдельно для ответа на целевой и нецелевой сигналы (рис. 3) и отражает распределение амплитуды выбранных пиков по отделам коры.

При анализе вызванных потенциалов, отражающих мозговую активность в условиях парадигмы стоп-сигнал, создается амплитудно-временной график мозгового ответа в моторной коре (отведения C3 или C4). Далее строится топографическая карта для пиков вызванных потенциалов, предшествующих (премоторного пика) (рис. 4) или следующих (постмоторного) за двигательным ответом.

Для анализа вызванных потенциалов, отражающих мозговую активность в условиях решения грамматического задания, строится амплитудно-временной график в левой лобно-височной коре (область Брока). Затем создаются топографические карты для пиков P300, N400 и P600 (рис. 5), на основании чего делается вывод о состоянии функций разпознавания речи.

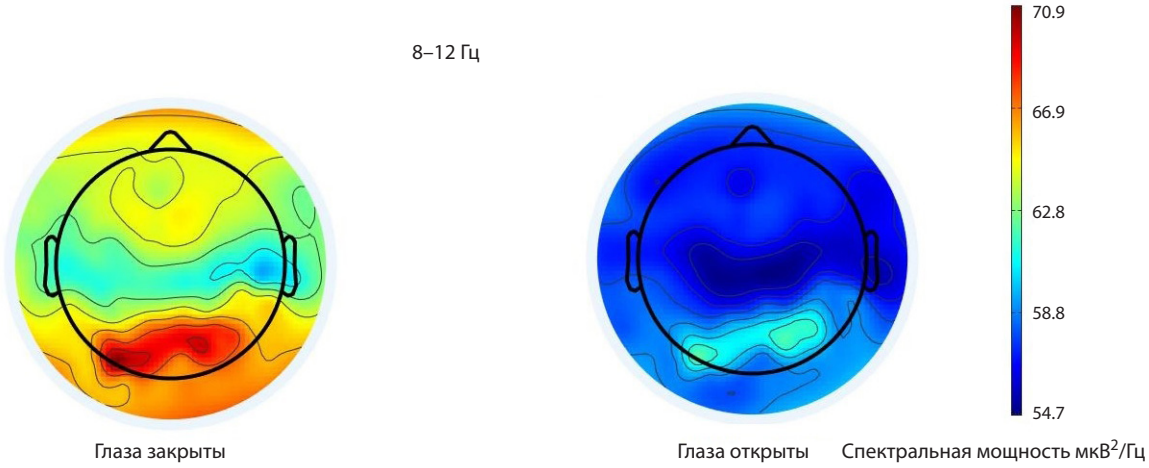

Рис. 2. Распределение спектральной плотности альфа-ритма в диапазоне 8–12 Гц при закрытых и открытых глазах.

Fig. 2. Distribution of alpha rhythm spectral power in the 8–12 Hz frequency range under closed and open eyes.

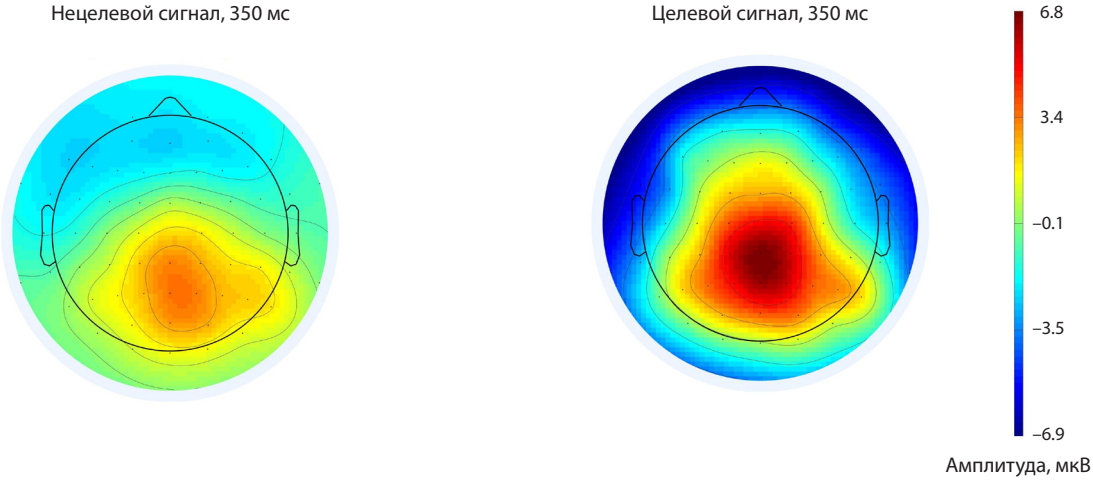

Рис. 3. Топография позитивного пика (350 мс) в лобной коре в ответ на нецелевой и целевой стимулы для полифонического теста odd-ball.

Fig. 3. Topography of the positive peak (350 ms) in the frontal cortex in response to non-target and target stimuli for the polyphonic odd-ball test.

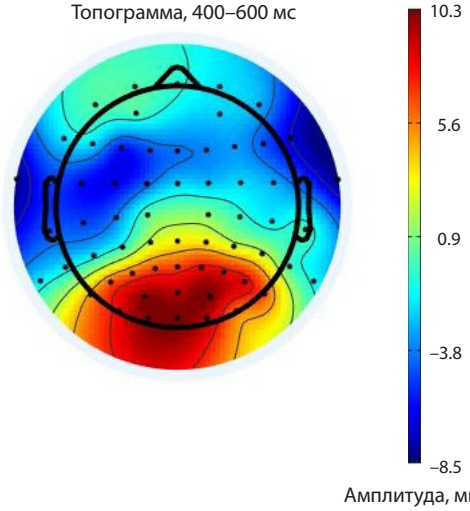

Рис. 4. Корковое топографическое распределение премоторного пика в активационном условии стоп-сигнал.

Fig. 4. Cortical topographic distribution of the pre-motor peak in the activation condition of stop-signal paradigm.

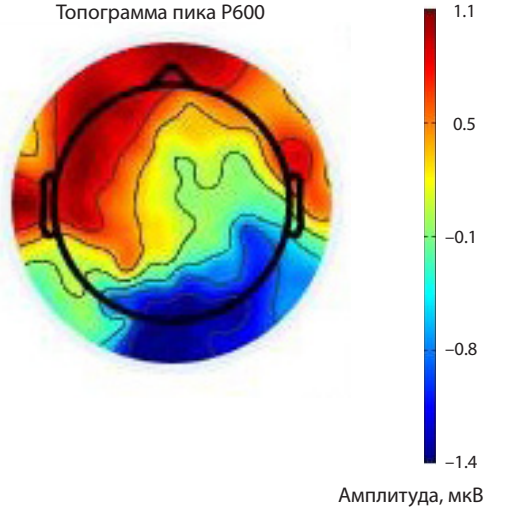

Рис. 5. Топография позитивного пика P600 при решении языковых заданий.

Fig. 5. The topography of the positive peak P600 under language task solving.

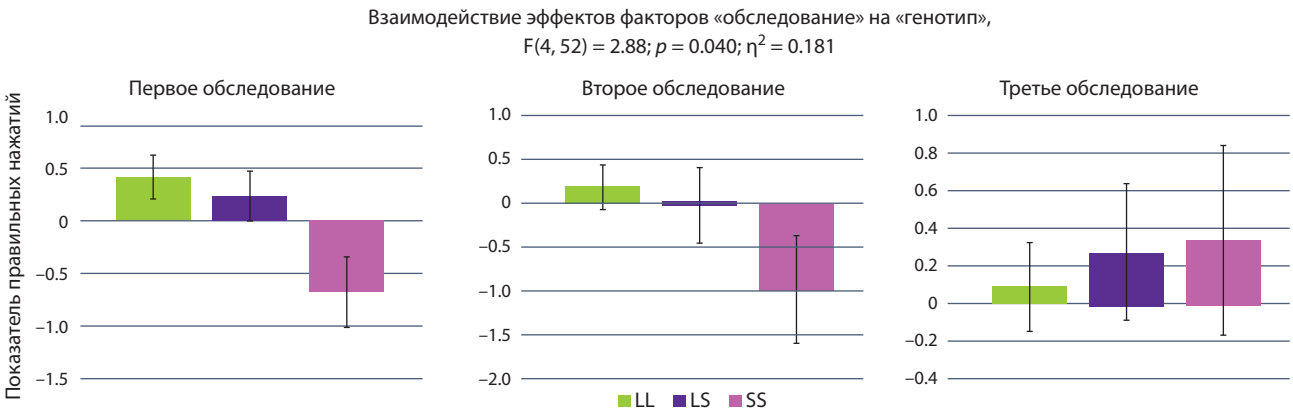

Рис. 6. Влияние аллельного полиморфизма транспортера серотонина 5-HTTLPR на возрастную динамику селективных функций у здоровых детей в тесте odd-ball.

Fig. 6. Effect of 5-HTTLPR allelic polymorphism of serotonin transporter on age-related dynamics of selective functions in healthy children under execution of the odd-ball test.

Пример анализа генетических данных, ассоциированных с возрастной динамикой когнитивных функций

Одним из наиболее широко исследованных генетических маркеров индивидуальной изменчивости серотонинергической системы мозга является транспортер серотонина (5-HTT). Он регулирует силу и продолжительность воздействия серотонина на постсинаптические рецепторы, обеспечивая обратный захват медиатора из синаптической щели (Lesch et al., 1996). Полиморфизм 5-HTTLPR представлен двумя аллельными вариантами гена: L – длинный аллель, S – короткий. Аллель L может быть активным (La) или неактивным (Lg). Lg рассматривается как функциональный аналог аллеля S. В настоящее время очевидно, что транспортер серотонина всегда вовлечен в регуляцию селективного внимания и тормозного контроля, что позволяет при оценке функциональных особенностей человека учитывать аллельный полиморфизм 5-HTTLPR как наследственный фактор, дополнительный к поведенческим и нейрофизиологическим оценкам. Однако роль полиморфизма 5-HTTLPR в формировании предрасположенности к когнитивным нарушениям неоднозначна и требует дополнительных проверок (Risch et al., 2009).

Влияние аллельного полиморфизма транспортера серотонина 5-HTTLPR на возрастное развитие функции селективного внимания оценивалось на основе анализа z-трансформированного показателя правильных нажатий в монофоническом тесте odd-ball для группы здоровых детей, обследованных три раза с интервалом в один год, начиная с возраста 7 лет и заканчивая возрастом 10 лет (рис. 6).

Можно видеть, что у детей с генотипами LL, LS и SS наблюдаются достоверные различия в возрастном развитии селективного внимания (см. рис. 6). В первый и второй год обследования дети с генотипом SS демонстрируют значимо худшие показатели когнитивного развития в сравнении с детьми с генотипами LL и LS, но при третьем обследовании в возрасте 10 дет дети с генотипом SS опережают своих сверстников с генотипами LL и LS по оценкам функций внимания.

Заключение

Нами разработан и апробирован программный конвейер, предназначенный для сбора, предобработки и анализа данных, которые могут позволить оценить индивидуальные особенности и выявить возможные нарушения когнитивных функций у школьников в возрасте от 6 до 12 лет. Итогом работы конвейера является комплект карт функциональной активности, которые впоследствии можно будет соотнести с показателями успешности решения когнитивных заданий. Этот комплект карт предназначен для специалистов-психоневрологов с целью ранней диагностики отклонений в развитии детей, установления нейрофизиологических причин заболевания, планирования стратегии коррекции нарушения и контроля над эффективностью терапии.

Список литературы / References

Вергунов Е.Г., Савостьянов В.А., Макарова А.А., Николаева Е.И., Савостьянов А.Н. Компьютерная реконструкция и анализ генных сетей, контролирующих уровень тревожности у лабораторных мышей и человека. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(1):162-170. doi 10.18699/vjgb-25-19

[Vergunov E.G., Savostyanov V.A., Makarova A.A., Nikolaeva E.I., Savostyanov A.N. Computer reconstruction of gene networks controlling anxiety levels in humans and laboratory mice. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(1):162-170. doi 10.18699/vjgb-25-19]

Зорина К.А., Кривецкий А.А., Карманов В.С., Савостьянов А.Н. Оценка зависимости показателей мозговой активности от индивидуальной однонуклеотидной вариабельности генетических маркеров большого депрессивного расстройства с использованием анализа главных компонент. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(7):1129-1136. doi 10.18699/vjgb-25-117

[Zorina K.A., Krivezkiy A.A., Karmanov V.S., Savostyanov A.N. Assessing the dependence of brain activity on individual single-nucleotide variability of genetic markers of major depressive disorder using principal component analysis. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(7):1129-1136. doi 10.18699/vjgb-25-117]

Колчанов Н.А., Игнатьева Е.В., Подколодная О.А., Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г. Генные сети. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2013;17(4/2):833-850

[Kolchanov N.A., Ignat'eva E.V., Podkolodnaya O.A., Lichoshvay V.A., Matushkin Yu.G. Gene networks. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Vavilov J Genet Breed.* 2013;17(42/2):833-850 (in Russian)].

Леванова Н.М., Вергунов Е.Г., Савостьянов А.Н., Яцык И.В., Иванисенко В.А. Компьютерная реконструкция генной сети цитокиновой регуляции генов и белков, ассоциированных с РАС. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(7):1000-1008. doi 10.18699/vjgb-25-105

[Levanova N.M., Vergunov E.G., Savostyanov A.N., Yatsyk I.V., Ivanisenko V.A. *In silico* reconstruction of the gene network for cytokine regulation of ASD-associated genes and proteins. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(7):1000-1008. doi 10.18699/vjgb-25-105]

Anjana Y., Khaliq F., Vaney N. Event-related potentials study in attention deficit hyperactivity disorder. *Funct Neurol*. 2010;25(2):87-92

Bairova N.B., Bocharov A.V., Savostyanov A.N., Petrenko E.N., Kozlova E.A., Saprigyn A.E., Slobodskaya H.R. Stroop-like animal size test: links with child effortful control, personality and problem behavior. *Child Neuropsychol*. 2020;26(3):409-432. doi 10.1080/09297049.2019.1665173

Band G.P., van der Molen M.W., Logan G.D. Horse-race model simulations of the stop-signal procedure. *Acta Psychol* (*Amst*). 2003;112(2):105-142. doi 10.1016/s0001-6918(02)00079-3

Barry R.J., De Blasio F.M., Cave A.E. Development of children's performance and ERP components in the equiprobable Go/noGo task. *Int J Psychophysiol*. 2022;171:12-19. doi 10.1016/j.ijpsycho.2021.11.002

Delorme A., Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of singletrial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*. 2004;134(1):9-21. doi 10.1016/j.jneumeth.2003.10.009

Duncan L.E., Pouastri A.R., Smoller J.W. Mind the gap: why many geneticists and psychological scientists have discrepant views about gene–environment interaction (G×E) research. *Am Psychol.* 2014;69(3):249-268. doi 10.1037/a0036320

Ivanov R., Zamyatin V., Klimenko A., Matushkin Y., Savostyanov A., Lashin S. Reconstruction and analysis of gene networks of human neurotransmitter systems reveal genes with contentious manifestation for anxiety, depression, and intellectual disabilities. *Genes*. 2019;10(9):699. doi 10.3390/genes10090699

Kozulin I., Merkulova E., Savostyanov V., Shi H., Wang X., Bocharov A., Savostyanov A. Predicting major depressive disorder using neural networks from spectral measures of EEG data. *Bioengineering* (*Basel*). 2025;12(11):1251. doi 10.3390/bioengineering12111251

Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S., Benjamin J., Muller C.R., Hamer D.H., Murphy D.L. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 1996;274(5292):1527-1531. doi 10.1126/science.274.5292.1527

Logan G.D., Cowan W.B., Davis K.A. On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. 1984;10(2):276-291. doi 10.1037//0096-1523.10.2.276

Lopez-Calderon J., Luck S.J. ERPLAB: an open-source toolbox for the analysis of event-related potentials. *Front Hum Neurosci.* 2014;8:213. doi 10.3389/fnhum.2014.00213

Murphy P. Inhibitory control in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Atten Disord.* 2002;6(1):1-4. doi 10.1177/108705470200600101

Privodnova E.Yu., Slobodskaya H.R., Savostyanov A.N., Bocharov A.V., Saprigyn A.E., Knyazev G.G. Fast changes in default and control network activity underlying intraindividual response time variability in childhood: does age and sex matter? *Dev Psychobiol.* 2023;65(4):e22382. doi 10.1002/dev.22382

Risch N., Herrell R., Lehner T., Liang K.Y., Eaves L., Hoh J., Griem A., Kovacs M., Ott J., Merikangas K.R. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(23):2462-2471. doi 10.1001/jama.2009.878

Savostyanov A.N., Tsai A.C., Liou M., Levin A.E., Lee J.-D., Yurganov A.V., Knyazev G.G. EEG-correlates of trait anxiety in the stop-signal paradigm. *Neurosci Lett*. 2009:449(2):112-116. doi 10.1016/j.neulet. 2008.10.084

Whitney D.G., Shapiro D.N., Peterson M.D., Warschausky S.A. Factors associated with depression and anxiety in children with intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res*. 2019;63(5):408-417. doi 10.1111/jir.12583

Zlaya S., Istomina N., Stepanova V., Savostyanov V., Tamozhnikov S. Development of a neurolinguistic testing technique to identify brain self-referential processes. In: 2025 IEEE 26th International Conference of Young Professionals in Electron Devices and Materials (EDM), Altai, Russian Federation. 2025;1840-1843. doi 10.1109/EDM65517.2025.11096700

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 07.11.2025. После доработки 12.12.2025. Принята к публикации 15.12.2025.

Сетевое издание «Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции» – реестровая запись СМИ
Эл № ФС77-75536, зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 08 мая 2019 г.

Основано в 2015 году (до 2019 года выходило под названием «Письма в Вавиловский журнал»). На страницах издания публикуются результаты экспериментальных, методических и теоретических исследований, аналитические обзоры по всем разделам генетики и селекции, а также по смежным областям биологических и сельскохозяйственных наук; материалы и документы по истории генетики и селекции; описания сортов растений и пород животных; рецензии; письма, адресованные редактору; персоналии и мемориальные статьи; хроника и информация из региональных отделений Вавиловского общества генетиков и селекционеров.

Цель издания – донести новейшие результаты фундаментальных и прикладных исследований в области генетики растений, животных, человека, микроорганизмов, описание новых методов и селекционных достижений до наибольшего числа ученых, включая специалистов из смежных областей науки и техники, а также до преподавателей вузов, читающих курсы лекций по генетике и селекции.

Сетевое издание «Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции» с 15.06.2023 включено в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, по специальностям и отраслям науки:

- 1.5.7. Генетика (биологические науки)
- 1.5.22. Клеточная биология (биологические науки)
- 4.1.2. Селекция, семеноводство и биотехнология растений (биологические науки)
- 4.1.2. Селекция, семеноводство и биотехнология растений (сельскохозяйственные науки)

Индексируется в РИНЦ, включено в DOAJ.

Прием статей осуществляется через электронную почту редакции: pismavavilov@bionet.nsc.ru

Адрес издания в сети интернет: https://pismavavilov.ru/

При перепечатке материалов ссылка на издание обязательна.

Учредитель и издатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)
Почтовый адрес учредителя и издателя: проспект Академика Лаврентьева, 10, Новосибирск, 630090
Почтовый адрес редакции: проспект Академика Лаврентьева, 10, Новосибирск, 630090
Телефон редакции: (383) 363 4963, доб. 5316
✉ Электронный адрес редакции: pismavavilov@bionet.nsc.ru

Выпуск подготовлен информационно-издательским отделом ИЦиГ СО РАН.

Дата выхода в свет: 24.12.2025