


doi 10.18699/vjgb-25-101

## База знаний FlyDEGdb по дифференциально экспрессирующимся генам *Drosophila melanogaster* – модельного объекта биомедицины

О.А. Подколотная <sup>1</sup>, М.А. Дерюженко <sup>1</sup>, Н.Н. Твердохлеб <sup>1</sup>, К.А. Золотарева <sup>1</sup>, Ю.В. Маковка <sup>1</sup>,  
Н.А. Подколотный <sup>1, 2</sup>, В.В. Суслов <sup>1</sup>, И.В. Чадаева <sup>1</sup>, Л.А. Федосеева <sup>1</sup>, А.А. Серяпина <sup>1</sup>, Д.Ю. Ощепков <sup>1</sup>,  
А.Г. Богомолов <sup>1</sup>, Е.Ю. Кондратюк <sup>1, 3</sup>, О.Е. Редина <sup>1</sup>, А.Л. Маркель <sup>1, 4</sup>, Н.Е. Груntenко <sup>1</sup>, М.П. Пономаренко <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

<sup>3</sup> Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук, р. п. Краснообск, Новосибирская область, Россия

<sup>4</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

 pon@bionet.nsc.ru

**Аннотация.** С 1909 г. благодаря исследованиям нобелевского лауреата Моргана дрозофила *Drosophila melanogaster* стала одним из самых популярных модельных животных в генетике. Фундаментальные исследования с дрозофилой в качестве модельного объекта неоднократно были отмечены Нобелевской премией: в 1946 г. (Мёллер, мутагенез при рентгеновском излучении), в 1995 (Льюис, Нюсслийн-Фольхард, Вишаус, генетический контроль эмбриогенеза), в 2004 (Эксел и Бак, обонятельная система), в 2011 (Стайнман, дендритные клетки в адаптивном иммунитете; Бётлер и Офман, активация врожденного иммунитета) и в 2017 г. (Холл, Росбаш и Янг, молекулярный механизм циркадного ритма). Столь яркая роль дрозофилы в генетике обусловлена рядом ее ключевых признаков: кратким жизненным циклом, частой сменой поколений, легкостью в содержании, высокой плодовитостью, малым размером, прозрачностью эмбриона, простым строением личинки, возможностью визуальных наблюдений хромосомных перестроек за счет наличия политенных хромосом, доступностью для молекулярно-генетических манипуляций. Кроме того, благодаря высокой консервативности ряда сигнальных путей и генных сетей дрозофилы и их сходству с таковыми у млекопитающих и человека в совокупности с техническим развитием геномного секвенирования стало возможно использование *D. melanogaster* как модельного объекта в биомедицинских исследованиях в области фармакологии, токсикологии, кардиологии, онкологии, иммунологии, геронтологии и радиобиологии для поиска генетической и эпигенетической основ патогенеза болезней человека. В настоящей статье описана созданная нами курируемая база знаний FlyDEGdb (<https://www.sysbio.ru/FlyDEGdb>), в которой представлена информация о дифференциально экспрессирующихся генах (ДЭГ) дрозофилы, экстрагированная из 50 научных статей с экспериментальными данными об изменении экспрессии 20058 генов (80 %) из числа всех 25079 генов дрозофилы согласно базе данных NCBI Gene под действием 52 стрессовых факторов, включая высокую и низкую температуры, обезвоживание, тяжелые металлы, радиацию, голод, яды, бытовую химию, лекарства, удобрения, инсектициды, пестициды и гербициды. Содержание базы знаний FlyDEGdb проиллюстрировано на примере гена *dysf* (*dysfusion*) дрозофилы, который был идентифицирован в качестве ДЭГ при множестве стрессовых воздействий: холодовом шоке и в испытаниях на токсичность гербицида параквата, растворителя толуола, лекарственного препарата менадиона, пищевой добавки E923. В FlyDEGdb представлена информация об изменениях экспрессии гена *dysf* и его гомологов *Clk*, *cuc*, *per* у дрозофилы и генов *NPAS4*, *CLOCK*, *BMAL1*, *PER1* и *PER2* человека, а также информация о биологических процессах, в которые вовлечены эти гены: созревание ооцитов (оогенез), регуляция стресс-ответа и циркадного ритма, канцерогенез, старение и др. Поэтому FlyDEGdb, содержащая информацию о таком модельном организме, как дрозофила, может быть полезна для исследователей, работающих в области молекулярной биологии и генетики человека и животных, физиологии, трансляционной медицины, фармакологии, диетологии, агрохимии, радиобиологии, токсикологии и биоинформатики.


















**Ключевые слова:** человек; заболевание; биомедицина; модельное животное; дрозофила; *Drosophila melanogaster*; дифференциально экспрессирующиеся гены (ДЭГ); RNA-seq; qPCR; микрочип; база знаний

**Для цитирования:** Подколотная О.А., Дерюженко М.А., Твердохлеб Н.Н., Золотарева К.А., Маковка Ю.В., Подколотный Н.А., Суслов В.В., Чадаева И.В., Федосеева Л.А., Серяпина А.А., Ощепков Д.Ю., Богомолов А.Г., Кондратюк Е.Ю., Редина О.Е., Маркель А.Л., Груntenко Н.Е., Пономаренко М.П. База знаний FlyDEGdb по дифференциально экспрессирующимся генам *Drosophila melanogaster* – модельного объекта биомедицины. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2025;29(7):952-962. doi 10.18699/vjgb-25-101

**Финансирование.** Работа поддержана бюджетным проектом FWNR-2022-0019.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования (ЦКП) «Биоинформатика» за предоставленные вычислительные ресурсы.

# FlyDEGdb knowledge base on differentially expressed genes of *Drosophila melanogaster*, a model object in biomedicine


O.A. Podkolodnaya <sup>1</sup>, M.A. Deryuzhenko <sup>1</sup>, N.N. Tverdokhlebl<sup>1</sup>, K.A. Zolotareva <sup>1</sup>, Yu.V. Makovka <sup>1</sup>,  
N.L. Podkolodny <sup>1, 2</sup>, V.V. Suslov <sup>1</sup>, I.V. Chadaeva <sup>1</sup>, L.A. Fedoseeva <sup>1</sup>, A.A. Seryapina <sup>1</sup>, D.Yu. Oshchepkov <sup>1</sup>,  
A.G. Bogomolov <sup>1</sup>, E.Yu. Kondratyuk <sup>1, 3</sup>, O.E. Redina <sup>1</sup>, A.L. Markel <sup>1, 4</sup>, N.E. Gruntenko <sup>1</sup>, M.P. Ponomarenko <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup> Siberian Federal Scientific Centre of Agro-BioTechnologies of the Russian Academy of Sciences, Krasnoobsk, Novosibirsk region, Russia

<sup>4</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

 pon@bionet.nsc.ru

**Abstract.** Since the work of Nobel Prize winner Thomas Morgan in 1909, the fruit fly *Drosophila melanogaster* has been one of the most popular model animals in genetics. Research using this fly was honored with the Nobel Prize many times: in 1946 (Muller, X-ray mutagenesis), in 1995 (Lewis, Nüsslein-Volhard, Wieschaus, genetic control of embryogenesis), in 2004 (Axel and Buck, the olfactory system), in 2011 (Steinman, dendritic cells in adaptive immunity; Beutler and Hoffman, activation of innate immunity), and in 2017 (Hall, Rosbash and Young, the molecular mechanism of the circadian rhythm). The prominent role of *Drosophila* in genetics is due to its key features: short life cycle, frequent generational turnover, ease of maintenance, high fertility, small size, transparent embryos, simple larval structure, the possibility to observe visually chromosomal rearrangements due to the presence of polytene chromosomes, and accessibility to molecular genetic manipulation. Furthermore, the highly conserved nature of several signaling pathways and gene networks in *Drosophila* and their similarity to those of mammals and humans, taken together with the development of high-throughput genomic sequencing, motivated the use of *D. melanogaster* as a model organism in biomedical fields of inquiry: pharmacology, toxicology, cardiology, oncology, immunology, gerontology, and radiobiology. These studies add to the understanding of the genetic and epigenetic basis of the pathogenesis of human diseases. This paper describes our curated knowledge base, FlyDEGdb (<https://www.sysbio.ru/FlyDEGdb>), which stores information on differentially expressed genes (DEGs) in *Drosophila*. This information was extracted from 50 scientific articles containing experimental data on changes in the expression of 20,058 genes (80 %) out of the 25,079 *Drosophila* genes stored in the NCBI Gene database. The changes were induced by 52 stress factors, including heat and cold exposure, dehydration, heavy metals, radiation, starvation, household chemicals, drugs, fertilizers, insecticides, pesticides, herbicides, and other toxicants. The FlyDEGdb knowledge base is illustrated using the example of the *dysf* (*dysfusion*) *Drosophila* gene, which had been identified as a DEG under cold shock and in toxicity tests of the herbicide paraquat, the solvent toluene, the drug menadione, and the food additive E923. FlyDEGdb stores information on changes in the expression of the *dysf* gene and its homologues: (a) the *Clk*, *cyc*, and *per* genes in *Drosophila*, and (b) the *NPAS4*, *CLOCK*, *BMAL1*, *PER1*, and *PER2* genes in humans. These data are supplemented with information on the biological processes in which these genes are involved: oocyte maturation (oogenesis), regulation of stress response and circadian rhythm, carcinogenesis, aging, etc. Therefore, FlyDEGdb, containing information on the widely used model organism, *Drosophila*, can be helpful for researchers working in the molecular biology and genetics of humans and animals, physiology, translational medicine, pharmacology, dietetics, agricultural chemistry, radiobiology, toxicology, and bioinformatics.

**Key words:** human; disease; biomedicine; model animal; fruit fly *Drosophila melanogaster*; differentially expressed genes (DEGs); RNA-Seq; qPCR; microarray; knowledge base

**For citation:** Podkolodnaya O.A., Deryuzhenko M.A., Tverdokhlebl N.N., Zolotareva K.A., Makovka Yu.V., Podkolodny N.L., Suslov V.V., Chadaeva I.V., Fedoseeva L.A., Seryapina A.A., Oshchepkov D.Yu., Bogomolov A.G., Kondratyuk E.Yu., Redina O.E., Markel A.L., Gruntenko N.E., Ponomarenko M.P. FlyDEGdb knowledge base on differentially expressed genes of *Drosophila melanogaster*, a model object in biomedicine. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(7):952-962. doi 10.18699/vjgb-25-101

## Введение

В биомедицинских исследованиях при изучении физиологических, генетических и эпигенетических механизмов регуляции эволюционно закрепленных фенотипических признаков человека в норме и при патологиях, а также воздействии внешних и внутренних стрессоров широко используются модельные лабораторные животные (Mukherjee et al., 2022). Их применение основано на строгих критериях соответствия между изучаемыми особенностями фенотипа человека и их эквивалентами у модельных животных (Gryksa et al., 2023). Более века назад Томас Хант Морган (Morgan, 1910), будучи профессором экспериментальной зоологии Колумбийского университета,

положил начало многочисленным открытиям в области наследования признаков на новом для того времени биологическом объекте – дрозофиле, *Drosophila melanogaster*. Результаты его исследований были удостоены в 1933 г. Нобелевской премии «За открытия роли хромосом в наследственности». Позднее генетические исследования с использованием дрозофилы еще пять раз отмечались Нобелевской премией: в 1946 г. ее присудили Герману Джозефу Мёллеру «За открытие появления мутаций под влиянием рентгеновского излучения», в 1995 – Эдварду Льюису, Кристиане Нюсляйн-Фольхард и Эрику Вишаусу «За открытия, касающиеся генетического контроля на ранних стадиях эмбрионального развития», в 2004 – Ричар-

ду Экселу и Линде Бак «За исследования обонятельных рецепторов и организации системы органов обоняния», в 2011 – Ральфу Стайнману «За открытие дендритных клеток и изучение их значения для приобретенного иммунитета» вместе с Жюлем Офманом и Брюсом Бётлером «За работы по изучению активации врожденного иммунитета», в 2017 г. – Джеффри Холлу, Майклу Росбашу и Майклу Янгу «За открытия молекулярных механизмов, управляющих циркадным ритмом» (Lakhota, 2025).

Столь весомый вклад экспериментов с дрозофилой в науку обусловлен низкой стоимостью ее содержания, большим количеством потомства, коротким периодом индивидуального развития, малыми размерами, оптической прозрачностью эмбрионов, простотой строения личинки, коротким жизненным циклом, большим разнообразием природных линий, адаптированных к различным эколого-климатическим условиям (Telonis-Scott et al., 2013; Chen et al., 2015; von Heckel et al., 2016; Mikucki et al., 2024), относительно малым размером генома и простотой молекулярно-генетических манипуляций. При этом особенно важно сходство многих сигнальных путей и генных сетей человека и дрозофилы (Yu et al., 2022). Это обеспечивает широкие возможности проекции на человека результатов, получаемых на дрозофиле в таких областях, как трансляционная медицина, фармакология, токсикология, иммунология, геронтология и др. (De Gregorio et al., 2001; Chatterjee, Perrimon, 2021; Wu K. et al., 2021; Ali et al., 2022; Rand et al., 2023).

В Институте цитологии и генетики (ИЦиГ) СО РАН в рамках указанного выше магистрального направления более 40 лет изучаются различные аспекты реакции на стресс у крысы (Маркель, 1985; Oshchepkov et al., 2024) и мыши (Chadaeva et al., 2019; Avgustinovich et al., 2025). Итоги работ представлены во множестве публикаций и содержат ценную информацию о дифференциальной экспрессии генов (ДЭГ), индуцированной разными экспериментальными воздействиями. При этом были получены большие объемы полногеномных экспериментальных данных (Big Data) о ДЭГ крысы и мыши, которые документированы в созданных нами базах знаний RatDEGdb (Чадаева и др., 2023) и MiceDEGdb (Подколотная и др., 2025) соответственно.

Еще один модельный организм, на котором в ИЦиГ СО РАН более 25 лет проводятся экспериментальные исследования вопросов стресса у животных, это *D. melanogaster* (Gruntenko et al., 1999, 2023). Работа по созданию базы знаний FlyDEGdb, содержащей информацию о ДЭГ дрозофилы, продолжает серию наших исследований в области биомедицинских баз знаний RatDEGdb и MiceDEGdb. FlyDEGdb доступна по адресу <https://www.sysbio.ru/FlyDEGdb>. Она содержит экспериментальные данные об изменении экспрессии 80 % генов дрозофилы – 20058 генов из их общего числа 25079 в геноме этого организма, согласно базе данных NCBI Gene (Brown et al., 2015). Информация, представленная в базе FlyDEGdb, была экстрагирована из 50 научных статей, содержащих экспериментальные данные о воздействии на 31 линию *D. melanogaster* 52 стрессовых факторов, включая высокую и низкую температуры, обезвоживание, тяжелые

металлы, радиацию, голод, яды, бытовую химию, лекарства, удобрения, инсектициды, пестициды и гербициды. Информационное наполнение FlyDEGdb v0.01 проиллюстрировано на примере гена *dysf* (*dysfusion*) дрозофилы, который был идентифицирован в качестве ДЭГ при множестве стрессовых воздействий: холодом, шоке и в испытаниях на токсичность гербицида параквата, растворителя толуола, лекарственного препарата менадиона, пищевой добавки E923. В FlyDEGdb собрана информация об изменениях экспрессии как гена *dysf* и его гомологов – генов *Clk*, *cyc*, *per* у дрозофилы, так и генов *NPAS4*, *CLOCK*, *BMAL1*, *PER1* и *PER2* человека, а также информация о биологических процессах, в которые вовлечены эти гены: созревание ооцитов (оогенез), регуляция стресс-ответа и циркадного ритма, канцерогенез, старение и др.

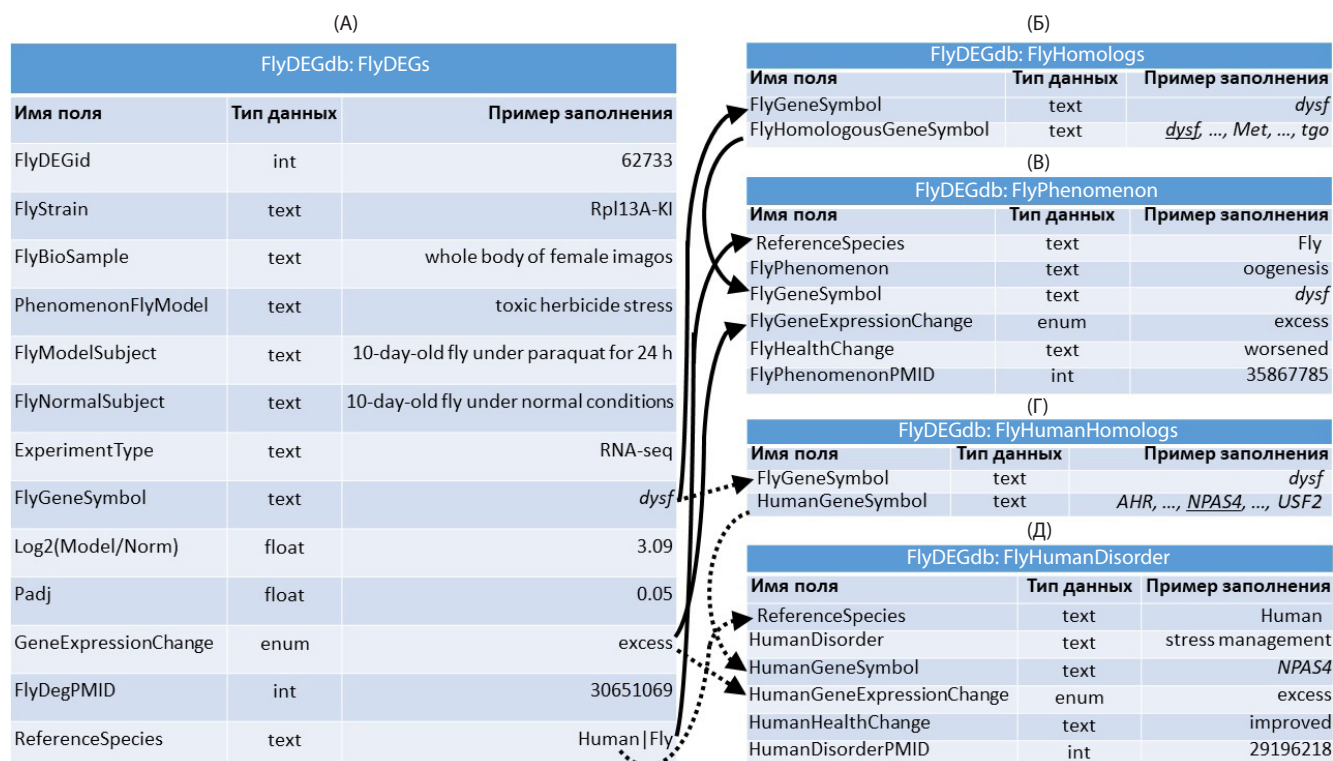
Приведены также результаты сравнительного анализа данных по стресс-индуцированным ДЭГ дрозофилы из FlyDEGdb с данными по ДЭГ гипоталамуса крысы линий WAG и НИСАГ в ответ на стрессовое ограничение подвижности животных (Oshchepkov et al., 2024), документированными в RatDEGdb. В качестве общего молекулярного события в ответ на стрессовые воздействия, которым подверглись крысы и дрозофилы, у этих модельных животных обнаружено снижение экспрессии больших групп генов, вовлеченных в формирование плазматической мембраны. База знаний FlyDEGdb, содержащая информацию о таком модельном организме, как дрозофила, может быть полезна для исследователей, работающих в области молекулярной биологии и генетики человека и животных, физиологии, трансляционной медицины, фармакологии, диетологии, агрохимии, радиобиологии, токсикологии и биоинформатики.

## Материалы и методы

**Стресс-индуцированные ДЭГ дрозофилы.** Экспериментально выявленные ДЭГ дрозофилы находили с использованием текстовых запросов из различных комбинаций ключевых слов – “*Drosophila melanogaster*”, “differentially expressed gene”, “stress response”, “drying”, “heat shock”, “radiation”, “cold shock”, “oxidative stress”, “continuous lighting”, “toxin”, “diet”, “heavy metal”, “drug”, “herbicide”, “pesticide”, “insecticide”, “RNA-seq”, “microarray” и “qPCR” – при обращении к базе данных PubMed (Lu, 2011).

В базу данных FlyDEGdb включали только опубликованные ДЭГ, каждый из которых был охарактеризован авторами соответствующих научных статей величиной  $\log_2(\text{ДЭГ}) = \log_2([\text{уровень экспрессии ДЭГ при изучаемом стрессовом воздействии на дрозофилу}] / [\text{уровень экспрессии ДЭГ в норме}])$  и опубликованной величиной оценки  $P_{\text{ADJ}}$  уровня статистической значимости с поправкой на множественные сравнения для стресс-индуцированного изменения экспрессии рассматриваемого ДЭГ. Из числа отобранных по этому критерию ДЭГ дрозофилы дополнительно исключили те, для которых оценки  $\log_2(\text{ДЭГ})$  были в диапазоне от  $-0.46$  до  $0.46$ , соответствующем недостоверным ( $p \geq 0.05$ , Z-оценка Фишера) различиям между уровнями экспрессии ДЭГ до и после исследуемого стрессового воздействия при точности  $\pm 5\%$  для экспериментальных измерений величин экспрессии генов.





**Рис. 1.** Информационная структура базы знаний FlyDEGdb по дифференциально экспрессирующимся генам (ДЭГ) *Drosophila melanogaster*. Реляционные таблицы: (A) FlyDEGs – экспериментальные данные о ДЭГ в образцах тканей дрозофилы определенных линий в ответ на стрессовое воздействие (в сравнении с нормой согласно цитируемой статье); (B) FlyHomologs – списки генов дрозофилы, гомологичных конкретным генам дрозофилы согласно базе данных FlyBase (Ozturk-Colak et al., 2024); (C) FlyPhenomenon – фенотипические особенности, ассоциированные с отклонениями экспрессии генов дрозофилы (в сравнении с нормой согласно цитируемой статье); (D) FlyHumanHomologs – гены человека, гомологичные конкретному гену дрозофилы согласно базе данных FlyBase (Ozturk-Colak et al., 2024); (E) HumanDisorder – заболевания человека, ассоциированные с отклонениями экспрессии определенных генов человека (в сравнении с нормой согласно цитируемой статье).

Имена реляционных таблиц и их полей выбраны согласно руководству по практическому созданию дружественных интерфейсов (Wade, 1984). Типы данных: int – целое число, float – вещественное число, enum – бинарный индикатор, text – строка символов; PMID – идентификатор цитируемой статьи в базе данных PubMed (Lu, 2011). Стрелки (→) – реляционные ссылки, показывающие, с одной стороны, аннотацию экспериментальных данных о направлении изменения экспрессии ДЭГ дрозофилы (реляционная таблица FlyDEGs), а с другой – сведения об однонаправленном изменении экспрессии гомологичных ДЭГ дрозофилы (непрерывные линии) или человека (пунктирные линии), перечисленных в таблицах FlyHomologs и FlyHumanHomologs, в независимых экспериментах согласно научным статьям, которые цитируются в реляционных таблицах FlyPhenomenon и HumanDisorder.

**База знаний FlyDEGdb.** Информационная структура базы знаний FlyDEGdb представлена на рис. 1. Она включает пять реляционных таблиц, первая из которых, “FlyDEGs” (см. рис. 1, A), содержит экспериментальные данные об определенном ДЭГ дрозофилы, которому в рамках FlyDEGdb присвоен уникальный номер (поле “FlyDEGid”). В поле “FlyStrain” этой таблицы указана линия дрозофил, в экспериментах с которой был выявлен рассматриваемый ДЭГ, в поле “FlyBioSample” – образец тканей дрозофилы, исследованной в этом эксперименте, в поле “PhenomenonFlyModel” – изучаемое стрессовое воздействие на дрозофилу, в полях “FlyModelSubject” и “FlyNormalSubject” – модельные и контрольные особи соответственно в рамках указанного эксперимента, тип которого – “RNA-seq”, “Microarray” или “RT-qPCR” – приведен в поле “ExperimentType”. Далее, поле “FlyGeneSymbol” содержит символическое обозначение рассматриваемого ДЭГ дрозофилы согласно базе данных NCBI Gene (Brown et al., 2015), поля “Log2(Model/Norm)” и “Padj” – величины стресс-индуцированного изменения экспрессии ДЭГ в сравнении с нормой и уровня его статистической значи-

мости с поправкой на множественные сравнения соответственно, как они были опубликованы в научной статье, которая цитируется в поле “FlyDegPMID” с использованием ее идентификатора в базе данных PubMed (Lu, 2011).

Наконец, поле “ReferenceSpecies” указывает на референсный биологический вид (в пилотной версии FlyDEGdb v0.1: дрозофила как “Fly” или человек как “Human”), независимые экспериментальные данные о котором использованы для аннотации рассматриваемого ДЭГ, или на отсутствие такой аннотации в случае “ND”.

В рамках настоящей работы термином «аннотация» обозначено дополнение экспериментальных данных о стресс-индуцированном изменении экспрессии определенного ДЭГ дрозофилы, описанных в конкретной научной статье, экспериментальными данными из независимых источников по фенотипическим проявлениям однонаправленных изменений экспрессии гомологичных генов у человека и дрозофилы. Детали процедуры аннотации показаны в табл. S1 Приложения<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Табл. S1–S3 и рис. S1 Приложения см. по адресу:

<https://vavilovj-icg.ru/download/pict-2025-29/appx32.pdf>

Завершим описание информационной структуры FlyDEGdb (см. рис. 1) информацией об используемых типах данных, а именно: целое число (int), вещественное число (float), бинарный индикатор (enum) и строка символов (text).

С помощью MySQL-совместимой среды управления данными MariaDB 10.2.12 (MariaDB Corp AB, Финляндия) реляционные таблицы FlyDEGs, FlyHomologs, FlyPhenomenon, FlyHumanHomologs и HumanDisorder были интегрированы в базу знаний FlyDEGdb (<https://www.sysbio.ru/FlyDEGdb>).

Статистический анализ ДЭГ дрозофилы провели с использованием приложения Past v.4.04 (Hammer et al., 2001) и пакета STATISTICA (Statsoft™, США).

Результаты и обсуждение

База знаний FlyDEGdb

Для формирования FlyDEGdb был проведен поиск статей о ДЭГ дрозофилы в базе данных PubMed (Lu, 2011) по ключевым словам, перечисленным в разделе «Материалы и методы». В PubMed было найдено 50 статей с описанием 287 экспериментов, проведенных на 31 линии дрозофилы различного географического происхождения, а также на их трансгенных модификациях. Всего в этих статьях описано более 190000 стресс-индуцированных ДЭГ дрозофилы. Результаты поиска представлены в табл. S1–S3. Найденные ДЭГ представляют широкий спектр исследований, выполненных на дрозофиле для изучения воз-

растных заболеваний человека, испытания лекарственных препаратов, оценки токсичности средств бытовой химии, сельскохозяйственных удобрений, инсектицидов, пестицидов и гербицидов и др.

Иллюстративный пример доступа пользователя к информации, собранной в пилотной версии FlyDEGdb, показан на рис. 2.

Три кнопки в верхней части интерфейса FlyDEGdb обеспечивают доступ пользователя к информации в этой базе знаний:

- “DOWNLOAD DB” позволяет скачать всю информацию текущей версии FlyDEGdb v0.1 в виде текстового файла в Excel-совместимом формате;
- “START (USUAL)” обеспечивает доступ к экспериментальным данным о стресс-индуцированных ДЭГ дрозофилы, описанным в основной реляционной таблице “FlyDEGs” (см. рис. 1, A);
- “START (HOMOLOG)” предоставляет доступ к аннотации ДЭГ дрозофилы, как это описано в разделе «Материалы и методы».

Ниже расположены поля интерфейса для выбора типа информации, интересующей пользователя: экспериментальные данные о ДЭГ дрозофилы и аннотация ДЭГ дрозофилы. Поле “Page Number” позволяет просматривать в алфавитном порядке все ДЭГ, документированные в базе знаний.

В нижней части интерфейса в табличной форме показаны данные о ДЭГ, полученные пользователем согласно вышеописанному запросу, хранение которых в информа-

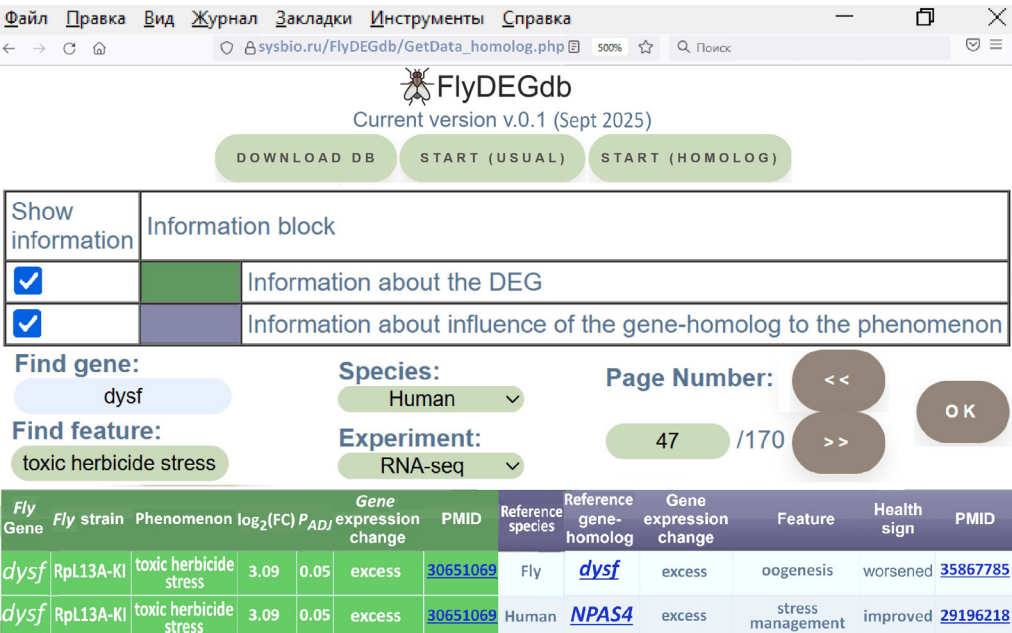


Рис. 2. Интерфейс базы знаний FlyDEGdb по ДЭГ *D. melanogaster*, который обеспечивает режим диалога в реальном времени для доступа пользователя к ее информационному содержанию.

Команды интерфейса: DOWNLOAD DB – скачать всю информацию текущей версии FlyDEGdb v0.1 в виде текстового файла в Excel-совместимом формате; START (HOMOLOG) – доступ к ДЭГ дрозофилы, аннотированным с использованием независимых экспериментальных данных о фенотипических проявлениях однонаправленных изменений экспрессии в сравнении с нормой для гомологичных генов референсных биологических видов дрозофилы и человека; START (USUAL) – доступ к ДЭГ дрозофилы без их аннотации. Левая половина таблицы с информацией о ДЭГ дрозофилы (зеленый фон) – экспериментальные данные о рассматриваемом ДЭГ дрозофилы; правая половина (сиреневый фон) – аннотация рассматриваемого ДЭГ дрозофилы на основе независимых данных о фенотипическом проявлении однонаправленных изменений экспрессии гомологичных генов у референсных видов: дрозофилы и человека.

ционных полях базы знаний FlyDEGdb можно видеть на рис. 1.

Детальное описание ДЭГ *dysf* дрозофилы в ответ на различные стрессовые воздействия, а также информация о ДЭГ гомологичных генов дрозофилы и человека приведены в табл. 1. Семь колонок в левой части табл. 1 содержат экспериментальные данные о ДЭГ *dysf* дрозофилы в ответ на токсичные воздействия гербицида параквата, увеличивающего экспрессию гена, и толуола, снижающего ее. Изменения экспрессии характеризуются величиной  $\log_2(\text{ДЭГ})$  и уровнем значимости этих изменений  $P_{\text{ADJ}}$ . Колонка PMID указывает источник информации.

Шесть колонок в правой части табл. 1 – результаты аннотации рассматриваемого гена *dysf* дрозофилы в сравнении с гомологичным геном *Clk* этого организма, а также с гомологичными генами человека *NPAS4* и *CLOCK* на основе четырех независимых статей PMID. Можно видеть, что: а) избыток гена *dysf* ассоциирован с нарушениями оогенеза дрозофилы; б) дефицит гена *Clk*, гомологичного гену *dysf* дрозофилы, нарушает циркадный ритм; в) избыток гена *NPAS4* человека, гомологичного гену *dysf*, повышает эффективность стрессового ответа; г) дефицит гена *CLOCK* человека, гомологичного гену *dysf* дрозофилы, нарушает циркадный ритм. В строках с 5-й по 11-ю даны еще семь аналогичных примеров.

#### Сравнение стресс-индуцированных ДЭГ гомологичных генов крысы и дрозофилы на основе информации из FlyDEGdb и RatDEGdb

В табл. 2 приведена информация о дифференциально экспрессирующихся генах в гипоталамусе крыс линий WAG и НИСАГ, выявленных в эксперименте с рестрикционным стрессом (ограничение подвижности животных) (Oshchepkov et al., 2024), в сравнении с ДЭГ гомологичных генов дрозофилы, описанных в базе знаний FlyDEGdb.

Рассмотрим структуру представления этой информации на примере первой строки таблицы, соответствующей дифференциально экспрессирующемуся гену *Acr* крысы. В колонке I дано имя этого гена, в колонках II и III – стресс-индуцированные изменения его экспрессии у линий крыс WAG и НИСАГ соответственно. Колонка IV указывает имя гомологичного гена дрозофилы *Jon74E*, колонка V – величину изменения экспрессии этого гена, а в колонке VI приведено суммарное количество таких ДЭГ дрозофилы, гомологичных гену *Acr*.

Колонки VII и VIII содержат значения первой (PC1) и второй (PC2) главных компонент, выявленных в результате анализа описанных выше экспериментальных данных по величине стресс-индуцированного изменения экспрессии ДЭГ дрозофилы из FlyDEGdb и гомологичных генов крысы из RatDEGdb (Oshchepkov et al., 2024) с использованием программы Past v.4.04 (Hammer et al., 2001).

Первая главная компонента (PC1) представляет собой средневзвешенную оценку общего стресс-индуцированного изменения экспрессии гомологичных генов дрозофилы (ДЭГ<sub>FLY</sub>) и крысы (ДЭГ<sub>НИСАГ</sub> и ДЭГ<sub>WAG</sub>):

$$PC1 = 0.1 \log_2(\text{ДЭГ}_{\text{FLY}}) + [\log_2(\text{ДЭГ}_{\text{НИСАГ}}) + \log_2(\text{ДЭГ}_{\text{WAG}})]. \quad (1)$$

Главная компонента PC1 объясняет 65 % вариансы всего набора исследуемых экспериментальных данных по ДЭГ гомологичных генов крысы и дрозофилы.

Вторая главная компонента (PC2) представляет собой средневзвешенную оценку межвидового различия дрозофилы и крысы по стресс-индуцированным изменениям экспрессии (ДЭГ) их гомологичных генов:

$$PC2 = \log_2(\text{ДЭГ}_{\text{FLY}}) - 0.1 [\log_2(\text{ДЭГ}_{\text{НИСАГ}}) + \log_2(\text{ДЭГ}_{\text{WAG}})]. \quad (2)$$

Главная компонента PC2 объясняет 33 % вариансы исследуемых экспериментальных данных.

Таким образом, нами впервые установлено, что 2/3 (65 %) вариансы изменения экспрессии генов при стрессовом воздействии на крысу и дрозофилу были обусловлены общими механизмами ответа на стрессовые воздействия (PC1), тогда как 1/3 (33 %) вариансы отражает межвидовые различия крысы и дрозофил (PC2).

Статистическая значимость ( $p < 0.05$ ) выявленных нами главных компонент PC1 и PC2 была установлена на основе 1000 bootstrap-испытаний, реализованных в специальной программе в Past v.4.04 (Hammer et al., 2001) (рис. S1).

Численные значения полученных главных компонент PC1 и PC2 представлены в колонках VII и VIII табл. 2 и на рис. 3. Например, для гена крысы *Acr* и гомологичного ему гена дрозофилы *Jon74E*, описанных в первой строке табл. 2, значения PC1 и PC2 были равны –1.17 и –3.56 соответственно.

Результаты корреляционного анализа зависимости между главными компонентами PC1 и PC2 для экспериментальных данных по парам гомологичных ДЭГ крысы и дрозофилы (см. табл. 1) показаны на рис. 3. Каждая точка на этом рисунке соответствует конкретной паре «ДЭГ дрозофилы из FlyDEGdb и гомологичный ему ДЭГ крысы из RatDEGdb», для которой были вычислены значения PC1 и PC2 по формулам (1) и (2) в качестве координат этой точки на осях ординат и абсцисс. Красная штрихпунктирная линия PC1 = 0 разделяет все ДЭГ на две непересекающиеся группы: группу ДЭГ с величинами PC1 < 0, которая характеризуется стресс-индуцированным понижением экспрессии как у крыс, так и у дрозофилы; группу ДЭГ с величинами PC1 > 0, характеризующимися стресс-индуцированным повышением экспрессии у дрозофилы и у крысы, согласно формуле (1).

Две рассматриваемые группы ДЭГ (выше и ниже красной разделительной линии), выявленные нами при сравнительном анализе стресс-индуцированных изменений экспрессии гомологичных генов дрозофилы и крысы, качественно различаются. Для группы ДЭГ со стресс-индуцированным понижением экспрессии (синий цвет) наблюдается высокодостоверная ( $p < 10^{-12}$ ) положительная зависимость между PC1 и PC2, тогда как для группы ДЭГ со стресс-индуцированным повышением экспрессии (зеленый цвет) зависимость между PC1 и PC2 отсутствует.

В связи с этим отметим неожиданное совпадение наших результатов, полученных на крысе и дрозофиле, с независимыми наблюдениями Д.Ю. Ощепкова и коллег (2025), полученными при анализе изменений экспрессии



**Таблица 1.** Иллюстративные примеры описания в базе знаний FlyDEGdb экспериментальных данных о ДЭГ *dysf* дрозофилы и их аннотации в сравнении с литературными данными о фенотипических проявлениях однонаправленных изменений экспрессии гомологичных им ДЭГ дрозофилы и человека

Экспериментальные данные о ДЭГ дрозофилы, доступные в FlyDEGdb							Аннотация этих ДЭГ в сравнении с гомологами у дрозофилы и человека						
№ п/п	ДЭГ дрозофилы (Fly Gene)	Линия дрозофилы (Fly strain)	Стрессовое воздействие (Phenomenon)	$\log_2(\text{ДЭГ})$	$P_{\text{adj}}$	Изменение экспрессии (Gene expression change)	PMID	Референс-ный вид (Reference species)	Гомологичный ДЭГ (Reference gene-homolog)	Изменение экспрессии (Gene expression change)	Фенотипический признак/ассоциированный биологический процесс/заболевание (Feature)	Влияние на этот признак (Health sign)	PMID
1	dysf	RpL13A-KI	Гербицид паракват	3.09	0.05	Избыток	30651069	Дрозофила	dysf	Избыток	Фертильность	Нарушение	35867785
2	dysf	RpL13A-KI	Гербицид паракват	3.09	0.05	Избыток	30651069	Человек	NPAS4	Избыток	Стресс-ответ	Улучшение	29196218
3	dysf	Canton-S	Растворитель толуол	-1.22	0.005	Дефицит	33484011	Дрозофила	Clk	Дефицит	Циркадный ритм	Нарушение	36809369
4	dysf	Canton-S	Растворитель толуол	-1.22	0.005	Дефицит	33484011	Человек	CLOCK	Дефицит	Циркадный ритм	Нарушение	15950223
5	dysf	WT mix #1	Лекарство менадион	0.57	0.001	Избыток	34747443	Дрозофила	Clk	Избыток	Старение	Оздоровление	35100266
6	dysf	WT mix #1	Лекарство менадион	0.57	0.001	Избыток	34747443	Человек	BMAL1	Избыток	Канцерогенез	Осложнение	22510946
7	dysf	WT mix #2	Холодовой шок	0.59	0.001	Избыток	27502401	Дрозофила	cuc	Избыток	Жизнеспособность потомства	Повышение	33482172
8	dysf	WT mix #2	Холодовой шок	0.59	0.001	Избыток	27502401	Человек	PER1	Избыток	Апоптоз	Улучшение	16678109
9	dysf	white-KO	Пищевая добавка E923	0.95	0.05	Избыток	38249074	Дрозофила	per	Избыток	Выживаемость	Повышение	25165772
10	dysf	white-KO	Пищевая добавка E923	0.95	0.05	Избыток	38249074	Человек	PER2	Избыток	Ку-лихорадка	Предрасположенность	22984121
11	dysf	w1118	Пищевая добавка E923	0.98	0.05	Избыток	38249074	Человек	PER1	Избыток	Канцерогенез	Отягощает	24144995

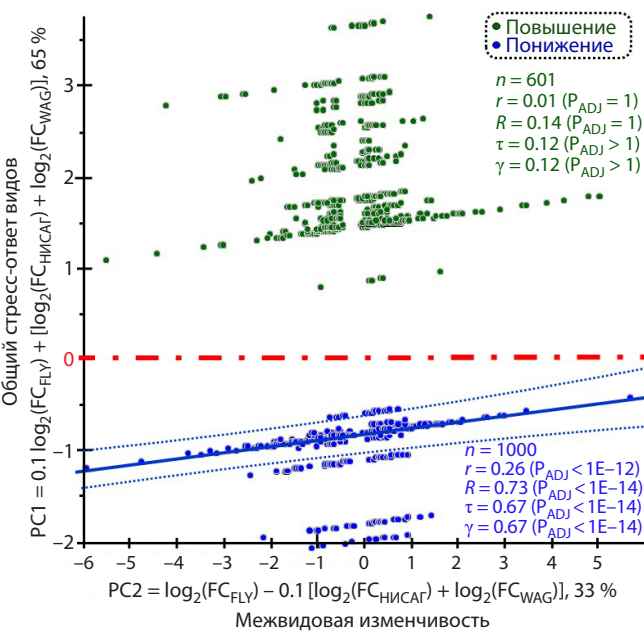
Примечание. Линии дрозофилы: RpL13A-KI – трансгенная линия дрозофилы с повышенной экспрессией гена *RpL13A*, кодирующего рибосомальный белок L13A субъединицы 40S-рибосомы; WT mix #1 – смесь коллекций, собранных в Германии, на Кипре, в Малайзии и Замбии; WT mix #2 – смесь коллекций, собранных в Швеции, Дании, Замбии и Зимбабве; white-KO – трансгенная линия дрозофилы с двойным нокаутом гена *white (w)*. Пищевая добавка E923 – персульфат аммония (АПС). PMID: 15950223 – (Oishi et al., 2005); 16678109 – (Gery et al., 2006); 22510946 – (Elshazley et al., 2012); 22984121 – (Mehtaj et al., 2012); 24144995 – (Wang et al., 2013); 25165772 – (Goda et al., 2014); 27502401 – (von Heckel et al., 2016); 29196218 – (Drouot et al., 2018); 30651069 – (Huang et al., 2019); 33482172 – (Fyfe et al., 2021); 33484011 – (de Oliveira et al., 2021); 34747443 – (Ramnarine et al., 2022); 35100266 – (Jauregui-Lozano et al., 2022); 35867785 – (Wu J.W. et al., 2022); 36809369 – (Tabuloc et al., 2013); 38249074 – (Balakireva et al., 2024).

**Таблица 2.** Применение базы знаний FlyDEGdb к анализу ДЭГ гипоталамуса крыс линий WAG и НИСАГ в ответ на ограничение их подвижности (Oshchepkov et al., 2024)

(Oshchepkov et al., 2024)				FlyDEGdb (эта работа)			PC1, 65 %	PC2, 33 %
№	ДЭГ крысы	log <sub>2</sub> (стресс/норма)		ДЭГ дрозофилы	log <sub>2</sub> (стресс/норма)	N <sub>FlyDEG</sub>	Общий стресс-ответ	Межвидовое различие
п/п		WAG	НИСАГ					
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
1	<i>Acr</i>	−0.75	−0.76	<i>Jon74E</i>	−6.28	28	−1.17	−3.56
2	<i>Alox12*</i>	−0.72	−0.78			0		
3	<i>Atp2b4</i>	−1.00	−0.61	<i>PMCA</i>	−0.48	7	−1.04	−0.26
4	<i>Cd180</i>	−1.19	−1.61	<i>Toll-7</i>	−3.60	43	−2.07	−1.96
5	<i>Cdkn1a</i>	0.93	1.35	<i>dap</i>	−0.79	12	2.01	−0.64
6	<i>Chrna7</i>	−0.95	−0.68	<i>nAChRa6</i>	−2.23	21	−1.12	−1.25
7	<i>Creb5</i>	−0.63	−0.66	<i>Atf-2</i>	0.28	3	−0.74	0.16
8	<i>Cryab</i>	0.67	0.82	<i>I(2)efl</i>	−1.96	22	1.35	−1.26
9	<i>Cyp26b1</i>	−0.76	−0.80	<i>Cyp313a2</i>	−5.80	714	−1.19	−3.29
10	<i>Ddit4</i>	0.61	0.65	<i>scyl</i>	−0.81	31	1.22	−0.59
11	<i>Dhrs9</i>	−1.60	−1.40	<i>CG8888</i>	−1.84	13	−2.18	−0.96
12	<i>Evi2b*</i>	−0.62	−0.68			0		
13	<i>Fkbp5</i>	0.79	1.38	<i>Fkbp59</i>	−1.99	28	1.87	−1.32
14	<i>Flvcr2*</i>	−0.70	−0.59			0		
15	<i>Fmo2</i>	0.69	0.96	<i>Fmo-2</i>	−2.30	56	1.46	−1.47
16	<i>Fosb</i>	1.75	1.23	<i>kay</i>	−1.12	29	2.58	−0.85
17	<i>Fosl1</i>	1.23	1.70	<i>kay</i>	−1.12	22	2.51	−0.86
18	<i>Fosl2</i>	0.68	0.74	<i>kay</i>	−1.12	22	1.33	−0.78
19	<i>Gpd1</i>	1.02	1.68	<i>Gpdh1</i>	−1.08	9	2.32	−0.83
20	<i>Hpd</i>	0.69	0.62	<i>Hpd</i>	−2.97	21	1.18	−1.82
21	<i>Hspa1b</i>	2.88	1.01	<i>Hsc70-4</i>	−0.56	14	3.37	−0.56
22	<i>Il17rd*</i>	−0.76	−0.65			0		
23	<i>Il21r*</i>	−0.60	−0.66			0		
24	<i>Lims2</i>	0.59	1.02	<i>stck</i>	−1.15	20	1.47	−0.81
25	<i>Lmod2</i>	1.07	1.00	<i>tmod</i>	−3.56	26	1.75	−2.20
26	<i>Maff</i>	0.59	0.82	<i>maf-S</i>	−1.72	20	1.29	−1.12
27	<i>Map3k6</i>	1.21	1.18	<i>Ask1</i>	−0.51	9	2.12	−0.48
28	<i>Mt2A</i>	0.65	0.59	<i>MtnA</i>	−8.97	156	0.89	−5.24
29	<i>Npas4</i>	1.09	−0.67	<i>dysf</i>	−1.22	6	0.61	−0.76
30	<i>P2ry4</i>	−1.14	−0.76	<i>PK2-R1</i>	−4.04	51	−2.07	−2.27
31	<i>Pcdh11x*</i>	−0.61	−0.69			0		
32	<i>Pik3ap1</i>	−0.63	−0.95	<i>stumps</i>	−2.81	27	−1.08	−1.58
33	<i>Pla2g3</i>	0.78	1.86	<i>Gllspla2</i>	−2.41	24	2.21	−1.59
34	<i>Plek</i>	−0.61	−0.90	<i>kmr</i>	−2.83	27	−1.03	−1.59
35	<i>Ptch1</i>	−0.64	−0.82	<i>ptc</i>	−1.75	17	−0.95	−0.98
36	<i>Rasgrp3</i>	−0.66	−0.62	<i>Sos</i>	−1.04	18	−0.79	−0.59
37	<i>Rin3</i>	0.59	1.07	<i>spri</i>	−1.13	14	1.51	−0.80
38	<i>Scrt2</i>	0.65	0.64	<i>scrt</i>	−1.65	24	1.21	−1.07
39	<i>Tmc7</i>	−0.87	−0.72	<i>Tmc</i>	−2.16	4	−1.08	−1.22
40	<i>Tnfrsf11a*</i>	0.82	1.18			0		
41	<i>Ttll10</i>	−0.68	−0.86	<i>TTLL1B</i>	−9.99	27	−1.33	−5.67
42	<i>Zbtb16</i>	1.23	2.05	<i>CG43120</i>	1.44	36	2.87	0.57
Общее количество ДЭГ дрозофилы, гомологичных ДЭГ крысы						1601		

Примечание. N<sub>FlyDEG</sub> – количество ДЭГ дрозофилы, гомологичных ДЭГ крысы согласно FlyBase (Ozturk-Colak et al., 2024). \* Отмечены гены крысы (*Flvcr2*, *Alox12*, *Evi2b*, *Il17rd*, *Il21r*, *Pcdh11x*, *Tnfrsf11a*), для которых в FlyDEGdb v0.1 отсутствуют гомологичные гены дрозофилы (N<sub>FlyDEG</sub> = 0).





**Рис. 3.** Результаты корреляционного анализа зависимости между главными компонентами PC1 и PC2 для экспериментальных данных по парам ДЭГ гомологичных генов крысы и дрозофилы (из табл. 1). Каждая точка на рисунке соответствует значениям величин PC1 и PC2, отложенным по осям ординат и абсцисс соответственно, вычисленным для определенной пары «ДЭГ дрозофилы из FlyDEGdb и гомологичный ему ДЭГ крысы из RatDEGdb». Красная штрихпунктирная линия – граница между областями диаграммы для генов со стресс-индуцированным понижением (синий цвет) и повышением (зеленый цвет) экспрессии, согласно оценке PC1 по формуле (1); непрерывная линия соответствуют линейной зависимости между PC1 и PC2 при PC1 < 0; пунктирные линии – границы 95 % доверительного интервала для нее; r, γ, R, τ, и P<sub>ADJ</sub> – коэффициенты корреляций (линейной, обобщенной Гудмана–Крускала, ранговых Спирмена и Кендала), а также уровни их статистической значимости с поправкой Бонферрони на множественные сравнения, согласно оценкам пакета Statistica (Statsoft™, США).

гомологичных генов крысы и человека, индуцированных стрессом и гипертонией соответственно. В обоих случаях достоверная корреляция между первой и второй главными компонентами наблюдалась только при стресс-индуцированном понижении экспрессии гомологичных генов.

**Таблица 3.** Результаты оценки обогащения терминами онтологии генов (GO) группы генов дрозофилы со стресс-индуцированным снижением экспрессии

Онтология генов (GO)			Обогащение		P <sub>ADJ</sub>
№ п/п	Идентификатор онтологии генов GO:ID	Термин онтологии генов	Доля ДЭГ дрозофилы со стресс-индуцируемым снижением экспрессии	Доля GO:ID	
1	GO:0005887	Неотъемлемый компонент плазматической мембраны (integral component of plasma membrane)	12 из 56	12 из 520	0.0025
2	GO:0005892	Комплекс ацетилхолин-зависимых каналов (acetylcholine-gated channel complex)	3 из 56	3 из 7	0.005
3	GO:0005886	Плазматическая мембрана (plasma membrane)	18 из 56	18 из 1485	0.005
4	GO:0120025	Клеточный выступ, ограниченный плазматической мембраной (plasma membrane bounded cell projection)	11 из 56	11 из 717	0.05
5	GO:0005929	Ресничка (cilium)	6 из 56	6 из 188	0.05

Наличие зависимости между главными компонентами PC1 и PC2 в области PC1 < 0, которая соответствует стресс-индуцированному снижению экспрессии генов человека, крысы и дрозофилы, может указывать на возможность общего молекулярного механизма подавления экспрессии генов в условиях стрессовых воздействий различной природы.

К числу общеизвестных молекулярных механизмов снижения экспрессии генов при стрессовых воздействиях могут относиться блокирование сплайсинга пре-мРНК генов эукариот (Yost, Lindquist, 1986; Cuesta et al., 2000) и ингибирование трансляции (Bresson et al., 2020).

Для оценки обогащения терминами онтологии генов (Gene Ontology, GO) (Gene Ontology Consortium, 2015) группы генов дрозофилы со стресс-индуцированным снижением экспрессии (см. табл. 2, колонка VII, а также синие точки на рис. 3) был использован информационно-программный инструмент STRING (Szklarczyk et al., 2021). Результаты представлены в табл. 3.

Всего было выявлено пять терминов GO, которыми статистически достоверно ( $p < 0.05$ ) обогащен список исследуемых генов дрозофилы со стресс-индуцированным снижением экспрессии. Четыре из пяти терминов (GO:0005887, GO:0005892, GO:0005886, GO:0120025) непосредственно характеризуют компоненты плазматической мембраны. Пятый термин (GO:0005929, «ресничка (cilium)») тоже относится к этой группе, поскольку реснички-цилии представляют собой специфические органеллы на внешней поверхности мембран эукариотических клеток. Это свидетельствует о том, что одной из универсальных мишеней стрессовых воздействий на дрозофилу, описанных в FlyDEGdb, оказывается плазматическая мембрана ее клеток. Поэтому особо отметим, что стресс-индуцированное снижение экспрессии генов дрозофилы, кодирующих компоненты плазматических мембран клеток, может замедлять их рост при стрессовых воздействиях. Наше предположение согласуется с результатами, приведенными в обзоре (Kassahn et al., 2009) по механизмам ответа животных на стрессовые воздействия. В этой связи обратим внимание на задержку роста клеток *Escherichia coli* при стрессовых воздействиях, выявленную в работе (Naqee et al., 2025).

Завершая статью, отметим, что в 2023 г. исполнилось восемьдесят лет знаменитому высказыванию Ганса Селье “Stress is the spice of life” (Rochette et al., 2023). Наши результаты являются еще одной иллюстрацией фундаментальной значимости проблематики стресса для наук о жизни.

## Заключение

Создана база знаний FlyDEGdb, представляющая собой коллекцию экспериментальных данных о дифференциально экспрессирующихся генах (ДЭГ) дрозофилы при воздействии широкого круга стрессовых факторов, включая высокую и низкую температуры, обезвоживание, тяжелые металлы, радиацию, голод, яды, бытовую химию, лекарства, удобрения, инсектициды, пестициды и гербициды. FlyDEGdb, содержащая информацию о таком модельном организме, как дрозофила, может быть полезна для исследователей, работающих в области трансляционной молекулярной биологии и генетики человека и животных, физиологии, трансляционной медицины, фармакологии, диетологии, агрохимии, радиобиологии, токсикологии и биоинформатики.

## Список литературы / References

- Маркель А.Л. Генетическая модель индуцированной стрессом артериальной гипертензии. *Известия АН СССР*. 1985;3:466-469 [Markel A.L. Genetic model of stress-induced arterial hypertension. *Izvestiya AN SSSR*. 1985;3:466-469 (in Russian)]
- Ощепков Д.Ю., Маковка Ю.В., Чадаева И.В., Богомолов А.Г., Федосеева Л.А., Серяпина А.А., Пономаренко М.П., Маркель А.Л., Редина О.Е. Гены, представляющие стресс-зависимую компоненту при развитии артериальной гипертонии. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(8). doi 10.18699/vjgb-25-139 [Oshchepkov D.Yu., Makovka Yu.V., Chadaeva I.V., Bogomolov A.G., Fedoseeva L.A., Seryapina A.A., Ponomarenko M.P., Markel A.L., Redina O.E. Genes representing a stress-dependent component in the development of arterial hypertension. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2025;29(8). doi 10.18699/vjgb-25-139]
- Подколотная О.А., Чадаева И.В., Филонов С.В., Подколотный Н.Л., Рассказов Д.А., Твердохлеб Н.Н., Золотарева К.А., Богомолов А.Г., Кондратюк Е.Ю., Ощепков Д.Ю., Пономаренко М.П. База знаний MiceDEGdb по дифференциально экспрессирующимся генам мыши как модельного объекта биомедицинских исследований. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(1):153-161. doi 10.18699/vjgb-25-18 [Podkolodnaya O.A., Chadaeva I.V., Filonov S.V., Podkolodnyy N.L., Rasskazov D.A., Tverdokhle N.N., Zolotareva K.A., Bogomolov A.G., Kondratyuk E.Y., Oshchepkov D.Y., Ponomarenko M.P. MiceDEGdb: a knowledge base on differentially expressed mouse genes as a model object in biomedical research. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2025;29(1):153-161. doi 10.18699/vjgb-25-18]
- Чадаева И.В., Филонов С.В., Золотарева К.А., Хандаев Б.М., Ершов Н.И., Подколотный Н.Л., Кожемякина Р.В., ... Стефанова Н.А., Колосова Н.Г., Маркель А.Л., Пономаренко М.П., Ощепков Д.Ю. База знаний RatDEGdb по дифференциально экспрессирующимся генам крысы как модельного объекта биомедицинских исследований. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(7):794-806. doi 10.18699/VJGB-23-92 [Chadaeva I.V., Filonov S.V., Zolotareva K.A., Khandaev B.M., Ershov N.I., Podkolodnyy N.L., Kozhemyakina R.V., ... Stefanova N.A., Kolosova N.G., Markel A.L., Ponomarenko M.P., Oshchepkov D.Y. RatDEGdb: a knowledge base of differentially expressed genes in the rat as a model object in biomedical research. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;27(7):794-806. doi 10.18699/VJGB-23-92]
- Ali M.Z., Anushree, Bilgrami A.L., Ahsan J. *Drosophila melanogaster* chemosensory pathways as potential targets to curb the insect menace. *Insects*. 2022;13(2):142. doi 10.3390/insects13020142
- Augustinovich D.F., Chadaeva I.V., Kizimenko A.V., Kovner A.V., Bazovkina D.V., Ponomarev D.V., Evseenko V.I., Naprimerov V.A., Lvova M.N. The liver-brain axis under the influence of chronic *Opisthorchis felinus* infection combined with prolonged alcoholization in mice. *Vavilov J Genet Breed*. 2025;29(1):92-107. doi 10.18699/vjgb-25-11
- Balakireva Y., Nikitina M., Makhnovskii P., Kukushkina I., Kuzmin I., Kim A., Nefedova L. The lifespan of *D. melanogaster* depends on the function of the *Gagr* gene, a domesticated *gag* gene of *Drosophila* LTR retrotransposons. *Insects*. 2024;15(1):68. doi 10.3390/insects15010068
- Bresson S., Shchepachev V., Spanos C., Turowski T.W., Rappsilber J., Tollervey D. Stress-induced translation inhibition through rapid displacement of scanning initiation factors. *Mol Cell*. 2020;80(3):470-484.e8. doi 10.1016/j.molcel.2020.09.021
- 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
- Chadaeva I., Ponomarenko P., Rasskazov D., Sharypova E., Kashina E., Kleshchev M., Ponomarenko M., Naumenko V., Savinkova L., Kolchanov N., Osadchuk L., Osadchuk A. Natural selection equally supports the human tendencies in subordination and domination: a genome-wide study with *in silico* confirmation and *in vivo* validation in mice. *Front Genet*. 2019;10:73. doi 10.3389/fgene.2019.00073
- Chatterjee N., Perrimon N. What fuels the fly: energy metabolism in *Drosophila* and its application to the study of obesity and diabetes. *Sci Adv*. 2021;7(24):eabg4336. doi 10.1126/sciadv.abg4336
- Chen J., Nolte V., Schlotterer C. Temperature stress mediates decanalization and dominance of gene expression in *Drosophila melanogaster*. *PLoS Genet*. 2015;11(2):e1004883. doi 10.1371/journal.pgen.1004883
- Cuesta R., Laroia G., Schneider R.J. Chaperone Hsp27 inhibits translation during heat shock by binding eIF4G and facilitating dissociation of cap-initiation complexes. *Genes Dev*. 2000;14(12):1460-1470. doi 10.1101/gad.14.12.1460
- De Gregorio E., Spellman P.T., Rubin G.M., Lemaitre B. Genome-wide analysis of the *Drosophila* immune response by using oligonucleotide microarrays. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(22):12590-12595. doi 10.1073/pnas.221458698
- de Oliveira D.S., Rosa M.T., Vieira C., Loreto E.L.S. Oxidative and radiation stress induces transposable element transcription in *Drosophila melanogaster*. *J Evol Biol*. 2021;34(4):628-638. doi 10.1111/jeb.13762
- Drouet J.B., Peinnequin A., Faure P., Denis J., Fidler N., Maury R., Buguet A., Cespluglio R., Canini F. Stress-induced hippocampus Npas4 mRNA expression relates to specific psychophysiological patterns of stress response. *Brain Res*. 2018;1679:75-83. doi 10.1016/j.brainres.2017.11.024
- Elshazley M., Sato M., Hase T., Yamashita R., Yoshida K., Toyokuni S., Ishiguro F., Osada H., Sekido Y., Yokoi K., Usami N., Shames D.S., Kondo M., Gazdar A.F., Minna J.D., Hasegawa Y. The circadian clock gene *BMAL1* is a novel therapeutic target for malignant pleural mesothelioma. *Int J Cancer*. 2012;131(12):2820-2831. doi 10.1002/ijc.27598
- Fyfe L.R., Gardiner M.M., Meuti M.E. Artificial light at night alters the seasonal responses of biting mosquitoes. *J Insect Physiol*. 2021;129:104194. doi 10.1016/j.jinsphys.2021.104194
- Gene Ontology Consortium. Gene Ontology Consortium: going forward. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(D1):D1049-D1056. doi 10.1093/nar/gku1179

- Gery S., Komatsu N., Baldjyan L., Yu A., Koo D., Koeffler H.P. The circadian gene *Per1* plays an important role in cell growth and DNA damage control in human cancer cells. *Mol Cell*. 2006;22(3): 375-382. doi 10.1016/j.molcel.2006.03.038
- Goda T., Sharp B., Wijnen H. Temperature-dependent resetting of the molecular circadian oscillator in *Drosophila*. *Proc Biol Sci*. 2014; 281(1793):20141714. doi 10.1098/rspb.2014.1714
- Gruntenko N.E., Khlebodarova T.M., Sukhanova M.Jh., Vasenkova I.A., Kaidanov L.Z., Rauschenbach I.Yu. Prolonged negative selection of *Drosophila melanogaster* for a character of adaptive significance disturbs stress reactivity. *Insect Biochem Mol Biol*. 1999;29(5):445-452. doi 10.1016/S0965-1748(99)00021-1
- Gruntenko N.E., Deryuzhenko M.A., Andreenkova O.V., Shishkina O.D., Bobrovskikh M.A., Shatskaya N.V., Vasiliev G.V. *Drosophila melanogaster* transcriptome response to different *Wolbachia* strains. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17411. doi 10.3390/ijms242417411
- Gryksa K., Schmidtner A.K., Masís-Calvo M., Rodriguez-Villagra O.A., Havasi A., Wirobski G., Maloumy R., Jäggle H., Bosch O.J., Slatery D.A., Neumann I.D. Selective breeding of rats for high (HAB) and low (LAB) anxiety-related behaviour: a unique model for comorbid depression and social dysfunctions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;152:105292. doi 10.1016/j.neubiorev.2023.105292
- Hammer O., Harper D.A.T., Ryan P.D. PAST: PALEontological STatistics software package for education and data analysis. *Palaeontol Electron*. 2001;4(1):1-9
- Haque M.F., Tarusawa T., Ushida C., Ito S., Himeno H. cAMP-CRP-activated *E. coli* causes growth arrest under stress conditions. *Front Microbiol*. 2025;16:1597530. doi 10.3389/fmicb.2025.1597530
- Huang K., Chen W., Zhu F., Li P.W., Kapahi P., Bai H. RiboTag translatomic profiling of *Drosophila* oenocytes under aging and induced oxidative stress. *BMC Genomics*. 2019;20(1):50. doi 10.1186/s12864-018-5404-4
- Jauregui-Lozano J., Hall H., Stanhope S.C., Bakhle K., Marlin M.M., Weake V.M. The Clock:Cycle complex is a major transcriptional regulator of *Drosophila* photoreceptors that protects the eye from retinal degeneration and oxidative stress. *PLoS Genet*. 2022;18(1):e1010021. doi 10.1371/journal.pgen.1010021
- Kassahn K.S., Crozier R.H., Portner H.O., Caley M.J. Animal performance and stress: responses and tolerance limits at different levels of biological organisation. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2009;84(2): 277-292. doi 10.1111/j.1469-185X.2008.00073.x
- Lakhotia S.C. Tracing the roots of molecular biology. Part III: Morgan's Fly Room and emergence of modern genetics. *Reson*. 2025; 29(3):379-409. doi 10.1007/s12045-024-1669-x
- Lu Z. PubMed and beyond: a survey of web tools for searching biomedical literature. *Database (Oxford)*. 2011;2011:baq036. doi 10.1093/database/baq036
- Mehraj V., Textoris J., Capo C., Raoult D., Leone M., Mege J.L. Overexpression of the *Per2* gene in male patients with acute Q fever. *J Infect Dis*. 2012;206(11):1768-1770. doi 10.1093/infdis/jis600
- Mikucki E.E., O'Leary T.S., Lockwood B.L. Heat tolerance, oxidative stress response tuning and robust gene activation in early-stage *Drosophila melanogaster* embryos. *Proc R Soc B*. 2024;291(2029): 20240973. doi 10.1098/rspb.2024.0973
- Morgan T.H. Sex limited inheritance in *Drosophila*. *Science*. 1910; 32(812):120-122. doi 10.1126/science.32.812.120
- Mukherjee P., Roy S., Ghosh D., Nandi S.K. Role of animal models in biomedical research: a review. *Lab Anim Res*. 2022;38(1):18. doi 10.1186/s42826-022-00128-1
- Oishi K., Ohkura N., Amagai N., Ishida N. Involvement of circadian clock gene *Clock* in diabetes-induced circadian augmentation of plasminogen activator inhibitor-1 (*PAI-1*) expression in the mouse heart. *FEBS Lett*. 2005;579(17):3555-3559. doi 10.1016/j.febslet.2005.05.027
- Oshchepkov D.Y., Makovka Y.V., Fedoseeva L.A., Seryapina A.A., Markel A.L., Redina O.E. Effect of short-term restraint stress on the hypothalamic transcriptome profiles of rats with Inherited Stress-Induced Arterial Hypertension (ISIAH) and normotensive Wistar Albino Glaxo (WAG) rats. *Int J Mol Sci*. 2024;25(12):6680. doi 10.3390/ijms25126680
- Ozturk-Colak A., Marygold S.J., Antonazzo G., Attrill H., Goutte-Gattat D., Jenkins V.K., Matthews B.B., Millburn G., Dos Santos G., Tabone C.J.; FlyBase Consortium. FlyBase: updates to the *Drosophila* genes and genomes database. *Genetics*. 2024;227(1):iyad211. doi 10.1093/genetics/iyad211
- Ramnarine T.J.S., Grath S., Parsch J. Natural variation in the transcriptional response of *Drosophila melanogaster* to oxidative stress. *G3 (Bethesda)*. 2022;12(1):jkab366. doi 10.1093/g3journal/jkab366
- Rand M.D., Tennessen J.M., Mackay T.F.C., Anholt R.R.H. Perspectives on the *Drosophila melanogaster* model for advances in toxicological science. *Curr Protoc*. 2023;3(8):e870. doi 10.1002/cpz1.870
- Rochette L., Dogon G., Vergely C. Stress: eight decades after its definition by Hans Selye: "Stress is the spice of life". *Brain Sci*. 2023; 13(2):310. doi 10.3390/brainsci13020310
- Szklarczyk D., Gable A.L., Nastou K.C., Lyon D., Kirsch R., Pyysalo S., Doncheva N.T., Legeay M., Fang T., Bork P., Jensen L.J., von Mering C. The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets. *Nucleic Acids Res*. 2021;49(D1):D605-D612. doi 10.1093/nar/gkaa1074
- Tabuloc C.A., Cai Y.D., Kwok R.S., Chan E.C., Hidalgo S., Chiu J.C. CLOCK and TIMELESS regulate rhythmic occupancy of the BRAHMA chromatin-remodeling protein at clock gene promoters. *PLoS Genet*. 2023;19(2):e1010649. doi 10.1371/journal.pgen.1010649
- Telonis-Scott M., van Heerwaarden B., Johnson T.K., Hoffmann A.A., Sgro C.M. New levels of transcriptome complexity at upper thermal limits in wild *Drosophila* revealed by exon expression analysis. *Genetics*. 2013;195(3):809-830. doi 10.1534/genetics.113.156224
- von Heckel K., Stephan W., Hutter S. Canalization of gene expression is a major signature of regulatory cold adaptation in temperate *Drosophila melanogaster*. *BMC Genomics*. 2016;17:574. doi 10.1186/s12864-016-2866-0
- Wade J. Practical guidelines for a user-friendly interface. *ACM SIGAPL APL Quote Quad*. 1984;14(4):365-371. doi 10.1145/384283.801122
- Wang T., Yang P., Zhan Y., Xia L., Hua Z., Zhang J. Deletion of circadian gene *Per1* alleviates acute ethanol-induced hepatotoxicity in mice. *Toxicology*. 2013;314(2-3):193-201. doi 10.1016/j.tox.2013.09.009
- Wu J.W., Wang C.W., Chen R.Y., Hung L.Y., Tsai Y.C., Chan Y.T., Chang Y.C., Jang A.C. Spatiotemporal gating of Stat nuclear influx by *Drosophila* Npas4 in collective cell migration. *Sci Adv*. 2022; 8(29):eabm2411. doi 10.1126/sciadv.abm2411
- Wu K., Tang Y., Zhang Q., Zhuo Z., Sheng X., Huang J., Ye J., Li X., Liu Z., Chen H. Aging-related upregulation of the homeobox gene *caudal* represses intestinal stem cell differentiation in *Drosophila*. *PLoS Genet*. 2021;17(7):e1009649. doi 10.1371/journal.pgen.1009649
- Yost H.J., Lindquist S. RNA splicing is interrupted by heat shock and is rescued by heat shock protein synthesis. *Cell*. 1986;45(2):185-193. doi 10.1016/0092-8674(86)90382-x
- Yu S., Luo F., Xu Y., Zhang Y., Jin L.H. *Drosophila* innate immunity involves multiple signaling pathways and coordinated communication between different tissues. *Front Immunol*. 2022;13:905370. doi 10.3389/fimmu.2022.905370

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 03.10.2025. После доработки 14.10.2025. Принята к публикации 15.10.2025.