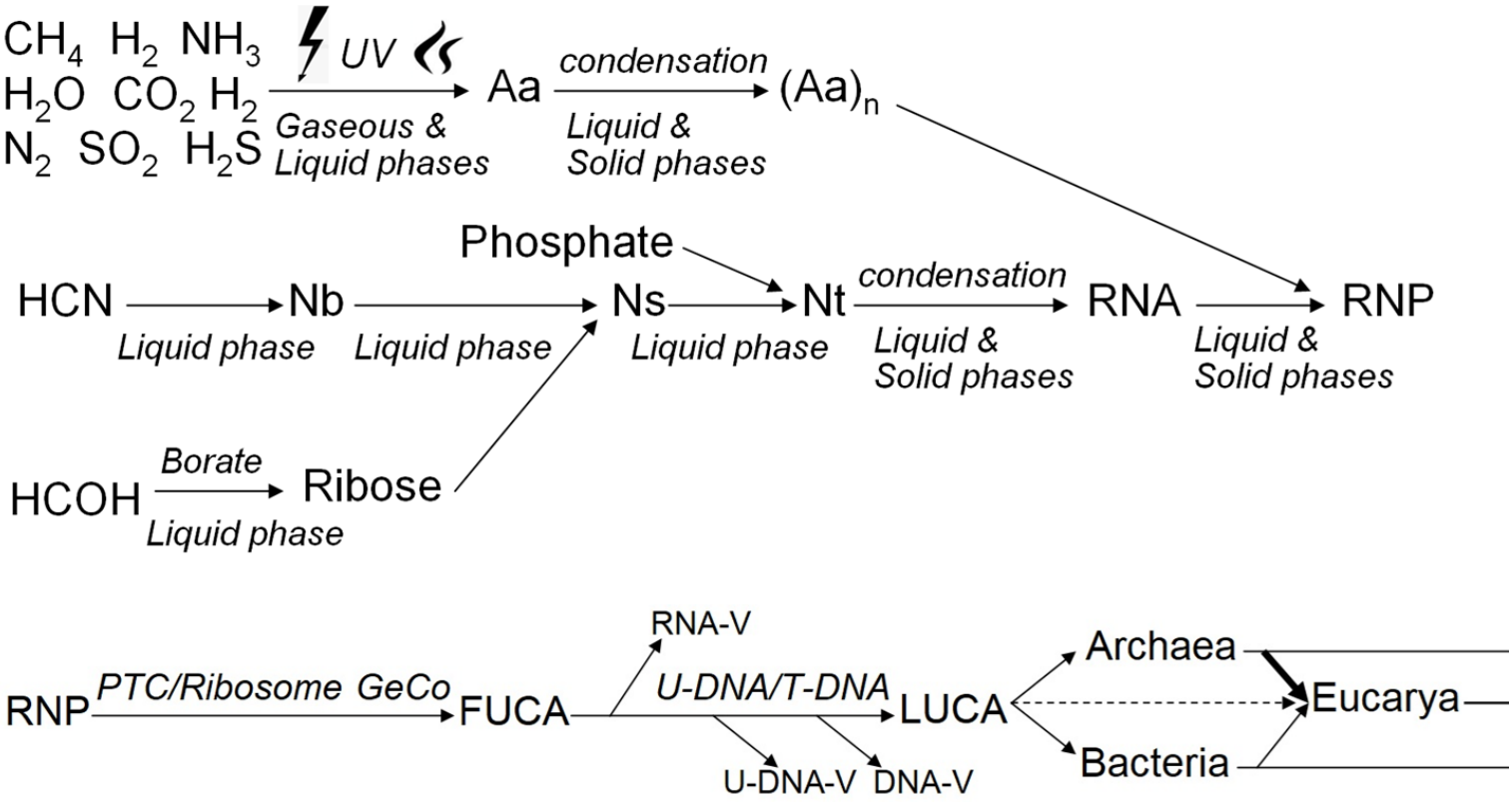
BIOMICS/БИОМИКА

2026
Том 18, № 3

ISSN 2221-6197

DOI Prefix 10.31301/

Электронный сетевой рецензируемый журнал Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук



Пре-ДНК-мир и гипотетический сценарий начала зарождения Жизни на Планете

Регистрационный номер в Роскомнадзоре ЭЛ № ФС 77 - 75584 от 19.04.2019 г.

Biomics **Том 18, №3, 2026**

Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

ISSN 2221-6197
DOI: 10/31301.2221-6197.bmcs

ЭЛЕКТРОННЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Основан в 2011 г.
Выходит 4 раза в год

Редакция
Хуснутдинова Э.К.
главный редактор

Вершинина З.Р.
Ответственный секретарь

Матниязов Р.Т.
технический редактор

Адрес издателя и редакции:
Россия, 450054, Уфа,
пр. Октября, д. 71

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук

© УФИЦ РАН, 2025
© Редколлегия, 2025
© Авторы, 2025

e-mail:
biomicsufa@gmail.com

www:
https://biomicsj.ru

Главный редактор

Хуснутдинова Э.К.	доктор биологических наук, профессор, член-корр. РАО, Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация

Редакционная коллегия

Кудоярова Г.Р.	зам. главного редактора, доктор биологических наук, профессор, Уфимский институт биологии УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация
Чемерис А.В.	зам. главного редактора, доктор биологических наук, профессор, Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация
Вершинина З.Р.	ответственный секретарь, кандидат биологических наук, Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация
Баймиев Ал.Х.	доктор биологических наук, доцент, Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация
Баймиев Ан.Х.	доктор биологических наук, Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация
Белимов А.А.	доктор биологических наук, Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной микробиологии, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Боронникова С.В.	доктор биологических наук, профессор, Пермский государственный национально-исследовательский университет, Пермь, Российская Федерация
Гарафутдинов Р.Р.	доктор химических наук, кандидат биологических наук, Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация
Глотов А.С.	доктор биологических наук, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Гоголев Ю.В.	доктор биологических наук, профессор, Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Российская Федерация
Гусев О.А.	PhD, Juntendo University, Япония
Карунас А.С.	Кандидат медицинских наук, доктор биологических наук, профессор РАО, Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация
Корытина Г.Ф.	доктор биологических наук, доцент, Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация
Кулуев Б.Р.	доктор биологических наук, Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация
Ласточкина О.В.	кандидат биологических наук, Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация
Макеев В.Ю.	доктор физико-математических наук, член-корреспондент РАН, Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Российская Федерация
Максимов И.В.	доктор биологических наук, профессор, Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация
Салтыкова Е.С.	доктор биологических наук, Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация
Топунов А.Ф.	доктор биологических наук, профессор, Федеральный исследовательский центр "Фундаментальные основы биотехнологии" РАН, Москва, Российская Федерация
Янковский Н.К.	доктор биологических наук, академик РАН, Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Российская Федерация
Яруллина Л.Г.	доктор биологических наук, профессор, Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация
Мирза Хасануззаман	Профессор, Сельскохозяйственный университет Шер-э-Бангла, Дакка, Бангладеш

Biomics **Vol. 18, No 3, 2026**

GATCGTGGTCGGGTAAACGTGCGTGCAGTTTGGCTGACGTGTGTCGGAGTGCGTCATGCGTCTGATCGTGGTCGGGTAAACGTGATCGTGGTCGGGTAAACGTGCGTGCAGTTTGGCTGACGTGTGTCGGAGTGCGTCATGCGTCTGATCGTGGTCGGGTAAACGTGCGTGCAGTTTGGCTGACGTGTGTCGGAGTGCGTCATGCGTCTATTAATCGTGATCGTGGTCGGGTAAACGTGCGTGCAGTTTGGCTGACGTGTGTCGGAGTGCGTCATGCGTCTGATCGTGGTCGGGTAAACGTATCGTGGT

Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences

ISSN 2221-6197
DOI: 10/31301.2221-6197.bmcs

ELECTRONIC
SCIENTIFIC JOURNAL

First published in 2011
Published 4 times a year

Editorial Board
Khusnutdinova E.K.
Editor-in-chief

Vershinina Z.R.
Executive secretary

Matniyazov R.T.
Technical editor

Publisher and editorial office address:
450054, Ufa, Oktyabrya Prospect, 71

Founder: Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences

© UFRC of RAS, 2025
© Editorial board, 2025
© The Authors, 2025

e-mail:
biomicsufa@gmail.com

www:
https://biomicsj.ru

Editor-in-chief

E.K. Khusnutdinova	Sci. D. (Biology), Professor, Corresponding Member of RAE, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

Editorial Board

Kudoyarova G.R.	*deputy editor-in-chief*, Sci. D. (Biology), Professor, Ufa Institute of Biology, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation
Chemeris A.V.	*deputy editor-in-chief*, Sci. D. (Biology), Professor, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation
Vershinina Z.R.	*Executive secretary*, PhD (Biology), Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation
Baymiev Al.Kh.	Sci. D. (Biology), Docent, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation
Baymiev An.Kh.	Sci. D. (Biology), Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation
Belimov A.A.	Sci. D. (Biology), All-Russian Scientific Research Institute of Agricultural Microbiology, St.-Petersburg, Russian Federation
Boronnikova S.V.	Sci. D. (Biology), Professor, Perm State National Research University, Perm, Russian Federation
Garafutdinov R.R.	Sci. D. (Chemistry), PhD (Biology), Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation
Glotov A.S.	Sci. D. (Biology), D.O.Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St.-Petersburg, Russian Federation
Gogolev Yu.V.	Sci. D. (Biology), Professor, Federal Research Center "Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Kazan, Russian Federation
Gusev O.A.	PhD, Juntendo University, Япония
Karunas A.S.	PhD (Medicine), Sci. D. (Biology), Professor of RAE, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation
Korytina G.F.	Sci. D. (Biology), Docent, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation
Kuluev B.R.	Sci. D. (Biology), Docent, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation
Lastochkina O.V.	PhD (Biology), Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation
Makeev V.J.	Sci. D. (Physics & Mathematics), Corresponding Member of RAS, Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation
Maksimov I.V.	Sci. D. (Biology), Professor, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation
Saltykova E.S.	Sci. D. (Biology), Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation
Topunov A.F.	Sci. D. (Biology), Professor, Federal Research Center "Fundamentals of Biotechnology", Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation
Yankovsky N.K.	Sci. D. (Biology). Academician of RAS, Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation
Yarullina L.G.	Sci. D. (Biology), Professor, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation
Mirza Hasanuzzaman	Professor, Sher-e-Bangla Agricultural University, Dacca, Bangladesh

Содержание

Стр.

Масленникова Д.Р., Шарифулина С.А. Сравнительная оценка влияния полусухой обработки семян ибупрофеном и салициловой кислотой на показатели роста и глутатионовый статус проростков пшеницы сорта Экада 70 — 243-249

Bulavina M.K., Lu Y.-H., Suzina N.E., Zimin A.A. Phylogenetic analysis of the NS1 protein of the *Clinch Densovirus* of Bivalve mollusks and its closest homologs using the unweighted pair group method with arithmetic mean (UPGMA) — 250-255

Kiselev S.S., Lu Y.-H., Suzina N.E., Zimin A.A. Phylogenetic analysis of amino acid sequences of DNA polymerases of *Chordopoxvirinae* poxviruses — 256-260

Веселов Д.С., Тимергалина Л.Н., Кудоярова Г.Р. Влияние отложения лигнина на стрессоустойчивость растений и регуляция гидравлической проводимости корней на фоне усиленной лигнификации — 261-268

Шарипова Г.В., Веселов Д.С., Мартыненко Е.В., Абрамов С.Н., Кудоярова Г.Р. Плюсы и минусы влияния ризосферных бактерий на рост и водный обмен растений — 269-279

Тхоренко Б.А., Мейер А.В., Имекина Д.О., Ульянова М.В., Лавряшина М.Б. Популяционно-генетический профиль системы гидроксилирования витамина D у современного населения индустриального региона Сибири (Кузбасс) — 280-293

Душенина О.А., Валлин Е.Ж. Влияние хронического отравления хлорпирифосом на массу тела белых лабораторных крыс — 294-298

Зубов В.В., Гарафутдинов Р.Р., Чемерис Д.А., Алексеев Я.И., Чемерис А.В. Мир на прото-Земле до появления ДНК и гипотетический генеральный сценарий химической эволюции, предшествовавшей Дарвиновской, включая первые шаги на пути к возникновению полноценной Жизни — 299-328

Content

Pages

Maslennikova D.R., Sharifulina S.A. Comparative effects of semi-dry seed treatment with ibuprofen and salicylic acid on growth and glutathione status in cv. Ekada 70 wheat seedlings (In Russian) — 243-249

Bulavina M.K., Lu Y.-H., Suzina N.E., Zimin A.A. Phylogenetic analysis of the NS1 protein of the *Clinch Densovirus* of Bivalve mollusks and its closest homologs using the unweighted pair group method with arithmetic mean (UPGMA) — 250-255

Kiselev S.S., Lu Y.-H., Suzina N.E., Zimin A.A. Phylogenetic analysis of amino acid sequences of DNA polymerases of *Chordopoxvirinae* poxviruses — 256-260

Veselov D.S., Timergalina L.N., Kudoyarova G.R. The influence of lignin deposition on plant stress resistance and regulation of root hydraulic conductivity under conditions of increased lignifications. Review (In Russian) — 261-268

Sharipova G.V., Veselov D.S., Martynenko E.V., Abramov S.N., Kudoyarova G.R. Pros and cons of the influence of rhizosphere bacteria on plant growth and water relations (In Russian) — 269-279

Tkhorenko B.A., Meyer A.V., Imekina D.O., Ulyanova M.V., Lavryashina M.B. Population genetic profile of the vitamin D hydroxylation system in the modern population of an industrial Siberian region (Kuzbass) (In Russian) 280-293

Dushenina O.A., Vallin E.Zh. Effect of chronic chlorpyrifos poisoning on the body weight of white laboratory rats (In Russian) 294-298

Zubov V.V., Garafutdinov R.R., Chemeris D.A., Alekseev Ya.I., Chemeris A.V. The world on proto-Earth before the emergence of DNA and the hypothetical general scenario of pre-Darwinian chemical evolution, including the first steps in the origin of full-fledged Life (In Russian) 299-328

IBG UFRC RAS

BIOMICS

ISSN 2221-6197 https://biomicsj.ru

Сравнительная оценка влияния полусухой обработки семян ибупрофеном и салициловой кислотой на показатели роста и глутатионовый статус проростков пшеницы сорта Экада 70

*Д.Р. Масленникова[1,2], С.А. Шарифулина[2]

[1]Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Россия, 450054, Уфа, пр. Октября 71, лит. 1Е

[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет», кафедра «Школа молекулярных технологий», Россия, 450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1

*E-mail: dishaoil@mail.ru

Резюме

Проведён сравнительный анализ физиологического действия салициловой кислоты (СК) и ибупрофена (ИБУ) в концентрациях 0.001–1% при полусухой обработке семян пшеницы сорта Экада 70. Эффективность оценивали по морфометрическим параметрам 3-суточных проростков и коэффициенту GSH/GSSG. Показано, что 1% СК и 0.001% ИБУ обладают сопоставимой ростостимулирующей активностью, однако СК преимущественно влияет на побег, тогда как ИБУ активирует как корневую, так и надземную части. Выявленная корреляция с редокс-статусом указывает на глутатион-зависимый механизм действия. С учётом полученных данных ИБУ может рассматриваться в качестве эффективного стимулятора роста пшеницы при предпосевной обработки семян.

Ключевые слова: *Triticum aestivum L.*, ибупрофен, салициловая кислота, показатели роста, GSH/GSSG соотношение

Цитирование: Масленникова Д.Р., Шарифулина С.А. Сравнительная оценка влияния полусухой обработки семян ибупрофеном и салициловой кислотой на показатели роста и глутатионовый статус проростков пшеницы сорта Экада 70. *Biomics*. 2026. 18(3). 243-249. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-16

© **Авторы,** Д.Р. Масленникова, С.А. Шарифулина

Comparative effects of semi-dry seed treatment with ibuprofen and salicylic acid on growth and glutathione status in cv. Ekada 70 wheat seedlings

*Maslennikova D.R[1,2]., Sharifulina S.A.[2]

[1]Institute of Biochemistry and Genetics - Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, 450054, Russia, Ufa, Prospekt Oktyabrya, 71, lit. 1E

[2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Edication "Ufa State Petroleum Technological University" (USPTU), Department of molecular technologies, Russia, 450064, Ufa, Kosmonavtov st, 1

*E-mail: dishaoil@mail.ru

Resume

A comparative analysis of salicylic acid (SA) and ibuprofen (IBU) at 0.001–1% concentrations was performed via semi-dry seed treatment in wheat (cv. Ekada 70). Efficacy was assessed by 3-day seedling

morphometrics and the GSH/GSSG ratio. Both 1% SA and 0.001% IBU showed similar growth promotion, but SA mainly affected shoots, while IBU enhanced both roots and shoots. The correlation with redox status suggests a glutathione-linked mechanism. IBU can be considered as an effective growth regulator for presowing seed treatment of wheat.

Key words: *Triticum aestivum* L., growth indicators, ibuprofen, salicylic acid, GSH/GSSG ratio

Citation: Maslennikova D.R., Sharifulina S.A. Comparative effects of semi-dry seed treatment with ibuprofen and salicylic acid on growth and glutathione status in cv. Ekada 70 wheat seedlings. *Biomics*. 2026. 18(3). 243-249. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-16 (In Russian)

© **The Authors**, D.R. Maslennikova, S.A. Sharifulina

Введение

Являясь ключевой зерновой культурой, обеспечивающей продовольственную безопасность страны, пшеница требует разработки эффективных методов прогнозирования урожайности на основе показателей раннего онтогенеза [Третьяков и др. (Tretyakov et al.), 1998]. В связи с этим приоритетное значение приобретают исследования механизмов, лежащих в основе устойчивости и продуктивности сельскохозяйственных растений при применении регуляторов роста различной природы. Современный арсенал агрохимических препаратов и биологически активных соединений разнообразен и включает вещества с различной химической структурой, способами получения и диапазонами действующих концентраций [Князева (Knyazeva), 2013; Namratha et al., 2024]. Широкое применение в агротехнологиях нашли препараты на основе фитогормона салициловой кислоты (СК), такие как «Иммунакт-СК», «SalicylPure» и «Салибор», которые эффективно активируют защитные механизмы растений и способствуют повышению их продуктивности [Пашкевич, Кабашникова (Pashkevich, Kabashnikova), 2022]. Согласно современным обзорным данным, механизмы действия салициловой кислоты хорошо изучены. Так установлено, что данный фитогормон регулирует рост, развитие и устойчивость растений, что подтверждено многочисленными экспериментальными исследованиями [Decsi et al., 2025; Kostiw, Staniak, 2026]. Вместе с тем, в последние годы появляются данные о ростостимулирующем действии микрозагрязнителей и фармацевтических препаратов, в частности ибупрофена (ИБУ), который является не только ксенобиотиком, но и потенциальным регулятором ростовых процессов у растений [Maslennikova, 2025; Maslennikova, Mozgovoy, 2026].

Для повышения ростового и адаптивного потенциала растений в агрохозяйстве используют как регуляторы роста, так и различные способы предпосевной обработки семян. Последние обеспечивают дружное прорастание, улучшают физиологическое качество семян и способствуют восстановлению мембранных повреждений, накопленных при хранении [Ламан и др. (Laman et al.), 2006; Пикушова и др. (Pikushova et al.), 2012]. В последние годы инновационные методы - инкрустация, гранулирование, плёночное покрытие - привлекают внимание как эффективные инструменты повышения урожайности в оптимальных и стрессовых условиях [Biswal et al., 2026]. Такие обработки синхронизируют прорастание, активируют метаболизм и формируют раннюю стрессоустойчивость [Paulikiene et al., 2025], а также позволяют осуществлять локальную доставку стимуляторов роста, снижая экологическую нагрузку. В этом контексте поиск новых соединений с росторегулирующей активностью, пригодных для предпосевного использования, является актуальной задачей.

В связи с вышеизложенным, целью настоящей работы являлось сравнительное изучение влияния полусухой предпосевной обработки семян пшеницы растворами салициловой кислоты и ибупрофена на показатели роста и коэффициент соотношения восстановленной и окисленной форм глутатиона GSH/GSSG, ключевого показателя антиоксидантного статуса, у 3-х суточных проростков в физиологических условиях роста.

Материалы и методы

В работе использовали семена мягкой пшеницы *Triticum aestivum* L. сорта Экада 70. Опыты проводили в лабораторных условиях, посевной материал предварительно очищали от мусора. Растворы СК и ИБУ готовили из 2%-х стоков в 96% этаноле с последующим разведением водой до концентраций 1.0, 0.1, 0.01 и 0.001%. Контрольные семена обрабатывали смесью 96% этанола и дистиллированной воды в пропорции, аналогичной применяемой для приготовления рабочих концентраций СК и ИБУ.

Полусухую обработку семян осуществляли встряхиванием в течение 4 мин при расходе 1 мл рабочего раствора на 100 г семян [Шакирова, Хлебникова (Shakirova, Khlebnikova), 2009]. Семена (по 100 шт.) высевали в чашки Петри (d = 9 см) на фильтровальную бумагу, смоченную 10 мл

дистиллированной воды, и проращивали в темноте при 21–23°C и 65% влажности. Энергию прорастания оценивали на 3-й день согласно рекомендации [ГОСТ 12038-84 (GOST 12038-84)], вычисляя процентное отношение числа проросших семян к общему числу высеянных. Линейные размеры проростков измеряли с помощью линейки общепринятым способом.

Сырую биомассу растений определяли путём взвешивания на аналитических весах, затем образцы высушивали при 105°C до постоянной массы и определяли сухую биомассу. Ростовые эксперименты выполняли в 4–5 биологических повторностях, при этом каждая повторность соответствовала 30 семенам (растениям).

Содержание GSH и GSSG определяли спектрофлуориметрически в одной навеске 3-суточных проростков с использованием о-фталевого альдегида (Sigma-Aldrich, США) в качестве флуорогенного реагента, специфичность которого регулируется pH [Масленникова и др., (Maslennikova et al.,) 2019]. Концентрацию белка измеряли в тех же экстрактах по методу Брэдфорда [Bradford, 1976].

Все биохимические анализы выполняли в трёх биологических и пяти аналитических повторностях. Данные на рисунках представлены как средние ± стандартная ошибка среднего (SEM). Статистический анализ проводили с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 и STATISTICA 10.0. Достоверно различающиеся значения ($P \leq 0,05$) обозначены различными латинскими буквами.

Результаты и их обсуждение

Энергия прорастания на 3-й день эксперимента под действием СК возрастала во всём диапазоне концентраций: на 14% при 1% СК и на 6% при 0.1–0.001% СК. Напротив, реакция на ИБУ была нелинейной: концентрации 1% и 0.1% подавляли прорастание (снижение на 32% и 13% соответственно), тогда как 0.01% и 0.001% ИБУ стимулировали его (увеличение на 8% и 15%) (рис. 1а).

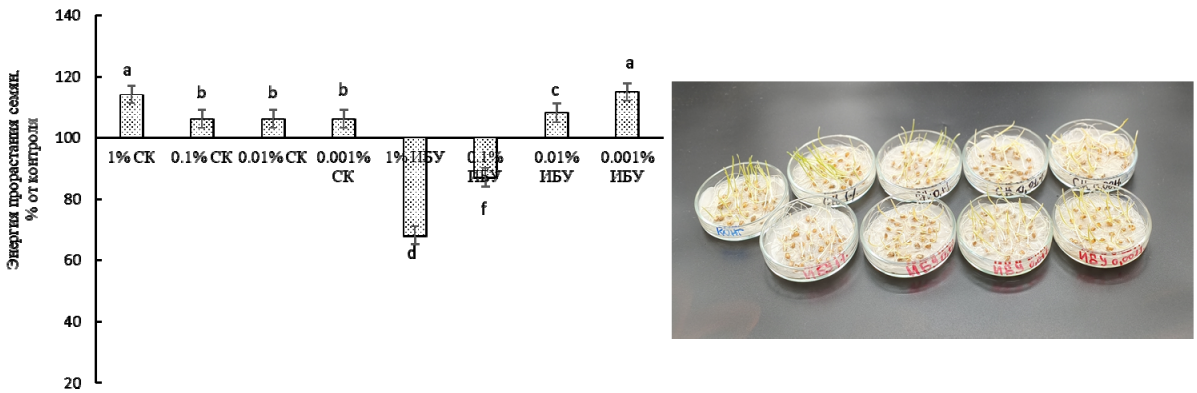


Рис. 1. Влияние полусухой обработки семян СК и ИБУ в концентрациях 1.0, 0.1, 0.01 и 0.001% (встряхивание, 4 мин, 1 мл/100 г семян) на энергию прорастания (а) и внешний вид 3-суточных проростков (б). Контроль — обработка смесью дистиллированной воды и 96% этанола (растворитель) (5 повторов, n=100). Различные латинские буквы над столбцами обозначают статистически значимые различия между вариантами при $P \leq 0,05$.
Fig.1. Germination energy (a) and morphology (b) of 3-day-old wheat seedlings after semi-dry seed treatment with salicylic acid (SA) and ibuprofen (IBU) (1.0, 0.1, 0.01 и 0.001% 4 min shaking, 1 mL/100 g seeds). Control: treatment with a mixture of distilled water and 96% ethanol (solvent). Different letters indicate a significant difference between the means at the level of $P \leq 0.05$.

Визуальная оценка проростков (Рис. 1б) подтверждает эти данные: все варианты с СК характеризовались более густыми всходами, тогда как действие ИБУ разделилось — высокие концентрации угнетали рост в длину, низкие — активировали.

Наряду с этим, как показано на рис. 2а, СК и ИБУ оказывали разнонаправленное действие на линейные размеры проростков. СК проявляла стимулирующую активность во всех концентрациях: максимальный эффект (корни +13%, побеги +22%, целые растения +16%) наблюдался при 1% СК, тогда как 0.1% СК стимулировал только корни (+9%), а 0.01–0.001% СК были неактивны. ИБУ демонстрировал бифазную зависимость: 1% подавлял рост (снижение на 26–40%), 0.1–0.01% избирательно стимулировали корни (+8%), а 0.001% вызывал максимальный прирост всех органов (корни +19%, побеги +20%, целые растения +30%).

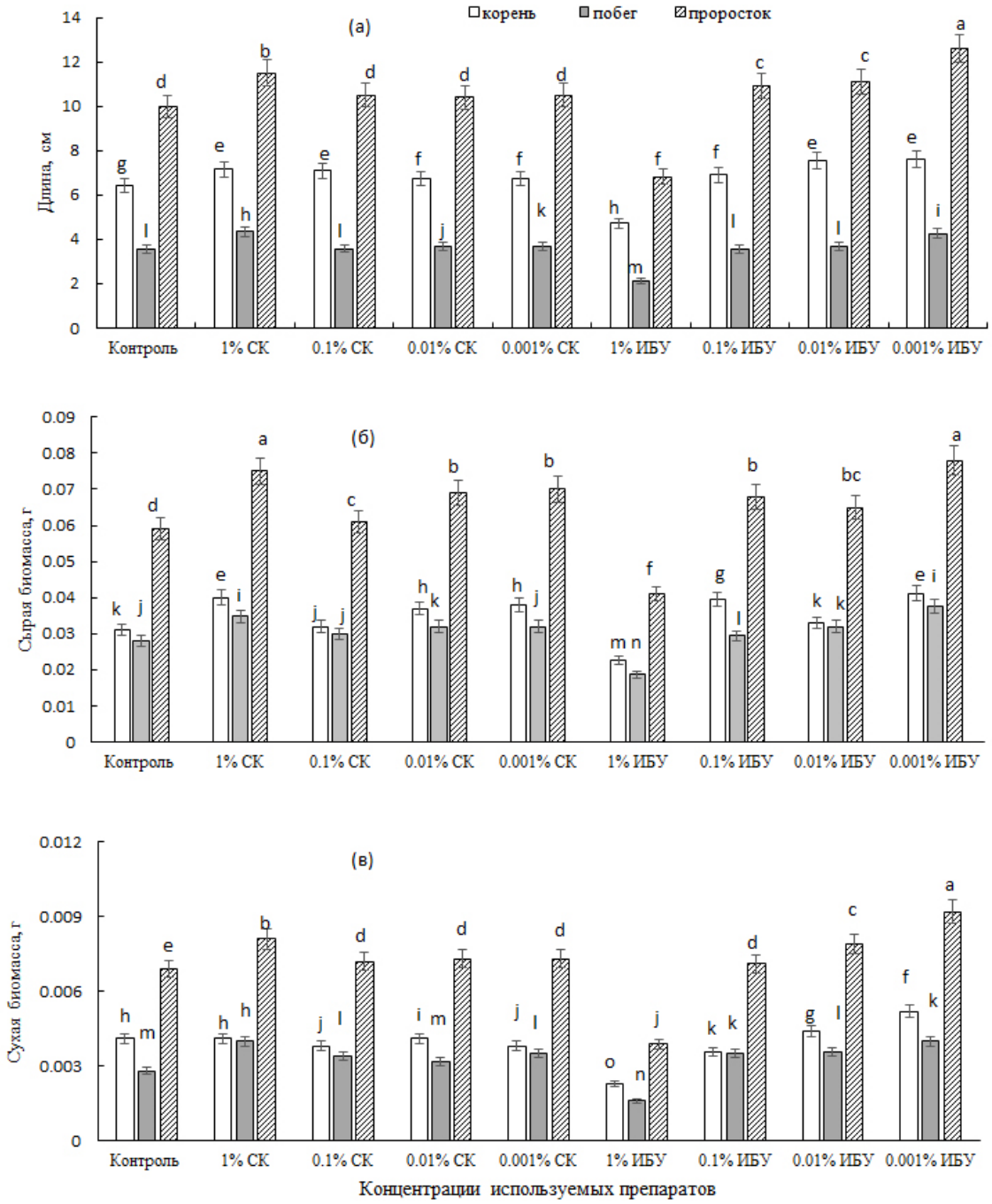


Рис. 2. Влияние полусухой обработки семян СК и ИБУ в концентрациях 1.0, 0.1, 0.01 и 0.001% (встряхивание, 4 мин, 1 мл/100 г семян) на длину (а), сырую (б) и сухую биомассу (в) 3-суточных проростков. Контроль — обработка смесью дистиллированной воды и 96% этанола (растворитель) (5 повторов, n=100). Различные латинские буквы над столбцами обозначают статистически значимые различия между вариантами при $P \leq 0{,}05$.
Fig. 2. The effect of semi-dry treatment of seeds with SA and IBU at concentrations of 1.0, 0.1, 0.01 и 0.001% (shaking, 4 min, 1 ml/100 g seeds) on the length (a), fresh (b) and dry biomass (c) of 3-day-old seedlings. Control: treatment with a mixture of distilled water and 96% ethanol (solvent). Different letters indicate a significant difference between the means at the level of $P \leq 0.05$.

Анализ биомассы подтвердил эти тенденции (Рис 2 б, в). После обработки семян 1% СК сырая масса возрастала (корни +29%, побеги +21%, целое растение +27%), сухая масса корней оставалась на уровне контроля, тогда как сухая масса побега увеличивалась на 42%. Обработка семян 0.1% СК не влияла на сырую массу, но повышала сухую (+6%). 0.01–0.001% СК давали прирост сырой (~10%) и сухой (~6%) массы. При этом применение 1% ИБУ снижал сырую (–31%) и сухую (–43%) массу, что коррелирует с его токсическим эффектом на прорастание семян (Рис. 1). При этом влияние 0.1 и 0.01% ИБУ на показатели биомассы были сопоставимы с воздействием 0.01–0.001% СК. Наиболее эффективным в стимуляции накопления биомассы был 0.001% ИБУ: сырая масса возрастала на 32%, сухая масса корней — на 27%, побегов — на 42%, целого растения — на 33% (Рис. 2б, в).

Полученные данные показывают, что СК и ИБУ оказывают принципиально различные эффекты на рост и накопление биомассы пшеницы. Салициловая кислота проявляет линейную дозозависимую стимуляцию, причём 1% СК вызывает перераспределение пластических веществ в пользу побега (сухая масса корней на уровне контроля, побега +42%). Это может быть связано с ауксиновой активностью СК, которая создаёт «акцепторный» центр в надземной части растения и усиливает транспорт ассимилятов в побеги [Shakirova et al., 2003; Kurbel et al., 2026]. Полусухая обработка семян ИБУ подтверждает обнаруженный ранее гормезисный эффект этого ксенобиотика: 1% токсичен, а 0.001% вызывает максимальную стимуляцию роста и биомассы, вероятно, за счёт активации и гормональной и антиоксидантных систем [Maslennikova, 2025; Maslennikova, Mozgovoj, 2026]. Особый интерес представляет факт, что 0.001% ИБУ стимулирует рост и накопление сухой массы сильнее, чем все изученные концентрации СК.

Оценка глутатионового статуса (GSH/GSSG) выявила чёткое соответствие с ростовыми эффектами изученных соединений (Рис. 3). Наибольшее повышение соотношения (+48%) наблюдалось при 0,001% ИБУ — варианте, показавшем максимальную стимуляцию длины и биомассы. Высокий стимулирующий эффект 1% СК также сопровождался значительным ростом GSH/GSSG (+32%). Умеренная стимуляция роста при 0,01% ИБУ и 0,01% СК корреспондировала с повышением показателя соотношения на 14% в обоих случаях. Концентрация 0,1% СК, не влиявшая на ростовые параметры, не изменяла и GSH/GSSG. Напротив, ингибирующие рост концентрации ИБУ (1 и 0.1%) вызывали резкое падение GSH/GSSG (в 3 и почти в 2 раза соответственно).

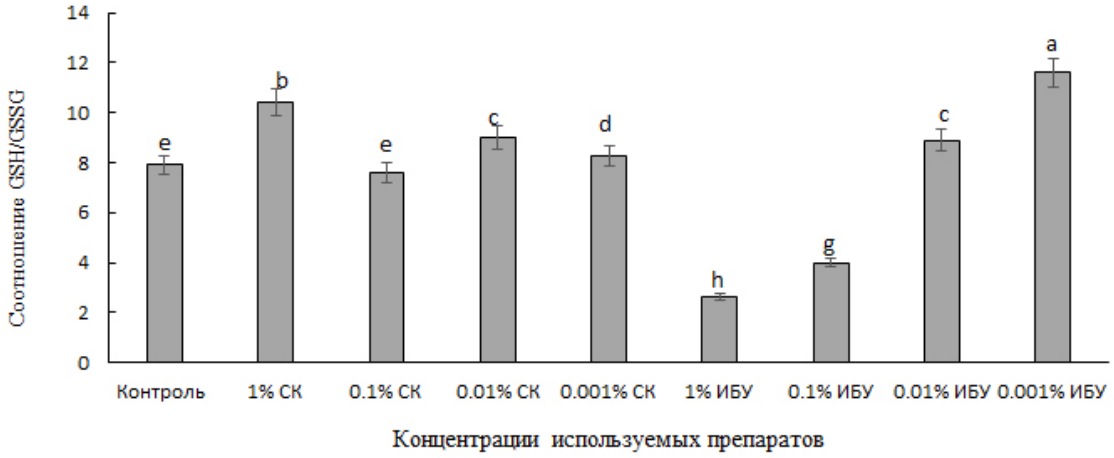


Рис. 3. Влияние полусухой обработки семян СК и ИБУ в концентрациях 1.0, 0.1, 0.01 и 0.001% (встряхивание, 4 мин, 1 мл/100 г семян) на показатель соотношения GSH/GSSG в 3-суточных проростках. Контроль — обработка смесью дистиллированной воды и 96% этанола (растворитель) (3 повтора, n=5). Различные латинские буквы над столбцами обозначают статистически значимые различия между вариантами при $P \leq 0,05$.

Fig. 3. The effect of semi-dry treatment of seeds with SA and IBU at concentrations of 1.0, 0.1, 0.01 and 0.001% (shaking, 4 min, 1 ml/100 g seeds) on the GSH/GSSG ratio in 3-day-old seedlings. Control: treatment with a mixture of distilled water and 96% ethanol (solvent). Different letters indicate a significant difference between the means at the level of $P \leq 0.05$.

Обнаруженная в ходе эксперимента разнонаправленность физиологических эффектов исследуемых соединений на глутатионовой статус, вероятно, обусловлена фундаментальными

различиями их химической природы. Фитогормон во всех изученных концентрациях инициирует адаптивный прайминг антиоксидантной системы, что проявляется в повышении или стабилизации соотношения GSH/GSSG на контрольном уровне и свидетельствует об усилении восстановительного потенциала клеток. В противоположность этому ксенобиотик в высоких дозах индуцирует окислительный стресс, сопровождающийся быстрым истощением пула GSH. Однако при сверхнизкой концентрации ИБУ обнаруживает горметический эффект, впервые описанный нами ранее [Maslennikova, Mozgovoj, 2026], что указывает на переключение его действия с прооксидантного на редокс-модуляторное.

Ключевую роль в реализации различий в регуляции глутатионового статуса, по нашему предположению, играет дифференциальная модуляция активности глутатионредуктазы и сопряжённых ферментов аскорбат-глутатионового цикла, что требует отдельного экспериментального подтверждения.

Проведённые исследования показали, что полусухая обработка семян исследуемыми препаратами является эффективным приёмом стимуляции прорастания пшеницы. При этом установлено, что ИБУ в концентрации 0.001% на ранних этапах онтогенеза проявляет ростостимулирующую активность, сопоставимую с действием 1% СК. Выявленная положительная корреляция между увеличением биомассы проростков и повышением коэффициента GSH/GSSG свидетельствует о том, что редокс-модулирующая активность исследуемых соединений может являться ключевым звеном их физиологического действия.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 06.07.2026 г.
Доработана после рецензирования: 12.08.2026 г.
Принята к публикации: 17.08.2026 г.

Литература

1. ГОСТ 12038-84: Межгосударственный стандарт. Семена сельскохозяйственных культур. Методы проращивания, 1986.
2. Князева Т.В. Регуляторы роста растений в Краснодарском крае: монография. Краснодар: ЭДВИ. 2013. 128 с.
3. Ламан Н.А., Алексейчук Г.В., Калацкая Ж.Н. Современная технология предпосевной обработки семян. *Наука и инновации*. 2006. 9. 37-41.
4. Масленникова Д.Р., Плотников А.А., Шакирова Ф.М. Сравнительный анализ физиологического действия оксида азота и 6-бензиламинопурина на состояние компонентов глутатионового комплекса в корнях проростков пшеницы. *Агрохимия.* 2019. (3). 37-43. https://doi.org/10.1134/S0002188119030104
5. Пашкевич Л.В., Кабашникова Л.Ф. Научные основы использования салицилатов в адаптивных технологиях возделывания ярового ячменя. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология.* 2022. 1. 25–36.
6. Шакирова Ф.М., Хлебникова Т.Д. Регуляторы роста в адаптивной стратегии растениеводства. Уфа-Гилем, 2009. 124 с.
7. Третьяков Н.Н., Кошкин Е.Н., Макрушин Н.М. Физиология и биохимия сельскохозяйственных растений. Москва: Колос. 1998. 640 с.
8. Biswal BC, Mishra S, Jaiswal K et al. Seed coating innovations for sustainable horticulture enhancing germination, crop resilience and resource efficiency. *Discov Sustain.* 2026. 7. 426. https://doi.org/10.1007/s43621-026-02826-5
9. Bradford MM. A rapid and sensitive methods for quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye binding. *Anal. Biochem.* 1976. 72. 248-254. https://doi.org/10.1016/0003-2697(76)90527-3
10. Decsi K, Ahmed M, Abdul-Hamid D et al. The role of salicylic acid in activating plant stress responses-results of the past decade and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2025. 26. 4447. https://doi.org/10.3390/ijms26094447
11. Kostiw P, Staniak M. The role of salicylic acid in shaping plant resistance to environmental stresses. *Agronomy.* 2026. 16. 785. https://doi.org/10.3390/agronomy16080785
12. Kurbel VB, Sietiö OM, Karhu K et al. Fate of recently assimilated carbon in the soil–plant system of *Vaccinium vitis-idaea* and its response to warming in a 2.5-year translocation experiment. *Plant Soil.* 2026. 518. 403–421. https://doi.org/10.1007/s11104-025-08001-5
13. Maslennikova DR. Ibuprofen regulates redox metabolism and nitric oxide content in early growth stages of wheat plants. *Russ J Plant Physiol*. 2025. 72. 90. https://doi.org/10.1134/S1021443725600485
14. Maslennikova D, Mozgovoj O. Ibuprofen improves wheat growth under salinity by modulating hormonal and antioxidant status. *Plants*. 2026. 15. 360. https://doi.org/10.3390/plants15030360
15. Namratha MR, Thottempudi K, Koushal S et al. Emerging trends in plant growth regulators: innovations and applications. *J. Sci. Res. Rep*. 2024. 30. 267-282. https://doi.org/10.9734/jsrr/2024/v30i102453
16. Paulikiene S, Benesevi˘cius D, Benesevi˘ciene K et al. Review—seed treatment: ¯ importance, application, impact, and opportunities for increasing sustainability.

Agronomy. 2025. 15. 1689. https://doi.org/10.3390/agronomy15071689

References

1. Biswal BC, Mishra S, Jaiswal K et al. Seed coating innovations for sustainable horticulture enhancing germination, crop resilience and resource efficiency. *Discov Sustain.* 2026. 7. 426. https://doi.org/10.1007/s43621-026-02826-5

2. Bradford MM. A rapid and sensitive methods for quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye binding. *Anal. Biochem.* 1976. 72. 248-254. https://doi.org/10.1016/0003-2697(76)90527-3

3. Decsi K, Ahmed M, Abdul-Hamid D et al. The role of salicylic acid in activating plant stress responses-results of the past decade and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2025. 26. 4447. https://doi.org/10.3390/ijms26094447

4. GOST 12038-84: Interstate Standard. Agricultural Crop Seeds. Germination Methods. 1986.

5. Knyazeva TV. Plant growth regulators in the Krasnodar region: monograph. Krasnodar: EDVI, 2013. 128 p.

6. Kostiw P, Staniak M. The role of salicylic acid in shaping plant resistance to environmental stresses. *Agronomy.* 2026. 16. 785. https://doi.org/10.3390/agronomy16080785

7. Kurbel VB, Sietiö OM, Karhu K et al. Fate of recently assimilated carbon in the soil–plant system of *Vaccinium vitis-idaea* and its response to warming in a 2.5-year translocation experiment. *Plant Soil.* 2026. 518. 403–421. https://doi.org/10.1007/s11104-025-08001-5

8. Laman NA, Alekseychuk GV, Kalatskaya ZhN. Modern technology of pre-sowing seed treatment. *Science and Innovation*. 2006. 9. 37-41.

9. Maslennikova DR. Ibuprofen regulates redox metabolism and nitric oxide content in early growth stages of wheat plants. *Russ J Plant Physiol*. 2025. 72. 90. https://doi.org/10.1134/S1021443725600485

10. Maslennikova D, Mozgovoj O. Ibuprofen improves wheat growth under salinity by modulating hormonal and antioxidant status. *Plants*. 2026. 15. 360. https://doi.org/10.3390/plants15030360

11. Maslennikova DR, Plotnikov AA, Shakirova FM. Comparative analysis of the physiological effect of nitric oxide and 6-benzylaminopurine on the state of the components of the glutathione complex in the roots of wheat seedlings. *Agrochemistry.* 2019. (3). 37-43. https://doi.org/10.1134/S0002188119030104

12. Namratha MR, Thottempudi K, Koushal S et al. Emerging trends in plant growth regulators: innovations and applications. *J. Sci. Res. Rep*. 2024. 30. 267-282. https://doi.org/10.9734/jsrr/2024/v30i102453

13. Pashkevich LV, Kabashnikova LF. Scientific basis for the use of salicylates in adaptive technologies for the cultivation of spring barley. *Journal of the Belarusian State University*. Ecology. 2022. 1. 25–36.

14. Paulikiene S, Benesevi˘cius D, Benesevi˘ciene K et al. Review—seed treatment: ¯ importance, application, impact, and opportunities for increasing sustainability. *Agronomy.* 2025. 15. 1689. https://doi.org/10.3390/agronomy15071689

15. Shakirova FM, Khlebnikova TD. Growth regulators in the adaptive strategy of plant growing. Ufa-Gilem, 2009. 124 p.

16. Tretyakov NN, Koshkin EN, Makrushin NM. Physiology and biochemistry of agricultural plants. Moscow: Kolos, 1998. 640 p.

IBG UFRC RAS

BIOMICS

ISSN 2221-6197 https://biomicsj.ru

Phylogenetic analysis of the NS1 protein of the *Clinch Densovirus* of Bivalve mollusks and its closest homologs using the unweighted pair group method with arithmetic mean (UPGMA)

[1,2]Bulavina M.K.*, [3]Lu Y.-H.,[1]Suzina N.E., [1]Zimin A.A.**

[1]Pushchino Scientific Center for Biological Research Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russian Federation
[2]Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre of Cardiology Named After Academician E.I. Chazov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
[3]School of Life Sciences, Shanghai Normal University, Shanghai, China
*E-mail: ruffusramone@yandex.ru, **E-mail: dr.zimin8@yandex.ru

Resume

Densoviruses (*Densovirinae*) are a subfamily of small, non-enveloped, single-stranded DNA viruses which predominantly infect invertebrates, including insects, crustaceans, and echinoderms. Despite being structurally simple, they exhibita significant genomic diversity and are widespread in nature. The key nonstructural protein of these viruses is NS1, which plays a central role in viral DNA replication, regulation of gene expression, and induction of apoptosis in the infected cells. NS1 contains conserved domains characteristic of parvoviruses.

In the present study, we have performed a phylogenetic analysis of the NS1 protein of *Clinch densovirus* 1 (ClDV1) isolated from the freshwater mussel *Actinonaias pectorosa* during a mass die-off of the mollusks in the Clinch River. On the basis of UPGMA analysis of amino acid sequences, we have constructed a phylogenetic tree comprising 59 NS1 proteins isolated from various sources, including insects, crustaceans, echinoderms, birds, and bats.

The analysis has revealed that *Clinch densovirus* 1 clusters with unclassified *Ambidensoviruses*, confirming its assignment to the genus *Ambidensovirus.* In some cases, closely related viruses are detected in the organisms that are not their typical hosts (birds, bats), suggesting a possibility of passive accumulation of the viruses through food chains rather than their active replication in these animals. NS1 is found to be a highly conserved marker suitable for phylogenetic classification of densoviruses.

The practical significance of this work lies in the fact that some of the studied viruses infect commercially important aquaculture species (crayfish *Cherax quadricarinatus*) or insect pests, this opening prospects for using densoviruses as bioinsecticides. At the same time, viruses infecting mass-reared feeder insects (*Zophobas morio*) pose an economic threat. The study underscores the need for further investigation into the ecology and transmission mechanisms of densoviruses in natural ecosystems.

Key words: *Densovirinae, Clinch densovirus* 1, UPGMA, NS1 protein, phylogenetic analysis

Citation: Bulavina M.K., Lu Y.-H., Suzina N.E., Zimin A.A. Phylogenetic analysis of the NS1 protein of the *Clinch Densovirus* of Bivalve mollusks and its closest homologs using the unweighted pair group method with arithmetic mean (UPGMA). Biomics. 2026. V.18(3). P. 250-255. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-17

© **TheAuthors,** Bulavina M.K., Lu Y.-H., Suzina N.E., Zimin A.A.

Introduction

Parvoviruses infecting vertebrates and invertebrates represent a family of single-stranded DNA viruses with small, non-enveloped capsids possessing icosahedral symmetry. The subfamily *Densovirinae* includes arthropod parvoviruses and causative agents of

natural epizootics in insect and crustacean populations. Structurally simple, these small DNA viruses demonstrate a great diversity of genomic sequences and organizations. They are characterized by a unique variety of hosts, including crustaceans, dipterans, mollusks, and even sea stars. This unique host diversity allowed them to spread widely across the globe [Grenet et al., 2015].

The NS1 protein of densoviruses is a key nonstructural protein, which plays a central role in the replication of viral genome and regulation of gene expression [Kapelinskaya et al., 2008]. NS1 forms a hexamer with an open, barrel-like shape. Three dimers connect side-by-side to create a wide, lipid-rich central channel [Gutsche et al., 2011].

Several functions are associated with this protein. For example, it initiates replication of viral DNA, which is carried out by DNA polymerase B of the host cell. The NS1 protein binds to a specific sequence $(GAC)_4$ in the double-stranded region of densoviral DNA and introduces a single-strand break at a specific site within inverted terminal repeats (ITR). This break serves as the starting point for the synthesis of a new viral DNA strand by the host DNA polymerase B via the "rolling circle" mechanism. NS1 also regulates gene expression by activating both its own promoter and the promoters of capsid genes. This creates a positive feedback loop that drives the replicative cycle forward. NS1 is able to covalently attach to the 5' end of DNA, which is necessary for packaging the genome into a new capsid. In addition, the NS1 protein has the ability to induce programmed cell death (apoptosis) in the infected cells. NS1 functions as a dimer.

Clinch densovirus 1 (ClDV1) is a novel virus from the family *Parvoviridae*, subfamily *Densovirinae*, which was identified by metagenomics in the freshwater mussel *Actinonaias pectorosa* (family *Unionidae*) inhabitating the Clinch River (USA). The virus was epidemiologically linked to a mass mortality event of mollusks, during which the *A. pectorosa* population declined by 85.4% in certain sections of the river. *Densoviruses* are well known as causative agents of epizootics in invertebrates, including shrimp, cockroaches, crickets, moths, crayfish, and sea stars. They cause lethargy, anorexia, flaccidity, and rapid death [Richard et al., 2020].

Materials and Methods

The amino acid sequence of the NS1 protein was selected as a marker for *Clinch densovirus* 1. The database of nonredundant protein sequences (nr database) was searched for homologous proteins using the BLASTp algorithm. Phylogenetic analysis was performed using the UPGMA method [Sneath, Sokal, 1973]. Evolutionary distances were calculated using the JTT matrix-based method [Jones et al., 1992]. Evolutionary analysis was conducted with MEGA X software [Kumar et al., 2018].

Results and Discussion

The optimal tree with a sum of branch lengths equal to 20.70524891 is presented in Figure 1. The percentage of replicates, in which the associated taxa were clustered together in the bootstrap test (1000 replicates), is shown next to the branches [Felsenstein, 1985] and is expressed as the number of amino acid substitutions per site. The analysis included 59 amino acid sequences. All positions containing gaps and ambiguous data were eliminated (complete deletion option).The final dataset contained 304 positions.

The amino acid sequence of the target protein (indicated by a black diamond in the figure) is almost identical to the putative sequence of a virus from the genus *Ambidensovirus*; perhaps this protein is a nearly complete NS1 homolog. These viruses are very small, non-enveloped particles consisting of 60 copies of the capsid protein VP1. Their genome is represented by a linear single-stranded DNA with a size of approximately 5.3–6.0 kb [Erlandson, 2008; Bochow et al., 2015]. According to the ICTV database, their key feature is the ambisense organization: both positive and negative DNA strands are packaged in equal amounts in the virions. Viruses of the genus *Ambidensovirus* infect a wide range of invertebrates, predominantly insects, but also crustaceans and echinoderms. ClDV1 clusters with unclassified ambidensoviruses, confirming its assignment to the genus *Ambidensovirus*.

The neighboring branch contains three nonstructural proteins associated with the genus *Ambidensovirus*, the subfamily *Densovirinae*, and the family *Parvoviridae*. Their names reflect the organisms from which they were isolated: *Periparus ater* (coal tit) and *Periplaneta fuliginosa* (smokybrown cockroach). According to the GenBank database, the genome of the first virus is formed by a linear DNA consisting of 5483 nucleotides (nt). It was isolated from a bird's cloacal swab and studied using metagenomics and next-generation sequencing technologies [Dai et al., 2022]. The genome of the *Periplaneta fuliginosa densovirus* is 5454 nucleotides long and contains distal inverted terminal repeats (ITRs). The ORF2 polypeptide contains a highly conserved NTP-binding domain of parvovirus NS proteins [Guo et al., 2001; Hu et al., 2007]. Adjacent to these viruses is the NS1 protein of an unclassified *Parvovirus*.

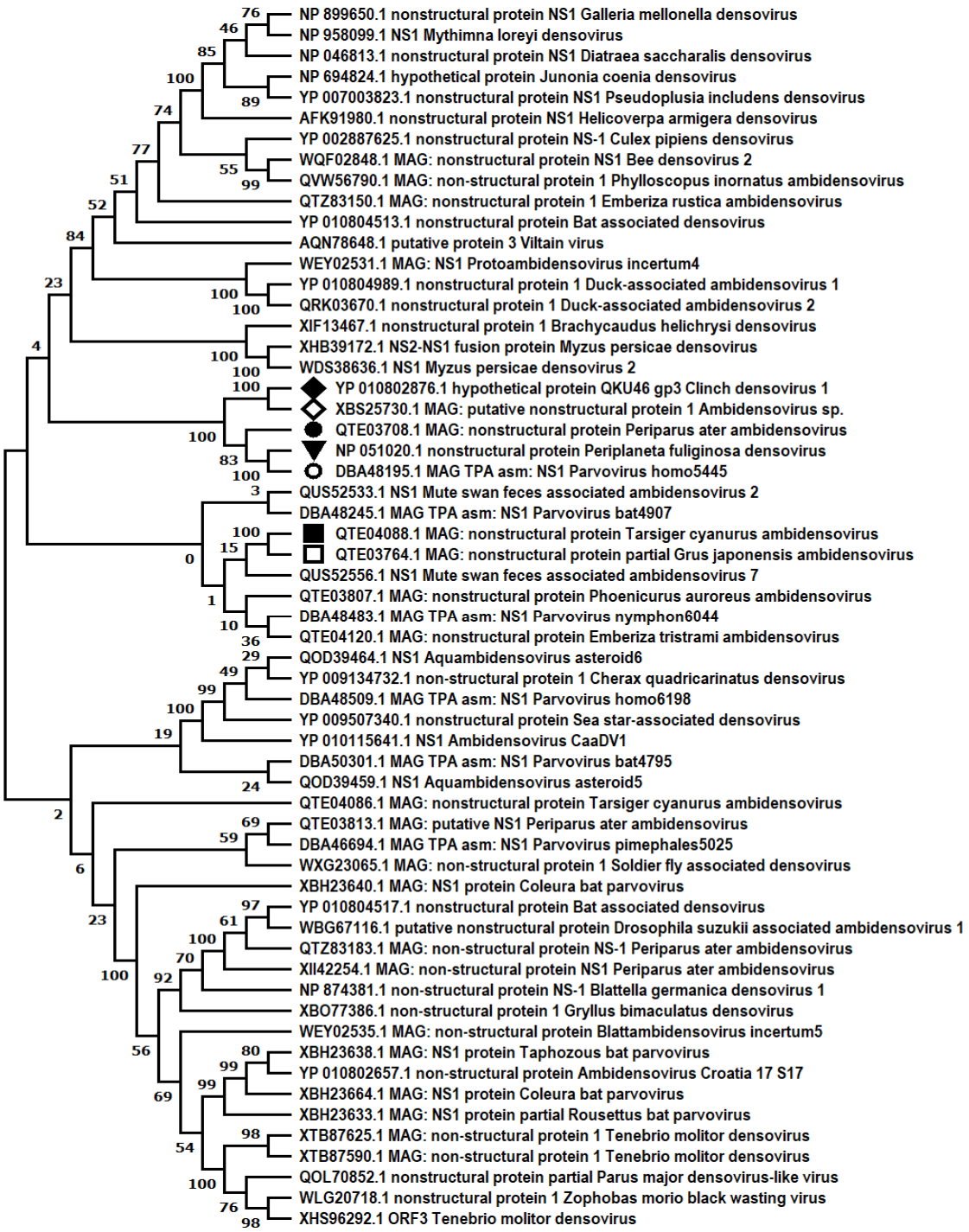


Fig. 1. Evolutionary relationships of the amino acid sequences of nonstructural NS1 proteins of *Clinch densovirus* 1 (indicated by a black diamond) and other viruses. The putative *Ambidensovirus* protein is indicated by a white diamond. The *Periparus ater Ambidensovirus ambidensovirus* protein is marked by a black circle. The black inverted triangle marks the densovirus of the smokybrown cockroach (*Periplaneta fuliginosa*). The white circle denotes the NS1 protein of an unclassified *Parvovirus*. The black and white squares mark *Ambidensovirus* proteins infecting red-flanked bluetails (*Tarsiger cyanurus*) and red-crowned cranes (*Grus japonensis*), respectively.

All the proteins described above are connected to another branch, which branches repeatedly. The closest branch includes proteins of three viruses; the first two proteins are similar to each other and form their own group. One of these proteins, the NS2-NS1 fusion protein of *Myzus persicae densovirus*, is a chimeric protein formed by alternative mRNA splicing in the virus [Sukhikh et al., 2024]. It infects *Myzus persicae* (green peach aphid). The second is a nonstructural protein of the MpDV2 virus. These two viruses are close relatives. Studies show that MpDV2 forms a separate evolutionary branch within the genus *Hemiambidensovirus*. The MpDV and MpDV2 viruses have differences in the organization of their genomes and in protein sequences. Phylogenetic analysis based on the conserved NS1 protein sequences showed that aphid densoviruses form a separate branch within the genus *Hemiambidensovirus* [Guo et al., 2023]. Adjacent to them is the nonstructural protein of a densovirus infecting *Brachycaudus helichrysi* (leaf-curl plum aphid), from which the virus was first isolated. In terms of amino acid sequence, the NS1 of BhDV shows similarity to the homologous proteins of both aphid-infecting densoviruses and densoviruses of other hosts. Phylogenetic analysis indicates that BhDV represents a new species in the genus *Hemiambidensovirus* [Li et al., 2025].

The next branch contains nonstructural proteins of an unclassified *Protoambidensovirus* virus and two other viruses, first discovered in wild ducks of North America. Phylogenetic analysis of the NS1 protein showed that the Duck-associated *Ambidensovirus* is evolutionary proximal to the viruses found in both vertebrates (including birds) and invertebrates [Canuti et al., 2021].

Two separate branches are occupied by single viral proteins. One of them is the putative protein 3 of the *Viltain virus*. The genome of this virus contains several putative reading frames; one of the frames has anS03 segment which encodes a protein homologous to DNA polymerase B (DNA PolB) [Wallace et al., 2020]. The other was found in insectivorous bats. Viruses of this type are similar in their genome structure and phylogenetically close to densoviruses found in insects and birds. This may indicate that the viruses enter the bat's body with food and are not its specific pathogens [Popov et al., 2025]. The third virus was isolated from a reed bunting (*Emberiza rustica*), but was not classified or described.

Next, the tree branches, forming many small groups of NS1 proteins isolated from the microbiota of various animals. Among them are phylloscopus (*Phylloscopus inornatus*), bees, common mosquito (*Culex pipiens*), cotton bollworm (*Helicoverpa armigera*), butterflies *Junonia coenia* and *Mythimna loreyi,* moths *Diatraea saccharalis* and *Galleria mellonella*.

It's worth to return to the root of the tree. Initially, it splits into two large branches, one of which contains the proteins described above, along with several others. The nearest branch is represented by eight nonstructural proteins divided into two groups. The first group includes the protein of a virus found in the feces of mute swan (*Cygnus olor*). The name of the virus reflects the place of its discovery (in swan droppings) and its belonging to the genus *Ambidensovirus* [McCallum et al., 2026]. Adjacent to it is a virus isolated from the bat isolate and mentioned in the context of horizontal gene transfer between animals [Buck et al., 2024]. The secondgroup combines nonstructural proteins of various viruses. *Tarsiger cyanurus ambidensovirus*, marked with a black square, was found in red-flanked bluetail (*Tarsiger cyanurus*); a white square indicates a virus found in red-crowned crane. These viruses were identified by a metagenomic analysis of the virome of wild birds [Dai et al., 2022]. The adjacent group also contains viruses found in birds.

The second large branch is also divided into multiple groups. The first group is interesting for the proteins of the viruses *Aquambidensovirus asteroid6* and *Seastar-associated densovirus* (SSaDV) *Aquambidensovirus asteroid5*, infecting sea stars [Jackson et al., 2020]. Another well-studied virus of this group is *Cherax quadricarinatus densovirus* (CqDV), which infects Australian redclaw crayfish (*Cherax quadricarinatus*). It was the first virus to be studied in detail in these freshwater crustaceans [Rudoy et al., 2025; Bochow et al., 2015]. Standing out among viruses of this group is *Parvovirus bat4795*, which is a pathogen isolated from bats [Buck et al., 2024].

The next branch is formed by a single viral protein found in red-flanked bluetail bird (*Tarsiger cyanurus*). Below this branch is a small group of viruses isolated from various animals: black tit, hamster *Mesocricetus auratus*, and soldier fly larvae. The second member of this group is a provirus (a virus integrated into the host genome); it was found in hamster cells [Buck et al., 2024]. The third virus was proposed to be used to control fly populations [Divekar et al., 2024].

Below this group is a single protein of *Coleura bat parvovirus* found in the African sheath-tailed bat (*Coleura afra*). Phylogenetically, this virus is related to other unclassified rodent-infecting paramyxoviruses: the *J* and *Beilong* viruses. However, the virus was only found in *Coleura afra* and was not detected in other bat species inhabiting the same caves [Maganga et al., 2014].

Beyond that, the tree branches repeatedly, forming several groups of branches and single branches related to the densoviruses isolated from various organisms: black tit, *Drosophila*, red cockroach, two-spotted cricket, bats of the genus *Taphozous* and other bats, greater wax moth, great tit, and larvae of the beetle

Zophobas morio. Among them, the ORF3 protein of *Tenebrio molitor densovirus* stands out, since ORF3 denotes a reading frame, but the functions of this protein have not been studied [Lim et al., 2026].

Wrapping up the analysis, one can note that the related nonstructural NS1 proteins infect various invertebrate hosts: mostly insects, but sea stars and crayfish as well. The host attribution of viruses isolated from non-invertebrate sources is controversial, since *Densovirinae* are known to infect only invertebrates [Aş, Eroğlu, 2025] and it is not entirely clear if a non-invertebrate organism is the true host or merely receives viruses with food. However, there has been an interesting report of viruses of the genus *Ambidensovirus*, which had never been found in humans before, being detected in the blood of two Brazilian patients with symptoms resembling dengue fever [Fahsbender et al., 2020].

Some viruses presented on the tree pose a danger to farm animals, such as *Zophobas morio* black wasting virus (ZmBWV), which causes a severe disease in the larvae of the beetle *Zophobas morio*. These larvae are mass-reared as a valuable protein feed for reptiles, birds, and other exotic animals [Penzes et al., 2024; Pénzes, Kaelber, 2022]. Also on the list are viruses that infect commercially important species. For example, *Cherax quadricarinatus densovirus* infects freshwater crayfish, the meat of which is considered a delicacy [Bochow et al., 2015], and *Acheta domesticus mini ambidensovirus* causes significant economic damage in the cricket farming industry [Liu et al., 2011]. Some viruses from this list infect insect pests, making them potentially interesting for pest control (bioinsecticides) – taking into account that similar methods of using *Densovirinae*as a bioinsecticide have already been implemented in practice [Batool et al., 2022]. The NS1 protein can be considered a virulence factor and used as a target for combating densoviruses.

NS1 is a very conserved protein: its sequence is highly homologous in many representatives of *Densovirinae*. The conservation of NS1 is a result of the common mechanism of genome replication shared by all densoviruses regardless of their diverse hosts. The arrangement of the viruses on the phylogenetic tree generally corresponds to their genus, which suggestsa potential use of NS1 as a marker for the classification of the subfamily *Densovirinae*. The presence of these viruses in the organisms that are not their hosts indicates infection through food or the habitat environment, and also raises questions about their transmission pathways and host switching.

Conclusion

Densoviruses are still an understudied subfamily. Many isolated viruses are insufficiently characterized: the functions of their proteins are not clear, and the pathways of their accumulation and transmission remain poorly investigated. This group has the potential to become a convenient tool in the hands of virologists, entomologists, as well as specialists in aquatic bioresources and aquaculture.

Acknowledgements

The work was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 24-64-00017, https://rscf.ru/project/24-64-00017/

Received: 03.09.2026.
Accepted for publication: 21.09.2026.

References

1. Aş Y, Eroğlu GB. Densovirinae: An Eco-Friendly Alternative in Biological Control. *Zenodo*. 2025. doi: 10.5281/zenodo.15877070
2. Batool K, Xiao J, Xu Y et al. Densovirus Oil Suspension Significantly Improves the Efficacy and Duration of Larvicidal Activity against *Aedes albopictus*. Viruses. 2022. 14(3). 475. doi: 10.3390/v14030475
3. Bochow S, Condon K, Elliman J, Owens L. First complete genome of an Ambidensovirus; *Cherax quadricarinatus* densovirus, from freshwater crayfish *Cherax quadricarinatus*. *Marine Genomics*. 2015. 24. 305-312. doi: 10.1016/j.margen.2015.07.009
4. Buck CB, Welch N, Belford AK et al. Widespread Horizontal Gene Transfer Among Animal Viruses. *bioRxiv*. 2024. doi: 10.1101/2024.03.25.586562
5. Canuti M, Verhoeven JTP, Munro HJ et al. Investigating the Diversity and Host Range of Novel Parvoviruses from North American Ducks Using Epidemiology, Phylogenetics, Genome Structure, and Codon Usage Analysis. *Viruses*. 2021. 13(2). 193. doi: 10.3390/v13020193
6. Dai Z, Wang H, Wu H et al. Parvovirus dark matter in the cloaca of wild birds. *GigaScience*. 2022. 12. giad001. doi: 10.1093/gigascience/giad001
7. Divekar G, Colmant AMG, Furlong MJ, Etebari K. Transcriptome Analysis Reveals a Diverse Range of Novel Viruses in Australian Sugarcane Soldier Fly (*Inopus flavus*) Larvae. *Viruses*. 2024. 16(4). 516. doi: 10.3390/v16040516
8. Erlandson MA. Insect Pest Control by Viruses. In: Mahy BWJ, Van Regenmortel MHV (eds.). *Encyclopedia of Virology* (Third Edition). Academic Press. 2008. 125-133. doi: 10.1016/B978-012374410-4.00432-5
9. Fahsbender E, Charlys da-Costa A, Gill DE et al. Plasma virome of 781 Brazilians with unexplained symptoms of arbovirus infection include a novel parvovirus and densovirus. *PLoS One*. 2020. 15(3). e0229993. doi: 10.1371/journal.pone.0229993

10. Felsenstein J. Confidence limits on phylogenies: An approach using the bootstrap. *Evolution*. 1985. 39. 783-791. doi: 10.1111/j.1558-5646.1985.tb00420.x
11. Grenet A-S, Salasc F, Francois S et al. The densovirus: A "massive attack" in the arthropods. *Virologie*. 2015. 19. 19-31. doi: 10.1684/vir.2015.0589
12. Guo H, Zhang J, Hu Y. Complete sequence and organization of *Periplaneta fuliginosa* densovirus genome. *Acta virologica*. 2001. 44. 315-322.
13. Guo Y, Zhao Y, Yang Y et al. Plants affect the horizontal transmission of a new densovirus infecting the green peach aphid *Myzus persicae* by modulating honeydew production. *Insect Science*. 2023. 31. doi: 10.1111/1744-7917.13235
14. Gutsche I, Coulibaly F, Voss JE et al. Secreted dengue virus nonstructural protein NS1 is an atypical barrel-shaped high-density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. 108(19). 8003-8008. doi: 10.1073/pnas.1017338108
15. Hu L, Zhang L, Shen C et al. The densovirus of *Periplaneta fuliginosa* (PfDNV) as an insect vector for persistent foreign gene expression *in vivo*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2007. 358. 976-982. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.04.210
16. Jackson EW, Wilhelm RC, Johnson MR et al. Diversity of Sea Star-Associated Densoviruses and Transcribed Endogenous Viral Elements of Densovirus Origin. *J Virol*. 2020. 95(1). e01594-20. doi: 10.1128/JVI.01594-20
17. Jones DT, Taylor WR, Thornton JM. The rapid generation of mutation data matrices from protein sequences. *Computer Applications in the Biosciences*. 1992. 8. 275-282. doi: 10.1093/bioinformatics/8.3.275
18. Kapelinskaya TV, Martynova EU, Korolev AL et al. Transcription of the smoky brown cockroach densovirus BgDNV genome: alternative processing of viral RNAs. *Doklady Akademii nauk*. 2008. 421(2). 256-261. doi: 10.1134/S1607672908040042 (In Russian)
19. Kumar S, Stecher G, Li M et al. MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across computing platforms. *Molecular Biology and Evolution*. 2018. 35. 1547-1549. doi: 10.1093/molbev/msy096
20. Li Y, Ma Y, Liu X et al. Genome sequence of a new densovirus infecting the leaf-curl plum aphid *Brachycaudus helichrysi*. *Archives of Virology*. 2025. 170(4). 65. doi: 10.1007/s00705-025-06266-w
21. Lim FS, González-Cabrera J, Jehle JA et al. No longer uncertain: the validation of tenebrionid insects as hosts of *Blattambidensovirus* incertum1 isolates by phylogeny and infection studies. *J Gen Virol*. 2026. 107(2). 002211. doi: 10.1099/jgv.0.002211
22. Liu K, Li Y, Jousset FX et al. The *Acheta domesticus* densovirus, isolated from the European house cricket, has evolved an expression strategy unique among parvoviruses. *J Virol*. 2011. 85(19). 10069-10078. doi: 10.1128/JVI.00625-11
23. Maganga GD, Bourgarel M, Obame-Nkoghe J et al. Identification of an Unclassified Paramyxovirus in *Coleura afra*: A Potential Case of Host Specificity. *PLoS One*. 2014. 9. e115588. doi: 10.1371/journal.pone.0115588
24. McCallum B, Bakkeren G, Wang X et al. Comprehensive analysis of the wheat leaf virome associated with *Puccinia triticina* isolates across Canada reveals high viral diversity and novel mycoviruses. *Phytopathol Res*. 2026. 8. 64. doi: 10.1186/s42483-026-00443-8
25. Penzes JJ, Holm M, Yost SA, Kaelber JT. Cryo-EM-based discovery of a pathogenic parvovirus causing epidemic mortality by black wasting disease in farmed beetles. *Cell*. 2024. 187(20). 5604-5619.e14. doi: 10.1016/j.cell.2024.07.053
26. Pénzes J, Kaelber J. Identification by cryoEM of a densovirus causing mass mortality in mass-reared larval darkling beetles (*Zophobas morio*). *bioRxiv*. 2022. doi: 10.1101/2022.05.14.491968
27. Popov IV, Manakhov AD, Gorobets VE et al. Metagenomic Investigation of Intestinal Microbiota of Insectivorous Synanthropic Bats: Densoviruses, Antibiotic Resistance Genes, and Functional Profiling of Gut Microbial Communities. *Int J Mol Sci*. 2025. 26(13). 5941. doi: 10.3390/ijms26135941
28. Richard JC, Leis E, Dunn CD et al. Mass mortality in freshwater mussels (*Actinonaias pectorosa*) in the Clinch River, USA, linked to a novel densovirus. *Scientific Reports*. 2020. 10. 14498. doi: 10.1038/s41598-020-71459-z
29. Rudoy DV, Olshevskaya AV, Golovko LS et al. The most significant diseases of the Australian redclaw crayfish *Cherax quadricarinatus* (von Martens, 1868) during its cultivation in aquaculture conditions. *Vestnik KrasGAU*. 2025. (9). 123-140. doi: 10.36718/1819-4036-2025-9-123-140 (In Russian)
30. Sneath PHA, Sokal RR. Numerical Taxonomy. *Freeman, San Francisco*. 1973.
31. Sukhikh N, Golyaev V, Laboureau N et al. Deep Sequencing Analysis of Virome Components, Viral Gene Expression and Antiviral RNAi Responses in *Myzus persicae* Aphids. *Int J Mol Sci*. 2024. 25(23). 13199. doi: 10.3390/ijms252313199
32. Wallace M, Coffman K, Gilbert C et al. The discovery, distribution and diversity of DNA viruses associated with *Drosophila melanogaster* in Europe. *bioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.10.16.342956

IBG UFRC RAS

BIOMICS

ISSN 2221-6197 https://biomicsj.ru

Phylogenetic analysis of amino acid sequences of DNA polymerases of *Chordopoxvirinae* poxviruses

[1]Kiselev S.S., [2]Lu Y.-H., [3]Suzina N.E., [3]Zimin A.A.*

[1]Institute of Cell Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Federal Research Center "Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences",
142290, Russia, Moscow region, Pushchino, Institutskaya str., 3
[2]School of Life Sciences, Shanghai Normal University, 200234, China, Shanghai, Xuhui District, No. 100 Guilin Road
[3]G.K. Skryabin Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms of the Russian Academy of Sciences, Federal Research Center "Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences",
142290, Russia, Moscow region, Pushchino, prosp. Nauki, 5
*E-mail: dr.zimin8@yandex.ru

Resume

The family *Poxviridae* is subdivided into two subfamilies: *Chordopoxvirinae* (vertebrate viruses) and *Entomopoxvirinae* (insect viruses). Viruses of the subfamily *Chordopoxvirinae* have a broad host range: mammals, birds, reptiles, fishes. Some viruses of this subfamily, in particular *Orthopoxvirus* species (monkeypox virus, cowpox virus and others), can cause zoonotic infections in humans upon their contact with infected animals. In view of the current situation with monkeypox virus in Russia and globally (several cases of monkeypox were registered among Russian tourists visiting southern countries in the spring of 2026), a phylogenetic study of the genus *Orthopoxvirus* would be relevant. Correspondingly, we have carried out a comparative study of 49 DNA-dependent DNA polymerases of *Chordopoxvirinae* viruses, including species from the genus *Orthopoxvirus*. Based on the multiple alignment with MUSCLE, a phylogenetic tree was inferred using the UPGMA method in MEGA6. The branch support level was determined using 1000 bootstrap replicates. The closest sequences to DNA polymerase of monkeypox virus were sequences of several similar enzymes from the group of cowpox virus, and a slightly more distant sequence was DNA polymerase of ectromelia virus, which causes mousepox. The overall consistency of the results of this comparative analysis suggests that the amino acid sequences of *Orthopoxvirus* B-type DNA polymerases can be used to determine taxonomy of viral isolates. In the context of biotechnology and genetic engineering, all these DNA polymerases can be considered equivalent.

Keywords: poxviruses, DNA polymerase, phylogenetic analysis, monkeypox virus, UPGMA

Citation: Kiselev S.S., Lu Y.-H., Suzina N.E., Zimin A.A. Phylogenetic analysis of amino acid sequences of DNA polymerases of *Chordopoxvirinae* poxviruses. *Biomics*. 2026. V.18(3). P. 256-260. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-18

© **The Authors,** Kiselev S.S., Lu Y.-H., Suzina N.E., Zimin A.A.

The importance of this phylogenetic study of poxviruses, which is based on the comparative analysis of their DNA polymerases, is dictated by the current monkeypox epidemiological situation in Russia and worldwide. In the spring of 2026, four cases of monkeypox were registered: two patients were hospitalized in the Moscow region (https://ria.ru/20260417/situatsiya-2087467516.html) and St.Petersburg (https://www.fontanka.ru/2026/02/15/76266151/). As stated by the head of Rospotrebnadzor (Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare) Anna Popova, the situation with monkeypox is a

matter of serious concern: for the entire history of epidemiological monitoring of this virus, it has never been observed to spread so wide. "The situation with the plague is, of course, difficult, and monkeypox is still ongoing. We are watching how volatile the virus is going to be and what happens next," TASS quotes her. The head of Rospotrebnadzor also noted that the number of worldwide monkeypox infections reached the maximum. In connection with this, the agency is monitoring the risks of the pathogen spread in Russia.

Monkeypox is a rare disease caused by a virus from the genus *Orthopoxvirus*. The incubation period usually ranges from 5 to 21 days. The main symptoms include swollen lymph nodes, fever, headache, and nausea. On the 3rd to 5th day after infection, a characteristic rash may appear: emerging first are spots and then swollen zones, in which blisters filled with transparent fluid form. Over time, the rash develops into crusts and falls off. The disease can also be asymptomatic.

Poxviruses are representatives of the family *Poxviridae*. It belongs to the realm *Varidnaviria*, kingdom *Bamfordvirae*, phylum *Nucleocytoviricota* (nucleocytoplasmic large DNA viruses), class *Pokkesviricetes*, order *Chitovirales* (https://ictv.global/taxonomy). The *Poxviridae* family has two subfamilies: *Chordopoxvirinae* (vertebrate viruses) and *Entomopoxvirinae* (insect viruses) (https://ictv.global/report/chapter/poxviridae/poxviridae). The hosts of poxviruses are wild and domestic vertebrates, including mammals, birds, reptiles, and fishes. Poxviruses can cause epidemic and epizootic outbreaks [Silva et al., 2020]. Along with monkeypox virus, other species from the genus *Orthopoxvirus*, in particular cowpox virus and vaccinia virus, can cause zoonotic infections when humans come into contact with infected animals [Reynolds et al., 2018]. Species from the genus *Parapoxvirus*, such as bovine papular stomatitis virus, pseudocowpox virus and orf virus, are also causative agents of a number of zoonotic infections [Sindryakova et al., 2024; Lostia et al., 2026]. Avipoxviruses infect various species of birds, including sparrows, pigeons, flamingos, penguins, etc. [Weli, Tryland, 2011; Giotis, Skinner, 2019].

Some poxviruses are capable to infect multiple hosts [Haller et al., 2014]. At least 11 species can infect humans [Oliveira et al., 2017]. The best-studied members of the genus *Orthopoxvirus* are the smallpox virus, which has caused numerous pandemics, and the vaccinia virus, which is used to vaccinate against smallpox [Jones et al., 2009].

Poxvirus genomes are large in comparison with the genomes of other animal viruses. They contain linear double-stranded DNA with a length from 120 to 450 thousand bp. Their virions are brick- or ovoid-shaped. The replication of poxvirus DNA occurs in the cytoplasm of the infected cell.

The genomes of nucleocytoplasmic large DNA viruses include 5 core genes: genome-packaging ATPase, major capsid protein, bifunctional primase-helicase, B-family DNA polymerase, and viral late gene transcription factor 3 [Koonin, Yutin, 2018].

In this work, we have constructed a phylogenetic tree based on the alignment of the amino acid sequences of DNA polymerases of 49 vertebrate-infecting poxviruses (subfamily *Chordopoxvirinae*). Amino acid sequences were aligned using MUSCLE [Edgar, 2004]. The phylogenetic tree was inferred in MEGA6 [Tamura et al., 2013] using the UPGMA method [Sokal, Michener, 1958]. The branch support level was determined using bootstrap [Felsenstein, 1985] (1000 replicates). The percentage of replicate trees in which the associated taxa clustered together in the bootstrap test are shown next to the branches. The tree is drawn to scale, with branch lengths in the same units as those of the evolutionary distances used to infer the phylogenetic tree. The evolutionary distances were computed using the JTT matrix-based method [Jones et al., 1992] and expressed in the number of amino acid substitutions per site. The rate variation among sites was modeled with a gamma distribution (shape parameter = 3). The analysis involved 49 amino acid sequences. All positions with less than 95% site coverage were eliminated (i.e., less than 5% of alignment gaps, missing data, and ambiguous bases were allowed at any position). There was a total of 967 positions in the final dataset. Evolutionary analysis was conducted in MEGA6 [Tamura et al., 2013].

Figure 1 shows that DNA polymerases viruses belonging to the genus *Orthopoxvirus* are grouped in a single clade with 100% bootstrap support (marked in brown). This clade consists of two separate clusters, for which the bootstrap support is 100% and 99%, respectively. The first cluster includes DNA polymerases of buffalopox, rabbitpox, cowpox, horsepox, monkeypox, variola (smallpox), and ectromelia (mousepox) viruses. The second cluster contains 2 proteins of raccoonpox and skunkpox viruses. The neighboring clade with *Orthopoxvirus* DNA polymerases includes 2 proteins from representatives of the genus *Centapoxvirus*: Murmansk poxvirus (isolated from a root vole) и yokapox virus, which was isolated from mosquitoes collected in the Central African Republic (its vertebrate host is still unknown). The node containing the genera *Orthopoxvirus* and *Centapoxvirus* (corresponds to the *Ch*-A1 subgroup from [Yu et al., 2021]) also has the highest level of bootstrap support (100%), and the neighboring clade included 2 sequences of DNA polymerases of bat-associated viruses belonging to the genus *Vespertilionpoxvirus*: hypsugopox and eptesipox.

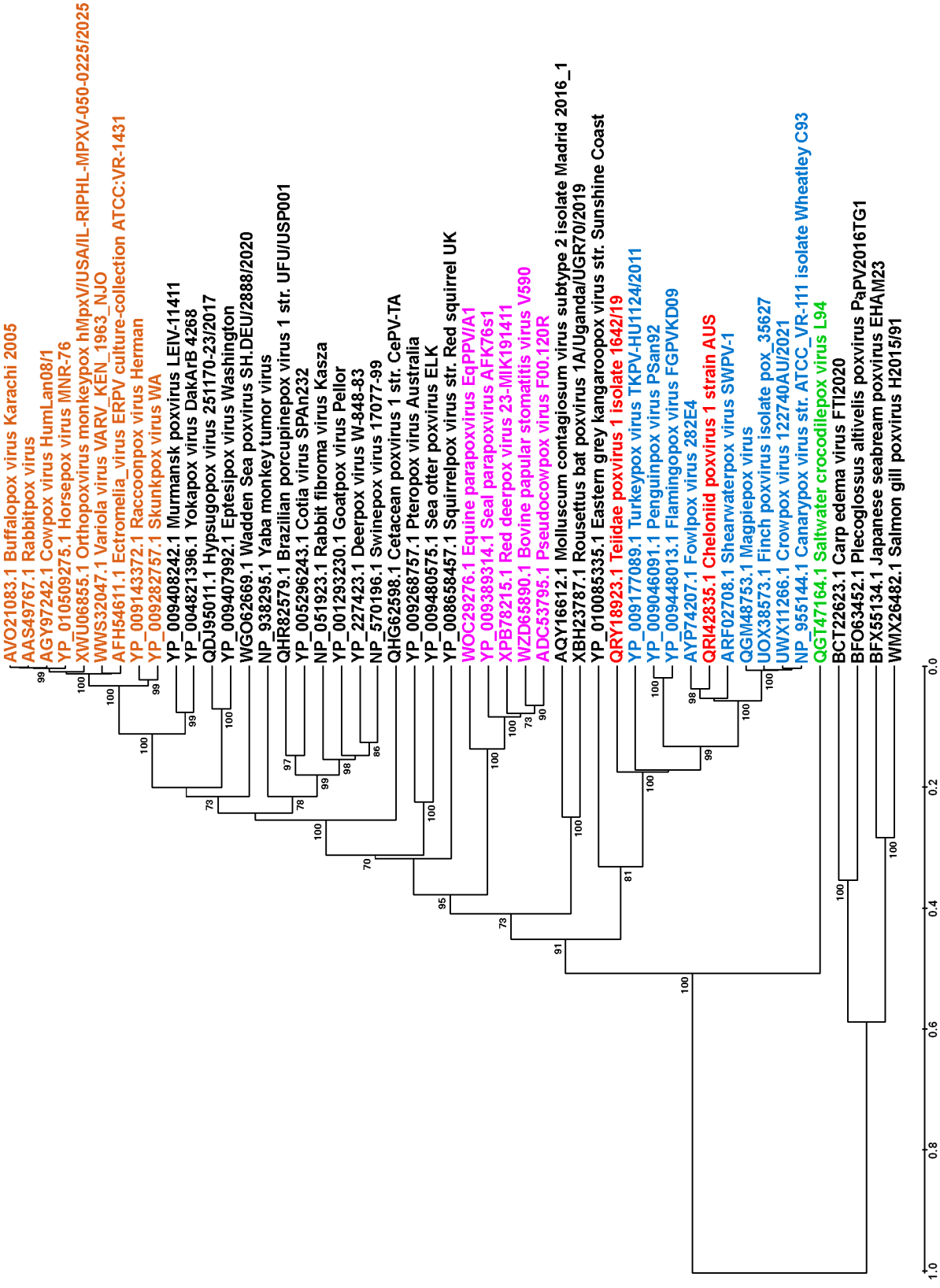


Fig. 1. Evolutionary history of 49 amino acid sequences of *Chordopoxvirinae* DNA polymerases with 5`→3`-polymerase and 3`→5`-exonuclease proofreading activities was inferred using the UPGMA method [Sokal, Michener, 1958]. The accession numbers are given before the virus names. Other explanations in the text.

DNA polymerases of viruses from the genus *Parapoxvirus* are grouped into a single cluster with 100% bootstrap support (indicated in purple in Fig. 1). It contains 5 proteins from equine parapoxvirus, seal parapoxvirus, red deerpox virus, bovine papular stomatitis virus, and pseudocowpox virus.

It was found that the clade with DNA polymerases of viruses from the genus *Avipoxvirus* (indicated in blue in Fig. 1), whose natural hosts are various birds (turkeypox, penguinpox, flamingopox, fowlpox, shearwaterpox, magpiepox, finch poxvirus, crowpox, canarypox), included 2 proteins of reptile viruses (indicated in red in Fig. 1), namely Teiidae poxvirus 1 (isolated from the lizard *Crocodilurus amazonicus*) and Cheloniid poxvirus 1 (isolated from the turtle *Chelonia mydas*). As indicated in the papers describing these two viruses [Seitz et al., 2021; Sarker et al., 2021], they cluster with avipoxviruses. The DNA polymerase of saltwater crocodilepox virus, which belongs to the genus *Crocodylidpoxvirus*, is located on a separate branch (indicated in green in Fig. 1).

The 4 proteins of fish viruses form an outgroup in relation to the overwhelming majority (45) of DNA polymerases. They form 2 separate clusters with 100% bootstrap support. The first cluster includes proteins of Carp edema virus and Plecoglossus altivelis poxvirus; the second cluster, proteins of Japanese seabream poxvirus and salmon gill poxvirus. Correspondingly, DNA polymerases of fish poxviruses differ the most from those of mammalian, avian, and reptilian poxviruses – due to the early divergence of fish poxviruses from the common ancestor of vertebrate poxviruses.

Conclusion

A comparative study of 49 DNA-dependent B-type DNA polymerases of vertebrate poxviruses (subfamily *Chordopoxvirinae*) was conducted. The amino acid sequences were selected from GenBank by BLASTp comparison with the reference sequence of DNA polymerase of monkeypox virus. The stepwise analysis of the protein sequences using multiple sequence alignment (MUSCLE) and the subsequent construction of an evolutionary tree using the unweighted pairwise grouping method with arithmetic mean (UPGMA) showed a fairly high similarity between the majority of DNA polymerases of the *Chordopoxvirinae* subfamily, as evidenced by the high level of branch support according to the results of bootstrap.

Clustering of *Orthopoxvirus* DNA polymerases in this UPGMA analysis has a high level of statistical significance (bootstrap support of 100% or near 100%). The monkeypox enzyme is in the center of a radiation of enzymes from buffalopox, rabbitpox, cowpox, horsepox, variola (smallpox), and ectromelia (mousepox) viruses, with greater similarity to enzymes of mammal viruses, namely buffalopox, rabbitpox, cowpox, and horsepox, than to enzymes of other poxviruses. According to our results, the enzymes of viruses from the genus *Centapoxvirus* are most closely related to *Orthopoxvirus* DNA polymerases, which is consistent with the results obtained in the work [Yu et al., 2021] based on synteny analysis, phylogenetic analysis of concatenated alignments of 22 genes of poxvirus core genome using the maximum likelihood method, SNP analysis of core genes, and the alignment-free method. It should be noted that DNA polymerase was among the 22 core genes identified in the analysis of 60 poxvirus genomes [Yu et al., 2021].

In general, it can be said that the phylogenetic tree constructed from the amino acid sequences of DNA polymerases using the UPGMA method corresponds to the modern classification of *Poxviridae* based on concatenated alignments of 25 conserved proteins (https://ictv.global/report/chapter/poxviridae/poxviridae). DNA-dependent B-family DNA polymerases, characteristic of this group of viruses, are also promising enzymes for use in genetic engineering and applied molecular biology [Irwin et al., 2012; Czarnecki, Traktman, 2017]. The modern methods of gene synthesis and recombinant DNA technologies make it possible to carry out bacterial production of virtually any protein. One of the reasons of these DNA polymerases being prospective is their high accuracy in copying matrix DNA. The phylogenetic analysis of these enzymes shows that all *Orthopoxvirus* DNA polymerases should be considered equivalent for biotechnology. However, selecting the suitable enzyme would require a careful preliminary assessment of differences in their individual amino acid residues – by structural modeling with the prediction of differences in their biochemical properties and verification of these differences experimentally.

Received: 04.09.2026.
Accepted for publication: 21.09.2026.

References

1. Czarnecki MW, Traktman P. The vaccinia virus DNA polymerase and its processivity factor. *Virus Res.* 2017. 234. 193-206. doi: 10.1016/j.virusres.2017.01.027
2. Edgar RC. MUSCLE: multiple sequence alignment with high accuracy and high throughput. *Nucleic Acids Res.* 2004. 32. 1792-1797. doi: 10.1093/nar/gkh340
3. Felsenstein J. Confidence limits on phylogenies: an approach using the bootstrap. *Evolution.* 1985. 39. 783-791. doi: 10.1111/j.1558-5646.1985.tb00420.x
4. Giotis ES, Skinner MA. Spotlight on avian pathology: fowlpox virus. *Avian Pathol.* 2019. 48. 87-90. doi: 10.1080/03079457.2018.1554893
5. Haller SL, Peng C, McFadden G et al. Poxviruses and the evolution of host range and virulence. *Infect. Genet. Evol.* 2014. 21. 15-40. doi: 10.1016/j.meegid.2013.10.014
6. Irwin CR, Farmer A, Willer DO et al. In-fusion® cloning with vaccinia virus DNA polymerase. *Methods Mol. Biol.* 2012. 890. 23-35. doi: 10.1007/978-1-61779-876-4_2
7. Jacobs BL, Langland JO, Kibler KV et al. Vaccinia virus vaccines: past, present and future. *Antiviral Res.* 2009. 84. 1-13. doi: 10.1016/j.antiviral.2009.06.006
8. Jones DT, Taylor WR, Thornton JM. The rapid generation of mutation data matrices from protein sequences. *Comput. Appl. Biosci.* 1992. 8. 275-282. doi: 10.1093/bioinformatics/8.3.275
9. Koonin EV, Yutin N. Multiple evolutionary origins of giant viruses. *F1000 Res.* 2018. 7. 1840. doi: 10.12688/f1000research.16248.1

10. Lostia G, Locci C,, Rocchigiani AM et al. Unravelling the evolutionary complexity of orf virus: a global and multi-host perspective. *Viruses.* 2026. 18. 222. doi: 10.3390/v18020222
11. Oliveira GP, Rodrigues RAL, Lima MT et al. Poxvirus host range genes and virus–host spectrum: a critical review. *Viruses.* 2017. 9. 331. doi: 10.3390/v9110331
12. Reynolds MG, Guagliardo SAJ, Nakazawa YJ et al. Understanding orthopoxvirus host range and evolution: from the enigmatic to the usual suspects. *Curr. Opin. Virol.* 2018. 28. 108-115. doi: 10.1016/j.coviro.2017.11.012
13. Sarker S, Hannon C, Athukorala A et al. Emergence of a novel pathogenic poxvirus infection in the endangered green sea turtle (*Chelonia mydas*) highlights a key threatening process. *Viruses.* 2021. 13. 219. doi: 10.3390/v13020219
14. Seitz K, Kubber-Heiss A, Auer A et al. Discovery of a phylogenetically distinct poxvirus in diseased *Crocodilurus amazonicus* (family *Teiidae*). *Arch. Virol.* 2021. 166. 1183-1191. doi: 10.1007/s00705-021-04975-6
15. Silva NIO., de Oliveira JS, Kroon EG et al. Here, there, and everywhere: the wide host range and geographic distribution of zoonotic orthopoxviruses. *Viruses.* 2020. 13. 43. doi: 10.3390/v13010043
16. Sindryakova I, Blokhin A, Lyska V et al. Description of zoonotic pseudocowpoxvirus infection of cattle in Russia. *Animals.* 2024. 14. 969. doi: 10.3390/ani14060969
17. Sokal RR, Michener CD. A statistical method for evaluating systematic relationships. *University of Kansas Science Bulletin.* 1958. 38. 1409-1438.
18. Tamura K, Stecher G, Peterson D et al. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0. *Mol. Biol. Evol.* 2013. 30. 2725-2729. doi: 10.1093/molbev/mst197
19. Weli SC, Tryland M. Avipoxviruses: infection biology and their use as vaccine vectors. *Virol. J.* 2011. 8. 49. doi: 10.1186/1743-422X-8-49
20. Yu Z, Zhang W, Fu H et al. Genomic analysis of *Poxviridae* and exploring qualified gene sequences for phylogenetics. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2021. 19. 5479-5486. doi: 10.1016/j.csbj.2021.09.031

IBG UFRC RAS

BIOMICS

ISSN 2221-6197 https://biomicsj.ru

Влияние отложения лигнина на стрессоустойчивость растений и регуляция гидравлической проводимости корней на фоне усиленной лигнификации

Веселов Д.С., Тимергалина Л.Н., Кудоярова Г.Р.*

Уфимский институт биологии УФИЦ РАН, Уфа. 450054, просп. Октября 69
*E-mail: guzel@anrb.ru

Резюме

Отложение лигнина играет важную роль в формировании поясков Каспари, представляющих собой барьер для неконтролируемого движения ионов и воды по апопласту. На фоне засоления, затопления, засухи и присутствия в почве ионов тяжелых металлов наблюдается усиление лигнификации. Эта защитная реакция повышает устойчивость растений, снижая как приток в растения токсичных ионов, так и потерю корнями кислорода при затоплении и потерю воды - при ее транспорте в побег через подсыхающие при засухе верхние слои почвы. Тем не менее, лигнификация может иметь отрицательные последствия для роста и развития растений из-за снижения гидравлической проводимости в результате блокирования апопластного пути воды. Данная работа была направлена на анализ данных о том, как растения могут решить проблему поддержания гидравлической проводимости на фоне усиленного отложения лигнина и вызванного им ограничения движения воды по апопласту. При этом снижение гидравлической проводимости можно избежать за счет повышения уровня и активности водных каналов аквапоринов. Важную роль в регуляции как отложения лигнина, так и компенсирующего этот процесс увеличения уровня аквапоринов может играть абсцизовая кислота.

Ключевые слова: лигнин, апопластные барьеры, пояски Каспари, устойчивость, гидравлическая проводимость

Цитирование: Веселов Д.С., Тимергалина Л.Н., Кудоярова Г.Р. Влияние отложения лигнина на стрессоустойчивость растений и регуляция гидравлической проводимости корней на фоне усиленной лигнификации. *Biomics*. 2026. 18(3). 261-268. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-19

© **Авторы,** Веселов Д.С., Тимергалина Л.Н., Кудоярова Г.Р.

The influence of lignin deposition on plant stress resistance and regulation of root hydraulic conductivity under conditions of increased lignification

Veselov D.S., Timergalina L.N., Kudoyarova G.R.*

Ufa Institute of Biology, UFRS, RAS
*E-mail: guzel@anrb.ru

Resume

Lignin deposition plays a key role in the formation of Casparian bands, which act as a barrier to the uncontrolled movement of ions and water across the apoplast. Salinity, flooding, drought, and the presence of heavy metal ions in the soil increase lignification. This protective response increases plant resilience by reducing both the influx of toxic ions and the loss of oxygen by roots during flooding and loss of water -

during its transport to the shoot through the upper soil layers, which dry out during drought. However, it can have negative consequences for plant growth and development due to reduced hydraulic conductivity resulting from the blockage of the apoplast water pathway. This work was aimed at analyzing data on how plants can solve the problem of maintaining hydraulic conductivity in the context of increased lignin deposition and the resulting limitation of water movement through the apoplast. The reduction in hydraulic conductivity can be avoided by increasing the level and activity of water channels aquaporins. Abcisic acid may play an important role in regulating both lignin deposition and the compensating increase in aquaporin levels.

Key words: lignin, apoplast barriers, Casparian bands, resistance, hydraulic conductance

Citation: Veselov D.S., Timergalina L.N., Kudoyarova G.R. The influence of lignin deposition on plant stress resistance and regulation of root hydraulic conductivity under conditions of increased lignifications. Review. *Biomics*. 2026. 18(3). 261-268. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-19 (In Russian)

© **The Authors**, Veselov D.S., Timergalina L.N., Kudoyarova G.R.

Лигнин — один из важнейших вторичных метаболитов, который образуется в растительных клетках в результате метаболизма фенилаланина/тирозина [Liu et al., 2018]. Это второй по распространённости биополимер, на долю которого приходится 30% органического углерода в биосфере [Du et al., 2020]. Он откладывается в основном в утолщенных вторичных клеточных стенках в виде гидрофобного слоя между такими гидрофильными полисахаридами, как целлюлоза и гемицеллюлоза, делая клеточным стенки жесткими и непроницаемыми. Лигнифицированные ксилемные сосуды, волокна ксилемы и флоэмы обеспечивают поддержку и защиту растений от механических нагрузок, придавая побегам жесткость, упругость и механическую прочность и предотвращая полегание стебля [Zheng et al., 2017]. В корнях лигнины также увеличивают их механическую прочность, необходимую для проникновения в твердые слои почвы [Ogorek et al., 2025]. Отложение лигнина предотвращает закупорку проводящих сосудов ксилемы воздушными пузырьками за счет придания жесткости и прочности сосудистым тканям, а также создания барьера для распространения воздуха в проводящей системе, что позволяет поддерживать непрерывный ток воды [Lima et al., 2018].

С химической точки зрения лигнин представляет собой ароматический полимер, образованный путем связывания 4-гидроксифенилпропаноидов [Vanholme et al., 2010]. Биосинтез лигнина можно разделить на три этапа, включающих биосинтез мономеров лигнина (лигнолов), их транспорт и полимеризацию. Мономеры лигнина синтезируются из фенилаланина путем дезаминирования, катализируемого фенилаланинаммиаклиазой (PAL), гидроксилирования, метилирования и восстановления. Основными строительными блоками лигнина являются остатки кумарилового, кониферилового и синапового спиртов. Цепь реакций, приводящих к образованию монолигнолов, катализируется многими ферментами, в частности, вышеупомянутыми PAL, циннамат-4-гидроксилазой (C4H), п-кумарат-3-гидроксилазой (C3H) и ферулат-5-гидроксилазой (F5H), принадлежащими к семейству ферментов цитохрома P450, 4-кумарат-КоА-лигазой (4CL); О-метилтрансферазой кофейной кислоты (CCOMT), дегидрогеназой коричного спирта (CAD) и другими [Swetha et al., 2024]. В настоящее время идентифицированы гены, кодирующие эти ферменты, не только у модельных растений арабидопсиса, но, в частности, у растений ячменя [Chen et al., 2023].

Поскольку монолигнолы синтезируются в цитоплазме, а их полимеризация происходит в апопласте, эти блоки должны транспортироваться через плазматическую мембрану. Они транспортируются из цитоплазмы в клеточную стенку с помощью ABC-переносчиков (Alejandro et al., 2012), где происходит полимеризация лигнина с помощью пероксидаз [Wang et al., 2013].

Одна из основных функций лигнина состоит в формировании апопластных барьеров, от присутствия которых зависит поток в растении воды и растворенных в ней веществ. Транспортный путь по апопласту, состоящему из первичных клеточных стенок, в которых еще нет лигнина, отличается высокой гидравлической проводимостью [Pascut et al., 2021]. Гидравлическая проводимость альтернативного трансмембранного и симпластного транспорта воды ниже из-за суммирования сопротивления мембран и плазмодесм [Martre et al., 2002]. Вместе с тем бесконтрольный поток воды по апопласту опасен тем, что с ним в растения проникают токсичные вещества. Преграду им образуют апопластные барьеры. Наиболее детально изучено отложение лигнина в радиальных стенках клеток эндодермиса, приводящего к формированию поясков Каспари.

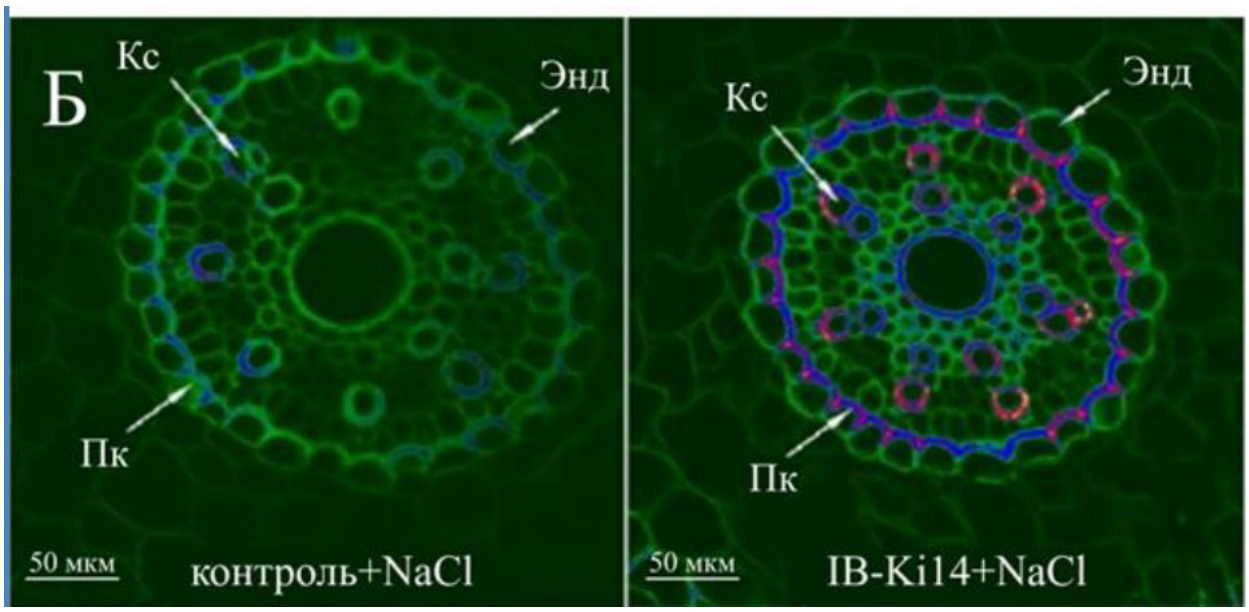


Рис. 1. Выявление лигнина и суберина по флуоресценции берберина на поперечных срезах базальной части корней пшеницы через шесть дней после начала засоления и бактериальной обработки *Pseudomonas mandelii* IB-Ki14. Энд – эндодерма; Пк – пояски Каспари; Кс – ксилема. Из статьи Белимова и др., 2025. (печатается с разрешения)

Fig. 1. Detection of lignin and suberin by berberine fluorescence in cross sections of the basal part of wheat roots six days after the onset of salinization and bacterial treatment with Pseudomonas mandelii IB-Ki14. End – endodermis; Casparian bands; Xylem. From the article by Belimov et al., 2025. (with permission)

На рисунке 1 приведен результат окрашивания лигнина флуоресцирующим красителем берберином [Белимов и др., (Belimov et al.), 2025]. Для отображения интенсивности свечения применено кодирование цветом. Зеленый цвет соответствует слабому свечению, а последовательный переход к синему, красному, желтому и белому окрашиванию передает увеличение свечения. Красный и белый цвет показывает высокий уровень отложения лигнина в радиальных стенках клеток эндодермы при действии бактерий.

В случае отложения лигнина в поясках Каспари наиболее интересной и сложной особенностью является пространственная организация этого процесса, т.е. его локализация в определенных участках: вдоль антиклинальных и поперечных стенок эндодермы и экзодермы. Локализация полосок Каспари определяется белками домена поясков Каспари (Casparian Strip Domain Proteins - CASP), которые образуют стабильную матрицу, собирающую аппарат лигнификации [Roppolo et al., 2014]. Этот аппарат содержит НАДФН-оксидазу, которая необходима для производства перекиси, и пероксидазу (PR64), которая восстанавливает перекись для окисления монолигнолов.

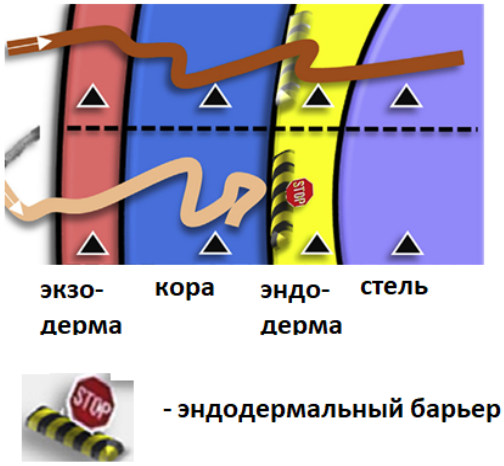


Рис. 2. Схематическое изображение влияния формирования апопластных барьеров на проникновение в корни гифов грибов. Модификация иллюстрации из статьи [Fröschel et al., 2021]

Fig. 2. Schematic representation of the influence of apoplastic barrier formation on penetration of fungus hyphae into root. Modified illustration from [Fröschel et al., 2021]

Отложение лигнина в поясках Каспари обеспечивает защиту растений от многих неблагоприятных факторов. Формирование апопластных барьеров защищает растения от проникновения в корни грибных патогенов [Fröschel et al., 2021]. На рисунке 2 схематично показано, как гифы грибов беспрепятственно проникают через все слои корня, в которых еще не сформированы пояски Каспари. Однако отложение лигнина в области эндодермы создает барьер для их проникновения, защищая растения как от грибных, так и бактериальных патогенов.

Блокирование бесконтрольного поступления в растения тяжелых металлов позволяет растению регулировать их потоки с помощью мембранных переносчиков [Qi et al., 2020]. Их высокая активность обеспечивает приток ионов в растения и лежит в основе их аккумуляции. В тоже время низкая активность переносчиков ионов тяжелых металлов уменьшает их приток в растения, обеспечивая реализацию механизма эксклюзии (исключения).

Отложение лигнина в поясках Каспари не только регулирует приток воды и ионов в растение, но и ограничивает их утечку [Barberon, 2017; Dong, Lin, 2021]. Это важно в условиях засухи, когда при транспорте воды через подсыхающие слои почвы вода может возвращаться обратно в почву, чему препятствуют пояски Каспари экзодермы и эндодермы [De Silva et al., 2021; Yang et al., 2022]. Также этот механизм важен при дефиците элементов минерального питания, когда формирование апопластных барьеров блокирует их утечку из корней [Barberon, 2017]. Слева на рис. 3 представлены корни до отложения лигнина. Вода и ионы свободно проникают в корни и покидают их. На правом рисунке показано, что с отложением лигнина картина меняется, и нет ни поступления, ни утечки воды и ионов.

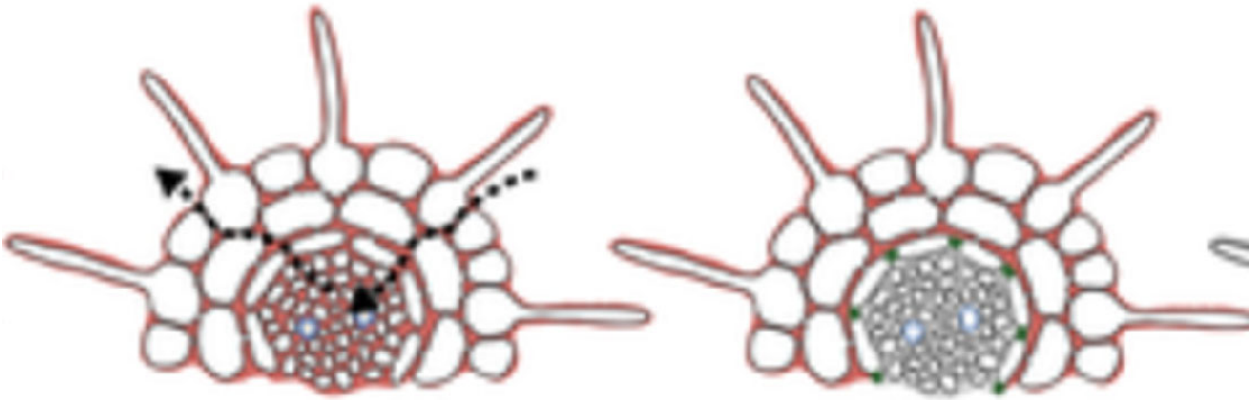


Рис. 3. Схематическое изображение проницаемости корней для ионов и воды до (слева) и после (справа) формирования апопластных барьеров. Модификация иллюстрации из статьи [Barberon, 2017]
Fig. 3. Schematic representation of root permeability for ions and water before (left) and after (right) the formation of apoplastic barriers. Modified illustration from [Barberon, 2017]

Еще один неблагоприятный фактор, от которого растения защищает отложение лигнина в поясках Каспари – это затопление, связанное с нерегулярным выпадением осадков [Xu et al., 2013; Guhr et al., 2025]. При этом корни растений страдают от недостатка кислорода из-за низкой растворимости газов в водной среде. Кислород может поступать в корни из побега по аэренхиме. Однако корни теряют кислород вследствие его диффузии из корней в водную среду. Картина меняется с отложением лигнина, который предотвращает диффузию кислорода из корней во внешнюю среду, и она может происходить только в кончике, где апопластных барьеров еще нет. Формирование аэренхимы и усиленное отложение лигнина в экзодерме и эндодерме при затоплении растений пшеницы хорошо заметно на рис. 4 [Иванов и др., (Ivanov et al.), 2022].

Известно, что отложение лигнина и формирование апопластных барьеров повышает устойчивость растений к засолению [Cui et al., 2021]. Нами впервые было показано, что известная способность ризосферных бактерий повышать солеустойчивость растений обусловлена усилением под их влиянием отложения лигнина в эндодерме [Arkhipova et al., 2022]. Это хорошо заметно на срезах корней, окрашенных берберином (рис. 1) из статьи Белимова с соавт., [Белимов и др., (Belimov et al.) 2025]. Свечение в области эндодермы резко возрастало при введении бактерий штамма *Pseudomonas mandelii* IB-Ki14 в ризосферу растений пшеницы. При этом снижалось накопление натрия в побегах растений [Martynenko et al., 2022].

Из сказанного может создаться впечатление, что усиление отложения лигнина в апопласте – панацея от

всех бед. Тем не менее, у этого феномена есть одно важное отрицательное последствие. Оно снижает гидравлическую проводимость корней. Это видно, например, из результатов измерения гидравлической проводимости у растений пшеницы, приведенных в статье Arkhipova et al. [2020]: под влиянием засоления она снижалась более, чем в два раза, что могло быть причиной торможения роста растений. Этому отрицательному последствию усиленного отложения лигнина может противодействовать активация трансмембранного переноса воды при участии аквапоринов. Так, инокуляции бактерий штамма *Bacillus subtilis* IB22 в ризосферу растений пшеницы предотвращала снижение гидравлической проводимости под влиянием засоления [Arkhipova et al., 2020]. Оценка уровня водных каналов с помощью специфических антител против аквапоринов показала, что под влиянием бактерий штамма *Pseudomonas mandelii* IB-Ki14 у растений ячменя возрастал уровень PIP2;1 аквапоринов [Arkhipova et al., 2022]. Увеличение уровня аквапоринов компенсировало последствия усиленного отложения лигнина под влиянием бактериальной инокуляции и обеспечивало поддержание гидравлической проводимости на уровне контроля.

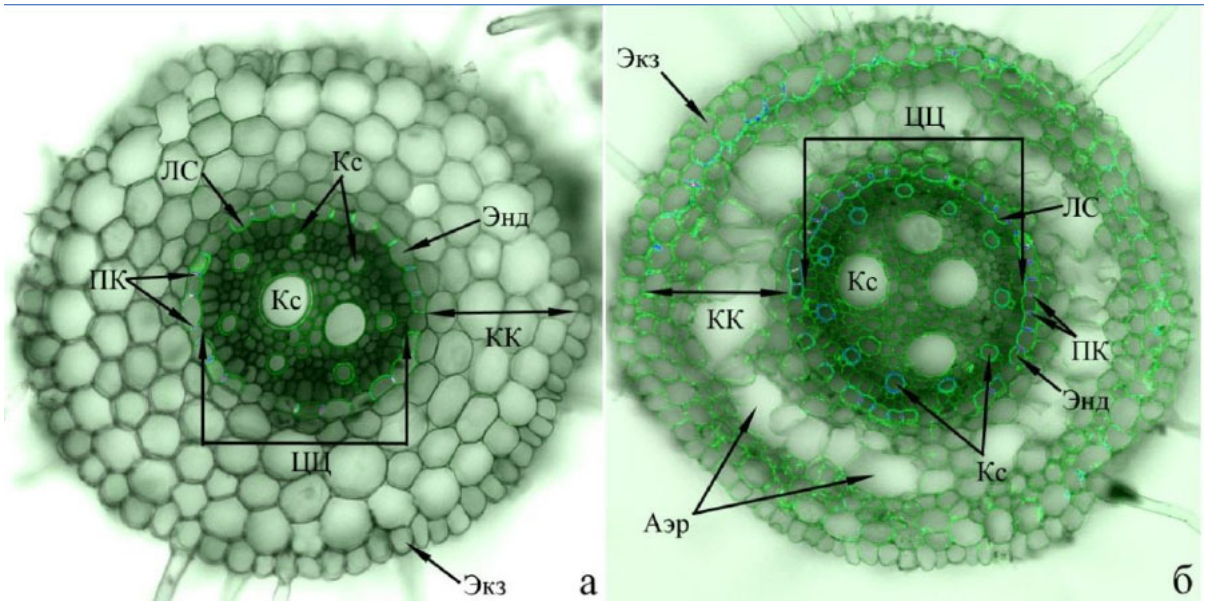


Рис. 4. Локализация лигнина и суберина и формирование аэренхимы в корнях растений, выращенных на фоне аэрации (а) и в условиях гипоксии (б). Условные обозначения: Аэр – аэренхима, КК – кора корня, Кс – ксилема, ЛС – ламеллы суберина, ПК – пояски Каспари, ЦЦ – центральный цилиндр, Экз – экзодерма, Энд – эндодерма. Из статьи [Иванов и др., 2022]. (печатается с разрешения)
Fig. 4. Localization of lignin and suberin and formation of aerenchyma in the roots of plants grown under aeration (a) and hypoxic conditions (b). Аэр – aerenchyma, КК – root cortex, Кс – xylem, ЛС – suberin lamellae, ПК – Casparian bands, ЦЦ – central cylinder, Экз – exoderm, Энд – endoderm. From the article [Ivanov et al., 2022]. (with permission)

Каков может быть механизм одновременного усиления отложения лигнина в апопласте и повышения уровня аквапоринов? Этот механизм может быть связан с гормоном - абсцизовой кислотой (АБК). Введение АБК в питательную среду растений ячменя увеличивало содержание этого гормона в эпидерме корней растения ячменя, и одновременно возрастал уровень окрашивания на аквапорины [Sharipova et al., 2016]. Обработка АБК также усиливала формирование апопластных барьеров [Akhiyarova et al., 2021]. Известна способность этого гормона повышать активность аквапоринов и гидравлическую проводимость корней [Maurel et al., 2008]. У дефицитного по АБК мутанта ячменя гидравлическая проводимость и уровень аквапоринов были ниже, чем у его исходного генотипа, а обработка препаратом штамма IB22 повышала как уровень аквапоринов, так и гидравлическую проводимость в результате стимуляции экспрессии генов, контролирующих уровень АБК в растениях [Akhtyamova et al., 2024]. Известно также, что АБК может стимулировать формирование поясков Каспари [Liu et al., 2021], что было нами обнаружено на примере растений гороха, обработанных этим гормоном [Akhiyarova et al., 2021].

Таким образом, анализ данных литературы позволяет заключить, что отложение лигнина и формирование апопластных барьеров защищает растения от многих неблагоприятных факторов, и при этом снижение гидравлической проводимости можно избежать за счет повышения уровня и активности водных каналов аквапоринов. Важную роль в регуляции как отложения лигнина, так и компенсирующего этот процесс увеличения уровня аквапоринов может играть АБК.

Работа выполнена в рамках гос. задания Рег. № НИОКТР 123020800002-2.

Поступила в редакцию: 08.09.2026 г.
Принята к публикации: 21.09.2026 г.

Литература

1. Белимов А.А., Мартыненко Е.В., Архипова Т.Н., Галин И.Р. Концентрация кальция и железа в растениях пшеницы при формировании поясков Каспари под влиянием засоления и ростстимулирующих бактерий. *Экобиотех.* 2025. 1(8). 91-100. doi: 10.31163/2618-964X/2025-9
2. Иванов Р.С., Тимергалина Л.Н., Федяев В.В., Сельдимирова О.А., Галин И.Р., Веселов Д.С. Влияние гипоксии на формирование аэренхимы и рост растений пшеницы. *Экобиотех.* 2022. 2(5). 69-75. doi: 10.31163/2618-964X-2022-5-2-69-75
3. Alejandro S, Lee Y, Tohge T et al. AtABCG29 is a monolignol transporter involved in lignin biosynthesis. *Curr Biol*. 2012. 22(13). 1207-1212. doi: 10.1016/j.cub.2012.04.064
4. Akhiyarova GR; Ivanov RS; Ivanov II; Finkina EI; Melnikova DN; Bogdanov IV; Nuzhnaya T; Ovchinnikova TV; Veselov DS; Kudoyarova GR. Effects of salinity and Abscisic acid on lipid transfer protein accumulation, suberin deposition and hydraulic conductance in *Pea* roots. *Membranes.* 2021. 11. 762. doi.org/10.3390/ membranes11100762
5. Akhtyamova Z, Arkhipova T, Sharipova G et al. The effect of plant growth-promoting bacteria *Bacillus subtilis* IB-22 on the hydraulic conductivity and abundance of PIP2 aquaporins in the roots of an abscisic acid-deficient barley mutant. *Int. J. Mol. Sci*. 2024. 25. 10706. https://doi.org/10.3390/ijms251910706
6. Arkhipova T, Martynenko E, Sharipova G et al. Effects of plant growth promoting rhizobacteria on the content of abscisic acid and salt resistance of wheat plants. *Plants*. 2020. 9 (11). 1429. doi: 10.3390/plants9111429
7. Arkhipova T, Sharipova G, Akhiyarova G et al. The effects of rhizosphere inoculation with *Pseudomonas mandelii* on formation of apoplast barriers, HvPIP2 aquaporins and hydraulic conductance of barley. *Microorganisms.* 2022. 10. 935. doi.org/10.3390/microorganisms10050935
8. Barberon M.The endodermis as a checkpoint for nutrients. *New Phytologist.* 2017. 213. 1604–1610. doi: 10.1111/nph.14140
9. Chen X, Sun H, Zhao B et al. Transcriptome analysis identifies differentially expressed genes involved in lignin biosynthesis in barley. *Int J Biol Macromol*. 2023. 236. 123940. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.123940
10. Cui B, Liu R, Flowers TJ, Song J. Casparian bands and suberin lamellae: Key targets for breeding salt tolerant crops? *Environ. Exp. Bot*. 2021. 191. 104600. doi.org/10.1016/j.envexpbot.2021.104600
11. de Silva NDG, Murmu J, Chabot D et al. Root suberin plays important roles in reducing water loss and sodium uptake in *Arabidopsis thaliana*. *Metabolites.* 2021. 11. 735. doi.org/10.3390/ metabo11110735
12. Dong NQ and Lin HX. Contribution of phenylpropanoid metabolism to plant development and plant-environment interactions. *J. Integr. Plant Biol*. 2021. 63. 180–209. doi: 10.1111/jipb.13054
13. Du B, Chen C, Sun Y, Yang M et al. Unlocking the response of lignin structure by depolymerization process improved lignin-based carbon nanofibers preparation and mechanical strength. *Int J Biol Macromol*. 2020. 1. (156). 669-680. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.04.105
14. Fröschel C, Komorek J, Attard A et al. Plant roots employ cell-layer-specific programs to respond to pathogenic and beneficial microbes. *Cell Host Microbe*. 2021. 29(2). 299-310.e7. doi: 10.1016/j.chom.2020.11.014
15. Guhr T, Song Z, Andersen AG et al. Root morphology and anatomy respond similarly to drought and flooding in two wheat cultivars. *Annals of Botany*. 2025. 136. 1239–1250. https://doi.org/10.1093/aob/mcaf152,
16. Lima TRA, Carvalho ECD, Martins FR et al. Lignin composition is related to xylem embolism resistance and leaf life span in trees in a tropical semiarid climate. *New Phytol*. 2018. 219(4). 1252-1262. doi: 10.1111/nph.15211
17. Liu Q, Luo L, Zheng L. Lignins: biosynthesis and biological functions in plants. *Int J Mol Sci.* 2018. 19. 335. doi: 10. 3390/ ijms1 90203 35
18. Liu C, Yu H, Rao X et al. Abscisic acid regulates secondary cell-wall formation and lignin deposition in *Arabidopsis thaliana* through phosphorylation of NST1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021. 118(5): e2010911118. doi: 10.1073/pnas.2010911118
19. Martre P, Morillon R, Barrieu F et al. Plasma membrane aquaporins play a significant role during recovery from water deficit. *Plant Physiol*. 2002. 4. 2101-10. doi: 10.1104/pp.009019.

20. Martynenko E, Arkhipova T, Safronova V et al. Effects of phytohormone-producing rhizobacteria on Casparian band formation, ion homeostasis and salt tolerance of durum wheat. *Biomolecules.* 2022. 12. 230. doi: 10.3390/biom12020230
21. Maurel C, Verdoucq L, Luu DT, Santoni V. Plant aquaporins: membrane channels with multiple integrated functions. *Annual Review of Plant Physiology.* 2008. 59. 595–624. doi: 10.1146/annurev.arplant.59.032607.092734
22. Ogorek LLP, Gao Y, Farrar E, Pandey BK. Soil compaction sensing mechanisms and root responses, *Trends in Plant Science.* 2025. 5(30). 565-575. doi.org/10.1016/j.tplants.2024.10.014
23. Pascut FC, Couvreur V, Dietrich D et al. Noninvasive hydrodynamic imaging in plant roots at cellular resolution. *Nature Communications.* 2021. 12(1). 4682. doi.org/10.1038/s41467-021-24913-z
24. Qi X, Tam NF, Li WC, Ye Z. The role of root apoplastic barriers in cadmium translocation and accumulation in cultivars of rice (*Oryza sativa L.*) with different Cd-accumulating characteristics. *Environ Pollut*. 2020. 264. 114736. doi: 10.1016/j.envpol.2020.114736
25. Roppolo D, Boeckmann B, Pfister A et al. Functional and evolutionary analysis of the CASPARIAN STRIP MEMBRANE DOMAIN PROTEIN family. *Plant Physiol*. 2014. 165(4). 1709-1722. doi: 10.1104/pp.114.239137
26. Sharipova G, Veselov D, Kudoyarova G et al. Exogenous application of abscisic acid (ABA) increases root and cell hydraulic conductivity and abundance of some aquaporin isoforms in the ABA deficient barley mutant Az34. *Annals of Botany*. 2016. 118 (4). 777-785. doi: 10.1093/aob/mcw117
27. Swetha R, Sridhanya VM, Varanavasiappan S et al. Root apoplastic barrier mechanism: an adaptive strategy to protect against salt stress. *Mol Biol Rep*. 2024. 52(1). 56. doi: 10.1007/s11033-024-10171-x. PMID: 39690255
28. Vanholme R, Brech Demedts B, Morreel K et al. Lignin biosynthesis and structure. *Plant Physiology.* 2010. 153. 895–905. doi: 10.1104/pp.110.155119
29. Wang Y, Chantreau M, Sibout R, Hawkins S. Plant cell wall lignification and monolignol metabolism. *Front Plant Sci*. 2013. 4. 220. doi: 10.3389/fpls.2013.00220
30. Xu QT, Yang L, Zhou ZQ et al. Process of aerenchyma formation and reactive oxygen species induced by waterlogging in wheat seminal roots. *Planta*. 2013. 238(5). 969-82. https://doi.org/10.1007/s00425-013-1947-4
31. Yang L, Xia L Zeng Y et al. Grafting enhances plants drought resistance: Current understanding, mechanisms, and future perspectives. *Front Plant Sci*. 2022. 13. 1015317. doi: 10.3389/fpls.2022.1015317
32. Zheng M, Chen J, Shi Y et al. Manipulation of lignin metabolism by plant densities and its relationship with lodging resistance in wheat. *Sci Rep*. 2017. 7. 41805. doi: 10.1038/srep41805

References

1. Alejandro S, Lee Y, Tohge T et al. AtABCG29 is a monolignol transporter involved in lignin biosynthesis. *Curr Biol*. 2012. 22(13). 1207-1212. doi: 10.1016/j.cub.2012.04.064
2. Akhiyarova GR; Ivanov RS; Ivanov II; Finkina EI; Melnikova DN; Bogdanov IV; Nuzhnaya T; Ovchinnikova TV; Veselov DS; Kudoyarova GR. Effects of salinity and Abscisic acid on lipid transfer protein accumulation, suberin deposition and hydraulic conductance in *Pea* roots. *Membranes.* 2021. 11. 762. doi.org/10.3390/ membranes11100762
3. Akhtyamova Z, Arkhipova T, Sharipova G et al. The effect of plant growth-promoting bacteria *Bacillus subtilis* IB-22 on the hydraulic conductivity and abundance of PIP2 aquaporins in the roots of an abscisic acid-deficient barley mutant. *Int. J. Mol. Sci*. 2024. 25. 10706. https://doi.org/10.3390/ijms251910706
4. Arkhipova T, Martynenko E, Sharipova G et al. Effects of plant growth promoting rhizobacteria on the content of abscisic acid and salt resistance of wheat plants. *Plants*. 2020. 9 (11). 1429. doi: 10.3390/plants9111429
5. Arkhipova T, Sharipova G, Akhiyarova G et al. The effects of rhizosphere inoculation with *Pseudomonas mandelii* on formation of apoplast barriers, HvPIP2 aquaporins and hydraulic conductance of barley. *Microorganisms.* 2022. 10. 935. doi.org/10.3390/microorganisms10050935
6. Barberon M.The endodermis as a checkpoint for nutrients. *New Phytologist.* 2017. 213. 1604–1610. doi: 10.1111/nph.14140
7. Belimov AA, Martynenko EV, Arkhipova TN, Galin IR. The concentration of calcium and iron in wheat plants during the formation of Casparian strips under the influence of salinization and growth-stimulating bacteria. *Ecobiotech.* 2025.1(8). 91-100. doi: 10.31163/2618-964X/2025-9 (In Russian)
8. Chen X, Sun H, Zhao B et al. Transcriptome analysis identifies differentially expressed genes involved in lignin biosynthesis in barley. *Int J Biol Macromol*. 2023. 236. 123940. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.123940
9. Cui B, Liu R, Flowers TJ, Song J. Casparian bands and suberin lamellae: Key targets for breeding salt tolerant crops? *Environ. Exp. Bot*. 2021. 191. 104600. doi.org/10.1016/j.envexpbot.2021.104600
10. de Silva NDG, Murmu J, Chabot D et al. Root suberin plays important roles in reducing water loss and sodium uptake in *Arabidopsis thaliana*. *Metabolites.* 2021. 11. 735. doi.org/10.3390/ metabo11110735

11. Dong NQ and Lin HX. Contribution of phenylpropanoid metabolism to plant development and plant-environment interactions. *J. Integr. Plant Biol.* 2021. 63. 180–209. doi: 10.1111/jipb.13054
12. Du B, Chen C, Sun Y, Yang M et al. Unlocking the response of lignin structure by depolymerization process improved lignin-based carbon nanofibers preparation and mechanical strength. *Int J Biol Macromol*. 2020. 1. (156). 669-680. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.04.105
13. Fröschel C, Komorek J, Attard A et al. Plant roots employ cell-layer-specific programs to respond to pathogenic and beneficial microbes. *Cell Host Microbe*. 2021. 29(2). 299-310.e7. doi: 10.1016/j.chom.2020.11.014
14. Guhr T, Song Z, Andersen AG et al. Root morphology and anatomy respond similarly to drought and flooding in two wheat cultivars. *Annals of Botany*. 2025. 136. 1239–1250. https://doi.org/10.1093/aob/mcaf152,
15. Ivanov RS, Timergalina LN, Fedyaev VV et al. Effect of hypoxia on aerenchyma formation and growth of wheat plants. *Ecobiotech.* 2022. 2(5). 69-75. doi: 10.31163/2618-964X-2022-5-2-69-75 (In Russian)
16. Lima TRA, Carvalho ECD, Martins FR et al. Lignin composition is related to xylem embolism resistance and leaf life span in trees in a tropical semiarid climate. *New Phytol*. 2018. 219(4). 1252-1262. doi: 10.1111/nph.15211
17. Liu Q, Luo L, Zheng L. Lignins: biosynthesis and biological functions in plants. *Int J Mol Sci.* 2018. 19. 335. doi: 10. 3390/ ijms1 90203 35
18. Liu C, Yu H, Rao X et al. Abscisic acid regulates secondary cell-wall formation and lignin deposition in *Arabidopsis thaliana* through phosphorylation of NST1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021. 118(5): e2010911118. doi: 10.1073/pnas.2010911118
19. Martre P, Morillon R, Barrieu F et al. Plasma membrane aquaporins play a significant role during recovery from water deficit. *Plant Physiol*. 2002. 4. 2101-10. doi: 10.1104/pp.009019.
20. Martynenko E, Arkhipova T, Safronova V et al. Effects of phytohormone-producing rhizobacteria on Casparian band formation, ion homeostasis and salt tolerance of durum wheat. *Biomolecules.* 2022. 12. 230. doi: 10.3390/biom12020230
21. Maurel C, Verdoucq L, Luu DT, Santoni V. Plant aquaporins: membrane channels with multiple integrated functions. *Annual Review of Plant Physiology.* 2008. 59. 595–624. doi: 10.1146/annurev.arplant.59.032607.092734
22. Ogorek LLP, Gao Y, Farrar E, Pandey BK. Soil compaction sensing mechanisms and root responses, *Trends in Plant Science.* 2025. 5(30). 565-575. doi.org/10.1016/j.tplants.2024.10.014
23. Pascut FC, Couvreur V, Dietrich D et al. Noninvasive hydrodynamic imaging in plant roots at cellular resolution. *Nature Communications.* 2021. 12(1). 4682. doi.org/10.1038/s41467-021-24913-z
24. Qi X, Tam NF, Li WC, Ye Z. The role of root apoplastic barriers in cadmium translocation and accumulation in cultivars of rice (*Oryza sativa L.*) with different Cd-accumulating characteristics. *Environ Pollut*. 2020. 264. 114736. doi: 10.1016/j.envpol.2020.114736
25. Roppolo D, Boeckmann B, Pfister A et al. Functional and evolutionary analysis of the CASPARIAN STRIP MEMBRANE DOMAIN PROTEIN family. *Plant Physiol*. 2014. 165(4). 1709-1722. doi: 10.1104/pp.114.239137
26. Sharipova G, Veselov D, Kudoyarova G et al. Exogenous application of abscisic acid (ABA) increases root and cell hydraulic conductivity and abundance of some aquaporin isoforms in the ABA deficient barley mutant Az34. *Annals of Botany*. 2016. 118 (4). 777-785. doi: 10.1093/aob/mcw117
27. Swetha R, Sridhanya VM, Varanavasiappan S et al. Root apoplastic barrier mechanism: an adaptive strategy to protect against salt stress. *Mol Biol Rep*. 2024. 52(1). 56. doi: 10.1007/s11033-024-10171-x. PMID: 39690255
28. Vanholme R, Brech Demedts B, Morreel K et al. Lignin biosynthesis and structure. *Plant Physiology.* 2010. 153. 895–905. doi: 10.1104/pp.110.155119
29. Wang Y, Chantreau M, Sibout R, Hawkins S. Plant cell wall lignification and monolignol metabolism. *Front Plant Sci*. 2013. 4. 220. doi: 10.3389/fpls.2013.00220
30. Xu QT, Yang L, Zhou ZQ et al. Process of aerenchyma formation and reactive oxygen species induced by waterlogging in wheat seminal roots. *Planta*. 2013. 238(5). 969-82. https://doi.org/10.1007/s00425-013-1947-4
31. Yang L, Xia L Zeng Y et al. Grafting enhances plants drought resistance: Current understanding, mechanisms, and future perspectives. *Front Plant Sci*. 2022. 13. 1015317. doi: 10.3389/fpls.2022.1015317
32. Zheng M, Chen J, Shi Y et al. Manipulation of lignin metabolism by plant densities and its relationship with lodging resistance in wheat. *Sci Rep*. 2017. 7. 41805. doi: 10.1038/srep41805

IBG UFRC RAS

BIOMICS

ISSN 2221-6197 https://biomicsj.ru

Плюсы и минусы влияния ризосферных бактерий на рост и водный обмен растений

*Шарипова Г.В., Веселов Д.С., Мартыненко Е.В., Абрамов С.Н., Кудоярова Г.Р.

Уфимский Институт биологии – обособленное структурное подразделение
УФИЦ РАН, Россия, 450054, Уфа, пр. Октября, 69
*E-mail: g.v.sharipova@mail.ru

Резюме

Ризобактерии, стимулирующие рост растений (PGPR), увеличивают размер листьев. Из-за этого растения теряют больше воды, и им необходимо реализовать механизмы, предотвращающие последствия ее возможного дефицита. Исследования выявили разнообразие способов адаптации обработанных бактериями растений к поддержанию водного баланса. Важно понять причины этих отличий, что необходимо для успешного применения бактерий в сельском хозяйстве. В данном мини-обзоре обсуждается влияние PGPR на устьичную проводимость, транспирацию, относительное содержание воды в листьях и их водный потенциал, рост корней и гидравлическую проводимость. Мы оценивали значение этих показателей для поддержания водного баланса, а также для стимуляции роста растений под влиянием инокуляции бактериями. Также анализировалась роль модификаций гормонального баланса под влиянием ростстимулирующих бактерий в регулировании этих процессов. PGPR оказывают различное воздействие на водный баланс растений. Есть сведения как об увеличении, так и об уменьшении устьичной проводимости и относительного содержания воды под влиянием бактерий. Эффективность этих альтернативных реакций обсуждается в контексте доступности почвенной влаги. Реакции растений на PGPR можно классифицировать по следующим признакам: 1) закрытие устьиц и снижение транспирации; 2) увеличение способности поглощать воду, компенсирующее повышенную транспирацию за счет стимуляции роста корней; 3) повышение активности водных каналов в корнях, приводящее к большей гидравлической проводимости; 4) осмотическая адаптация, которая помогает поддерживать тургор листьев при снижении их водного потенциала.

Ключевые слова: PGPR, водный обмен, устьичная проводимость, гидравлическая проводимость, ауксины, цитокинины, этилен, абсцизовая кислота, рост корней, аквапорины

Цитирование: Шарипова Г.В., Веселов Д.С., Мартыненко Е.В., Абрамов С.Н., Кудоярова Г.Р. Плюсы и минусы влияния ризосферных бактерий на рост и водный обмен растений. *Biomics*. 2026. Т.18(3). С. 269-279. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-20

Авторы, Г.В. Шарипова, Д.С. Веселов, Е.В. Мартыненко, С.Н. Абрамов, Г.Р. Кудоярова

Pros and cons of the influence of rhizosphere bacteria on plant growth and water relations

*Sharipova G.V., Veselov D.S., Martynenko E.V., Abramov S.N., Kudoyarova G.R.

Institute of Biology - Subdivision of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,
Russia, 450054, Ufa, Pr.Oktyabrya, 69
*E-mail: g.v.sharipova@mail.ru

Resume

Plant growth-promoting rhizobacteria increase leaf size. This causes plants to lose more water, requiring them to develop mechanisms to mitigate the effects of possible water deficit. Research has revealed a variety of mechanisms for adapting the water balance of these plants. Understanding the causes of these differences is crucial for the successful application of bacteria in agriculture. This mini-review discusses the effects of PGPR on stomatal conductance, transpiration, relative leaf water content and water potential, root growth, and hydraulic conductivity. We evaluate the importance of these parameters for maintaining water balance and for stimulating plant growth under the influence of bacterial inoculation. We also analyze the role of modifications of hormonal balance influenced by PGPR in regulating these processes. PGPR have varying effects on plant water balance. There is evidence of both increases and decreases in stomatal conductance and relative water content under the influence of bacteria. The effectiveness of these alternative responses is discussed in the context of soil water availability. Plant responses to PGPR can be classified by the following traits: 1) stomatal closure and reduced transpiration; 2) increased water uptake capacity by stimulating root growth to compensate for increased transpiration; 3) increased root water channel activity, leading to greater hydraulic conductivity; and 4) osmotic adaptation, which helps maintain leaf turgor during reduced leaf water content.

Keywords: PGPR, water relations, stomatal conductance, hydraulic conductivity, auxins, cytokinins, ethylene, abscisic acid, root growth, aquaporins

Citation: Sharipova G.V., Veselov D.S., Martynenko E.V., Abramov S.N., Kudoyarova G.R. Pros and cons of the influence of rhizosphere bacteria on plant growth and water relations. *Biomics*. 2026. V.18(3). P. 269-279. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-20 (In Russian)

The Authors, G.V. Shariova, D.S. Veselov, G.R. E.V.Martynenko, S.N. Abramov, G.R. Kudoyarova

Многие бактерии, ассоциированные с растениями, стимулируют их рост. Это свойство объясняют способностью улучшать снабжение растений элементами минерального питания, продуцировать стимулирующие рост фитогормоны, защищать растения от патогенов и неблагоприятных абиотических факторов [Vejan et al., 2016]. Стимуляция роста растений под влиянием бактерий увеличивает площадь листьев, в результате чего они поглощают больше фотонов света, что обеспечивает увеличение нетто-фотосинтеза и повышение продуктивности растений. Благодаря этим свойствам бактерии, стимулирующие рост растений, все шире применяются в сельском хозяйстве [Zhang et al., 2025]. Однако уровень коммерциализации таких препаратов растет медленнее, чем можно было ожидать [Ehinmitan et al., 2024]. С чем это связано? Проблема состоит в недостаточной стабильности и предсказуемости действия бактериальных препаратов [Raish et al., 2025]. Одна из причин нестабильности результатов их применения заключается в том, что мало внимания уделяется влиянию ростстимулирующих бактерий на водный обмен растений. Почему влияние бактерий на водный обмен так важно? Хотя увеличение площади листьев под воздействием бактерий положительно влияет на нетто-фотосинтез, этот ростовой ответ увеличивает испарение воды с поверхности листьев, т.е. транспирацию. Это может привести к снижению оводненности листьев, а поскольку растения на 90% состоят из воды, и рост их клеток растяжением происходит за счет поглощения воды, отрицательные последствия от уменьшения оводненности растений под влиянием бактерий вполне реальны. Таким образом, побочное действие бактерий на водный обмен растений может нивелировать их потенциальную способность стимулировать рост растений. Как этого избежать? Один из широко известных способов уменьшения транспирационных потерь заключается в снижении устьичной проводимости (g_s) (рисунок 1).

Увеличение площади листьев под влиянием бактерий усиливает потери воды с транспирацией, что снижает оводненность и тормозит рост. Этой реакции противодействует стимуляция накопления осмотически активных веществ под влиянием бактерий, что обеспечивает подержание тургора и роста. Альтернативный механизм заключается в стимуляции бактериями накопления абсцизовой кислоты (АБК) в листьях, что способствует уменьшению транспирационных потерь и поддержанию оводненности и роста (отрицательный побочный эффект - закрытие устьиц нарушает газообмен и фотосинтез).

Так, действительно в ряде экспериментов было зарегистрировано снижение устьичной проводимости под влиянием отдельных штаммов бактерий, что сопровождалось активацией роста

растений [Cho et al., 2008; Bresson et al., 2013; Barnawal et al., 2017]. Это действие связывают с повышением уровня абсцизовой кислоты (АБК) в листьях инокулированных растений [Cohen et al., 2009; Salomon et al., 2014]. Хорошо известно, что этот гормон растений активирует выброс из устьичных клеток ионов и подавляет их поступление в эти клетки [Munemasa et al., 2015]. В результате устьица закрываются. Способность синтезировать АБК была выявлена у ряда штаммов бактерий. Например, под влиянием азоспирилл у растений кукурузы возрастала концентрация данного гормона, а устьичная проводимость снижалась [Cohen et al., 2009]. Очевидно, синтезированные бактериями гормоны поступают в растения, поскольку известна способность корней поглощать АБК [Hartung et al., 2002]. Некоторые бактерии также способны влиять на метаболизм АБК, способствуя накоплению этого гормона в растениях. Так бактерии штамма *Bacillus subtilis* ИБ-22 снижали уровень экспрессии гена *HvCYP707A1,* контролирующего деструкцию АБК [Ахтямова и др., (Akhtyamova et al.), 2021].

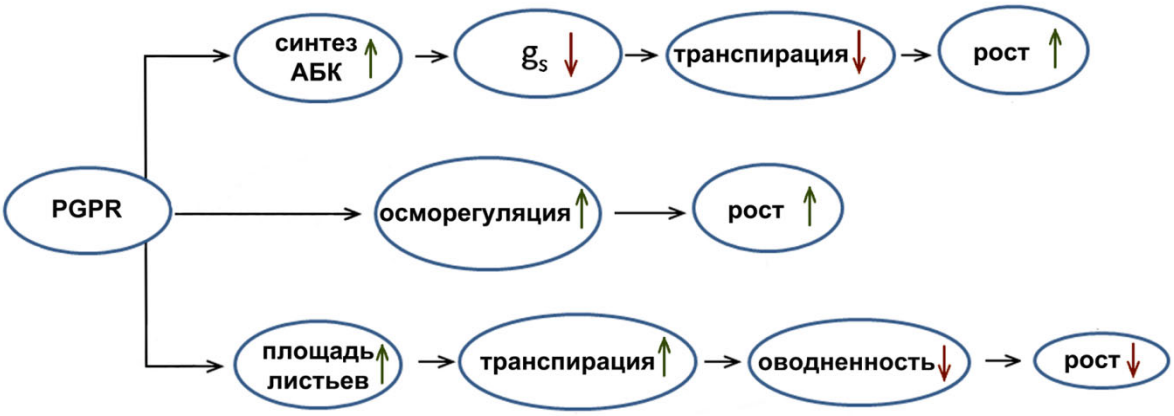


Рисунок 1. Альтернативные варианты влияния PGPR на рост растений в зависимости от изменения интенсивности транспирации. g_s - устьичная проводимость.
Figure 1. Alternative mechanisms for the influence of PGPR on plant growth depending on changes in transpiration rate. g_s - stomatal conductance.

Удивительно то, что в ряде случаев при действии бактерий была выявлена противоположная реакция, т.е. возрастание устьичной проводимости под влиянием бактерий, что также сопровождалось активацией роста обработанных растений [De Lima et al., 2019]. Авторы объясняли результаты своей работы тем, что повышение устьичной проводимости способствует поступлению в листья необходимого для фотосинтеза углекислого газа. То, что активация роста происходила как на фоне снижения, так и повышения устьичной проводимости объясняется тем, что состояния устьиц является компромиссом между необходимостью экономить воду и поддерживать ассимиляцию углекислого газа [Sun et al., 2025]. Очевидно, результат зависит от того, что важнее для поддержания урожайности – экономия воды или ассимиляция углерода. В условиях засухи экономия воды может быть более важной, особенно в том случае, когда в течение вегетации дождей нет, и растения растут за счет воды, накопленной в почве в период дождей. Тем не менее, урожайность возрастает пропорционально количеству использованной воды [Sinclair, 2018]. Таким образом, повышение урожайности скорее можно получить, если удается не ограничивать транспирацию растений. Известный физиолог растений Николай Александрович Максимов отмечал, что устойчивые южнорусские пшеницы в условиях засушливого климата Ростовской области держат свои устьица открытыми в течение всего дня, тогда как менее устойчивые канадские пшеницы закрывают их рано утром, а потому рано прекращают фотосинтез и дают пониженный урожай [Максимов, (Maksimov), 1958]. Поэтому важно понять, каким образом бактерии могут увеличивать устьичную проводимость растений (рисунок 2).

Повышение уровня цитокининов (ЦК) и снижение АБК поддерживает устьица открытыми, что способствует фотосинтезу и росту. Реакция возможна только в том случае, если возрастание потерь воды с транспирацией компенсируется ее притоком в побег.

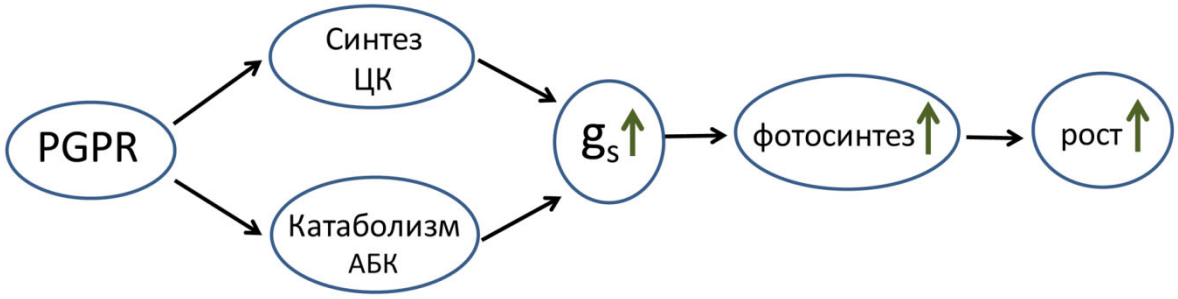


Рисунок 2. Влияние PGPR на устьичную проводимость (g_s), фотосинтез и рост через метаболизм гормонов.
Figure 2. Effect of PGPR on stomatal conductance, photosynthesis and growth through hormone metabolism.

Это свойство может быть обусловлено способностью бактерий синтезировать цитокинины [Selvakumar et al., 2016; Zaheer et al., 2022]. Известно, что фитогормоны этого класса являются антагонистами АБК и поддерживают устьица в открытом состоянии [Daszkowska-Golec, Szarejko, 2013]. Нами было показано, что бактерии штамма *Bacillus subtilis* IB-22 способны синтезировать цитокинины, а их инокуляция в ризосферу растений пшеницы повышает содержание цитокининов в побегах растений и транспирацию [Arkhipova et al., 2005]. Очевидно, что синтезированные бактериями гормоны поглощаются корнями растений. Способность растений поглощать экзогенные гормоны хорошо известна [Hartung et al., 2002].

Поддержанию устьиц в открытом состоянии также могут способствовать бактерии, метаболизирующие АБК. Такие бактерии были обнаружены в лаборатории А.А.Белимова [Belimov et al., 2014]. Было показано, что их инокуляция в ризосферу растений томатов снижает содержание АБК в растениях. Нами были также идентифицированы штаммы псевдомонад, способные метаболизировать АБК, и было обнаружено, что их инокуляция в ризосферу снижает концентрацию АБК в почвенном растворе, а также в растениях салата [Vysotskaya et al., 2023]. Это свойство бактерий оказалось полезным при повышении плотности посадки растений. При этом в ризосфере накапливалась АБК, что сопровождалось повышением содержания этого гормона в листьях, закрытием устьиц и ингибированием роста растений. Введение в ризосферу бактерий, способных метаболизировать АБК снижало концентрацию этого гормона в почвенном растворе. Это сопровождалось уменьшением уровня АБК в листьях, повышением устьичной проводимости и стимуляцией роста.

Таким образом, бактерии могут как повышать, так и снижать устьичную проводимость растений, и какая из этих альтернативных реакций полезна, зависит от условий их выращивания. Рассмотрим более подробно открытие устьиц под влиянием бактерий. Сама по себе эта реакция, как и увеличение площади листьев, может привести к снижению водного потенциала листа. Так инокуляция ризосферы растений ячменя бактериями штамма *Pseudomonas mandelii* IB-Ki14 сопровождалась снижением относительного содержания воды в листьях растений [Arkhipova et al., 2020]. Тем не менее, эти бактерии активировали рост. В данном случае, это происходило благодаря накоплению осмотически активных веществ. При дефиците воды поддержание тургора, являющегося движущей силой поглощения воды клетками и роста клеток растяжением, происходит благодаря накоплению осмотически активных веществ [Turner, 2017]. Интересно то, что многие бактерии оказались способны стимулировать накопление осмотически активных веществ в растениях [Ali et al., 2022]. Этому механизму уделялось большое внимание и проводилась селекция растений с повышенной способностью к накоплению осмотиков [Zhang et al., 1999]. Интерес к этому вопросу уменьшился, когда оказалось, что накопление осмотиков требует большого расхода энергии, и такие сорта недостаточно продуктивны в оптимальных для роста растений условиях [Serraj, Sinclair, 2002]. Тем не менее, обработка растений бактериями позволяет активировать этот механизм тогда, когда он может дать положительный эффект.

Альтернативный способ поддержания оводненности растений на фоне открытия устьиц и активации транспирации заключается в том, чтобы компенсировать возросшие потери воды за счет активации ее поглощения из почвы. Наиболее очевидный способ поддержания баланса между возросшим испарением и поглощением воды

заключается в активации роста и развития корней (рисунок 3).

На этот счет в литературе есть много данных о способности ризосферных бактерий активировать рост корней [Iqbal and Hasnain, 2013; Namwongsa et al., 2019; Grover et al., 2021]. Это свойство бактерий чаще всего связывают с синтезом бактериями ауксинов [Spaepen,Vanderleyden, 2011], которые, как известно, активируют ветвление корней [Alarcón et al., 2019]. Способность продуцировать ауксины обнаружена у многих бактерий [Asari et al., 2017; Bhat et al., 2020], что во многом связано с широким применением простого и доступного метода их определения с помощью реактива Сальковского.

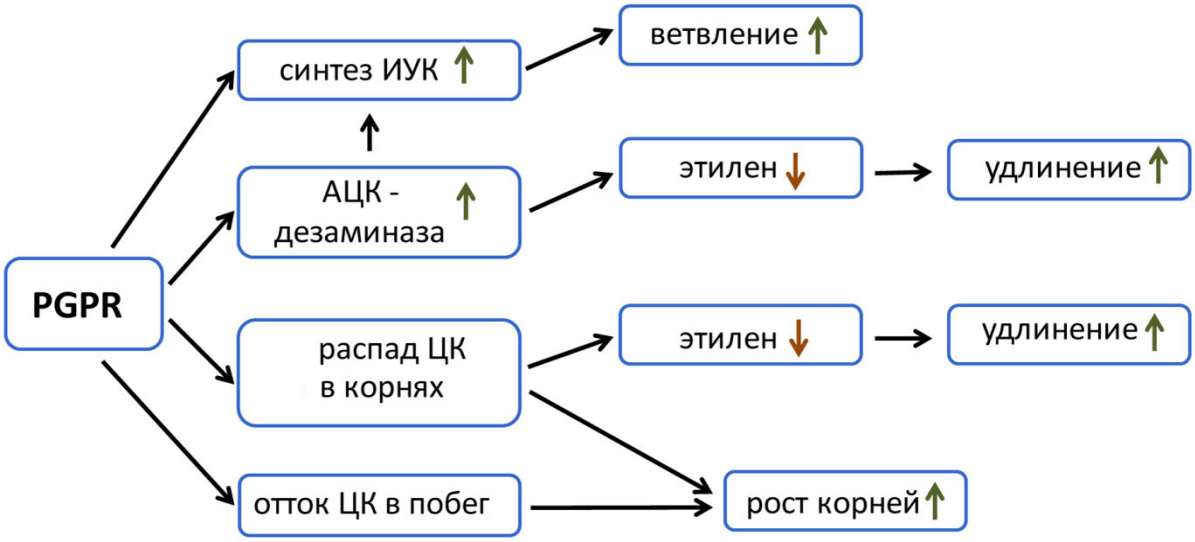


Рисунок 3. Влияние PGPR на приток воды через регуляцию роста корней
Figure 3. Effect of PGPR on water supply to plants through regulation of root growth

Повышение уровня ауксинов стимулирует ветвление корней, но подавляет их удлинение путем активации продукции этилена. Бактерии, продуцирующие АЦК-дезаминазу, снижают продукцию этилена и тем самым стимулируют удлинение корней. Поскольку цитокинины подавляют рост корней, этот эффект нивелируют бактерии, стимулирующие отток ЦК в побег или их распад.

Показано, что влияние бактерий на рост корней связано также с их влиянием на содержание цитокининов [Kudoyarova et al., 2019]. Выше уже было сказано о том, что бактериальные цитокинины способствуют поддержанию устьиц открытыми, что способствует фотосинтезу и активации роста растений. Но действие цитокининов на корни может быть менее полезным. Известно, что эти гормоны могут подавлять рост корней. Экзогенные цитокинины ингибируют рост корней [Rivas et al., 2022], в то время как трансгенные растения с пониженной концентрацией цитокининов характеризовались чрезмерно развитой корневой системой [Werner et al., 2003]. Было показано, что накопление цитокининов в корнях растений картофеля под влиянием азоспирилл сопровождалось снижением скорости накопления их биомассы [Arkhipova et al., 2020]. Тем не менее, бактерии, продуцирующие цитокинины, не всегда тормозили рост корней. Результат зависел от того, насколько быстро бактериальные цитокинины экспортировались из корней в побеги. Инокуляция цитокинпродуцирующих бактерий в ризосферу растений салата сначала повышала уровень этих гормонов в корнях, но затем их содержание возрастало в побеге [Arkhipova et al., 2005].

Еще один способ оптимизации роста корней через регуляцию уровня цитокининов может быть реализован с помощью бактерий, разрушающих цитокинины. Такая способность была обнаружена у ряда штаммов бактерий [Сырова и др. (Syrova et al.), 2022; Стариков и др. (Starikov et al.), 2023].

Активация роста корней в глубину почвы особенно полезна в том случае, когда там остается еще много воды, а верхние слои пересыхают в отсутствие дождей [Liu et al., 2023]. Хотя, как указывалось выше, ауксины стимулируют ветвление, их высокие концентрации могут подавлять удлинение корней. Замедление роста корней в длину, опосредованное ауксином, может происходить,

поскольку высокие концентрации этого гормона стимулируют выработку этилена [Arteca, Arteca, 2008], который подавляет удлинение корней [Glick, 2014]. Некоторые стрессовые условия увеличивают выработку этилена [Fatma et al., 2022]. Для предотвращения замедления роста корней в этих условиях перспективным является использование бактерий, способных снижать выработку этилена растениями путем разрушения его предшественника (АЦК, аминоциклопропан-1-карбоновой кислоты) с помощью бактериальной АЦК-дезаминазы [Belimov et al., 2015]. Это позволяет установить правильный баланс между ауксинами и этиленом для стимуляции удлинения корней у инокулированных растений.

Хотя стимуляция роста корней способствует обеспечению растений водой и элементами минерального питания, в литературе не затихают споры о том, насколько полезны затраты на рост корней в благоприятных условиях [Colombi et al., 2019]. Пока этот вопрос остается открытым, и мы рассмотрим альтернативный механизм повышения способности растений снабжать побег водой под влиянием бактерий. Он заключается в повышении гидравлической проводимости тканей растений. Известно, что гидравлическая проводимость корней может меняться. При удалении четырех из пяти корней пшеницы гидравлическая проводимость оставшегося корня возрастала уже через 5 минут, восстанавливая способность корневой системы снабжать побег водой [Vysotskaya et al., 2004]. Открытие водных каналов аквапоринов и механизма быстрого изменения их активности за счет фосфорилирования и дефосфорилирования позволяет объяснить, каким образом может быстро изменяться гидравлическая проводимость тканей растений [Maurel et al., 2015]. Сведений о том, как бактерии влияют на гидравлическую проводимость меньше, чем информации об их влиянии на устьица. Тем не менее, такие данные есть. Так показано повышение экспрессии генов аквапоринов в растениях кукурузы под влиянием бактерий штамма *Bacillus megaterium* [Marulanda et al., 2010]. С помощью иммуногистохимии с использованием антител против содержащихся в плазмалемме аквапоринов, мы наглядно показали, как увеличивался их уровень в корнях растений ячменя под влиянием бактерий *Pseudomonas mandelii* IB-Ki14 , что сопровождалось повышением гидравлической проводимости растений [Arkhipova et al., 2022]. Интригует тот факт, что одновременно в корнях возрастал уровень АБК. Поскольку известна способность этого гормона повышать активность аквапоринов [Maurel et al., 2015], эти результаты указывают на роль АБК в повышении гидравлической проводимости под влиянием бактерий (рисунок 4).

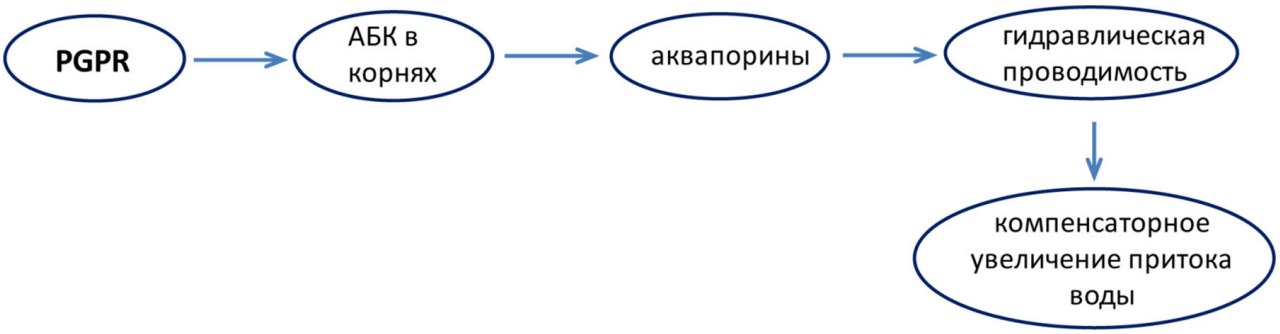


Рисунок 4. Влияние PGPR на приток воды из корней за счет регуляции активности аквапоринов
Figure 4. Effect of PGPR on water influx from roots by regulating aquaporin activity

Удивительна способность АБК как снижать, так и повышать скорость транспирации. Ингибирование транспорта этого гормона между побегом и корнем показало, что результат зависит от того, где накапливается этот гормон [Kudoyarova et al., 2011]. Накопление АБК в листьях способствует закрытию устьиц и снижению транспирации, а накопление в корнях – повышает гидравлическую проводимость и транспирацию. В контексте этой проблемы важно то, что некоторые бактерии влияли на распределение АБК между побегом и корнем, вызывая накопление этого гормона в корнях [Arkhipova et al., 2020]. Это могло быть связано с влиянием бактерий на переносчики гормонов. Но на этот счет данных пока нет.

Все сказанное свидетельствует о разнообразии механизмов влияния бактерий на водный обмен растений. В зависимости от условий выращивания растений и штамма бактерий реализуется как снижение устьичной проводимости, так и поддержание устьиц открытыми под влиянием бактерий. Закрытие устьиц обеспечивает экономию воды, что важно при ее дефиците, но снижает газообмен и фотосинтез, а поддержание устьиц

открытыми обеспечивает фотосинтез углекислым газом, но может привести к снижению оводненности и потере тургора. Поддержанию тургора способствует накопление осмотически активных веществ под влиянием бактерий. Альтернативный механизм сохранения оводненности листьев заключается в компенсации возросшей скорости транспирации за счет притока воды. Реализация этого механизма обусловлена стимуляцией роста корней под влиянием бактерий, а также повышением гидравлической проводимости корней за счет активации аквапоринов.

Работа выполнена в рамках гос. задания Рег. № НИОКТР 123020800002-2.

Поступила в редакцию: 08.09.2026 г.
Принята к публикации: 21.09.2026 г.

Литература

1. Ахтямова З.А., Архипова Т.Н., Мартыненко Е.В. и др. Влияние штамма *Bacillus subtilis* на содержание абсцизовой кислоты у дефицитного по этому гормону мутанта ячменя и растений его родительского сорта. *Таврический вестник аграрной науки*. 2021. 2(26). 28–40. https://doi.org/10.33952/2542-0720-2021-2-26-28-40
2. Максимов Н.А. Краткий курс физиологии растений. Москва, 1958.
3. Стариков С.Н., Четверикова Д.В., Четвериков С.П. Деструкция фитогормонов бактериями-стимуляторами роста растений. *Экобиотех*. 2023. 6(4). 217–226. https://doi.org/10.31163/2618-964X-2023-6-4-217-226
4. Сырова Д.С., Шапошников А.И., Юзихин О.С., Белимов А.А. Деструкция и трансформация фитогормонов микроорганизмами. *Прикладная биохимия и микробиология.* 2022. Т. 58. № 1. С. 3-22.
5. Akhtyamova Z, Arkhipova T, Sharipova G et al. The effect of plant growth-promoting bacteria Bacillus subtilis IB-22 on the hydraulic conductivity and abundance of PIP2 aquaporins in the roots of an abscisic acid-deficient barley mutant. *Int. J. Mol. Sci.* 2024. 25. 10706. https://doi.org/10.3390/ijms251910706
6. Alarcón MV, Salguero J, Lloret PG. Auxin modulated initiation of lateral roots is linked to pericycle cell length in maize. *Front. Plant Sci.* 2019. 10. 11. https://doi.org/10.3389/fpls.2019.00011
7. Ali B, Wang X, Saleem MH et al. PGPR-Mediated Salt Tolerance in Maize by Modulating Plant Physiology, Antioxidant Defense, Compatible Solutes Accumulation and Bio-Surfactant Producing Genes. *Plants (Basel)*. 2022. 11. 345. https://doi.org/10.3390/plants11030345
8. Arkhipova TN, Prinsen E, Veselov SU et al. Cytokinin producing bacteria enhance plant growth in drying soil. *Plant Soil*. 2007. 292. 305–315. https://doi.org/10.1007/s11104-007-9233-5
9. Arkhipova TN, Evseeva NV, Tkachenko OV et al. Rhizobacteria inoculation effects on phytohormone status of potato microclones cultivated in vitro under osmotic stress. *Biomolecules*. 2020. 10. 1231. https://doi.org/10.3390/biom10091231
10. Arkhipova T, Sharipova G, Akhiyarova G et al. The Effects of Rhizosphere Inoculation with Pseudomonas mandelii on formation of apoplast barriers, HvPIP2 aquaporins and hydraulic conductance of barley. *Microorganisms*. 2022. 10. 935. https://doi.org/10.3390/microorganisms10050935
11. Arteca RN, Arteca JM. Effects of brassinosteroid, auxin, and cytokinin on ethylene production in *Arabidopsis thaliana* plants. *J. Exp. Bot.* 2008. 59. 3019–3026. https://doi.org/10.1093/jxb/ern159
12. Asari S, Tarkowská D, Rolčík J et al. Analysis of plant growth-promoting properties of *Bacillus amyloliquefaciens* UCMB5113 using *Arabidopsis thaliana* as host plant. *Planta*. 2017. 245. 15–30. https://doi.org/10.1007/s00425-016-2580-9
13. Barnawal D, Bharti N, Pandey SS et al. Plant growth-promoting rhizobacteria enhance wheat salt and drought stress tolerance by altering endogenous phytohormone levels and TaCTR1/TaDREB2 expression. *Physiol. Plant.* 2017. 161. 502–514. https://doi.org/10.1111/ppl.12614
14. Belimov AA, Dodd IC, Safronova VI et al. Abscisic acid metabolizing rhizobacteria decrease ABA concentrations in planta and alter plant growth. *Plant Physiol. Biochem.* 2014. 74. 84–91. https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2013.10.032
15. Belimov AA, Dodd IC, Safronova VI et al. Rhizobacteria that produce auxins and contain 1-amino-cyclopropane-1-carboxylic acid deaminase decrease amino acid concentrations in the rhizosphere and improve growth and yield of well-watered and water-limited potato (*Solanum tuberosum*). *Ann. Appl. Biol.* 2015. 167. 11–25. https://doi.org/10.1111/aab.12203
16. Bhat MA, Kumar V, Bhat MA et al. Mechanistic insights of the interaction of plant growth-promoting rhizobacteria (PGPR) with plant roots toward enhancing plant productivity by alleviating salinity stress. *Front. Microbiol.* 2020. 11. 1952. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01952
17. Bresson J, Varoquaux F, Bontpart T et al. The PGPR strain *Phyllobacterium brassicacearum* STM196 induces a reproductive delay and physiological changes that result in improved drought tolerance in Arabidopsis. *New Phytol.* 2013. 200. 558–569. https://doi.org/10.1111/nph.12383
18. Cho SM, Kang BR, Han SH et al. 2R,3R-Butanediol, a bacterial volatile produced by *Pseudomonas chlororaphis* O6, is involved in induction of systemic

tolerance to drought in *Arabidopsis thaliana*. *MPMI*. 2008. 21. 1067–1075. https://doi.org/10.1094/MPMI-21-8-1067
19. Cohen AC, Travaglia CN, Bottini R, Piccoli PN. Participation of abscisic acid and gibberellins produced by endophytic *Azospirillum* in the alleviation of drought effects in maize. *Botany*. 2009. 87. 455–462. https://doi.org/10.1139/B09-023
20. Colombi T, Herrmann AM, Vallenback P, Keller T. Cortical cell diameter is key to energy costs of root growth in wheat. *Plant Physiol.* 2019. 180. 2049–2060. https://doi.org/10.1104/pp.19.00262
21. Daszkowska-Golec A, Szarejko I. Open or close the gate — stomata action under the control of phytohormones in drought stress conditions. *Front. Plant Sci.* 2013. 4. 138. https://doi.org/10.3389/fpls.2013.00138
22. de Lima BC, Moro AL, Santos ACP et al. *Bacillus subtilis* ameliorates water stress tolerance in maize and common bean. *J. Plant Interact.* 2019. 14. 432–439. https://doi.org/10.1080/17429145.2019.1645896
23. Hartung W, Sauter A, Hose E. Abscisic acid in the xylem: where does it come from, where does it go to? *J. Exp. Bot.* 2002. 53. 27–32. https://doi.org/10.1093/jxb/53.366.27
24. Ehinmitan E, Losenge T, Mamati E et al. BioSolutions for green agriculture: unveiling the diverse roles of plant growth-promoting rhizobacteria. *Int. J. Microbiol.* 2024. 6181491. https://doi.org/10.1155/2024/6181491
25. Fatma M, Asgher M, Iqbal N et al. Ethylene Signaling under Stressful Environments: Analyzing Collaborative Knowledge. *Plants*. 2022. 11. 2211. https://doi.org/10.3390/plants11172211
26. Glick BR. Bacteria with ACC deaminase can promote plant growth and help to feed the world. *Microbiol. Res.* 2014. 169. 30–39. https://doi.org/10.1016/j.micres.2013.09.009
27. Grover M, Bodhankar S, Sharma A et al. PGPR mediated alterations in root traits: way toward sustainable crop production. *Front. Sustain. Food Syst.* 2021. 4. 618230. https://doi.org/10.3389/fsufs.2020.618230
28. Iqbal A, Hasnain S. *Aeromonas punctata* PNS-1: a promising candidate to change the root morphogenesis of Arabidopsis thaliana in MS and sand system. *Acta Physiol. Plant.* 2013. 35. 657–665. https://doi.org/10.1007/s11738-012-1106-8
29. Kudoyarova G, Veselova S, Hartung W et al. Involvement of root ABA and hydraulic conductivity in the control of water relations in wheat plants exposed to increased evaporation demand. *Planta*. 2011. 233. 87–94. https://doi.org/10.1007/s00425-010-1286-7
30. Kudoyarova G, Arkhipova T, Korshunova T et al. Phytohormone Mediation of Interactions Between Plants and Non-Symbiotic Growth Promoting Bacteria Under Edaphic Stresses. *Front. Plant Sci.* 2019. 10. 1368. https://doi.org/10.3389/fpls.2019.01368
31. Liu D, Mou S, Zou Y et al. Exploring the relationship between deep roots and shoot growth of wheat under different soil moisture: A large soil column experiment. *Rhizosphere*. 2023. 25. 100675. https://doi.org/10.1016/j.rhisph.2023.100675
32. Maurel C, Boursiac Y, Luu D, Santoni V, Shahzad Z, Verdoucq L. Aquaporins in plants. *Physiol. Rev.* 2015. 95. 1321–1358. https://doi.org/10.1152/physrev.00008.2015
33. Marulanda A, Azcón R, Chaumont F et al. Regulation of plasma membrane aquaporins by inoculation with a *Bacillus megaterium* strain in maize (*Zea mays* L.) plants under unstressed and salt-stressed conditions. *Planta*. 2010. 232. 533–543. https://doi.org/10.1007/s00425-010-1196-8
34. Munemasa S, Hauser F, Park J et al. Mechanisms of abscisic acid-mediated control of stomatal aperture. *Curr. Opin. Plant Biol.* 2015. 28. 154–162. https://doi.org/10.1016/j.pbi.2015.10.010
35. Namwongsa J, Jogloy S, Vorasoot N et al. Endophytic bacteria improve root traits, biomass and yield of *Helianthus tuberosus* L. under normal and deficit water conditions. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2019. 29. 1777–1789. https://doi.org/10.4014/jmb.1903.03062
36. Raish SMA, Osama M, Sourani OM, Abu-Elsaoud AM. Plant growth-promoting microorganisms as biocontrol agents: mechanisms, challenges, and future prospects. *Appl. Microbiol.* 2025. 5. 44. https://doi.org/10.3390/applmicrobiol5020044
37. Rivas MÁ, Friero I, Alarcón MV, Salguero J. Auxin-cytokinin balance shapes maize root architecture by controlling primary root elongation and lateral root development. *Front. Plant Sci.* 2022. 13. 836592. https://doi.org/10.3389/fpls.2022.836592
38. Salomon MV, Bottini R, Filho GAS et al. Bacteria isolated from roots and rhizosphere of Vitis vinifera retard water losses, induce abscisic acid accumulation and synthesis of defense-related terpenes in in vitro cultured grapevine. *Physiol. Plant.* 2014. 151. 359–374. https://doi.org/10.1111/ppl.12117
39. Selvakumar G, Bindu GH, Bhatt RM et al. Osmotolerant cytokinin producing microbes enhance tomato growth in deficit irrigation conditions. *Proc. Natl. Acad. Sci. India B: Biol. Sci.* 2016. 88. 459–465. https://doi.org/10.1007/s40011-016-0766-3
40. Serraj R, Sinclair TR. Osmolyte accumulation: can it really help increase crop yield under drought conditions? *Plant Cell Environ.* 2002. 25. 333–341. https://doi.org/10.1046/j.1365-3040.2002.00754.x
41. Sinclair TR. Effective Water Use Required for Improving Crop Growth Rather Than Transpiration Efficiency. *Front. Plant Sci.* 2018. 9. 1442. https://doi.org/10.3389/fpls.2018.01442

42. Spaepen S, Vanderleyden J. Auxin and plant-microbe interactions. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2011. 3. a001438. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001438
43. Sun W, Zhou S, Yu B et al. Soil moisture-atmosphere interactions drive terrestrial carbon-water trade-offs. *Commun. Earth Environ.* 2025. 6. 169. https://doi.org/10.1038/s43247-025-02145-z
44. Turner NC. Turgor maintenance by osmotic adjustment, an adaptive mechanism for coping with plant water deficits. *Plant Cell Environ.* 2017. 40. 1–3. https://doi.org/10.1111/pce.12839
45. Vejan P, Abdullah R, Khadiran T et al. Role of Plant Growth Promoting Rhizobacteria in Agricultural Sustainability—A Review. *Molecules*. 2016. 21. 573. ttps://doi.org/10.3390/molecules21050573
46. Vysotskaya LB, Arkhipova TN, Timergalina LN et al. Effect of partial root excision on transpiration, root hydraulic conductance and leaf growth in wheat seedlings. *Plant Physiol. Biochem.* 2004. 42. 251–255.
47. Vysotskaya L, Martynenko E, Ryabova A et al. The Growth-Inhibitory Effect of Increased Planting Density Can Be Reduced by Abscisic Acid-Degrading Bacteria. *Biomolecules*. 2023. 13. 1668. https://doi.org/10.3390/biom13111668
48. Werner T, Motyka V, Laucou V et al. Cytokinin-deficient transgenic Arabidopsis plants show multiple developmental alterations indicating opposite functions of cytokinins in the regulation of shoot and root meristem activity. *Plant Cell*. 2003. 15. 2532–2550. https://doi.org/10.1105/tpc.014928
49. Zaheer MS, Ali HH, Iqbal MA et al. Cytokinin production by *Azospirillum brasilense* contributes to increase in growth, yield, antioxidant, and physiological systems of wheat (*Triticum aestivum* L.). *Front. Microbiol.* 2022. 13. 886041. https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.886041
50. Zhang S, Li F, Chang L et al. Broad-spectrum applications of plant growth-promoting rhizobacteria (PGPR) across diverse crops and intricate planting systems. *Microbiol. Spectr.* 2025. 13. e0187924. https://doi.org/10.1128/spectrum.01879-24
51. Zhang J, Nguyen HT, Blum A. Genetic analysis of osmotic adjustment in crop plants. *J. Exp. Bot.* 1999. 50. 291–302.

References

1. Akhtyamova Z, Arkhipova T, Sharipova G et al. The effect of plant growth-promoting bacteria Bacillus subtilis IB-22 on the hydraulic conductivity and abundance of PIP2 aquaporins in the roots of an abscisic acid-deficient barley mutant. *Int. J. Mol. Sci.* 2024. 25. 10706. https://doi.org/10.3390/ijms251910706
2. Akhtyamova ZA, Arkhipova TN, Martynenko EV et al. Influence of *Bacillus subtilis* strain on abscisic acid content in ABA-deficient barley mutant and its wild type. Taurida Herald of the Agrarian Sciences. 2021. 2(26). 28–40. https://doi.org/10.33952/2542-0720-2021-2-26-28-40 (In Russian)
3. Alarcón MV, Salguero J, Lloret PG. Auxin modulated initiation of lateral roots is linked to pericycle cell length in maize. *Front. Plant Sci.* 2019. 10. 11. https://doi.org/10.3389/fpls.2019.00011
4. Ali B, Wang X, Saleem MH et al. PGPR-Mediated Salt Tolerance in Maize by Modulating Plant Physiology, Antioxidant Defense, Compatible Solutes Accumulation and Bio-Surfactant Producing Genes. *Plants (Basel)*. 2022. 11. 345. https://doi.org/10.3390/plants11030345
5. Arkhipova TN, Prinsen E, Veselov SU et al. Cytokinin producing bacteria enhance plant growth in drying soil. *Plant Soil*. 2007. 292. 305–315. https://doi.org/10.1007/s11104-007-9233-5
6. Arkhipova TN, Evseeva NV, Tkachenko OV et al. Rhizobacteria inoculation effects on phytohormone status of potato microclones cultivated in vitro under osmotic stress. *Biomolecules*. 2020. 10. 1231. https://doi.org/10.3390/biom10091231
7. Arkhipova T, Sharipova G, Akhiyarova G et al. The Effects of Rhizosphere Inoculation with Pseudomonas mandelii on formation of apoplast barriers, HvPIP2 aquaporins and hydraulic conductance of barley. *Microorganisms*. 2022. 10. 935. https://doi.org/10.3390/microorganisms10050935
8. Arteca RN, Arteca JM. Effects of brassinosteroid, auxin, and cytokinin on ethylene production in *Arabidopsis thaliana* plants. *J. Exp. Bot.* 2008. 59. 3019–3026. https://doi.org/10.1093/jxb/ern159
9. Asari S, Tarkowská D, Rolčík J et al. Analysis of plant growth-promoting properties of *Bacillus amyloliquefaciens* UCMB5113 using *Arabidopsis thaliana* as host plant. *Planta*. 2017. 245. 15–30. https://doi.org/10.1007/s00425-016-2580-9
10. Barnawal D, Bharti N, Pandey SS et al. Plant growth-promoting rhizobacteria enhance wheat salt and drought stress tolerance by altering endogenous phytohormone levels and TaCTR1/TaDREB2 expression. *Physiol. Plant.* 2017. 161. 502–514. https://doi.org/10.1111/ppl.12614
11. Belimov AA, Dodd IC, Safronova VI et al. Abscisic acid metabolizing rhizobacteria decrease ABA concentrations in planta and alter plant growth. *Plant Physiol. Biochem.* 2014. 74. 84–91. https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2013.10.032
12. Belimov AA, Dodd IC, Safronova VI et al. Rhizobacteria that produce auxins and contain 1-amino-cyclopropane-1-carboxylic acid deaminase decrease amino acid concentrations in the rhizosphere and improve growth and yield of well-watered and water-limited

potato (*Solanum tuberosum*). *Ann. Appl. Biol.* 2015. 167. 11–25. https://doi.org/10.1111/aab.12203
13. Bhat MA, Kumar V, Bhat MA et al. Mechanistic insights of the interaction of plant growth-promoting rhizobacteria (PGPR) with plant roots toward enhancing plant productivity by alleviating salinity stress. *Front. Microbiol.* 2020. 11. 1952. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01952
14. Bresson J, Varoquaux F, Bontpart T et al. The PGPR strain *Phyllobacterium brassicacearum* STM196 induces a reproductive delay and physiological changes that result in improved drought tolerance in Arabidopsis. *New Phytol.* 2013. 200. 558–569. https://doi.org/10.1111/nph.12383
15. Cho SM, Kang BR, Han SH et al. 2R,3R-Butanediol, a bacterial volatile produced by *Pseudomonas chlororaphis* O6, is involved in induction of systemic tolerance to drought in *Arabidopsis thaliana*. *MPMI*. 2008. 21. 1067–1075. https://doi.org/10.1094/MPMI-21-8-1067
16. Cohen AC, Travaglia CN, Bottini R, Piccoli PN. Participation of abscisic acid and gibberellins produced by endophytic *Azospirillum* in the alleviation of drought effects in maize. *Botany*. 2009. 87. 455–462. https://doi.org/10.1139/B09-023
17. Colombi T, Herrmann AM, Vallenback P, Keller T. Cortical cell diameter is key to energy costs of root growth in wheat. *Plant Physiol.* 2019. 180. 2049–2060. https://doi.org/10.1104/pp.19.00262
18. Daszkowska-Golec A, Szarejko I. Open or close the gate — stomata action under the control of phytohormones in drought stress conditions. *Front. Plant Sci.* 2013. 4. 138. https://doi.org/10.3389/fpls.2013.00138
19. de Lima BC, Moro AL, Santos ACP et al. *Bacillus subtilis* ameliorates water stress tolerance in maize and common bean. *J. Plant Interact.* 2019. 14. 432–439. https://doi.org/10.1080/17429145.2019.1645896
20. Hartung W, Sauter A, Hose E. Abscisic acid in the xylem: where does it come from, where does it go to? *J. Exp. Bot.* 2002. 53. 27–32. https://doi.org/10.1093/jxb/53.366.27
21. Ehinmitan E, Losenge T, Mamati E et al. BioSolutions for green agriculture: unveiling the diverse roles of plant growth-promoting rhizobacteria. *Int. J. Microbiol.* 2024. 6181491. https://doi.org/10.1155/2024/6181491
22. Fatma M, Asgher M, Iqbal N et al. Ethylene Signaling under Stressful Environments: Analyzing Collaborative Knowledge. *Plants*. 2022. 11. 2211. https://doi.org/10.3390/plants11172211
23. Glick BR. Bacteria with ACC deaminase can promote plant growth and help to feed the world. *Microbiol. Res.* 2014. 169. 30–39. https://doi.org/10.1016/j.micres.2013.09.009
24. Grover M, Bodhankar S, Sharma A et al. PGPR mediated alterations in root traits: way toward sustainable crop production. *Front. Sustain. Food Syst.* 2021. 4. 618230. https://doi.org/10.3389/fsufs.2020.618230
25. Iqbal A, Hasnain S. *Aeromonas punctata* PNS-1: a promising candidate to change the root morphogenesis of Arabidopsis thaliana in MS and sand system. *Acta Physiol. Plant.* 2013. 35. 657–665. https://doi.org/10.1007/s11738-012-1106-8
26. Kudoyarova G, Veselova S, Hartung W et al. Involvement of root ABA and hydraulic conductivity in the control of water relations in wheat plants exposed to increased evaporation demand. *Planta*. 2011. 233. 87–94. https://doi.org/10.1007/s00425-010-1286-7
27. Kudoyarova G, Arkhipova T, Korshunova T et al. Phytohormone Mediation of Interactions Between Plants and Non-Symbiotic Growth Promoting Bacteria Under Edaphic Stresses. *Front. Plant Sci.* 2019. 10. 1368. https://doi.org/10.3389/fpls.2019.01368
28. Liu D, Mou S, Zou Y et al. Exploring the relationship between deep roots and shoot growth of wheat under different soil moisture: A large soil column experiment. *Rhizosphere*. 2023. 25. 100675. https://doi.org/10.1016/j.rhisph.2023.100675
29. Maksimov N.A. A Short Course in Plant Physiology. Moscow, 1958. (In Russian)
30. Maurel C, Boursiac Y, Luu D, Santoni V, Shahzad Z, Verdoucq L. Aquaporins in plants. *Physiol. Rev.* 2015. 95. 1321–1358. https://doi.org/10.1152/physrev.00008.2015
31. Marulanda A, Azcón R, Chaumont F et al. Regulation of plasma membrane aquaporins by inoculation with a *Bacillus megaterium* strain in maize (*Zea mays* L.) plants under unstressed and salt-stressed conditions. *Planta*. 2010. 232. 533–543. https://doi.org/10.1007/s00425-010-1196-8
32. Munemasa S, Hauser F, Park J et al. Mechanisms of abscisic acid-mediated control of stomatal aperture. *Curr. Opin. Plant Biol.* 2015. 28. 154–162. https://doi.org/10.1016/j.pbi.2015.10.010
33. Namwongsa J, Jogloy S, Vorasoot N et al. Endophytic bacteria improve root traits, biomass and yield of *Helianthus tuberosus* L. under normal and deficit water conditions. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2019. 29. 1777–1789. https://doi.org/10.4014/jmb.1903.03062
34. Raish SMA, Osama M, Sourani OM, Abu-Elsaoud AM. Plant growth-promoting microorganisms as biocontrol agents: mechanisms, challenges, and future prospects. *Appl. Microbiol.* 2025. 5. 44. https://doi.org/10.3390/applmicrobiol5020044
35. Rivas MÁ, Friero I, Alarcón MV, Salguero J. Auxin-cytokinin balance shapes maize root architecture by controlling primary root elongation and lateral root development. *Front. Plant Sci.* 2022. 13. 836592. https://doi.org/10.3389/fpls.2022.836592

36. Salomon MV, Bottini R, Filho GAS et al. Bacteria isolated from roots and rhizosphere of Vitis vinifera retard water losses, induce abscisic acid accumulation and synthesis of defense-related terpenes in in vitro cultured grapevine. *Physiol. Plant.* 2014. 151. 359–374. https://doi.org/10.1111/ppl.12117
37. Selvakumar G, Bindu GH, Bhatt RM et al. Osmotolerant cytokinin producing microbes enhance tomato growth in deficit irrigation conditions. *Proc. Natl. Acad. Sci. India B: Biol. Sci.* 2016. 88. 459–465. https://doi.org/10.1007/s40011-016-0766-3
38. Serraj R, Sinclair TR. Osmolyte accumulation: can it really help increase crop yield under drought conditions? *Plant Cell Environ.* 2002. 25. 333–341. https://doi.org/10.1046/j.1365-3040.2002.00754.x
39. Sinclair TR. Effective Water Use Required for Improving Crop Growth Rather Than Transpiration Efficiency. *Front. Plant Sci.* 2018. 9. 1442. https://doi.org/10.3389/fpls.2018.01442
40. Spaepen S, Vanderleyden J. Auxin and plant-microbe interactions. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2011. 3. a001438. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001438
41. Starikov SN, Chetverikova DV, Chetverikov SP. Destruction of phytohormones by plant growth-promoting bacteria. *Ecobiotech*. 2023. 6(4). 217-226. https://doi.org/10.31163/2618-964X-2023-6-4-217-226 (In Russian)
42. Sun W, Zhou S, Yu B et al. Soil moisture-atmosphere interactions drive terrestrial carbon-water trade-offs. *Commun. Earth Environ.* 2025. 6. 169. https://doi.org/10.1038/s43247-025-02145-z
43. Syrova DS, Shaposhnikov AI, Yuzikhin OS, Belimov AA. Destruction and transformation of phytohormones by microorganisms. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2022. Т. 58. № 1. С. 3-22. (In Russian)
44. Turner NC. Turgor maintenance by osmotic adjustment, an adaptive mechanism for coping with plant water deficits. *Plant Cell Environ.* 2017. 40. 1–3. https://doi.org/10.1111/pce.12839
45. Vejan P, Abdullah R, Khadiran T et al. Role of Plant Growth Promoting Rhizobacteria in Agricultural Sustainability—A Review. *Molecules*. 2016. 21. 573. ttps://doi.org/10.3390/molecules21050573
46. Vysotskaya LB, Arkhipova TN, Timergalina LN et al. Effect of partial root excision on transpiration, root hydraulic conductance and leaf growth in wheat seedlings. *Plant Physiol. Biochem.* 2004. 42. 251–255.
47. Vysotskaya L, Martynenko E, Ryabova A et al. The Growth-Inhibitory Effect of Increased Planting Density Can Be Reduced by Abscisic Acid-Degrading Bacteria. *Biomolecules*. 2023. 13. 1668. https://doi.org/10.3390/biom13111668
48. Werner T, Motyka V, Laucou V et al. Cytokinin-deficient transgenic Arabidopsis plants show multiple developmental alterations indicating opposite functions of cytokinins in the regulation of shoot and root meristem activity. *Plant Cell*. 2003. 15. 2532–2550. https://doi.org/10.1105/tpc.014928
49. Zaheer MS, Ali HH, Iqbal MA et al. Cytokinin production by *Azospirillum brasilense* contributes to increase in growth, yield, antioxidant, and physiological systems of wheat (*Triticum aestivum* L.). *Front. Microbiol.* 2022. 13. 886041. https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.886041
50. Zhang S, Li F, Chang L et al. Broad-spectrum applications of plant growth-promoting rhizobacteria (PGPR) across diverse crops and intricate planting systems. *Microbiol. Spectr.* 2025. 13. e0187924. https://doi.org/10.1128/spectrum.01879-24
51. Zhang J, Nguyen HT, Blum A. Genetic analysis of osmotic adjustment in crop plants. *J. Exp. Bot.* 1999. 50. 291–302.

BIOMICS

ISSN 2221-6197 https://biomicsj.ru

Популяционно-генетический профиль системы гидроксилирования витамина D у современного населения индустриального региона Сибири (Кузбасс)

Тхоренко Б.А.*, Мейер А.В., Имекина Д.О., Ульянова М.В., Лавряшина М.Б.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
*E-mail: tba2008@mail.ru

Резюме

Изучение территориальных особенностей генетической структуры открытых популяций промышленных центров Сибири необходимо для формирования баз данных биомедицинского мониторинга. Целью настоящей работы стал анализ распределения частот генотипов, аллелей и многолокусных комплексов генов *CYP2R1*, *CYP27A1*, *CYP27B1* и *CYP24A1* у современного русского населения Кемеровской области – Кузбасса (группа RUS-KEM, n=254). Генотипирование восьми полиморфных маркеров проведено методом ПЦР в реальном времени. В качестве групп сравнения использованы агрегированные данные проекта ALFA (релиз 2024 г.) для суперпопуляций Европы (EUR) и Восточной Азии (EAS), а также База данных популяционных частот РФ ФМБА (релиз 2025 г., группа RUS-RF). Установлено соответствие равновесию Харди-Вайнберга для 7 из 8 локусов. Для варианта катаболизма *CYP24A1*(rs2209314) выявлено статистически значимое отклонение от равновесия Харди–Вайнберга ($p_{HWE} < 0.001$) с дефицитом гетерозигот (D = -0.227) и накоплением гомозигот T/T (62.99%), что может быть обусловлено подразделенностью выборки (эффект Валунда) и действием средового прессинга. Зафиксировано накопление альтернативных вариантов по локусам гена *CYP27B1*(rs10877012, частота T – 0.646) и *CYP27B1*(rs4646536, частота G – 0.514) по сравнению со среднероссийскими и европейскими показателями. Анализ генетических расстояний (*d*) по М. Нею выявил дистанцированность группы RUS-KEM от групп сравнения с формированием специфического вектора дифференциации в сторону восточноазиатских трендов (*d* = 0.069). Методом анализа конфигурационных частот обнаружено неслучайное распределение трех- и четырехлокусных комплексов с эффектом кумулятивного обогащения (индексы O/E до 1.55). Превалирующими стали триплеты TGG и TGA в системе локусов *CYP27B1*(rs10877012) – *CYP27B1*(rs4646536) – *CYP24A1*(rs2296241) с выраженным фиксирующим эффектом функционально активного аллеля *CYP27B1* rs4646536:G. Полученные результаты формируют фундаментальную базу для последующего регионального биомедицинского мониторинга в условиях сочетанного климато-техногенного прессинга Сибирского региона.

Ключевые слова: популяционная генетика, полиморфизм генов, цитохромы P450, система гидроксилирования витамина D, Кузбасс, частоты аллелей.

Цитирование: Тхоренко Б.А., Мейер А.В., Имекина Д.О., Ульянова М.В., Лавряшина М.Б. Популяционно-генетический профиль системы гидроксилирования витамина D у современного населения индустриального региона Сибири (Кузбасс). *Biomics*. 2026. 18(3). 280-293. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-21

© **Авторы,** Тхоренко Б.А., Мейер А.В., Имекина Д.О., Ульянова М.В., Лавряшина М.Б.

Population genetic profile of the vitamin D hydroxylation system in the modern population of an industrial Siberian region (Kuzbass)

Tkhorenko B.A.*, Meyer A.V., Imekina D.O., Ulyanova M.V., Lavryashina M.B.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Russia, 650056, Kemerovo, 22a, Voroshilova St.
* E-mail: tba2008@mail.ru

Resume

Studying the territorial features of the genetic structure of open populations in industrial centers of Siberia is essential for developing biomedical monitoring databases. This study aimed to analyze the distribution of genotype, allele, and multi-locus combination frequencies of the *CYP2R1*, *CYP27A1*, *CYP27B1*, and *CYP24A1* genes in the modern Russian population of the Kemerovo Oblast – Kuzbass (RUS-KEM group, n=254). Genotyping of eight polymorphic markers was performed using real-time PCR. Aggregated data from the ALFA project (2024 Release) for European (EUR) and East Asian (EAS) superpopulations, alongside the Russian Federation Population Frequency Database of the FMBA (2025 Release, RUS-RF group), were used as reference groups for comparison. Adherence to the Hardy–Weinberg equilibrium was observed for 7 out of 8 loci. For the catabolic variant *CYP24A1*(rs2209314), a statistically significant deviation from the Hardy–Weinberg equilibrium was revealed ($p_{HWE} < 0.001$), accompanied by a pronounced heterozygote deficiency (D = -0.227) and an accumulation of T/T homozygotes (62.99%), which is driven by sample subdivision (Wahlund effect) and the impact of environmental pressure. An accumulation of alternative variants was recorded for the 1-alpha-hydroxylase gene loci (*CYP27B1*(rs10877012, T frequency – 0.646; *CYP27B1*(rs4646536, G frequency – 0.514) compared to average Russian and European values. Analysis of M. Nei genetic distances (*d*) revealed the shifting of the RUS-KEM group away from the comparison groups, forming a specific vector of differentiation toward East Asian trends (*d* = 0.069). Multi-locus combination analysis using configurational frequencies revealed a non-random distribution of three- and four-locus complexes with a pronounced cumulative enrichment effect (O/E indexes up to 1.55). The TGG and TGA triplets dominated within the *CYP27B1*(rs10877012) – *CYP27B1*(rs4646536) – *CYP24A1*(rs2296241) locus system, showing a distinct fixing effect of the functionally active *CYP27B1* rs4646536:G allele. The results form a fundamental basis for subsequent regional biomedical monitoring under the combined climate-technogenic pressure of the Siberian region.

Keywords: population genetics, gene polymorphism, cytochromes P450, vitamin D hydroxylation system, Kuzbass, allele frequencies

Citation: Tkhorenko B.A., Meyer A.V., Imekina D.O., Ulyanova M.V., Lavryashina M.B. Population genetic profile of the vitamin D hydroxylation system in the modern population of an industrial Siberian region (Kuzbass). *Biomics*. 2026. 18(3). 280-293. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-21 (In Russian)

© **The Authors**, Tkhorenko B.A., Meyer A.V., Imekina D.O., Ulyanova M.V., Lavryashina M.B.

Введение

Изучение территориальных особенностей генетической структуры популяций на основе разнообразия локусов, определяющих адаптивный потенциал человека в различных эколого-географических условиях, относится к числу важнейших задач генетики человека. Особый интерес в данном контексте представляют гены, продукты которых контролируют метаболизм нутриентов, обладающих системным плейотропным действием. К их числу принадлежит витамин D, чья биотрансформация регулируется ферментами семейства цитохрома P450, кодируемыми генами *CYP2R1*, *CYP27A1*, *CYP27B1* и *CYP24A1*. В рамках эволюционной биологии данный метаболический каскад рассматривается как результат тесной интеграции обмена стеролов и сигнальных путей кальциферола, сформировавшийся под влиянием инсоляции [Raczyk, Carlberg, 2026]. Согласно накопленным данным вариабельность этих локусов ассоциирована с индивидуальными особенностями функционирования организма, эффективностью иммунного ответа и предрасположенностью к развитию мультифакторных патологий [Кочетова и др.

(Kochetova et al.), 2008]. Международные исследования показывают, что индивидуальный статус и сывороточная концентрация 25-гидроксивитамина D в значительной степени определяются межпопуляционными различиями в частотах аллелей и генно-средовыми взаимодействиями, модифицирующими активность ферментов синтеза и катаболизма кальциферола [Karrow et al., 2025].

Генетическое разнообразие населения России по локусам системы цитохрома P450 исследуется рядом отечественных научных коллективов. Этническая и межпопуляционная вариабельность генов первой и второй фаз детоксикации у населения Волго-Уральского региона и европейской части страны охарактеризована в работах уфимских генетиков, в том числе на примере локусов, вовлеченных в стероидогенез [Викторова и др. (Viktorova et al.), 2003; Рахимкулова и др., 2013]. Пространственное распределение частот фармакогенетических маркеров в народонаселении России нашло отражение в публикациях [Джаубермезов и др. (Dzhaubermezov et al.), 2021; Dzhaubermezov et al., 2022] и в картографическом атласе [Балановская и др. (Balanovskaya et al.), 2020]. Паттерны изменчивости генофонда коренных и пришлых народов Сибири, отражающие региональные адаптивные процессы и риски развития мультифакторных патологий, исследовались сотрудниками НИИ медицинской генетики в Томске [Марусин и др. (Marusin et al.), 2006; Бабушкина и др. (Babushkina et al.), 2021]. Данные по структуре полиморфизма генов детоксикации у этнических групп Восточной Сибири представлены в работе [Беляева и др. (Belyaeva et al.), 2017]. В Кемеровской области – Кузбассе отправной точкой для анализа этноспецифических особенностей биотрансформации послужило изучение полиморфизма гена *CYP1A2* у коренных малочисленных народов – телеутов и шорцев [Остапцева и др. (Ostaptseva et al.), 2006].

Актуальность формирования регионального фонда генетических данных для населения Сибири на примере Кузбасса определяется необходимостью оценки влияния комплекса средовых факторов на реализацию генетически детерминированных признаков. Территория Кемеровской области – Кузбасса характеризуется сочетанием резко-континентального климата, дефицита естественной инсоляции и высокой техногенной нагрузки со стороны угледобывающей, металлургической и энергетической отраслей промышленности. Известно, что в условиях недостаточной солнечной активности сезонные колебания уровня обеспеченности витамином D приобретают критический характер, существенно снижая долю лиц с оптимальной концентрацией кальциферола в популяции [Hribar et al., 2020], а длительное воздействие поллютантов способно дополнительно снижать эффективность фотосинтеза витамина D в коже. На фоне генетической предрасположенности и недостаточного поступления кальциферола с пищей это может модулировать индивидуальные риски развития многофакторной патологии с воспалительным и пролиферативным компонентом, включая хронические легочные патологии и риски развития аденокарциномы легкого у местных жителей [Корытина и др. (Korytina et al.), 2010; Баканова и др. (Bakanova et al.), 2020].

Несмотря на значительное число работ, посвященных системе витамина D, в научной литературе продолжается дискуссия о биологической обоснованности использования универсальных критериев оценки статуса обеспеченности витамином D для разных территориальных и этнических групп, так как популяционная специфика распределения частот аллелей генов системы биотрансформации кальциферола может обусловливать различия в региональных показателях адаптивной нормы его концентрации в сыворотке крови. В частности, результаты клинических исследований убедительно доказывают, что полиморфные варианты генов *CYP2R1* и *CYP24A1* непосредственно модифицируют эффективность эндогенного каскада гидроксилирования, определяя индивидуальную динамику прироста концентрации 25-гидроксивитамина D в организме [Burke, Baron, 2014]. При этом генетическая структура современного пришлого населения Сибири, сформированная в результате интенсивных миграционных потоков, исследована фрагментарно. Представляет интерес оценка возможных региональных особенностей распределения частот вариантов генов цитохромов у русского населения Сибири в сопоставлении с обобщенными внутрироссийскими показателями и данными по европейской и восточноазиатской популяциям.

Целью настоящей работы стал анализ распределения частот генотипов, аллелей и мультилокусных сочетаний генов *CYP2R1*, *CYP27A1*, *CYP27B1* и *CYP24A1* в русской популяции Кемеровской области – Кузбасса для оценки региональной генетической специфики и расширения фактологической базы данных, необходимой для последующих популяционных и биомедицинских исследований.

Материалы и методы

Объектом изучения послужила выборка лиц русского происхождения, проживающих в Кемеровской области – Кузбассе (группа RUS-KEM, n=254). Формирование выборки осуществлялось по

принципу случайного отбора среди лиц, идентифицирующих себя как русские и являющихся постоянными жителями региона на момент исследования. Отказ от критерия «трех поколений предков в регионе» обусловлен спецификой формирования русского генофонда населения данного индустриального региона, сложившегося подобно многим территориям Сибири на основе миграционных потоков с максимальной интенсивностью в период XX-XXI вв. Примененный подход позволяет охарактеризовать актуальную генетическую структуру населения, то есть ту его часть, которая непосредственно подвергается сочетанному воздействию климатических и техногенных факторов Кузбасса.

Биологический материал (образцы периферической венозной крови) получен из биоресурсной коллекции ЦКП КемГМУ Минздрава России (рег. № 4145531). Выделение геномной ДНК проведено методом фенол-хлороформной экстракции. Концентрация и чистота выделенной ДНК (соотношение A260/A280) контролировалась с помощью спектрофотометра NanoDrop One (Thermo Fisher Scientific, США).

Генотипирование панели восьми полиморфных маркеров (rs10766197, rs12794714, rs4674345, rs10877012, rs4646536, rs2209314, rs2296239, rs2296241) генов *CYP2R1*, *CYP27B1*, *CYP24A1* и *CYP27A1* осуществлено методом ПЦР в реальном времени на амплификаторах QuantStudio 5 (Applied Biosystems, США) и DTprime («ДНК-Технология», Россия). В работе использованы специфические праймеры и флуоресцентно-меченые зонды производства ООО «ДНК-Синтез» (Москва).

Статистическая обработка результатов реализована в программных средах Statistica 10.0, Genepop 4.7 и специализированном пакете DJgenetic. Частоты аллелей и генотипов рассчитывали методом прямого подсчета. Проверка соответствия распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга (HWE) выполнялась с использованием точного теста в программе Genepop 4.7. Межгрупповые различия оценивали по критерию $\chi 2$ с поправкой Йетса на непрерывность. Генетические расстояния по М. Нею визуализировали методом кластерного анализа (UPGMA) с построением филогенетической дендрограммы. В качестве внешних групп сравнения использовали агрегированные данные проекта ALFA (релиз 2024 г.) для суперпопуляций Европы (EUR) и Восточной Азии (EAS), а также База данных популяционных частот РФ ФМБА (релиз 2025 г., группа RUS-RF).

Анализ мультилокусных межгенных комплексов и оценку эффекта ведущего аллеля (Leading Allele Effect) проводили с использованием метода анализа многомерных конфигурационных частот (Configurational Frequency Analysis). Для каждой комбинации полиморфных маркеров на основе популяционных частот носительства отдельных аллельных вариантов рассчитывали теоретически ожидаемую частоту при предположении их независимого наследования. Степень взаимной зависимости локусов и структурную стабильность комплексов оценивали по коэффициенту обогащения – отношению наблюдаемой частоты к ожидаемой (индекс O/E). Значения O/E более 1.0 рассматривали как маркер неслучайного, синергетического сочетания локусов в исследуемом генофонде. Математические расчеты реализованы с помощью специализированных скриптов в программной среде Python.

Результаты

Для анализа популяционно-генетической структуры исследуемой группы рассчитаны частоты аллелей и генотипов восьми полиморфных вариантов генов системы гидроксилирования витамина D (*CYP2R1, CYP27A1, CYP27B1, CYP24A1*), а также осуществлена оценка их соответствия теоретически ожидаемому распределению Харди-Вайнберга. Сводные данные молекулярно-генетического скрининга в выборке современного населения Кемеровской области – Кузбасса представлены в таблице 1.

Анализ распределения генотипических частот показал, что для большинства изученных полиморфных вариантов (7 из 8 локусов) наблюдается соответствие теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга. Это свидетельствует об относительной стабильности данных генетических систем в исследуемой группе населения. Исключением выступает вариант rs2209314 гена катаболизма витамина D (*CYP24A1*). В выборке русского населения Кузбасса для данного локуса выявлено высокое, статистически значимое отклонение от равновесия Харди-Вайнберга (p_{HWE} <0.001) с дефицитом гетерозиготных вариантов (D = -0.227) при сопряженном значительном накоплении гомозиготных генотипов T/T (62.99%) и C/C (9.45%).

Для верификации регионального своеобразия полученных результатов нами был выполнен сравнительный анализ частотных характеристик группы RUS-KEM с внешними референсными базами данных, отражающими структуру среднероссийской популяции (RUS-RF), а также глобальных суперпопуляций Европы (EUR) и Восточной Азии (EAS) (сравнительные материалы по аллелям и генотипам представлены в Приложении, Таблицы S1 и S2). Исследованием отмечено накопление альтернативных вариантов для локусов гена 1-альфа-

гидроксилазы (*CYP27B1*). По промоторному маркеру *CYP27B1**rs10877012 в группе RUS-KEM частота аллеля T достигла 0.646, что более чем в два раза превышает показатели по Российской Федерации (0.278) и европейскому региону (0.303). Значимое накопление минорного аллеля также отмечено для интронного локуса *CYP27B1**rs4646536, где частота аллеля G в Кузбассе составила 0.514 против 0.323 в контрольных группах RUS-RF и EUR. Выявленные частотные сдвиги по отдельным локусам предопределили характер дифференциации исследуемой выборки при оценке генетических расстояний. Для определения положения группы RUS-KEM в системе популяционных координат был проведен расчет попарных генетических расстояний по М. Нею на основе частот аллелей восьми локусов цитохромов P450. Матрица попарных генетических расстояний представлена в Таблице 2.

Таблица 1.

Распределение частот генотипов, аллелей и показатели равновесия Харди-Вайнберга (HWE) исследованных локусов в группе RUS-KEM (n = 254)

Table 1. Distribution of genotype and allele frequencies and Hardy‑Weinberg equilibrium (HWE) indicators for the studied loci in the RUS‑KEM group (n = 254).

Локус (rs)	Генотип	n	%	Аллель	Частота	p_{HWE}	D
CYP2R1(rs10766197)	G/G G/A A/A	62 114 78	24.41 44.88 30.71	G A	0.469 0.531	0.115	-0.099
CYP2R1(rs12794714)	G/G G/A A/A	72 122 60	28.35 48.03 23.62	G A	0.524 0.476	0.553	-0.037
CYP27A1(rs4674345)	A/A A/G G/G	73 114 67	28.74 44.88 26.38	A G	0.512 0.488	0.105	-0.102
CYP27B1(rs10877012)	G/G G/T T/T	33 114 107	12.99 44.88 42.13	G T	0.354 0.646	0.761	-0.019
CYP27B1(rs4646536)	A/A A/G G/G	57 133 64	22.44 52.36 25.20	A G	0.486 0.514	0.444	0.048
CYP24A1(rs2209314)	T/T T/C C/C	160 70 24	62.99 27.56 9.45	T C	0.768 0.232	<0.001	-0.227
CYP24A1(rs2296239)	C/C C/T T/T	129 98 27	50.79 38.58 10.63	C T	0.701 0.299	0.202	-0.080
CYP24A1(rs2296241)	G/G G/A A/A	59 114 81	23.23 44.88 31.89	G A	0.457 0.543	0.128	-0.096

Примечание. p_{HWE} – уровень значимости критерия Харди-Вайнберга; D – индекс фиксации, отражающий величину отклонения наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой

Таблица 2.

Матрица генетических расстояний (d) по М. Нею между исследованными выборками (расчет по 8 локусам)

Table 2. Genetic distance matrix (d) according to M. Nei between the studied samples (calculated based on 8 loci)

Группы сравнения	RUS-KEM	RUS-RF	EUR	EAS	$d_{ср}$
RUS-KEM	0				0.053
RUS-RF	0.051	0			0.062
EUR	0.039	0.004	0		0.058
EAS	0.069	0.131	0.132	0	0.111

Примечание. $d_{ср}$ – усредненное генетическое расстояние от данной популяции до всех остальных групп сравнения

Анализ полученной матрицы выявил специфические паттерны межпопуляционной дифференциации. Обобщенная выборка Российской Федерации (RUS-RF) демонстрирует минимальное генетическое расстояние с суперпопуляцией Европы EUR (d = 0.004), в то же время группа населения Кузбасса (RUS-KEM) обнаруживает определенную дистанцированность от общероссийских показателей – расстояние между RUS-KEM и RUS-RF составило d = 0.051. Примечательно, что к европейской суперпопуляции EUR выборка Кузбасса оказалась генетически несколько ближе (d = 0.039), чем к усредненной российской выборке. Интересной особенностью группы Кузбасса также стало сокращение генетической дистанции до восточноазиатского кластера EAS (d = 0.069), в то время как для групп RUS-RF и EUR расстояния до азиатской выборки оказались максимальными в данном исследовании (d = 0.131 и d = 0.132 соответственно).

На основе матрицы генетических расстояний методом кластерного анализа (UPGMA) была построена дендрограмма, визуализирующая филогенетические взаимоотношения исследованных групп населения (Рисунок 1).

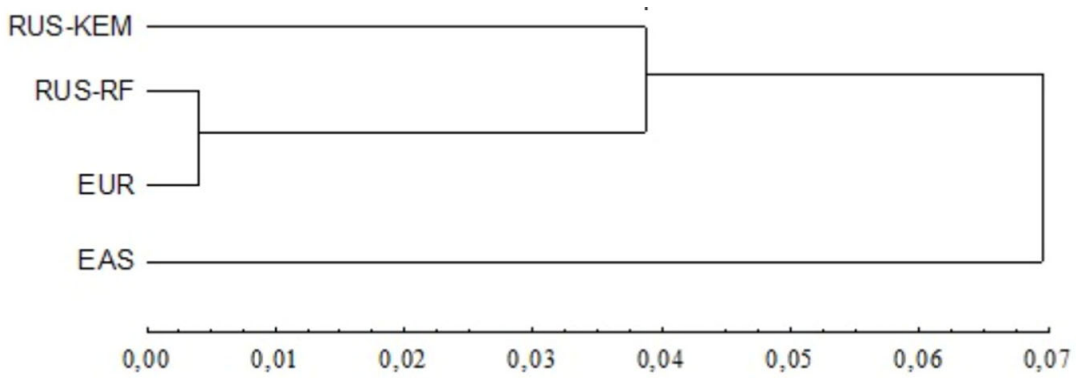


Рисунок 1. Дендрограмма генетических расстояний по М. Нею (метод UPGMA) для исследованных групп населения по локусам системы цитохрома P450

Figure 1. Dendrogram of genetic distances according to M. Nei (UPGMA method) for the studied population groups based on loci of the cytochrome P450 system

Дендрограмма наглядно иллюстрирует положение исследуемой группы жителей Сибири. На графике четко выделяется базовый субкластер, объединяющий выборку Российской Федерации (RUS-RF) и суперпопуляцию Европы (EUR) с минимальной длиной ветвей (точка слияния d = 0.004). Выборка Кемеровской области (RUS-KEM) отделяется от этого европеоидного ядра, формируя самостоятельную ветвь на уровне дифференциации d = 0.039 по отношению к EUR и d = 0.051 по отношению к RUS-RF. Восточноазиатская суперпопуляция (EAS) ожидаемо выступает в качестве внешней группы.

Следующим этапом было изучено распределение мультилокусных сочетаний аллелей для всей панели из восьми валидных локусов. В выборке населения Кузбасса было идентифицировано 208 уникальных сочетаний. Из них 16 вариантов продемонстрировали частоту встречаемости, превышающую пороговое значение в 1.0%, а их суммарный вклад в генетическую структуру исследуемой группы составил 11.8%. Полный спектр выявленных комбинаций и их частотные характеристики вынесены в Приложение (см. Таблицу S3).

В структуре ведущих восьмилокусных комплексов (*CYP2R1**rs10766197 – *CYP2R1**rs12794714 – *CYP27A1**rs4674345 – *CYP27B1**rs10877012 – *CYP27B1**rs4646536 – *CYP24A1**rs2209314 – *CYP24A1**rs2296239 – *CYP24A1**rs2296241) отмечено равномерное распределение частот – встречаемость каждого варианта составила 1.2% (по 3 индивида на каждую комбинацию). Среди них доминирующее положение заняли гаплотипы AGGGATTA, AGGGATCA, AGGGATCG, GGGGGTCG, GGGGGATTG, GGGGGTTG, AGGGGTCG, AGGGATTG, AGGGGTTG и GGGGATCG (Приложение, Таблица S3). Высокий уровень уникальности и равномерное распределение частот восьмилокусных комплексов в исследуемой выборке обусловлены математическими ограничениями ее объема при анализе систем высокой размерности. В связи с этим для выявления устойчивых генетических ядер и оценки межлокусных взаимодействий дальнейший анализ был сфокусирован на трех- и четырехлокусных конфигурациях методами комбинаторного паттерн-анализа.

Выявлено неслучайное распределение трех- и четырехлокусных комплексов, указывающее на

наличие межлокусных синергетических эффектов (Приложение, Таблица S4). В регуляторной системе триплета *CYP27B1*(rs10877012) – *CYP27B1*(rs4646536) – *CYP24A1*(rs2296241) доминирующими стали комбинации TGG и TGA (наблюдаемая частота каждой составила 12.2%, по 31 носителю). Для данных комплексов зафиксировано значимое превышение наблюдаемой частоты над теоретически ожидаемой (индекс O/E = 1.48 и 1.25 соответственно), что обусловлено ведущим аллельным эффектом варианта *CYP27B1* rs4646536: G. В трехлокусной системе *CYP27A1*(rs4674345) – *CYP27B1*(rs10877012) – *CYP27B1*(rs4646536) аналогичный стабилизирующий эффект аллеля rs4646536: G определил высокую популяционную частоту комплексов GTG (12.6%; индекс O/E = 1.34) и ATG (9.1%; индекс O/E = 1.11).

В изолированной катаболической системе гена *CYP24A1*, анализируемой по последовательности локусов rs2209314 – rs2296239 – rs2296241, наиболее распространенным оказалось сочетание CCA (наблюдаемая частота 6.3%; индекс O/E = 1.15). Умеренная величина коэффициента обогащения для данного триплета гена *CYP24A1* носит закономерный характер и обусловлена математическим эффектом «потолка» на фоне высокой популяционной частоты аллеля rs2209314:T. Данный факт указывает на высокую эволюционную консервативность и стабильность ключевого ядра инактивации активных форм витамина D в исследуемом генофонде.

Среди более сложных четырехлокусных взаимодействий в системе локусов *CYP27A1*(rs4674345) – *CYP27B1*(rs10877012) – *CYP24A1*(rs2209314) – *CYP24A1*(rs2296239) выраженное накопление отмечено для комплексов ATTC и ATTT (частота каждого – 0.059), а также TTTA, GTTC и GTTT (частота каждого – 0.043). Ключевыми маркерами неслучайной фиксации структуры этих четырехлокусных комплексов выступили аллельные варианты *CYP27B1* rs10877012: T и *CYP24A1* rs2296239: T, для которых значения индекса O/E находились в диапазоне от 1.22 до 1.55.

Обсуждение результатов

Полученные в ходе исследования результаты отражают своеобразие генетической структуры современного населения Кемеровской области – Кузбасса по локусам ферментов метаболизма витамина D. Ключевой внутрипопуляционной особенностью исследованной группы русских Сибири стало отклонение от равновесия Харди-Вайнберга по интронному маркеру гена катаболизма кальциферола *CYP24A1* (rs2209314, p_{HWE} <0.001), сопровождающееся существенным дефицитом гетерозигот (D = -0.227). В рамках классической популяционной генетики подобные феномены в открытых, динамичных популяциях крупных индустриальных центров могут быть обусловлены несколькими факторами. Первым и наиболее вероятным механизмом формирования дефицита гетерозигот является подразделенность выборки, известная как эффект Валунда. Поскольку формирование современного населения Кузбасса происходило (и продолжается в настоящее время) за счет разнонаправленных миграционных потоков, исследованная группа фактически представляет собой динамическую мозаику субпопуляционных элементов, еще не достигших состояния полного панмиксисного равновесия.

Наряду с миграционными процессами, нельзя исключать латентное действие факторов естественного отбора в специфических эколого-географических условиях региона. Фермент 24-гидроксилаза (*CYP24A1*) выполняет функцию «тормоза» в метаболическом пути витамина D, осуществляя инактивацию и разрушение его активных форм [Revez et al., 2020]. Проживание в условиях выраженного дефицита инсоляции, резко-континентального климата и высокого уровня аэрогенного загрязнения Кузбасса мелкодисперсными частицами, экранирующими ультрафиолетовое излучение, создает предпосылки для хронического популяционного гиповитаминоза D. В этих жестких средовых условиях избыточная активность катаболизма витамина D может быть эволюционно невыгодной для организма. Накопление данных крупномасштабными международными GWAS-консорциумами подтверждает, что регуляторные варианты *CYP24A1* выступают мощнейшими генетическими детерминантами сывороточной концентрации кальциферола, модулируя скорость его деградации [Revez et al., 2020]. Обнаруженное нами смещение распределения в пользу гомозиготных вариантов (T/T – 62.99% и C/C – 9.45%) при дефиците гетерозигот может отражать долговременный вектор «отбора против гетерозигот», направленный на закрепление определенных регуляторных режимов инактивации кальциферола, наиболее адаптивных к текущему техногенному и климатическому прессингу. Очевидно, что фундаментальное значение системы гидроксилирования витамина D заключается в обеспечении баланса между процессами его системной активации и катаболизма, что напрямую модулирует индивидуальный иммунный статус и адаптивные возможности организма [Кочетова и др. (Kochetova et al.), 2008; Burke, Baron, 2014]. Выявленные нами сдвиги частот аллелей по генам *CYP2R1* и *CYP27B1* в популяции Кузбасса (RUS-KEM) в сопоставлении с общероссийскими (RUS-RF) и европейскими (EUR) данными требуют детального

анализа с позиции функциональной анатомии данных локусов.

В печеночном звене метаболизма витамина D ключевую роль играет микросомальная 25-гидроксилаза, кодируемая геном *CYP2R1*, которая обладает наивысшей аффинностью к холекальциферолу и определяет базовый уровень циркулирующего в сыворотке крови 25(OH)D [Burke, Baron, 2014]. В нашем исследовании по интронному маркеру *CYP2R1**rs12794714 частота аллеля G в Кузбассе составила 0.524, что ниже показателей по Российской Федерации (0.645) и ближе к европейскому распределению (0.588). Согласно данным литературы, синонимические и интронные варианты в первом экзоне гена *CYP2R1* способны оказывать регуляторное влияние на посттранскрипционном уровне, модифицируя скорость сплайсинга и стабильность мРНК, что в условиях Сибири может изменять кинетику первичного этапа биотрансформации кальциферола [Carlberg, 2023]. Клинические интервенционные исследования подтверждают, что полиморфизмы промоторных областей гена *CYP2R1* (включая rs10766197) критически перестраивают профиль индивидуального ответа организма на терапию витамином D, выступая значимыми фармакогенетическими детерминантами [Bahrami et al., 2019]. Данные варианты способны значимо изменять эффекты витамина D на звенья врожденного иммунитета [Sanchez-Podme, Flores-Alvarado, 2021].

Наиболее значимый популяционный феномен зафиксирован нами в отношении гена митохондриальной 1-альфа-гидроксилазы (*CYP27B1*), обеспечивающей финальный этап синтеза гормонально активной формы витамина D – $1,25(OH)_2D_3$ – как на системном уровне в почках, так и локально в клетках иммунной системы [Raczyk, Carlberg, 2026]. Промоторный полиморфизм *CYP27B1**rs10877012 расположен в важном регуляторном участке промотора (позиция – 1260), непосредственно влияющем на связывание транскрипционных факторов [Raczyk, Carlberg, 2026; Sanchez-Podme, Flores-Alvarado, 2021]. Нами обнаружено двукратное накопление аллеля T в Кузбассе (0.646) по сравнению со среднероссийскими (0.278) и европейскими (0.303) трендами.

Аналогичная тенденция к накоплению альтернативного аллеля G (0.514 против 0.323 в РФ и Европе) выявлена по интронному маркеру *CYP27B1**rs4646536, находящемуся в сильном неравновесии по связям с промоторными областями гена. Функциональные исследования с репортерными конструкциями убедительно доказывают, что данные регуляторные перестройки в гене *CYP27B1* изменяют базальный уровень экспрессии 1-альфа-гидроксилазы [Dimitrov, White, 2022]. Накопление аллелей T (rs10877012) и G (rs4646536) в открытой популяции Кузбасса могут указывать на формирование уникального локального ответа, направленного на усиление экспрессии *CYP27B1* в тканях. В условиях сочетанного воздействия резко-континентального климата и техногенного загрязнения атмосферы Кузбасса, выступающего индуктором мультифакториальных патологий с выраженным воспалительным и пролиферативным компонентами [Корытина и др. (Korytina et al.), 2010; Баканова и др. (Bakanova et al.), 2020], такое компенсаторное накопление высокоактивных аллелей синтеза активного витамина D может играть важнейшую адаптивную роль [Dimitrov, White, 2022]. Данный ферментативный сдвиг обеспечивает тонкую настройку локального иммунного гомеостаза непосредственно в очагах ксеногенного поражения за счет модуляции экспрессии провоспалительных маркеров и регуляции транскрипционного фактора NF-kB [Громова и др. (Gromova et al.), 2023; Zhou, Hyppönen, 2023].

Обнаруженные локус-специфичные сдвиги частот аллелей нашли свое закономерное отражение при интегральном анализе генетических расстояний по М. Нею и построении дендрограммы (см. Рисунок 1). Выявленное обособление группы современного населения Кузбасса (RUS-KEM) в самостоятельную ветвь, дистанцированную от гомогенного европеоидного ядра (субкластер RUS-RF и EUR, d = 0.004) на уровень расхождения d = 0.051, свидетельствует в пользу гипотезы об уникальном характере формирования структуры открытых урбанизированных популяций Сибири. Данный феномен хорошо согласуется с фундаментальными концепциями сибирских генетических школ, постулирующими, что генетическая структура пришлого населения Сибири формировалась в условиях интенсивных межпопуляционных взаимодействий, дрейфа генов и селективного прессинга среды, существенно модифицирующих исходный восточноевропейский базис [Марусин и др. (Marusin et al.), 2006; Бабушкина и др. (Babushkina et al.), 2021; Попова и др. (Popova et al.), 2024].

Интересной биогеографической особенностью группы RUS-KEM стало сокращение генетической дистанции до восточноазиатской суперпопуляции EAS (d = 0.069 по Нею) по сравнению с аналогичными показателями для европейской части России и Европы (d > 0.131-0.132). Наше исследование позволяет предположить молекулярно-генетический механизм данного «азиатского сдвига». Он может быть обусловлен не межэтническим смешением, а конвергентным накоплением в популяции Кузбасса аллельных вариантов генов активации витамина D, характерных для азиатского

региона. Так, по промоторному локусу *CYP27B1**rs10877012 частота аллеля T в Кузбассе (0.646) продемонстрировала смещение от европейского тренда (0.303) в сторону восточноазиатского максимума, где данный аллель является мажорным (0.705).

Выявленный в работе феномен неслучайного распределения многолокусных комбинаций (индексы O/E до 1.55) расширяет понимание адаптационного ответа генофонда Кузбасса на системном уровне. Максимальное кумулятивное обогащение зафиксировано для комплексов TGG и TGA в триплете *CYP27B1*(rs10877012) – *CYP27B1*(rs4646536) – *CYP24A1*(rs2296241) и комплексов GTG и ATG в системе *CYP27A1*(rs4674345) – *CYP27B1*(rs10877012) – *CYP27B1*(rs4646536). Ключевым детерминантом этой структурной фиксации выступает функционально активный аллельный вариант *CYP27B1* rs4646536:G, сопряженный с промоторными областями гена 1-альфа-гидроксилазы. В данных средовых условиях синергетическое закрепление высокоактивных гаплотипов синтеза (*CYP27B1*) на фоне сбалансированного катаболизма (*CYP24A1*) может носить выраженный адаптивный характер. Подобная перестройка мультилокусных профилей цитохромов P450, регулирующих метаболизм плейотропных нутриентов, может являться отражением экогенетических закономерностей долговременной адаптации открытой популяции к проживанию в экстремальных условиях Сибири (резко-континентальный климат, экранирование ультрафиолетовых лучей промышленным смогом).

Таким образом, интегральный генетический профиль системы гидроксилирования кальциферола у современных жителей Кузбасса представляет собой результат сложного синергизма между миграционной историей региона (эффект Валунда) и латентным действием средового отбора, направленного на локальное усиление экспрессии ключевых гидроксилаз в тканях.

Заключение

Результатом проведенного популяционно-генетического исследования стало описание структуры распределения частот аллелей, генотипов, а также трех- и четырехлокусных комплексов генов системы метаболизма витамина D (*CYP2R1*, *CYP27A1*, *CYP27B1*, *CYP24A1*) в открытой популяции современного населения Кемеровской области – Кузбасса. Установлено выраженное региональное своеобразие исследуемой группы, выражающееся в статистически значимом накоплении регуляторных аллельных вариантов гена 1-альфа-гидроксилазы (*CYP27B1*(rs10877012), *CYP27B1*(rs4646536)), изменяющих базовый уровень экспрессии фермента. Методом конфигурационных частот зафиксировано неслучайное распределение межгенных комплексов с выраженным эффектом кумулятивного обогащения (индексы O/E до 1.55), ключевым драйвером стабильности которых выступает аллель *CYP27B1* rs4646536:G. Интегральный анализ генетических расстояний выявил определенную дистанцированность генофонда русского населения Кузбасса от среднероссийских и европейских показателей с формированием специфического вектора дифференциации в сторону восточноазиатских трендов по исследованной панели цитохромов.

Обнаруженный молекулярно-популяционный феномен отклонения от равновесия Харди–Вайнберга по локусу катаболизма *CYP24A1*(rs2209314) с выраженным дефицитом гетерозигот (D = -0.227) отражает подразделенность выборки индустриального региона в сочетании с векторами селективного давления факторов среды. Полученные результаты формируют фундаментальную базу для биомедицинского мониторинга, оценки индивидуальной чувствительности к суплементации кальциферола и анализа рисков развития многофакторной патологии в условиях сочетанного климато-техногенного прессинга Сибирского региона.

Этика

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (протокол № 301 от 08.02.2023 г.) и выполнена в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все участники исследования добровольно подписали информированное согласие на забор биологического материала и проведение молекулярно-генетического тестирования. Организация, проведение и хранение данных популяционно-генетического скрининга полностью соответствуют нормативно-правовым актам Российской Федерации, регламентирующим порядок работы с персональными биомедицинскими данными и проведение генетических исследований населения (включая положения ФЗ № 43).

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-28-00365 (руководитель – д.б.н. М.Б. Лавряшина).

Благодарности

Авторы выражают искреннюю признательность всем волонтерам, принявшим добровольное участие в данном научно-исследовательском проекте и предоставившим

биологический материал для формирования популяционной выборки Кемеровской области – Кузбасса.

Поступила в редакцию: 17.08.2026 г.
Принята к публикации: 21.09.2026 г.

Литература

1. Бабушкина Н.П., Постригань А.Е., Кучер А.Н. и др. Ассоциации rs4244285 в гене *CYP2C19* с многофакторными заболеваниями. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021. 36(4). 125-131. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-125-131
2. Баканова М.Л., Минина В.И., Савченко Я.А. и др. Роль полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в патогенезе аденокарциномы легкого. *Медицинская генетика*. 2020. 19(6). 79-80. doi: 10.25557/2073-7998.2020.06.79-80
3. Балановская Е.В., Петрушенко В.С., Кошель С.М. и др. Картографический атлас распространения 45 фармакогенетических маркеров в народонаселении России и сопредельных стран. *Вестник РГМУ*. 2020. 6. 39–52. doi: 10.24045/vrgmu.2020.080
4. Беляева Е.В., Ершова О.А., Астахова Т.А., Бугун О.В. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз в этнических группах, проживающих на территории Восточной Сибири. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2017. 21(5). 576-580. doi: 10.18699/VJ17.274.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г. Молекулярные синергисты витамина D: роль цитохромов P450 и регуляция воспалительного ответа через сигнальный путь NF-kB. *Терапевтический архив*. 2023. 95(4). 312–320. doi: 10.26442/00403660.2023.04.202145
6. Викторова Т.В., Корытина Г.Ф., Макарова О.В. и др. Полиморфизм гена ариламин-N-ацетилтрансферазы 2 у народов Волго-Уральского региона. *Молекулярная биология*. 2003. 37(6). 971-974. doi: 10.1023/B:MBIL.0000008349.44814.20
7. Джаубермезов М.А., Мингажева Э.Т., Аксберг Д.С. и др. Полиморфизм гена цитохрома P450 *CYP1A1* (Ile462Val) в популяциях балкарцев и карачаевцев. *Экологическая генетика*. 2021. 19(3). 273-279. doi: 10.17816/ecogen71456.
8. Корытина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., Викторова Т.В. Частоты полиморфных вариантов генов *CYP1B1* и *CYP2F1* в трех этнических группах жителей Республики Башкортостан и у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Молекулярная биология.* 2010. 44 (1). 33–41. doi: 10.1134/S002689331001005X
9. Кочетова О.В., Корытина Г.Ф., Ахмадишина Л.З. и др. Анализ полиморфизма гена цитохрома P450 1A1 (*CYP1A1*) в этнических группах Республики Башкортостан. *Генетика*. 2008. 44(12). 1677–1683. doi: 10.1134/S1022795408120118
10. Марусин А.В., Степанов В.А., Спиридонова М.Г. Полиморфизм генов этанолметаболизирующих ферментов *ADH1B*, *ADH7* и *CYP2E1* в русской популяции Западно-Сибирского региона. *Медицинская генетика.* 2006. 5(7). 51-56
11. Остапцева А.В., Шабалдин А.В., Зоркольцева И.В. Генетический полиморфизм гена *CYP1A2* у телеутов и шорцев Кемеровской области. *Медицина в Кузбассе*. 2006. 5(1). 10-12
12. Попова С.Н., Спиридонова М.Г., Степанов В.А. Анализ изменчивости генов метаболизма нутриентов и витаминов в популяциях Сибири в контексте экологической адаптации. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024. 28(2). 184-192. doi: 10.18699/VJ24.021
13. Рахимкулова А.А., Ахметова В.Л., Малиевский О.А. и др. Врождённая дисфункция коры надпочечников: клинико-генетические аспекты. *Медицинская генетика*. 2013. 12(6). 3-14.
14. Bahrami A, Mehramiz M, Ghayour-Mobarhan M et al. A genetic variant in the cytochrome P450 family 2 subfamily R member 1 determines response to vitamin D supplementation. *Clinical Nutrition*. 2019. 38(2). 676–681. doi: 10.1016/j.clnu.2018.11.007
15. Burke CA, Baron JA. Genetic variants in *CYP2R1*, *CYP24A1*, and *VDR* modify the efficacy of vitamin D3 supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014. 99(10). E2133-2137. doi: 10.1210/jc.2014-1389
16. Carlberg C. Vitamin D signaling network and the immune system: Focus on P450 cytochromes expression. *Frontiers in Immunology*. 2023. 14. 1124503. doi: 10.3389/fimmu.2023.1124503
17. Dimitrov V, White JH. Species-specific regulation of innate immunity by vitamin D signaling and hydroxylases genetic architecture. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2022. 219. 106063. doi: 10.1016/j.jsbmb.2022.106063
18. Dzhaubermezov M, Ekomasova N, Mustafin RN et al. Genetic Polymorphisms of Cytochromes P450 in Finno-Permic Populations of Russia. *Genes*. 2022. 13(12). 2353. doi: 10.3390/genes13122353
19. Hribar M., Hristov H., Gregorič M. et al. Nutrihealth Study: Seasonal Variation in Vitamin D Status Among the Slovenian Adult and Elderly Population. *Nutrients*. 2020. 12(6). 1838. doi: 10.3390/nu12061838.
20. Karrow NA, Leuschner SE, Shandilya UK et al. Genetic Variants Influencing Individual Vitamin D Status. *Nutrients*. 2025. 16(4). 1112. doi: 10.3390/nu17162673
21. Raczyk M., Carlberg C. From Sunlight to Signaling: Evolutionary Integration of Vitamin D and

Sterol Metabolism. *Metabolites*. 2026. 16(1). 74. doi: 10.3390/metabo16010074.
22. Revez J, Lin T, Qiao Z et al. Genome-wide association study highlights CYP24A1 mechanisms and vitamin D concentrations. *Nature Communications.* 2020. 11(1). 1432. doi: 10.1038/s41467-020-15112-3
23. Sanchez-Podme E, Flores-Alvarado D. Polymorphisms CYP2R1 rs10766197 and CYP27B1 rs10877012 in Multiple Sclerosis: A Case-Control Study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021. 56. 103254. doi: 10.1016/j.msard.2021.103254
24. Zhou A, Hyppönen E. Long-term vitamin D status and inflammatory biomarkers: A Mendelian randomization study highlighting NF-kB signaling modification. *International Journal of Epidemiology*. 2023. 52(2). 523–534. doi: 10.1093/ije/dyac164

References

1. Babushkina NP, Postrigan AE, Kucher AN et al. Associations of rs4244285 in the CYP2C19 gene with multifactorial diseases. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021. 36(4). 125–131. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-125-131 (In Russian)
2. Bahrami A, Mehramiz M, Ghayour-Mobarhan M et al. A genetic variant in the cytochrome P450 family 2 subfamily R member 1 determines response to vitamin D supplementation. *Clinical Nutrition*. 2019. 38(2). 676–681. doi: 10.1016/j.clnu.2018.11.007
3. Bakanova ML, Minina VI, Savchenko YA et al. The role of polymorphic variants of xenobiotic biotransformation enzyme genes in the pathogenesis of lung adenocarcinoma. *Medical Genetics*. 2020. 19(6), 79–80. doi: 10.25557/2073-7998.2020.06.79-80. (In Russian)
4. Balanovskaya EV, Petrushenko VS, Koshel' SM et al. Cartographic atlas of frequency variation for 45 pharmacogenetic markers in populations of Russia and its neighbor states. *Bulletin of RSMU*. 2020. 6. 38–50. doi: 10.24075/brsmu.2020.080 (In Russian)
5. Belyaeva E.V., Ershova O.A., Astakhova T.A., Bugun O.V. Polymorphism of glutathione‑S‑transferase genes in ethnic groups residing in Eastern Siberia. Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017. 21(5). 576–580. doi: 10.18699/VJ17.274 (In Russian)
6. Burke CA, Baron JA. Genetic variants in *CYP2R1*, *CYP24A1*, and *VDR* modify the efficacy of vitamin D3 supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014. 99(10). E2133-2137. doi: 10.1210/jc.2014-1389
7. Carlberg C. Vitamin D signaling network and the immune system: Focus on P450 cytochromes expression. *Frontiers in Immunology*. 2023. 14. 1124503. doi: 10.3389/fimmu.2023.1124503
8. Dimitrov V, White JH. Species-specific regulation of innate immunity by vitamin D signaling and hydroxylases genetic architecture. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2022. 219. 106063. doi: 10.1016/j.jsbmb.2022.106063
9. Dzhaubermezov MA, Mingazheva ET, Axberg DS et al. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP1A1 (Ile462Val) gene in the populations of Balkars and Karachays. *Ecological Genetics*. 2021. 19(3). 273-279. doi: 10.17816/ecogen71456 (In Russian)
10. Dzhaubermezov M, Ekomasova N, Mustafin RN et al. Genetic Polymorphisms of Cytochromes P450 in Finno-Permic Populations of Russia. *Genes*. 2022. 13(12). 2353. doi: 10.3390/genes13122353
11. Gromova OA, Torshin IYu, Chuchalin AG. Molecular synergists of vitamin D: The role of cytochrome P450 and regulation of the inflammatory response via the NF-κB signaling pathway. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023. 95(4). 312–320. doi: 10.26442/00403660.2023.04.202145. (In Russian)
12. Hribar M., Hristov H., Gregorič M., Blaznik U., Zaletel K., Oblak A., Osredkar J., Kušar A., Žmitek K., Rogelj I. Nutrihealth Study: Seasonal Variation in Vitamin D Status Among the Slovenian Adult and Elderly Population. *Nutrients*. 2020. 12(6). 1838. doi: 10.3390/nu12061838.
13. Karrow NA, Leuschner SE, Shandilya UK et al. Genetic Variants Influencing Individual Vitamin D Status. *Nutrients*. 2024. 16(4). 1112. doi: 10.3390/nu16041112
14. Kochetova OV, Korytina GF, Akhmadishina LZ et al. Analysis of the cytochrome P450 1A1 (*CYP1A1*) gene polymorphism in the ethnic groups of the republic of Bashkortostan. *Russ J Genet*. 2008. 44. 1454–1460. doi: 10.1134/S1022795408120107
15. Korytina GF, Akhmadishina LZ, Victorova TV. Frequencies of CYP1B1 and CYP2F1 polymorphic variants in three ethnic groups of Bashkortostan and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Molecular Biology*. 2010. 44(1). 33–41. doi: 10.1134/S002689331001005X (In Russian)
16. Marusin AV, Stepanov VA, Spiridonova MG. Polymorphism of genes of ethanol-metabolizing enzymes ADH1B, ADH7, and CYP2E1 in the Russian population of the West Siberian region. *Medical Genetics.* 2006. 5(7). 51–56. (In Russian)
17. Ostaptseva AV, Shabaldin AV, Zorkoltseva IV. Genetic polymorphism of the CYP1A2 gene in Teleuts and Shors of the Kemerovo Region. *Medicine in Kuzbass.* 2006. 5(1). 10–12. (In Russian)
18. Popova SN, Spiridonova MG, Stepanov VA. Analysis of variability in genes involved in nutrient and vitamin metabolism in Siberian populations in the context of ecological adaptation. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii*. 2024. 28(2). 184–192. doi: 10.18699/VJ24.021 (In Russian)
19. Raczyk M., Carlberg C. From Sunlight to Signaling: Evolutionary Integration of Vitamin D and

Sterol Metabolism. *Metabolites.* 2024. 14(1). 42. doi: 10.3390/metabo14010042
20. Rahimkulova AA, Akhmetova VL, Malievsky OA et al. Congenital Adrenal Hyperplasia: Clinical and Genetic Aspects. Medical Genetics. 2013. 12(6). 3–14. (In Russian)
21. Revez J, Lin T, Qiao Z et al. Genome-wide association study highlights CYP24A1 mechanisms and vitamin D concentrations. *Nature Communications.* 2020. 11(1). 1432. doi: 10.1038/s41467-020-15112-3
22. Sanchez-Podme E, Flores-Alvarado D. Polymorphisms CYP2R1 rs10766197 and CYP27B1 rs10877012 in Multiple Sclerosis: A Case-Control Study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021. 56. 103254. doi: 10.1016/j.msard.2021.103254
23. Viktorova TV, Korytina GF, Makarova OV et al. Polymorphism of the Arylamine N-Acetyltransferase 2 Gene in Ethnic Populations of the Volga–Ural Region. Molecular Biology. 2003. 37(6). 827–829. doi: 10.1023/B:MBIL.0000008349.44814.20 (In Russian)
24. Zhou A, Hyppönen E. Long-term vitamin D status and inflammatory biomarkers: A Mendelian randomization study highlighting NF-kB signaling modification. *International Journal of Epidemiology*. 2023. 52(2). 523–534. doi: 10.1093/ije/dyac164

Приложение

Таблица S1.Сравнительный анализ частот аллелей исследованных генов системы цитохрома P450 во внешних референсных суперпопуляциях – Российской Федерации (RUS-RF), выборках Европы (EUR) и Восточной Азии (EAS)

Table S1. Comparative analysis of allele frequencies of the studied cytochrome P450 system genes in external reference superpopulations: the Russian Federation (RUS-RF), European (EUR), and East Asian (EAS) samples

Полиморфный вариант	RUS-RF			EUR			EAS		
*CYP2R1**rs10766197	N	G	A	N	G	A	N	G	A
	241362	0.640	0.360	304322	0.534	0.466	4098	0.614	0.386
*CYP2R1**rs12794714	N	G	A	N	G	A	N	G	A
	241402	0.645	0.355	330374	0.588	0.412	1640	0.601	0.399
*CYP27A1**rs4674345	N	A	G	N	A	G	N	A	G
	241362	0.548	0.452	244392	0.502	0.498	676	0.852	0.148
*CYP27B1**rs10877012	N	G	T	N	G	T	N	G	T
	241464	0.722	0.278	368582	0.697	0.303	6138	0.295	0.705
*CYP27B1**rs4646536	N	A	G	N	A	G	N	A	G
	241428	0.677	0.323	72996	0.677	0.323	350	0.374	0.626
*CYP24A1**rs2209314	N	T	C	N	T	C	N	T	C
	241424	0.791	0.209	196664	0.760	0.240	7090	0.620	0.380
*CYP24A1**rs2296239	N	C	T	N	C	T	N	C	T
	241414	0.770	0.230	421952	0.756	0.244	4162	0.385	0.615
*CYP24A1**rs2296241	N	G	A	N	G	A	N	G	A
	241360	0.491	0.509	644546	0.475	0.525	13160	0.578	0.422

Примечание. Здесь и в таблицах 2S и 3S Приложения: БДПЧ – База данных популяционных частот генетических вариантов населения Российской Федерации. ФМБАРоссии, https://gdbpop.nir.cspfmba.ru;ALFA – ALFAdataset, https://ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/gsr/alfa; полужирным шрифтом отмечены статистически значимые отличия при сравнении с группой RUS-KEM

Таблица S2.Распределение частот генотипов по восьми исследованным локусам цитохромов в группах сравнения RUS-RF, EUR и EAS

Table S2. Distribution of genotype frequencies across eight studied cytochrome loci in the RUS-RF, EUR, and EAS comparison groups

Полиморфный вариант		RUS-RF		EUR		EAS	
		%	*n*	%	*n*	%	*n*
*CYP2R1**rs10766197	G/G	40.96	98 862	28.01	83 532	37.70	1 545
	G/A	46.08	111 220	49.82	148 572	47.40	1 942
	A/A	12.96	31 281	22.17	66 064	14.90	611
*CYP2R1**rs12794714	G/G	41.61	100 429	34.58	114 225	36.12	592
	G/A	45.79	110 550	48.45	160 070	47.96	787

	A/A	12.60	30 423	16.97	56 079	15.92	261
*CYP27A1**rs4674345	A/A	30.03	72 482	25.20	61 588	72.59	491
	A/G	49.54	119 569	50.00	122 194	25.22	170
	G/G	20.43	49 311	24.80	60 610	2.19	15
*CYP27B1**rs10877012	G/G	52.13	125 871	48.58	179 060	8.71	534
	G/T	40.14	96 931	42.24	155 682	41.59	2 553
	T/T	7.73	18 661	9.18	33 839	49.70	3 051
*CYP27B1**rs4646536	A/A	45.84	110 653	45.84	33 456	13.99	49
	A/G	43.73	105 587	43.73	31 924	46.82	164
	G/G	10.43	25 188	10.43	7 616	39.19	137
*CYP24A1**rs2209314	T/T	62.57	151 054	57.76	113 593	38.44	2 725
	T/C	33.06	79 824	36.48	71 743	47.12	3 341
	C/C	4.37	10 546	5.76	11 328	14.44	1 024
*CYP24A1**rs2296239	C/C	59.29	143 134	57.15	241 161	14.82	617
	C/T	35.42	85 509	36.89	155 670	47.36	1 971
	T/T	5.29	12 771	5.96	25 121	37.82	1 574
*CYP24A1**rs2296241	G/G	24.11	58 187	22.56	145 426	33.41	4 397
	G/A	49.98	120 641	49.88	321 467	48.78	6 420
	A/A	25.91	62 532	27.56	177 653	17.81	2 344

Таблица S3. Спектр и частотные характеристики восьмилокусных гаплотипов в группе RUS-KEM (частота> 1%)

Table S3. Spectrum and frequency characteristics of eight-locus haplotypes in the RUS-KEM group (frequency > 1%)

Комбинация	Локусы	*n*	Частота, %
AGGGATTA	*CYP2R1**rs10766197, *CYP2R1**rs12794714, *CYP27A1**rs4674345, *CYP27B1**rs10877012, *CYP27B1**rs4646536, *CYP24A1**rs2209314, CYP24A1*rs2296239, CYP24A1*rs2296241	3	1,18
AGGGATCA	*CYP2R1**rs10766197, *CYP2R1**rs12794714, *CYP27A1**rs4674345, *CYP27B1**rs10877012, *CYP27B1**rs4646536, *CYP24A1**rs2209314, *CYP24A1**rs2296239, *CYP24A1**rs2296241	3	1,18
AGGGATCG	*CYP2R1**rs10766197, *CYP2R1**rs12794714, *CYP27A1**rs4674345, *CYP27B1**rs10877012, *CYP27B1**rs4646536, *CYP24A1**rs2209314, *CYP24A1**rs2296239, *CYP24A1**rs2296241	3	1,18
GGGGGTCG	*CYP2R1**rs10766197, *CYP2R1**rs12794714, *CYP27A1**rs4674345, *CYP27B1**rs10877012, *CYP27B1**rs4646536, *CYP24A1**rs2209314, *CYP24A1**rs2296239, *CYP24A1**rs2296241	3	1,18
GGGGATTG	*CYP2R1**rs10766197, *CYP2R1**rs12794714, *CYP27A1**rs4674345, *CYP27B1**rs10877012, *CYP27B1**rs4646536, *CYP24A1**rs2209314, *CYP24A1**rs2296239, *CYP24A1**rs2296241	3	1,18
GGGGGTTG	*CYP2R1**rs10766197, *CYP2R1**rs12794714, *CYP27A1**rs4674345, *CYP27B1**rs10877012, *CYP27B1**rs4646536, *CYP24A1**rs2209314, *CYP24A1**rs2296239, *CYP24A1**rs2296241	3	1,18
AGGGGTCG	*CYP2R1**rs10766197, *CYP2R1**rs12794714, *CYP27A1**rs4674345, *CYP27B1**rs10877012, *CYP27B1**rs4646536, *CYP24A1**rs2209314, *CYP24A1**rs2296239, *CYP24A1**rs2296241	3	1,18
AGGGATTG	*CYP2R1**rs10766197, *CYP2R1**rs12794714,	3	1,18

	*CYP27A1**rs4674345, *CYP27B1**rs10877012, *CYP27B1**rs4646536, *CYP24A1**rs2209314, *CYP24A1**rs2296239, *CYP24A1**rs2296241		
AGGGGTTG	*CYP2R1**rs10766197, *CYP2R1**rs12794714, *CYP27A1**rs4674345, *CYP27B1**rs10877012, *CYP27B1**rs4646536, *CYP24A1**rs2209314, *CYP24A1**rs2296239, *CYP24A1**rs2296241	3	1,18
GGGGATCG	*CYP2R1**rs10766197, *CYP2R1**rs12794714, *CYP27A1**rs4674345, *CYP27B1**rs10877012, *CYP27B1**rs4646536, *CYP24A1**rs2209314, *CYP24A1**rs2296239, *CYP24A1**rs2296241	3	1,18
всего 208, в том числе, с частотой более 1 % -16			11,80%

Таблица S4. Характеристики ключевых высокочастотных многолокусных комбинаций генов системы гидроксилирования витамина D в группе RUS-KEM (n = 254)

Table S4. Characteristics of key high-frequency multi-locus gene combinations of the vitamin D hydroxylation system in the RUS-KEM group (n = 254)

Анализируемая система локусов (порядок rs-номеров)	Комбинация	*n*	Частота		Индекс O/E
			Набл.	Ожид.	
3-локусные системы:					
CYP27B1(rs10877012) – *CYP27B1*(rs4646536) – *CYP24A1*(rs2296241)	TGG TGA	31 31	0.122 0.122	0.082 0.098	1.48 1.25
CYP27A1(rs4674345) – *CYP27B1*(rs10877012) – *CYP27B1*(rs4646536)	GTG ATG	32 23	0.126 0.091	0.094 0.082	1.34 1.11
CYP24A1(rs2209314) – *CYP24A1*(rs2296239) – *CYP24A1*(rs2296241)	CCA	16	0.063	0.055	1.15
4-локусные системы:					
CYP27A1(rs4674345) – *CYP27B1*(rs10877012) – *CYP24A1*(rs2209314) – *CYP24A1*(rs2296239)	ATTC ATTT TTTA GTTC GTTT	15 15 11 11 11	0.059 0.059 0.043 0.043 0.043	0.041 0.046 0.035 0.028 0.031	1.44 1.28 1.22 1.55 1.39

Примечание. Теоретически ожидаемая частота рассчитана на основе мультипликативной модели при допущении независимого комбинирования индивидуальных признаков; индекс O/E (Observed/Expected) отражает величину накопления комбинации относительно случайного распределения.

IBG UFRC RAS

BIOMICS

ISSN 2221-6197 https://biomicsj.ru

Влияние хронического отравления хлорпирифосом на массу тела белых лабораторных крыс

[1]Душенина О.А.*, [2]Валлин Е.Ж.

[1] ФГБУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100,Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2
[2] ФГБУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 196084, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Черниговская, д.5
E-mail: olgpanchenkova@yandex.ru

Резюме

Широкая распространенность хлорпирифоса обуславливает актуальность изучения его токсических свойств. Однако, большинство исследований рассматривают последствия однократного введения в организм большой дозы. Тогда как для человека и животных значительно более вероятен риск получения малых доз хлорпирифоса в течении длительного периода. Так как инсектицид может поступать в организм различными путями, в том числе с растительной пищей и продуктами животного происхождения. Масса тела является интегральным показателем физиологического состояния организма, и ее динамика может служить чувствительным маркером хронической интоксикации. В литературе описаны противоречивые данные о влиянии хлорпирифоса на массу тела: часть исследований указывает на увеличение веса за счет накопления жировой ткани, в то же время другие демонстрируют противоположные результаты. Исследование было проведено на базе Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Целью исследования являлось изучение влияния хронического отравления хлорпирифосом на динамику массы тела белых лабораторных крыс. Были сформированы контрольная и экспериментальная группы животных. Для моделирования хронического отравления опытная группа животных на протяжении двух месяцев перорально получала хлорпирифос в дозе 40 мг/кг в сутки. Контрольные животные получали воду в эквивалентном объеме. Измерение массы тела животных проводилось на протяжении двух месяцев с интервалом 10 дней. Полученные данные свидетельствуют об угнетении набора массы тела у опытной группы животных. Такие результаты предположительно можно объяснить метаболическими изменениями в результате длительной токсической нагрузки. Эти данные подтверждают, что динамика массы тела является информативным интегральным показателем при оценке хронической токсичности.

Ключевые слова: лабораторные крысы, фосфорорганические соединения, хлорпирифос, хроническое отравление, масса тела.

Цитирование: Душенина О.А., Валлин Е.Ж. Влияние хронического отравления хлорпирифосом на массу тела белых лабораторных крыс. *Biomics*. 2026. Т.18(3). С. 294-298. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-22

Авторы, Душенина О.А., Валлин Е.Ж.

Effect of chronic chlorpyrifos poisoning on the body weight of white laboratory rats

[1]Dushenina O.A.*, [2]Vallin E.Zh.

1 St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russian Federation
2 St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, 5 Chernigovskaya St., St. Petersburg, 196084, Russian Federation
E-mail: olgpanchenkova@yandex.ru

Resume

The widespread use of chlorpyrifos increases the relevance of its toxic properties. Clearly, most studies take into account the consequences of a single high dose intake by the body. Whereas for humans and animals, there is a significantly higher risk of receiving low doses of chlorpyrifos over a long period of time. The insecticide can enter the body in various ways, including with proper food and animal products. The thrust mass is an integrated indicator of the physiological state of the body, and its dynamics can serve as a sensitive marker of chronic intoxication. Contradictory data on the effect of chlorpyrifos on the mass of tremors are described in the literature: some investigations indicate an increase in everything due to the accumulation of adipose tissue, while others show the opposite results. The study was conducted on the basis of the St. Petersburg State Pediatric Medical University. The aim of the study was to detect the effects of chronic exposure to chlorpyrifos on the dynamics of mass pushing white laboratory rats. Control and experimental groups of animals were formed. To simulate a chronic poisoning, a sensitive group of animals received chlorpyrifos orally at a dose of 40 mg/kg for two months. The body weight of the animals was measured over a period of two months, with an interval of 10 days. The data obtained indicate the suppression of sets of masses pushed into a reasonable group of animals. Such results can preferably be explained by metabolic changes in the resolution of prolonged toxic stress. These data confirm that the dynamics of the body weight is an informative integrated indicator for chronic toxicity.

Keywords: laboratory rats, organophosphorus compounds, chlorpyrifos, chronic poisoning, body weight.

Citation: Dushenina O.A., Vallin E.Zh. Effect of chronic chlorpyrifos poisoning on the body weight of white laboratory rats. *Biomics*. 2026. V.18(3). P. 294-298. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-22 (In Russian)

The Authors, G.V. Shariova, D.S. Veselov, G.R. E.V.Martynenko, S.N. Abramov, G.R. Kudoyarova

Введение

Хлорпирифос – весьма эффективный и широко применяемый органофосфатный инсектицид широкого спектра действия. Данный препарат применяется как в быту, так и в сельском хозяйстве. В настоящее время мировое производство находится на уровне около 50 000 тонн в год [Silva et al., 2021]. Это означает, что несмотря на запретна его использованиев некоторых странах (например, в Европе с 2019 года), проблема воздействия хлорпирифоса на человека и окружающую среду остается достаточно актуальной [Mansukhani et al., 2026].

Его особенностью является длительный период распада в почве. Даже через длительный срок после обработки территорий его следы обнаруживаются в окружающей среде. Таким образом человек и животные могут длительно получать небольшие дозы хлорпирифоса [Wang et al., 2019].При поступлении в организм он преобразуется в метаболит - хлорпирифос-оксон. Именно он непосредственно оказывает токсическое действие на органы и системы, вызывая метаболические нарушения. Помимо прямых эффектов, вызванных блокированием фермента ацетилхолинэстеразы, хлорпирифос способен взывать различные метаболические сдвиги [Никифорова и др. (Nikiforova et al.), 2026]. Изменение массы тела при хронической интоксикации хлорпирифосом может быть обусловлено его гепато- и нефротоксическим действием. Гепатотоксичность, проявляется в нарушении метаболической функции печени, в том числе в снижении ее способности к синтезу белка, гликогеногенезу и детоксикации [Coppola et al., 2025; Ribeiro et al., 2022]. Кроме того, хлорпирифос оказывает нефротоксическое действие, приводящее к снижению фильтрационной способности почек и потере белка [Wang, Tsakiridis, 2021]. В совокупности

эти нарушения ведут к дефициту энергетических субстратов и запуску катаболических процессов, при которых организм вынужденно использует собственные белки в качестве источника энергии. Как следствие, возможно замедление прироста или снижение массы тела у опытных животных.

Целью исследованияявлялось изучение влияния хронического отравления хлорпирифосом на массу тела лабораторных крыс.

Актуальность работы обусловлена тем, что в научной литературе на данный момент нет единого мнения о направленности влияния хронического отравления хлорпирифосом на массу тела [Джуманиязов и др. (Dzhumaniyazov et al.), 2025; Farkhondeh et al., 2021]. Большинство исследований утверждают о снижении веса, однако существуют эксперименты, где были получены противоположные результаты. Однако, это можно объяснить вариабельностью дизайна экспериментов - различные пути введения, дозы и продолжительность эксперимента. Кроме того, большинство работ посвящено острой токсичности, в то время как хроническому отравлению не уделяется достаточно внимания.

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Объектами исследования послужили самцы белых лабораторных крыс линии Wistar. Возраст животных на момент начала эксперимента составил 5 месяцев. Были сформированы 2 группы животных, опытная и контрольная по 10 особей в каждой группе.

Для моделирования хронического отравления опытная группа животных на протяжении 2 месяцев перорально получала хлорпирифос (BuFF, Германия) в дозе 40 мг/кг в сутки в объеме 0,2 мл.Большинство исследований, целью которых является определение пороговых концентраций, имеют продолжительность около 6-12 месяцев. Однако выбранная доза создает выраженную токсическую нагрузку, что обеспечивает развитие метаболических сдвигов в течение 2 месяцев.Контрольная группа параллельно на протяжении того же времени получала воду в том же объеме.

Измерение массы тела производилось каждые 10 дней на протяжении 2 месяцев.

На всем протяжении эксперимента животные находились в одинаковых условиях кормления и содержания. В качестве корма использовался полнорационный гранулированный корм для лабораторных грызунов (ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», Ленинградская область). Потребление корма в контрольной и опытной группах не различалось на протяжении всего периода наблюдения.

Исследование проводили с соблюдением международных и национальных норм гуманного обращения с лабораторными животными (Европейская конвенция ETS № 123; Приказ Минздрава России № 199н от 01.04.2016).

Статистическую обработку данных осуществляли нахождением средних арифметических значений и их стандартных ошибок, используя пакет программ Microsoft Office Excel 2018. Достоверность различий между полученными данными оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, различия считали статистически достоверными при $P < 0,05$.

Результаты

Полученные данные свидетельствуют об увеличении массы тела у обеих групп крыс (табл.1). Однако, показатели опытной группы были несколько ниже по сравнению с контролем. Несмотря на то, что отличия не имели статистической значимости, выявленная тенденция позволяет предположить, что хроническое пероральное воздействие хлорпирифоса вызывает метаболические нарушения, приводящие к замедлению набора массы [Ивлева (Ivleva), 2016].

Таблица 1.
Масса тела лабораторных крыс при хроническом отравлении хлорпирифосом
Table 1. Body weight of laboratory rats with chronic chlorpyrifos poisoning

Дата измерения	Масса тела, г	
	Контроль	Опыт
1 этап	297,5±6,95	292,6±7,66
2 этап	307,5±10,03	298±7,76
3 этап	325,8±11,97	302,8±10,33
4 этап	328,2±4,85	309,8±9,55
5 этап	333,6±4,05	317,1±6,80
6 этап	338,55±11,70	320,77±11,95

Выводы

В ходе работы было установлено, что хроническое отравление хлорпирифосом приводит к угнетению прироста массы тела. Возможными объяснениямимогут быть повышенные энергозатраты на процессы детоксикации, а также нарушением функций печени и почек на фоне длительной токсической нагрузки. [Mansukhani et al., 2026].Однако для подтверждения этого механизма необходимы дополнительные исследования с оценкой биохимических маркеров гепато- и нефротоксичности.

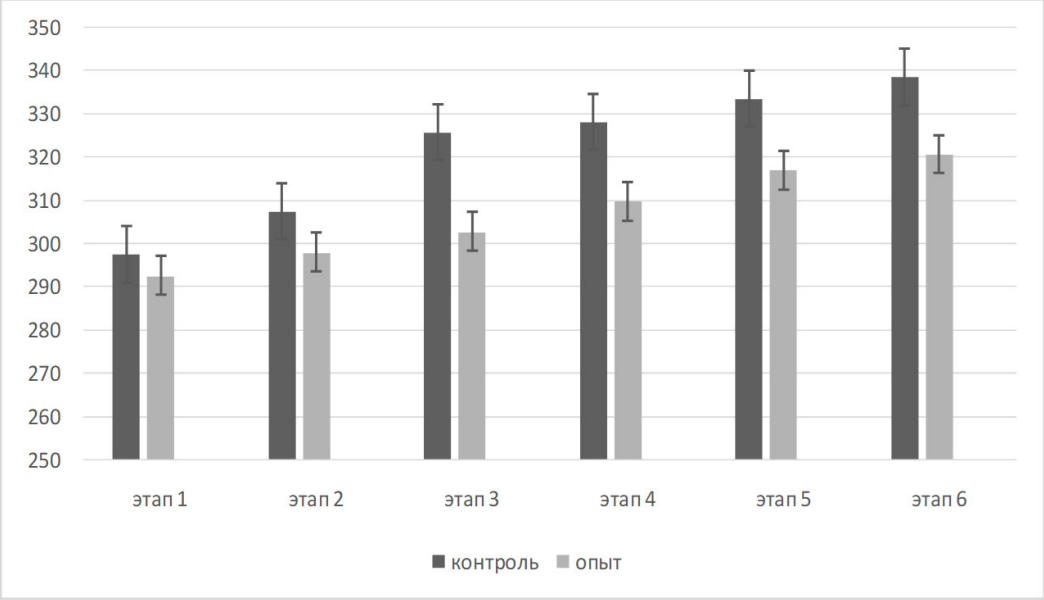


Рис. 1. Масса тела лабораторных крыс при хроническом отравлении хлорпирифосом
Fig. 1. Body weight of laboratory rats with chronic chlorpyrifos poisoning

Поступила в редакцию: 03.08.2026 г.
Доработана после рецензирования: 16.09.2026 г.
Принята к публикации: 21.09.2026 г.

Литература

1. Джуманиязов Ш.А., Исмоилова Н., Исмоилова Н. Опосредованное действие хлорпирифоса на гипоталамо-гипофизарную нейросекреторную систему потомства крыс. *Экономика и социум*. 2025. 11.1373-1376.
2. Ивлева Н. В. Отравления бытовыми фосфорорганическими соединениями. *Медицинская сестра*. 2016. 5. 24-29.
3. Никифорова А.А., Герунов Т.В., Чигринский Е.А. Половые различия в чувствительности крыс к токсическому действию ацетамиприда. *Электронный научно-методический журнал Омского ГАУ*. 2026. 44(1).
4. Coppola L, Lori G, Tait S et al. Evaluation of developmental toxicity of chlorpyrifos through new approach methodologies: a systematic review. *Arch Toxicol*. 2025. 99. 935–981. https://doi.org/10.1007/s00204-024-03945-6
5. Farkhondeh T, Mehrpour O, Sadeghi M et al. A systematic review on the metabolic effects of chlorpyrifos. *Reviews on environmental health*. 2021. 37(1). 137–151. https://doi.org/10.1515/reveh-2020-0150
6. Mansukhani M, Ganguli N, Majumdar SS et al. Chronic oral exposure to chlorpyrifos disrupts hepatic epigenetic regulation and induces metabolic dysfunction in mice. *Toxicology*. 2026. 519. 154296. https://doi.org/10.1016/j.tox.2025.154296
7. Ribeiro ACR, Hawkins E, Jahr FM et al. Repeated exposure to chlorpyrifos is associated with a dose-dependent chronic neurobehavioral deficit in adult rats. *Neurotoxicology*. 2022. 90. 172-183. doi: 10.1016/j.neuro.2022.03.011
8. Silva AV, Norinder U, Liiv E et al. Associations between clinical signs and pathological findings in toxicity testing. *ALTEX*. 2021. 38(2), 198–214. https://doi.org/10.14573/altex.2003311
9. Wang B, Tsakiridis E. The pesticide chlorpyrifos promotes obesity by inhibiting diet-induced thermogenesis in brown adipose tissue. *Nature Communications*. 2021. 12(1). 5163. DOI 10.1038/s41467-021-25384-y
10. Wang M, Guckland A, Murfitt R et al. Relationship between magnitude of body weight effects and exposure duration in mammalian toxicology studies and implications for ecotoxicological risk assessment. *Environ Sci Eur*. 2019. 31. 38. https://doi.org/10.1186/s12302-019-0221-1

References

1. Ivleva NV. Household Organophosphorus Poisoning. *Medical Nurse*. 2016. 5. 24-29. (In Russian)
2. Dzhumaniyazov ShA, Ismoilova N, Ismoilova N. The Mediated Effect of Chlorpyrifos on the Hypothalamic-

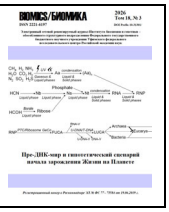
Hypophysial Neurosecretory System of the Offspring of Rats. *Economics and Society*. 2025. 11.1373-1376. (In Russian)
3. Nikiforova AA, Gerunov TV, Chigrinsky EA. Gender differences in the sensitivity of rats to the toxic effect of acetamiprid. *Electronic scientific and methodological journal of the Omsk State Agrarian University*. 2026. 44(1). (In Russian)
4. Coppola L, Lori G, Tait S et al. Evaluation of developmental toxicity of chlorpyrifos through new approach methodologies: a systematic review. *Arch Toxicol*. 2025. 99. 935–981. https://doi.org/10.1007/s00204-024-03945-6
5. Farkhondeh T, Mehrpour O, Sadeghi M et al. A systematic review on the metabolic effects of chlorpyrifos. *Reviews on environmental health*. 2021. 37(1). 137–151. https://doi.org/10.1515/reveh-2020-0150
6. Mansukhani M, Ganguli N, Majumdar SS et al. Chronic oral exposure to chlorpyrifos disrupts hepatic epigenetic regulation and induces metabolic dysfunction in mice. *Toxicology*. 2026. 519. 154296. https://doi.org/10.1016/j.tox.2025.154296
7. Ribeiro ACR, Hawkins E, Jahr FM et al. Repeated exposure to chlorpyrifos is associated with a dose-dependent chronic neurobehavioral deficit in adult rats. *Neurotoxicology*. 2022. 90. 172-183. doi: 10.1016/j.neuro.2022.03.011
8. Silva AV, Norinder U, Liiv E et al. Associations between clinical signs and pathological findings in toxicity testing. *ALTEX*. 2021. 38(2), 198–214. https://doi.org/10.14573/altex.2003311
9. Wang B, Tsakiridis E. The pesticide chlorpyrifos promotes obesity by inhibiting diet-induced thermogenesis in brown adipose tissue. *Nature Communications*. 2021. 12(1). 5163. DOI 10.1038/s41467-021-25384-y
10. Wang M, Guckland A, Murfitt R et al. Relationship between magnitude of body weight effects and exposure duration in mammalian toxicology studies and implications for ecotoxicological risk assessment. *Environ Sci Eur*. 2019. 31. 38. https://doi.org/10.1186/s12302-019-0221-1

Biomics, 2026, Том 18, № 3 С. 299-328.

IBG UFRC RAS

BIOMICS

ISSN 2221-6197 https://biomicsj.ru



Мир на прото-Земле до появления ДНК и гипотетический генеральный сценарий химической эволюции, предшествовавшей Дарвиновской, включая первые шаги на пути к возникновению полноценной Жизни

[1]В.В. Зубов*, [2]Р.Р. Гарафутдинов**, [3]Д.А. Чемерис, [3,4]Я.И. Алексеев, [2]А.В. Чемерис***

[1]Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
142290, Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, 3
[2]Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра РАН
Российская Федерация, 450054, Уфа, пр. Октября, 71
[3]ООО «Синтол», 127434, Москва, ул. Тимирязевская, 42
[4]Институт аналитического приборостроения Российской академии наук,
Российская Федерация, Санкт-Петербург, 198095, ул. Ивана Черных, 31-33
*E-mail: genseq@mail.ru, **E-mail: garafutdinovr@mail.ru, ***E-mail: chemeris@anrb.ru

Резюме

После почти полувекового господства коацерватной гипотезы Опарина-Холдейна, предполагавшей в возникновении Жизни первичность пептидов, постепенно внимание исследователей переключилось на другой тип биополимеров, а именно на молекулы РНК, что позволило предположить, что на Планете первоначально был РНК-мир. Несмотря на то, что РНК способна проявлять каталитическую активность в виде рибозимов и хранить некую (наследственную) информацию, без взаимодействия с пептидами даже химическая доДарвиновская эволюция большого движения бы не получила. Можно считать установленным, что из атмосферных газов при соответствующем воздействии внешних факторов (молнии, ультрафиолет, тепловая энергия) образовались аминокислоты, путем конденсации сформировавшие пептиды. Другой тип полимерных молекул в виде РНК возник за счет синтеза из синильной кислоты азотистых оснований, объединившихся с углеводным компонентом в виде рибозы, которая возникла из формальдегида в ходе формозной реакции (для увеличения стабильности войдя в комплекс с боратами), после чего образовавшиеся нуклеозиды вступили в реакцию с фосфатами, приведя в итоге к нуклеотидам, которые в свою очередь, подвергнувшись конденсации, создали молекулы РНК. Часть всех этих реакций шла в газовой, в жидкой и/или на твердой фазах. Следующим этапом стало образование рибонуклеопротеинов (РНП), представляющих из себя комплекс пептидов и РНК. Эволюция РНП привела к возникновению пептидилтрансферазного центра, способного катализировать образование пептидных связей, после чего возник генетический код, но как это произошло, до сих пор представляет собой самую сложную загадку. Последующие компартментализация и формирование рибосом послужили важным толчком к появлению протоклеток и первых примитивных еще даже не организмов, а неких образований, получивших обозначение «прогеноты». На этой стадии появилась ДНК, которая поначалу несла урацилы, замененные позже на тимины. Именно образование молекул ДНК стало эпохальным событием, переведшим на новый уровень хранение и передачу наследственной информации, оставив для РНК и белков выполнение каталитических и структурных функций, что можно сейчас представить как триаду ДНК/РНК/белок. В статье предположены гипотетические сценарии абиотической химической эволюции, за которой последовала эволюция биополимеров, приведшая к современной Жизни. Выяснение того как на Земле возникала Жизнь относится к числу величайших проблем естествознания и несет фундаментальный характер. Однако в связи с появлением в биологии нового направления – «синтетическая биология», выяснение происхождения Жизни перестало представлять праздный интерес и вышло за рамки исключительно фундаментальных исследований, но при этом еще не перешло в практическую плоскость.

Ключевые слова: Происхождение Жизни, аминокислоты, пептиды, белки, рибоза, азотистые основания, нуклеозид, нуклеотид, РНК, дезоксирибоза, ДНК

Цитирование: Зубов В.В., Гарафутдинов Р.Р., Чемерис Д.А., Алексеев Я.И., Чемерис А.В. Мир на прото-Земле до появления ДНК и гипотетический генеральный сценарий химической эволюции, предшествовавшей Дарвиновской, включая первые шаги на пути к возникновению полноценной Жизни. *Biomics*. 2026. 18(3). 299-328. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-23

© **Авторы,** В.В. Зубов, Р.Р. Гарафутдинов, Д.А. Чемерис, Я.И. Алексеев, А.В. Чемерис

The world on proto-Earth before the emergence of DNA and the hypothetical general scenario of pre-Darwinian chemical evolution, including the first steps in the origin of full-fledged Life

[1]V.V. Zubov*, [2]R.R. Garafutdinov**, [3]D.A. Chemeris, [3,4]Ya.I. Alekseev, [2]A.V. Chemeris**

[1]Institute of Theoretical and Experimental Biophysics RAS
3 Institutskaja str., 142290, Pushchino, Moscow region, Russian Federation
[2]Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences
71 Prospekt Oktyabrya, Ufa, 450054, Russian Federation
[3]Syntol LLC, 42 Timiryazevskaya Str., 127434, Moscow, Russian Federation
[4]Institute for Analytical Instrumentation of RAS, 31-33, Ivana Chernykh Str.,
198095, St. Petersburg, Russian Federation
*E-mail: genseq@mail.ru, **E-mail: garafutdinovr@mail.ru, ***E-mail: chemeris@anrb.ru

Resume

After nearly half a century of dominance by the Oparin–Haldane coacervate hypothesis, which posited the primacy of peptides in the origin of life, researchers gradually shifted their focus to another type of biopolymer — namely, RNA molecules, which led to the assumption that the planet initially had an RNA world. Despite the fact that RNA is capable of exhibiting catalytic activity as ribozymes and storing certain (hereditary) information, even chemical pre-Darwinian evolution would not have made much progress without interaction with peptides. It can be considered established that amino acids formed from atmospheric gases under the influence of appropriate external factors (lightning, ultraviolet radiation, thermal energy), and through condensation they formed peptides. Another type of polymeric molecules in the form of RNA arose through the synthesis of nitrogenous bases from hydrocyanic acid, which combined with a carbohydrate component in the form of ribose. Ribose originated from formaldehyde during the formose reaction (and, to increase stability, formed a complex with borates); after that, the resulting nucleosides reacted with phosphates, ultimately leading to the formation of nucleotides, which, in turn, underwent condensation and created RNA molecules. Some of these reactions took place in the gas, liquid, and/or solid phases. The next stage was the formation of ribonucleoproteins (RNPs), which are complexes of peptides and RNA. The evolution of RNP led to the emergence of a peptidyltransferase center capable of catalyzing the formation of peptide bonds, after which the genetic code arose—but how this happened remains the most serious mystery. Subsequent compartmentalization and the formation of ribosomes served as an important impetus for the emergence of protocells and the first primitive structures—not yet organisms, but certain formations that came to be known as “progenotes.” At this stage, DNA appeared, initially carrying uracils, which were later replaced by thymines. It was the formation of DNA molecules that became a landmark event, taking the storage and transmission of hereditary information to a new level, while leaving RNA and proteins to perform catalytic and structural functions — which can now be represented as the DNA/RNA/protein triad. A hypothetical scenarios of abiotic chemical evolution was proposed, followed by Darwinian evolution of biopolymers, which led to the emergence of modern life. Understanding how life emerged on Earth is one of the greatest problems in natural science and has a fundamental character. However, with the emergence of a new field in biology – “synthetic biology” – the quest to understand the origin of life has ceased to be of idle interest and has gone beyond the scope of purely fundamental research, yet it has not yet moved into the practical realm.

Keywords: Origin of Life, amino acids, peptides, proteins, ribose, nitrogenous bases, nucleoside, nucleotide, RNA, deoxyribose, DNA

Citation: Zubov V.V., Garafutdinov R.R., Chemeris D.A., Alekseev Ya.I., Chemeris A.V. The world on proto-Earth before the emergence of DNA and the hypothetical general scenario of pre-Darwinian chemical evolution, including the first steps in the origin of full-fledged Life. *Biomics*. 2026. 18(3). 299-328. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-23 (In Russian)

© **The Authors**, V.V. Zubov, R.R. Garafutdinov, D.A. Chemeris, Ya.I. Alekseev, A.V. Chemeris

Содержание Стр.

Введение 301
Прото-Земля и ее краткая геологическая история 302
Коацерватная гипотеза Опарина-Холдейна и предполагавшаяся первичность пептидов 303
РНК-мир 305
Формозная реакция (реакция Бутлерова) 306
Пребиотический синтез рибозы из формальдегида 307
Пребиотический синтез азотистых оснований 308
Ксено-нуклеиновые кислоты или ‘XNA’ 308
Химические рефугии Планеты, где могли возникать первые биополимеры и зарождаться Жизнь 309
О гомохиральности биополимеров 311
Появление молекул ДНК 311
Генеральный сценарий первых шагов при зарождении Жизни на прото-Земле 313
Заключение 318
Литература 319
References 323

Content Pages

Introduction 301
Proto-Earth and its brief geological history 302
The Oparin–Haldane coacervate hypothesis and the proposed primacy of peptides 303
The RNA world 305
Formose reaction (the Butlerov reaction) 306
Prebiotic synthesis of ribose from formaldehyde 307
Prebiotic synthesis of nitrogenous bases 308
Xeno-nucleic acids or ‘XNA’ 308
Chemical refuges of the planet where the first biopolymers could have formed and life could have emerged 309
On the homochirality of biopolymers 311
The emergence of DNA molecules 311
The general scenario of the first steps in the origin of Life on proto-Earth 313
Conclusion 318
References (in Russian) 319
References 323

Введение

Мы уже давно живем в мире, в котором главенствует ДНК: для всех свободноживущих организмов и даже части вирусов носителем генетической информации, передающейся по наследству от поколения к поколению, служат именно молекулы ДНК. Но так было не всегда, и ДНК возникла несколько позже пептидов и других нуклеиновых кислот (не только РНК). Но что предшествовало появлению этого биополимера, представляет несомненный интерес. Неудивительно, что данным вопросам посвящено огромное количество публикаций, но здесь из-за экономии места коснемся лишь некоторых, включая теоретические, проблемные и обзорные статьи, а также пионерные работы, имитирующие условия примитивной Земли и посвященные химическому синтезу мономеров первых полимеров, но при этом не

станем касаться деталей тех экспериментов, с которыми можно ознакомиться по оригинальным статьям. К тому же в этой лавине публикаций порой встречается противоречивая информация, отчасти вызванная различием в уровне знаний на момент.

Понимание того, как образовалась Жизнь на нашей Планете, относится к числу величайших проблем естествознания. Происхождение Жизни как системы скоординированных химических реакций, или абиогенез, представляет собой во многом неразрешимую загадку. При этом главная тайна связана с возникновением генетического кода, сопряженного с трансляцией притом, что это уже продвинутый этап существования биоматерии, вплотную подходящий к зарождению полноценной Жизни как к самоподдерживающейся системе. Однако в данной статье процессы формирования генетического кода останутся, за небольшим исключением, за пределами рассмотрения, тем более, что для объяснения того, как образовался генетический код, выдвинуто множество теорий и гипотез, что нашло отражение в большом числе теоретических, проблемных и обзорных публикаций, в том числе последних лет [Koonin, Novozhilov, 2017; Koonin, 2017; Kun, Radványi, 2018; Yarus, 2021; Кондратьева и др. (Kondratyeva et al.), 2022; Caetano-Anollés, 2026; Moldavanov, 2026].

Даже если допустить, что Жизнь путем панспермии в каком-то виде была доставлена на Землю, то остается принципиальный вопрос: а как она (Жизнь) возникла где-то Там? И посему оставим панспермию в покое, поскольку главный интерес для данной публикации заключается в возникновении из простых чисто химических соединений первых пребиотических олигомерных и полимерных молекул, а именно пептидов и нуклеиновых кислот, включая ДНК, ставших затем важнейшими биополимерами, что сейчас становится, в общем и целом понятным, как такое произошло. В этом «виновата» полимеризация двух типов молекул – белков и нуклеиновых кислот. При этом главными условиями этих процессов являлось наличие на примитивной Земле в достаточном количестве исходных химических соединений, включая их стабильность и реакционные способности, ведущие в дальнейшем к образованию более сложных молекул в виде биополимеров.

Данный обзор имевших место в абиотическом мире нашей Планеты разных процессов, предшествовавших возникновению Жизни, отнюдь не претендует на исключительную полноту и на не вызывающую сомнений достоверность излагаемых здесь происходивших в древности событий. Тем не менее, на наш взгляд, он имеет право быть опубликованным и вынесенным на суд читателей, тем более что мы в нем отважились произвести некую компиляцию имеющихся сведений и представить гипотетический сценарий событий, имевших место при первых шагах зарождения Жизни на Земле, добавив свое видение.

Прото-Земля и ее краткая геологическая история

Созданию стройной теории зарождения Жизни среди прочего препятствуют и существующие разногласия относительно условий, имевших место на прото-Земле, варьирующие от замерзшей Планеты[1] с ее периодическим частичным локальным оттаиванием в результате извержения вулканов и прилета различных небесных тел [Bada et al., 1994; Bada, 2023] до фрагментарно расплавленного состояния [Wetherill, 1990] в результате случившегося вскоре после образования Земли столкновения с гипотетической планетой Тея (размером с Марс), приведшего к появлению из их осколков нашего спутника Луны, с последующим постепенным охлаждением Земли, которое шло по разным оценкам от нескольких миллионов до двух сотен миллионов лет. Также нет единой точки зрения по составу древней атмосферы, для которой допускаются все состояния: восстанавливающая (CH_4, H_2, NH_3, H_2O или CO_2, H_2, N_2), нейтральная (CO_2, N_2, H_2O), окисляющая. Все же большинство моделей склоняются к тому, что атмосфера была слегка восстанавливающей и содержала смесь газов CO_2, N_2, CO, H_2O с меньшим количеством H_2, SO_2, CH_4, H_2S [Cleaves et al., 2008]. Безусловно, атмосфера Земли менялась с течением времени, и есть публикации, в которых приводятся оценки ее состава[2] на протяжении миллиардов лет [Zahnle et al., 2010]. Причем последнее ее состояние (окисляющая, характерное, в том числе для наших дней) уже с довольно ощутимым содержанием молекулярного кислорода (как считается почти исключительно биогенного происхождения), вероятно, датируется около 2,32 млрд. лет назад, когда оно начало еще сильнее расти [Bekker et al., 2004].

Да и в целом возраст нашей Планеты долгое время не мог быть с достоверностью определен и его диапазон на протяжении XIX века и до середины XX оценивался от нескольких миллионов до полутора десятков миллиардов лет [Dalrymple, 2001]. Сейчас считается точно установленным, что нашей Земле 4,54 млрд. лет с погрешностью в 1%. Первые полмиллиарда лет продолжался Гадейский эон или Катархей — самый ранний и наименее изученный

[1] когда наше Солнце, как считается, было еще молодым и неярким

[2] насколько это может быть достоверно – другой вопрос

период в геологической истории Земли. Он охватывает время от момента возникновения Земли примерно до 4,0 млрд. лет тому назад, при этом есть точка зрения, что в его ходе жидкая вода на поверхности Земли уже присутствовала 4,3 млрд. лет назад [Mojzsis et al., 2001]. Весьма подробно литосфера, гидросфера и атмосфера Гадеи (включая меняющееся атмосферное давление) рассмотрены в недавней статье отечественных авторов [Moldogazieva et al., 2026]. Ранее были получены доказательства существования Жизни на Земле на протяжении 3,8 млрд. лет [Mojzsis et al., 1996], причем предполагают, что фотосинтез сине-зелеными бактериями/водорослями мог происходить уже около 3,5 млрд. лет назад [Schopf, 2011], но потребовалось более одного миллиарда лет, чтобы содержание кислорода в атмосфере увеличилось настолько, что около 2,3 миллиардов лет назад стало заметным и было названо «Великим кислородным событием» (‘Great Oxidation Event’).

Несмотря на то, что большей частью это все научные спекуляции о нашей Планете в древности, на них можно все-таки опираться, тем более что ничего другого не дано. Но как бы то ни было с прото-Землей, понимание того, как возникали первые биополимеры и какими они были, уже имеется, к чему ниже перейдем.

В условиях примитивной Земли имелся целый набор простых химических соединений, в которые в разных комбинациях входили атомы углерода, водорода, азота, кислорода, фосфора, серы. Можно допустить, что тот же углерод был представлен полным рядом восстановленных и окисленных форм: CH_4, CH_3OH, CH_2O, CO, CO_2. Аналогичные ситуации существовали и для азота, фосфора, серы. Таким образом, некий «первичный бульон» состоял из массы таких и более сложных условно органических, а также и неорганических соединений, которые под действием высокой температуры, ультрафиолетового и радиоактивного (тогда гораздо более сильного) излучений, электрических разрядов от молний, были способны вступать в различные реакции, давая соединения, способные полимеризоваться путем конденсации, что в итоге и привело к возникновению Жизни.

Коацерватная гипотеза Опарина-Холдейна и предполагавшаяся первичность пептидов

В 1924 г. будущий академик, российский биохимик А.И.Опарин в издательстве «Московский рабочий» опубликовал небольшую (71 стр.) фактически научно-популярную книгу, озаглавив ее «Происхождение жизни». Впоследствии она неоднократно переиздавалась, в том числе с некоторыми и даже очень существенными дополнениями. В частности, в 1948 г. вышло очередное издание в «Военном издательстве Министерства Вооруженных Сил Союза ССР» в серии «Научно-популярная библиотека солдата и матроса». В 1957 г. под названием «Возникновение жизни на Земле» эта книга в виде, как в ней указывается, «третьего полностью переработанного издания» объемом 458 стр. вышла в издательстве АН СССР. В 1984 г. в 60-летний юбилей первой книги вышло факсимильное издание оригинала, имеющееся у одного из авторов данной публикации.

Опарин распространил представления Ч.Дарвина о естественном отборе, являющимся движущей силой биологической эволюции, на пребиотический мир, предшествовавший появлению Жизни, представив можно сказать «до-Дарвиновскую» или химическую эволюцию при переходе от неорганического мира к органическому. При этом Опарин считал, что предположенные им коацерваты и были первыми живыми протоклетками либо их прямыми предками, а все организмы современной биосферы происходят от них. Фактически Опарин той своей первой книгой пробудил новый интерес к процессу зарождения Жизни и в этом главная заслуга его первоначального труда. Однако все внимание было уделено им тогда белковоподобным веществам, которые в то время рассматривались как молекулы наследственности, поскольку о нуклеиновых кислотах, согласно тетрадной теории Ф.Левина, бытовало неверное представление, что это очень просто устроенные соединения с регулярным чередованием азотистых оснований. К тому же если вспомнить, что один из «классиков» пусть не совсем верно и сильно упрощенно, но определил ранее «жизнь как способ существования белковых тел», то и ждать чего-то другого в тот период было просто нереально. Однако со временем в последние годы жизни Опарина нуклеиновые кислоты заняли должное место в его несколько пересмотренной теории происхождения Жизни.

В 1929 г. англичанин Дж.С.Холдейн опубликовал короткое эссе с таким же, как и у Опарина, названием “Origin of Life” в журнале Rationalist Annual, в котором изложил схожие с Опариным взгляды, что позднее вылилось в то, что их коацерватную гипотезу гетеротрофного возникновения Жизни в неком «первичном бульоне» стали называть «гипотезой Опарина-Холдейна». При этом Холдейн с работой Опарина был незнаком[3] и пришел к аналогичным выводам независимо, поскольку перевод слегка расширенной версии книги

[3] О чем он сам сообщил на одном из Симпозиумов, посвященном возникновению Жизни, заметив, что никогда не оспаривал приоритет Опарина [Miller et al., 1997].

Опарина 1936 г. на английский язык был сделан только в 1938 г. И только после этого было обращено внимание западных ученых на работу Холдейна, поскольку он был ярым членом Коммунистической партии Великобритании и в этой связи представленные им «натуралистические представления» считались политически мотивированными и в значительной степени отвергались научным сообществом [Schopf, 2024].

Отдавая должное советской науке, внесшей значительный вклад в разработку проблемы происхождения Жизни, и в первую очередь Опариным, было принято решение провести в Москве первый Международный симпозиум по проблеме происхождения Жизни на Земле, который прошел с 19 по 24 августа 1957 г. и стал весьма представительным. Непосредственное участие в его работе приняло свыше ста человек, а иностранные ученые[4] прибыли из 16 стран, среди которых оказалось пять Нобелевских лауреатов. Данный Симпозиум вызвал неподдельный интерес, и на некоторых заседаниях присутствовало до 500 человек. Под редакцией Опарина и его коллег по материалам того Симпозиума в 1959 г. был издан сборник «Возникновение жизни на Земле: Труды Международного симпозиума 19-24 авг. 1957 г. Москва» объемом 671 стр., к паре публикаций из которого мы еще вернемся.

Незадолго до этого в начале 1950-х гг. американский химик[5] S.L.Miller[6] выполнил эпохальную пионерную работу и экспериментально показал [Miller, 1953], что, имитируя условия первичной Земли, можно в лабораторных условиях в специальном стеклянном сосуде из простых веществ: CH_4, NH_3, H_2O, H_2 при кипячении воды в течение недели и под действием электрических разрядов в газовой фазе получить органические молекулы, включая аминокислоты: глицин, аланин, а также аспарагиновую кислоту. S.L.Miller отметил, что есть намерение провести углубленный анализ образовавшихся продуктов, в результате которого позже дополнительно была обнаружена еще и глутаминовая кислота [Miller, Urey, 1959], за что позднее это исследование получило название эксперимента Миллера-Юри.

Причем та первая статья [Miller, 1953] вышла в мае 1953 г. почти одновременно с апрельской и майской статьями Ф.Крика и Дж.Уотсона, открывшими структуру ДНК в виде двойной спирали и затем описавшими механизм ее копирования, притом, что ДНК является молекулой наследственности было известно еще с 1944 г. Однако «пальма первенства» в плане хранения и передачи наследственной информации на первых порах пребиотической Жизни принадлежит все же РНК. Но и в этом случае некие коацерваты требуются для того, что обеспечить компартментализацию, без которой Жизнь, так или иначе, зародиться бы не могла. В частности, коацерватные капли рассматриваются как необходимая связь между химическим и биологическим этапами возникновения Жизни [Matsuo, Kurihara, 2021; Prosdocimi, Farias, 2025].

В 1971 г. Нобелевский лауреат М.Эйген для объяснения возникновения Жизни выдвинул теорию неких белковых гиперциклов [Eigen, 1971], но позже признал, что нуклеиновые кислоты больше подходят на эту роль ввиду того, что способны самовоспроизводиться и хранить информацию [Eigen, Schuster, 1977]. К тому времени уже сформировалось мнение, что гипотеза белкового мира носит тупиковый характер и эволюция шла за счет нуклеиновых кислот, точнее РНК. Однако, как будет видно из дальнейшего изложения[7], без пептидов и белков поступательного эволюционного движения быть не могло.

Здесь же стоит коснуться выдвинутой в самом начале 2000-х гг. теории GADV-белкового мира [Ikehara et al., 2014], согласно которой всего четыре аминокислоты: глицин (G), аланин (A), аспарагиновая кислота (D) и валин (V), могущие формировать пептиды со вторичной структурой в виде α-спиралей и β-слоев и при этом проявляющие каталитическую активность, так или иначе способны взаимодействовать с РНК. Причем, как уже говорилось выше, именно, глицин, аланин и аспарагиновая кислота оказались среди первых обнаруженных аминокислот в том эпохальном эксперименте Miller 1953 г., но почему-то тогда и позже не был обнаружен валин, хотя, скорее всего, должен непременно присутствовать хотя бы потому, что среди продуктов затем была найдена глутаминовая кислота, которая чуть его сложнее (см. ниже). Впрочем, объяснить отсутствие валина в том эксперименте можно как раз наличием глутаминовой кислоты, которой было крайне мало, и видимо весь валин (которого тоже оказалось мало) в нее превратился. Исходя из тех первых аминокислот, возможно, правильнее считать тогдашний мир GADEV-белковым.

Интересно взглянуть на упомянутые выше аминокислоты в связи с современным генетическим кодом и кодирующими их триплетами. Так, глицин кодируется триплетом GGN, аланин – GCN, валин –

[4] числом более 40 человек

[5] тогда еще аспирант Нобелевского лауреата Г.К.Юри

[6] Miller был участником того Симпозиума в Москве и сделал доклад за Юри, который не смог приехать

[7] в этом и главным образом в последующих разделах

GUN, а аспарагиновая и глутаминовая кислоты – вместе как GAN и по отдельности как GAY и GAR соответственно. При этом последние две аминокислоты являются соответственно производными аланина и валина, которые стали дикарбоновыми кислотами и получили свои названия. Возможно, что все это вкупе далеко не случайное совпадение, объясняющее формирование в далеком прошлом первичного генетического кода, но этому вопросу должна быть посвящена отдельная статья.

В связи с обнаруженной каталитической активностью GADV-белков стоит указать на еще одну работу, в которой экспериментально продемонстрировано, что гистидин-содержащие дипептиды проявляют ферментативные свойства и обеспечивают образование фосфодиэфирных связей (!) в молекулах РНК [Wieczorek et al., 2013]. Это дополнительно свидетельствует о том, что ультракороткие пептиды в условиях прото-Земли могли осуществлять примитивные ферментные реакции, в том числе над молекулами РНК и/или отдельными нуклеотидами. Нельзя исключать, что подобные древние короткие пептиды стали в будущем активными центрами многих белковых ферментов.

РНК-мир

Прежде чем переходить к рассмотрению возникновения РНК-мира на древней Планете, стоит обратить некоторое внимание на создание в 1954 г. неформального клуба ученых ‘The RNA Tie Club’. Этот клуб объединил интересующихся таким биополимером как РНК[8] и проблемой генетического кода нескольких ученых[9], которым были в шутейном порядке присвоены трехбуквенные обозначения аминокислот, изображенные на розданных им зажимах для специально сшитых галстуков. Еще четверым ученым были присвоены обозначения азотистых оснований РНК. Клуб был организован по инициативе Г.Гамова[10] и Уотсона[11], когда последний приехал в гости к первому в Калифорнию.

Советский/американский физик Гамов как раз в 1954 г. опубликовал статью, в которой на основе математических выкладок предположил, что аминокислоты могут кодироваться триплетами ДНК [Gamow, 1954], но участия РНК в этом он не видел. Чуть позже Крик[12] из того же ‘The RNA Tie Club’ предложил адапторную теорию, в которой допустил существование некоего передаточного звена от ДНК, которым впоследствии оказались транспортные РНК. Крик является также автором центральной догмы молекулярной биологии, согласно которой современная реализация генетической информации имеет следующий вид – ДНК→РНК→белок [Crick, 1970][13], но потребовалось немало времени, прежде чем в условиях примитивной Земли такой путь сформировался.

Члены клуба периодически встречались между собой в неформальной обстановке, но никогда в полном составе, при этом вели переписку и делились своими идеями по части функционирования РНК в связи с кодированием белков. Вспоминаем про этот клуб не случайно, поскольку часть его членов в дальнейшем обратила внимание на то, что пребиологический мир на Планете первоначально был именно РНКовым.

Так, в 1962 г. член данного клуба А.Рич (ARG - аргинин) высказал предположение, что белки не могли привести к зарождению Жизни, и таковыми могли быть нуклеиновые кислоты, тем самым предвосхитив концепцию РНК-мира [Rich, 1962]. В 1968 г. другие члены клуба Крик и L.Orgel (THR – треонин) опубликовали две статьи, посвященные эволюции генетического кода. Причем они в своих статьях отмечают, что узнали друг от друга (благодаря клубной переписке) о готовящихся ими публикациях и договорились, чтобы они вышли в одном номере журнала Journal of Molecular Biology тандемом – так и получилось [Crick, 1968; Orgel, 1968]. При этом Orgel детально рассмотрел два сценария: а) Жизнь, основанная на белках, возникла без нуклеиновых кислот; б) Жизнь, основанная на нуклеиновых кислотах, возникла без белков. При этом стоит обратить внимание на то, что Orgel в начале своей статьи осторожно замечает, что не считает себя вправе решать - появилась ли раньше ДНК или РНК либо *vice versa*. При этом он далее в статье, однако, оперирует нуклеотидными последовательностями, несущими урацил, из чего можно сделать вывод, что им подразумевались молекулы РНК. Более того, Orgel допускал, что в дополнение к рибозе или дезоксирибозе в первых функциональных нуклеиновых кислотах могли быть и другие сахара[14]. Но не член того клуба C.Woese их

[8] о которой тогда было не так много информации

[9] которых оказалось двадцать по числу аминокислот в белках

[10] Гамов получил обозначение аминокислоты аланин - ALA

[11] Уотсону досталась аминокислота пролин - PRO

[12] Крику досталась аминокислота тирозин - TYR

[13] Однако стоит заметить, что еще в 1957 г. на том московском Симпозиуме по происхождению Жизни Э.Чаргафф (член ‘The RNA Tie Club’, аминокислота лизин, LYS), рассуждая об иерархии биополимеров предположил один из вариантов «что-нибудь вроде: ДНК→РНК→белок», хотя и допустил иные варианты [Чаргафф (Chargaff, 1957)].

[14] чего ниже специально коснемся

несколько опередил, высказав ранее схожие мысли [Woese, 1965]. Справедливости ради, следует заметить, что еще раньше бельгиец J.Brachet, не приехав в Москву сам, прислал в 1957 г. текст доклада на упоминавшийся выше Симпозиум по проблеме происхождения Жизни на Земле, который был затем опубликован в сборнике трудов [Браше (Brachet), 1957] и в нем допускалась первоначальная спонтанная полимеризация нуклеиновых кислот (РНК) до появления белковых веществ.

Введение в обиход непосредственно термина 'RNA world' принадлежит другому известному ученому Нобелевскому лауреату В.Гильберту, предложившему его в 1986 г. [Gilbert, 1986], после того как в начале 1980-х гг. для некоторых РНК была обнаружена каталитическая функция[15] и такие молекулы по аналогии с энзимами стали называть рибозимами. За этим последовал всплеск интереса к древнему РНК-миру и пошел буквально шквал публикаций, включая выпуски многими журналами тематических номеров, посвященных вопросам происхождения Жизни, а также издание множества книг на эту тему.

При этом надо сказать, что, помимо сторонников гипотезы РНК-мира, у ней немало и противников [Bregestovski, 2014; Le Vay, Mutschler, 2019], считающих даже, что это худшая из гипотез [Bernhardt, 2012]. Также встречаются высказывания, что РНК-мир, независимый от аминокислот и пептидов, никогда не существовал [van der Gulik, Speijer, 2015]. Была предложена аббревиатура РНП-мир, где «П» обозначает «пептидный» [Farias, Prosdocimi, 2022]. В этой связи возникает вопрос: что определяет тип того или иного Мира? Если некая условная хранимая и передаваемая информация, то даже в комплексе с пептидами и/или белками ее носителями все равно служила РНК и мир поначалу однозначно был РНКовым и миром РНП в этом плане быть точно не мог, но для движения к миру из триады ДНК/РНК/белок потребовался настоящий симбиоз первых биополимеров в виде белков, а также РНК, которой ниже специально уделим отдельное внимание.

При этом стоит отметить, что высказывались предположения о кооперации нуклеиновых кислот, пептидов и липидов как условие возникновения Жизни [Griffith, 2009], что, впрочем, вполне правдоподобно и скорее всего так и было, принимая во внимание необходимость компартментализации возникающих полимеров. Другие авторы поднимали вопрос о Липидном РНК-мире [Mallik, Kundu, 2012]. Однако в любом случае без молекул РНК в этих гипотезах и теориях не обошлось, и стоит подробнее рассмотреть принципиальную возможность их появления из простых химических соединений, начиная с углеводной части.

Формозная реакция (Реакция Бутлерова)

Еще в 1861 г. русский химик А.М.Бутлеров [Butlerow, 1861] провел реакцию, ставшую именной, в ходе которой из формальдегида (С1), имеющего формулу HCHO (или CH_2O), образуется большое число разнообразных сахаров (С2-С7), включая рибозу, имеющую формулу $C_5H_{10}O_5$ и представляющую собой по сути пентамер формальдегида. Позднее эта реакция по стартовому соединению (С1) была названа формозной [Loew, 1881].

Бутлеровым было обнаружено, что в ходе данной реакции в слегка щелочном водном растворе образуется рацемическая смесь с учетом изомеров из приблизительно 20 различных сахаров. Однако формозная реакция очень своеобразна и капризна, состоит из двух стадий, первая из которых при длительном нагреве в течение нескольких часов идет очень медленно, а вторая настолько скоротечна, что свидетельствует о ее автокаталитическом характере. Это мешало детально выяснить происходящие процессы, поскольку на второй стадии буквально за минуты раствор желтел, коричневел и загустевал. Лишь столетие спустя механизм реакции Бутлерова удалось установить американскому химику R.Breslow [1959]. Как оказалось, формальдегид в щелочной среде в присутствии двухвалентных катионов, например кальция, за счет альдольной конденсации образует двухуглеродный гликоальдегид и трехуглеродные глицеральдегид и дигидрооксиацетон, которые далее катализируют аналогичный синтез самих себя из формальдегида, а также приводят к образованию смеси сахаров в виде тетроз, пентоз, гексоз и следовых количеств подобных соединений с бóльшим числом углеродных атомов.

Однако потребовалось еще три десятка лет, прежде чем был проведен уже после постулирования РНК-мира критический анализ формозной реакции на предмет ее вовлеченности в пребиотический синтез рибозы [Shapiro, 1988]. Так, в ее ходе образуется смесь альдоз и кетоз преимущественно с числом углеродных атомов от трех до шести, в том числе в прямой и разветвленной конфигурациях, которые дальше подвергаются изомеризации. Максимальный выход этих сахаров имеет место перед так называемой «желтой точкой» формозной реакции, после чего начинается их распад. При этом было отмечено, что некоторые глины способствуют появлению рибозы с хорошим выходом даже при низкой 0,01М концентрации формальдегида. Тем не

[15] за что впоследствии Т.Чеху и С.Альтману присуждены Нобелевские премии

менее, тогда был сделан вывод, что в пребиотических условиях рибоза могла существовать лишь довольно ограниченное время в низкой концентрации в сложной смеси с прочими сахарами и тем самым мало пригодна для нуклеоз(т)идного синтезов. Есть публикации и других авторов, также считающих, что рибоза в силу целого ряда причин вряд ли могла послужить первым углеводным компонентом РНК. На самом деле с этим трудно согласиться, и позднее во многих работах показано, что рибоза в условиях прото-Земли накапливаться была способна, хотя явно была не единственной представительницей аналогичных сахаров. Что касается формальдегида, необходимого для ее синтеза, то в те времена он образовывался в немалых количествах разными путями: за счет фотохимических реакций; как следствие вулканической активности; серпентинизации при взаимодействии горячей лавы с морской водой.

Пребиотический синтез рибозы из формальдегида

Как уже говорилось выше, формозная реакция приводит к образованию, помимо пентоз, еще и гексоз, а также треоз, но последних (треоз) коротко коснемся ниже. Здесь же интерес представляют исключительно пентозы. Причем было обнаружено, что присутствие в реакционной смеси формозной реакции боратов[16] приводит к связыванию именно пентоз, тем самым выводя их из дальнейшего протекания данной реакции и позволяя им накапливаться в большем количестве [Ricardo et al., 2004]. В частности в той работе было показано, что в ходе формозной реакции в присутствии борсодержащих минералов (улексит, кернит, колемант) итоговый раствор не коричневел в течение двух месяцев. Но еще раньше об аналогичной роли бората для рибозы было сообщено в 2001 г., но та статья вышла на французском языке [Prieur, 2001] и осталась почти незамеченной. Относительно недавно показано, что каолиновая глина, допированная металлами, например медью, избирательно связывает из смеси различных пентоз, а также тетроз и гексоз именно рибозу, обеспечивая ее обогащение [Zhao, Wang, 2021].

При этом следует уточнить типы синтезирующихся пентоз. Так, кроме интересующей нас рибозы (альдозы), в формозной реакции образуется и родственная ей рибулоза (кетоза), способная впрочем, изомеризоваться в рибозу. Из альдоз с пятью углеродными атомами, помимо рибозы, синтезируются также арабиноза, ксилоза и ликсоза. Более то, было показано, что не арабиноза, не ксилоза или ликсоза, а именно рибоза за счет соответствующего расположения гидроксильных групп имеет бóльшую «предрасположенность» к взаимодействию с боратами, которые довольно распространены в Природе, входя в состав разных минералов, например, турмалина или других типов глин [Furukawa et al., 2013]. Причем бораты реагируют с рибозой в ее циклической форме сразу по положениям 2 и 3 углеродного кольца, тем самым оставляя свободной ОН-группу в 5-положении (рис. 1), по которой затем происходит фосфорилирование [Hirakawa et al., 2022]. Первичными источниками становящихся водорастворимыми в определенных средах фосфатов являлись широко распространенные апатиты.

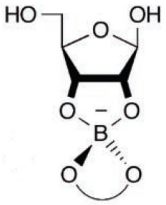


Рис. 1. Комплекс рибозы с боратами. (Адаптировано из статьи Ricardo et al., 2004)
Fig. 1. Complex of ribose with borates. (Adapted from Ricardo et al., 2004)

Вопросам выбора самой Природой именно рибозы посвящено несколько статей [Banfalvi, 2020; 2021; 2024], в которых детально рассмотрены, в том числе пространственные структурные особенности различных пентоз, поясняющие предпочтительность рибозы для ее взаимодействия с остальными компонентами нуклеотидов. Ранее другими авторами было предположено, что фосфорилированная по пятому атому углерода рибоза (R5P) потенциально могла путем конденсации образовывать полимерные молекулы разной длины $(R5P)_n$, формируя фосфодиэфирные связи по 3'-му и 5'-му положениям углеродного кольца рибозы [Bernhardt, Sandwick, 2014]. Присоединение к таким цепям с образованием N-гликозидных связей азотистых оснований (о синтезе которых речь пойдет ниже) вело к появлению молекул РНК. Причем, для этого более остальных пентоз подходит именно рибоза. В результате гидролиза образовавшихся молекул РНК возникали различные нуклеозидмонофосфаты, которые в присутствии фосфатов и пирофосфатов превращались в нуклеозиддифосфаты и в нуклеозидтрифосфаты, соответственно. При этом было высказано мнение, что последние могли служить субстратами для синтеза новых цепей РНК.

Несмотря на принципиальную возможность вышеописанного пути образования молекул РНК, все же более вероятным представляется сначала реагирование рибозы в виде ее комплекса с боратами

[16] что в пребиотических условиях можно считать вполне обычным делом

с азотистыми основаниями, приводя к появлению нуклеозидов, что сразу могло стабилизировать полуацетальную форму рибозы, и затем уже их фосфорилирование и последующую конденсацию на твердой фазе для создания молекул РНК. В случае присоединения фосфата по пятому углероду, находящемуся вне кольца, стабилизации полуацеталя не происходит.

Таким образом, в древности формозная реакция вполне могла обеспечивать появление и накопление рибозы, в том числе готовой к дальнейшим взаимодействиям, приводящим к образованию молекул РНК.

Еще одним аргументом в пользу рибозы как первичного сахара нуклеоз(т)идов можно считать показанную в модельных экспериментах ее преимущественную способность по сравнению с остальными пентозами проникать через различные фосфолипидные мембраны и пленки из жирных кислот [Sacerdote, Szostak, 2005], потенциально способствуя очень важной компартментализации полимеров и олигомеров.

Пребиотический синтез азотистых оснований

Впервые синтез аденина из синильной кислоты (HCN) и гидроксида аммония (NH_4OH) в предполагаемых условиях примитивной Земли был произведен еще в 1960 г. [Oró, 1960] и затем выяснен его механизм [Oró, 1961]. Также была продемонстрирована возможность синтеза пиримидинов и показано, что он мог происходить из цианоацетилена и цианата - соединений, очень легко образующихся под действием электрических разрядов из смеси газов N_2 и CH_4 [Ferris et al., 1968; Robertson, Miller, 1995]. В модельных экспериментах обнаружен синтез аденина олигомеризацией из HCN [Sanchez et al., 1966; Schwartz et al., 1982]. В наступившем столетии показана принципиальная возможность синтеза как пуриновых, так и пиримидиновых азотистых оснований при действии разных катализаторов из присущего древней Земле формамида ($HCONH_2$), образующегося в свою очередь из той же синильной кислоты [Costanzo et al., 2007]. Имеется немало и других подобных сообщений о различных вариантах химического синтеза азотистых оснований в пребиотических условиях и поскольку в недавних обзорах они довольно подробно рассмотрены [Kruse et al., 2020; Yadav et al., 2020], то здесь их касаться не будем. При этом стоит напомнить, что пуриновых и пиримидиновых оснований существует гораздо больше, чем пять (аденин, гуанин, цитозин, урацил, тимин) и Природа как-то должна еще была выбрать вышеупомянутую пятерку.

Как уже говорилось выше, существует точка зрения, что рибозофосфатный полимер $(R5P)_n$, вступая в реакцию с азотистыми основаниями, формировал с первым углеродным атомом рибозы N-гликозидную связь, которая могла способствовать поддержанию рибозы в виде полуацеталя и дополнительно упрочнять эти полимеры за счет возникающего между соседними азотистыми основаниями стэкинг-взаимодействия, а также благодаря сильно поглощающим ультрафиолет азотистым основаниям защищать рибозофосфатный остов от способного вызывать разрывы цепи РНК жесткого ультрафиолетового излучения, которое имело место на древней Планете из-за отсутствия тогда озонового слоя [Mulkidjanian et al., 2003]. В итоге возникали полимерные молекулы РНК, которые вовлекались в дальнейшие процессы по зарождению Жизни.

Также допускается иной вариант образования молекул РНК через первоначальное образование монофосфатов (реакция фосфорилирования) содержащих рибозу азотистых оснований, то есть непосредственно образование самих нуклеотидов, и уже затем происходила конденсация последних, что, скорее всего даже вернее. Продемонстрирована и генерация молекул РНК из 3`,5`-циклического ГМФ с образованием цепей с фосфодиэфирными связями по тем же положениям, что, по мнению авторов, до некоторой степени напоминало современную «клик-химию» [Costanzo et al., 2012].

Ксено-нуклеиновые кислоты или ‘XNA’

Прежде всего, возможно, стоит коротко пояснить, что понимается под ксено-нуклеиновыми кислотами, в том числе конкретно здесь. Так, химическим путем синтезированы уже многие сотни вариантов неприродных нуклеиновых кислот, в которых имеются модификации всех трех компонентов, а именно азотистых оснований, сахара и остатка фосфорной кислоты. Аббревиатура ‘XNA’ получила широкое распространение и стала фактически обобщающим понятием для любых модифицированных ДНК или РНК[17]. Пожалуй, самое подробное объяснение обозначения для таких соединений с историей вопроса дано в работе, прямо так коротко и озаглавленной “What is XNA?” [Chaput, Herdevijn, 2019]. Формально не все модификации подпадают под обозначение «ксено»[18], поскольку изначально этот термин был предложен для нуклеиновых кислот с измененным углеводным

[17] В нашем недавнем обзоре, посвященном 70-ти летнему юбилею химического синтеза олигонуклеотидов, перечислено множество различных вариантов XNA [Алексеев и др. (Alekseev et al.), 2026].

[18] «ксено» в переводе с греческого означает «чужой»

компонентом и именно в таком контексте он будет применяться в данной статье. При этом если считать, что на Планете был РНК-мир, то возникновение ДНК с ее дезоксирибозой можно было в тот момент расценивать как появление XNA.

Существует точка зрения[19], что рибоза не могла стать сахаром для первичных молекул нуклеиновых кислот [Joyce et al., 1987; Eschenmoser, 1999; Orgel, 2000; Herdevijn, 2001]. Справедливости ради следует заметить, что большинство таких высказываний относилось к временам, когда рибоза считалась крайне нестабильным соединением. Так, в частности, в одной из работ были измерены скорости разрушения рибозы и ряда других сахаров и обнаружена бóльшая нестабильность первой в растворах при pH от 4 до 8, на основе чего и сделан вывод о ее непригодности в качестве одной из частей остова для первичного генетического (информационного) материала [Larralde et al., 1995]. Однако эта и ей подобные работы выполнялись главным образом до обнаружения в начале 2000-х гг. стабилизующего эффекта боратов на рибозу [Prieur, 2001; Ricardo et al., 2004], поэтому и делались соответствующие умозаключения.

Тем не менее, с учетом того, что в ходе формозной реакции синтезируется смесь разнообразных сахаров, то нельзя исключать параллельное существование в условиях примитивной Земли в течение какого-то времени и других нуклеиновых кислот, например с более прочной треозой вместо рибозы, образуя треозо-нуклеиновую кислоту или сокращенно ТНК. То есть вполне возможно, что какое-то время действительно был пре-РНК мир на Планете.

Уже в наши дни осуществлен химический синтез ТНК и показана способность этого полимера формировать двуцепочечные структуры, в том числе с обычной ДНК или РНК [Anosova et al., 2020] и даже полимеризоваться под действием несколько измененной генно-инженерным путем ДНК-полимеразы [Chaput, Szostak, 2003]. Помимо ТНК, на роль предшественника РНК на примитивной Планете выдвигали и глицерин-нуклеиновую кислоту (ГНК) [Yang et al., 2007] и даже пептидно-нуклеиновую кислоту (ПНК) с полным отсутствием сахара вместо которого связь между соседними азотистыми основания выполняют N-(2-аминоэтил)глициновые остатки, приводя по существу к образованию пептидной связи взамен фосфодиэфирной [Nielsen, 2007]. И подобные варианты совсем исключать нельзя, однако эти и им подобные ксено-нуклеиновые кислоты были со временем однозначно вытеснены из дальнейшей циркуляции как не выдержавшие конкуренцию с «победившей» РНК. К тому же в любом случае превращение рибозы в дезоксирибозу, хотя и непростое, но все же произошло, а представить как иные углеводные и тем более не углеводные компоненты стали дезоксирибозой с химической точки зрения затруднительно.

Однако надо признать, что подобные предположения об иных предшественниках РНК в условиях примитивной Земли и соответственно пре-РНК-мире можно встретить и в более поздних и совсем недавних публикациях [Yu et al., 2012; Wang et al., 2024].

Химические рефугии Планеты, где могли возникать первые биополимеры и зарождаться Жизнь

Выше, излагая процессы при химическом синтезе составных компонентов РНК, мы сознательно практически не уделили внимания местам и условиям первичной Земли, где они могли происходить, но сейчас коснемся этого вопроса более подробно. Так, гидросфера и в особенности литосфера Планеты были неоднородны, в том числе по температурным показателям, флуктуации которых носили также суточный и сезонный характер, что собственно мы наблюдаем и в наши дни. Несомненно, что тогда более активно чем сейчас происходили извержения вулканов, сопровождаемыми выбросами лавы, во множестве прилетали космические тела, внося каждый свою лепту в изменение условий, в том числе температурных, окружающей их среды.

Таким образом, неизбежно возникали локации, где действительно мог происходить синтез более сложных соединений в виде первых олигомерных и полимерных молекул. Если их мономеры под действием температуры, ультрафиолетового излучения, электрических разрядов вследствие ударов молний, либо иных воздействий из простых соединений могли синтезироваться как в жидкой, так и в газовой фазах, то полимеры для большей эффективности их образования все же требовали сближенного расположения их мономерных звеньев в течение некоторого времени, чтобы могла осуществиться реакция конденсации, идущая, как правило, не мгновенно. То есть, говоря другими словами, должен был иметь место твердофазный синтез, для которого носителями могли служить разные типы глин и прочие составные части литосферы, к тому пригодные. И это накладывает определенные ограничения на места появления первых полимеров. Причем на глинистые минералы, как потенциальные сорбенты пред-биополимеров для зарождения Жизни еще в конце 1940-х гг. обратил внимание Нобелевский лауреат Дж.Бернал [Bernal, 1949].

[19] В том числе неоднократно озвученная выше в данной статье

В этой связи также надо заметить, что при образовании полимеров путем конденсации происходит удаление молекул воды и, следовательно, возникают термодинамические проблемы при протекании данного процесса в водной среде. Исходя из этого, многими исследователями предполагается, что подобный синтез мог происходить при подсыхании водоемов с теми же глинами, например. И вполне правдоподобно, что при температурных флуктуациях различного характера это могло иметь место. Высказывалось предположение, что носителями могли быть частицы глины в виде их суспензии [Trixler, 2021], которые, впрочем, также должны были регулярно подсыхать [Hanczyc et al., 2007]. Существуют версии, что абиотический синтез первых олигомеров мог происходить и на таких породах как апатиты [Skoblikow, Zimin, 2018].

На наш взгляд, также нельзя исключать происходившую конденсацию в водной среде под воздействием таких агентов, как например, водорастворимый карбодиимид[20], который будучи не самой сложной молекулой, с довольно высокой вероятностью мог присутствовать в гидросфере первичной Земли. Причем карбодиимидом EDAC широко пользуются и сейчас при химическом лигировании цепей нуклеиновых кислот в системах *in vitro*. Однако, скорее всего, в разных локациях полимеризация шла с помощью обоих способов.

В литературе можно встретить предположения, что зарождение Жизни могло произойти в зонах так называемых «черных курильщиков», представляющих собой места Планеты с локальным выбросом подземного тепла на дне водоемов, обеспечивая в таких участках очень высокую температуру, превышающую ввиду высокого давления 100°C [Martin et al., 2008]. Полностью исключать такой сценарий, конечно, нельзя, но нам представляется, что это вероятно в меньшей степени, исходя из того, что подсыхания там не происходит, а взяться карбодиимиду на дне водоемов тем более глубоководных затруднительно. Да и перемешивание может идти чересчур быстро.

Существует и диаметрально противоположная точка зрения, что для пребиотических условий больше подходит лед с его периодическим таянием, в первую очередь благодаря большей стабильности при низких температурах молекул РНК [Vlassov et al., 2005; Attwater et al., 2010]. При этом надо учитывать, что некоторые соединения образуют с водой эвтектические смеси с пониженной точкой замерзания. Отрицать подобные возможности синтеза также не беремся, но можно напомнить, что многие химические реакции быстрее идут в тепле, нежели при низкой температуре. Хотя известно, что на каталитические действии рибозимов это не распространяется.

Некоторые исследователи связывают образование биополимеров с наличием в конкретных местах различных металлов, например цинка [Mulkidjanian et al., 2025], что также не лишено оснований.

Что касается суточной смены температур, то было высказано предположение, ставшее центральным элементом гипотезы авторов [Subramanian et al., 2020], согласно которой это позволяло преодолевать энергетический барьер при образовании водородных связей, и вело к саморепликации полинуклеотидов. Правда, в цитируемой статье не обозначен период, который они на это отпускали. И в этой связи стоит обратить внимание на количество таких смен за наиболее критичный для возникновения первой Жизни период, например, за двести миллионов лет, которые происходили в этот отрезок времени около 10^{11} раз. В частности, накопление в такое же количество раз молекул ДНК происходит приблизительно за 40 – 50 циклов современной ПЦР, укладывающихся в зависимости от используемого ДНК-термоциклера и длины ампликонов в среднем от двух до шести часов. Могло ли в древности хватить такого отрезка времени и сыграли ли подобные смены температур сколько-нибудь значимую роль в образовании будущих биополимеров?

Несомненно, значительные колебания дневных и ночных температур способствовали протеканию нуклеиново-белковых взаимодействий, в первую очередь за счет процессов денатурации/ренатурации шпилечных структур РНК, а затем гетеродуплексов РНК/ДНК и самих цепей ДНК, но скорее всего это имело место уже на более поздних стадиях, когда всех этих молекул становилось довольно много. В этой связи отдельного внимания заслуживает вопрос исходных концентраций веществ, которые должны вступать в те или иные реакции, ведущие к возникновению Жизни. По всей видимости, изначально такие концентрации были весьма низкими и требовались какие-то процессы, способствующие их повышению, поскольку иначе возможность успешного протекания реакций с их участием становится маловероятной. И такой механизм, можно сказать, был найден. Так, в модельном эксперименте показано, что тепловая ламинарная конвекция в вертикальных порах микрометрового или миллиметрового размеров с горизонтальным термофорезом способны повысить на многие порядки (10^6 – 10^9, а теоретически и более) концентрации внесенных в раствор отдельных нуклеотидов и фрагментов ДНК [Baaske et al., 2007]. Причем подобные поры повсеместно встречаются в

[20] или схожие с ним по действию соединения

известняковых породах и не только. Схожие результаты с молекулами РНК позже получены и другими авторами [Mast et al., 2013]. Аналогичная термоконвекция в порах, сопряженная с термофорезом, позволила также повысить концентрацию формамида до 85% [Niether et al., 2016]. Эти результаты свидетельствуют, что в условиях примитивной Земли могли быть механизмы, повышающие концентрацию различных соединений до серьезных величин.

О гомохиральности биополимеров

Известно, что в состав современных РНК, ДНК и белков входят стереоизомеры исключительно из D-сахаров (рибоза и дезоксирибоза) и L-аминокислот. Соответственно должен был произойти их отбор из образующихся во время химсинтеза рацемических смесей, и достигнута затем полная гомохиральность биологических макромолекул. В этой связи рассматриваются два сценария, согласно которым выбор конкретных энантиомеров должен был произойти или еще на предбиотической стадии, либо же как следствие эволюции живых систем, в том числе, вскоре после возникновения Жизни на Планете [Bonner, 1991]. Нам представляется, что окончательная гомохиральность утвердилась на самой границе предбиотической и биотической Жизни как непременное условие ферментативного размножения первых биомолекул, поскольку не тот энантиомер мог вести к обрыву дальнейшего синтеза цепей РНК при происходящей тем или иным способом репликации.

При этом при синтезе первичных олиго- и полимеров R5P или РНК, а также пептидов на твердых фазах уже происходила селекция их энантиомеров в силу разной степени связывания последних за счет стерических ограничений с конкретными подложками в виде различных глин, включая монтмориллонит, обеспечивая накопление «правильных» форм будущих биополимеров, что отмечается в ряде работ [Joshi et al., 2007; 2011; Bielski, Tencer, 2025].

Появление молекул ДНК

Как известно, РНК от ДНК отличается наличием в последней азотистого основания в виде тимина вместо урацила и углеводного компонента дезоксирибозы ($C_5H_9O_5$) вместо рибозы ($C_5H_{10}O_5$). При этом предполагается, что сначала появилась урацил-содержащая ДНК, за счет тимидилатсинтазы и ряда других ферментов позже ставшая биополимером, несущим тимин [Forterre, 2005]. В пользу того, что молекулы РНК появились ранее ДНК[21], приводится много аргументов, и в одной из работ [Banvalfi, 2009] таковых набралось целых 12, но приведем здесь лишь некоторые, немного их сократив, но при этом сохраняя для них порядковую нумерацию автора. Итак, под №5 в той статье отмечается, что аденозиновые нуклеотиды (не дезоксиаденозиновые) являются компонентом трех основных коэнзимов: Coenzyme A, NAD^+, FAD; №7 - циклический AMP является продуктом ATP, притом, что циклического dAMP не существует; №8 - основным источником энергии для клеток служит ATP, но не dATP, который подобную функцию не выполняет[22]; №10 - производные рибонуклеотидов выполняют интермедиатную функцию во многих биосинтетических реакциях, например в виде UDP-глюкозы; №12 - ATP изменяет каталитические функции многих ферментов, в частности, обеспечивая аденилирование глутаминсинтазы.

Помимо приведенных тем автором аргументов более раннего появления РНК, можно еще вспомнить, что при репликации синтез ДНК начинается с РНК-затравки и с использованием в качестве субстратов dNTP, образующихся из содержащих рибозу NTP[23] под действием рибонуклеотидредуктазы, которых имеется три сильно отличающихся класса ферментов и ее из-за древности даже считают «молекулярным ископаемым» [Reichard, 1997]. То, что эти ферменты разных классов различаются по отношению к аэробности/анаэробности, лишний раз свидетельствует о развитии того этапа Жизни в различном природном окружении.

Некоторыми авторами допускается, что ДНК, образующая с РНК и ТНК гетеродуплексы, появилась практически одновременно с ними [Bhowmik, Krishnamurthy, 2019], что, однако быть не могло. При этом РНК и ТНК в одно время существовать действительно вполне могли.

Можно встретить не выдерживающую серьезной критики точку зрения, что ДНК на Земле появилась вместе с «Великим кислородным событием» [Banvalfi, 2009], но оно, как считается, произошло в результате жизнедеятельности сине-зеленых водорослей/бактерий, генерирующих молекулярный кислород к тому времени уже в течение, по крайней мере, нескольких сотен миллионов лет, и у которых с самого начала их появления, вне всякого сомнения, был ДНК-геном.

Высказывалось также предположение [Forterre, 2001], что ДНК-мир образовался благодаря

[21] что, впрочем, у большинства исследователей давно не вызывает каких-либо сомнений

[22] имея макроэргические связи, dATP потенциально мог выполнять схожую функцию по предоставлению энергии более широко, нежели используя ее лишь при построении новых цепей ДНК ДНК-полимеразами, но нет…

[23] как это несколько иначе происходит для тимина коснемся ниже

ДНК-содержащим вирусам и их внедрению в некую уже существующую «живность», что на самом деле довольно сомнительно[24], хотя есть некоторые основания так думать [Forterre, 2013]. Однако все же такое появление ДНК у свободноживущих организмов через вирусы с ДНК-геномом сродни панспермии, о которой мы решили не вспоминать.

Похоже на то, что ДНК возникла в результате неких ферментативных действий, которые происходили уже на довольно продвинутых стадиях абиотической эволюции. Однако совсем исключать варианты превращения рибозы в дезоксирибозу химическим путем не стоит. Поэтому решили начать рассмотрение с них.

Еще в начале 1960-х гг. было показано, что синтез дезоксирибозы из рибозы химическим путем весьма сложен и труден [Oró, Cox, 1962]. Позднее, в ряде работ [Lessor, Leonard, 1981; Robins et al., 1983; Powner et al., 2012; Ritson, Sutherland, 2014; Steer et al., 2017] продемонстрированы довольно значительно различающиеся по подходам многостадийные синтезы дезоксирибозы также химическим путем из рибозы, которые, по мнению авторов, могли бы происходить на прото-Земле, но примененные всеми ими схемы реакций весьма громоздки, что для природных процессов мало приемлемо, да и выход целевого продукта оказывался довольно мал, а для того, чтобы составить хоть какую-то конкуренцию той же рибозе были необходимы значительные количества этого нового углевода.

Нам представляется, что ДНК могла также появиться после попадания молекул РНК в кислую среду с относительно сильными кислотами[25] (азотной, азотистой либо каких других), что могло в результате полного кислотного гидролиза приводить к образованию отдельных нуклеотидных компонентов – азотистому основанию, фосфорной кислоте и рибозе. Последняя, успев подвернуться определенным модификациям, теоретически в этой ситуации способна за счет последовательных реакций стать дезоксирибозой. Так, дезоксирибоза в отличие от рибозы лишена у второго атома углерода атома кислорода, отнять который у непосредственно рибозы региоселективно практически невозможно из-за наличия у нее реакционно-способных гидроксильных групп в других положениях этой молекулы. При этом в полимерной молекуле РНК эти группы уже задействованы: по первому положению углерода присоединены азотистые основания, а на 5`- и 3`-положения углерода приходится фосфодиэфирная связь между соседними нуклеотидами. Таким образом, остается свободной реакционно-способная ОН-группа в положении С-2, но у ней напрямую удалить атом кислорода непросто и требуются промежуточные стадии, в ходе которых могли возникать интермедиаты, например, в виде неких тиоэфиров (либо галогенпроизводных), которые затем удалялись и под действием водорода, сероводорода или других подходящих восстановителей рибоза превращалась в дезоксирибозу. Чтобы подтвердить данное предположение, напрашивается проведение химических экспериментов, которые в настоящее время принципиально возможны.

Другим вариантом все же еще абиотического образования дезоксирибозы из рибозы может быть существование в прошлом некоей гипотетической рибозим-редуктазы [Forterre, 2005], способной, как и современный белковый фермент рибонуклеотидредуктаза целенаправленно «удалять» кислород у углерода во втором положении рибозного кольца. Для подтверждения или опровержения этого предположения в современных условиях можно провести соответствующие эксперименты, создав с помощью химического олигонуклеотидного синтеза 10^{16} – 10^{18} молекул РНК со случайными последовательностями длиной около 25 звеньев[26] и на довольно длительное время запустить с ними реакцию по превращению рибозы в дезоксирибозу, которую потом останется детектировать. Однако если даже удастся выполнить такой эксперимент с положительным результатом, понять, с какой именно последовательностью рибозим(ы) произвел(и) такое действие, представляется нереальным.

Можно допустить, что на прото-Земле существовал относительно небольшой пептид (более каталитически активный, чем даже более мифическая рибозим-редуктаза), вполне способный выполнить такое действие по «отъему» кислорода у рибозы в нужном положении. Причем, можно допустить, что тот первый пептид (если он был) явился каталитическим центром будущего фермента рибонуклеотидредуктазы, «обросшей» со временем дополнительными аминокислотами. Для подтверждения такой возможности сейчас может быть проведен фактически аналогичный эксперимент с большим количеством химически синтезированных коротких пептидов также со случайной

[24] позже к моменту появления ДНК-вирусов еще вернемся

[25] понятное дело, что с разбавленными, а не с концентрированными

[26] в надежде, что среди них могут оказаться с нужной каталитической активностью, но необходимо иметь в виду, что при синтезе случайных нуклеотидных последовательностей означенной выше длины теоретически возникает свыше квадриллиона (10^{15}) разных комбинаций перестановок азотистых оснований (4^{25}) в цепи РНК

последовательностью из всех или только из некоторой части аминокислот потенциально с тем же неуспехом обнаружения сработавшего варианта, если таковой вообще будет. При этом для прогнозирования результатов с пептидами перед планированием их синтеза (при выборе для него (синтеза) конкретных аминокислот) могут помочь предварительные компьютерные расчеты.

Наконец, возможен и другой вариант возникновения дезоксирибозы. Так, еще в 1951 г. было обнаружено, что дезоксипентозофосфат может образовываться из глицеральдегид[27] фосфата и ацетальдегида под действием фермента дезоксирибоальдолазы [Racker, 1951; Poole et al., 2014]. Но для этого в древности должен был иметься соответствующий пептид.

Допускаем, что в условиях пребиотической Земли в разных локациях все эти варианты превращений рибозы в дезоксирибозу с разной степенью эффективности все же могли происходить. Однако для этого самих молекул РНК должно уже было быть немало и нужно, чтобы дезоксирибоза образовывалась в ощутимых количествах и могла заново формировать уже дезоксирибонуклеозиды, а затем и дезоксирибонуклеотиды. Следовательно, подобные процессы были отодвинуты по времени от первоначальной формозной реакции, генерирующей рибозу, на некоторое время - возможно и на несколько десятков миллионов лет. Впрочем, показано, что дезоксирибонуклеотиды связываются с монтмориллонитом прочнее, нежели содержащие рибозу [Ferris, Kamaluddin, 1989], что также могло сыграть определенную роль в дальнейшем размножении ДНК. Более вероятным все же надо признать появление ДНК уже на довольно поздней стадии эволюции.

Также высказано предположение, что у метилированной по второму положению рибозы РНК (2`-О-метилированная РНК) после деметилирования углеводный компонент мог становиться дезоксирибозой [Poole et al., 2000]. Причем эти авторы отмечают, что по стабильности подобным образом метилированная РНК занимает промежуточное положение между РНК и ДНК, однако такая РНК при образовании дуплексов из-за метильной группы характеризуется увеличенной гидрофобностью большой бороздки возникающей двойной спирали.

После появления дезоксирибонуклеотидов они могли тем или иным путем внедряться, в том числе по принципу комплементарности в цепи РНК, образуя химерные молекулы, и в некоторых статьях это рядом авторов допускается.

Возникновение более прочных и стабильных молекул ДНК следует считать эпохальным событием, поскольку это перевело до того времени все еще зачаточную и проблемную Жизнь на совершенно новый уровень хранения и передачи наследственной информации, вытеснив РНК из этого процесса[28], но оставив за ней и белкам исполнение «указаний» «главной молекулы», каковой ДНК быстро стала, только появившись.

Генеральный сценарий первых шагов при зарождении Жизни на прото-Земле

Вероятно, можно (точнее, даже нужно) допускать, что те или иные описываемые разными авторами события[29] на прото-Земле при зарождении Жизни, в том числе отличающиеся химические реакции, могли, так или иначе, происходить в различные периоды раннего существования нашей Планеты и на ее разных территориях - литосфере, гидросфере и их граничных локациях с атмосферой. При этом некоторые современные экспериментальные данные, имитирующие разные процессы пребиотического синтеза, включая амплификацию некоторых простых (и не только) соединений, служат неким подтверждением правоты сделанных разными авторами отдельных предположений. Причем следует иметь в виду, что все протекавшие химические реакции в условиях примитивной Земли для достижения их большей эффективности должны были быть максимально просты.

Несмотря на серьезные различия во взглядах исследователей на происходившие процессы в абиотическом прошлом Земли, мы все же отважились на их частичную компиляцию и предположили (добавив также и свои соображения) некий генеральный[30] сценарий химической эволюции, приведшей к появлению современных биополимеров (рис. 2), а затем и к первым шагам зарождения Жизни (рис. 3). При этом ни в одной из публикаций[31] ничего подобного нам не встретилось.

[27] являющийся триозой

[28] Вирусы с РНК-геномом здесь в виду не имеем

[29] отчасти исключающие одно другим

[30] под «генеральным» здесь понимается, что в предполагаемый сценарий не включены, возможно, также существовавшие в условиях примитивной Земли, но скорее всего, некие неосновные химические реакции и прочие действия (упоминавшиеся нами выше), хотя, возможно, и поспособствовавшие зарождению Жизни

[31] а просмотрено их нами многократно больше, чем процитировано

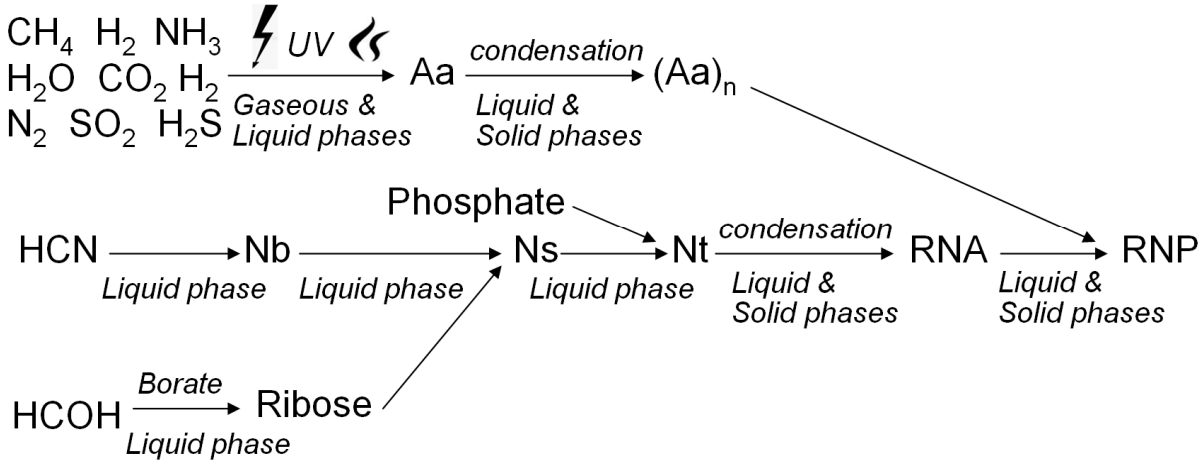


Рис. 2. Гипотетический генеральный сценарий абиотических процессов, приведших на Земле к начальным этапам зарождения Жизни. Aa – аминокислоты, $(Aa)_n$ – пептиды/белки, Nb – азотистые основания, Ns – нуклеозиды, Nt – нуклеотиды, RNP – рибонуклеопротеины, UV – ультрафиолет, ϟ - разряды молний, ☾ - тепловая энергия. (Остальные пояснения в тексте)

Fig. 2. Hypothetical general scenario of abiotic processes that led to the initial stages of the origin of Life on Earth. Aa – amino acids, $(Aa)_n$ – peptides/proteins, Nb – nitrogenous bases, Ns – nucleosides, Nt – nucleotides, RNP – ribonucleoproteins, UV – ultraviolet radiation, ϟ – lightning discharges, ☾ – thermal energy. (The rest of the explanations are in the text)

Итак, в числе первоочередных будущих биологических молекул появились первые аминокислоты, в силу их более простого синтеза в газовой или водной фазах. Затем из них стали преимущественно (особенно на первых порах) путем конденсации формироваться короткие пептиды и позже более протяженные белки поначалу со случайными последовательностями, что предпочтительнее уже шло на некоей твердой фазе.

Параллельно шел синтез различных азотистых оснований, которые, объединяясь с рибозой и затем с фосфатом, формировали нуклеозиды и нуклеотиды соответственно. По всей видимости, первыми появились пурины[32], а пиримидины – чуть позже. Протекающая в растворе формозная реакция привела к образованию углеводного компонента РНК, благодаря боратам именно в виде рибозы, присоединившей затем по первому положению углерода через N-гликозидную связь азотистое основание и сформировав тем самым нуклеозид, который после фосфорилирования по пятому положению углерода, став нуклеотидом, мог путем конденсации объединяться с себе подобными и превращаться в молекулы РНК с некими случайными последовательностями, дополнительно упрочняя цепи РНК за счет стэкинг-взаимодействий соседних азотистых оснований.

К сожалению, только в одной публикации [Tamura, 2011] нам встретились рассуждения о теоретических количествах разных молекул РНК, которые возникают за счет возможных перестановок азотистых оснований в их цепи при синтезе случайных последовательностей. Но там этот вопрос был поднят в связи с весовым количеством разных последовательностей молекул РНК. На самом деле это довольно важно для понимания как могла идти эволюция нуклеотидных последовательностей. Так, число подобных комбинаций подчиняется формуле 4^n, где 4 – азотистые основания, а n – длина олигонуклеотида в звеньях. Следовательно, при синтезе подобных олигонуклеотидов длиной, например, 10 - 15 звеньев число вариантов таковых с разными последовательностями[33] составляет от миллиона до миллиарда, что очень даже немало для

[32] об этом, в том числе косвенно свидетельствует то, что для многих реакций и дальнейшей полноценной Жизни энергозапасающими соединениями с макроэргическими связями стали пуриновые азотистые основания: аденозин- и гуанозинтрифосфаты – АТФ и ГТФ

[33] если не принимать во внимание некоторую неизбежную избирательность процесса

выбора из них подходящих для дальнейшего развития. Теоретически могли синтезироваться даже более протяженные молекулы, чтобы сформировать довольно сложные трехмерные структуры с каталитической (рибозимной) активностью, например из 50 звеньев. И в этом случае число возможных комбинаций составит уже ноналлионы, которых, впрочем, не могло получиться в силу элементарной нехватки исходного материала. Однако и среди даже меньшего множества разных молекул отобрать обладающие какой-либо каталитической активностью Природа была бы не в состоянии[34].

Таким образом, построение каталитически активных молекул РНК крупного размера шло по другому пути: из более коротких, представленных в смесях уже в относительно высоких концентрациях, например пятизвенных, которые могли образовываться, помимо прямого синтеза, в том числе и из более длинных за счет гидролиза последних. В итоге в первичном «нуклеиновом бульоне» могло присутствовать ограниченное число вариантов коротких молекул РНК, которые удлинялись путем конденсации/конкатенации, а также за счет принципа комплементарности и благодаря флуктуациям температур были способны формировать двуцепочечные участки с дальнейшим их нарастанием в длину.

Со временем среди образующихся таким образом молекул РНК находились такие, что вели расщепление возникающих все новых молекул РНК, а также и их сращивание, что со временем привело к появлению неких довольно протяженных молекул прототранспортной РНК, которые, считаются, чуть ли первыми функциональными (помимо рибозимов) молекулами нуклеиновых кислот в протоклетке. Скорее всего, именно через конкатенацию, либо рибозимное сращивание шло удлинение молекул РНК и поэтому разнообразие последовательностей нуклеотидов в них было снижено, но при этом росло число одинаковых или близких по последовательностям, что оказалось весьма важным для выбора обладающих каталитическими свойствами. Нельзя исключать и рибозимную репликацию, в пользу которой свидетельствуют недавние статьи с обнаружением подобной «ферментативной» активности [Gianni et al., 2026; Papastavrou et al., 2024], а также ранее приводимые сведения [Ekland, Bartel, 1996; Lawrence, Bartel, 2005; Attwater et al., 2013].

Причем образование олигомеров и полимеров РНК шло преимущественно на твердой фазе, роль которых выполняли различные типы глин, что вытекает из необходимости для осуществления небыстрой реакции конденсации сближенного расположения вступающих в реакцию соседних атомов из разных молекул, которые в жидкой фазе надолго рядом друг с другом не задерживаются ввиду броуновского движения и прочих потоков жидкости, в том числе из-за всегда неизбежной в любом растворе температурной (микро)конвекции. Да и конденсация могла лучше идти при временном отсутствии воды при подсыхании водоема с сохранением иных растворителей с меньшей летучестью. К тому же фиксация на твердых фазах различных молекул предполагает некоторую избирательность процесса, обеспечивая за счет стерических ограничений определенную селекцию соединений, характеризующихся хиральностью. Из-за смены температур, изменения состава омывающих растворов, периодического подсыхания/увлажнения происходил смыв образовавшихся олиго- и полимеров с подложек, их перемещения с водными потоками и нахождения ими нового места сорбции, в том числе образуя водородные связи с комплементарными им азотистыми основаниями других рибоолигонуклеотидов.

Во множестве публикаций сообщается о сорбции нуклеотидов, а также олигонуклеотидов на особой слоистой глине монтмориллоните, на которой мог происходить в древности синтез молекул РНК, при этом подчеркивается, что он велся, в том числе с учетом региоселективности [Ferris et al., 1989; Ertem, Ferris, 1996; Miyakawa, Ferris, 2003]. В лабораторных условиях подобным образом на монтмориллоните удалось, в частности, синтезировать активированные 5`-фосфо-2-метилимидазолидом рибоолигонуклеотиды длиной до 50 звеньев [Ferris, 2002; Huang, Ferris, 2006].

Таким образом, на Планете независимо и практически одновременно возникли и развивались две синтетические линии полимерных молекул из аминокислот и рибонуклеотидов. Будучи водорастворимыми и находясь в принципе в одних и тех же средах и локациях, в том числе перемещаясь с водными потоками, они не могли не «встретиться» и не вступить во взаимодействие друг с другом с образованием рибонуклеопротеинов. И здесь нужно вернуться к РНП-миру, вопрос о котором ставился еще в конце прошлого столетия [Di Giulio, 1997]. Не так давно выдвинута теория химического симбиоза между нуклеиновыми кислотами и пептидами, согласно которой эти (био)полимеры внесли равный вклад в происхождение Жизни на Земле [Prosdocimi et al., 2021]. Без их симбиоза Жизни бы не получилось, а шедшая порознь их эволюция ни к чему серьезному бы не привела до сих пор.

[34] хотя может мы о Ней плохо думаем

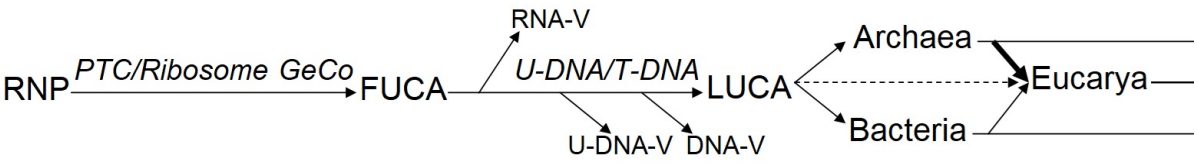


Рис. 3. Гипотетический сценарий начальных этапов зарождения Жизни на Земле и ее нынешнее состояние. RNP – рибонуклеопротеины, PTC – пептидилтрансферазный центр, GeCo – генетический код, FUCA – First Universal Common Ancestor, LUCA – Last Universal Common Ancestor, U-DNA – урацил-содержащая ДНК, T-DNA – тимин-содержащая ДНК, RNA-V – РНК-вирусы, U-DNA-V – ДНК-вирусы с урацилом, DNA-V – ДНК-вирусы с тимином. (Остальные пояснения в тексте)
Fig. 3. Hypothetical scenario of the initial stages of the origin of Life on Earth and its current state. RNP – ribonucleoproteins, PTC – peptidyltransferase center, GeCo – genetic code, FUCA – First Universal Common Ancestor, LUCA – Last Universal Common Ancestor, U-DNA – uracil-containing DNA, T-DNA – thymine-containing DNA, RNA-V – RNA viruses, U-DNA-V – DNA viruses with uracil, DNA-V – DNA viruses with thymine. (The rest of the explanations are in the text)

Совместное функционирование РНК и белков в отдельных компартментах, образуемых с помощью липидов, фосфолипидов, прочих жирных кислот, через некоторое время привело к полноценной клеточной форме Жизни с ее неким протоорганизмом FUCA (First Universal Common Ancestor) [Prosdocimi et al., 2018; Farias, Prosdocimi, 2022], от которого до ранее предложенного его более позднего «собрата» LUCA[35] (Last) [Forterre, 2024] лежала дистанция большого или даже гигантского размера. Но обсуждение этих вопросов уже выходит за рамки данной статьи. Тем не менее, мы все же сочли для себя возможным предложить некую схему[36] последовательных событий (рис. 3), приведших к появлению трех доменов современной Жизни – Бактериям, Археям и Эукариотам [Woese et al., 1990]. Если домен Eucarya обычно выводят из Archaea, мы поступили иначе, отразив вклад обеих доменов прокариотических организмов в возникновение эукариот. При этом подобных схем поступательного эволюционного развития Жизни на Земле нам нигде не встретилось.

Неоспоримо то, что для зарождения полноценной Жизни должно было произойти объединение двух типов полимеров из белков и РНК, приведшее к появлению комплекса RNP. Затем в ходе его эволюционного развития путем конкатенации молекул прототранспортных РНК возникла рибосомная РНК (ставшая позже каркасом большой субъединицы рибосомы) в которой появился особый рибозим - пептидилтрансферазный центр, способный катализировать образование пептидной связи и тем самым вести полимеризацию пептидов [Tamura, 2011; Farias et al., 2014]. Причем считается, что вести такой синтез пептидилтрансферазный центр мог еще до возникновения генетического кода, просто объединяя «подплывающие» к нему с прототранспортной РНК аминокислоты [de Farias et al., 2017]. Видимо через некоторое время для упорядочивания этого процесса возник генетический код и параллельно с ним появились рибосомы, которые надо считать весьма важным звеном на пути зарождения Жизни. В одной из статей на них обратили внимание как на незаслуженно пропущенную связь в ходе эволюции [Root-Bernstein, Root-Bernstein, 2015]. Наличие рибосом ускорило эволюционное развитие, и появился FUCA в виде протоклетки с более-менее оформленной мембраной. Причем рибосомная РНК в составе рибосом представляют собой древнейший[37] и важнейший рибозим, без которого никакая Жизнь и сегодня немыслима.

В литературе можно встретить немало рассуждений о типе генома у LUCA – был ли он из ДНК или оставался РНКовым. Что касается FUCA, то этому «организму» посвящено гораздо меньше публикаций и полной ясности с его геномом тоже нет. Однако мы взяли на себя смелость предположить, что у FUCA был геном еще из РНК и в какое-то время он стал содержащим ДНК с урацилом, а позже приобрел уже современный набор азотистых оснований,

[35] Существование которого было предположено еще в 1996 г., но как акроним появившегося в литературе только в 1999 г. [Forterre, 2024].

[36] масштаб схемы, безусловно, не соблюден и привязка к миллиардам лет отсутствует, хотя от RNP до LUCA прошло, скорее всего, около 100 миллионов лет и схожие оценки приводятся в недавней статье [Abramov et al., 2026]

[37] Найдены и другие рибозимы, по древности даже превосходящие пептидилтрансферазный центр, но не способные с ним сравниться по важности для всего Живого

типичных для ДНК – то есть несущей тимин. Некоторое время назад было показано существование рибозима с ревертазной активностью, то есть способного строить цепь ДНК по матрице из РНК [Samanta, Joyce et al., 2017]. Вполне возможно, что на первых порах ДНК синтезировалась как раз подобным образом. При этом, безусловно, гораздо эффективнее репликация шла с помощью РНК-зависимых РНК-полимераз, которые эволюционировали в РНК-зависимые ДНК-полимеразы и позже уже в LUCA превратились в ДНК-зависимые ДНК-полимеразы.

Можно допустить, что после появления FUCA из него, найдя себе первых хозяев с протомембраной, выщепилась линия РНК-содержащих вирусов или скорее она сохранилась таковой из мира РНП, оставшись без рибосомного аппарата. Также на этапе преобразования FUCA в LUCA, уже имея ДНК-геном, приобретя хозяев и лишившись при этом рибосом, возникли две линии ДНК-вирусов: первая с урацилами[38], а вторая с тиминами.

На стадии от FUCA до LUCA Жизнь на Планете была представлена еще не полноценными организмами, а получившими название «прогеноты» Уже из LUCA независимо появились эубактерии и археи, образовав со временем из них химеру, ставшую затем эукариотическими организмами, причем вклад архей в генетическом плане был заметно больше[39] в связи с чем стрелки на схеме (рис. 3) имеют разную толщину. Показанная пунктиром некая связь от LUCA до Eucarya изображена не случайно, поскольку такие важные в эволюции ферменты как репликативные ДНК-полимеразы несут довольно серьезные отличия между этими тремя доменами Жизни, что может свидетельствовать, что возможно была еще одна линия, давшая начало как археям, так и эукариотам, но не дошедшая до наших дней.

На самом деле трудно представить, чтобы на огромной Планете с ее разными климатическими зонами имелся один тип LUCA; по всей видимости, их было, по крайней мере, несколько и эволюционировавшими независимо. В этой связи возникает вопрос как в итоге во всех живых организмах (и даже в неживых – в вирусах) оказалась единая генетическая система. Вероятно, это можно объяснить тем, что исходными соединениями для химической эволюции везде послужили одинаковые газообразные вещества, синильная кислота и формальдегид с вездесущими боратами и фосфатами, приведшие к образованию похожих РНП[40]. Хотя, как отмечалось выше, синтезы молекул РНК и пептидов должны были приводить к случайным последовательностям, что возможно как раз и закладывало разнообразие. Тем не менее, хотя и с разными вариациями, но во всех локациях шли схожие процессы и видимо то, что оказалось в итоге выбрано Природой, было самое подходящее, включая соответствие возникшего генетического кода отобранным аминокислотам. Безусловно, могли быть иные комбинации всего и вся, но они просто за миллионы лет не выдержали конкуренцию и исчезли.

Отдельного внимания заслуживает, как в ходе эволюции в образовавшейся ДНК произошла замена урацила тимином. В одной из статей [Lesk, 1969], прямо посвященной этому вопросу, такая замена объяснялась большей устойчивостью тимина к мутациям, а также к воздействию ультрафиолета по сравнению с урацилом, хотя тимин-тиминовые димеры в ДНК возникают регулярно от воздействия ультрафиолета. Довольно подробное объяснение причин такого события дано в статье A.Poole и соавт. [Poole et al., 2001]. Здесь же коснемся этого вопроса коротко. «Виноват» во всем цитозин, который при вполне вероятном в силу разных причин дезаминировании превращается в урацил, что при построении комплементарной цепи ДНК приведет к мутации. Несмотря на комплекс ферментов, исправляющих такие «ошибки», но при этом в цепи ДНК не должно быть урацилов изначально, иначе бы они также подвергались репарации. Природа все же «решила», что будет лучше заменить урацил на похожий на него тимин. Однако с появлением со временем в ДНК метилированных цитозинов, регулирующих работу некоторых генов у эукариот, проблема встала вновь, поскольку дезаминирование 5-метилцитозина ведет к образованию тимина и к тем сложностям, которых касаться здесь не будем, поскольку это произошло уже за пределами рассматриваемого нами периода возникновения Жизни.

В этой связи в качестве более позднего приобретения молекулами ДНК тимина следует коротко рассмотреть, как образуются разные молекулы dNTP для синтеза ДНК. Если для синтеза dATP, dGTP и dCTP рибонуклеотидредуктаза использует их рибоаналоги (ATP, GTP, CTP), то в случае с тимином сначала возникает dUTP и после

[38] До сих пор существуют вирусы с ДНК, несущей урацил, и их даже предлагается использовать в биотехнологических целях [Nagy et al., 2021].

[39] расширенное пояснение этого требует отдельной статьи, здесь же стоит напомнить, что бактерии (некие риккетсии) для первых химер «предоставили» свой генетический материал, ставший прото-митохондриями

[40] это в случае полифилетического происхождения Жизни, хотя нельзя исключать и монофилетическое

еще некоторых этапов тимидилатсинтаза превращает его в dTTP.

В целом, абиотическая, а затем и биотическая эволюция, если вкратце, похоже, что шли именно так. Наиболее ключевыми моментами надо считать: абиотический синтез аминокислот и пептидов, а также азотистых оснований и рибозы, которые объединившись между собой и с фосфатом, привели к появлению РНК, которая в свою очередь, объединившись с пептидами, сформировала РНП; образование пептидилтрансферазного центра и следом за ним возникновение генетического кода; произошедшая компартментализация, послужившая появлению протоклеток с зачаточной мембраной, а затем и полноценных клеток, в которых уже присутствовала в качестве генетического наследуемого материала ДНК.

Надеемся, что нам все же удалось «крупными мазками», не вдаваясь в мелкие детали и нюансы[41], в виде предполагаемого гипотетического сценария выстроить более-менее достоверную последовательность химических реакций, обеспечивших появление в условиях прото-Земли первых полимеров и затем схему эволюции биополимеров, приведших к свободноживущим полноценным организмам. При этом как-то доказать реальность описанных здесь вероятно происходивших событий, равно как и убедительно их опровергнуть[42], не представляется возможным ввиду полного отсутствия[43] соответствующих артефактов, например в виде окаменелостей более чем трех-, четырехмиллиардной (или около того) давности из неких протонуклеиновых кислот[44] с той или иной хиральностью, отличающимися сахарами и азотистыми основаниями, а также из древних РНП и из FUCA с LUCA.

Заключение

Исходя из вышеизложенного, можно видеть, что во многих работах исследователей происхождения Жизни из разных стран приводятся зачастую противоречащие друг другу данные и точки зрения, на основе которых появляются соответствующие идеи и строятся соображения. И на какие из них при дальнейших спекуляциях преимущественно следует опираться – большой вопрос, в том числе памятуя о глубоких расхождениях в представлении даже о геологическом прошлом Земли. Тем не менее, выдвинуто множество теорий и гипотез, пытающихся объяснить, как из простых химических соединений в условиях примитивной Земли возникли первые полимерные молекулы, ставшие затем биополимерами и породившими Жизнь.

Выяснение того как на Земле в течение довольно длительного времени возникала Жизнь, относится к числу величайших проблем естествознания и несет фундаментальный характер, при этом даже граничащий с любознательностью. И так было до недавнего времени, однако бурное развитие молекулярной биологии привело к тому, что в группе Наук о Жизни появилась новое направление – «синтетическая биология», ставящая, в том числе своей целью создание новых организмов с несколько отличающимся генетическим аппаратом в виде ксенонуклеиновых кислот и неприродных аминокислот. В этой связи вопрос о том, как Жизнь зародилась на нашей Планете (либо где-то извне), перестал представлять праздный интерес и вышел за рамки исключительно фундаментальных исследований, но еще не перешел в практическую плоскость.

Несмотря на то, что таинство возникновения Жизни на планете Земля, как оно происходило, наверное, никогда не будет однозначно установлено, попытки понять, что смогла сделать Природа, будут, несомненно, продолжаться. И в данной проблемно-обзорной статье сделана одна из них, кажущаяся нам довольно правдоподобно описавшей стадии химической до-Дарвиновской эволюции до первых шагов зарождения полноценной Жизни, а также похоже получилось вообразить ряд начальных этапов ее развития, на которую уже действовала Дарвиновская эволюцию.

Что касается генетического кода, являющегося непременным атрибутом полноценной Жизни, то его возникновение представляет воистину неразрешимую загадку[45], особенно, если принять во внимание то, что этот код стал единым для всех организмов и даже вирусов, правда за незначительными исключениями, которые, как известно, только подтверждают правило[46]. Но двигаться в этом направлении (выяснения как образовался генетический код) тоже нужно, тем более, что в общем и целом как возникали биополимеры и по Планете пошла «гулять» Жизнь теперь становится более-менее ясно.

[41] требующие отдельного рассмотрения

[42] поскольку описываемые реакции и прочие события теоретически все же могли иметь место в условиях примитивной Земли, о которой все же мало что достоверно известно

[43] хотя может они в каких-то горных породах и сохранились – но как найти…

[44] включая их ксено-варианты

[45] почти что самое настоящее таинство

[46] чему имеется множество примеров из разных областей, а не только из биологии

Поступила в редакцию: 03.09.2026 г.
Принята к публикации: 21.09.2026 г.

Литература

1. Алексеев Я.И., Гарафутдинов Р.Р., Чемерис Д.А., Шарипов Б.Т., Воробьев А.А., Жевора С.В., Кузубов А.В., Чемерис А.В. Химический синтез олигонуклеотидов: этапы 70-летнего пути. *Biomics*. 2026. 18(1). С/ 178-214. doi: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-14
2. Браше Ж. Нуклеиновые кислоты и происхождение белков. В кн.: Возникновение жизни на Земле : Сборник докладов на Международном совещании, август 1957, Москва. : Изд-во Акад. наук СССР. 1957. 209-213.
3. Кондратьева Л.Г., Дьячкова М.С., Гальченко А.В. Происхождение генетического кода и трансляции в рамках современных концепций происхождения жизни. *Биохимия*. 2022. 87(1). 45-67. doi: 10.31857/S0320972522010043
4. Чаргафф Э. Нуклеиновые кислоты как носители биологической информации. В кн.: Возникновение жизни на Земле : Сборник докладов на Международном совещании, август 1957, Москва. : Изд-во Акад. наук СССР. 1957. 209-213. 192-197.
5. Abramov O, Medvegy A, Kremer B, Mojzsis SJ. A Hadean timeline for the emergence of the RNA World. Nat Commun. 2026 Sep 22;17(1):9790. doi: 10.1038/s41467-026-76978-3
6. Anosova I, Kowal EA, Sisco NJ et al. Structural Insights into Conformation Differences between DNA/TNA and RNA/TNA Chimeric Duplexes. *Chembiochem*. 2016. 17(18). 1705-1708. doi: 10.1002/cbic.201600349
7. Attwater J, Tagami S, Kimoto M et al. Chemical fidelity of an RNA polymerase ribozyme. *Chem. Sci*. 2013; 4 (7): 2804–2814. doi: 10.1039/c3sc50574j
8. Attwater J, Wochner A, Pinheiro VB et al. Ice as a protocellular medium for RNA replication. *Nat Commun*. 2010. 1. 76. doi: 10.1038/ncomms1076
9. Baaske P, Weinert FM, Duhr S et al. Extreme accumulation of nucleotides in simulated hydrothermal pore systems. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007. 104(22). 9346-9351. doi: 10.1073/pnas.0609592104
10. Bada JL. Volcanic Island lightning prebiotic chemistry and the origin of life in the early Hadean eon. *Nat Commun*. 2023. 14(1). 2011. doi: 10.1038/s41467-023-37894-y
11. Bada JL, Bigham C, Miller SL et al. Impact melting of frozen oceans on the early Earth: implications for the origin of life. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994. 91(4). 1248-1250. doi: 10.1073/pnas.91.4.1248
12. Bánfalvi G. DNA Empire. In: Apoptotic Chromatin Changes. Springer, Dordrecht. 2009. 1-30. doi: 10.1007/978-1-4020-9561-0_1
13. Banfalvi G. Ribose Selected as Precursor to Life. *DNA Cell Biol*. 2020. 39(2). 177-186. doi: 10.1089/dna.2019.4943
14. Banfalvi G. Prebiotic Pathway from Ribose to RNA Formation. *Int J Mol Sci*. 2021. 22(8). 3857. doi: 10.3390/ijms22083857
15. Bekker A, Holland HD, Wang PL et al. Dating the rise of atmospheric oxygen. *Nature*. 2004. 427(6970). 117-120. doi: 10.1038/nature02260
16. Bernal JD. The Physical Basis of Life. *Proceedings of the Physical Society. Section A*. 1949. 62(9). 537-558.
17. Bernhardt HS. The RNA world hypothesis: the worst theory of the early evolution of life (except for all the others)(a). *Biol Direct*. 2012. 7. 23. doi: 10.1186/1745-6150-7-23
18. Bernhardt HS, Sandwick RK. Purine biosynthetic intermediate-containing ribose-phosphate polymers as evolutionary precursors to RNA. *J Mol Evol*. 2014. 79(3-4). 91-104. doi: 10.1007/s00239-014-9640-1
19. Bhowmik S, Krishnamurthy R. The role of sugar-backbone heterogeneity and chimeras in the simultaneous emergence of RNA and DNA. *Nat Chem*. 2019. 11(11). 1009-1018. doi: 10.1038/s41557-019-0322-x
20. Bielski R, Tencer M. Possible Enantioseparation of Racemic Ribose on Chiral Surface Formed by Adsorption of Nucleobases. *Life (Basel)*. 2025. 15(8). 1160. doi: 10.3390/life15081160
21. Bonner WA. The origin and amplification of biomolecular chirality. *Orig Life Evol Biosph*. 1991. 21(2). 59-111. doi: 10.1007/BF01809580
22. Bregestowski PD. “RNA World", a highly improbable scenario of the life origin and early ecolution on Earth J Evol Biocgem Physiol. 2015. 51(1). 64-74. doi: 10.1134/S0022093015010111
23. Breslow R. On the mechanism of the formose reaction. *Tetrahedron Letters*. 1959. 1(21). 22-26. doi: 10.1016/S0040-4039(01)99487-0.
24. Butlerow A. Bildung einer zuckerartigen Substanz durch Synthese. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. 1861. 120(3). 295-298. doi: 10.1002/jlac.18611200308
25. Caetano-Anollés G. The proteomic origin of the genetic code. *Expert Rev Proteomics*. 2026. 23(3). 79-98. doi: 10.1080/14789450.2026.2646677
26. Chaput JC, Herdewijn P. What Is XNA? *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019. 58(34). 11570-11572. doi: 10.1002/anie.201905999
27. Chaput JC, Szostak JW. TNA synthesis by DNA polymerases. *J Am Chem Soc*. 2003. 125(31). 9274-9275. doi: 10.1021/ja035917n
28. Cleaves HJ, Chalmers JH, Lazcano A et al. A reassessment of prebiotic organic synthesis in neutral

planetary atmospheres. *Orig Life Evol Biosph*. 2008. 38(2). 105-115. doi: 10.1007/s11084-007-9120-3
29. Costanzo G, Saladino R, Botta G et al. Generation of RNA molecules by a base-catalysed click-like reaction. *Chembiochem*. 2012. 13(7). 999-1008. doi: 10.1002/cbic.201200068
30. Costanzo G, Saladino R, Crestini C et al. Formamide as the main building block in the origin of nucleic acids. *BMC Evol Biol*. 2007. 7(2). S1. doi: 10.1186/1471-2148-7-S2-S1
31. Crick FH. The origin of the genetic code. *J Mol Biol*. 1968. 38(3). 367-379. doi: 10.1016/0022-2836(68)90392-6
32. Crick F. Central dogma of molecular biology. *Nature*. 1970. 227(5258). 561-563. doi: 10.1038/227561a0
33. Dalrymple GB. The age of the Earth in the twentieth century: a problem (mostly) solved. Geological Society, London, Special Publications. 2001. 190. 205 – 221. doi: 10.1144/GSL.SP.2001.190.01.14
34. de Farias TS, Rêgo GT, José MV. Peptidyl Transferase Center and the Emergence of the Translation System. *Life* (*Basel*). 2017. 7(2). 21. doi: 10.3390/life7020021
35. Di Giulio M. On the RNA world: evidence in favor of an early ribonucleopeptide world. *J Mol Evol*. 1997. 45(6). 571-578. doi: 10.1007/pl00006261
36. Eschenmoser A. Chemical etiology of nucleic acid structure. *Science*. 1999. 284(5423). 2118-2124. doi: 10.1126/science.284.5423.2118
37. Eigen M. Selforganization of matter and the evolution of biological macromolecules. *Naturwissenschaften*. 1971. 58(10). 465-523. doi: 10.1007/BF00623322
38. Eigen M, Schuster P. The hypercycle. A principle of natural self-organization. Part A: Emergence of the hypercycle. *Naturwissenschaften*. 1977. 64(11). 541-565. doi: 10.1007/BF00450633
39. Ekland EH, Bartel DP. RNA-catalysed RNA polymerization using nucleoside triphosphates. *Nature*. 1996. 382(6589). 373-376. doi: 10.1038/382373a0
40. Ertem G, Ferris JP; New Collective Author. Synthesis of RNA oligomers on heterogeneous templates. Nature. 1996 Jan 18;379(6562):238-40. doi: 10.1038/379238a0
41. Farias ST, Prosdocimi F. RNP-world: The ultimate essence of life is a ribonucleoprotein process. *Genet Mol Biol*. 2022. 45(3) e20220127. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2022-0127
42. Farias ST, Rêgo TG, José MV. Origin and evolution of the Peptidyl Transferase Center from proto-tRNAs. *FEBS Open Bio*. 2014. 4. 175-178. doi: 10.1016/j.fob.2014.01.010
43. Ferris JP, Ertem G, Kamaluddin et al. Mineral catalysis of the formation of the phosphodiester bond in aqueous solution: the possible role of montmorillonite clays. *Adv Space Res*. 1989. 9(6). 67-75. doi: 10.1016/0273-1177(89)90210-x
44. Ferris JP, Kamaluddin. Oligomerization reactions of deoxyribonucleotides on montmorillonite clay: the effect of mononucleotide structure on phosphodiester bond formation. *Orig Life Evol Biosph*. 1989. 19. 609-619. doi: 10.1007/BF01808121
45. Ferris JP, Sanchez RA, Orgel LE. Studies in prebiotic synthesis. 3. Synthesis of pyrimidines from cyanoacetylene and cyanate. *J Mol Biol*. 1968. 33(3). 693-704. doi: 10.1016/0022-2836(68)90314-8
46. Forterre P. Genomics and early cellular evolution. The origin of the DNA world. *C R Acad Sci III*. 2001. 324(12). 1067-1076. doi: 10.1016/s0764-4469(01)01403-2
47. Forterre P. The two ages of the RNA world, and the transition to the DNA world: a story of viruses and cells. *Biochimie*. 2005. 87(9-10). 793-803. doi: 10.1016/j.biochi.2005.03.015
48. Forterre P. Why are there so many diverse replication machineries? *J Mol Biol*. 2013. 425(23). 4714-4726. doi: 10.1016/j.jmb.2013.09.032
49. Forterre P. The Last Universal Common Ancestor of Ribosome-Encoding Organisms: Portrait of LUCA. *J Mol Evol*. 2024. 92(5). 550-583. doi: 10.1007/s00239-024-10186-9
50. Furukawa Y, Horiuchi M, Kakegawa T. Selective stabilization of ribose by borate. *Orig Life Evol Biosph*. 2013. 43(4-5). 353-361. doi: 10.1007/s11084-013-9350-5
51. Gamow G. Possible Relation between Deoxyribonucleic Acid and Protein Structures. *Nature*. 1954. 173. 318. doi: 10.1038/173318a0
52. Gianni E, Kwok SLY, Wan CJK et al. A small polymerase ribozyme that can synthesize itself and its complementary strand. *Science*. 2026. 391(6789). 1022-1028. doi: 10.1126/science.adt2760
53. Gilbert W. Origin of life: The RNA world. *Nature*. 1986. 319(6055). 618. doi: 10.1038/319618a0
54. Griffith RW. A specific scenario for the origin of life and the genetic code based on peptide/oligonucleotide interdependence. *Orig Life Evol Biosph*. 2009. 39(6). 517-531. doi: 10.1007/s11084-009-9169-2
55. Hanczyc MM, Mansy SS, Szostak JW. Mineral surface directed membrane assembly. *Orig Life Evol Biosph*. 2007. 37(1). 67-82. doi: 10.1007/s11084-006-9018-5
56. Herdewijn P. TNA as a Potential Alternative to Natural Nucleic Acids. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2001. 40(12). 2249-2251. doi: 10.1002/1521-3773(20010618)40:12<2249::aid-anie2249>3.0.co;2-i
57. Hirakawa Y, Kakegawa T, Furukawa Y. Borate-guided ribose phosphorylation for prebiotic nucleotide

synthesis. *Sci Rep*. 2022. 12(1). 11828. doi: 10.1038/s41598-022-15753-y
58. Huang W, Ferris JP. One-step, regioselective synthesis of up to 50-mers of RNA oligomers by montmorillonite catalysis. *J Am Chem Soc*. 2006. 128(27). 8914-8919. doi: 10.1021/ja061782k
59. Ikehara K. [GADV]-protein world hypothesis on the origin of life. *Orig Life Evol Biosph*. 2014. 44(4). 299-302. doi: 10.1007/s11084-014-9383-4
60. Joshi PC, Aldersley MF, Ferris JP. Progress in demonstrating total homochiral selection in montmorillonite-catalyzed RNA synthesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011. 413(4). 594-598. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.09.008
61. Joshi PC, Pitsch S, Ferris JP. Selectivity of montmorillonite catalyzed prebiotic reactions of D, L-nucleotides. *Orig Life Evol Biosph*. 2007. 37(1). 3-26. doi: 10.1007/s11084-006-9013-x
62. Joyce GF, Schwartz AW, Miller SL, Orgel LE. The case for an ancestral genetic system involving simple analogues of the nucleotides. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987. 84(13). 4398-4402. doi: 10.1073/pnas.84.13.4398
63. Koonin EV. Frozen Accident Pushing 50: Stereochemistry, Expansion, and Chance in the Evolution of the Genetic Code. *Life (Basel).* 2017. 7(2). 22. doi: 10.3390/life7020022
64. Koonin EV, Novozhilov AS. Origin and Evolution of the Universal Genetic Code. *Annu Rev Genet*. 2017. 51. 45-62. doi: 10.1146/annurev-genet-120116-024713
65. Kruse FM, Teichert JS, Trapp O. Prebiotic Nucleoside Synthesis: The Selectivity of Simplicity. *Chemistry*. 2020. 26(65). 14776-14790. doi: 10.1002/chem.202001513
66. Kun Á, Radványi Á. The evolution of the genetic code: Impasses and challenges. *Biosystems*. 2018. 164. 217-225. doi: 10.1016/j.biosystems.2017.10.006
67. Larralde R, Robertson MP, Miller SL. Rates of decomposition of ribose and other sugars: implications for chemical evolution. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995. 92(18). 8158-8160. doi: 10.1073/pnas.92.18.8158
68. Lawrence MS, Bartel DP. New ligase-derived RNA polymerase ribozymes. *RNA*. 2005. 11(8). 1173-1180. doi: 10.1261/rna.2110905
69. Le Vay K, Mutschler H. The difficult case of an RNA-only origin of life. *Emerg Top Life Sci*. 2019. 3(5). 469-475. doi: 10.1042/ETLS20190024
70. Lesk AM. Why does DNA contain thymine and RNA uracil? *J Theor Biol*. 1969. 22(3). 537-540. doi: 10.1016/0022-5193(69)90021-6
71. Lessor RA, Leonard NJ. Synthesis of 2'-deoxynucleosides by deoxygenation of ribonucleosides. *Journal of Organic Chemistry*. 1981. 46(21). 4300–4301. doi: 10.1021/jo00334a043
72. Loew O. Einige Bemerkungen über Formose. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1887. 20. 141–144.
73. Mallik S, Kundu S. The Lipid-RNA World. 2012. *arXiv.* 1211.0413. DOI: 10.48550/arXiv.1211.0413
74. Martin W, Baross J, Kelley D, Russell MJ. Hydrothermal vents and the origin of life. *Nat Rev Microbiol*. 2008. 6(11). 805-814. doi: 10.1038/nrmicro1991
75. Mast CB, Schink S, Gerland U, Braun D. Escalation of polymerization in a thermal gradient. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013. 110(20). 8030-8035. doi: 10.1073/pnas.1303222110
76. Matsuo M, Kurihara K. Proliferating coacervate droplets as the missing link between chemistry and biology in the origins of life. *Nat Commun*. 2021. 12(1). 5487. doi: 10.1038/s41467-021-25530-6
77. Miller SL. A production of amino acids under possible primitive earth conditions. *Science*. 1953. 117(3046). 528-529. doi: 10.1126/science.117.3046.528
78. Miller SL, Schopf JW, Lazcano A. Oparin's "Origin of Life": sixty years later. *J Mol Evol*. 1997. 44(4). 351-353.
79. Miller SL, Urey HC. Organic compound synthesis on the primitive earth. *Science*. 1959. 130(3370). 245-251. doi: 10.1126/science.130.3370.245
80. Miyakawa S, Ferris JP. Sequence- and regioselectivity in the montmorillonite-catalyzed synthesis of RNA. *J Am Chem Soc*. 2003. 125(27). 8202-8208. doi: 10.1021/ja034328e
81. Mojzsis SJ, Arrhenius G, McKeegan KD et al. Evidence for life on Earth before 3,800 million years ago. *Nature*. 1996. 384(6604). 55-59. doi: 10.1038/384055a0
82. Mojzsis SJ, Harrison TM, Pidgeon RT. Oxygen-isotope evidence from ancient zircons for liquid water at the Earth's surface 4,300 Myr ago. *Nature*. 2001. 409(6817). 178-181. doi: 10.1038/35051557
83. Moldavanov A. Physical factors in origin of genetic code. *Biosystems*. 2026. 262. 105712. doi: 10.1016/j.biosystems.2026.105712
84. Moldogazieva NT, Terentiev AA, Mokhosoev IM, Astakhov DV. Redox chemistry of early Earth and the origin of life. *Commun Chem*. 2026. 9(1). 143. doi: 10.1038/s42004-026-01969-w
85. Mulkidjanian AY, Cherepanov DA, Galperin MY. Survival of the fittest before the beginning of life: selection of the first oligonucleotide-like polymers by UV light. *BMC Evol Biol*. 2003. 3. 12. doi: 10.1186/1471-2148-3-12
86. Mulkidjanian AY, Dibrova DV, Bychkov AY. Origin of the RNA World in Cold Hadean Geothermal Fields Enriched in Zinc and Potassium: Abiogenesis as a Positive Fallout from the Moon-Forming Impact? *Life (Basel).* 2025. 15(3). 399. doi: 10.3390/life15030399

87. Nagy KK, Skurnik M, Vértessy BG. Viruses with U-DNA: New Avenues for Biotechnology. *Viruses*. 2021. 13(5). 875. doi: 10.3390/v13050875
88. Nielsen PE. Peptide nucleic acids and the origin of life. *Chem Biodivers*. 2007. 4(9). 1996-2002. doi: 10.1002/cbdv.200790166
89. Niether D, Afanasenkau D, Dhont JK, Wiegand S. Accumulation of formamide in hydrothermal pores to form prebiotic nucleobases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016. 113(16). 4272-4277. doi: 10.1073/pnas.1600275113
90. Orgel LE. Evolution of the genetic apparatus. *J Mol Biol*. 1968. 38(3). 381-393. doi: 10.1016/0022-2836(68)90393-8
91. Orgel L. Origin of life. A simpler nucleic acid. *Science*. 2000. 290(5495). 1306-1307. doi: 10.1126/science.290.5495.1306
92. Oró J. Synthesis of adenine from ammonium cyanide. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1960. 2(6). 407-412. doi: 10.1016/0006-291X(60)90138-8.
93. Oró J. Mechanism of synthesis of adenine from hydrogen cyanide under possible primitive earth conditions. *Nature*. 1961. 191. 1193-1194. doi: 10.1038/1911193a0
94. Oró, J.; Cox, A. C. Non-Enzymic Synthesis of 2-Deoxyribose. *Fed. Proc*. 1962. 21. A80.
95. Papastavrou N, Horning DP, Joyce GF. RNA-catalyzed evolution of catalytic RNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2024. 121(11). e2321592121. doi: 10.1073/pnas.2321592121
96. Poole AM, Horinouchi N, Catchpole RJ et al. The case for an early biological origin of DNA. *J Mol Evol.* 2014. 79(5-6). 204-212. doi: 10.1007/s00239-014-9656-6
97. Poole A, Penny D, Sjöberg B. Methyl-RNA: an evolutionary bridge between RNA and DNA? *Chem Biol*. 2000. 7(12). R207-216. doi: 10.1016/s1074-5521(00)00042-9
98. Poole A, Penny D, Sjöberg BM. Confounded cytosine! Tinkering and the evolution of DNA. Nat Rev Mol Cell Biol. 2001. 2(2):147-51. doi: 10.1038/35052091
99. Powner MW, Zheng S-L, Szostak J.W. Multicomponent Assembly of Proposed DNA Precursors in Water. *Journal American Chemical Society*. 2012. 134(33). 13889-13895. doi: 10.1021/ja306176n
100. Prieur BE. Étude de l'Activité Prébiotique Potentielle de l'Acide Borique. *C. R. Acad. Sci., Ser. IIc: Chim*. 2001. 4. 667–670. doi: 10.1016/S1387-1609(01)01266-X (In French)
101. Prosdocimi F, Farias ST. Coacervates meet the RNP-world: liquid-liquid phase separation and the emergence of biological compartmentalization. Biosystems. 2025 Jun;252:105480. doi: 10.1016/j.biosystems.2025.105480
102. Prosdocimi F, Jheeta S, Torres de Farias S. Conceptual challenges for the emergence of the biological system: Cell theory and self-replication. Med Hypotheses. 2018 Oct;119:79-83. doi: 10.1016/j.mehy.2018.07.029
103. Prosdocimi F, José MV, de Farias ST. The Theory of Chemical Symbiosis: A Margulian View for the Emergence of Biological Systems (Origin of Life). Acta Biotheor. 2021 Mar;69(1):67-78. doi: 10.1007/s10441-020-09388-7
104. Racker E. Enzymatic synthesis of deoxypentose phosphate. *Nature*. 1951. 167(4245). 408-409. doi: 10.1038/167408b0
105. Reichard P. The evolution of ribonucleotide reduction. *Trends Biochem Sci*. 1997. 22(3). 81-85. doi: 10.1016/s0968-0004(97)01003-7
106. Ricardo A, Carrigan MA, Olcott AN, Benner SA. Borate minerals stabilize ribose. *Science*. 2004. 303(5655). 196. doi: 10.1126/science.1092464
107. Rich A. On the problems of evolution and biochemical information transfer. M. Kasha, B. Puhlman (Eds.), Horizons in Biochemistry. Academic Press. 1962. 103-126.
108. Ritson DJ, Sutherland JD. Conversion of biosynthetic precursors of RNA to those of DNA by photoredox chemistry. *J Mol Evol*. 2014. 78(5). 245-250. doi: 10.1007/s00239-014-9617-0
109. Robertson MP, Miller SL. An efficient prebiotic synthesis of cytosine and uracil. *Nature*. 1995. 375(6534). 772-774. doi: 10.1038/375772a0
110. Robins MJ, Wilson JS, Hansske F. Nucleic acid related compounds. 42. A general procedure for the efficient deoxygenation of secondary alcohols. Regiospecific and stereoselective conversion of ribonucleosides to 2'-deoxynucleosides. *Journal American Chemical Society*. 1983. 105(12). 4059-4065. doi: 10.1021/ja00350a052
111. Root-Bernstein M, Root-Bernstein R. The ribosome as a missing link in the evolution of life. *J Theor Biol*. 2015. 367. 130-158. doi: 10.1016/j.jtbi.2014.11.025
112. Sacerdote MG, Szostak JW. Semipermeable lipid bilayers exhibit diastereoselectivity favoring ribose. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005. 102(17). 6004-6008. doi: 10.1073/pnas.0408440102
113. Samanta B, Joyce GF. A reverse transcriptase ribozyme. *Elife*. 2017. 6. e31153. doi: 10.7554/eLife.31153
114. Sanchez R, Ferris J, Orgel LE. Conditions for purine synthesis: did prebiotic synthesis occur at low temperatures? *Science*. 1966. 153(3731). 72-73. doi: 10.1126/science.153.3731.72
115. Schopf JW. The paleobiological record of photosynthesis. *Photosynth Res*. 2011. 107(1). 87-101. doi: 10.1007/s11120-010-9577-1

116. Schopf JW. Pioneers of Origin of Life Studies-Darwin, Oparin, Haldane, Miller, Oró-And the Oldest Known Records of Life. *Life (Basel).* 2024. 14(10). 1345. doi: 10.3390/life14101345
117. Schwartz AW, Joosten H, Voet AB. Prebiotic adenine synthesis via HCN oligomerization in ice. *Biosystems*. 1982. 15(3). 191-193. doi: 10.1016/0303-2647(82)90003-x
118. Shapiro R. Prebiotic ribose synthesis: a critical analysis. *Orig Life Evol Biosph*. 1988. 18(1-2). 71-85. doi: 10.1007/BF01808782
119. Skoblikow NE, Zimin AA. Mineral Grains, Dimples, and Hot Volcanic Organic Streams: Dynamic Geological Backstage of Macromolecular Evolution. *Journal of Molecular Evolution*. 2018. 86(3). 172-183. 1432-1432. doi: 10.1007/s00239-018-9839-7
120. Steer AM, Bia N, Smith DK, Clarke PA. Prebiotic synthesis of 2-deoxy-d-ribose from interstellar building blocks promoted by amino esters or amino nitriles. *Chem Commun (Camb).* 2017. 53(75). 10362-10365. doi: 10.1039/c7cc06083a
121. Subramanian H, Brown J, Gatenby R. Prebiotic competition and evolution in self-replicating polynucleotides can explain the properties of DNA/RNA in modern living systems. *BMC Evol Biol*. 2020. 20(1). 75. doi: 10.1186/s12862-020-01641-4
122. Tamura K. Ribosome evolution: emergence of peptide synthesis machinery. *J Biosci*. 2011. 36(5). 921-928. doi: 10.1007/s12038-011-9158-2
123. Trixler F. Origin of Nucleic Acids. In: Prebiotic Chemistry and the Origin of Life. 117-137. doi: 10.1007/978-3-030-81039-9_5
124. van der Gulik PT, Speijer D. How amino acids and peptides shaped the RNA world. *Life (Basel).* 2015. 5(1). 230-46. doi: 10.3390/life5010230
125. Vlassov AV, Kazakov SA, Johnston BH, Landweber LF. The RNA world on ice: a new scenario for the emergence of RNA information. *J Mol Evol*. 2005. 61(2). 264-273. doi: 10.1007/s00239-004-0362-7
126. Wang J, Yu H. Threose nucleic acid as a primitive genetic polymer and a contemporary molecular tool. *Bioorganic Chemistry*. 2024. 143. 107049. doi: 10.1016/j.bioorg.2023.107049
127. Wetherill GW. Formation of the Earth. *Annual Review of Earth and Planetary Sciences*. 1990. 18. 205-256.
128. Wieczorek R, Dörr M, Chotera A et al. Formation of RNA phosphodiester bond by histidine-containing dipeptides. *Chembiochem*. 2013. 14(2). 217-223. doi: 10.1002/cbic.201200643
129. Woese CR. On the evolution of the genetic code. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1965. 54(6). 1546-1552. doi: 10.1073/pnas.54.6.1546
130. Woese CR, Kandler O, Wheelis ML. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990. 87(12). 4576-4579. doi: 10.1073/pnas.87.12.4576
131. Yadav M, Kumar R, Krishnamurthy R. Chemistry of Abiotic Nucleotide Synthesis. *Chem Rev*. 2020. 120(11). 4766-4805. doi: 10.1021/acs.chemrev.9b00546
132. Yang YW, Zhang S, McCullum EO, Chaput JC. Experimental evidence that GNA and TNA were not sequential polymers in the prebiotic evolution of RNA. *J Mol Evol*. 2007. 65(3). 289-295. doi: 10.1007/s00239-007-9017-9
133. Yarus M. Evolution of the Standard Genetic Code. *J Mol Evol*. 2021. 89(1-2). 19-44. doi: 10.1007/s00239-020-09983-9
134. Yu H, Zhang S, Chaput JC. Darwinian evolution of an alternative genetic system provides support for TNA as an RNA progenitor. *Nat Chem*. 2012. 4(3). 183-187. doi: 10.1038/nchem.1241
135. Zahnle K, Schaefer L, Fegley B. Earth's earliest atmospheres. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010. 2(10). a004895. doi: 10.1101/cshperspect.a004895
136. Zhao Z-R, Wang X. A plausible prebiotic selection of ribose for RNA - formation, dynamic isolation, and nucleotide synthesis based on metal-doped-clays. *Chem*. 2021. 7(12). 3292-3308. doi: 10.1016/j.chempr.2021.09.002

References

1. Abramov O, Medvegy A, Kremer B, Mojzsis SJ. A Hadean timeline for the emergence of the RNA World. Nat Commun. 2026 Sep 22;17(1):9790. doi: 10.1038/s41467-026-76978-3
2. Alekseev Ya.I., Garafutdinov R.R., Chemeris D.A., Sharipov B.T., Vorob`ev A.A., Zhevora S.V., Kuzubov A.V., Chemeris A.V. Chemical synthesis of oligonucleotides: stages of a 70-year journey. *Biomics*. 2026. 18(1). 178-214. doi: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-14 (In Russian)
3. Anosova I, Kowal EA, Sisco NJ et al. Structural Insights into Conformation Differences between DNA/TNA and RNA/TNA Chimeric Duplexes. *Chembiochem*. 2016. 17(18). 1705-1708. doi: 10.1002/cbic.201600349
4. Attwater J, Tagami S, Kimoto M et al. Chemical fidelity of an RNA polymerase ribozyme. *Chem. Sci*. 2013; 4 (7): 2804–2814. doi: 10.1039/c3sc50574j
5. Attwater J, Wochner A, Pinheiro VB et al. Ice as a protocellular medium for RNA replication. *Nat Commun*. 2010. 1. 76. doi: 10.1038/ncomms1076
6. Baaske P, Weinert FM, Duhr S et al. Extreme accumulation of nucleotides in simulated hydrothermal pore systems. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007. 104(22). 9346-9351. doi: 10.1073/pnas.0609592104
7. Bada JL. Volcanic Island lightning prebiotic chemistry and the origin of life in the early Hadean eon.

Nat Commun. 2023. 14(1). 2011. doi: 10.1038/s41467-023-37894-y
8. Bada JL, Bigham C, Miller SL et al. Impact melting of frozen oceans on the early Earth: implications for the origin of life. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994. 91(4). 1248-1250. doi: 10.1073/pnas.91.4.1248
9. Bánfalvi G. DNA Empire. In: Apoptotic Chromatin Changes. Springer, Dordrecht. 2009. 1-30. doi: 10.1007/978-1-4020-9561-0_1
10. Banfalvi G. Ribose Selected as Precursor to Life. *DNA Cell Biol*. 2020. 39(2). 177-186. doi: 10.1089/dna.2019.4943
11. Banfalvi G. Prebiotic Pathway from Ribose to RNA Formation. *Int J Mol Sci*. 2021. 22(8). 3857. doi: 10.3390/ijms22083857
12. Bekker A, Holland HD, Wang PL et al. Dating the rise of atmospheric oxygen. *Nature*. 2004. 427(6970). 117-120. doi: 10.1038/nature02260
13. Bernal JD. The Physical Basis of Life. *Proceedings of the Physical Society. Section A.* 1949. 62(9). 537-558.
14. Bernhardt HS. The RNA world hypothesis: the worst theory of the early evolution of life (except for all the others)(a). *Biol Direct*. 2012. 7. 23. doi: 10.1186/1745-6150-7-23
15. Bernhardt HS, Sandwick RK. Purine biosynthetic intermediate-containing ribose-phosphate polymers as evolutionary precursors to RNA. *J Mol Evol*. 2014. 79(3-4). 91-104. doi: 10.1007/s00239-014-9640-1
16. Bhowmik S, Krishnamurthy R. The role of sugar-backbone heterogeneity and chimeras in the simultaneous emergence of RNA and DNA. *Nat Chem*. 2019. 11(11). 1009-1018. doi: 10.1038/s41557-019-0322-x
17. Bielski R, Tencer M. Possible Enantioseparation of Racemic Ribose on Chiral Surface Formed by Adsorption of Nucleobases. *Life (Basel).* 2025. 15(8). 1160. doi: 10.3390/life15081160
18. Bonner WA. The origin and amplification of biomolecular chirality. *Orig Life Evol Biosph*. 1991. 21(2). 59-111. doi: 10.1007/BF01809580
19. Brachet J. Les acides nucléiques et l'origène des protéines. In: The origin of life on Earth (Academy of Sciences of the U.S.S.R: Oparin AI, Pasynskii AG, Braunshtein AE, Pavlovskaya TE (eds), English-French-German edition, Clark F, Synge RLM (eds)). MacMillan, New York, 361–367. (In French)
20. Bregestowski PD. "RNA World", a highly improbable scenario of the life origin and early ecolution on Earth J Evol Biocgem Physiol. 2015. 51(1). 64-74. doi: 10.1134/S0022093015010111
21. Breslow R. On the mechanism of the formose reaction. *Tetrahedron Letters*. 1959. 1(21). 22-26. doi: 10.1016/S0040-4039(01)99487-0.
22. Butlerow A. Bildung einer zuckerartigen Substanz durch Synthese. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. 1861. 120(3). 295-298. doi: 10.1002/jlac.18611200308
23. Caetano-Anollés G. The proteomic origin of the genetic code. *Expert Rev Proteomics*. 2026. 23(3). 79-98. doi: 10.1080/14789450.2026.2646677
24. Chaput JC, Herdewijn P. What Is XNA? *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019. 58(34). 11570-11572. doi: 10.1002/anie.201905999
25. Chaput JC, Szostak JW. TNA synthesis by DNA polymerases. *J Am Chem Soc*. 2003. 125(31). 9274-9275. doi: 10.1021/ja035917n
26. Chargaff E. Nucleic acids as carriers of biological information. In: The Origin of Life on Earth: Collection of Reports at the International Meeting, August 1957, Moscow. : Publishing House of the Academy of Sciences of the USSR. 1957. 209-213. 192-197. (In Russian)
27. Cleaves HJ, Chalmers JH, Lazcano A et al. A reassessment of prebiotic organic synthesis in neutral planetary atmospheres. *Orig Life Evol Biosph*. 2008. 38(2). 105-115. doi: 10.1007/s11084-007-9120-3
28. Costanzo G, Saladino R, Botta G et al. Generation of RNA molecules by a base-catalysed click-like reaction. *Chembiochem*. 2012. 13(7). 999-1008. doi: 10.1002/cbic.201200068
29. Costanzo G, Saladino R, Crestini C et al. Formamide as the main building block in the origin of nucleic acids. *BMC Evol Biol*. 2007. 7(2). S1. doi: 10.1186/1471-2148-7-S2-S1
30. Crick FH. The origin of the genetic code. *J Mol Biol*. 1968. 38(3). 367-379. doi: 10.1016/0022-2836(68)90392-6
31. Crick F. Central dogma of molecular biology. *Nature*. 1970. 227(5258). 561-563. doi: 10.1038/227561a0
32. Dalrymple GB. The age of the Earth in the twentieth century: a problem (mostly) solved. Geological Society, London, Special Publications. 2001. 190. 205 – 221. doi: 10.1144/GSL.SP.2001.190.01.14
33. de Farias TS, Rêgo GT, José MV. Peptidyl Transferase Center and the Emergence of the Translation System. *Life* (*Basel*). 2017. 7(2). 21. doi: 10.3390/life7020021
34. Di Giulio M. On the RNA world: evidence in favor of an early ribonucleopeptide world. *J Mol Evol*. 1997. 45(6). 571-578. doi: 10.1007/pl00006261
35. Eschenmoser A. Chemical etiology of nucleic acid structure. *Science*. 1999. 284(5423). 2118-2124. doi: 10.1126/science.284.5423.2118
36. Eigen M. Selforganization of matter and the evolution of biological macromolecules. *Naturwissenschaften*. 1971. 58(10). 465-523. doi: 10.1007/BF00623322

37. Eigen M, Schuster P. The hypercycle. A principle of natural self-organization. Part A: Emergence of the hypercycle. *Naturwissenschaften*. 1977. 64(11). 541-565. doi: 10.1007/BF00450633
38. Ekland EH, Bartel DP. RNA-catalysed RNA polymerization using nucleoside triphosphates. *Nature*. 1996. 382(6589). 373-376. doi: 10.1038/382373a0
39. Ertem G, Ferris JP; New Collective Author. Synthesis of RNA oligomers on heterogeneous templates. Nature. 1996 Jan 18;379(6562):238-40. doi: 10.1038/379238a0
40. Farias ST, Prosdocimi F. RNP-world: The ultimate essence of life is a ribonucleoprotein process. *Genet Mol Biol*. 2022. 45(3) e20220127. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2022-0127
41. Farias ST, Rêgo TG, José MV. Origin and evolution of the Peptidyl Transferase Center from proto-tRNAs. *FEBS Open Bio*. 2014. 4. 175-178. doi: 10.1016/j.fob.2014.01.010
42. Ferris JP, Ertem G, Kamaluddin et al. Mineral catalysis of the formation of the phosphodiester bond in aqueous solution: the possible role of montmorillonite clays. *Adv Space Res*. 1989. 9(6). 67-75. doi: 10.1016/0273-1177(89)90210-x
43. Ferris JP, Kamaluddin. Oligomerization reactions of deoxyribonucleotides on montmorillonite clay: the effect of mononucleotide structure on phosphodiester bond formation. *Orig Life Evol Biosph*. 1989. 19. 609-619. doi: 10.1007/BF01808121
44. Ferris JP, Sanchez RA, Orgel LE. Studies in prebiotic synthesis. 3. Synthesis of pyrimidines from cyanoacetylene and cyanate. *J Mol Biol*. 1968. 33(3). 693-704. doi: 10.1016/0022-2836(68)90314-8
45. Forterre P. Genomics and early cellular evolution. The origin of the DNA world. *C R Acad Sci III*. 2001. 324(12). 1067-1076. doi: 10.1016/s0764-4469(01)01403-2
46. Forterre P. The two ages of the RNA world, and the transition to the DNA world: a story of viruses and cells. *Biochimie*. 2005. 87(9-10). 793-803. doi: 10.1016/j.biochi.2005.03.015
47. Forterre P. Why are there so many diverse replication machineries? *J Mol Biol*. 2013. 425(23). 4714-4726. doi: 10.1016/j.jmb.2013.09.032
48. Forterre P. The Last Universal Common Ancestor of Ribosome-Encoding Organisms: Portrait of LUCA. *J Mol Evol*. 2024. 92(5). 550-583. doi: 10.1007/s00239-024-10186-9
49. Furukawa Y, Horiuchi M, Kakegawa T. Selective stabilization of ribose by borate. *Orig Life Evol Biosph*. 2013. 43(4-5). 353-361. doi: 10.1007/s11084-013-9350-5
50. Gamow G. Possible Relation between Deoxyribonucleic Acid and Protein Structures. *Nature*. 1954. 173. 318. doi: 10.1038/173318a0
51. Gianni E, Kwok SLY, Wan CJK et al. A small polymerase ribozyme that can synthesize itself and its complementary strand. *Science*. 2026. 391(6789). 1022-1028. doi: 10.1126/science.adt2760
52. Gilbert W. Origin of life: The RNA world. *Nature*. 1986. 319(6055). 618. doi: 10.1038/319618a0
53. Griffith RW. A specific scenario for the origin of life and the genetic code based on peptide/oligonucleotide interdependence. *Orig Life Evol Biosph*. 2009. 39(6). 517-531. doi: 10.1007/s11084-009-9169-2
54. Hanczyc MM, Mansy SS, Szostak JW. Mineral surface directed membrane assembly. *Orig Life Evol Biosph*. 2007. 37(1). 67-82. doi: 10.1007/s11084-006-9018-5
55. Herdewijn P. TNA as a Potential Alternative to Natural Nucleic Acids. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2001. 40(12). 2249-2251. doi: 10.1002/1521-3773(20010618)40:12<2249::aid-anie2249>3.0.co;2-i
56. Hirakawa Y, Kakegawa T, Furukawa Y. Borate-guided ribose phosphorylation for prebiotic nucleotide synthesis. *Sci Rep*. 2022. 12(1). 11828. doi: 10.1038/s41598-022-15753-y
57. Huang W, Ferris JP. One-step, regioselective synthesis of up to 50-mers of RNA oligomers by montmorillonite catalysis. *J Am Chem Soc*. 2006. 128(27). 8914-8919. doi: 10.1021/ja061782k
58. Ikehara K. [GADV]-protein world hypothesis on the origin of life. *Orig Life Evol Biosph*. 2014. 44(4). 299-302. doi: 10.1007/s11084-014-9383-4
59. Joshi PC, Aldersley MF, Ferris JP. Progress in demonstrating total homochiral selection in montmorillonite-catalyzed RNA synthesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011. 413(4). 594-598. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.09.008
60. Joshi PC, Pitsch S, Ferris JP. Selectivity of montmorillonite catalyzed prebiotic reactions of D, L-nucleotides. *Orig Life Evol Biosph*. 2007. 37(1). 3-26. doi: 10.1007/s11084-006-9013-x
61. Joyce GF, Schwartz AW, Miller SL, Orgel LE. The case for an ancestral genetic system involving simple analogues of the nucleotides. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987. 84(13). 4398-4402. doi: 10.1073/pnas.84.13.4398
62. Koonin EV. Frozen Accident Pushing 50: Stereochemistry, Expansion, and Chance in the Evolution of the Genetic Code. *Life (Basel).* 2017. 7(2). 22. doi: 10.3390/life7020022
63. Koonin EV, Novozhilov AS. Origin and Evolution of the Universal Genetic Code. *Annu Rev Genet*. 2017. 51. 45-62. doi: 10.1146/annurev-genet-120116-024713
64. Kondratyeva LG, Dyachkova MS, Galchenko AV. The Origin of Genetic Code and Translation in the Framework of Current Concepts on the Origin of Life. Biochemistry (Mosc). 2022 Feb;87(2):150-169. doi: 10.1134/S0006297922020079

65. Kruse FM, Teichert JS, Trapp O. Prebiotic Nucleoside Synthesis: The Selectivity of Simplicity. *Chemistry*. 2020. 26(65). 14776-14790. doi: 10.1002/chem.202001513
66. Kun Á, Radványi Á. The evolution of the genetic code: Impasses and challenges. *Biosystems*. 2018. 164. 217-225. doi: 10.1016/j.biosystems.2017.10.006
67. Larralde R, Robertson MP, Miller SL. Rates of decomposition of ribose and other sugars: implications for chemical evolution. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995. 92(18). 8158-8160. doi: 10.1073/pnas.92.18.8158
68. Lawrence MS, Bartel DP. New ligase-derived RNA polymerase ribozymes. *RNA*. 2005. 11(8). 1173-1180. doi: 10.1261/rna.2110905
69. Le Vay K, Mutschler H. The difficult case of an RNA-only origin of life. *Emerg Top Life Sci*. 2019. 3(5). 469-475. doi: 10.1042/ETLS20190024
70. Lesk AM. Why does DNA contain thymine and RNA uracil? *J Theor Biol*. 1969. 22(3). 537-540. doi: 10.1016/0022-5193(69)90021-6
71. Lessor RA, Leonard NJ. Synthesis of 2'-deoxynucleosides by deoxygenation of ribonucleosides. *Journal of Organic Chemistry*. 1981. 46(21). 4300–4301. doi: 10.1021/jo00334a043
72. Loew O. Einige Bemerkungen über Formose. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1887. 20. 141–144.
73. Mallik S, Kundu S. The Lipid-RNA World. 2012. *arXiv*. 1211.0413. DOI: 10.48550/arXiv.1211.0413
74. Martin W, Baross J, Kelley D, Russell MJ. Hydrothermal vents and the origin of life. *Nat Rev Microbiol*. 2008. 6(11). 805-814. doi: 10.1038/nrmicro1991
75. Mast CB, Schink S, Gerland U, Braun D. Escalation of polymerization in a thermal gradient. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013. 110(20). 8030-8035. doi: 10.1073/pnas.1303222110
76. Matsuo M, Kurihara K. Proliferating coacervate droplets as the missing link between chemistry and biology in the origins of life. *Nat Commun*. 2021. 12(1). 5487. doi: 10.1038/s41467-021-25530-6
77. Miller SL. A production of amino acids under possible primitive earth conditions. *Science*. 1953. 117(3046). 528-529. doi: 10.1126/science.117.3046.528
78. Miller SL, Schopf JW, Lazcano A. Oparin's "Origin of Life": sixty years later. *J Mol Evol*. 1997. 44(4). 351-353.
79. Miller SL, Urey HC. Organic compound synthesis on the primitive earth. *Science*. 1959. 130(3370). 245-251. doi: 10.1126/science.130.3370.245
80. Miyakawa S, Ferris JP. Sequence- and regioselectivity in the montmorillonite-catalyzed synthesis of RNA. *J Am Chem Soc*. 2003. 125(27). 8202-8208. doi: 10.1021/ja034328e
81. Mojzsis SJ, Arrhenius G, McKeegan KD et al. Evidence for life on Earth before 3,800 million years ago. *Nature*. 1996. 384(6604). 55-59. doi: 10.1038/384055a0
82. Mojzsis SJ, Harrison TM, Pidgeon RT. Oxygen-isotope evidence from ancient zircons for liquid water at the Earth's surface 4,300 Myr ago. *Nature*. 2001. 409(6817). 178-181. doi: 10.1038/35051557
83. Moldavanov A. Physical factors in origin of genetic code. *Biosystems*. 2026. 262. 105712. doi: 10.1016/j.biosystems.2026.105712
84. Moldogazieva NT, Terentiev AA, Mokhosoev IM, Astakhov DV. Redox chemistry of early Earth and the origin of life. *Commun Chem*. 2026. 9(1). 143. doi: 10.1038/s42004-026-01969-w
85. Mulkidjanian AY, Cherepanov DA, Galperin MY. Survival of the fittest before the beginning of life: selection of the first oligonucleotide-like polymers by UV light. *BMC Evol Biol*. 2003. 3. 12. doi: 10.1186/1471-2148-3-12
86. Mulkidjanian AY, Dibrova DV, Bychkov AY. Origin of the RNA World in Cold Hadean Geothermal Fields Enriched in Zinc and Potassium: Abiogenesis as a Positive Fallout from the Moon-Forming Impact? *Life (Basel)*. 2025. 15(3). 399. doi: 10.3390/life15030399
87. Nagy KK, Skurnik M, Vértessy BG. Viruses with U-DNA: New Avenues for Biotechnology. *Viruses*. 2021. 13(5). 875. doi: 10.3390/v13050875
88. Nielsen PE. Peptide nucleic acids and the origin of life. *Chem Biodivers*. 2007. 4(9). 1996-2002. doi: 10.1002/cbdv.200790166
89. Niether D, Afanasenkau D, Dhont JK, Wiegand S. Accumulation of formamide in hydrothermal pores to form prebiotic nucleobases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016. 113(16). 4272-4277. doi: 10.1073/pnas.1600275113
90. Orgel LE. Evolution of the genetic apparatus. *J Mol Biol*. 1968. 38(3). 381-393. doi: 10.1016/0022-2836(68)90393-8
91. Orgel L. Origin of life. A simpler nucleic acid. *Science*. 2000. 290(5495). 1306-1307. doi: 10.1126/science.290.5495.1306
92. Oró J. Synthesis of adenine from ammonium cyanide. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1960. 2(6). 407-412. doi: 10.1016/0006-291X(60)90138-8.
93. Oró J. Mechanism of synthesis of adenine from hydrogen cyanide under possible primitive earth conditions. *Nature*. 1961. 191. 1193-1194. doi: 10.1038/1911193a0
94. Oró, J.; Cox, A. C. Non-Enzymic Synthesis of 2-Deoxyribose. *Fed. Proc*. 1962. 21. A80.
95. Papastavrou N, Horning DP, Joyce GF. RNA-catalyzed evolution of catalytic RNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2024. 121(11). e2321592121. doi: 10.1073/pnas.2321592121

96. Poole AM, Horinouchi N, Catchpole RJ et al. The case for an early biological origin of DNA. *J Mol Evol.* 2014. 79(5-6). 204-212. doi: 10.1007/s00239-014-9656-6
97. Poole A, Penny D, Sjöberg B. Methyl-RNA: an evolutionary bridge between RNA and DNA? *Chem Biol*. 2000. 7(12). R207-216. doi: 10.1016/s1074-5521(00)00042-9
98. Poole A, Penny D, Sjöberg BM. Confounded cytosine! Tinkering and the evolution of DNA. Nat Rev Mol Cell Biol. 2001. 2(2):147-51. doi: 10.1038/35052091
99. Powner MW, Zheng S-L, Szostak J.W. Multicomponent Assembly of Proposed DNA Precursors in Water. *Journal American Chemical Society*. 2012. 134(33). 13889-13895. doi: 10.1021/ja306176n
100. Prieur BE. Étude de l'Activité Prébiotique Potentielle de l'Acide Borique. *C. R. Acad. Sci., Ser. IIc: Chim*. 2001. 4. 667–670. doi: 10.1016/S1387-1609(01)01266-X (In French)
101. Prosdocimi F, Farias ST. Coacervates meet the RNP-world: liquid-liquid phase separation and the emergence of biological compartmentalization. Biosystems. 2025 Jun;252:105480. doi: 10.1016/j.biosystems.2025.105480
102. Prosdocimi F, Jheeta S, Torres de Farias S. Conceptual challenges for the emergence of the biological system: Cell theory and self-replication. Med Hypotheses. 2018 Oct;119:79-83. doi: 10.1016/j.mehy.2018.07.029
103. Prosdocimi F, José MV, de Farias ST. The Theory of Chemical Symbiosis: A Margulian View for the Emergence of Biological Systems (Origin of Life). Acta Biotheor. 2021 Mar;69(1):67-78. doi: 10.1007/s10441-020-09388-7
104. Racker E. Enzymatic synthesis of deoxypentose phosphate. *Nature*. 1951. 167(4245). 408-409. doi: 10.1038/167408b0
105. Reichard P. The evolution of ribonucleotide reduction. *Trends Biochem Sci*. 1997. 22(3). 81-85. doi: 10.1016/s0968-0004(97)01003-7
106. Ricardo A, Carrigan MA, Olcott AN, Benner SA. Borate minerals stabilize ribose. *Science*. 2004. 303(5655). 196. doi: 10.1126/science.1092464
107. Rich A. On the problems of evolution and biochemical information transfer. M. Kasha, B. Puhlman (Eds.), Horizons in Biochemistry. Academic Press. 1962. 103-126.
108. Ritson DJ, Sutherland JD. Conversion of biosynthetic precursors of RNA to those of DNA by photoredox chemistry. *J Mol Evol*. 2014. 78(5). 245-250. doi: 10.1007/s00239-014-9617-0
109. Robertson MP, Miller SL. An efficient prebiotic synthesis of cytosine and uracil. *Nature*. 1995. 375(6534). 772-774. doi: 10.1038/375772a0
110. Robins MJ, Wilson JS, Hansske F. Nucleic acid related compounds. 42. A general procedure for the efficient deoxygenation of secondary alcohols. Regiospecific and stereoselective conversion of ribonucleosides to 2'-deoxynucleosides. *Journal American Chemical Society*. 1983. 105(12). 4059-4065. doi: 10.1021/ja00350a052
111. Root-Bernstein M, Root-Bernstein R. The ribosome as a missing link in the evolution of life. *J Theor Biol*. 2015. 367. 130-158. doi: 10.1016/j.jtbi.2014.11.025
112. Sacerdote MG, Szostak JW. Semipermeable lipid bilayers exhibit diastereoselectivity favoring ribose. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005. 102(17). 6004-6008. doi: 10.1073/pnas.0408440102
113. Samanta B, Joyce GF. A reverse transcriptase ribozyme. *Elife*. 2017. 6. e31153. doi: 10.7554/eLife.31153
114. Sanchez R, Ferris J, Orgel LE. Conditions for purine synthesis: did prebiotic synthesis occur at low temperatures? *Science*. 1966. 153(3731). 72-73. doi: 10.1126/science.153.3731.72
115. Schopf JW. The paleobiological record of photosynthesis. *Photosynth Res*. 2011. 107(1). 87-101. doi: 10.1007/s11120-010-9577-1
116. Schopf JW. Pioneers of Origin of Life Studies-Darwin, Oparin, Haldane, Miller, Oró-And the Oldest Known Records of Life. *Life (Basel).* 2024. 14(10). 1345. doi: 10.3390/life14101345
117. Schwartz AW, Joosten H, Voet AB. Prebiotic adenine synthesis via HCN oligomerization in ice. *Biosystems*. 1982. 15(3). 191-193. doi: 10.1016/0303-2647(82)90003-x
118. Shapiro R. Prebiotic ribose synthesis: a critical analysis. *Orig Life Evol Biosph*. 1988. 18(1-2). 71-85. doi: 10.1007/BF01808782
119. Skoblikow NE, Zimin AA. Mineral Grains, Dimples, and Hot Volcanic Organic Streams: Dynamic Geological Backstage of Macromolecular Evolution. *Journal of Molecular Evolution*. 2018. 86(3). 172-183. 1432-1432. doi: 10.1007/s00239-018-9839-7
120. Steer AM, Bia N, Smith DK, Clarke PA. Prebiotic synthesis of 2-deoxy-d-ribose from interstellar building blocks promoted by amino esters or amino nitriles. *Chem Commun (Camb).* 2017. 53(75). 10362-10365. doi: 10.1039/c7cc06083a
121. Subramanian H, Brown J, Gatenby R. Prebiotic competition and evolution in self-replicating polynucleotides can explain the properties of DNA/RNA in modern living systems. *BMC Evol Biol*. 2020. 20(1). 75. doi: 10.1186/s12862-020-01641-4
122. Tamura K. Ribosome evolution: emergence of peptide synthesis machinery. *J Biosci*. 2011. 36(5). 921-928. doi: 10.1007/s12038-011-9158-2
123. Trixler F. Origin of Nucleic Acids. In: Prebiotic Chemistry and the Origin of Life. 117-137. doi: 10.1007/978-3-030-81039-9_5

124. van der Gulik PT, Speijer D. How amino acids and peptides shaped the RNA world. *Life (Basel).* 2015. 5(1). 230-46. doi: 10.3390/life5010230
125. Vlassov AV, Kazakov SA, Johnston BH, Landweber LF. The RNA world on ice: a new scenario for the emergence of RNA information. *J Mol Evol*. 2005. 61(2). 264-273. doi: 10.1007/s00239-004-0362-7
126. Wang J, Yu H. Threose nucleic acid as a primitive genetic polymer and a contemporary molecular tool. *Bioorganic Chemistry*. 2024. 143. 107049. doi: 10.1016/j.bioorg.2023.107049
127. Wetherill GW. Formation of the Earth. *Annual Review of Earth and Planetary Sciences*. 1990. 18. 205-256.
128. Wieczorek R, Dörr M, Chotera A et al. Formation of RNA phosphodiester bond by histidine-containing dipeptides. *Chembiochem*. 2013. 14(2). 217-223. doi: 10.1002/cbic.201200643
129. Woese CR. On the evolution of the genetic code. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1965. 54(6). 1546-1552. doi: 10.1073/pnas.54.6.1546
130. Woese CR, Kandler O, Wheelis ML. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990. 87(12). 4576-4579. doi: 10.1073/pnas.87.12.4576
131. Yadav M, Kumar R, Krishnamurthy R. Chemistry of Abiotic Nucleotide Synthesis. *Chem Rev*. 2020. 120(11). 4766-4805. doi: 10.1021/acs.chemrev.9b00546
132. Yang YW, Zhang S, McCullum EO, Chaput JC. Experimental evidence that GNA and TNA were not sequential polymers in the prebiotic evolution of RNA. *J Mol Evol*. 2007. 65(3). 289-295. doi: 10.1007/s00239-007-9017-9
133. Yarus M. Evolution of the Standard Genetic Code. *J Mol Evol*. 2021. 89(1-2). 19-44. doi: 10.1007/s00239-020-09983-9
134. Yu H, Zhang S, Chaput JC. Darwinian evolution of an alternative genetic system provides support for TNA as an RNA progenitor. *Nat Chem*. 2012. 4(3). 183-187. doi: 10.1038/nchem.1241
135. Zahnle K, Schaefer L, Fegley B. Earth's earliest atmospheres. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010. 2(10). a004895. doi: 10.1101/cshperspect.a004895
136. Zhao Z-R, Wang X. A plausible prebiotic selection of ribose for RNA - formation, dynamic isolation, and nucleotide synthesis based on metal-doped-clays. *Chem*. 2021. 7(12). 3292-3308. doi: 10.1016/j.chempr.2021.09.002