Геномное редактирование: применение и перспективы

Член-корреспондент РАН,
профессор РАН, д.б.н.
Косовский Г.Ю.

Г. Сергиев Посад, 2026

Одной из важнейших задач животноводства является управление генетическими ресурсами с целью получения животных с желательными фенотипами. В этом направлении в ФГБНУ НИИПЗК ведется комплексная работа:

- традиционная – сохраннение и использование племенных ресурсов мировых, широко распространенных, коммерческих пород кроликов;
- создание новых пород на основе комбинаций селекционных приемов и получение сложных межпородных кроссов с привлечением методов современной молекулярной генетики для оценок отличимости, однородности и стабильности;
- разработка ускоренных вариантов получения новых форм с использованием методов редактирования генов-кандидатов контроля фенотипической изменчивости хозяйственно ценных признаков.

Традиционная – сохранность и использование племенных ресурсов

Племенной завод по разведению кроликов породы Белый великан

Генофондное хозяйство по разведению кроликов калифорнийской породы

Племенной репродуктор по разведению кроликов советская шиншилла

Создание новых пород на основе комбинаций селекционных приемов

В ФГБНУ НИИПЗК в 2018 году в условиях шедовой системы содержания созданы промежуточные (Род 1, Род 2, Род 3) и финальный (Родник) кроссы кроликов, не уступающие по своим продуктивным качествам привозным животным.

Кросс Родник

Порода советская шиншилла

Порода белый великан

Порода калифорнийская

В результате сложного переменного скрещивания трех пород кроликов выведен **кросс Родник**, при разведении которого (при шедовом содержании) достигнуты высокие продуктивные показатели:

- средняя плодовитость крольчих – 9,3+0,4 крольчат на самку;
- среднее число отсаженных крольчат – 7,9+0,4;
- средняя живая масса молодняка к возрасту убоя в 77 суток – 2,62+0,3 кг к возрасту 90 суток – 3,11 кг;
- жизнеспособность к возрасту 77 и 90 суток соответственно – 7,5 и 7,2 крольчат в расчете на 1 крольчиху.

МЯСО-ШКУРКОВАЯ ПОРОДА КРОЛИКОВ ВЕЛИКОРОДСКАЯ БЕЛАЯ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ПРОМЫШЛЕННЫЙ ОБРАЗЕЦ

№ 138174

СХЕМА "ОЦЕНКА ПОПУЛЯЦИИ КРОЛИКОВ ПО ФЕНОТИПУ"

Патентообладатель(ли): *Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение "Научно-Исследовательский Институт Пушного Звероводства И Кролиководства имени В.А. АФАНАСЬЕВА" (ФГБНУ НИИПЗК) (RU)*

Автор(ы): *Карелина Тамара Константиновна (RU), Косовский Глеб Юрьевич (RU), Тюгаева Тамара Викторовна (RU), Стрельцова Екатерина Александровна (RU)*

Заявка № 2023500673
Приоритет(ы) промышленного образца 13 февраля 2023 г.
Дата государственной регистрации в Государственном реестре промышленных образцов Российской Федерации 25 августа 2023 г.
Срок действия исключительного права на промышленный образец истекает 13 февраля 2028 г.

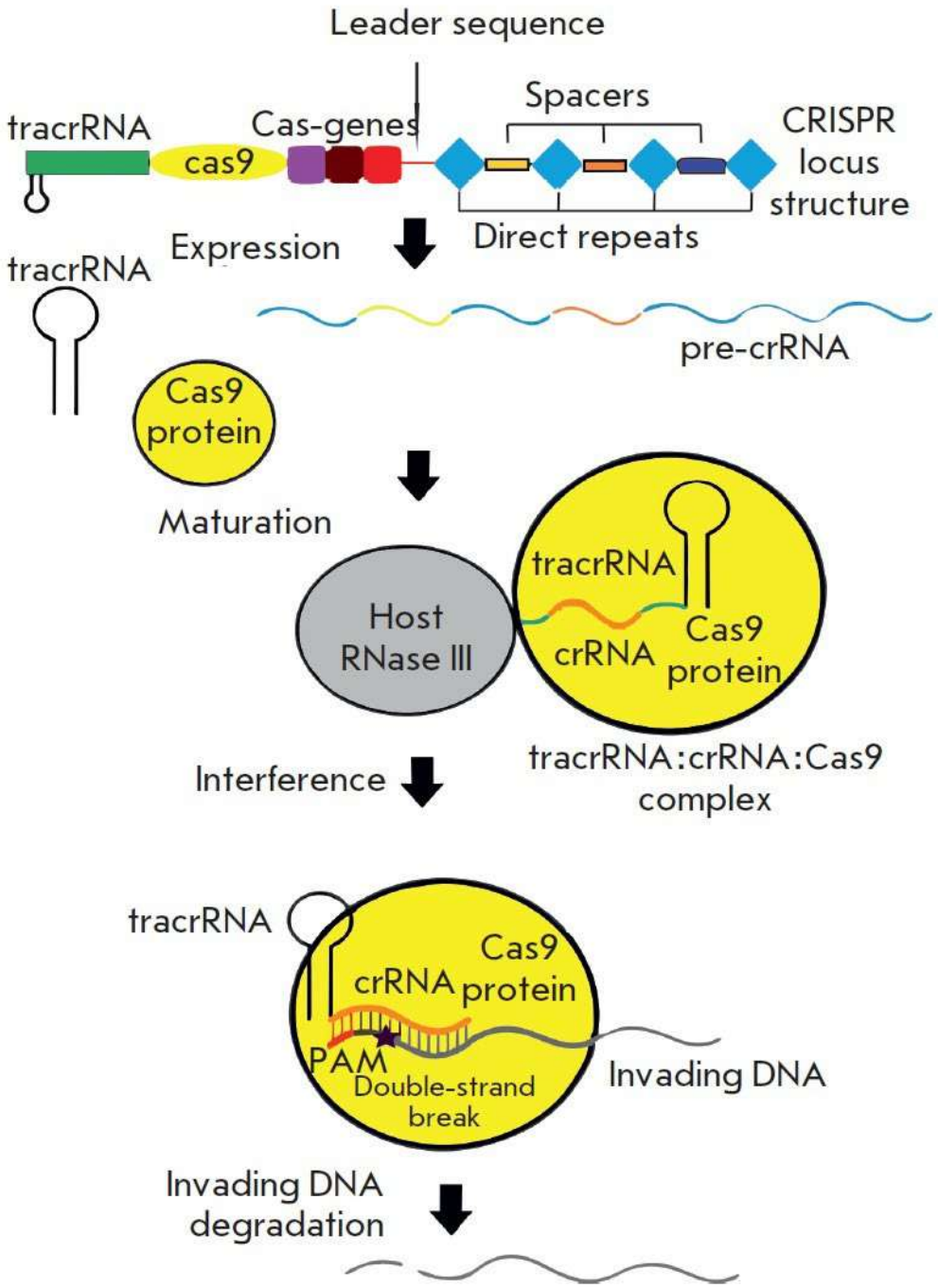
Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

Популяция взрослых особей кроликов Великородская белая
обладает следующими признаками:
Самки – живая масса 5,5±0,03 кг, длина тела 64,4±0,4 см, дли-
на туловища 47,6±0,2 см, обхват груди 40,0±0,2 см, длина ушей
15,0+0,1 см, индекс сбитости 73,8%;
Самцы – живая масса 5,6±0,03 кг, длина тела 66,9±0,4 см, дли-
на туловища 48,6±0,2 см, обхват груди 40,5±0,2 см, длина ушей
14,5±0,1 см, индекс сбитости 72,6%.
Продуктивные показатели:
плодовитость крольчих – 9,8±0,2 крольчат на самку; число
отсаженных крольчат в 45 дней – 7,8±0,2 голов;
молочность – 2386±92 г;
живая масса молодняка в 2-месячном возрасте – 1,9 кг,
в 3-месячном возрасте – 2,95 кг.

Генное редактирование для получения новых форм с/х животных

По сравнению с традиционными трансгенными методами, при которых экзогенная ДНК, обычно представляющая собой рекомбинантные последовательности ДНК, вставляется в геном случайным образом, методы редактирования генома обладают явными преимуществами. Они позволяют вносить сайт-специфичные мутации, не внося в геном дополнительных генетических изменений, что потенциально позволяет получать модификации, неотличимые от встречающихся в природе вариантов. Современные методы геномного редактирования используют программируемые нуклеазы ДНК, известные как редакторы генома, способные вызывать точечные двухцепочечные разрывы в заданных участках генома, за что их и называют сайт-направленными нуклеазами .

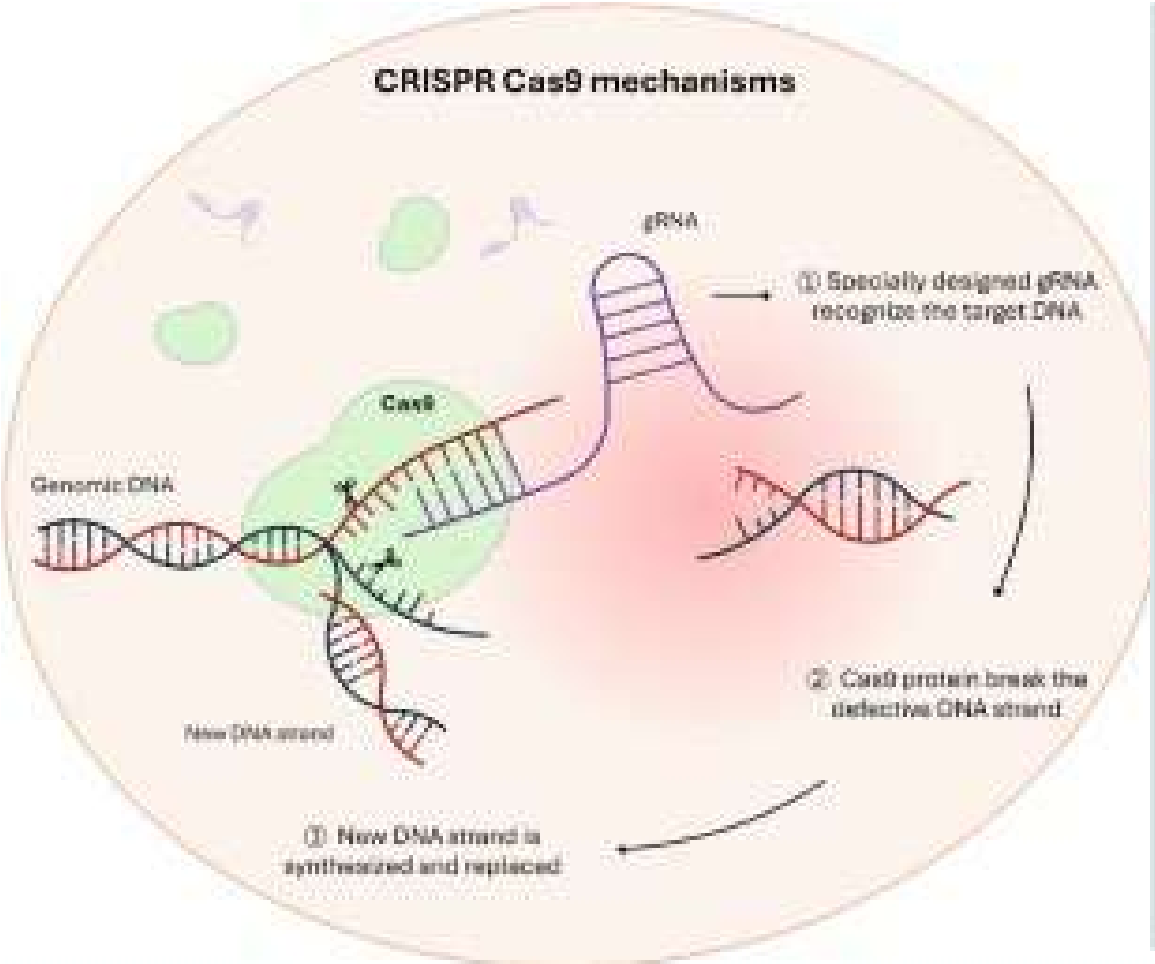


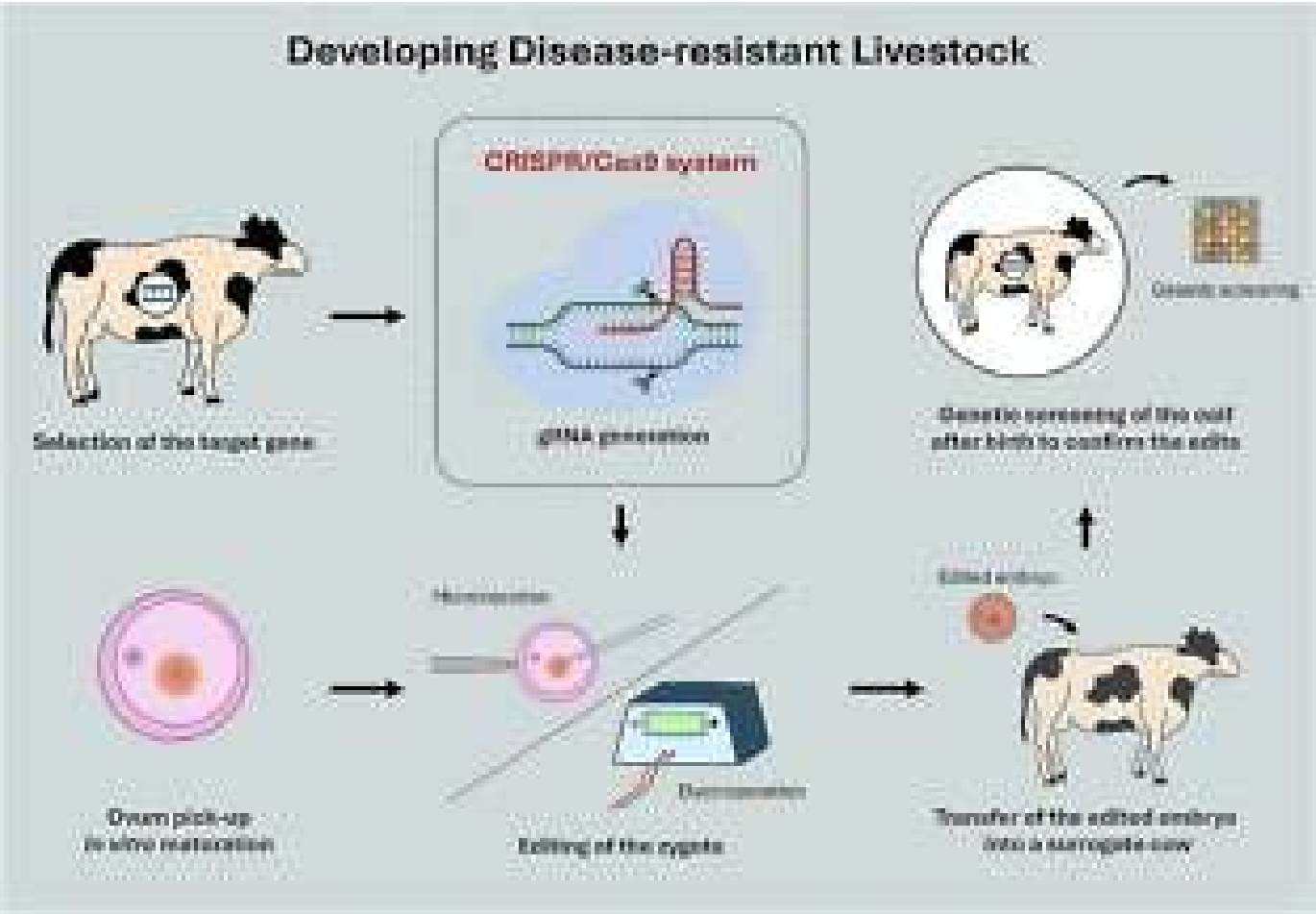
Самый распространенный метод – использование бактериального механизма защиты от патогенов CRISPR/Cas - Clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeats (кластеры коротких палиндромных повторов) и Cas – семейство эндонуклеаз

Между палиндромами – спейсеры, у бактерий это вставки генома патогена, у искусственной конструкции между палиндромами вставляют участок гомологии к геномной мишени.

tracrRNA - trans-activating crRNA - малая некодирующая РНК со шпилькой, необходимая для процессинга первичного транскрипта всего комплекса - пре–crRNA

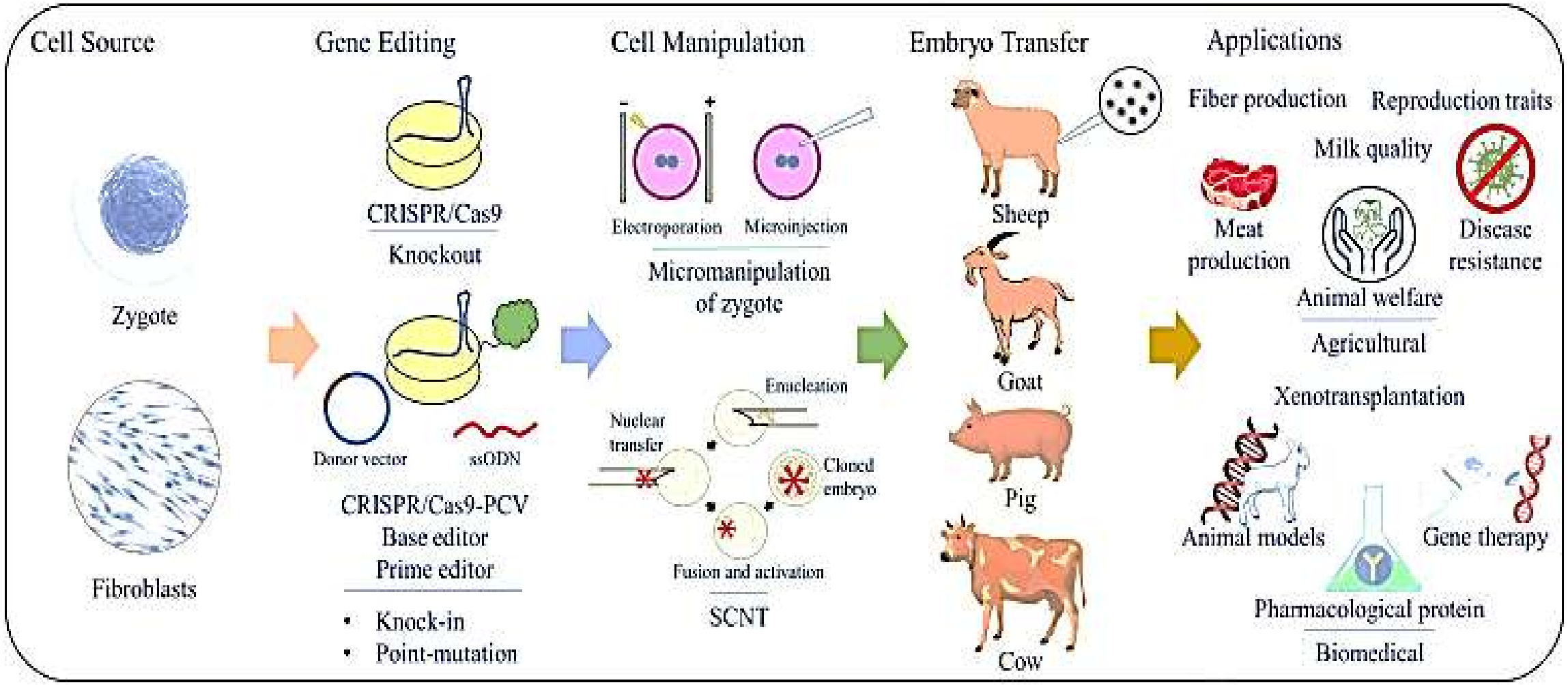
Cas9 – эндонуклеаза, которая одновременно участвует в процессинге crRNA и в двуцепочечных разрывах участка мишени в геномной ДНК, выделен из *Streptococcus pyogenes*

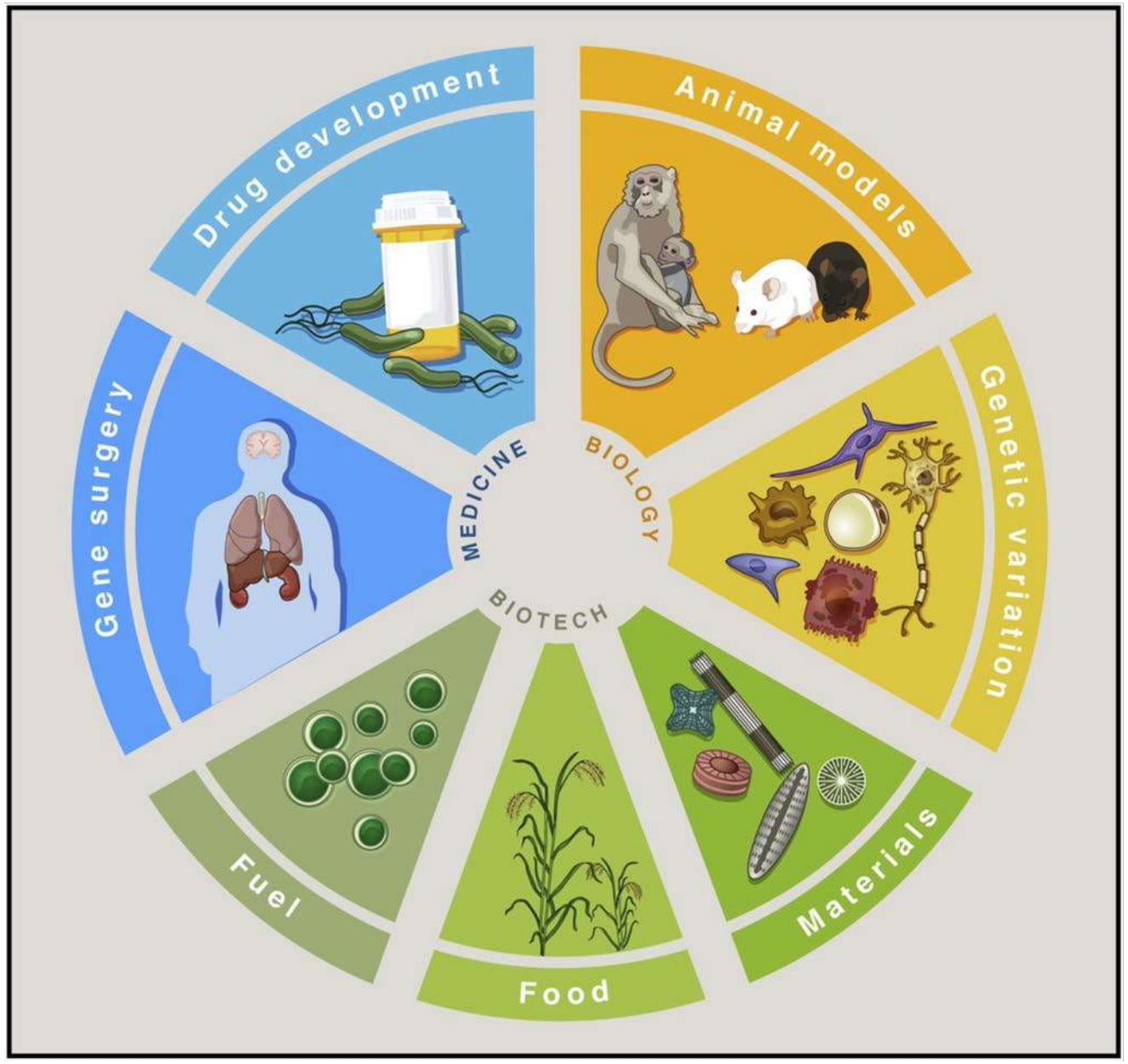




Короткие фрагменты чужеродной ДНК захватываются и интегрируются в локусы CRISPR в качестве «спейсеров». Затем собранный локус CRISPR (спейсеры, разделенные повторяющимися участками) транскрибируется с образованием пре-CRISPR РНК (crRNA), и синтезом crRNA. CrRNA идентифицирует и направляет эффекторные белки Cas для разрушения целевых последовательностей. Система CRISPR/Cas9 содержит только один эффекторный белок — Cas9, а также две функциональные единицы: HNH и RuvC-подобный домен. Нуклеазный домен HNH расщепляет комплементарную цепь направляющей РНК, а RuvC-подобный домен Cas9 расщепляет некомплементарную цепь. Двойная трансактивирующая crRNA:crRNA связывается с целевым геномным локусом, расположенным рядом с мотивом протоспейсера (PAM)-NGG, а нуклеаза создает сайт-специфичные двухцепочечные разрывы,

Схематическое изображение редактирования генов CRISPR/Cas9 с использованием микроманипуляции с зиготой (электропорация или микроинъекция) или переноса ядра соматической клетки (SCNT) для создания сельскохозяйственных животных для различных целей

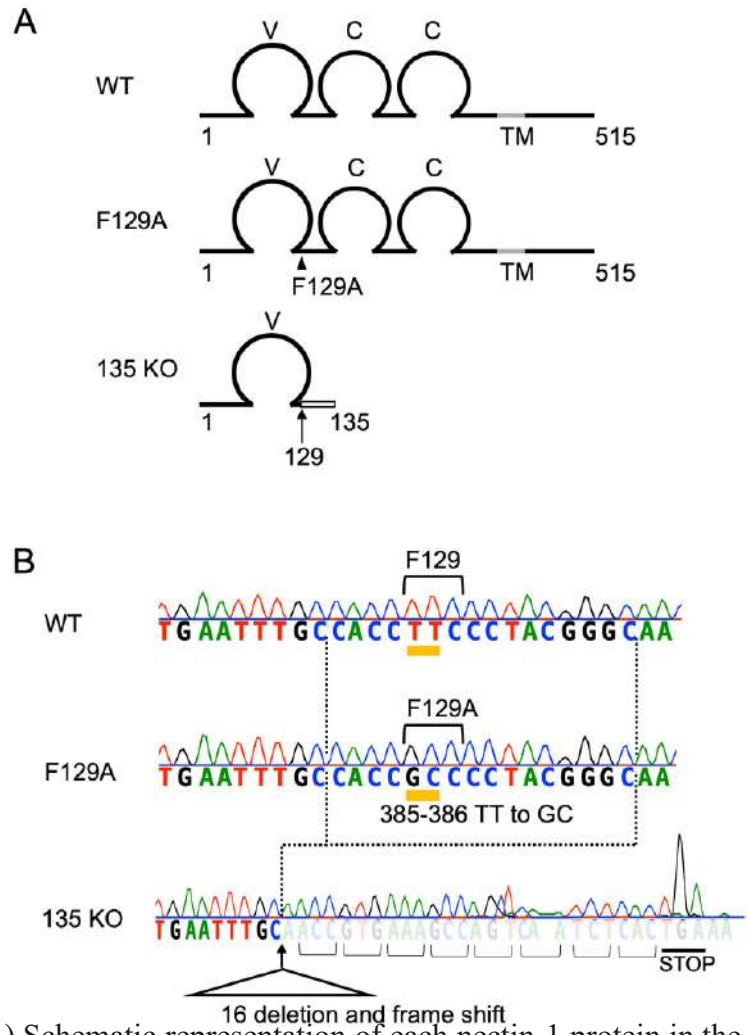




Использование бактериальной системы CRISPR/Caw9 для геномного редактирования

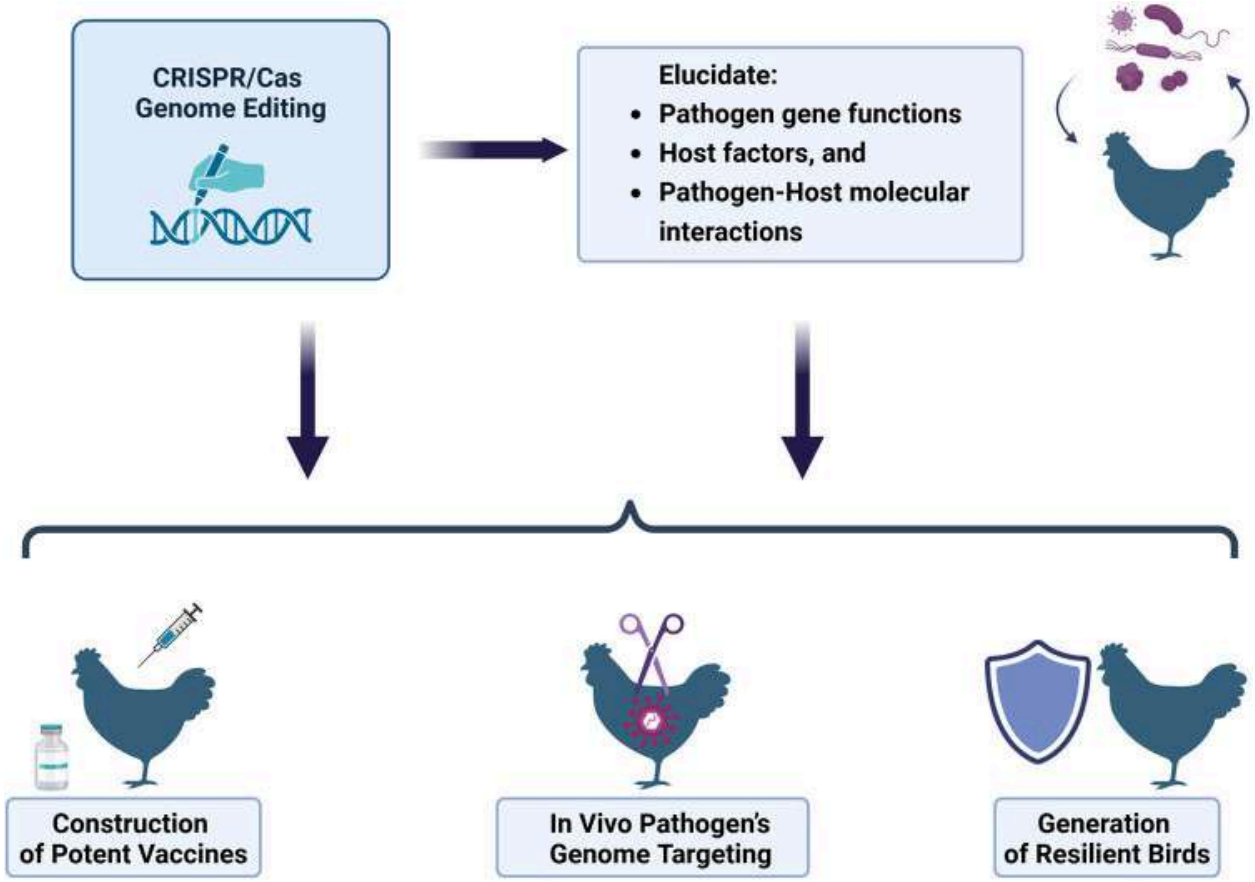
(Patrick D. Hsu, Eric S. Lander, Feng Zhang Development and Applications of CRISPR-Cas9 for Genome Engineering //Cell – 2014. - Volume 157, Issue 6, Pages 1262-1278 DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.010)

Мутация одной аминокислоты в нектине-1 обеспечивает у мышей устойчивость к летальной инфекции, вызываемой вирусом псевдобешенства.



Generation of genome-edited nectin-1 mutant. (**A**) Schematic representation of each nectin-1 protein in the genome-edited nectin-1 mutant mouse; F129A, 135 knockout (KO), and control wild type C57BL/6N. The location of the single amino acid mutation in F129A is indicated by black arrowheads. The frameshift mutation site (129 to 135 amino acids) due to 16 nucleotides deletion (381-396) in 135 KO is indicated by a white square. (**B**) Genomic sequences around the mutation site of nectin-1 in each mouse line. 2023 Nov 29;86(1):120–127. doi: 10.1292/jvms.23-0239

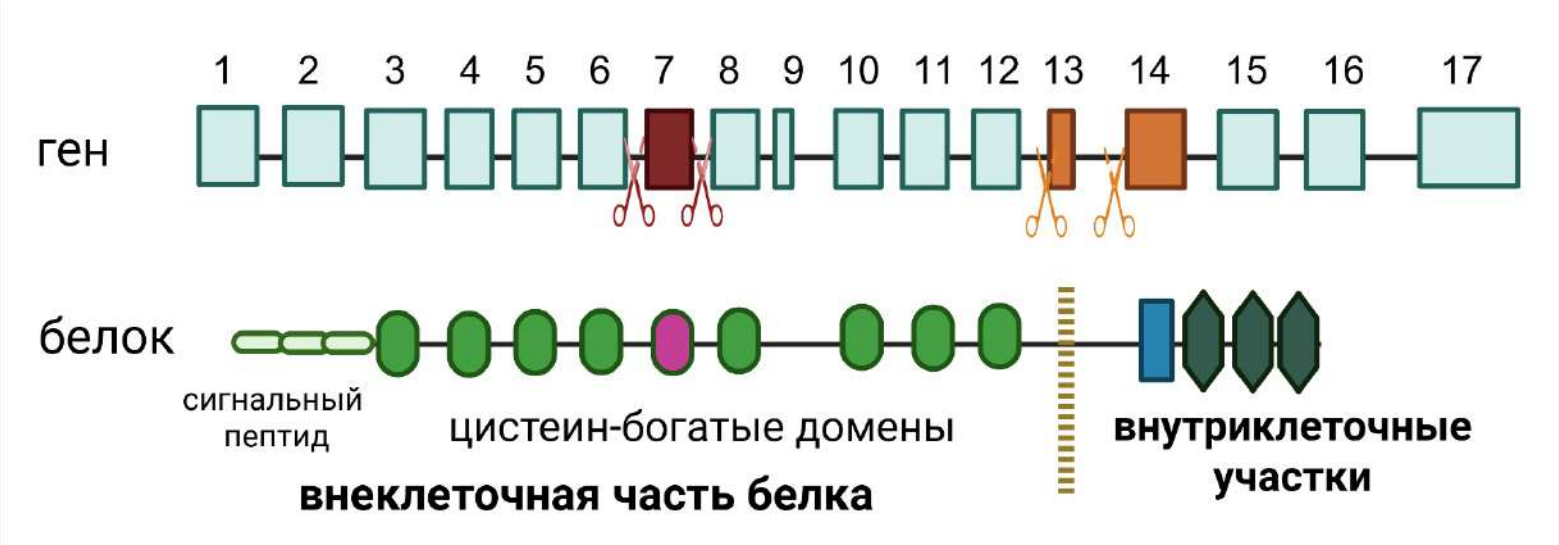
Возможности применения CRISPR/Cas9 для профилактики и борьбы с инфекционными заболеваниями в птицеводстве, в том числе для разработки инновационных вакцин, выведения пород устойчивых к болезням, и направленного воздействия на патогены in vivo.

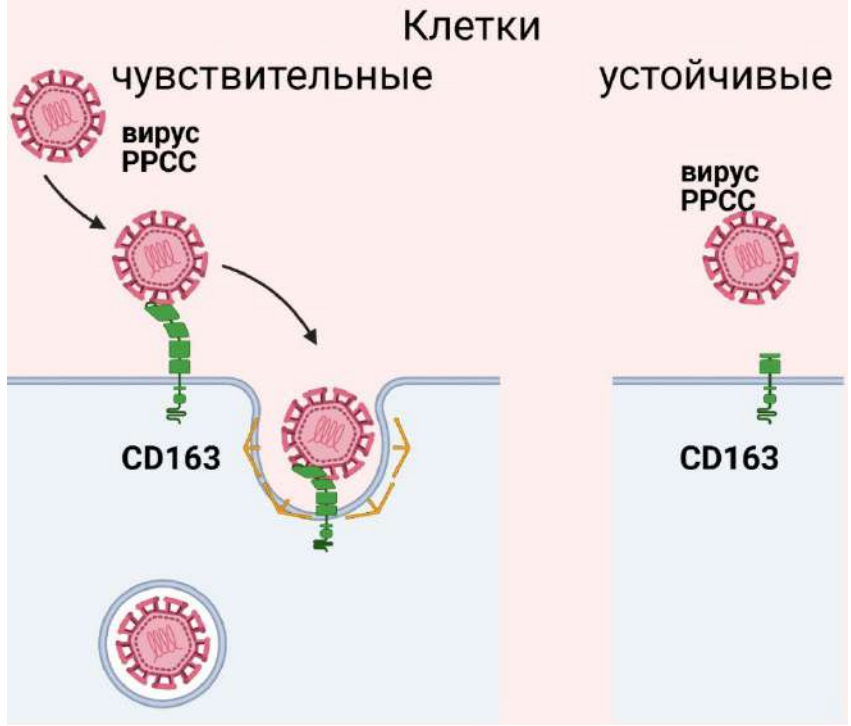


Создание свиней, устойчивых к вирусу РРСС

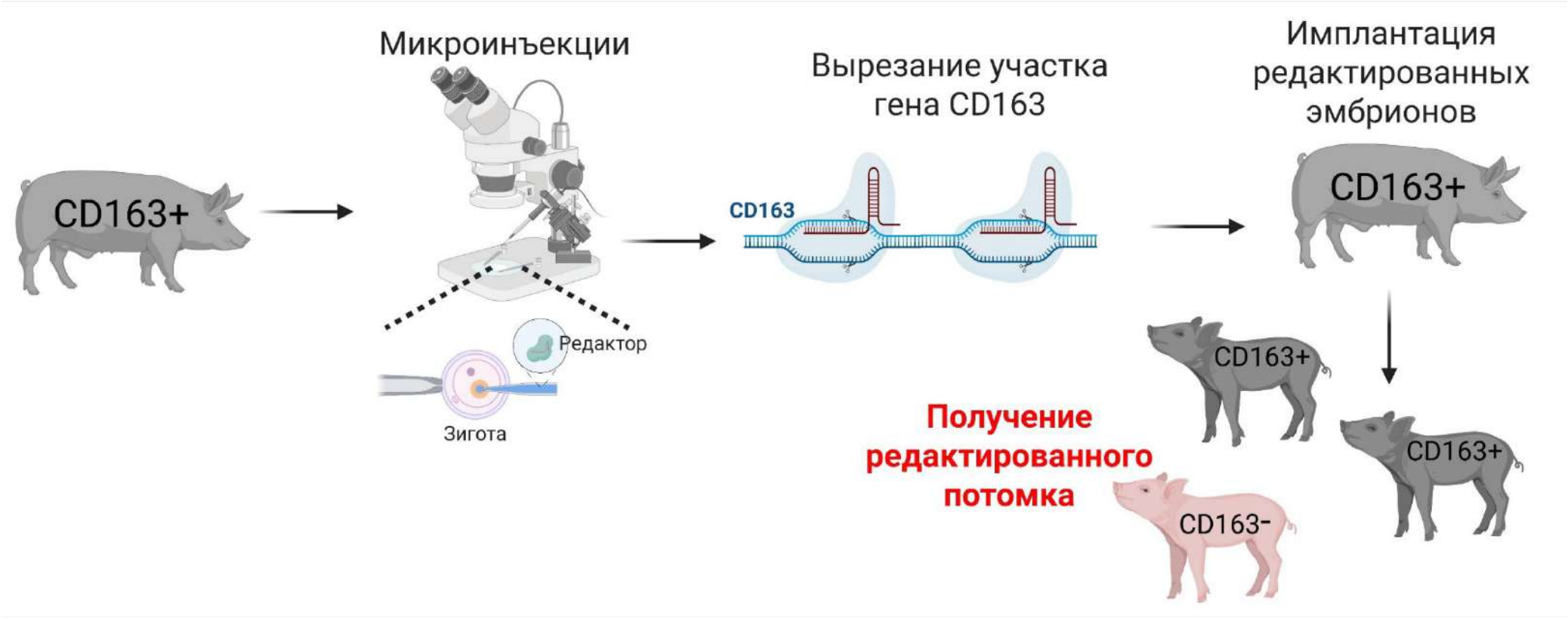
В мире проблемой создания свиней с устойчивостью к РРСС занимаются научные группы в Великобритании, Китае и США. Компания Genus создала промышленную популяцию свиней, устойчивых к РРСС и получила одобрение FDA на промышленное использование.

Предлагается использовать природоподобную технологию модификации генома свиней с помощью Cas9-редактора (в виде комплекса белка с гидовой РНК), который инъецируется в зиготу.
Созданные линии будут использованы для формирования промышленной популяции свиней на основе пород, использующихся в племенном разведении.





Создание линий свиней, устойчивых к возбудителю РРСС, путем нокаута участка гена CD163, который взаимодействует с вирусом.



Список генетически редактированных животных

Вид	Ген	Модификации	Подход	Приложения
Свинина	PPARγ	KO	ZFNs	Модель заболевания для метаболических заболеваний
Свинина	LDLR	KO	TALENs	Модель заболевания для семейной гиперхолестеринемии
Свинина	Npc1l1	KO	CRISPR/Cas9	Модель заболевания для сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний
Свинина	ApoE/LDLR	KO	CRISPR/Cas9	Модель заболевания для сердечно-сосудистых заболеваний
Свинья	MYH7	Точечная мутация KI	TALENs	Модель заболевания для HCM
Свинья	vWF	KO	CRISPR/Cas9	Модель заболевания для vWD
Свинья	APC	KO	TALENs	Модель заболевания для рака толстой кишки
Свинья	PKD1	KO	ZFNs	Модель заболевания для цистогенеза почек
Свинья	TP53/PTEN/APC/ BRCA1/BRCA2/KRAS	KO/ точечная мутация	CRISPR/Cas9	Модель заболевания для рака легких
Свинья	DJ-1	KO	TALENs	Модель заболевания для PD
Свинья	PARK2/PINK1	KO	CRISPR/Cas9	Модель заболевания для PD
Свинья	Parkin/DJ-1/PINK1	KO	CRISPR/Cas9	Модель заболевания для PD
Свинья	TPH2	KO	CRISPR/Cas9	Модель заболевания, вызванного дефицитом 5-HT
Свинья	Huntingtin	KI	CRISPR/Cas9	Модель заболевания для HD
Свинья	TYR	KO	CRISPR/Cas9	Модель заболевания, вызванного альбинизмом
Свинья	MITF	KO	CRISPR/Cas9	Модель заболевания, вызванного синдромом Ваарденбурга
Свинья	Hoxc13	KO	CRISPR/Cas9	Модель заболевания, вызванного ED-9
Свинья	GGTA1	KO	HR	Ксенотрансплантация
Свинья	CMAH/ β4GalNT2	KO	ZFNs	Ксенотрансплантация
Свинья	GGTA1/CMAH/ β4GalNT2	KO	CRISPR/Cas9	Ксенотрансплантация
Свинья	hCD46/hCD55/ hCD59	Трансгенный	Случайная интеграция	Ксенотрансплантация
Свинья	GGTA1/hCD46/ hTBM	KO и трансгенный	HR/случайная интеграция	Ксенотрансплантация
Свинья	hCD39	Трансгенный	Случайная интеграция	Ксенотрансплантация
Свинья	Тромбомодулин	Трансгенная	Случайная интеграция	Ксенотрансплантация

Свинья	GGTA1/hCD46/ HLA-E	KO и трансгенная	HR/случайная интеграция	Ксенотрансплантация
Свинья	hCD47	Трансгенная	Случайная интеграция	Ксенотрансплантация
Свинья	hHO-1	Трансгенная	Случайная интеграция	Ксенотрансплантация
Свинья	Pdx1-Hes1	Трансгенная	Случайная интеграция	Межвидовая химера
Свинья	PERV	KO	CRISPR/Cas9	Ксенотрансплантация
Крупный рогатый скот	BLG	KO	ZFNs	Модификация коровьего молока
Крупный рогатый скот	BLG	KO	TALENs	Модификация коровьего молока
Коза	BLG (hLF)	KI	TALENs	Модификация козьего молока
Крупный рогатый скот	BLG (HSA)	KI	TALENs	Модификация коровьего молока
Свиньи	MSTN	KO	ZFNs	Производство, состав и качество свинины
Коза	MSTN	KO	CRISPR/Cas9	Производство, состав и качество козьего мяса
Коза	MSTN (fat-1)	KI	CRISPR/Cas9	Производство, состав и качество козьего мяса
Свинья	UCP1 (мышиный UCP1)	KI	CRISPR/Cas9	Производство, состав и качество свинины
Свинья	β-глюканаза, ксиланаза, фитаза	Трансгенная	Случайная интеграция	Эффективность кормов для свиней и их влияние на окружающую среду
Свинья	CD163	KO	CRISPR/Cas9	Устойчивость к вирусу PPCC
Свинья	CD163 (домен SRCR 5)	KI (гомолог домена 8 SRCR hCD163L1)	CRISPR/Cas9	Устойчивость к вирусу PPCC
Свинья	CD163 (домен SRCR 5)	KO	CRISPR/Cas9	Устойчивость к вирусу PPCC
Свинья	Специфичная для вируса ящура малая интерферирующая РНК	Трансгенная	Случайная интеграция	Устойчивость к вирусу ящура
Крупный рогатый скот	NRAMP1	KI	CRISPR/Cas9	Устойчивость к туберкулезу
Крупный рогатый скот	SP110	KI	TALENs	Устойчивость к туберкулезу
Крупный рогатый скот	Аллель HORNED	KI (безрогая)	TALENs	Благополучие животных
Свиной	Человеческий альбумин	KI	CRISPR/Cas9	Биореактор

KI — knockin; KO — knockout.

Биомоделирование: Трансляционный мост

Кролик является «золотым стандартом» в ряде областей:

Кардиология: Моделирование синдрома удлиненного интервала QT и инфаркта миокарда. ИИ помогает сопоставлять ЭКГ кролика и человека, нивелируя разницу в частоте сердечных сокращений.

Офтальмология: Размер глаза кролика позволяет проводить интравитреальные инъекции и тестировать биосовместимость линз. ИИ-системы анализа сетчатки (автоматическая разметка сосудов) ускоряют доклинические испытания в 5–7 раз.

Ортопедия: Кролики используются для создания моделей критических дефектов костей. ИИ проектирует индивидуальные 3D-печатные титановые имплантаты, идеально подходящие под анатомию конкретной особи (на основе КТ-сканов).

Генетические технологии в кролиководстве: От селекции к конструированию генома

Технология CRISPR/Cas9 и «дизайнерские» линии

Современное кролиководство отходит от случайного мутагенеза к прецизионному редактированию:

- **Миостатиновые модели (MSTN-knockout):** Редактирование гена миостатина позволяет получать кроликов с гипертрофией мышечной ткани («двойная мускулатура»), что увеличивает выход мяса на 20–25%.
- **Моделирование заболеваний человека:** Создание линий с нокаутом гена *LEPR* (рецептор лептина) для ускорения роста животных, а также как модель для изучения семейной гиперхолестеринемии и атеросклероза у человека.
- **Социогеномика:** С целью получения животных с пониженной агрессивностью и уменьшения связанных с этим потерь (нокаут по гену GALNT17).
- **Иммуногенетика:** Редактирование локусов, отвечающих за восприимчивость к миксоматозу, что радикально снижает потребность в антибиотиках и вакцинации.

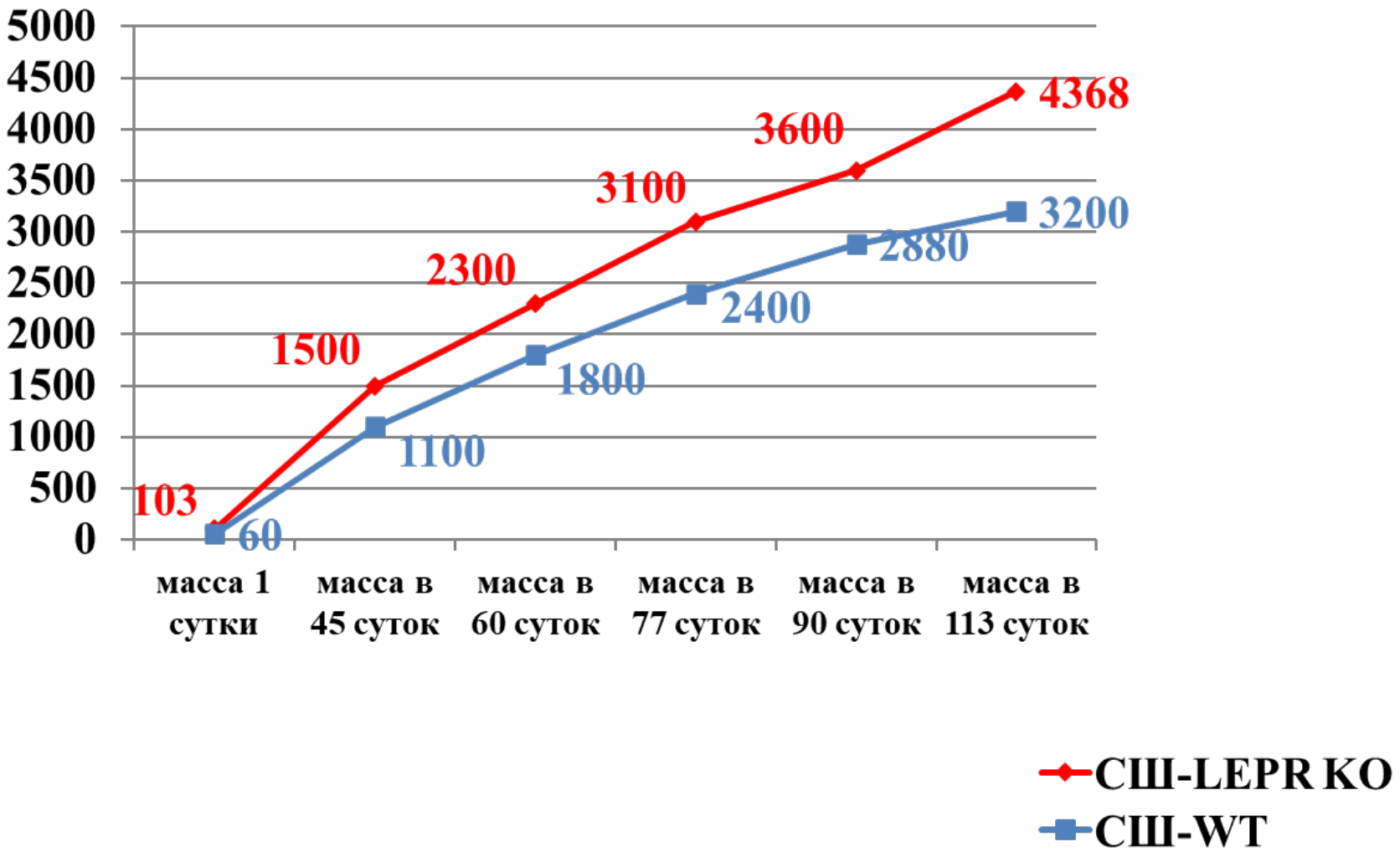
К настоящему времени в ФГБНУ НИИПЗК уже создана и зарегистрирована первая в мире «Коллекция генно редактированных линий не лабораторных животных» (№4144883 по классификатору) по генам миостатина (повышенная скорость прироста живой массы), рецептора лептина (липидный обмен), гена WBSCR17 – повышенная толерантность к человеку.

В марте 2026г. ФГБНУ НИИПЗК присвоен статус «Биоресурсный центр».

КРОЛИК С НОКАУТИРОВАННЫМ *LEPR*

(113 суток) (повышенная скорость набора живой массы, модель диабета II типа)

ГРАФИК НАБОРА ЖИВОЙ МАССЫ КРОЛИКОВ ПОРОДЫ СОВЕТСКАЯ ШИНШИЛЛА С ГЕН-РЕДАКТИРОВАННЫМ И ДИКИМ ТИПОМ

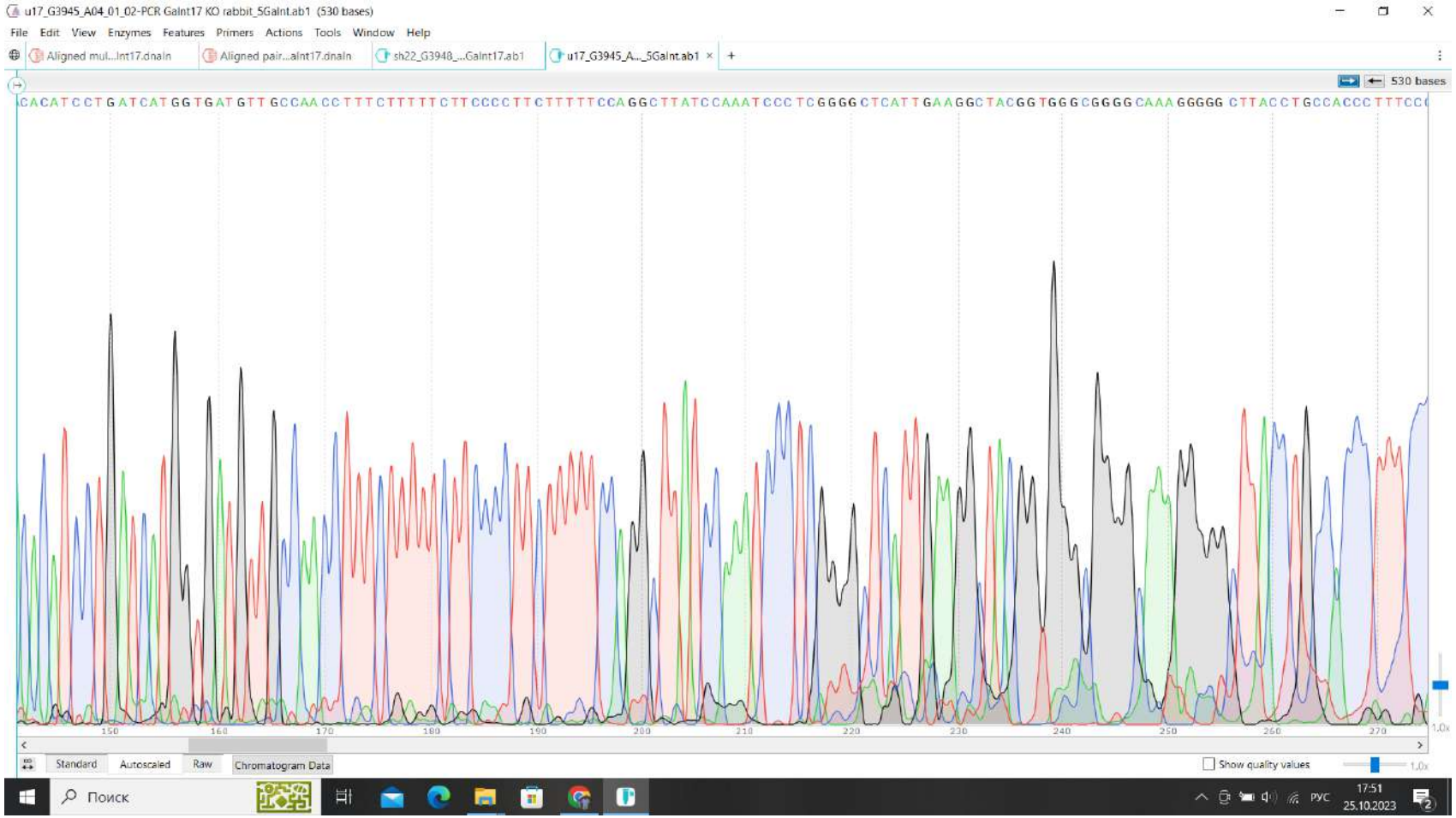


РЕЗУЛЬТАТЫ СЕКВЕНИРОВАНИЯ LEPR

А- сиквенс биобразцов полученных от кролика породы СШ с нокаутированным *LEPR*;
Б - сиквенс биобразцов полученных от кролика породы СШ дикий тип *LEPR*.

КРОЛИК С НОКАУТИРОВАННЫМ ***GALNT17***
(36 суток) (повышенная толерантность к человеку)

РЕЗУЛЬТАТЫ СЕКВЕНИРОВАНИЯ редактированного кролика по GALNT17



Редактирование по гену миостатина (повышенная скорость прироста мышечной массы)

Дикий тип

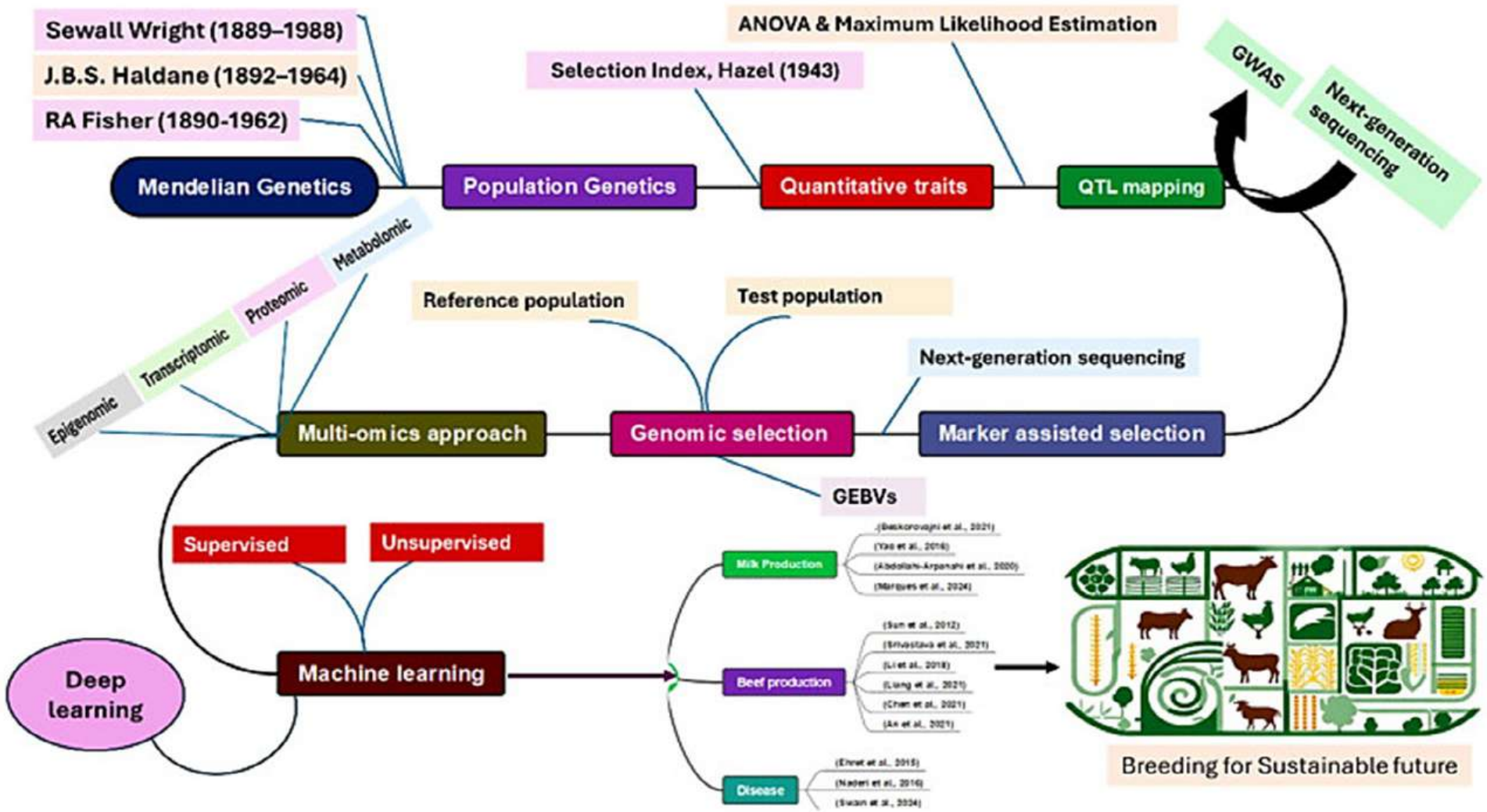
Редактированный кролик

Одно из поисковых направлений ФГБНУ НИИПЗК связано с оценками возможностей по изменчивости окраса, в частности, кроликов, прогнозировать устойчивость животных к ряду инфекционных заболеваний на основании полиморфизма гена меланофилина – транспортера экзовезикул, связанного одновременно с функциями нейроэндокринной и иммунной систем.

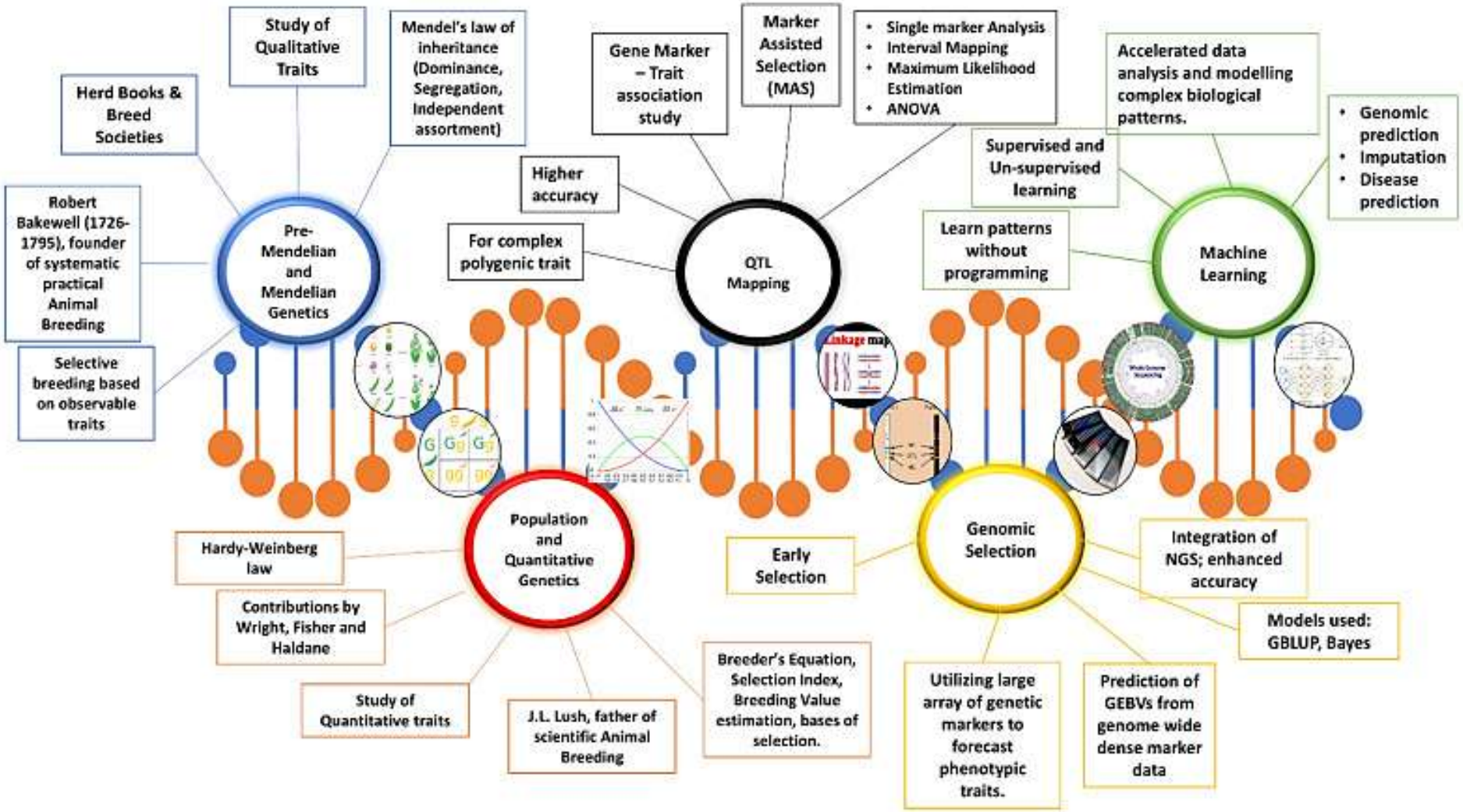
К настоящему времени в ФГБНУ НИИПЗК получены предварительные данные о возможности выявления связей окраса и устойчивости по отношению к определенным патогенам, в частности, у пород американской норки с разными окрасами.

ПЕРСПЕКТИВЫ ГЕННОГО РЕДАКТИРОВАНИЯ

Эволюция методов генетики и селекции в сельском хозяйстве – от классической генетики Менделя до современных технологий искусственного интелекта и секвенирования

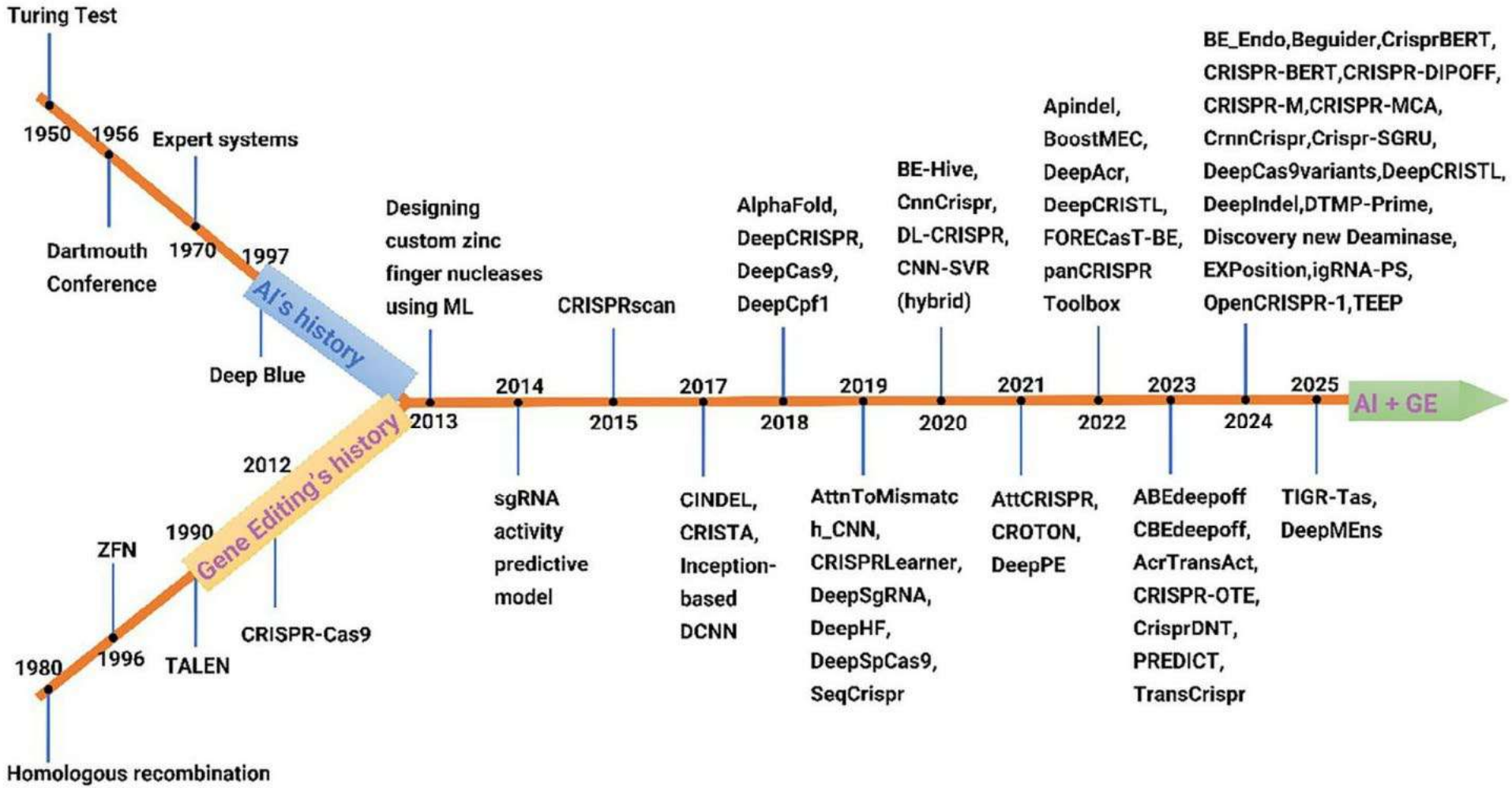


Эволюция методов селекции животных .
От классической генетики Менделя до современного машинного обучения



Направления исследований [Panigrahi M, Rajawat D, Nayak SS, Bose A, Bharia N, Singh S, Sharma A, Dutt T. Advancements in Animal Breeding: From Mendelian Genetics to Machine Learning. Int J Mol Sci. 2025 Nov 24;26(23):11352. doi: 10.3390/ijms262311352].

Хронологическая шкала истории развития искусственного интеллекта и редактирования генома

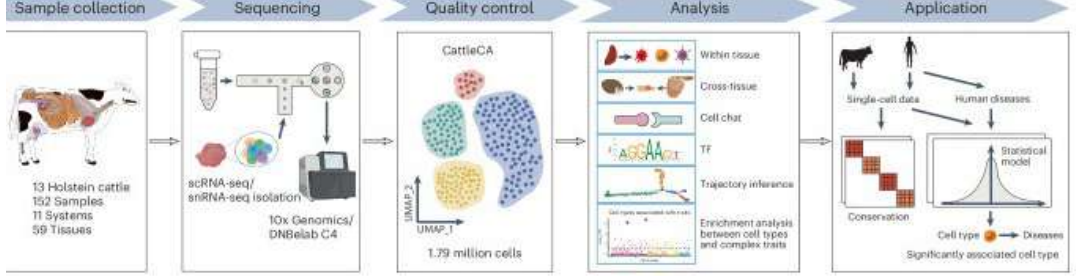


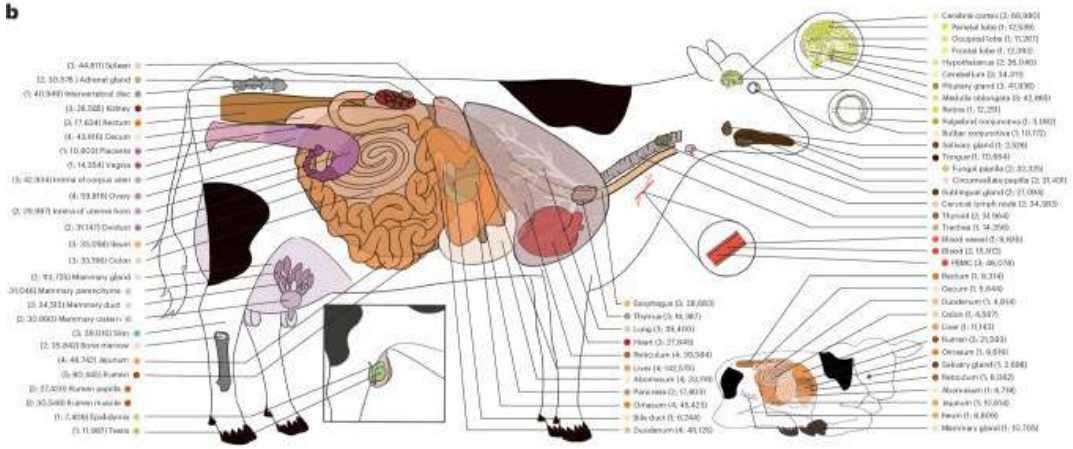
Для редактирования генов успешно использовались несколько нуклеаз, в том числе нуклеаза цинковые пальцы (ZFN), нуклеаза, подобная эффекторному белку активатора транскрипции (TALEN), а также система на основе кластеризованных регулярно расположенных коротких палиндромных повторов (CRISPR) и белка 9, ассоциированного с CRISPR (Cas). По сравнению с традиционным таргетингом генов на основе гомологичной рекомбинации, все эти инструменты редактирования генов на основе нуклеаз позволяют осуществлять направленную геномную инженерию с огромными преимуществами, включая эффективность, низкую стоимость, простоту и т. д. Наступила новая эра генетических модификаций, особенно у крупных животных, для биологических и биомедицинских исследований.

БУДУЩЕЕ ЖИВОТНОВОДСТВА СЕГОДНЯ:

Интеграция ИИ и генного редактирования позволяет ускорять селекционный процесс и создавать специфические линии резистентных животных с желательными характеристиками.

В основе формирования сложных фенотипических признаков лежит не столько полиморфизм со стороны структурных элементов генома, сколько многоуровневые связи профилей генной экспрессии структурных генов, объединяющихся в регуляторные сети каскадов меж-клеточных, меж-тканевых, меж-органных и меж-организменных взаимодействий.

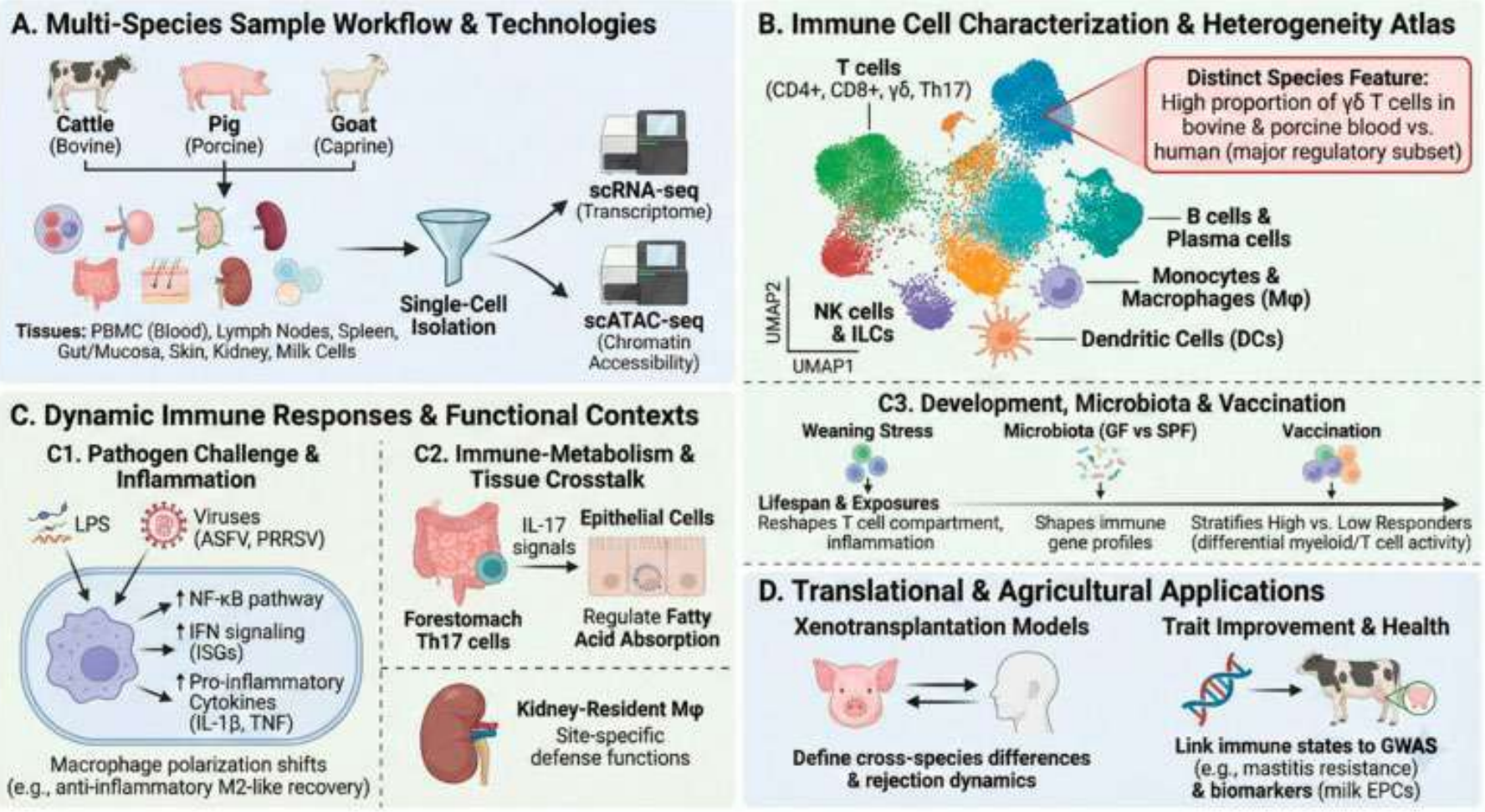




Систематическая характеристика молекулярных состояний клеток в тканях сельскохозяйственных животных имеет важное значение для понимания клеточных и генетических механизмов, лежащих в основе экономически и экологически важных физиологических признаков.

В рамках проекта Farm Animal Genotype-Tissue Expression (FarmGTEx) создан Атлас, в котором разработана и описана эталонная карта, включающая 1 793 854 клетки из 59 тканей крупного рогатого скота (телят и взрослых коров), охватывающая оба пола, позволяющий выявлять внутритканевую и межтканевую клеточную гетерогенность в экспрессии генов, **регуляции факторов транскрипции и межклеточных коммуникаций**. Интегративный анализ с генетическими вариантами, лежащими в основе моногенных и сложных признаков крупного рогатого скота, позволяет обнаруживать соответствующие типы клеток, такие как сперматоциты, отвечающие за подвижность сперматозоидов, и возбуждающие нейроны, контролировать выход молочного жира. Сравнительный анализ показывает сходства в экспрессии генов между крупным рогатым скотом и человеком, что позволяет выявлять релевантные типы клеток для изучения сложных фенотипов человека. Этот Атлас клеток крупного рогатого скота послужит ключевым ресурсом для генетики и геномики крупного рогатого скота, селекции и сравнительной биологии

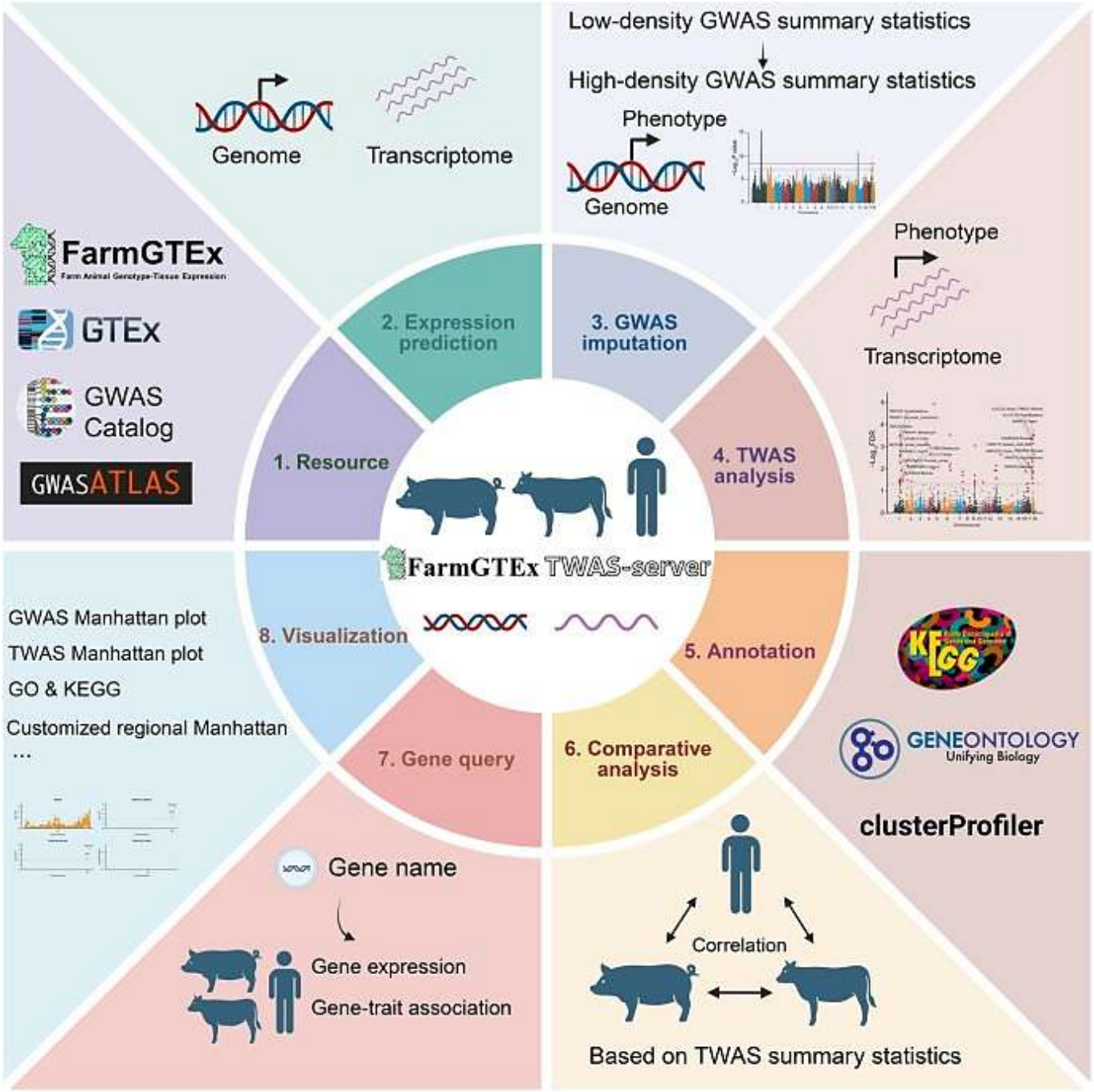
[Han B et al., A multi-tissue single-cell expression atlas in cattle. Nat Genet. 2025 Oct;57(10):2546-2561. doi: 10.1038/s41588-025-02329-5]



Разработка атласа одноклеточной транскриптомики геномных элементов контроля иммунных реакций и межклеточных взаимоотношений у животных с.-х.видов. Накопленные данные позиционируют одноклеточную транскриптомику как центральную основу для повышения устойчивости к болезням, эффективности вакцин и трансляционных исследований в области здоровья с/х животных

[Khan MZ et al. Advances in Single-Cell Transcriptomics for Livestock Health. Vet Sci. 2026 Feb 6;13(2):161. doi: 10.3390/vetsci13020161

(A) Схема одноклеточного секвенирования РНК (scRNA-seq) и мультиомиксного анализа (scATAC-seq) для профилирования иммунных клеток. (B) Схематическая визуализация основных линий иммунных клеток, охарактеризованных у разных видов, включая Т-, В-клетки, моноциты/макрофаги, дендритные клетки и естественные клетки-киллеры (NK-клетки). Характерной особенностью в системах крупного рогатого скота и свиней является высокая доля γδ Т-клеток по сравнению с человеком. (C) Функциональная характеристика иммунных ответов в различных биологических контекстах. (C1) Реакция на патогенные вирусы, такие как вирус африканской чумы свиней (ASFV), вирус репродуктивного и респираторного синдрома свиней (PRRSV) и бактериальный ЛПС, включает активацию NF-κB и интерфероновых путей, каскадов цитокинов и динамические изменения поляризации макрофагов. (C2) Тканевые иммунные клетки участвуют в метаболическом взаимодействии, например, Th17-клетки преджелудка крупного рогатого скота регулируют всасывание жирных кислот, а макрофаги почек свиней демонстрируют специфические защитные функции. (C3) Иммунный ландшафт изменяется в зависимости от развития (например, стресс при отъеме поросят), колонизации комменсальной микробиоты и статуса вакцинации (дифференциация животных с высокой и низкой реакцией). (D) Применение атласов отдельных клеток включает разработку стратегий ксенотрансплантации посредством межвидового сравнения и интеграцию иммунологических данных с GWAS для улучшения показателей здоровья животных и контроля качества продукции (например, соматические клетки молока).

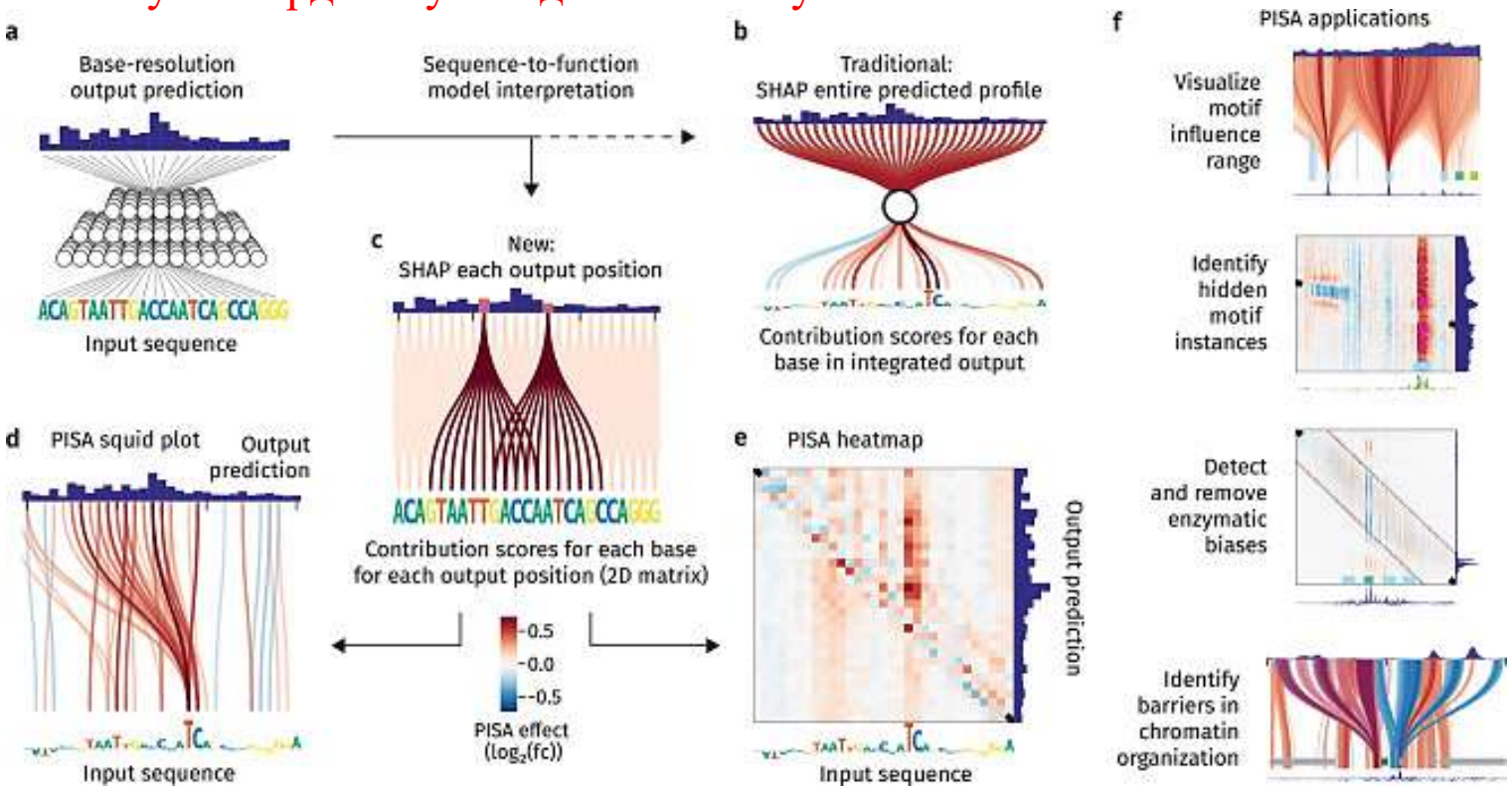


Разработан TWAS-сервер (Farm Animal Genotype-Tissue Expression - FarmGTEx) — интерактивная многовидовая платформа для упрощения переноса генетических результатов на разные ткани и виды. Сервер включает данные об экспрессии генов из 49 тканей человека (838 особей), 34 тканей свиней (5457 особей) и 23 тканей крупного рогатого скота (4889 особей), предоставляя модели прогнозирования для человека, 21 037 генов свиней и 17 942 генов крупного рогатого скота. Он поддерживает прогнозирование экспрессии генов на основе генотипа, импутацию сводных статистических данных GWAS, настраиваемый анализ TWAS, функциональную аннотацию и визуализацию результатов. Кроме того, предоставляются 479 203, 1208 и 657 ассоциаций «ткань-ген-признак» для 1129 признаков человека, 41 признака крупного рогатого скота и 11 признаков свиней соответственно. Так, с использованием сервера TWAS, подтверждена ассоциация гена ABCD4 с количеством сосков у свиней, обнаружено генетическое сходство основ развития толщины подкожного жира у свиней с диастолическим артериальным давлением человека, саркоидозом (синдром Лёфгрена) и индексом массы тела.

[Zhang Z et al. FarmGTEx TWAS-server: An Interactive Web Server for Customized TWAS Analysis. Genomics Proteomics Bioinformatics. 2025 May 10;23(1):qzaf006. doi: 10.1093/gpbjnl/qzaf006].

Позиционная интерпретация цис-регуляторного кода и организации нуклеосом с помощью моделей глубокого обучения.

Стратегия выявления парного влияния (вход-выход) на основе атрибуции последовательностей (pairwise influence by sequence attribution - PISA), позволяет визуализировать диапазон и уровень воздействия каждого нуклеотида на каждую геномную координату в отдельном локусе.



d) Диаграммы визуализации показывают высокие значения PISA в виде цветных линий, соединяющих входное основание с выходной позицией. В этом примере мотив TCA оказывает сильное воздействие, и основная часть этого воздействия находится слева от позиции мотива.

e) Тепловая карта той же области, что и в **d)**, показывает значения PISA в виде цветной сетки.

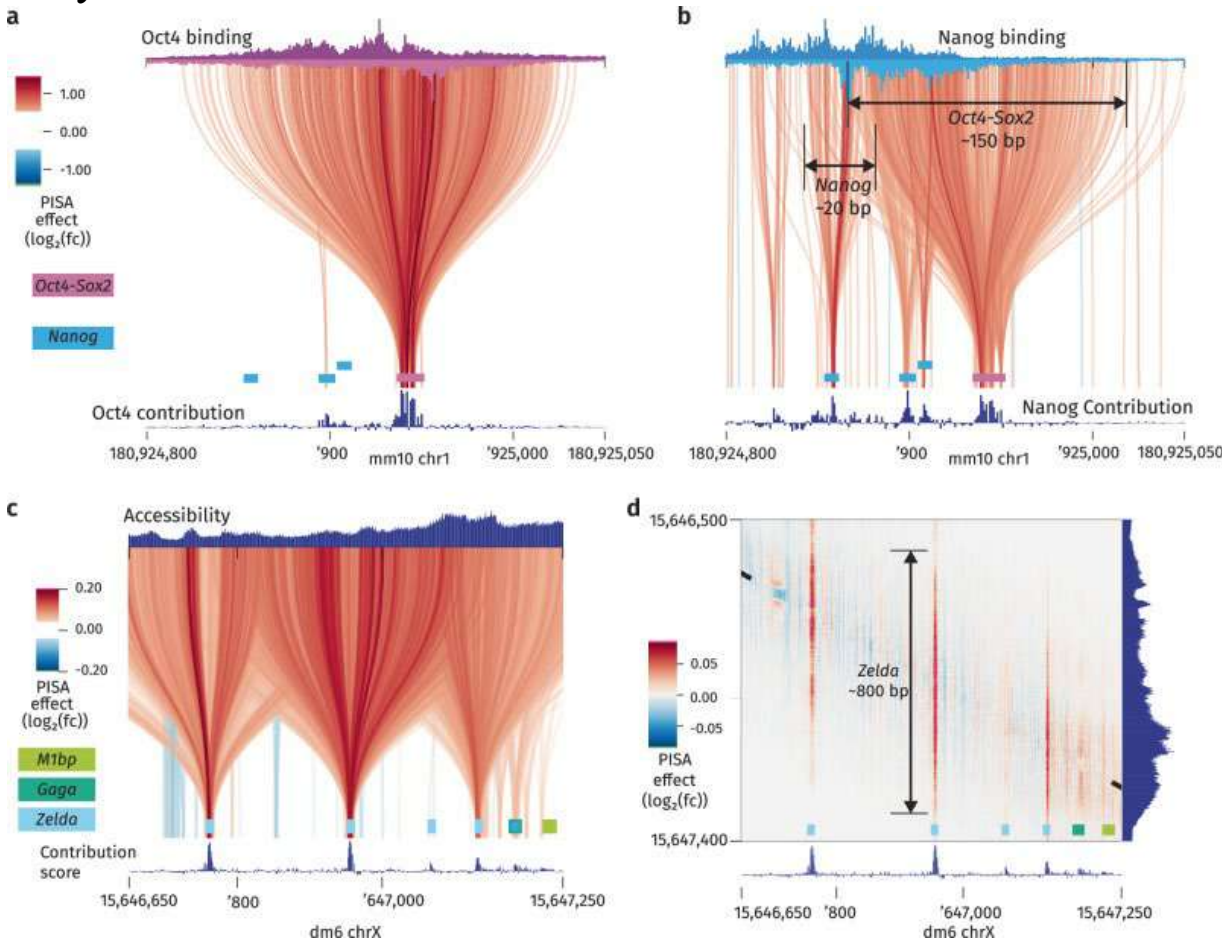
f) PISA реализована в пакете BPReveal

PISA и ее применение. a) Модель преобразования последовательности в профиль использует последовательность ДНК в качестве входных данных и обучается предсказывать экспериментальные результаты геномных анализов.

b) Предыдущие инструменты интерпретации присваивали входным основаниям оценки вклада на основе свойств интегрированного выходного профиля.

c) PISA присваивает оценки вклада каждому выходному значению индивидуально, в результате чего получается 2D матрица Pi-j.

Визуализация диапазона влияния мотивов с использованием PISA



Чтобы продемонстрировать влияние мотива Oct4-Sox2, была обучена отдельная модель, учитывающая только связывание Nanog. Предсказанный результат ChIP-анализа Nanog вверху показаны данные о взаимосвязи между энхансером Lefty1 (+ цепь — темно-синий цвет, отрицательная цепь — светло-синий). Широкий эффект мотива Oct4-Sox2 и узкий эффект мотивов Nanog согласуются с тем, что Oct4 и Sox2 являются пионерными факторами транскрипции, тогда как Nanog — нет.

c) Диаграмма для энхансера sog, полученная из модели, обученной на данных ATACseq с минимизацией смещения из эмбрионов мух. Доступность хроматина в значительной степени определяется тремя мотивами для пионерного фактора Zelda (голубой цвет).

d) Тепловая карта PISA более четко показывает перекрывающиеся эффекты трех мотивов Zelda и выявляет, что центральный мотив определяет доступность хроматина в окне размером ~800 bp.

a. Диаграмма, показывающая, что мотив Oct4-Sox2 (фиолетовый) определяет связывание Oct4 в широком диапазоне. ИИ модель обучена на данных связывания высокого разрешения (ChIP-nexus) для плюрипотентных транскрипционных факторов Oct4, Sox2, Klf4 и Nanog. Предсказанные данные ChIPnexus для Oct4 в энхансере Lefty1 показаны сверху (положительная цепь темно-фиолетовым цветом, отрицательная цепь светло-фиолетовым). Диаграммы PISA (обе нити наложены друг на друга) показывают, что задача Oct4 придает большое значение мотиву Oct4-Sox2, что согласуется с тем, что Oct4 является пионерным транскрипционным фактором, активность которого не регулируется другими близлежащими мотивами.

b) Диаграмма Squid той же области, что и на рисунке a), показывающая, что мотивы Nanog (синий) способствуют связыванию Nanog в узком диапазоне, в то время как мотив Oct4-Sox2 (розовый) оказывает широкое влияние.

БДАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!