

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**БІОЛОГІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

**Кафедра генетики та рослинних ресурсів**

**Кваліфікаційна робота  
магістра**

на тему **МЕРЕЖЕВИЙ АНАЛІЗ ТА СТВОРЕННЯ ГРАФІВ ЗА ТЕМОЮ  
«ВЗАЄМОДІЯ РОСЛИН ТА ГРИБІВ»**

Виконав: студент 2 курсу, групи 8.0912-г  
спеціальності 091 «Біологія та біохімія»  
освітньої програми «Генетика»

Авраменко Я. А.

Керівник к.б.н., доц. Войтович О. М.

Рецензент д.б.н., проф. Лях В. О.

Запоріжжя

2023

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Біологічний факультет

Кафедра генетики та рослинних ресурсів

Рівень вищої освіти магістерський

Спеціальність 091 «Біологія та біохімія»

Освітня програма «Генетика»

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Завідувач кафедри генетики та рослинних  
ресурсів, д-р. біол. наук, проф.

В.О. Лях

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 року

**ЗАВДАННЯ**

**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТОВІ**

Авраменко Ярославу Анатолійовичу

(прізвище, ім'я, по-батькові)

1. Тема роботи Мережевий аналіз та створення графів за темою «Взаємодія рослин та грибів». Network Analysis and Creation of Graphs on the Topic "Interaction of Plants and Fungi".

керівник роботи Войтович Олена Миколаївна, доц., к.б.н.

(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджена наказом ЗНУ від «01» травня 2023 р. № N644-с

2. Строк подання студентом роботи « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 року

3. Вихідні дані до роботи набір даних генетичних взаємодій патоген-хазяїн між грибами і рослинами.

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): пошук набору даних генетичних взаємодій патоген-хазяїн між грибами і рослинами; візуалізація даних взаємодій між грибами і рослинами у вигляді графу (мережі); проведення мережевого аналізу.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):  
13 рисунків (1.1-1.5, 2.1-2.3, 3.1-3.5).

## 6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Прізвище, ім'я, по-батькові та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв

7. Дата видачі завдання \_\_\_\_\_

## КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітки
1.	Огляд літературних джерел. Написання відповідного розділу роботи	жовтень 2022 – грудень 2022	Виконано
2.	Вивчення, засвоєння методик дослідження. Написання відповідного розділу роботи	січень 2023 – березень 2023	Виконано
3.	Засвоєння правил техніки безпеки під час виконання експериментальної частини. Написання відповідного розділу роботи	квітень 2023	Виконано
4.	Проведення експериментальних досліджень. Оформлення результатів експерименту (таблиці, рисунки). Написання відповідного розділу роботи	травень 2023 – вересень 2023	Виконано
5.	Оформлення кваліфікаційної роботи. Передзахист роботи	жовтень 2023 – листопад 2023	Виконано
6.	Рецензування кваліфікаційної роботи	листопад 2023	Виконано
7.	Захист кваліфікаційної роботи	грудень 2023	Виконано

Студент \_\_\_\_\_

Я. А. Авраменко

Керівник роботи \_\_\_\_\_

О. М. Войтович

### Нормоконтроль пройдено

Нормоконтролер \_\_\_\_\_

В.О. Лях

## РЕФЕРАТ

Дана робота викладена на 79 сторінках друкованого тексту, містить 13 рисунків. Перелік посилань включає 70 джерел.

Об'єктом дослідження є генетичні взаємодії між рослинами і грибами.

Метою роботи є створення графу (мережі), що зображує генетичні взаємодії рослин і грибів, та проведення їх мережевого аналізу, а також дослідження генів цих взаємодій.

Методи дослідження передбачають: веб-пошук і підготовку набору даних взаємодій патоген-хазяїн за участю певних генів; побудова мережі у вигляді графу на основі цих даних завдяки спеціальному програмному забезпеченню; аналіз створеної мережі в цій програмі.

В результаті одержано мережу, що є орієнтованим графом, який має 209 вузлів, 6684 ребер і 22 спільноти. В аналізі використовувались властивості степенів вершин графу й сумісної належності до спільнот, які позначались різними розмірами і кольорами, відповідно. Найбільше взаємодій (1798) має гриб *Fusarium graminearum*, а найменше (1) — ряд організмів, зокрема рослина *Raphanus sativus*. Патогенну взаємодію *F. graminearum* з рослинами *Triticum* несуть гени *GIV1-5*, *Gpmk1*, *PMK1*, і сигналінг cAMP-РКА, *Mgv1* та *FgHog1*. Мутант без *PMK1* не має вірулентності й статевого розмноження. Патогенну взаємодію *R. sativus* з грибом *Alternaria brassicicola* несе ген *AbNIK1*. Без синтезу *AbNIK1p* у стійких до фунгіцидів *A. brassicicola* знижується конкурентноздатність, але не утворення конідії.

Результати роботи можуть застосовуватись у подальших наукових дослідженнях, сільському господарстві, навчальній діяльності тощо.

МЕРЕЖЕВИЙ АНАЛІЗ, БІОЛОГІЧНА МЕРЕЖА, ГРАФ, ВЗАЄМОДІЇ,  
РОСЛИНИ, ГРИБИ

## ABSTRACT

This study is presented on 79 pages of printed text, contains 13 figures. The list of references includes 70 sources.

The object of research is genetic interactions between plants and fungi.

The purpose of the study is to create a graph (network) depicting genetic interactions between plants and fungi, and to perform their network analysis, along with the study of genes involved in these interactions.

The research methods include: web search and preparation of a dataset of pathogen-host interactions involving certain genes; building a network in the form of a graph based on these data using special software; analysis of the created network in this program.

The result is a network that is an oriented graph with 209 nodes, 6684 edges and 22 communities. The analysis used the properties of graph vertex degrees and shared community belonging, which were denoted by different sizes and colours, respectively. The most interactions (1798) has the fungus *Fusarium graminearum*, and the fewest (1) — a few organisms, particularly the plant *Raphanus sativus*. The pathogenic interaction of *F. graminearum* with *Triticum* plants is mediated by the genes *GIV1-5*, *Gpmk1*, *PMK1*, and signalling of cAMP-PKA, Mgv1, and FgHog1. A mutant without *PMK1* lacks virulence and sexual reproduction. The pathogenic interaction of *R. sativus* with the fungus *Alternaria brassicicola* is carried by the *AbNIK1* gene. Without the synthesis of AbNIK1p, fungicide-resistant *A. brassicicola* has reduced competitiveness, but not conidia formation.

The results of this work can be used in further scientific research, agriculture, education, etc.

NETWORK ANALYSIS, BIOLOGICAL NETWORK, GRAPH, INTERACTIONS, PLANTS, FUNGI

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	7
1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	11
1.1 Взаємодії організмів.....	11
1.2 Взаємодії рослин та грибів.....	13
1.2.1 Загальні взаємодії.....	13
1.2.2 Епігенетичні та біохімічні взаємодії.....	16
1.3 Аналіз біологічних графів і мереж.....	31
1.4 Узагальнення.....	36
2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	37
2.1 Пошук і підготовка набору даних.....	37
2.2 Побудова та налаштування зображення мережі.....	40
2.3 Аналіз створеної мережі.....	43
2.4 Узагальнення.....	43
3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	45
3.1 Аналіз найбільшого вузла.....	46
3.2 Аналіз найменшого вузла.....	50
3.3 Узагальнення.....	56
4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ.....	59
ВИСНОВКИ.....	69
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	71
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	72

## ВСТУП

Живі організми взаємодіють між собою, утворюючи безліч заплутаних мереж взаємозв'язків, що впливають на їх існування, розвиток та виживання. Вони приймають різноманітні форми, від симбіотичних взаємовигідних відносин до шкідливої конкуренції за ресурси [1]. Чудовим наочним прикладом таких відносин є взаємодії між рослинами та грибами. Масштаби таких асоціацій дуже різноманітні в безпосередній близькості, на поверхні та всередині живих рослинних тканин. Якщо взаємодія є мутуалістичною, вона буде корисною або вигідною для обох організмів, як родючий ґрунт, що складається з великої кількості корисних бактерій і грибів (наприклад, ризобій і мікориз). Така взаємодія призводить до сприятливих ефектів, таких як фіксація нітрогену та поглинання поживних речовин. З іншого боку, рослинам постійно загрожує широкий спектр патогенів, що призводить до розвитку у рослин захисних механізмів для боротьби з ними. Особливо поширені серед них це зв'язки патоген-хазяїн. Наприклад, стабільність позитивних рослинно-мікробних взаємовідносин призводить до розвитку стійких екологічно чистих агроєкосистем. Характеристика взаємодії рослин і мікробів з біотичними та абіотичними факторами є важливим кроком для розуміння позитивних ефектів. Успішне закріплення рослин як мешканців суші частково пояснюється здатністю рослин об'єднуватися з мікробами, для яких *Rhynie chert* (найдавніша викопна рослина суші) дала докази наявності грибкових структур всередині рослинних клітин. Відомо, що арбускулярні мікоризні (АМ) гриби колонізували понад 70% існуючих вищих рослин. У більшості мутуалістичних рослинно-грибкових взаємодій у ризосфері грибний партнер забезпечує рослини мінеральними поживними речовинами (наприклад, фосфором), а рослина, в свою чергу, надає грибам вуглеводи як джерело енергії. Багато патогенних і корисних мікробів процвітають у ризосфері хазяїна; їхня взаємодія залежить від

фізіології та генетики хазяїна і партнера. Розуміння таких взаємодій, як механізм асоціації, патогенез та адаптації, є надзвичайно важливим. Для вивчення ролі функціональних генів, які кодують позаклітинні білки, було проведено багато молекулярних досліджень (наприклад, секвенування та використання біоінформатики) [2].

Сучасна наука пропонує різні підходи до вивчення взаємодій організмів на усіх рівнях, від мікроскопічного до макроскопічного, від атомного до біосферного. Оскільки ці комплексні системи представляють складні мережі, для їх дослідження зручний та ефективний інструментарій забезпечує обчислювальна біологія та наука про мережі, яка використовує методи теорії графів для візуалізації, моделювання та аналізу інформації [3]. Біологічна мережа — це метод представлення систем як складних наборів бінарних взаємодій або відносин між різними біологічними об'єктами. Загалом, мережі або графи використовуються для відображення відносин між об'єктами або суб'єктами. Типове представлення графів складається з набору вузлів, з'єднаних ребрами [4]. Використовуючи інструменти мережевого аналізу, ми можемо з'ясувати, як види рослин у лісі, на луках чи сільськогосподарських угіддях пов'язані з різними таксономічними та функціональними групами грибів. Така інформація про структуру (топологію) мережі може бути використана для виявлення видів-хабів, які пов'язані з багатьма іншими видами в мережах, що відображають багатовидові асоціації хазяїн-симбіонт. Передбачається, що ці хаби з широким колом хазяїв/симбіонтів відіграють ключову роль, опосередковуючи дискретні екологічні процеси в межах угруповання. Оскільки інформація про асоційовані з рослинами грибні угруповання тепер легко доступна завдяки високопродуктивним технологіям секвенування ДНК, знаходження видів-хабів серед сотень і тисяч видів у мережі стало важливим кроком до розуміння явищ екосистемного масштабу [5].

Розуміння фундаментальних питань, описаних вище, вимагає інтегрованих системних підходів. Завдяки застосуванню секвенування



наступного покоління, дані про мікробіом і генетичні дані хазяїна, виміряні з безпрецедентною роздільною здатністю, стають все більш доступними. На основі цих даних були розроблені дослідження асоціацій на рівні всього геному (GWAS) для систематичної характеристики генетичних основ асоціацій мікробіоти і хазяїна у рослин. Однак традиційні моделі GWAS можуть виявити лише локус кількісних ознак (QTL) хазяїна, відповідальні за чисельність окремих мікробів, але не здатні розплутати взаємозв'язки між різними видами мікробів та взаємодію мікробів з хазяїном. Стає все більш очевидним, що генетична мінливість рослин впливає не тільки на відносну чисельність окремих мікробів, але й на мережу їх взаємодії [6].

В той час як існує багато іноземних публікацій стосовно теми взаємодій рослин та грибів, в тому числі із застосуванням побудови графів для мережевого аналізу, в Україні бракує подібних досліджень. Це суттєво обмежує можливості та розвиток сільського господарства, біотехнологій, захисту навколишнього середовища, медицини, освіти, економіки й інших галузей, та в кінцевому рахунку країни загалом.

Тому метою даної роботи є проведення мережевого аналізу графу, який відображає генетичні взаємодії рослин і грибів, а також дослідження генів цих взаємодій. Такі дослідження в обчислювальній біології виконуються за допомогою персонального комп'ютера і спеціального програмного забезпечення. Для цього необхідними завданнями є:

1. Вивчення пов'язаної, здебільшого сучасної, літератури;
2. Пошук і обробка набору даних цих взаємодій;
3. Підготовка програми для створення і аналізу мереж на основі набору даних;
4. Побудова графу;
5. Оцінка готової мережі;
6. Інтерпретація результатів.

Для подальших досліджень в цьому напрямку можна:

- додавати інші організми;
- порівнювати з іншими взаємодіями;
- розглядати інші молекулярні об'єкти, окремі функції;
- доповнити або змінити набір даних;
- створити власний тощо.

Також перспективним може бути використання штучного інтелекту для аналізу мереж взаємодій організмів.

Апробація даної роботи полягає в написанні тез і доповіді на тему «Аналіз біологічних графів і мереж» в XVI університетській науково-практичній конференції студентів, аспірантів, докторантів і молодих вчених «МОЛОДА НАУКА-2023». Також пройдено курс «Європейські практики в управлінні землями сільськогосподарського призначення» (EUROLAND — ERASMUS-JMO-2021-HEI-TCH-RSCH «European Practices of Agricultural Land Management») з участю в проєктній роботі з теми «Стратегічна модель управління землями сільськогосподарського призначення на прикладі Житомирської області».

## 1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1 Взаємодії організмів

Популяції рідко, якщо взагалі, живуть ізольовано від популяцій інших видів. Усі популяції, що займають одне середовище проживання, утворюють спільноту (популяції кількох видів, що населяють певну територію одночасно). Кількість видів, що займають одне середовище проживання, та їх відносна чисельність відома як видове різноманіття. Райони з низькою різноманітністю, такі як льодовики Антарктиди, все ще містять широке розмаїття живих істот, тоді як різноманіття тропічних лісів настільки велике, що його неможливо порахувати. Екологія вивчається на рівні спільноти, щоб зрозуміти, як види взаємодіють один з одним і конкурують за спільні ресурси.

Взаємодія між популяціями різних видів відіграє важливу роль у регулюванні зростання та чисельності популяції. Взаємодія видів — це вплив один на одного пари організмів, що живуть разом у спільноті. Взаємодії варіюються від мутуалізму, який приносить користь обом видам, до конкуренції, яка шкодить обом залученим видам [7]. Взаємодії можуть бути непрямими через посередників, таких як спільні ресурси або спільні вороги. Усі ці взаємодії можуть бути організовані впливом видів один на одного (рис. 1.1) [8].

Взаємодія видів може бути короткочасною, як запилення та хижацтво, або довгостроковою; обидві часто сильно впливають на еволюцію залучених видів. Короткочасні взаємодії недовгі з точки зору тривалості однієї взаємодії: хижак вбиває і з'їдає здобич; запилювач переносить пилок з однієї квітки на іншу; але вони надзвичайно тривалі з точки зору свого впливу на еволюцію обох організмів. В результаті організми спільно розвиваються [8].



Рисунок 1.1 — Форми взаємодії живих організмів [9]

Серед дуже великої кількості різноманітних взаємозв'язків живих створінь виділяються ті типи стосунків, які мають багато спільного в організмах різних таксонів. У теорії взаємодія популяцій двох видів екосистеми виражається у вигляді певних комбінацій символів (00, --, ++, +0, -0, +-). Вони значать наступне:

- – (0) – суттєвої взаємодії між популяціями немає;
- – (+) – сприятливий вплив на ріст, виживання або інші якості популяції;
- – (-) – пригнічуючий вплив на ріст або інші якості популяції (рис. 1.2)

[10].

Виокремлюють 9 типів головних взаємодій між видами:

1. нейтралізм (0 0) – асоціація двох популяцій не відображається на жодній з них;
2. взаємне конкурентне придушення (- -) – обидві популяції взаємно пригнічуються;
3. конкуренція за загальний ресурс (- -) – кожна популяція негативно впливає на іншу в боротьбі за функціональний ресурс;
4. аменсалізм (- 0) – одна популяція пригнічує іншу, однак сама не зазнає несприятливого впливу;
5. паразитизм (+ -) – популяція «паразита» шкодить популяції «хазяїна»;

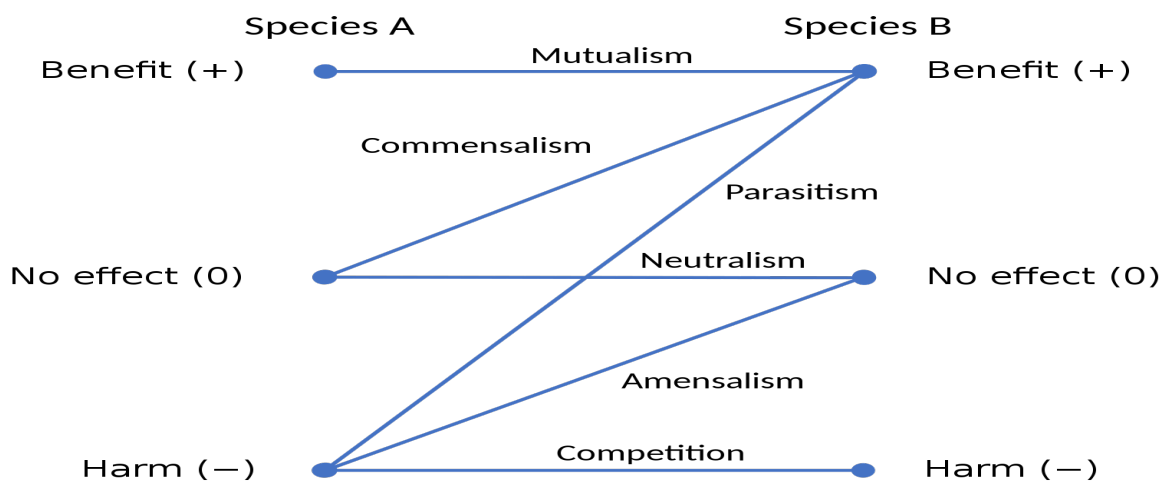


Рисунок 1.2 — Можливі типи симбіотичних відносин, від взаємної користі до взаємної шкоди [11]

6. хижацтво (+ -) – одна популяція негативно впливає на іншу, нападаючи безпосередньо на неї, але сама залежить від своєї жертви;

7. коменсалізм (+ 0) – одна популяція одержує користь від об'єднання, для іншої воно є нейтральним;

8. протокооперація (+ +) – обидві популяції отримують користь від об'єднання, проте ці відносини необов'язкові;

9. мутуалізм (+ +) – зв'язок популяцій позитивний для росту й виживання обох, причому в природних умовах жодна не здатна існувати без іншої [10].

## 1.2 Взаємодії рослин та грибів

### 1.2.1 Загальні взаємодії

Гриби можуть утворювати з рослинами кілька різних типів асоціацій, зокрема патогенні та симбіотичні. Патогенні гриби спричиняють значний тиск

на рослини, викликаючи різні захворювання. На відміну від тварин, рослини не можуть втекти від біотичних та абіотичних загроз, переміщуючись з одного місця на інше, але вони виживають у таких загрозливих умовах чудовими способами. У свою чергу, рослини насолоджуються взаємодією з симбіотичними грибами, оскільки вони надають рослинам багато переваг. Зміни мікро- та макроклімату призводять до модифікації взаємодії між рослинами та грибами, як у позитивний, так і в негативний бік [12]. Мутуалістичні асоціації займають квадрант взаємної вигоди (++) на діаграмах, що протиставляють відносну користь (+) або шкоду (-) для двох взаємодіючих організмів (рис. 1.3) [13]

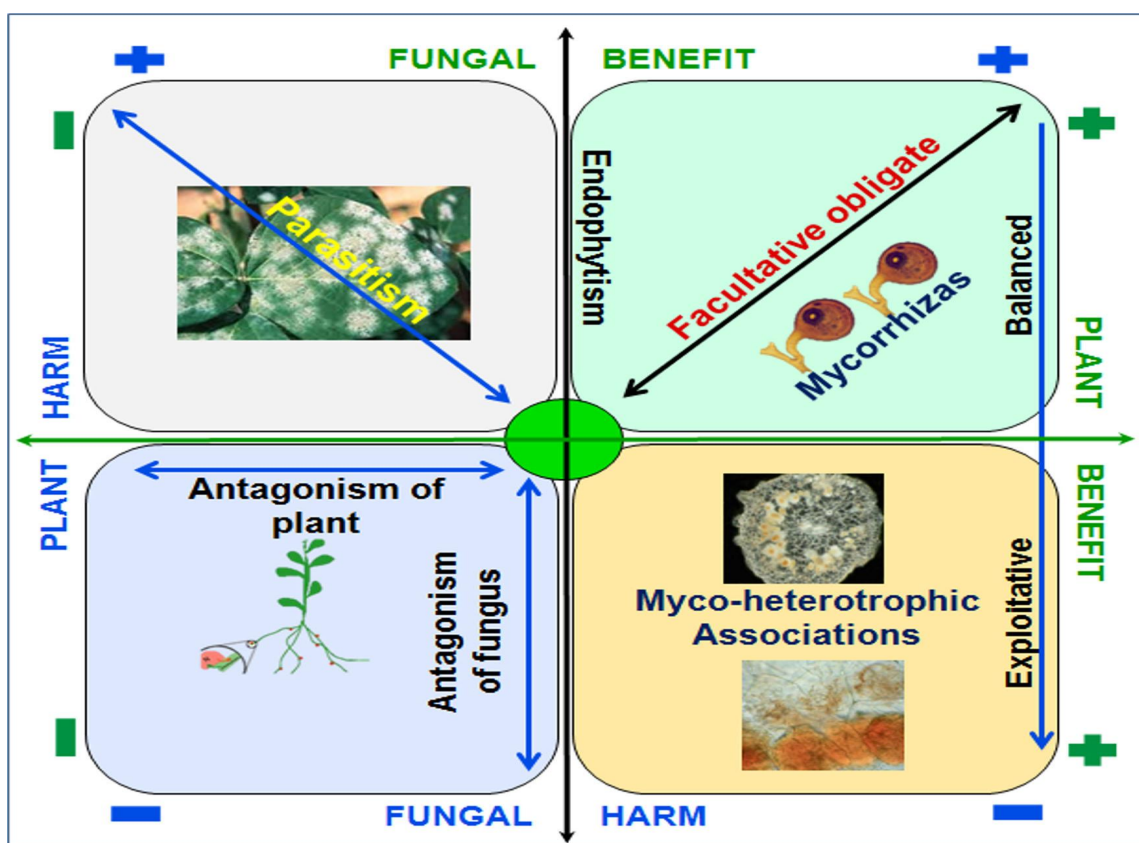


Рисунок 1.3 — Порівняння різних взаємодій між рослинами та грибами

Останнім часом спостерігається значне зростання у вивченні фітопатогенних грибів та їх взаємодії з рослинами. Симбіотичні відносини з

рослинами, здається, відстають, хоча і прогресують. Фітопатогенні гриби викликають хвороби у рослин і ускладнюють їх виживання. Рослини борються з такими патогенами за допомогою складних механізмів самозахисту. Однак фітопатогенні гриби розвивають вірулентні реакції, щоб подолати захисні реакції рослин, таким чином продовжуючи свій згубний вплив. Симбіотичні відносини позитивно впливають як на рослини, так і на гриби. Цікавіше те, що вони також допомагають рослинам захищатися від патогенів. У світлі постійних відкриттів нових грибів та їхніх штамів необхідно приділяти більше уваги взаємодії між рослинами та грибами. Як рослини, так і гриби реагують на зміни в навколишньому середовищі, тому конструювання ефектів їхньої взаємодії стало новою галуззю досліджень.

У природі існують численні та складні взаємодії між рослинами та грибами. Рослини завжди схильні до взаємодії з різними мікроорганізмами різними способами, які включають фітопатогенні та симбіотичні асоціації. У фітопатогенних асоціаціях взаємодіють гриби з різним життєвим циклом, а саме некротрофні (наприклад, *Alternaria alternata*, *Aspergillus flavus*, *Bipolaris sorokiniana* та ін.); біотрофні (наприклад *Blumeria graminis*, *Cladosporium fulvum*, *Hemileia vastatrix* та ін.); та гемібіотрофні (наприклад *Colletotrichum higginsianum*, *Fusarium equiseti*, *Ganoderma boninense* та ін.). Безліч грибів також живуть у симбіозі, наприклад, *Funneliformis mosseae*, *Glomus albidum*, *Trichoderma virens* та ін. Ці взаємодії можуть суттєво впливати на сільське господарство, навколишнє середовище і, зрештою, на економіку. Взаємодія між рослинами та грибами може бути дуже ефективною у формуванні складу та різноманіття рослинних угруповань, оскільки вони можуть впливати на рослини як безпосередньо, так і опосередковано, впливаючи на конкуренцію та сприятливість [12, 14].

### 1.2.2 Епігенетичні та біохімічні взаємодії

У природі рослини взаємодіють з безліччю активних мікроорганізмів, багато з яких є корисними, деякі — коменсалами, а інші — шкідливими або патогенними для рослин. Коренева система рослин виділяє широкий спектр метаболічних сполук у своє безпосереднє оточення, тобто ризосферу, що сприяє створенню ніші для різноманітних мікробних угруповань і динамічних взаємодій. Більшість взаємодій між мікроорганізмами та рослинами відбувається саме в ризосфері. Лоренц Гітнер вперше визначив термін ризосфера у 1904 році як об'єм ґрунту, що оточений корінням рослин і знаходиться під їх впливом. Пізніше Пінтон та його колеги переосмислили термін ризосфера як ґрунт, тісно прилягаючий до коренів, а також кореневі тканини з мікробними колонізаціями. Завдяки великій кількості синтезованих рослинами метаболітів, мікробна активність у ризосфері завжди вища, ніж у прилеглому ґрунті. Крім того, певні сигнальні сполуки та метаболіти, що утворюються в едафічній системі, а також самі мікроби формують характер і структуру мікробного угруповання. Таким чином, мікробне угруповання в ґрунті, що оточує коріння рослин, є більш різноманітним та інтерактивним, ніж основний ґрунт [15, 16].

Вимір і величина взаємодії між рослиною і мікробами залежать від стану навколишнього середовища, внутрішнього мікробного навантаження, а також стадії розвитку і генотипу рослини-господаря. Взаємодії в основному відбуваються в ризосфері, ендосфері та філоплані. Такі взаємодії, опосередковані ризобактеріями, ендофітами, мікоризою та епіфітами, приносять користь рослинам-господарям завдяки покращенню росту, управлінню біотичними та абіотичними стресами, та забезпеченню поживними речовинами. В обмін на притулок і поживні метаболіти, отримані від рослини, симбіотичні мікроби допомагають розчиняти і засвоювати поживні речовини з



грунту і доставляти їх хазяїну. У класичному прикладі симбіотичної асоціації рослина-мікориза симбіотичні відносини допомагають рослинам-господарям на початковому етапі наземного розвитку, зводячи нанівець екологічні обмеження, такі як дефіцит поживних речовин і води. Ще один важливий і класичний симбіотичний зв'язок між бобовими рослинами та ризобіями демонструє ефективність бактерій у фіксації та мобілізації атмосферного азоту для рослини-господаря. Ці зразкові взаємовідносини мають спільний симбіотичний сигнальний шлях (Sym), який індукується в рослинних клітинах мікоризними (Muc) та ризобіальними факторами нодуляції (Nod), відповідно [17-20].

Окрім таких симбіотичних мікроорганізмів, ризосфера рослин також містить несимбіотичні ризобії, що сприяють росту рослин (як бактерії, так і гриби), які відіграють важливу роль у придушенні хвороб (формування індукованої системної резистентності), деградації забруднювачів (важких металів і непокірних сполук) та фітостимуляції (фітогормони). Виявляється, що деякі компоненти каскадів шляху Sym також індукуються в таких несимбіотичних відносинах, що вказує на еволюційну дивергенцію таких сигнальних механізмів серед корисних мікробів. Незалежно від типу взаємодії (тобто нейтральної, корисної чи шкідливої), прийнято вважати, що початкові стадії процесу мікробної колонізації більш-менш схожі серед усіх взаємодій між рослинами і мікробами. Процес колонізації починається з розпізнавання (хемотаксис), за яким слідує прикріплення та інвазія (ендофітів і патогенів) і, нарешті, колонізація. Коріння рослин виділяє хімічні сполуки, які приваблюють мікробів до ризосфери. Як тільки мікроби наближаються до коренів рослин, починається наступний етап — адгезія, яка встановлює прямий контакт з рослинами-господарями. Утворення біоплівки через позаклітинний полісахаридний матрикс відіграє ключову роль у процесі агрегації та адгезії [21].

Рослини продукують кореневі екsudати зі значними витратами вуглецю, і різні мікроорганізми використовують ці екsudати як субстрати для росту.

З'являється все більше доказів того, що рослина-хазяїн через селективну секрецію корневих ексудатів може активно модулювати мікробне угруповання ризосфери. Розчинні компоненти корневих ексудатів також функціонують як хімічні сигнальні агенти (атрактанти або репеленти) для ґрунтових мікробних популяцій. Конкуруючи за ексудати, більшість корисних і патогенних мікроорганізмів беруть участь у тристоронній взаємодії з рослиною-господарем. Кореневі ексудати містять як високомолекулярні, так і низькомолекулярні сполуки, що виділяються за допомогою активних і пасивних механізмів. Низькомолекулярні сполуки, які включають амінокислоти, цукри, органічні кислоти, гормони та інші вторинні метаболіти, є більш різноманітними порівняно з високомолекулярними сполуками. Останній тип здебільшого менш різноманітний і характеризується високим вмістом білків, полісахаридів та невеликою кількістю вторинних метаболітів. Рослини також виробляють флавоноїди, такі як рутин, які допомагають у встановленні мутуалістичної взаємодії між рослинами та грибами [22].

У випадку патогенних грибів інший механізм, відомий як електротаксис, опосередковує рекрутування патогенних ооміцетів до ризосфери. Протонна рушійна сила, що генерується завдяки транспортуванню протонів та іонів через коріння рослин, функціонує як зовнішній електричний сигнал для рухливих зооспор. Взаємодіючи з новим мікроорганізмом, рослина завжди розглядає його як чужорідне тіло і з готовністю активує власну імунну систему проти вхідного агента. Особливі типи молекул, відомі як патоген-/мікроб-асоційовані молекулярні патерни (PAMPs/MAMPs, pathogen-/microbe-associated molecular patterns), що виробляються мікробами, індукують і активують захисну реакцію рослин. Ці висококонсервативні молекули як серед патогенних, так і серед корисних мікробів запускають PAMP-/MAMP-спрямований імунітет рослини-господаря (PTI/MTI, PAMP-/MAMP-triggered immunity). Для того, щоб встановити будь-яку взаємодію, всі типи симбіотичних, несимбіотичних або

патогенних мікробів повинні використовувати специфічні стратегії для придушення РТІ або МТІ хазяїна (рис. 1.4) [23].

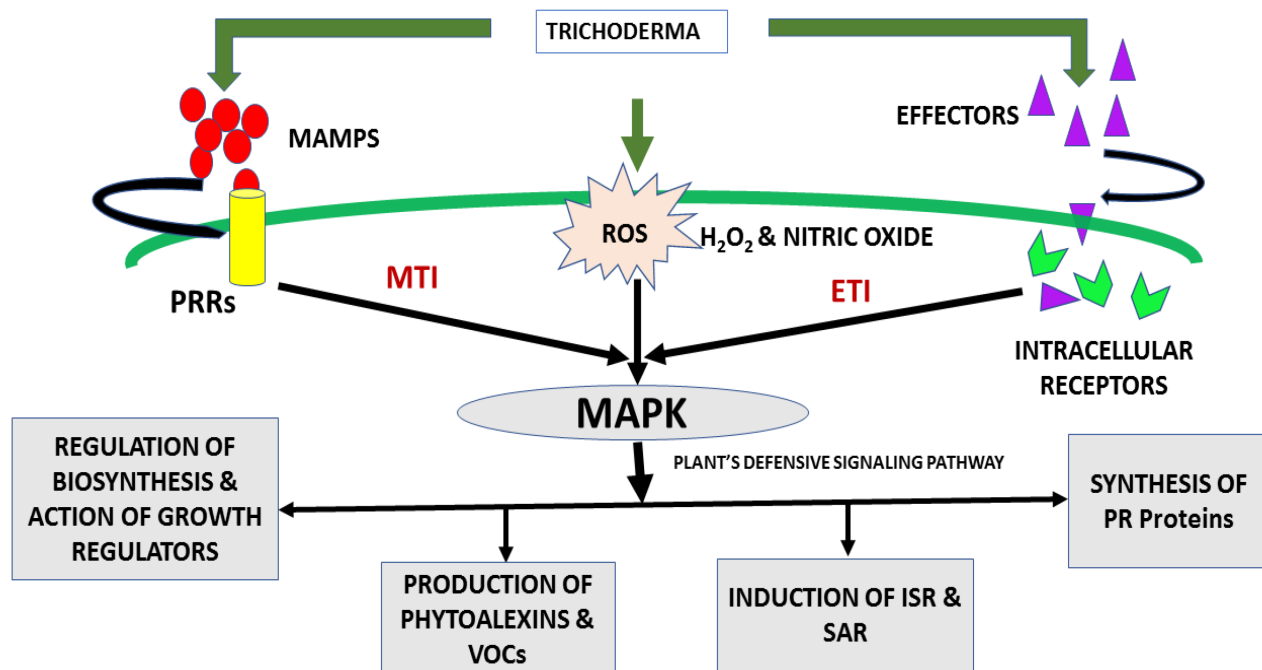


Рисунок 1.4 — Приклад взаємодії між рослинами та грибами роду триходерма [24]

Взаємодія між рослинами та грибами роду триходерма відбувається за участю молекул розпізнавання, тобто MAMPS та ефektorів. MAMPS та ефektorні молекули зв'язуються з рецепторами розпізнавання патернів (PRR, pattern recognition receptors) та внутрішньоклітинними рецепторами і таким чином ініціюють МТІ та ЕТІ (effector triggered immunity) імунітет у рослин, відповідно. Більше того, ця взаємодія також призводить до утворення активних форм кисню (ROS, reactive oxygen species), які слугують сигнальними молекулами та ініціюють захисну реакцію рослин шляхом синтезу протигрибкових молекул, таких як фітоалексини, летких органічних сполук (VOCs, volatile organic compounds), пов'язаних з патогенезом білків (PRs, pathogenesis related), таких як CWDEs тощо. Триходерма також покращує ріст

рослин у забрудненому патогенами ґрунті, регулюючи експресію генів, що беруть участь у регуляції росту, а також індукуючи стійкість до хвороб [24].

Саліцилова кислота (SA, salicylic acid) — ще один важливий сигнальний регулятор захисту рослин, який діє проти широкого спектру рослинних патогенів (біо- або гемібіотрофних). Після індукції головний регулятор білок NPR1 транслокується в ядро і активує транскрипцію генів, чутливих до SA. Інтенсивна експресія SA (що свідчить про підвищену продукцію NPR1) негативно корелює з колонізацією ризобій (інфекцією та бульбоутворенням) у рослин [23, 25].

Ліпополісахариди (ЛПС) та екзополісахариди (ЕПС) є найбільш відомими MAMPs у рослинах; однак, дослідження також вказують на наявність інших MAMPs, які включають компоненти клітинної стінки грибів та бактерій, такі як пептидоглікани, глікопротеїни, а також вторинні метаболіти, такі як N-ацил-L-гомозеринові лактони (AHLs). Крім того, сидерофори, біосурфактанти, а також антибіотики, що виробляються різними мікроорганізмами, також розглядаються як MAMPs [25, 28].

Розпізнавання MAMPs рослиною активує мітоген-активовані протеїнкінази (МАРК, mitogen-activated protein kinases) та кальцій-залежні протеїнкінази (СДПК, calcium-dependent protein kinases). Ці головні сигнальні модулі перетворюють вхідні ранні сигнали на каскад захисних реакцій, таких як формування фізичних бар'єрів (відкладення каллози та закриття продихів), вироблення антипатогенних агентів (активних форм кисню та вторинних метаболітів), а також індукція фітогормону (етилену). На цьому етапі мікроби або патогени грають у невловиму гру, виробляючи і доставляючи ефектори в рамках ефектор-спричиненої чутливості (ETS, effector-triggered susceptibility). Ці ефектори (наприклад, коронатин і сиринолін А) призначені для маскування присутності патогена, щоб уникнути сигналів РТІ. Однак рослини також прийняли іншу стратегію захисту, яка називається ефектор-спричиненим імунітетом, який легко активується в присутності будь-яких ефекторів

патогенів. Цей специфічний набір генів стійкості, які допомагають рослинам розпізнавати ефектори патогенів, відомий як R-гени. Насправді, R-гени, такі як *NB-LRR* (білки з нуклеотид-зв'язуючими і багатими на лейцин повторами доменами) і *Xa21* (трансмембранний білок, багатий на позаклітинні лейцинові повтори), забезпечують стійкість до цілого ряду патогенів рослин (бактерій, грибів, комах, нематод, вірусів тощо). ЕТІ супроводжується SA-залежними механізмами захисту рослин і запрограмованою загибеллю клітин, що запобігає розмноженню біотрофних патогенів. Ці біотрофні патогени отримують поживні речовини з живих клітин через живильні структури. Як частина реакції або відповіді гіперчутливості (HR, hypersensitive reaction or response), запрограмована клітинна смерть перешкоджає проникненню патогенів у живі тканини. РТІ та ЕТІ також захищають дистальні та неушкоджені тканини шляхом передачі сигналів на великі відстані та беруть участь у створенні захисного потенціалу на основі пам'яті в цих регіонах для майбутньої атаки. Ця залежна від SA імунна готовність відома як системна набута резистентність (SAR, systemic acquired resistance), яка забезпечує стійкість до різних патогенів рослин і травоядних тварин. Слід підкреслити, що SAR набувається після інфікування патогеном, тоді як індукована системна резистентність (ISR, induced systemic resistance) виникає після контакту з корисним мікробом. У той час як перша є SA-залежною, друга є MAMPs-індукованою і SA-незалежною [21, 23, 26, 27].

ISR є складовою частиною вродженого імунітету рослини, яка допомагає хазяїну більш відповідально реагувати (через праймінг) на вхідний корисний мікроб. В процесі ISR рослини виробляють і виділяють вторинні метаболіти для блокування патогенної атаки. Ці вторинні метаболіти з антимікробними властивостями виділяються або конститутивно (фітоантиципіни), або у відповідь на певні атаки патогенів (фітоалексини). У природному стані фітоантиципіни перебувають у глікозильованій формі, яка при пошкодженні тканин внаслідок дії патогенів перетворюється на біологічно активний

формаглікон під дією  $\beta$ -глюкозидаз. Під час мікоризації рослин кукурудзи неактивний глікозильований 2,4-дигідрокси-7-метокси-1,4-бензоксазин-3-он (DIMBOA-Glc) перетворюється на 2,4-дигідрокси-7-метокси-1,4-бензоксазин-3-он (DIMBOA) фітоантиципін, який також діє як молекула хемотаксису для рекрутування PGP *Pseudomonas putida*. HR під час взаємодій рослина-мікроб або рослина-комаха призводить до утворення фітоалексинів та біосинтезу фітогормонів, пов'язаних із захисним сигналінгом, таких як бензоксазиноїди, що продукуються травами у відповідь на дії комах та патогенів; утворення капсидіолу та сесквітерпену *Nicotiana benthamiana* спостерігається за інфікування *Phytophthora infestans*, а також ряду глюкозинолатів, а саме: синігрін, глюкотропеолін та глюконастуртин, що утворюються внаслідок пошкодження рослин. На додаток до цієї чіткої конститутивної та індукованої вторинними метаболітами захисної реакції рослин, також було помічено, що експресія та накопичення деяких конститутивних захисних сполук збільшується при позитивних або негативних взаємодіях. Наприклад, рис, інфікований бластним грибом *Magnaporthe grisea*, збільшує накопичення протигрибкового момілактону А (дитерпенової сполуки) в листках. Ендофіти, які є спеціалізованою підгрупою ризосферної мікробіоти, потрапляють в рослину-хазяїна через місця розкриття в коренях (пошкоджені тканини і тріщини на епідермальному з'єднанні внаслідок природного росту), але також можуть проникати в тканину рослини через продихи і гідатоди або, меншою мірою, через квітки і плоди. Всередині рослини-господаря ендофіти можуть брати участь у різних прямих або непрямих процесах, що сприяють росту, включаючи поглинання поживних речовин, секрецію і модуляцію фітогормонів (гетероауксину, гіберелової кислоти і цитокінінів), та антимікробних агентів, інгібування етилену (через дію АСС дезамінази), метаболізм цукру і придушення хвороб шляхом усунення патогенів [21, 23, 26, 28].

Рослини вкорінені в навколишнє середовище і тому не можуть уникнути стресових ситуацій, на відміну від тварин і комах. Тому рослини

використовують цілий ряд методів, щоб розпізнати або зменшити стрес. Стало очевидним, що рослинна мікробіота відіграє вирішальну роль у запобіганні негативному впливу стресу на рослини. Рослини інвестують значну частину свого волокнистого вуглецю (20%) у збереження мікробіоти, пов'язаної з ризосферою та філосферою, шляхом виділення цукрів, амінокислот та органічних кислот. Натомість корисні бактерії, що сприяють росту рослин (PGPB, plant growth-promoting bacteria) і гриби, що сприяють росту рослин (PGPF, plant growth-promoting fungi) зазвичай забезпечують рослинам значні переваги, включаючи покращене мінеральне живлення, фіксацію азоту і біоконтроль, що робить їх необхідними для росту і здоров'я рослин. Встановлення тісної, корисної взаємодії між рослиною та мікробом вимагає обміну та колонізації сигнальних молекул. Рослини розвинули величезну кількість захисних функцій, які ефективно зменшують кількість їхніх ворогів. Однак захист рідко буває бездоганим, тому рослин як статичних, неінтерактивних організмів не існує. Рослинам потрібна «мова», а леткі органічні сполуки — це «слова» в лексиконі рослин для того, щоб спілкуватися без взаємодії з ними [23, 29].

Окрім цих мутуалістичних відносин, багато інших мікробів, що живуть у природних умовах, можуть стимулювати ріст рослин. Зв'язуючи ці мікроби з рослиною-хазяїном, можна стимулювати поглинання поживних речовин і архітектурні зміни коренів або сприяти здоров'ю рослин. Наприклад, окремі мікроби можуть отримати користь від здоров'я рослин, які пригнічують патогени за допомогою антибіотиків або конкуренції за поживні речовини, або викликають імунну відповідь хазяїна, відому як індукована системна стійкість. PGPB і PGPF широко використовуються для покращення здоров'я культур, без збільшення внесення добрив і пестицидів, як агенти біоконтролю та біостимулятори [23, 30].

Гриби та бактерії можуть розпізнавати рослину-господаря та ініціювати стратегію колонізації ризосфери, виробляючи канонічні регулятори росту

рослин, такі як ауксини або цитокиніни. З іншого боку, рослини здатні ідентифікувати і модифікувати захисні та ростові реакції мікроорганізмів, які вони отримують, відповідно. Цей молекулярний діалог, як правило, через висококоординовані клітинні процеси, призводить до бажаних наслідків взаємовідносин, починаючи від патогенезу і закінчуючи симбіозом. Таким чином, зв'язок між пагоном і коренем може забезпечити виживання рослини, потенційно обмежуючи або запобігаючи хворобам. Бактеріальні та грибові фітопатогени не можуть обмежуватися інфікуванням лише надземних або корневих тканин. Наприклад, сприятливий ґрунт і гриби можуть забезпечити імунітет до широкого спектру листових захворювань, активуючи захисні сили рослин і, таким чином, зменшуючи сприйнятливість рослини до ураження хворобами. Сигнали у рослинних патогенів протягом багатьох років були ключовою темою у фітопатології, в той час як останнім часом докладаються зусилля для виявлення сигналів у зв'язках рослин з непатогенами [23, 31].

Вторинні метаболіти, що виділяються через різні частини кореневої системи, утворюють унікальне ґрунтове середовище, відоме як ризосфера. Ці сполуки належать до наступних трьох основних класів і в сукупності називаються корневими ексудатами:

- 1) низькомолекулярні сполуки;
- 2) високомолекулярні сполуки;
- 3) леткі органічні сполуки.

Основну частину ексудату становлять низькомолекулярні сполуки, що складаються з цукрів, амінокислот, органічних кислот, фенолів і вітамінів. Високомолекулярні сполуки включають слиз і білки; вторинні метаболіти — спирти і альдегіди; а леткі речовини — вуглекислий газ. Ці речовини можуть діяти як передавачі для приваблення мікробів; наприклад, малат може використовуватися в мікробному живленні як джерело вуглецю. Фізичні, біохімічні та екологічні властивості ризосфери визначаються взаємодією між окремими сполуками, що вивільняються, часом вивільнення, а також будь-



якими унікальними складовими або надмірною експресією речовин. Бактерії, гриби, актиноміцети та водорості є формами мікроорганізмів у ризосфері. Ризосфера — це динамічний процес, в якому взаємодія та комунікація коренів і мікроорганізмів робить значний внесок у підтримання розвитку та продуктивності рослин [23, 32].

Еліситори — це молекули, які беруть участь у захисті рослин; більшість з них походять безпосередньо від корисних або патогенних мікробів. Широкий спектр вторинних метаболітів, які включають індолглюкозинолати, фітоалексини та алкаміди, що можуть впливати на взаємодію з мікробними популяціями, призводить до екзогенного застосування таких засобів захисту, як саліцилова кислота, метилжасмонат та оксиди азоту [23, 33].

Гібереліни — це всюдисущі рослинні гормони, які виконують численні метаболічні функції, необхідні для розвитку і росту рослин, включаючи проростання насіння і старіння. Подібно до цитокінінів (CKs, cytokinins), гіберелова кислота (GA, gibberellic acid), раніше відома як *Gibberella fujikuroi*, була вперше виділена з рослинного патогена рису, *F. fujikuroi*. Гібереліни були виділені з рисового листка шляхом фільтрації і тому згодом були характерними для активних грибкових сполук, які можуть розвивати патогенні симптоми, такі як подовження розсади та безпліддя. Ендоефітні гриби також можуть виробляти GA для рослин, щоб впоратися з певними стресами [23, 34].

Вперше було виявлено, що рослинні гормони відіграють важливу роль у розвитку та нормальній життєдіяльності рослин, але вони також допомагають взаємодіяти за межами рослини, впливаючи на її функціонування та стійкість до хвороб. Саліцилова кислота, жасмонова кислота (JA, jasmonic acid) та етилен (ET, ethylene) є найбільш відомими завдяки своїм функціям у захисті рослин через стимуляцію системної стійкості та індукованої системної стійкості. Системна набута стійкість реагує на патогени, тоді як індукована системна стійкість стимулюється корисними бактеріями і заохочує менш небезпечну захисну реакцію, щоб підготувати рослину до патогенної атаки, яка потенційно

може бути спонукаючою. Було проведено багато досліджень взаємодії між корисними ґрунтовими мікробами та ISR в рослинах, намагаючись зробити їх більш стійкими до листкових патогенів. Було виявлено, що рослинні гормони, які спочатку вивчалися в інших рослинних процесах, відіграють важливу роль у захисті рослин. Крім того, деякі з цих сигналів можуть навіть впливати на інші організми, включаючи споріднені гриби та бактерії. У багатьох взаємодіях між рослинами та мікробами важливу роль відіграють захисні гормони рослин — жасмонова кислота, саліцилова кислота та етилен. JA і SA є специфічними регуляторами росту і захисту рослин, вони діють абразивно для боротьби з некротрофними і біотрофними патогенами відповідно. На відміну від них, біотрофні патогени активують SA-залежні захисні механізми через NPR1, транскрипційний коактиватор широкого спектру генів захисту. Збільшення сигналів SA одночасно пригнічує шлях JA. Різні мікробні механізми використовуються для пригнічення цієї взаємодії між гормональними мережами рослини для пригнічення захисної стратегії. Рослини, в свою чергу, мають здатність викликати відповідну реакцію шляхом модуляції гормональних балансів, як корисних, так і несприятливих для рослин мікробів [23, 35].

ET виробляється як основний модульований сигнал імунітету рослин через численні взаємодії між рослинами та патогенами. У взаємодії з позитивними мікробами, некротрофними патогенами та комахами він також відіграє важливу роль разом з JA-шляхом. ET діє насамперед як модулятор перехресних перешкод на шляху цих гормонів. Вважається, що накопичення ET в умовах стресу відбувається у дві фази: по-перше, швидке перетворення ендогенного пулу (ACC) в ET, а по-друге, синтез ACC *de novo*. Як правило, ця друга фаза супроводжується старінням, хлорозом і опаданням листя і тому є шкідливою для росту і розвитку рослин [23, 36].

PGPB і PGPF сприяють росту рослин різними способами, включаючи вироблення мікробних фітогормонів.

Ліпопептиди (LPs, lipopeptides) — це ліпідний хвіст, пов'язаний з короткими олігопептидами, як лінійними, так і циклічними (CLPs). Вони слугують мікробними поверхнево-активними речовинами, які працюють при низькому поверхневому або міжфазному напруженні. Численні організми, включаючи бактерії та гриби, виробляють біосурфактанти і завдяки своїй активності можуть впливати на диференціацію клітин, сигналінг, розвиток біоплівки та рухливість. Так звана стійкість до погодних умов і здатність знижувати поверхневий натяг у воді були об'єднані в середовищах, пов'язаних з рослинами. Змочування листкової тканини має на меті стимулювати рухливість мікроорганізмів, а також може слугувати етапом обміну сигналами та поживними речовинами. LPs досить добре відомі своїм широким спектром антимікробної активності і, зокрема, діють як основний захист проти найпростіших на додаток до своєї функції біосурфактантів. Основний механізм дії полягає у створенні пор у мембрані, що призводить до дисбалансу трансмембранних іонних потоків і загибелі клітин. Тривалість і концентрація руху рідини, а також тип, загальна кількість і специфікація амінокислот у пептидному ланцюзі значно відрізняються за своєю структурною будовою. Як і більшість сидерофорів, CLPs утворюються за допомогою великих багатодомених нерибосомальних пептидсинтетаз (NRPS, non-ribosomal peptide synthetase), які є частиною ще більших біосинтетичних генних кластерів (BGCs, biosynthetic gene clusters) з різними додатковими білками, пов'язаними як з транспортом, так і з транскрипцією. LPs покращують потенціал як корисних, так і шкідливих мікробів щодо їхньої колонізації у власних спільнотах завдяки своїй біосурфактантній активності [23, 37].

У зв'язку із забрудненням токсинами харчових продуктів і кормів для тварин та їх вірулентним впливом у деяких взаємодіях між рослинами і патогенами, роль вторинних метаболітів ретельно вивчається в сільськогосподарських дослідженнях. Гібриди кукурудзи з техаською чоловічою стерильною цитоплазмою були особливо чутливими до вторинного

метаболіту під назвою Т-токсин, що продукується невідомою расою грибового патогену *Cochliobolus heterostrophus*. Незважаючи на величезну хімічну складність і різноманітність, крихітна кількість первинних попередників продукує всі вторинні метаболіти. Як наслідок, вторинні метаболіти грибів зазвичай класифікують на чотири канонічні хімічні класи, залежно від класу ферментів, що беруть участь у першому проміжному біосинтезі. До цих продуктів належать такі полікетиди, як афатоксин, Т-токсини і периленхінонові токсини. Нерибосомні пептиди, такі як НС-токсини, і сидерофори, такі як ферикроцин, також присутні. Основні ферменти PKS, NRPS, терпенсинтази і диметилалілтриптофансинтази (DMATS) є відповідними керуючими елементами біосинтезу в кожному випадку утворення вторинних метаболітів [23, 38].

Полікетиди є найбагатшими у вторинних мікроорганізмів, які структурно і функціонально представляють різноманітні малі молекули — від токсинів навколишнього середовища, таких як афатоксин В1, до фармацевтичних препаратів, таких як тетрациклін або ліків для зниження рівня холестерину, таких як ловастатин. Грибові полікетиди збираються лінійно з великими білками, відомими як PKS типу I, які містять багатодомений модуль, необхідний для подовження та модифікації ланцюга на одному витку. Отже, різноманітність структур грибових полікетидів частково є результатом кількості ітерацій та інших змін у ферменті PKS. Периленхінони є одними з найцікавіших полікетидів. Периленхінони розподіляють характерний пентациклічний кон'югований хромофор, який дозволяє виробляти активні форми кисню в присутності кисню і навколишнього світла. Церкоспорин є одним з найбільш успішно вивчених периленхінонів, що виробляються більшістю представників роду *Cercospora*, грибового роду, до якого належать багато відомих і руйнівних патогенів рослин, знайдених у всьому світі [23, 39].

Терпени синтезуються з терпенових циклаз, ферментів, необхідних для біосинтезу різних терпенових субстратів, включаючи гераніл, фарнезил і

геранілдифосфати. Сескві-, ди- і тритерпеноїди належать до класів терпенів. Крім синтезу терпенів і генеруючих циклази основних компонентів, ферменти модифікації часто комбінують для вироблення біологічно активних токсинів. Фузаріозна сажка — серйозне захворювання, яке може знищити високопродуктивні посіви пшениці та ячменю протягом декількох тижнів [23, 40].

Індольні алкалоїди в основному екстрагуються з триптофану і диметилалілпірофосфату за допомогою DMAT. Алкалоїди ріжків, такі як ерготамін та ерговалін, що виробляються видами *Clavicipitaceae*, безсумнівно, є найкращими алкалоїдами. *Claviceps spp.* утворює структури спокою, відомі як ріжки, які з часом насичують їжу та корми алкалоїдами ріжків. На щастя, докази того, що алкалоїди ріжків відіграють екологічну роль, свідчать про те, що вони захищають гриби, які продукують ріжки, від комах та травоядних тварин. Було показано, що концентрація алкалоїдів зростає з віком рослини, а також у сезонному розрізі, що свідчить про те, що зміна клімату може впливати на динаміку ендофіт/хазяїн [23, 41].

Ризосфера здатна продукувати широкий спектр мікроорганізмів, які обмежують ріст і розвиток рослин. Вироблення бактеріальних і грибових фітогормонів, наприклад, ауксинів і цитокінінів, може впливати на проліферацію клітини, розбризкуючи пухлину, як це відбувається у випадку *Agrobacterium tumefaciens* і *Ustilago maydis*, або модифікувати архітектуру кореневої системи, утворюючи бічні корені і кореневі волоски з подальшим підвищенням споживанням поживних речовин і води. Таким чином, можна визначити, чи може мікробна взаємодія бути корисною або шкідливою для балансу між ауксином і цитокінінами та ділянки накопичення гормонів. Було показано, що додатковий мікробний сигналінг відіграє певну роль у морфології рослин, включаючи AHLs. Було встановлено, що AHLs здатні виявляти рослини, змінювати експресію генів у коренях і пагонах, а також модулювати ріст клітин і захисні реакції [23].

Рослини є одним з основних джерел їжі та притулку для людей, тварин, птахів і широкого спектру мікробів, включаючи бактерії, гриби, віруси, комах і навіть інші паразитичні рослини.

Рослини захищаються від патогенних мікроорганізмів загалом за допомогою двох рівнів імунітету. Перший — це вроджена імунна відповідь, яка запускається через MAMP/PAMP. Зв'язок між рослиною і патогеном може приймати різні форми і забезпечується компонентами рослинного і патогенного походження, такими як білки, вуглеводи і ліпополісахариди. Молекули, що генеруються патогенами, є ключовими компонентами, які підтверджують їхню патогенність і дозволяють їм розвиватися в організмі хазяїна. З іншого боку, компоненти рослинного походження спрямовані на ідентифікацію патогенів, щоб викликати захисну реакцію. Основний контакт між рослинами та мікроорганізмами відбувається в апопласті і полегшується розпізнаванням специфічних мікробних еліситорів рослинними рецепторними білками. Рецептори розпізнавання паттернів, локалізовані на рослинній мембрані, ідентифікують ці мікробні еліситори, також відомі як патоген-асоційовані молекулярні патерни. Це забезпечує захист від широкого спектру захворювань завдяки використанню рослинних рецепторів розпізнавання паттернів на поверхні клітин, які розпізнають позаклітинні PAMPs. Другою імунною відповіддю є адаптивний імунітет, також відомий як імунітет, що запускається ефекторами. Він забезпечує загальну резистентність хазяїна і запускається специфічною взаємодією між геном *R* і геном *Avr*. Як пояснюється в зигзагоподібній моделі імунної системи рослин PTI/ETI, тісний зв'язок між хазяїном і патогеном є результатом тривалого коеволюційного процесу, в якому грибовий патоген і рослина-хазяїн прагнуть випередити один одного, розвиваючи способи подолання резистентності/патогенності. Також були представлені інші моделі, в тому числі ефектор-спричинений захист (ETD, effector-triggered defense), модель інвазії, модель просторового імунітету та

модель просторової інвазії. Ці моделі полегшують виявлення патогенів у більш широкому масштабі і, таким чином, розширюють сферу наших знань [23, 42].

Взаємодія між хазяїном і патогеном має вирішальне значення для кращого розуміння інфекційного захворювання, а також для його лікування та профілактики. Існує кілька факторів вірулентності, виявлених у патогенів, які можуть викликати захворювання в організмі хазяїна. Завдяки різним дослідженням та аналізу різних стадій інфекції, молекулярних механізмів інвазії патогенів та проліферації патогенів в організмі хазяїна, компоненти взаємодії хазяїн-патоген можна в основному розділити на чотири фази:

- 1) інвазія патогена в організм хазяїна;
- 2) уникнення захисної системи хазяїна;
- 3) реплікація патогена в організмі хазяїна;
- 4) імунологічна здатність організму хазяїна до елімінації патогена [23, 43].

### 1.3 Аналіз біологічних графів і мереж

Біологічні об'єкти залучені у заплутаних комплексних взаємодіях, в яких знаходження біологічної інформації за допомогою мережевих моделей несе суттєве значення. Використання високопродуктивних біоінформаційних технологій у дослідженнях біологічних систем завдяки мережевій біології звернуло увагу в останні роки, а мережі знаходяться в основі розуміння біологічних систем у вигляді карт зв'язків між генотипами, фенотипами та факторами довкілля [44].

Граф представляє структуру даних, що складається з набору об'єктів і сукупності парних зв'язків між ними. Біомедичні графи займають вагоме місце в науках про життя, від молекулярної структури до систем охорони здоров'я, наприклад, генні регуляторні мережі, мережі білок-білкових взаємодій (ББВ),

коннектоми головного мозку. Графи все частіше становлять основну концепцією для моделювання та аналізу біомедичних систем [45].

Графи мають різні категорії, найвідоміші з яких:

- неорієнтовані,
- орієнтовані,
- зважені,
- дводольні,
- багатореберні,
- гіперграфи,
- дерева.

Швидкий розвиток клітинно-молекулярних напрямів біології впливав на уявлення про те, як молекули, клітини й органи взаємодіють для виконання важливих біохімічних та фізіологічних процесів. Відображаючи біологічні компоненти як вузли, а взаємодії між ними — як ребра, заплутані біологічні системи можна представляти у вигляді графів. Тенденцію аналізу біологічних мереж для розв'язання біологічних задач можна розділити на 3 фази:

- 1) дводольні біологічні графи;
- 2) мультиреляційні біологічні графи;
- 3) мультимодальні графи біомедичних знань (рис. 1.5)

На рисунку 1.5 представлені: (A) мережа білок-білкових взаємодій, зображена в Cytoscape; (B) мережа подібності послідовностей, візуалізована за допомогою Cytoscape, кожне ребро відповідає оцінці вирівнювання; (C) метаболічний шлях KEGG; (D) мережа передачі сигналу Reactome; (E) дерево життя, візуалізоване за допомогою iTOL; (F) мережа експресії генів з генами, що експресуються посилено (червоний колір) та послаблено (зелений колір); (G) харчова мережа савани; (H) мічена анотація в PubMed, що показує спільні збіги на основі анотацій; (I) багатогранна мережа знань ББВ STRING.



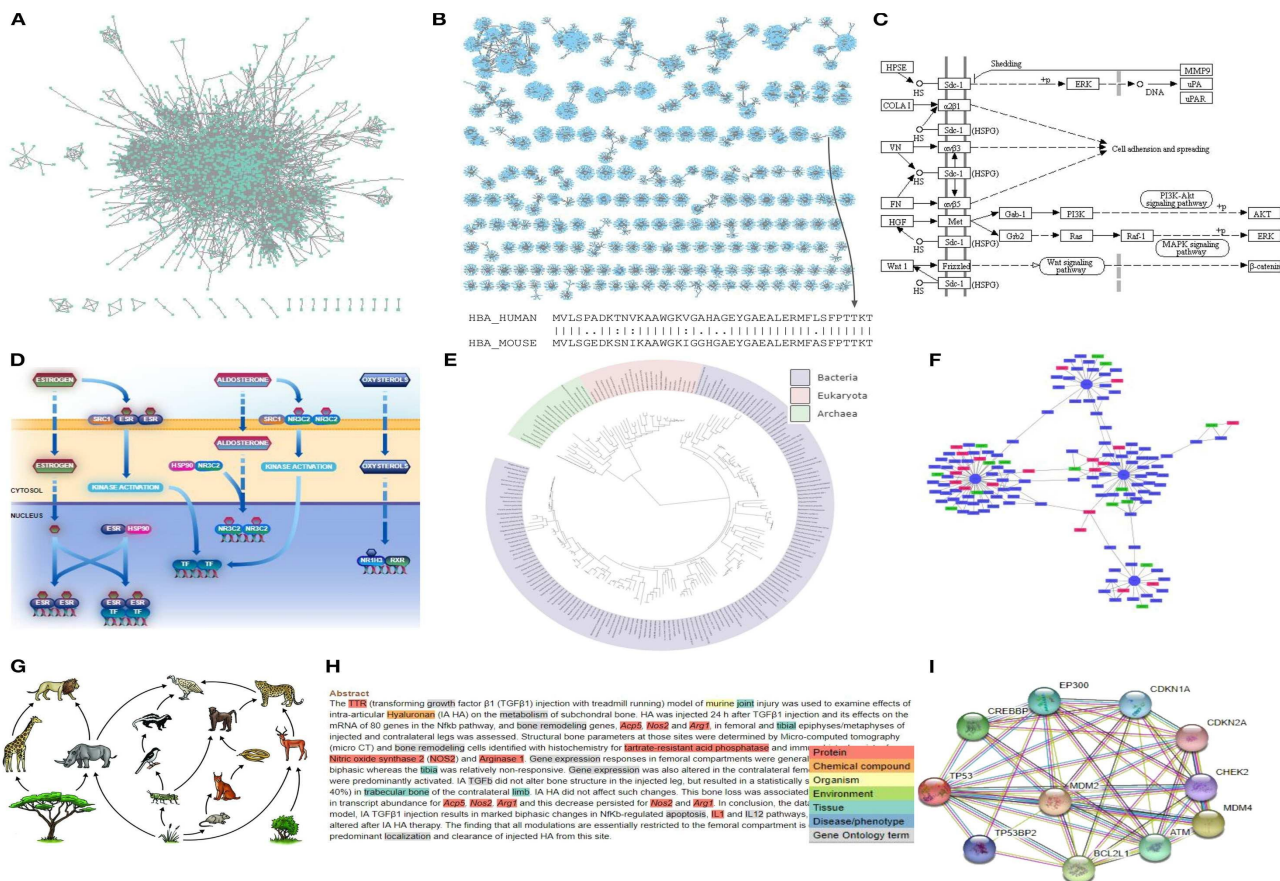


Рисунок 1.5 — Приклади біологічних мереж [46].

Двочастковий біологічний граф має 2 види біологічних об'єктів та зв'язків між ними. Його вже використовували для різноманітних важливих біологічних задач, наприклад:

- анотації білкових функцій на основі графів ББВ;
- пошуку нових препаратів на основі графів взаємодій препарат-мішень;
- прогнозування зв'язків мікроРНК-захворювання;
- прогнозування зв'язків днРНК-захворювання;
- виявлення зв'язків кільцева РНК-захворювання.

Мультиреляційний біологічний граф являє собою складнішу багатшарову гетерогенну мережу для зображення складної синергії між декількома біологічними елементами. Наприклад, відповідно до гіпотези конкуруючих ендогенних РНК дані молекули мають взаємну регуляцію та конкуренцію. А для лікування хвороб потрібно детально вивчати взаємодії

препарат-мішень, препарат-хвороба, препарат-ген, хвороба-ген тощо. Дані комплексні системи можна репрезентувати за допомогою гетерогенних мультиреляційних біологічних графів:

- граф днРНК-мРНК-мікроРНК;
- препарат-мішень-хвороба;
- тричастковий граф мікроРНК-ген-хвороба;
- хімікат-ген-хвороба;
- мікроРНК-ген-днРНК-хвороба для прогнозування зв'язків мікроРНК-хвороба.

Мультимодальний граф біомедичних знань вилучає цінну інформацію з великого обсягу даних, які знаходяться у великій кількості різних документів і баз даних, та поєднує асоціації між частинами у формі мережі [45, 47].

У молекулярній біології інтерактом — це вся сукупність молекулярних взаємодій у певній клітині. Цей термін стосується фізичних взаємодій між молекулами (наприклад, між білками, також відомих як білок-білкові взаємодії; або між малими молекулами і білками), але також може описувати сукупності опосередкованих взаємодій між генами (генетичні взаємодії).

Молекулярні взаємодії можуть відбуватися між молекулами, що належать до різних біохімічних родин (білки, нуклеїнові кислоти, ліпіди, вуглеводи тощо), а також всередині однієї родини. Коли такі молекули пов'язані між собою фізичними взаємодіями, вони утворюють мережі молекулярної взаємодії, які зазвичай класифікуються за природою сполук, що беруть участь у них. Найчастіше під інтерактомом розуміють мережу ББВ або її підмножини. Іншим широко вивченим типом інтерактомів є інтерактом білок-ДНК, який також називають генно-регуляторною мережею, тобто мережею, утвореною факторами транскрипції, регуляторними білками хроматину та їхніми генами-мішенями. Навіть метаболічні мережі можна розглядати як мережі молекулярної взаємодії: метаболіти, тобто хімічні сполуки в клітині, перетворюються один в одного за допомогою ферментів, які повинні фізично

зв'язати свої субстрати. Фактично, всі типи інтерактомів пов'язані між собою [48, 49].

Гени взаємодіють у тому сенсі, що вони впливають на функції один одного. Наприклад, мутація може бути нешкідливою, але коли вона поєднується з іншою мутацією, комбінація може виявитися смертельною. Про такі гени кажуть, що вони взаємодіють генетично. Гени, пов'язані таким чином, утворюють мережі генетичної взаємодії. Деякі з цілей цих мереж:

- розробка функціональної карти процесів клітини,
- ідентифікація мішеней для ліків за допомогою хіміопротеоміки,
- передбачення функції нехарактеризованих генів.

У 2010 році найбільш повний генний інтерактом, створений на той час, був складений на основі близько 5,4 мільйонів порівнянь двох генів для опису профілів взаємодії для ~75% всіх генів у дріжджах, що проростають, з ~170 тис. генних взаємодій. Гени були згруповані на основі подібних функцій, щоб побудувати функціональну карту процесів клітини. Використовуючи цей метод, дослідники змогли передбачити відомі функції генів краще, ніж будь-який інший набір даних на рівні геному, а також додати функціональну інформацію про гени, які раніше не були описані. За допомогою цієї моделі можна спостерігати генетичні взаємодії на різних рівнях, що допоможе у вивченні таких понять як збереження генів. Деякі спостереження, зроблені в результаті цього дослідження, свідчать про те, що негативних взаємодій було вдвічі більше, ніж позитивних, негативні взаємодії були більш інформативними, ніж позитивні, а гени з більшою кількістю зв'язків частіше призводили до летальних наслідків при порушенні їх функціонування [48, 50].

Отже, граф представляє структуру даних, яку можна застосовувати для зручного і ефективного відображення, моделювання та аналізу мереж біологічних патернів, зв'язків і взаємодій.

#### 1.4 Узагальнення

Всі живі організми, гриби і рослини зокрема, здатні впливати один на одного шляхом виділення різноманітних хімічних сполук, що певним чином модифікують молекулярні механізми. Цей діалог може мати суттєві наслідки, як позитивні, так і негативні. Особливе значення мають негативні (паразитичні) взаємодії, тож дуже важливо розуміти реакції на такі впливи.

Важливість досліджень у даній галузі полягає в тому, що краще розуміння взаємодії між рослинами та грибами сприятиме розвитку сільського господарства (ефективніших методів захисту рослин від хвороб та шкідників, створенню нових технологій для підвищення врожайності, зменшенню використання пестицидів і підвищенню родючості ґрунту). Крім того, вивчення генетичної взаємодії між організмами може допомогти медицині в пошуку нових лікарських препаратів та передбаченні функцій нехарактеризованих генів, білків та інших молекул. Експертиза в цій сфері допоможе виявити і зрозуміти нові взаємодії між рослинами та грибами.

Візуалізація мереж цих зв'язків у вигляді графів дозволяє ефективніше сприймати й аналізувати такі складні багатокomпонентні молекулярні та генетичні системи, знаходити в них патерни і визначати подальший напрям актуальних досліджень.

## 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Огляд літератури полягає у висвітленні сучасних знань про взаємодії організмів взагалі, та рослин і грибів зокрема, приділяючи основну увагу генетичним і молекулярним. Для цього джерела інформації шукались в пошукових системах Google: Scholar (scholar.google.com) та google.com (за допомогою текстового запиту і по зображенням) українською й англійською мовою. Результати пошуку сортувались за датою з 2018 року до моменту пошуку 2023 року і по новизні.

Запит для пошуку інформації стосовно взаємодій організмів складався з різних комбінацій таких ключових слів: взаємодії, організми, дослідження, підручник; interactions, organisms.

Запит для пошуку інформації стосовно взаємодій рослин і грибів складався з різних комбінацій таких ключових слів: взаємодії, рослин, грибів, генетичні, дослідження; interactions, plants, fungi, genetics.

Запит для пошуку інформації стосовно аналізу біологічних графів і мереж складався з різних комбінацій таких ключових слів: взаємодії, зв'язки, графи, мережі, аналіз, біологія, генетика; interactions, links, graphs, networks, biology, genetics.

### 2.1 Пошук і підготовка набору даних

Експериментальна частина стосується галузі обчислювальної біології і полягає у візуалізації завдяки графу (мережі), та аналізу попередньо знайденого набору даних генетичних взаємодій патоген-хазяїн між грибами і рослинами. Дані шукались за допомогою пошукової системи Google. Пошуковий запит

складався з різних комбінацій таких ключових слів: interactions, plants, fungi, database.

Аналіз саме паразитичних взаємодій обрано тому, що:

- вони мають критичне значення у сільському господарстві через свою шкідливість для рослинних культур та інших сферах;
- негативні взаємодії інформативніші, ніж позитивні, а гени з більшою кількістю зв'язків частіше призводять до летальних наслідків при порушенні їх функціонування [48, 50];
- мають релевантну і доступну базу даних, та значний обсяг досліджень.

Знайдена база даних називається PHI-base (<https://roc.molecularconnections.com/phibase-v2/#/home>). Це веб-база даних, яка каталогізує експериментально перевірені гени патогенності, вірулентності та ефекторні гени грибів, ооміцетів та бактерій, які інфікують тварин, рослин, грибів та комах. Таким чином, PHI-base є безцінним ресурсом для виявлення генів у важливих для медицини та агрономії патогенів, які можуть бути потенційними цілями для хімічного втручання. У співпраці з командою FRAC, PHI-base також включає протигрибкові сполуки та їхні гени-мішені (рис. 2.1).

Рисунок 2.1 — Головна сторінка PHI-base

Кожен запис у PHI-base курується профільними експертами і супроводжується детальним описом генотипу та надійними експериментальними доказами, а також посиланнями на літературу, в якій описані оригінальні експерименти. Кожен ген у PHI-base представлений у вигляді білка (Uniprot ID) та ідентифікаторів генів з Ensembl і Genbank. Надається детальний опис функції передбачуваного білка в процесі інфікування хазяїна і, якщо відомо, ідентифікацію взаємодіючих білків/перших мішеней хазяїна. Для полегшення інтероперабельності даних анотовані гени, використовуючи контрольовані словники та посилання на зовнішні джерела (Uniprot, терміни Gene Ontology, таксономія NCBI, EMBL, PubMed та FRAC) [51].

Набір даних завантажено з GitHub репозиторію за посиланням [https://github.com/PHI-base/data/blob/032cc24386daf081fff3ed556a22e888e8c96c61/releases/phi-base\\_current.csv](https://github.com/PHI-base/data/blob/032cc24386daf081fff3ed556a22e888e8c96c61/releases/phi-base_current.csv). Він являє собою таблицю у файлі з форматом CSV (рис. 2.2).

F	G	H	I	J	K	L
ProteinID	IdentifierTypeOfGeneLocusID	GeneLocusID	AA sequence #no EMBL#	NT sequence #no EMBL#	Genomic sequence providing strain	Gene_name
Protein ID	Gene ID source	Gene ID	AA sequence	NT sequence	Sequence Strain	Gene
3	P26215	EMBL	AAA79885		SB111	PGN1
4	P22287	EMBL	CAA42824		race 5	AVR9
5	Q01886	EMBL	AAA33023		SB111	HTS1
6	POC017	EMBL	AAB09711		clinical isolate	ADE2
7	POC017	EMBL	AAB09711		clinical isolate	ADE2
8	P52751	EMBL	AAA20128		Guy-11	MPG1
9	Q00663	EMBL	CAA43678		ATCC750	ACP
10	Q00363	EMBL	CAA69643		Race 5	AVR4
11	P34809	EMBL	AAA17547		L210425	NMT
12	P49606	EMBL	AAA57469			518 UAC1
13	Q00903	EMBL	AAB09777			Avenacinase
14	Q00903	EMBL	AAB09777			Avenacinase
15	Q258K5	EMBL	CAJ29326		v23.1.3	AVRLM1
16	P28873	EMBL	CAA37820		B792	CaMDR1
17	Q00368	EMBL	AAA77678			CAP20
18	Q00368	EMBL	AAA77678			CAP20
19	P30573	EMBL	BAA02707		IF01060	CHS3
20	P43076	EMBL	AAA68196		SC5314	PHR1
21	O13337	EMBL	AAB69694		Guy11	CON7
22	Q01143	EMBL	AAA93199			CPKA
23	Q99129	EMBL	AAC37439			518 MYP1
24	Q02039	EMBL	AAA86496		US238.1	NIP1
25	Q60475	EMBL	AAS60096			GP42 (PEP13)
26	P79068	EMBL	BAA18956		104-T	PKS1
27	Q01145	EMBL	AAA80239			PWL1
28	Q01144	EMBL	AAA91019			4392-01-06 PWL2
29	Q8NJVO	EMBL	AAM90953		A18	TRIS
30	Q8NJVO	EMBL	AAM90953		A18	TRIS
31	Q8NJVO	EMBL	AAM90953		A18	TRIS
32	Q8NJVO	EMBL	AAM90953		A18	TRIS
33	Q8NJVO	EMBL	AAM90953		A18	TRIS
34	Q8NJVO	EMBL	AAM90953		A18	TRIS
35	Q8NJVO	EMBL	AAM90953		A18	TRIS
36	Q00909	EMBL	AAM90953		A18	TRIS
37	Q00909	EMBL	AAM90953		A18	TRIS
38	Q00819	EMBL	AAB06581			CAP64
39	Q59176	EMBL	BAD91825		T49	ChLAC1
40	Q59176	EMBL	BAD91825		T49	ChLAC1

Рисунок 2.2 — Частина набору даних

Серед усіх стовпчиків таблиці необхідні дані для створення мережі знаходяться у таких: назва гену (*Gene\_name*), вид патогену (*Pathogen\_species*), вид хазяїну (*Experimental\_host\_species*).

Дані було очищено, тобто проведено їх підготовку:

1) відфільтровані таким чином, щоб серед переліку організмів залишились лише ті, що належать до царств рослин і грибів, перевіряючи їх таксони за допомогою бази даних NCBI Taxonomy (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy>);

2) знайдені та виправлені назви деяких генів, які через неправильне форматування відображались як дати (*DEC1*, *SEP1*, *SEP3*);

3) для додавання даних у програму в якій будується граф мають бути присутні стовпчики *Source* і *Target*, в них скопійовані значення зі стовпчиків виду патогена (гриба) і хазяїна (рослини) відповідно.

## 2.2 Побудова та налаштування зображення мережі

Для побудови графа використовувалась програма Gephi версії 0.10.1 (<https://gephi.org>). Це програмне забезпечення з відкритим вихідним кодом для візуалізації та аналізу мереж. Воно допомагає аналітикам даних інтуїтивно виявляти закономірності та тенденції, виокремлювати відхилення та створювати історії за допомогою своїх даних. Використовує механізм 3D-візуалізації для відображення великих графів у реальному часі та пришвидшення дослідження. Gephi поєднує в собі вбудовані функції та гнучку архітектуру для:

- дослідження;
- аналізу;
- просторової візуалізації;



- фільтрування;
- кластеризації;
- маніпуляцій;
- експортування всіх типів мереж.

Gerhi базується на парадигмі візуалізації та маніпуляції, яка дозволяє будь-якому користувачеві відкрити для себе мережі та властивості даних. Більше того, він розроблений для того, щоб прослідкувати ланцюжок конкретного дослідження, від файлу даних до красивих карт, які можна роздрукувати (рис. 2.3) [52].

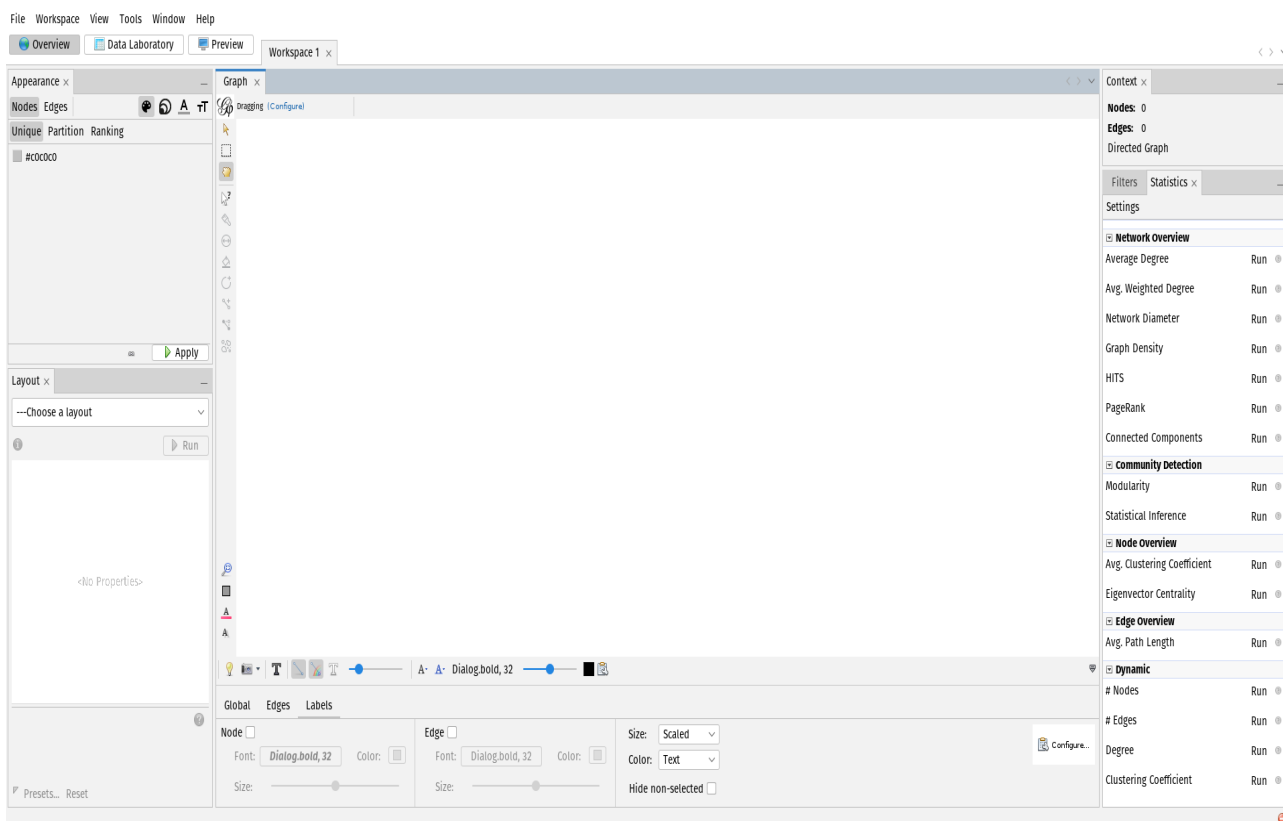


Рисунок 2.3 — Інтерфейс Gerhi

Відредагований набір даних імпортувався як таблиця ребер (edges table) орієнтованого графу. Стовпчики назв грибів (Source) і рослин (Target) представляють вузли (вершини) графу, а гени (Gene\_name) — ребра (дуги). Кількість грибів різних таксонів — 92, а рослин — 117, загальна кількість

незгрупованих за таксонами організмів — по 6684 у кожному стовпчику, що також є числом ребер. Серед грибів переважає вид *Fusarium graminearum* (1798 значень), а серед рослин — рід *Triticum* (1193), що також є степенями вузлів.

Додану таблицю можна дивитись і редагувати в лабораторії даних (Data Laboratory). Окрім перелічених стовчиків є й інші, які можуть бути корисними для подальших досліджень, наприклад ProteinID, GeneLocusID, Disease\_name, tissue\_type, Function, DOI та інші. Тому в даній роботі ще використовується цифровий ідентифікатор об'єкта (DOI, digital object identifier) для пошуку і аналізу літературного джерела з інформацією про конкретну взаємодію.

Далі налаштовувалось зображення мережі. В якості методу розміщення графу обрано Fruchterman Reingold — це класичний алгоритм макету з 1984 року. Він належить до силових алгоритмів візуалізації графів — класу, які забезпечують естетично приємний вигляд. Їх мета — розмістити вузли графа в двовимірному або тривимірному просторі так, щоб усі ребра мали б більш-менш однакову довжину, і звести до мінімуму число перетинів ребер, призначивши сили для множини ребер і вузлів, ґрунтуючись на їх відносних положеннях, а потім, використовуючи ці сили або для моделювання руху ребер і вузлів, або для мінімізації їх енергії [53].

Потім налаштовувалось відображення підписів вершин і ребер. Після цього у вкладці статистики (Statistics) розраховувались середня степінь (валентність) вершин (Average Degree) і статистичне висноування (Statistical Inference).

Степінь вершини — це кількість ребер з'єднаних (інцидентних) з вершиною [54]. Вона репрезентована за допомогою різного розміру вузлів.

Статистичне висноування — це принципова методологія для виведення асортативних спільнот у мережах на основі непараметричного баасового формулювання моделі висадженого поділу. Цей підхід успішно знаходить статистично значущі асортативні модулі в мережах, на відміну від таких альтернатив, як максимізація модулярності, яка систематично дає перебір як у

штучних, так і в емпіричних прикладах. Крім того, метод не має помітних обмежень на роздільну здатність і може виявляти будь-яку кількість спільнот, якщо для них існують статистичні підтвердження. Підхід статистичного висновування до виявлення спільнот базується на визначенні генеративних моделей, які містять спільноти як частину своїх параметрів, а також на вибірці або максимізації функції апостеріорної ймовірності [55, 56]. Результат алгоритму — визначені й виділені різними кольорами спільноти, в даному випадку 22.

### 2.3 Аналіз створеної мережі

Таким чином, далі можна проводити аналіз. Для цього розглядались вузли з найбільшими і найменшими кількостями зв'язків (степенів), та їх відповідні ребра, що відповідають генам взаємодій і належать до одних й тих самих спільнот, з подальшим розглядом літературного джерела, на яке посилається DOI. Це дозволяє зробити висновки про актуальність дослідження окремих зв'язків між рослинами і грибами за участю певних генів. Тобто можна визначити, наприклад те, чому не приділяється достатньо уваги або те, що вже досить відомо і обрати важливі взаємодії, які доцільно розглядати надалі.

### 2.4 Узагальнення

В кінцевому рахунку, процес виконання роботи включає такі етапи:

- 1) пошук і огляд сучасної наукової літератури про взаємодії рослин та грибів;

- 2) пошук і підготовку набору даних таких взаємодій типу патоген-хазяїн з залученням певних генів;
- 3) візуалізацію мережі на основі цих даних;
- 4) аналіз створеної мережі за допомогою її властивостей.

## 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

При створенні мережі отримано орієнтований граф, який має 209 вузлів різного розміру, 6684 ребер (взаємодій) та 22 спільноти виділені різними кольорами (рис. 3.1).

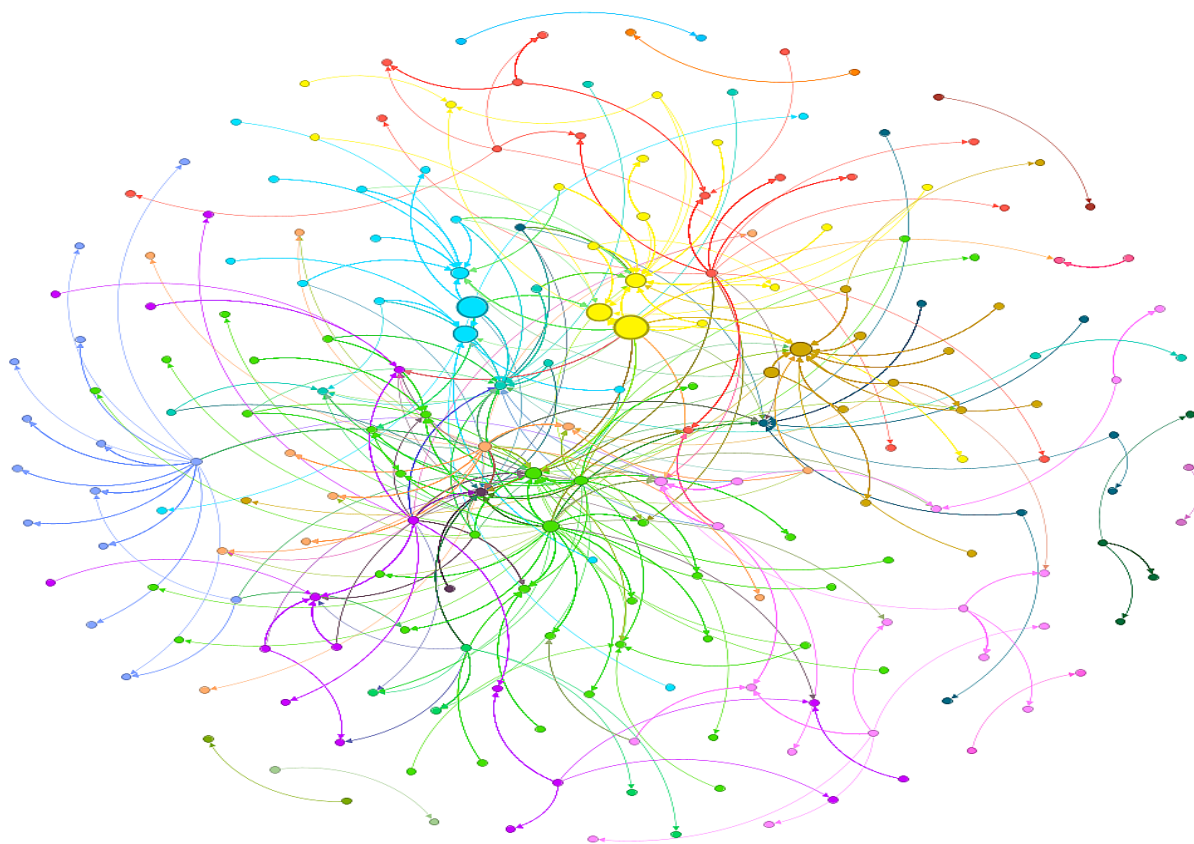


Рисунок 3.1 — Мережа (граф) взаємодій рослин і грибів

Це враховує взаємодії тих самих рослин і грибів, але з різними генами, підписи яких накладаються, тому їх не всі можна розібрати при розгляді графу, а лише в таблиці лабораторії даних, або в оригінальному наборі даних (рис. 3.2).

Серед грибів переважає вид *Fusarium graminearum* (ступінь вершини 1798), а серед рослин — рід *Triticum* (ступінь вершини 1193).

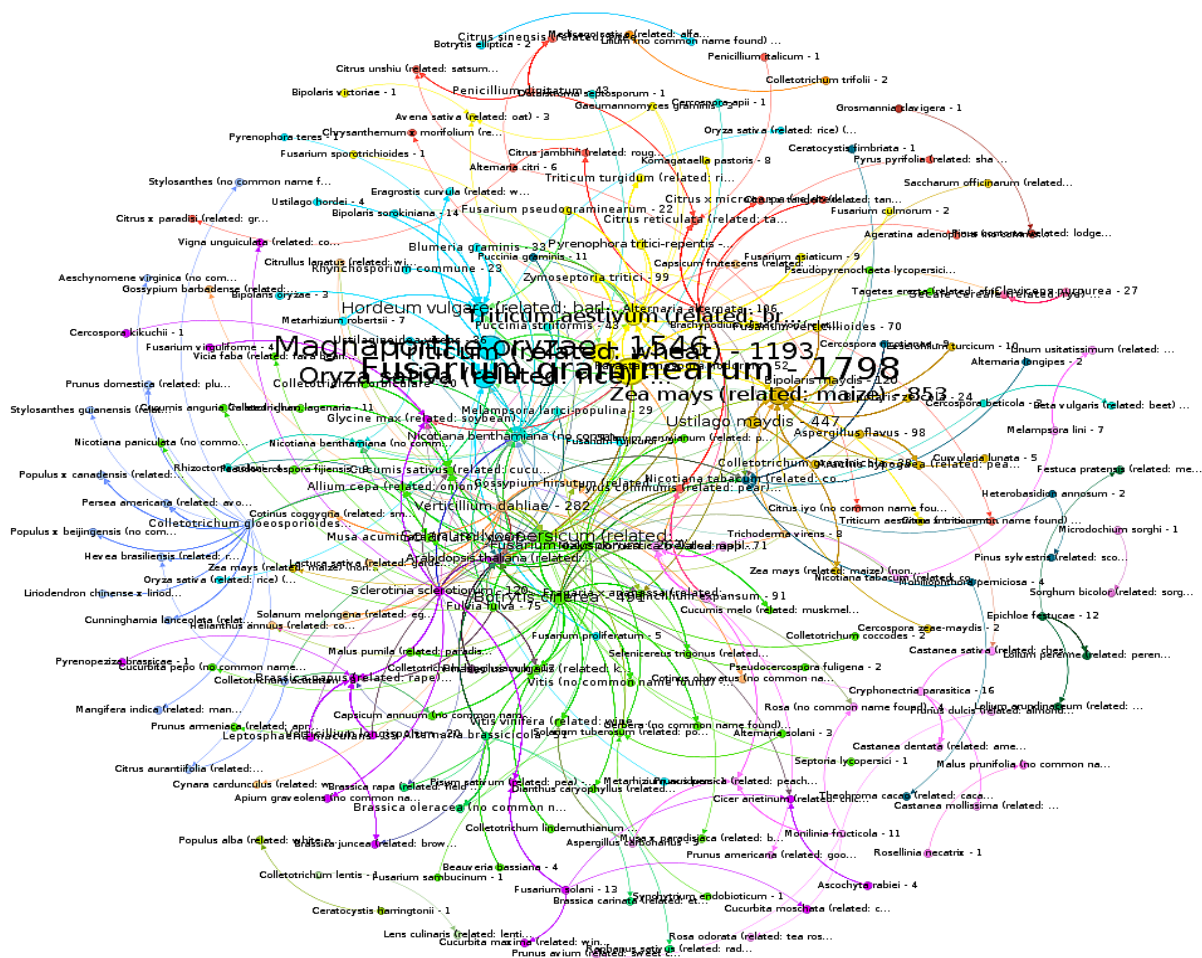


Рисунок 3.2 — Мережа (граф) взаємодій рослин і грибів з підписами  
Далі можна переходити до аналізу вузлів.

### 3.1 Аналіз найбільшого вузла

Аналізуючи мережу, можна побачити, що гриб *Fusarium graminearum* має найбільшу степінь вершини (1798), тобто найбільшу кількість зв'язків. Це асоціації з низкою рослин (рис. 3.3).

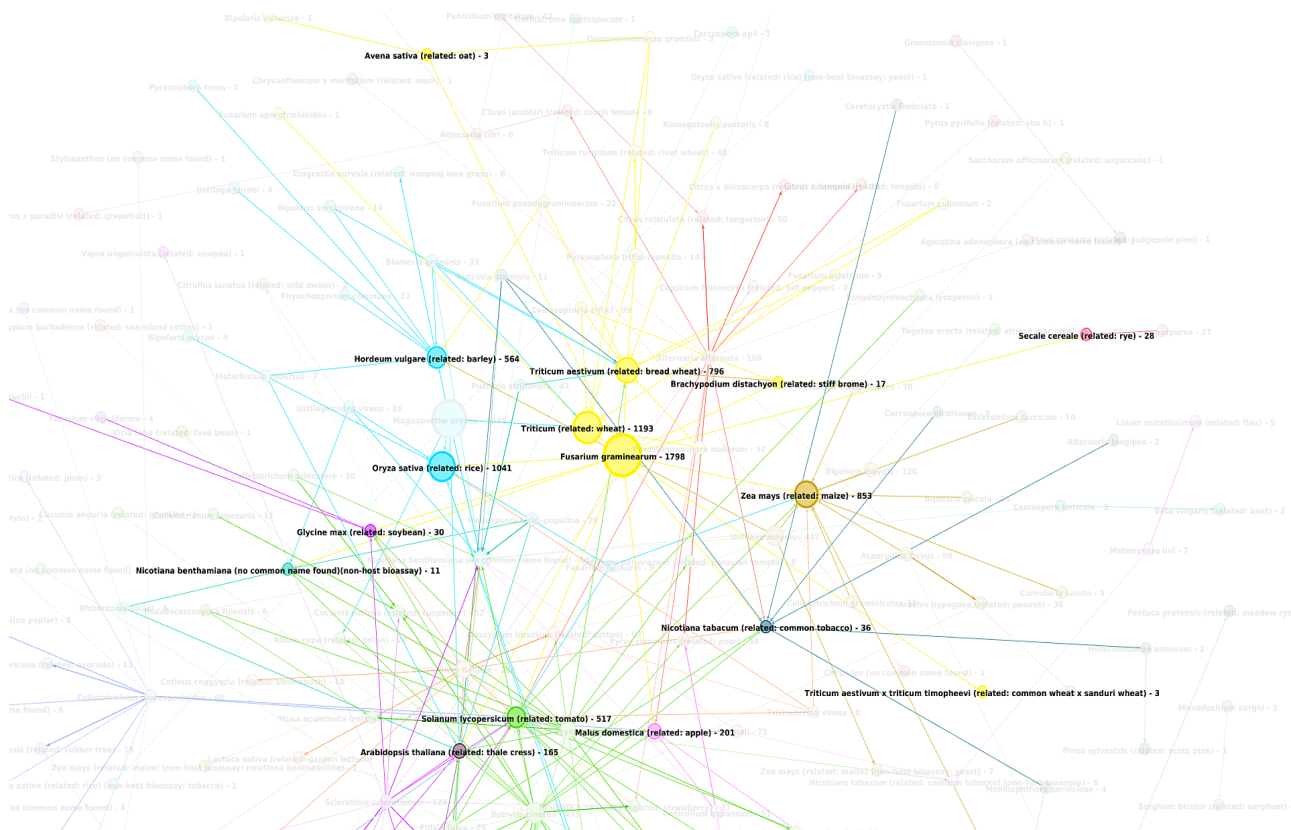


Рисунок 3.3 — Граф взаємодій *Fusarium graminearum*

Обрано взаємодію з родом *Triticum*, оскільки цей вузол входить до тієї ж спільноти з *F. graminearum*, у наборі даних має недавнє дослідження і найбільшу кількість пов'язаних з ним генів. Гени, які представляють цей зв'язок: *PRE2*, *PRE1*, *GIV6*, *GIV5*, *GIV4*, *GIV3*, *GIV2*, *GIV1*, *GCD9*, *GCD8*, *GCD7*, *GCD6*, *GCD5*, *GCD4*, *GCD3*, *GCD2*, *GCD12*, *GCD11*, *GCD10*, *GCD1*, *Fgsg16316*, *Fgsg13487*, *Fgsg13461*, *Fgsg12490*, *Fgsg12474*, *Fgsg12463*, *Fgsg12205*, *Fgsg11598*, *Fgsg11529*, *Fgsg11385*, *Fgsg11381*, *Fgsg11351*, *Fgsg11343*, *Fgsg11080*, *Fgsg10958*, *Fgsg10085*, *Fgsg09749*, *Fgsg09693*, *Fgsg09370*, *Fgsg08496*, *Fgsg08408*, *Fgsg07841*, *Fgsg07792*, *Fgsg07757*, *Fgsg07716*, *Fgsg07663*, *Fgsg07655*, *Fgsg07601*, *Fgsg07554*, *Fgsg07489*, *Fgsg07136*, *Fgsg06541*, *Fgsg06439*, *Fgsg05722*, *Fgsg05579*, *Fgsg05239*, *Fgsg05039*, *Fgsg05006*, *Fgsg04865*, *Fgsg04815*, *Fgsg04749*, *Fgsg04731*, *Fgsg04628*, *Fgsg04500*, *Fgsg04159*, *Fgsg04051*, *Fgsg04023*, *Fgsg03962*, *Fgsg03959*, *Fgsg03932*, *Fgsg03823*, *Fgsg03688*, *Fgsg03588*, *Fgsg03504*, *Fgsg03476*, *Fgsg03464*,

*Fgsg03409, Fgsg03336, Fgsg03310, Fgsg03277, Fgsg03237, Fgsg03215, Fgsg03192, Fgsg03091, Fgsg03064, Fgsg03023, Fgsg03009, Fgsg03005, Fgsg02853, Fgsg02844, Fgsg02569, Fgsg02402, Fgsg02334, Fgsg02274, Fgsg02134, Fgsg01989, Fgsg01861, Fgsg01833, Fgsg01806, Fgsg01440, Fgsg01064, Fgsg00994, Fgsg00966, Fgsg00527, Fgsg00201.*

Гомоталічний аскоміцет *Fusarium graminearum* є збудником сажкових хвороб пшениці та ячменю і виробником мікотоксинів, таких як дезоксиніваленол (ДОН). Аскоспори є первинним посівним матеріалом, який переважно інфікує квіткові тканини, а певні сполуки в пиляках пшениці, схоже, стимулюють його вірулентність [57, 58].

Взаємодії між грибом *Fusarium graminearum* та рослинами роду *Triticum* (пшениця) опосередковують багато генів, серед яких можна виділити гени G-білок-зв'язаних рецепторів (GPCR, G protein-coupled receptors), важливі для вірулентності (*GIV*, GPCR important for virulence). *Fg04693* (*GIV1*), *Fg02614* (*GIV2*), *Fg03104* (*GIV3*), *Fg09352* (*GIV4*) та *Fg02981* (*GIV5*) — це Pth11-подібні GPCR, які специфічно експресуються або піддаються підвищеній експресії під час інфікування рослин. Відомо, що важливим для інфікування рослин є GPCR Pth11, який бере участь у морфогенезі апресорію у *Magnaporthe oryzae*. Pth11 має консервативний грибово-специфічний позаклітинний мембранний домен (CFEM, conserved fungal-specific extracellular membrane-spanning) — PF05730 [57, 59].

У *F. graminearum* мутант *Gpmk1* MAP-кінази з видаленим ортологом *PMK1*, необхідним для формування структури інфекції та інвазивного росту в інших грибових патогенів, був неспроможним інфікувати рослини, продукувати ДОН та здійснювати статеве розмноження. Шлях сАМР-РКА та два інших MAPK, *Mgv1* та *FgHog1*, також відіграють важливу роль у регуляції продукції мікотоксинів, утворенні аскоспор та патогенезі, хоча вони мають різні ролі у злитті гіфів, колоніальному рості та відповідях на гіперосмотичний стрес. Хоча їх функціональний взаємозв'язок не є чітким, важливість цих добре



збережених сигнальних шляхів cAMP і MAPK для патогенезу і розвитку вказує на те, що вони координовано задіяні у відповідях на різні рослинні та екологічні сигнали, які розпізнаються *F. graminearum* [57, 60].

Гетеротримерні G-білки та GPCR добре збереглися у грибів для активації низхідних шляхів MAPK та cAMP-РКА. У *F. graminearum* ген *GPA2* *Gα* важливий для повної вірулентності та біосинтезу ДОН. GPCR є найбільшим класом рецепторів клітинної поверхні у грибів, які не мають рецепторів або рецептороподібних кіназ. *F. graminearum* має 105 GPCR. Збільшення кількості генів розширених інфекційних GPCR (EIG, expanded infection-related GPCR genes) у *F. graminearum* та їх специфічна або підвищена експресія під час інфекції свідчать про те, що ці GPCR можуть відігравати певну роль у патогенезі, що підтверджується функціями генів *GIV*. Крім того, 19 з 22 EIG GPCR знаходяться в швидко еволюціонуючому субгеномі, збагаченому генами, що беруть участь у взаємодії між грибами та рослинами. Таким чином, члени цієї розширеної підродини GPCR можуть піддаватися позитивному відбору для сприйняття сигналів хазяїна та навколишнього середовища під час розвитку хвороби [57, 61].

Мутант *giv1* був нездатний формувати інфекційну подушку на поверхні рослин та реагувати на хлороформний екстракт квітучих колосків для росту зародкових трубок. *Giv1* може функціонувати перед cAMP-РКА та *Gpmk1* MAPK шляхами. Як і у *M. oryzae* та інших рослинних патогенів, як сигнальний шлях cAMP, так і шлях *Gpmk1* є важливими для патогенезу та диференціації у *F. graminearum*. Хоча точний взаємозв'язок між цими двома шляхами не з'ясований, вони повинні взаємодіяти і координуватися, щоб регулювати відповіді на різні сигнали, які розпізнаються *Giv1* та іншими GPCR на різних етапах [57, 60, 62].

Як єдиний ген *GIV*, що не належить до підродини EIG, *GIV1* утворює невеликий кластер з трьома іншими генами GPCR, які можуть мати функції, що

перетинаються, у розпізнаванні сигналів з поверхні рослин, оскільки у мутанта *giv1* було зменшено, але не заблоковано формування інфекційної подушки.

*Giv2* може бути важливим для розпізнавання сигналів хазяїна для проникнення від клітини до клітини та поширення інвазивних гіф в інфікованих рослинних тканинах. У *F. graminearum* *Giv2* може функціонувати перед цими каскадами MAPK для регуляції інфекційного росту. *Giv3* також важливий для інфекційного росту, і у мутанта *giv3* активність РКА була знижена. *GIV3*, як і інші члени підродина *EIG*, мав більш ніж десятикратну експресію в умовах *in planta*-специфічної регуляції [57].

### 3.2 Аналіз найменшого вузла

Під час аналізу мережі можна відмітити вершини з найменшим ступенем або кількістю зв'язків (1). До них належить ряд організмів (рис. 3.4).

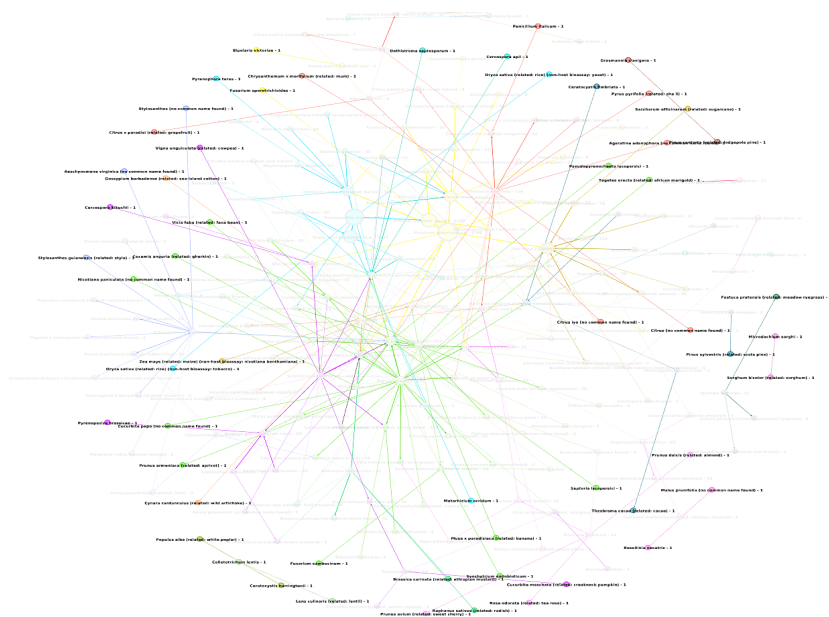


Рисунок 3.4 — Граф взаємодій найменших вершин

У цих взаємодіях приймають участь такі гени: *AaBre1*, *AbNIK1*, *Acpg1*, *AKT7*, *AMK1*, *AVR-Pii*, *avrSen1* (*SeMB42\_g04087*), *bcatrA*, *BcCRZ1*, *BcDGAT2*, *BcPLS1*, *CaAvr4*, *Cerato-platanin*, *CFP*, *CgDN24*, *CgDN3*, *CgOPT1*, *CHT*, *ClToxB*, *ClToxB*, *cutA*, *CvCPS1*, *DsAvr4*, *ecp2*, *FoOCH1*, *FvBck1*, *GcABC-G1*, *GPABC1*, *hacpl2*, *MaADH1*, *MfCUT1*, *MfPG1*, *MpCP1*, *NoxA*, *pacC*, *PBC1*, *PiCaMK1* (*PITC\_025800*), *Pit2* (*um01375*), *PksI*, *Plegl1*, *Pop1*, *PTK1*, *RnPKS1*, *RnPKS1*, *SsFKH1* (*SS1G\_07360*), *TeA*, *TOM1*, *TRI12*, *VdSCP7*, *VMK1*.

Серед даної низки організмів обрано *Raphanus sativus* (редька городня), оскільки цей вузол входить до тієї ж спільноти і це дуже поширена сільськогосподарська рослинна культура в Україні [63]. Вона має патогенну взаємодію з грибом *Alternaria brassicicola* (рис. 3.5).

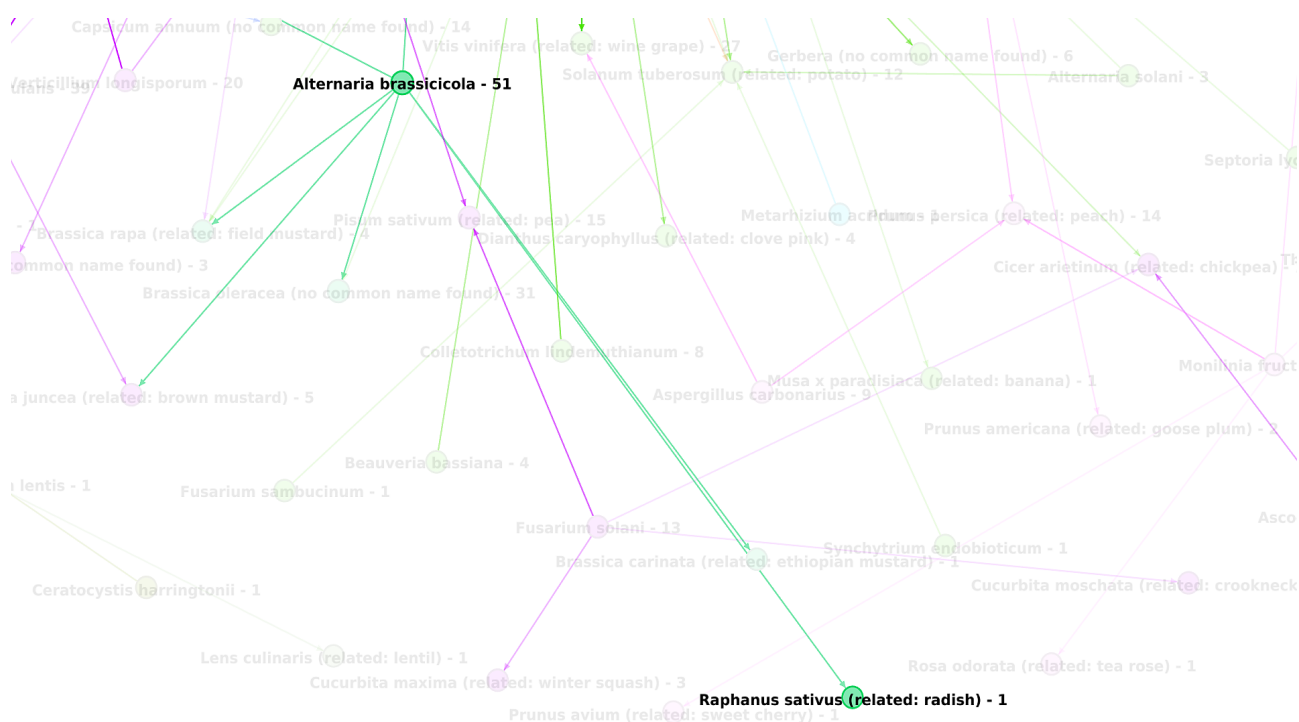


Рисунок 3.5 — Взаємодія *Alternaria brassicicola* з *Raphanus sativus*

*Alternaria brassicicola* — це грибовий некротрофний патоген рослин, який викликає хворобу чорної плямистості у широкого спектру хазяїв, зокрема у представників роду *Brassica*, включаючи ряд економічно важливих культур,

таких як капуста, пекінська капуста, цвітна капуста, олійні культури, броколі та ріпак. Незважаючи на те, що *A. brassicicola* в основному відома як важливий рослинний патоген, вона також сприяє виникненню різноманітних респіраторних алергічних станів, таких як астма та ринокон'юнктивіт [64].

Взаємодія між *Raphanus sativus* і *Alternaria brassicicola* опосередкована геном *AbNIK1*. Польові ізоляти *Alternaria brassicicola*, високостійкі до дикарбоксимідних фунгіцидів (ДКФ), що несуть нонсенс кодони або мікроделеції в гені *AbNIK1*, який кодує гістидинкіназу групи III, були охарактеризовані на білковому рівні за допомогою специфічних антитіл. Показано, що ці ізоляти, а також лабораторні мутанти, які експресують такий самий резистентний фенотип, відповідають нульовим мутантам. Пристосованість цих ізолятів порівнювали з пристосованістю ізолятів дикого типу шляхом вимірювання росту міцелію, спороношення та проростання конідій за стандартних умов. Жоден з цих факторів не був порушений у резистентних ізолятів. Ріст міцелію також вимірювали в стресових умовах. На відміну від субоптимальних температур інкубації або впливу генератора супероксидних іонів менадіону, осмотичний стрес, спричинений високою концентрацією сорбіту в культуральному середовищі, суттєво впливав на ріст *AbNIK1*-нульових мутантів порівняно з дикими типами. Вплив цих мутацій на паразитарну пристосованість оцінювали як у контрольованих, так і в польових умовах після інокуляції редьки окремими ізолятами для вимірювання їхньої агресивності або змішаними конідіальними суспензіями для вимірювання їхньої конкурентної здатності проти ізолятів дикого типу. Ці тести на розсаді редиски показали, що стійкі до ДКФ ізоляти все ще залишаються агресивними. Незважаючи на це, дані, отримані в конкурентних експериментах, показали, що втрата здатності синтезувати *AbNIK1p* у стійких до ДКФ мутантів *A. brassicicola* була пов'язана з сильним зниженням їхньої конкурентоспроможності [65].

Найбільш поширені фунгіцидні молекули пригнічують біосинтез клітинних компонентів, таких як амінокислоти, нуклеотиди, пігменти, стероли або полісахариди. Було також показано, що втручання в сигнальні шляхи клітин має згубний вплив на живі організми. Кілька досліджень переконливо свідчать про те, що деякі фунгіциди можуть також втручатися у внутрішньоклітинні шляхи передачі грибкових сигналів. Хіноксифен, феноксихінолін, призначений для боротьби з борошнистою росою, пригнічує інфекцію борошнистої роси, порушуючи вироблення G-протеїну та ранні клітинні сигнальні події. Вважається, що дикарбоксимідні фунгіциди, які є високоактивними сполуками широкого спектру дії, та фенілпіроли, які в основному використовуються для боротьби з *Botrytis cinerea*, здійснюють свій токсичний вплив на гриби через активацію шляху осморегуляції. У грибів адаптація до умов високої осмолярності регулюється каскадами MAP-кіназ, високоосмолярним гліцериновим (HOG, high osmolarity glycerol) шляхом у *Saccharomyces cerevisiae* та осмочутливим (OS, osmosensitivity) шляхом у *Neurospora crassa* та деяких інших нитчастих грибів. Незважаючи на схожість, між цими двома сигнальними шляхами все ж існують відмінності. Дійсно, у *S. cerevisiae* єдина гістидинкіназа, Sln1, є трансмембранним білком-осмосенсором, який автофосфорилується в умовах низької осмолярності і негативно регулює наступний каскад фосфорилування. За умов вищої осмолярності Sln1 більше не фосфорилується, а активований шлях HOG модулює наступні регулятори транскрипції для забезпечення синтезу гліцерину. У нитчастих грибів існує декілька гістидинкіназ, включаючи ортологи Sln1. Хоча функція більшості з них досі не з'ясована, кілька досліджень продемонстрували ключову роль гістидинкіназ групи III (GIII-НК), також званих OS1, у *N. crassa*, як позитивних регуляторів Os та Os-пов'язаних шляхів. Цікаво, що ці відмінності в сигнальних шляхах між дріжджами та нитчастими грибами, схоже, пов'язані з фенотипічними відмінностями, оскільки *S. cerevisiae* природно стійкий до ДКФ. Ці спостереження, а також той факт, що вплив ДКФ призводить до аномального

накопичення гліцерину у нитчастих грибів, переконливо свідчать про те, що ці фунгіциди впливають на шлях осморегуляції, взаємодіючи з GIII-НК. Дійсно, лабораторні та польові ізоляти, які несуть мутації в GIII-НК і демонструють стійкість до ДКФ, були виділені з декількох видів грибів. Що стосується польових ізолятів, то рівень резистентності до ДКФ, схоже, корелює з типом мутації. Польові ізоляти *B. cinerea* з точковими мутаціями в гені *BcOS1* характеризувалися помірною чутливістю до ДКФ, тобто  $IC_{50}$  була нижчою за 5 мг/л. Ці мутації призвели до зміни однієї амінокислоти в ділянці повтору НАМР, що є структурним орієнтиром GIII-НК. На противагу цьому, високостійкі ізоляти ( $IC_{50}$  вище 10 мг/л) *Alternaria alternata* та *Alternaria brassicicola* були ізольовані з поля і мали інсерції, делеції або нонсенс-мутації в ортологічних генах *Os1*. Хоча *B. cinerea* все ще контролюється ДКФ, за умови, що кількість застосувань цих фунгіцидів залишається низькою, існування високорезистентних польових ізолятів серед популяцій *Alternaria* spp. може становити серйозну проблему для управління спорідненими хворобами рослин. Для прогнозування їхньої еволюції необхідна оцінка ціни резистентності [65, 66].

Окрім добре задокументованої ролі в адаптації нитчастих грибів до високої осмолярності, було висловлено припущення, що GIII-НК може відігравати важливу роль у відповіді грибів на окислювальний стрес і в процесах розвитку, таких як конідіація. Очікується, що нездатність мутантів *A. brassicicola*, стійких до ДКФ, синтезувати AbNIK1p може суттєво вплинути на їхню пристосованість, принаймні за відсутності впливу дикарбоксиміду. У представленому тут дослідженні ця гіпотеза була перевірена за допомогою порівняльної фенотипової характеристики мутантних та диких ізолятів *A. brassicicola in vitro*, а також польової інокуляції сумішами стійких та диких ізолятів.

У *B. cinerea* за інактивації *BOS1*, ортологу *NIK1/OS1*, за стандартних умов культивування на аксенічному середовищі спостерігали значне зниження

утворення макроконідій. На основі цього спостереження і того факту, що утворення мікроконідій не порушувалось у цих *bos1*-нульових мутантів, автори припустили, що BOS1p, ймовірно, залучений до регуляції голопластичної конідієносності. Отримані результати показують, що *AbNIK1*-нульові мутанти все ще здатні утворювати конідії, що узгоджується з цією гіпотезою, оскільки відомо, що *A. brassicicola* утворює конідії ентеробластичним шляхом [65, 67].

Дослідження впливу мутацій у компонентах HOG-шляху на чутливість грибів до оксидативного стресу дали контрастні результати. Показано, що Hog1-пов'язані MAPK *S. pombe*, *Candida albicans* та *Aspergillus nidulans* активуються ROS і опосередковують відповіді на окислювальний стрес, тоді як Hog1p у *S. cerevisiae* не відіграє значної ролі в стійкості до окислювального стресу. Інактивація GIII-НК BOS1 у *B. cinerea* призводила до підвищення стійкості до менадіону, тоді як OS1-нульові мутанти та ізоляти дикого типу *N. crassa* були однаково чутливі до дії цієї сполуки. Аналогічно, не було виявлено відмінностей у чутливості *AbNIK1*-нульових мутантів *A. brassicicola* та ізолятів дикого типу [65, 67, 68].

Результати, отримані з трьома іншими польовими стійкими ізолятами, протестованими в польових умовах, також показали слабе відновлення з насіння за відсутності тиску ДКФ. Паралельно з цим, відновлення сапрофітної альтернативи з насіння завжди було вищим у цих зразках, ніж у зразках, сильно заражених *A. brassicicola*, незалежно від того, який ізолят використовували як джерело інокуляту. У сукупності ці спостереження дозволяють припустити, що *AbNIK1*-нульові мутанти можуть бути нездатними ефективно конкурувати з іншими сапрофітними грибами, які також присутні в насінневому середовищі.

Дані, отримані в ході конкурентних експериментів у контрольованих умовах, чітко показали, що втрата здатності синтезувати AbNIK1p у стійких до ДКФ мутантів *A. brassicicola* була пов'язана з сильним зниженням їхньої конкурентоспроможності. Дійсно, подвійна інокуляція рослин сумішшю дикого

типу та *AbNIK1*-нульових мутантів призводила до швидкого зменшення співвідношення біомаси *in planta* стійких ізолятів та ізолятів дикого типу [65].

### 3.3 Узагальнення

Отримана мережа взаємодій рослин і грибів має вигляд орієнтованого графу, який має 209 вузлів, 6684 ребер та 22 спільноти. Аналіз вбачає використання властивостей степенів вершин та належності взаємодіючих організмів до одних й тих самих спільнот.

При аналізі мережі, виявлено, що гриб *Fusarium graminearum* має степінь вершини 1798, тобто найбільшу кількість взаємодій з різними рослинами. *F. graminearum* — гомоталічний аскоміцет, який є збудником сажкових хвороб пшениці та ячменю і виробником мікотоксинів, таких як дезоксиніваленол.

Серед генів, які опосередковують патогенні взаємодії між даним грибом та пшеницею виділяють гени вірулентності *GIV1-5* — це Pth11-подібні GPCR, які експресуються під час інфікування рослин. Мутант *Gpmk1* MAP-кінази з видаленим ортологом *PMK1* неспроможний інфікувати рослини, продукувати мікотоксини та статеві розмножуватись. Сигнальні шляхи cAMP-РКА, Mgv1 та FgHog1 координуються, і відіграють важливу роль у регуляції продукції мікотоксинів, утворенні аскоспор та патогенезі. Гетеротримерні G-білки та GPCR добре збереглися у грибів для активації низхідних шляхів MAPK та cAMP-РКА. Ген *GPA2*  $G\alpha$  важливий для повної вірулентності та біосинтезу ДОН. GPCR можуть відігравати певну роль у патогенезі, що підтверджується функціями генів *GIV*, і сприйнятті сигналів хазяїна та навколишнього середовища. Giv1 може функціонувати перед cAMP-РКА та *Gpmk1* MAPK шляхами. *GIV1* — єдиний ген, що не належить до підродинаи EIG, утворює невеликий кластер з трьома іншими генами GPCR, які можуть мати функції, що



перетинаються. Giv2 може бути важливим для розпізнавання сигналів хазяїна для проникнення від клітини до клітини та поширення інвазивних гіф в інфікованих рослинних тканинах. Giv3 також важливий для інфекційного росту, і у мутанта *giv3* активність РКА була знижена.

Ааналізуючи мережу далі, знайдено вузли зі степенем 1, тобто з найменшою кількістю взаємодій. З переліку організмів обрано *Raphanus sativus* через широку розповсюдженість цієї сільськогосподарської рослинної культури в Україні. Редька городня має патогенну взаємодію з грибом *Alternaria brassicicola*, це некротрофний патоген, який викликає хворобу чорної плямистості у рослин, зокрема у представників роду *Brassica* і економічно важливих культур.

У взаємодії між *Raphanus sativus* і *Alternaria brassicicola* приймає участь ген *AbNIK1*, який кодує гістидинкіназу групи III. Польові ізоляти *A. brassicicola* що несуть нонсенс кодони або мікрделеції в гені *AbNIK1*, високостійкі до дикарбоксимідних фунгіцидів, відповідають нульовим мутантам. Осмотичний стрес від високої концентрації сорбіту в культуральному середовищі, суттєво впливав на ріст *AbNIK1*-нульових мутантів порівняно з дикими типами. Тести на розсаді редиски показали, що стійкі до ДКФ ізоляти залишаються агресивними. Втрата здатності синтезувати *AbNIK1p* у стійких до ДКФ мутантів *A. brassicicola* пов'язана з сильним зниженням їхньої конкурентоспроможності.

Вважається, що ДКФ, які є високоактивними сполуками широкого спектру дії, та фенілпіроли здійснюють свій токсичний вплив на гриби через активацію шляху осморегуляції. У грибів адаптація до умов високої осмолярності регулюється каскадами MAP-кіназ, високоосмолярним гліцериновим шляхом та осмочутливим шляхом. У нитчастих грибів існує декілька гістидинкіназ, включаючи ортологи *Sln1* (трансмембранного білку-осмосенсору). Ключову роль GIII-НК (*OS1*) мають як позитивні регулятори *Os* та *Os*-пов'язаних шляхів. ДКФ впливають на шлях осморегуляції, взаємодіючи з

GIII-НК. Лабораторні та польові ізоляти, які несуть мутації в GIII-НК, мають стійкість до ДКФ. У польових ізолятів рівень резистентності корелює з типом мутації в гені *VcOS1* або ортологічних генах *Os1*. Наявність високорезистентних польових ізолятів видів *Alternaria* може створювати серйозну проблему для управління спорідненими хворобами рослин. GIII-НК може відігравати важливу роль у відповіді грибів на окислювальний стрес і в процесі конідації.

Нездатність мутантів *A. brassicicola*, стійких до ДКФ, синтезувати AbNIK1p може суттєво вплинути на їхню пристосованість. *AbNIK1*-нульові мутанти здатні утворювати конідії. Не виявлено відмінностей у чутливості *AbNIK1*-нульових мутантів та ізолятів дикого типу до менадіону. *AbNIK1*-нульові мутанти можуть неефективно конкурувати з іншими сапрофітними грибами в насіннєвому середовищі.

#### 4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ

Облаштування робочих місць і умови праці людей, що працюють з електронно-обчислювальними машинами (ЕОМ) або комп'ютерами, чи відеотерміналами, мають відповідати 1 або 2 класу згідно з Гігієнічною кваліфікацією праці за показниками шкідливості. Конструкція робочого місця користувача ЕОМ має підтримувати оптимальну робочу позу з певними ергономічними якостями: ступні ніг – на підлозі або на підставці для ніг; стегна – у горизонтальній площині; передпліччя – вертикально; лікті – під кутом 70-90 градусів до вертикальної площини; зап'ястя зігнуті під кутом не більше 20 градусів відносно горизонтальної площини, нахил голови – 15-20 градусів відносно вертикальної площини і передбачати: достатній простір для робітника, вільну досяжність органів ручного управління в зоні моторного поля: відстань по висоті – до 133 см, по глибині – 40-50 см, розташування дисплею ЕОМ в робочій зоні, що забезпечувало б зручність огляду у вертикальній площині під кутом плюс-мінус 30° від лінії зору людини і можливість повертання монітору комп'ютера навколо горизонтальної та вертикальної осі. Висота робочої поверхні столу для ЕОМ має бути в межах 68-80 см, а ширина повинна забезпечувати можливість проведення операцій у зоні досяжності моторного поля (рекомендовано: висота – 72,5 см, ширина – 60-140 см, глибина – 80-100 см).

Робоче сидіння оператора ЕОМ повинно бути підйомно-поворотним, плоским, спереду закругленим, а для усунення статичного напруження м'язів рук влаштоване стаціонарними чи змінними підлокітниками.

Екран монітору та клавіатура мають знаходитись на оптимальній відстані від очей робітника, проте не ближче 60 см, з урахуванням розміру алфавітно-цифрових знаків і символів.

Якщо використання комп'ютеру є основною діяльністю, то прилад і його периферійні пристрої розташовуються на основному робочому столі, переважно, з лівого боку. Якщо його використання обмежене, то він, як правило, розташовуються на приставному столі, переважно з лівого боку від основного робочого столу.

Облаштування має надавати необхідні умови освітлення приміщення і робочого місця. Природне і штучне освітлення робочих місць, обладнаних персональними комп'ютерами, повинно відповідати державним будівельним нормам ДБН 2.5-28-2006 «Інженерне обладнання будинків і споруд. Природне і штучне освітлення». Природне світло має бути бічним, направленим, як правило, на північ чи північний схід при коефіцієнті не нижче 1,5 %. За необхідності дозволяється експлуатувати комп'ютер у приміщеннях без природного освітлення при узгодженні з органами Держпромгірнагляду і органами, та установами санітарно-епідеміологічної служби.

Вікна приміщень мають містити регульовальні засоби для відчинення, а також жалюзі, штори тощо.

Штучне освітлення приміщення з робочими місцями, обладнаними комп'ютерами загального та персонального користування, має бути всюди рівномірним. Якщо більшість роботи з документами, дозволяється комбіноване освітлення. Світильники розміщуються збоку від робочих місць (переважно ліворуч), чи локально над робочим місцем (при розташуванні комп'ютерів за периметром приміщення).

Як джерело світла при штучному освітленні застосовуються, переважно, люмінесцентні лампи. У світильниках місцевого освітлення дозволяється використання ламп розжарювання.

Рівень освітленості на робочому місці має бути 300-500 лк. При застосуванні комбінованого освітлення не рекомендовано мати відблиски на поверхні екрана та збільшення освітлення екрана вище 300 лк.

Важливою умовою безпеки особи, що перебуває перед дисплеєм, є правильний вибір візуальних налаштувань екрану та світлотехнічних умов робочого місця. Робота з моніторами при неправильному виборі яскравості й освітленості дисплею, контрастності знаків, їх кольорів, за наявності відблисків, тремтіння та мерехтіння зображення призводить до зорового стомлення, головного болю, значного психофізіологічного навантаження, погіршення зору.

Негативний вплив комп'ютерних технологій на людей це, в першу чергу, підвищені фонові концентрації іонів, електромагнітні та рентгенівські випромінювання притаманні відеодисплейним терміналам (ВДТ) на основі електронно-променевих трубок, шум, вібрація у джерелі ВДТ, психосоціальні фактори робочого середовища, нервово-емоційна напруга тощо. Наказом Державного комітету України з промислової безпеки, охорони праці та гірничого нагляду від 23 березня 2010 р. № 65 затверджено Правила охорони праці під час експлуатації електронно-обчислювальних машин (НПАОП 0.00-1.28-10). Згідно цих правил та Державних санітарних правил і норм роботи з візуальними дисплейними терміналами ЕОМ (ДСанПіН 3.3.2-007-98), площа приміщення, де розміщено комп'ютер, має бути не меншою від 6 м<sup>2</sup> з розрахунку на одне робоче місце., а об'єм – не менше 20 куб. м. Будівлі та приміщення, де розташовані робочі місця, повинні бути не нижче II ступеня вогнестійкості згідно з ДБН В.1.1.7-2002. Заборонено розташування приміщень з робочими місцями працівників у підвалах і цокольних поверхах (ДСанПіН 3.3.2-007-98).

Потужність експозиційної дози рентгенівського випромінювання на відстані 0,05 м від екрана та корпусу комп'ютера відповідно до Норми радіаційної безпеки України (НРБУ-97) не повинна перевищувати 0,1 мбер/год. (100 мкР/год), а вміст в повітрі робочої зони озону – 0,1 мг/м<sup>3</sup>; оксиду азоту – 5 мг/м<sup>3</sup>; пилу – 4 мг/м<sup>3</sup>. Оптимальним рівнем аероіонізації на робочому місці вважається вміст легких іонів від 150 до 5000 в 1 см куб., повітря.

Робота комп'ютера і ВДТ призводить до зміни фонової концентрації іонів повітря. Так, приблизно через 5 хв. роботи монітору концентрація легких негативних іонів знижується у 5-10 разів (фонове значення 350-620 іонів/см<sup>3</sup>), а через 3 год. роботи їх концентрація наближається до 0. Знижується також концентрація середніх і тяжких негативних іонів, натомість концентрація позитивного заряджених іонів різко зростає, що дуже несприятливо позначається на газообміні в легенях, загальному почутті людини. Суттєва кількість позитивних іонів, особливо тяжких, призводить до підвищення артеріального тиску, тахікардії, прояву болю в області серця, затрудненню дихання, прискоренню швидкості зсідання еритроцитів, розладу функцій центральної нервової системи, порушення травлення.

У приміщеннях із комп'ютерами варто щоденно проводити вологе прибирання. Також у них мають бути медичні аптечки першої допомоги та система автоматичної пожежної сигналізації із димовими пожежними оповіщувачами та переносними вуглекислотними вогнегасниками.

Вимоги стосовно оптимальних умов мікроклімату, рівнів шуму, вібрації, електромагнітного, ультрафіолетового та інфрачервоного випромінювання та електростатичного поля зазначені у ДСанПіН 3.3.2-007-98.

Режим праці та відпочинку працівників ЕОМ визначається ДСан Пін 3.3.2-007-98. Через кожні 40-50 хв. роботи необхідно робити 3-5-хвилинні перерви для відпочинку. Сумарна тривалість роботи на день не повинна перевищувати 4 год., а на тиждень – 20 год.

Трудову діяльність з ЕОМ розділяють на три групи:

- 1) А – зчитування інформації (діалоговий режим);
- 2) Б – введення інформації;
- 3) В – творча робота в режимі діалогу з комп'ютером (переклад і редагування текстів тощо).

Роботу з комп'ютером залежно від напруженості поділяють на 3 категорії: в групах А і Б, перша і друга категорії визначаються за загальним числом

зниженої або введеної інформації; в групі В, категорія 3, за загальним часом роботи за зміну.

Тривалість роботи на комп'ютерах без регламентованої перерви не повинна перевищувати 2 год. При 8-годинному робочому дні регламентовану перерву необхідно встановлювати для різних категорій робіт:

- для 1 – через 2 год. від початку зміни і після обідньої перерви тривалістю по 10 хв.

- для 2 – через 2 години від початку зміни тривалістю 15 хв. і через 1,5 і 2,5 год. після обідньої перерви тривалістю 15 і 10 хв. відповідно або тривалістю 5-10 хв. Через кожну 1 год. роботи, в залежності від особливості технічного процесу;

- для 3 – через 2 год. від початку зміни і через 1,5 і 2,5 год. після обідньої перерви тривалістю 20 хв. кожна або протягом 5-15 хвилин через кожну 1 год. роботи, в залежності особливості технічного процесу.

Навантаження за робочу зміну при роботі за комп'ютером не має перевищувати для групи А – 60 тис. знаків, для групи Б – 45 тис. знаків, для групи В – 6 год.

Під час роботи на комп'ютері у нічну зміну, незалежно від групи і категорії робіт, тривалість регламентованих перерв збільшується на 60 хвилин.

Протягом регламентованої перерви варто проводити активний відпочинок – комплекс профілактично-реабілітаційних вправ, перебування на свіжому повітрі. Час роботи педагогів, які працюють у дисплейних класах, не повинна перевищувати 4 год. на день; максимальний час занять для студентів молодших курсів – 2 год. на день, а студентів старших курсів – 3 год.

Для профілактики і попередження захворювань при роботі з комп'ютером треба дотримуватись режиму дня, раціонально чергувати працю й відпочинок, вправно виконувати фізичні вправи, використовувати елементи природного середовища для підвищення резистентності організму, розширення норми реакції.

Найчастішою причиною загибелі людей на пожежах є задуха, що виникає через зменшення концентрації кисню навколишнього середовища, і впливу продуктів горіння (чадний газ, ціанистий водень, фосген, диціан, оксиди сірки і азоту, діоксид тощо). При пожежі вже протягом перших 20-60 секунд концентруються небезпечні шкідливі речовини.

Виділення шкідливих речовин може виникати не лише через пожежі. Іноді досить підвищеної температури, щоб у повітря почали надходити такі речовини. В даному випадку їх небезпечність підвищується, оскільки люди очікують появи шкідливих речовин під час пожежі, а не після неї. Наприклад, достатньо відкритого вогню чи нагрітого металу, щоб хлороформ, чотирихлористий вуглець, трихлоретилен почали розкладатися з виділенням фосгену. Хлороформ використовують у хімічній промисловості для протравлення, чотирихлористий вуглець і трихлоретилен застосовують в якості розчинників. При розкладанні трихлоретилена, крім фосгену, утворюються соляна кислота і чадний газ, що потребує більшої обережності при роботі з дними речовинами.

Велику небезпеку несуть продукти горіння пластмас. Наприклад, під час горіння 1 кг пінополіуретану в 1 м<sup>3</sup> утворюється концентрація ціанистого водню, що у 10 разів вища летальної дози.

Основні причини виникнення пожеж:

- порушення техніки безпеки;
- неправильне поводження з вогнем;
- несправність електромережі;
- підпали.

Серед головних і розповсюджених причин пожеж є підпали. Працівники карного розшуку разом з пожежними працюють для запобігання і розслідування підпалів, чітко відпрацьовується взаємодія у випадку їх виявлення. В якості профілактики дільничні інспектори під особливим контролем тримають неблагополучні категорії людей.



Загибель людей опосередкована не лише небезпечними факторами пожежі, але й психологічним впливом. Часто протягом пожежі виникають почуття страху і паніки, яке призводить до збільшення постраждалих. Крім психологічного тиску на людину від небезпеки існує ще один фактор, який підсилює негативні реакції. Це дія на людину продуктів горіння, які можуть викликати підвищене почуття паніки, наприклад, ціанистий водень.

Правила для збереження життя і здоров'я людей під час пожежі:

1) при загоранні одягу на людині не давати їй бігти; необхідно повалити її на землю і рясно полити водою, збити вогонь;

2) не роздягати обпаленого, якщо одяг його прогорів, накрити постраждалі частини тіла стерильною марлею, іншим матеріалом;

3) перед входом до палаючого будинку, потрібно накритись з головою мокрим покривалом, шматком щільної тканини тощо;

4) двері до задимленого приміщення треба відкривати обережно, так як швидке зростання кисню повітря може призвести до спалаху;

5) для захисту від диму та високої температури при гасінні пожеж дихати необхідно через зволожену тканину;

6) не стрибати вниз з висоти вище 3 поверху, так як це надто небезпечно.

Горіння одягу, безпосередні контакти з полум'ям, розжареними предметами, рідинами, які горять, спричиняють опіки різного ступеню.

Опіки I, II, III А ступенів відносяться до поверхневих. Вони здатні загоюватися самостійно з повним відновленням шкірного покриву навіть на великій площі опіку. Глибокі опіки III Б та IV ступенів мають відмінності в томк, що загоюються рубцюванням та переважно вимагають хірургічних втручань.

Перша допомога має спрямовуватись на усунення дії високої температури на потерпілого. Його кладуть в горизонтальне положення та швидко гасять одяг, що горить, будь-яким чином.

При невеликому опіку I ступеня треба якомога швидше підставити обпечене місце під струмінь холодної води та тримати до зниження болі, після цього змочити уражену ділянку спиртом або одеколоном, без накладання пов'язки.

При сильних опіках та утворенні пухирів треба накласти на них стерильну антисептичну пов'язку. При відсутності таких матеріалів застосовують чистий рушник, простирadlo, хустинку тощо, дають знеболювальні препарати.

При великих опікових ураженнях шкіри необхідно терміново викликати швидку допомогу, закутати потерпілого чистим пропрасованим простирadлом, дати знеболювальні препарати та велику кількість рідини.

При сильних опіках заборонено:

- обробляти шкіру спиртом, одеколоном, поливати пухирі та обвуглену шкіру водою;
  - проколувати пухирі, які утворились, щоб не інфікувати рану;
  - змащувати уражені місця жиром, розчином брильянтовим зеленим, засипляти порошками;
  - зривати прилиплі до ділянки опіку частини одягу;
  - дозволяти постраждалому самостійно пересуватись (можливий шок)
- [69].

Перша долікарська допомога надається одразу на місці ураження або біля неї за допомогою аптечки швидкої допомоги чи підручних засобів. Допомога постраждалому, що надається немедичними працівниками, повинна обмежуватися. При наданні першої долікарської допомоги необхідно спиратись на принципи правильності, доцільності, швидкості, продуманості, рішучості, спокою.

Послідовність надання першої долікарської допомоги:

1. усунути вплив на організм чинників, які загрожують здоров'ю та життю постраждалого;

2. проаналізувати стан постраждалого, визначити характер і тяжкість травми, що має найбільшу загрозу для життя постраждалого та послідовність заходів щодо його порятунку;

3. виконання необхідних дій для відновлення життєво важливих функцій організму та запобігання ускладненням в пріоритеті терміновості (відновити прохідність дихальних шляхів, здійснити штучне дихання, провести зовнішній масаж серця, зупинити кровотечу, знеболити, іммобілізувати місце перелому, накласти пов'язку тощо);

4. викликати швидку медичну допомогу чи лікаря, або забезпечити транспортування постраждалого до найближчого лікувального закладу;

5. підтримувати основні життєві функції постраждалого до прибуття медичного працівника, пам'ятаючи, що зробити висновок про смерть постраждалого має право лише лікар.

Проводячи такі дії, треба бути уважним і обережним, щоб не завдати шкоду собі та не заподіяти додаткової травми постраждалому. Особливо, коли потерпілого треба звільнити з-під дії електричного струму, завалу, винести з палаючого приміщення, при порятунку утопленика. Якщо допомогу надають кілька осіб, деякі із вказаних дій можна робити паралельно.

Після обстеження надають першу невідкладну допомогу. Особа, що надає першу допомогу, має знати головні ознаки порушення життєво важливих функцій організму людини, загальні принципи надання першої долікарської допомоги і її прийоми щодо характеру отриманих постраждалим пошкоджень, вміти користуватися аптечкою швидкої допомоги.

Аптечка швидкої допомоги з набором медикаментів і засобів обов'язково має бути на всіх транспортних засобах, а також на підприємствах, в організаціях та установах чи їх підрозділах, зокрема там, де проводяться небезпечні або шкідливі роботи. Комплектація аптечок має проводитись, враховуючи умови праці та кількість працівників. Подібний набір медикаментів і засобів для

надання долікарської допомоги доповнений особистими ліками рекомендовано також мати вдома [70].

## ВИСНОВКИ

1. Взаємодії між рослинами і грибами, є дуже складними і багатокомпонентними процесами, які зумовлені безліччю молекулярних сигналів, що впливають на клітинну, епігенетичну та генетичну регуляцію функціонування організмів. Дані зв'язки для учасників можуть бути корисними (мутуалістичними) або шкідливими (конкуренція, паразитизм).

2. Більшість взаємодій у ризосфері відбувається за участю мікроскопічних грибів та кореневої системи рослин шляхом виділення у своє безпосереднє оточуюче середовище широкого спектру метаболітів і сигнальних молекул. На це реагують сприймаючі організми, у яких змінюється регуляція різних сигнальних шляхів і в результаті експресія генів.

3. Для ефективного вивчення даних взаємодій обчислювальна біологія має потужний інструмент аналізу мереж за допомогою їх візуалізації у вигляді графів, застосовуючи методи і властивості дискретної математики. Граф є структурою даних, яка містить набір об'єктів і сукупність парних зв'язків між ними.

4. Граф передбачає облік великого об'єму даних і окремі цифрові бази для їх зберігання, обробки та аналізу, тобто використання комп'ютерів зі спеціальним програмним забезпеченням. Подібних досліджень в Україні бракує.

5. Побудовано мережу у вигляді орієнтованого графу за базою даних «паразитичний гриб – рослина», який має 209 вузлів (вершин), 6684 ребер та 22 спільноти. Аналіз проводився, використовуючи властивості степенів вузлів — кількості зв'язків організмів, які відображені різними розмірами, і належності поєднаних вершин до одних спільнот, що виділялись різними кольорами.

6. Найбільшу кількість взаємодій (1798) має гриб *Fusarium graminearum*, а найменшу (1) — декілька організмів, з яких обрано рослину *Raphanus sativus*

(редька городня) через її відносно більшу розповсюдженість і значення в Україні.

7. Гомоталічний аскоміцет *F. graminearum* є збудником сажкових хвороб пшениці та ячменю і виробником мікотоксинів, таких як дезоксиніваленол. Розглянуту патогенну взаємодію цього гриба з рослинами роду *Triticum* (пшеницею) опосередковують гени вірулентності *GIV1-5* (Pth11-подібні GPCR), *Gpmk1*, ортолог *PMK1*, та сигнальні шляхи cAMP-РКА, *Mgv1* та *FgHog1*. Мутант *Gpmk1* з видаленим ортологом *PMK1* неспроможний інфікувати рослини, продукувати ДОН та здійснювати статеве розмноження. *R. sativus* має патогенну взаємодію з грибом *Alternaria brassicicola*, це некротрофний патоген, який викликає хворобу чорної плямистості у рослин, зокрема у представників роду *Brassica* і економічно важливих культур. У їх взаємодії приймає участь ген *AbNIK1*, який кодує гістидинкіназу групи III. Втрата здатності синтезувати *AbNIK1p* у стійких до дикарбоксимідних фунгіцидів мутантів *A. brassicicola* знижує їхню пристосованість та здатність до конкуренції, але спроможність утворювати конідії зберігається.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Базуючись на викладеному матеріалі та проведеній роботі можна надати такі рекомендації для практичного застосування:

- 1) виконувати аналіз за допомогою інших властивостей мереж;
- 2) поширювати методи мережевого аналізу, обчислювальної біології та подібних напрямів серед науковців для застосування у дослідженнях з метою покращення їх ефективності в одержанні нових знань і вирішенні проблем;
- 3) також популяризувати серед педагогів, учнів і суспільства для впровадження у навчальний процес з метою наочнішого, зрозумілішого та більш поглибленого вивчення зв'язків між знаннями, зокрема про взаємодії між живими організмами і оточуючим середовищем;
- 4) приймати участь у наповненні існуючих баз та наборів даних або створювати власні;
- 5) також брати участь у розробці та покращенні спеціального програмного забезпечення;
- 6) взаємодіяти з відповідними спільнотами, організаціями та компаніями, наприклад з сільськогосподарськими, біотехнологічними, екологічними, медичними тощо.
- 7) наприклад, як показано в даній роботі, можна знизити шкідливий вплив патогенних грибів на пшеницю та редиску, впливаючи на певні гени або сигнальні шляхи, тому при співпраці з агрономами це може сприяти кращому захисту рослинних культур і ґрунтів, зменшенню використання пестицидів та підвищенню врожайності.
- 8) потужним технологічним доповненням для аналізу мереж може слугувати використання штучного інтелекту, який зараз дуже активно розвивається.

## ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Взаємовідносини між організмами. URL: [https://uk.wikipedia.org/wiki/Взаємовідносини\\_між\\_організмами](https://uk.wikipedia.org/wiki/Взаємовідносини_між_організмами) (дата звернення: 10.12.2023).
2. Advances in plant microbiome and sustainable agriculture : book / ed. by A.N. Yadav *et al.* Singapore : Springer Singapore, 2020. V. 19. 296 p. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-981-15-3208-5>.
3. Наука про мережі. URL: [https://uk.wikipedia.org/wiki/Наука\\_про\\_мережі](https://uk.wikipedia.org/wiki/Наука_про_мережі) (дата звернення: 10.12.2023).
4. Biological network. URL: [https://en.wikipedia.org/wiki/Biological\\_network](https://en.wikipedia.org/wiki/Biological_network) (дата звернення: 10.12.2023).
5. Toju H., Tanabe A.S., Sato H. Network hubs in root-associated fungal metacommunities. *Microbiome*. 2018. Vol. 6, No 116. 16 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0497-1>.
6. Network mapping of root–microbe interactions in *Arabidopsis thaliana* / X. He *et al.* *npj Biofilms Microbiomes*. 2021. Vol. 7, No 72. 10 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41522-021-00241-4>.
7. Wootton J. T., Emmerson M. Measurement of interaction strength in nature. *Annual review of ecology, evolution, and systematics*. 2005. Vol. 36, No 1. P. 419–444. DOI: [10.1146/annurev.ecolsys.36.091704.175535](https://doi.org/10.1146/annurev.ecolsys.36.091704.175535).
8. Introduction to Species Interactions. URL: <https://bio.libretexts.org/@go/page/69870> (дата звернення: 10.12.2023).
9. Задорожний К. М. Біологія і екологія (рівень стандарту) : підруч. для 11 кл. закл. загал. серед. освіти. Харків : Вид-во «Ранок», 2019. 208 с.
10. Древаль О. М. Методичні вказівки до виконання практичного заняття «Біотичні взаємовідносини. Рівняння Лотки – Вольтерри» з дисципліни



«Екологія» для студентів спеціальності 263 «Цивільна безпека», освітня програма «Охорона праці». Харків : НТУ «ХПІ», 2020. 20 с.

11. Biological interaction. URL: [https://en.wikipedia.org/wiki/Biological\\_interaction](https://en.wikipedia.org/wiki/Biological_interaction) (дата звернення: 10.12.2023).

12. Plant–fungi interactions: where it goes? / A. K. H. Priyashantha *et al.* *Biology*. 2023. Vol. 12, No 6. P. 809-831. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology12060809>.

13. Friends or foes? Emerging insights from fungal interactions with plants / S. Zeilinger *et al.* *Fems microbiology reviews*. 2016. Vol. 40, No 2. P. 182-207. DOI: <https://doi.org/10.1093/femsre/fuv045>.

14. Bennett J. A., Cahill J. F. Jr. Fungal effects on plant-plant interactions contribute to grassland plant abundances: evidence from the field. 2016. *Journal of ecology*. 2016. Vol. 104, No 3. P. 755–764. DOI: <https://doi.org/10.1111/1365-2745.12558>.

15. Badri D. V., Vivanco J. M. Regulation and function of root exudates. *Plant, cell & environment*. 2009. Vol. 32, No 6. P. 666–681. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3040.2009.01926.x>.

16. Deciphering the rhizosphere microbiome for disease-suppressive bacteria / R. Mendes *et al.* *Science*. 2011. Vol. 332, No 6033. P. 1097–1100. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1203980>.

17. Bonfante P., Genre A. Mechanisms underlying beneficial plant–fungus interactions in mycorrhizal symbiosis. *Nature communications*. 2010. Vol. 1, No 48. 11 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms1046>.

18. Fungal lipochitooligosaccharide symbiotic signals in arbuscular mycorrhiza / F. Maillet *et al.* *Nature*. 2011. Vol. 469, No 7328. P. 58–63. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature09622>.

19. Oldroyd G. E. D., Downie J. A. Coordinating nodule morphogenesis with rhizobial infection in legumes. *Annual review of plant biology*. 2008. Vol. 59, No 1. P. 519–546. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.arplant.59.032607.092839>.

20. Oldroyd G. E. D., Harrison M. J., Paszkowski U. Reprogramming plant cells for endosymbiosis. *Science*. 2009. Vol. 324, No 5928. P. 753–754. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1171644>.

21. Chemical signaling involved in plant–microbe interactions / F. O. Chagas *et al.* *Chemical society reviews*. 2018. Vol. 47, No 5. P. 1652–1704. DOI: <https://doi.org/10.1039/c7cs00343a>.

22. Arabinogalactan proteins in root-microbe interactions / E. Nguema-Ona *et al.* *Trends in plant science*. 2013. Vol. 18, No 8. P. 440–449. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2013.03.006>.

23. Plant-microbe interactions: harnessing next-generation molecular technologies for sustainable agriculture : book / ed. by J. Sahu, A. Vaishnav, H. B. Singh. Boca Raton : CRC Press, 2022. 324 p. DOI: <https://doi.org/10.1201/9781003171416>.

24. Trichoderma: the “secrets” of a multitalented biocontrol agent / M. Sood *et al.* *Plants*. 2020. Vol. 9, No 6. P. 762–787. DOI: <https://doi.org/10.3390/plants9060762>.

25. Ethylene modulates the role of NONEXPRESSOR OF PATHOGENESIS-RELATED GENES1 in cross talk between salicylate and jasmonate signaling / A. Leon-Reyes *et al.* *Plant physiology*. 2009. Vol. 149, No. 4. P. 1797–1809. DOI: <https://doi.org/10.1104/pp.108.133926>.

26. Doornbos R.F., van Loon L. C., Bakker P. A. H. M. Impact of root exudates and plant defense signaling on bacterial communities in the rhizosphere. A review. *Agronomy for Sustainable Development*. 2012. Vol. 32, No 1. P. 227–243. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13593-011-0028-y>.

27. Zipfel C., Oldroyd G. E. D. Plant signalling in symbiosis and immunity. *Nature*. 2017. Vol. 543, No 7645. P. 328–336. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature22009>.

28. Plant beneficial endophytic bacteria: mechanisms, diversity, host range and genetic determinants / I. Afzal *et al.* *Microbiological Research*. 2019. Vol. 221. P. 36–49. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micres.2019.02.001>.

29. The Soil-borne legacy / P. A. H. M. Bakker *et al.* *Cell*. 2018. Vol. 172, No 6. P. 1178–1180. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.024>.

30. Venturi V., Keel C. Signaling in the rhizosphere. *Trends in plant science*. 2016. Vol. 21, No 3. P. 187–198. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2016.01.005>.

31. Induced systematic resistance by beneficial microbes / C. M. J. Pieterse *et al.* *Annual review of phytopathology*. 2014. Vol. 52, No 1. P. 347–375. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-phyto-082712-102340>.

32. Schulz S., Dickschat J. S. Bacterial volatiles: the smell of small organisms. *Natural product reports*. 2007. Vol. 24, No 4. P. 814–842. DOI: <https://doi.org/10.1039/b507392h>.

33. Mackey D., McFall A. J. MAMPs and MIMPs: proposed classifications for inducers of innate immunity. *Molecular microbiology*. 2006. Vol. 61, No. 6. P. 1365–1371. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2006.05311.x>.

34. Hedden P., Sponsel V. A century of gibberellin research. *Journal of plant growth regulation*. 2015. Vol. 34, No 4. P. 740–760. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00344-015-9546-1>.

35. Natural rice rhizospheric microbes suppress rice blast infections / C. Spence *et al.* *Bmc plant biology*. 2014. Vol. 14, No 130. 17 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2229-14-130>.

36. Ethylene: traffic controller on hormonal crossroads to defense / C. Broekgaarden *et al.* *Plant physiology*. 2015. Vol. 169, No 4. P. 2371–2379. DOI: <https://doi.org/10.1104/pp.15.01020>.

37. Bacteria establish an aqueous living space in plants crucial for virulence / X. F. Xin *et al.* *Nature*. 2016. Vol. 539, No 7630. P. 524–529. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature20166>.

38. Ullstrup A. J. The impacts of the southern corn leaf blight epidemics of 1970-1971. *Annual review of phytopathology*. 1972. Vol. 10, No 1. P. 37–50. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.py.10.090172.000345>.

39. Systematic domain swaps of iterative, nonreducing polyketide synthases provide a mechanistic understanding and rationale for catalytic reprogramming / A. G. Newman *et al.* *Journal of the american chemical society*. 2014. Vol. 136, No 20. P. 7348–7362. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja5007299>.

40. McMullen M., Jones R., Gallenberg D. Scab of wheat and barley: a re-emerging disease of devastating impact. *Plant disease*. 1997. Vol. 81, No 12. P. 1340–1348. DOI: <https://doi.org/10.1094/pdis.1997.81.12.1340>.

41. Plant age and seasonal timing determine endophyte growth and alkaloid biosynthesis / B. Fuchs *et al.* *Fungal ecology*. 2017. Vol. 29. P. 52–58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.funeco.2017.06.003>.

42. Kanyuka K., Rudd J. J. Cell surface immune receptors: the guardians of the plant's extracellular spaces. *Current opinion in plant biology*. 2019. Vol. 50. P. 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2019.02.005>.

43. Sen R., Nayak L., De R. K. A review on host–pathogen interactions: classification and prediction. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2016. Vol. 35, No 10. P. 1581–1599. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2716-7>.

44. Computational network biology: data, models, and applications / C. Liu *et al.* *Physics reports*. 2020. Vol. 846. P. 1–66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physrep.2019.12.004>.

45. Graph representation learning in bioinformatics: trends, methods and applications / H.-C. Yi *et al.* *Briefings in bioinformatics*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/bib/bbab340>.

46. A guide to conquer the biological network era using graph theory / M. Koutrouli *et al.* *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2020. Vol. 8. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00034>.

47. GCNCDA: A new method for predicting circRNA-disease associations based on Graph Convolutional Network Algorithm / L. Wang *et al.* *PLOS computational biology*. 2020. Vol. 16, No 5. 19 p. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007568>.

48. Interactome. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Interactome> (дата звернення: 10.12.2023).

49. Novel interactomics approach identifies ABCA1 as direct target of evodiamine, which increases macrophage cholesterol efflux / L. Wang *et al.* *Scientific reports*. 2018. Vol. 8, No 11061. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29281-1>.

50. The genetic landscape of a cell / M. Costanzo *et al.* *Science*. 2010. Vol. 327, No 5964. P. 425–431. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1180823>.

51. PHI-base. URL: <https://poc.molecularconnections.com/phibase-v2/#/about> (дата звернення: 10.12.2023).

52. Gephi. URL: <https://gephi.org/about> (дата звернення: 10.12.2023).

53. Силові алгоритми візуалізації графів. URL: [https://uk.wikipedia.org/wiki/Силові\\_алгоритми\\_візуалізації\\_графів](https://uk.wikipedia.org/wiki/Силові_алгоритми_візуалізації_графів) (дата звернення: 10.12.2023).

54. Степінь вершини (теорія графів). URL: [https://uk.wikipedia.org/wiki/Степінь\\_вершини\\_\(теорія\\_графів\)](https://uk.wikipedia.org/wiki/Степінь_вершини_(теорія_графів)) (дата звернення: 10.12.2023).

55. Zhang L., Peixoto T. P. Statistical inference of assortative community structures. *Physical review research*. 2020. Vol. 2, No 4. P. 14. DOI: <https://doi.org/10.1103/physrevresearch.2.043271>.

56. Peixoto P. T. Bayesian Stochastic Blockmodeling. *Advances in network clustering and blockmodeling* : book / ed. by P. Doreian, V. Batagelj, A. Ferligoj. Hoboken, 2020. P. 289–332. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781119483298>.

57. An expanded subfamily of G-protein-coupled receptor genes in *Fusarium graminearum* required for wheat infection / C. Jiang *et al.* *Nature microbiology*. 2019. Vol. 4, No 9. P. 1582–1591. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0468-8>.

58. The infection biology of *Fusarium graminearum*: defining the pathways of spikelet to spikelet colonisation in wheat ears / N. A. Brown *et al.* *Fungal biology*. 2010. Vol. 114, No 7. P. 555–571. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2010.04.006>.

59. Structure-function analyses of the Pth11 receptor reveal an important role for CFEM motif and redox regulation in rice blast / Y. Kou *et al.* *New phytologist*. 2016. Vol. 214, No 1. P. 330–342. DOI: <https://doi.org/10.1111/nph.14347>.

60. Mitogen-activated protein kinase signaling in plant pathogenic fungi / C. Jiang *et al.* *PLOS pathogens*. 2018. Vol. 14, No 3. 8 p. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006875>.

61. Characterization of the two-speed subgenomes of *Fusarium graminearum* reveals the fast-speed subgenome specialized for adaption and infection / Q. Wang *et al.* *Frontiers in plant science*. 2017. Vol. 8, No 140. 13 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2017.00140>.

62. The adenylyl cyclase plays a regulatory role in the morphogenetic switch from vegetative to pathogenic lifestyle of *Fusarium graminearum* on wheat / J. Bormann *et al.* *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9, No 3. 13 p. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091135>.

63. Редька городня. URL: [https://uk.wikipedia.org/wiki/Редька\\_городня](https://uk.wikipedia.org/wiki/Редька_городня) (дата звернення: 10.12.2023).

64. *Alternaria brassicicola*. URL: [https://en.wikipedia.org/wiki/Alternaria\\_brassicicola](https://en.wikipedia.org/wiki/Alternaria_brassicicola) (дата звернення: 10.12.2023).

65. Effect of null mutations in the *AbNIK1* gene on saprophytic and parasitic fitness of *Alternaria brassicicola* isolates highly resistant to dicarboximide fungicides / B. Iacomi-Vasilescu *et al.* *Plant pathology*. 2008. Vol. 57, No 5. P. 937–947. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3059.2008.01864.x>.

66. Survey of mutations of a histidine kinase gene *BcOS1* in dicarboximide-resistant field isolates of *Botrytis cinerea* / M. Oshima *et al.* *Journal of general plant pathology*. 2006. Vol. 72, No 1. P. 65–73. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10327-005-0247-7>.

67. A class III histidine kinase acts as a novel virulence factor in *Botrytis cinerea* / M. Viaud *et al.* *Molecular Plant-Microbe Interactions*. 2006. Vol. 19, No 9. P. 1042–1050. DOI: <https://doi.org/10.1094/mpmi-19-1042>.

68. Aguirre J., Hansberg W., Navarro R. Fungal responses to reactive oxygen species. *Medical mycology*. 2006. Vol. 44, s1. P. 101–107. DOI: <https://doi.org/10.1080/13693780600900080>.

69. Грибан В. Г., Фоменко А. Є., Казначєєв Д. Г. Безпека життєдіяльності та охорона праці : підруч. Дніпро : Дніпроп. держ. ун-т внутр. справ, 2022. 388 с.

70. Охорона праці та цивільний захист : підручник / О. Г. Левченко та ін. ; за ред. О. Г. Левченка. Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2019. 420 с.

**Декларація  
академічної доброчесності  
здобувача вищої освіти ЗНУ**

Я Авраменко Ярослав Анатолійович, студент 2 курс,  
форми навчання денної, факультету біологічного,  
спеціальність 091 Біологія, адреса електронної пошти edu.khaud@s1mail.me,

– підтверджую, що написана мною кваліфікаційна робота на тему  
«Мережевий аналіз та створення графів за темою «Взаємодія рослин та  
грибів»» відповідає вимогам академічної доброчесності та не містить  
порушень, що визначені у ст. 42 Закону України «Про освіту», зі змістом яких  
ознайомлений;

– заявляю, що надана мною для перевірки електронна версія роботи є  
ідентичною її друкованій версії;

згоден на перевірку моєї роботи на відповідність критеріям академічної  
доброчесності у будь-який спосіб, у тому числі за допомогою інтернет-системи,  
а також на архівування моєї роботи в базі даних цієї системи.

Дата \_\_\_\_\_ Підпис \_\_\_\_\_

ПІБ \_\_\_\_\_  
(студент)

Дата \_\_\_\_\_ Підпис \_\_\_\_\_

ПІБ \_\_\_\_\_  
(науковий керівник)