

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ

РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ –

МСХА имени К.А. ТИМИРЯЗЕВА
(ФГБОУ ВО РГАУ - МСХА имени К.А. Тимирязева)

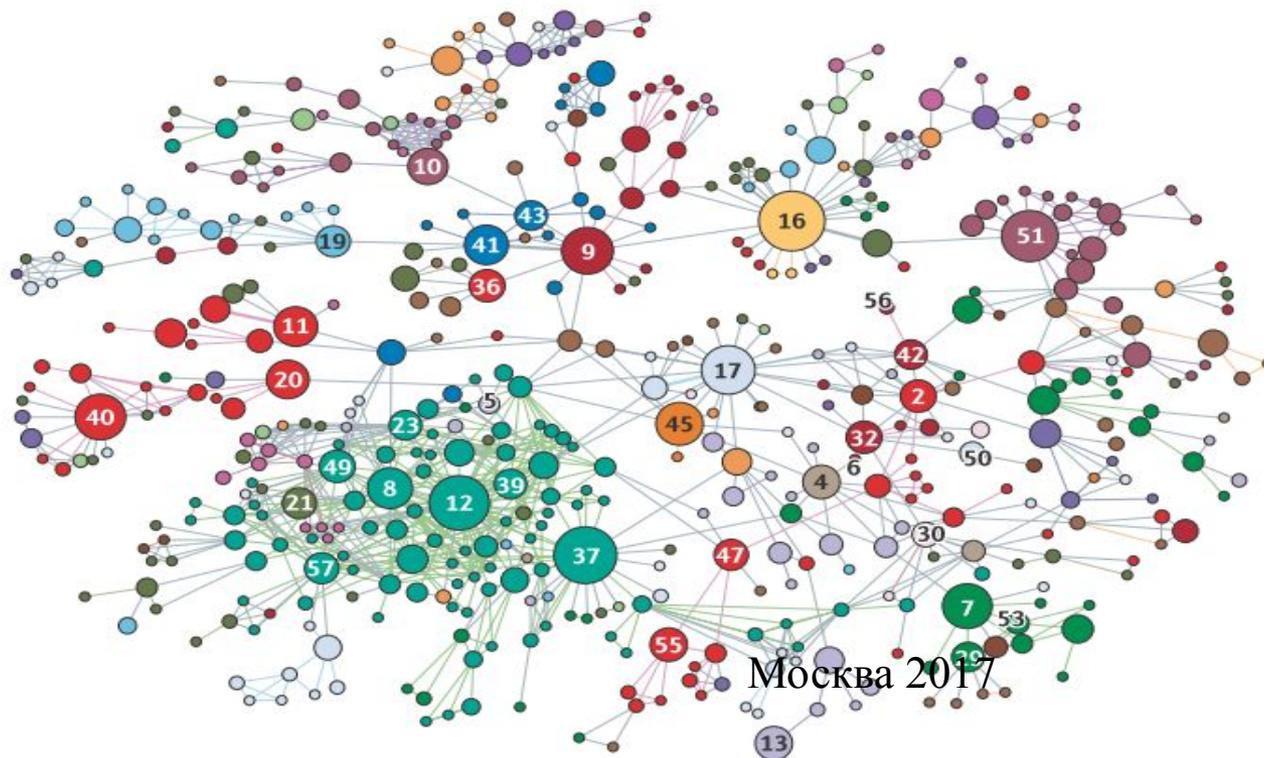
Факультет зоотехнии и биологии

Кафедра зоологии

Доклад

по дисциплине «Теория эволюции» на тему:

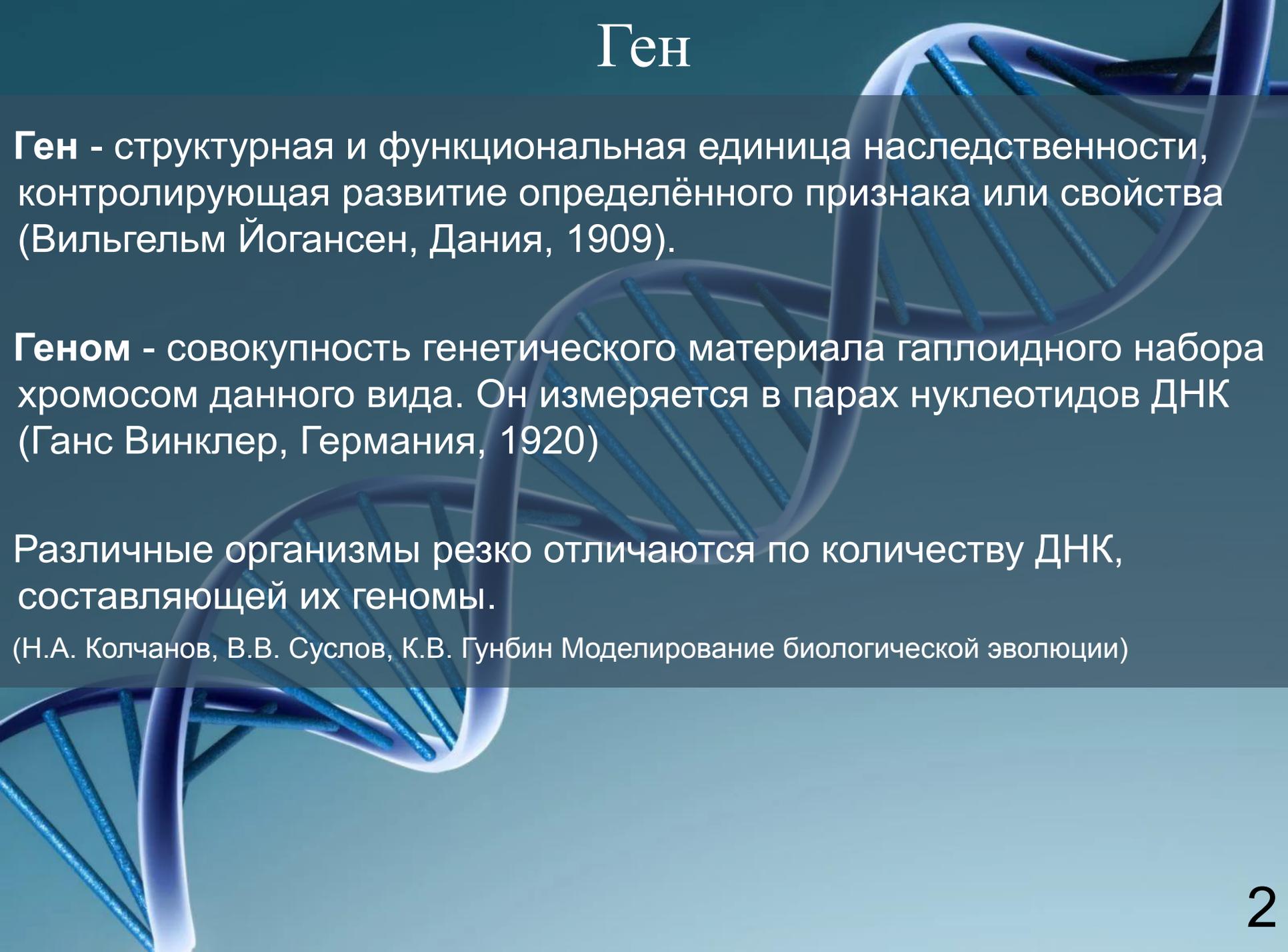
«Генные сети»



Выполнила:
студентка 405 группы
Коржавина О. А.

Москва 2017

Ген



Ген - структурная и функциональная единица наследственности, контролирующая развитие определённого признака или свойства (Вильгельм Йогансен, Дания, 1909).

Геном - совокупность генетического материала гаплоидного набора хромосом данного вида. Он измеряется в парах нуклеотидов ДНК (Ганс Винклер, Германия, 1920)

Различные организмы резко отличаются по количеству ДНК, составляющей их геномы.

(Н.А. Колчанов, В.В. Суслов, К.В. Гунбин Моделирование биологической эволюции)

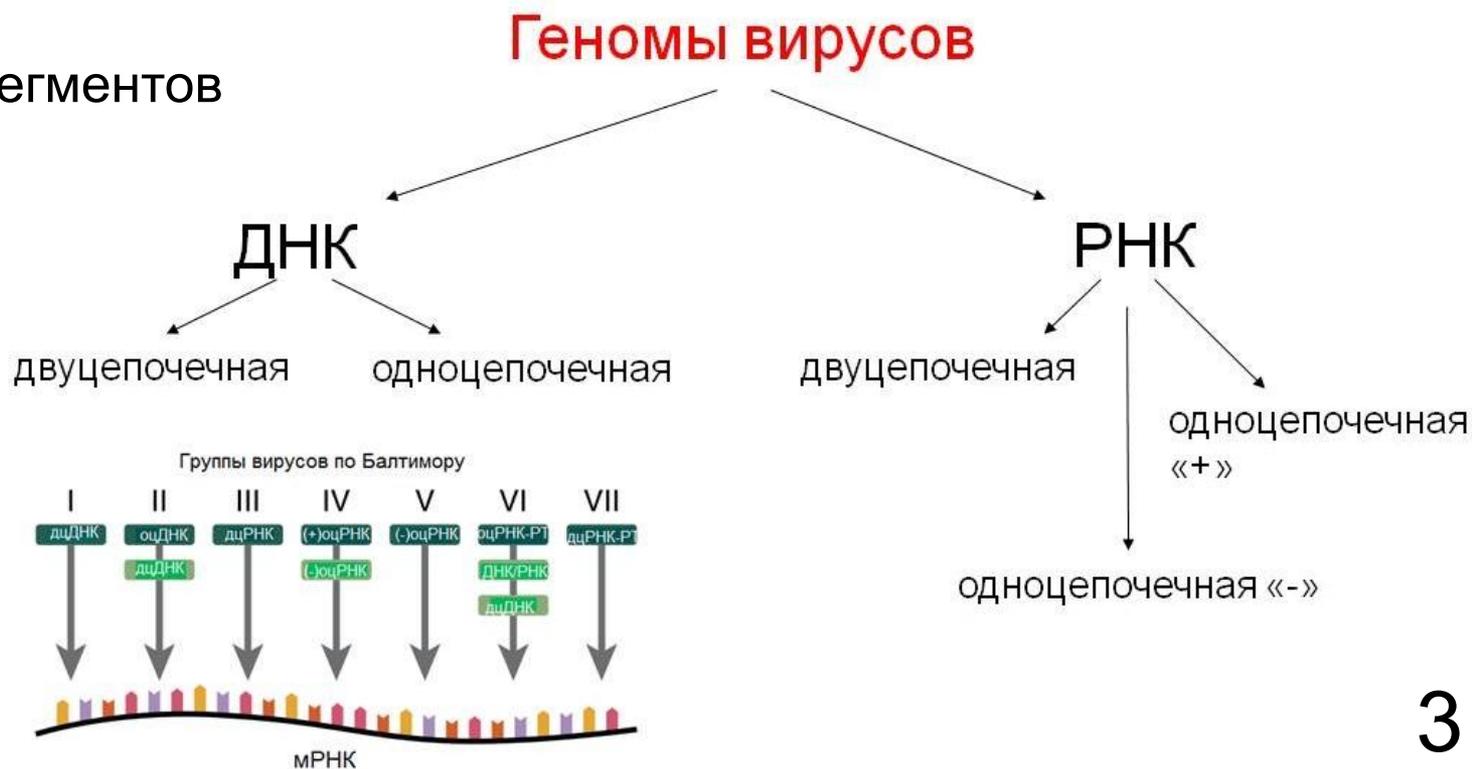
Сложность вирусов и прокариот коррелирует с размерами геномов и числом генов.

Геном вирусов: от нескольких тысяч до сотен пар нуклеотидов. Гены идут один за другим и занимают до 100% длины соответствующей нуклеиновой кислоты.

(Н.А. Колчанов, В.В. Сулов, К.В. Гунбин Моделирование биологической эволюции)

Геномы вирусов:

- Линейные
- Кольцевые
- Из нескольких сегментов



Сложность вирусов и прокариот коррелирует с размерами геномов и числом генов.

Геном прокариот больше, чем у вирусов.

- Большинство бактериальных генов *уникальны*, т.е. представлены в геноме один раз.

- *Основная форма организации генов*: оперон.

- *Оперон* - функциональная единица прокариотического генома, состоящая из генов, кодирующих совместно или последовательно работающие белки и обладающих общим промотором и регулятором.

Исключение: гены транспортных и рибосомальных РНК, которые могут повторяться десятки раз.

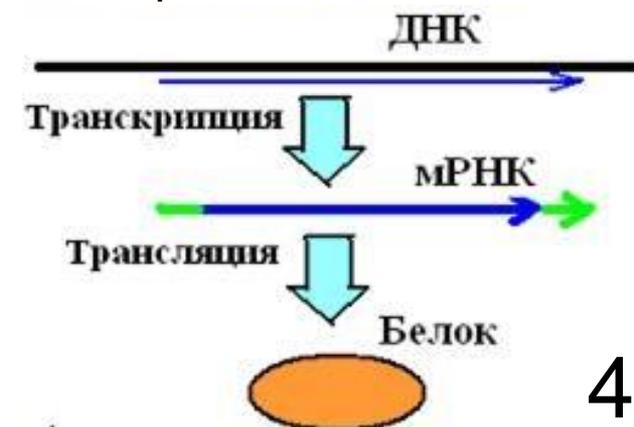
- *Структурные гены* состоят только из кодирующей последовательности. Их кол-во более половины.

- *Регуляция экспрессии генов* происходит на уровне транскрипции.

- 1 регуляторный ген для нескольких структурных генов.

- Транскрипция и трансляция не разделены в пространстве и времени.

(Н.А. Колчанов, В.В. Сулов, К.В. Гунбин. Моделирование биологической эволюции)



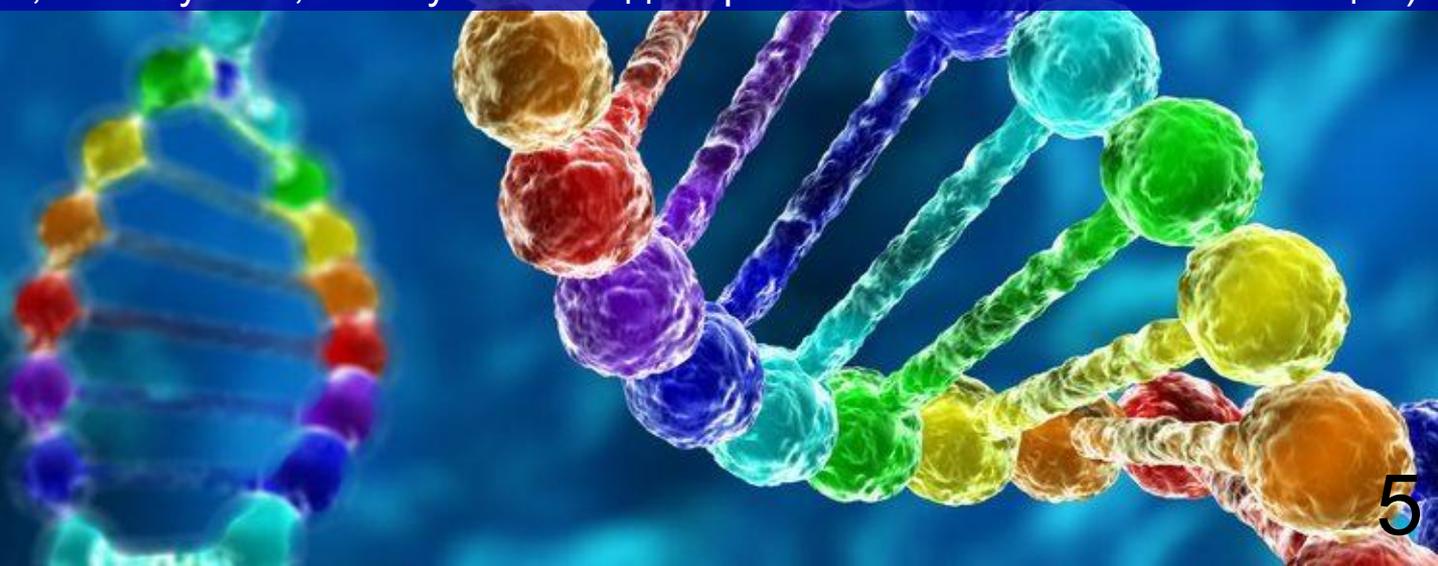
Сравнение геномов прокариот и эукариот

При переходе геномов от прокариот к эукариотам и от одноклеточных к многоклеточным наблюдается рост размера геномов и числа генов.

Но количество структурных генов возрастает не очень сильно.

Поэтому у эукариот отсутствует связь между биологической сложностью, размерами геномов и числом генов.

(Н.А. Колчанов, В.В. Сулов, К.В. Гунбин. Моделирование биологической эволюции)



Геном эукариот

Геном эукариот доходит до сотен миллионов и миллиардов пар нуклеотидов.

- Геном эукариот *избыточен*, потому что некоторые гены и последовательности нуклеотидов многократно повторены, также многие генетические элементы имеют регуляторную функцию, а часть ДНК вообще не содержит генов.

- *Основная форма организации генов*: кластеры (повторяющиеся гены).

- *Структурные гены* состоят из экзонов и интронов.

- *Структурная часть* генов большинства эукариот гораздо короче *регуляторной зоны*, но ее длина доходит до тысяч пар нуклеотидов.

- Разные способы *регуляции экспрессии генов* (на всех уровнях реализации генетической информации).

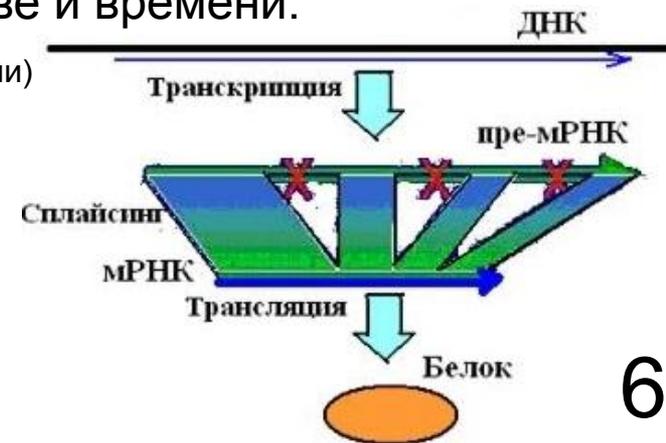
- Регуляторные районы генов эукариот гораздо больше, чем у прокариот.

Длина регуляторных районов генов и их насыщенность сайтами связывания должна коррелировать со сложностью генных сетей, указывая на число регуляторных связей, замкнутых на ген.

- Каждый ген имеет свой промотор и несколько регуляторов.

- Транскрипция и трансляция разделены в пространстве и времени.

(Н.А. Колчанов, В.В. Сулов, К.В. Гунбин. Моделирование биологической эволюции)



Геном эукариот

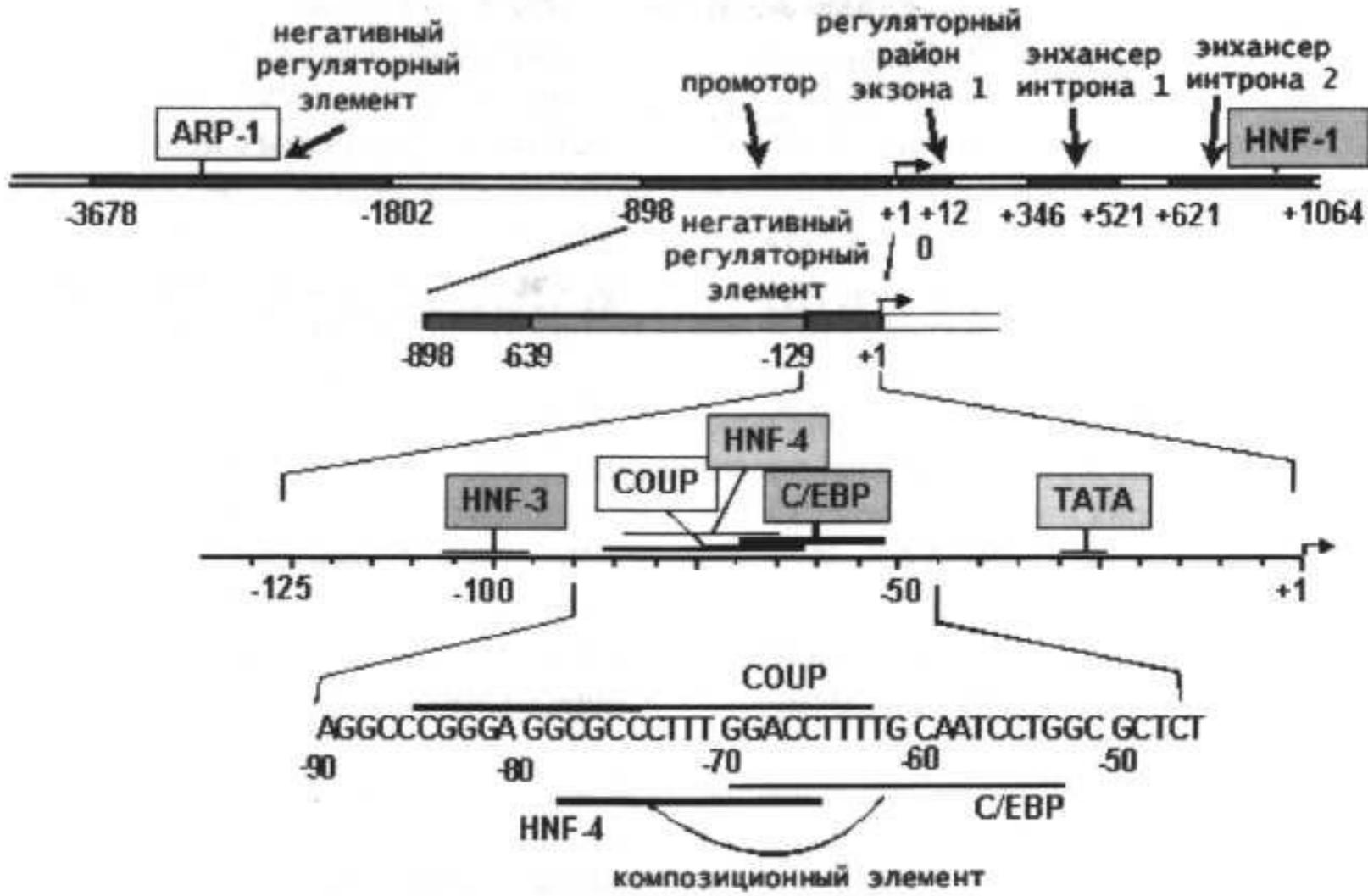
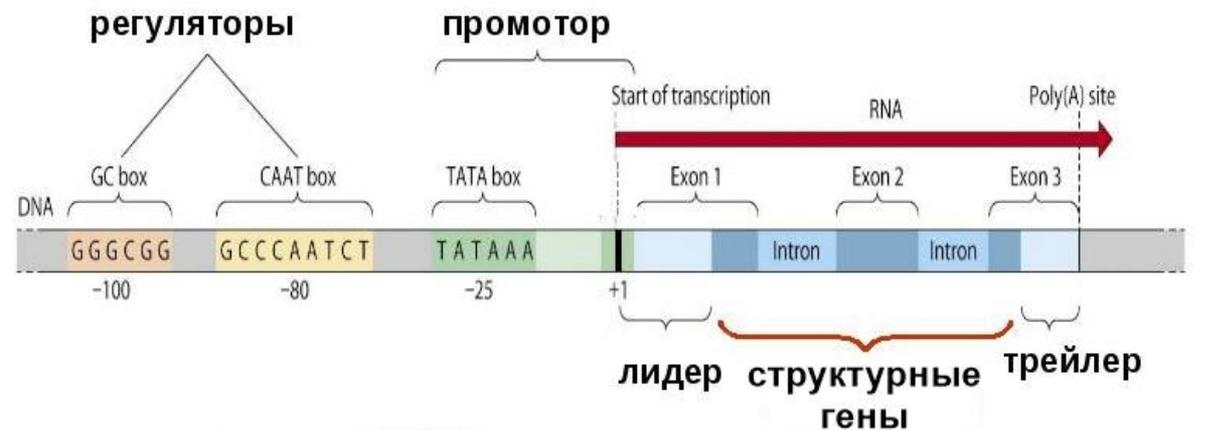


Рис. 1. Регуляторные районы, контролирующие транскрипцию эукариот, имеют большую длину и содержат большое количество регуляторных элементов: фрагмент иерархически организованного регуляторного района гена аполипопротеина В человека (Kolchanov et al., 2002c).

Элементы гена, кодирующего синтез определенного белка, у эукариот.

- Обширная *регуляторная зона*, оказывающая сильное влияние на активность гена в той или иной ткани организма на определенной стадии его индивидуального развития.
- *Промотор* – последовательность ДНК длиной до 80-100 пар нуклеотидов, ответственная за связывание РНК-полимеразы, осуществляющей транскрипцию данного гена.
- *Структурная часть гена* - кодирующий элемент гена, заключающий в себе информацию о первичной структуре соответствующего белка.

(Н.А. Колчанов, В.В. Сулов, К.В. Гунбин. Моделирование биологической эволюции)



Пример:

Круглый червь (*Caenorhabditis elegans*) – 19000 генов.



Дрозофила обыкновенная (*Drosophila melanogaster*) – 13600 генов.



Человек разумный (*Homo sapiens*) и рыбы рода фугу (*Takifugu*) имеют примерно равное количество генов ~ 30000-40000.

(Carroll, 2001; Taft, Mattick, 2003).

А количество ДНК в геноме человека достаточно для образования примерно 2 млн. структурных генов.

Реально имеющееся число оценивается как 50-100 тыс. генов, т. е. в 20-40 раз меньше того, что могло бы кодироваться геномом такого размера.

(Н.А. Колчанов, В.В. Сулов, К.В. Гунбин. Моделирование биологической эволюции)



Генные сети

Организм (в понятии биоинформатики) - это глобальная сеть из множества локальных генных сетей. А все процессы в организме — результат взаимодействия (интеграции) его генных сетей.

(Баранов В.С., Генетический паспорт)

Горизонтальная интеграция - взаимодействие сетей одного уровня.

Вертикальная (иерархическая) интеграция - регулировка работы сети другого уровня.

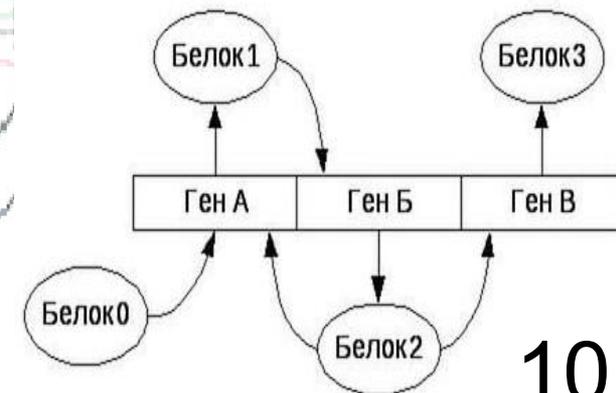
(Колчанов Н.А., Генные сети)

Генная сеть (ГС) - группа координированно экспрессирующихся генов, контролирующих выполнение определенной функции организма.

(Ананько Е.А., Электронная библиотека GeneNet)

Экспрессия генов - процесс преобразования наследственной информации от гена (последовательности нуклеотидов ДНК) до функционального продукта (РНК или белка).

(Патрушев Л. И., Экспрессия генов)



ГС распределены по различным крупным компартментам организма и взаимодействуют по средствам молекулярных сигналов нейроэндокринной системы. Локальные ГС дискретны, функционально автономны и отвечают за выполнение определенных функций.

Принцип компартиментализации: биохимические процессы локализованы в определённых отсеках, покрытых оболочкой из бислоя липидов, благодаря которой они разделены во времени и пространстве. Примеры компартментов: органы, ткани, клетки, клеточные органеллы.

(Колчанов Н.А., Генные сети)

Компоненты ГС:

- *Объекты:* компартменты, белки и белковые комплексы, гены, РНК, небелковые регуляторные вещества и продукты метаболизма.

- *Связи* (взаимодействия) между объектами.

(Колчанов Н.А., Генные сети)

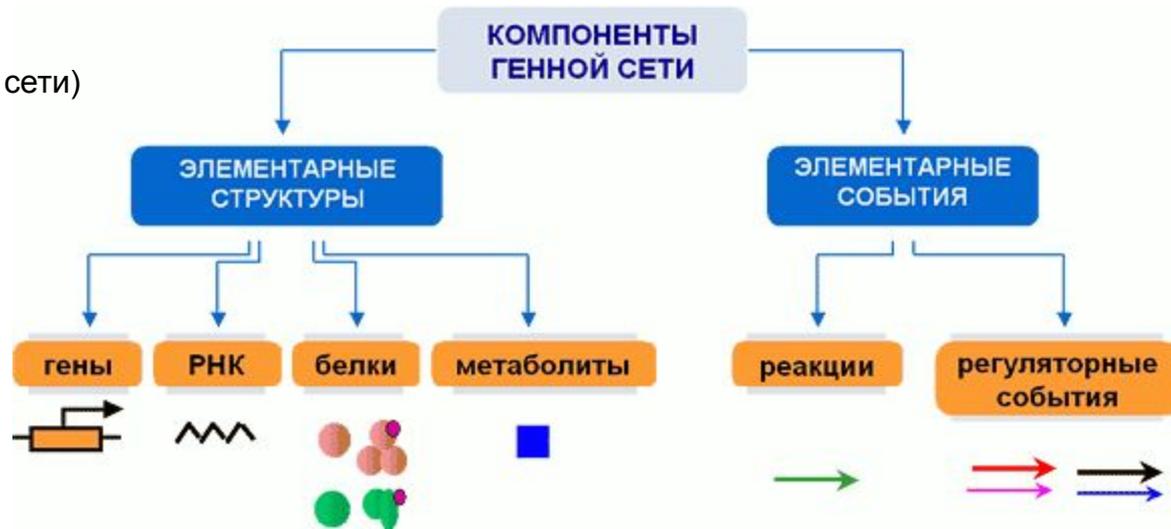
Интеграторы ГС:

- Нейрогуморальные сигналы (гормоны, транскрипционные факторы (SF1))

- Метаболиты (глюкоза, формы активного кислорода и т.д.)

- Особые ГС.

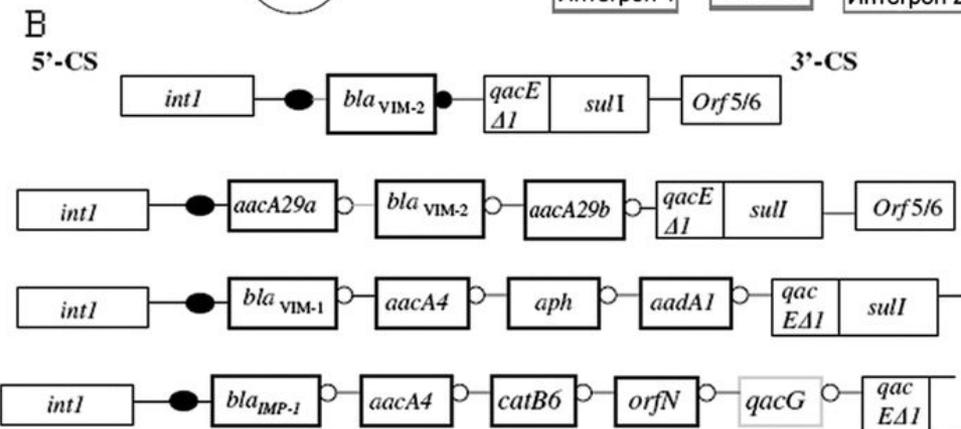
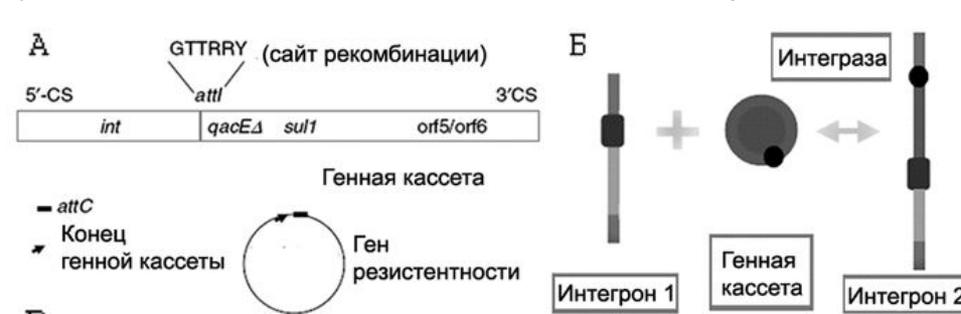
(Колчанов Н.А., Генные сети)



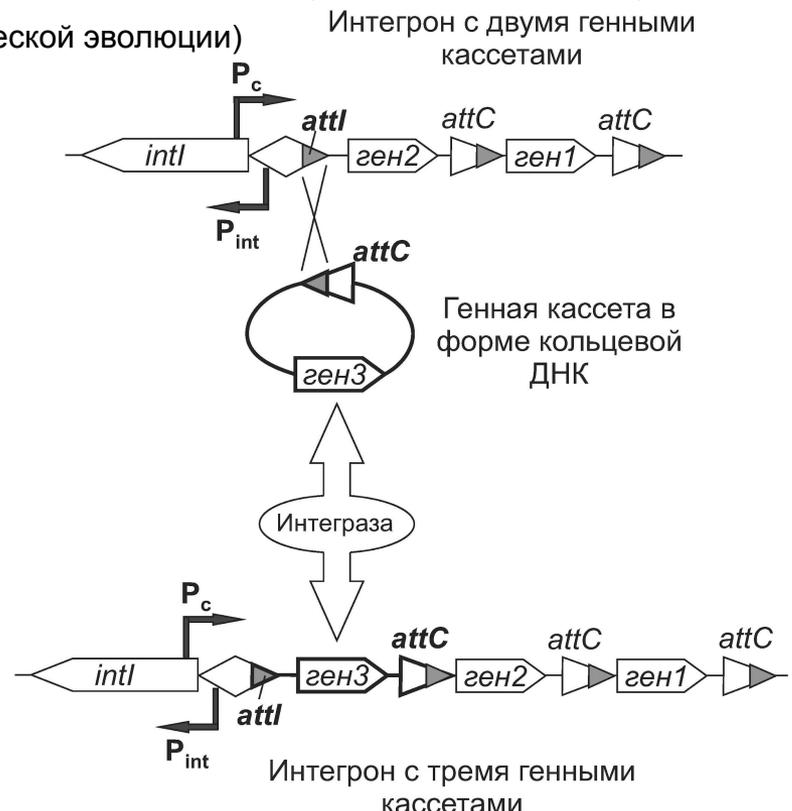
Состав генных сетей

- **Центральный регулятор (ЦР)** белковой (транскрипционный фактор, σ -фактор), нуклеиновой (миРНК, киРНК у эукариот, малые РНК у прокариот) и белково-нуклеиновой (для некоторых плазмид) природы.
- **Кассета** - группа генов, содержащая в своих регуляторных районах сайты связывания ЦР, чем и обеспечивается координация экспрессии генов кассеты.
- **мРНК и белки, кодируемые этими генами.** Белки могут выполнять биохимические, структурные, транспортные или регуляторные функции.

(Ананько Е.А., GeneNet, Н.А. Колчанов, Моделирование биологической эволюции)



●, attI; ○, attC/59-be; от верха - *In56*, *In58*, *In70*, *In31*



Состав генных сетей

● **Регуляторные контуры** – пути передачи сигналов от внешней среды через рецептор к ЦР, обеспечивающие активацию или подавление экспрессии генов.

(Н.А. Колчанов, Моделирование биологической эволюции и Регуляция транскрипции генов эукариот)

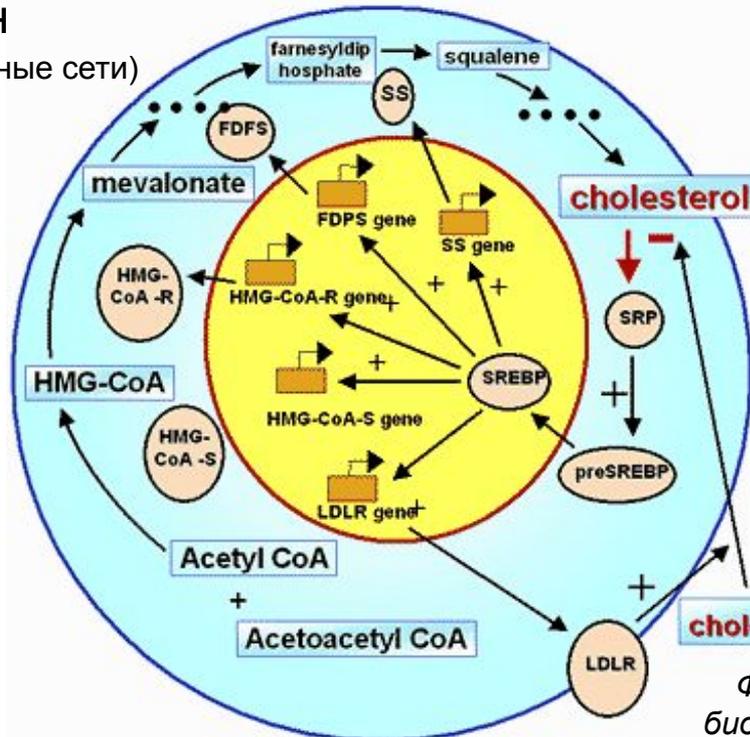
Такая передача возможна благодаря взаимодействию сайтов-мишеней в ДНК, РНК и белках с молекулярными компонентами ГС и внешними регуляторными факторами.

(Колчанов Н.А., Генные сети и Моделирование биологической эволюции)

Входной поток – путь передачи сигнала от высокого уровня к низкому. Например, с рецепторов клетки к гену.

Выходной поток – процессы, происходящие в клетке после ответа генов на внешний сигн

(Колчанов Н.А., Генные сети)



Принципиальная схема регуляторного контура с отрицательной обратной связью



Фрагмент генетической сети биосинтеза холестерина в клетке

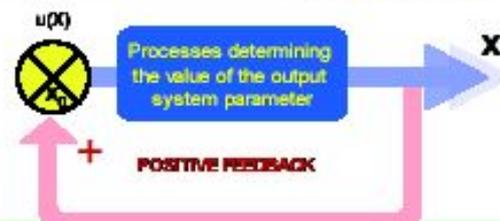
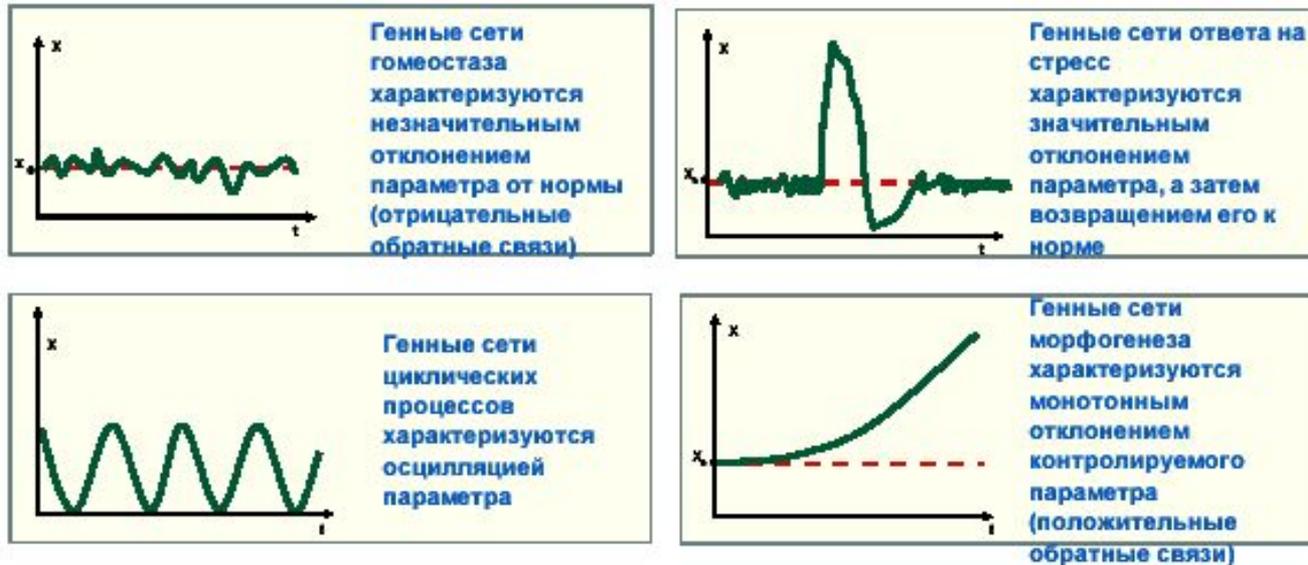
Регуляторные контуры по направленности процессов:

- **Положительные обратные связи (ОС)** – ОС, отклоняющие ГС от исходного значения, обеспечивая переход к новому функциональному состоянию. Это ОС необратимых процессов. (Ананько Е.А., Электронная библиотека GeneNet)

Пример: рост и развитие организмов.

- **Отрицательные ОС** – ОС, стабилизирующие параметры ГС на определенном уровне, обеспечивающие гомеостаз организма и циклические процессы. (Ананько Е.А., Электронная библиотека GeneNet)

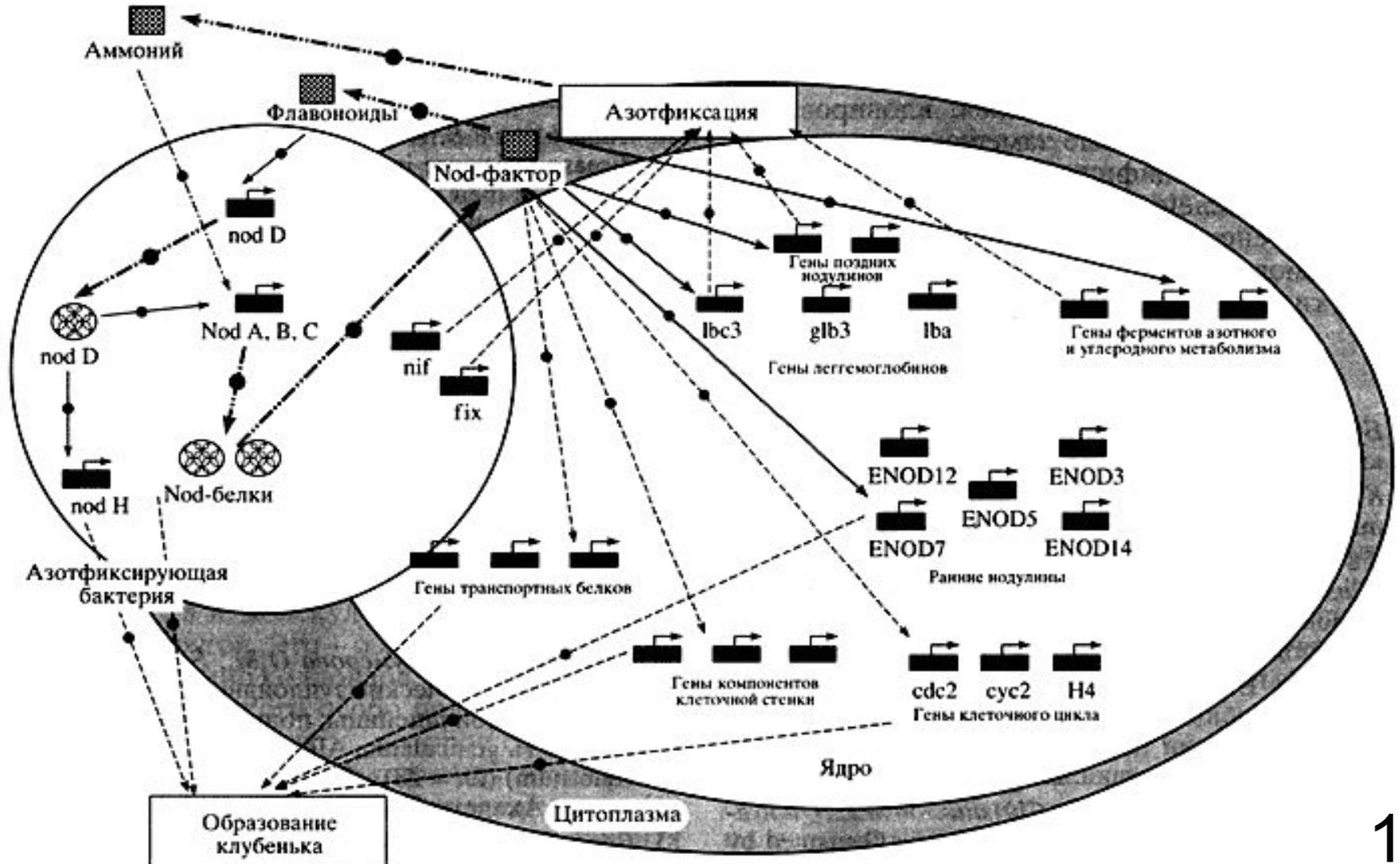
Пример: клеточный цикл, метаболизм холестерина, азотофиксация.



Интересные примеры регуляторных контуров

ГС азотификации - симбиотическая ГС, управляющая функцией генов 2 организмов и контролирующая процесс своего формирования.

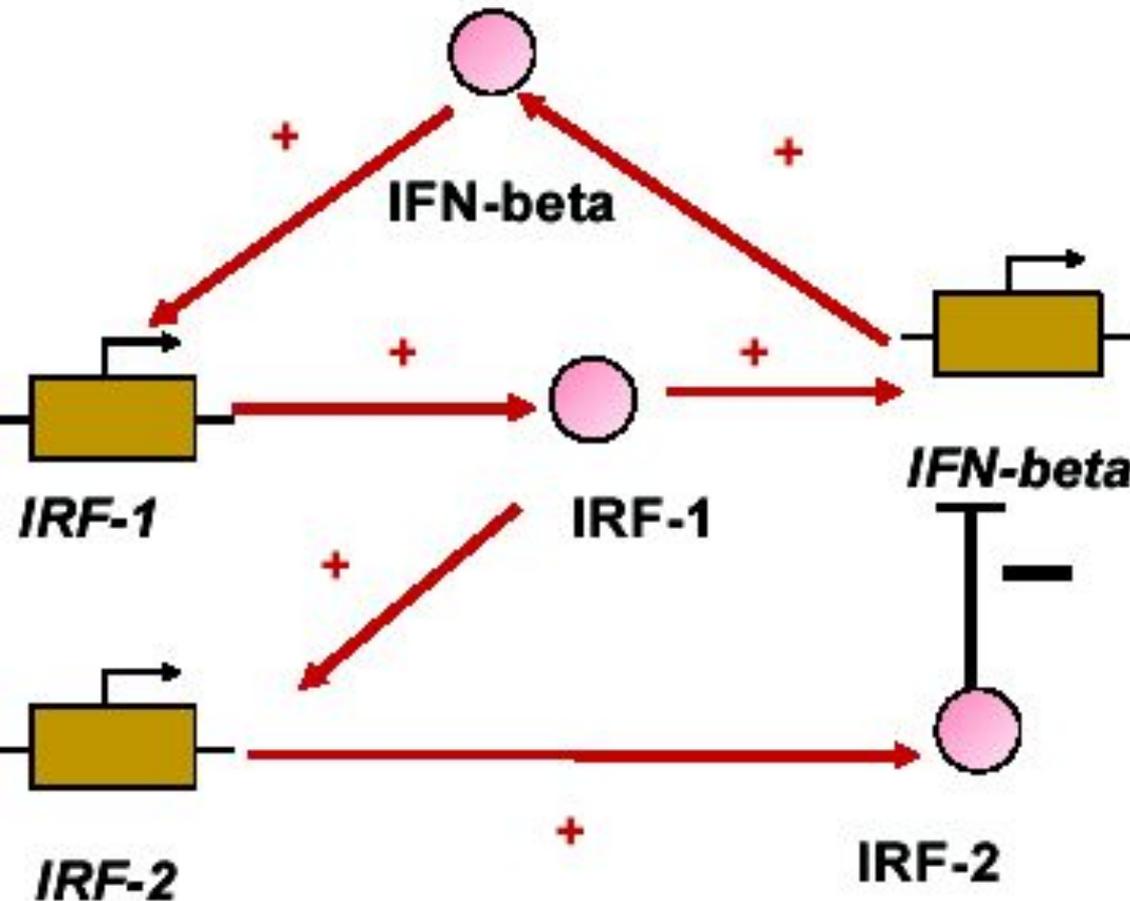
(Ананько Е.А., Электронная библиотека GeneNet)



Интересные примеры регуляторных контуров

ГС противовирусного ответа – комбинированная ГС, обеспечивающая ответ организма на изменение внешних условий. Сначала происходит быстрая активация за счет положительной ОС, а затем подавление ответа за счёт отрицательной ОС.

(Ананько Е.А., Электронная библиотека GeneNet)



Транскрипционный фактор IRF-1 активирует транскрипцию гена интерферона бета, а позднее усиливает транскрипцию другого транскрипционного фактора IRF-2, подавляющего транскрипцию *IFN-beta*

Состав генных сетей

- Положительные (активирующие) и отрицательные (подавляющие) сигналы.
- Низкомолекулярные соединения - компоненты, осуществляющие переключение функции ГС в ответ на внешние воздействия (гормоны и другие сигнальные молекулы), энергетические компоненты, различные метаболиты и т.д.

(Ананько Е.А., Электронная библиотека GeneNet)

Особенности генных сетей:

- Кассетный механизм активации генов

Запуск транскрипции нескольких генов одним фактором.

- Саморегуляция

Регуляторные контуры управляют функционированием ГС и определяют тип их динамики.

Отрицательные и положительные ОС поддерживают определенное функциональное состояние ГС или ее переход в другой режим функционирования.

(Ананько Е.А., Электронная библиотека GeneNet)

Регуляция этапов экспрессии генов

Она позволяет клеткам контролировать собственную структуру и функцию. Это основа дифференцировки клеток, морфогенеза и адаптации, а также субстрат для эволюционных изменений, так как контроль над временем, местом и количественными характеристиками экспрессии одного гена может иметь влияние на функции других генов в целом организме. Сложность ГС растёт экспоненциально росту числа уровней регуляции.

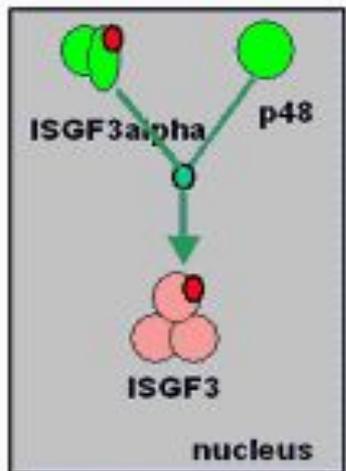
(Колчанов Н.А., Генные сети, Патрушев Л. И. Экспрессия генов)

Регулируемые этапы:

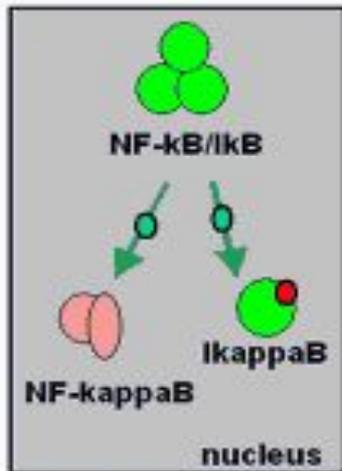
- *Транскрипция* - синтез РНК.
- *Трансляция* - синтез белка.
- *Сплайсинг* - созревание РНК путём удаления интронов и оставления экзонов.
- *Посттрансляционная деградация белков* - созревание белка по средствам регуляции продолжительности его существования в клетке, ферментативной активности, взаимодействий с другими белками.
- *Активный мембранный транспорт* - перенос веществ через клеточную мембрану, протекающий против градиента концентрации из области низкой концентрации в область высокой, т. е. с затратой свободной энергии организма.

(Колчанов Н.А., Генные сети и Электронная библиотека GeneNet)

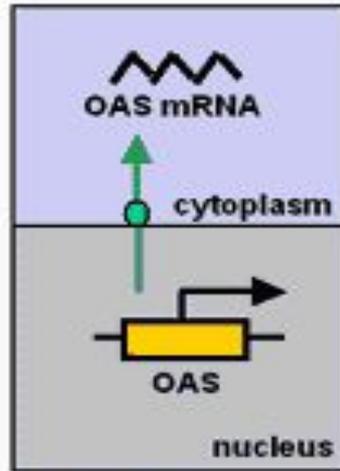
Примеры элементарных структур и событий, значимых для функционирования ГС



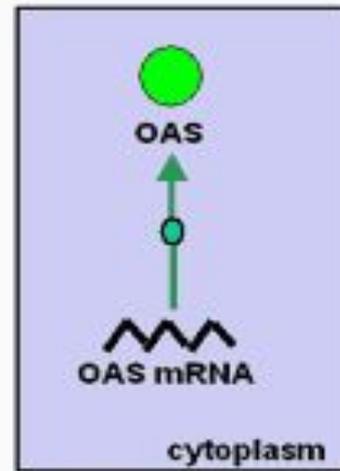
Мультимеризация



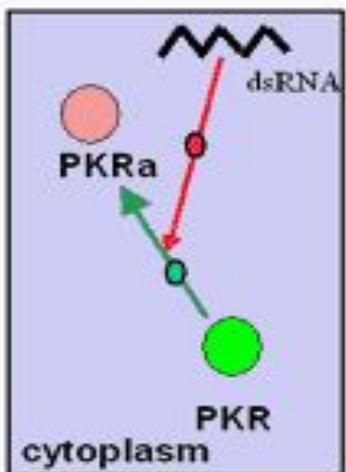
Распад мультимерного комплекса



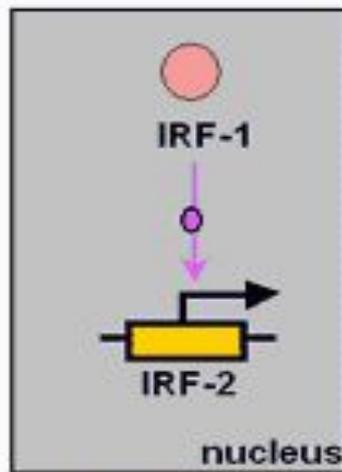
Транскрипция



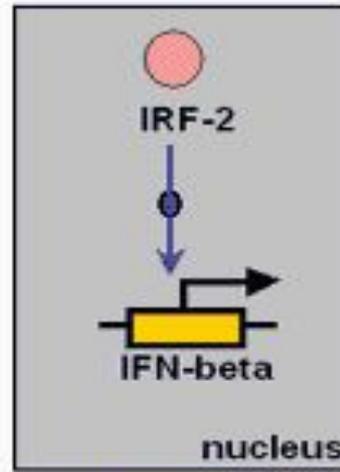
Трансляция



Активация протеинкиназы



Активация транскрипции

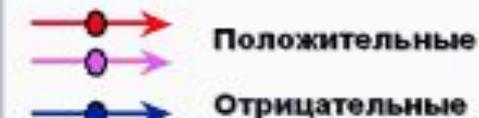


Подавление транскрипции

Условные обозначения:



Регуляторные воздействия:



Классификация генных сетей:

- ГС циклических процессов.
- ГС процесса роста и дифференцировки клеток, морфогенеза тканей и органов, роста и развития организмов.
- ГС гомеостаза биохимических и физиологических параметров организма.
- ГС реакции организмов на изменение состояния внешней среды.

(Колчанов Н.А., Генные сети и Электронная библиотека GeneNet)

Иерархия локальных ГС, контролирующих отдельные функции, единой ГС организма по Колчанову



Любой фенотипический признак — результат работы определенной генной сети.

(Н.А. Колчанов, В.В. Суслов, К.В. Гунбин. Моделирование биологической эволюции)

Особенность процесса формирования любого сложного фенотипического признака – наличие множества иерархических уровней его регуляции.

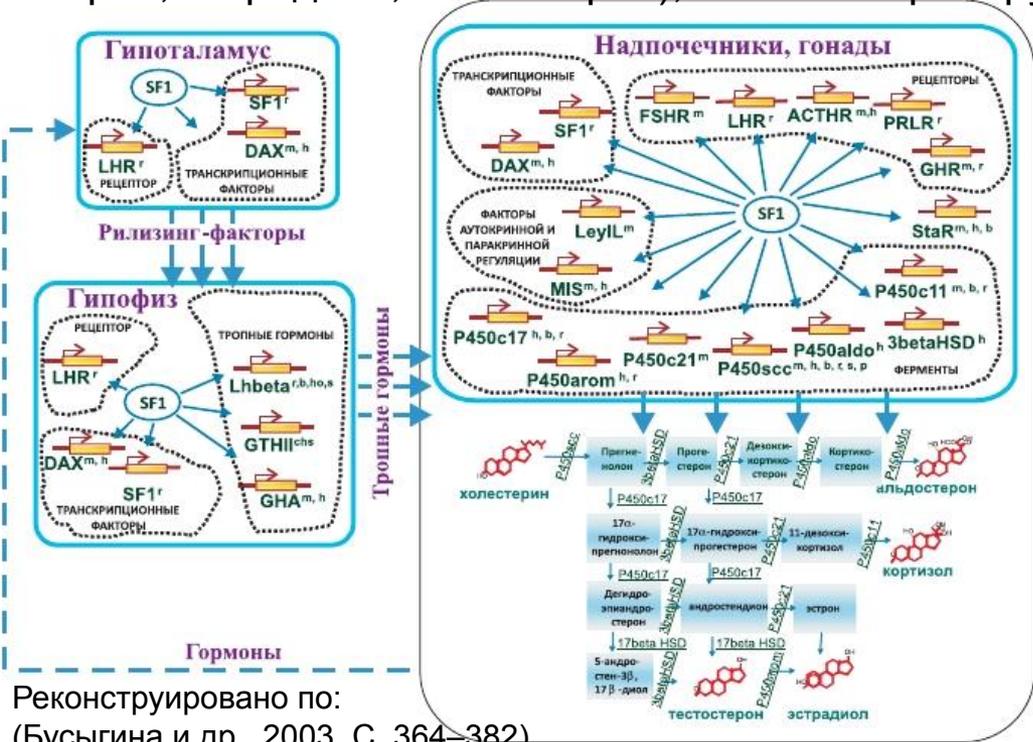
Пример: ГС регуляции стероидогенеза у млекопитающих включает в себя 3 ГС, иерархически связанные и контролируемые одним и тем же транскрипционным фактором.

ГС наиболее высокого иерархического уровня функционирует в гипоталамусе, регулируется транскрипционным фактором SF1 и продуцирует рилизинг-факторы, контролирующие работу гипофиза.

ГС промежуточного уровня в гипофизе продуцирует тропные гормоны, контролирующие гонады и надпочечники, и регулируется тем же фактором.

ГС самого нижнего уровня, собственно продуцирующая стероидные гормоны в гонадах и надпочечниках (кортикостерон, эстрадиол, тестостерон), также контролируется фактором SF1.

(Колчанов Н.А., Генные сети)



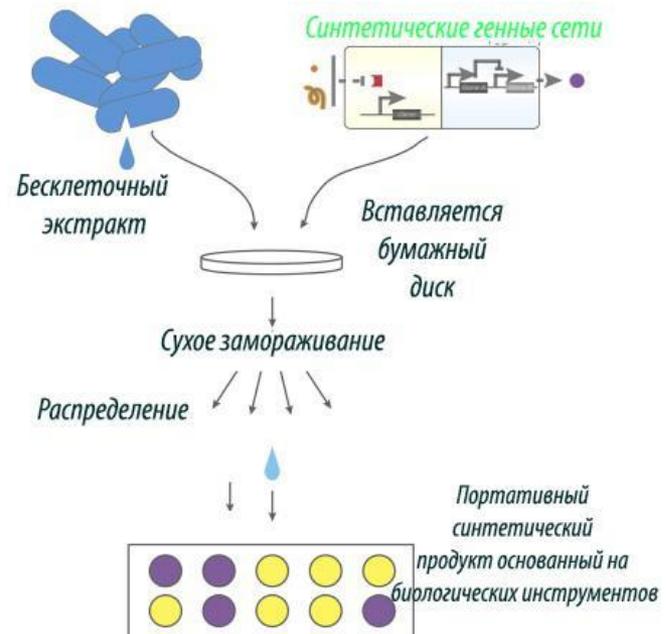
Реконструировано по:
(Бусыгина и др., 2003. С. 364–382).

База данных GenNet

База данных GenNet (<http://www.mgs.bionet.nsc.ru/mgs/gnw/genenetworks.shtml>) создана на основании многочисленных, как правило, сильно разрозненных, экспериментальных данных, полученных методами структурной и функциональной геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики. Она содержит описания 37 ГС, ответственных за различные жизненно важные функции организма человека, а также информацию о метаболических и регуляторных сигналах, контролирующих, интегрирующих и направляющих работу этих ГС. GenNet учитывает, что компоненты ГС могут быть разнесены по различным компартментам, и описывает различные уровни организации ГС. Она автоматически визуализирует ГС, представляя пользователю в виде графической схемы ГС. Каждый компонент ГС имеет свое изображение, отражающее его особенности. Например, форма изображения белка отражает степень его мультимеризации, цвет – функциональное состояние. Кроме того, разработана специальная технология реконструкции генных сетей человека, животных и растений.

The screenshot shows the GeneNet software interface. The main window displays a complex metabolic pathway diagram with various components represented by colored shapes (circles, squares, hexagons) and connected by arrows. A red box highlights a component with a question mark, with a red arrow pointing to it from the text "УКАЗАТЬ МЕСТОПОЛОЖЕНИЕ КОМПОНЕНТА". Another red box highlights a component with a question mark, with a red arrow pointing to it from the text "ВЫБРАТЬ ТИП КОМПОНЕНТА". A third red box highlights a component with a question mark, with a red arrow pointing to it from the text "ВЫЗВАТЬ ИНТЕРАКТИВНУЮ ФОРМУ ДЛЯ ОПИСАНИЯ НОВОГО КОМПОНЕНТА". The interface includes a menu bar (Data, Diagram, Edit, Filter, Help), a toolbar with icons for layout, compartment, and process, and a central panel with a "PROTEIN TABLE" section. The table contains descriptions of proteins, and a red arrow points from the text "ВЫЗВАТЬ ИНТЕРАКТИВНУЮ ФОРМУ ДЛЯ ОПИСАНИЯ НОВОГО КОМПОНЕНТА" to the "New" button in the table's control panel.

(Колчанов Н.А., Электронная библиотека GeneNet)



Заключение

Для обобщения, систематизации и анализа информации о ГС требуется проведение широкомасштабных теоретических и компьютерных исследований.

Исследование ГС может помочь в решении следующих задач:

- Понимание механизмов работы организма и закономерностей эволюции
- Моделирование различных систем и организма в целом.
- Способ дешевой проверки воздействия веществ (лекарств) и других факторов на биосистему.
- Изучение влияния мутаций на ГС. Распознавание типа мутации по поведению ГС.
- Конструирование искусственных ГС.

Именно поэтому теоретическое исследование динамики ГС методами математического моделирования приобретает в настоящее время фундаментальное и первоочередное значение.

(Колчанов Н.А., Электронная библиотека GeneNet)

Список используемых источников:

- Ананько Е.А., Лихошвай В.А., Колпаков Ф.А., Подколотный Н.Л., Ратушный А.В., Игнатъева Е.В., Подколотная О.А., Горячковская Т.Н, Аксенович А.В., Степаненко И.Л., Бусыгина Т.В., Матушкин Ю.Г., Колчанов Н.А. **Электронная библиотека GeneNet: описание и моделирование генных сетей животных и растений.** Институт цитологии и генетики (Сибирское отделение Российской Академии Наук)
2. Баранов В.С.. **Генетический паспорт** — основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В. С. Баранова. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. — 528 с.: ил.. 2009
 3. Лихошвай В.А., Колчанов Н.А., Игнатъева Е.В., Подколотная О.А., Матушкин Ю.Г. 2013 г. **Генные сети.**
 - 4 Колчанов Н.А. **Регуляция транскрипции генов эукариот:** базы данных и компьютерный анализ // Mol. Biol. 1997. Т. 31. С. 581-583.
 5. Колчанов Н.А., Ананько Е.А., Колпаков Ф.А., Подколотная Ф.А., Игнатъева Е.В., Горячковская Т.Н., Степаненко И.Л. 2000. **Генные сети.** Мол. Биология, 34, с. 533 - 544.
 6. Колчанов Н.А., Суслов В.В., Гунбин К.В., **Моделирование биологической эволюции:** регуляторные генетические системы и кодирование сложности биологической организации Вестник ВОГиС, 2004, Том 8., №2. С. 86-99.
 7. Патрушев Л. И. **Экспрессия генов.** — М.: Наука, 2000. — ISBN 5-02-001890-2
 8. Taft R.J., Mattick J.S. 2003. Increasing biological complexity is positively correlated with the relative genome-wide expansion of non-protein-coding DNA sequences // Genome Biology. Vol. 5. No. 1.
 9. Классификация генов: структурные и регуляторные
<http://www.studfiles.ru/preview/5135034/>

Спасибо за внимание!

