

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)

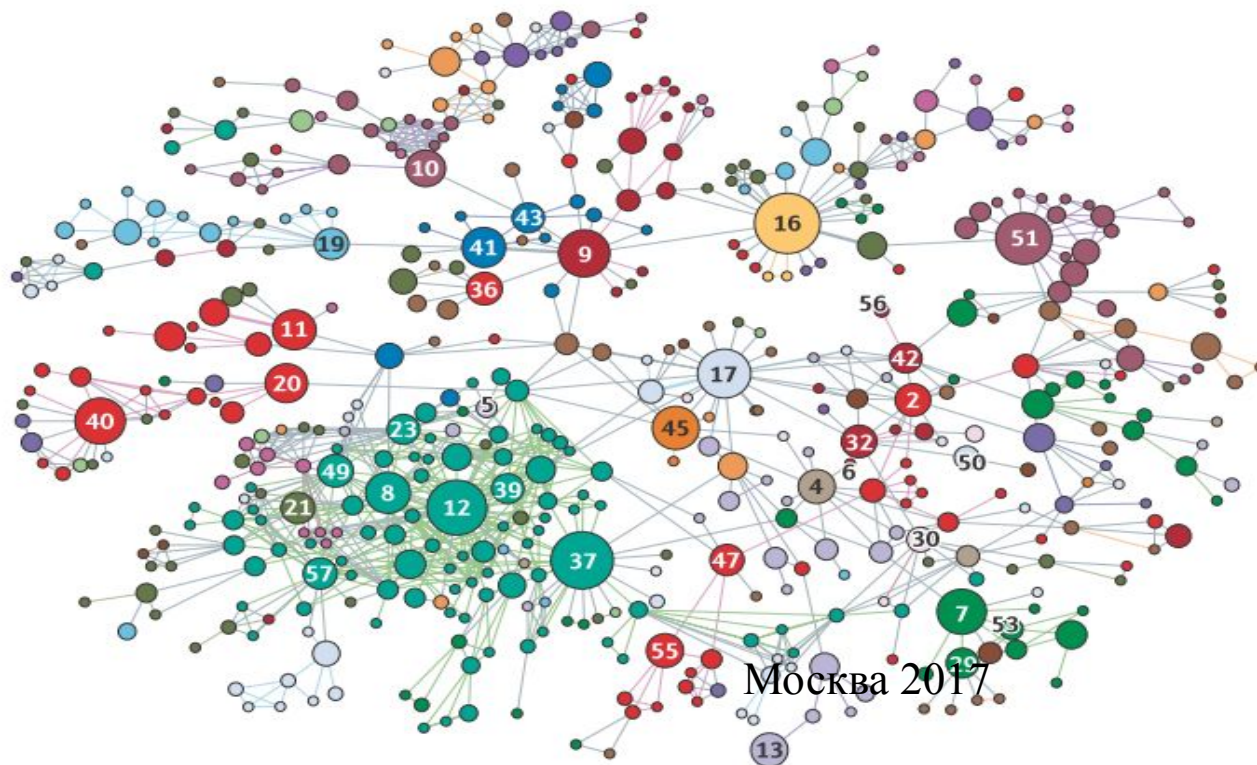
Факультет зоотехнии и биологии

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)

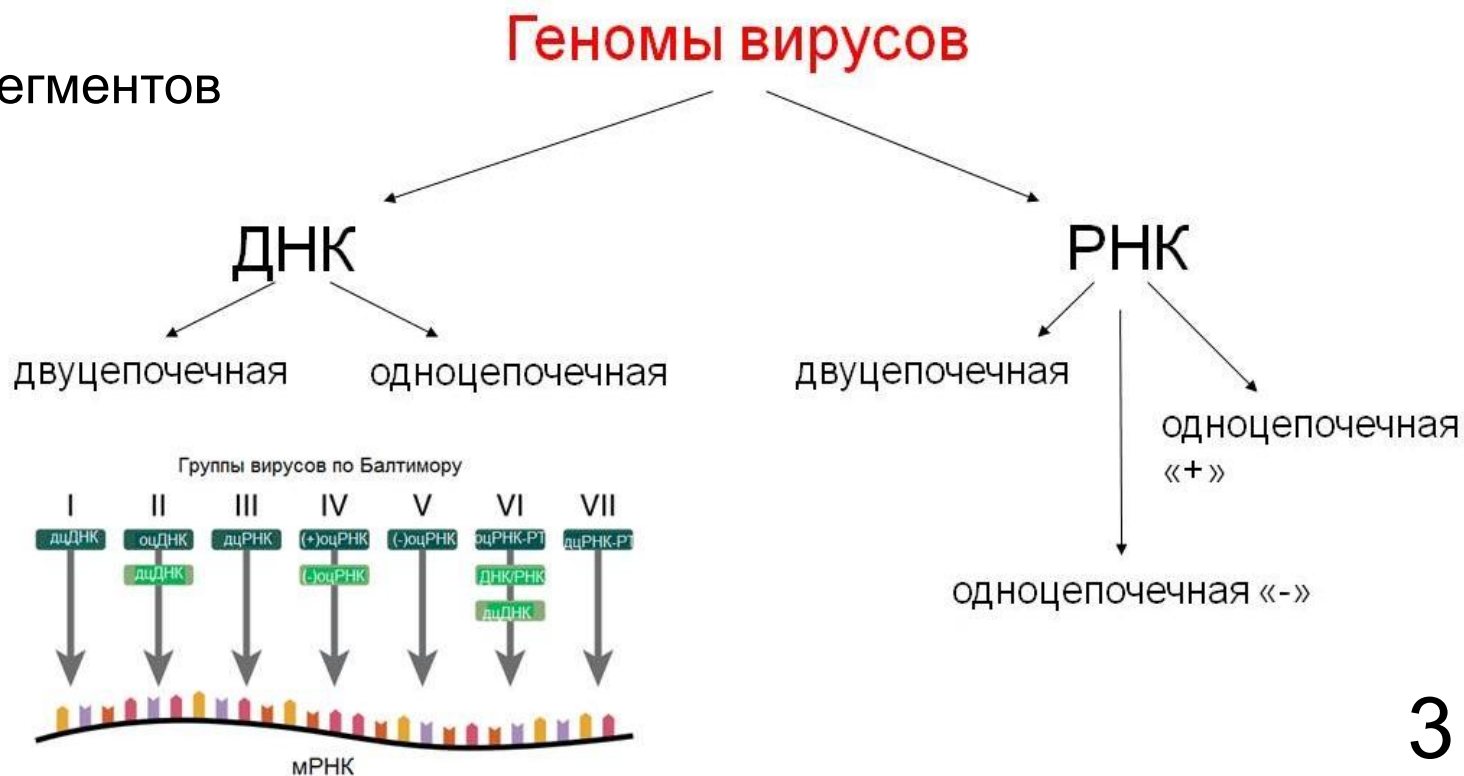
# Сложность вирусов и прокариот коррелирует с размерами геномов и числом генов.

**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.

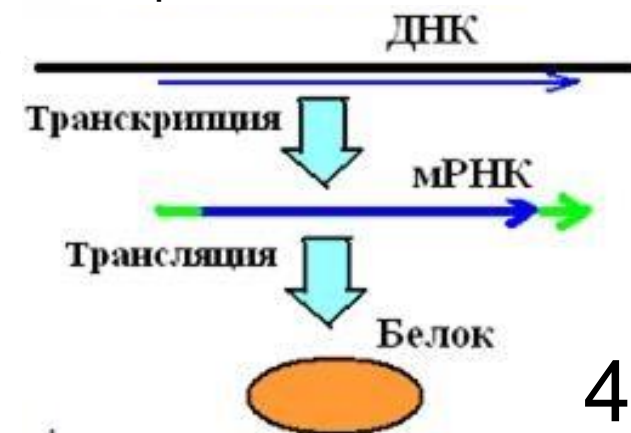
- *Структурные гены* состоят только из кодирующей последовательности. Их кол-во более половины.

- *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).

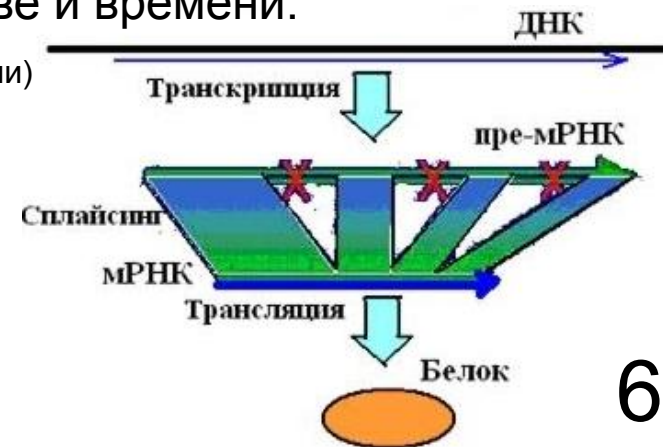
- Регуляторные районы генов эукариот гораздо больше, чем у прокариот.

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

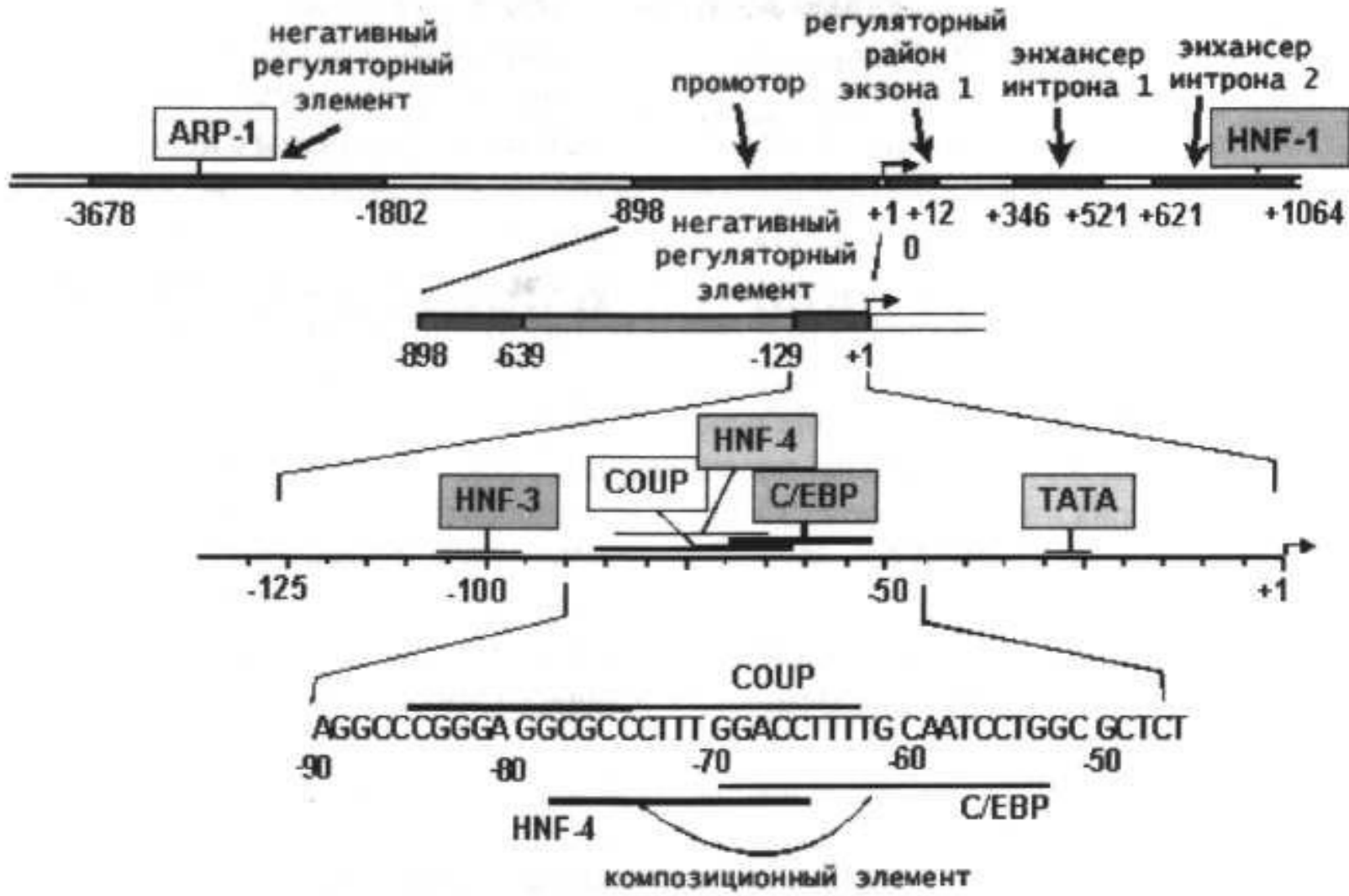
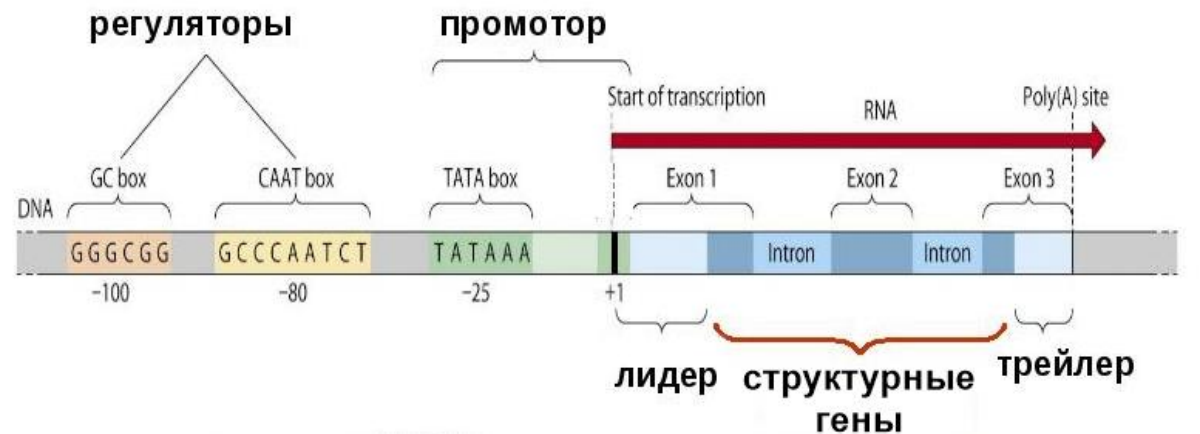


Рис. 1. Регуляторные районы, контролирующие транскрипцию эукариот, имеют большую длину и содержат большое количество регуляторных элементов: фрагмент иерархически организованного регуляторного района гена аполипопротеина В человека (Kolchanov et al., 2002c).

# 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.

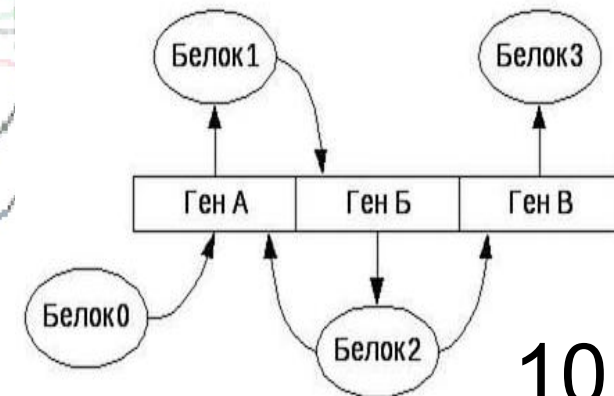
(Колчанов Н.А., Генные сети)

**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 компартментализации:** 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.

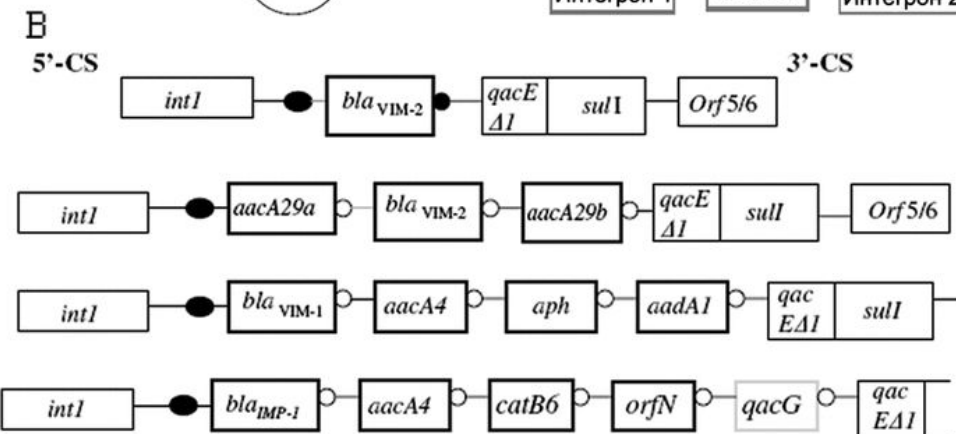
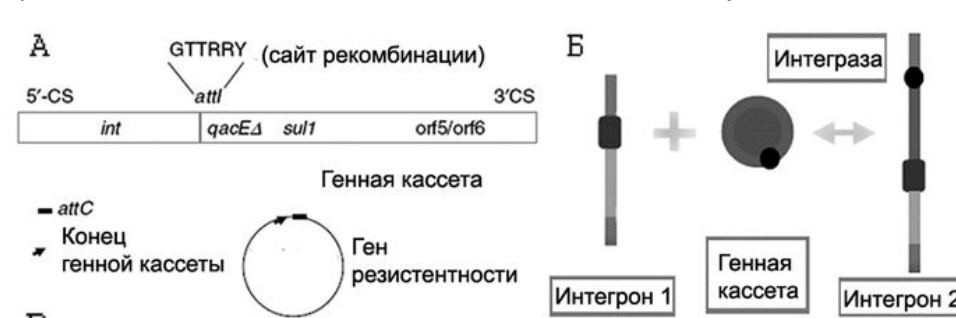
(Колчанов Н.А., Генные сети)



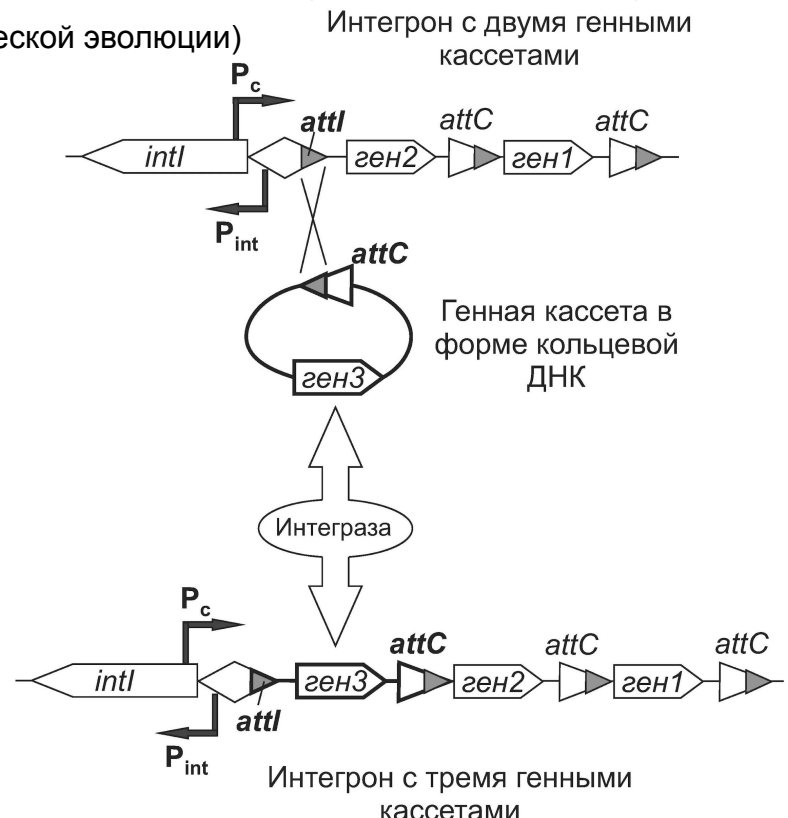
# Состав генных сетей

- **Центральный регулятор (ЦР)** белковой (транскрипционный фактор,  $\sigma$ -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)

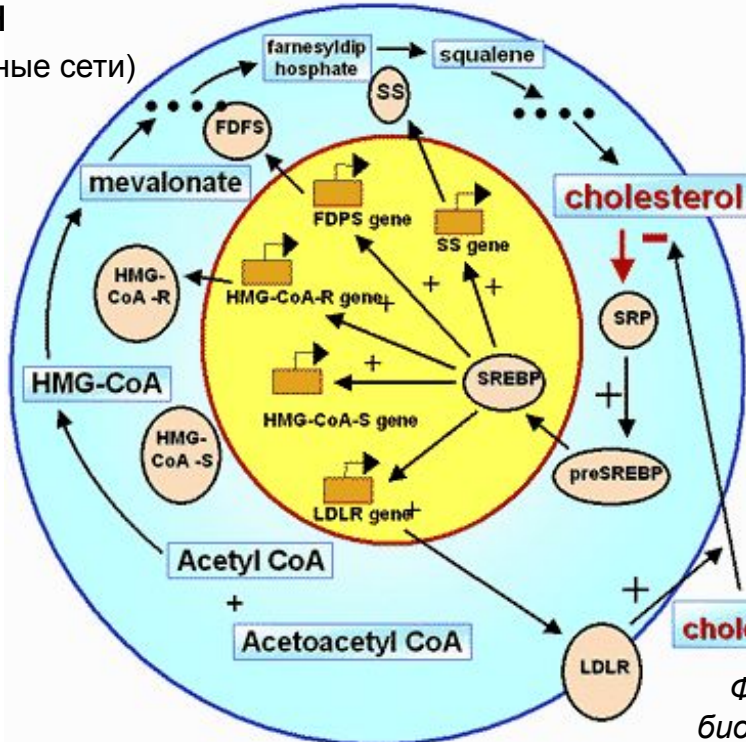
Такая передача возможна благодаря взаимодействию сайтов-мишеней в ДНК, РНК и белках с молекулярными компонентами ГС и внешними регуляторными факторами.

(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

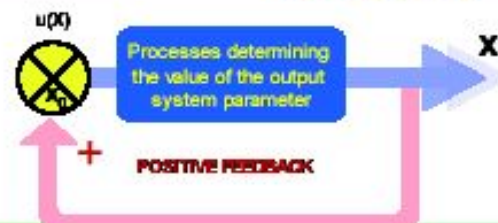
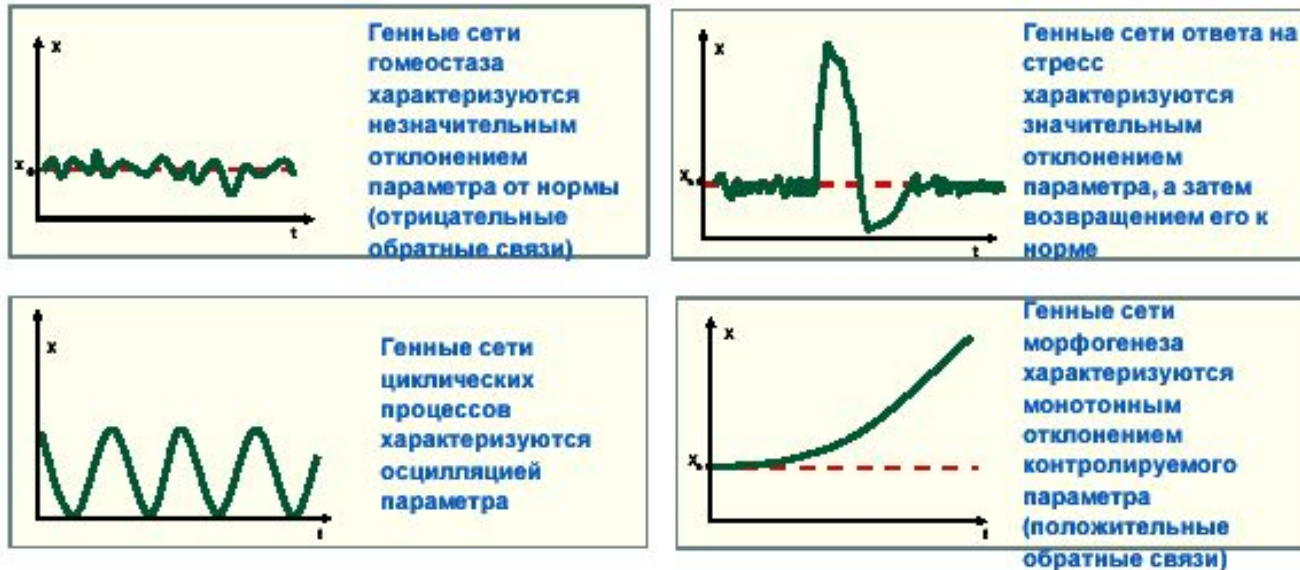
# Регуляторные контуры по направленности процессов:

- **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)

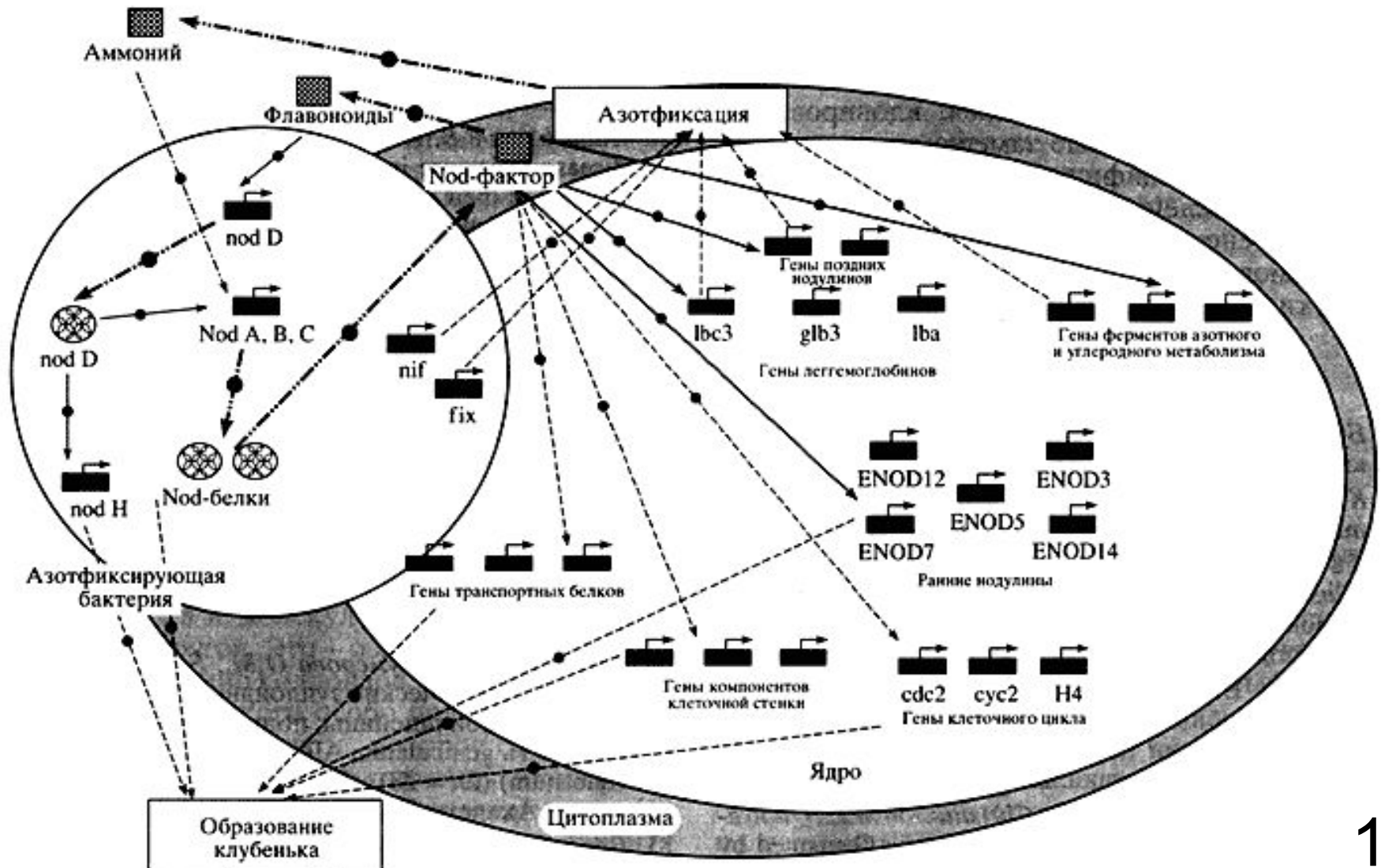
Пример: клеточный цикл, метаболизм холестерина, азотофиксация.



# Интересные примеры регуляторных контуров

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

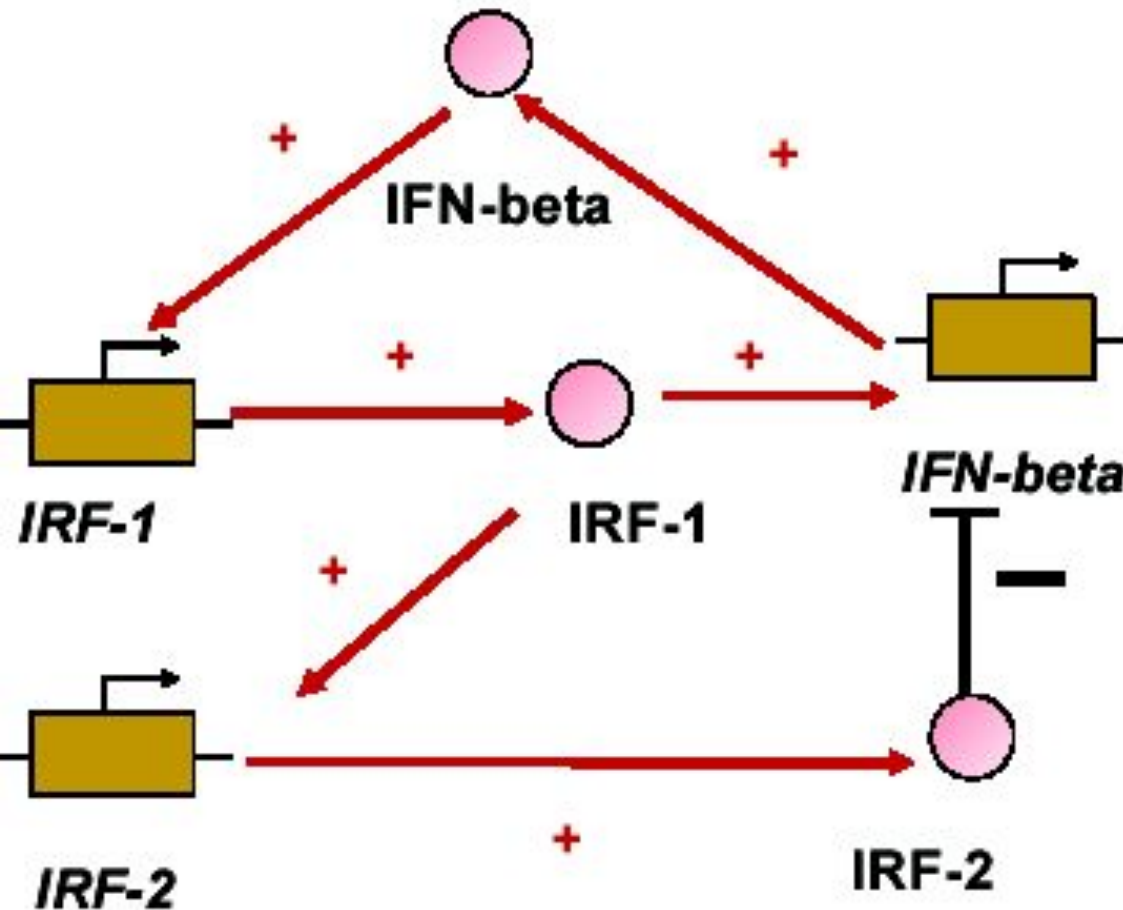
(Ананько Е.А., Электронная библиотека GeneNet)



# 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.

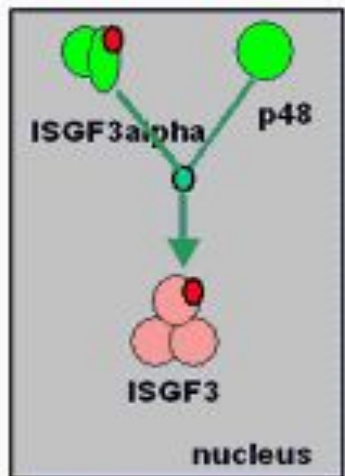
(Колчанов Н.А., Генные сети, Патрушев Л. И. Экспрессия генов)

## Регулируемые этапы:

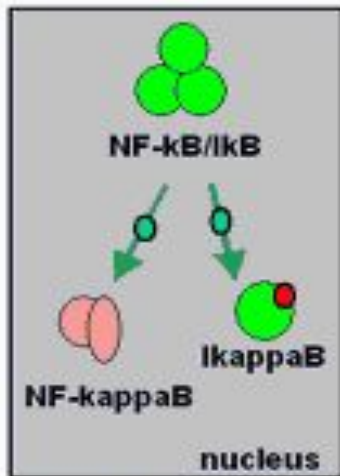
- *Транскрипция* - синтез РНК.
- *Трансляция* - синтез белка.
- *Сплайсинг* - созревание РНК путём удаления интронов и оставления экзонов.
- *Посттрансляционная деградация белков* - созревание белка по средствам регуляции продолжительности его существования в клетке, ферментативной активности, взаимодействий 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)

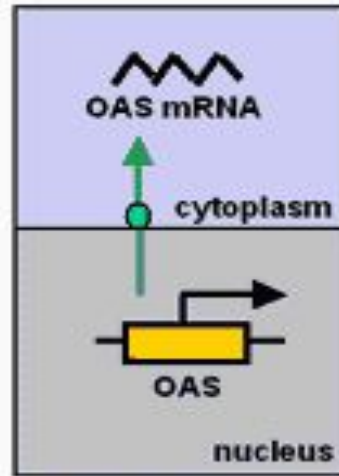
# Примеры элементарных структур и событий, значимых для функционирования ГС



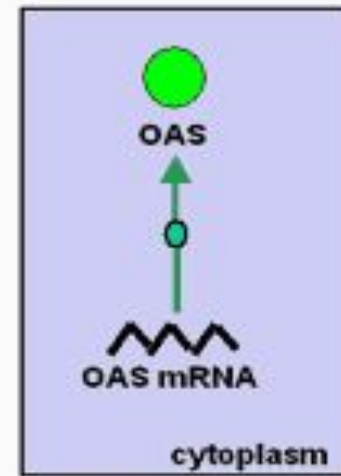
Мультимеризация



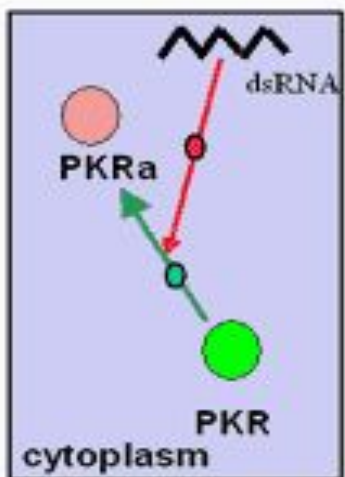
Распад мультимерного комплекса



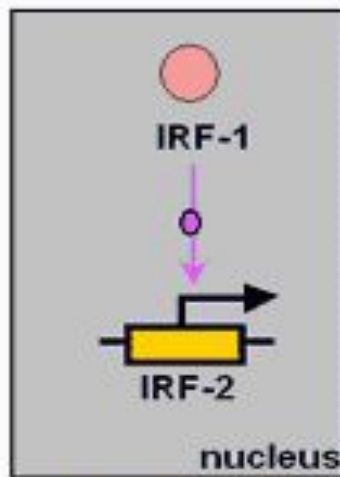
Транскрипция



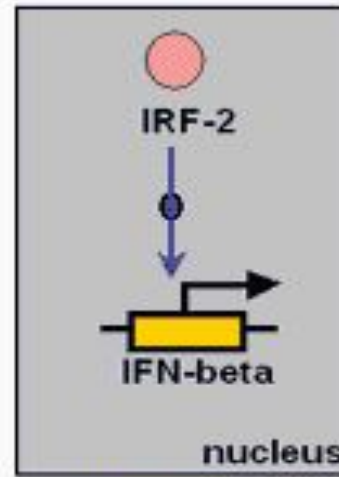
Трансляция



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.

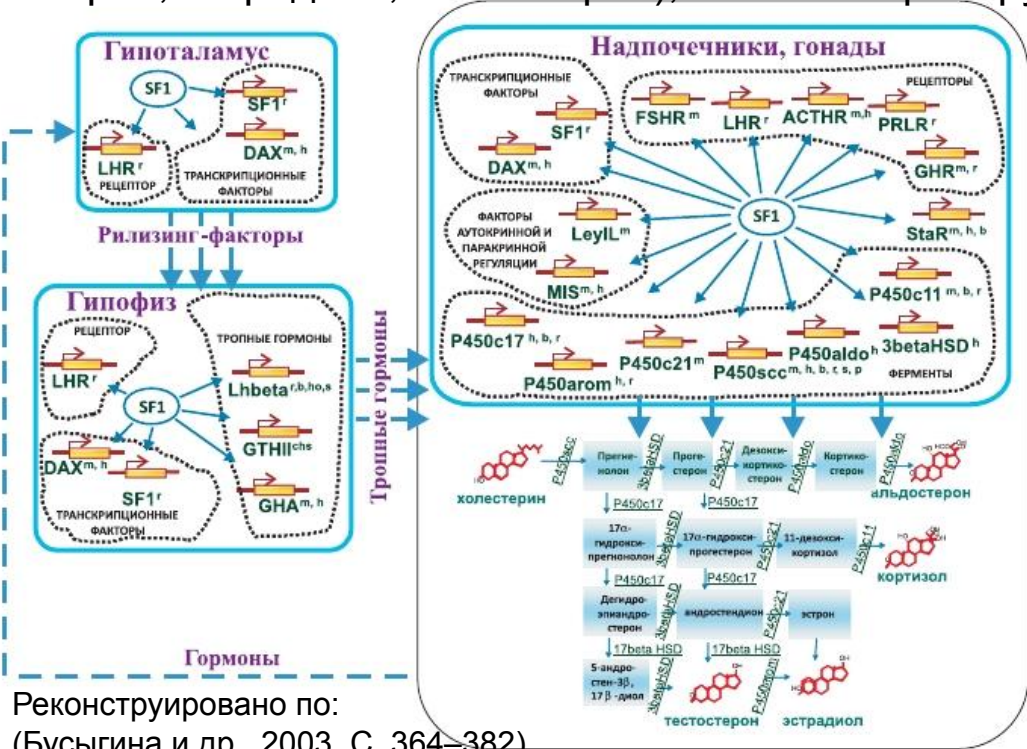
Пример: ГС регуляции стероидогенеза у млекопитающих включает в себя 3 ГС, иерархически связанные и контролируемые одним и тем же транскрипционным фактором.

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)



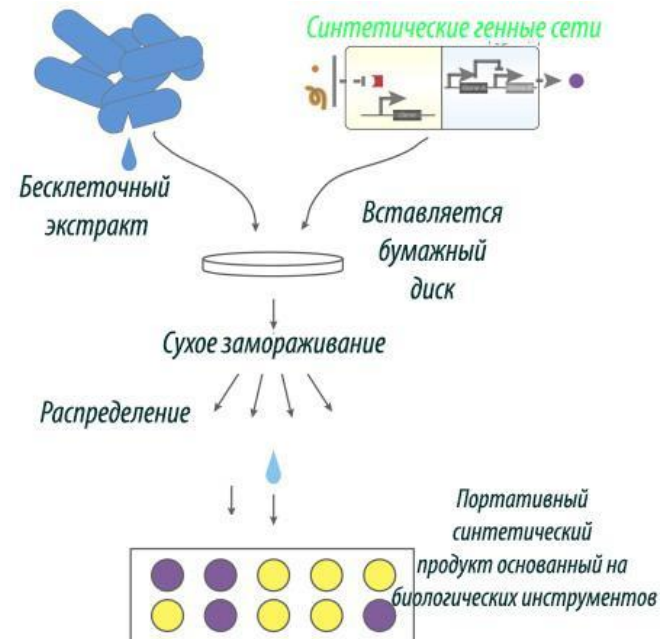
Реконструировано по:  
(Бусыгина и др., 2003. С. 364–382).

# 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 metabolic pathway diagram with various components represented by colored shapes (blue squares, red circles, yellow circles). 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 red arrow points from the text "ВЫЗВАТЬ ИНТЕРАКТИВНУЮ ФОРМУ ДЛЯ ОПИСАНИЯ НОВОГО КОМПОНЕНТА" to the "New" button in the "Possible values" dialog box. The dialog box shows a list of possible values (Ac:AcBBP1, Ac:AcBBP1\_s, Al:VP1, Am:ZEN, Am:DEF, Al:DFG, Cl:COU) and selected values (Ma:HMGCS). Below the dialog box is a "PROTEIN TABLE" section with the text "The table contains descriptions of proteins".

(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!

