

# ПРОБЛЕМЫ НАУКИ

Известия ТСХА, выпуск 2, 2010 год

УДК 575.113.001

## СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ГЕНОМА И ТЕОРИЯ СЕТЕЙ

В.И. ГЛАЗКО

(Центр нанобиотехнологий)

Рассмотрены проблемы, связанные с развитием теории сетей. Обсуждаются универсальные свойства организации сетей и межсетевых взаимоотношений, не зависящие от их масштаба, а также успехи их использования для выявления закономерностей изменчивости составов видовых сообществ, образования межгенных сетей, взаимодействий между социальными и экологическими факторами, транспортными системами и распространением инфекций. Рассматриваются возможные основы организации программ генной экспрессии, обусловленные консерватизмом нуклеотидных последовательностей, участвующих в динамической организации хроматина.

**Ключевые слова:** ген, геном, теория сетей, межсетевые взаимодействия, микросателлиты, хроматин.

*Коэкспрессия (синэкспрессия) генов.* Одной из центральных проблем современной генетики является выяснение механизмов организации и упорядоченной смены программ генной экспрессии, генетических основ клеточной дифференцировки в многоклеточных популяциях высших организмов. Вопрос о механизмах координации генной экспрессии в клетке изучается давно. Путь к пониманию таких процессов открыло развитие нового метода изучения генной экспрессии — метода ДНК-микроматриц или ДНК-биочипов. Его принцип лежит в получении ДНК-копий (кДНК) последовательностей мРНК и гибридизацию их на фрагментах ДНК (пробах) соответствующих структурных генов ДНК, прикрепленных к твердой подложке в известном порядке. Это дает возможность получать «срезы» экспрессирующихся генов во времени или профили генной экспрессии.

Такие «временные срезы» позволили увидеть высочайшую скоординированность вовлечения генов в общий процесс в строго определенных местах и временных интервалах. Одновременно экспрессирующиеся гены у эукариот локализованы в разных участках генетического материала, что привело к необходимости создания новой гипотезы регуляции экспрессии групп генов у эукариот, отличную от оперонной, известной у прокариот. Принципом гипотезы является то, что регуляция экспрессии происходит не по двухступенчатой схеме, как у прокариот, а по трехступенчатой, с учетом того, что промоторные элементы контролируются прямыми факторами регуляции транскрипции. В таком случае положение структурных генов в разных хромосомах становится непринципиальным. Для обозначения этой концепции был предложен термин «коэкспре-

сирующаяся группа» (synexpression group), который обозначает ряд генов, имеющих общие закономерности пространственно-временной экспрессии и одновременно участвующих в одном общем метаболическом процессе. Это достигается путем котрансляции всего коэкспрессирующегося комплекса генов [7].

Такое понимание регуляции экспрессии генов открывает новый подход к изучению эволюционных процессов, поскольку позволяет предполагать, что в них участвуют не отдельные генные единицы, а целые комплексы генов, экспрессия которых контролируется генами («мастер»-генами, генами-организаторами или, как их иногда называют, генами-хозяевами), осуществляющими регуляцию функции посредством синтеза активирующих транскрипцию факторов, т.е., по сути, «промотором» или «регулогом» группы коэкспрессирующихся генов. Изменение такого «регулога» позволяет переместить всю коэкспрессирующуюся группу, определяющую данную функцию, в новое метаболическое окружение (контекст). Такая коэкспрессирующаяся группа генов вместе с ее генами-регуляторами для удобства может быть обозначена как отдельный модуль генной экспрессии [15]. Соединение генных модулей должно приводить к повышению интегрированности различных генных программ. Наоборот, утрата модуля приведет к рудиментации функции. Множественные коэкспрессирующиеся группы объединяются в большие генные сети и могут регулировать экспрессию друг друга [7].

Модульное строение генома позволяет по-новому осмысливать процессы, лежащие в основе изменчивости и адаптивности. Быстрота адаптации естественно выше, если отбор признаков основывается не на изменениях в экспрессии отдельных генов (мутации), а на изменении целых модулей, контролирующих экспрессию целого

ряда генов. Таким путем может достигаться большая генетическая пластичность, как это предполагалось ранее. Кроме того, количество мутационных шагов, приводящих к адаптивному изменению, для такой схемы значительно меньше.

Такой подход к проблеме предполагает наличие коэволюции функций и регуляции экспрессии генов, другими словами, коэволюцию фенотипической изменчивости и кодирующих последовательностей «регулогов». Отдельные группы генов, связанные в сеть ко-регулирующими факторами, позволяют приходиться к разнообразию (форм, функций) не через различия в продуктах гена, а через различия в регуляции экспрессии генов, сетевых взаимоотношений, в которых гены взаимодействуют в течение развития.

*Генные сети.* Огромная сложность регуляции может быть объяснена моделью, в которой более высокий порядок организации занимают транс-активирующие факторы, интегрирующие множественные коэкспрессирующиеся группы. К настоящему времени накоплено уже достаточно много примеров подобной регуляции [7]. Например, показано, что ключевым объединяющим фактором в экспрессии 43 генов, контролирующих формирование молочного жира, является в основном один фактор регуляции транскрипции [10].

Высокий уровень связи между участием разных генов в обеспечении определенной функции и регуляцией их экспрессии, указывающей на наличие упорядоченности регулогов в геномах живых организмов, позволило ввести представление о генных сетях [2]. Подробное изучение модулей таких сетей и их взаимосвязей, охватывающих весь генетический материал, может позволить исследовать геном и его протеому на новом, качественно более высоком уровне, т.е. картировать генетический материал и межгенные взаимодействия на функцио-

нальных взаимоотношениях между его компонентами. В представлениях о генных сетях закладываются следующие характеристики [7]: группа генов «ядра» (гены-исполнители, или гены-«рабы»), обеспечивающие проявление рассматриваемого фенотипического признака; центральные регуляторы («мастер»-гены), кодирующие факторы регуляции транскрипции коэкспрессирующейся группы генов, несущих общие нуклеотидные последовательности в их регуляторных районах, в частности, в промоторных областях; рецепторы к факторам, индуцирующим активацию таких общих факторов транскрипции.

*Универсальность системной организации в природной и культурной средах.* Представление о сетевых взаимоотношениях между развитием различных признаков у многоклеточных организмов, организмами в популяциях, видовых сообществах имеет давнюю историю [5]. Системная биология, как часть развития теории систем, начала формироваться еще в середине XIX века [5]. Один из основателей биоинформатики А.А. Ляпунов писал, что "теория систем — это кибернетика без математики, а кибернетика — теория систем с применением математического аппарата" [4]. Наиболее успешно теория сетей развивалась в работах экономистов, таких как Н.Д. Кондратьев [3], А.В. Чаянов [8]. В своих работах Н.Д. Кондратьев предвосхищал формирование ряда понятий будущей общей теории систем, таких как система, связи, элементы, жёсткие и дискретные системы, материальные и информационные связи, подсистема, цель системы, её замкнутость, эмерджентность, ввел понятие статичности и динамичности систем, в дальнейшем определяемые как понятия гомеостаза и его нарушения. Динамику систем подразделил на качественные и количественные. Количественные изменения — это изменения чис-

ла элементов системы, их объёмных показателей, качественные не сводимы к количественным изменениям и представляют как бы формирование новых подсистем из предсуществующих элементов. Наряду с классификацией всех изменений на качественные и количественные Н.Д. Кондратьев делит также динамические процессы на эволюционные, или необратимые, и волнообразные (повторимые, или обратимые). Эволюционными он называет такие изменения, которые при отсутствии резких внешних воздействий всегда протекают в одном и том же направлении. Эволюционный процесс представляет собой некоторую направленную последовательность звеньев; в данный момент времени может присутствовать только одно звено в последовательности состояний объекта, а не два, три или более. В то же время конкретный эволюционный процесс может повториться в другое время и в другом месте. Волнообразными, или обратимыми Н.Д. Кондратьев называет такие процессы, при которых явление, изменяя своё состояние, через какое-то время может вернуться к исходному состоянию. Именно обратимые изменения элементов экономического процесса, их подверженность колебаниям, он определял как суть закономерностей циклической динамики. Циклическим колебаниям подвержены не только экономические, но и социальные, и политические явления. К настоящему времени волновая динамика любой открытой системы, подвергающейся действию разнонаправленных факторов, сходных по интенсивности влияния, описана для многих систем в нано- и макромасштабе. Тем не менее, родоначальником общей теории систем принято считать биолога Людвиг фон Бергаланфи [1].

В последнее десятилетие интерес к организации сетей существенно расширился и начинает приобретать

самостоятельное значение в различных областях исследований, начиная с традиционных биологических, экономических и кончая структурно-функциональной организацией интернета. Развитие теории сетей позволило прийти к заключению о том, что большинство реальных сетей, вне зависимости от возраста, функции и масштаба, имеет сходную, достаточно универсальную архитектуру, что позволяет исследователям из разных областей использовать ее как общую парадигму. Открытие универсальности в организации сетей, независимой от их масштабов, привело к формированию новой научной дисциплины — науки о сетях, со своим арсеналом задач и методов. Разработаны правила формализации эмпирических данных в качестве сети, основанные на теории построения графов. Критическим для такой формализации являются исходные предположения о взаимодействиях между разными узлами сети, их природе, временном масштабе. Выбор таких предположений определяет адекватность конечных результатов реальным процессам.

*Успехи в выявлении «узлов» сетей различной природы.* К настоящему времени развитие теории сетей позволило получить ряд важных данных в выяснении, в частности, причин исчезновения видов. Показано, что исчезновение одного вида является следствием каскада уменьшений численности других видов, обусловленных исчерпанностью пищевых ресурсов, связанных с экологическими изменениями [9]. Обнаружены закономерности в изменчивости систем социально-экологических взаимоотношений. Это особенно важно, поскольку до сих пор считалось, что только государственные структуры могут контролировать использование природных ресурсов, однако оказалось, что анализ 10 переменных во взаимоотношениях социума и эколо-

гии может способствовать выработке такой модели социальной самоорганизации, в которой возможно самоподдержание их устойчивого взаимодействия [16]. Современное развитие экономического кризиса наглядно проиллюстрировало известные глобальные связи между транснациональными ключевыми экономическими институтами. Описаны взаимосвязи развития техногенной компоненты социума (авиалинии, дороги) и распространения пандемий в человеческих популяциях [18].

Особое значение изучение сетевых взаимоотношений имеет для решения вопросов о необходимости сохранения отечественных генетических ресурсов с.-х. видов растений и животных в условиях глобальной индустриализации сельского хозяйства. По данным FAO, к настоящему времени системы индустриального животноводства включают 67% мировой продукции мяса птиц, 42% свинины, 50% производства яиц, 7% говядины и телятины и 1% баранины и козлятины [12]. Перемещение генетического материала на международном уровне происходит сегодня в очень большом объеме, как внутри развитого мира, так и из развитых стран в развивающиеся. Эта миграция генов ограничена узким числом пород. Например, наиболее распространенная во всем мире порода крупного рогатого скота, голштинско-фризская, имеется, по крайней мере, в 128 странах мира. Крупная белая порода свиней разводится в 117 странах, сааненские козы — в 81 стране, суффолькская порода овец — в 40 странах. В новой системе классификации с.-х. животных, разработанной [12], породы подразделяются на имеющиеся только в одной стране («местные» породы) и разводимые более чем в одной стране, которые получили условное название «трансграничных». В категории трансграничных пород различают «региональные» — разводимые более чем

в одной стране в рамках одного региона, и «международные», которые наблюдаются в нескольких регионах одновременно.

Развитие транснациональных индустриальных с.-х. корпораций, с одной стороны, существенно удешевляет получение конечного продовольствия, но с другой — несет в себе много рисков в долгосрочном масштабе. Кроме очевидного снижения биоразнообразия с.-х. видов, связанного с использованием в индустриальном животноводстве ограниченного количества трансграничных пород и с вытеснением местных, удешевление конечной продукции, в частности, требует увеличения скученности животных при их содержании, что способствует увеличению распространения инфекционных заболеваний. Это соответственно сопровождается повышением использования антибиотиков и гигиенических средств, накопление которых небезопасно для человека и окружающей среды.

Важно подчеркнуть, что сетевые взаимоотношения реализуются по одним и тем же законам как на уровне взаимоотношений природных, техногенных и социальных факторов, так и в процессах межгенных взаимодействий в клетках многоклеточных организмов, формирующих биохимическую основу реализации таких, например, сложных генетических признаков, как молочная продуктивность. К настоящему времени наиболее подробно изучены генные сети, участвующие в эволюции системы лактации у млекопитающих [13], а также определяющие проявление некоторых свойств молока крупного рогатого скота, в частности, жирномолочность [10]. Тем не менее, до настоящего времени представления об организации сетей и взаимодействиях между ними, в случае описания статичных сетей, их временного среза, не выходит за рамки построения двумерных схем связей между различны-

ми «узлами» сетей, а при описании их динамики — за рамки дополнительного введения временной координаты. В то же время, учитывая, что любая совокупность сетей является подсистемой системы более высокого ранга, очевидно, что должен быть внешний по отношению к группе сетей более низкого порядка универсальный фактор их организации, связанный с их принадлежностью к системе более высокого порядка.

*Поиски надсетевых организаторов межсетевых взаимодействий.* Можно ожидать, что развитие молекулярно-генетических исследований иерархии организации генных сетей, их взаимодействий позволит выявить ряд закономерностей, которые найдут свое применение в исследованиях статических и динамических свойств сетевых взаимоотношений элементарных единиц другой природы. Пространство агросферы существует в условиях сложных взаимодействий экологических, техногенных и социальных факторов, в которых инфраструктуры, состоящие из различных слоев, в определенной степени контролируются общественными организациями, однако до сих пор процессы таких взаимодействий осуществляются относительно спонтанно. Многомасштабная природа и сложность таких межсетевых взаимодействий является критической причиной трудностей в разработке оптимизации развития и его прогнозов для современных агроэкосистем. Учет эколого-социотехногенных взаимодействий в пространстве агросферы, использование методов моделирования комплексных межсетевых взаимодействий могут способствовать, по крайней мере, более объективному выделению участков, и получению наиболее существенных результатов.

Важной особенностью генетического материала у высших эукариот, лежащей в основе объединения структуры и функции всех генных сетей,

является обнаруженная недавно фрактальная организация генома [14]. Экспериментально было показано, что отдельные компартменты первичной последовательности образуют регулярные глобулярные структуры, но не стохастический клубок. Смена программ генной экспрессии, представляющая смену сетей работающих генов, включает интегральное изменение упакованности — разупакованности таких глобул. Из этого следует, что в иерархии регуляторных элементов должен быть универсальный фактор, определяющий доступность для регуляции «мастер»-генов различных генных сетей. К фактору, выполняющему ведущую роль в упаковке хроматина (фолдингу) и его изменениях, относится белок CTCF [11]. Последовательность, включающая около 30 пар оснований GA богатого мотива, является одной из основных мишеней связывания белка CTCF. Этот мотив представлен во множестве районов, в частности, генома человека [17]. Следует отметить, что в наших собственных исследованиях на

различных видах парно- и непарнокопытных обнаружено, что полиморфизм длин фрагментов ДНК, фланкированных инвертированным повтором  $(AG)_nC$ , существенно выше, чем  $(GA)_nC$  [6]. Выявленная нами эволюционная консервативность участков ДНК, фланкированных инвертированными повторами, в частности GA, может отражать их участие в эволюционно консервативной организации генных модулей, включающих гены-организаторы и гены-исполнители. Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о том, что, во всяком случае, иерархия регуляторов генных сетей в качестве объединяющего, «рамочного» фактора, должна включать компонент, связанный с природой самого материала, лежащего в основе формирования отдельных генных сетей, с над-сетью собственно ДНК-фолдинга [19]. По-видимому, выделение таких интегральных, над-системных факторов является ключевой проблемой для выяснения механизмов организации сетей и поисков методов управления ими.

### Библиографический список

1. *Бергаланфи Л.* История и синтез общей теории систем. В кн.: Системные исследования. Ежегодник, 1973. М.: Наука, 1973. С. 20-37.
2. *Колчанов Н.А., Ананько Е.А., Колтаков Ф.А. и др.* Генные сети // Молекулярная биология, 2000. Т. 34. № 4. С. 533-544.
3. *Кондратьев Н.Д.* Основные проблемы экономической статики и динамики: Предвар. эскиз. АН СССР. Ин-т социологии; Комис. по науч. наследию Н.Д. Кондратьева. М.: Наука, 1991.
4. *Ляпунов А.А.* Краткое введение к статье А.А. Малиновского «Наука об организации и организация науки» // Природа, 1972. № 3.
5. *Малиновский А.А.* Тектология. Теория систем. Теоретическая биология. М.: Эдиториал УРСС, 2000.
6. *Нагорнюк Т.В., Глазко В.И.* Полиморфизм молекулярно-генетических маркеров у *Ungulata* и *Delphinidae* // Докл. РАСХН, 2007. № 4. С. 11-14.
7. *Суслов В.В., Колчанов Н.А.* Дарвиновская эволюция и регуляторные генетические системы // Вестник ВОГиС, 2009. Т. 13, № 2. С. 410-439.
8. *Чаянов А.В.* Избранные труды. М.: Колос, 1993.
9. *Bascombe J.* Disentangling the Web of Life // Science, 2009. Vol. 325. P. 416-419.
10. *Bionaz M., Looor J.* Gene networks driving bovine milk fat synthesis during the lactation cycle // BMC Genomics, 2008. Vol. 9.

11. *Cuddapah S., Jothi R., Schones D.E. et al.* Global analysis of the insulator binding protein CTCF in chromatin barrier regions reveals demarcation of active and repressive domains // *Genome Research*, 2009. Vol. 19. P. 24-32.
12. FAO. 2007. The State of the World's Animal Genetic Resources for Food and Agriculture, edited by Barbara Rischkowsky and Dafydd Pilling. Rome: FAO, 2007.
13. *Lemay D.G., Lynn D.J., Martin W.F. et al.* The bovine lactation genome: insights into the evolution of mammalian milk // *Genome Biology*, 2009. Vol. 10. Issue 4. Article R43.
14. *Lieberman-Aiden E., van Berkum N.L., Williams L. et al.* Comprehensive Mapping of Long-Range Interactions Reveals Folding Principles of the Human Genome // *Science*, 2009. Vol. 326. P. 289-293.
15. *Niehrs C., Pollet N.* Synexpression groups in eukaryotes // *Nature*, 1999. Vol. 402. P. 483-487.
16. *Ostrom E.A.* General Framework for Analyzing Sustainability of Social-Ecological Systems // *Science*, 2009. Vol. 325. P. 419-422
17. *Ottaviani A., Schluth-Bolard C., Rival-Gervier S. et al.* Identification of a perinuclear positioning element in human subtelomeres that requires A-type lamins and CTCF *EMBO J.*, 2009. Vol. 28. N.16. P. 2428-2436.
18. *Vespignani A.* Predicting the Behavior of Techno-Social Systems // *Science*, 2009. Vol. 325. P. 425-428.
19. *Wang Dong, Fu Xiang-Dong* DNA interaction networks: an information highway for regulated gene expression in the 3-dimensional space of the nucleus // *Cell Research*, 2009. Vol. 19. P. 1316-1319.

#### SUMMARY

The problems connected with development of the theory of networks were considered. Universal properties of the network organization and the mutual relations between them, independent of their scale, and also the successes of their use for revealing of the laws of variability of species communities, formations of intergene networks, interactions between social and ecological factors, transport systems and distribution of infections were discussed. Possible bases of the organization of the gene expression programs, related with the conservatism of nucleotide sequences participating in the dynamic chromatin organization were considered.

*Key words:* gene, genome, the theory of networks, interactions between networks, microsatellites, chromatin

**Глазко Валерий Иванович** — д. с.-х. н., РГАУ- МСХА имени К. А. Тимирязева.  
Эл. почта: vglazko@yahoo.com