

## Лекция №1

# История становления понятия «Генные сети»: Концепция МГСУ .

*к.б.н., с.н.с. лаб. эволюционной биоинформатики  
и теоретической генетики ИЦиГ СО РАН  
Игнатьева Е.В.*

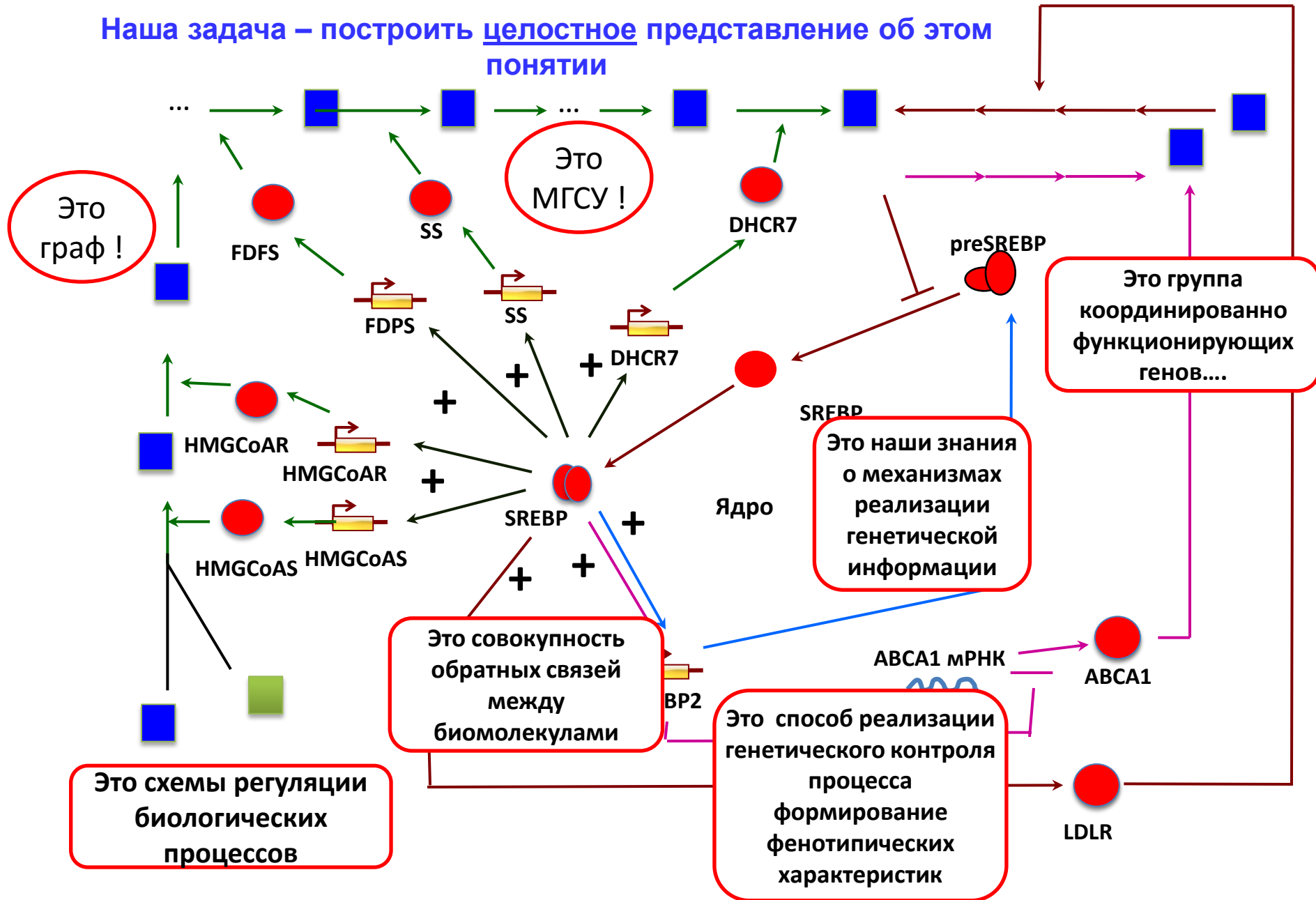
## Спор слепых мудрецов о слоне



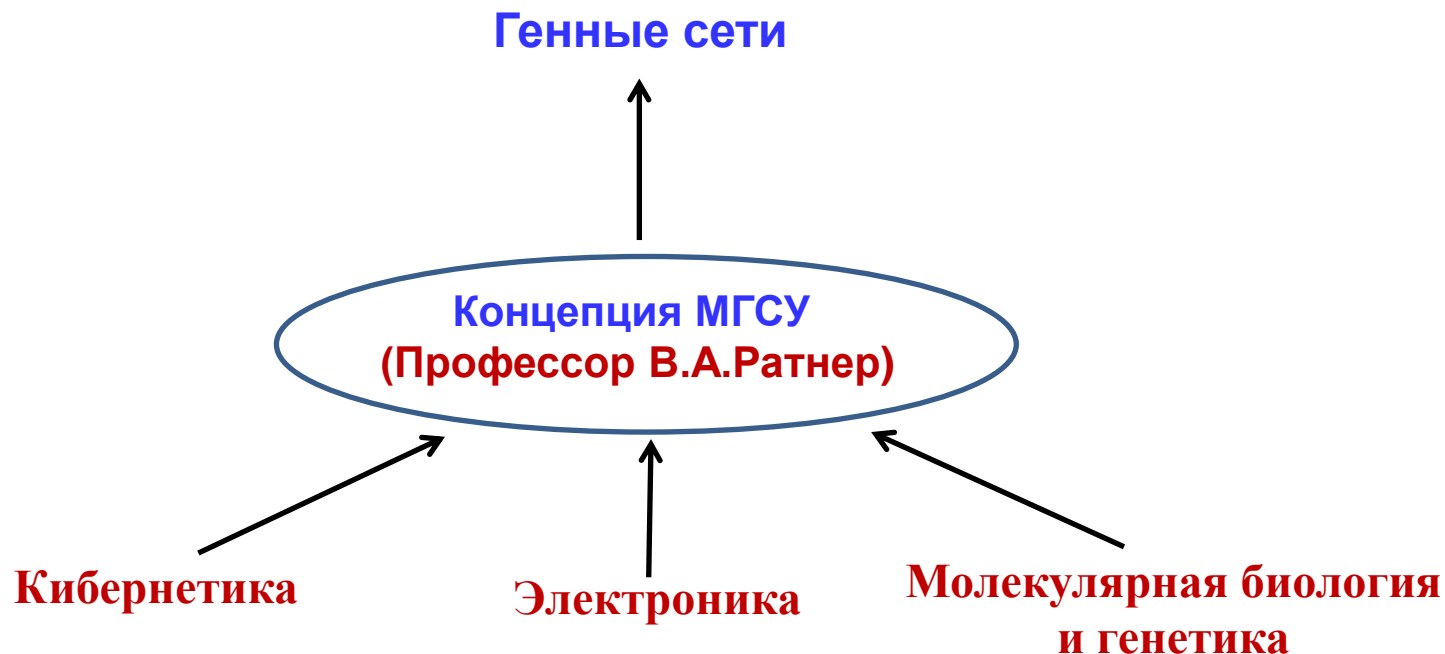
Что такое «Слон» ???

# А что такое «Генные сети» ???

Наша задача – построить целостное представление об этом понятии



# История становления понятия «Генные сети»: Концепция МГСУ .



МГСУ – молекулярно-генетические системы управления

# **Кибернетика (от др.-греч. κυβερνητική )- искусство управления**

Ампер А. Труды 1834—1843:

**Кибернетика** - наука об управлении государством, которая должна обеспечить гражданам разнообразные блага. (Ампер А., «Опыт о философии наук» (1834—1843))



Андре Мари Ампер (1775-1814),  
физик, математик, естествоиспытатель.

Норберт Винер, 1948 г. :

**Кибернетика** - наука об общих закономерностях процессов управления и передачи информации в машинах, живых организмах и обществе (*Norbert Wiener. Cybernetics or Control and Communication in the Animal and the Machine. 1948*)

Л. Куффиньяль, 1956 г.:

! **Кибернетика** - искусство обеспечения эффективности действия (*Couffignal, Louis. «Essai d'une définition générale de la cybernétique», The First International Congress on Cybernetics, Namur, Belgium, June 26-29, 1956, Gauthier-Villars, Paris, 1958, pp. 46—54*)

Льюис Кауфман (Louis Kauffman)

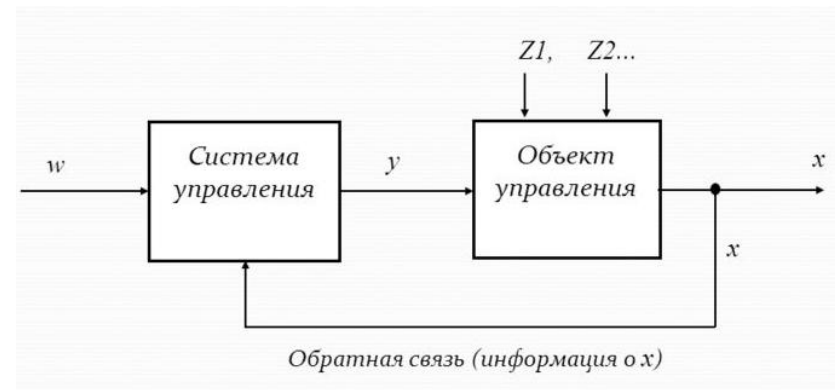
**Кибернетика** - — это исследование систем и процессов, которые взаимодействуют сами с собой и воспроизводят себя

Современное определение (1989 г.):

**Кибернетика** - наука об общих закономерностях получения, хранения, передачи и преобразования информации в сложных управляющих системах, будь то машины, живые организмы или общество (*Словарь по кибернетике / Под редакцией академика В. С. Михалевича, 1989.*)

# Объекты и сферы применения кибернетики.

Управляющая система –  
центральный объект  
кибернетики



**Кибернетика** включает изучение обратной связи, чёрных ящиков и производных концептов, таких как управление и коммуникация.

Сферы рассмотрения - живые организмы, машины и организации (включая самоорганизации).

# Профессор А.А. Ляпунов - один из основоположников кибернетики



*Алексей Андреевич Ляпунов (1911-1973),  
Математик, с 1961 года работал в Институте математики  
Сибирского отделения АН СССР, где фактически создал отделение  
кибернетики: основал кафедру теоретической кибернетики  
Новосибирского университета и лабораторию кибернетики  
Института гидродинамики СО АН СССР, которыми руководил до  
конца своей жизни.*

## Определение понятия «жизнь» в терминах кибернетики:

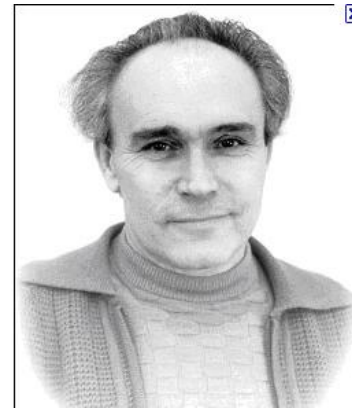
**Жизнь - высокоустойчивое состояние вещества, использующее для выработки сохраняющих реакций информацию, кодируемую состояниями отдельных молекул. (Ляпунов А.А.)**

*Это определение перекликается со взглядами Эрвина Шредингера, который связывал особые свойства живого с термодинамической и квантовой устойчивостью макромолекул.*

# Профессор В.А.Ратнер – создатель новосибирской школы молекулярной кибернетики



*А.А. Ляпунов  
(1911-1973),  
Математик,  
член-корр. АН СССР,*



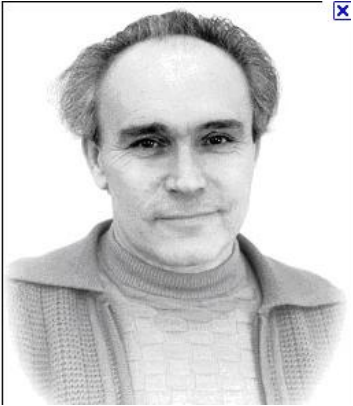
*В.А. Ратнер ( 1932-2002) профессор, с 1997 г. -  
действительный член Российской Академии  
естественных наук, создатель широко  
известной и признанной новосибирской  
школы молекулярной кибернетики*

В.А. Ратнер - выпускник физфака Ленинградского государственного университета. Работал в ИЦиГ с 1960 по 2002 гг.

В.А. Ратнер познакомился с А.А. Ляпуновым в начале 60-х годов на школах по биофизике, которые проводил Н.В. Тимофеев – Ресовский. Участвовал в регулярных семинарах по кибернетике, которые проводил А.А.Ляпунов. Впоследствии Ляпунов был оппонентом кандидатской диссертации В.А.Ратнера, а затем редактором книги «Генетические управляющие системы» под редакцией А.А. Ляпунова



# Профессор В.А.Ратнер: приложение принципов кибернетики к теоретическому описанию явлений жизни.



*В.А. Ратнер ( 1932-2002)  
профессор, с 1997 г. -  
действительный член  
Российской Академии  
естественных наук,  
создатель широко  
известной и признанной  
новосибирской школы  
молекулярной кибернетики*

Профессор Вадим Александрович Ратнер впервые в мировой науке того времени интерпретировал данные молекулярной биологии и генетики с позиций **кибернетики**.

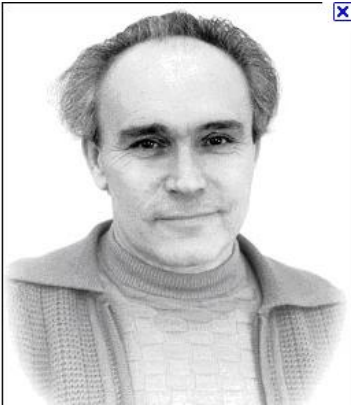
В.А. Ратнер – автор 390 научных работ, в том числе автор и соавтор 10 монографий и учебников по молекулярной кибернетике и молекулярной генетике.

В трудах В.А.Ратнера проанализированы особенности управления в молекулярно-генетических системах, принципы кодирования генетической информации, проблемы помехоустойчивости генетического кода, генетические языки, используемые в молекулярно-генетических системах.

## Определение понятия «жизнь» в терминах кибернетики:

*Главное свойство живых систем -- способность к **самовоспроизведению**, т.е. к синтезу всех своих макромолекулярных компонентов и наследованию. Эти свойства в клетках обеспечиваются присутствием **МГСУ** – молекулярно-генетической системы управления, построенной из кодирующих макромолекул (В.А.Ратнер)*

# Свойства живых систем обеспечиваются молекулярно-генетической системой управления (МГСУ) .



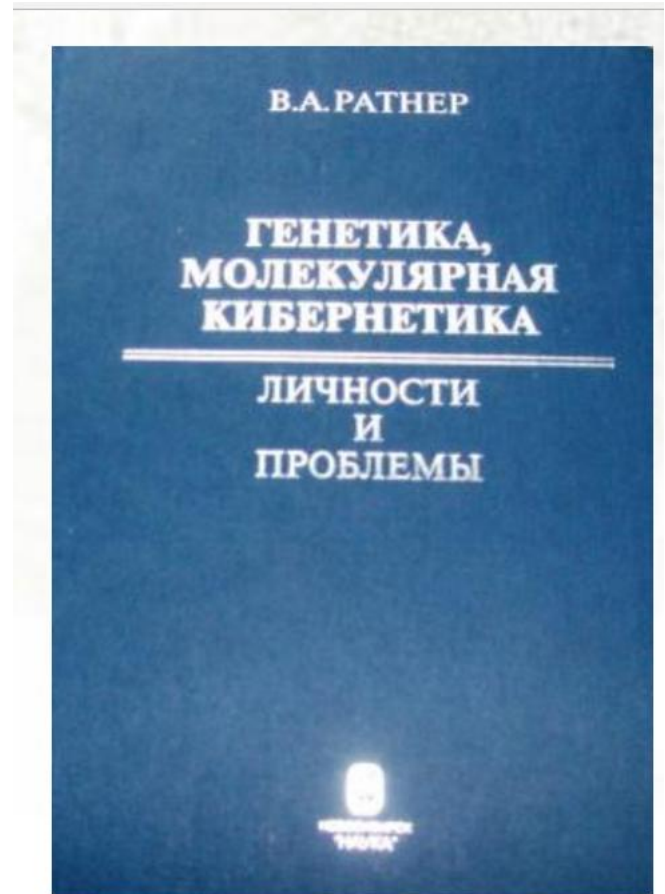
*V.A. Ratner ( 1932-2002)*

1965 г. - кандидатская диссертация «**Генетические управляющие системы**»

1976 г. - докторская диссертация «**Молекулярно-генетические системы управления**».

**Ратнер В.А. Генетика, молекулярная кибернетика, ред.Васильева Л.А., Новосибирск, Наука, 2002, , 272 С.**

**Значительная часть монографии посвящена ключевым проблемам генетики и теории молекулярно-генетических систем управления, основанной и разработанной автором и его учениками**



# Электроника

- наука о взаимодействии электронов с электромагнитными полями и методах создания электронных приборов и устройств для преобразования электромагнитной энергии, в основном для приёма, передачи, обработки и хранения информации

Примеры технических устройств и их отображений.

## Триггер (триггерная система).

Триггер - электронное устройство, которое обладает способностью длительно находиться в одном из двух устойчивых состояний и чередовать их под воздействием внешних сигналов.

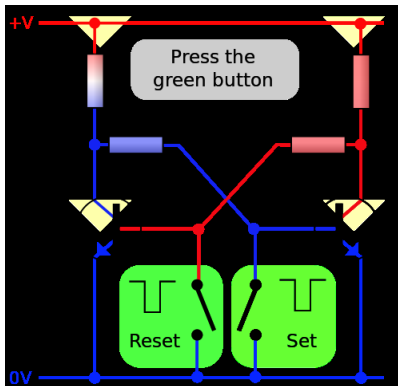


Схема функционирования

## Магнитола ВЭФ-260

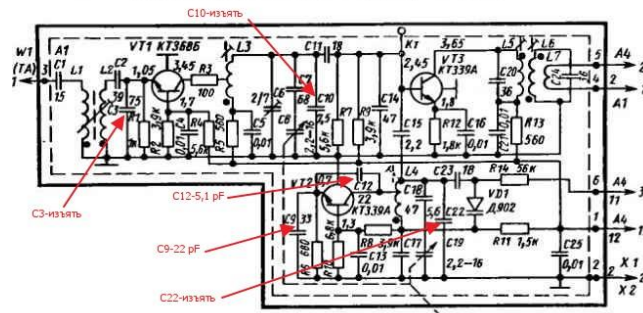
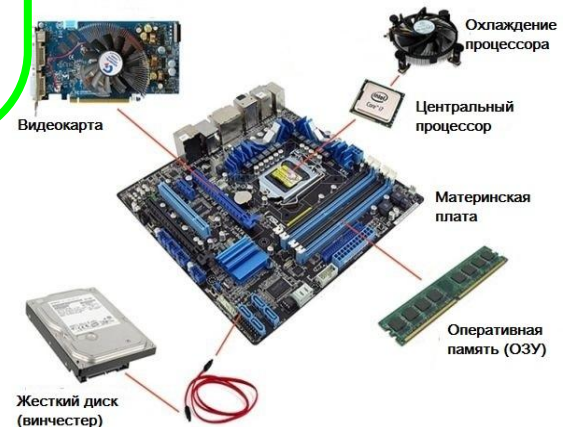


Схема электрической сети

Механический триггер  
<https://www.youtube.com/watch?v=YPXmKQ4DSMI>

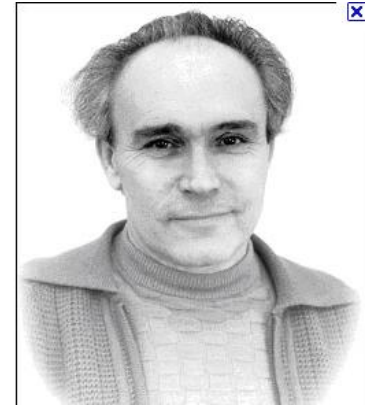
## Системный блок компьютера



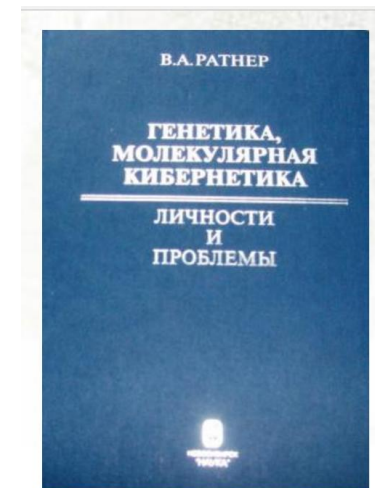
Функциональные модули

## Концепция МГСУ (основные положения, часть 1)

Наиболее существенными молекулярными компонентами клетки являются фракции **кодирующих биополимеров** – ДНК, РНК и белков. С ними связаны все наиболее важные процессы и свойства клеток : самовоспроизведение, наследование, контроль метаболизма, ферментативный катализ, построение морфологических структур, транспорт веществ, развитие, дифференцировка, иммунитет и т.д.



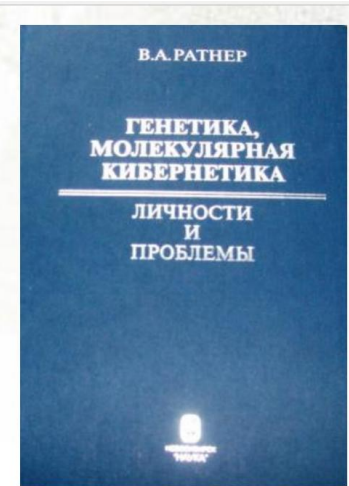
**В.А. Ратнер**



## Концепция МГСУ (основные положения, часть 2)

Совокупность кодирующих биополимеров клетки обладает несколькими общими, фундаментальными свойствами:

- 1) Все полимеры построены из малого разнообразия стандартных мономеров, нуклеиновые кислоты – из 4 типов нуклеотидов, белки – из 20 типов аминокислот;
- 2) Функции и свойства конкретных макромолекул определяется почти исключительно их размером, составом и порядком мономеров;
- 3) Клеточная система кодирующих биополимеров способна к самовоспроизведению, т.е. к синтезу всех своих макромолекулярных компонентов и отношений между ними при помощи специальных внутрисистемных устройств (ферментов репликации, транскрипции, трансляции, и т.п.);
- 4) Исполняющие устройства основных генетических процессов сами построены из кодирующих биополимеров и кодируются в генах той же клеточной системы;
- 5) В клетках имеется система фундаментальных генетических процессов, выполняемых этими устройствами (репликация, транскрипция, трансляция, репарация, рекомбинация, деградация, сегрегация и др.), над всеми фракциями биополимеров.



***Система биополимеров клетки, обладающая такими свойствами, была названа молекулярно-генетической системой управления.***

При информационно-кибернетическом описании этой системы на передний план выходят принципы организации и управления, самовоспроизведение, информационные процессы, помехоустойчивость, кодирование, память, языки.

Структурные, физические свойства отходят на второй план.

## Иерархическое блочно-модульное строение МГСУ клетки

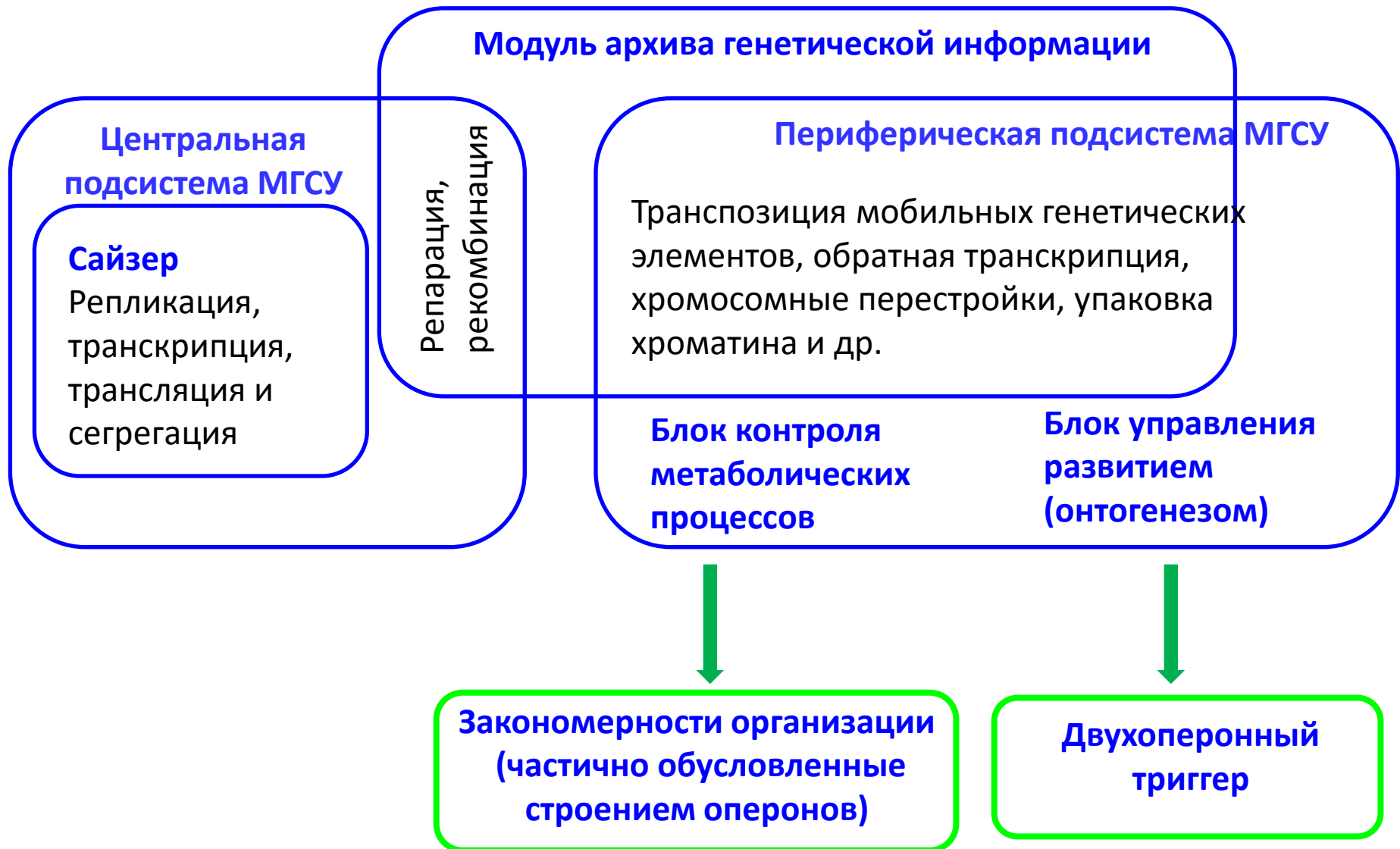
Реальные клетки и организмы, а также их МГСУ имеют **иерархическое блочно-модульное строение**, возникшее эволюционно.

**Иерархичность** МГСУ подразумевает, что модули более высоких ярусов являются комбинациями блоков предыдущих ярусов и соединительных элементов, а выделяемые ярусы, блоки и подсистемы имеют информационную природу.



## Блочно-модульное строение МГСУ клетки

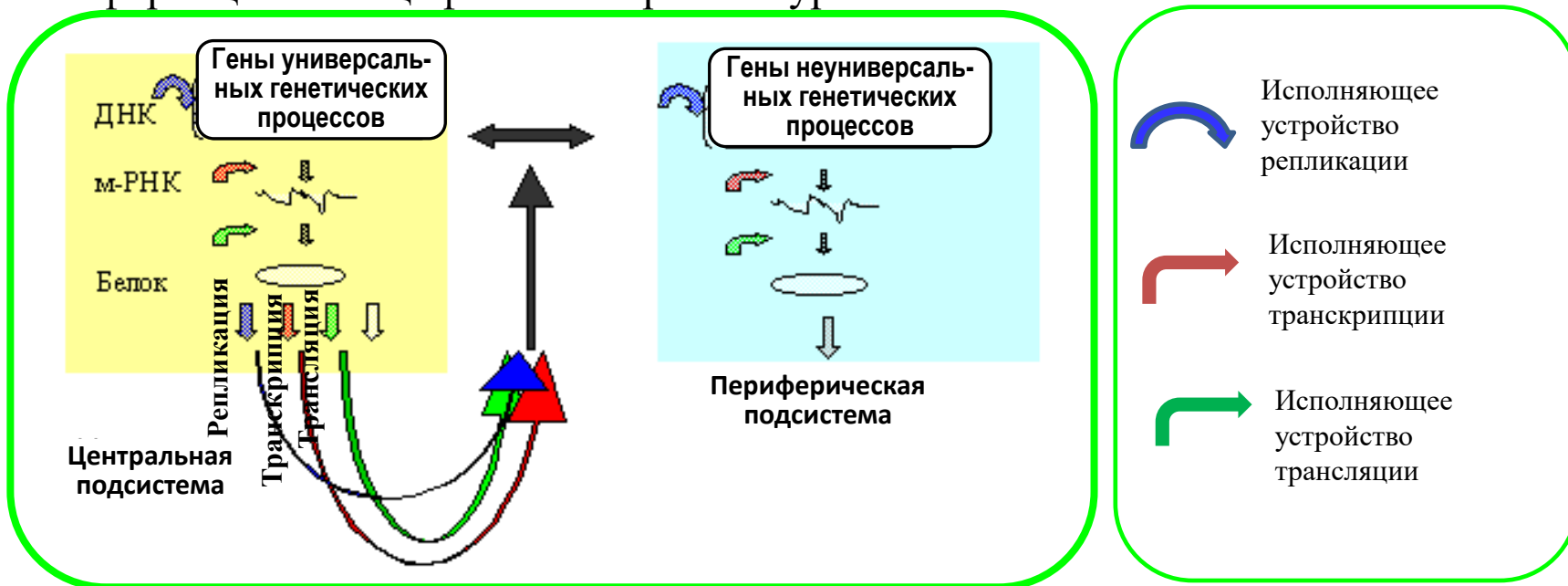
**Блоком (модулем)** системы называют автономную подсистему с определенной функциональной нагрузкой.



## Блочно-модульное строение МГСУ клетки: центральная подсистема

**Центральная подсистема МГСУ** - это модуль, содержащий исполняющие устройства (ферменты и т.д.) и гены всех фундаментальных генетических процессов, обслуживающих всю МГСУ, то есть универсальных в клетке. Сюда относятся модули репликации, транскрипции, трансляции, репарации, рекомбинации, сегрегации и т.д. Центральная подсистема является базой организации клетки

Все остальные, **неуниверсальные** модули МГСУ естественно объединить в **периферическую подсистему**. Она отвечает за разнообразие других функций, которые обслуживают всю клетку и обеспечивают ее жизнедеятельность, энергетику и материальную автономность. В этой части МГСУ сосредоточена информация о специфической архитектуре МГСУ.





## Блочно-модульное строение МГСУ клетки: сайзер

**Сайзер** (= Syser - System of self-reproduction) – «ядро» центральной подсистемы, включающая группу взаимодействующих блоков репликации, транскрипции, трансляции и сегрегации, которые в совокупности и во взаимодействии обеспечивают способность МГСУ к самовоспроизведению.

**Сайзер** – универсальная система самовоспроизведения.

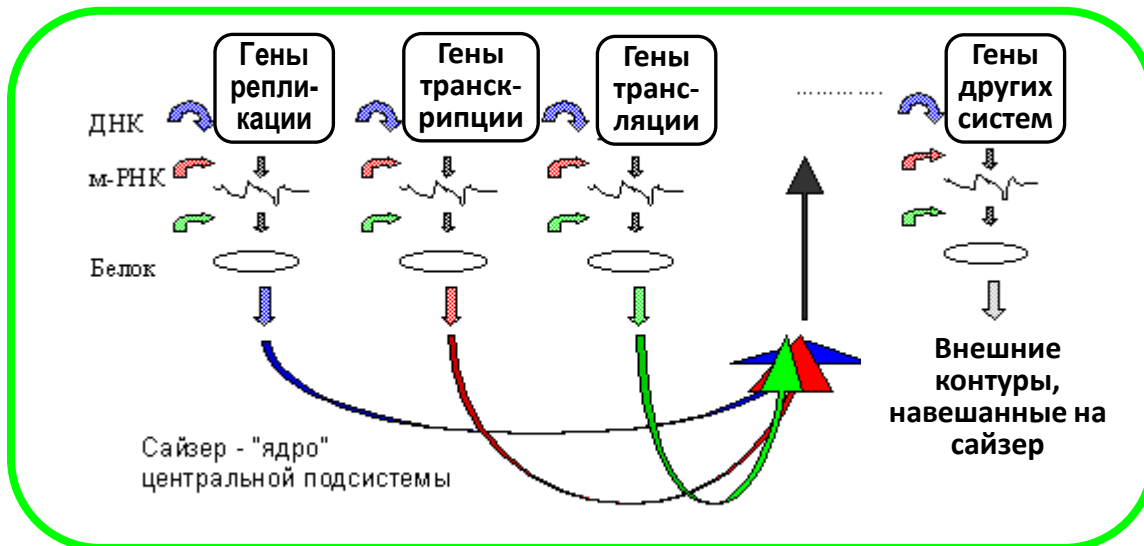
Белки репликации воспроизводят гены всех четырех блоков, а также любые другие гены, с такой же пунктуацией транскрипции.

Белки транскрипции транскрибируют гены всех четырех блоков, а также любые другие гены с такой же пунктуацией транскрипции.

Белки трансляции транслируют фракции м-РНК всех четырех блоков, а также любых других генов с такой же пунктуацией.

Белки сегрегации обеспечивают равное разделение всех генов между дочерними клетками.

Именно универсальность белков и знаков пунктуации этих процессов образует прямые и обратные связи между блоками, что стабилизирует всю МГСУ и обеспечивает ее самовоспроизведение

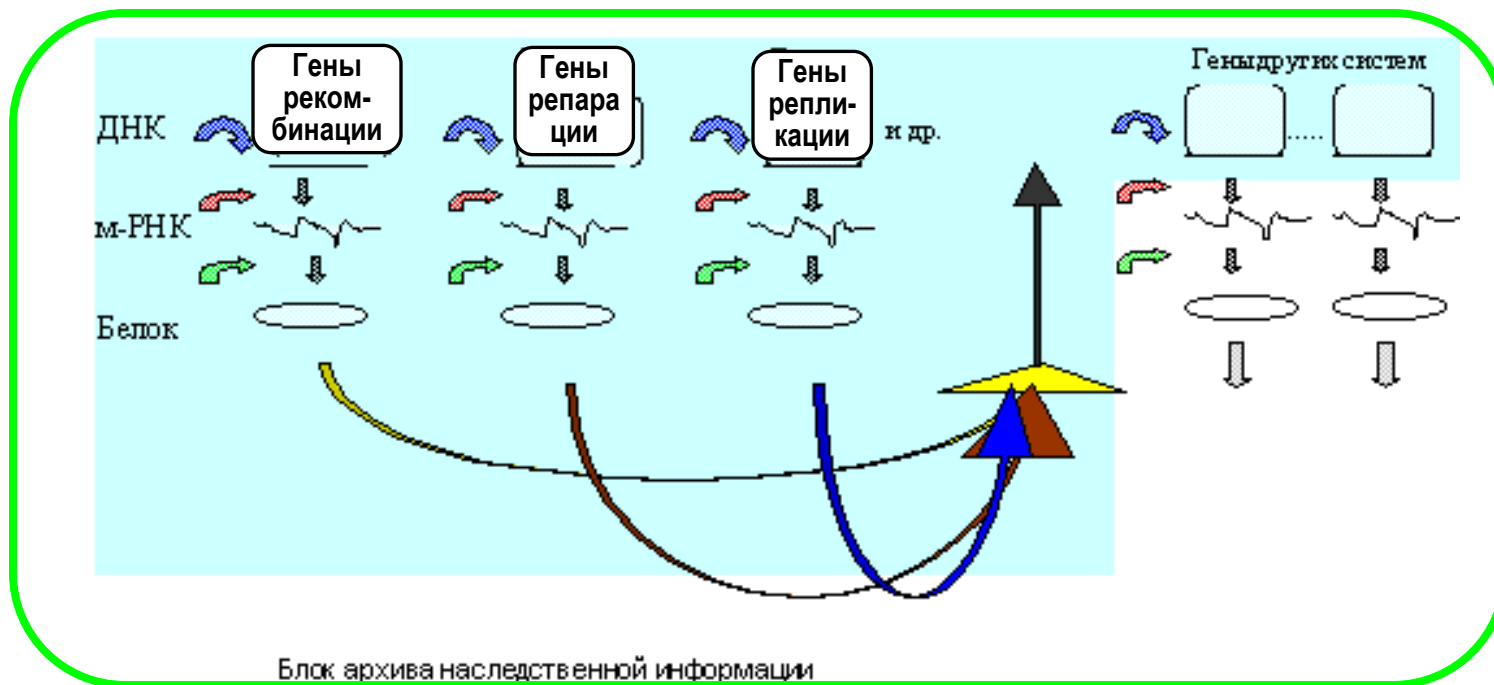


**Чем отличается сайзер от центральной подсистемы МГСУ ??**

**- Центральная подсистема МГСУ включает больше процессов, например, репарацию, рекомбинацию.**

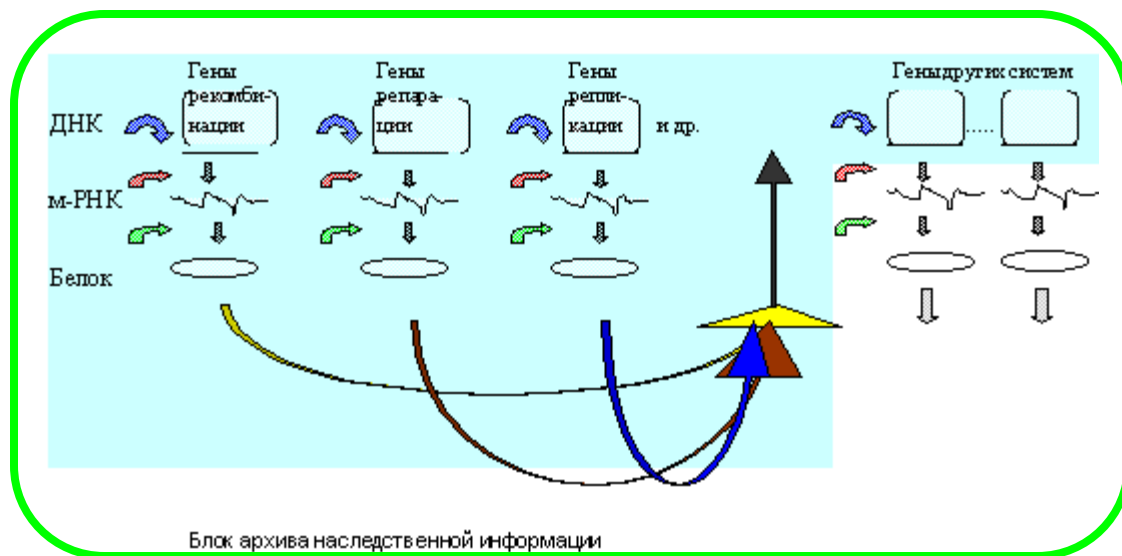
## Блочно-модульное строение МГСУ клетки: модуль архива генетической информации (слайд 1)

**Модуль архива генетической информации** содержит частично перекрывающиеся универсальные блоки процессов общей рекомбинации, репарации, репликации и др. , а также неуниверсальные блоки процессов транспозиции мобильных генетических элементов (МГЭ), обратной транскрипции, хромосомных перестроек, упаковки хроматина и некоторых других.



Фактически это система хранения, поддержания, дублирования, коррекции, манипулирования, т.е. в целом помехоустойчивости генетической информации. Этот же модуль обеспечивает изменчивость генетической информации, поскольку функция помехоустойчивости дополняет функцию мутирования, которая возникает в основном путем ошибок в системах репликации и других процессах архива.

## Блочно-модульное строение МГСУ клетки: модуль архива генетической информации (слайд 2)

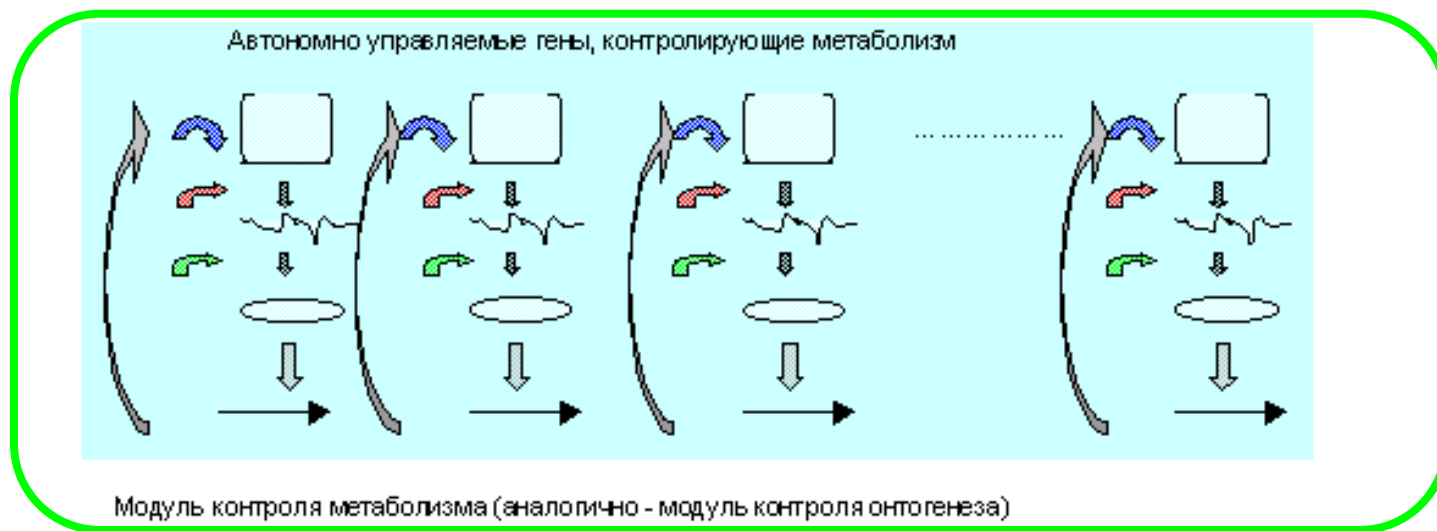


Архив генетической информации содержит сотни и тысячи отдельных секций центральной и периферической подсистем с автономным доступом к ним (гены, опероны). Они восприимчивы к внешним сигналам и через них – к внешнему управлению, а также способны к отклику путем автономного изменения потоков считывания информации.

В секциях блоков периферической системы записаны функции контроля метаболизма, онтогенеза, физиологических процессов, иммунитета и т.д. Основное содержание блоков – механизмы специфического управления секциями архива, продукты этих секций (м-РНК, белки), а также схемы и процессы их взаимодействия между собой (мультимеры, комплексы, генетические сети и т.п.) и исполнение функций.

## Блочно-модульное строение МГСУ клетки: модуль контроля метаболических процессов

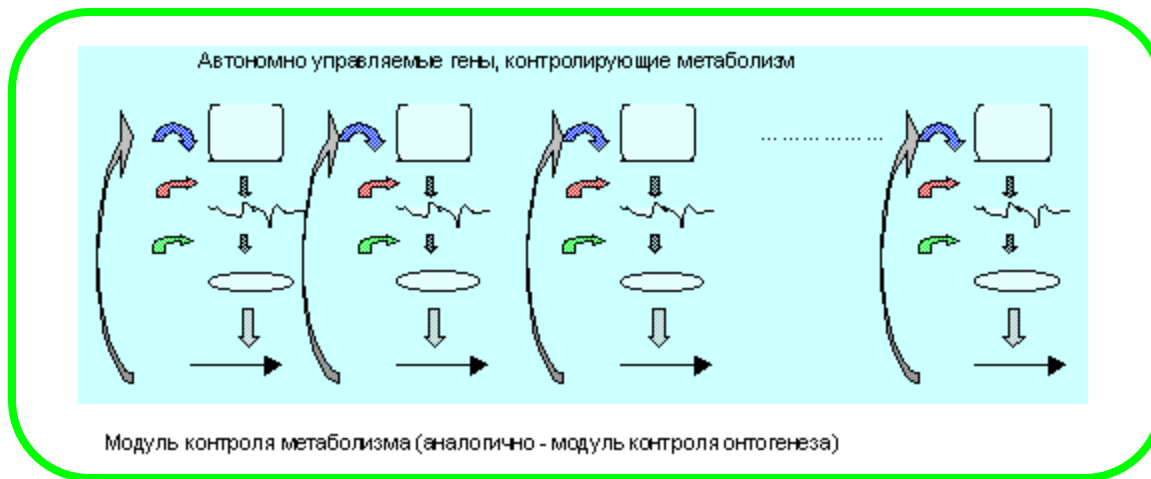
**Модуль контроля метаболических процессов** - состоит из сотен и тысяч автономных систем метаболического контроля, работающих почти независимо и параллельно или входящих в сложные каскадные системы. Сложность блока должна быть близка к сложности путей метаболизма. Специфическое управление секциями блока выполняется через разнообразные прямые и обратные связи между генами, ферментами, регуляторными белками, знаками управления, метаболитами, сигнальными агентами, гормонами и др.



Фактически автономное управление может быть введено почти в любом неуниверсальном звене потока информации. Наиболее существенные автономные подсистемы этого блока контролируют базовый метаболизм (включая синтез мономеров – нуклеотидов и аминокислот), энергентику, транспорт веществ и другие процессы.

## Блочно-модульное строение МГСУ клетки: блок управления развитием (онтогенезом)

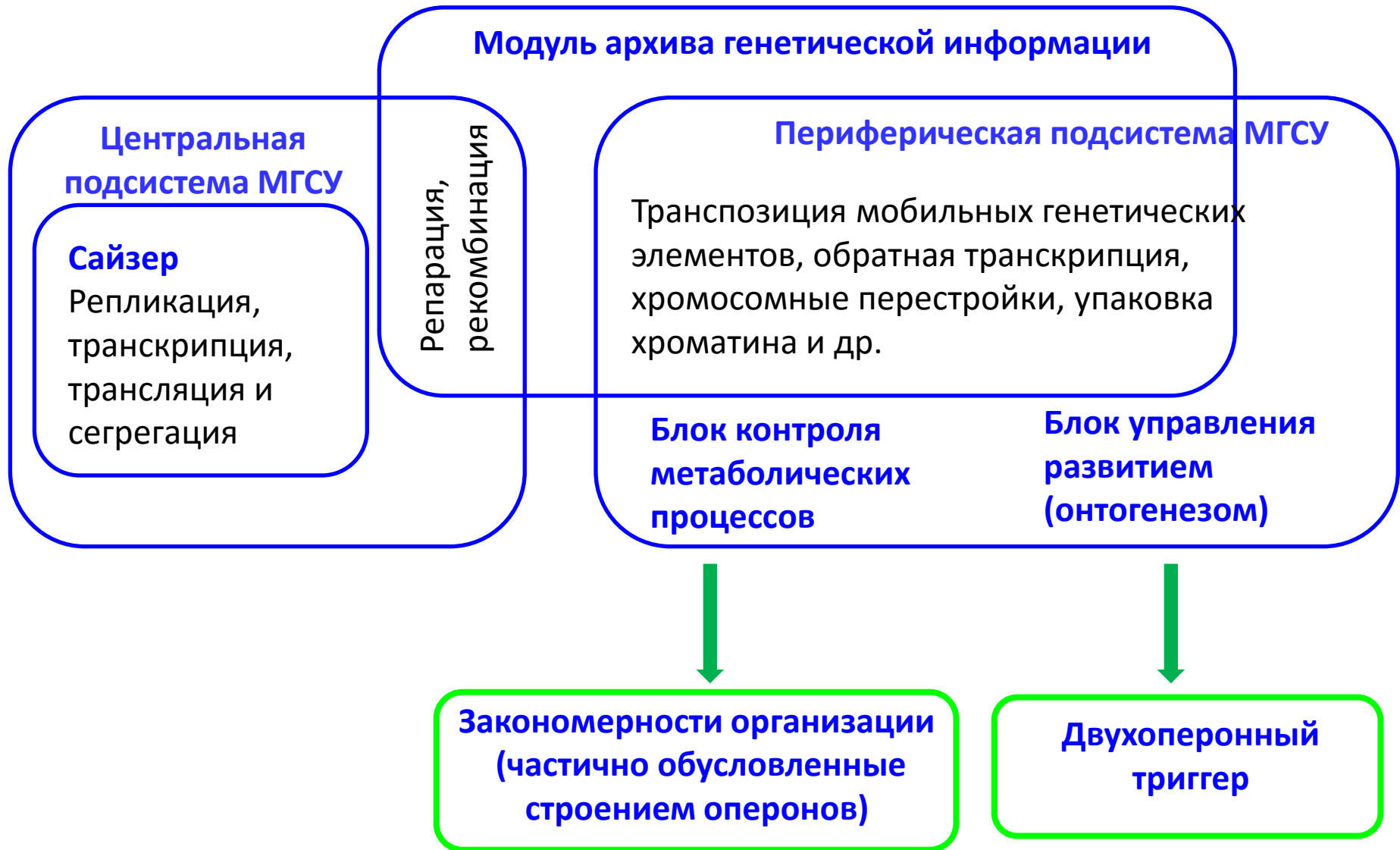
**Блок управления развитием (онтогенезом)** контролирует временную динамику и пространственную топографию онтогенетических событий. Это существенно как для многоклеточных организмов, так и для отдельных клеток (клеточный цикл) и для вирусов и фагов, живущих внутри клеток. Онтогенез завершается самовоспроизведением их МГСУ. На входе этого блока находится большая группа автономных секций архива (генов), кодирующих специфические звенья процесса развития – дифференцировку, морфогенез, формирования тканей, клеточное деление и т.п. На промежуточных этапах процесса используются универсальные блоки репликации, транскрипции, трансляции, процессинга и др.



Генетическая программа записана в архиве опосредованно, через взаимодействие молекулярных компонентов МГСУ. **Схему взаимодействия между этими компонентами обычно изображают в виде генетических сетей.**

Блок управления онтогенезом и реализующая его динамическая система МГСУ обладают одним уникальным свойством : они кодируют необратимые функциональные изменения модулей МГСУ, наследуемые далее по клеточной линии. Иначе говоря, они обладают **эпигенетическими свойствами.**

# Блочно-модульное строение МГСУ клетки (повторение, все блоки)

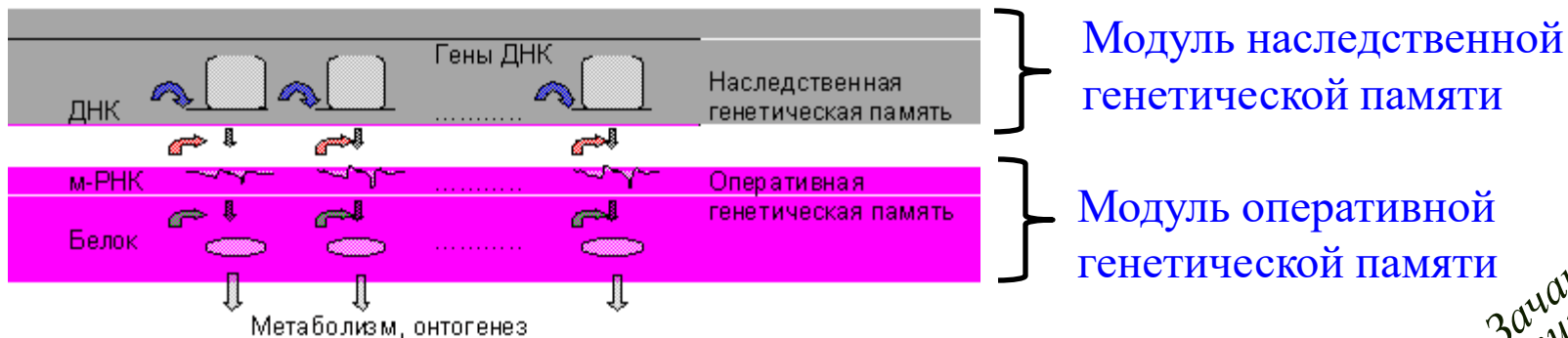


## Блочно-модульное строение МГСУ клетки: элементы эпигенетики

В пределах МГСУ можно выделить модули, используя другой (горизонтальный принцип) классификации.

**Модуль наследственной генетической памяти** - гены, которые передаются дочерним клеткам благодаря репликации ДНК

**Модуль оперативной генетической памяти** - РНК и белки. Их концентрации изменяются со временем. При делении клетки РНК и белки распределяются по дочерним клеткам в равных соотношениях.



*Зачатки  
эпигенетики*



Исполняющее устройство репликации



Исполняющее устройство транскрипции



Исполняющее устройство трансляции

## Иерархическое блочно-модульное строение МГСУ клетки

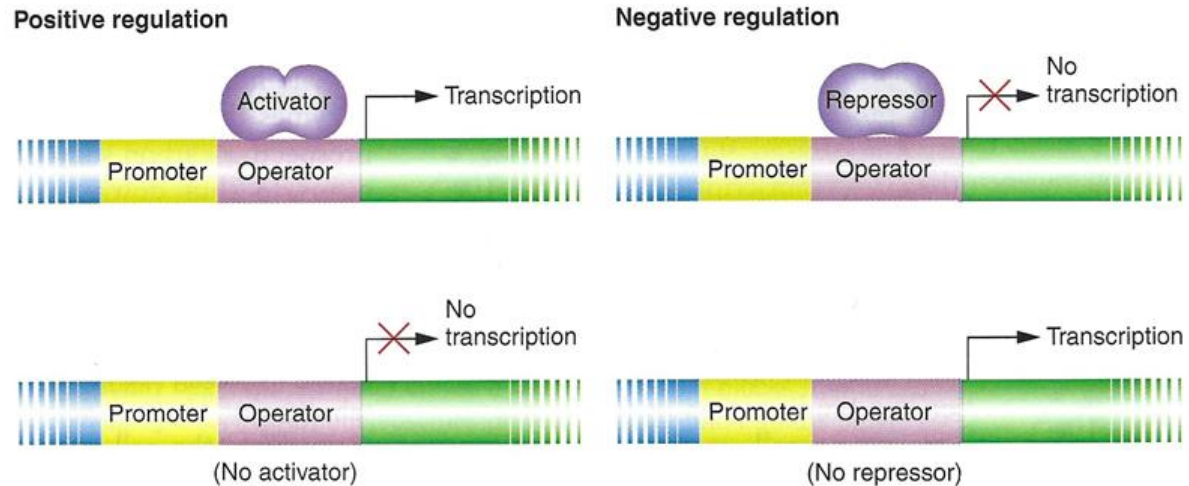
Реальные клетки и организмы, а также их МГСУ имеют **иерархическое блочно-модульное строение**, возникшее эволюционно.

**Иерархичность** МГСУ подразумевает, что модули более высоких ярусов являются комбинациями блоков предыдущих ярусов и соединительных элементов, а выделяемые ярусы, блоки и подсистемы имеют информационную природу.





# Строение регуляторных районов оперонов (и генов) прокариот: принятая терминология



## Комментарий лектора:

- При описании строения регуляторного района оперона у прокариот, как правило, используется термин «оператор». «Оператором» называют участок связывания регуляторного белка (репрессора либо активатора), то есть транскрипционного фактора.
- Таким образом «оператор» является сайтом связывания транскрипционного фактора.
- Безусловно, оперон может иметь несколько операторов с различной локализацией

# Оперон – базовый элемент модуля контроля метаболических процессов

В качестве модельных объектов в рамках МГСУ рассматривались две схемы регуляции

## Лактозный оперон (*lac*-оперон) (индуцируемый)



Рис. 23-1. Схема строения и регуляторных отношений в *lac*-опероне *E. coli* [Ратнер, 1983]. Обозначения: *z*, *y*, *a* — структурные цистроны, контролирующие синтез ферментов метаболического пути расщепления сахара лактозы; *i* — цистрон-регулятор, вырабатывающий белок-репрессор *lac*-оперона; БАК — белок активации катаболитом — позитивный регуляторный белок, участвующий в активации транскрипции *lac*-оперона в отсутствие глюкозы. Другие обозначения см. в тексте. Цифрами обозначено число нук-

## Триптофановый оперон (*trp*-оперон) (репрессируемый)

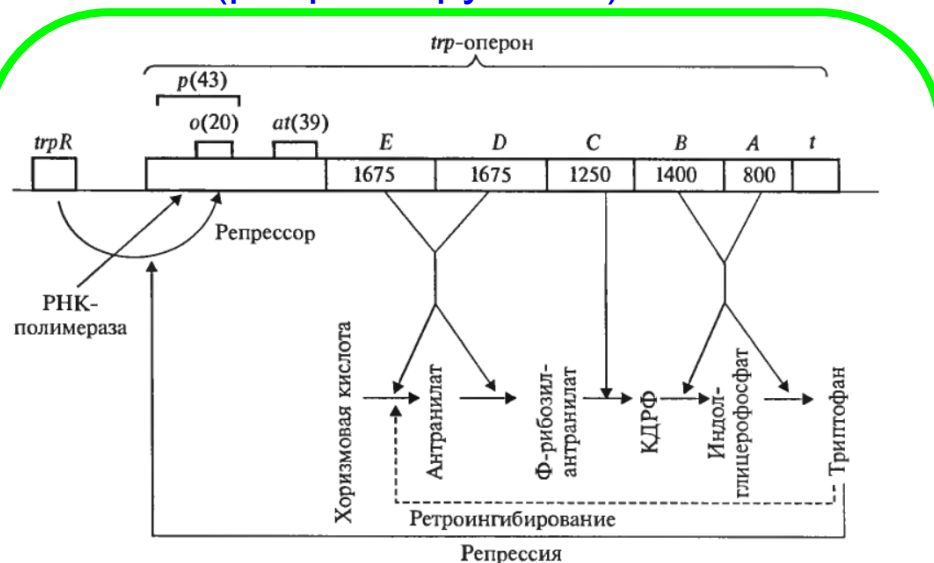
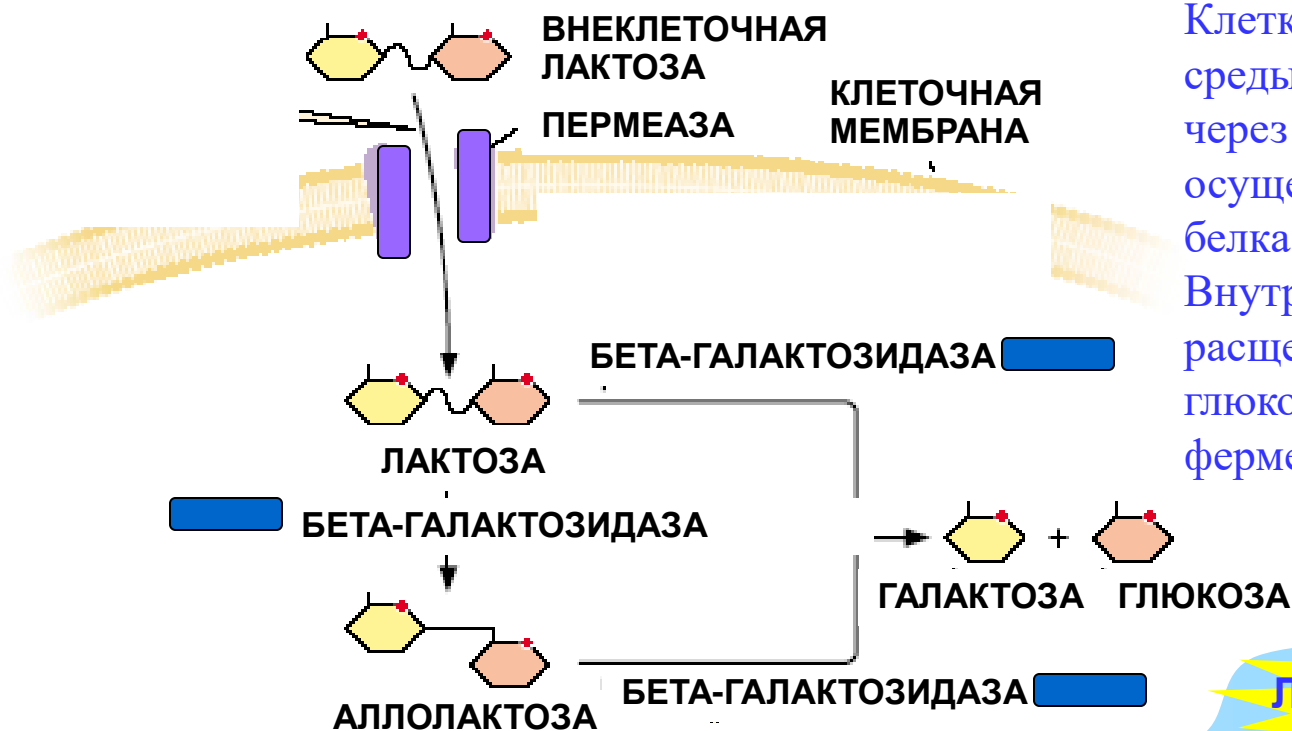


Рис. 23-4. Схема строения и регуляторных отношений в *trp*-опероне *E. coli* [Ратнер, 1983]. Обозначения: *A*, *B*, *C*, *D*, *E* — структурные цистроны, контролирующие ферменты метаболического пути синтеза аминокислоты триптофана; *trpR* — цистрон регулятора; *at* — аттенуатор транскрипции. Другие необходимые пояснения и термины см. в тексте.

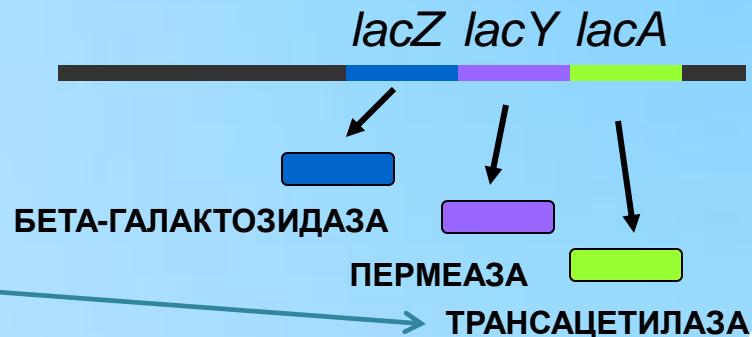
Группы структурных цистронов: гены,  
 Знаки пунктуации транскрипции: промотор и терминатор  
 Знак управления: оператор

## БИОЛОГИЯ: ПОСТУПЛЕНИЕ И ДЕГРАДАЦИЯ ЛАКТОЗЫ В КЛЕТКЕ

Клетки поглощают лактозу из среды. Транспорт лактозы через мембрану клетки осуществляется при участии белка пермеаза. Внутри клетки лактоза расщепляется до галактозы и глюкозы при участии фермента бета-галактозидазы.



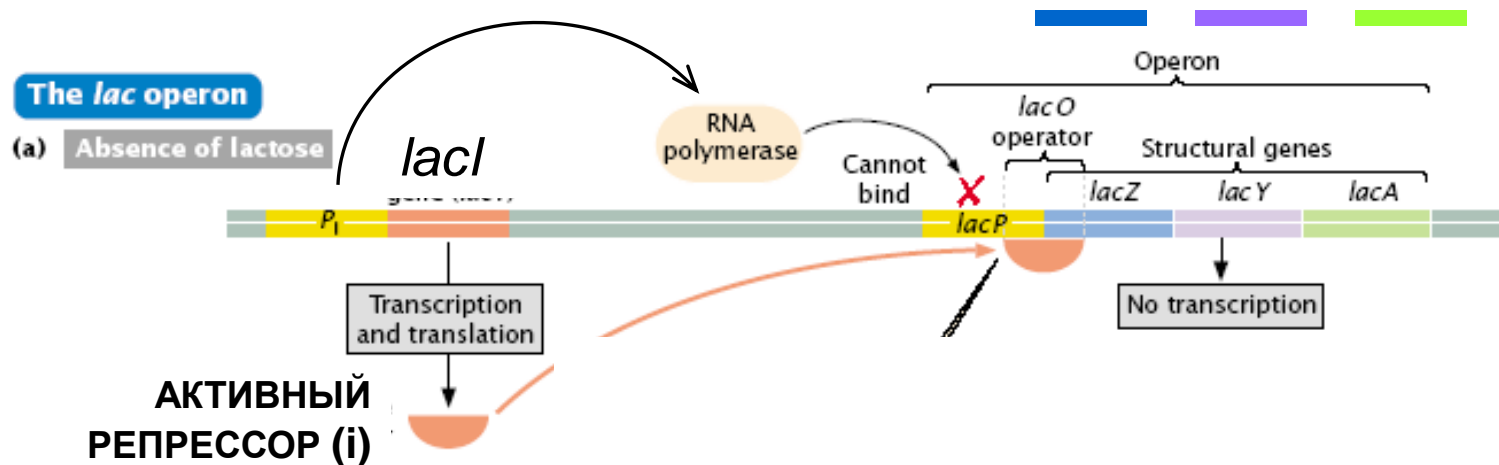
### Лактозный оперон



Трансацетилаза (ген *lacA*) переносит ацетильную группу от ацетил-КоА на бета-галактозиды. Роль продукта гена *lacA* в метаболизме глюкозы не ясна

## РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ЛАКТОЗНОГО ОПЕРОНА

## ОТСУТСТВИЕ ЛАКТОЗЫ



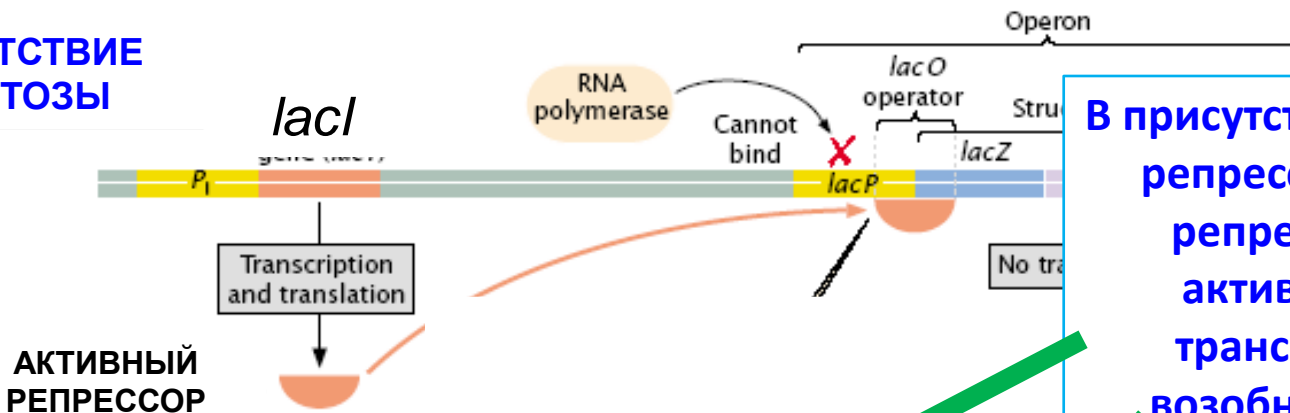
В *lac*-опероне промотор подчиняется действию специального знака управления – оператора (*lacO*). Это функциональный сайт размером 35 п.о., узнаваемый регуляторным белком-репрессором. Комплекс репрессора с оператором препятствует посадке молекулы РНК-полимеразы на промотор и тем самым подавляет начало транскрипции. Репрессор синтезируется под контролем другого цистрона-регулятора (оперона) - *lacI*, который расположен смежно с ним.

Белок-репрессор способен также взаимодействовать с некоторыми метаболитами и в результате изменять свою пространственную конформацию и активность. Для *lac*-оперона таким метаболитом является субстрат метаболического пути – лактоза и его аналоги. В отсутствии лактозы репрессор активно подавляет транскрипцию

# РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ЛАКТОЗНОГО ОПЕРОНА под действием ЛАКТОЗЫ

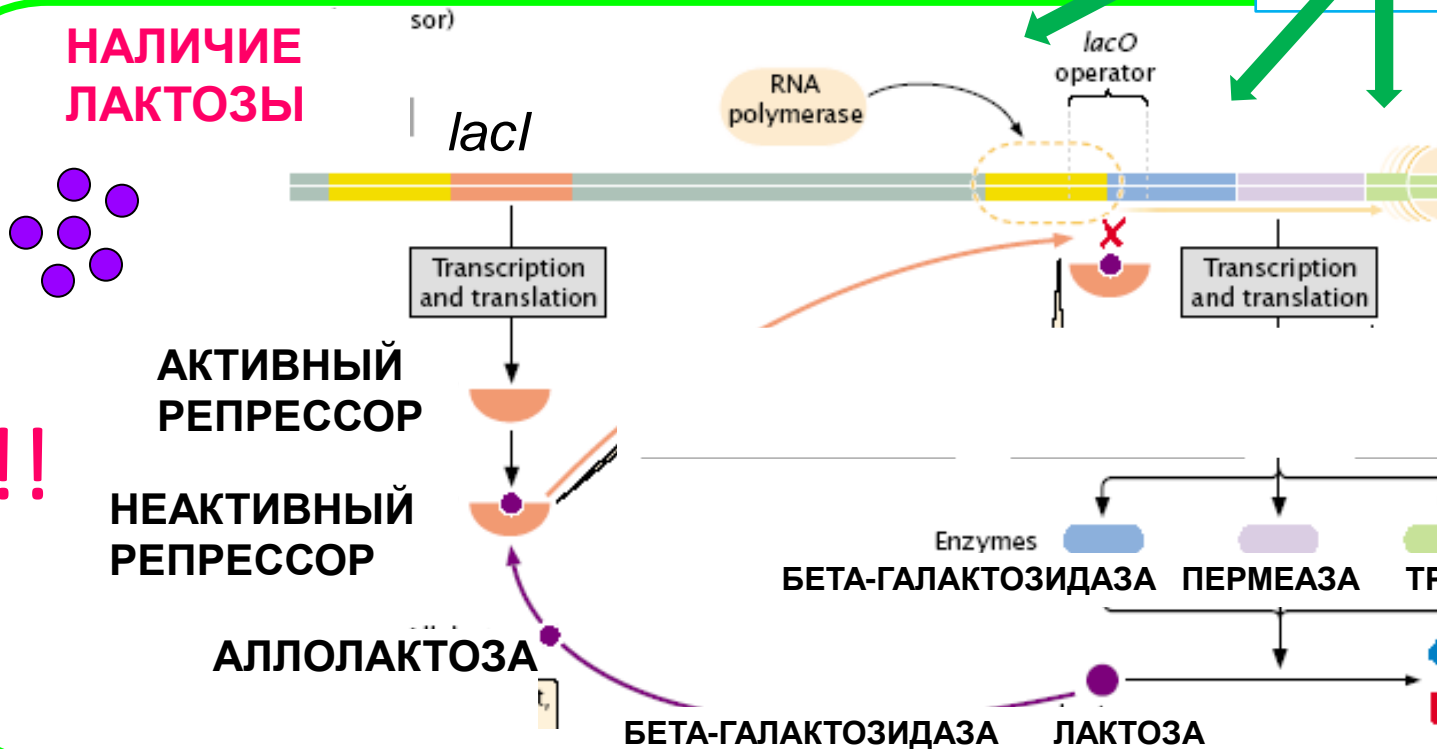
Genetics A Conceptual Approach  
Benjamin Pierce (Baylor U.), Ch.16, P.443

ОТСУТСТВИЕ ЛАКТОЗЫ



В присутствии лактозы репрессор теряет репрессорную активность, и транскрипция возобновляется.

НАЛИЧИЕ ЛАКТОЗЫ

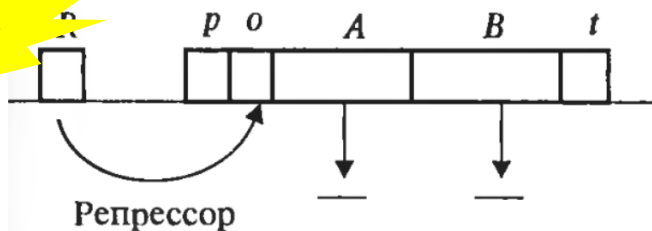


Регулирующий метаболит называется эффектором оперона

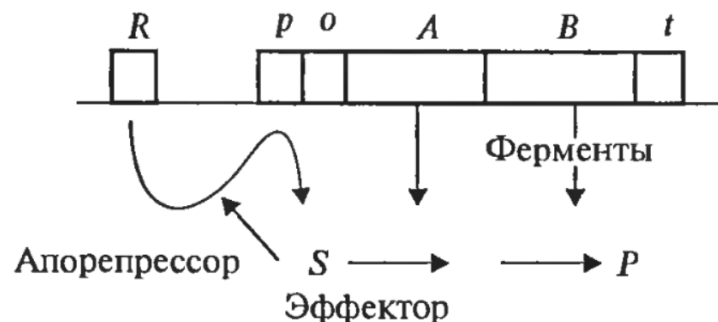
## Функциональные состояния индуцируемого оперона

Индукцируемый оперон (например, **лактозный оперон**) является следящей системой, которая отслеживает нулевую концентрацию субстрата, то есть работает до полного его исчезновения.

### Оперон выключен

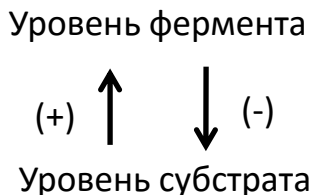


### Оперон включен



R – ген регулятор; A и B – структурные цистроны ферментов метаболического пути; S – субстрат; P – продукт; p – промотор; o – оператор; t – терминатор транскрипции; апорепрессор – неактивный репрессор.

Между концентрациями субстрата и ферментов имеются положительная прямая и отрицательная обратная связи:



Система имеет одно устойчивое состояние – выключенное. Внешним воздействием (появлением субстрата) ее можно вывести из этого состояния (включить), но с исчезновением субстрата она возвращается в выключенное состояние.



Организация индуцируемого оперона напоминает организацию дверного звонка. Звонок устойчиво выключен. Нажатие кнопки вызывает другое состояние – звучащее, но оно поддерживается до тех пор, пока Вы нажимаете кнопку, это состояние неустойчиво

## Определение оперона в терминах МГСУ

**Лактозный оперон** представляет собой управляемую единицу транскрипции и состоит из группы структурных цистронов (генов), знаков пунктуации транскрипции (промотора и терминатора) и группы знаков управления (оператора (негативная регуляция) и сайта позитивного управления БАК\*), которые, в свою очередь, чувствительны к присутствию метаболитов-сигналов, соответственно, лактозы, и циклической АМФ (цАМФ)

\* БАК – белок активации катаболитом

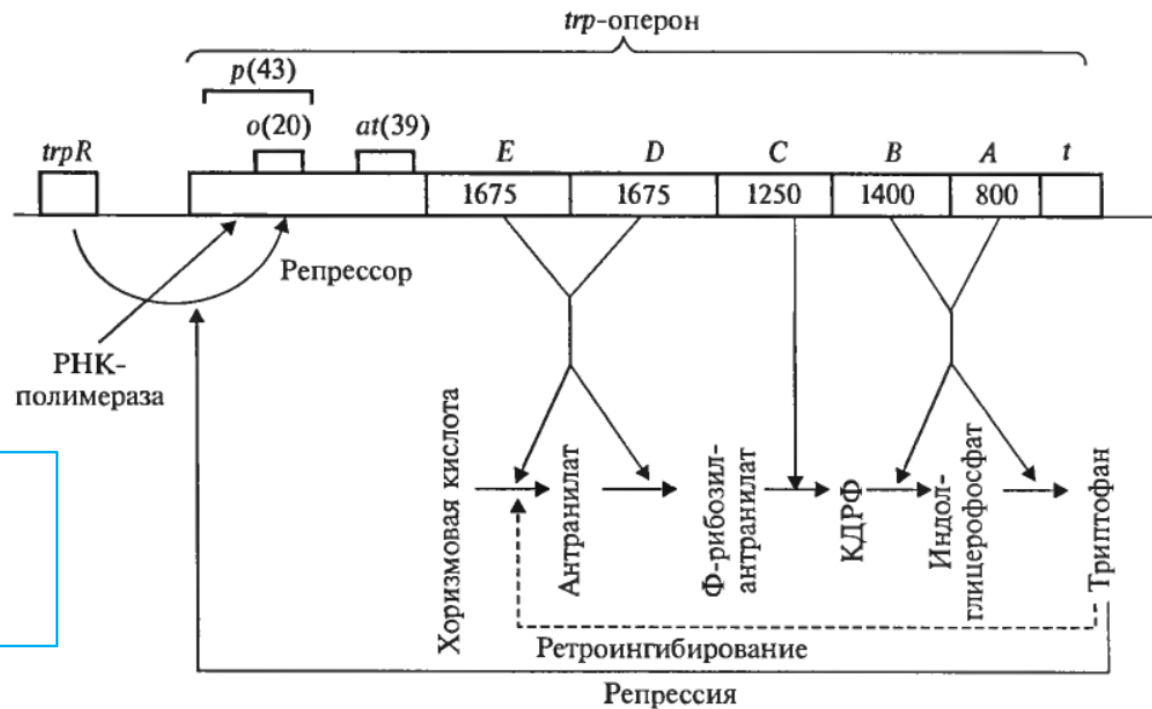


Рис. 23-1. Схема строения и регуляторных отношений в *lac*-опероне *E. coli* [Ратнер, 1983]. Обозначения: *z*, *y*, *a* – структурные цистроны, контролирующие синтез ферментов метаболического пути расщепления сахара лактозы; *i* – цистрон-регулятор, вырабатывающий белок-репрессор *lac*-оперона; БАК – белок активации катаболитом – позитивный регуляторный белок, участвующий в активации транскрипции *lac*-оперона в отсутствие глюкозы. Другие обозначения см. в тексте. Цифрами обозначено число нук-

**Лактозный оперон** является примером индуцируемого оперона

Регулирующий метаболит называется **эффектором оперона**

## Строение триптофанового оперона



**Триптофановый оперон**  
является примером  
репрессируемого оперона

Рис. 23-4. Схема строения и регуляторных отношений в *trp*-опероне *E. coli* [Ратнер, 1983]. Обозначения: A, B, C, D, E — структурные цистроны, контролирующие ферменты метаболического пути синтеза аминокислоты триптофана; *trpR* — цистрон регулятора; *at* — аттенюатор транскрипции. Другие необходимые пояснения и термины см. в тексте.

**Сигналом-эффектором оперона**  
служит конечный продукт - триптофан



## Функциональные состояния репрессируемого оперона

**ЭТО СОСТОЯНИЕ  
УСТОЙЧИВО**

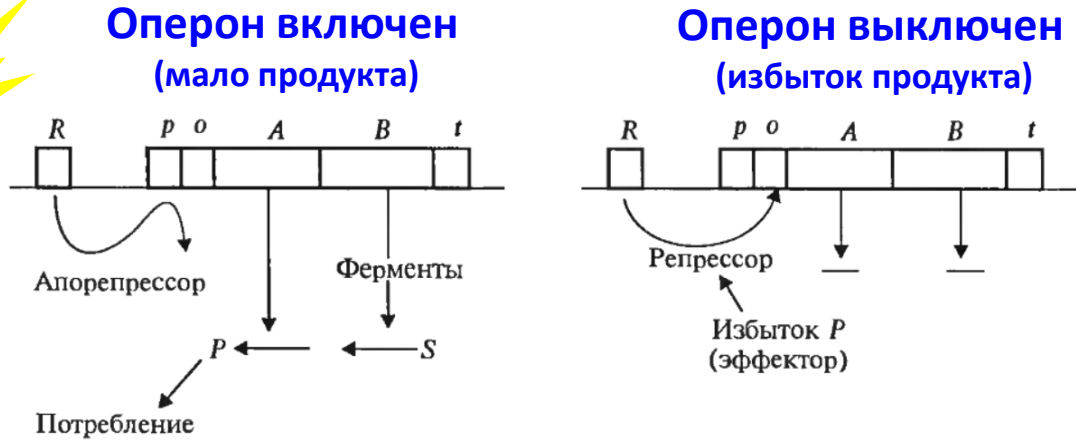
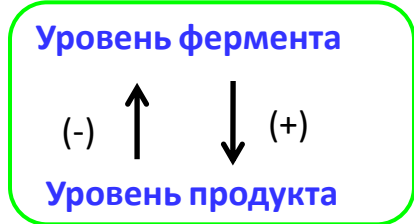


Рис. 23-5. Функциональные состояния репрессируемого оперона.  
а — оперон включен, б — выключен. Состояние а устойчиво. Обозначения такие же, как на рис. 23-3.

Между концентрациями продукта и ферментов имеются положительная прямая и отрицательная обратная связи:



Система имеет одно устойчивое состояние – **включенное**. Только появление избытка триптофана усиливает синтез ферментов, а через них и самого триптофана.

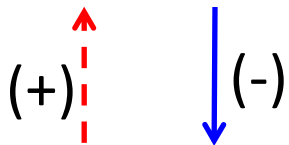
Техническим аналогом репрессируемого оперона является турникет, у которого проход закрыт, находясь под напряжением. Нажатие кнопки или опускание жетона можно открыть проход, но только на время прохождения жетона в системе.



## Функциональная значимость положительных и отрицательных обратных связей

Между концентрациями субстрата и ферментов имеются положительная прямая и отрицательная обратная связи

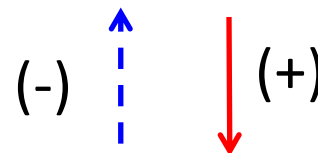
Уровень фермента



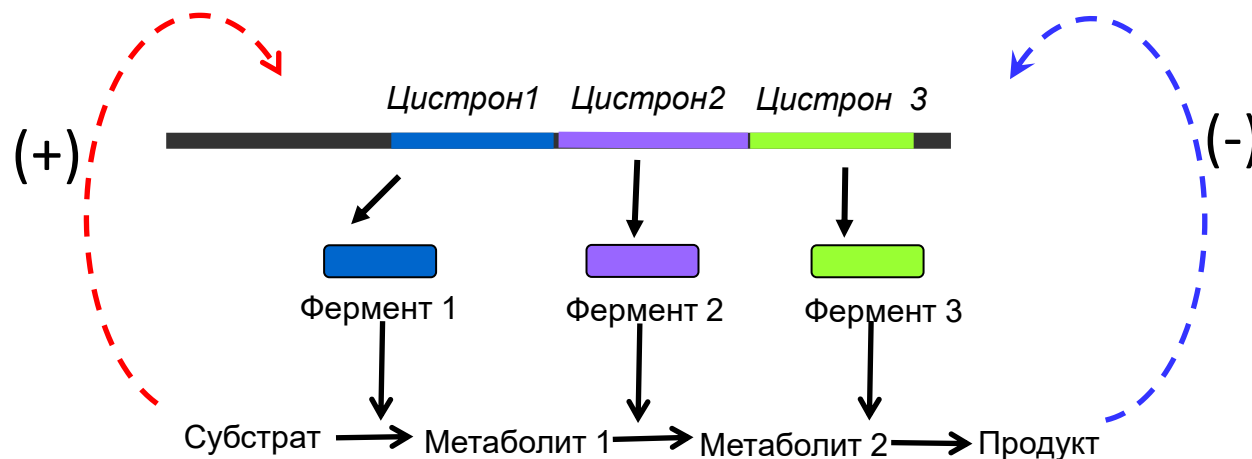
Уровень субстрата

Между концентрациями продукта и ферментов имеются положительная прямая и отрицательная обратная связи

Уровень фермента



Уровень продукта



# Блочно-модульное строение МГСУ клетки (повторение, все блоки)



## Блок онтогенеза -> Двухоперонный триггер

**Блок онтогенеза** и реализующая его динамическая система МГСУ обладают одним уникальным свойством : они кодируют необратимые функциональные изменения модулей МГСУ, наследуемые далее по клеточной линии. Иначе говоря, они обладают эпигенетическими свойствами.

Хотя отдельные менделевские гены не обладают такими свойствами, можно показать, что существуют подсистемы менделевских генов, с обратными связями (двухоперонные триггеры и т.д.), которые уже способны наследовать функциональные состояния, т.е. не являются менделевскими в строгом смысле. Такие системы были названы

**эпигенами**

Схема строения двухоперонного триггера , представленная профессором В.А.Ратнером

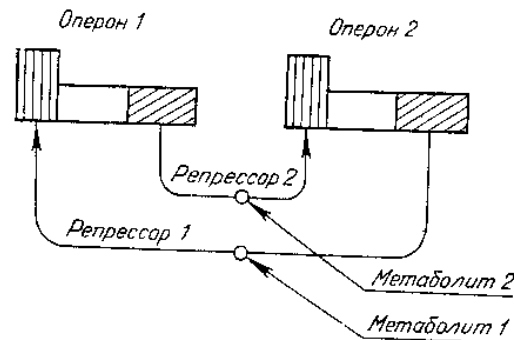


Рис.10. Схема двухоперонного триггера (Ратнер, 1975; Ratner, Tchugaev, 1978), эпигена, имеющего два альтернативных устойчивых состояния, которые способны наследоваться по клеточной линии

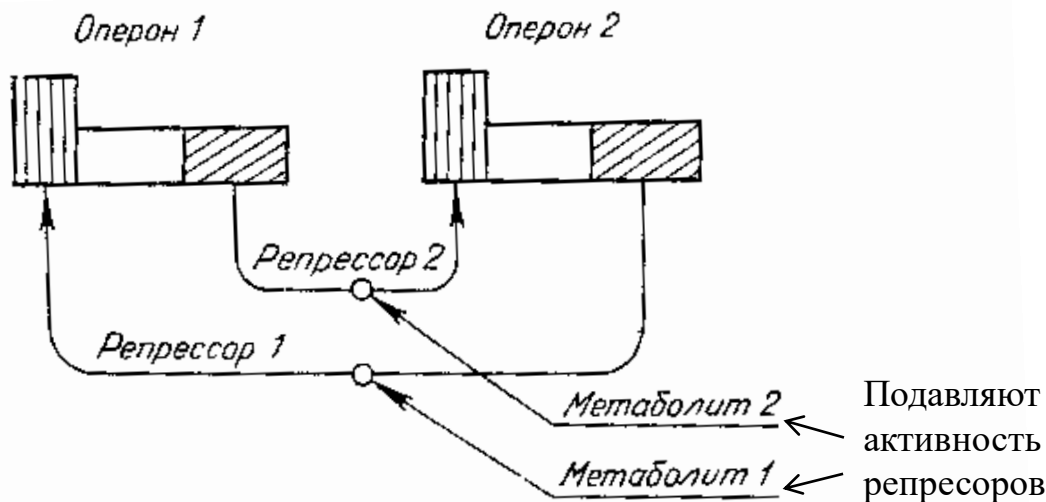
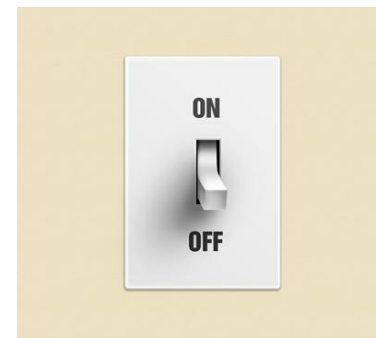


Рис.10. Схема двухоперонного триггера (Ратнер, 1975; Ratner, Tchugaev, 1978), эпигена, имеющего два альтернативных устойчивых состояния, которые способны наследоваться по клеточной линии

- Два индуцируемых оперона образуют циклическую систему, взаимно подавляя друг друга при помощи синтеза регуляторных белков-репрессоров. Гены-регуляторы входят в состав противоположных оперонов.
- Каждый репрессор чувствителен к действию некоторого метаболита-эффиктора (внешнего сигнала) и в его присутствии теряет репрессорную активность. Появление сигнала, воспринимаемого действующим триггером, переключает триггер из одного состояния в другое.

## СВОЙСТВА

- Два оперона не могут работать одновременно, такое состояние неустойчиво.
- Имеется два устойчивых состояния:
  - Включен первый оперон, выключен второй оперон;
  - Включен второй оперон, выключен первый оперон



**Триггер** по английски – переключатель. По этому принципу устроен электрический выключатель в комнате. Он имеет два состояния – включено и выключено. После нажатия состояние фиксируется.

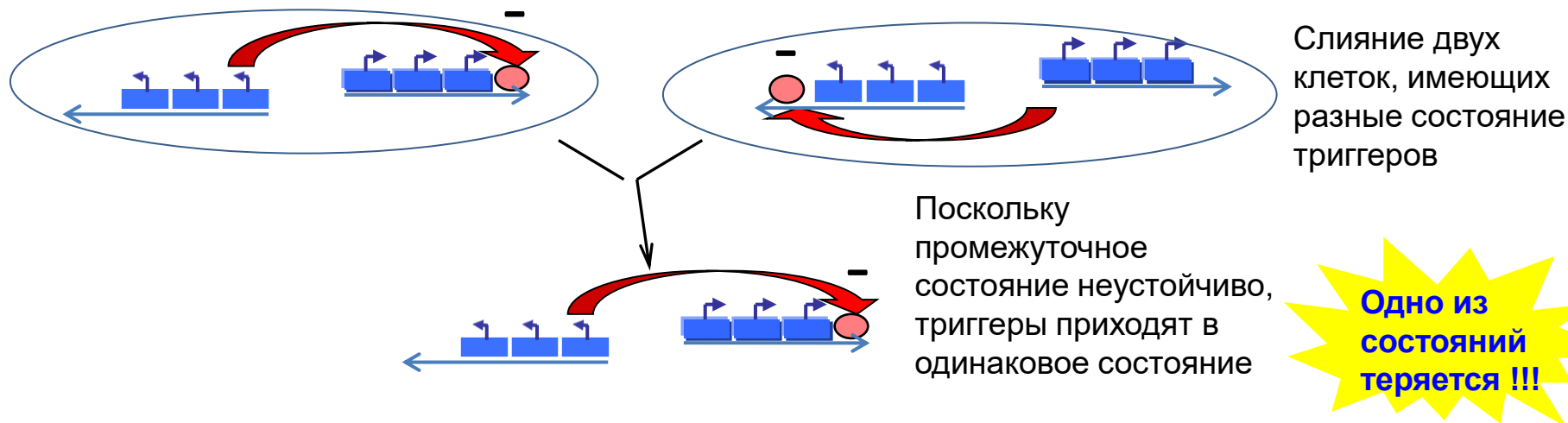
## Двухоперонный триггер - не менделевская система, а эпиген

- Опероны, составляющие триггер, являются менделеевскими генами, подчиненными управлению. Каждый из них по отдельности удовлетворяет классическим менделеевским законам наследования, поскольку имеет только одно устойчивое состояние. Например, выполняется закон чистоты гамет. Однако сам двухоперонный триггер уже не подчиняется менделеевским законам наследования.
- Механизм наследования функционального состояния совершенно иной, чем при наследовании аллельного состояния, которое наследуется путем репликации и сегрегации ДНК генома.

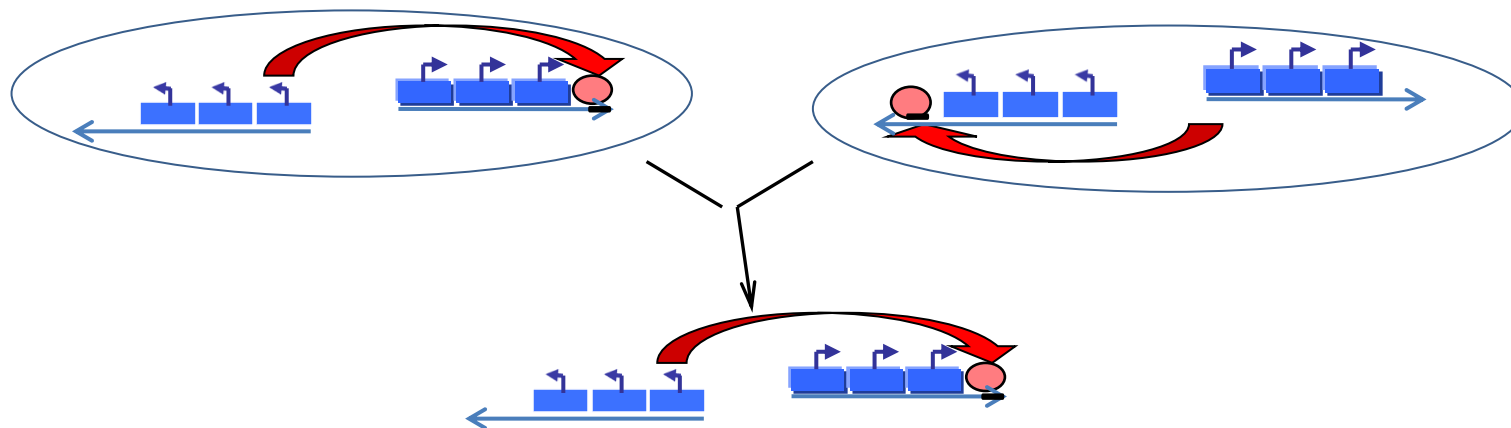
▪ Функциональное состояние триггера наследуется помимо генома, за счет распределения между дочерними клетками молекул белка репрессора, поддерживающего устойчивое функциональное состояние.

### Как это происходит ???

- Образум диплоидную клетку, где в каждом гаплоидном геноме имеется триггер, а функциональные состояния двух триггеров различны (включены разные опероны). Клетка имеет общий пул синтезируемых репрессоров. Состояние, когда разные триггеры синтезируют разные репрессоры, неустойчиво, поскольку состояния альтернативны, несовместимы. Исходом будет унификация состояния триггеров. Одно из состояний обязательно будет утеряно. Этот результат противоречит менделевскому принципу чистоты гамет, когда аллельные гены, побыв в одной зиготе, не смешиваются и не теряются, а расходятся при сегрегации такими же, какими они пришли в клетку.



## Двухоперонный триггер - не менделевская система, а эпиген (продолжение)



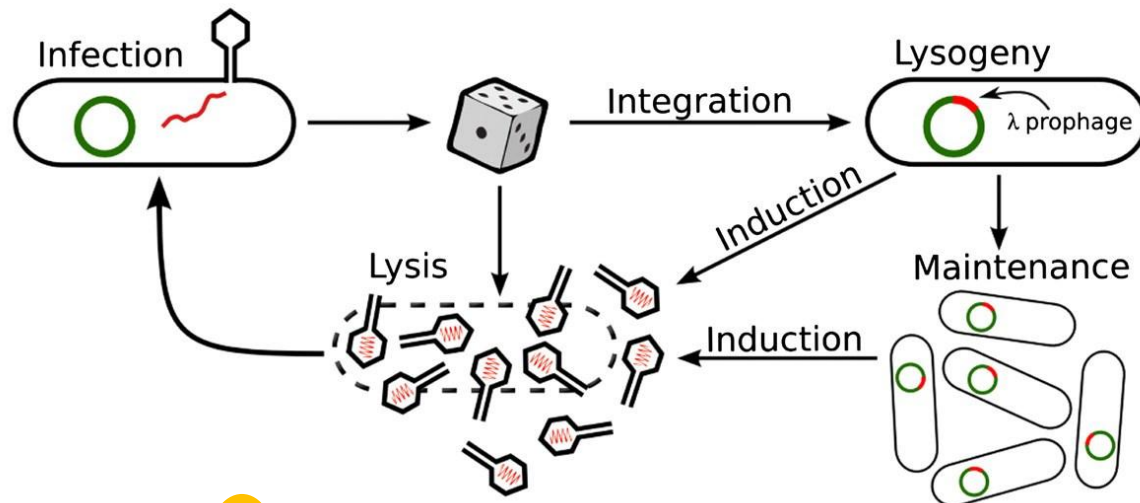
**Эпигены** - подсистемы менделевских генов, с обратными связями (двухоперонные триггеры и т.д.), которые уже способны наследовать функциональные состояния (т.е. не являются менделевскими в строгом смысле)

Неменделевское наследование функциональных состояний генов очень существенно в ходе онтогенеза. Дифференцированные клетки во многих случаях наследуют свое необратимо дифференцированное состояние по клеточной линии в течение многих клеточных поколений

## Пример двухоперонного триггера - фаг лямбда. Жизненный цикл фага лямбда

Фаг лямбда – вирус, который заряжает бактерию кишечной палочки (*E. coli*). После проникновения в клетки фаг может выбрать две альтернативные жизненные стратегии.

### A Life cycle of phage $\lambda$



1

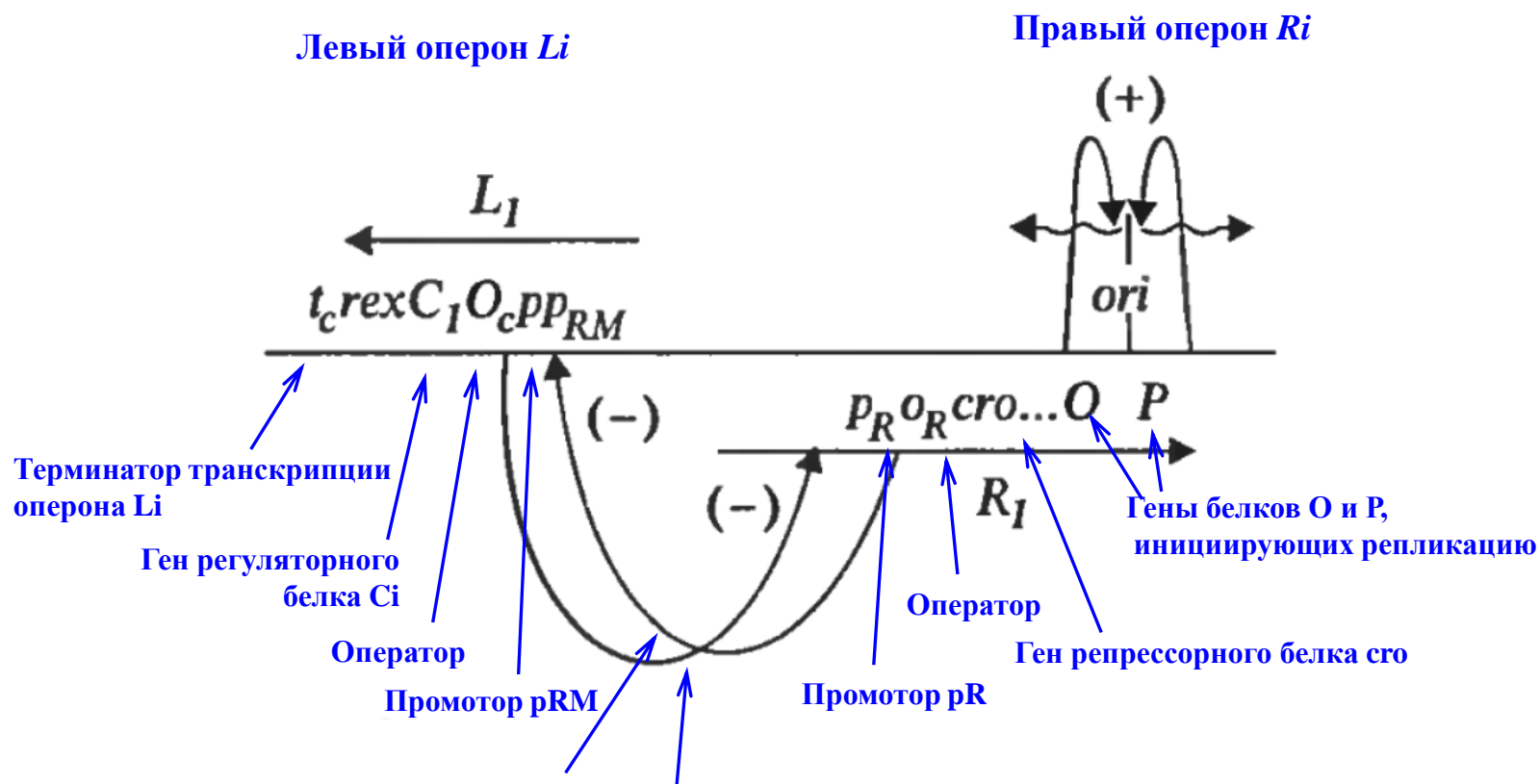
Лизогенное состояние - ДНК фага встраивается в геном и реплицируется вместе с геномом клетки-хозяина

2

Литическое состояние – в клетке активно реплицируется ДНК фага и нарабатываются белки оболочки, частицы фага собираются (ДНК+белок) и выходят из клетки, что приводит к ее лизису



## Схема двухоперонного триггера, управляющего жизненным циклом фага лямбда, представленная В.А.Ратнером



**Репрессорные белки  $C_1$  и  $Cro$  связываются с участками промотора (операторами  $O_c$  и  $O_R$ ) и препятствуют взаимодействию РНК-полимеразы с промоторами  $p_R$  и  $p_{RM}$ .**

# Топография функциональных сайтов регуляторного района оперонов $L_i$ и $R_i$ фага лямбда

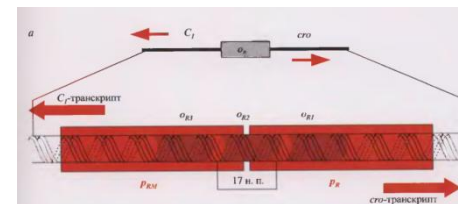
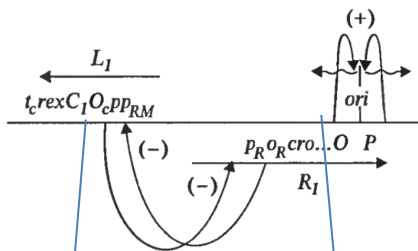
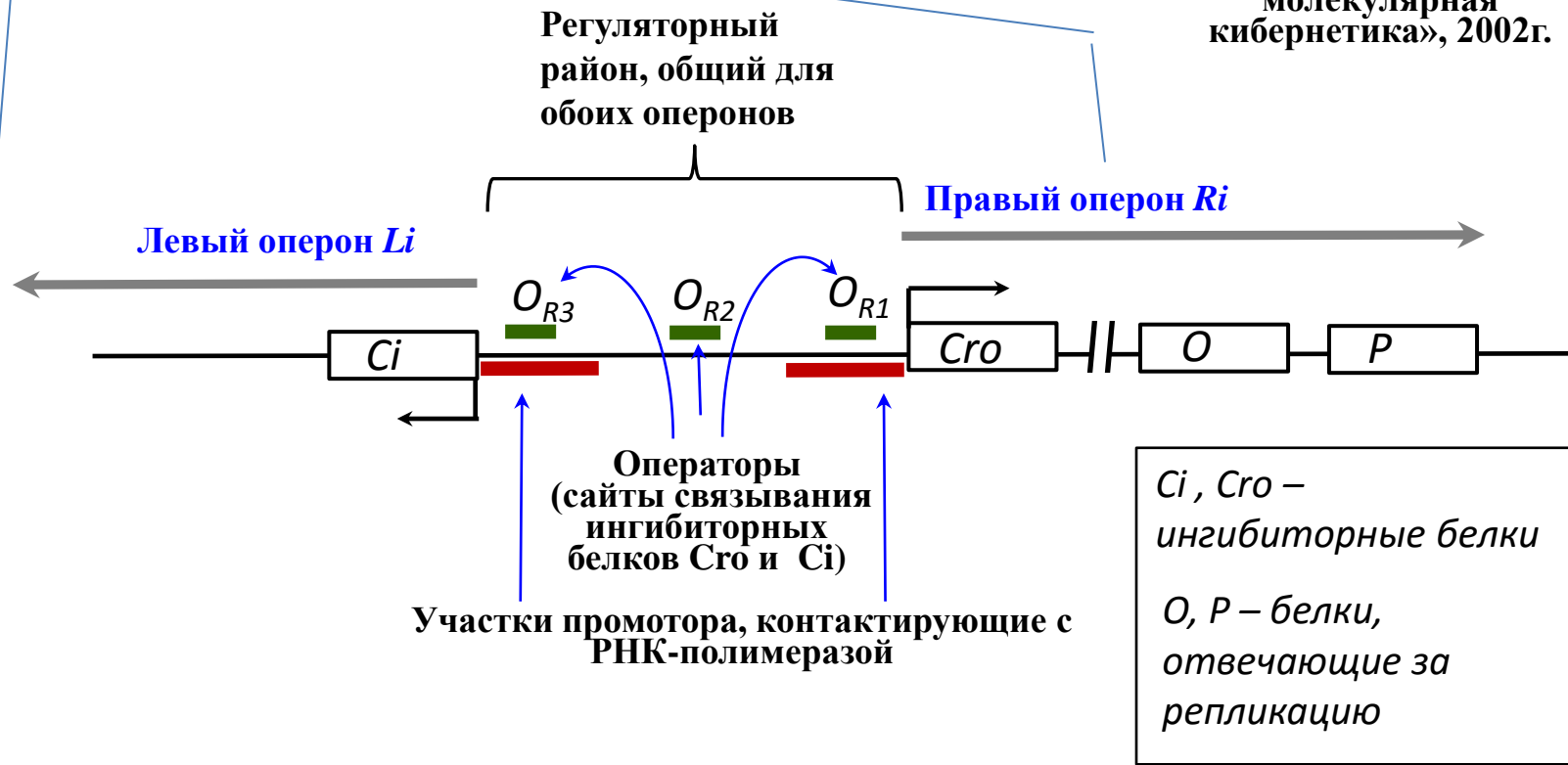


Схема регуляторного района, представленная в книге «Генетика, молекулярная кибернетика», 2002г.



Пример реального триггера - система управления репликацией у фага лямбда

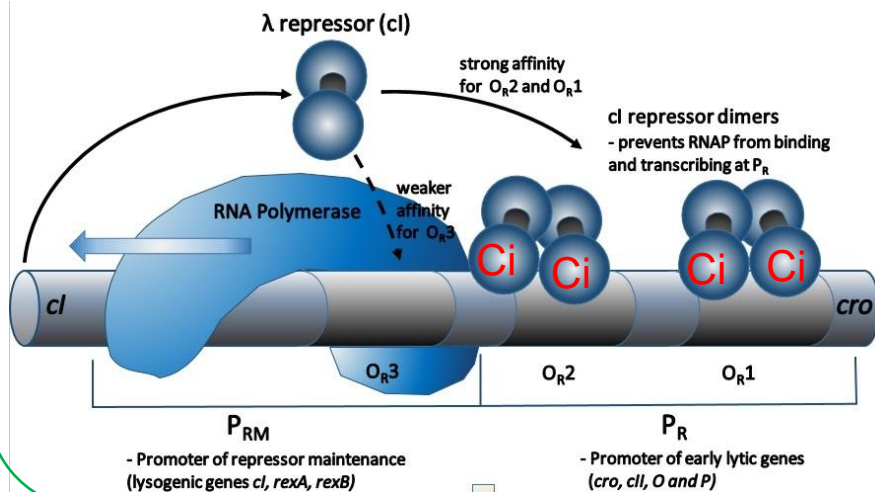
## Два альтернативных функциональных состояния операторов левого и правого оперонов (L и R) у фага лямбда

Если экспрессируется белок Ci в составе левого оперона

Экспрессия правого оперона ингибирована

Нет белков, отвечающих за репликацию

### Лизогенное состояние

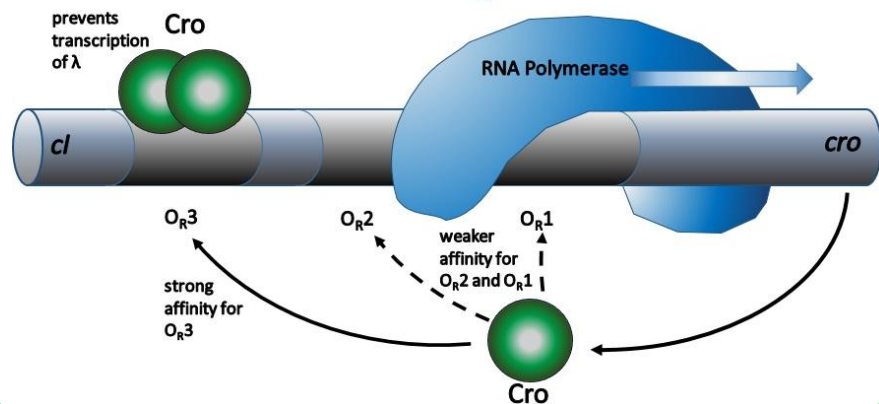


Если экспрессируется белок Cro в составе правого оперона

Также экспрессируются белки O и P, отвечающие за репликацию

Экспрессия левого оперона ингибирована

### Литическое состояние

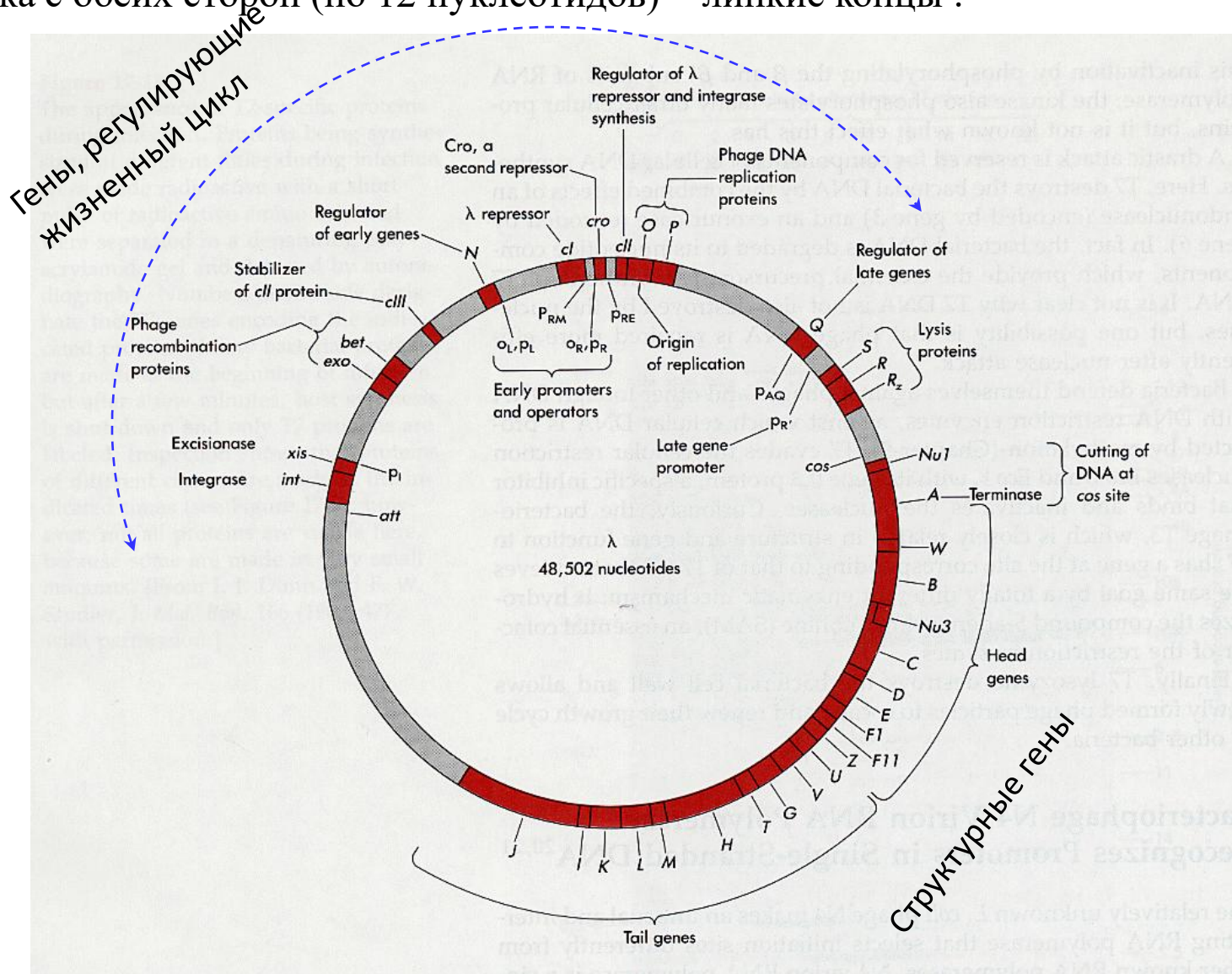


### Два альтернативных состояния гипотетического триггера



## Геномная карта фага лямбда

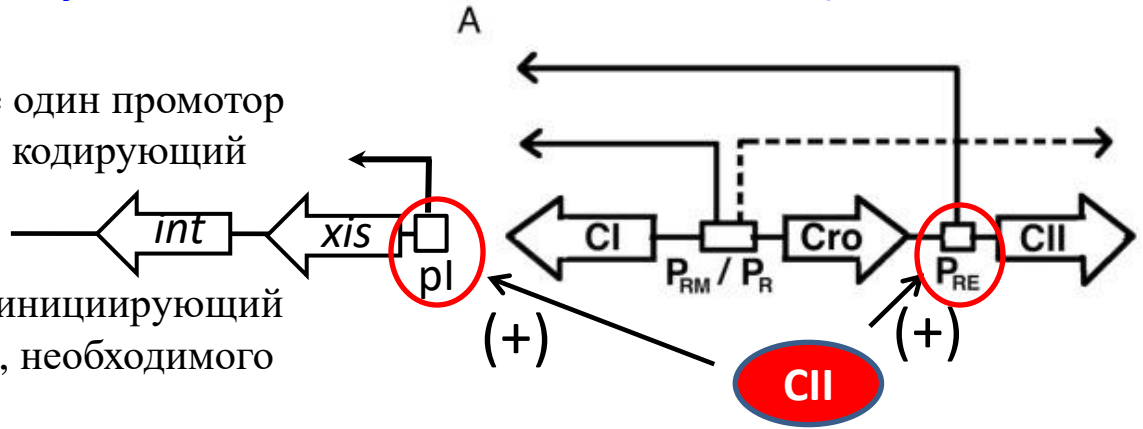
Геном содержит 48,490 пар оснований двуцепочечной ДНК + два одноцепочечных 5' – участка с обеих сторон (по 12 нуклеотидов) = липкие концы .



# Белок CII создает дополнительные регуляторные контуры жизненного цикла фага лямбда (Белок CII повышает устойчивость лизогенного состояния)

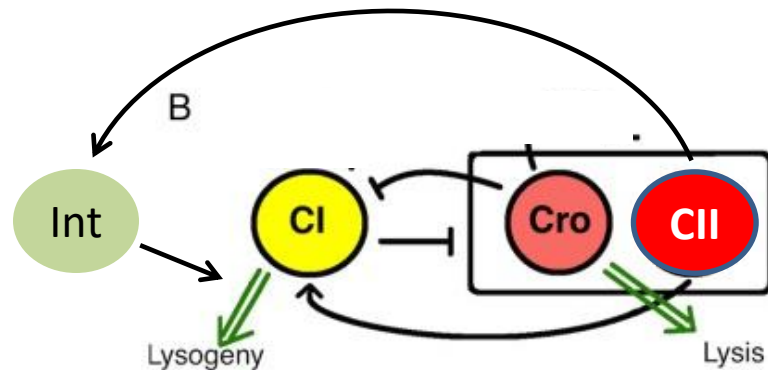
В геноме фага лямбда имеется еще один промотор **pRE**, инициирующий транскрипт, кодирующий белок **CI**.

Кроме того, имеется промотор **pI**, инициирующий экспрессию интегразного белка *int*, необходимого для состояния лизогении



**CII** активирует промоторы pRE и pI, что приводит к синтезу репрессорного белка CI, а также интегразного белка (*int*), необходимого для состояния лизогении. Таким образом, активация **CII** приводит к лизогенному состоянию.

Схема регуляторных взаимоотношений оказывается более сложной, чем это представлялось В.А.Ратнером (двухперонный триггер фага лямбда)

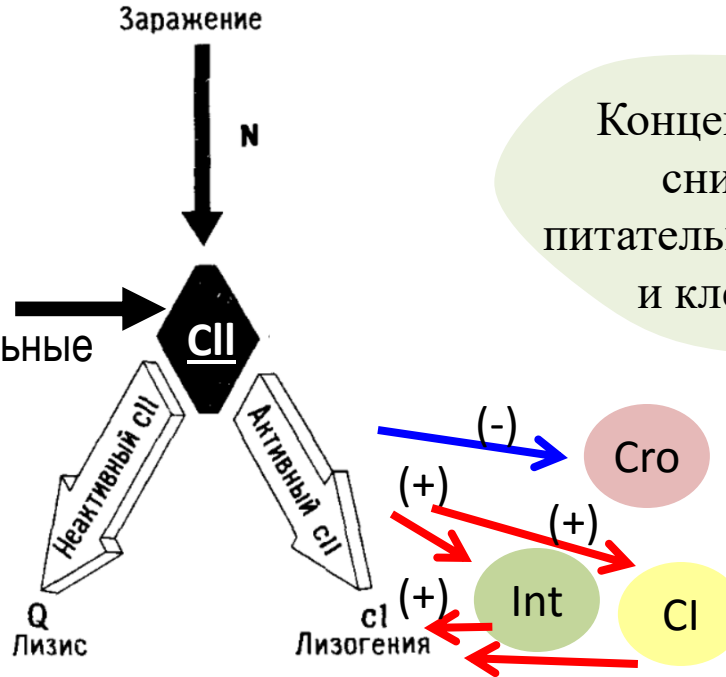


# Белок CII - молекулярный сенсор состояния фага лямбда, участвует в выборе жизненной стратегии

CII нестабилен и расщепляется протеазами клетки-хозяина

Концентрация протеаз в клетке повышается, если бактерии растут в среде, богатой питательными веществами

(HflA, etc.)  
Бактериальные протеазы



Концентрация протеаз снижается, если питательных веществ мало, и клетки голодают

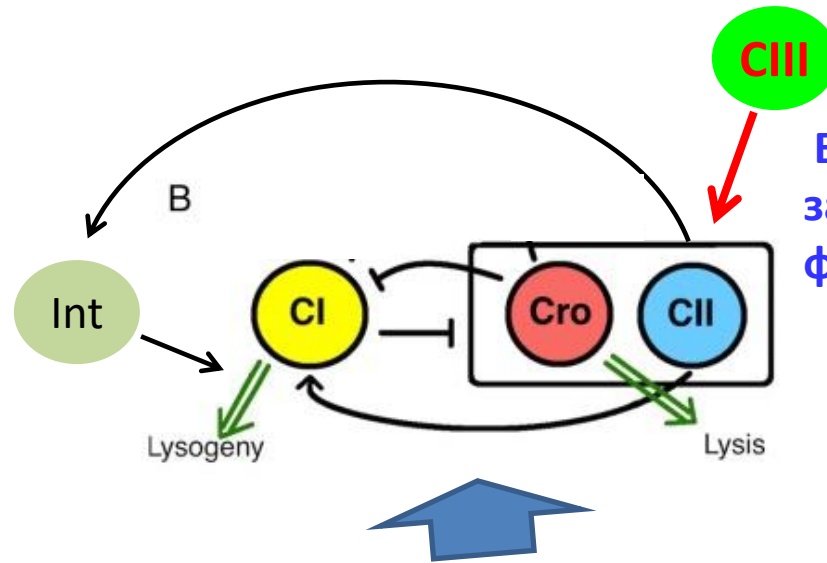
При высокой активности клеточных протеаз белок CII расщепляется, и фаг лямбда вступает в литический путь развития.

При низкой активности протеаз белок CII имеет высокую активность, что подавляет экспрессию Cro и, наоборот, стимулирует экспрессию CI и интегрального белка int. Реализуется лизогенный путь жизненного цикла.

Фаг засыпает в геноме клетки-хозяина до лучших, более сытых времен.

Однако, CII может быть защищен другим фаговым белком CIII.

# Белок CIII – еще одно усложнение регуляторных контуров жизненного цикла фага лямбда



Белок CII может быть защищен другим фаговым белком CIII.

Таким образом, схема регуляторных взаимоотношений, управляющих жизненным циклом фага лямбда, оказывается еще более сложной....

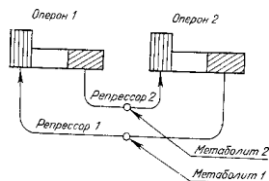
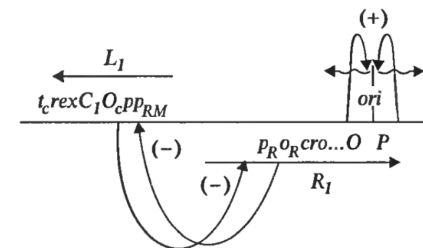


Схема двухоперонного триггера (В.А.Ратнер)

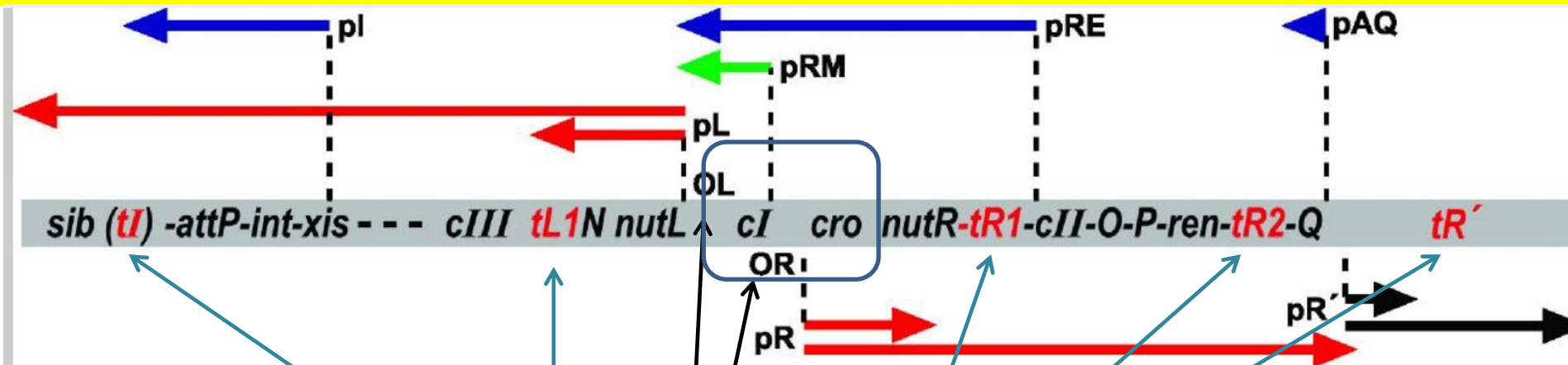


Топография функциональных сайтов регуляторного района оперонов  $L_i$  и  $R_i$  фага лямбда (В.А.Ратнер)

## Геномная карта фага лямбда

(фрагмент генома, содержащий регуляторные гены)

С учетом того, что генов, принимающих участие в регуляции жизненного цикла, достаточно много, сложность схемы регуляции жизненного цикла может вырасти на порядки



Операторы *OL* и *OR*

Терминаторы транскрипции

*pL* – promoter leftward  
*pR* – Promoter rightward  
*pRE* – Promoter for repressor establishment.  
*pRM* – Promoter for repressor maintenance.  
*pI* – Promoter for integration  
*pR1* – Secondary rightward Promoter



Ранние транскрипты (с промоторов *pL* and *pR*)



Активируемые белком CII транскрипты (*pI*, *pRE*, and *pAQ*)



Поздние транскрипты (с промотора *pR'*)



Активируемый белком CII транскрипт *pRM*



# Школа профессора В.А.Ратнера



С 1968 г  
Специализация  
«Математическая  
биология» на ФЕН НГУ



Более 100  
выпускников



С 2003 г  
Кафедра  
информационной  
биологии на ФЕН НГУ



Более 60  
выпускников  
(С 2013-2017 гг. -24  
выпускника)



Конец лекции № 1  
Спасибо за внимание !