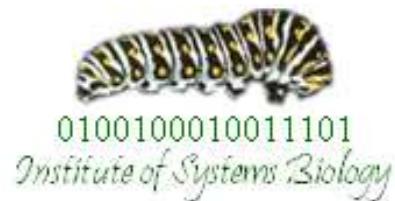


Сюрреализм генома

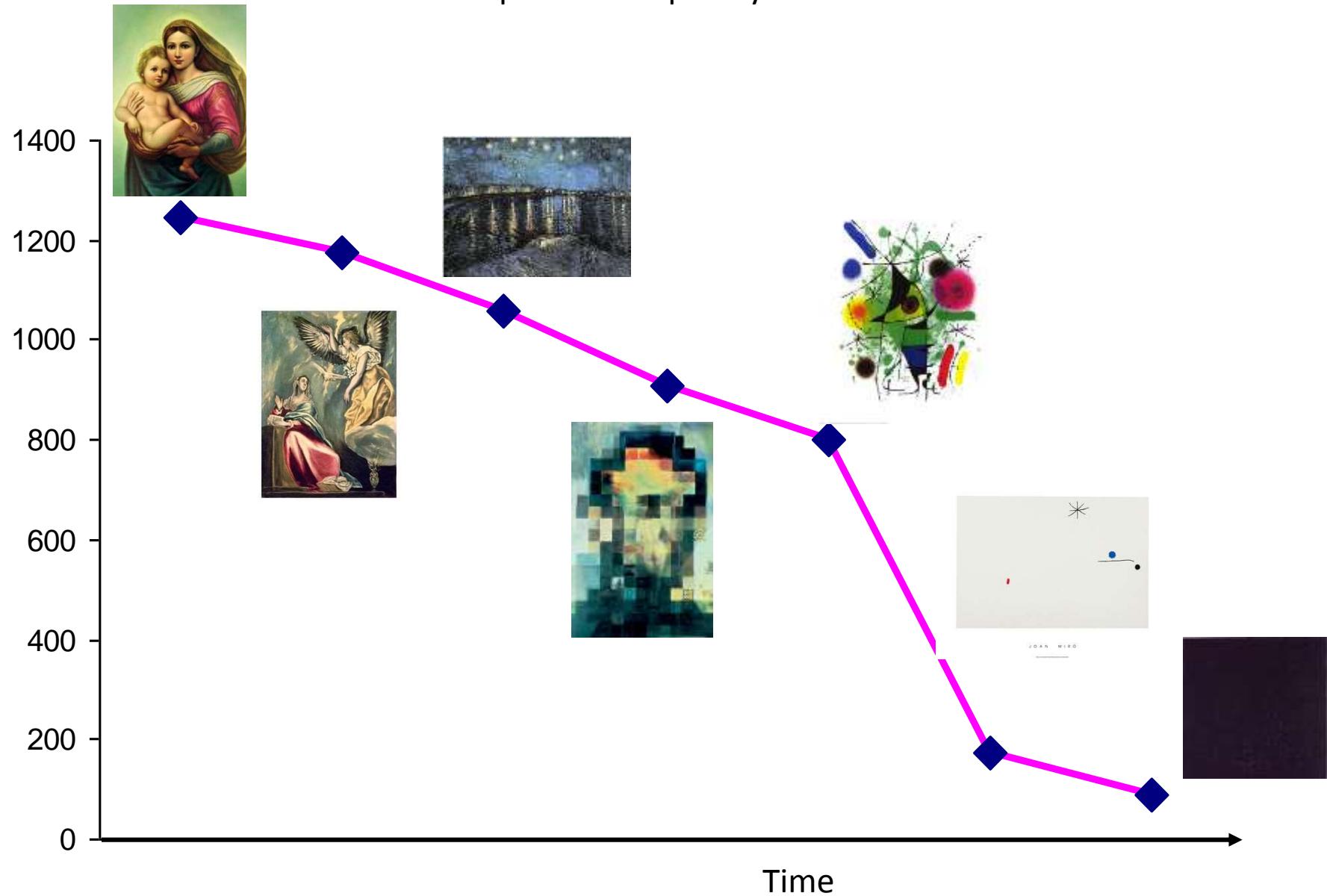
Александр Кель

geneXplain

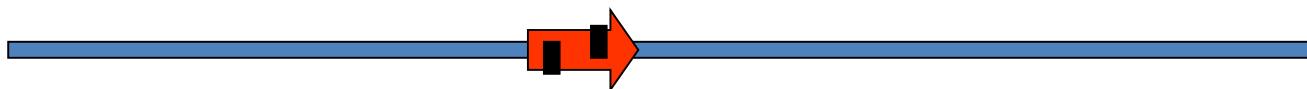


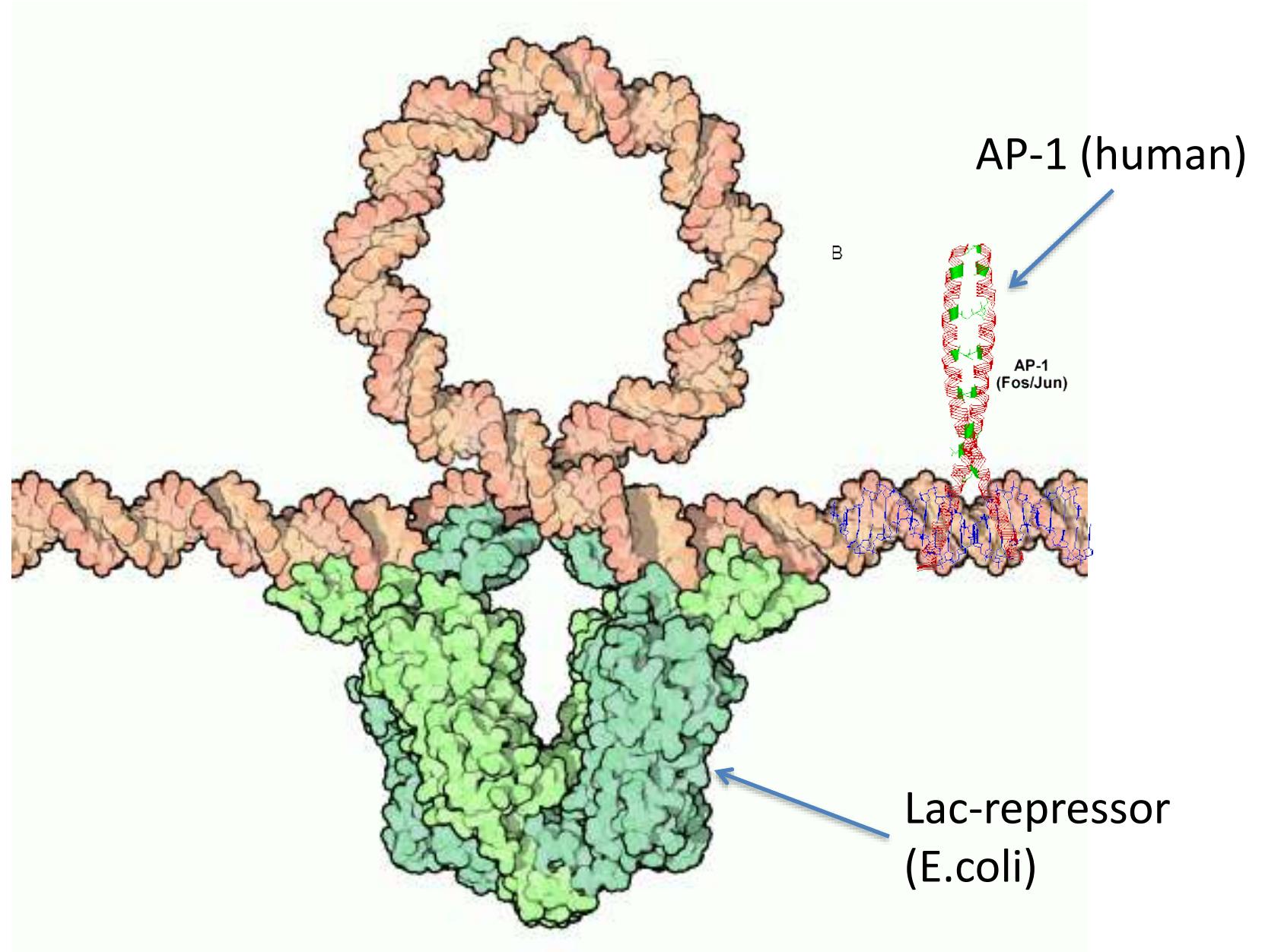


Size of zip file = complexity



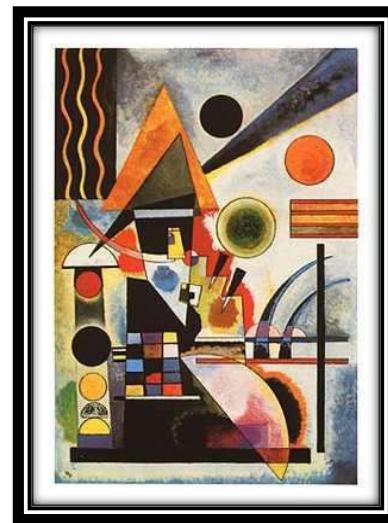
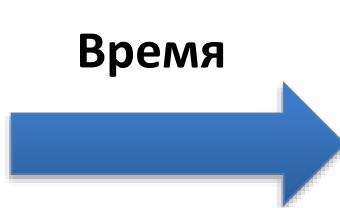
То же самое происходит с функциональными сайтами
в геноме в процессе эволюции
от бактерии к человеку





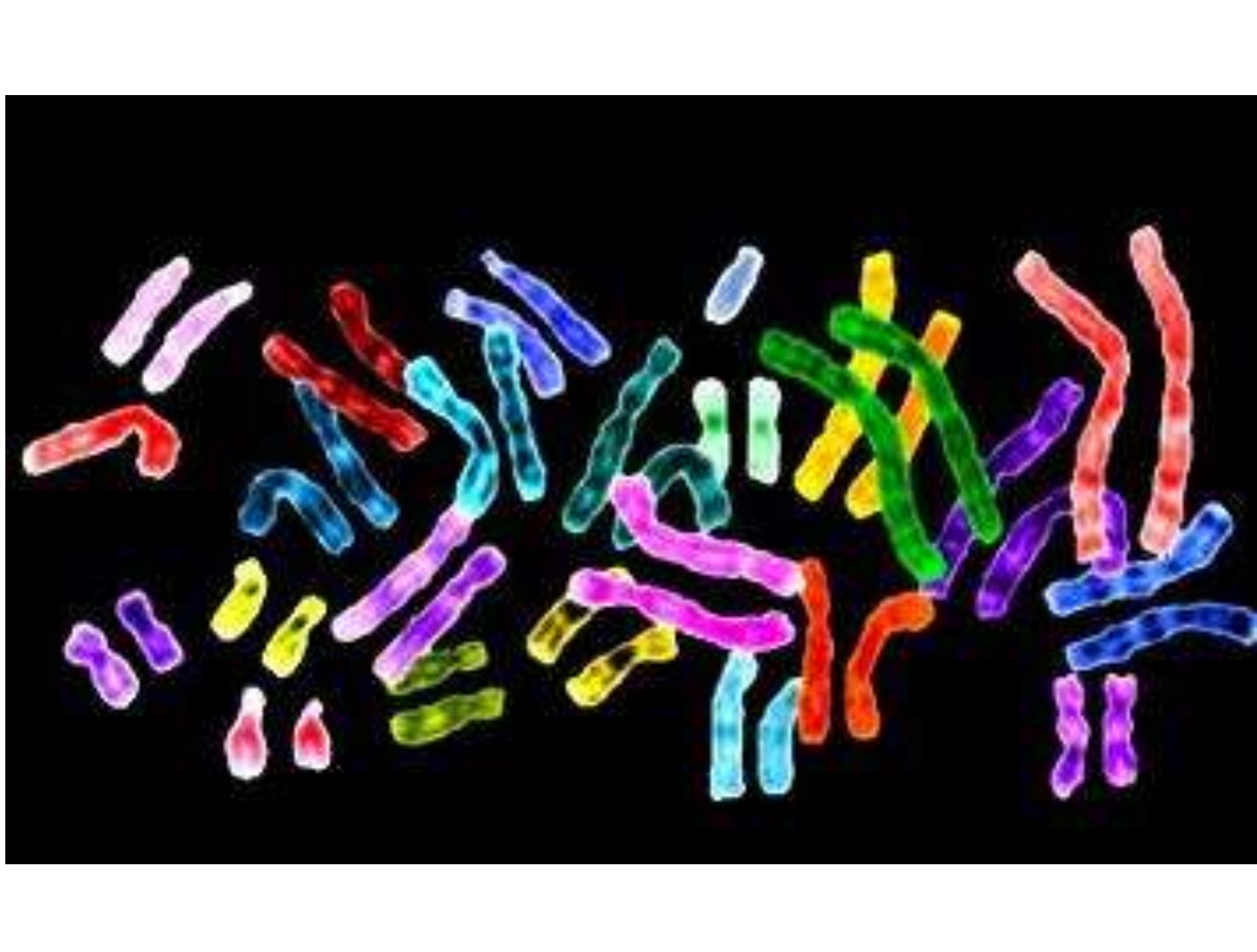
Сложность картин уменьшается со временем?

Почему?



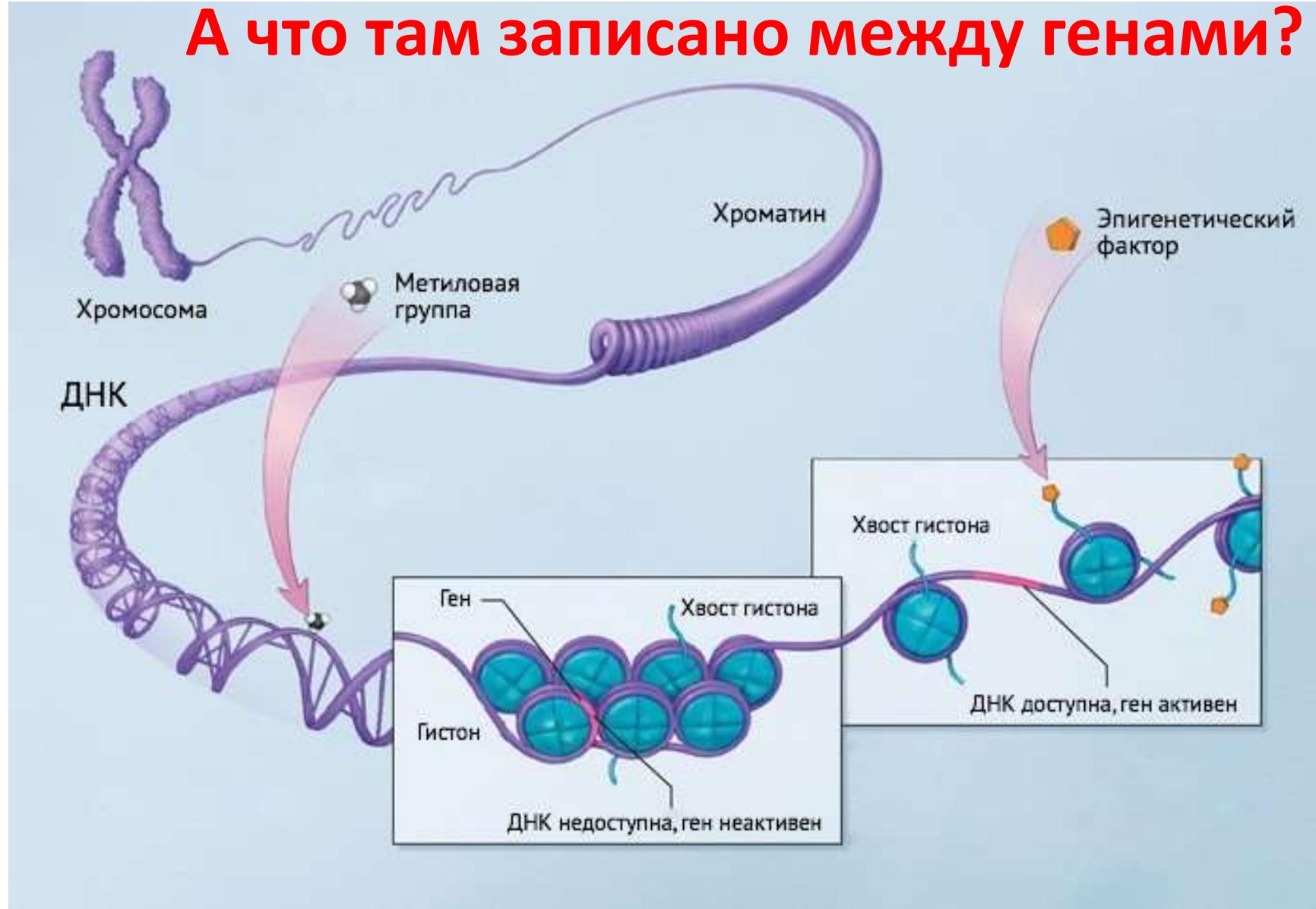
Геном.

Картина маслом...

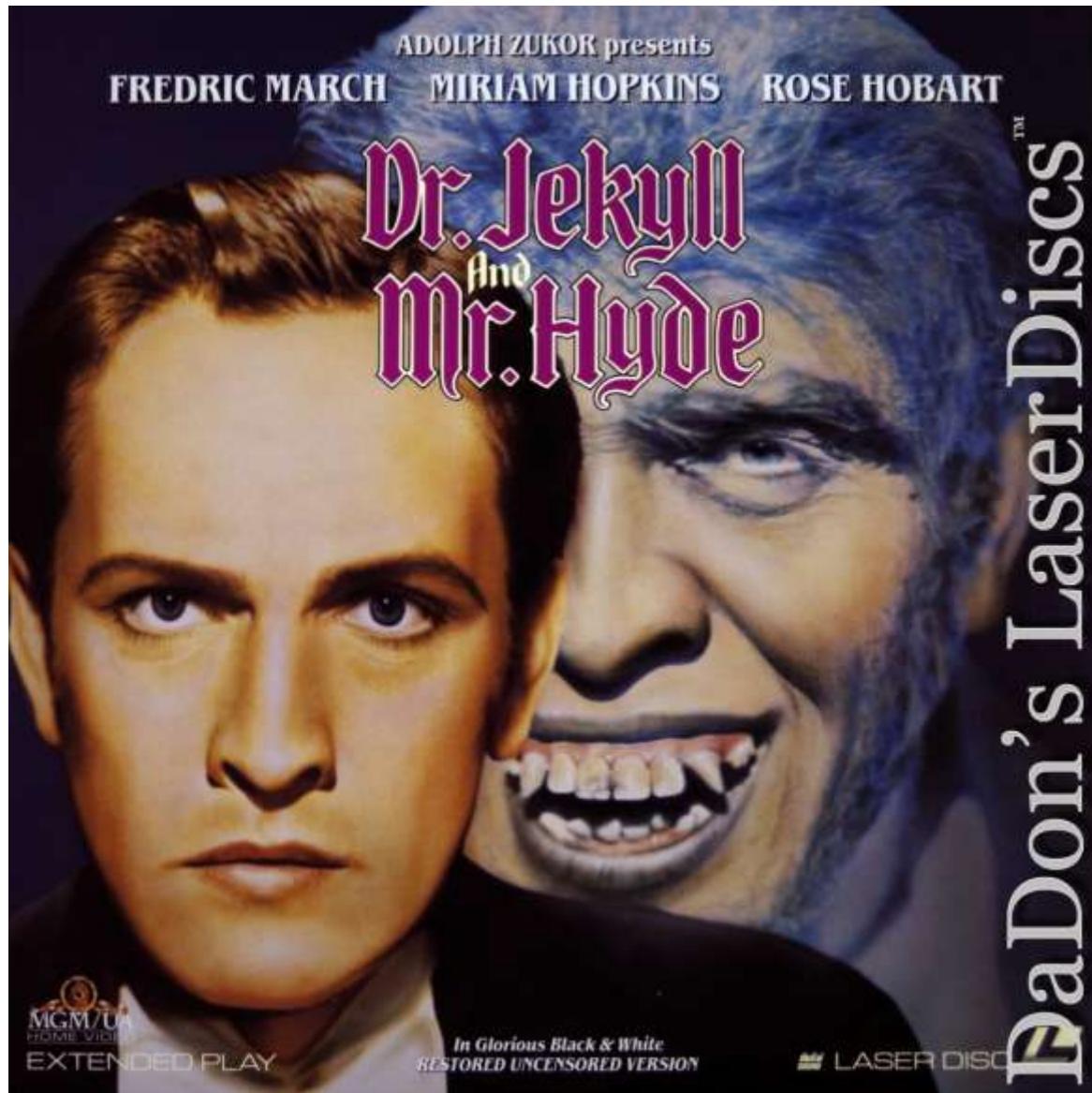


Гены занимают мало место в геноме?

А что там записано между генами?

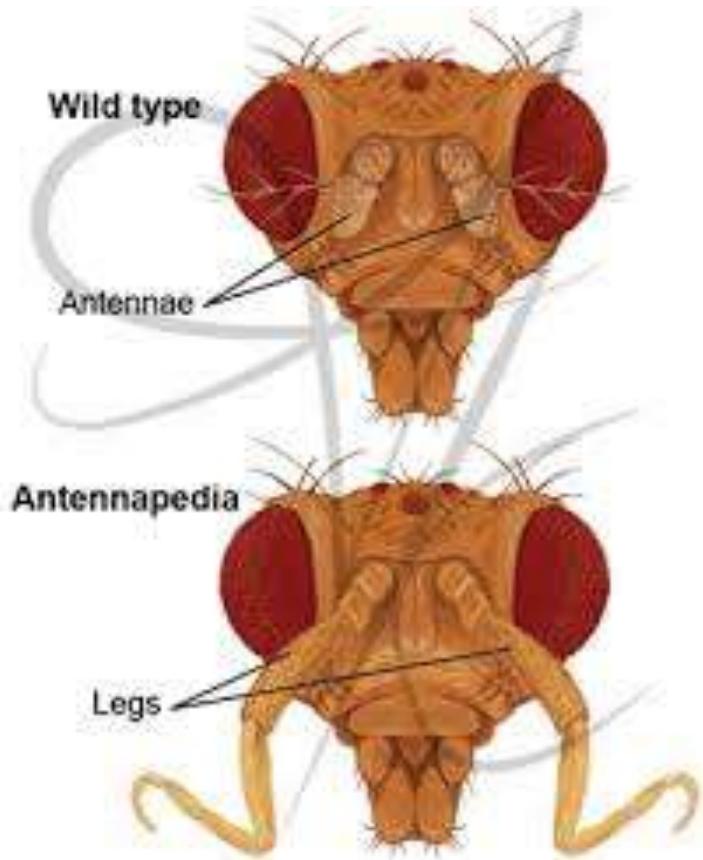


Монстры скрыты в нашем геноме?

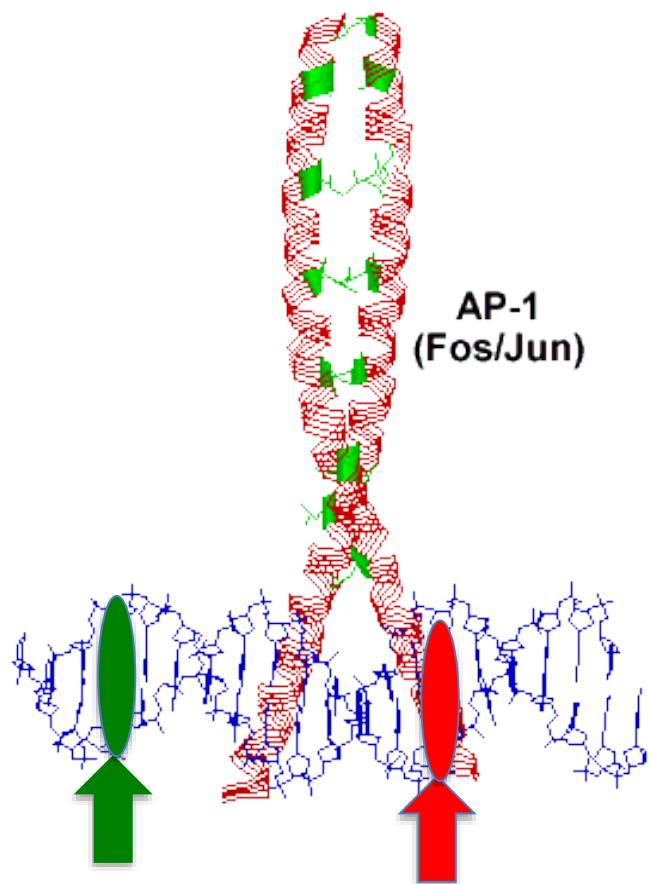


DaDon's LaserDiscs™

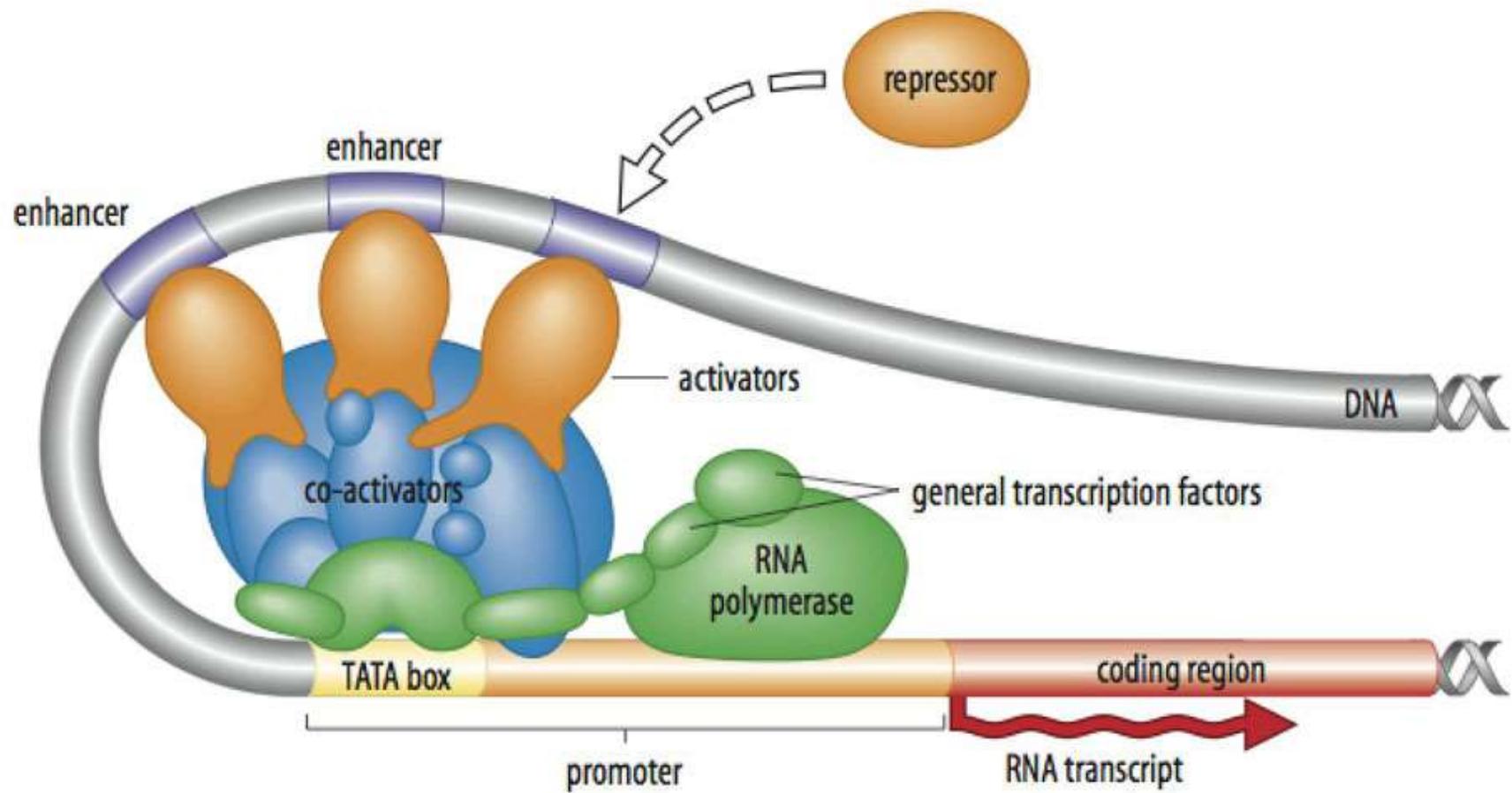
Монстры скрыты в нашем геноме?



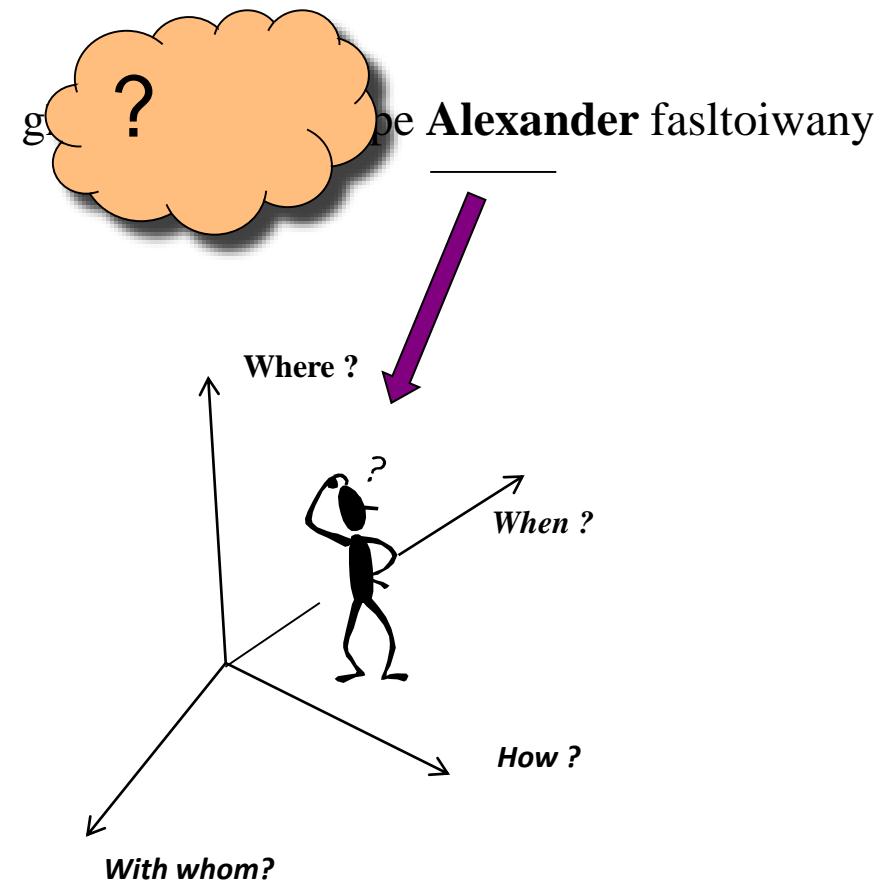
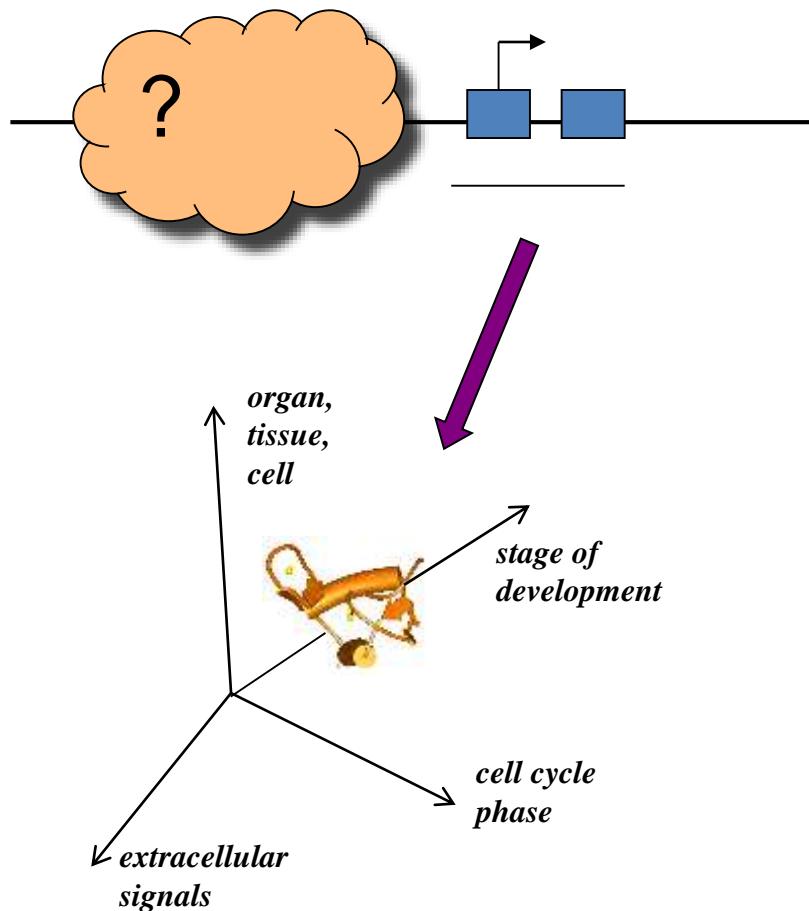
Все эти монстры – это либо мутации в транскрипционных факторах (ТФ), либо мутации в их сайтах.



ТФ-ы умеют читать между генами



Надо понять что записано там – нужен регуляторный код



История открытия генетического кода

Этот код был создан с помощью теории В Новосибирске В.Ратнером за 2 года до того как он был получен экспериментальным путем в экспериментах Ниренберга, Корана и Холли (таблица из книги В.Ратнера опубликованной позже)

$\downarrow 2 \rightarrow$	<i>U</i>	<i>C</i>	<i>A</i>	<i>G</i>	$\downarrow 3$
<i>U</i>	<i>UUU Phe</i>	<i>UCU Ser</i>	<i>UAU Tyr</i>	<i>UGU Cys</i>	<i>U</i>
	<i>UUC Phe</i>	<i>UCC Ser</i>	<i>UAC (Tyr)</i>	<i>UGC Ser</i>	<i>C</i>
	<i>UUA Leu</i>	<i>UCA Thr</i>	<i>UAA Lys</i>	<i>UGA ?</i>	<i>A</i>
	<i>UUG Leu</i>	<i>UCG [Ser]</i>	<i>UAG ?</i>	<i>UGG (Try)</i>	<i>G</i>
<i>C</i>	<i>CUU Leu</i>	<i>CCU Pro</i>	<i>CAU (His)</i>	<i>CGU Arg</i>	<i>U</i>
	<i>CUC Leu</i>	<i>CCC Pro</i>	<i>CAC His</i>	<i>CGC Arg</i>	<i>C</i>
	<i>CUA Gln</i>	<i>CCA Pro</i>	<i>CAA Gln</i>	<i>CGA Arg</i>	<i>A</i>
	<i>CUG [Leu]</i>	<i>CCG ?</i>	<i>CAG ?</i>	<i>CGG ?</i>	<i>G</i>
<i>A</i>	<i>AUU Ile</i>	<i>ACU Asn</i>	<i>AAU Asn</i>	<i>AGU ?</i>	<i>U</i>
	<i>AUC Ile</i>	<i>ACC Thr</i>	<i>AAC Asn</i>	<i>AGC Ser</i>	<i>C</i>
	<i>AUA Ile</i>	<i>ACA Thr</i>	<i>AAA Lys</i>	<i>AGA Arg</i>	<i>A</i>
	<i>AUG Met</i>	<i>ACG [Thr]</i>	<i>AAG ?</i>	<i>AGG ?</i>	<i>G</i>
<i>G</i>	<i>GUU Val</i>	<i>GCU Ala</i>	<i>GAU Asp</i>	<i>GGU Gly</i>	<i>U</i>
	<i>GUC [Val]</i>	<i>GCC Ala</i>	<i>GAC Asp</i>	<i>GGC Gly</i>	<i>C</i>
	<i>GUA Glu</i>	<i>GCA Ala</i>	<i>GAA Glu</i>	<i>GGA Gly</i>	<i>A</i>
	<i>GUG [Val]</i>	<i>GCG ?</i>	<i>GAG ?</i>	<i>GGG ?</i>	<i>G</i>

Примечание. Подчеркнуты кодоны, которые в дальнейшем оказались ошибочными. В круглых скобках — кодоны, в которых порядок символов установлен неоднозначно, в квадратных — кодоны, добавленные в ходе процедуры вывода для объяснения мутаций и связности. Из 64 кодонов 47 совпадают с кодом Ниренберга, 6 не совпадают, а 11 (см. табл. 17-1) не были определены по составу (из них 9 с *G* в третьих позициях кодонов).

Вадим Александрович Ратнер



Таблица 17-1

Состав кодонов по Ниренбергу—Очоа (цит. по: [Ратнер, 1966])

Аминокислота	Кодоны
Аланин (<i>Ala</i>)	<i>IUICIG, IAICIG, 2C1G</i>
Аргинин (<i>Arg</i>)	<i>IUTCIG, 2C1G, 2A1G</i>
Аспарагиновая кислота (<i>Asp</i>)	<i>IUIAIG, IAICIG</i>
Аспарагин (<i>Asn</i>)	<i>IU2A, IUIAIC, 2A1C</i>
Цистеин (<i>Cys</i>)	<i>2U1G</i>
Глутаминовая кислота (<i>Glu</i>)	<i>2A1G, IUIAIG</i>
Глутамин (<i>Gln</i>)	<i>2A1C, IUIAIC</i>
Глицин (<i>Gly</i>)	<i>IU2G, 1A2G, 1C2G</i>
Гистидин (<i>His</i>)	<i>IUIAIC, 1A2C</i>
Изолейцин (<i>Ile</i>)	<i>2U1A, IU2A, IUIAIC</i>
Лейцин (<i>Leu</i>)	<i>2U1G, 2U1A, 2U1C, 1U2C, UUU ?</i>
Лизин (<i>Lys</i>)	<i>AAA, 1U2A, 1G2A</i>
Метионин (<i>Met</i>)	<i>IU1GIA</i>
Фенилаланин (<i>Phe</i>)	<i>UUU, 2U1C</i>
Пролин (<i>Pro</i>)	<i>CCC, 1A2C, 1U2C</i>
Серин (<i>Ser</i>)	<i>2U1C, 1U2C, IUIGIC, IAIGIC</i>
Тreonин (<i>Thr</i>)	<i>2A1C, 1A2C, IUIAIC</i>
Триптофан (<i>Trp</i>)	<i>1U2G</i>
Тирозин (<i>Tyr</i>)	<i>2U1A, IUIAIC</i>
Валин (<i>Val</i>)	<i>2U1G</i>

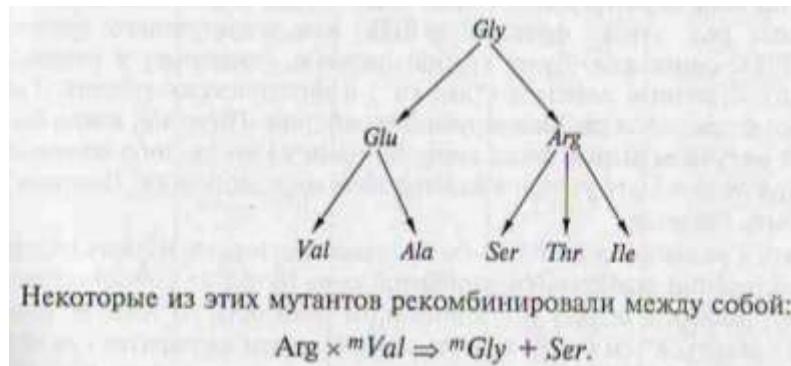
Были данные по
составу кодонов
но картина кода
не складывалась.

← Data

Frame-shift mutations

+

Recombinations



← Observations

Код удалось получить когда Ратнер применил теорию связности кодовых серий

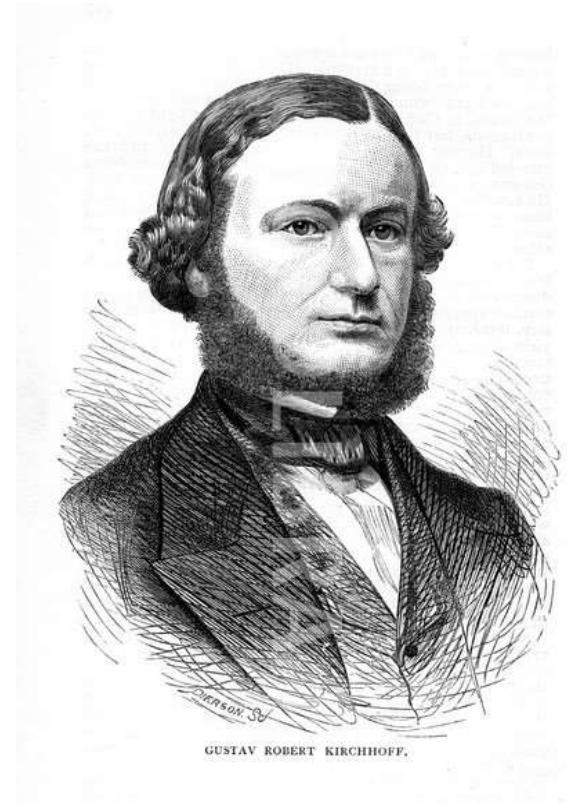
Connectivity of the codon series

		Second nucleotide									
		U	C	A	G			U	C	A	G
First nucleotide	U	UUU UUC UUA UUG	UCU UCC UCA UCG	UAU UAC UAA UAG	Tyr STOP STOP	UGU UGC UGA UGG	Cys STOP Trp	U	C	A	G
	C	CUU CUC CUA CUG	CCU CCC CCA CCG	CAU CAC CAA CAG	His STOP Gln	CGU CGC CGA CGG	U	C	A	G	
	A	AUU AUC AUA AUG	ACU ACC ACA ACG	AAU AAC AAA AAG	Asn STOP Lys	AGU AGC AGA AGG	Ser STOP Arg	U	C	A	G
	G	GUU GUC GUA GUG	GCU GCC GCA GCG	GAU GAC GAA GAG	Asp STOP Glu	GGU GGC GGA GGG	U	C	A	G	
Third nucleotide											

То есть нам нужна хорошая теория чтобы узнать регуляторный код!!

**"Eine gute Theorie ist das Praktischste
was es gibt."**

**"A good theory is the most
practical thing"**

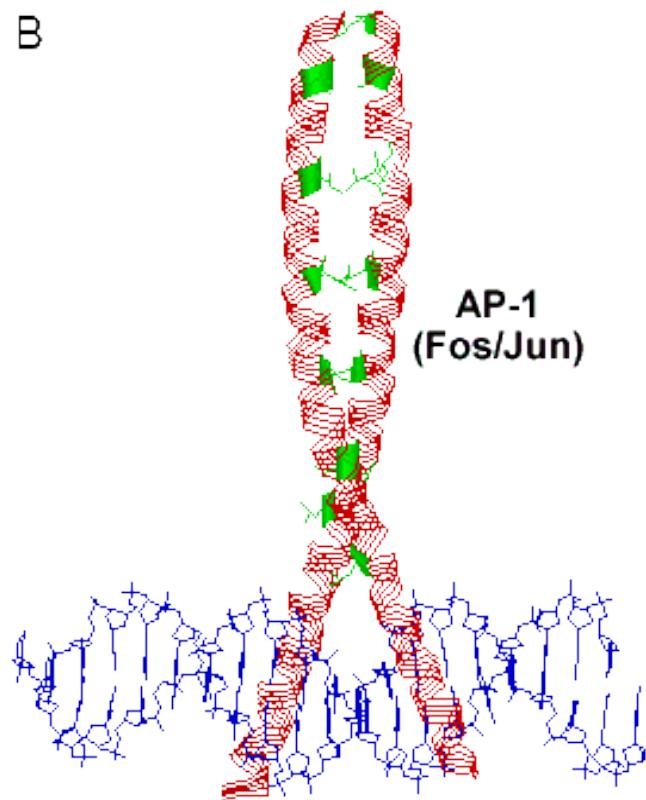


Gustav Robert Kirchhoff

(1824 - 1887), German physicists

Давайте посмотрим на теорию регуляции генов.

В



Транскрипционные факторы – главное звено этой теории, «читают» регуляторные участки «садясь» на сайты в ДНК.

Сайты эти очень короткие и вырожденные

AP-1

Consensus: TGAgTCA

Human collagenase (-2013)

* * * * * *
TGAGTCA

Mouse IL-2 (-143)

* * * * *
TGTGTAA

Mouse IL-2 (-82)

* * *
TGTAAATA

Любой участок ДНК просто покрыт шубой из таких сайтов

1 <-----V\$IK1_01(0.86) -----...V\$CREBP1CJUN_01(0.85)
 2 <-----V\$IK2_01(0.90) -----...V\$CREB_01(0.96)
 3 ----->V\$AP2_Q6(0.87) <-----V\$GKLF_01(0.87)
 4-->V\$ATF_01(0.89) <-----V\$MF1_01(0.99) -----...V\$ELK1_01(0.87)
 5 <-----V\$AP2_Q6(0.92) <-----V\$SP1_Q6(0.88)
 6>V\$AP1FJ_Q2(0.89) <-----V\$GKLF_01(0.85)
 7>V\$AP1_Q2(0.87) <-----V\$GKLF_01(0.86)
 8->V\$CREB_Q2(0.86) <-----V\$CETS1F54_01(0.90)
 9->V\$CREB_Q4(0.90) <-----V\$NRF2_01(0.90)
 10 <-----V\$GC_01(0.88)
 11 ----->V\$CAAT_01(0.87)
 12 <-----V\$TCF11_01(0.87)
 13 ----->V\$AP2_Q6(0.87)
 14 <-----V\$USF_Q6(0.93)
 16 -----...V\$ATF_01(0.94)
 17 -----...V\$AP1FJ_Q2(0.95)
 20 -----...V\$CREBP1_Q2(0.93)
 21 -----...V\$CREB_Q2(0.95)
 23 -----...V\$IK2_01(0.85)

 MMCFOS_1 GAGCGCCCGCAGAGGGCCTTGGGCGCGCTTCCCCCCCCTTCAGTCCGCCAGTGACG 420

1-->V\$CREBP1CJUN_01(0.85) ----->V\$BARBIE_01(0.86)
 2-->V\$CREB_01(0.96) ----->V\$TATA_01(0.95)
 3 ----->V\$CAAT_01(0.91) ----->V\$AP4_Q5(0.95)
 4----->V\$ELK1_01(0.87) ----->V\$HEN1_01(0.87)
 5 ----->V\$AP4_Q5(0.88) <---...V\$CMYB_01(0.93)
 6 <-----V\$CDPCR3HD_01(0.93) -----...V\$VMYB_02(0.89)
 7 <-----V\$TATA_01(0.88)
 8 ----->V\$HEN1_02(0.87)
 9 <-----V\$HEN1_02(0.86)
 10 <-----V\$AP4_01(0.88)
 11 ----->V\$LMO2COM_01(0.93)
 12 <-----V\$LMO2COM_01(0.93)
 13 <-----V\$MYOD_01(0.88)
 17--->V\$AP1FJ_Q2(0.95) <-----V\$AP4_Q6(0.99)
 20--->V\$CREBP1_Q2(0.93) <-----V\$MYOD_Q6(0.96)
 21--->V\$CREB_Q2(0.95)
 23--->V\$IK2_01(0.85)
 24 <===== E2F (0.80) | Transcription start

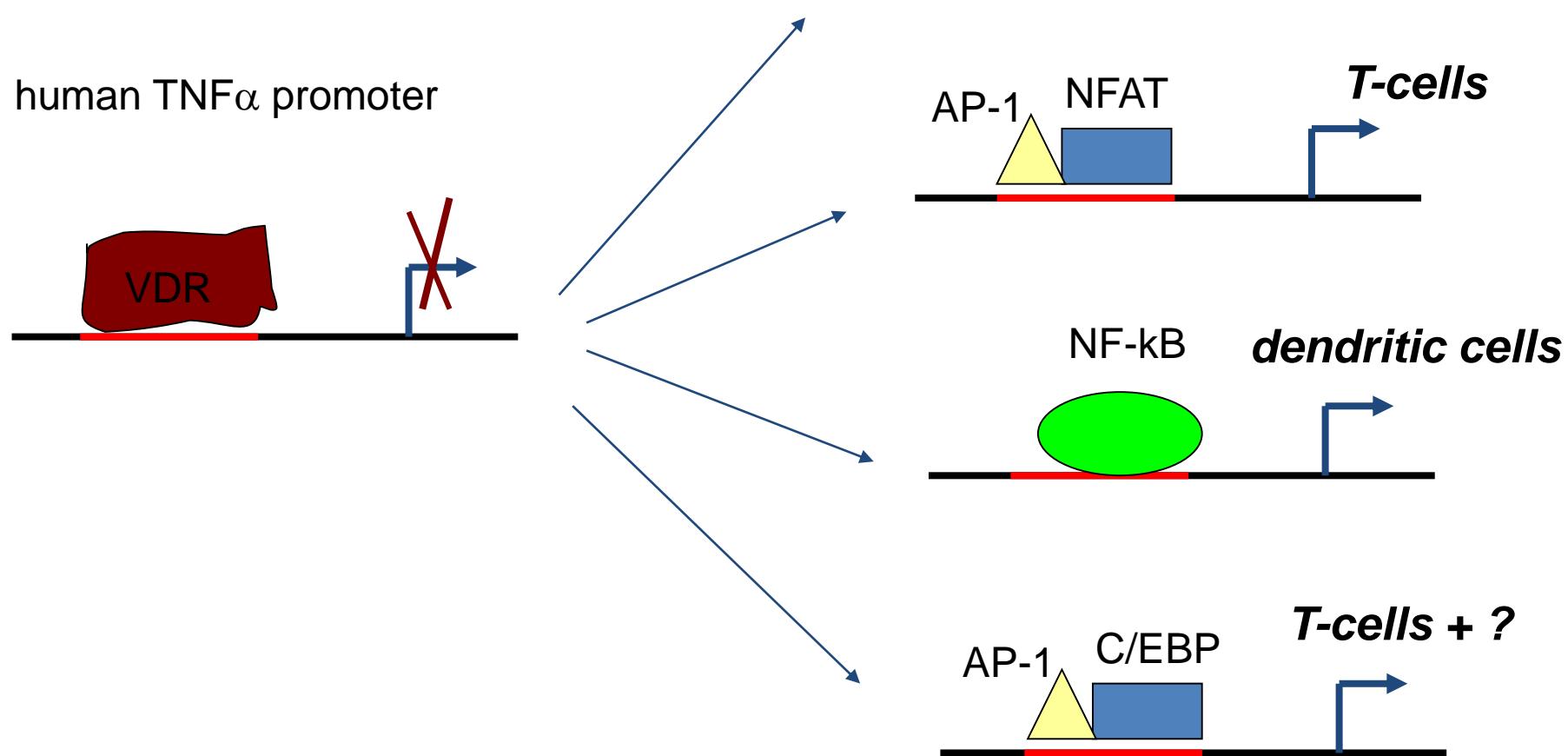
 MMCFOS_1 TAGGAAGTCCATCCATTACAGCGCTTCTATAAAGGCAGCTGAGGCCACTACTC 480

1 <-----V\$CMYB_01(0.91) -----...V\$SER_Q6(0.86)
 2 <-----V\$LMO2COM_01(0.90) <---...V\$TCF11_01(0.87)
 3 ----->V\$MYOD_Q6(0.90) ----->V\$STAT_01(0.93)
 4 ----->V\$VMYB_01(0.89) <-----V\$STAT_01(0.89)
 5----->V\$CMYB_01(0.93) ----->V\$LMO2COM_02(0.93)
 6--->V\$VMYB_02(0.89) <-----V\$CAAT_01(0.85)
 7 ----->V\$VMYB_02(0.88)
 8 ----->V\$EVII_04(0.86)
 9 ----->V\$GATA1_02(0.93)
 12 <-----V\$ZID_01(0.85)
 13 <-----V\$CP2_01(0.97)
 14 ----->V\$GATA_C(0.92)
 15 ----->V\$CMYB_01(0.86)
 16 ----->V\$CREL_01(0.91)
 24 <===== E2F (0.82)

MMCFOS_1 CAACCGCGACTGCAGCGAGCAACTGAGAAGACTGGATAGAGCGGGTCCGCAACGA 540

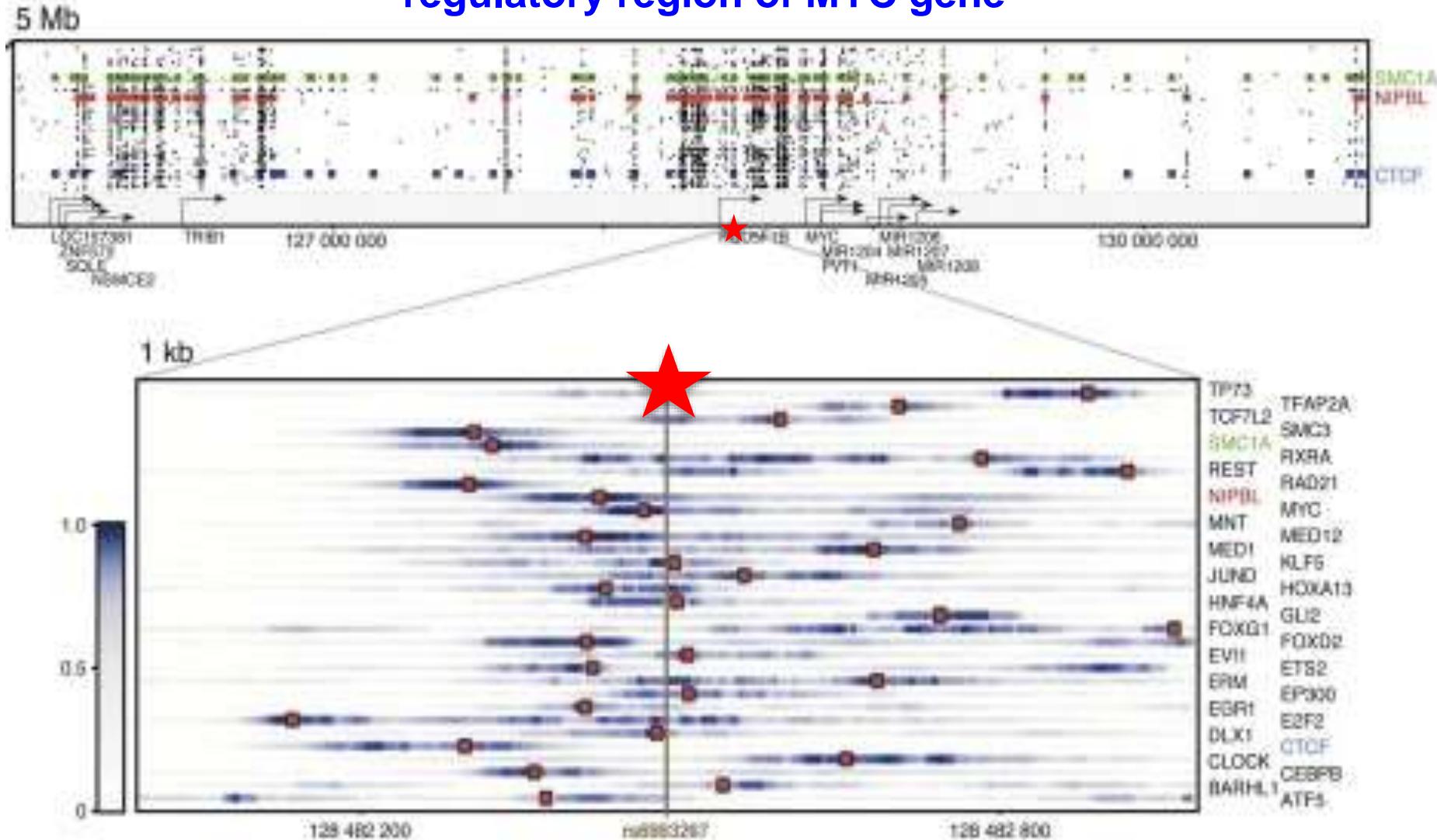
Mouse c-fos
 promoter
 (Matrix search
 for TF binding
 sites)

И действительно, показано, что на одном участке ДНК могут сидеть разные ТФ-ы в разных клетках



То же из ChIP-seq экспериментов – ТФ-ы сидят повсюду и в одном и том же месте как мухи.

Colorectal cancer: tumor-specific enhancer around a SNP in regulatory region of MYC gene



1) Первый закон теории регуляторного кода:

Кодовые слова («кодоны»)
перекрываются

(в отличие от генетического кода, в
котором кодоны НЕ перекрываются)

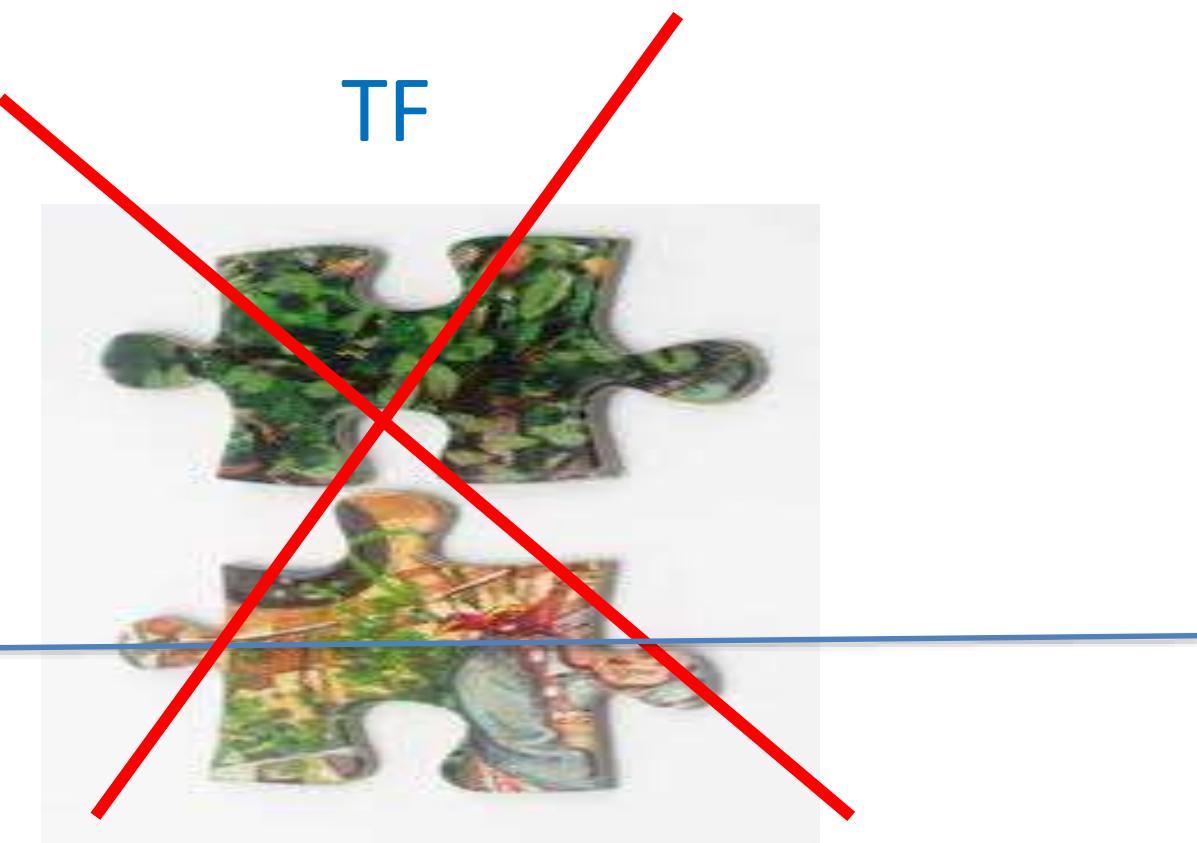
ТФ-ы связываются с ДНК «слабо»

Надо забыть о принципе точного совпадения
фермента с субстратом
(ключ к замку)

Exact fit

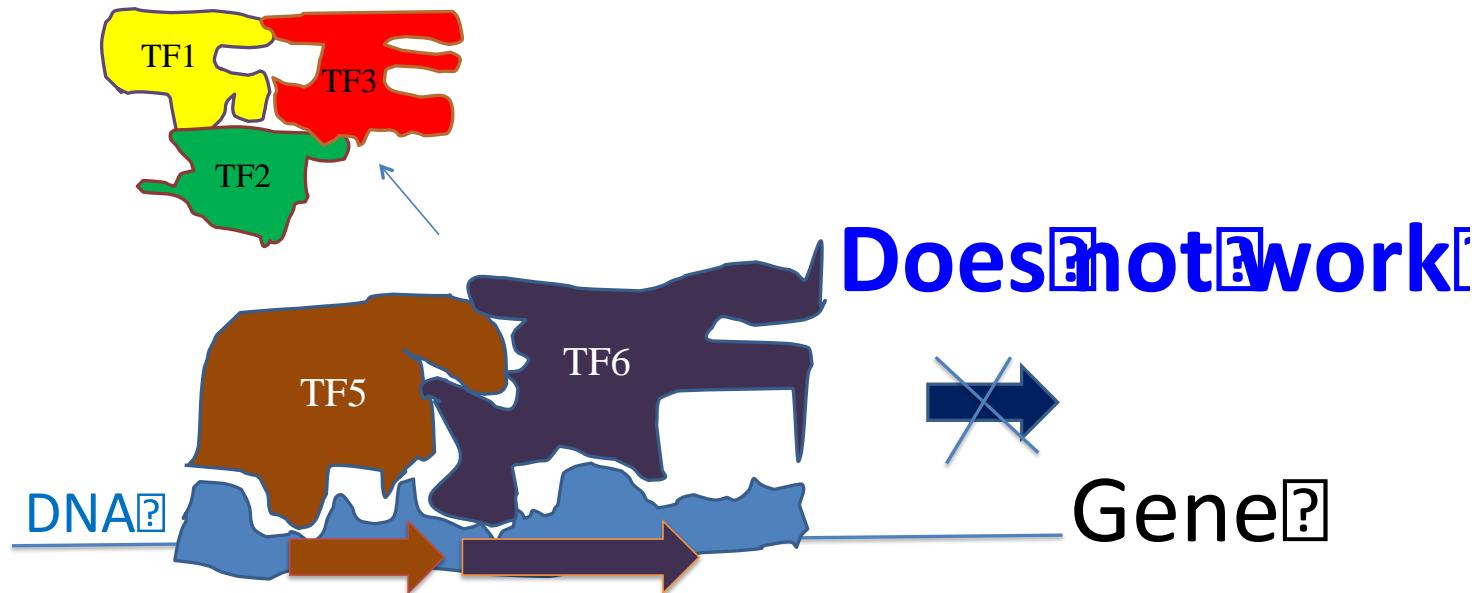
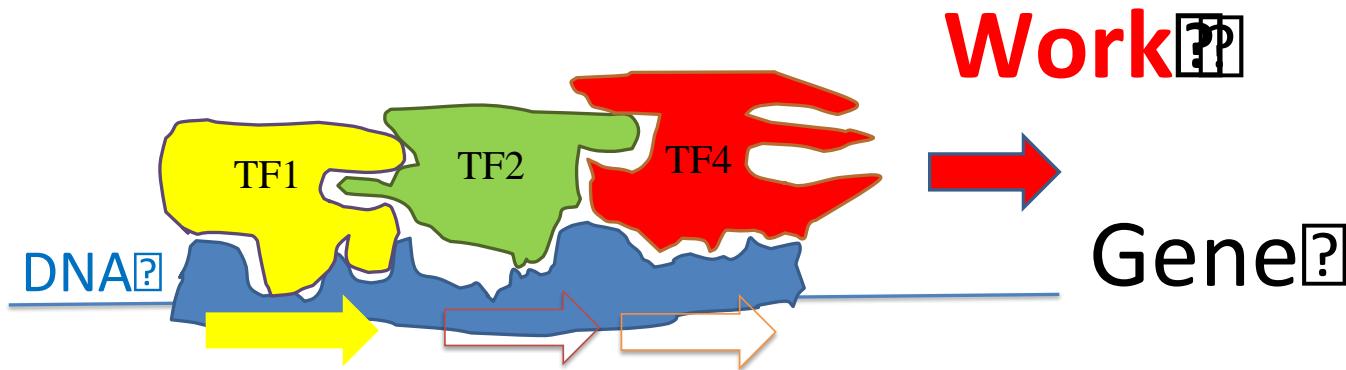
TF

DNA



А есть Fuzzy Puzzle:

It's Fuzzy Puzzle! ?



2) Второй закон теории регуляторного кода:

Не точное совпадение (Fuzzy Puzzle)

Composite Modules (CM)

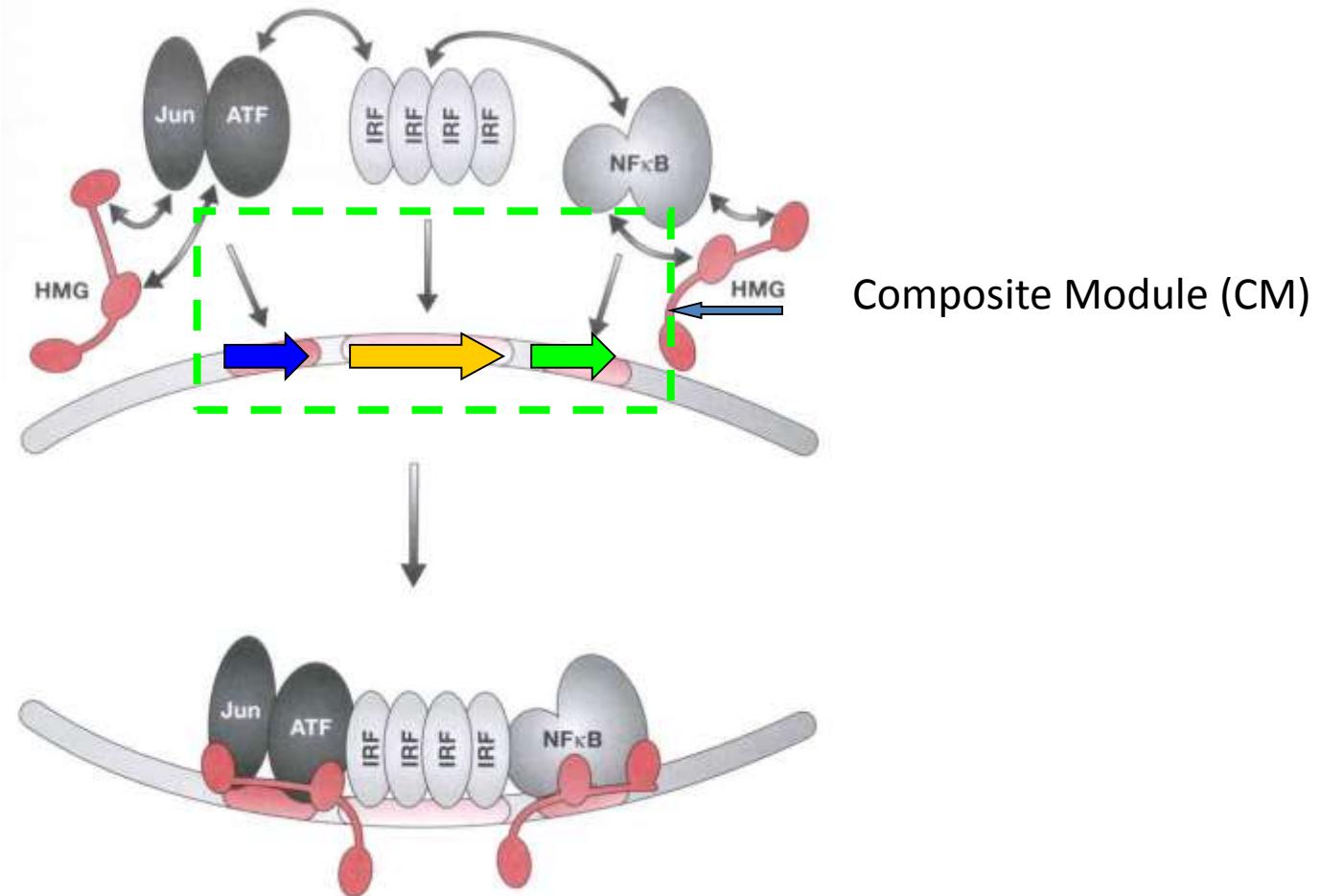


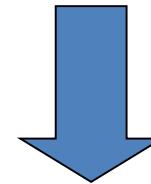
FIGURE 3.3. The human interferon- β enhanceosome. HMG represents HMGI/Y, a ubiquitous protein that binds cooperatively with the three activators. HMGI/Y both bends the DNA and contacts the activators. Each of the transcription factors shown is a member of a family of related activators. (Mark Ptashne, Alexander Gann Genes and Signals, 2002)

Было когда открывали генетический код:

George Gamow



Paradigm shift



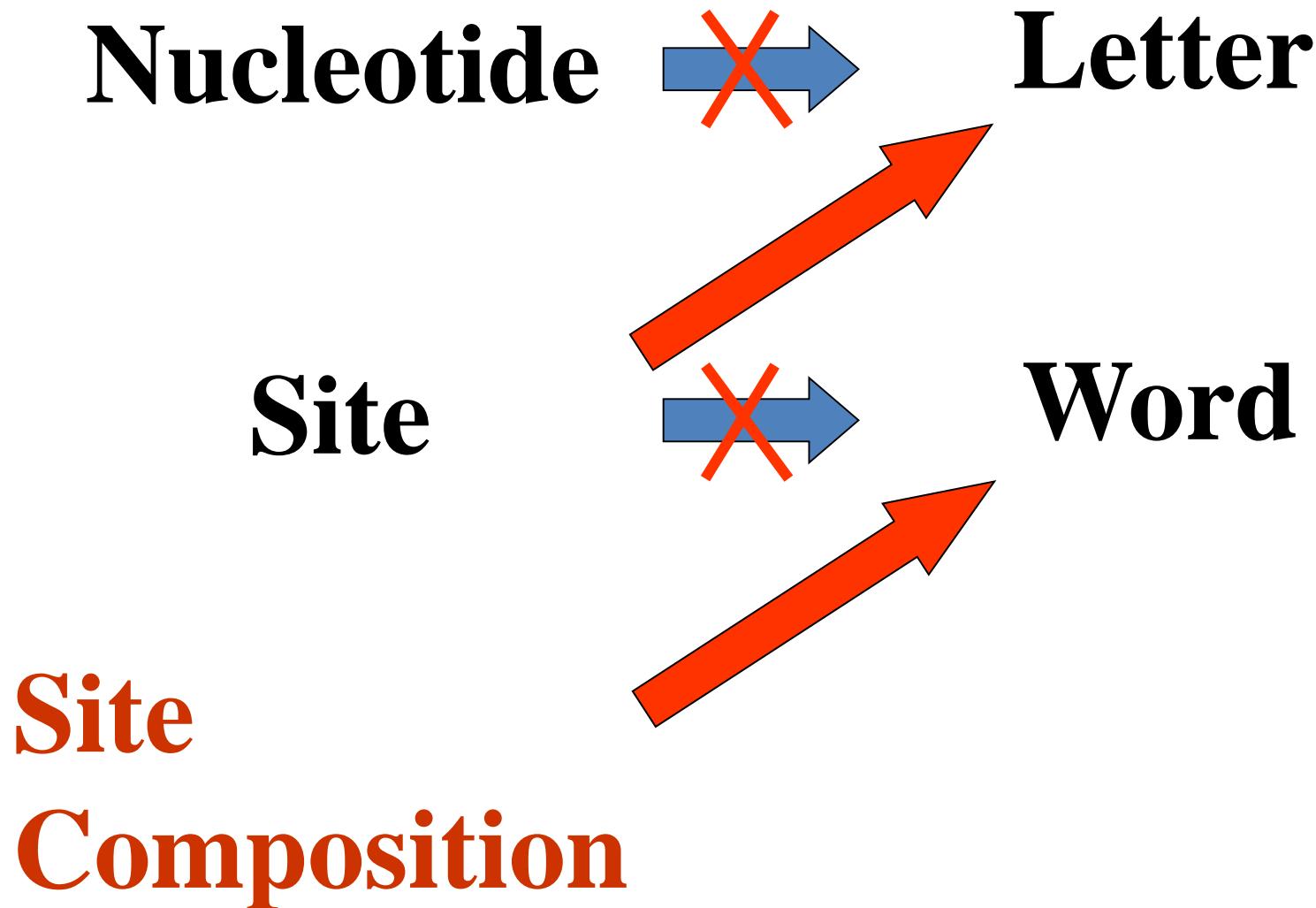
**Forget about biochemistry!
Nucleotides are just**

Letters

**of an unknown
language**

Сейчас для регуляторного кода:

Paradigm shift – “Forget about nucleotides as letters!”



3) Третий закон теории регуляторного кода:

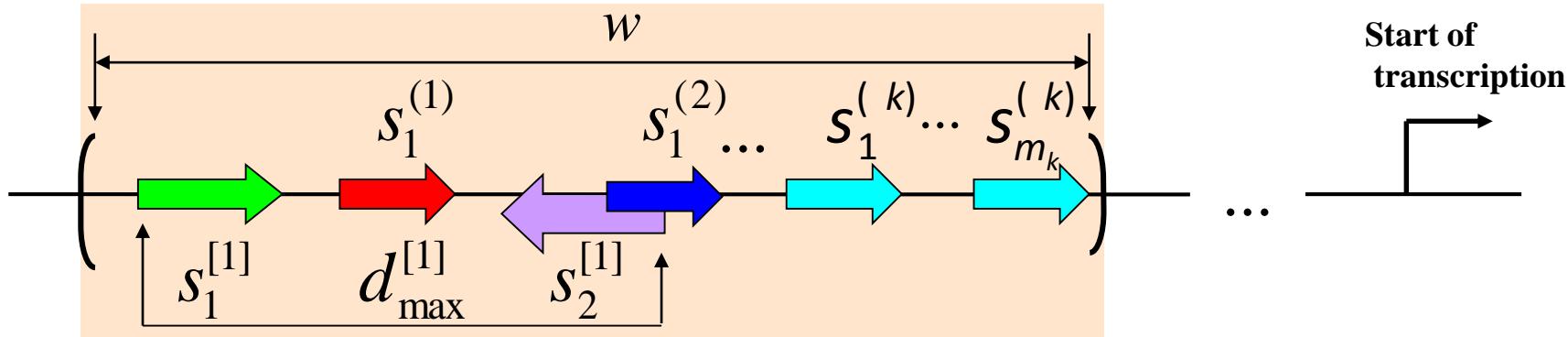
**Только комбинации сайтов имеют
смысл
(composite modules)**

**Эта теория оказалась очень
практическая:**

**Применение этих трех законов помогает
нам находить лекарства против рака
(см. Несколько следующих слайдов)**

Composite Module Analyst (CMA)

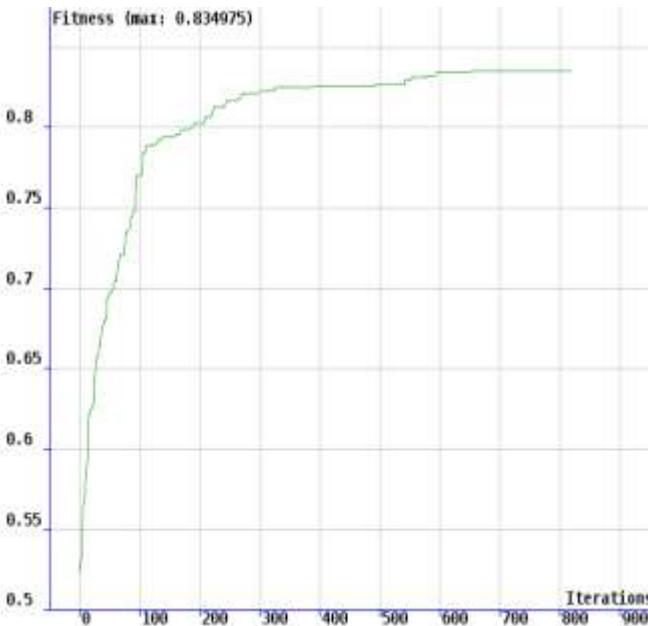
Mathematical model



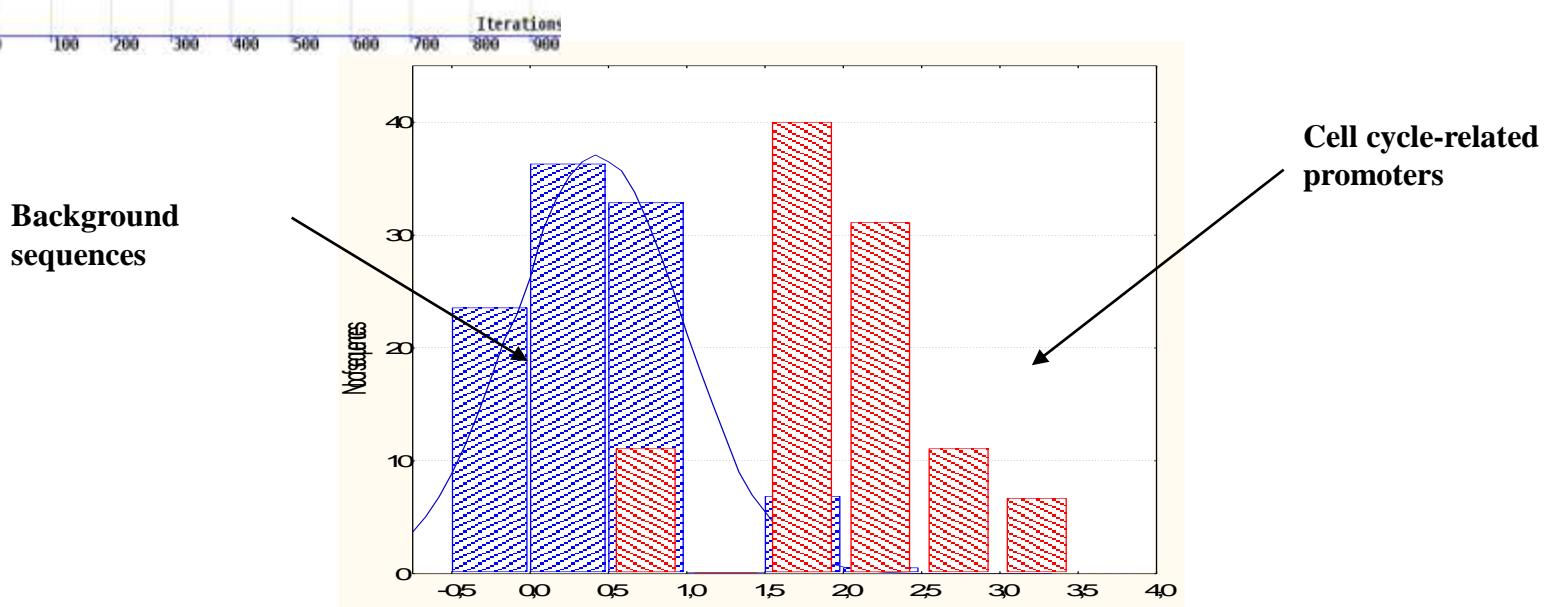
CM contains single elements as well as composite elements (site pairs)

$$\begin{array}{ccccccc} d_{\max}^{[1]} & & d_{\max}^{[1]} & \dots & d_{\max}^{[R]} \\ q_{cut-off}^{(1)} & & q_{cut-off}^{(2)} & \dots & q_{cut-off}^{(k)} \\ \phi^{(1)} & & \phi^{(2)} & \dots & \phi^{(k)} \end{array} \quad \left. \right\} \text{Parameters of the model to be estimated by GA}$$

Composite module in promoters of cell cycle-related genes

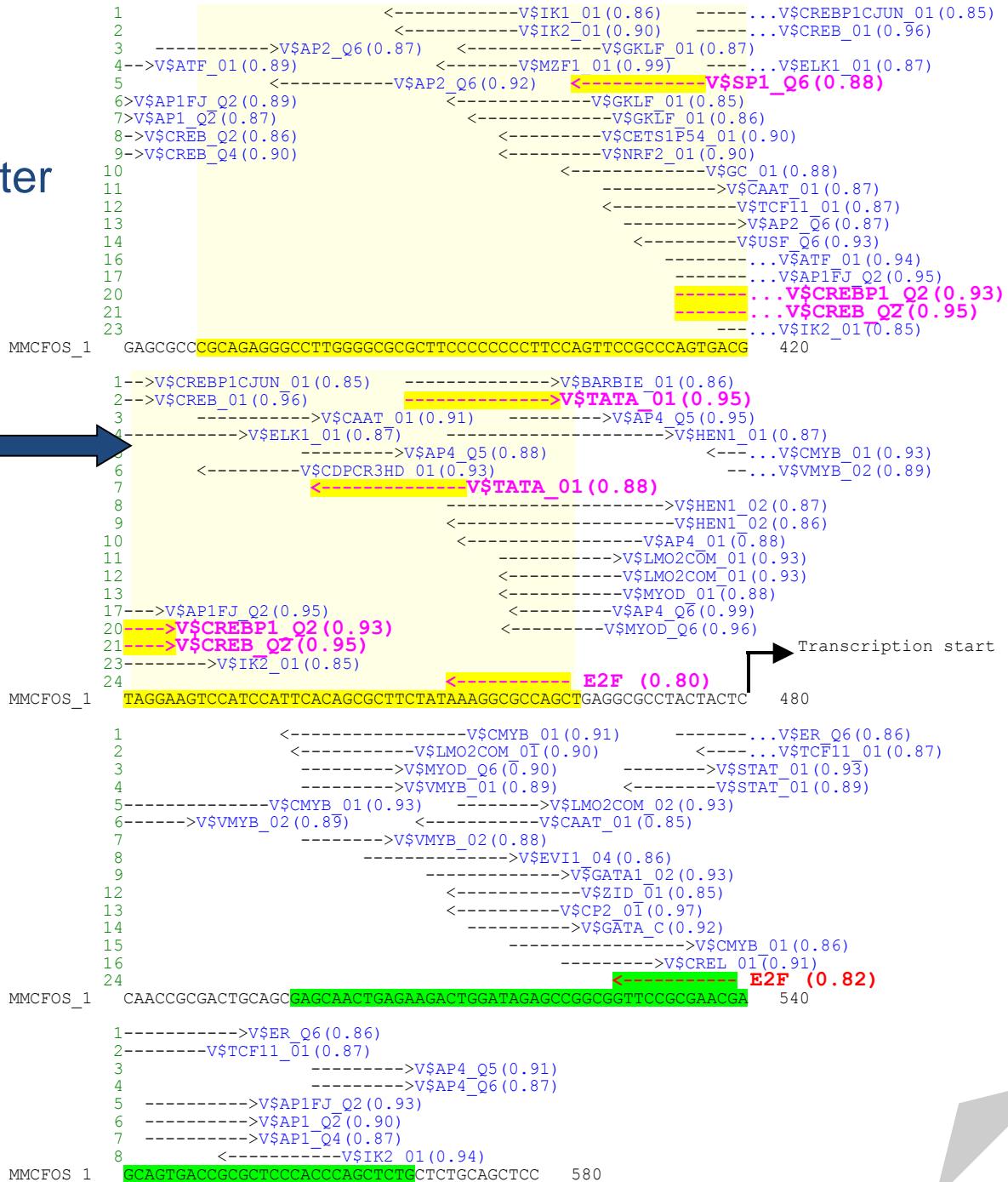


Weight: ϕ	$q_{cut-off}$	TF matrix
1.000000	0.840072	V\$E2F_19
0.954483	0.737637	V\$TATA_01
0.888064	0.939687	V\$CREB_01
0.816179	0.941583	V\$SP1_Q6
0.039746	0.839702	V\$TAL1BETAE47_01

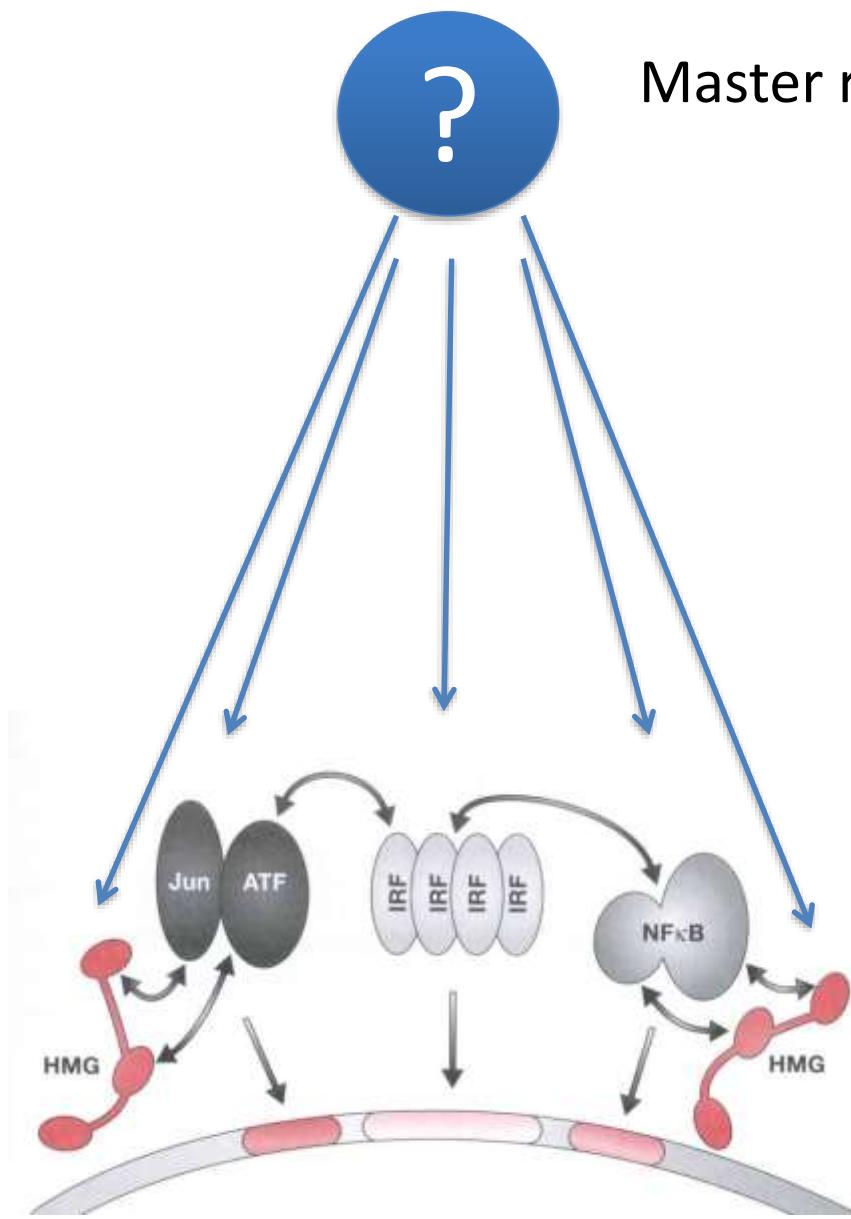


Mouse c-fos promoter

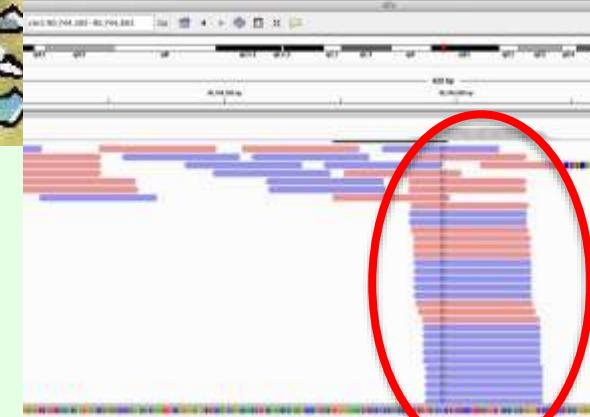
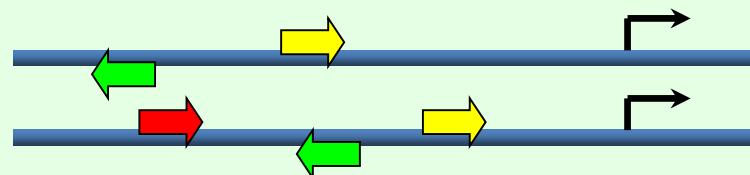
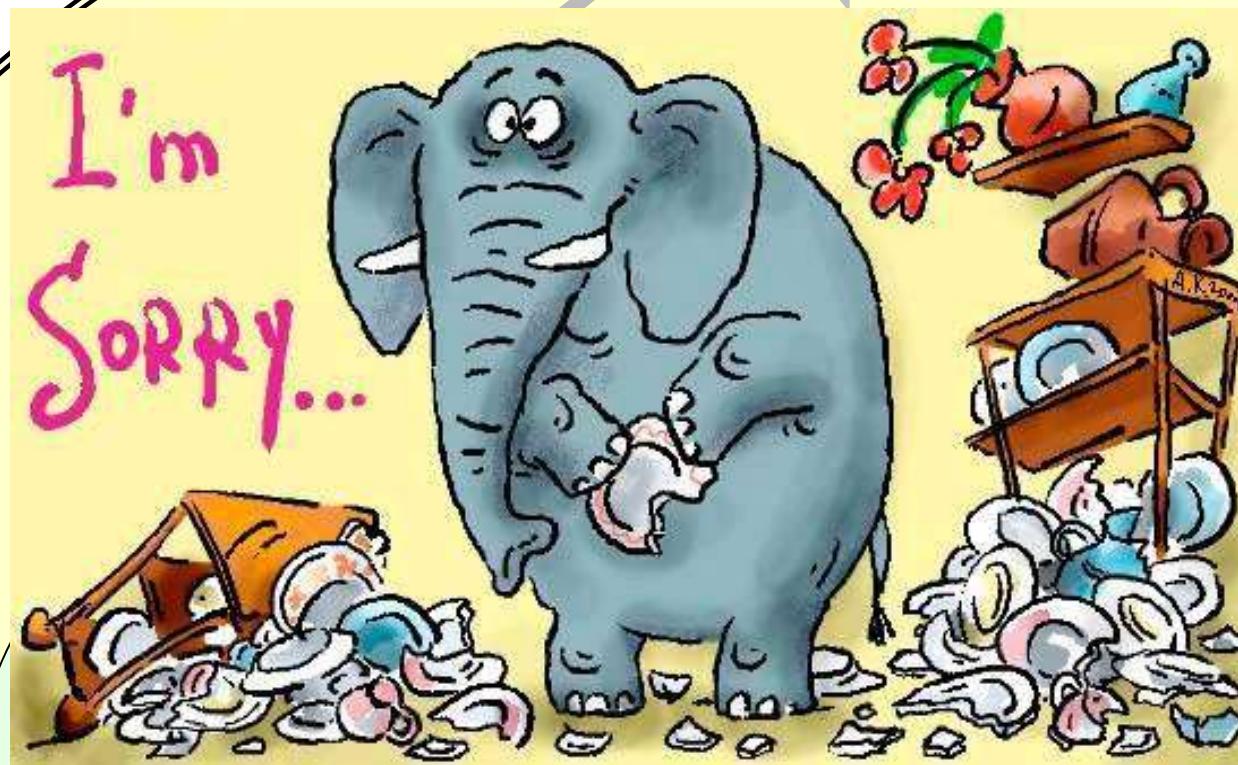
*E2F composite module
(global context)*



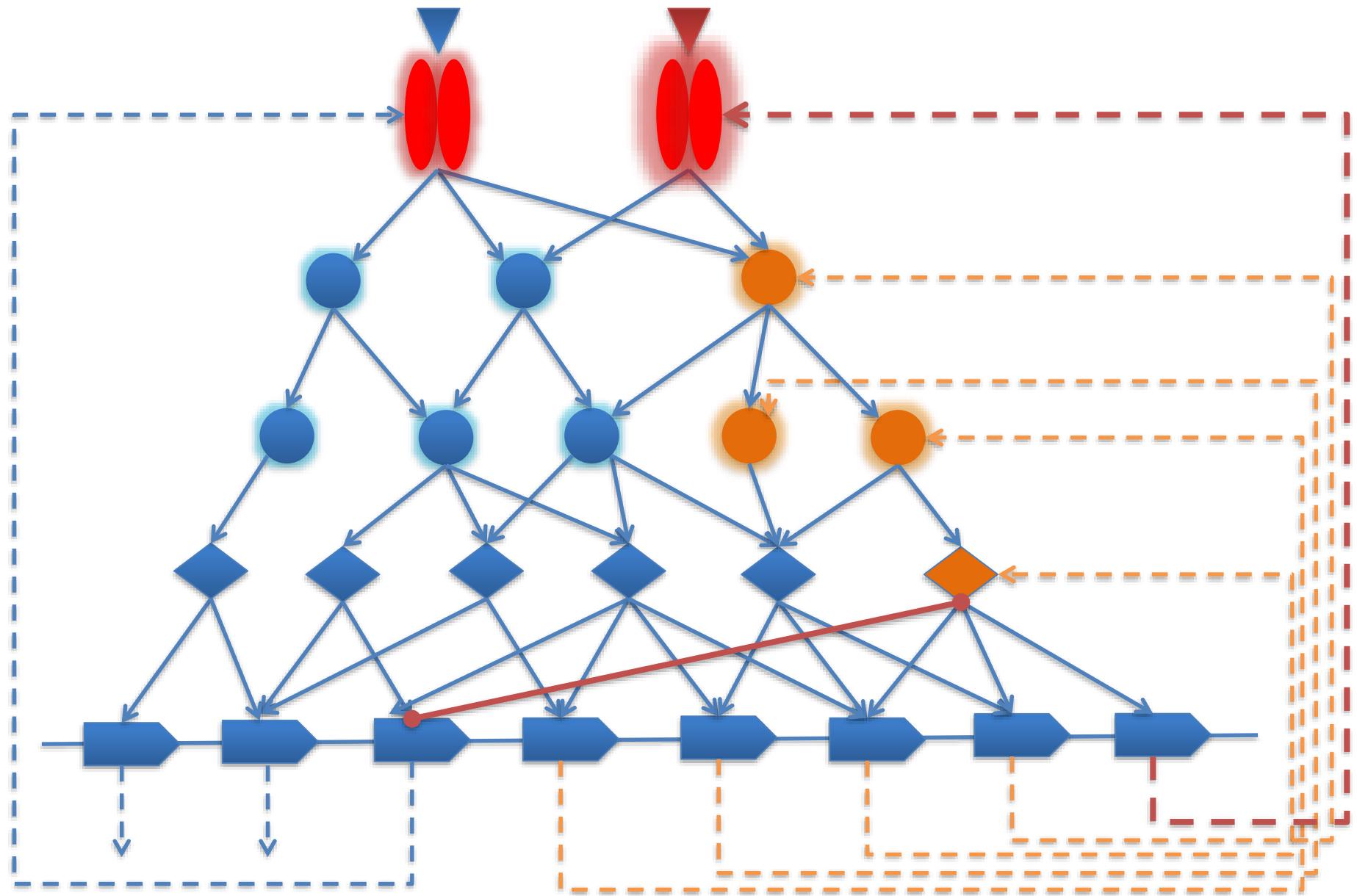
Master regulator ?

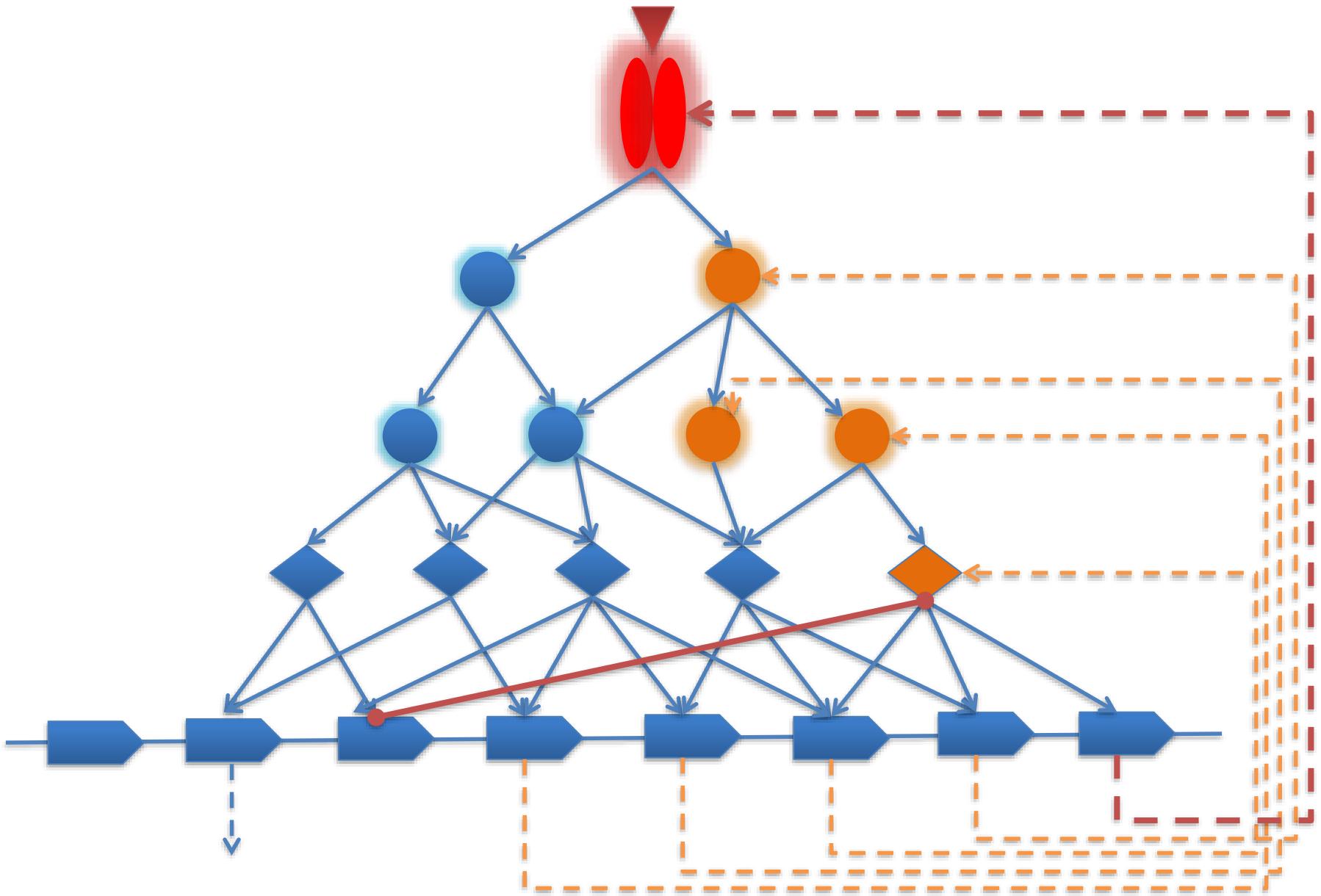


Master-regulator causes a lot of noise in the cell



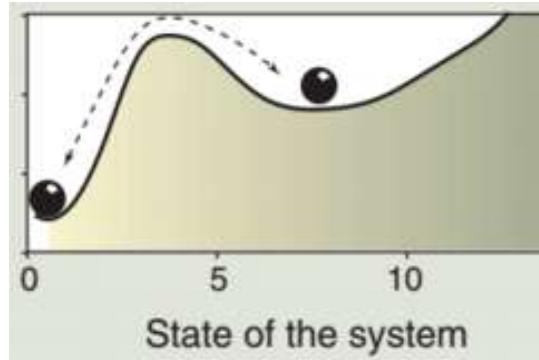
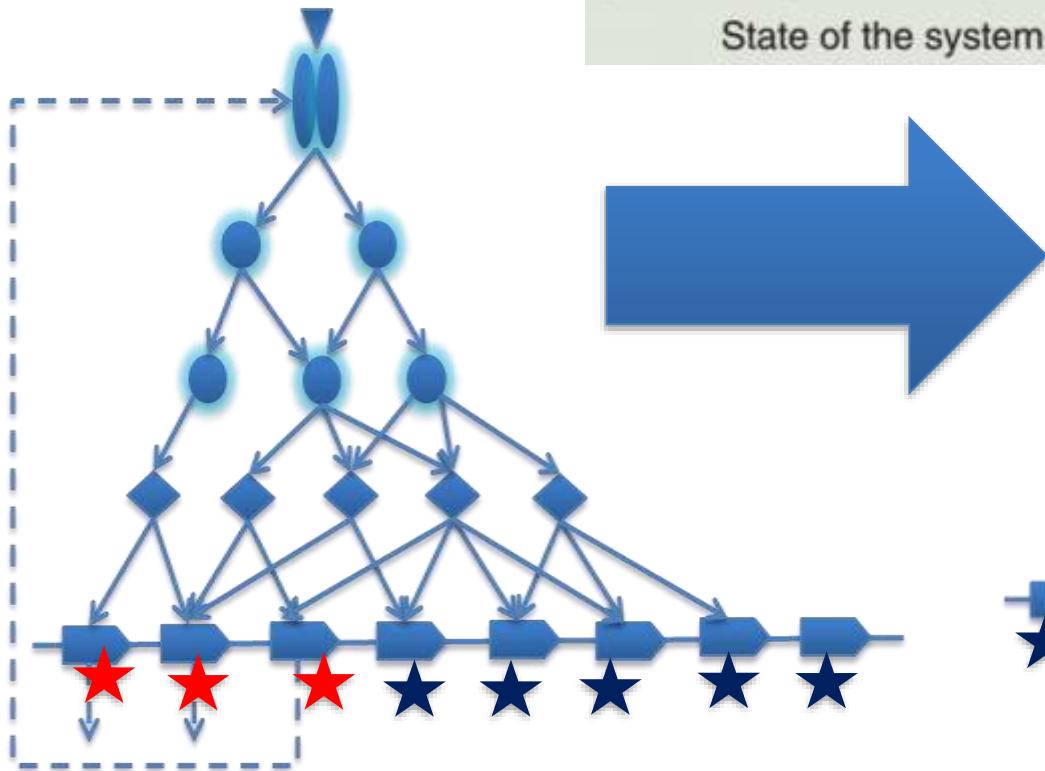
Walking pathways



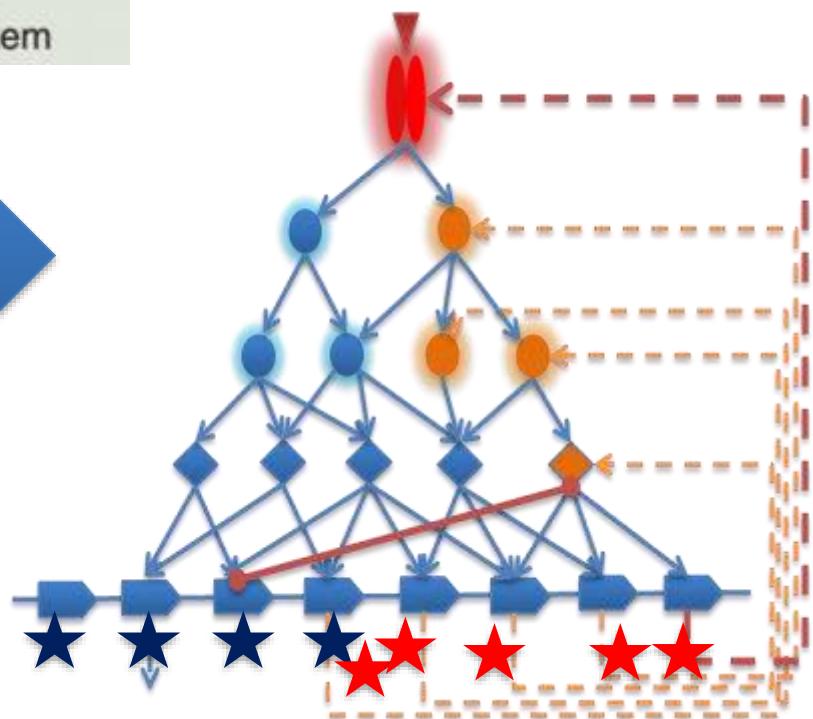


Pathway corruption

Healthy



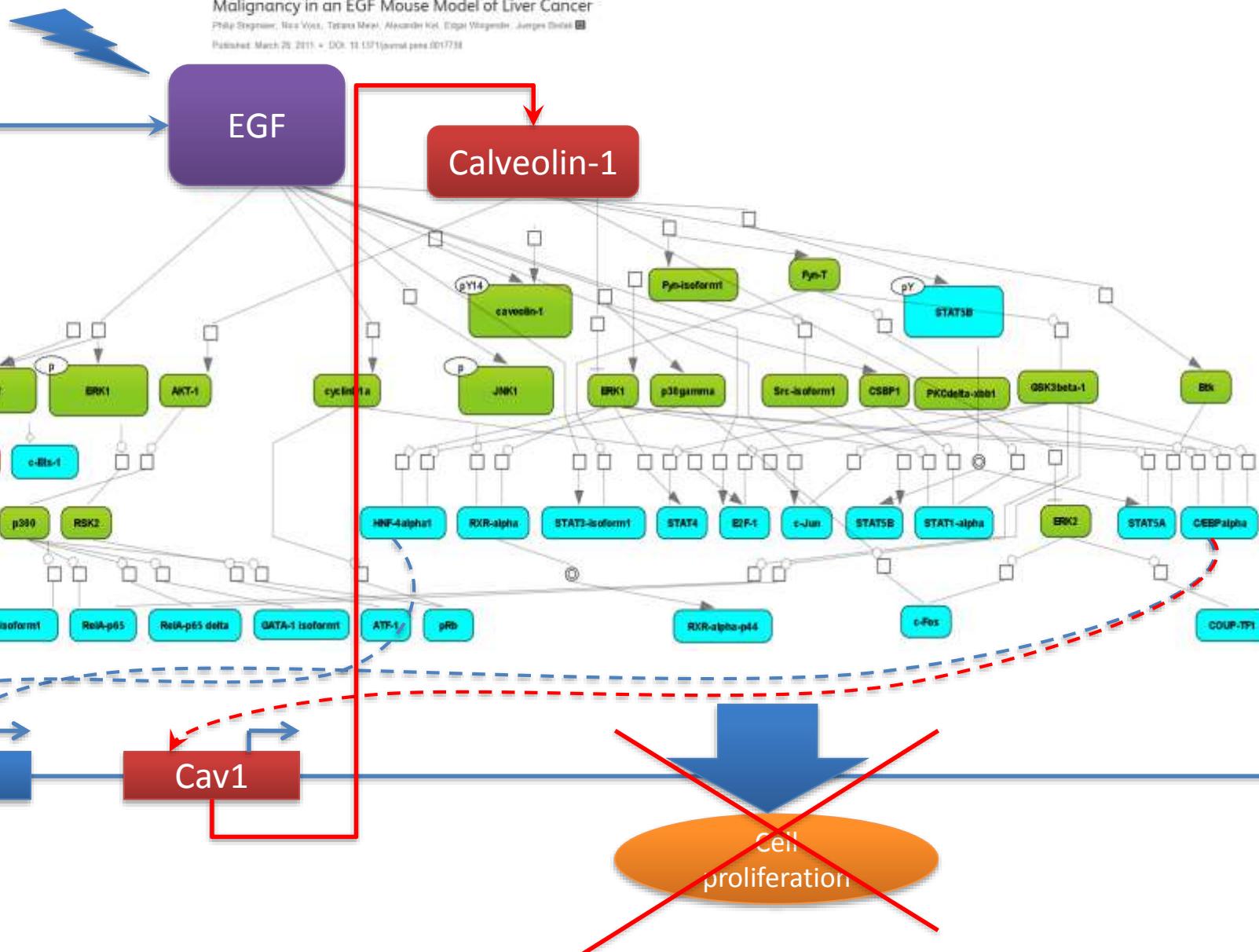
Cancer



Advanced Computational Biology Methods Identify Molecular Switches for Malignancy in an EGF Mouse Model of Liver Cancer

Philipp Strehmel, Nils Wiel, Tatjana Meier, Alexander Kiel, Edgar Weigertner, Jürgen Ditsche

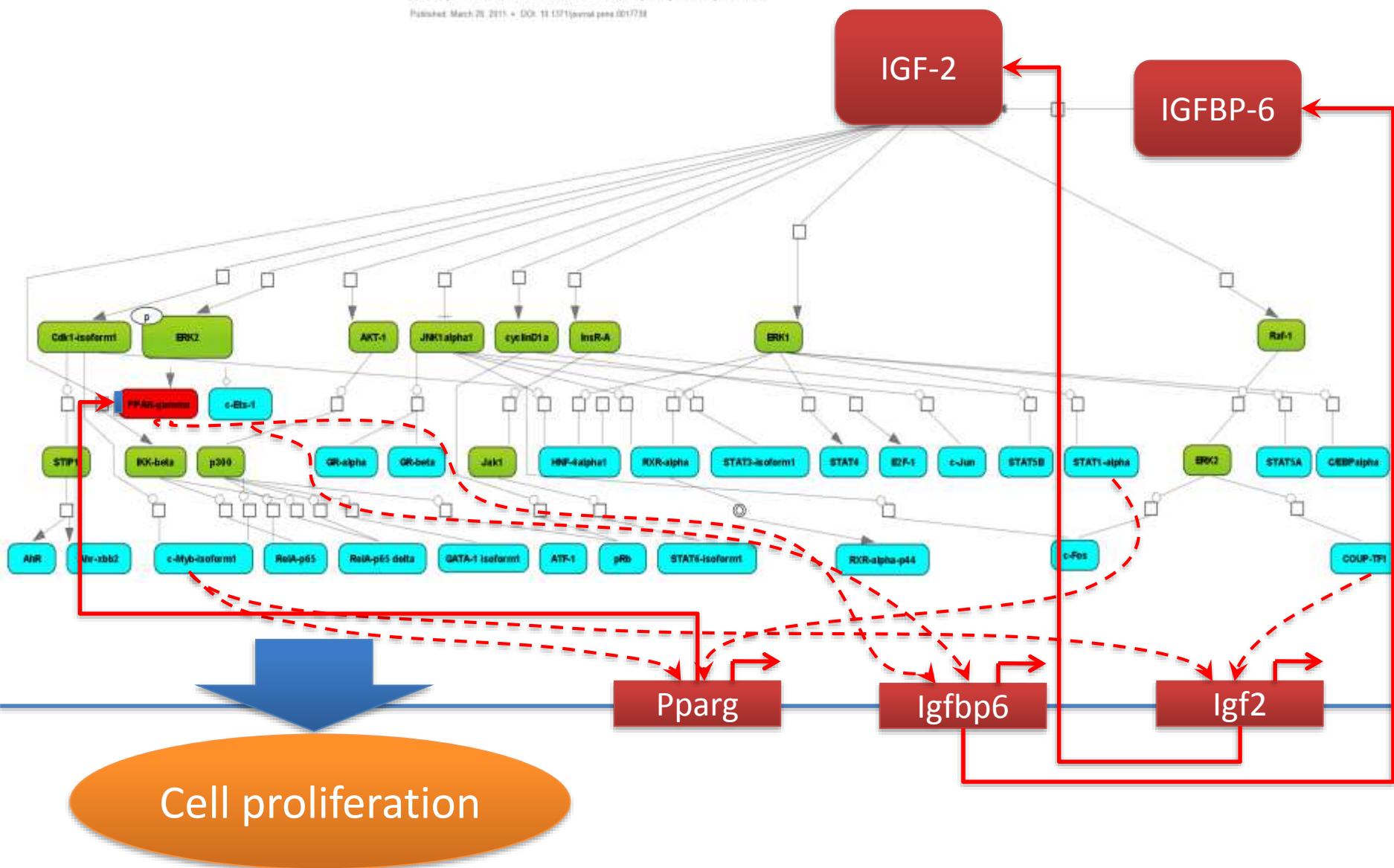
Published: March 26, 2011 • DOI: 10.1371/journal.pone.0017738



Advanced Computational Biology Methods Identify Molecular Switches for Malignancy in an EGF Mouse Model of Liver Cancer

Philipp Strehmel, Nils Wiel, Tatjana Meier, Alexander Kiel, Edgar Wiesenthaler, Jürgen Dittmar

Published: March 28, 2011 • DOI: 10.1371/journal.pone.0017738

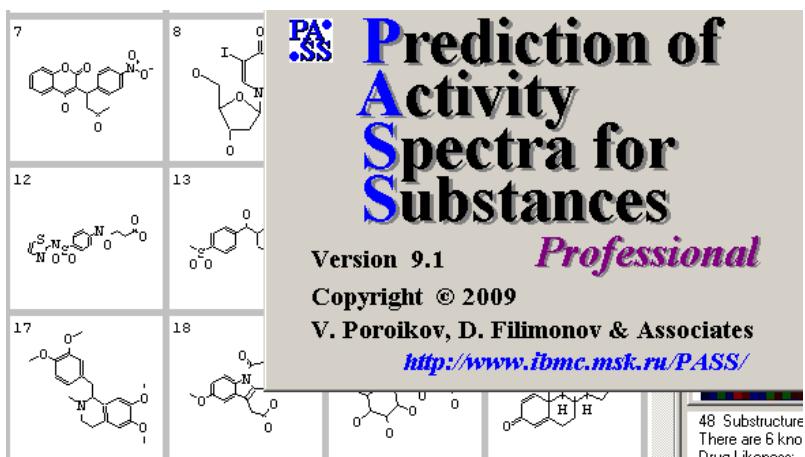
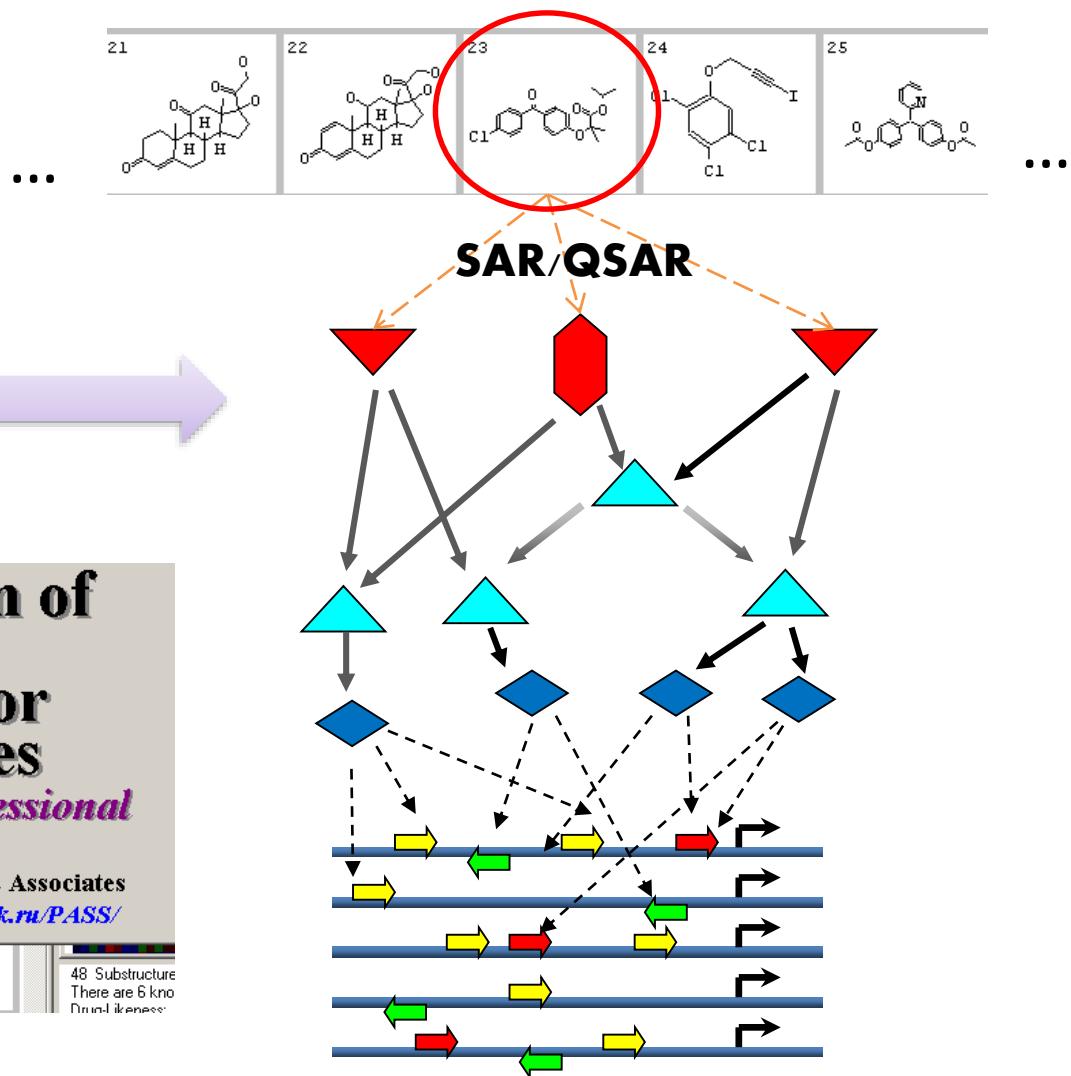


Multi-target approach ☺



**Identified and tested
16 novel compounds**

**ChemNavigator Library
24 million
compounds**



HCT116

Vehicle

Compound N15 10mg/kg

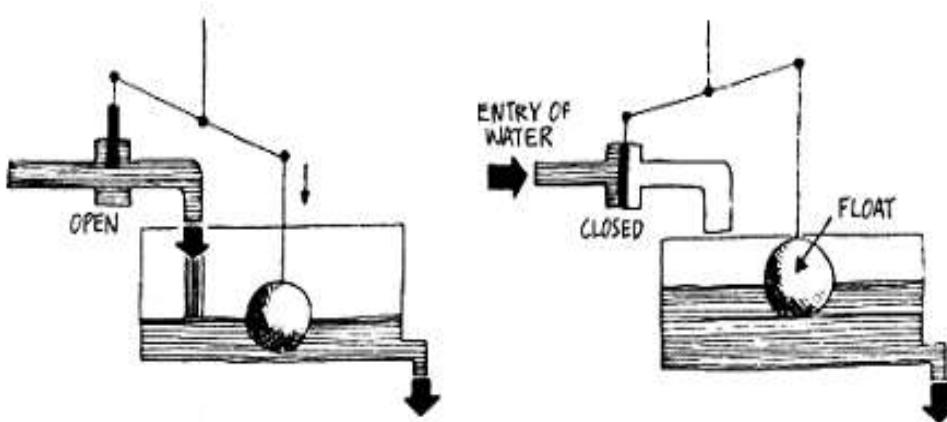
Compound N15 50mg/kg

Fig 5c Comparison of excised colon carcinoma xenografts treated with ALAB-1 and non-treated control (upper row)

**Тем не менее, вернемся к вопросу о
уменьшении сложности сайтов в ДНК в
ходе эволюции.**

Cybernetics:

Cybernetics studies organization, communication and control in complex systems by focusing on circular (feedback) mechanisms.



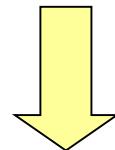
Control or regulation is most fundamentally formulated as a reduction of variety: perturbations with high variety affect the system's internal state, which should be kept as close as possible to the goal state, and therefore exhibit a low variety.

LAW OF REQUISITE VARIETY

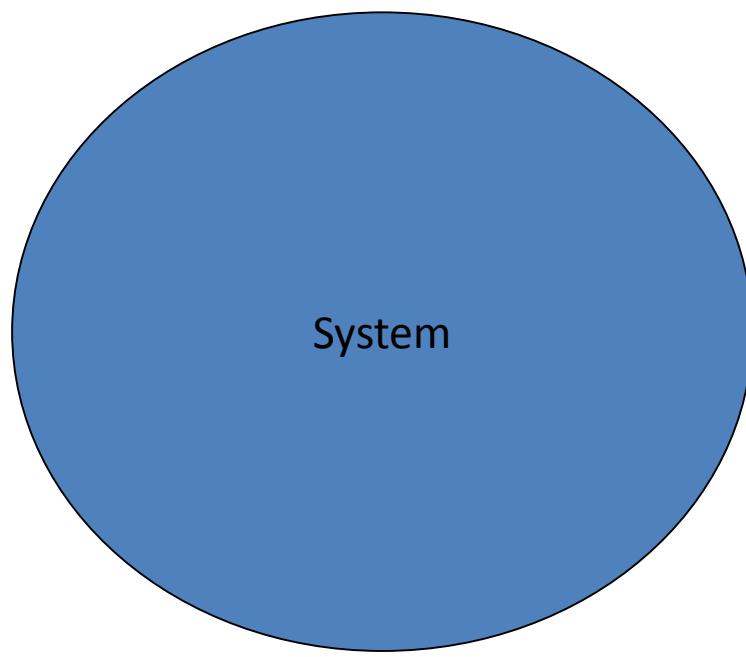
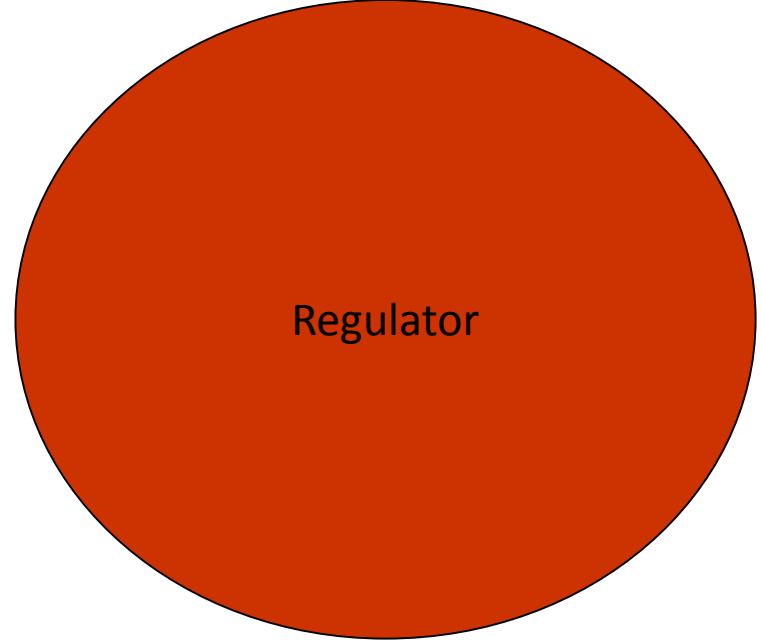
If a system is to be stable the **variety in the regulator** must be equal to or greater than the **variety in the system** being regulated.

Or, the greater the variety within a system, the greater its ability to reduce variety in its environment through regulation. Only variety (in the regulator) can destroy variety (in the system being regulated).

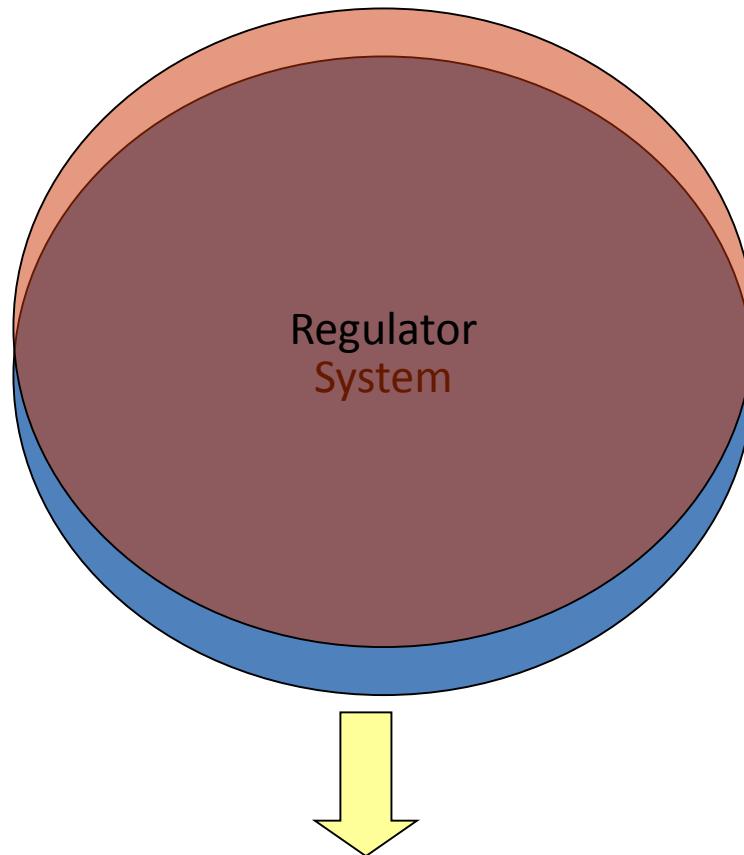
The law was formulated by Ross Ashby (1962).



The Growth of Structural and Functional Complexity during Evolution



**В живых системах регуляторы и регулируемые –
все внутри одной и той же системы!!**



The Growth of Complexity (Variety) during Evolution

**Это приводит к возрастанию сложности в
процессе эволюции**

Однако на этом пути возникают ограничения

Error catastrophe (Eigen M., 1971; Ratner V. and Samin V., 1982)

Sequence length: $L < \frac{1}{\mu}$ - replication errors

Haldane's Dilemma (Haldane J., 1957; Crow J. and Kimura M, 1970)

Fitness of population:

$$\bar{w} = w_{\max} \exp(4Ns \ln p) \ll w_{\max}$$

Losses due to **Genetic Load**

Population cannot evolve quickly in many genes simultaneously because losses are not redressed by fertility.

„... there has not been enough time for evolution to have occurred - not even for human evolution...“

Solution: $s \rightarrow 0$ **Neutrality (Kimura M.)**



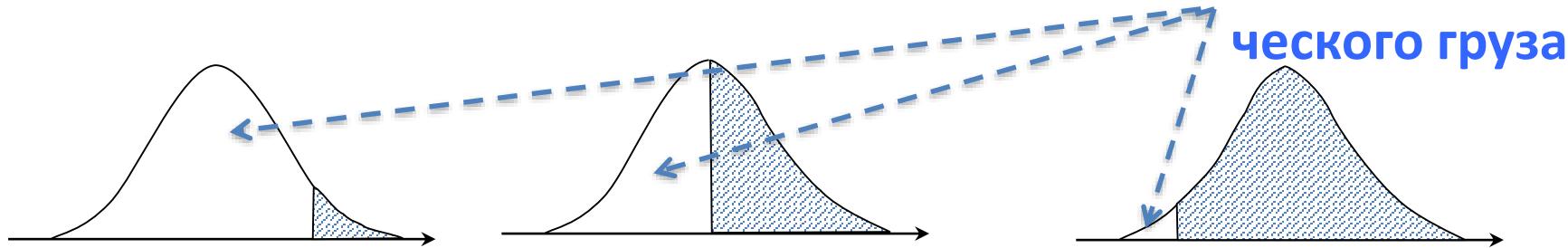
SHMALGAUSEN
Ivan Ivanovich

Born on 23.04.1884.
Died on 07.10.1963.
Evolutional morphology.
Academician of the Division of Mathematical
and Natural Sciences since 01.06.1935.

*Evolution of mechanisms
of evolution*

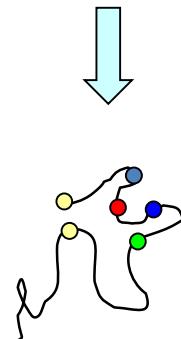
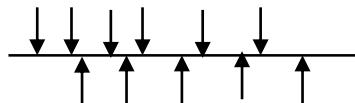
**Возникают новые механизмы эволюции которые
снимают ограничения для эволюции.**

Three mechanisms of biopolymer evolution



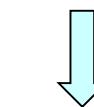
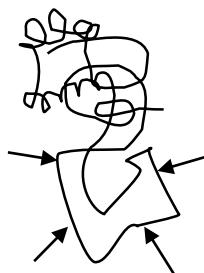
Gradual evolution

by fixation of multiple substitutions
(Protein functional centres)



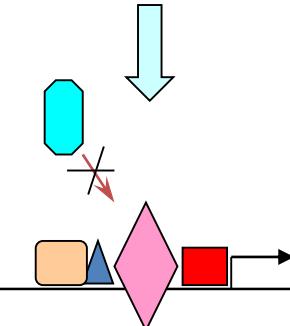
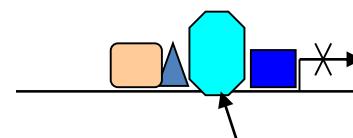
Edited bipolymer

by fixation of a small number of substitutions
(Protein folding)



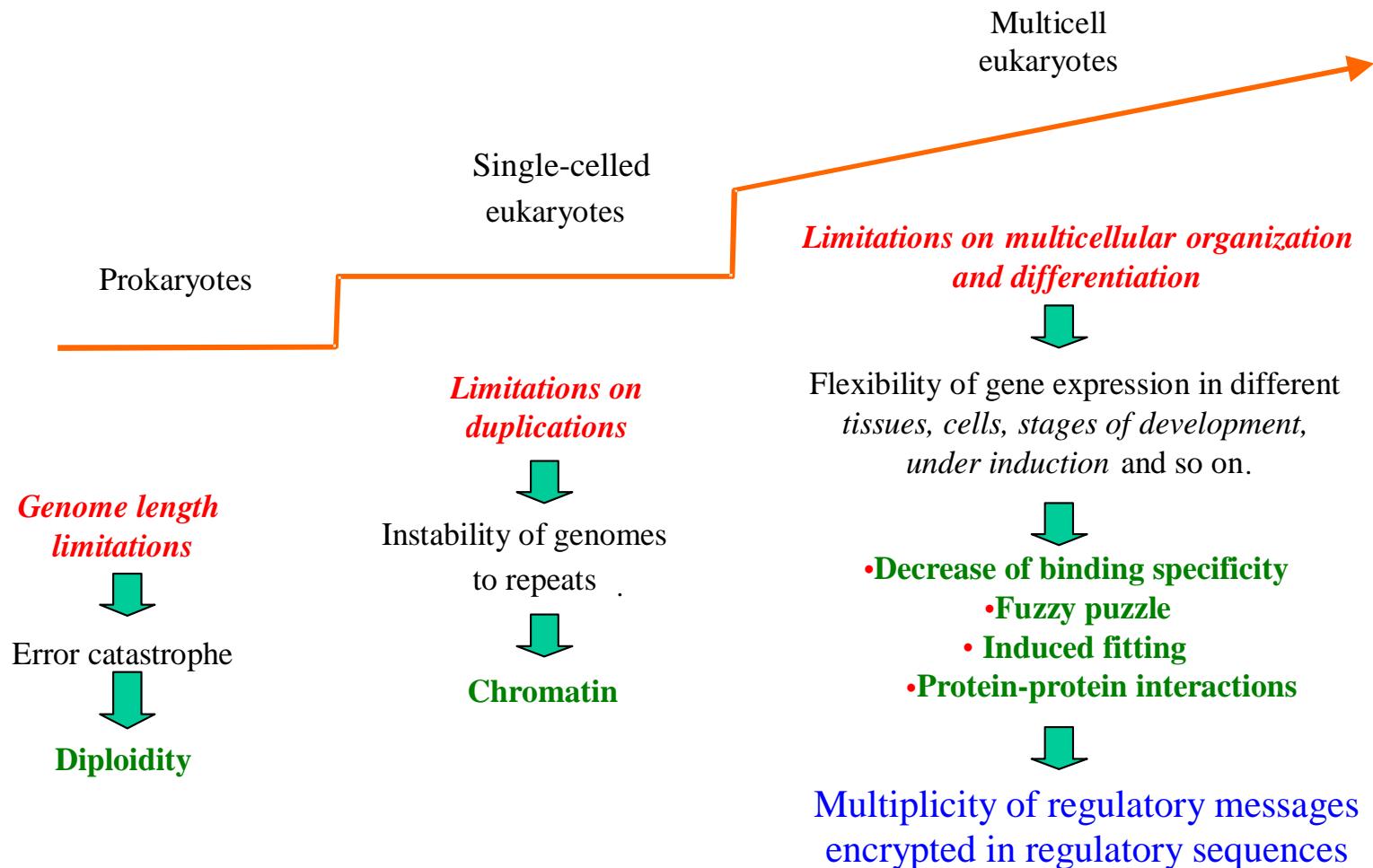
Evolution at once

by fixation of single substitutions
(Regulatory regions of eukaryotic genes)

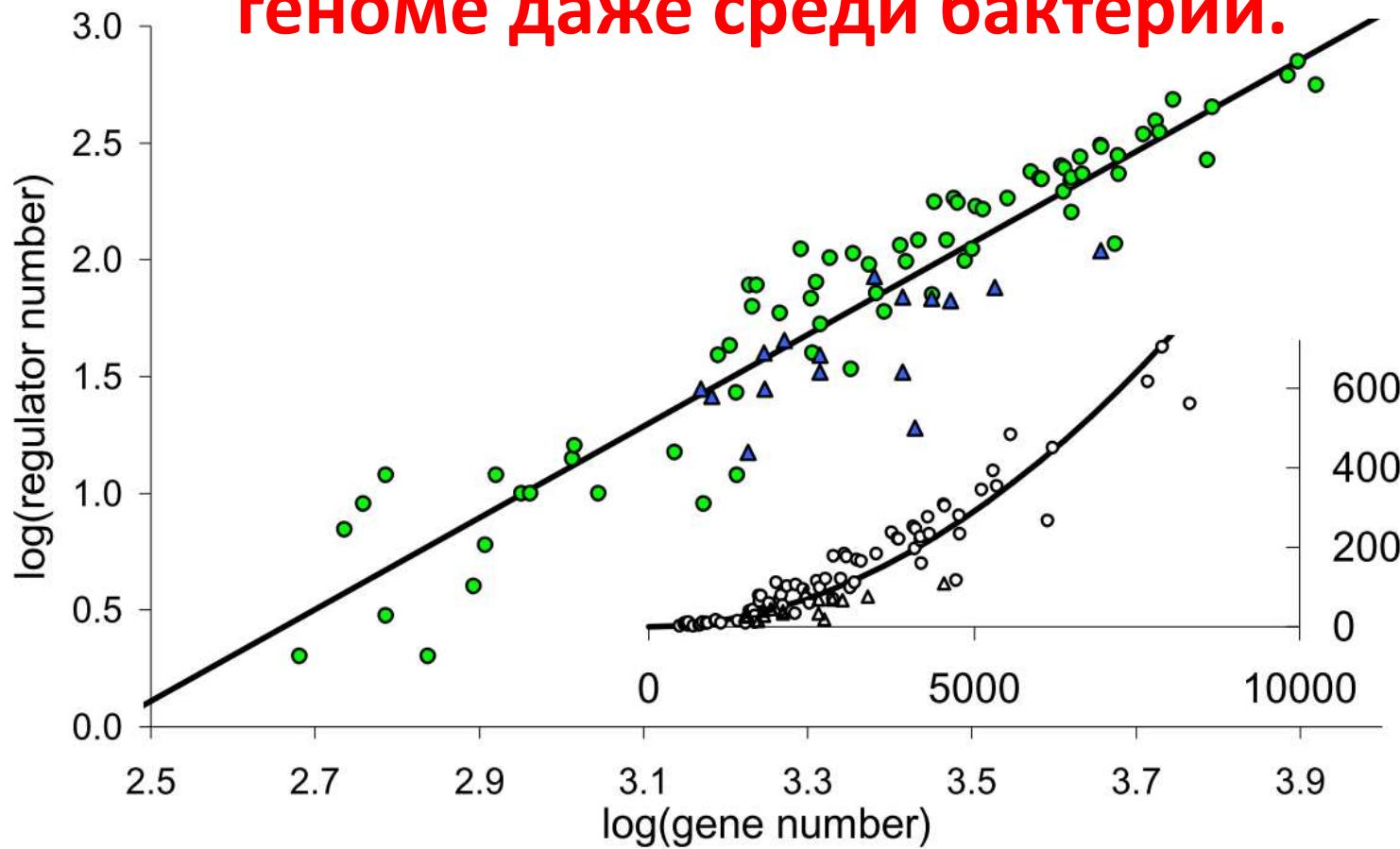


Одна мутация – и
новый монстр возник

Stepwise breaking of the evolutional limitations in the course of progressive evolution to multicellular eukaryotic organisms



Доля регуляторов растет с ростом числа генов в геноме даже среди бактерий.



Double-logarithmic plot of transcriptional regulator number against total gene number for bacteria (green circles) and archaea (blue triangles).

Вернемся к шубе – Что там еще записано?

Mouse c-fos promoter (Matrix search for TF binding sites)

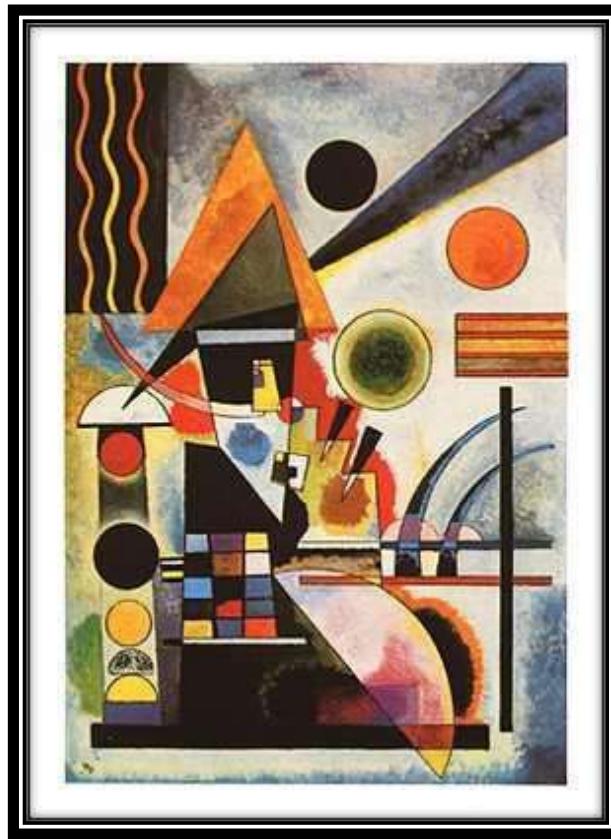
1 <----- V\$IK1_01(0.86) -----...V\$CREBP1CJUN_01(0.85)
 2 <----- V\$IK2_01(0.90) -----...V\$CREB_01(0.96)
 3 -----> V\$AP2_Q6(0.87) <----- V\$GKLF_01(0.87)
 4--> V\$ATF_01(0.89) <----- V\$MZFL1_01(0.99) -----...V\$ELK1_01(0.87)
 5 <----- V\$AP2_Q6(0.92) <----- V\$SP1_Q6(0.88)
 6-> V\$AP1FJ_Q2(0.89) <----- V\$GKLF_01(0.85)
 7> V\$AP1_Q2(0.87) <----- V\$GKLF_01(0.86)
 8-> V\$CREB_Q2(0.86) <----- V\$CETS1P54_01(0.90)
 9-> V\$CREB_Q4(0.90) <----- V\$NRF2_01(0.90)
 10 <----- V\$GC_01(0.88)
 11 -----> V\$CAAT_01(0.87)
 12 <----- V\$TCF1_01(0.87)
 13 -----> V\$AP2_Q6(0.87)
 14 <----- V\$USF_Q6(0.93)
 15 -----...V\$ATF_01(0.94)
 16 -----...V\$AP1FJ_Q2(0.95)
 17 -----...V\$CREBP1_Q2(0.93)
 20 -----...V\$CREB_Q2(0.95)
 21 -----...V\$IK2_01(0.85)
 23
 MMCFOS_1 GAGCGCCCCGAGGGCCCTGGGCGCTCCCCCCCCTCAGTCCGCCAGTGACG 420

1--> V\$CREBP1CJUN_01(0.85) -----> V\$BARBIE_01(0.86)
 2--> V\$CREB_01(0.96) -----> V\$TATA_01(0.95)
 3 -----> V\$CAAT_01(0.91) -----> V\$AP4_Q5(0.95)
 4-----> V\$ELK1_01(0.87) -----> V\$HEN1_01(0.87)
 5 <----- V\$AP4_Q5(0.88) -----> V\$HEN1_02(0.87)
 6 <----- V\$CDPCR3HD_01(0.93) -----> V\$CMYB_01(0.93)
 7 <----- V\$TATA_01(0.88) -----> V\$CMYB_02(0.89)
 8 <----- V\$HEN1_02(0.87)
 9 <----- V\$HEN1_02(0.86)
 10 <----- V\$AP4_01(0.88)
 11 -----> V\$LMO2COM_01(0.93)
 12 <----- V\$LMO2COM_01(0.93)
 13 <----- V\$MYOD_01(0.88)
 17--> V\$AP1FJ_Q2(0.95)
 20--> V\$CREBP1_Q2(0.93)
 21--> V\$CREB_Q2(0.95)
 23-----> V\$IK2_01(0.85)
 24 <===== E2F (0.80) > Transcription start
 MMCFOS_1 TAGGAAGTCCATCCATTACAGCGCTCTATAAAGCGCCAGCTGAGGCCTACTACTC 480

1 <----- V\$CMYB_01(0.91) -----...V\$ER_Q6(0.86)
 2 <----- V\$LMO2COM_01(0.90) -----...V\$TCF11_01(0.87)
 3 -----> V\$MYOD_Q6(0.90) -----> V\$STAT_01(0.93)
 4 -----> V\$VMYB_01(0.89) <----- V\$STAT_01(0.89)
 5-----> V\$CMYB_01(0.93) -----> V\$LMO2COM_02(0.93)
 6-----> V\$VMYB_02(0.89) <----- V\$CAAT_01(0.85)
 7 <----- V\$VMYB_02(0.88) <-----> V\$EVII_04(0.86)
 8 <-----> V\$EVII_04(0.86)
 9 <-----> V\$GATA1_02(0.93)
 12 <----- V\$ZID_01(0.85)
 13 <----- V\$CP2_01(0.97)
 14 <-----> V\$GATA_C(0.92)
 15 <-----> V\$CMYB_01(0.86)
 16 <-----> V\$CREL_01(0.91)
 24 <===== E2F (0.82)

MMCFOS_1 CAACCGCGACTGCAGCGAGCAACTGAGAAGACTGGATAGAGCCGGTTCGCGAACCGA 540

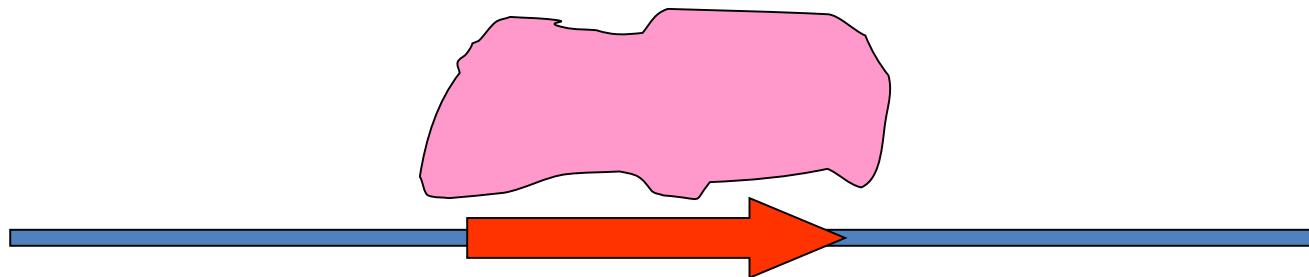
Система бинарная: Картина + Смотрящий



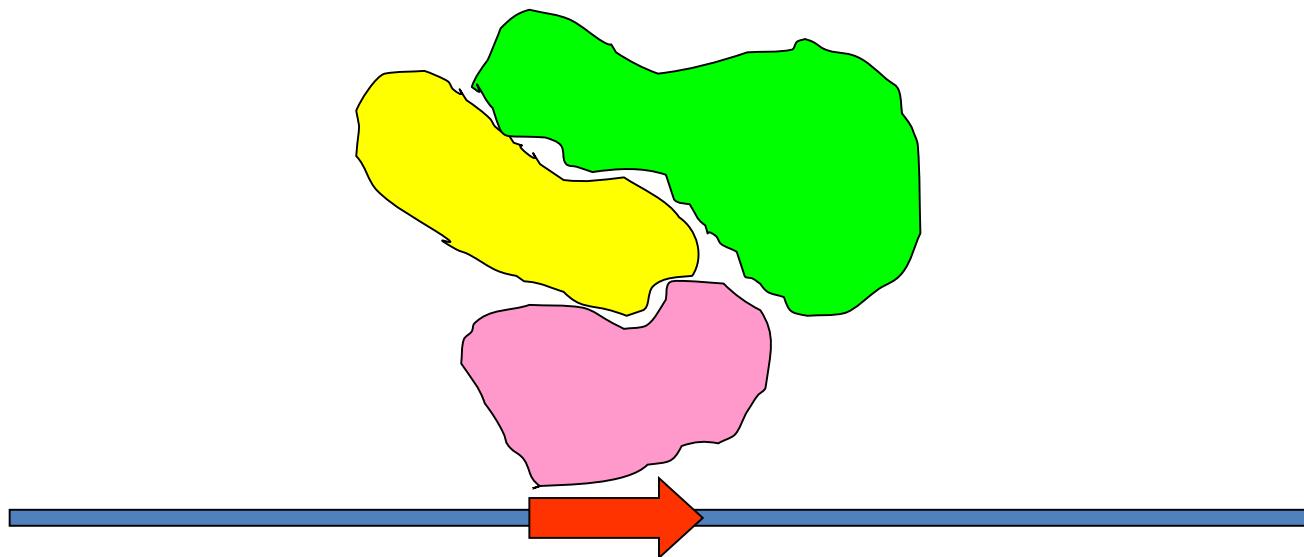
Картина упрощается а смотрящий усложняется!!

А суммарная сложность системы растет.

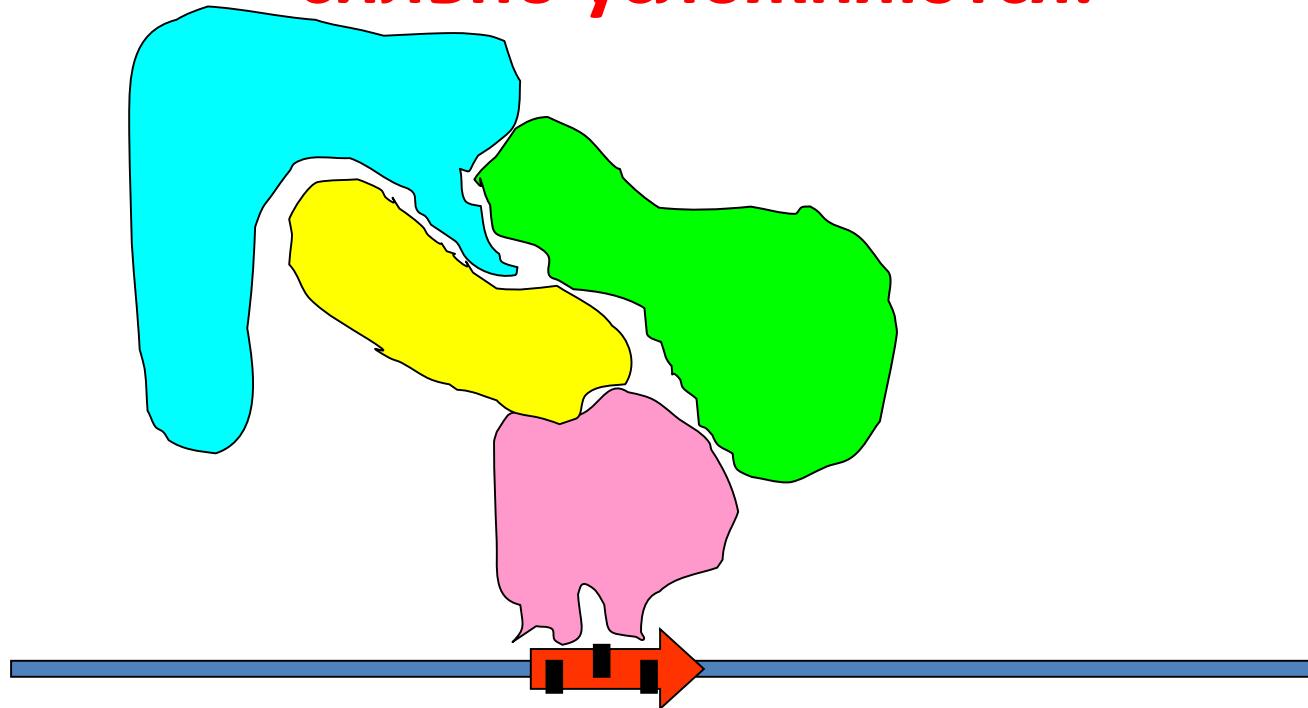
**Сайты упрощаются а система их прочтения –
комплексы транскрипционных факторов очень
сильно усложняются.**



**Сайты упрощаются а система их прочтения –
комплексы транскрипционных факторов очень
сильно усложняются.**



Сайты упрощаются а система их прочтения –
комплексы транскрипционных факторов очень
сильно усложняются.



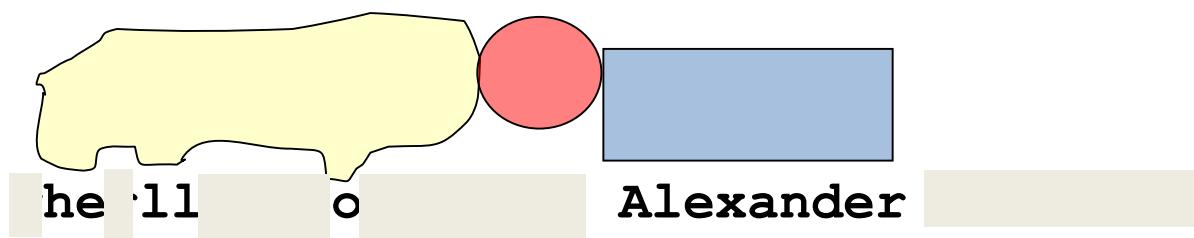
Сайты упрощаются а система их прочтения –
комплексы транскрипционных факторов очень
сильно усложняются.



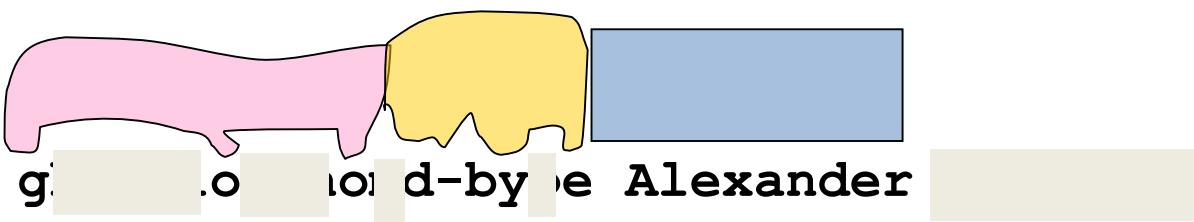
Several regulatory messages could be written in the same sequence. Reading of the messages depends on the cellular context

gherllojunomd-bype Alexander fasltoiw

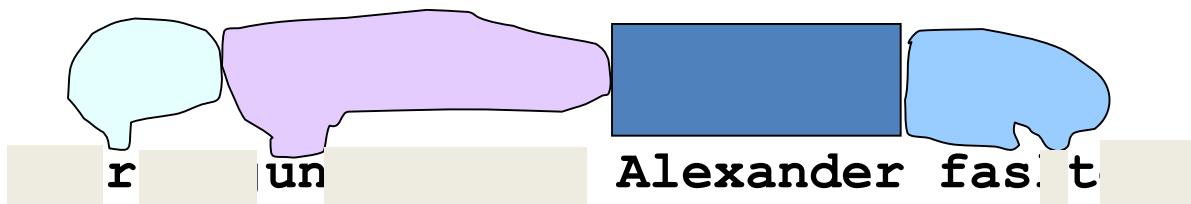
1)



2)

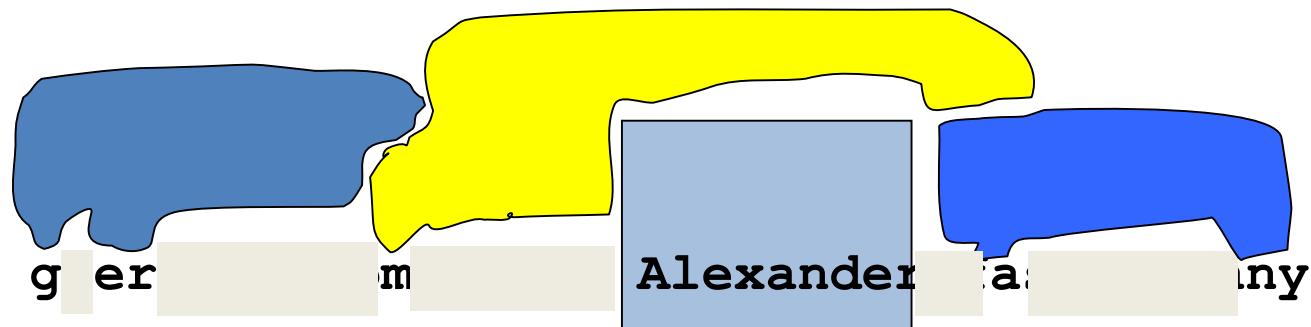


3)



Even some messages which were not written

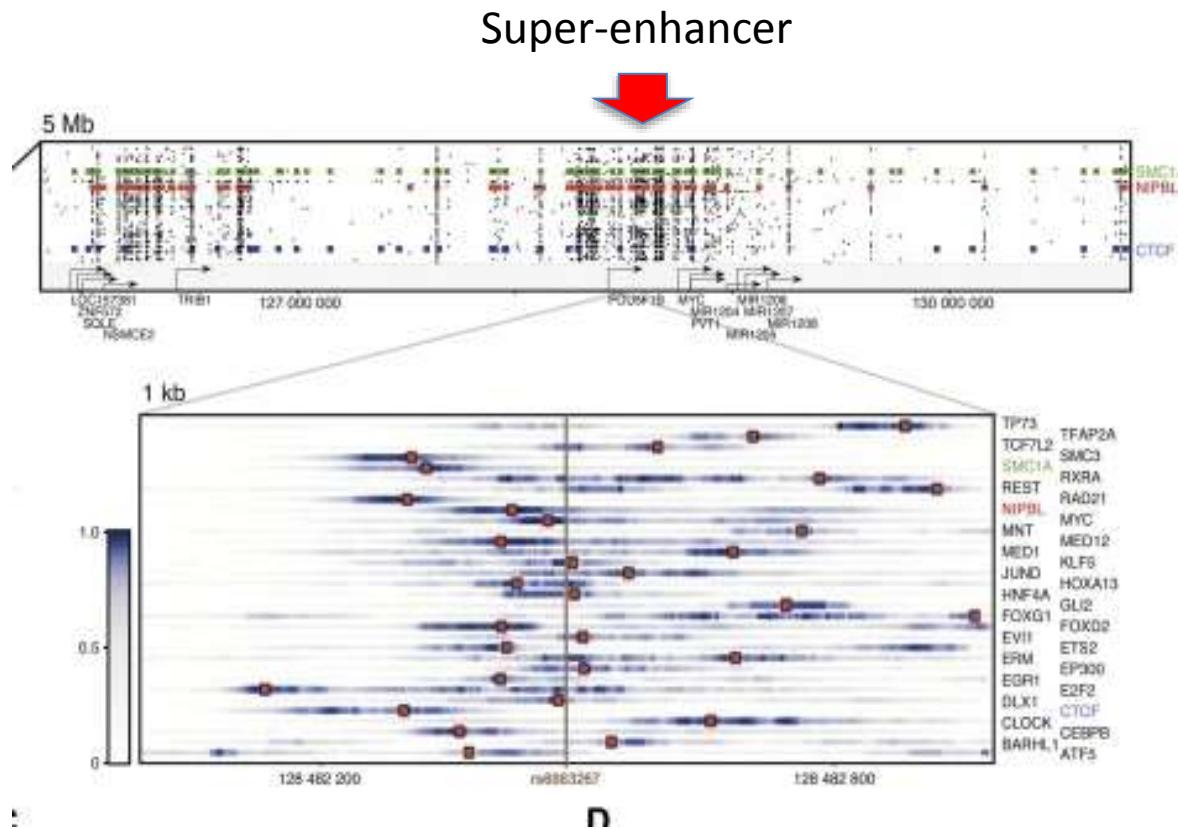
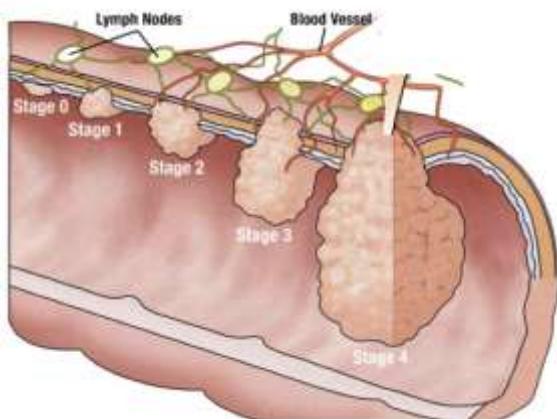
gherllojunomd-bype Alexander fasltoiwany



Colon cancer

In Karolinska Institute found super-enhancer

- A region near c-Myc gene of the size around 1MB that becomes overactive in colorectal cancer.



They have cut it out

Sur et al., Science 2012



In this work, we generated mice deficient in Myc-335, a putative MYC regulatory element that contains rs6983267, a SNP accounting for more human cancer-related morbidity than any other genetic variant or mutation. In Myc-335 null mice, Myc transcripts were expressed in the intestinal crypts in a pattern similar to that in wild-type mice but at modestly reduced levels. The mutant mice displayed no overt phenotype but were markedly resistant to intestinal tumorigenesis induced by the APCmin mutation. These results highlight the fact that although a disease-associated polymorphism typically has a relatively modest effect size, the element that it affects can be critically important for the underlying pathological process. The finding also indicates that normal growth control and pathological growth induced by cancer can utilize different mechanisms.

They found nothing wrong with those mice – but
They were much less susceptible to colon cancer !!!

В геноме есть много мест, в которых спрятаны «монстры» - онко-специфичные энхансеры, которые могут проснуться даже при одиночных мутациях.

Эти «монстры» не были туда специально спрятаны а они возникают «случайно» за счет большой регуляторной емкости генома.

Генома, который свободен от эволюционных ограничений.

АНДРЕ БРЕТОН

Манифест сюрреализма 1924 года

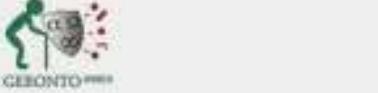
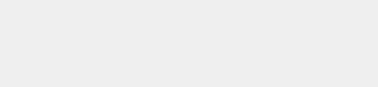
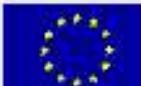


Единственное, что еще может меня вдохновить, так это слово "свобода". Я считаю, что это единственноому упованию, на которое я имею право. Следует признать, что существо духа. Мы недостаточно ею злоупотребляем. Принудить воображение к рабству - это

**Сюрреализм генома – это его стремление к
Свободе!**

**Но как всегда – за свободу приходиться
платить!**

EU and German grants

		<u>SYSCOL</u>
		<u>GERONTO SHIELD</u>
		<u>TEMPUS</u>
		<u>EPIMETAB</u>
		<u>MIMOmics</u>
		<u>SysmedIBD</u>
		<u>RESOLVE</u>



Niedersachsen

**Thank you very much
for your interest**

www.genexplain.com