

## ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ПОЛИПЛОИДНЫХ КЛЕТОК МЛЕКОПИТАЮЩИХ ПО ДАННЫМ БИОИНФОРМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

© О. В. Анацкая, А. Е. Виноградов

*Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург;  
электронный адрес: anatskaya@mail.cytspb.rssi.ru*

Практически все метаболически активные ткани многоклеточных содержат полиплоидные клетки. Уникальной особенностью таких клеток является их способность совмещать редупликацию ДНК и синтез белка. Благодаря этой особенности клетки, способные к полиплоидизации, отвечают на стресс быстрым накоплением геномов. Для того чтобы понять, почему дополнительные геномы позволяют совмещать несовместимые в диплоидном состоянии процессы, мы провели сравнительно-биоинформатическое исследование метаболизма диплоидных и полиплоидных гепатоцитов и кардиомиоцитов человека и мыши с использованием баз данных GEO, GO, KEGG, Metabolic Data Base; MsigDb и HumanCyc. Мы установили, что полиплоидия ассоциирована с перестройкой основных ветвей метаболизма. Тотальное подавление жизнедеятельности митохондрий, признаки автофагии, активация распада сахаров и усиленный синтез липидов указывают на состояние энергетического и кислородного голодания. Индукция пентозо-фосфатного пути, подавление челночного транспорта электронов между митохондриями и цитоплазмой и потока электронов через I-й (NADH-дегидрогеназный) и IV (цитохром *c*-оксидазный) дыхательные комплексы митохондрий свидетельствуют об адаптации клеток к окислительному стрессу. Мы полагаем, что обнаруженные перестройки необходимы для увеличения метаболической пластичности и защиты реплицирующейся ДНК полиплоидных клеток от окислительного стресса.

**Ключевые слова:** полиплоидия, экспрессия генов, сердце, печень, метаболизм, аэробное дыхание, окислительный стресс, гипоксия.

Геномные дубликации (или полиплоидия) существуют как на уровне целых организмов, так и на уровне отдельных клеток соматических тканей. Полногеномный анализ выявил следы древних и относительно недавних геномных дубликаций у дрожжей, грибов, высших и низших растений, рыб, амфибий, птиц и даже млекопитающих (см. обзор: Huerta-Sepas et al., 2007). Это подтверждает, что естественный отбор поддерживает большинство генов в тетраплицированном состоянии в течение десятков и даже сотен миллионов лет (Conant, Wolfe, 2008; Freeling, 2008). Удивительно, что это происходит, даже несмотря на энергетическую затратность содержания дополнительных копий генов в клетке (Wagner, 2007). Стало очевидным, что геномные дубликации причастны к эволюционному прогрессу и освоению новых экологических ниш (Conant, Wolfe, 2008; Freeling, 2008). В то же время отбор элиминировал многие дополнительные генные дубликаты, что свидетельствует о том, что не все эффекты полиплоидии адаптивны.

В отличие от организменной полиплоидии, избыточное развитие полиплоидии в соматических тканях обычно ассоциируют с проблемами в жизнедеятельности органа. Такое мнение, по-видимому, сложилось из-за связи между долей полиплоидных клеток и разного рода стрессами. Например, хорошо установлена взаимосвязь между накоплением геномов в клетках и старением, канцерогенезом, воспалением, отравлением, инфекцией, а также патологической и физиологической перегрузкой (Storchová et

al., 2006; Otto, 2007; Pellman, 2007). Кроме того, недавно было показано, что избыточная полиплоидизация связана с ослаблением функционального потенциала сердца и печени (Anatskaya, Vinogradov, 2002, 2004a; Anatskaya et al., 2009). Тем не менее соматическая полиплоидия широко распространена в природе. Полиплоидные клетки найдены практически во всех нормальных тканях грибов, низших и высших растений, моллюсков, рыб, птиц и млекопитающих (Otto, 2007). При этом максимальное количество полиплоидных клеток обнаружено в сердце млекопитающих. Недавние исследования показали, что более 90 % кардиомиоцитов всех исследованных позвоночных, включая 30 видов птиц, 35 видов млекопитающих и 11 видов амфибий и рептилий, представлены клетками с 4, 8 или даже 16 геномами (Anatskaya et al., 2001; Anatskaya, Vinogradov, 2004b).

Таким образом, несмотря на существование побочных эффектов, геномные дубликации имеют огромный эволюционный успех на клеточном и организменном уровнях. Причины такого успеха до сих пор являются тайной, привлекающей внимание исследователей десятков ведущих лабораторий (Otto, 2007). Большой прогресс в этом направлении уже сделан. Показано, что, несмотря на сохранение генного баланса, полиплоидия связана с изменением активности генов. Этот эффект был подтвержден для полиплоидных дрожжей (Storchová et al., 2006), простейших (Hughes et al., 2007), растений (хлопок; Novav et al., 2008) и амфибий (*Xenopus*; Semon, Wolfe, 2008).

Оказалось, что сосуществование нескольких геномов в одной клетке приводит к изменению экспрессии генов, участвующих в регуляции транскрипции, сигнальных каскадов, синтеза белка, метаболизма и других процессов. Для соматических клеток подобные исследования были проведены лишь для гепатоцитов (Lu et al., 2007) и клеток васкулярного эпителия (Jones, Ravid, 2004). Авторы проанализировали относительно небольшое число генов и поэтому выявили лишь по нескольку генов, достоверно изменивших активность.

В задачи наших исследований входило изучить эффекты полиплоидизации на паттерны экспрессии генов в соматических клетках. Начать эту работу было решено с анализа изменений метаболизма, поскольку изменения в транскриптом, как правило, начинаются именно с метаболических генов (Schwartz et al., 2007).

Для этой цели мы сопоставили данные об уровнях экспрессии нескольких тысяч генов в гепатоцитах и кардиомиоцитах человека и мыши (Su et al., 2004). Эти виды и ткани были выбраны потому, что у них реципрокный паттерн полиплоидизации. Человек имеет высокополиплоидное сердце и преимущественно диплоидную печень, а для мыши характерны преимущественно диплоидное сердце и высокополиплоидная печень (Anatskaya, Vinogradov, 2004a, 2004b). Сопоставление экспрессии генов в тканях с реципрокной выраженностью полиплоидии позволило нам исключить видо- и тканеспецифические эффекты и выявить влияние плоидности.

В настоящем исследовании мы провели широкомасштабный анализ ассоциированных с плоидностью изменений в экспрессии генов «домашнего хозяйства» (т. е. широко экспрессируемых генов), используя тесты, разработанные нами и исследователями других лабораторий. Наши данные показали, что геномные дубликации в соматических клетках ассоциированы с перестройкой основных ветвей метаболизма.

## Материал и методика

Для того чтобы сравнить паттерны активности генов у человека и мыши, мы обратились к атласу экспрессии генов (GNF SymAtlas) (Su et al., 2004), содержащему данные, полученные с помощью олигонуклеотидных микроэрезов. Для работы были отобраны только хорошо охарактеризованные гены, т. е. гены, имеющие свои разделы в базе Entrez Gene (Maglott et al., 2007). Кроме того, они должны были быть гомологичными для человека и мыши. Поиск пар гомологичных (ортологичных) генов человека и мыши производили с помощью высокоточного алгоритма (Smith, Waterman, 1981). С этой целью мы проводили тотальное сравнение всех известных кодирующих белок генов человека против всех известных генов мыши (на уровне аминокислотной последовательности самого длинного белка, кодируемого данным геном). Протеомы человека и мыши были взяты из базы RefSeq (Pruitt et al., 2007). Отбирали пары генов с наиболее высокой статистической значимостью взаимного соответствия. При этом каждое сравнение должно было иметь значимость не меньше  $P < 10^{-8}$ . Всего мы нашли 10 943 пары гомологичных генов, которые были представлены в атласе экспрессии генов (Su et al., 2004) и базе Entrez Gene (Malgott et al., 2007).

После отбора пар гомологичных генов мы анализировали изменение экспрессии в каждой паре. Мы считали,

что гены меняют активность в зависимости от плоидности, если уровень сигнала их экспрессии менялся в одинаковом направлении в обоих сравнениях тканей (сердце человека и сердце мыши и печень мыши и печень человека) (Anatskaya, Vinogradov, 2007). Кроме того, по крайней мере один ген в сравниваемой паре гомологов должен был считаться высокодостоверно экспрессированным в каждой паре сравниваемых тканей. Исходя из рекомендации, основанной на проверке атласа экспрессии генов с помощью метода ПЦР (Su et al., 2004), мы считали ген высокодостоверно экспрессируемым, если уровень его сигнала превышал консервативный порог медианы базы данных. Эффект тканеспецифичности на экспрессию генов мы исключили, взяв отношение уровней экспрессии каждого гена в исследуемой ткани (сердце или печени) к среднему (логарифмически трансформированному) уровню экспрессии этого гена во всех остальных тканях данного организма. Для этой цели мы использовали результаты по экспрессии данного гена в 32 нормальных тканях, которые были гомологичными для человека и мыши.

Мы также исключили из анализа тканеспецифические гены. Известно, что на гистограмме генов, экспрессируемых в определенной ткани, где по оси абсцисс отложено число тканей, в которых ген экспрессируется, тканеспецифические гены не формируют четкого пика. Такие гены представляют собой плато с постепенно возрастающей тканеспецифичностью, т. е. с постепенным уменьшением числа типов тканей, где эти гены также экспрессированы (Vinogradov, 2003). Эта картина хорошо согласуется с полученной на нашей новой базе данных (не показано). Поэтому для того чтобы исключить тканеспецифические гены, мы приняли арбитрный порог, использованный ранее (Vinogradov, 2003; Sironi et al., 2005), и исключили гены, которые экспрессируются менее чем в 25 % всех тканей (т. е. менее чем в 8 тканях). После этой процедуры осталось 6585 пар гомологичных генов.

Гены, которые соответствовали всем перечисленным критериям, были проанализированы двумя основными способами. В первом варианте мы выбрали гены, которые демонстрировали более чем двукратную разницу в уровне экспрессии в одинаковом направлении (т. е. сердце человека > сердце мыши и печень мыши > печень человека). Двукратная разница была использована ранее во многих работах по генной экспрессии (Adjaye et al., 2004; Nowrooian et al., 2005; Sironi et al., 2005). В этих выборках мы классифицировали гены в функциональные группы, используя базу Gene Ontology (Gene Ontology Consortium, 2008) и данные литературы. Для того чтобы подтвердить эти группы, мы проверили их на повышенную частоту встречаемости различных категорий Gene Ontology (по отношению к полной базе, т. е. 6585 генам), используя для определения статистической значимости повышения частоты гипергеометрическое распределение плотности вероятности с помощью метода, описанного ранее (Vinogradov, 2006), с коррекцией на множественные сравнения (Storey, Tibshirani, 2003).

Во втором, основном, варианте анализа мы работали не с отдельными генами, а сразу выявляли функциональные группы генов с измененной экспрессией по разработанной нами методике (Vinogradov, Anatskaya, 2007). В этом тесте мы использовали усредненное изменение уровней экспрессии для обоих реципрокных сравнений (сердце человека > сердце мыши и печень мыши > печень человека). Для этой цели мы ориентировались на функциональные группы генов, существующие априори, с ис-

пользованием базы Gene Ontology отдельно для биологических процессов, молекулярных функций и клеточных компонент (Gene Ontology Consortium, 2008) и биологических путей, скомпилированных в базах Molecular Signature Database (MsigDb) (Subramanian et al., 2005), KEGG (Kanehisa et al., 2006), BioCarta (Mlecnik et al., 2005), Reactome (Joshi-Tope, 2005), GenMAPP (Salomonis et al., 2007) и HumanCyc (Romero et al., 2005). В случае категорий базы Gene Ontology мы собирали для каждой категории все ее субкатегории (используя направленный ациклический граф, описывающий структуру данной базы). Ген относили к какой-либо категории в том случае, если он входил в любую из субкатегорий данной категории (или непосредственно в данную категорию).

Всего было протестировано 10 488 априорных функциональных групп генов. Некоторые гены могут одновременно входить в разные функциональные группы, поэтому число групп может быть больше числа генов. Кроме того, в случае категорий Gene Ontology рассматривали все вложенные субкатегории различных иерархических уровней. Оценку статистической значимости изменений экспрессии производили с помощью рэндомизации. С этой целью мы делали для каждой тестируемой группы генов 20 000 случайных выборок из полной базы генов с размером каждой выборки, равным размеру тестируемой

группы генов, и определяли, в какой процентной доле случайных выборок абсолютная величина усредненного изменения экспрессии генов равна или превышает абсолютную величину усредненного изменения экспрессии в тестируемой группе генов. После определения таким образом двусторонних уровней значимости ( $P$ ) вводили в них необходимую поправку на множественность сравнений (Storey, Tibshirani et al., 2003).

## Результаты

Общая картина. Мы выявили 97 генов — участников метаболизма с более чем двукратной разницей в уровне экспрессии в «полиплоидных» (сердце человека и печень мыши) и «диплоидных» (сердце мыши и печень человека) органах. Баланс изменения активности был сдвинут в сторону увеличения (от 57 к 40,  $P < 10^{-3}$  для различий). 85 % генов изменили уровень транскрипции в 2—4 раза, 12 % — в 4—7 раз и 3 % — более чем в 7 раз в обоих сравнениях одновременно. Соотношения уровней экспрессии генов (нормализованные по видам, т. е. сердце человека—сердце мыши и печень мыши—печень человека) и описания их функций представлены в таблице. Распределение индуцированных и подавленных генов

**Соотношения уровней экспрессии метаболических генов (по базе SymAtlas, Su et al., 2004) в сердце и печени человека и мыши с разной выраженностью полиплоидии**

Название и функциональная группа (I—IV) и подгруппа (1—4)	Номера в базе Entrez Gene (Malgott et al., 2007)	Сердце (человек/мышь)	Печень (мышь/человек)	Функция по базе Gene Ontology (Gene Ontology Consortium, 2008)
I. Аэробное дыхание				
Транспортер ацетил-Ко-А	9197	2.14	2.19	Транспорт ацетил-Ко-А
Изоцитратдегидрогеназа-1, НАД·Ф-растворимая	3417	2.09	2.82	Цикл трикарбоновых кислот
Креатинкиназа митохондрий-2	1160	0.03	0.44	Креатинкиназная активность
Цитохромоксидаза с митохондрий, субъединица VIa	1339	0.04	0.41	Цитохромоксидаза с, энергетические пути
Цитохромоксидаза с митохондрий, субъединица Va	9377	0.23	0.49	Цитохром с, дыхательная цепь, комплекс IV
Митохондриальная синтетаза ацетил-Ко-А-2	84532	0.05	0.11	Ацетил-Ко-А-минтаза
Митохондриальная НАД·Ф-дегидрогеназа	374 291	0.13	0.31	Дыхательная цепь митохондрий, комплекс I
Митохондриальный цитохром с-1	1537	0.25	0.44	Цитохром с, дыхательная цепь, комплекс IV
Митохондриальная аконитаза-2	50	0.28	0.46	Цикл трикарбоновых кислот
Митохондриальная убихинон-цитохром с-редуктаза	7384	0.32	0.09	Аэробное дыхание
Митохондриальная изоцитратдегидрогеназа-3	3421	0.33	0.32	(НАД+)-активность; цикл трикарбоновых кислот
Митохондриальный флавопротеин, полипептид бета	2109	0.34	0.22	Транспорт электронов
Митохондриальная аспаргатаминотрансфераза-2	2806	0.35	0.39	Цикл трикарбоновых кислот
Митохондриальный носитель протонов	7350	0.36	0.34	Протонная помпа митохондрий
Митохондриальная малатдегидрогеназа-2	4191	0.41	0.27	Цикл трикарбоновых кислот
Митохондриальная изовалерил-Ко-А-дегидрогеназа	3712	0.35	0.39	Оксалоацетат трансминаза 2
Митохондриальная пантотенаткиназа-4	55 229	0.47	0.43	Связывание АТФ
Митохондриальная аминотрансфераза-2	587	0.28	0.30	Метаболизм аминокислот
Редуктаза сульфоксида метионина В	22 921	0.19	0.11	Репарация белков

Продолжение таблицы

Название и функциональная группа (I—IV) и подгруппа (1—4)	Номера в базе Entrez Gene (Malgott et al., 2007)	Сердце (человек/мышь)	Печень (мышь/человек)	Функция по базе Gene Ontology (Gene Ontology Consortium, 2008)
Митохондриальная пируватдегидрогенакиназа-4	5166	0.15	0.42	Метаболизм глюкозы
Рибосомный белок митохондрий S28	28 957	0.29	0.34	Структурный компонент рибосом
Рибосомный белок митохондрий L38	64 978	0.39	0.38	То же
<b>II. Метаболизм глюкозы</b>				
Фосфофруктокиназа	5214	5.50	2.82	Гликолиз
Гексозо-6-фосфатдегидрогеназа	9563	3.69	2.67	Пентозофосфатный шунт
Гликогенфосфорилаза печени	5836	4.68	8.91	Метаболизм гликогена
АТФ-зависимая глюкокиназа	83 440	2.14	3.47	Пентозофосфатный шунт
Транспортер глицерол-6-фосфата	2542	0.22	0.37	Транспорт сахаров
Белковая фосфатаза	5502	0.46	0.01	Активатор синтеза гликогена
УДФ-дегидрогеназа глюкозы	7358	4.37	2.14	Катаболизм сахаров
АТФ-зависимая глюкокиназа	83 440	2.14	2.40	АТФ-зависимая глюкокиназа
<b>III. Метаболизм жирных кислот, стероидов и липидов</b>				
Десатураза жирных кислот-1	3992	2.69	7.41	Ответ на голодание
Десатураза жирных кислот-2	9415	7.24	2.09	Синтез жирных кислот
Изопентиладифосфатаза	3422	4.79	15.85	Биосинтез холестерина
Фосфолипаза-A2, группа VI	8398	2.19	2.14	Метаболизм липидов, запасающая активность
Десатураза стерола-C5	6309	4.37	6.17	Метаболизм стеролов
Алкилглицеронфосфатсинтаза	8540	4.79	2.45	Метаболизм липидов
Дегидрогеназа-12 гидроксистероидов 17, бета	51 144	2.75	3.16	Метаболизм стеролов
Дегидрогеназа-8 гидроксистероидов-17, бета	7923	0.26	0.29	Метаболизм липидов
Липин-2	9663	2.82	2.24	» »
Рецептор низкоплотных липопротеинов	3949	2.95	2.19	» »
Мембранный компонент-1 рецептора прогестерона	10 857	5.01	3.98	Метаболизм стеролов
ЭВОВЛ-семейство, белок 5	60 481	4.27	4.07	Метаболизм жирных кислот
Фосфолипаза-A2, группа 6	8398	2.19	2.14	Метаболизм липидов
Синтетаза ацетил-Ко-А семейства длинных цепей	2181	2.14	2.40	» »
Стерол-C4-метилоксидаза	6307	6.92	3.82	Биосинтез стеролов
Фактор ядер гепатоцитов-4, альфа	3172	3.93	9.12	Метаболизм углеводов и липидов
Пальмитотрансфераза серина	10 558	2.09	2.82	Метаболизм сфинголипидов
Дегидрогеназа ретинола-1	51 109	3.02	2.82	Дегидрогеназа ретинола
Митохондриальная изомераза доудоцил-Ко-А, дельта	1632	0.29	0.13	Метаболизм липидов
Транстиретин	7276	0.42	0.06	Связывание стеролов
Тиоэстераза, семейство 2	55 856	0.26	0.47	Метаболизм липидов
<b>IV. Обмен белка</b>				
<b>I. Белки рибосом</b>				
Рибосомный белок L11	6135	2.88	3.55	Структурная составляющая рибосом, биосинтез белка
Рибосомный белок S27	51 065	3.94	7.08	То же
Рибосомный белок S24	51 154	6.03	3.02	» »
Рибосомный белок L30	51 187	4.37	6.46	» »
Рибосомный белок L27	51 264	2.03	2.00	» »
Рибосомный белок L32	23 209	10.47	4.07	» »
ДЕАД (Асп-Глу-Ала-Асп) полипептид 50	79 009	3.47	4.90	Синтез и процессинг рибосомной РНК
Фактор ПАДФ-рибозилирования	23 204	6.76	2.00	Структурная составляющая рибосом, биосинтез белка
Нуклеофозмин	4869	4.37	3.95	То же

Продолжение таблицы

Название и функциональная группа (I—IV) и подгруппа (1—4)	Номера в базе Entrez Gene (Malgott et al., 2007)	Сердце (человек/мышь)	Печень (мышь/человек)	Функция по базе Gene Ontology (Gene Ontology Consortium, 2008)
<b>2. t-РНК-синтазы</b>				
Аспарагинил-тРНК-синтетаза	4677	2.34	2.63	Аспатрат-тРНК-лигазная активность
Аспартил-тРНК-синтетаза	1615	3.02	5.62	Аспартил-тРНК-аминоацилирование
Треонил-тРНК-синтетаза	6897	8.91	8.70	Треонил-тРНК-аминоацилирование
<b>3. Факторы трансляции</b>				
Фактор инициации трансляции эукариот-2	8894	5.13	2.09	Активность фактора инициации трансляции
Фактор инициации трансляции эукариот-3	3646	4.17	3.24	То же
Селенопротеин, 15 кДа	9403	2.95	4.27	Антиоксидант, выполняет окислительно-восстановительную функцию
Белок теплового шока-40 (БТШ40)	64 215	3.02	2.09	Негативная регуляция пептидолиза и протеолиза
Частица узнавания сигнала, 9 кДа	6726	6.17	3.31	Негативная регуляция элонгации трансляции
<b>4. Катаболизм белка</b>				
Мелтрин, гамма	8754	7.94	6.03	Протеолиз и пептидолиз, металлопептидазная активность
Субъединица протеасом-альфа, тип 3	5684	4.79	11.48	Убиквитинзависимый катаболизм белка
Фактор предшественников нейрональных клеток	4738	3.39	2.57	То же
Катепсин С	1075	2.29	4.68	Цистеиновая эндопептидаза, протеолиз и пептидолиз
Рецептор трансферрина	7037	4.37	4.21	Протеолиз и пептидолиз
Секренин 1	9805	2.34	3.55	То же
Коллагеназа, тип IV	4313	4.27	2.40	Протеолиз и пептидолиз, желатиназа
Субъединица протеасомы 26S, АТФазы-6	5706	2.19	17.38	Протеасомная активность, катаболизм белка
Белок, ассоциированный с киназой S-фазы	6500	2.29	2.82	Вовлечен в убиквитиновый протеолиз
Аргиназа печени	383	6.81	26.92	Метаболизм аминокислот, аргиназная активность
Диметиламиногидролаза 1	23 576	2.09	3.16	Метаболизм аминокислот, катаболизм аргинина
Гликозилирование аспарагина, гомолог 5	29 880	3.09	2.34	Метаболизм аминокислот
Белок CGI-121	51 002	2.82	15.85	Катаболизм белка
Пресенилин-2	5664	3.98	3.39	» »
Субъединица протеасомы, тип 8	5696	0.28	0.29	Убиквитинзависимый катаболизм белка
Белок FBX30	93 611	0.32	0.29	Катаболизм белка
Убиквитин-специфическая протеаза 3	6468	0.30	0.38	Убиквитинзависимый катаболизм белка
Убиквитин-специфическая протеаза 28	57 646	0.38	0.30	То же
Катепсин Д	1509	0.45	0.23	Протеолиз и пептидолиз

между основными ветвями метаболизма представлено на рис. 1, а—в. Видно, что в группе активированных генов преобладают гены, вовлеченные в обмен белка и липидов, а в группе подавленных генов — вовлеченные в аэробный обмен. Ниже мы приводим характеристики перераспределения метаболических потоков внутри и между основными метаболическими цепями.

**Дыхательный обмен.** Самым ярким эффектом полиплоидии было замедление жизненных процессов митохондрий. Понизили уровень транскрипции ферменты цикла трикарбоновых кислот, синтеза ацетил-кофермента-А, транспортеры протонов, белки-координаторы челночного транспорта электронов между митохондриями и цитоплазмой и между флавопротеинами — участни-

ками катаболизма жирных кислот и аминокислот (см. таблицу). Максимальная разница между «полиплоидными» и «диплоидными» органами была найдена для генов, вовлеченных в дыхательные ансамбли митохондрий I и IV, где, как известно, самая высокая скорость образования высокотоксичных свободных радикалов (Skulachev, 2004; Dlaskova et al., 2008). Уровень транскрипции NADH-дегидрогеназы, образующей дыхательный комплекс I, уменьшился более чем в 7 раз в сердце и более чем в 3 раза в печени, а уровни транскрипции ферментов дыхательного комплекса IV (двух субъединиц цитохромоксидазы *c* (IVa и Va), цитохрома *c*-1 и убиквинол-цитохром *c*-редуктазы) понизились примерно в 3 раза в сердце и печени (см. таблицу).



Рис. 1. Метаболические гены с разной активностью в полиплоидных (сердце человека и печень мыши) и диплоидных (сердце мыши и печень человека) органах.

В каждом случае указана доля генов (в %). Функциональные характеристики генов взяты из базы данных Entrez Gene (Maglott et al., 2007). а — все гены, б — активированные гены, в — подавленные гены. В каждом случае указана доля генов (в %), относящихся к определенной функциональной группе.

Анализ метаболических путей выявил негативную регуляцию групп генов, вовлеченных в транспорт электронов (4 пути), цикл трикарбоновых кислот (4 пути), окислительное фосфорилирование (3 пути) и митохондрии как органеллы (3 пути) (рис. 1). Также мы нашли сниженную активность 2 путей, связанных с транспортом протонов и синтезом АТФ. Это путь реакций переноса электронов и транспорта протонов, ассоциированного с синтезом АТФ (рис. 2). Подавление этих путей является признаком разобщения между процессами дыхания и окислительного фосфорилирования (Skulachev, 2004; Dlaskova et al., 2008).

Повышенная частота встречаемости терминов базы Gene Ontology была зарегистрирована только в группе негативно регулируемых генов (рис. 3, а—в). Мы нашли 6 терминов, связанных с NADH-дегидрогеназой и оксидоредуктазной активностью (категории молекулярные функции и биологические процессы), 6 терминов, относящихся к структурным элементам митохондрий, и 3 термина, относящихся к работе ферментных комплексов митохондрий (категория структурные компоненты клетки) (рис. 3, в). Таким образом, все проведенные тесты свидетельствуют о том, что полиплоидия ассоциирована с подавлением большинства митохондриальных процессов.

Обмен углеводов. Сниженная активность митохондрий сопровождалась компенсаторным усилением распада и окисления углеводов (см. таблицу). Индукция катализатора первого и необратимого этапа гликолиза — фосфофруктокиназы и АТФ-зависимой глюкокиназы — свидетельствует об активации гликолиза, а повышенный уровень транскрипции глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — об индукции пентозо-фосфатного пути. Также мы нашли пониженный уровень экспрессии негативного регулятора окисления глюкозы — киназы 4 пируватдегидрогеназы (PDK-4).

Неожиданный результат показал анализ метаболических путей. Большинство активированных путей (6 из 9) относилось к пентозо-фосфатному шунту, что свидетельствует о запуске запасного пути окисления глюкозы (основной путь — это гликолиз и цикл трикарбоновых кислот) (рис. 2). Среди терминов базы Gene Ontology достоверно была повышена частота только для термина «глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа» (рис. 3, б), соответствующая названию ключевого фермента пентозо-фосфатного шунта.

Обмен липидов. Влияние геномных дупликаций на жировой обмен проявляется в сдвиге метаболического баланса от окисления жирных кислот и стеролов к их синтезу. Из данных таблицы видно, что 18 генов из 22 повысили уровень экспрессии и только 4 гена понизили. Индикатором высокой активности жирового обмена также можно считать индукцию позитивного регулятора метаболизма липидов — транскрипционного фактора ядер гепатоцитов 4-альфа. В сердце уровень транскрипции этого фактора возрос в 9.1 раза, а в печени в 3.6 раза (см. таблицу).

Результаты анализа метаболических путей и терминов базы Gene Ontology хорошо согласуются с данными анализа отдельных генов. На рис. 2 видно, что все метаболические пути жирового обмена активированы и что все они относятся к синтезу стеролов, стероидов и холестерина. Термины базы Gene Ontology с достоверно повышенной частотой встречаемости (рис. 3, а—в) включают в себя биосинтез стеролов, стероидов и десатурирование жирных кислот (категория биологических процессов) и мембраны и полости эндоплазматического ретикулума (категория клеточных компонент).

Обмен белка. Исходя из наших данных, полиплоидия связана преимущественно с активацией обмена белка: 32 гена повысили активность и только 9 — понизили (рис. 1, б, в). Среди индуцированных генов доминируют гены структурных элементов рибосом (9 генов) и катаболизма белка (14 генов); последние представлены ферментами убиквитинзависимого протеолиза, пептидолиза и распада аминокислот (см. таблицу).

Из связанных с синтезом белка биологических путей наиболее сильную индукцию показали пути биогенеза рибосом, убиквитинзависимого катаболизма и протеолиза (рис. 2). Среди терминов базы Gene Ontology достоверное повышение частот встречаемости было зарегистрировано для терминов, относящихся к биогенезу рибосом (термин «биогенез рибосом» — рис. 3, а), эндоплазматическому ретикулуму («просвет эндоплазматического ретикулума», «эндоплазматический ретикулум» и «система эндомембран» — рис. 3, в) и катаболизму аминокислот («аргиназная активность» — рис. 3, б, «метаболизм цистеина» — рис. 3, а). Таким образом, полиплоидия связана с необычной модификацией белкового обмена. С одной стороны, это тотальная индукция генов структурных элементов рибосом, а с другой — повышенная активность катаболизма.

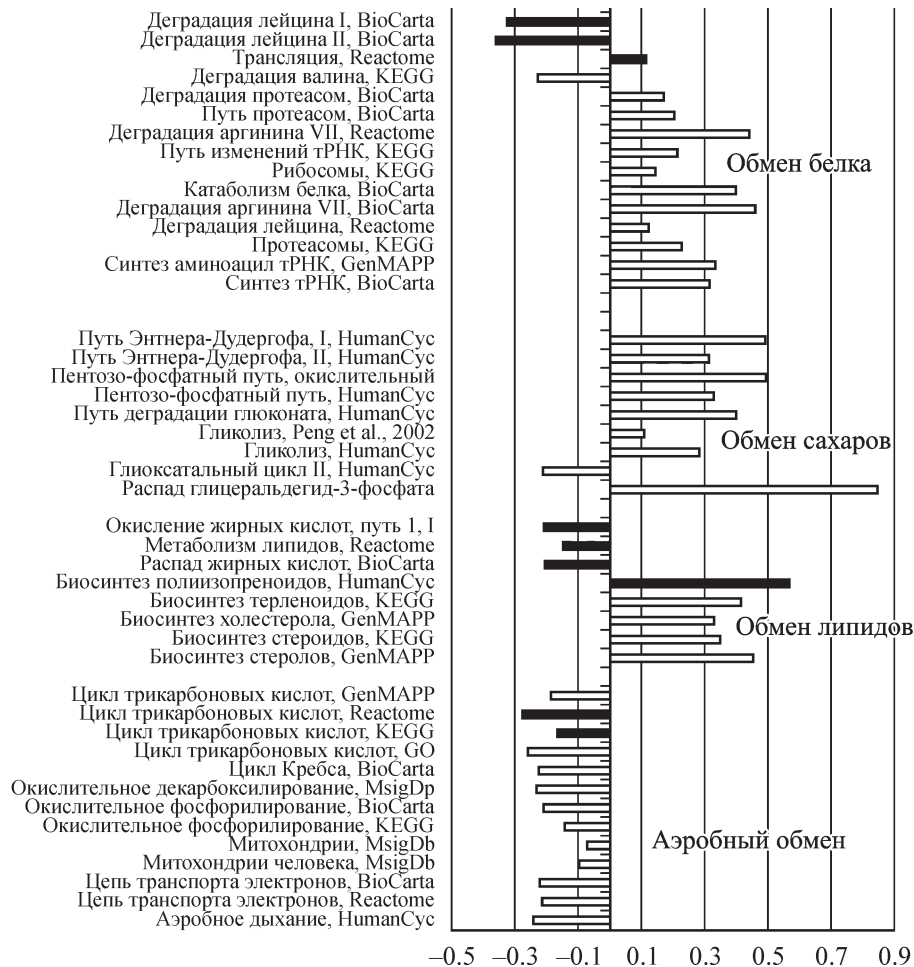


Рис. 2. Влияние полиплоидии на активность метаболических генов по результатам анализа баз биологических путей KEGG (Kanehisa et al., 2006), BioCarta (Mlecnik et al., 2005), Reactome (Joshi-Tope, 2005), GenMAPP (Salomonis et al., 2007) и HumanCyc (Romero et al., 2005).

По горизонтали — логарифм изменения экспрессии генов; по вертикали — пути метаболизма; столбцы представляют собой усредненные значения изменений экспрессии генов, вовлеченных в той или иной путь; пути со сходными функциями сгруппированы. Видны подавление активности митохондрий и активация обмена сахаров, синтеза липидов и катаболизма белка, т. е. переключение с аэробного метаболизма на анаэробный, и признаки автофагии. Статистическую достоверность изменений определяли с помощью рандомизации с поправкой на множественные сравнения. Уровень значимости:  $P < 0.00001$  (белые столбцы) или  $P < 0.01$  (черные столбцы).

## Обсуждение

В настоящей работе мы сделали основной акцент на использовании нового подхода — «модулярной биологии» (Hartwell et al., 1999; Ge et al., 2003), который предусматривает анализ функциональных групп генов и биологических путей. Наши данные показали, что дупликация геномов в соматических клетках ассоциирована с перестройкой главных ветвей энергетического обмена. Самые яркие эффекты заключаются в сниженной активности аэробного обмена, переключении с окисления сахаров на окисление глюкозы, перенаправлении метаболических потоков от гликолиза к пентозо-фосфатному шунту и сдвиге обмена белка в сторону катаболизма. Известно, что все эти изменения четко скоординированы между собой. Например, снижение аэробного дыхания, связанное с гипоксией, всегда сопровождается «переключением» от окисления жирных кислот на окисление глюкозы и усиленным катаболизмом белка (Rajabi et al., 2007). Складываясь вместе в целостную картину, найденные изменения свидетельствуют о роли геномных дупликаций в адапта-

ции к гипоксии и обеспечении защиты клеток от окислительного стресса.

Признаки защиты от гипоксии проявляются в сдвиге от аэробного обмена к анаэробному. Этот сдвиг состоит в тотальном подавлении активности митохондрий и переключении от окисления жирных кислот (индукции синтеза жирных кислот и стеролов) к окислению глюкозы (индукции гликолитических путей, включая гликолиз и пентозо-фосфатный шунт). Такая модификация обмена позволяет клетке использовать в качестве основного источника для синтеза АТФ не жирные кислоты, как при кислородном дыхании, а углеводы и поэтому является основным способом адаптации к кислородному голоданию у одноклеточных и многоклеточных организмов (<http://www.metabolic-database.com>; Brand, 2000; Stanley et al., 2005).

В обмене белка признаком адаптации к гипоксии был повышенный уровень транскрипции ферментов пептидолиза, протеолиза и убиквитинзависимого катаболизма (см. таблицу), поскольку активация катаболизма белка указывает на запуск автофагии — одного из механизмов

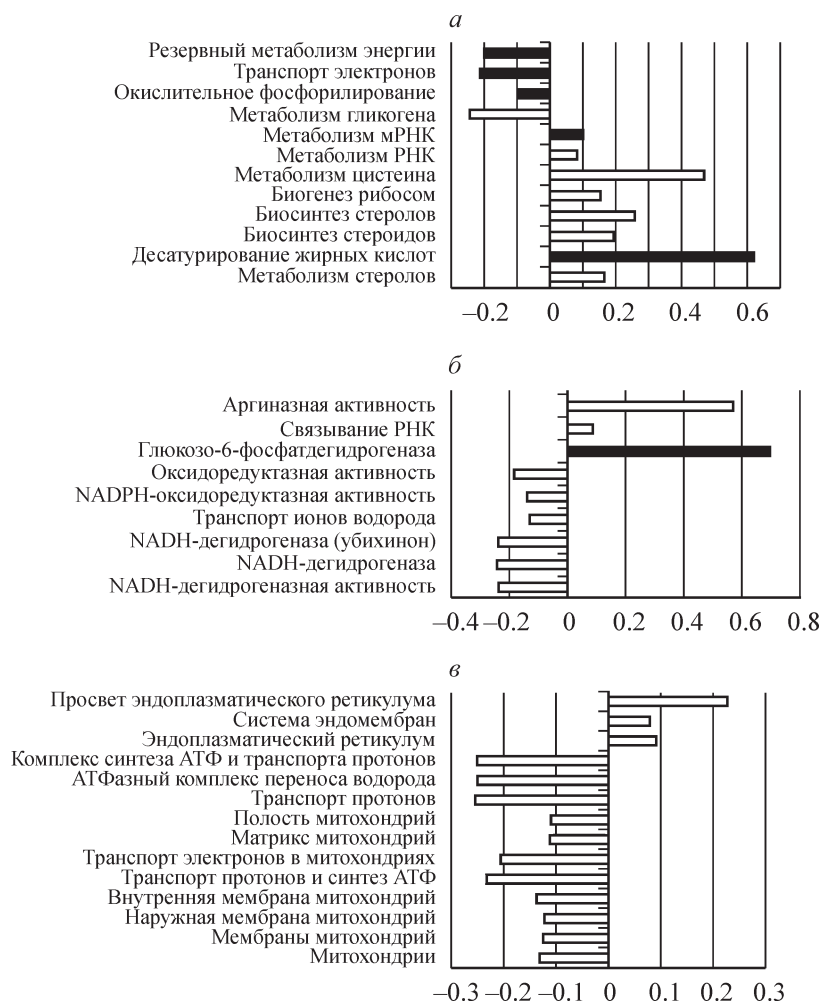


Рис. 3. Результаты анализа функциональных категорий групп генов по базе Gene Ontology (GO) (Gene Ontology Consortium, 2008).

По горизонтали — логарифм изменения экспрессии генов; по вертикали — категория GO; столбцы представляют собой усредненные значения изменений экспрессии генов, вовлеченных в различные функциональные категории GO. а — биологические процессы, б — молекулярные функции, в — клеточные компоненты. Статистическую достоверность изменений определяли с помощью рандомизации с поправкой на множественные сравнения. Уровень значимости:  $P < 0.001$  (белые столбцы) или  $P < 0.05$  (черные столбцы).

ответа на дефицит аэробного дыхания (Yen, Klionsky, 2008). Этот процесс включает в себя деградацию долгоживущих белков через лизосомы и протеасомы и служит дополнительным источником энергии во время голодания и стресса (Rajabi et al., 2007). В обмене жиров адаптация к гипоксии состояла в индукции десатураз жирных кислот (Guerzoni et al., 2001; Flowers, Ntambi, 2008) и резком подавлении ядерного рецептора тироидного гормона — транстиретина (transthyretin) (Blondeau et al., 1988).

Признаки защиты от окислительного стресса включают в себя хорошо установленные реакции. В аэробном обмене — это сильное подавление I и IV ферментных комплексов дыхательной цепи митохондрий, включающих в себя NADH-дегидрогеназу и цитохром с-оксидазу (Turgens, 2003). Показано, что именно через эти комплексы осуществляется самый быстрый поток электронов (Ott et al., 2007), поэтому их супрессия позволяет резко замедлить электронный поток, а значит, снизить скорость образования высокотоксичных свободных радикалов (Brand, 2000).

В обмене сахаров — это повышенная активность пентозо-фосфатного шунта, который, как известно, в нормальных клетках малоактивен (Rasler et al., 2007). Пентозо-фос-

фатный шунт — источник восстановительного потенциала клеток, запасаемого в форме NADPH. NADPH особенно важен при окислительном стрессе, поскольку он обеспечивает восстановительный потенциал для большинства антиоксидантов, включая тиоредоксин, глутатион и глутаредоксин (Chris, Grant, 2008). Последние исследования свидетельствуют о том, что перенаправление метаболического потока от гликолиза к глюкозо-фосфатному пути является универсальным механизмом защиты от окислительного стресса (консервативным от дрожжей до млекопитающих) (Rasler et al., 2007; Chris, Grant, 2008).

Возможные причины взаимосвязи геномных дубликаций с перестройкой метаболизма. Какую же роль играют обнаруженные изменения метаболизма в случае соматической полиплоидии? Хорошо известно, что полиплоидизирующиеся ткани обладают уникальной способностью совмещать пролиферацию и дифференцировку (Biesterfeld et al., 1994; Hanselmann, Oberringer, 2001). В обычных тканях эти функции разобщены во времени, пространстве и источниках энергии. Синтез белка для нужд деления клетки происходит преимущественно на рибосомах цитозоля, а синтез белка «на экспорт» — на рибосомах эндоплазматического ретику-



лума. Во время репликации ДНК синтез белка прекращается практически полностью (Tu et al., 2005). Пролиферативные синтезы используют энергию анаэробного метаболизма, а синтез белка берет энергию от аэробного дыхания (Panda et al., 2002). Такое разделение является консервативным и фундаментальным способом защиты против повреждения ДНК свободными радикалами во время репликации (Panda et al., 2002; Tu et al., 2005). Поэтому мы полагаем, что обнаруженная нами перестройка метаболизма необходима соматическим полиплоидным клеткам для защиты реплицирующейся ДНК от окислительного стресса.

Таким образом, системно-биоинформатический подход позволил нам выявить перераспределения метаболических потоков, ассоциированные с соматической полиплоидией. Четкая координация генной активности между разными ветвями метаболизма и между транскрипционными факторами и их мишенями позволила нам быть уверенными в том, что наши данные имеют биологический смысл. Мы показали, что геномные дубликации в соматических клетках связаны с адаптацией к гипоксии и окислительному стрессу. Эти данные могут помочь найти ключи к управлению процессами патофизиологической полиплоидии (связанной с гиперполиплоидизацией сердца, печени, мегакариоцитов и гигантских клеток трофобласта).

Авторы признательны д. б. н. И. А. Гамалей и к. б. н. Н. И. Кожановой за полезные замечания и редактирование статьи.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 07-04-00537) и программы президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология».

### Список литературы

- Adjaye J., Herwig R., Herrmann D., Wruck W., Benkahl A., Brink T. C., Nowak M., Carnwath J. W., Hultschig C., Niemann H., Lehrach H. 2004. Cross-species hybridization of human and bovine orthologous genes on high density cDNA microarrays. *BMC Genomics*. 5 : 83.
- Anatskaya O. V., Sidorenko N. V., Beyer T. V., Vinogradov A. E. 2009. Neonatal cardiomyocyte ploidy reveals critical windows of heart development. *Int. J. Cardiol.* 130 : 1—15.
- Anatskaya O. V., Sidorenko N. V., Vinogradov A. E., Beyer T. V. 2007. Impact of neonatal cryptosporidial gastroenteritis on epigenetic programming of rat hepatocytes. *Cell Biol. Int.* 4 : 420—427.
- Anatskaya O. V., Vinogradov A. E. 2002. Myocyte ploidy in heart chambers of birds with different locomotor activity. *J. Exp. Zool.* 293 : 427—441.
- Anatskaya O. V., Vinogradov A. E. 2004a. Paradoxical relationship between protein content and nucleolar activity in mammalian cardiomyocytes. *Genome*. 47 : 565—578.
- Anatskaya O. V., Vinogradov A. E. 2004b. Heart and liver as developmental bottlenecks of mammalian design: evidence from cell polyploidization. *Biol. J. Linn. Soc.* 83 : 175—186.
- Anatskaya O. V., Vinogradov A. E. 2007. Genome multiplication as adaptation to tissue survival: evidence from gene expression in mammalian heart and liver. *Genomics*. 89 : 70—80.
- Anatskaya O. V., Vinogradov A. E., Kudryavtsev B. N. 2001. Cardiomyocyte ploidy levels in birds with different growth rates. *J. Exp. Zool.* 289 : 48—58.
- Biesterfeld S., Gerres K., Fischer-Wein G., Böcking A. 1994. Polyploidy in non-neoplastic tissues. *J. Clin. Pathol.* 47 : 38—42.
- Blondeau J. P., Osty J., Francon J. 1988. Characterization of the thyroid hormone transport system of isolated hepatocytes. *J. Biol. Chem.* 263 : 2685—2692.
- Brand M. D. 2000. Uncoupling to survive? The role of mitochondrial inefficiency in ageing. *Exp. Gerontol.* 35 : 811—820.
- Chris M., Grant C. M. 2008. Metabolic reconfiguration is a regulated response to oxidative stress. *J. Biol.* 7 : 1—15.
- Conant G. C., Wolfe K. H. 2008. The evolutionary position of subfunctionalization, downgraded. *Nat. Rev. Genet.* 9 : 938—950.
- Dlasková A., Hlavatá L., Jezek J., Jezek P. 2008. Mitochondrial complex I superoxide production is attenuated by uncoupling. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 40 : 2098—2109.
- Flowers M. T., Ntambi J. M. 2008. Role of stearyl-coenzyme A desaturase in regulating lipid metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.* 19 : 248—256.
- Freeling M. 2008. The evolutionary position of subfunctionalization, downgraded. *Genome Dyn.* 4 : 2540—2548.
- Ge H., Walhout A. J., Vidal M. 2003. Integrating «omic» information: a bridge between genomics and systems biology. *Trends Genet.* 19 : 551—560.
- Gene Ontology Consortium. 2008. The Gene Ontology project in 2008. *Nucl. Acids Res.* 36 : D440—D444.
- Guerzoni M. E., Lanciotti R., Cocconcelli P. S. 2001. Alteration in cellular fatty acid composition as a response to salt, acid, oxidative and thermal stresses in *Lactobacillus helveticus*. *Microbiol.* 147 : 2255—2264.
- Hanselmann R. G., Oberringer M. 2001. Polyploidization: a Janus-faced mechanism. *Med. Hypotheses*. 56 : 58—64.
- Hartwell L. H., Hopfield J. J., Leibler S., Murray A. W. 1999. From molecular to modular cell biology. *Nature*. 402 : C47—C52.
- Hovav R., Udall J. A., Chaudhary B., Rapp R., Flagel L., Wendel J. F. 2008. Partitioned expression of duplicated genes during development and evolution of a single cell in a polyploid plant. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 105 : 6191—6195.
- Huerta-Cepas J., Dopazo H., Dopazo J., Gabaldón T. 2007. The human phylome. *Genome Biol.* 8 : R109.
- Hughes T., Ekman D., Ardawatia H., Elofsson A., Liberles D. A. 2007. Evaluating dosage compensation as a cause of duplicate gene retention in *Paramecium tetraurelia*. *Genome Biol.* 8 : 213—219.
- Jones M. R., Ravid K. 2004. Vascular smooth muscle polyploidization as a biomarker for ageing and its impact on differential gene expression. *J. Biol. Chem.* 279 : 5306—5313.
- Joshi-Tope G., Gillespie M., Vastrik I., D'Eustachio P., Schmidt E., de Bono B., Jassal B., Gopinath G. R., Wu G. R., Matthews L., Lewis S., Birney E., Stein L. 2005. Reactome: a knowledgebase of biological pathways. *Nucl. Acids Res.* 33 : D428—D432.
- Kanehisa M., Goto S., Hattori M., Aoki-Kinoshita K. F., Itoh M., Kawashima S., Katayama T., Araki M., Hirakawa M. 2006. From genomics to chemical genomics: new developments in KEGG. *Nucl. Acids Res.* 34 : D354—D357.
- Kim S. Y., Volsky D. J. 2005. PAGE: parametric analysis of gene set enrichment. *BMC Bioinformatics*. 6 : 144—152.
- Lu P., Prost S., Caldwell H., Tugwood J. D., Betton G. R., Harrison D. J. 2007. Microarray analysis of gene expression of mouse hepatocytes of different ploidy. *Mamm. Genome*. 18 : 617—626.
- Maglott D., Ostell J., Pruitt K. D., Tatusova T. 2007. Entrez Gene: gene-centered information at NCBI. *Nucl. Acids Res.* 35 : D26—D31.
- Mlecnik B., Scheideler M., Hackl H., Hartler J., Sanchez-Cabo F., Trajanoski Z. 2005. PathwayExplorer: web service for visualizing high-throughput expression data on biological pathways. *Nucl. Acids Res.* 33 : W633—W637.
- Nowrousian M., Ringelberg C., Dunlap J. C., Loros J. J., Kuck U. 2005. Cross-species microarray hybridization to identify developmentally regulated genes in the filamentous fungus *Sordaria macrospora*. *Mol. Genet. Genomics*. 273 : 137—149.

- Ott M., Gogvadze V., Orrenius S., Zhivotovsky B. 2007. Mitochondria, oxidative stress and cell death. *Apoptosis*. 12 : 913—922.
- Otto S. P. 2007. The evolutionary consequences of polyploidy. *Cell*. 131 : 452—462.
- Panda S., Antoch M. P., Miller B. H., Su A. I., Schook A. B., Straume M., Schultz P. G., Kay S. A., Takahashi J. S., Hogenesch J. B. 2002. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell*. 109 : 307—320.
- Pellman D. 2007. Cell biology: aneuploidy and cancer. *Nature*. 446 : 38—39.
- Pruitt K. D., Tatusova T., Maglott D. R. 2007. NCBI reference sequences (RefSeq): a curated non-redundant sequence database of genomes, transcripts and proteins. *Nucl. Acids Res.* 35 : D61—D65.
- Rajabi M., Kassiotis C., Razeghi P., Taegtmeyer H. 2007. Return to the fetal gene program protects the stressed heart: a strong hypothesis. *Heart Fail. Rev.* 12 : 331—343.
- Rasler M., Wamelink M. M., Kowald A., Gerisch B., Heeren G., Struys E. A., Klipp E., Jakobs C., Breitenbach M., Leh-rach H., Krobitsch S. 2007. Dynamic rerouting of the carbohydrate flux is key to counteracting oxidative stress. *J. Biol.* 6 : 10 (doi:10.1186/jbiol61).
- Romero P., Wagg J., Green M. L., Kaiser D., Krummenacker M., Karp P. D. 2005. Computational prediction of human metabolic pathways from the complete human genome. *Human Biol.* 6 : R2.
- Salomonis N., Hanspers K., Zambon A. C., Vranizan K., Lawlor S. C., Dahlquist K. D., Doniger S. W., Stuart J., Conklin B. R., Pico A. R. 2007. GenMAPP 2: new features and resources for pathway analysis. *BMC Bioinformatics*. 8 : 217.
- Schwartz J. M., Gaugain C., Nacher J. C., de Daruvar A., Kanehisa M. 2007. Observing metabolic functions at the genome scale. *Genome Biol.* 8 : R123.
- Sémon M., Wolfe K. H. 2008. Preferential subfunctionalization of slow-evolving genes after allopolyploidization in *Xenopus laevis*. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 105 : 8333—8338.
- Sironi M., Menozzi G., Comi G. P., Cagliani R., Bresolin N., Pozzoli U. 2005. Analysis of intronic conserved elements indicates that functional complexity might represent a major source of negative selection on noncoding sequences. *Hum. Mol. Genet.* 14 : 2533—2546.
- Skulachev V. P. 2004. Mitochondria, reactive oxygen species and longevity: some lessons from the Barja group. *Aging Cell*. 3 : 17—19.
- Smith T. F., Waterman M. S. 1981. Identification of common molecular subsequences. *J. Mol. Biol.* 147 : 195—197.
- Stanley W. C., Recchia F. A., Lopaschuk G. D. 2005. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol. Rev.* 85 : 1093—1129.
- Storchová Z., Breneman A., Cande J., Dunn J., Burbank K., O'Toole E., Pellman D. 2006. Genome-wide genetic analysis of polyploidy in yeast. *Nature*. 443 : 541—547.
- Storey J. D., Tibshirani R. 2003. Statistical significance for genomewide studies. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 100 : 9440—9445.
- Su A. I., Wiltshire T., Batalov S., Lapp H., Ching K. A., Block D., Zhang J., Soden R., Hayakawa M., Kreiman G., Cooke M. P., Walker J. R., Hogenesch J. B. 2004. A gene atlas of the mouse and human protein-encoding transcriptomes. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 101 : 6062—6067.
- Subramanian A., Tamayo P., Mootha V. K., Mukherjee S., Ebert B. L., Gillette M. A., Paulovich A., Pomeroy S. L., Golub T. R., Lander E. S., Mesirov J. P. 2005. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 102 : 15 545—15 550.
- Tu B. P., Kudlicki A., Rowicka M., McKnight S. L. 2005. Logic of the yeast metabolic cycle, temporal compartmentalization of cellular processes. *Science*. 310 : 1152—1158.
- Turrens J. F. 2003. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J. Physiol.* 552 (Pt 2) : 335—344.
- Vinogradov A. E. 2003. Isochores and tissue-specificity. *Nucl. Acids Res.* 31 : 5212—5220.
- Vinogradov A. E. 2006. «Genome design» model and multicellular complexity: golden middle. *Nucl. Acids Res.* 34 : 5906—5914.
- Vinogradov A. E., Anatskaya O. V. 2007. Organismal complexity, cell differentiation and gene expression: human over mouse. *Nucl. Acids Res.* 35 : 6350—6356.
- Wagner A. 2007. Energy costs constrain the evolution of gene expression. *J. Exp. Zool. B. Mol. Develop. Evol.* 308 : 322—324.
- Wheeler D. L., Barrett T., Benson D. A., Bryant S. H., Cane-se K., Chetvermin V., Church D. M., DiCuccio M., Edgar R., Federhen S., Geer L. Y., Helmberg W., Kapustin Y., Kenton D. L., Khovayko O., Lipman D. J., Madden T. L., Maglott D. R., Ostell J., Pruitt K. D., Schuler G. D., Schriml L. M., Sequeira E., Sherry S. T., Sirotkin K., Souvorov A., Starchenko G., Suzek T. O., Tatusov R., Tatusova T. A., Wagner L., Yaschenko E. 2006. Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucl. Acids Res.* 34 : D173—D178.
- Yen W. L., Klionsky D. J. 2008. How to live long and prosper: autophagy, mitochondria, and aging. *Physiology*. (Bethesda). 23 : 248—262.

Поступила 30 VI 2009

#### SOMATIC POLYPLOIDY ASSOCIATED METABOLIC CHANGES REVEALED BY MODULAR BIOLOGY

O. V. Anatskaya, A. E. Vinogradov

Institute of Cytology RAS, St. Petersburg;  
e-mail: anatskaya@mail.cytspb.rssi.ru

Excessive somatic polyploidy usually accompanies physiologic and pathologic overload and it is generally accepted as a symptom of pathology. At the same time, polyploidy cells exist in most fungal, plant, mollusk, fish, bird and mammalian tissues confirming their great evolutionary success. The secret of this success remains enigmatic. Since transcriptome rearrangements usually start with metabolic flux redistribution, we decided to investigate firstly the effects of polyploidy on cell metabolism. Using multitest approach of modular biology and databases Entrez Gene, RefSeq, GNF SymAtlas, Gene Ontology, KEGG, BioCarta; MsigDb, Reactome, GenMAPP, and HumanCyc, we performed detailed comparison of metabolic genes expression in human and mouse organs with reciprocal pattern of polyploidy (i. e. in the heart and in the liver). Pairwise criss-cross comparison of diploid vs. polyploid organs allowed removing species- and tissue-specific effects. From our results, polyplo-

ity is associated with rearrangements of main metabolic pathways. We found deep depression of mitochondrial processes, features of autophagia, and increased carbohydrate degradation and lipid biosynthesis. Taken together, these changes pointed to the energy and oxygen deprivation. We also found clear indications of enhanced oxidative stress protection. The major of them are triggering of pentose-phosphate pathway, depression of mitochondria-cytoplasm electron shuttles, and impairment of electron flows across I (NADH dehydrogenase) and IV (cytochrome *c*-oxydase) breath complexes. We suggest that all these changes are necessary for the increase in metabolic plasticity and for the protection of replicating DNA from oxidative damage.

Key words: polyploidy, gene expression, heart, liver, metabolism, aerobic respiration, oxidative stress, hypoxia.

---