

КЛЕТОЧНАЯ БИОЛОГИЯ, БИОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ

УДК 577.212

Ю. А. Каретин

ФРАКТАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ СТРУКТУРЫ ДНК

Анализ первичной последовательности ДНК однозначно указывает на возможность рассмотрения ее как фракталоподобной структуры, фрактальные свойства которой зависят от видоспецифических, эволюционных особенностей всей молекулы в целом и морфофункциональных характеристик отдельных ее элементов. Исследованы особенности распределения размеров и интервалов GA, поли-A, CA-, GC-, TA-, TC-, TG-последовательностей и Alu-элементов. Выяснено, что повторяющиеся ДНК-последовательности, берущие свое происхождение от транспозонов, распределяются в геноме не хаотично, но сокластеризуются с другими типами повторяющихся элементов, генов и геномных компонентов. Основные черты исследованного степенного распределения сегментов различных размеров описываются сценарием эволюции, включающим вставки сегментов ДНК, их вырезание, перемещение и дубликации. Библиогр. 32 назв.

Ключевые слова: фрактальный анализ, первичная структура ДНК, фрактальная структура.

Yu. A. Karetin^{1,2}

FRactal Organization of the Primary Structure of DNA

¹ A. V. Zhirmunsky Institute of Marine Biology of the Far Eastern Branch of the RAS, 17, ul. Palchevskogo, Vladivostok, 690041, Russian Federation; yura15cbx@gmail.com

² Far Eastern Federal University, School of Natural Sciences, Laboratory building, L703, Ajax St., Russky Island, Vladivostok, 690950, Russian Federation; yura15cbx@gmail.com

An analysis of the primary sequence of DNA clearly points to the possibility of considering it as a fractal structure, whose fractal properties depend on the species-specific, evolutionary features of the molecule as a whole and the morphological and functional characteristics of its individual elements. Main features of nucleotide distribution of various sizes are described by scenario of evolution, including insertions, deletions, replacements and duplications of DNA segments. The features of the size distribution and spacing of GA, poly-A, CA-, GC-, TA-, TC-, TG-sequences and of Alu elements were investigated. It was found that the repetitive DNA sequence, taking its origin from transposons, is distributed not chaotically in genome, but co-clustered with other types of repetitive elements, genes and genomic components. Refs 32.

Keywords: fractal analysis, primary structure of DNA, fractal structure.

Ю. А. Каретин (yura15cbx@gmail.com): Институт биологии моря им. А. В. Жирмунского ДВО РАН; Российская Федерация, 690041, Владивосток, ул. Пальчевского, 17; Дальневосточный федеральный университет, Школа естественных наук, Российская Федерация, 690950, Владивосток, Русский остров, ул. Аякс, Лабораторный корпус.

© Санкт-Петербургский государственный университет, 2016

Квазифрактальность, являющаяся отражением, пространственным отпечатком детерминировано-хаотических процессов самоорганизации, исследовалась на всех уровнях организации живых систем [1, 2]. На цитологическом уровне уже стали классическими исследования фрактальной морфологии нейронов [3, 4], на молекулярном уровне исследовалась динамика активности ионных каналов, фрактальных характеристик биомолекул, в том числе молекул белка [5] и последовательности ДНК.

Алгоритмы оценки фрактальных свойств распределения нуклеотидов ДНК [6–9] используются для классификации и сравнения ДНК-последовательностей, нахождения общих закономерностей в распределении нуклеотидов в качестве маркера для выявления генетических патологий [10, 11]. Почти все работы опираются на гипотезу, согласно которой, хотя распределение отдельных нуклеотидов выглядит на первый взгляд статистически случайным, ряд характерных паттернов их распределения заставляет предполагать существование некоторых фрактальных закономерностей, которые структурируют хаотическое распределение нуклеотидов, и эта структурная организация опирается на фракталообразующие рекурсивные алгоритмы [6–9, 12]. Например, оценка с помощью математической модели случайных изменений «random walk» («случайного блуждания») ДНК [13] показывает существование определенного типа фрактального поведения в распределении нуклеотидов ДНК [13, 14]. В настоящий момент статистический анализ фрактального распределения нуклеотидов опирается на четыре постулата: 1) нуклеотиды распределены в соответствии с некоторыми неизвестными правилами [7, 8, 12, 15]; 2) эти правила основаны на некоторых рекурсивных фрактальных алгоритмах, что выражается во фракталоподобной организации ДНК [8, 16]; 3) фрактальная геометрия ДНК связана с ее сложностью (с информационной точки зрения) [8, 17]; 4) информационная сложность связана с функциональной и эволюционной динамикой ДНК, так что изменение фрактальных свойств нуклеотидной последовательности может отражать наличие генетических патологий или говорить о функциональных особенностях рассматриваемой генетической последовательности [11, 18]. Например, в ряде работ последних лет изучаются мультифрактальные свойства ДНК и возможное влияние фрактальной геометрии на функциональность ДНК с биохимической точки зрения [10, 11]. В работе 2012 г. было исследовано распределение размеров и интервалов GA-последовательностей. Логарифмический график распределения GA-последовательностей ДНК человека, как оказалось, напоминает в некоторых аспектах экспоненциальное распределение, но все же более близок к распределению Парето. Сходный результат был получен на хромосомах *Anopheles*, *Drosophila melanogaster*, на полных геномах *Caenorhabditis elegans* и *C. briggsae*. Отличия между видами в распределении GA-последовательностей в основном проявлялись в области очень малых и самых крупных сегментов, в последних они возникали из-за статистических вариаций небольшого числа этих сегментов, при этом не только размеры GA-последовательностей, но и интервалы между ними подчинялись идентичному степенному закону. Также были проанализированы однородные последовательности поли-A, CA-, GC-, TA-, TC- и TG-нуклеотидов, все они имели распределение очень схожее с таковым для GA-последовательностей. Повидимому, этот тип распределения — универсальная характеристика естественных геномов. В виду комплексности свойств GA-последовательностей маловероятно,

чтобы фрактальность их распределения имела специальную функцию в целом, вероятнее, что кластеры разного размера выполняют собственные функции, например GA-триплеты являются кодонами, некоторые GA-тетраплеты — транскрипционными факторами для белков теплового шока. Каждый генетический блок содержит специфический спектр различных типов GA-последовательностей, образующих общий паттерн последовательностей блока. Исследованные виды животных различаются спектром (видов) GA-последовательностей, которые вместе образуют GA-паттерн. Факт самоподобия паттернов генетических блоков предполагает, что в формировании GA-последовательностей основную роль играет их дупликация [19]. К. Каттани и Г. Пиеро, сравнивая последовательности, содержащие остатки гуанина и аденина, выяснили, что чем выше фрактальная размерность последовательности ДНК, тем выше в ней частота встречаемости гуанина, чем ниже значение размерности, тем чаще встречаются остатки аденина. Кодированные последовательности исследованных ими участков имели в целом низкую фрактальную размерность, но высокое значение лакунарности [20].

Результаты анализа паттернов распределения нуклеотидов позволяют рассуждать об эволюции генетических последовательностей. В работе, опубликованной в журнале «Gene» 2012 г., исследован степенной закон распределения Alu- и LINE1-элементов, а также основных классов транспозонов в 14 геномах филогенетически далеких организмов. Выяснено, что повторяющиеся ДНК-последовательности, происходящие от транспозонов, распределяются в геноме не хаотично, но сокластеризуются с другими типами повторяющихся элементов, генов и геномных компонентов. Оказалось, что основные черты исследованного степенного распределения сегментов различных размеров описываются сценарием эволюции, включающим вставки сегментов ДНК, их вырезание, перемещение и дупликации [21].

С. Хассан [22] провел моделирование первичной структуры ДНК с использованием модели «Клеточных автоматов», относящейся к типу дискретных моделей хаотической самоорганизации. Цепь ДНК представлена в данной модели как одномерный клеточный автомат с четырьмя состояниями элементов, соответствующими четырем нуклеотидам. Ранее уже была описана структура и эволюция ДНК как одномерного «Клеточного автомата», развивающегося с использованием четырех линейных правил, однако исследователи не смогли найти в базах данных реальных последовательностей — тех, что были статистически подобны созданной с использованием такой одномерной модели. Хассан параллельно с алгоритмом «Клеточных автоматов» внедрил набор целочисленных трансформаций (Integral Value Transformations, IVT), в результате чего удалось создать последовательности, найденные в базах данных последовательностей ДНК. Это позволило определить количественные математические параметры фрактальной эволюции ДНК, а также описать алгоритм эволюционных преобразований одних типов последовательностей в другие.

Как универсальные мультифракталы описаны также кодирующие и не кодирующие последовательности различных участков ДНК живых организмов, находящихся на противоположных концах филогенетического древа, от некоторых бактерий и архей [23] до человека [24]. Фрактальные свойства некоторых участков ДНК 13 исследованных полных геномов микроорганизмов значительно отличаются от

свойств ДНК в целом, т. е. фрактальные свойства самоподобия ДНК не всегда едины для всей молекулы, отличаясь на ее протяжении [25]. Обнаружено меньшее значение мультифрактальности генома *Caenorhabditis elegans* в сравнении с геномом человека. Различия мультифрактальности между хромосомами в основном зависят от различий в наборе повторяющихся последовательностей ДНК [26]. Согласно исследованию П. Морено [24], особенно точно в геноме человека подчиняется мультифрактальному алгоритму распределение Alu-элементов, в меньшей степени — распределение CpG-островков. С другой стороны, не выявлено мультифрактальных закономерностей в распределении LINE-, MIR-, MER-, LTRs-элементов и участков ДНК, бедных генетической информацией. Функционирующие гены, кластеры ортологичных генов, экзоны встречаются чаще в участках генома с более высоким показателем мультифрактальности. Опираясь на полученные результаты, авторы предлагают нелинейную модель структуры генома человека с мультифрактальной регионализацией элементов. Эта нелинейная организация имеет потенциально важные генетические и медицинские приложения, поскольку позволяет делать выводы о роли Alu-элементов в структуре человеческого генома и его стабильности, а также служить структурным детектором, отражающим процессы генной регуляции, наличие генетических заболеваний, межвидовое генетическое разнообразие.

Двумерная корреляционная матрица для анализа символических последовательностей заданных размеров использовалась для анализа последовательностей в оригинальных хромосомах человека и, для сравнения, в перетасованных, реконструированных последовательностях хромосом человека, кроме того, проанализирована структура искусственных случайных последовательностей. Оказалось, что все хромосомы человека имеют общие характеристики мультифрактального спектра и значительно отличаются от случайных и некоррелированных последовательностей сходного размера. Небольшие различия обнаружены между хромосомами разной длины. Суррогатные перетасованные хромосомные последовательности показывали значения, значительно отличающиеся от оригинальных значений последовательностей хромосом. Корреляции высокого порядка в конструкциях тензорных продуктов воспроизводят последовательности с мультифрактальным спектром, наиболее близким к значениям спектра реального генома [27].

Фурье-анализ использован для выявления периодических и самоподобных свойств ДНК-последовательностей генов бета-гемоглобина различных видов и их эволюционных изменений [28]. Показано, что удлинение экзонов в эволюции выражено гораздо меньше, чем удлинение интронов, это может свидетельствовать о том, что эволюция экзонов идет под влиянием естественного отбора, а интронов — под влиянием иных внутренних процессов. Используя анализ распределения мономеров, авторы получили степенные спектры для четырех нуклеотидов в коротких (2–10 пар оснований), средних (10–50) и длинных (50–300) отрезках ДНК. Плотность степенных спектров отрезков исследованной длины увеличивалась в процессе эволюции. Результаты предполагают наличие внутренних правил синонимичных и несинонимичных замен в последовательностях, дестабилизирующих взаимодействие между ДНК и гистонами и стабилизирующих структуру хроматина соответственно. Кроме того, для регионов от 160 до 16 000 пар оснований обнаружено увеличение самоподобия (фрактальной размерности) структуры ДНК в эволюции. Основной тренд в увеличении периодичности участков длиной в три

пары оснований может быть функционально связан с увеличением числа повторов CAG при таких болезнях, как Хантингтон хорья [28].

При представлении ДНК-последовательности как двумерного псевдослучайного блуждания выяснено, что блуждание, соответствующее кодирующим последовательностям, имеет меньшую фрактальную размерность, чем таковое у некодирующих последовательностей, последнее оказалось более схоже с некоррелированным случайным блужданием [29]. Модели случайного агрегирования нитей ДНК с дупликациями, внесением и вырезанием геномных сегментов показали, что кодирующая и некодирующая системы сосуществуют в цепи ДНК независимо, кодирующая — как закрытая система в состоянии устойчивого равновесия, некодирующая — как открытая, далекая от равновесия система [30].

В работах последних лет с использованием фрактального формализма описывается также динамика процессов регуляции генной активности. Цитозиновое метилирование в составе генов является результатом детерминировано-хаотического процесса, а действие деметилирующего агента 5-азациитидина, активирующее генную экспрессию, приводит к упрощению паттерна метилирования, сдвигу показателей в сторону детерминированности, что проявляется в снижении показателей фрактальной размерности и корреляционной энтропии распределения метилированных участков [31].

Трудности в интерпретации результатов анализа фрактальных свойств ДНК с биологической точки зрения связаны с отсутствием базовой концепции механизмов экспрессии генов на уровне генома в целом. Можно спекулировать на тему существования связи между статистическими свойствами общей организации кодирующих частей, которые, как оказалось, распределены сходным образом на протяжении всей последовательности ДНК у различных групп эукариот, и присущими им правилами экспрессии. Анализ свойств глобальной организации геномных последовательностей дает факты для интерпретаций работы генома как целого, представляя собой новый подход к пониманию генетических процессов [32].

Практически методология фрактального анализа может быть использована для выявления генетических патологий или выявления функциональных особенностей рассматриваемых генетических последовательностей. Однако работы, описывающие общие универсальные закономерности, связывающие динамику фрактальности с теми или иными особенностями структуры ДНК, которые были бы применимы для молекулы ДНК любого происхождения, еще ожидают своего появления. Результаты, полученные в последние годы, однозначно указывают на возможность рассмотрения ДНК как фракталоподобной структуры, фрактальные свойства которой зависят от видоспецифических, эволюционных особенностей всей молекулы в целом и морфофункциональных характеристик отдельных ее элементов. Само доказательство фрактальной природы динамики работы ДНК и ее структуры позволяет говорить о ДНК, как о молекуле, в формировании которой участвуют детерминировано-хаотические процессы самоорганизации, что открывает возможность исследования генома с помощью набора методологий нелинейного анализа и моделирования динамических процессов самоорганизации.

Литература

1. Goldberger A. L., Amaral L. A., Glass L. et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals // *Circulation*. 2000. Vol. 101, N 23. P. 215–220.
2. Thistle M. E., Schneider D. C., Gregory R. S. et al. Fractal measures of habitat fragmentation: maximum densities of juvenile cod occur at intermediate eelgrass complexity // *Mar. Ecol. Prog. Ser.* 2010. Vol. 405. P. 39–56.
3. Jelinek H. F., Fernandez E. Neurons and fractals: how reliable and useful are calculations of fractal dimensions? // *J. of Neurosci. Methods*. 1998. Vol. 81. P. 9–18.
4. Schierwagen A. Neuronal morphology: Shape characteristics and models // *Neurofiziologiya/Neurophysiology*. 2008. Vol. 40. P. 366–372.
5. Banerji A., Ghosh I. Fractal symmetry of protein interior: what have we learned? // *Cell. Mol. Life Sci.* 2011. Vol. 68. P. 2711–2737. doi: 10.1007/s00018-011-0722-6.
6. Cattani C. Wavelet Algorithms for DNA Analysis // *Algorithms in Computational Molecular Biology: Techniques, Approaches and Applications*. 2010. Vol. 12. P. 799–841.
7. Cattani C., Pierro G., Altieri G. Entropy and Multifractality for the Myeloma Multiple TET 2 Gene // *Mathematical Problems in Engineering*. 2011. Article ID 193761. P. 14.
8. Cattani C. On the existence of wavelet symmetries in archaea DNA // *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2012. Article ID 673934. P. 21.
9. Pierro G. Sequence Complexity of Chromosome 3 in *Caenorhabditis elegans* // *Advances in Bioinformatics*. 2012. Article ID 287486. P. 12.
10. Dey P., Banik T. Fractal dimension of chromatin texture of squamous intraepithelial lesions of cervix // *Diagnostic Cytopathology*. 2012. Vol. 40. P. 152–154.
11. Ferro D. P., Falconi M. A., Adam R. L. et al. Fractal characteristics of May — Grünwald — Giemsa stained chromatin are independent prognostic factors for survival in multiple myeloma // *PLoS ONE*. 2011. Vol. 6. e20706.
12. Fukushima A., Kinouchi M., Kanaya S., Ikemura T. Statistical Analysis of Genomic Information: Long-Range Correlation in DNA Sequences // *Genome Informatics*. 2001. Vol. 12. P. 435–436.
13. Codling E. A., Plank M. J., Benhamou S. Random walk models in biology // *Journal of The Royal Society Interface*. 2008. Vol. 5(25). P. 813–834.
14. Fudenberg G., Mirny L. A. Higher-order chromatin structure: bridging physics and biology // *Current opinion in genetics & development*. 2012. Vol. 22. P. 115–124.
15. Sobotka M., Hart A. G. On the nucleotide distribution in bacterial DNA sequences // *Nature Precedings*. 2010. doi:10.1038/npre.2010.5245.1.
16. Lopes R., Bétrouni N. Fractal and multifractal analysis: a review // *Medical image analysis*. 2009. Vol. 13. P. 634–649.
17. Kirillova O. V. Entropy concepts and DNA investigations // *Physics Letters A*. 2000. Vol. 274. P. 247–253.
18. Pantic I., Harhaji-Trajkovic L., Pantovic A. et al. Changes in fractal dimension and lacunarity as early markers of UV-induced apoptosis // *J. of Theor. Biol.* 2012. Vol. 303. P. 87–92.
19. Albrecht-Buehler G. Fractal genome sequences // *Gene*. 2012. Vol. 498. P. 20–27. doi: 10.1016/j.gene.2012.01.090.
20. Cattani C., Pierro G. On the fractal geometry of DNA by the binary image analysis // *Bull. Math. Biol.* 2013. Vol. 75. P. 1544–1570. doi: 10.1007/s11538-013-9859-9.
21. Klimopoulos A., Sellis D., Almirantis Y. Widespread occurrence of power-law distributions in inter-repeat distances shaped by genome dynamics // *Gene*. 2012. Vol. 499. P. 88–98. doi: 10.1016/j.gene.2012.02.005.
22. Hassan S. S., Choudhury P. P., Guha R. et al. DNA sequence evolution through Integral Value Transformations // *Interdiscip. Sci.* 2012. Vol. 4. P. 128–132. doi: 10.1007/s12539-012-0103-3.
23. Stan C., Cristescu M. T., Luiza B. I., Cristescu C. P. Investigation on series of length of coding and non-coding DNA sequences of bacteria using multifractal detrended cross-correlation analysis // *J. Theor. Biol.* 2013. Vol. 321. P. 54–62. doi: 10.1016/j.jtbi.2012.12.027.
24. Moreno P. A., Vélez P. E., Martínez E. et al. The human genome: a multifractal analysis // *BMC Genomics*. 2011. Vol. 12. P. 506. doi: 10.1186/1471-2164-12-506.
25. de Sousa Vieira M. Statistics of DNA sequences: a low-frequency analysis // *Phys. Rev. E*. 1999. Vol. 60. P. 5932–5937.
26. Vélez P. E., Garreta L. E., Martínez E. et al. The *Caenorhabditis elegans* genome: a multifractal analysis // *Genet. Mol. Res.* 2010. Vol. 9. P. 949–965. doi: 10.4238/vol9-2gmr756.
27. Provata A., Katsaloulis P. Hierarchical multifractal representation of symbolic sequences and application to human chromosomes // *Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft. Matter. Phys.* 2010. Vol. 81, N 2: Art. No. 026102 Part 2.

28. Nagai N., Kuwata K., Hayashi T. et al. Evolution of the periodicity and the self-similarity in DNA sequence: a Fourier transform analysis // *Jpn. J. Physiol.* 2001. Vol. 51. P. 159–168.
29. Abramson G., Cerdeira H. A., Bruschi C. Fractal properties of DNA walks // *Biosystems.* 1999. Vol. 49. P. 63–70.
30. Provata A., Oikonomou T. Power law exponents characterizing human DNA // *Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft Matter. Phys.* 2007. Vol. 75:056102.
31. Тюнин А. П., Каретин Ю. А., Киселев К. В. Анализ изменения автокорреляционной функции цитозинового метилирования ДНК в составе генов стильбен синтаз в культуре клеток винограда амурского *Vitis amurensis* Rupr. // *Вестник КрасГАУ.* 2013. № 12. С. 108–113.
32. Oiwa N. N., Goldman C. On the analysis of large-scale genomic structures // *Cell Biochem. Biophys.* 2005. Vol. 42. P. 145–65.

References

1. Goldberger A. L., Amaral L. A., Glass L. et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation*, 2000, vol. 101, no. 23, pp. 215–220.
2. Thistle M. E., Schneider D. C., Gregory R. S. et al. Fractal measures of habitat fragmentation: maximum densities of juvenile cod occur at intermediate eelgrass complexity. *Mar. Ecol. Prog. Ser.*, 2010, vol. 405, pp. 39–56.
3. Jelinek H. F., Fernandez E. Neurons and fractals: how reliable and useful are calculations of fractal dimensions? *J. of Neurosci. Methods*, 1998, vol. 81, pp. 9–18.
4. Schierwagen A. Neuronal morphology: Shape characteristics and models. *Neurofiziologiya/Neurophysiology*, 2008, vol. 40, pp. 366–372.
5. Banerji A., Ghosh I. Fractal symmetry of protein interior: what have we learned? *Cell. Mol. Life Sci.*, 2011, vol. 68, pp. 2711–2737, doi: 10.1007/s00018-011-0722-6.
6. Cattani C. Wavelet Algorithms for DNA Analysis. *Algorithms in Computational Molecular Biology: Techniques, Approaches and Applications*, 2010, vol. 12, pp. 799–841.
7. Cattani C., Pierro G., Altieri G. Entropy and Multifractality for the Myeloma Multiple TET 2 Gene. *Mathematical Problems in Engineering*, 2011, Article ID 193761, pp. 14.
8. Cattani C. On the existence of wavelet symmetries in archaea DNA. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2012, Article ID 673934, pp. 21.
9. Pierro G. Sequence Complexity of Chromosome 3 in *Caenorhabditis elegans*. *Advances in Bioinformatics*, 2012, Article ID 287486, pp. 12.
10. Dey P., Banik T. Fractal dimension of chromatin texture of squamous intraepithelial lesions of cervix. *Diagnostic Cytopathology*, 2012, vol. 40, pp. 152–154.
11. Ferro D. P., Falconi M. A., Adam R. L. et al. Fractal characteristics of May — Grünwald — Giemsa stained chromatin are independent prognostic factors for survival in multiple myeloma. *PLoS ONE*, 2011, vol. 6, e20706.
12. Fukushima A., Kinouchi M., Kanaya S., Ikemura T. Statistical Analysis of Genomic Information: Long-Range Correlation in DNA Sequences. *Genome Informatics*, 2001, vol. 12, pp. 435–436.
13. Codling E. A., Plank M. J., Benhamou S. Random walk models in biology. *Journal of The Royal Society Interface*, 2008, vol. 5(25), pp. 813–834.
14. Fudenberg G., Mirny L. A. Higher-order chromatin structure: bridging physics and biology. *Current opinion in genetics & development*, 2012, vol. 22, pp. 115–124.
15. Sobottka M., Hart A. G. On the nucleotide distribution in bacterial DNA sequences. *Nature Precedings*, 2010, doi:10.1038/npre.2010.5245.1.
16. Lopes R., Betrouni N. Fractal and multifractal analysis: a review. *Medical image analysis*, 2009, vol. 13, pp. 634–649.
17. Kirillova O. V. Entropy concepts and DNA investigations. *Physics Letters A*, 2000, vol. 274, pp. 247–253.
18. Pantic I., Harhaji-Trajkovic L., Pantovic A. et al. Changes in fractal dimension and lacunarity as early markers of UV-induced apoptosis. *J. of Theor. Biol.*, 2012, vol. 303, pp. 87–92.
19. Albrecht-Buehler G. Fractal genome sequences. *Gene*, 2012, vol. 498, pp. 20–27, doi: 10.1016/j.gene.2012.01.090.
20. Cattani C., Pierro G. On the fractal geometry of DNA by the binary image analysis. *Bull. Math. Biol.*, 2013, vol. 75, pp. 1544–1570, doi: 10.1007/s11538-013-9859-9.
21. Klimopoulos A., Sellis D., Almirantis Y. Widespread occurrence of power-law distributions in inter-repeat distances shaped by genome dynamics. *Gene*, 2012, vol. 499, pp. 88–98, doi: 10.1016/j.gene.2012.02.005.

22. Hassan S. S., Choudhury P. P., Guha R. et al. DNA sequence evolution through Integral Value Transformations. *Interdiscip. Sci.*, 2012, vol. 4, pp. 128–132, doi: 10.1007/s12539-012-0103-3.
23. Stan C., Cristescu M. T., Luiza B. I., Cristescu C. P. Investigation on series of length of coding and non-coding DNA sequences of bacteria using multifractal detrended cross-correlation analysis. *J. Theor. Biol.*, 2013, vol. 321, pp. 54–62, doi: 10.1016/j.jtbi.2012.12.027.
24. Moreno P. A., Vélez P. E., Martínez E. et al. The human genome: a multifractal analysis. *BMC Genomics*, 2011, vol. 12, pp. 506, doi: 10.1186/1471-2164-12-506.
25. de Sousa Vieira M. Statistics of DNA sequences: a low-frequency analysis. *Phys. Rev. E.*, 1999, vol. 60, pp. 5932–5937.
26. Vélez P. E., Garreta L. E., Martínez E. et al. The *Caenorhabditis elegans* genome: a multifractal analysis. *Genet. Mol. Res.*, 2010, vol. 9, pp. 949–965, doi: 10.4238/vol9-2gmr756.
27. Provata A., Katsaloulis P. Hierarchical multifractal representation of symbolic sequences and application to human chromosomes. *Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft. Matter. Phys.*, 2010, vol. 81, no. 2: Art. No. 026102 Part 2.
28. Nagai N., Kuwata K., Hayashi T. et al. Evolution of the periodicity and the self-similarity in DNA sequence: a Fourier transform analysis. *Jpn. J. Physiol.*, 2001, vol. 51, pp. 159–168.
29. Abramson G., Cerdeira H. A., Bruschi C. Fractal properties of DNA walks. *Biosystems*, 1999, vol. 49, pp. 63–70.
30. Provata A., Oikonomou T. Power law exponents characterizing human DNA. *Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft Matter. Phys.*, 2007, vol. 75:056102.
31. Tiunin A. P., Karetin Iu. A., Kiselev K. V. Analiz izmeneniia avtokorellatsionnoi funktsii tsitozinovogo metilirovaniia DNK v sostave genov stil'ben sintaz v kul'ture kletok vinograda amurskogo *Vitis amurensis* Rupr. [Analysis of changes in autocorrelation function of DNA methylation of cytosine in the composition of stilbene synthase genes in cell culture of the Amur grape *Vitis amurensis* Rupr.]. *Vestnik KrasGAU [Bulletin of KrasGAU]*, 2013, no. 12, pp. 108–113. (In Russian)
32. Oiwa N. N., Goldman C. On the analysis of large-scale genomic structures. *Cell Biochem. Biophys.*, 2005, vol. 42, pp. 145–65.

Статья поступила в редакцию 2 июля 2015 г., принята 14 января 2016 г.

Сведения об авторе:

Каретин Юрий Александрович — научный сотрудник

Karetin Yuriy A. — Research Associate