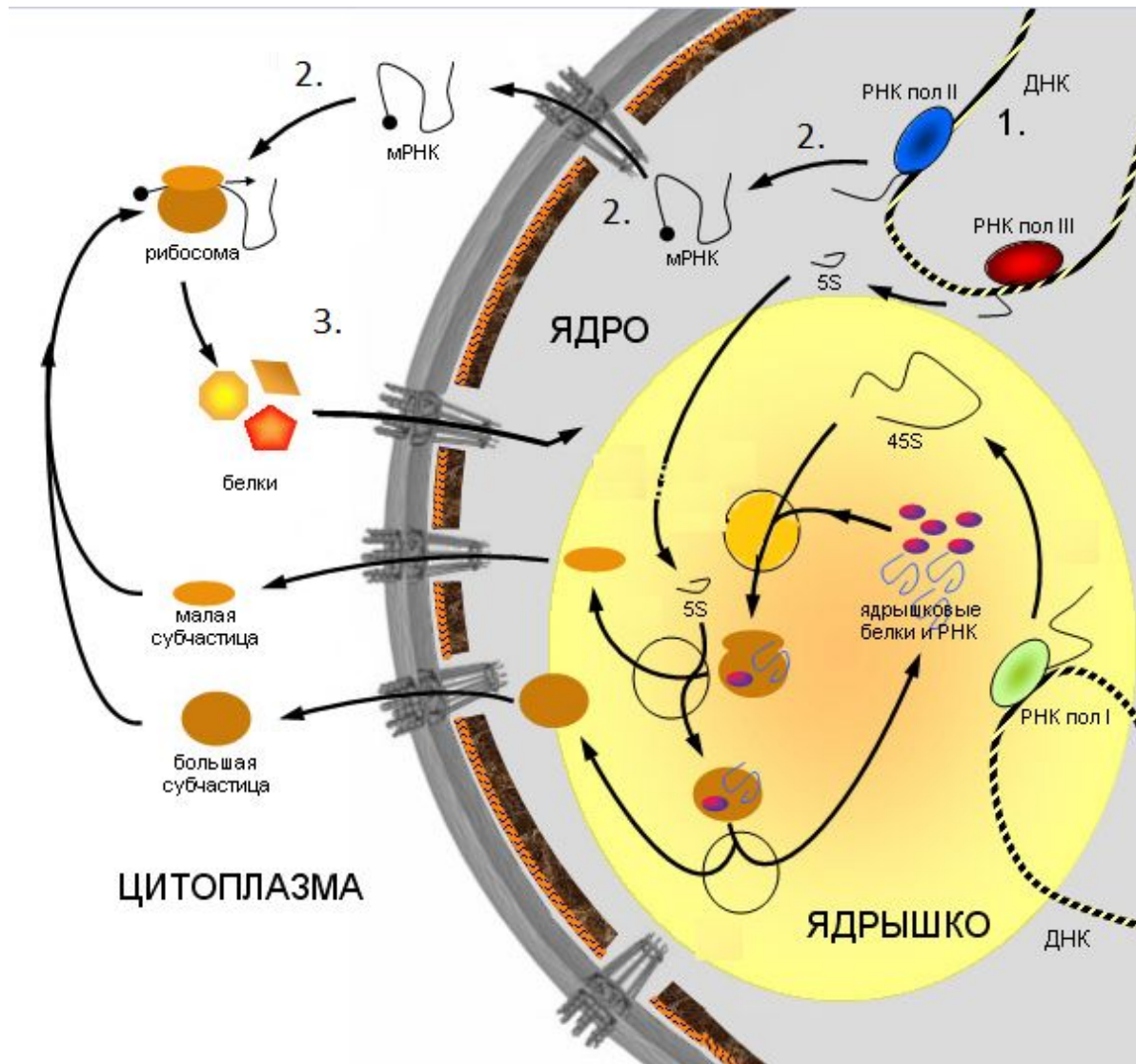


Регуляция экспрессии генов.

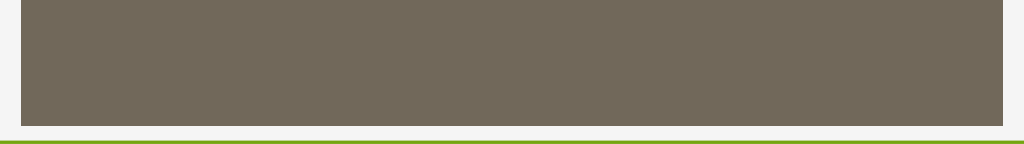
6 уровней контроля генной экспрессией





1. На уровне ДНК:
 - До начала транскрипции
 - Контроль во время транскрипции
 -
2. На уровне РНК:
 - Контроль во время транскрипции
 - Контроль за созреванием гРНК
 - Контроль за выходом зрелом мРНК из ядра
 - Контроль за расположением, деградацией мРНК
 - Во время трансляции
 -
3. Контроль на уровне Белка (ТФ)
 - Модификации Белков (частичный протеолиз, ковалентные модификации и т.д.)
 -
 - Которые влияют на транскрипцию (1)
 -

- 
1. Хроматин
 2. Локальная перестройка хроматина (АТФ-ЗКПХ, Гистоновый Код)
-

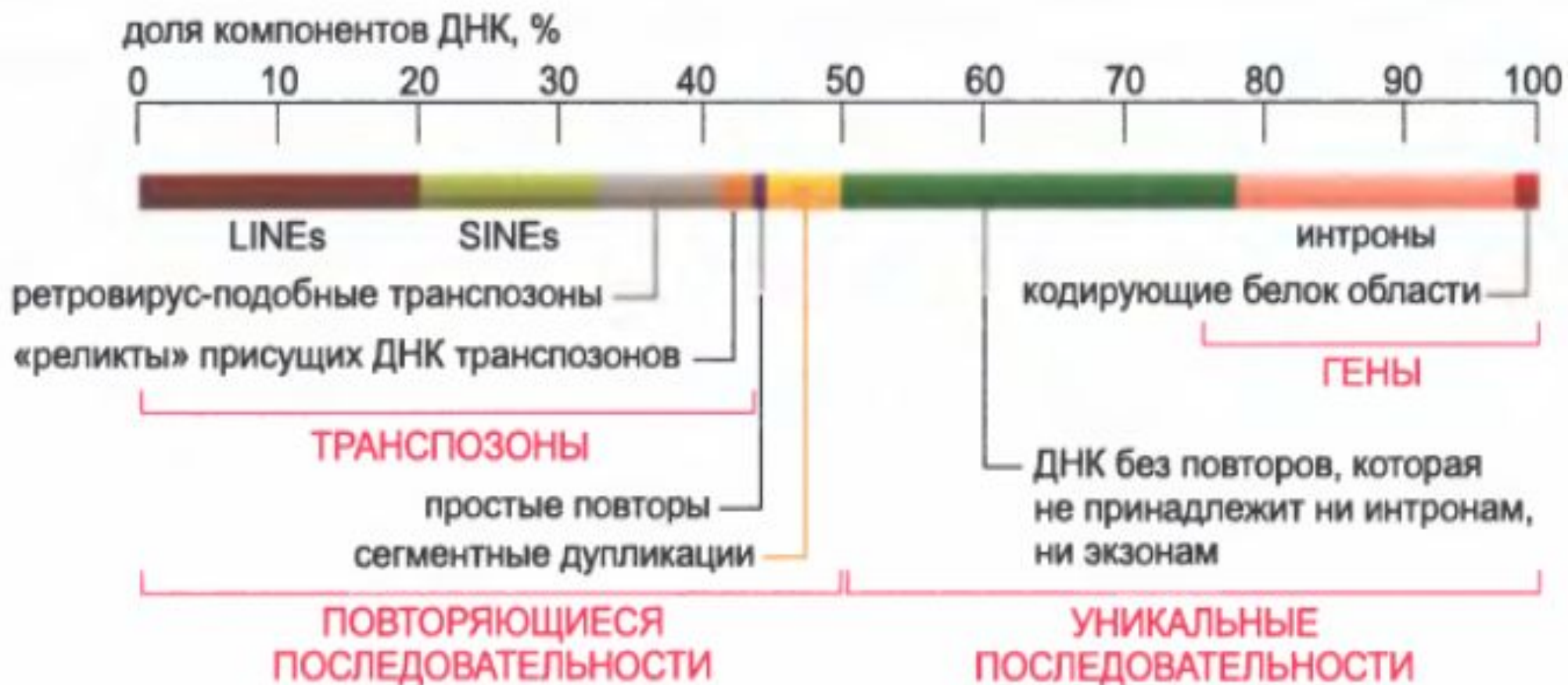


ХРОМАТИН:

- 1. ДНК
- 2. Белки

ДНК

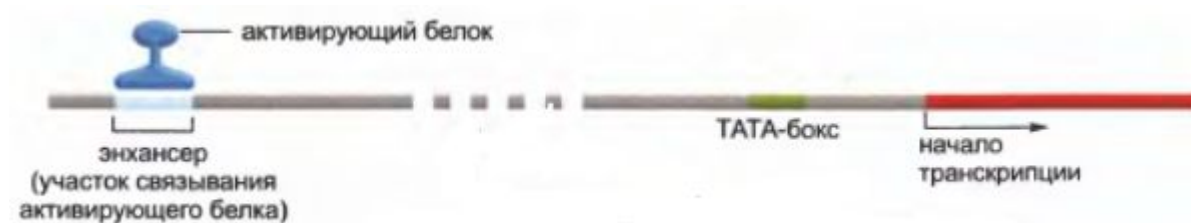
	ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ГЕНОМ
Длина ДНК	$3,2 \cdot 10^9$ пар нуклеотидов*
Число генов	примерно 25 000
Наибольший ген	$2,4 \cdot 10^6$ пар нуклеотидов
Средний размер гена	27 000 пар нуклеотидов
Наименьшее число экзонов на ген	1
Наибольшее число экзонов на ген	178
Среднее число экзонов на ген	10,4
Наибольший размер экзона	17 106 пар нуклеотидов
Средний размер экзона	145 пар нуклеотидов
Число псевдогенов**	более 20 000
Процентное содержание последовательностей ДНК в экзонах (кодирующие белки последовательности)	1,5 %
Процентное содержание ДНК в других высококонсервативных последовательностях***	3,5 %
Процентное содержание ДНК в многокопийных повторях	примерно 50 %



Ген



1. Область промотора и всех последовательностей в которых есть информация о белке. (альтернативный сплайсинг), структурной, каталитической или регуляторной РНК.

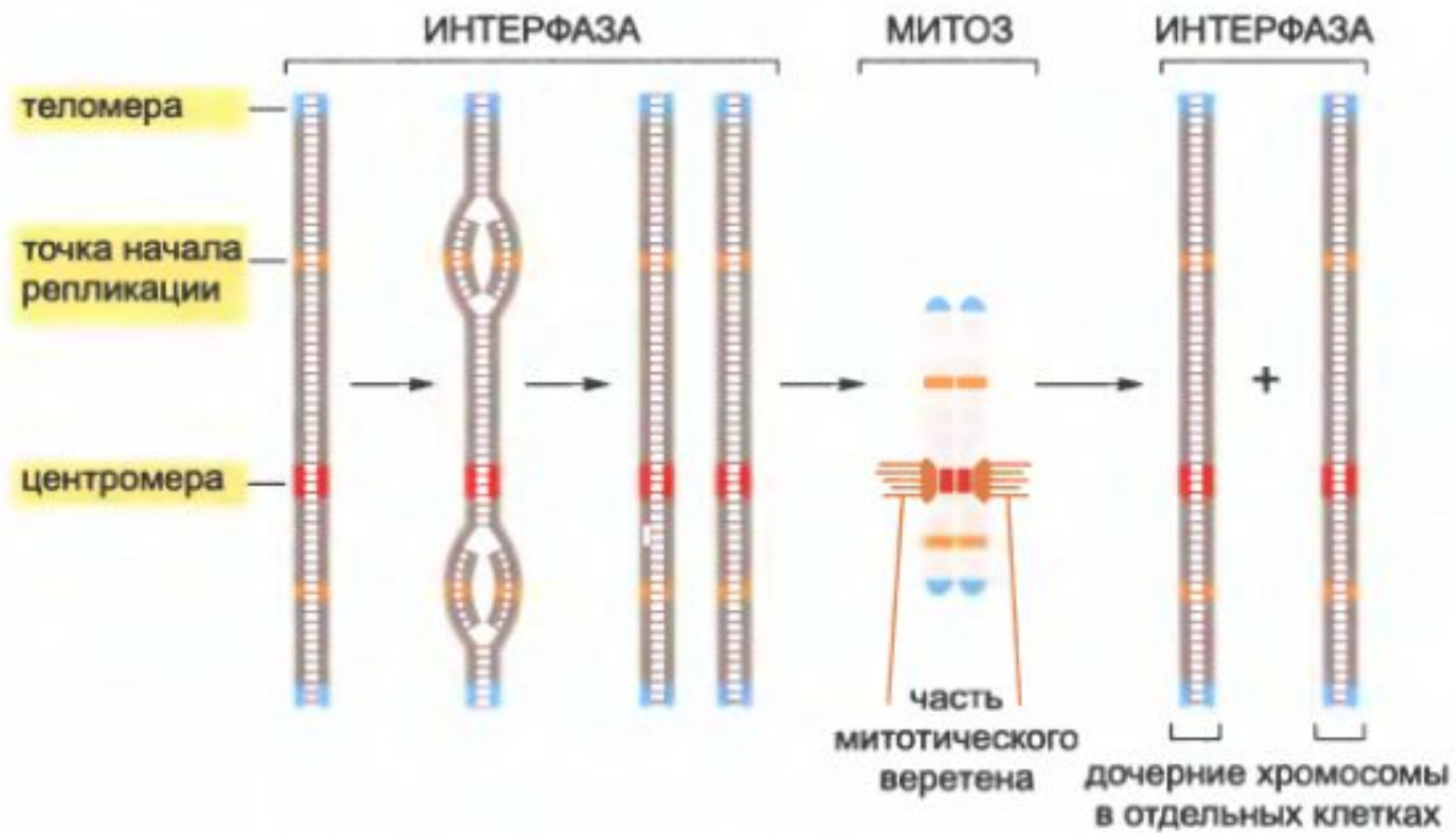


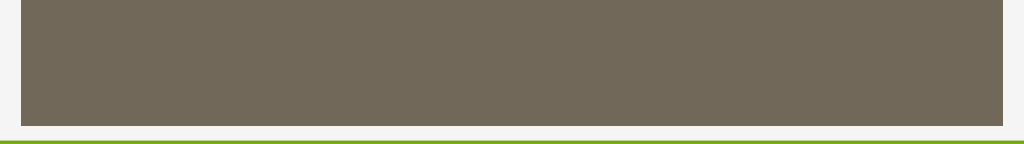
2. Промотор, последовательности с информацией о Белках и РНК, + регуляторная ДНК. + спейсерная ДНК

Если учитывать тот факт, что в ген входит регуляторная ДНК, то становится понятно насколько усложняется ГЕН у эукариот по сравнению с прокариотами.

Примеры регуляторной ДНК эукариот:

1. Энхансеры
2. Сайленсеры
3. Инсуляторы
4. Локусрегулирующая последовательность (locus control region LCR)





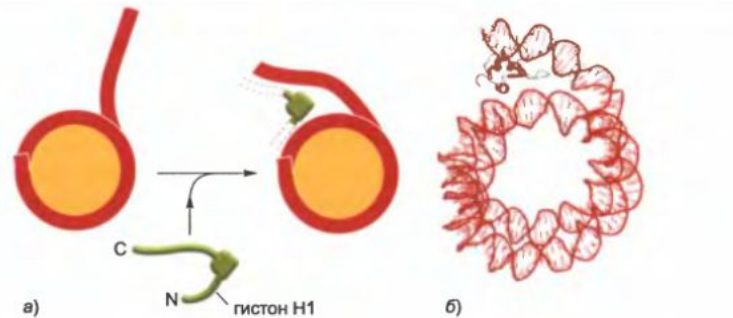
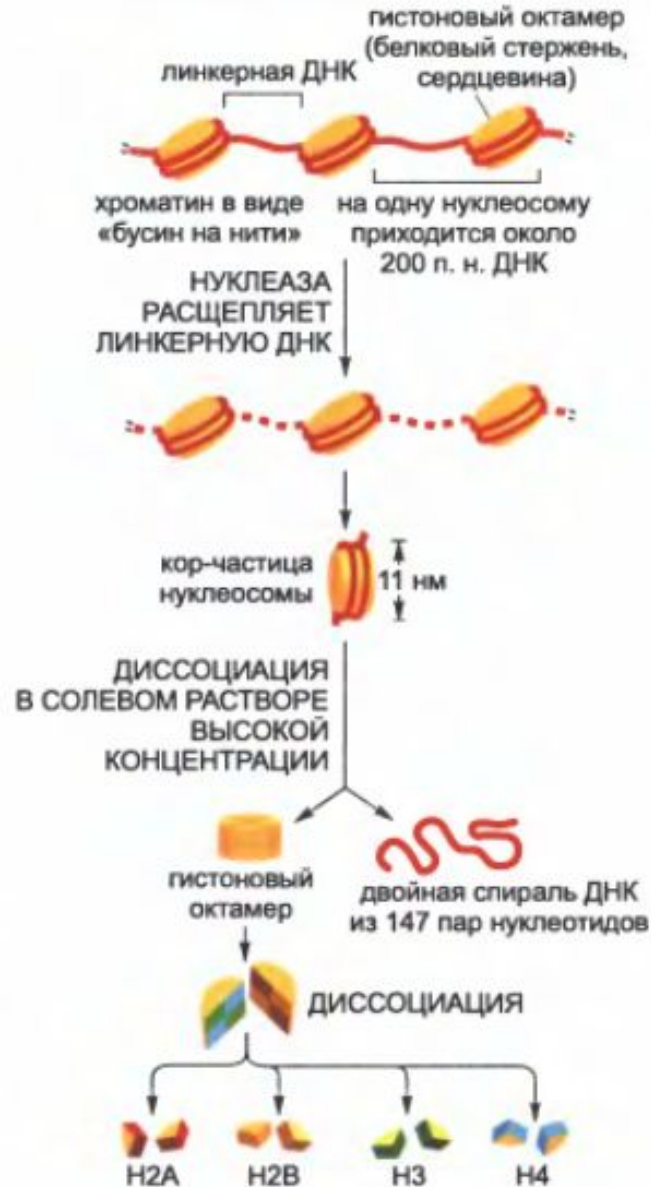
Белки.

Гистоновые белки.

Основные гистоны

(синтезируются и собираются во время S фазы)

- Нуклеосома (ДНК+Гистоновый КОР)
- Фибрилла (+H1 гистон)



Минорные гистоны

- Каждый тип гистонов, кроме гистона H4, представляет собой группу, состоящую из канонических гистонов и гистоновых вариантов.
- (Гистоновые варианты) заменяют основные гистоны в остальные периоды интерфазы (в основном в G-2 фазе).

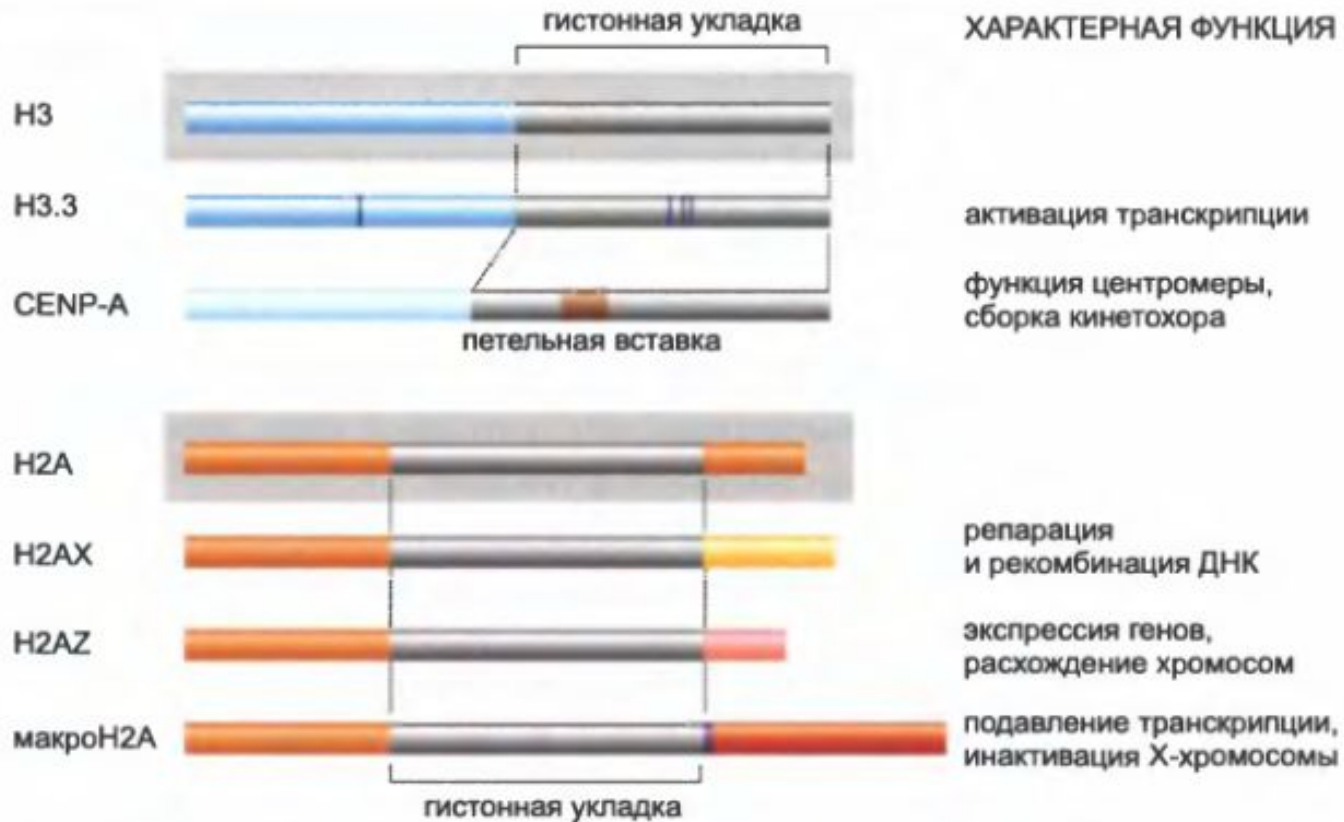
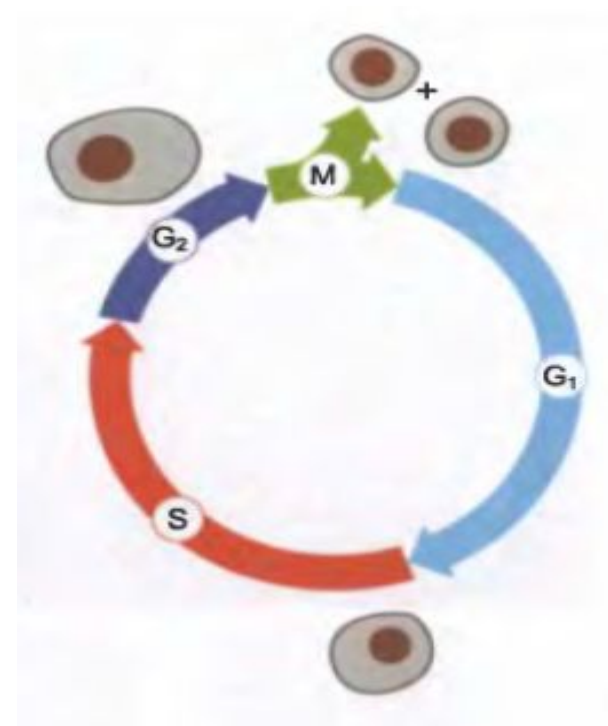


Рис. 4.41. Структура некоторых вариантов гистонов в сравнении с основным гистонем, который они заменяют. Эти гистоны встраиваются в нуклеосомы на определенных участках хромосом АТФ-зависимыми ферментами перестройки хроматина, которые действуют совместно с гистоновыми шаперонами (см. рис. 4.30). Разновидность гистона H3 CENP-A обсуждается позже в этой главе (см. рис. 4.48–4.51); другие разновидности обсуждаются в главе 7. Последовательности, которые окрашены по-разному в каждом варианте, отличаются от соответствующей последовательности основного гистона. (Переработано из K. Sarma and D. Reinberg, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 6: 139–149, 2005. С любезного разрешения Macmillan Publishers Ltd.)

Минорные Гистоны.

Встраиваются в G-2 фазе



Супер семья	семья	подсемейство	члены
Linker	H1	H1F	H1F0 , H1FNT , H1FOO , H1FX
		H1H1	HIST1H1A , HIST1H1B , HIST1H1C , HIST1H1D , HIST1H1E , HIST1H1T
ядро	H2O	H2AF	H2AFB1 , H2AFB2 , H2AFB3 , H2AFJ , H2AFV , H2AFX , H2AFY , H2AFY2 , H2AFZ
		H2A1	HIST1H2AA , HIST1H2AB , HIST1H2AC , HIST1H2AD , HIST1H2AE , HIST1H2AG , HIST1H2AI , HIST1H2AJ , HIST1H2AK , HIST1H2AL , HIST1H2AM
		H2A2	HIST2H2AA3 , HIST2H2AC
	H2B	H2BF	H2BFM , H2BFS , H2BFWT
		H2B1	HIST1H2BA , HIST1H2BB , HIST1H2BC , HIST1H2BD , HIST1H2BE , HIST1H2BF , HIST1H2BG , HIST1H2BH , HIST1H2BI , HIST1H2BJ , HIST1H2BK , HIST1H2B1 HIST1H2B1 , HIST1H2B1 , HIST1H2B1 , HIST1H2H1H1
		H2B2	HIST2H2BE
	H3	H3A1	HIST1H3A , HIST1H3B , HIST1H3C , HIST1H3D , HIST1H3E , HIST1H3F , HIST1H3G , HIST1H3H , HIST1H3I , HIST1H3J
		H3A2	HIST2H3C
		H3A3	HIST3H3
	H4	H41	HIST1H4A , HIST1H4B , HIST1H4C , HIST1H4D , HIST1H4E , HIST1H4F , HIST1H4G , HIST1H4H , HIST1H4I , HIST1H4J , HIST1H4K , HIST1H4L
		H44	HIST4H4

Свойства нуклеосомы:

1. Между аминокислотами гистонового кора и днк около 142 водородных связей.
2. Нуклеосома может занять почти любое место в ДНК, но занимает определенное за счёт взаимодействия с негистоновыми белками. С помощью АТФ-ЗКПХ, нуклеосомы могут перемещаться.
3. Нуклеосома Динамичная структура.



обвитая ДНК нуклеосома
существует в течение
250 миллисекунд



развернутая нуклеосома
существует 10–50
миллисекунд



вновь обвитая
нуклеосома



сайт-специфичный
ДНК-связывающий белок



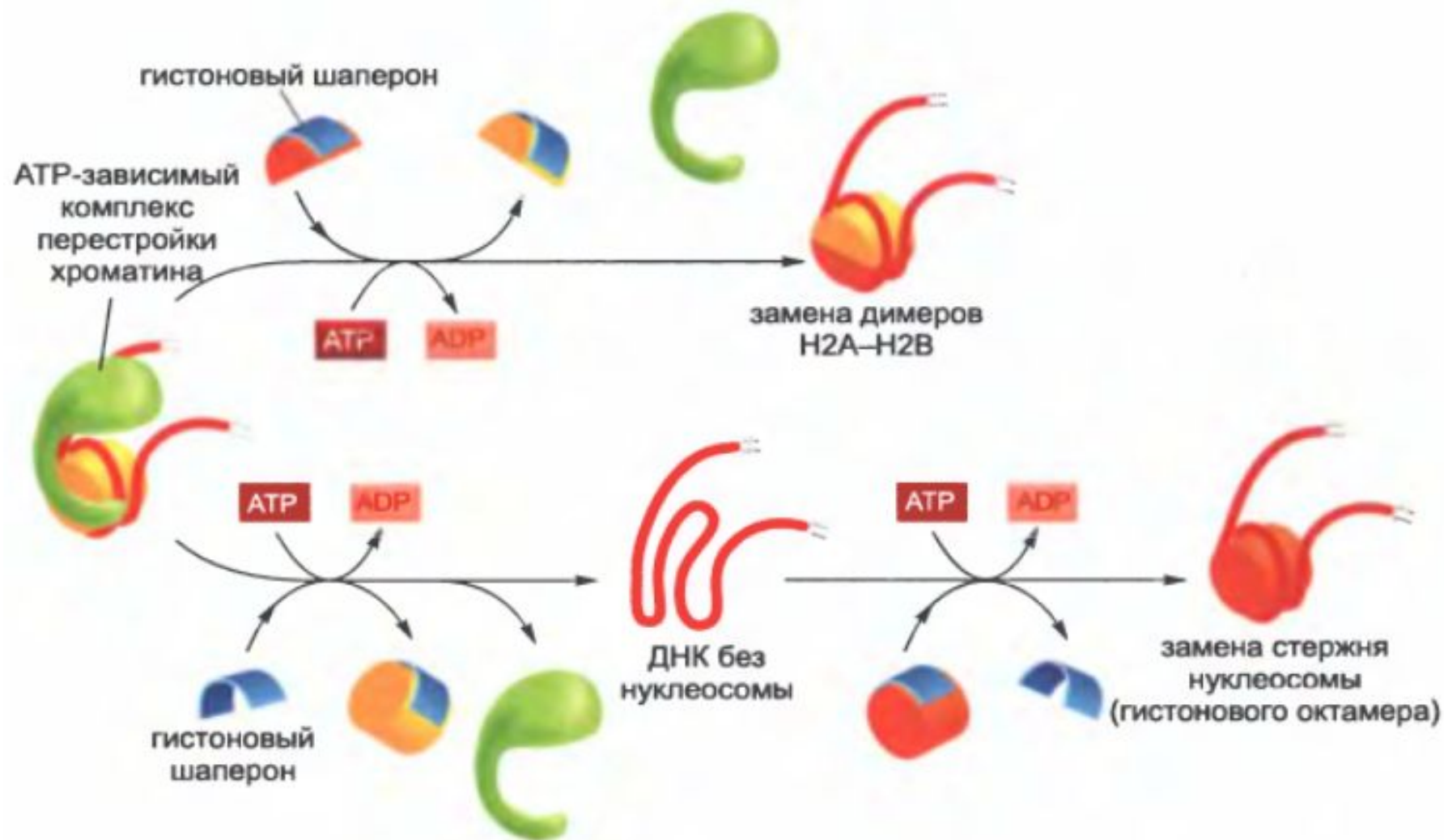
СВЯЗЫВАНИЕ
БЕЛКА

участок (сайт)
связывания



Замена в нуклеосоме основных гистонов на минорные, в основном, во время G-2 фазы.

АТФ-ЗКПХ прикрепляется к определенной области хроматина (с помощью РБ), таким образом замена основных гистонов на минорные происходит избирательно.



короткий участок
двойной спирали
ДНК



2 нм

хроматин в виде
«бусин на нити»



11 нм

30-нм хроматиновая
фибрилла из
упакованных
нуклеосом



30 нм

часть хромосомы
в растянутом виде



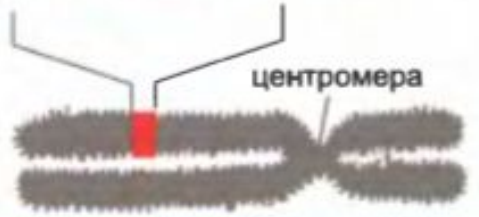
300 нм

конденсированный
участок
хромосомы



700 нм

целая
митотическая
хромосома



1400 нм

Упаковка хроматина

Модель организации интерфазной хромосомы



А) Хроматин из
интерфазного
ядра 30 нм.



Б) искусственно
«распакован»
ферментами.

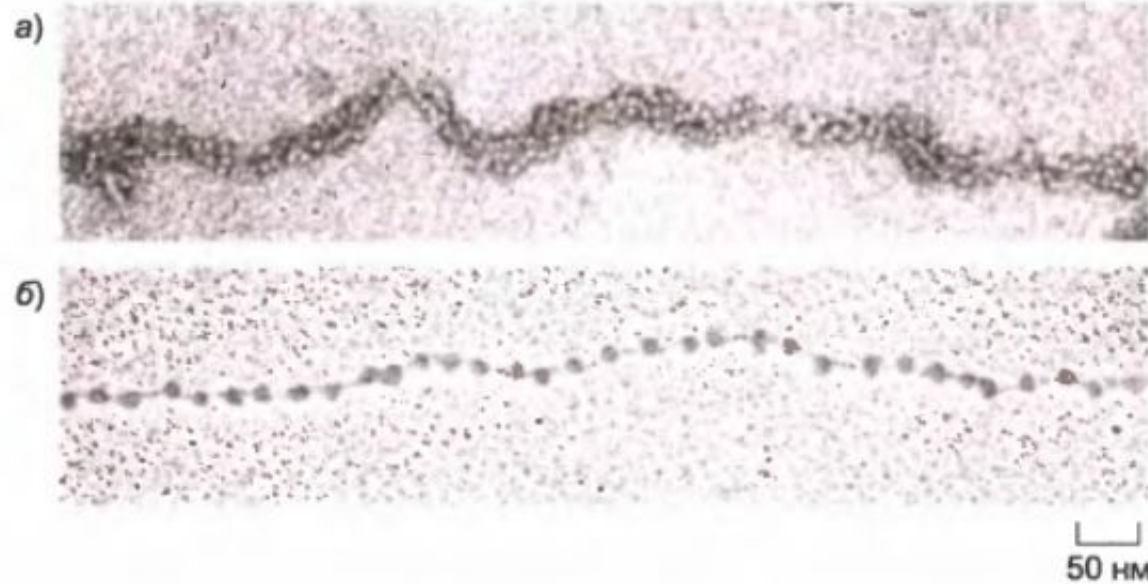


Рис. 4.22. Нуклеосомы как они есть в поле зрения электронного микроскопа. а) Хроматин, выделенный прямо из интерфазного ядра, выглядит как нить толщиной 30 нм. **б)** На этом электронном микрофото-снимке показан сегмент хроматина, который после выделения был искусственно «распакован», или разуплотнен, чтобы можно было различить нуклеосомы. (Снимок *а* любезно предоставила Barbara Hamkalo; фотография *б* была прислана Victoria Foe.)

До сих пор
неизвестно как
нуклеосомы
упакованы в
фибриллы, есть
2 модели

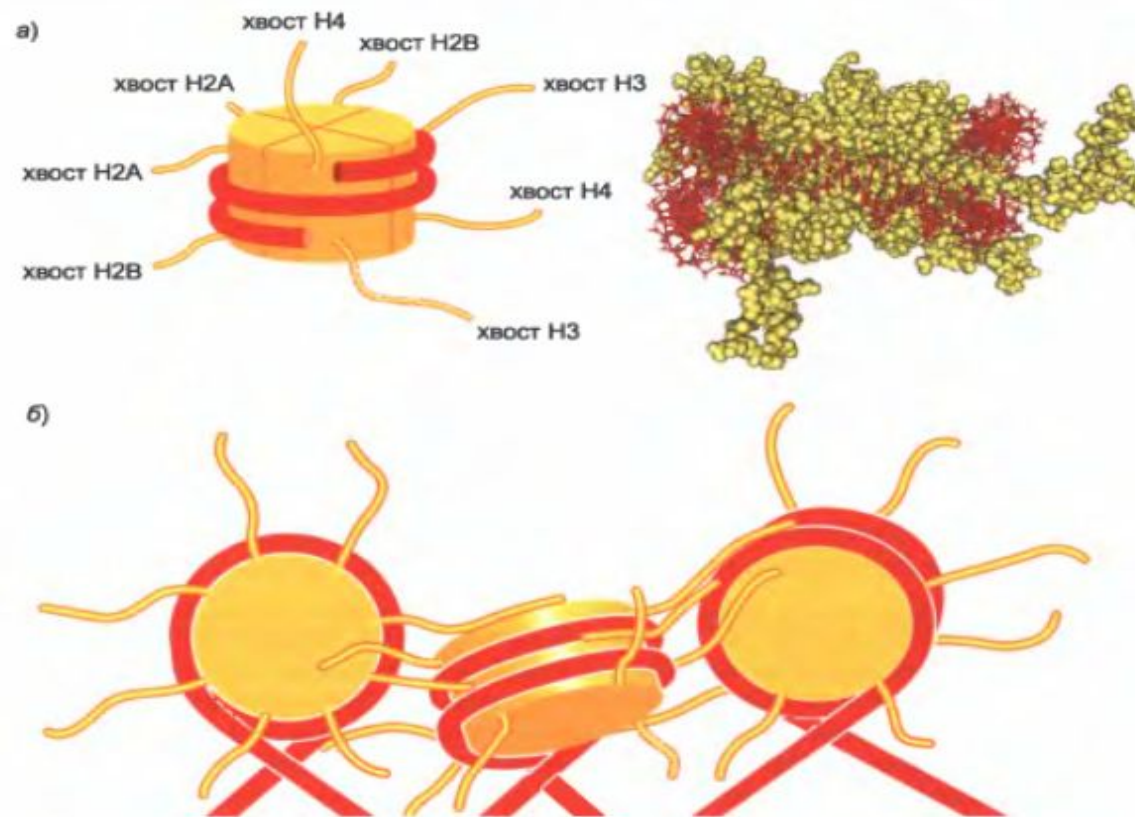


Рис. 4.33. Гипотетическая модель роли гистоновых хвостов в образовании 30-нм фибрилл. а) На этой иллюстрации схематически показаны приблизительные точки выхода восьми гистоновых хвостов (по одному от каждого гистонического белка), которые отходят от каждой нуклеосомы. Фактическая структура представлена в правой части рисунка. В полученной с высоким разрешением структуре нуклеосомы хвосты в значительной мере бесструктурны, что предполагает их чрезвычайную гибкость. б) Гипотетическая модель, показывающая, как гистоновые хвосты могут помогать упаковывать нуклеосомы в 30-нм фибриллы. Эта модель опирается 1) на экспериментальные данные, что гистоновые хвосты способствуют формированию 30-нм фибрилл, и 2) на определенную с помощью рентгеновской кристаллографии структуру нуклеосомы, в которой хвосты одной нуклеосомы находятся в контакте с гистоновым стержнем соседней нуклеосомы в образованной ими кристаллической решетке.

Модель 1

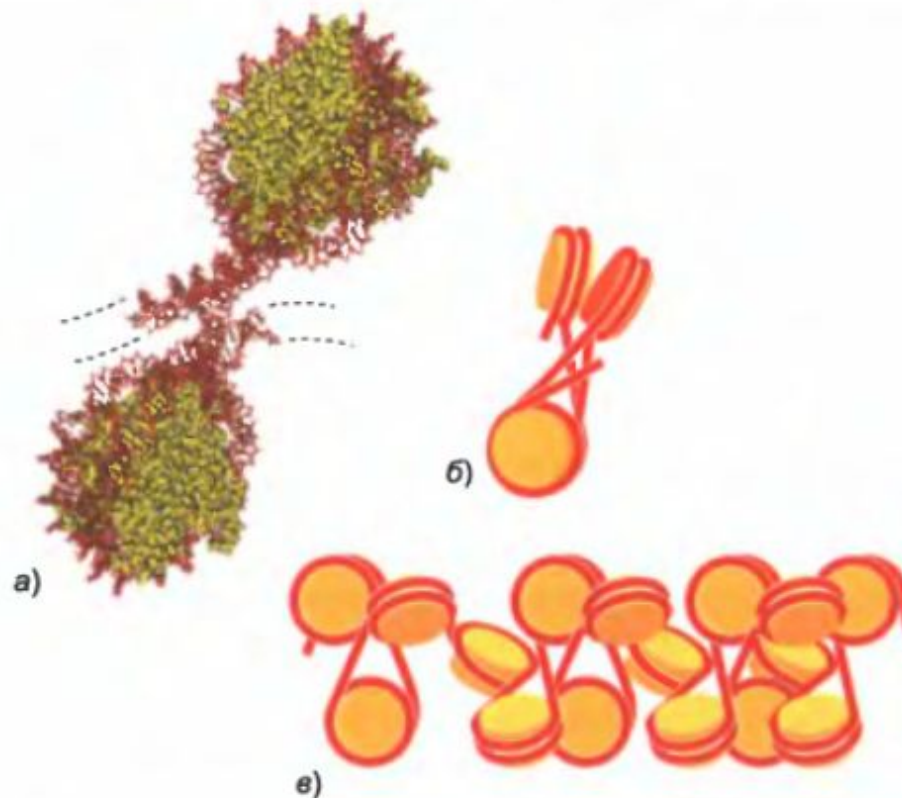


Рис. 4.31. Зигзагообразная модель 30-нм хроматиновой фибриллы. а) Конформация двух из четырех нуклеосом, входящих в тетрануклеосому, восстановлена по структуре, определенной рентгеноструктурным анализом. б) Схематическое изображение полной тетрануклеосомы; четвертая нуклеосома не видна, будучи совмещена с нижней нуклеосомой и расположена позади нее на этой схеме. в) Схематическое представление возможной зигзагообразной структуры, которая могла бы объяснить строение 30-нм хроматиновой фибриллы. (Переработано из С. L. Woodcock, *Nut. Struct. Mol. Biol.* 12: 639–640, 2005. С великодушного разрешения Macmillan Publishers Ltd.)

Модель 2

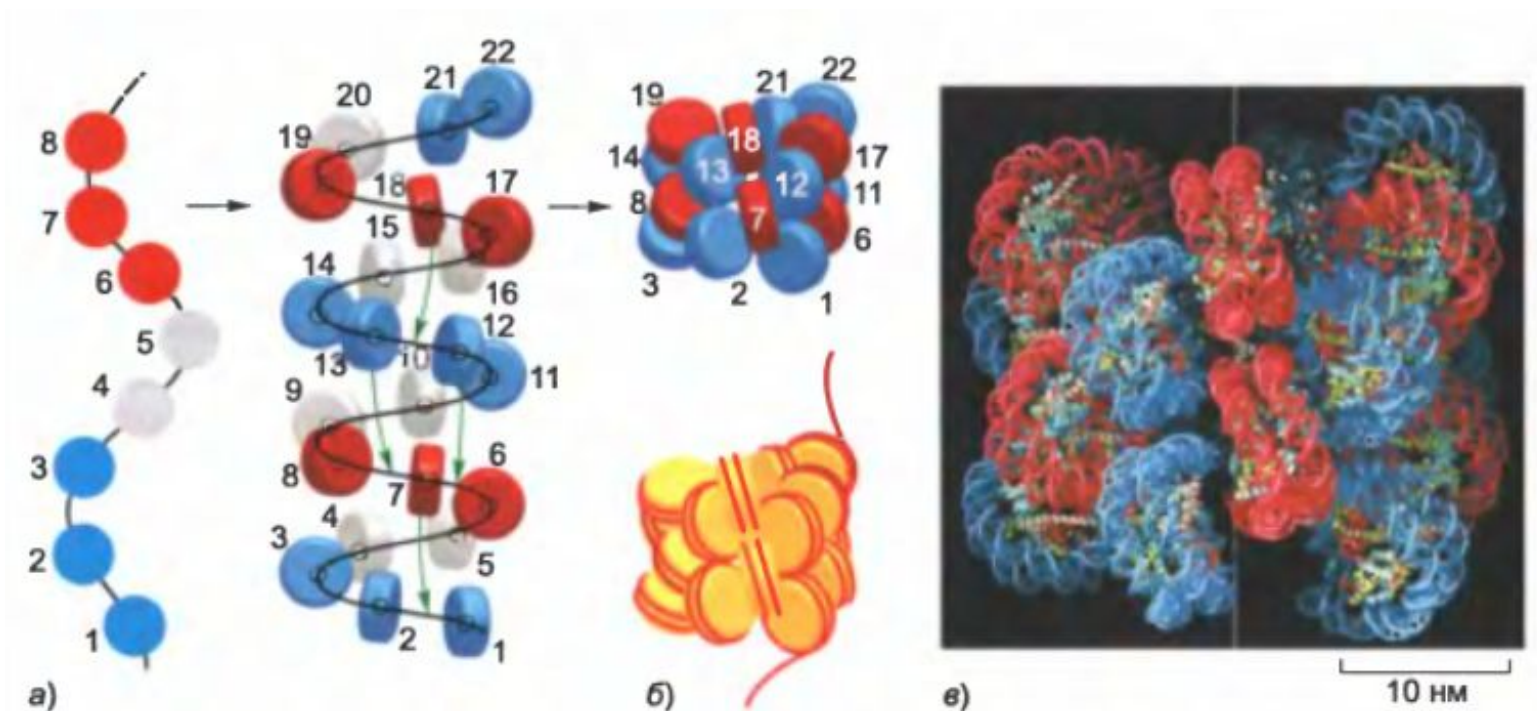
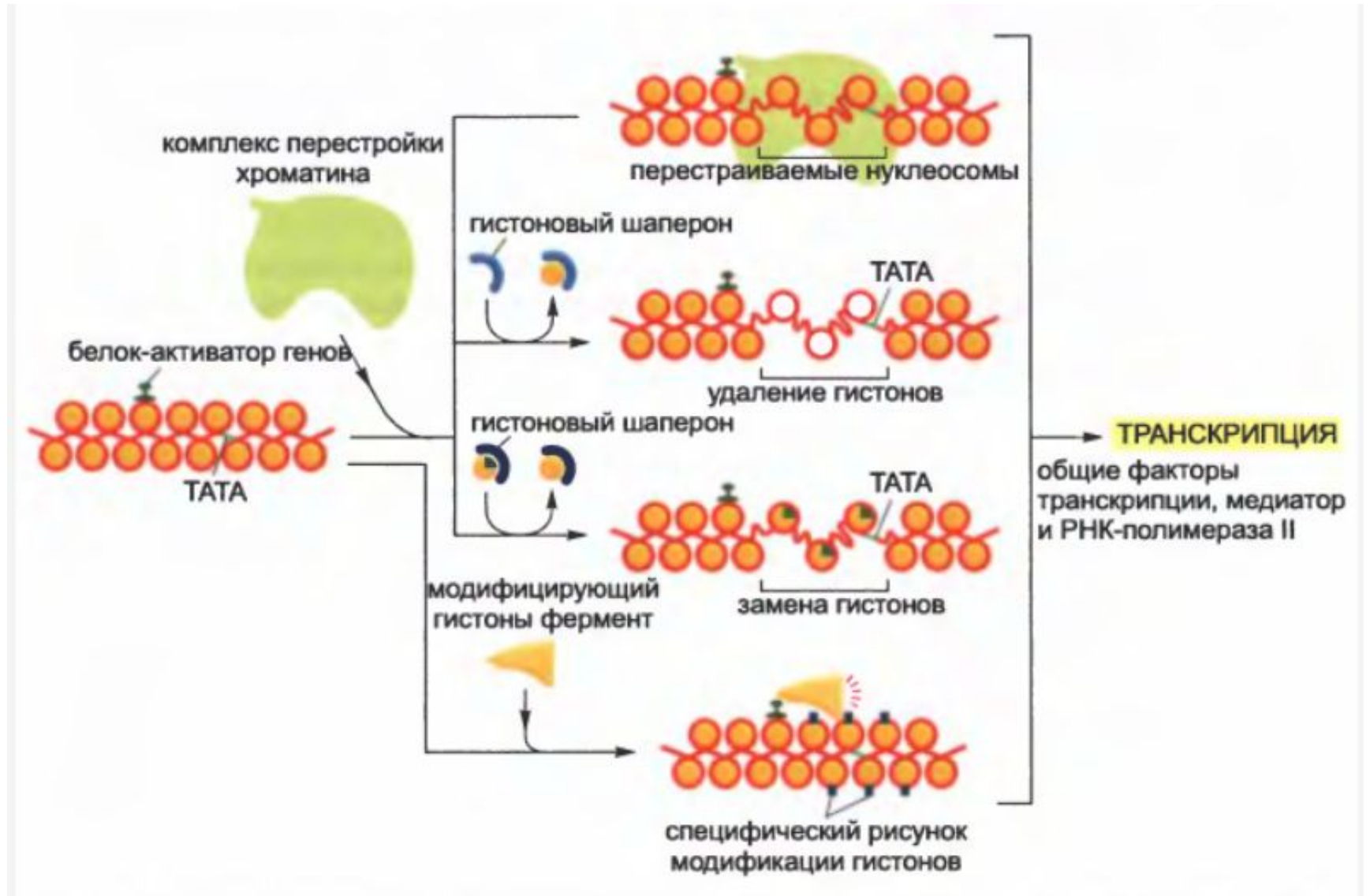


Рис. 4.32. Модель 30-нм хроматиновой фибриллы типа гребенчатого соленоида. а) Изображения, на которых использовано схематическое изображение нити с закодированными цветом нуклеосомами, чтобы показать, как образуется такой соленоид. б) Схематическое изображение конечной структуры на виде а. в) Структурная модель. Эта модель построена на основе полученной с помощью высокоразрешающей криоэлектронной микроскопии структуры нуклеосом, реконструированных из очищенных гистонов и молекул ДНК определенной длины и последовательности. Как нуклеосомные октамеры, так и линкерный гистон (обсудим ниже) были использованы для получения регулярно повторяющихся структур, содержащих до 72 нуклеосом. (Переработано из P. Robinson, L. Fairall, V. Huynh and D. Rhodes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 103: 6506–6511, 2006. С любезного разрешения National Academy of Sciences.)

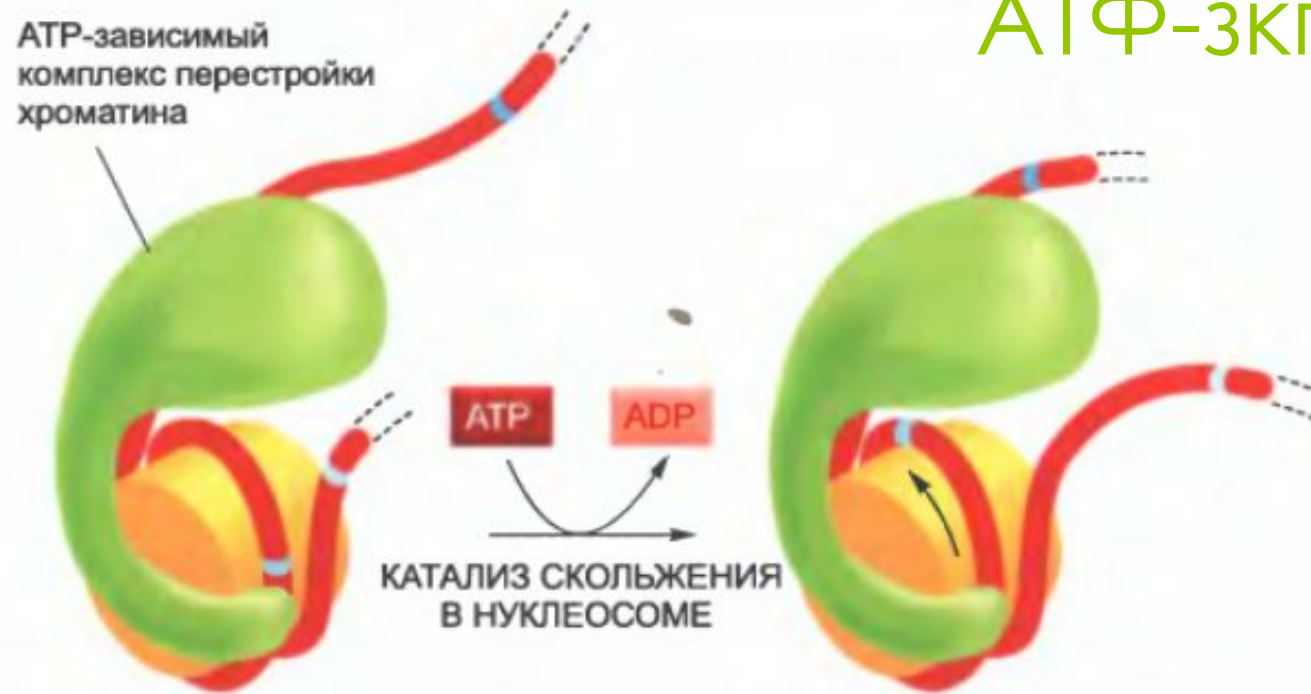


Локальная перестройка хроматина (АТФ-ЗКПХ, Гистоновый Код)

Локальная перестройка хроматина.



АТФ-ЗКПХ

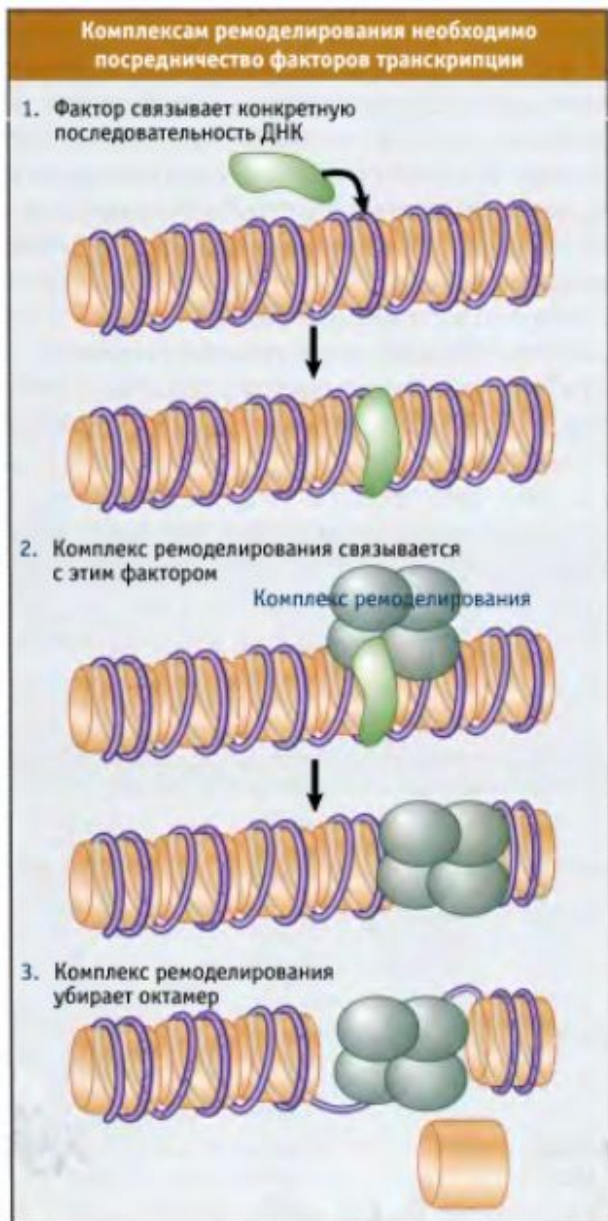


Функции:

1. Перемещает гистоновый кор по ДНК (во время транскрипции)
2. Удаляет нуклеосому
3. Заменяет нуклеосому
4. Перестраивает нуклеосому.

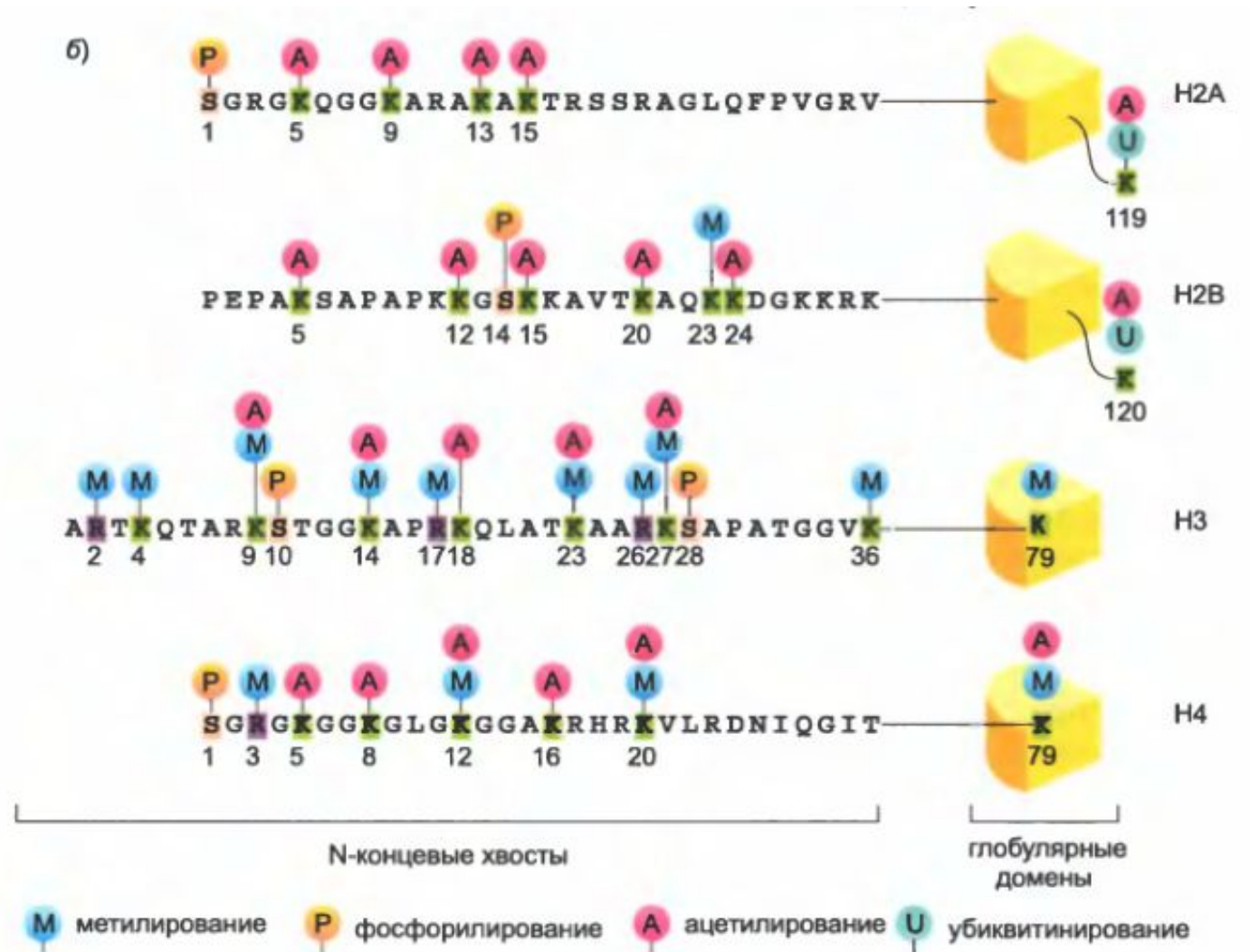
У человека десятки видов АТФ-ЗКПХ.

Каждый АТФ-ЗКПХ состоит примерно из 10 различных субъединиц.



1. Транскрипционный фактор связывается с конкретной последовательностью ДНК.
2. АТФ-ЗКПХ связывается с этим фактором
3. АТФ-ЗКПХ выполняет свою функцию

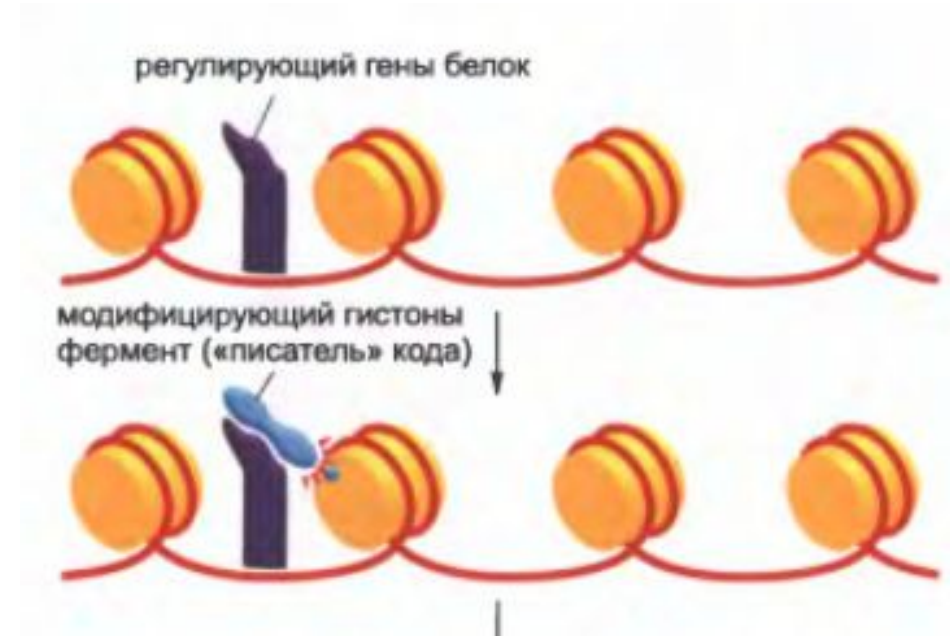
Гистоновый код – это один из способов регуляции генов, он состоит из определенных меток (ковалентных модификаций) на гистонах, появляется с помощью Код-Записывающих-Комплексов, считывается с помощью Код-Считывающих-Комплексов, и в зависимости от кода реализуется определённая биологическая функция (увеличение или уменьшение экспрессии гена/генов, как и когда должен экспрессироваться тот или иной ген, репарация ДНК)



Код-Записывающий-Комплекс (КЗК)

1. Регуляторный белок (Специфический Транскрипционный Фактор) – Привлекает КЗК в определённое место на ДНК, откуда он и начинает действовать.
2. КЗК – имеет в своем составе ферменты которые ковалентно модифицируют гистоны (Гистонацетилтрансферазы (ацетируют) Гистондеацетилазы (убирают ацетилирование) и т.д.
3. Чтобы распространить свою метку на гистоны нескольких нуклеосом КЗК работают вместе с КСК и АТФ-Зависимым Комплексом Перестройки Хроматина (АТФ-3КПХ)

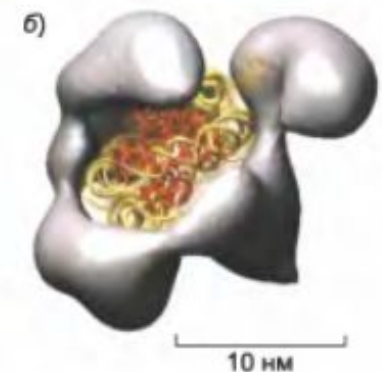
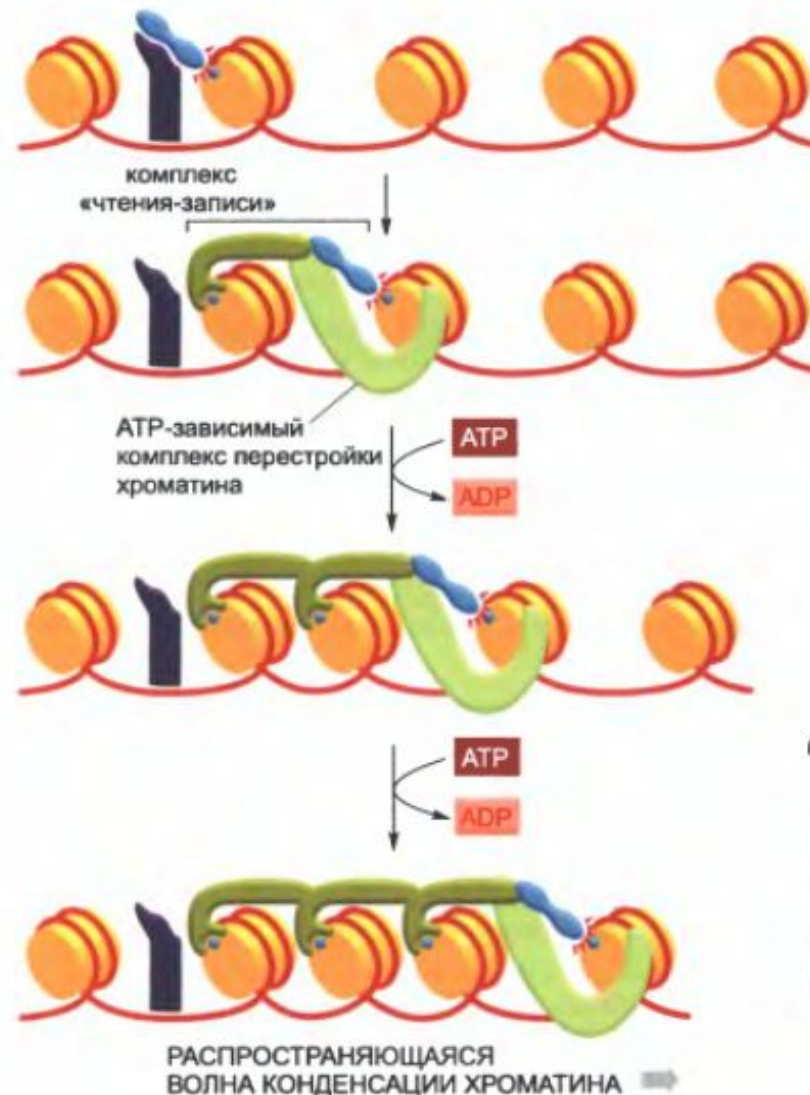
Образуя комплекс ЧТЕНИЯ-ЗАПИСИ



Комплекс чтения – записи

Содержит в себе:

- Код-Записывающий-Комплекс
- (в составе которого ферменты ковалентно модифицирующие гистоны)
- Код-Считывающий-Комплекс
- АТФ- Зависимый Комплекс Перестройки Хроматина
- И скорее всего, еще несколько белков о которых пока неизвестно точно.

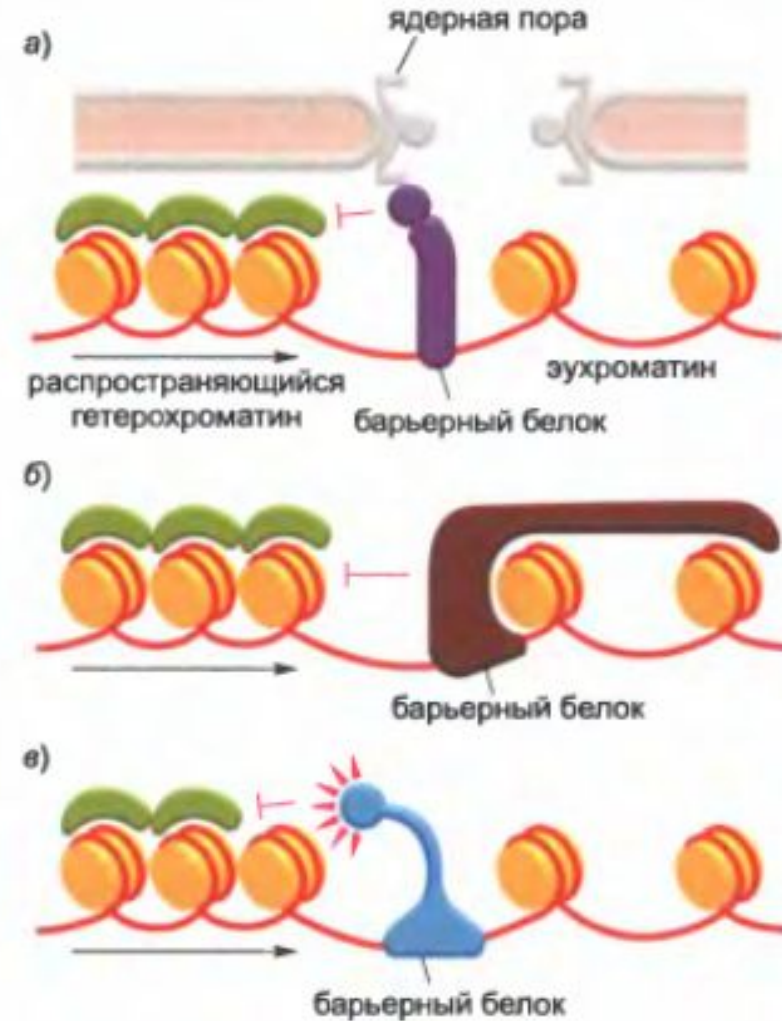


Что препятствует
распространению метки ?

Барьерные
Последовательности

Например:

- HS-4 (отделяет гетерохроматин от
В-глобинового домена), её
добавляют по концам
экспериментально встраиваемой
последовательности в геном
млекопитающих, чтобы защитить
её от у молкания
гетерохроматином



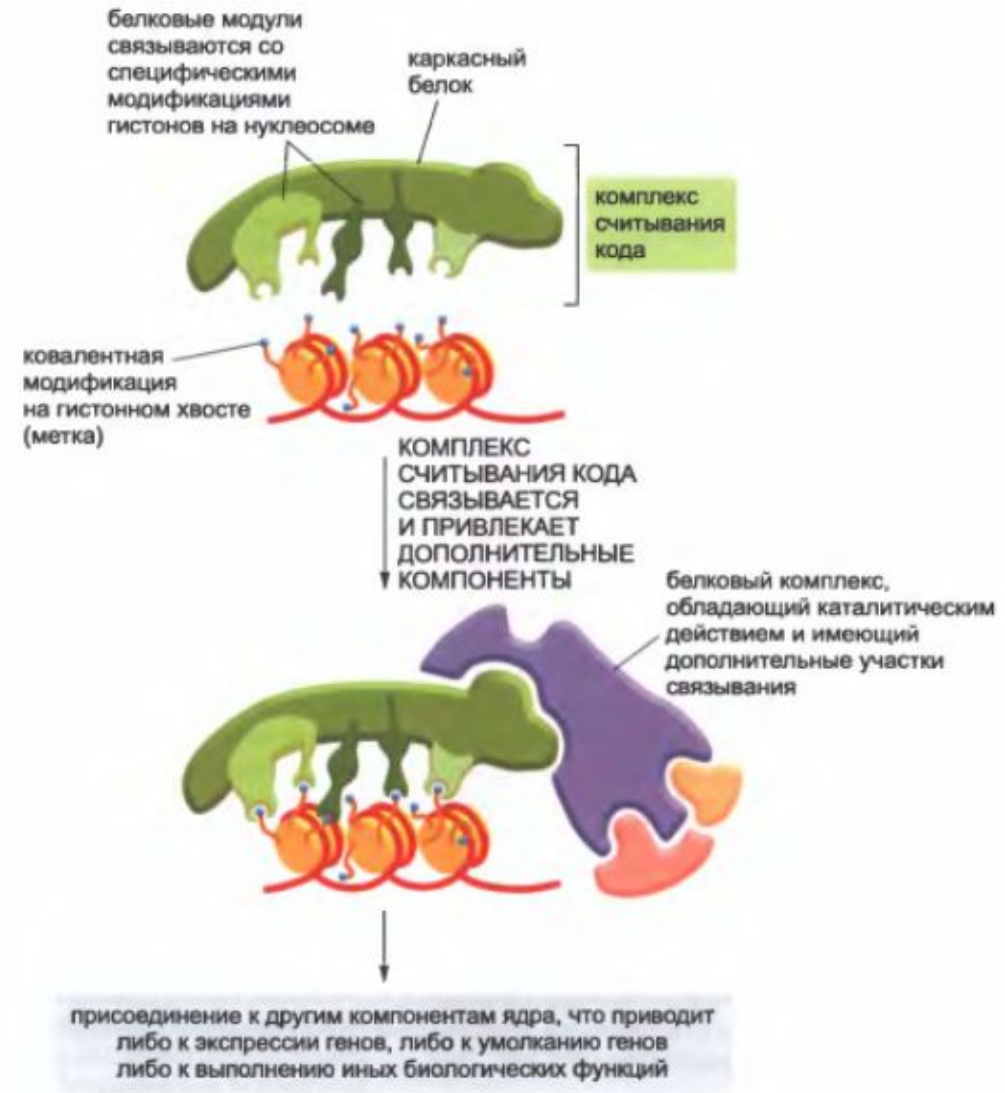
Код-Считывающий-Комплекс (КСК)

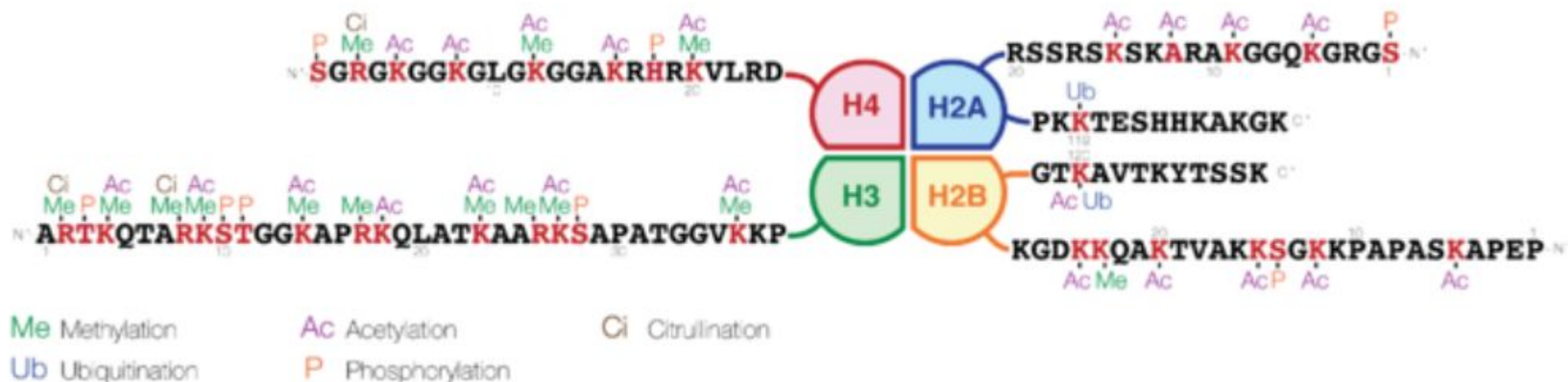
Состоит из:

- Каркасного белка
- Белковых модулей которые связываются со специфическими модификациями на хромосоме.

-
Привлекает белковые комплексы, которые:

- Увеличивают или уменьшают экспрессию гена/генов
- Репарируют поврежденную ДНК





- | | | | |
|-------------------------|------------------------|-------------------|---------------------|
| 1. Метилирование: | 2. Ацетилирование: | 3. Цитруллинация | 4. Фосфорилирование |
| - Лизина | - Лизина | - Аргинина | - Серина |
| - Аргинина | | | - Треонина |
| | | | - Тирозина |
| 5. Убиквитинилирование: | 6. ADP-рибозилирование | 7. Сумоилирование | |
| - Лизина | - Лизина | - Лизина | |

1. Метилирование:

- Лизина

Добавление одной, двух или многих метильных групп к лизину мало влияет на химический состав гистона;

Метилирование оставляет заряд лизина нетронутым и добавляет минимальное количество атомов, поэтому стерические взаимодействия практически не затрагиваются.

Однако белки, содержащие Tudor, chromo или PHD домены, среди прочего, могут распознавать метилирование лизина с исключительной чувствительностью и дифференцировать моно, ди и триметиллизин, в той степени,

в которой для некоторых лизинов (например, H4K20) моно, ди и три-метилирование, по-видимому, имеет разные значения.

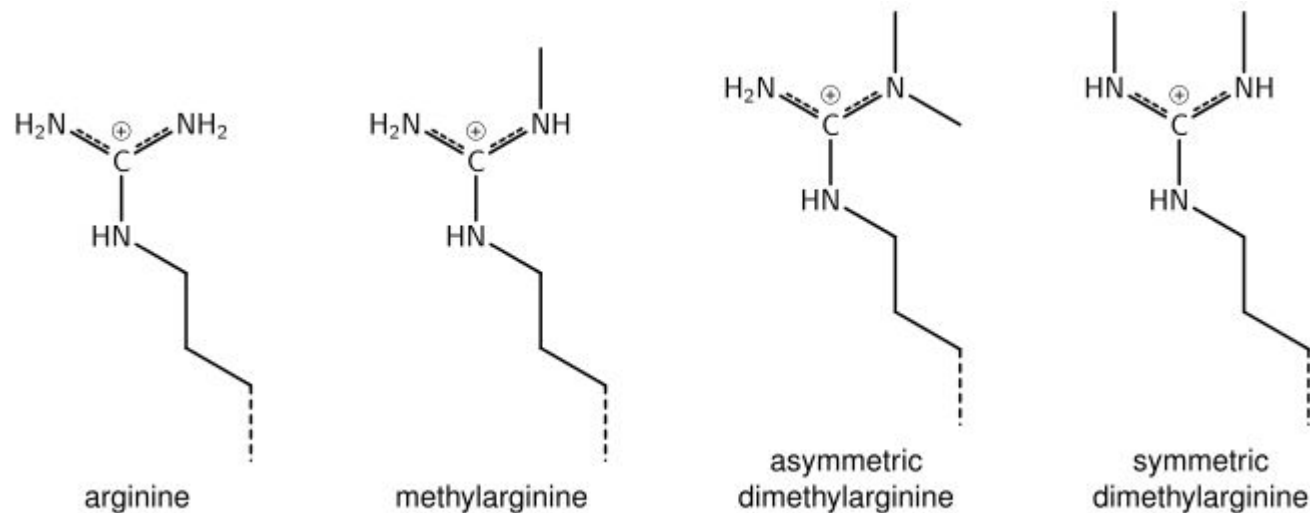
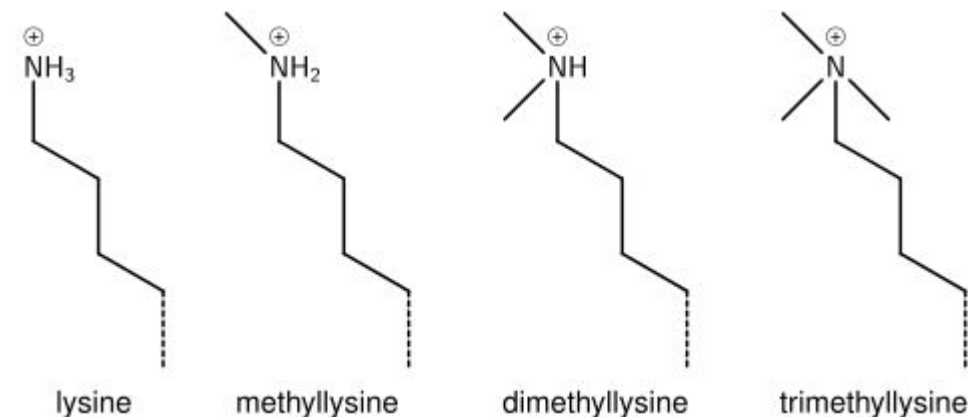
Из-за этого метилирование лизина имеет тенденцию быть очень информативным признаком и доминирует

над известными функциями модификации гис

- Аргинина

То, что было сказано выше о метилировании лизина, также применимо к метилированию аргинина, и некоторые белковые домены, например, домены Tudor, могут быть специфичными для метиларгинина вместо метиллизина. Известно, что аргинин является моно- или диметилированным, а метилирование может быть симметричным

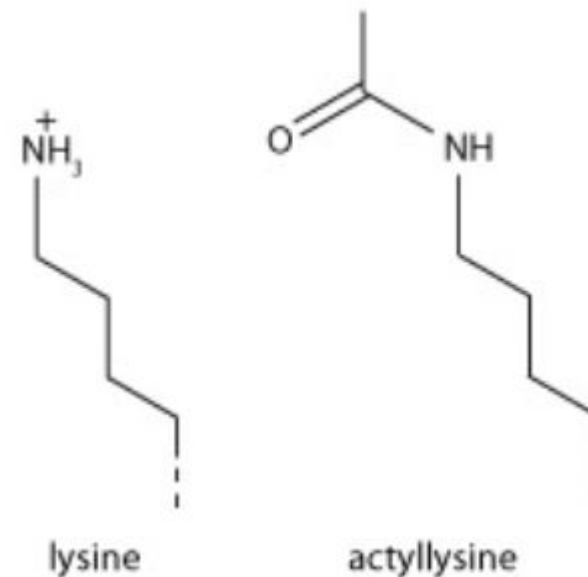
или асимметричным, возможно,



Ацетилирование - добавление ацетильной группы оказывает

Основное воздействие на лизин, поскольку нейтрализует положительный заряд. Это уменьшает электростатическое притяжение между гистонem и отрицательно заряженным основанием ДНК, ослабляя структуру хроматина; высокоацетилированные гистоны образуют более доступный Хроматин.

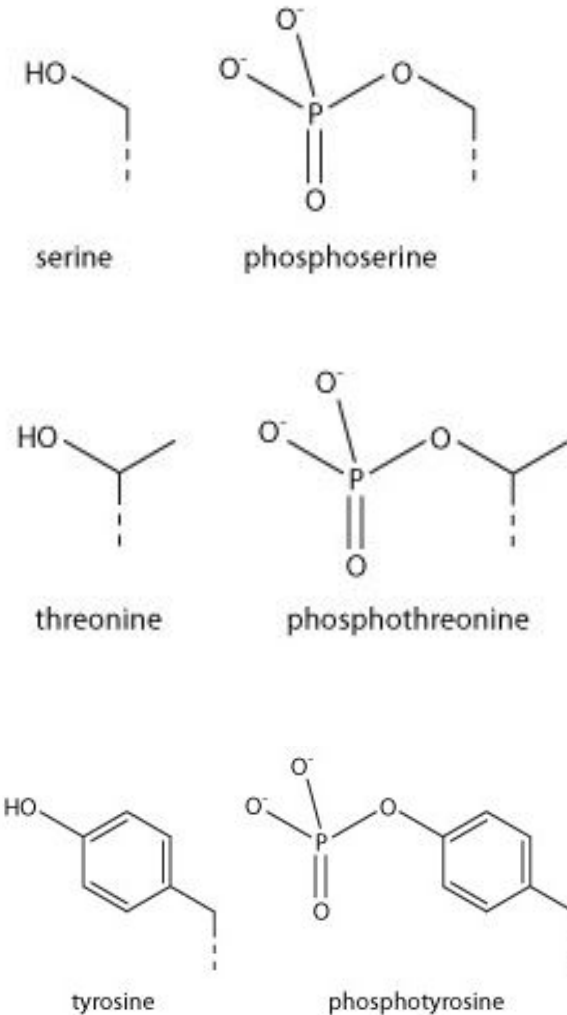
Цитруллинация - пептидиларгининдеиминазы (PAD), гидролизуют иминную группу аргининов и присоединяют кетогруппу, так что на аминокислотном остатке остается один менее положительный заряд. Этот процесс участвует в активации экспрессии генов, делая модифицированные гистоны менее прочно связанными с ДНК и, таким образом, делая хроматин более доступным.



4. Фосфорилирование.

- Серина
- Треонина
- Тирозина
-

Добавление отрицательно заряженной фосфатной группы может привести к серьезным изменениям в структуре белка, что приводит к хорошо охарактеризованной роли фосфорилирования в управлении функцией белка. Не ясно, какие структурные последствия имеет фосфорилирование гистонов, но фосфорилирование гистонов имеет четкие функции в качестве посттрансляционной модификации, и были охарактеризованы домены связывания, такие как BRCT. Например, фосфорилирование H3S10 является как активирующим транскрипцию, что предположительно связано с раскрытием хроматина, так и участвующим в конденсации хромосом, делая хроматин еще более недоступным



Участие гистоновых модификаций в экспрессии генов.

Примеры модификаций гистонов в регуляции транскрипции

Тип модификации	гистон								
	H3K4	H3K9	H3K14	H3K27	H3K79	H3K36	H4K20	H2BK5	H2BK20
моно-метилирование	активация [38]	активация [39]		активация [39]	активация [39] [40]		активация [39]	активация [39]	
ди-метилирование		репрессии [41]		репрессии [41]	активация [40]				
три-метилирование	активация [42]	репрессии [39]		репрессии [39]	активация, [40] репрессия [39]	активация		репрессии [41]	
ацетилирование	активация [43]	активация [42]	активация [42]	активация [44]					активация

Активно транскрибируемые гены

Триметилирование H3 лизина 4 (H3K4me3)

Это триметилирование происходит на промоторе активных генов и осуществляется комплексом COMPASS.

Несмотря на сохранение этого комплекса и модификации гистонов от дрожжей до млекопитающих, не совсем ясно, какую роль играет эта модификация. Однако это отличный знак активных промоторов, и уровень

этой модификации гистонов у промотора гена в целом коррелирует с транскрипционной активностью гена.

Формирование этой метки связано с транскрипцией довольно запутанным образом: на ранней стадии транскрипции гена РНК-полимераза II претерпевает переход от инициации к «удлинению», отмеченный изменением состояний фосфорилирования терминального домена РНК-полимеразы II С (CTD).

Тот же самый фермент, который фосфорилирует CTD, также фосфорилирует комплекс Rad6 который, в свою

очередь, добавляет метку убиквитина к H2B K123 (K120 у млекопитающих). H2BK123Ub встречается во всех

транскрибируемых областях, но эта метка необходима для того, чтобы COMPASS триметилировал H3K4 на промоторах.

Триметилирование H3 лизина 36 (H3K36me3)

Это триметилирование происходит в организме активных генов и депонируется метилтрансферазой Set2.

Этот белок ассоциируется с удлинённой РНК-полимеразой II, а H3K36Me3 указывает на активно транскрибируемые гены. H3K36Me3 распознаётся комплексом деацетилазы гистонов Rpd3, который

Репрессированные гены

Триметилирование H3 лизина 27 (H3K27me3) Эта модификация гистонов депонируется поликомб- комплексом PRC2. Он является четким маркером репрессии генов и, вероятно, связан с другими белками для осуществления репрессивной функции. Другой многокомпонентный комплекс, PRC1, может связывать H3K27me3 и добавляет модификацию гистонов H2AK119Ub, которая способствует уплотнению хроматина. На основании этих данных представляется, что PRC1 набирается благодаря действию PRC2, однако недавние исследования показывают, что PRC1 набирается на тех же сайтах в отсутствие PRC2.

Ди и триметилирование H3 лизина 9 (H3K9me2 / 3) H3K9me2 / 3 является хорошо охарактеризованным маркером гетерохроматина и поэтому тесно связан с репрессией генов. Образование гетерохроматина лучше всего изучено на дрожжах *Schizosaccharomyces pombe*, где он инициируется рекрутированием РНК-индуцированного транскрипционного молчания комплекса (RITS) в двухцепочечные РНК, полученные из центромерных повторов. РИЦ новобранцев Clr4 гистонов метилтрансфераза, сдавшего H3K9me2 / 3.

Этот процесс называется метилированием гистонов. H3K9Me2 / 3 служит сайтом связывания для рекрутирования Swi6 (гетерохроматиновый белок 1 или HP1, другой классический маркер гетерохроматина)

Бивалентные промоутеры

Анализ модификаций гистонов в эмбриональных стволовых клетках (и других стволовых клетках) выявил множество промоторов генов, несущих как H3K4Me3, так и H3K27Me3, иными словами, эти промоторы одновременно демонстрируют как активирующие, так и репрессирующие метки. Эта своеобразная комбинация модификаций отмечает гены, которые готовы к транскрипции; они не требуются в стволовых клетках, но быстро требуются после дифференциации в некоторые линии. Как только клетка начинает дифференцироваться, эти бивалентные промоторы превращаются в активные или репрессивные состояния в зависимости от выбранной линии.

Другие функции.

Повреждение ДНК

Маркировка участков повреждения ДНК является важной функцией для модификации гистонов. Он также защищает ДНК от разрушения ультрафиолетовым излучением солнца.

Фосфорилирование H2AX в серине 139 (γ H2AX)

Фосфорилированные H2 (также известные как гамма - H2AX) является маркером ДНК дважды разрывы ДНК , и образуют часть ответа на повреждение ДНК. H2AX фосфорилируется рано после обнаружения двухцепочечного разрыва ДНК и образует домен, простирающийся на многие килобазы по обе стороны от повреждения. Гамма H2AX действует как сайт связывания для белка MDC1, который, в свою очередь, рекрутирует ключевые белки репарации ДНК (эта сложная тема хорошо рассмотрена в) и, как таковая, гамма H2AX образует жизненно важную часть механизма, который обеспечивает стабильность генома.

Ацетилирование лизина H3 56 (H3K56Ac)

H3K56Ac необходим для стабильности генома. H3K56 ацетируется комплексом p300 / Rtt109, но быстро деацетируется вокруг участков повреждения ДНК. Ацетилирование H3K56 также необходимо для стабилизации застопорившихся вилок репликации, предотвращая опасные коллапсы вилки репликации. Хотя в целом млекопитающие гораздо чаще используют модификации гистонов, чем микроорганизмы, основная роль H3K56Ac в репликации ДНК существует только у грибов, и это стало целью для разработки антибиотиков.

Восстановление ДНК

Триметилирование H3 лизина 36 (H3K36me3) H3K36me3 обладает способностью рекрутировать комплекс

MSH2-MSH6 (hMutS α) пути репарации несоответствия ДНК. Соответственно, области человеческого генома

с высоким уровнем H3K36me3 накапливают меньше соматических мутаций из-за несоответствующей активности восстановления.

Конденсация хромосом

Фосфорилирование H3 по серину 10 (фосфо-H3S10) Митотическая киназа Аврора В фосфорилирует гистон H3 в серине 10, вызывая каскад изменений, которые обеспечивают конденсацию митотической хромосомы.

Следовательно, конденсированные хромосомы очень сильно окрашиваются на эту метку, но фосфорилирование H3S10 также присутствует в определенных участках хромосом вне митоза, например,

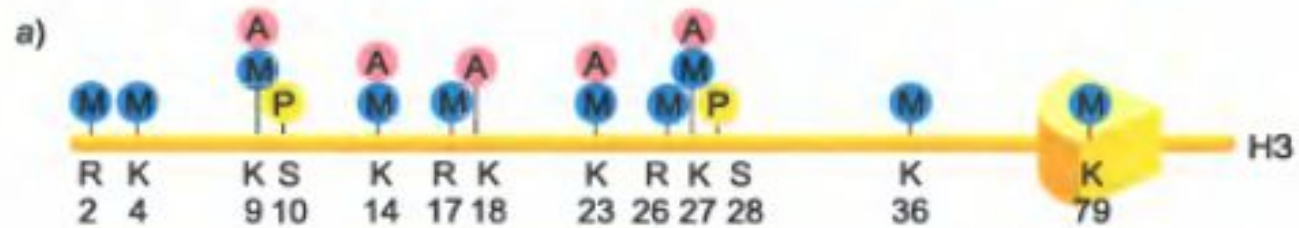
в перичентрическом гетерохроматине клеток во время G2. Фосфорилирование H3S10 также связано с повреждением ДНК, вызванным образованием R-петли в сильно транскрибированных сайтах.

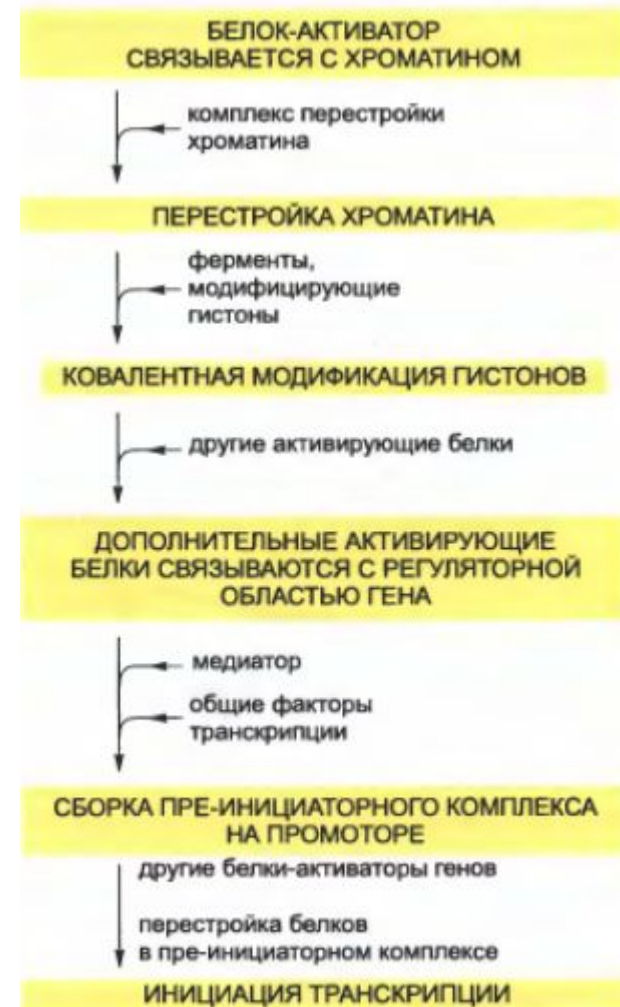
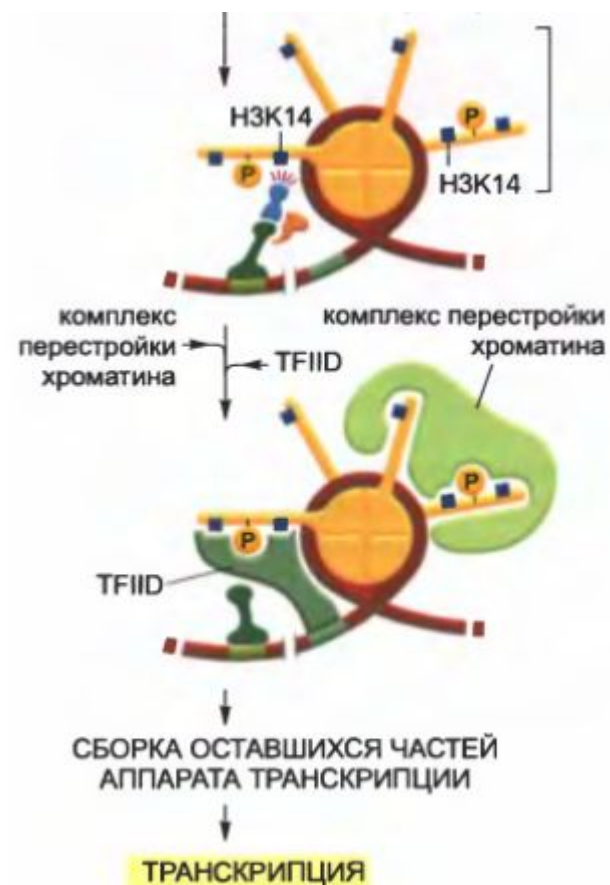
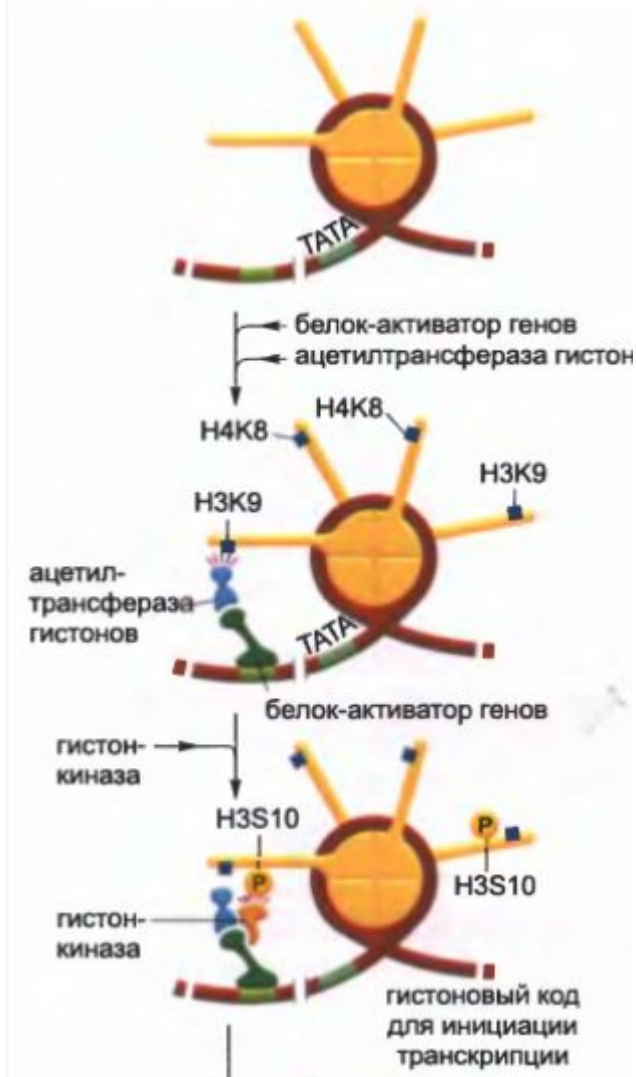
Фосфорилирование H2B в серине 10/14 (фосфо-H2BS10 / 14) Фосфорилирование H2B в серине 10 (дрожжи)

или серине 14 (у млекопитающих) также связано с конденсацией хроматина, но с совершенно другой целью,

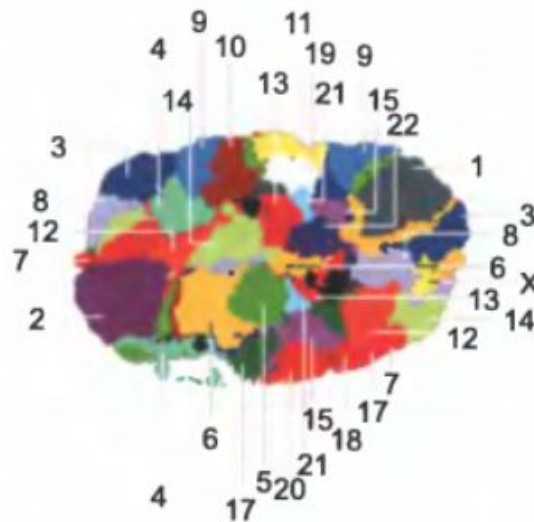
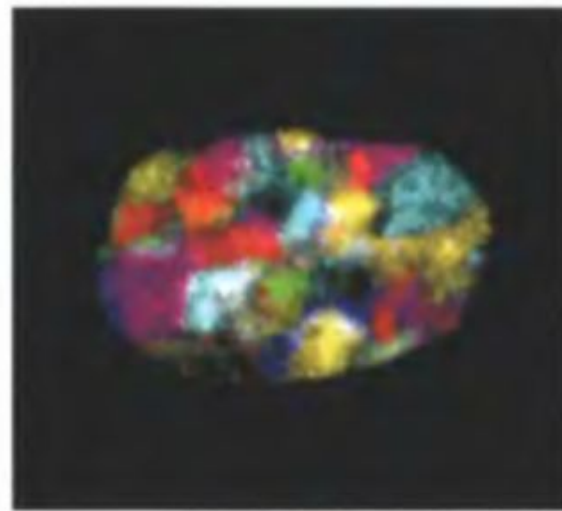
обеспечивающей конденсацию хромосом во время апоптоза. Этот знак не просто наблюдатель

позднего





- Структура хроматина во всех доменах в конечном счёте зависит от регуляторных белков (транскрипционных факторов) которые связываются с определёнными последовательностями ДНК и которые изменяются в зависимости от типа клетки и стадии её развития в многоклеточном организме
- Таким образом картина распределения хроматиновых доменов, и их индивидуальный состав (модификация гистонов) могут быть различными в разных тканях. Эти различия делают одни гены доступными, а другие недоступными для генетического считывания и помогают объяснить рост многообразия клеток



10 мкм

область ядра
для подавления
экспрессии генов

область ядра
для экспрессии генов

ген А

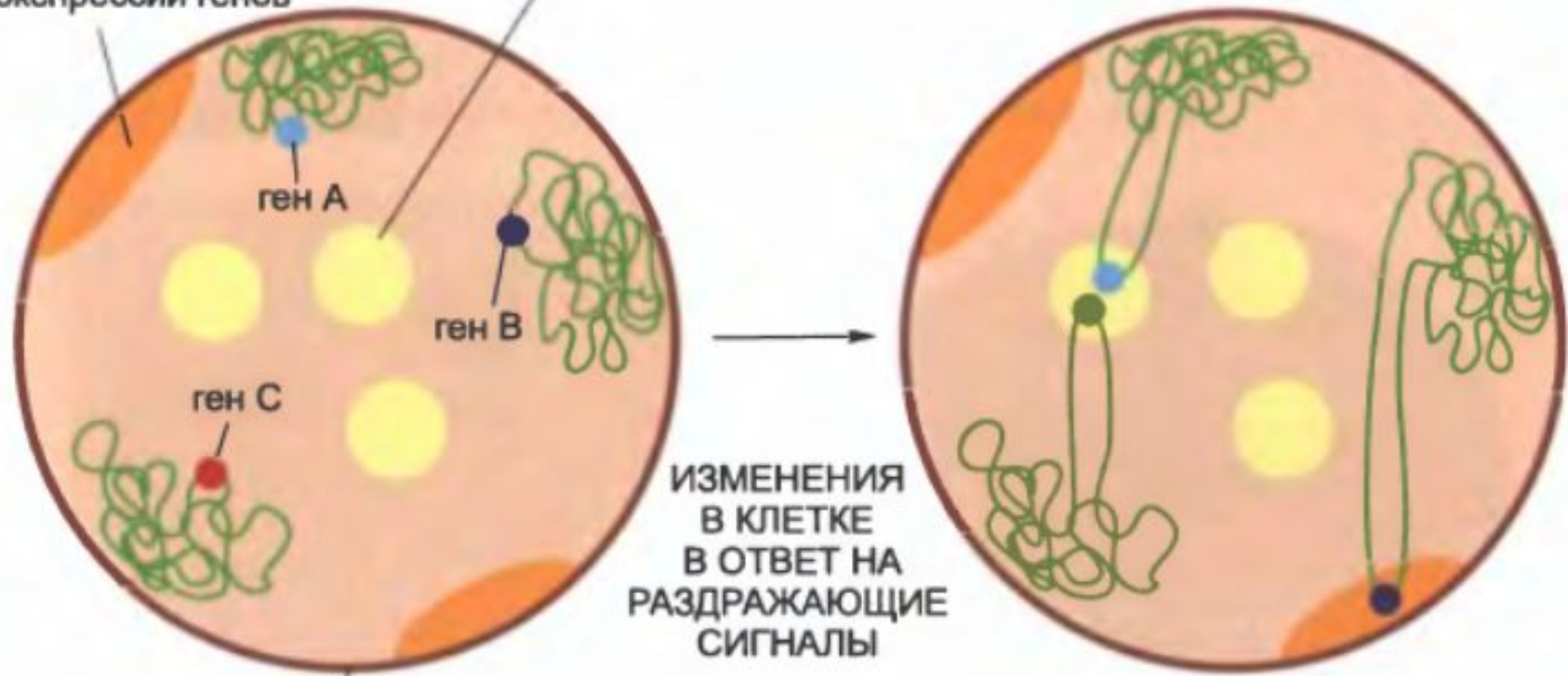
ген В

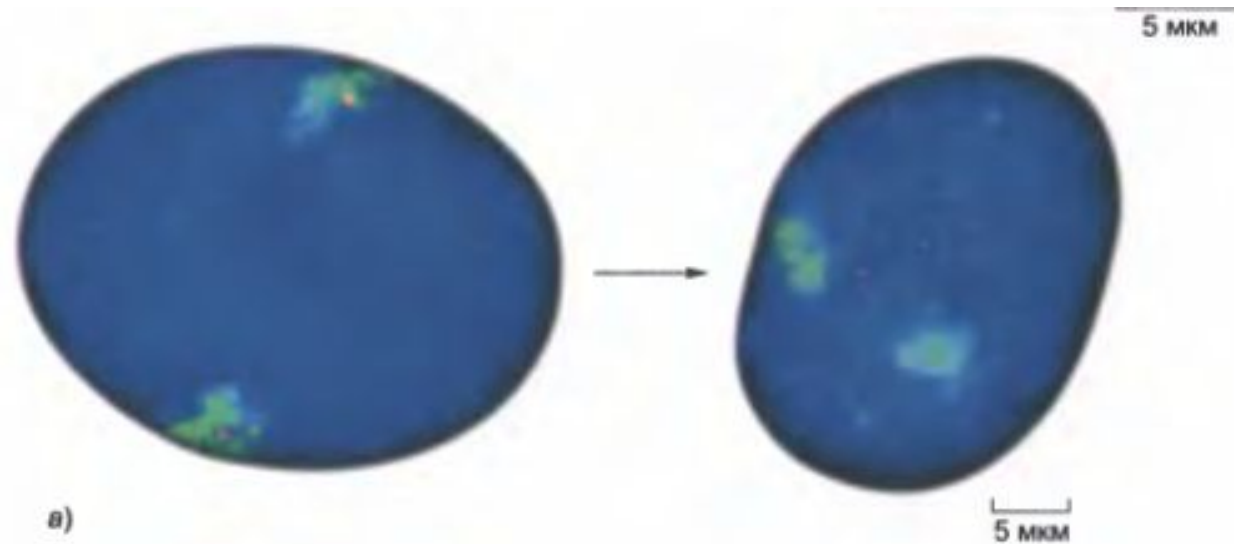
ген С

ядерная оболочка

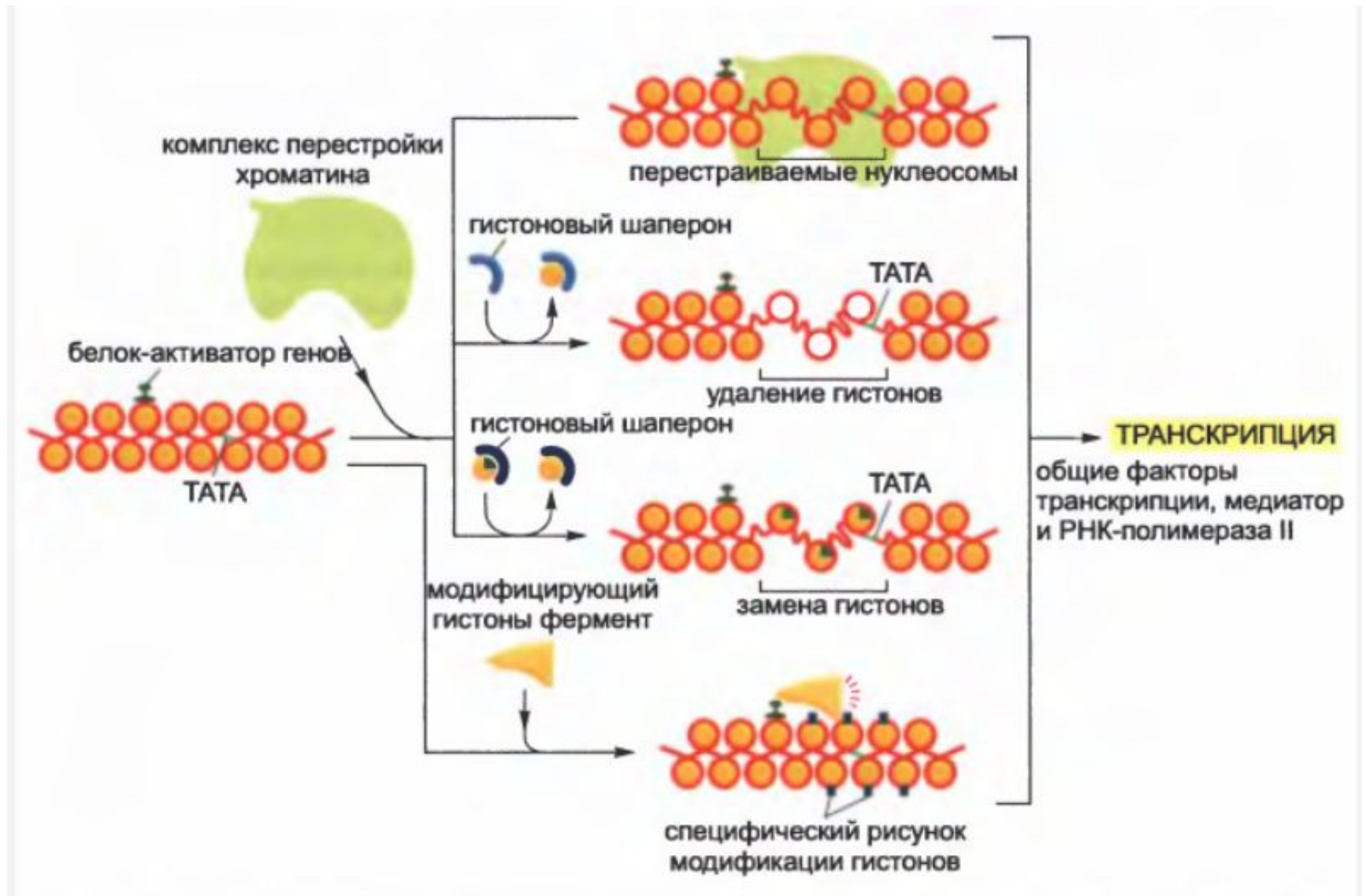
ИЗМЕНЕНИЯ
В КЛЕТКЕ
В ОТВЕТ НА
РАЗДРАЖАЮЩИЕ
СИГНАЛЫ

перемещение областей ДНК в другие
области ядра: гены А и С начинают
активно экспрессироваться, а ген В
умолкает в гетерохроматине

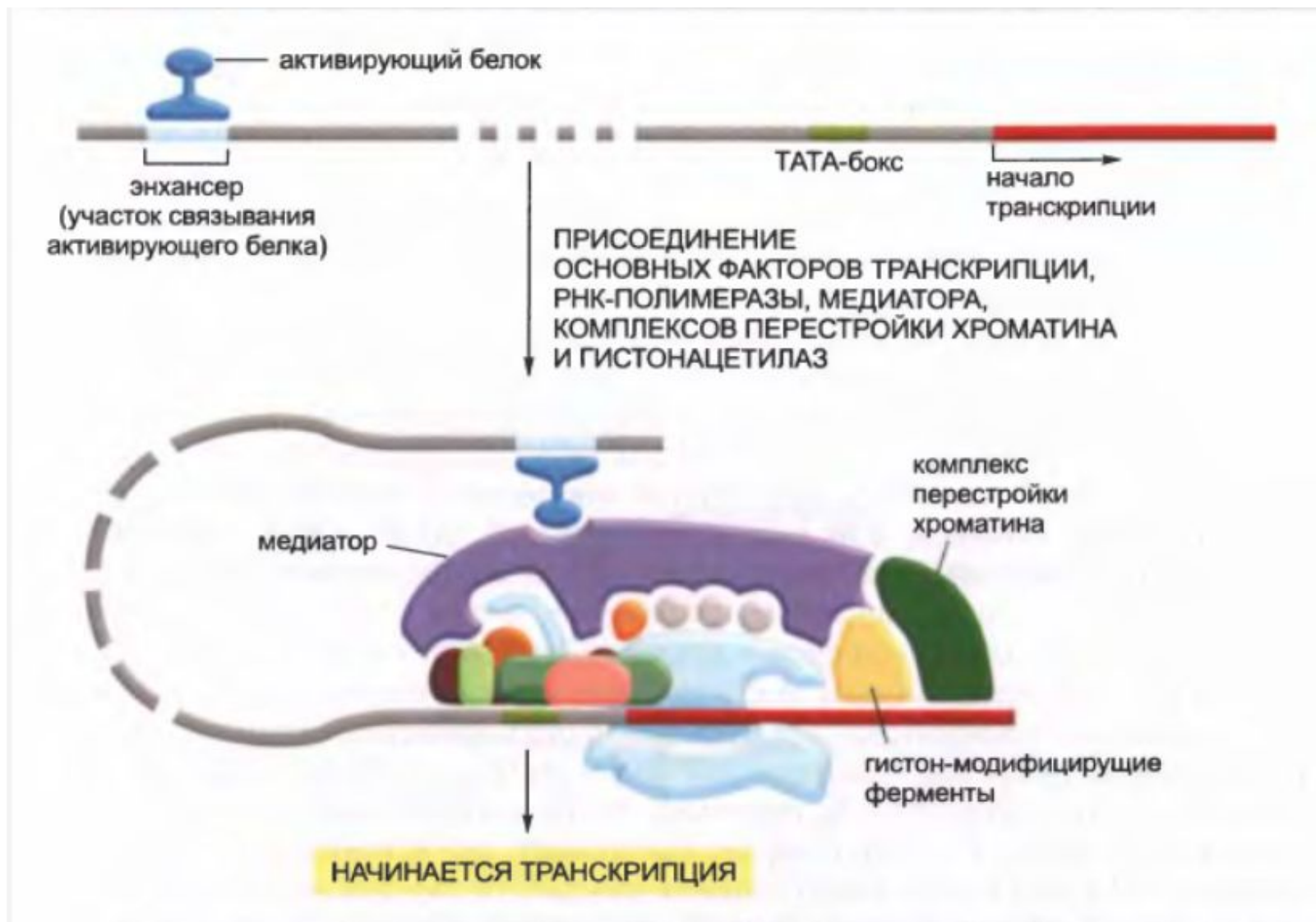


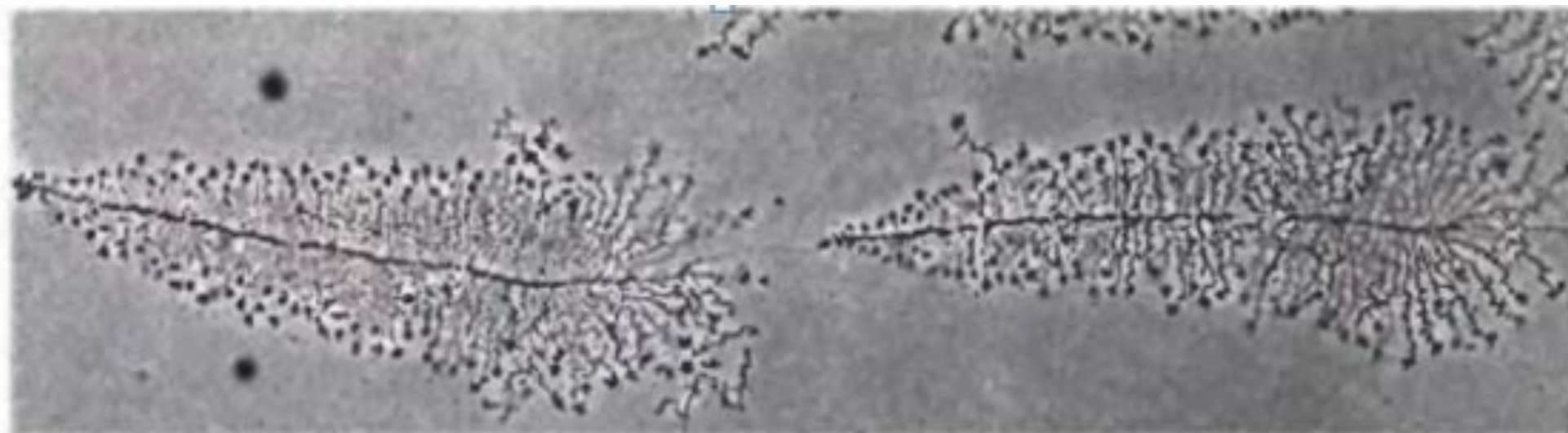


Локальная перестройка хроматина.

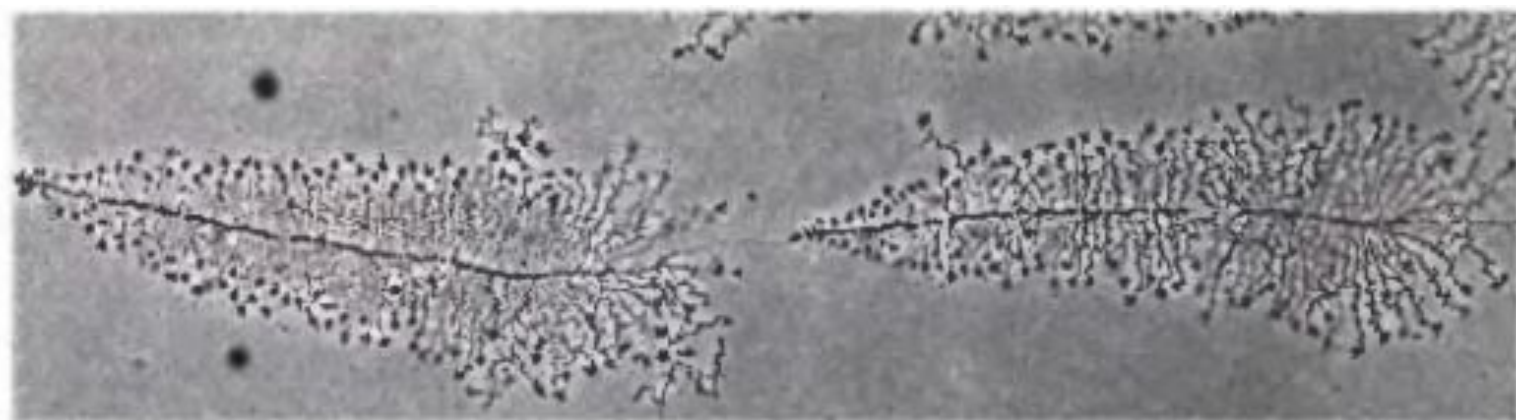


Спейсерная
ДНК





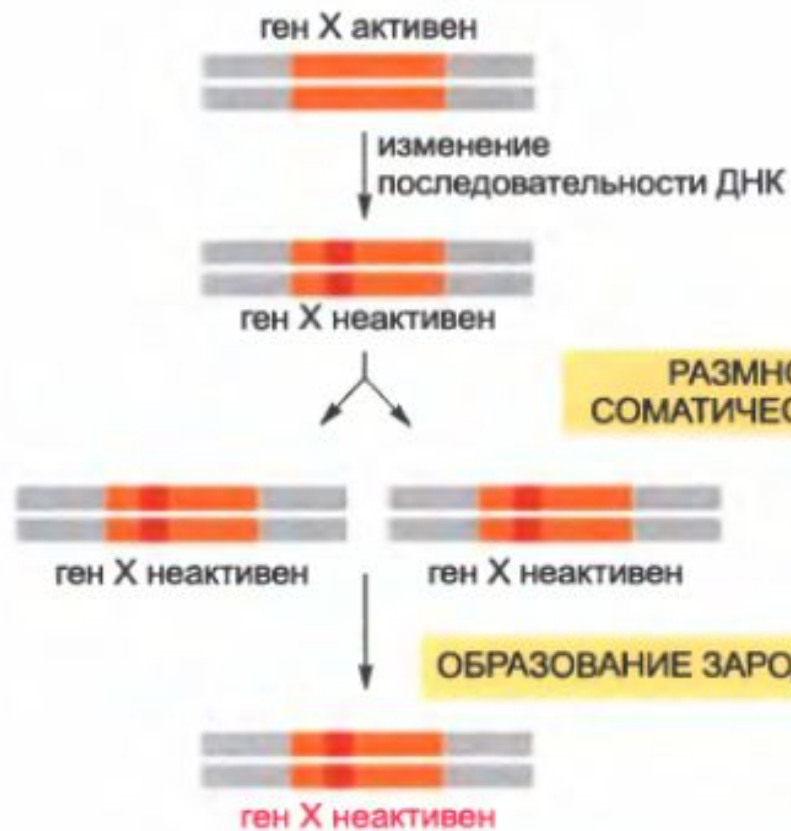
1 MKM



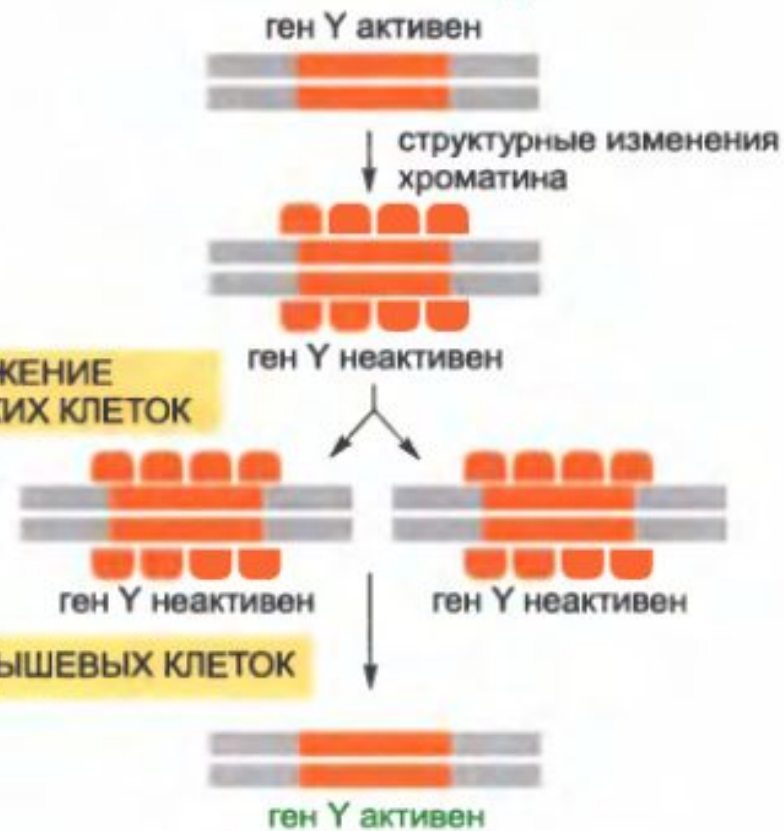
1 мкм

Транскрипция двух генов, наблюдаемая в электронный микроскоп.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ



ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ



Клеточная память

После прохождения репликационной Вилки на половине ДНК остаётся Н3-Н4 комплекс к которому присоединяется Либо Вновь синтезированный Н2А-Н2В или только что отсоединившийся Н2А-Н2В
(с помощью белка NAP-1)

К другой половине присоединяется
ВНОВЬ
Синтезированный Н3-Н4 (с помощью белка CAF-1) и
Либо Вновь синтезированный Н2А-Н2В или только что отсоединившийся Н2А-Н2В
(с помощью белка NAP-1)

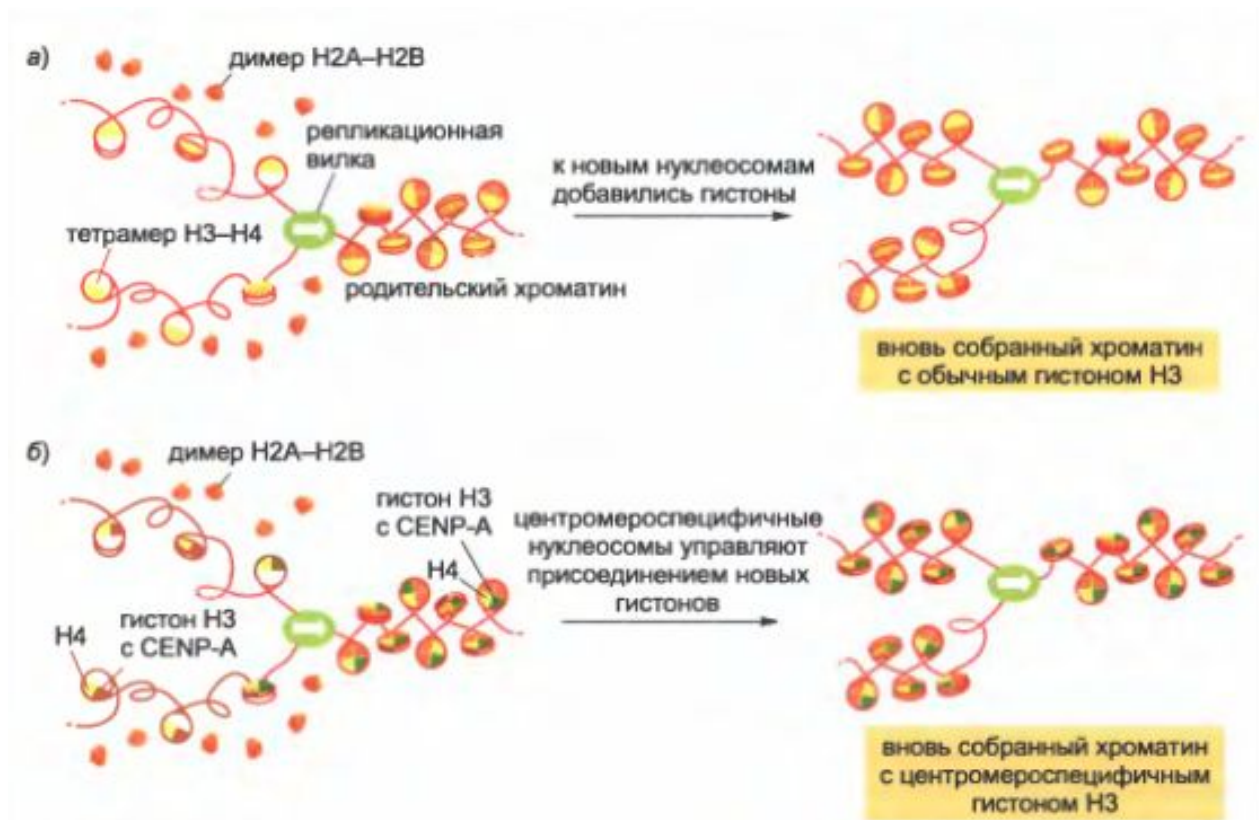
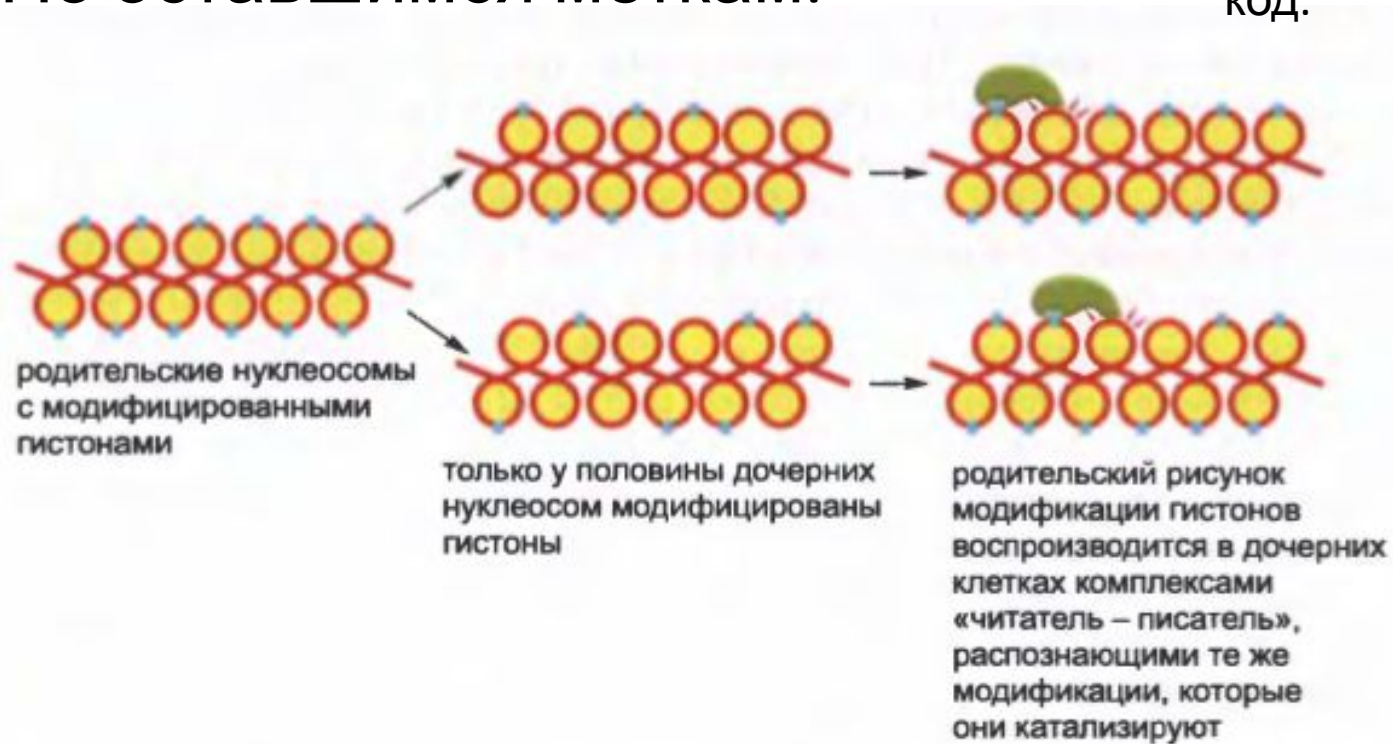
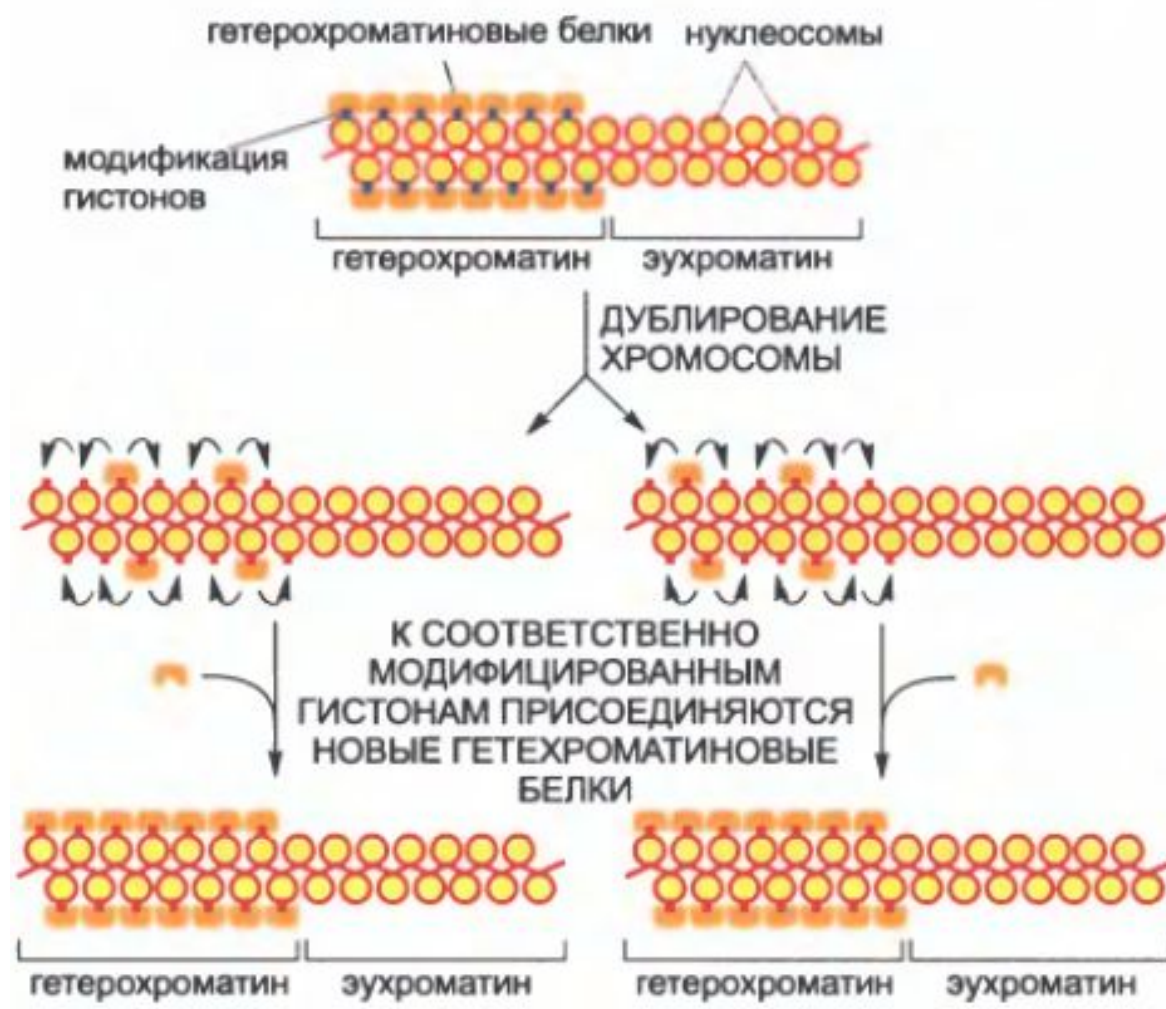


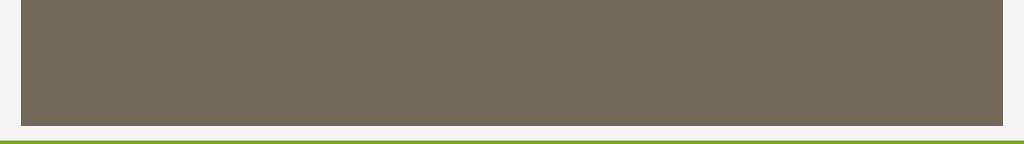
Рис. 4.51. Модель прямого наследования центромерного гетерохроматина. а) Нормальная сборка хроматина на двух дочерних спиральях ДНК, осуществляемая в репликационной вилке, требует помещения димеров Н2А-Н2В в тетрамеры Н3-Н4, наследуемые напрямую, а также сборки новых гистоновых октамеров (см. подробности на рис. 5.38). б) В центромере наследование тетрамеров «разновидность Н3-Н4» служит затравкой для формирования новых гистоновых октамеров, которые, таким образом, содержат разновидность гистона Н3. Подобный процесс затравки может привести к наследованию смежных блоков центромерного гетерохроматина (содержащих гистон Н3, диметилированный по лизину 4; см. рис. 4.50). Хотя подробности не известны, в процесс затравки, вероятно, вовлечены и другие центромерные белки, которые наследуются наряду с нуклеосомами (см. рис. 4.52).

Комплекс читатель-писатель Воспроизводит Гистоновый код По оставшимся меткам.

Ко всему прочему, в ядре остаются
Определенные ТФ, мРНК (ТФ)
которые
Так же Специфически либо изменяют
Либо оставляют старый гистоновый
код.







***Спасибо за
внимание.***

ЭУХРОМАТИН

Свободный хроматин, с которого можно без дополнительных вмешательств регуляторных элементов считать ген.

ГЕТЕРОХРОМАТИН

Компактный хроматин с устойчивостью к экспрессии с него генов.

Гетерохроматин:

1. С белком HP1
2. С белками PolyComb (охватывает важные регуляторные гены, которые заглушаются на ранних этапах развития, примерно 2 % генома)
3. С белками HP1 и PcG
4. С другими белками

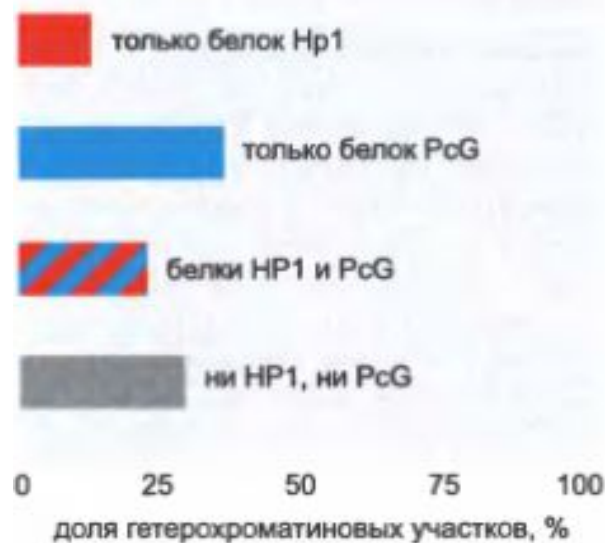
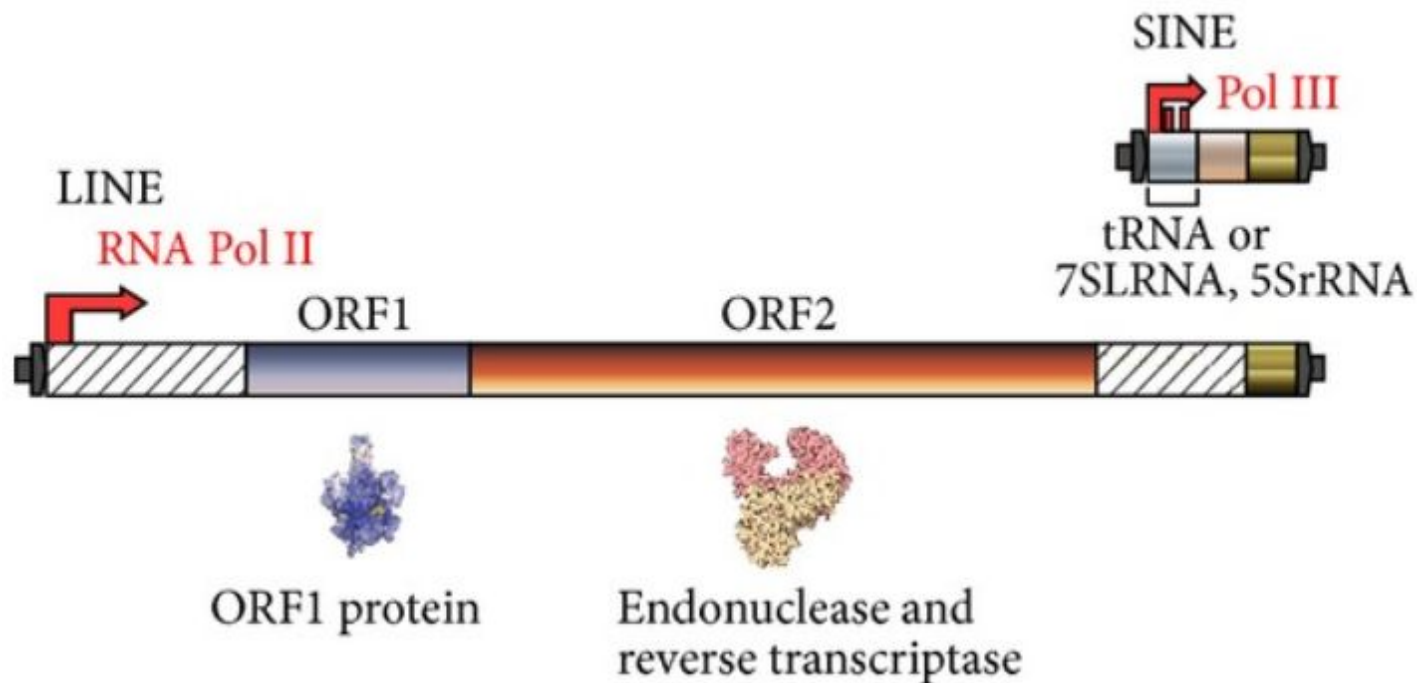


Рис. 4.61. Свидетельство в пользу существования множества форм гетерохроматина. В данном исследовании 240 поздно реплицируемых участков на плечах поли-тенных хромосом дрозофилы изучили на предмет при-сутствия двух негистоновых белков. Известно, что эти белки способствуют компактизации двух различных форм гетерохроматина (см. текст). Как обозначено, окрашива-ние антителами предполагает, что примерно половина участков упакована в те формы гетерохроматина, которые отличаются от этих двух. Эксперименты наподобие этих демонстрируют, что мы знаем об упаковке ДНК эукариот гораздо меньше, чем нам еще предстоит узнать. (Данные заимствованы из I. F. Zhimulev and E. S. Belyaeva, *BioEssays* 25: 1040–1051, 2003. С любезного разрешения издатель-ства John Wiley & Sons.)

Ретротранспозоны, или [мобильные генетические элементы](#) первого типа, состоят из двух подтипов — ретротранспозонов с [длинными концевыми повторами](#) ([англ. LTR](#), *long terminal repeats*), и ретротранспозонов без длинных концевых повторов.

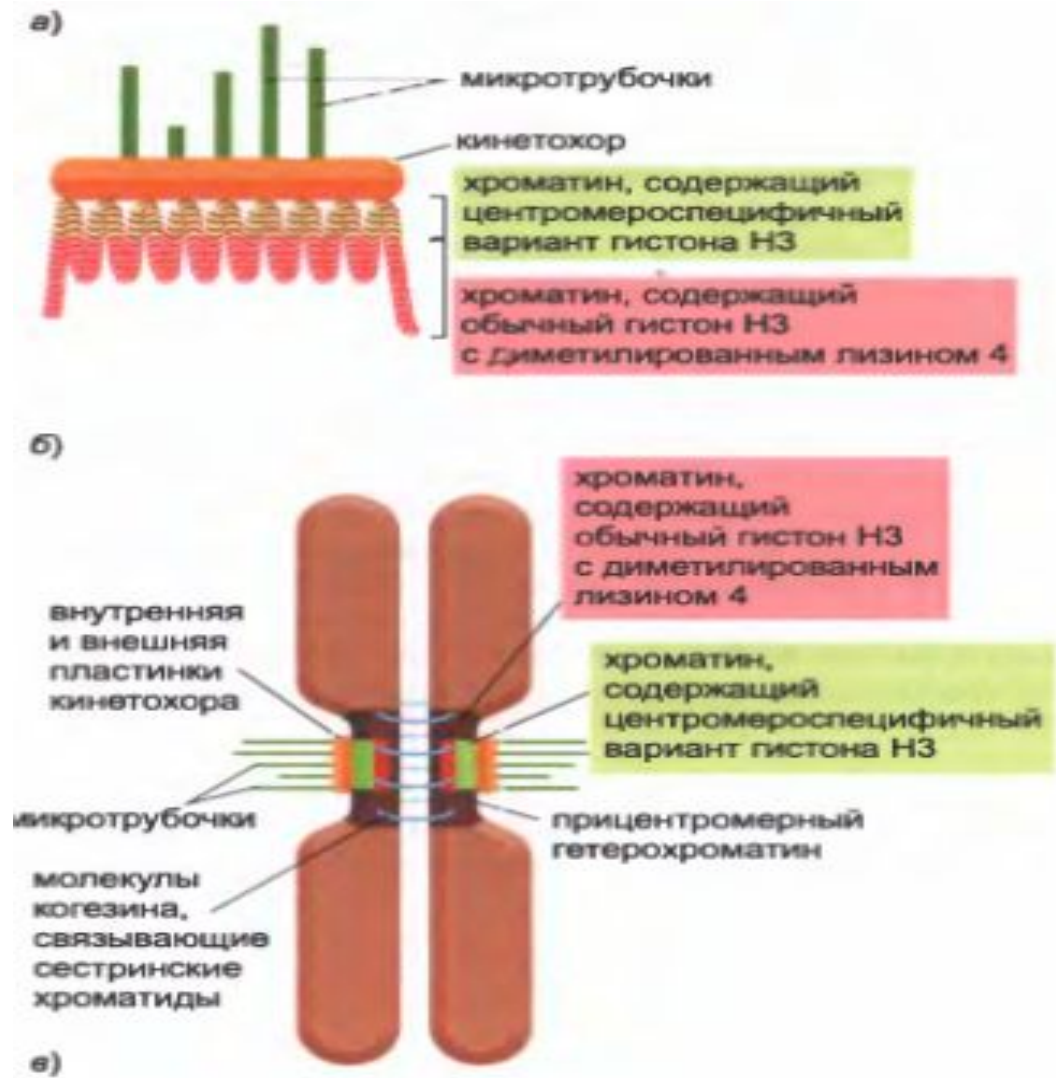
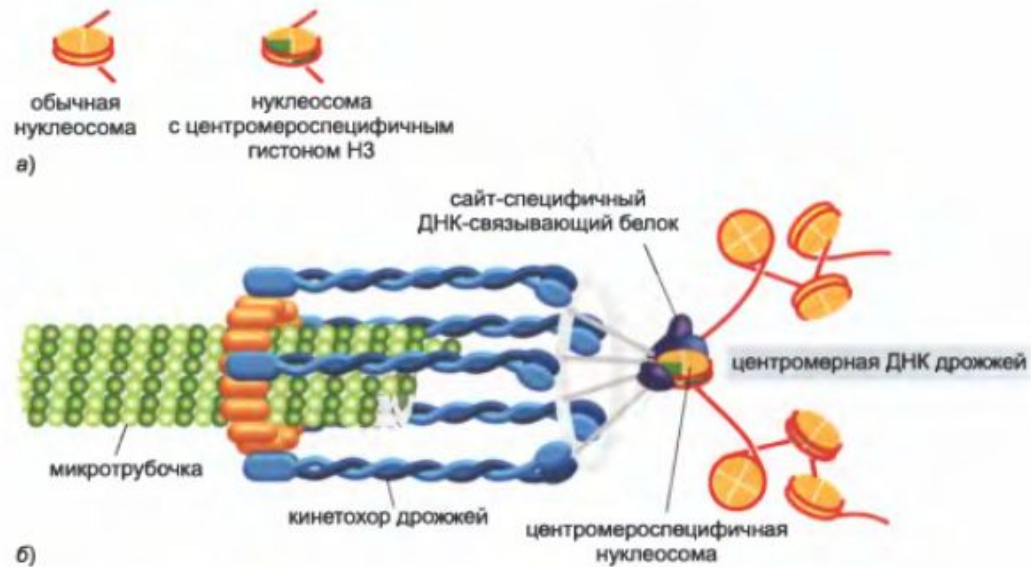
Последние в свою очередь делятся на длинные диспергированные повторы ([англ. LINE](#), *long interspersed elements*) и короткие диспергированные повторы ([англ. SINE](#), *short interspersed elements*). SINEs не кодируют белки и их транспозиция в геноме зависит от других [мобильных элементов](#).



Хотя мобильные элементы в целом являются «генетическими паразитами», вызывая мутации в генетическом материале организма хозяина и понижая его [приспособленность](#) за счёт траты энергии на репликацию и синтез белков паразита, они являются важным механизмом [изменчивости](#) и [обмена генетическим материалом](#) между организмами одного [вида](#) и разными видами.

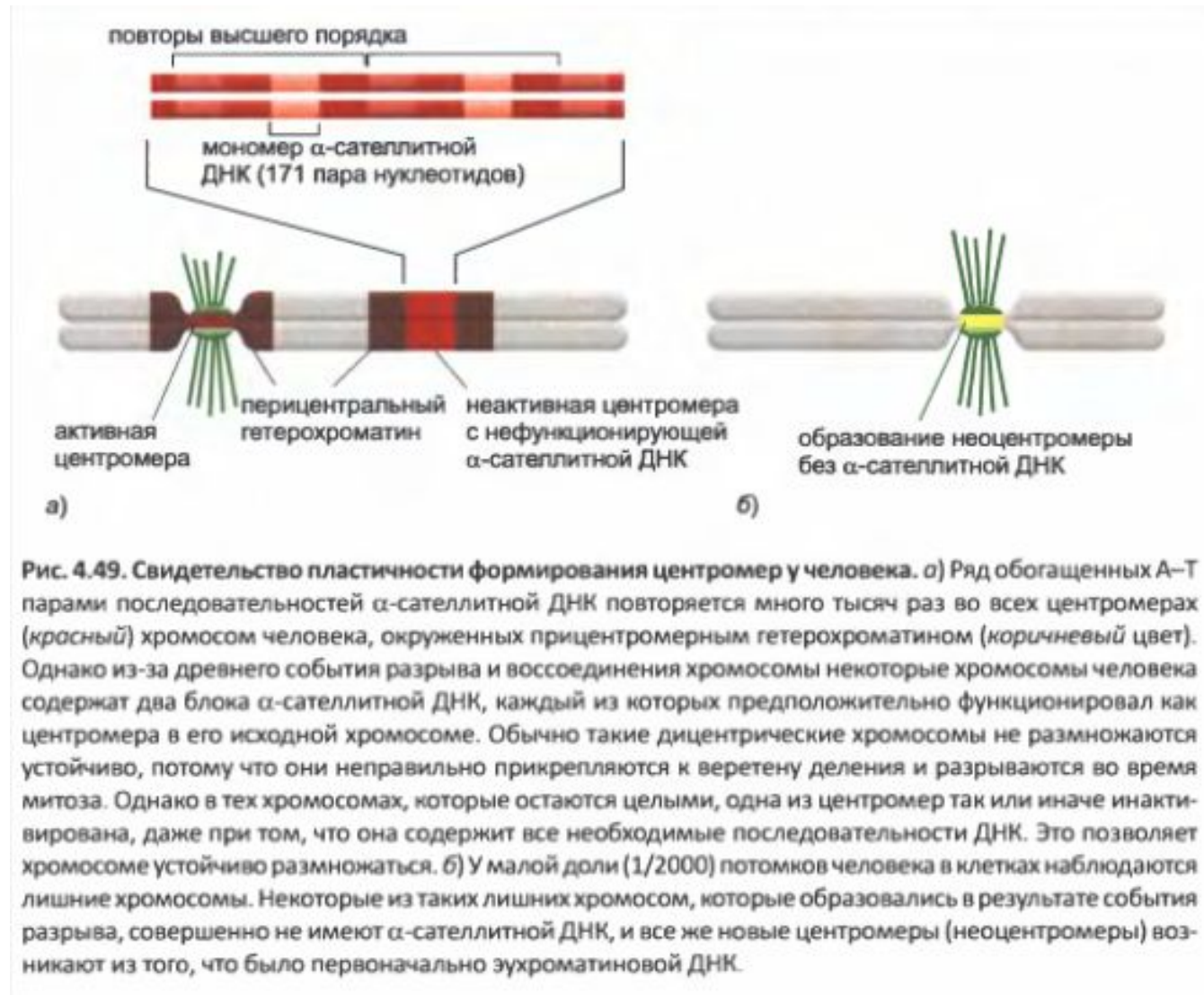
Центромера.

Участок ДНК, с определенной последовательностью и минорными гистонами, с помощью которых молекула ДНК прикрепляется к кинетохору. По бокам центромеры находятся прецентромерный гетерохроматин



неоцентромера

В сложных организмах центромеры предопределяются сборкой белков, а не последовательностью ДНК, как у дрожжей.



теломера

- ФУНКЦИИ:
- 1. Теломеры содержат повторяющиеся последовательности нуклеотидов, которые обеспечивает эффективную репликацию концов хромосомы
- 2. Повторные последовательности теломерной ДНК вместе с областями, примыкающими к ним, формируют структуры, защищающие конец хромосомы от того, чтобы её ошибочно не признали за разорванную цепь

□