

Генная регуляция экспрессии генов в геноме человека

Генная последовательность ДНК или РНК, которая кодирует молекулу, имеющую функцию.

Продукт включает: siRNA, rРНК, микроРНК, тРНК, мРНК. Генная экспрессия, информация от гена используется в синтезе функциональных генных продуктов. Молекулярные уровни Первый уровень:

1-ДНК, 2-Транскрипция

Второй уровень - 1-РНК, 2-трансляция, 3-РНК

Общие мотивы факторов транскрипции

• Цинковый палец • Спираль-петля-спираль (HLH) • Лейциновая молния (LZ) • Блок HMG (группа высокой подвижности) • Общий признак • Структурно стабильный каркас • Специфические последовательности, распознающие ДНК, расположены правильно, репрессия транскрипции Клетки также обладают негативными регуляторными элементами.

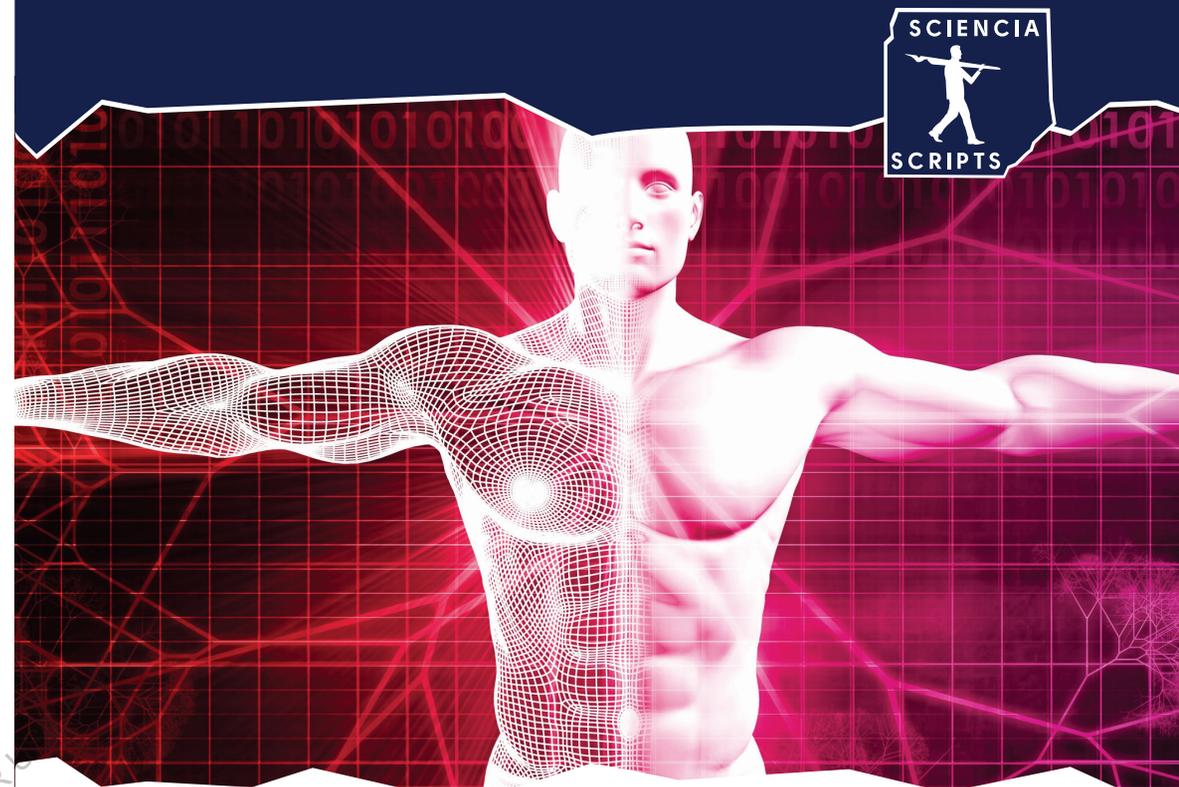
Механизмы: • Связывание с промоторными элементами. • Блокировочная сборка комплекса прединициации. • Ингибирование связывания или функционирования активаторов транскрипции. • Модификация ДНК и ее взаимодействие с нуклеосомами. Некоторые факторы транскрипции активируют одни гены и подавляют другие.



Исследователь доктор Небрас Рада Мухаммед PhD. в биотехнологии с генной инженерией, молекулярной генетикой и белковой инженерией и микробиологией, исследователь, создатель, изобретатель и автор, главный редактор журнала статей и изобретений в американском журнале Goidi, преподаватель, в качестве лектора в Университетском колледже Университета Аль-Турат.



Небрас Рада Мухаммед



Генная регуляция экспрессии генов в геноме человека

Регуляция генов в эукариотической клетке

Небрас Рада Мухаммед

Небрас Рада Мухаммед

Генная регуляция экспрессии генов в геноме человека

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

Небрас Рада Мухаммед

Генная регуляция экспрессии генов в геноме человека

Регуляция генов в эукариотической клетке

FOR AUTHOR USE ONLY

SciencaScripts

Imprint

Any brand names and product names mentioned in this book are subject to trademark, brand or patent protection and are trademarks or registered trademarks of their respective holders. The use of brand names, product names, common names, trade names, product descriptions etc. even without a particular marking in this work is in no way to be construed to mean that such names may be regarded as unrestricted in respect of trademark and brand protection legislation and could thus be used by anyone.

Cover image: www.ingimage.com

This book is a translation from the original published under ISBN 978-620-5-49988-7.

Publisher:

Scientia Scripts

is a trademark of

Dodo Books Indian Ocean Ltd. and OmniScriptum S.R.L Publishing group

Str. Armeneasca 28/1, office 1, Chisinau-2012, Republic of Moldova, Europe

Printed at: see last page

ISBN: 978-620-5-26801-8

Copyright © Небрас Рада Мухаммед

Copyright © 2022 Dodo Books Indian Ocean Ltd. and OmniScriptum S.R.L
Publishing group

FOR AUTHOR USE ONLY

Генная регуляция экспрессии генов в геноме человека

Регуляция генов в эукариотической клетке

Небрас Рада Мухаммед

Колледж университета Аль-Турат

Факультет биомедицинской инженерии

Е. Почта: nebrasrada5@gmail.com



Благодарность об авторе

Исследователь доктор Небрас Рада Мохаммед доктор философии в области биотехнологии с генетической инженерией, молекулярной генетики и белковой инженерии и микробиологии, исследователь, создатель, изобретатель и автор, главный редактор журнала статей и изобретений в американском журнале Goidi, преподаватель в качестве лектора в университетском колледже колледжа университета Аль-Турат, бакалавр по микробиологии и магистр по молекулярной биологии в микробиологии университета Аль-Мустансирия, арбитр, международный резидент и консультант.

Эксперт в медицинских лабораториях и обладатель звания научного проекта, арбитр, выдающийся издатель, серебряный сторонник научных платформ, председатель комитета в научном обществе, получающий награды от международной интеллектуальной собственности, премию "Лучшая арабская женщина 2020", также премию "Лучшая общественная личность", премию "Лучшее исследование 2019". Также получила премию "Лучшее исследование 2020" и американскую премию "За изобретение 2020" от американской гонимой Всемирной инвестиционной комиссии в Америке, имеет звание лучшего выдающегося изобретателя в мире от Всемирной инвестиционной комиссии в Америке и занимает первые места по представленным изобретениям в мире.

Экспрессия генов

Информация от **гена** используется при синтезе функциональных генных продуктов.

Джин

Последовательность ДНК или РНК, которая кодирует молекулу, имеющую функцию.

Продукт включает:

1-сиРНК

2-рРНК

3-миРНК

4-тРНК

5-мРНК

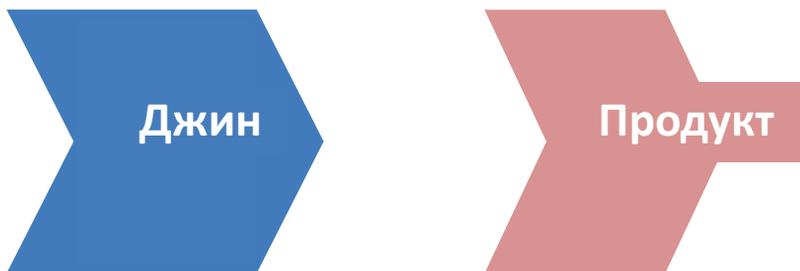


Рисунок (1): Экспрессия генов включает ген и продукт.

Молекулярные уровни

Первый уровень:

1-ДНК

2-Транскрипция

Второй уровень

1-РНК

2-Трансляция

3-РНК

Транскрипционный  белок

1-Энзим

2-Клеточная сигнализация

3-лиганд

4-Структурный

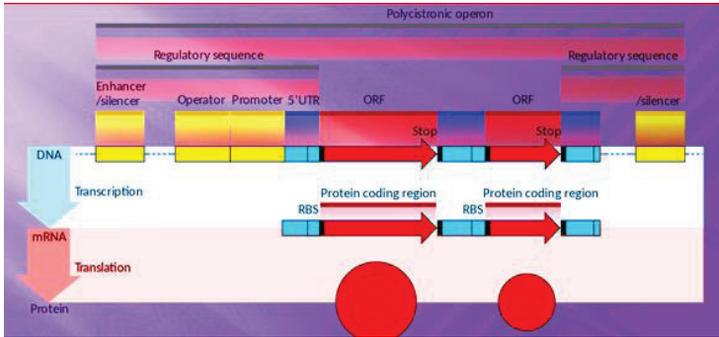


Рисунок (2): Структурный ген в прокариотической клетке.

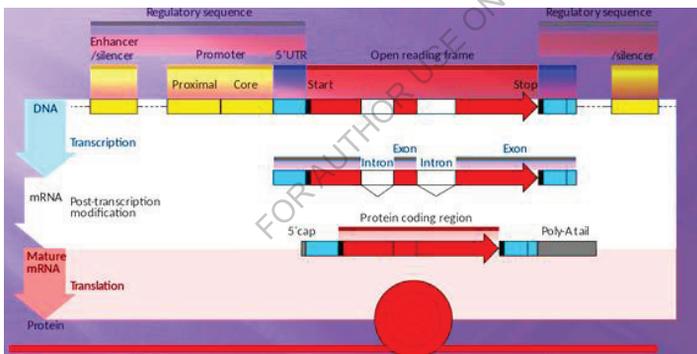


Рисунок (3): Структурный ген в эукариотической клетке.

Техника, используемая при измерении ДНК и РНК (экспрессия генов)

1-Транскрипционный уровень

А-Микрочипы

В- RT-qPCR

С- ПЦР на основе геля

2-Трансляционный уровень

А-ИФА

В- Ферментная активность

С- Техника вестерн-блоттинга

Д-Иммунофлуоресцентный

FOR AUTHOR USE ONLY

Регуляция генов

Мотивы факторов транскрипции

- Факторы транскрипции относятся к каждому из нескольких классов, основанных на специфических типах связывающих доменов или мотивов.
- Многие из них содержат α -спираль, которая вставляется в основную бороздку ДНК
- Распознает конкретную последовательность нуклеотидов, выступающую канавку
- Связывание между фактором и ДНК

(включая основу ДНК) через:

- Ван-дер-Ваальсовы (гидрофобные) силы
- Ионные связи
- И водородные связи

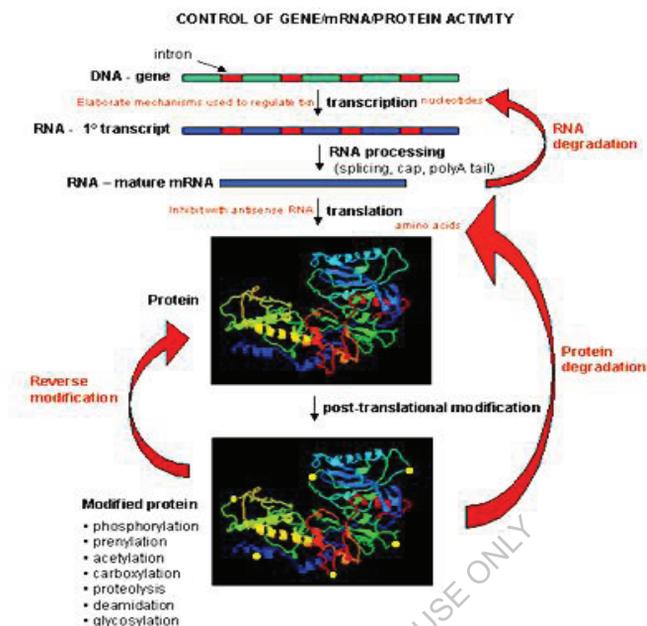


Рисунок (4): Контроль действия генов / мРНК и белков.

Двойные спиральные нити образуют основу ДНК

Канавки имеют неодинаковый размер: одна канавка, основная, имеет ширину 22 Å, а другая, второстепенная, - 12 Å. Узость второстепенной канавки означает, что края оснований более доступны в главной канавке.

В результате белки, такие как факторы транскрипции, которые могут связываться со специфическими последовательностями в двухцепочечной ДНК, обычно

устанавливают контакты со сторонами оснований, открытых в главной бороздке.

Мажорные и минорные бороздки всегда называются так, чтобы отразить различия в размерах, которые будут видны, если ДНК перекрутить обратно в обычную форму В.

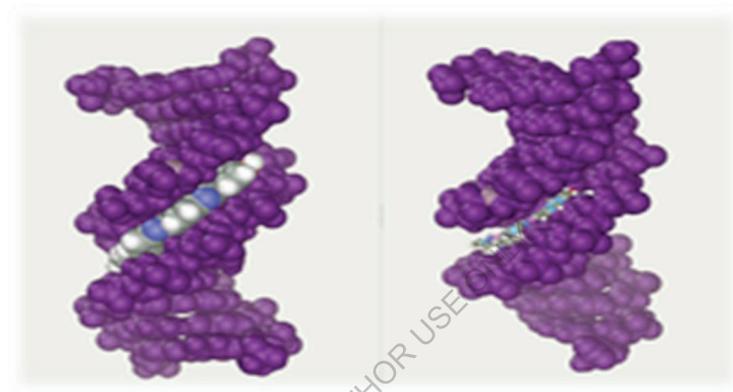


Рисунок (5): Двойные спиральные нити образуют основу ДНК.

ДНК-связывающие белки

Это белки, состоящие из ДНК-связывающих доменов и, таким образом, обладающие специфическим или общим сродством к одноцепочечной или двухцепочечной ДНК. Последовательно-специфические ДНК-связывающие белки обычно взаимодействуют с основной бороздкой В-

ДНК, так как она раскрывает больше функциональных групп, идентифицирующих пару оснований.

Однако существуют некоторые известные лиганды, связывающие ДНК по минорной бороздке, такие как нетропсин дистамицин, Hoechst 33258, пентамидин, DAPI и другие.

Контроль экспрессии генов

Мотивы факторов транскрипции

Общие мотивы транскрипционных факторов

- Цинковый палец
- Спираль-петля-спираль (HLH)
- Лейциновая молния (ЛЗ)
- Коробка HMG (группа высокой мобильности)
- Общая характеристика
- Структурно стабильная основа
- Специфические узнающие последовательности ДНК расположены правильно

Цинковый палец

Подобная структура в его ДНК-связывающем домене, вблизи аминоконца; этот домен имеет шесть остатков Cys, которые координируют два Zn²⁺.

Белок функционирует как гомодимер (димеризация опосредована взаимодействием между двумя витками) и связывается с палиндромной последовательностью ДНК длиной около 17 п.н.. Домены цинковых пальцев (Znf) - это относительно небольшие белковые мотивы, которые содержат несколько пальцев.

Впервые они были идентифицированы как ДНК-связывающий мотив в транскрипционном факторе TFIIIA. Цинковый палец - это небольшой структурный мотив белка, который характеризуется координацией одного или нескольких ионов цинка (Zn^{2+}), название цинковый палец в настоящее время стало охватывать широкий спектр различных белковых структур.

Стабилизируйте складку

- Ион Zn координирован с двумя цистеинами и двумя гистидинами.
- Каждый из них содержит несколько доменов цинковых пальцев.

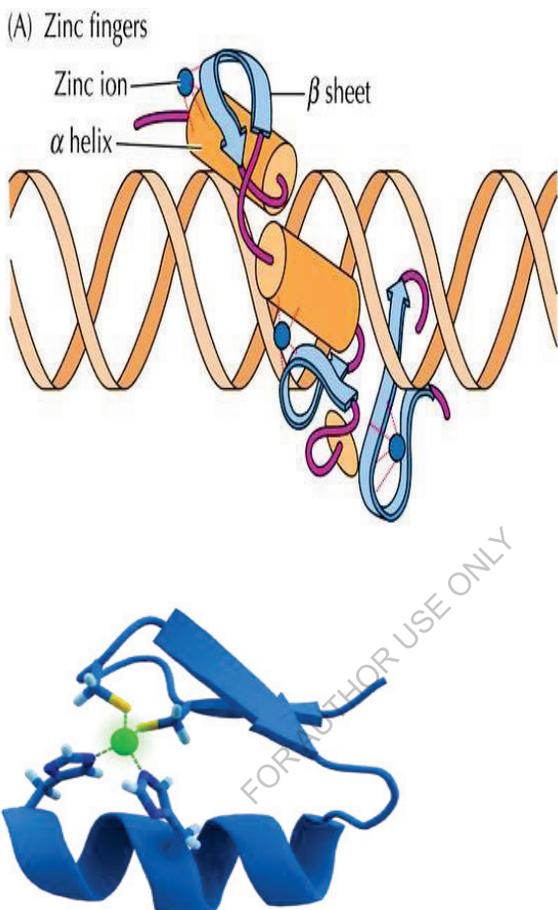


Рисунок (6): Стабилизируют складку.

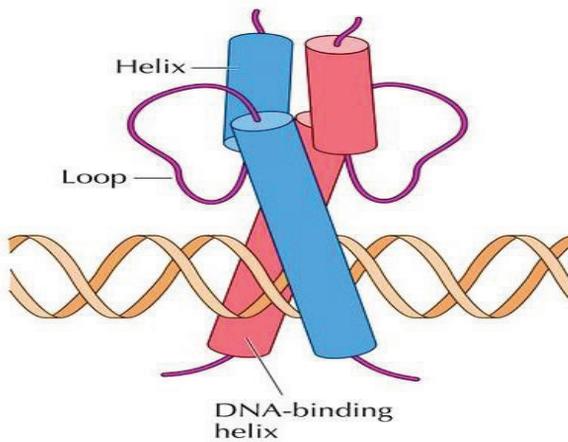
Мотив цинкового пальца Cys2His2, состоящий из α -спирали и антипараллельного β -листа. Ион цинка (зеленый) координируется двумя остатками гистидина и двумя остатками цистеина.

Основная спираль-петля-спираль (bHLH)

Это белковый структурный мотив, характеризующий одно из крупнейших семейств димеризующихся транскрипционных факторов, включающих этот домен - димерные, каждая из которых имеет одну спираль, содержащую основные аминокислотные остатки, способствующие связыванию ДНК. Его не следует путать с доменом спираль-поворот-спираль.

- Две α -спирали, разделенные петлей
- Часто предшествует участок основных аа, которые взаимодействуют со специфической нуклеотидной нитью
- Всегда встречаются в виде димеров
- Гомодимеры
- гетеродимеры.

(D) Helix-loop-helix



© 2000 ASM Press and
Sinauer Associates, Inc.

Рисунок (7): Базовая спираль-петля-спираль (bHLH).

Лейциновый мотив молнии

Лейцины через каждые семь аа вдоль α -спирали. Все лейцины направлены в одну сторону. Две α -спирали могут соединяться друг с другом, образуя спираль. Основные аа на противоположных сторонах спиралей

(C) Leucine zipper

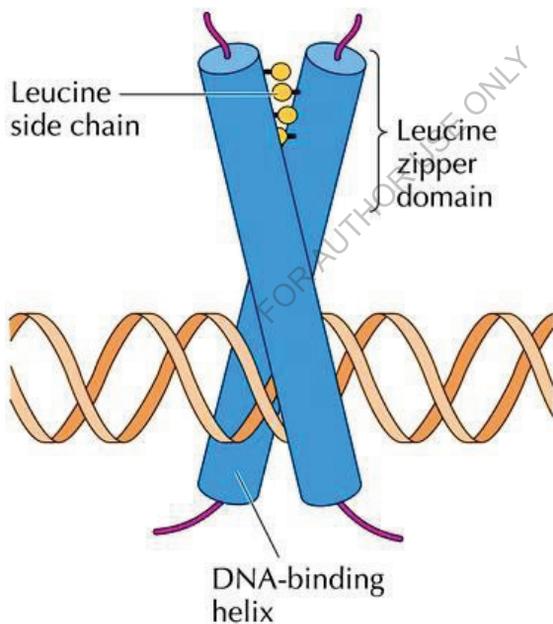


Рисунок (8): Мотив лейциновой молнии

bZIP

Домен имеет длину от 60 до 80 аминокислот с высоко консервативной ДНК-связывающей основной областью и более разнообразной областью димеризации лейциновой молнии. Лейциновая молния - это распространенный трехмерный структурный мотив в белках, и он получил такое название потому, что лейцины встречаются каждые семь аминокислот в области димеризации.

Локализация лейцинов имеет решающее значение для связывания ДНК с белками. Лейциновые молнии присутствуют как в эукариотических, так и в прокариотических регуляторных белках, но в основном являются особенностью эукариот. Их также можно обозначить просто как ZIP, а ZIP-подобные мотивы были обнаружены в других белках, помимо транскрипционных факторов, и считаются одним из общих белковых модулей для белок-белковых взаимодействий.

bZIP взаимодействует с ДНК через свой

N-концевой, где лизины и аргинины расположены; эти основные остатки взаимодействуют в основной бороздке ДНК, образуя специфические для последовательности взаимодействия. Лейциновая молния расположена в С-

концевой области bZIP и образует амфипатическую альфа-спираль. Механизм регуляции транскрипции белками bZIP был подробно изучен. Большинство белков bZIP демонстрируют высокую аффинность связывания с мотивами ACGT, которые включают CACGTG (G-бокс), GACGTC (C-бокс), TACGTA (A-бокс), AACGTT (T-бокс) и мотив GCN4, а именно TGA(G/C)TCA. Небольшое количество bZIP-факторов, таких как OsOBF1, также могут распознавать палиндромные последовательности. Однако остальные, включая LIP19, OsZIP-2a и OsZIP-2b, не связываются с последовательностями ДНК. Вместо этого эти белки bZIP образуют гетеродимеры с другими bZIP для регуляции транскрипционной активности.

Группа высокой мобильности (HMG)

Как трансаактиваторы функционируют на расстоянии?

Ответ

ДНК закручивается в петлю, чтобы различные белковые комплексы могли взаимодействовать напрямую. Петлеобразованию способствуют определенные негистоновые белки, которые в изобилии присутствуют в хроматине и неспецифически связываются с ДНК. Эти

белки "высокой подвижной группы" (HMG) играют важную структурную роль в ремоделировании хроматина и активации транскрипции.

ДНК-связывающие трансаактиваторы имеют модульную структуру

ДНК-связывающие трансаактиваторы обычно имеют отдельный структурный домен для специфического связывания ДНК и один или несколько дополнительных доменов для активации транскрипции или для взаимодействия с другими регуляторными белками. Взаимодействие двух регуляторных белков часто опосредуется доменами, содержащими лейциновые молнии или мотивы спираль-петля-спираль - три различных типа структурных доменов, используемых для активации ДНК-связывающими трансаактиваторами: Gal4p, Sp1 и CTF1.

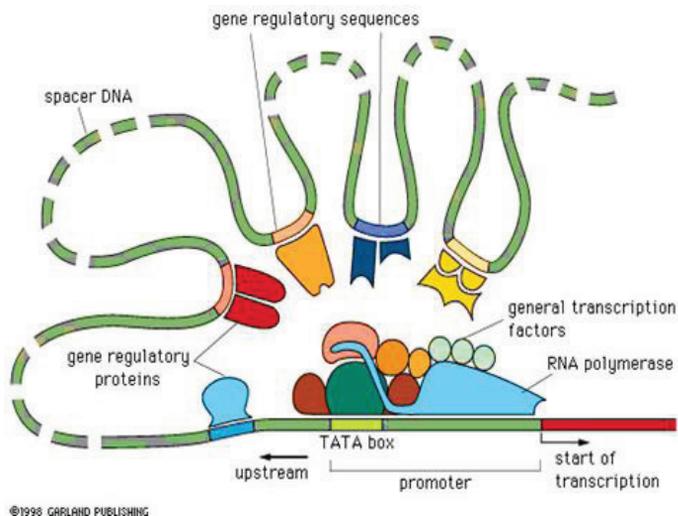


Рисунок (9): ДНК-связывающие транскрипционные активаторы имеют модульную структуру.

Эти дополнительные регуляторные последовательности обычно называют энхансерами у высших эукариот и восходящими активаторными последовательностями (UASs) у дрожжей.

Типичный энхансер может находиться на сотни или даже тысячи пар оснований выше по течению от места начала транскрипции или даже ниже по течению, внутри самого гена. Для успешного связывания активного голофермента РНК-полимеразы II на одном из промоторов обычно требуется действие других белков трех типов:

(1) Базовые транскрипционные факторы, необходимые на каждом промоторе Pol II.

(2) ДНК-связывающие трансактиваторы, которые связываются с энхансерами или UASs (upstream activator sequences) и способствуют транскрипции.

(3) Ко-активаторы

ДНК-связывающие трансактиваторы

Требования к трансактиваторам сильно варьируются от одного промотора к другому. Известно, что некоторые трансактиваторы способствуют транскрипции на сотнях промоторов, в то время как другие специфичны для нескольких промоторов.

Многие трансактиваторы чувствительны к связыванию сигнальных молекул, обеспечивая способность активировать или деактивировать транскрипцию в ответ на изменение клеточной среды. Некоторые энхансеры, связываемые ДНК-связывающими трансактиваторами, находятся на значительном расстоянии от ТАТА-бокса промотора.

Усилители и глушители

Усилители

- Активация транскрипции

- Экспрессия генов также регулируется более удаленными элементами ДНК, называемыми **энхансерами**.
- Могут быть экспериментально перемещены без ущерба для их способности усиливать экспрессию генов.
- Может находиться на 1000 или 10000 пар оснований выше или ниже по течению от гена.
- Как?
- Находясь в непосредственной близости от гена, ДНК может образовывать петли.
- Промоторы и энхансеры отгорожены от других генов последовательностями, называемыми **инсуляторами**.
- Связывание фактора транскрипции с энхансером увеличивает скорость транскрипции
- Это увеличение может быть 10- до 1000-кратным.
- Связывание транскрипционного фактора с сайленсером снижает скорость транскрипции
- Это называется даун-регуляцией
- Многие элементы ответа не зависят от ориентации или являются двунаправленными
- Они могут функционировать в прямом или обратном направлении

- Большинство ответных элементов расположены в пределах нескольких сотен нуклеотидов выше по течению от промотора
- Однако некоторые из них можно найти на различных других сайтах
- На расстоянии нескольких тысяч нуклеотидов
- Вниз по течению от промотора
- Даже внутри интронов!

TFIID и медиатор

- Большинство регуляторных факторов транскрипции не связываются непосредственно с РНК-полимеразой
- Двумя распространенными белковыми комплексами, которые связывают эффекты регуляторных факторов транскрипции, являются:

1. TFIID
2. Посредник

Медиатор

Другой важный коактиватор состоит из 20 или более полипептидов в белковом комплексе под названием медиатор; 20 основных полипептидов высоко

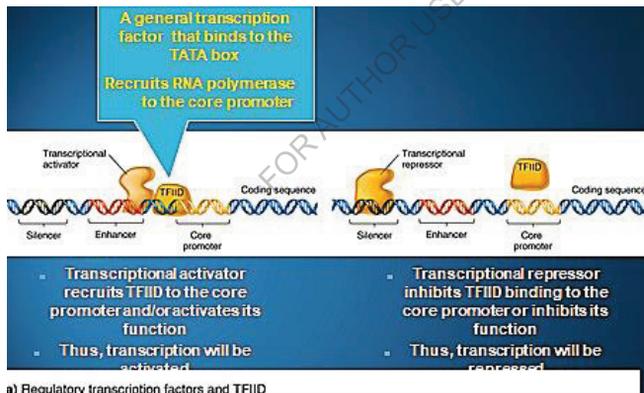
консервативны от грибов до человека. Медиатор плотно связывается с карбоксил-концевым доменом (CTD) самой большой субъединицы Pol II. Комплекс медиатора необходим как для базальной, так и для регулируемой транскрипции на промоторах, используемых Pol II, и он также стимулирует фосфорилирование CTD с помощью TFIIH. На некоторых промоторах требуется и медиатор, и TFIIID. Как и TFIIID, некоторые ДНК-связывающие трансаактиваторы взаимодействуют с одним или несколькими компонентами медиаторного комплекса. Коактиваторные комплексы функционируют в ТАТА-боксе промотора или рядом с ним.

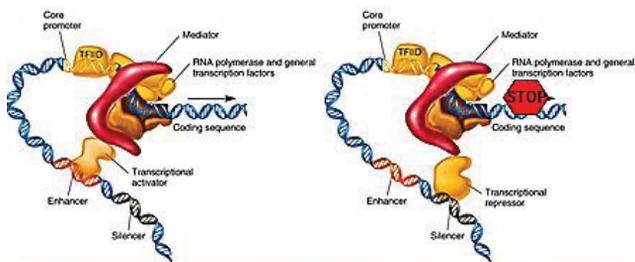
Комплексы белков-активаторов

Большая часть транскрипции требует присутствия дополнительных белковых комплексов. Некоторые основные регуляторные белковые комплексы, взаимодействующие с Pol II, были определены как генетически, так и биохимически. Эти коактиваторные комплексы действуют как посредники между ДНК-связывающими трансаактиваторами и комплексом Pol II.

Наиболее известным коактиватором является транскрипционный фактор TFIIID. У эукариот TFIIID представляет собой большой комплекс, включающий TBP и

десять или более ТВР-ассоциированных факторов (TAFs). Некоторые TAFs похожи на гистоны и могут играть роль в перемещении нуклеосом во время активации транскрипции. Многие ДНК-связывающие трансаактиваторы способствуют инициации транскрипции, взаимодействуя с одним или несколькими TAF. Требования к TAFs для инициации транскрипции могут сильно различаться для разных генов. Некоторые промоторы требуют TFIID, некоторые нет, а некоторые требуют только подмножества субъединиц TFIID TAF.





Transcriptional activator stimulates the function of mediator
 This enables RNA pol to form a preinitiation complex
 It then proceeds to the elongation phase of transcription

Transcriptional repressor inhibits the function of mediator
 Transcription is repressed

(b) Regulatory transcription factors and mediator

Рисунок (10): Комплексы белков-активаторов.

Регуляция регуляторных факторов транскрипции

Существует три распространенных способа воздействия на функцию регуляторных факторов транскрипции:

1. Связывание эффекторной молекулы.
2. Белково-белковые взаимодействия.
3. Ковалентная модификация.

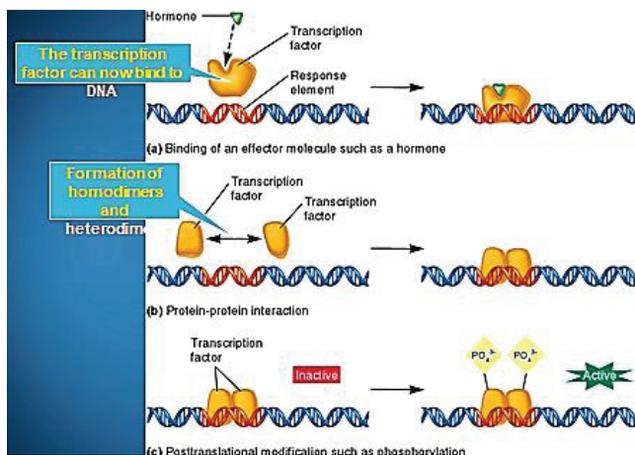


Рисунок (11):Регуляция регуляторных факторов транскрипции.

Действие транскрипционного фактора

Фактор транскрипции, связанный с энхансером, может действовать через следующие механизмы:

1. Привлечение общих факторов транскрипции и ДНК-полимеразы II к основному промотору.
2. Стабилизируют транскрипционный механизм, расположенный в ядре промотора.
3. Через посредника, называемого **коактиватором**.

Ко-активаторы представляют собой большие комплексы с 15-20 субъединицами. Не связываются напрямую с ДНК. Взаимодействуют с рядом транскрипционных факторов.

Структура факторов транскрипции

- Содержат различные домены, которые опосредуют различные функции, по крайней мере, два домена
- ДНК-связывающий домен
- Активационный домен
- Обычно образуют димеры
- Пример
- Глюкокортикоидный рецептор
- Связывает ДНК в элементе глюкокортикоидного ответа (GRE)
- Лиганд-связывающий домен/ДНК-связывающий домен/Домен активации

Элемент связывания транскрипционных факторов

- GRE
- Палиндром
- Важна двуединая природа
- Пары полипептидов GR связываются с ДНК, образуя димеры
- 5'-AGAACA_nTTCT-3'

- 3'-TCTTGTnnnnnACAAGA-5

Подавление транскрипции

Клетки также обладают негативными регуляторными элементами

Механизмы:

- Связывание с элементами промотора.
- Блокирует сборку преинициаторного комплекса.
- Ингибирование связывания или функционирования транскрипционных активаторов.
- Модификация ДНК и ее взаимодействие с нуклеосомами.

Некоторые факторы транскрипции активируют одни гены и подавляют другие.

Механизмы репрессии транскрипции

- Связывание с элементами промотора
- Блокирует сборку преинициаторного комплекса.

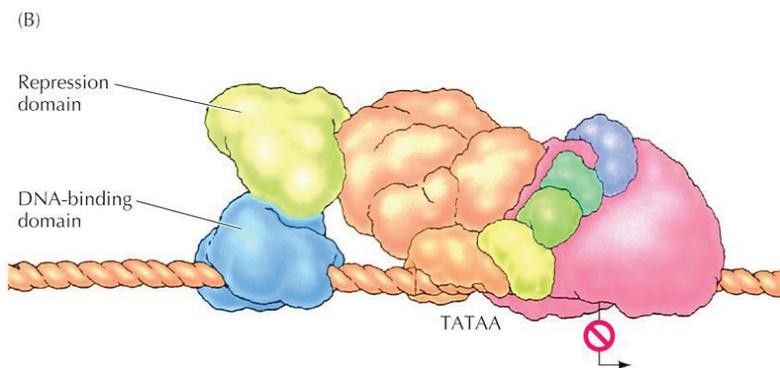


Рисунок (12): Механизмы репрессии транскрипции.

FOR AUTHOR USE ONLY

Ингибирование связывания или функционирования транскрипционных активаторов

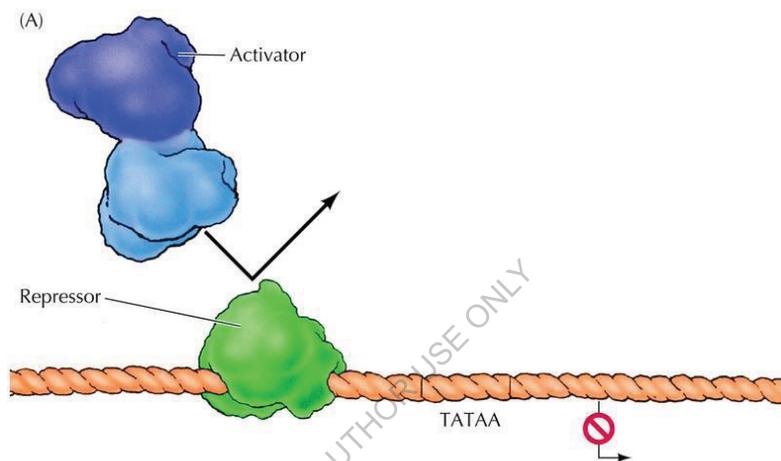


Рисунок (13): Ингибирование связывания или функционирования транскрипционных активаторов.

Подавление транскрипции

- Метилирование ДНК
- Метильные группы могут быть присоединены к цитозину (положение С5)
- Метилтрансферазы
- Метильные группы обеспечивают метку
- У млекопитающих всегда является частью симметричной последовательности
- Концентрируется в доменах, богатых CG
- Часто в промоторных областях

FOR AUTHOR USE ONLY

Метилирование промоторной ДНК высоко коррелирует с репрессией генов

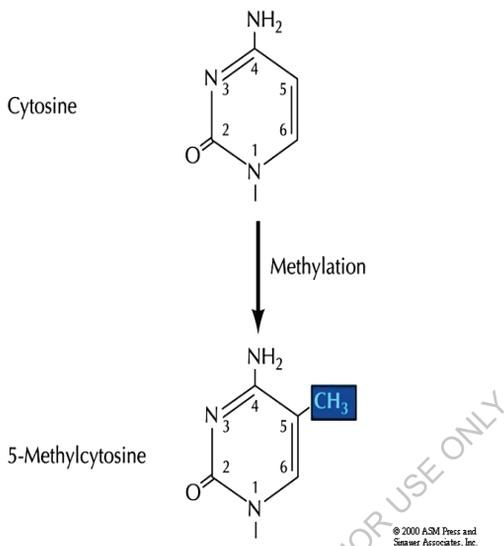


Рисунок (14): Метилирование промоторной ДНК высоко коррелирует с репрессией гена.

Метилирование ДНК

- Поддерживает ген в неактивном состоянии, а не инициирует репрессию гена - Пример:
- Инактивация генов одной X-хромосомы у самок млекопитающих происходит до волны метилирования
- Сдвиги на протяжении жизни в уровнях метилирования ДНК
- Ранняя зигота - большинство меток метилирования удалено
- Имплантация - происходит новая волна метилирования
- Важный пример - геномный импринтинг.

Геномный импринтинг

- Определенные гены активны или неактивны во время раннего развития
- В зависимости от того, являются ли они отцовскими или материнскими генами
- например, IGF-2 активен только в гене от родителя мужского пола

- Ген *импринтируется* в зависимости от родительского происхождения
- Геном млекопитающих содержит > 100 импринтированных генов в кластерах
- Импринтинг вследствие избирательного метилирования одного из аллелей
- Геномный импринтинг.
- В раннем эмбрионе волны деметилирования и нового метилирования не влияют на метилирование импринтированных генов.

Таким образом, одни и те же аллели влияют на зиготу до взрослой стадии индивидуума.

Структура хроматина и транскрипция

ДНК не голая, а обернута вокруг комплексов гистонов, образуя нуклеосомы.

Как факторы транскрипции и РНК-полимеразы могут взаимодействовать с ДНК, тесно связанной с гистонами?

- По-видимому, структура нуклеосом действительно препятствует инициации транскрипции.

- Инициация транскрипции требует сборки больших комплексов, а нуклеосомы блокируют сборку на ядре промотора.

Регуляция экспрессии генов

2. Контроль на транскрипционном уровне

Размышления о регуляции генов

Человек начинается из одной клетки; вся генетическая информация, необходимая для создания взрослого человека, содержится в нашем геноме. Эмбриональные клетки подвергаются дифференцировке для производства конкретных типов клеток, таких как мышечные, нервные и клетки крови. Различные типы клеток являются следствием дифференциальной экспрессии генов, необходимой для поддержания всех типов клеток. Определенные белки могут быть обнаружены только в определенных типах клеток. Как регулируется экспрессия генов? Регуляция экспрессии генов очень сложна. В настоящее время мы имеем поверхностное представление о ней.

Контроль экспрессии генов

1- Синтез белка включает дискретные этапы

2 - Несколько уровней, на которых работают механизмы контроля

3-Транскрипционный контроль

4-Контроль обработки РНК

5-Трансляционный контроль

6-Контроль активности белков.

Факторы транскрипции используют различные механизмы для регуляции экспрессии генов

1- Стабилизируют или блокируют связывание РНК-полимеразы с ДНК.

2-Катализируют ацетилирование или деацетилирование гистоновых белков.

Фактор транскрипции может либо делать это напрямую, либо привлекать другие белки с такой каталитической активностью. Многие факторы транскрипции используют один или другой из двух противоположных механизмов для регуляции транскрипции.

активность гистоновой ацетилтрансферазы1-(НАТ) - ацетирует гистоновые белки, что ослабляет связь ДНК с гистонами, которые делают ДНК более доступной для транскрипции, тем самым повышая транскрипцию.

активность гистоновой деацетилазы-2 (HDAC) - деацетирует гистоновые белки, что усиливает связь ДНК с гистонами, которые делают ДНК менее доступной для транскрипции, тем самым снижая транскрипцию.

3-Привлекать коактиваторные или корепрессорные белки к комплексу ДНК транскрипционного фактора.

Регуляция транскрипции

Контроль скорости транскрипции генов, например, путем содействия или препятствования связыванию РНК-полимеразы с ДНК. Этот контроль позволяет клетке или организму реагировать на различные **внутриклеточные и внеклеточные сигналы** и таким образом вызывать ответную реакцию. Некоторые примеры этого включают производство мРНК, кодирующих ферменты для адаптации к изменению источника пищи, производство

генных продуктов, вовлеченных в специфическую деятельность клеточного цикла, и производство генных продуктов, ответственных за клеточную дифференциацию у высших эукариот.

Контроль транскрипционного уровня

Дифференциальная транскрипция генов - основной механизм селективного синтеза белка. Управляется большим количеством белков, известных как факторы транскрипции.

Факторы транскрипции (ФТ) - это белки, которые связываются с ДНК и помогают контролировать экспрессию генов.

Последовательности, с которыми они связываются **сайты связывания транскрипционных факторов (TFBSs)**, которые представляют собой тип цис-регуляторной последовательности.

Энхансеры или цис-регуляторные модули/элементы (CRM/CRE) - это некодирующие последовательности ДНК, содержащие несколько сайтов связывания активаторов и репрессоров. Длина энхансеров варьирует

от 200 п.н. до 1 кб и может быть как проксимальной, 5' вверх по течению от промотора или в пределах первого интрона регулируемого гена, так и дистальной, в интронах соседних генов или межгенных областях, удаленных от локуса.

Факторы транскрипции

Факторы транскрипции - это белки, которые влияют на способность РНК-полимеразы транскрибировать определенный ген.

Два функциональных класса транскрипционных факторов

Общие факторы транскрипции

1 - Необходим для связывания РНК pol с сердцевинным промотором и перехода на стадию элонгации.

2 - необходимы для базальной транскрипции.

Регуляторные факторы транскрипции (специфические)

Служат для регулирования скорости транскрипции близких генов. Они влияют на способность РНК pol начинать транскрипцию определенного гена. Фактор Структурный тип Распознающая последовательность Связывается как SP1 Цинковый палец 5'-GGGCGG-3' Мономер AP-1 Основная молния 5' TGA(G/C)TCA- 3' Димер.

Основная застежка-молния

5'-ATTGCGCAAT-3'

Фактор теплового шока Основная молния 5'-XGAAX- 3'

Тример

ATF/CREB Основная молния 5'-TGACGTCA-3' Димер
с-Мус Основная спираль-петля-спираль 5'-CACGTG-3'
Димер Oct-1 Спираль-петля-спираль 5'-ATGCAAAT-3'
Мономер NF-1 Novel 5'-TTGGCXXXXXGCCAA-3' Димер

Структура промотора

Ближайшая восходящая последовательность, ТАТА-бокс - основной элемент промотора гена. Область от ТАТА-бокса до места начала транскрипции является *ядром промотора*. Место сборки комплекса пре-инициации. РНК-полимераза II и общие факторы транскрипции

Две другие последовательности промотора

Коробка 1-СААТ

коробка 2-ГК

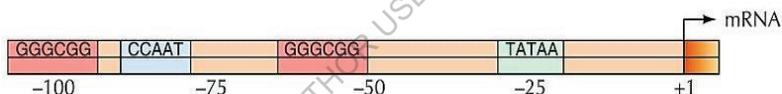


Рисунок (15): Две другие последовательности промотора.

**Регуляторные факторы транскрипции
распознают цис-регуляторные элементы,
расположенные вблизи основного промотора**

Эти последовательности известны как элементы ответа, элементы управления **или** регуляторные элементы. Связывание белков с этими элементами влияет на транскрипцию соответствующего гена. Регуляторный белок, который увеличивает скорость транскрипции, называется активатором.

FOR AUTHOR USE ONLY

Последовательность, которую он связывает, называется энхансером

Регуляторный белок, снижающий скорость транскрипции, называется репрессором.

Последовательность, которую он связывает, называется сайленсером.

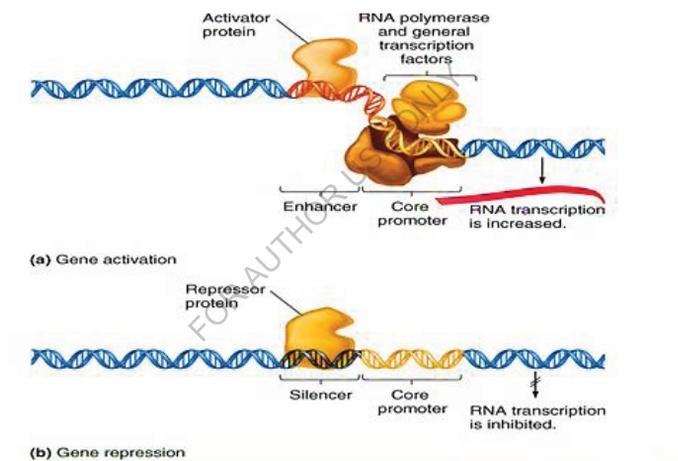
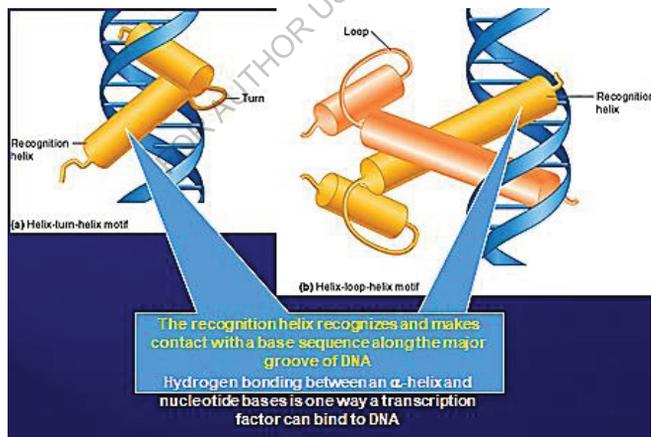


Рисунок (16): Две другие последовательности промотора.

Структурные особенности регуляторных факторов транскрипции

Белки транскрипционных факторов содержат области, называемые доменами, которые выполняют специфические функции. Один домен может быть предназначен для связывания ДНК. Другой может служить местом связывания эффекторных молекул. Мотив - это домен или его часть, имеющая очень похожую структуру во многих различных белках.

Мотивы - это структурные характеристики, а домены - функциональные области (не обязательно связанные с размером).



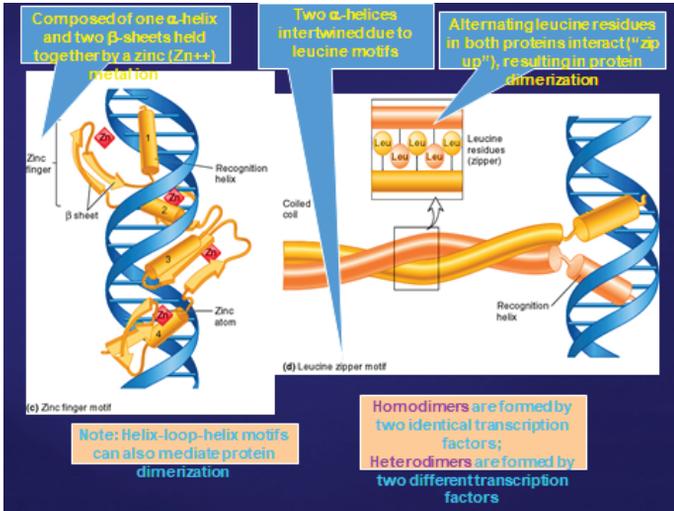


Рисунок (17): Структурные особенности регуляторных факторов транскрипции.

Мотивы факторов транскрипции

Факторы транскрипции относятся к каждому из нескольких классов, основанных на специфических типах связывающих доменов или мотивов. Многие из них содержат α -спираль, которая вставляется в основную бороздку ДНК. Распознает конкретную последовательность нуклеотидов, расположенную в канавке. Связывание между фактором и ДНК (включая основу ДНК) через:

- 1- Ван-дер-Ваальсовы (гидрофобные) силы
- 2- Ионные связи
- 3 - И водородные связи.

Контроль экспрессии генов

- 1-Мотивы факторов транскрипции
- 2-Общие мотивы транскрипционных факторов
- 3-Цинковый палец
- 4-Helix-loop-helix (HLH)

Мотив характеризуется двумя α -спиралями, соединенными петлей. В целом, транскрипционные факторы, включающие этот домен, являются димерными,

каждая из которых имеет одну спираль, содержащую основные аминокислотные остатки, которые облегчают связывание ДНК.

1-Лейциновая молния (ЛЗ)

Коробка 2-НMG

3-Общая характеристика

4-Структурно стабильная основа

5-Специфические узнающие последовательности ДНК расположены правильно.

Мотивы связывания ДНК

1-Цинковые пальцы

2-Лейциновые молнии

3-Helix-turn-helix

4-геликс-петля-спираль

Цинковый палец

Домены с цинковыми пальцами (Znf) - это относительно небольшие белковые мотивы, содержащие несколько пальцев. Впервые они были идентифицированы как ДНК-связывающий мотив в транскрипционном факторе TFIIIA. Цинковый палец - это небольшой структурный мотив белка, который характеризуется координацией одного или нескольких ионов цинка (Zn^{2+}), название цинковый палец в настоящее время стало охватывать широкий спектр различных белковых структур.

Структура факторов транскрипции

Содержат различные домены, которые опосредуют различные функции, по крайней мере, два домена, ДНК-связывающий домен, домен активации, обычно образуют димеры. Пример Глюкокортикоидный рецептор, Связывает ДНК в элементе глюкокортикоидного ответа (GRE), Лиганд-связывающий домен / ДНК-связывающий домен / Активационный домен.

Элемент связывания транскрипционных факторов

5'-AGAACA_{nnn}TGTTCT-3'

3'-TCTTGT_{nnnn}ACAAGA-5

1-А палиндром

2-Двусторонняя природа важна

3-Пары полипептидов GR связываются с ДНК, образуя димеры

Подавление транскрипции

Клетки также обладают негативными регуляторными элементами. Механизмы:

1-Связывание с элементами промотора.

2-Блокирование сборки преинициаторного комплекса.

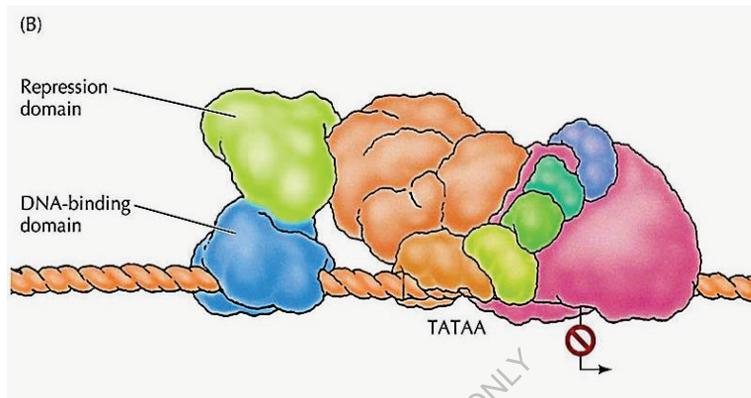
3-Ингибирование связывания или функционирования активаторов транскрипции. 4-Модификация ДНК и ее взаимодействие с нуклеосомами.

5-Некоторые факторы транскрипции активируют одни гены и репрессируют другие.

Механизмы репрессии транскрипции

1-Связывание с элементами промотора

2-Блокирование сборки преинициационного комплекса



Ингибирование связывания или функционирования транскрипционных активаторов.

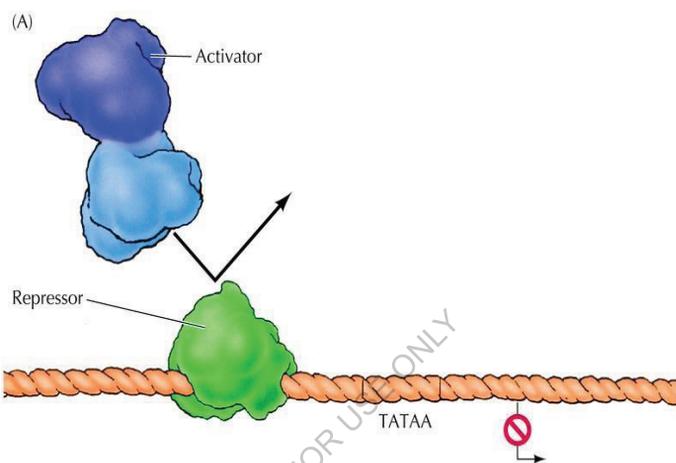


Рисунок (21): Механизмы репрессии транскрипции

Подавление транскрипции

Метилирование ДНК. Метильные группы могут быть присоединены к цитозину (положение С5). Метилтрансферазы. Метильные группы обеспечивают метку. У млекопитающих всегда входят в состав симметричных последовательностей. Концентрируются в CG-богатых доменах. Часто в промоторных областях. Метилирование промоторной ДНК высоко коррелирует с репрессией генов.

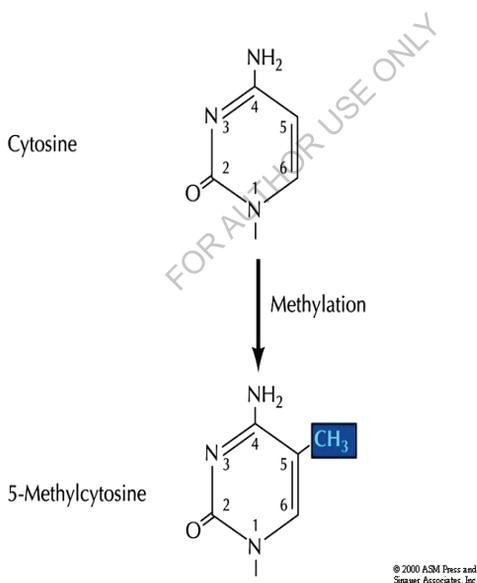


Рисунок (22): Репрессия транскрипции

Метилирование ДНК

Поддерживает ген в неактивном состоянии, а не инициирует репрессию гена - Пример:

1-Инактивация генов одной X-хромосомы у самок млекопитающих происходит до волны метилирования.

2-Сдвиги на протяжении жизни в уровнях метилирования ДНК.

3-Ранняя зигота - большинство меток метилирования удалено.

4-Имплантация - происходит новая волна метилирования.

5-Важный пример - геномный импринтинг.

Геномный импринтинг

Определенные гены активны или неактивны во время раннего развития.

В зависимости от того, являются ли они отцовскими или материнскими генами.

Например, IGF-2 активен только в гене от родителя мужского пола. Ген *импринтируется в зависимости от происхождения родителей*. В геноме млекопитающих имеется > 100 импринтированных генов, объединенных в кластеры. Импринтинг обусловлен селективным метилированием одного из аллелей.

Геномный импринтинг

В раннем эмбрионе волны деметилирования и нового метилирования не влияют на метилирование импринтированных генов.

Таким образом, одни и те же аллели влияют на зиготу до взрослой стадии индивидуума.

Структура хроматина и транскрипция

ДНК не голая, а обернута вокруг комплексов гистонов, образуя нуклеосомы.

Как факторы транскрипции и РНК-полимеразы могут взаимодействовать с ДНК, тесно связанной с гистонами?

По-видимому, структура нуклеосом действительно препятствует инициации транскрипции.

Инициация транскрипции требует сборки больших комплексов, а нуклеосомы блокируют сборку на ядре промотора.

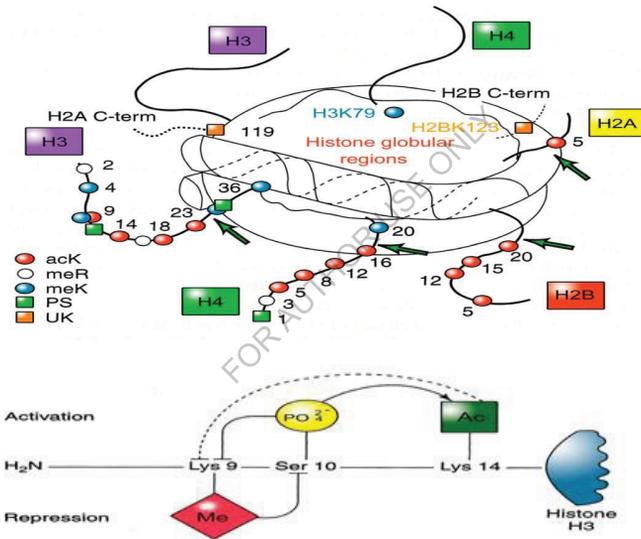
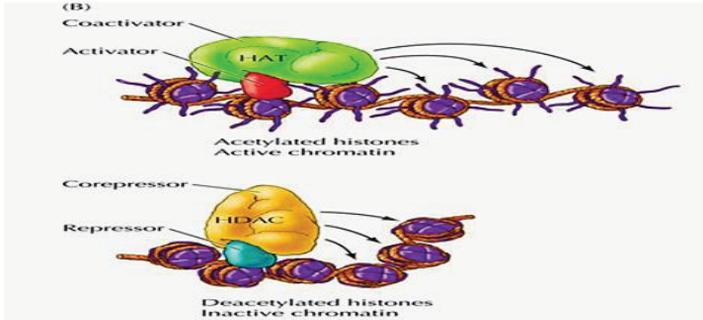


Рисунок (24): Контроль ацетилирования, деацетилирования. Основные модификации гистонов: ацилированный лизин (ack), метилированный аргинин (meR), метилированный лизин (mek),

фосфорилированный серин (ps) и убиквитинированный лизин (uk).

Стероидные гормоны и регуляторные транскрипционные факторы

Регуляторные факторы транскрипции, реагирующие на стероидные гормоны, называются стероидными рецепторами. Гормон фактически связывается с фактором. Конечный эффект стероидного гормона заключается в воздействии на транскрипцию генов. Стероидные гормоны вырабатываются эндокринными железами. Секретируются в кровоток. Затем поглощаются клетками. Клетки реагируют на стероидные гормоны по-разному. Глюкокортикоиды. Они влияют на метаболизм питательных веществ в большинстве клеток. Они способствуют утилизации глюкозы, мобилизации жира и расщеплению белка. Гонадокортикоиды. К ним относятся эстроген и тестостерон. Они влияют на рост и функционирование половых желез.

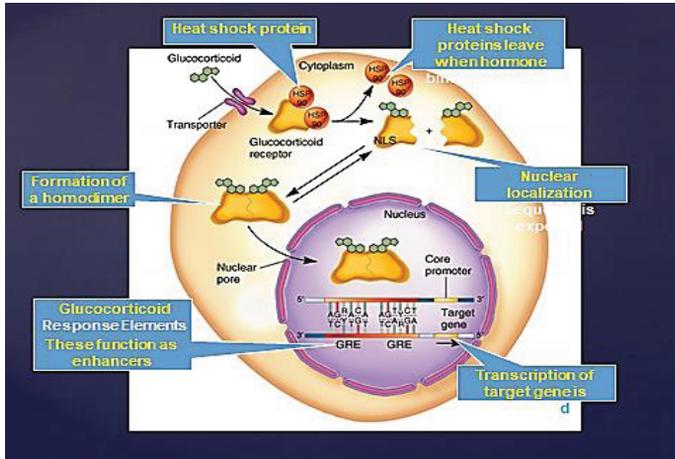


Рисунок (25): Стероидные гормоны и регуляторные факторы транскрипции.

Белок CREB

Белок CREB - это еще один регуляторный транскрипционный фактор, функционирующий в живых клетках.

CREB - это аббревиатура от cAMP response element binding. Белок CREB активируется в ответ на клеточные сигнальные молекулы, которые вызывают повышение уровня цАМФ. Циклический аденозинмонофосфат. Белок CREB распознает элемент ответа с консенсусной последовательностью 5'-TGACGTCA-3'. Он был назван элементом ответа на цАМФ (CRE).

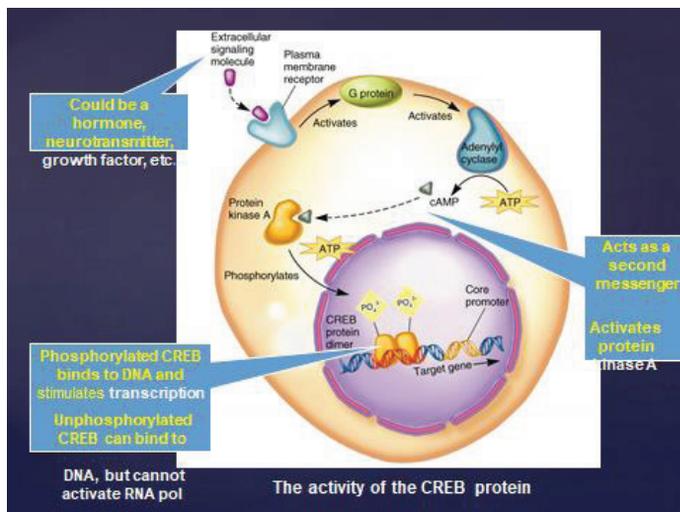


Рисунок (26): Белок CREB

Регуляция экспрессии генов

Включает широкий спектр механизмов, которые используются клетками для увеличения или уменьшения производства специфических генных продуктов (белка или РНК) и неофициально называется **генной регуляцией**.

Практически любой этап экспрессии гена может быть изменен, начиная с инициации транскрипции, процессинга РНК и заканчивая посттрансляционной модификацией белка.

Часто один регулятор гена контролирует другой и так далее,
B
 генной регуляторной сети.

Первый

Открытием системы регуляции генов принято считать идентификацию в 1961 году **оперона lac**, открытого

Франсуа Жакоба и Жака Моно, в котором некоторые ферменты, участвующие в метаболизме **лактозы**, экспрессируются **E. coli** только в присутствии лактозы и в отсутствие глюкозы.

Экспрессия генов в бактериях контролируется моделью оперона

О важности генетической регуляции свидетельствуют присужденные Нобелевские премии по этим дисциплинам.

1. **Жакоб и Монод** получили Нобелевскую премию за открытие прокариотической регуляции в 1965 году.
2. 2006 Химия: **Роджер Корнберг**, исследования регуляции эукариотических генов;
2006 Медицина: **Эндрю Файр, Крейг Мелло** открывают РНК-интерференцию

Экспрессия генов

Процесс, в ходе которого информация гена преобразуется в структуры и функции клетки путем производства биологически функциональной молекулы либо белка, либо РНК (продукта гена).

Предполагается, что он контролируется в различных точках последовательности, ведущей к синтезу белка.



Рисунок (27): Регуляция экспрессии генов на разных стадиях.

В многоклеточных организмах регуляция генов управляет

Клеточная дифференциация и морфогенез в эмбрионе, приводящие к созданию различных типов клеток, которые обладают различными профилями экспрессии генов из одной и той же последовательности генома. Это объясняет, как на самом деле происходит эволюция на молекулярном уровне, и занимает центральное место в науке эволюционной биологии развития ("evo-devo"). Иницирующее событие, приводящее к изменению экспрессии генов, включает активацию или деактивацию рецепторов.

Экспрессия эукариотических генов регулируется на многих стадиях

- Все организмы должны регулировать, какие гены экспрессируются в любой момент времени
- В многоклеточных организмах регуляция экспрессии генов необходима для специализации клеток

Экспрессия генов

1. Пространственный

Не все генные продукты необходимы в каждом типе клеток

2. Временной

Различные гены экспрессируются в разное время:

- **Экологические стимулы**
- **Гормоны**
- **Особенно заметен при формировании тканей и органов в процессе развития**

Пространственные и временные примеры

- **Пространственный**
 - Тубулин в растениях
 - Микротрубочки встречаются во многих местах
 - TUA1- пыльцевые зерна; TUB1- корни
- **Временной**
 - глобиновые гены
 - Тетрамер (затем добавьте группу гема)
 - Некоторые в эмбрионе, плоде и после рождения
 - Псевдогены - дублированный ген с сигналом завершения

В космосе:

Каждая цветная полоска на эмбрионе этой мухи показывает экспрессию отдельного гена или набора генов. Пространственная регуляция этих генов позволяет разделить эмбрион на различные области, которые дадут начало голове, внутренним органам, брюшку и т.д.

В изобилии:

Обратите внимание на то, как ген, экспрессия которого обозначена синим цветом, варьирует в обилии от сильной экспрессии (жирная стрелка) до слабой (тонкая стрелка) в пределах своей области экспрессии. Эти различия в силе экспрессии генов имеют важные функциональные последствия.

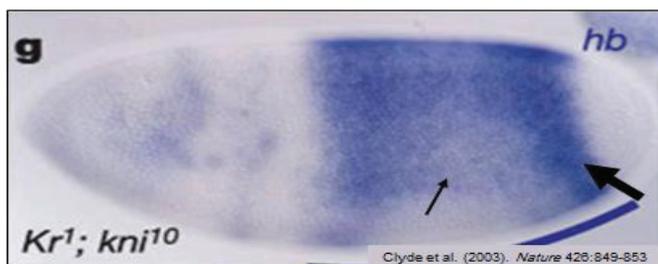


Рисунок (28): Экспрессия генов

Регуляция генов важна не только в процессе развития, но и в опосредовании общих различий между людьми, болезней и врожденных дефектов, а также эволюции.

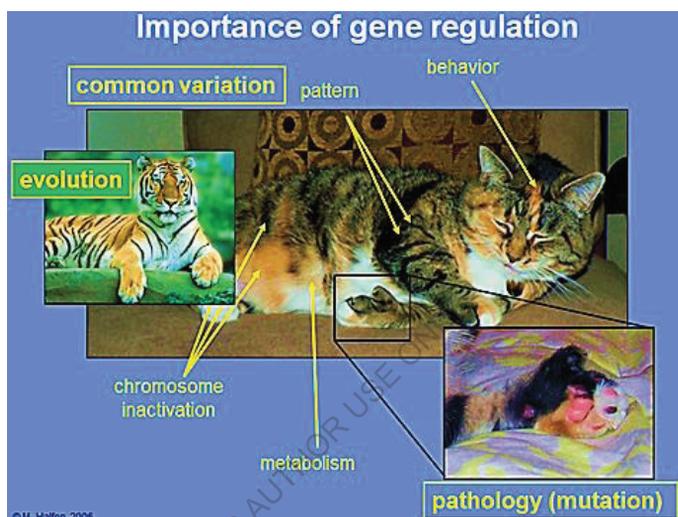


Рисунок (29): Важность регуляции генов, эволюции, общей вариации, инактивации хромосом, метаболизма, патологии (мутации) и поведения.

Генный контроль

1. В многоклеточном организме существует множество различных типов клеток (лейкоциты, нейроны, эпителиальные клетки).

2. Каждый тип клеток возникает в результате избирательной экспрессии подмножества генов в геноме.

3. Во многих случаях генетическая программа, предопределяющая принадлежность клетки к определенному типу клеток, может быть перепрограммирована на другой тип клеток.

4. Многие биохимические процессы являются общими для всех типов клеток, и поэтому большинство генов экспрессируются во всех типах клеток, например, ферменты гликолитического пути, актин.

5. Другие биохимические процессы специфичны для определенных клеток, например, гемоглобин в эритроцитах.

6. Во многих случаях эти тканеспецифические гены высоко экспрессируются в одном или нескольких типах клеток и совсем не экспрессируются в других.

Клеточная дифференциация у высших эукариот

1. Каждая клетка млекопитающих содержит одинаковый полный набор генома, независимо от того, из каких тканей или органов они происходят (две копии, кроме гаплоидных клеток). Ядро содержит всю необходимую информацию, закодированную в ДНК, для управления формированием целостного организма.

2. Тем не менее, различные типы клеток млекопитающих экспрессируют совершенно разные белки, даже если каждая клетка имеет одинаковый набор генов.

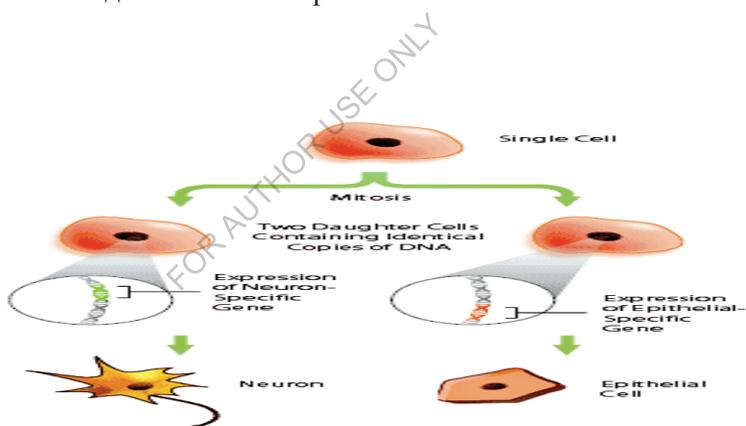


Рисунок (29): Клеточная дифференциация у высших эукариот.

Клеточная дифференциация у высших эукариот

3. In addition, the same type of cells can have different patterns of protein synthesis during different developmental stages, for example the globin genes

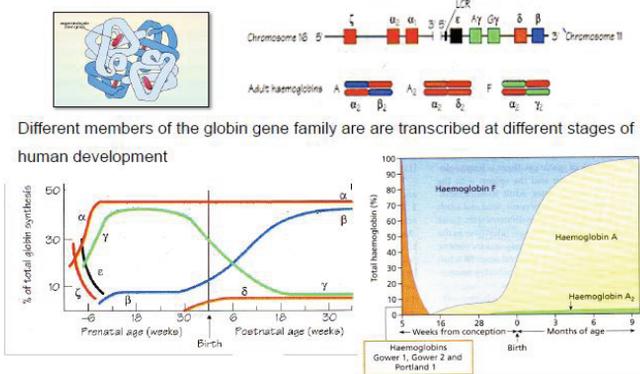


Рисунок (30): Клеточная дифференциация у высших эукариот

Эукариотические организмы имеют много преимуществ от регуляции своих генов

- Например
- Они могут реагировать на изменения в наличии питательных веществ
- Они могут реагировать на стрессы окружающей среды
- В растениях и животных многоклеточность и более сложная структура клеток также требуют гораздо более высокого уровня экспрессии генов.

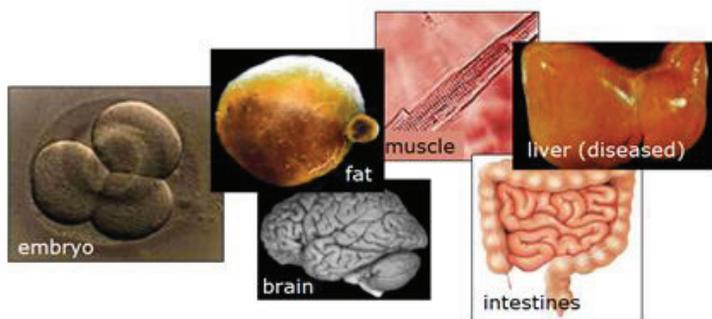


Рисунок (31): Регуляция генов и развитие питания (органы, типы клеток).

Регуляция генов необходима для обеспечения

1. Экспрессия генов в точной последовательности во время различных стадий развития жизненного цикла.

Некоторые гены экспрессируются только на эмбриональных стадиях, в то время как другие экспрессируются только во взрослом состоянии

2. Различия между отдельными типами клеток

Нервные и мышечные клетки выглядят так по-разному из-за регуляции генов, а не из-за различий в содержании ДНК.

**REGULATION OF
GENE EXPRESSION**

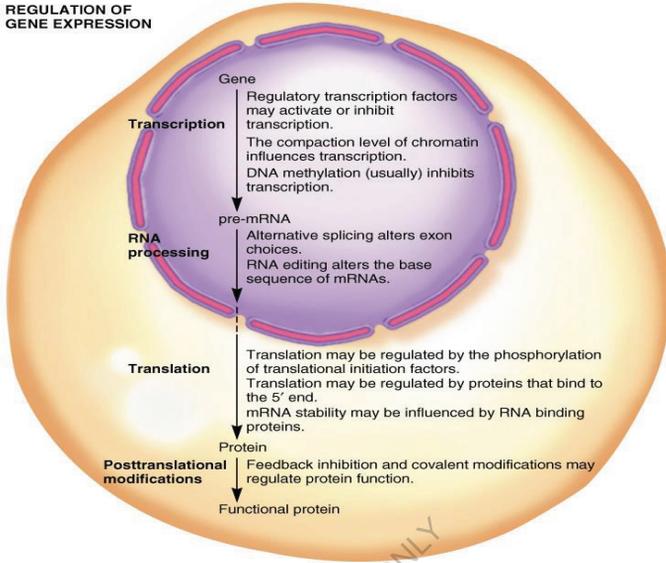


Рисунок (32): Регуляция генов необходима для обеспечения.

Определение генетической регуляции

В строгом смысле слова:

Регуляция транскрипции

В более широком смысле:

Регуляция экспрессии и работы продуктов генов (РНК и белков).

Зачем регулировать экспрессию генов?

1. Не все белки нужны постоянно. Экономически выгодно производить белки по мере необходимости в количестве, соответствующем потребностям.
2. Он необходим для дифференциации клеток. Несмотря на то, что все клетки организма имеют одинаковую ДНК, клетки разных тканей выполняют разные функции и требуют для выполнения этих функций разные белки. В разных клетках одни гены включаются, а другие выключаются по-разному.

Понимать принципы экспрессии генов?

Как и в большинстве областей науки, научными исследованиями движут два мотива:

Радость от открытия или применения научных результатов на практике.

Согласно новейшим научным результатам, экспрессия генов, а не структура генов определяет фенотип.

Геномы шимпанзе практически идентичны, но некоторые важные гены выражены по-разному.

Понимание генетической регуляции будет иметь большое значение для медицины ближайшего будущего. В настоящее время ДНК- и белковые чипы широко используются в:

1. диагностика.
2. Генная терапия станет единственным средством лечения различных заболеваний.
3. Информация об экспрессии генов будет также важна для индивидуального здравоохранения.

Регуляция генов у эукариот

- Физиологические аспекты:

- Животные должны генерировать множество различных типов клеток из одной яйцеклетки (время и пространство).
- Различные клетки организованы в различные ткани/органов и экспрессируют различные белки.

- Структурные аспекты:

The language of regulation

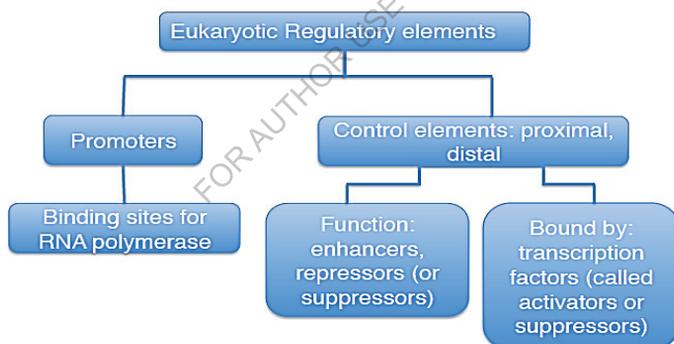


Рисунок (34): Регуляция генов у эукариот.

Положение

У эукариот более высокий уровень регуляции, чем у прокариот, благодаря сложным органеллам.

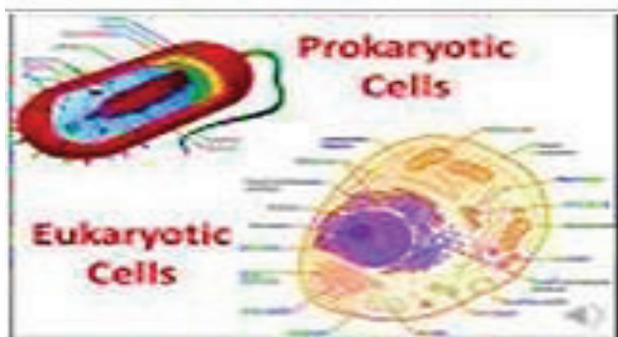


Рисунок (35): Регуляция в прокариотических клетках.

Регуляция экспрессии генов

1. Контроль на геномном уровне

Вовлекает сайленсинг или экспрессию в структуре хроматина или на уровне ДНК.

2. Контроль на транскрипционном уровне

- Включает или выключает экспрессию генов
- Наиболее важная точка контроля для большинства генов

3. Процессинг мРНК и контроль ядерного транспорта

- Контроль над тем, как происходит сплайсинг или обработка первичного транскрипта РНК
- Некоторые РНК избирательно транспортируются в цитоплазму

4. Контроль трансляционного уровня

- Выбор мРНК для трансляции рибосомами
- Контроль стабильности мРНК

5. Посттрансляционная обработка

- На уровне белка
- Может быть модифицирован различными механизмами, такими как фосфорилирование, связывание лигандов и т.д.

- Влияет на скорость деградации белка или его субклеточную локализацию.

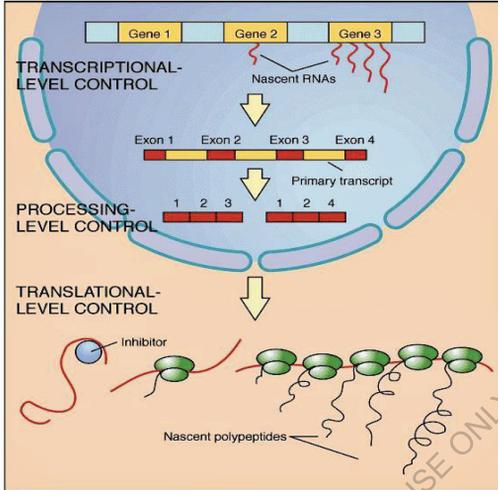


Рисунок (36): Регуляция экспрессии генов.

1. Контроль на геномном уровне

1. В геноме есть транскрипционно активные и неактивные области.

2. Как контролируются эти регионы?

A. Метилирование остатков цитозина в ДНК

B. Модификации гистонов

i. Ацетилирование гистонов

ii. Метилирование гистонов

С. Ремоделирование хроматина

3. Вот типы эпигенетики

Что такое эпигенетика?

- Изменения в фенотипе (внешнем виде) или экспрессии генов, вызванные

- Механизмы, отличные от изменений в лежащей в основе последовательности ДНК, отсюда и
- Название эпи- (греч. еpi- - над; над) - генетика.

- Изменения могут сохраняться в результате клеточных делений в течение всей жизни клетки, а также могут продолжаться в течение нескольких поколений.

Структура хроматина

- Трехмерная упаковка хроматина является важным параметром, влияющим на экспрессию генов
- Хроматин представляет собой очень динамичную структуру, которая может чередоваться между двумя конформациями
- Закрытая конформация
- Хроматин очень плотно упакован
- Транскрипция может быть затруднена или невозможна
- Открытая конформация
- Хроматин сильно растянут
- Транскрипция может осуществляться

Регуляция структуры хроматина

Гены в высокоупакованном гетерохроматине обычно не экспрессируются. Химические модификации гистонов и ДНК хроматина влияют как на структуру хроматина, так и на экспрессию генов.

Изменения в структуре хроматина

Изменения в структуре хроматина могут включать изменения в структуре ДНК и/или изменения в уплотнении хромосом.

Эти изменения включают:

1. Амплификация генов
2. Перестройка генов
3. Метилирование ДНК
4. Уплотнение хроматина

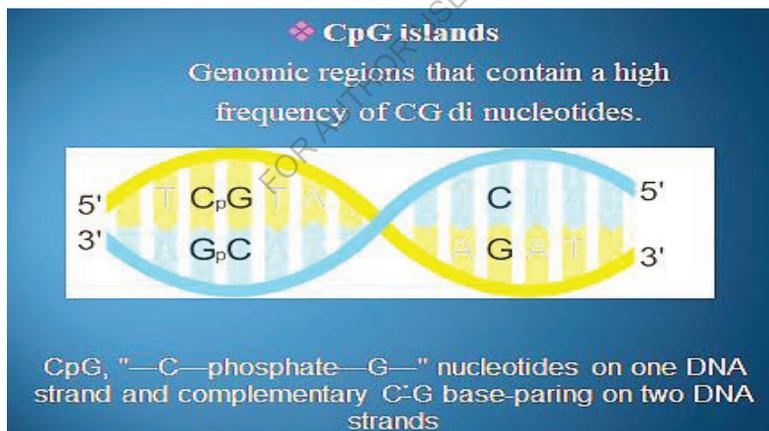


Рисунок (38): Изменения в структуре хроматина

Острова CpG особенно часто встречаются в

Сайт начала транскрипции генов домашнего хозяйства

Ген домашнего хозяйства

Ген, участвующий в основных функциях, необходим для поддержания жизнедеятельности клетки. Гены домашнего хозяйства экспрессируются конститутивно

- **Ген роскоши**

Это те, которые кодируют специализированные функции, синтезируемые (обычно) в больших количествах в определенных типах клеток.

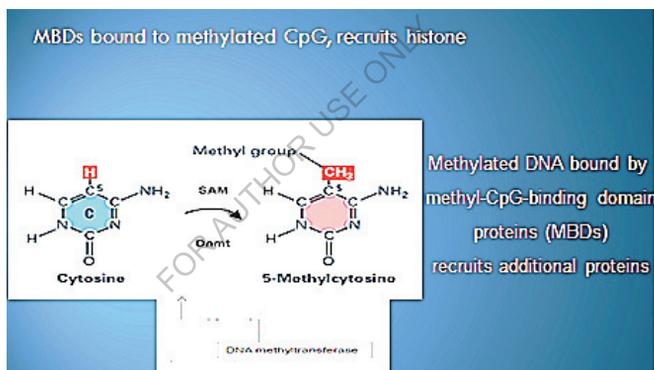


Рисунок (39): Острова CpG особенно часто встречаются на или рядом с ними.

Контроль на геномном уровне :

(В) Модификации гистонов

Ацетилирование гистонов

1. Гистоновые ацетилтрансферазы (НАТ) ацетируют гистоновые белки = гены транскрипционно активны.

Модификации гистонов

- При **ацетилировании гистонов** ацетильные группы присоединяются к положительно заряженным лизинам в хвостах гистонов.
- Это разрыхляет структуру хроматина, способствуя тем самым инициации транскрипции.
- Добавление метильных групп (**метилование**) **может конденсировать хроматин.**
- добавление фосфатных групп (фосфорилирование) рядом с метилированной аминокислотой может ослабить хроматин.

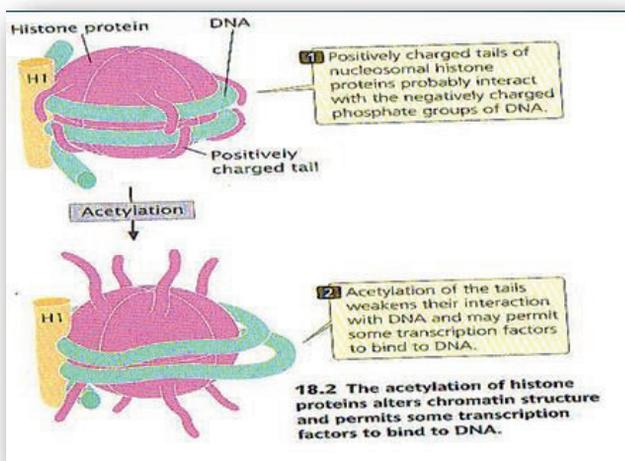


Рисунок (40): Модификации гистонов путем ацетилирования.

Контроль на геномном уровне :

(В) Модификации гистонов

1-Деацетилазы (HDAC) - уничтожает

2-Ацетильная группа = гены транскрипционно неактивны.

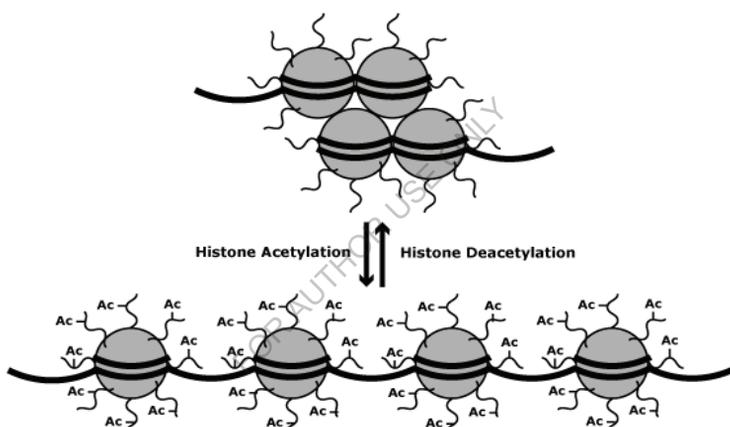
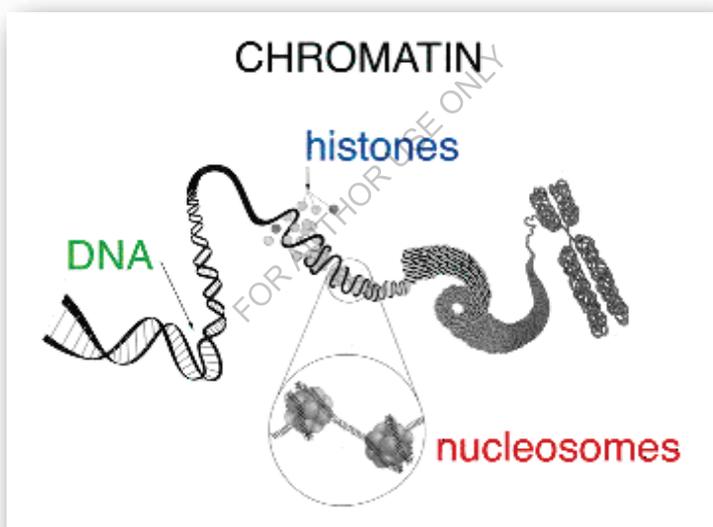


Рисунок (41): Модификации гистонов деацетилазами (HDAC).

Хроматин: ДНК + гистоны

- i. Эухроматин = неплотно упакованные, активные гены
- ii. Гетерохроматин = конденсированная область, гены транскрипционно немой.



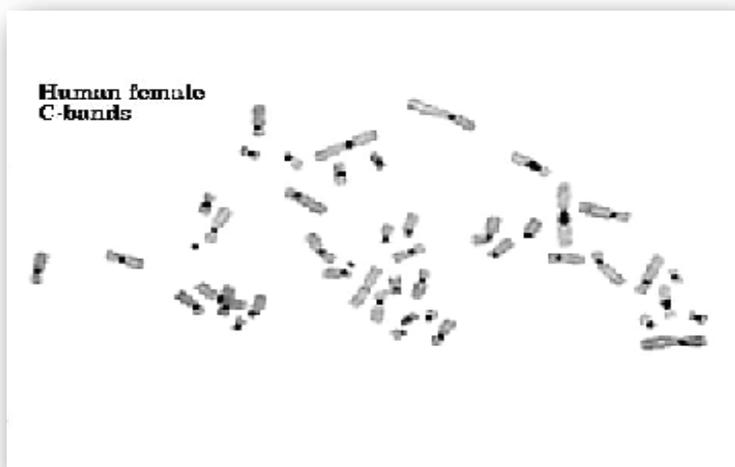
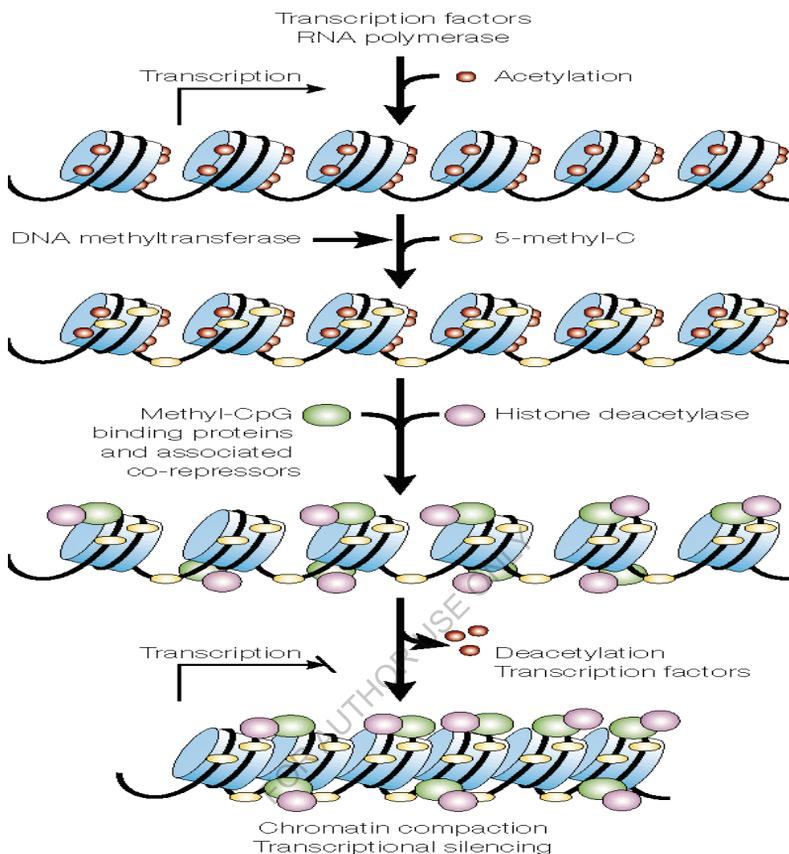


Рисунок (42): Хроматин: ДНК + гистон. Эухроматин = рыхлая упаковка, активные гены. Гетерохроматин = конденсированная область, гены транскрипционно молчат.



Nature Reviews | Genetics

Рисунок (43): Транскрипция, транскрипционные факторы и деацетилирование в хроматине.

Контроль на геномном уровне

Ассоциация между метилированием CpG и ацетилированием гистонов

1. Сайленсинг из-за уплотнения хроматина.
2. Вмешиваться в проникновение транскрипционных факторов.

Контроль на геномном уровне :

(В) Модификации гистонов

ii. Метилирование гистонов

1. Добавление метильных групп к хвосту гистоновых белков
2. Активация или репрессия в зависимости от того, какие аминокислоты в хвосте метилированный.

3. Для активации транскрипции:

- Добавление метила на лизине 4 в хвосте белка гистона H3 (H3K4me3)

- Часто встречается в промоторах транскрипционно активных генов.

(NURF) = фактор ремоделирования нуклеосом

4. Для репрессии транскрипции

- Добавление метила на лизине 9 в хвосте гистонового белка

H3 (H3K9me3)

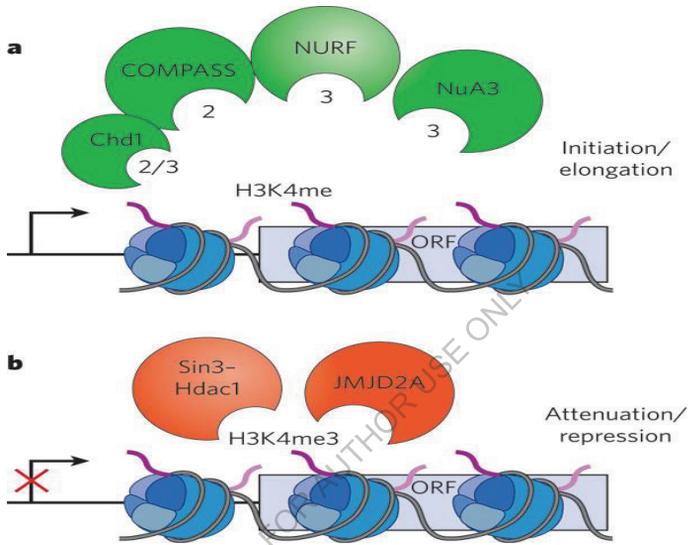


Рисунок (44): H3K4me₃-связывающие белки.

Контроль на геномном уровне :

(С) Ремоделирование хроматина

Некоторые транскрипционные факторы и регуляторные белки изменяют структуру хроматина, не изменяя непосредственно химическую структуру гистонов.

2. Известен как: Комплекс ремоделирования хроматина.

3. Они связываются непосредственно с определенными участками ДНК и переставляют нуклеосомы, позволяя факторам транскрипции связываться с промоторами.

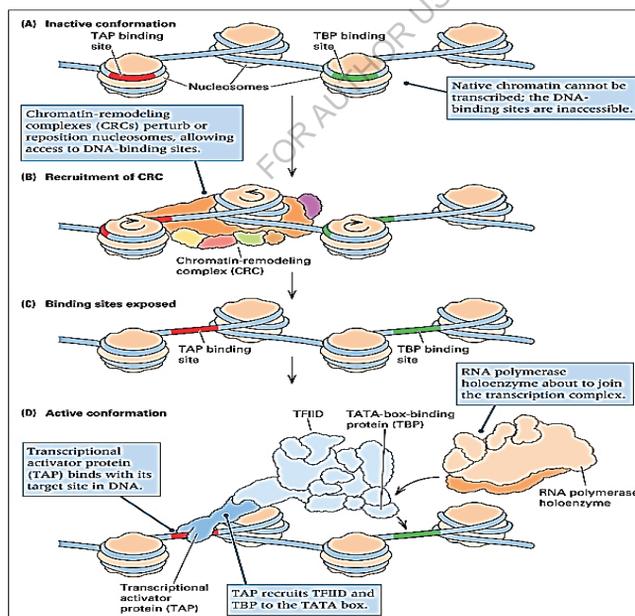


Рисунок (45): Ремоделирование хроматина

Контроль на геномном уровне :

Гиперчувствительность к ДНКазе I

Как узнать, являются ли гены транскрипционно активными?

Регионы вокруг генов становятся очень чувствительными к действию ДНКазы I. Регионы, известные как: **Гиперчувствительные сайты ДНКазы I.**

FOR AUTHOR USE ONLY

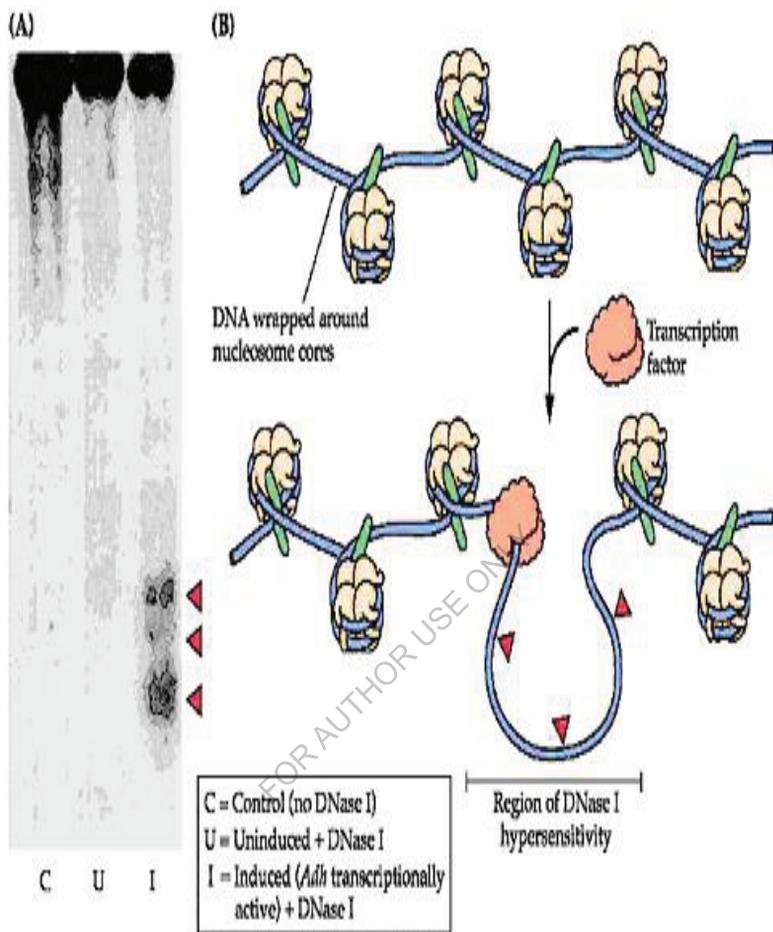


Рисунок (46): Контроль на геномном уровне. Гиперчувствительность к ДНКазе I.

Развивается примерно на 1 кб вверх по течению от сайта начала транскрипции. Указывает на то, что эти регионы принимают более открытую конфигурацию.

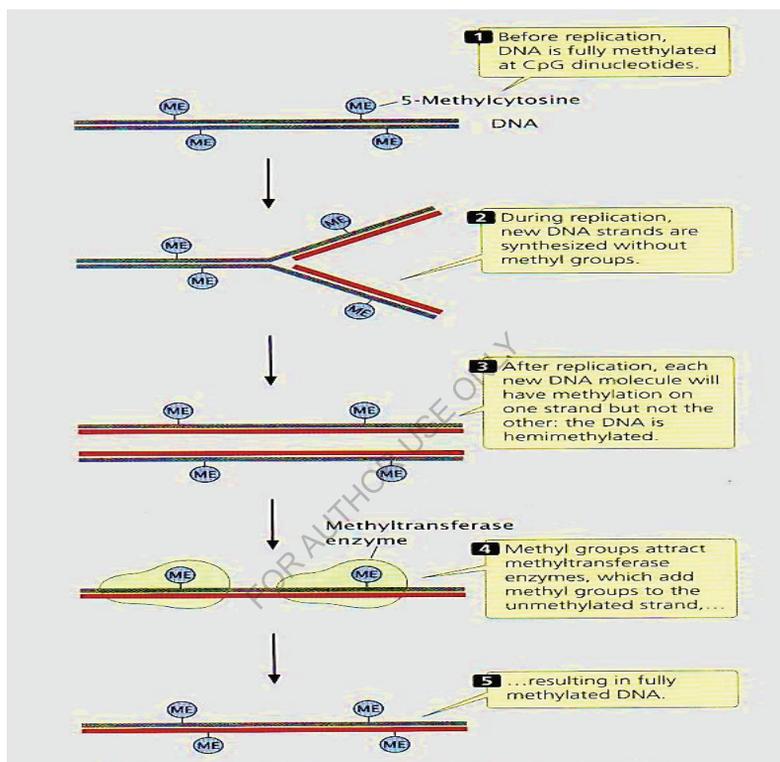


Рисунок (47): Метилирование ДНК стабильно поддерживается в процессе репликации ДНК.

Ссылки

- 1- Bar-Joseph Z, Gitter A, Simon I. Изучение и моделирование динамических биологических процессов с помощью временных рядов данных экспрессии генов. Nat Rev Genet. 2012; 13(8):552-64. Article (<https://doi.org/10.1038%2Fnrng3244>) CAS (<https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/cas-redirect/1:CAS:528:DC%2BC38XhtVektbfP>) PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=22805708) Google Scholar (http://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Studyin%20and%20modelling%20dynamic%20biological%20processes%20using%20time%20series%20gene%20expression%20data&journal=Nat%20Rev%20Genet&volume=13&issue=8&pages=552-64&publication_year=2012&author=BarJoseph%2CZ&author=Gitter%2CA&author=Simon%2CI)
- 2- Fairfax BP, Humburg P, Makino S, Naranbhai V, Wong D, Lau E, Jostins L, Plant K, Andrews R, McGee C, Knight JC. Активность врожденного иммунитета обуславливает влияние регуляторных вариантов на экспрессию генов моноцитов. Science. 2014; 343(6175):1246949.

<https://doi.org/10.1126/science.1246949>. Article
(<https://doi.org/10.1126%2Fscience.1246949>) CAS
(<https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/cas-redirect/1:CAS:528:DC%2BC2cXjsVegsL8%3D>)
PubMed(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=24604202) PubMed Central
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4064786>)
Google Scholar
(http://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Innate%20immune%20activity%20conditions%20the%20effect%20of%20regulatory%20variants%20upon%20monocyte%20gene%20expression&journal=Science&volume=343&issue=6175&publication_year=2014&author=Fairfax%2CBP&author=Humburg%2CP&author=Makino%2CS&author=Naranbhai%2CV&author=Wong%2CD&author=Lau%2CE&author=Jostins%2CL&author=Plant%2CK&author=Andrews%2CR&author=McGee%2CC&author=Knight%2CJC)

3- Консорциум GTEх. Генетические эффекты на экспрессию генов в тканях человека. *Nature*. 2017; 550(7675):204-13. <https://doi.org/10.1038/nature24277>.
Статья (<https://doi.org/10.1038%2Fnature24277>) Google Scholar(http://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Genetic%20effects%20on%20gene%20expression%20acr

oss%20human%20tissues&journal=Nature&volume=550
&issue=7675&pages=204-13&publication_year=2017)

- 4- McCarroll SA, Murphy CT, Zou S, Pletcher SD, Chin C-S, Jan YN, Kenyon C, Bargmann CI, Li H. Сравнение паттернов экспрессии генома у разных видов выявляет общий транскрипционный профиль старения. Nat Genet. 2004; 36(2):197-204. <https://doi.org/10.1038/ng1291>. Article (<https://doi.org/10.1038%2Fng1291>) CAS (<https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/cas-redirect/1:CAS:528:DC%2BD2cXntlCgtg%3D%3D>) PubMed(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=14730301) Google Scholar (http://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Comparing%20genomic%20expression%20patterns%20across%20species%20identifies%20shared%20transcriptional%20profile%20in%20aging&journal=Nat%20Genet&volume=36&issue=2&pages=197204&publication_year=2004&author=McCarroll%2CSA&author=Murphy%2CCT&author=Zou%2CS&author=Pletcher%2CSD&author=Chin%2CCS&author=Jan%2CYN&author=Kenyon%2CC&author=Bargmann%2CCI&author=Li%2CH)
- 5- Vinuela A, Snoek LB, Riksen JAG, Kammenga JE. Геномная регуляция экспрессии генов в зависимости

- от генотипа и возраста у *C.elegans*. *Genome Res.* 2010; 20(7):929-37. Статья CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- 6- Magalhães D, Pedro J, Curado J, Church GM. Мета-анализ возрастных профилей экспрессии генов выявляет общие сигнатуры старения. *Биоинформатика.* 2009; 25(7):875-81. Статья CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- 7- Harries LW, Hernandez D, Henley W, Wood AR, Holly AC, Bradley-Smith RM, Yaghootkar H, Dutta A, Murray A, Frayling TM, Guralnik JM, Bandinelli S, Singleton A, Ferrucci L, Melzer D. Старение человека характеризуется направленными изменениями в экспрессии генов и дерегуляцией альтернативного сплайсинга. *Aging-Cell.* 2011; 10(5):868-78. Статья CAS PubMed Google Scholar
- 8- Kent JW, Göring HHH, Charlesworth JC, Drigalenko E, Diego VP, Curran JE, Johnson MP, Dyer TD, Cole SA, Jowett JBM, Mahaney MC, Comuzzie AG, Almasy L, Moses EK, Blangero J, Williams-Blangero S. Genotype x age interaction in human transcriptional ageing. *Mech Ageing Dev.* 2012; 133(9-10):581-90. Статья CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- 9- Glass D, Vinuela A, Davies MN, Ramasamy A, Parts L, Knowles D, Brown AA, Hedman AK, Small KS, Buil A,

- Grundberg E, Nica AC, Di Meglio P, Nestle FO, Ryten M, Durbin R, McCarthy MI, Deloukas P, Dermitzakis ET, Weale ME, Bataille V, Spector TD. Экспрессия генов меняется с возрастом в коже, жировой ткани, крови и мозге. *Genome Biol.* 2013; 14:75. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-7-r75>. Статья CAS Google Scholar
- 10- Yao C, Joehanes R, Johnson AD, Huan T, Esko T, Ying S, Freedman JE, Murabito J, Lunetta KL, Metspalu A, Munson PJ, Levy D. Sex- and age-interacting eQTLs in human complex diseases. *Hum Mol Genet.* 2014; 23(7):1947-56. Article CAS PubMed Google Scholar.
- 11- Информационная система биологических и экологических исследований, Национальная лаборатория Оук-Ридж. ДНК: The Molecule of Life. <https://public.ornl.gov/site/gallery/detail.cfm?id=396>. Accessed May 18, 2016.
- 12- Браун ТА. Геном человека. In: Геномы. 2nd ed. Oxford: Wiley-Liss; 2002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21134> (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21134/>). Accessed September 7, 2016.

СОДЕРЖАНИЕ

4	Экспрессия генов
8	Регуляция генов
11	Контроль экспрессии генов
16	Лейциновый мотив молнии
19	ДНК-связывающие трансактиваторы имеют модульную структуру
21	ДНК-связывающие трансактиваторы
24	Комплексы белков-активаторов
26	Регуляция регуляторных факторов транскрипции
27	Действие транскрипционного фактора
29	Механизмы репрессии транскрипции
	Ингибирование связывания или функционирования транскрипционных
31	активаторов
32	Подавление транскрипции
36	Регуляция экспрессии генов
45	Структурные особенности регуляторных факторов транскрипции
53	Репрессия транскрипции
57	Стероидные гормоны и регуляторные факторы транскрипции
58	Белок CREB
61	Экспрессия генов
66	Генный контроль
67	Клеточная дифференциация у высших эукариот
68	Клеточная дифференцировка у высших эукариот
71	Определение генетической регуляции
73	Регуляция генов у эукариот
74	Положение
75	Регуляция экспрессии генов
78	Структура хроматина
79	Изменения в структуре хроматина

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

**More
Books!**



yes
I want morebooks!

Buy your books fast and straightforward online - at one of world's fastest growing online book stores! Environmentally sound due to Print-on-Demand technologies.

Buy your books online at
www.morebooks.shop

Покупайте Ваши книги быстро и без посредников он-лайн – в одном из самых быстрорастущих книжных он-лайн магазинов! окружающей среде благодаря технологии Печати-на-Заказ.

Покупайте Ваши книги на
www.morebooks.shop

KS OmniScriptum Publishing
Brivibas gatve 197
LV-1039 Riga, Latvia
Telefax: +371 686 20455

info@omniscryptum.com
www.omniscryptum.com

OMNIscriptum



FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY