

Эухроматин и гетерохроматин

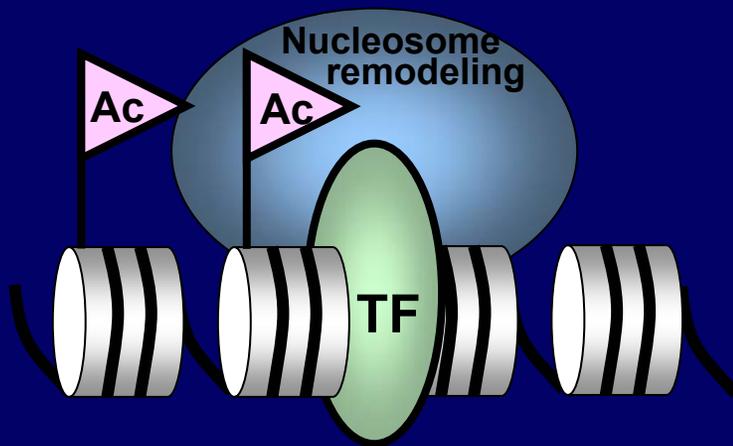
ген

Связывание транскрипционных факторов

Привлечение комплексов ремоделинга

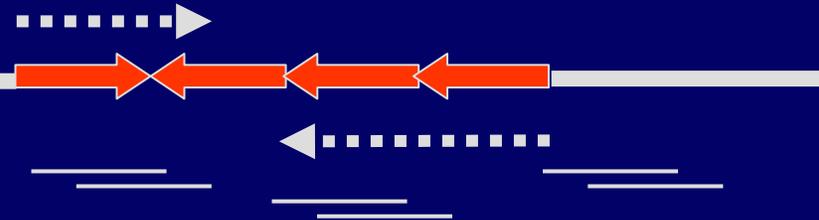
Активирующие модификации гистонов

Варианты гистонов



ЭУХРОМАТИН

повторенные последовательности

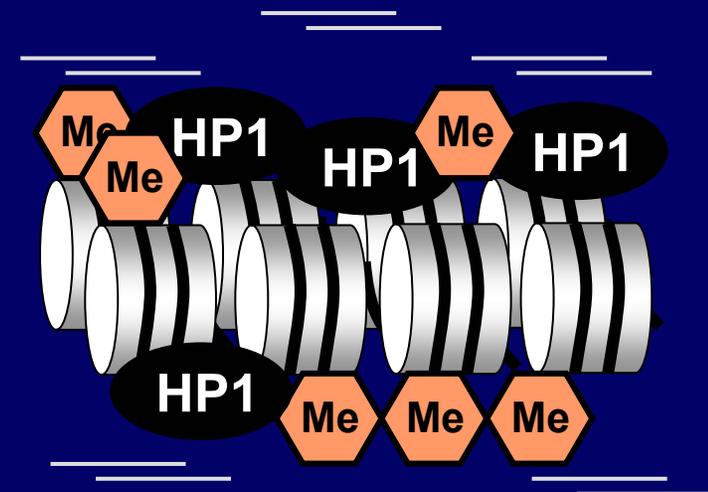


Некодирующие 2ц РНК

Привлечение комплекса RITS

Репрессирующие модификации гистонов (метилирование)

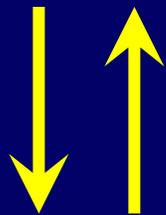
Метилирование ДНК



ГЕТЕРОХРОМАТИН

Эухроматин:

Компактизация

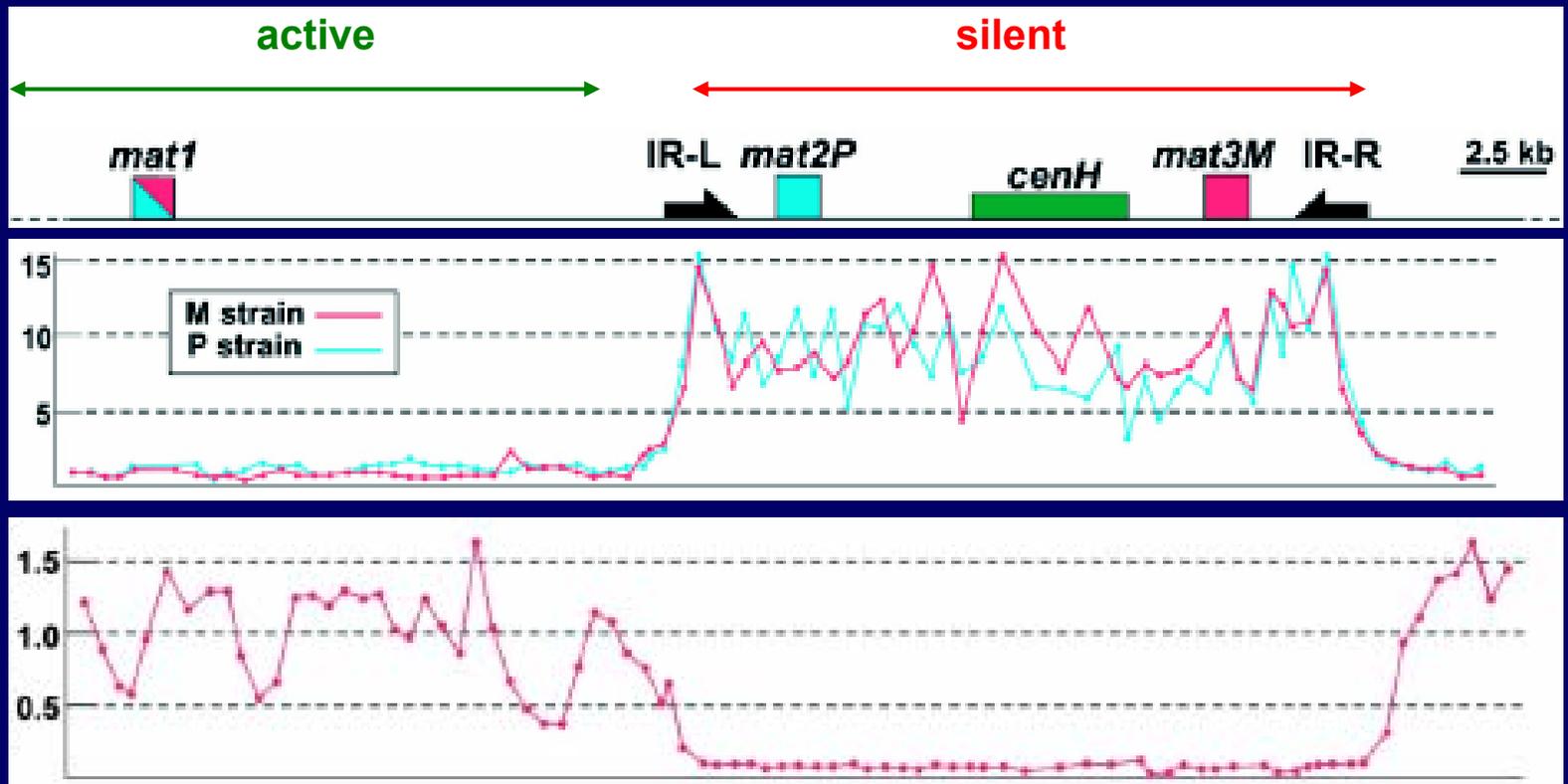


декомпактизация

Гетерохроматин:

**Компактизация
в течение всего
клеточного цикла**

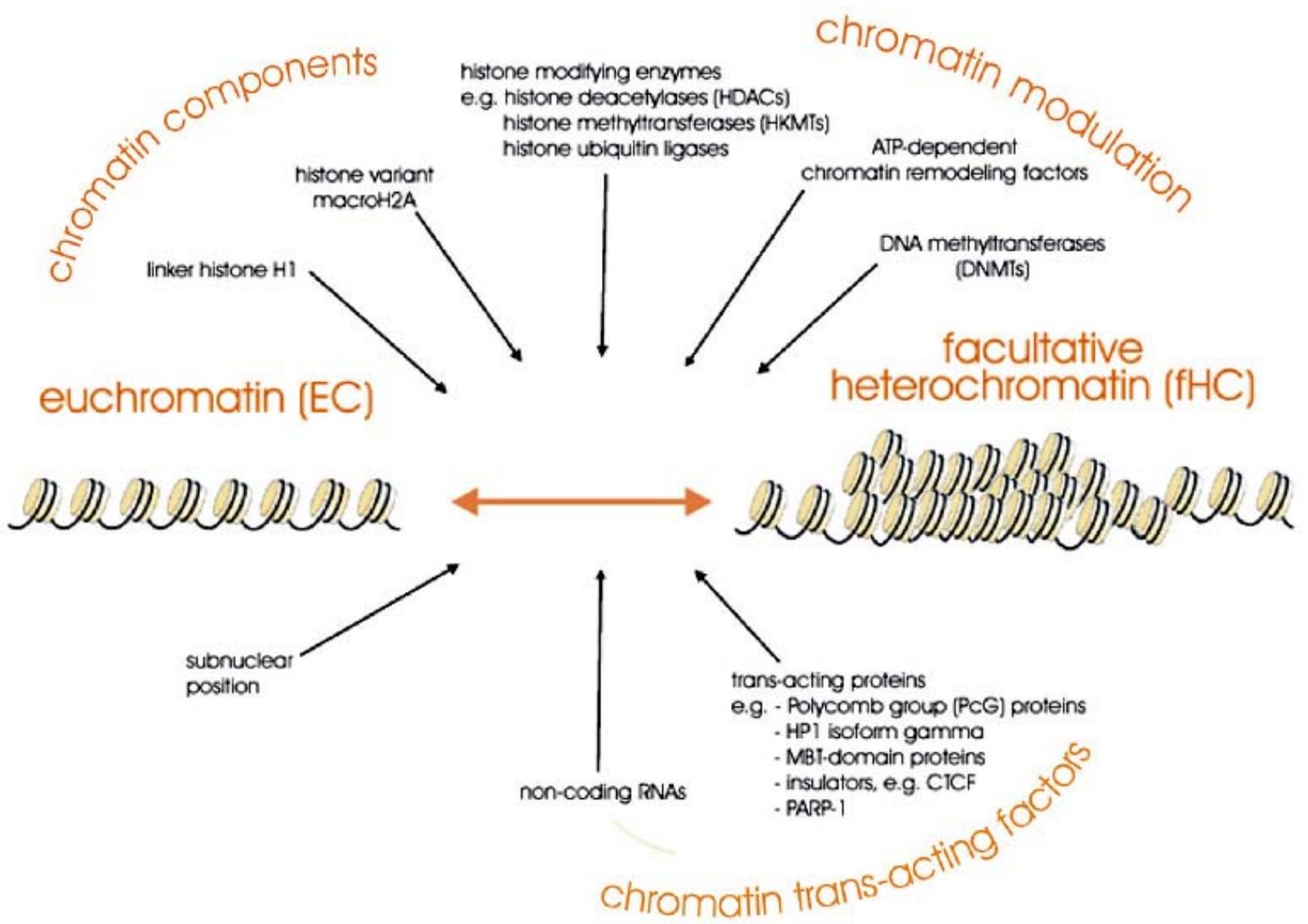
Schizosaccharomyces pombe



H3K9
methylation

H3K4
methylation

Инактивация протяженного участка хромосомы



Пример факультативного гетерохроматина у дрозофилы – инактивация протяженного участка хромосомы, соответствующего кластеру гомеозисных генов *VX-C*. Гены *VX-C* работают на ранних этапах развития дрозофилы и затем подвергаются эпигенетически наследуемой инактивации.

Организация комплекса генов *VX-C*

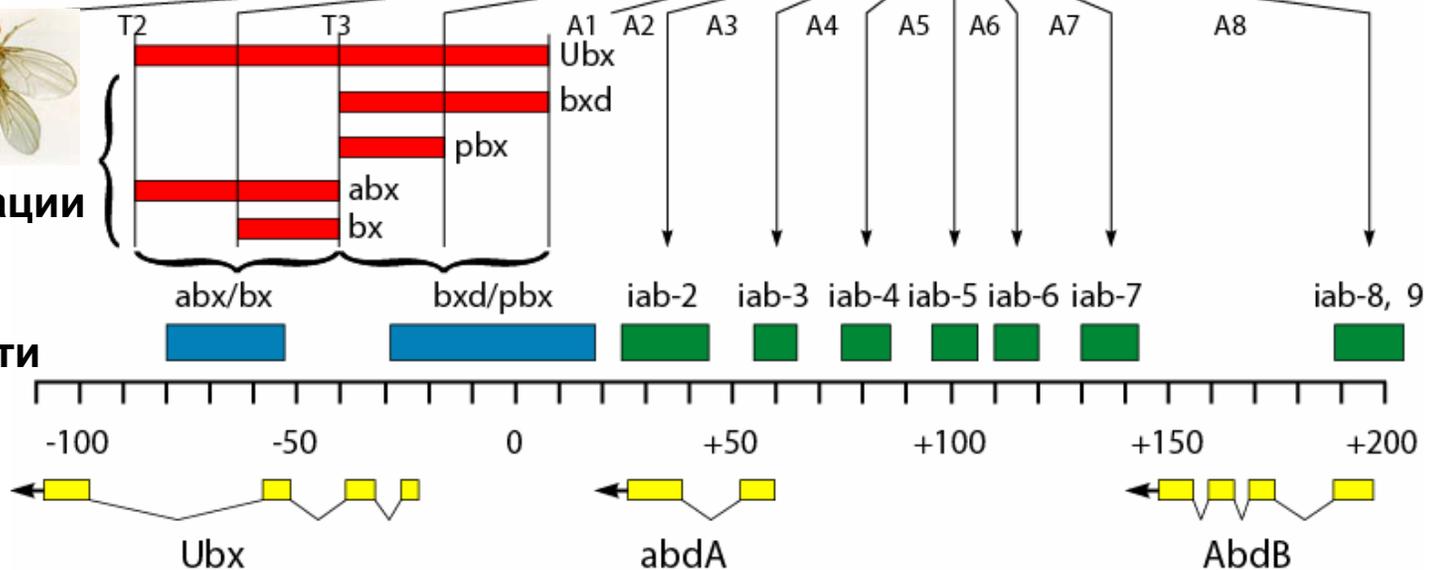
Мутации *Ubx*



Регуляторные мутации

Регуляторные последовательности

Структурные гены



Пример факультативного гетерохроматина у человека

Кластеры α - и β - глобиновых генов человека имеют сходные функции, транскрибируются в одних и тех же клетках, но имеют принципиально разную организацию.

α - Глобиновый кластер локализован в R-диске, регулируется индивидуально (независимо от соседних генов).

β - глобиновый кластер локализован в G-диске, недалеко от теломерного гетерохроматина.

Во всех тканях, где он не экспрессируется, происходит его упаковка в факультативный гетерохроматин.

При активации необходима реорганизация хроматина на уровне протяженного участка хромосомы, изменение времени репликации, модификаций гистонов и т.д.

Table 7. Differences in the structure and function of the α - and β -globin gene clusters

	α Cluster	β Cluster
Location	16p13.3 telomeric	11p15.5 interstitial
GC content	54%	39.5%
CpG islands	Common	None
Gene density	High	Low
Alu family repeats	25%	~5%
LINE repeats	Rare	Present
Chromatin	Open	Closed→open
Matrix attachment sites	None detected	Common
Effect of hATTRX mutations	Present	Absent
Regulatory element	Enhancer	LCR
Predominant mutations	Deletions	Point mutations
Evolution of intergenic regions	Rapid	Slow
Expression in transient assays	Enhancer independent	Enhancer dependent
Expression in hybrids	Early	Late

Together, these findings suggest that the chromosomal regions that host the α - and β -globin gene clusters are structurally different in many ways and that these differences may affect transcription, repair, recombination and replication.

Как происходит инактивация протяженных участков хромосом?

(сходным образом могут устанавливаться и протяженные участки активного хроматина, например, при активации единственной X-хромосомы самцов дрозофилы)

нуклеация



**Распространение
(спрединг)**



**Распространение
(спрединг)**



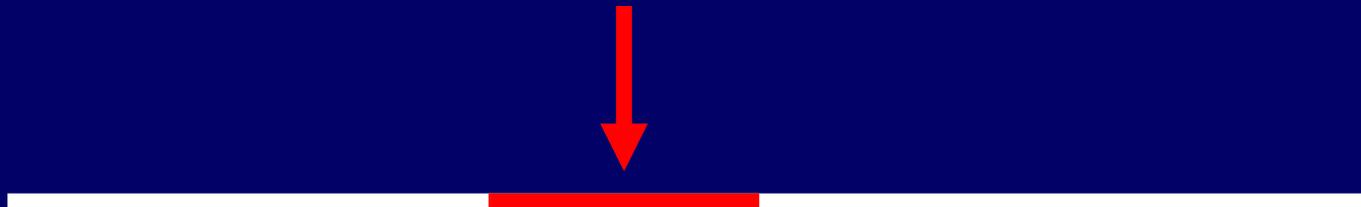
СТОП



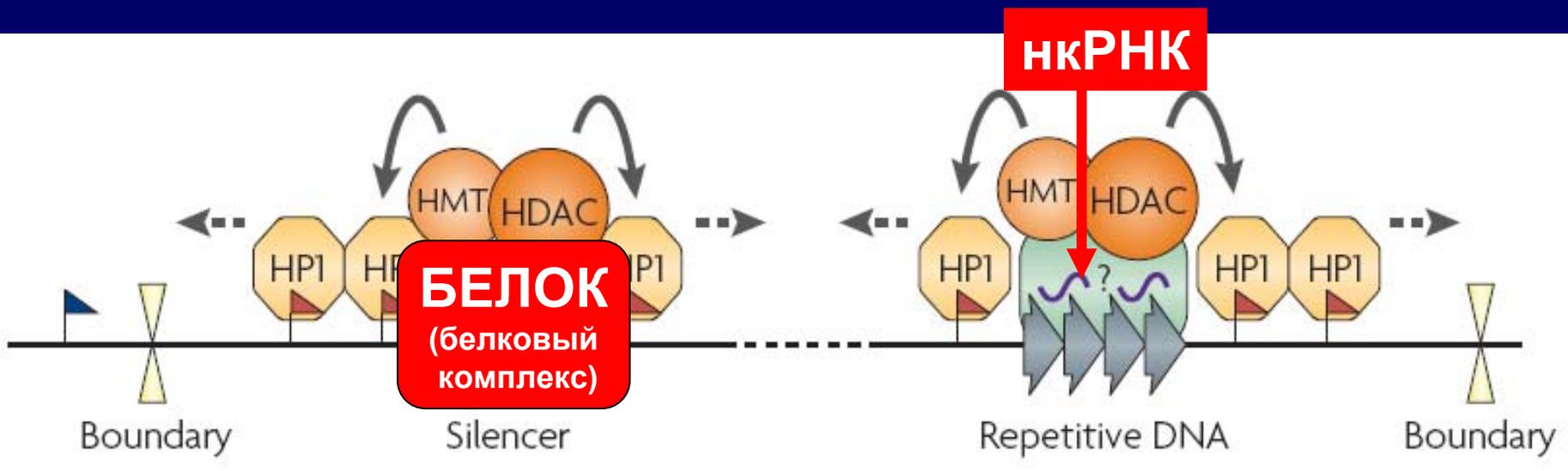
СТОП



нуклеация



Механизмы инициации сборки гетерохроматина



Все начинается с белков

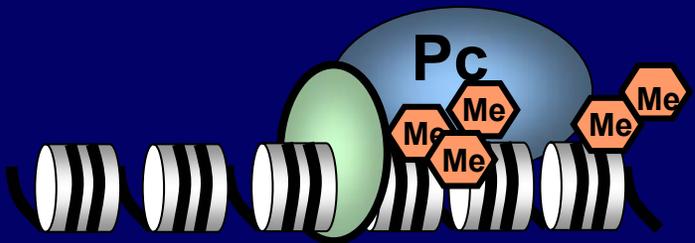
Все начинается с гомологичной некодирующей РНК

репрессия эухроматиновых генов



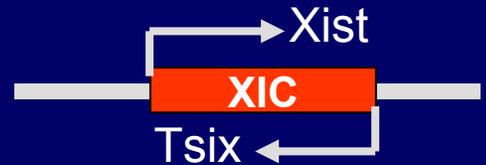
Малые РНК

Возникают при транскрипции регуляторных последовательностей

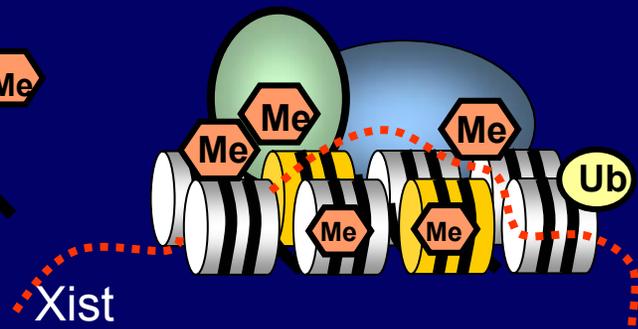


Дисперсное распределение в ядре

Инактивация X-хромосомы у млекопитающих

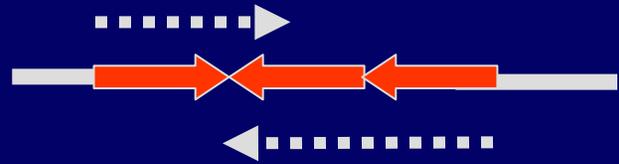


Xist РНК



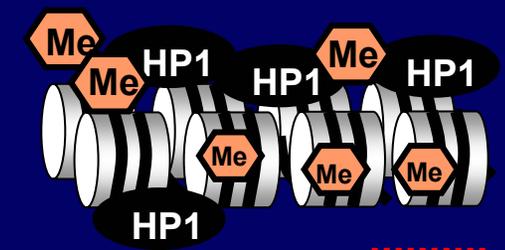
Тельце Барра

КОНСТИТУТИВНЫЙ гетерохроматин



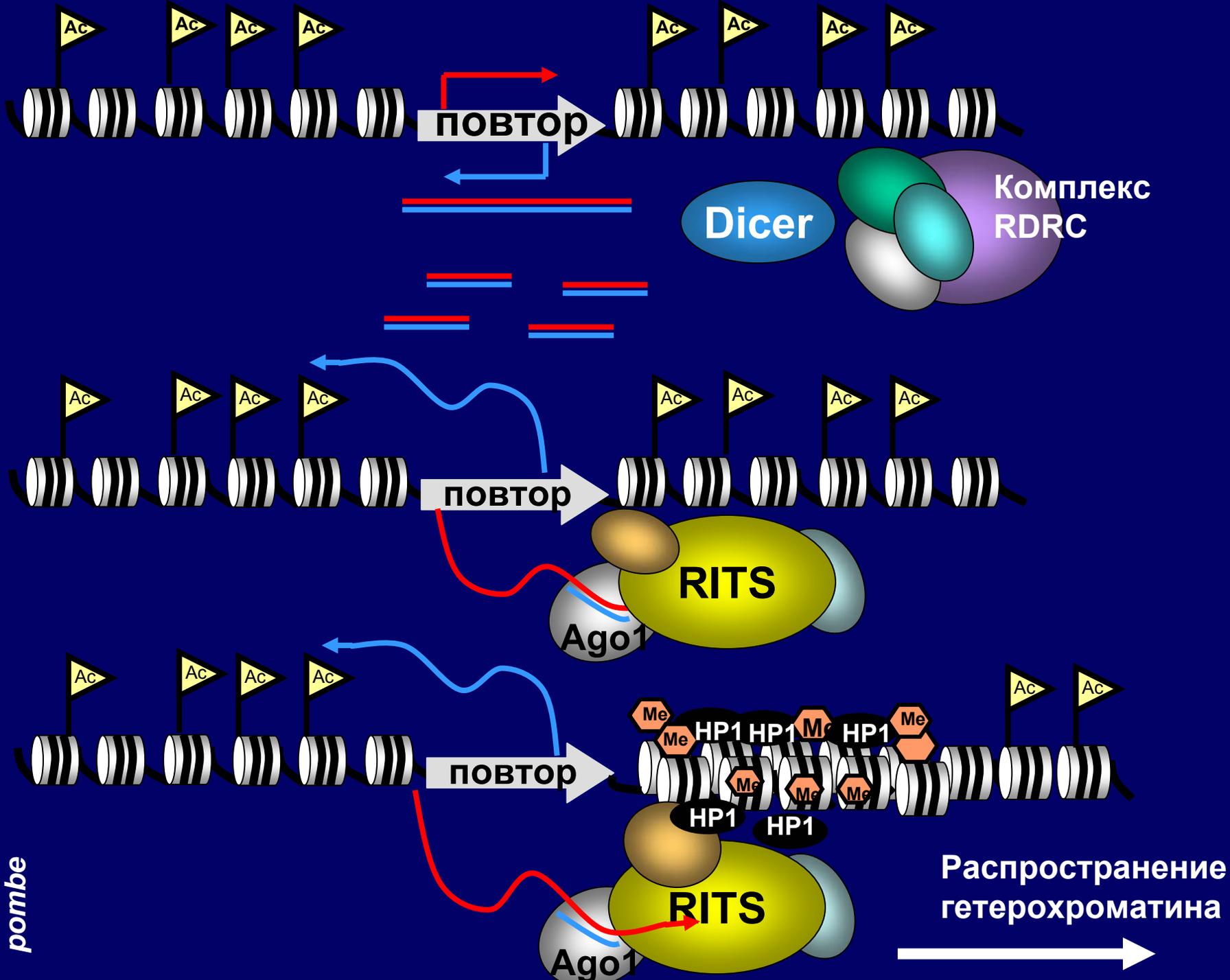
2ц РНК

Dicer

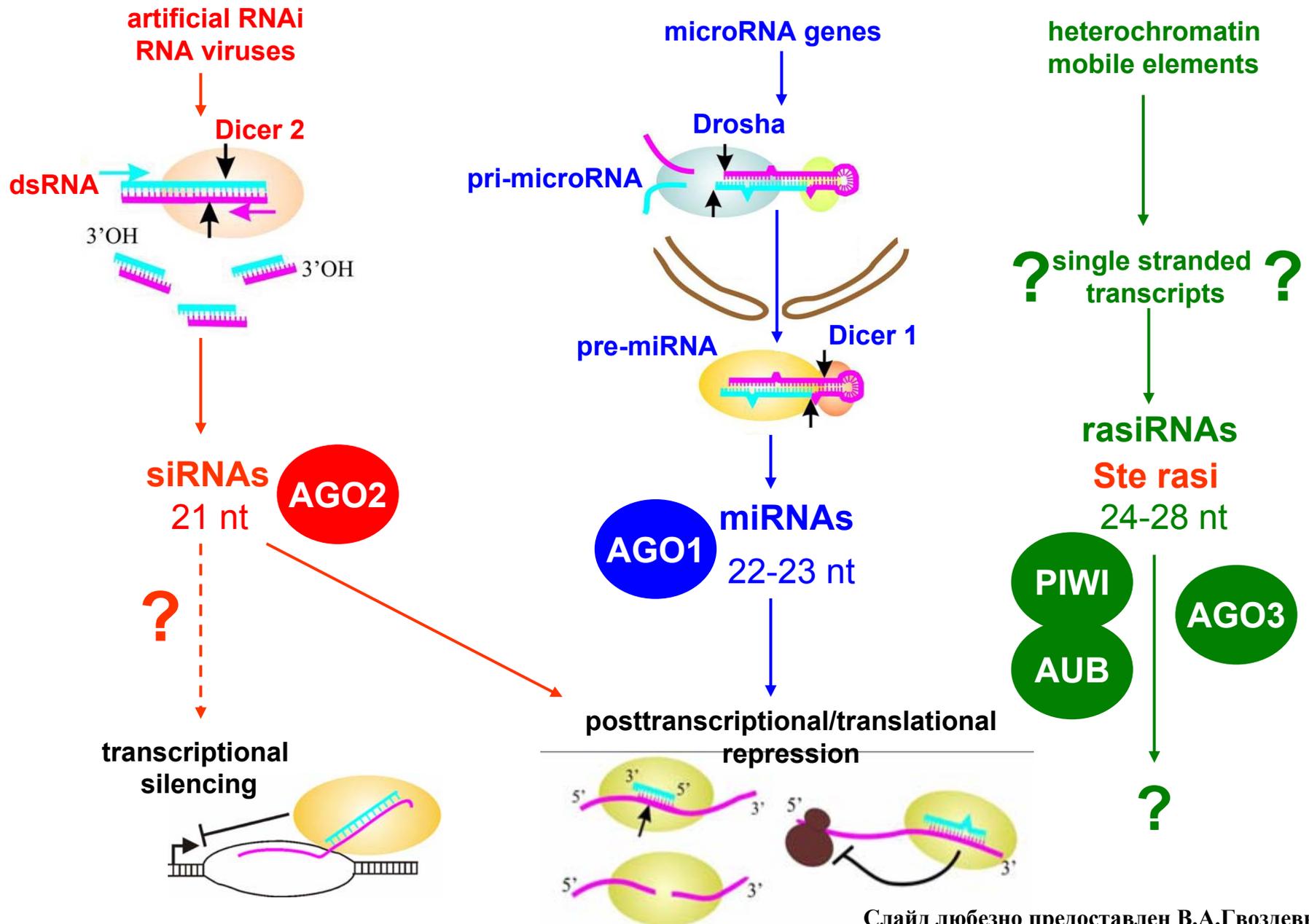


Фокусы гетерохроматина

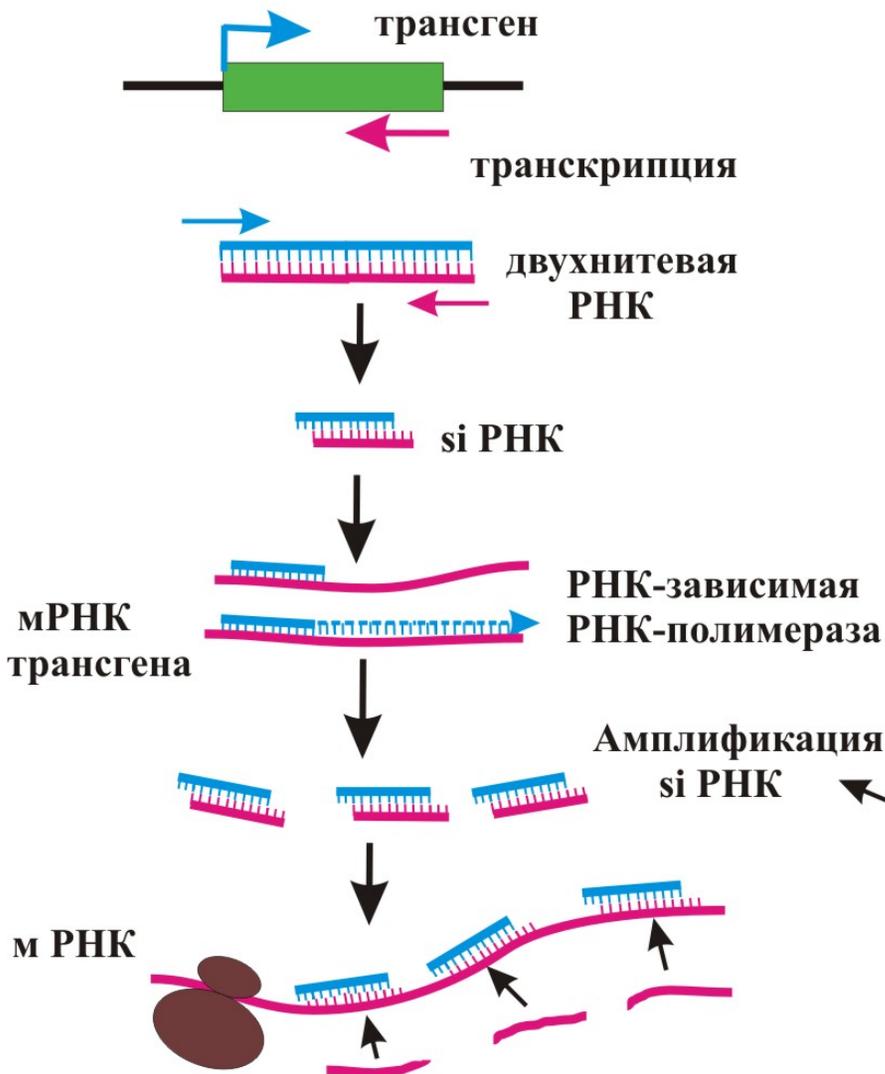
Универсальный механизм инициации формирования гетерохроматина, впервые исследованный на *Schizosaccharomyces pombe*



Short RNA pathways in Drosophila



Косупрессия у растений



Цветки петунии

Увеличение копий трансгена
ослабляет пигментацию



обращённый повтор
как регулятор
экспрессии генов
у растений

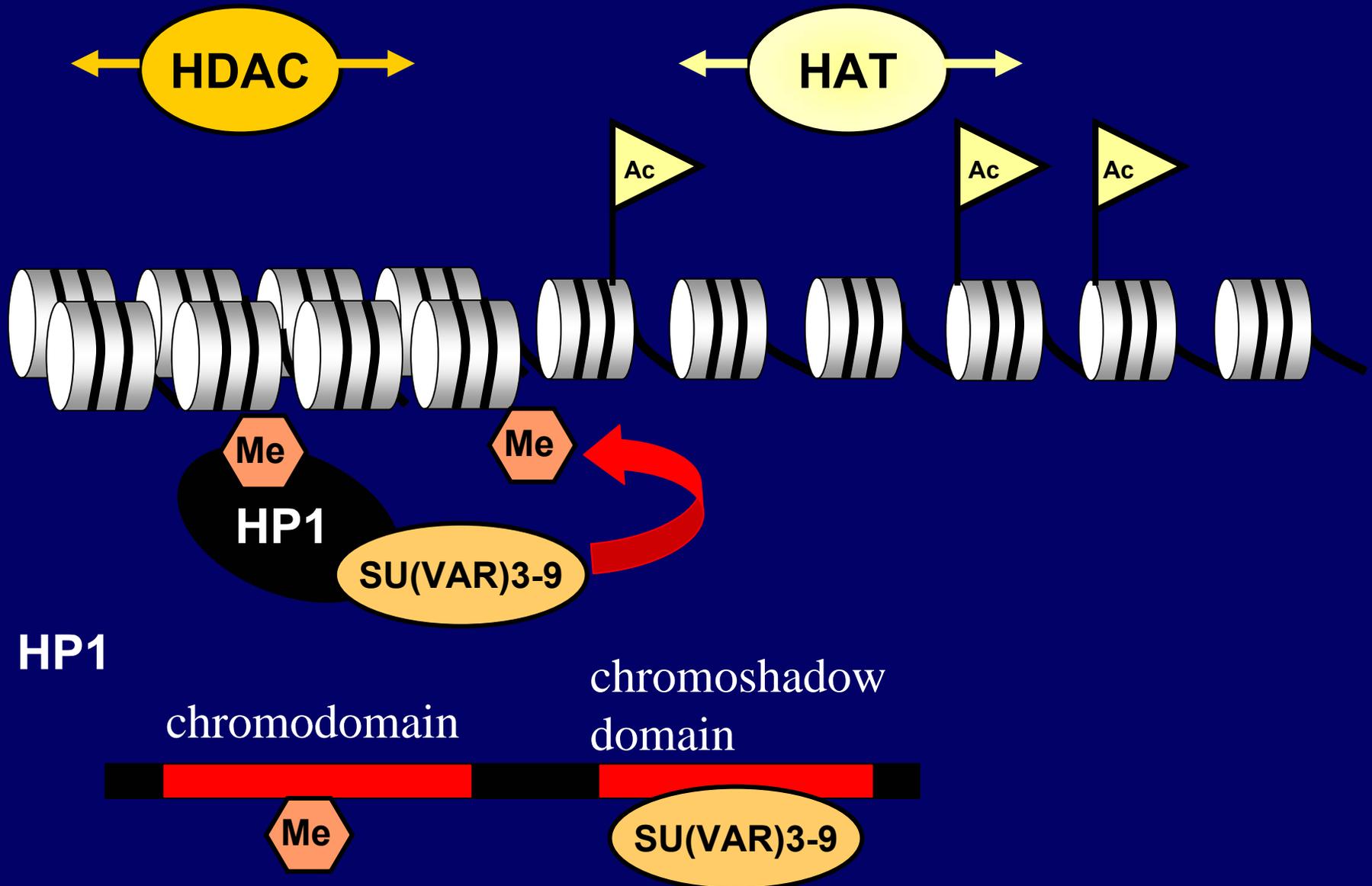
**Распространение
(спрединг)**

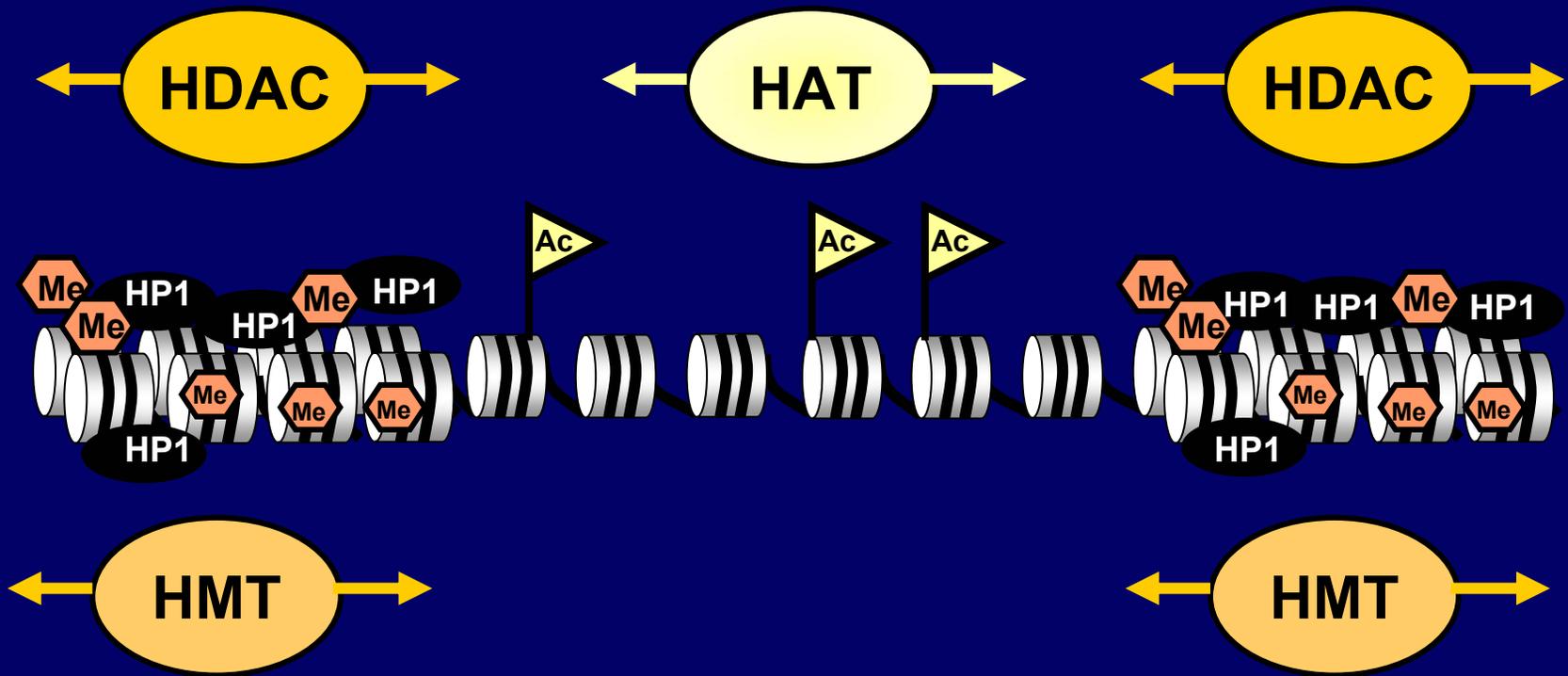


**Распространение
(спрединг)**



Распространение гетерохроматина

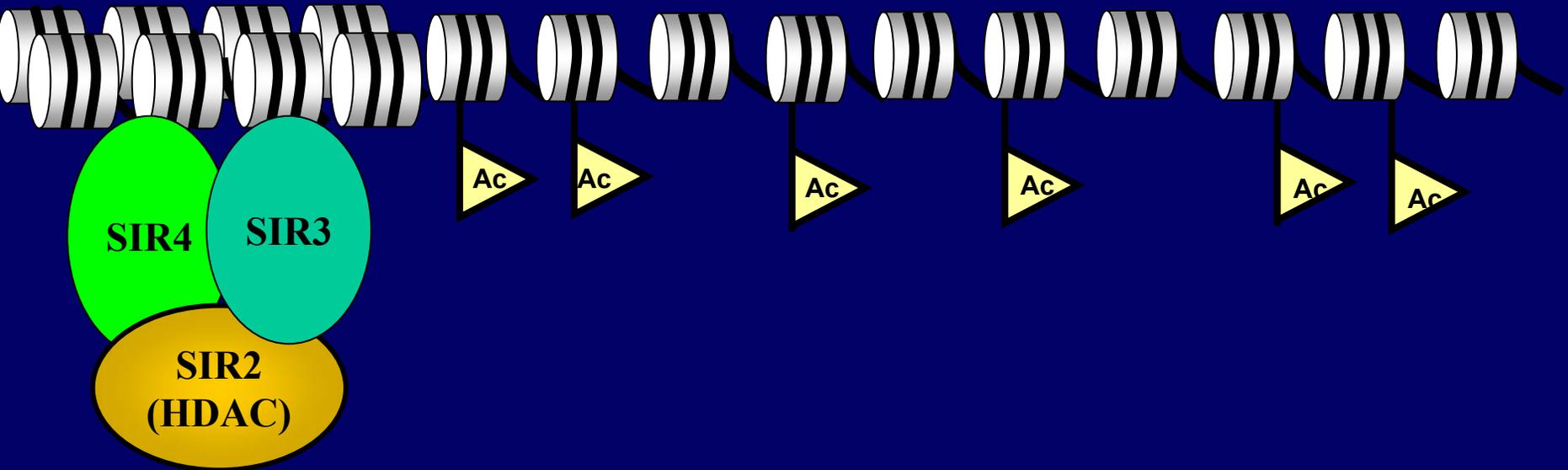




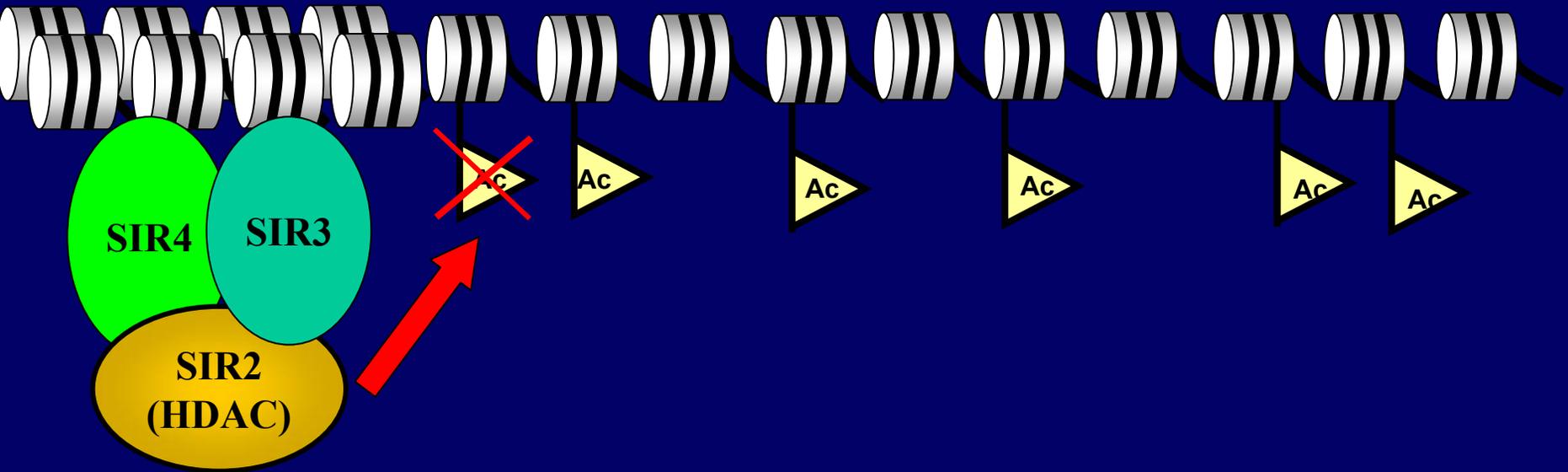
дрожжи <i>S.pombe</i>	<i>D.melanogaster</i>	<i>H.sapiens</i>
SWI6	HP1	HP1 α,β,γ
Crl4	SU(VAR)3-9	SUV39h1,2

За формирование гетерохроматина у эукариот отвечают высоко консервативные белки. Исключение составляют дрожжи *S. cerevisiae*

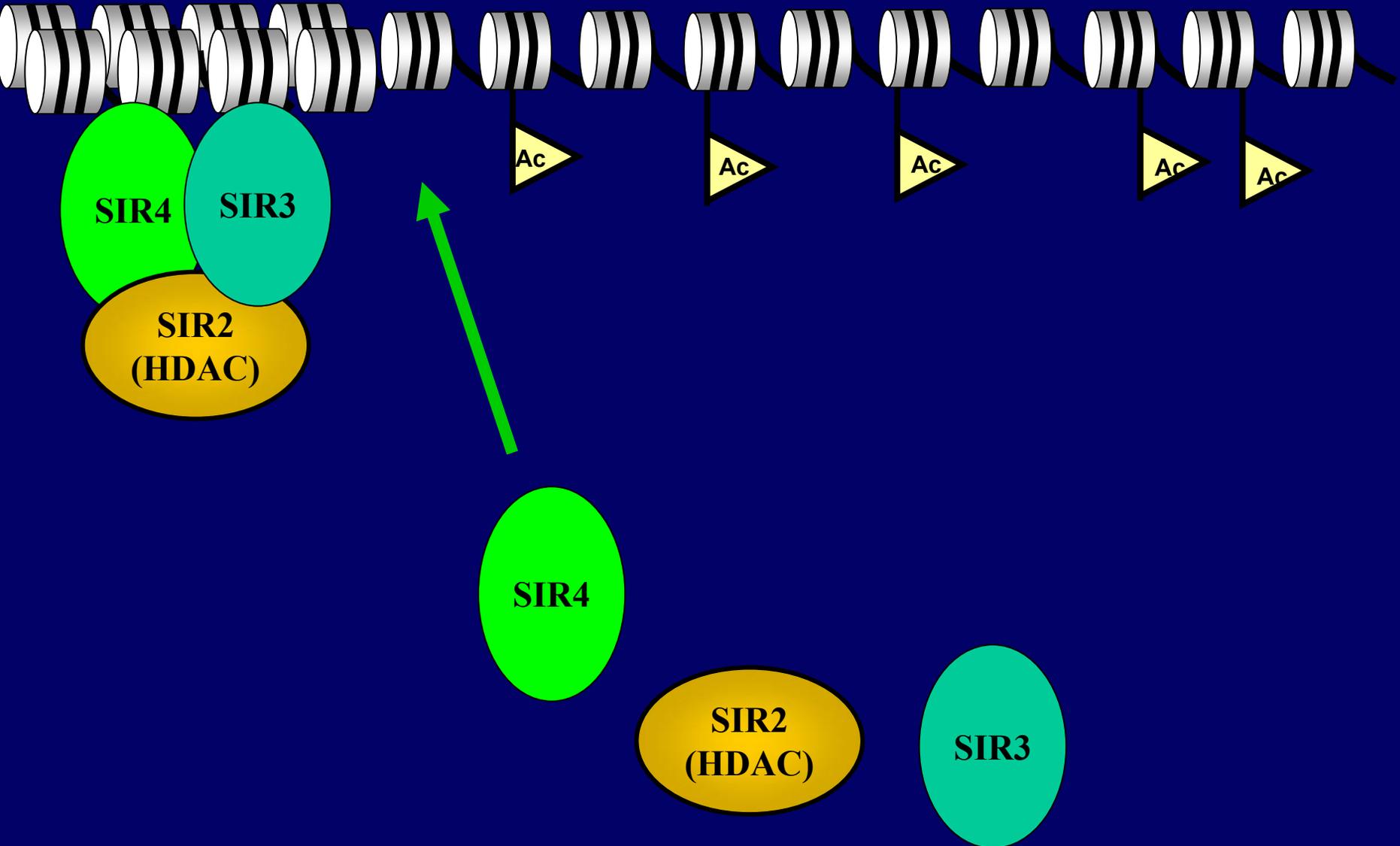
Распространение гетерохроматина у *S. cerevisiae*



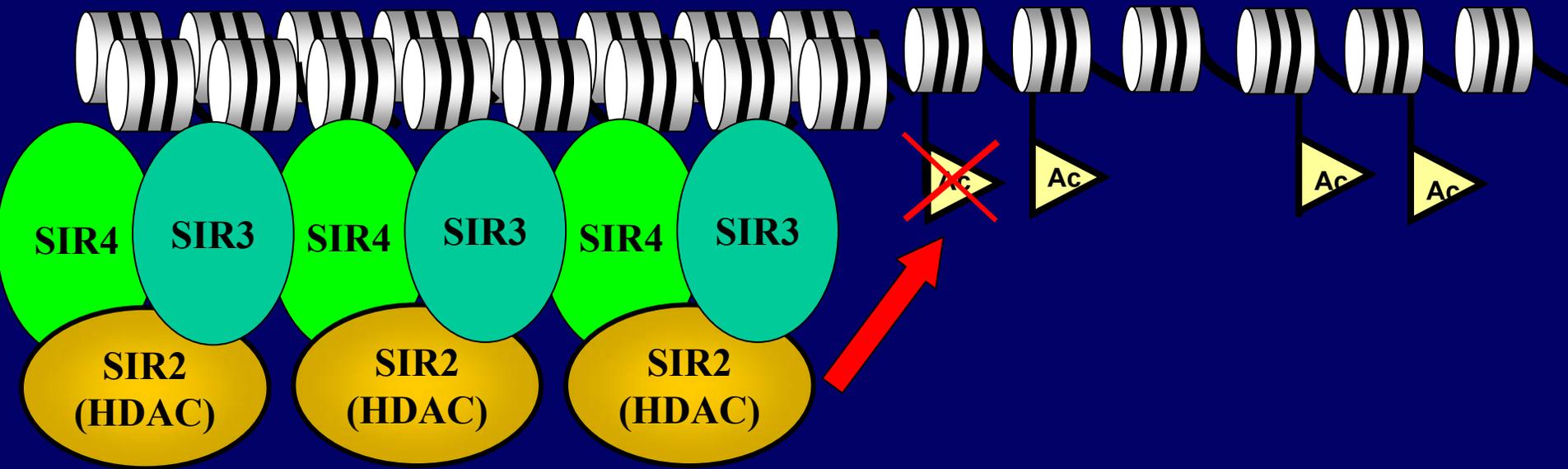
S. cerevisiae



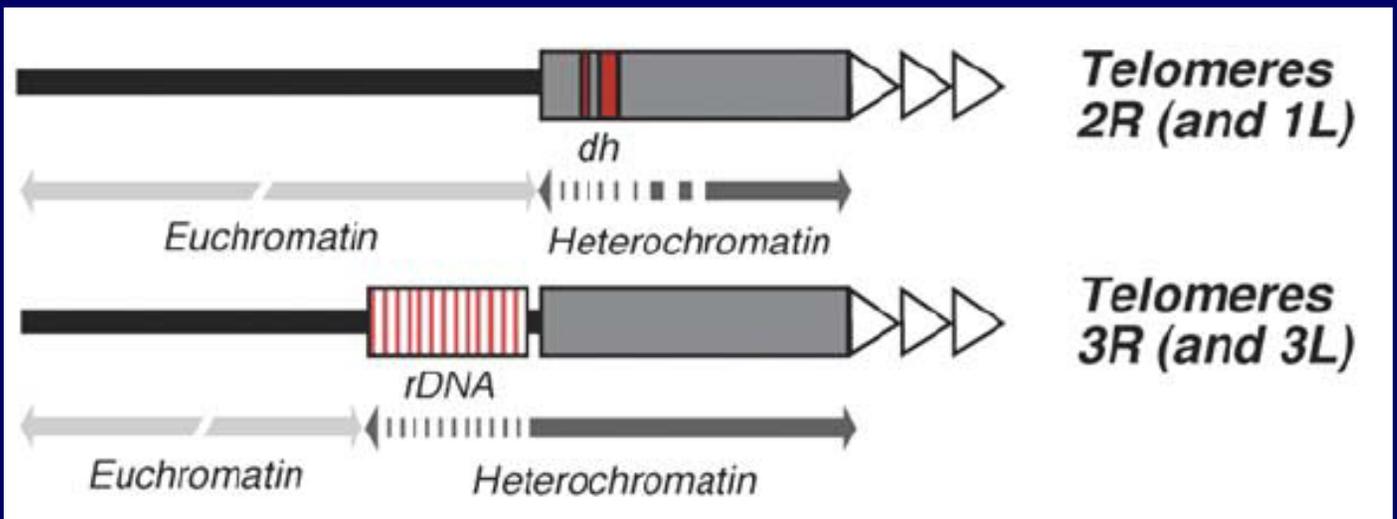
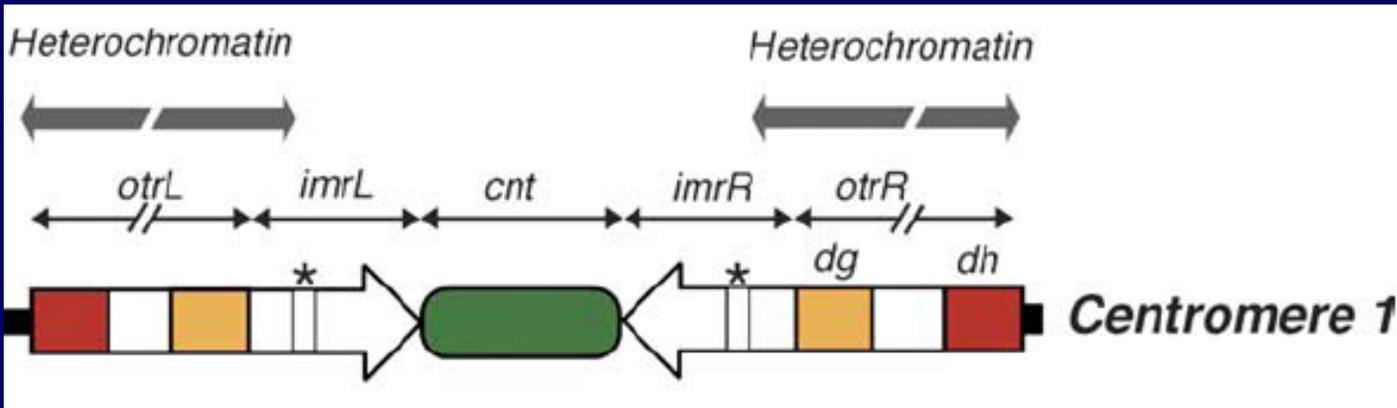
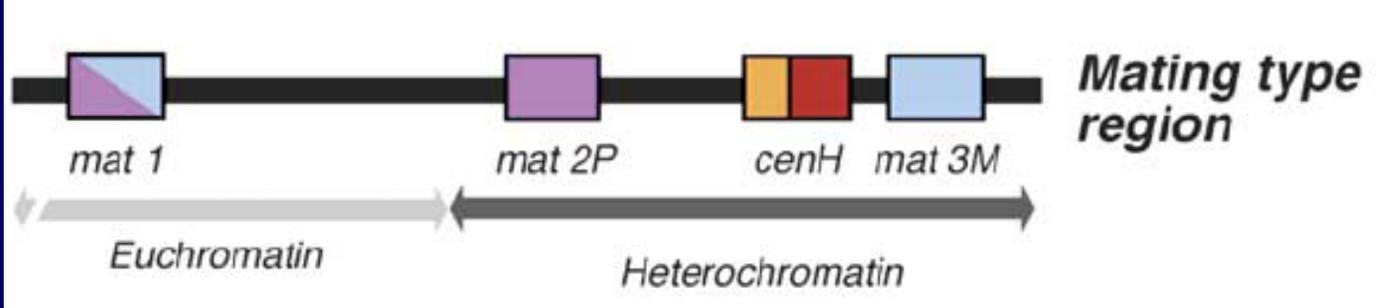
S. cerevisiae



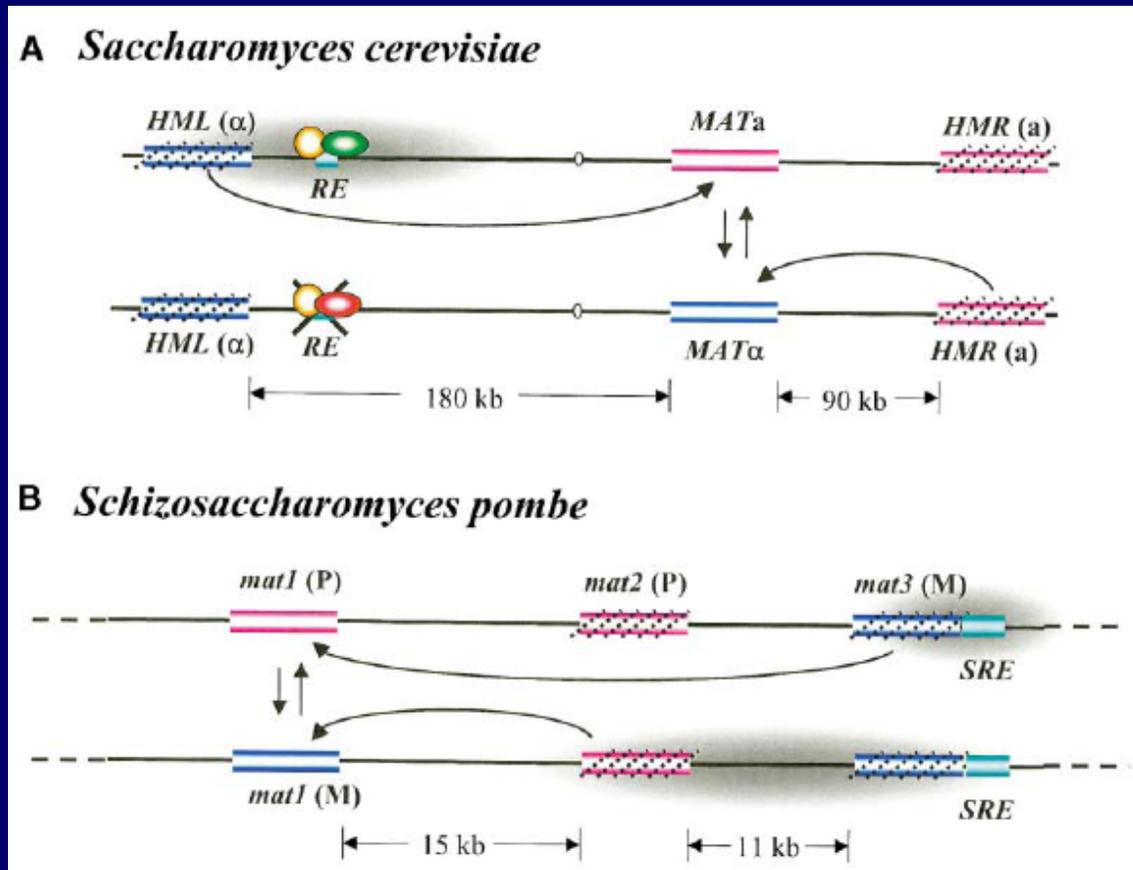
S. cerevisiae



Гетерохроматиновые районы *S. pombe*

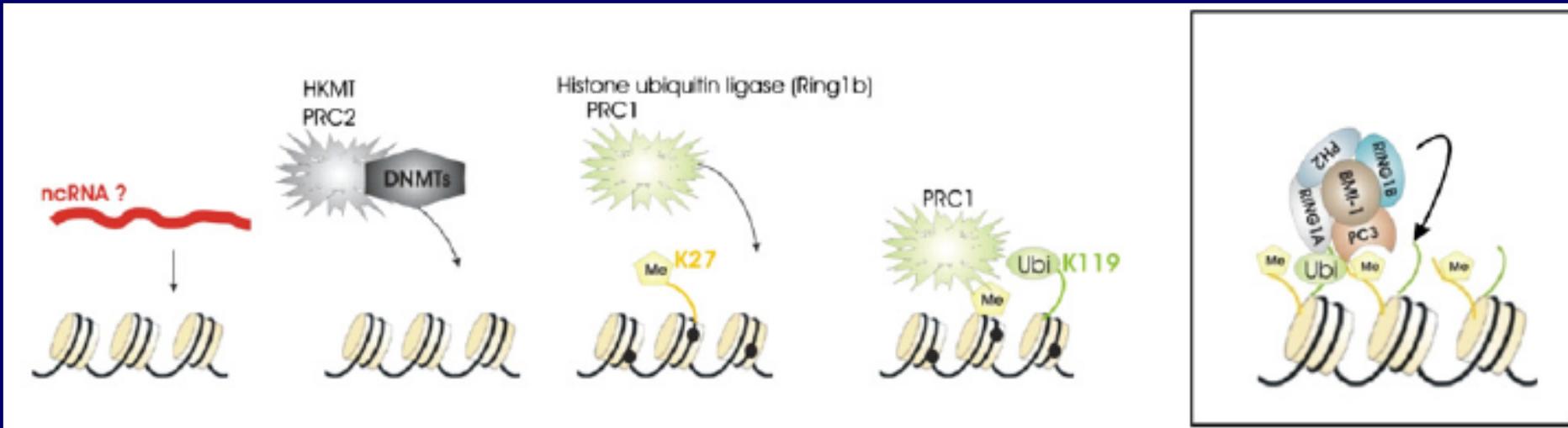


Локусы, отвечающие за «пол» у дрожжей – одни из наиболее изученных примеров гетерохроматина (не забываем, что эти два вида дрожжей используют при формировании гетерохроматина очень разные (не родственные) белковые комплексы)



У дрожжей происходит чередование «мужского» и «женского» поколений. Это обеспечивается существованием двух аллелей локуса MAT. В геноме всегда присутствует три копии этого локуса. Две – «мужская» и «женская» - всегда упакованы в гетерохроматин и не экспрессируются. Третья копия является активным геном и отвечает за синтез пол-специфического белка. Каждое новое поколение происходит вырезание рабочей копии, и гетерохроматиновая копия «другого пола» используется как матрица для вставки нового варианта.

Механизм инактивации гомеозисных генов



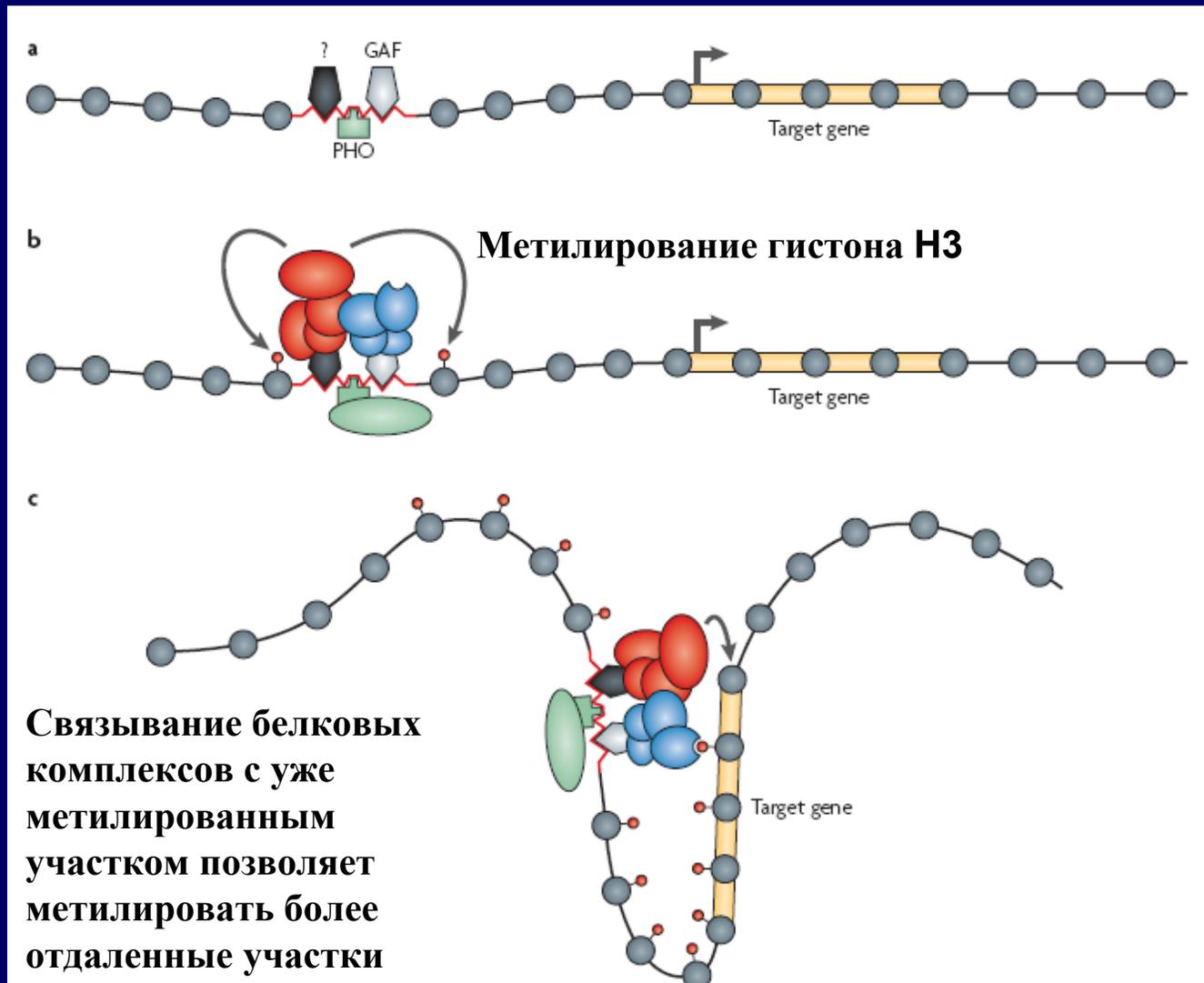
Синтез
накодирующих
(регуляторных)
РНК на
регуляторных
участках

Белки группы Polycomb

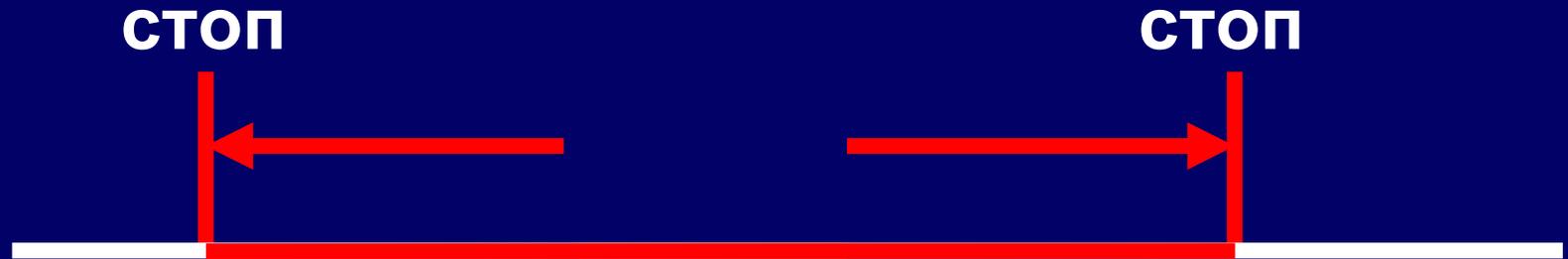
Привлечение белковых комплексов, модифицирующих хроматин

Деацетилирование гистонов, Метилирование H3K27,
Убиквитинирование K119

Предполагаемый механизм спрединга



терминация



Механизмы остановки распространения гетерохроматина

Противоположная активность ферментов-модификаторов хроматина (например, активность HAT против активности HDAC)

Исчерпывание транс-факторов (особенно наглядно проявляется в случае эффекта положения мозаичного типа)

Барьеры различной природы (инсуляторы, транскрибирующиеся гены и др.)