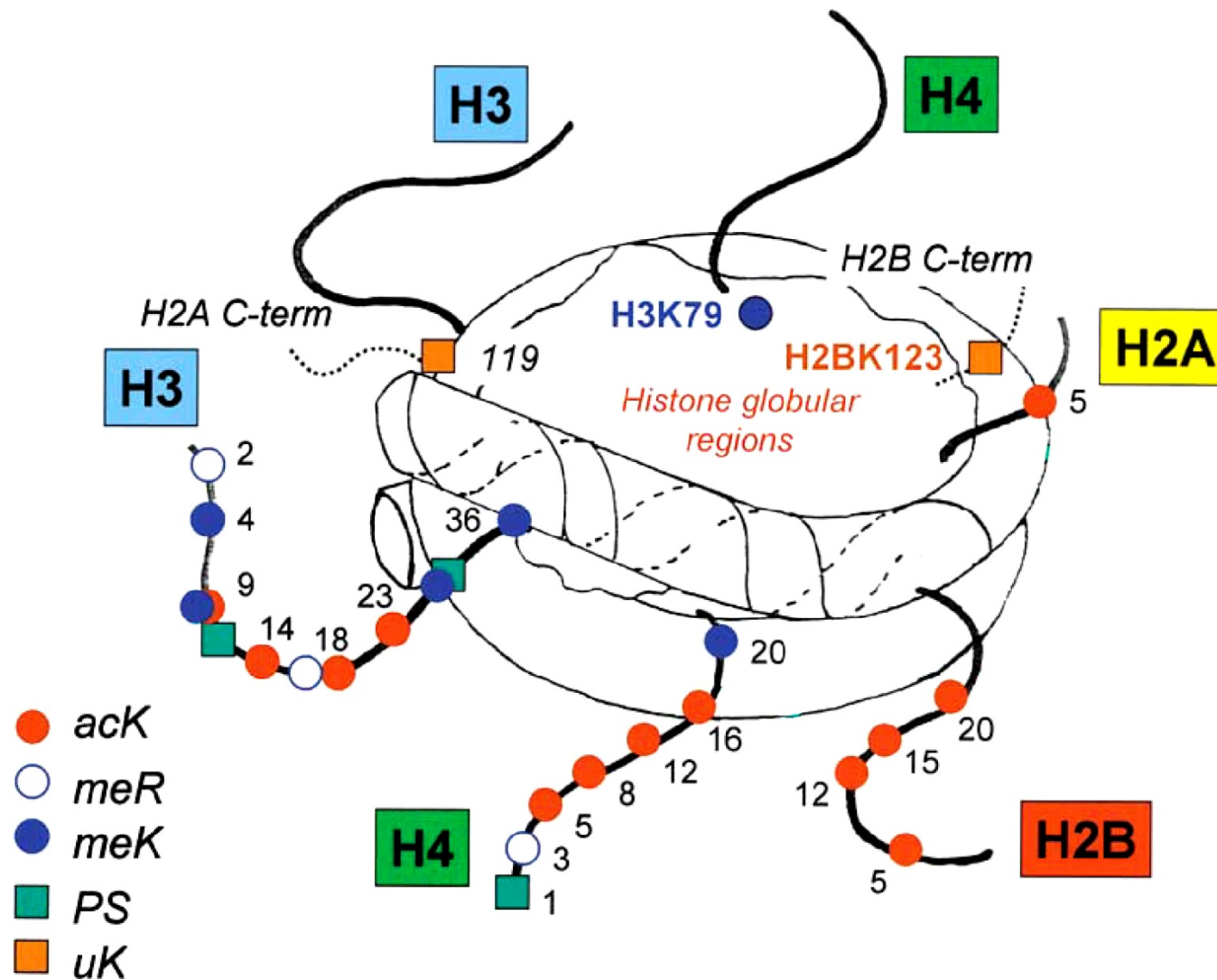
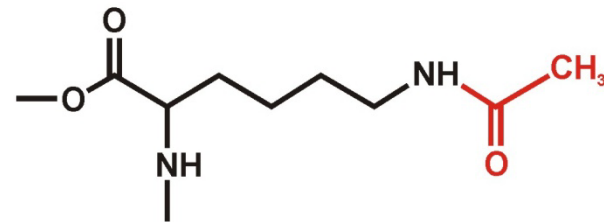


Пост-трансляционные модификации гистонов



Ацетилирование лизина (K)



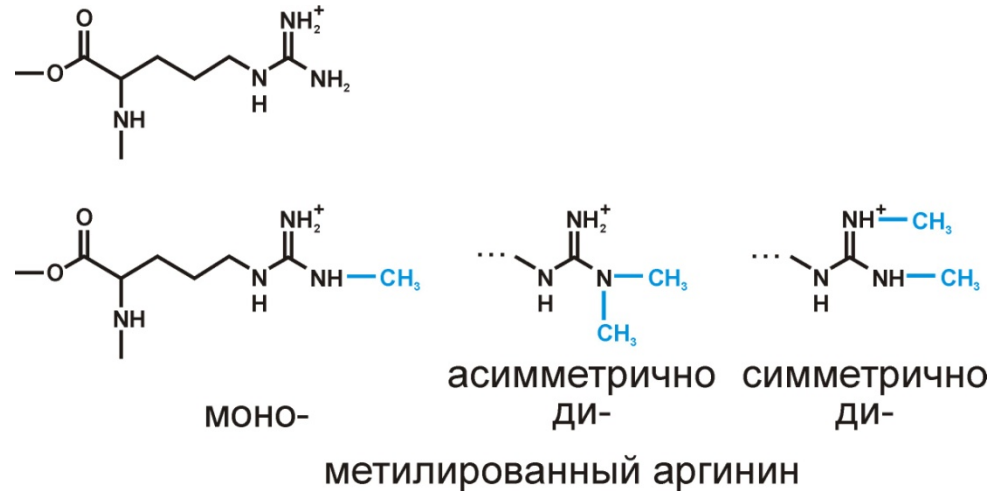
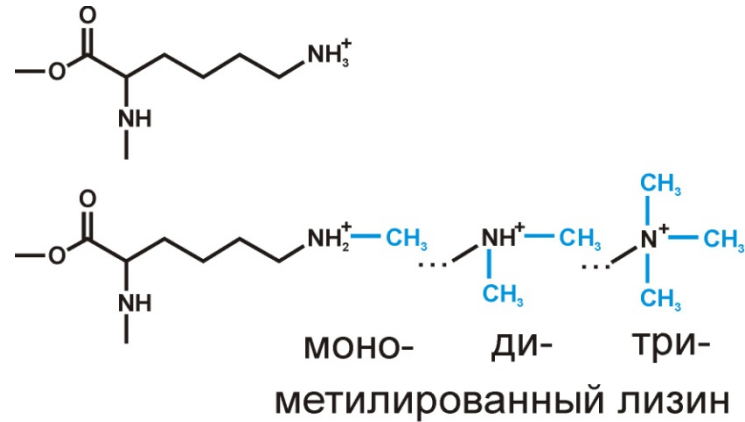
ацетилированный лизин

Ферменты:

Гистонацетилтрансферазы (HAT)

деацетилазы (HDAC)

Метилирование лизина (K) и аргинина (R)

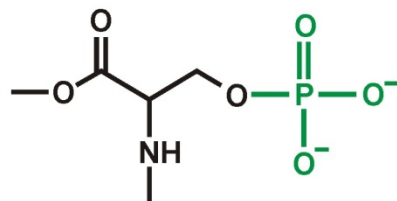
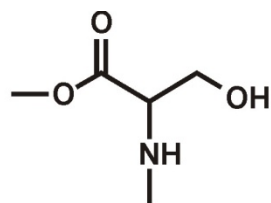


Ферменты:

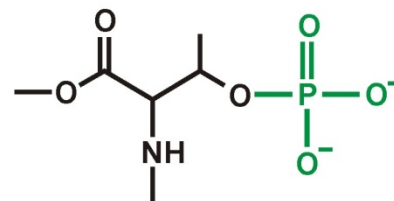
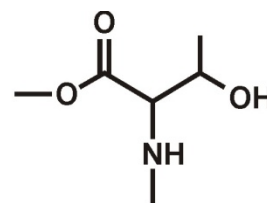
Гистонметилтрансферазы (HMT)

Деметилазы (HDM)

Фосфорилирование серина (S) и треонина (T)



фосфорилированный
серин



фосфорилированный
треонин

Ферменты:

Киназы

(фосфорилируют)

Фосфатазы

(дефосфорилируют)

убиквитинирование

Ферменты:

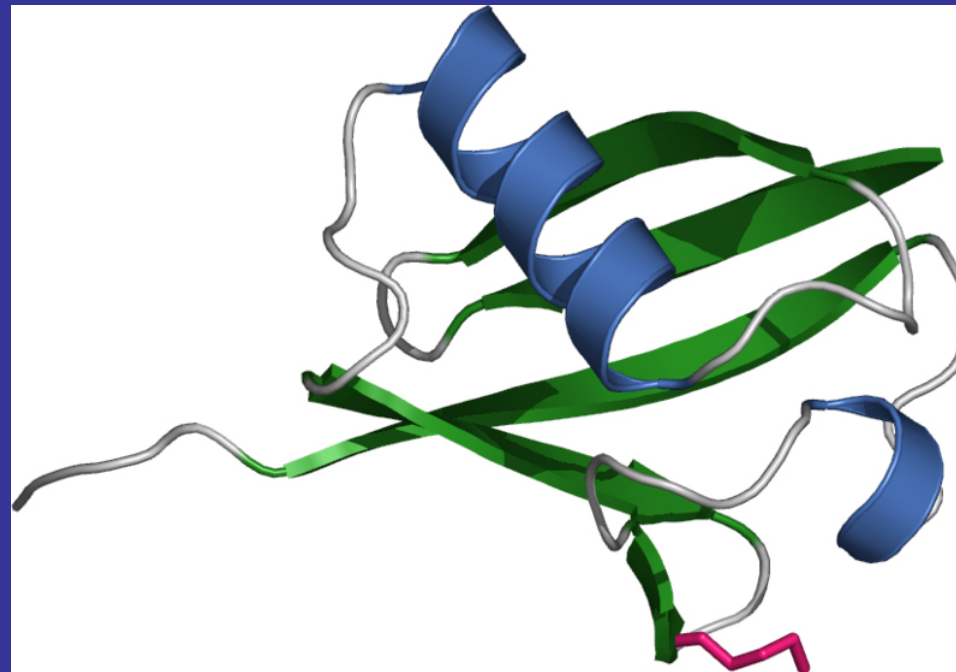
ubiquitin-conjugating
enzyme(s)

деубиквитинирование

ubiquitin-removing
enzyme(s)

УБИКВИТИН

MQIFVKLTG KTITLEVEPS DTIENVKAKI
QDKEGIPPDQ QRLIFAGKQL EDGRTLSDYN
IQKESTLHLV LRLRGG



полиАДФ-рибозилирование

Ферменты:

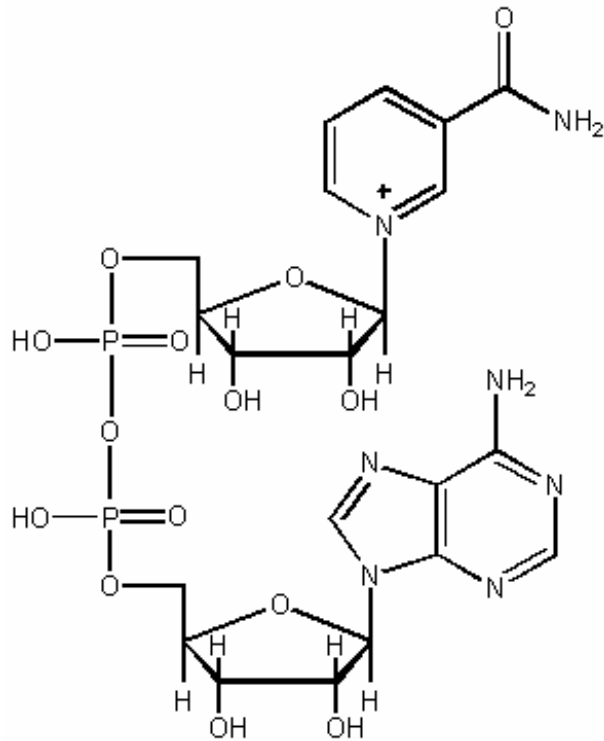
PARP

(Poly (ADP-ribose) polymerase)

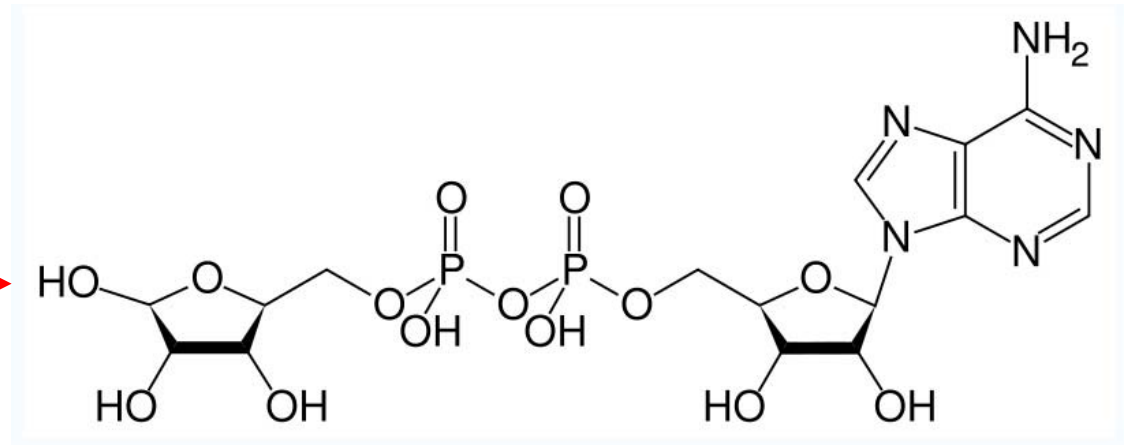
-

PARG

poly(ADP-ribose) glycohydrolase

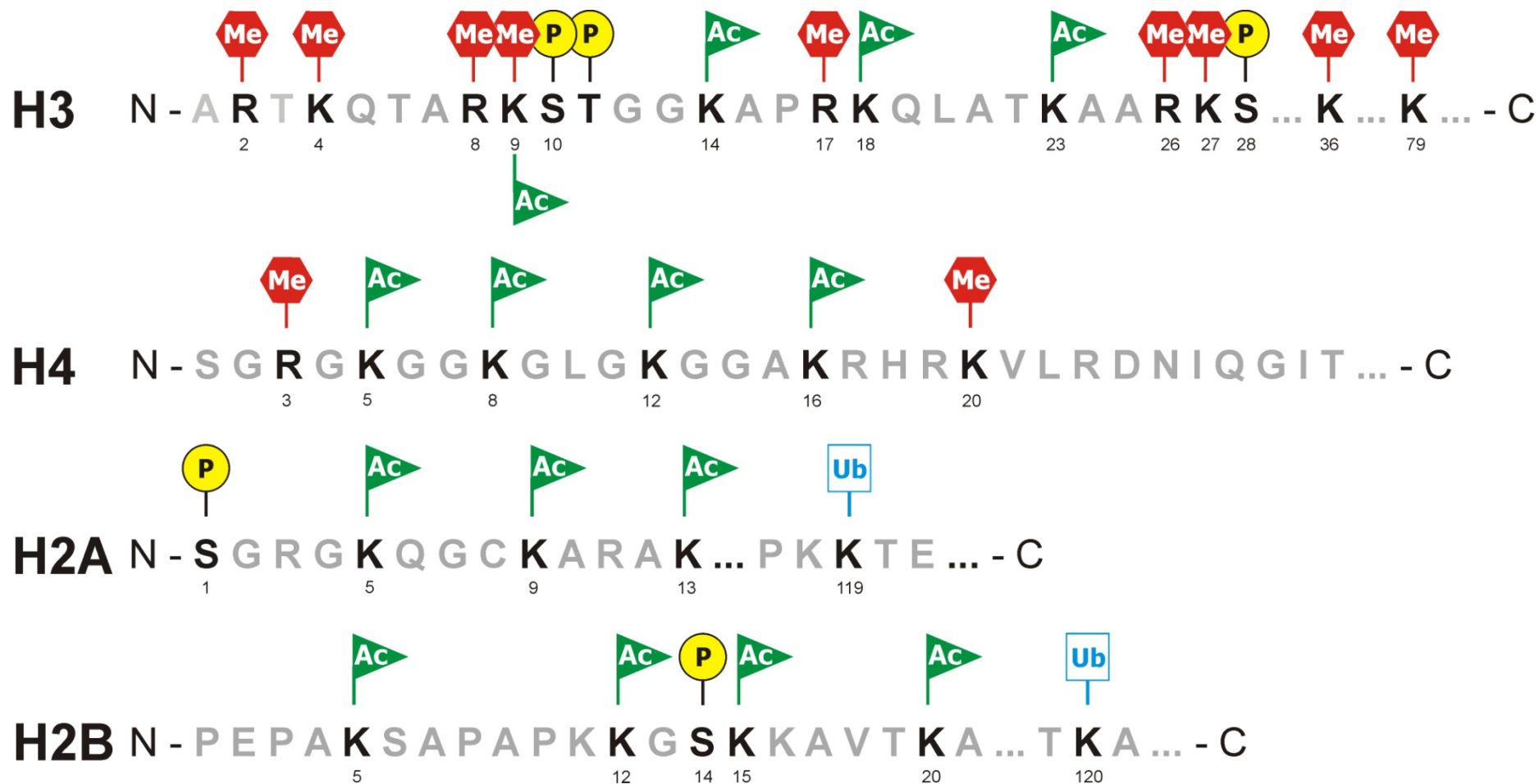


Nicotinamide adenine dinucleotide



ADP ribose

Пост-трансляционные модификации гистонов



Роль пост-трансляционных модификаций гистонов

Изменение электростатического взаимодействия между гистонами и ДНК

Например, полиАДФрибозилирование приводит к тому, что гистоны или негистоновые белки приобретают большой отрицательный заряд и отваливаются от ДНК

Ацетилирование гистонов также вносит отрицательный заряд, ослабляя взаимодействие ДНК-нуклеосома

Молекулярные метки



Неэпигенетические



Эпигенетические
(наследуются в клеточных поколениях)

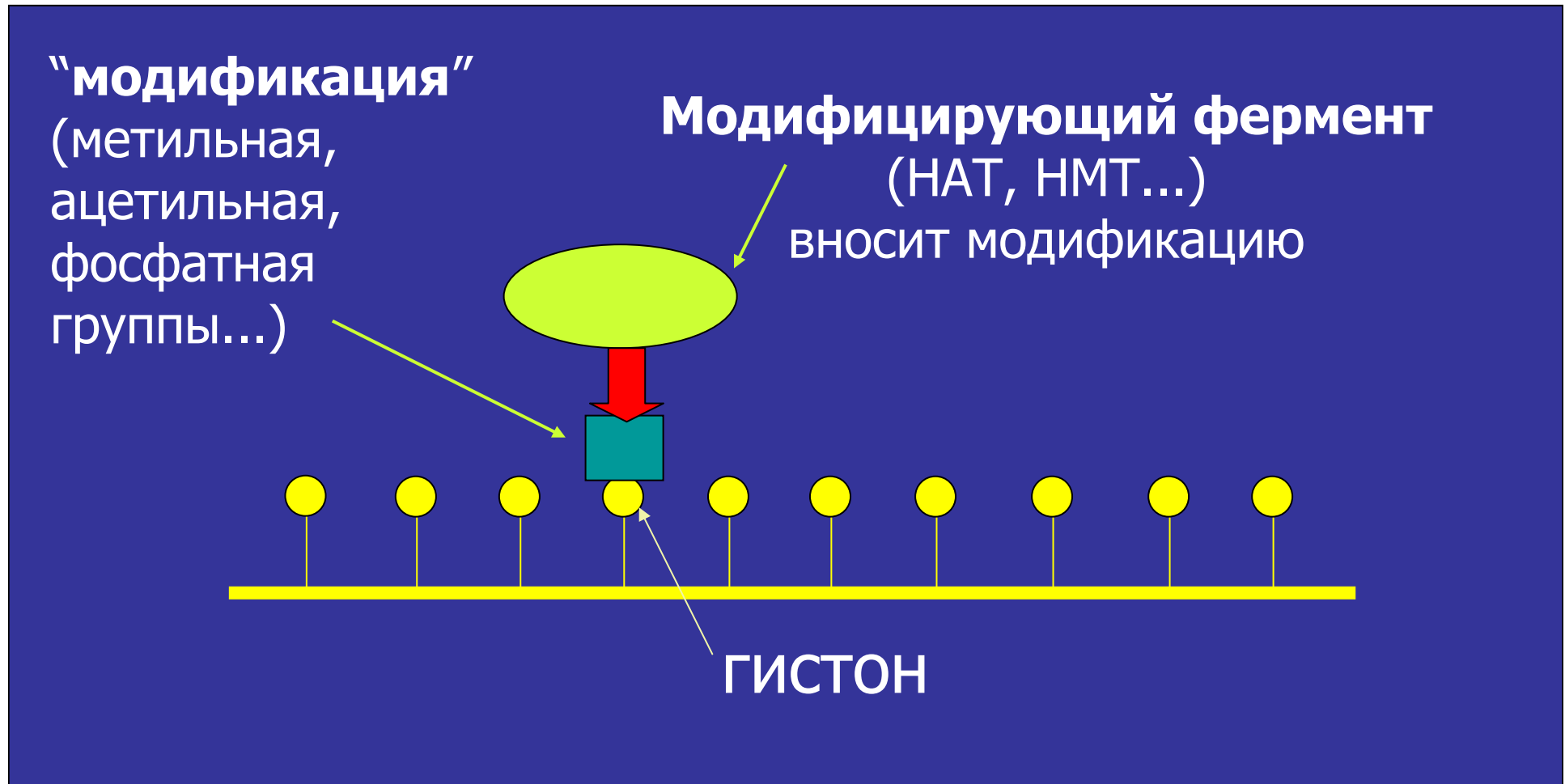
(“Гистоновый код”)

Модификации гистонов и теория “гистонового кода”

Как работает “гистоновый код”

1. Аминокислотный остаток
в гистоне
2. Модифицирующий фермент
3. Белок, который “воспринимает”
модификацию

Как работает “гистоновый код”

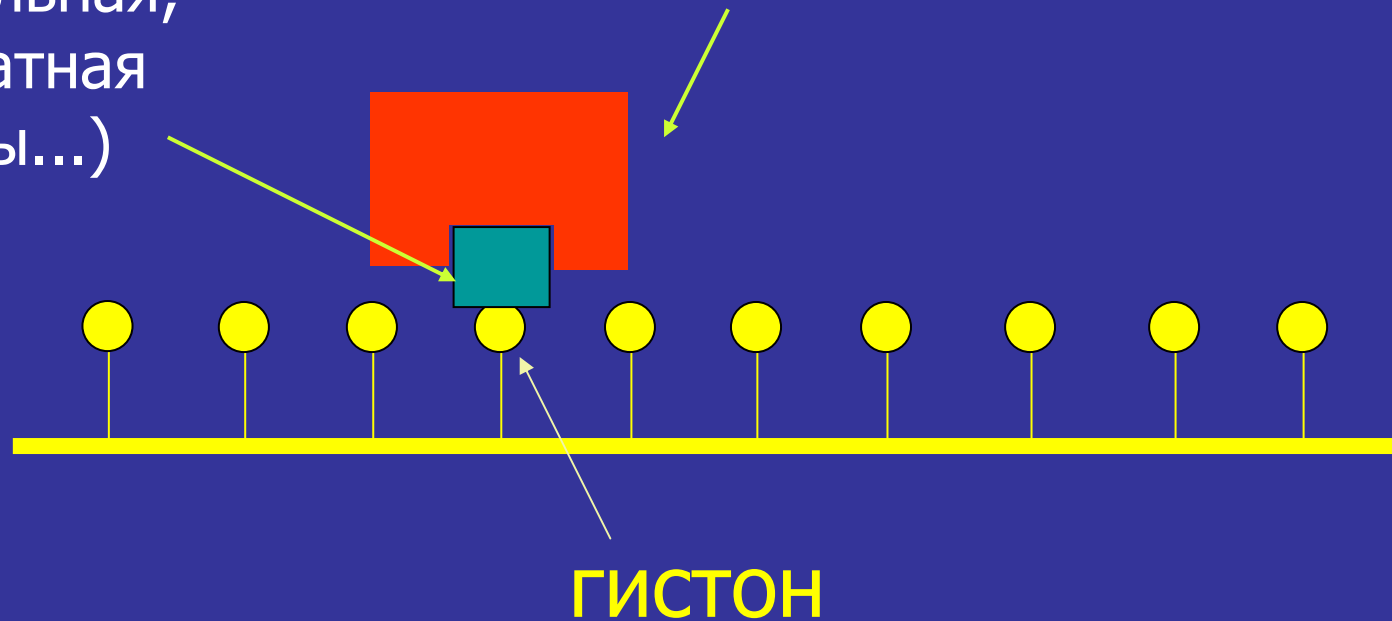


Как работает "гистоновый код"

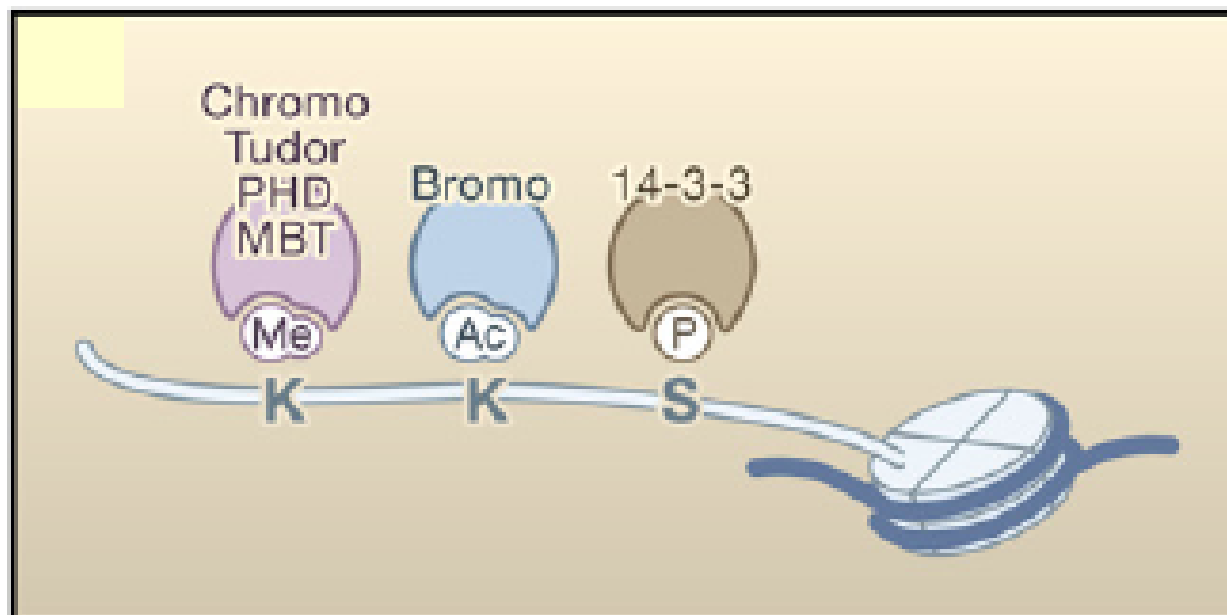
"модификация"

(метильная,
ацетильная,
фосфатная
группы...)

Белок, узнающий модификацию



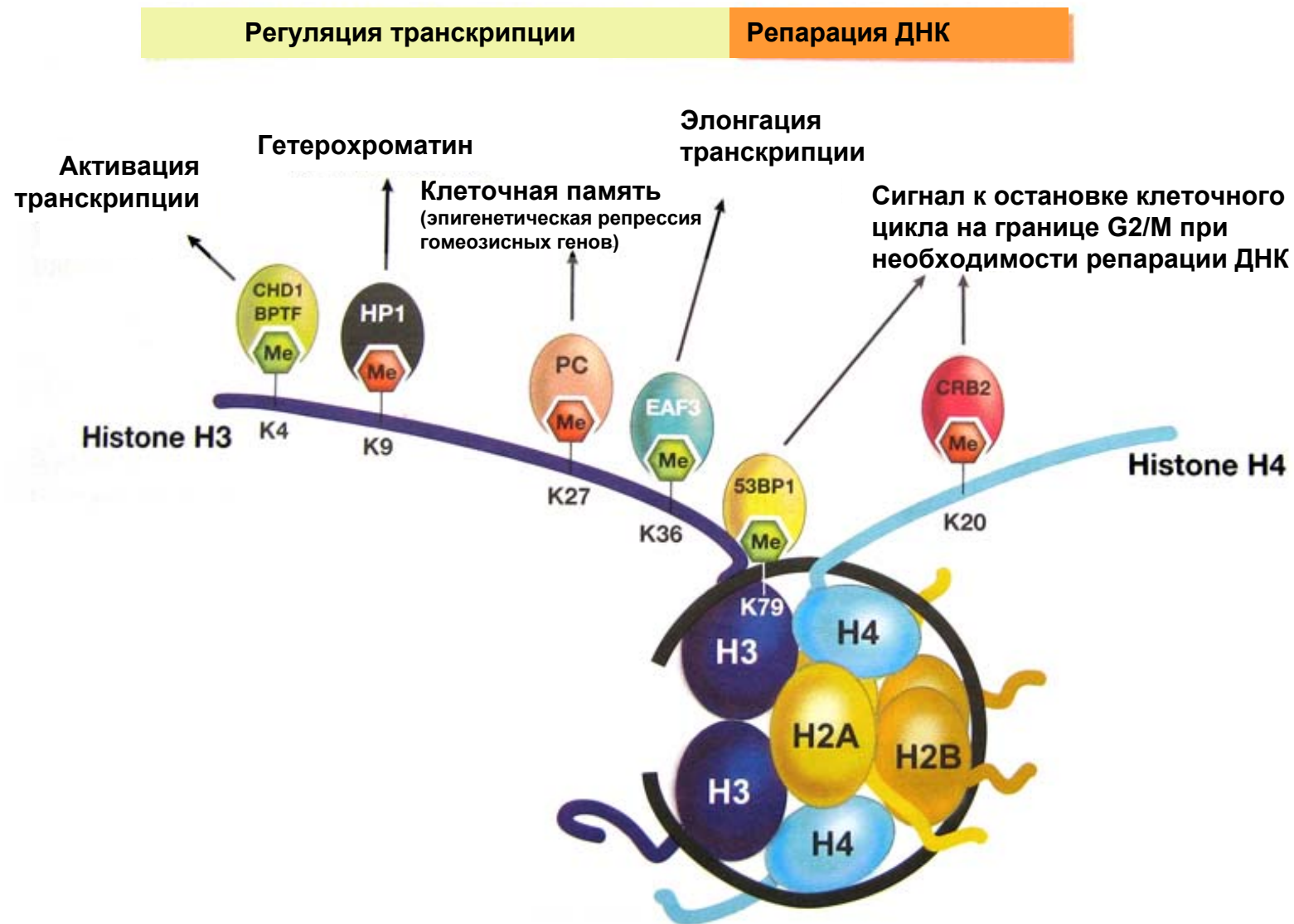
Домены белков, распознающие метилированные лизины, ацетилированные лизины, фосфорелированные серины



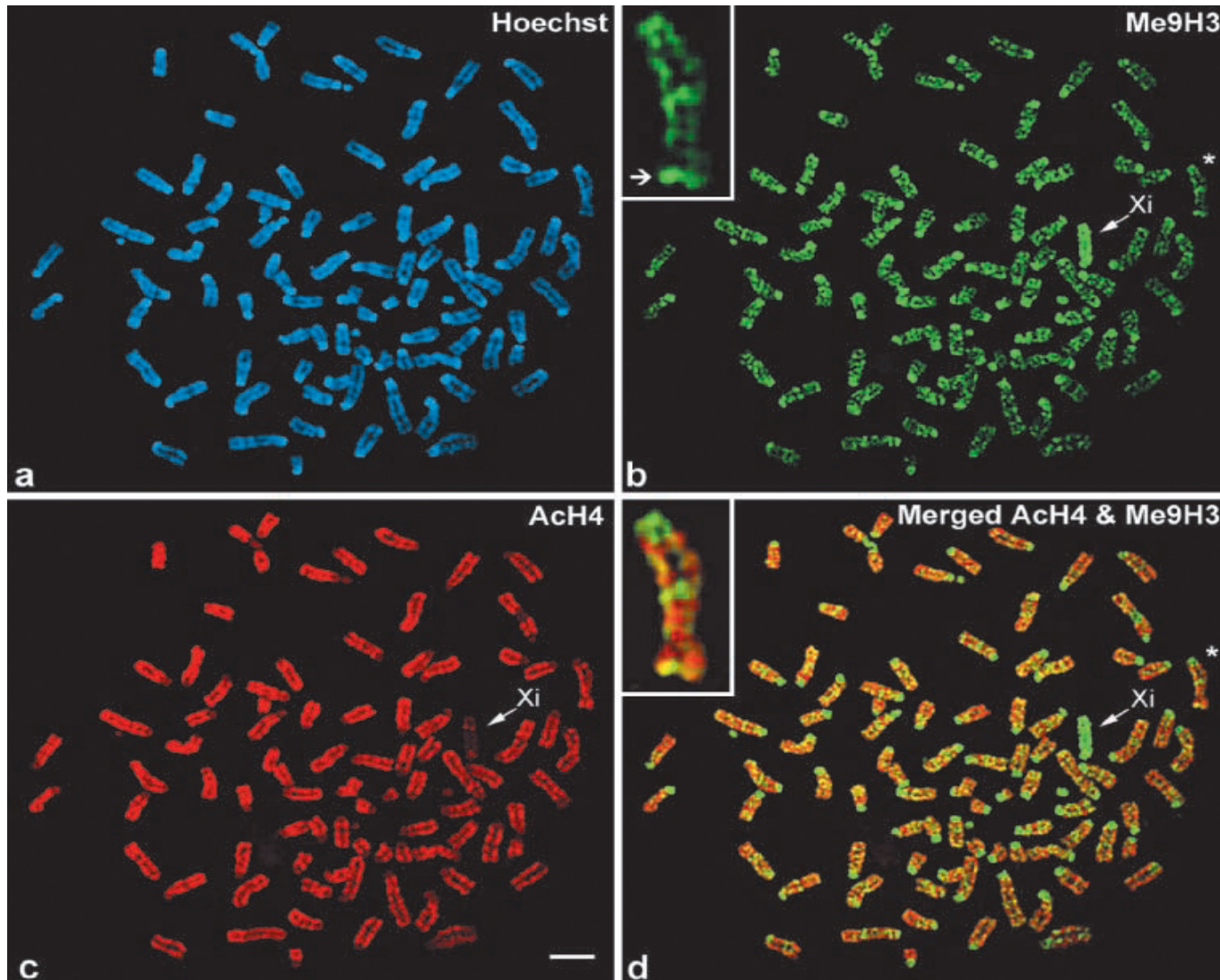
Ацетилированный лизин - bromo-domain

Метилированный лизин - chromo-domain
Tudor-domain

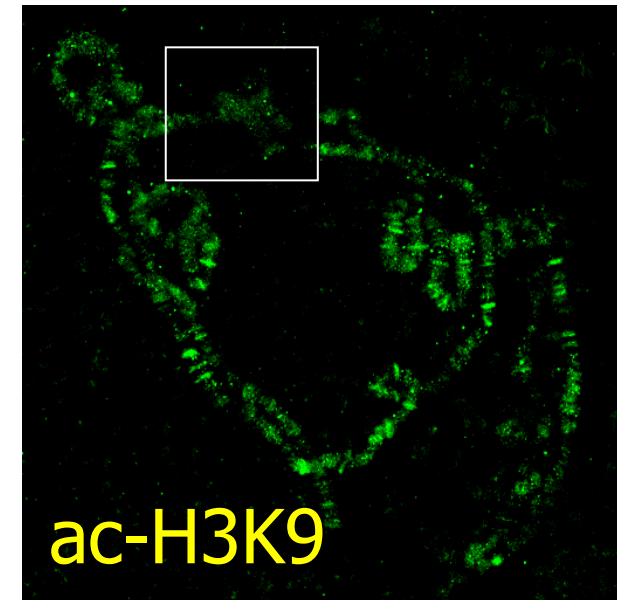
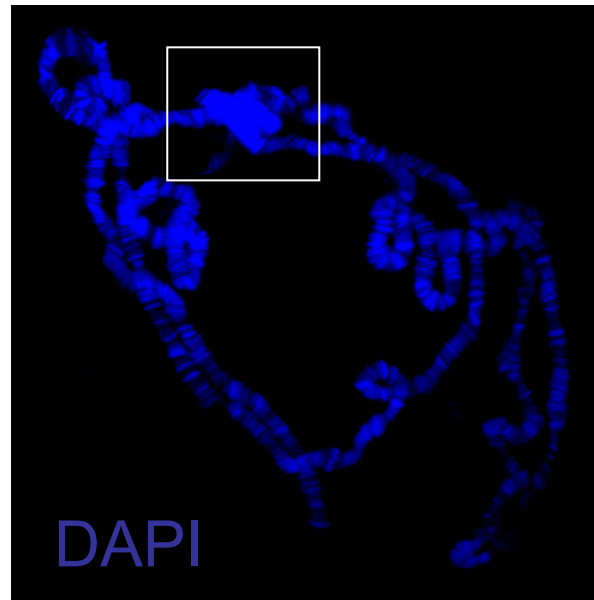
Примеры белков, содержащих домены, распознающие модификации гистонов



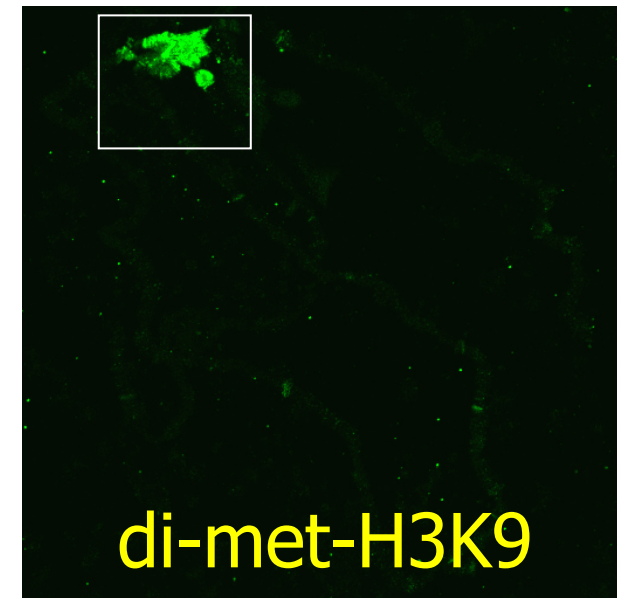
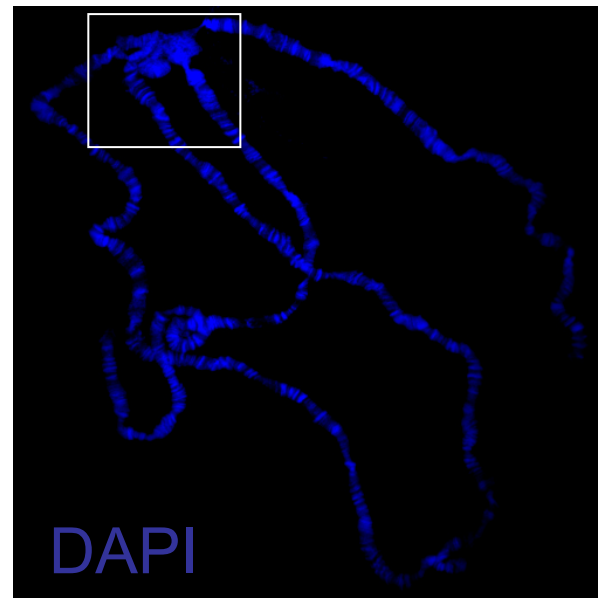
Неперекрывание ацетилированной формы гистона H4 и метилированной по девятому лизину формы гистона H3 (MeH3K9) в хромосомах млекопитающих



В эухроматине
преобладает
ацетилированная
форма H3K9

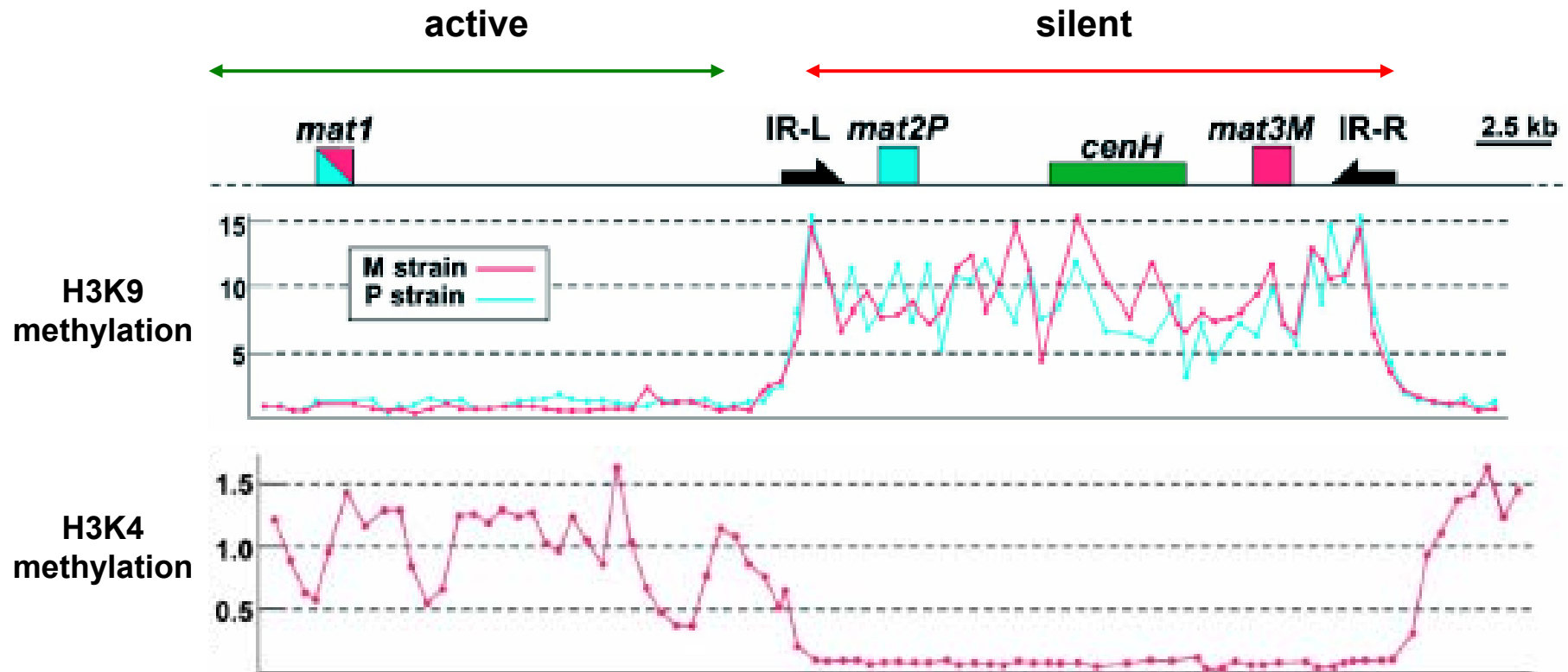


В гетерохроматине
преобладают ди- и
триметилированные
формы H3K9



S.cerevisiae

Участок гетерохроматина



Механизмы передачи эпигенетического состояния в процессе репликации

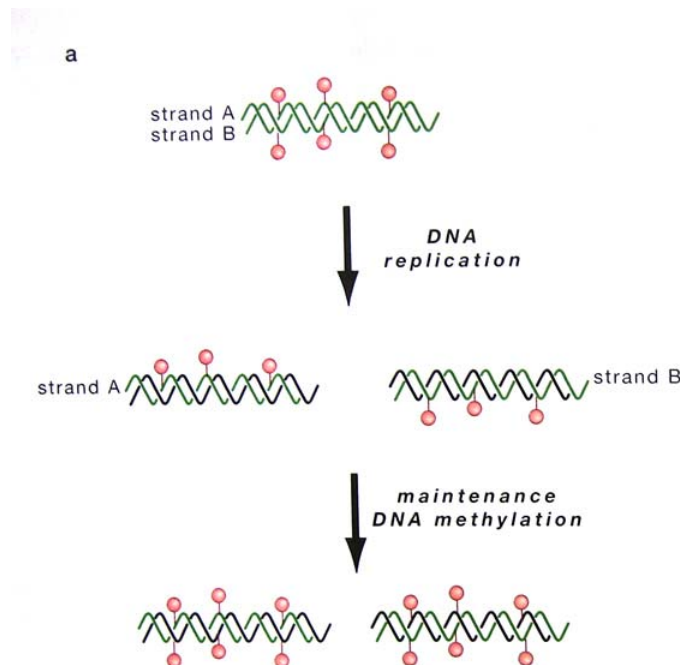
Известно несколько механизмов эпигенетического наследования

Как наследуется паттерна метилирования ДНК?

Метилирование ДНК осуществляется ферментами ДНК метилтрансферазами, которые можно разделить на два класса:

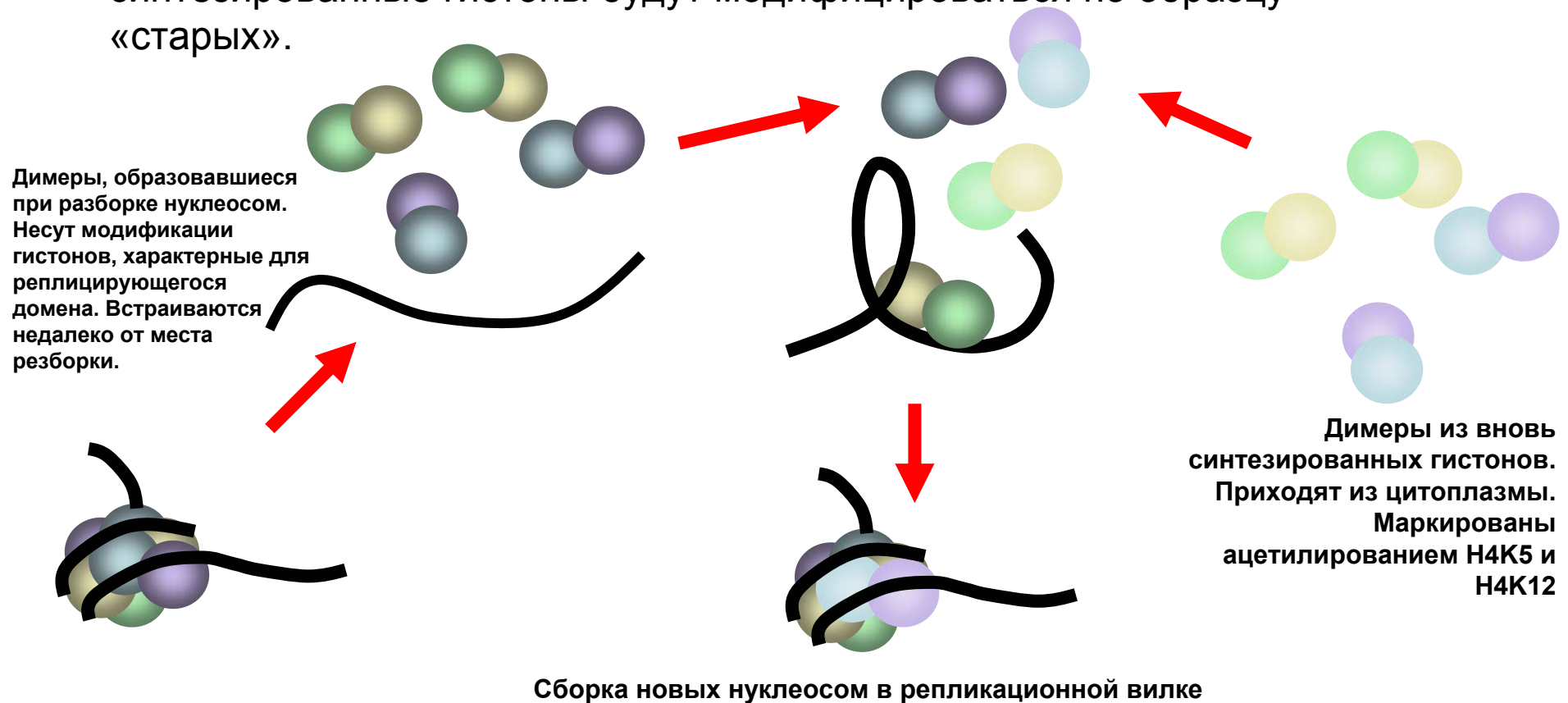
Устанавливающие метилируют ДНК первично

Поддерживающие - производят метилирование дочерних цепей вновь синтезированной ДНК по образцу материнской



Как наследуется гистоновый код?

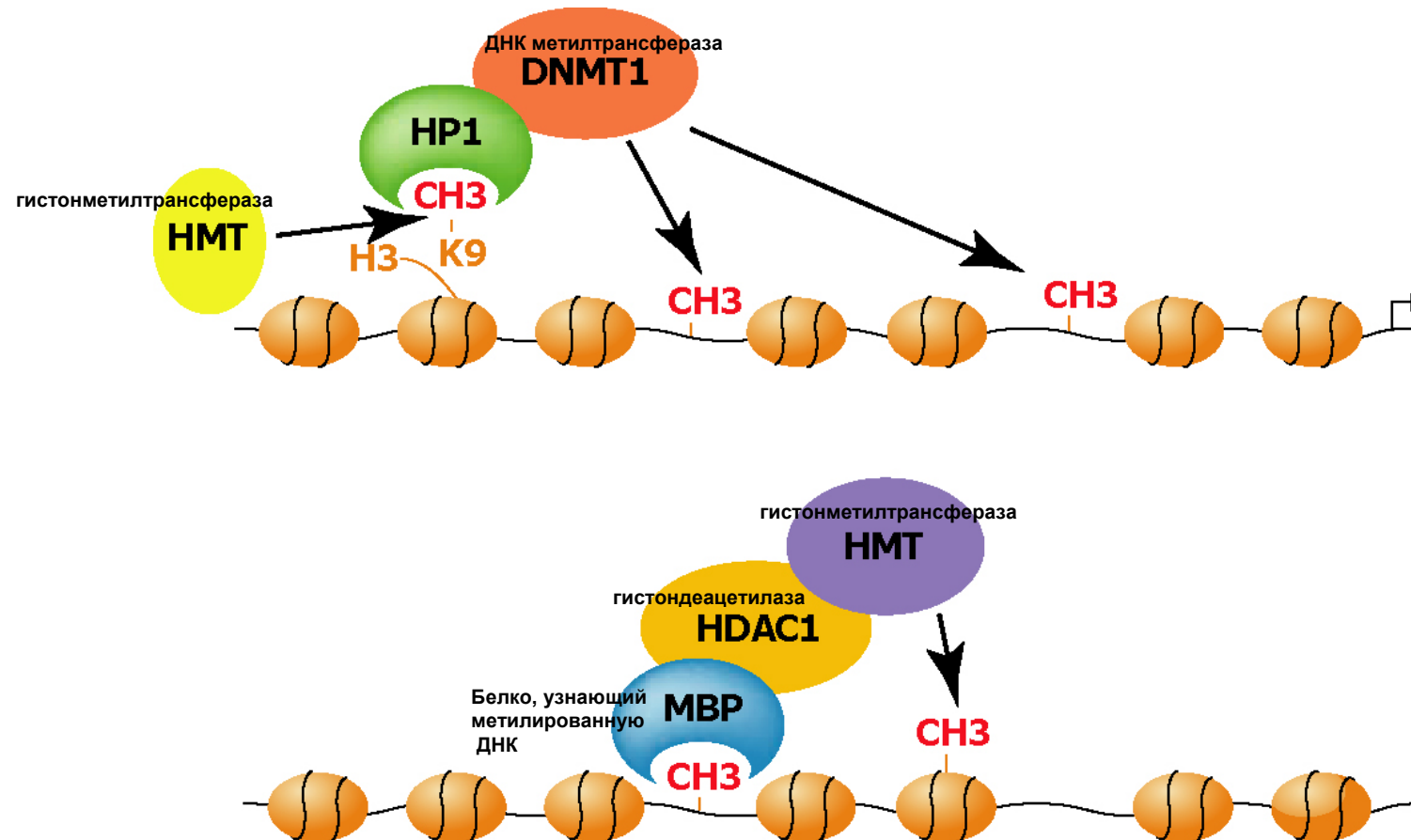
- 1) Во время репликации нуклеосомы разбираются на димеры и удаляются с ДНК, а затем собираются на ДНК вновь. Для двух дочерних цепей требуется в два раза больше нуклеосом. Часть (все?) нуклеосомы во время репликации собираются по полуконсервативному принципу (например, если один димер H3H4 «старый», то второй – вновь синтезированный, см. слайд про сборку нуклеосом). Вновь синтезированные гистоны будут модифицироваться по образцу «старых».



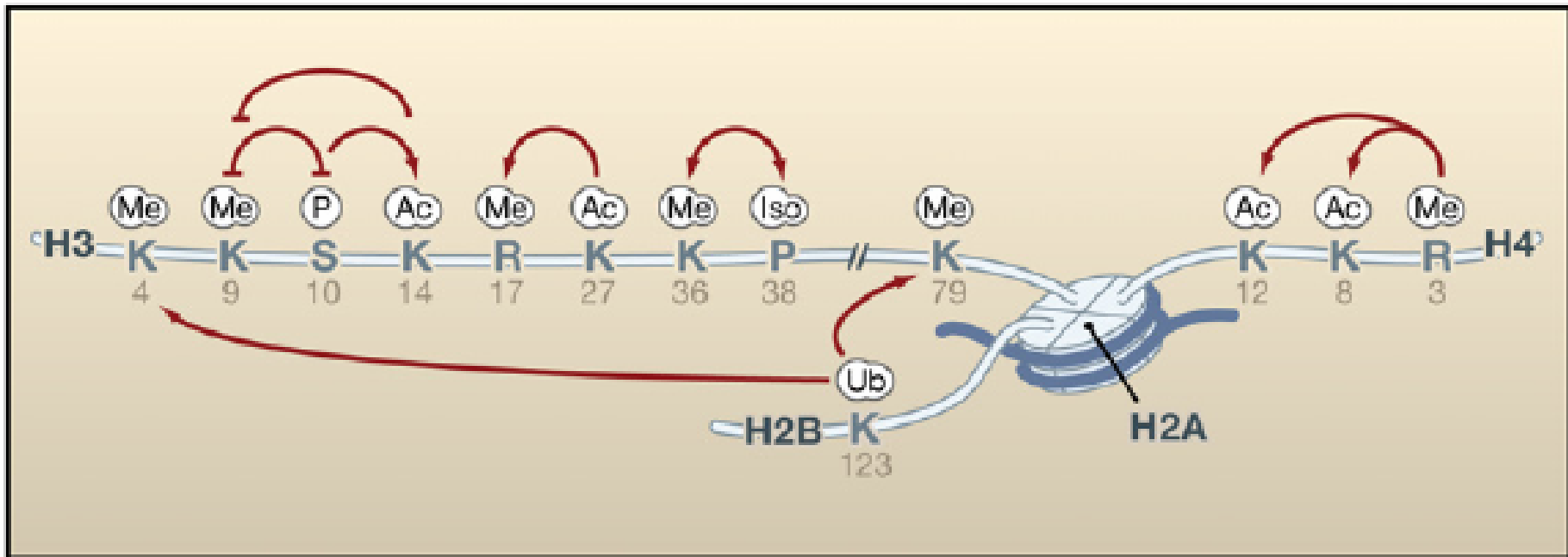
Как наследуется гистоновый код?

- 2) Существует взаимодействие между молекулярными метками.
Одни модификации определяют другие.

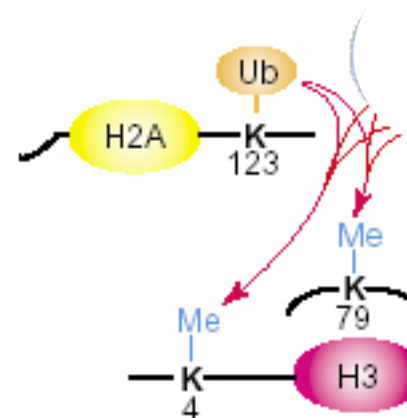
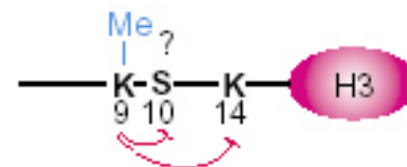
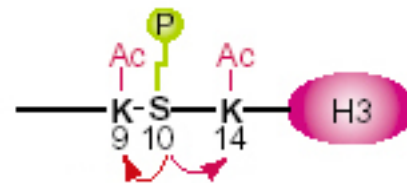
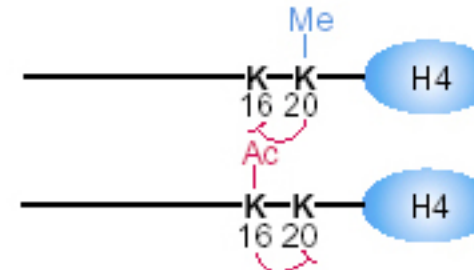
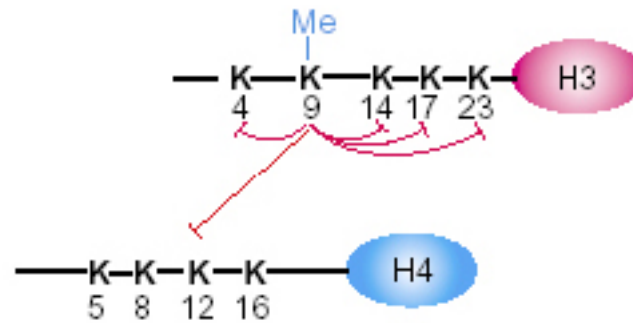
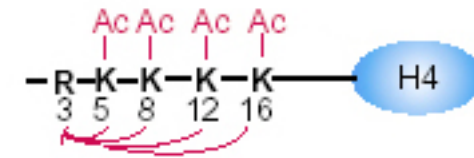
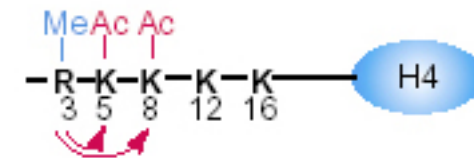
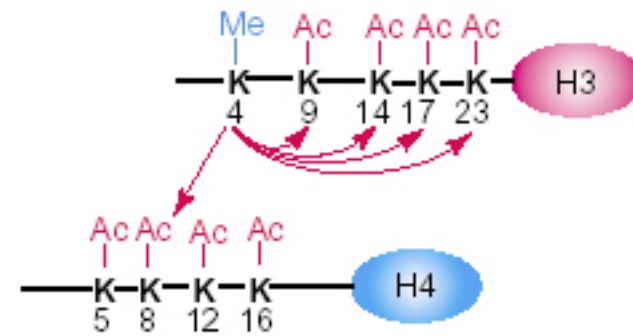
метилирование ДНК $\rightleftharpoons$ метилирование гистонов



Взаимодействие модификаций гистонов (modifications cross-talk)

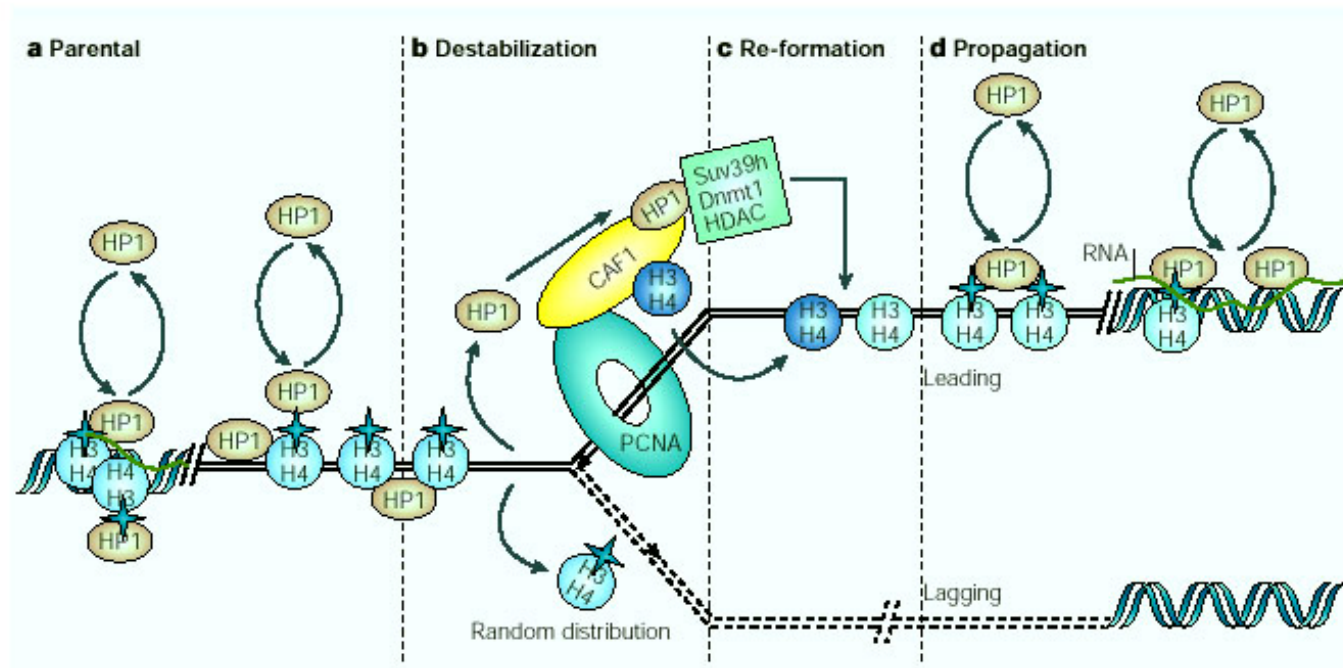


Взаимодействие модификаций гистонов



Как наследуется гистоновый код?

- 2) Поздняя репликация в S-фазе – способ наследования гетерохроматинового состояния. Только с «поздними» вилками связаны ферменты, вносящие гетерохроматиновые модификации гистонов

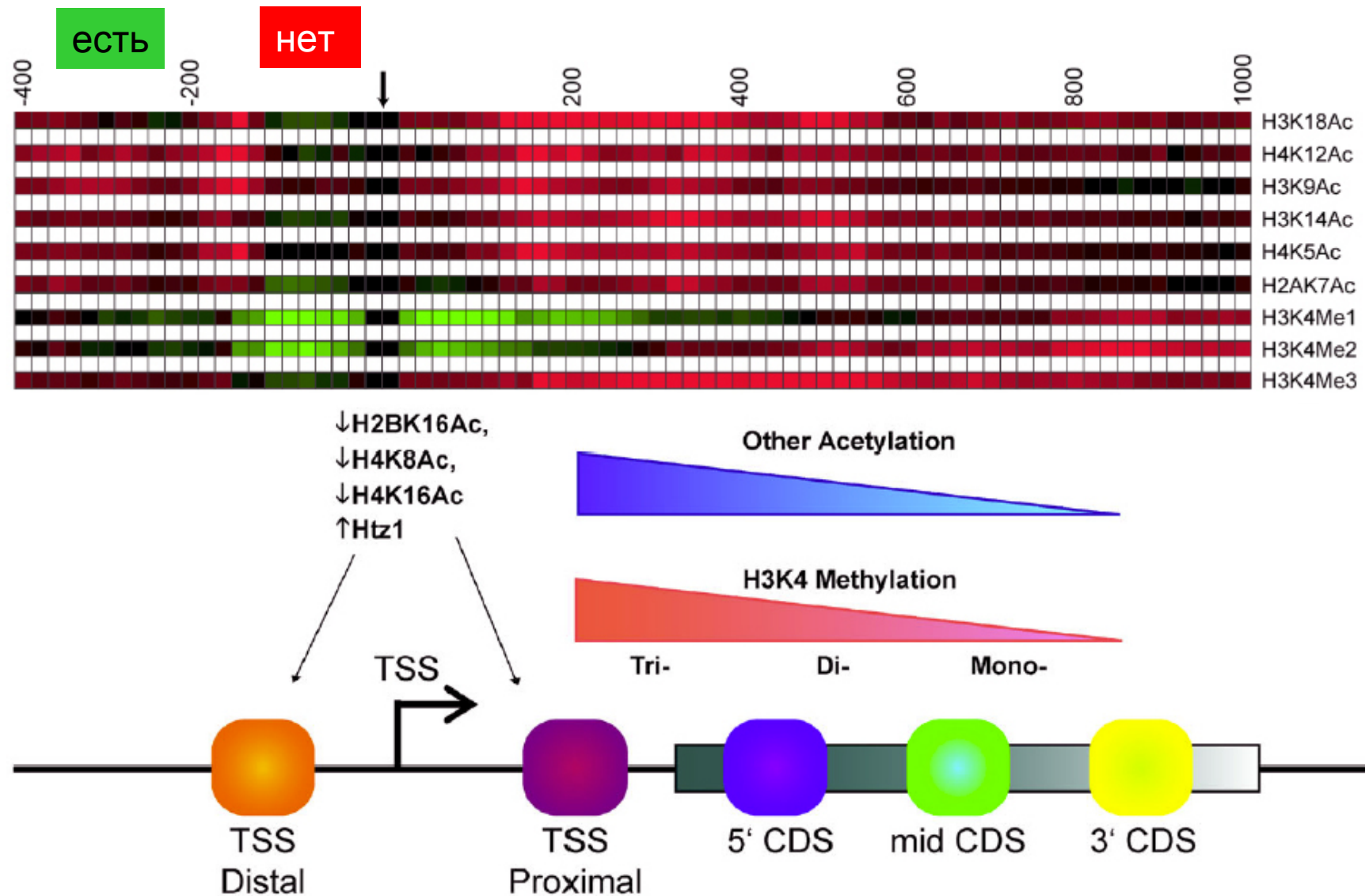


Неэпигенетические метки на примере транскрипции

Многие гены требуют для своей нормальной экспрессии временных локальных изменений хроматина в окрестности промотора

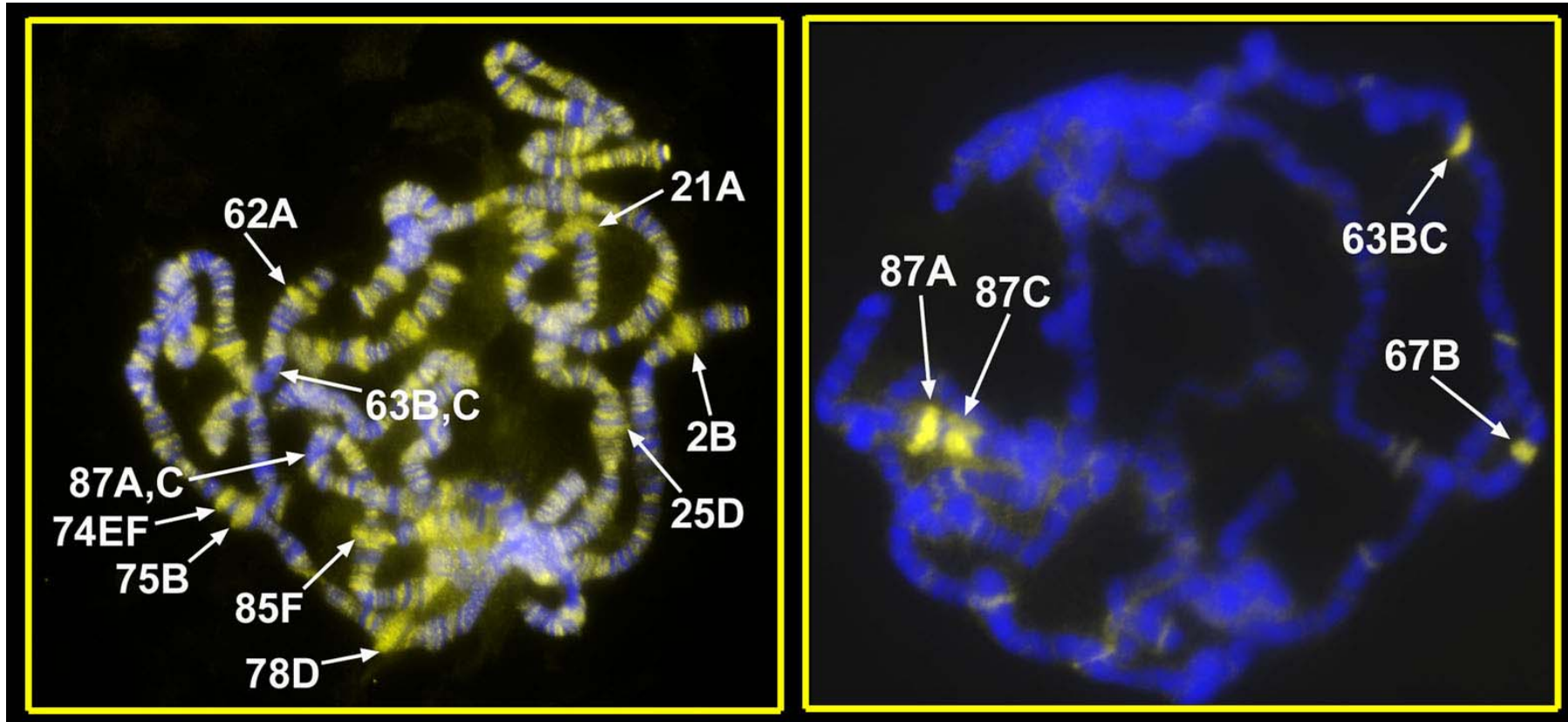
- гены “домашнего хозяйства”
- гены “немедленного ответа”
- ткане- и стадия-специфичные гены
- гетерохроматиновые гены

Результаты иммунопреципитации хроматина на чипе (Chip on Chip) в районе одного из транскрибирующихся генов дрожжей



TSS - transcription starting sequence, CDS - coding sequence

phos-H3S10 и гены немедленного ответа (гены теплового шока)

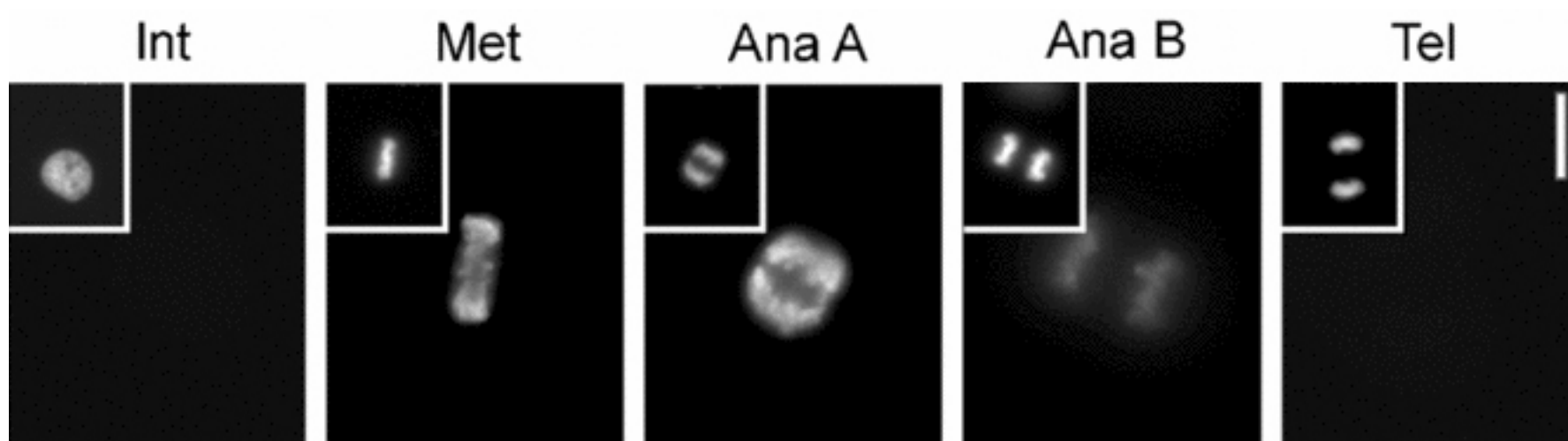


→ **Тепловой шок**

Phos-H3S10 – один из маркеров транскрипционной активности локуса

В политенных хромосомах личинок дрозофилы Phos-H3S10 выявляется во многих районах. В условиях теплового шока транскрипция большинства генов прекращается, транскрибируются только гены теплового шока. Именно они метятся антителами против H3S10 в хромосомах личинок, подвергнутых тепловому шоку

phos-H3S10 в митозе

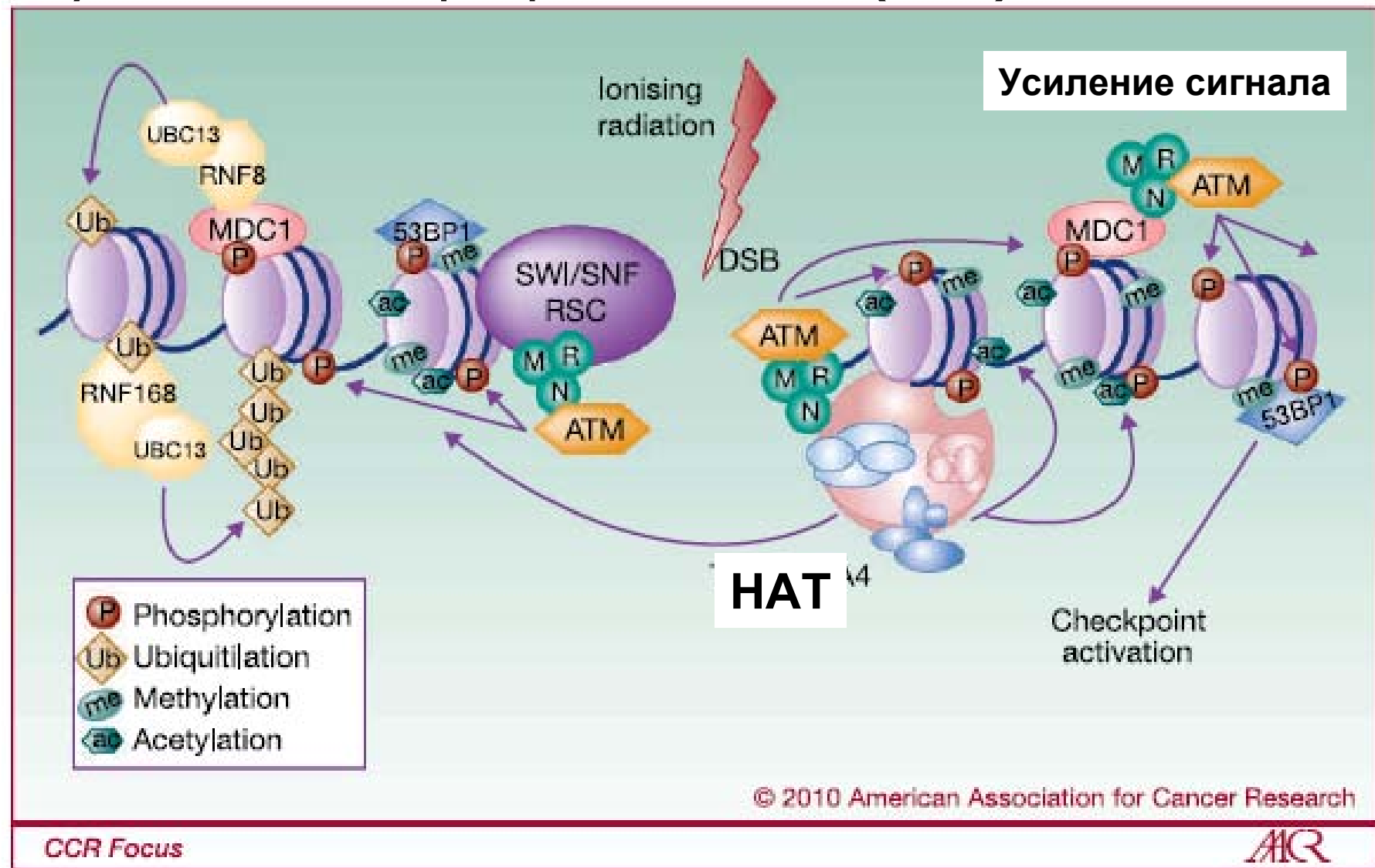


Модификации хроматина в ответ на двухцепочечные разрывы в ДНК (DSB)

Table 1. Histone modifications influencing DNA damage response

DDR step	Histone residue (Human)	Type of modification	Enzyme
1. Signaling	H2AX S139	Phosphorylation	ATM/ATR, DNA-PK
	H2A/H2AX	Ubiquitination	RNF8/RNF168
	H4 K20	Methylation	Set8/Suv4-20
	H3 K79	Methylation	Dot1
	H2AX Y142	Dephosphorylation	EYA1
	H4 K91	Mono-ubiquitination	BBAP
	H2AZ K126/133	Sumoylation	not identified
2. Opening	H4/H2A(X)	Acetylation	Tip60/yNuA4
	H3 K9	Acetylation	Gcn5, CBP/p300
3. Restoring	H2AX S139	Dephosphorylation	yPph3/hPP4, PP2A, PP6, Wip1
	H3/H4 K	Deacetylation	Sin3/Rpd3, Sir2, Hst1/3/4
	H4 S1	Phosphorylation	CK2
	H2B S14	Phosphorylation	Ste20
	H3 K56	Acetylation	yRtt109, CBP/p300, Gcn5
	H3 K14, K23	Acetylation	Gcn5
	H4 K5, K12	Acetylation	Hat1
	H4 K91	Acetylation	Hat1
	H2A K119	Mono-ubiquitination	Ring1b/Ring2

Модификации хроматина в ответ на двухцепочечные разрывы в ДНК (DSB)



Модификации хроматина в ответ на двуцепочечные разрывы в ДНК (DSB)

