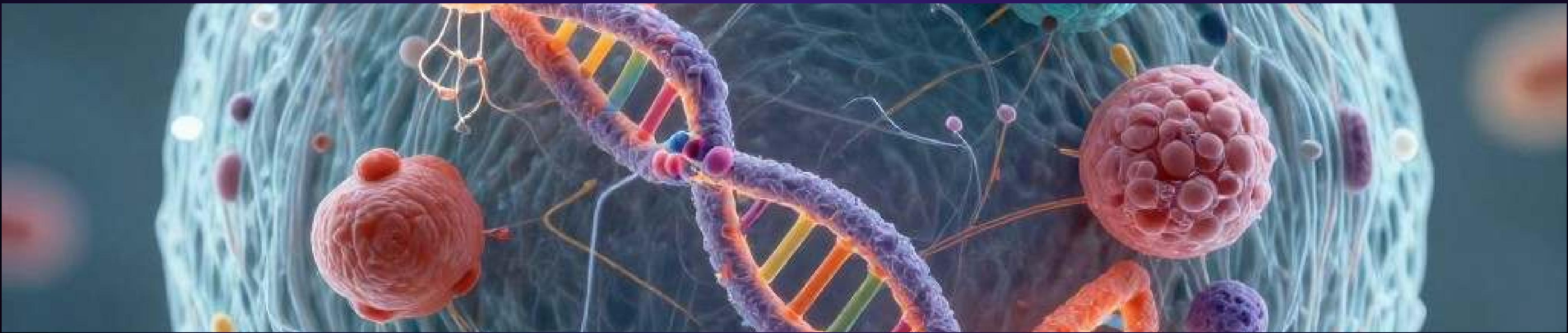


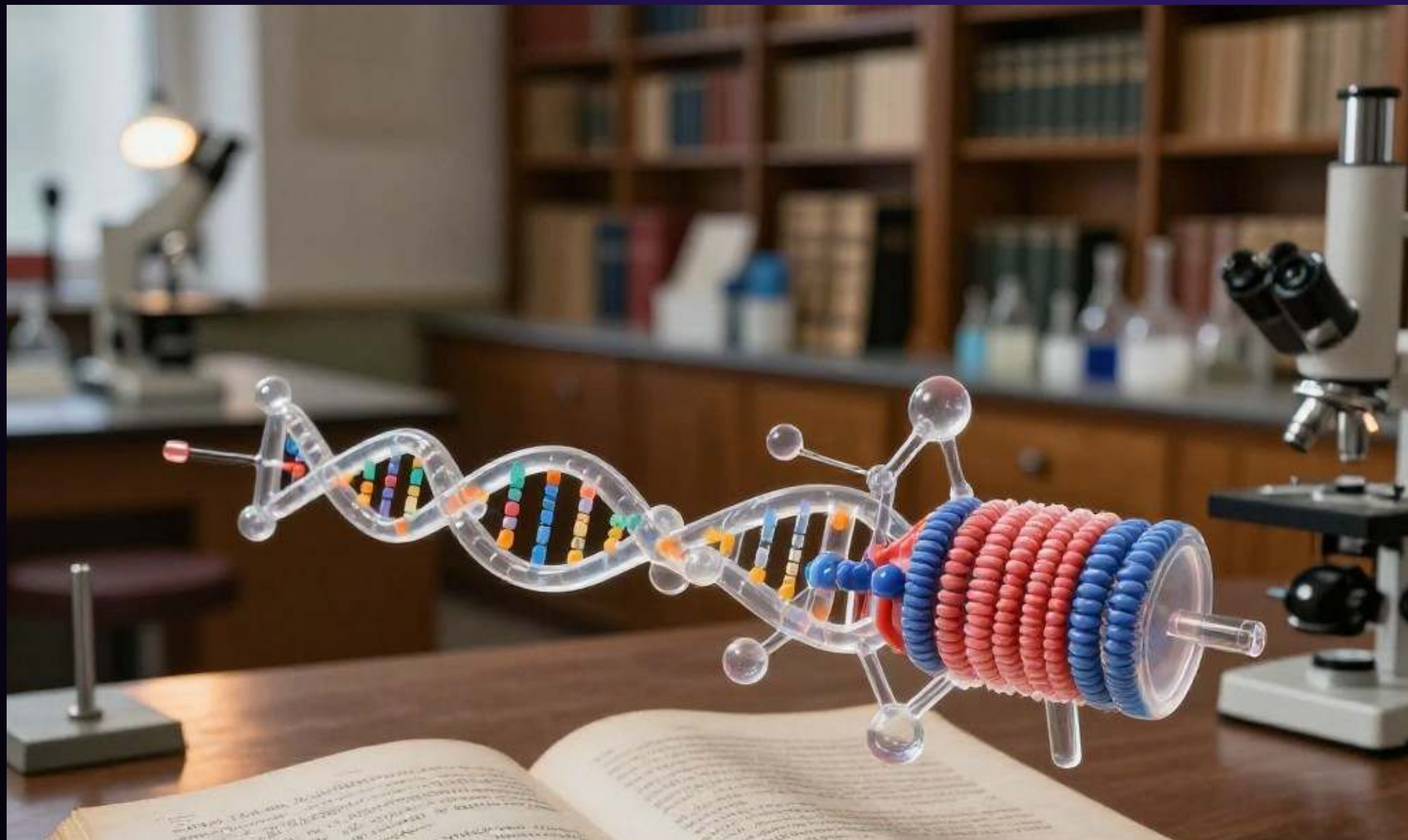


Регуляция экспрессии генов у эукариот: ключевые направления и актуальность

Многоуровневый контроль генов обеспечивает сложность и адаптивность эукариот.

Эволюция понимания регуляции генов у эукариот

/2



Система регуляции генов эукариот сложна и была открыта во второй половине XX века. Современные исследования подтверждают её важность для развития многоклеточных организмов и адаптации клеток к изменениям среды.

Основные особенности генома эукариот

/3

01

Геном состоит из линейных хромосом, каждая из которых включает ДНК и обособленные белки-гистоны, формирующие структуру хроматина.

02

Он содержит как кодирующие участки — экзоны, так и не кодирующие — интроны, а также регуляторные элементы: промоторы, энхансеры и сайленсеры.

03

Повторяющиеся и мобильные элементы обеспечивают динамичность, влияя на регуляторные механизмы и вариабельность экспрессии генов.

Компактирование ДНК в ядре

/4

Нуклеосомная структура

ДНК наматывается на гистоновые восьмёрки — нуклеосомы, формируя первый уровень укладки. Это упрощает организацию и защищает генетический материал.

Типы хроматина

Эухроматин — более рыхлый и доступный для транскрипции, тогда как гетерохроматин плотно упакован и транскрипционно неактивен, влияя на качество и активность генов.



Ключевые аспекты метилирования ДНК

/5

Стабильность эпигенетического профиля



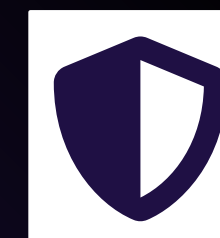
Эпигенетические изменения сохраняются при клеточном делении, обеспечивая долгосрочное регулирование генов и наследуемость экспрессии.

Целевые участки метилирования



Метилирование происходит преимущественно в CpG-островках путём добавления метильной группы к цитозину, что ограничивает доступ транскрипционных ферментов.

Роль в биологических процессах



Метилирование участвует в инактивации X-хромосомы, геномном импринтинге, а также контролирует активность онкогенов и опухолевых супрессоров.

Механизмы модификации гистонов

/6

01

Ацетилирование лизинов ослабляет взаимодействие ДНК с гистонами, что способствует расширению хроматина и активации транскрипции.

02

Метилирование гистонов H3 и H4 оказывает разнообразное влияние: может как стимулировать, так и подавлять экспрессию в зависимости от локализации.

03

Ферменты ацетилтрансферазы и деацетилазы регулируют уровни ацетилирования, обеспечивая динамическую модуляцию генов.

04

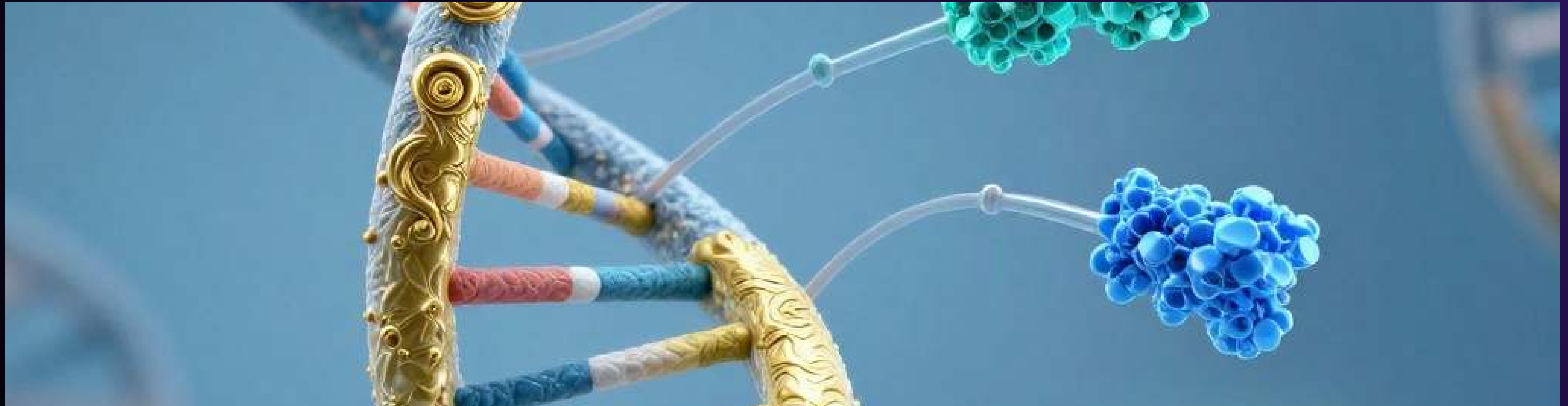
Метилтрансферазы и деметилазы контролируют метилирование гистонов, что является ещё одним уровнем эпигенетической регуляции.

Особенности энхансеров и сайленсеров

/7

Энхансеры усиливают транскрипцию генов, зачастую находясь на значительном расстоянии, связываясь с факторами активации, которые контактируют с промотором.

Сайленсеры уменьшают активность генов, привлекая репрессоры, что снижает эффективность промотора и подавляет транскрипцию.



Виды и роль транскрипционных факторов

/8

Классифицируются по структурным мотивам: цинковые пальцы, спираль-оборот-спираль и лейциновая молния, обеспечивая специфическое присоединение к ДНК.

01

Факторы отвечают за клеточную специфичность в экспрессии, активируясь под влиянием внутренних и внешних сигналов.

02

Они контролируют процесс клеточного цикла и дифференцировки, обеспечивая адаптацию функций клеток в тканях.

03

Сравнительный анализ доменных и клеточно-специфических генов

Тип гена	Структура	Консервативность	Регуляция
Доменные	Простая, сохранённая	Высокая	Стабильная
Клеточно-специфические	Сложная, переменная	Низкая	Гибкая

Синтез данных из современных исследований молекулярной биологии

Основные характеристики, экспрессия и функции доменных и клеточно-специфических генов.

Доменные гены обеспечивают базовые процессы, клеточно-специфические — специализированные функции.

Структура промоторов и их функции

/10

Промотор —
стартовый участок
гена, содержит
последовательности
для присоединения
РНК-полимеразы II и
основных
транскрипционных
факторов.

01

ТАТА-бокс расположен
около -25 нуклеотидов
и отвечает за точное
определение начала
транскрипции.

02

СААТ- и GC-боксы
обеспечивают
связывание
регуляторных белков,
влияя на
эффективность
транскрипции.

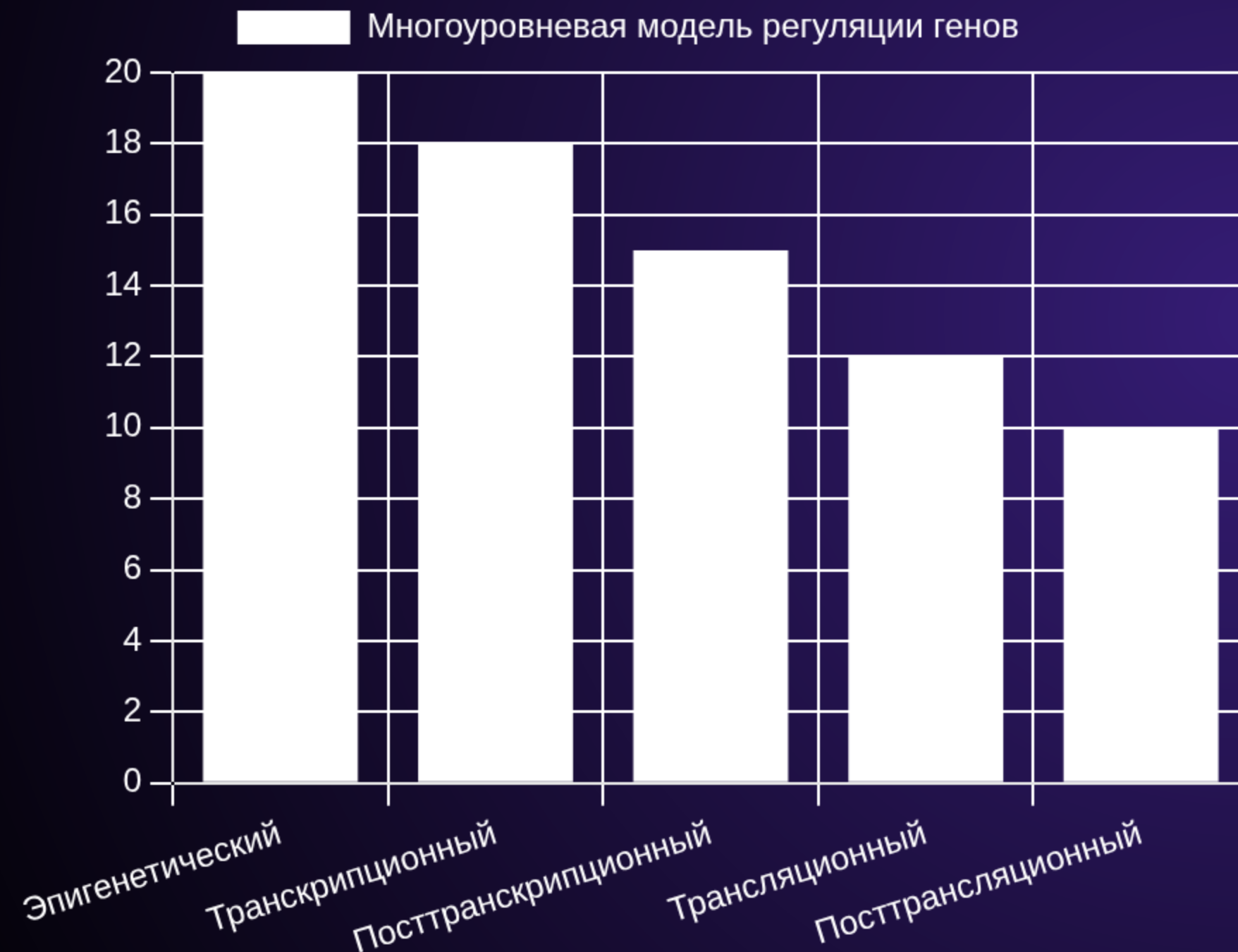
03

От слаженной работы
промотора зависит
уровень и точность
экспрессии генов в
ответ на сигналы
клетки.

04

Многоуровневая модель регуляции экспрессии генов

/11



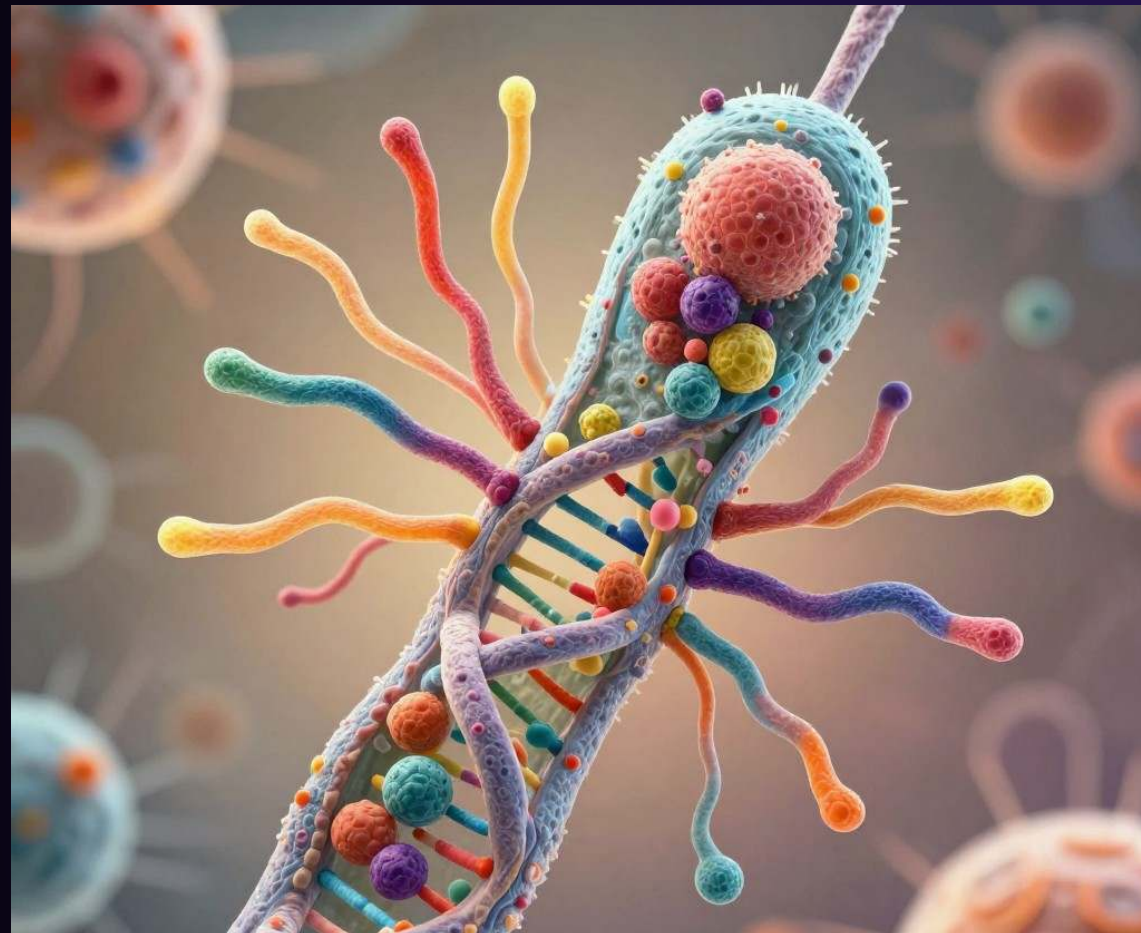
Каждый уровень регуляции влияет на последующий, создавая сложную сеть контроля генной активности и обеспечивая адаптивность клеточных реакций.

Взаимодействие между уровнями позволяет клеткам тонко настраивать экспрессию в ответ на внутренние и внешние сигналы.

Современные обзоры молекулярной биологии,
2024

Альтернативный сплайсинг и его значение

/12



Разнообразие белков благодаря альтернативному сплайсингу

Альтернативный сплайсинг позволяет одному гену порождать множество белков, расширяя функциональный потенциал клеток. Это критично для адаптации и специализированных функций тканей.



Роль в иммунной системе

Гены иммуноглобулинов используют альтернативный сплайсинг для синтеза вариативных антител, необходимых для эффективного распознавания антигенов и обеспечения иммунологической памяти.



Сплайсинг в нервной ткани

Нервные клетки применяют альтернативный сплайсинг для создания изоформ белков, участвующих в синаптической передаче и пластичности мозга, поддерживая сложные когнитивные функции.

МикроРНК и малые некодирующие РНК в посттранскрипционной регуляции

/13

МикроРНК связываются с мРНК-мишенями, подавляя трансляцию или вызывая деградацию, тем самым контролируют уровень белков в клетке.

01

Малые интерферирующие РНК также регулируют генные ответы, защищая клетки от вирусов и транспозонов, поддерживая геномную стабильность.

02

Нарушения деятельности микроРНК связаны с онкологическими и генетическими заболеваниями, подчеркивая их важность в нормальном развитии и гомеостазе.

03

Посттрансляционные модификации белков: регуляция активности

/14

01

Фосфорилирование — быстрая активация или инактивация белков, регулирующая сигнальные пути и клеточный ответ на стимулы.

02

Убиквитинирование метит белки для деградации в протеасомах, поддерживая качество и динамику протеома.

03

Ацетилирование изменяет структуру белков и взаимодействия, влияя на транскрипцию и стабильность белков.

04

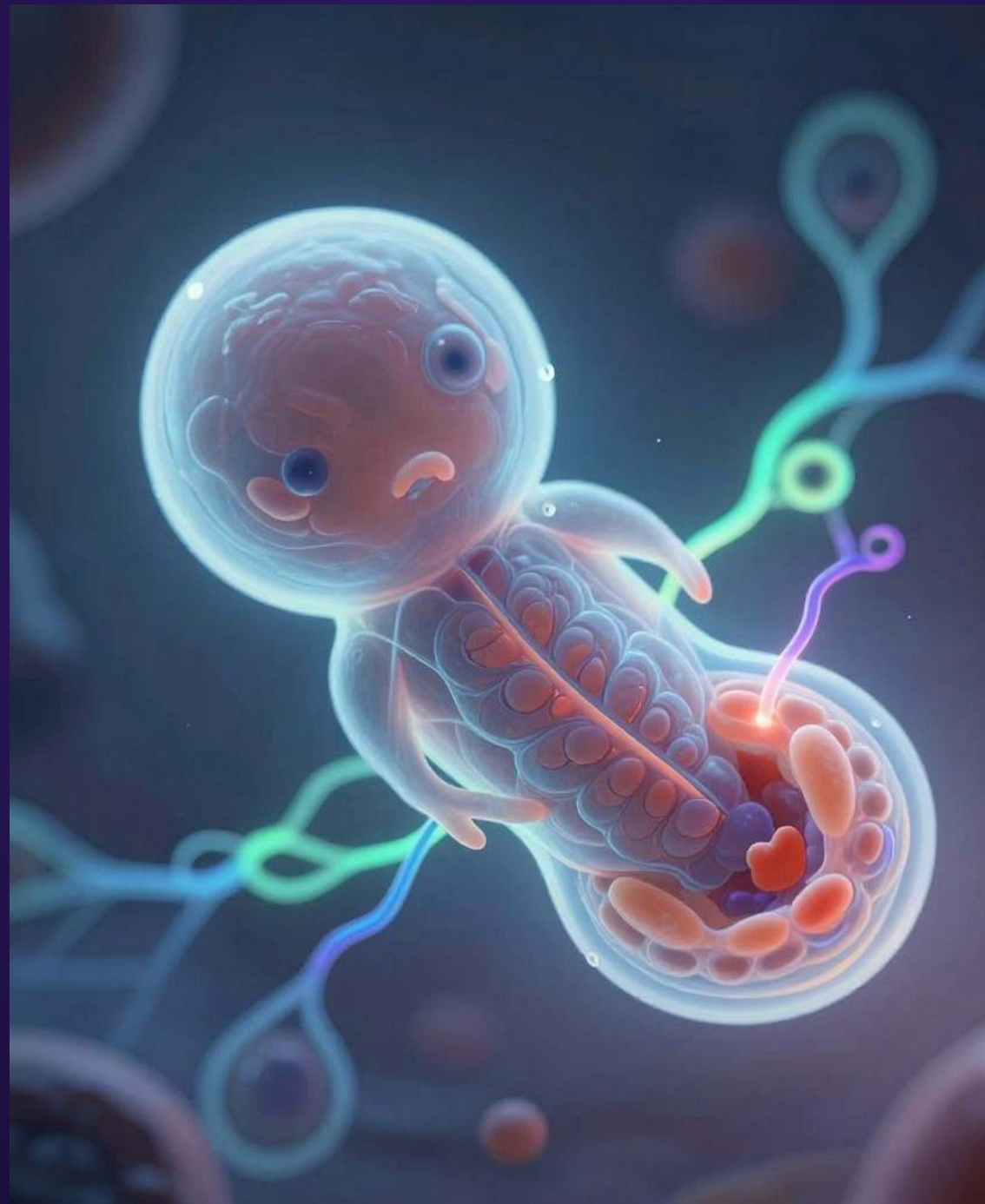
Другие модификации, такие как метилирование или гликозилирование, регулируют функции и локализацию белков, расширяя регуляторные возможности клетки.

Генная регуляция в эмбриональном развитии

/15

Раннее эмбриональное развитие управляется экспрессией НОХ-генов, которые задают пространственную организацию тканей и органов. Эти гены определяют ось тела и зональность эмбриона.

01



Генетические сигнальные каскады координируют развитие, и мутации в них приводят к врожденным аномалиям, подчёркивая критическую роль регуляции в морфогенезе.

02

Генная экспрессия в онтогенезе и специфичность клеточных фенотипов

/16

01

В эритроцитах происходит выключение ядра и активация генов, ответственных за транспорт кислорода, что формирует их уникальные функции.

Нейроны характеризуются активной экспрессией генов, кодирующих рецепторы нейротрансмиттеров, поддерживая передачу сигналов в нервной системе.

02

03

Специфическая регуляция позволяет клеткам сохранять свою функцию и адаптироваться к изменяющимся условиям организма.

Генная регуляция и ответ на внешние стимулы

/17

Клетки активируют защитные гены при тепловом шоке, синтезируя шапероны для восстановления белков и поддержания клеточного гомеостаза.

УФ-излучение вызывает регуляцию генов репарации ДНК и апоптоза для предотвращения мутаций.

При гипоксии усиливается экспрессия генов, обеспечивающих адаптацию к недостатку кислорода, таких как HIF.

Гормональные сигналы изменяют активацию транскрипционных факторов, влияя на метаболизм и клеточный рост.

01

02

03

04

Нарушения регуляции генов: примеры и последствия

Тип нарушения	Пример заболевания	Молекулярный фенотип	Клиника
Метилирование промоторов	Синдром Ангельмана	Инактивация гена UBE3A	Интеллектуальная недостаточность
Мутация энхансера	Колоректальный рак	Нарушение регуляции онкогена	Опухолевый рост
Дефект сплайсинга	Мышечная дистрофия	Неправильный белок дистрофин	Мышечная слабость

Таблица демонстрирует типы нарушений генной регуляции, связанные с конкретными заболеваниями, их молекулярные особенности и клинические проявления.

Регуляторные сбои генной экспрессии лежат в основе ряда наследственных и приобретённых заболеваний.

Современные методы изучения регуляции экспрессии генов

/19

Секвенирование РНК (RNA-seq)

Данный метод позволяет количественно оценить уровень транскриптов в клетке, выявляя активные и подавленные гены. Широко применяется для анализа ткани и изучения дифференцировки клеток.



CRISPR-interference и эпигеномное профилирование

CRISPRi дает возможность специфически подавлять экспрессию отдельных генов, изучая их функции. ChIP-seq анализирует взаимодействия белков с ДНК, раскрывая механизмы регуляции на уровне хроматина.



Ключевая роль регуляции генов: перспективы и вызовы

Понимание механизмов регуляции генов открывает новые горизонты для медицины, позволяя создавать персонализированные терапии и бороться с наследственными и онкологическими заболеваниями.