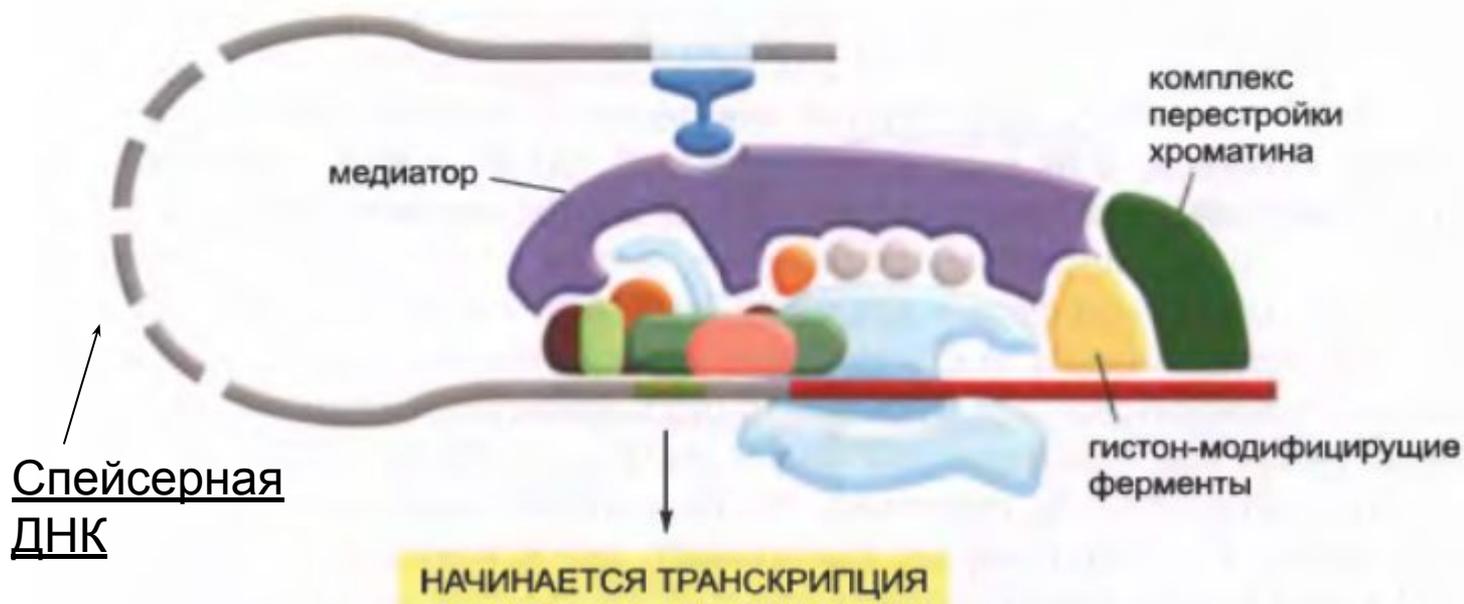
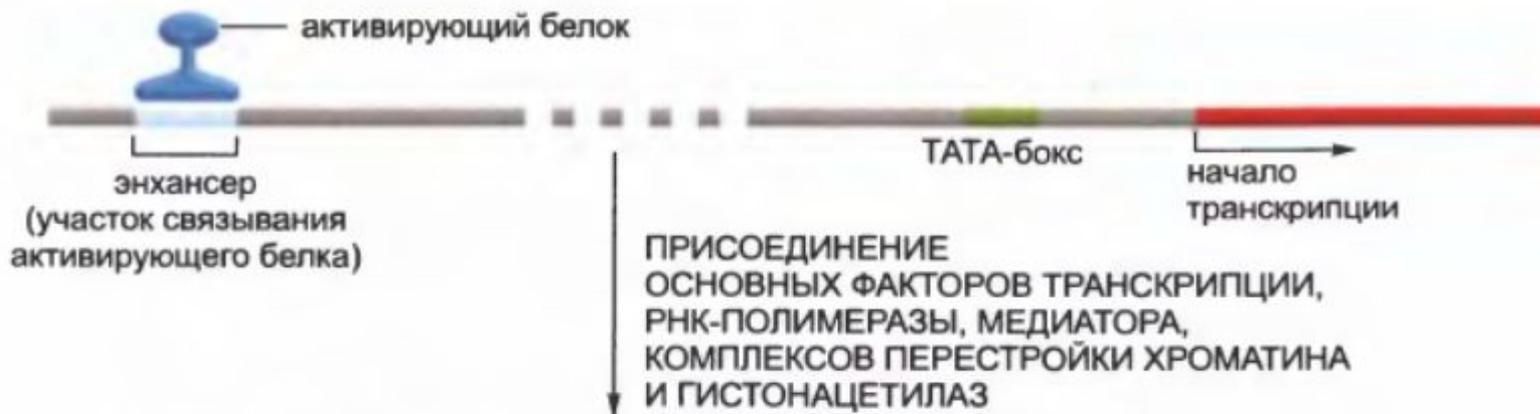
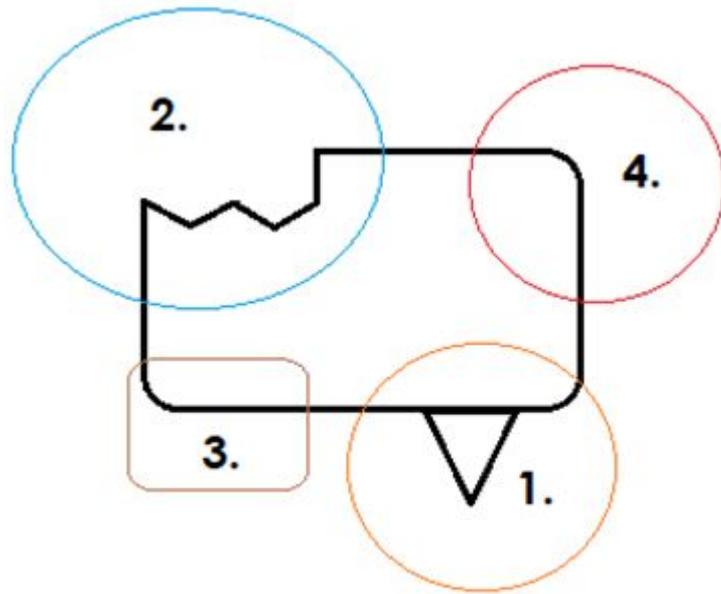


Регуляция экспрессии генов 2

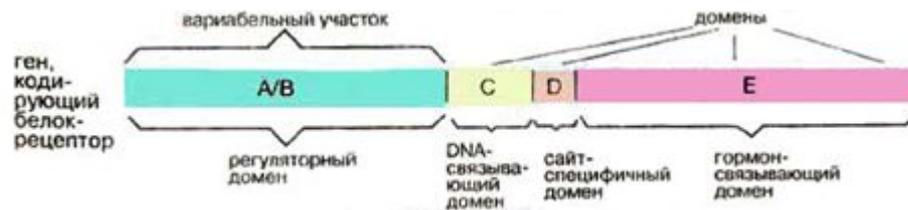
1. ТФ
2. Транскрипция
3. Свойства ТФ



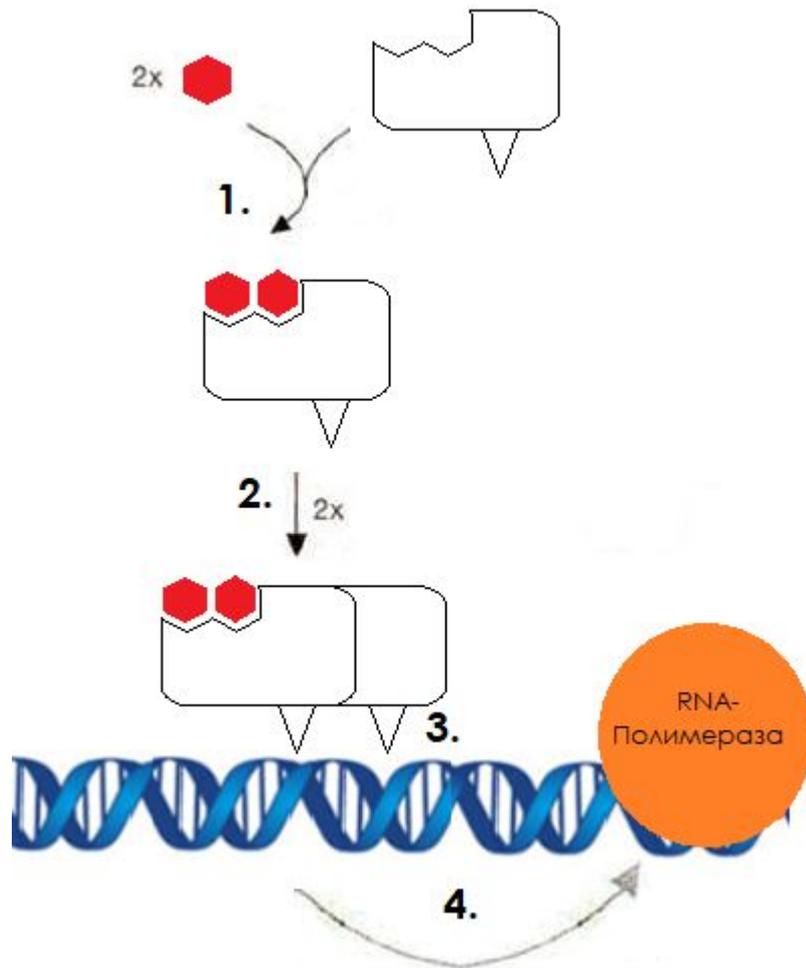
Структура ТФ



1. ДНК связывающий домен
2. Сигнал –распознающий
3. Трансактивирующий домен
4. Димеризующий домен



Функции доменов



1. Сигнальраспознающий домен (SSD) (например, лиганд-связывающий домен), который чувствителен к внешним сигналам и отвечающим за передачу сигнала

к другим компонентам транскрипционного комплекса, что вызывает повышение или понижение уровня экспрессии.

2. Димеризующий домен – участок для соединения с другим ТФ

3. ДНК-связывающий домен (DBD) — взаимодействует со специфичными последовательностями ДНК, характерными для промоторов и энхансеров.

4. Трансактивирующий домен (TAD) — содержит участки связывания других белков, например, транскрипционных корегуляторов

Классификация ТФ

1. По Механизму действия

А) Главные Факторы Транскрипции
(GTFs – General transcription factors)

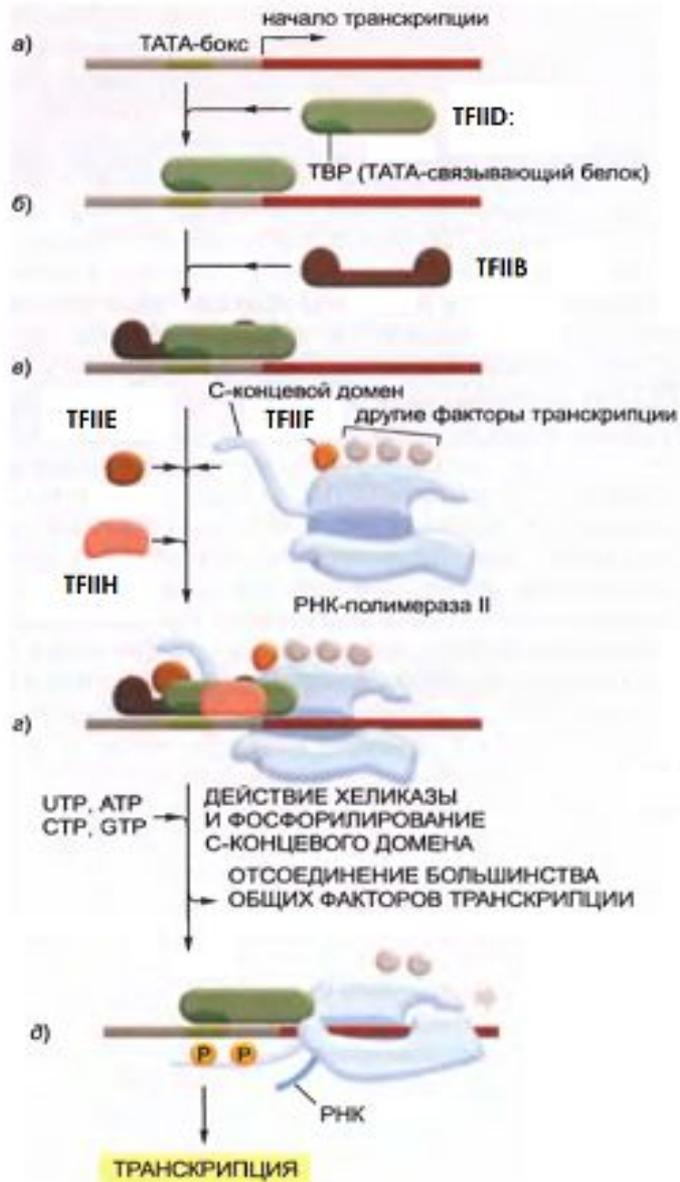
Обязательны для начала
Любой транскрипции,
Помогают РНК П.

Б) ТФ, Взаимодействующие
с регуляторной ДНК и влияющие
На увеличение или уменьшение
Экспрессии специфического(ких)
Гена (нов)
("Специфические Тф")

Связываются с регуляторной
ДНК (энхансеры/сайленсеры)
И через Медиатор влияют на
То будет ли идти экспрессия
Или нет.

Главные Факторы Транскрипции (GTFs – General transcription factors)

	НАЗВАНИЕ	ЧИСЛО СУБЪЕДИНИЦ	РОЛЬ В ИНИЦИАЦИИ ТРАНСКРИПЦИИ
1.	TFIID TBP-субъединица TAF-субъединицы	1 ~11	распознает TATA-бокс распознают другие последовательности ДНК вокруг точки начала транскрипции; регулируют связывание ДНК с помощью TBP
2.	TFIIB	1	распознает BRE-элемент в промоторах; точно ориентирует РНК-полимеразу в сайте инициации транскрипции
3.	TFIIF	3	стабилизирует взаимодействие РНК-полимеразы с TBP и TFIIB; помогает рекрутировать TFIIE и TFIIH
4.	TFIIE	2	рекрутируют и регулируют TFIIH
5.	TFIIH	9	расплетает ДНК в точке начала транскрипции; фосфорилирует Ser5 С-концевого домена РНК-полимеразы; высвобождает РНК-полимеразу с промотора



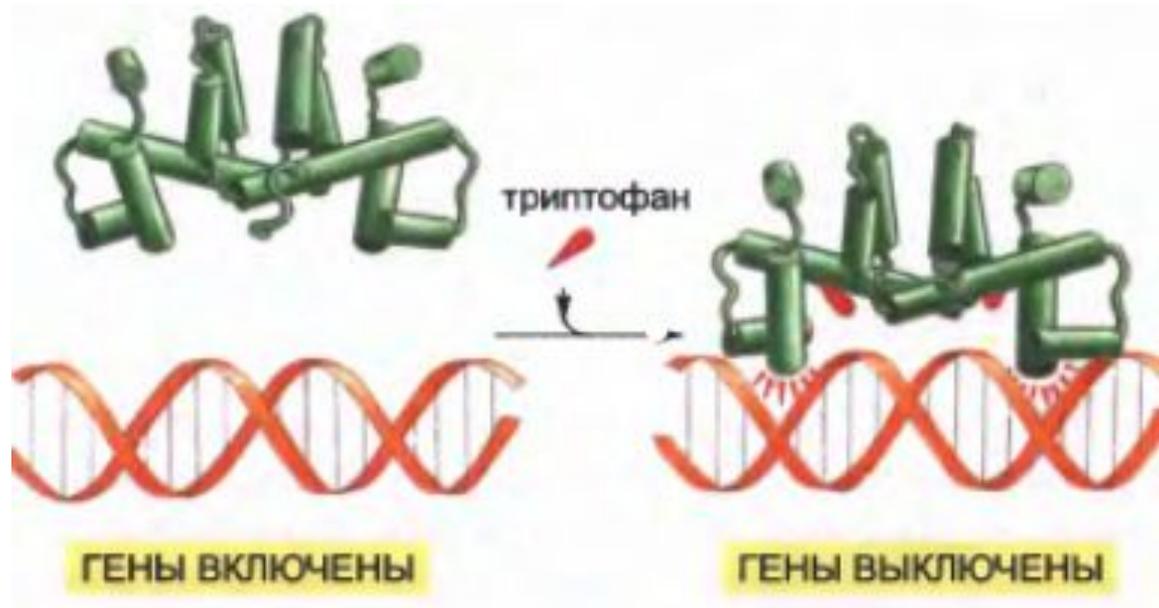
Инициация транскрипции

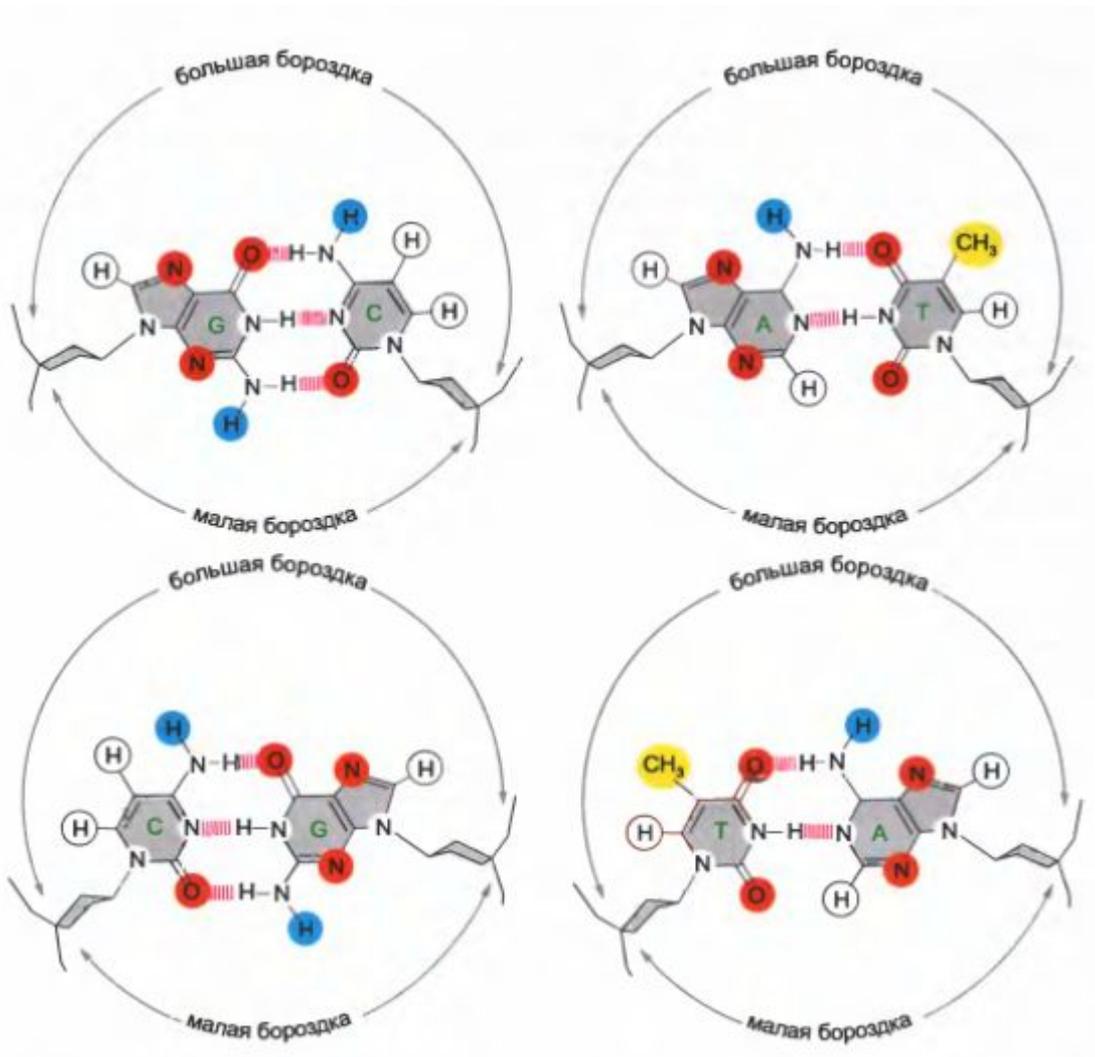
TBP – TATA-binding protein



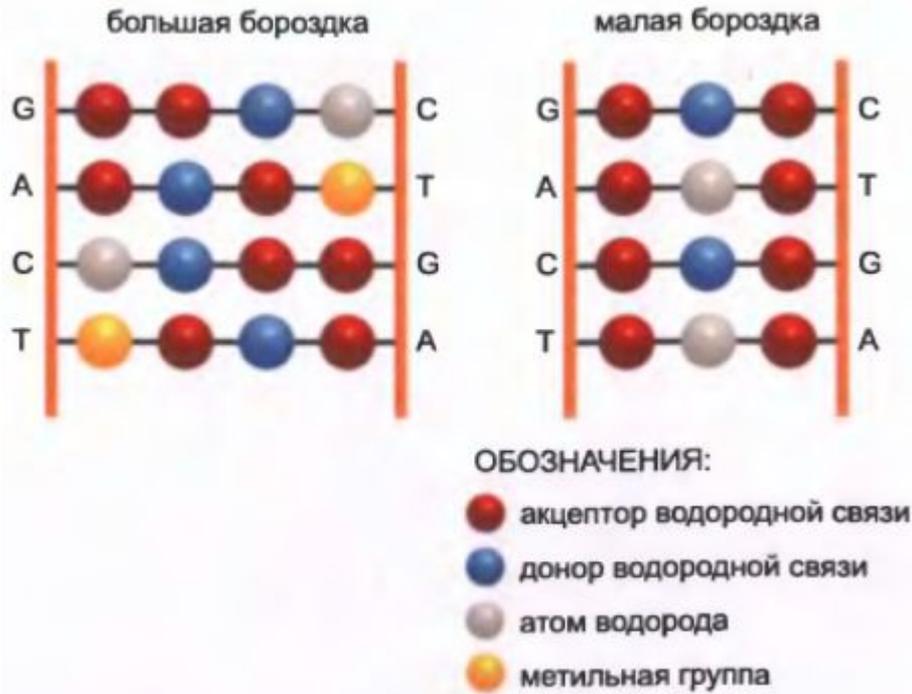
CTD – C-terminal domain
(Tyr-Ser-Pro-Thr-Ser-Pro-Ser)_{x52}

“Специфические ТФ”





Как ТФ распознают
Специфические
Участки ДНК ?



Различные последовательности В 20 нуклеотидов Могут создавать Множество уникальных Кодов.

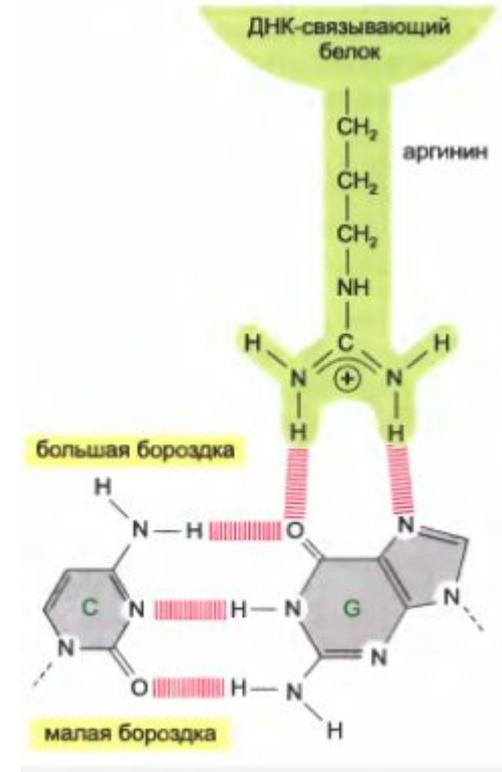
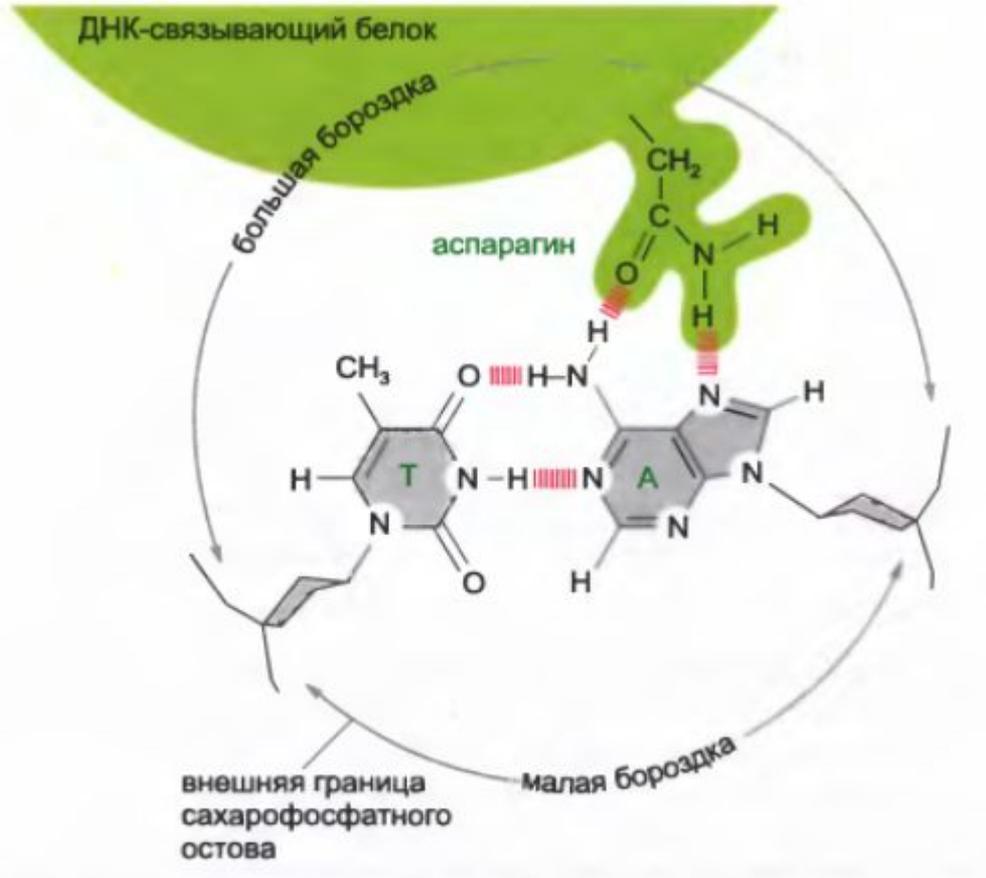
Млекопитающие	Sp1	GGGCGG CCCGCC
	Oct1 Pou домен	ATGCAAAT TACGTTTA
	GATA1	TGATAG ACTATC
	MyoD	CAAATG GTTTAC
	p53	GGGCAAGTCT CCCGTTCAGA

Примеры последовательностей Которые узнают Специфические ТФ

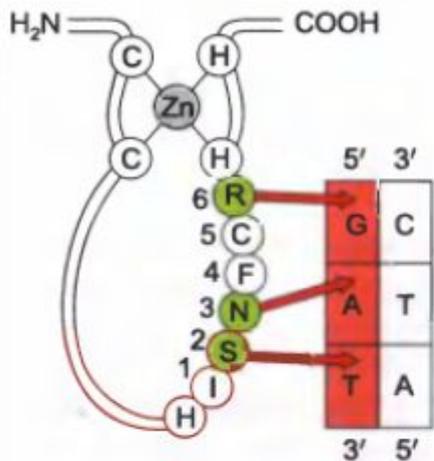
Существует ли простой Код
распознавания:

Аминокислота – Пара оснований ?

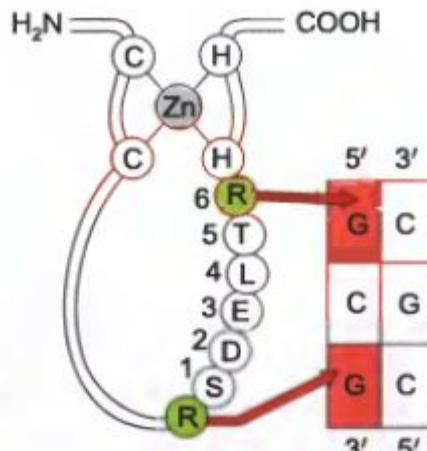
- Всегда ли например с парой G-C контактирует определенная аминокислота ?
- Ответ: нет, хотя определенные типы взаимодействий АМК- ПО, встречаются чаще чем другие
- Все из за того что одна и та же пара оснований может распознаваться множеством способов в зависимости от её контекста.



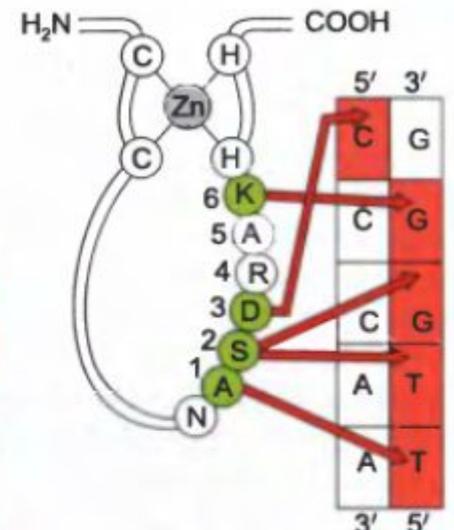
Нужна Определённая
Тритичная структура.



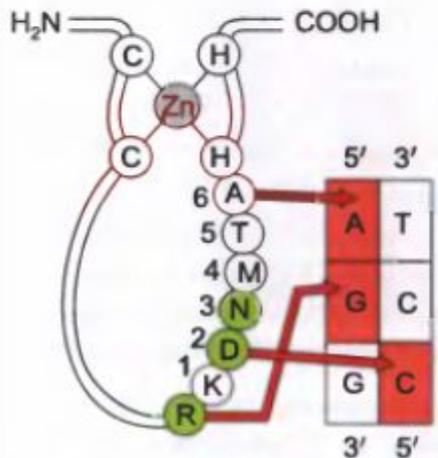
цинковый палец 1 белка TTK



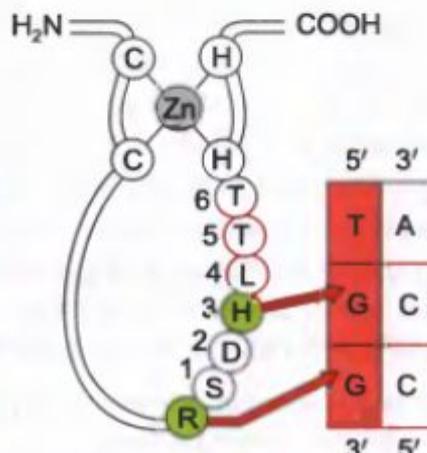
цинковый палец 1 белка Zif



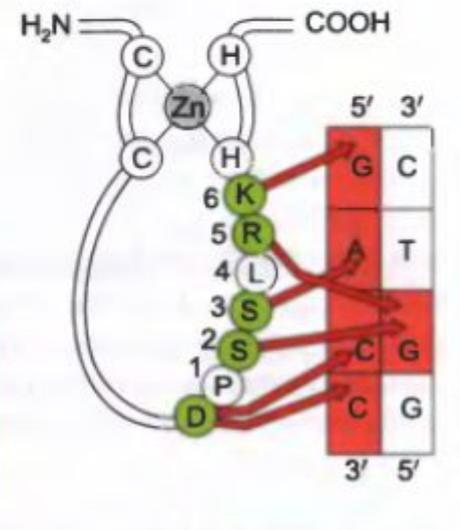
цинковый палец 4 белка GL1



цинковый палец 2 белка TTK



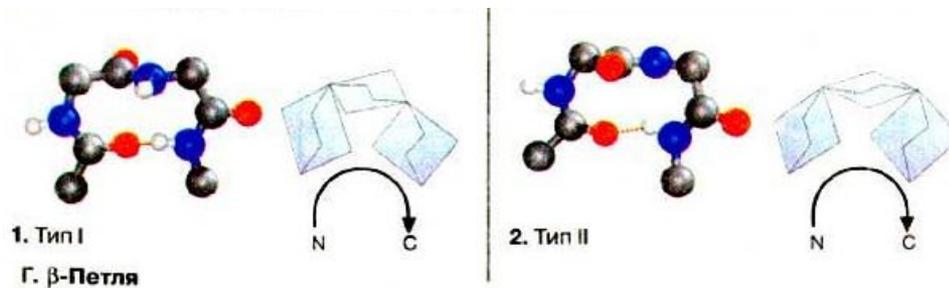
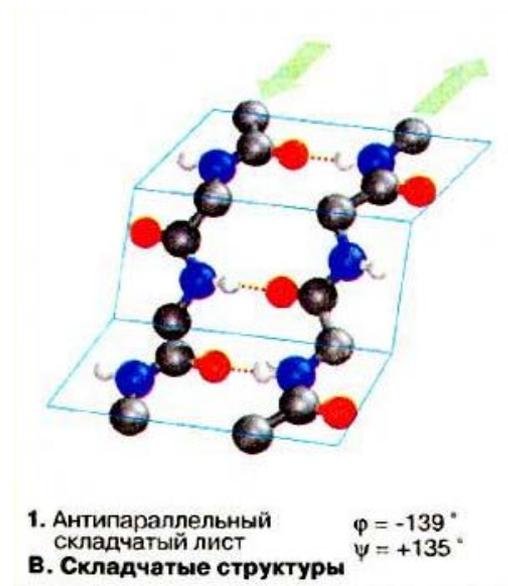
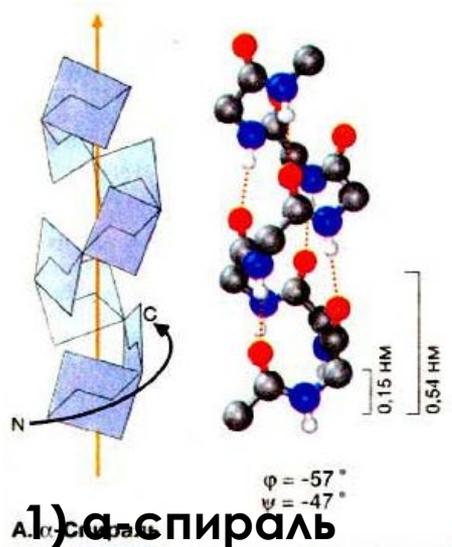
цинковый палец 2 белка Zif



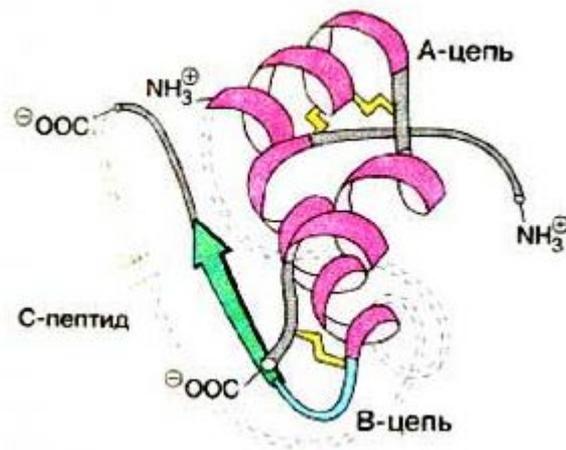
цинковый палец 5 белка GL1

Белки (вторичная структура)

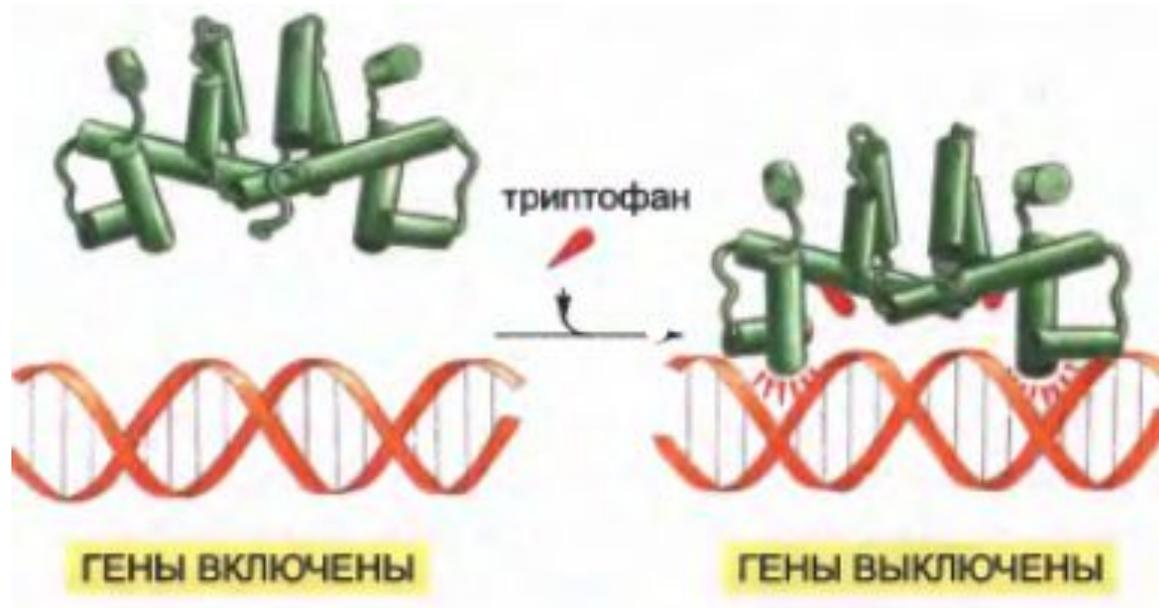
- 1) α -спираль
- 2) β -слой
- 3) β -петля



Белки (третичная структура)



“Специфические ТФ”



1. По Структуре.

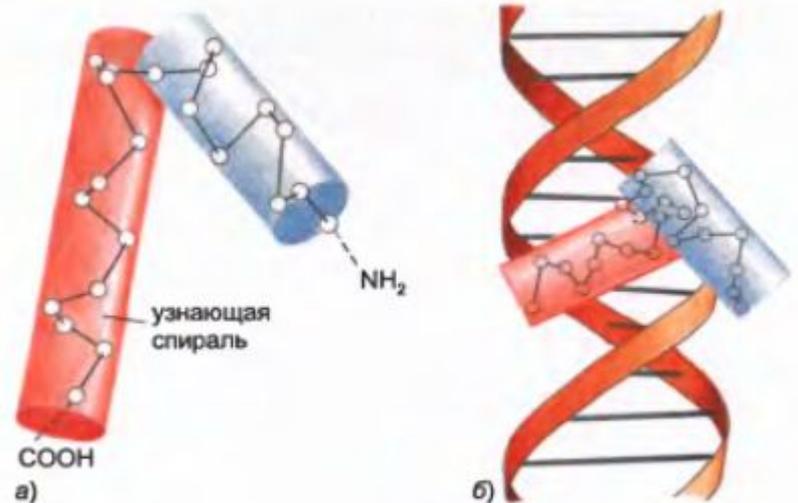
ДНК – СВЯЗЫВАЮЩИЕ МОТИВЫ

1. Спираль – Поворот – Спираль (Helix- Turn- Helix)
- В состав которых входят Гомеодоменные белки
2. Цинковый палец (zinc finders)
3. Лейциновая молния (leucine zipper)
4. Спираль - Петля – Спираль (Helix-Loop-Helix)

1. Спираль – Поворот – Спираль (Helix- Turn- Helix)

Состоит из двух α -спиралей
Связанных короткой цепочкой
Аминокислот.

Спираль расположенная ближе
К карбоксильному концу,
Узнающая Спираль (Она взаи
модействует с большой бороз
дкой)

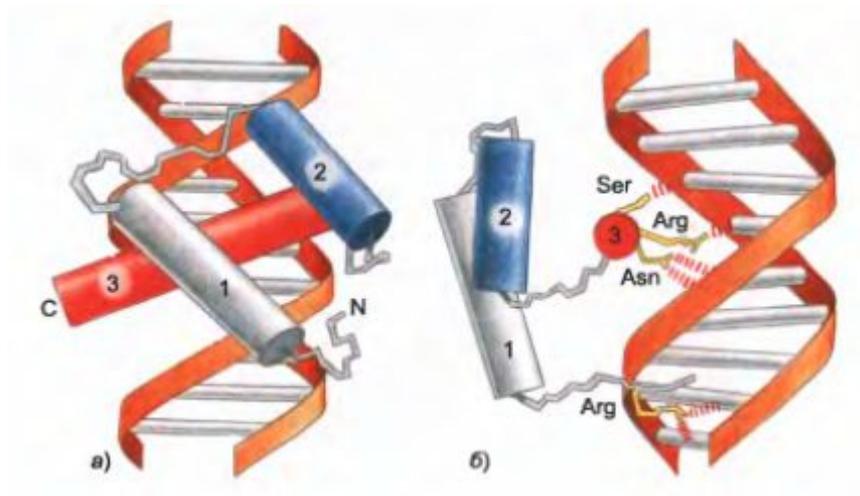


- Надкласс: Спираль-поворот-спираль
- 3.1 Класс: Гомеодомен
 - 3.1.1 Семейство: Homeo domain only; includes Ubx
 - 3.1.2 Семейство: POU domain factors; includes Oct
 - 3.1.3 Семейство: Homeo domain with LIM region
 - 3.1.4 Семейство: homeo domain plus zinc finger motifs
- 3.2 Класс: Paired box
 - 3.2.1 Семейство: Paired plus homeo domain
 - 3.2.2 Семейство: Paired domain only
- 3.3 Класс: Fork head / winged helix
 - 3.3.1 Семейство: Developmental regulators; includes forkhead
 - 3.3.2 Семейство: Tissue-specific regulators
 - 3.3.3 Семейство: Cell-cycle controlling factors
 - 3.3.0 Семейство: Other regulators
- 3.4 Класс: Heat Shock Factors
 - 3.4.1 Семейство: HSF
- 3.5 Класс: Tryptophan clusters
 - 3.5.1 Семейство: Myb
 - 3.5.2 Семейство: Ets-type
 - 3.5.3 Семейство: Interferon regulatory factors
- 3.6 Класс: TEA (transcriptional enhancer factor) domain
 - 3.6.1 Семейство: TEA (TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)

Гомеодоменные белки.

На сегодня открыто более 60 гомеодоменных белков
Только у одной дрозофилы и эти белки идентифицированы
Практически у всех изученных эукариотов от дрожжей до
Растений и человека.

Играют ключевую роль в регулировании развития организма.



2. Цинковый палец (zink finders)

Состоит из:

1. α -спирали и
 β -листа (слоя)

С атомом цинка
(С ДНК, в данном

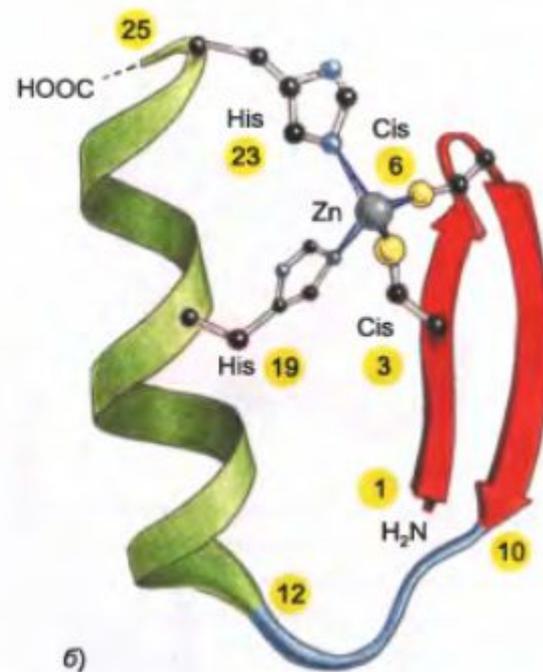
Случае, в зависимости

От ТФ может взаимодействовать либо α -спираль
либо β -лист (слой)

Либо из

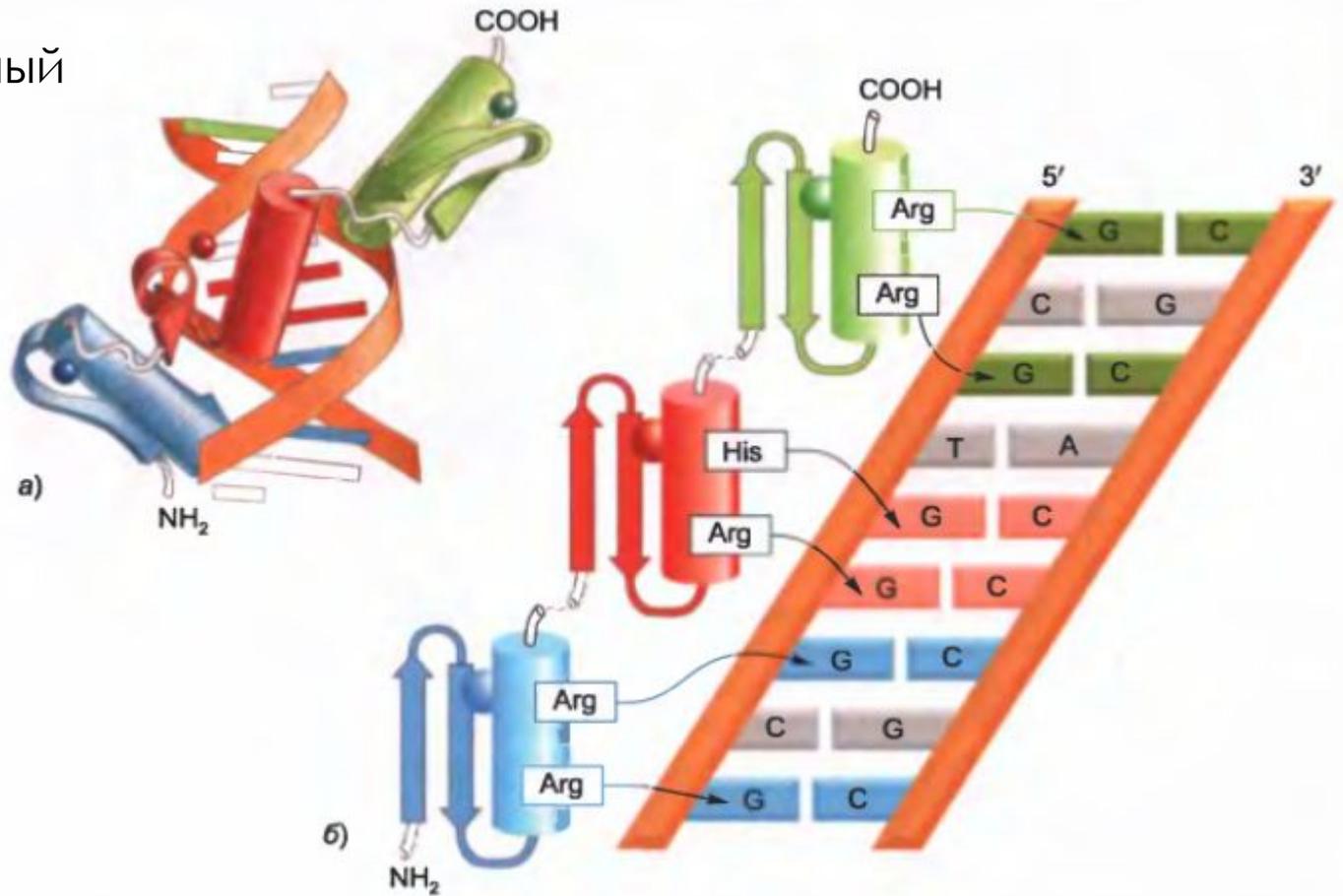
2. Двух α -спиралей

С атомом цинка.



β- лист (слой) – Так же может узнавать специфическую Последовательность ДНК.

Двухцепочечный
β- слой
с боковыми
Цепями АМК

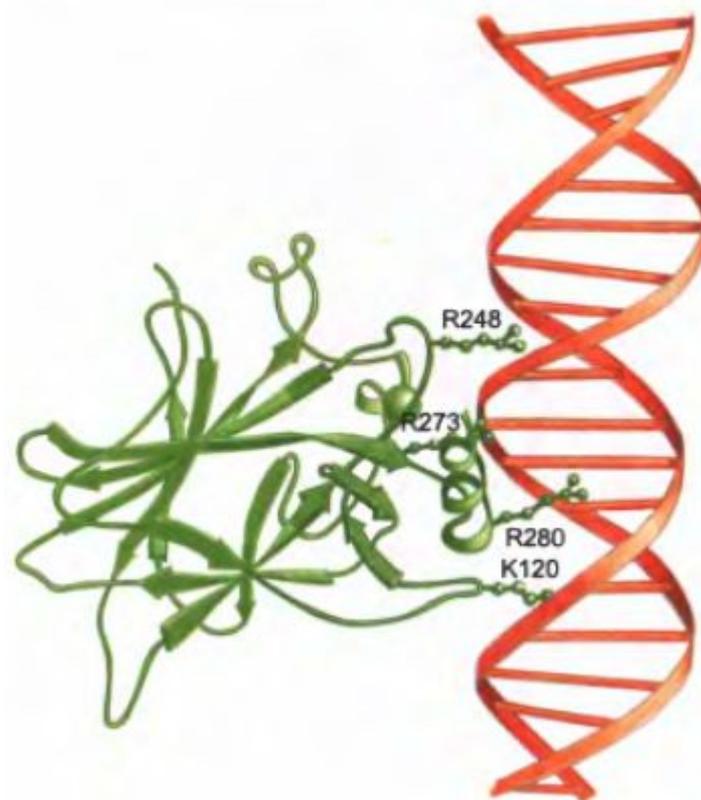


- Надкласс: Zinc-coordinating DNA-binding domains
 - 2.1 Класс: Cys4 zinc finger of nuclear receptor type
 - 2.1.1 Семейство: Steroid hormone receptors
 - 2.1.2 Семейство: Thyroid hormone receptor-like factors
 - 2.2 Класс: diverse Cys4 zinc fingers
 - 2.2.1 Семейство: GATA-Factors
 - 2.3 Класс: Cys2His2 zinc finger domain
 - 2.3.1 Семейство: Ubiquitous factors, includes TFIIIA, Sp1
 - 2.3.2 Семейство: Developmental / cell cycle regulators; includes Krüppel
 - 2.3.4 Семейство: Large factors with NF-6B-like binding properties
 - 2.4 Класс: Cys6 cysteine-zinc cluster
 - 2.5 Класс: Zinc fingers of alternating composition

Некоторые ТФ для узнавания ДНК используют петли, которые входят в малую и большую бороздки

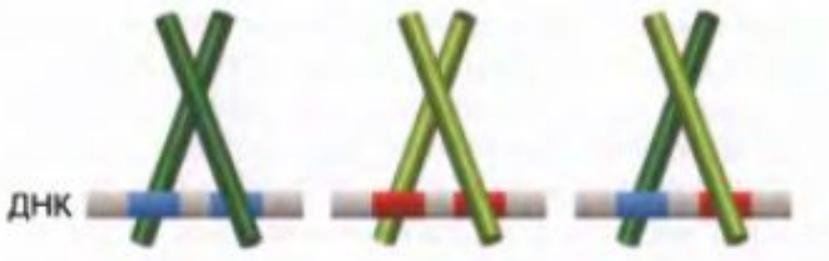
Пример: белок p53 (опухолевый супрессор) для считывания нуклеотидной последовательности использует не альфа-спираль и не бета-слой, а выступающие пептидные петли.

Почти половина всех раковых клеток имеют мутации в гене Белка p53, так как он является ключевым в развитии опухоли.

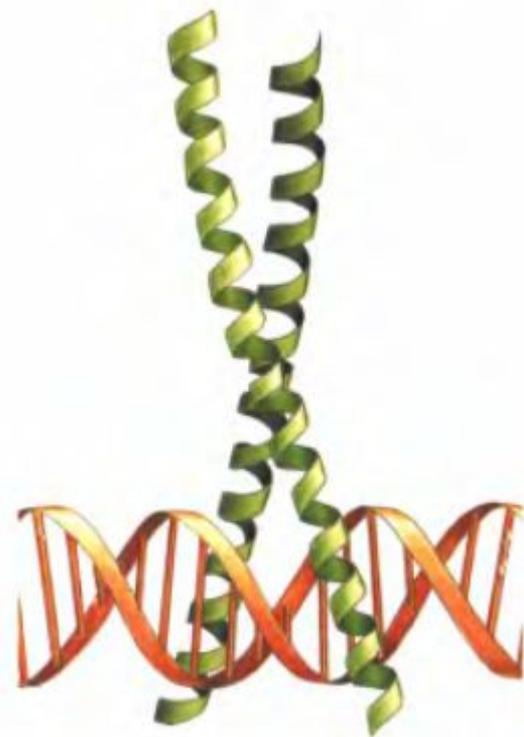


3. Лейциновая молния (leucine zipper)

Состоит из двух α -спиралей,
По одной от каждого мономера



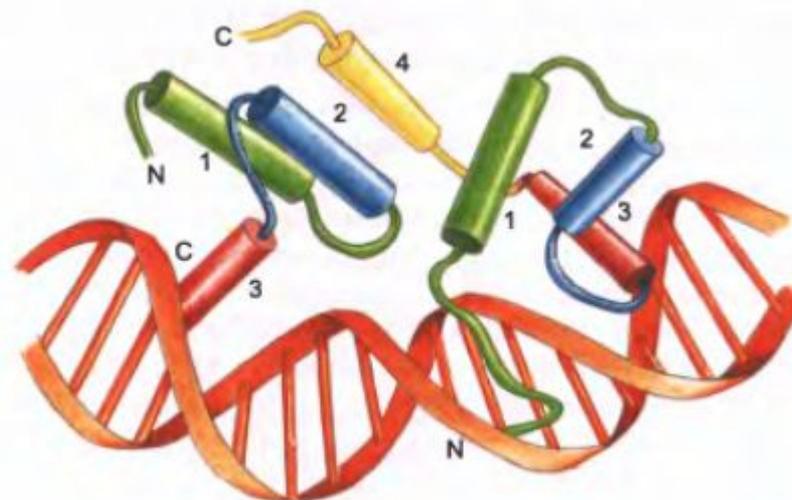
При комбинации различных альфа-Спиралей, они могут взаимодействовать С разными специфическими последовательностями
Это явление: Гетеродимеризация является примером **Комбинаторного контроля**



Это относится не только к лейциновым молниям
Но и например к Гомеодоменным белкам.

Гетеродимер, состоящий из
Двух гомеодоменных белков,

Жёлтая спираль (Mata2)
Неструктурирована в отсут-
ствии левого белка (Mata1)



- 1.1 Класс: Лейциновая молния (bZIP)
 - 1.1.1 Семейство: AP-1 (-like) components; includes (c-Fos/c-Jun)
 - 1.1.2 Семейство: CREB
 - 1.1.3 Семейство: C/EBP-like factors
 - 1.1.4 Семейство: bZIP / PAR
 - 1.1.5 Семейство: Plant G-box binding factors
 - 1.1.6 Семейство: ZIP only
- 1.2 Класс: Спираль-петля-спираль (bHLH)
 - 1.2.1 Семейство: Ubiquitous (Класс A) factors
 - 1.2.2 Семейство: Myogenic transcription factors (MyoD)
 - 1.2.3 Семейство: Achaete-Scute
 - 1.2.4 Семейство: Tal/Twist/Atonal/Hen

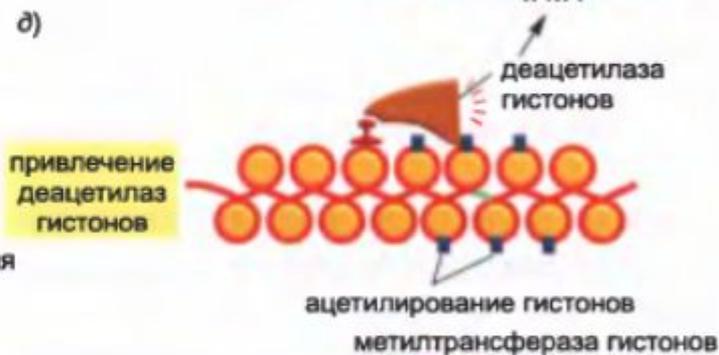
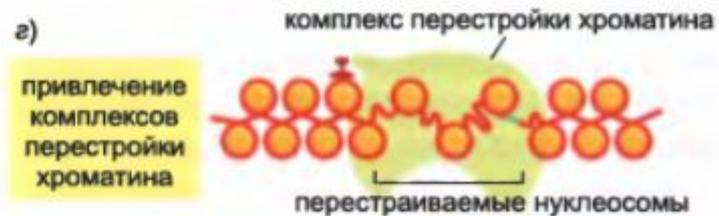
- Класс: Спираль-петля-спираль / лейциновая молния factors (bHLH-ZIP)
 - 1.3.1 Семейство: Ubiquitous bHLH-ZIP factors; includes USF (USF1, USF2); SREBP (SREBP)
 - 1.3.2 Семейство: Cell-cycle controlling factors; includes c-Мyc
- 1.4 Класс: NF-1
 - 1.4.1 Семейство: NF-1 (NFIC)
- 1.5 Класс: RF-X
 - 1.5.1 Семейство: RF-X (NFX2, NFX3, NFX5)
- 1.6 Класс: bHSH

- Надкласс: beta-Scaffold Factors with Minor Groove Contacts
 - 4.1 Класс: RHR (Rel homology region)
 - 4.1.1 Семейство: Rel/[ankyrin](#); [NF-kappaB](#)
 - 4.1.2 Семейство: ankyrin only
 - 4.1.3 Семейство: NF-AT (**N**uclear **F**actor of **A**ctivated **T**-cells) ([NFATC1](#), [NFATC2](#), [NFATC3](#))
 - 4.2 Класс: STAT
 - 4.2.1 Семейство: [STAT](#)
 - 4.3 Класс: p53 4.3.1 Семейство: [p53](#)
 - 4.4 Класс: [MADS box](#)
 - 4.4.1 Семейство: Regulators of differentiation; includes ([Mef2](#))
 - 4.4.2 Семейство: Responders to external signals, SRF ([serum response factor](#)) ([SRF](#))
 - 4.5 Класс: beta-Barrel alpha-helix transcription factors
 - 4.6 Класс: [TATA binding proteins](#)
 - 4.6.1 Семейство: TBP
 - 4.7.1 Семейство: [SOX genes](#), [SRY](#)
 - 4.7.2 Семейство: TCF-1 ([TCF1](#))
 - 4.7.3 Семейство: HMG2-related, [SSRP1](#)
 - 4.7.5 Семейство: MATA
 - 4.8 Класс: Heteromeric CCAAT factors
 - 4.8.1 Семейство: Heteromeric CCAAT factors
 - 4.9 Класс: Grainyhead
 - 4.9.1 Семейство: Grainyhead
 - 4.10 Класс: Cold-shock domain factors 4.10.1 Семейство: csd
 - 4.11 Класс: Runt 4.11.1 Семейство: Runt

- Надкласс: Другие факторы транскрипции
 - 0.1 Класс: Copper fist proteins
 - 0.2 Класс: HMGI(Y) (HMGA1)
 - 0.2.1 Семейство: HMGI(Y)
 - 0.3 Класс: Pocket domain
 - 0.4 Класс: E1A-like factors
 - 0.5 Класс: AP2/EREBP-related factors
 - 0.5.1 Семейство: AP2
 - 0.5.2 Семейство: EREBP
 - 0.5.3 Надсемейство: AP2/B3
 - 0.5.3.1 Семейство: ARF
 - 0.5.3.2 Семейство: ABI
 - 0.5.3.3 Семейство: RAV

Классификация по функциям.

1. **Коститутивные** – присутствуют всегда во всех клетках (Главные Факторы транскрипции, Sp1, NF1, ССААТ)
2. **Активируемые** (активны в определенных условиях)
 - А) **Участвующие в развитии организма** (клетко-специфичные) экспрессия строго контролируется, но, начав экспрессироваться не требуют дополнительной активации GATA, HNF, PIT-1, MyoD, Myf5, Noh, Winged Helix.
 - Б) **Сигнал-зависимые** — требуют внешнего сигнала для активации
 - **внеклеточные сигнал-зависимые** — ядерные рецепторы
 - **внутриклеточные сигнал-зависимые** — активируются низкомолекулярными внутриклеточными соединениями [SREBP](#), [p53](#).
 - **мембраносвязанные рецептор-зависимые** — фосфорилируются киназами сигнального каскада:
 - (**резидентные ядерные факторы** — находятся в ядре независимо от активации — CREB, AP-1, Mef2
 - латентные цитоплазматические факторы** — в неактивном состоянии локализованы в цитоплазме, после активации в ядро — STAT, R-SMAD, [NF-kB](#), [Notch](#), TUBBY, NFAT).



Транскрипция эукариот

Отличия от транскрипции прокариот в плане регуляции:

1. 3 разных РНК-полиеразы
2. 5 главных транскрипционных факторов (27 субъединиц)
3. Отсутствуют опероны
4. Значительно большее количество регуляторных белков
5. Медиатор – белковый комплекс, обеспечивающий взаимодействие регуляторных белков РНК-полимеразы
6. ДНК упакована в хроматин
7. Интрон-экзонная структура

РНК-полимеразы эукариот

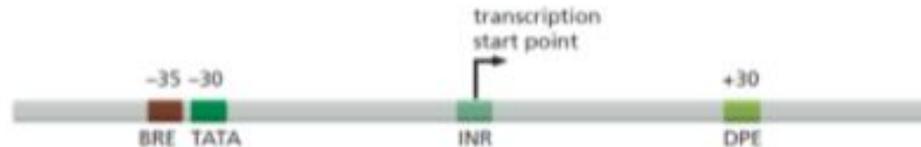
РНК-полимераза	Транскрибируемые гены
РНК-полимераза I	Большинство генов рРНК
РНК-полимераза II	Все белок-кодирующие гены Гены мякРНК, микроРНК, миРНК, большинство генов мяРНК
РНК-полимераза III	Гены тРНК, 5S рРНК, некоторые гены мяРНК, гены других малых РНК

+ митохондриальная и пластидная РНК-полимеразы

Виды РНК

ВИД РНК	ФУНКЦИЯ
мРНК	матричные, или информационные, РНК; кодируют белки
рРНК	рибосомные РНК; формируют структурный каркас рибосомы и катализируют синтез белка
тРНК	транспортные РНК; центральные участники процесса синтеза белка, выступающие в качестве адаптеров между мРНК и аминокислотами
snРНК	малые ядерные РНК; участвуют во множестве ядерных процессов, включая сплайсинг пре-мРНК
snoРНК	малые ядрышковые РНК; используются для процессинга и химической модификации рРНК
scaРНК	малые РНК из телец Кахаля; используются для модификации snoРНК и snРНК
miРНК	микроРНК; регулируют экспрессию генов, обычно блокируя трансляцию отдельных мРНК
siРНК	малые интерферирующие РНК; выключают экспрессию генов, управляя деградацией отдельных мРНК и образованием компактных хроматиновых структур
другие некодирующие РНК	действуют в различных клеточных процессах, включая синтез теломер, инактивацию X-хромосомы и транспорт белков в ЭР

Промотор эукариот



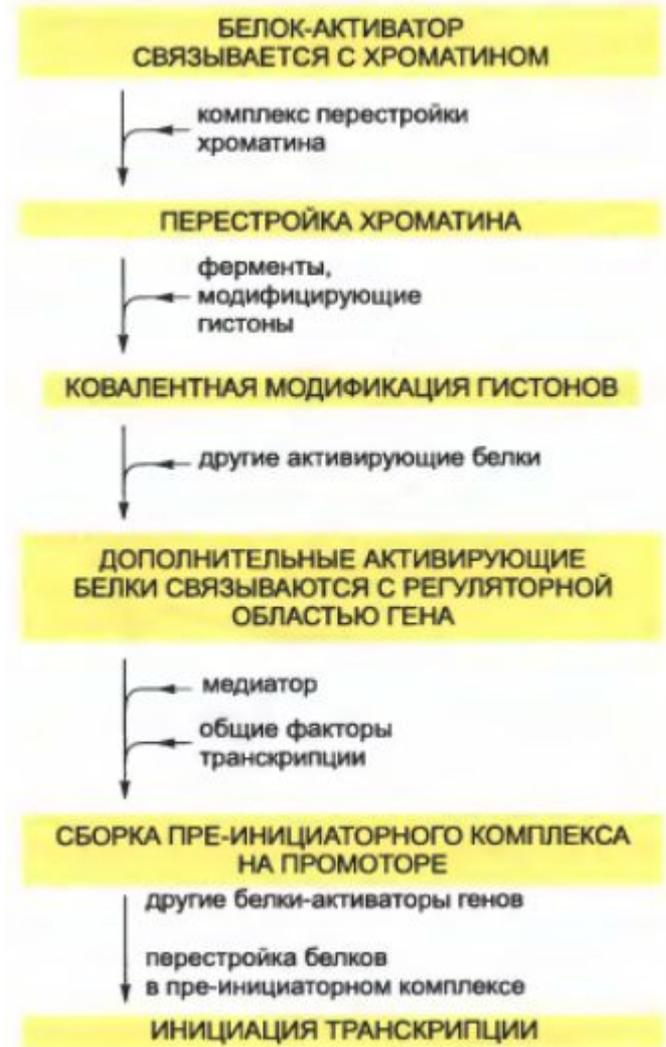
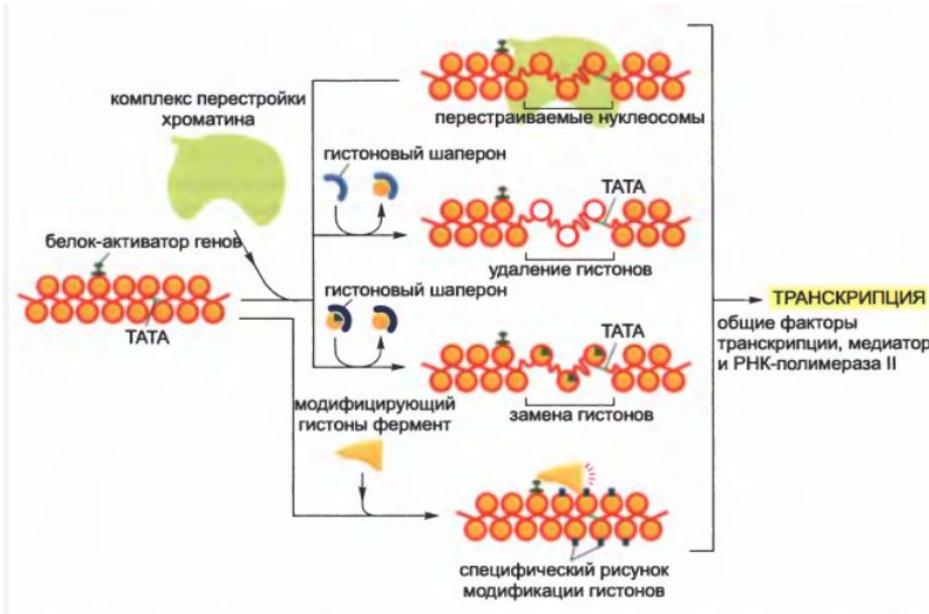
Регуляторный элемент	Последовательность	Общий транскрипционный фактор
BRE	G/C G/C G/A C G C C	TFIIB
TATA	T A T A A/T A A/T	TBP
INR	C/T C/T A N T/A C/T C/T	TFIID
DPE	A/G G A/T C G T G	TFIID

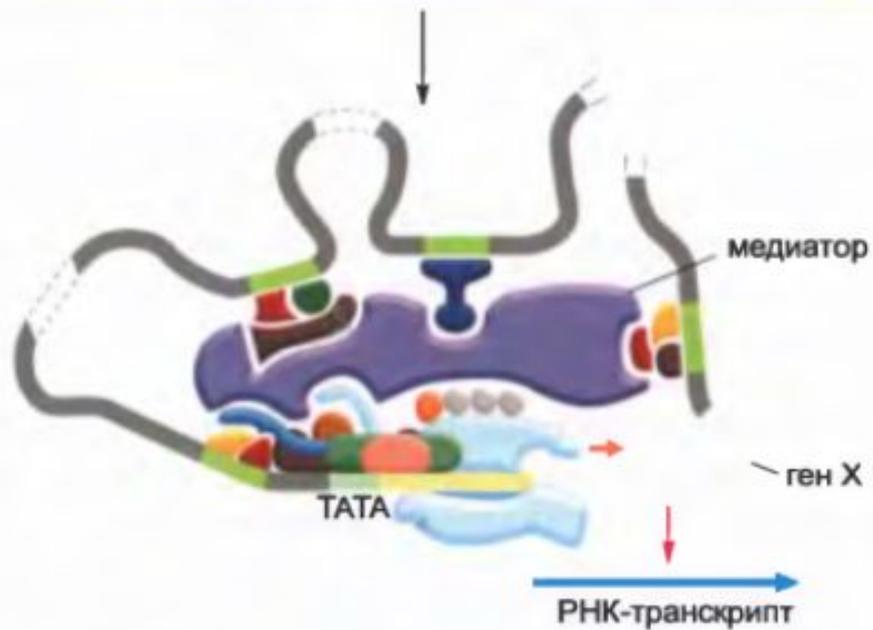
BRE - B recognition element

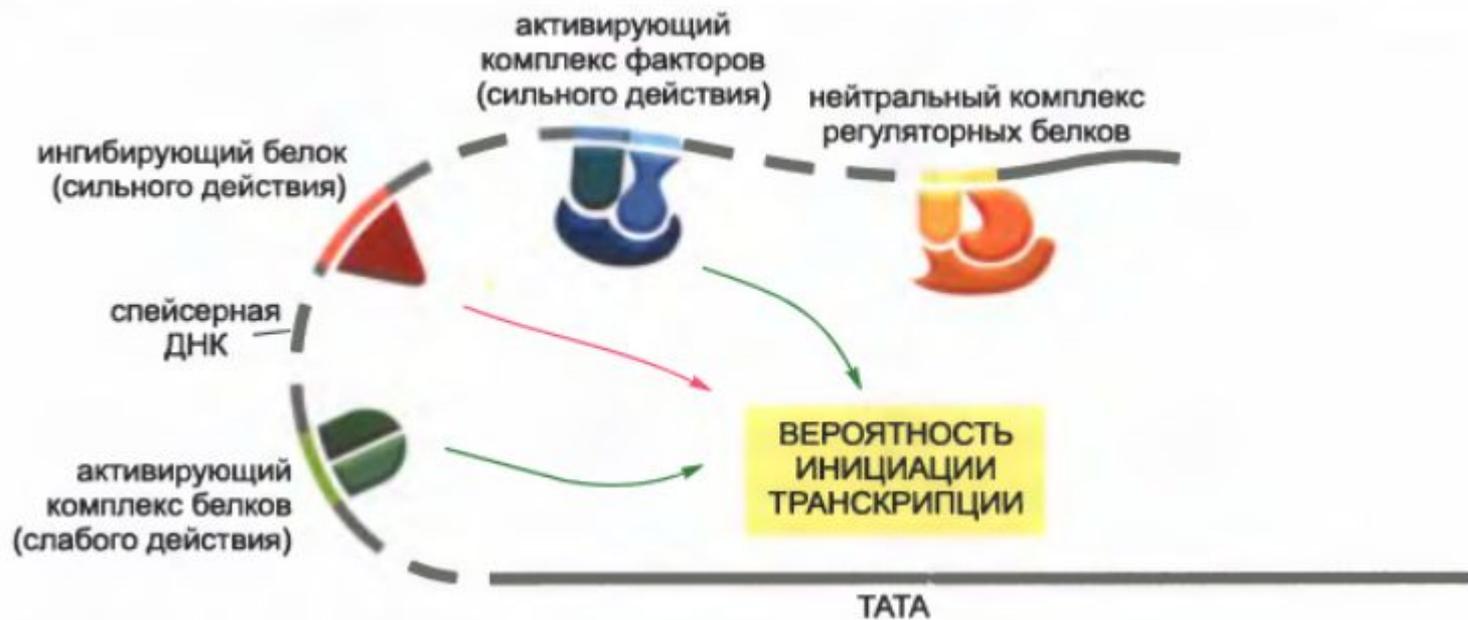
INR - initiator element

DPE - downstream promoter element

Транскрипция.

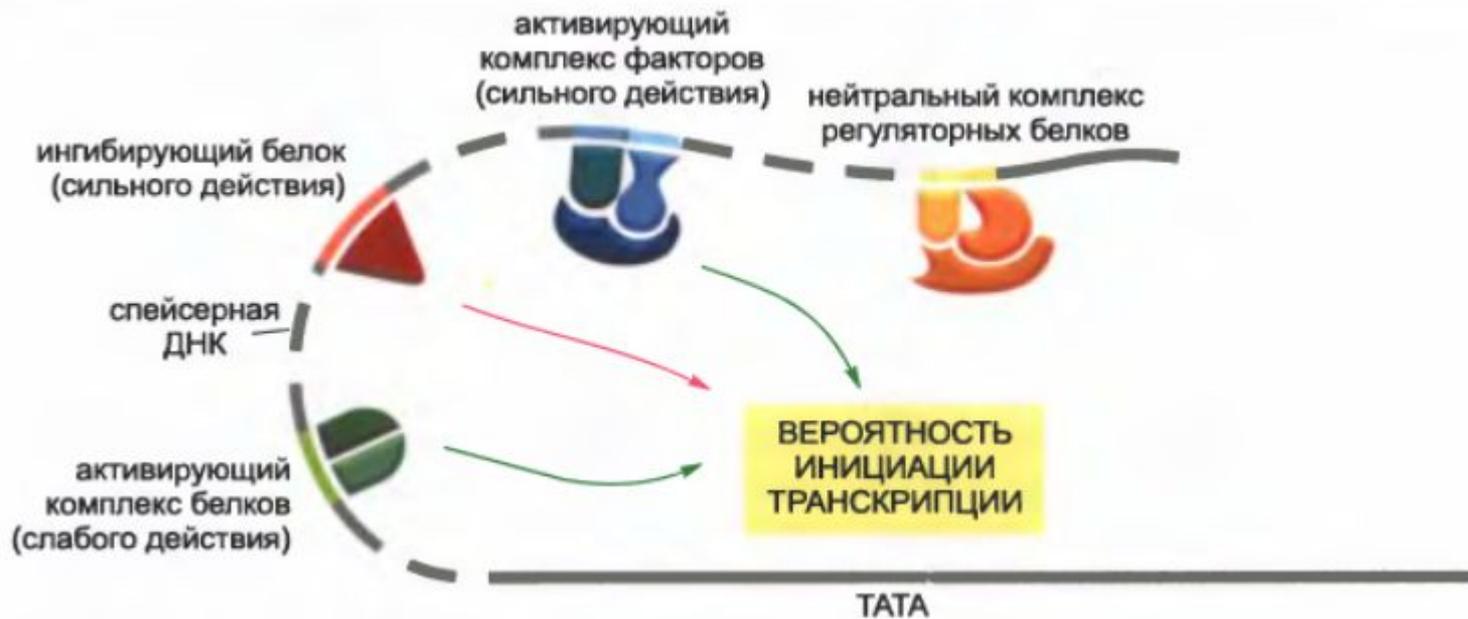






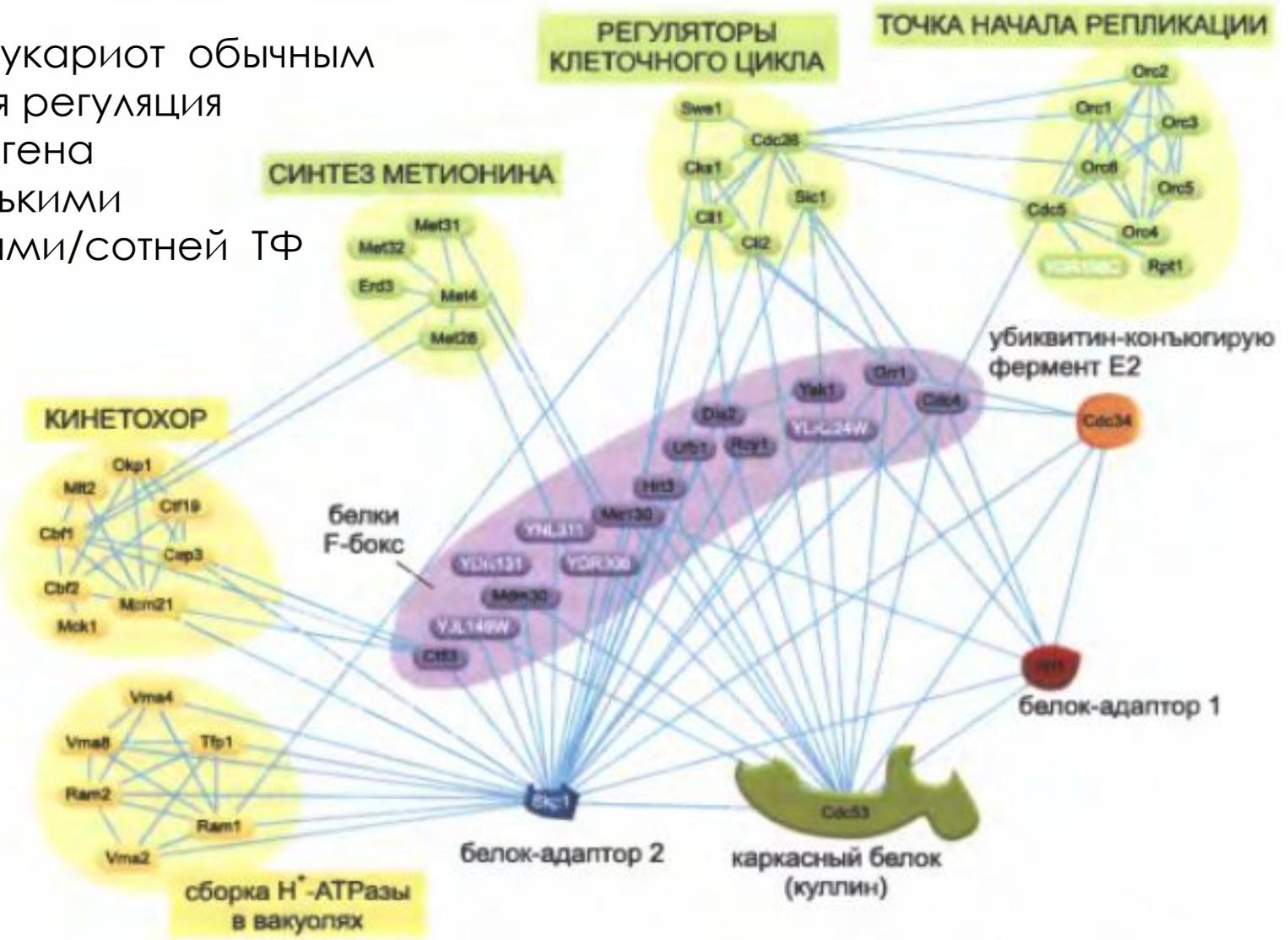
Свойства ТФ.

1. ТФ в большинстве связываются с ДНК кооперативно и решение о том будет экспрессия или нет выносится "комитетом" ТФ
2. Для эукариот обычным является регуляция одного гена несколькими десятками/сотней ТФ
3. Синергизм ТФ (Разные ТФ могут вместе значительно усиливать экспрессию гена (нов)
4. Один и тот же ТФ может быть как БА так и БИ
5. Сайты на ДНК могут находиться на значительном расстоянии, в пространстве, они находятся рядом.
6. Хотя для регуляции гена собирается комитет ТФ, около сотни, экспрессия всего 1 ключевого ТФ может привести к экспрессии Или наоборот к ингибированию экспрессии гена (нов)

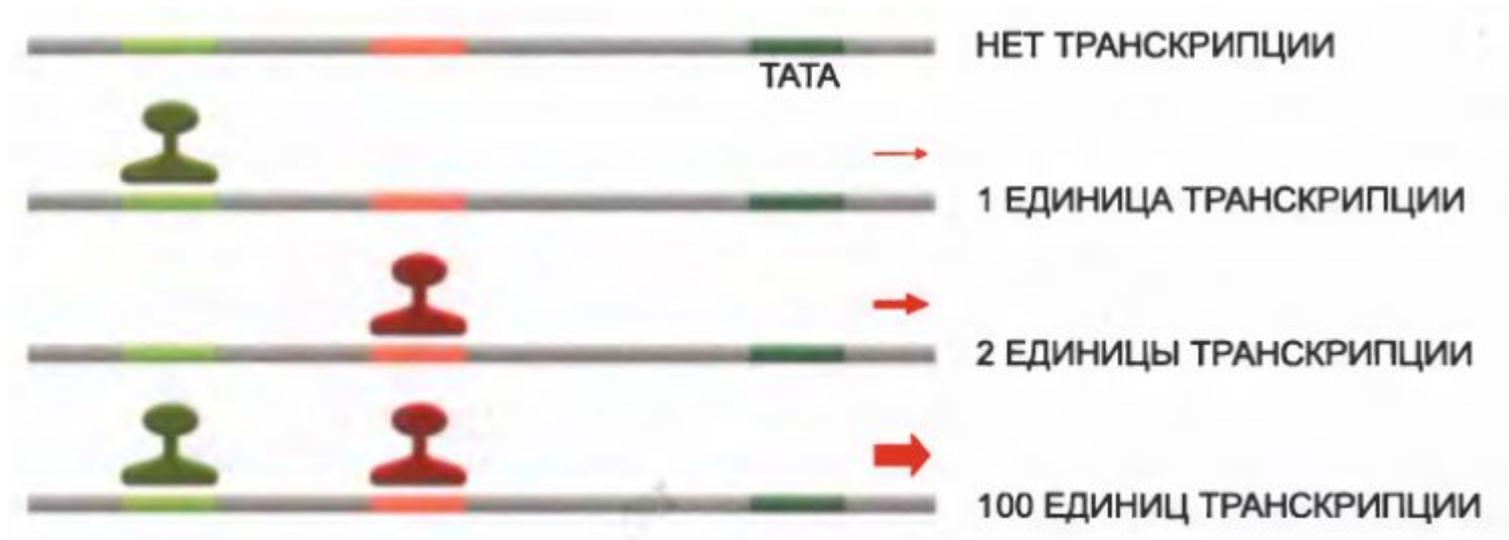


1. ТФ в большинстве связываются с ДНК кооперативно и решение О том будет экспрессия или нет выносится "комитетом" ТФ

2. Для эукариот обычным является регуляция одного гена несколькими десятками/сотней ТФ



3. Транскрипционный синергизм

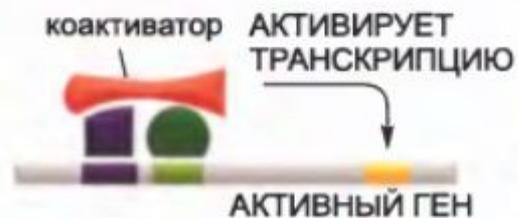
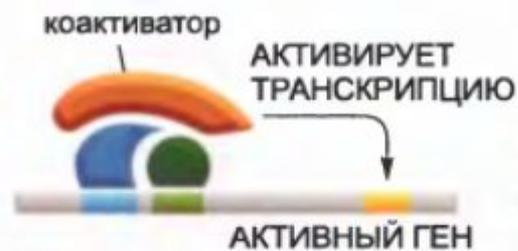


4. Один и тот же ТФ может быть как БА так и БИ

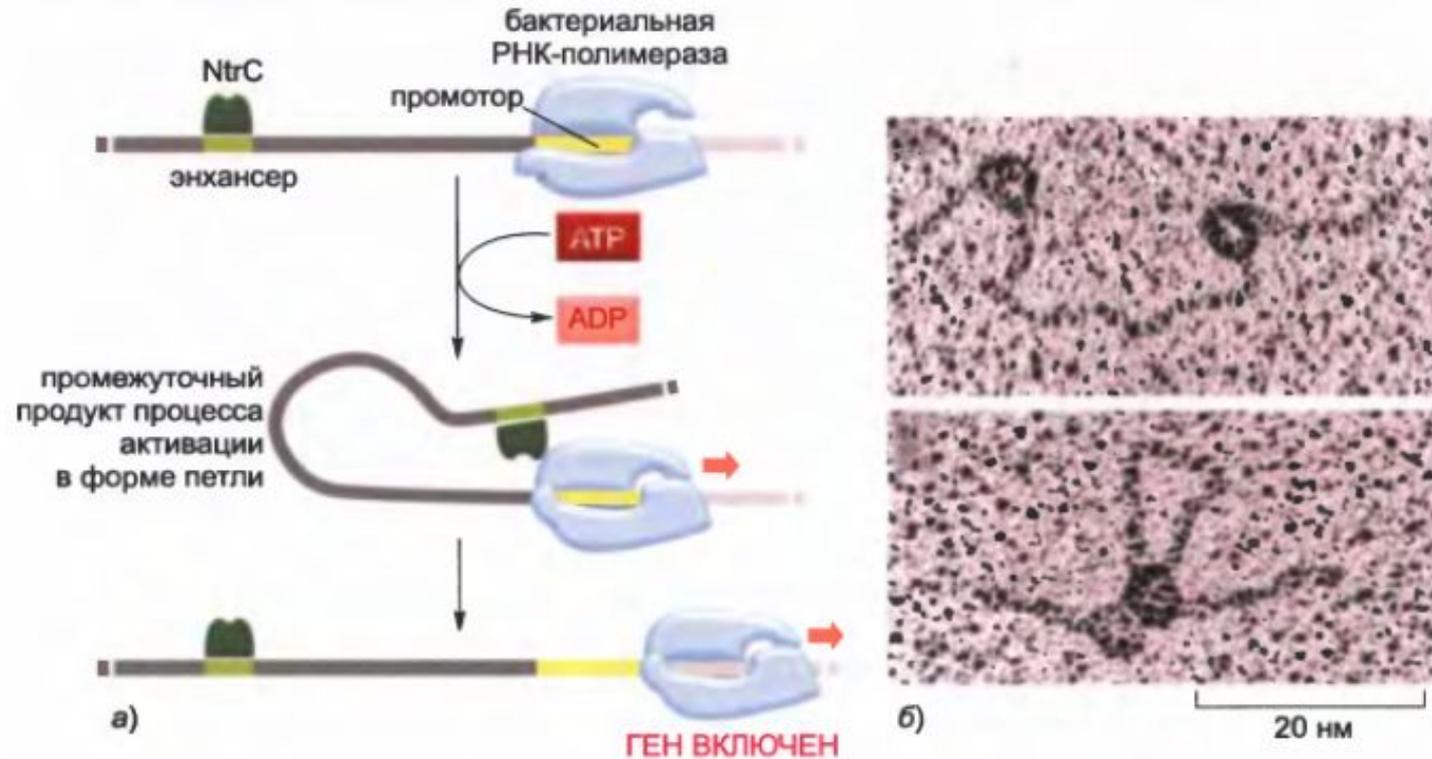
а) В РАСТВОРЕ



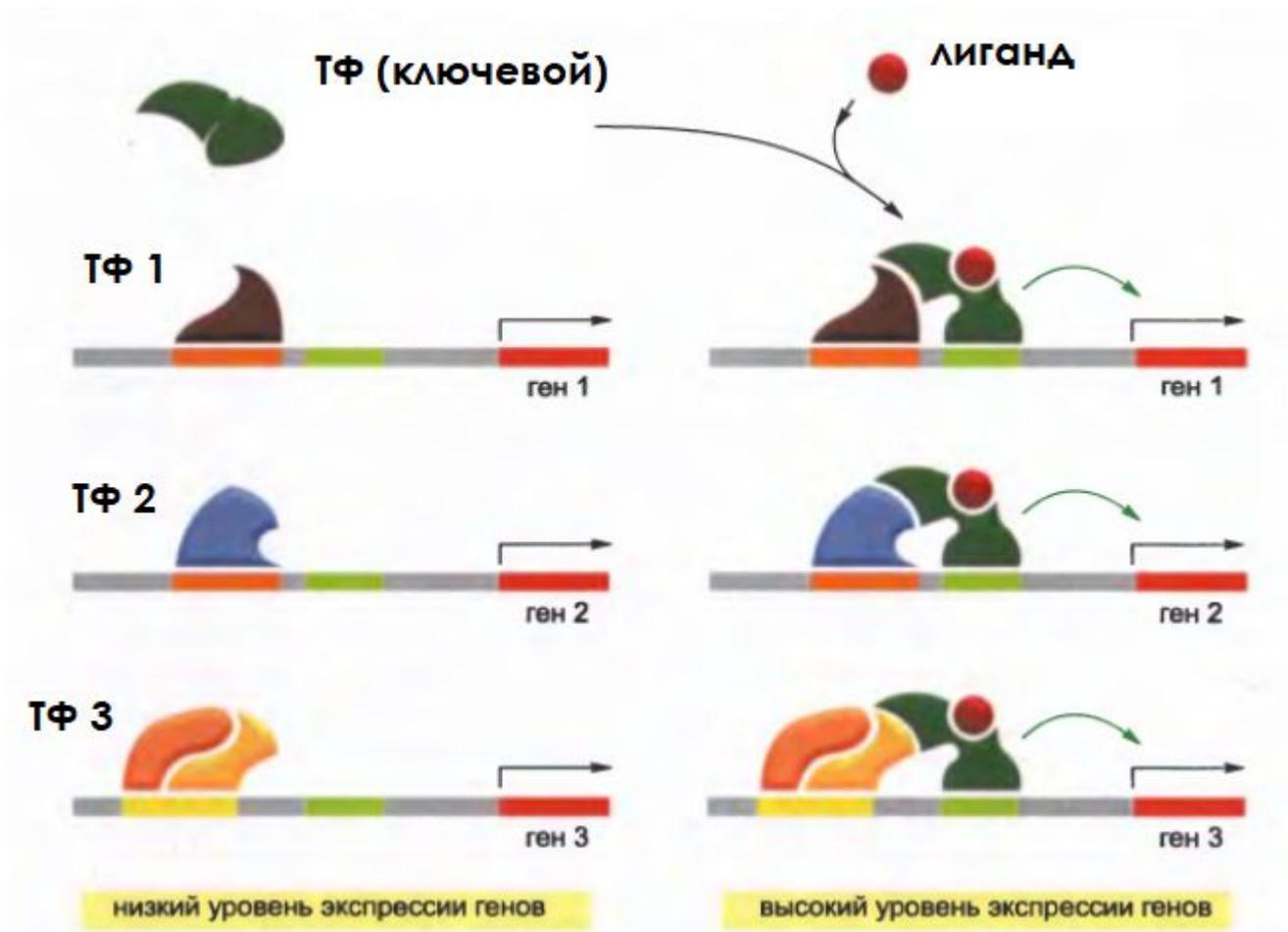
б) НА ДНК



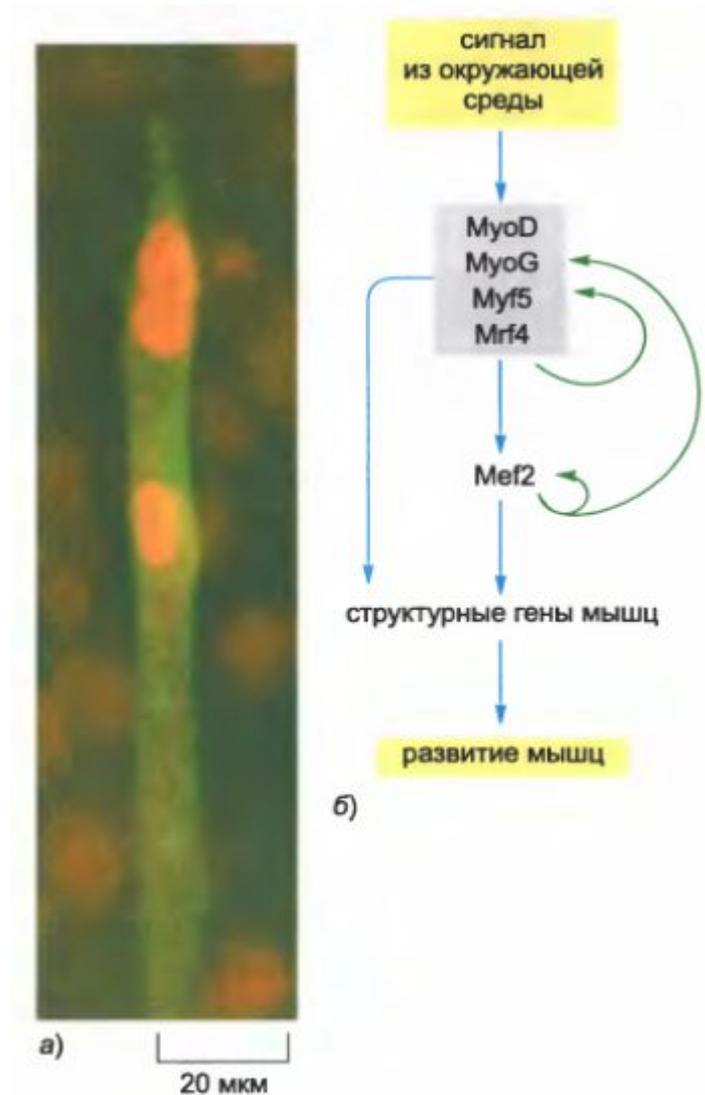
5. Сайты на ДНК могут находиться на значительном расстоянии, в пространстве, они находятся рядом.



6. Хотя для регуляции гена собирается комитет ТФ, около сотни, Экспрессия всего 1 ключевого ТФ может привести к экспрессии Или наоборот к ингибированию экспрессии гена (нов)



Пример:
Превращение фибробластов
В клетки поперечно-полосатой
Мускулатуры, по действию
Одного ТФ (MyoD)



***Спасибо за
внимание.***