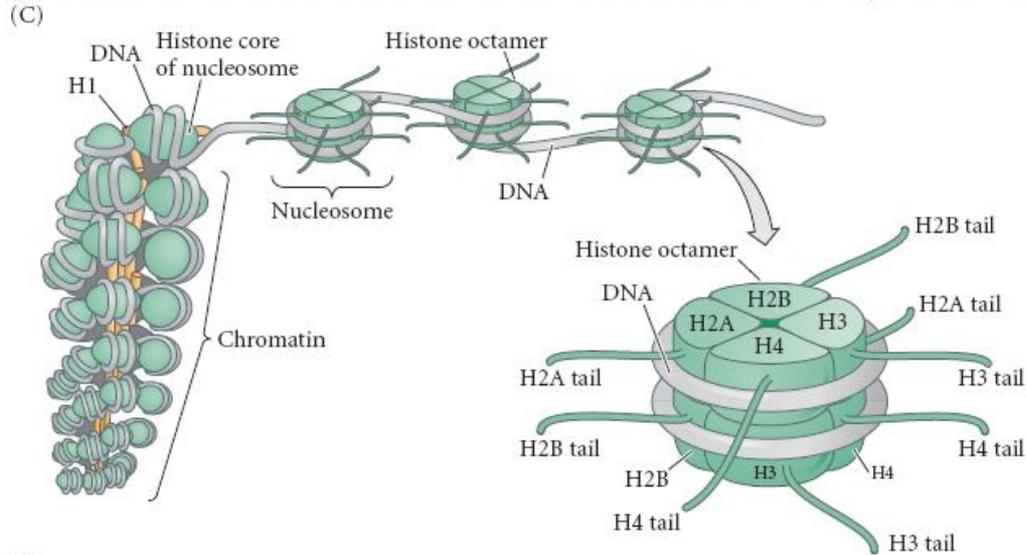


Молекулярная Зоология, весна 2015  
лекция 5

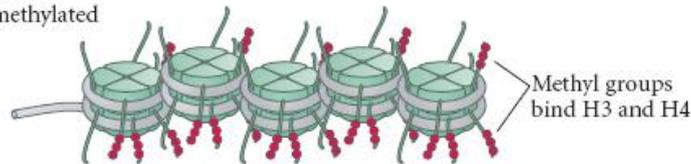
От генотипа к фенотипу:  
регуляция на генном уровне

# Регуляция экспрессии: метилирование и ацетилирование гистонов

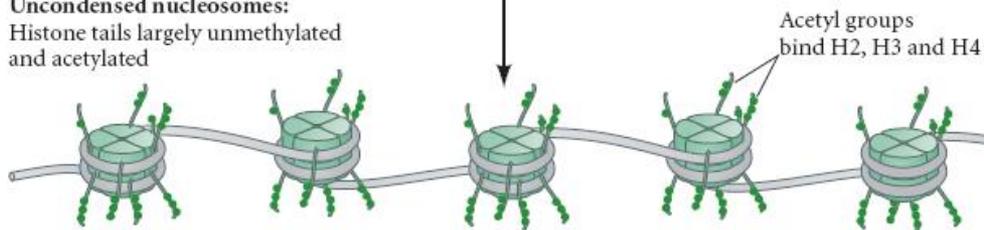


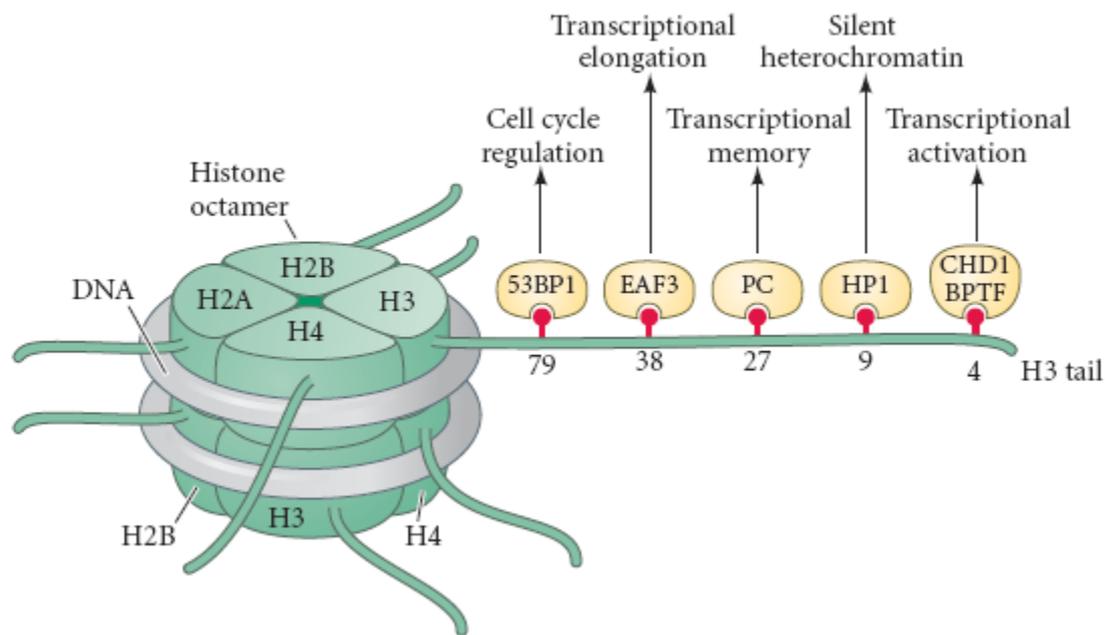
(D)

**Condensed nucleosomes:**  
Histone tails largely methylated



**Uncondensed nucleosomes:**  
Histone tails largely unmethylated and acetylated

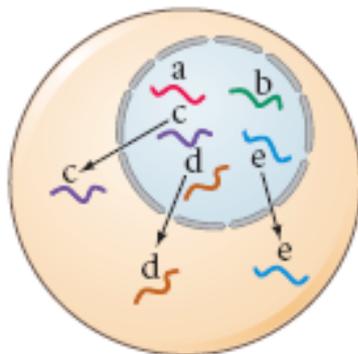




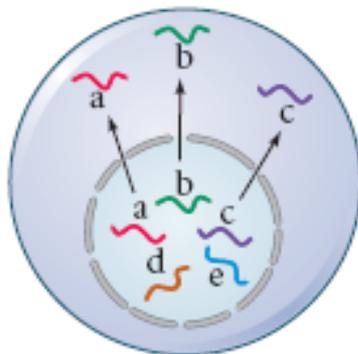
**FIGURE 2.4** Histone methylations on histone H3. The tail of histone H3 (its amino-most sequence, at the beginning of the protein) sticks out from the nucleosome and is capable of being methylated or acetylated. Here, lysines can be methylated and recognized by particular proteins. Methylated lysine residues at positions 4, 38, and 79 are associated with gene activation, whereas methylated lysines at positions 9 and 27 are associated with repression. The proteins binding these sites (not shown to scale) are represented above the methyl group. (After Kouzarides and Berger 2007.)

# РНК –селекция и альтернативный сплайсинг

(A) RNA selection

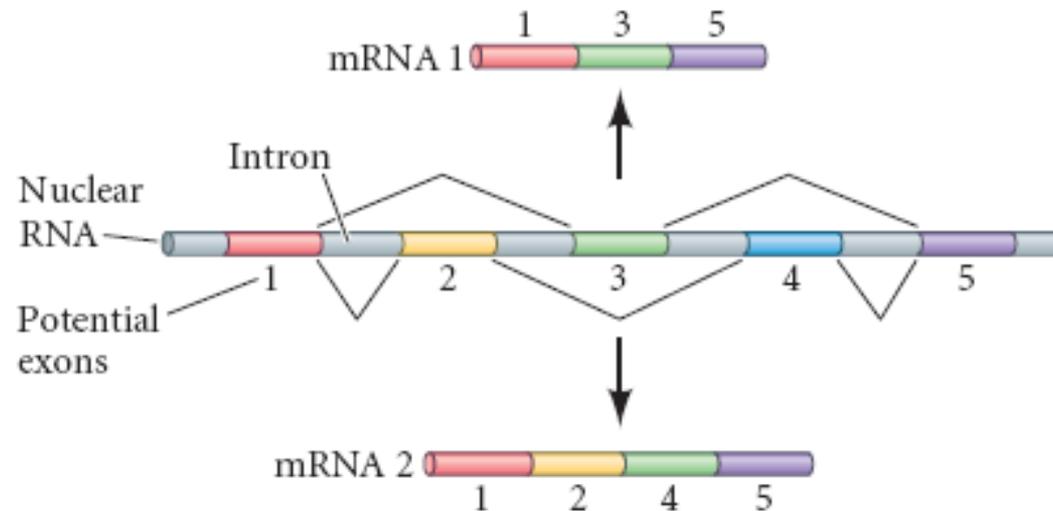


Cell type 1



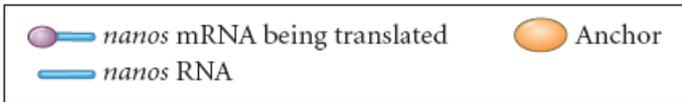
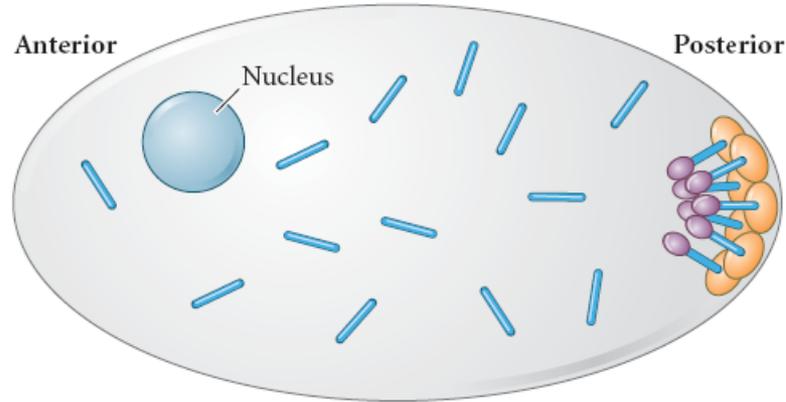
Cell type 2

(B) Differential splicing

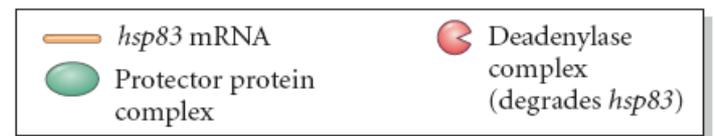
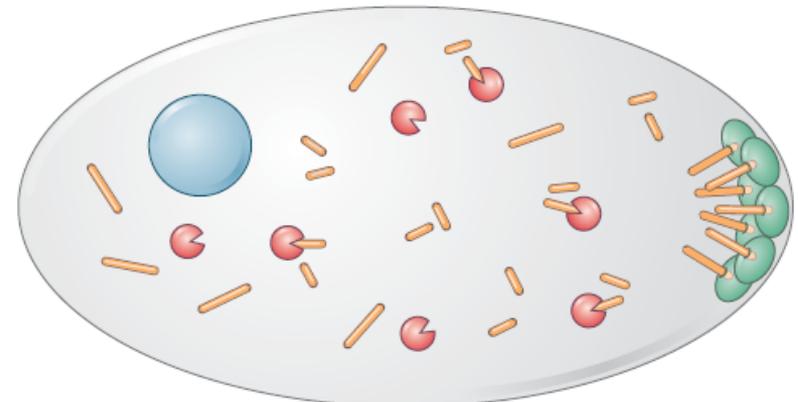


# Локализация мРНК в яйце дрозофилы (Gilbert, 2010)

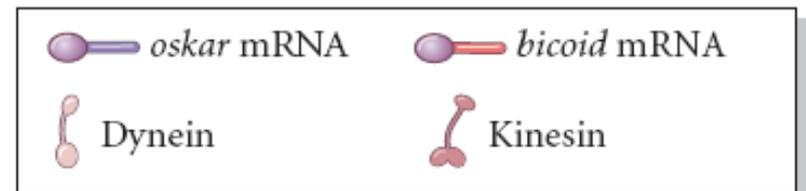
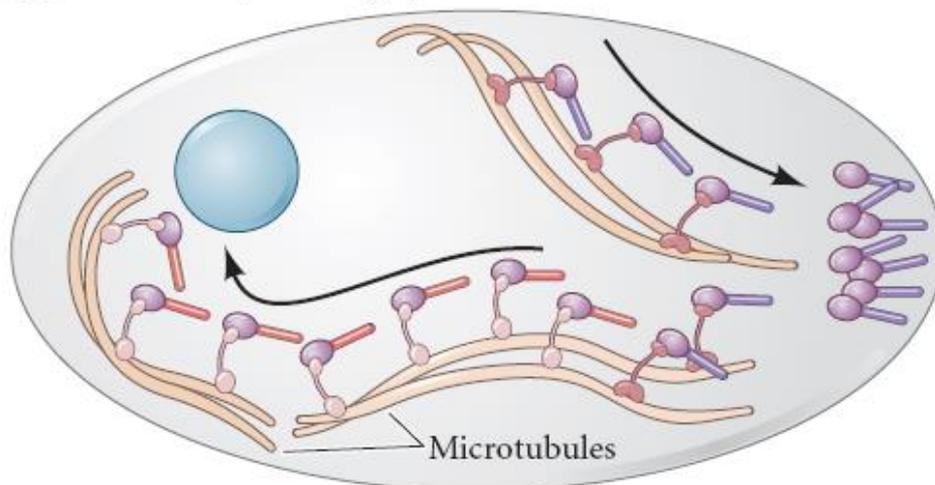
(A) Diffusion and local anchoring

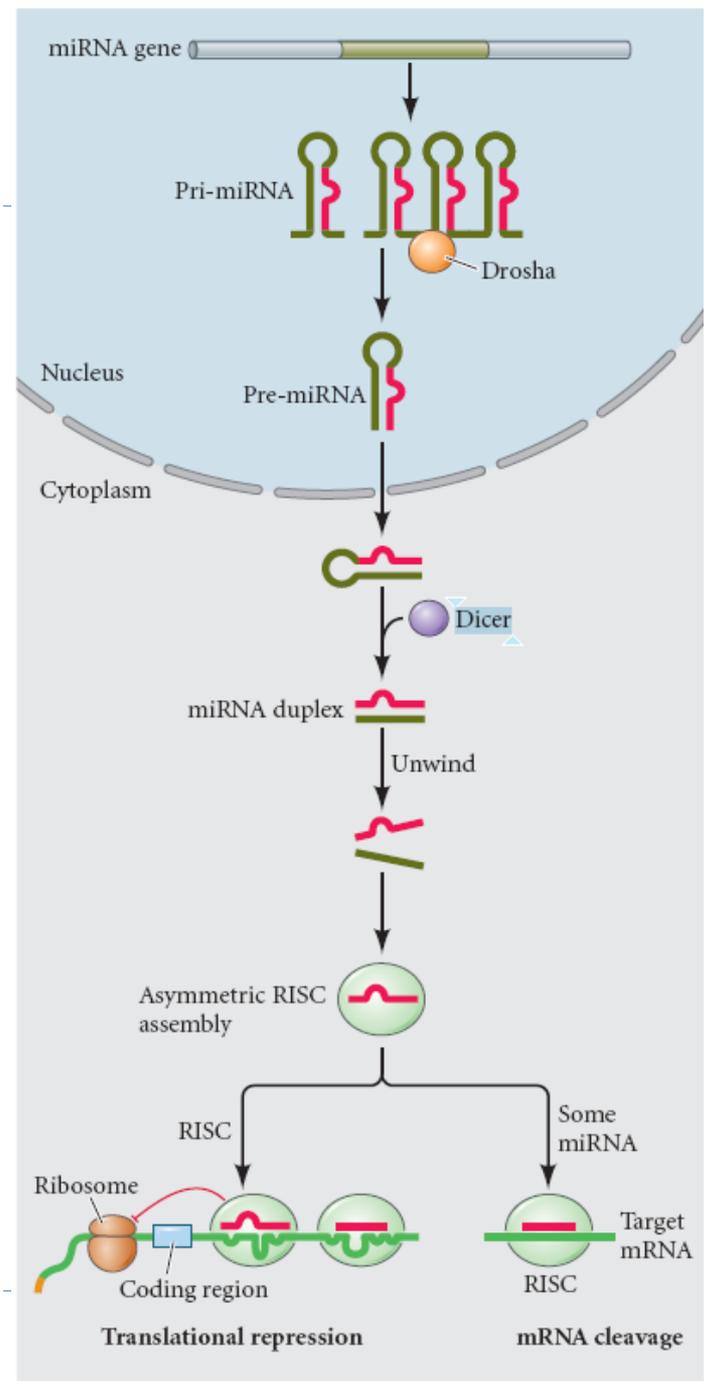


(B) Localized protection



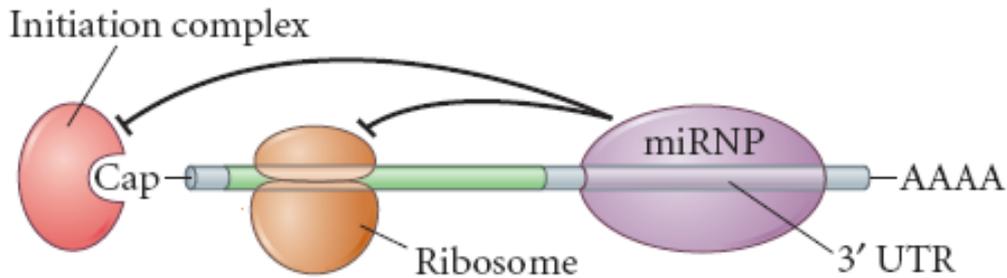
(C) Active transport along cytoskeleton





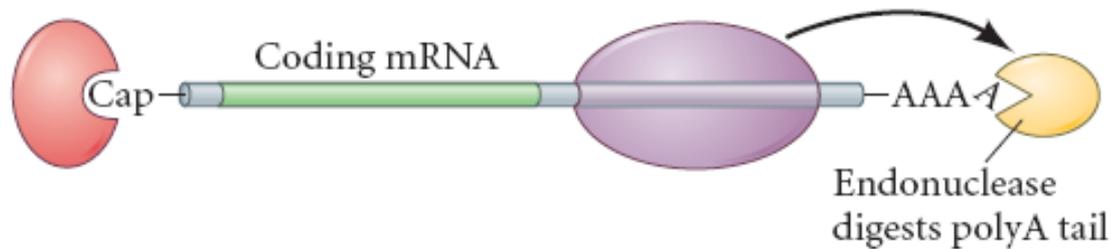
# Принцип работы малых РНК

(A) Initiation block



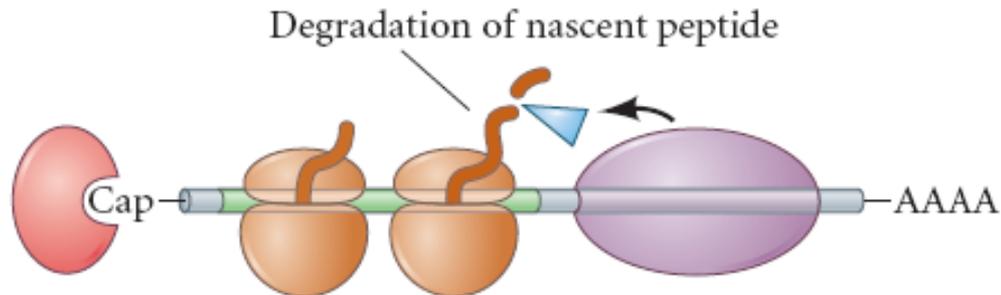
А. Блокировка трансляции

(B) Endonuclease digestion (de-adenylation)



Б. Активация эндонуклеаз (обычно – с поли-А хвоста)

(C) Proteolysis



В. Активация протеолиза синтезируемого пептида dicer

# Редактирование иРНК как механизм пластичной адаптации



- Калиевые каналы у антарктических и тропических осьминогов кодируются сходными последовательностями.
- Но у холодоводных видов происходит деаминирование аденозина в инозин (считывается в рибосома как гуанин).
- В результате структура белка может быть изменена. Например, если исходная мРНК содержала тройку нуклеотидов АУУ, но при редактировании аденозин (А) заменился инозином, то система трансляции «прочтет» триплет как ГУУ, и в получившейся молекуле белка на месте изолейцина (кодируемого триплетом АУУ) будет стоять другая аминокислота — валин, которому соответствует триплет ГУУ.

Sandra Garrett, Joshua J. C. Rosenthal. [RNA Editing Underlies Temperature Adaptation in K<sup>+</sup> Channels from Polar Octopuses](#) // *Science*. 2012. V. 335. Pp. 848–851.

<http://elementy.ru/news/431765>

# Транскрипционные факторы (семейства и подсемейства)

Family

Representative transcription  
factors

Some functions

## Homeodomain:

Hox	Hoxa-1, Hoxb-2, etc.	Axis formation
POU	Pit-1, Unc-86, Oct-2	Pituitary development; neural fate
LIM	Lim-1, Forkhead	Head development
Pax	Pax1, 2, 3, etc.	Neural specification; eye development
Basic helix-loop-helix (bHLH)	MyoD, achaete, daughterless	Muscle and nerve specification; <i>Drosophila</i> sex determination
Basic leucine zipper (bZip)	C/EBP, AP1	Liver differentiation; fat cell specification

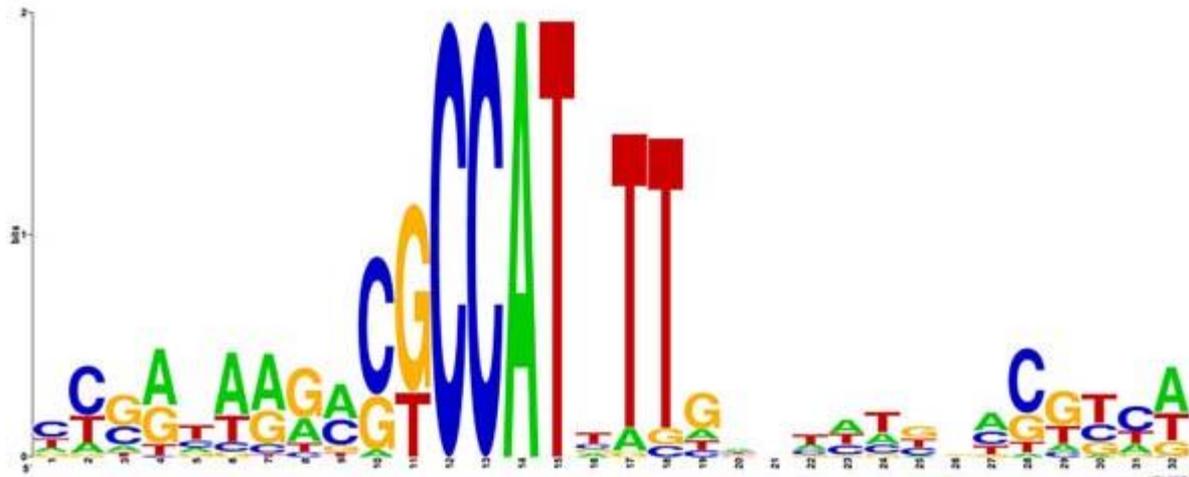
## Zinc finger:

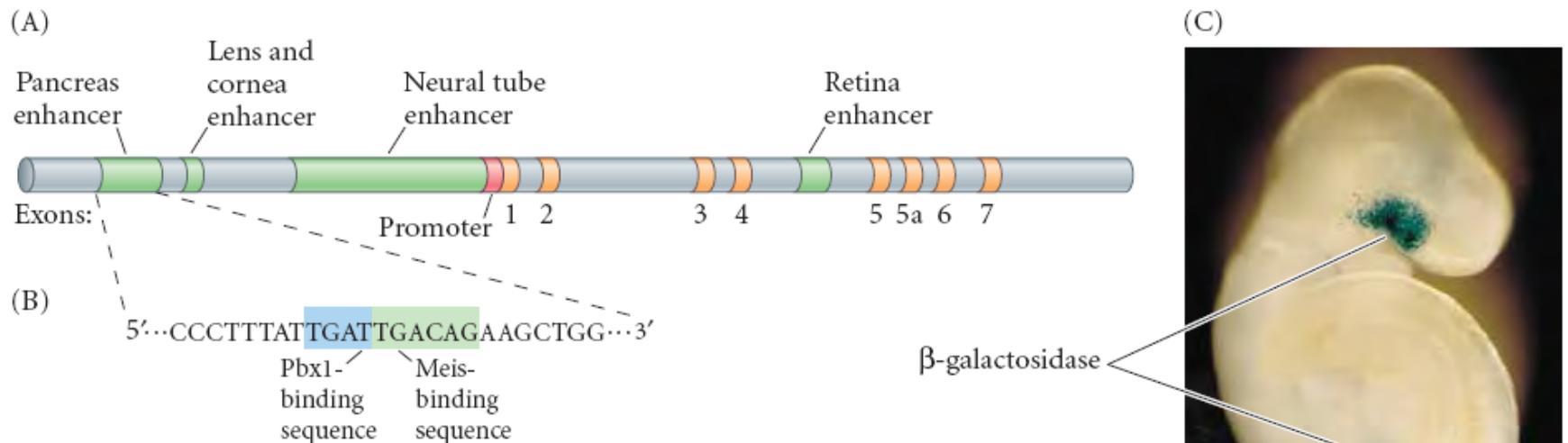
Standard	WT1, Krüppel, Engrailed	Kidney, gonad, and macrophage development; <i>Drosophila</i> segmentation
Nuclear hormone receptors	Glucocorticoid receptor, estrogen receptor, testosterone receptor, retinoic acid receptors	Secondary sex determination; craniofacial development; limb development
Sry-Sox	Sry, SoxD, Sox2	Bend DNA; mammalian primary sex deter- mination; ectoderm differentiation



# Матрицы сайтов связывания транскрипционных факторов

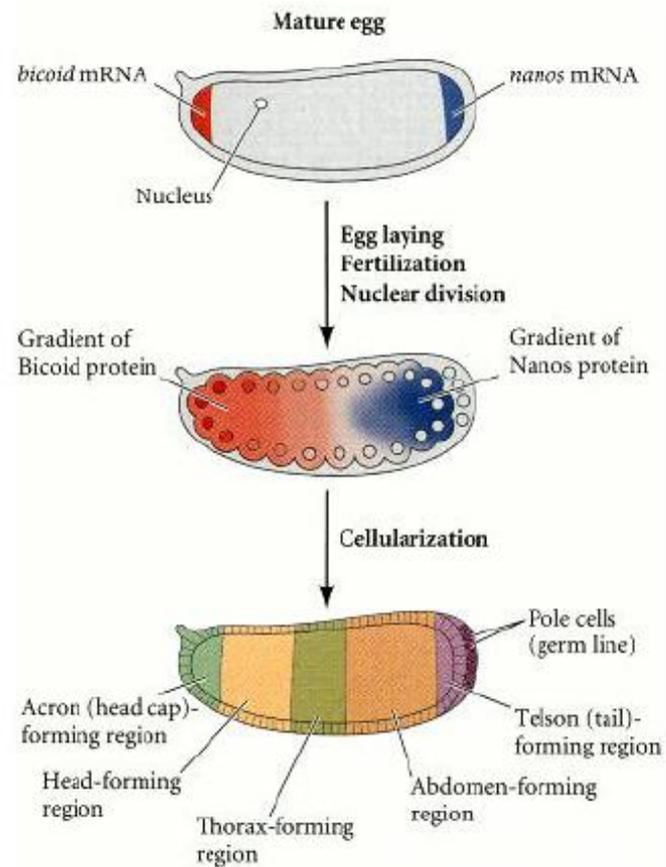
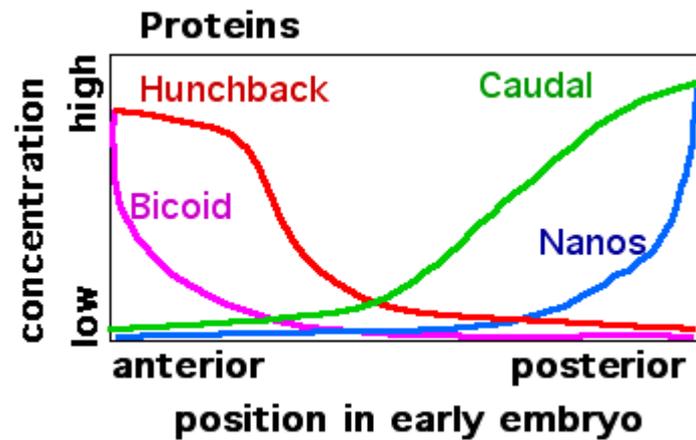
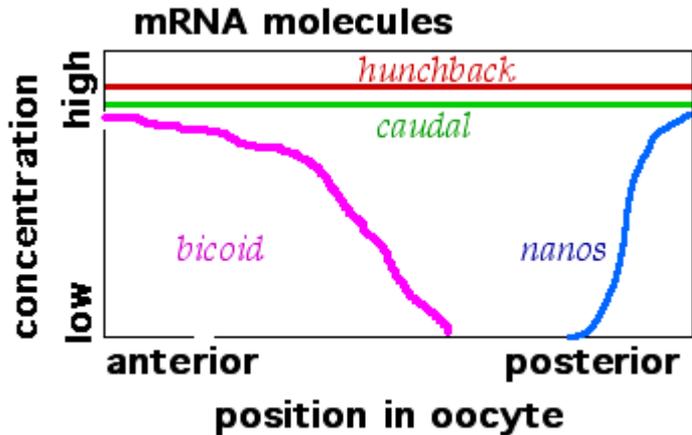
MC	39	0	56	56	0	0	12	1	2
MA	2	0	0	0	56	0	9	4	0
MT	0	15	0	0	0	56	25	50	50
MG	15	41	0	0	0	0	10	1	3
CN	C	G	C	C	A	T	T	T	T





**FIGURE 2.9** Enhancer region modularity. (A) The gene for Pax6, a protein critical in the development of a number of widely different tissues, has several enhancer elements (green). These enhancers direct *Pax6* expression (yellow exons 1–7) differentially in the pancreas, the lens and cornea of the eye, the retina, and the neural tube. (B) A portion of the DNA sequence of the pancreas-specific enhancer element. This sequence has binding sites for the Pbx1 and Meis transcription factors; both must be present in order to activate the *Pax6* gene in the pancreas. (C) When the gene for bacterial  $\beta$ -galactosidase is fused to *Pax6* enhancers for expression in the pancreas and the lens/cornea, this enzyme (which is easily stained) can be seen in those tissues. (C from Williams et al. 1998, courtesy of R. A. Lang.)

# Локализация мРНК в яйце дрозофилы (Gilbert, 2000)



# Структура гомеобокса

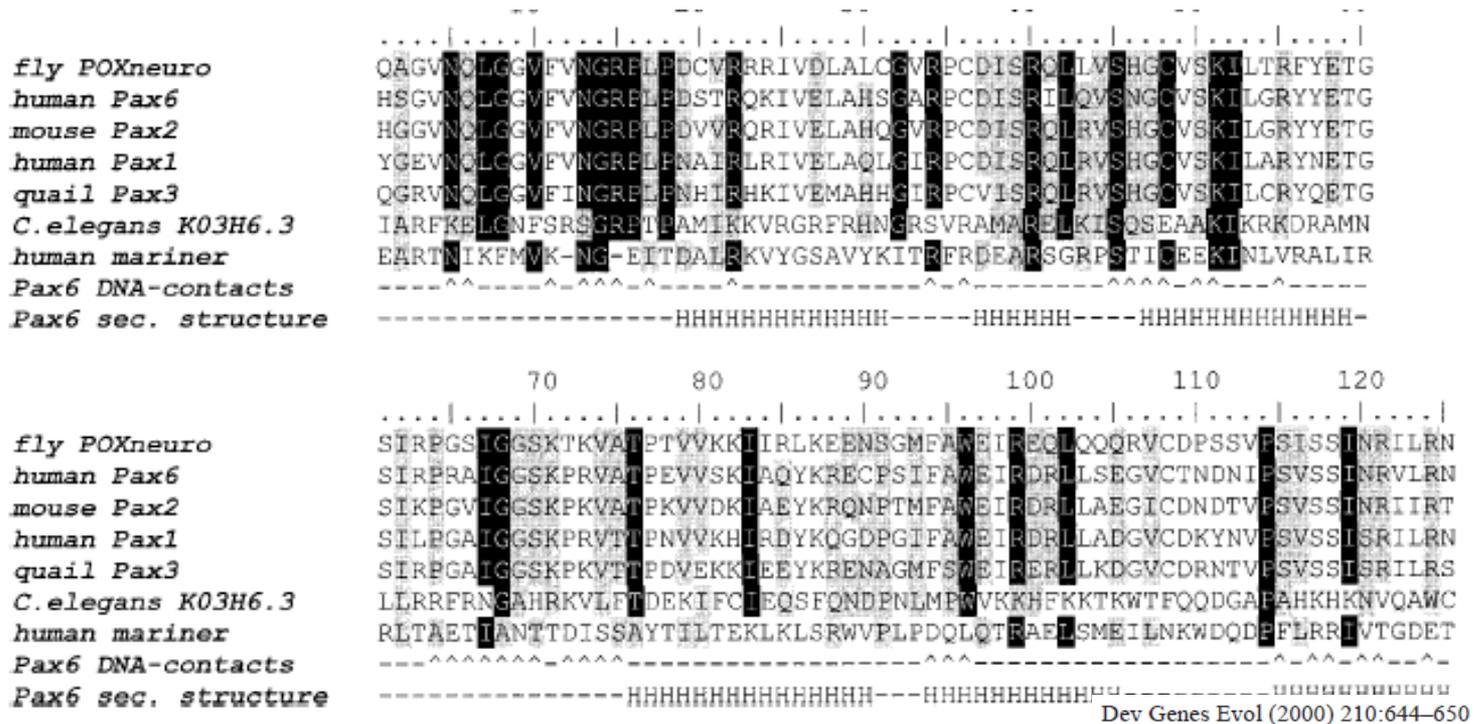
---

- ▶ Гомеобокс состоит приблизительно из 180 пар нуклеотидов, он кодирует белковый домен длиной в 60 аминокислот (гомеодомен), который может связывать ДНК. Гомеодомен содержит структуру «спираль-поворот-спираль» (helix-turn-helix), в которой три  $\alpha$ -спирали соединены короткими неспиральными участками. Две более короткие  $\alpha$ -спирали, расположенные ближе к N-концу, антипараллельны, а третья  $\alpha$ -спираль, более длинная и расположенная ближе к C-концу, примерно перпендикулярна осям двух первых; именно она непосредственно связывается с ДНК.





- ▶ Происхождение гомеобоксных генов:
- ▶ Возможно, семейство Pax генов приобретено на заре метазой от транспозазы.

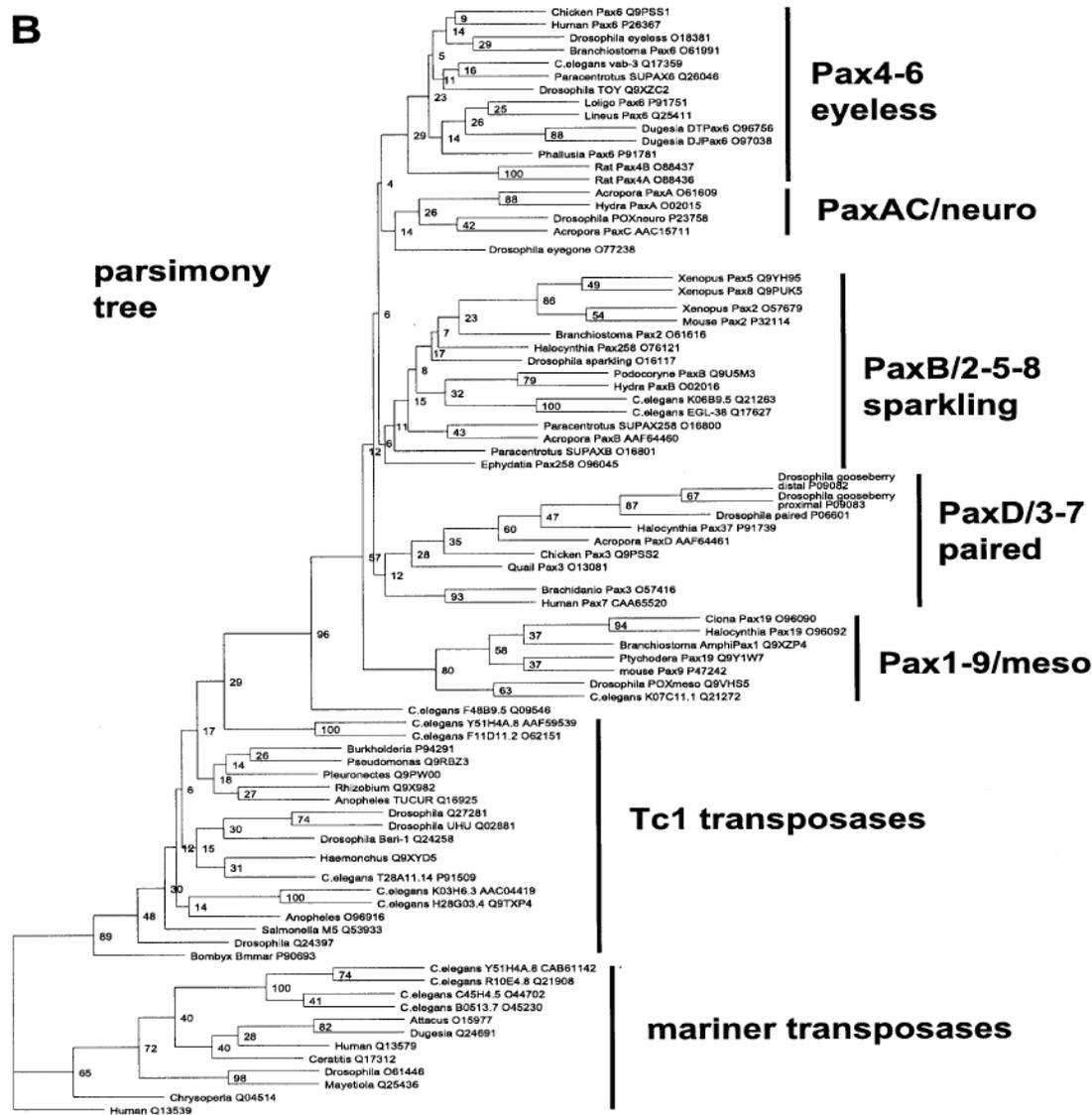


**SEQUENCE CORNER**

Rainer Breitling · Josef-Karl Gerber

**Origin of the paired domain**





- ▶ Предполагается, что изначально приобретена единичная копия гена, затем ген дуплицировался.

Dev Genes Evol (2000) 210:644–650

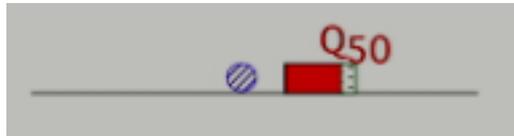
SEQUENCE CORNER

Rainer Breitling · Josef-Karl Gerber

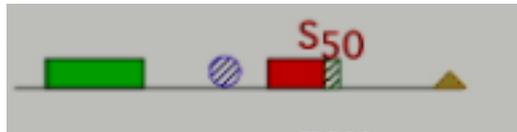
Origin of the paired domain

Все HOX-гены  
формируют один  
кластер

HOX



PAIRED



LIM



0.5 subst/site

HOX-CLASS

PAIRED-CLASS

LIM-CLASS

SIN

TALE

POU

Warai

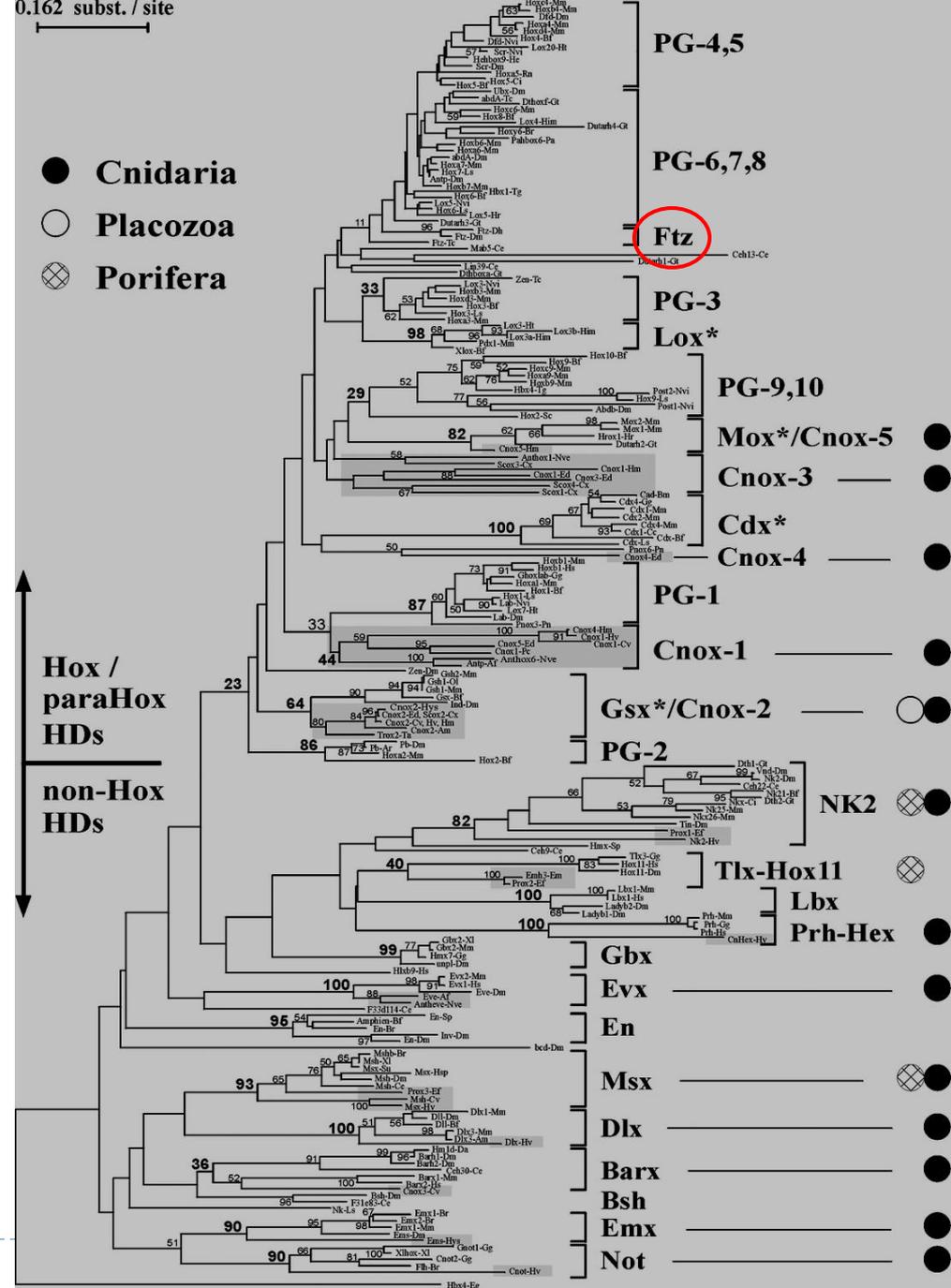


# HOX –кластер также содержит негомеозисные гены

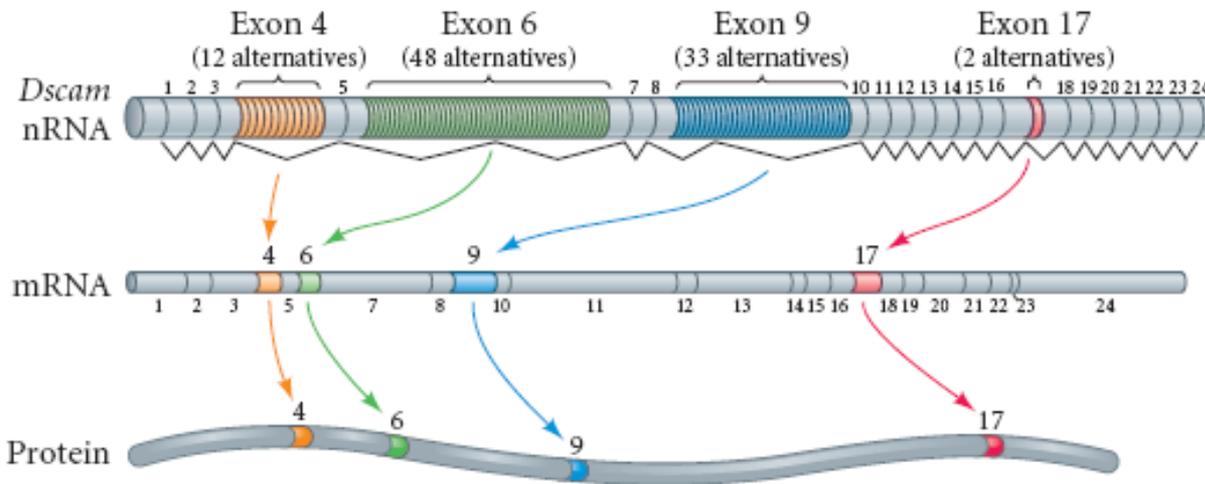
Fushi-tarazu (Ftz)  
Bicoid (Bcd)  
Zerknüllt (Zen1 and Zen2)

Эти гены внутри кластера, но  
утеряли у мух свою гомеозисную  
функцию и коллинеарную  
экспрессию относительно недавно

У более примитивных насекомых  
(прямокрылые) эти гены  
выполняют гомеозисную функцию.



# Ген Dscam - 38016 изоформ ?

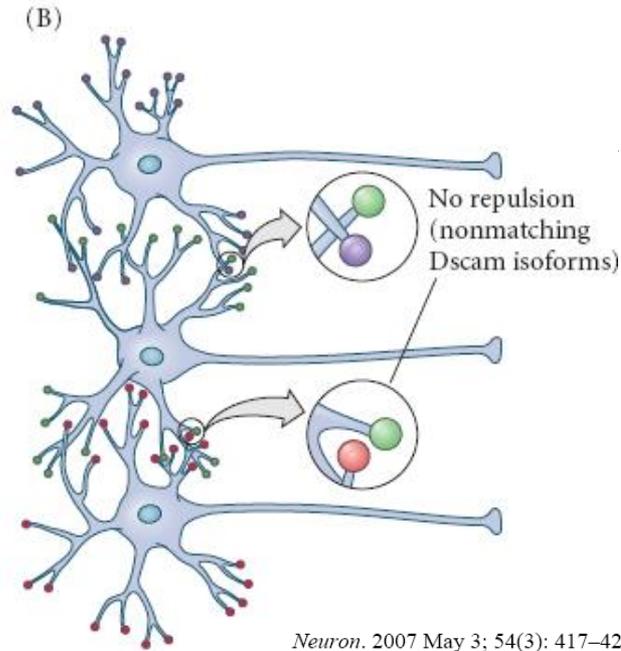
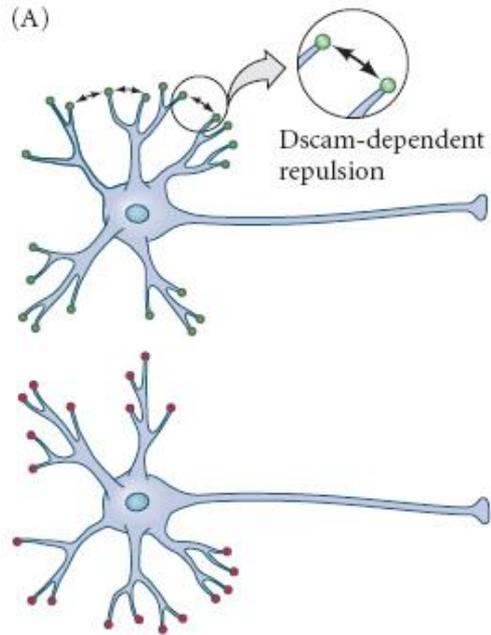


**FIGURE 2.28** The *Dscam* gene of *Drosophila* can produce 38,016 different types of proteins by alternative nRNA splicing. The gene contains 24 exons. Exons 4, 6, 9, and 17 are encoded by sets of mutually exclusive possible sequences. Each messenger RNA will contain one of the 12 possible exon 4 sequences, one of the 48 possible exon 6 alternatives, one of the 33 possible exon 9 alternatives, and one of the 2 possible exon 17 sequences. The *Drosophila Dscam* gene is homologous to a DNA sequence on human chromosome 21 that is expressed in the nervous system. Disturbances of this gene in humans may lead to the neurological defects of Down syndrome (Yamakawa et al. 1998; Saito 2000).

Необходим для образования нейронных сетей – каждый нейрон имеет свою изоформу, что предотвращает образование синапсов между дендритами одной клетки?

Hattori et al., 2007

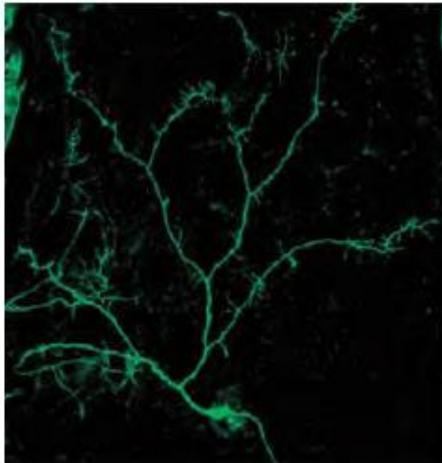




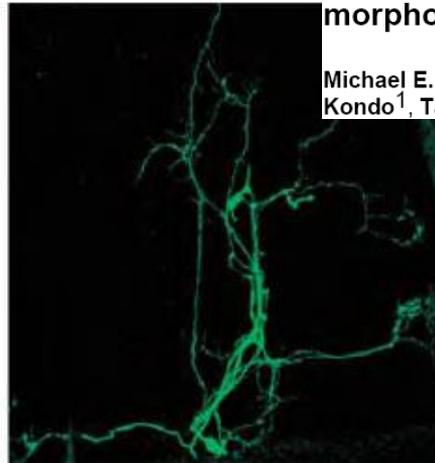
**Dietmar Schmucker**

*Neuron*. 2007 May 3; 54(3): 417–427.

(C) Wild type



(D) Neuron lacking Dscam



**Homophilic Dscam interactions control complex dendrite morphogenesis**

Michael E. Hughes<sup>1,2</sup>, Rachel Bortnick<sup>1,2</sup>, Asako Tsubouchi<sup>3</sup>, Philipp Bäumer<sup>1</sup>, Masahiro Kondo<sup>1</sup>, Tadashi Uemura<sup>3</sup>, and Dietmar Schmucker

RESEARCH

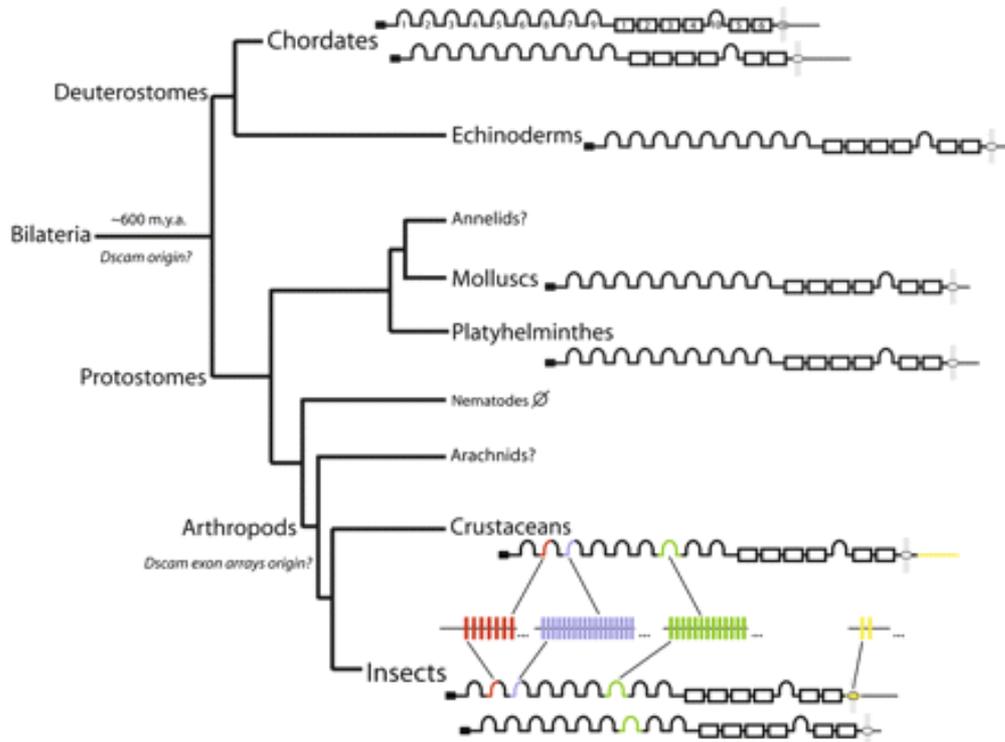
Open Access

# Alternative splicing of the *Anopheles gambiae* *Dscam* gene in diverse *Plasmodium falciparum* infections

Paul H Smith<sup>1\*</sup>, Jonathan M Mwangi<sup>2</sup>, Yaw A Afrane<sup>3</sup>, Guiyun Yan<sup>4</sup>, Darren J Obbard<sup>1</sup>, Lisa C Ranford-Cartwright<sup>2</sup> and Tom J Little<sup>1</sup>

- ▶ Альтернативные сплайс-формы *Dscam* участвуют в иммунном ответе на инфицирование различными формами плазмодия

# Dscam and DSCAM: complex genes in simple animals, complex animals yet simple genes



“we would like to speculate that despite the absence of isoform diversity, vertebrate DSCAM, and DSCAML1 receptors maintained a functional role in complex molecular recognition processes complementing the functions of other CAMs and newly diversified receptors (e.g., Neurexins).”



**Dscam and DSCAM: complex genes in simple animals, complex animals yet simple genes**

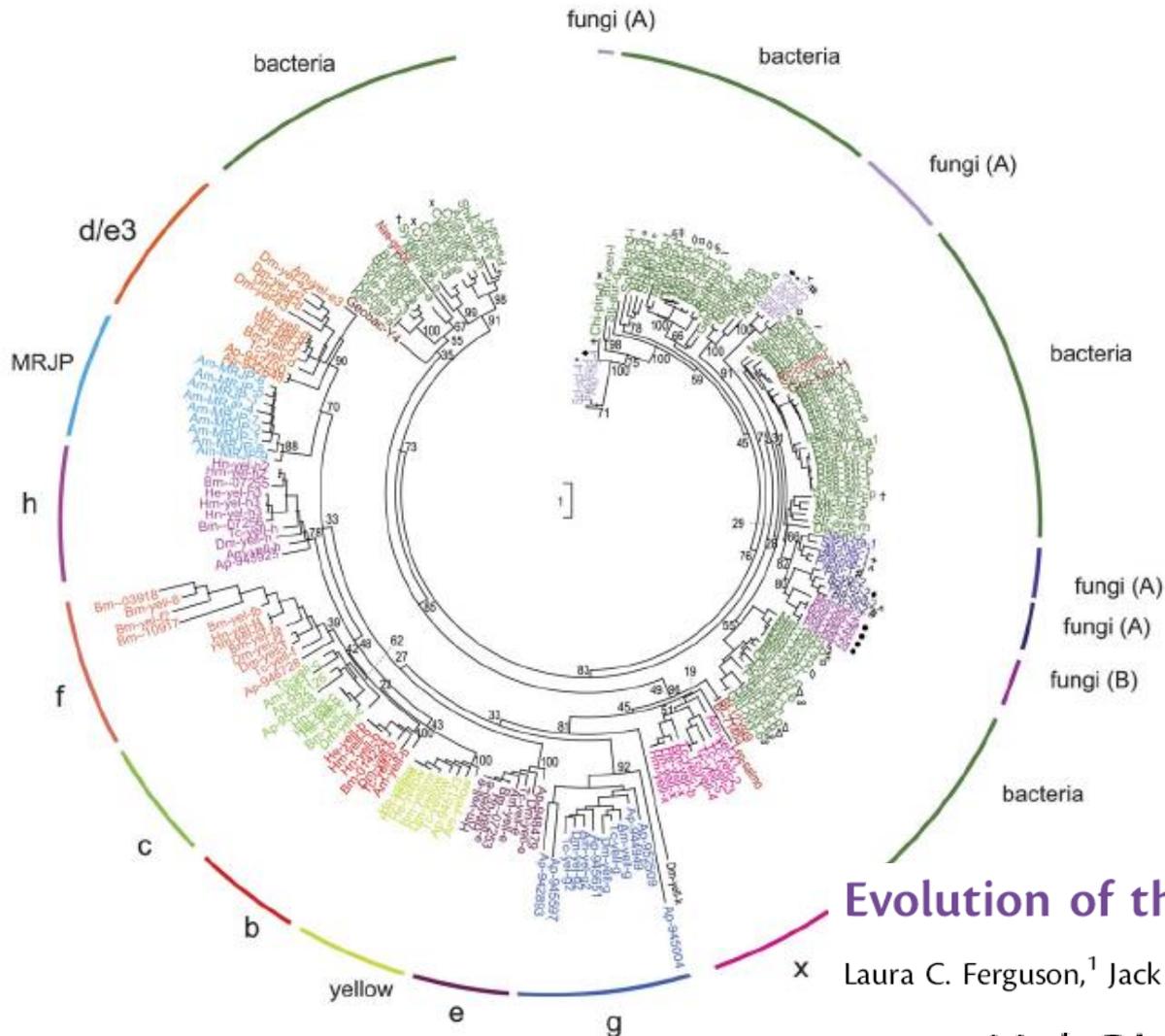
Dietmar Schmucker and Brian Chen

*Genes Dev.* 2009 23: 147-156  
Access the most recent version at doi:[10.1101/gad.1752909](https://doi.org/10.1101/gad.1752909)

# Загадочный желтый ген у насекомых – параллельный перенос от бактерий?

Ferguson et al. · doi:10.1093/molbev/msq192

MBE



Семейство генов *yellow* (регуляция пигментации, поведение дрозофилы, формирование каст у пчел) известно только у насекомых и бактерий.

## Evolution of the Insect *Yellow* Gene Family

Laura C. Ferguson,<sup>1</sup> Jack Green,<sup>1</sup> Alison Surrridge,<sup>1</sup> and Chris D. Jiggins<sup>\*1</sup>

*Mol. Biol. Evol.* 28(1):257–272. 2011