



ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Μάθημα 7^ο



Διπλασιασμός γονιδιωμάτων & Εξέλιξη

✓ Πολυπλοειδία

Η διεργασία με την οποία μια βιώσιμη γενεαλογική γενιά αποκτά επιπλέον ζεύγη χρωμοσωμάτων, συχνά με υβριδισμό και διπλασιασμό χρωμοσωμάτων.

✓ Αυτοπολυπλοειδία

Η ύπαρξη περισσότερων από δύο ολόκληρα ζεύγη χρωμοσωμάτων, τα οποία προέρχονται από το ίδιο είδος. (Από γαμέτες που δεν υποβλήθηκαν σε μείωση).

✓ Αλλοπολυπλοειδία

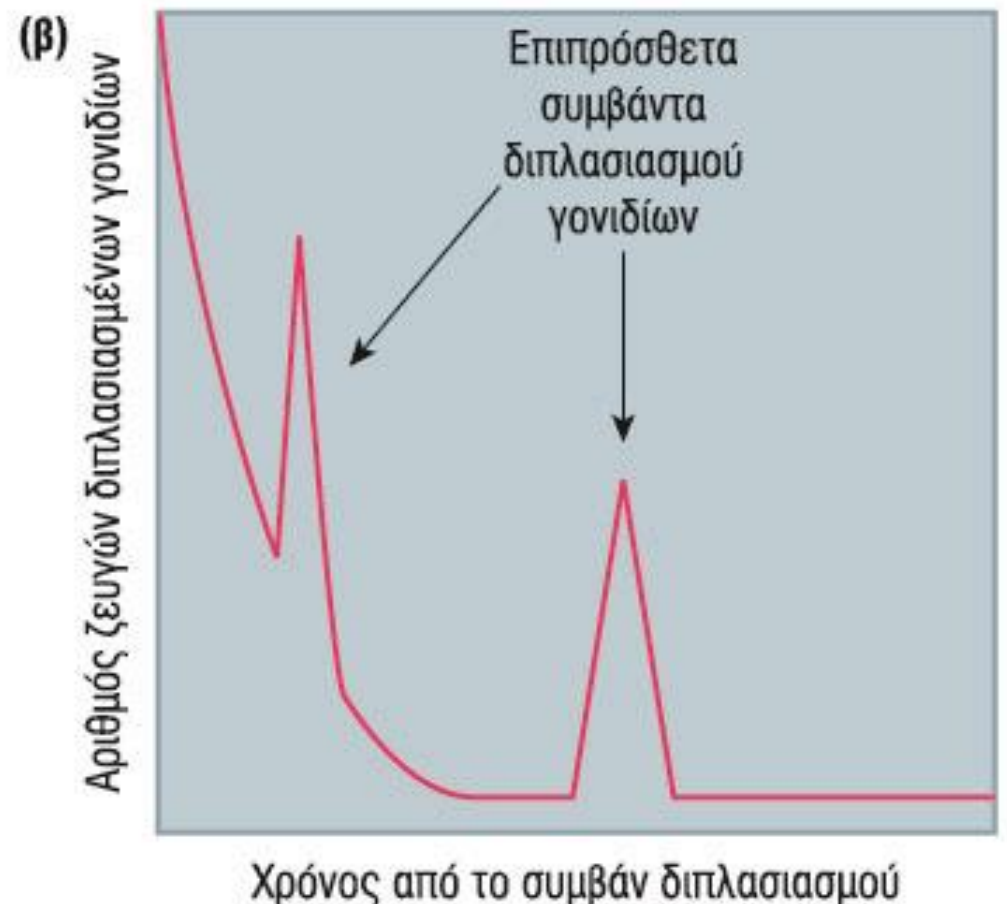
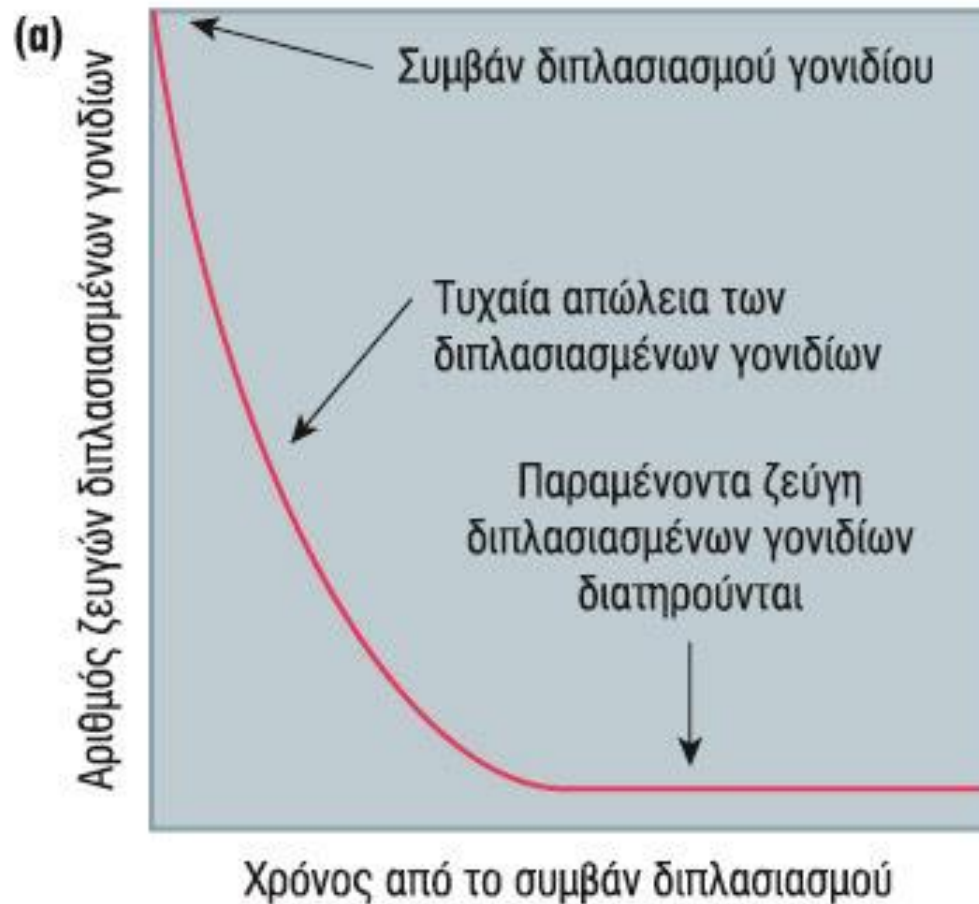
Η ύπαρξη περισσότερων από δύο ολόκληρα ζεύγη χρωμοσωμάτων που προέρχονται από δύο διαφορετικά είδη.

✓ Υπόθεση 2R (2R hypothesis)

Η υπόθεση ότι το γονιδίωμα των θηλαστικών είναι αποτέλεσμα δύο γύρων διπλασιασμού.

Οι αρχέγονοι διπλασιασμοί γονιδίων που παρουσιάζουν την αναλογία 4:1 συνήθως συναθροίζονται σε συστάδες, ακόμη και μετά από μισό δισεκατομμύριο χρόνια χρωμοσωμικών αναδιατάξεων. Φαίνεται ότι τα σπονδυλωτά ξεκίνησαν την εξελικτική ιστορία τους ως οκταπλοειδή.


Το γονιδίωμα του ψαριού-ζέβρα περιέχει 7* συστάδες Hox, σε αντιδιαστολή με τις 4* συστάδες στα γονιδιώματα των τετραπόδων, γεγονός που υποδηλώνει ότι ένα συμβάν τετραπλοειδίας ακολουθήθηκε από μια δευτερογενή απώλεια μιας συστάδας.



- (α) Μια σταθερή ταχύτητα διπλασιασμού και απώλειας γονιδίων παρουσιάζει εκθετική μείωση των διπλασιασμένων γονιδιακών ζευγών σε συνάρτηση με το χρόνο.
- (β) Ένα συμβάν διπλασιασμού του γονιδιώματος παρουσιάζει μια δευτερεύουσα κορυφή στη χρονική κατανομή, επειδή πολλά γονίδια διπλασιάστηκαν ταυτόχρονα.



Συστάδες & Επαναλήψεις



Βασικό Ερώτημα: *Γιατί το γονιδίωμα περιέχει τόσο μεγάλη ποσότητα επαναλαμβανόμενου DNA και γιατί τα γονίδια ομαδοποιούνται σε συστάδες;*

Ορισμοί

Γονιδιακή οικογένεια: Ένα σύνολο γονιδίων σε ένα γονιδίωμα, που κωδικοποιούν συγγενικές ή πανομοιότυπες πρωτεΐνες ή RNAs.

- προέκυψαν από το διπλασιασμό ενός προγονικού (αρχέγονου) γονιδίου.
- συσσωρεύονται αλλαγές στην αλληλουχία των διπλασιασμένων αντιγράφων.
- Τις περισσότερες φορές, τα μέλη είναι συγγενικά αλλά όχι ταυτόσημα.

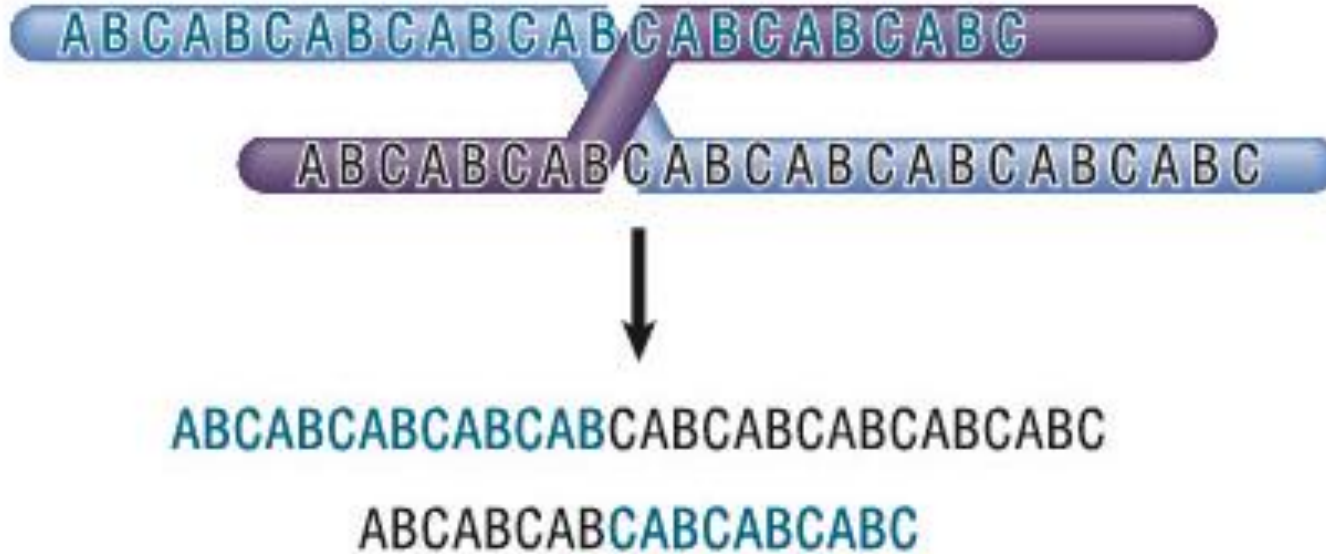
Συστάδα-άθροισμα γονιδίων: Μία ομάδα παρακείμενων γονιδίων με συγγενείς ή πανομοιότυπες αλληλουχίες

Πώς δημιουργούνται οι οικογένειες γονιδίων;

1. **Άνισος επιχιασμός (Μη αμοιβαίος ανασυνδυασμός):** Κατά τη μείωση, τα ομόλογα χρωμοσώματα ευθυγραμμίζονται άνισα σε περιοχές με παρόμοιες ακολουθίες. Αυτό οδηγεί σε διπλασιασμό ενός γονιδίου στο ένα χρωμόσωμα και απώλεια στο άλλο.

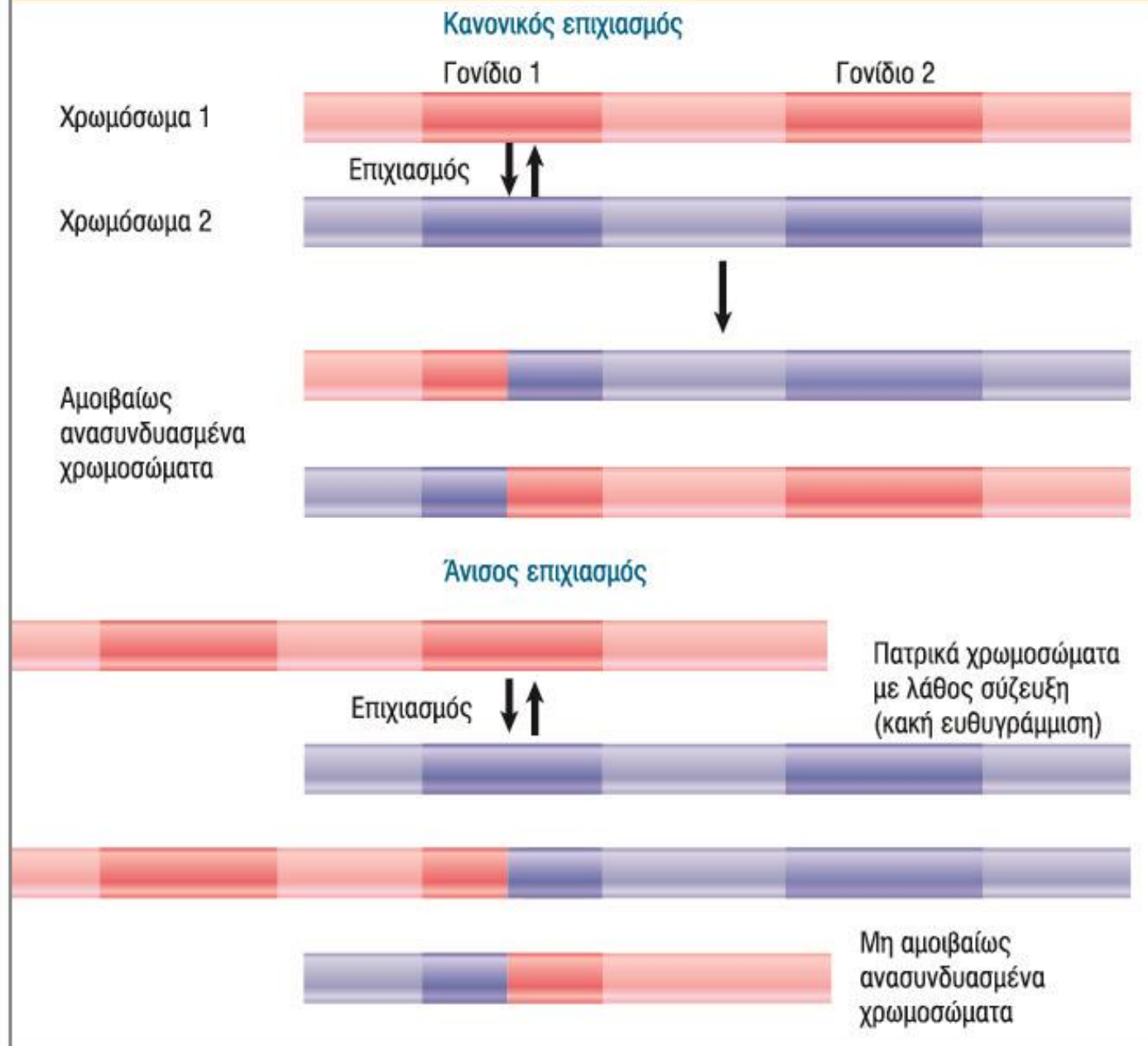
Εγκαθίδρυση με επιχιασμό: Είναι μια πιθανή συνέπεια του άνισου επιχιασμού που επιτρέπει σε μία μετάλλαξη που εντοπίζεται σε ένα από τα διαδοχικά μέλη μιας συστάδας να επεκταθεί σε όλα τα μέλη της συστάδας ή να απαλειφθεί.

Ο άνισος επιχιασμός αλλάζει τον αριθμό των επαναλήψεων



Ο άνισος επιχιασμός προκύπτει από τη σύζευξη μεταξύ μη ισοδύναμων επαναλήψεων σε περιοχές DNA, που αποτελούνται από επαναλαμβανόμενες μονάδες. Εδώ η επαναλαμβανόμενη μονάδα είναι η αλληλουχία **ABC** - Ο επιχιασμός δημιουργεί αντίστοιχα χρωμοσώματα με 10 και 6 επαναλήψεις αντί για τις 8 επαναλήψεις του κάθε πατρικού μορίου DNA.

Ο άνισος επιχιασμός δημιουργεί ένα διπλασιασμό και μια έλλειψη



Ο αριθμός των γονιδίων μπορεί να αλλάξει με τον άνισο επιχιασμό.

Εάν το γονίδιο 1 του ενός χρωμοσώματος ζευγαρώσει με το γονίδιο 2 του άλλου χρωμοσώματος, τα υπόλοιπα γονιδιακά αντίγραφα εξαιρούνται από τη σύζευξη (δεν μπορούν να συζευχθούν).

Πώς δημιουργούνται οι οικογένειες γονιδίων;

2. **Γονιδιακή Μετατροπή:** Η αλλαγή μιας αλυσίδας σε ένα ετεροδίκλωνο DNA για να μετατραπεί σε συμπληρωματικό της άλλης αλυσίδας σε οποιαδήποτε θέση/εις, όπου υπήρχαν μη σωστά ζευγαρωμένες βάσεις [ή η πλήρης αντικατάσταση του γενετικού υλικού σε έναν γενετικό τόπο από μια ομόλογη αλληλουχία].

Κλινική Σημασία: η οικογένεια της σφαιρίνης

Τα γονίδια της σφαιρίνης είναι ομαδοποιημένα σε συστάδες σε δύο χρωμοσώματα: το 11 (β-οικογένεια) και το 16 (α-οικογένεια).

- ✓ Εξελίχθηκαν μέσω διπλασιασμών και διαφοροποίησης για να καλύψουν τις ανάγκες για οξυγόνο σε διαφορετικά στάδια ανάπτυξης (εμβρυϊκό, νεογνό, ενήλικο).
- ✓ Συσχετισμός με Διατροφή/Υγεία: Παθολογικές μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια προκαλούν θαλασσαιμίες, που είναι συχνές στη Μεσόγειο και επηρεάζουν την απορρόφηση του σιδήρου και τη διατροφική κατάσταση των ασθενών.

Κλινική Σημασία: η οικογένεια της σφαιρίνης

Θαλασαιμία: Μια ασθένεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων που προκύπτει από έλλειψη είτε της α- είτε της β-σφαιρίνης.

Hb Lepore: Μια ασυνήθιστη πρωτεΐνη σφαιρίνης, που προκύπτει από άνισο επιχιασμό μεταξύ των γονιδίων του N-τελικού άκρου της δ- και C-τελικού άκρου της β-σφαιρίνης.

Hb anti-Lepore: Ένα χιμαιρικό γονίδιο που δημιουργείται από άνισο επιχιασμό και αποτελείται από το N-τελικό μέρος της β-σφαιρίνης ενωμένο με το C-τελικό μέρος της δ-σφαιρίνης.

Hb Kenya: Ένα χιμαιρικό γονίδιο που δημιουργείται από άνισο επιχιασμό μεταξύ των γονιδίων γ- και β-σφαιρίνης.

Συστάδες Γονιδίων - Gene Clusters

Tandem Clusters: τα παρόμοια γονίδια βρίσκονται το ένα δίπλα στο άλλο.

1. rRNA γονίδια.

- ✓ Τα ριβοσώματα χρειάζονται τεράστιες ποσότητες rRNA.
- ✓ Τα γονίδια που κωδικοποιούν τα rRNA βρίσκονται σε εκατοντάδες αντίγραφα, το ένα μετά το άλλο, στον οργανωτή πυρηνίσκου.
- ✓ Αυτό επιτρέπει την ταχεία σύνθεση ριβοσωμάτων σε περιόδους ανάπτυξης -σημαντικό για την κυτταρική διαίρεση και μεταβολισμό.

2. Ιστόνες

Τα γονίδια των ιστονών συγκεντρώνονται σε συστάδες χωρίς εσόνια, παράγονται μαζικά κατά την φάση S του κυτταρικού κύκλου.

Συστάδες Γονιδίων - Gene Clusters

Διάσπαρτες Συστάδες- Dispersed Clusters: Τα γονίδια της ίδιας οικογένειας δεν είναι διπλανά.

Παράδειγμα: Τα γονίδια των αντισωμάτων, που είναι διάσπαρτα σε διαφορετικά χρωμοσώματα, επιτρέποντας την παραγωγή εκατομμυρίων διαφορετικών αντισωμάτων.



Δορυφορικό DNA και χρωματίνη

Επαναλαμβανόμενο DNA και Ετεροχρωματίνη

Ετεροχρωματίνη: Περιοχές του γονιδιώματος που είναι πολύ συμπυκνωμένες, χαρακτηρίζονται από περιορισμένη μεταγραφή και όψιμη αντιγραφή. Η ετεροχρωματίνη υποδιαιρείται σε δύο τύπους: τη συστατική

Ευχρωματίνη: Το μέρος της χρωματίνης που περιλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος του γονιδιώματος στο μεσοφασικό πυρήνα. Είναι λιγότερο σφιχτά συμπυκνωμένη από την ετεροχρωματίνη και περιέχει το μεγαλύτερο ποσοστό των ενεργών ή δυνητικά ενεργών γονιδίων μοναδιαίου αντιγράφου.

Επαναλαμβανόμενο DNA και Ετεροχρωματίνη

Υψηλά επαναλαμβανόμενο DNA: Πολύ βραχείες αλληλουχίες DNA (συνήθως μικρότερες από 100 bp) που υπάρχουν αρκετές χιλιάδες φορές στο γονιδίωμα και που συχνά οργανώνονται ως μεγάλες περιοχές διαδοχικών επαναλήψεων.

Απλή αλληλουχία DNA: Βραχείς επαναλαμβανόμενες μονάδες αλληλουχιών DNA.

Επαναλαμβανόμενο DNA και Ετεροχρωματίνη

Μόνο ένα μικρό ποσοστό (~1.5%) του ανθρώπινου γονιδιώματος κωδικοποιεί πρωτεΐνες. Το υπόλοιπο περιέχει επαναλήψεις.

1. Δορυφορικό DNA - Δομικά Επαναλαμβανόμενο (Satellite DNA)

- ✓ Βρίσκεται συχνά στο κεντρομερές ή στα τελομερή.
- ✓ Αποτελείται από πολύ σύντομες αλληλουχίες (π.χ. 5-10 ζεύγη βάσεων) που επαναλαμβάνονται εκατομμύρια φορές.
- ✓ Λειτουργία: Δομική υποστήριξη, διατήρηση της ακεραιότητας των χρωμοσωμάτων, διαχωρισμός χρωμοσωμάτων κατά τη μίτωση.

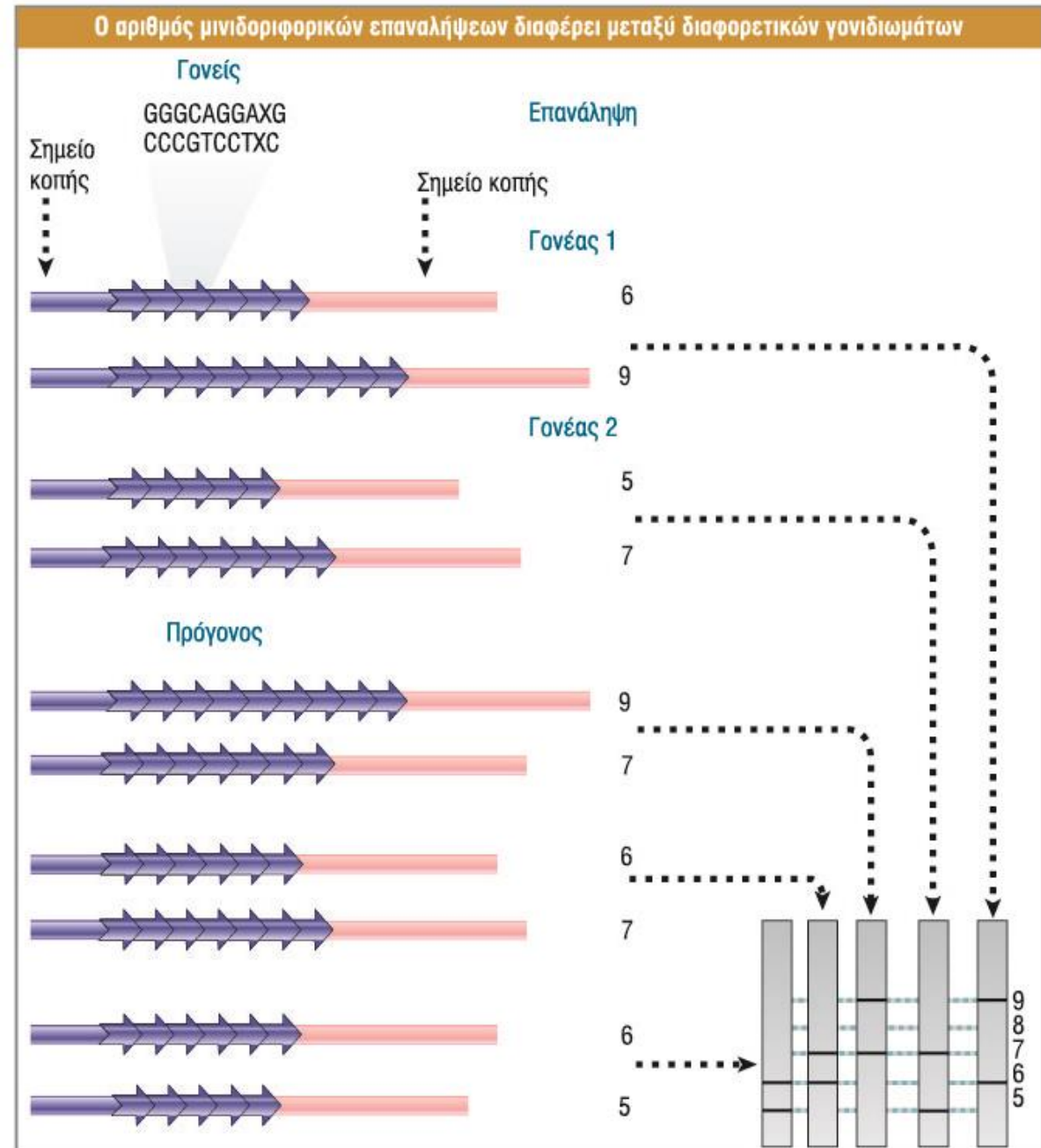
Επαναλαμβανόμενο DNA και Ετεροχρωματίνη

2. **Μινιδορυφορικό DNA** χρησιμοποιείται όταν το μήκος της επαναλαμβανόμενης μονάδας είναι περίπου 10 -100 bp και υπάρχει μεγαλύτερος αριθμός επαναλήψεων
3. **Μικροδορυφορικό DNA:** DNA που αποτελούνται από επαναλήψεις εξαιρετικά μικρών αλληλουχιών (συνήθως μικρότερες από 10 bp).

STRs - Short Tandem Repeats:

- ✓ Σύντομες μονάδες (2-6 βάσεις, π.χ. CACACACA).
- ✓ Ο αριθμός των επαναλήψεων ποικίλλει μεταξύ των ατόμων.
- ✓ Εφαρμογή: Είναι η βάση του DNA Fingerprinting (Γενετικό Αποτύπωμα). Χρησιμοποιούνται και στη διάγνωση κληρονομικών νοσημάτων.

Τα αλληλόμορφα μπορεί να διαφέρουν ως προς τον αριθμό των επαναλήψεων σε έναν μιτιδορυφορικό γενετικό τόπο, έτσι ώστε η πέψη στις δύο πλευρές, να δημιουργεί τμήματα περιορισμού που διαφέρουν σε μήκος. Με τη χρήση ενός μιτιδορυφόρου με αλληλόμορφα που διαφέρουν μεταξύ των γονέων, μπορεί να είναι εξαχθεί το **πρότυπο κληρονομικότητας**.



Κινητά Γενετικά Στοιχεία (Transposable Elements)

✓ Retrotransposons (Μηχανισμός "Copy and Paste")

Κινούνται μέσω δημιουργίας ενός ενδιάμεσου RNA.

- LINEs (Long Interspersed Nuclear Elements): Πολλά από αυτά είναι ενεργά ακόμα και σήμερα στον άνθρωπο. Η κίνηση τους μπορεί να προκαλέσει μεταλλάξεις.
- SINEs (Short Interspersed Nuclear Elements): Το πιο διάσημο είναι το Alu element.

Το Alu αποτελεί ~10% του ανθρώπινου γονιδιώματος.

Συχνά ενσωματώνεται σε γονίδια, προκαλώντας ασθένειες.

Κινητά Γενετικά Στοιχεία (Transposable Elements)

✓ DNA Transposons (Μηχανισμός "Cut and Paste")

Κινούνται άμεσα ως DNA. Στον άνθρωπο οι περισσότεροι είναι ανενεργοί (απομεινάρια εξέλιξης), αλλά σε φυτά και ζώα παίζουν σημαντικό ρόλο.

Εξέλιξη και Πάθογενεια

- Εξέλιξη: Παρόλο που συχνά είναι επιβλαβή, η κίνησή τους βοήθησε στη δημιουργία νέων γονιδίων και στη διαμόρφωση του γονιδιώματος μέσω των αιώνων.
- Ασθένειες: Η ενσωμάτωση ενός transposon μέσα σε ένα κρίσιμο γονίδιο μπορεί να το αδρανοποιήσει (knock-out). Παράδειγμα: Στοιχεία LINE μπορούν να προκαλέσουν αιμορραγίες (Αιμοροφιλία) αν ενσωματωθεί σε γονίδια παραγόντων πήξης, όπως Παράγοντας VIII (F8) στο X χρωμόσωμα και αιμορροφιλία A.

Ψευδογονίδια - Pseudogenes

Μοιάζουν πολύ με φυσιολογικά γονίδια (έχουν παρόμοια αλληλουχία), αλλά δεν παράγουν λειτουργική πρωτεΐνη.

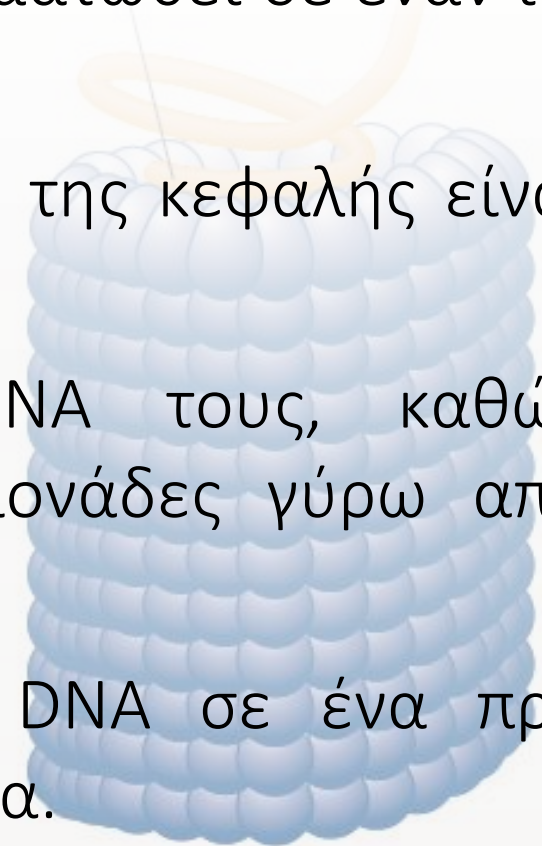
- ✓ **Μη επεξεργασμένα:** Προέκυψαν από διπλασιασμό ενός γονιδίου που μετά συσώρευσε μεταλλάξεις που το απενεργοποίησαν.
- ✓ **Επεξεργασμένα Ψευδογονίδια:** Προέρχονται από RNA που αντιγράφηκε πίσω στο DNA (από retroviruses ή retrotransposons) και ενσωματώθηκε. Είναι "νεκρά" επειδή δεν μεταγράφονται - στερούνται promoters.



Χρωμοσώματα

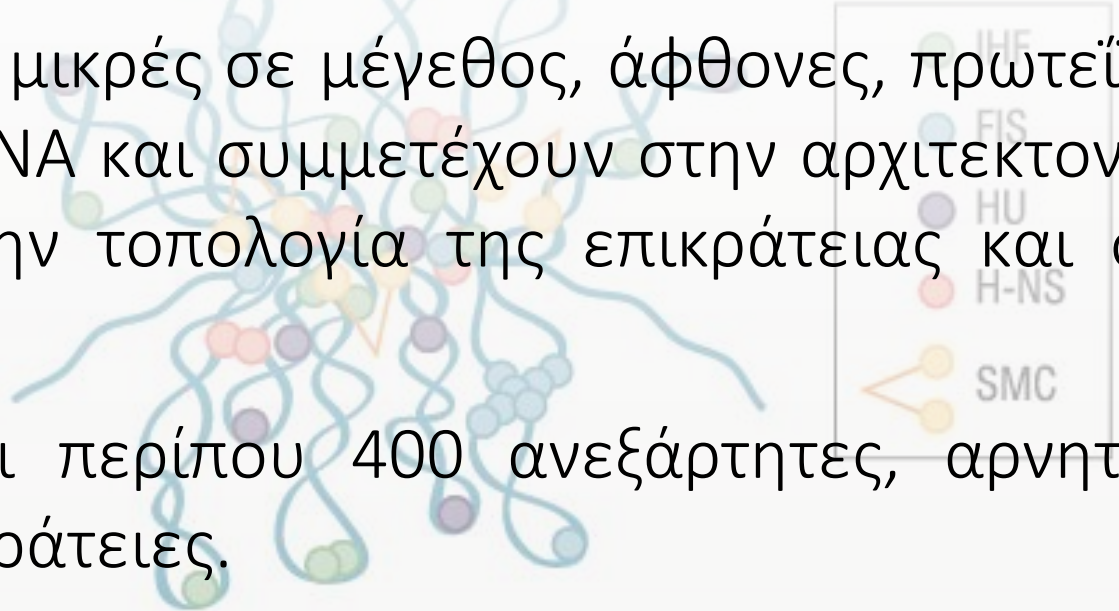
Ιικά γονιδιώματα

- ✓ Το μήκος του DNA που μπορεί να ενσωματωθεί σε έναν ιό, περιορίζεται από τη δομή της κεφαλής.
- ✓ Το νουκλεϊκό οξύ μέσα στο περίβλημα της κεφαλής είναι εξαιρετικά συμπυκνωμένο.
- ✓ Οι RNA ιοί συμπυκνώνουν το RNA τους, καθώς συναρμολογούν τις πρωτεϊνικές υπομονάδες γύρω από αυτό.
- ✓ Οι σφαιρικοί DNA ιοί, εισάγουν το DNA σε ένα προ συναρμολογημένο πρωτεϊνικό περίβλημα.



Βακτηριακό γονιδίωμα-πυρηνοειδές

- ✓ Το βακτηριακό πυρηνοειδές είναι οργανωμένο, ως πολλαπλοί βρόχοι, συμπυκνωμένοι από τις πρωτεΐνες NAPs, όπως οι H-NS και HU.
- ✓ Οι NAPs είναι τυπικά μικρές σε μέγεθος, άφθονες, πρωτεΐνες που δεσμεύουν το DNA και συμμετέχουν στην αρχιτεκτονική των πυρηνοειδών, την τοπολογία της επικράτειας και στη γονιδιακή ρύθμιση.
- ✓ Το πυρηνοειδές έχει περίπου 400 ανεξάρτητες, αρνητικά υπερελικωμένες επικράτειες.
- ✓ Η μέση πυκνότητα υπερελίκωσης, είναι περίπου 1 υπερελίκωση /100 bp.



Ευκαρυωτικό DNA-Βρόχοι και επικράτειες

Μεταφασικό (ή μιτωτικό) ικρίωμα Μια πρωτεϊνική δομή σε σχήμα του ζεύγους αδερφών χρωματίδων που προκύπτει μετά την αφαίρεση των ιστονών από τα μιτωτικά χρωμοσώματα.

Περιοχή προσάρτησης στρώματος Μια περιοχή DNA που προσκολλάται στο πυρηνικό ικρίωμα. Είναι επίσης γνωστό ως περιοχές προσάρτησης ικρίωματος (SAR/MAR).

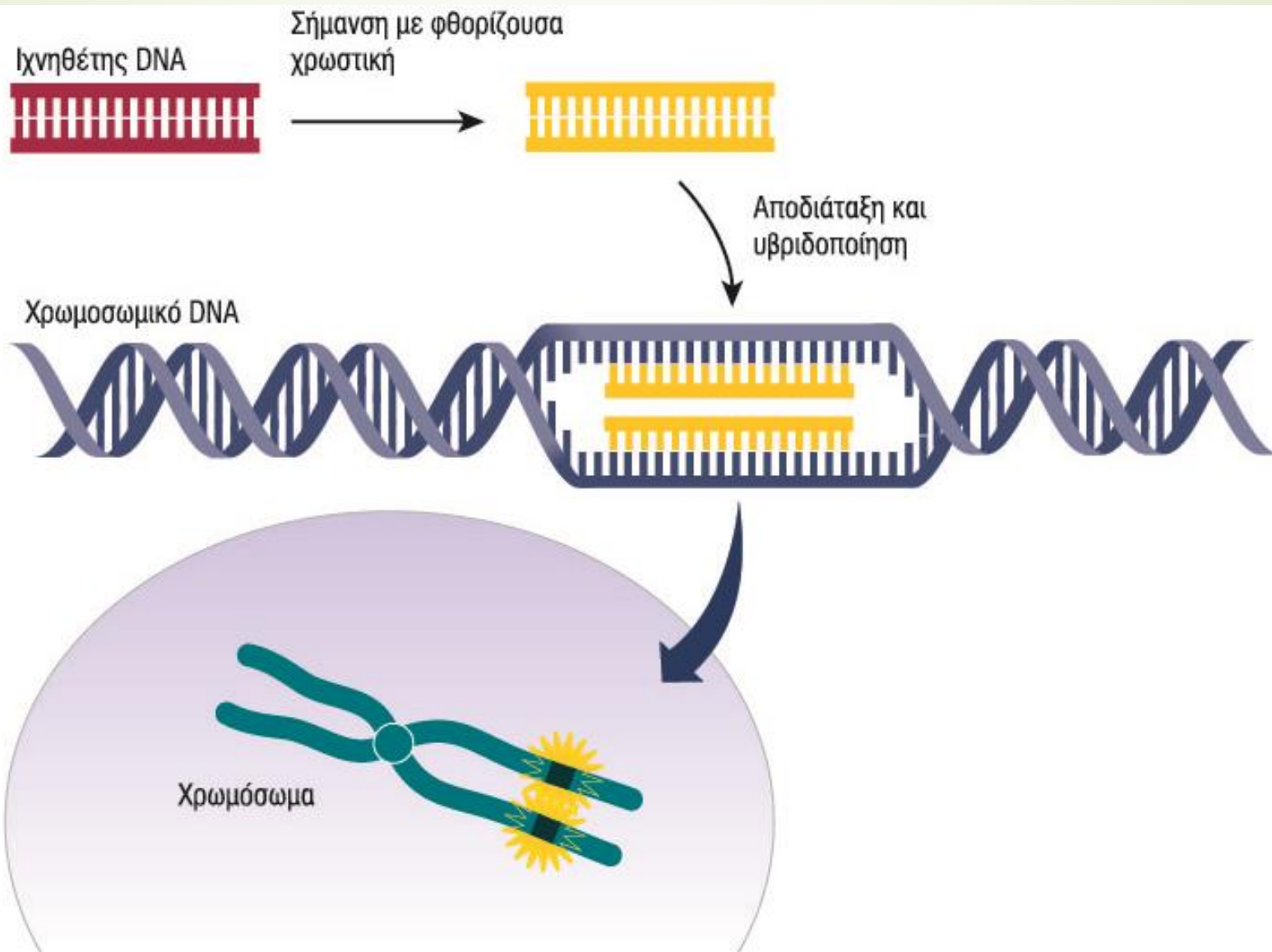
Ικρίωμα πρωτεΐνης: Τα χρωμοσώματα χωρίς τις ιστόνες - φαίνονται οι βρόχοι του DNA



Ευκαρυωτικό DNA-Βρόχοι και επικράτειες

- ✓ Το DNA της χρωματίνης κατά τη διάρκεια της μεσόφασης είναι αρνητικά υπερελικωμένο σε διαφορετικές επικράτειες μήκους ~85 kb.
- ✓ Τα χρωμοσώματα κατά τη διάρκεια της μετάφασης έχουν ένα πρωτεϊνικό ικρίωμα, στο οποίο συνδέονται οι βρόχοι του υπερελικωμένου DNA.
- ✓ Συγκεκριμένες αλληλουχίες του DNA που ονομάζονται MARs ή SARs συνδέεται με το πυρηνικό ικρίωμα.
- ✓ Οι MAR είναι πλούσιες σε A-T, αλλά δεν έχουν κάποια συγκεκριμένη συναινετική αλληλουχία

Φθορίζων in situ Υβριδισμός - FISH



Πολυταινικά & Ψηκτροειδή χρωμοσώματα

Ψηκτροειδή χρωμοσώματα: Εξαιρετικά εκτεταμένα μειωτικά ζεύγη χρωμοσωμάτων στα ωοκύτταρα ορισμένων αμφιβίων και πτηνών.

Πολυταινικά χρωμοσώματα: Χρωμοσώματα που προκύπτουν από διαδοχικές αντιγραφές ενός συνόλου χρωμοσωμάτων χωρίς διαχωρισμό των αντιγράφων σε ιστούς της προνύμφης *Drosophila melanogaster*.

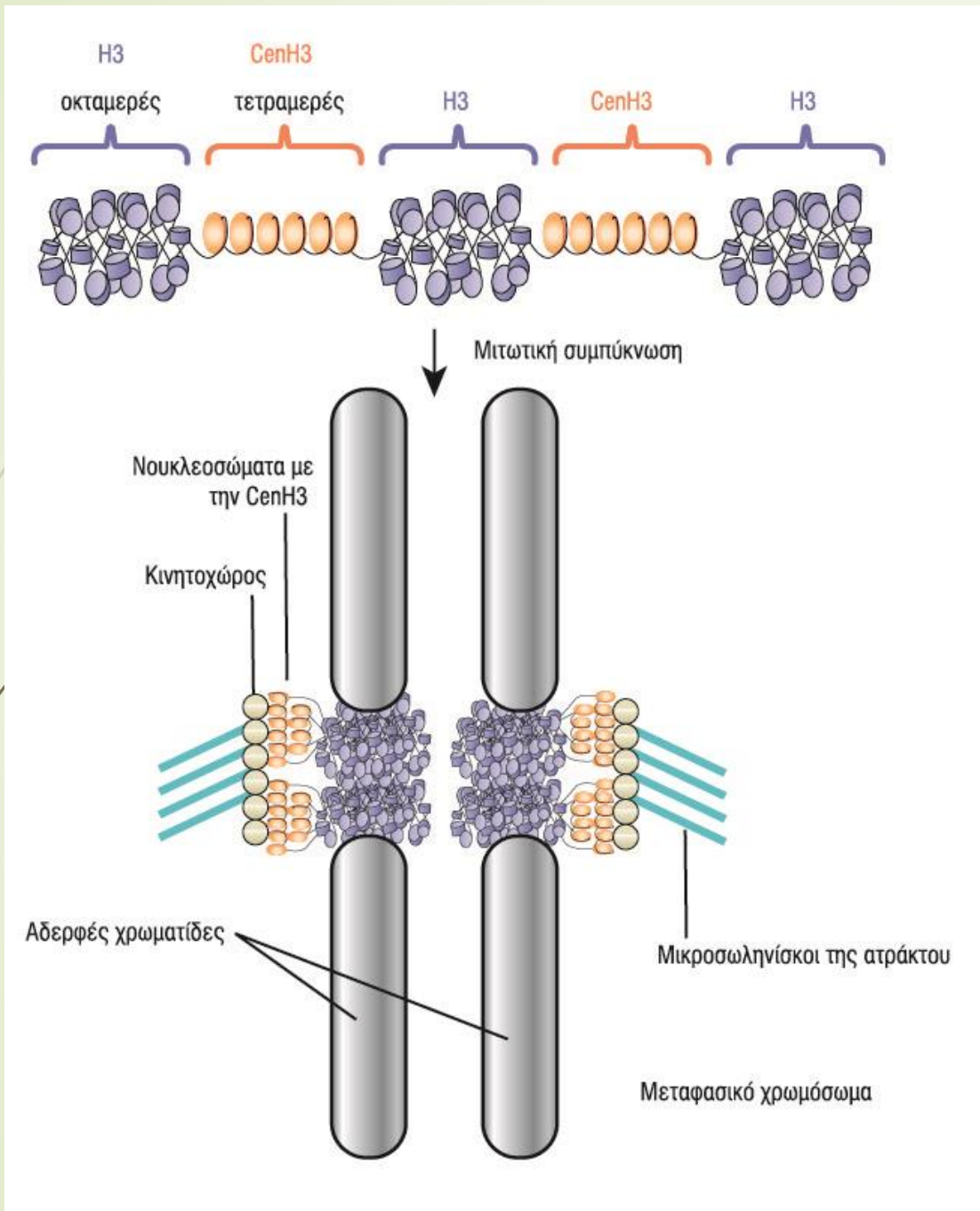
Χρωμομερή: Βαθυχρωματικά κοκκία ορατά στα χρωμοσώματα κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, ιδίως στα πρώιμα στάδια της μείωσης, όταν ένα χρωμόσωμα μπορεί να εμφανίζει ότι αποτελείται από μια σειρά χρωμομερών.

Πολυταινικά & Ψηκτροειδή χρωμοσώματα

- ✓ Οι θέσεις της γονιδιακής έκφρασης στα ψηκτροειδή χρωμοσώματα συμβαίνει στους βρόχους, που εκτείνονται από τον χρωμοσωμικό άξονα.
- ✓ Τα πολυταινικά χρωμοσώματα των διπτέρων, έχουν μια σειρά ζωνών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως κυτταρολογικός χάρτης.
- ✓ Οι θέσεις της γονιδιακής έκφρασης στα πολυταινικά χρωμοσώματα, διαστέλλεται και έτσι παρουσιάζονται οι «διογκώσεις».

Κεντρομερή

- ✓ Ένα ευκαρυωτικό χρωμόσωμα συγκρατείται στη μιτωτικό άτρακτο με την πρόσδεση των μικροσωληνίσκων στον κινητοχώρο, που σχηματίζεται στην περιοχή του κεντρομερούς.
- ✓ Τα κεντρομερή στα χρωμοσώματα των ανώτερων ευκαρυωτικών οργανισμών περιέχουν μεγάλες ποσότητες δορυφορικού DNA και συχνά σχετίζονται με περιοχές ετεροχρωματίας.



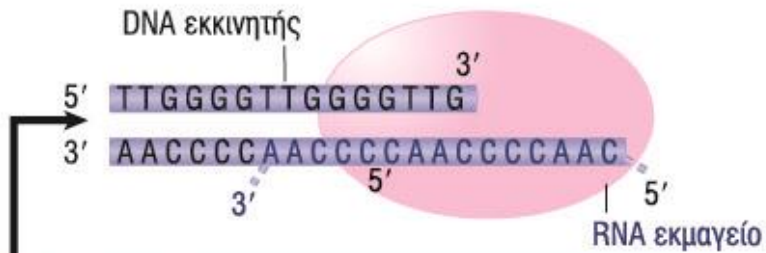
Μοντέλο της συνολικής δομής ενός τοπικού κεντρομερούς.

Τα νουκλεοσώματα που περιέχουν την παραλλαγή της κεντρομερικής H3 (CenH3, με πορτοκαλί εμφανίζονται σε συστάδες που προεξέχουν από το χρωμόσωμα και προσδέονται με τις πρωτεΐνες του κινητοχώρου, που με τη σειρά τους συνδέονται με τους μικροσωληνίσκους της ατράκτου.

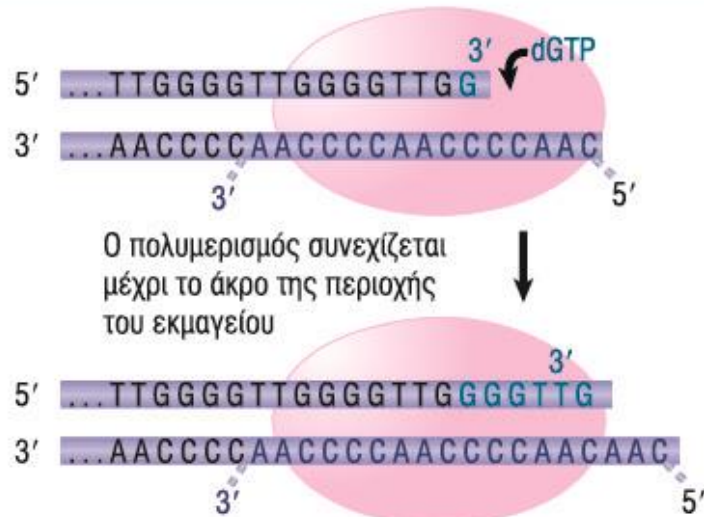
Τελομερή

- ✓ Το τελομερές απαιτείται για τη σταθερότητα του άκρου του χρωμοσώματος.
- ✓ Ένα τελομερές αποτελείται από μια απλή επανάληψη όπου μια αλυσίδα πλούσια σε G στο 3' άκρο, έχει τυπικά μια αλληλουχία (T/A)₁₋₄ και G_{>2}.
- ✓ Η πρωτεΐνη TRF2 καταλύει μια αντίδραση στην οποία η 3' επαναλαμβανόμενη μονάδα του πλούσιου σε G+T κλώνου σχηματίζει έναν βρόχο, μετατοπίζοντας το ομόλογό του σε μια ανοδική περιοχή του τελομερούς.
- ✓ Τα τελομερή προωθούν τη σύζευξη, τη σύναψη και τον ανασυνδυασμό κατά τη διάρκεια της μείωσης, μέσω συνδέσμων προς τον κυτταροσκελετό και των πρωτεϊνών του πυρηνικού φακέλου.

Πρόσδεση: Το RNA εκμαγείο ζευγαρώνει με τον DNA εκκινητή



Πολυμερισμός: Το RNA εκμαγείο κατευθύνει την προσθήκη νουκλεοτιδίων στο 3' άκρο του DNA



Μετατόπιση: Το ένζυμο μετακινείται στο 3' άκρο του εκμαγείου



Δράση τελομεράσης

Η τελομεράση επανατοποθετείται από μόνη της, μέσω ζευγών βάσεων, μεταξύ του RNA εκμαγείου και του προεξέχοντος μονόκλωνου εκκινητή DNA. Προσθέτει τις βάσεις G και T μία κάθε φορά στον εκκινητή, όπως αυτό καθοδηγείται από το εκμαγείο. Ο κύκλος ξεκινά ξανά όταν μία επαναλαμβανόμενη μονάδα έχει πλήρως προστεθεί.

Τελομερή

- ✓ Η τελομεράση χρησιμοποιεί το 3'-OH της τελομερικής αλυσίδας, πλούσιας σε G+T και του RNA εκμαγείου, για να προσθέσει διαδοχικές επαναλήψεις (5'-TTAGGG-3' στους ανθρώπους) στο άκρο 3' κάθε χρωμοσωμικού άκρου.
- ✓ Η τελομεράση χρησιμοποιεί αντίστροφη μεταγραφάση για να επεκτείνει τα άκρα των χρωμοσωμάτων και να λύσει το λεγόμενο πρόβλημα της αντιγραφής του άκρου.
- ✓ *Η τελομεράση εκφράζεται σε ενεργά διαιρούμενα κύτταρα και δεν εκφράζεται σε διαφοροποιημένα κύτταρα.*
- ✓ *Η απώλεια των τελομερών έχει ως αποτέλεσμα τη γήρανση.*
- ✓ Η διαφυγή από τη γήρανση μπορεί να συμβεί είτε όταν η τελομεράση επανενεργοποιηθεί ή μέσω άνισου ομόλογου ανασυνδυασμού για αποκατάσταση των τελομερών.



Χρωματίνη

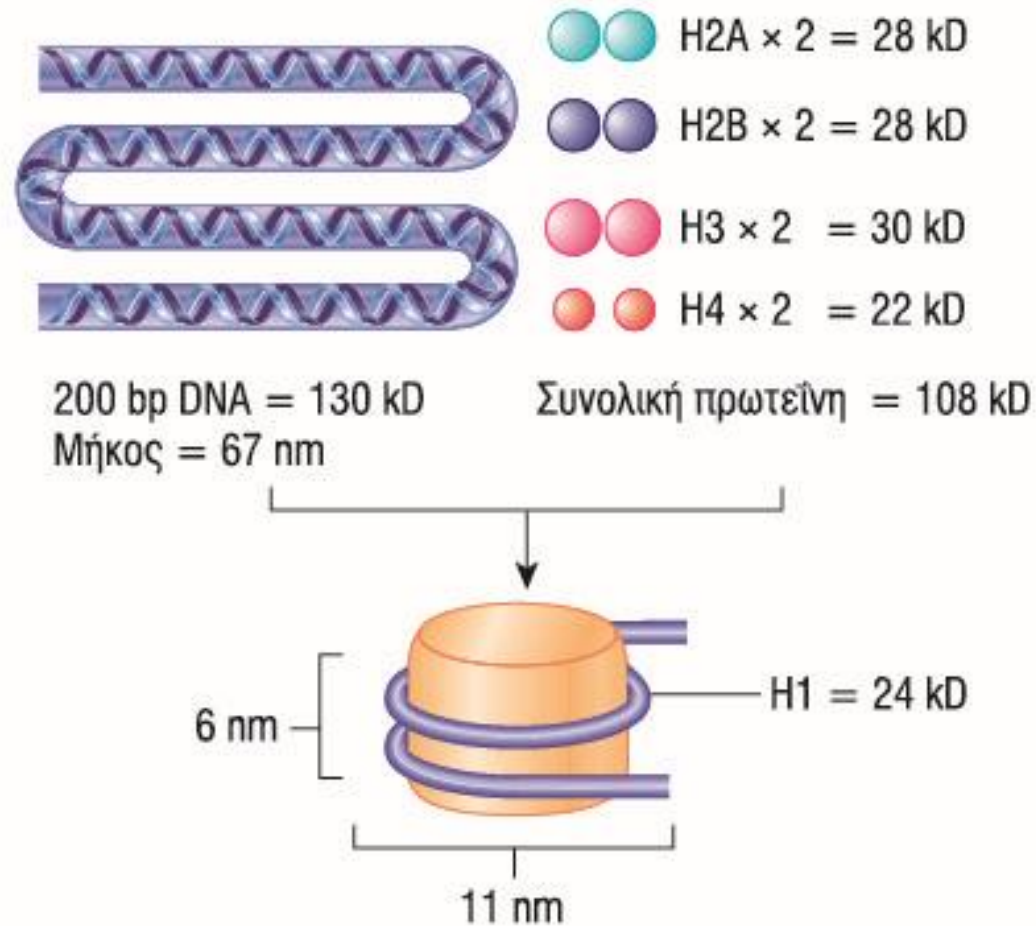
Το νουκλεόσωμα

- ✓ Η μικροκοκκική νουκλεάση κόβει το συνδετικό DNA και απελευθερώνει μεμονωμένα νουκλεοσώματα από τη χρωματίνη.
- ✓ Περισσότερο από το 95% του DNA ανακτάται από τα νουκλεοσώματα ή τα πολυμερή νουκλεοσωμάτων όταν η μικροκοκκική νουκλεάση κόβει το DNA της χρωματίνης.
- ✓ Το μήκος του DNA ανά νουκλεόσωμα ποικίλλει σε συγκεκριμένους ιστούς ή είδη με ένα εύρος που κυμαίνεται από 154 έως 260 bp.

Το νουκλεόσωμα

- ✓ Το DNA του κεντρικού σωματίου έχει μήκος 145-147 bp, ενώ το συνδετικό DNA που συνδέει τα νουκλεοσώματα κυμαίνεται από 7 έως 113 bp σε μήκος.
- ✓ Ένα νουκλεόσωμα περιλαμβάνει περίπου 200 bp DNA και δύο αντίγραφα κάθε κεντρικής ιστόνης (H2A, H2B, H3 και H4).
- ✓ Το DNA τυλίγεται γύρω από την εξωτερική επιφάνεια του πρωτεϊνικού οκταμερούς.

Το νουκλεόσωμα

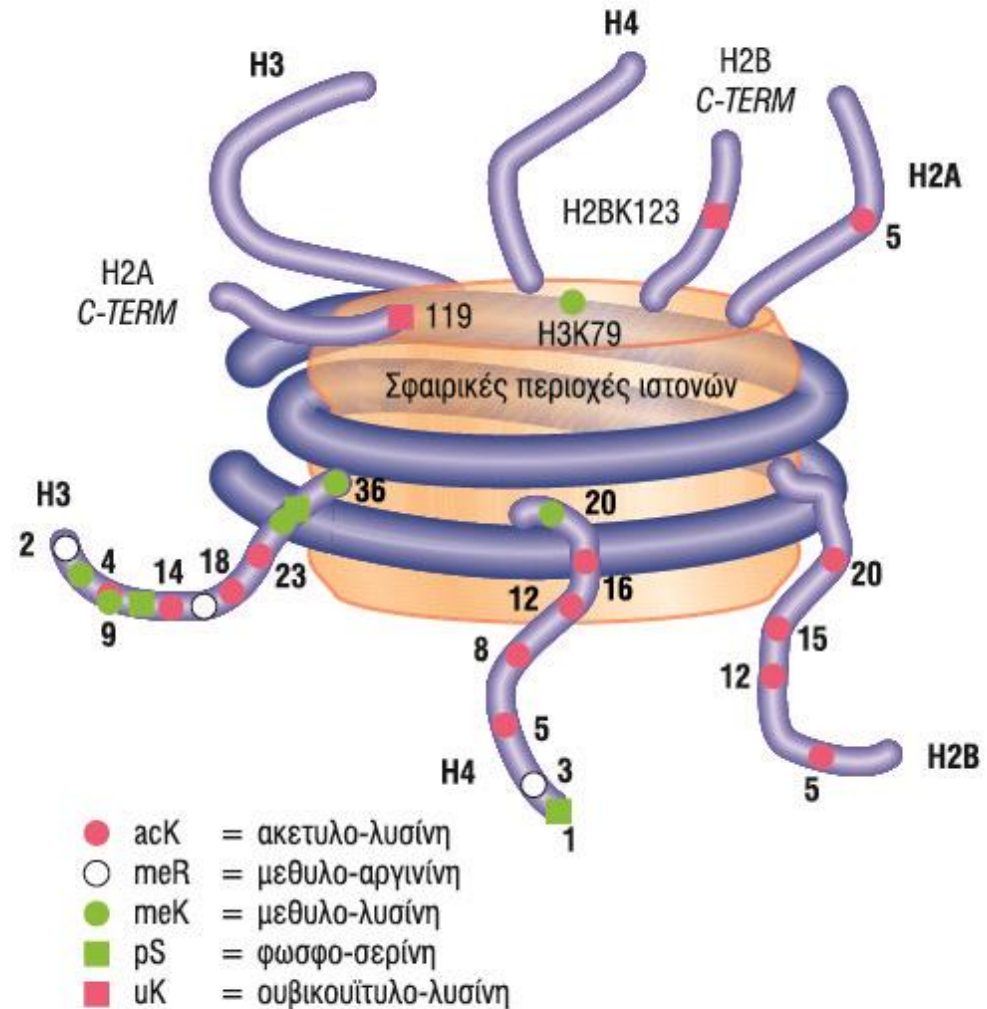


Το νουκλεόσωμα αποτελείται από περίπου ίσες μάζες DNA και ιστονών (συμπεριλαμβανομένων των συνδετικών ιστονών όπως η H1).

Το νουκλεόσωμα

- ✓ Το οκταμερές ίστονών έχει δομή τετραμερούς $H3_2-H4_2$ που συνδέεται με δύο διμερή $H2A-H2B$.
- ✓ Κάθε ιστόνη έχει εκτεταμένη διασυναρμολόγηση με το ζευγάρι της.
- ✓ Όλες οι κεντρικές ιστόνες έχουν το δομικό μοτίβο αναδίπλωσης ιστόνης. Οι N- και C-τελικές ουρές εκτείνονται έξω από το νουκλεόσωμα.
- ✓ Η H1 συνδέεται με το συνδετικό DNA και τοποθετείται στο σημείο όπου το DNA εισέρχεται ή εξέρχεται από το νουκλεόσωμα.

Το νουκλεόσωμα



Οι ουρές των ιστονών (και μερικές φορές οι κεντρικές περιοχές) μπορούν να ακετυλιωθούν, να μεθυλιωθούν, να φωσφορυλιωθούν και να ουβικουΐτινυλιωθούν σε πολλές θέσεις.

Κώδικας των Ιστονών

ΠΙΝΑΚΑΣ 8.1 Οι τροποποιήσεις των ιστονών και οι λειτουργίες τους

Οι τροποποιημένες θέσεις των ιστονών μπορούν να διαθέτουν ένα μόνο τύπο τροποποίησης ή μπορεί να τροποποιηθούν εναλλακτικά υπό διαφορετικές συνθήκες. Οι διαφορετικές λειτουργίες έχουν συσχετιστεί με μερικές εξειδικευμένες τροποποιήσεις

Ιστόνη	Θέση	Τροποποίηση	Λειτουργία(ες)
H3	K4	Ακετυλίωση	Ενεργοποίηση μεταγραφής
	K9	Μεθυλίωση	Η καταστολή της μεταγραφής προάγει τη μεθυλίωση του DNA
	K9	Ακετυλίωση	Ενεργοποίηση μεταγραφής
	S10	Φωσφορυλίωση	Συμπύκνωση των χρωμοσωμάτων, ενεργοποίηση της μεταγραφής
	K14	Ακετυλίωση	Ενεργοποίηση μεταγραφής
	K36	Μεθυλίωση	Καταστολή της μεταγραφής
	K79	Μεθυλίωση	Ενεργοποίηση μεταγραφής
	K27	Μεθυλίωση	Καταστολή της μεταγραφής
H4	R3	Μεθυλίωση	Ενεργοποίηση μεταγραφής
	K5	Ακετυλίωση	Συναρμολόγηση νουκλεοσώματος
	K16	Ακετυλίωση	Αναδίπλωση ινιδίου χρωματίνης, ενεργοποίηση της μεταγραφής
H2A	K119	Ουβικουΐτινυλίωση	Καταστολή της μεταγραφής

Κώδικας των ιστονών

- ✓ Οι ιστόνες τροποποιούνται τόσο στην ουρά όσο και στην κεντρική τους περιοχή με μεθυλίωση, ακετυλίωση, φωσφορυλίωση και άλλες ομοιοπολικές τροποποιήσεις.
- ✓ Η ακετυλίωση και η φωσφορυλίωση μειώνουν το συνολικό θετικό φορτίο των ιστονών και μπορούν να αλλάξουν άμεσα τη δομή της χρωματίνης.
- ✓ Ειδικές τροποποιήσεις σε συγκεκριμένα κατάλοιπα ιστόνης μπορούν να δημιουργήσουν θέσεις πρόσδεσης για μη-ιστονικές πρωτεΐνες και σχετίζονται με διαφορετικές λειτουργικές καταστάσεις της

Παραλλαγές των ιστονών

H2A Παραλλαγές

H2A N-  -C

Κανονική-τυπική κεντρική ιστόνη

H2AZ N-  -C

Γονιδιακή έκφραση,
διαχωρισμός χρωμοσωμάτων

H2AX N-  -C

Επιδιόρθωση και ανασυνδυασμός του DNA,
κύρια κεντρική ιστόνη στη ζύμη

H2ABbd N-  -C

Μεταγραφική ενεργοποίηση;

macroH2A N-  -C

Απενεργοποίηση χρωμοσώματος X,
καταστολή μεταγραφής

H2B Παραλλαγές

H2B N-  -C

Κανονική-τυπική κεντρική ιστόνη

spH2B N-  -C

Πακετάρισμα χρωματίνης σπέρματος

H3 Παραλλαγές

H3 N-  -C

Κανονική-τυπική κεντρική ιστόνη

CenH3 N-  -C

Συναρμολόγηση κινητοχώρου

H3.3 N-  -C

Αντικατάσταση κατά την
ενεργή μεταγραφή

Παραλλαγές των ιστονών

- ✓ Οι κύριες κεντρικές ιστόνες περιέχουν μια συντηρημένη επικράτεια αναδίπλωσης της ιστόνης (histone-fold domain, HFD).
- ✓ Στην παραλλαγή της ιστόνης H3.3, τα κατάλοιπα που διαφέρουν από την κύρια ιστόνη H3 (επίσης γνωστή ως H3.1) επισημαίνονται με κίτρινο χρώμα.
- ✓ Η κεντρομερική ιστόνη CenH3 (Cse4 στη ζύμη, CENP-A σε ανώτερους ευκαρυώτες) διαθέτει ένα μοναδικό N-άκρο, το οποίο δεν μοιάζει με τις άλλες κεντρικές ιστόνες.
- ✓ Οι περισσότερες παραλλαγές της H2A περιέχουν εναλλακτικά C-άκρα, εκτός από την H2ABbd, η οποία περιέχει ένα διακριτό N-άκρο.
- ✓ Η ιστόνη srH2B που βρίσκεται αποκλειστικά σε σπερματικά κύτταρα, διαθέτει ένα μακρύ N-άκρο.