
Spis treści

Część I Wprowadzenie do epigenetyki i regulacji epigenetycznej

1

1 Zjawiska epigenetyczne u grzybów, roślin i zwierząt

3

- Selektywna aktywność genów to podstawowe zjawisko warunkujące różnicowanie komórek i tkanek w trakcie rozwoju organizmu 4
- Koncepcja jednego genomu i wielu epigenomów 4
- Pamięć epigenetyczna 5
- Epigenetyka a zdrowie człowieka 6
- Podsumowanie rozdziału 6

2 Ogólna organizacja chromatyny

8

- Organizacja DNA i histonów w nukleosomie 8
- Składanie włókien chromatynowych 11
- Różne stany kondensacji włókna chromatynowego i zmiany od jednego stanu do drugiego 12
- Różne oblicza chromatyny 13
 - Euchromatyna versus heterochromatyna 14
 - Biologia molekularna heterochromatyny 16
 - Euchromatyna i heterochromatyna zajmują określone miejsca w jądrze 17
- Transkrypcja regionów heterochromatynowych jest opóźniona 17
- Podsumowanie rozdziału 17
- Ramka 2.1 Sekwencje powtórzone i elementy transpozycyjne 15

3 Ogólny mechanizm transkrypcji genów

18

- Kompleks preinicjacyjny 19
- Inicjacja transkrypcji 20
- Uwolnienie promotora i wczesna elongacja 23
- Pauzowanie 23
- Elongacja produktywna 24
- Kotranskrypcyjne przetwarzanie RNA 26
 - Czapczkowanie 26
 - Splicing transkryptu 28
 - Terminacja transkrypcji i przetwarzanie końca 3' transkryptu 28
- Odzyskiwanie polimerazy i reinicjacja transkrypcji 32
- Podsumowanie rozdziału 32
- Ramka 3.1 Kompleks mediatora 22

Ramka 3.2 Fosforylacja seryny 2	25
Ramka 3.3 Dwa przykłady funkcji regulatorowej pełnionej przez splicing alternatywny	29

Część II Regulacja transkrypcji przez mechanizmy epigenetyczne **35**

4 Modyfikacje i remodeling chromatyny **37**

Transkrypcja genów z uwzględnieniem roli chromatyny	37
Potranslacyjne modyfikacje histonów (<i>post-translational modifications</i> , PTM)	38
Acetylacja	39
Metylacja	41
Fosforylacja	42
Ubikwitynacja	44
Sumoilacja	45
Glikozylacja	45
ADP-rybozylacja	45
Hydroksyizobutyrylacja	46
Kompleksy remodelujące	46
Warianty histonowe i rotacja nukleosomów	49
Warianty histonu H3	49
Warianty histonu H2A	49
Warianty histonu H2B	51
Warianty histonu H1	51
Modyfikacje DNA	52
Podsumowanie rozdziału	53
Ramka 4.1 Przykłady chorób człowieka związanych z modyfikacjami histonowymi i DNA	53

5 Epigenetyczne zmiany chromatyny i cykl transkrypcji **56**

Rola kompleksów remodelujących	57
Fosforylacja polimerazy RNA	58
Rola kowalencyjnych modyfikacji histonowych	59
Acetylacja histonów	59
Metylacja histonów	60
Transkrypcja bez modyfikacji kowalencyjnych	61
Rola wariantów histonowych	61
Interakcje pomiędzy czynnikami regulującymi transkrypcję	62
Zmiany epigenetyczne na wzmacniaczach	62
Promotory biwalentne	63
Wiele genów podlega ekspresji monoallelicznej	63
Heterogeniczna ekspresja genów w komórkach danej tkanki	64
Represja transkrypcji	64
Transkrypcyjny układ genomu	64
Podsumowanie rozdziału	65

6 Rola RNA niekodujących	67
Długie niekodujące RNA	67
lncRNA i lincRNA represjonują lub wzmacniają transkrypcję genów	68
Niektóre lncRNA transkrybowane ze wzmacniaczy sprzyjają wiązaniu tych modułów regulatorowych z ich genami docelowymi	69
lincRNA może wywierać wpływ na aktywność genów poprzez bezpośrednie interakcje z kofaktorami transkrypcyjnymi	70
lincRNA wpływają na organizację topologiczną chromatyny	70
Krótkie niekodujące RNA	70
MikroRNA (miRNA)	71
Endogenne małe interferencyjne RNA (siRNA)	71
RNA oddziałujące z Piwi (piRNA)	71
Małe jądrowe RNA (snRNA)	72
Niekodujące RNA pochodzące z tRNA	73
Antysensowne niekodujące RNA to częsty produkt uboczny transkrypcji	73
Edytowanie RNA	73
Podsumowanie rozdziału	74
Ramka 6.1 Elementy transpozycyjne	75
7 Utrzymywanie stanu aktywnego i nieaktywnego	77
Produkty PcG zapobiegają niewłaściwej ekspresji genów <i>HOX</i>	78
W aktywności PcG pośredniczą represyjne kompleksy białkowe	79
Mechanizm represji PcG	80
PRC2	81
PRC1	81
Białka PcG zmieniają trójwymiarową strukturę genomu	81
Represja zachodzi także bez udziału kompleksów PRC	82
Odpowiednie poziomy ekspresji genów homeotycznych utrzymują geny TrxG	82
Działanie kompleksów TrxG polega na zapobieganiu wyciszeniu przez PcG	82
Białka TrxG uczestniczą w ogólnym procesie transkrypcji	83
Rola kohezyny	85
Transwekcja	85
Paramutacja – specyficzny przypadek transwekcji u roślin	86
Podsumowanie rozdziału	87
8 Metylacja DNA a ekspresja genów	88
Wyciszenie przez metylację DNA	89
Rola metylacji DNA w regulacji genów jednokopiiowych	89
Związek metylacji DNA z modyfikacjami histonów	90
Imprinting genomowy	91
Epigenetyczne mechanizmy imprintingu	94
Transmisja alleli imprintowanych	95
Losowa ekspresja monoalleliczna	96
Podsumowanie rozdziału	97
Ramka 8.1 Zespół Retta	88
Ramka 8.2 Choroby związane z imprintingiem	91

9 Regulacja domen i całych chromosomów	98
Regulacja transkrypcji klastrów genów	98
Geny β -globiny	98
Geny rRNA i jąderko	99
Geny histonowe	101
Regulacja transkrypcji całych chromosomów	101
Kompensacja dawki u <i>Drosophila melanogaster</i>	102
Kompensacja dawki u <i>Caenorhabditis elegans</i>	105
Kompensacja dawki u ssaków	106
Kompensacja dawki u ptaków	111
Następstwem kompensacji dawki jest duplikacja genów	111
Podsumowanie rozdziału	111
Ramka 9.1 Aneuploidalność u człowieka	108

Część III Zależności między procesem transkrypcji a strukturami jądrowymi **113**

10 Architektura genomu	115
Dowody potwierdzające istnienie terytoriów chromosomowych	115
Ułożenie CT w jądrze	115
Domeny chromatyny	116
Promotory łączą się fizycznie z odległymi od nich wzmacniaczami	116
Izolatory ograniczają aktywność wzmacniaczy	118
Izolatory dzielą genom na jednostki funkcjonalne	120
Domeny powiązane topologicznie (TAD)	120
Wypełnianie jako podstawowy mechanizm powstawania TAD	123
Wizualizowanie TAD w chromosomach politenicznych <i>Drosophila</i>	124
Powstawanie TAD w początkowych fazach rozwoju organizmu	124
Ciała izolatorowe i ciała PcG	125
Regulacja transkrypcji i replikacji DNA może odbywać się przez relokację genów w inne obszary jądra	126
Podsumowanie rozdziału	126
Ramka 10.1 Techniki 3C	117
Ramka 10.2 Multipleksowy test reporterowy	122
11 Otoczką jądrową	128
Błony wewnętrzna i zewnętrzna	128
Otoczka jądrowa w kontekście cyklu komórkowego	128
Błaszka jądrowa	129
Błaszka to siatka włókien białkowych składająca się głównie z lamin	129
Połączenie genomu z blaszką jądrową	129
Transkrypcyjne i epigenetyczne własności genów związanych z blaszką jądrową	130
LAD fakultatywne	130
Kompleksy porów jądrowych	131
Kompleksy porów jądrowych (NPC) to duże struktury wielobiałkowe	131

Pory jądrowe biorą udział w regulacji ekspresji genów	132
Podsumowanie rozdziału	133

12 Jąderko 134

Biogeneza rybosomu	134
Jąderko jako środowisko wyciszania genów	136
Jąderko jako miejsce wielu zróżnicowanych procesów molekularnych	137
Składanie telomerazy	137
Regulacja stabilności p53	138
Modyfikacje i przetwarzanie RNA nierybosomowych	138
Podsumowanie rozdziału	138

13 Ciałka jądrowe 140

Przedział okołojądrowy	140
Ciałka Cajala	140
Bliźniacze ciała Cajala (Gems) i ciała związane z genami histonowymi (HLB)	141
Nadmiar czy współpraca? Przechowywanie czy aktywne przetwarzanie?	142
Cetki jądrowe	142
Paracetki	143
Ciałka jądrowe PML	144
Jądrowe ciała stresu	145
Fabryki transkrypcyjne	145
Dynamiczny związek między polimerazami a jednostkami transkrypcji	145
Kolokalizacja genów w fabrykach transkrypcyjnych może prowadzić do ich koregulacji	146
Jak powstają fabryki transkrypcyjne?	147
Podsumowanie rozdziału	147

Część IV Dziedziczenie struktury chromatyny i stany funkcjonalne 149

14 Replikacja chromatyny 151

Ogólny opis replikacji DNA	151
Koordynacja replikacji DNA za pomocą syntezy histonów i składania nukleosomów	154
Błędy zachodzące podczas replikacji DNA	154
Odpowiedź na uszkodzenie DNA	155
Replikacja chromosomów w kontekście organizacji jądra	156
Podsumowanie rozdziału	157

15 Naprawa DNA i stabilność genomowa 159

Naprawa niesparowanych zasad	159
Naprawa przez wycinanie zasady i naprawa przez wycinanie nukleotydu	160
Pęknięcia DNA	162
Naprawa pęknięcia jednej nici	162
Naprawa pęknięcia obu nici	162
Wykrycie pęknięcia obu nici	163

Szlak niehomologicznego łączenia końców	164
Szlak rekombinacji homologicznej	164
Modyfikacje epigenetyczne zachodzące podczas naprawy pęknięcia obu nici	165
Konformacja chromatyny w miejscu pęknięcia obu nici	166
Trójwymiarowa struktura pęknięcia obu nici	166
Podsumowanie rozdziału	167
16 Dziedziczenie modyfikacji chromatyny w kontekście cyklu komórkowego	168
Czynniki i kofaktory transkrypcyjne	168
Metylacja DNA	169
Modyfikacje histonowe	169
Odtworzenie krajobrazu chromatyny w komórkach potomnych	171
Pozycjonowanie nukleosomów po replikacji DNA	171
Transmisja domen pętlowych z komórki rodzicielskiej do komórek potomnych	171
Epigenetyczna charakterystyka centromerów	171
Podsumowanie rozdziału	173
17 Komórki macierzyste	175
Cechy komórek macierzystych	175
Komórki totipotencjalne	175
Komórki pluripotencjalne	176
Multipotencjalne dojrzałe komórki macierzyste	178
Koncepcja niszy komórek macierzystych	179
Utrzymanie pluripotencjalności podczas proliferacji komórek macierzystych	181
Znaczniki epigenetyczne właściwe dla różnicowania i samoodnawiania komórek macierzystych	181
Rola RNA niekodujących	182
Dezaktywacja chromosomu X w żeńskich komórkach macierzystych	183
Architektura chromatyny w komórkach macierzystych	184
Podsumowanie rozdziału	185
18 Reprogramowanie jądra i indukowana pluripotencjalność	186
Metody reprogramowania komórek somatycznych	187
Molekularne aspekty procesu reprogramowania	188
Zmiany epigenetyczne zachodzące w procesie reprogramowania	190
Modyfikacje histonów	190
Metylacja DNA	190
Terapeutyczne zastosowania iPSC	190
Podsumowanie rozdziału	191
19 Dziedziczenie transgeneracyjne cech epigenetycznych	193
Następstwa w życiu dorosłym ekspozycji płodu na określone czynniki środowiskowe	193
Transgeneracyjna transmisja epigenetyczna	194
Stres fizjologiczny i przewlekłe choroby metaboliczne	195
Dysruptory endokrynne	196

Efekty neurorozwojowe, behawioralne i psychiatryczne	197
Mechanizmy dziedziczenia transgeneracyjnego	198
Metylacja DNA	198
Modyfikacje histonowe	198
Dziedziczenie epigenetyczne musi przewyżczyć zjawisko reprogramowania	199
Małe niekodujące RNA	201
Podsumowanie rozdziału	203
Ramka 19.1 Parametry epigenetycznego dziedziczenia transgeneracyjnego	194

CZĘŚĆ V Epigenetyka, zdrowie i rozwój człowieka 205

20 Starzenie, starzenie komórkowe i nowotwory: znaczenie niestabilności genomowej, homeostazy komórkowej i telomerów	207
Niestabilność genomu	207
DNA mitochondrialny (mtDNA)	209
Zmiany homeostazy komórkowej	210
Telomery	211
Biogeneza telomeru	211
Ochrona telomeru	213
Kontrola poziomu telomerazy i długości telomerów	213
Rola telomerów w procesie starzenia i procesach nowotworowych	214
Podsumowanie rozdziału	215
21 Starzenie, starzenie komórkowe i nowotwory: zmiany epigenetyczne i remodeling jądra	216
Zmiany w metylacji DNA	216
Zmiany w modyfikacjach histonowych	217
Zmiany w wariantach histonów	219
Remodeling chromatyny	220
Zmiany w architekturze jądra	221
Zmiany w rozmiarze i kształcie jądra	221
Zmiany w aranżacji chromosomów	221
Zmiany w kompartmentcie A (aktywnym) i B (nieaktywnym)	221
Zmiany w rozmiarze jąderka	222
Zmiany w organizacji topologicznej genomu	222
Rola niekodujących RNA	223
Starzenie komórkowe (replikacyjne) jako wrodzona strategia ochrony przez nowotworem	224
Podsumowanie rozdziału	225
22 Rozwój i jego dysfunkcje	226
Regulacja neuronalna procesu uczenia i zapamiętywania	226
Rozwój układu nerwowego	226
Uczenie i zapamiętywanie	226
Mechanizmy molekularne odpowiedzialne za wytworzenie i konsolidację pamięci	227

197	Zmiany epigenetyczne związane z uczeniem i zapamiętywaniem	228
198	Metylacja DNA	229
198	Remodeling chromatyny	229
198	Niekodujące RNA	229
199	Topologia genomu	230
201	Choroby umysłowe	231
202	Rozwój i dysfunkcje układu sercowo-naczyniowego	232
203	Regulacja epigenetyczna różnicowania serca	232
204	Choroby układu sercowo-naczyniowego	233
205	Epigenetyka a choroby układu odpornościowego	234
206	Toczyń rumieniowaty układowy (SLE)	236
207	Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)	238
208	Podsumowanie rozdziału	239
209	Ramka 22.1 Interferony i interleukiny	237
210	Literatura	242
211	Indeks	321
212		
213		
214		
215		
216		
217		
218		
219		
220		
221		
222		
223		
224		
225		
226		
227		
228		
229		
230		
231		
232		
233		
234		
235		
236		
237		
238		
239		
240		
241		
242		
243		
244		
245		
246		
247		
248		
249		
250		
251		
252		
253		
254		
255		
256		
257		
258		
259		
260		
261		
262		
263		
264		
265		
266		
267		
268		
269		
270		
271		
272		
273		
274		
275		
276		
277		
278		
279		
280		
281		
282		
283		
284		
285		
286		
287		
288		
289		
290		
291		
292		
293		
294		
295		
296		
297		
298		
299		
300		
301		
302		
303		
304		
305		
306		
307		
308		
309		
310		
311		
312		
313		
314		
315		
316		
317		
318		
319		
320		
321		
322		
323		
324		
325		
326		
327		
328		
329		
330		
331		
332		
333		
334		
335		
336		
337		
338		
339		
340		
341		
342		
343		
344		
345		
346		
347		
348		
349		
350		
351		
352		
353		
354		
355		
356		
357		
358		
359		
360		
361		
362		
363		
364		
365		
366		
367		
368		
369		
370		
371		
372		
373		
374		
375		
376		
377		
378		
379		
380		
381		
382		
383		
384		
385		
386		
387		
388		
389		
390		
391		
392		
393		
394		
395		
396		
397		
398		
399		
400		
401		
402		
403		
404		
405		
406		
407		
408		
409		
410		
411		
412		
413		
414		
415		
416		
417		
418		
419		
420		
421		
422		
423		
424		
425		
426		
427		
428		
429		
430		
431		
432		
433		
434		
435		
436		
437		
438		
439		
440		
441		
442		
443		
444		
445		
446		
447		
448		
449		
450		
451		
452		
453		
454		
455		
456		
457		
458		
459		
460		
461		
462		
463		
464		
465		
466		
467		
468		
469		
470		
471		
472		
473		
474		
475		
476		
477		
478		
479		
480		
481		
482		
483		
484		
485		
486		
487		
488		
489		
490		
491		
492		
493		
494		
495		
496		
497		
498		
499		
500		