
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
Potrancyjne modyfikacje histonów (<i>post-translational modifications</i> , PTM)	38
Acetylacja	39
Metylacja	41
Fosforylacja	42
Ubikwitynacja	44
Sumoilaacja	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 wyciszaniu przez PcG	82
Białka TrxG uczestniczą w ogólnym procesie transkrypcji	83
Rola kohezyny	85
Transwekcja	85
Paramutacje – specyficzny przypadek transwekcji u roślin	86
Podsumowanie rozdziału	87
8 Metylacja DNA a ekspresja genów	88
Wyciszanie 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
Wypętlanie 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 Otoczka jądrowa	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 okołojąderkowy	140
Ciałka Cajala	140
Bliźniacze ciała Cajala (Gems) i ciała związane z genami histonowymi (HLB)	141
Nadmiar czy współpraca? Przechowywanie czy aktywne przetwarzanie?	142
Cętki jądrowe	142
Paracętki	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 endokryne	196

Efekty neurorozwojowe, behawioralne i psychiatryczne	197
Mechanizmy dziedziczenia transgeneracyjnego	198
Metylacja DNA	198
Modyfikacje histonowe	198
Dziedziczenie epigenetyczne musi przewyciężyć 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 kompartmencie 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
203	Rozwój i dysfunkcje układu sercowo-naczyniowego	232
203	Regulacja epigenetyczna różnicowania serca	232
194	Choroby układu sercowo-naczyniowego	233
	Epigenetyka a choroby układu odpornościowego	234
	Toczeń rumieniowaty układowy (SLE)	236
202	Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)	238
	Podsumowanie rozdziału	239
	Ramka 22.1 Interferony i interleukiny	237
207	Literatura	242
207	Indeks	321