

## 5 дәріс

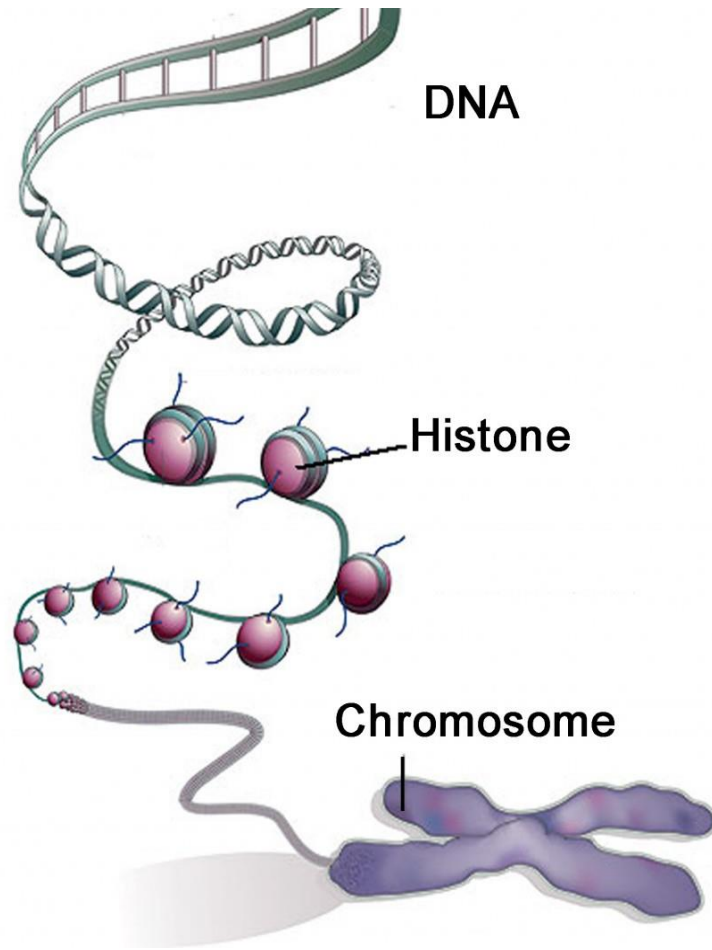
Хромосомалардың химиялық құрамы:

- гистондар;
- гистон емес белоктар.

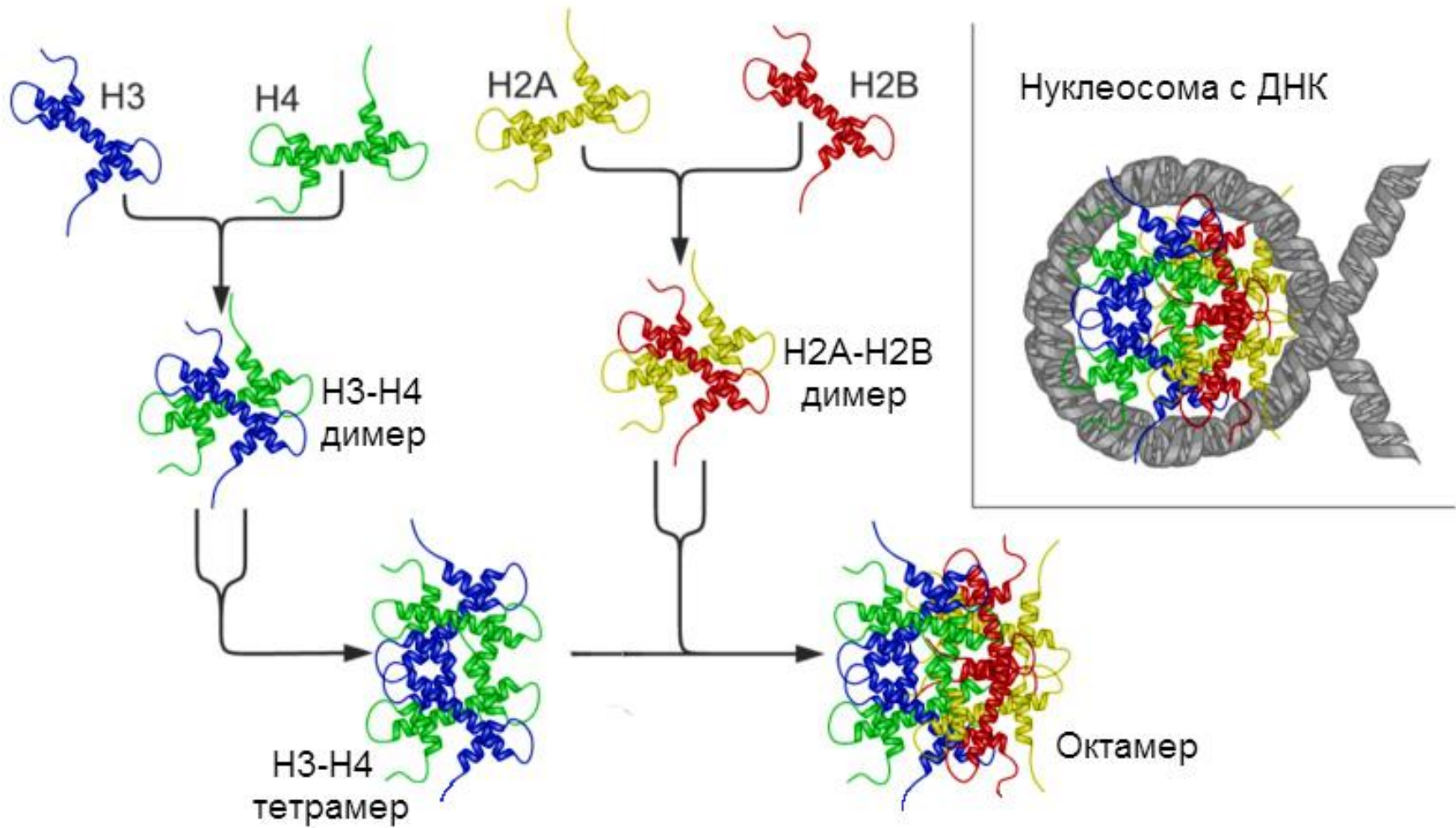
Дәріскер – Қалимағамбетов А.М., б.ғ.к., молекулалық биология және генетика кафедрасы



# Гистондар



- **Гистондар** - негізгі функцияларды орындайтын ядролық белоктардың кең тобы: олар ядрода ДНҚ тізбектерінің орналасуын, сонымен бірге транскрипция, репликация және репарация ядролық процестердің эпигенетикалық реттелуіне қатысады.
- **H1 / H5, H2A, H2B, H3, H4** гистондарының бес түрі бар.



## ГИСТОНДАР

- Гистондар **H2A, H2B, H3, H4**, (ағылш. тілі *core* — өзек) нуклеосоманы құрайды - ДНҚ тізбегі оралған белок глобуласы. Гистон **H1 / H5**, байланыстырушы деп аталады ((ағылш. тілі *link* — байланыс), ол нуклеосоманың сыртқы жағында байланысады, ДНҚ тізбегін қатырады. Хроматинде гистонның құрғақ салмағы 25-40% құрайды.
- **H2A, H2B, H3** және **H4** гистондардың әр бірі екі молекулалар бойынша октамер құрайды. Оның сыртында 147 негіздер жұбынан тұратын ДНҚ оралады.
- Диаметрі **7 нм** бар бөлшек *нуклеосома* деп аталады. Екі нуклеосомаларды қосатын ДНҚ **H1** линкерлық гистонмен байланыс жасайды. Нуклеосомаға арналған ДНҚ фрагменттің ұзындығы орта есеппен 200 н.ж. құрайды.



## Нуклеосоманың құрылымы

- ДНҚ және нуклеосомалық гистондар тығыз байланысты: әр нуклеосомада ДНҚ мен гистондардың арасында 142 сутегі байланысы пайда болады.
- Бұл байланыстардың жартысы гистондардың аминқышқылдарының негізгі тізбегі мен ДНҚ-ың қант фосфаты негізіндегі фосфодиэфирлік топтар арасында орын алады.
- Белоктармен ДНҚ-ның сутегі байланыстарынан басқа нуклеосомалар көптеген гидрофобтық өзара әрекеттесуін және тұздық мостиктерді қамтамасыз етеді.
- Мысалы, гистондарды байытатын лизин мен аргинин аминқышқылдарының оң зарядтары ДНҚ ядросының теріс зарядын тиімді түрде бейтараптандырады.



## Өзектік (коралық) гистондардың құрылымы

- **H3** және **H4**, **H2A** және **H2B** гистондары өзара бір-бірін таниды.
- Спиральді домендер өзара әрекеттеседі және гетеродимерлерді **H3-H4** пен **H2A-H2B** құрайды.
- Бірінші димерден өз кезегінде тетрамера **(H3-H4)<sub>2</sub>** қалыптасады.
- Тетрамера **(H3-H4)<sub>2</sub>** және екі димер **H2A-H2b** гистондық *октамераны* құрайды, нуклеосоманың өзегін.
- Нуклеосомада сына (клин) нысаны бар. Оның тар бөлігі **(H3-H4)<sub>2</sub>** және кең бөлігі тетрамера **(H3-H4)<sub>2</sub>** жақтарында орналасқан екі димерден **H2A-H2B** тұрады және бір-бірімен өзара әрекеттеспейді.
- Нуклесомалық октамерге оралған барлық ДНҚ-ның шамасы 80 н.ж. **(H3-H4)<sub>2</sub>** тетрамерамен байланысты және шамасы 40 н.ж. **H2A-H2B** димермен.



## ӨЗЕКТІК (КОРАЛЫҚ) ГИСТОНДАРДЫҢ ҚҰРЫЛЫМЫ

- **H2A, H2B, H3** және **H4** гистондардың молекулалық массалары 10 - 15 кДа. Олардың құрамы оң зарядталған **лизин** және **аргинин** амин қышқылдарына байытылған.
- Оң зарядталған амин қышқылдары, негізінен гистондардың шеткі, құйрық тәрізді, **амин (N-)** және **карбоксил (C-)** бөлшектерінде орналасады.
- Ұзындығы 15 - 30 амин қышқыл қалдықтары екіншілік құрылымдарды ұйымдастырған жоқ.
- Гистондық құйрықтар, ең алдымен **N-құйрық** эпигенетикалық механизмдерде бұл белоктардың қатысуымен шешуші рөл атқарады.
- Гидрофобты амин қышқыл қалдықтары гистондардың полипептидтік тізбектің орталық, ең консервативті бөліктерінде басым болады.
- Осы орталық аймақтар нуклеосомалық октамерді қалыптастыруға қатысады.
- Барлық нуклеосомдық гистондардың орталық аймағы екіншілік құрылым құрастырады. Ол ұзартылған  $\alpha$ -спиральды доменнен тұрады.
- Бұл кеңістіктік құрылым гистон бүктелген домен деп аталады (ағылш. *histone fold domain*, **HFD**).
- Осылайша, нуклеосомдық гистондар орталық үш спиральды құрылымдалған **HFD**-доменнен және құрылымдалмаған **N-** және **C-** құйрықтардан тұрады.



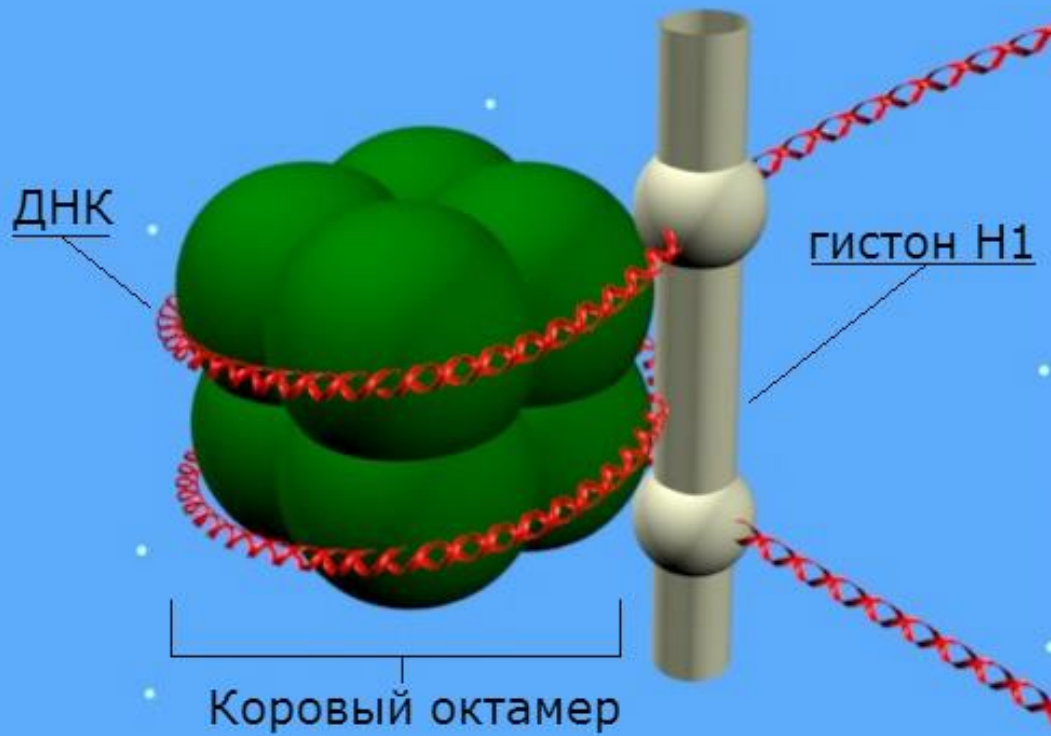
## **H1/H5** ЛИНКЕРЛІК ГИСТОННЫҢ ҚҰРЫЛЫМЫ

- Нуклеосоманың сыртқы жағында (H3-H4)<sub>2</sub> тетрамермен линкерлік H1 гистон байланысады, нуклеосомада ДНҚ тізбегін бекітеді.
- Құстар мен рептилиялардың эритроциттерінде белсенді емес хроматинде H1 гистонының орнына H5 гистон орын алады.
- Гистон H1 / H5 төрт негізгі гистондардан айтарлықтай ерекшеленеді. Ол 20 қДа астам молекулалық массаға ие. Аргининге қарағанда әлдеқайда лизин аминқышқылы көп. Барлық оң зарядталған аминоқышқылдар H1 молекуласының C-шетінде шоғырланған. H1 молекуласының C-шеті реттелмейтін құрылымымен сипатталады және шамасы 100 аминқышқыл қалдықтарының ұзындығына ие.
- H1 молекуласының орталық бөлігі гидрофобты аминқышқылының қалдықтарына бай және ерітіндіде глобуланы құрайды. N-шеті реттелмеген құрылымнан тұрады және салыстырмалы түрде қысқа болады.





# Нуклеосома



## Гистондар гендері

- Классикалық гистондардың гендері бірнеше данада кездеседі және тандемді қайталайтын кластерлерде жиналады. Канондық гистон гендерінің кластерлік ұйымдастырылуы барлық көпклеткалықтарға тән.
- Адамда, ірі кластерлік гендер **HIST1** деп аталады және 6p21-p22 аймағында 55 гендерден тұрады. Аз мөлшерлі екі кластерлер **HIST2** 1 хромосомада - 1q21 - 6 гендер, және 1q42 - **HIST3** - 3 гендер кластері болып табылады. 12 хромосомада 12p13.1 аймақта **H4** гистонды кодтайтын **HIST4** ген орналасады.
- Канондық гистондардың гендеріне тән ерекшелігі - бұл интрондардың болмауы. Бұл гендердің транскрипциясы клетка циклының S-фазасында қатаң түрде өтеді. Бұл гендердің матрицалық РНҚ полиаденилирленбейді, 3'кодталмайтын mRNA бөлігі екінші құрылымында “сабақ-ілмек” тәрізді сақталады. Канондық гистондардың гендерінен айырмашылығы, *вариантты* гистондардың (**H1F, H2AF, H2BF**) гендері кластерлерді қалыптастырмайды, олар геномда шашырап орналасқан, көбінесе интрондарды қамтиды, олардан транскрипцияланған РНҚ полиаденилирленеді, транскрипция бүкіл клеткалық цикл ішінде жүреді.

## Гистондардың модификациялары

- Октамерадағы гистондарда 20 аминқышқылдардан тұратын жылжымалы **N-шеттік** фрагменті («құйрығы») бар, олар нуклеосомалардан шығып тұрады және хроматиннің құрылымын ұстап тұрады және гендік экспрессияны бақылау үшін маңызды.
- Мысалы, гистондардың кейбір модификациялары, өзгерістері (**фосфорилдеуі және ацетилірдеуі**) негізінен белсенді гендері бар хроматин аймақтарында орналасқан, ал олардың **деацетилірделуі** және поликомб репрессорлық кешені (эпигенетикалық реттеуші белоктар) арқылы **метиірдеуі** **плюрипотенттікте** және **дифференцировкада** маңызды рөл атқарады.



## Гистондардың консервативтілігі

- Гистондардағы аминқышқылдарының тізбегі, яғни олардың бастапқы құрылымы, эволюциялық процес барысында аз өзгерді.
- Бұл сүтқоректілердің, өсімдіктер мен ашытқылардың гистондарындағы аминқышқылдарының тізбектерін салыстыру кезінде айқын көрінеді.
- Осылайша, адам мен бидайдың H4 гистоны бірнеше аминқышқылдарғана ерекшеленеді. Сонымен қатар, белок молекуласының мөлшері мен оның полярлығы өте тұрақты.
- Осыған қатысты гистондарының тұрақтандырылуы жануарлардың, өсімдіктердің және саңырауқұлақтардың жалпы ортақ бастамасының даму дәуірінде (700 миллион жыл бұрын) болды деп қорытынды жасауға болады.
- Сол уақыттан бастап гистон гендерінде сансыз нүкте мутациялары болғанымен, олардың барлығы, шамасы, мутантты ағзалардың жойылуына алып келді.



## Гистон емес белоктар - HMG

- Хроматиннің құрылымына және эукариоттық гендердің функциясына әртүрлі гистон емес белоктар үлкен әсер тигізеді.
- Ядроларда гистон емес белоктар ең үлкен көлемде анықталады, яғни жоғары мобильділік белоктар тобы (*HMG-proteins, high mobility gel proteins*) деп аталады.
- Осылай аталу себебі электрофорез жүргізгенде жоғары қозғалғыштығын көрсетеді. Клеткалық ядроларда HMG белоктарының жалпы мөлшері гистонға қарағанда, шамасы, 10 есе аз. Бұл белоктар үш негізгі класқа бөлінеді: HMG 14/17, HMG 1/2 және HMG I/У.
- HMG-14 және HMG-17 белоктары жүрек тәрізді нуклеосомдық полимерлермен байланыс жасайды, нәтижесінде ДНП фибрилдерінің жинақталу деңгейінің өзгеруі байқалады. Олар РНҚ полимеразасымен реакцияға қол жетімді болады.
- Осындай жағдайда HMG белоктар транскрипциялық қызметтің реттеушілері болып табылады.
- HMG-белоктармен қаныққан ДНҚаза I-ге жоғары сезімталдығы бар хроматиннің фракциясы анықталды.



## Гистон емес белоктар - HMG

- HMG-белоктардан басқа хроматиннің гистон емес белоктар қатарына клетканың генетикалық аппаратының жұмыс істеуі үшін қажетті ядроішілік ферменттер және белоктық факторлар жатады.
- Гистон емес белоктар хроматиннің барлық белоктарының мөлшерімен салыстырғанда, шамамен, 20% құрайды.
- Гистон емес белоктардың шамасы 80% ядролық матрикстің белоктарына жатады. Олар интерфазалық ядролардың және метафазалық хромосомалардың құрамында табылды.
- Гистон емес белоктар фракциясына әртүрлі молекулалық массалар (5-200 кДа) бар 500-ге жуық жеке белоктар жатады.
- HMG ядролық белоктарға ерекше емес байланысатын белоктар (HMG1 және HMG2), сонымен бірге SRY (англ. Sex-determining Region Y) кешендердің нақты транскрипциялық факторлары жатады.



## Гистон емес белоктар - HMG

- Гистон емес белоктардың арасында транскрипцияны ынталандырып, оны тежеуге ықпал ететін бірқатар реттеуші белоктар бар, олар белгілі бір ДНҚ тізбектеріне нақты байланысатын арнайы белоктар.
- Гистон емес белоктарға сонымен қатар нуклеин қышқылдарының метаболизмне қатысатын ферменттер жатады:
  - *ДНК полимеразасы,*
  - *ДНҚ топоизомерасы,*
  - *ДНҚ және РНҚ метилазалары,*
  - *РНҚ полимеразасы,*
  - *РНҚазалар және ДНҚазалар және т.б.,*
  - хроматин белоктары: *протеинкиназалар, метилазалар, ацетилазалар, протеазалар* және көптеген т.б. жатады.



# ХРОМАТИН ҚҰРАМЫНДАҒЫ НУКЛЕИН ҚЫШҚЫЛДАРЫ МЕН БЕЛОКТАРДЫҢ САЛЫСТЫРМАЛЫ МӨЛШЕРІ

	Түрлер	Гистондар	Гистон емес белоктар	РНҚ
1	Бұзаудың тимусы	1,14	0,33	0,007
2	Егеуқұйрықтың бауыры	1,00	0,67	0,03
3	<i>Hela</i> клеткалар (адам)	1,02	0,71	0,090
4	Егеуқұйрықтың тимусы	1,13	0,34	0,030
5	Бұршақ өсінділері	1,30	0,10	0,110
6	Бұршақ дән жарнағы	0,76	0,36	0,130
7	Теңіз кірпінің бластуласы	1,04	0,48	0,039

1,0 сандық шамадағы ДНҚ мөлшеріне салмақ бойынша қатынасы





***Назарларыңызға рақмет!***

