

Лекция 18-ая «Структурно-функциональная организация генов и геномов и коды нуклеосомной организации геномной ДНК»

Лектор В.Г. Левицкий

СОДЕРЖАНИЕ 1. Структурно-функциональная организация геномов эукариот 2. Роль нуклеосомной организации ДНК в регуляции транскрипции генов 3. Общие характеристики нуклеосомного кода укладки хроматина 4. Подходы методы компьютерного анализа нуклеосомной организации ДНК 5. Анализ особенностей нуклеосомной организации различных структурно-функциональных районов геномной ДНК

1. Структурно-функциональная организация геномов эукариот

Размеры геномов в зависимости от таксономической принадлежности организмов Длинные молекулы геномной ДНК должны обладать способностью упаковываться в очень небольшом объеме. Ядра клеток эукариот и клетки бактерий имеют размеры $\sim 10^{-6}$ м, в то же время в каждой клетке человека общая длина ДНК составляет ~ 2 м.

Геномы эукариот организованы существенно более сложно, чем геномы прокариот. Одна из характерных особенностей геномов эукариот - наличие кластеров изофункциональных генов. Изофункциональными называются гены, продукты экспрессии которых характеризуются структурно-функциональным сходством. В качестве примера подобных кластеров можно привести гены рРНК и гистонов. Эти гены тандемно повторяются в геномах и представлены большим числом идентичных копий. Типичный пример кластера генов - кластер бета-глобиновых генов человека, содержащий 5 генов и 1 псевдоген.

Каждый из генов экспрессируется на определенной стадии индивидуального развития организма. В состав кластеров изофункциональных генов могут входить псевдогены - последовательности геномной ДНК, структурно сходные с генами, однако лишённые функциональной активности. Вероятнее всего, они являются остатками когда-то функциональных генов. Например, псевдоген $\Psi\beta$ кластера бета-глобиновых генов человека гомологичен гену β из этого же кластера, однако мутации в кодирующей части последовательности псевдогена привели к появлению стоп-кодонов во втором и третьем экзонах. Таким образом, этот мутантный ген потерял способность к полноценной экспрессии.

Наиболее вероятно возникновение в ходе эволюции генов одного кластера от общего предкового гена.

Гены эукариот отделены друг от друга районами нетранскрибируемой ДНК (межгенными спейсерами). У прокариот гены также отделены друг от друга спейсерами, однако длина спейсеров эукариот существенно больше. Низкая плотность кодирующих районов - общее свойство геномов эукариот, например, для человека она составляет около 2% (Bork et al., 1998).

Основной причиной того, что геномы эукариот имеют низкую кодирующую плотность, является наличие огромной фракции не кодирующей ДНК, представленной повторяющимися последовательностями, межгенными спейсерами и интронами. В этом состоит существенное отличие геномов эукариот и прокариот.

В межгенных спейсерах, а также интронах могут располагаться различные типы повторяющихся последовательностей. Например, общая длина ДНК кластера бета-глобиновых генов человека составляет 73308 пар оснований (п.о.) (EMBL AC U01317). Из них 2.8% приходится на экзоны, 6.1% - на интроны, 8.6% - на различные типы

повторяющихся последовательностей. Следует отметить, что насыщенность геномов прокариот повторяющимися последовательностями довольно низка (Kolchanov and Lim, 1994), в то время как для геномов эукариот высокая насыщенность повторами - одно из их характерных свойств.

Повторяющиеся последовательности могут иметь различную длину: от нескольких десятков п.о., до нескольких сот п.о. для диспергированных повторов и тысяч п.о. - для мобильных элементов.

Все повторы в геноме можно разделить на два класса:

1. Тандемные повторы, к которым относятся разные виды сателлитной ДНК, гены рРНК.
2. Диспергированные повторы, распределённые в геноме по принципу чередования с уникальными последовательностями. К этому классу относятся, в частности, различные типы перемещающихся (мобильных) элементов.

В настоящее время не существует детальной классификации повторяющейся ДНК. В обзоре (Heslop-Harrison, 2000) предложена следующая классификация:

1. Тандемные повторы, в которых одна копия следует за другой, так что массив повторяющейся ДНК может насчитывать сотни или тысячи отдельных копий. К этой категории относятся микросателлиты, размер мономера до 5 п.о., а также сателлитная ДНК с большей длиной мономера.
2. Ретроэлементы (мобильные элементы), распространение которых происходит посредством транскрипции. Полученная РНК далее служит матрицей для обратной транскрипции в ДНК, которая затем может встраиваться в определенные места геномной ДНК. К данной категории относятся различные классы диспергированных повторов.
3. Специальный класс повторов - теломерные повторы и рибосомная ДНК. Эти последовательности обладают определённой функцией в геноме: рДНК содержит гены, а теломерная ДНК образует структуры, стабилизирующие концы хромосом. Теломерная ДНК по структуре сходна с тандемными повторами, размер мономера составляет 6-8 п.о.

В среднем на 1000 п.о. кодирующей ДНК у позвоночных приходится 5.6 интронов (Logsdon, 1998). Число экзонов в одном гене может быть даже больше сотни: например, ген титина (EMBL AC AJ277892) имеет не менее 157 экзонов, так что их общая длина превышает 28347 п.о.

Строение генов эукариот, в отличие от прокариот, характеризуется наличием экзон-интронной структуры. В состав первичного транскрипта - пре-мРНК входят как экзоны, так и интроны (некодирующие районы). В процессе сплайсинга интроны вырезаются из пре-мРНК. Оставшиеся же части - экзоны - объединяются в зрелую матричную РНК (мРНК), которая может транслироваться в белок.

Сайты, по которым происходит вырезание интронов, называют сайтами сплайсинга. Сплайсинг одного гена может происходить несколькими способами. Это означает, что в состав зрелых мРНК могут входить разные комбинации экзонов. Для большинства зрелых мРНК размер составляет от нескольких сот п.о. до 10000 п.о. Максимальная длина зрелой мРНК достигает 80880 п.о. (AC X90568, белок титин, экспрессирующийся в мышечной ткани сердца). В состав первичного транскрипта (пре-мРНК) входят 5' и 3' нетранслируемые районы - 5'UTR и 3'UTR, соответственно.

Район, узнаваемый РНК-полимеразой как финиш транскрипции называется районом терминации транскрипции. В 3' нетранслируемом районе гена - 3'UTR может находиться также контекстный сигнал полиаденилирования.

Сравнение распределений длин экзонов и интронов для разных видов эукариот позволяет заключить, что в направлении от низших эукариот (грибов и беспозвоночных) к высшим (позвоночным) наблюдаются следующие закономерности:

- Средний размер экзона уменьшается;

- Средний размер интрона увеличивается;
- Увеличивается общее число экзонов и интронов;

одна из возможных функций интронов в генах эукариот - размещение эффективных сигналов позиционирования нуклеосом в промежутках между кодирующими районами генов (экзонами), которые в силу функциональной нагруженности не могут эффективно позиционировать нуклеосомы.

2. Роль нуклеосомной организации ДНК в регуляции транскрипции генов

Для 5'-регуляторных районов генов характерны исключительно сложное строение и наличие большого количества регуляторных элементов. Обязательным элементом, абсолютно необходимым для инициации транскрипции, является коровый (базальный) промотор. Под коровым промотором понимают минимальную последовательность ДНК, необходимую для правильной инициации транскрипции гена *in vitro*. Коровый промотор - ключевой элемент 5'-регуляторного района гена, обеспечивающий сборку базального транскрипционного комплекса и инициацию транскрипции на базальном уровне. Коровый промотор содержит старт транскрипции и охватывает область от -60 до +40 п.о. по отношению к нему.

Пример анализа группы промоторов LTR (Long Terminal Repeats) позвоночных. Прежде всего, для этих регуляторных районов отмечается довольно низкий уровень гомологии. Тем не менее удаётся выделить некоторые районы промоторов, в которых с повышенной вероятностью находятся сайты связывания определённых транскрипционных факторов. Для каждого обнаруженного сайта определяется локализация и вероятность наблюдения. Далее строится модель регуляторного района, включающая набор регуляторных элементов, закреплённых на определённых позициях.

Важную роль в транскрипционном контроле генов эукариот играют удалённые регуляторные элементы (энхансеры, сайленсеры), располагающиеся на расстоянии в тысячи п.о. от старта транскрипции. По этой причине все регуляторные элементы разделяют на проксимальные (располагающиеся непосредственно вблизи старта транскрипции) и дистальные (удалённые). В частности, базальный промотор относится к группе проксимальных регуляторных элементов.

Регуляторные районы генов эукариот имеют блочно-иерархическую организацию. Экспрессия гена может контролироваться следующими регуляторными районами гена: коровым промотором, энхансерами (усилителями транскрипции), или сайленсерами (подавляющими транскрипцию районами), которые могут быть расположены за многие тысячи п.о. от старта транскрипции. Каждый из перечисленных выше регуляторных районов содержит в своем составе сайты связывания транскрипционных факторов (ССТФ). Два соседних ССТФ могут представлять композиционный элемент. В этом случае их совместное действие согласовано, то есть его эффект значительно отличается от действия каждого ССТФ в отдельности.

Встречаемость и расположение ССТФ в 5'-регуляторных районах генов часто отражают ткане- или стадийспецифические особенности регуляции их экспрессии.

Существуют посттрансляционные модификации аминокислотных остатков гистонов, оказывающие сильное воздействие на транскрипционную активность генов. Один из возможных механизмов их действия состоит в изменении величины положительного заряда гистонов, что влияет на прочность связи гистонов с отрицательно заряженным остовом ДНК. Таким образом можно объяснить эффекты ацетилирования и фосфорилирования. При

этом меняется распределение заряда в концевых доменах гистонов: ацетилирование нейтрализует положительный заряд лизина, а фосфорилирование вносит отрицательный заряд в серин.

Формирование нуклеосомы в промоторной ДНК может способствовать правильному стерическому взаимодействию транскрипционных факторов.

В некоторых случаях точное позиционирование нуклеосомы облегчает сближение пространственно удалённых участков ДНК и тем самым способствует взаимодействию связанных с ними транскрипционных факторов, что в конечном итоге приводит к активации транскрипции гена

3. Общие характеристики нуклеосомного кода укладки хроматина

Наиболее распространена *in vivo* В-форма ДНК, представляющая собой правозакрученную двойную спираль, состоящую из двух цепей, положение которых фиксируется за счет формирования водородных связей между парами комплементарных оснований. Одному шагу спирали соответствует одна комплементарная пара оснований. Для В-формы ДНК на один виток спирали приходится в среднем 10.5 п.о.; поперечный размер спирали составляет 19 Å (van Holde, 1989).

А-форма, так же как и В-форма представляет собой правозакрученную двойную спираль ДНК. А-форма характеризуется 11-12 п.о. на виток и поперечным размером 23 Å (van Holde, 1989). Гибрид ДНК-РНК может существовать только в форме А-ДНК (Зенгер, 1987).

Z-форма ДНК, в отличие от А- и В-форм является левозакрученной двойной спиралью. Эту форму могут образовывать полимеры вида $(RY)_n$, в которых пурины ($R=A,G$) чередуются с пиримидинами ($Y=C,T$). Двойная спираль Z-формы имеет выраженную зигзагообразную конформацию .

Для геномов эукариот характерно наличие сложно организованного хроматина с большим количеством уровней упаковки. Базовому уровню организации хроматина соответствует нуклеосома, в составе которой ДНК накручена на октамер, образованный белками гистонами. Дальнейшая компактизация хроматина ДНК достигается с помощью доменно-петлевой укладки фибрилл хроматина.

Фундаментальная единица упаковки хроматина, нуклеосома, была открыта более 25 лет назад (Kornberg and Lorch, 1999). Нуклеосома имеет схожую структуру у разных таксонов эукариот: белки, входящие в состав нуклеосомы, чрезвычайно консервативны (van Holde, 1989). Нуклеосомный уровень компактизации хроматина представляет собой ДНК сравнительно небольшой длины, закрученную вокруг белковой глобулы (октамер или гистоновый кор), состоящую из восьми гистонов (по два белка H2A, H2B, H3, H4) (Arents and Moudrianakis, 1993; Luger et al., 1997). Таким образом, около 146 п.о. ДНК находится в непосредственном контакте с октамером (van Holde, 1989). Намотанная на кор нуклеосомная ДНК имеет форму левозакрученной суперспирали из 1.8 витков (Richmond et al., 1984). Впоследствии обнаружено что в составе этой суперспирали только 1.65 витков, так как концевые 10 п.о. нуклеосомной ДНК распрямлены (Luger et al., 1997). Гистоновый кор можно представить в виде цилиндра (диска) диаметром 11 нм и высотой 5.6 нм (Hayes and Wolffe, 1995).

Нити нуклеосом ("бусины на нити") - нуклеопротеиновые структуры хроматина, в составе которых несколько последовательно расположенных нуклеосом соединены участками, не связанными с ними линкерной ДНК (van Holde, 1989). Нити находят в ядрах, обработанных растворами низкой ионной силы (van Holde, 1989). Нити, в составе которых есть гистон H1,

имеют зигзагообразную форму, а лишённые гистона H1 нити имеют почти прямолинейную конформацию.

Наличие гистона H1 и некоторое повышение ионной силы делают возможным образование из нитей хроматина фибрилл диаметром 10 нм. Нити, лишённые гистона H1, могут агрегировать лишь в виде неструктурированных глыбок (van Holde, 1989). 10 нм фибрилла - первый наднуклеосомный уровень упаковки хроматина. В составе 10 нм фибриллы нуклеосомы находятся несколько ближе друг другу, чем в H1-содержащей нити нуклеосом, линкерная ДНК иногда совсем не видна (van Holde, 1989). 10 нм фибрилла, как и H1-содержащая нить нуклеосом, имеет зигзагообразную форму. Образование 10 нм фибриллы обеспечивает плотность упаковки ~ в 7 раз по сравнению со свободной ДНК (Paranjape et al., 1995).

К настоящему времени показано, что сайты позиционирования нуклеосом обладают слабовыраженными контекстными характеристиками. Прежде всего, обнаружено периодичное расположение определённых динуклеотидов вдоль последовательности сайта, обеспечивающее способность ДНК к изгибу (Trifonov and Sussman, 1980). Методом Фурье-анализа установлено, что последовательности нуклеосомных сайтов отличаются от случайной ДНК (Satchwell et al., 1986).

Контекстные характеристики (сигналы), выявленные в нуклеосомных сайтах, весьма вырожденны (Ulyanov and Stormo, 1995). Это означает, что на нуклеотидную последовательность нуклеосомного сайта не накладываются жёстких условий, и многие сильно отличающиеся последовательности ДНК могут позиционировать нуклеосомы. Этот результат представляется естественным в связи с огромной представленностью сайтов позиционирования нуклеосом в геномной ДНК. Только обладая слабой контекстной специфичностью, сильно отличающиеся нуклеосомные сайты могут взаимодействовать с одним и тем же универсальным коровым октамером.

Структура нуклеосомной ДНК является периодичной, так что перемещение двойной спирали ДНК на расстояние, кратное одному её витку, может не приводить к существенному изменению состояния локальных контактов ДНК с гистонами. По этой причине разделяют трансляционно- и ротационно-определённое позиционирование нуклеосом. Трансляционно-определённое позиционирование относится к точному расположению нуклеосомы в каком-либо участке ДНК. При ротационно-определённом позиционировании нуклеосома может находиться в альтернативных позициях, отстоящих друг от друга на один виток спирали ДНК (около 10 п.о.).

Механизмы определяющие расположение нуклеосом в геномной ДНК

1. Позиционирование, определяемое положительными контекстными характеристиками ДНК. Экспериментально показана определяющая роль контекста ДНК для предпочтительного формирования нуклеосом в определённых позициях нуклеотидных последовательностей.
2. Позиционирование, определяемое отрицательными контекстными характеристиками ДНК. Неслучайное расположение нуклеосомы на ДНК может также направляться фрагментами ДНК, которые по своим конформационным свойствам не могут быть объединены в нуклеосому. Присутствие таких фрагментов в геноме может обеспечивать его контекстно-конформационную разметку.
3. Позиционирование, определяемое взаимодействием с белками. При анализе структуры хроматина иногда оказывается, что позиционирование нуклеосом направляется негистоновыми белками, сайты связывания которых расположены рядом с сайтами посадки нуклеосом

4. Фазирование нуклеосом - формирование упорядоченных массивов нуклеосом, определяемое контекстными особенностями ДНК

4. Подходы методы компьютерного анализа нуклеосомной организации ДНК

Примеры конформационных свойств ДНК.

А) Конформационное свойство ДНК - угол твист - угол спирального вращения между длинными осями симметрии соседних пар оснований.

Б) Конформационное свойство ДНК - угол ролл - угол раскрытия плоскостей соседних пар оснований (ось двугранного угла параллельна длинной оси симметрии).

В) Конформационное свойство ДНК - угол тилт - угол раскрытия плоскостей соседних пар оснований (ось двугранного угла параллельна короткой оси симметрии).

В настоящее время можно считать твердо установленным, что локальные конформационные особенности двойной спирали ДНК, а также определяющие их параметры зависят от нуклеотидного контекста ДНК. Это относится и к физико-химическим свойствам ДНК, например, к температуре плавления (Gotoh and Tagashira, 1981).

Для изучения конформационных особенностей ДНК ранее в лаборатории теоретической генетики ИЦиГ СО РАН на основе анализа научной литературы была собрана информация о зависимости различных конформационных и физико-химических параметров двойной спирали ДНК (Ponomarenko et al., 1997a). Эта информация хранится в базе данных конформационных и физико-химических свойств ДНК PROPERTY (Ponomarenko et al., 1997a), входящей в компьютерную систему GENEEXPRESS, находящуюся на сервере ИЦиГ СО РАН.

Профиль температуры плавления нуклеосомной ДНК, размер окна усреднения 7 п.о. Между температурой плавления ДНК и энергией жёсткости ее изгиба имеется линейная корреляция. Чем больше температура плавления ДНК, тем больше ее локальная гибкость и тем меньше энергия жёсткости изгиба ДНК. Опираясь на эту линейную зависимость, результаты, получаемые для профиля температуры плавления ДНК, можно интерпретировать в терминах гибкости ДНК и энергии жёсткости ее изгиба.

Схема пространственного расположения на поверхности гистонового октамера районов, различающихся по энергии жёсткости изгиба ДНК.

1 - Наиболее гибкие районы [-25; -17] и [+17; +25];

2 - Гибкие районы [-64; -56] и [+56; +64];

3 - Область повышенной гибкости [-25; +25];

4 - Наиболее жёсткие районы [-48; -40] и [+40; +48];

5 - Жёсткие районы [-80; -72] и [+72; +80];

6 - Повышенная жёсткость [-96; -25] и [+25; +96].

Показано, что в ДНК эукариот существует корреляция между расположением динуклеотидов и периодом спирали ДНК (10.5 п.о. на виток) (Trifonov and Sussman, 1980). Авторами была предложена модель, согласно которой периодичное расположение динуклеотидов способствует регулярным изгибам оси спирали ДНК. При этом фазирование подобных изгибов с периодом, равным одному витку спирали ДНК, может облегчать формирование нуклеосом, а значит и упаковку ДНК в хроматин.

Анализ автокорреляционных функций динуклеотидов для последовательностей эукариот, прокариот и случайных. По оси Y - суммы автокорреляционных функций $[f_{XY}(i) * f_{XY}(i+T)]$ по всем 16 динуклеотидам XY, по позициям (i) последовательностей. По оси X - период T. $f_{XY}(i) = 0$ или 1, вероятность обнаружения в i-той позиции динуклеотида XY

Расположение пар фазированных динуклеотидов AA и TT в пределах экспериментально

доказанного массива нуклеосом в 5 интроне гена овальбумина цыплёнка. Периодичность пиков ~ 200 п.о. соответствует средней длине нуклеосомного повтора в геномной ДНК (расстоянию, приходящемуся на одну нуклеосому). Предполагается, что именно эта контекстная особенность является одним из компонентов кода позиционирования нуклеосом.

15-буквенный нуклеотидный код
Широко используется в биоинформатике.

Поиск сайтов формирования нуклеосом с помощью анализа периодичности расположения тринуклеотидов VWG

Метод распознаёт сайты предпочтительного формирования нуклеосом по повышенной частоте встреч (период около 10 п.о.) тринуклеотидов вида VWG (неТ, А/Т, G). Выбор этого вырожденного тринуклеотида вызван тем, что фазированное его расположение было обнаружено в экзонах и интронах человека. В ходе расчёта фазированности для каждого триплета VWG сначала рассматривается окно длины 100 п.о. (± 50 п.о. от позиции центра окна). Число P фазированно расположенных триплетов VWG в окне вычислялась по формуле: $P=M/N$. Здесь M - расстояние между двумя триплетами VWG в п.о., N - целое число от 1 до 5, соответствующее числу витков двойной спирали ДНК между этими триплетами. Затем выбраны допустимые нижний PL и верхний PH пределы изменения числа P фазированных триплетов VWG. Например, PL = 10.0, PH = 10.33. Поэтому фазированно относительно центра окна могут быть расположены триплеты только в позициях $\pm 10, \pm 20, \pm 30, \pm 31, \pm 40, \pm 41, \pm 50, \pm 51$.

Метод множественного выравнивания сайтов формирования нуклеосом

1. Наиболее весомый вклад в контекстный код позиционирования нуклеосом вносит фазированное расположение динуклеотидов AA и TT. Для этих динуклеотидов выявлена периодичность 10.3 ± 0.2 п.о.
2. В центральной области нуклеосомного сайта упорядоченного расположения динуклеотидов AA и TT не обнаружено.
3. Рассмотрение распределений по другим динуклеотидам не является столь информативным, как по динуклеотидам AA и TT, из оставшихся динуклеотидов, наиболее значимый вклад в неслучайное расположение нуклеосом вносят динуклеотиды CC и GG.

Анализ лингвистической сложности ДНК

Метод анализа лингвистической сложности генетического текста был предложен в работе (Bolshoy et al., 1996). Сложность генетического текста является мерой олигонуклеотидного словаря, необходимого для чтения этого текста (рассматриваются слова определённой длины). Количественно сложность определяется как отношение реального размера словаря, требуемого для описания данной последовательности к максимальному размеру словаря, необходимого для описания случайных последовательностей такой же длины. В качестве примера рассмотрим слова длины 2 (динуклеотиды) в 2 следующих последовательностях ДНК:

ACGGTAAGCTGATTCCA,
ACACACACACACACA.

Для первой сложность при учёте только динуклеотидов равна $16/16 = 1$, а для второй она равна $2/16 = 0.125$. Общая сложность последовательности определяется как произведение сложностей, рассчитанных при определённых длинах олигонуклеотидов.

В работе (Bolshoy et al., 1996) показано, что последовательности нуклеосомной ДНК обладают пониженными значениями сложности. Общим свойством последовательностей с низкой сложностью является более выраженная периодичность динуклеотидов (Trifonov and Sussman, 1980), а также возможность более легкого множественного выравнивания (Ioshikhes et al., 1996).

Для распознавания нуклеосомных сайтов разработан алгоритм на основе метода дискриминантного анализа. В качестве независимых переменных для анализа использованы частоты динуклеотидов. Для построения функции распознавания нуклеосомных сайтов (далее нуклеосомный потенциал) была разработана итеративной процедура, производящая разбиение нуклеосомного сайта на локальные участки. В дальнейшем точный вид распознающей функции был определён по методу дискриминантного анализа. В качестве независимых переменных для анализа использованы динуклеотидные частоты в локальных участках.

5. Анализ особенностей нуклеосомной организации различных структурно-функциональных районов геномной ДНК

Были проведены расчеты профиля нуклеосомного потенциала для генов плодовой мушки *Drosophila melanogaster*, кодирующих белки. На слайде представлен результат фрагмента комплекса. Промоторные и белок-кодирующие области характеризуются пониженными значениями нуклеосомного потенциала. Контекст кодирующих районов гена обладает низким потенциалом к образованию нуклеосом в связи контекстной нагруженностью генетическим кодом. Низкие значения нуклеосомного потенциала для промоторов старта транскрипции свидетельствуют о том, что нуклеосомная упаковка ДНК в этом районе ослаблена или вообще может отсутствовать. По-видимому, это может обеспечивать повышенную доступность корового промотора к белкам базального транскрипционного комплекса. Полученный результат согласуется с экспериментальными наблюдениями того, что поддержание района инициации транскрипции в относительно "свободном" от нуклеосом состоянии, является функционально важным для транскрипционной активации генов эукариот

Средние значения профиля нуклеосомного потенциала для промоторов с качественно различающимся характером экспрессии приведены на рисунке 5. Наиболее высокие значения нуклеосомного потенциала наблюдаются для промоторов тканеспецифичных генов, более низкие - для промоторов генов, экспрессирующихся в широком круге тканей, а для промоторов генов "домашнего хозяйства" характерны самые низкие значения нуклеосомного потенциала. Во всех трех случаях наблюдается минимум нуклеосомного потенциала в районе старта транскрипции

Области донорных сайтов сплайсинга характеризуются положительным линейным трендом нуклеосомного потенциала (от экзона к интрону), а области акцепторных сайтов сплайсинга - отрицательным линейным трендом нуклеосомного потенциала (от интрона к экзону). Наличие выраженных градиентов нуклеосомного потенциала позволяет предположить, что в интронах вблизи сайтов сплайсинга располагаются сигналы позиционирования нуклеосом.

Рассмотрим особенности нуклеосомного потенциала для протяженного локуса глобиновых генов цыплёнка. Данный локус содержит гены ρ -, бета-А, бета-Н и эпсилон глобинов, а также ген белка ORL. В пределах протяженного 5'-фланкирующего района, расположенного выше ρ -глобинового гена цыплёнка экспериментально обнаружено три гиперчувствительных к ДНКазе сайта, отмеченных на рисунке стрелками (HSS). Проведенные нами расчеты показали, что для гиперчувствительных сайтов характерны низкие значения нуклеосомного потенциала.