

Слайд 1

Название лекции «Генные сети и транскрипционные механизмы регуляции координированной экспрессии генов»

Слайд 2

Генная сеть - группа координировано функционирующих генов, обеспечивающих формирование определенного фенотипического признака организма (молекулярного, биохимического, физиологического, морфологического, поведенческого и т.д.)
Обязательные компоненты генной сети:
гены, кодируемые ими РНК и белки, метаболиты, пути передачи сигналов, метаболические пути, регуляторные контуры с положительными и отрицательными обратными связями.

Слайд 3

В настоящее время в мировой научной литературе имеются сотни тысяч публикаций, в которых представлены экспериментальные данные о различных особенностях регуляции экспрессии генов про- и эукариот. Для систематизации и накопления информации об особенностях экспрессии генов эукариот в составе генных сетей и взаимодействиях между генами в лаборатории теоретической генетики разрабатывается база данных GeneNet. Технология GeneNet позволяет эксперту реконструировать генную сеть на основе аннотации экспериментальных данных, опубликованных в научных статьях.

Слайд 4

Компоненты генных сетей могут быть разделены на 2 класса – элементарные структуры, такие как гены, РНК, белки и метаболиты, и элементарные события, такие как реакции и регуляторные события.

Слайд 5

На слайде представлены примеры графического представления элементарных структур и событий в базе GeneNet. Условные обозначения приведены справа внизу. Показано, как изображаются процессы транскрипции, трансляции, мультимеризации белков, ферментативные реакции, фосфорилирование, активация либо подавление экспрессии. Технология GeneNet обеспечивает реконструкцию генных сетей различных типов. На следующих слайдах будут представлены некоторые примеры.

Слайд 6

На слайде представлена компьютерная реконструкция некоторых процессов генной сети печеночной клетки. Важнейшими функциями печеночных клеток являются биосинтез липопротеинов и продукция желчных кислот.

Слайд 7

Технология GeneNet позволяет реконструировать генные сети с многокомпарментной организацией. Например, регуляция уровня тиреодных гормонов обеспечивается при участии гипоталамуса, гипофиза и клеток щитовидной железы (тироцитов).

Слайд 8

Генная сеть ответа на тепловой шок описывает следующую последовательность событий:

- 1) При действии теплового шока в клетке возникают частично или полностью денатурированные белки (обозначены "misfolded proteins"). Молекулярные шапероны HSP90, HSP25, HSP70 способствуют их повторной укладке в функциональные белки.
- 2) Транскрипционный фактор HSF1 присутствует в цитоплазме в неактивном

состоянии в комплексе с молекулярными шаперонами, главным образом, HSP90. Сигналом к активации генной сети теплового шока является накопление в цитоплазме частично денатурированных белков. HSP90 связывается с белками, имеющими на поверхности гидрофобные остатки, что приводит к диссоциации HSP90_HSF1 комплекса.

3) Транскрипционный фактор HSF1, высвободившийся после распада комплекса HSF1/HSP90, транспортируется в ядро, тримеризуется, фосфорилируется и активирует работу кассеты генов теплового шока. Эти гены кодируют молекулярные шапероны (например HSP90), способствующие возвращению денатурированных белков в нормальное состояние.

4) В фазе завершения ответа избыток свободного HSP70 накапливается в цитоплазме, он транспортируется в ядро, где связывается с транскрипционным фактором HSF1 и подавляет транскрипцию генов теплового шока. Стабильный белок HSF1 транспортируется из ядра в цитоплазму. В результате ситуация возвращается к норме."

Слайд 9

На этом рисунке показан фрагмент реконструированной генной сети клеточного цикла (Go/G1-S переход).

ее особенностями являются:

- 1) наличие путей передачи сигналов, активирующиеся в результате взаимодействия ростового фактора с мембранным рецептором активирующего машину клеточного цикла при Go/G1-S переходе.
- 2) наличие трех центральных регуляторов – транскрипционных факторов P53, димера E2F-1/DP-1 и тримера E2F-1/DP-1/pRB активирующих (ингибирующих) большие кассеты генов.

Слайд 10

Как можно охарактеризовать экспрессию генов в генных сетях?

Экспрессия одного гена изменяется координированным образом с другими генами из генной сети.

Что такое координированная экспрессия генов ?

нужно, чтобы каждый ген экспрессировался в нужном количестве :

в нужном месте (тканеспецифичность)

в нужное время (индуцибельность, зависимость от этапа развития, стадии клеточного цикла или дифференцировки)

Слайд 11

Перейдем к рассмотрению транскрипционных механизмов регуляции координированной экспрессии генов. Сначала рассмотрим механизмы у **ПРОКАРИОТ**

Слайд 12

У прокариот (Представитель -E.coli = кишечная палочка) инициация транскрипции осуществляется комплексом РНК полимеразы – сигма фактор. Сигма фактор специфическим образом узнает некую область перед стартом транскрипции. Эта область называется промотором. Роль сигма фактора как раз и заключается в распознавании нужного участка, потому что следующие этапы транскрипции (инициация, элонгация, терминация) осуществляются только при участии полимеразы.

Слайд 13

Определим понятие промотора

ПРОМОТОР – участок, прилегающий к старту транскрипции. Содержит регуляторные элементы, которые опознаются с белками, обеспечивающими инициацию транскрипции
Коровый промотор – участок приблизительно –40 +50
Промоторный район – 5' фланкирующий район вплоть до старта транскрипции

Слайд 14

-Анализ последовательностей более 100 различных промоторов E.coli выявил сходное строение:

- 1) в районе старта транскрипции – пурины, часто «САТ»
 - 2) в позиции «-10» гексамер ТАТААТ (последовательность «-10»)
 - 3) в позиции «-35» гексамер TTGACA (последовательность «-35»)
 - 4) расстояние между последовательностями «-35» и «-10» ~16-18 нуклеотидов
- Функцию участков промотора изучали с помощью мутаций
нарушение последовательности - 35 замедляет посадку полимеразы на ДНК
нарушение последовательности -10 замедляет образование открытого комплекса.

Слайд 15

На предыдущем слайде была представлена обобщенная картина . На самом деле реальные последовательности вокруг позиции -10 лишь частично совпадают с тем, что мы называем консенсусом.

На слайде приведены участки, соответствующие последовательности «-10»

Слайд 16

Комплекс сигма фактор – РНК полимеразы (E.coli) имеет субъединичный состав. Помимо сигма фактора в него входят четыре субъединицы РНК полимеразы: 2 альфа, бета и бета'. Они выполняют разные функции. Только сигма фактор отвечает за распознавание промоторной области.

Слайд 17

Организм E.coli имеет несколько сигма факторов , специфичных для различных ситуаций, которые распознают промоторы разных групп генов

Располагая этими данными, и анализируя промотор с неизвестной функцией, можно предсказать, какой сигма фактор будет с ним взаимодействовать. Следовательно, можно предвидеть ситуацию, в которой будет экспрессироваться ген.

Таким образом, сигма факторы с разным молекулярным весом являются ключевыми факторами, координирующими экспрессию генов в генных сетях регулирующих ответ на тепловой шок, дефицит азота и хемотаксис.

Слайд 18

Рассмотрим другую особенность регуляции транскрипции эукариот. Она состоит в том, что многие гены организованы в опероны. Оперон – это группа из нескольких генов, транскрибируемых одновременно. Транскрипция иницируется с одного промотора. Таким образом, в любой ситуации в клетке образуются равные количества белков, кодируемых генами одного оперона.

На слайде представлена структура лактозного оперона. Он включает гены бета-галактозидазы, пермеазы и трансацетилазы.

Белки пермеаза и бета галактозидаза вовлечены в метаболизм лактозы в клетке. Первый белок обеспечивает поступление лактозы в клетку. Второй – является ферментом, обеспечивающим расщепление лактозы. Благодаря тому, что гены экспрессируются в составе оперона, в клетке нарабатываются равные количества транспортных белков и ферментов. Это обеспечивает эффективное усвоение лактозы, поскольку в определенных

ситуациях экспрессия оперона может быть активирована, а в других, наоборот, репрессируется.

Слайд 19

Еще один пример такого же плана.

Хорошо известный метаболический путь – цикл Кребса. или цикл лимонной кислоты. одним из метаболитов, образующихся в цикле, является изоцитрат.

Он может превратиться либо в Альфа-кетоглутарат, либо в глиоксилат, а затем в малат. Эти реакции осуществляются ферментами: Icd (Изоцитрат-дегидрогеназой), aceA (Изоцитрат-лиазой) и aceB (Малат-синтетазой). Ферменты Изоцитрат-лиаза и Малат-синтетаза кодируются генами из одного оперона (aceBAK). Кроме того. Этот оперон включает ген aceK, кодирующий изоцитрат-дегидрогеназ фосфатазу/изоцитрат дегидрогеназу киназу. aceK осуществляет обратимую реакцию фосфорилирования-дефосфорилирования фермента изоцитрат дегидрогеназы, регулируя тем самым метаболизм изоцитрата.

Слайд 20

Подводя итог нашему разговору о прокариотах можно сделать вывод, что:

у прокариот координированная экспрессия генов обеспечивается на транскрипционном уровне за счет

- наличия нескольких типов сигма факторов
- объединения групп генов в опероны

Слайд 21

Перейдем к рассмотрению транскрипционных механизмов регуляции координированной экспрессии генов **У ЭУКАРИОТ**

Слайд 22

У эукариот инициация транскрипции осуществляется сложным комплексом белков.

В его состав входят как полимеразы 2, так и так называемые базальные транскрипционные факторы. Согласно одной из моделей, этот комплекс формируется пошагово. На первом этапе происходит распознавание белком TFIID особой последовательности – ТАТА бокса. на следующих этапах присоединяются белки TFIIB, TFIIF, TFIIE, TFIIH.

Слайд 23

Важную роль в регуляции транскрипции генов эукариот играют транскрипционные факторы. Это белки, специфически связывающиеся с участками ДНК в различных районах гена. сайты связывания транскрипционных факторов могут располагаться как непосредственно перед стартом транскрипции (промоторная область), так и в удаленных регуляторных районах (энхансерах либо сайленсерах)

Транскрипционные факторы влияют на интенсивность транскрипции,

- взаимодействуя с белками базального транскрипционным комплексом напрямую
- или через другие белки (коактиваторы или корепрессоры)
- _ а также участвуя в ремоделинге хроматина.

Слайд 24

Регуляторные районы генов могут иметь сложное строение и включать сайты связывания различных транскрипционных факторов. В качестве примера приведены регуляторные районы, контролирующие транскрипцию гена апополипротеина В человека. Апо В имеет восемь регуляторных единиц. Пять регуляторных единиц располагаются в 5' фланкирующем районе: промотор (-128/-1), два негативных регуляторных элемента (-3678/-1802 и -261/-129), регуляторный район (-898/-262), а также кишечечно-

специфический энхансер (intestine specific enhancer) длиной 300 п.о в далекой 5' области гена (-57000 п.о). Три регуляторные единицы расположены ниже старта транскрипции: регуляторный район а первом экзоне (+1/+128), печень-специфический энхансер (liver-specific enhancer) в первом интроне (+346/+521) и liver and intestine specific enhancer во втором интроне (+621/+1064). Регуляторные единицы гена апоВ включают 21 сайт связывания транскрипционных факторов.

Слайд 25

Еще один пример строения регуляторных районов – ген аполипопротеина (А) человека. Ген включает пять регуляторных единиц. Две регуляторные единицы расположены на участках, примыкающих к старту транскрипции (ST): промоторный район (-1259 to -1) и регуляторный район в экзоне 1 (+1/+191). Три регуляторные единицы - enhancer from 2.0-kb fragment, enhancer from 1.8-kb fragment и negative regulatory element расположены в 5' фланкирующем районе на расстоянии ~26, ~19 и ~18.5 тыс п.о. от старта транскрипции. Регуляторные единицы гена аро(а) включают 10 сайтов связывания хорошо известных транскрипционных факторов

Слайд 26

Рассмотрим одну из форм координированной экспрессии генов – тканеспецифичность. Недавно в журнале PNAS была опубликована статья, позволяющая количественно охарактеризовать этот аспект. Был проведен анализ экспрессии 36182 транскриптов мыши в 61 ткани. Это количество, практически сравнимое с количеством генов в геноме мыши. Выявлено, что среднее количество транскриптов, приходящихся на одну ткань, составляет 8200, то есть четвертую часть. Таким образом, видно, что в каждом типе клеток экспрессируется только часть генов генома.

Слайд 27

Одним из ответов на вопрос, каким образом может осуществиться координированная тканеспецифическая экспрессия генов является генная сеть дифференцировки и созревания эритроцитов. Главным фактором, запускающим процесс дифференцировки, является гормон эритропоэтин. Он взаимодействует с рецептором, на поверхности клетки и запускает путь передачи сигналов, идущий к гену GATA1. Ген GATA1 кодирует центральный транскрипционный фактор системы дифференцировки и, что существенно этот транскрипционный фактор может взаимодействовать с промотором собственного гена. Усиливая его транскрипцию по механизму очень короткой положительной обратной связи. Существует вторая положительная связь, которая основана на том факте, что ген рецептора эритропоэтина активируется фактором GATA1, увеличивается количество молекул, ген рецептора эритропоэтина активируется, увеличивается количество молекул и возрастает чувствительность клеток к эритропоэтину. В конечном счете, при превышении концентрации фактора GATA1 порогового уровня активируется большая кассета генов. Часть из них обеспечивает ферменты, пути биосинтеза гема, другие кодируют - и - субъединицы гемоглобина.

Слайд 28

На слайде представлены промоторные районы некоторых генов человека из генной сети дифференцировки и созревания эритроцитов. Показано расположение сайта связывания транскрипционного фактора GATA1. Справа приведены последовательности сайтов связывания. Они выровнены друг относительно друга таким образом, что становится возможным построить консенсус этого сайта. данные о превичных последовательностях сайтов очень важны. Их анализ позволяет разрабатывать методы распознавания в ДНК.

Слайд 29

Еще одна из форм координированной экспрессии генов - включение или выключение кассеты генов в ответ на индуктор или репрессор.

Слайд 30

Например, экспрессия генов может координированно индуцироваться при низком уровне холестерина и репрессироваться при высоком уровне.

Что это за гены? Это гены из генной сети регуляции уровня холестерина в клетке. Ряд генов кодирует ферменты пути биосинтеза холестерина и при их активной экспрессии холестерина в клетке нарабатывается много. В кассету генов, регулируемых холестерином, входит также рецептор частиц ЛПНП. При активации экспрессии этого белка активируется поступление холестерина внутрь клетки.

За счет чего экспрессия генов реагирует на изменение уровня холестерина ?

Это происходит при участии транскрипционного фактора SREBP (sterol regulatory element binding protein)

Этот фактор присутствует в клетке в форме неактивного предшественника preSREBP.

PreSREBP связан с мембранами эндоплазматического ретикулума. Расщепление неактивного предшественника активизируется, когда уровень холестерина в клетке низкий и замедляется, когда уровень холестерина повышается.

Таким образом, гены из этой генной сети экспрессируются координированно, благодаря наличию центрального регулятора - SREBP

Слайд 31

Рассмотрим еще один пример, когда экспрессия генов в генной сети активируется координированно при участии транскрипционного фактора в ответ на индуктор.

Индуктором является тепловой шок.

При этом происходит диссоциация комплекса, включающего HSP90 и транскрипционный фактор HSF1. После этого транскрипционный фактор HSF1 мультимеризуется (тример).

Это форма является активным транскрипционным фактором, включающих экспрессию генов защиты от теплового шока.

Слайд 32

Рассмотрим механизмы координированного изменения уровня экспрессии генов в циклических процессах

Слайд 33

В ходе клеточного цикла экспрессия ряда генов изменяется циклическим образом. На определенных стадиях она возрастает и достигает максимума, затем убывает до некоторого минимального значения. По мере прохождения ряда клеточных циклов этот паттерн экспрессии повторяется. Для нормального прохождения клеточного цикла важно, чтобы циклическим образом и согласованно менялась экспрессия большого количества генов. Рассмотрим механизм, посредством которого осуществляется регуляция экспрессии генов на стадиях G1 и G1/S. В начале фазы G1 центральный регулятор клеточного цикла, транскрипционный фактор E2F-1 находится в комплексе с двумя другими белками DP-1 и pRB. Тримерный белок E2F-1/DP-1/ pRB является транскрипционным фактором, подавляющим транскрипцию большого числа (кассеты) генов. В конце фазы G1 и на стадии G1/S активируются белки CycD/Cdk4 и CycE/Cdk2, которые осуществляют фосфорилирование белка pRB. Фосфорилирование субъединицы pRB вызывает диссоциацию тримера E2F-1/DP-1/ pRB, в результате чего высвобождается гетеродимерный фактор E2F-1/DP-1 и фосфорилированный белок pRB. Гетеродимерный фактор E2F-1/DP-1 является активатором транскрипции генов. Интересно отметить, что он взаимодействует с теми же сайтами связывания, что и тример E2F-1/DP-1/ pRB. Таким

образом, реализуется механизм последовательной координированной инактивации – реактивации большой кассеты генов.

Слайд 34

В рассмотренных примерах координаторами экспрессии генов были транскрипционные факторы. Именно свойства транскрипционных факторов определяют характер экспрессии регулируемых генов.

По характеру экспрессии возможно выделить несколько групп.

Слайд 35

Взаимодействие транскрипционных факторов с ДНК осуществляется специфическим образом. На слайде приведены модели взаимодействия факторов из семейства ядерных рецепторов с ДНК. Видно, что если транскрипционный фактор является мономером, сайт связывания имеет один консервативный участок (мотив). Если транскрипционный фактор - димер, сайт связывания содержит два повторяющихся мотива.

Слайд 36

Вот пример, говорящий о том, насколько разными могут быть сайты связывания транскрипционных факторов. Здесь приведены выравнивания сайтов связывания двух типов: SF1 и SREBP. Если выписать последовательность наиболее часто встречающихся нуклеотидов, получится мотив, которым можно характеризующий этот сайт. Можно построить частотную матрицу сайта. Она будет включать частоты встречаемости определенных нуклеотидов в определенных позициях.

Слайд 37

Сбор данных о структуре ССТФ очень важен, поскольку это позволяет создавать методы распознавания. Например, в лаборатории теоретической генетики разработан набор методов распознавания SITECON. Имеется WWW-сайт, позволяющий анализировать любую последовательность. Если Вы придете специализироваться в нашу лабораторию, у Вас есть возможность поучаствовать в его расширении либо совершенствовании.

Слайд 38

Предсказание сайтов связывания в регуляторных районах генов позволяет проводить реконструкцию генных сетей *in silico*. На слайде представлен пример. Фрагмент генной сети включает две группы генов.

О первой группе известно, что они регулируются фактором E2F/DP1 и эти данные подтверждены в экспериментальных статьях.

Вторая группа генов имеет потенциальные сайты связывания факторов E2F/DP1, выявленные на основе компьютерного анализа. Таким образом, эта группа генов внесена в генную сеть на основе анализа *in silico*.

Слайд 39

Для управления генными сетями сложных процессов необходимо наличие многих регуляторов. Так, для клеточного цикла выявлена группа из восьми транскрипционных факторов. Анализ регуляторных районов генов клеточного цикла свидетельствует о том, что для каждого транскрипционного фактора имеется определенная временная точка, когда он наиболее активен. На слайде представлены круговые диаграммы, где показана плотность потенциальных сайтов определенного фактора в регуляторных районах генов, экспрессирующихся на той или иной стадии клеточного цикла.

Слайд 40

Была оценена вероятность встречаемости пар сайтов связывания транскрипционных факторов из этой группы в промоторах генов клеточного цикла. Выявлено, что

определенные сочетания сайтов встречаются неслучайно часто. Это свидетельствует о том, регуляции с помощью так называемых, композиционных элементов. В этом случае факторы взаимодействуют как с ДНК, так и друг с другом и их эффект на транскрипцию усиливается синергичным образом.

Слайд 41

Рассмотрим случай, когда свойства одного из элементов генной сети меняются в зависимости от этапа индивидуального развития.

Молекула гемоглобина обеспечивает транспорт кислорода из легких в ткани и органы организма. При высоком давлении кислорода гемоглобин присоединяет четыре атома кислорода. Это происходит в легких. При низком давлении кислорода комплекс гемоглобин-кислород распадается, и ткани обеспечиваются кислородом.

Оказалось, что дыхание взрослого организма и плода происходит с использованием двух разных молекул гемоглобина. У плода гемоглобин образуется в печени, а у взрослых животных и человека - в костном мозге. Гемоглобин плода обладает более высоким сродством к кислороду. За счет этого при одном и том же давлении кислорода гемоглобин матери отдает кислород гемоглобину плода.

Слайд 42

рассмотренный выше механизм реализуется за счет существования нескольких генов бета субъединицы гемоглобина. Глобиновые гены расположены кластером, длина которого 70 тысяч пар оснований. Кластер содержит гены гемоглобинов γ , δ , ϵ и псевдоген ψ . Кластер включает также особый регуляторный район, так называемый локус контролирующий район (LCR).

Экспрессия гемоглобинов осуществляется на ранних этапах онтогенеза в пренатальный период в желточном мешке, а затем в эмбриональной печени, в постнатальный период в костном мозге. Показано, что последовательная активация генов из кластера осуществляется при участии LCR

В эмбриональной печени экспрессируются гемоглобины γ и δ , а в постнатальный период в костном мозге идет экспрессия гемоглобинов ϵ и δ . Последовательное включение новых генов происходит при одновременной инактивации γ и δ генов на соответствующих стадиях развития.

Слайд 43

Механизм координированного переключения экспрессии генов под действием LCR в настоящее время еще до конца не изучен. Известно только, что определенные участки LCR взаимодействуют с транскрипционными факторами. на слайде приведена карта одного из энхансеров из LCR гемоглобинового локуса человека.

Слайд 44

Кластер гемоглобиновых генов – не единственная группа генов, регулируемая с участием LCR. На слайде представлены примеры генных кластеров, о которых известно, что они регулируются LCR.

Слайд 45

Еще один способ регуляции транскрипции генов: наличие инсуляторов.

Инсулятор – участок ДНК, который, будучи помещенным между двумя регуляторными элементами, может препятствовать активирующему либо подавляющему действию одного элемента на другой.

Слайд 46

Роль инсулятора может выполнять участок прикрепления к ядерному матриксу (MAR =matrix attachment regions). При включении такого инсулятора между энхансером и промотором два регуляторных района оказываются в различных доменах, и не способны взаимодействовать.

Слайд 47

Еще один механизм регуляции транскрипции, который может определять интенсивность экспрессии многих генов - ацетилирование гистонов. Гистоновые белки имеют положительно заряженные концевые фрагменты, которые могут взаимодействовать с отрицательно заряженными фосфатами сахарофосфатного остова ДНК. Это взаимодействие стабилизирует комплекс ДНК с белками.

Ацетилирование (присоединение ацетильной группы CO_2CH_3) концевых фрагментов гистоновых белков нейтрализует их положительный заряд. Как следствие, электростатическое взаимодействие белков с ДНК ослабляется. Появляется возможность взаимодействия ДНК с некоторыми транскрипционными факторами.

Слайд 48

Транскрипционные факторы участвуют в регуляции уровня ацетилирования гистонов. На слайде представлен такой механизм на примере гетеродимерного транскрипционного фактора RAR/RXR. Механизмом активации этого транскрипционного фактора является связывание с лигандом. В отсутствие лиганда гетеродимерный фактор RAR/RXR связывается с ДНК, а также белками корепрессорами (mSin3A, SMRT, HDAC-1). Корепрессоры осуществляют деацетилирование гистоновых белков, входящих в состав нуклеосом. Прочное связывание ДНК с нуклеосомными белками препятствует формированию базального транскрипционного комплекса в районе старта транскрипции. Совсем другая картина наблюдается в случае, если рецепторы ретиноевой кислоты связаны с лигандом. При этом транскрипционные-факторы связываются с другими белками – коактиваторами (CBP/p300, p/CAF, SRC/ACTR). Коактиваторы осуществляют ацетилирование гистонов. При этом связь ДНК с нуклеосомными белками ослабляется, что облегчает формирование базального транскрипционного комплекса в районе корового промотора. В результате наблюдается повышение уровня транскрипции гена.

Слайд 49

И наконец еще один механизм регуляции транскрипции – метилирование ДНК.

В эукариотических клетках уровень метилирования ДНК часто коррелирует с уровнем экспрессии гена. Метилированные участки ДНК транскрибируются менее активно, чем неметилированные участки. Наиболее часто метилированию подвергаются цитозиновые нуклеотиды, стоящие после гуаниновых

Слайд 50

Активность экспрессии каждого отдельного гена зависит от всей совокупности механизмов, о которых говорилось выше.

Коэкспрессируемые гены могут находиться на разных хромосомах, и тогда ведущую роль в координации их экспрессии играют транскрипционные факторы. Если же гены находятся на одной и той же хромосоме в непосредственной близости друг от друга, сходный паттерн их экспрессии, возможно, определяется такими механизмами, как метилирование ДНК, ацетилирование гистонов, наличие LCR и инсуляторов.