

Механизмы регуляции транскрипции

(Лекция 3)

с.н.с. лаб. эволюционной биоинформатики и
теоретической генетики, к.б.н. Игнатьева Е.В.

ОСОБЕННОСТИ ТРАНСКРИПЦИИ У ЭУКАРИОТ:

-А) У эукариот транскрипция осуществляется при участии РНК-полимераз трех типов, которые обозначаются как pol I, pol II, и pol III. Можно выделить три группы генов:

- pol I транскрибируемые: гены рРНК (18S, 5.8S и 28S)

- pol II транскрибируемые: все белок-кодирующие гены + гены многих мяРНК (U1, U2, U4, U5, U11, U12 и др.)

- pol III транскрибируемые : гены тРНК + гены низкомолекулярных РНК (5S рРНК, 7SL РНК, U6 РНК, 7SK РНК и др.)

Б) Каждая РНК-полимераза имеет сложное, многосубъединичное строение, например, pol II включает более 10 субъединиц;

В) Для точной посадки РНК-полимераз на участок, прилежащий к старту транскрипции, нужны вспомогательные белки – базальные (или общие) транскрипционные факторы;

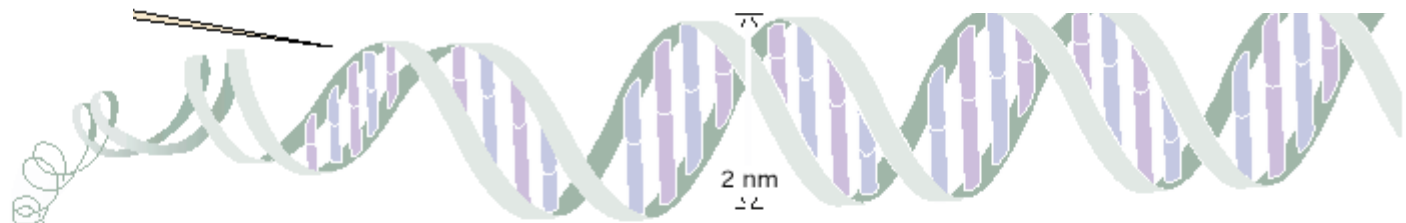
Г) Для достижения необходимого уровня транскрипции каждого гена, помимо базальных (общих) транскрипционных факторов, требуются другие белки (транскрипционные факторы, коактиваторы, корепрессоры, медиаторы и др.);

Д) Промоторы генов, транскрибируемых каждым типом полимераз, имеют характерное строение

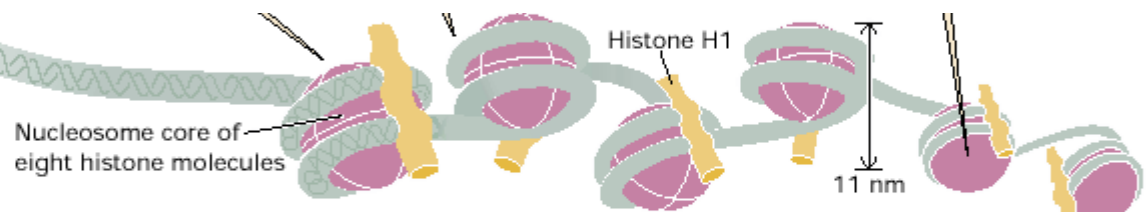
✓ **Е) Транскрипция генов эукариот зависит от состояния хроматина и плотности нуклеосомной упаковки.**

Уровни организации хроматина

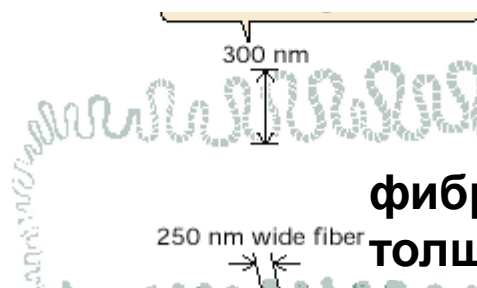
ДНК (двойная спираль)



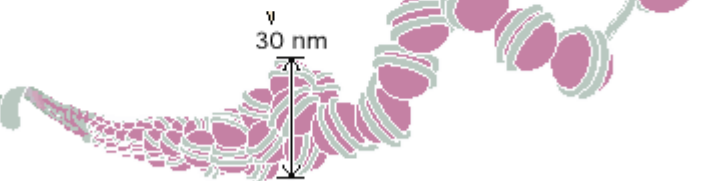
Нуклеосомы - комплекс ДНК с гистоновыми белками



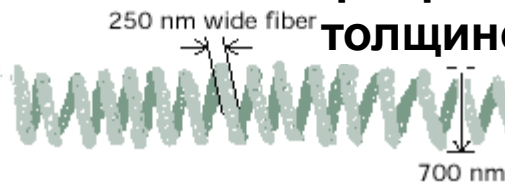
петли длиной 300 нм



30-нм фибриллы



фибрилы
толщиной 250 нм

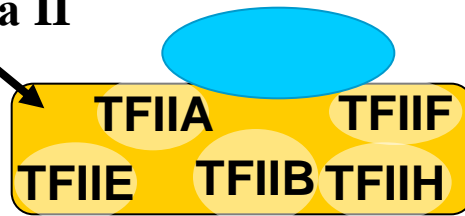


хроматиды в
хромосоме

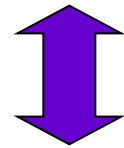


КОНКУРЕНЦИЯ МЕЖДУ ГИСТОНЫМИ БЕЛКАМИ И ТРАНСКРИПЦИОННЫМИ ФАКТОРАМИ ЗА ДОСТУП К ДНК

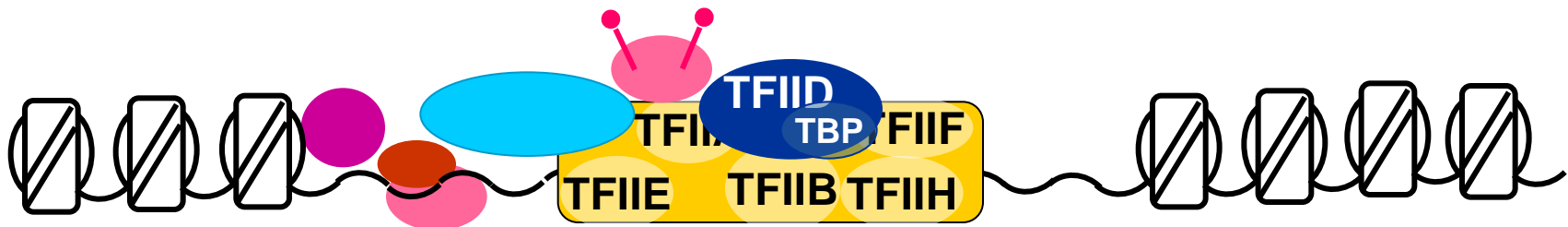
РНК полимераза II



Нуклеосомная упаковка ДНК препятствует взаимодействию ДНК с мультибелковым комплексом, включающим РНК-полимеразу и базальные транскрипционные факторы



Нуклеосомы

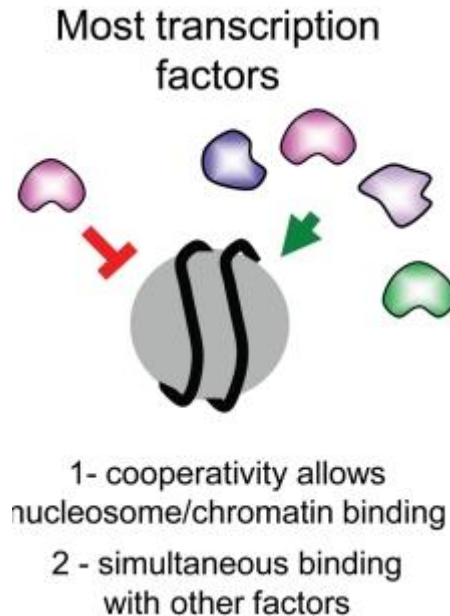


Отсутствие нуклеосомной упаковки в окрестностях старта транскрипции создает условия для контакта регуляторных белков с ДНК и формирования базального транскрипционного комплекса (ПБК)

ТРАНСКРИПЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ ДЕЛЯТСЯ НА ДВЕ ГРУППЫ ПО СПОСОБНОСТИ СВЯЗЫВАТЬСЯ С САЙТАМИ НА ДНК В СОСТАВЕ НУКЛЕОСОМЫ:

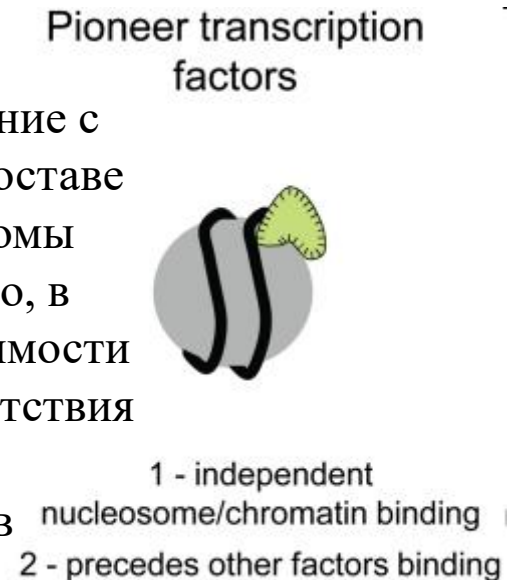
- НЕ СПОСОБНЫЕ К СВЯЗЫВАНИЮ С ДНК В СОСТАВЕ НУКЛЕОСОМ

Связывание с ДНК в составе нуклеосомы возможно, только если ТФ скооперируются с другими ТФ



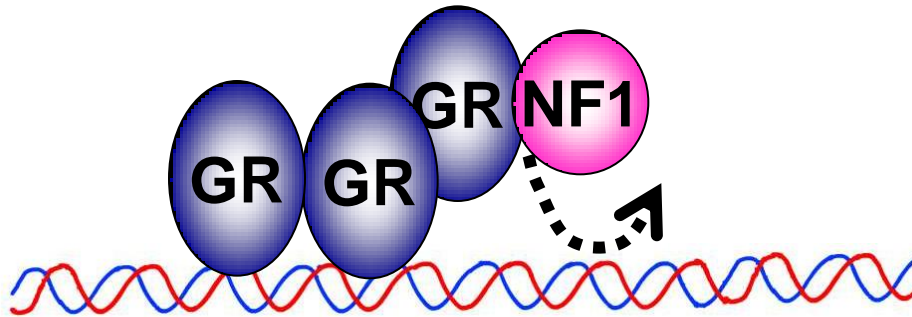
- СПОСОБНЫЕ СВЯЗЫВАТЬСЯ С ДНК В СОСТАВЕ НУКЛЕОСОМ (ПИОНЕРНЫЕ ТФ);

Связывание с ДНК в составе нуклеосомы возможно, в независимости от присутствия других факторов

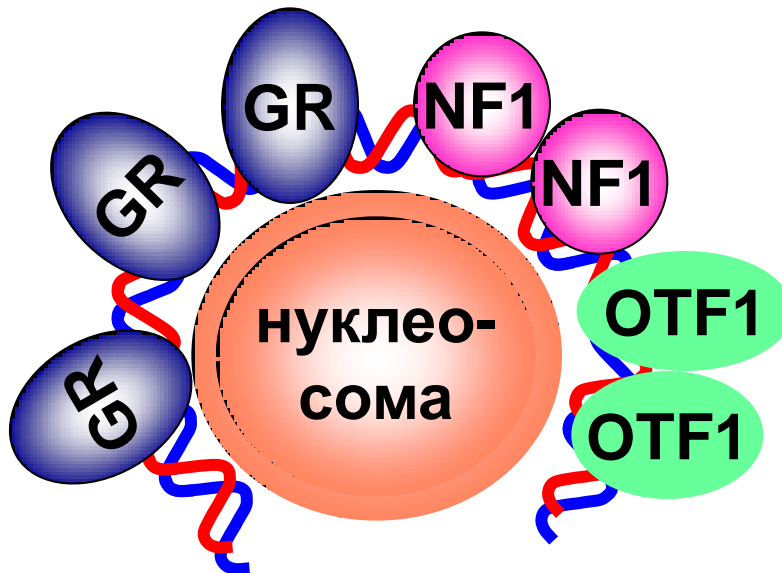


ОБРАТНАЯ СИТУАЦИЯ: нуклеосомная укладка ДНК является необходимым условием для взаимодействия с белками.

Промотор MMTV (Mouse mammary tumor virus = вирус опухоли молочной железы мышей) - транскрипционные факторы взаимодействуют с сайтами на ДНК, только если ДНК имеет нуклеосомную укладку.

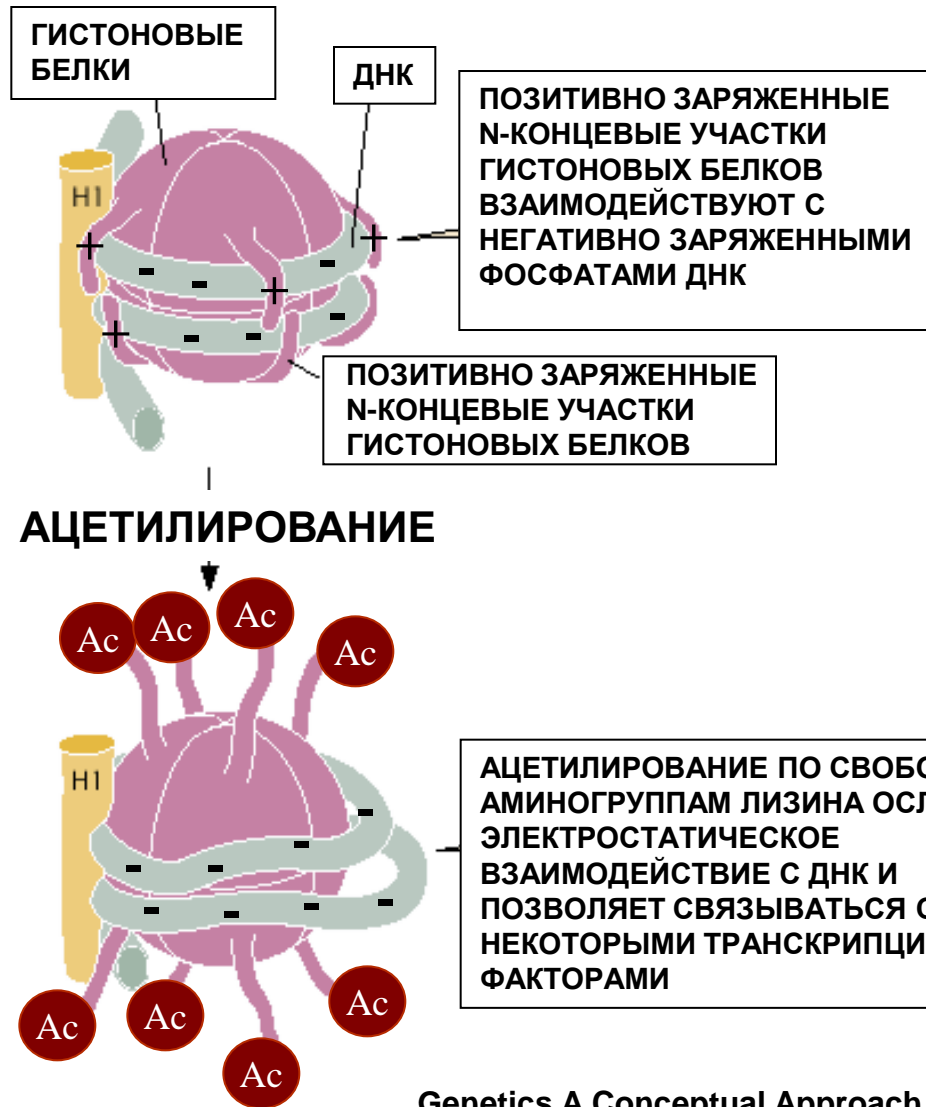


Свободная ДНК:
Транскрипционные факторы GR и NF1 конкурируют друг с другом за связывание с близко расположенными сайтами их связывания на ДНК



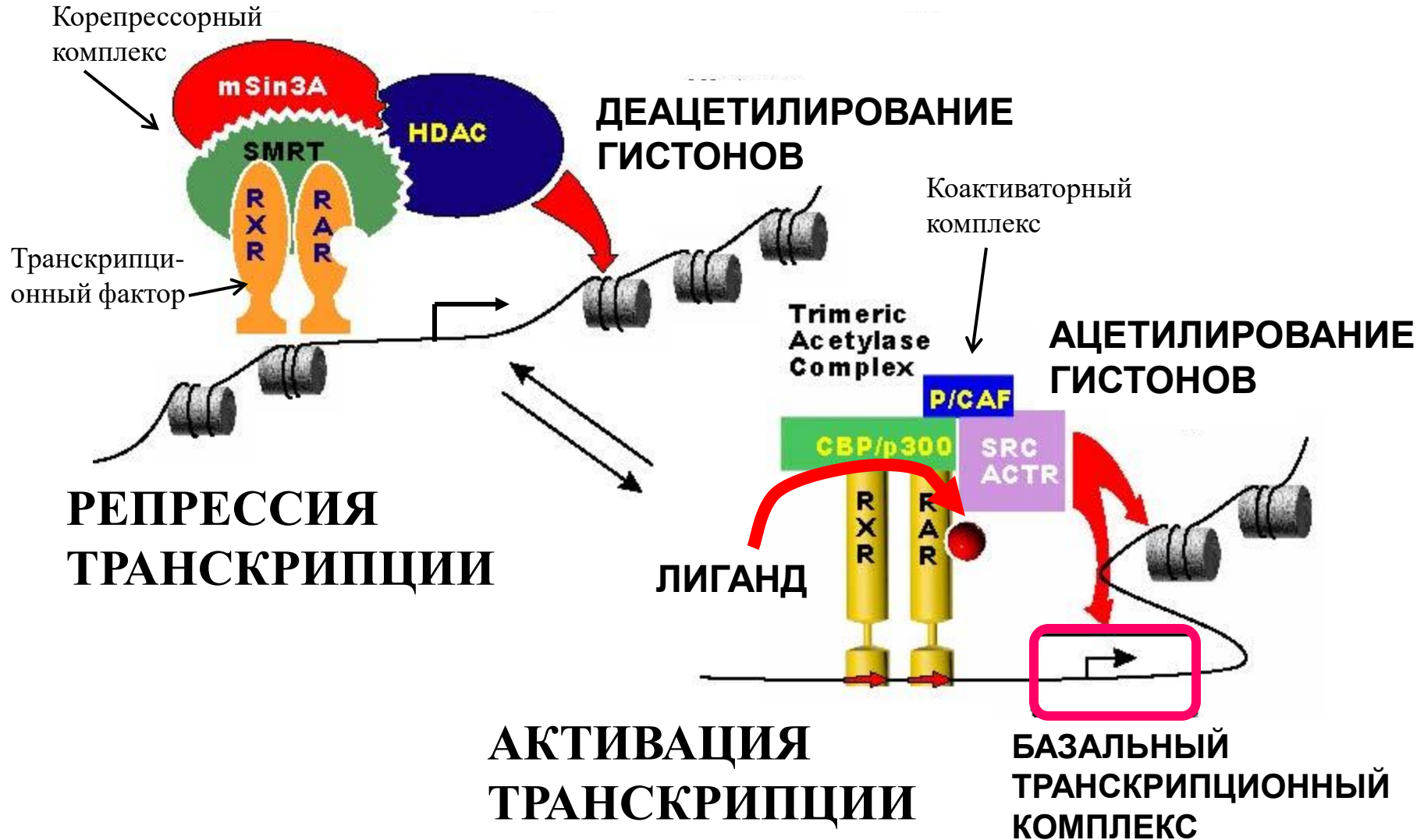
ДНК в составе нуклеосомы:
GR и NF1 одновременно связываются с ДНК, только когда она изогнута на поверхности нуклеосомы

Влияние ацетилирования N-концевых фрагментов гистоновых белков на плотность нуклеосомной укладки



Концевые фрагменты гистоновых белков имеют высокое содержание положительно заряженных (основных) аминокислотных остатков (лизина и аргинина). Суммарный положительный заряд концевых фрагментов гистонов, экспонированных на поверхности белковой глобулы, обеспечивает их плотный контакт с отрицательно заряженными фосфатами сахарофосфатного остова ДНК. Это взаимодействие стабилизирует комплекс ДНК с белками

Механизм регуляции плотности нуклеосомной укладки при активации транскрипционного фактора RXR/RAR под действием лиганда



МОДИФИКАЦИИ ХРОМАТИНА :

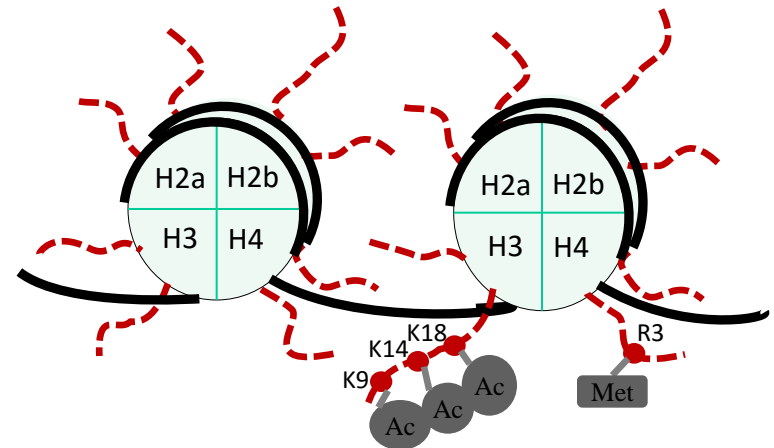
ДНК

Метилирование (и другие модификации) цитозина в составе ДНК



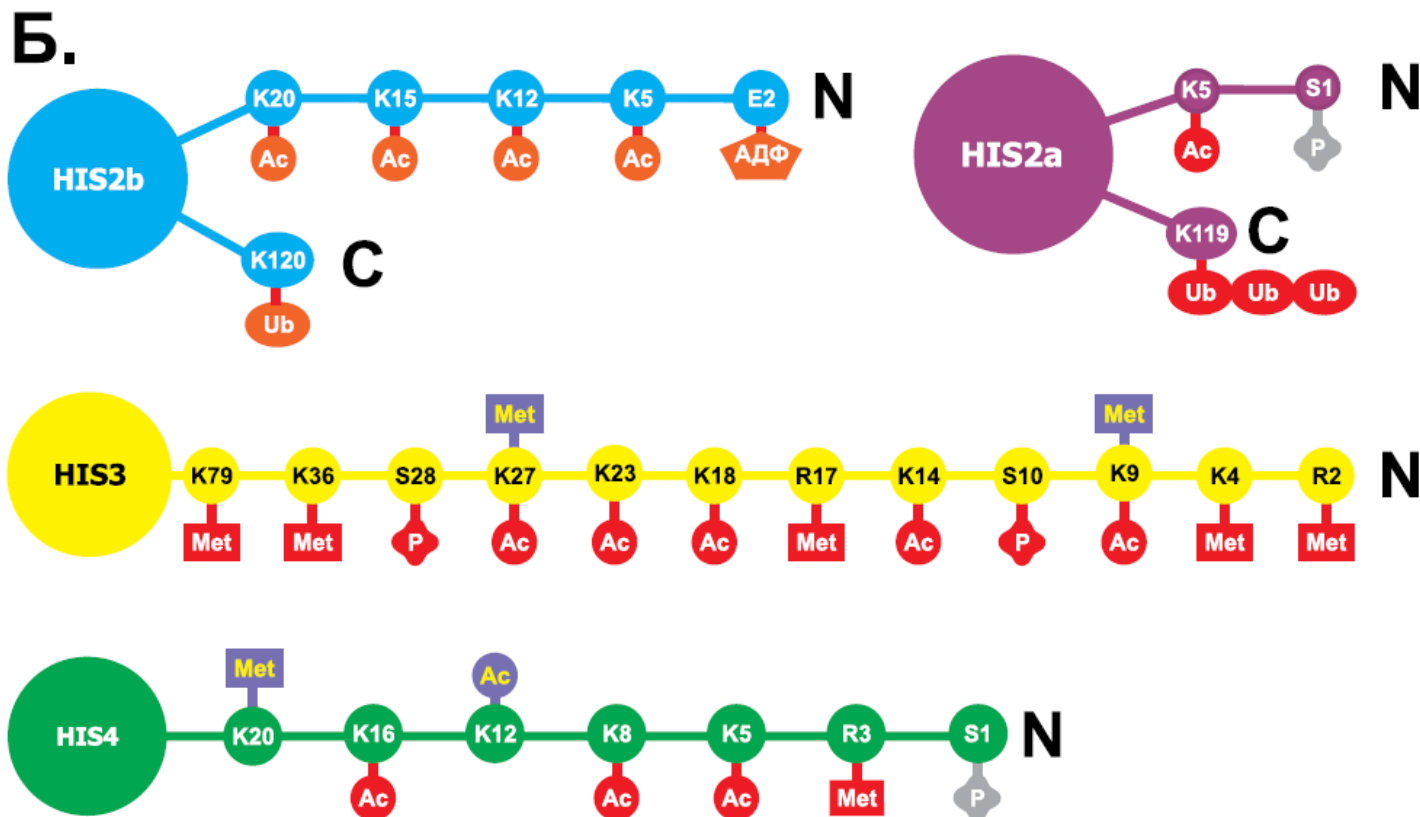
БЕЛКИ

Посттрансляционные ковалентные модификации гистоновых белков.



Модификациям, как правило, подвергаются N-концевые участки гистонов, не входящие в состав нуклеосомной глобулы и остающиеся экспонированными на ее поверхности.

ВАРИАНТЫ КОВАЛЕНТНЫХ МОДИФИКАЦИЙ ГИСТОНОВ



Подлежащие модификации аминокислоты в концевых фрагментах гистонов обозначены однобуквенным кодом и номером, соответствующим положению начиная с N-конца молекулы.

Ac – ацетилирование, Met – метилирование, P-фосфорилирование, Ub-убиквитинилирование, АДФ-рибозилирование.

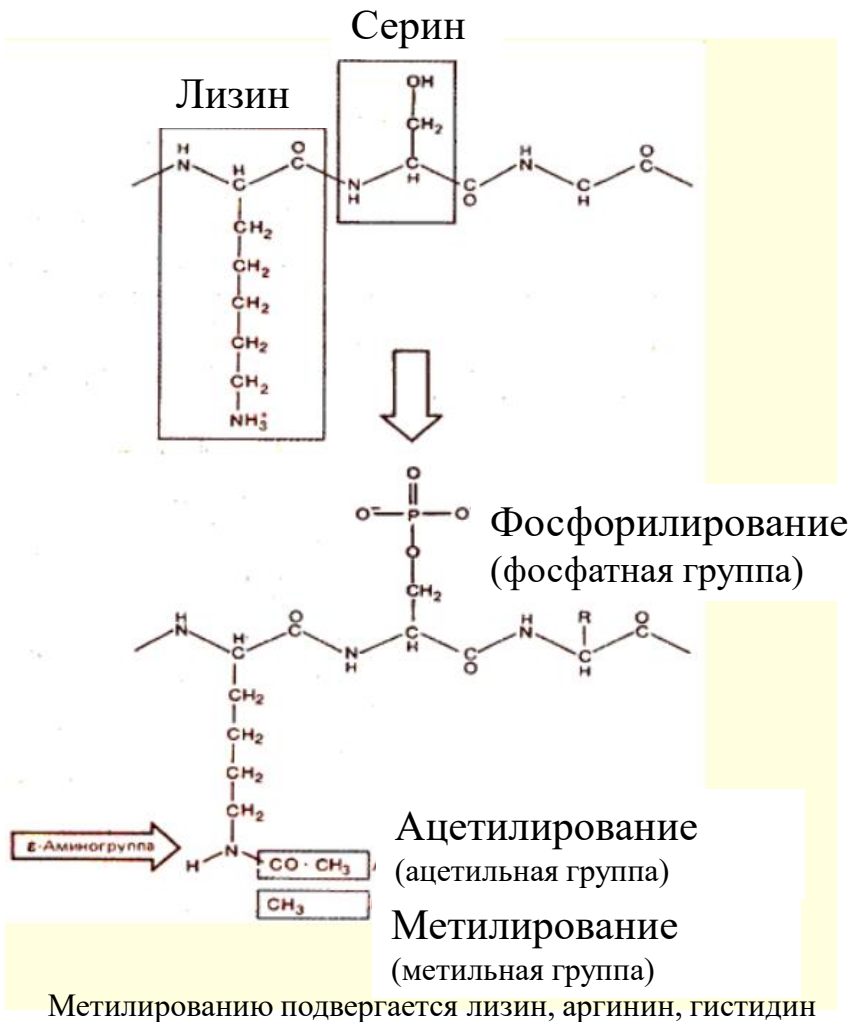
K – лизин, R – аргинин, E – глутамин, S-серин

Синим цветом обозначены модификации, характерные для репрессированного хроматина, красным – для активного.

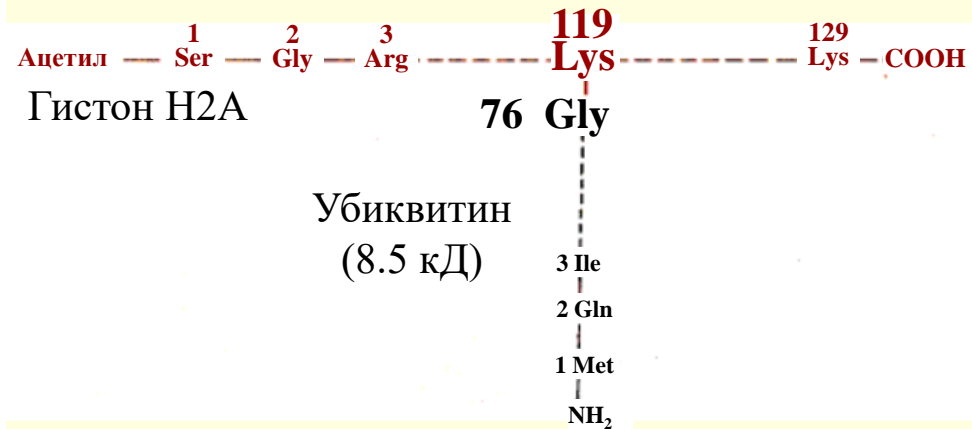
Серым цветом обозначены модификации, связанные с конденсацией хромосом при митозе либо гаметогенезе.

СУЩНОСТЬ НЕКОТОРЫХ МОДИФИКАЦИИ ГИСТОНОВЫХ БЕЛКОВ

Ацетилирование, метилирование, фосфорилирование:



Убиквитинирование – присоединение белка убиквитина .



Убиквитин содержит 76 остатков (сравним с гистоном H2A, содержащим примерно 130 остатков). Изопептидная связь образуется между С-концевым глицином убиквитина и свободной ϵ -NH₂-группой лизина в положении 119 гистона H2A. (Названием *изопептидная связь* подчеркивается, что данная ϵ NH₂-группа - это не обычная аминогруппа, участвующая в образовании пептидной связи.) Убиквитин - кислый белок, в котором содержание глутаминовой и аспарагиновой кислот таково, что общее отношение основные/кислые аминокислоты во вновь образованном конъюгированном белке оказывается пониженным.

Сумоилирование – присоединение небольших (молекулярная масса 12 кД) белков семейства SUMO (Small Ubiquitin-like Modifier). Сумоилированию подвергается лизин.

МОДИФИКАЦИИ ХРОМАТИНА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ТРАНСКРИПЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ ГЕНОВ ¹

Тип модификации	Позиция(и) ²	Влияние на транскрипцию
Метилирование ДНК		
Метилирование цитозина	СрG острова	Репрессия
Ковалентные модификации гистонов		
Ацетилирование лизина	H3 (9, 14, 18, 56), H4 (5, 8, 13, 16), H2A, H2B	Активация
Фосфорилирование серина или треонина	H3 (3, 10, 28), H2A, H2B	Активация
Метилирование аргинина	H3 (17, 23), H4 (3)	Активация
Метилирование лизина	H3 (4, 36, 79) H3 (9, 27), H4 (20)	Активация Репрессия
Убиквитинирование лизина	H2B (123³/120⁴) H2A (119⁴)	Активация Репрессия
Сумоилирование лизина	H2B (6/7), H2A (126)	Репрессия
Изомеризация пролина	H3 (30–38)	Активация /Репрессия

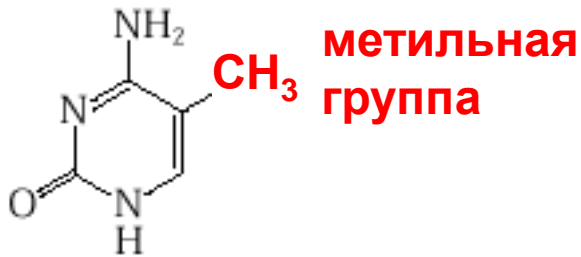
¹ - представлено по данным (Berger S.L. 2007)

² - позиции хорошо исследованных сайтов с указанием геномной локализации метилированной ДНК или локализации аминокислотных остатков, подвергшихся посттрансляционным модификациям.

³ - дрожжи

⁴ - млекопитающие

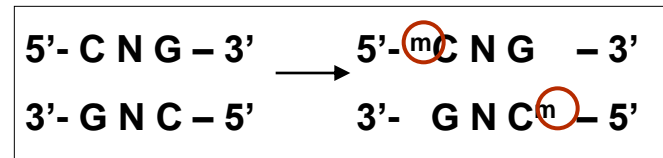
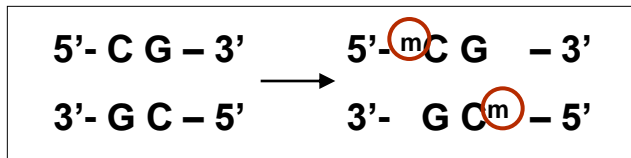
В ЭУКАРИОТИЧЕСКИХ КЛЕТКАХ УРОВЕНЬ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК ЧАСТО КОРРЕЛИРУЕТ С УРОВНЕМ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА. МЕТИЛИРОВАННЫЕ УЧАСТКИ ДНК ТРАНСКРИБИРУЮТСЯ МЕНЕЕ АКТИВНО, ЧЕМ НЕМЕТИЛИРОВАННЫЕ УЧАСТКИ



МЕТИЛИРОВАНИЕ ЦИТОЗИНА ПРИВОДИТ К ОБРАЗОВАНИЮ 5-МЕТИЛЦИТОЗИНА

5-метилцитозин

НАИБОЛЕЕ ЧАСТО МЕТИЛИРОВАНИЮ ПОДВЕРГАЮТСЯ ЦИТОЗИНОВЫЕ НУКЛЕОТИДЫ, В СОСТАВЕ CG-ДИНУКЛЕОТИДОВ ЛИБО CNG-ТРИНУКЛЕОТИДОВ



У млекопитающих метилирование по цитозину в позиции C5 осуществляется, преимущественно, в динуклеотидах CpG. Метилирование осуществляется ферментами DNMT (DNA methyltransferase).

Код модификаций хроматина (сложность)

Код модификаций хроматина - разнообразный набор модификаций гистоновых белков и цитозина в составе ДНК. Характеризует различные состояния хроматина (активный, неактивный и т.п.)

1) **Возможные модификации гистоновых белков (11):**

ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, АДФ-рибозилирование, деиминирование, убиквитинирование, сумоилирование, присоединение N-ацетилглюкозамина, удаление концевых участков гистоновых белков (*Histone tail clipping*), изомеризация пролина

2) **Варианты модификаций гистоновых белков:**

- модификациям могут подвергаться аминокислотные остатки как на N- так и на C-концевых участках гистонов;
- каждый гистон может иметь модификации по нескольким позициям;
- боковая цепь остатка лизина может метилироваться несколько раз (моно-, ди-, триметилирование)

3) **Возможны следующие модификации цитозина в составе ДНК (3):**

- метилирование;
- 5'-гидроксиметилирование;
- карбоксилирование;
- формилирование (присоединение формильной группы)

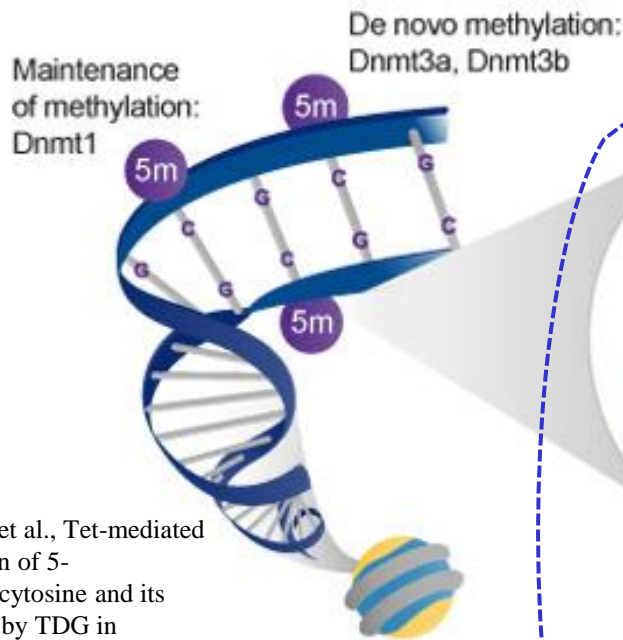
Цикл модификаций цитозина

Метилирование осуществляется ферментами **DNMT** (DNA methyltransferase)

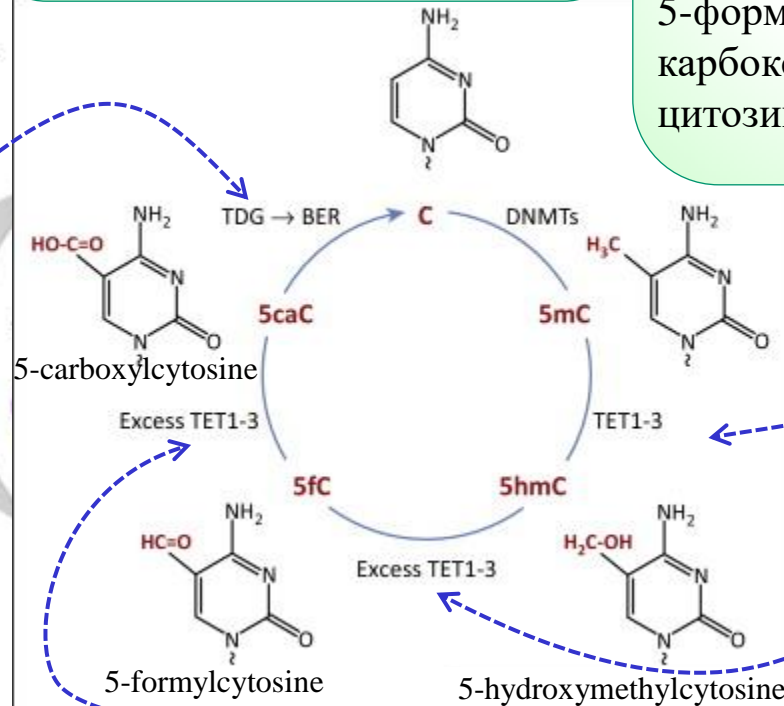
Фермент **DNMT1** – способен метилировать цитозин в составе CpG динуклеотида, только если цитозин в комплиментарном CpG динуклеотиде тоже метилирован. Это механизм поддержания метилированного статуса ДНК во время репликации

Шаг 1. Ферменты **DNMT3a** и **DNMT3b** способны метилировать ДНК *de novo*, то есть CpG динуклеотиды, которые не имеют в комплиментарной позиции метилированного цитозина.

Шаг 2. 5-метилцитозин подвергается воздействию ферментами семейства ТЕТ (ten–eleven translocation family of dioxygenases) с образованием 5-гидроксиметилцитозина (5-hmC), 5-формил- (5-fC) и 5-карбокси- (5-caC) цитозина.



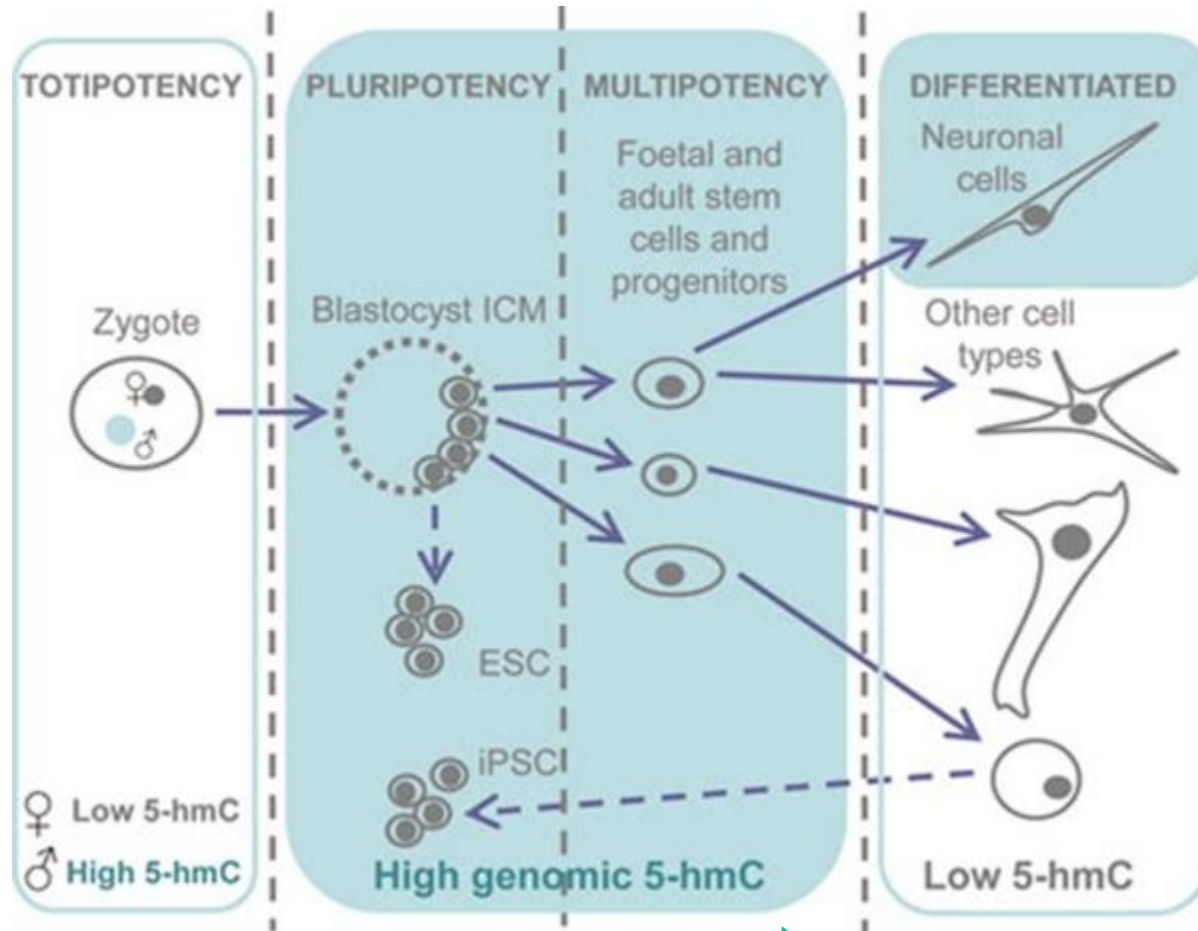
He YF, et al., Tet-mediated formation of 5-carboxylcytosine and its excision by TDG in mammalian DNA.. Science 333 (6047): 1303–7.



Epigenetic mechanisms of importance for drug treatment. Trends in Pharmacological Sciences, 2014, 35, (8):384–396

Шаг 3. Карбоксильная группа опознается и удаляется тимин-ДНК-гликозилазой (TDG). В дальнейшем сайт подвергается эксцизионной репарации (BER= base excision repair), и образуется цитозин.

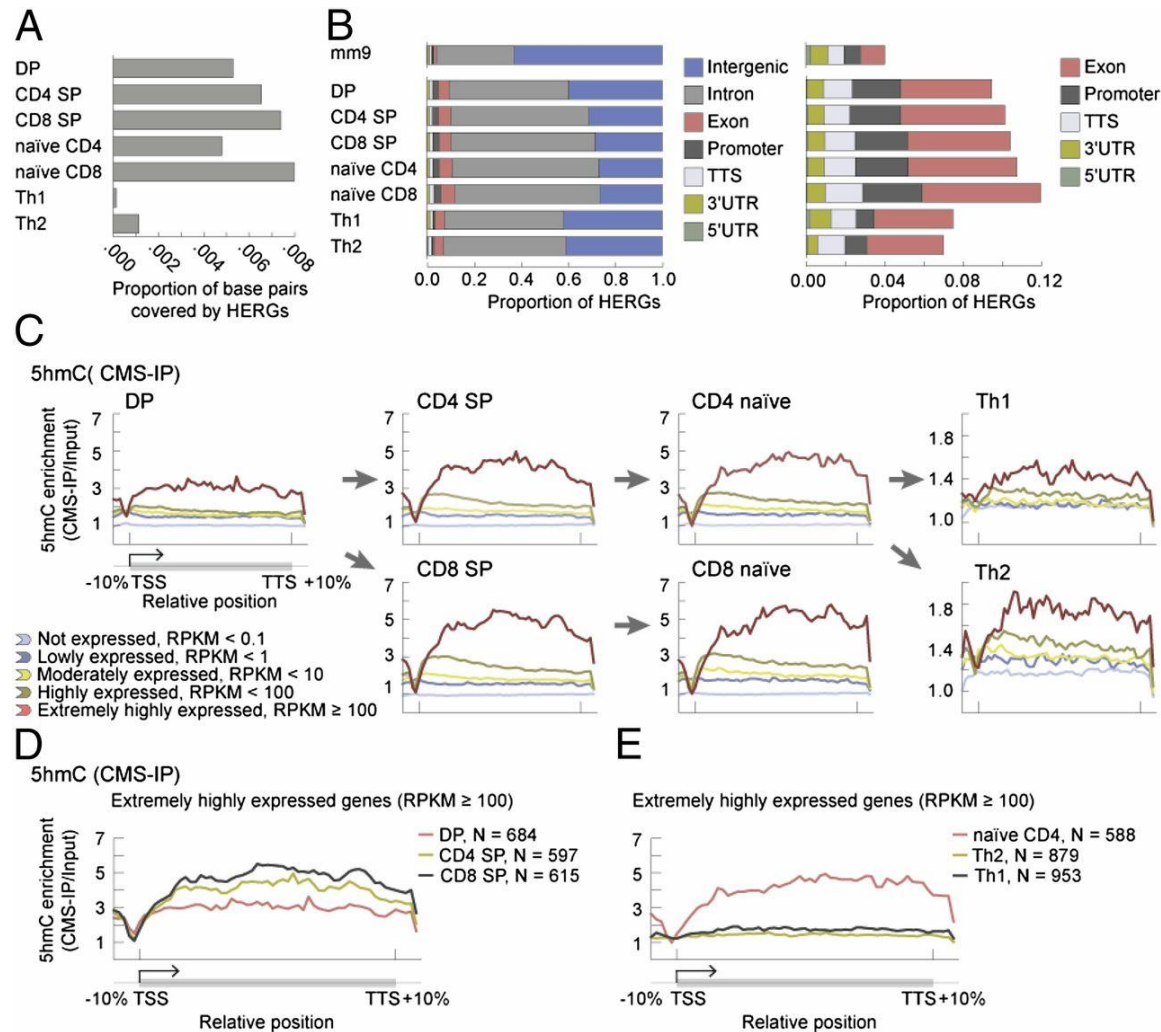
Содержание 5-гидрокси-метилцитозина (5-hmC) в клетках в ходе развития млекопитающих



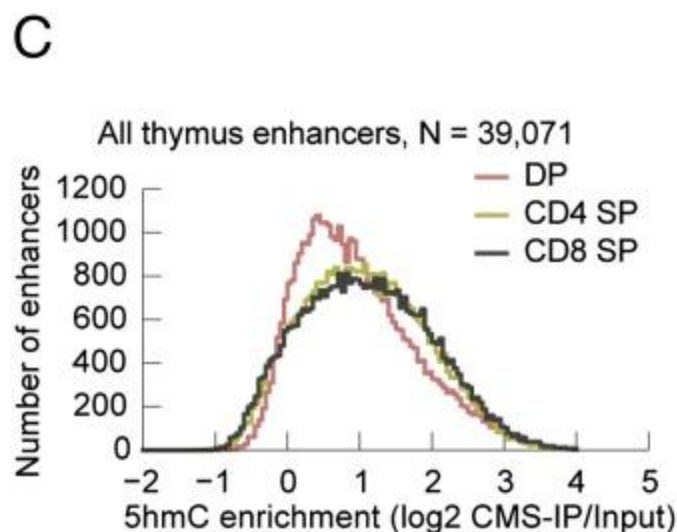
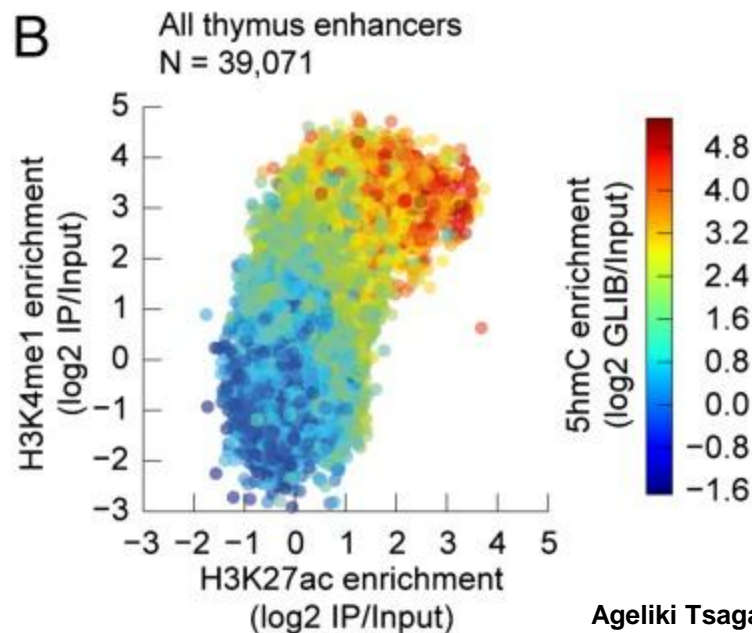
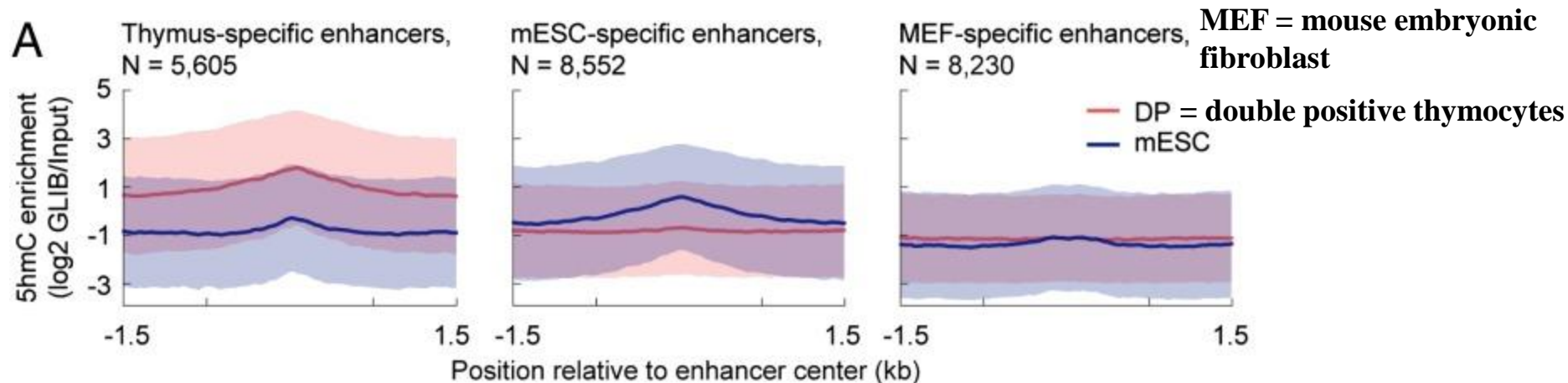
Высокое содержание 5-hmC

Гены, экспрессирующиеся на высоком уровне, имеют высокое содержание 5-гидрокси-метилцитозина (Т-клетки мыши)

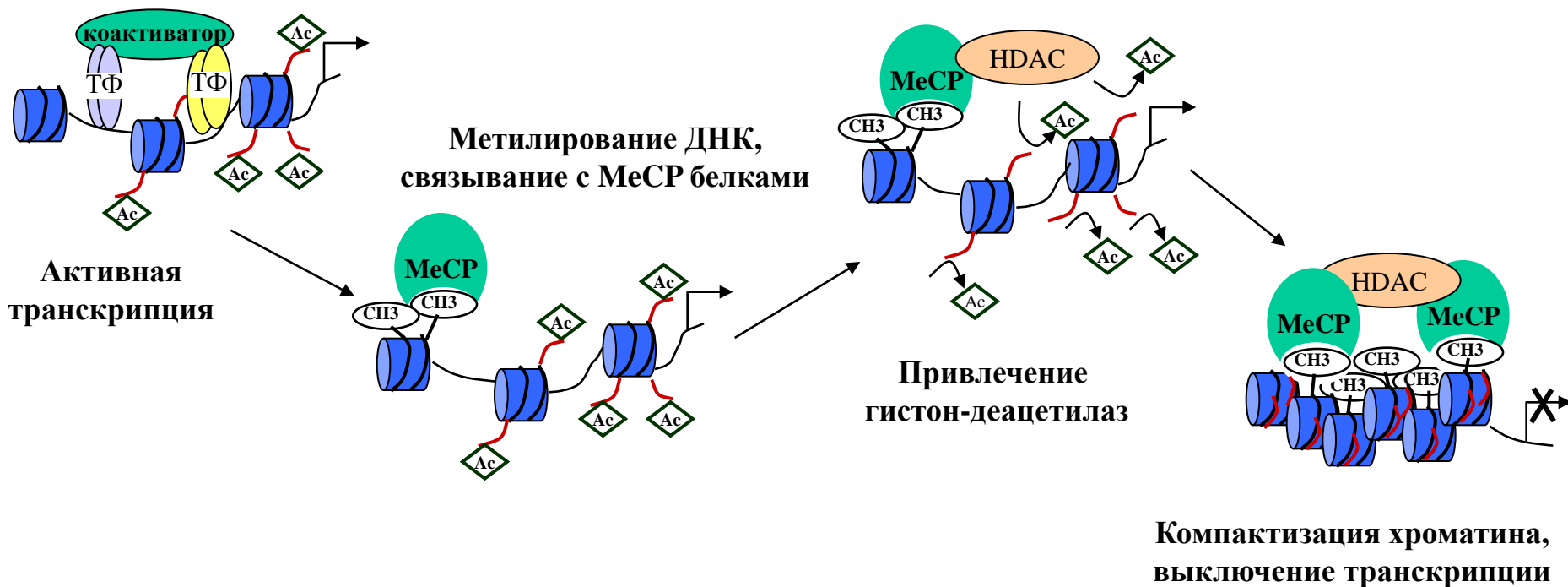
HERGs = 5hmC-enriched regions of the genome



Энхансеры , обеспечивающие высокую ткане-специфическую экспрессию генов, имеют высокое содержание 5-гидрокси-метилцитозина



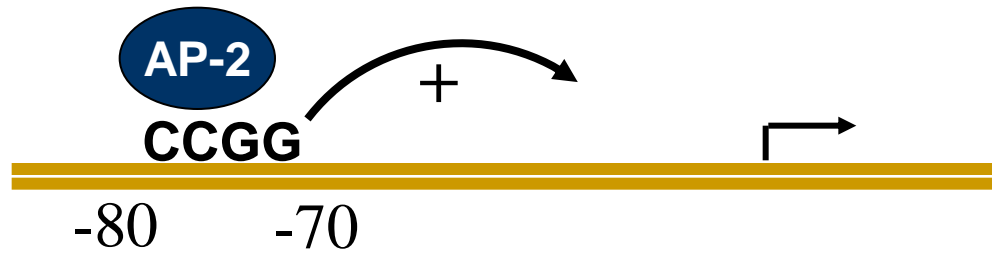
Схематическое представление механизма подавления транскрипции генов, инициированного метилированием ДНК и последующим привлечением гистон-деацетилаз.



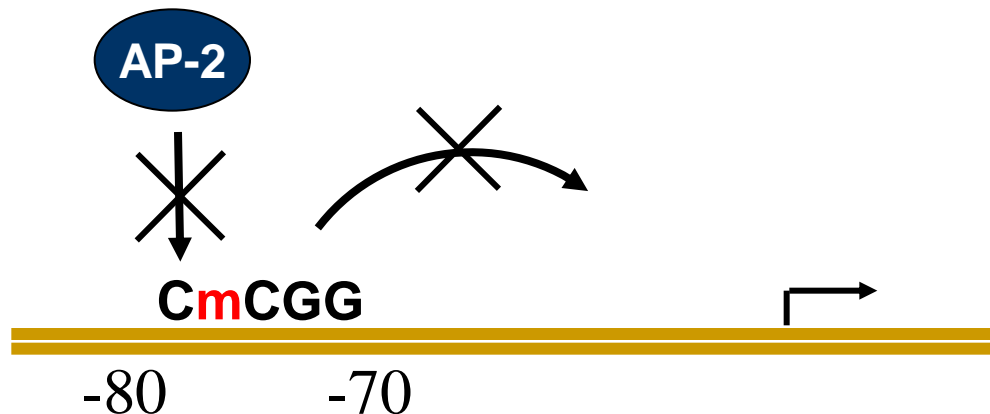
MeCP - метил-CpG-связывающие белки ,
HDAC – гистон-деацетилаза.

Метилирование нуклеотидов в пределах сайтов связывания транскрипционных факторов затрудняет их специфическое взаимодействие с факторами.

ПРИМЕР: ген проэнкефалина человека содержит сайт связывания транскрипционного фактора AP-2 районе -80/-70 от старта транскрипции.



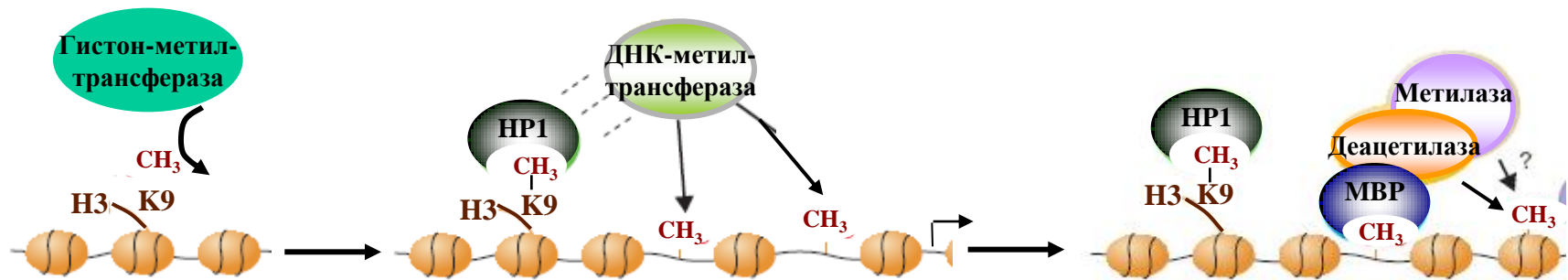
Если сайт связывания AP-2 находится в деметилированном состоянии, AP-2 эффективно взаимодействует с этим сайтом, что приводит к активации транскрипции гена



Метилирование нарушает связывание белка AP-2 с ДНК и транскрипция снижается

МЕХАНИЗМ, СОПРЯГАЮЩИЙ ПРОЦЕССЫ МЕТИЛИРОВАНИЯ ГИСТОНОВ И МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК

предложен по результатам исследования на модельном организме *Neurospora crassa*
(Нейроспора густая из рода «Красная хлебная плесень»)



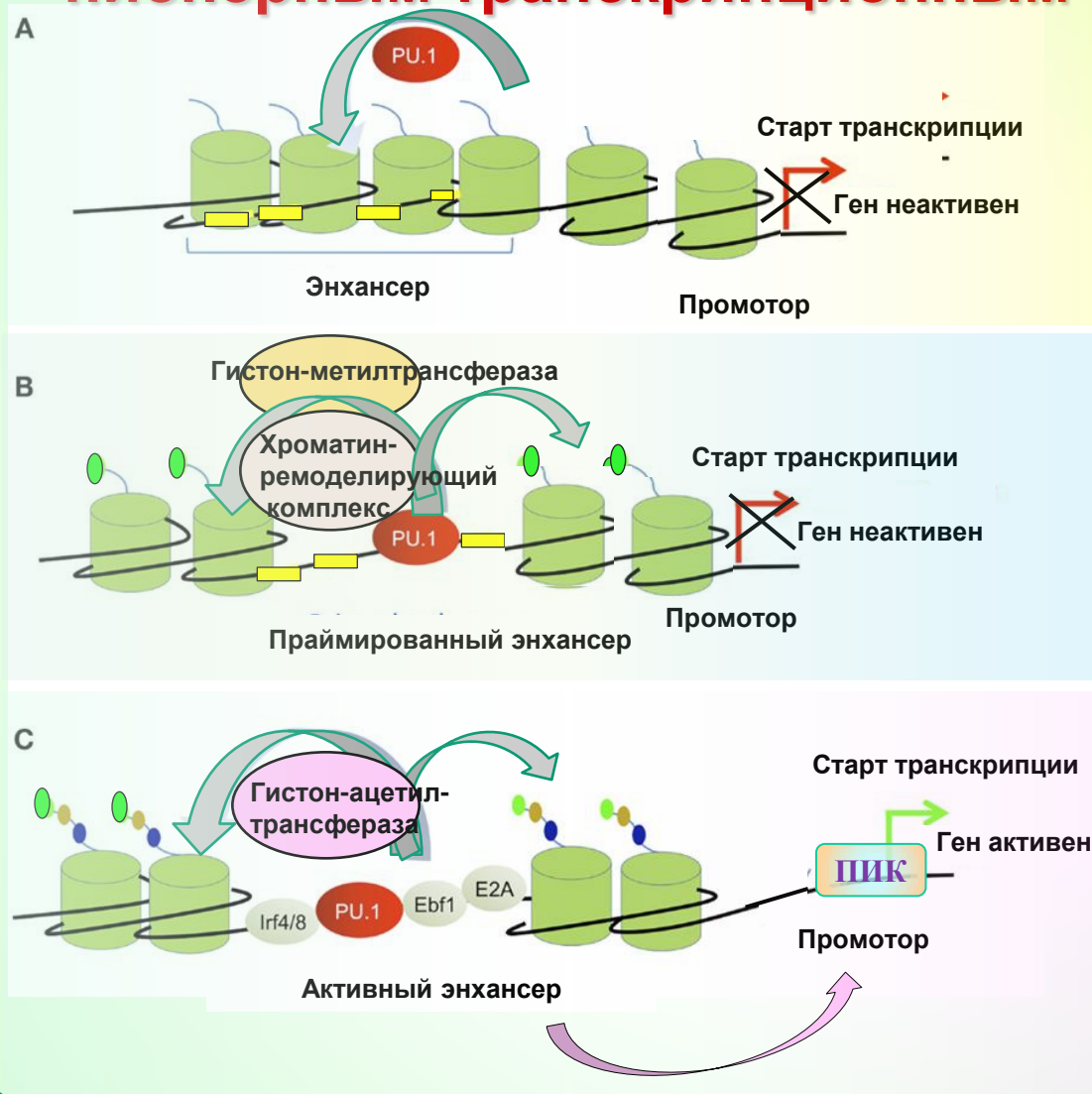
Основные этапы:

- 1) Метилирование лизина H3-K9 при участии гистон-метилтрансфераз (например, Suvar39h).
- 2) Возникновение высокоаффинного участка связывания структурного белка гетерохроматина HP1.
- 3) Белок HP1 привлекает ДНК-метилтрансферазу, осуществляющую метилирование ДНК.
- 4) Метилированные участки ДНК взаимодействуют с МВР-белками, содержащими метил-связывающие домены (MBD).
- 5) МВР-белки оказывают дальнейшее инактивирующее влияние на хроматин, поскольку способны привлекать белки с деацетилазными активностями, и, весьма вероятно, с гистон-метилтрансферазными активностями.

Результат: стабилизация инактивированного состояния хроматина и его распространение вдоль хромосомы.

Tamaru H., Selker E.U. A histone H3 methyltransferase controls DNA methylation in *Neurospora crassa* // Nature. 2001. V.414. N6861. P.277-283.

Пошаговая упрощенная схема ремоделинга энхансерного хроматина, индуцированного пионерным транскрипционным фактором PU.1



- Пионерный транскрипционный фактор = фактор - «первопроходец»
- Другие транскрипционные факторы

Модификации хроматина

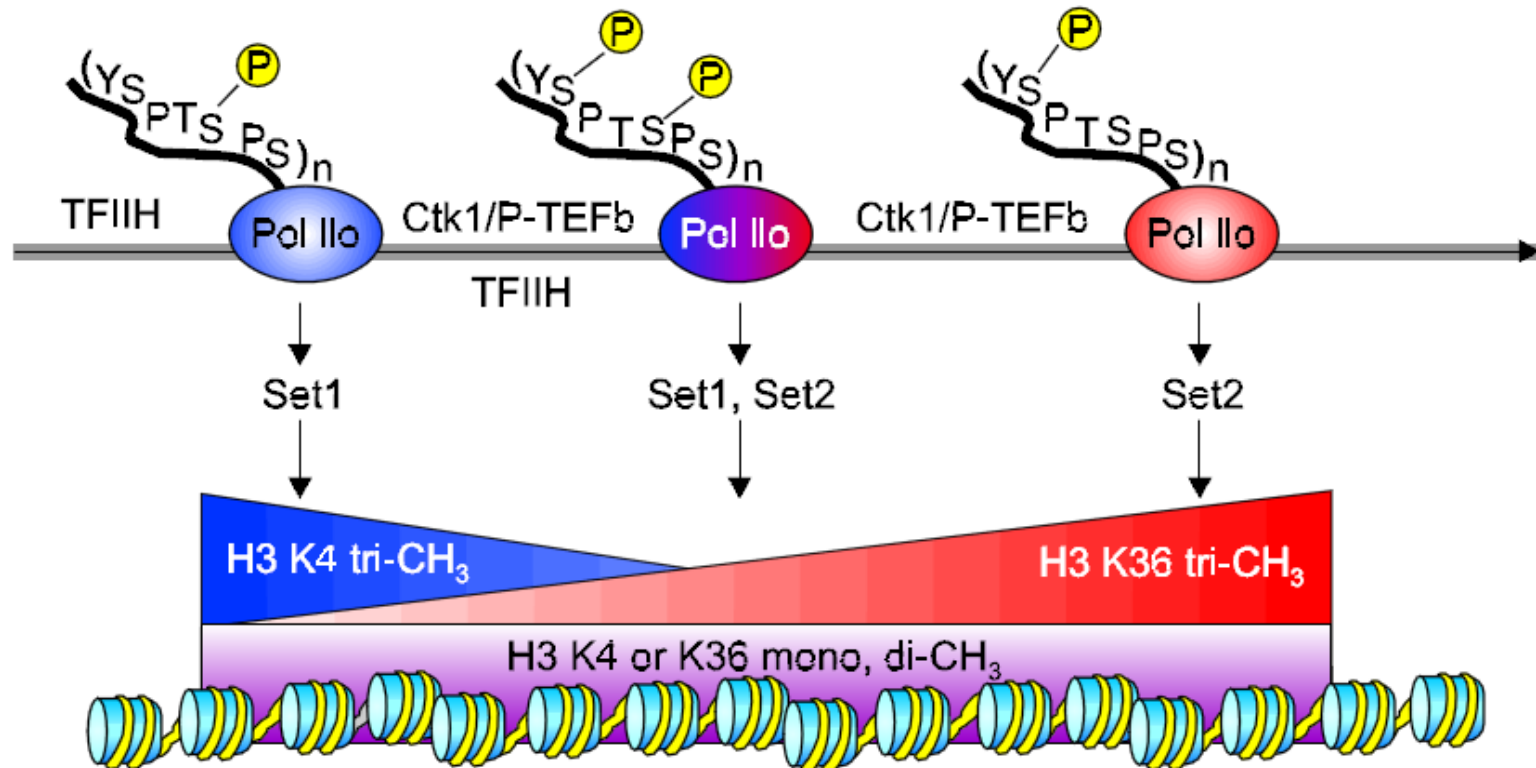
- H3K4me1
- H3K9ac
- H3K27ac

- Сайты связывания транскрипционных факторов

- ПИК Прединициационный комплекс

МОДИФИКАЦИИ ХРОМАТИНА НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ТРАНСКРИПЦИИ

Ранняя элонгация → Поздняя элонгация

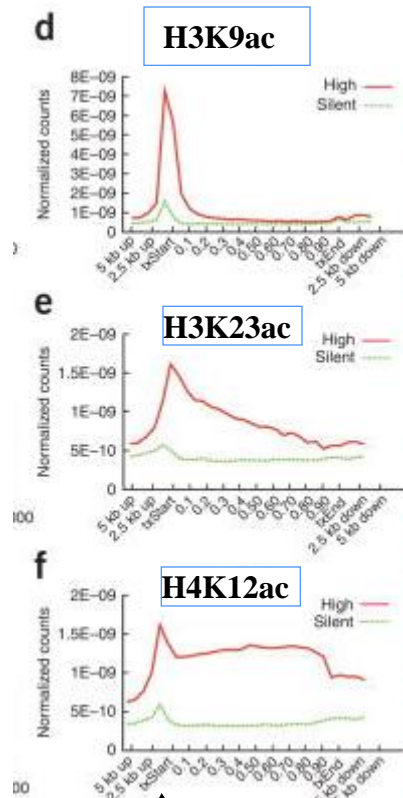


5'-район гена обогащен модификацией H3K4-triCH₃, а 3'-район гена имеет маркер H3K36-triCH₃. Метилирование лизина в позиции H3K4 осуществляется белками семейства Set1, а в позиции H3K36 - белками семейства Set2. Комплекс белков Set1 взаимодействует с транскрипционной машиной через S5 фосфорилированный CTD. Белки Set2 привлекаются по мере появления S2 фосфорилирования CTD.

Типичные модификации хроматина на участке ДНК перед стартом транскрипции (CD4⁺ Т клетки человека)

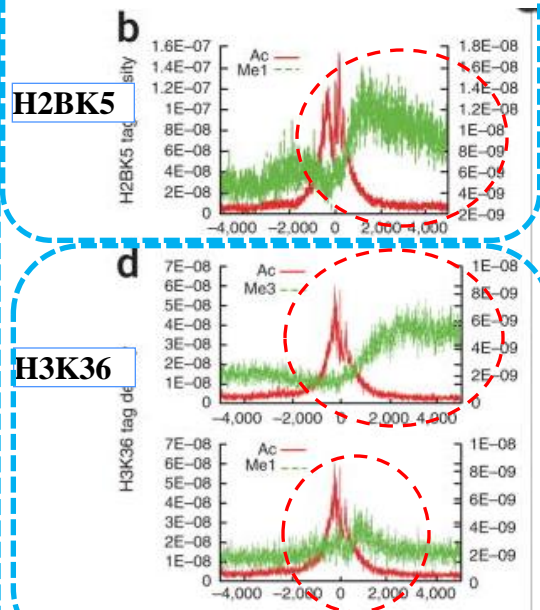
Паттерн ацетилирования гистонов перед стартом транскрипции и в теле гена

1000 высоко экспрессирующихся генов
1000 «молчащих» генов

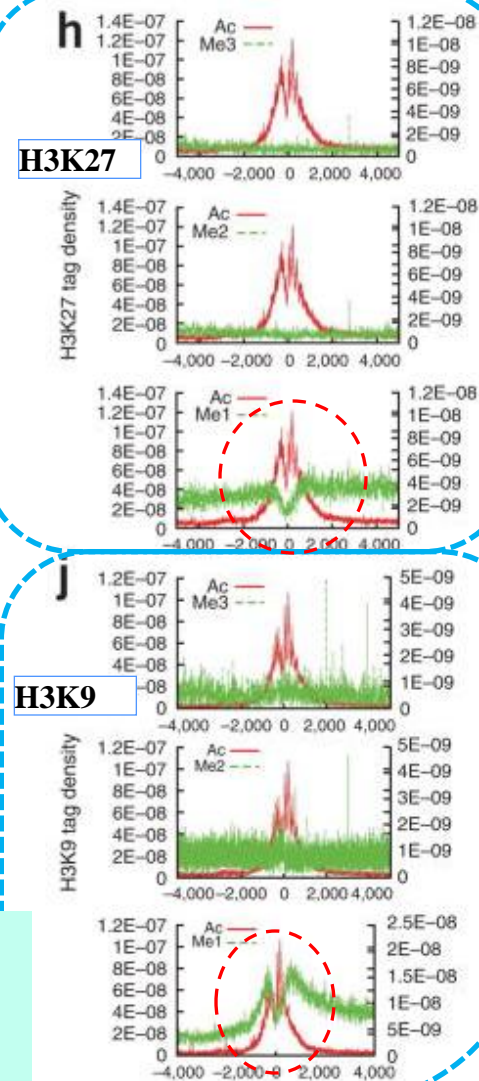


Ацетилирование гистонов положительно коррелирует с экспрессией генов

Пространственное распределение взаимно антагонистических маркеров хроматина вдоль участков активных генов (1000 генов)



Модификации H2BK5me, H3K36me3, H3K27me встречались существенно чаще в центральной части транскрипта



ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ БЕЛКОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В РЕГУЛЯЦИИ ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОВ ЭУКАРИОТ

РНК-полимеразы

Синтез молекулы РНК,
комплиментарной и антипараллельной
матричной цепи ДНК.

РНК-полимеразы не могут функционировать сами по себе

Базальные (общие) транскрипционные факторы

ДНК-связывающий домен
имеется у белка ТВР
(компонент TFIID)

Формируют ПИК,
обеспечивают точную посадку
РНК-полимеразы на участки
ДНК, прилежащие
к стартам транскрипции

Транскрипционные факторы

Имеют
ДНК-связывающий домен,
Специфически
взаимодействуют с ДНК

Регулируют интенсивность синтеза РНК каждого
конкретного гена в соответствии с потребностями организма
(типом ткани, стадией развития, воздействиями
окружающей среды)

Белки- медиаторы

Корегуляторные белки (коактиваторы и корепрессоры)

Не имеют ДНК-связывающего домена,
Взаимодействуют с белок-белковыми
и ДНК-белковыми комплексами

Определение:

Корегуляторные белки (коактиваторы и корепрессоры) не имеют ДНК-связывающих доменов и участвуют в регуляции транскрипции без непосредственного специфического взаимодействия с ДНК.

Корегуляторные белки, эффект которых состоит в активации транскрипции, называются коактиваторами, а белки, ослабляющие транскрипцию, именуются корепрессорами.

Классы корегуляторных белков (в соответствии с механизмом их действия):

I. Влияют на структуру хроматина благодаря своей способности ковалентно модифицировать гистоны. Наиболее известные представители белков этого класса функционируют в составе **гистон-ацетилазных** (либо **гистон-деацетилазных**) комплексов, ослабляя либо, напротив, усиливая взаимодействие гистоновых белков с ДНК в составе нуклеосом.

II. Влияют на структуру хроматина, осуществляя модификации цитозина в составе ДНК (**DNMT-ДНК метилтрансферазы, белки семейства TET, etc.**)

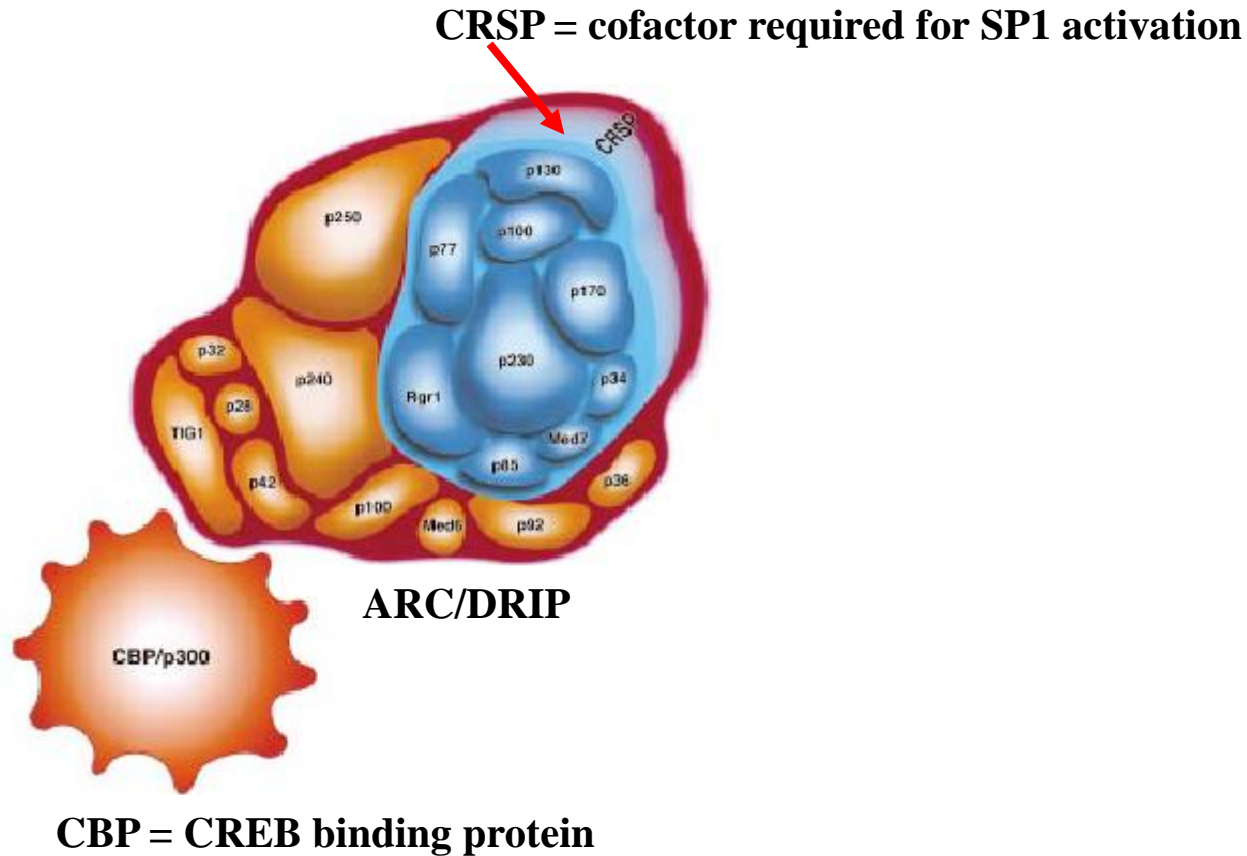
- **Райтеры** – записывающие белки, осуществляют ацетилирование, метилирование и т.д.

- **Ридеры** - белки, имеющие в своем составе домены, способные опознавать определенные модификации хроматина.

- **Эрайзеры** – белки, стирающие метки хроматина

III. Осуществляют АТФ-зависимую реорганизацию (ремоделинг) хроматина, включая ослабление связи ДНК с гистоновыми белками (разрыхление нуклеосомной укладки), а также перемещение нуклеосомы вдоль ДНК (**SWI/SNF комплекс**).

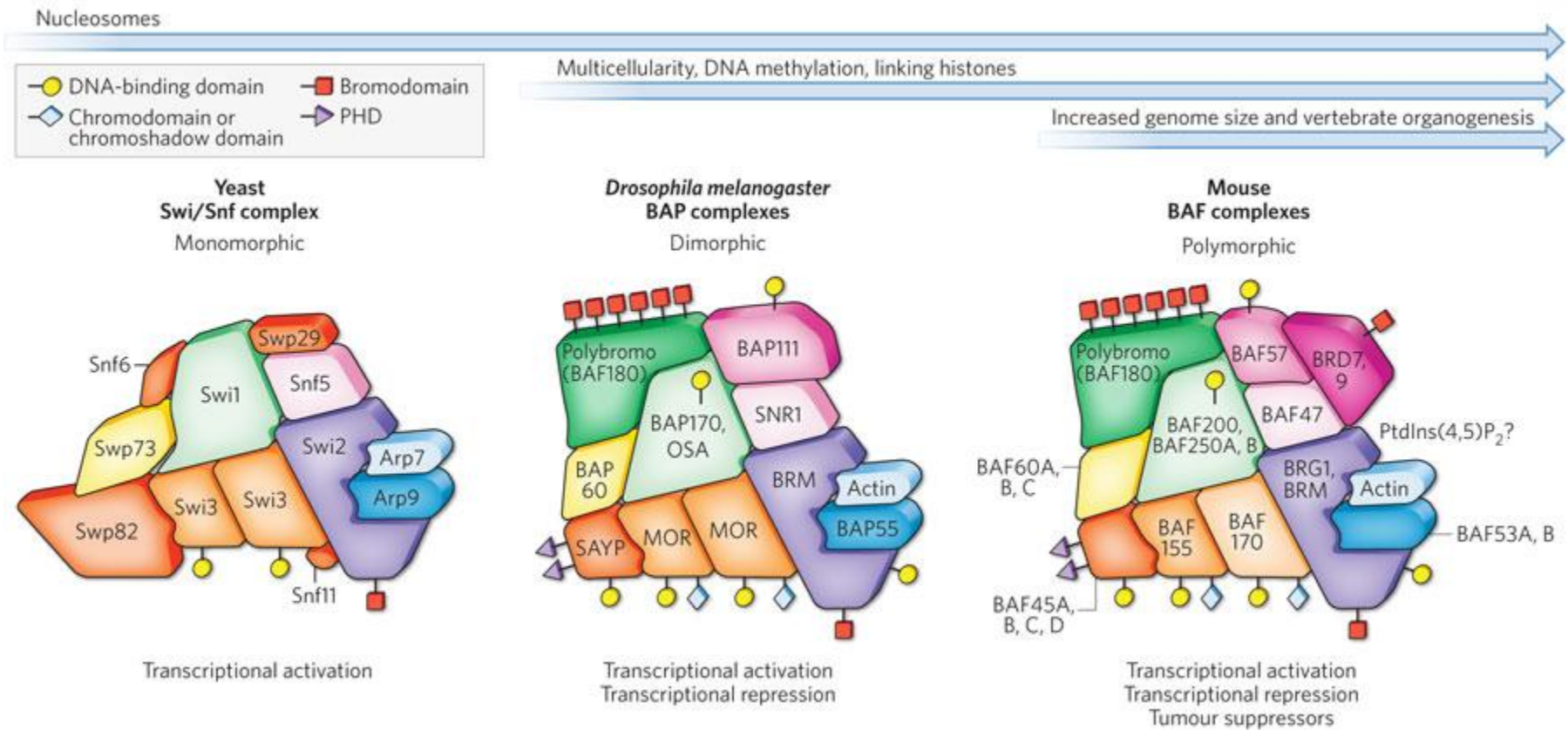
ПРИМЕР: структура коактиваторного комплекса ARC/DRIP МЛЕКОПИТАЮЩИХ



Комплекс CRSP опосредует активацию транскрипционным фактором SP1 не зависимо от ARC/DRIP

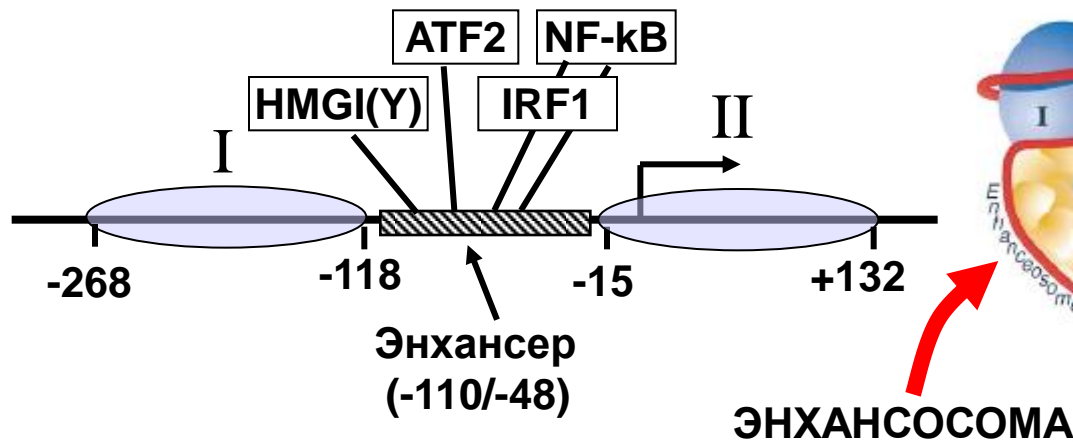
Hampsey M, Reinberg D. RNA polymerase II as a control panel for multiple coactivator complexes. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 1999, 9, 2, 132-139

Комплекс, осуществляющий АТФ-зависимую реорганизацию (ремоделлинг) хроматина

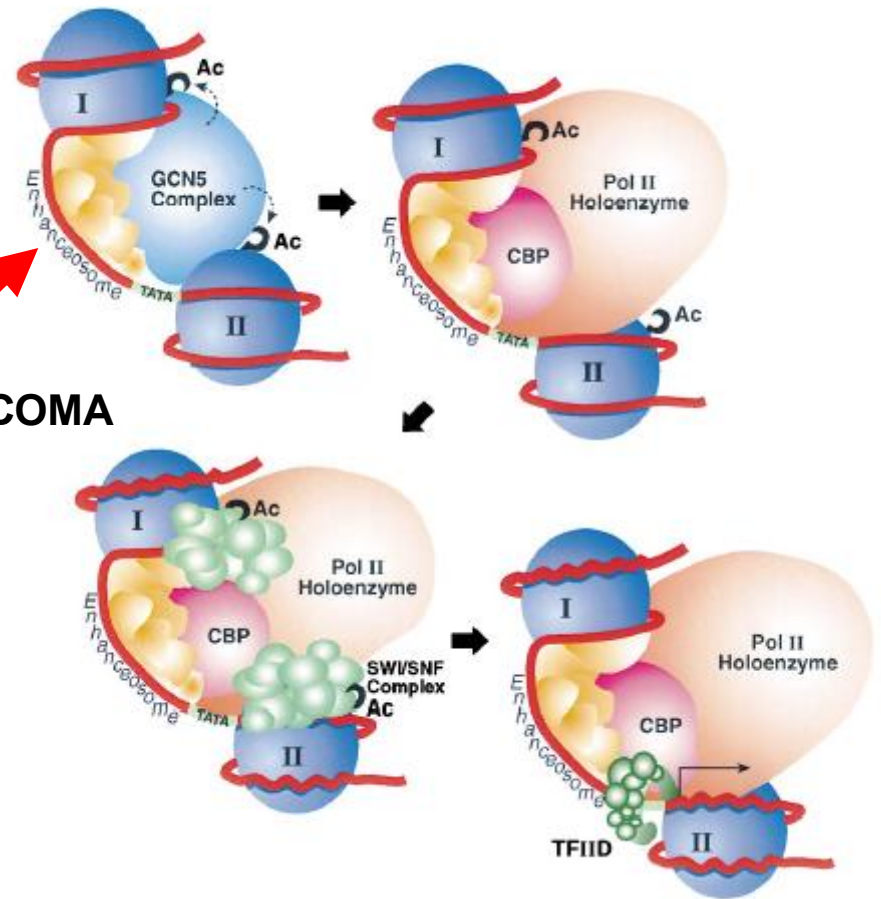


BAF complexes, brahma-associated factor complexes; BAP complex, BRM-associated proteins; BRD, bromodomain-containing protein; BRG1, brahma-related gene 1; MOR, Moira; PHD, plant homeodomain; PtdIns(4,5)P₂, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate; SAYP, supporter of activation of yellow protein; SNR1, Snf5-related protein 1; **SWI/SNF, SWItch/Sucrose Non-Fermentable**

Модель сборки комплекса хроматин-модифицирующих и базальных факторов на промоторе гена интерферона- бета человека



Вирусная инфекция активирует транскрипционные факторы ATF2, NF- κ B, IRF1, которые вместе с HMGI(Y) формируют комплекс в районе энхансера – энхансосому. На ее поверхности происходит дальнейшая сборка активаторного комплекса, включающего хроматин-модифицирующие активности

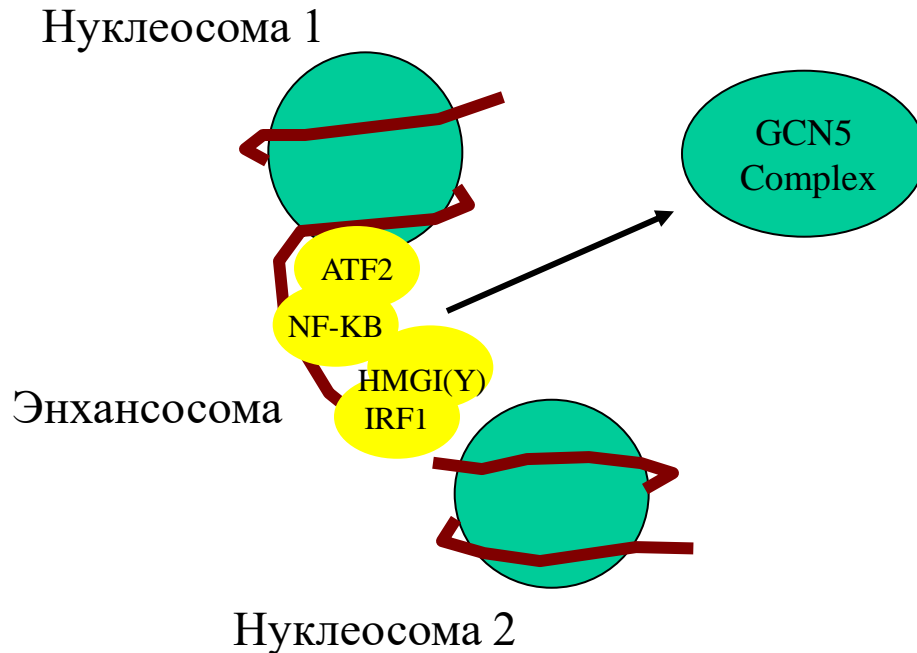


Agalioti T., Lomvardas S., Parekh B., Yie J., Maniatis T., Thanos D. Ordered Recruitment of Chromatin Modifying and General Transcription Factors to the IFN- β Promoter. Cell, 2000, Vol. 103, 667–678

Регуляция транскрипции гена интерферона β человека.

Подготовка корового промотора гена интерферона β человека к контакту с компонентами ПИК

Стадия 1: сборка энхансосомы



Участники:

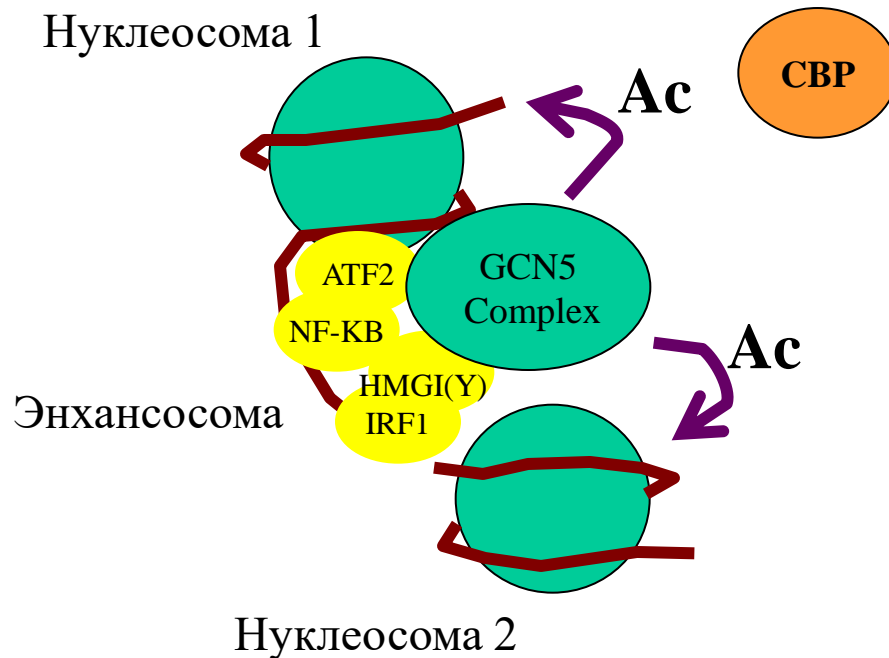
Белки (транскрипционные факторы): ATF2, NF-KB, IRF1, HMGI(Y)

Участок ДНК (энхансер), свободный от нуклеосомной укладки

Результат: образуется энхансосома - ДНК-белковый комплекс, способный притягивать мультибелковый комплекс GCN5

Подготовка корового промотора гена интерферона β человека к контакту с компонентами ПИК

Стадия 2: Ацетилирование гистонов с участием комплекса GCN5



Участники:

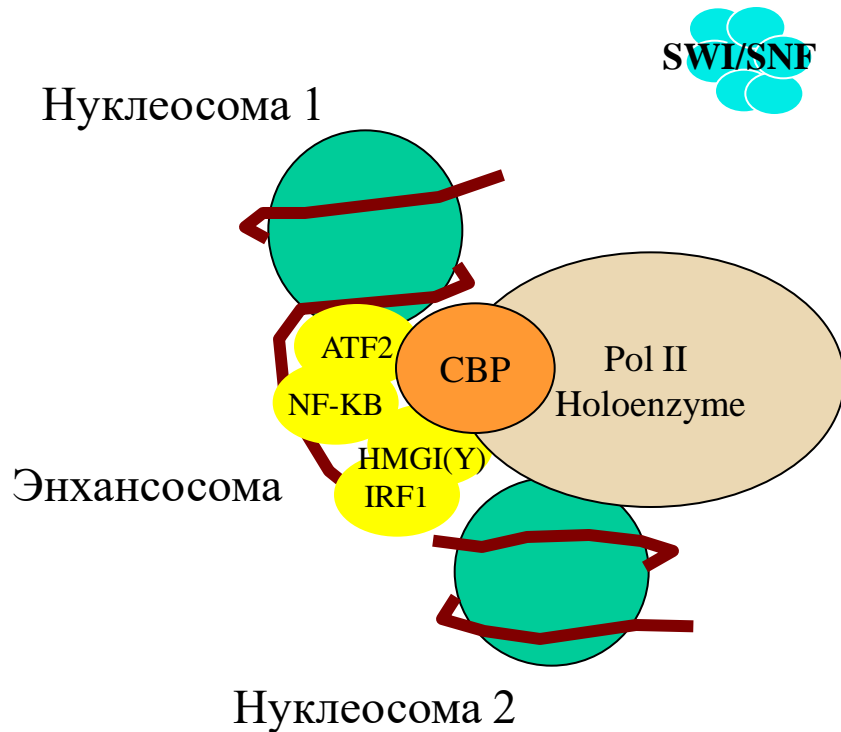
Гистон-ацетилазный комплекс: GCN5

N - концевые участки гистоновых белков

Результат: ДНК-белковый комплекс приобретает конформацию, оптимальную для привлечения белка-коактиватора **CBP**

Подготовка корового промотора гена интерферона β человека к контакту с компонентами ПИК

Стадия 3: Привлечение комплекса CBP/ Pol II



Участники:

Комплекс: ДНК / энхансосома

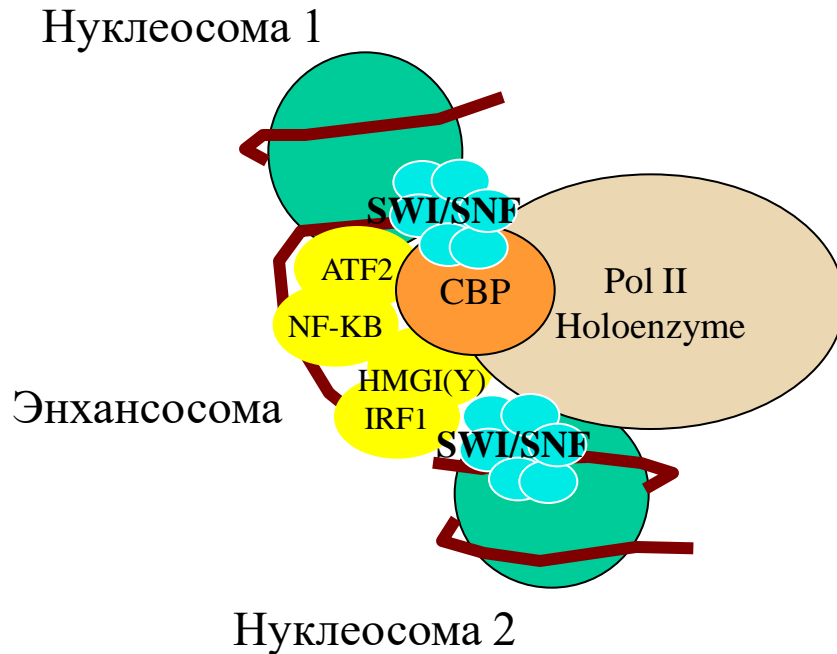
Белок-коактиватор: CBP

Белковая машина: холоэнзим,
включающая белок Pol II

Результат: Создается возможность
для привлечения SWI/SNF комплекса

Подготовка корового промотора гена интерферона β человека к контакту с компонентами ПИК

Стадия 4: Привлечение комплекса SWI/SNF



Участники:

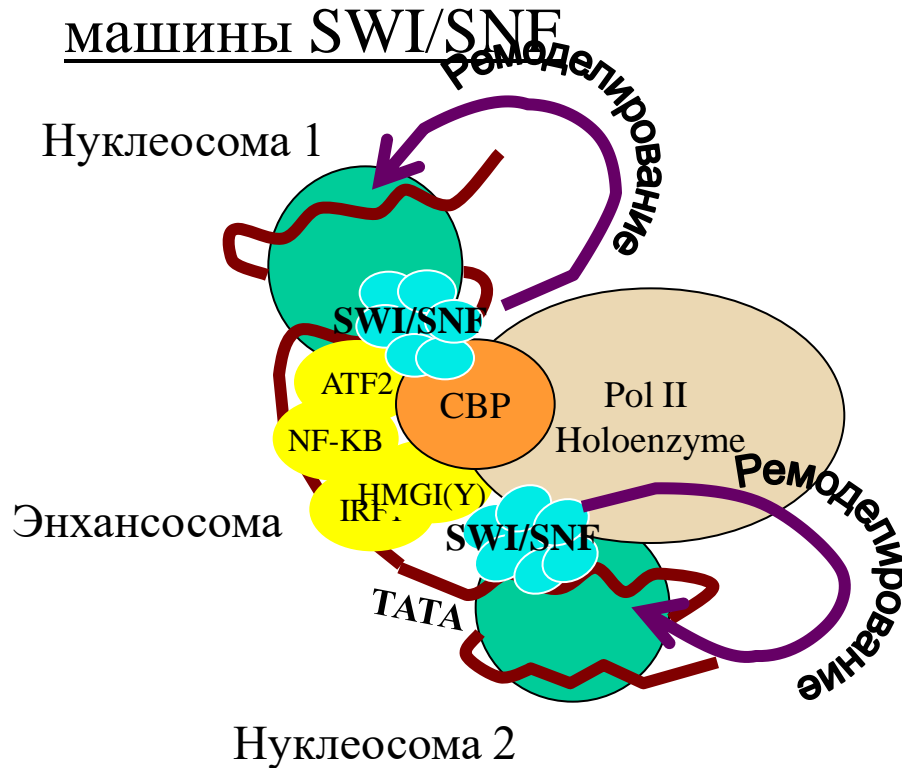
Хроматин-ре моделирующая белковая машина SWI/SNF.

Комплекс ДНК/энхансосома/ CBP

Результат: Создается возможность для функционирования белковой машины SWI/SNF

Подготовка корового промотора гена интерферона β человека к контакту с компонентами ПИК

Стадия 5: Ремоделирование хроматина (нуклеосомной укладки) с участием хроматин-ремоделирующей белковой машины SWI/SNF



Участники:

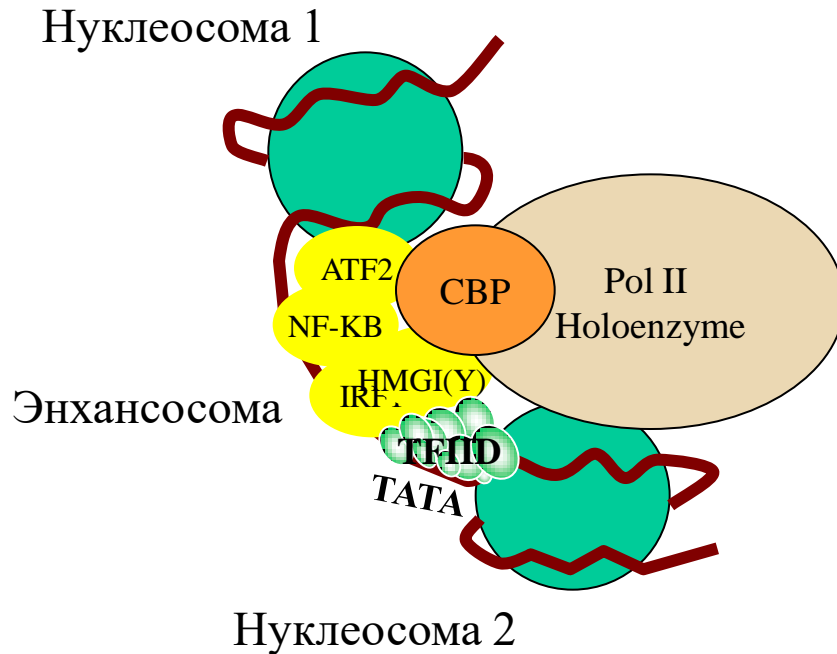
Хроматин-ремоделирующая белковая машина SWI/SNF.

Нуклеосомы

Результат: Нуклеосомы разрыхляются, ТАТА бокс становится доступным для взаимодействия с TFIID.

Подготовка корового промотора гена интерферона β человека к контакту с компонентами ПИК

Стадия 6: Привлечение белка TFIID



Участники:

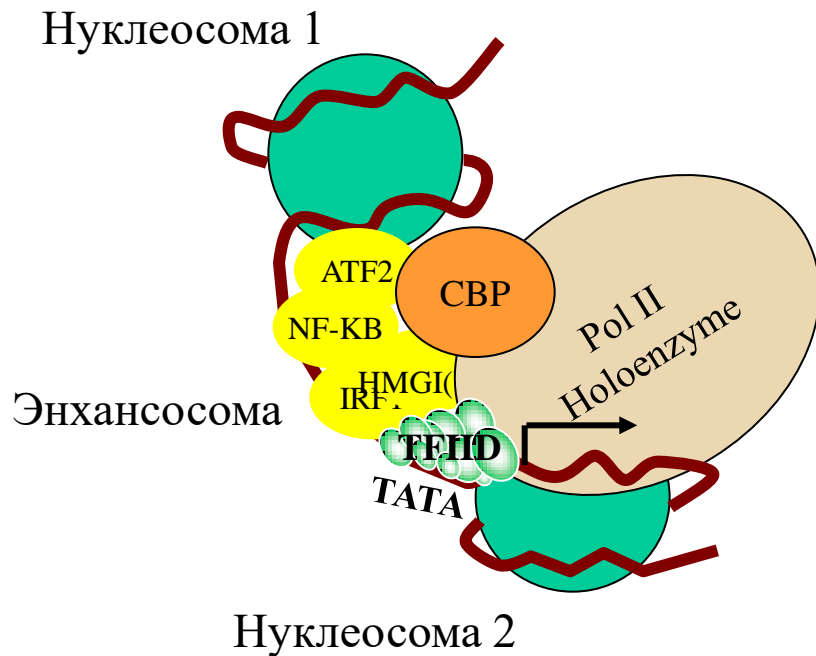
Промотор гена, включающий ТАТА бокс

Базальный транскрипционный фактор TFIID.

Результат: Становится возможным формирование прединициаторного комплекса

Формирование прединициаторного комплекса (ПИК) на промоторе гена интерферона β человека

Стадия 1: Закрытый комплекс



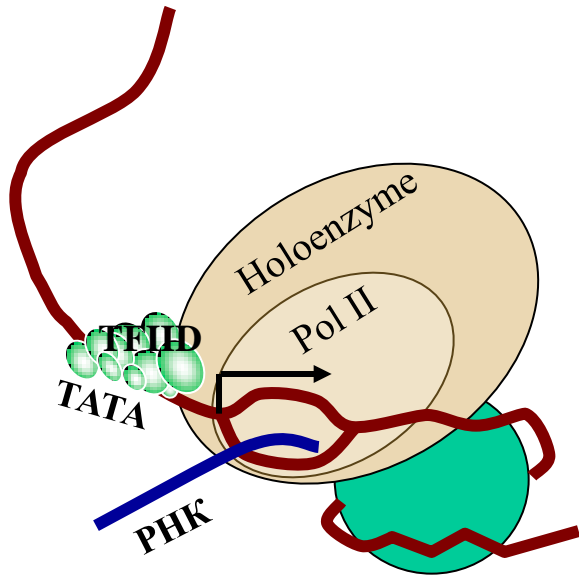
Участники:

Комплекс ДНК/белок: ТАТА бокс/
TFIID

Белковая машина: холоэнзим

Результат: Становится возможной
инициация транскрипции

Инициация транскрипции гена интерферона β человека



Участники:

РНК полимераза Pol II

Матричная цепь ДНК

Результат: Синтезируются первые 2-9 нуклеотидов РНК

ЭТАПЫ ТРАНСКРИПЦИИ

Эукариоты

-Подготовка корового промотора к контакту с компонентами ПИК

-Посадка РНК-полимераз в комплексе со вспомогательными белками на ДНК в районе старта транскрипции, что у эукариот означает формирование прединициаторного комплекса (ПИК)

-Инициация транскрипции

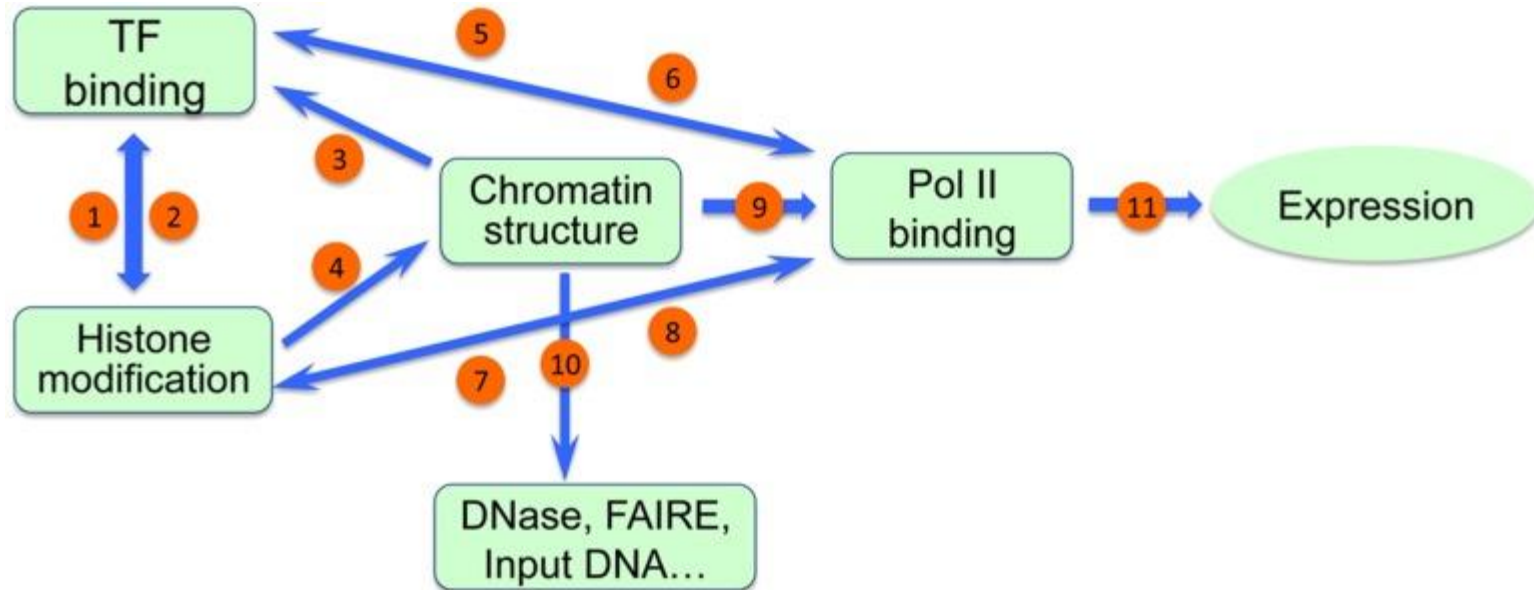
-Элонгация РНК

-Терминация транскрипции

Прокариоты, Эукариоты

Конец 3-ей лекции

Дополнительный слайд для самостоятельного ознакомления



- (1) Recruiting histone modifiers
- (2) Recruiting TFs
- (3) Accessibility
- (4) Remodeling
- (5) Recruiting general TFs
- (6) Interacting with TFs

- (7) Recruit general TFs
- (8) Interacting with histone modifiers
- (9) Accessibility
- (10) Accessibility
- (11) Transcription

Cheng C. et al., Understanding transcriptional regulation by integrative analysis of transcription factor binding data. *Genome Res.* 2012 Sep;22(9):1658-67.