

УДК 577.21

РЕГУЛЯТОРНЫЕ КОДЫ ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОМОВ ЭУКАРИОТ

© 2013 г. Т. И. Меркулова, Е. А. Ананько, Е. В. Игнатъева, Н. А. Колчанов

*Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск 630090
e-mail: eananko@bionet.nsc.ru*

Поступила в редакцию 03.09.2012 г.

Рассмотрены некоторые ключевые аспекты регуляции транскрипции генов многоклеточных, включая характеристику промоторов, сайтов связывания транскрипционных факторов, композиционных элементов. Дано описание функциональной роли регуляторных белков транскрипции (базальных факторов и регуляторных транскрипционных факторов) и механизмов, регулирующих их активность. Рассмотрена роль нуклеосомной организации ДНК и модификации хроматина в регуляции транскрипции, а также некоторые механизмы, регулирующие активность транскрипционных факторов в составе генных сетей. В свете современных данных рассмотрен вопрос о кодах регуляции экспрессии генов эукариот.

DOI: 10.7868/S0016675813010074

Впервые вопрос о регуляторных кодах транскрипции рассмотрел в 60–70-х годах прошлого века В.А. Ратнер на примере бактерий [1], взяв за основу концепцию оперона Жакоба и Моно [2]. Геном рассматривался как генетический текст, где гены являются отдельными генетическими сообщениями, в которых в триплетном коде записана информация о структуре белков [1, 3]. Начала и концы этих сообщений ограничены знаками пунктуации – промоторами и терминаторами транскрипции, которые вместе с участками, опознаваемыми РНК-полимеразой и регуляторными белками (репрессорами и активаторами), формируют ключевые элементы регуляторного кода транскрипции. В рамках этого подхода РНК-полимераза рассматривается как устройство, считывающее и перекодирующее генетическую информацию, а регуляторные белки – как инструменты его настройки на необходимый уровень транскрипционной активности, важнейшим компонентом которой является регуляция через механизмы положительных и отрицательных обратных связей [1, 3, 4].

Начало детальному изучению транскрипционного регуляторного кода ДНК многоклеточных было положено в 1981 г., когда было установлено, что активированный гормоном рецептор глюкокортикоидов способен опознавать определенные последовательности ДНК [5]. Были выявлены короткие участки ДНК (30–40 пн), с которыми специфически связывались такие транскрипционные факторы (ТФ), как глюкокортикоидный рецептор, Oct1, NF1, Sp1, Ap1, обеспечивавшие активацию транскрипции репортерных генов [5–10]. Анализ показал, что нуклеотидные последо-

вательности участков связывания каждого конкретного ТФ содержат характерные мотивы, отличающие их от сайтов связывания других ТФ [5–10], что дало возможность говорить о существовании специфического кода ДНК, обеспечивающего особенности регуляции транскрипции различных генов.

За почти три десятилетия, прошедшие со времени обнаружения первых ТФ и их сайтов связывания (ССТФ) на ДНК, произошло лавинообразное увеличение объема информации как о насыщенности регуляторных районов генов различными ССТФ, так и о белковом аппарате регуляции транскрипции. Были идентифицированы десятки тысяч ССТФ [11–13], открыты и охарактеризованы сотни ТФ [14], а также кофакторные, медиаторные и хроматин-ремоделирующие комплексы [15–18].

Одновременно развивались представления о множестве других кодов ДНК эукариотических организмов, обеспечивающих функционирование молекулярно-генетических систем. В настоящее время наряду с классическим триплетным кодом в ДНК эукариот выделяют коды укладки РНК и белка, хроматиновый (нуклеосомный) код, коды транскрипции, сплайсинга, трансляции и др. [19–26]. При этом наборы ССТФ в регуляторных районах генов рассматриваются как весьма существенная, а возможно, и главная, часть регуляторного кода транскрипции, который в тесном взаимодействии с рядом других кодов (код позиционирования нуклеосом [27], гистоновый код [28], код наднуклеосомной укладки хроматина [29, 30]) обеспечивает дифференциальную экспрессию генов многоклеточного организма.

В данной статье рассмотрены некоторые ключевые аспекты регуляторных кодов транскрипции генов многоклеточных, включая описание регуляторных элементов промоторов, факторов транскрипции и их сайтов связывания на ДНК, а также механизмов, регулирующих активность транскрипционных факторов в составе генных сетей.

БАЗАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ

Промотор является важнейшим компонентом структуры гена. Это короткий участок ДНК в его 5'-области, на котором происходит сборка предынициаторного комплекса РНК-полимеразы II (Pol II) и начинается транскрипция. Распознавание промоторов осуществляется набором специализированных белков, так называемых базальных ТФ (TFIIA, TFIIB, TFIID, TFIIIE, TFIIF, TFIIH), которые связываются со специфичными для промоторных районов участками ДНК и обеспечивают посадку Pol II [31]. Подобная специализация выделяет базальные ТФ из массы всех прочих факторов транскрипции, которые принято либо называть регуляторными ТФ, либо просто ТФ.

Согласно принятой в настоящее время схеме, взаимодействие субъединиц TFIID (TBP и TAFs) с различными элементами промотора является первым шагом в сборке инициаторного комплекса. Другой базальный фактор, TFIIA, способствует связыванию TBP с районом ТАТА-бокса. Затем к TFIID присоединяется TFIIB, имеющий собственные точки контакта с промотором и служащий мостиком между TFIID и РНК-полимеразой II. После чего присоединяются другие базальные транскрипционные факторы (TFIIIE, TFIIF, TFIIH), обеспечивающие расплетение ДНК и начальные стадии процесса транскрипции [31].

До недавнего времени считалось, что сборка предынициаторного комплекса Pol II – достаточно универсальный процесс, требующий одного и того же набора базальных факторов транскрипции для всех промоторов. В этой связи базальные факторы было также принято называть общими. Предполагалось также, что компоненты этого комплекса способны обеспечивать лишь некий невысокий “базальный” уровень транскрипции гена, а вся специфика его регуляции осуществляется регуляторными ТФ.

Однако открытие TRFs (TBP-related factors) – гомологов TBP, также опознающих ТАТА-боксы, но обладающих выраженной тканевой и временной специфичностью экспрессии, выявление тканеспецифических TAFs, обнаружение генспецифичности работы ряда этих белков, а также выявление множества контактов базальных факторов с различными компонентами медиаторных, хроматин-ремоделирующих, коактиватор-

ных и корепрессорных белковых комплексов указывает на то, что базальные ТФ также способны принимать участие в различных аспектах регуляции транскрипции [32–34].

Важно отметить, что в ряде случаев в сборке предынициаторного комплекса принимают участие белки, принадлежащие не к базальным, а к регуляторным ТФ. К этой группе относится YY-1, взаимодействующий с описанным ниже Inr-элементом и обладающий как активаторными, так и репрессорными функциями [35, 36], а также NF-Y, связывающийся с ССААТ-боксом (в районе –100–80 пн от старта транскрипции). Последний элемент в большинстве обзоров по структуре промоторов даже не упоминается, однако наряду с ТАТА-боксом он является одним из наиболее часто встречающихся в промоторах с фокусированным стартом [37].

РЕГУЛЯТОРНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ПРОМОТОРА

Исходя из структурной организации, можно выделить два основных типа промоторов. К первому относятся промоторы с фокусированным стартом транскрипции, т.е. такие, где транскрипция начинается с одного или реже с нескольких близко расположенных нуклеотидов. Хотя у позвоночных животных эта группа составляет менее 30% [31], подавляющее большинство исследований по структуре промоторов и механизмам сборки предынициаторного комплекса РНК-полимеразы II выполнено именно на промоторах данного типа. Промоторы с фокусированным стартом транскрипции преимущественно относятся к генам с тканеспецифическим характером экспрессии [38].

К числу основных элементов промоторов с фокусированным стартом относятся ТАТА-боксы, Inr, элементы DPE и MTE и элементы, опознаваемые TFIIB (рис. 1). ТАТА-боксы (один из консенсусных вариантов – последовательность ТАТАWAAR в 15-буквенной IUPAC кодировке) расположен на расстоянии –30 пн относительно старта транскрипции и встречается примерно в половине промоторов с фокусированным стартом [39, 40]. С этим элементом связывается главная субъединица TFIID – TBP. TFIID включает кроме TBP более 10 ассоциированных с TBP белковых факторов (TAFs), часть из которых специфически связывается с другими элементами промотора.

Inr (Initiator) совпадает с участком старта транскрипции. Консенсусная последовательность этого элемента YYANWYY, где А обычно соответствует первому нуклеотиду, считываемому Pol II. По-видимому, Inr является наиболее часто встречающимся элементом в промоторах разного типа [41]. В ряде фокусированных промоторов имеются как Inr, так и ТАТА-боксы. Inr опознается комплексом

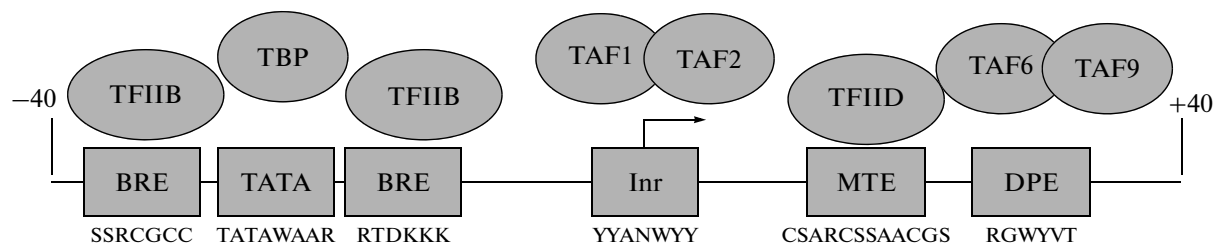


Рис. 1. Схематичное отображение основных элементов промотора эукариот. Стрелкой обозначен старт транскрипции. Элементы промотора показаны прямоугольниками, под ними их консенсусные последовательности: вверху – факторы, опознающие промоторный элемент. Представлено по [31] с модификациями.

TBP-ассоциированных факторов TAF1 и TAF2. В промоторах, не содержащих TATA-бокса, Inr способен обеспечивать правильную локализацию белка TBP в районе старта транскрипции. Показано, что TAFs, входящие в TFIID, взаимодействуют с Inr, после чего TBP позиционируется в области -30 относительно старта транскрипции и связывается с этой областью [31].

Интересно, что Inr крайне редко представлен в промоторах совместно с TATA-боксом и весьма часто с DPE (downstream core promoter element), расположенным строго на участке $+28/+33$ пн относительно старта транскрипции [42]. Консенсус DPE (RGWYVT) высококонсервативен от дрозофилы до человека [43]. С DPE взаимодействуют TAF6 и TAF9 [31].

Высококонсервативный элемент MTE (motif ten element, консенсус CSARCSSAACGS) расположен на участке $+18/+38$ пн относительно старта и также опознается компонентами TFIID. Кроме того, в промоторных районах обнаружены два участка специфического связывания TFIIB, расположенные выше и ниже TATA-бокса (рис. 1) и опознаваемые консенсусами SSRCGCC и RTDKKK соответственно (рис. 1) [44, 45].

В разных промоторах могут присутствовать те или иные элементы из приведенного выше списка, что, вероятно, сказывается как на активности, так и на возможностях тонкой регуляции этих промоторов. Это следует учитывать при конструировании искусственных промоторов с заданными свойствами. В частности, одновременное включение TATA-бокса, Inr, DPE и MTE в нуклеотидную последовательность привело к созданию “суперпромотора”, наиболее сильного из до сих пор исследованных в условиях *in vitro* и в культуре клеток [46].

Более 70% генов у позвоночных животных имеют промоторы с множественными стартами транскрипции в пределах отрезков длиной около 100 пн, которые, как правило, располагаются в CpG-островках [31, 47, 48]. Гены, имеющие промоторы с таким дисперсным стартом, делятся на две подгруппы: 1) экспрессирующиеся преимущественно в широком круге типов клеток (гены

домашнего хозяйства); 2) играющие важную роль в дифференцировке и развитии [38]. Между промоторами этих двух подгрупп генов имеются определенные различия.

Промоторы генов первой подгруппы обычно содержат один короткий CpG островок, перекрывающийся с областью стартов транскрипции, а также характеризуются упорядоченностью в расположении нуклеосом и равномерным распределением гистоновой метки активации H3K4me3 (триметилирование гистона H3 по лизину 4) вдоль промотора, которое наблюдается во всех типах клеток. Промоторы генов второй подгруппы попадают в более протяженные CpG участки, которые часто заходят далеко в тело гена. Для этих промоторов характерна двойственность проявления модификации гистонов в эмбриональных стволовых клетках: они одновременно содержат гистоновую метку активации H3K4me3 и метку репрессии H3K27me3 (триметилирование гистона H3 по лизину 27), что, как полагают, связано с низким уровнем экспрессии этих генов в эмбриональных стволовых клетках и готовностью к активации при дифференцировке [38, 49].

Кроме того показано, что высокое содержание не метилированных CpG динуклеотидов само по себе способно приводить к характерному для активных промоторов триметилированию гистона H3 по лизину 4 (H3K4me3). Это обеспечивается взаимодействием с такими промоторами CpG-связывающего белка Cfp1, в свою очередь привлекающего к ним Set1 – H3K4-метилтрансферазный комплекс [48].

Некоторые CpG-богатые промоторы содержат выраженные TATA-боксы, Inr или другие элементы, присущие промоторам с фокусированным стартом [38]. Каким образом начинается сборка транскрипционного комплекса в остальных случаях, пока не ясно. Предполагается, что важную роль в инициации этого процесса играет транскрипционный фактор Sp1, сайты связывания которого с консенсусной последовательностью 5'-(G/T)GGGCGG(G/A)(G/A)(C/T)-3' [50] во множестве имеются в CpG-островках [51], и что этот фактор привлекает к промотору TBP [52].

РЕГУЛЯТОРНЫЕ ТРАНСКРИПЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ

По современным оценкам, доля ТФ от всех белков, экспрессирующихся у животных, составляет 4.7%, у растений и грибов – 2–2.5%, у микроорганизмов – 4.2% [14]. В частности, геном человека содержит около 1500 генов, кодирующих транскрипционные факторы [53, 54].

ТФ имеют модульную структуру и содержат ряд функциональных доменов. В свете основной функции ТФ – считывания транскрипционного регуляторного кода ДНК [14] – наиболее важным является ДНК-связывающий домен (ДСД), ответственный за распознавание специфических сайтов связывания транскрипционных факторов (ССТФ) в составе ДНК. Поскольку особенности структуры ДСД определяют характер последовательностей в ДНК, которые будет распознавать тот или иной белок, в основе современной классификации ТФ лежит именно структурная организация их ДСД. Согласно этой классификации, выделяют четыре суперкласса ТФ: 1) факторы, ДСД которых обогащен положительно заряженными аминокислотными остатками (basic domain); 2) факторы, ДСД которых содержат координированные атомы цинка (zinc-coordinated DNA-binding domain); 3) факторы, ДСД которых содержат ДНК-связывающий мотив типа спираль–поворот–спираль (helix–turn–helix); 4) факторы, контактирующие с ДНК по малой бороздке, у которых ДСД представлен в виде β-скэффолда (beta-scaffold factors with minor grooves contacts). В свою очередь, суперклассы делятся на классы, семейства и подсемейства [55, 56].

Все ТФ содержат также один или несколько трансактиваторных доменов, опознаваемых различными белками коактиваторных или корепрессорных комплексов и в ряде случаев способных непосредственно взаимодействовать с компонентами базальной транскрипционной машины [31, 32, 57].

Ряд ТФ, в первую очередь многие представители семейства ядерных рецепторов, имеет лиганд-связывающие домены, с которыми специфически связываются различные сигнальные молекулы (стероидные и тиреоидные гормоны, витамин Д, ретиноевые кислоты, простагландины и др.), меняющие конформацию и активность этих белков [58]. Как правило, ТФ также имеют несколько участков, опознаваемых различными модифицирующими ферментами, осуществляющими фосфорилирование [59–61], ацетилирование [62], сумоилирование [63], метилирование и убиквити-нирование [64], что включает эти белки в разнообразные сигнальные пути [65–67].

В настоящее время среди ТФ принято выделять группу факторов, способных связываться с опознаваемыми ими сайтами, когда те находятся

на поверхности гистонового октамера нуклеосомы. Считается также, что большинство ТФ не имеют такой способности и нуждаются в разрушении или определенной модификации (ремоделировании) нуклеосомных структур для того, чтобы связаться с расположенными на их поверхности сайтами ДНК. Факторы первой группы называются пионерами (pioneer factors) [68, 69], поскольку, связываясь с упакованной в нуклеосому ДНК, привлекают хроматин-ремоделлирующие и гистон-модифицирующие комплексы и тем самым дают возможность другим ТФ взаимодействовать с их сайтами в регуляторных районах генов [68–70].

САЙТЫ СВЯЗЫВАНИЯ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ

Основу кода регуляции транскрипции составляют короткие (5–15 пн) нуклеотидные последовательности, опознаваемые ТФ [23, 25]. Эти последовательности называются сайтами связывания транскрипционных факторов (ССТФ). С физико-химической точки зрения, ССТФ может быть определен как участок ДНК, сродство которого к данному ТФ повышено за счет определенной последовательности нуклеотидов, отличающей его от других участков ДНК. При этом сайты связывания одного и того же ТФ могут довольно сильно отличаться друг от друга. Именно это обстоятельство привело к тому, что наиболее популярной моделью для описания сайтов является консенсус, в простейшем варианте которого каждой позиции приписывается нуклеотид, наиболее часто встречающийся в выравнивании выборки сайтов. Сильная вырожденность регуляторного кода транскрипции имеет глубокий биологический смысл, позволяя различным ССТФ располагаться в пределах ограниченной области с наложением друг на друга, что, с одной стороны, обеспечивает высокую плотность кодирования регуляторной информации, а с другой стороны, создает возможность для формирования очень тонких и специфичных механизмов регуляции транскрипции.

Например, негативная глюкокортикоидная регуляция транскрипции гена остеокальцина человека [71] осуществляется за счет связывания рецептора глюкокортикоидов (ГР) с его сайтом, перекрывающимся с ТАТА-боксом промотора этого гена, что препятствует связыванию ТВР. При этом наблюдается довольно сильное отклонение от консенсуса сайта связывания этого рецептора (GRE – glucocorticoid responsive element, консенсусная последовательность AGAA-CAnnnTGTTCT [72]) – gGtAtAaacaGTgCT, что дает возможность совместить сайт связывания ГР с ТАТА-боксом (выделен жирным шрифтом).

В промоторе гена интерлейкина-8 (IL-8) человека есть последовательность **TGGAATTCCTCTGA**, с которой могут в разных ситуациях связываться два транскрипционных фактора: NF-κB и NRF. Связывание NF-κB с указанным элементом (сайт связывания выделен жирным шрифтом) происходит при активации этого фактора под действием интерлейкина-1 (IL-1) и обеспечивает IL-1-индуцированную секрецию IL-8. Связывание NRF (сайт выделен курсивом) наблюдается в отсутствие стимулирующих сигналов и удерживает транскрипцию IL-8 на минимальном базальном уровне [73]. Аналогичным образом осуществляется IL-1-зависимая индукция и поддержание низкого базального уровня транскрипции гена интерферона-β человека, в промоторе которого имеется похожая последовательность **TGGGAATTCCTCTGA** с перекрывающимися сайтами связывания NF-κB (жирный шрифт) и NRF (курсив). И в том, и в другом случае перекрывание идет по центральному тринуклеотиду АТТ [73].

Лишь немногие ТФ связываются с ДНК в виде мономера, поэтому большинство ТФ имеют в своей структуре сайты димеризации, обеспечивающие связывание этих белков с ДНК в виде димеров или мультимеров [74]. Наличие семейств ТФ, члены которых имеют сходные ДСД и опознают сходные или даже идентичные ССТФ, а также способность членов многих семейств к гомо- и гетеродимеризации обеспечивают возможность использования одних и тех же ССТФ в различных целях. Так, например, члены семейства NF-κB: p65 (RelA), C-Rel, RelB, p105/p50 (NF-κB1) и p100/p52 (NF-κB2) — связываются с ДНК в виде гомо- или гетеродимеров, часто взаимодействуя с одними и теми же сайтами и оказывая разное регуляторное воздействие [75].

Например, в Т-лимфоцитах взаимодействие гетеродимера p50/p65 с соответствующим сайтом в промоторной области гена *IL2* приводит к активации синтеза интерлейкина-2 и развитию иммунного ответа на антиген, в то время как занятость того же сайта гомодимером p50/p50 ведет к репрессии гена *IL2* и развитию Т-клеточной толерантности [76]. Сходный механизм лежит в основе ингибирования миогенеза скелетной мускулатуры под действием TNF-α. Этот механизм включает активацию гена, кодирующего транскрипционный репрессор YY1, в промоторной области которого имеются два сайта связывания NF-κB: А (GGGGGCCCCC) и В (GGAGGACCCT), локализованных в позициях -170 и -153 относительно старта транскрипции. В пролиферирующих миобластах эти сайты связывают гомодимер p50/p50, который блокирует транскрипцию гена YY1. Воздействие на миобласты фактором TNF-α приводит к активации гетеродимера p50/p65, вытеснению им гомодимера p50/p50 и индукции гена YY1. Синтезируемый YY1 связывается с регу-

ляторными районами миофибриллярных генов и блокирует их экспрессию, что ведет к ингибированию миогенеза [77].

КОМПОЗИЦИОННЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ

Композиционные элементы представляют собой минимальную единицу комбинаторной регуляции транскрипции. Композиционный элемент содержит два близко расположенных сайта связывания для разных ТФ, функционально связанных друг с другом. Композиционные элементы обеспечивают 1) тканеспецифичную регуляцию, когда один ТФ является тканеспецифичным, а другой экспрессируется повсеместно; 2) тканеспецифичную индукцию, когда один ТФ является тканеспецифичным, а другой активируется в ответ на внешний сигнал; 3) пересечение различных сигнальных путей, конечным звеном которых являются различные ТФ, и др. [78].

Одна из важных функций композиционных элементов — переключение режима работы содержащих их генов “репрессия ↔ активация”. Примером этому может служить взаимодействие ГР с различными членами семейства Arp1 (которое представлено гомо- или гетеродимерами белков Jun, Fos и ATF2 подсемейств [79]) в составе композиционного элемента в промоторе гена пролиферина мыши. Установлено, что если с ГР контактирует гетеродимер Jun/Fos, то наблюдается негативная глюкокортикоидная регуляция гена пролиферина, а если гомодимер Jun/Jun — позитивная [80]. Позднее было установлено, что это обусловлено взаимодействием коактиватора pTRIP6 только с членами подсемейства Fos и что тройной комплекс этих белков с ГР осуществляет транс-репрессию [81].

Переключение “репрессия ↔ активация” с использованием композиционных элементов может осуществляться также с помощью изоформ ТФ, образующихся в результате альтернативного сплайсинга. В качестве примера можно привести механизм тканеспецифической регуляции гена глутаминсинтетазы — ключевого фермента метаболизма нейромедиатора глутамата, при снижении активности которого наблюдаются различные мозговые нарушения [82, 83]. Фермент экспрессируется на низком уровне во многих тканях, и лишь в нервной ткани — на очень высоком уровне. Это происходит в результате нейроспецифической активации гена глюкокортикоидными гормонами. Такая специфическая активация осуществляется за счет наличия в регуляторной области гена композиционного элемента, состоящего из GRE, связывающего ГР, и NRSE, связывающего фактор NRSF/REST (рис. 2). ГР экспрессируется практически во всех типах клеток. NRSF/REST также экспрессируется во многих типах клеток, где работает как сильный ре-

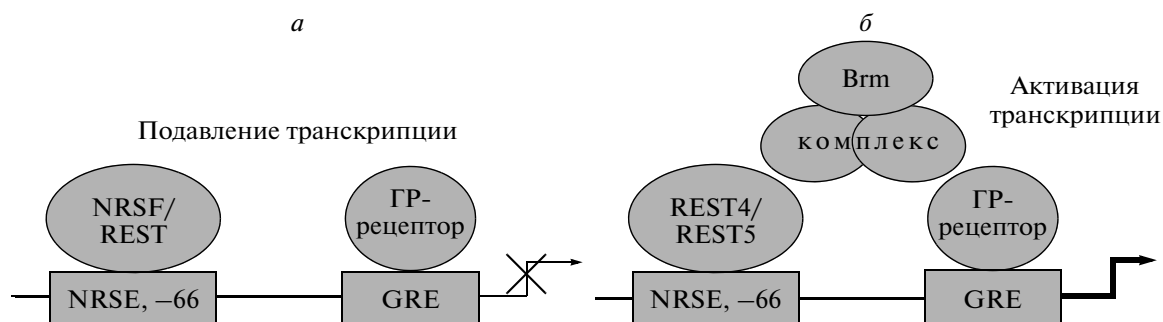


Рис. 2. Схематичное изображение функционирования композиционного NRSE/GRE-элемента в гене глутамин синтетазы курицы. *а* – во всех тканях, кроме нервной (подавление транскрипции); *б* – в нервной ткани (активация транскрипции).

прессор нейрон-специфичных генов, не только подавляя их транскрипцию двумя репрессорными доменами, но и привлекая метилтрансферазы, которые обеспечивают долгосрочную репрессию таких генов. Однако из множества существующих сплайс-вариантов NRSF/REST лишь в нервной ткани экспрессируются два – REST4 и REST5, отличающиеся отсутствием С-концевого репрессорного домена. В этом случае N-концевой репрессорный домен превращается в активационный при взаимодействии с глюкокортикоидным рецептором, связывающимся с рядом лежащим GRE. Взаимодействие рецептора и соответствующих изоформ NRSF/REST ведет к хроматиновым перестройкам, облегчающим и стабилизирующим это взаимодействие за счет других белков (Bm-комплекс), что приводит к резкому (в десятки раз) усилению транскрипции гена (рис. 2) [84].

РЕГУЛЯТОРНЫЕ РАЙОНЫ ГЕНОВ

В различных аспектах регуляции транскрипции, как правило, участвуют ансамбли ТФ, связывающихся со скоплениями близкорасположенных ССТФ. Эти скопления могут находиться как вблизи промотора, так и на удалении от него. В последнем случае они носят название энхансеров или сайленсеров, в зависимости от их влияния на уровень транскрипции гена [85]. Хорошим примером того, как определенные наборы ССТФ в регуляторных участках гена программируют тканеспецифичность его экспрессии, а также способность отвечать на внешние сигналы, является ген тирозинаминотрансферазы (ТАТ) крысы. Экспрессия этого гена происходит только в паренхимальных клетках печени [86], индуцируется глюкокортикоидами и глюкагоном и репрессируется под действием инсулина [87, 88]. Необходимая для этого информация содержится в четырех энхансерах и промоторном районе гена (рис. 3).

Строгая тканеспецифичность экспрессии ТАТ обеспечивается наличием сайтов связывания так называемых “liver enriched” факторов – предста-

вителей семейств HNF1, FoxA (по старой номенклатуре HNF3), HNF4 и C/EBP во всех регуляторных районах гена (рис. 3). Обогащенность сайтами связывания всех этих факторов характерна также и для ряда других генов, экспрессирующихся в печени [89]. За глюкокортикоидную индукцию ответственны два глюкокортикоид-зависимых энхансера, которые содержат сайты связывания рецептора глюкокортикоидов (GREs), множественные сайты связывания FoxA и C/EBP [90, 91], а также сайты представителей Ets-семейства (рис. 3) [92]. Показано, что взаимодействие всех этих факторов с рецептором необходимо для печени-специфичной глюкокортикоидной индукции гена ТАТ. При этом от количества и величины ДНК-связывающей активности представителей семейства FoxA напрямую зависит уровень глюкокортикоидной индукции [93–95].

Действие глюкагона опосредуется через аденилатциклазный сигнальный путь, в результате чего происходит фосфорилирование фактора CREB протеинкиназой А. Фосфорилированный CREB взаимодействует с элементом CRE в составе cAMP-индуцибельного энхансера ТАТ [96]. Этот же энхансер содержит два IRE-элемента (рис. 3), ответственных за снижение транскрипции ТАТ под действием инсулина [88].

К настоящему времени выявлено и охарактеризовано множество отдаленных регуляторных районов (энхансеров и сайленсеров) в различных генах многоклеточных животных. Результаты этих работ показали, что не обнаруживается никаких закономерностей в их расположении в генах, если рассматривать ДНК в качестве линейной молекулы. Фактически, такие районы находят на любых расстояниях (до 100000 пн) как справа, так и слева от промотора гена. Поскольку показано, что регуляторное действие таких отдаленных участков осуществляется за счет их физического сближения с промоторными районами с выпетливанием межлежащей ДНК, представляется очевидным, что внутриядерная архитектура

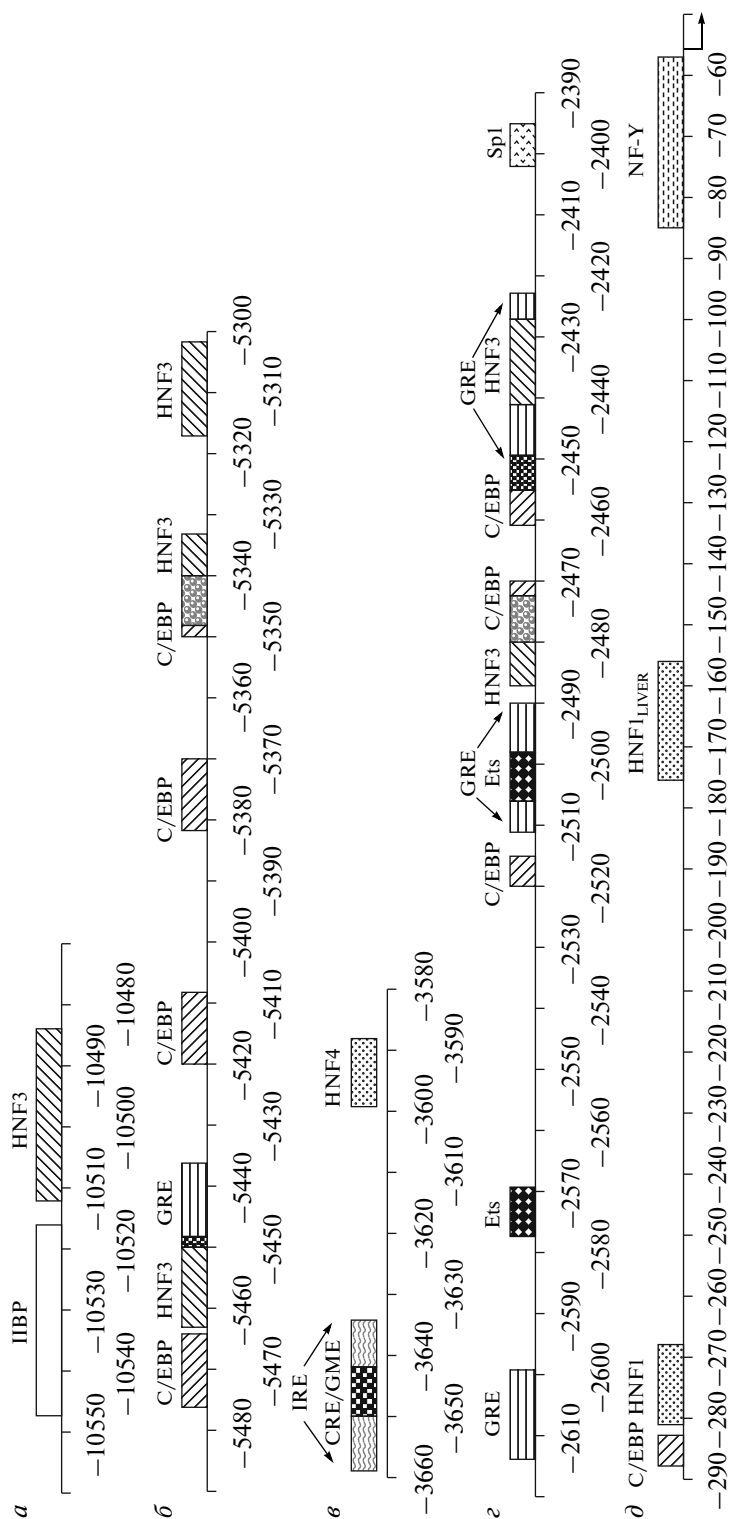


Рис. 3. Регуляторные районы гена тирозинаминотрансферазы (*TAT*) крысы. (Графическое представление входа A00093 из GR-TRRD [11].) *а* – конститутивный печень-специфический энхансер гена *TAT* в районе –11000 пн от старта транскрипции; *б* – печень-специфический глюкокортикоид-индуцибельный энхансер (GRU) в районе –5500 пн от старта транскрипции; *в* – печень-специфический cAMP-индуцибельный энхансер в районе –3600 пн от старта транскрипции; *г* – печень-специфический глюкокортикоид-индуцибельный энхансер (GRU) в районе –2500 пн от старта транскрипции; *д* – промоторный район.

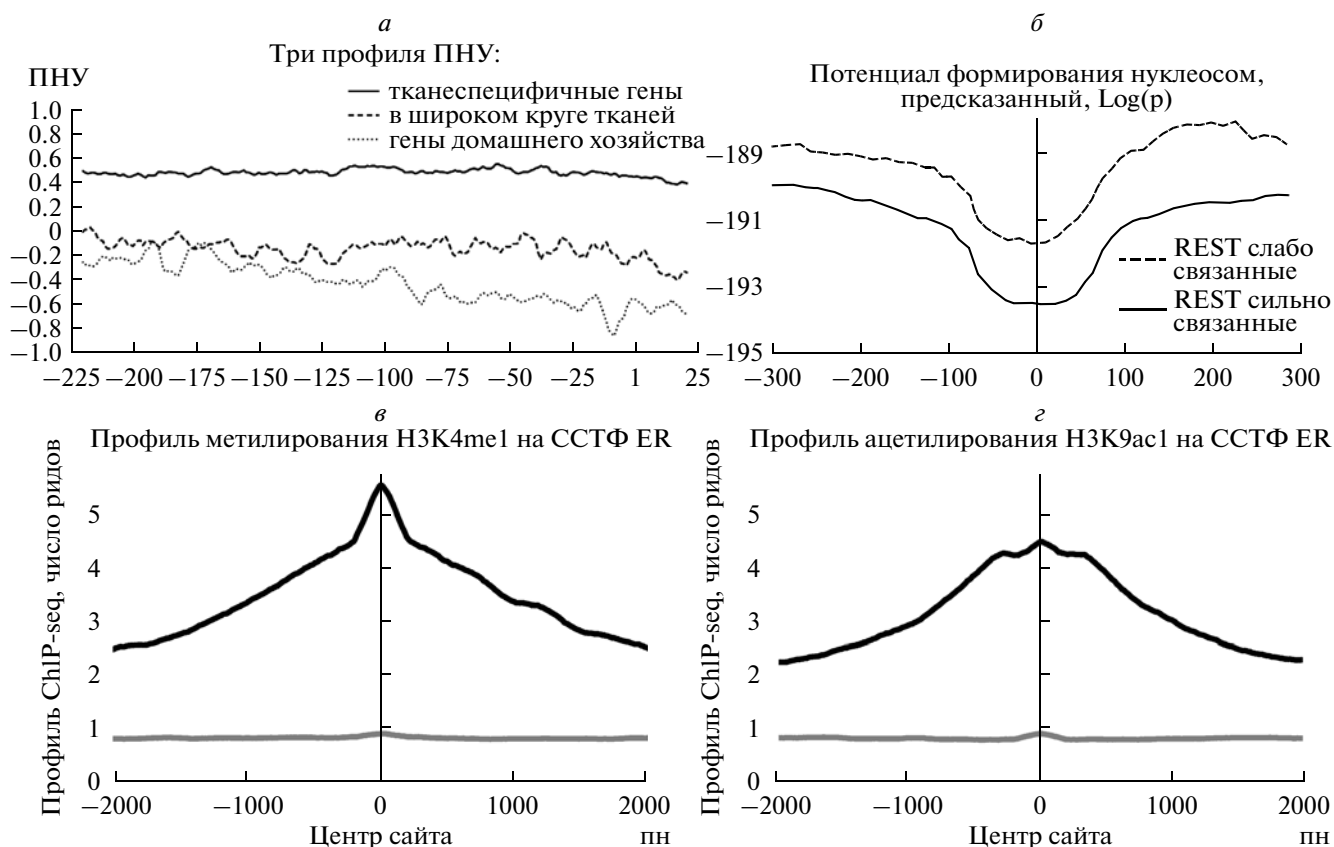


Рис. 4. Пространственная организация хроматина и уровень транскрипции генов. *а* – потенциал нуклеосомной упаковки ДНК в районе промоторов генов, экспрессирующихся в разных типах тканей, позиции относительно старта транскрипции [98, 100]; *б* – усредненный профиль потенциала нуклеосомной упаковки ДНК для районов локализации сайтов связывания репрессора транскрипции REST, позиции относительно центра сайта [101]; *в* – профиль метилирования и *г* – ацетилирования гистона H3 в районе локализации сайтов связывания рецептора эстрогенов ER α в геноме человека, определенных с помощью ChIP-seq (17 тысяч сайтов) [103].

является важным детерминантом регуляции экспрессии генов [85]. Это подтверждается современными полногеномными исследованиями регуляторных контактов в ядре, выявляющими не только множество цис-взаимодействий, но также и возможность взаимодействий *in trans*, когда важный для регуляции какого-то гена участок обнаруживается в составе другой хромосомы [97].

НУКЛЕОСОМНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ, ХРОМАТИН И РЕГУЛЯЦИЯ ТРАНСКРИПЦИИ

Нуклеосомная организация ДНК также обеспечивает возможности для большого разнообразия механизмов регуляции транскрипции генов. Отметим прежде всего влияние нуклеотидного контекста на потенциал нуклеосомной упаковки (НПУ) [98, 99]. С помощью компьютерного анализа были обнаружены различия в НПУ для промоторов с разным характером экспрессии [98, 100]. В целом НПУ ДНК снижается по мере приближения к старту транскрипции (рис. 4,а). При этом

для промоторов генов “домашнего хозяйства” и генов, экспрессирующихся в широком круге тканей, НПУ существенно снижен по сравнению с таковым для тканеспецифически экспрессирующихся генов (рис. 4,а). Это означает, что доступ транскрипционной машины к промоторам с разным уровнем экспрессии регулируется в том числе и за счет различной способности промоторной ДНК к формированию нуклеосом.

Из рис. 4,б видно, что НПУ может иметь особенности, облегчающие доступ ТФ к их сайтам связывания и в удаленных от промотора районах. Усредненный профиль НПУ ДНК для районов локализации 685 сильных сайтов связывания репрессора транскрипции REST (RE1-silencing transcription factor) [101], выявленных в геноме мыши методом ChIP-chip [102], минимален в месте расположения сайта. Профиль НПУ для 147 сайтов, имеющих более низкое сродство к REST, также имеет минимум в местах их расположения, однако он менее выражен, чем для сильных сайтов. Это означает, что нуклеотидный контекст сайтов связывания REST содержит пере-

крывающиеся генетические сообщения, записанные в двух разных кодах: коде нуклеосомной упаковки ДНК и коде, определяющем локализацию REST и величину его средства к ДНК.

Открытость хроматина в районе локализации сайтов, определяющая их доступность к ТФ, может кодироваться не только особенностями нуклеотидного контекста, но определяться состоянием хроматина, зависящим от модификации гистонов. В частности, было показано [103], что профили метилирования и ацетилирования гистона H3 имеют в геноме человека максимум в районе локализации сайтов связывания рецептора эстрогенов (ER) (см. примеры на рис. 4, в, з) В данном случае речь идет о согласованности генетического сообщения, записанного в ДНК и определяющего локализацию сайтов связывания ER, с эпигенетическим сообщением, записанным в структуре хроматина, которое определяет его максимальную открытость в местах расположения сайтов связывания ER.

В последние годы с использованием методов Hi-C, ChIA-PET и TSS получены новые знания об особенностях трехмерной архитектуры (укладки) генома человека в интерфазном ядре [104]. Методы основаны на лигировании сближенных в пространстве клеточного ядра фрагментов ДНК с последующим высокопроизводительным параллельным секвенированием и картированием (компьютерным выравниванием) секвенированных фрагментов на полный геном. На основе этих данных для генома человека сконструированы карты сближенности фрагментов ДНК с разрешением до сотен нуклеотидов и построены модели пространственного расположения хромосом в ядре [29, 30], указывающие на наличие хромосомных территорий, образованных пространственно сближенными участками ДНК.

Хромосомные территории обеспечивают формирование транскрипционных фабрик, содержащих группы коэкспрессирующихся генов, называемых хромоперонами, или хромосомными оперонами [29, 30], которые обслуживаются общими пулами РНК-полимераз, ТФ и корегуляторов. Таким образом, мы подходим к изучению качественно новых кодов регуляции транскрипции, реализующихся на надхроматиновом уровне и ответственных за организацию процесса экспрессии генов в пространственной структуре ядра эукариотической клетки

МЕХАНИЗМЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ АКТИВНОСТЬ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ

Активность транскрипционных факторов может регулироваться различными способами. Содержание в клетке как активных ТФ, так и других

белков зависит от интенсивности их выработки, а также скорости деградации. Значительное число транскрипционных факторов (NF1, Sp1, Sp3, SRF, CREB1 и мн. др.) экспрессируется в достаточно широком круге тканей. Такие ТФ принято называть повсеместно экспрессирующимися (ubiquitous). Большая доля генов, регулируемых этими факторами, принадлежит к категории генов так называемого “домашнего хозяйства” (housekeeping genes) [105].

Множество других ТФ экспрессируются специфическим образом. Известны факторы (например, E2F1, E2F2, NF-Y), экспрессия которых зависит от стадии клеточного цикла. Ряд факторов (Oct4, Nanog и др.) экспрессируются на высоком уровне в эмбриональных стволовых клетках, а при утрате клетками плюрипотентности и в ходе их дальнейшей дифференцировки экспрессия таких ТФ резко снижается. По мере дифференцировки в каждом типе клеток повышается экспрессия определенного уникального набора ТФ, управляющих процессом созревания клеток и в последующем контролирующих тканеспецифичную экспрессию генов.

Например, дифференцировка эмбриональных стволовых клеток человека в печеночные клетки сопровождается увеличением экспрессии транскрипционных факторов FOXA1, FOXA2, FOXA3, PPARA, GATA4, GATA6, HNF1A, HNF1B, HNF1C, LXR1, TBX3, C/EBPalpha [106]. Созревание преадипоцитов в зрелые адипоциты (клетки жировой ткани) сопровождается повышением содержания факторов C/EBPalpha, C/EBPbeta, C/EBPdelta, PPARgamma, SREBP1, STAT5A [107]. При этом в число транскрипционных факторов, определяющих фенотип дифференцированных клеток, входят как повсеместно экспрессирующиеся факторы (Sp1, SRF), так и тканеспецифичные факторы, экспрессирующиеся либо в одном типе клеток (PDX1 – в поджелудочной железе, MyoD1 – в мышечных клетках), либо в некотором небольшом наборе тканей (HNF4A – в печени, почках, кишечнике, поджелудочной железе) [105, 108].

Согласно оценкам, полученным с использованием данных из базы SymAtlas по экспрессии генов человека [105], 15% факторов являются строго тканеспецифичными, т.е. экспрессируются только в одной из 32 исследованных тканей. Доля факторов, экспрессирующихся в двух либо в трех тканях, составляла 13 и 4% соответственно. Доля повсеместно экспрессирующихся факторов составила около 30%. Всего в данном исследовании было идентифицировано 510 ТФ, для которых значимый уровень экспрессии наблюдался хотя бы в одной из 32 исследованных тканей.

Важнейшие события, определяющие активность ТФ, происходят на посттрансляционном

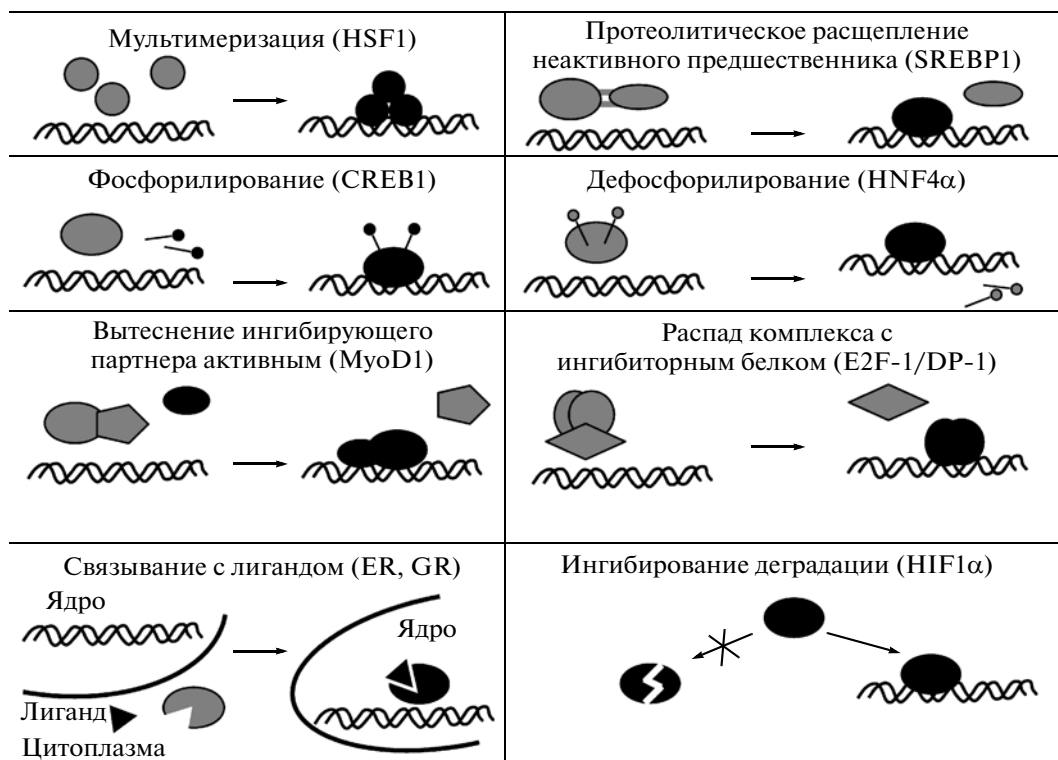


Рис. 5. Некоторые примеры посттрансляционных механизмов регуляции активности транскрипционных факторов. Кружками и овалами обозначены транскрипционные факторы (факторы в неактивном состоянии – серым цветом, в активном – черным). В скобках приведены обозначения некоторых транскрипционных факторов, активность которых регулируется данным механизмом.

уровне и включают огромное разнообразие способов регуляции (рис. 5), которые могут приводить как к увеличению, так и к уменьшению активности белка [109–112]. Такая регуляция обеспечивает огромные преимущества, поскольку может реализоваться за более короткое время, чем регуляция за счет изменения экспрессии ТФ, что немаловажно для приспособления к быстро меняющимся условиям внешней среды и защиты от стрессовых воздействий. Кроме того, один и тот же белок может подвергаться различным модификациям, в результате чего создается возможность для комбинаторной регуляции его активности через различные внутриклеточные пути передачи сигналов.

В качестве типичного примера можно привести фактор HNF4α человека, играющий ключевую роль в регуляции экспрессии генов углеводного и липидного метаболизма в различных органах, включая печень, кишечник и поджелудочную железу. Этот ТФ подвергается как минимум шести модификациям: ацетилированию, гидроксильрованию, метилированию, фосфорилированию, дезаминированию, убиквитинилированию [113]. Подробно изучено влияние фосфорилирования и ацетилирования на активность HNF4α (рис. 6).

Так, протеинкиназа А (РКА) в ответ на индукцию цитокинами (IL-1β, IL-6, TNFα) фосфорилирует HNF4α по серину (S) в позициях 133 и 134 в ДНК-связывающем домене (рис. 6), что снижает его ДНК-связывающую активность [114, 115]. Ингибирование активности HNF4α в печени в ответ на воспалительные сигналы способствует перераспределению энергетических затрат организма в пользу более интенсивного потребления энергии клетками иммунной системы [116].

5'-АМФ-активируемая протеинкиназа (АМПК) фосфорилирует HNF4α по серину (S304), расположенному в лиганд-связывающем домене (рис. 6), что ослабляет ДНК-связывающую активность белка, его димеризацию, а также ускоряет деградацию [117]. АМПК активируется при дефиците АТФ [118], и, таким образом, снижение активности HNF4α под действием этой киназы позволяет замедлить клеточные процессы, осуществляемые с потреблением энергии.

При повреждении клеток печени свободными радикалами (ROS) киназа р38 фосфорилирует аминокислотный остаток серина (S158) в лиганд-связывающем домене HNF4α (рис. 6), что приводит к повышению ДНК-связывающей и транскрипционной способности [119] и как следствие –

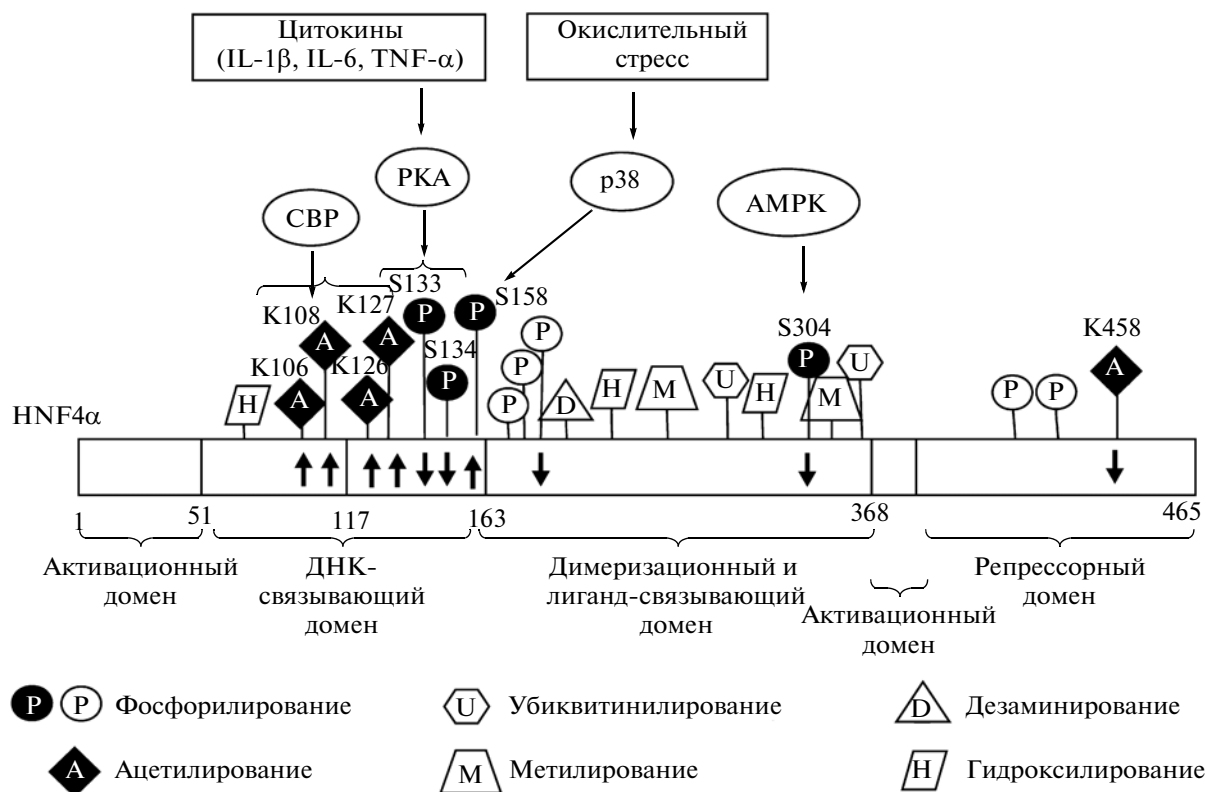


Рис. 6. Посттрансляционные модификации транскрипционного фактора HNF4 α человека (суммировано по [110, 113–115, 117, 119]). Молекула HNF4 α представлена в виде прямоугольника, цифры указывают позиции аминокислот. Овалами изображены протеинкиназы. Модификации, для которых имеются данные о влиянии на активность фактора, представлены черными значками, остальные – белыми. \uparrow – повышение активности активности белка, \downarrow – снижение его активности.

к увеличению продукции антиокислительных белков: SEPP1 [120], глутатион S-трансфераз (Gstm4, Gstm6) [121], а также гликолитических ферментов [122, 123].

При исследовании эффектов ацетилирования HNF4 α было показано, что результат зависит от участка молекулы, в котором он осуществляется. При ацетилировании по лизину 458, расположенному в репрессорном домене (рис. 6), активность этого транскрипционного фактора снижается [113]. В то же время множественное ацетилирование по лизиновым остаткам в пределах ДНК-связывающего домена при участии белка СВР (рис. 6) повышает транскрипционную активность фактора за счет ингибирования его транспорта из ядра в цитоплазму [110].

РЕГУЛЯЦИЯ ТРАНСКРИПЦИИ НА УРОВНЕ ГЕННЫХ СЕТЕЙ

Иерархически наиболее высокий уровень регуляции транскрипции соответствует генным сетям. Генная сеть (ГС) – это группа координированно экспрессирующихся генов, обеспечивающих

формирование определенного фенотипического признака организма (молекулярно-генетического, биохимического, физиологического, морфологического, поведенческого и др.) [124].

Рассмотрим организацию и функционирование ГС на примере генной сети регуляции внутриклеточного уровня холестерина (рис. 7). Центральным регулятором этой ГС является транскрипционный фактор SREBP1 (Sterol regulatory element-binding protein-1), который обеспечивает касетную активацию генов, кодирующих ферменты мевалонатного пути биосинтеза холестерина (HMGCoAS, HMGCoAR, FDFS, SS и др.), а также гена *LDLR*, кодирующего рецептор липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Транскрипционная активность SREBP1 регулируется большим количеством процессов, происходящих в рассматриваемой ГС:

1) *протеолитический процессинг* неактивного предшественника (preSREBP1) в активную форму транскрипционного фактора SREBP1 [125, 126]. Интенсивность этого процесса зависит от уровня холестерина в клетке, что дало возмож-

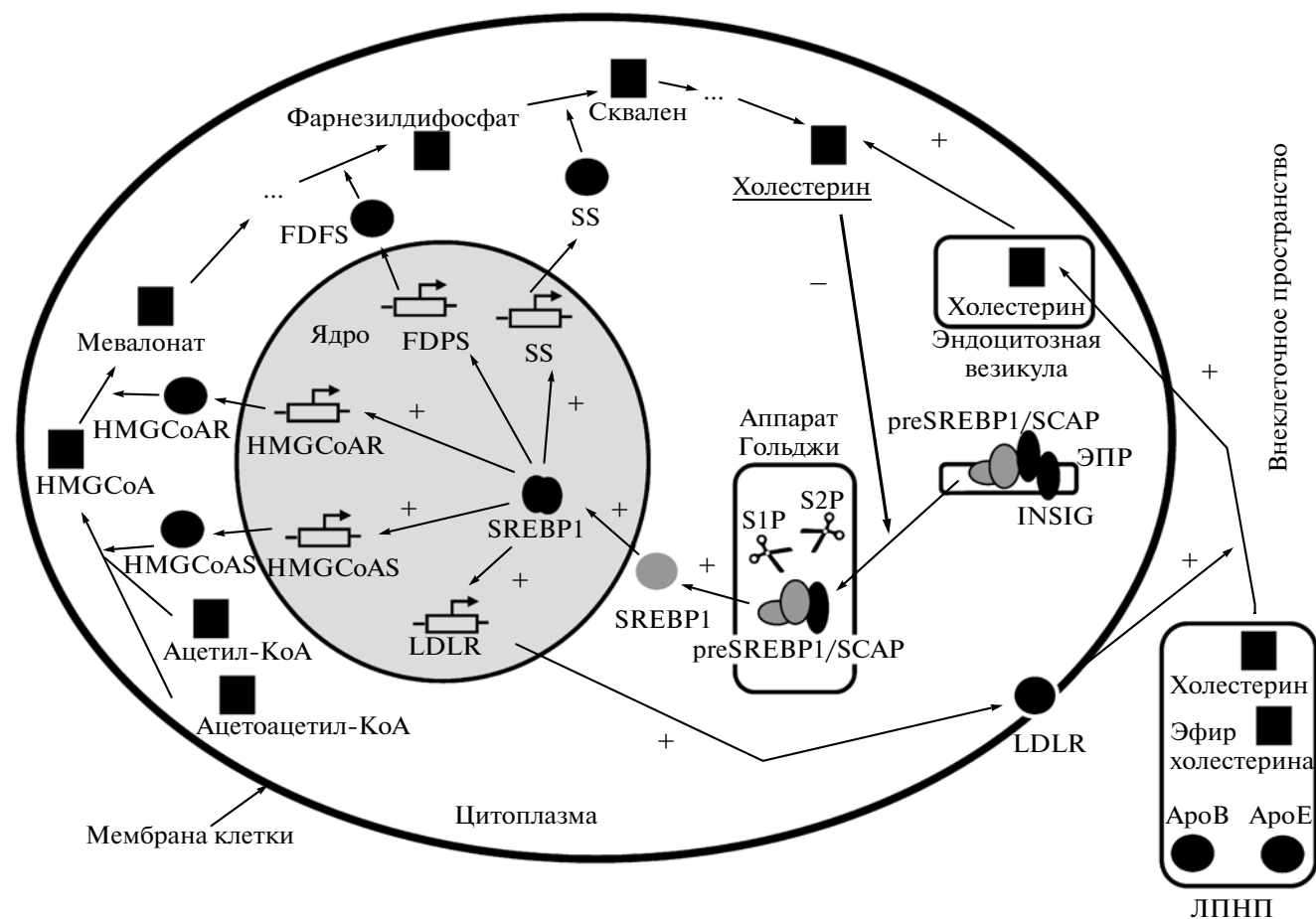


Рис. 7. Фрагмент генной сети регуляции внутриклеточного уровня холестерина в клетке, реконструированный в системе GeneNet [137]. Обозначения для генов и белков: SREBP1 – транскрипционный фактор sterol regulatory element binding protein; preSREBP1 – предшественники фактора SREBP1; HMGCoAS – ГМГ-КоА-синтетаза; HMGCoAR – ГМГ-КоА-редуктаза; FDFS – фарнезил-дифосфат-синтетаза; SS – сквален-синтетаза; LDLR – рецептор частиц ЛПНП; ApoB-100 – аполипопротеин В; ApoE – аполипопротеин Е; S1P и S2P – протеазы, осуществляющие протеолитический процессинг фактора SREBP1; SCAP и INSIG – белки, функционирующие в составе “внутриклеточного холестеринного сенсора”, ЭПР – эндоплазматический ретикулум. Прямоугольниками со стрелками обозначены гены, кружками и овалами – белки, стрелками – процессы транскрипции, трансляции, биохимические превращения, а также влияния ферментов в биохимических реакциях. Активные белки обозначены черным цветом, неактивные – серым.

ность рассматривать SREBP1 как часть так называемого “внутриклеточного холестеринного сенсора” [127, 125]. При высоком уровне холестерина в клетке preSREBP1 формирует на мембранах эндоплазматического ретикулума (ЭПР) тройной комплекс INSIG/SCAP/preSREBP1 с белками INSIG, SCAP. При этом SCAP имеет такую конформацию, которая позволяет тройному комплексу прочно удерживаться на мембране ЭПР. При понижении уровня холестерина SCAP меняет конформацию, и связь тройного комплекса с мембраной становится неустойчивой. В результате активизируется транспорт комплекса preSREBP1/SCAP в аппарат Гольджи, где происходит расщепление неактивного предшественника preSREBP1 при участии протеаз S1P и S2P, и образуется зрелая форма белка SREBP1 (рис. 7). Соответственно, при повышении уровня холесте-

рина в клетке интенсивность протеолитического процессинга preSREBP1 снижается;

2) *посттрансляционные модификации* SREBP1, такие как фосфорилирование [126, 128, 129] и сумоилирование, регулирующие деградацию этого белка (на рисунке не представлено) [128, 130];

3) *транспорт* SREBP1 в ядро, контролируемый белком Iripin 1, активность которого в свою очередь регулируется белком mTORC1 (на рисунке не представлено) [131–133]. SREBP1 проникает в ядро клетки как мономер, затем он димеризуется и в такой форме связывается с регуляторными районами генов-мишеней мевалонатного пути (рис. 7), обеспечивая одновременную активацию транскрипции этих генов и увеличение интенсивности биосинтеза холестерина [134, 135].

Еще один процесс, определяющий уровень внутриклеточного холестерина, — это его транспорт в клетку в составе частиц ЛПНП (LDL, low density lipoproteins), осуществляемый с участием рецепторов ЛПНП (LDLR), расположенных на поверхности клетки [134]. Частицы ЛПНП взаимодействуют со своими рецепторами и путем эндоцитоза проникают в цитоплазму.

Известно, что холестерин является незаменимой составляющей клеток, в связи с чем его уровень находится под жестким контролем. В ГС для поддержания внутриклеточного уровня холестерина имеются два регуляторных контура с отрицательными обратными связями (рис. 7). Прежде всего, по механизму обратной связи регулируется интенсивность биосинтеза холестерина. Чем выше концентрация холестерина, тем ниже скорость созревания SREBP1, определяемая описанными выше процессами, и соответственно ниже транскрипционная активность генов мевалонатного пути, определяющих интенсивность биосинтеза холестерина. Кроме того, по тому же самому механизму отрицательной обратной связи регулируется поступление холестерина в клетку: высокий уровень холестерина приводит к снижению транскрипционной активности SREBP1. Это вызывает ослабление транскрипции гена *LDLR*, кодирующего ЛПНП рецептор, что в свою очередь снижает интенсивность транспорта холестерин-богатых ЛПНП частиц внутрь клетки.

К настоящему времени накоплены огромные массивы данных по механизмам регуляции транскрипции на уровне ГС. Генные сети, включающие от десятков до сотен генов, обеспечивают оптимальную настройку всех своих звеньев (на уровне транскрипции, сплайсинга, трансляции, посттрансляционной модификации белков и др.) для выполнения огромного разнообразия выполняемых ими специфических функций (молекулярно-генетических, биохимических, физиологических и др.) [136]. Посредством генных сетей осуществляется настройка контролируемых ими процессов на необходимый уровень транскрипционной активности входящих в них генов, важнейшим компонентом которой является регуляция через механизмы положительных и отрицательных обратных связей [124].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие и жизнедеятельность многоклеточного организма осуществляются за счет дифференциальной экспрессии многих тысяч генов, определенные наборы которых транскрибируются в различных типах клеток на разных стадиях онтогенеза и отвечают на разнообразные внешние сигналы [85, 138]. Для экспрессии большинства генов наиболее важным является транскрипционный уровень регуляции [14, 24].

В механизмах регуляции транскрипции ключевую роль играют регуляторные белки — факторы транскрипции, опознающие определенные последовательности ДНК — сайты связывания факторов транскрипции (ССТФ). Формируя регуляторные участки генов (промоторы, энхансеры, сайленсеры), наборы ССТФ представляют собой весьма существенную (а возможно, и главную часть) регуляторного кода транскрипции.

Первые ТФ и ССТФ были открыты около 25–30 лет назад. За прошедшее с тех пор время было получено огромное количество данных как о структуре и функциях сотен различных ТФ, так и о десятках тысяч ССТФ в регуляторных районах многих генов (информация накапливается в таких базах данных, как TRANSFAC [139], TRRD [11], JASPAR [140] и ряде более специализированных баз). Кроме того, были обнаружены и охарактеризованы кофакторные, медиаторные и хроматин-ремоделирующие комплексы, являющиеся необходимыми участниками процесса регуляции транскрипции [15–18]. Одним из наиболее ярких открытий было установление ключевой роли ТФ в определении фенотипа клетки. Оказалось, что для репрограммирования фибробластов в плюрипотентные стволовые клетки достаточно введения плазмид, экспрессирующих всего лишь четыре ТФ (Oct3/4, Sox2, C-Myc, Klf4) [141, 142]. Была установлена также ведущая роль определенных наборов ТФ в поддержании фенотипа дифференцированных клеток [105, 108]. В десятках тысяч работ было показано, что взаимодействие различных ТФ с опознаваемыми ими сайтами лежит в основе регуляции экспрессии генов под действием различных внешних сигналов.

Помимо ССТФ, генетические сообщения, значимые для осуществления процесса транскрипции, записываются также в других кодах, к числу которых относятся код позиционирования нуклеосом [27], гистоновый код [28], код наднуклеосомной укладки хроматина [29, 30]), которые вместе с кодом ССТФ обеспечивают запись информации, необходимой для дифференциальной экспрессии генов в условиях многоклеточного организма. Считывание информации, записанной в этих кодах, осуществляется сложно организованной машиной транскрипции, включающей помимо РНК-полимеразы II различные наборы базальных и регуляторных ТФ, а также сложные белковые комплексы, осуществляющие модификации хроматина. Существенно при этом, что в каждой клетке и ткани многоклеточного организма функциональная компетентность этого считывающего устройства, определяющая интенсивность и временную динамику экспрессии конкретного гена, задается тем или иным набором генных сетей, соответствующих наиболее высокому уровню регуляции транскрипции [136].

Работа выполнена при частичной поддержке Президиумов РАН (проекты 6.8, 30.29, Програма № 28, подпрограмма 2) и СО РАН (проекты № 65, № 87, № 136, и VI.61.1.2. из направления VI.61), Совета по грантам Президента Российской Федерации (НШ-5278.2012.4).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ратнер В.А.* Генетические управляющие системы. Новосибирск: Наука, 1966. 181 с.
2. *Жакоб Ф., Моно Ж.* Регуляция активности генов // Регуляторные системы клетки. М.: Мир, 1964. С. 278–306.
3. *Ратнер В.А.* Принципы организации и механизмы молекулярно-генетических процессов. Новосибирск: Наука, 1972. 323 с.
4. *Ратнер В.А.* Блочно-модульный принцип организации и эволюции молекулярно-генетических систем управления (МГСУ) // Генетика. 1992. Т. 28. С. 5–24.
5. *Payvar F., Wrangé O., Carlstedt-Duke J. et al.* Purified glucocorticoid receptors bind selectively in vitro to a cloned DNA fragment whose transcription is regulated by glucocorticoids in vivo // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1981. V. 78. P. 6628–6632.
6. *Karin M., Haslinger H., Holtgreve H. et al.* Characterisation of DNA sequences through which cadmium and glucocorticoid hormones induce human metallothionein IIA gene // Nature. 1984. V. 308. P. 513–519.
7. *Renkawitz R., Schutz G., von der Ahe D., Beato M.* Sequence in the promoter region of the chicken lysozyme gene required for steroid regulation and receptor binding // Cell. 1984. V. 37. P. 503–510.
8. *Baumruker T., Sturm R., Herr W.* OBP100 binds remarkably degenerate octamer motifs through specific interactions with flanking sequences // Genes Dev. 1988. V. 2. P. 1400–1413.
9. *Hennighausen L., Fleckenstein B.* Nuclear factor 1 interacts with five DNA elements in the promoter region of the human cytomegalovirus major immediate early gene // EMBO J. 1986. V. 5. P. 1367–1371.
10. *Dynan W.S., Tjian R.* The promoter-specific transcription factor Sp1 binds to upstream sequences in the SV40 early promoter // Cell. 1983. V. 35. P. 79–87.
11. *Kolchanov N.A., Ignatieva E.V., Ananko E.A. et al.* Transcription Regulatory Regions Database (TRRD): its status in 2002 // Nucl. Acids Res. 2002. V. 30. P. 312–317.
12. *Matys V., Kel-Margoulis O.V., Fricke E. et al.* TRANSFAC and its module TRANSCOMP: transcriptional gene regulation in eukaryotes // Nucl. Acids Res. 2006. V. 34. P. D108–110.
13. *Portales-Casamar E., Thongjuea S., Kwon A.T. et al.* JASPAR 2010: the greatly expanded open-access database of transcription factor binding profiles // Nucl. Acids Res. 2010. V. 38. P. D105–110.
14. *Charoensawan V., Wilson D., Teichmann S.A.* Genomic repertoires of DNA-binding transcription factors across the tree of life // Nucl. Acids Res. 2010. V. 38. P. 7364–7377.
15. *Hager G.L., McNally J.G., Misteli T.* Transcription dynamics // Mol. Cell. 2009. V. 35. P. 741–753.
16. *Lelievre S.A.* Contributions of extracellular matrix signaling and tissue architecture to nuclear mechanisms and spatial organization of gene expression control // Biochim. Biophys. Acta. 2009. V. 1790. P. 925–935.
17. *Tsai C.J., Nussinov R.* Gene-specific transcription activation via long-range allosteric shape-shifting // Biochem. J. 2011. V. 439. P. 15–25.
18. *He L., Liu H., Tang L.* SWI/SNF chromatin remodeling complex: a new cofactor in reprogramming // Stem. Cell Rev. 2012. V. 8. P. 128–136.
19. *Trifonov E.N.* Thirty years of multiple sequence codes // Genomics Proteomics Bioinformatics. 2011. V. 9. P. 1–6.
20. *Trifonov E.N.* The multiple codes of nucleotide sequences // Bull. Math. Biol. 1989. V. 51. P. 417–432.
21. *Трифонов Э.Н.* Генетическое содержание последовательностей ДНК определяется суперпозицией многих кодов // Мол. биол. 1997. Т. 31. С. 759–767.
22. *Benos P.V., Lapedes A.S., Stormo G.D.* Is there a code for protein-DNA recognition? Probab(istical)ly // BioEssays. 2002. V. 24. P. 466–475.
23. *Kolchanov N.A., Merkulova T.I., Ignatieva E.V. et al.* Combined experimental and computational approaches to study the regulatory elements in eukaryotic genes // Brief. Bioinform. 2007. V. 8. P. 266–274.
24. *Frith M.C., Valen E., Krogh A. et al.* A code for transcription initiation in mammalian genomes // Genome Res. 2008. V. 18. P. 1–12.
25. *Fuda N.J., Ardehali M.B., Lis J.T.* Defining mechanisms that regulate RNA polymerase II transcription in vivo // Nature. 2009. V. 461. P. 186–192.
26. *Luco R.F., Misteli T.* More than a splicing code: integrating the role of RNA, chromatin and non-coding RNA in alternative splicing regulation // Curr. Opin. Genet. Dev. 2011. V. 21. P. 366–372.
27. *Choi J.K., Kim Y.J.* Implications of the nucleosome code in regulatory variation, adaptation and evolution // Epigenetics. 2009. V. 4. P. 291–295.
28. *Strahl B.D., Allis C.D.* The language of covalent histone modifications // Nature. 2000. V. 403. P. 41–45.
29. *Lieberman-Aiden E., Van Berkum N.L., Williams L. et al.* Comprehensive mapping of long-range interactions reveals folding principles of the human genome // Science. 2009. V. 326. P. 289–293.
30. *Li G., Ruan X., Auerbach R.K. et al.* Extensive promoter-centered chromatin interactions provide a topological basis for transcription regulation // Cell. 2012. V. 148. P. 84–98.
31. *Juven-Gershon T., Kadonaga J.T.* Regulation of gene expression via the core promoter and the basal transcriptional machinery // Dev. Biol. 2010. V. 339. P. 225–229.
32. *Sikorski T.W., Buratowski S.* The basal initiation machinery: beyond the general transcription factors // Curr. Opin. Cell Biol. 2009. V. 21. P. 344–351.
33. *Свердлов Е.Д., Виноградова Т.В.* Эволюция взглядов на молекулярные механизмы жизнедеятель-

- ности в свете полногеномной информации на примере представлений о кор-промоторах // Мол. биол. 2010. Т. 44. С. 773–765.
34. Goodrich J.A., Tjian R. Unexpected roles for core promoter recognition factors in cell-type-specific transcription and gene regulation // Nat. Rev. Genet. 2010. V. 11. P. 549–558.
 35. Austen M., Luscher B., Luscher-Firzlauff J.M. Characterization of the transcriptional regulator YY1. The bipartite transactivation domain is independent of interaction with the TATA box-binding protein, transcription factor IIB, TAFII55, or cAMP-responsive element-binding protein (CPB)-binding protein // J. Biol. Chem. 1997. V. 272. P. 1709–1717.
 36. Stojanova A., Caro C., Jarjour R.J. et al. Repression of the human immunodeficiency virus type-1 long terminal repeat by the c-Myc oncoprotein // J. Cell Biochem. 2004. V. 92. P. 400–413.
 37. Dolfini D., Gatta R., Mantovani R. NF-Y and the transcriptional activation of CCAAT promoters // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2012. V. 47. P. 29–49.
 38. Lenhard B., Sandelin A., Carninci P. Metazoan promoters: emerging characteristics and insights into transcriptional regulation // Nat. Rev. Genet. 2012. V. 13. P. 233–245.
 39. Kim T.H., Barrera L.O., Zheng M. et al. A high-resolution map of active promoters in the human genome // Nature. 2005. V. 436. P. 876–880.
 40. Cooper S.J., Trinklein N.D., Anton E.D. et al. Comprehensive analysis of transcriptional promoter structure and function in 1% of the human genome // Genome Res. 2006. V. 16. P. 1–10.
 41. FitzGerald P.C., Sturgill D., Shyakhtenko A. et al. Comparative genomics of Drosophila and human core promoters // Genome Biol. 2006. V. 7. P. R53.
 42. Burke T.W., Kadonaga J.T. Drosophila TFIID binds to a conserved downstream basal promoter element that is present in many TATA-box-deficient promoters // Genes Dev. 1996. V. 10. P. 711–724.
 43. Burke T.W., Kadonaga J.T. The downstream core promoter element, DPE, is conserved from Drosophila to humans and is recognized by TAFII60 of Drosophila // Genes Dev. 1997. V. 11. P. 3020–3031.
 44. Evans R., Fairley J.A., Roberts S.G. Activator-mediated disruption of sequence-specific DNA contacts by the general transcription factor TFIIB // Genes Dev. 2001. V. 15. P. 2945–2949.
 45. Deng W., Roberts S.G. A core promoter element downstream of the TATA box that is recognized by TFIIB // Genes Dev. 2005. V. 19. P. 2418–2423.
 46. Juven-Gershon T., Cheng S., Kadonaga J.T. Rational design of a super core promoter that enhances gene expression // Nat. Methods. 2006. V. 3. P. 917–922.
 47. Saxonov S., Berg P., Brutlag D.L. A genome-wide analysis of CpG dinucleotides in the human genome distinguishes two distinct classes of promoters // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2006. V. 103. P. 1412–1417.
 48. Valen E., Sandelin A. Genomic and chromatin signals underlying transcription start-site selection // Trends Genet. 2011. V. 27. P. 475–485.
 49. Bernstein B.E., Mikkelsen T.S., Xie X. et al. A bivalent chromatin structure marks key developmental genes in embryonic stem cells // Cell. 2006. V. 125. P. 315–326.
 50. Raiber E.A., Kranaster R., Lam E. et al. A non-canonical DNA structure is a binding motif for the transcription factor SP1 *in vitro* // Nucl. Acids Res. 2012. V. 40. P. 1499–1508.
 51. Deaton A.M., Bird A. CpG islands and the regulation of transcription // Genes Dev. 2011. V. 25. P. 1010–1022.
 52. Butler J.E., Kadonaga J.T. The RNA polymerase II core promoter: a key component in the regulation of gene expression // Genes Dev. 2002. V. 16. P. 2583–2592.
 53. Schaefer U., Schmeier S., Bajic V.B. TcoF-DB: dragon database for human transcription co-factors and transcription factor interacting proteins // Nucl. Acids Res. 2011. V. 39. P. D106–110.
 54. Zhang H.M., Chen H., Liu W. et al. AnimalTFDB: a comprehensive animal transcription factor database // Nucl. Acids Res. 2012. V. 40. P. D144–149.
 55. Вунгендер Э. Классификация транскрипционных факторов эукариот // Мол. биол. 1997. Т. 31. № 4. С. 584–600.
 56. Badis G., Berger M.F., Philippakis A.A. et al. Diversity and complexity in DNA recognition by transcription factors // Science. 2009. V. 324. P. 1720–1723.
 57. Ohler U., Wassarman D.A. Promoting developmental transcription // Development. 2010. V. 137. P. 15–26.
 58. Смирнов А.Н. Ядерные рецепторы: номенклатура, лиганды, механизмы влияния на экспрессию генов // Биохимия. 2002. Т. 67. С. 1157–1181.
 59. Liu T., Feng X.H. Regulation of TGF-beta signalling by protein phosphatases // Biochem. J. 2010. V. 430. P. 191–198.
 60. Murphy L.C., Seekallu S.V., Watson P.H. Clinical significance of estrogen receptor phosphorylation // Endocr. Relat. Cancer. 2011. V. 18. P. R1–14.
 61. Cheon H., Yang J., Stark G.R. The functions of signal transducers and activators of transcription 1 and 3 as cytokine-inducible proteins // J. Interferon Cytokine Res. 2011. V. 31. P. 33–40.
 62. Chen L.F., Mu Y., Greene W.C. Acetylation of RelA at discrete sites regulates distinct nuclear functions of NF-kappaB // EMBO J. 2002. V. 21. P. 6539–6548.
 63. Liu Y., Bridges R., Wortham A., Kulesz-Martin M. NF-kappaB repression by PIAS3 mediated RelA SUMOylation // PLoS One. 2012. V. 7. P. e37636.
 64. Ye S., Xu H., Jin J. et al. The E3 Ubiquitin Ligase Nucleoregulin Receptor Degradation Protein 1 (Nrdp1) Promotes M2 Macrophage Polarization by Ubiquitinating and Activating Transcription Factor CCAAT/Enhancer-binding Protein beta (C/EBPbeta) // J. Biol. Chem. 2012. V. 287. P. 26740–26748.
 65. Perkins N.D. Post-translational modifications regulating the activity and function of the nuclear factor kappa B pathway // Oncogene. 2006. V. 25. P. 6717–6730.
 66. Kim M.Y., Bae J.S., Kim T.H., et al. Role of transcription factor modifications in the pathogenesis of insulin resistance // Exptl. Diabetes Res. 2011. V. 2012. P. 716425.

67. *Cai N., Li M., Qu J. et al.* Post-translational modulation of pluripotency // *J. Mol. Cell Biol.* 2012. V. 4. P. 262–265.
68. *Zaret K.S., Carroll J.S.* Pioneer transcription factors: establishing competence for gene expression // *Genes Dev.* 2011. V. 25. P. 2227–2241.
69. *Magnani L., Eeckhoutte J., Lupien M.* Pioneer factors: directing transcriptional regulators within the chromatin environment // *Trends Genet.* 2011. V. 27. P. 465–474.
70. *Nagaich A.K., Walker D.A., Wolford R., Hager G.L.* Rapid periodic binding and displacement of the glucocorticoid receptor during chromatin remodeling // *Mol. Cell.* 2004. V. 14. P. 163–174.
71. *Stromstedt P.E., Poellinger L., Gustafsson J.A., Carlstedt-Duke J.* The glucocorticoid receptor binds to a sequence overlapping the TATA box of the human osteocalcin promoter: a potential mechanism for negative regulation // *Mol. Cell Biol.* 1991. V. 11. P. 3379–3383.
72. *Merkulov V.M., Merkulova T.I.* Structural variants of glucocorticoid receptor binding sites and different versions of positive glucocorticoid responsive elements: Analysis of GR-TRRD database // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2009. V. 115. P. 1–8.
73. *Nourbakhsh M., Kalble S., Dorrie A. et al.* The NF-kappa b repressing factor is involved in basal repression and interleukin (IL)-1-induced activation of IL-8 transcription by binding to a conserved NF-kappa b-flanking sequence element // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. P. 4501–4508.
74. *Ravasi T., Suzuki H., Cannistraci C.V. et al.* An atlas of combinatorial transcriptional regulation in mouse and man // *Cell.* 2010. V. 140. P. 744–752.
75. *Siggers T., Chang A.B., Teixeira A. et al.* Principles of dimer-specific gene regulation revealed by a comprehensive characterization of NF-kappaB family DNA binding // *Nat. Immunol.* 2011. V. 13. P. 95–102.
76. *Grundstrom S., Anderson P., Scheipers P., Sundstedt A.* Bcl-3 and NFkappaB p50-p50 homodimers act as transcriptional repressors in tolerant CD4+ T cells // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. P. 8460–8468.
77. *Wang H., Hertlein E., Bakkar N. et al.* NF-kappaB regulation of YY1 inhibits skeletal myogenesis through transcriptional silencing of myofibrillar genes // *Mol. Cell Biol.* 2007. V. 27. P. 4374–4387.
78. *Kel-Margoulis O.V., Romashchenko A.G., Kolchanov N.A. et al.* COMPEL: a database on composite regulatory elements providing combinatorial transcriptional regulation // *Nucl. Acids Res.* 2000. V. 28. P. 311–315.
79. *Hess J., Angel P., Schorpp-Kistner M.* AP-1 subunits: quarrel and harmony among siblings // *J. Cell Sci.* 2004. V. 117. P. 5965–5973.
80. *Diamond M.I., Miner J.N., Yoshinaga S.K., Yamamoto K.R.* Transcription factor interactions: selectors of positive or negative regulation from a single DNA element // *Science.* 1990. V. 249. P. 1266–1272.
81. *Diefenbacher M., Sekula S., Heilbock C. et al.* Restriction to Fos family members of Trip6-dependent coactivation and glucocorticoid receptor-dependent trans-repression of activator protein-1 // *Mol. Endocrinol.* 2008. V. 22. P. 1767–1780.
82. *Ishikawa M., Yoshitomi T., Zorumski C.F., Izumi Y.* Downregulation of glutamine synthetase via GLAST suppression induces retinal axonal swelling in a rat ex vivo hydrostatic pressure model // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011. V. 52. P. 6604–6616.
83. *Saitoh F., Araki T.* Proteasomal degradation of glutamine synthetase regulates schwann cell differentiation // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. P. 1204–1212.
84. *Abramovitz L., Shapira T., Ben-Dror I. et al.* Dual role of NRSF/REST in activation and repression of the glucocorticoid response // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. P. 110–119.
85. *Bulger M., Groudine M.* Functional and mechanistic diversity of distal transcription enhancers // *Cell.* 2011. V. 144. P. 327–339.
86. *Granner D.K., Hargrove J.L.* Regulation of the synthesis of tyrosine aminotransferase: the relationship to mRNATAT // *Mol. Cell Biochem.* 1983. V. 53–54. P. 113–128.
87. *Gadson P., Jr., McCoy J.* Differential expression of tyrosine aminotransferase by glucocorticoids and insulin // *Biochim. Biophys. Acta.* 1993. V. 1173. P. 22–31.
88. *Ganss R., Weih F., Schutz G.* The cyclic adenosine 3',5'-monophosphate- and the glucocorticoid-dependent enhancers are targets for insulin repression of tyrosine aminotransferase gene transcription // *Mol. Endocrinol.* 1994. V. 8. P. 895–903.
89. *Faust D.M., Catherin A.M., Barbaux S. et al.* The activity of the highly inducible mouse phenylalanine hydroxylase gene promoter is dependent upon a tissue-specific, hormone-inducible enhancer // *Mol. Cell Biol.* 1996. V. 16. P. 3125–3137.
90. *Grange T., Roux J., Rigaud G., Pictet R.* Cell-type specific activity of two glucocorticoid responsive units of rat tyrosine aminotransferase gene is associated with multiple binding sites for C/EBP and a novel liver-specific nuclear factor // *Nucl. Acids Res.* 1991. V. 19. P. 131–139.
91. *Nitsch D., Boshart M., Schutz G.* Activation of the tyrosine aminotransferase gene is dependent on synergy between liver-specific and hormone-responsive elements // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1993. V. 90. P. 5479–5483.
92. *Espinass M.L., Roux J., Ghysdael J. et al.* Participation of Ets transcription factors in the glucocorticoid response of the rat tyrosine aminotransferase gene // *Mol. Cell Biol.* 1994. V. 14. P. 4116–4125.
93. *Roux J., Pictet R., Grange T.* Hepatocyte nuclear factor 3 determines the amplitude of the glucocorticoid response of the rat tyrosine aminotransferase gene // *DNA Cell Biol.* 1995. V. 14. P. 385–396.
94. *Kropachev K.Y., Kaledin V.I., Kobsev V.F. et al.* Involvement of transcription factor HNF3 gamma in the effect of o-aminoazotoluene on glucocorticoid induction of tyrosine aminotransferase in mice sensitive to its hepatocarcinogen action // *Mol. Carcinogenesis.* 2001. V. 31. P. 10–15.
95. *Merkulova T.I., Kropachev K.Y., Timofeeva O.A. et al.* Species-specific effects of the hepatocarcinogens 3'-methyl-4-dimethyl-aminoazobenzene and o-amino-

- noazotoluene in mouse and rat liver // *Mol. Carcinogenesis*. 2005. V. 44. P. 223–232.
96. *Pech C.M., Tay T.S., Yeoh G. C.* 5' sequences direct developmental expression and hormone responsiveness of tyrosine aminotransferase in primary cultures of fetal rat hepatocytes // *Eur. J. Biochem*. 1997. V. 249. P. 675–683.
 97. *Li G., Ruan X., Auerbach R.K. et al.* Extensive promoter-centered chromatin interactions provide a topological basis for transcription regulation // *Cell*. 2012. V. 148. P. 84–98.
 98. *Levitsky V.G., Podkolodnaya O.A., Kolchanov N.A., Podkolodny N.L.* Nucleosome formation potential of eukaryotic DNA: calculation and promoters analysis // *Bioinformatics*. 2001. V. 17. P. 998–1010.
 99. *Tolkunov D., Morozov A.V.* Genomic studies and computational predictions of nucleosome positions and formation energies // *Adv. Protein Chem. Struct. Biol*. 2010. V. 79. P. 1–57.
 100. *Ganapathi M., Srivastava P., Das Sutar S.K. et al.* Comparative analysis of chromatin landscape in regulatory regions of human housekeeping and tissue specific genes // *BMC Bioinformatics*. 2005. V. 6. P. 126.
 101. *Орлов Ю.Л., Левицкий В.Г., Смирнова О.Г. и др.* Статистический анализ последовательностей ДНК, содержащих сайты формирования нуклеосом // *Биофизика*. 2006. Т. 51. С. 608–614.
 102. *Johnson R., Teh C.H., Kunarso G. et al.* REST regulates distinct transcriptional networks in embryonic and neural stem cells // *PLoS Biol*. 2008. V. 6. P. e256.
 103. *Joseph R., Orlov Y.L., Huss M. et al.* Integrative model of genomic factors for determining binding site selection by estrogen receptor-alpha // *Mol. Syst. Biol*. 2010. V. 6. P. 456.
 104. *Sanyal A., Bau D., Marti-Renom M.A., Dekker J.* Chromatin globules: a common motif of higher order chromosome structure? // *Curr. Opin. Cell Biol*. 2011. V. 23. P. 325–331.
 105. *Vaquerizas J.M., Kummerfeld S.K., Teichmann S.A., Luscombe N.M.* A census of human transcription factors: function, expression and evolution // *Nat. Rev. Genet*. 2009. V. 10. P. 252–263.
 106. *DeLaForest A., Nagaoka M., Si-Tayeb K. et al.* HNF4A is essential for specification of hepatic progenitors from human pluripotent stem cells // *Development*. 2011. V. 138. P. 4143–4153.
 107. *White U.A., Stephens J.M.* Transcriptional factors that promote formation of white adipose tissue // *Mol. Cell Endocrinol*. 2010. V. 318. P. 10–14.
 108. *Harries L.W., Brown J.E., Gloyn A.L.* Species-specific differences in the expression of the *HNF1A*, *HNF1B* and *HNF4A* genes // *PLoS One*. 2009. V. 4. P. e7855.
 109. *Karin M., Hunter T.* Transcriptional control by protein phosphorylation: signal transmission from the cell surface to the nucleus // *Curr. Biol*. 1995. V. 5. P. 747–757.
 110. *Soutoglou E., Ktrakili N., Talianidis I.* Acetylation regulates transcription factor activity at multiple levels // *Mol. Cell*. 2000. V. 5. P. 745–751.
 111. *Pless O., Kowenz-Leutz E., Dittmar G., Leutz A.* A differential proteome screening system for post-translational modification-dependent transcription factor interactions // *Nat. Protoc*. 2011. V. 6. P. 359–364.
 112. *Wang C., Powell M., Tian L., Pestell R.G.* Analysis of nuclear receptor acetylation // *Methods Mol. Biol*. 2011. V. 776. P. 169–181.
 113. *Yokoyama A., Katsura S., Ito R. et al.* Multiple post-translational modifications in hepatocyte nuclear factor 4alpha // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2011. V. 410. P. 749–753.
 114. *Viollet B., Kahn A., Raymondjean M.* Protein kinase A-dependent phosphorylation modulates DNA-binding activity of hepatocyte nuclear factor 4 // *Mol. Cell Biol*. 1997. V. 17. P. 4208–4219.
 115. *Wang Z., Bishop E.P., Burke P.A.* Expression profile analysis of the inflammatory response regulated by hepatocyte nuclear factor 4alpha // *BMC Genomics*. 2011. V. 12. P. 128.
 116. *Roubenoff R.* Molecular basis of inflammation: relationships between catabolic cytokines, hormones, energy balance, and muscle // *Jpn J. Parenter. Enteral. Nutr*. 2008. V. 32. P. 630–632.
 117. *Hong Y.H., Varanasi U.S., Yang W., Leff T.* AMP-activated protein kinase regulates HNF4alpha transcriptional activity by inhibiting dimer formation and decreasing protein stability // *J. Biol. Chem*. 2003. V. 278. P. 27495–27501.
 118. *Carling D., Mayer F.V., Sanders M.J., Gamblin S.J.* AMP-activated protein kinase: nature's energy sensor // *Nat. Chem. Biol*. 2010. V. 7. P. 512–518.
 119. *Guo H., Gao C., Mi Z. et al.* Phosphorylation of Ser158 regulates inflammatory redox-dependent hepatocyte nuclear factor-4alpha transcriptional activity // *Biochem. J*. 2006. V. 394. P. 379–387.
 120. *Grigo K., Wirsing A., Lucas B. et al.* HNF4 alpha orchestrates a set of 14 genes to down-regulate cell proliferation in kidney cells // *Biol. Chem*. 2008. V. 389. P. 179–187.
 121. *Lu H., Gonzalez F.J., Klaassen C.* Alterations in hepatic mRNA expression of phase II enzymes and xenobiotic transporters after targeted disruption of hepatocyte nuclear factor 4 alpha // *Toxicol. Sci*. 2010. V. 118. P. 380–390.
 122. *Hirota K., Sakamaki J., Ishida J. et al.* A combination of HNF-4 and Foxo1 is required for reciprocal transcriptional regulation of glucokinase and glucose-6-phosphatase genes in response to fasting and feeding // *J. Biol. Chem*. 2008. V. 283. P. 32432–32441.
 123. *Stoffel M., Duncan S.A.* The maturity-onset diabetes of the young (MODY1) transcription factor HNF4alpha regulates expression of genes required for glucose transport and metabolism // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1997. V. 94. P. 13209–13214.
 124. *Kolpakov F.A., Ananko E.A., Kolesov G.B., Kolchanov N.A.* GeneNet: a gene network database and its automated visualization. // *Bioinformatics*. 1998. V. 14. P. 529–537.
 125. *Gimpl G., Burger K., Fahrenholz F.* A closer look at the cholesterol sensor // *Trends Biochem. Sci*. 2002. V. 27. P. 596–599.
 126. *Yellaturu C.R., Deng X., Cagen L.M. et al.* Insulin enhances post-translational processing of nascent SREBP-1c by promoting its phosphorylation and as-

- sociation with COPII vesicles // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. P. 7518–7532.
127. Yokoyama C., Wang X., Briggs M.R. et al. SREBP-1, a basic-helix-loop-helix-leucine zipper protein that controls transcription of the low density lipoprotein receptor gene // *Cell*. 1993. V. 75. P. 187–197.
 128. Arito M., Horiba T., Hachimura S. et al. Growth factor-induced phosphorylation of sterol regulatory element-binding proteins inhibits sumoylation, thereby stimulating the expression of their target genes, low density lipoprotein uptake, and lipid synthesis // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. P. 15224–15231.
 129. Lu M., Shyy J.Y. Sterol regulatory element-binding protein 1 is negatively modulated by PKA phosphorylation // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2006. V. 290. P. C1477–1486.
 130. Hirano Y., Murata S., Tanaka K. et al. Sterol regulatory element-binding proteins are negatively regulated through SUMO-1 modification independent of the ubiquitin/26 S proteasome pathway // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. P. 16809–16819.
 131. Peterson T.R., Sengupta S.S., Harris T.E. et al. mTOR complex 1 regulates lipin 1 localization to control the SREBP pathway // *Cell*. 2011. V. 146. P. 408–420.
 132. Laplante M., Sabatini D.M. mTORC1 activates SREBP-1c and uncouples lipogenesis from gluconeogenesis // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2010. V. 107. P. 3281–3282.
 133. Lewis C.A., Griffiths B., Santos C.R. et al. Regulation of the SREBP transcription factors by mTORC1 // *Biochem. Soc. Trans.* 2011. V. 39. P. 495–499.
 134. Игнатьева Е.В., Меркулова Т.И., Вишневецкий О.В. и др. Регуляция транскрипции генов липидного метаболизма: описание в базе данных TRRD // *Мол. биол.* 1997. Т. 31. С. 684–700.
 135. Игнатьева Е.В., Меркулова Т.И., Ощепков Д.Ю. и др. Выявление новых сайтов связывания транскрипционных факторов SREBP в промоторных районах генов позвоночных на основе комбинации биоинформатического и экспериментального подходов // *Информацион. вестн. ВОГИС*. 2009. Т. 13. С. 37–45.
 136. Колчанов Н.А., Ананько Е.А., Колпаков Ф.А. и др. Генные сети // *Мол. биол.* 2000. Т. 34. С. 533–544.
 137. Ananko E.A., Podkolodny N.L., Stepanenko I.L. et al. GeneNet in 2005 // *Nucl. Acids Res.* 2005. V. 33. P. D425–427.
 138. Levine M., Tjian R. Transcription regulation and animal diversity // *Nature*. 2003. V. 424. P. 147–151.
 139. Matys V., Kel-Margoulis O.V., Fricke E. et al. TRANSFAC and its module TRANSCOMP: transcriptional gene regulation in eukaryotes // *Nucl. Acids Res.* 2006. V. 34. P. D108–110.
 140. Portales-Casamar E., Thongjuea S., Kwon A.T. et al. JASPAR 2010: the greatly expanded open-access database of transcription factor binding profiles // *Nucl. Acids Res.* 2010. V. 38. P. D105–110.
 141. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors // *Cell*. 2006. V. 126. P. 663–676.
 142. Wernig M., Meissner A., Foreman R. et al. In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state // *Nature*. 2007. V. 448. P. 318–324.

Regulatory Transcription Codes in Eukaryotic Genomes

T. I. Merkulova, E. A. Ananko, E. V. Ignat'eva, and N. A. Kolchanov

Institute of Cytology and Genetics, Russian Academy of Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, 630090 Russia
e-mail: eananko@bionet.nsc.ru

Key aspects of gene transcription regulation in multicellular organisms, including the characteristics of their promoters, transcription-factor binding sites, and composition elements are reviewed. The functional role of transcription regulatory proteins (basal factors and regulatory transcription factors), and the mechanisms responsible for regulation of their activity are also discussed. Furthermore, we describe the importance of DNA-encoded nucleosome organization and chromatin modifications in the course of transcription regulation, as well as some mechanisms that regulate the activity of transcription factors associated with genetic networks. The current outlook on regulatory gene expression codes in eukaryotes is presented.