



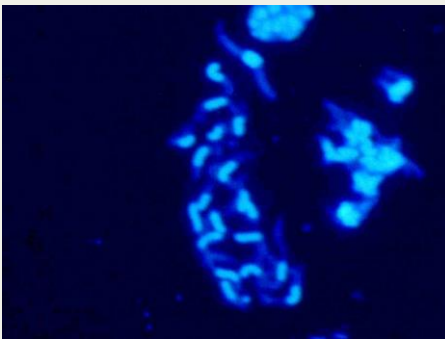
"Ljudska alfa satelitska DNA kao regulator genske aktivnosti"

Đurđica Ugarković, Institut Ruđer Bošković

„MOLEKULARNA GENETIKA – NOVOSTI U DIJAGNOSTICI I TERAPIJI“
HAZU 16. listopada 2017.

Eukromatin i heterokromatin

Genomska DNA eukariotske stanice je u uskoj asocijaciji s proteinima i zajedno formiraju **kromatin**



Heterokromatin je uvijek maksimalno kodenžiran, najviše ga izgrađuju ponovljene sekvence DNA, geni su malobrojni. Smješten je najčešće u **pericentromernom** dijelu kromosoma

Eukromatin prolazi cikluse kondenzacije i dekonenzacije u staničnoj diobi, sadrži jedinstvene sekvence, uključivo gene, ali i različite negenske ponovljene sekvence.

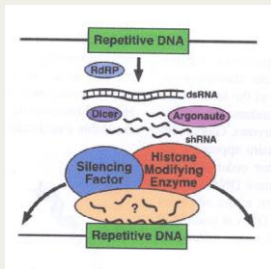
Eukromatin i heterokromatin

Post-translacijske modifikacije histona, acetilacija i metilacija, su u vezi s funkcionalnim stanjem kromatina

Eukromatin – histoni hiperacetilirani- pojačana transkripcijska aktivnost

Heterokromatin – histoni hipoacetilirani
- metilacija H3 na lizinu 9 (**H3 Lys9 met**)

Deacetilacija i H3 Lys9 met predstavljaju epigenetske signale za nastanak heterokromatina



Transkripcija repetitivne DNA i mehanizam interferencije RNA (**RNAi**) su važni za nastanak heterokromatina

Heterokromatin



satelitni monomer

Satelitske DNA: - osnovna jedinica ponavljanja od nekoliko do > 1000 pb
- smještene u heterokromatinu
- duljina nizova i do 100 Mb

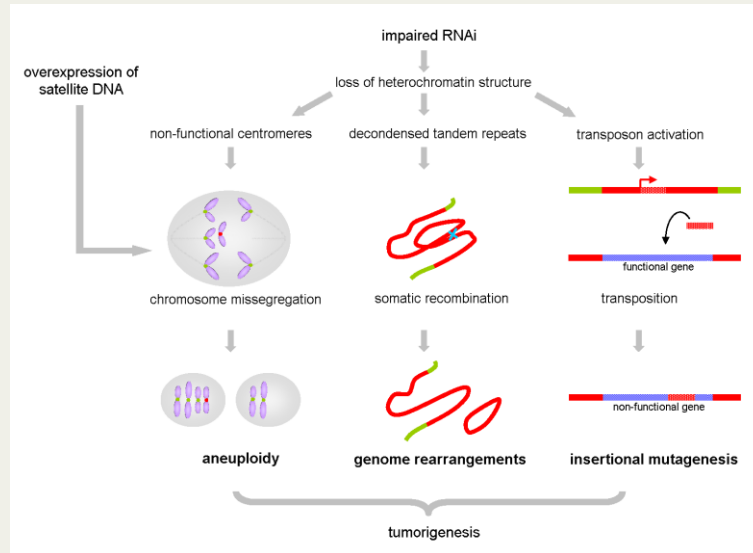
Satelitne DNA mogu biti vrlo zastupljene u genomu:

Glavna satelitna DNA kukca brašnara *Tribolium castaneum* izgrađuje 30% genoma

Glavna ljudska alfa satelitska DNA izgrađuje 5% genoma

Smještene su u centromernim i pericentromernim regijama svih kromosoma

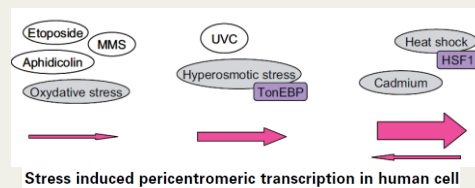
Satelitska DNA, heterokromatin i nastanak tumora



(Pezer i Ugarković, Seminars Cancer Biology, 2008)

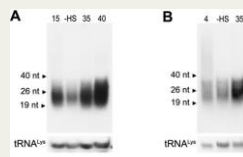
Satelitska DNA i odgovor na stres

Struktura heterokromatina i ekspresija satelitske DNA su izuzetno osjetljivi na stresne uvjete



Stress induced pericentromeric transcription in human cell

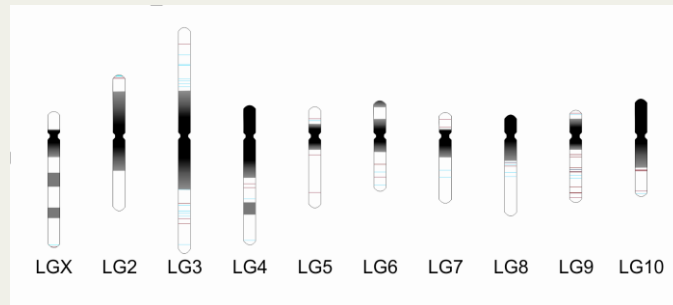
Ekspresija satelitskih DNA je izuzetno povećana kod nekih bolesti, npr. različitih tipova raka



Transkripti ostaju u jezgri i igraju ulogu u organizaciji heterokromatina i njegovom oporavku od stresa

(Pezer i Ugarković, RNA Biology, 2012)

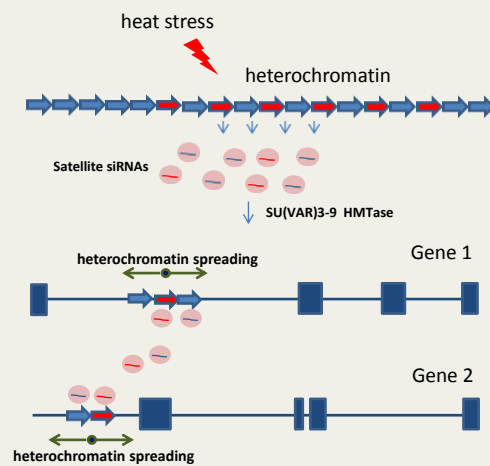
Raspodjela glavne satelitske DNA brašnara *T. castaneum* na kromosomima



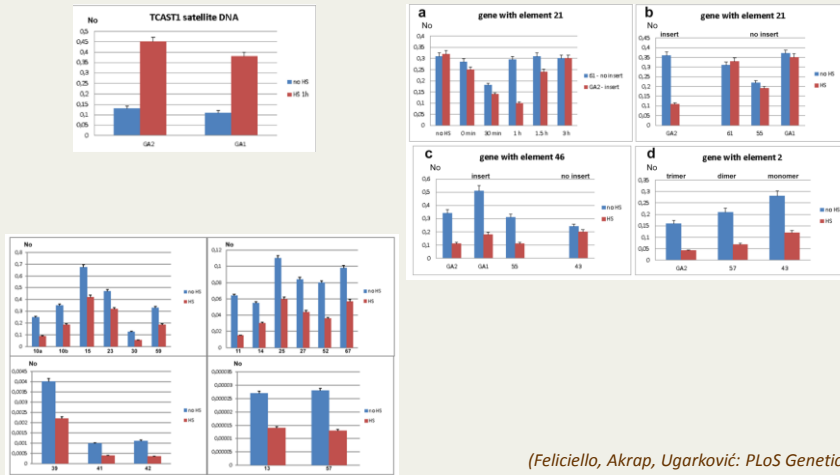
Raspršeni satelitski elementi su značajno statistički zastupljeni u susjedstvu imunoglobulinskih gena

(Brajković et al. G3, 2012)

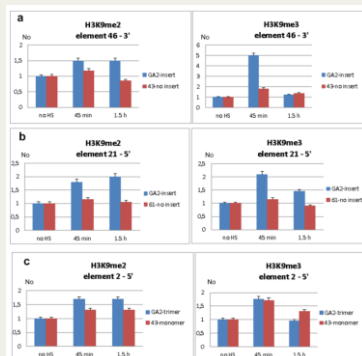
Model: utjecaj satelitske DNA na ekspresiju gena



Analiza ekspresije gena povezanih sa polimornim i nepolimornim satelitskim elementima nakon termičkog stresa



Histske modifikacije na satelitskim elementima nakon stresa



Analiza stupnja H3K9me2/3na satelitskim elementima i njima susjednim regijama kod brašnarana

Nastanak heterokromatina djelovanjem mehanizma RNAi na raspršenim satelitskim elementima uzrokuje supresiju susjednih gena

(Feliello, Akrap, Ugarković: PLoS Genetics, 2015)

Raspodjela satelitske DNA u eukromatinu ljudskog genoma:

46 gena koji sadrže ili u susjedstvu imaju elemente alfa satelitskih DNA

Neki od gena povezani sa stresom, odnosno bolestima:

PPP2R3B (protein phosphatase 2 subunit) uključen u odgovor na termički stres

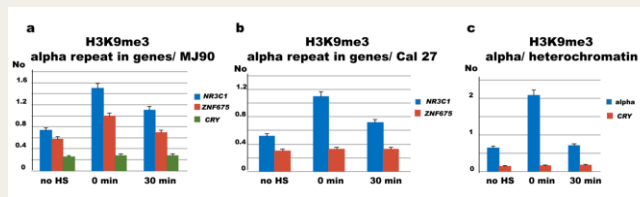
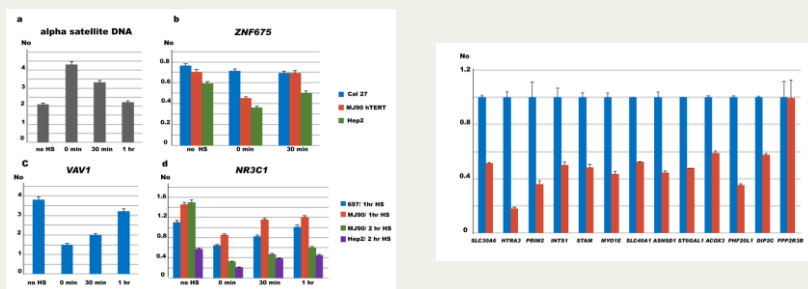
NR3C1 kodira za glukokortikoidni receptor koji nakon vezanja hormona stresa sudjeluje u regulaciji genske ekspresije

HTRA3 (*HtrA serine peptidase 3*) je tumorski supresor

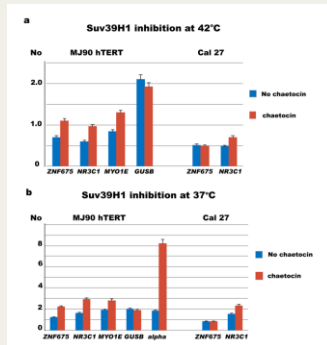
PHF20L1 (PHD finger protein 20-like 1) onkogen u tumoru dojke

VAV1 (vav guanine nucleotide exchange factor 1) onkogen

Analiza ekspresije gena povezanih sa polimorfnim i nepolimorfnim satelitskim elementima nakon termičkog stresa



Inhibitor histonske metiltransferaze Suv39H1, chaetocin, vraća aktivnost reprimiranih gena



Djelomična supresija genske ekspresije je izazvana „heterokromatinizacijom“ elemenata satelitske DNA smještenih u susjedstvu gena koja je posredovana transkriptima satelitske DNA.

Varijacija u inserciji elemenata satelitske dovodi do razlike u genskoj ekspresiji između individua što može potaknuti adaptivnu evoluciju dok pojedine insercije mogu poremetiti normalnu funkciju gena i eventualno utjecati na nastanak bolesti.

Laboratorij za evolijsku genetiku, Zavod za molekularnu biologiju IRB-a



Željka Pezer
Josip Brajković
Ivana Akrap
Antonio Sermek
Đurđica Ugarković



Isidoro Feliciello



Marie Curie Transfer of Knowledge Grant MTKD-CT-042248



projekt 3733 HRZZ -a



Zaklada Adris - donacija