Лекция 2. Структурная организация генома. Структура генома прокариот и эукариот. Функциональные части генома.

1 Структурная организация генома.

2 Структура генома прокариот и эукариот.

3 Функциональные части генома

1. Структурная организация генома. Структурная организация генома является ключевым аспектом молекулярной биологии, определяющим, как генетическая информация хранится, обрабатывается и передается. Геномы прокариот и эукариот различаются по своей организации, что отражает уровень сложности и функциональности этих организмов.

Геном, включающий как кодирующие, так и некодирующие последовательности ДНК, описывает генетический состав организма. Термин «геном» был придуман Гансом Винклером в 1920 году, и в настоящее время он широко используется исследователями. С момента завершения высококачественных референтных последовательностей генома мы стали свидетелями нескольких новых открытий в последующие десятилетия, включая геномные элементы, структурные и функциональные особенности генома и организацию генома. Для создания трехмерных (3D) структур хроматина из одномерных линейных последовательностей ДНК внутри ядра при физических ограничениях требуется огромное количество иерархической компактизации. Ядро человеческой клетки содержит 46 плотно упакованных хромосом. Напротив, октоплоидные ( *Opuntia* ), гексаплоидные *(Sequoia)* и тетраплоидные *(Coffea)* геномы содержат 88, 66 и 44 хромосомы соответственно. Однако *Ophioglossum* содержит 1260 (декаплоидные, 630 пар) хромосом на клетку, и эти хромосомы могут напрямую и точно разделяться на следующую клетку во время митоза. Кроме того, реснитчатый простейший, *Oxytrichatri fallax* , содержит 1260–1600 хромосом, обычно называемых нанохромосомами (амфидиплоидными). Можно организовать многочисленные хромосомы, присутствующие в клетке, в функциональные отсеки в разных геномных масштабах, складывая их в иерархические домены.



***Рисунок 1.****Организация трехмерного генома (источник:* Mohanta TK, Mishra AK, Al-Harrasi A. The 3D Genome: From Structure to Function. International Journal of Molecular Sciences. 2021; 22(21):11585. https://doi.org/10.3390/ijms222111585 *)*

Хромосома имеет особый статус в ядре, известный как «хромосомная территория», которая далее подразделяется на хромосомные отсеки (A/B), топологически связанные домены (TAD) и хроматиновые петли, опосредованные фактором связывания CCCTC (CTCF]. Сворачивание хроматина играет жизненно важную роль в регуляции генов, а транскрипционный контроль связан с физическими контактами между целевыми генами и соответствующими энхансерами. Однако функциональная петля между генами и регуляторным доменом в основном осуществляется в пределах TAD. Высокоуровневое сворачивание и упаковка ДНК создают обширные контакты между различными геномными областями. Эти контакты могут быть в нескольких формах, таких как архитектура сворачивания белков и хроматина и близость последовательностей ДНК друг к другу.

Упаковка хромосом также приводит их в контакт друг с другом, а также с ядерными компартментами, включая ядрышко и ядерную оболочку. Клетки проходят через клеточный цикл и подвергаются дифференциации, образуя специализированные клетки. Генетическая информация и функция генома связаны не только с эпигенетическими маркерами в одномерных линейных последовательностях ДНК, но и с их неслучайной пространственной организацией в трехмерном ядре. Трехмерная организация хроматина напрямую коррелирует с функциональностью генома. Хромосомы должны претерпевать структурную перестройку, приводящую к реорганизации контактов между хромосомами (при сохранении трехмерной структуры генома), чтобы влиять на транскрипцию и функцию.

**2. Структура генома прокариот и эукариот.** Прокариоты, такие как бактерии и археи, обладают уникальными особенностями, позволяющими им выживать в различных условиях. Основные характеристики прокариотического генома выделяют 1) **кольцевая ДНК, когда г**еном прокариотов представлен одной кольцевой молекулой ДНК, которая находится в нуклеоиде. Эта структура позволяет прокариотам компактно хранить свою генетическую информацию и обеспечивает быстрый доступ к ней. 2) П**лазмиды**. Помимо основной хромосомы, многие прокариоты содержат плазмиды — небольшие кольцевые молекулы ДНК, которые могут переносить гены, обеспечивающие, например, устойчивость к антибиотикам. Эти элементы способствуют горизонтальному переносу генов, что является ключевым механизмом адаптации прокариотов к изменяющимся условиям.

В геномах прокариотов гены часто организованы в опероны — группы генов, которые транскрибируются в одну мРНК. Это позволяет синхронизировать экспрессию связанных генов, что существенно увеличивает эффективность реакции на изменения окружающей среды.

Геномы прокариотов содержат минимальное количество интронов, что делает их генетическую информацию более компактной и доступной для быстрого транскрибирования.

Прокариоты демонстрируют высокую степень генетической изменчивости, что позволяет им быстро адаптироваться к новым условиям. Например, горизонтальный генетический перенос через плазмиды способствует распространению полезных признаков, таких как устойчивость к антибиотикам, среди популяций.

Бактериальные геномы обычно не имеют очень много последовательностей ДНК, разделяющих гены. В зависимости от вида, 90-95% генома могут быть кодирующими последовательностями. Часть встроенной ДНК включает регуляторную последовательность, которая важна для определения того, при каких условиях ген может использоваться для производства белка. В дополнение к кольцевому геному бактерии могут также содержать дополнительные внехромосомные молекулы ДНК, называемые **плазмидами**. Хотя каждая бактериальная клетка обычно содержит только одну копию генома, плазмиды обычно присутствуют в нескольких копиях. Плазмидная ДНК, как и бактериальная хромосома, является кольцевой, но обычно намного меньше (измеряется в нескольких килобазах, а не в мегабазах). Как и бактериальный геном, плазмидная ДНК копируется клеткой и передается дочерним клеткам во время деления клетки. Плазмидная ДНК может нести гены.

Бактерии могут, при некоторых условиях, забирать плазмидную ДНК из своей среды или из другой бактериальной клетки посредством процесса, называемого конъюгацией. Гены устойчивости к антибиотикам часто кодируются на плазмидах, и обмен плазмидами между бактериальными клетками может играть роль в распространении бактерий, устойчивых к антибиотикам. Плазмидную ДНК можно легко переносить как в прокариотические, так и в эукариотические клетки в лабораторных условиях, поэтому плазмиды обычно используются для изучения механизмов генетики.



***Рисунок 1****. Помимо бактериальной хромосомы, бактериальные клетки могут содержать внехромосомную плазмидную ДНК. Плазмиды различаются по размеру, но обычно намного меньше бактериального генома. Плазмида может присутствовать в клетке в нескольких копиях. Источник изображения: Lazdins, A., Miller, C., & Thomas, C. M. (2015). Plasmids and the spread of antibiotic resistance. The Biochemist, 37(3), 12-17.*

***Геномы эукариот*** линейны и следуют структурной модели двойной спирали Уотсона-Крика. Они содержатся в хромосомах, пучках ДНК и белках (гистонах), известных как нуклеосомы. Гены, кодирующие белки, в геномах эукариот организованы в экзоны и интроны, которые представляют собой кодирующую последовательность и промежуточную последовательность, соответственно, указывая на функциональность РНК-секции генома. Конфигурация эукариотического генома состоит из областей кодирования белков, областей регуляции генов, последовательностей, связанных с генами, и межгенной ДНК или экстрагенной ДНК, которая включает повторяющиеся последовательности с низким числом копий и средним или высоким числом копий. Конфигурация показана на блок-схеме ниже.

Геномы эукариот обладают двумя характеристиками, которые создают существенную проблему для обработки информации.Стандартная многоклеточная эукариотическая клетка имеет существенно больший геном, чем прокариотическая клетка.Многие гены могут экспрессироваться только в определенных типах клеток из-за клеточной специализации.

Среди 35 000 известных генов человеческого генома содержится огромное количество ДНК, которая не управляет синтезом РНК или белка. Эукариотическая ДНК имеет сложную организацию. Комплекс ДНК-белок, известный как хроматин, не только связан с белками, но и структурирован на более высоком структурном уровне, чем комплекс ДНК-белок у прокариот.

Эукариотические клетки имеют значительно более высокую концентрацию ДНК в ядрах, чем прокариотические клетки.

Хроматин — сложная структура ДНК и белка, которая включает хромосомы и состоит из линейной неразрывной двухцепочечной ДНК. Существует два типа хроматина:

**Эухроматин:** Это слабо упакованный хроматин, обогащенный генами, и часто находящийся под активной транскрипцией (но не всегда). Эухроматин резко контрастирует с гетерохроматином, который плотно упакован и гораздо менее доступен для транскрипции. Эухроматиновая область составляет 92% человеческого генома.

**Гетерохроматин:** Это плотно сжатая форма ДНК или сжатая ДНК, которая существует в нескольких вариантах. Эти варианты находятся где-то между факультативным гетерохроматином и конститутивным гетерохроматином. Оба участвуют в том, как экспрессируются гены.

Первичные белки, из которых состоит хроматин, называются гистонами, и ДНК обернута вокруг этих гистоновых белков. Существует пять основных классов гистонов, связанных с эукариотическим геномом: H1, H2A, H2B, H3 и H4. Эти основные белки имеют положительный заряд при нормальных уровнях pH, что облегчает связывание с ними отрицательно заряженной ДНК.

### Организация генома эукариот на уровне ДНК. Большая часть ДНК у эукариот (97% у человека) не может кодировать белок или РНК.

1. Регуляторные последовательности находятся в некодирующих областях.
2. Обычно это интроны.
3. Геном содержит несколько копий повторяющейся ДНК.

У млекопитающих тандемно повторяющаяся ДНК, также известная как сателлитная ДНК, составляет 10-15% генома. Они плотнее окружающих областей, и дифференциальное ультрацентрифугирование приводит к образованию отчетливой полосы вокруг них. Общая длина ДНК в каждом месте различает три различных типа сателлитной ДНК.

 Некоторые генетические аномалии вызваны необычно длинными участками тандемно повторяющихся триплетов нуклеотидов в пораженном гене.

* Многочисленные повторы CGG в гене ломкой Х-хромосомы являются основной причиной синдрома ломкой Х-хромосомы.
* Повторение CAG, который транслируется в белки с длинной цепочкой глутаминовых остатков, вызывает болезнь Гентингтона.
* Число повторов связано с тяжестью заболевания и возрастом, в котором впервые проявляются эти нарушения.

Большинство геномов млекопитающих содержат вкрапления повторяющейся ДНК в количестве 25–40%.

появляются в разных местах генома. Они похожи, но обычно не идентичны друг другу.

### Семейства генов эукариот. Мультигенные семьи — это наборы идентичных или чрезвычайно похожих генов, тогда как большинство генов встречаются только в одной копии на гаплоидную пару хромосом. Вероятно, они произошли от одного гена-предка. Члены мультигенных семей могут быть сгруппированы или разбросаны по всему геному.

Мультигенные семейства, содержащие идентичные гены, организованы в тандемные кластеры. Обычно они включают гены гистоновых белков или РНК-продуктов. Транскрипционная единица, кодирующая три самые большие молекулы рРНК, реплицируется тандемно большое количество раз. Рибосомные субъединицы создаются, когда три молекулы рРНК из этого транскрипта расщепляются и объединяются с белками и другими типами рРНК.

Неидентичные гены представляют собой два взаимосвязанных семейства генов глобина, α (альфа) и ß (бета), гемоглобина, расположенных на разных хромосомах. Каждая субъединица глобина выражает свои различные формы на разных стадиях развития.

Последовательности из обоих семейств проявляются на разных стадиях развития, включая эмбриональную, фетальную и/или взрослую. Передача кислорода от матери к развивающемуся плоду обеспечивается повышенным сродством к кислороду эмбрионального и фетального гемоглобина по сравнению со взрослыми.

Изменения в генах являются результатом мутаций, которые накапливаются в копиях генов на протяжении нескольких поколений. Эти изменения потенциально могут привести к образованию псевдогенов, сегментов ДНК с последовательностями, напоминающими последовательности настоящих генов, но неспособных производить функциональные белки.

## ***Экспрессия генов у эукариот.*** На экспрессию генов у эукариот влияют многие различные механизмы, такие как потеря генов, амплификация генов и перестройка генов. Дифференциально транскрибированные гены имеют различные применения для своих РНК-транскриптов. Экспрессия генов регулируется несколькими семействами генов, которые также контролируют ее частоту и разнообразие.

Объем знаний об экспрессии генов у эукариот, который существует в настоящее время, в первую очередь обусловлен биохимическими методами, а не традиционной генетикой. Регуляторные области эукариотических генов и клеточные вещества, которые влияют на экспрессию генов, будут обнаружены с использованием новых методов, которые позволяют изучать и манипулировать очищенными генами с установленными функциями.

Некодирующие фрагменты ДНК называются элементами управления, которые действуют как регуляторы транскрипции, связываясь с факторами [транскрипции](https://byjus.com/biology/dna-transcription-mrna/) . Транскрипционные факторы необходимы для того, чтобы эукариотическая РНК-полимераза могла начать транскрипцию. Один фактор транскрипции идентифицирует ТАТА-бокс.

Энхансеры, дистальные регуляторные элементы, могут находиться на расстоянии нескольких нуклеотидов от промотора, ниже гена или даже внутри интрона. Изгиб ДНК позволяет факторам транскрипции, активаторам и связанным с ними энхансерам вступать в контакт с комплексом инициации белка промотора.

Эукариотические гены также включают белки-репрессоры, известные как сайленсеры, которые связываются с регуляторными областями ДНК. Репрессия может в значительной степени функционировать на уровне модификации хроматина.

Каждый белок обычно имеет два домена: один связывается с ДНК, а другой — с другими факторами транскрипции.

Гены, кодирующие ферменты в метаболическом пути, могут быть разбросаны по разным хромосомам. Связь каждого гена в разбросанной группе с определенным элементом управления или набором элементов управления необходима для скоординированной экспрессии генов. Они связываются с одним и тем же набором факторов транскрипции, способствуя одновременной транскрипции генов.

Функциональные белки часто производятся путем обработки эукариотических полипептидов. Регулирование может происходить во время расщепления, химических изменений и транспортировки в соответствующее положение. Например, мутация в генах белка хлоридного ионного канала, препятствующая его достижению плазматической мембраны, вызывает кистозный фиброз.

Дефектный белок немедленно разрушается. Продолжительность жизни обычных белков ограничивается клеткой посредством избирательной деградации.

3**. Функциональные части генома.** Когда мы говорим о геноме, часто возникает ассоциация с ДНК как с «кодом жизни». Однако не вся ДНК содержит гены, кодирующие белки. Геном человека состоит из многих разных элементов, и только около 1-2% нашего генома кодируют белки. Остальная часть генома состоит из некодирующих областей, которые играют важную роль в регуляции и структурировании генетической информации.

Функциональные части генома можно разделить на несколько категорий:

1. Кодирующие участки (гены)
2. Регуляторные элементы
3. Некодирующие РНК
4. Повторяющиеся последовательности
5. Элементы структуры хромосом

**Кодирующие участки генома (гены).** Гены — это сегменты ДНК, которые кодируют белки. Белки, в свою очередь, являются основными рабочими молекулами клетки, выполняющими большинство биологических функций. Гены состоят из:

* **Экзонов** — частей, которые непосредственно кодируют аминокислотные последовательности белка.
* **Интронов** — некодирующих последовательностей внутри гена, которые вырезаются из РНК до того, как она превращается в матричную РНК (мРНК).

Важно отметить, что в каждом организме содержатся тысячи генов, каждый из которых регулируется сложными механизмами для обеспечения правильной работы клетки и организма в целом.

**Регуляторные элементы генома.** Регуляторные элементы — это некодирующие участки ДНК, которые управляют экспрессией генов. Они включают:

* **Промоторы**: расположены перед геном и привлекают ферменты, такие как РНК-полимераза, для инициации транскрипции (переписывания ДНК в РНК).
* **Энхансеры** и **сайленсеры**: последовательности, которые могут находиться на большом расстоянии от гена, но активно влияют на уровень его экспрессии. Энхансеры усиливают, а сайленсеры подавляют активность генов.
* **Изоляторы**: элементы, которые ограничивают влияние энхансеров или сайленсеров, что предотвращает нежелательное взаимодействие между генами.

Эти элементы работают вместе, чтобы контролировать, когда и где гены будут активированы, и с какой интенсивностью будет происходить транскрипция. Это особенно важно для многоядерных организмов, таких как человек, где гены могут включаться и выключаться в зависимости от клеточного типа, стадии развития и условий окружающей среды.

**Некодирующие РНК (ncRNA).** Некодирующие РНК представляют собой классы РНК, которые не кодируют белки, но выполняют важные функции:

* **МикроРНК (miRNA)** и **малые интерферирующие РНК (siRNA)**: короткие РНК, которые регулируют экспрессию генов, блокируя трансляцию мРНК или способствуя её деградации. Они играют ключевую роль в регуляции множества биологических процессов, таких как рост клеток, развитие и иммунные ответы.
* **Рибосомные РНК (рРНК)** и **транспортные РНК (тРНК)**: важны для синтеза белка, образуя рибосомы и доставляя аминокислоты на место сборки белков.

Некодирующие РНК активно изучаются, и многие из них были связаны с развитием заболеваний, таких как рак.

**Повторяющиеся последовательности и мобильные элементы.** Значительная часть человеческого генома состоит из **повторяющихся последовательностей**. Они не кодируют белки, но могут играть важную роль в организации генома и его эволюции:

* **Транспозоны** (или «прыгающие гены»): мобильные элементы, которые могут перемещаться внутри генома. Хотя многие из них не активны, их прошлые перемещения повлияли на эволюцию генома и могут играть роль в регуляции генов.
* **Микросателлиты** и **сателлитные ДНК**: короткие повторяющиеся последовательности, которые используются для генетических исследований, таких как тесты на родство и изучение популяционной генетики.

Повторяющиеся элементы могут влиять на стабильность генома и его эволюционные изменения.

**Элементы структуры хромосом.** К этой категории относятся элементы, ответственные за организацию генома на более высоком уровне:

* **Центромеры**: области, которые обеспечивают правильное разделение хромосом во время клеточного деления.
* **Теломеры**: концевые участки хромосом, которые защищают их от деградации и слияния с другими хромосомами. Теломеры постепенно укорачиваются с возрастом, что связано с процессом старения.

Эти элементы играют важную роль в поддержании структурной целостности генома и его правильной передачи при делении клеток.

Функциональные части генома играют ключевую роль в регуляции работы генов, поддержании структуры генома и обеспечении его стабильности. Эти части работают слаженно, обеспечивая правильное функционирование клеток и организма в целом. Понимание структуры и функций генома — это основа для глубокого понимания того, как генетическая информация управляет жизненными процессами и как нарушения в геноме могут приводить к заболеваниям.

Сравнительная геномика обеспечивает мощный подход к обнаружению некодирующих функциональных элементов, которые демонстрируют преимущественную консервацию в течение эволюционного времени. Высокий уровень консервации последовательностей между родственными видами указывает на очищающий отбор, при котором разрушительные мутации отклоняются, а соответствующая последовательность считается вероятно функциональной. Доказательства функции также могут быть получены из ускоренной эволюции между видами или в пределах определенной линии, выявляя элементы, находящиеся под положительным отбором для недавно приобретенных изменений, которые повышают приспособленность; такой подход приобретает силу за счет включения нескольких близкородственных геномов, поскольку каждый вид предоставляет информацию об ограничении последовательности. Многовидовые сравнения использовались в исследованиях различных клад, от дрожжей до млекопитающих. Методы, которые обнаруживают последовательности, вероятно, находящиеся под отбором, имели успех в распознавании областей кодирования белков, структурных РНК, областей регуляции генов, регуляторных мотивов и специфических регуляторных элементов[.](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4035993/#r42) Подход сравнительной геномики может также включать информацию о мутационных моделях, которые могут быть характерны для различных типов элементов.

Проект ENCODE был создан с целью систематического картирования функциональных элементов в геноме человека с высоким разрешением и предоставления этой информации в качестве открытого ресурса для исследовательского сообщества. Большая часть сбора данных в проекте до сих пор использовала биохимический подход, используя доказательства клеточных или ферментативных процессов, действующих на сегмент ДНК, чтобы помочь предсказать различные классы функциональных элементов. Недавно завершенная фаза ENCODE применила широкий спектр биохимических анализов в масштабе всего генома для изучения нескольких типов клеток человека. Эти анализы идентифицировали геномные последовательности ( i ), из которых транскрибируются короткие и длинные РНК, как ядерные, так и цитоплазматические; ( ii ) занятые факторами транскрипции, специфичными для последовательности, кофакторами или регуляторными белками хроматина; ( iii ) организованные в доступном хроматине; ( iv ) отмеченные метилированием ДНК или специфическими модификациями гистонов; и ( v ) физически объединенные дальними хромосомными взаимодействиями.

Преимущество таких доказательств функциональной геномики заключается в том, что они раскрывают биохимические процессы, вовлеченные в каждом сайте в данном типе клеток и состоянии активности. Однако биохимические сигнатуры часто являются следствием функции, а не причинной. Они также не всегда являются детерминированным доказательством функции, но могут возникать стохастически. Например, GATA1, связывание которого с некоторыми эритроид-специфическими энхансерами имеет решающее значение для функции, занимает много других геномных сайтов, в которых отсутствует обнаруживаемая активность энхансера или другие доказательства биологической функции. Аналогичным образом, хотя энхансеры тесно связаны с характерными модификациями гистонов, функциональное значение таких модификаций остается неясным, и простое наличие энхансероподобной сигнатуры не обязательно указывает на то, что последовательность выполняет определенную функцию. Короче говоря, хотя биохимические сигнатуры ценны для идентификации потенциальных регуляторных элементов в биологическом контексте исследуемого типа клеток, их нельзя интерпретировать как окончательное доказательство функции сами по себе.

Некоторые РНК, такие как lncRNA, могут быть активны на очень низких уровнях. Другие могут быть экспрессированы стохастически на более высоких уровнях в небольшой части популяции клеток, иметь до сих пор неоцененные архитектурные или регуляторные функции или просто быть биологическим шумом различных видов. В настоящее время мы не можем различить, какие малочисленные транскрипты являются функциональными, особенно для РНК, у которых отсутствуют определяющие характеристики известных кодирующих белок, структурных или регуляторных РНК. Априори мы не должны ожидать, что транскриптом будет состоять исключительно из функциональных РНК.

Нулевая терпимость к ошибочным транскриптам приведет к высоким издержкам в корректурном аппарате, необходимом для идеального гейта РНК-полимеразы и активности сплайсинга или для мгновенного устранения ложных транскриптов. В целом, последовательности, кодирующие РНК, транскрибированные шумным транскрипционным аппаратом, как ожидается, будут менее ограниченными, что согласуется с данными, показанными здесь для РНК с очень низким содержанием.

Аналогично, большая часть генома демонстрирует воспроизводимые доказательства одной или нескольких хроматиновых меток, но некоторые метки находятся в гораздо меньшем количестве, предпочтительно связаны с неконсервативными гетерохроматиновыми областями (например, H3K9me3) или, как известно, действуют на расстоянии путем распространения. Действительно, для любого данного биохимического анализа доля охваченного генома сильно зависит от порогового значения сигнала, установленного для анализа. Области с более высокими сигналами, как правило, демонстрируют более высокие уровни эволюционной консервативности. Таким образом, необходимо иметь высокую уверенность в том, что подмножество генома с большими сигналами для РНК или хроматиновых сигнатур в сочетании с сильной консервацией является функциональным и будет поддержано соответствующими генетическими тестами. Напротив, большую долю генома с воспроизводимой, но низкой силой биохимического сигнала и меньшей эволюционной консервацией сложно проанализировать между конкретными функциями и биологическим шумом.

Путем идентификации геномных элементов-кандидатов и размещения их в классы с общими молекулярными характеристиками биохимические карты обеспечивают отправную точку для проверки того, как эти сигнатуры соотносятся с молекулярной, клеточной и организменной функцией. Данные идентифицируют очень большое количество элементов последовательности разных размеров и интенсивности сигнала. Новые методы редактирования генома должны значительно увеличить пропускную способность и разрешение, с которыми эти элементы-кандидаты могут быть оценены по генетическим критериям. Учитывая ограничения нашего текущего понимания функции генома, будущая работа должна быть направлена ​​на лучшее определение элементов генома путем интеграции всех трех методов, чтобы получить представление о ролях, которые они играют в биологии и болезнях человека.

**Вопросы для самоконтроля:**

1. Как взаимодействие между хроматином и ядром влияет на пространственную организацию генома в ядре эукариот, и как это отражается на регуляции экспрессии генов?
2. Как наличие плазмид и нуклеоида в прокариотическом геноме влияет на гибкость генетической информации и способность адаптироваться к изменениям окружающей среды?
3. Какова роль эпигенетических модификаций (метилирование ДНК, ацетилирование гистонов) в регулировании доступности генома для транскрипционных факторов у эукариот?
4. Как некодирующие РНК (например, miRNA и long non-coding RNA) интегрируются в сеть регуляции экспрессии генов, и какое влияние они оказывают на процессы дифференцировки клеток и развития организмов?
5. Какие механизмы геномных перестроек (дупликации, инверсии, транслокации) являются ключевыми для эволюционного разнообразия эукариотических геномов, и как они связаны с появлением новых функциональных элементов?