

# Участие Z-DNA в организации архитектуры хроматина и эпигенетической регуляции

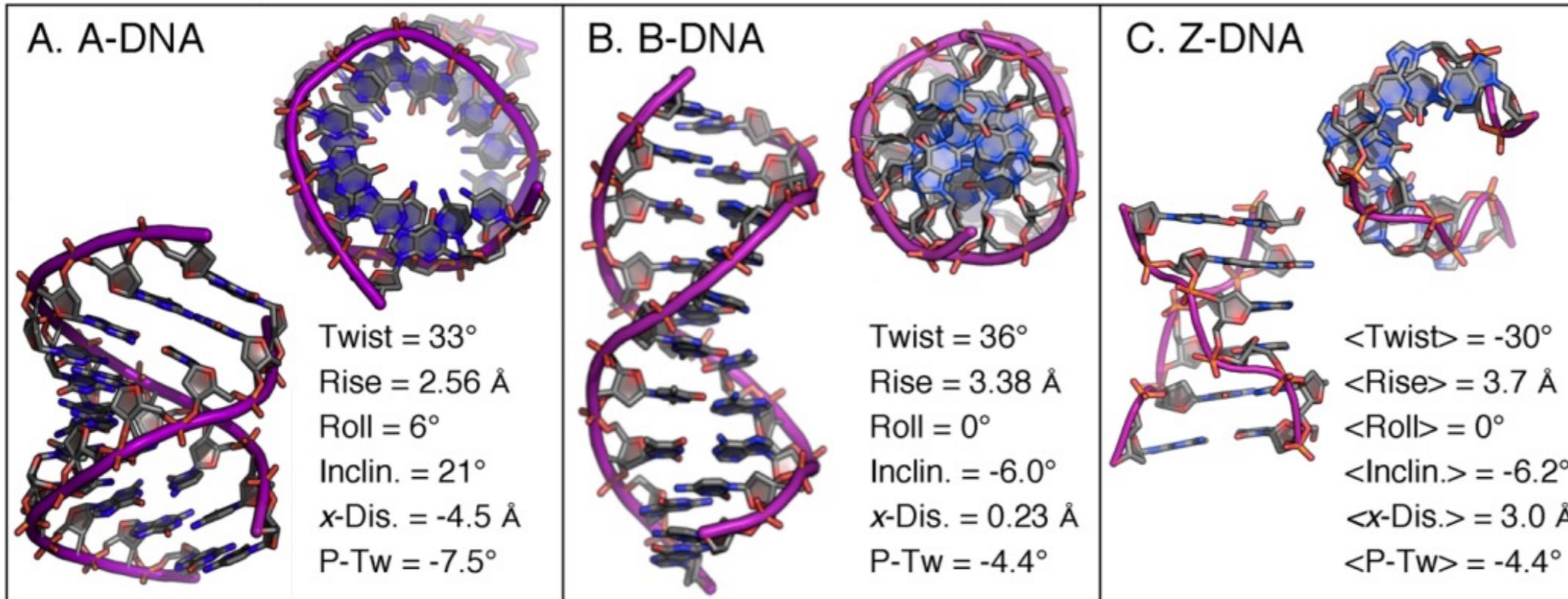
Тимохин Григорий  
Группа интегративной биологии  
Международная лаборатория биоинформатики

# Содержание

- 1. Z-ДНК и ремоделирование хроматина**
- 2. Z-ДНК и транскрипция**
- 3. Локализация Z-ДНК**
- 4. Z-ДНК в интегративных моделях**

# 1. Z-ДНК и ремоделирование хроматина

## 1.1 Геометрия Z-ДНК

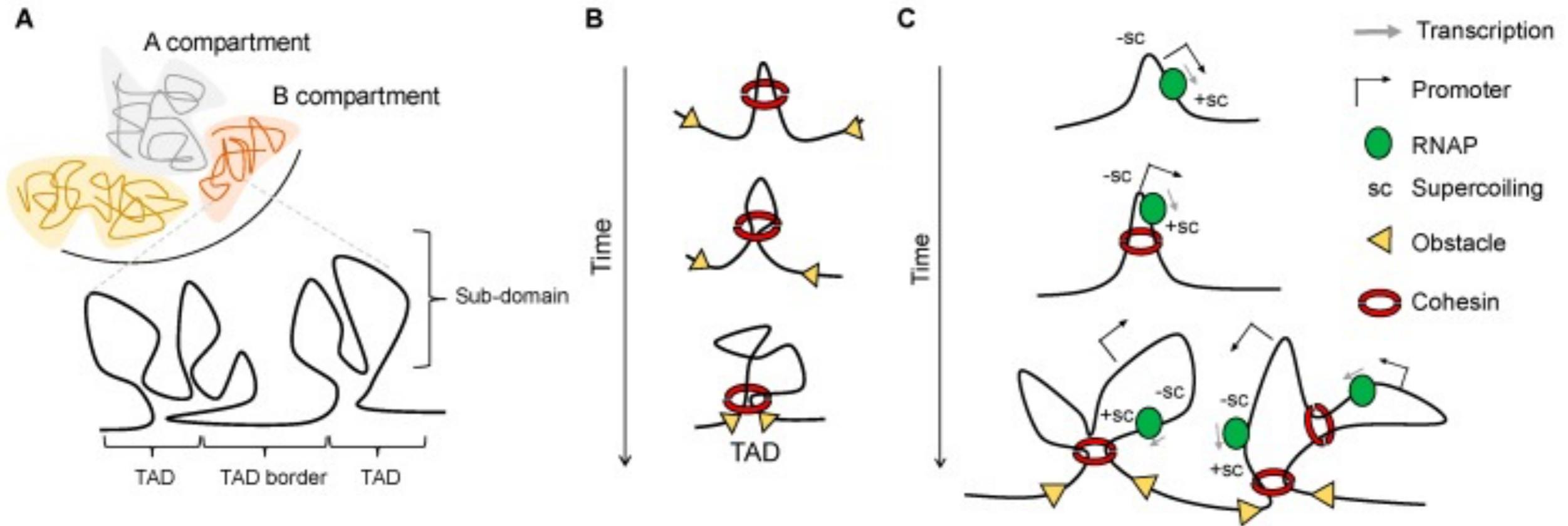


(source: IntechOpen)

Одно из основных отличий Z-ДНК от других форм этой кислоты — левозакрученность

Z-ДНК формируется в областях отрицательной суперспирализации ДНК (Nordheim & Wang, 1984)

1. Z-ДНК и ремоделирование хроматина
  - 1.2 Влияние ремоделеров на геометрию ДНК
2. Z-ДНК и транскрипция.
  - 2.1 Z-ДНК и регуляция транскрипции.



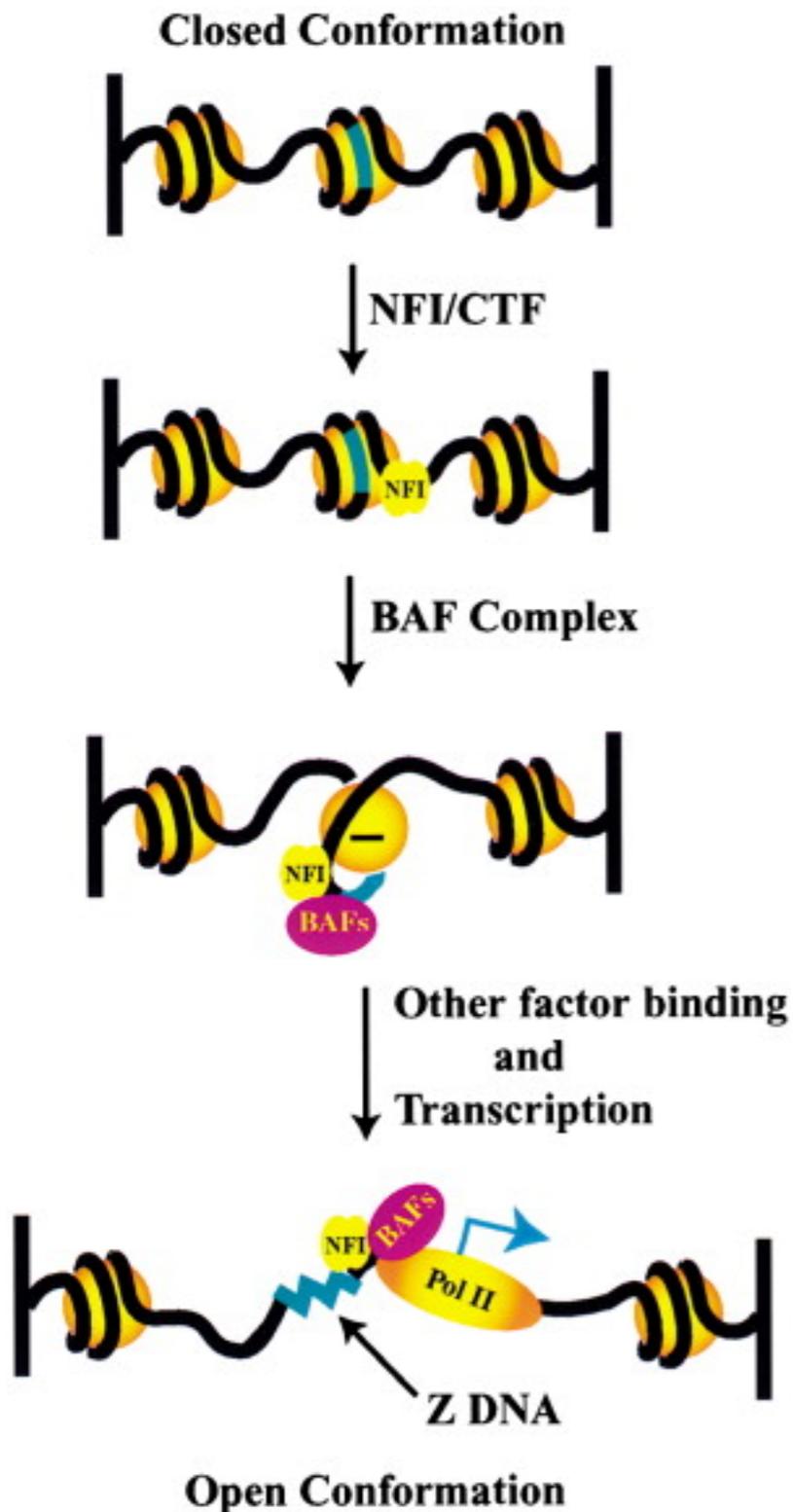
Удаление нуклеосом в процессе активности ремоделеров хроматина может приводить к образованию отрицательной суперспирализации ДНК. При этом в областях отрицательной суперспирализации происходит образование петель и сближение промоторов и энхансеров (положительная суперспирализация ассоциирована со скольжением впереди РНК полимеры когезина до CTCF).  
(Bjorkegren & Baranello, 2018)

# 1. Z-ДНК и ремоделирование хроматина

## 1.3 Участие Z-ДНК в ремоделировании хроматина

# 2. Z-ДНК и транскрипция.

## 2.1 Z-ДНК и регуляция транскрипции.



Было показано, что для активации промотора CSF1 необходимо наличие формирующих Z-ДНК последовательностей, которые после связывания NFI/CTF-комплекса с связывающим его сайтом в промоторе и последующим привлечением BAF-комплекса (SWI/SNF) образуют Z-ДНК (в экспериментах *in vitro* было показано, что BAF-комплекс ионизирует образование Z-ДНК в олигонуклеосомных моделях, содержащих Z-ДНК формирующие последовательности).

Сама Z-ДНК после своего формирования под влиянием активированного BAF-комплекса стабилизирует структуру открытого хроматина в области CSF1 промотора.

(Liu et al., 2001)

Позже в опытах на моноклеосомальной модели было показано, что ремоделирование моноклеосомы комплексом SWI/SNF приводит к образованию Z-ДНК в областях, содержащих нужную последовательность (Mulholland et al., 2012).

## **2. Z-ДНК и транскрипция**

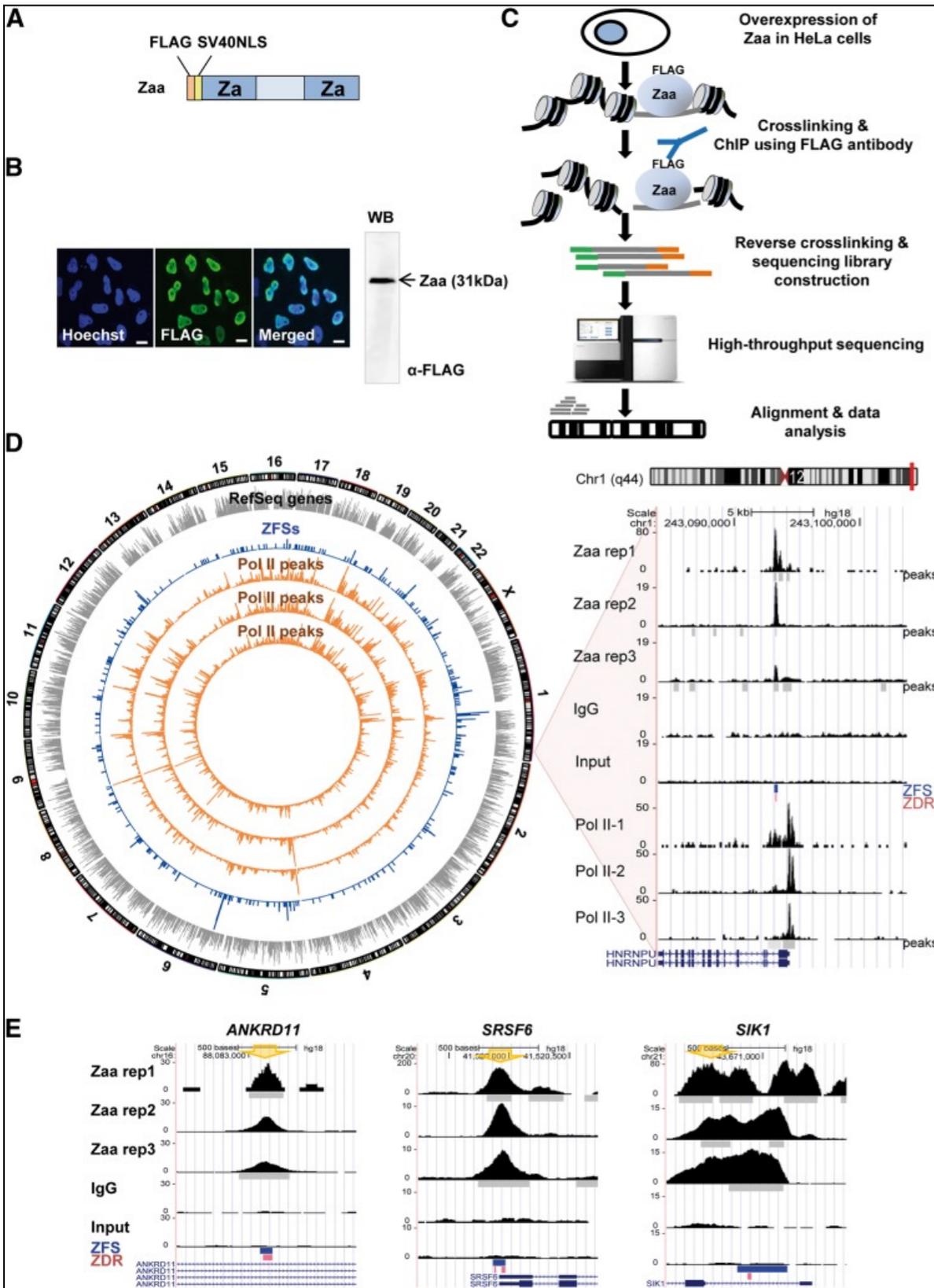
### **2.1 Колокализация Z-ДНК с сайтами транскрипции**

Первая полногеномная карта Z-ДНК была получена профессором А.Гербертом (с использованием полученного биоинженерными методами отдельного Z-альфа домена и измерением его констант связывания), однако среди 186 насыщенных Z-ДНК локусов (хотспотов) только 2 были локализованы около сайтов транскрипции (при этом 46 были локализованы в центромерах). (Herbert et al., 1997).

## 2. Z-ДНК и транскрипция

### 2.1 Колокализация Z-ДНК с сайтами транскрипции

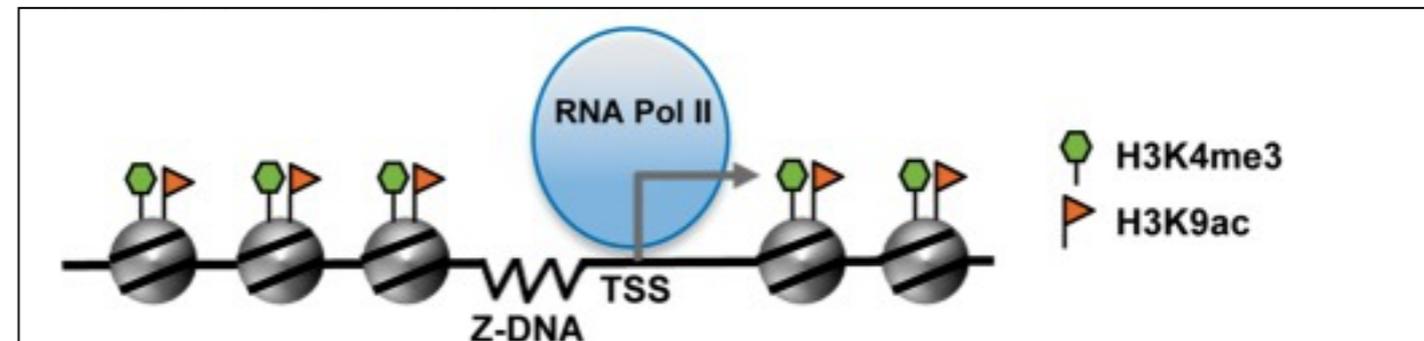
### 3. Локализация Z-ДНК



В 2016 году полногеномная карта Z-ДНК была получена с помощью ChIP-seq (на Zaa — белок с двумя Z-ДНК связывающими доменами). Большинство выявленных Z-ДНК богатых локусов были локализованы в областях промоторов. При этом Z-ДНК богатые области были также богаты H3K4me3 и H3K9ac модификациями гистонов, ассоциированных с активной транскрипцией.

Кроме этого 60% Z-ДНК богатых локусов пересекались с пиками РНК-полимеразы II.

(Shin et al., 2016)



## 4. Z-ДНК в интегративных моделях

Article | [Open Access](#) | [Published: 05 November 2020](#)

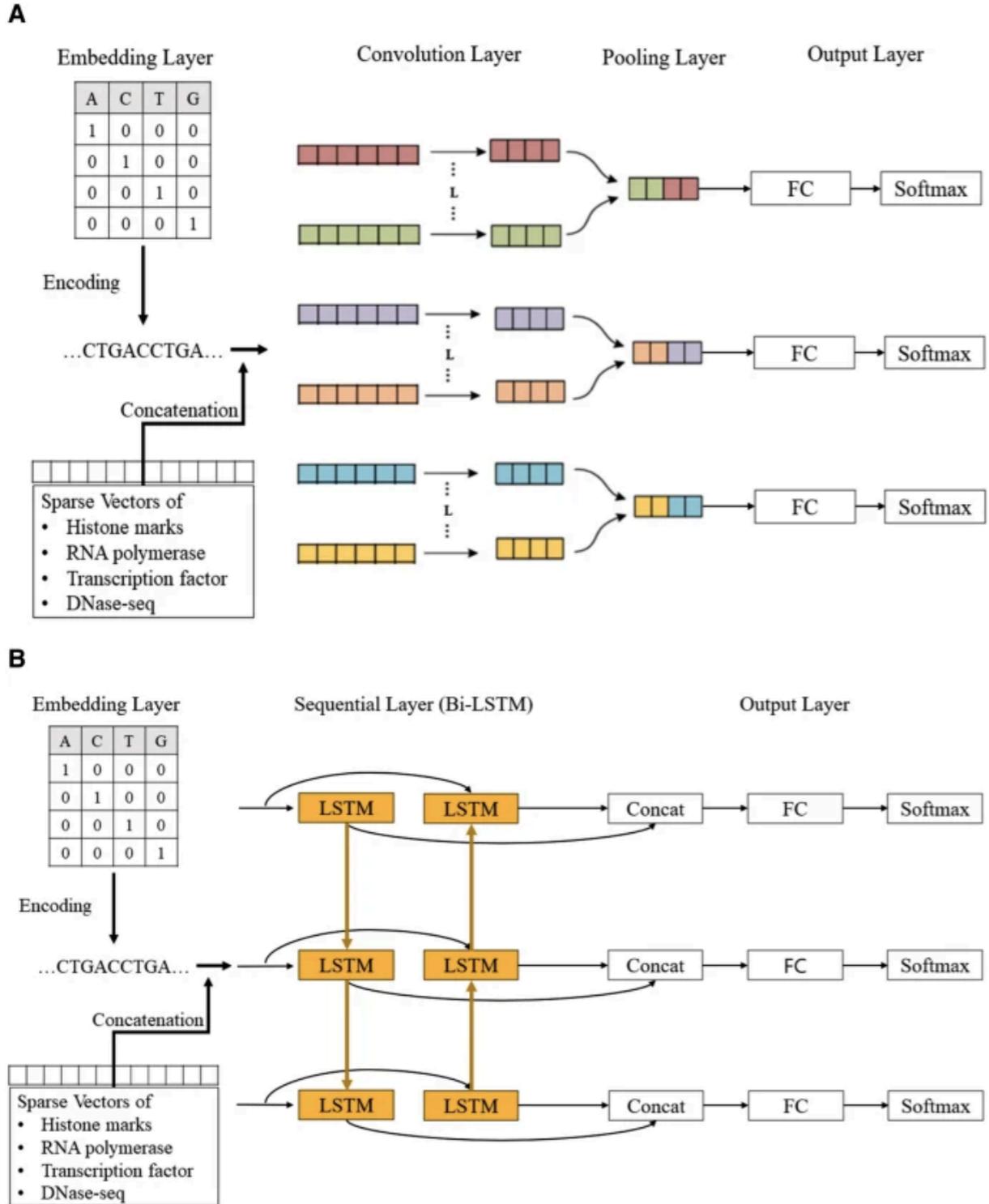
# Deep learning approach for predicting functional Z-DNA regions using omics data

[Nazar Beknazarov](#), [Seungmin Jin](#) & [Maria Poptsova](#) 

[Scientific Reports](#) **10**, Article number: 19134 (2020) | [Cite this article](#)

**3479** Accesses | **5** Citations | **50** Altmetric | [Metrics](#)

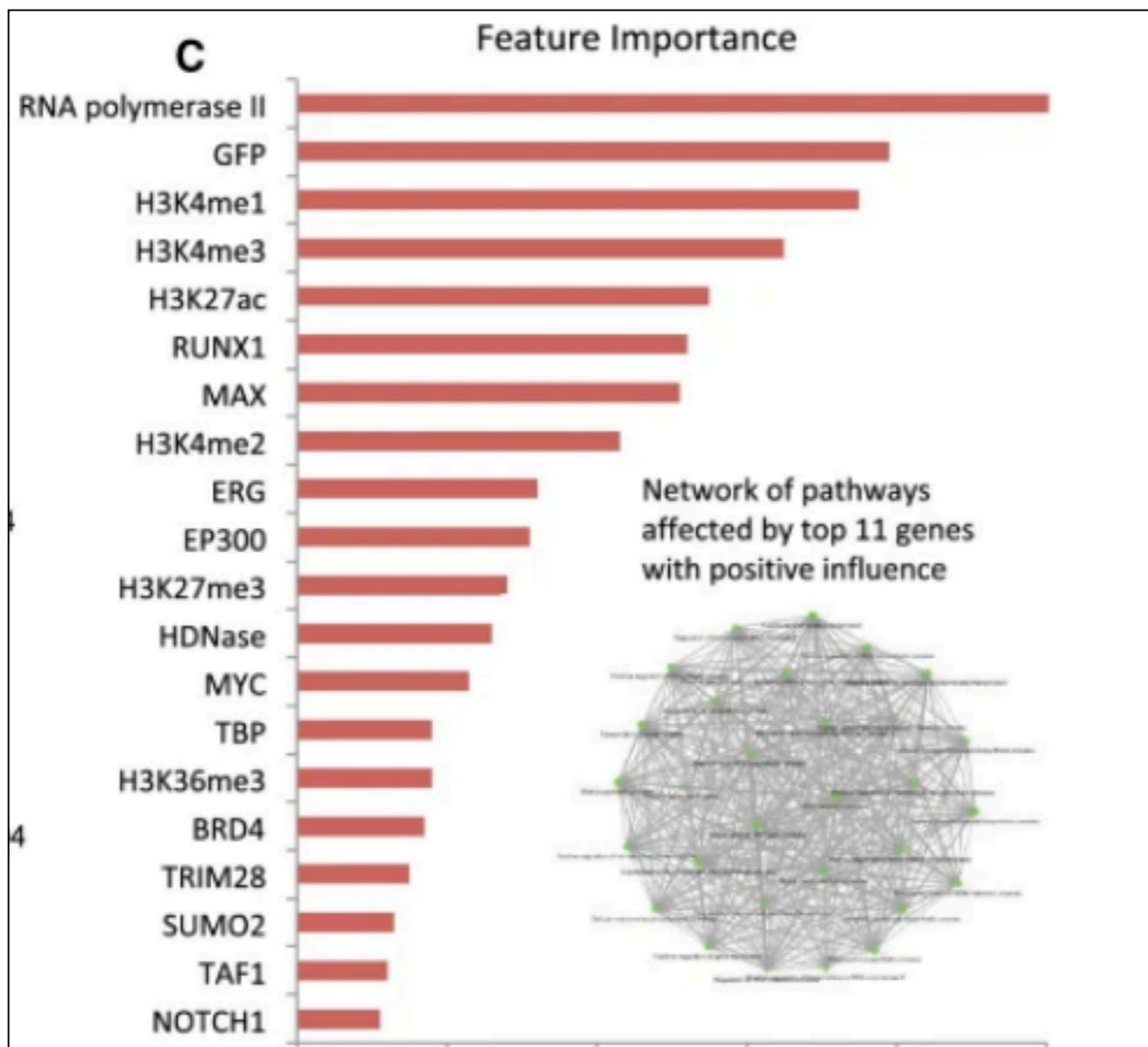
# 4. Z-ДНК в интегративных моделях



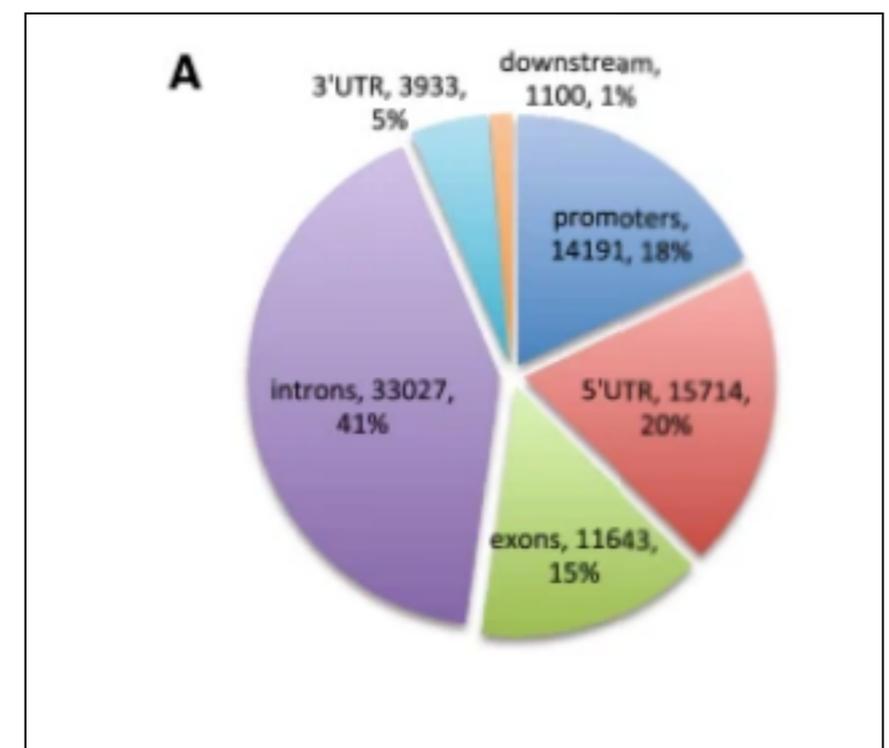
На данных ChIP-seq локализации Z-ДНК из описанной выше работы (Shin et al., 2016), данных оцДНК (Kouzine et al., 2017; Wu et al., 2020 ) и дополнительно на данных 30 000 ChIP-seq экспериментов (на различные гистоновые модификации, ТФ, сайты РНК-полимеразы II), данных карт метилирования ДНК и состояния хроматина, данных энергий В-Z переходов для динуклеотидных пар — была натренирована нейронная сеть с архитектурой RNN (B).

## 4. Z-ДНК в интегративных моделях

С помощью полученной модели были выделены наиболее значимые гистоновые маркеры, коррелирующие с Z-ДНК: H3K4me3, H3K27me3, H3K27ac, H4K79ac, и H4K58ac (отрицательная корреляция).



H3K4me3 — маркер активной транскрипции. H3K27ac — энхансеров, H4K58ac — суперэнхансеров. H3K27me3 и H2A.ZK4K79ac — прежде всего ассоциированы с ремоделерами хроматина.



## Обсуждение

Активность SWI/SNF комплекса может приводить к формированию Z-ДНК, которая в свою очередь может принимать участие в стабилизации открытого хроматина и образования петель (в частности — в сближении промоторов и энхансеров — т.е в образовании E-P связей). При этом в многочисленных исследованиях показана ассоциация Z-ДНК с РНК-полимеразой II и колокализация с сайтами активной транскрипции. Таким образом можно предложить модель регуляции транскрипции, в которой Z-ДНК является актором, идущим в процессе подготовки транскрипции вслед за ремоделерами хроматина и перед комплексом РНК-полимеразы, и принимающим участие в формировании и стабилизации супрануклеосомной архитектуры хроматина, необходимой для корректного протекания процесса транскрипции.