

H3K27me

Список участников

ФИО	Белок	Функция
Шейнкин А.М.	EZH1	Histone modification write (H3K27me1,2,3, PRC2)
Зиёев Р.Р.	BAHD1	Chromatin remodeling
Рустанович А.П.	KDM6B	Histone modification erase
Мишина К.В.	KDM6A	Histone modification erase
Кухтина Е.О.	KDM7A	Histone modification erase
Неминова Е.С.	UTY	Histone modification erase
Чепель А.С.	WHSC1	Histone modification write
Омаров М.Т.	CBX1	Histone modification read
Зараменских В. А.	PHF8	Histone modification erase
Бондаренко А.	CBX2	Histone modification read

EZH1

- product: H3K27
- f: Белок поликомбовой группы (PcG).
Каталитическая субъединица комплекса PRC2/EED-EZH1, которая метилирует "Lys-27" гистона H3, приводя к подавлению транскрипции пораженного гена-мишени.
- комплекс: PRC2
- ткани: яичники, матка и мозг
- домены: SET_EZH1, PRC2_HTH_1

WHSC1

- product: H3K27me
- f: Гистонметилтрансфераза.
Предпочтительно диметилирует "Lys-4" и "Lys-27" гистона H3, образуя H3K27me₂ и H3K27me₃. Метилирование H3 'Lys-4' представляет собой специфическую метку для эпигенетической активации транскрипции, в то время как 'Lys-27' является меткой для подавления транскрипции
- комплекс: -
- ткани: тестикулы и костный мозг
- домены: SET_NSD2, PWWP_NSD2_rpt1

KDM6A

- product: H3K27
- f: деметилирует "Lys-27" гистона H3, тем самым играя центральную роль в гистоновом коде
- комплекс: CHD8, MLL2/3, MLL4/WBP7, COMPASS-like MLL3,4
- ткани: костный мозг, щитовидная железа, эндометрий, яичники и др.
- домены: JmjC, TPR

UTY

- product: —
- метка: H3K27me3
- f: деметилирование лизина 27 в гистоне H3 (специфично для мужчин, так как расположен на Y-хромосоме)
- комплекс: —
- ткани: простата, тонкая кишка, тестикулы
- домены: JmjC, TPR

CBX1

- product: —
- f: распознает и связывает хвосты гистона H3, метилированные по 'Lys-9' или 'Lys-27', что приводит к эпигенетической репрессии.
- комплекс: —
- ткани: спинной мозг, головной мозг, аорта, яичники, матка, жировая ткань и др.
- домены: CSD_HP1beta_Cbx1, CD_HP1beta_Cbx1

KDM7A

- product: H3K9, H3K27, H4K20
- f: деметилирует "Lys-27", "Lys-9", "Lys-36" гистона H3, тем самым играя центральную роль в гистоновом коде
- комплекс: -
- ткани: костный мозг, толстая кишка, тестикулы, эндометрий и др.
- домены JHD, PHD_KDM7, JmjC, cupin_RmlC-like super family

CBX2

- product: -
- f: связывается с гистоном H3, триметилированным по 'Lys-9' (H3K9me3) или по 'Lys-27' (H3K27me3).
- комплекс: PRC1
- ткани: мозг, глаза, эндокринные ткани, дыхательная система, Проксимальный отдел пищеварительного тракта и др.
- домены: CD_Cbx2, CBX7_C

KDM6B

- product: H3K27
- f: деметилирует "Lys-27" гистона H3, тем самым играя центральную роль в гистоновом коде; регулирует экспрессию генов HOX, в случае воспаления регулирует экспрессию генов и дифференциацию макрофагов
- комплекс: -
- ткани: повсеместная экспрессия в костном мозге, аппендиксе и 25 других тканях
- домены: PRK14950, cupin_RmlC-like

BAHD1

- product: H3K27me3
- f: регуляция экспрессии генов, хроматиновая модификация, а также процессы связанные с воспалением и иммунной системой
- комплекс: SIRT1, REST
- ткани: мозг, печень, легкие, сердце и почки
- домены: SANT-домен, домен с гистоновой связью и домен с внутренней непорождающей метилированной ядерной белковой кислотой (NIDO).

PHF8

- product: H3K9, H3K27, H4K20, H3K36, H3K4
- f: Гистонлизиндеметилаза с селективностью в отношении ди- и монометильных состояний, которая играет ключевую роль в прогрессировании клеточного цикла, транскрипции рДНК и развитии мозга.
- комплекс: -
- ткани: Тестикулы, яичники, лимфатические узлы, простата, эндометрий, аппендицит, селезенка и др.
- домены: JHD, PHD_PHF8, cupin_RmlC-like super family, JmjC

Статьи

Белок	Статья
EZH1	cell , uniprot , ncbi , wikipedia , epifactors , домены , экспрессия
WHSC1	link1 , link2 , link3
BAHD1	Role of the BAHD1 Chromatin-Repressive Complex in Placental Development and Regulation of Steroid Metabolism The BAH domain of BAHD1 is a histone H3K27me3 reader A conserved BAH module within mammalian BAHD1 connects H3K27me3 to Polycomb gene silencing
KDM6A	link1 , link2 , link3 , link4 , link5
KDM7A	uniprot , pubmed
UTY	Human UTY(KDM6C) is a male-specific N-methyl lysyl demethylase. Lysine demethylases KDM6A and UTY: The X and Y of histone demethylation
CBX1	Global analysis of H3K27me3 as an epigenetic marker in prostate cancer progression , Dominant-negative mutations in CBX1 cause a neurodevelopmental disorder
CBX2	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36621979/
KDM6B	https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2007.08.019 , https://dx.doi.org/10.1038/nature06192 , https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2007.08.019
PHF8	PHF8 is a histone H3K9me2 demethylase regulating rRNA synthesis , Elevated expression of histone demethylase PHF8 associates with adverse prognosis in patients of laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma

Информация по белкам

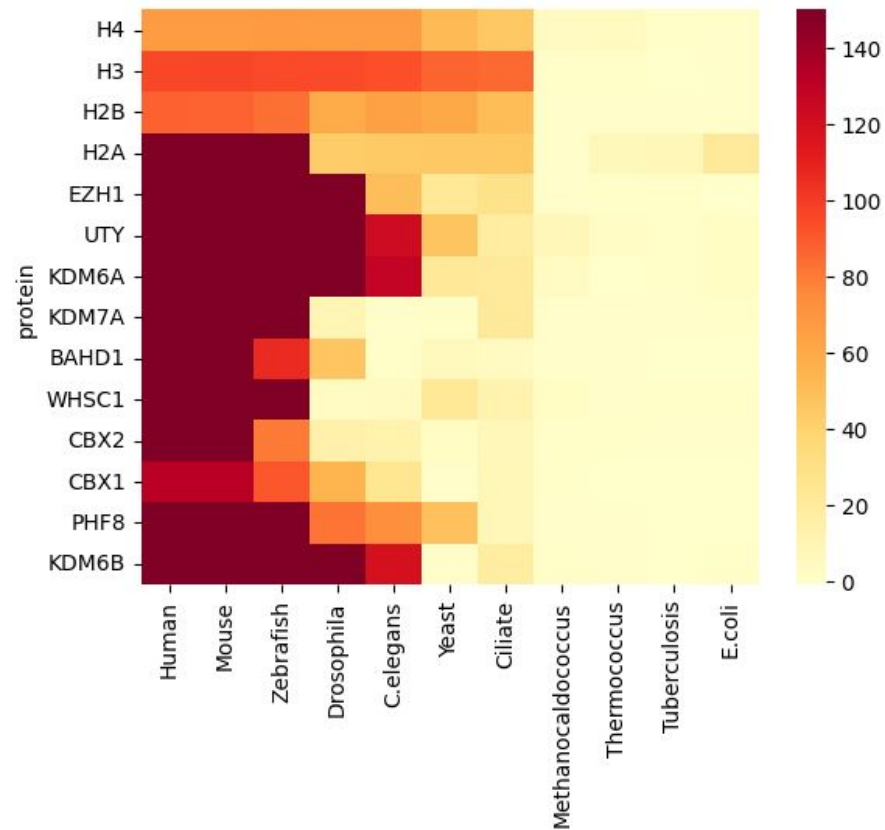
Белок/Ген	Кол-во изоформ	Идентификатор	Длина	Домены
EZH1	4	NP_001982.2	747	SET_EZH1, PRC2_HTH_1
UTY	50+	NP_001387099.1	1530	JmjC, TPR
NSD2	6	NP_579890.1	1365	SET_NSD2, PWWP_NSD2_rpt1
CBX1	3	NP_001120700.1	185	CSD_HP1beta_Cbx1, CD_HP1beta_Cbx1
KDM6A	8	NM_001291421.2	1105	JmjC, TPR
PHF8	4	NP_055922.1	1024	JHD, PHD_PHF8, cupin_RmlC-like super family, JmjC
KDM6B	2	NP_001073893.1	1682	PRK14950, cupin_RmlC-like

Белок/Ген	Кол-во изоформ	Идентификатор	Длина	Домены
BAHD1	4	NP_001288061.1	779	SANT, NIDO
KDM7A	1	NP_085150.1	941	JHD, PHD_KDM7, JmjC, cupin_RmlC-like super family

Результаты BLASTp по протеомам

	Human	Mouse	Zebrafish	Drosophila	C.elegans	Yeast	Ciliate	Methanocaldococcus	Thermococcus	Tuberculosis	E.coli
EZH1	293	304	120	48	41	11	26	4	7	2	4
CBX1	104	116	97	48	16	8	21	4	3	4	3
UTY	339	346	147	59	34	28	377	14	7	8	9
PHF8	319	266	142	74	69	19	11	3	6	8	3
KDM6A	279	307	113	67	40	24	479	14	5	6	7
KDM7A	147	141	66	36	10	11	16	5	5	5	8
KDM6B	182	88	31	6	12	7	10	4	4	2	4
WHSC1	251	337	104	51	60	31	43	1	6	3	3
BAHD1	167	40	37	24	1	6	4	2	2	5	2
CBX2	69	74	57	44	13	5	22	7	4	6	2

The heatmap displays protein conservation scores for 14 proteins across 11 species. The color intensity represents the score, ranging from 0 (yellow) to 300 (dark red). Proteins like H2A, EZH1, and KDM6A show high conservation (red) in mammals and some other vertebrates, while others like H4 and H3 are highly conserved across all species shown.



Отдаленные гомологи

Белок	Отдаленный организм	Название гена	Идентификатор	Длина	Функция
EZH1	Ciliate	SET domain protein (TTHERM_00300320)	XP_001024559.2	807	Выполняет функцию определения сегментов, а гомолог млекопитающих может быть вовлечен в регуляцию транскрипции генов и структуры хроматина. кодирующих консервативные ферменты, модифицирующие гистон. Принадлежит домену SET super family
CBX1	C.elegans	hpl-1	NP_510199.1	184	Участвует в транскрипционном сайленсинге в гетерохроматин-подобных комплексах и эпигенетической репрессии
UTY	Ciliate	JmjC domain protein (TTHERM_00185640)	XP_001008835.3	1129	Регуляция метилирования гистонов и “метаболизма” хроматина. Домены: cupin_RmlC-like super family, rad50 super family, COG5665 super family.
PHF8	C.Elegans	jmjd-1.2	NP_500611.1	897	Обеспечивает деметилирующую активность, активность связывания гистонов и участвует в деметилировании гистона H3. Домены: PHD_TCF19_like, cupin_RmlC-like super family, JHD super family
KDM6A	Ciliate	JmjC domain protein (TTHERM_00185640 gene)	XP_001008835.3	1129	Регуляция метилирования гистонов и “метаболизма” хроматина. Домены: cupin_RmlC-like super family, rad50 super family, COG5665 super family.

Отдаленные гомологи

Белок	Отдаленный организм	Название гена	Идентификатор	Длина	Функция
WHSC1	Zebrafish	histone-lysine N-methyltransferase NSD2	NP_001076020.1	1461	Рекомбинация переключения классов локуса тяжелой цепи иммуноглобулина (IgH) во время активации В-клеток. Домен SET_NSD2
KDM7A	Ciliate	poly (ADP-ribose) polymerase family protein (TTHERM_00006060)	NP_001076321.1	647	Обнаружение и инициирование немедленного клеточного ответа на метаболические, химические или радиационно-индуцированные разрывы одноцепочечной ДНК. Домен: ADP_ribosyl super family
KDM6B	Drosophila	Utx, anon-31BCa, Dmel\CG5640, dUTX, dUtx, UTX, utx, CG5640, Dmel_CG5640	NP_609368.3	1136	Демителирование H3K27me2 и H3K27me3. Сворачивание хроматина в ДНК, ЦИС-регуляторная область РНК-полимеразы II. Координирует аутофагию и гибель клеток. Домены: TPR, JmjC, RmlC-like cupin
BAHD1	Drosophila	CG11678	NP_651372.2	841	Является транскрипционным репрессором и участвует в регуляции полового диморфизма и морфологической пластичности
CBX2	Drosophila	polycomb [Drosophila melanogaster].	NP_524199.1	390	Действуют в белковых комплексах, репрессируя транскрипцию специфических генов-мишеней.

Статьи

Белок	Далекий гомолог	Домены	Статья
UTY KDM6A	JmjC domain protein (TTHERM_00185640)	JmjC	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3346422/ Результат: выявлена критическая роль JMJ1 (гомолог JMJD3) в регуляции H3K27me3 во время конъюгации и важность JMJ1 в регуляции экспрессии генов в новом макронуклеусе, но не в регуляции образования гетерохроматина, связанного с запрограммированной делецией ДНК
KDM6B	Utx histone demethylase , isoform A	TPR, JmjC, RmlC-like cupin	The H3K27me3 demethylase dUTX is a suppressor of Notch- and Rb-dependent tumors in Drosophila; Drosophila UTX is a histone H3 Lys27 demethylase that colocalizes with the elongating form of RNA polymerase II
KDM7A	poly (ADP-ribose) polymerase family protein (TTHERM_0006060)	ADP_ribosyl super family	Active DNA demethylation in post-mitotic neurons: a reason for optimism - PubMed (nih.gov)

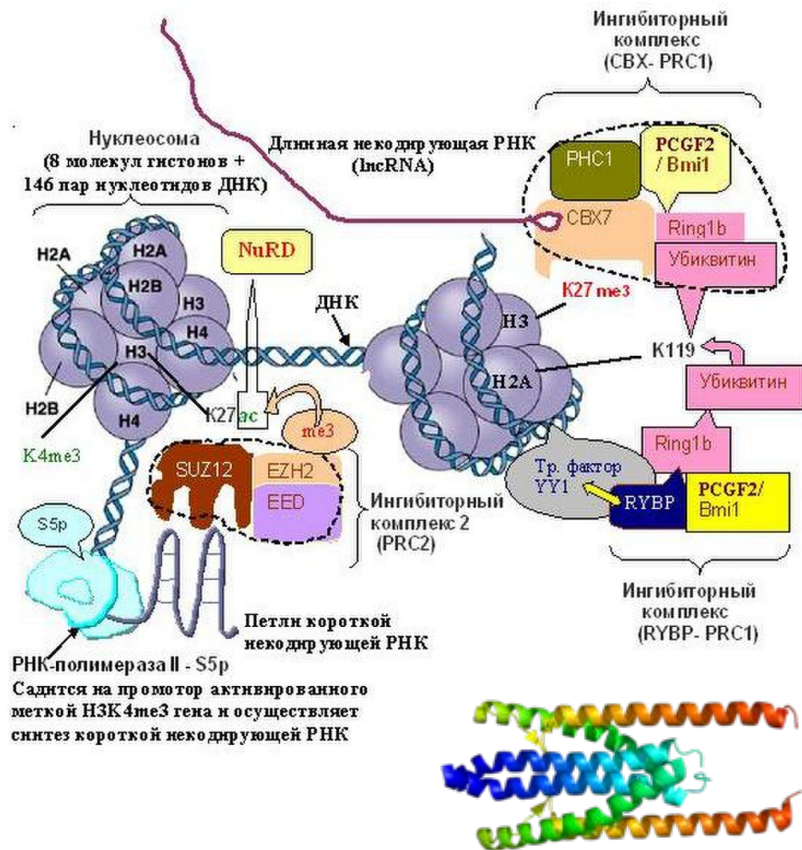
Статьи

Белок	Далекий гомолог	Домен	Статья
EZH1	SET domain protein (TTHERM_00300320)	SET super family	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=TTHERM_00300320
WHSC1	histone-lysine N-methyltransferase NSD2 isoform 1	SET_NSD2	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20946879/
PHF8	jmjd-1.2	PHD_TCF19_like, cupin_RmlC-like super family, JHD super family	https://journals.biologists.com/dev/article/144/5/856/48293/JMJD-1-2-PHF8-controls-axon-gui-dance-by-regulating https://academic.oup.com/genetics/article/208/2/491/6088083
BAHD1	NO66 (Nucleolar Protein 66)	Bromo-adjacent homology domain (BAH)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_001288061.1

Вывод

- По-нашему мнению, первые признаки модификации появились уже у круглых червей (для некоторых генов – у дрожжей), однако совсем отчётливо они становятся видны только у позвоночных
- У всех организмов до архей есть полный набор гистонов.

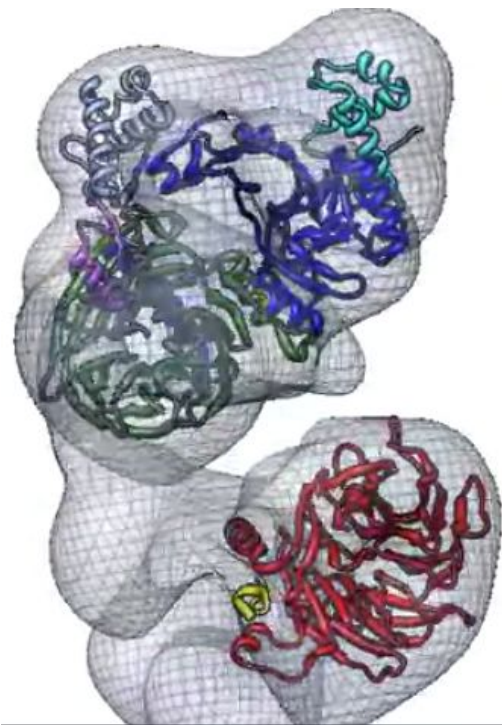
PRC1 и PRC2



PRC1 локализуется в ядре во время интерфазы, высокодинамичным образом связывается с митотическим веретеном во время анафазы и локализуется в середине клетки во время цитокинеза, является субстратом нескольких циклинозависимых киназ (CDK). Соответственно, было показано, что удаление PRC1 нарушает сборку средней зоны веретена в системах млекопитающих.

Было обнаружено по меньшей мере три альтернативно сплайсированных варианта транскрипта, кодирующих различные изоформы PRC1. Кроме того, PRC1 имеет гомологию последовательности с Ase1 у дрожжей, SPD-1 (дефект веретена 1) у *C. elegans*, Feo у *D. melanogaster* и MAP65 у растений, все из которых относятся к консервативному семейству немоторных белков, ассоциированных с микротрубочками (MAPs).

PRC1 и PRC2



Этот комплекс обладает активностью гистонметилтрансферазы и в первую очередь метилирует гистон H3 на лизин 27 (т.е. H3K27me3). PRC2 необходим для первоначального нацеливания на область генома (элементы ответа PRC или PRE), которая должна быть подавлена, в то время как PRC1 необходим для стабилизации этого подавления и лежит в основе клеточной памяти о подавленной области после клеточной дифференцировки. PRC1 также моно-убиквитинирует гистон H2A на лизине 119 (H2AK119Ub1). Эти белки необходимы для длительного эпигенетического подавления хроматина и играют важную роль в дифференцировке стволовых клеток и раннем эмбриональном развитии.

PRC2 играет роль в инактивации X-хромосомы, в поддержании судьбы стволовых клеток. Аберрантная экспрессия PRC2 наблюдалась при раке. Мутации, связанные как с потерей, так и с усилением функции компонентов PRC2, были идентифицированы при различных видах рака у человека, что указывает на сложную роль этих компонентов в злокачественных новообразованиях.

REST



REST

Белковый комплекс REST (Repressor Element 1-Silencing Transcription factor) является ключевым регулятором экспрессии генов. Он состоит из белка кодирующего гена REST и взаимодействующими с ним белками-корепрессорами.

Белок REST (также известный как NRSF, Neuron-Restrictive Silencer Factor) является переключателем гена, который может связываться с специфическими участками ДНК, называемыми репрессорными элементами 1 (RE1), что снижает или подавляет их транскрипцию. В результате белок REST играет важную роль в регуляции генов, которые отвечают за функционирование нервной системы и других органов.



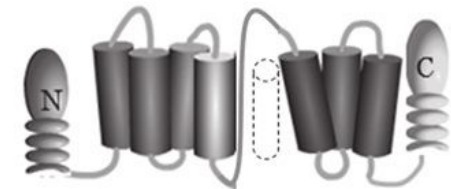
REST1

Корепрессоры, связанные с белковым комплексом REST, включают SIN3A, CoREST и RCOR1 (также известный как CoREST2). Они помогают белку REST реализовывать свою функцию, связываясь с другими факторами транскрипции и эпигенетическими модификаторами в целом регулируя экспрессию генов.



REST4

Исследования показали, что белковый комплекс REST регулирует экспрессию генов, играющих важную роль в различных процессах, таких как метаболизм, развитие, биологические ритмы, а также может быть связан с различными заболеваниями, включая неврологические расстройства, рак и другие заболевания.



REST5