

Генетика

Кафедра биологии и общей генетики
Сеченовский Университет
Москва, Россия

Эпигенетика

Кузин Сергей Михайлович

Кандидат биологических наук, с.н.с.

Доцент кафедры биологии и общей
генетики

У млекопитающих и человека 22 – 23 тыс. генов, кодирующих белки. Как правило, набор генов и хромосом одинаков во всех клетках и сохраняется в течение всей жизни.

Вопросы:

- **Как одинаковый генотип организма дает 360 разных видов клеток?**
- **Как гены реализуются в признаки? Почему один и тот же ген в разных условиях может давать разное проявление признака?**
- **Почему один генотип дает разный фенотип в процессе индивидуального развития?**



Эпигенетика - изучает механизмы изменения активности генов и их проявления в признаки в процессе онтогенеза

Эпигенетические изменения – изменения структуры хроматина и активности генов, при которых не изменяется последовательность нуклеотидов ДНК

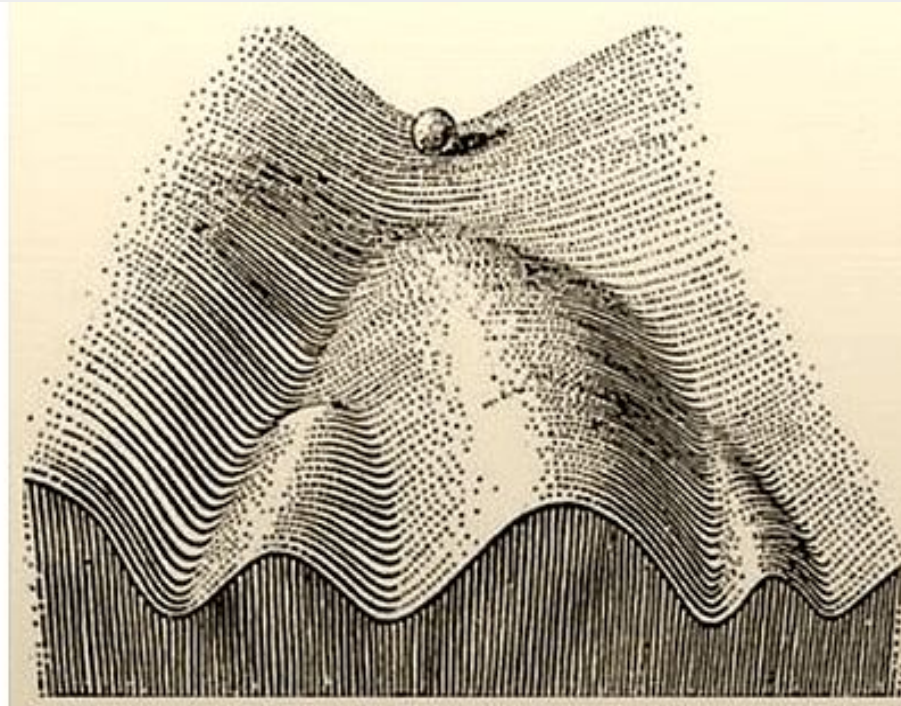
Значение эпигенетических изменений

1. Определяют дифференцировку клеток, образование органов и тканей – морфогенез;

- определяют все этапы онтогенеза – рост, развитие, в т.ч. психическое, половое созревание и размножение, старение

2. Могут определять нарушения развития

- образование ненаследственных пороков развития (например, при действии тератогенных факторов)
- развитие разных заболеваний (например, онкологических)
- преждевременное старение и др.

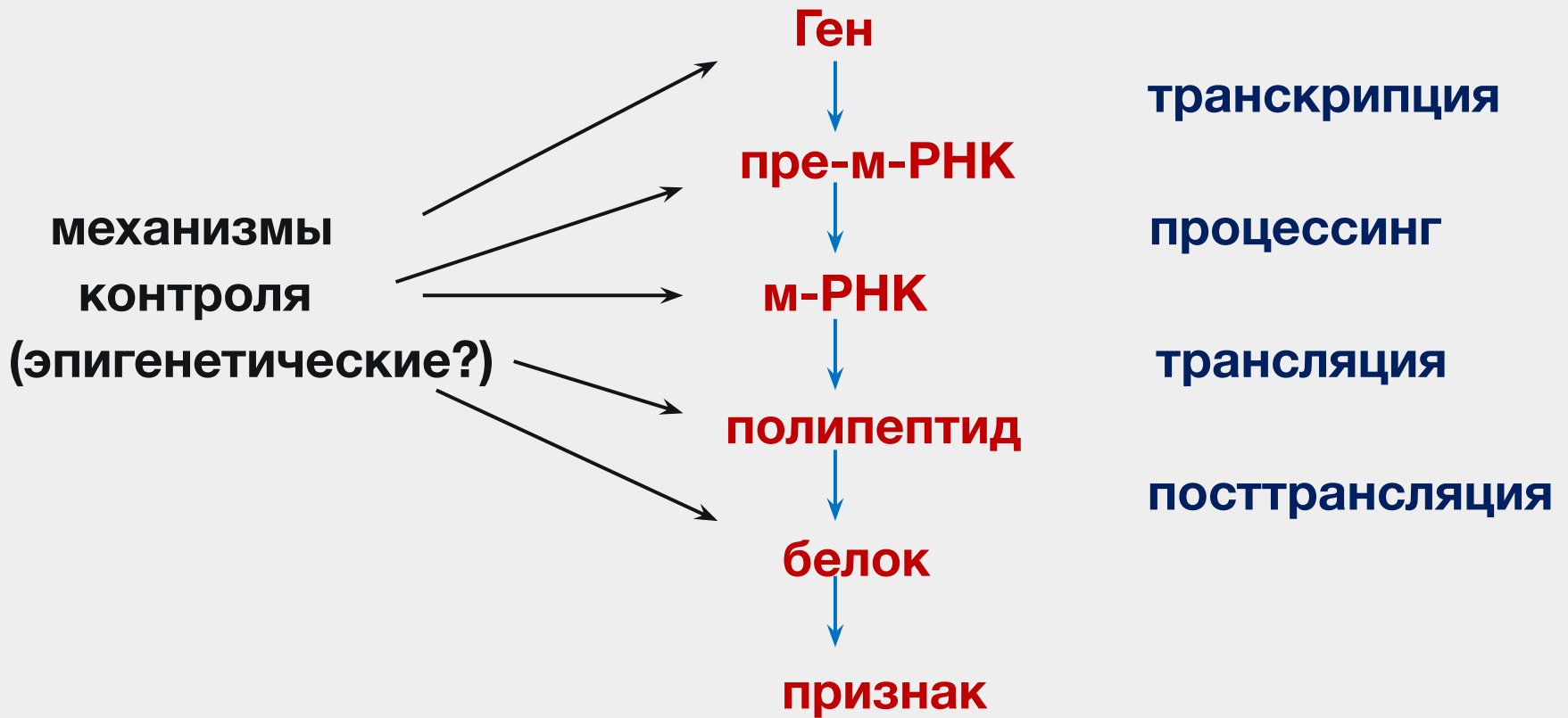


1942. **К.Х. Уоддингтон** и его рисунок «эпигенетического ландшафта». Шарик вверху обозначает первоначальные неспециализированные клетки зародыша. Под воздействием различных сигналов клетке будет задана траектория развития, и она станет специализированной — клеткой сердца, печени и т. д. (www.computerra.ru).

Робин Холлидэй ([Robin Holliday](#)) эпигенетика - «изучение механизмов временного и пространственного контроля активности генов в процессе развития организмов»

Эпигенетические механизмы

Регулируют активность генов, все этапы синтеза белка и проявления гена в признак



Эпигенетика в широком толковании изучает любые изменения активности генов и их проявления в признаки. Однако в настоящее время **под эпигенетическими понимают** не любые изменения, влияющие на активность и проявление генов, а только **устойчивые, сохраняющиеся длительное время**. Например - дифференцировка нейронов головного мозга, клеток кишечника и других органов определяется именно эпигенетически. Такие изменения могут сохраняться в течение многих клеточных поколений, передаваясь дочерним клеткам при митозе. В некоторых случаях они могут сохраняться и при мейозе, передаваться через половые клетки потомству и наследоваться в нескольких поколения организмов.

Пример наследования эпигенетических изменений

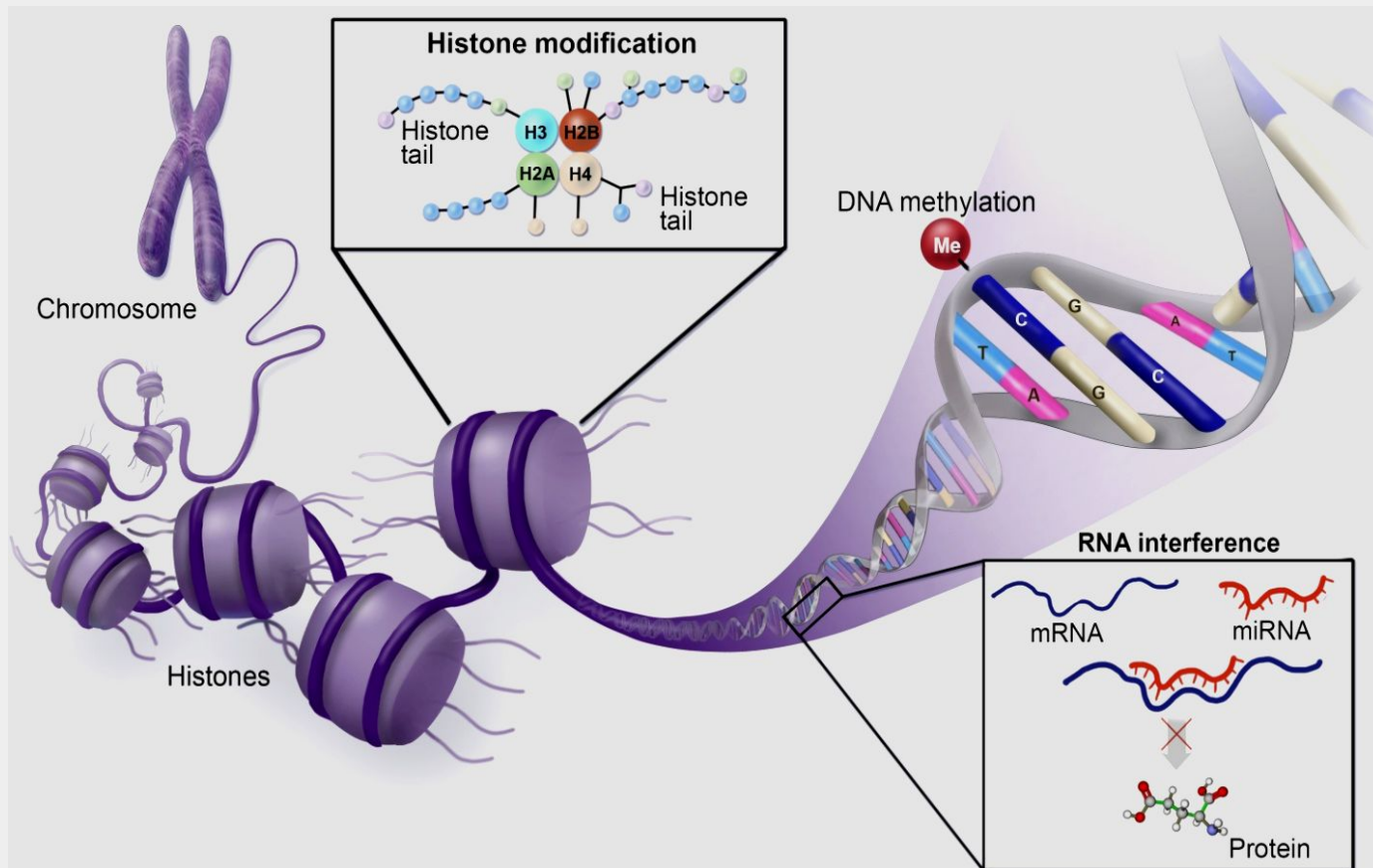


Трансгенные мыши агути (*yellow agouti* (A^{vy}) mouse), имеют желтую шерсть и предрасположенность к ожирению (рис слева). При добавлении в корм фолиевой кислоты, витамина B_{12} , холина и метионина развивается нормальное потомство без отклонений (рис справа). **Приобретенные в результате диеты изменения сохраняются в нескольких последующих поколениях:** детеныши мышей агути рожали нормальных мышей даже при обычном питании.

Основные эпигенетические механизмы

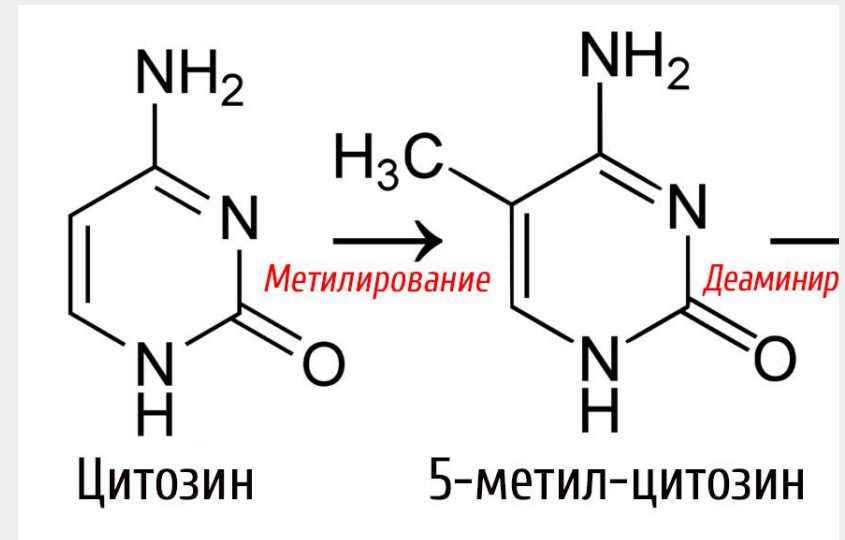
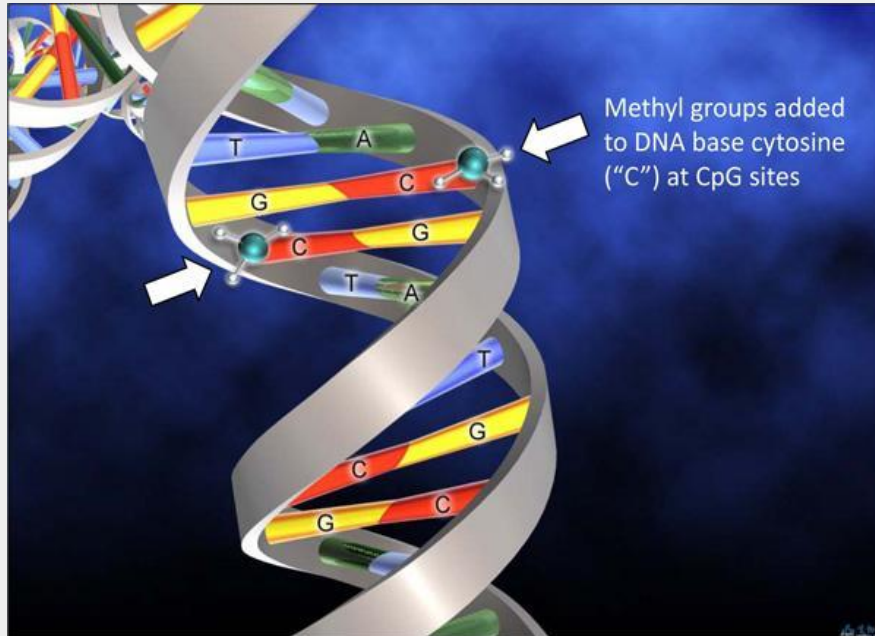
- изменения хроматина (ДНК и гистонов), влияющие на активность генов

1. Модификация (метилирование) ДНК
2. Модификация (ацетилирование, метилирование) гистонов
3. РНК-интерференция и другие нкРНК механизмы



Эпигенетические изменения ДНК

Метилирование цитозина



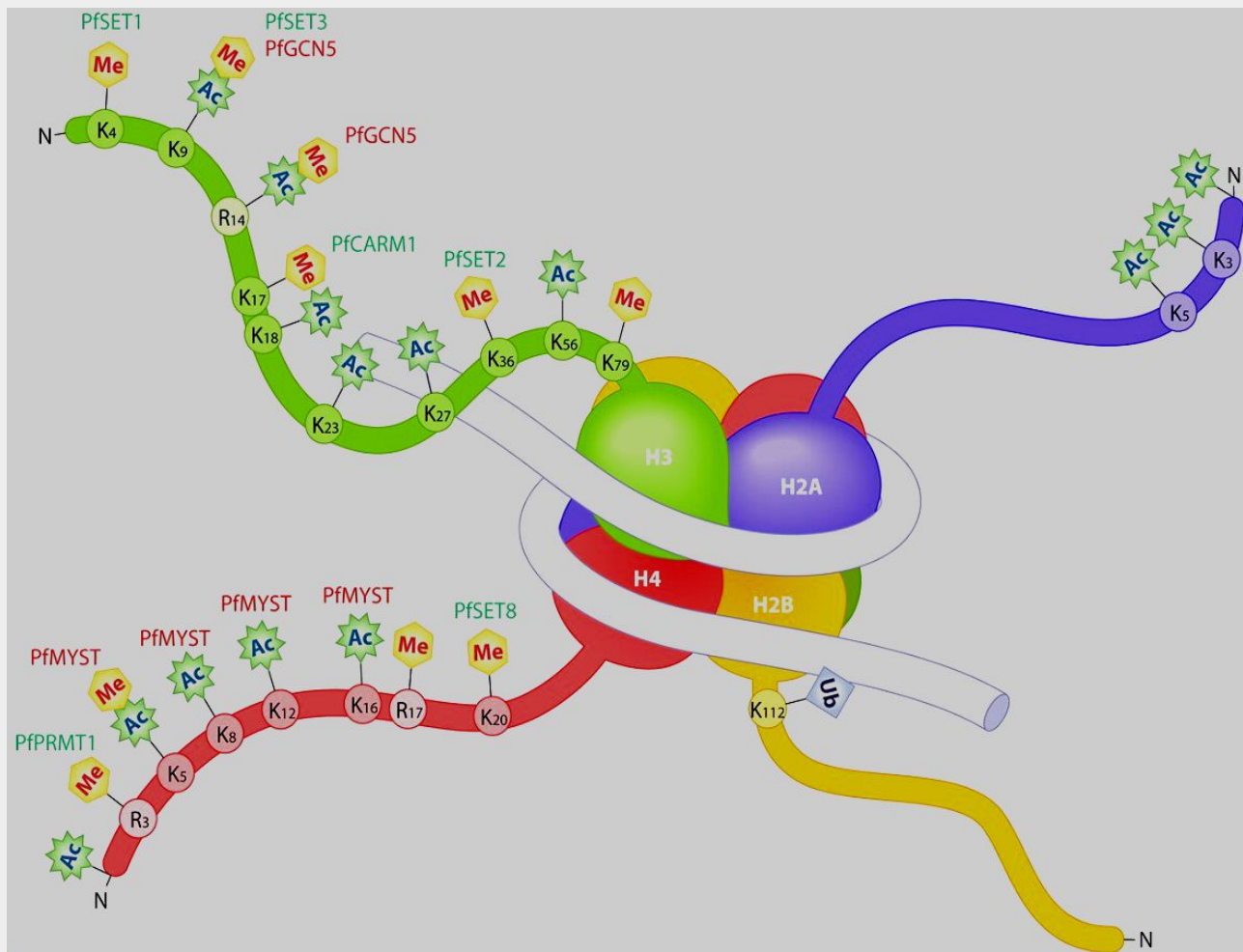
- Метилирование цитозина в местах с повтором Ц – Г; Г – Ц может приводить к выключению гена
- Метилирование ДНК воспроизводится в будущих поколениях клеток. **Белок NP95 (Uhf1)** распознает метилированную ДНК, **метилтрансфераза 1** копирует метку на дочерних цепях ДНК при репликации.

Эпигенетические механизмы

Модификация хвостов гистонов

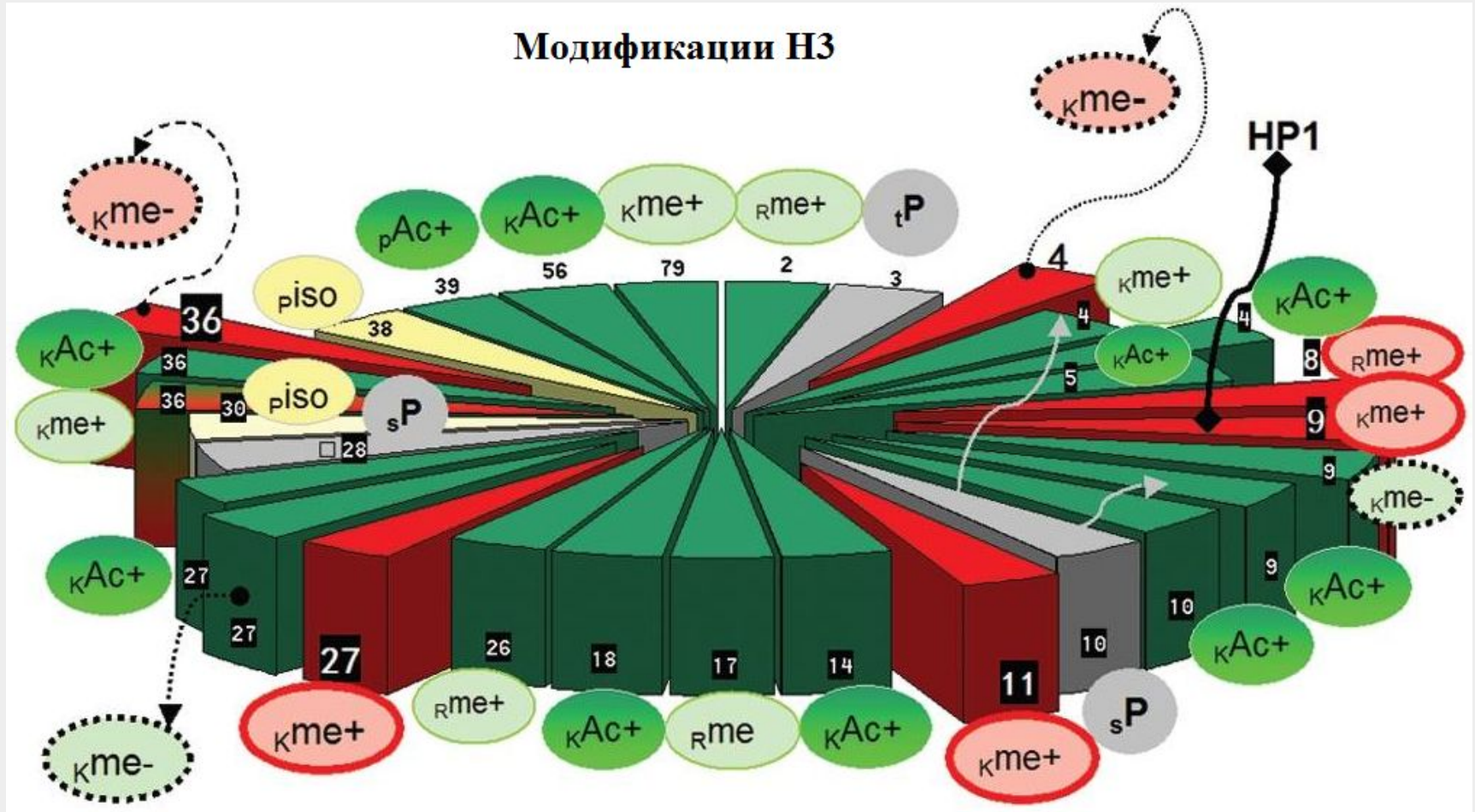
Метилирование – инактивирует гены

Ацетилирование – активирует гены



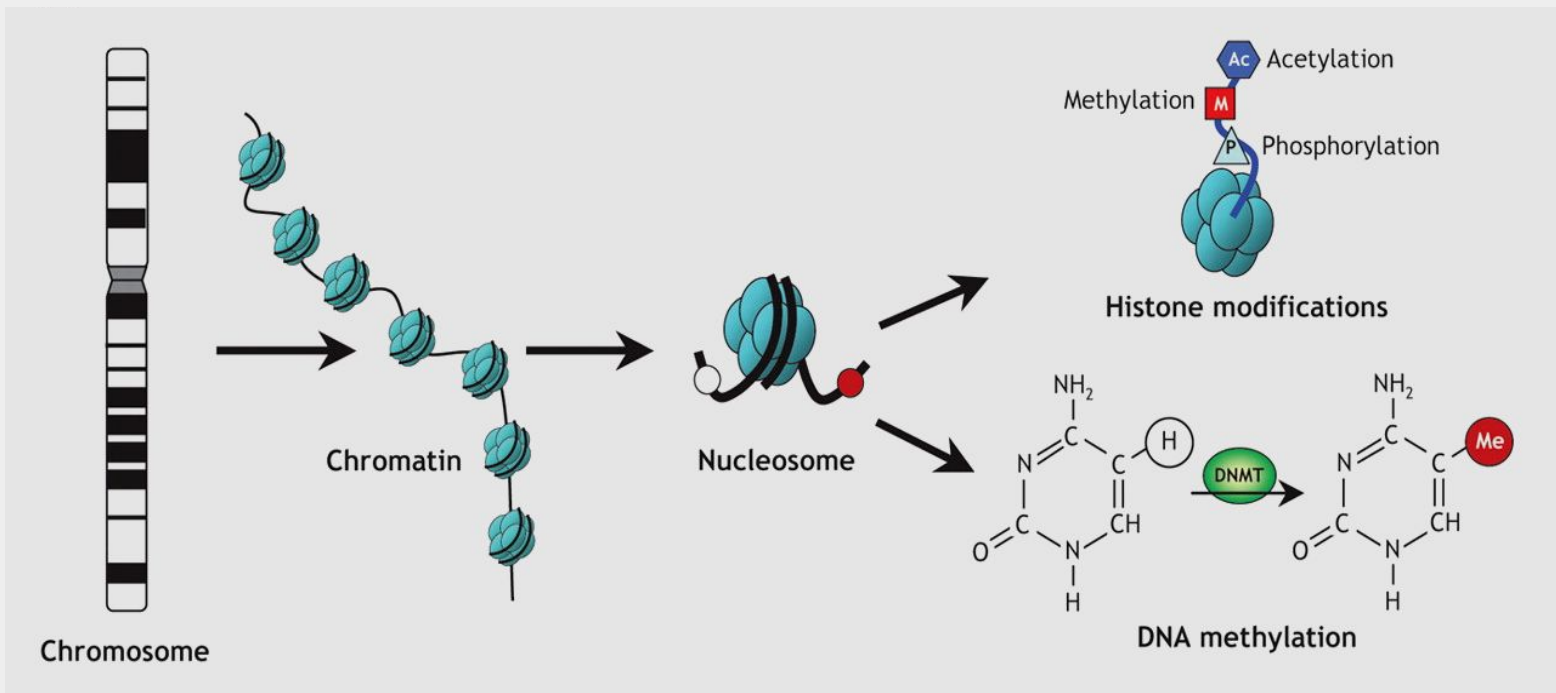
Изменения активности генов в зависимости от модификаций гистона H3

Красным отмечен инактивация, зеленым - активация

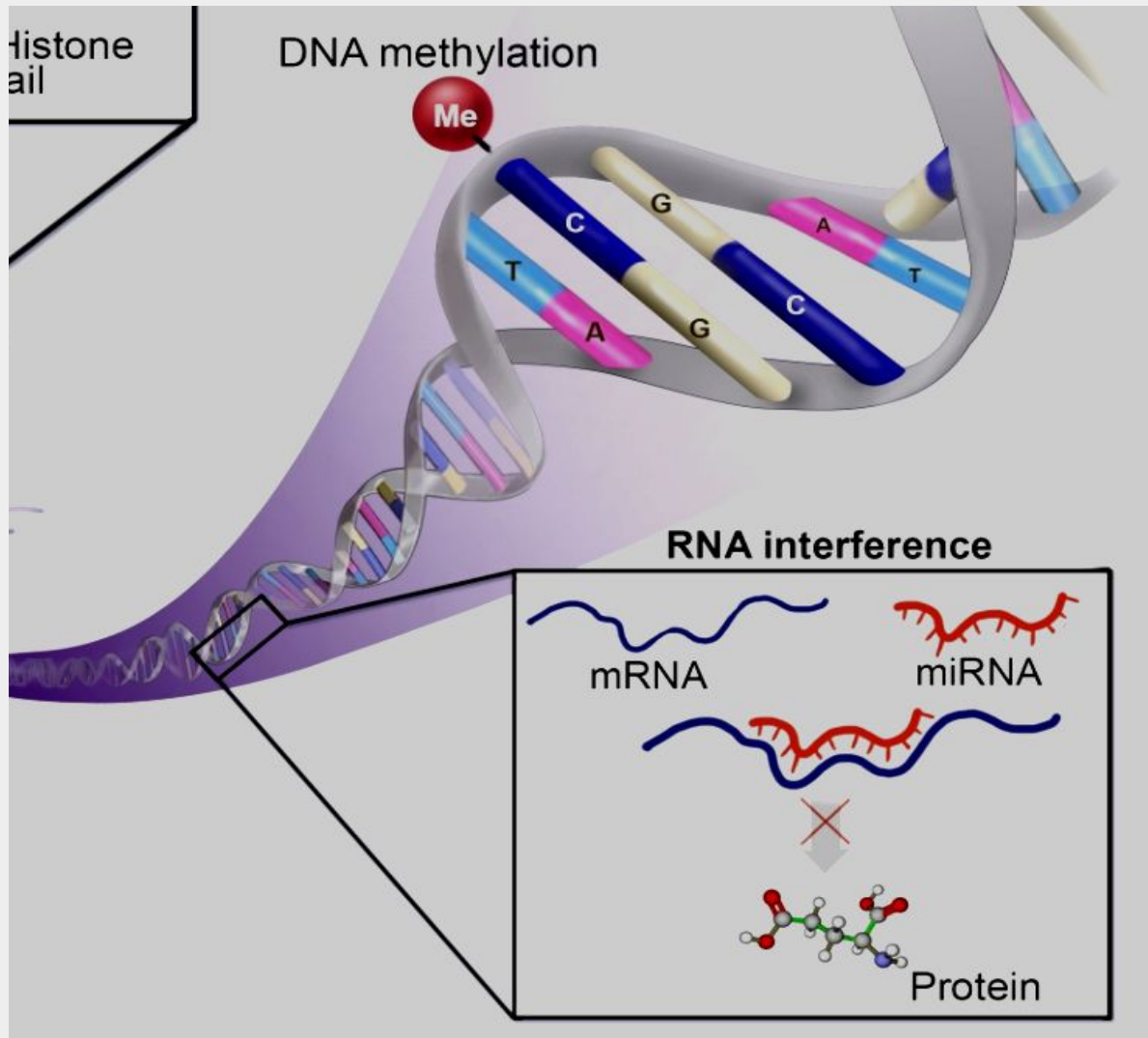


Метилирование ДНК и модификация гистонов

(метилирование, ацетилирование, фосфорилирование) определяют состояние хроматина (открытый или закрытый) и активность генов

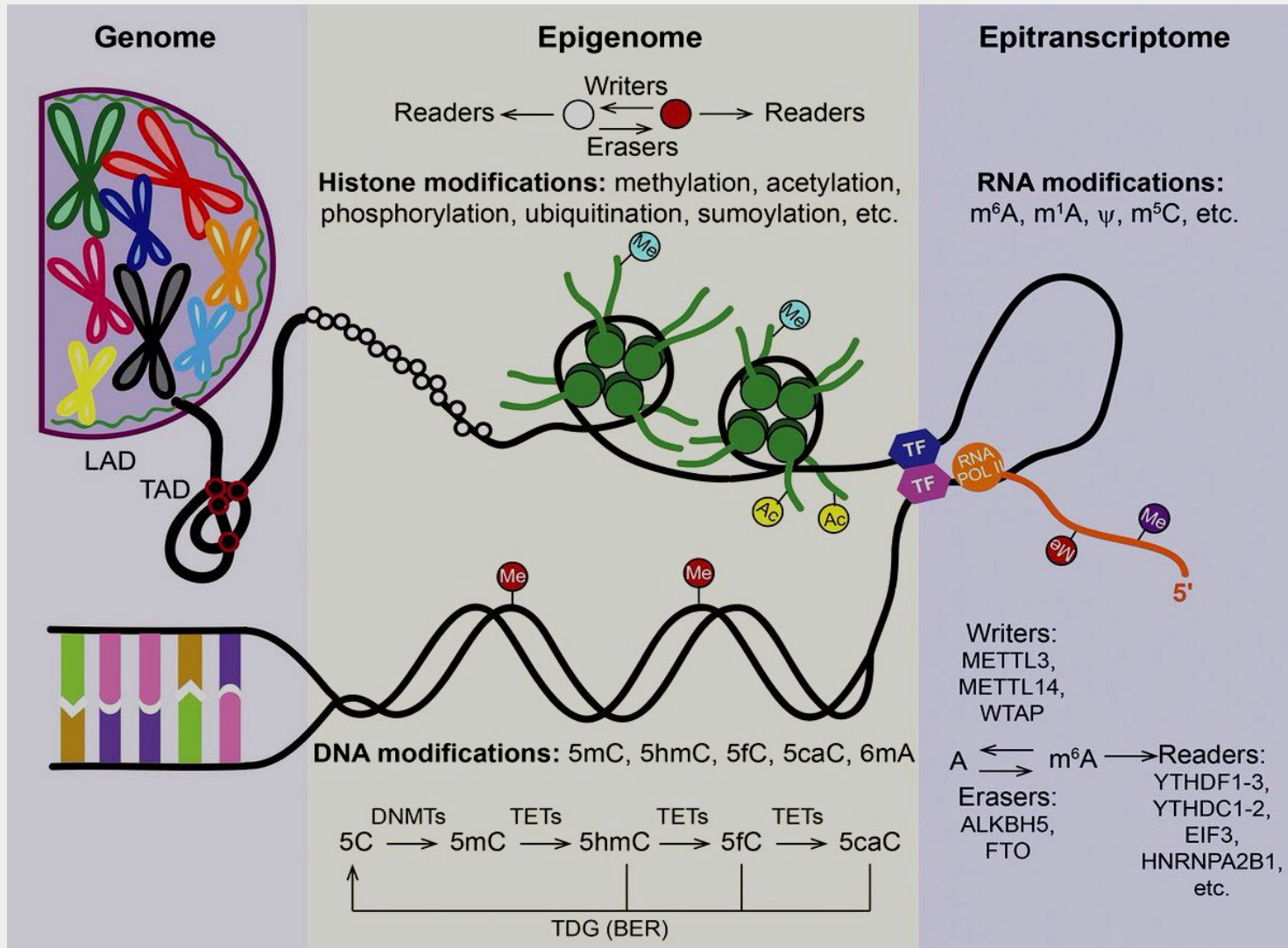


Эпигенетические нкРНК механизмы (обусловленные некодирующей РНК) РНК интерференция



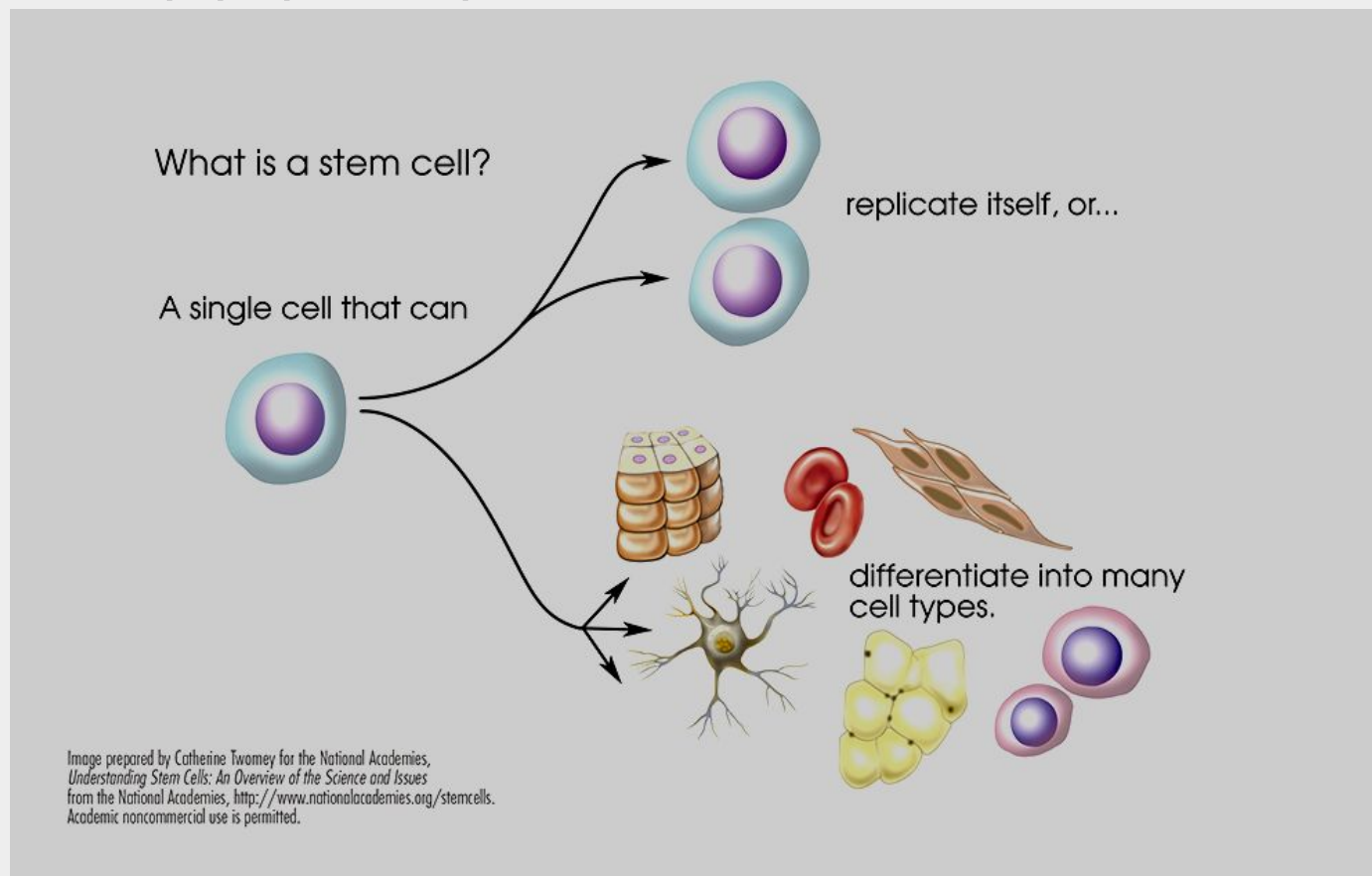
Эпигеном – эпигенетически измененный геном

Эпитранскриптом – эпигенетически измененный транскриптом (результат модификации РНК)



Эпигенетические механизмы определяют дифференцировку клеток – специализацию и приобретение специфических свойств. Превращение в определенный тип клеток

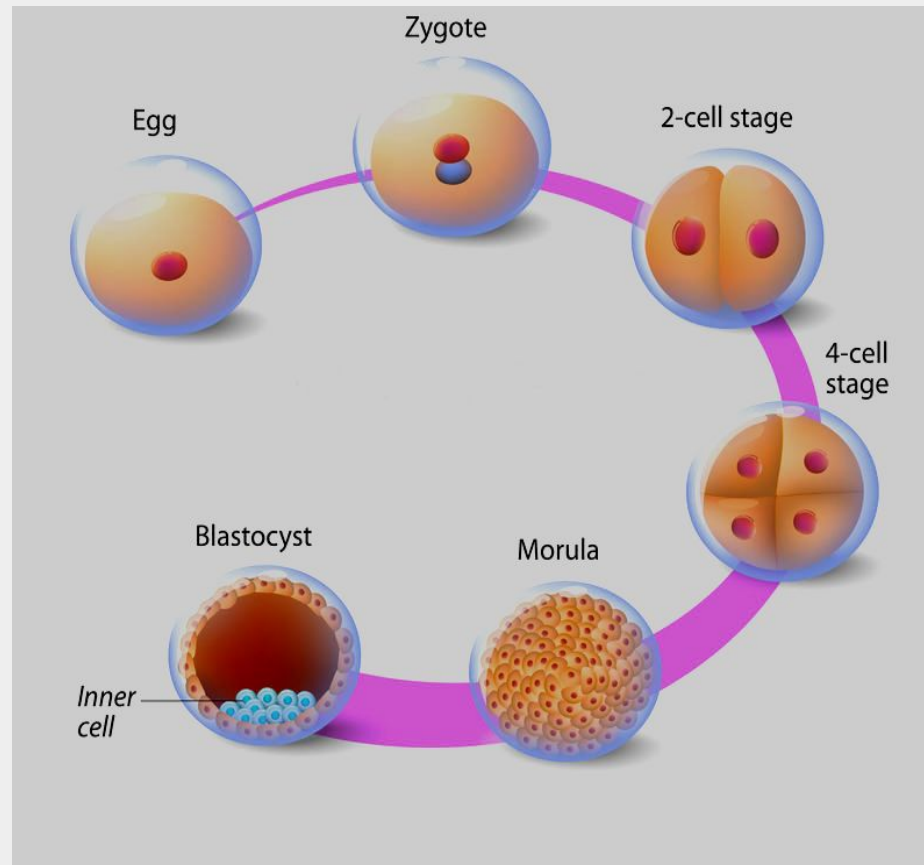
Дифференцированные клетки органов и тканей образуются из менее дифференцированных стволовых клеток



Дифференцировка в эмбриогенезе

Зигота и ранние бластомеры максимально недифференцированы, они могут развиваться в любом направлении – тотипотентны. Они имеют открытый минимально метилированный хроматин.

По мере дробления начинается дифференцировка – метилирование ДНК “закрывает” часть генов. Клетки внутренней массы бластоцисты специализированы для образования эмбриона, наружные клетки трофобласта – для образования хориона



Дифференцировка при гисто- и органогенезе - морфогенез

- Канализация (детерминация) развития определяется активацией определенной генетической программы под действием специфических регуляторных факторов – **морфогенов**.
- По мере развития “открытый” геном тотипотентных клеток “закрывается” – метилируются и необратимо блокируются **невостребованные генетические программы других направлений**.

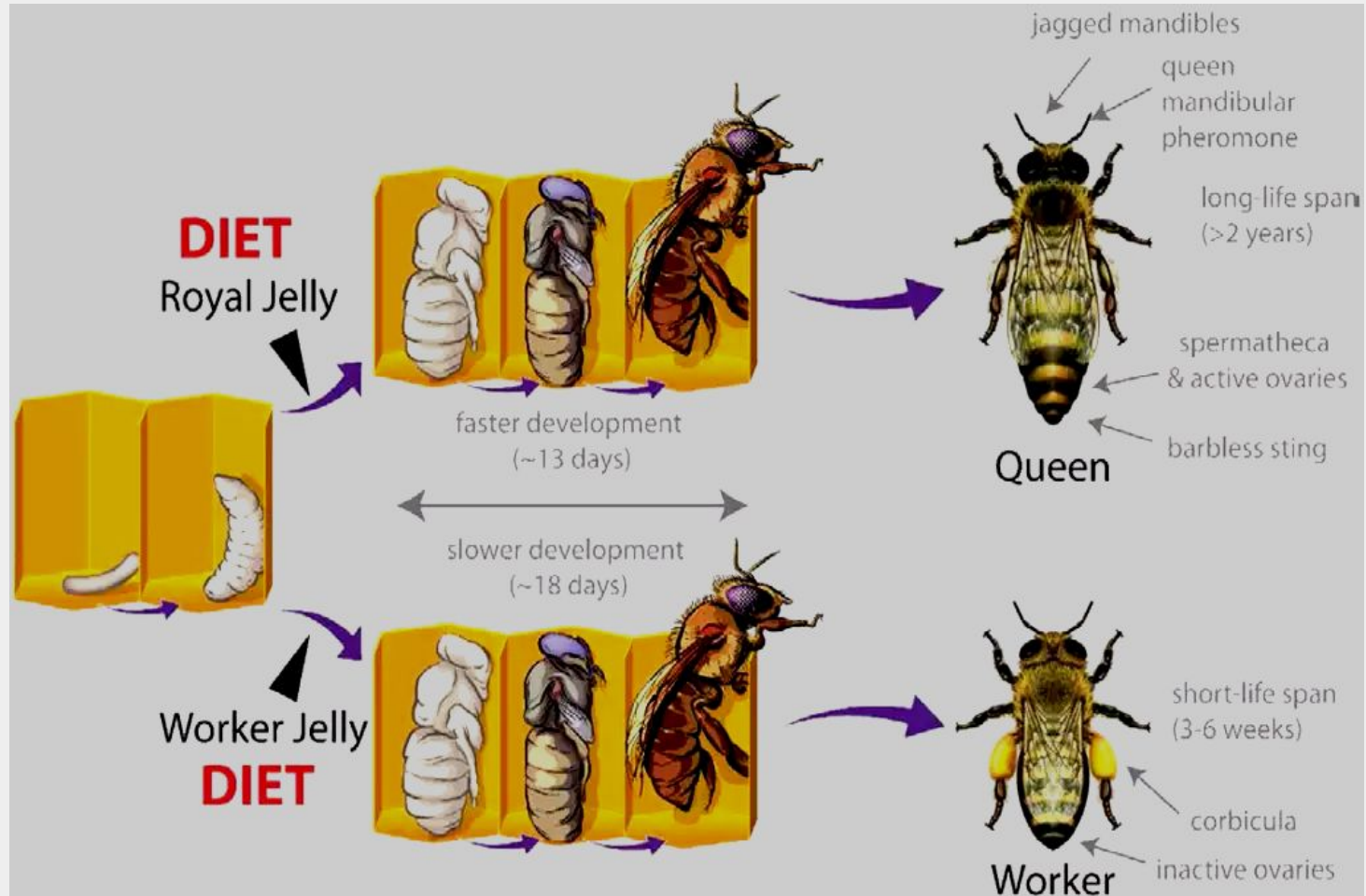
Метилирование ДНК воспроизводится в будущих поколениях клеток. Белок NP95 (Uhf1) распознает метилированную ДНК, метилтрансфераза¹ копирует метку на дочерних цепях ДНК при репликации.

- Морфогенез сопровождается различными клеточными процессами:
 - пролиферацией
 - миграцией
 - апоптозом
 - дифференцировкой
 - сортировкой

Все эти процессы определяются активацией или блокированием определенных генов – эпигенетическими механизмами

Условия среды влияют на эпигенетические изменения в процессе развития

Развитие рабочей пчелы и матки в зависимости от вскармливания



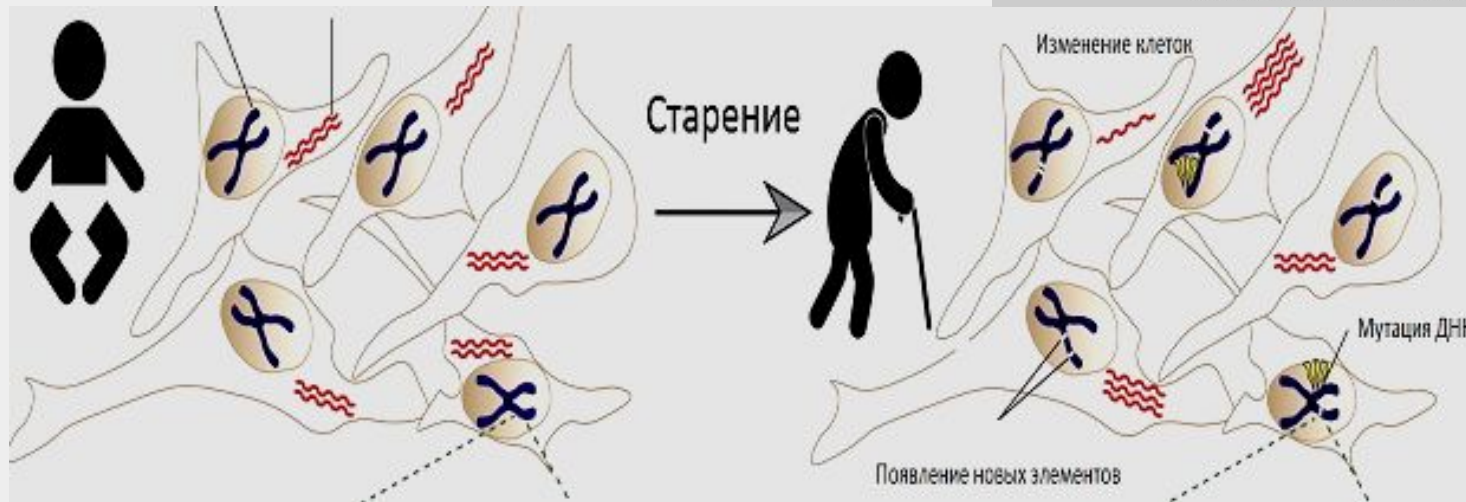
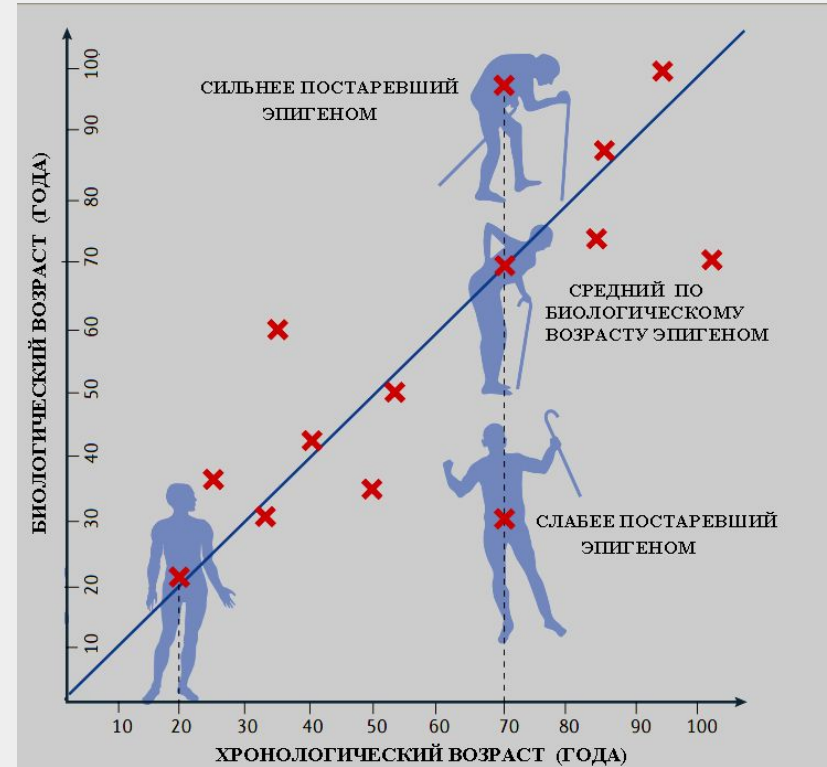
Эпигенетические механизмы

Определяют адаптацию к среде обитания



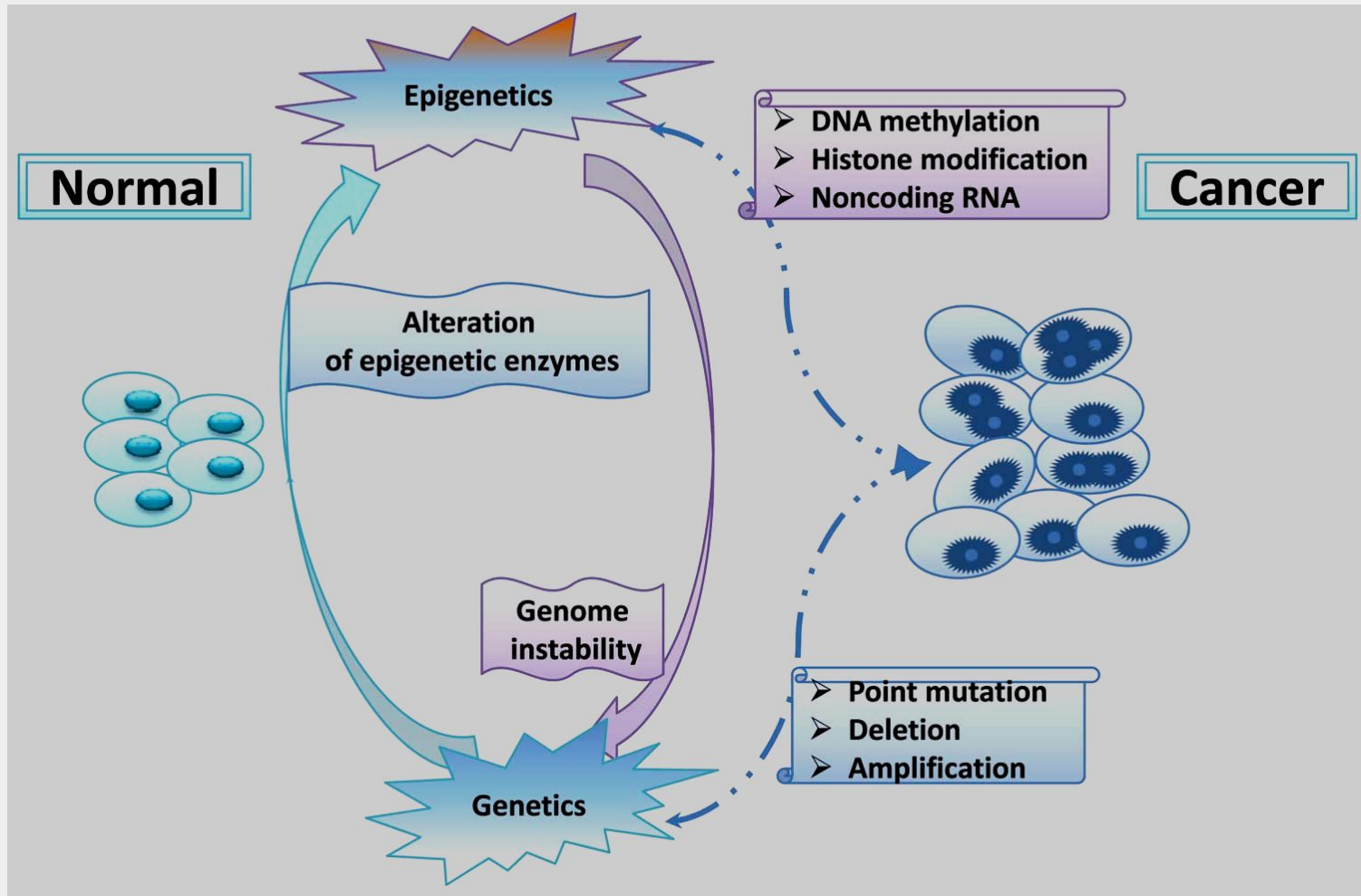
Эпигенетические изменения генома определяют старение

Определение метилирования ДНК являются одним из наиболее точных тестов оценки биологического возраста



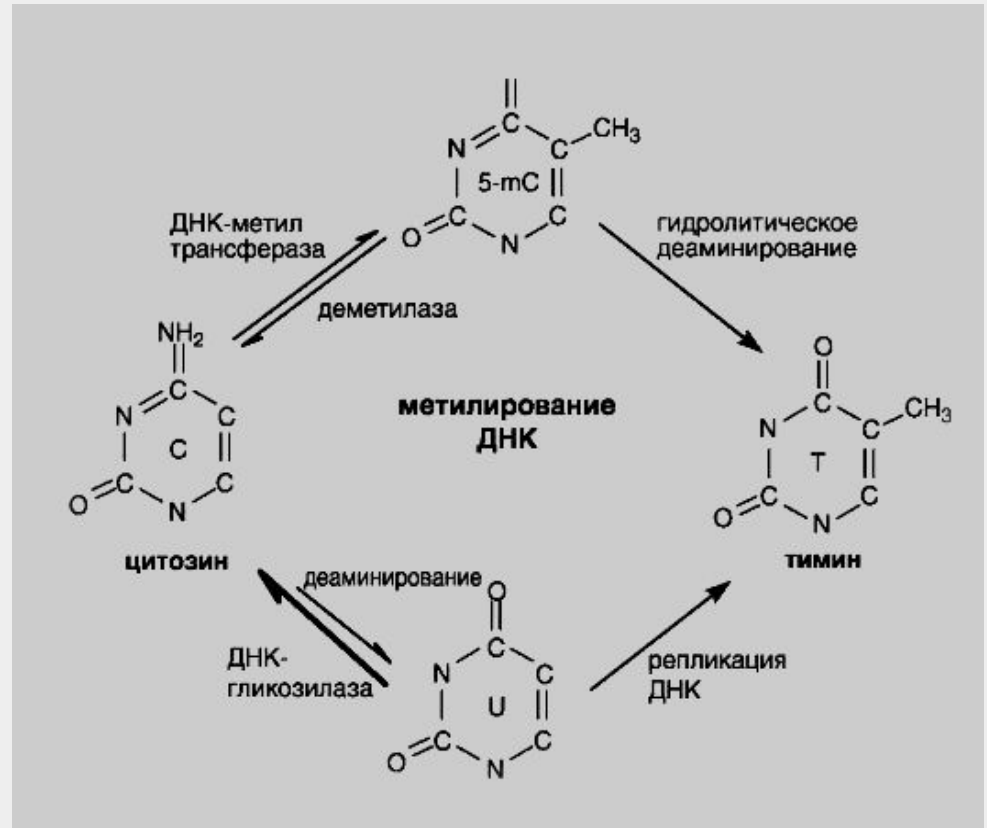
Эпигенетические изменения могут приводить к развитию рака

Мутации протоонкогенов и супрессоров, ведущие к раку, могут заменяться на эпигенетические изменения (активируются онкогены, выключаются антионкогены)

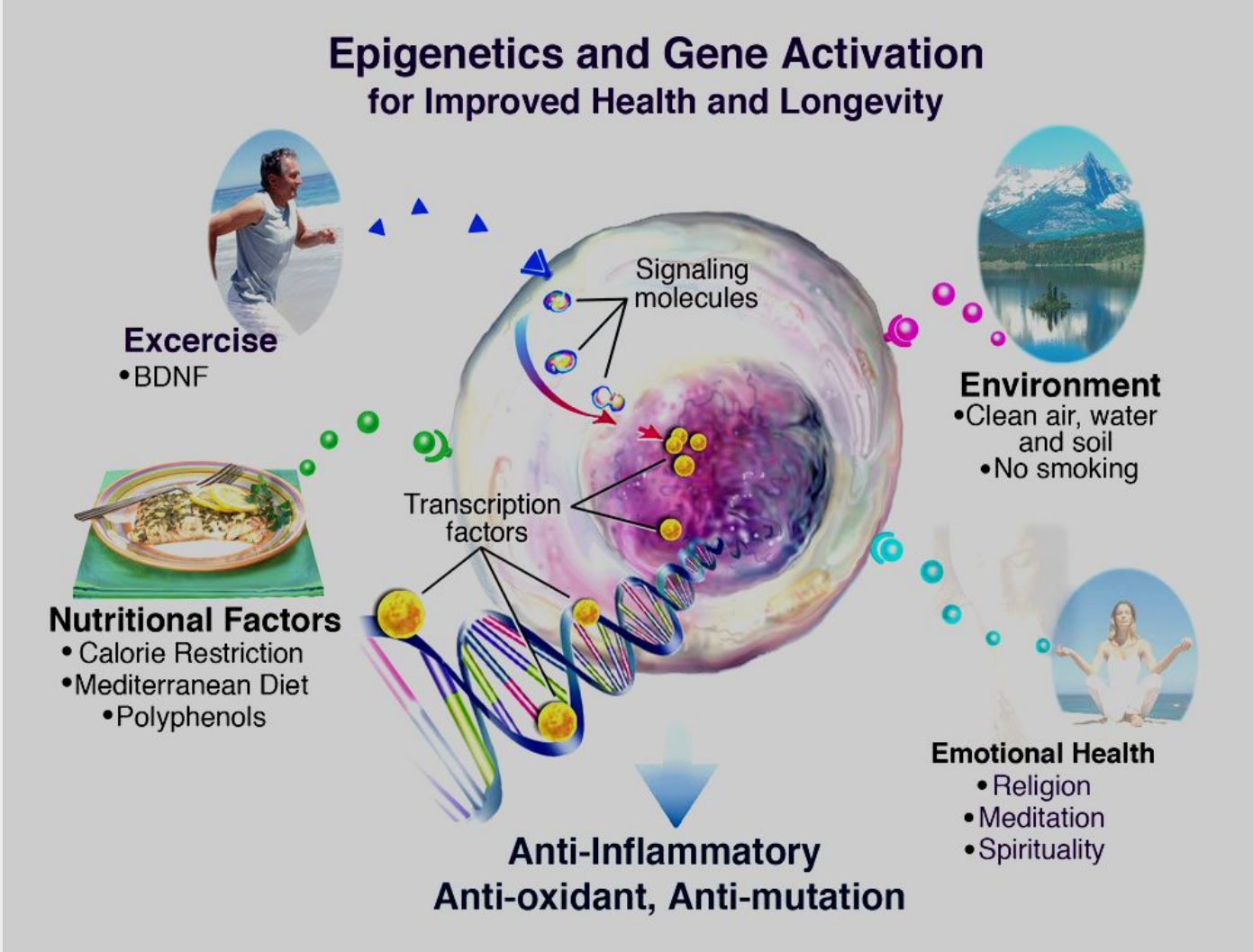


Эпигенетика и эволюция

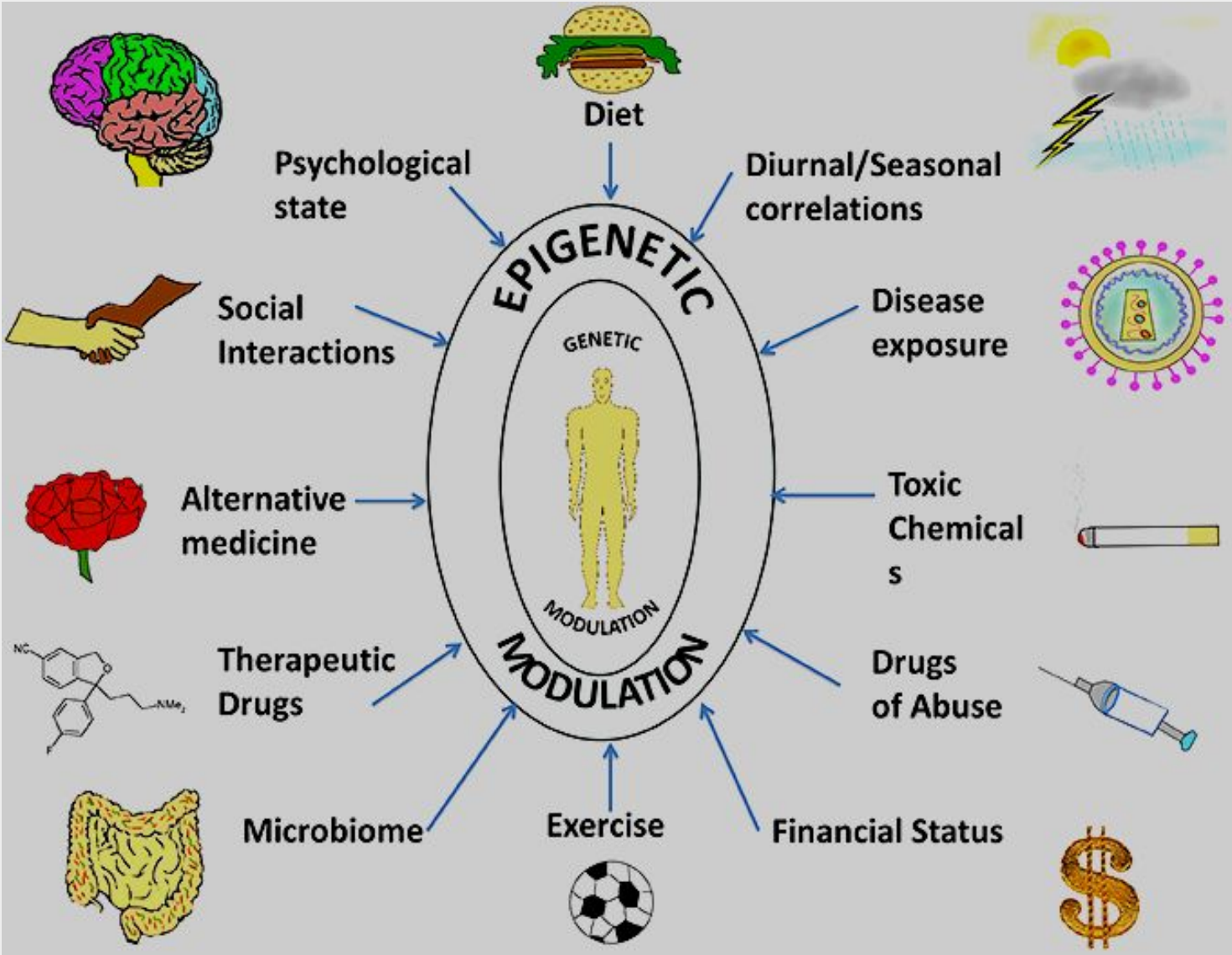
Эпигенетические изменения могут наследоваться. Метилирование ДНК резко увеличивает скорость мутирования (перехода метилцитозина в тимин), что, возможно, является одним из механизмов эволюционных изменений



Эпигенетические изменения зависят от условий среды – питания, образа жизни, социального статуса и т.д.



Влияние среды на эпигенетические изменения

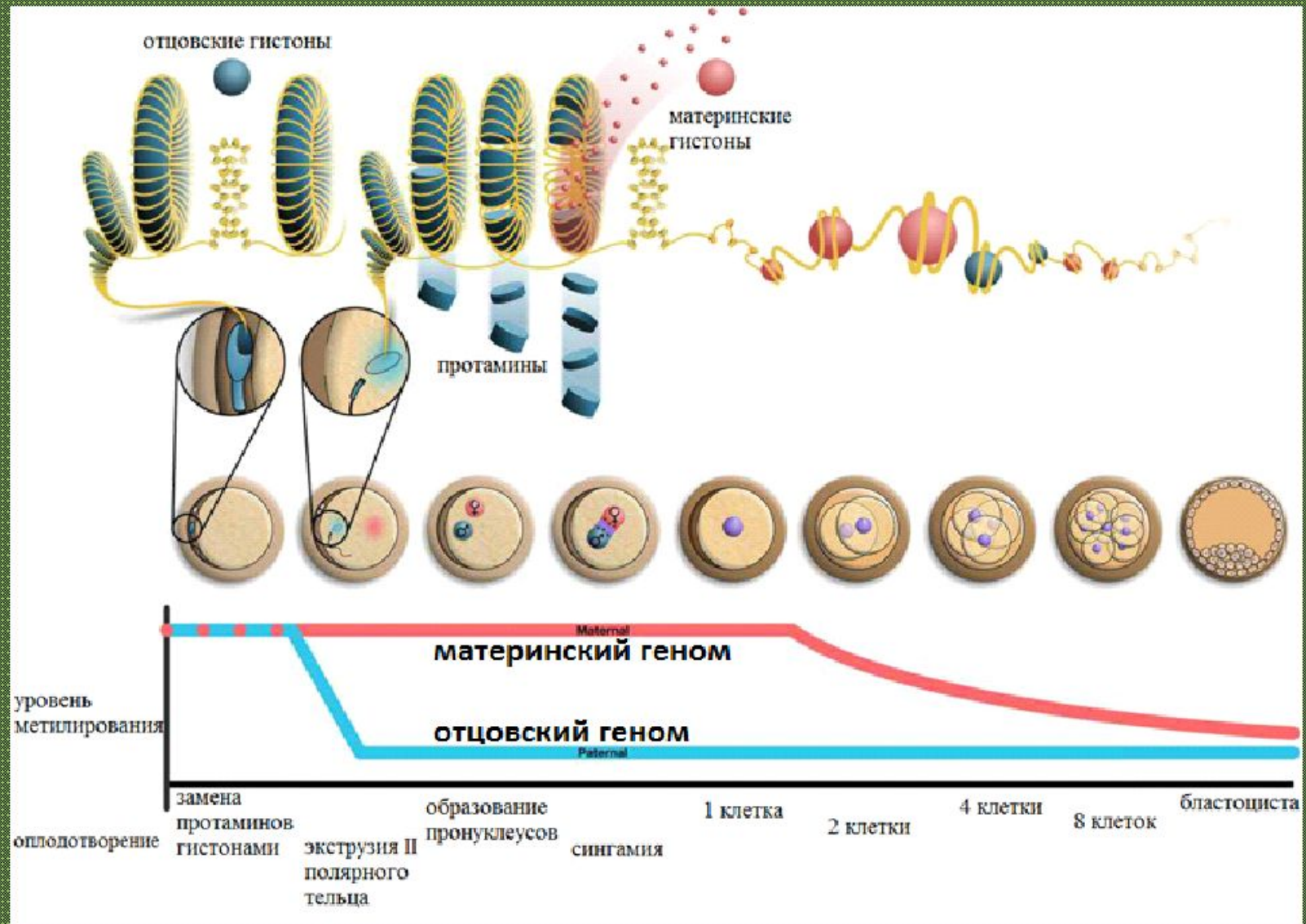


Перепрограммирование генома и ремоделирование хроматина

- В ряде случаев эпигенетические изменения могут быть изменены – перепрограммированы
- Перепрограммирование (ремоделирование) может изменить направление дифференцировки клеток
- Перепрограммирование после оплодотворения позволяет снять метильные группы, открыть хроматин и получить из высокоспециализированных гамет тотипотентную зиготу
- Перепрограммирование можно проводить искусственно - получать стволовые клетки из обычных соматических, и выращивать из них любые органы и ткани

Перепрограммирование (ремоделирование хроматина) после оплодотворения.

Отцовский геном деметируется активно, материнский – пассивно (разбавление метильной метки в 2 раза после каждого деления)



Дедифференцировка. Клонирование

Искусственное получение стволовых клеток

ТОТИПОТЕНТНЫХ



**репродуктивное
клонирование**

**Получение клонов
организмов**

плюрипотентных

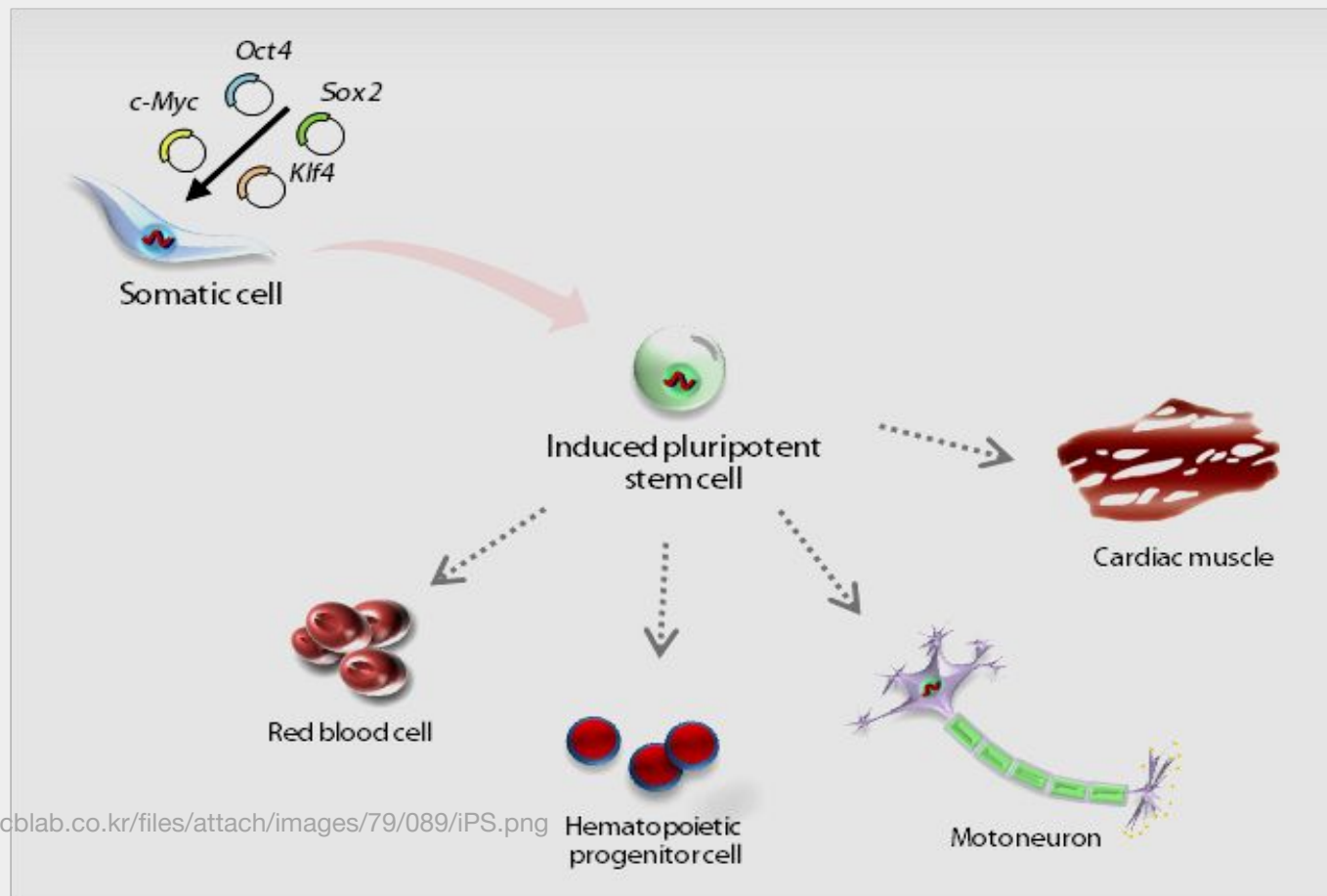


**терапевтическое
клонирование**

**выращивание органов и тканей
для регенерации**

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки (и-ПСК)

Получают из соматических действием коктейля Яманаки – комплексом из 4-х транскрипционных факторов, вызывающих перепрограммирование и дедифференцировку



Применение индуцированных плюрипотентных стволовых клеток

- Регенеративная терапия
- Испытание лекарств
- Моделирование заболеваний
- Генотерапия

