

(https://ic.pics.livejournal.com/svetlayagrfr/16962043/166626/166626_original.gif)

Эпигенетика

Ларионова М.К.

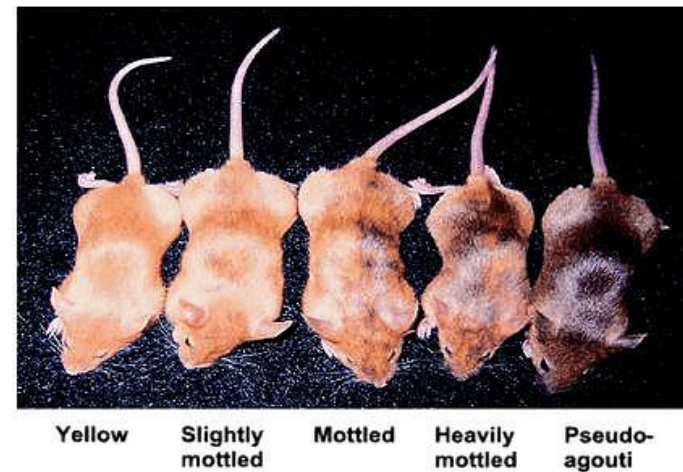
Наблюдения эпигенетических эффектов

В 1998 году Р. Паро и Д. Кавалли проводили опыты с трансгенными линиями дрозофил, подвергая их тепловому воздействию. После этого дрозофилы меняли цвет глаз, и этот эффект — уже без внешнего влияния — сохранялся у нескольких поколений. Как обнаружилось, хромосомный элемент Fab-7 передавал эпигенетическую наследственность в процессе как митоза, так и мейоза.



Глаза
дрозофил

В 2003 году американские ученые из Дюкского университета Р. Джиртл и Р. Уотерленд провели эксперимент с беременными трансгенными мышами агути (yellow agouti (A^{vy}) mouse), которые имели желтую шерсть и предрасположенность к ожирению. Они добавляли в корм мышам фолиевую кислоту, витамин B12, холин и метионин. В результате этого появилось нормальное потомство без отклонений. Пищевые факторы, выступавшие донорами метильных групп, путем метилирования ДНК нейтрализовали ген агути, вызывавший отклонения: фенотип их A^{vy}-потомства изменялся за счет метилирования CpG-динуклеотидов в локусе A^{vy}. Причем детеныши мышей агути, родившиеся нормальными благодаря пищевым добавкам, и сами рожали нормальных мышей, хотя питание у них было уже не обогащенное метильными группами.



Подопытные мыши из
лаборатории Рэнди
Джиртла

Голландская зима

- Ученые из Голландии и США в конце 2000-х годов обследовали пожилых голландцев, родившихся сразу после Второй мировой войны. Период беременности их матерей совпал с очень тяжелым временем, когда в Голландии зимой 1944–1945 гг. был настоящий голод. Ученым удалось установить: сильный эмоциональный стресс и полуголодный рацион матерей самым негативным образом повлиял на здоровье будущих детей. Родившись с малым весом, они во взрослой жизни в несколько раз чаще были подвержены болезням сердца, ожирению и диабету, чем их соотечественники, родившиеся на год-два позже (или раньше).
- Анализ их генома показал отсутствие метилирования ДНК именно в тех участках, где оно обеспечивает сохранность хорошего здоровья. Так, у пожилых голландцев, чьи матери пережили голод, существенно снижалось метилирование гена инсулиноподобного фактора роста 2 (ИФР-2), из-за чего количество ИФР-2 в крови повышалось. А этот фактор, как известно, имеет обратную связь с продолжительностью жизни: чем выше в организме уровень ИФР, тем жизнь короче.

Эпигенетика

- *Эпигенетика* - область генетики, изучающая механизмы наследственности и изменчивости, в основе которых НЕ лежит изменение первичной последовательности ДНК и РНК. (С.Г. Инге-Вечтомов 2004 г.)
- Название «эпигенетика» появилось в 1942 году, когда Конрад Уоддингтон, биолог из Англии, заложивший основы системной биологии, предложил этот термин как среднее между «генетикой» и аристотелевским «эпигенезом» — учением о последовательном эмбриональном развитии.
- Эпигенетическая регуляция – процесс, приводящий к изменению активности гена без изменений в его кодирующей последовательности, которое стабильно наследуется после исчезновения фактора, вызвавшего это изменение.

(<https://mipt.ru/dbmp/upload/65b/lecture10-arphlgoccp7.pdf>)

(<https://special.theoryandpractice.ru/what-is-epigenetics>)

Изменения



Генетические

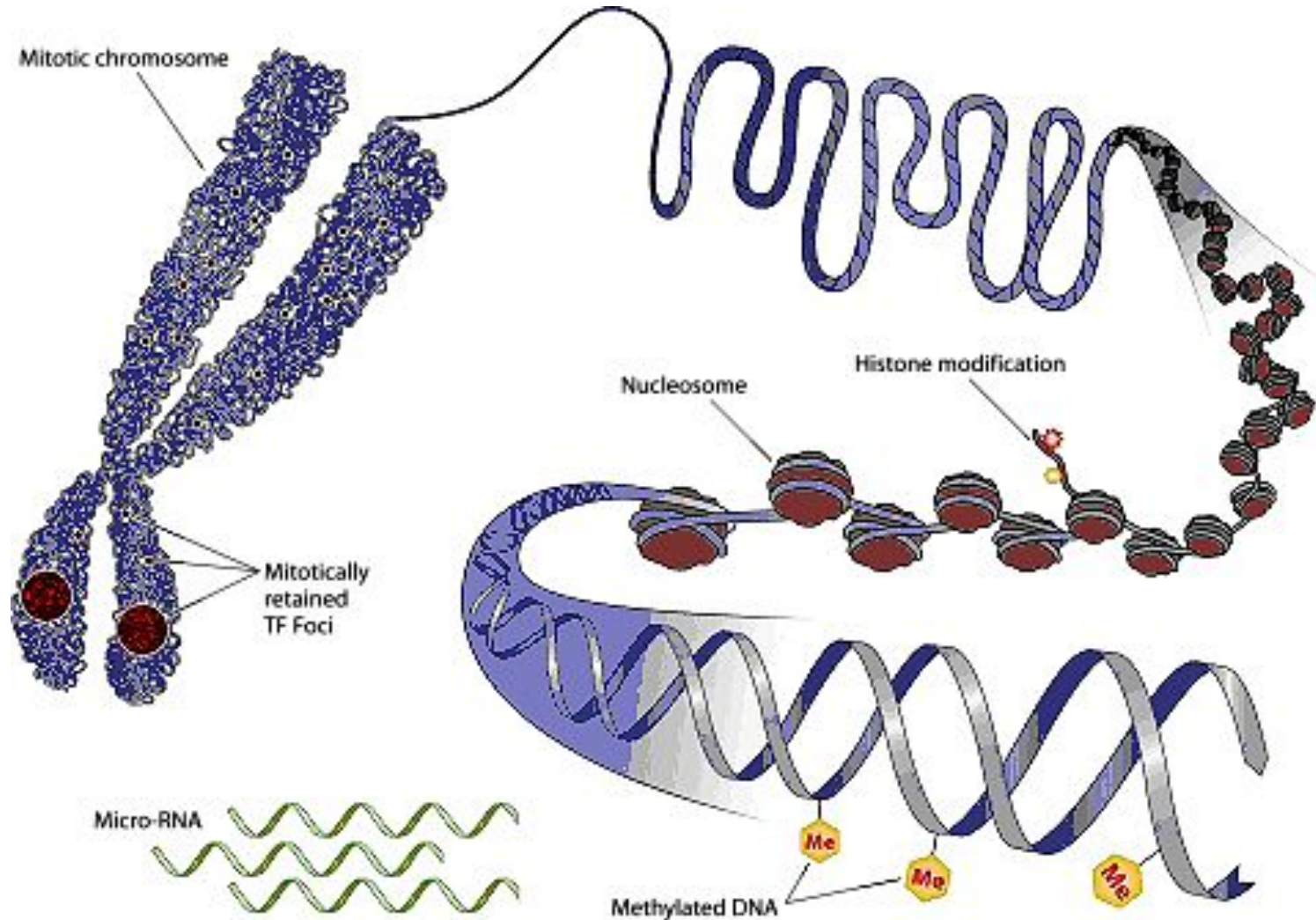
- Как правило необратимые (мутации)
- Изменения первичной структуры ДНК
- Стабильно наследуемые

Эпигенетические

- Как правило обратимые
- Не затрагивают изменений первичной структуры ДНК
- Бывают долговременные и кратковременные
- Множество взаимосвязанных механизмов

(<https://mipt.ru/dbmp/upload/65b/lection10-arphlgoccp7.pdf>)

Структура хроматина и механизмы эпигенетических модификаций



Основные пути эпигенетической модификации генома

- *Метилирование нуклеотидов* представляет собой ферментативный процесс присоединения группы —CH₃ к нуклеотидам — у млекопитающих это, в основном, цитозин в составе мотива CpG (цитозин—гуанин).
- *Ферментативные модификации гистонов* происходят быстро и часто, могут приводить как к активации ДНК, так и к подавлению активности определенных генов.
- *РНК-интерференция* - процесс подавления экспрессии гена на стадии транскрипции, трансляции, деаденилирования или деградации мРНК при помощи малых молекул РНК.

В 2006 году американские учёные Эндрю Файер и Крейг Мелло получили Нобелевскую премию в области физиологии и медицины за работы по изучению РНК-интерференции у нематоды *Caenorhabditis elegans*, опубликованные в 1998 году.
(<https://biomolecula.ru/articles/razvitie-i-epigenetika-ili-istoriia-o-minotavre>)

(Fire A, Xu S, Montgomery M, Kostas S, Driver S, Mello C (1998). «Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*». *Nature* 391 (6669): 806–11.)

Метилирование ДНК : основные функции

- Поддержание структуры хроматина и стабильности хромосом
- Сайленсинг повторенных и интегрированных чужеродных последовательностей
- Механизм защиты против эффектов встраивания чужеродной ДНК

высоко метилированы:

- Сателлиты и другие повторяющиеся последовательности
 - Транспозоны, провирусные копии
 - Последовательности, характерные для гетерохроматина
- Тканеспецифичное ненаследуемое долговременное подавление экспрессии генов на уровне транскрипции
 - Формирование профиля экспрессии, характерного для данного типа клеток

высоко метилированы:

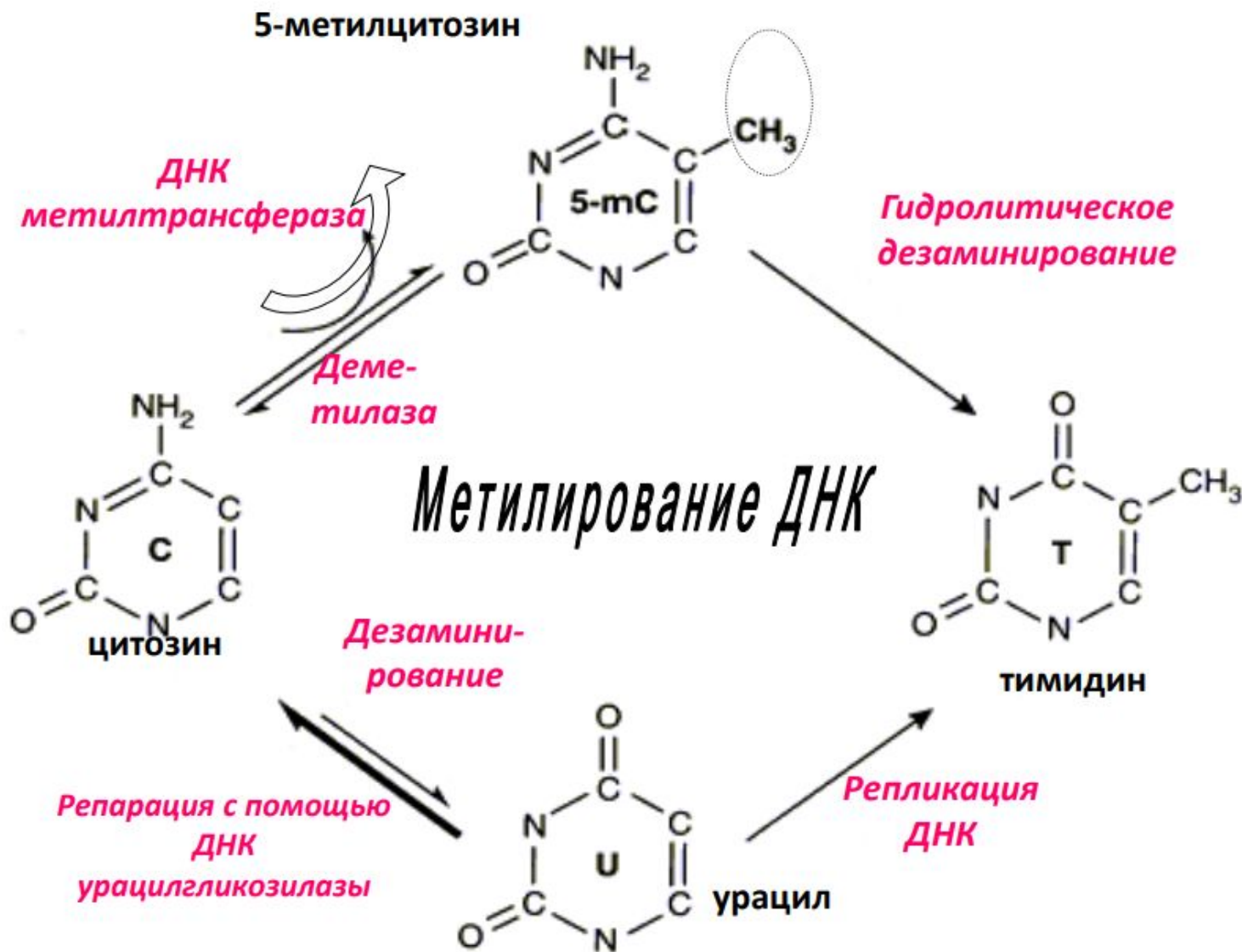
- Транскрипционно неактивные гены (в гаметях – все, кроме экспрессируемых гаметоспецифично)
- Гены “опухолевой инвазии” и другие онкогены
- Импринтированные гены

гипометилированы:

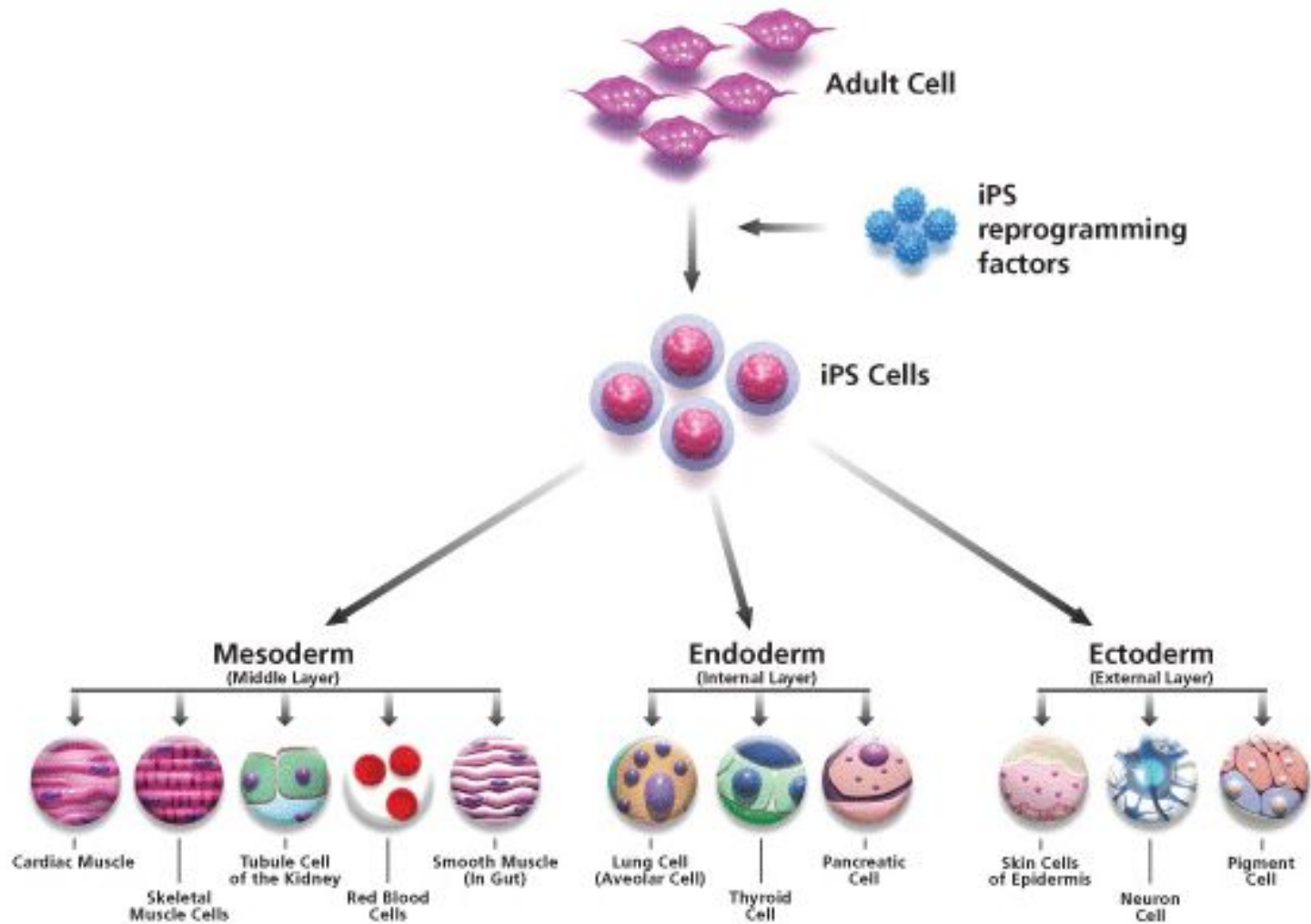
- транскрипционно активные гены

непосредственное влияние метилирования на уровень экспрессии гена далеко не всегда понятно

Схема метилирования и деметилирования цитозина



Дифференцировка индуцированных плюрипотентных стволовых клеток



Чем воздействовать на эпигеном?

- Регулярное употребление зеленого чая может снижать риск онкозаболеваний, поскольку в нём содержится вещество эпигаллокатехин-3-галлат, которое может активизировать гены — супрессоры (подавители) опухолевого роста, деметилируя их ДНК. Очень популярным в последние годы модулятором эпигенетических процессов является генистеин, содержащийся в продуктах из сои. Многие исследователи напрямую связывают содержание сои в рационе жителей азиатских стран с их меньшей подверженностью некоторым возрастным болезням.

(<https://biomolecula.ru/articles/epigenetika-nevidimyi-komandir-genoma>)

Петер Шпорк (нейрофизиолог):

«То, что клетки передают по наследству только свой геном, больше не отвечает научной действительности».

«Эпигенетические переключатели определяют, какие именно гены клетка в принципе может использовать, а какие — нет. Таким образом эпигеном создает грамматику, структурирующую текст жизни».

«Геном и белки функционируют как одна огромная библиотека: ДНК содержит тексты, а эпигенетические структуры выполняют функции библиотекарей, каталогов и указателей, распоряжающихся информацией и упорядочивающих ее».

«Долины эпигенетического ландшафта со временем только углубляются. Это означает, что в преклонных годах на наше здоровье порой гораздо сильнее влияет рацион нашей матери в период беременности, чем пища в текущий момент жизни. А смесь сигнальных веществ, поступавших в наш мозг за несколько месяцев до рождения и уже после нашего появления на свет, часто определяет личность сильнее, чем воспитание, которое мы получаем в течение многих последующих лет».

«Нам самим и нашим родителям в значительной мере предоставлено решать, куда направить свой геном — а возможно, даже геном своих ПОТОМКОВ».

(<https://special.theoryandpractice.ru/what-is-epigenetics>)

Спасибо за внимание!