

Часть III

**Механизмы репарации
ДНК**

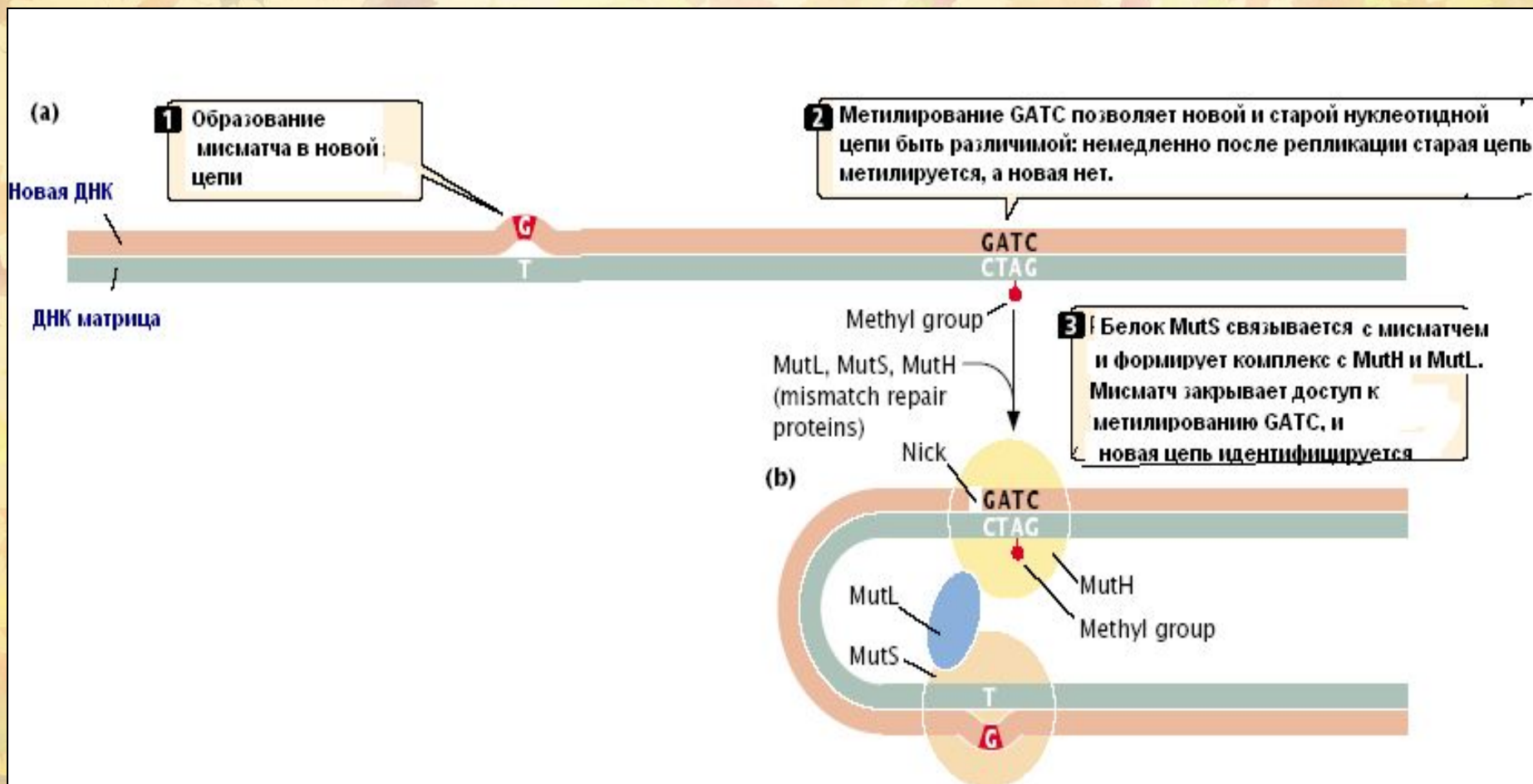
Механизмы репарации ДНК

Репарационная система	Тип репарируемого повреждения
Мисматч	Ошибки репликации, включая неверно вставленные основания, а также отставания цепи
Прямая	Пиримидиновые димеры и др. специфические повреждения ДНК
Экссизия оснований (BER)	Модифицированные или поврежденные основания, пиримидиновые димеры
Экссизия нуклеотидов (NER)	Повреждения ДНК, которые нарушают дуплекс, включая модифицированные или поврежденные основания, пиримидиновые димеры

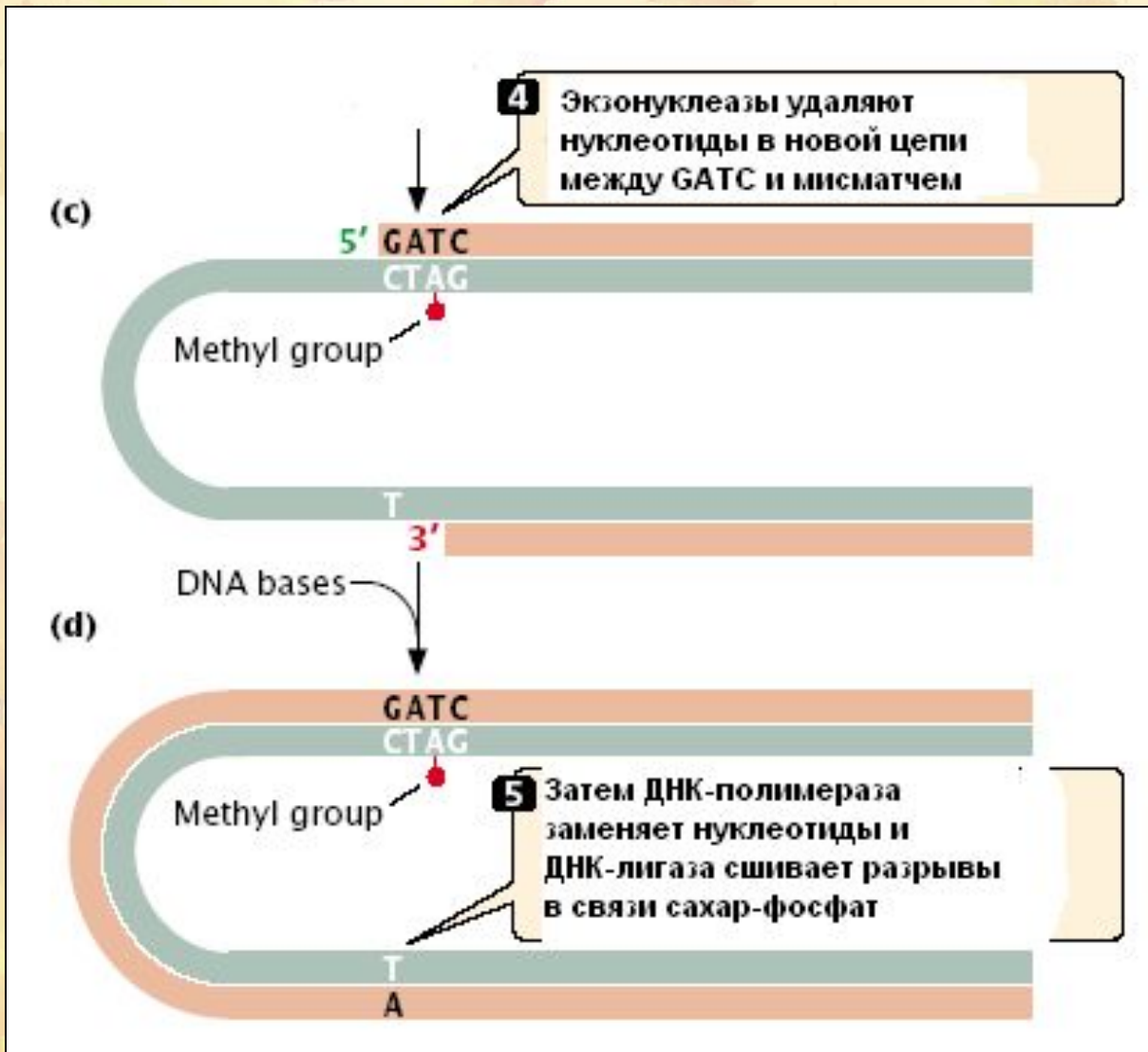
Объекты для изучения репарации

- *Escherichia coli*
- *Saccharomyces cerevisiae*
- *Caenorhabditis elegans*
- *Arabidopsis Thaliana*
- Мыши, крысы
- Клеточные культуры человека

1. 1. Мismatch репарация (MMR) Этапы 1 - 3



MMR. Этапы 4 - 5



А. Репарация мисматчей у бактерий

1. VSP- very short patch repair
2. Short patch repair
3. Long patch repair

VSP- very short patch repair – 1

- В основном удаляется Т из мисматчей G/T и C/T.
- MutS распознает следующие мисматчи:

G/T > T/C = CA > G/G = CA > A/A >> C/C

VSP- very short patch repair – 2

- MutY заменяет А из мисматчей С/А и G/A. Это адениновая гликозилаза, которая делает апуриновые сайты, распознаваемые эндонуклеазой. После чего запускается эксцизионная репарация.

MMR млекопитающих

- 9 генов:
- MLH1, MLH3, PMS1-2, MSH2-6

MSH – гомолог MutS

MLH – гомолог MutL

MSH2-6 гетеродимер репарирует 1bp инсерции-делеции

MSH2-3 гетеродимер репарирует 1-4 bp инсерции-делеции

MMR человека

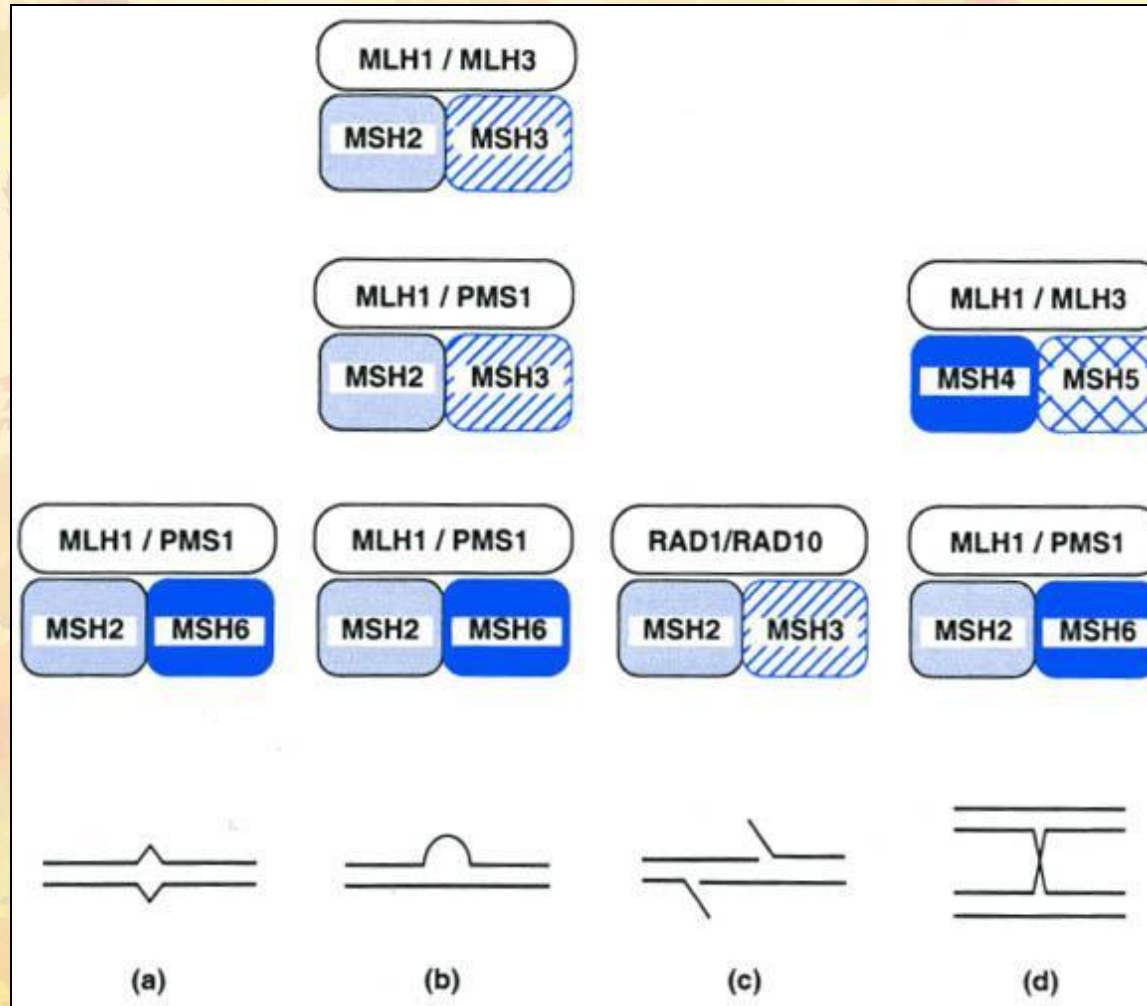
На примере болезни HNPCC (heredity non-polyposis colorectal cancer) в 1993-1994 гг. У человека найдено 6 белков MutS и 4 – MutL.

MMR человека

На примере болезни HNPCC (heredity non-polyposis colorectal cancer) в 1993-1994 гг.

- Пациенты с HNPCC имеют дефектную репарацию мисматчей (MMR).
- Наиболее часто мутируют человеческие гомологи MutS и MutL - hMSH2 и hMLH1.
- Последний может инактивироваться гиперметилированием.
- У человека MMR устроена сложнее и представлена, по крайней мере, 6-ю MutS и 4-я MutL гомологами

Комбинация генов при репарации мисматчей



Показатели риска заболевания раком (Standardized incidence ratios - SIRs) на основании популяционных и клинических исследований дефекта MMR

Tumor site	All MSI-H SIR (60)	Population-based SIR (60)	Clinic-based SIR (60)	Incidence per 100 000 (60)
Colon	6.1 (5.2–7.2)	4.3 (3.4–5.3)	9.6 (7.5–12.3)	5319
Gastric	4.6 (2.7–6.6)	3.3 (1.4–5.4)	7.1 (3.1–11.7)	614
Uterus	4.1 (2.9–5.6)	3.4 (1.9–4.8)	5.4 (3.1–7.9)	2440
Kidney	2.6 (1.4–4.0)	1.8 (0.5–3.3)	4.1 (1.5–7.1)	438
Lung	0.3 (0.2–0.5)	0.2 (0.0–0.4)	0.6 (0.2–1.1)	351
Ovary	2.0 (1.0–3.2)	1.6 (0.5–3.1)	2.6 (0.8–5.1)	714
Breast	0.5 (0.3–0.7)	0.4 (0.2–0.6)	0.6 (0.3–1.0)	1250
Hematopoietic	0.5 (0.2–0.8)	0.7 (0.2–1.1)	0.3 (0.0–0.7)	321
Pancreas	1.7 (0.7–2.8)	2.1 (0.8–3.8)	1.0 (0.0–2.7)	292
Prostate	0.3 (0.1–0.5)	0.3 (0.1–0.6)	0.3 (0.0–0.7)	292
Small bowel	7.6 (2.5–13.9)	9.7 (1.9–19.3)	3.6 (0.0–12.0)	175
Cervix	0.3 (0.1–0.5)	0.2 (0.0–0.4)	0.5 (0.0–0.9)	357
Bladder	0.4 (0.1–0.9)	0.3 (0.0–0.7)	0.8 (0.0–1.8)	146
Hepatobiliary	2.4 (0.6–5.0)	0.9 (0.0–3.2)	5.3 (0.0–11.7)	117
Ureter	9.0 (2.0–18.3)	10.0 (0.0–22.9)	6.8 (0.0–21.8)	117
Brain	0.7 (0.0–1.7)	0.7 (0.0–1.9)	0.6 (0.0–2.1)	88
Head/neck	0.3 (0.0–0.6)	0.4 (0.0–0.9)	N/A	88
Melanoma	0.3 (0.0–0.4)	0.2 (0.0–0.6)	N/A	58

Механизмы, осуществляющие вклад в специфичность клеточных типов, чувствительных к дефициту MMR

MECHANISMS CONTRIBUTING TO THE SPECIFICITY OF MMR DEFICIENT CARCINOGENESIS

High Proliferation Rates

GI Epithelium
Blood Leukocytes
Non-melanotic dermal epithelium?

Cell Type Specific Mutator Targets

GI Epithelium (TGFR2, BAX, APC)
Endometrium (BAX, MSH6, PTEN)?

Immune Surveillance

Lymphocytes

Cell Type Specific Apoptotic Pathways

GI Epithelium?
Endometrium?
Ovary?

MMR-Environmental Toxin Exposure

GI Epithelium
GU epithelium

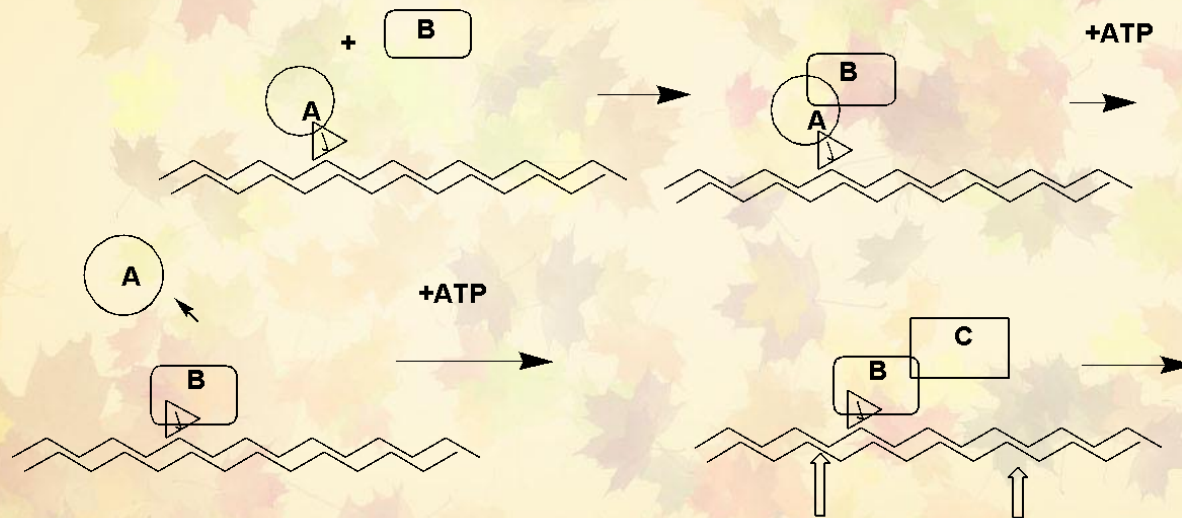
Mode of Inheritance

(Germline Recessive vs. Somaticly acquired MMR Deficiency)
Lymphocytes
Monocytes

Rapid Acceleration/Deceleration of Proliferation

Endometrium?
Ovary?
GI epithelium?
Non-melanotic dermal epithelium?
Blood leukocytes?

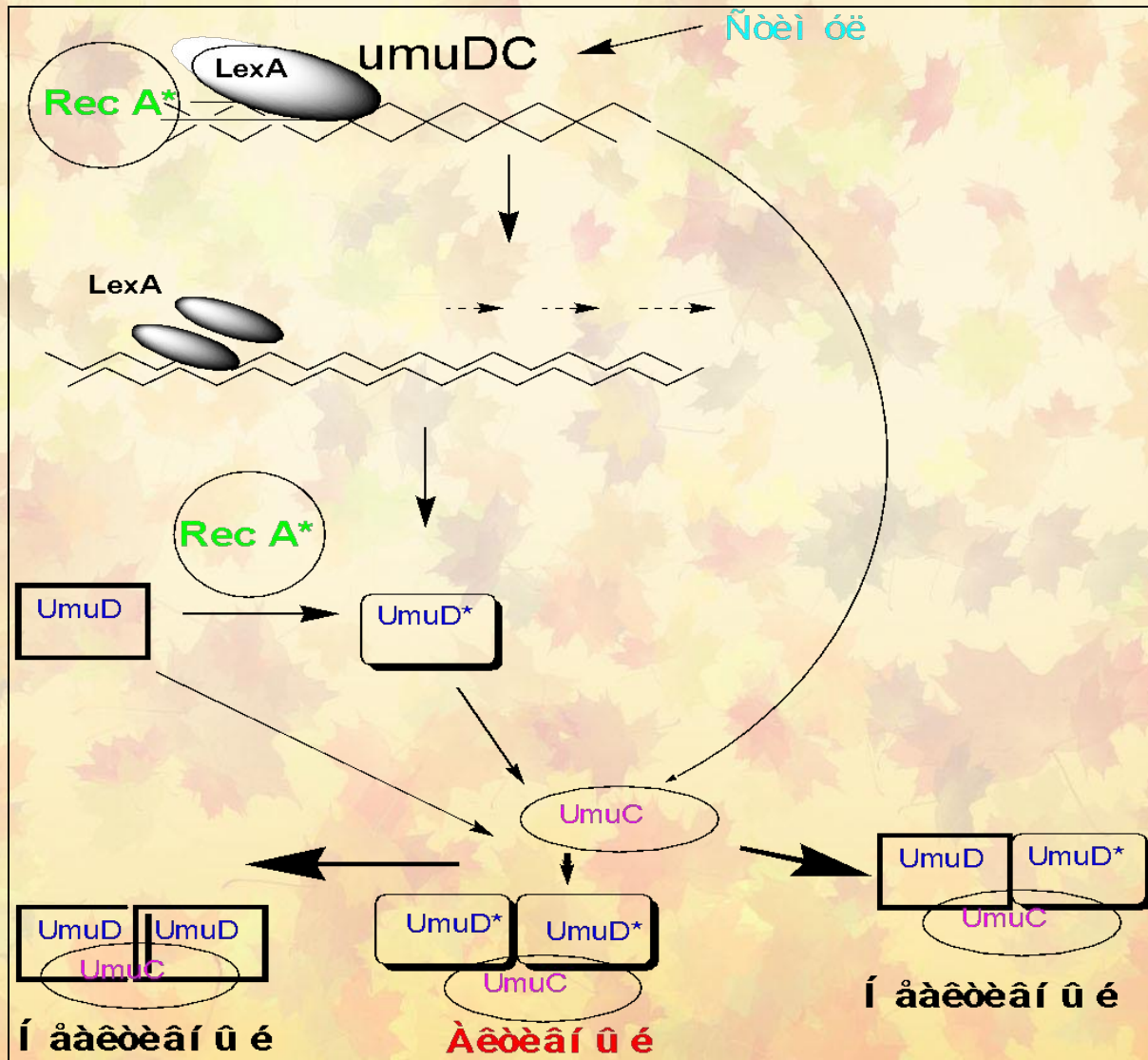
1. 2. UVR репарация



Надрез с каждой стороны

→ UVRD-гликозилаза освобождает ДНК между 2-мя разрывами, вырезает поврежденный участок. ДНК полимераза 1 (III, III) завершает синтез.

SOS-мутагенез у бактерий



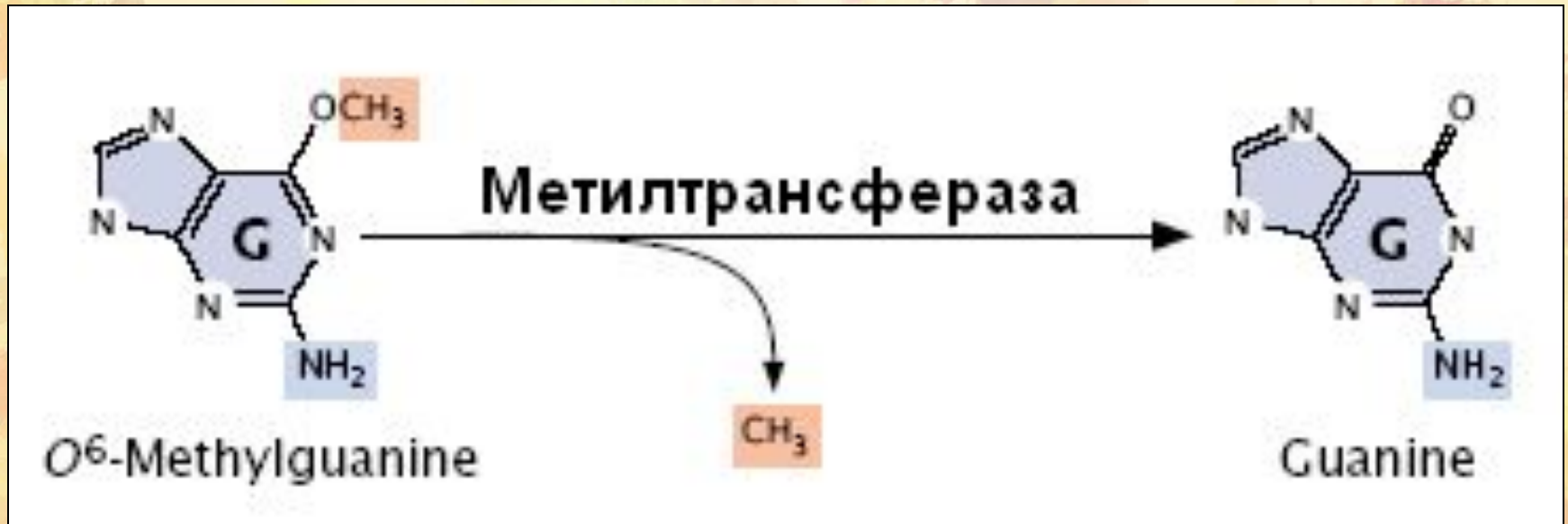
2. Прямая репарация

Репарируются O6-метилгуанин и O4-метилгуанин ферментом МТаза (MGMT).

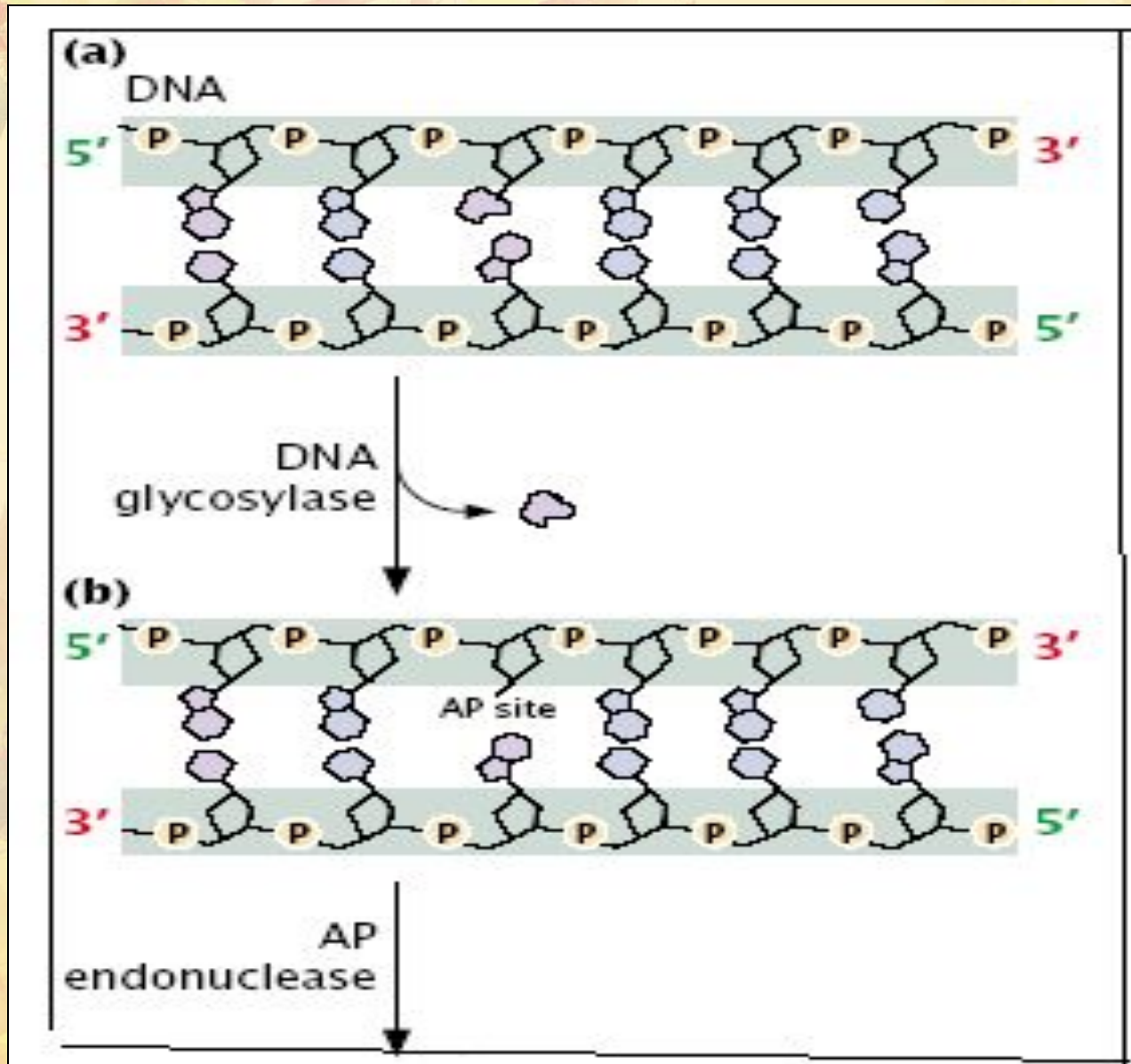
У *E. coli* 2 фермента (гены *ada* и *ogt*).

Если нет активности, то O6-мГ может спариваться с Т, тогда GC → AT. В случае O4-мГ транзиция – AT → GC

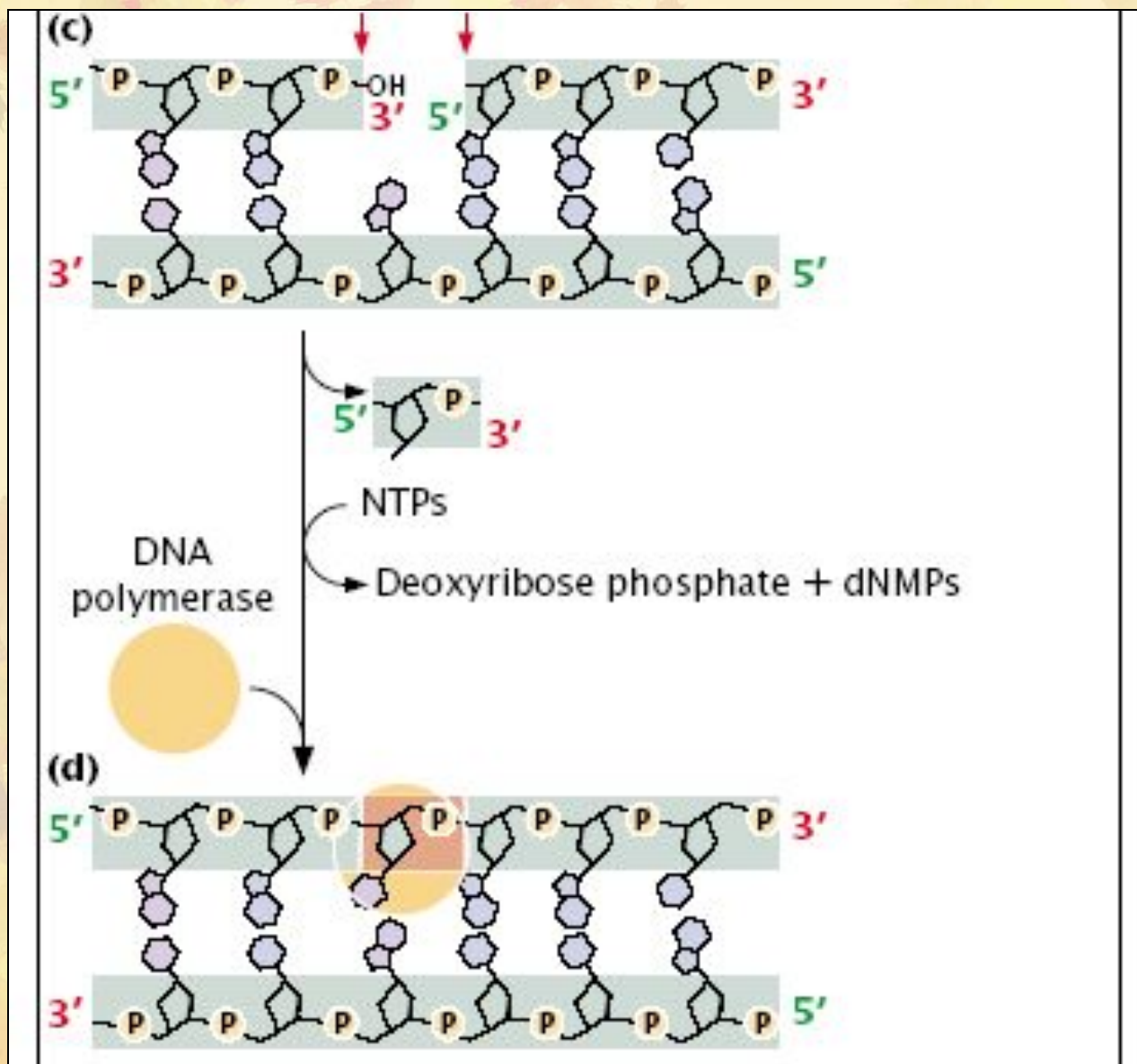
Пример реакции



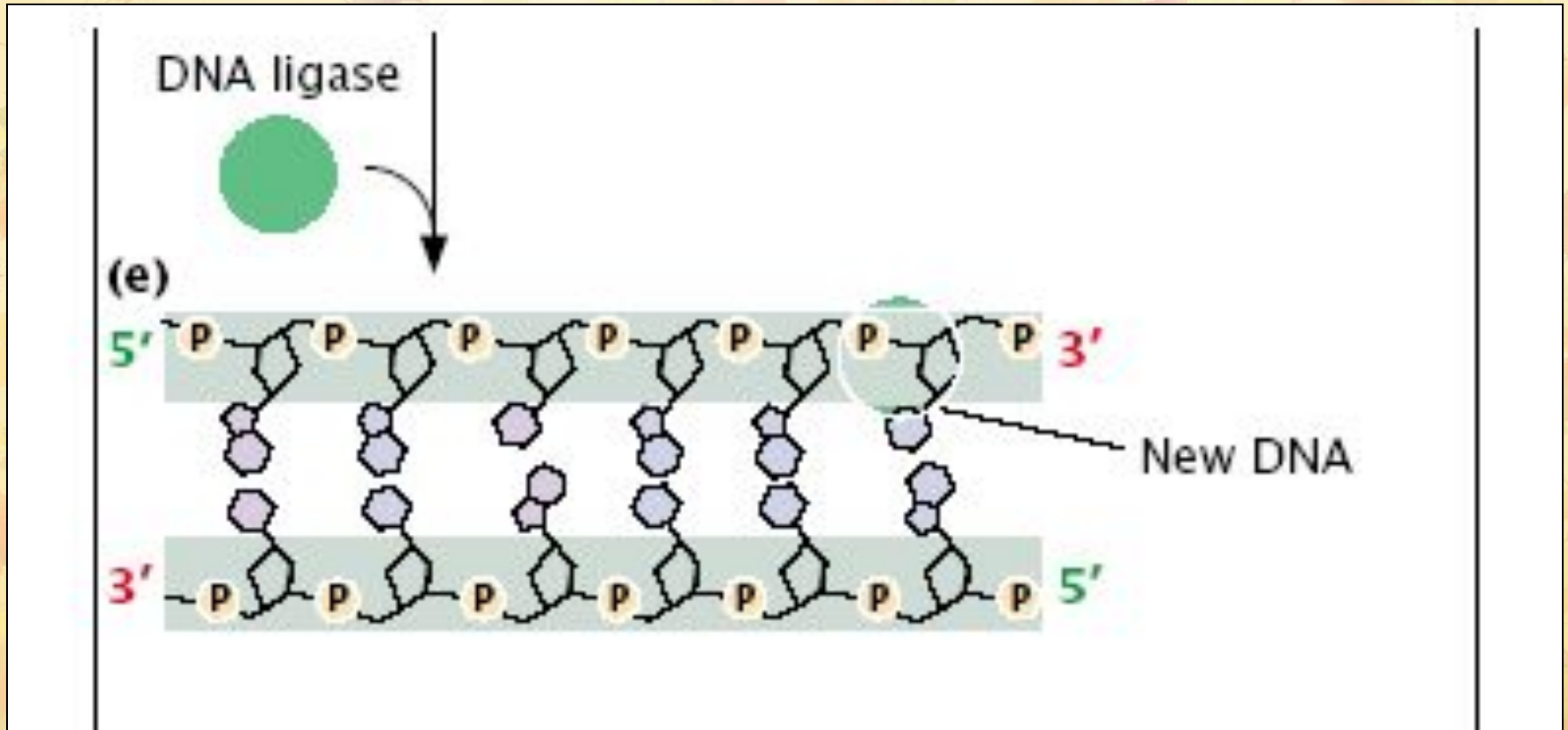
3. BER-репарация. Этапы 1-2



BER-репарация. Этапы 3-4



BER-репарация. Этап 5



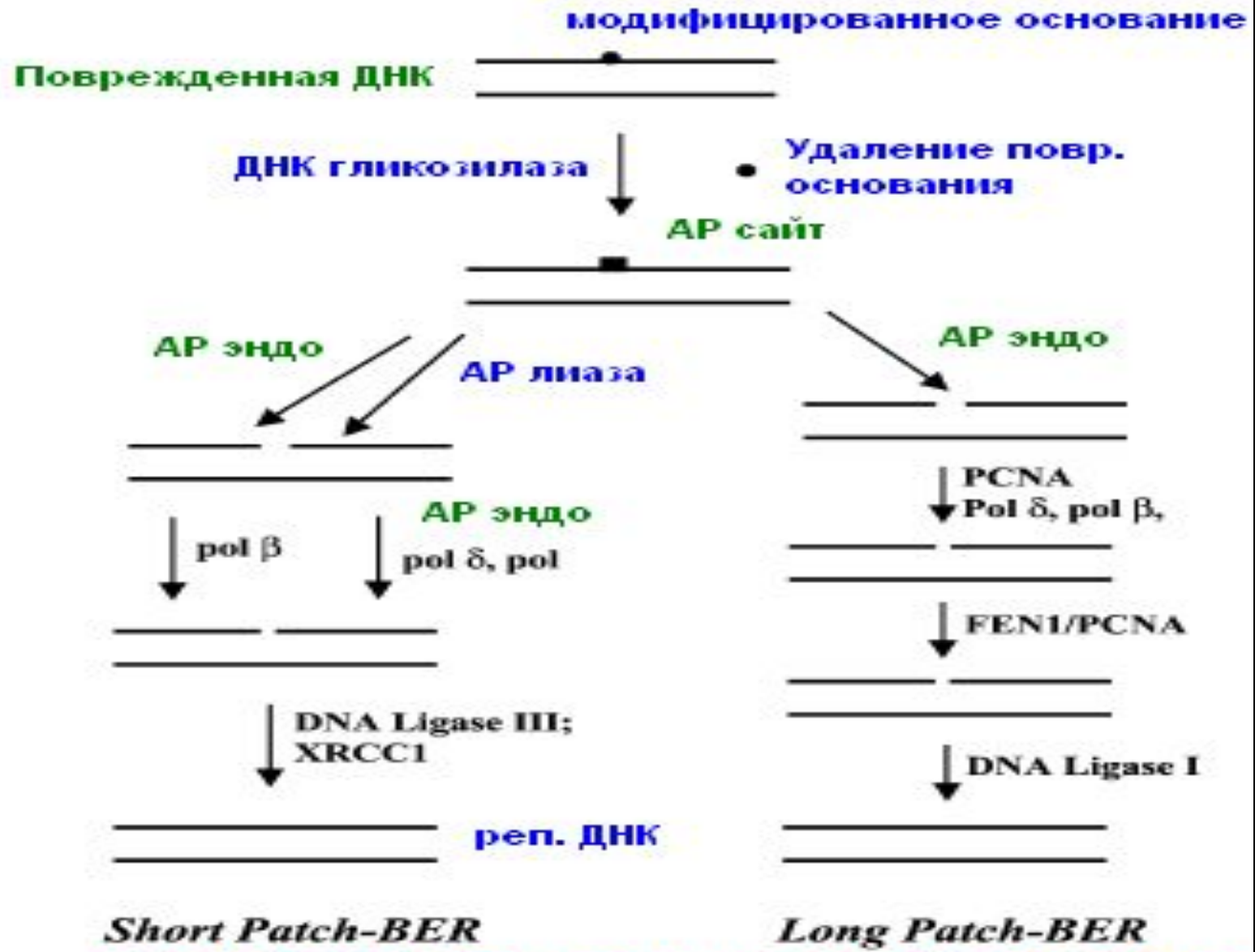


Иллюстрация различных путей BER

4. NER-репарация

- 1. TCR – transcription coupled repair (преимущественная репарация транскрибируемых цепей гена)
- 2. GGR – global genome repair (оставшаяся часть генома)

NER репарирует многочисленные повреждения ДНК.

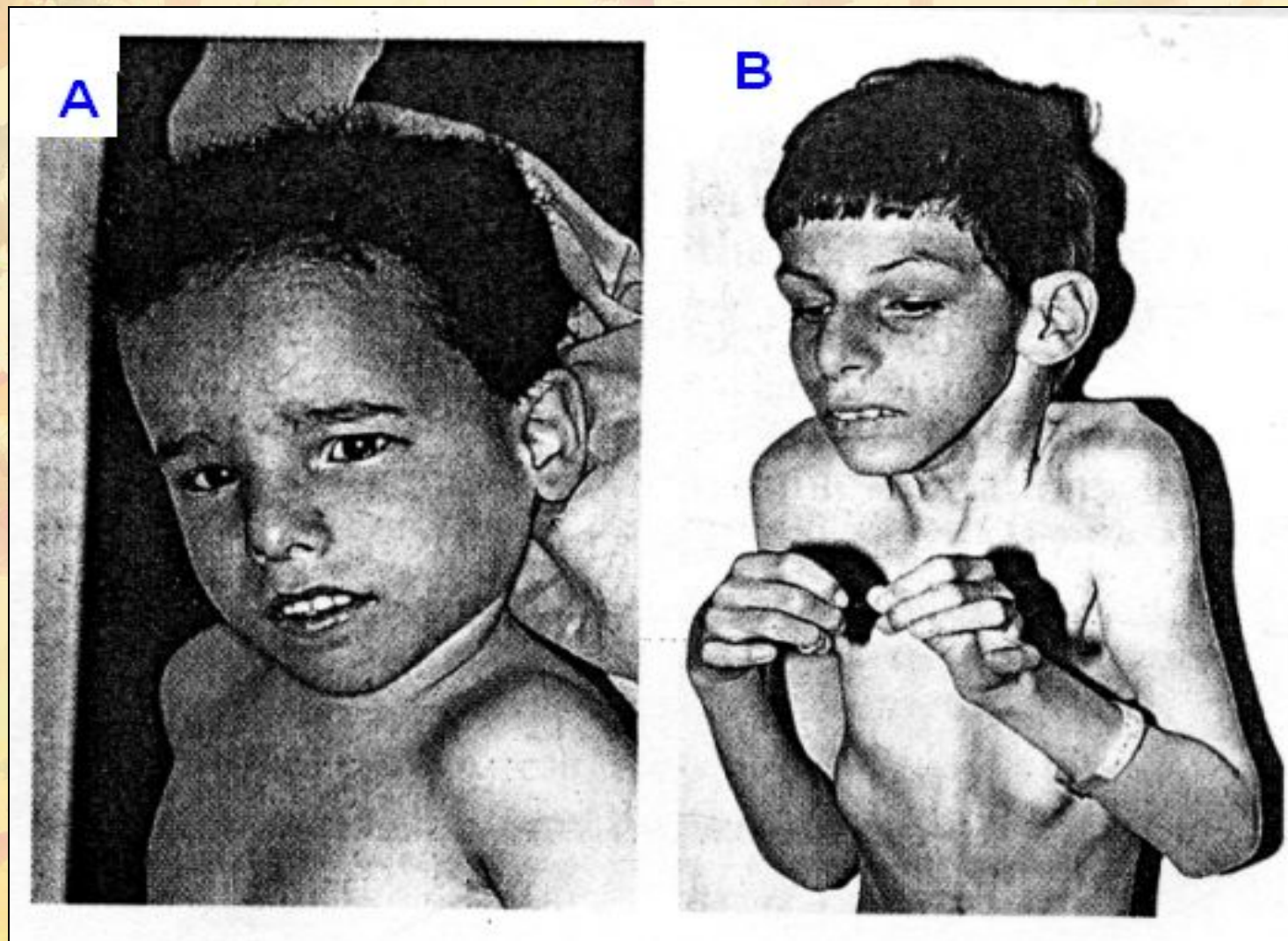
В процесс вовлечены продукты более 30-ти генов.

Больные пигментной ксеродермой

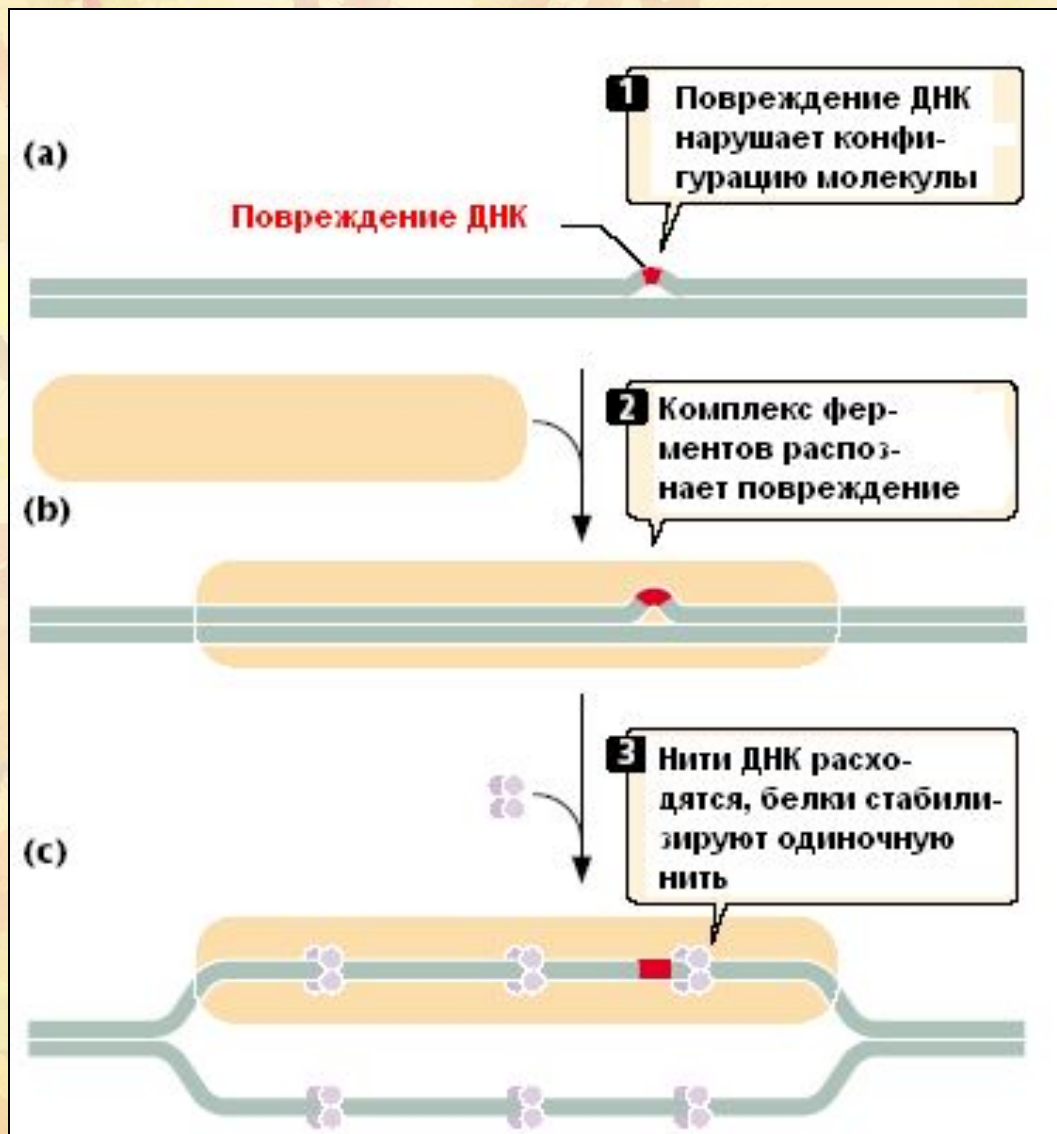


Выявлена в 1968 г. Дефект одного из 7 или более XP генов

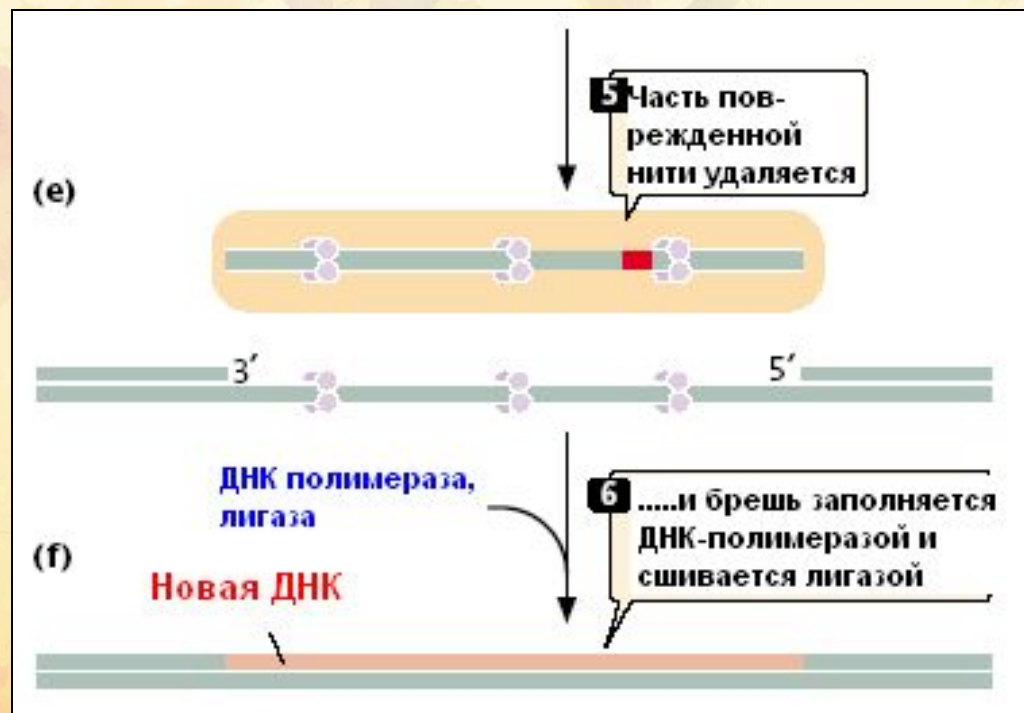
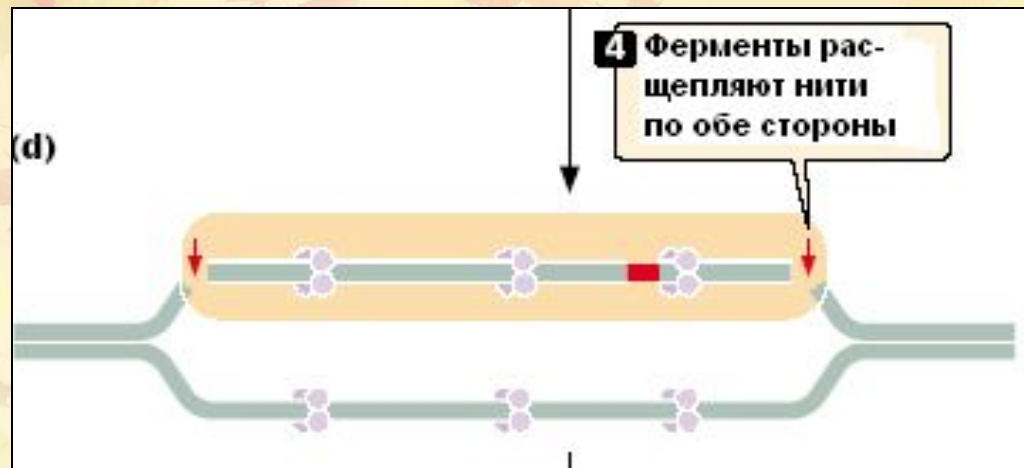
Больные ТТД трихотриодистрофией (А) и СС кокаиновым синдромом (В)



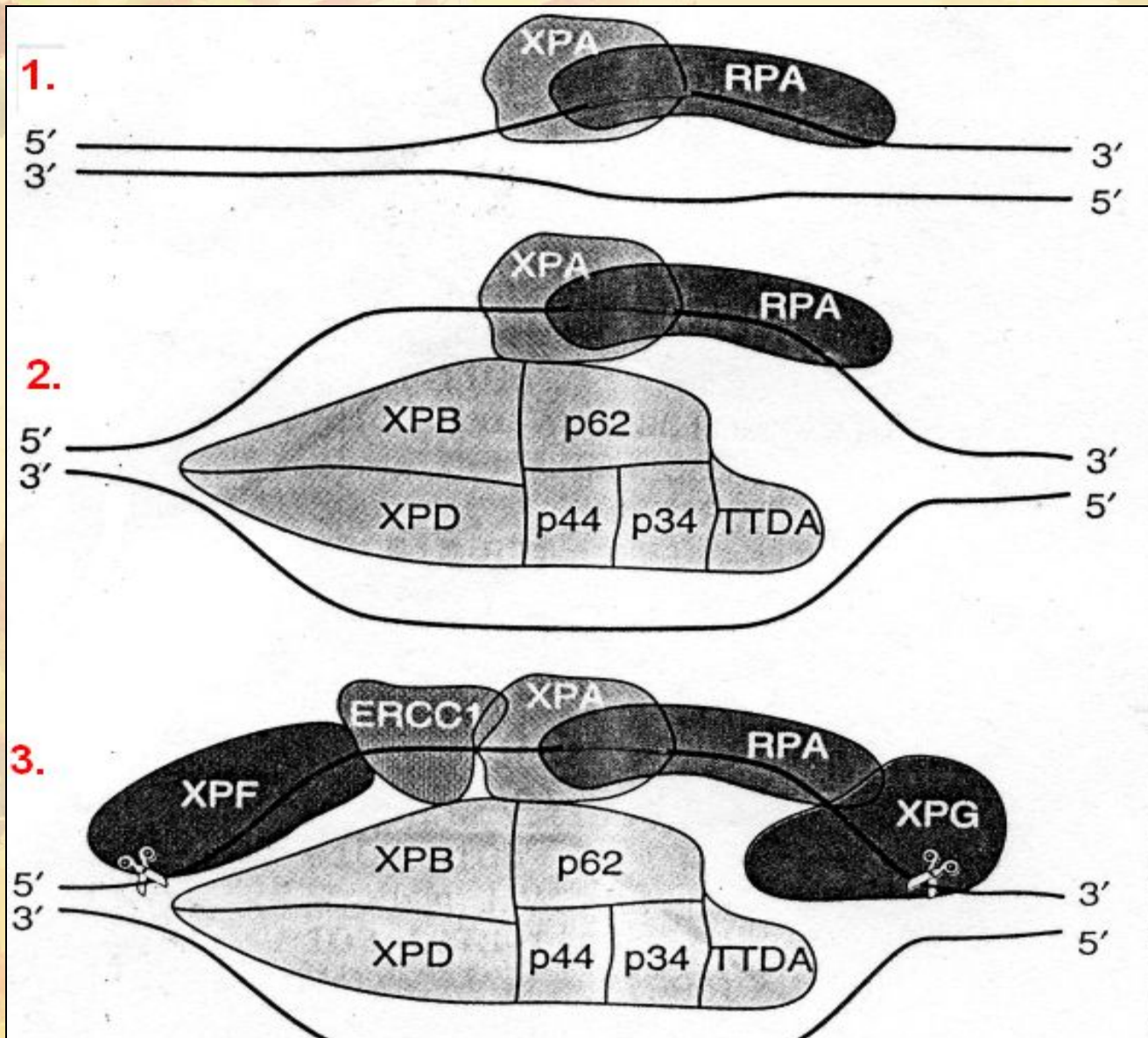
Этапы NER. 1-3



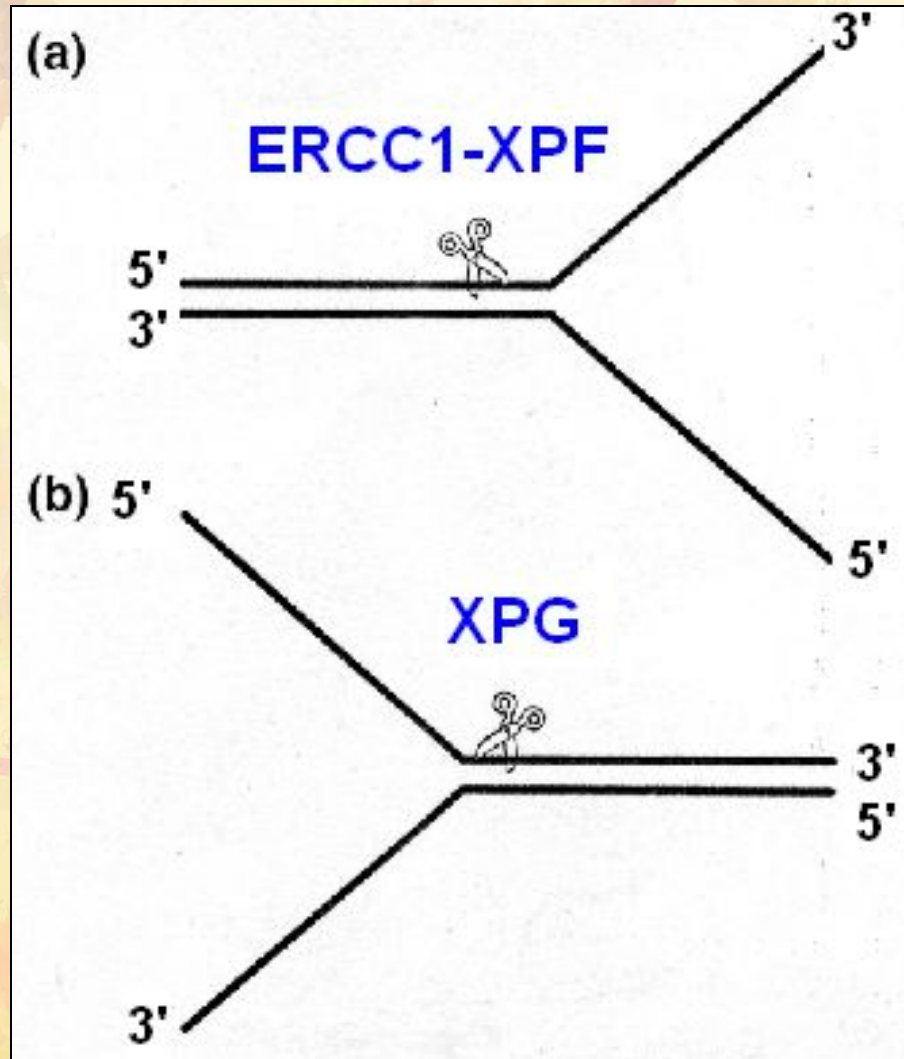
Этапы NER. 4-6



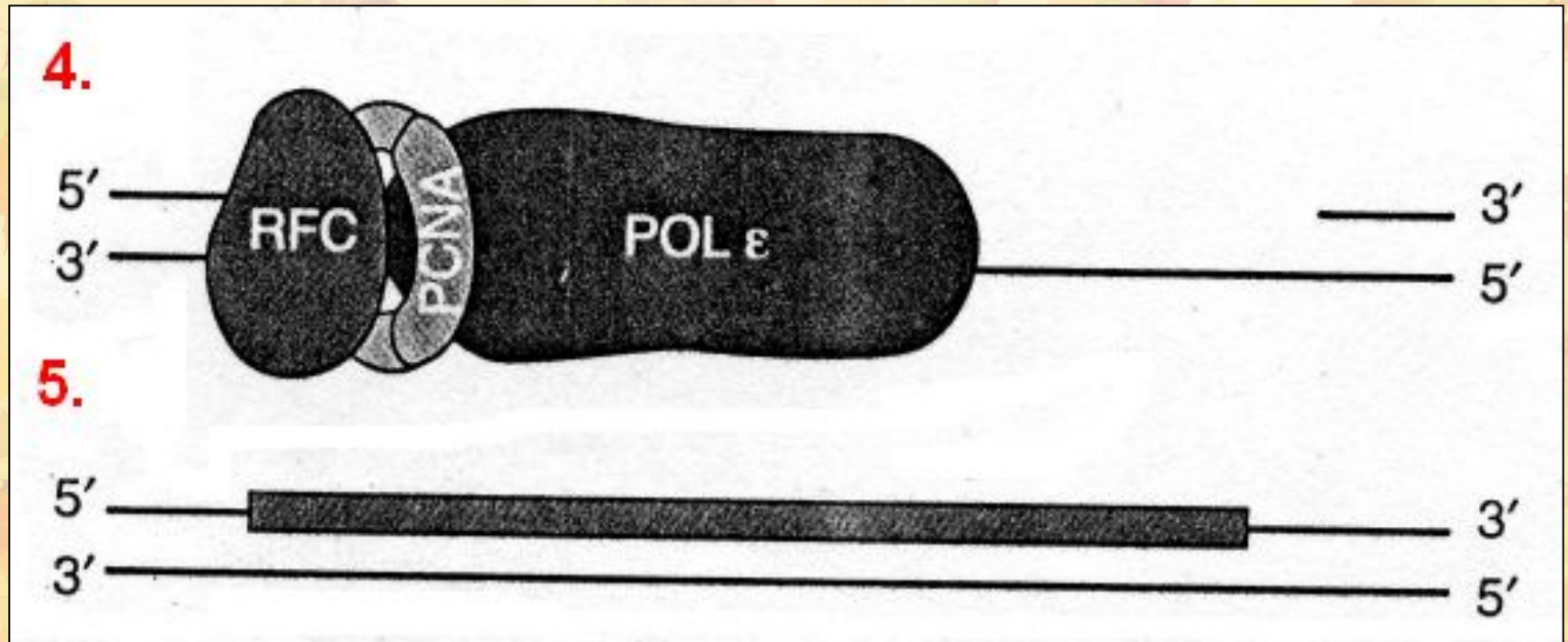
Биохимия NER (Этапы 1-3)



Специфическая активность XP нуклеаз



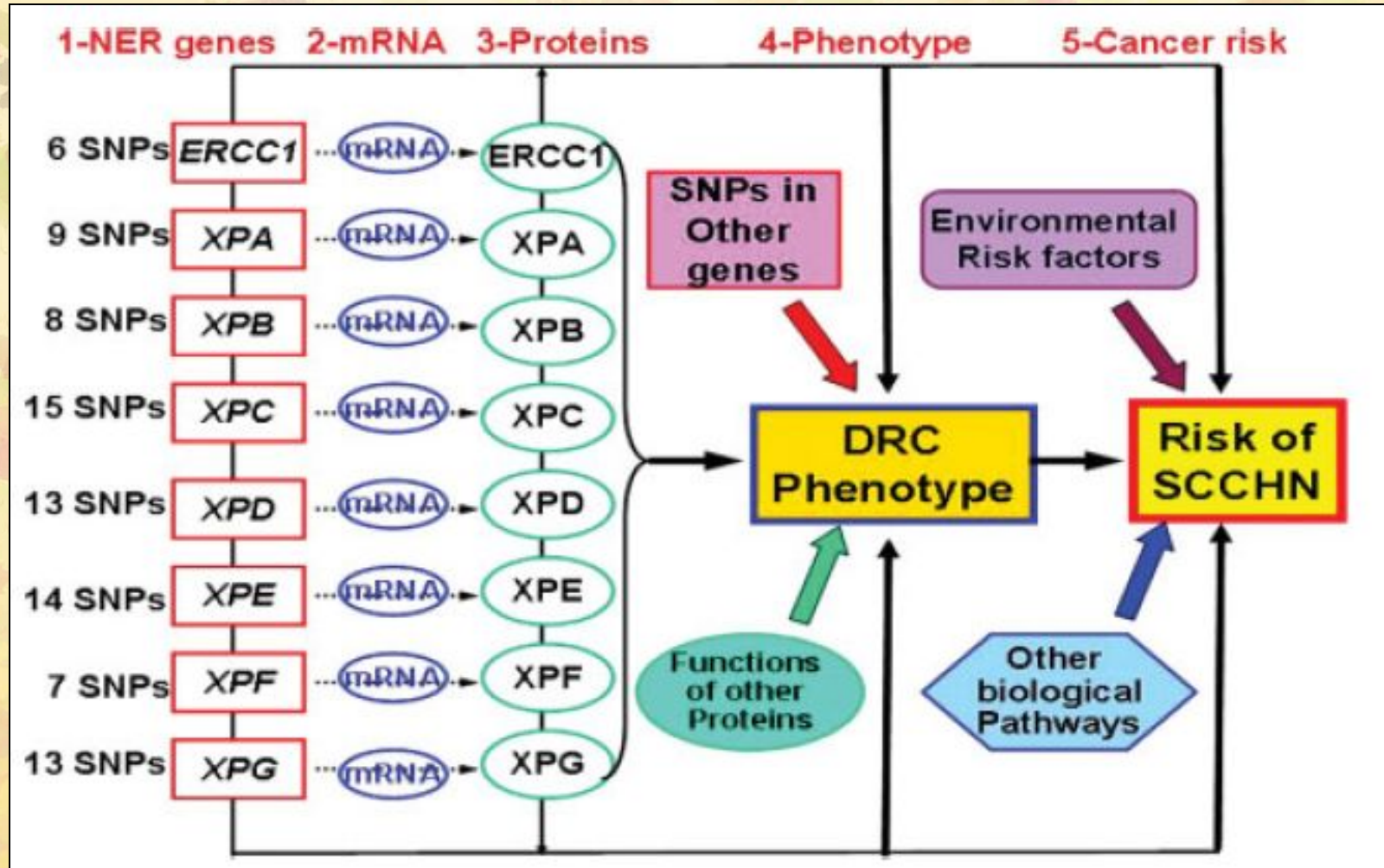
Биохимия NER (Этапы 4-5)



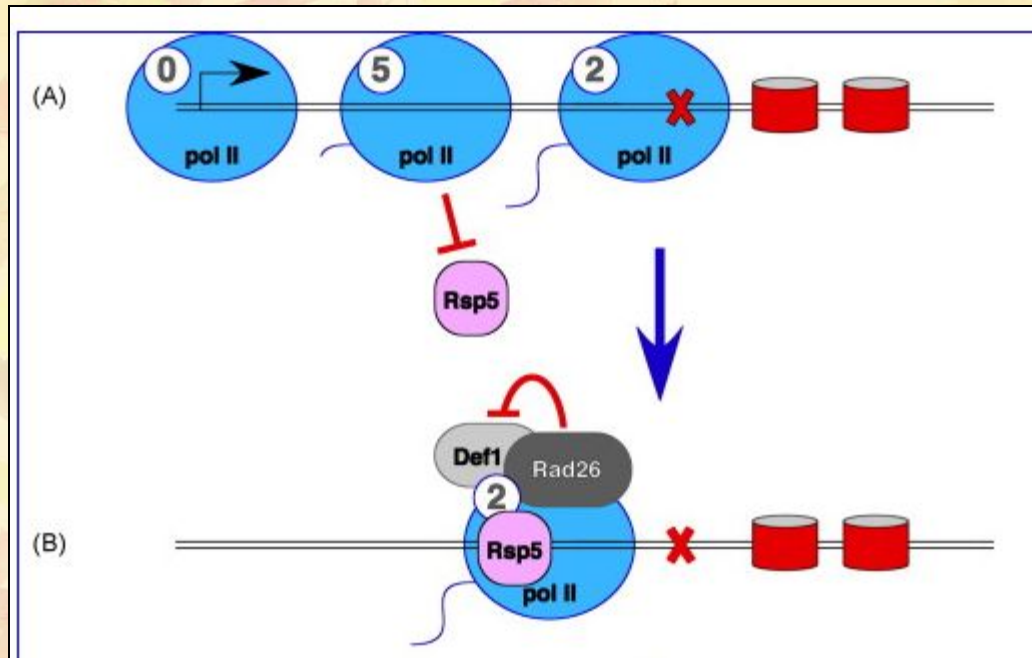
Повреждение ХР при болезнях

- **ХР – мутации в генах ХР А-D,F,G**
- **TTD – серо-дефицитные хрупкие волосы, малый рост, задержка умственного развития, кожи напоминает рыбью чешую, чувствительны к солнцу, г.о. поврежден ген ХРD – нарушается функции TFIIH, выполняющего функции ФТ, возможно, участвующего в регуляции серосодержащих белков.**
- **CS – карликовость, потеря жировой ткани, задержка умственного развития, катаракта ретины, кариес зубов, острая чувствительность к солнцу**

Вклад NER генов в развитие сквамозной карциномы головы и шеи

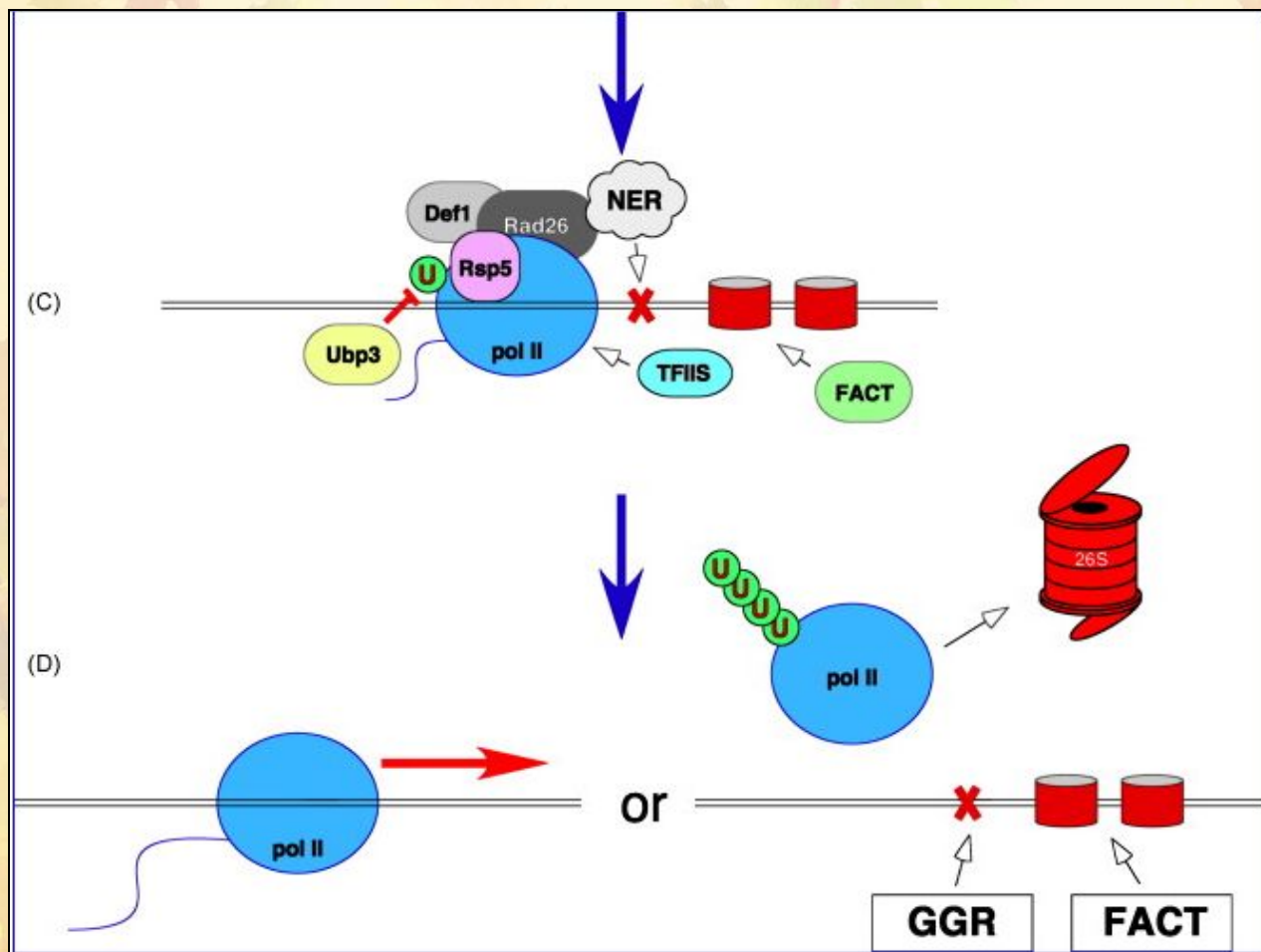


Роль pol II в репарации

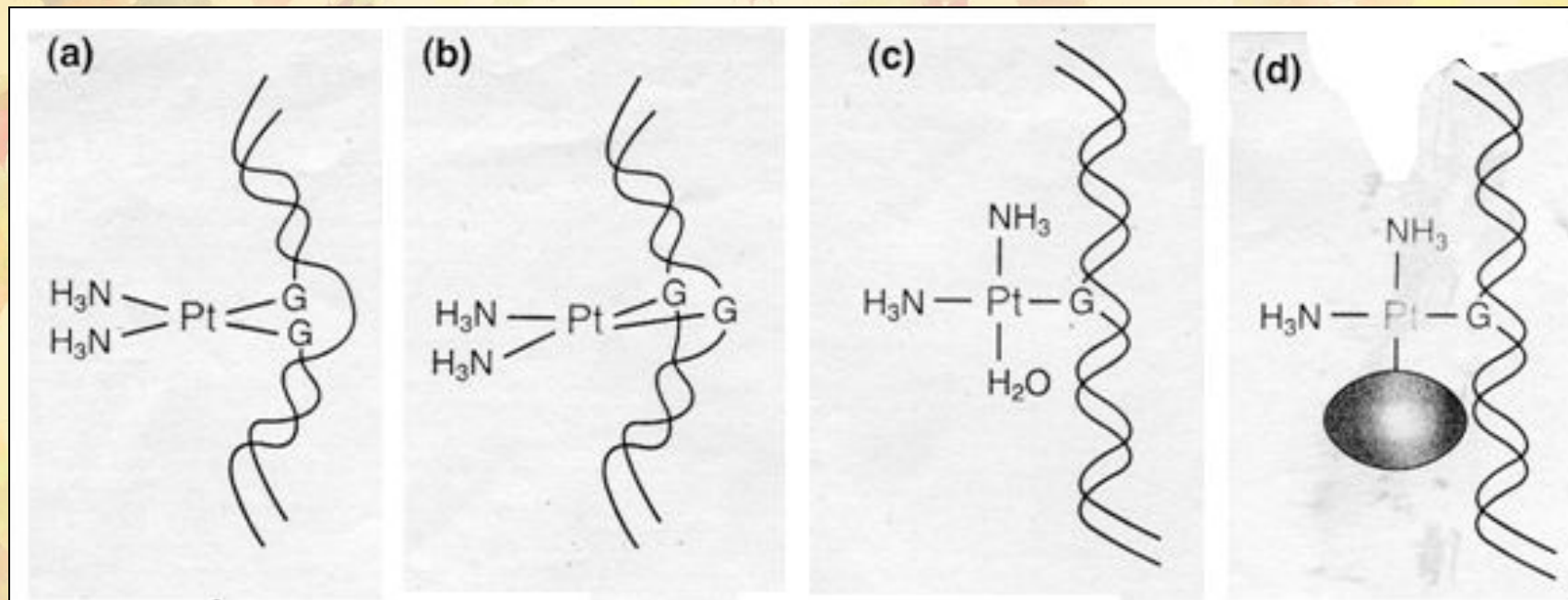


Когда pol II взаимодействует с промотором, она находится в гипофосфорилированном статусе ('0'). В этом виде она не распознается Rsp5 Ub-ligase. Инициация требует фосфорилирование 5-го остатка серина ('5') в CTD повторах Rpb1, что препятствует распознаванию Rsp5. Так как pol II продолжает процесс элонгации, происходит последовательное фосфорилирование серинового остатка 2 ('2') в CTD, что конкурирует с образованием Rsp5–Rpb1. После элонгации pol II происходит остановка транскрипции при повреждении ДНК (красный 'X') или из-за компактного хроматина (красные цилиндры). (B) Прекращение 2-фосфорилирования а pol II приводит к образованию Rad26/Def1 комплекса и, вероятно, Rsp5.

Rad26 создает NER комплекс в сайте повреждения. В то же время Rsp5 (и Ubc5, не показано) начинают строить Ub-цепь на Rpb1, иницируя 'Ub clock', действие которых может замедляться Ubp3 деубиквитинилирующим ферментом. Когда часы работают, факторы, такие как TFIIIS—запускающие обратный механизм для pol II—и модулирующие хроматин комплексы, такие как FACT, делают попытку либо запустить NER, либо очистить нуклеосомный блок. (D) Если транскрипция регулируется часами, она начинается (слева). Если время действия Ub-clock истекает, комплекс pol II разрушается, разрешая доступ к ДНК GGR или хроматин ремодулирующую систему

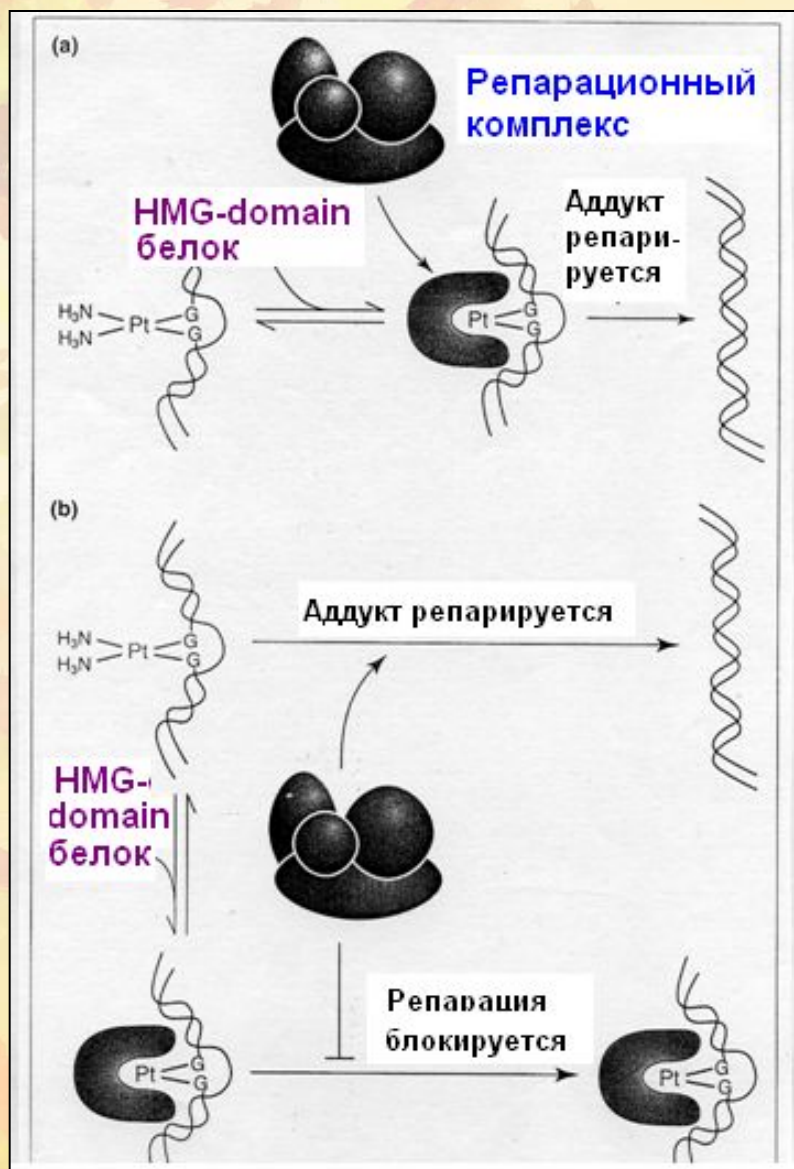


Аддукты ДНК с цис-платином

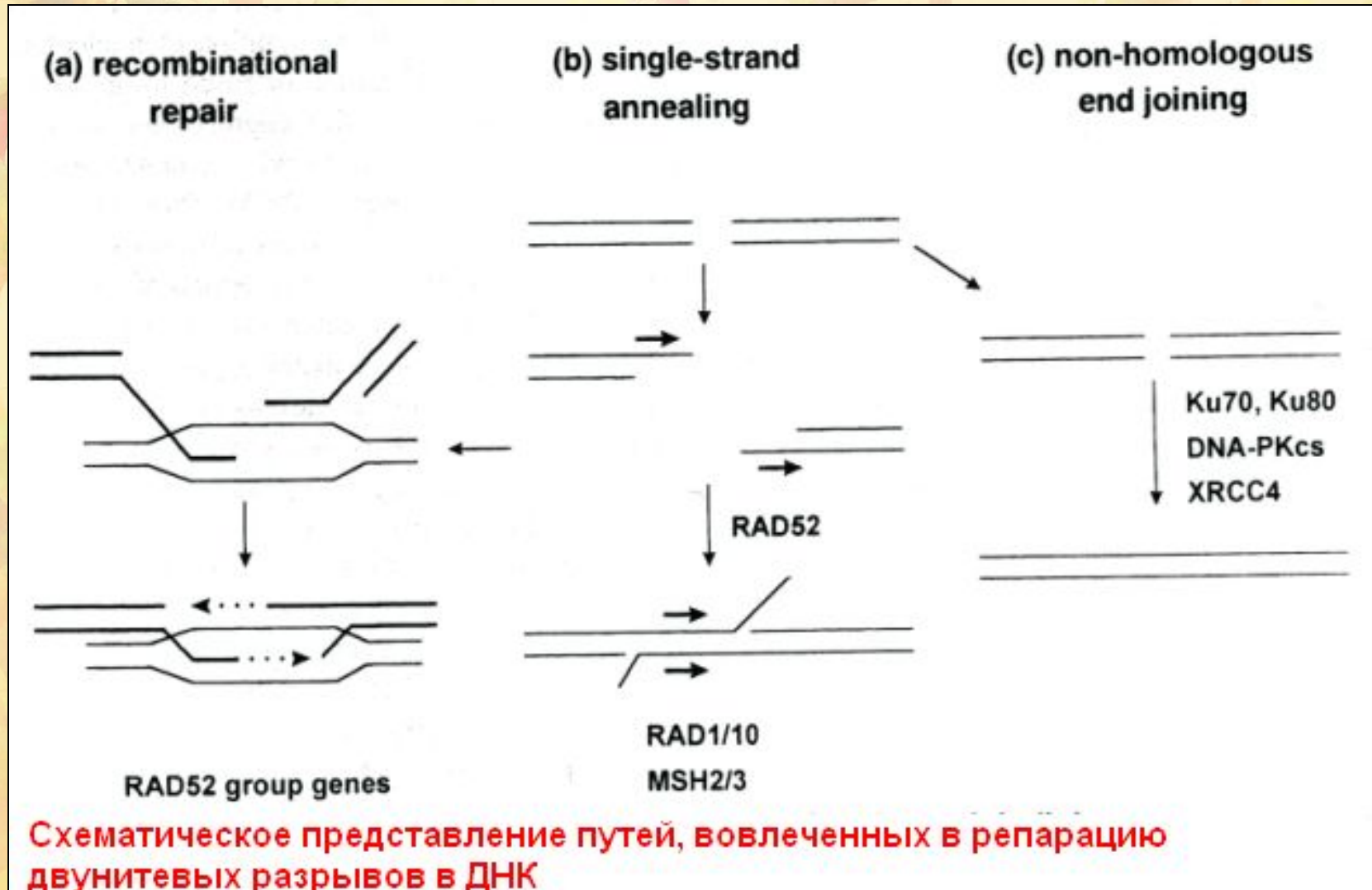


А) – внутринитевые сшивки; В) – межнитевые сшивки;
С) – монофункциональный аддукт; D) – аддукт с репарационным белком

Репарация аддуктов ДНК с цис-платином



5. Другие виды репарации ДНК



Гомологичная репарация

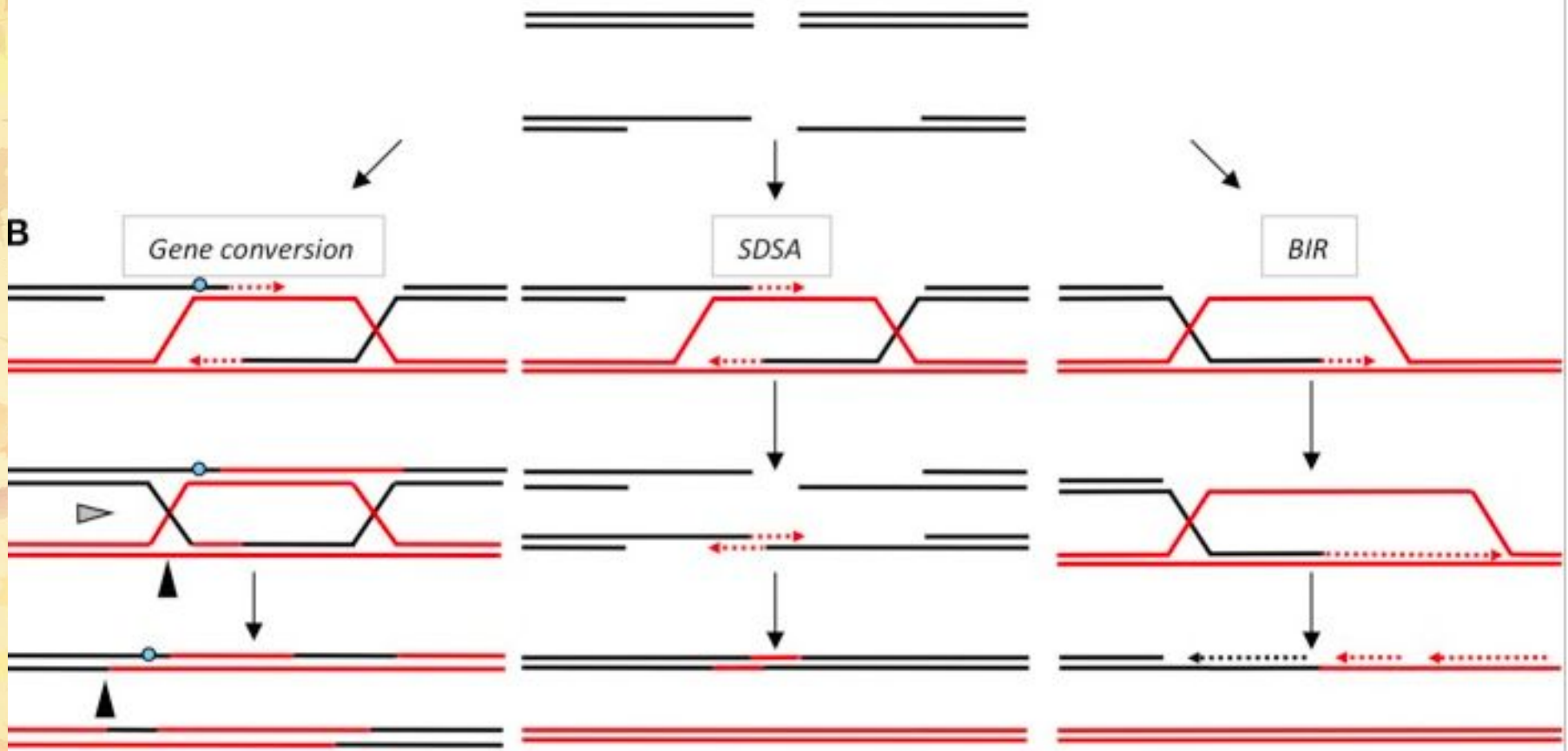
- Продукты ГР



Gene conversion

Crossing over

B



Gene conversion

SDSA

BIR

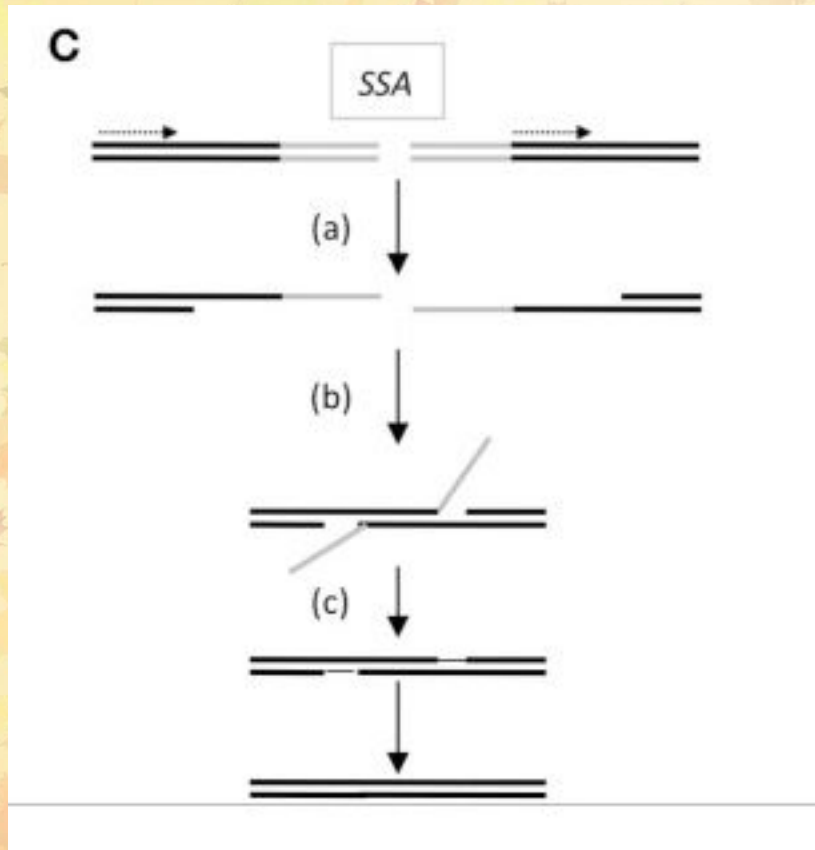
Gene conversion with crossing over

or

Gene conversion without crossing over



The double-strand break repair models through HR. Left panel: Gene conversion. After resection, the single-stranded 3'-tail invades a homologous, intact double-stranded DNA, forming a D-loop (displacement loop). This process tolerates limited imperfect sequence homologies, thus creating heteroduplex intermediates bearing mismatches (blue circle). The invading 3'-end primes DNA synthesis, which then fills in the gaps. The cruciform junctions (Holliday junctions, HJ) migrate. Resolution (or dissolution) of the HJ occurs in two different orientations (black or gray triangles), resulting in gene conversion either with or without crossing over. Middle panel: Synthesis-dependent strand annealing. Initiation is similar to that of the previous model, but the invading strand de-hybridizes and re-anneals at the other end of the injured molecule; no HJ is formed. Right panel: Break-induced replication (BIR). The initiation is similar to that of the previous models, but the synthesis continues over longer distances on the chromosome arms, even reaching the end of the chromosome. Here, there is neither resolution of the HR nor crossover.



(C) Single-strand annealing (SSA). When a double-strand break is generated between two homologous sequences in tandem in the same orientation (dotted arrows), an extended single-strand resection (a) reveals two complementary DNA strands that can hybridize (b). (c) Resolution of the intermediate and gap filling complete the repair, leading to the deletion of the intergenic sequences between the initial repetitions.

Белки ATM

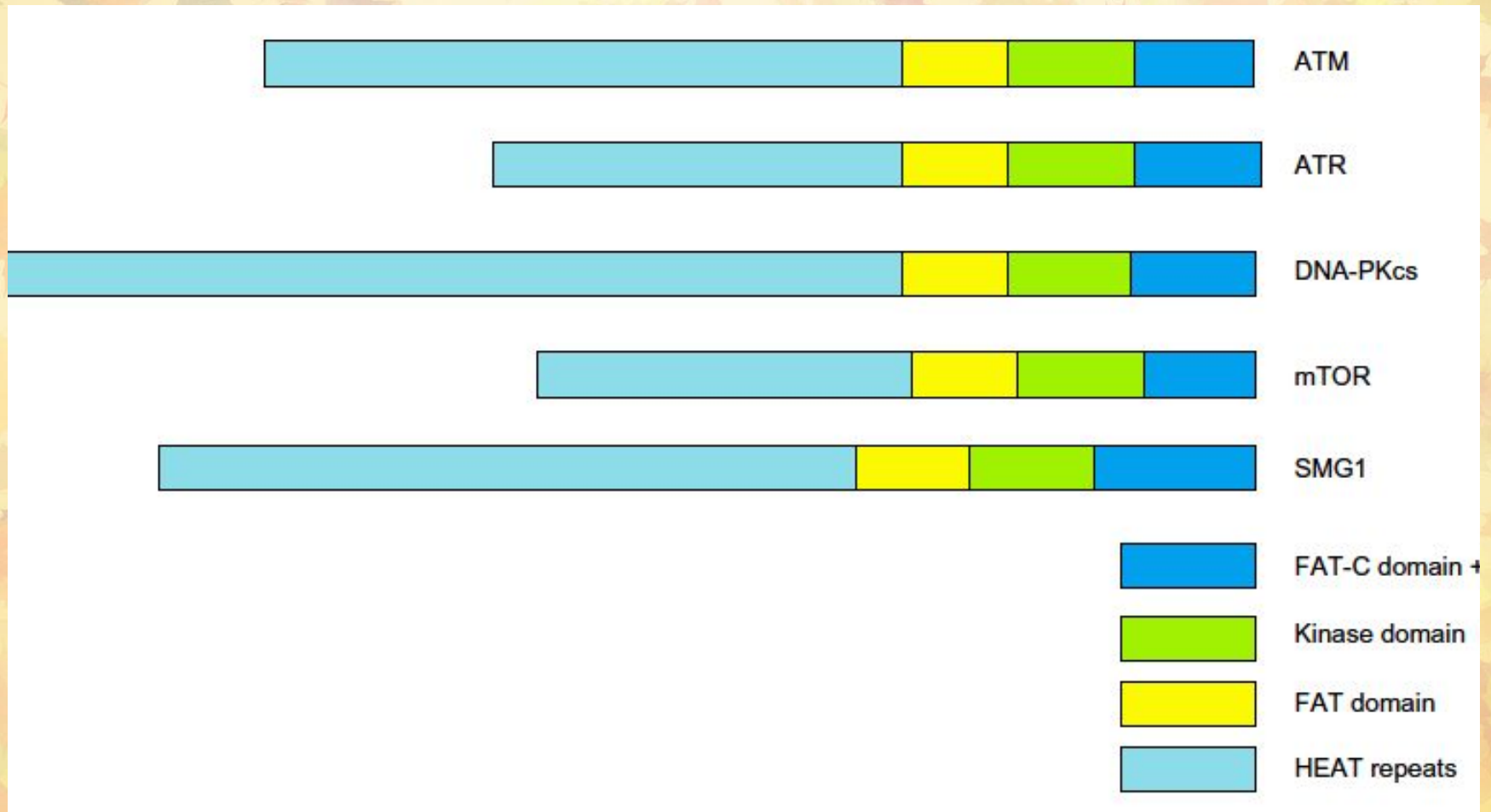
- *ATM* ("ataxia telangiectasia mutated") получила название от болезни, пациенты, среди прочего, имеют высокий риск заболевания раком

Локализация *ATM* гена 11q22–23, размер 160 kb

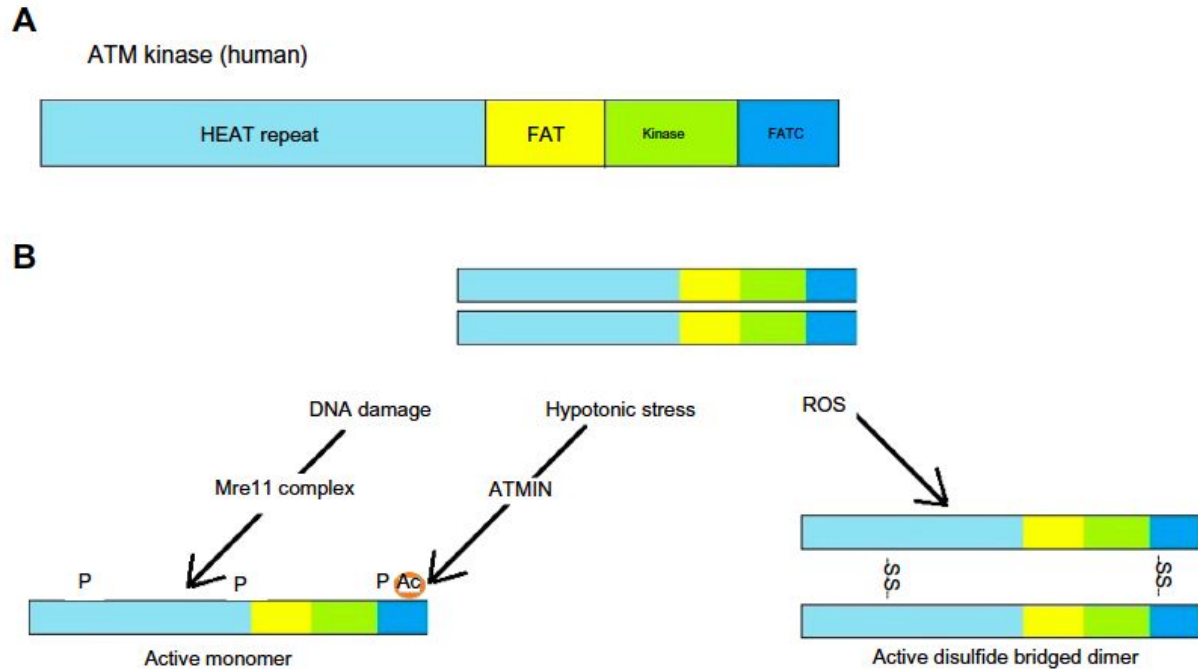
Белки ATM (серин-треонин киназа):

- - распознают повреждения ДНК, особенно двунитевые разрывы (DSB)
- - выполняют функцию, подобную p53
- - поддерживают нормальную длину теломер

Семейство АТМ белков



Активация ATM

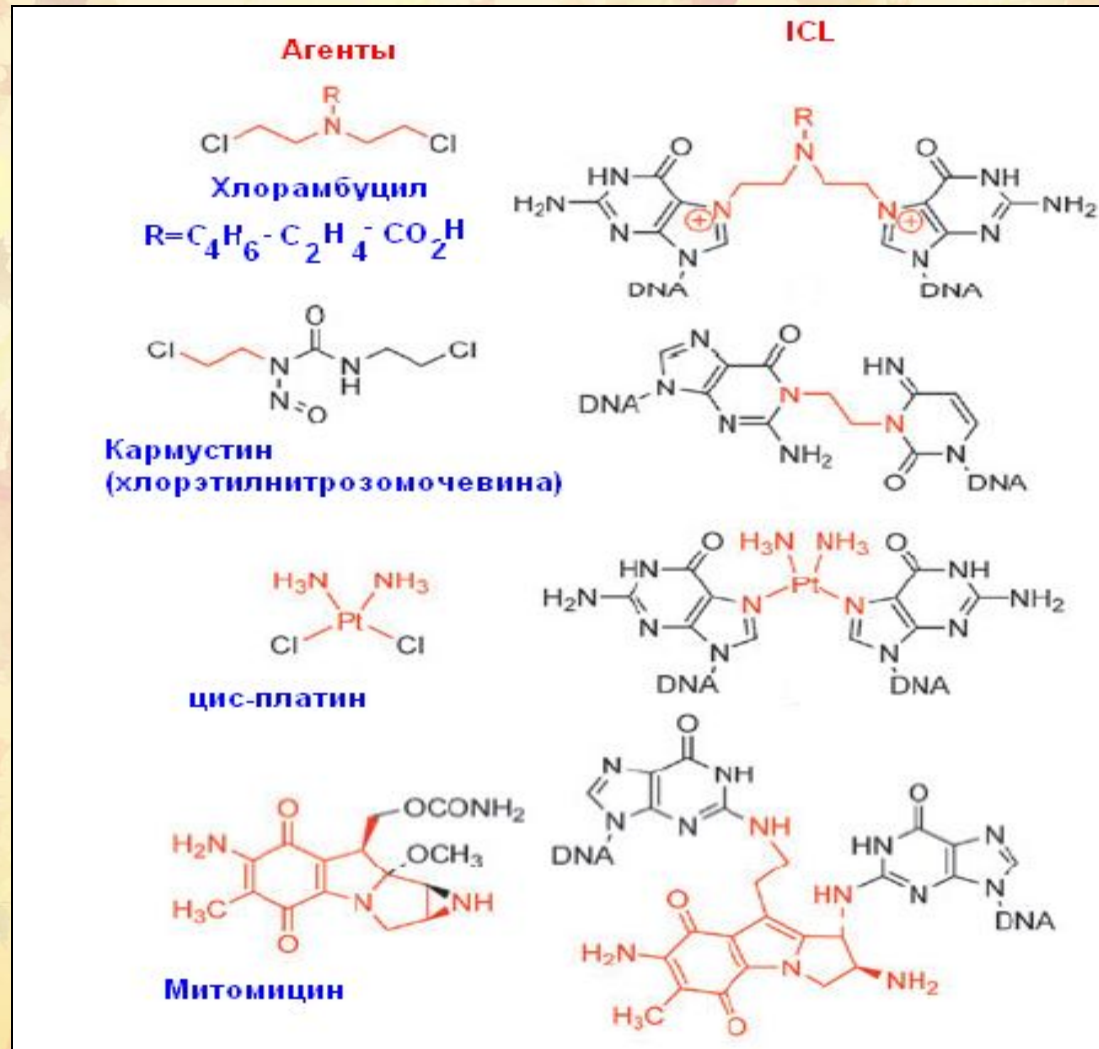


Activation of ATM.

Notes: (A) Schematic of the ATM protein with domain organization. (B) Activation of ATM by DNA damage or hypotonic stress requires the Mre11 complex, or ATMIN, respectively. Activated ATM is monomeric, phosphorylated and acetylated. Alternatively, ATM is activated directly by ROS to form disulfide bridge-mediated dimer.

Abbreviations: Ac, acetylation; ATM, ataxia-telangiectasia mutated gene; ATMIN, ATM interacting protein-acting as mediator of ATM activation in response to hypotonic stress or chloroquine treatment; FAT, FRAP, ATM, TRRAP; HEAT, Huntingtin, elongation factor 3, protein phosphatase 2A, and yeast kinase TOR; P, phosphorylation; ROS, Reactive Oxygen Species; SS, disulfide bridge between the two monomeric ATM protein molecules.

Примеры ICL, вызванных антираковыми агентами

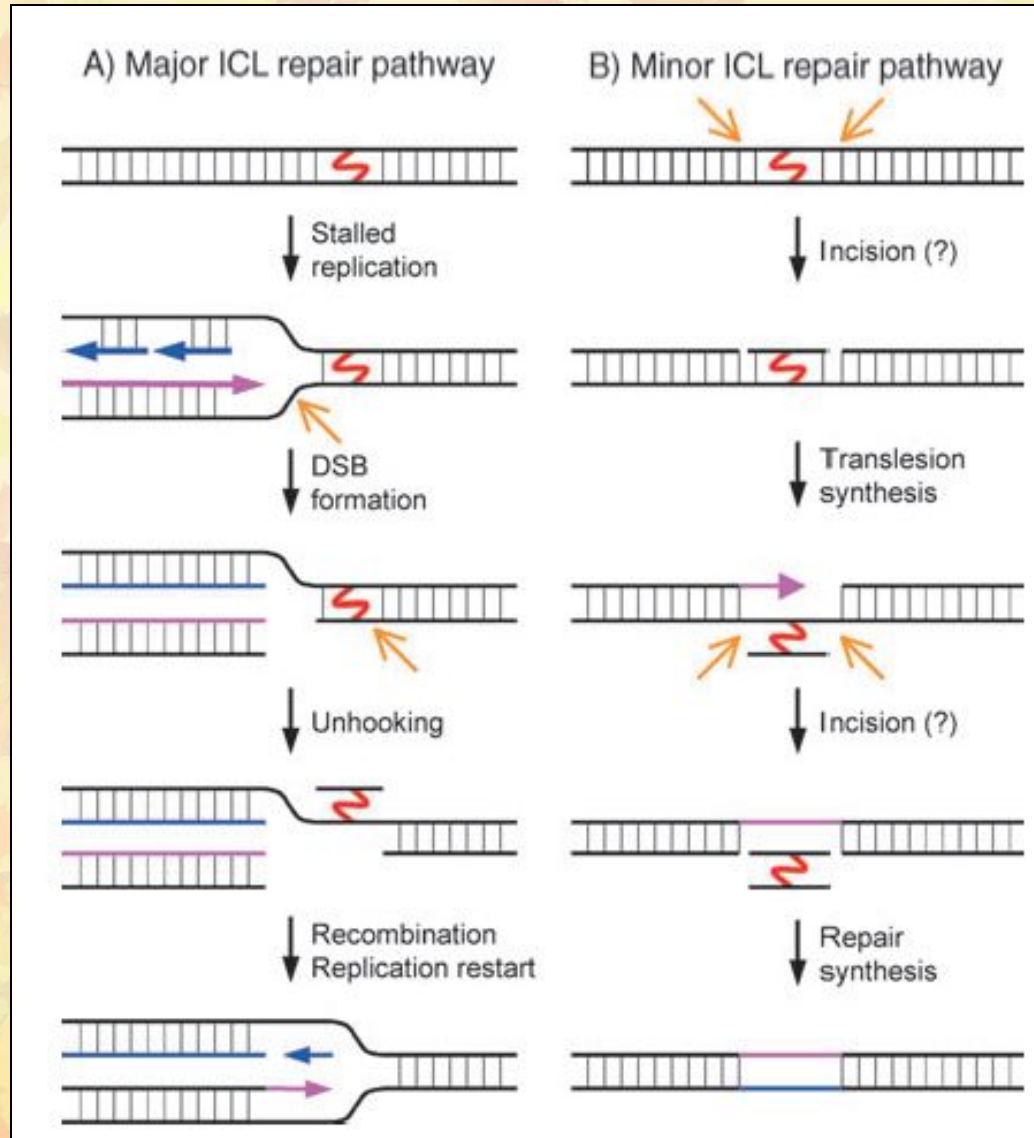


Клеточный ответ на ICLs



- Replication Block/DSB formation
- Transcription Block
- Cell cycle arrest
- Apoptosis
- Activation of FA pathway
- Induction of Homologous Recombination
- DNA repair

Репарация ICL у млекопитающих



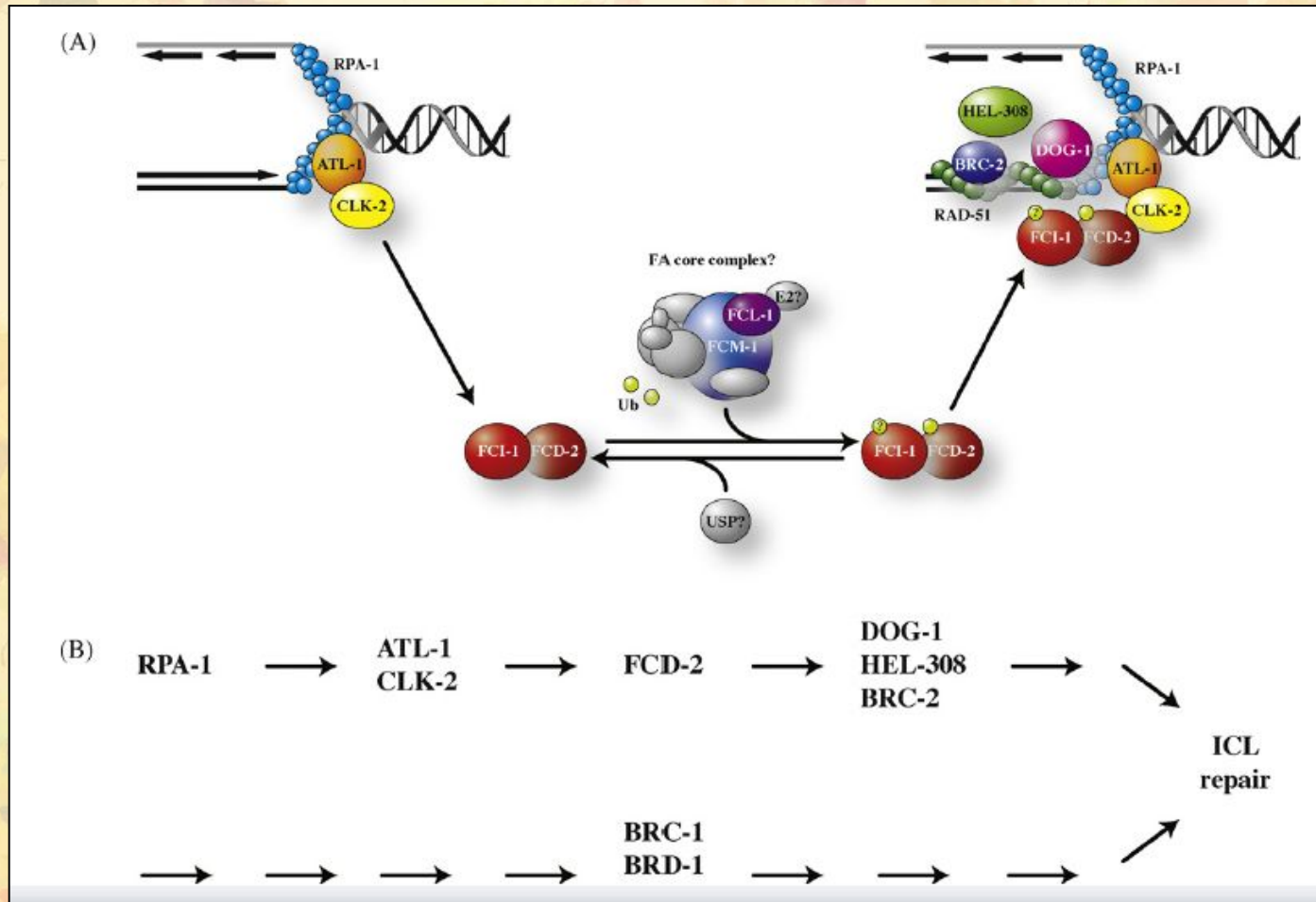
Fanconi Anemia (FA) путь репарации

- У пациентов с FA повреждено, по крайней мере, 13 генов: FANCA, B, C, D1/BRCA2, D2, E, F, G/XRCC9, I, J/BRIP1/BACH1, L, M/Hef и N/PALB2

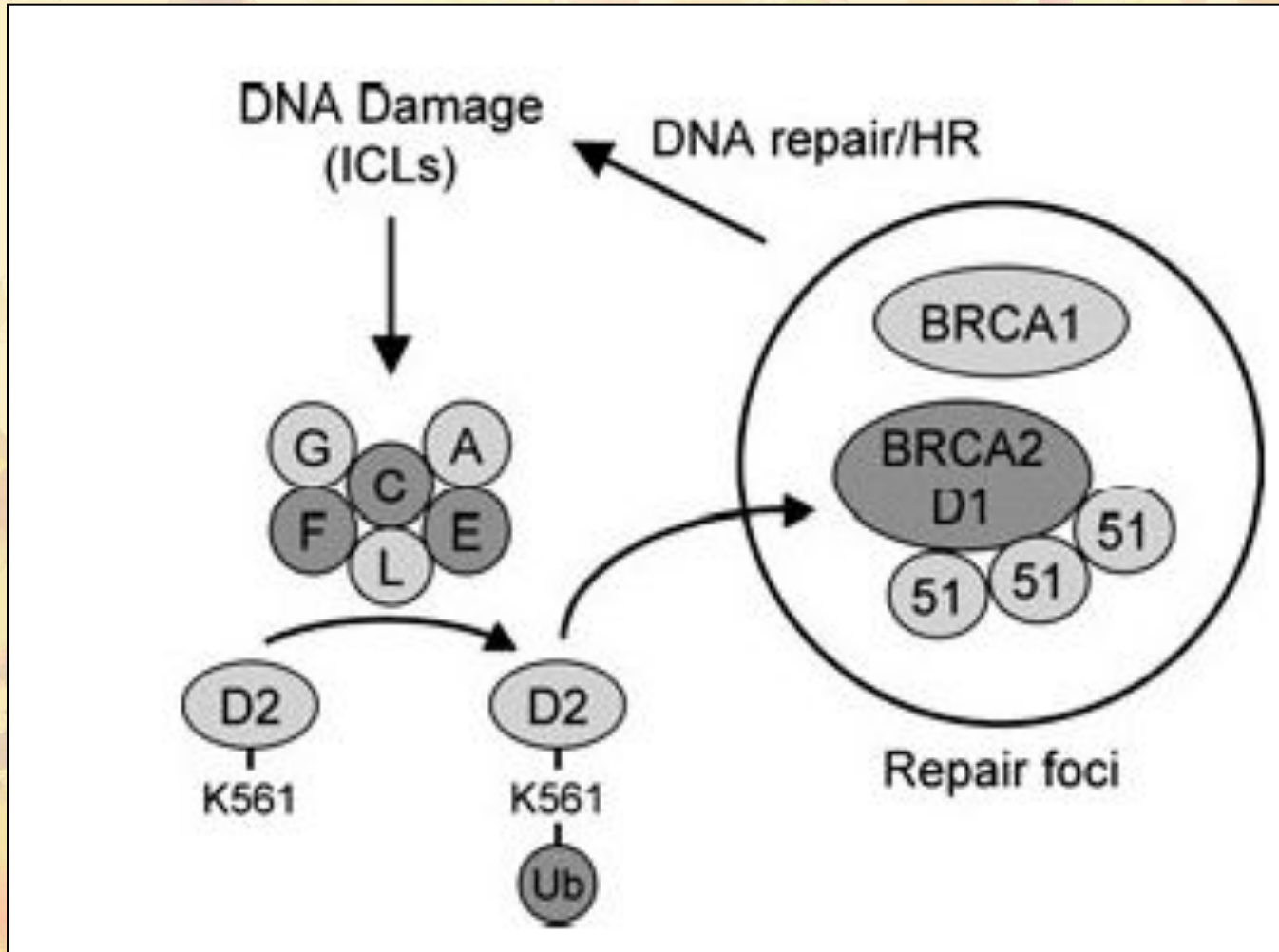
Сравнение FA генов у человека, *Drosophila*, *Dictyostelium* and *C. elegans*

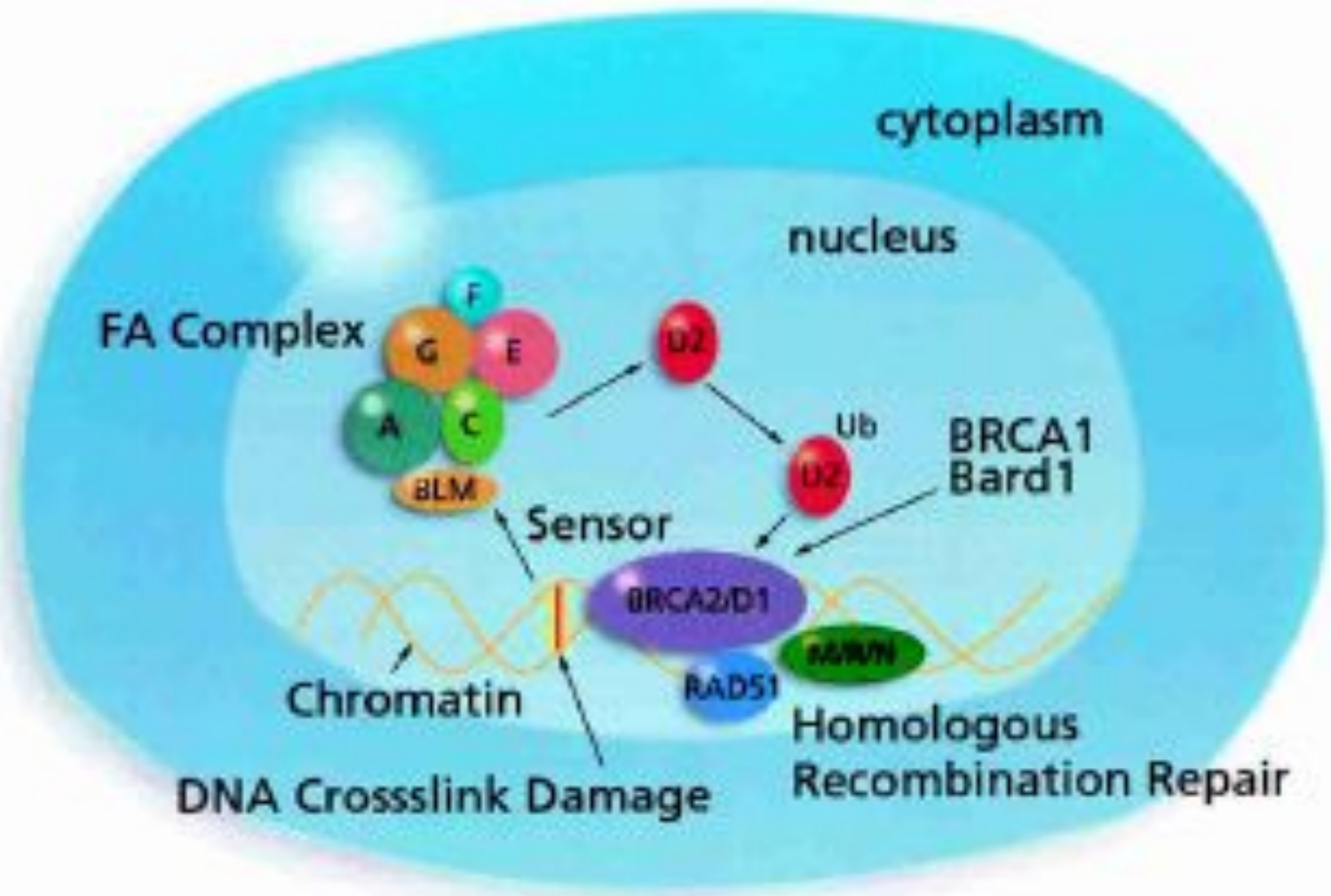
Human FA gene	Identified in <i>Drosophila</i> ?	Identified in <i>Dictyostelium</i> ?	<i>C. elegans</i> gene	Knock-out phenotype in <i>C. elegans</i>	Alleles available
FANCA	No	No	-		
FANCB	No	No	-		
FANCC	No	No	-		
FANCD1 (<i>BRCA2</i>)	Yes	Yes	<i>brc-2</i>	Lethal (maternal-effect) egl and emb	ok1629 tm1086
FANCD2	Yes	Yes	<i>fcd-2</i>	Both alleles are ICL sensitive	ok1145 tm1298
FANCE	No	No	-		
FANCF	No	No	-		
FANCG	No	No	-		
FANCI	Yes	Yes	<i>W02D3.10?</i>	Viable; not yet investigated	tm3081
FANCI	No	Yes	<i>dog-1</i>	ICL sensitive; G/C-tract deletions	gk10
FANCL	Yes	Yes	<i>Unidentified</i>		
FANCM	Yes	Yes	<i>drh-3?</i>	Both deletion alleles are sterile	btm1217 fj52
FANCN	No	No	-		

FA путь у *C. elegans*.



Fanconi Anemia путь регулирует репарацию ICLs ДНК с помощью гомологичной рекомбинации

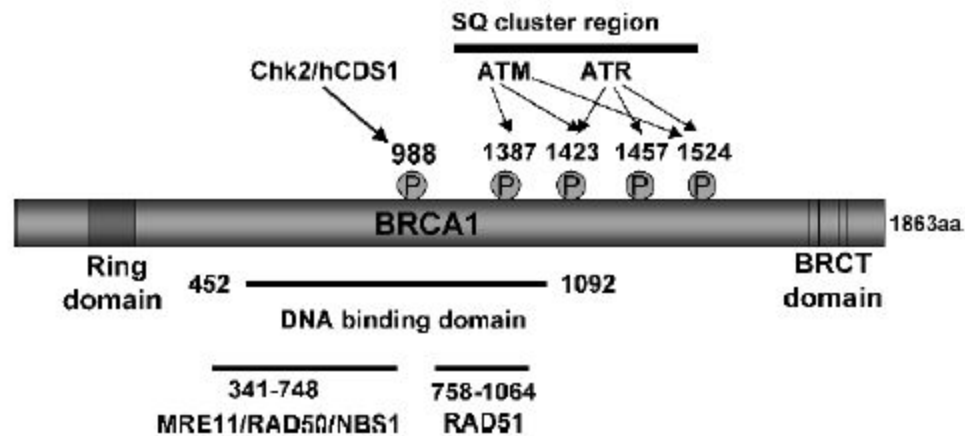




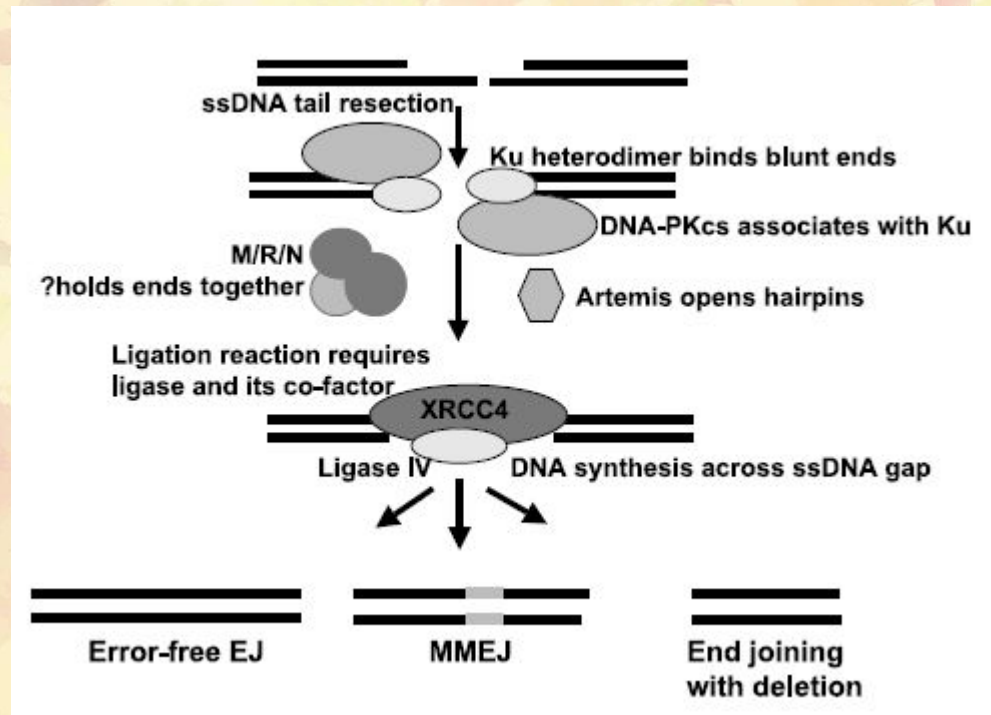


BRCA1

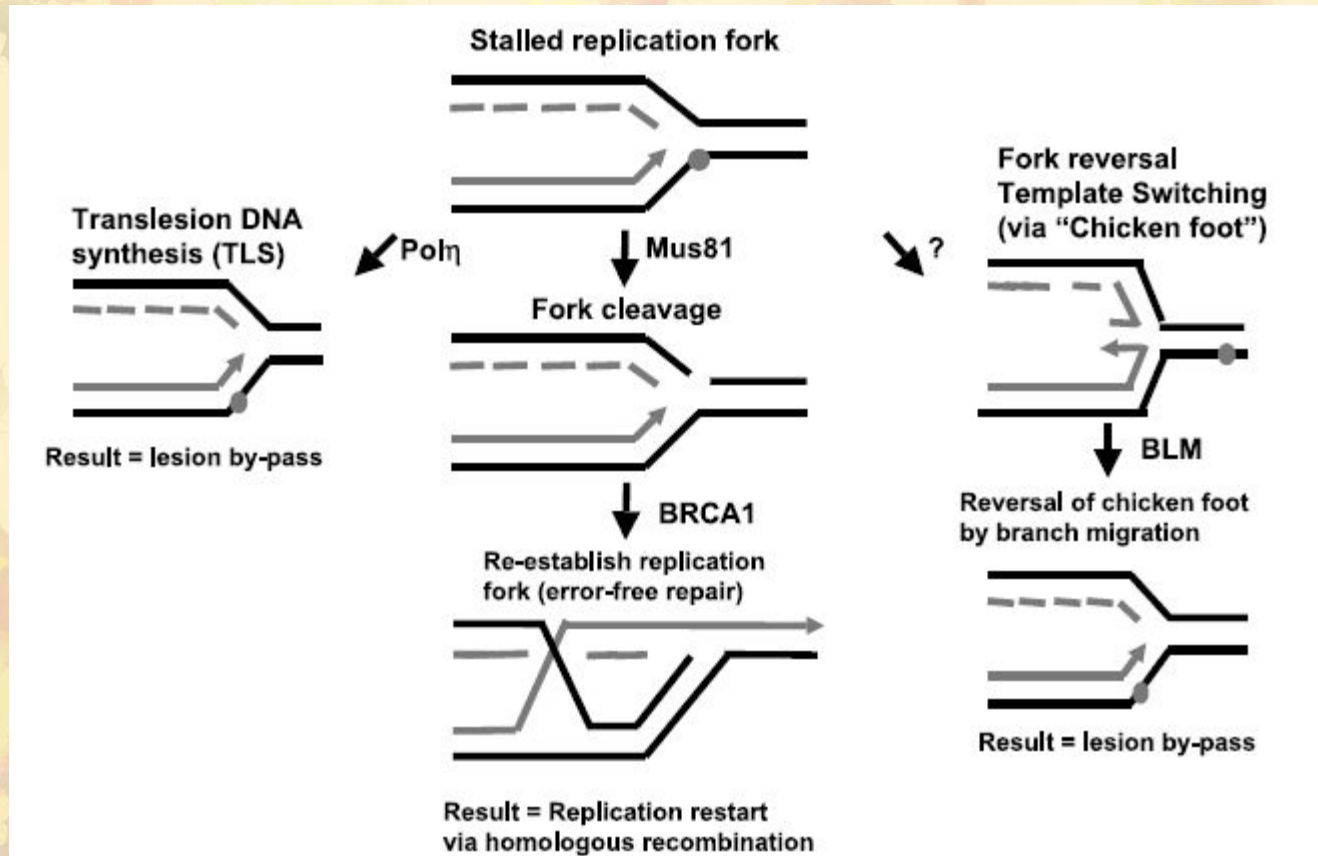
Структура BRCA1



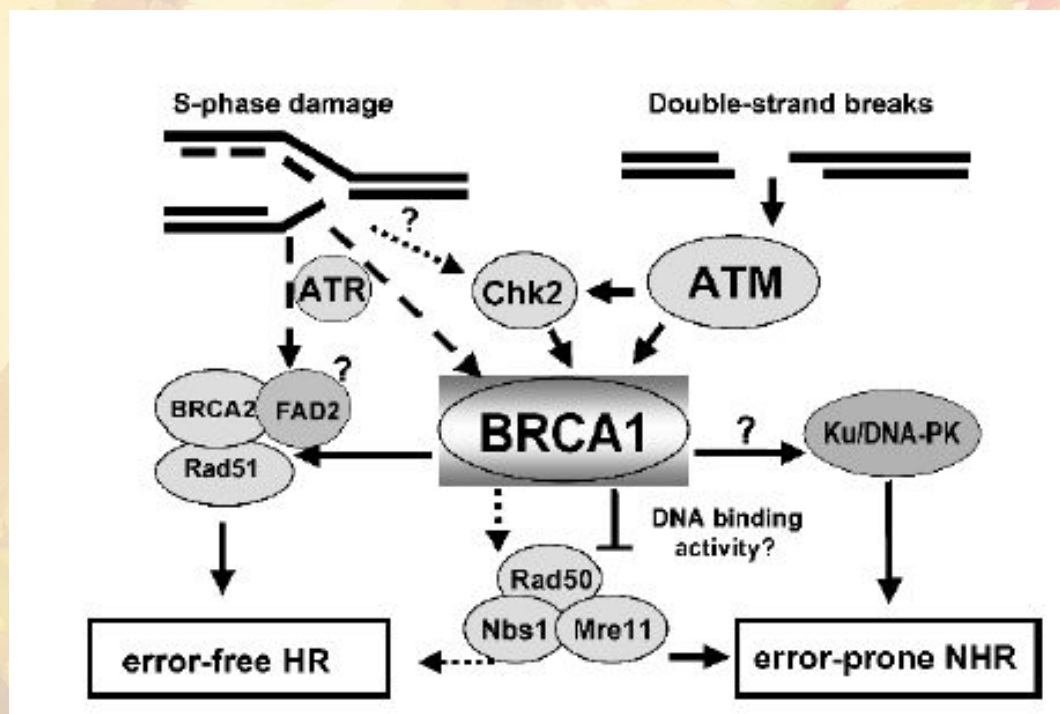
Ключевые шаги репарации DSB



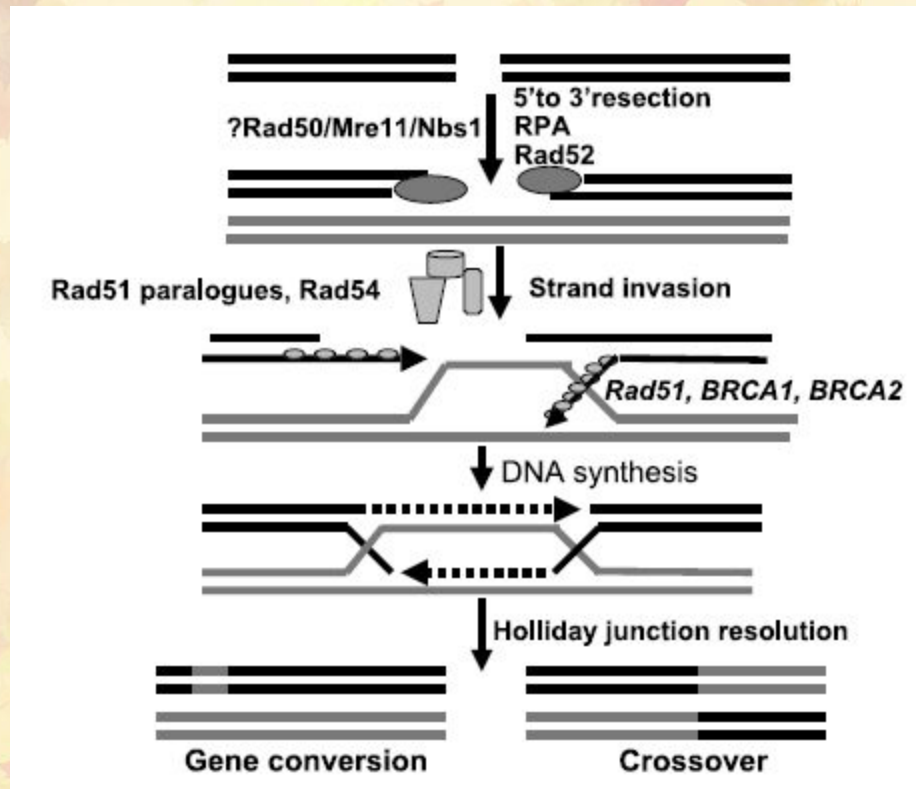
Предполагаемая роль BRCA1 и BLM



Предполагаемая роль BRCA1 в остановке КЦ



Роль BRCA1 в репарации с гомологичной рекомбинацией



SUMO

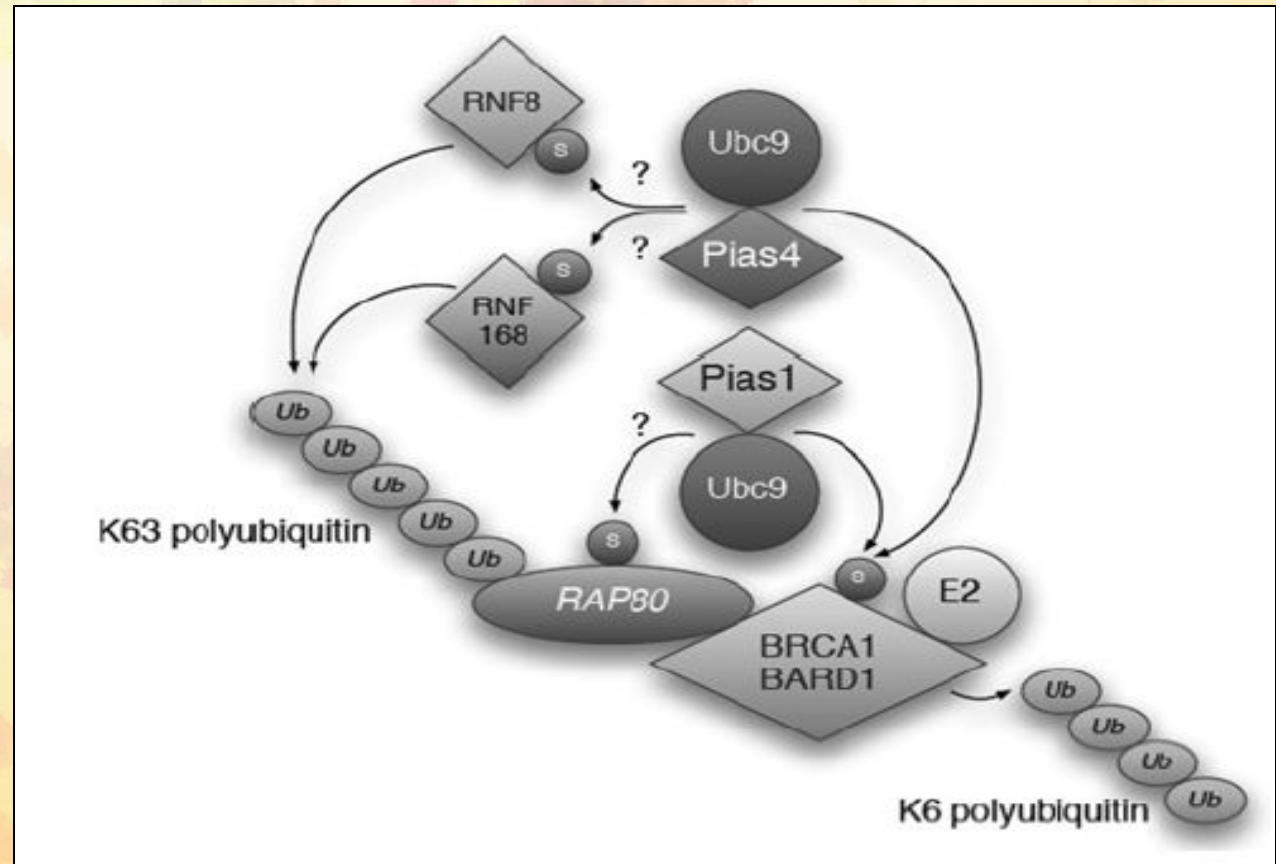
(small ubiquitin-related modifier) конъюгация

Несколько SUMO E3 лигаз выявлено: SP-RING (secretory protein with a RING finger domain) type, PIAS [protein inhibitor of activated STAT (signal transducer and activator of transcription)] и Nse2/MMS21 (methylmethane sulfonate 21), RanBP2 (Ran-binding protein 2) в ядерных порах, Polycomb protein 2 и TOPORS (topoisomerase binding, arginine/serine-rich), а RING E3 для обоих: SUMO и ubiquitin.

SUMO формируется из пептидного предшественника и расщепляется одной или более из 6-ти SUMO протеаз SENP [SUMO1/ sentrin/SMT3 (suppressor of mitotic 3 homologue 1)-specific peptidase 2.

Моделирование влияния SUMO модификации BRCA1 конъюгации на BRCA1

Генотоксический стресс запускает SUMO модификации BRCA1 через активность UBC9–PIAS1 и UBC9–PIAS4 со стороны повреждения ДНК. Белок PIAS4 необходим для полной аккумуляции RNF168 и Lys63-убиквитин, возможно, через регуляцию RNF8/RNF168 лигазных активностей или усилением белок-белковых взаимодействий. PIAS1 необходим для завершения аккумуляции RAP80 и BRCA1.



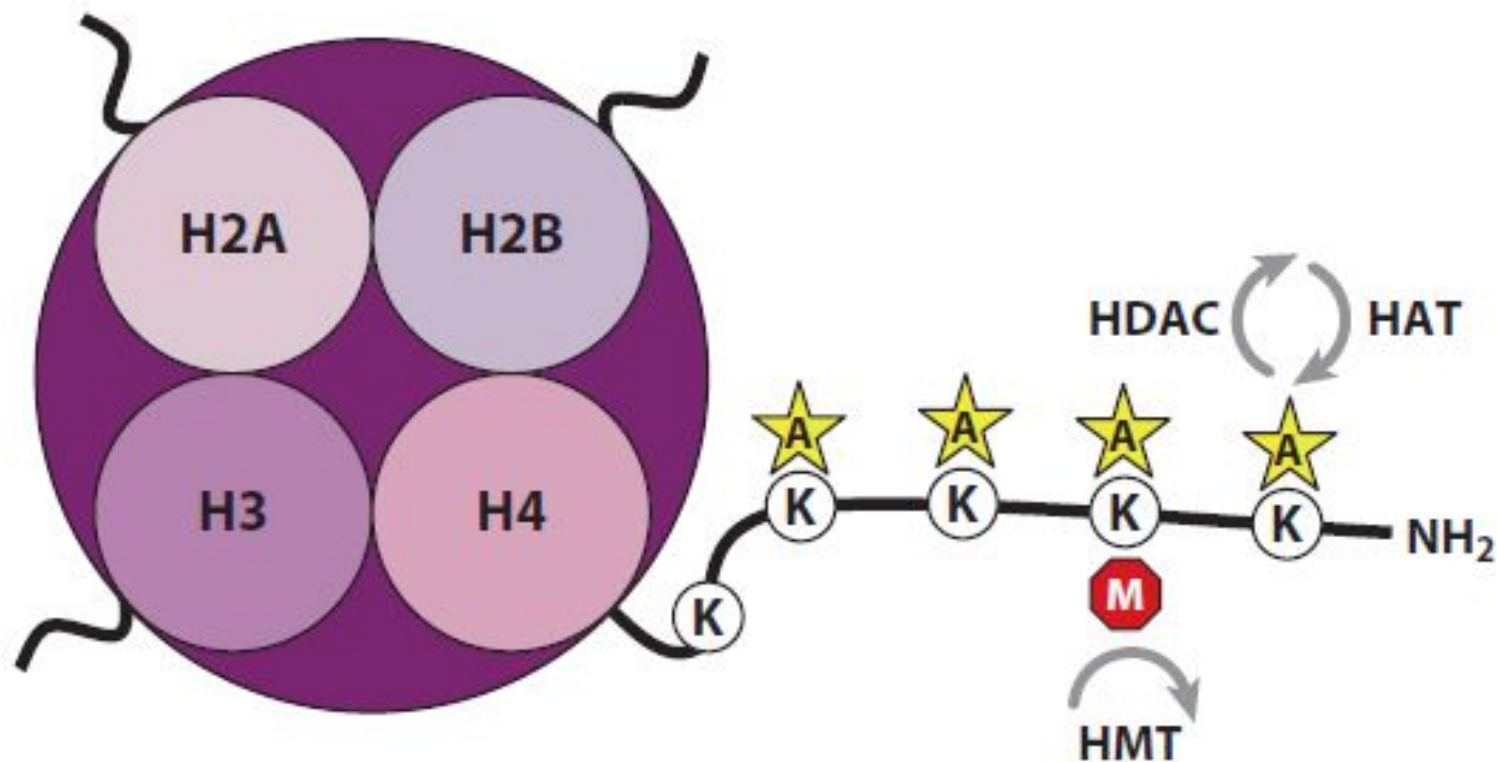
Репарация и рак

<i>Syndrome</i>	<i>Mode of inheritance</i>	<i>Repair system affected</i>	<i>Gene(s) involved</i>	<i>Tissue with increased cancer risk</i>
Xeroderma pigmentosum	recessive	nucleotide excision repair	XPA-G (<i>ERCC1-7</i>) genes, others	skin
Cockayne	recessive	transcription-coupled nucleotide excision repair	<i>CSA</i> , <i>CSB</i>	no significant increase
Ataxia telangiectasia	recessive	strand-break repair	<i>ATM</i>	multiple
Fanconi anemia	recessive	crosslink repair	<i>FANC</i> genes, <i>BRCA2</i>	hematopoietic system, others
Nijmegen breakage	recessive	strand break repair	<i>NBS</i>	hematopoietic system
Bloom	recessive	strand-break repair (HRR?)	<i>BLM</i>	multiple
Werner	recessive	strand-break repair (NHEJ?)	<i>WRN</i>	multiple
Hereditary breast cancer	dominant	homologous recombination repair	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , others (?)	breast, ovary
Hereditary non-polyposis carcinoma coli	dominant	mismatch repair	<i>MSH2</i> , <i>MLH1</i> , <i>PMS2</i> , others	colon, endometrium, stomach, others

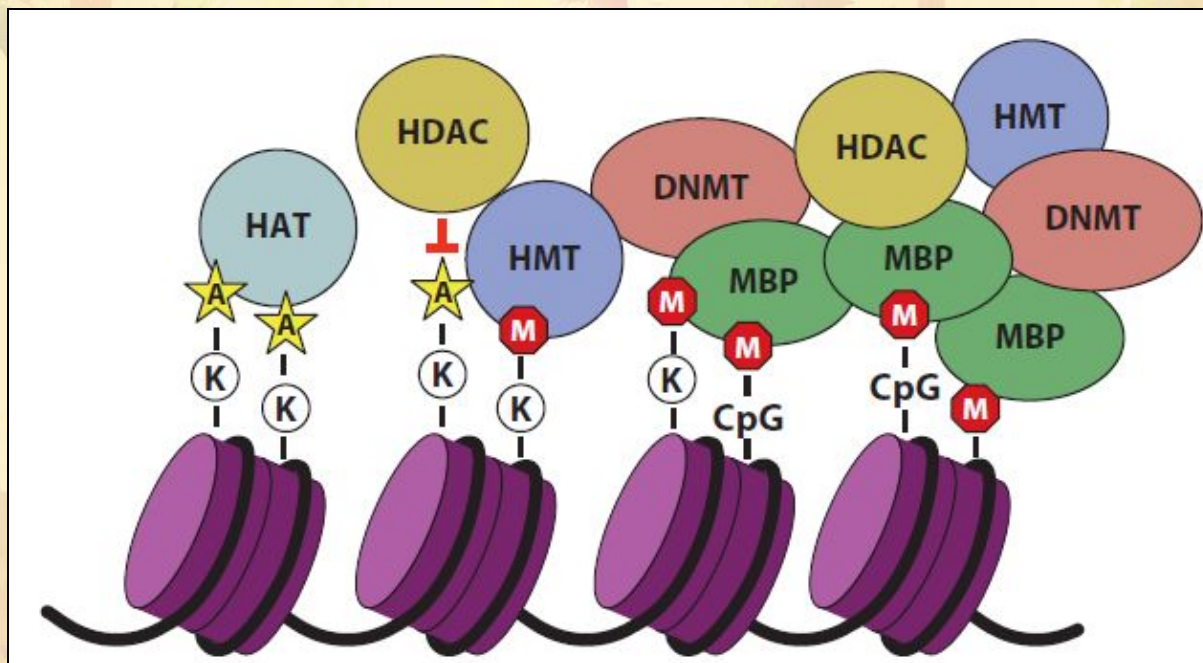
IV. Эпигенетические модификации ДНК

- Модификации хроматина,
- Метилирование ДНК,
- Геномный импринтинг.

Нуклеосомная организация ДНК

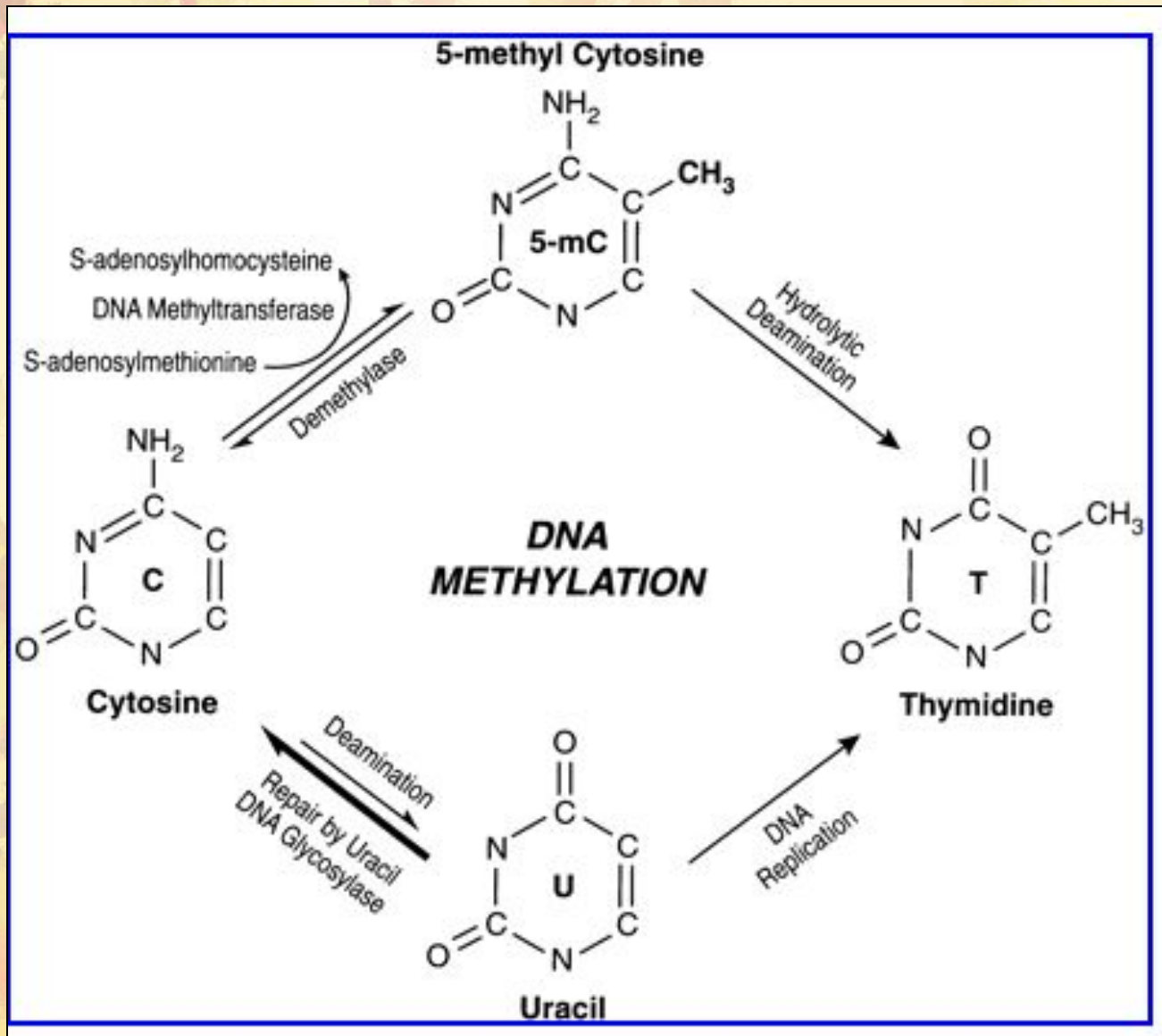


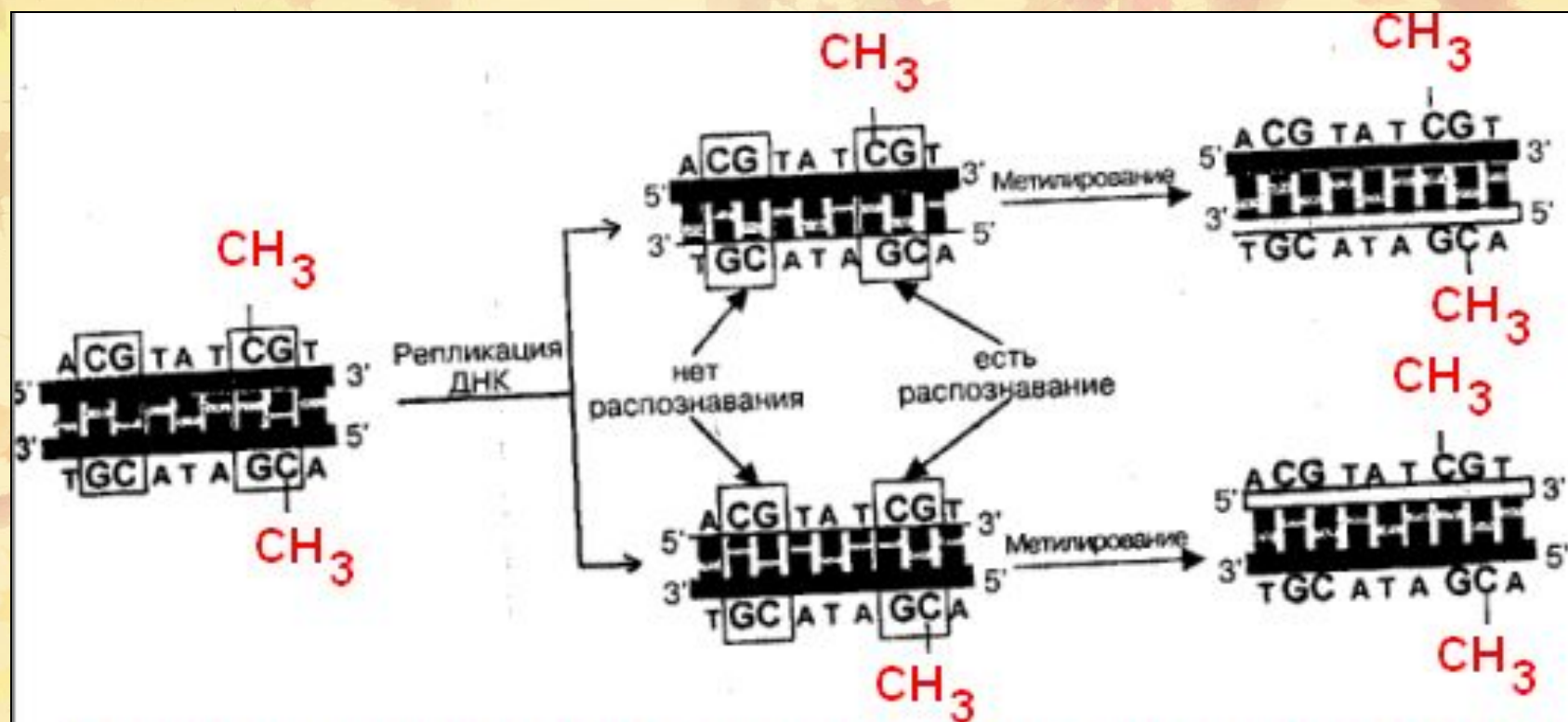
Регуляции транскрипции ацетилированием гистонов



Гистон-деацетилаза (HDACs) деацетилирует лизиновые остатки, создавая предпосылки для метилирования HMT. ДНК может также метилироваться по CpG динуклеотидам. Этот процесс опосредован ДНК метилтрансферазой (DNMTs), которая участвует в мультибелковом комплексе, который содержит HDACs и HMTs. Метил-CpG связывающий домен белки (MBPs) могут быть также введены в метилированную ДНК через их взаимодействие с HDACs и HMTs белками.

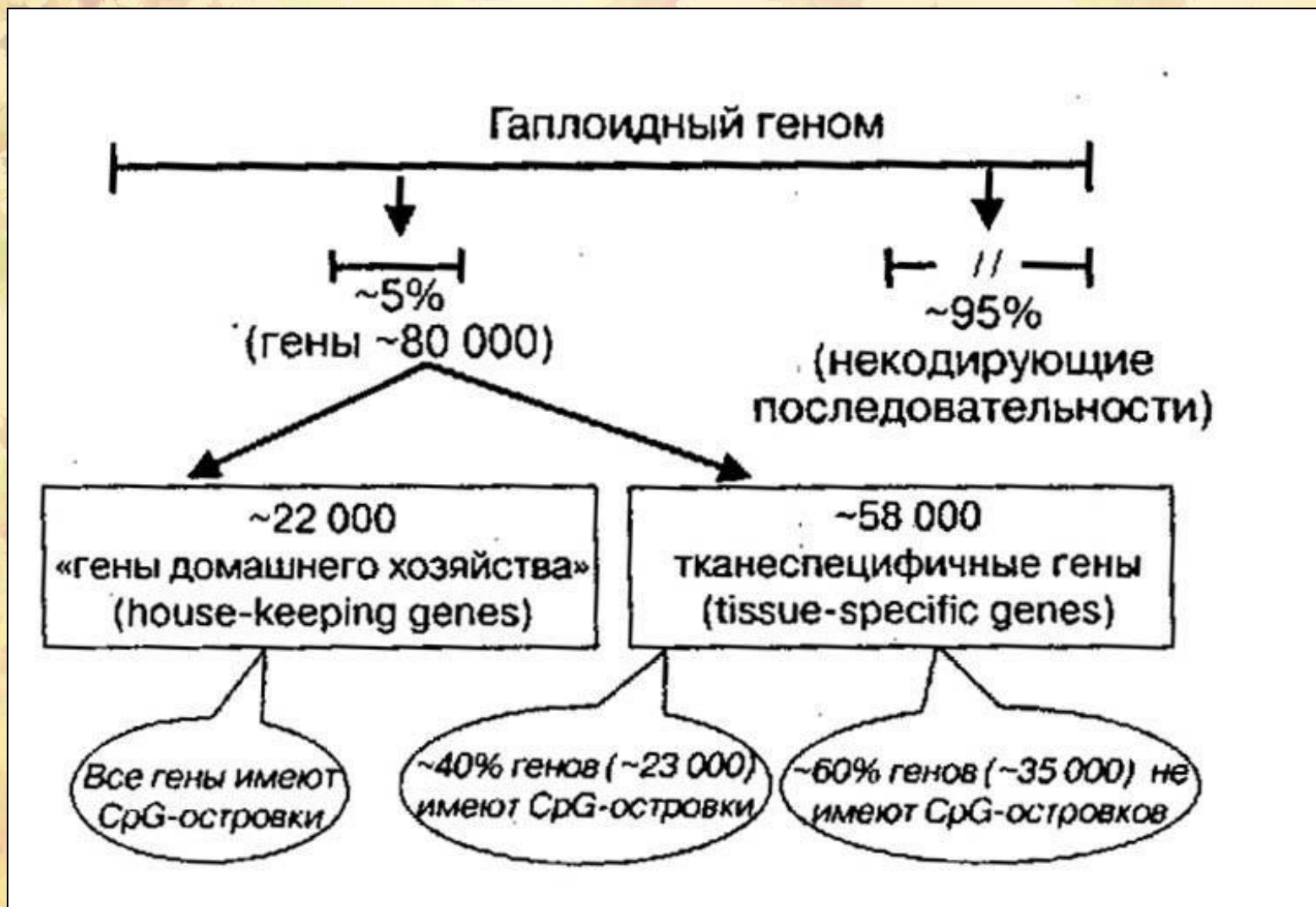
Метилирование ДНК





Пострепликативное поддерживающее метилирование CpG. В результате репликации динуклеотиды CpG присутствуют только в материнской нити ДНК. ДНК-метилтрансфераза распознает в ней метилированные CpG и воссоздает в дочерней нити тот же рисунок метилирования

Распределение метилирования



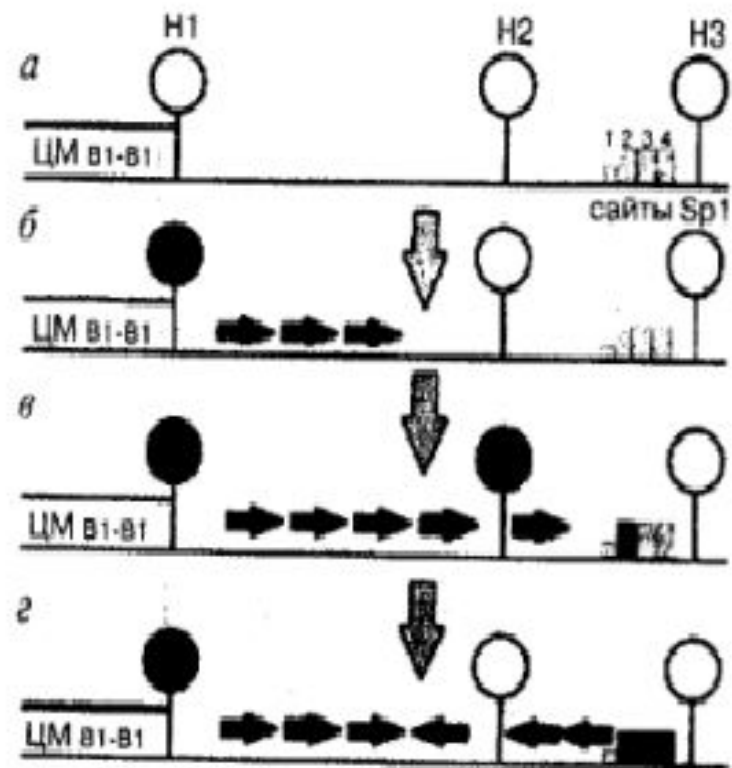
Статус метилирования и функциональные особенности промоторов, содержащих CpG-островки

<p>Промоторы, содержащие <u>CpG-островки</u></p>	<p>Практически всегда <u>неметилированы</u> (независимо от транскрипционной активности) во всех нормальных клетках; исключения: гены неактивной X хромосомы и неактивные аллели <u>импринтированных генов в аутосомных хромосомах</u>.</p> <p><u>Неметилированное состояние</u> ассоциируется с открытой конформацией нуклеосом, характерной для транскрибируемых генов, с уменьшением количества гистонов путем <u>гиперацетилования</u>.</p> <p>Метилирование <u>CpG-островков</u> ассоциируется с масштабными изменениями в хроматине, <u>компактизацией нуклеосом</u>, с подавлением транскрипции.</p>
<p>Промоторы, не содержащие <u>CpG-островки</u></p>	<p>Вариабельность профиля метилирования</p> <p>Метилирование <u>одиночных CpG-динуклеотидов</u> вблизи или внутри промоторов существенно влияет на структуру хроматина, но может препятствовать связыванию факторов транскрипции, осуществляя тем самым <u>тканеспецифичность экспрессии генов</u>.</p>

Модель формирования и поддержания профиля метилирования в 5'-области гена *Arpt* мыши. ЦМ-центр метилирования. В1 - повторы. Н1-3 - сайты метилирования.

Метилирование *de novo* инициируется в центре метилирования (не метилазой *Dnmt1*) и затрагивает сайт Н1, после чего распространяется в 3'-направлении (реализуется *Dnmt1*). Распространению метилирования на сайты Н2-3, что чревато инактивацией гена, противостоит цис-ативность сайтов *Sp1*. Благодаря взаимодействию *Sp1* (или подобных ему белков) с сайтами связывания (со 2 по 4) метилирование "выдыхается" на подступах к Н2.

а - неметилированный аллель на ранней стадии развития
б,в - после имплантации blastocysta Н1 метилируется *de novo*
г - блокирование процесса



Функции ДНК-МТаз

ДНК метилтрансферазы	Функция	Локализация	Активность
DNMT1	Подд. метил-е, репрессия транс-ии	Репл. фокусы в S фазе	Преимущественно гемиметил. ДНК
DNMT2	Неизвестна	Ядро, не охарактеризована	Низкая активность <i>in vitro</i>
DNMT3A	Метил. ремодулирование во время эмбриогенеза, повт. метил., репрессия	Гетерохроматин и нуклеоплазма	<i>de novo</i> метилирование
DNMT3B	Метил. ремодулирование во время эмбриогенеза, повт. метил., репрессия	Гетерохроматин и нуклеоплазма	<i>de novo</i> метилирование и поддер. метилирование
DNMT3L	Метил. ремодулирование во время эмбриогенеза, репрессия, импринтинг, сперматогенез	Гетерохроматин и нуклеоплазма	Not an active enzyme
метил- CpG- связывающие белки	Функция	Чем опосредована репрессия	Специфичность связывания
MeCP2	Репрессия транскрипции	SIN3A, HDAC комплекс	Одиночные, симм. метил. CpG
MBD1	Репрессия транскрипции	Частично HDAC-зав. репрессия	Метил. и неметил. ДНК
MBD2	Репрессия транскрипции	MeCP1 хроматин ремод. комплекс	Метилированная ДНК
MBD3	Репрессия транскрипции	NuRD хроматин ремод. комплекс	Неметилир. ДНК
MBD4	Реп. ДНК, гликозилазный домен, реп. дезам. 5-меС	NA	^{5-methyl} CpG/TrpG мисматчи

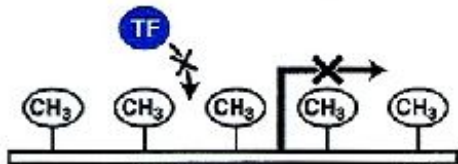
Активация транскрипции метилированием ДНК

1. Прямая интерференция с активацией связывания ТФ

а. Активная транскрипция

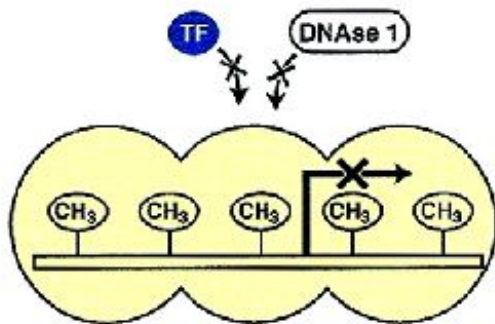


в. Репрессия ингибированием ТФ



Примеры: Чувств. к мет. TF: AP-2, E2F, NFκB
Нечувств. к мет. TF: SP1

3. Образование неактивной структуры хроматина

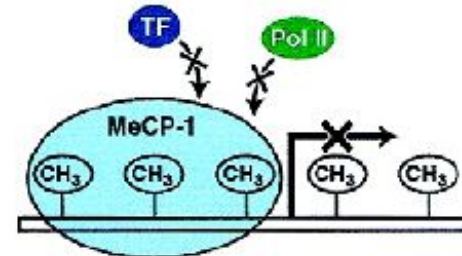


2. Специфические репрессоры транскрипции

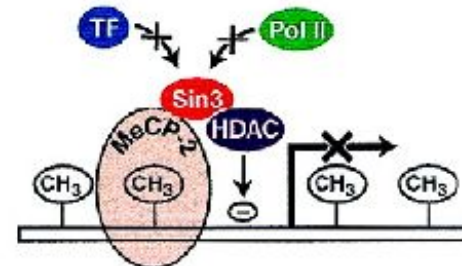
а. Активная транскрипция



б. Репрессия MeCP-1

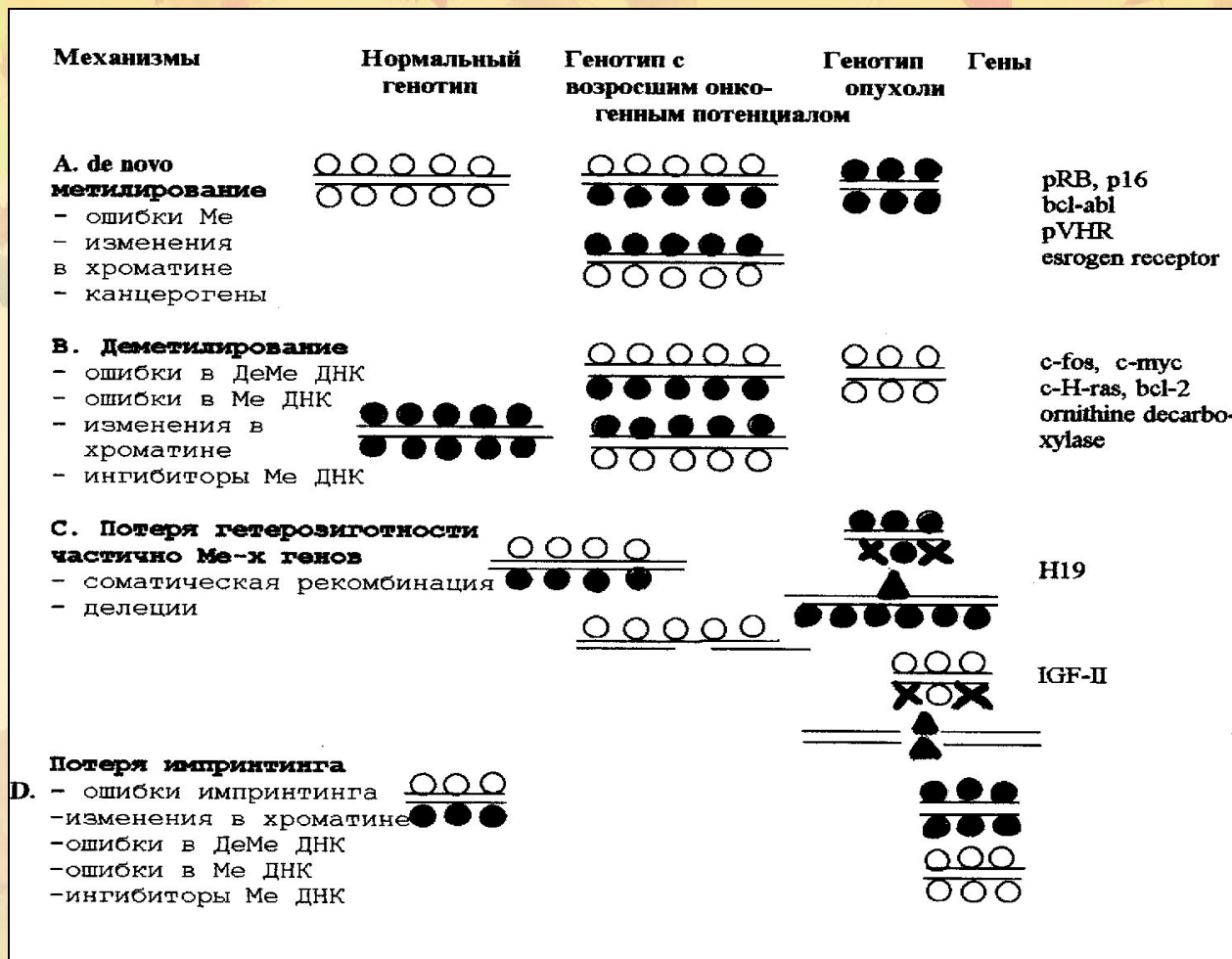


в. Репрессия MeCP-2



Метилированные CpG

Неметилированные CpG



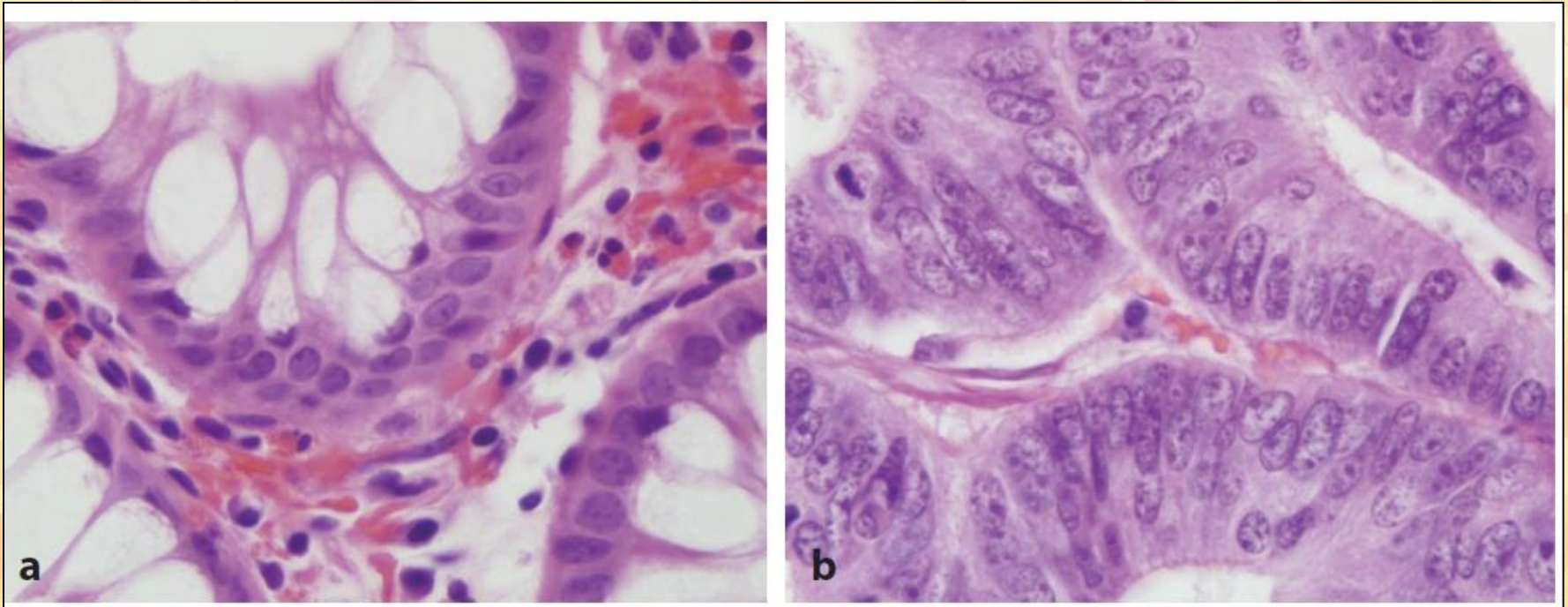
Эпигенетические изменения как результат ошибок в метилировании ДНК.

- A). Ошибки Me ДНК могут увеличивать онкогенный потенциал клетки через гиперметилирование и инактивацию одного аллеля негативного регуляторного гена, контролирующего рост.
- A). и C). - дальнейшие ошибки Me ДНК, делеции, мутации и соматические рекомбинации второго аллеля могут привести к полной потере функции гена.
- B). Ошибки в Me ДНК могут также увеличивать онкогенный потенциал гтпометилированием и активацией одного или обеих аллелей позитивного регуляторного гена, контролирующего рост.
- D). Потеря импринтинга может привести либо потере экспрессии гена, либо к перэкспрессии импринтированного гена с функциями регулятора роста

Метилирование ДНК и рак



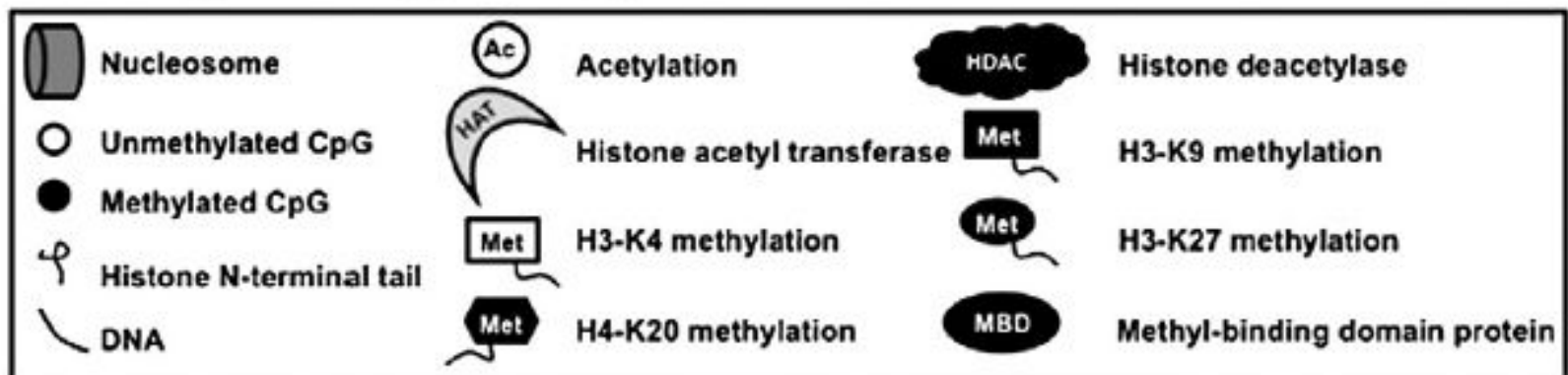
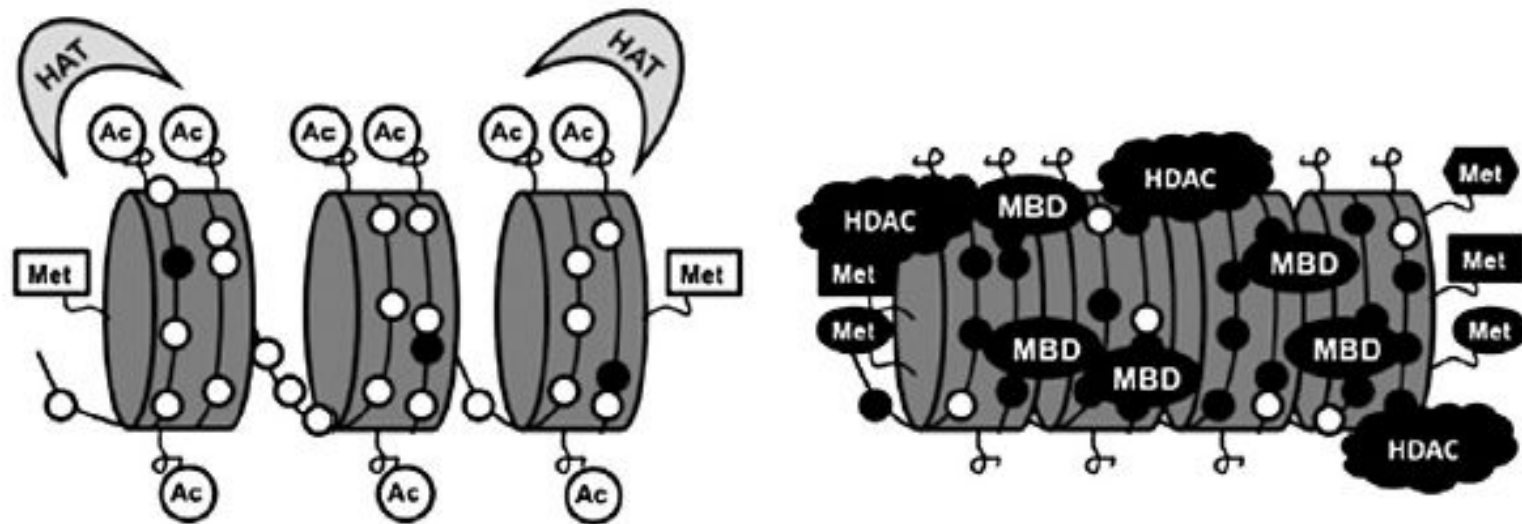
Морфологические изменения в хроматине



(a) Нормальный эпителий кишечника: ядра разделены, одинаковы по форме и размеру (мономорфны). Ядерная мембрана имеет мягкие контуры, хроматин – дисперсный.

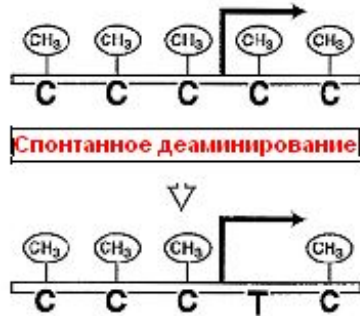
(b) Рак кишечника: ядра большие и разного размера (плеоморфные), содержимое ядер распределено неравномерно, области с темно окрашенным хроматином перемешаны со светло окрашенными участками.

Общие эпигенетические изменения при раке



Метилирование ДНК и рак

1. Онкогенные точечные мутации



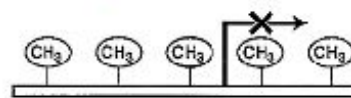
Примеры: *p53* ген

3. Инактивация РСГ

a. Нормальная транскрипция РСГ



b. Сайленсинг транскрипции метилированием

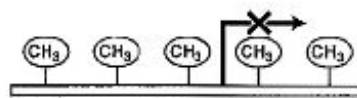


Гиперметилирование

Примеры: *Rb* при ретинобластоме
VHL в ренальной карциноме
p16 многие солидные опухоли *p15* о. лейкемия, миелома

2. Активация протоонкогенов

a. Сайленсинг метилированием



b. Активная транскрипция



Примеры: *bcl-2* in CLL, *K-ras* рак легкого и кишечника

4. Хромосомная нестабильность, вызванная нарушением метилирования ДНК

a. Нормальное метилирование



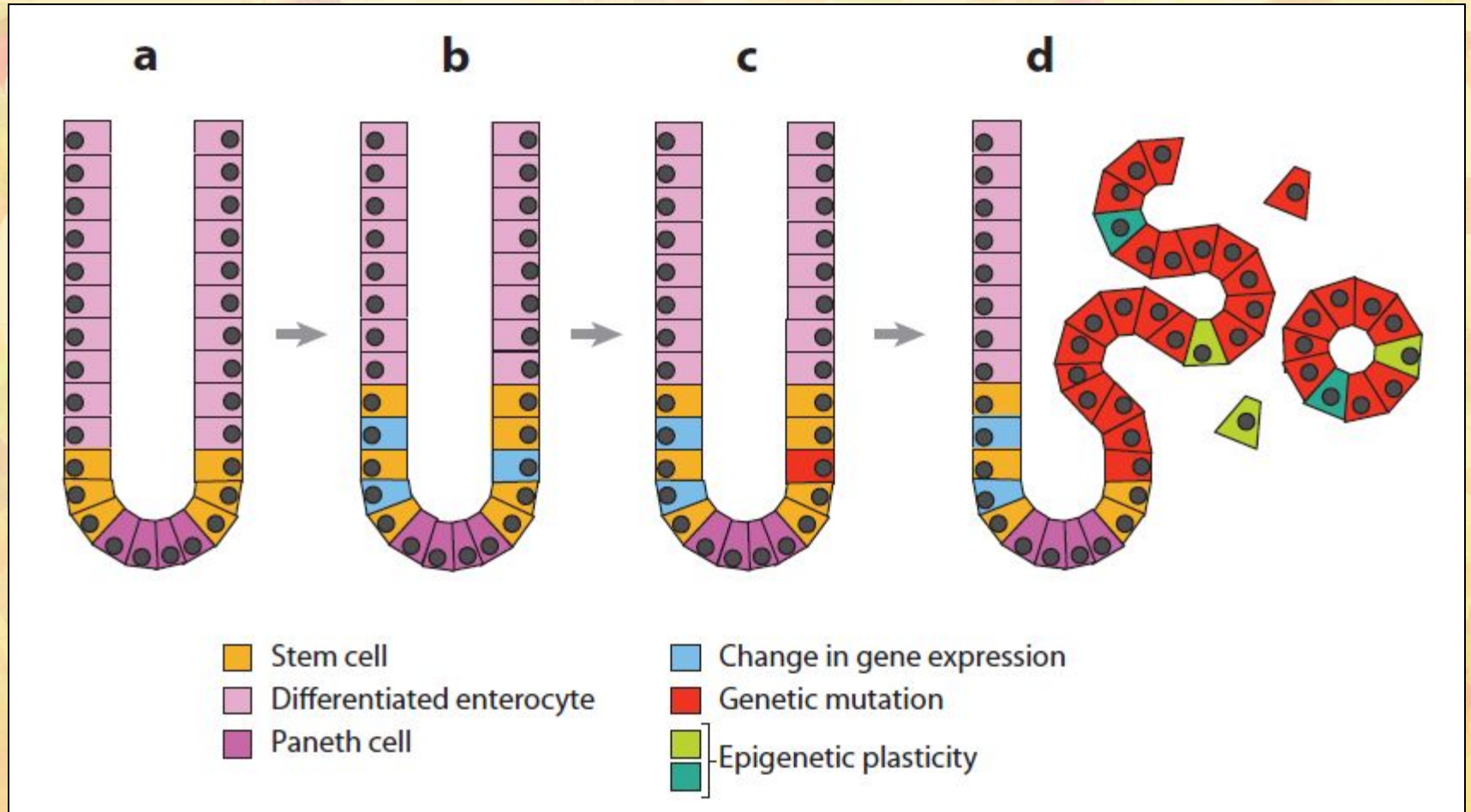
b. Потеря метилазной активности *de novo*



метилированные CpG

неметилированные CpG

Эпигенетическая модель рака кишечника



Примеры гиперметилирования некоторых генов

Функция гена	Ген	Тип рака
Регуляция клеточного деления	<i>RBI</i>	Retinoblastoma
	<i>CDKN2A (INK4A transcript)</i>	Colon, lung, many others
	<i>CDKN2A (ARF transcript)</i>	Colon
Инвазия раковых клеток	<i>CDH1</i>	Breast, gastric, thyroid, leukemia, liver
	<i>CDH13</i>	Lung, ovarian, pancreatic
	<i>TIMP3</i>	Brain, kidney
	<i>VHL</i>	Renal cell
Репарация ДНК/детоксикация	<i>MLH1</i>	Colon, endometrial, gastric
	<i>MGMT</i>	Brain, colon, lung, breast
	<i>BRCA1</i>	Breast, ovarian
	<i>GSTP1</i>	Prostate, liver, colon, breast, kidney

Примеры гиперметилирования некоторых генов

Ремо-дулирование хроматина	<i>SMARCA3</i>	Colon, gastric
Клеточные сигналы	<i>RASSF1A</i>	Lung, liver, brain
	<i>SOCS1</i>	Liver, colon, multiple myeloma
Транскрипция	<i>ESR1</i>	Colon, breast (oestrogen-receptor negative), lung, leukemia
Апоптоз	<i>DAPK1</i>	Lymphoma

CDKN2A, cyclin-dependent kinase inhibitor 2A; *CDH1*, cadherin 1 (E-cadherin); *CDH13*, cadherin 13 (H-cadherin); *ESR1*, oestrogen receptor 1 (also known as *ER*); *MLH1*, mutL homolog 1; *RBI*, retinoblastoma 1; *SMARCA3*, SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 3 (also known as *HLTF*); *TIMP3*, tissue inhibitor of metalloproteinase 3; *VHL*, von Hippel-Lindau tumor suppressor;

Метод определения метилированного цитозина

