

Генетика предполагает, а эпигенетика – располагает

От генетики к эпигенетике

А.И.Божков

**НИИ биологии Харьковского национального
университета имени В.Н.Каразина**

XX век – век молекулярной биологии

Молекулярно-генетическая парадигма



**Жизнедеятельность реализуется на
молекулярном уровне и регулируется геномом**



ДНК ↔ РНК → БЕЛОК

- В 1869 г. – Мишер выделяет ДНК
- 1938 г. – Астберн использует термин МБ в исследовании зависимости структуры и функции белков
- 1935 г. – Белозерский доказывает, что и растительные объекты содержат ДНК.
- 1940 г. – Чаргафф демонстрирует принцип комплементарности для нуклеотидов
- 1944 г. – Эвери, Мак Леод и др. показывают генетическую роль ДНК
- 1950 г. – Сенжер доказывает, что белок – это последовательность аминокислот
- 1953 г. – Уотсон и Крик демонстрируют модель ДНК

- 1958 г. – центральная догма молекулярной биологии
- 1961 г. – расшифровка генетического кода
- 1977 г. – Сенджер и Гильберт разработали метод секвенирования ДНК
- 1982-1983 гг. – Чека и Олтмен открывают рибозимы
- 1987 г. – Мюллес разрабатывает ПЦР
- 1998 г. – Крейг Меллоу и Эндрю Файер – механизмы интерференции РНК
- 2000 г. – секвенирование генома человека

Молекулярно-генетическая парадигма

Редукционистский подход
исследование отдельных молекул или
структур с целью познания целого

Расшифруем геном,
познаем как реализуется механизм
жизнедеятельности

Структурная организация генома человека

(3200 млн.п.н.)



**В геноме человека содержится только
30-40 тыс. белоксинтезирующих генов
(всего в 2 раза больше, чем у
Drosophila)**

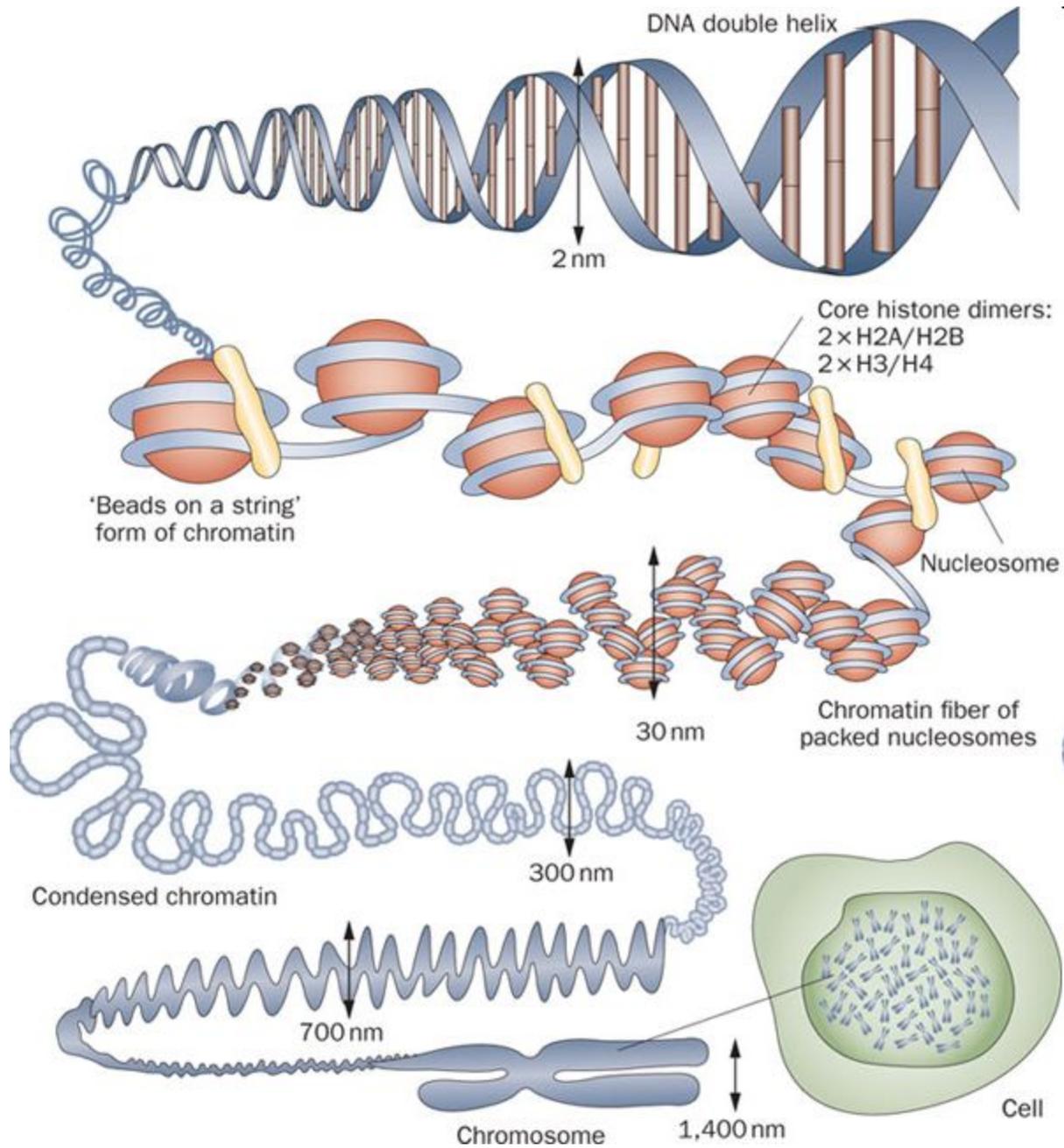
**Геном человека характеризуется
большим количеством вариантов
сплайсинга**

Для понимания структурно-функциональной организации генома необходимо знать:

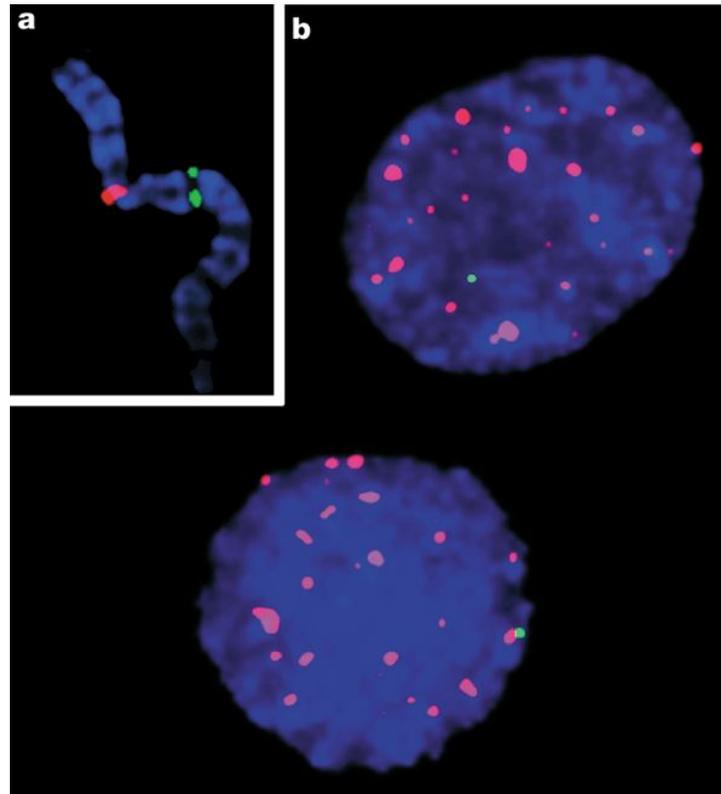
1 — первичную последовательность (материальная основа);

2 — характер взаимодействия между элементами генома;

3 — особенности взаимодействия геном↔среда.



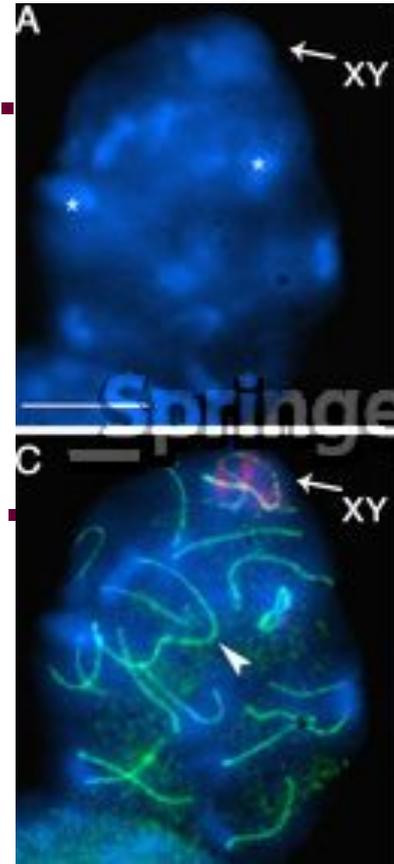
Структурно-функциональная организация генома должна изучаться с позиций системного подхода, т. е. пространственно-концентрационно-временной организации.



**Каждая интерфазная хромосома
занимает «свое» место в ядре.**

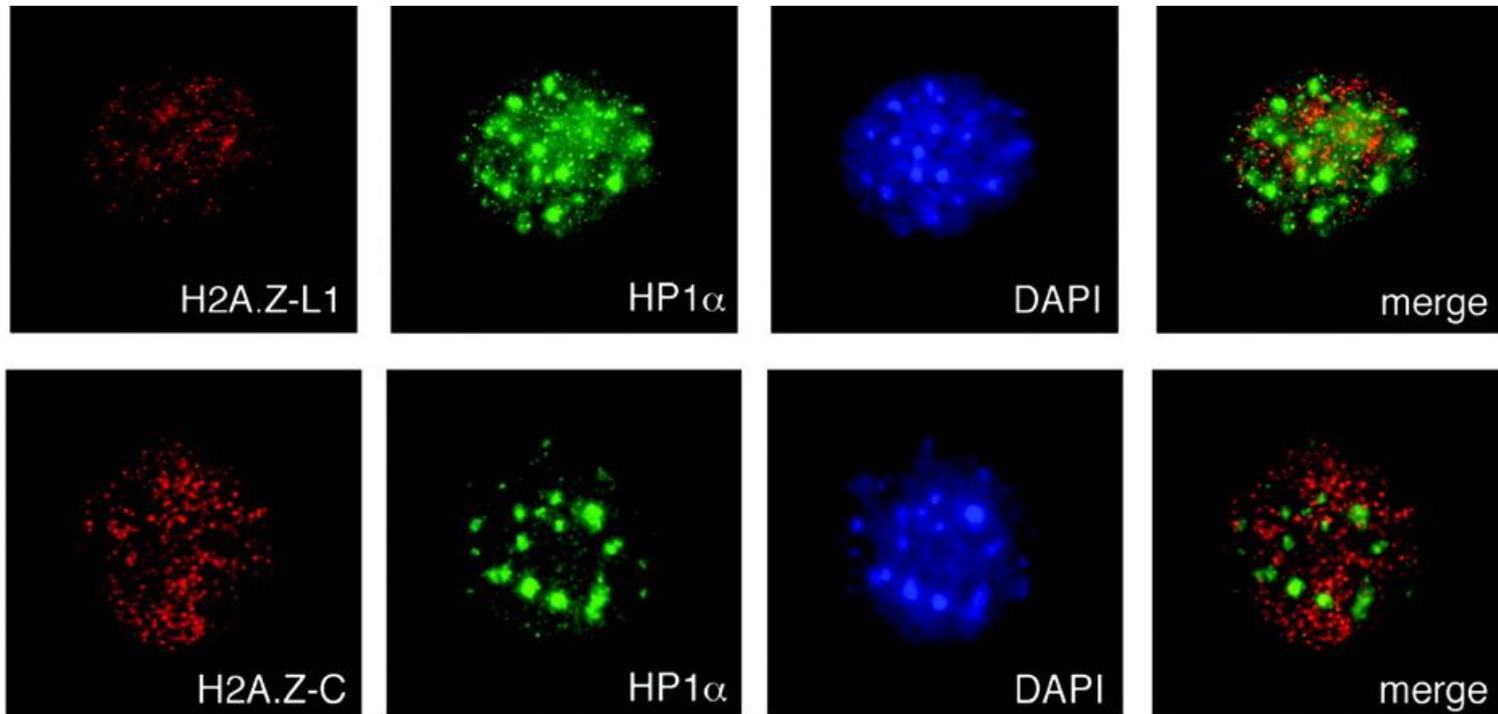
Хромосомы не меняют соседей.

**Транслокации между 9 и 22
хромосомами
(филадельфийская хромосома).**



Бесхроматиновые области

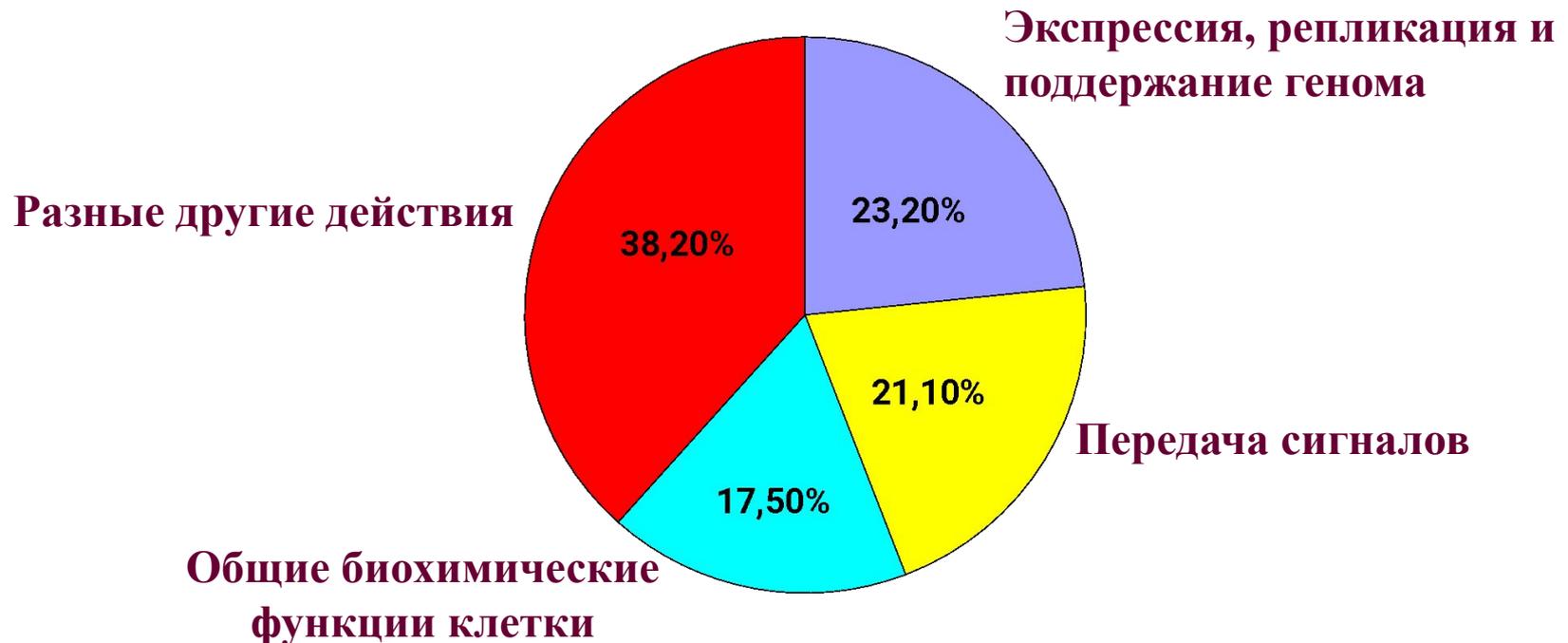
создание компартментов ферментов и белков,
участвующих в метаболизме генома и
формирующих специфические каналы



Заключение

Геном – это сложная система, представленная разнообразными нуклеотидными последовательностями, которые обеспечивают его воспроизводимость, сигналинг, биохимические функции и другие неизвестные функции, на долю которых приходится большая часть последовательностей.

Категории каталога генов человека



ГЕНОМИКА

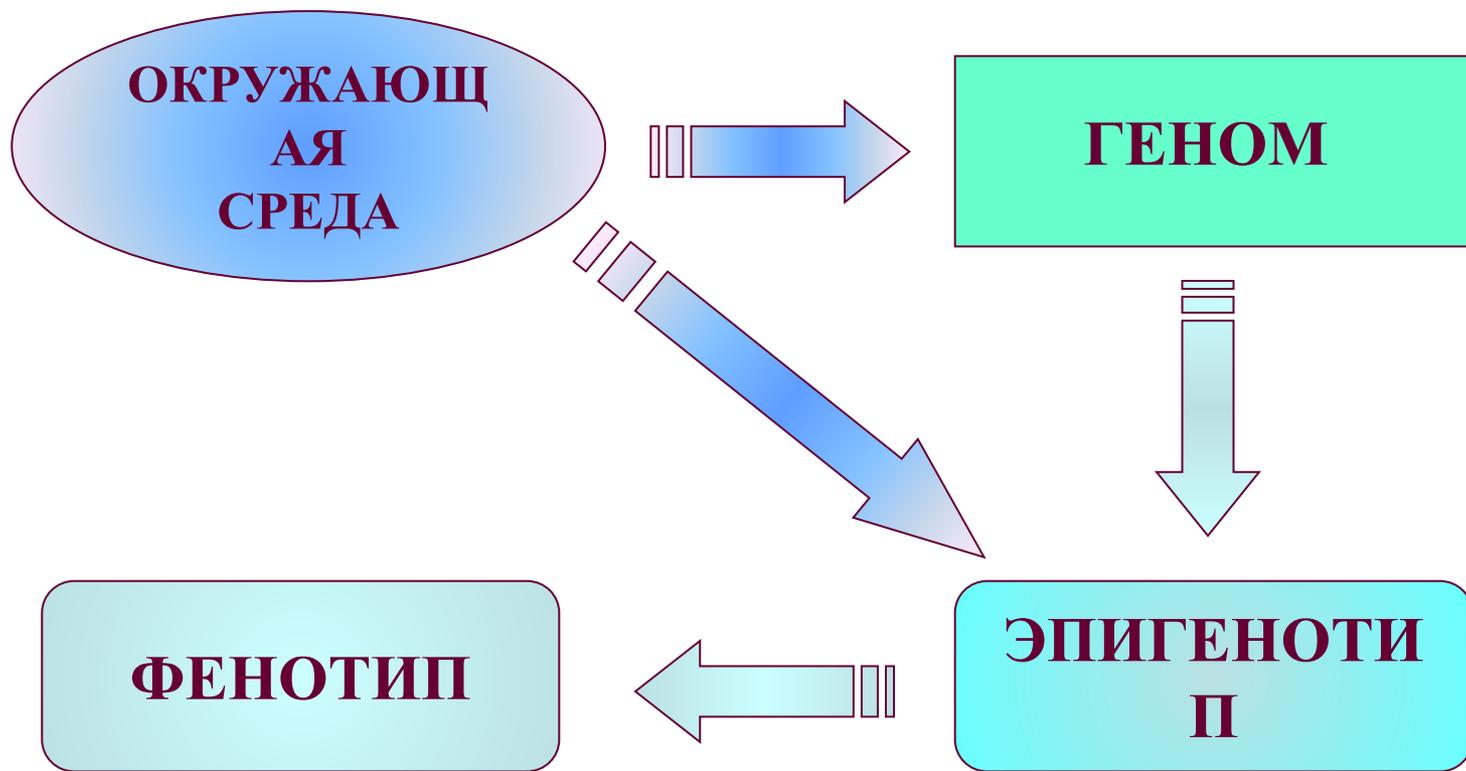
```
graph TD; A[ГЕНОМИКА] --> B[ТРАНСКРИПТОМИКА]; B --> C[ПРОТЕОМИКА]; C --> D[СИСТЕМНАЯ БИОЛОГИЯ];
```

The diagram is a vertical flowchart with four rounded rectangular boxes. The top box is cyan and contains the word 'ГЕНОМИКА'. A green arrow points down to a light green box containing 'ТРАНСКРИПТОМИКА'. Another green arrow points down to a medium green box containing 'ПРОТЕОМИКА'. A final green arrow points down to a bright green box containing 'СИСТЕМНАЯ БИОЛОГИЯ'. The text in all boxes is in a bold, black, serif font.

ТРАНСКРИПТОМИКА

ПРОТЕОМИКА

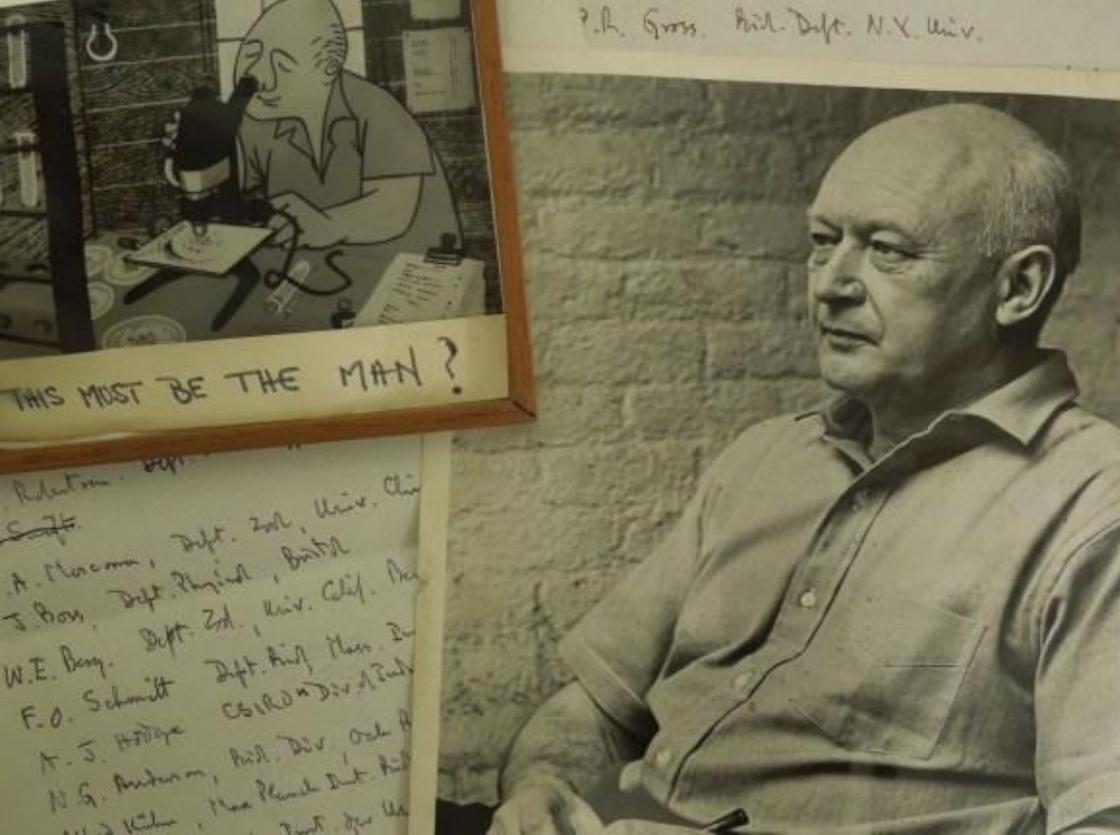
СИСТЕМНАЯ БИОЛОГИЯ



- **2004 г Состоялся 69 симпозиум (Cold Spring Harbor) «Эпигенетика»**
- **В год 100-й годовщины в лаборатории Cold Spring Harbor**

**«Изучение наследуемых
изменений в генной
функции, которые нельзя
объяснить изменениями в
нуклеотидной
последовательности ДНК»**

Riggs, 1996



Эпигенетика в 1940-х (Waddington)

Сумма генов и их продуктов и как они определяют фенотип (разделяя почки и клетки кожи, чья ДНК идентична, но приводит к клеткам различных фенотипов)

До 1950 г. в понятие «эпигенетика» включали все события развития, которые вели от оплодотворенной клетки зиготы к зрелому организму, т.е. все события, которые, начиная с генетического материала, формируют конечный продукт

(Waddington, 1953)

Предпосылки эпигенетики

1. Импринтинг

2. X-хромосомная инактивация

3. Метилирование ДНК

4.

Развитие/Перепрограммирование соматического ядра

5. Рак

6. Некодирующие РНК и гетерохроматин

**Эпигенетическая генная
регуляция:
Два основных механизма**

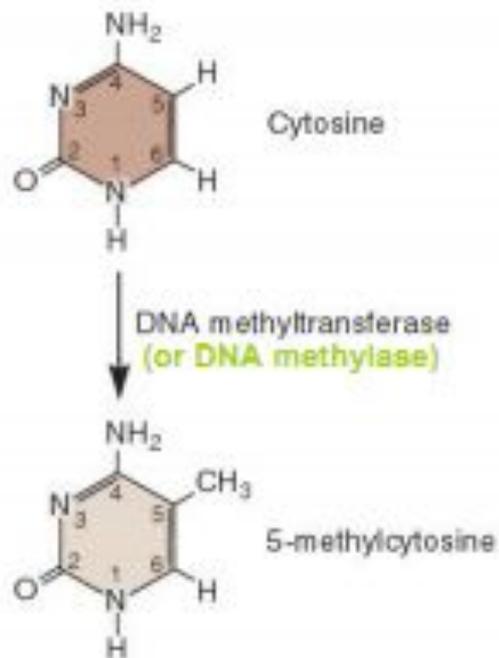
- **Метилирование ДНК**
- **Модификация гистонов**

Метилирование ДНК

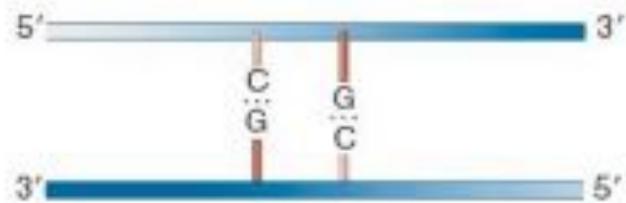
Метилирование ДНК, как правило, ингибирует транскрипцию эукариотического гена, особенно, когда это происходит в непосредственной близости от промотора

У позвоночных и растений, многие гены содержат островки CpG близ своих промоторов. Эта область ДНК, где много повторов CG длиной от 1,000 до 2,000 нуклеотидов

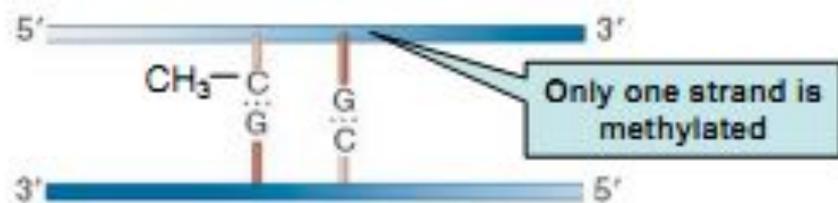
Epigenetic Effect: Methylation



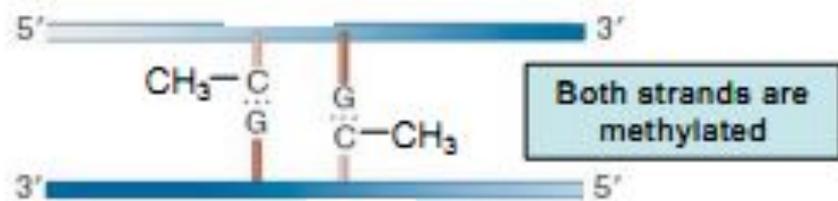
(a) The methylation of cytosine



(b) Unmethylated



(c) Hemimethylated



(d) Fully methylated

Метилирование ДНК

- У млекопитающих, ~1% геномной ДНК метилирован (5-метилцитозин)
- Наиболее часто метилирование происходит в 5'-CpG-3 динуклеотидов (~ 70% всех CpGs).
- В общем, CpGs, которые недостаточно представлены (подавляются)

CpG островки

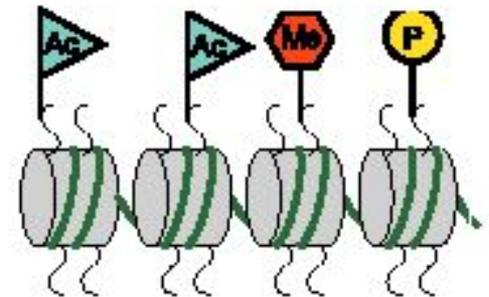
- ~ 60% РНК Pol II у млекопитающих промоторы, найденные в CpG островков

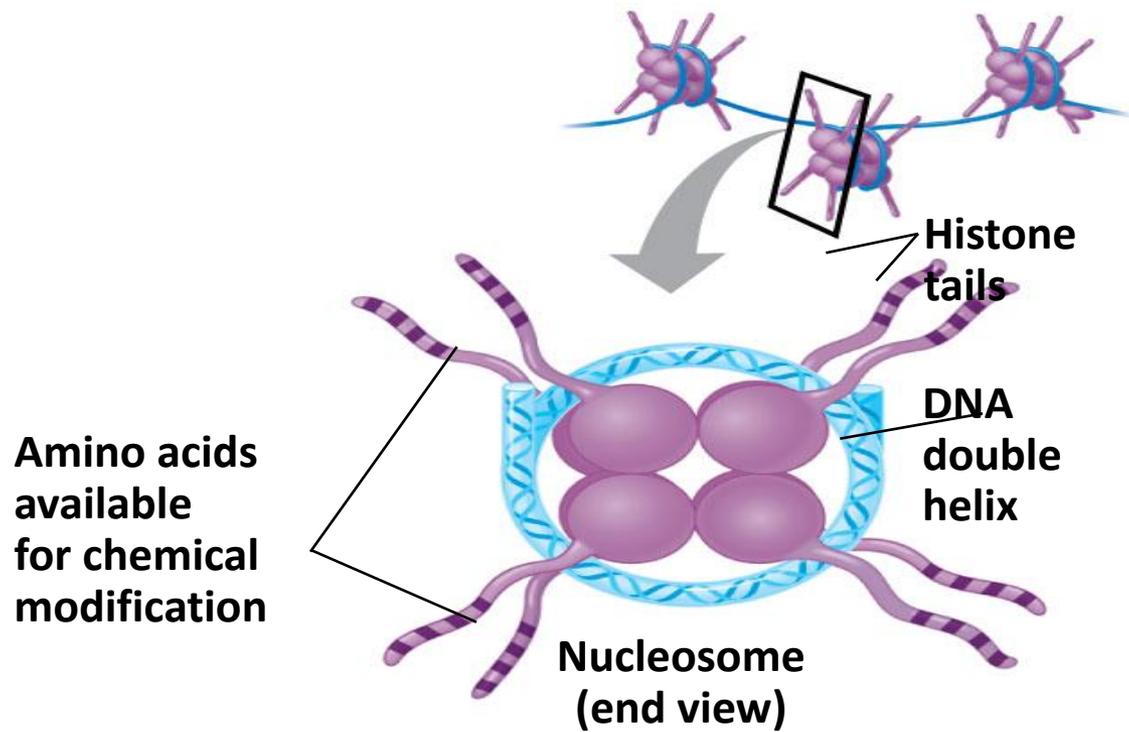
Гистоно́вый код

Паттерн модификации гистоно́в
который влияет на уровень
транскрипции

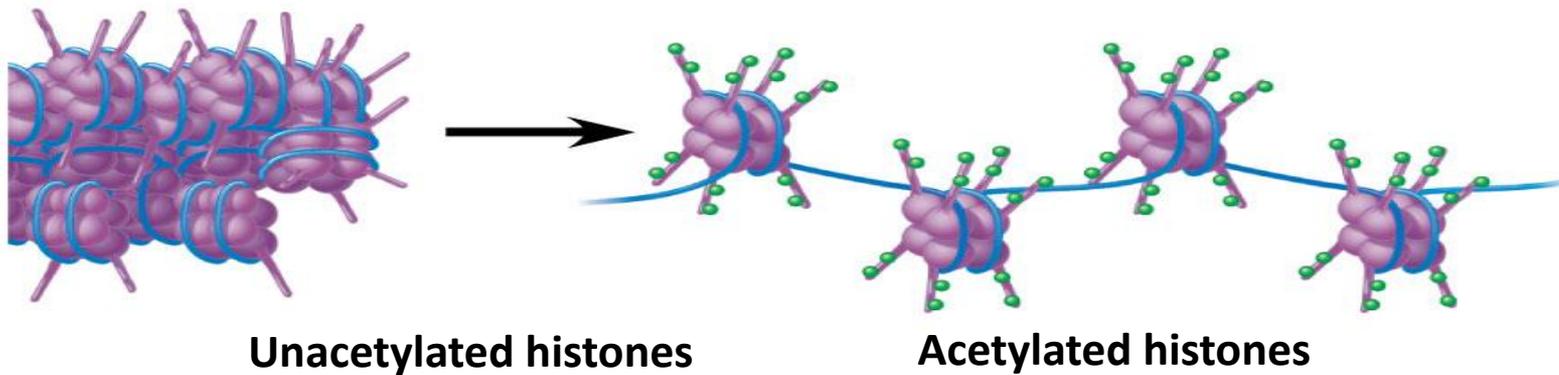
Гистоно́вый код

- Ацетилирование
- Метилирование
- Убиквитинирование
- Фосфорилирование





(a) Histone tails protrude outward from a nucleosome

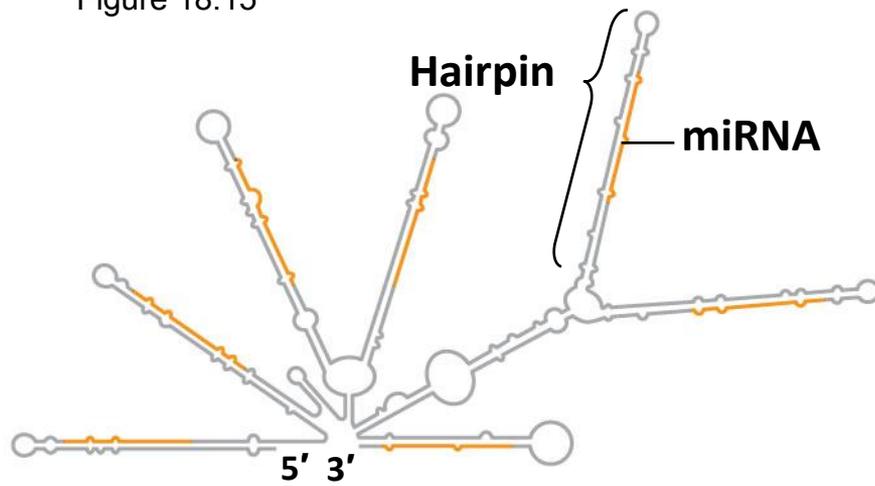


(b) Acetylation of histone tails promotes loose chromatin structure that permits transcription

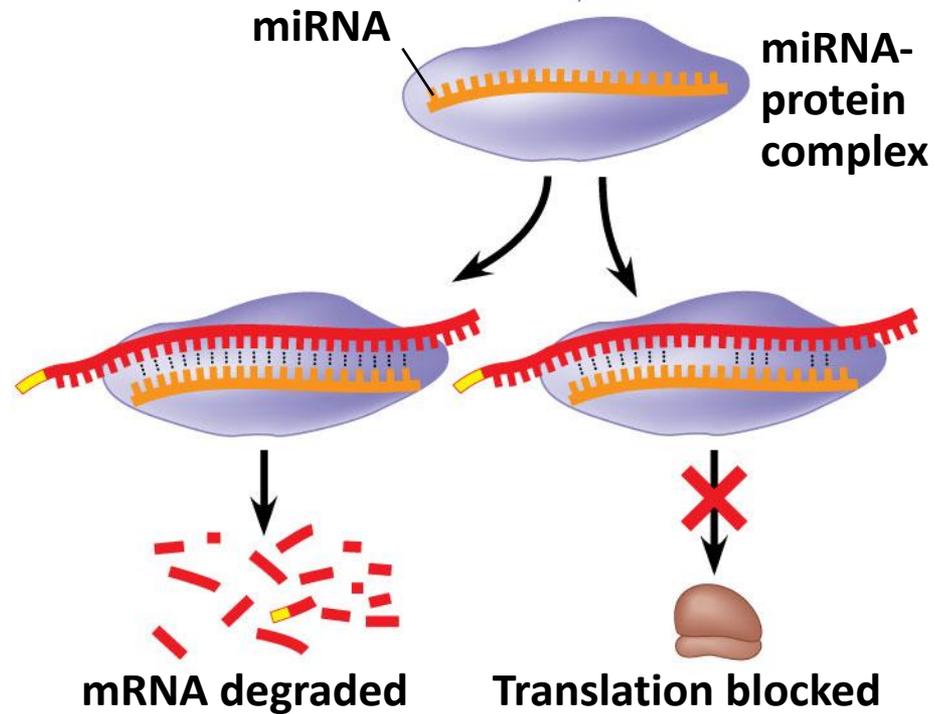
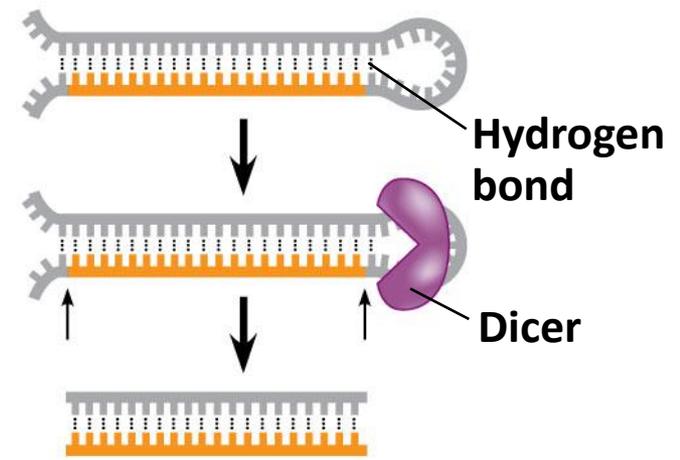
Некодирующие РНК играют несколько ролей в управлении экспрессией генов

- Только небольшая часть ДНК кодирует белки, и очень маленькая часть некодирующей белки ДНК состоит из генов для РНК таких как рРНК и тРНК**
- Значительная часть генома может быть транскрибированной в некодирующих РНК (нкРНК)**
- Некодирующие РНК регулируют генную экспрессию в двух моментах: мРНК трансляция и конфигурация хроматина**

Figure 18.15



(a) Primary miRNA transcript



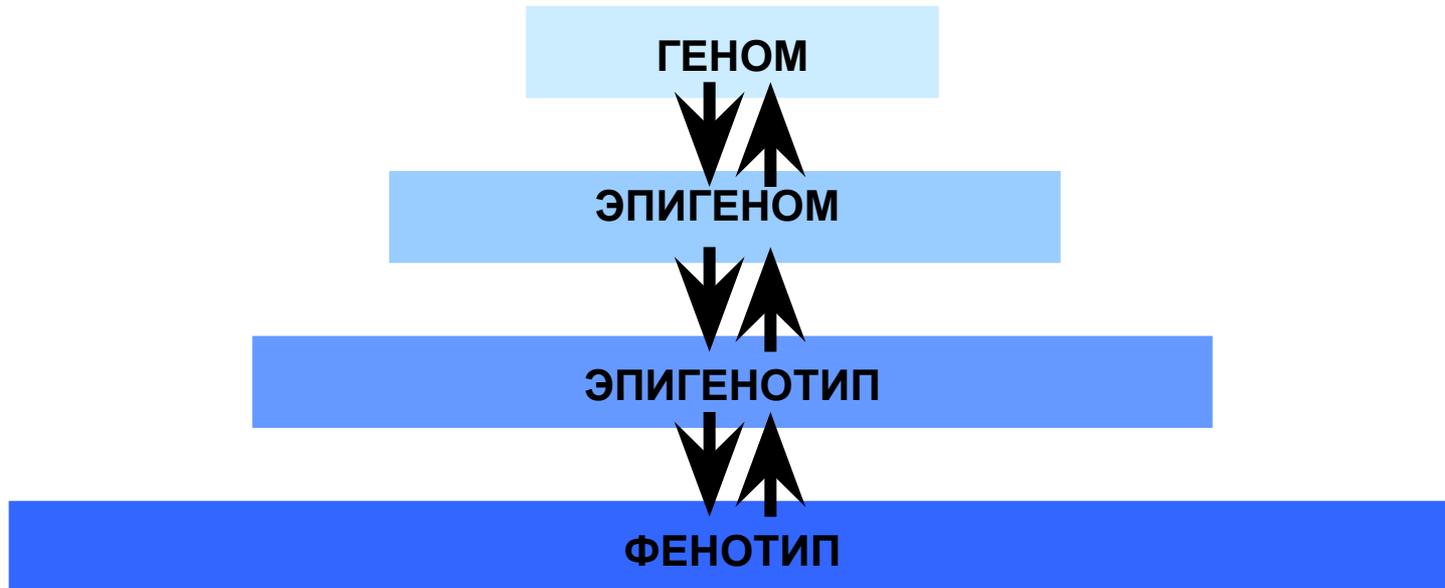
(b) Generation and function of miRNAs

Проблемы эпигенетики:

- 1) насколько эпигенетическая информация важна для нормального развития?**
- 2) каким образом нарушается функционирование нормальных путей развития, приводя к аномальному развитию?**
- 3) роль эпигенотипа в сохранении идентичности судьбы**
- 4) старение – это генетические или эпигенетические модификации ?**

ЭПИГЕНОМ – паттерн экспрессируемых генов, который изменяется без изменения первичной последовательности генома

ЭПИГЕНОТИП - паттерн реализованных метаболитов (количество или активность ферментов или других продуктов), которые принимают участие в формировании фенотипа.



- Мы нечто большее, чем просто сумма наших генов.

- Klar, 1998

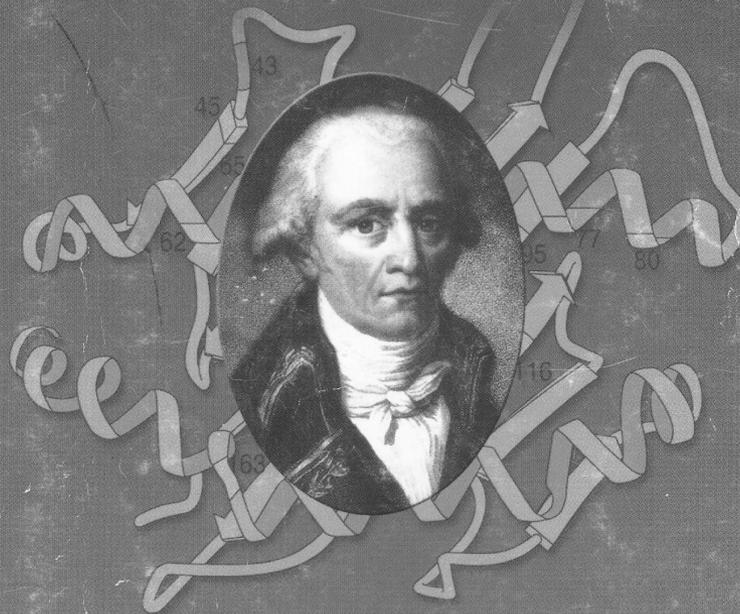
- Вы можете наследовать нечто помимо нуклеотидных последовательностей ДНК. Вот, где сейчас действительно волнующая проблема в генетике.

- Watson, 2003

РУБЕЖИ НАУКИ

Э. Стил, Р. Линдли, Р. Бландэн

ЧТО, ЕСЛИ ЛАМАРК ПРАВ? ИММУНОГЕНЕТИКА И ЭВОЛЮЦИЯ



Издательство «МИР»

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**XXI ВЕК –
ВЕК ЭПИГЕНЕТИКИ**