

С.Ж.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ  
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ



КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.  
АСФЕНДИЯРОВА

МОЛЕКУЛАЛЫҚ БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКА КАФЕДРАСЫ

---

# СӨЖ

## ДНҚ-НЫҢ МЕТИЛДЕНУІ

Курс: 1

Тобы: ЖМ-018-2

Орындаған: Қанатқызы Назерке

Тексерген: Нурпеисова Индира Кубетаевна

# Жоспары

1. ДНҚ-ның метилденуі және оның гендер белсенділігінің реттелуіндегі рөлі.
2. ДНҚ метилденуінің маңызы
3. Онтогенезде метилденудің толқындары.
4. Геномдық импринтинг.
5. ДНҚ метилденуінің бұзылуынан болатын аурулар.

# ЭПИГЕНЕТИК

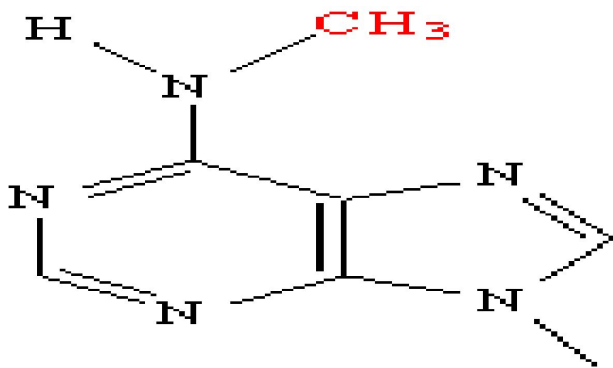
Эпигенетика – генетикалық мәтінге тәуелді емес, керісінше генетикадан тыс әсерге тәуелділіктің генетикалық әсерін зерттейтін ғылым (мысалы, ДНҚ-ның метилденуі). Эпигенетикалық өзгеріс- генетикалық ақпараттың өзгеруіне (мутациясына) тәуелді емес, геннің көрініс беруіндегі өзгерісі.

Сол эпигенетикалық ақпаратты материалды тасымалдаушылар:

- ДНҚ негізінің коваленттік модификациясы (ДНҚ метилденуі: цитозин 5-мц);
- Гистондардың коваленттік модификациясы (гистондардың ацетилденуі, фосфорилденуі).

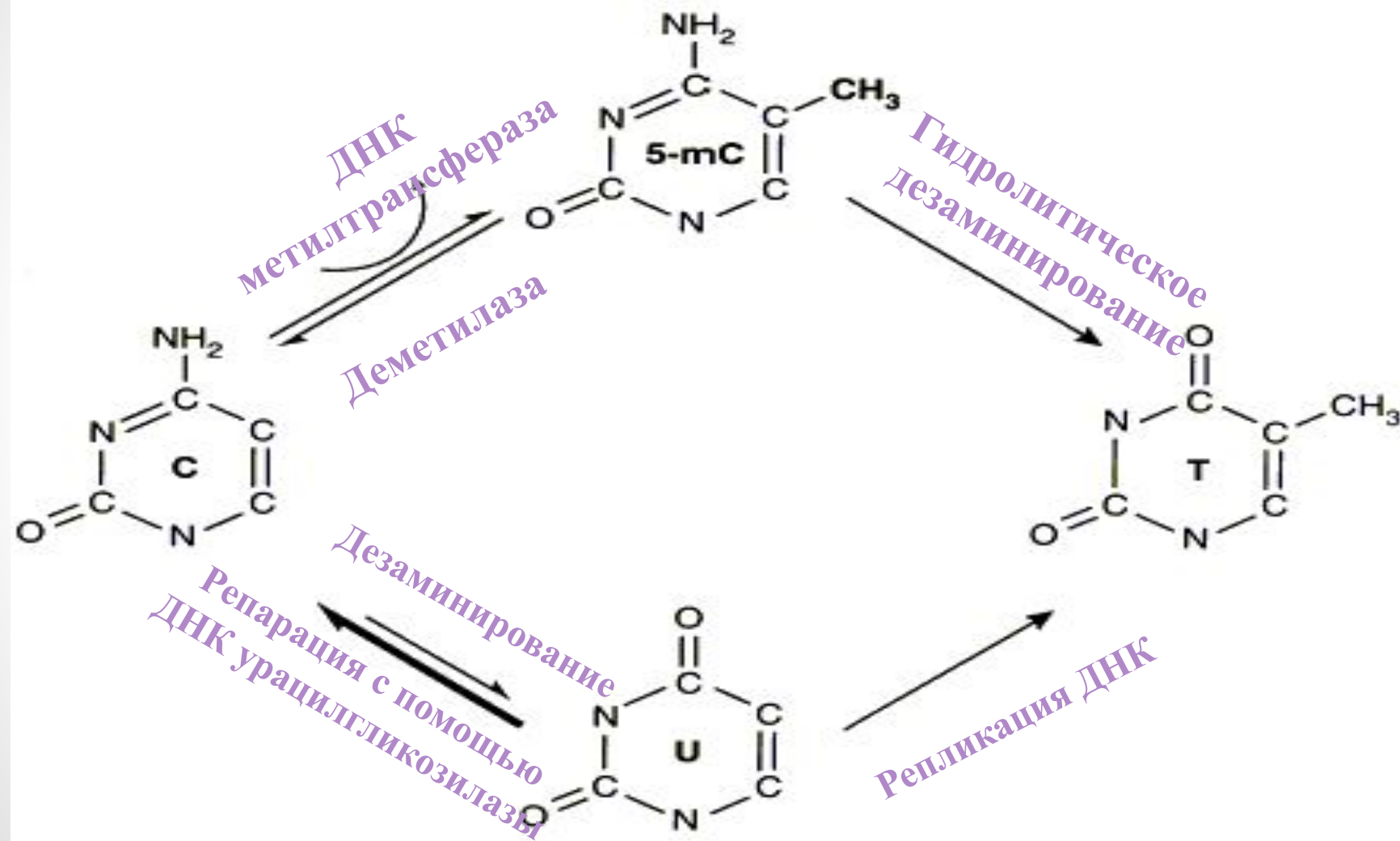
# ДНҚ - ның метилденуі

- Метилдену дегеніміз органикалық қоспаға метил тобының қосылуы (CH<sub>3</sub>)
- ДНҚ - ның метилденуі дегеніміз – нуклеотидтік тізбекке тиіспей, ДНҚ молекуласын өзгерту.
- ДНҚ ның метилденуі метилдік топтың цитозинге цитоплазмалық сақинаның С5 позициясында CpG – динуклеотидтің құрамында қосылуы



- ДНК ның метилденуі жайлы алғаш сипаттаған Хоткинс 1948 ж.
- ДНК ның метилденуі эукариоттарға тән. Адамдағы геномдық ДНК-ның 1% метилденген.
- Цитозин аденинге қарағанда жиі метилденеді
- Цитозиннің метилденуі аяқ астынан ферменттердің қатысуынсыз басталып кетуі мүмкін.
- Цитозин көбінесе CpG мотивтерінде метилденеді.

# Цитозиннің метилденуі



# Метилденудің организмдердегі кездесуі

Организм	Метилденудің болу/болмауы
m.Muskulus h.Sapiens	бар
Өсімдіктерде	бар
Насекомдарда	Аз мөлшерде, рөлі белгісіз
s.Cerevisiae	жоқ
n.Crassa	бар

ДНҚ метилденудің функциялары әлі күнге дейін толық белгілі емес. Соңғы жылдардағы берілген мәліметтерге қарасақ ғалымдар ДНҚ метилденудің рөлін былай деп түсіндіреді:

- ❖ Метилдену геннің экспрессілігін бақылауға
- ❖ Хромосомалардың бүтінділігін бақылауға
- ❖ Рекомбинация алдындағы оқиғаларды бақылауға
- ❖ ДНҚ репликациясына
- ❖ Канцерогенезге
- ❖ Геномдық импринтингке
- ❖ Трансгендердің өшірілуіне қатысады.

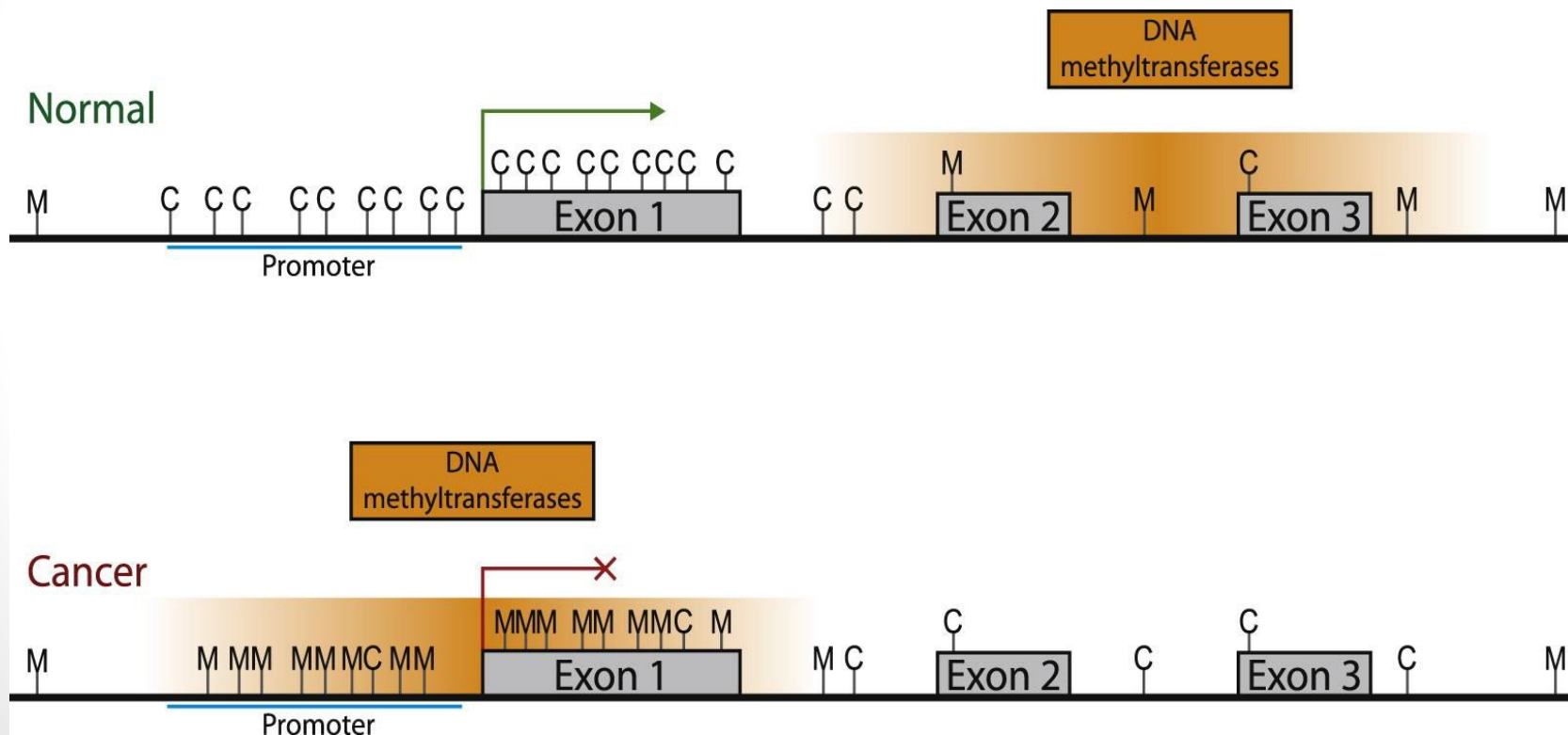


## *Онтогенезде метилденудің толқындары.*

Метилденусіз сүтқоректілердің қалыпты дамуы мүмкін еместігі анықталды. Егер де тышқандарда ДНҚ- метилтрансфераза қалыптастыруға жауап беретін гендерді алдын ала өшіріп тастаса, онда эмбрионның дамуы алғашқы сатыларында тоқтап қалады. 5-метилцитозиннің организмде болуы да қауіпті, себебі ол кенеттен тиминге алмастырылуы мүмкін (дезаминирование). Ал ол ДНҚ-ның нуклеотидтік қатарын бұзады, ақуыздың құрамының өзгеруіне алып келеді, зиянды мутацияға ұшырауы мүмкін. Егер метилденбеген цитозин алмастырылса, онда репарация арқылы оны қайтадан қалпына келтіруге болады. ДНҚ-метилтрансфераза репликация кезінде де 5-метилцитозиннің ДНҚ бойынша таралуын өзгертпей ұстап тұрады. Ұрық қалыптасатын кезде, метилдену белгілері жоғалуы мүмкін, бірақ пісіп- жетілген гамета мен эмбрион дамуының алғашқы сатыларында қайтадан пайда болады. Сөйтіп, метилдену- деметилдену процестері алмасып отырады. ДНҚ-ның деметилденуі пассивті түрде жүруі мүмкін: репликациядан кейін жартылай метилденген ДНҚ метилазаның жеткіліксіз активтілігінен бірден толық метилденбейді. Сонда келесі репликациядан кейін жартылай метилденген, толықтай метилденбеген ДНҚ- лар пайда болады. Нәтижесінде келесі рет жасуша бөлінген кезде деметилденген гендер пайда болады. Сонымен қатар, активті деметилдену де жүруі мүмкін. Метилденген цитозиндер кесіп алынып тасталып, метилденбеген нуклеотидтер қаз-қатар тұрып репарациялануы мүмкін деген тұжырым бар. Әлі толық зерттелмеген.

# ДНҚ метилденуінің бұзылуынан болатын аурулар.

- ✓ Егер ДНҚ аз метилденсе адамдағы қатерлі ісікті басып тастайтын супрессорлар инактивацияланады

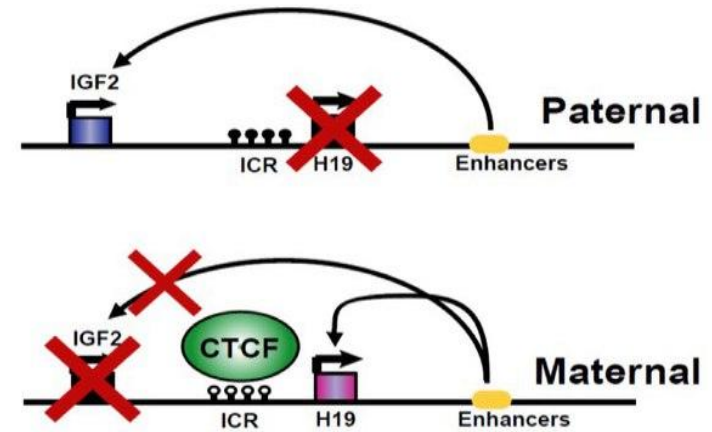


- ✓ ДНҚ-метилденуінің өзгеруі ісіктің пайда болуына әкелетін маңызды компонент екені анықталды. Метилденудің бұзылуы бағдарланған гендердің активсізденуі протоонкогендердің уақытынан бұрын активтенуі
- ✓ Сонымен қатар днқ дұрыс метилденбеуі геномдық импринтинг ауруларын туғызуы мүмкін. (имп. орт. Делециясы, de novo мутациялары)
- ✓ Бұл ауруларға: Прадер Вилли, Энгельман синдромдарын жатқызуға болады.

# Геномдық импринтинг

Геномдық импринтинг, яғни ата-анасының біреуінен алынған гомологті гендердің экспрессиясының тұрақты функционалдық айырмашылығына алып келетін эпигенетикалық үдеріс ДНҚ-метилденуімен тығыз байланыста болады. IGF2-H19

импринтингтенген локусының жұмысына: генді кодтайтын ақуыз IGF-2 (инсулин тектес фактор-2), ICR (импринтінгі бақылайтын аудан), H-19 (кодталмайтын РНҚ), энхансер қатысады. Егер импринтінгі бақылайтын аудан ICR (imprinting control regions) метилденбеген болса, онда оған IGF-2-ні хромосома бойына жайылуға мүмкіндік бермейтін CTCF (белок инсулятор) қона алады да, энхансерге ешқандай сигнал берілмейді. Ал бірінші жағдайда (әкесінің гені), импринтінгі бақылайтын аудан метилденген де, IGF-2-ге энхансер әсер етіп, хромосома бойына жайылады. Яғни, геномдық импринтинг ауруының бір түрі пайда болады (Ангельман синдромы 11p15).



Ангельман синдромы

# Ангельман синдромы

Бұл ауру импринтингтік орталықтар ақауларға байланысты болуы мүмкін. Ауру психомоторлы дамудың тежелуімен, олигофрениямен, сөйлеу кемістігімен сипатталады. Науқастар кеш жүреді, аяғын арасын алшақ басып, қолын шынтақтар бүггі механикалық қуыршақ қозғалысын еске түсіретіндей қозғалып өзгеше жүріспен жүреді. Бірқатар науқастарда құрысулар, бұлшық ет гипотониясы, қылилық, шаш пен теріде гипопигментация байқалады.



# Прадер Вилли синдромы

Бұл ауру de novo мутацияларға байланысты болады. Бұл аурумен туылған баланың салмағы аз, бұлшық ет гипотониясы, емізудің қиындығы болуы мүмкін. 6 айлық жаста емізу қиындығы жойылады. Баланың тәбеті күшейіп семіруге алып келеді. Науқастарда бой өсуі тежеліп, ақыл есі кем болады. Жыныстық даму кешеуілдеп жүреді. Бұл аурудың диагностикасы цитогенетикалық және молекулалы генетикалық талдауға негізделген.



Талай уақыттан бері, көбінесе қарт адамдарда байқалатын ісік ауруларының (тоқ ішек ісігі, қуық қалбыршағының ісігі, еркектік без ісігі) себебі, бір жасушада көптеген генетикалық дефектілердің жиналуының нәтижесі деп түсіндіріліп келді. Ол ондаған жылдарға да созылуы мүмкін. Алайда, кейін келе ДНҚ-ның метилденуі де қартаю мен ісік ауруларының арасындағы көпір екені анықталды. Себебі, физиологиялық қартаю мутацияның жиналуына еш қатысы жоқ, тек геннің экспрессиясының өзгерісі негізінде жүретін құбылыс.

Қорыта айтқанда, ДНҚ-метилденуі жасушада маңызды процестерді бақылайды (!):

- Геномдық импринтинг
- Эмбриогенез
- Қартаю механизмерін
- Канцерогенез



# Пайдаланған әдебиеттер

1. Қуандықов Е.Ө., Нұралиева Ұ.Ә. «Жалпы және медициналық генетика негіздері»
2. Ярослав Фулнечек «Надежный, недорогой и относительно простой метод исследования метилирования ДНК»
3. Галицкий В.А. (2008). «Гипотеза о механизме инициации малыми РНК метилирования ДНК *de novo* и аллельного исключения» (русский). Цитология 50(4): 277–286.
4. Регуляция активности генов, обусловленная химической модификацией (метилированием) ДНК. В. А. ГВОЗДЕВ. Продолжение
5. Корочкин Л.И. Как гены контролируют развитие клеток // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. N 1. С. 17-22.
6. Интернет сайттары:  
<http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1159503&uri=1.html> 5.  
<http://www.moscowuniversityclub.ru/home.asp?artId=12905>