

ДНК-ның метилденуі

Орындаған: Құрманбай Н.Ғ.

Тексерген: Қашағанова Ж.А.

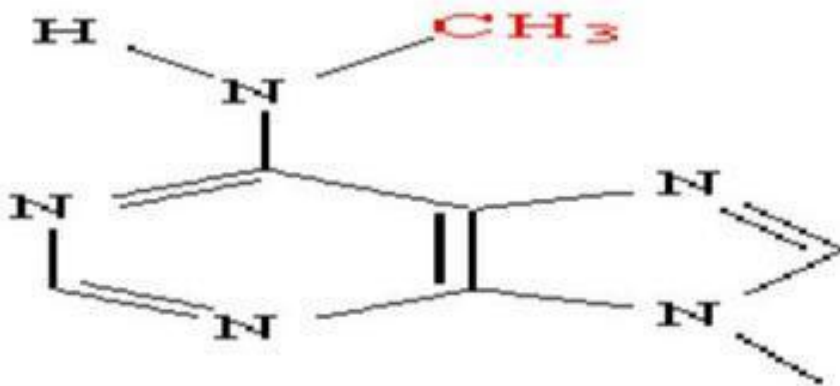
Факультет: ЖМ Топ: 15-23-2

ДНҚ – НЫҢ МЕТИЛДЕНУІ

- Метилдену дегеніміз органикалық қоспаға метил тобының қосылуы (CH_3)

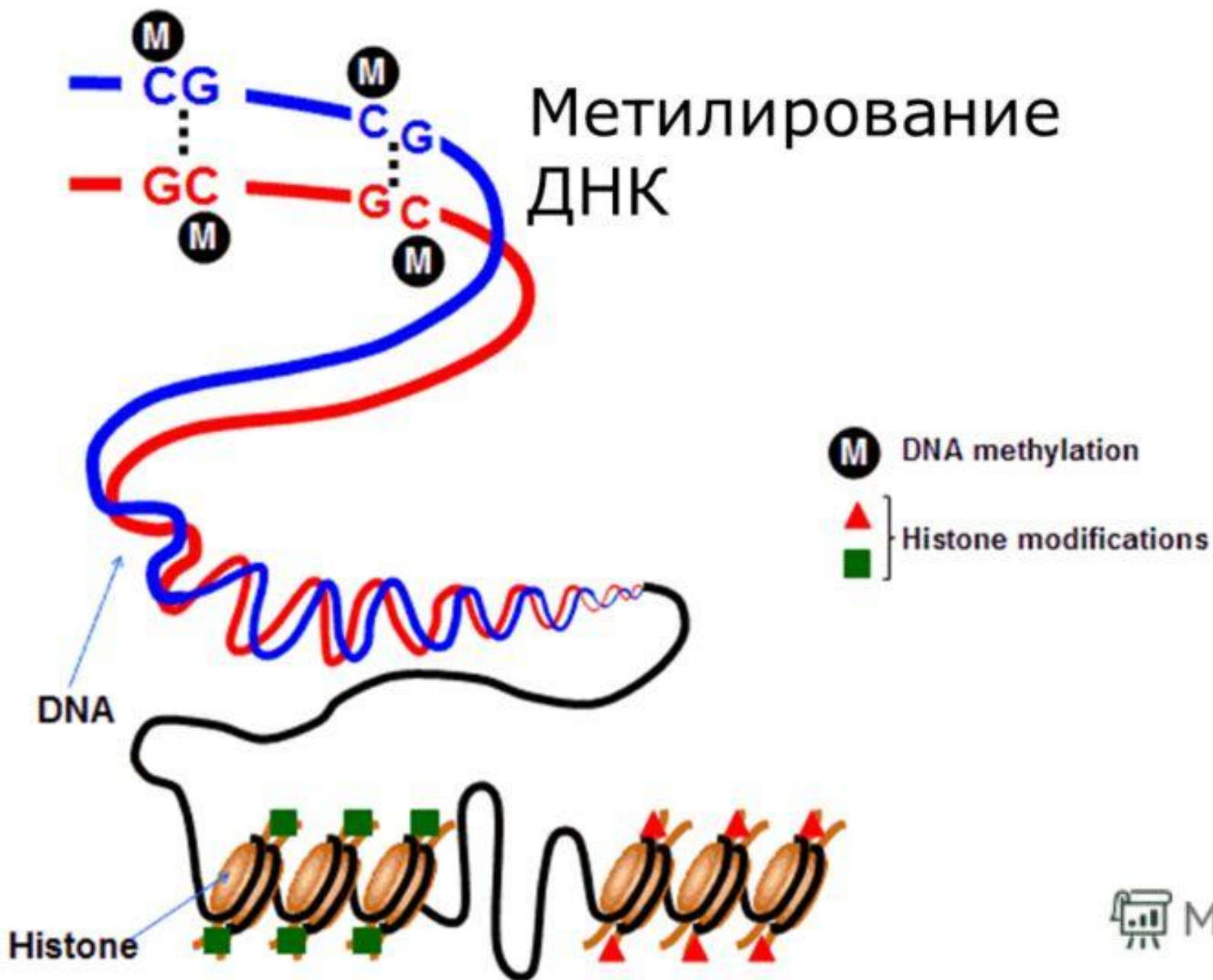
ДНҚ - ның метилденуі дегеніміз - нуклеотидтік тізбекке тиіспей, ДНҚ молекуласын өзгерту.

ДНҚ ның метилденуі метилдік топтың цитозинге цитоплазмалық сақинаның С5 позициясында CpG - динуклеотидтің құрамында қосылуы.



- **Метилденудің** қызметі геннің белсенділігі мен өшірілуіне байланысты. Кейбір жағдайларда геннің промоторлық аймақтарының метилденуі ген белсенділігінің бәсеңдеуіне әкеледі. ДНҚ-ның метилденуінің аз ғана өзгерісі генетикалық белсенділіктің деңгейлерін маңызды өзгеріске алып келеді.

Метилирование ДНК



- У человека за процесс метилирования ДНК отвечают три фермента, называемые ДНК-метилтрансферазами 1, 3a и 3b (DNMT1, DNMT3a, DNMT3b), соответственно. Предполагается, что DNMT3a и DNMT3b — это *de novo* метилтрансферазы, которые осуществляют формирование *паттерна* метилирования ДНК на ранних стадиях развития, а также его изменения в процессе дифференцировки клеток. Существует гипотеза о том, что метилирование ДНК *de novo* вызывается, в частности, интерферирующими РНК при помощи РНК-зависимого метилирования ДНК — процесса, возникшего в ходе эволюции с целью репрессии мобильных элементов генома.^[7] DNMT1 является ДНК-метилтрансферазой, которая поддерживает метилированное состояние ДНК, присоединяя метильные группы к одной из цепей ДНК в точках, где другая, комплементарная ей цепь, метилирована. Предполагается, что роль ингибиторов ДНК метилазы DNMT1 регулирующих метилирование ДНК выполняют не-полиаденилированные длинные некодирующие РНК (lncRNA)^[8] Белок DNMT3L гомологичен другим DNMT-белкам, но не имеет каталитической активности. Вместо этого, DNMT3L поддерживает *de novo* метилтрансферазы, способствуя связыванию этих ферментов с ДНК и стимулируя их активность.



нуклеосома



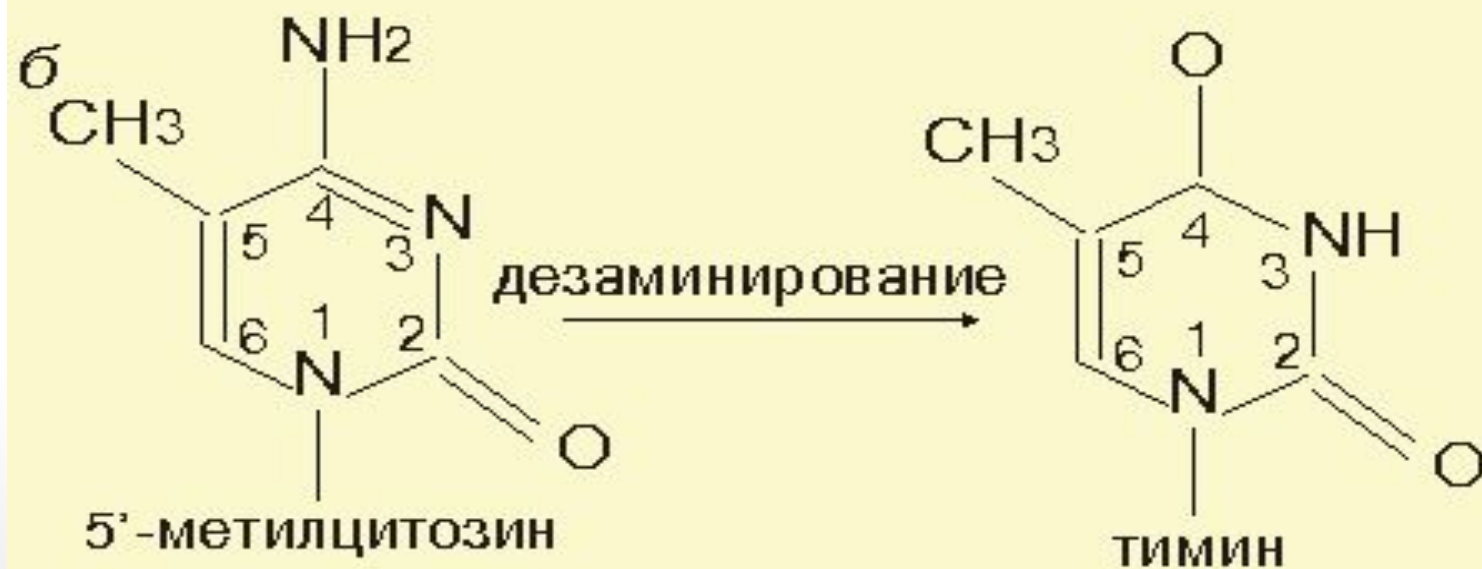
ДНК деметилирована, гистоны ацетилированы, транскрипция возможна



ДНК метилирована, гистоны деацетилированы, транскрипция невозможна (черные точки – метилцитозин)

- Важными этапами в развитии злокачественных новообразований является предварительное гипометилирование ДНК^[9] и последующая инактивация генов-супрессоров опухолевого роста^[10]. В случае, когда инактивация была обусловлена метилированием промоторной области гена, проводились эксперименты по возобновлению экспрессии путём ингибирования DNMT. 5-aza-2'-дезоксцитидин (децитабин) является нуклеозидным аналогом, ингибирующим DNMT метилтрансферазы. Механизм действия препарата основан на ковалентном связывании фермента в комплексе с ДНК, что делает невозможным выполнение ферментом своей функции и приводит к деградации метилтрансферазы. Однако для того, чтобы децитабин был активен, он должен встроиться в геном клетки, но это, в свою очередь, может вызвать мутации в дочерних клетках, если клетка не погибает и продолжает деление. К тому же, децитабин токсичен для костного мозга, что сужает область его терапевтического применения. Эти ограничения привели к интенсивному поиску методов терапевтического воздействия, основанных на использовании «антисмысловых» РНК, которые противодействуют DNMT посредством деградации её мРНК и, следовательно, блокируют трансляцию.

a



Изменения метилирования ДНК при старении

- В настоящее время хорошо известно, что ландшафт метилирования геномной ДНК изменяется в зависимости от возраста^{[16][17][18][19][20]}. Этот процесс, называемый «эпигенетическим дрейфом»^{[21][22]}, тесно связан с хронологическим возрастом и вместе с тем, по утверждению некоторых авторов, не является маркером репликативного клеточного старения, так как обнаруживается и в «не стареющих» стволовых клетках^{[23][24]}. Для репликативного клеточного старения найдены несколько иные эпигенетические биомаркеры также основанные на изменении метилирования ДНК в определенных местах генома^[25]. Определение эпигенетического старения по метилированию ДНК генов ITGA2B, ASPA и PDE4C позволяет определить биологический возраст человека со средним абсолютным отклонением от хронологического возраста не превышающим 5 лет^[26]. Эта точность выше, чем возрастные прогнозы на основе длины теломер.

- Около трети всех солидных опухолей связано с мутацией гена KRAS или же с мутациями в путях связанных KRAS. KRAS, выключает фермент TET1 который способствует инактивации генов путем метилирования. TET1 катализирует начальную стадию активного железа и альфа-кетоглутарат зависимого деметилирования ДНК у млекопитающих - превращение 5-метилцитозина (5-MC) в 5-гидроксиметилцитозин (5-HMC) окислением 5-MC. Добавление в эти мутантные клетки TET1 активизирует гены-супрессоры опухоли что, как оказалось, достаточно, чтобы уменьшить аномальную пролиферацию. Вместе с тем достаточно инактивировать TET1, чтобы сделать эти клетки снова злокачественными, даже без KRAS

Роль метилирования в онкогенезе

- Сопоставление данных по генотипу людей, предрасположенных к онкологическим заболеваниям, с профилем метилирования их ДНК позволило предположить, что примерно в 20% случаев наследуемого рака обнаруживается взаимосвязь между уровнем метилирования определенных локусов и полиморфизмами генов, связанных с риском заболевания раком. В частности, наблюдалась высоко значимая корреляция между уровнем метилирования CpG и экспрессией ключевых генов рака, таких как MYC, TERT, and TP63^[31].

Пайдаланылған әдебиеттер

- 1.https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%94%D0%9D%D0%9A
- 2.<http://www.studfiles.ru/preview/3992254/page:24/>
- 3. <http://medbiol.ru/medbiol/methilation/00021308.htm>

*Назарларыңызға
рахмет!!!*