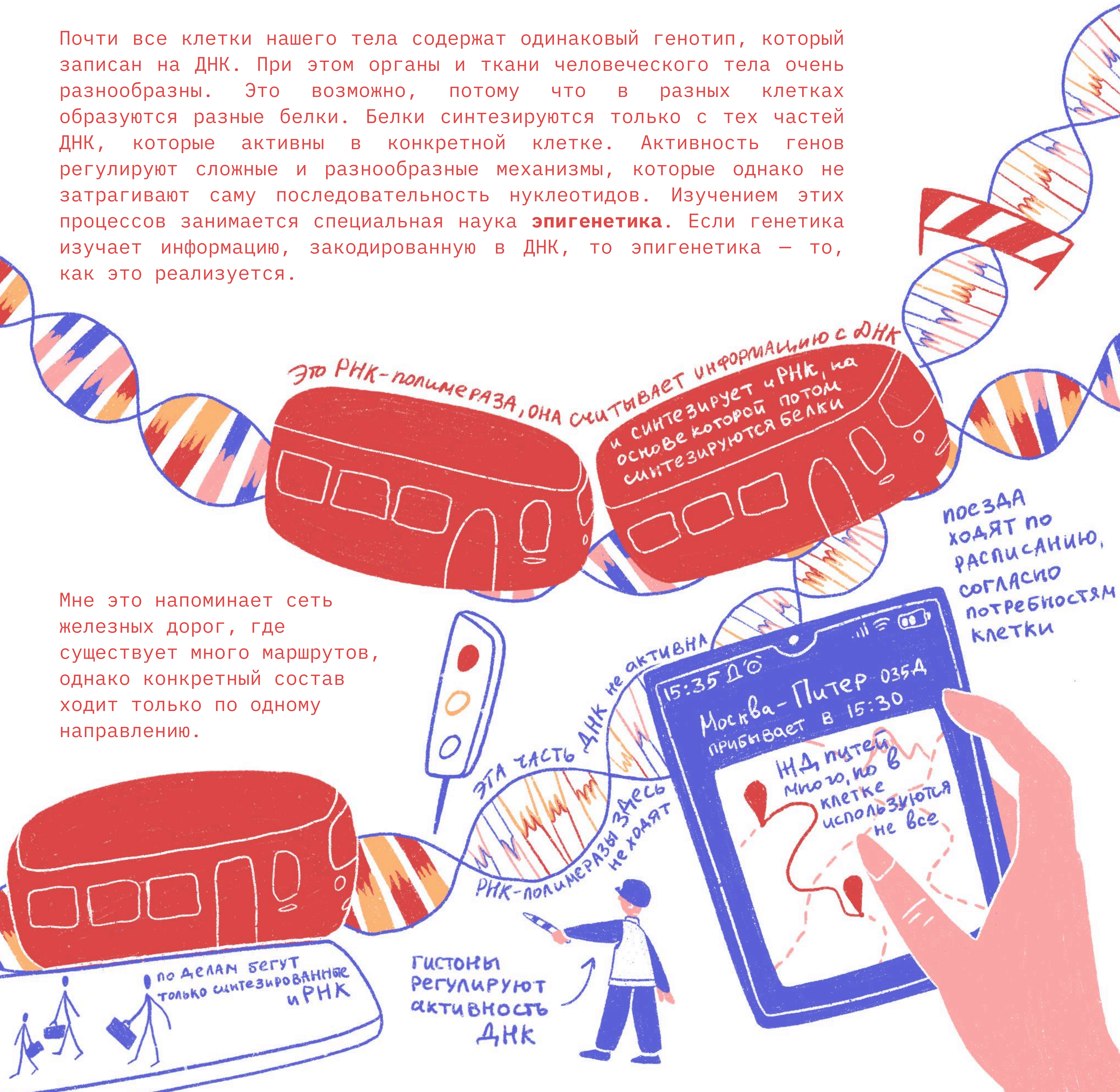


Почти все клетки нашего тела содержат одинаковый генотип, который записан на ДНК. При этом органы и ткани человеческого тела очень разнообразны. Это возможно, потому что в разных клетках образуются разные белки. Белки синтезируются только с тех частей ДНК, которые активны в конкретной клетке. Активность генов регулируют сложные и разнообразные механизмы, которые однако не затрагивают саму последовательность нуклеотидов. Изучением этих процессов занимается специальная наука **эпигенетика**. Если генетика изучает информацию, закодированную в ДНК, то эпигенетика – то, как это реализуется.

Мне это напоминает сеть железных дорог, где существует много маршрутов, однако конкретный состав ходит только по одному направлению.



ЭТО РНК-ПОЛИМЕРАЗА, ОНА СЧИТЫВАЕТ ИНФОРМАЦИЮ С ДНК и синтезирует ч РНК, на основе которой потом синтезируются белки

ПОЕЗДА ХОДЯТ по РАСПИСАНИЮ, СОГЛАСНО ПОТРЕБНОСТЯМ клетки

ЭТА ЧАСТЬ ДНК не АКТИВНА
РНК-ПОЛИМЕРАЗЫ ЗДЕСЬ не ХОДЯТ

15:35 Д
Москва - Питер 035А
прибывает в 15:30
НА путей много, но в клетке используются не все

по ДЕЛАМ Бегут только синтезированные и РНК

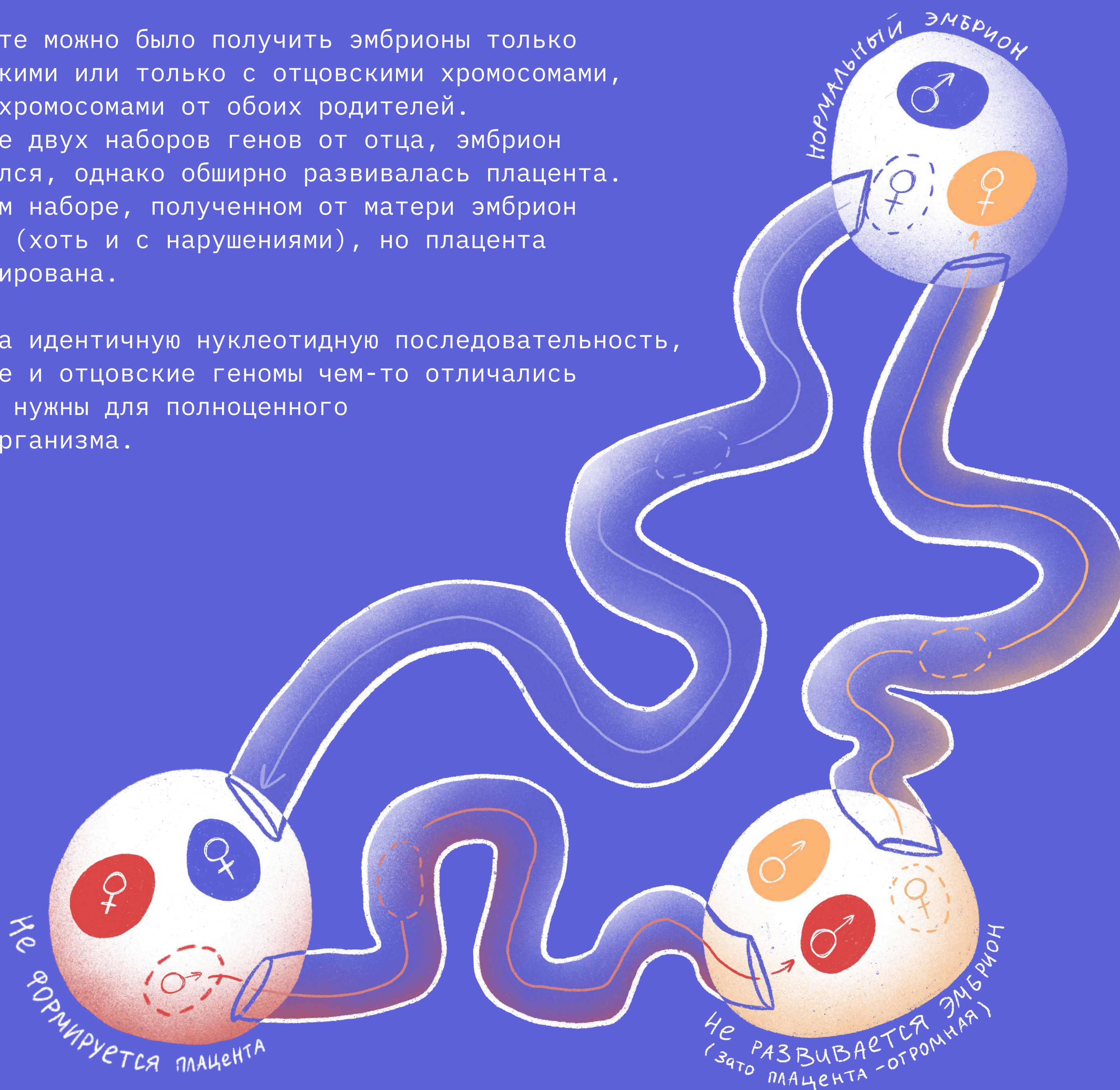
ГИСТОНЫ РЕГУЛИРУЮТ АКТИВНОСТЬ ДНК

Одним из многочисленных проявлений эпигенетики является **геномный импринтинг**. Наиболее ярко он был продемонстрирован в опытах 1980-х годов по переносу ядер между зиготами. Эксперименты основывались на том, что после оплодотворения мужской и женские ядра некоторое время сосуществуют в одной клетке, не сливаясь. С помощью микрокапилляров из зиготы мышей удаляли ядро и переносили новое из другой только оплодотворенной клетки.

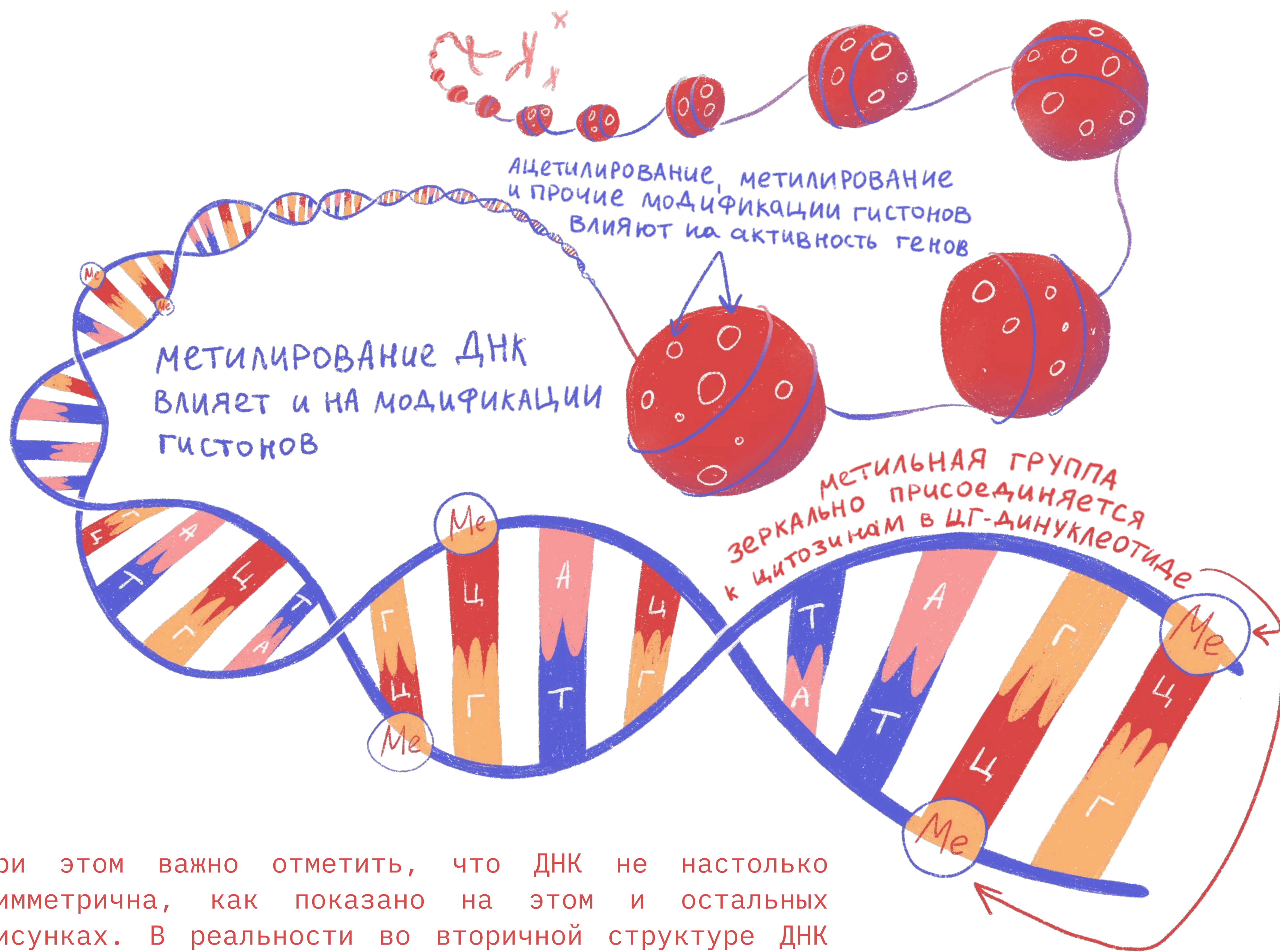
В результате можно было получить эмбрионы только с материнскими или только с отцовскими хромосомами, а также с хромосомами от обоих родителей.

При наличии двух наборов генов от отца, эмбрион не развивался, однако обширно развивалась плацента. При двойном наборе, полученном от матери эмбрион развивался (хоть и с нарушениями), но плацента была редуцирована.

Несмотря на идентичную нуклеотидную последовательность, материнские и отцовские геномы чем-то отличались и оба были нужны для полноценного развития организма.



Существует множество способов эпигенетической регуляции генов. Чаще всего это изменение пространственной структуры ДНК, присоединение к ней определенных молекул, модификация гистонов – специальных белков, на которые, как нить на катушку, намотаны молекулы ДНК. Наиболее изученным механизмом является **метилование ДНК**. Метилование ДНК – это присоединение метильной группы к нуклеотидам. Нуклеотидом, чаще всего подвергшимся метилированию, является цитозин, когда он находится рядом с гуанином (в CpG динуклеотиде). Далее мы рассмотрим роль этого способа эпигеномной регуляции в геномном импринтинге, так как он наиболее изучен.



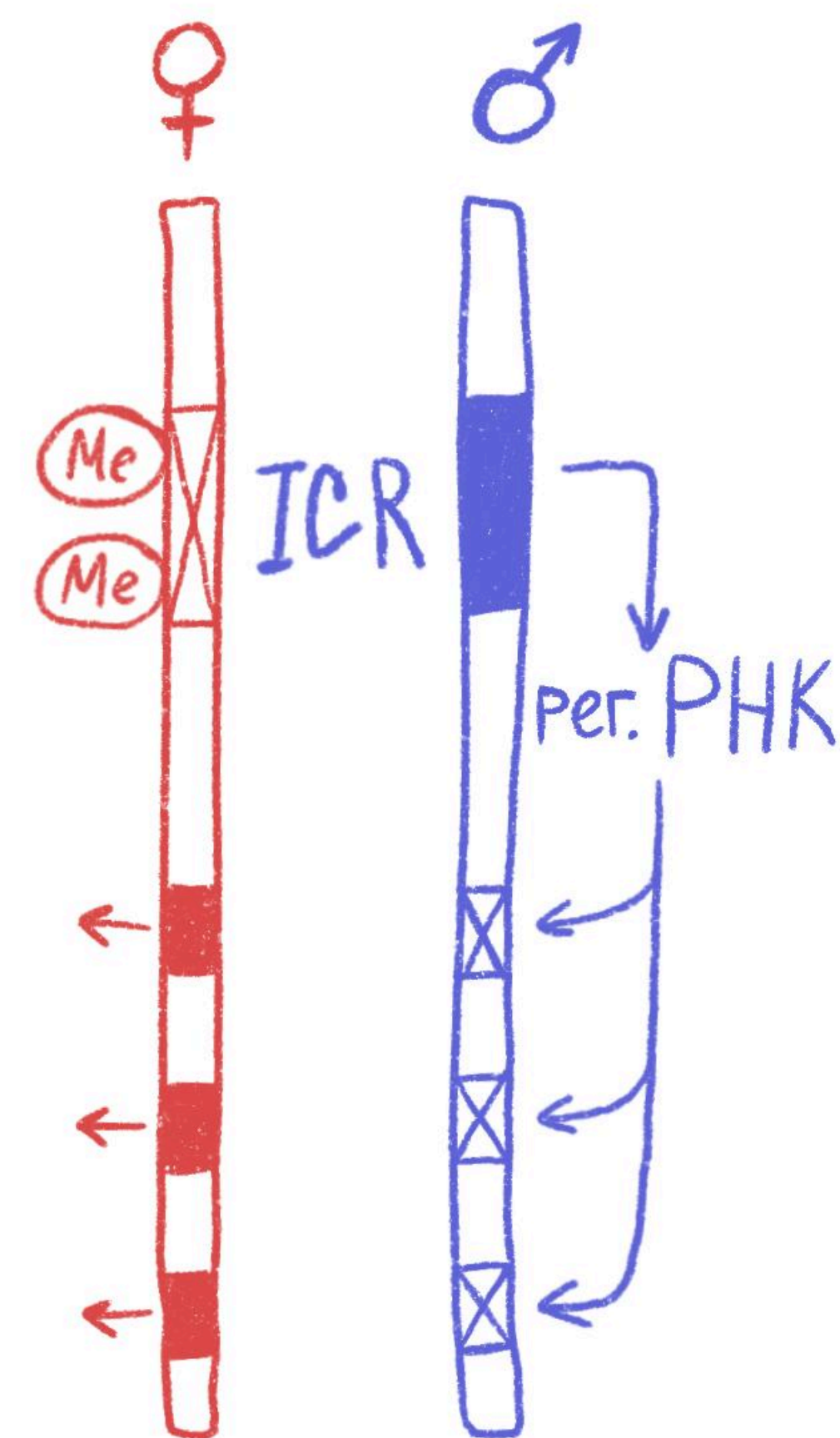
При этом важно отметить, что ДНК не настолько симметрична, как показано на этом и остальных рисунках. В реальности во вторичной структуре ДНК присутствуют чередующиеся между собой большая и малая бороздки, которые вместе составляют один виток цепи.

Геномный импринтинг означает, что синтез белка происходит только с одной хромосомы из двух аллельных в зависимости от ее происхождения.

Импринтированный ген = молчащий.

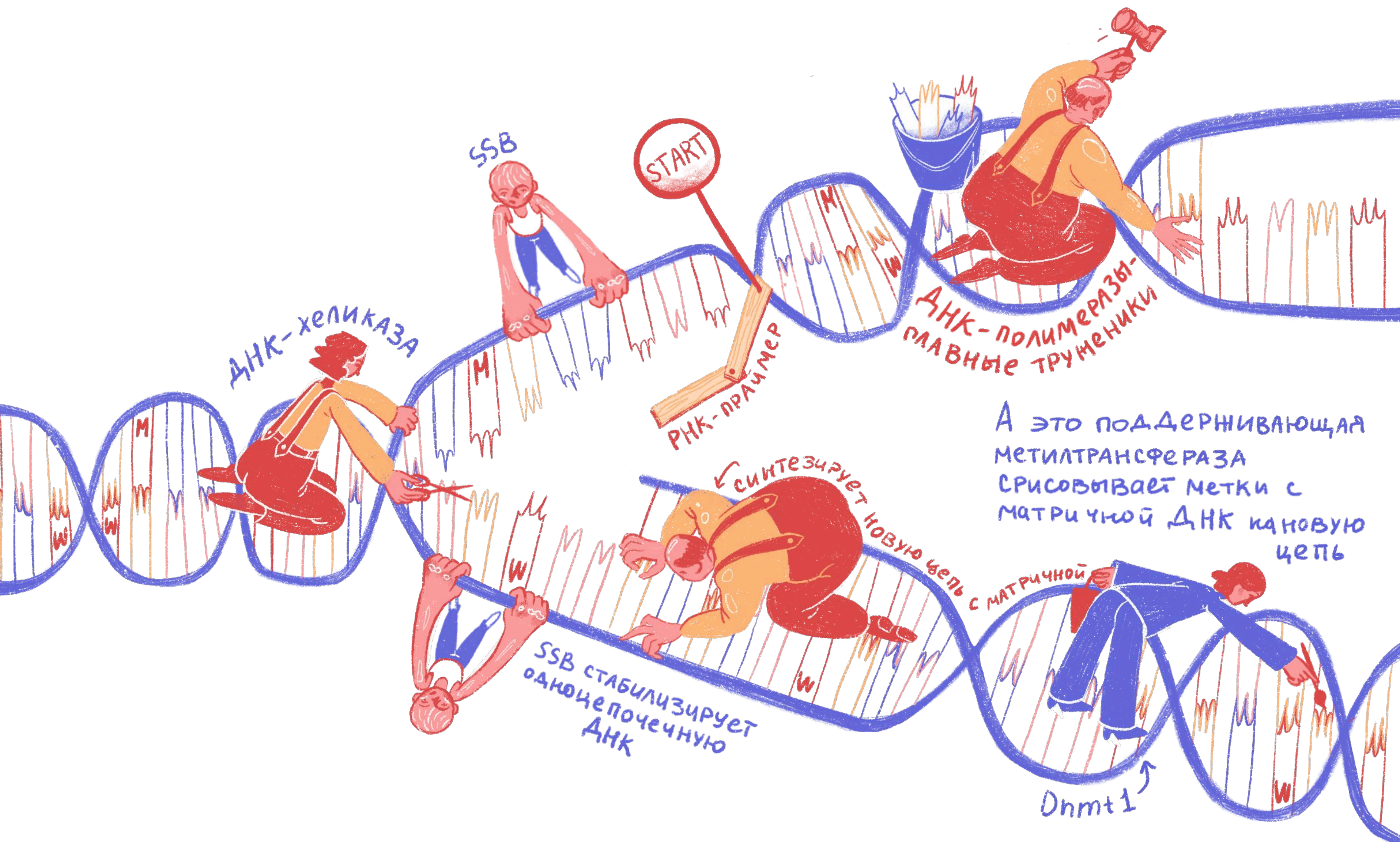
Гены, подвергающиеся импринтингу, имеют несколько особенностей. Как правило, они объединены в кластеры по 3-12 генов. Каждый кластер содержит **ICR** – **участок контроля импринтинга**, который имеет множественные CpG повторы и подвергается метилированию. Он контролирует импринтированные гены и регуляторную РНК. Регуляция активности генов в кластере может происходить разными способами, однако для примера мы рассмотрим только один.

Участок контроля импринтинга в этом случае кодирует специальную регуляторную РНК, которая мешает экспрессии генов. Гены становятся импринтированными, то есть молчащими. Метилирование ICR нарушает синтез регуляторной РНК, а значит гены становятся активными. В данном примере иРНК (а значит и белок) синтезируется с материнской хромосомы.



Для того, чтобы метилирование выполняло свою функцию, нужно чтобы оно сохранялось во всех соматических клетках организма, однако обновлялось в половых.

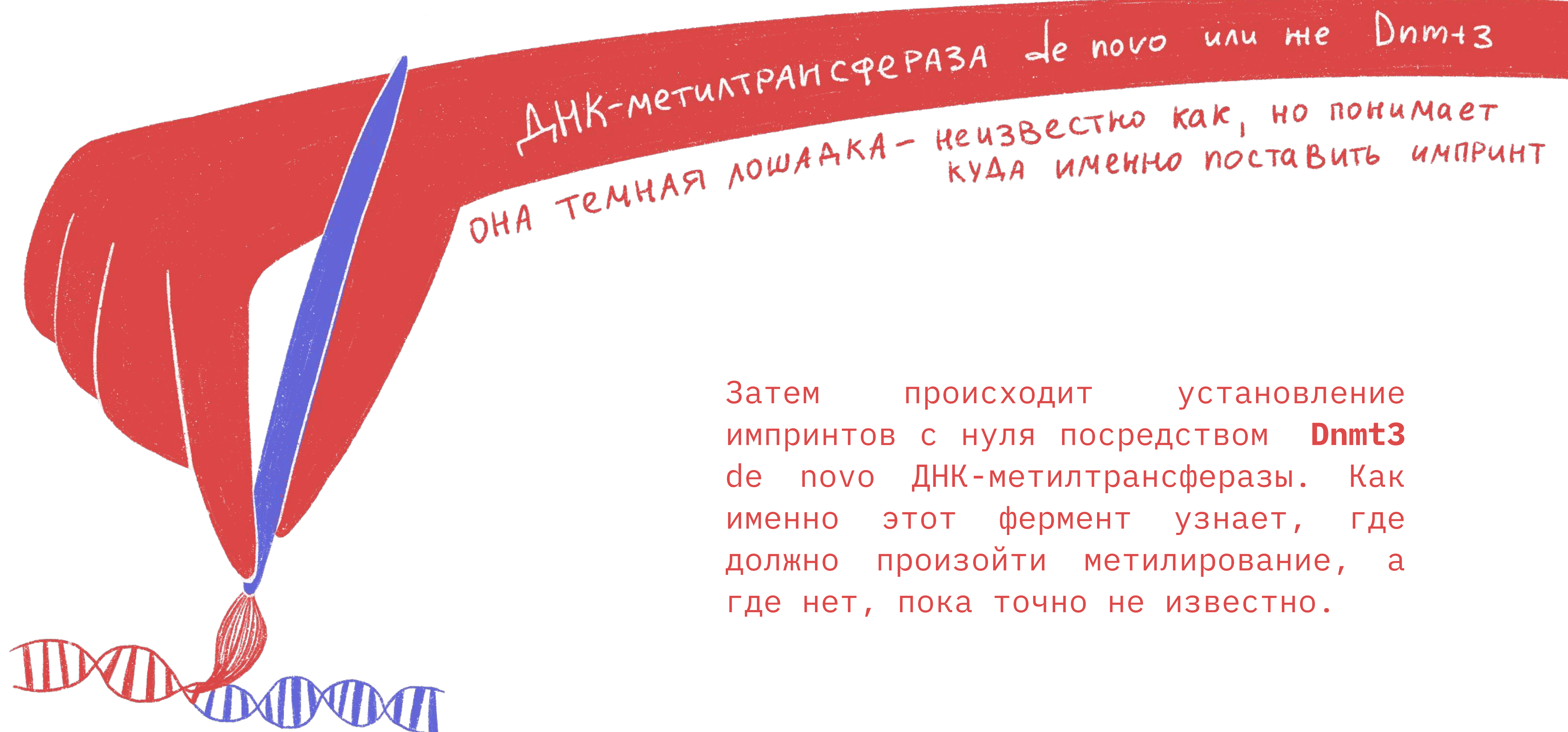
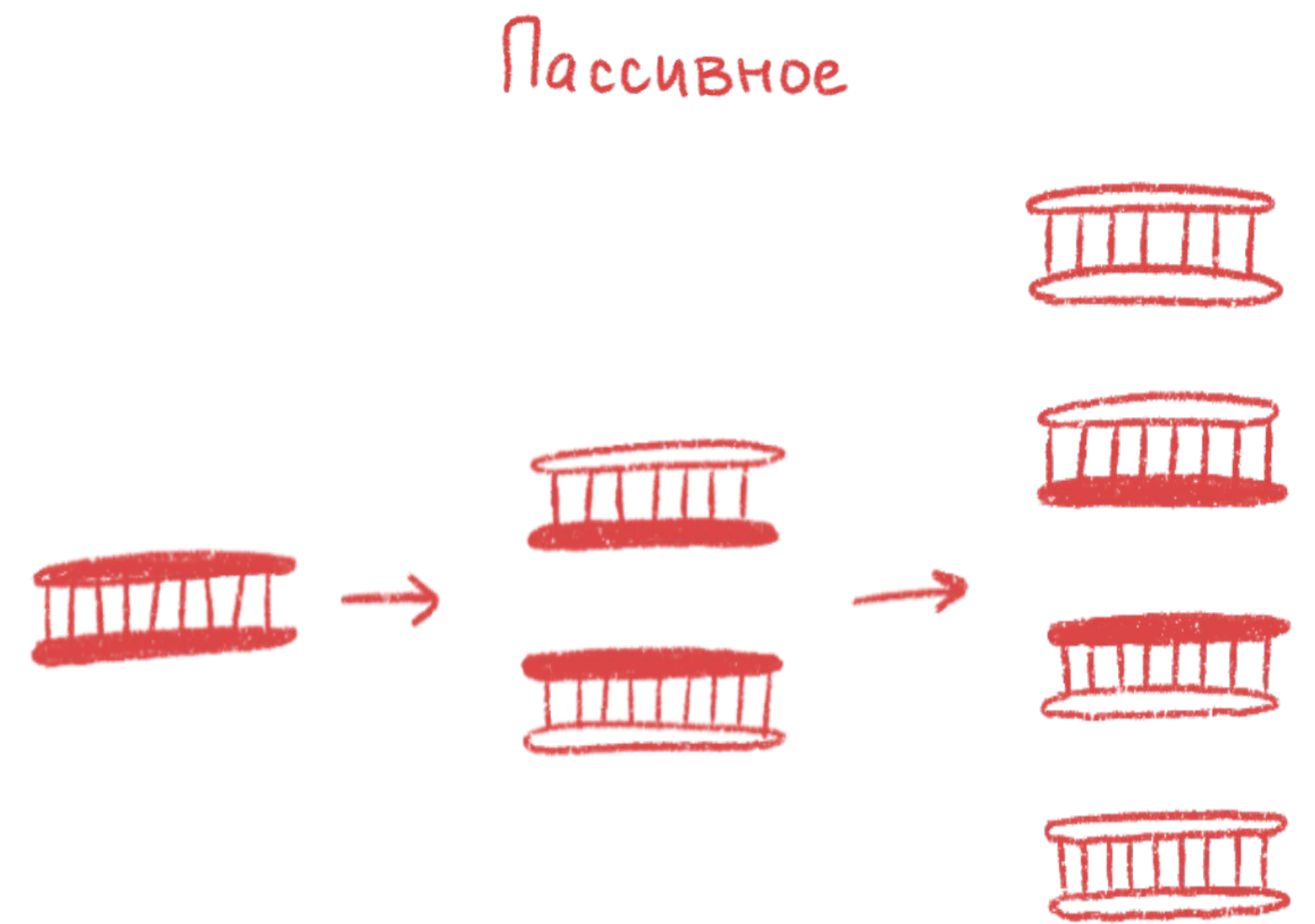
В соматических клетках за сохранение рисунка метилирования при каждой репликации ДНК отвечает фермент **Dnmt1** – **поддерживающая метилтрансфераза**. Каждая новая двухцепочечная молекула ДНК содержит в себе одну материнскую цепь, в которой сохранился рисунок метилирования, и одну дочернюю, в которой поддерживающая метилтрансфераза копирует рисунок метилирования с материнской. Таким образом при каждом делении клеток метилирование восстанавливается, и каждая клетка несет как материнские, так и отцовские импринты.



При этом важно, чтобы все гаметы получили импринты согласно полу организма, в котором они формируются. Для этого все отпечатки стираются и устанавливаются заново. Стирание отпечатков происходит в гаметогенезе двумя взаимодополняющими способами:

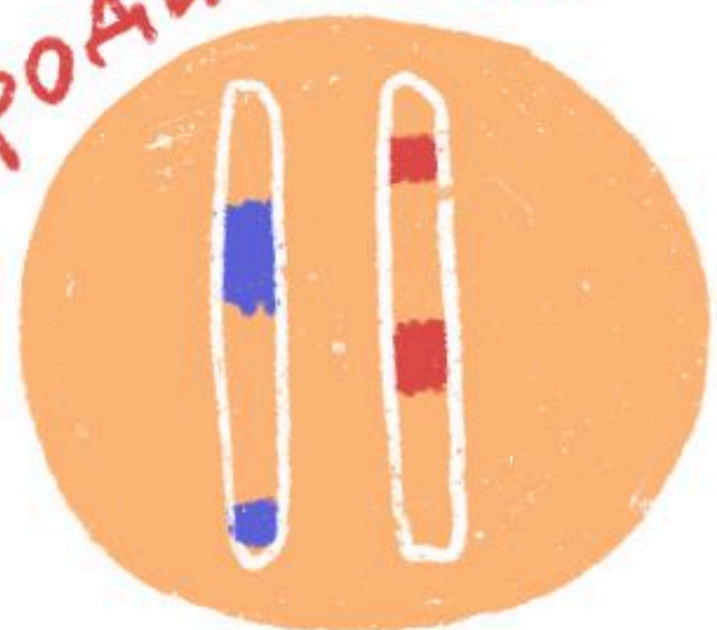
1. Активное деметилирование посредством белков семейства Tet, которые окисляют метил. Затем тимин-ДНК-гликозилаза (TDG) удаляет окисленный метил.

2. Пассивное деметилирование происходит при недостатке Dnmt1 или его невозможности взаимодействовать с окисленным цитозином. Проявляется в том, что импринты не копируются на дочернюю ДНК в процессе дупликации и постепенно теряются.



Затем происходит установление импринтов с нуля посредством **Dnmt3 de novo** ДНК-метилтрансферазы. Как именно этот фермент узнает, где должно произойти метилирование, а где нет, пока точно не известно.

ИМПРИНТЪТ,
ПОЛУЧЕННЫЕ ОТ
РОДИТЕЛЕЙ



ЖЕНСКИЕ ИМПРИНТЫ



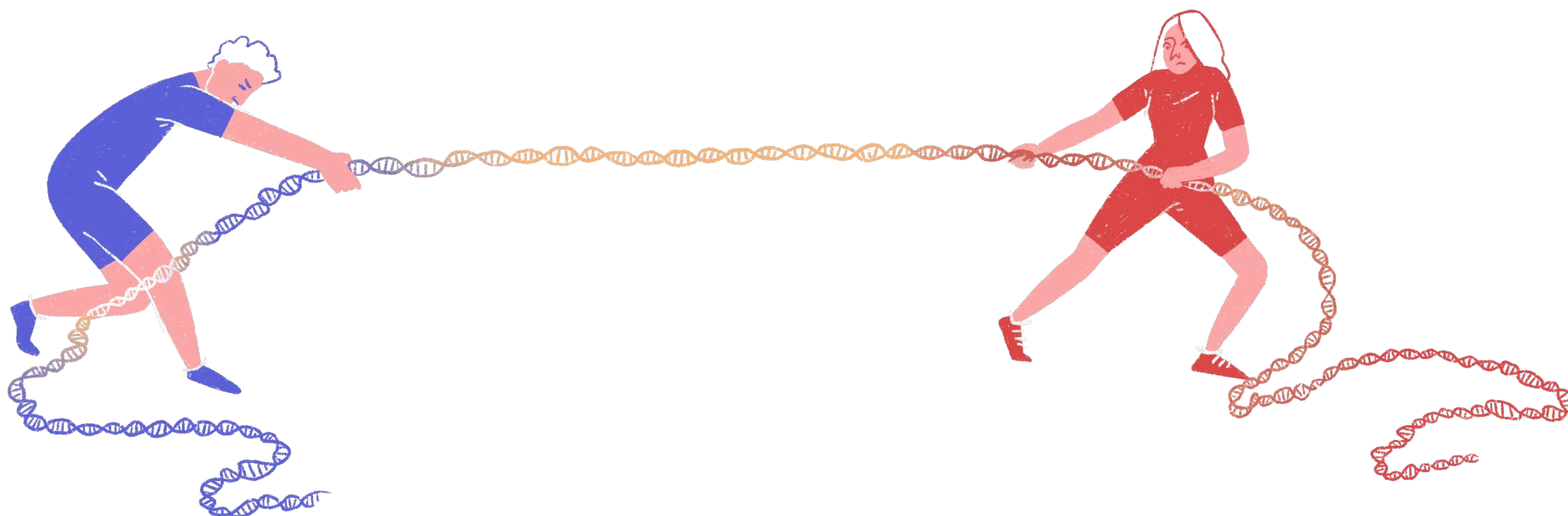
МУЖСКИЕ ИМПРИНТЫ



Вообще возникновение геномного импринтинга в ходе эволюции – очень сомнительный процесс. Важным преимуществом диплоидных организмов является то, что вредные рецессивные мутации не проявляются в фенотипе, если присутствует доминантный нормальный аллель. При обязательном отключении одной копии гена это преимущество теряется. При этом в животном мире геномный импринтинг распространен **только среди млекопитающих**, то есть тех, чей плод развивается внутри материнского организма. Также большинство импринтированных генов отвечает за эмбриональное развитие (другая значимая часть отвечает за развитие нервной системы), поэтому логично предположить, что возникновение импринтированных генов каким-то образом связано с внутриутробным развитием. Существует несколько гипотез возникновения геномного импринтинга.

Первая **теория конфликта полов** говорит о том, что родительские геномы преследуют разные цели. Гены отца способствуют росту эмбриона и плаценты, чтобы он получил как можно больше ресурсов от матери. Гены матери же стремятся сберечь ресурсы, чтобы сохранить возможность в дальнейшем иметь потомство.

Вторая гипотеза говорит о геномном импринтинге, как о **защите материнского организма** от развития эмбриона из яйцеклетки, в которой в целом есть все для этого необходимое. Партеногенеза не происходит, потому что часть генов, необходимых для развития эмбриона, в материнском геноме подвергнуты импринтингу.

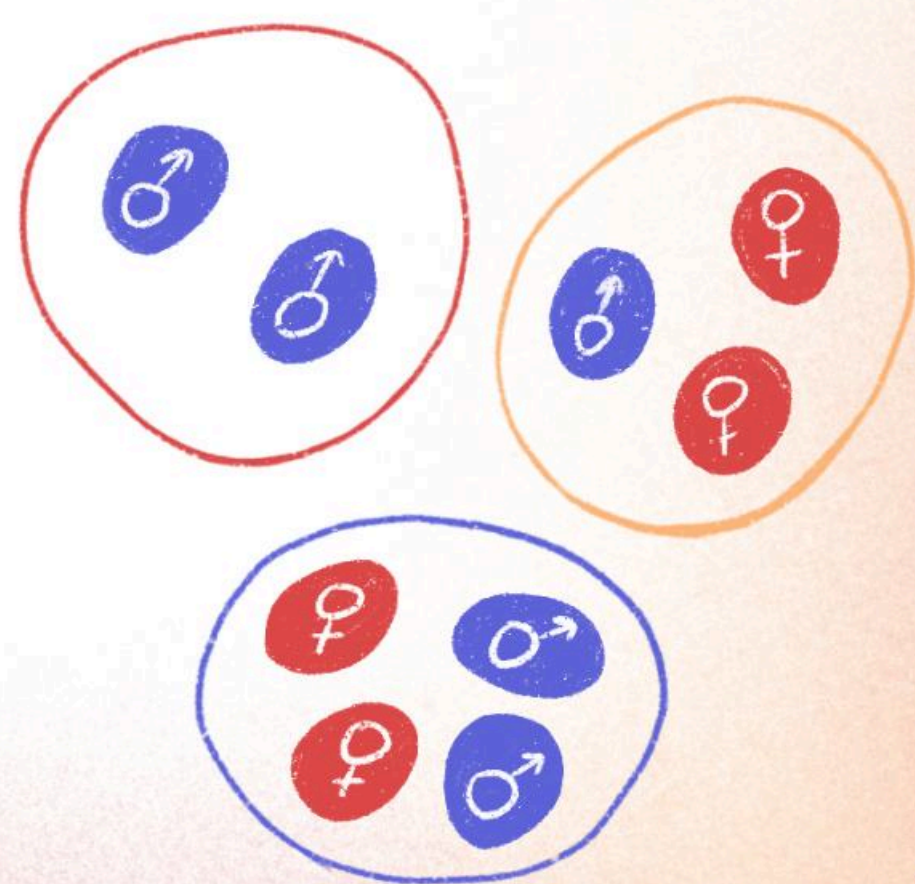


Для правильного развития эмбриона важно, чтобы все импринтированные гены имелись в двух вариантах с правильными метками. В ином случае развиваются **болезни геномного импринтинга**.

1

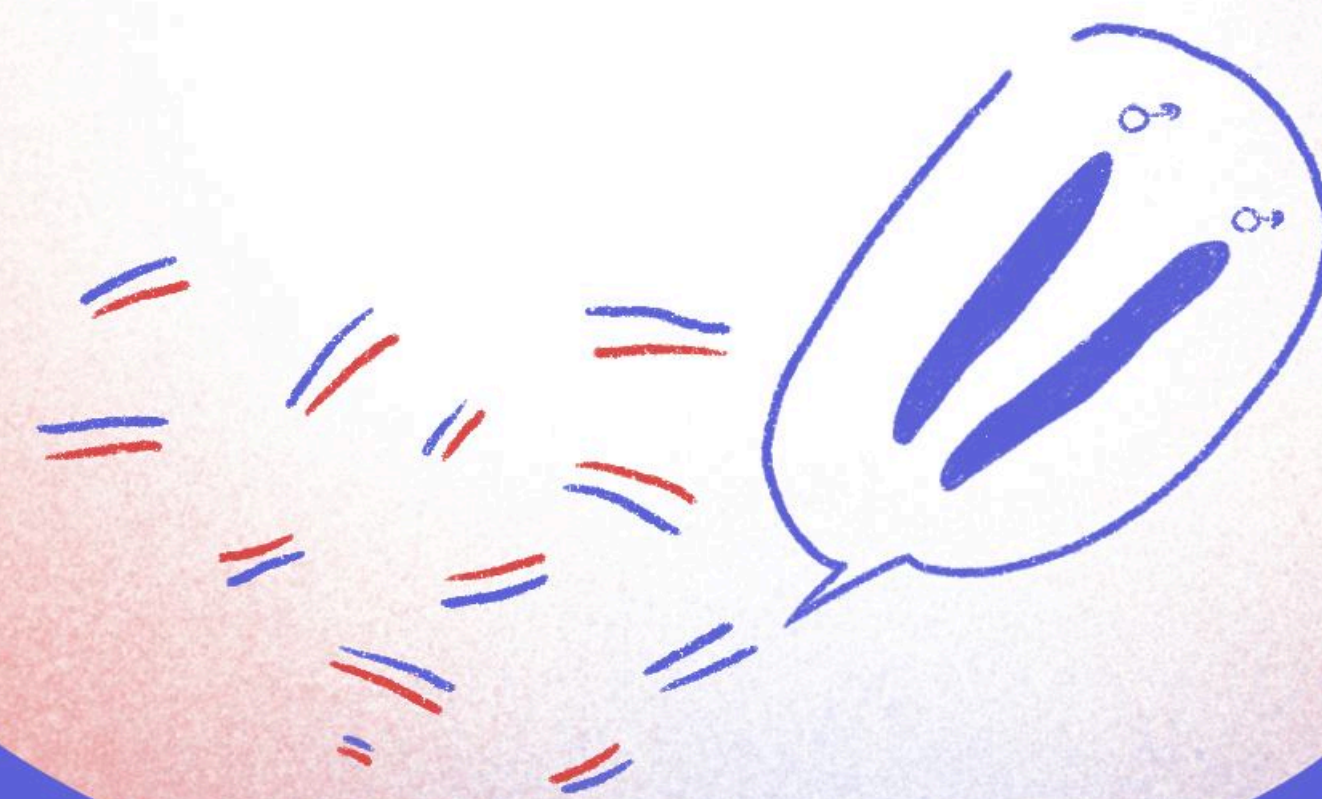
Нарушения на уровне генома, как на рисунке, происходят, когда зигота получает полный диплоидный набор хромосом только от одного родителя или триплоидный и тетраплоидный от обоих.

Эмбрион в этом случае либо не развивается, либо имеет серьезные дефекты.



2

ОРД – однородительские дисомии возникают, когда обе копии одной из хромосом приходят только от одного родителя. Нарушается синтез белкового продукта, из-за этого возникают такие заболевания, как синдром Ангельмана и Прадера-Вилли.

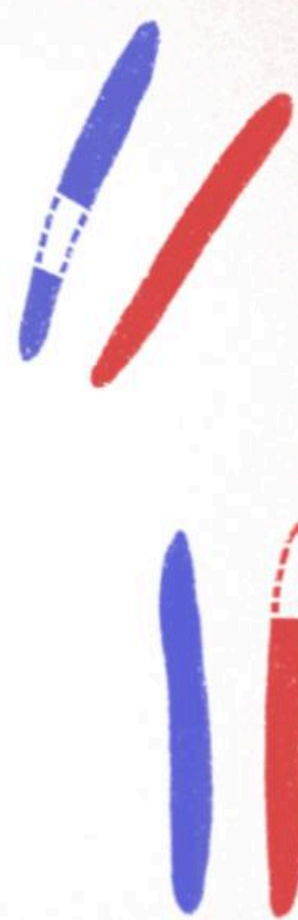


СХОЖИ
по ЗАБОЛЕВАНИЯМ

НО ЗДЕСЬ БОЛЕЕТ
следующее поколение

3

Делеции участков хромосом, содержащих импринтированные гены. В этом случае также нарушается синтез белкового продукта, проявления этих дефектов похожи на однородительские дисомии.



4

Дефекты центра импринтинга – в гаметогенезе не происходит стирания и установления новых импринтов, в результате гаметы несут дефект, и уже следующее поколение имеет заболевания.

