

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ФЕНОТИП

Л.Е. Беляева
Витебск, УО «ВГМУ»

Впервые термин «эпигенетика» был предложен в 1942 г. Conrad'ом Waddington'ом для обозначения «раздела биологии, изучающего причинно-следственные отношения между генами и их продуктами, которые определяют возникновение фенотипа» [1]. Впоследствии он наглядно проиллюстрировал «эпигенетический ландшафт», изобразив местность с неровным рельефом с помещенным на нее шаром, потенциально имеющим возможность перемещения по различным траекториям. В настоящее время принято считать, что, наряду с «генетическим состоянием», определяющимся первичной последовательностью нуклеотидов в составе ДНК, и «генетическими процессами», сохраняющими или изменяющими эту последовательность, в клетках развиваются и «эпигенетические процессы». Они изменяют характер экспрессии генов посредством механизмов, не влияющих первично на последовательность нуклеотидов ДНК. В результате действия эпигенетических механизмов возникает «эпигенетическое состояние» генома, или «эпигеном» [2]. Образно говоря, эпигенетическая информация – своеобразное «руководство пользователя», дающее инструкцию о том, когда, где и каким образом необходимо «включить» или «выключить» определенные гены. Значит, эпигенетические механизмы следует считать важнейшими факторами, определяющими характер активности генов под влиянием внешних воздействий и формирующими риск возникновения различных форм патологии.

Цель работы – изучить и систематизировать имеющиеся в научной литературе сведения о механизмах регуляции эпигенома.

Материал и методы. Проведен аналитический обзор результатов научных исследований по проблемам эпигенетики.

Результаты и их обсуждение. Установлено существование трех основных взаимосвязанных эпигенетических механизмов: (1) химической модификации ДНК; (2) химической модификации белков-гистонов; (3) действия малых «некодирующих» РНК.

Химическая модификация ДНК. Наилучшим образом изучено метилирование ДНК, которому чаще всего подвергаются остатки цитозина в составе цитозин-фосфат-гуанозиновых динуклеотидов (или «СрG-островков») с участием ферментов ДНК-метилтрансфераз. Как правило, метилирование ДНК ассоциируется с долговременной репрессией («выключением») транскрипирования определенных генов посредством: (1) уменьшения доступности ДНК для факторов транскрипции; (2) путем привлечения к метилированным островкам метил-связывающих белков, которые взаимодействуют с гистоновыми деацетилазами и обеспечивают привлечение корепрессорных белков, подавляющих транскрипцию [3]. Метилирование ДНК играет важную роль в регуляции экспрессии генов в физиологических условиях (в процессах гаметогенеза, эмбриогенеза, дифференцировки клеток, инактивации X-хромосомы и геномном импринтинге) или при действии патогенных факторов среды [4]. Еще одной химической модификацией ДНК является гидроксильное метилирование 5-метилцитозина под действием метилцитозин-диоксигеназ, с последующим усилением или подавлением транскрипции генов [5].

Химическая модификация белков-гистонов. Эти белки входят в состав нуклеосом и позволяют компактно «упаковать» в ядре спираль ДНК, длина которой в «распрявленном» состоянии составляла бы около 2 метров. В состав нуклеосом входят 4 типа ядерных белков-гистонов – H2A, H2B, H3 и H4, образующие димеры. N-концевые «хвосты» белков-гистонов, содержащие остатки лизина, аргинина и серина, могут подвергаться ацетилированию / деацетилированию, метилированию / деметилированию, убиквитинированию / дезубиквитинированию, поли-АДФ-рибозилированию, биотинированию, сумоилированию, дезиминированию, а также изомеризации пролина [6]. Такие модификации гистонов обусловлены действием ферментов, принцип работы которых сравним с действием «карандаша» или «ластика» (например, гистоновые ацетилтрансферазы или гистоновые деацетилазы, соответственно). Информацию, записанную или наоборот, стертую, воспринимает «читающее устройство», представляющее собой особые эффекторные белки, входящие в состав мультимолекулярного комплекса, участвующего в ремоделировании хроматина. Модификация гистонов может носить локальный или глобальный характер. В последнем случае, в зависимости от вида химической модификации белков-гистонов, образуется либо эухроматин, доступный для действия факторов транскрипции, либо гетерохроматин с более плотной степенью «упаковки» ДНК, что уменьшает возможность связывания с ней факторов транскрипции. Локальная модификация белков-гистонов сопровождается изменением характера экспрессии определенных генов [1]. Лучше всего изучены процессы ацетилирования / деацетилирования белков-гистонов. Ацетилирование лизиновых остатков в «хвостах» гистонов приводит к исчезновению положительного заряда в этой области, что нарушает взаимодействие гистонов с отрицательно заряженной ДНК. Сюда привлекаются белки-активаторы транскрипции [7]. Деацетилирование гистонов, наоборот, сопровождается подавлением активности генов.

Действие «некодирующих» РНК. Установлено наличие нескольких тысяч разновидностей таких РНК [8]. Рассмотрим действие этого механиз-

ма эпигенетической регуляции на примере микро-РНК, которые регулируют активность не менее 1/3 генов человеческого генома [9]. Эти микро-РНК образуются в ядре с помощью РНК-полимеразы II или III в виде двойных спиралей «длинных» предшественников. Под влиянием ядерных эндонуклеаз (например, Drosha) они расщепляются на более мелкие фрагменты, которые, попадая в цитоплазму, под действием фермента Dicer расщепляются на еще более мелкие фрагменты из 21-30 нуклеотидов и потом «раскручиваются» в одну нить. Далее мелкие фрагменты либо связываются с мРНК, либо нарушают ее стабильность, таким образом, затрудняя процесс трансляции и вызывая «молчание» гена [10].

Заключение. Отмечающийся в последнее десятилетие бурный рост количества экспериментальных исследований по данной проблеме свидетельствует об исключительной важности эпигенетических механизмов в регуляции активности генома и формировании фенотипической изменчивости.

Список литературы

1. Goldberg, A.D. Epigenetics: a landscape takes shape / A.D. Goldberg, C.D. Allis, E. Bernstein // *Cell*. – 2007. – Vol. 128. – P. 635–638.
2. Environmental epigenetics: prospects for studying epigenetic modification of exposure-response relationships / V.K. Cortessis, [et al.] // *Hum. Genet.* – 2012. – Vol. 131. – P. 1565–1589.
3. Distribution, silencing potential and evolutionary impact of promoter DNA methylation in the human genome / M. Weber, [et al.] // *Nat. Genet.* – 2007. – Vol. 39. – P. 457–466.
4. A. Bird. DNA methylation on patterns and epigenetic memory / A. Bird // *Genes Dev.* – 2002. – Vol. 16. – P. 6-21.
5. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxy methylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1 / M. Tahialini, [et al.] // *Science*. – 2009. – Vol. 324. – P. 930–935.
6. Kouzarides, T. Chromatin modifications and their function / T. Kouzarides // *Cell*. – 2007. – Vol. 128. – P. 693–705.
7. Mathews, H.L. Epigenetics and psychoneuroimmunology: mechanisms and models / H.L. Mathews, L.W. Janusek // *Brain Behav. Immun.* – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 25–39.
8. Malekova, B. Transcriptional gene silencing mediated by non-coding RNAs / B. Malekova, K.V. Morris // *Curr. Opin. Mol. Ther.* – 2010. – Vol. 12. – P. 214.
9. Guarnieri, D.J. MicroRNAs: a new class of gene regulators / D.J. Guarnieri, R.J. DiLeone // *Ann. Int. Med.* – 2008. – Vol. 40. – P. 197–208.
10. Bushati, N. microRNA functions / N. Bushati, S.M. Cohen // *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* – 2007. – Vol. 23. – P. 175–205.