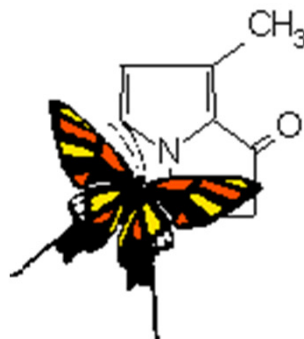


Лаборатория
НГУ-Интел



ЭПИГЕНЕТИКА

Грин Инга Ростиславовна



Мультимедийный курс для студентов – биологов Китайско-российского института.

Часть 4. Эпигенетика и организм

Эпигенетические механизмы

❖ Молекулярный уровень → Эпигенетические метки и молекулярные носители эпигенетической информации

❖ Внутриклеточный уровень → Эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов

❖ Развитие организма → Эпигенетические механизмы наследования и изменчивости фенотипа

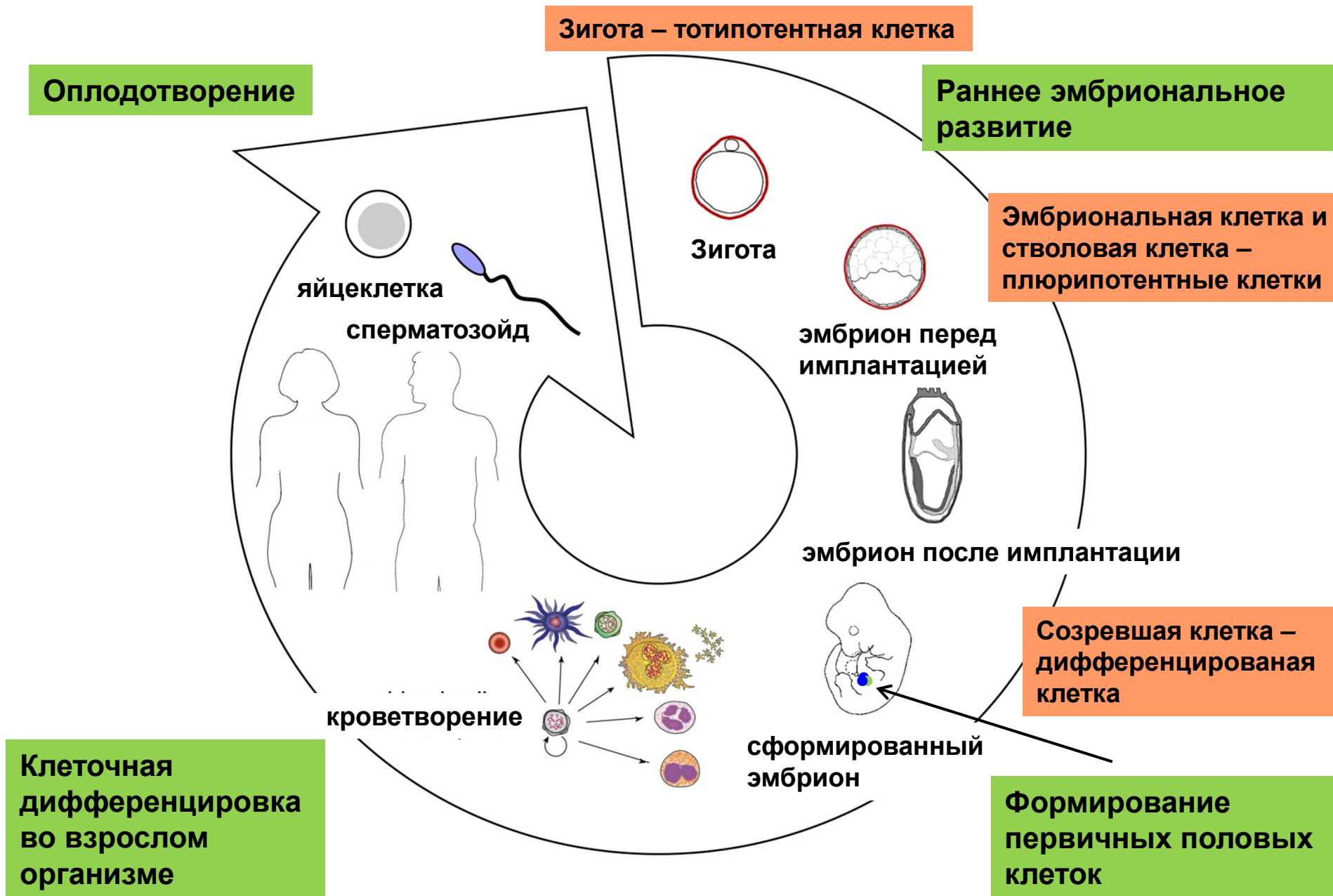
❖ Трансгенерационное наследование:
Бабушка → Мама → Внучка



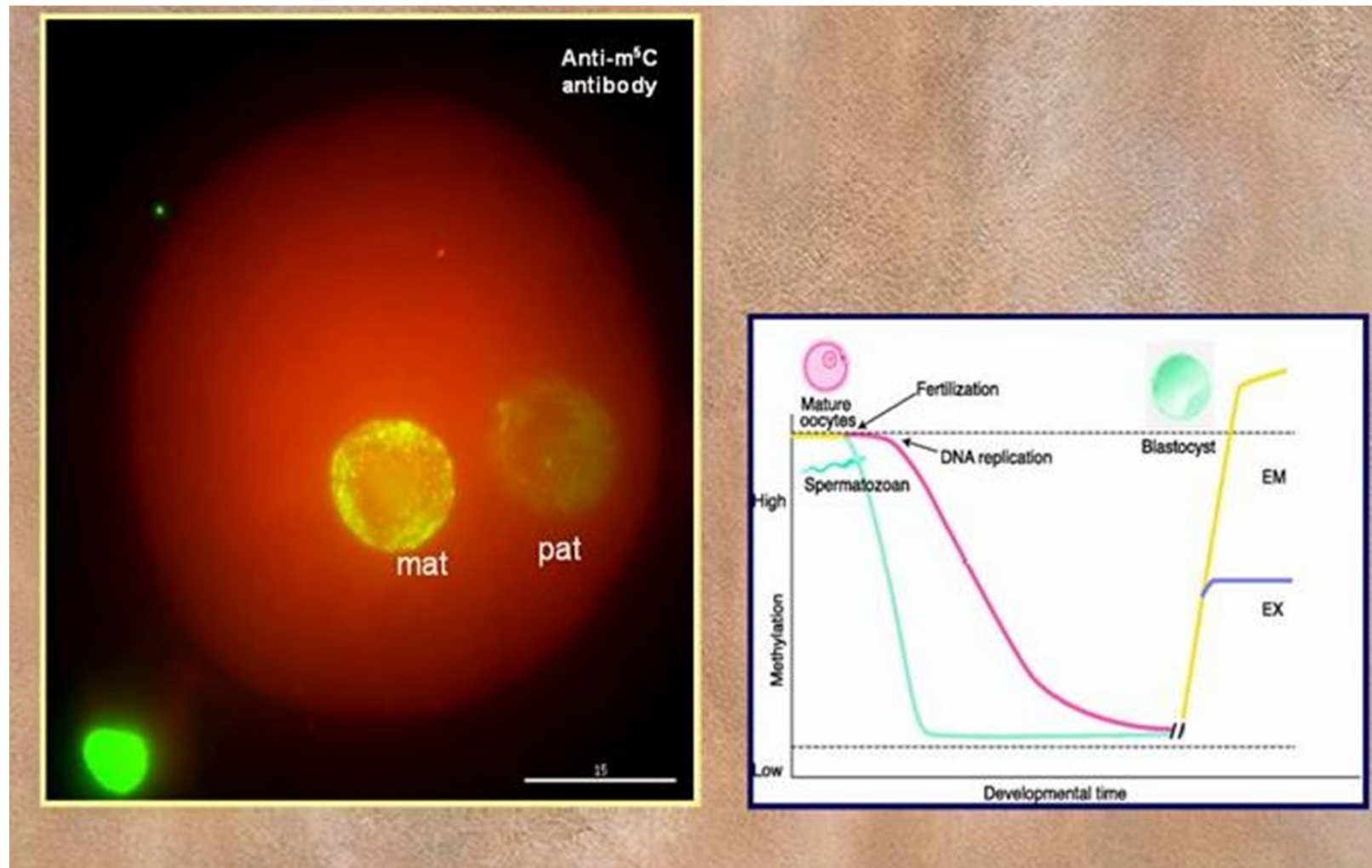
Эпигенетические механизмы наследования и изменчивости

- ❖ **Волны эпигенетического репрограммирования**
- ❖ **Моноаллельная экспрессия генов**

Эпигенетические изменения и развитие организма

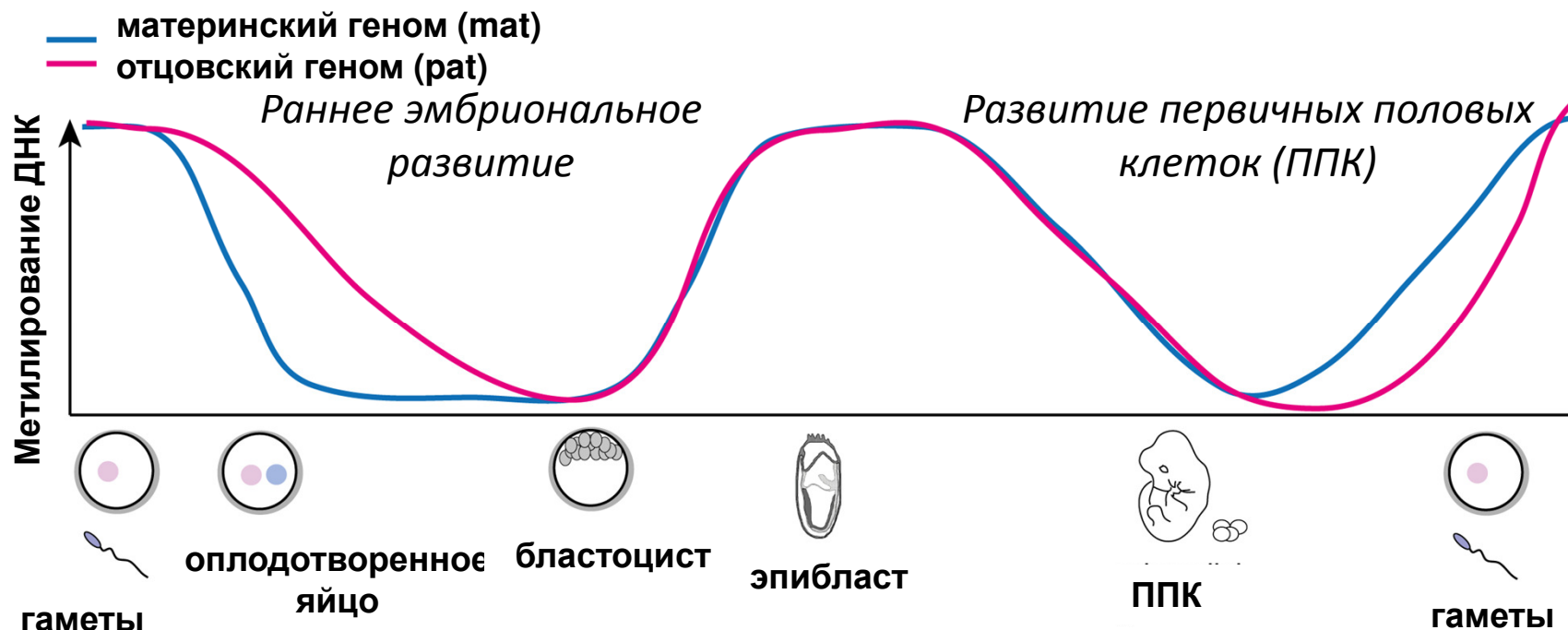


Деметилирование отцовского генома в одноклеточном эмбрионе мыши



Волны эпигенетического репрограммирования при эмбриональном развитии

Старые эпигенетические метки необходимо удалить перед тем, как сформировать новые эпигенетические метки для восстановления тотипотентности или перепрограммирования.



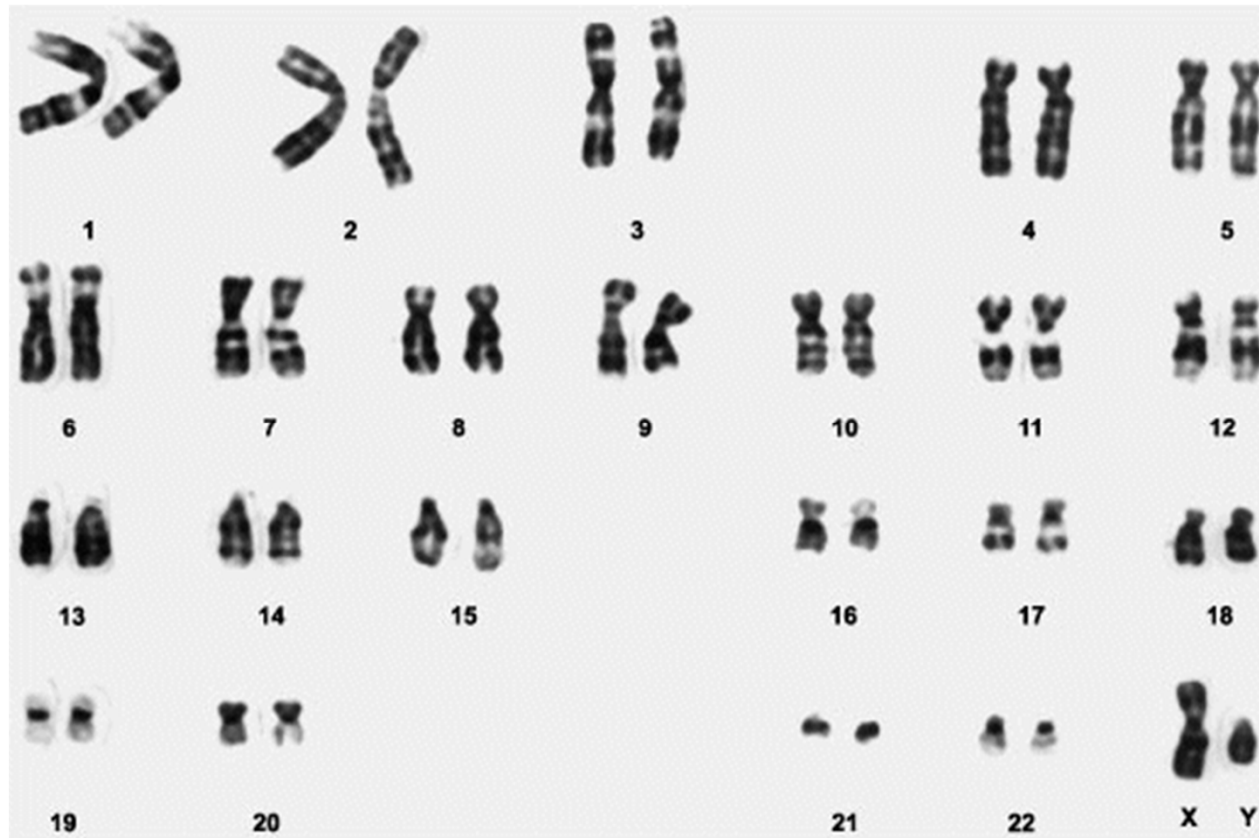
- ❖ Быстрое и активное деметилирование отцовского генома
- ❖ Пассивное деметилирование материнского генома

Различия в перепрограммировании при сперматогенезе и оогенезе

Эпигенетические механизмы наследования и изменчивости

❖ Волны эпигенетического репрограммирования

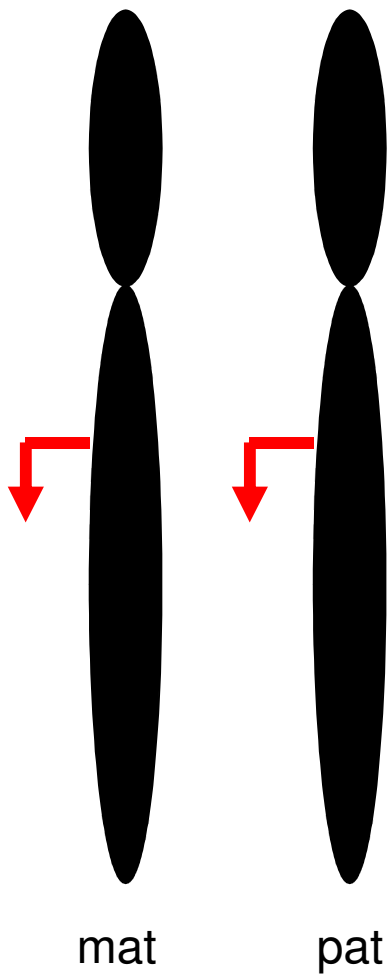
❖ Моноаллельная экспрессия генов



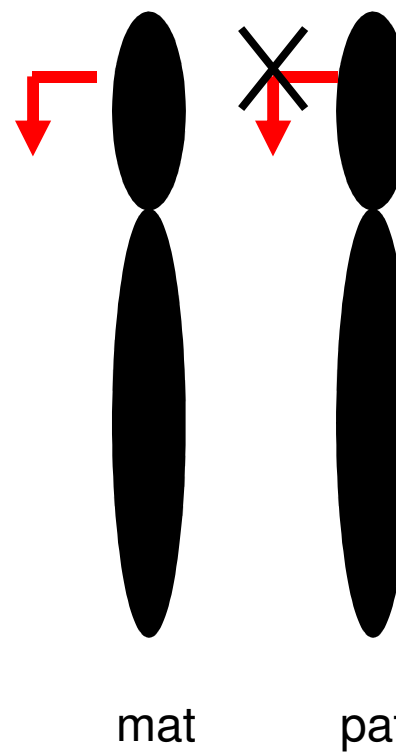
- Гены – участки ДНК
- ДНК образует комплексы с белками и формирует хромосомы
- Каждая хромосома представлена 2-мя копиями – отцовской и материнской
- Т.о. каждый ген также представлен 2-мя копиями (аллелями) – отцовской и материнской

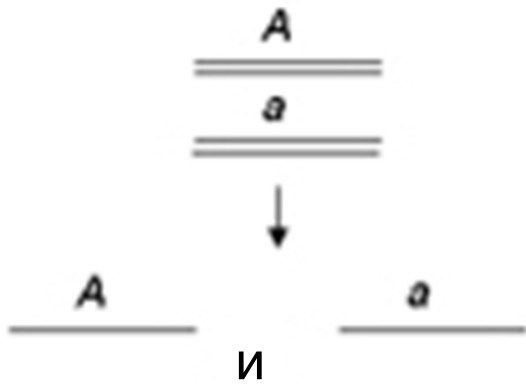
Экспрессия генов

Биаллельная экспрессия



Моноаллельная экспрессия





Биаллельная экспрессия



Моноаллельная экспрессия

зависит от кого из
родителей =
импринтинг

случайная =
инактивация
X-хромосомы

Эпигенетические механизмы наследования и изменчивости

- ❖ Волны эпигенетического репрограммирования
- ❖ Моноаллельная экспрессия генов (инактивация X-хромосомы)
- ❖ Моноаллельная экспрессия генов (импринтинг)

Случайная инактивация одной из X-хромосом у самок млекопитающих



Самец (XY)

Самка (XX)

Черепашковый окрас кошек - результат случайной инактивации хромосомы X



Случайная инактивация одной из X-хромосом у самок млекопитающих



ЧЕРЕПАХОВЫЙ
(ОБЫЧНАЯ)



ЧЕРЕПАХОВЫЙ
(КЛОН)

<http://scientificcuriosity.blogspot.com/2006/09/that-cute-kitten-is-copycat-or-cc-first.html>

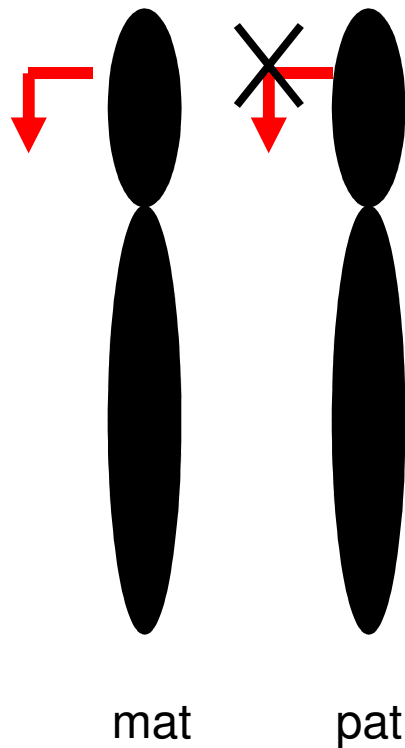
При клонировании трехцветной кошки никогда не получится кошка идентичного окраса, так как рисунок определяется случайной пятнистостью и случайной инактивацией одного из аллелей гена, определяющего окраску(черный/коричневый), в X-хромосоме.

Случайная инактивация одной из X-хромосом у самок млекопитающих:

1. Выбор какая из X-хромосом будет инактивирована
2. Инактивация выбранной X-хромосомы через экспрессию *Xist*
3. Распространение инактивации от центра *по хромосоме*
4. Закрепление инактивации, возвращение сигнала *Xist* в неактивное состояние
5. Сохранение неактивной X-хромосомы у популяции клонов этой клетки (митотически наследуемое метилирование)

Эпигенетические механизмы наследования и изменчивости

- ❖ Волны эпигенетического репрограммирования
- ❖ Моноаллельная экспрессия генов (инактивация X-хромосомы)
- ❖ Моноаллельная экспрессия генов (импринтинг)

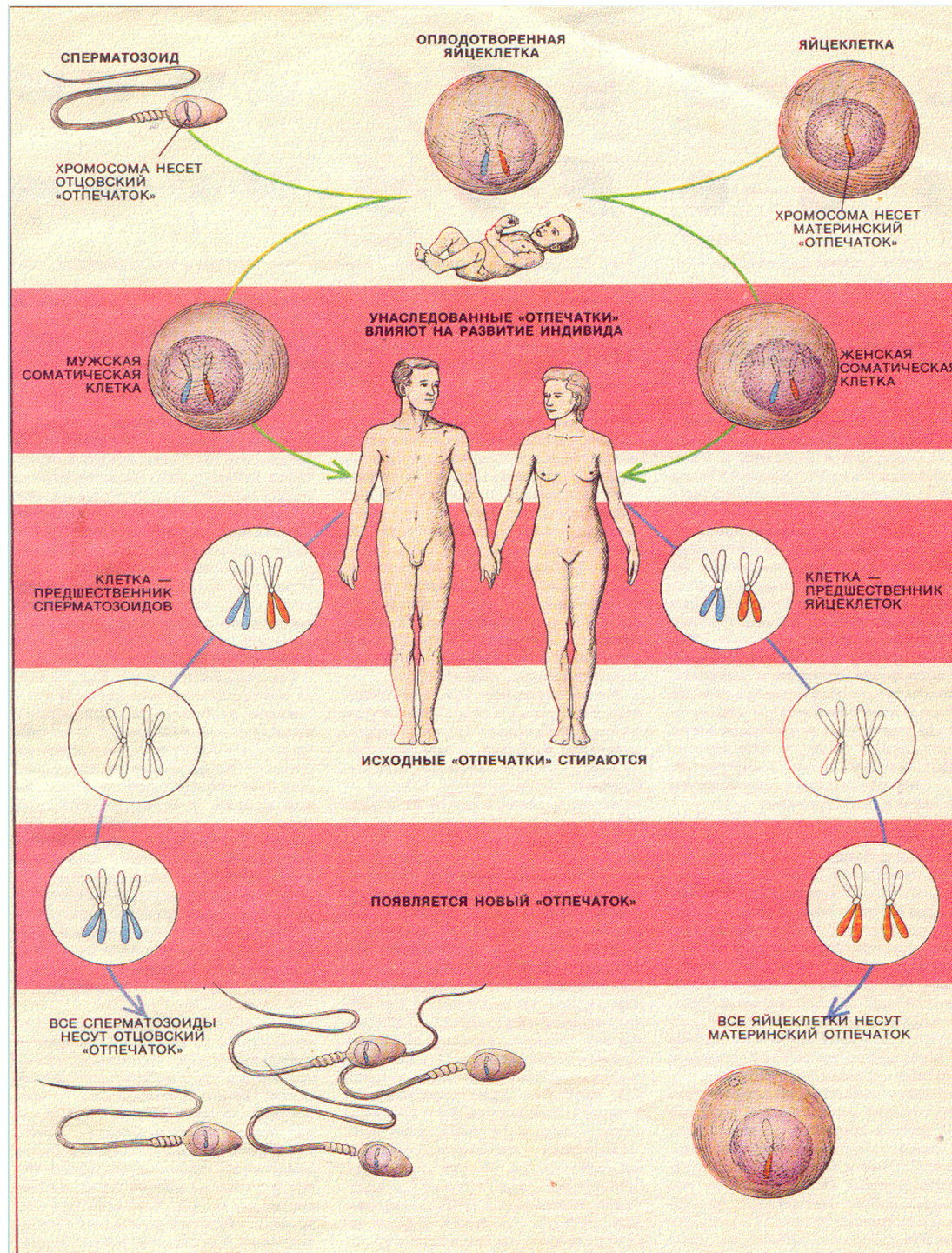


Импринтированный ген - ген, который дифференциально экспрессируется в зависимости от материнского или отцовского происхождения. Импринтированные гены в диплоидной клетке млекопитающих обычно экспрессируются только с одного аллеля.

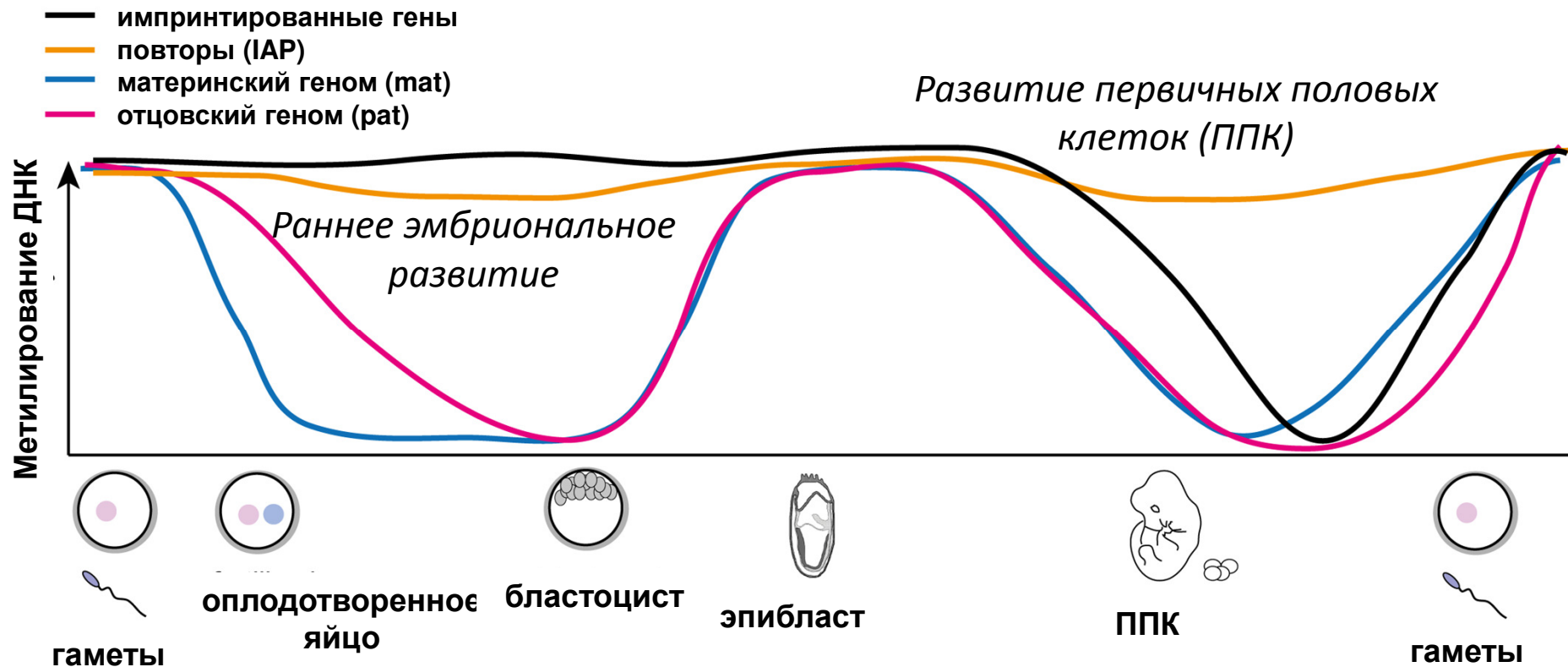
Пример:

Материнская аллель экспрессируется,
отцовская – нет (она импринтирована)

Эпигенотип (импринт) - совокупность модификаций, которые по-разному маркируют родительские аллели и обеспечивают моноаллельный характер экспрессии импринтированных генов на хромосомах отцовского или материнского происхождения.



Импринтированные гены



- 1) ДНК первичных половых клеток значительно метилирована;
- 2) при миграции клеток в недифференцированные гонады в них наблюдается резкое деметилирование;
- 3) реметилирование (метилирование de novo) ДНК половых клеток происходит на поздних стадиях созревания.

После оплодотворения уровень метилирования остается высоким в импринтированных генах, но резко снижается в неимпринтированных отцовских и материнских генах. К стадии бластоцисты уровень метилирования ДНК повышается.

Геномный импринтинг (ГИ) –

дифференциальная модификация **ОТЦОВСКОГО** и **МАТЕРИНСКОГО** генетического материала в процессе созревания гамет, следствием чего являются *различия в экспрессии родительских аллелей* как в процессе раннего эмбриогенеза, так и у взрослых особей

Аллель специфическая экспрессия генов = Импринтинг

- ❖ **Экспрессия импринтированных генов находится под контролем импринтированных регионов (ICR, DMR, DMD)**
- ❖ **Импринтинг связан с разным ДНК метилированием в этих регионах или доменах**
- ❖ **Деметилирование и метилирование проходят в первичных половых клетках для того, что бы установить родитель-специфичные эпигенетические метки**
- ❖ **Родитель-специфичные эпигенетические метки сохраняются при оплодотворении и раннем эмбриональном развитии**

Геномный импринтинг мыши

Chromosome:



Christine Williamson, Colin Beechey, Bruce Cattanach, Jo Peters 2011

Импринтированные гены в кластерах

Импринтированные гены экспрессируются по материнской линии

Импринтированные гены экспрессируются по отцовской линии

*импринтированные малые ядерные РНК и микроРНК

■ Регионы ненормальных импринтированных фенотипов с дупликациями

Сколько импринтированных генов
в геноме человека?

Предполагают около 200

Известно около 100

<http://www.geneimprint.com>

Характерные черты импринтированных генов

1. Кластеризация:

- кластеры находятся на достаточно большом расстоянии;
- наличие в кластере генов, экспрессирующихся только с отцовской или материнской хромосомы;
- каждый кластер обладает своим контролирующим регионом (ICR).

2. Асинхронность репликации ДНК импринтированных генов

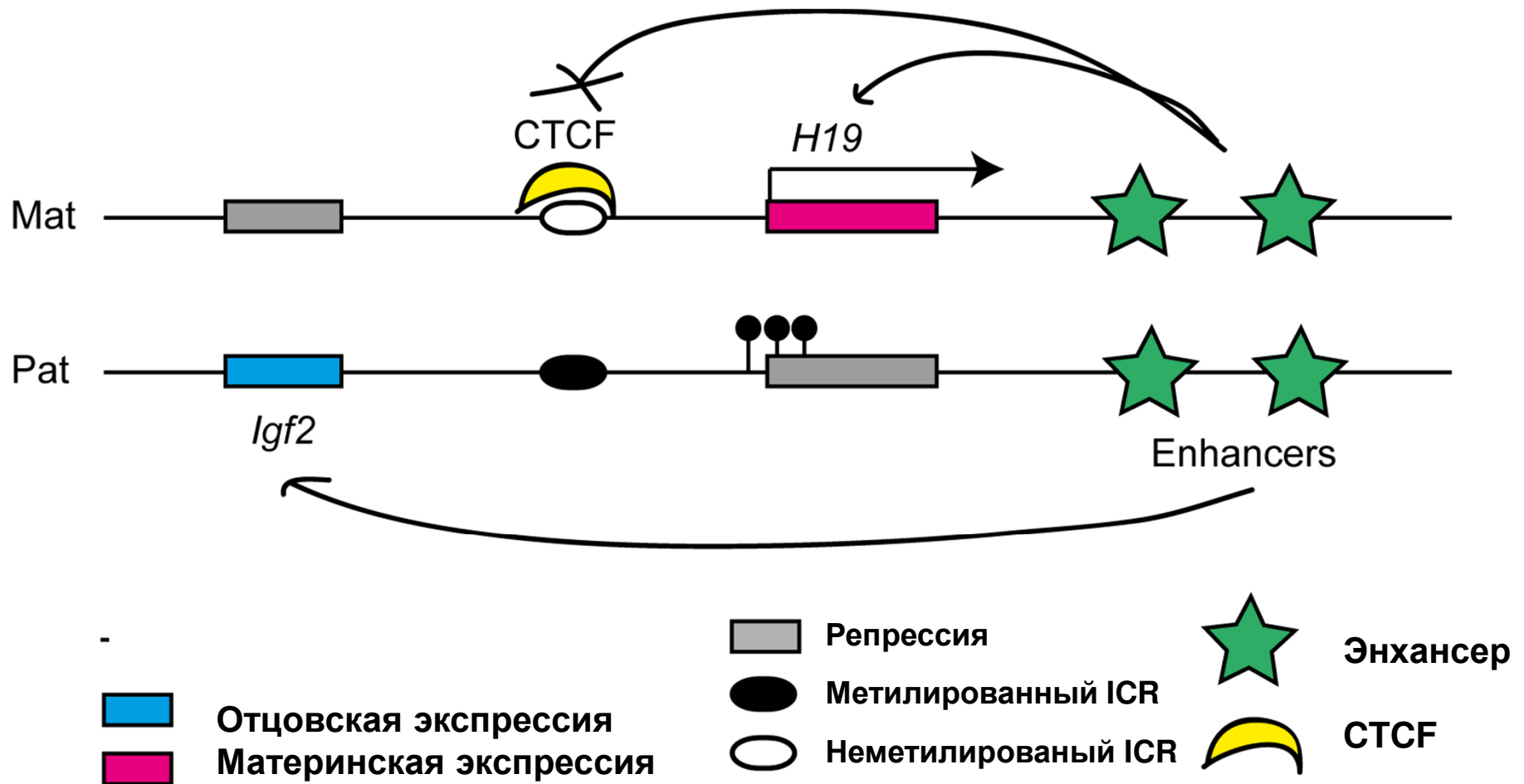
3. Кластеры импринтированных генов могут экспрессироваться не во всех тканях.

- KvLQT1 экспрессируется с материнской аллели во всех тканях кроме сердца;
- E6-AP - экспрессируется биаллельно во всех тканях, а в мозге - только с материнской аллели;
- IGF2 имеет отцовскую экспрессию в большинстве тканей, но обе аллели экспрессируются в определенных структурах в течение развития мозга и в зрелом состоянии.

4. Импринтированные гены кодируют как белки, так и нетранслируемые РНК.

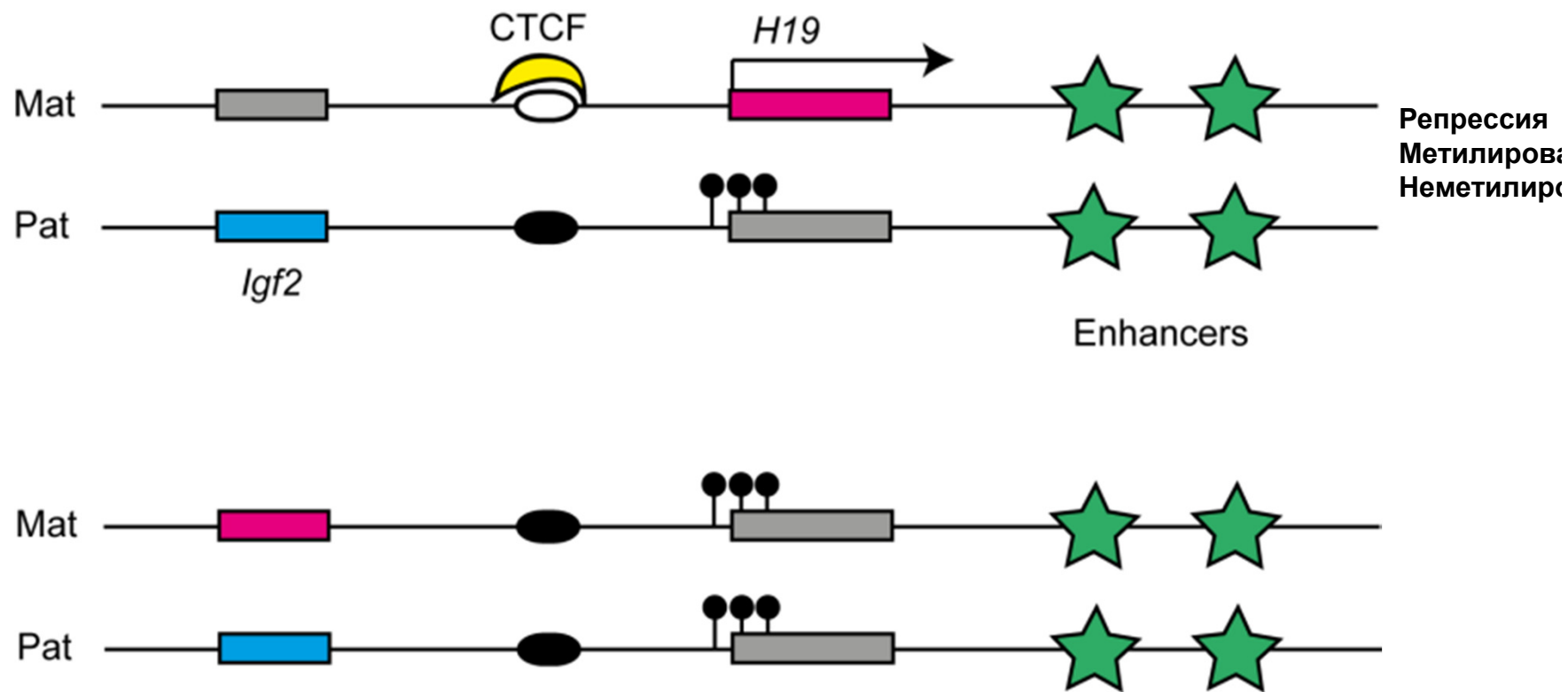
- IPW, PAR-SN, PAR1 и PAR5 экспрессируются с отцовской хромосомы и их продуктом является нетранслируемая РНК.

H19/ Igf2 – кластер: блокирование энхансера



- CTCF – белок инсулятор, блокирует (инсулирует) *Igf2* от нижерасположенных энхансеров
- ДНК метилирование в ICR блокирует связывание CTCF. Без CTCF, ДНК метилирование распространяется на *H19* промотор, выключает *H19* и энхансеры получают доступ к *Igf2* для активации

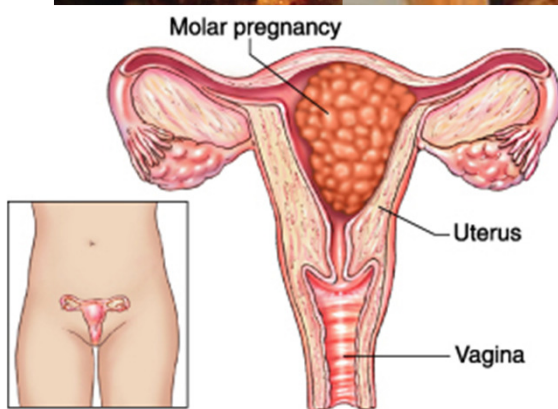
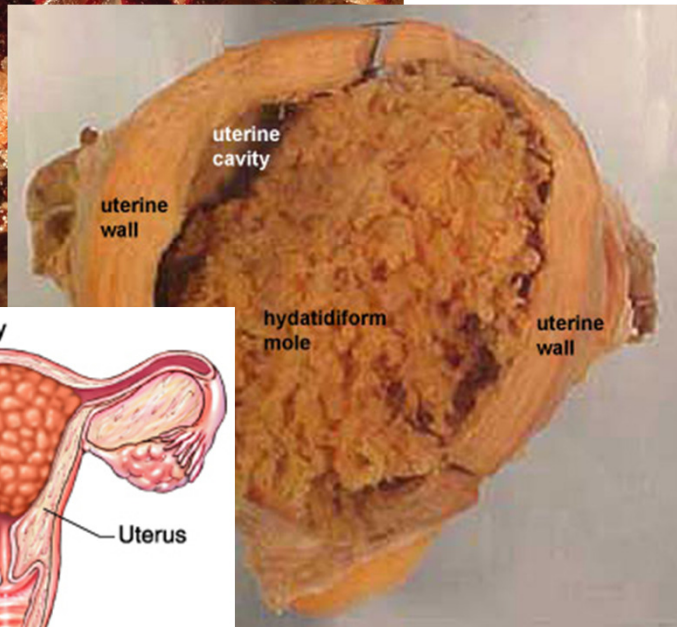
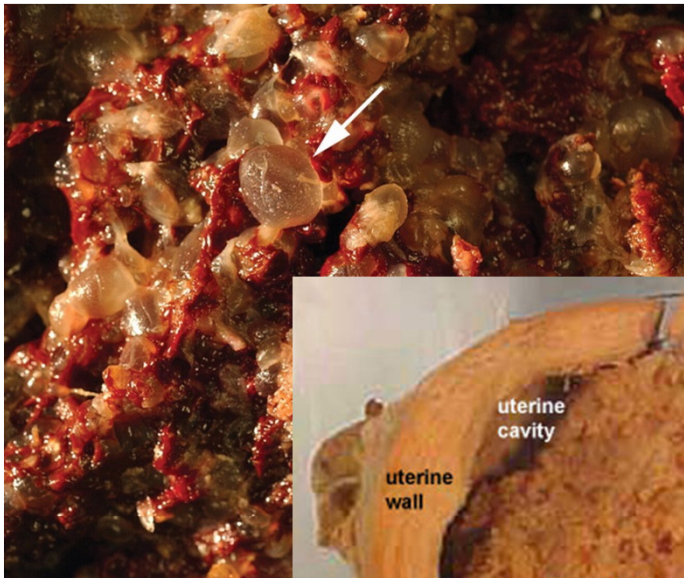
Синдром Беквита-Видемана: материнский аллель наследуется как отцовский аллель



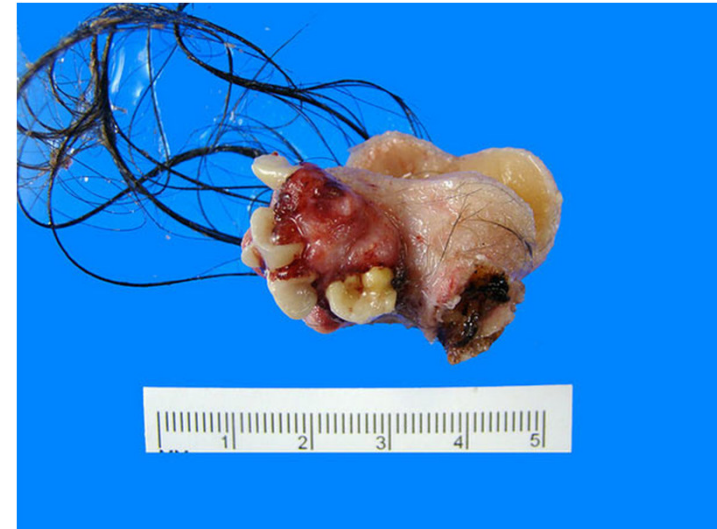
Фенотипические проявления геномного импринтинга

Андрогенез (мужской партеногенез) -
диплоидный, хромосомы только
отцовского происхождения

Гиногенез (женский партеногенез)
диплоидный, хромосомы женского
происхождения

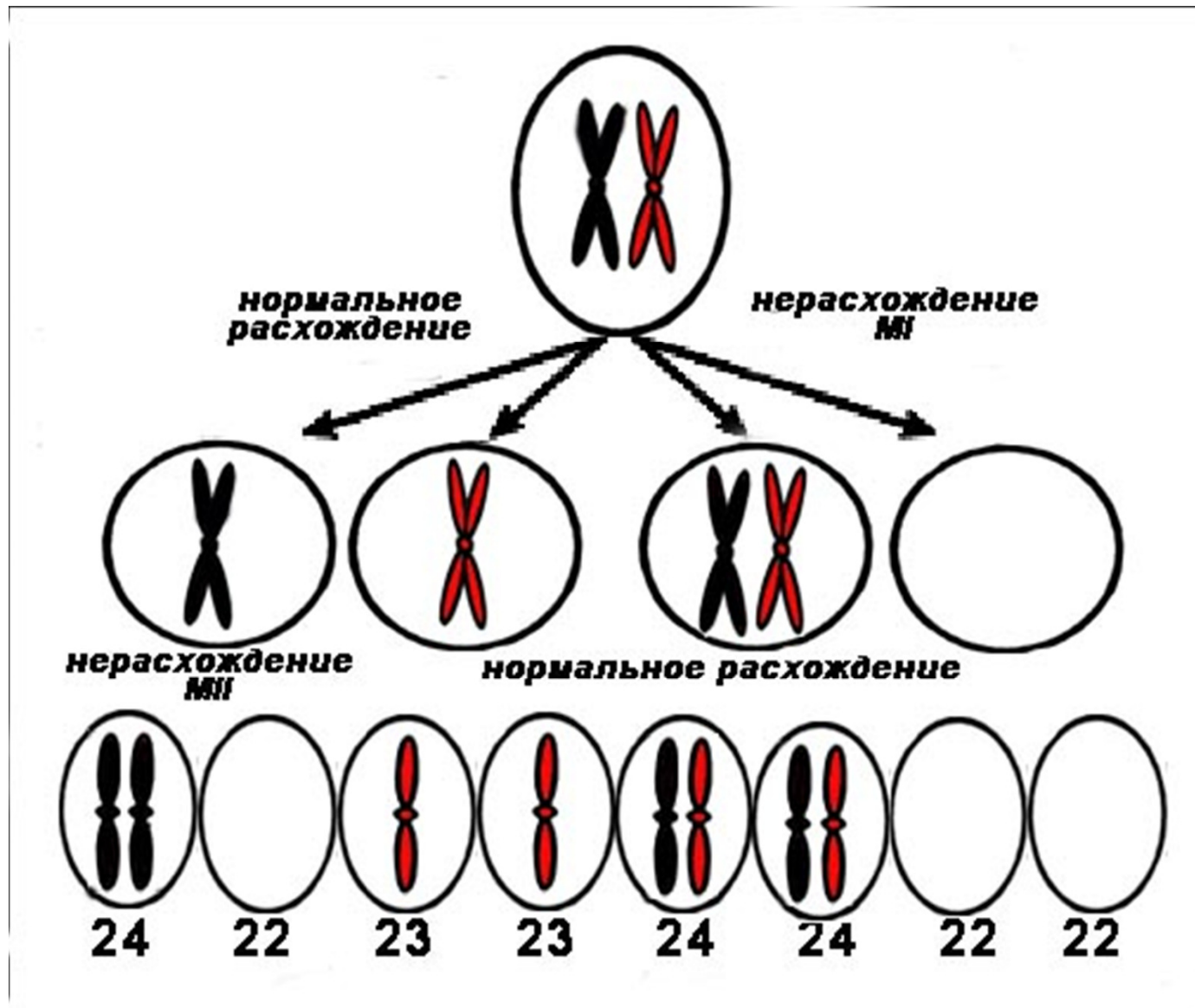


Пузырный занос



Эмбриональная тератома

Нерасхождение хромосом в мейозе



Частичный пузырный занос – 2 мужских набора хромосом и 1 женский



Однородительская дисомия (ОРД=UPD) – наличие у потомков в кариотипе фрагментов или целых хромосом одного (материнского или отцовского) происхождения

47 типов ОРД

-44 типа ОРД по 22 аутосомам

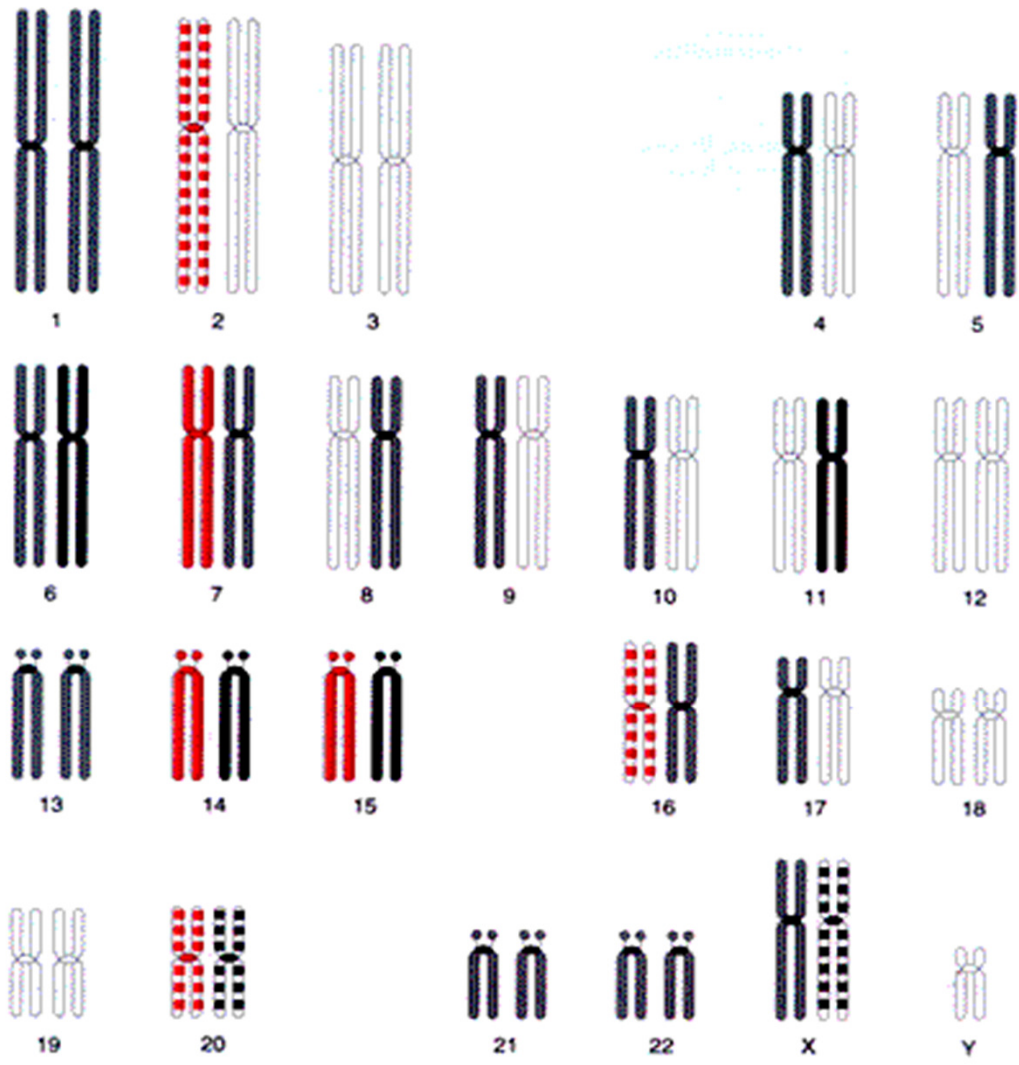
материнская (mat) и отцовская (pat)

-3 типа по половым хромосомам

UPDXmat, UPDXpat, UPDXYpat

Гетеродисомия – наследование потомком двух разных гомологов от одного родителя

Изодисомия – наследование двух репликационных копий одной из хромосом



Возможные варианты однопородительской дисомии у человека

	Imprinting effect certain
	Possible imprinting effect
	Imprinting unlikely
	No reported UPD cases

Синдром Прадера-Вилли (PWS, OMIM 176270)



46 XX или XY,
1 : 12000-15000

- описан в 1956г.
- неонатальная гипотония
- ожирение
- умственная отсталость
- лицевые дисморфии
- гипогонадизм



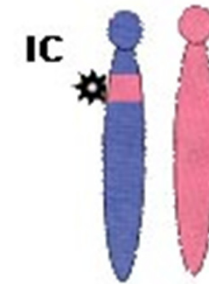
отцовская
делеция

70%



материнская
ОРД

28-25%



нарушение
импринтинга

5-2%

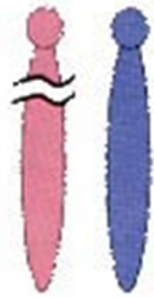
Синдром Ангельмана

(AS, OMIM 105830)



- описан в 1965г.
- умственная отсталость
- отсутствие речи
- нарушения сна
- необычный смех
- «кукольные» движения

46 XX или XY,
1 : 10 000—20 000



**материнская
делеция**

70%



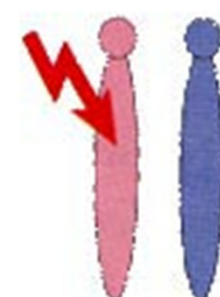
**отцовская
ОРД**

5-3%



**нарушение
импринтинга**

5-2%



**мутация
гена UBE3A**

15-10%