ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ БИОТЕХНОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТІ
МОЛЕКУЛАЛЫҚ БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКА КАФЕДРАСЫ

Пән атауы: Қолданбалы генетика және геномика

Дәріс 5

Эпигенетика және эпигеномика.
Хроматин құрылымы мен ген экспрессиясын реттеу

Лектор: к.б.н., Алтыбаева Н.А.

Дәрістің мақсаты: Эпигенетика мен эпигеномиканың молекулалық негіздерін, хроматиннің құрылымдық ерекшеліктерін және ген экспрессиясының эпигенетикалық реттелу механизмдерін қарастыру, олардың биологиялық процестер мен аурулардың дамуындағы маңызын түсіндіру.

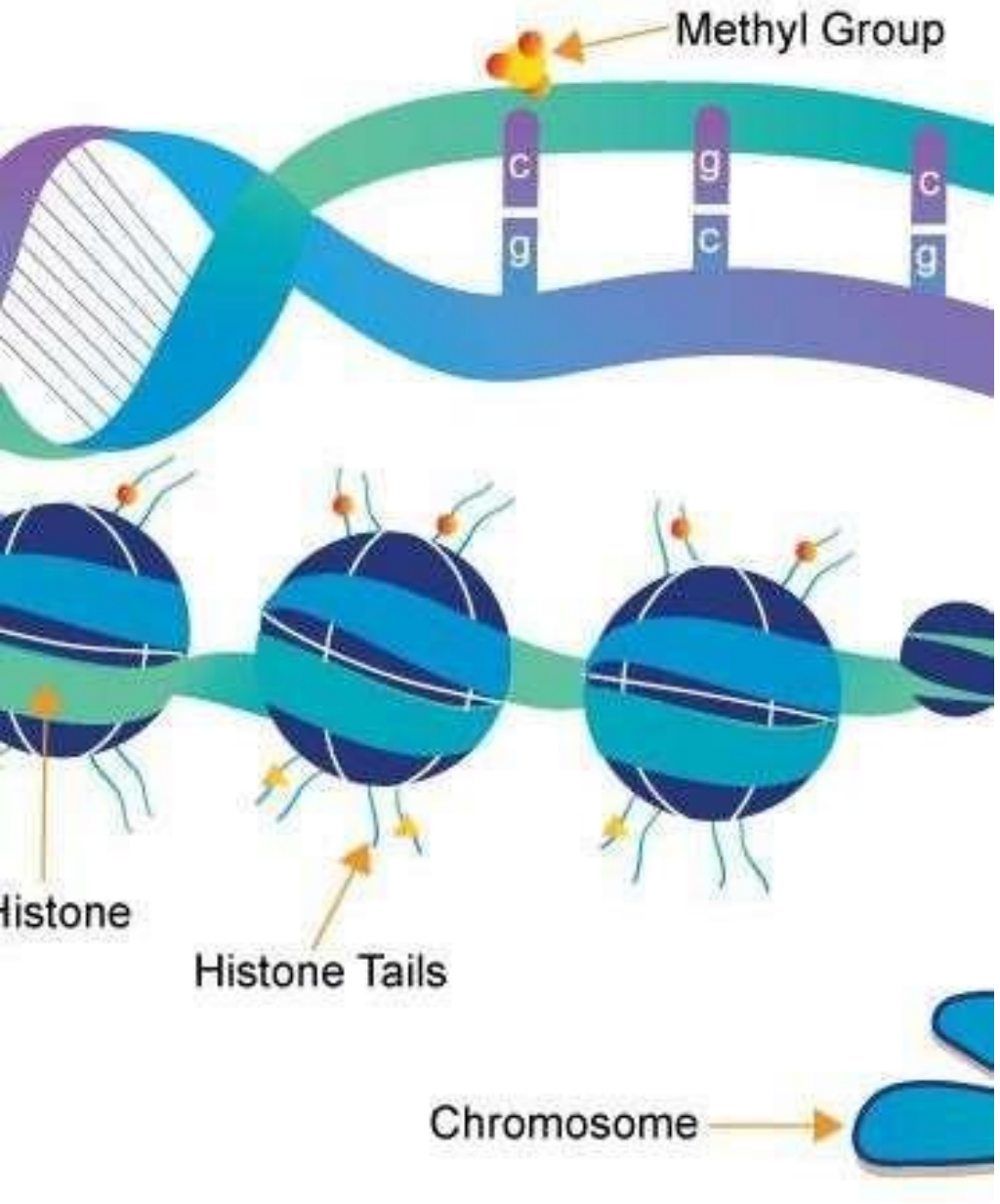
Дәрістің жоспары:

1.Эпигенетика мен эпигеномиканың негізгі ұғымдары және зерттеу бағыттары.
2.Хроматиннің құрылымы, нуклеосомалардың ұйымдасуы және олардың функционалдық ерекшеліктері.
3.ДНҚ метилденуінің молекулалық механизмдері және ген экспрессиясына әсері.
4.Гистондардың модификациялары және хроматин құрылымын реттеу механизмдері.
5.Хроматиннің қайта құрылуы және кодталмайтын РНҚ молекулаларының ген экспрессиясын реттеудегі рөлі.
6.Эпигенетикалық өзгерістерді зерттеу әдістері және олардың адам ауруларының дамуындағы маңызы.

Оқыту нәтижелері

Дәрісті меңгергеннен кейін докторант:

1.Эпигенетика мен эпигеномиканың негізгі ұғымдарын, мақсаттары мен зерттеу бағыттарын түсіндіре алады.
2.Хроматиннің құрылымын, нуклеосомалардың ұйымдасуын және эухроматин мен гетерохроматиннің ерекшеліктерін сипаттай алады.
3.ДНҚ метилденуінің молекулалық механизмдерін және ген экспрессиясына әсерін түсіндіре алады.
4.Гистондардың модификацияларын және олардың хроматин құрылымын реттеудегі рөлін ажырата алады.
5.Хроматинді ремодельдеу кешендері мен кодталмайтын РНҚ молекулаларының ген экспрессиясын реттеудегі қызметін сипаттай алады.
6.Эпигенетикалық өзгерістердің эмбриональды даму, жасушалық дифференциация және тұқымқуалаушылықтағы маңызын талдай алады.
7.Bisulfite sequencing, ChIP-seq және ATAC-seq әдістерінің ерекшеліктерін салыстырып, олардың ауруларды зерттеудегі маңызын бағалай алады.



Эпигенетика

Эпигенетика – ДНҚ тізбегін өзгертпей ген экспрессиясын реттейтін механизмдер жиынтығы.

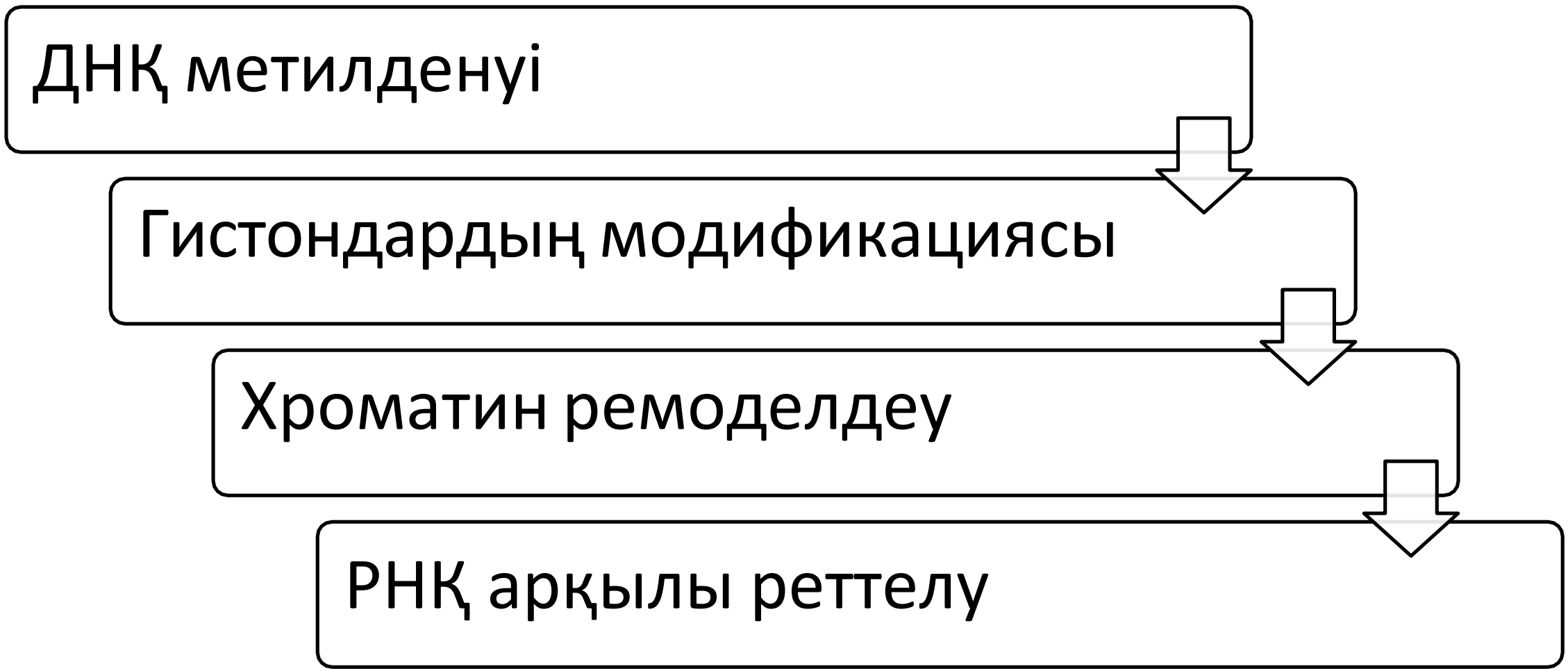
Эпигеномика – осы процестердің геном деңгейінде зерттелуі.

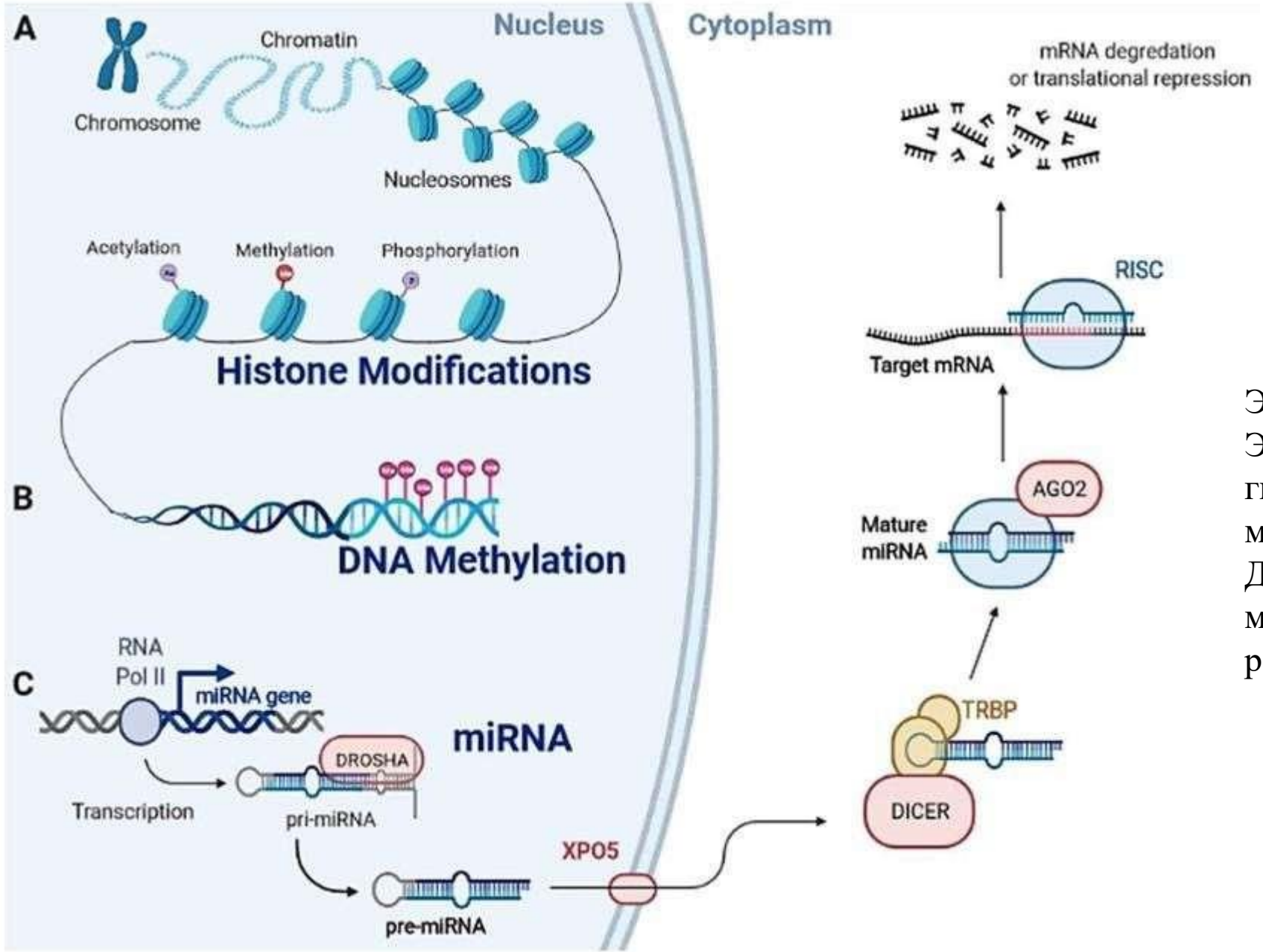
Маңызы: дамуды, жасушалық сарапануды және аурулардың патогенезін түсіндіру.

Генетика мен эпигенетиканың айырмашылығы

- Генетикалық өзгерістер – ДНҚ нуклеотидтерінің тікелей мутациялары.
- Эпигенетикалық өзгерістер – ДНҚ құрылымына емес, оның қолжетімділігіне әсер етеді.
- Эпигенетикалық белгілер кері қайтымды және сыртқы факторларға тәуелді.

Негізгі эпигенетикалық механизмдер

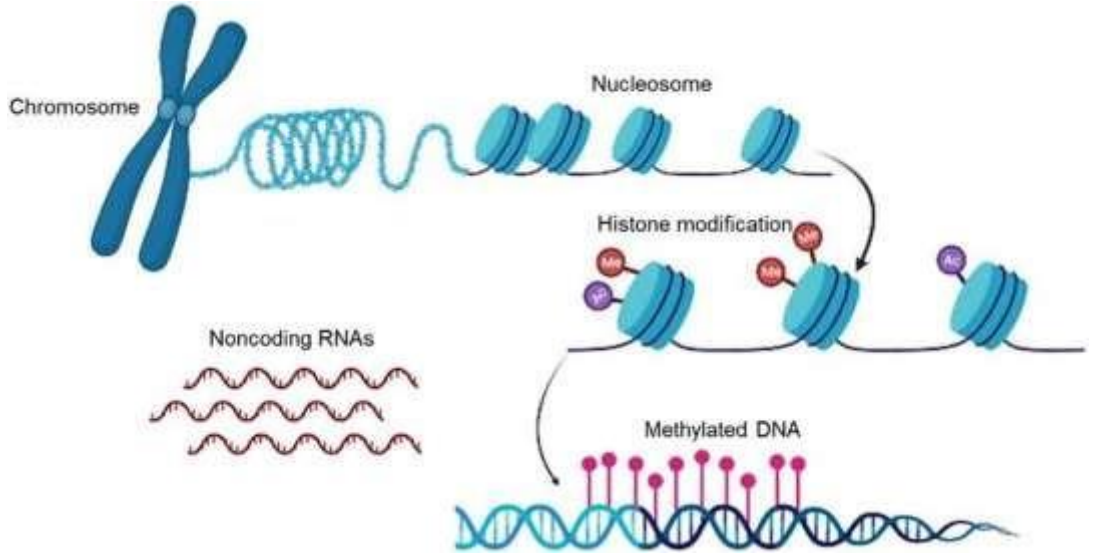




Эпигенетикалық механизмдер. Эпигенетикалық механизмдерге (А) гистондардың посттрансляциялық модификациялары (ГПТМ), (В) ДНҚ метилденуі және (С) микроРНҚ-лардың (миРНҚ) реттелуі жатады.

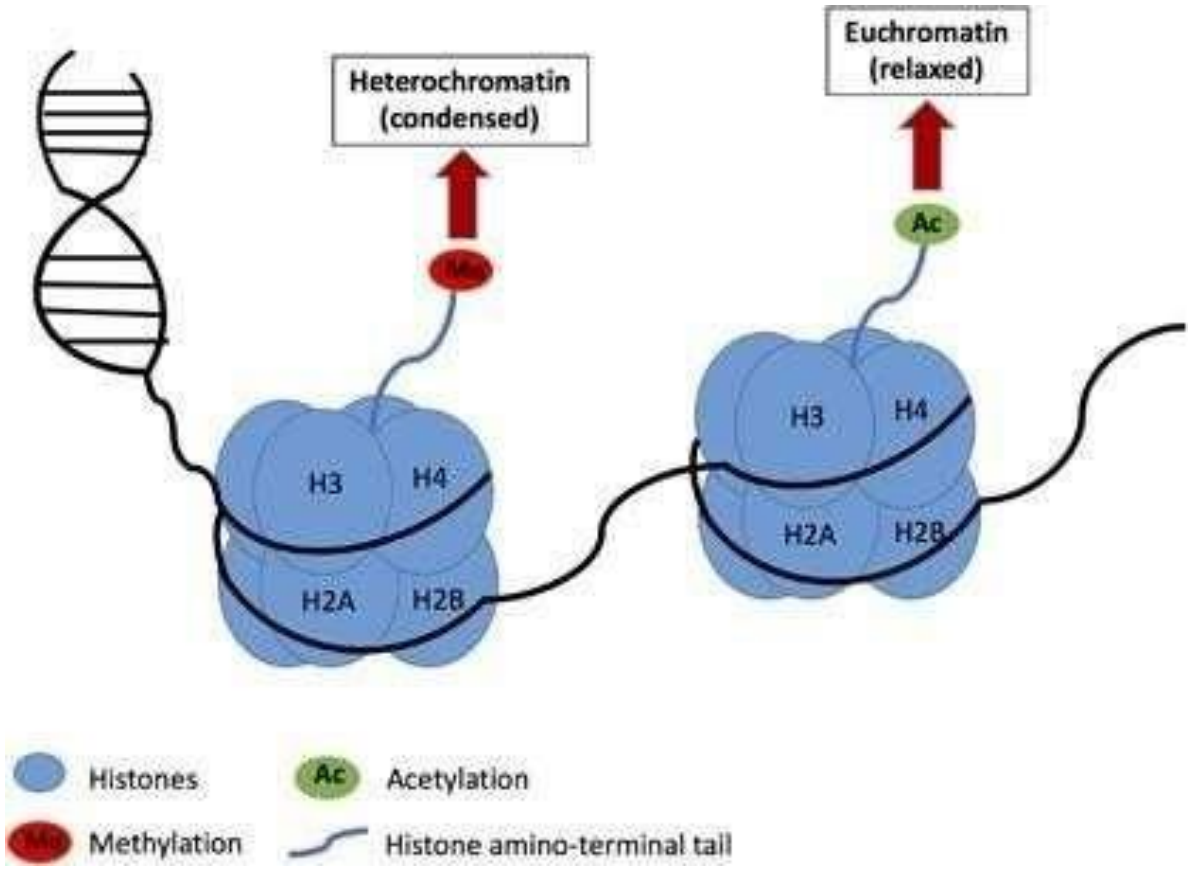
ДНҚ метилденуі

- • CpG аймақтарында цитозинге метил тобының қосылуы (5-метилцитозин).
- • ДНҚ метилтрансферазалар (DNMT1, DNMT3A, DNMT3B) арқылы жүреді.
- • Артық метилдену — гендердің өшірілуіне әкеледі.



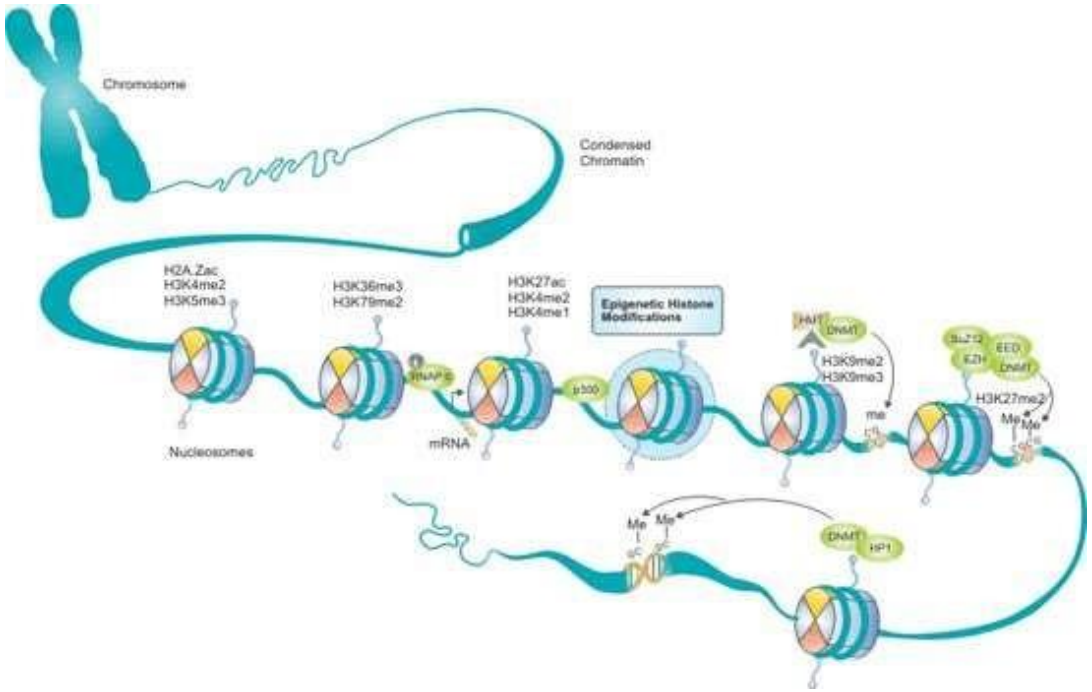
Гистон модификациялары

- Гистондардың аминқышқыл қалдықтарына химиялық топтардың (–CH3, –COCH3, –PO4) қосылуы.
- Бұл өзгерістер хроматиннің құрылымын және ген экспрессиясын басқарады.



Гистон код гипотезасы

- – Гистондардың әртүрлі комбинациядағы модификациялары ген экспрессиясының нақты күйін анықтайды.
- – Бұл кодты гистон оқу ақуыздары (reader proteins) 'оқиды'.



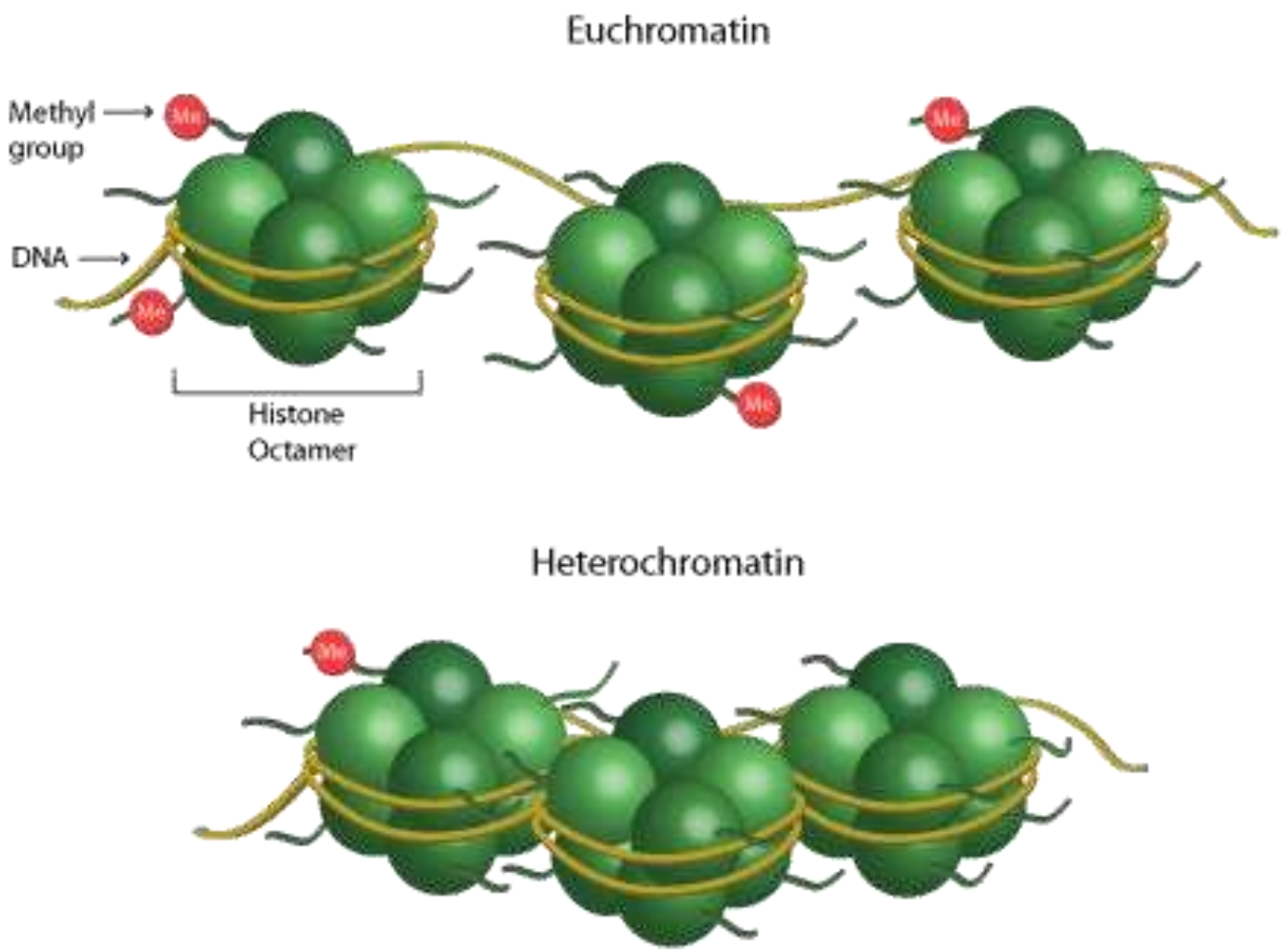
Хроматин құрылымы және оның ұйымдасуы

Хроматин — эукариот ядросындағы **ДНҚ мен ақуыздардың (негізінен гистондардың)** кешені. Оның негізгі құрылымдық бірлігі — **нуклеосома**, ол шамамен 147 жұп нуклеотидтен және сегіз гистон ақуызынан (H2A, H2B, H3, H4) тұрады.

Хроматиннің екі негізгі түрі бар:

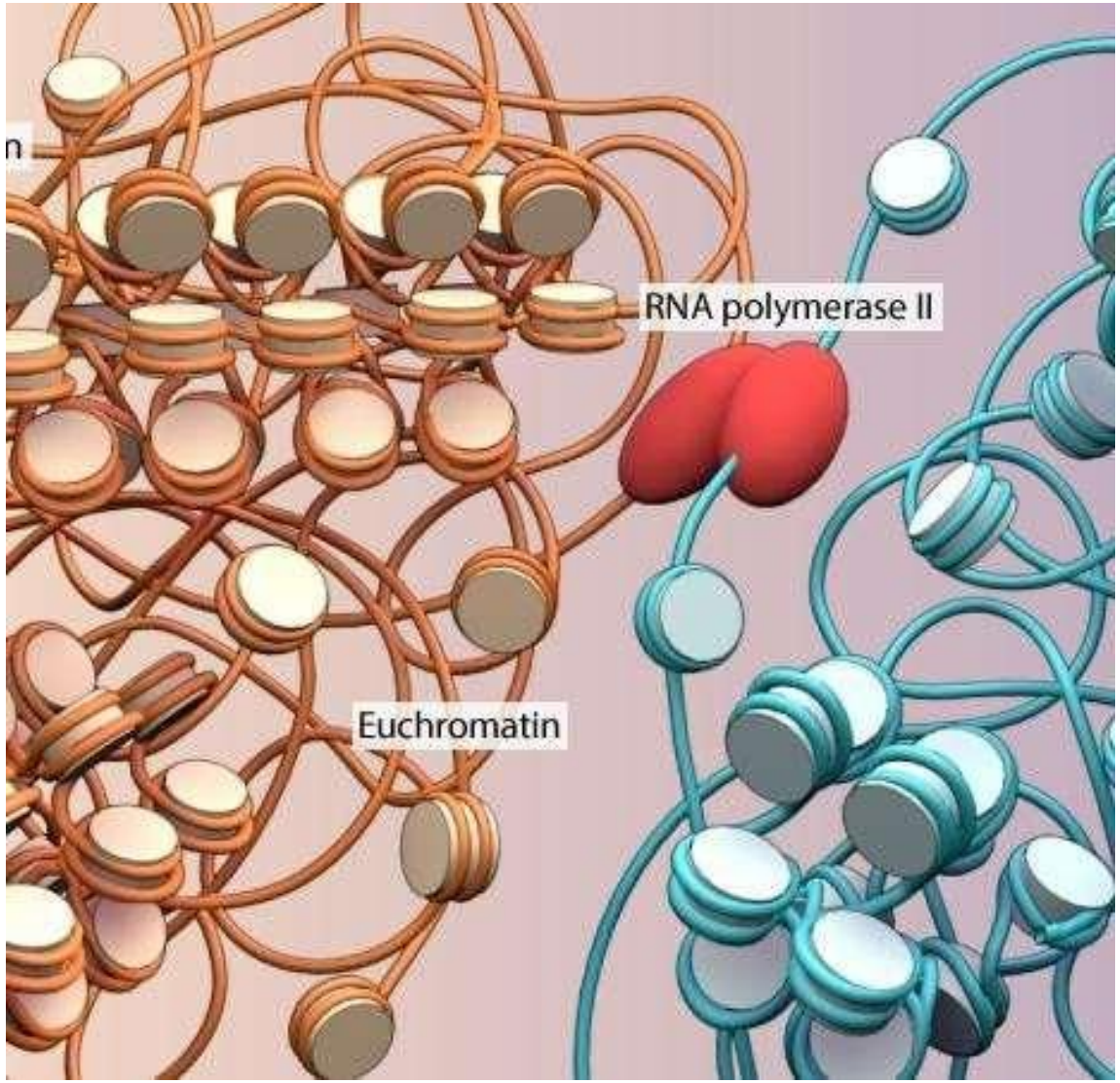
- **Эухроматин** — ашық, транскрипцияға белсенді аймақтар.
- **Гетерохроматин** — тығыз оралған, транскрипцияға белсенді емес аймақтар.

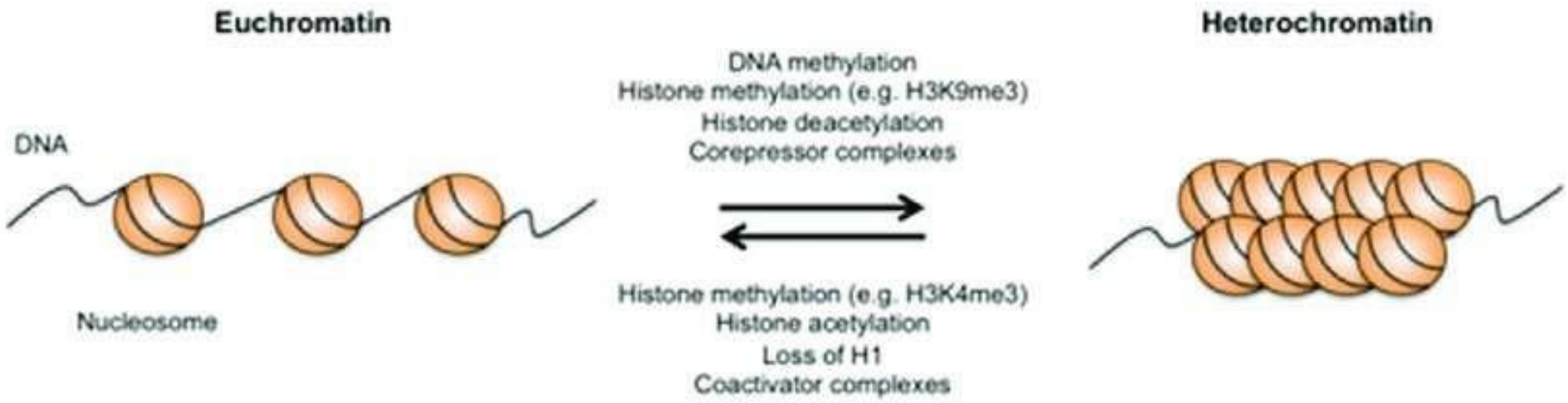
Хроматин құрылымы **гистондардың модификациясы** және **ДНҚ метилденуі** арқылы реттеледі. Бұл өзгерістер гендердің қолжетімділігін өзгертеді және экспрессия деңгейіне әсер етеді.



Хроматин құрылымы

- Нуклеосома – ДНҚ мен гистондардың негізгі құрылымдық бірлігі.
- Эухроматин – ашық, белсенді аймақ.
- Гетерохроматин – тығыз, репрессиялық аймақ.



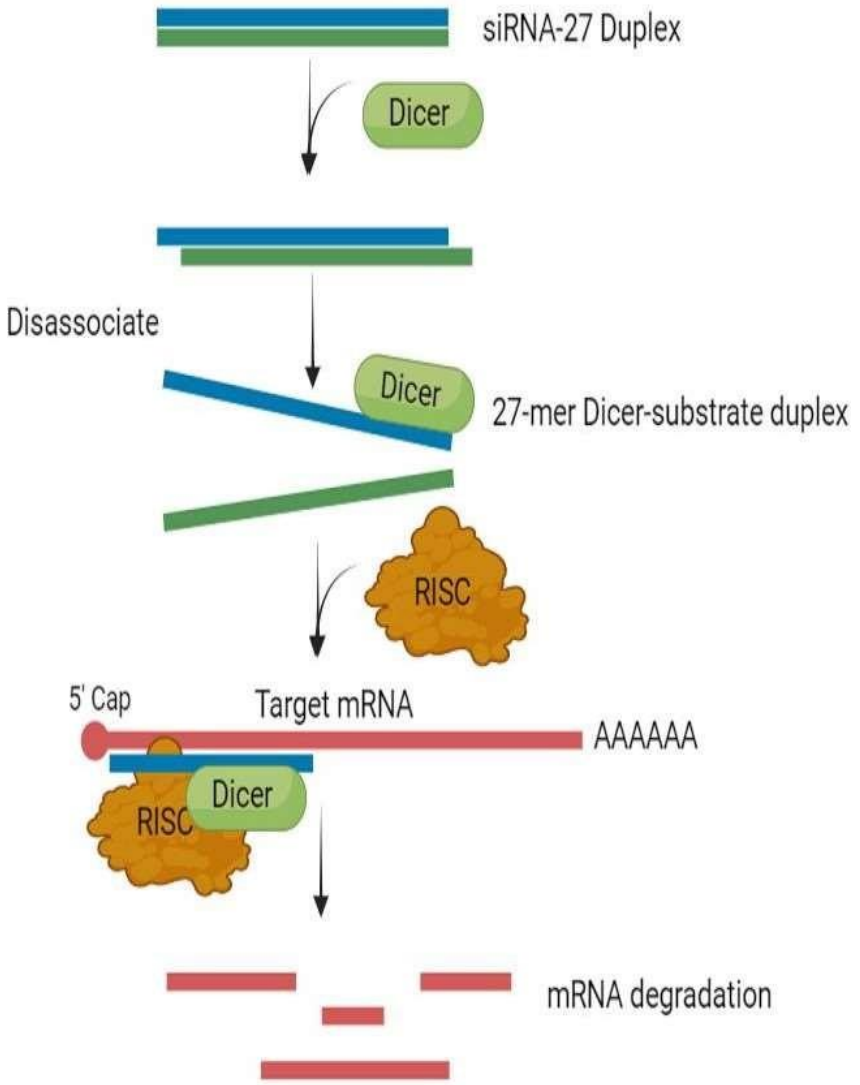


Хроматин ремоделдеу кешендері

- ATP-зависимые комплекстер (SWI/SNF, ISWI, CHD, INO80) ДНҚ-ның қолжетімділігін өзгертеді.
- Геннің белсену немесе басылу процесіне қатысады.

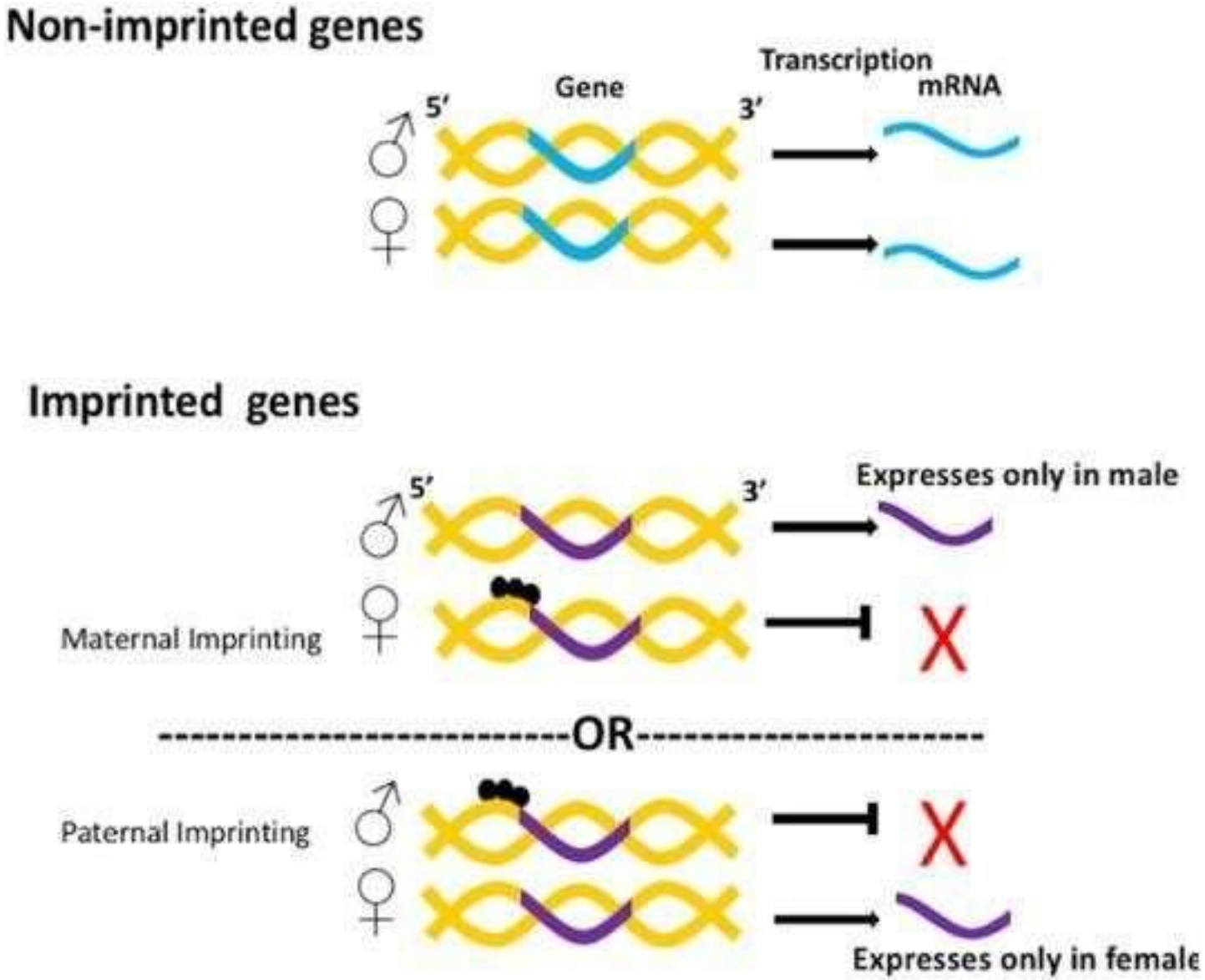
РНҚ арқылы реттелу

- микроРНҚ (miRNA) – мРНҚ деградациясын тудырады немесе трансляцияны тежейді.
- lncRNA – хроматин құрылымына әсер етіп, транскрипцияны реттейді.



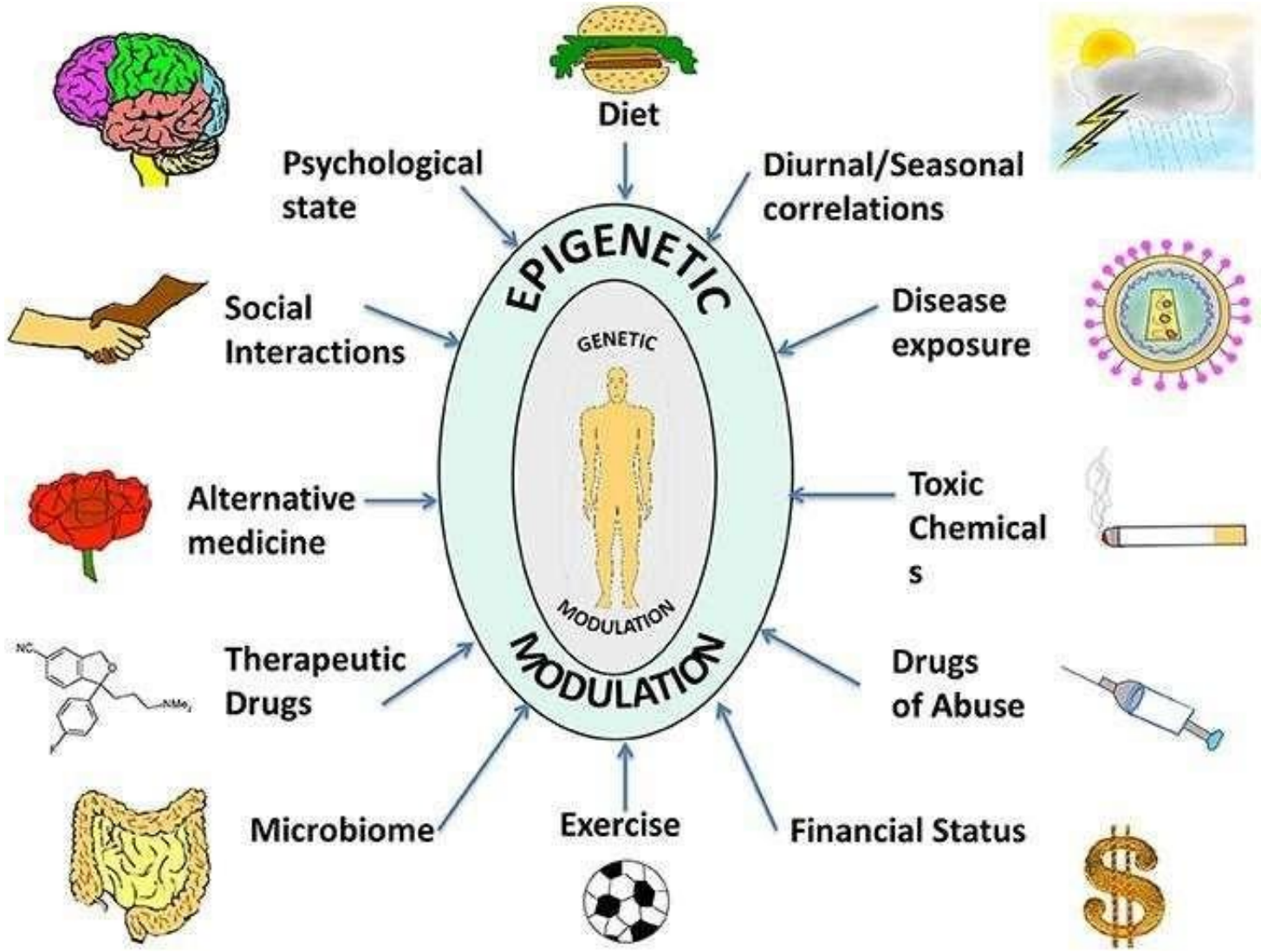
Эпигенетикалық мұрагерлік

- Эпигенетикалық белгілер ұрпаққа берілуі мүмкін.
- Мысалы: геномдық импринтинг, Х-хромосома инактивациясы.



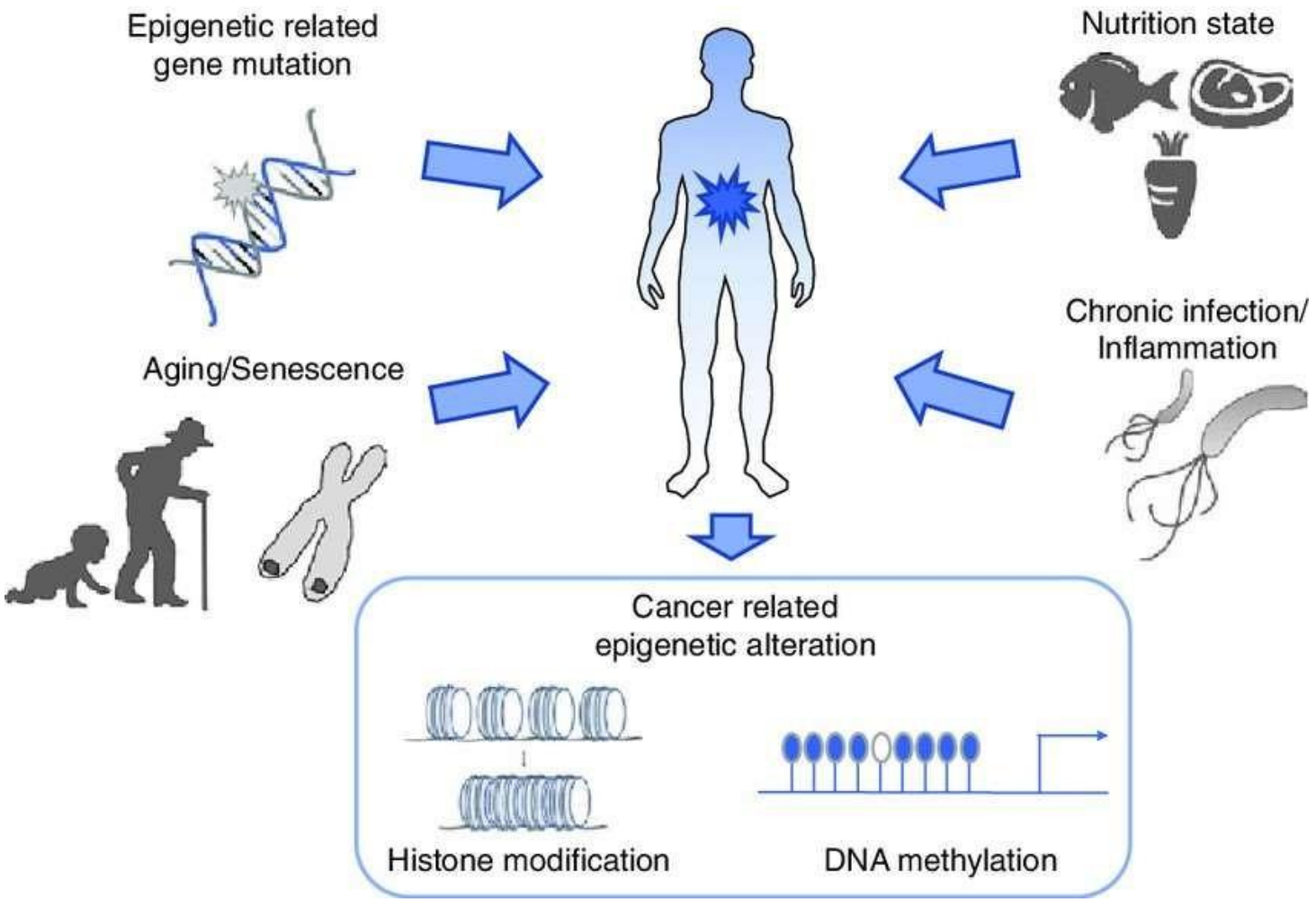
Қоршаған орта әсері

- Тамақтану, стресс, ұйқы, токсиндер және өмір салты эпигеномға әсер етеді.
- Фолий қышқылы мен метионин – метилдену донорлары.



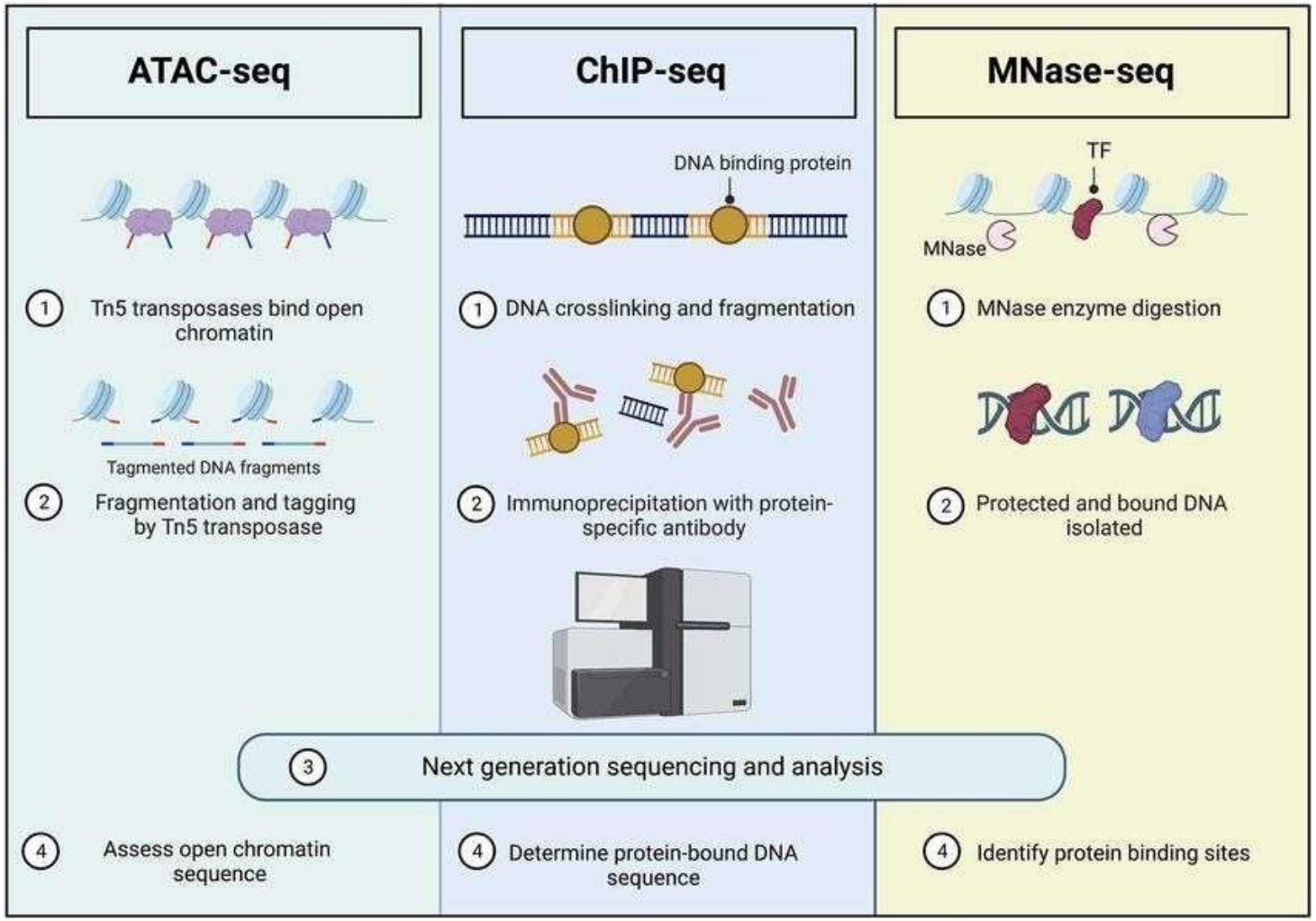
Эпигенетикалық өзгерістер және аурулар

- • Рак аурулары (мысалы, p16 немесе BRCA1 гендерінің метилденуі)
- • Нейродегенеративті аурулар (Parkinson, Alzheimer)
- • Метаболикалық бұзылыстар



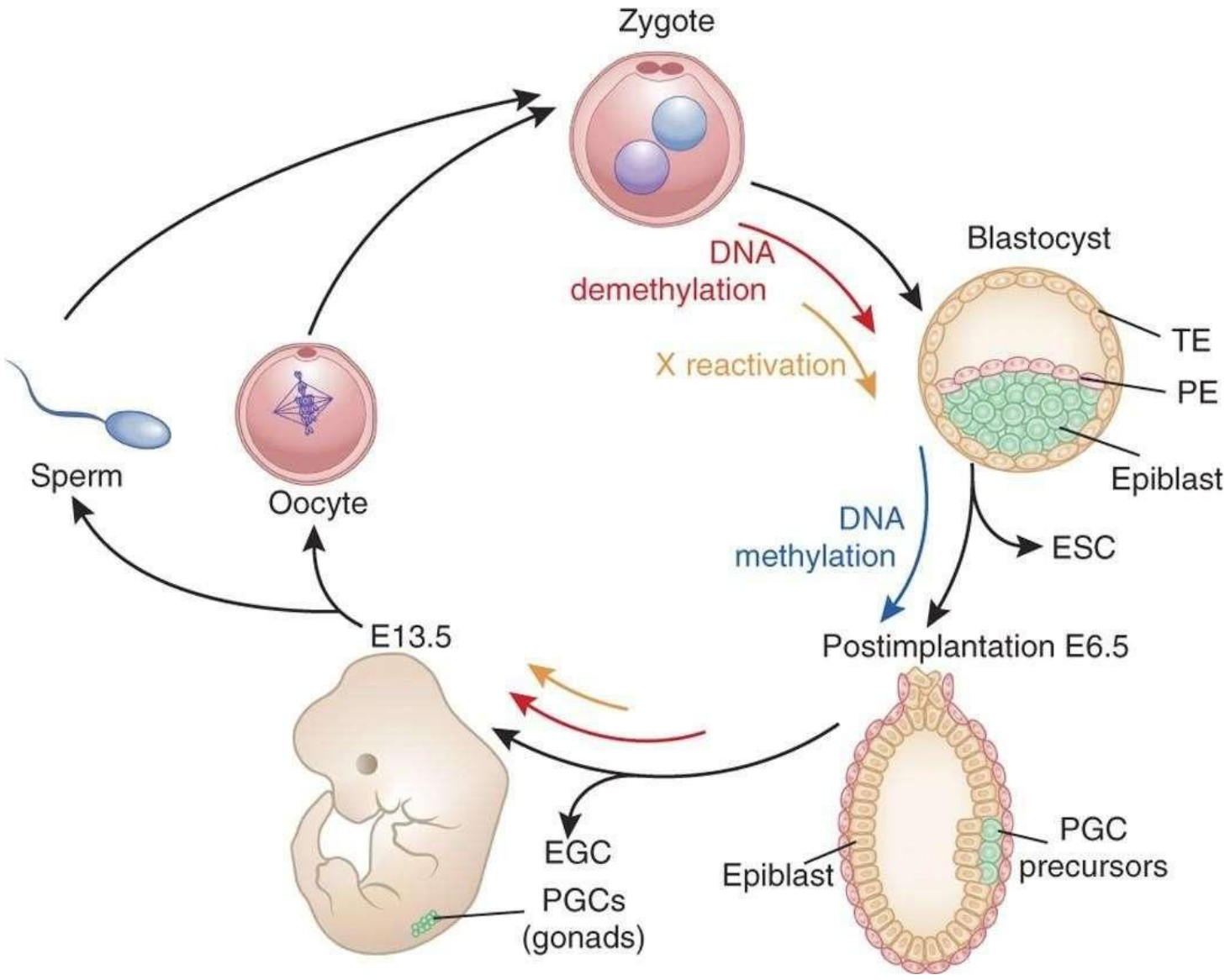
Эпигеномдық зерттеу әдістері

- • Bisulfite sequencing – ДНҚ метилденуін талдау.
- • ChIP-seq – гистон модификацияларын анықтау.
- • ATAC-seq – хроматин қолжетімділігін бағалау.



Эмбриональды даму және қайта бағдарламалау

- • Эмбриональды даму кезінде ДНҚ метилдену және гистон модификациясы қайта орнатылады.
- • Бұл жасушалардың дифференциациясын анықтайды.



Эпигенетикалық реттелудің биологиялық маңызы

Эпигенетикалық өзгерістер — генетикалық ақпаратты қосымша басқару деңгейі.
Олар жасушалық "жадыны" сақтайды және белгілі бір функцияға маманданған жасушаның фенотипін тұрақтандырады.

Негізгі биологиялық рөлдері:

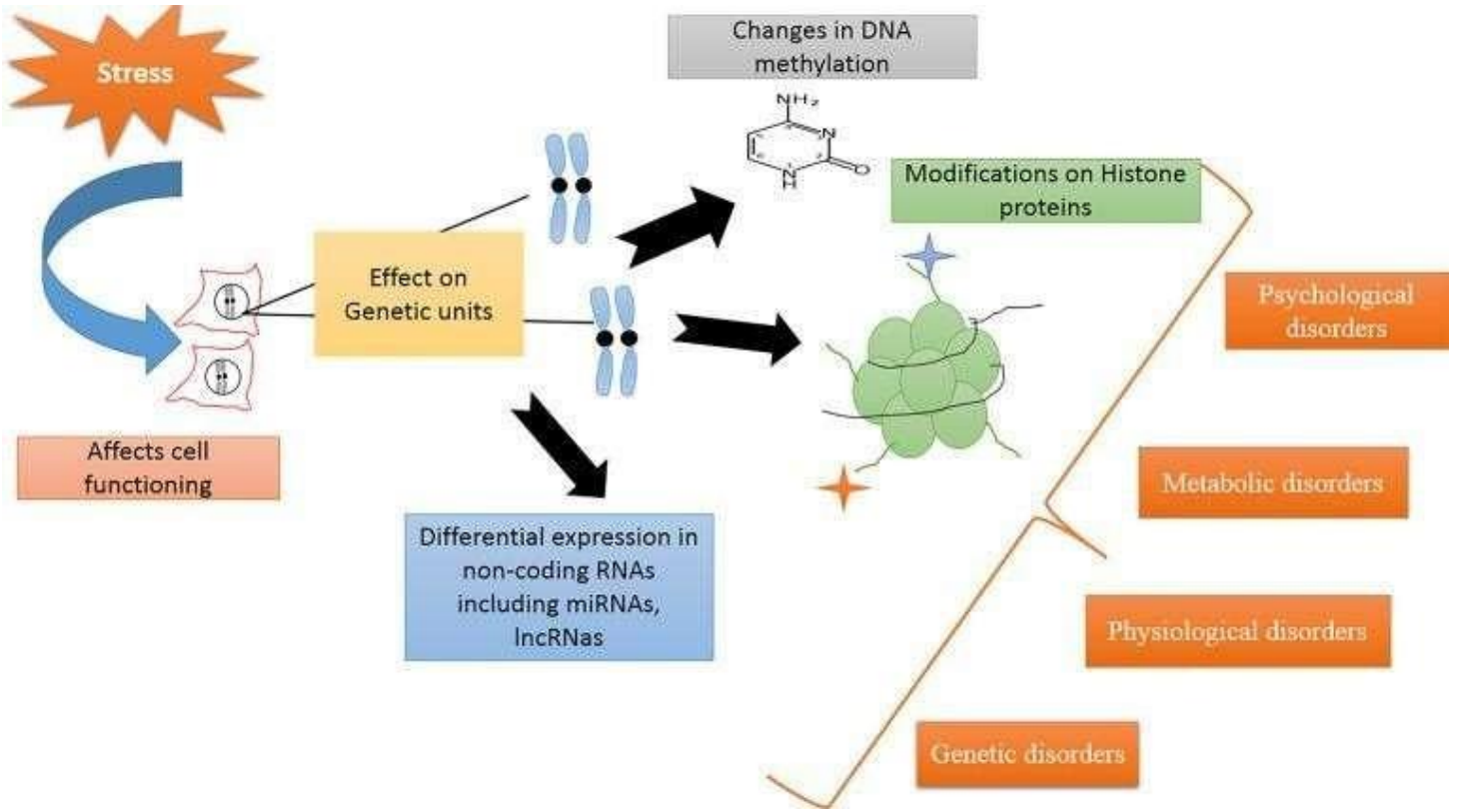
Эмбриогенез және жасушалық дифференциация: бір геномнан әртүрлі тіндер мен мүшелердің түзілуін қамтамасыз етеді.

Х-хромосоманың инактивтенуі: әйел организмінде бір Х-хромосома метилдену арқылы белсенді емес күйге өтеді.

Импринтинг (гендік із қалдыру): ата-аналық гендердің әртүрлі экспрессиясы (мысалы, IGF2 гені тек әкелік аллельден экспрессияланады).

Жасушалық есте сақтау механизмі: даму барысында алынған экспрессия үлгісі ұрпақ жасушаларға беріледі.

Эпигеномиканың болашағы



- • Human Epigenome Project – адам эпигеномын картаға түсіру.
- • Эпигенетикалық биомаркерлер диагностикада маңызды.
- • Гендік және жасушалық терапияда жаңа мүмкіндіктер.

Қорытынды

Эпигенетика - ДНҚ нуклеотидтік тізбегін өзгертпей, гендердің экспрессиясын реттейтін молекулалық механизмдерді зерттейтін ғылым саласы. Эпигеномика осы өзгерістерді бүкіл геном деңгейінде қарастырады.

Эпигенетикалық реттелудің негізгі механизмдеріне ДНҚ метилденуі, гистондардың модификациялары, хроматиннің қайта құрылуы және кодталмайтын РНҚ молекулалары арқылы реттелу жатады. Бұл процестер гендердің белсенділігіне және жасушалардың функционалдық ерекшеліктеріне әсер етеді.

Хроматиннің құрылымдық ұйымдасуы генетикалық ақпараттың қолжетімділігін анықтайды. Эухроматин транскрипцияға қолайлы ашық құрылыммен, ал гетерохроматин тығыз ұйымдасқан құрылымымен ерекшеленеді.

Эпигенетикалық өзгерістер эмбриональды даму, жасушалық дифференциация, геномдық импринтинг және Х-хромосоманың инактивациясы сияқты биологиялық процестерге қатысады. Олардың реттелуінің бұзылуы қатерлі ісіктердің, нейродегенеративті және метаболикалық аурулардың дамуымен байланысты болуы мүмкін.

Bisulfite sequencing, ChIP-seq және ATAC-seq әдістері эпигенетикалық өзгерістерді молекулалық деңгейде зерттеуге мүмкіндік береді. Эпигеномдық зерттеулердің нәтижелері аурулардың биомаркерлерін анықтау, молекулалық диагностика және жаңа терапиялық тәсілдерді дамыту үшін маңызды.

Өзін-өзі тексеруге арналған сұрақтар

1.Эпигенетика дегеніміз не және оның генетикадан негізгі айырмашылығы қандай?
2.Эпигеномика нені зерттейді және оның негізгі міндеттері қандай?
3.Хроматин дегеніміз не және оның негізгі құрылымдық бірлігі қандай?
4.Эухроматин мен гетерохроматиннің құрылымдық және функционалдық айырмашылықтары қандай?
5.ДНҚ метилденуі қалай жүзеге асады және ген экспрессиясына қалай әсер етеді?
6.Гистондардың негізгі модификациялары қандай және олардың қызметі неде?
7.Хроматинді ремодельдеу кешендері мен кодталмайтын РНҚ молекулалары ген экспрессиясын қалай реттейді?
8.Эпигенетикалық өзгерістердің эмбриональды даму мен жасушалық дифференциациядағы маңызы қандай?
9.Bisulfite sequencing, ChIP-seq және ATAC-seq әдістері қандай мақсатта қолданылады?
10.Эпигенетикалық өзгерістердің қатерлі ісік және басқа да аурулардың дамуындағы рөлі қандай?

Пайдаланылған әдебиеттер

1. Allis, C. D., Jenuwein, T., & Reinberg, D. (Eds.). (2007). *Epigenetics*. Cold Spring Harbor Laboratory Press.
2. Bird, A. (2007). Perceptions of epigenetics. *Nature, 447*, 396–398. https://doi.org/10.1038/nature05913
3. Kouzarides, T. (2007). Chromatin modifications and their function. *Cell, 128*(4), 693–705. https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.02.005
4. Jones, P. A. (2012). Functions of DNA methylation: Islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nature Reviews Genetics, 13*, 484–492. https://doi.org/10.1038/nrg3230
5. Buenrostro, J. D., Giresi, P. G., Zaba, L. C., Chang, H. Y., & Greenleaf, W. J. (2013). Transposition of native chromatin for fast and sensitive epigenomic profiling of open chromatin, DNA-binding proteins and nucleosome position. *Nature Methods, 10*, 1213–1218. https://doi.org/10.1038/nmeth.2688