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

Пән атауы: Геномика және молекулалық диагностика

Дәріс 5

Эпигенетика және эпигеномика.
Хроматин құрылымы мен ген экспрессиясын реттеу

Лектор: б.ғ.к., Алтыбаева Н.А.

Дәрістің мақсаты: Эпигенетикалық реттелудің молекулалық механизмдерін, хроматиннің құрылымдық-функционалдық ұйымдасуын, ДНҚ метилденуі мен гистондық модификациялардың ген экспрессиясына әсерін ғылыми тұрғыдан түсіндіру және эпигеномдық зерттеулердің заманауи әдістерін меңгерту.

Оқыту нәтижелері:

Дәрісті меңгергеннен кейін магистрант:

- Эпигенетика және эпигеномика ұғымдарының молекулалық-биологиялық мәнін түсіндіре алады.
- Хроматиннің құрылымдық ұйымдасуын және нуклеосомалардың қызметін сипаттай алады.
- Эухроматин мен гетерохроматиннің функционалдық ерекшеліктерін салыстыра алады.
- ДНҚ метилденуі мен гистондық модификациялардың ген экспрессиясына әсерін түсіндіре алады.
- Хроматинді қайта ұйымдастыру кешендерінің молекулалық қызметін талдай алады.
- Эпигенетикалық өзгерістердің жасушалық дифференциация мен патогенездегі маңызын бағалай алады.
- Эпигеномдық зерттеулерде қолданылатын молекулалық әдістерді ажырата алады.

Дәрістің жоспары

1. Эпигенетика және эпигеномиканың ғылыми негіздері, негізгі ұғымдары мен зерттеу бағыттары.
2. Хроматиннің құрылымдық ұйымдасуы, ДНҚ метилденуі және гистондық модификациялар арқылы ген экспрессиясын реттеу механизмдері.
3. Эпигеномдық зерттеу әдістері, эпигенетикалық өзгерістердің патогенездегі рөлі және клиникалық маңызы.

Кіріспе

Эпигенетика – ДНҚ-ның бастапқы нуклеотидтік реттілігін өзгертпей, гендердің функционалдық белсенділігін реттейтін молекулалық механизмдерді зерттейтін ғылым саласы. Эпигенетикалық өзгерістер **жасушалық дифференциация, эмбриондық даму және организмнің физиологиялық бейімделу** процестерінде маңызды рөл атқарады.

Генетикалық ақпараттың жүзеге асуы тек ДНҚ тізбегіне ғана емес, хроматиннің құрылымдық күйіне де байланысты болады. Эпигенетикалық реттелу ДНҚ метилденуі, гистондық модификациялар және хроматинді қайта ұйымдастыру механизмдері арқылы іске асырылады. Бұл процестер гендердің транскрипциялық белсенділігін арттыруы немесе төмендетуі мүмкін.

Эпигенетикалық белгілердің кейбірі жасушалық бөліну барысында сақталып, жасушалық фенотиптің тұрақтылығын қамтамасыз етеді. Эпигенетикалық механизмдердің бұзылуы *онкологиялық, неврологиялық және метаболизмдік аурулардың дамуымен байланысты* болуы мүмкін. Сондықтан эпигенетика қазіргі молекулалық биология мен медициналық геномиканың маңызды ғылыми бағыттарының бірі болып саналады.

Эпигеномика ғылымының қалыптасуы және зерттеу объектілері

Эпигеномика – бүкіл геном көлеміндегі эпигенетикалық модификациялардың таралуын, динамикасын және функционалдық маңызын зерттейтін ғылыми бағыт.

Бұл ғылым *геномика, молекулалық биология және биоинформатика жетістіктерінің* негізінде қалыптасты. Эпигеномдық зерттеулер генетикалық ақпараттың әртүрлі жасушаларда қалай реттелетінін түсіндіруге мүмкіндік береді.

Эпигеномиканың негізгі зерттеу объектілеріне ДНҚ метилдену үлгілері, гистондық модификациялар және хроматиннің қолжетімді аймақтары жатады.

Әртүрлі тіндердің жасушалары бірдей геномға ие болғанымен, олардың эпигенетикалық ерекшеліктері айтарлықтай өзгеше болуы мүмкін. Бұл айырмашылықтар жасушалардың мамандануына және арнайы биологиялық қызметтерді орындауына ықпал етеді.

Заманауи секвенирлеу технологиялары эпигенетикалық белгілерді геномдық деңгейде жан-жақты сипаттауға мүмкіндік береді. **Эпигеномика дербестендірілген медицинада жаңа биомаркерлерді анықтаудың перспективалы ғылыми бағыты** болып табылады.

Хроматиннің құрылымдық ұйымдасуы

Хроматин – эукариоттық жасуша ядросындағы ДНҚ мен ақуыздардан құралған күрделі нуклеопротеиндік құрылым. Оның негізгі қызметі ***генетикалық материалды ықшам орналастыру және геномдық ақпараттың функционалдық реттелуін қамтамасыз ету*** болып табылады.

.

Хроматиннің негізгі **құрылымдық бірлігі нуклеосома** деп аталады

Нуклеосома гистондық ақуыздардың **октамеріне оралған шамамен 147 жұп нуклеотидтік ДНҚ** бөлігінен тұрады. Гистондық октамер H2A, H2B, H3 және H4 ақуыздарының екі-екіден орналасқан молекулаларынан құралады. Нуклеосомалар арасындағы байланыстырушы ДНҚ хроматиннің жоғары деңгейдегі ұйымдасуына қатысады.

Хроматиннің жинақталу дәрежесі **транскрипциялық факторлар мен ферменттердің ДНҚ-ға** қолжетімділігін анықтайды. Хроматин құрылымының динамикалық өзгеруі ген экспрессиясын эпигенетикалық реттеудің маңызды механизмі болып саналады.

Эухроматин және гетерохроматин

Хроматин бөлінуі:

- Эукариоттық жасушаларда хроматин құрылымдық және функционалдық ерекшеліктеріне сәйкес **эухроматин** және **гетерохроматин** түрлеріне бөлінеді.

Эухроматин

- Эухроматин салыстырмалы түрде босаң ұйымдасқан және транскрипциялық аппарат үшін қолжетімді құрылымымен сипатталады.
- Эухроматин аймақтарында гендердің экспрессиялық белсенділігі әдетте жоғары болады.

Гетерохроматин

- Гетерохроматин тығыз жинақталған хроматин аймақтарын қамтиды және көбіне транскрипциялық белсенділіктің төмендігімен ерекшеленеді.
- **Конститутивтік гетерохроматин** центромералар мен теломералар сияқты құрылымдық аймақтарда жиі кездеседі.

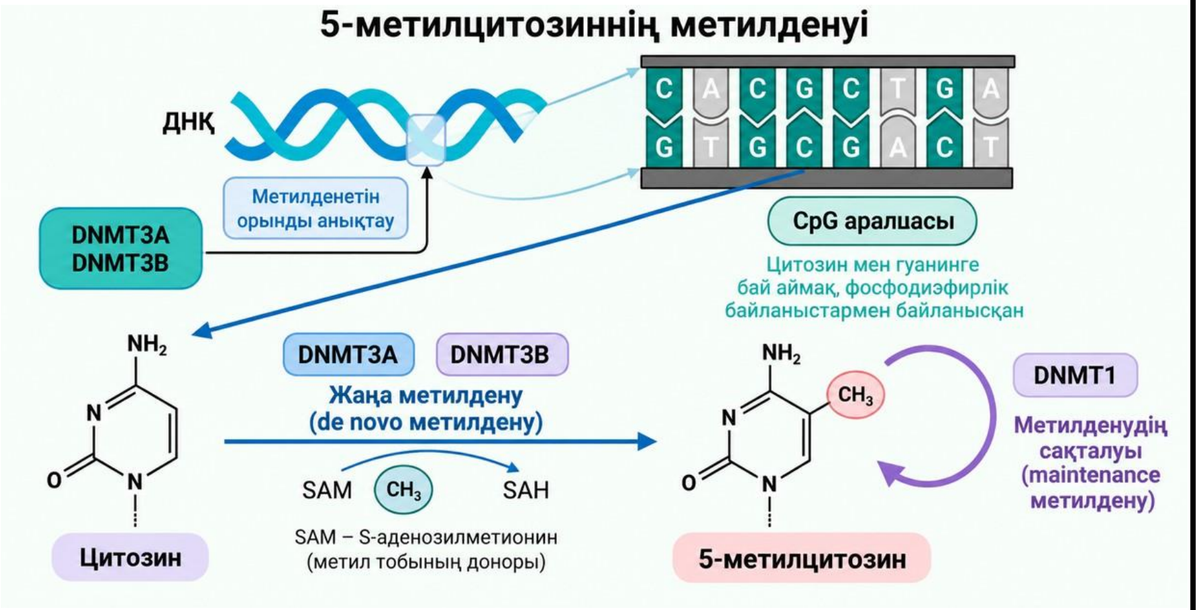
Гетерохроматин

- **Факультативтік гетерохроматин** белгілі жасушалық жағдайларда қалыптасып, гендердің уақытша немесе тұрақты тежелуіне қатысады.
- Хроматиннің екі күйі арасындағы ауысулар эпигенетикалық модификациялар және хроматинді қайта ұйымдастыратын ақуыздық кешендер арқылы реттеледі.

ДНҚ метилденуі және оның молекулалық механизмдері

ДНҚ метилденуі ген экспрессиясын реттеуге қатысатын негізгі эпигенетикалық модификациялардың бірі болып табылады.

Сүтқоректілерде бұл процесс көбіне **CpG динуклеотидтеріндегі цитозин қалдығының бесінші көміртегіне метил тобының қосылуымен** сипатталады. ДНҚ метилденуін **DNMT** тобына жататын арнайы ДНҚ-метилтрансфераза ферменттері жүзеге асырады. DNMT1 ферменті жасушалық бөліну барысында бұрын қалыптасқан метилдену үлгілерін сақтауға қатысады.



DNMT3A және DNMT3B ферменттері жаңа метилдену белгілерінің қалыптасуында маңызды қызмет атқарады. Промоторлық CpG аралшықтарының метилденуі көптеген жағдайда гендердің транскрипциялық белсенділігінің төмендеуімен байланысты.

Гистондық модификациялар және олардың биологиялық маңызы

Гистондық модификациялар хроматиннің құрылымын және гендердің транскрипциялық белсенділігін реттейтін маңызды эпигенетикалық механизмдерге жатады. Гистон ақуыздарының аминқышқылдық қалдықтарына әртүрлі химиялық топтардың қосылуы олардың функционалдық қасиеттерін өзгертеді.

Негізгі гистондық модификацияларға **ацетилдену**, **метилдену**, **фосфорлану және убиквитиндену** жатады.

1. *Гистон ацетилденуі* көбіне хроматиннің қолжетімділігінің артуымен және транскрипциялық белсенділіктің жоғарылауымен байланысты болады.
2. *Гистон метилденуінің* әсері модификацияланған аминқышқылдық қалдықтың орналасуына және метилдену дәрежесіне тәуелді. Мысалы, H3K4me3 белгісі көптеген белсенді промоторларда кездессе, H3K27me3 белгісі көбіне транскрипциялық тежелумен байланысты.

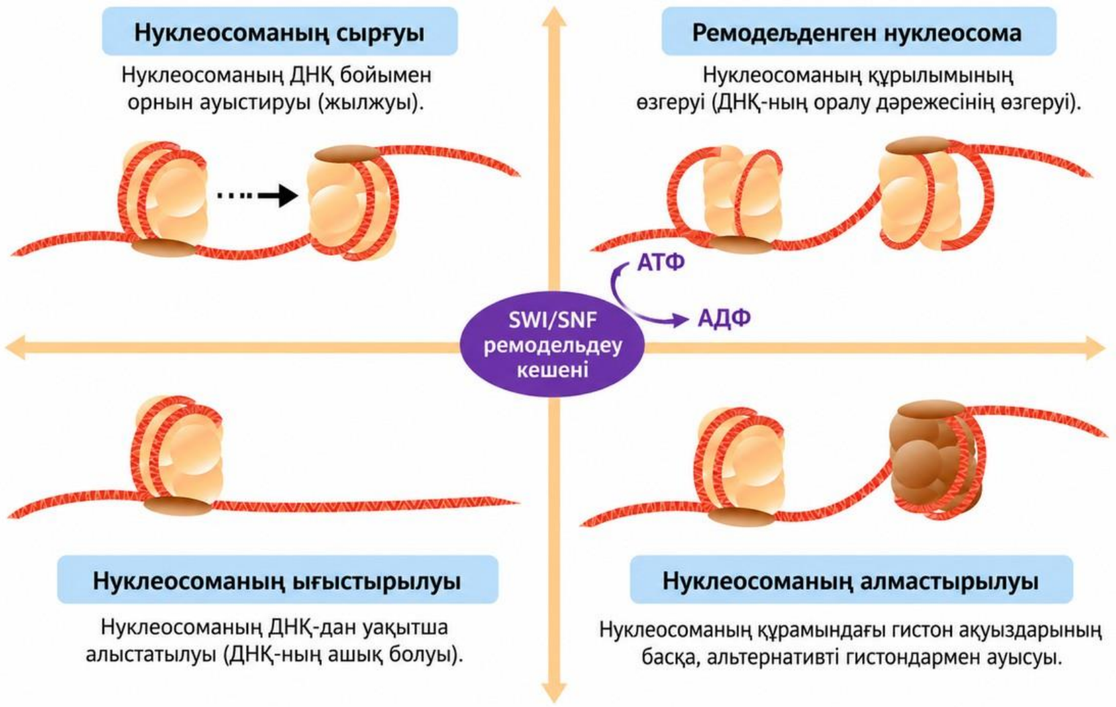
Гистондық модификациялар арнайы ферменттер арқылы енгізіліп, жойылып немесе танылып, ген экспрессиясының динамикалық реттелуін қамтамасыз етеді. Бұл өзгерістердің үйлесімді әрекеттесуі жасушалық даму, дифференциация және физиологиялық жауап механизмдерінде маңызды рөл атқарады.

Хроматинді қайта ұйымдастыру механизмдері

Хроматинді қайта ұйымдастыру геномдық **ДНҚ-ның транскрипциялық аппаратқа қолжетімділігін реттейтін молекулалық процесс** болып табылады.

Бұл механизм нуклеосомалардың орналасуын, тұрақтылығын және ДНҚ-мен байланысу ерекшеліктерін өзгертуге негізделеді. Хроматинді қайта ұйымдастырушы кешендер көбіне АТФ гидролизінен алынатын энергияны пайдаланады.

SWI/SNF, ISWI және CHD тобына жататын ақуыздық кешендер хроматин құрылымын реттеуге қатысады. Нуклеосомалардың орын ауыстыруы ***промоторлар мен энхансерлердің транскрипциялық факторларға қолжетімділігін*** өзгертуі мүмкін. Хроматин құрылымының өзгеруі ген экспрессиясының белсенуіне немесе тежелуіне ықпал етеді.



Қайта ұйымдастырушы кешендердің қызметі **жасушалардың дамуы, дифференциациясы және геномдық тұрақтылықты сақтау үшін** маңызды. Бұл кешендердегі генетикалық және функционалдық бұзылыстар кейбір онкологиялық және даму патологияларымен байланысты болуы мүмкін.

Ген экспрессиясының эпигенетикалық реттелуі

Ген экспрессиясының эпигенетикалық реттелуі хроматин құрылымы мен ДНҚ модификацияларының өзара әрекеттесуіне негізделеді.

Гендердің транскрипциялық белсенділігі **промоторлық және энхансерлік аймақтардың функционалдық күйіне** тәуелді болады. ДНҚ метилденуі транскрипциялық факторлардың байланысуына тікелей немесе жанама әсер етуі мүмкін. Гистондардың ацетилденуі көптеген жағдайда хроматин құрылымының ашылуына және транскрипцияның белсенуіне жағдай жасайды. Кейбір гистондық метилдену белгілері ген экспрессиясын белсендіруге, ал басқалары тежеуге қатысады.

Хроматинді қайта ұйымдастырушы

Кешендер нуклеосомалардың орналасуын өзгерту арқылы реттеуші элементтердің қолжетімділігін басқарады.

Эпигенетикалық механизмдер

Эпигенетикалық механизмдердің үйлесімді қызметі жасушалардың арнайы гендік экспрессия бағдарламаларын қалыптастырады. Бұл процестердің бұзылуы жасушалық функциялардың өзгеруіне және патологиялық фенотиптердің қалыптасуына себеп болуы мүмкін.

Кодталмайтын РНҚ және эпигенетикалық реттелу

Кодталмайтын РНҚ молекулалары ген экспрессиясының эпигенетикалық және посттранскрипциялық реттелуіне қатысатын маңызды биологиялық компоненттер болып табылады. Олардың негізгі түрлеріне микроРНҚ, ұзын кодталмайтын РНҚ және басқа реттеуші РНҚ молекулалары жатады.

Комплементарлық ақпараттық

МикроРНҚ молекулалары комплементарлық ақпараттық РНҚ тізбектерімен байланысып, олардың тұрақтылығы мен трансляциялық белсенділігін реттейді.

Ұзын кодталмайтын РНҚ молекулалары хроматинді модификациялайтын кешендердің белгілі геномдық аймақтарға бағытталуына қатыса алады.

Реттеуші РНҚ

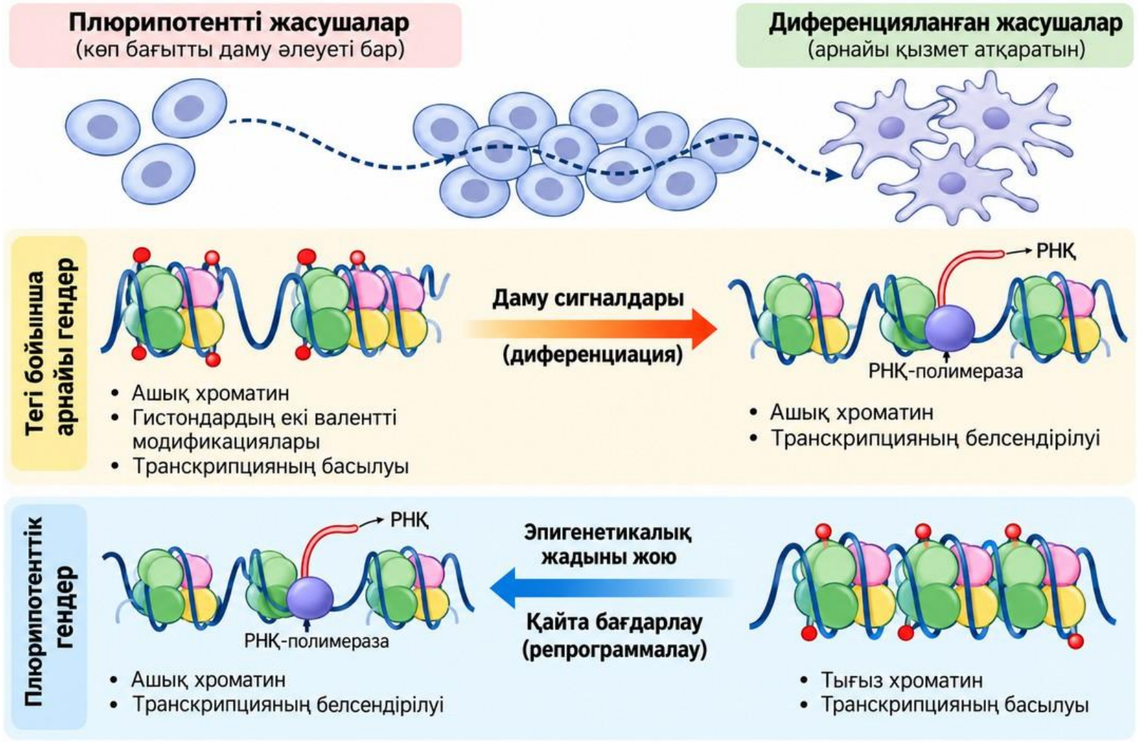
Кейбір реттеуші РНҚ молекулалары хромосомалардың кеңістіктік ұйымдасуына және гендердің транскрипциялық белсенділігіне әсер етеді. XIST ұзын кодталмайтын РНҚ молекуласы сүтқоректілердегі Х-хромосоманың инактивациялану процесінде маңызды қызмет атқарады.

Кодталмайтын РНҚ экспрессиясындағы өзгерістер жасушалық дифференциация мен патологиялық процестерге ықпал етуі мүмкін. Сондықтан реттеуші РНҚ молекулаларын зерттеу эпигеномдық реттелу жүйелерінің күрделілігін түсіндіруде маңызды орын алады.

Эпигенетикалық өзгерістер және жасушалық дифференциация

Жасушалық дифференциация – бастапқы жасушалардың арнайы құрылымдық және функционалдық қасиеттерге ие жасушалық типтерге айналу процесі.

Бұл процесс ген экспрессиясының кеңістіктік және уақыттық реттелуімен тікелей байланысты. Организмдегі көптеген соматикалық жасушалар негізінен бірдей геномға ие болғанымен, олардың экспрессиялық бағдарламалары айтарлықтай ерекшеленеді. Эпигенетикалық механизмдер жасушаға тән гендік белсенділік үлгілерін қалыптастыруға және сақтауға қатысады.



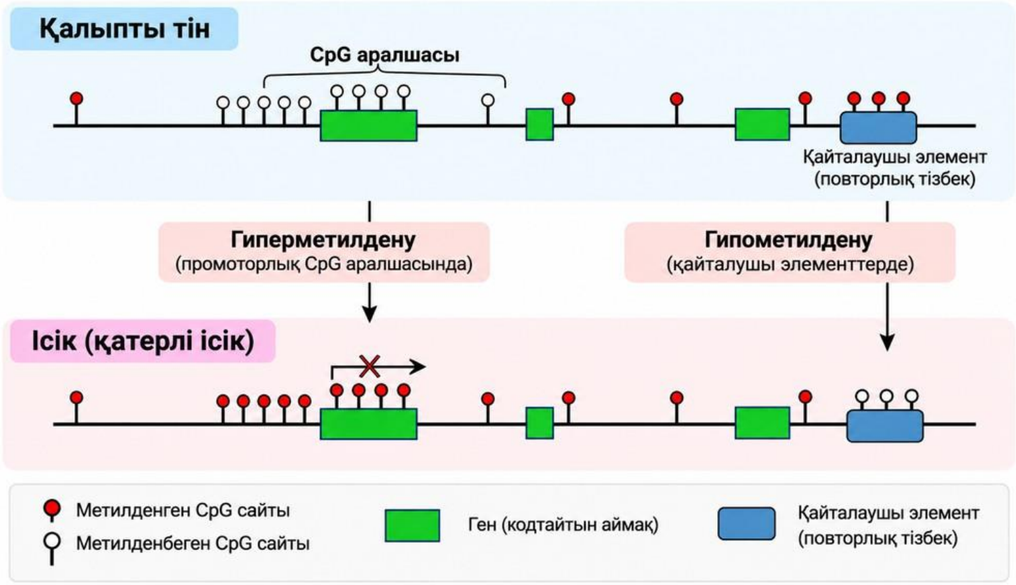
ДНҚ метилденуі мен гистондық модификациялар жасушалық даму барысында динамикалық өзгерістерге ұшырайды. Хроматин құрылымының қайта ұйымдасуы дифференциацияға қажетті транскрипциялық факторлардың геномдық аймақтармен әрекеттесуін реттейді.

Эпигенетикалық өзгерістердің патологиялық процестердегі рөлі

Эпигенетикалық реттелудің бұзылыстары әртүрлі аурулардың молекулалық патогенезінде маңызды рөл атқаруы мүмкін.

Патологиялық эпигенетикалық өзгерістер ДНҚ метилденуінің қалыптан тыс деңгейімен және гистондық модификациялардың өзгеруімен сипатталады.

- Онкологиялық ауруларда **ісік супрессорларының промоторлық аймақтарының гиперметилденуі олардың транскрипциялық тежелуіне әкелуі** мүмкін.
- Геномдық гипометилдену кейбір жағдайларда қайталанатын тізбектердің белсенділігіне және хромосомалық тұрақсыздыққа ықпал етеді.
- Эпигенетикалық бұзылыстар неврологиялық және нейродегенеративтік аурулардың дамуына қатысатын молекулалық механизмдермен де байланысты болуы мүмкін.
- Метаболизмдік патологияларда қоршаған орта факторлары мен эпигенетикалық реттелудің өзара байланысы белсенді зерттелуде.



Эпигенетикалық биомаркерлер және клиникалық диагностика

Эпигенетикалық биомаркерлер – белгілі физиологиялық немесе патологиялық жағдайлармен байланысты эпигенетикалық өзгерістерді сипаттайтын молекулалық көрсеткіштер. Мұндай биомаркерлерге **ДНҚ метилденуінің ерекшеліктері, гистондық модификациялар және кейбір реттеуші РНҚ молекулалары** жатады.

Эпигенетикалық биомаркерлерді анықтау аурулардың молекулалық диагностикасын жетілдіруге мүмкіндік береді. Онкологияда белгілі гендердің промоторлық метилденуі кейбір ісік түрлерінде клиникалық маңызы бар көрсеткіш ретінде зерттеледі немесе қолданылады.

Эпигенетикалық белгілердің тінге тән ерекшеліктері биологиялық үлгінің жасушалық шығу тегін сипаттауға көмектесуі мүмкін. Биомаркерлердің диагностикалық жарамдылығын анықтау үшін аналитикалық сезімталдық, ерекшелік және клиникалық дәлдік бағаланады. Эпигенетикалық көрсеткіштерді клиникалық тәжірибеге енгізу стандартталған зертханалық әдістер мен тәуелсіз валидациялық зерттеулерді талап етеді. Эпигеномдық биомаркерлерді зерттеу дербестендірілген диагностиканың жаңа мүмкіндіктерін қалыптастырады.

Эпигенетикалық терапия және даму перспективалары

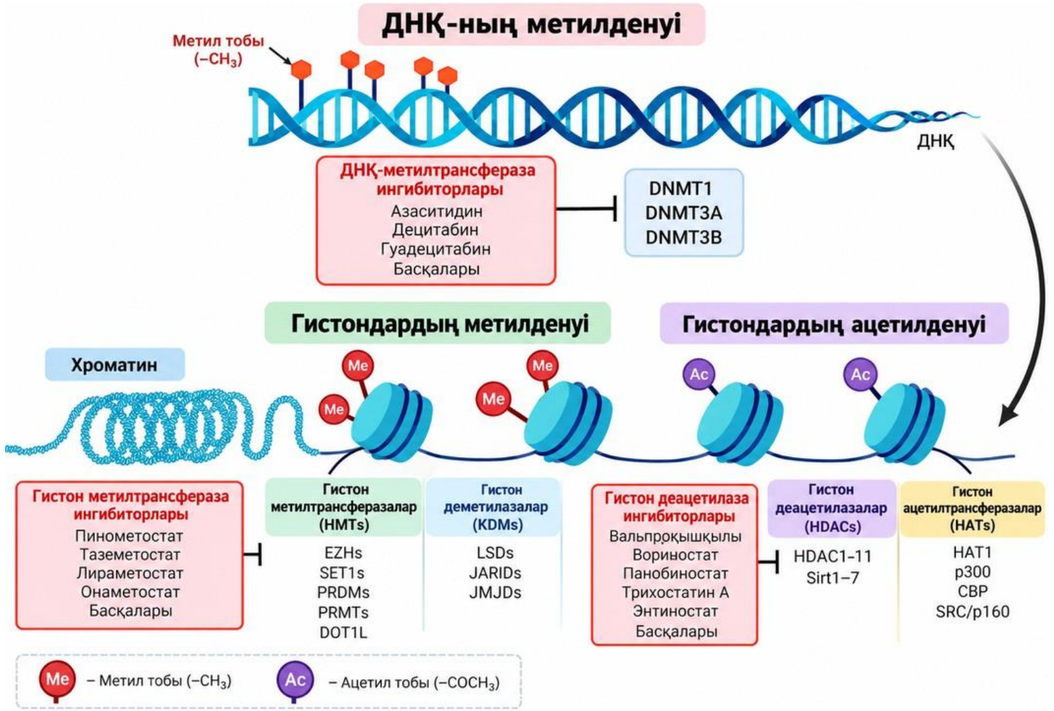
Эпигенетикалық терапия ген экспрессиясының патологиялық өзгерістерін эпигенетикалық реттеу механизмдері арқылы түзетуге бағытталған емдік тәсілдерді қамтиды.

Бұл бағыттың ғылыми негізі кейбір **эпигенетикалық модификациялардың ферментативті жолмен өзгертілу** мүмкіндігіне байланысты.

- ДНҚ-метилтрансфераза тежегіштері белгілі гематологиялық қатерлі ауруларды емдеуде қолданылады.
- Гистондеацетилаза тежегіштері де кейбір онкологиялық аурулар үшін мақұлданған препараттар қатарына жатады.

Эпигенетикалық препараттардың әсері бірнеше геннің экспрессиясына ықпал етуі мүмкін болғандықтан, олардың тиімділігі мен қауіпсіздігі кешенді бағалануы тиіс. Эпигеномдық редакциялау технологиялары белгілі геномдық аймақтардың эпигенетикалық күйін мақсатты түрде өзгерту мүмкіндігін зерттеуде.

Эпигенетикалық терапияның дамуы *ісік биологиясын, жасушалық дифференциацияны және ген экспрессиясының бұзылыстарын* зерттеудің жаңа перспективаларын ашады.



Қорытынды

Эпигенетика және эпигеномика генетикалық ақпараттың функционалдық жүзеге асуын реттейтін молекулалық механизмдерді зерттейтін маңызды ғылыми бағыттар болып табылады. Эпигенетикалық өзгерістер ДНҚ тізбегін өзгертпей, гендердің транскрипциялық белсенділігіне әсер етуі мүмкін. Хроматиннің құрылымдық ұйымдасуы геномдық ақпараттың қолжетімділігін және жасушалық процестердің реттелуін қамтамасыз етеді.

ДНҚ метилденуі, гистондық модификациялар және хроматинді қайта ұйымдастыру ген экспрессиясын реттеудің негізгі механизмдеріне жатады. Эпигенетикалық жүйелер жасушалық дифференциация, эмбриондық даму және физиологиялық бейімделу процестерінде маңызды қызмет атқарады.

Эпигенетикалық реттелудің бұзылыстары онкологиялық және басқа патологиялық жағдайлардың қалыптасуымен байланысты болуы мүмкін. Заманауи эпигеномдық технологиялар геномдық реттелуді молекулалық деңгейде зерттеуге және жаңа биомаркерлерді анықтауға мүмкіндік береді. Осылайша эпигенетика мен эпигеномика молекулалық диагностиканың, дербестендірілген медицинаның және болашақ терапиялық технологиялардың ғылыми негіздерін кеңейтеді.

Өзін-өзі тексеруге арналған сұрақтар

1. Эпигенетика мен эпигеномиканың айырмашылығы неде?
2. Нуклеосома қандай молекулалық компоненттерден тұрады?
3. Эухроматин мен гетерохроматин ген экспрессиясына қалай әсер етеді?
4. ДНҚ метилденуін қандай ферменттер жүзеге асырады?
5. Гистондардың ацетилденуі мен метилденуінің функционалдық ерекшеліктері қандай?
6. Хроматинді қайта ұйымдастыру кешендерінің қызметін түсіндіріңіз.
7. Эпигенетикалық өзгерістердің онкологиялық аурулармен байланысы қандай?
8. ChIP-seq және ATAC-seq әдістері қандай молекулалық ерекшеліктерді анықтайды?

Пайдаланылған әдебиеттер

1. Нотова, С. В. Лабораторные методы исследования в биохимии и молекулярной биологии : учебное пособие / С. В. Нотова, С. В. Лебедев, Е. А. Сизова, Т. В. Казакова, О. В. Маршинская. – Оренбург : ОГУ, 2019.
2. Колясникова, Н. Л. Проблемы генетической безопасности : учебное пособие / Н. Л. Колясникова ; Пермский государственный аграрно-технологический университет им. акад. Д. Н. Прянишникова. – Пермь : ИПЦ «Прокростъ», 2019.
3. Молекулярная и прикладная генетика : сборник научных трудов / Институт генетики и цитологии НАН Беларуси ; редкол.: А. В. Кильчевский [и др.]. – Минск : Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, 2022. – Т. 33.