



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



Дәріс 5.

Эпигенетика және эпигеномика.

Хроматин құрылымы мен ген экспрессиясын реттеу.

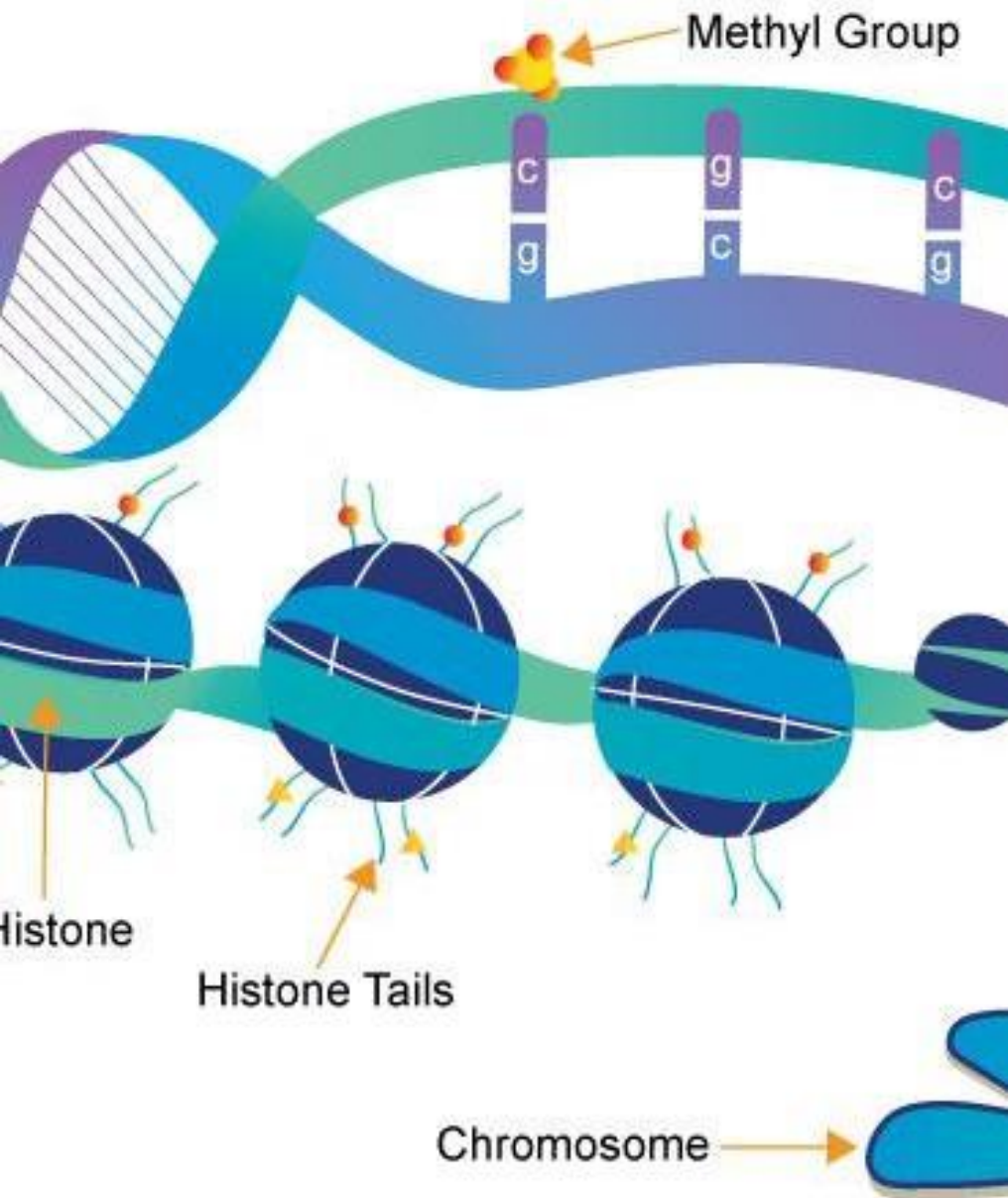
Лектор: к.б.н., Алтыбаева Н.А.

Дәрістің мақсаты:

Эпигенетикалық механизмдердің мәнін ашу, ДНҚ метилденуі, гистон модификациялары және хроматин құрылымының ген экспрессиясына әсерін түсіндіру.

Қарастырылатын сұрақтар:

1. Эпигенетика және эпигеномика ұғымдары.
2. ДНҚ метилденуі және оның қызметі.
3. Гистон модификациялары және хроматиннің қайта құрылуы.
4. Эпигенетикалық реттеудің тұқым қуалауы.
5. Эпигенетикалық өзгерістер мен аурулар байланысы.



Эпигенетика

Эпигенетика – ДНҚ тізбегін өзгертпей ген экспрессиясын реттейтін механизмдер жиынтығы.

Эпигеномика – осы процестердің геном деңгейінде зерттелуі.

Маңызы: дамуды, жасушалық саралануды 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.

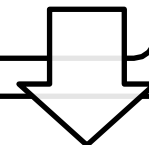
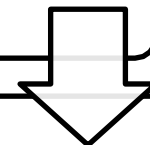
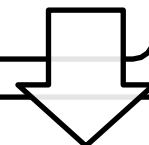
Негізгі эпигенетикалық механизмдер

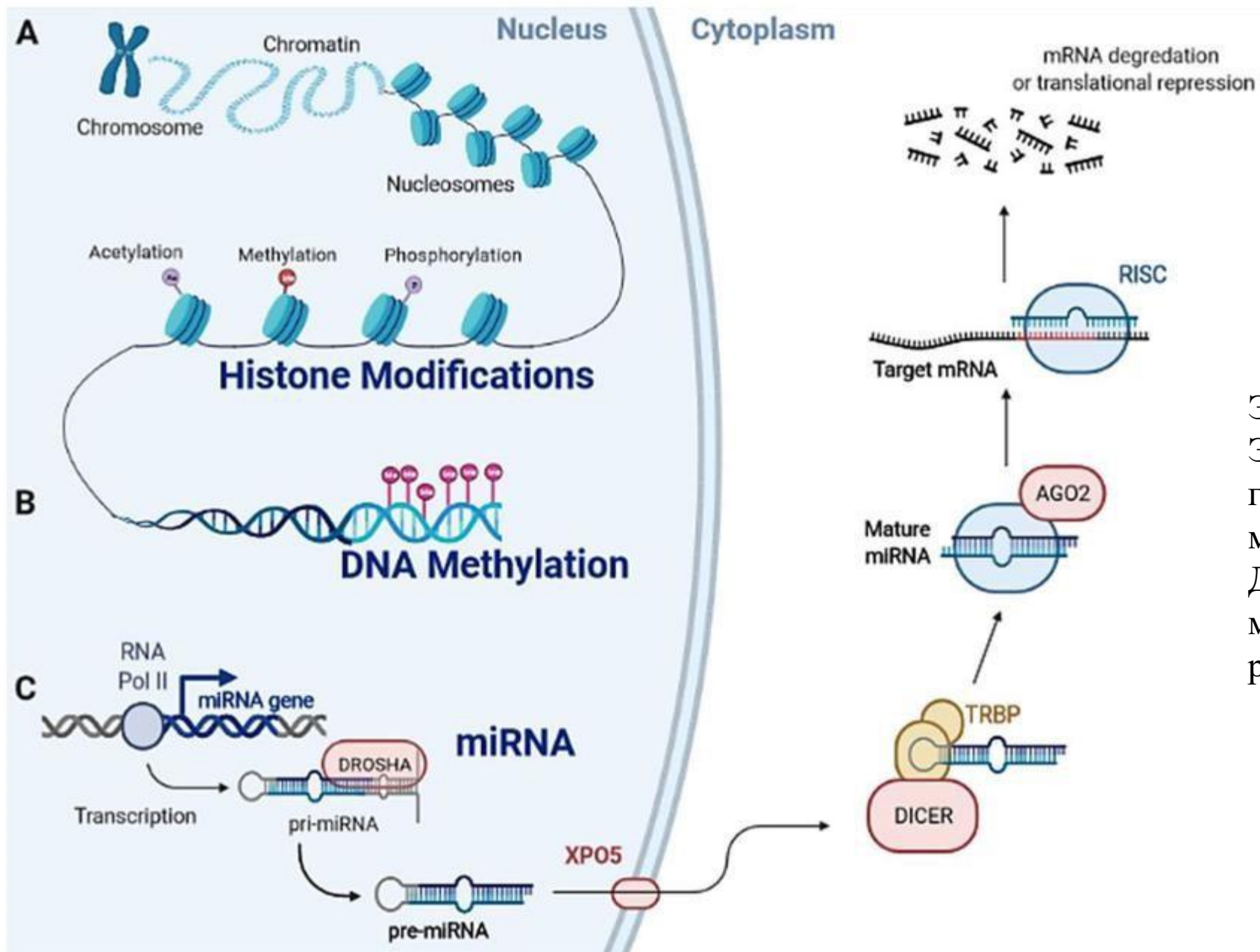
ДНҚ метилденуі

Гистондардың модификациясы

Хроматин ремоделдеу

РНҚ арқылы реттелу

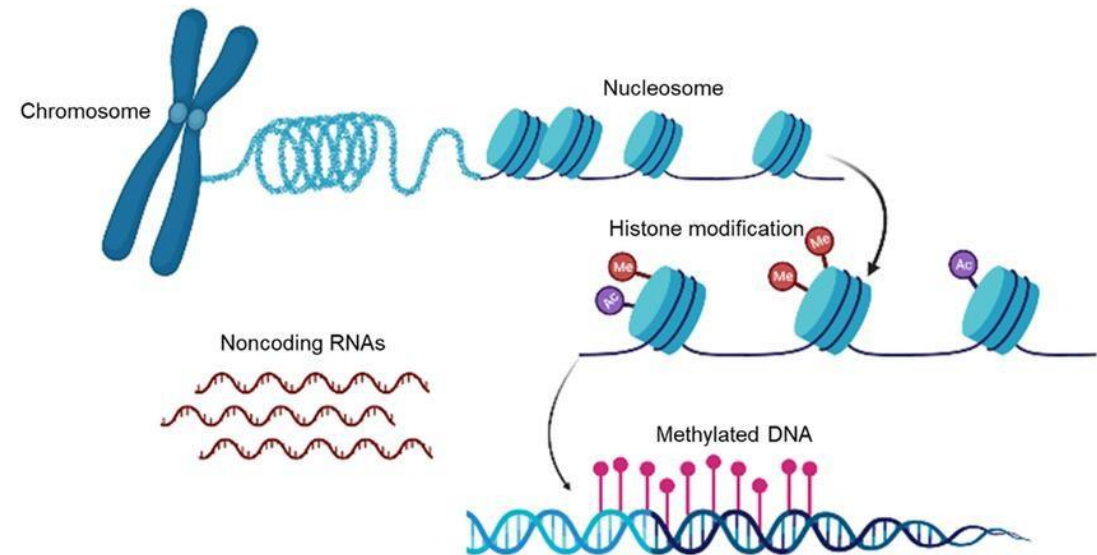




Эпигенетикалық механизмдер.
 Эпигенетикалық механизмдерге (А) гистондардың посттрансляциялық модификациялары (ГПТМ), (В) ДНҚ метилденуі және (С) микроРНҚ-лардың (миРНҚ) реттелуі жатады.

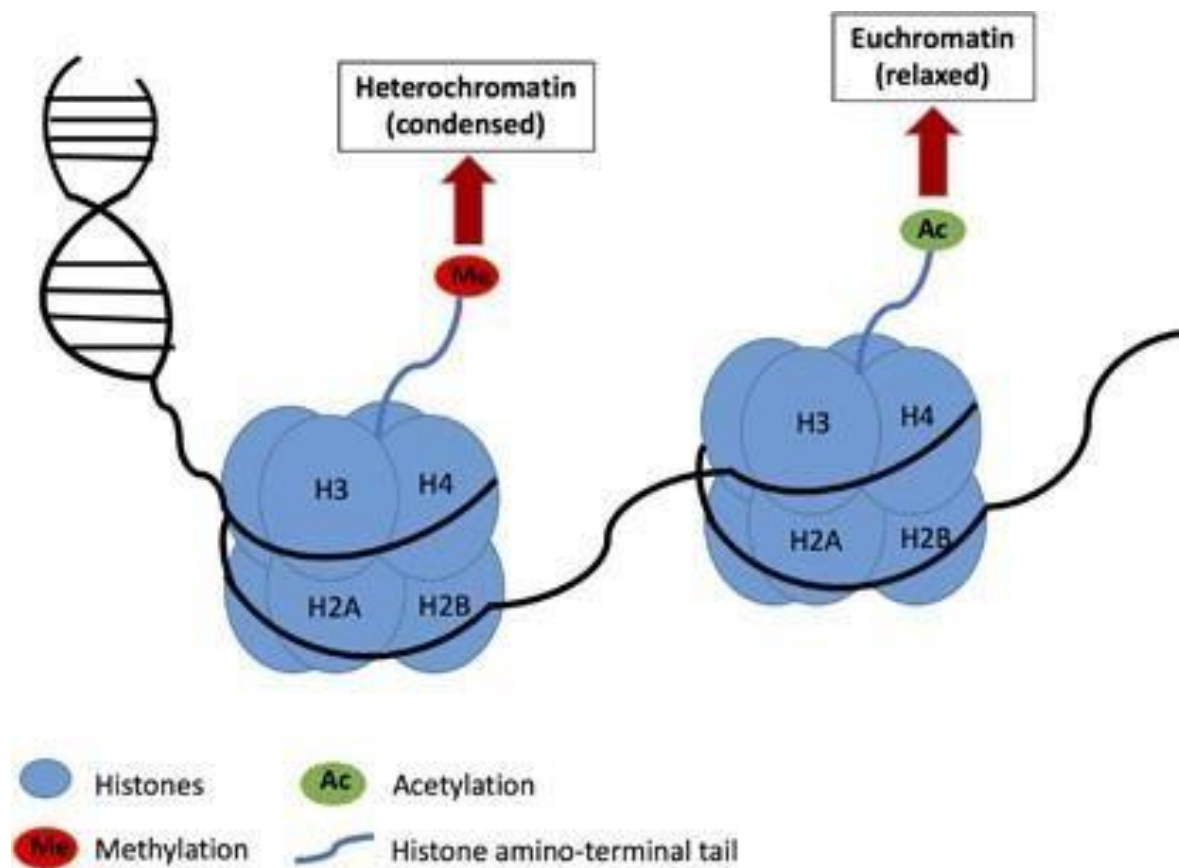
ДНҚ метилденуі

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



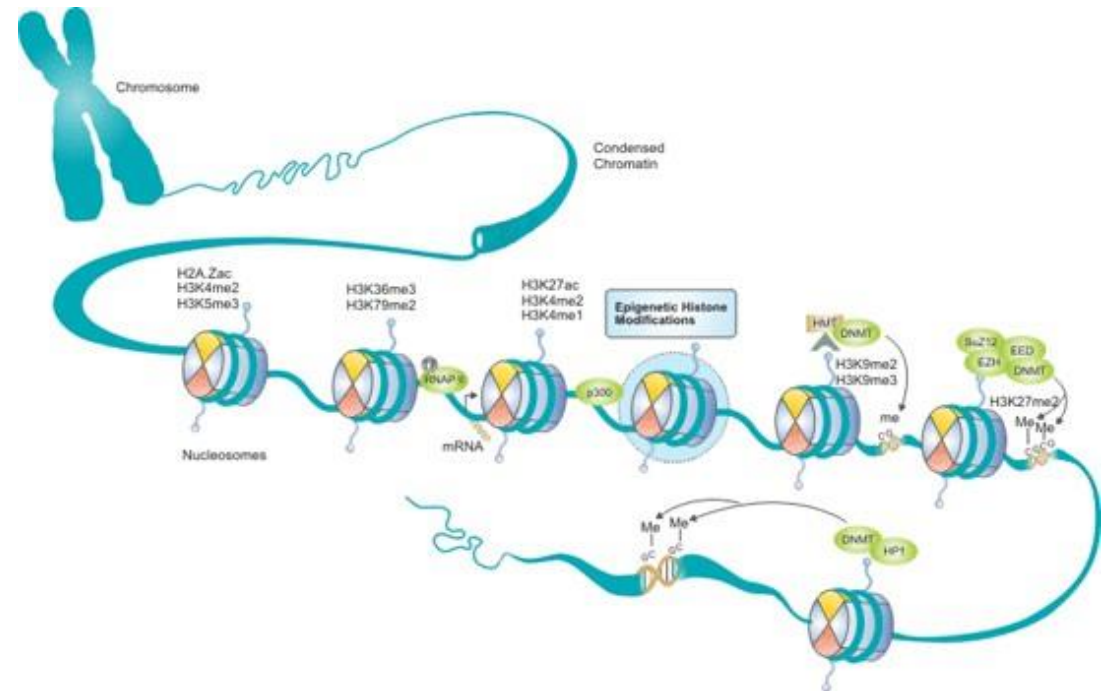
Гистон модификациялары

- Гистондардың аминқышқыл қалдықтарына химиялық топтардың ($-\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{PO}_4$) 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

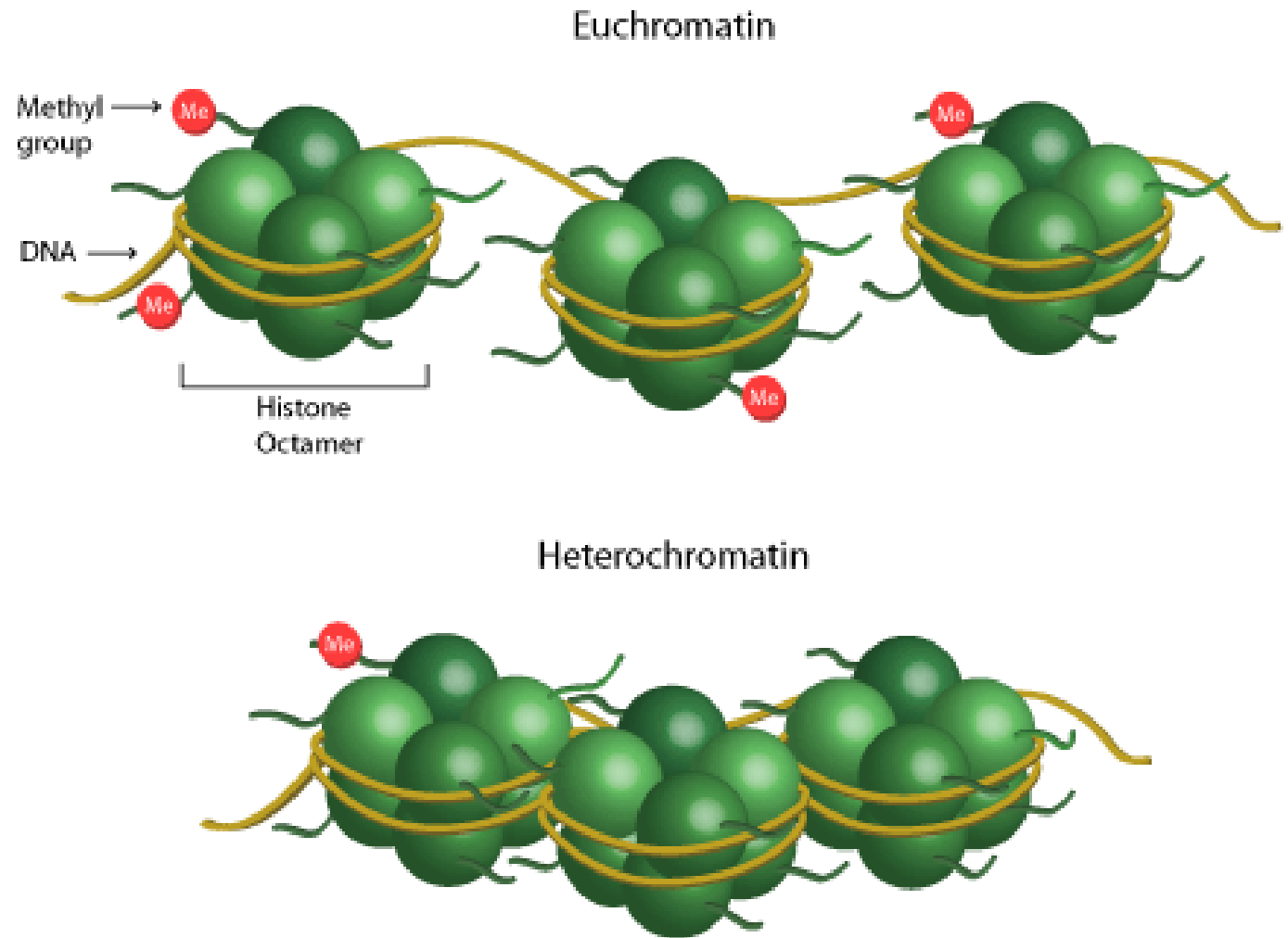
құрылымы және оның ұйымдасуы

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:

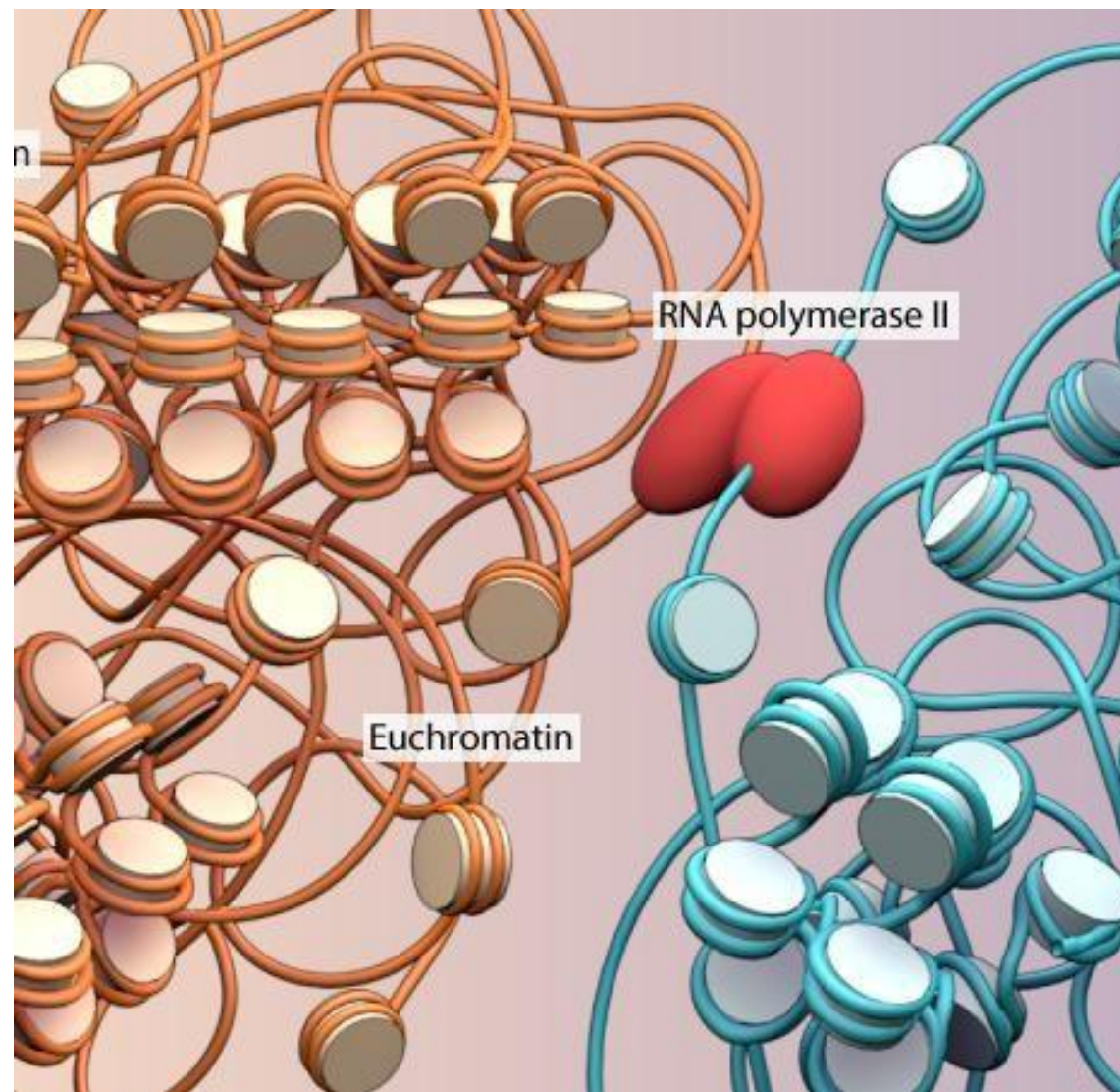
- **Эухроматин** — ашық, транскрипцияға белсенді аймақтар.
- **Гетерохроматин** — тығыз оралған, транскрипцияға белсенді емес аймақтар.

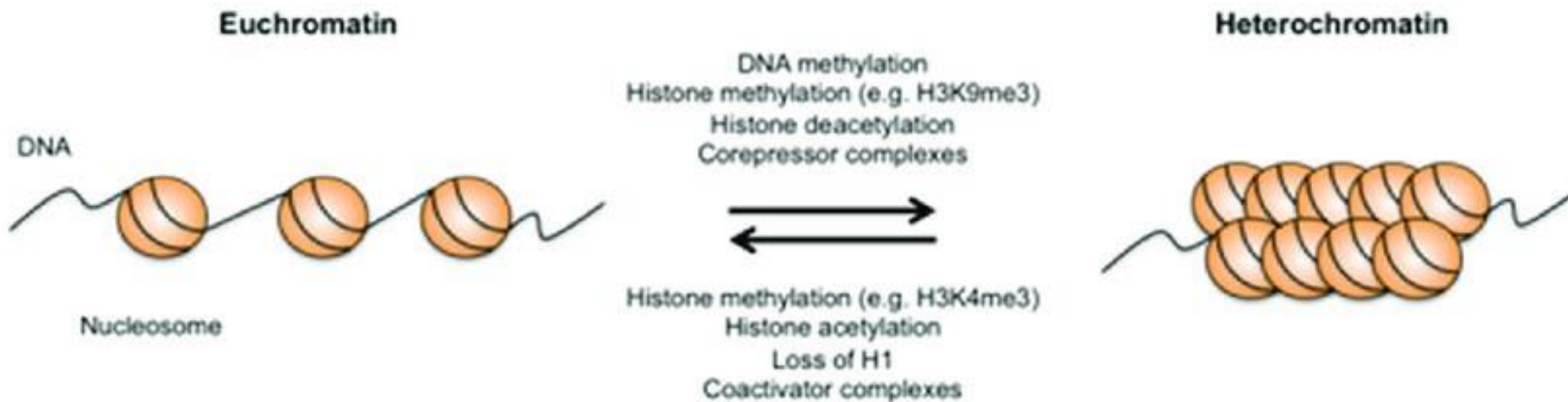
Хроматин құрылымы **гистондардың модификациясы** және **ДНҚ метилденуі** арқылы реттеледі. Бұл өзгерістер гендердің қолжетімділігін өзгертеді және экспрессия деңгейіне әсер етеді.



Хроматин құрылымы

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



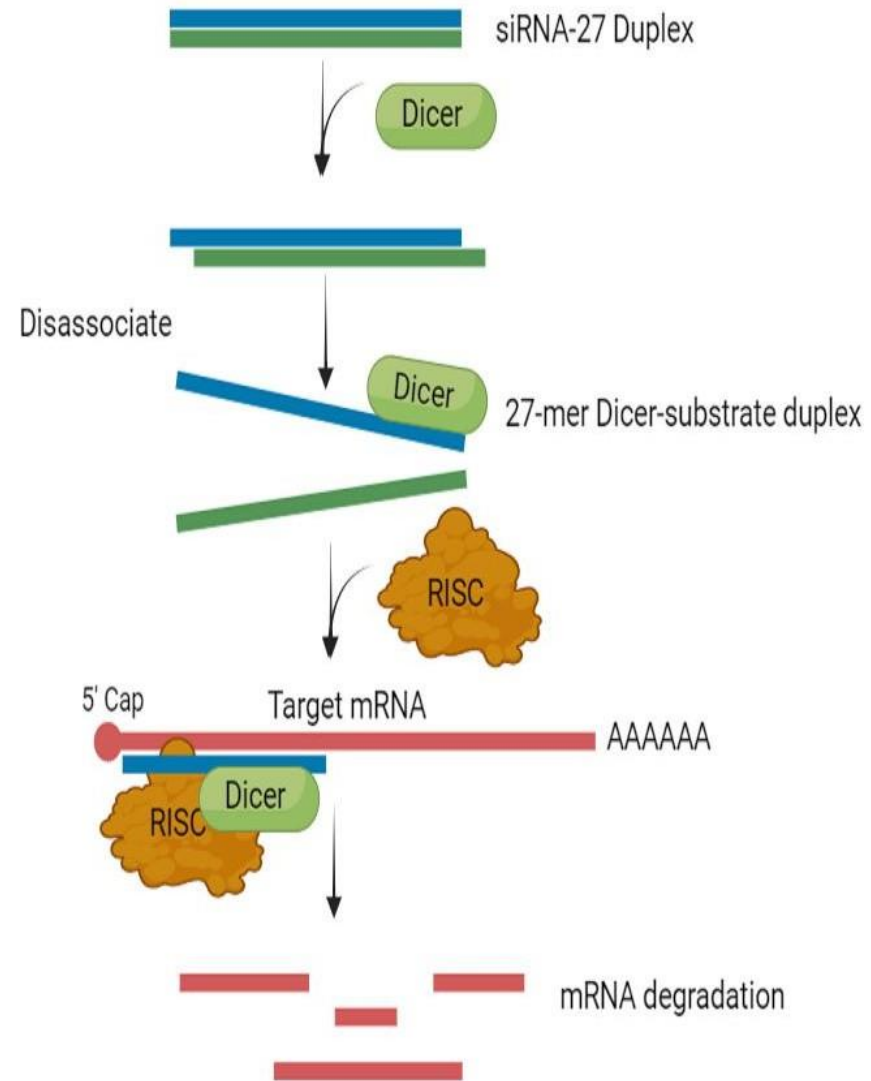


Хроматин ремоделдеу кешендері

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

РНК арқылы реттелу

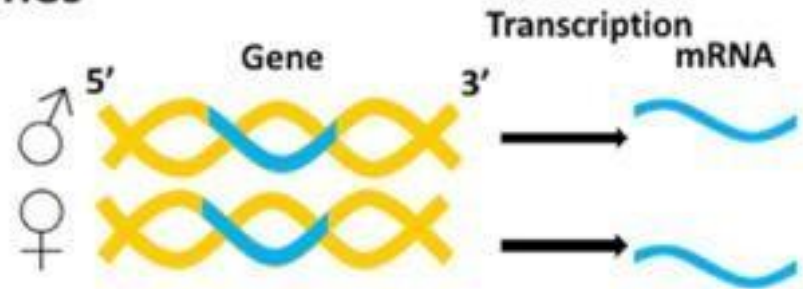
- микроРНК (miRNA) – мРНК деградациясын тудырады немесе трансляцияны тежейді.
- lncRNA – хроматин құрылымына әсер етіп, транскрипцияны реттейді.



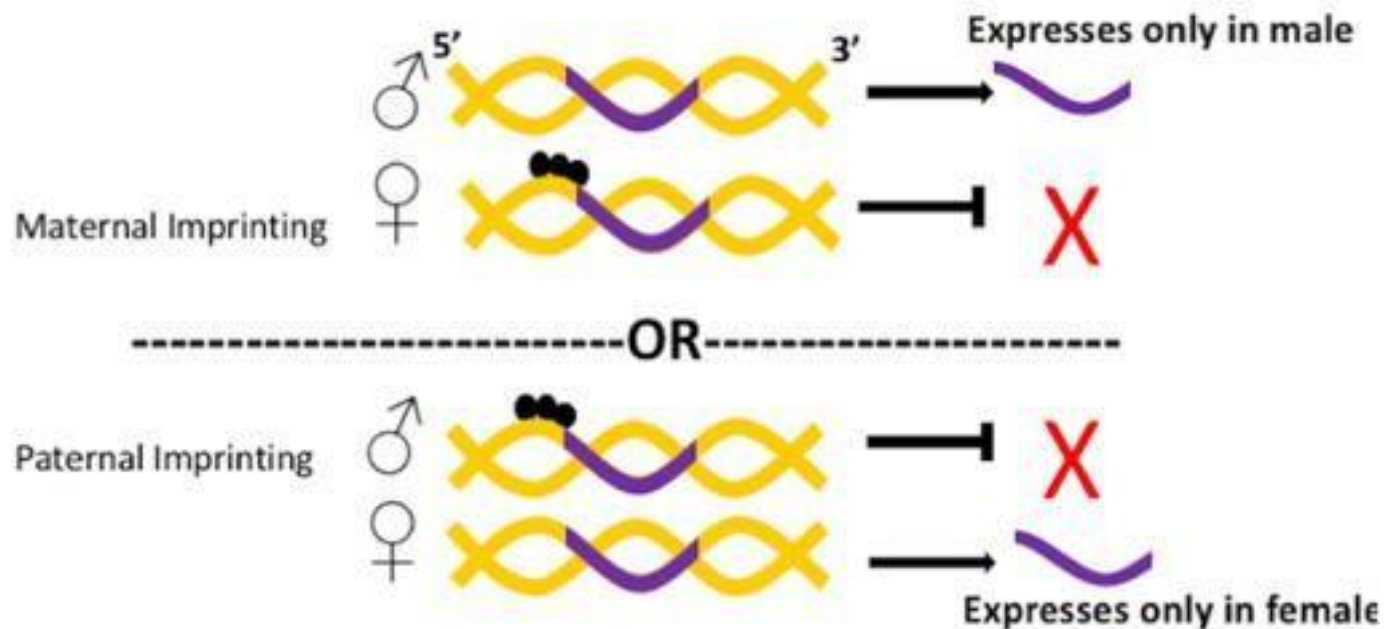
Эпигенетикалық мұрагерлік

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

Non-imprinted genes

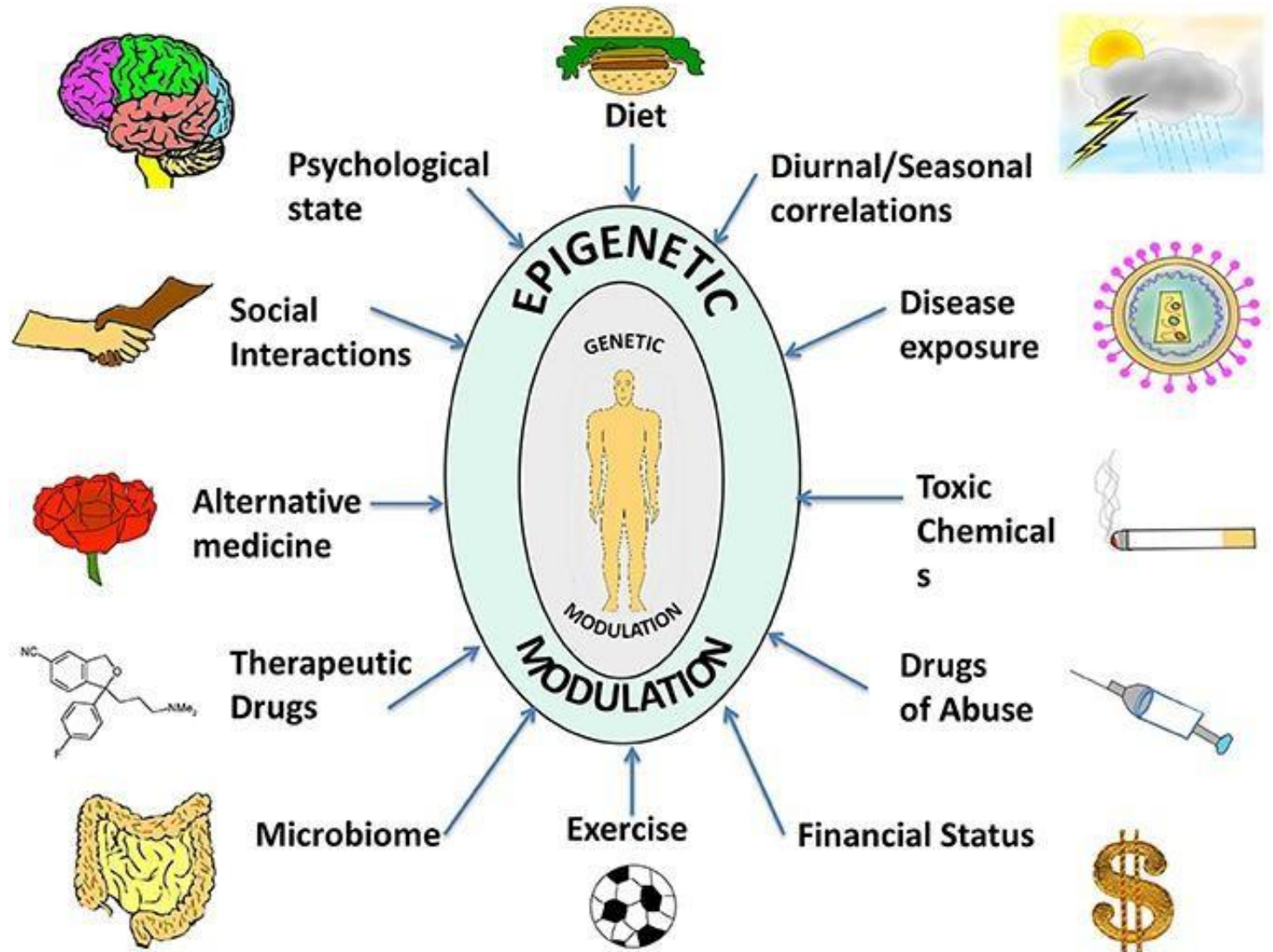


Imprinted genes



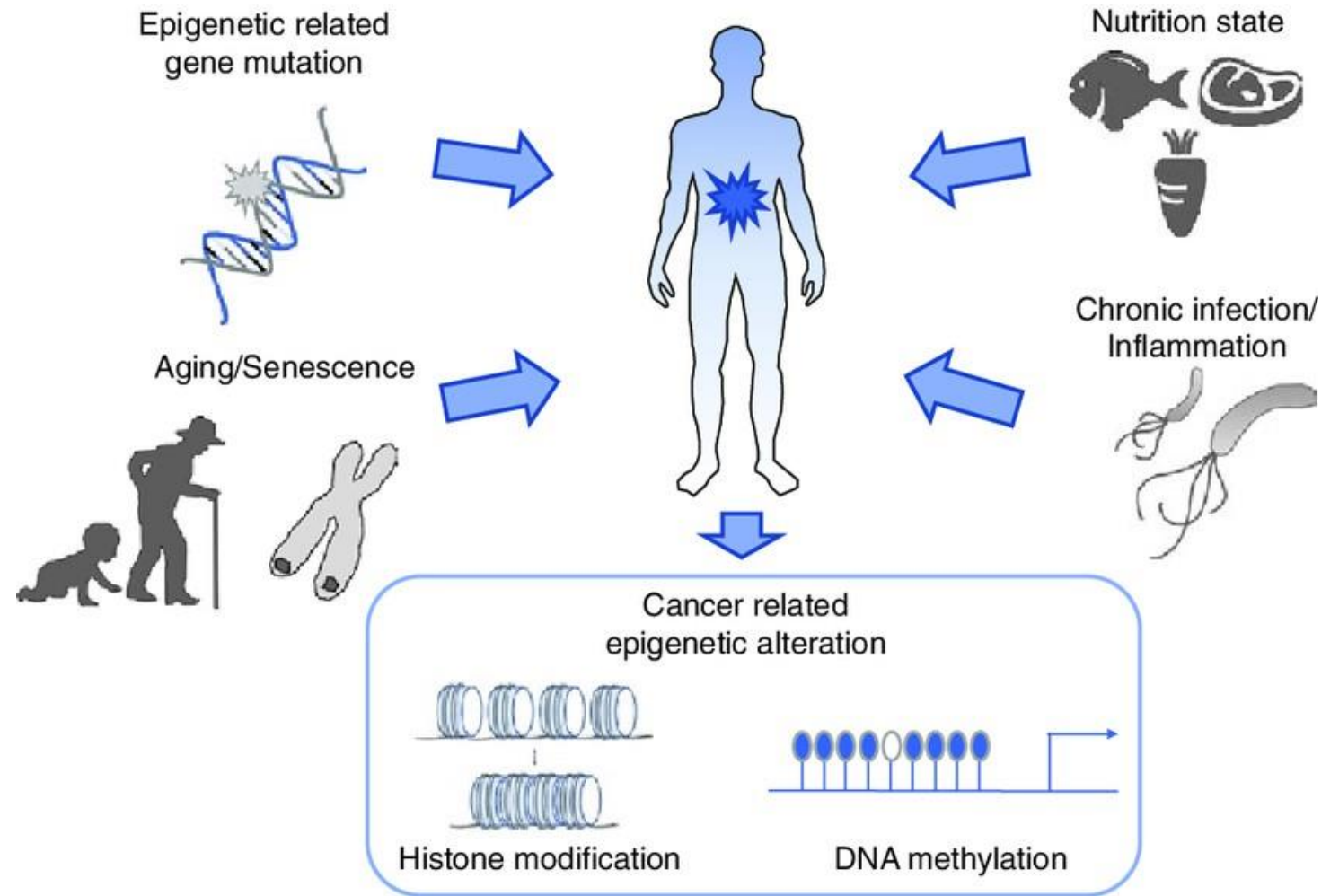
Қоршаған орта әсері

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



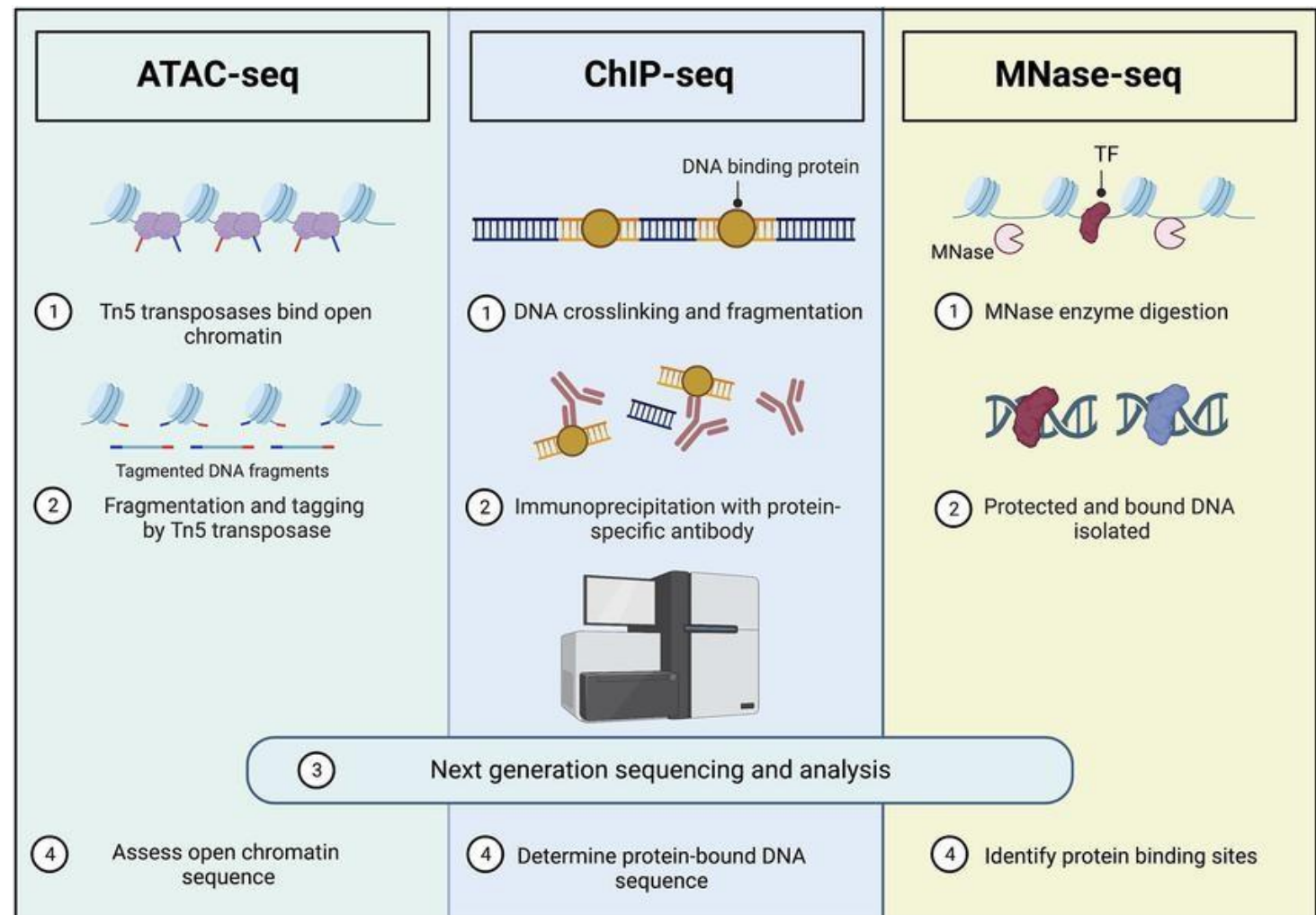
Эпигенетикалық өзгерістер және аурулар

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



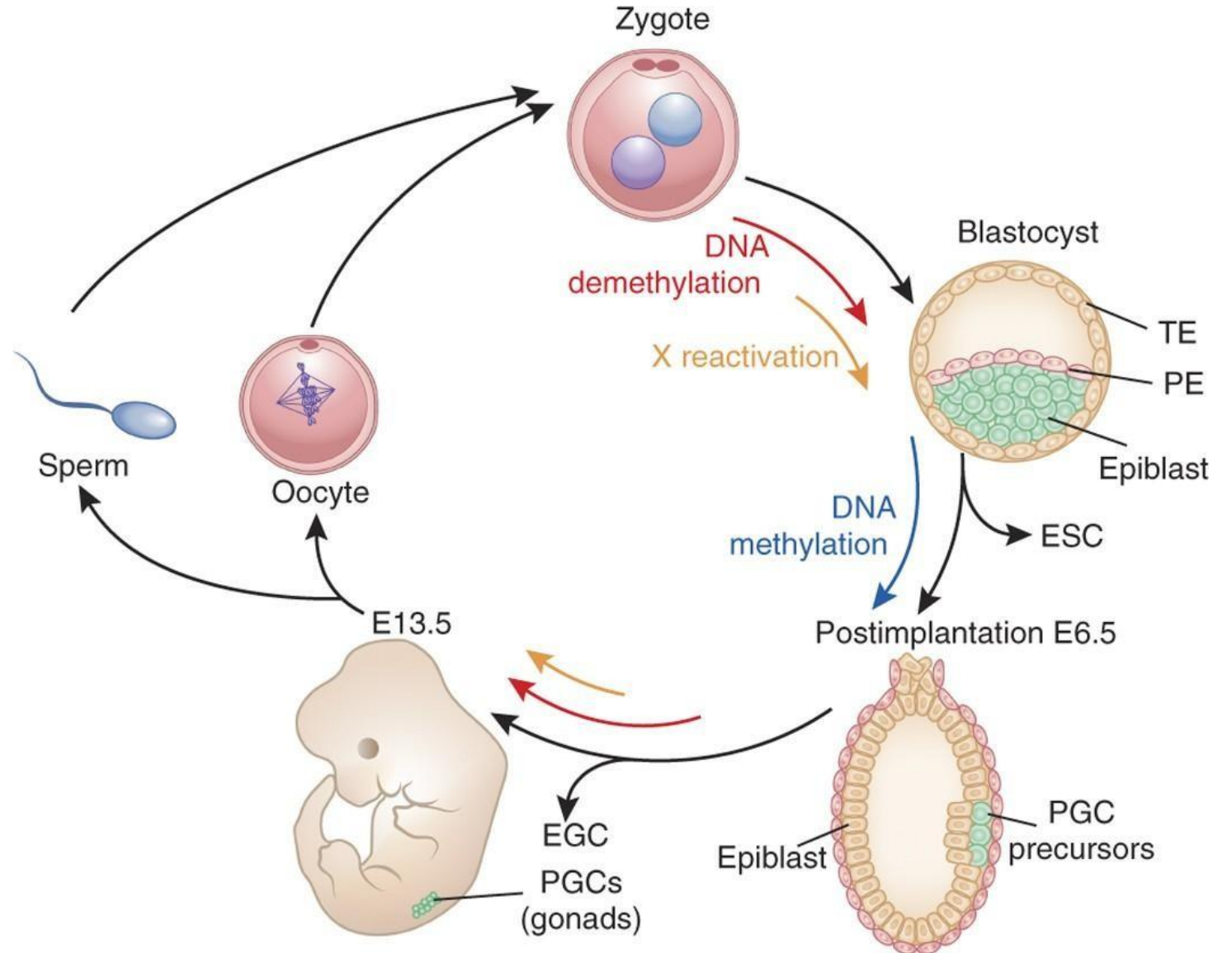
Эпигеномдық зерттеу әдістері

- 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:

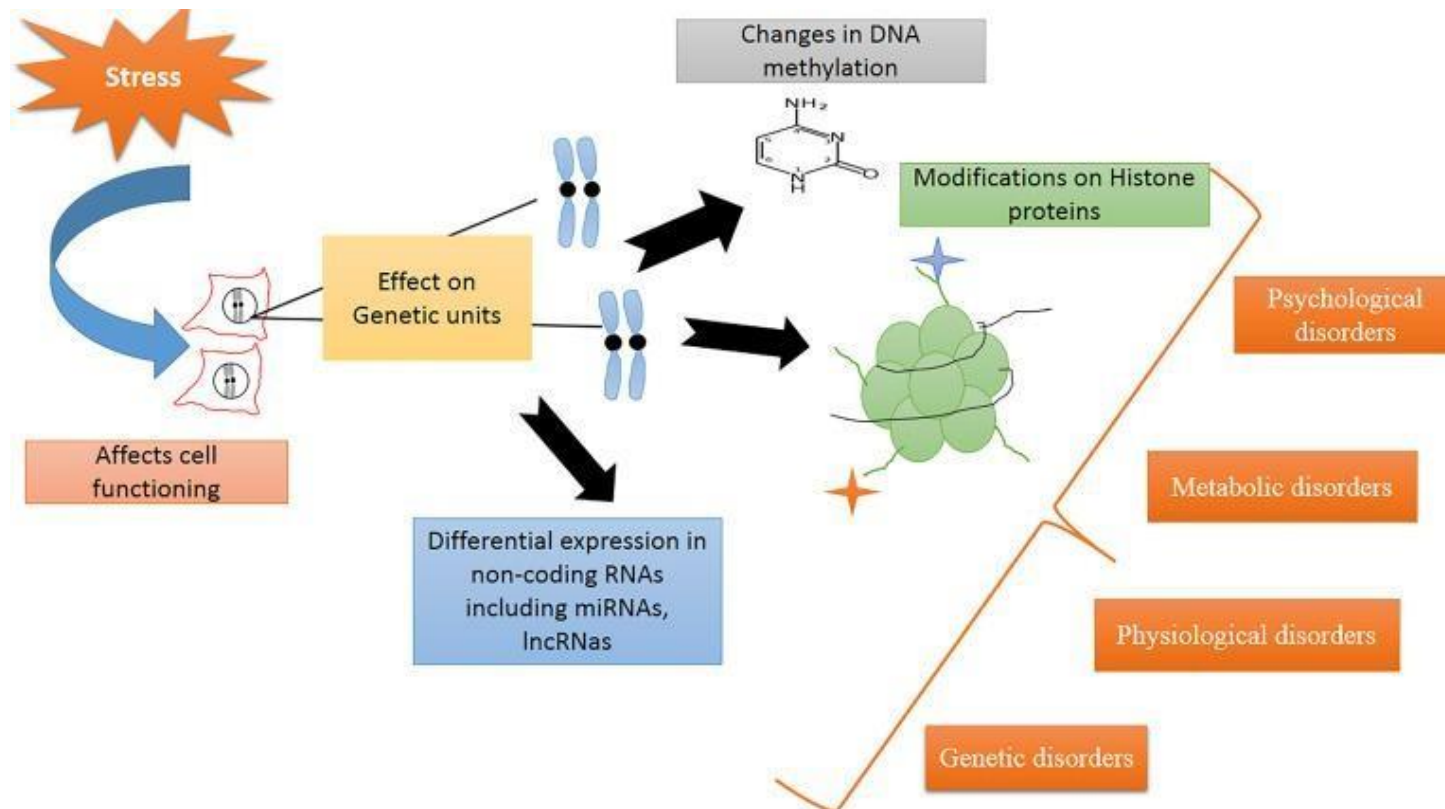
Эмбриогенез және жасушалық дифференциация: бір геномнан әртүрлі тіндер мен мүшелердің түзілуін қамтамасыз етеді.

X-хромосоманың инактивтенуі: әйел организмінде бір X-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.

Бақылау сұрақтары:

1. Эпигенетика нені зерттейді?
2. ДНҚ метилденуі неліктен маңызды?
3. Гистон модификациясы қалай әсер етеді?
4. Эпигенетикалық өзгерістердің тұқым қуалауы қалай жүреді?

Қолданылған әдебиеттер

1. Allis, C. D., Jenuwein, T., Reinberg, D. (eds.) Epigenetics. 2nd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2015. ISBN 978-1936113590.
2. Bird, A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes & Development*, 16(1):6–21, 2002. DOI: 10.1101/gad.947102.
3. Berger, S. L., Kouzarides, T., Shiekhattar, R., Shilatifard, A. An operational definition of epigenetics. *Genes & Development*, 23(7):781–783, 2009. DOI: 10.1101/gad.1787609.
4. Jones, P. A. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nature Reviews Genetics*, 13:484–492, 2012.
5. Esteller, M. Epigenetics in Biology and Medicine. CRC Press, 2008. ISBN 978-1420045804.