

Каз НМУ имени С.Д.Асфендиярова

СРС

Тема: Метилирование ДНК

Выполнил: Куанышбай.Г.С

Курс: 1

Группа: 038-01

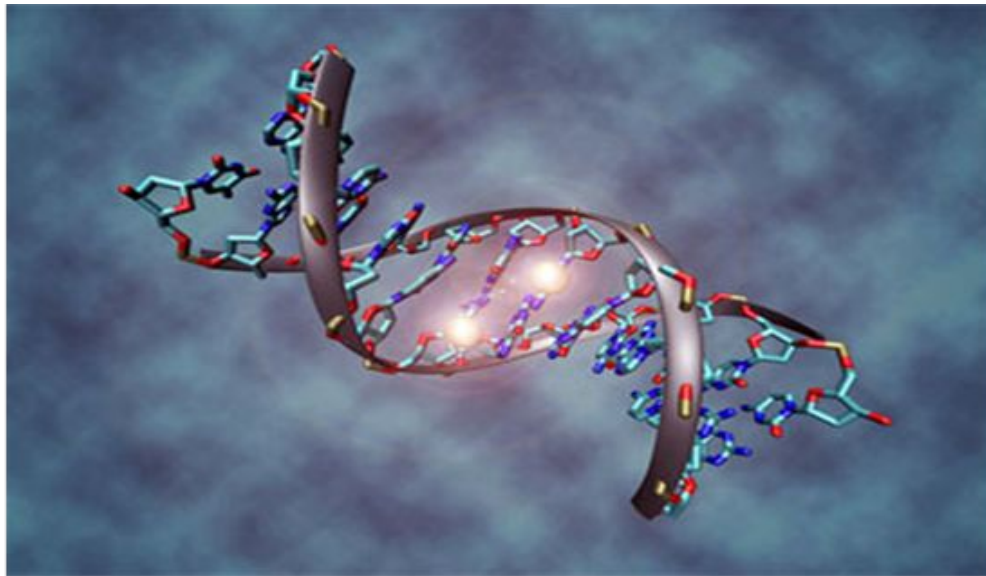
Проверила: Нурпеисова И.К

План

- Метилирование ДНК. Определение
- Эпигенетика. Эпигенетическое наследование
- Механизмы метелирования ДНК
- ДНК метилтрансфераза (DNMT)
- Регуляция метилирования ДНК в эукариотических клетках
- S-Аденозилметионин. Значение S-аденозил метионина в метелировании
- CpG островки
- деметилирования ДНК
- Список использованной литературы

Метилирование ДНК

- **Метилирование ДНК** — это модификация молекулы **ДНК** без изменения самой нуклеотидной последовательности ДНК, что можно рассматривать как часть **эпигенетической** составляющей генома



Эпигенетика

- **Эпигенетика**— в биологии, в частности в генетике — представляет собой изучение закономерностей **эпигенетического наследования**

Эпигенетическое наследование

- **Эпигенетическим наследованием** называют наследуемые изменения в фенотипе или экспрессии генов, вызываемые механизмами, отличными от изменения последовательности ДНК (приставка *эпи-* означает *в дополнение*). Такие изменения могут оставаться видимыми в течение нескольких клеточных поколений или даже нескольких поколений живых существ.

- В случае эпигенетического наследования не происходит изменения последовательности ДНК, но другие генетические факторы регулируют активность генов. Лучшим примером эпигенетических изменений для эукариот является процесс дифференцировки клеток
- Единственная клетка — зигота — оплодотворенная яйцеклетка дифференцируется в различные типы клеток: нейроны, мышечные клетки, эпителиальные клетки, клетки кровеносных сосудов и многие другие. В процессе дифференцировки активируются одни гены и инактивируются другие.



Изогнутость хвоста у этих двух мышей зависит от эпигенетических факторов — метилирования ДНК

Описаны следующие механизмы эпигенетического наследования:

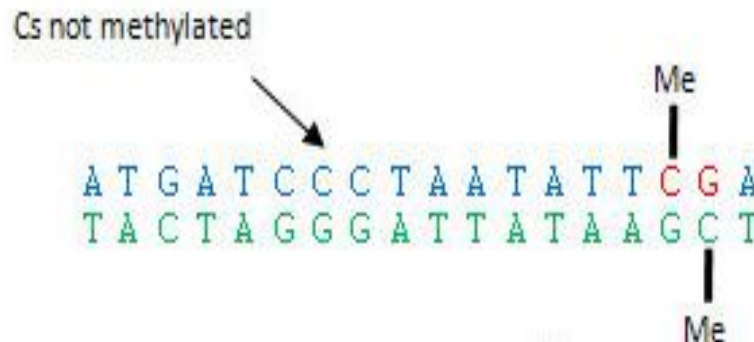
- метилирование ДНК;
- ремоделирование хроматина;
- РНК-интерференция (на уровне РНК);
- прионизация белков;
- инактивация X-хромосомы.

- **Метилирование** ДНК заключается в присоединении метильной группы с **S-аденозила метионина** к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции С5 цитозинового кольца при помощи фермента **ДНК-метилтрансферазы** . Метилированный цитозин может затем окисляться особыми ферментами, что в конечном итоге приводит к его деметилированию обратно в цитозин.
- Метилирование ДНК считается, в основном, присущим эукариотам. У человека метилировано около 1 % геномной ДНК. В соматических клетках взрослого организма метилирование ДНК обычно происходит в **CpG-динуклеотидах**; метилирование ДНК вне CpG-динуклеотидов встречается в эмбриональных стволовых клетках.

Механизмы метелирования ДНК

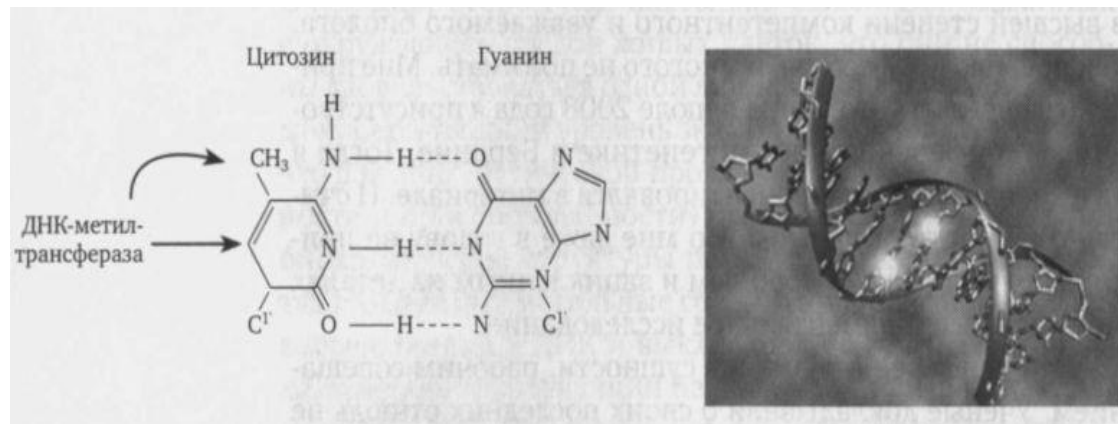
Мишенью метилирования в ДНК – последовательность **CpG**. В геноме имеются два типа распределения CpG-динуклеотидов:

- 1) Одиночных CpG динуклеотидов, составляющие около 80% составляют рассеянные
- 2) Районы обогащения CpG-динуклеотидов, называемые CpG-островками.



- Одиночные CpG обнаруживаются чаще всего в межгенных и реже – в транскрибируемых последовательностях.
- CpG-островки располагаются вблизи структурных генов, преимущественно в 5'-районах, которые содержат регуляторные последовательности, характерные для промоторов. CpG-островки присутствуют в промоторных районах 60% генов. За редким исключением (импринтированные гены) CpG-островки промоторных районов в нормальных тканях не метилированы, что свидетельствует о функционально нормальном состоянии гена.

- Только одно основание ДНК может быть модифицировано посредством энзиматического метилирования – **ЦИТОЗИН**. Метилирование является обратимой ковалентной модификацией ДНК, когда цитозиновый остаток в CpG-динуклеотиде метилируется в позиции С5 пиримидинового кольца с помощью ферментов **ДНК-метилтрансфераз**. Остатки 5-метилцитозина могут удаляться из ДНК благодаря активности гликозилазы или ДНК-деметилазы. Фермент способен узнавать метилированные CpG-динуклеотиды, трансформировать 5-метилцитозин в цитозин, не нарушая целостности ДНК, и осуществлять деметилирование на значительном участке нуклеотидной последовательности (Li E., Bird A., 2007).



ДНК метилтрансфераза (DNMT)

- Крупные (порядка 200 кДа) однодоменные Zn-зависимые ферменты
- С-конец каталитический
- N-конец регуляторный
- Донором метильной группы всегда является **S-аденозилметионин**
- m6A*-приводят к образованию N6-метиладенина (типичен для бактерий, позже выявлен у архей, простейших, растений, некоторых насекомых)
- m4C*-приводит к образованию – N6 метилцитозина
- m5C*- приводит к образованию C5 метилцитозина

Регуляция метилирования ДНК в эукариотических клетках

- В эукариотических клетках описаны два типа процессов нормального метилирования.
- Первый, это *de novo* метилирование, отвечающее за перераспределение метилирования во время эмбриогенеза и процессов дифференцировки, проходящих во взрослом организме .

Две метилтрансферазы **DNMT3a** и **DNMT3b**, обладающие *de novo* метилирующей активностью . Гомологичные гены были обнаружены у мыши. Эксперименты по выключению этих генов показали, что и DNMT3a и DNMT3b абсолютно необходимы для *de novo* метилирующей активности, но не имеют эффекта на поддержание метилирование .

- Второй тип метилирующей активности в эукариотических клетках называется **поддерживающим метилированием** и отвечает за сохранение уже имеющегося паттерна(системы) метилирования. Первоначально была описана мышьяная поддерживающая метилтрансфераза **DNMT1** , позже были обнаружены и у человека.

Значение фермента DNMT1

Функциональные исследования этого фермента показали, что поддерживающее метилирование жизненно необходимо для нормального эмбрионального развития мыши.

- 1) При полном гомозиготном нокауте мышинной метилтрансферазы DNMT1 приводит к развитию нежизнеспособного эмбриона .
- 2) В процессе репликации ДНК, DNMT1 располагается в репликационном комплексе, где узнает нормально метилированные CpG-динуклеотиды на матричной цепи ДНК, и ускоряет перенос метильной группы на соответствующий цитозин дочерней цепи. Активное привлечение фермента в сайты репликации ДНК помогает DNMT1 выполнять функцию поддержания имеющегося паттерна метилирования .

- Была описана (Иодером и Бестером) еще одна метилтрансфераза **DNMT2** , функция которой пока не ясна.
- Однако первичные данные позволяют предположить, что этот фермент не является необходимым для *de novo* метилирования в эукариотических клетках .

S-Аденозилметионин

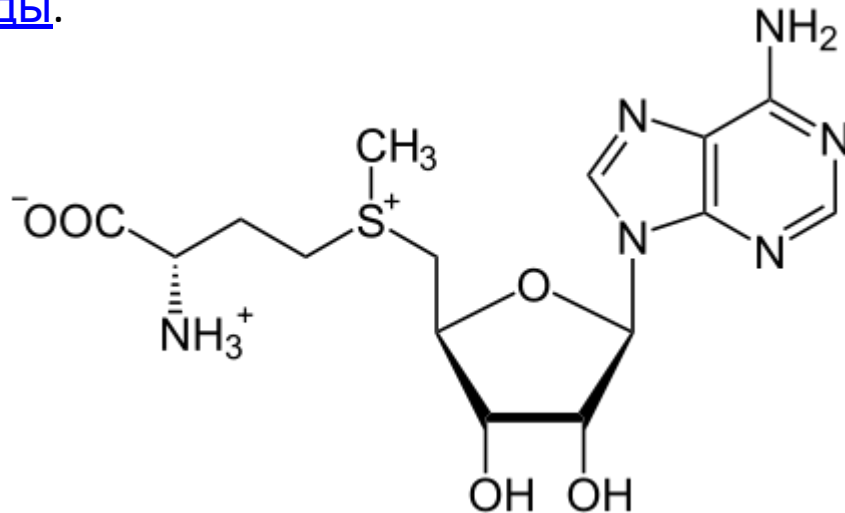
- В процессе метилирования ДНК всегда участвует S-Аденозилметионин
- **S-аденозилметионин (SAM, SAMe, SAM-e, адеметионин)** — это кофермент, принимающий участие в реакциях переноса метильных групп. Впервые был описан в Италии ученым **Кантони** в 1952 году.

S-аденозилметионин образуется из АТФ и метионина ферментом метиони аденозилтрансферазой. В клетке участвует в таких метаболических путях, как трансметилирование, транссульфирование и аминопролилирование.

Большая часть S-аденозилметионина образуется в печени.

Значение S-аденозил метионина в метелировании

- Метильная группа (CH_3), присоединена к атому серы в молекуле метионина в составе S-аденозил метионина является химически активной. Поэтому метильная группа может быть перенесена на молекулу субстрата в трансметилазной реакции. Более сорока метаболических реакций требуют переноса метильной группы от S-аденозилметионина на такие субстраты, как [нуклеиновые кислоты](#), [белки](#) и [липиды](#).



- S-Аденозил метионин, $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}^+$

СрG островки

- Распределение СрG динуклеотидов в геноме не менее важно для нормального функционирования клетки, чем активность метилтрансферазы DNMT1
- В процессе эволюции большинство СрG динуклеотидов в геноме было потеряно в результате деаминирования метилцитозinov и превращения их в тимины. В человеческом геноме, например, СрG динуклеотиды встречаются с частотой в 10-20 раз ниже предсказанной. В 70-80% случаев, эти СрG динуклеотиды метилированы. Подобные метилированные участки типичны для структурного хроматина и содержат нетранскрибируемые последовательности.

- Распределения CpG динуклеотидов в CpG островках представляют собой регуляторные участки генов.
- Отсутствие метилирования CpG островка в промоторе гена является условием необходимым для транскрипции. Эта роль метилирования как модулятора экспрессии лежит в основе наблюдения частичной активации генов, имеющих CpG островков в промоторе, в результате химического подавления метилирования .

деметилирования ДНК

Динамика паттерна метилирования подразумевает наличие механизма **деметилирования ДНК**. В настоящее время известны два механизма этого процесса.

- 1) **пассивное деметилирование**, имеющее место быть в случае, когда DNMT1 не способна поддержать имеющееся метилирование .
- 2) **активное деметилирование**, осуществляемое – **деметилазой**

Список использованной литературы

- <http://ru.wikipedia.org/>
- <http://www.oncology.ru>
- <http://epigenetiki.net/>
- <http://engrailed.narod.ru>
- humbio.ru