

УДК 577.1

УРОВНИ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ГЕНОМЕ

Жампеисов Тигран Токтагулович

zhampeisov_tigran@mail.ru

**Студент 3 курса, факультета естественных наук, специальности «биотехнология»
5В070100 ЕНУ им. Л.Н.Гумилева, Нур-Султан, Казахстан.**

АННОТАЦИЯ

Процесс старения приводит к множеству изменений на клеточном и молекулярном уровнях, включая укорочение теломер и изменения в экспрессии генов. Эпигенетические маркеры также меняются на протяжении всей жизни, составляя важный компонент процесса старения. Наиболее изученной эпигенетической меткой является метилирование ДНК, то есть наличие метильных групп у динуклеотидов CpG. Эти динуклеотиды часто расположены рядом с промоторами генов и связаны с уровнями экспрессии генов. Ранние исследования показали, что глобальные уровни ДНКметилирование увеличивается в течение первых нескольких лет жизни, а затем уменьшается, начиная с позднего взросления. Недавно, с появлением микрочипов и технологий секвенирования следующего поколения, наблюдается увеличение разброса метилированных ДНК с возрастом, также был идентифицирован ряд сайт-специфичных паттернов. Было показано, что определенные сайты CpG сильно связаны с возрастом до такой степени, что модели прогнозирования, использующие небольшое количество этих сайтов, могут точно предсказать хронологический возраст донора. Вместе эти

наблюдения указывают на существование двух явлений, которые оба вносят вклад в возрастную ДНК-изменения метилирования: эпигенетический дрейф и эпигенетические часы. В этом обзоре фокус нацелен на обзорной характеристике основных уровней эпигенетических регуляций при старении здорового человека на протяжении всей жизни и обсуждается динамика метилирования ДНК, а также то, как взаимодействия между геномом, окружающей средой и эпигеномом влияют на скорость старения. Мы также обсуждаем влияние определения «эпигенетического возраста» на здоровье человека.

Ключевые слова: старение, метилирование ДНК, эпигенетика, Ремоделирование хроматина, Некодирующие РНК

ВВЕДЕНИЕ

Одно из явлений, связанных со старением, - это изменение паттернов эпигенетических модификаций. Эпигенетика чаще всего определяется как модификации ДНК и упаковки ДНК, которые не связаны с изменениями последовательности ДНК и потенциально могут передаваться дочерним клеткам. Учитывая ее динамический характер, эпигенетика считается интерфейсом между геномом и окружающей средой [1]. Эпигенетика включает модификации гистоновых белков, не кодирующих РНК и метилирование ДНК; Здесь мы сосредоточимся на последнем, поскольку это более доступная метка для количественных измерений и поэтому чаще используется в популяционных исследованиях людей. Наиболее распространенная форма метилирования ДНК включает добавление метильной группы к 5'-цитозину динуклеотидов C-G, называемых CpG. Эти пары нуклеотидов относительно редки в геноме, и области со сравнительно высокой плотностью CpG называются островками CpG, идентифицированными как области > 200 п.н. с > 50% содержанием G + C и 0,6 наблюдаемым / ожидаемым соотношением CpG[2]. Эти островки имеют тенденцию быть менее метилированными по сравнению с неостровками CpG и часто связаны с промоторами генов, тогда как области, непосредственно окружающие островки CpG, называются «берегами», за которыми следуют «полки». Приблизительно 60–70% генов имеют островки CpG, ассоциированные с их промоторами, и промоторы можно классифицировать в соответствии с их плотностью CpG[2]. Уровни метилирования ДНК на ассоциированном с промотором острове CpG обычно отрицательно связаны с экспрессией генов, хотя некоторые специфические гены демонстрируют противоположный эффект. Интересно, что эта отрицательная корреляция не подтверждается при сравнении экспрессии и метилирования ДНК для определенного гена у разных. И наоборот, метилирование ДНК в теле гена часто положительно связано с уровнями экспрессии генов[3]. Метилирование ДНК также действует для подавления повторяющихся элементов, таких как Alu и LINE-1, которые обычно сильно метилированы в геноме человека.

1. Уровни эпигенетической регуляции

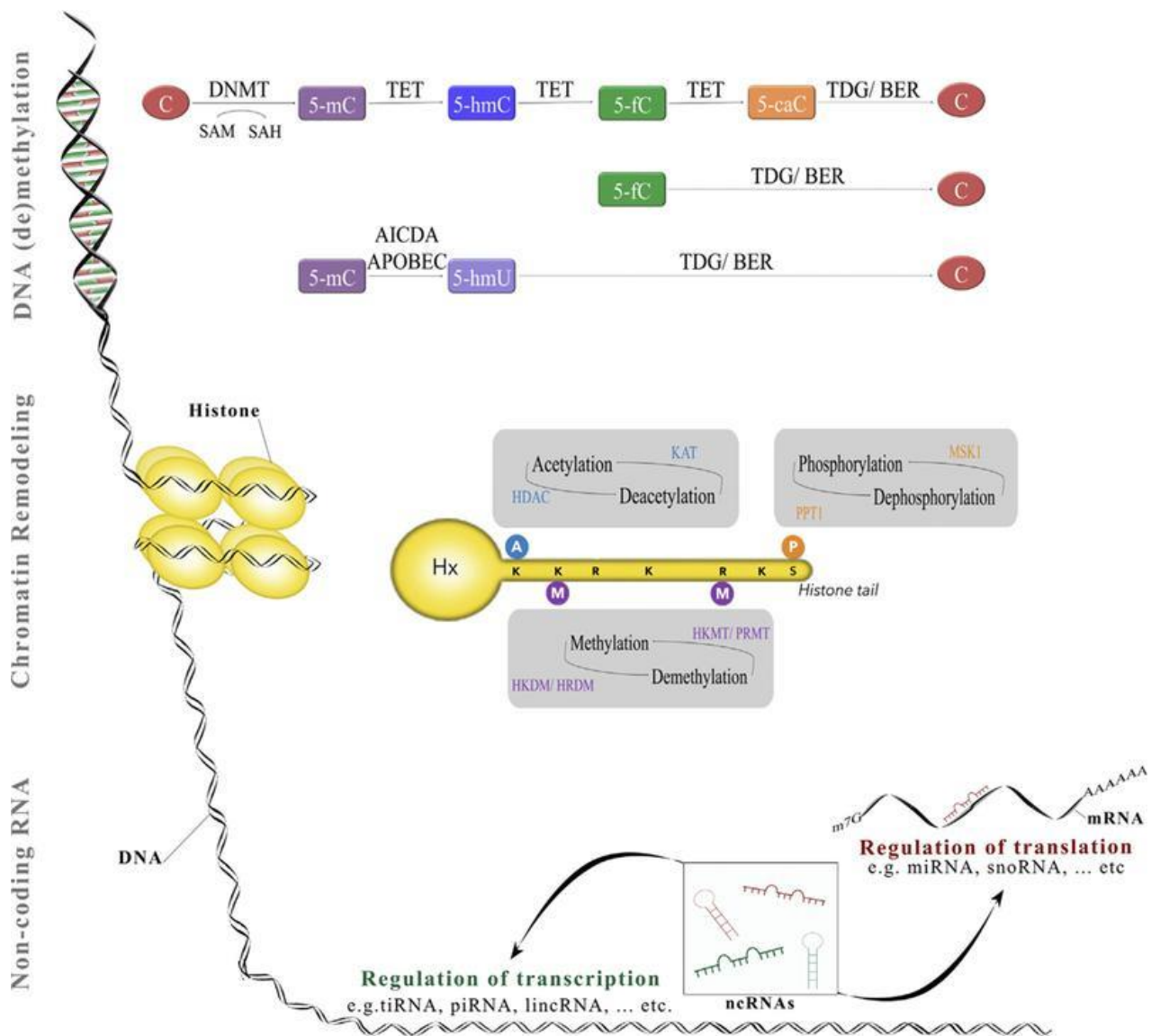


Рисунок 1.

Три уровня эпигенетической регуляции. Верхний раздел суммирует процессы метилирования и деметилирования ДНК, средний раздел суммирует наиболее важные процессы ремоделирования хроматина, а нижний раздел суммирует некодирующую регуляцию РНК.[4]

1.1. Метилирование

Наиболее хорошо охарактеризованная эпигенетическая модификация, метилирование ДНК, включает добавление метильной группы в положении 5 пиримидинового кольца цитозина, создавая 5-метилцитозин (5-mC). Эти модификации в основном происходят на островках цитозин-фосфат-гуанина (CpG). Однако в последнее время не-CpG-метилирование привлекает повышенное внимание. Помимо цитозина, есть также сообщения о метилировании гуанина и аденина, в результате чего образуется 7-метилгуанин (7-mG) и 3-метиладенин соответственно. Однако в этом обзоре метилирование ДНК относится исключительно к 5-мC, если не указано иное. Обычно метилирование ДНК связано с репрессией транскрипции и в основном обнаруживается в гетерохроматине, тогда как эухроматин обычно содержит небольшие количества метилированной ДНК. Однако предполагается, что некоторые гены демонстрируют повышенную экспрессию при гиперметилировании. Кроме того, метилирование

ДНК внутри тел генов (транскрибируемая часть гена) участвует в альтернативном сплайсинге[6]. То, как метилирование ДНК в точности влияет на транскрипцию гена, во многом зависит от расположения внутри гена или вокруг него. В промоторных областях метилированная ДНК может напрямую нарушать процесс транскрипции, вмешиваясь в связывание факторов транскрипции. Дополнительная репрессия может быть установлена посредством привлечения белков метил-СpG-связывающих доменов (MBDs) и последующей активации аппарата модификации гистонового хвоста, что в конечном итоге приводит к уплотнению хроматина[7]. Как экспрессия генов усиливается за счет метилирования тел генов, остается неясным.

Поскольку метилирование ДНК можно относительно просто и надежно оценить с помощью геномной ДНК, оно было основным направлением эпидемиологических эпигенетических исследований на людях. Ранние исследования метилирования ДНК показали его кардинальное значение в пролиферации и дифференцировке нервных стволовых клеток. Совсем недавно было установлено, что метилирование ДНК имеет решающее значение для синаптической пластичности, восстановления нейронов, выживания нейронов, обучения и памяти. Такие динамические процессы больше зависят от *de novo* метилирование, хотя важность поддерживающего метилирования ДНК не следует недооценивать, поскольку потеря DNMT1 приводит к усилению ацетилования гистонов, нарушению ядерной организации и, в конечном итоге, к гибели клеток[8]. Поскольку эти факторы нарушаются в нейродегенеративном состоянии, метилирование ДНК является подходящей мишенью при исследовании нейродегенерации.

1.1.1 Причины связанных со старением изменений метилирования ДНК

Один из основных вопросов, остающихся при изучении динамики метилирования ДНК и возраста, включая как эпигенетический дрейф, так и эпигенетические часы, заключается в том, почему происходят эти изменения. Замечательный аспект метилирования ДНК состоит в том, что оно может быть изменено внешними факторами, и в некоторых случаях результирующие метки передаются по наследству через деления клеток. Этот баланс чувствительности к стимулам и наследственности приводит к уникальному механизму устойчивых сигнатур предыдущих воздействий, которые накапливаются в течение всей жизни. В качестве примера конкретного воздействия, может послужить сигаретный дым, который был связан с изменениями метилирования ДНК в локусе AHRR как у курильщиков, так и у детей курильщиков[9]. Связанные с курением изменения метилирования ДНК также были обнаружены в генах, участвующих в воспалительных сетях, важных кандидатах на риск возрастных заболеваний, таких как сердечные заболевания и инсульт. Другие факторы окружающей среды, такие как жестокое обращение или невзгоды в детстве, также были связаны со стабильными различиями в метилировании ДНК, которые сохраняются в зрелом возрасте[10]. Накопление этих экологических воздействий, разделяемых или не разделяемых отдельными людьми, будет способствовать эпигенетическим изменениям с возрастом.

В дополнение к экологическим сигнатурам, изменения метилирования ДНК без очевидной причины или паттерна наблюдались и приписывались уменьшенной способности точно поддерживать эпигенетические метки при делении клеток. Следовательно, изменения в функциональности эпигенетического аппарата в дополнение к воздействию на геном факторов окружающей среды могут также вносить вклад в увеличение эпигенетического разнообразия с возрастом [11]

1.2. Ремоделирование хроматина

Хроматин можно рассматривать как цепочку нуклеосом, которая в основном состоит из ДНК и гистонов, вокруг которых она обернута. Есть пять типов гистоновых белков; H2A, H2B, H3 и H4 образуют октамерное ядро нуклеосомы, а H1 служит линкером и стабилизатором,

связывающимся с ДНК среди нуклеосом [12]. Конформация этих гистонов в значительной степени определяет доступность ДНК для транскрипции и может регулироваться посредством обратимых модификаций их N-концевых хвостов. Такие модификации включают метилирование лизина (K), аргинина (R) или гистидина (H), ацетилирование K, фосфорилирование серина (S), треонина (T) или тирозина (Y), убиквитинирование, аденозиндифосфат (ADP) -рибозилирование, кротонилирование, гидроксильное, изомеризация пролина и K-SUMOylation, которые вместе составляют гистоновый код. Определенное состояние гистонического кода может привести либо к активации гена, либо к молчанию. Бесконечные возможные комбинации различных модификаций и сайтов-мишеней позволяют гистоновому коду очень гибко настраивать экспрессию генов, но они также критически участвуют в репарации и репликации ДНК [12]. Благодаря вниманию, которое уделялось модифицирующим хроматин ферментам в последние годы, многие ферменты, которые были идентифицированы как модифицирующие гистоны, позже были обнаружены, что они имеют много дополнительных субстратов. В связи с этим предложили обновленную номенклатуру, которая лучше отражает полный спектр функций этих ферментов. Например, гистоновые (лизин) ацетилтрансферазы (НАТ) были переименованы в лизин-ацетилтрансферазы (КАТ). Однако, поскольку эта новая номенклатура принималась лишь эпизодически, во избежание путаницы будут указаны как старые, так и новые названия.

1.3. Некодирующие РНК

До недавнего времени считалось, что большая часть генома человека состоит из так называемой «мусорной» или нефункциональной ДНК. Позже было обнаружено, что транскрибируется почти весь геном, но только около 2% фактически транслируется в белки. Большая часть «мусора» на самом деле функциональна и в первую очередь участвует в регуляции экспрессии генов, обычно в форме нкРНК. Существует много типов нкРНК, включая микроРНК (миРНК), малые интерферирующие РНК (миРНК), малые ядерные РНК (мяРНК), малые ядрышковые РНК (мяРНК), малые РНК, специфичные для тельца Кахаля (scaRNA), РНК, взаимодействующие с piwi (piRNAs), РНК, ассоциированные с сплайсинговыми соединениями (spliRNA), малые модуляторные РНК (smRNA), ассоциированные с повторами малые интерферирующие РНК (rasiRNA), РНК инициации транскрипции (tiRNA), ассоциированные с промотором короткие РНК (PASR), РНК, ассоциированные с сайтами начала транскрипции (TSSa-РНК), промоторные вышестоящие транскрипты (PROMPTS), рибосомные РНК (pРНК), транспортные РНК (tРНК) и небольшие двухцепочечные РНК (дцРНК) [14]. Это небольшие нкРНК (sncRNAs), размером менее 200 нуклеотидов, тогда как существуют также длинные ncRNA (lncRNAs), которые могут превышать 100000 нуклеотидов, часто включая последовательности, производные TE, которые могут придавать специфические свойства взаимодействия с белками или нуклеиновыми кислотами. Примерами днРНК являются межгенные нкРНК (lincRNA), природные антисмысловые транскрипты (NAT), повторы экспансии нкРНК, промотор-ассоциированные РНК (PAR) и энхансерные РНК (эРНК). SncRNAs выполняют различные функции, включая инфраструктурные (pРНК, tRNA и snRNAs) и регуляторные роли (miRNAs, siRNAs, snoRNAs, piRNAs и spliRNAs), тогда как lncRNAs в первую очередь регулируют. Интересно, что днРНК экспрессируются высоко клеточно-специфическим образом, могут подвергаться альтернативному сплайсингу и даже могут иметь изоформы, кодирующие белок. Кроме того, некоторые мРНК может функционировать как *транс*-Актерское регуляторных РНК. С точки зрения эпигенетики нкРНК кардинально участвуют в контроле экспрессии генов, в подавлении TE, инактивации X-хромосомы, альтернативном сплайсинге и импринтинге ДНК. Кроме того, некоторые днРНК были предложены для направления эпигенетических ферментов к их сайтам-мишеням, в то время как другие, как полагают, связывают и секвестрируют других эпигенетических игроков, таких как DNMT и miRNAs, тем самым препятствуя их [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпигенетические модификации генома ведут к различным изменениям экспрессии генов на молекулярном уровне посредством комбинированного воздействия метилирования CpG островов, ремоделирования хроматина с помощью гистоновых хвостов и некодирующей РНК. Данные процессы связаны со старением генетического материала и имеют тенденцию накапливаться, ведя к различным аномалиям, требующих дальнейшего изучения. Также обнаружено влияние окружающей среды, которое в некоторой степени влияет на индукцию эпигенетических модификаций. А эпигенетический возраст, определяемый путем исследования специфичных паттернов эпигенетических модификаций может служить для раннего обнаружения возрастных заболеваний и их профилактики.

Список использованных источников

1. Feil R, Fraga MF (2012) Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat. Rev. Genet.* **13**, 97–109. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Saxonov S, Berg P, Brutlag DL (2006) A genome-wide analysis of CpG dinucleotides in the human genome distinguishes two distinct classes of promoters. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**, 1412–1417. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Gutierrez Arcelus M, Lappalainen T, Montgomery SB, Buil A, Ongen H, Yurovsky A, Bryois J, Giger T, Romano L, Planchon A, Falconnet E, Bielser D, Gagnebin M, Padioleau I, Borel C, Letourneau A, Makrythanasis P, Guipponi M, Gehrig C, Antonarakis SE, Dermitzakis ET (2013) Passive and active DNA methylation and the interplay with genetic variation in gene regulation. *Elife* **2**, e00523. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Jones, Meaghan J et al. “DNA methylation and healthy human aging.” *Aging cell* vol. 14,6 (2015): 924-32. doi:10.1111/ace1.12349
5. Flores K, Wolschin F, Corneveaux JJ, Allen AN, Huentelman MJ, Amdam GV, 2012. Genome-wide association between DNA methylation and alternative splicing in an invertebrate. *BMC Genomics* **13**, 480. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Portela A, Esteller M, 2010. Epigenetic modifications and human disease. *Nat. Biotechnol.* **28**, 1057–1060. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Portela A, Esteller M, 2010. Epigenetic modifications and human disease. *Nat. Biotechnol.* **28**, 1060–1068. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Espada J, Ballestar E, Santoro R, Fraga MF, Villar-Garea A, Nemeth A, Lopez- Serra L, Ropero S, Aranda A, Orozco H, 2007. Epigenetic disruption of ribosomal RNA genes and nucleolar architecture in DNA methyltransferase 1 (Dnmt1) deficient cells. *Nucleic Acids Res.* **35**, 2191–2198. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Lee KWK, Richmond R, Hu P, French L, Shin J, Bourdon C, Reischl E, Waldenberger M, Zeilinger S, Gaunt T, McArdle W, Ring S, Woodward G, Bouchard L, Gaudet D, Davey Smith G, Relton C, Paus T, Pausova Z (2015) Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and DNA methylation: epigenome-wide association in a discovery sample of adolescents and replication in an independent cohort at birth through 17 years of age. *Environ. Health Perspect.* **123**, 193–199. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Klengel T, Mehta D, Anacker C, Rex-Haffner M, Pruessner JC, Pariante CM, Pace TWW, Mercer KB, Mayberg HS, Bradley B, Nemeroff CB, Holsboer F, Heim CM, Ressler KJ, Rein T, Binder EB (2013) Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat. Neurosci.* **16**, 33–41. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Fraga MF, Esteller M (2007) Epigenetics and aging: the targets and the marks. *Trends Genet.* **23**, 413–418. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

12. Wang J, Yu JT, Tan MS, Jiang T, Tan L, 2013. Epigenetic mechanisms in Alzheimer's disease: implications for pathogenesis and therapy. *Ageing Res. Rev.* 12, 1024–1041. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Day JJ, Sweatt JD, 2011. Epigenetic mechanisms in cognition. *Neuron* 70, 813–829. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Schouten M, Buijink MR, Lucassen PJ, Fitzsimons CP, 2012. New neurons in aging brains: molecular control by small non-coding RNAs. *Front. Neurosci.* 6, 25. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Mercer TR, Mattick JS, 2013. Structure and function of long noncoding RNAs in epigenetic regulation. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 20, 300–307. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]