

# Epigenetika, genetický imprinting

Epigenetika studuje změny v genové expresi (tedy obvykle i ve fenotypu), které **nejsou způsobeny změnou nukleotidové sekvence DNA**.

Z toho vyplývá, že **některé vlastnosti nemusí být kódovány v nukleových kyselinách, (DNA/RNA), a přesto se přenášejí.**

## Epigenetické mechanismy

**Epigenetický mechanismus** = změny v genetické expresi, které nejsou způsobeny změnami v sekvenci DNA, ale mají **dědičný charakter**

- mezi nejdůležitější patří

### Methylace DNA

- methylace DNA je mechanismus **tlumící transkripci**
- zajišťována **methyltransferasami**, které methylují cytosinové zbytky (vzniká 5-methylcytosin) zejména v **dinukleotidových sekvencích CG**
- CG se vyskytují v různých částech genomu - **CpG ostrůvky**, které jsou součástí promotorových oblastí mnoha genů, ale i v prvním exonu nebo jiných částech kódující sekvence
- při **regulaci transkripce** hraje roli především methylace v oblasti **promotoru**
- **methylace DNA** souvisí úzce s modifikací histonů, hlavně s rozsahem jejich **acetylace** a tím i konformace **chromatinu**
- methylace DNA a deacetylace histonu vyústí v **silně kondenzovaný stav** chromatinu, který neumožňuje napojení RNA-polymerasy
- v průběhu replikace DNA je methylován jen **původní řetězec DNA**
- methyltransferasy rozeznávají přednostně **hemimethylovanou DNA** - methylují cytosiny na novém řetězci, čímž zajišťují, že **nově syntetizovaný řetězec** bude mít stejně methylované **CpG** jako řetězec původní
- tímto způsobem se **methylační vzorek** kopíruje do dceřiných buněk
- methylace je podstatná pro **diferenciaci, ontogenezi**, souvisí s **inaktivací X** a **genomickým imprintingem**

### Inaktivace X chromosomu

- u savců a člověka je mužské **pohlaví determinováno** heterochromosomy XY, ženské XX
- jeden ze dvou XX chromosomů ženy je **15.-16. den po oplození** spiralizován (lze ho pozorovat jako X chromatin) a většina jeho genů je **inaktivována**
- tím je kompenzována **nerovnováha v počtu X** chromosomů u mužů a žen
- **inaktivace X** je náhodná (mateřský či otcovský), ale v klonu buněk z původní buňky je stále inaktivován **stejný chromosom X**
- ženský organismus je proto **mozaikou buněk** s inaktivovaným mateřským nebo otcovským chromosomem X
- inaktivace X zahrnuje **methylaci CpG ostrůvků**, proces inaktivace je kontrolován **X-inaktivačním centrem** (Xic), které obsahuje několik součástí
- jedním z nich je **gen Xist** (X-inactive specific transcript) v oblasti Xq13, který kóduje RNA transkript dlouhý 17kb
- transkript neproniká do **cytoplazmy** a nedochází k jeho translaci
- váže se na X chromosom, ze kterého byl **transkribován** a ovlivňuje jeho **strukturu**
- jinou součástí je **Xce** (X-chromosome controlling element), který kontroluje, **který ze dvou X** chromosomů bude aktivní a který inaktivován
- poté, co je **inaktivovaný X** pokryt RNA transkriptem, dochází k jeho pozdní replikaci, k **hypoacetylaci** histonů a **hypermethylaci** DNA
- **některé geny** zůstávají v inaktivovaném X aktivní - z pseudoautosomálních míst

## Genomický imprinting

- klasická **mendelovská genetika** předpokládala expresi obou alel autosomálních **homologních genů** zděděných po otci i po matce
- byla prokázána řada **výjimek**
- v některých genových lokusech je **potlačena exprese jedné alely** - maternální nebo paternální - to vede k monoalelické expresi (**alelická exkluze**)
- jev se nazývá **genomický imprinting** = aktivace a inaktivace alely, která závisí na **rodičovském původu** chromosomu
- může se týkat všech tkání, kde se gen **exprimuje**, nebo jen některých (tkáňová specifita), zatímco jinde jsou vyjádřeny **obě alely**
- **výběr alely** není náhodný, v tkáních záleží na tom, zda je potlačena nebo aktivní alela maternálního nebo paternálního původu

- tento stav se pak přenáší do **dceřiných buněk**, kde je potlačena exprese stejné alely
- **mechanismus imprintingu** (rozlišení maternální a paternální alely a jak je alela označena k imprintingu) není zcela objasněn, není ani jasné, v **jakém stádiu** jsou alely imprintovány
- na udržení tohoto stavu se však podílí **alelně specifická DNA** methylace – inaktivní alely mají methylované CpG ostrůvky v promotorech
- u člověka se imprinting týká více než **30 genů**
- velké imprintované oblasti v chromosomu 11p15.5 a 15q12, kde jsou shluky imprintovaných genů
- v případě, že je **ztracena aktivní** alela, dochází ke vzniku **delečních syndromů**, protože druhý alela je imprintována a tudíž **inaktivní**

## Odkazy

### Související články

- Epigenetika
- Genomický imprinting

### Použitá literatura

### Reference