

Metylace DNA

Metylace DNA hraje roli v diferenciaci, X inaktivaci, imprintingu, podílí se na udržení struktury chromatinu a slouží k supresi parazitické DNA.

Výskyt a funkce metylace

Metylace postihuje téměř výlučně **cytosin** (v pozici C5) v **dinukleotidu CpG** (CpG = Cytosin-fosfát-Guanin). Tyto dinukleotidy v kódujících částech genomu jsou potlačeny, pravděpodobně vymizely v evoluci v důsledku velké mutability metylovaného cytosinu. Vyskytují se hojně v repetitivních sekvencích a tzv. ostrůvky CpG jsou akumulované CpG dinukleotidy, které se často vyskytují v oblasti promotoru. Asi 60 % genů má promotory asociované s těmito CpG ostrůvky. Ty jsou nemetylovány u aktivních genů, zde se váží transkripční faktory. Metylace této oblasti je spojena s **inaktivací genů**, buď metylace brání vazbě transkripčních faktorů, nebo umožňuje vazbu inhibičních komplexů, obsahujících histon deacetylázy a další faktory, které vedou k přestavbě chromatinu do inaktivní podoby. Vazba metylované DNA a inhibičního komplexu (obsahujícího histon deacetylázy) je zprostředkována **vazebnými proteiny**, jako např. MeCP2. Gen kódující tento protein MeCP2 je mutován u progresivního neurologického postižení – Rettova syndromu. Metylace je zajištěna enzymaticky metyltransferázami, z nichž Dnmt1 je tzv. udržovací metyltransferáza, která metyluje nově vzniklý řetězec DNA při replikaci dle metylačního vzoru starého řetězce, Dnmt3a,b jsou *de novo* metyltransferázy.



Metylace fragmentu DNA (na dvou cytosinech ve střední části molekuly)

Preimplantační metylace

Metylace je **reversibilní proces**, během ontogeneze jedince dochází ke **změnám v metylaci**. Na samém počátku embryonálního vývoje, v době prvních dělení zygoty, dochází ke globální **demetylaci genomu**. Tato demetylace je aktivní enzymatický proces (demetylázy) v samčím genomu (DNA spermie je více metylována než DNA vajíčka), samičí genom je demetylován postupně během prvních dělení zygoty absencí udržovací metylace. **Demetylace** pravděpodobně vede k **aktivaci genů pro časný embryonální vývoj**. Nová metylace začíná již před implantací, po implantaci je dokončena.

Poruchy metylace

Změny metylace jsou také spojeny s **maligním procesem**, kdy dochází ke **globální hypometylaci genomu**, zvl. repetitivních sekvencí, a ke specifické hypermetylaci některých genů. Hypometylace vede ke genomové nestabilitě a k dalším genetickým změnám, mutacím, chromozomálními aberacím. Hypometylace také vede k aktivaci imprintovaných protoonkogenů. Hypermetylace CpG promotorů tumor supresorových genů (např. Rb1, BRCA1), reparačních genů (např. hMLH1), inhibitorů angiogeneze (např. THBS1) vede k jejich inaktivaci. Stejně změny metylace genomu – **globální hypometylace** a **gen specifická hypermetylace** jsou i **průvodním jevem stárnutí**, což je jedna z příčin souvislosti vyššího věku s nádory.

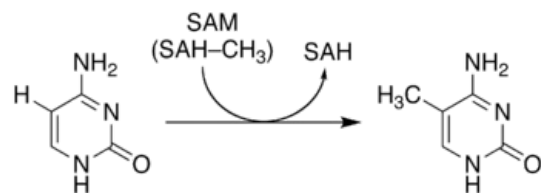
Odkazy

Související články

- Genový imprinting
- Genový imprinting a lidské patologie
- Modifikace histonů
- Epigenetika
- Transkripce

Zdroj

- Text převeden se souhlasem RNDr. Zdeny Polívkové – 3. LF UK*



Metylace cytosinu přenesením metylové skupiny z S-adenosylmethioninu (SAM) na 5. uhlík cytosinu.